

(21) 申請案號：111111070

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 03 月 24 日

(51) Int. Cl. :

C07D401/14 (2006.01)

C07D401/06 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/4709 (2006.01)

A61K31/4725 (2006.01)

A61K31/4375 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30) 優先權：2021/03/24 日本

2021-050798

2021/10/08 日本

2021-165955

(71) 申請人：日商塩野義製藥股份有限公司 (日本) SHIONOGI & CO., LTD. (JP)
日本(72) 發明人：北村 藤原美智 KITAMURA(FUJIWARA), MISATO (JP)；南野勝光 MAENO,
SHOMITSU (JP)；西浦祐二 NISHIURA, YUJI (JP)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 322 頁

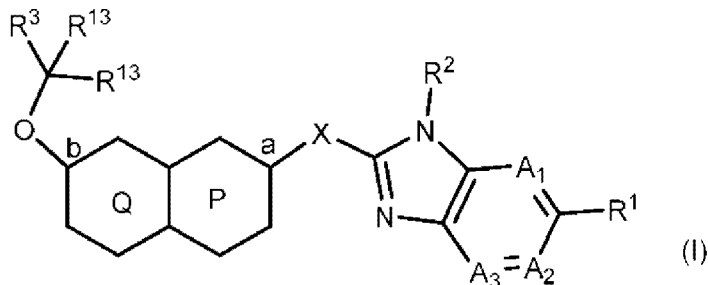
(54) 名稱

含有具有縮合環之 GLP-1 受體促效劑的醫藥組合物

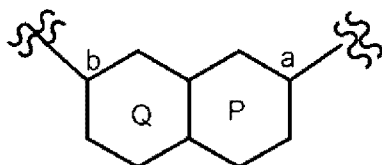
(57) 摘要

本發明係關於一種具有 GLP-1 受體促效劑活性、可用作 GLP-1 受體參與之疾病之治療或預防劑的化合物或其製藥上容許之鹽、及含有該等之醫藥組合物。

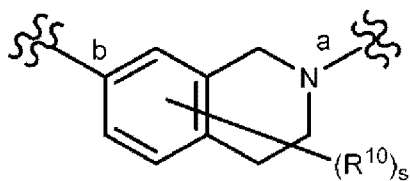
該化合物係以式(I)表示：



(式中，A₁ 為 C(R⁵) 等，A₂ 為 C(R⁶) 等，A₃ 為 C(R⁷) 等，R⁵、R⁶ 及 R⁷ 分別獨立為氫原子等，R¹ 為羧基等，R² 為經取代或未經取代之烷基等，-X- 為 -O- 等，



所表示之環為

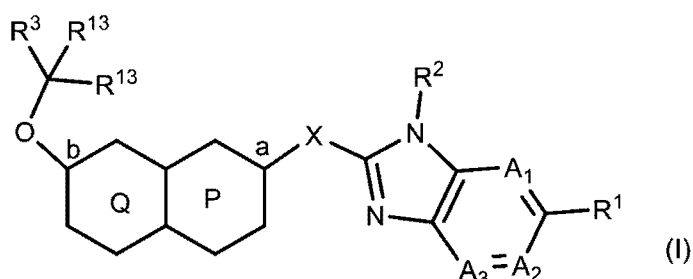


等

(式中， R^{10} 分別獨立為鹵素等， s 為 0 等)所表示之環， R^{13} 分別獨立為氫原子等， R^3 為經取代或未經取代之芳香族碳環式基等)。

Provided are compounds having GLP-1 receptor agonist activity and useful as a therapeutic or prophylactic agent for a disease associated with GLP-1 receptor, pharmaceutically acceptable salts thereof, and a composition comprising them.

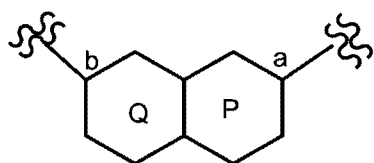
A compound of Formula (I):



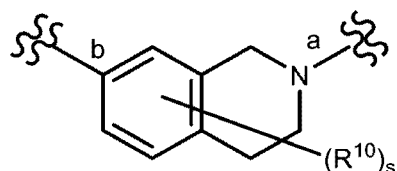
or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein: A_1 is $C(R^5)$ or the like; A_2 is $C(R^6)$ or the like; A_3 is $C(R^7)$ or the like; R^5 , R^6 and R^7 are each independently a hydrogen atom or the like; R^1 is carboxy or the like; R^2 is substituted or unsubstituted alkyl or the like; $-X-$ is $-O-$ or the like;

the ring represented by Formula:



is a ring represented by Formula:

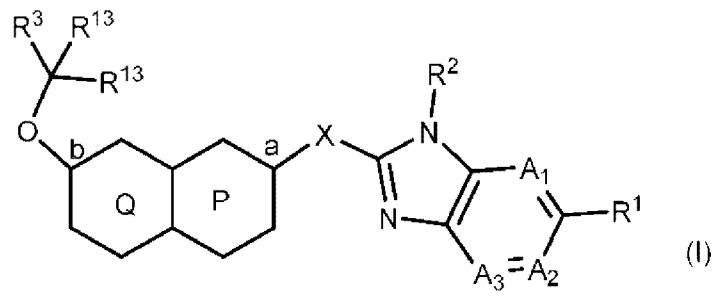


or the like

wherein: R^{10} is each independently halogen or the like; s is 0 or the like;

R^{13} is each independently a hydrogen atom or the like; R^3 is substituted or unsubstituted aromatic carbocyclyl or the like.

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

含有具有縮合環之GLP-1受體促效劑的醫藥組合物

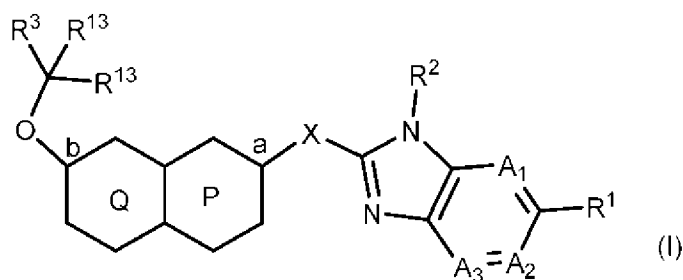
【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING GLP-1 RECEPTOR AGONISTS HAVING FUSED RINGS

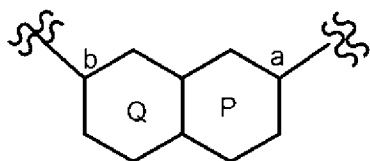
【中文】

本發明係關於一種具有GLP-1受體促效劑活性、可用作GLP-1受體參與之疾病之治療或預防劑的化合物或其製藥上容許之鹽、及含有該等之醫藥組合物。

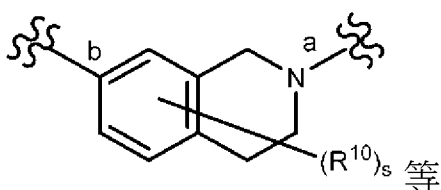
該化合物係以式(I)表示：



(式中，A₁為C(R⁵)等，A₂為C(R⁶)等，A₃為C(R⁷)等，R⁵、R⁶及R⁷分別獨立為氫原子等，R¹為羧基等，R²為經取代或未經取代之烷基等，-X-為-O-等，



所表示之環為

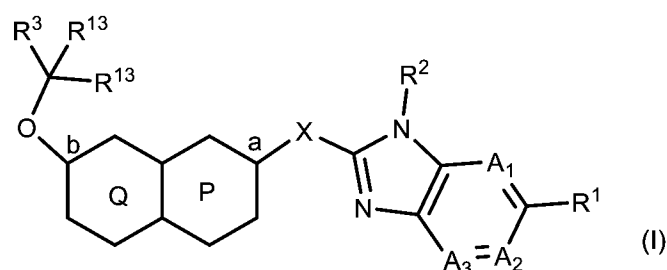


(式中， R^{10} 分別獨立為鹵素等， s 為0等)所表示之環， R^{13} 分別獨立為氫原子等， R^3 為經取代或未經取代之芳香族碳環式基等)。

【英文】

Provided are compounds having GLP-1 receptor agonist activity and useful as a therapeutic or prophylactic agent for a disease associated with GLP-1 receptor, pharmaceutically acceptable salts thereof, and a composition comprising them.

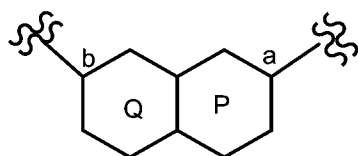
A compound of Formula (I):



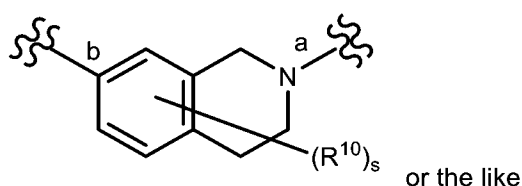
or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein: A_1 is $C(R^5)$ or the like; A_2 is $C(R^6)$ or the like; A_3 is $C(R^7)$ or the like; R^5 , R^6 and R^7 are each independently a hydrogen atom or the like; R^1 is carboxy or the like; R^2 is substituted or unsubstituted alkyl or the like; $-X-$ is $-O-$ or the like;

the ring represented by Formula:



is a ring represented by Formula:



wherein: R^{10} is each independently halogen or the like; s is 0 or the like;

R^{13} is each independently a hydrogen atom or the like; R^3 is substituted or unsubstituted aromatic carbocyclyl or the like.

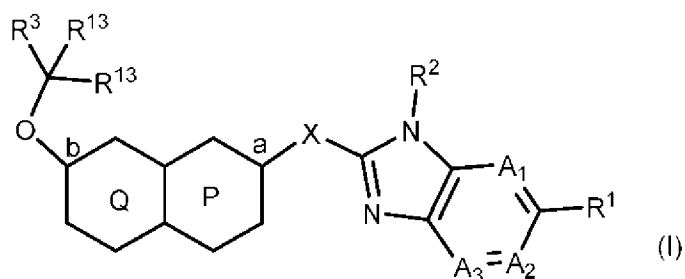
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

含有具有縮合環之GLP-1受體促效劑的醫藥組合物

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING GLP-1
RECEPTOR AGONISTS HAVING FUSED RINGS

【技術領域】

【0001】

本發明係關於一種具有GLP-1受體促效劑活性、可用作GLP-1受體參與之疾病之治療或預防劑的化合物或其製藥上容許之鹽、及含有該等之醫藥組合物，尤其是關於一種胰島素非依賴性糖尿病(第二型糖尿病)或肥胖症之預防劑及/或治療劑。

【先前技術】

【0002】

胰高血糖素樣肽-1(GLP-1：glucagon-like peptide-1)係與食物之攝取相應地由腸內之L細胞所分泌之腸泌素激素。已知GLP-1經由GLP-1受體而表現出各種作用，如促進葡萄糖依賴性之胰島素分泌、降低胰高血糖素分泌、延遲胃內容物之排出、降低食慾等。目前，研究了將GLP-1受體之促效劑用於糖尿病治療或肥胖症治療(非專利文獻1、2)。作為代表性之促效劑，已知有作為人GLP-1之類似物製劑之利拉魯肽，可知其表現出強之力之HbA1c降低作用及體重降低。由於此種富有吸引力之效果，複數種GLP-1類似物製劑被實用化為糖尿病治療藥或肥胖症治療藥。然而，由於該等GLP-1類似物製劑之經口吸收性差，故而大部分以注射劑之形式出

售。因此，業界期待開發出一種能夠經口投予之GLP-1受體促效劑。具體而言，藉由利用吸收促進劑而經口吸收作為GLP-1類似物之司馬魯肽(semaglutide)之方法(專利文獻1)雖然得到實用化，但謀求使生體可利用率等醫藥品特性提高。又，作為非肽性之GLP-1受體促效劑，嘗試了複數種低分子醫藥品之研發(專利文獻2~33)，但實質所揭示之化合物具有不同於本發明化合物之結構。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0003】

[專利文獻1]國際公開第2012/080471號

[專利文獻2]國際公開第2009/111700號

[專利文獻3]國際公開第2010/114824號

[專利文獻4]國際公開第2018/056453號

[專利文獻5]國際公開第2018/109607號

[專利文獻6]國際公開第2019/239319號

[專利文獻7]國際公開第2019/239371號

[專利文獻8]國際公開第2020/103815號

[專利文獻9]國際公開第2020/207474號

[專利文獻10]國際公開第2020/263695號

[專利文獻11]國際公開第2021/018023號

[專利文獻12]國際公開第2021/081207號

[專利文獻13]國際公開第2021/096284號

[專利文獻14]國際公開第2021/096304號

- [專利文獻15]國際公開第2021/112538號
[專利文獻16]國際公開第2021/155841號
[專利文獻17]國際公開第2021/160127號
[專利文獻18]國際公開第2021/187886號
[專利文獻19]中國專利申請公開第113493447號說明書
[專利文獻20]國際公開第2021/197464號
[專利文獻21]國際公開第2021/219019號
[專利文獻22]中國專利申請公開第113480534號說明書
[專利文獻23]國際公開第2021/244645號
[專利文獻24]國際公開第2021/249492號
[專利文獻25]國際公開第2021/242817號
[專利文獻26]中國專利申請公開第113773310號說明書
[專利文獻27]中國專利申請公開第113816948號說明書
[專利文獻28]中國專利申請公開第113801136號說明書
[專利文獻29]國際公開第2021/254470號
[專利文獻30]國際公開第2021/259309號
[專利文獻31]國際公開第2022/028572號
[專利文獻32]國際公開第2022/031994號
[專利文獻33]國際公開第2022/040600號

[非專利文獻]

【0004】

- [非專利文獻1]Lancet 374, 1606-1616 (2009)
[非專利文獻2]Clin. Invest. 2, 59-72 (2012)

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0005】

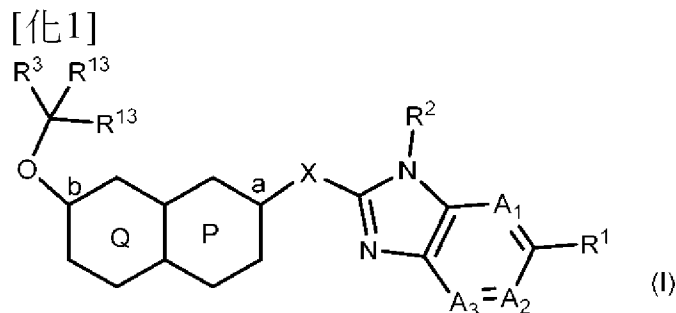
本發明之目的在於提供一種具有GLP-1受體促效劑活性、可用作與GLP-1受體相關之疾病之治療或預防劑的化合物或其製藥上容許之鹽、及含有該等之醫藥組合物，尤其是提供一種胰島素非依賴性糖尿病(第二型糖尿病)或肥胖症之預防劑及/或治療劑。

[解決問題之技術手段]

【0006】

本發明係關於以下。

(1)一種化合物或其製藥上容許之鹽，該化合物係以式(I)表示：



(式中，

A₁為C(R⁵)或N，

A₂為C(R⁶)或N，

A₃為C(R⁷)或N，

R⁵、R⁶及R⁷分別獨立為氫原子、鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之烷氧基，

R¹為羧基或其等效物，

R²為經取代或未經取代之烷基，

s為0至9之整數)所表示之環，

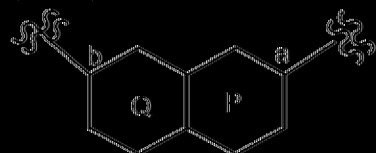
R^{13} 分別獨立為氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷基，

R^3 為經取代或未經取代之芳香族碳環式基或者經取代或未經取代之芳香族雜環式基)。

(2)如上述(1)所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中s為1~9之整數。

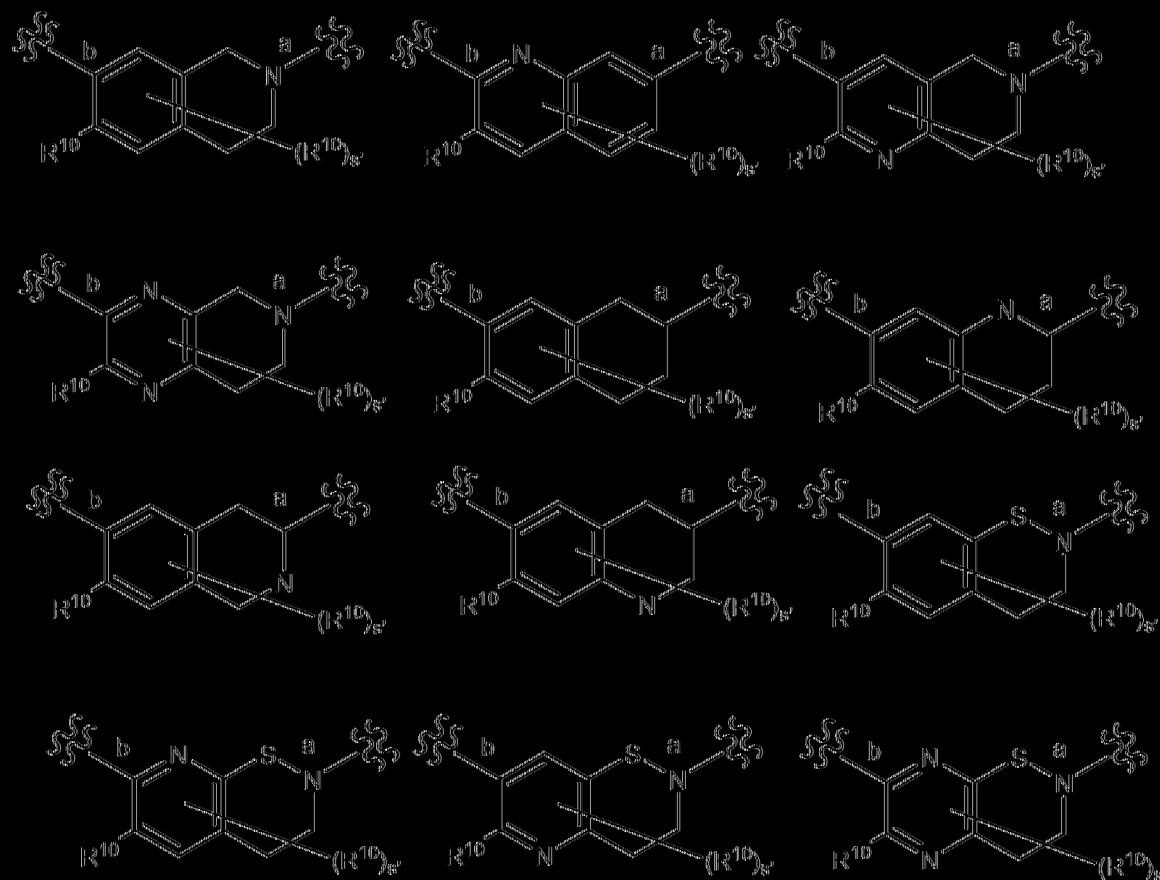
(3)如上述(1)所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中

[化4]



所表示之環為

[化5]

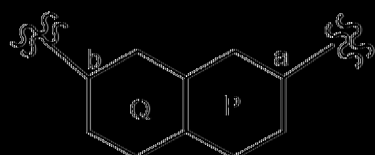


或

(式中， s' 為0~8之整數，其他符號之含義與上述(1)相同)所表示之環。

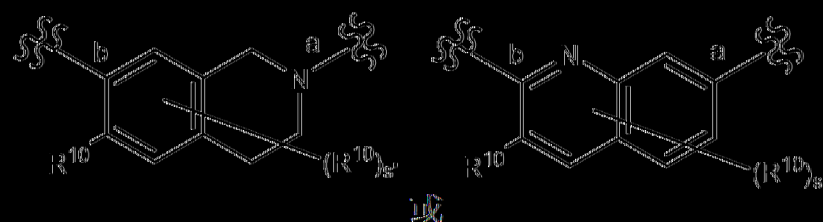
(4)如上述(1)或(3)所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中

[化6]



所表示之環為

[化7]

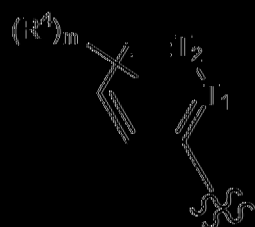


(式中， s' 為0~8之整數，其他符號之含義與上述(1)相同)所表示之環。

(5)如上述(1)至(4)中任一項所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中 R^{10} 分別獨立為鹵素、氬基、經取代或未經取代之烷基。

(6)如上述(1)至(5)中任一項所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中 R^3 為

[化8]



(式中，

N_1 為碳原子或氮原子，

T₂為碳原子或氮原子，

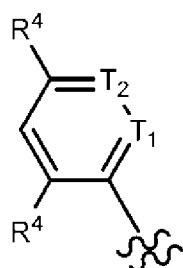
R⁴分別獨立為鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之烷氧基，

m為0至5之整數)所表示之基。

(7)如上述(1)至(6)中任一項所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，

其中R³為

[化9]



(式中，各符號之含義與上述(6)相同)所表示之基。

(8)如上述(6)或(7)所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中R⁴分別獨立為鹵素。

(9)如上述(1)至(8)中任一項所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中R¹³分別獨立為氫原子、經取代或未經取代之烷基。

(10)如上述(1)至(9)中任一項所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中(i)A₁為C(R⁵)，A₂為C(R⁶)，且A₃為C(R⁷)，或

(ii)A₁為N，A₂為C(R⁶)，且A₃為C(R⁷)，或

(iii)A₁為C(R⁵)，A₂為C(R⁶)，且A₃為N，或

(iv)A₁為N，A₂為C(R⁶)，且A₃為N。

(11)如上述(1)至(10)中任一項所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中(i)A₁為C(R⁵)，A₂為C(R⁶)，且A₃為C(R⁷)，或

(ii)A₁為N，A₂為C(R⁶)，且A₃為C(R⁷)。

(12)如上述(1)至(11)中任一項所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中 R^5 、 R^6 及 R^7 為氫原子。

(13)如上述(1)至(12)中任一項所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中 R^1 為羧基。

(14)如上述(1)至(13)中任一項所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中 R^2 為烷基、被經取代或未經取代之非芳香族雜環所取代之烷基或者被經取代或未經取代之芳香族雜環所取代之烷基。

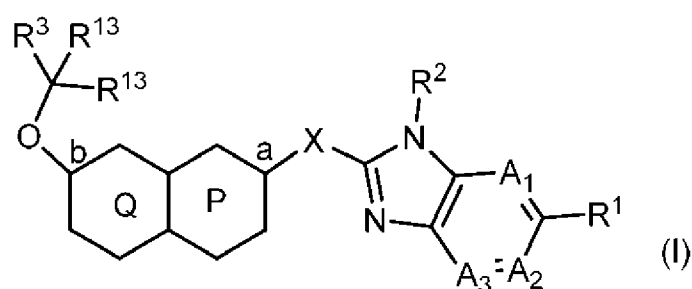
(15)如上述(1)至(14)中任一項所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中 R^2 為被經取代或未經取代之非芳香族雜環所取代之烷基或者被經取代或未經取代之芳香族雜環所取代之烷基。

(16)如上述(1)至(15)中任一項所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中-X-為 $-C(R^8)(R^9)-$ 。

(17)如上述(1)至(16)中任一項所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中 R^8 及 R^9 為氫原子。

(1')一種化合物或其製藥上容許之鹽，該化合物係以式(I)表示：

[化10]



(式中，

A_1 為 $C(R^5)$ 或N，

A_2 為 $C(R^6)$ 或N，

A_3 為 $C(R^7)$ 或 N ，

R^5 、 R^6 及 R^7 分別獨立為氫原子、鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之烷氧基，

R^1 為羧基或其等效物或者 CH_2COOH ，

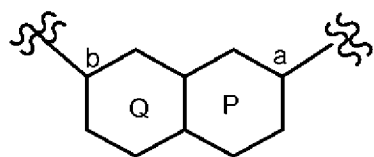
R^2 為經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之非芳香族雜環式基，

$-X-$ 為 $-C(R^8)(R^9)-$ 、 $-O-$ 、或 $-N(R^{11})-$ ，

R^8 及 R^9 分別獨立為氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷基，

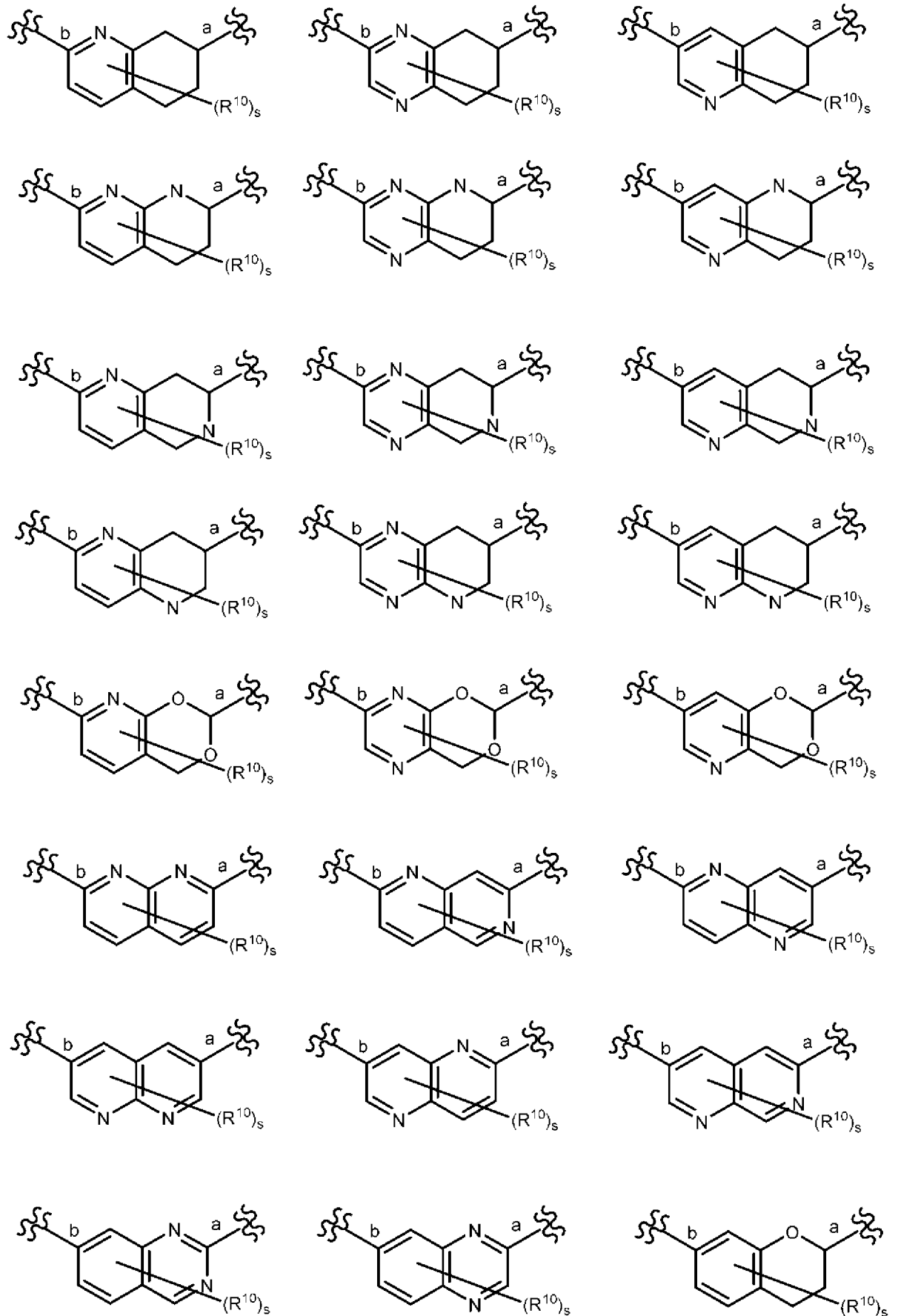
R^{11} 為氫原子或者經取代或未經取代之烷基，

[化11]



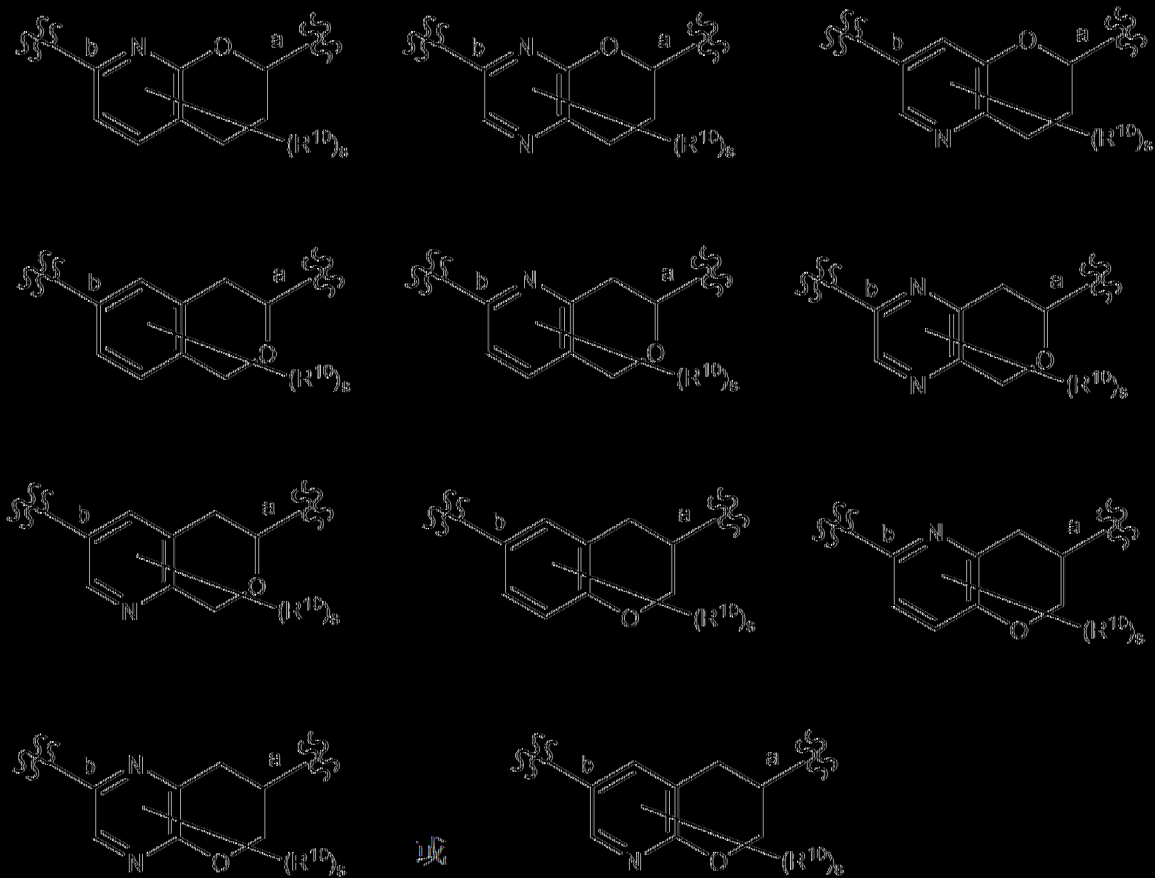
所表示之環為

[化13]



第 12 頁(發明說明書)

[化14]



(式中，

R^{10} 分別獨立為鹵素、氨基、羥基、經取代或未經取代之烷基、側氧基、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基或者經取代或未經取代之烷氧基，

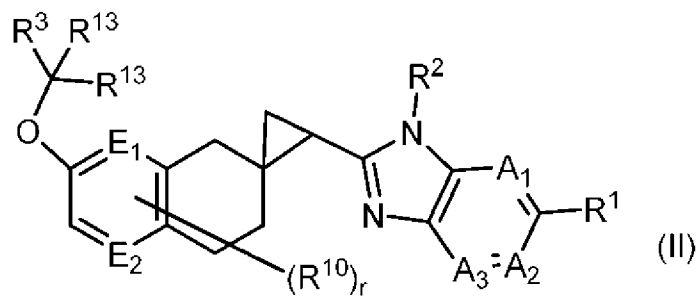
s 為0至9之整數)所表示之環，

R^{13} 分別獨立為氮原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷基，

R^3 為經取代或未經取代之芳香族碳環式基、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基、經取代或未經取代之芳香族雜環式基或者經取代或未經取代之非芳香族雜環式基)。

(1'2)一種化合物或其製藥上容許之鹽，該化合物係以式(II)表示：

[化15]



(式中，

 A_1 為 $C(R^5)$ 或 N ， A_2 為 $C(R^6)$ 或 N ， A_3 為 $C(R^7)$ 或 N ，

R^5 、 R^6 及 R^7 分別獨立為氫原子、鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之烷氧基，

 R^1 為羧基或其等效物或者 CH_2COOH ，

R^2 為經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之非芳香族雜環式基，

 R^{13} 分別獨立為氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷基，

R^3 為經取代或未經取代之芳香族碳環式基、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基、經取代或未經取代之芳香族雜環式基或者經取代或未經取代之非芳香族雜環式基，

 E_1 為碳原子或氮原子， E_2 為碳原子或氮原子，

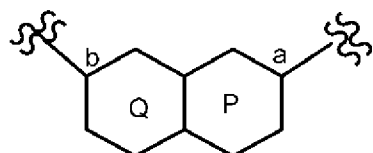
R^{10} 分別獨立為鹵素、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、側氧基、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基或者經取代或未經取代之烷氧基，

r為0至9之整數)。

(2')如上述(1')所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中s為1~9之整數。

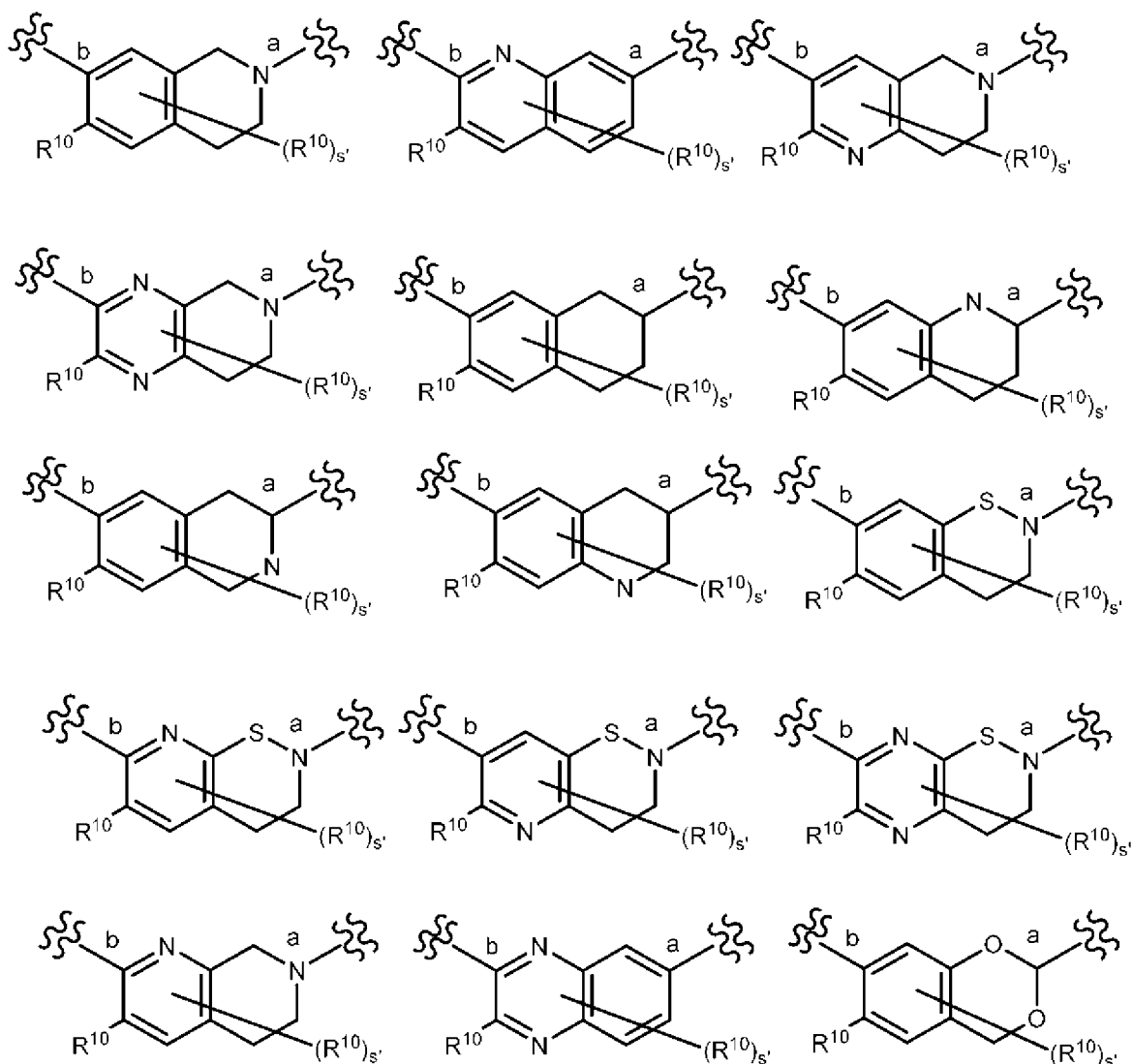
(3')如上述(1')所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中

[化16]

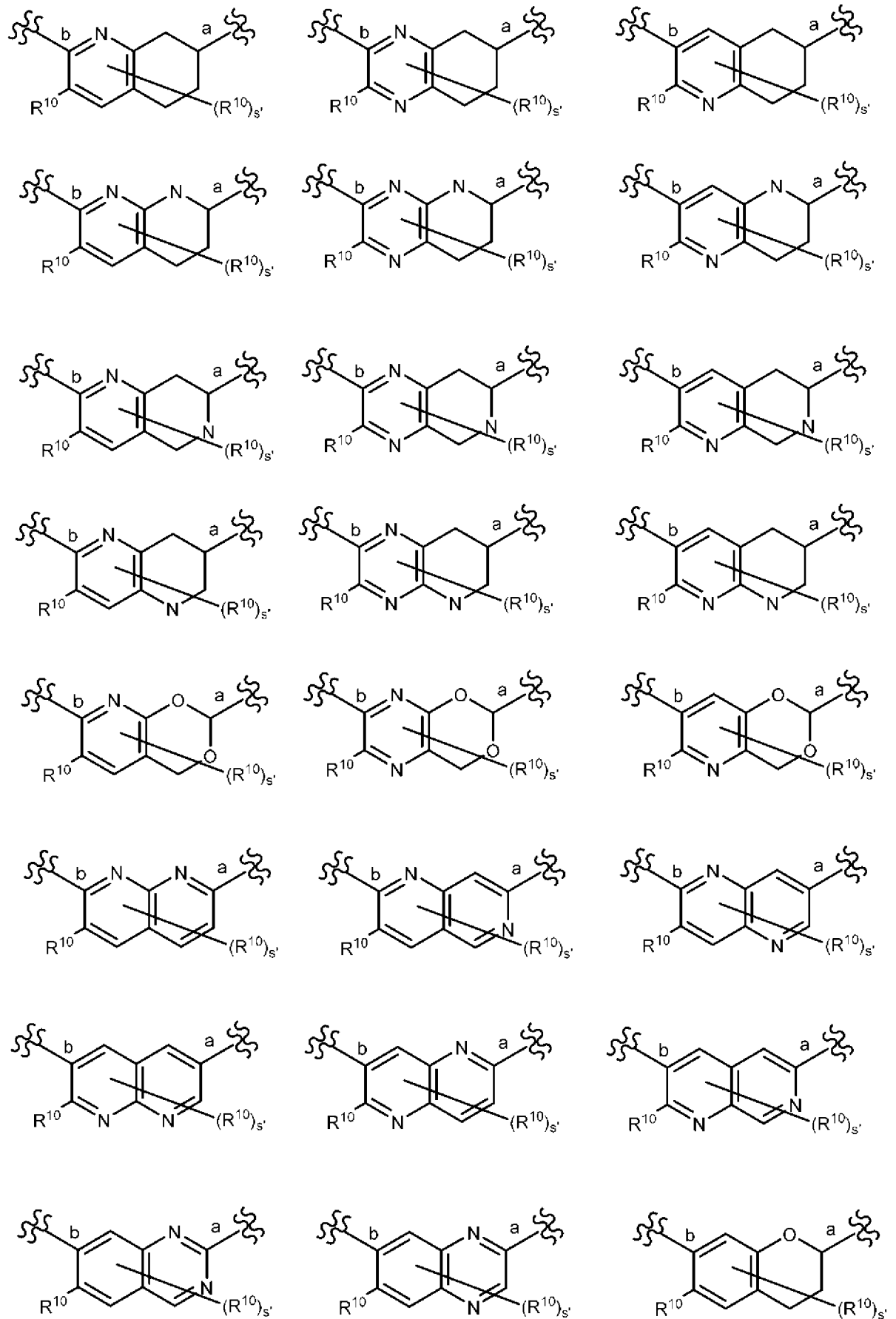


所表示之環為

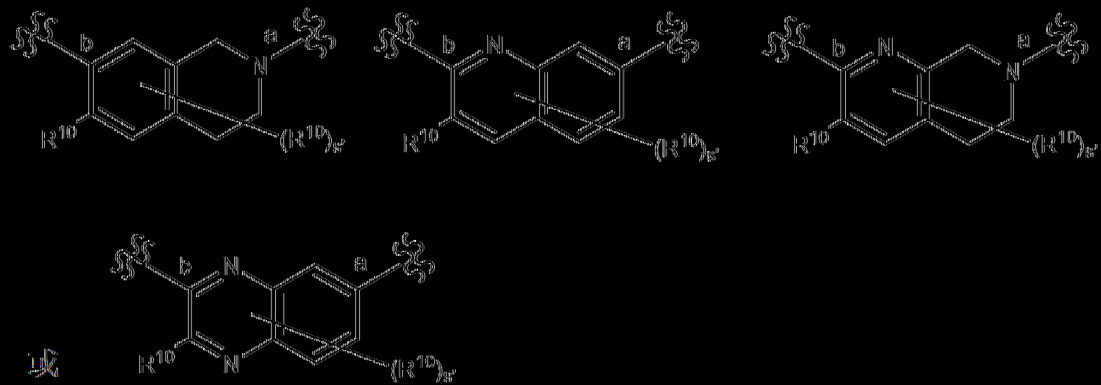
[化17]



[化18]



[化21]

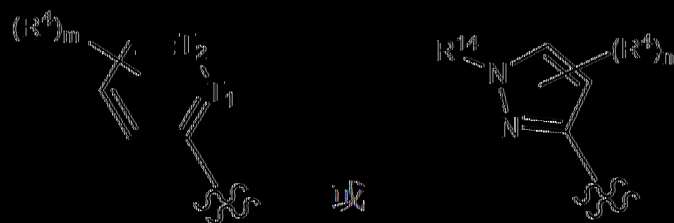


(式中， s' 為0~8之整數，其他符號之含義與上述(1')相同)所表示之環。

(5')如上述(1')至(4')及(1'-2)中任一項所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中 R^{10} 分別獨立為鹵素、氫基、經取代或未經取代之烷基。

(6')如上述(1')至(5')及(1'-2)中任一項所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中 R^3 為

[化22]



(式中，

T_1 為碳原子或氮原子，

T_2 為碳原子或氮原子，

R^4 分別獨立為鹵素、氫基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之芳香族碳環式基、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基或者經取代或未經取代之烷基磺酰基，

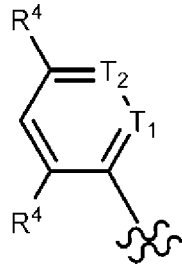
R^{14} 為氫原子或者經取代或未經取代之烷基，

m為0至5之整數，

n為0至2之整數)所表示之基。

(7')如上述(6')所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中R³為

[化23]



(式中，

T₁為C(R¹²)或N，

T₂為C(R¹²)或N，

R¹²分別獨立為氫原子、鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之芳香族碳環式基、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基或者經取代或未經取代之烷基磺醯基，

R⁴之含義與上述(6')相同)所表示之基。

(8')如上述(6')或(7')所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中R⁴分別獨立為鹵素，且R¹²分別獨立為氫原子或鹵素。

(9')如上述(1')至(8')及(1'-2)中任一項所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中R¹³分別獨立為氫原子、經取代或未經取代之烷基。

(10')如上述(1')至(9')及(1'-2)中任一項所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中(i)A₁為C(R⁵)，A₂為C(R⁶)，且A₃為C(R⁷)，或

(ii)A₁為N，A₂為C(R⁶)，且A₃為C(R⁷)，或

(iii)A₁為C(R⁵)，A₂為C(R⁶)，且A₃為N，或

(iv)A₁為N，A₂為C(R⁶)，且A₃為N。

(11')如上述(10')所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中(i)A₁為C(R⁵)，A₂為C(R⁶)，且A₃為C(R⁷)，或

(ii)A₁為N，A₂為C(R⁶)，且A₃為C(R⁷)。

(12')如上述(10')或(11')所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中R⁶為氫原子，且R⁵及R⁷分別獨立為氫原子或鹵素。

(13')如上述(1')至(12')及(1'-2)中任一項所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中R¹為羧基。

(14')如上述(1')至(13')及(1'-2)中任一項所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中R²為烷基、被經取代或未經取代之非芳香族雜環所取代之烷基或者被經取代或未經取代之芳香族雜環所取代之烷基。

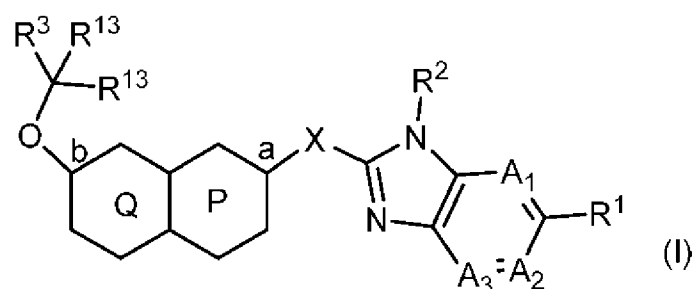
(15')如上述(14')所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中R²為被經取代或未經取代之非芳香族雜環所取代之烷基或者被經取代或未經取代之芳香族雜環所取代之烷基。

(16')如上述(1')至(15')中任一項所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中-X-為-C(R⁸)(R⁹)-。

(17')如上述(16')所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中R⁸及R⁹為氫原子。

(1'')一種化合物或其製藥上容許之鹽，該化合物係以式(I)表示：

[化24]



(式中，

A_1 為 $C(R^5)$ 或 N ，

A_2 為 $C(R^6)$ 或 N ，

A_3 為 $C(R^7)$ 或 N ，

R^5 、 R^6 及 R^7 分別獨立為氫原子、鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基或者經取代或未經取代之非芳香族碳環式基，

R^1 為羧基或其等效物或者 CH_2COOH ，

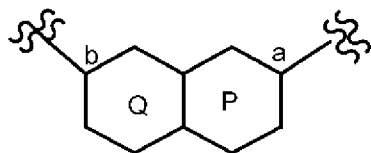
R^2 為經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之非芳香族雜環式基，

$-X-$ 為 $-C(R^8)(R^9)-$ 、 $-O-$ 、或 $-N(R^{11})-$ ，

R^8 及 R^9 分別獨立為氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷基，

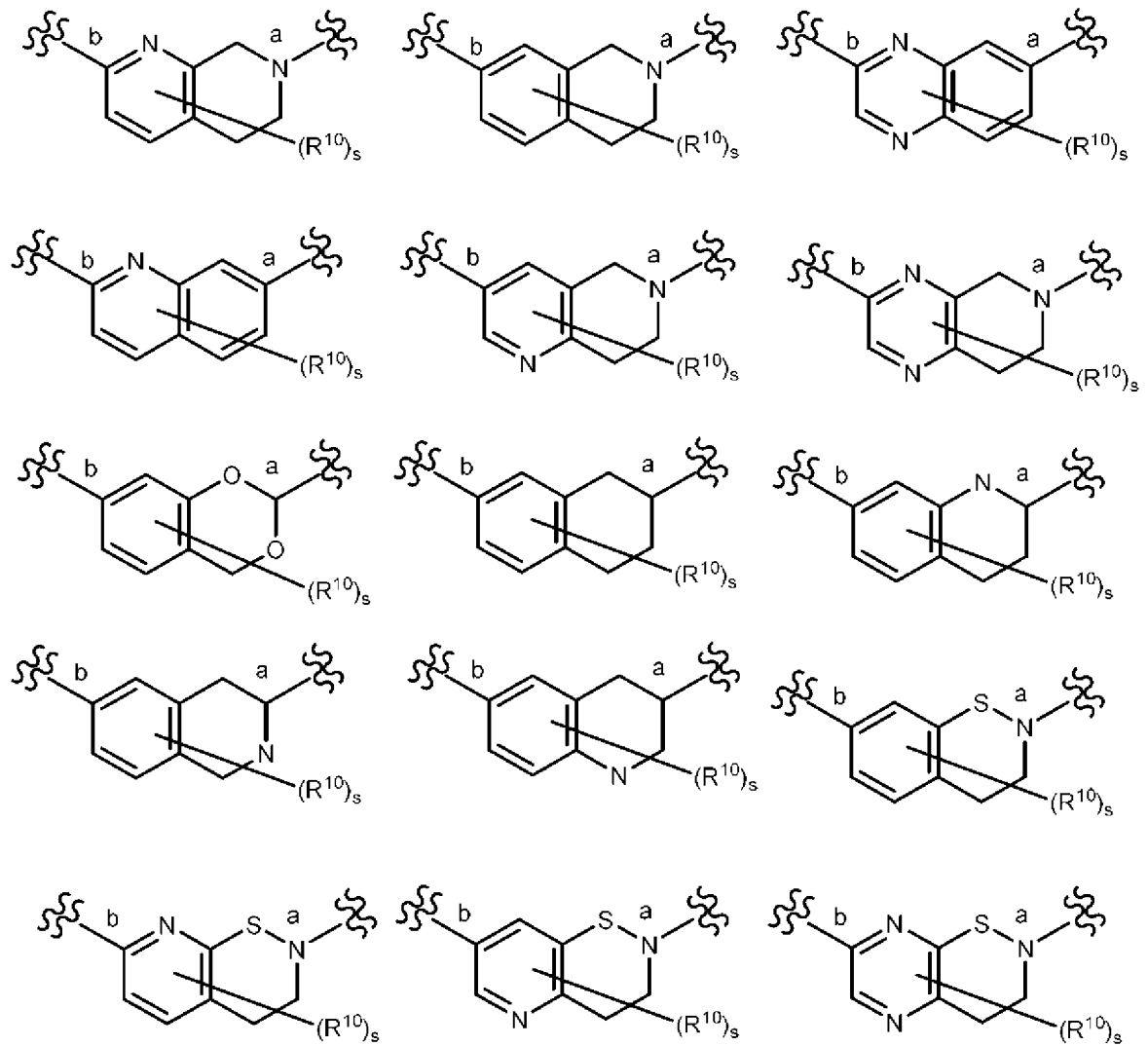
R^{11} 為氫原子或者經取代或未經取代之烷基，

[化25]

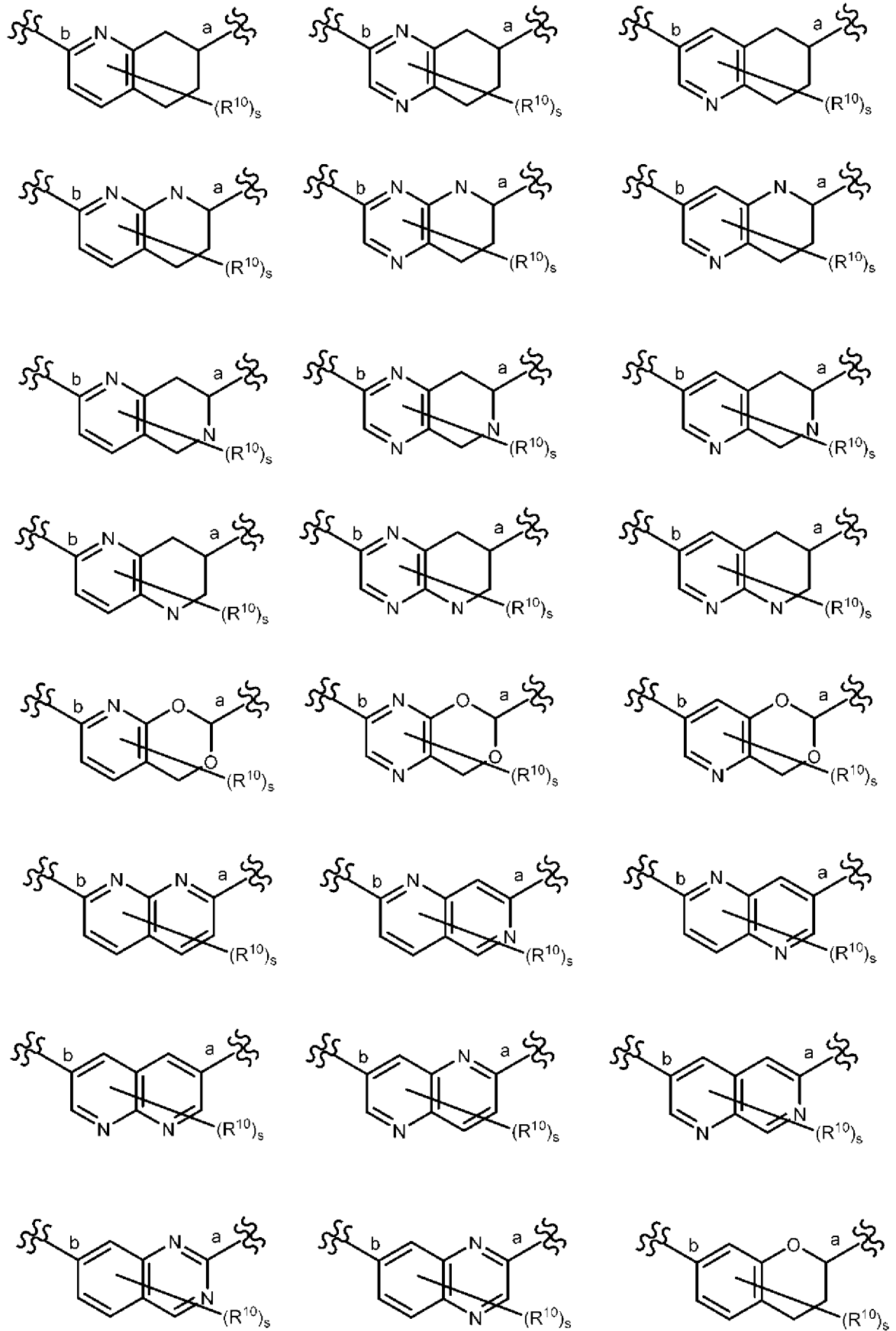


所表示之環為

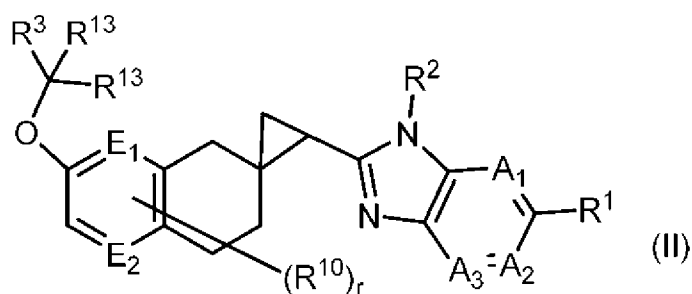
[化26]



[化27]



[化29]



(式中，

A₁為C(R⁵)或N，A₂為C(R⁶)或N，A₃為C(R⁷)或N，

R⁵、R⁶及R⁷分別獨立為氫原子、鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基或者經取代或未經取代之非芳香族碳環式基，

R¹為羧基或其等效物或者CH₂COOH，

R²為經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之非芳香族雜環式基，

R¹³分別獨立為氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷基，

R³為經取代或未經取代之芳香族碳環式基、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基、經取代或未經取代之芳香族雜環式基或者經取代或未經取代之非芳香族雜環式基，

E₁為碳原子或氮原子，E₂為碳原子或氮原子，

R¹⁰分別獨立為鹵素、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、側氧基、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基或者經取代或未經取代之烷氧

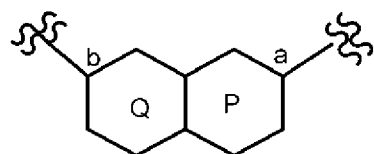
基，

r為0至9之整數)。

(3")如上述(1")所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中s為1~9之整數。

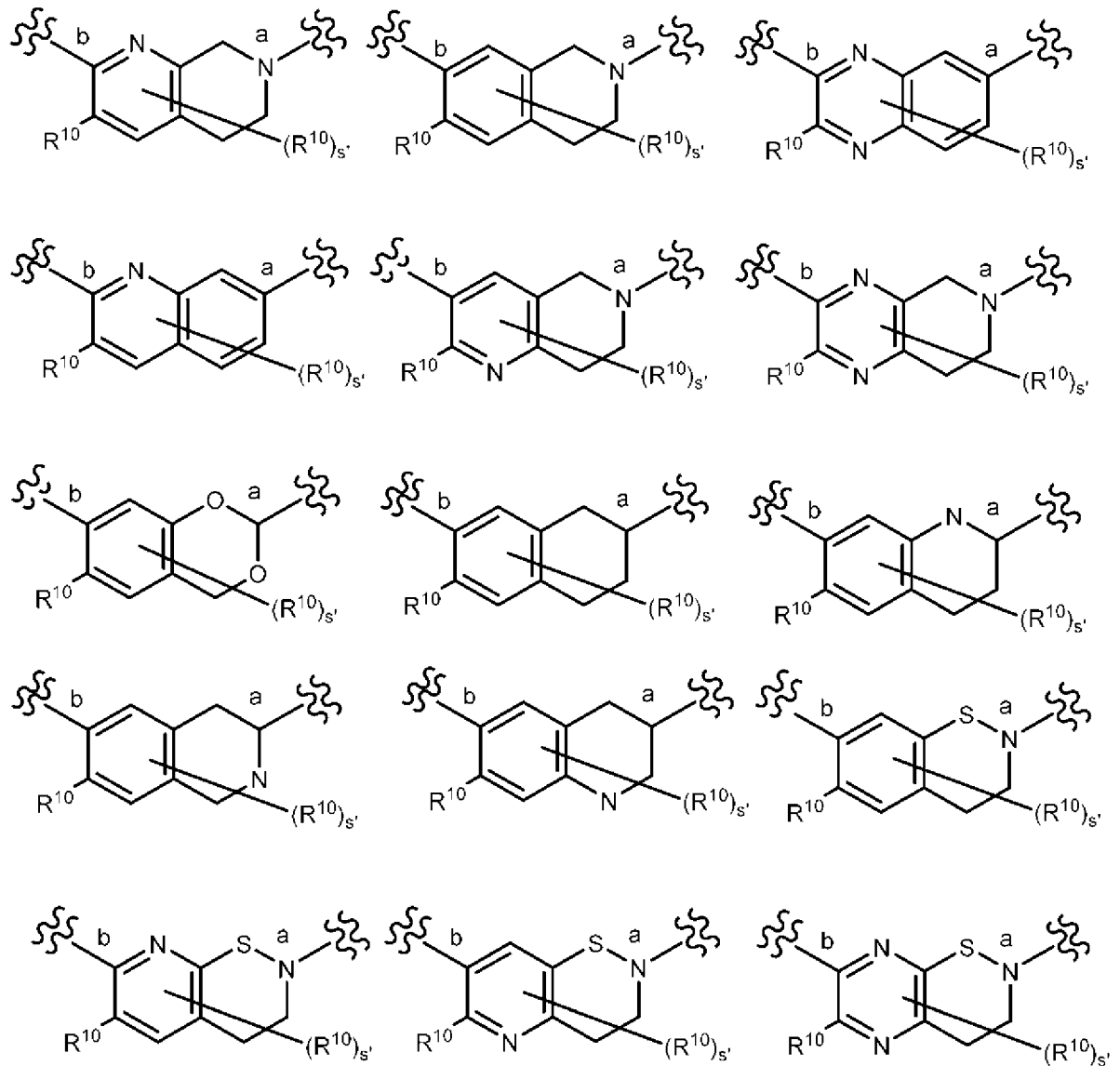
(4")如上述(1")所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中

[化30]

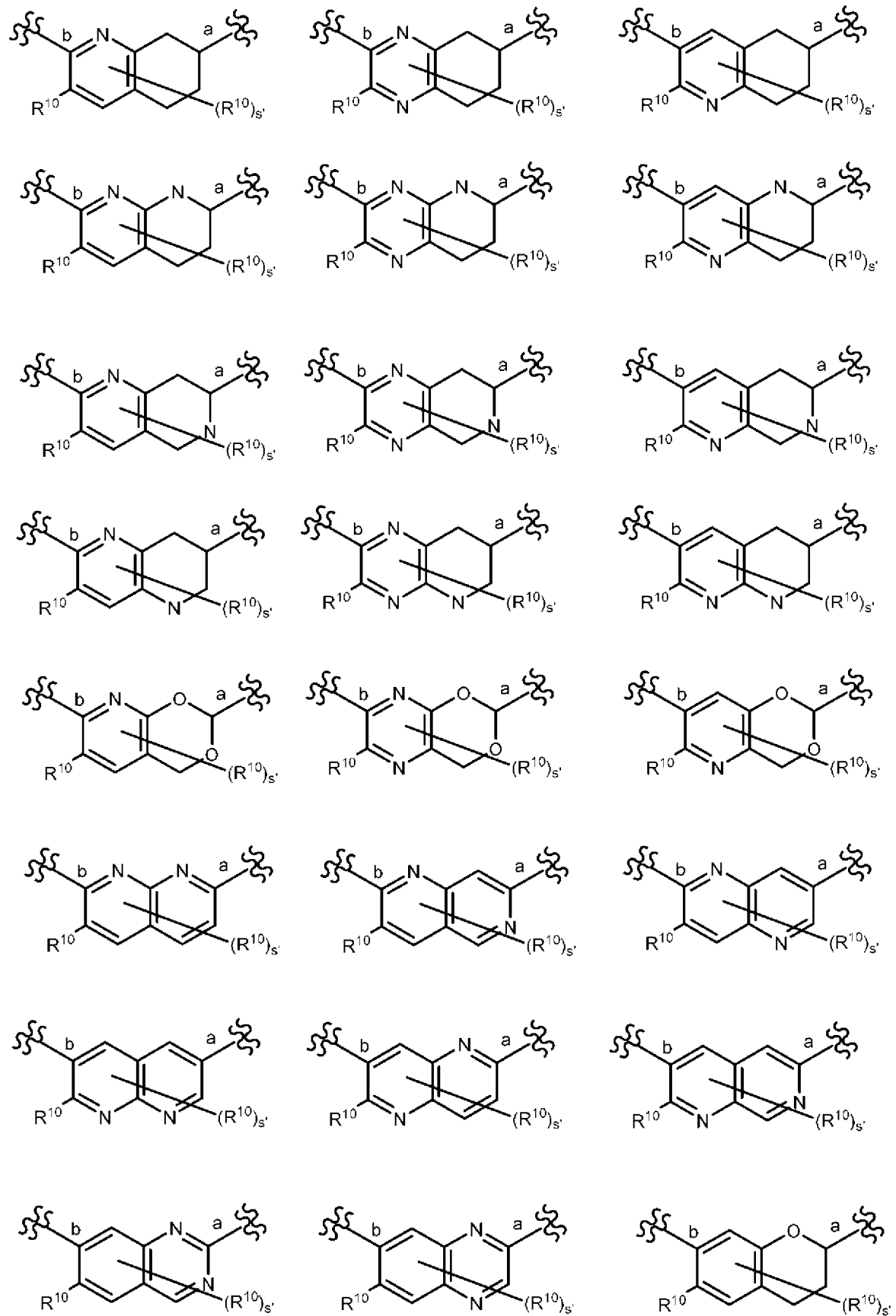


所表示之環為

[化31]

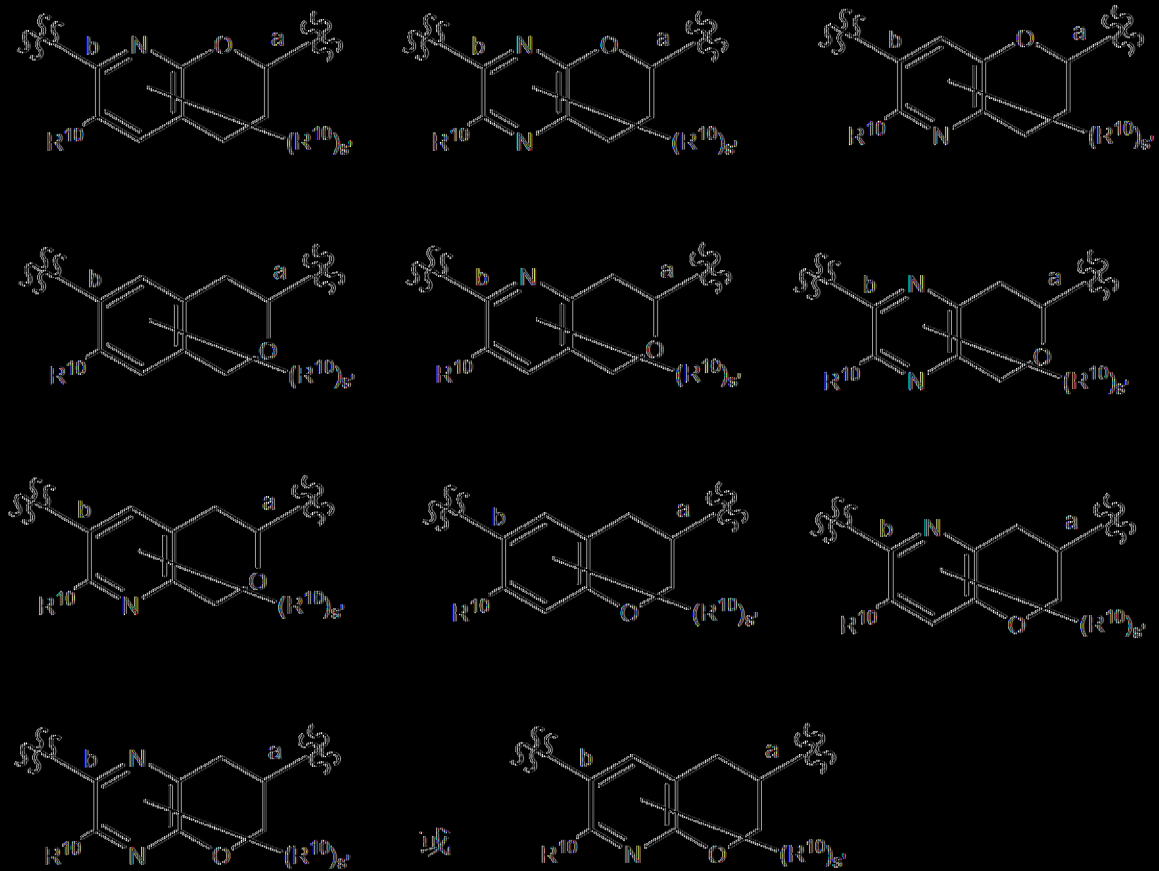


[化32]



第 28 頁(發明說明書)

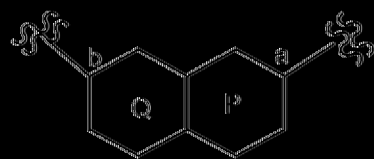
[化33]



(式中， s' 為0~8之整數，其他符號之含義與上述(1'')相同)所表示之環。

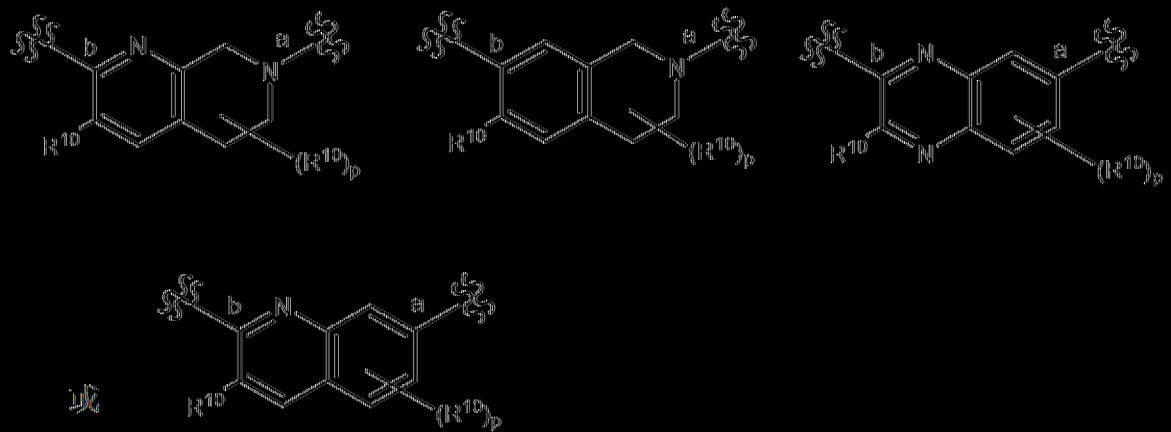
(5'')如上述(1'')所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中

[化34]



所表示之環為

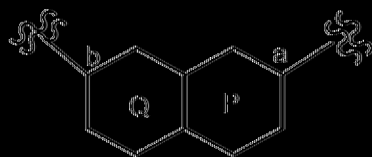
[化35]



(式中， p 為 $0\sim 6$ 之整數，其他符號之含義與上述(1'')相同)所表示之環。

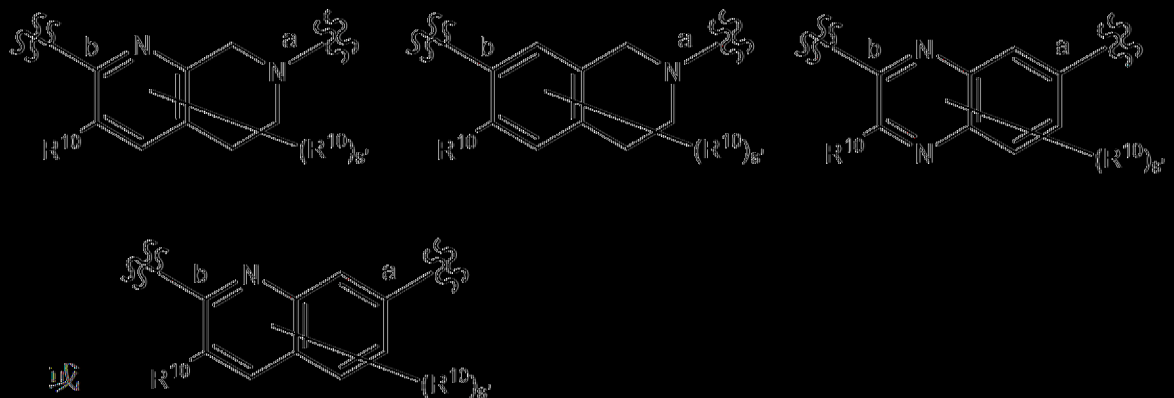
(5'' 2)如上述(1'')所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中

[化36]



所表示之環為

[化37]



(式中， s' 為 $0\sim 8$ 之整數，其他符號之含義與上述(1'')相同)所表示之環。

(5'' 3)如上述(1'')所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中

(ii) A_1 為 N， A_2 為 $C(R^6)$ ，且 A_3 為 $C(R^7)$ 。

(14'') 如上述(12'')或(13'')所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中 R^5 為氫原子或鹵素， R^6 為氫原子，且 R^7 為氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷氧基。

(15'') 如上述(1'')至(14'')、(5''-2)及(5''-3)中任一項所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中 R^1 為羧基。

(16'') 如上述(1'')至(15'')、(5''-2)及(5''-3)中任一項所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中 R^2 為烷基、被經取代或未經取代之非芳香族雜環所取代之烷基或者被經取代或未經取代之芳香族雜環所取代之烷基。

(17'') 如上述(16'')所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中 R^2 為被經取代或未經取代之非芳香族雜環所取代之烷基或者被經取代或未經取代之芳香族雜環所取代之烷基。

(18'') 如上述(1'')、(3'')至(17'')、(5''-2)及(5''-3)中任一項所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中 -X- 為 $-C(R^8)(R^9)-$ 。

(19'') 如上述(18'')所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中 R^8 及 R^9 為氫原子。

(20'') 如上述(1'')所記載之化合物或其製藥上容許之鹽，其中該化合物係選自由化合物 I-035、I-145、I-160、I-218、I-223、I-239、I-242、I-243、I-244、I-245、I-246、I-247、I-249、I-250、I-254、I-255、I-257、I-258、I-259、I-273 及 I-274 所組成之群。

(18) 一種醫藥組合物，其含有上述(1)至(17)、(1')至(17')、(1'-2)、(1'')至(20'')、(5''-2)及(5''-3)中任一項所記載之化合物或其製藥上容許之鹽。

(19)如上述(18)所記載之醫藥組合物，其為GLP-1受體促效劑。

(20)一種GLP-1受體參與之疾病之治療及/或預防方法，其特徵在於：投予如上述(1)至(17)、(1')至(17')、(1'-2)、(1'')至(20'')、(5''-2)及(5''-3)中任一項所記載之化合物、或其製藥上容許之鹽。

(21)一種如上述(1)至(17)、(1')至(17')、(1'-2)、(1'')至(20'')、(5''-2)及(5''-3)中任一項所記載之化合物、或其製藥上容許之鹽之用途，其係用於製造GLP-1受體參與之疾病之治療及/或預防劑。

(22)如上述(1)至(17)、(1')至(17')、(1'-2)、(1'')至(20'')、(5''-2)及(5''-3)中任一項所記載之化合物、或其製藥上容許之鹽，其係用於GLP-1受體參與之疾病之治療及/或預防。

[發明之效果]

【0007】

本發明之化合物具有GLP-1受體促效劑作用，可用作GLP-1受體參與之疾病、尤其是胰島素非依賴性糖尿病(第二型糖尿病)或肥胖症之預防劑及/或治療劑。

【實施方式】

【0008】

以下，對本說明書中所使用之各用語之含義進行說明。各用語只要無特別說明，則於單獨使用之情形、或與其他用語組合使用之情形時均以相同含義使用。

用語「由……所構成」意指僅具有構成要件。

用語「包含」意指並不限定於構成要件，不排除未記載之要素。

以下，示出實施形態對本發明進行說明。應理解，於本說明書之整

體中，只要未特別提及，則單數形之表述亦包括其複數形之概念。因此，應理解只要未特別提及，則單數形之冠詞(例如於英語之情形時為「a」、「an」、「the」等)亦包括其複數形之概念。又，應理解只要未特別提及，則本說明書中所使用之用語以該上述領域所通常使用之含義使用。因此，只要未另行定義，則本說明書中所使用之全部專業用語及科學技術用語具有與本發明所屬之領域之從業者所通常理解之含義相同之含義。於矛盾之情形時，本說明書(包括定義在內)優先。

【0009】

「鹵素」包含氟原子、氯原子、溴原子、及碘原子。尤佳為氟原子及氯原子。

【0010】

「烷基」包含碳數1~15、較佳為碳數1~10、更佳為碳數1~6、進而較佳為碳數1~4之直鏈或支鏈狀之烴基。例如可例舉：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基、正庚基、異庚基、正辛基、異辛基、正壬基、正癸基等。

作為「烷基」之較佳之態樣，可例舉：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基。作為進而較佳之態樣，可例舉：甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基。

【0011】

「烯基」包含於任意之位置具有1個以上雙鍵之碳數2~15、較佳為碳數2~10、更佳為碳數2~6、進而較佳為碳數2~4之直鏈或支鏈狀之烴基。例如可例舉：乙烯基、烯丙基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基、異丁烯

基、戊烯基(prenyl)、丁二烯基、戊烯基(pentenyl)、異戊烯基、戊二烯基、己烯基、異己烯基、己二烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十一碳烯基、十二碳烯基、十三碳烯基、十四碳烯基、十五碳烯基等。

作為「烯基」之較佳之態樣，可例舉：乙烯基、烯丙基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基。

【0012】

「炔基」包含於任意位置具有1個以上三鍵之碳數2~10、較佳為碳數2~8、進而較佳為碳數2~6、進而較佳為碳數2~4之直鏈或支鏈狀之烴基。可進而於任意位置具有雙鍵。例如包含乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等。

作為「炔基」之較佳之態樣，可例舉：乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基。

【0013】

「芳香族碳環式基」意指單環或雙環以上之環狀芳香族烴基。例如可例舉：苯基、萘基、蒽基、菲基等。

作為「芳香族碳環式基」之較佳之態樣，可例舉：苯基。

【0014】

「芳香族碳環」意指自上述「芳香族碳環式基」衍生之環。

作為「芳香族碳環」之較佳之態樣，可例舉：苯環。

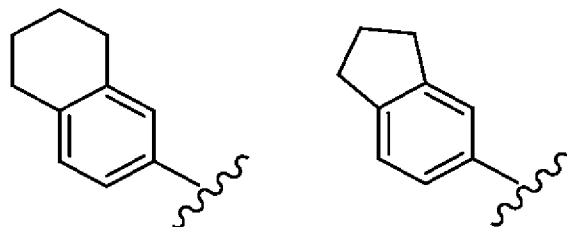
【0015】

「非芳香族碳環式基」意指單環或雙環以上之環狀飽和烴基或環狀非芳香族不飽和烴基。雙環以上之「非芳香族碳環式基」亦包含上述「芳香族碳環式基」中之環縮合於單環或雙環以上之非芳香族碳環式基而成

者，該鍵結鍵可具有於任一環。

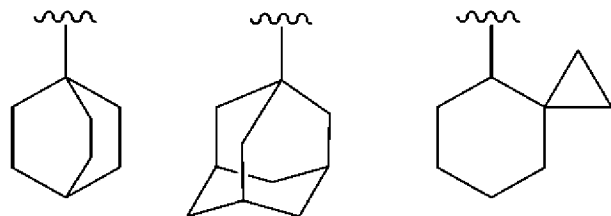
例如示出以下環。

[化43]



進而，「非芳香族碳環式基」亦包含以如下方式交聯之基、或形成螺環之基。

[化44]



作為單環之非芳香族碳環式基，較佳為碳數3~16，更佳為碳數3~12，進而較佳為碳數4~8。例如可例舉：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環己二烯基等。

作為雙環以上之非芳香族碳環式基，較佳為碳數8~20，更佳為碳數8~16。例如可例舉：二氫茛基、茛基、茛基、四氫萘基、萘基等。

【0016】

「非芳香族碳環」意指自上述「非芳香族碳環式基」衍生之環。

【0017】

「芳香族雜環式」意指環內具有1個以上自O、S及N中任意選擇之相同或不同之雜原子的單環或雙環以上之芳香族環式基。

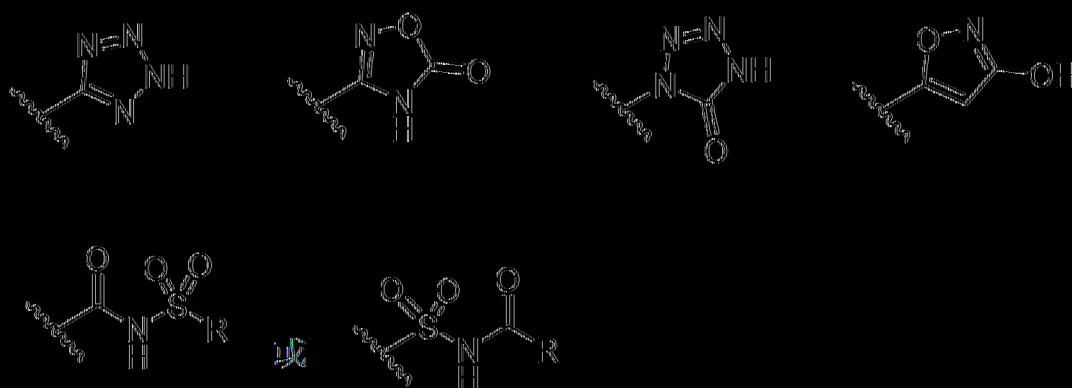
羧基」、「烷基硫基」、「烷基亞磺醯基」、「烷基磺醯基」、「烷氧基烷氧基」、及「烷氧基烷基」之烷基部分與上述「烷基」之含義相同。

「烯氧基」、「烯基羧氧基」、「烯基羧基」、「烯氧基羧基」、「烯基硫基」、「烯基亞磺醯基」及「烯基磺醯基」之烯基部分與上述「烯基」之含義相同。

「炔氧基」、「炔基羧氧基」、「炔基羧基」、「炔氧基羧基」、「炔基硫基」、「炔基亞磺醯基」及「炔基磺醯基」之炔基部分與上述「炔基」之含義相同。

作為「羧基或其等效物」中之「其等效物」，可例舉：

[化46]



(式中，R為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之胺、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基、經取代或未經取代之芳香族碳環式基、經取代或未經取代之非芳香族雜環式基或者經取代或未經取代之芳香族雜環式基)。

[(0022)]

於本說明書中，「可經取代基群A取代」意指「可經選自取代基群A中之1個以上基所取代」。取代基群B、C、 α 、 β 、 γ 、 γ' 等亦為同樣。

[(0023)]

作為「取代烷基」、「取代烯基」、「取代炔基」、「取代烷氧基」、「取代烯氧基」、「取代炔氧基」、「取代烷基羰氧基」、「取代烯基羰氧基」、「取代炔基羰氧基」、「取代烷基羰基」、「取代烯基羰基」、「取代炔基羰基」、「取代烷氧基羰基」、「取代烯氧基羰基」、「取代炔氧基羰基」、「取代烷基硫基」、「取代烯基硫基」、「取代炔基硫基」、「取代烷基亞磺醯基」、「取代烯基亞磺醯基」、「取代炔基亞磺醯基」、「取代烷基磺醯基」、「取代烯基磺醯基」、「取代炔基磺醯基」等之取代基，可例舉如下取代基群A。任意位置之碳原子可與選自如下取代基群A中之1個以上基鍵結。

取代基群A：鹵素、羥基、羧基、甲醯基、甲醯氧基、巰基、亞磺酸基、磺基、硫甲醯基、硫羧基、二硫羧基、胺(硫甲醯)基、氰基、硝基、亞硝基、疊氮基、胼基、脲基、脛基、胍基、五氟硫基、三烷基矽烷基、

可經取代基群 α 取代之烷氧基、可經取代基群 α 取代之烯氧基、可經取代基群 α 取代之炔氧基、可經取代基群 α 取代之烷基羰氧基、可經取代基群 α 取代之烯基羰氧基、可經取代基群 α 取代之炔基羰氧基、可經取代基群 α 取代之烷基羰基、可經取代基群 α 取代之烯基羰基、可經取代基群 α 取代之炔基羰基、可經取代基群 α 取代之烷氧基羰基、可經取代基群 α 取代之烯氧基羰基、可經取代基群 α 取代之炔氧基羰基、可經取代基群 α 取代之烷基硫基、可經取代基群 α 取代之烯基硫基、可經取代基群 α 取代之炔基硫基、可經取代基群 α 取代之烷基亞磺醯基、可經取代基群 α 取代之烯基亞磺醯基、可經取代基群 α 取代之炔基亞磺醯基、可經取代基群 α 取代之烷基磺醯基、可經取代基群 α 取代之烯基磺醯基、可經取代基群 α 取代之炔基磺醯基、

可經取代基群 β 取代之胺基、可經取代基群 β 取代之亞胺基、可經取

代基群 β 取代之胺甲醯基、可經取代基群 β 取代之胺磺醯基、

可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環式基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環式基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環式基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環式基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環氧基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環氧基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環氧基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環氧基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環羰氧基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環羰氧基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環羰氧基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環羰氧基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環氧基羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環氧基羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環氧基羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環氧基羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環烷氧基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環烷氧基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環烷氧基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環烷氧基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環烷氧基羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環烷氧基羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環烷氧基羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環烷氧基羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環硫基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環硫基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環硫基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環硫基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環亞磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環亞磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環亞磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環亞磺醯基、

可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環磺醯基及可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環磺醯基。

【0024】

取代基群 α ：鹵素、羥基、羧基、烷氧基、鹵代烷氧基、烯氧基、炔氧基、巯基、及氰基。

【0025】

取代基群 β ：鹵素、羥基、羧基、氰基、可經取代基群 α 取代之烷基、可經取代基群 α 取代之烯基、可經取代基群 α 取代之炔基、可經取代基群 α 取代之烷基羰基、可經取代基群 α 取代之烯基羰基、可經取代基群 α 取代之炔基羰基、可經取代基群 α 取代之烷基硫基、可經取代基群 α 取代之烯基硫基、可經取代基群 α 取代之炔基硫基、可經取代基群 α 取代之烷基亞磺醯基、可經取代基群 α 取代之烯基亞磺醯基、可經取代基群 α 取代之炔基亞磺醯基、可經取代基群 α 取代之烷基磺醯基、可經取代基群 α 取代之烯基磺醯基、可經取代基群 α 取代之炔基磺醯基、

可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環式基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環式基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環式基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環式基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環烷基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環烷基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環烷基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環烷基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環氧基羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳

香族碳環氧基羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環氧基羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環氧基羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環硫基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環硫基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環硫基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環硫基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環亞磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環亞磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環亞磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環亞磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環磺醯基及可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環磺醯基。

【0026】

取代基群 γ ：取代基群 α 、烷基、鹵代烷基、氰基烷基、羥基烷基、烯基、炔基、烷基羰基、鹵代烷基羰基、烯基羰基、及炔基羰基。

【0027】

取代基群 γ' ：取代基群 γ 及側氧基。

【0028】

作為「取代芳香族碳環式基」、「取代芳香族雜環式基」、「取代芳香族碳環氧基」、「取代芳香族雜環氧基」、「取代芳香族碳環羰氧基」、「取代芳香族雜環羰氧基」、「取代芳香族碳環羰基」、「取代芳香族雜環羰基」、「取代芳香族碳環氧基羰基」、「取代芳香族雜環氧基羰基」、「取代芳香族碳環硫基」、「取代芳香族雜環硫基」、「取代芳香族碳環亞磺醯基」、「取代芳香族雜環亞磺醯基」、「取代芳香族碳環磺醯基」及「取代芳香族雜環磺醯基」等之「芳香族碳環」及「芳香族雜環」之環上之取代基，可例舉如下取代基群B。環上之任意位置之原子可與選自如下取代基群B中之1個以

上基鍵結。

取代基群B：鹵素、羥基、羧基、甲醯基、甲醯氧基、巯基、亞磺酸基、磺基、硫甲醯基、硫羧基、二硫羧基、胺(硫甲醯)基、氰基、硝基、亞硝基、疊氮基、胼基、脲基、脘基、胍基、五氟硫基、三烷基矽烷基、

可經取代基群 α 取代之烷基、可經取代基群 α 取代之烯基、可經取代基群 α 取代之炔基、可經取代基群 α 取代之烷氧基、可經取代基群 α 取代之烯氧基、可經取代基群 α 取代之炔氧基、可經取代基群 α 取代之烷基羰氧基、可經取代基群 α 取代之烯基羰氧基、可經取代基群 α 取代之炔基羰氧基、可經取代基群 α 取代之烷基羰基、可經取代基群 α 取代之烯基羰基、可經取代基群 α 取代之炔基羰基、可經取代基群 α 取代之烷氧基羰基、可經取代基群 α 取代之烯氧基羰基、可經取代基群 α 取代之炔氧基羰基、可經取代基群 α 取代之烷基硫基、可經取代基群 α 取代之烯基硫基、可經取代基群 α 取代之炔基硫基、可經取代基群 α 取代之烷基亞磺醯基、可經取代基群 α 取代之烯基亞磺醯基、可經取代基群 α 取代之炔基亞磺醯基、可經取代基群 α 取代之烷基磺醯基、可經取代基群 α 取代之烯基磺醯基、可經取代基群 α 取代之炔基磺醯基、

可經取代基群 β 取代之胺基、可經取代基群 β 取代之亞胺基、可經取代基群 β 取代之胺甲醯基、可經取代基群 β 取代之胺磺醯基、

可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環式基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環式基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環式基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環式基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環氧基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環氧基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環氧基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環氧基、可經取代基群 γ 取代之

芳香族碳環羰氧基」、「可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環羰氧基」、「可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環羰氧基」、及「可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環羰氧基」、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環氧基羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環氧基羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環氧基羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環氧基羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環烷基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環烷基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環烷基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環烷基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環烷氧基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環烷氧基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環烷氧基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環烷氧基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環烷氧基羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環烷氧基羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環烷氧基羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環烷氧基羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環烷氧基烷基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環烷氧基烷基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環烷氧基烷基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環烷氧基烷基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環巰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環巰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環巰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環巰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環亞磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環亞磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環亞磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環亞磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環磺醯基、可經取代基群 γ' 取

代之非芳香族碳環磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環磺醯基及可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環磺醯基。

【0029】

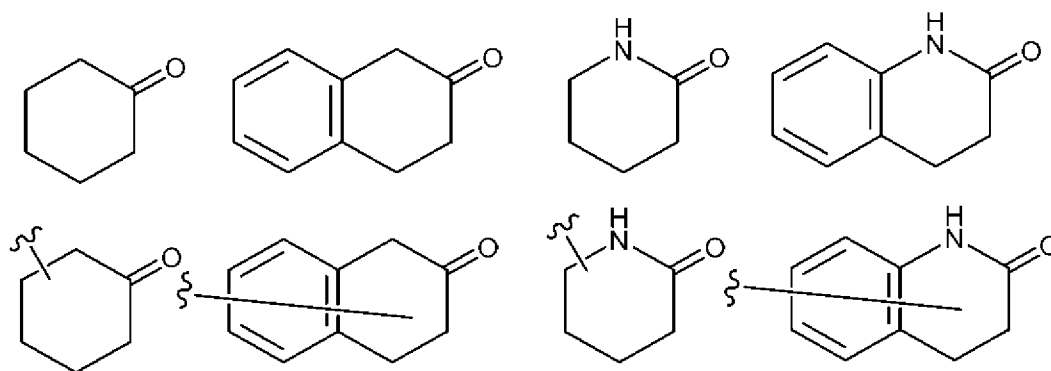
作為「取代非芳香族碳環式基」、「取代非芳香族雜環式基」、「取代非芳香族碳環氧基」、「取代非芳香族雜環氧基」、「取代非芳香族碳環羰氧基」、「取代非芳香族雜環羰氧基」、「取代非芳香族碳環羰基」、「取代非芳香族雜環羰基」、「取代非芳香族碳環氧基羰基」、「取代非芳香族雜環氧基羰基」、「取代非芳香族碳環巰基」、「取代非芳香族雜環巰基」、「取代非芳香族碳環亞磺醯基」、「取代非芳香族雜環亞磺醯基」、「取代非芳香族碳環磺醯基」、及「取代非芳香族雜環磺醯基」之「非芳香族碳環」及「非芳香族雜環」之環上之取代基，可例舉如下取代基群C。環上之任意位置之原子可與選自如下取代基群C中之1個以上基鍵結。

取代基群C：取代基群B及側氧基。

【0030】

於「非芳香族碳環」、「非芳香族雜環」、「非芳香族碳環式基」及「非芳香族雜環式基」經「側氧基」取代之情形時，意指如以下所述碳原子上之2個氫原子經取代之環。

[化47]



【0031】

作為「取代胺基」、「取代亞胺基」、「取代胺甲醯基」及「取代胺磺醯基」之取代基，可例舉如下取代基群D。可經選自取代基群D中之1個或2個基所取代。

取代基群D：鹵素、羥基、羧基、氰基、可經取代基群 α 取代之烷基、可經取代基群 α 取代之烯基、可經取代基群 α 取代之炔基、可經取代基群 α 取代之烷基羰基、可經取代基群 α 取代之烯基羰基、可經取代基群 α 取代之炔基羰基、可經取代基群 α 取代之烷基硫基、可經取代基群 α 取代之烯基硫基、可經取代基群 α 取代之炔基硫基、可經取代基群 α 取代之烷基亞磺醯基、可經取代基群 α 取代之烯基亞磺醯基、可經取代基群 α 取代之炔基亞磺醯基、可經取代基群 α 取代之烷基磺醯基、可經取代基群 α 取代之烯基磺醯基、可經取代基群 α 取代之炔基磺醯基、

可經取代基群 β 取代之胺基、可經取代基群 β 取代之亞胺基、可經取代基群 β 取代之胺甲醯基、可經取代基群 β 取代之胺磺醯基、

可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環式基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環式基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環式基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環式基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環烷基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環烷基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環烷基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環烷基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環氧基羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環氧基羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環氧基羰基、可經取

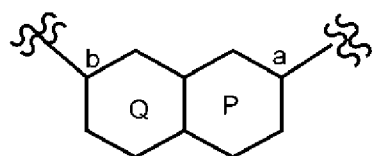
代基群 γ' 取代之非芳香族雜環氧基羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環巖基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環巖基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環巖基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環巖基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環亞磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環亞磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環亞磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環亞磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環磺醯基及可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環磺醯基。

【0032】

於式(I)中，環P之標註a之原子與-X-所表示之基鍵結，環Q之標註b之原子與-O-所表示之基鍵結。

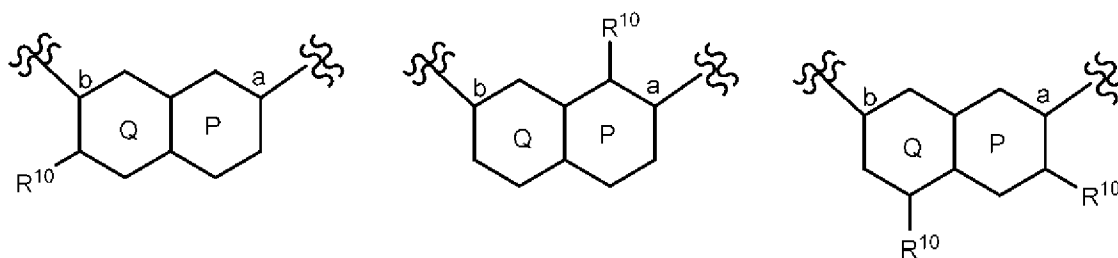
於式(III)中，環P之標註a之原子與-CH₂-所表示之基鍵結，環Q之標註b之原子與-O-所表示之基鍵結。

[化48]



所表示之環中，環P及/或環Q可經R¹⁰取代，例如包括以下所示之環。

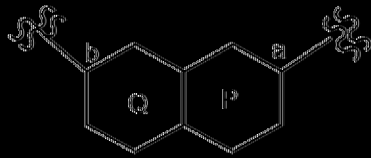
[化49]



等。

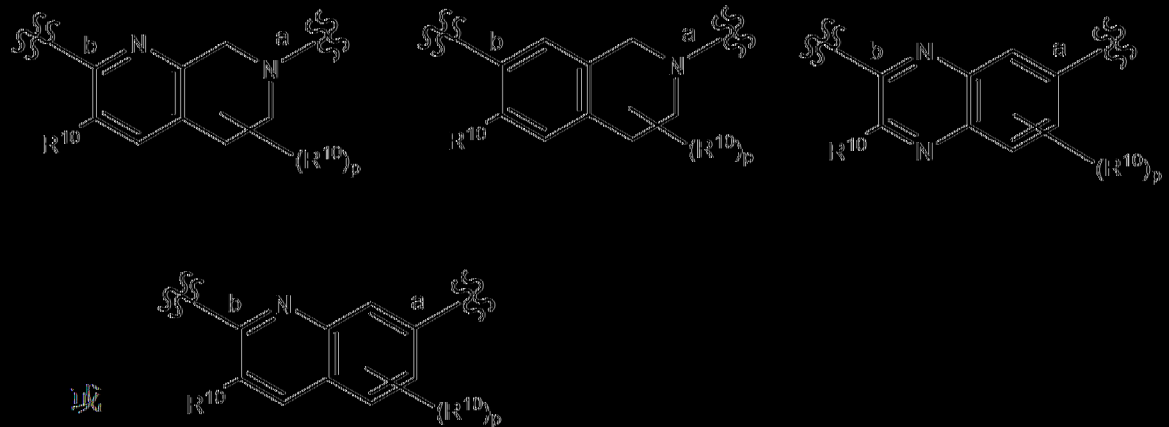
於

[化50]



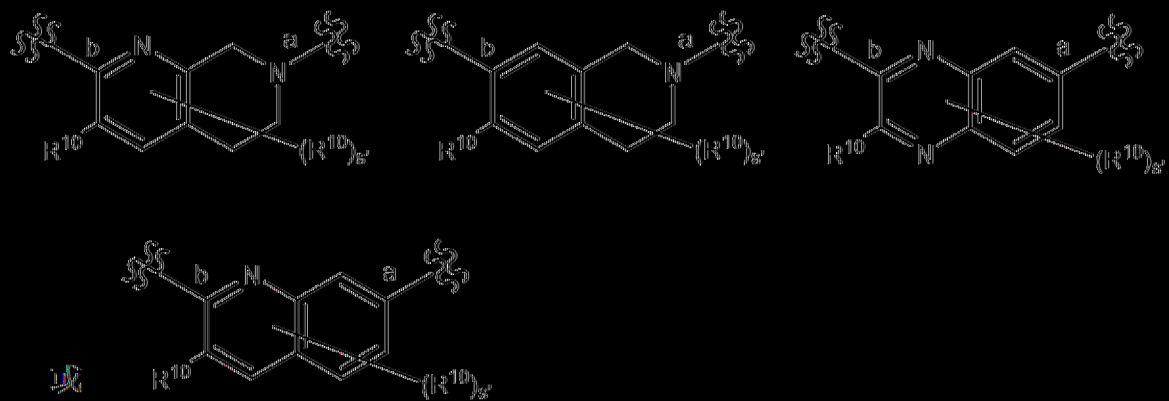
所表示之環以

[化51]



等表示之情形時，表示 $(R^{10})_p$ 可於環P上鍵結，於以

[化52]

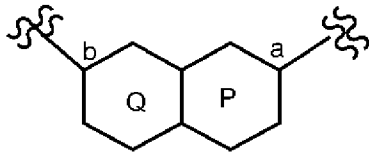


等表示之情形時，表示 $(R^{10})_q$ 可於環P及/或環Q上鍵結。

[(0033)]

將式(I)或式(II)所表示之化合物中之 A_1 、 A_2 、 A_3 、 R^1 、 R^2 、 X 、 R^3 、 R^{13} 、 B_1 、 B_2 、 T 、 R^{10} 及

[化53]



所表示之環之較佳之態樣示於以下。作為式(I)或式(II)所表示之化合物，可例示以下所示之具體例之全部組合之態樣。

作為A₁，可例舉C(R⁵)或N(設為A-1)。

作為A₁，可例舉C(R⁵)(設為A-2)。

作為A₁，可例舉C(H)(設為A-3)。

作為A₁，可例舉C(F)(設為A-4)。

作為A₁，可例舉N(設為A-5)。

【0034】

A₂可例舉C(R⁶)或N(設為B-1)。

A₂可例舉C(R⁶)(設為B-2)。

A₂可例舉C(H)(設為B-3)。

作為A₂，可例舉N(設為B-4)。

【0035】

A₃可例舉C(R⁷)或N(設為C-1)。

A₃可例舉C(R⁷)(設為C-2)。

A₃可例舉C(F)(設為C-3)。

A₃可例舉C(Cl)(設為C-4)。

A₃可例舉C(H)(設為C-5)。

作為A₃，可例舉N(設為C-6)。

【0036】

R^5 、 R^6 及 R^7 分別獨立，可例舉：氫原子、鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基或者經取代或未經取代之非芳香族碳環式基(設為D-1)。

R^5 、 R^6 及 R^7 分別獨立，可例舉：氫原子、鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之烷氧基(設為D-2)。

R^5 、 R^6 及 R^7 分別獨立，可例舉：氫原子、鹵素或氰基(設為D-3)。

R^5 、 R^6 及 R^7 分別獨立，可例舉：氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷氧基(設為D-4)。

R^5 、 R^6 及 R^7 分別獨立，可例舉：氫原子或鹵素(設為D-5)。

R^5 、 R^6 及 R^7 可例舉氫原子(設為D-6)。

R^5 為氫原子或鹵素， R^6 為氫原子，且 R^7 可例舉：氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷氧基(設為D-7)。

R^6 為氫原子，且 R^5 及 R^7 分別獨立，可例舉：氫原子或鹵素(設為D-8)。

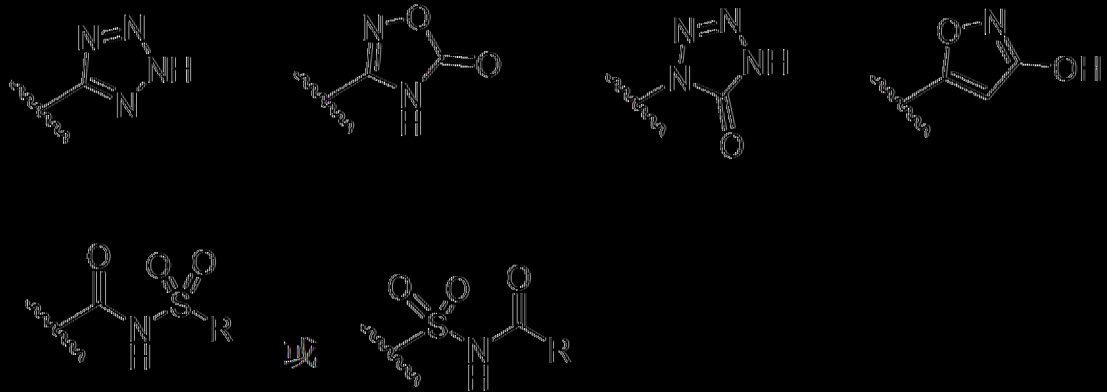
【0037】

R^1 可例舉：羧基或其等效物或者 CH_2COOH (設為E-1)。

R^1 可例舉：羧基或其等效物(設為E-2)。

R^1 可例舉羧基或以下所示之任一基：

[化54]



(式中，R為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之胺、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基、經取代或未經取代之芳香族碳環式基、經取代或未經取代之非芳香族雜環式基或者經取代或未經取代之芳香族雜環式基)(設為E.3)。

R¹可例舉羧基(設為E.4)。

[(0038)]

R²可例舉：經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之非芳香族雜環式基(設為E.1)。

R²可例舉：經取代或未經取代之烷基(設為E.2)。

R²可例舉：經取代或未經取代之甲基(設為E.3)。

R²可例舉：被經取代或未經取代之非芳香族雜環所取代之烷基、被經取代或未經取代之芳香族雜環式基所取代之烷基或者未經取代烷基(設為E.4)。

R²可例舉：氧雜環丁基烷基或烷基咪唑基烷基(設為E.5)。

R²可例舉：氧雜環丁基甲基或乙基咪唑基甲基(設為E.6)。

R²可例舉：氧雜環丁基甲基(設為E.7)。

R²可例舉：烷基咪唑基甲基(設為E.8)。

R^2 可例舉：乙基咪唑基甲基(設為F-9)。

【0039】

-X-可例舉： $-C(R^8)(R^9)-$ 、 $-O-$ 或 $-N(R^{11})-$ (設為G-1)。

-X-可例舉： $-C(R^8)(R^9)-$ 或 $-O-$ (設為G-2)。

-X-可例舉： $-O-$ (設為G-3)。

-X-可例舉： $-C(R^8)(R^9)-$ (設為G-4)。

-X-可例舉： $-C(H)(H)-$ (設為G-5)。

-X-可例舉： $-N(R^{11})-$ (設為G-6)。

【0040】

R^8 及 R^9 分別獨立，可例舉：氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷基(設為H-1)。

R^8 及 R^9 分別獨立，可例舉：氫原子或鹵素(設為H-2)。

R^8 及 R^9 可例舉：氫原子(設為H-3)。

【0041】

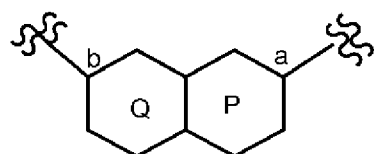
R^{11} 可例舉：氫原子或者經取代或未經取代之烷基(設為I-1)。

R^{11} 可例舉：氫原子(設為I-2)。

R^{11} 可例舉：經取代或未經取代之烷基(設為I-3)。

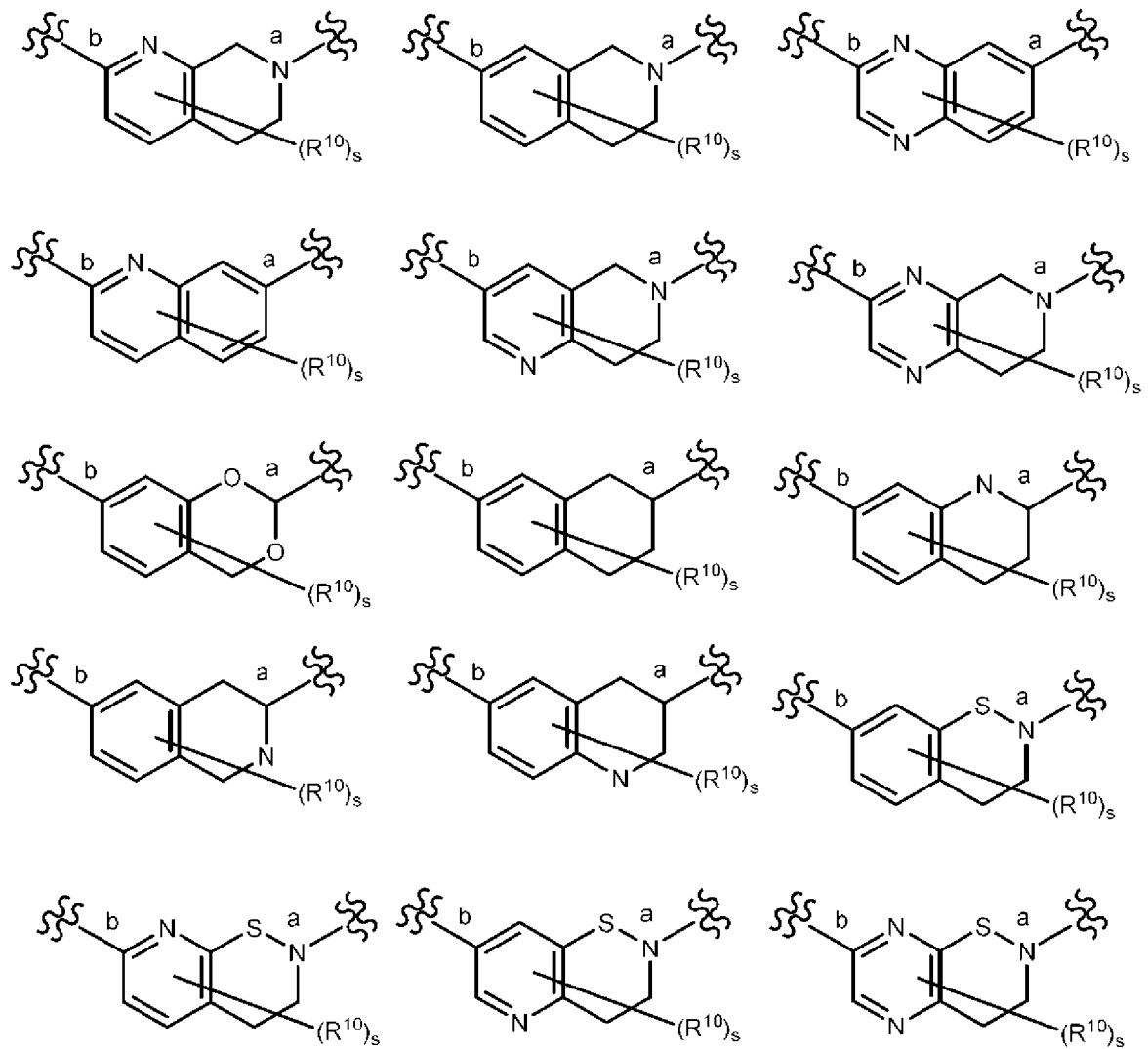
【0042】

[化55]

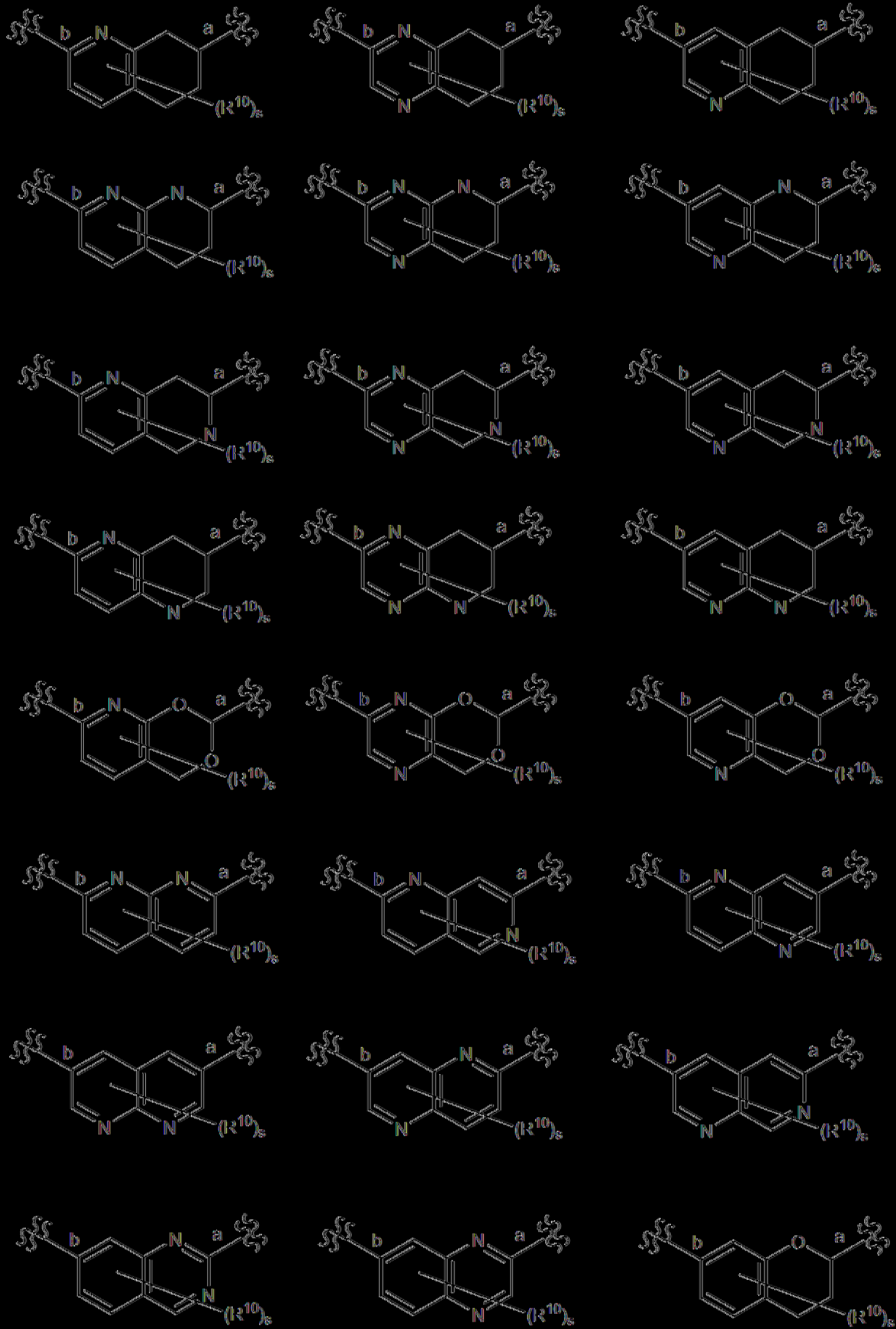


所表示之環可例舉以下所示之環(設為J-1)。

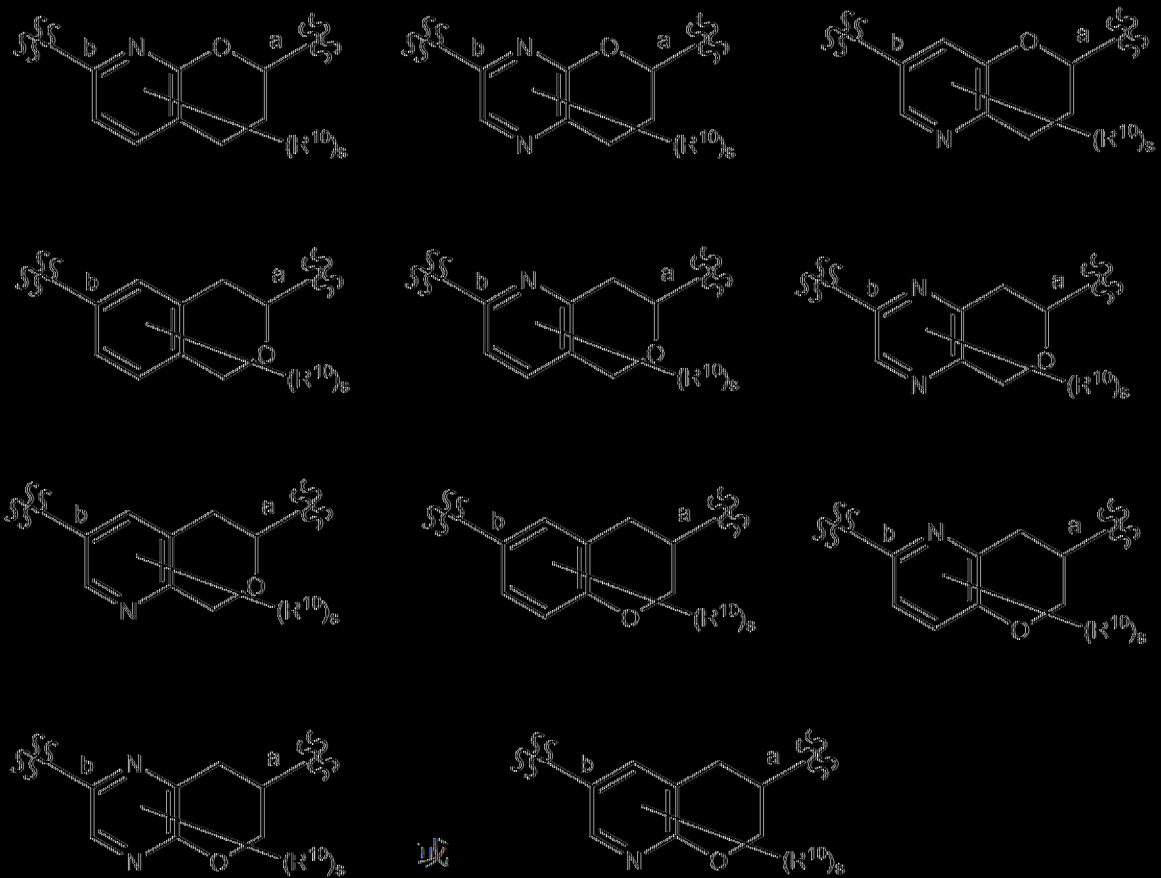
[化56]



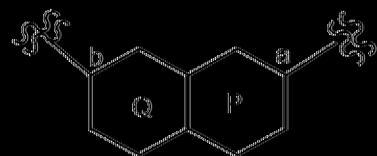
[1:57]



[1;58]

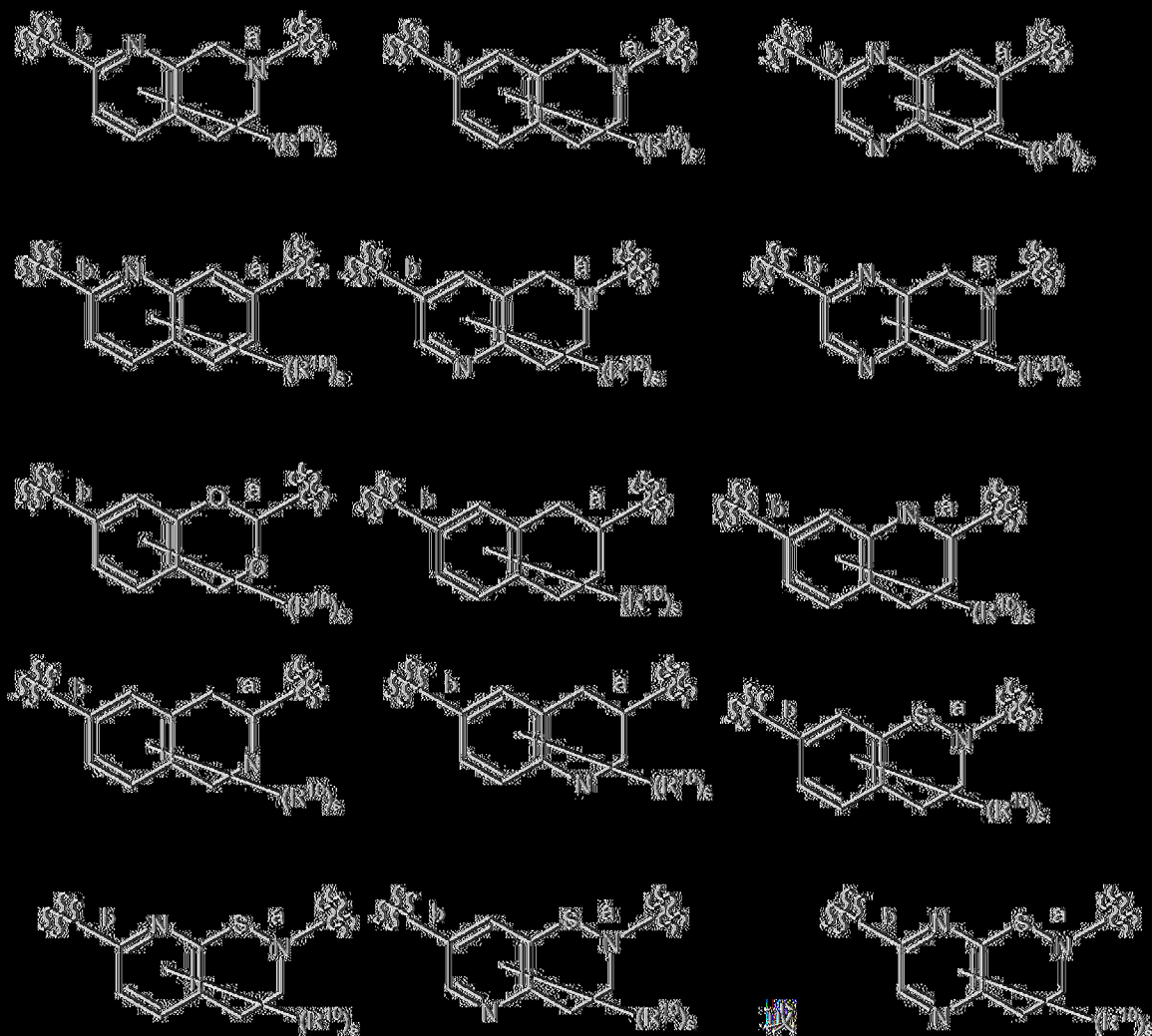


[1;59]

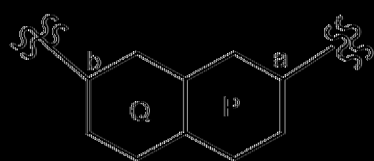


所表示之環可例舉以下所示之環(設為J₂)。

[化60]

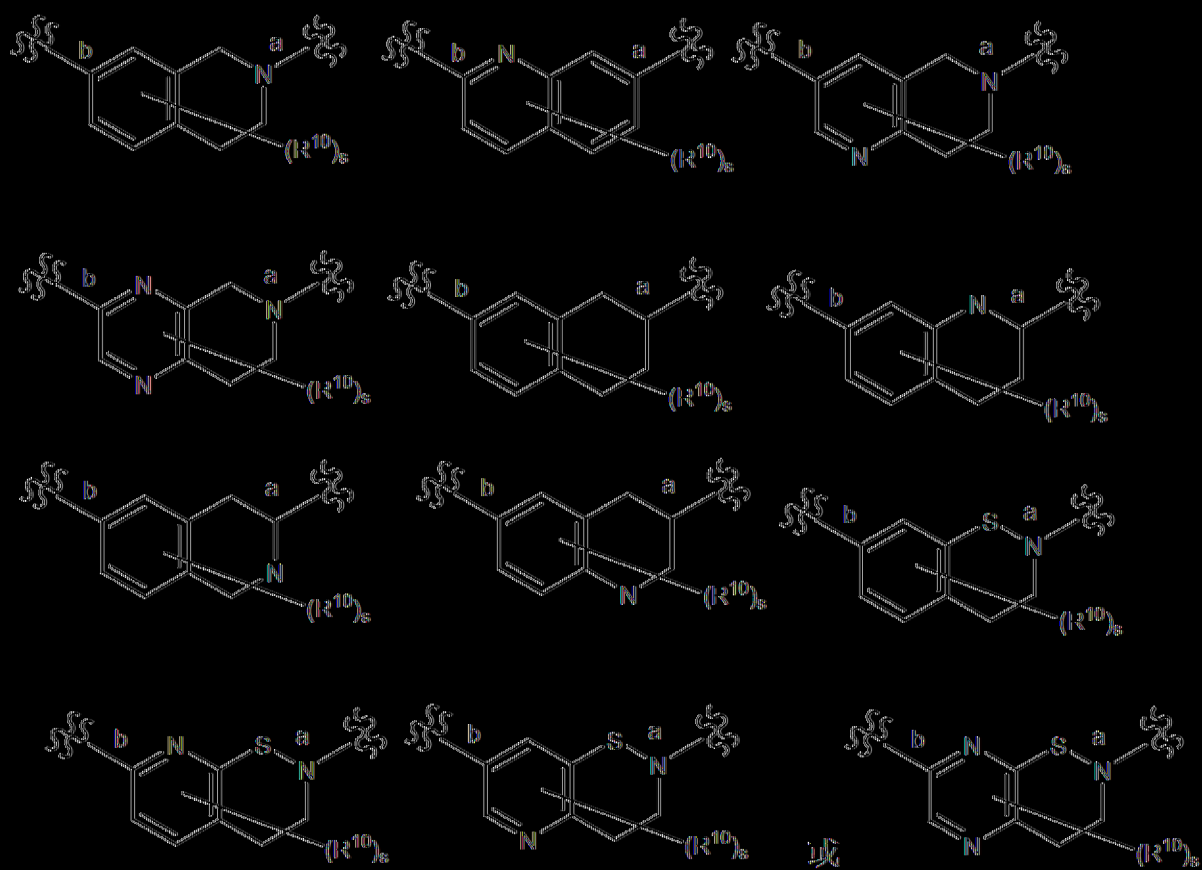


[化61]

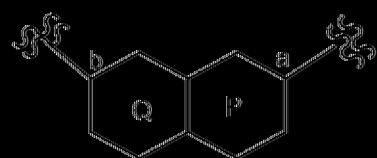


所表示之環可例舉以下所示之環(設為J-3)。

[化62]

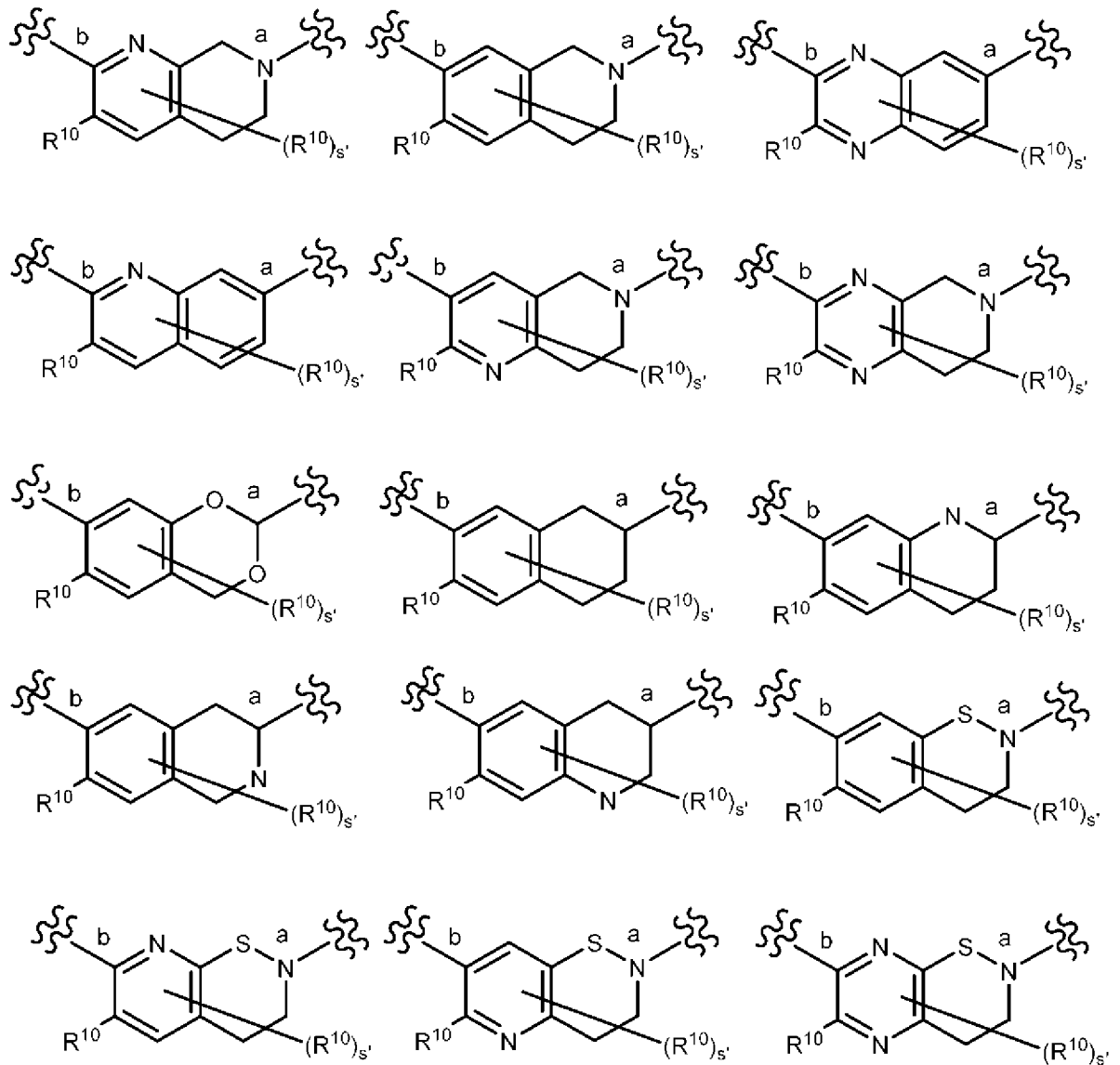


[化63]

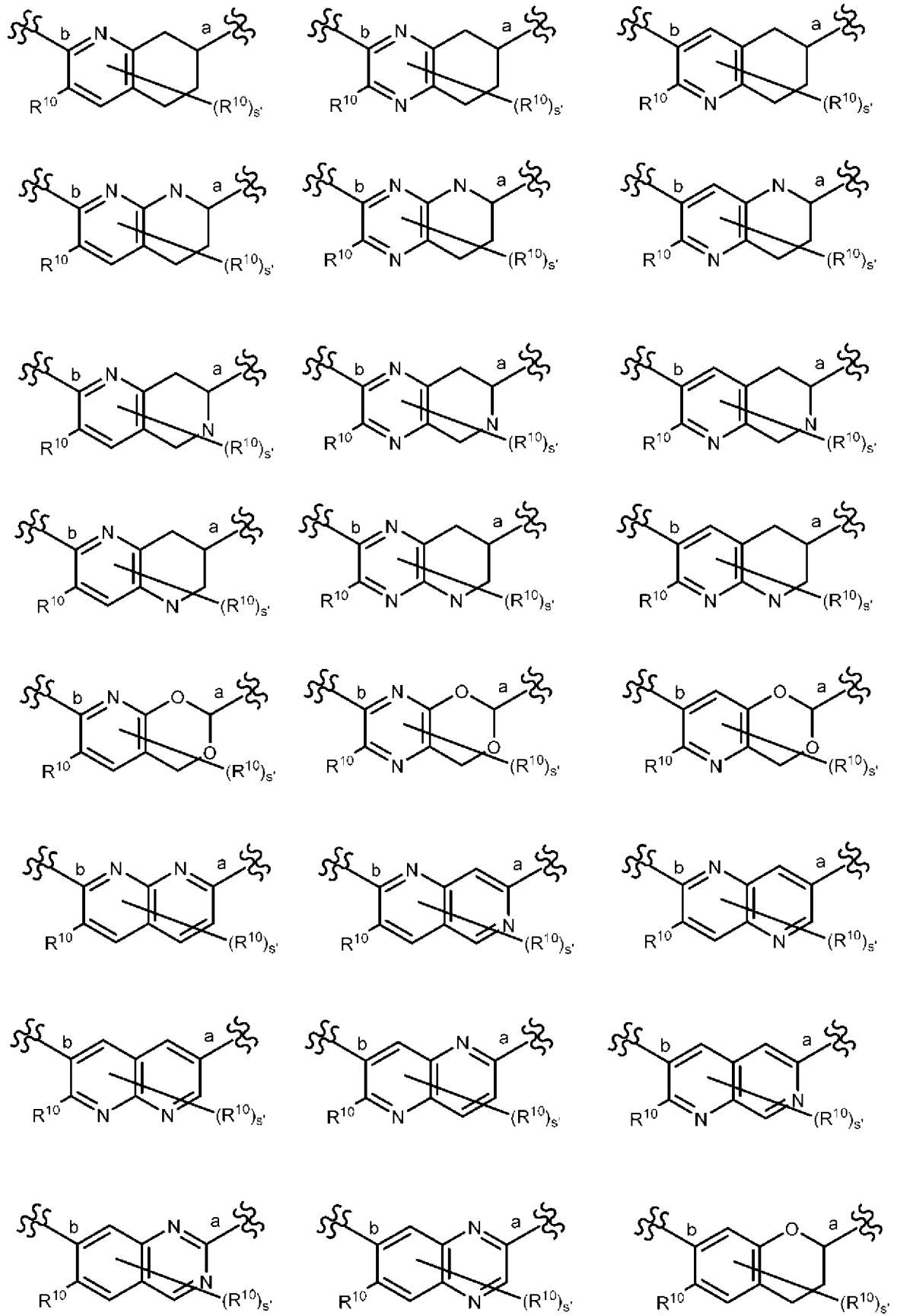


所表示之環可例舉以下所示之環(設為J 4)。

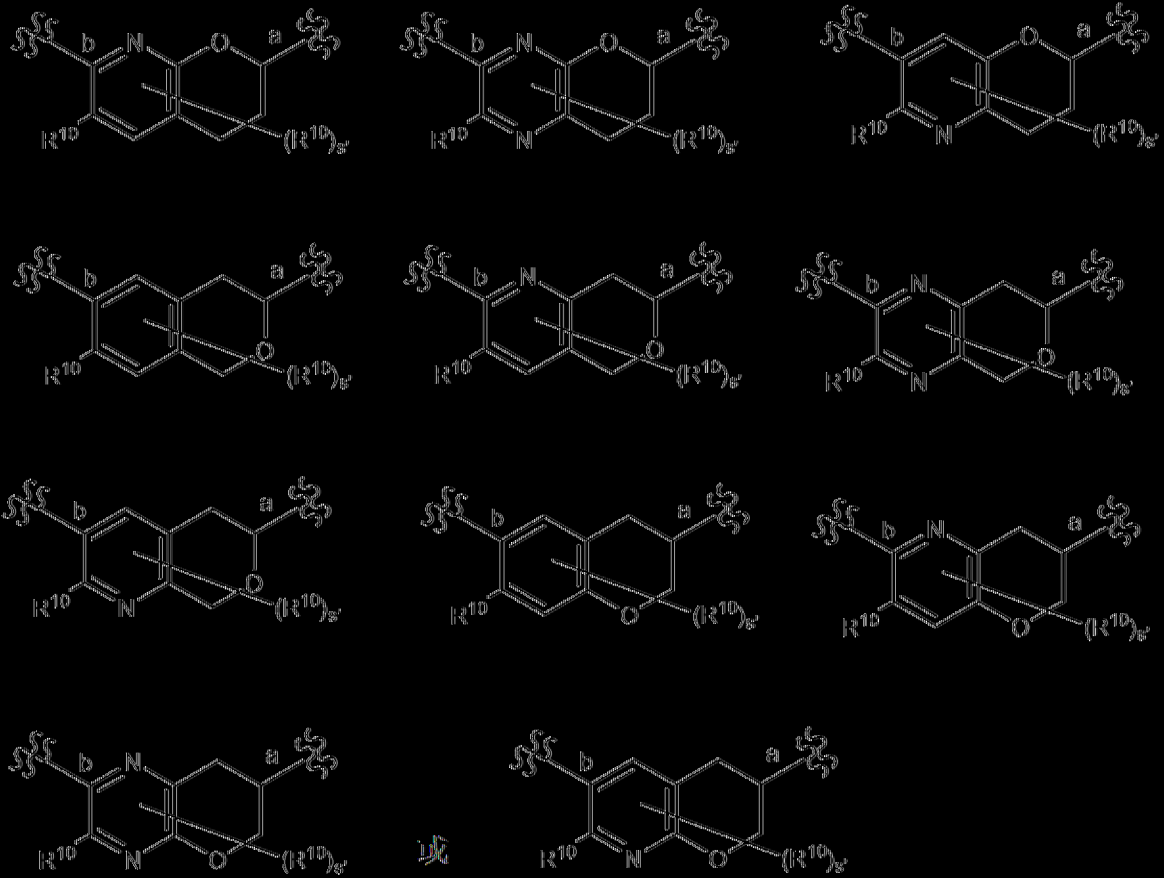
[化64]



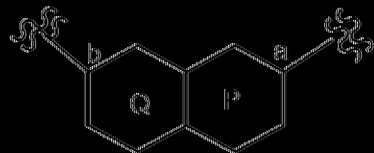
[化65]



[1:66]

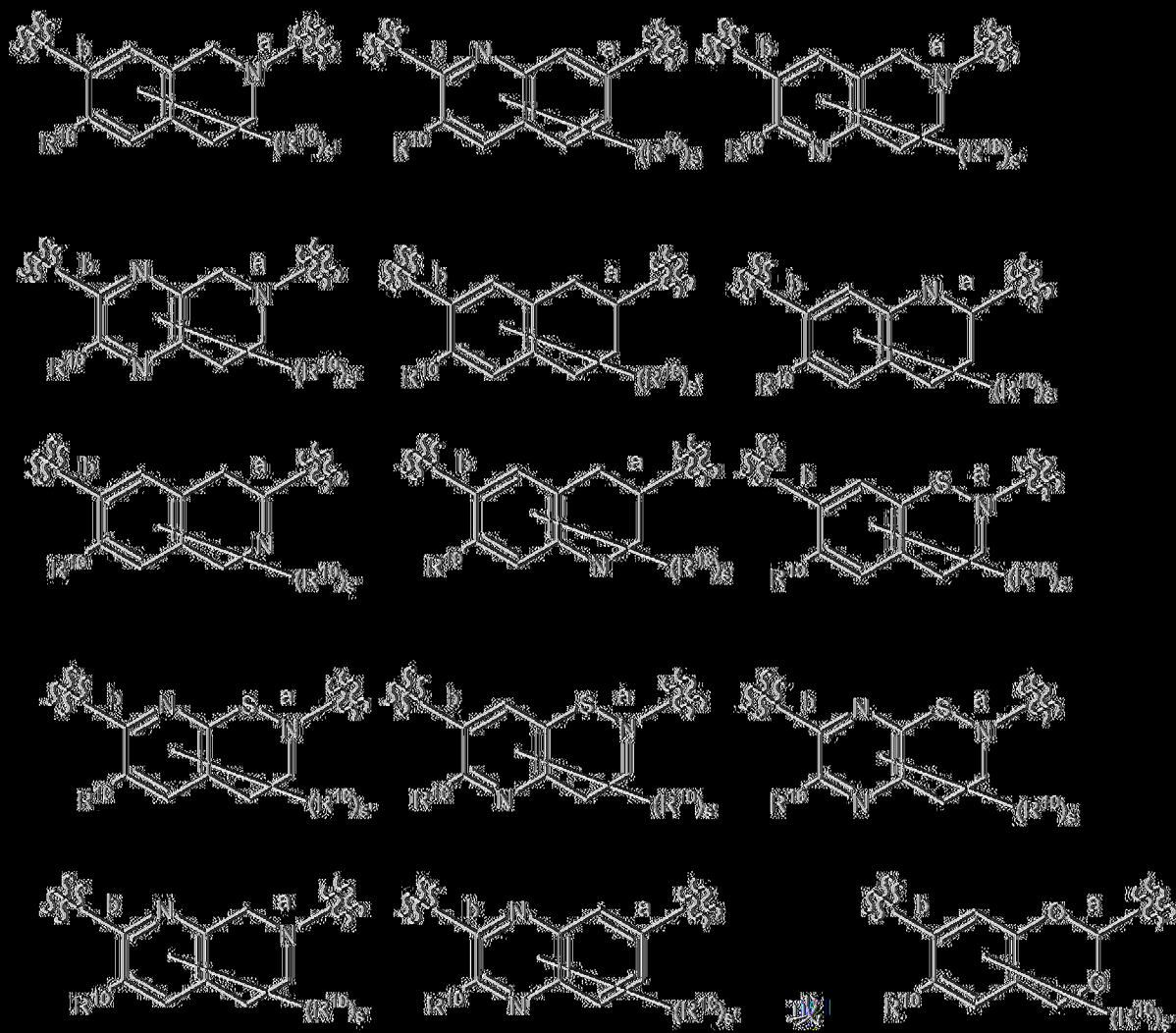


[1:67]

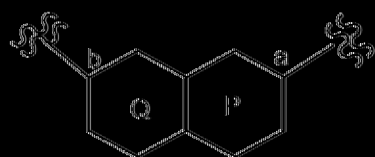


所表示之環可例舉以下所示之環(設為J.5)。

[化:68]

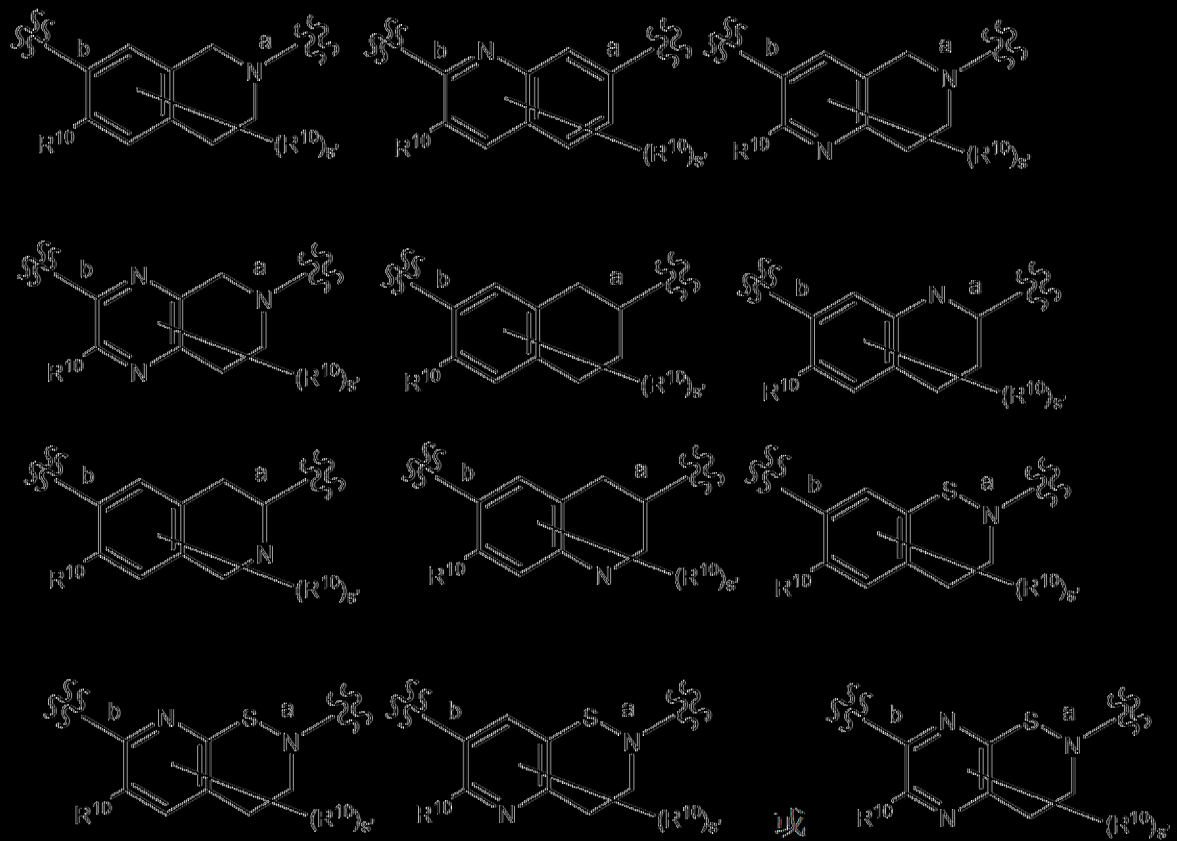


[化:69]

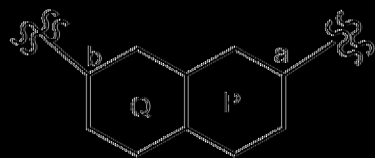


所表示之環可例舉以下所示之環(設為J 6)。

[化70]

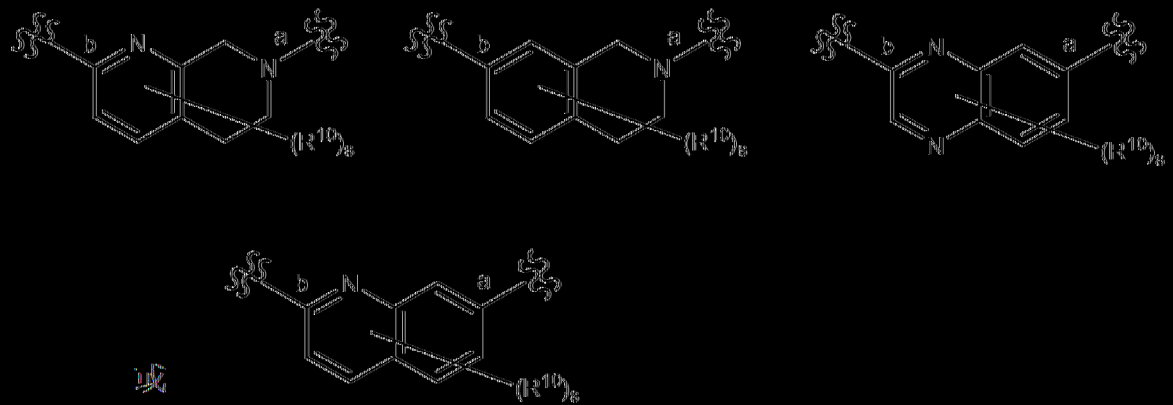


[化71]

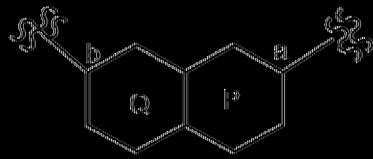


所表示之環可例舉以下所示之環(設為J')。

[化72]

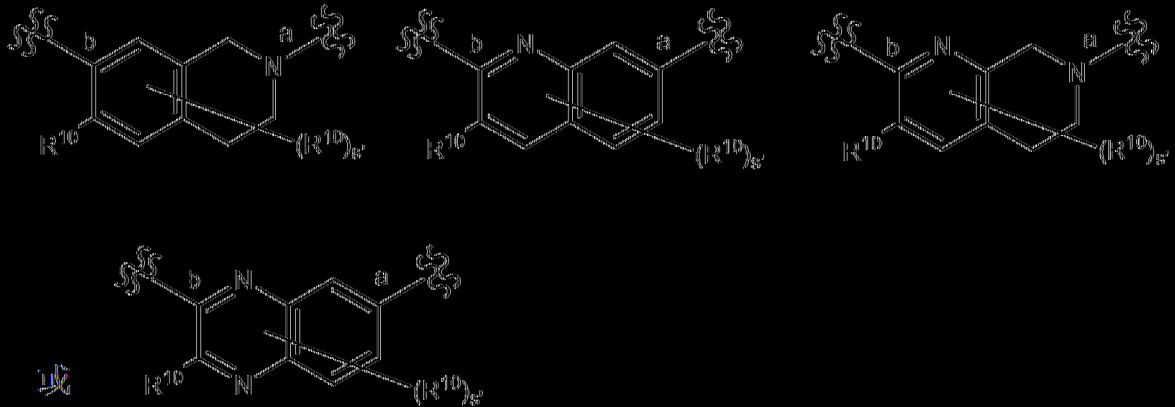


[化:73]

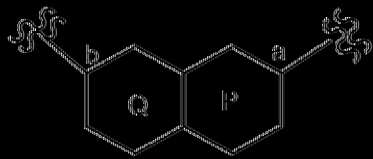


所表示之環可例舉以下所示之環(設為J.8)。

[化:74]

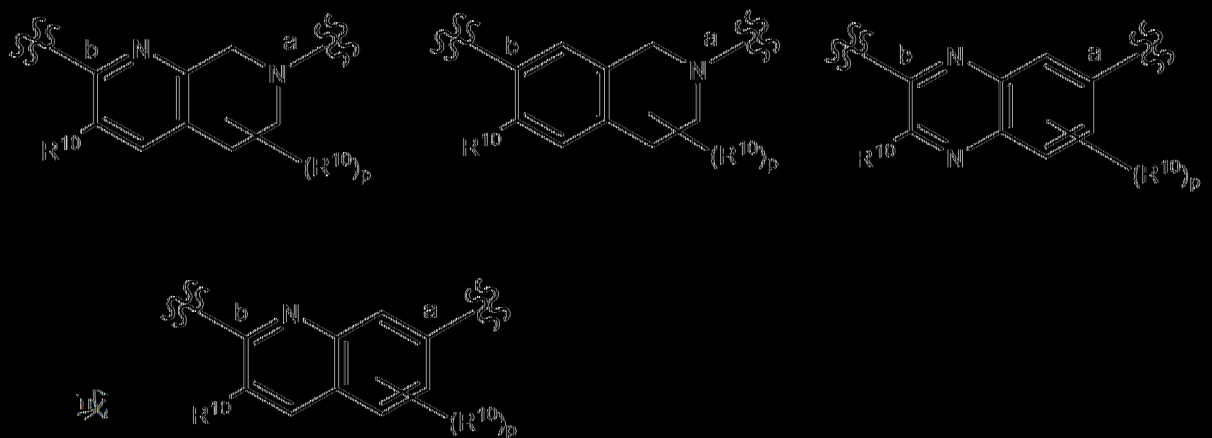


[化:75]

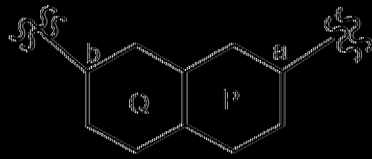


所表示之環可例舉以下所示之環(設為J.9)。

[化:76]

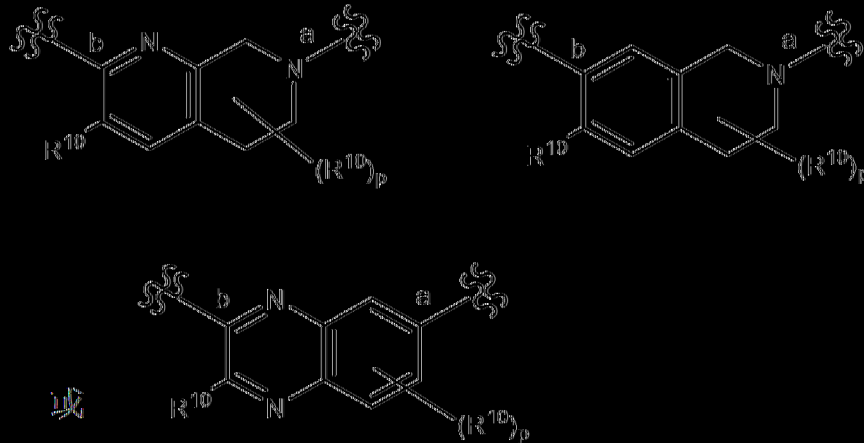


[化77]

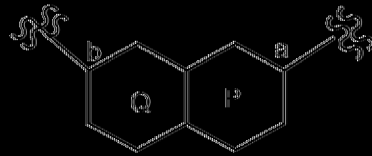


所表示之環可例舉以下所示之環(設為J.10)。

[化78]

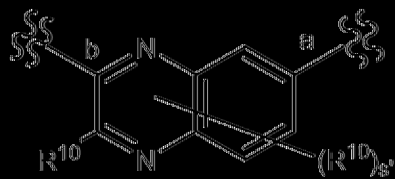


[化79]

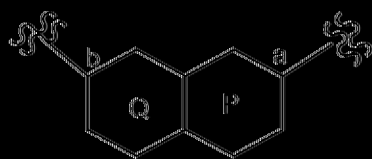


所表示之環可例舉以下所示之環(設為J.11)。

[化80]

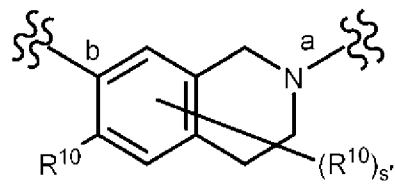


[化81]

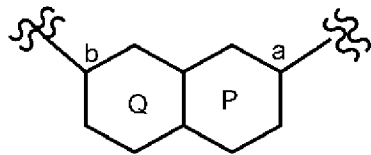


所表示之環可例舉以下所示之環(設為J.12)。

[化82]

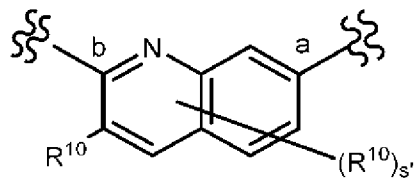


[化83]

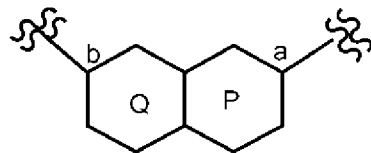


所表示之環可例舉以下所示之環(設為J-13)。

[化84]

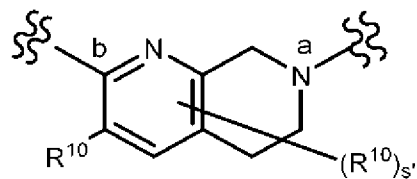


[化85]

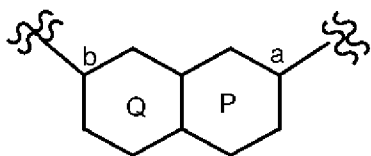


所表示之環可例舉以下所示之環(設為J-14)。

[化86]

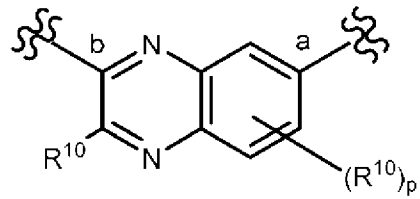


[化87]

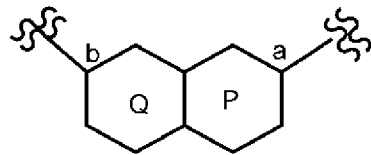


所表示之環可例舉以下所示之環(設為J-15)。

[化88]

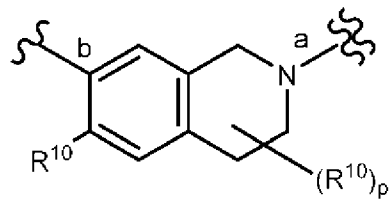


[化89]

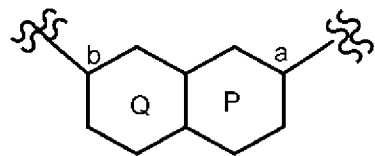


所表示之環可例舉以下所示之環(設為J-16)。

[化90]

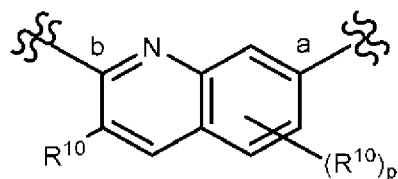


[化91]

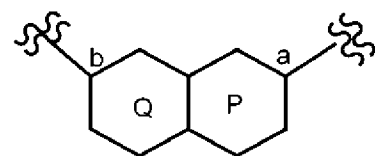


所表示之環可例舉以下所示之環(設為J-17)。

[化92]

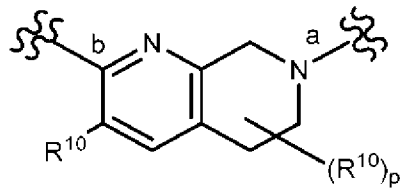


[化93]



所表示之環可例舉以下所示之環(設為J-18)。

[化94]



【0043】

R^{10} 分別獨立，可例舉：鹵素、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、側氧基、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基或者經取代或未經取代之烷氧基(設為K-1)。

R^{10} 分別獨立，可例舉：鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基、側氧基或者經取代或未經取代之烷氧基(設為K-2)。

R^{10} 分別獨立，可例舉：鹵素或氰基(設為K-3)。

R^{10} 分別獨立，可例舉：鹵素(設為K-4)。

R^{10} 分別獨立，可例舉：氰基(設為K-5)。

R^{10} 分別獨立，可例舉：經取代或未經取代之烷基(設為K-6)。

R^{10} 分別獨立，可例舉：經取代或未經取代之烷氧基(設為K-7)。

於 R^{10} 鍵結於環P之情形時， R^{10} 分別獨立，可例舉：鹵素或者經取代或未經取代之烷基(設為K-8)。

於 R^{10} 鍵結於環P之情形時， R^{10} 分別獨立，可例舉：鹵素或烷基(設為K-9)。

於 R^{10} 鍵結於環P之情形時， R^{10} 分別獨立，可例舉：烷基(設為K-10)。

於 R^{10} 鍵結於環P之情形時， R^{10} 分別獨立，可例舉：鹵素(設為K-11)。

於 R^{10} 鍵結於環Q之情形時， R^{10} 分別獨立，可例舉：鹵素或者經取代

或未經取代之烷基(設為K-12)。

於 R^{10} 鍵結於環Q之情形時， R^{10} 分別獨立，可例舉：鹵素或經鹵素取代之烷基(設為K-13)。

於 R^{10} 鍵結於環Q之情形時， R^{10} 分別獨立，可例舉：鹵素或經氟取代之烷基(設為K-14)。

於 R^{10} 鍵結於環Q之情形時， R^{10} 分別獨立，可例舉：經鹵素取代之烷基(設為K-15)。

於 R^{10} 鍵結於環Q之情形時， R^{10} 分別獨立，可例舉：經氟取代之烷基(設為K-16)。

於 R^{10} 鍵結於環Q之情形時， R^{10} 分別獨立，可例舉：鹵素(設為K-17)。

【0044】

s可例舉0至9之整數(設為L-1)。

s可例舉0至3之整數(設為L-2)。

s可例舉0至2之整數(設為L-3)。

s可例舉0或1之整數(設為L-4)。

s可例舉1或2之整數(設為L-5)。

s可例舉0(設為L-6)。

s可例舉1(設為L-7)。

s可例舉2(設為L-8)。

【0045】

s'可例舉0至8之整數(設為M-1)。

s'可例舉0至3之整數(設為M-2)。

s'可例舉0至2之整數(設為M-3)。

s'可例舉0或1之整數(設為M-4)。

s'可例舉0(設為M-5)。

s'可例舉1(設為M-6)。

【0046】

R³可例舉：經取代或未經取代之芳香族碳環式基、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基、經取代或未經取代之芳香族雜環式基或者經取代或未經取代之非芳香族雜環式基(設為N-1)。

R³可例舉：經取代或未經取代之芳香族碳環式基或者經取代或未經取代之芳香族雜環式基(設為N-2)。

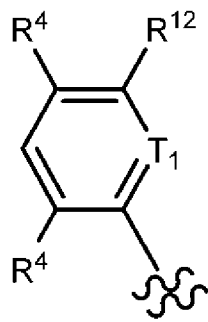
R³可例舉：可經取代基群A1(鹵素、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基及氰基)取代之芳香族碳環式基或可經取代基群A1取代之芳香族雜環式基(設為N-3)。

R³可例舉：可經取代基群A2(鹵素、烷基、鹵代烷基、鹵代烷氧基及氰基)取代之苯基、可經取代基群A2取代之吡啶基、可經取代基群A2取代之嘧啶基、可經取代基群A2取代之吡嗪基、可經取代基群A2取代之咪唑基、可經取代基群A2取代之異噁唑基或可經取代基群A2取代之噻唑基(設為N-4)。

R³可例舉：可經取代基群A2(鹵素、烷基、鹵代烷基、鹵代烷氧基及氰基)取代之苯基(設為N-5)。

R³可例舉

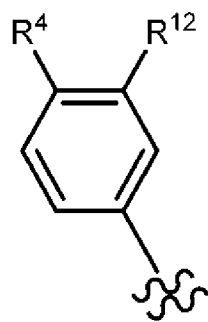
[化101]



所表示之基(設為N-12)。

R³可例舉

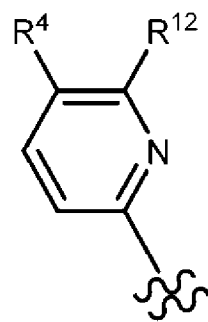
[化102]



所表示之基(設為N-13)。

R³可例舉

[化103]



所表示之基(設為N-14)。

【0047】

T₁可例舉：碳原子或氮原子(設為O-1)。

T₁可例舉：C(R¹²)或N(設為O-2)。

T₁可例舉：碳原子(設為O-3)。

T₁可例舉：C(R¹²)(設為O-4)。

T₁可例舉：氮原子(設為O-5)。

【0048】

T₂可例舉：碳原子或氮原子(設為P-1)。

T₂可例舉：C(R¹²)或N(設為P-2)。

T₂可例舉：碳原子(設為P-3)。

T₂可例舉：C(R¹²)(設為P-4)。

T₂可例舉：氮原子(設為P-5)。

【0049】

R⁴分別獨立，可例舉：鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之芳香族碳環式基、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基或者經取代或未經取代之烷基磺醯基(設為Q-1)。

R⁴分別獨立，可例舉：鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基或者經取代或未經取代之非芳香族碳環式基(設為Q-2)。

R⁴分別獨立，可例舉：鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之烷氧基(設為Q-3)。

R⁴分別獨立，可例舉：鹵素或者經取代或未經取代之烷基(設為Q-4)。

R⁴分別獨立，可例舉：鹵素或經鹵素取代或未經取代之烷基(設為Q-5)。

R^4 分別獨立，可例舉：鹵素或者經取代或未經取代之烷氧基(設為Q-6)。

R^4 分別獨立，可例舉：鹵素或經鹵素取代或未經取代之烷氧基(設為Q-7)。

R^4 分別獨立，可例舉：鹵素、經氟取代之烷氧基或未經取代之烷氧基(設為Q-8)。

R^4 分別獨立，可例舉：鹵素、氰基、未經取代之烷基、未經取代之烷氧基或未經取代之非芳香族碳環式基(設為Q-9)。

R^4 分別獨立，可例舉：鹵素(設為Q-10)。

【0050】

R^{14} 可例舉：氫原子或者經取代或未經取代之烷基(設為R-1)。

R^{14} 可例舉：經取代或未經取代之烷基(設為R-2)。

R^{14} 可例舉：烷基(設為R-3)。

【0051】

R^{12} 分別獨立，可例舉：氫原子、鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之芳香族碳環式基、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基或者經取代或未經取代之烷基磺醯基(設為S-1)。

R^{12} 分別獨立，可例舉：氫原子或鹵素(設為S-2)。

R^{12} 可例舉：氫原子(設為S-3)。

R^{12} 分別獨立，可例舉：鹵素(設為S-4)。

【0052】

m可例舉0至5之整數(設為T-1)。

m可例舉0至3之整數(設為T-2)。

m可例舉1或2(設為T-3)。

m可例舉1(設為T-4)。

m可例舉2(設為T-5)。

【0053】

n可例舉0至2之整數(設為U-1)。

n可例舉0或1(設為U-2)。

n可例舉0(設為U-3)。

n可例舉1(設為U-4)。

n可例舉2(設為U-5)。

【0054】

R^{13} 分別獨立，可例舉：氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷基(設為V-1)。

R^{13} 分別獨立，可例舉：氫原子或者經取代或未經取代之烷基(設為V-2)。

R^{13} 分別獨立，可例舉：經取代或未經取代之烷基(設為V-3)。

R^{13} 可例舉：一者為氫原子，另一者為經取代或未經取代之烷基(設為V-4)。

R^{13} 可例舉：氫原子(設為V-5)。

【0055】

E_1 可例舉：碳原子或氮原子(設為W-1)。

E_1 可例舉：碳原子(設為W-2)。

E_1 可例舉：氮原子(設為W-3)。

【0056】

E_2 可例舉：碳原子或氮原子(設為X-1)。

E_2 可例舉：碳原子(設為X-2)。

E_2 可例舉：氮原子(設為X-3)。

【0057】

r可例舉0至9之整數(設為Y-1)。

r可例舉1至9之整數(設為Y-2)。

r可例舉1至3之整數(設為Y-3)。

r可例舉1至2之整數(設為Y-4)。

r可例舉3(設為Y-5)。

r可例舉2(設為Y-6)。

r可例舉1(設為Y-7)。

【0058】

p可例舉0至6之整數(設為Z-1)。

p可例舉0至3之整數(設為Z-2)。

p可例舉0至2之整數(設為Z-3)。

p可例舉0或1之整數(設為Z-4)。

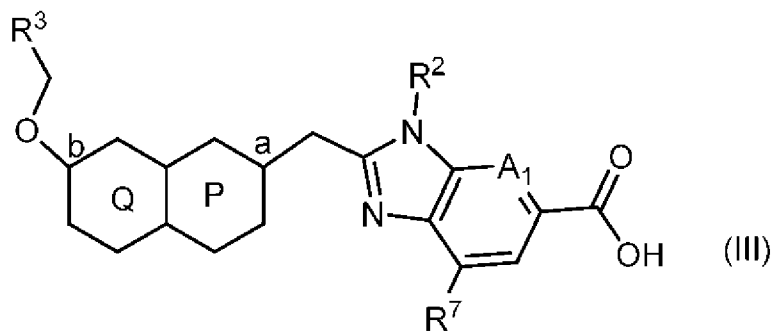
p可例舉0(設為Z-5)。

p可例舉1(設為Z-6)。

【0059】

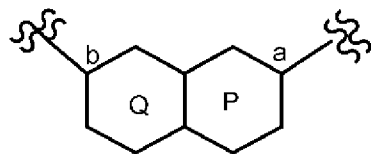
將式(III)：

[化104]



所表示之化合物中之 A_1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 及

[化105]



所表示之環之較佳之態樣示於以下。作為式(III)所表示之化合物，
可例示以下所示之具體例之全部組合之態樣。

作為 A_1 ，可例舉： $C(R^5)$ 或 N (設為 $A'-1$)。

作為 A_1 ，可例舉： $C(R^5)$ (設為 $A'-2$)。

作為 A_1 ，可例舉： $C(H)$ (設為 $A'-3$)。

作為 A_1 ，可例舉： $C(F)$ (設為 $A'-4$)。

作為 A_1 ，可例舉： N (設為 $A'-5$)。

【0060】

R^5 可例舉：氫原子或鹵素(設為 $B'-1$)。

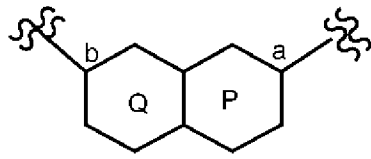
R^5 可例舉：氫原子(設為 $B'-2$)。

R^5 可例舉：鹵素(設為 $B'-3$)。

【0061】

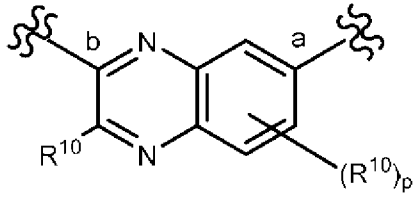
R^7 可例舉：氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷氧基(設為 $C'-1$)。

[化108]

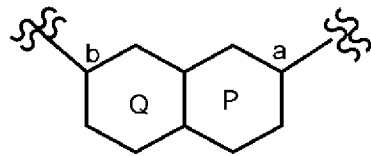


所表示之環可例舉以下所示之環(設為E'-2)。

[化109]

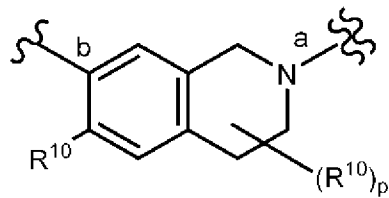


[化110]

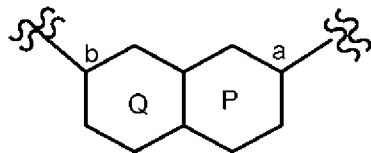


所表示之環可例舉以下所示之環(設為E'-3)。

[化111]

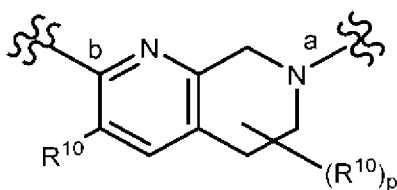


[化112]



所表示之環可例舉以下所示之環(設為E'-4)。

[化113]



【0064】

R^{10} 分別獨立，可例舉：鹵素、氰基或者經取代或未經取代之烷基(設為F'-1)。

R^{10} 分別獨立，可例舉：鹵素或者經取代或未經取代之烷基(設為F'-2)。

R^{10} 分別獨立，可例舉：鹵素(設為F'-3)。

R^{10} 分別獨立，可例舉：氰基(設為F'-4)。

R^{10} 分別獨立，可例舉：經取代或未經取代之烷基(設為F'-5)。

於 R^{10} 鍵結於環P之情形時， R^{10} 分別獨立，可例舉：鹵素或者經取代或未經取代之烷基(設為F'-6)。

於 R^{10} 鍵結於環P之情形時， R^{10} 分別獨立，可例舉：鹵素或烷基(設為F'-7)。

於 R^{10} 鍵結於環P之情形時， R^{10} 分別獨立，可例舉：烷基(設為F'-8)。

於 R^{10} 鍵結於環P之情形時， R^{10} 分別獨立，可例舉：鹵素(設為F'-9)。

於 R^{10} 鍵結於環Q之情形時， R^{10} 可例舉：鹵素或者經取代或未經取代之烷基(設為F'-10)。

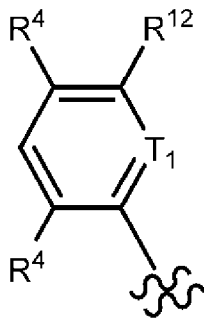
於 R^{10} 鍵結於環Q之情形時， R^{10} 可例舉：鹵素或經鹵素取代之烷基(設為F'-11)。

於 R^{10} 鍵結於環Q之情形時， R^{10} 可例舉：鹵素或經氟取代之烷基(設為F'-12)。

於 R^{10} 鍵結於環Q之情形時， R^{10} 可例舉：經鹵素取代之烷基(設為F'-

R³可例舉

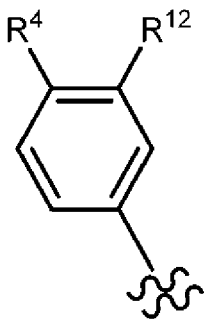
[化116]



所表示之基(設為H'-3)。

R³可例舉

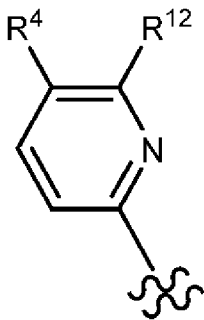
[化117]



所表示之基(設為H'-4)。

R³可例舉

[化118]



所表示之基(設為H'-5)。

【0067】

T_1 可例舉：C(R^{12})或N(設為I'-1)。

T_1 可例舉：C(R^{12})(設為I'-2)。

T_1 可例舉：N(設為I'-3)。

【0068】

R^4 分別獨立，可例舉：鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基或者經取代或未經取代之非芳香族碳環式基(設為J'-1)。

R^4 分別獨立，可例舉：鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之烷氧基(設為J'-2)。

R^4 分別獨立，可例舉：鹵素或者經取代或未經取代之烷基(設為J'-3)。

R^4 分別獨立，可例舉：鹵素、經鹵素取代之烷基或未經取代之烷基(設為J'-4)。

R^4 分別獨立，可例舉：鹵素或者經取代或未經取代之烷氧基(設為J'-5)。

R^4 分別獨立，可例舉：鹵素、經鹵素取代之烷氧基或未經取代之烷氧基(設為J'-6)。

R^4 分別獨立，可例舉：鹵素、經氟取代之烷氧基或未經取代之烷氧基(設為J'-7)。

R^4 分別獨立，可例舉：鹵素、氰基、未經取代之烷基、未經取代之烷氧基或未經取代之非芳香族碳環式基(設為J'-8)。

R^4 分別獨立，可例舉：鹵素(設為J'-9)。

【0069】

R¹⁴可例舉：未經取代之烷基(設為K'-1)。

R¹⁴可例舉：甲基、乙基、正丙基或異丙基(設為K'-2)。

R¹⁴可例舉：甲基或乙基(設為K'-3)。

R¹⁴可例舉：甲基(設為K'-4)。

【0070】

R¹²分別獨立，可例舉：氫原子或鹵素(設為L'-1)。

R¹²可例舉：氫原子(設為L'-2)。

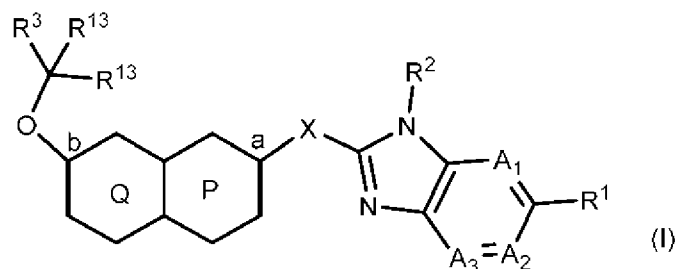
R¹²分別獨立，可例舉：鹵素(設為L'-3)。

【0071】

尤佳為以下之態樣。

(i)式(I)：

[化119]



(式中，

A₁為C(R⁵)或N，

A₂為C(R⁶)或N，

A₃為C(R⁷)或N，

R⁵、R⁶及R⁷分別獨立為氫原子、鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之烷氧基，

R¹為羧基，

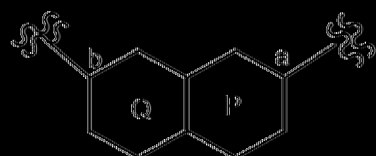
R²為被經取代或未經取代之非芳香族雜環所取代之烷基或者被經取

代或未經取代之芳香族雜環所取代之烷基，

X 為 $\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ ，

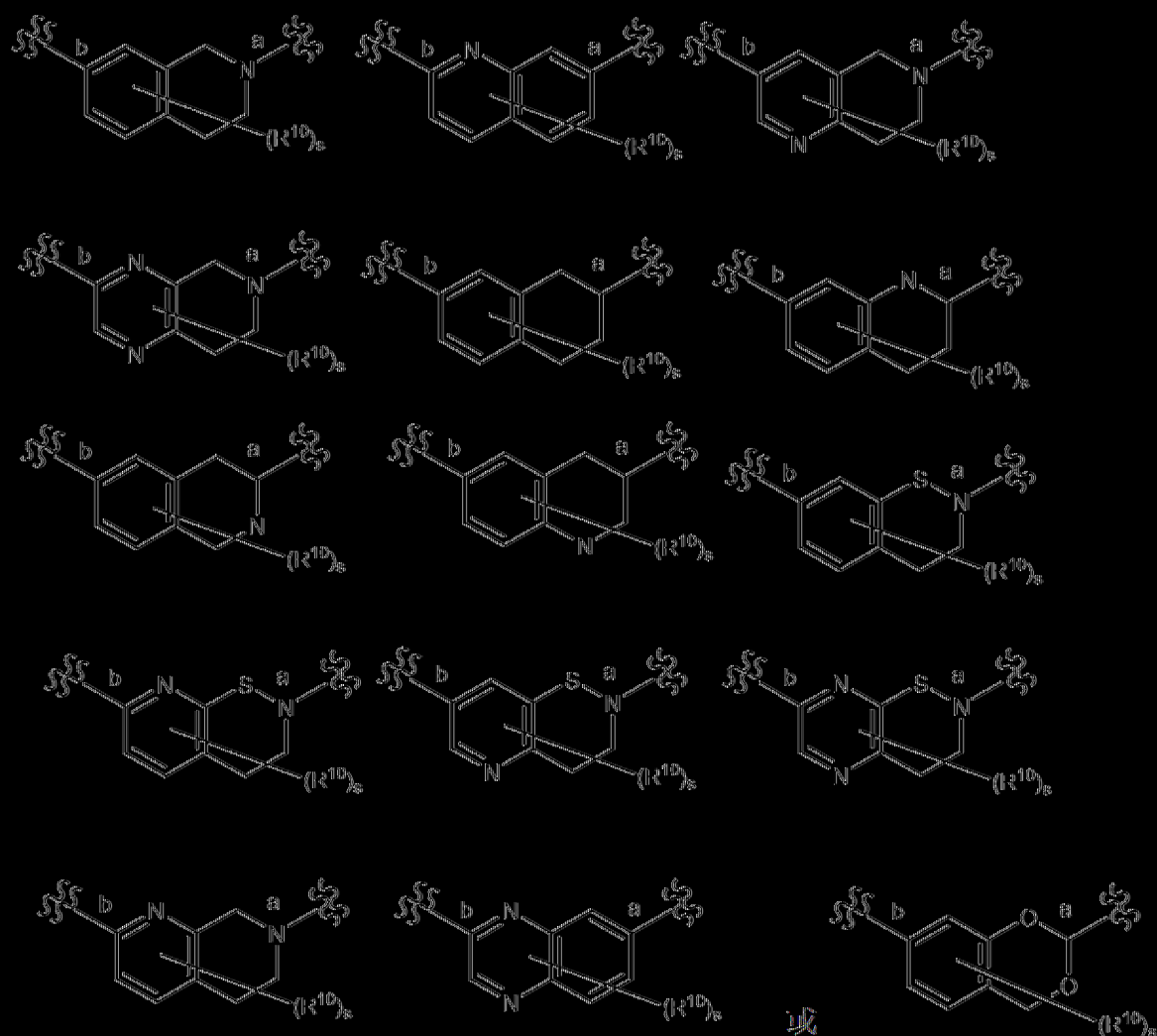
R^8 及 R^9 分別獨立為氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷基，

[化120]



所表示之環為

[化121]



(式中，

R^{10} 分別獨立為鹵素、氫基、氫基、經取代或未經取代之烷基、側氧

基、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基或者經取代或未經取代之烷氧基，

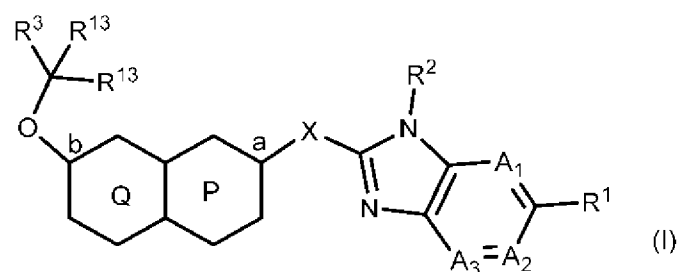
s為0至9之整數)所表示之環，

R¹³分別獨立為氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷基，

R³為經取代或未經取代之芳香族碳環式基或者經取代或未經取代之芳香族雜環式基)所表示之化合物或其製藥上容許之鹽。

(ii)式(I)：

[化122]



(式中，

A₁為C(R⁵)或N，

A₂為C(R⁶)或N，

A₃為C(R⁷)或N，

R⁵、R⁶及R⁷分別獨立為氫原子、鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之烷氧基，

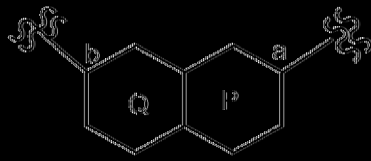
R¹為羧基，

R²為被經取代或未經取代之非芳香族雜環所取代之烷基或者被經取代或未經取代之芳香族雜環所取代之烷基，

-X-為-C(R⁸)(R⁹)-，

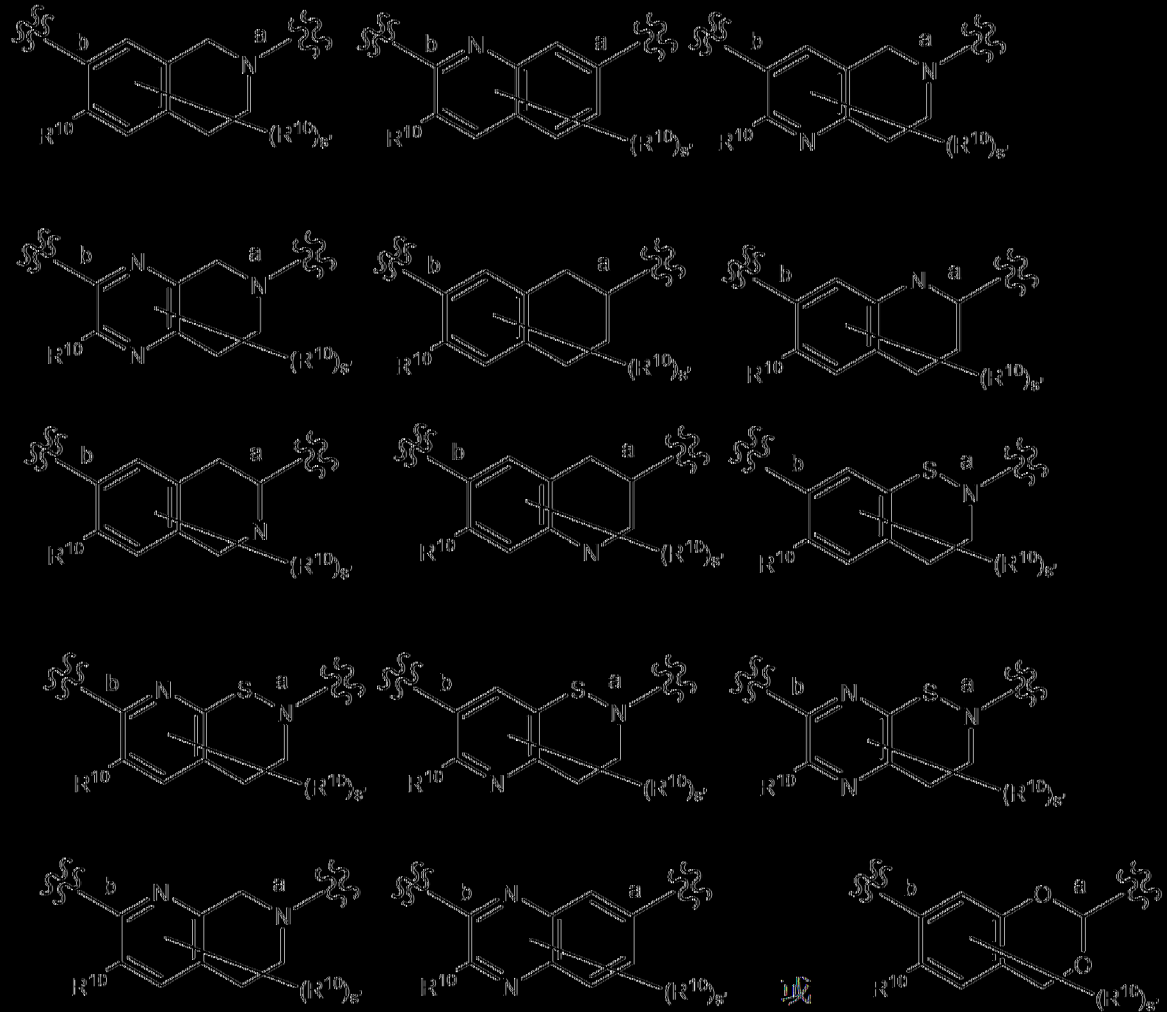
R⁸及R⁹分別獨立為氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷基，

[化123]



所表示之環為

[化124]



(式中，

R^{10} 分別獨立為鹵素、氫基、羥基、經取代或未經取代之烷基、側氧基、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基或者經取代或未經取代之烷氧基，

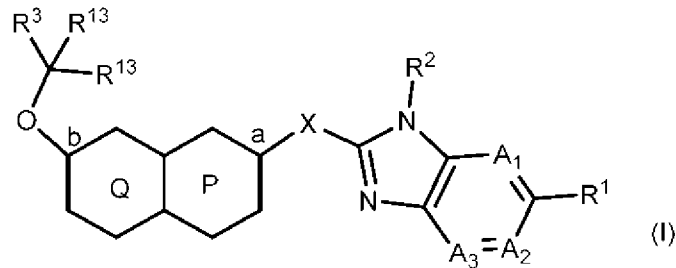
s' 為0~8之整數)所表示之環，

R^{13} 分別獨立為氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷基，

R^3 為經取代或未經取代之芳香族碳環式基或者經取代或未經取代之芳香族雜環式基)所表示之化合物或其製藥上容許之鹽。

(iii)式(I)：

[化125]



(式中，

(i) A_1 為 $C(R^5)$ ， A_2 為 $C(R^6)$ ，且 A_3 為 $C(R^7)$ ，或

(ii) A_1 為N， A_2 為 $C(R^6)$ ，且 A_3 為 $C(R^7)$ ，

R^5 、 R^6 及 R^7 分別獨立為氫原子、鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之烷氧基，

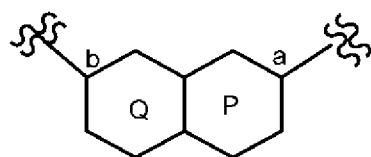
R^1 為羧基，

R^2 為被經取代或未經取代之非芳香族雜環所取代之烷基或者被經取代或未經取代之芳香族雜環所取代之烷基，

-X-為 $-C(R^8)(R^9)-$ ，

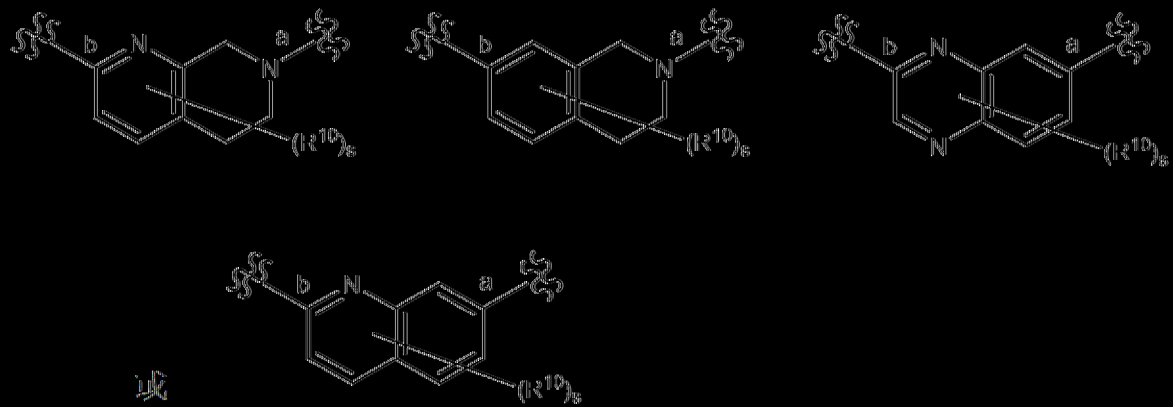
R^8 及 R^9 分別獨立為氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷基，

[化126]



所表示之環為

[化127]



(式中，

R^{10} 分別獨立為鹵素、氫基、羥基、經取代或未經取代之烷基、側氧基、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基或者經取代或未經取代之烷氧基，

s 為1~9之整數)所表示之環，

R^{13} 分別獨立為氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷基，

R^3 為經取代或未經取代之芳香族碳環式基或者經取代或未經取代之芳香族雜環式基)所表示之化合物或其製藥上容許之鹽。

(iv)式(I)：

[化128]



(式中，

(i) A_1 為C(R^5)， A_2 為C(R^6)，且 A_3 為C(R^7)，或

(ii) A_1 為N， A_2 為C(R^6)，且 A_3 為C(R^7)，

R^5 、 R^6 及 R^7 分別獨立為氫原子、鹵素、氫基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之烷氧基，

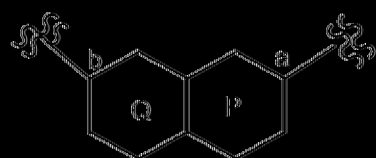
R^1 為羧基，

R^2 為被經取代或未經取代之非芳香族雜環所取代之烷基或者被經取代或未經取代之芳香族雜環所取代之烷基，

X 為 $C(R^8)(R^9)$ ，

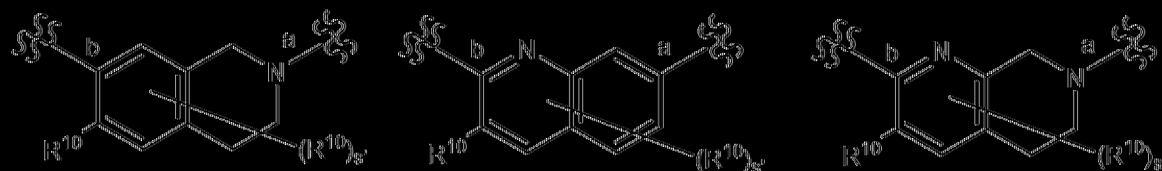
R^8 及 R^9 分別獨立為氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷基，

[化129]



所表示之環為

[化130]



(式中，

R^{10} 分別獨立為鹵素、氫基、羧基、經取代或未經取代之烷基、側氧基、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基或者經取代或未經取代之烷氧基，

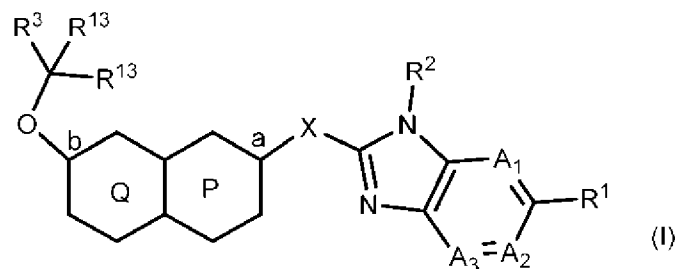
s' 為0~8之整數)所表示之環，

R^{13} 分別獨立為氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷基，

R^3 為經取代或未經取代之芳香族碳環式基或者經取代或未經取代之芳香族雜環式基)所表示之化合物或其製藥上容許之鹽。

(v)式(I)：

[化131]



(式中，

(i) A_1 為 $C(R^5)$ ， A_2 為 $C(R^6)$ ，且 A_3 為 $C(R^7)$ ，或

(ii) A_1 為N， A_2 為 $C(R^6)$ ，且 A_3 為 $C(R^7)$ ，

R^5 、 R^6 及 R^7 分別獨立為氫原子、鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之烷氧基，

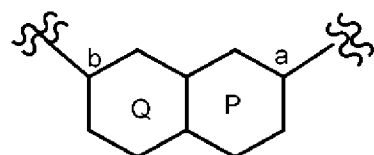
R^1 為羧基，

R^2 為被經取代或未經取代之非芳香族雜環所取代之烷基或者被經取代或未經取代之芳香族雜環所取代之烷基，

-X-為 $-C(R^8)(R^9)-$ ，

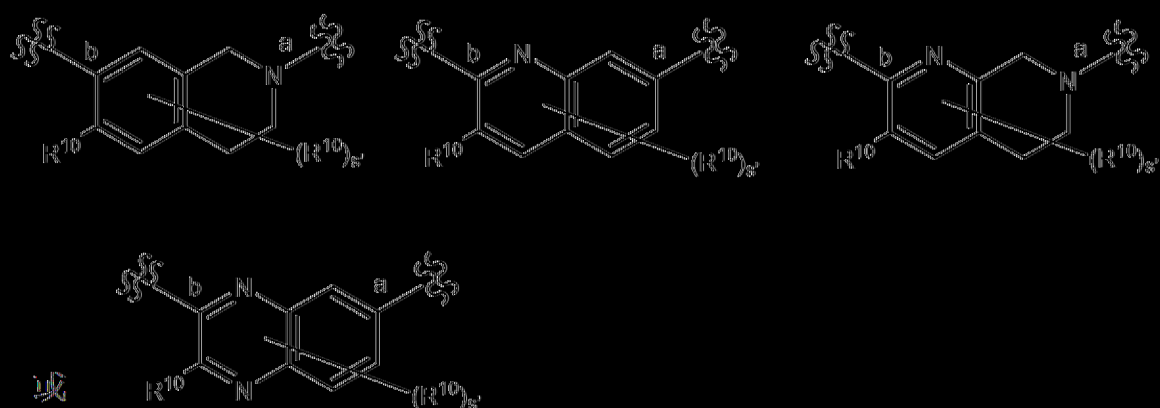
R^8 及 R^9 分別獨立為氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷基，

[化132]



所表示之環為

[化133]



(式中，

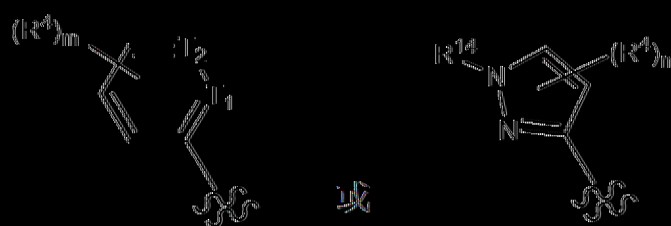
R^{10} 分別獨立為鹵素、氫基、羥基、經取代或未經取代之烷基、側氧基、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基或者經取代或未經取代之烷氧基，

s' 為0~8之整數)所表示之環，

R^{13} 分別獨立為氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷基，

R^3 為

[化134]



(式中，

T_1 為碳原子或氮原子，

T_2 為碳原子或氮原子，

R^4 分別獨立為鹵素、氫基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之烷氧基，

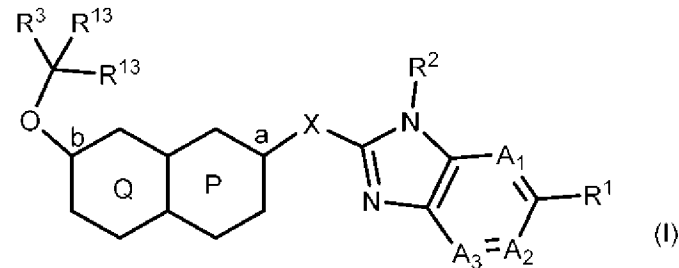
R^{14} 為氫原子或者經取代或未經取代之烷基，

m為0至5之整數，

n為0至2之整數)所表示之基)所表示之化合物或其製藥上容許之鹽。

(vi)式(I)：

[化135]



(式中，

(i) A_1 為 $C(R^5)$ ， A_2 為 $C(R^6)$ ，且 A_3 為 $C(R^7)$ ，或

(ii) A_1 為N， A_2 為 $C(R^6)$ ，且 A_3 為 $C(R^7)$ ，

R^5 、 R^6 及 R^7 分別獨立為氫原子、鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之烷氧基，

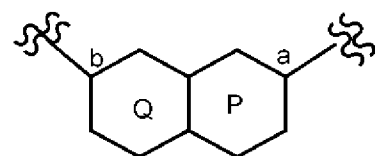
R^1 為羧基，

R^2 為被經取代或未經取代之非芳香族雜環所取代之烷基或者被經取代或未經取代之芳香族雜環所取代之烷基，

-X-為 $-C(R^8)(R^9)-$ ，

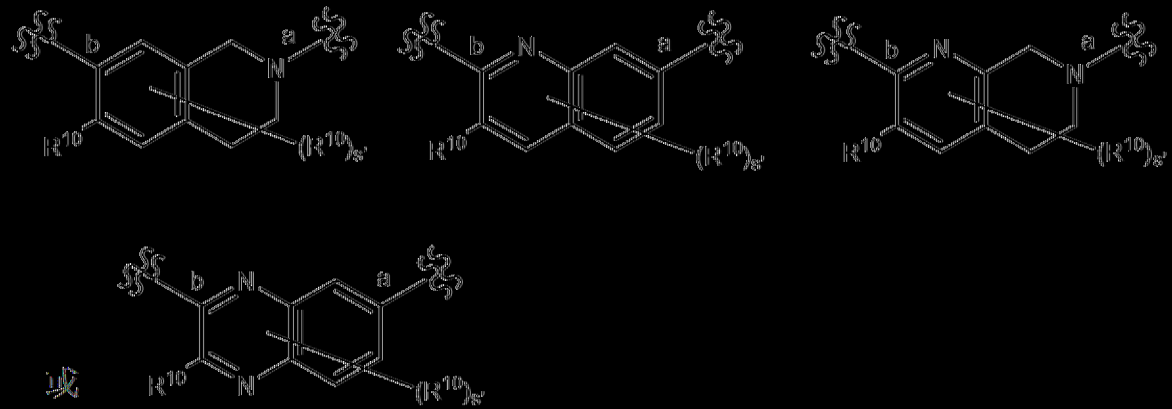
R^8 及 R^9 分別獨立為氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷基，

[化136]



所表示之環為

[化137]



(式中，

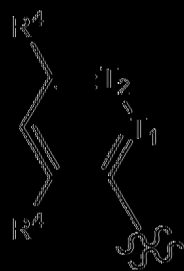
R^{10} 分別獨立為鹵素、氫基、羥基、經取代或未經取代之烷基、側氧基、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基或者經取代或未經取代之烷氧基，

s' 為0~8之整數)所表示之環，

R^{13} 分別獨立為氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷基，

R^3 為

[化138]



(式中，

T_1 為 $C(R^{12})$ 或 N ，

T_2 為 $C(R^{12})$ 或 N ，

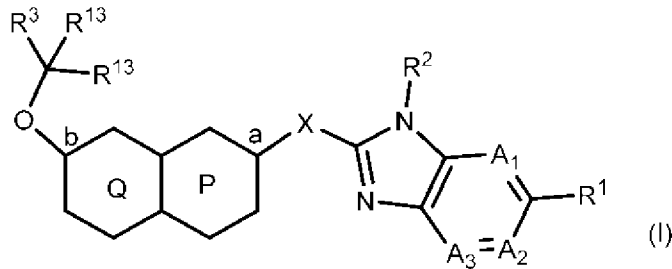
R^{12} 分別獨立為氫原子、鹵素、氫基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之芳香族碳環式基、經取代

或未經取代之非芳香族碳環式基或者經取代或未經取代之烷基磺醯基，

R^4 分別獨立為鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之烷氧基)所表示之基)所表示之化合物或其製藥上容許之鹽。

(vii)式(I)：

[化139]



(式中，

(i) A_1 為 $C(R^5)$ ， A_2 為 $C(R^6)$ ，且 A_3 為 $C(R^7)$ ，或

(ii) A_1 為N， A_2 為 $C(R^6)$ ，且 A_3 為 $C(R^7)$ ，

R^5 、 R^6 及 R^7 分別獨立為氫原子、鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之烷氧基，

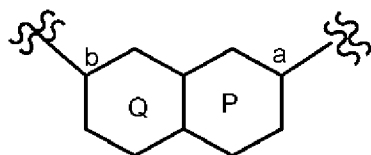
R^1 為羧基，

R^2 為氧雜環丁基甲基或烷基咪唑基甲基，

-X-為 $-C(R^8)(R^9)-$ ，

R^8 及 R^9 分別獨立為氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷基，

[化140]



所表示之環為

[化141]



(式中，

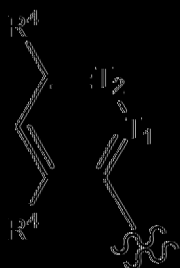
R^{10} 分別獨立為鹵素、氫基、羥基、經取代或未經取代之烷基、側氧基、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基或者經取代或未經取代之烷氧基，

s' 為0~8之整數)所表示之環，

R^{13} 分別獨立為氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷基，

R^3 為

[化142]



(式中，

T_1 為C(R^{12})或N，

T_2 為C(R^{12})或N，

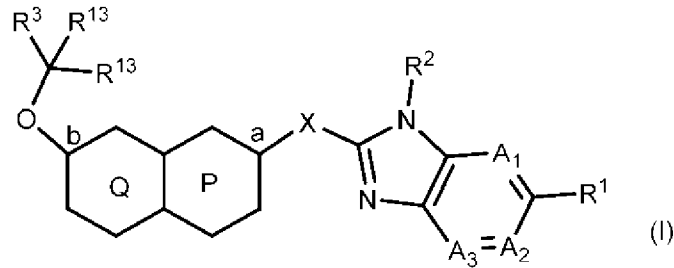
R^{12} 分別獨立為氫原子或鹵素，

R^4 分別獨立為鹵素、氫基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或

未經取代之烷氧基)所表示之基)所表示之化合物或其製藥上容許之鹽。

(viii)式(I)：

[化143]



(式中，

(i) A_1 為 $C(R^5)$ ， A_2 為 $C(R^6)$ ，且 A_3 為 $C(R^7)$ ，或

(ii) A_1 為 N ， A_2 為 $C(R^6)$ ，且 A_3 為 $C(R^7)$ ，

R^5 、 R^6 及 R^7 分別獨立為氫原子、鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之烷氧基，

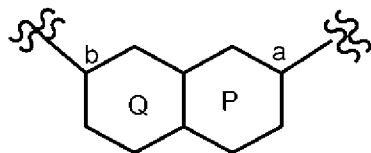
R^1 為羧基，

R^2 為氧雜環丁基甲基或烷基咪唑基甲基，

-X- 為 $-C(R^8)(R^9)-$ ，

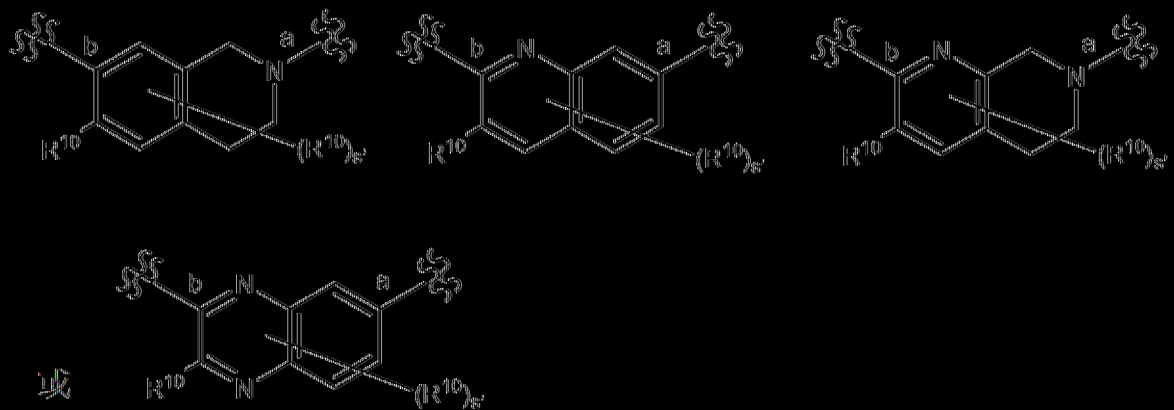
R^8 及 R^9 為氫原子，

[化144]



所表示之環為

[化145]



(式中，

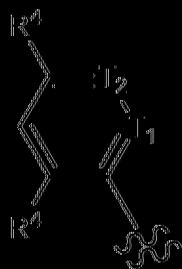
R^{10} 分別獨立為鹵素、氫基、羥基、經取代或未經取代之烷基、側氫基、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基或者經取代或未經取代之烷氧基，

s' 為0~8之整數)所表示之環，

R^{13} 為氫原子，

R^3 為

[化146]



(式中，

T_1 為 $C(R^{12})$ 或 N ，

T_2 為 $C(R^{12})$ ，

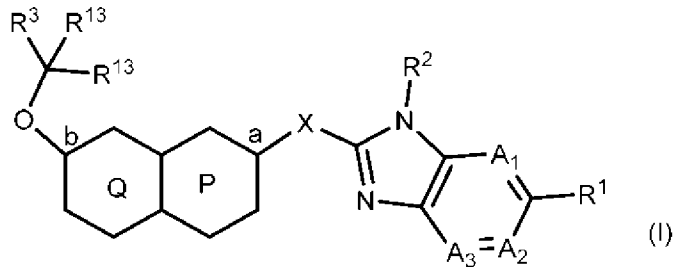
R^{12} 分別獨立為氫原子或鹵素，

R^4 分別獨立為鹵素、氫基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或

未經取代之烷氧基)所表示之基)所表示之化合物或其製藥上容許之鹽。

(ix)式(I)：

[化147]



(式中，

(i) A_1 為 $C(R^5)$ ， A_2 為 $C(R^6)$ ，且 A_3 為 $C(R^7)$ ，或

(ii) A_1 為 N ， A_2 為 $C(R^6)$ ，且 A_3 為 $C(R^7)$ ，

R^5 、 R^6 及 R^7 分別獨立為氫原子、鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之烷氧基，

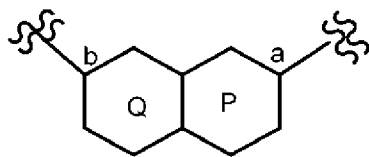
R^1 為羧基，

R^2 為氧雜環丁基甲基或烷基咪唑基甲基，

-X- 為 $-C(R^8)(R^9)-$ ，

R^8 及 R^9 為氫原子，

[化148]

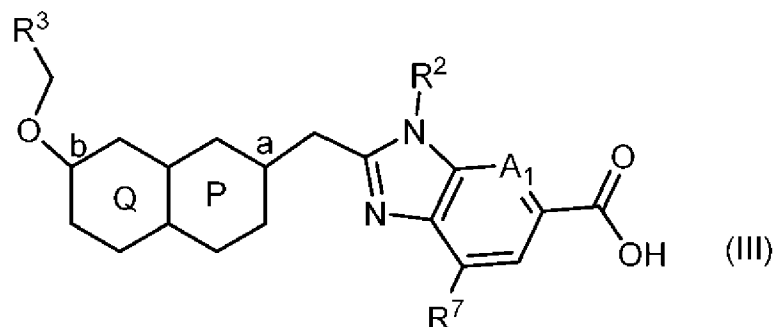


所表示之環為

經取代之烷氧基或者經取代或未經取代之非芳香族碳環式基)所表示之基)所表示之化合物或其製藥上容許之鹽。

(x)式(III)：

[化151]



(式中，

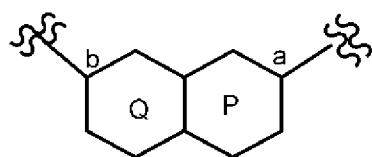
A_1 為C(R^5)或N，

R^5 為氫原子或鹵素，

R^7 為氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷氧基，

R^2 為被經取代或未經取代之非芳香族雜環所取代之烷基或者被經取代或未經取代之芳香族雜環所取代之烷基，

[化152]



所表示之環為

(xi)式(III)：

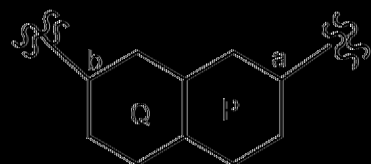
[化155]



(式中，

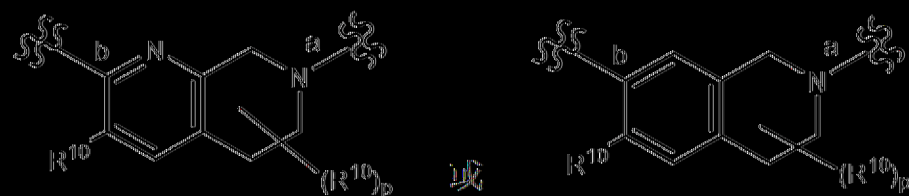
 A_1 為C(R^5)或N， R^5 為氫原子或鹵素， R^7 為氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷基， R^2 為被經取代或未經取代之非芳香族雜環所取代之烷基或者被經取代或未經取代之芳香族雜環所取代之烷基，

[化156]



所表示之環為

[化157]

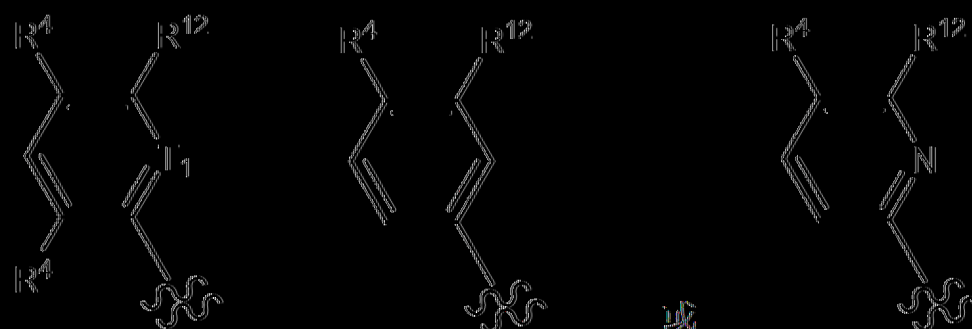


(式中，

 R^{10} 分別獨立為鹵素、氫基或者經取代或未經取代之烷基， p 為0或1)所表示之環，

R^3 為

[化158]



(式中，

T_1 為C(R^{12})或N，

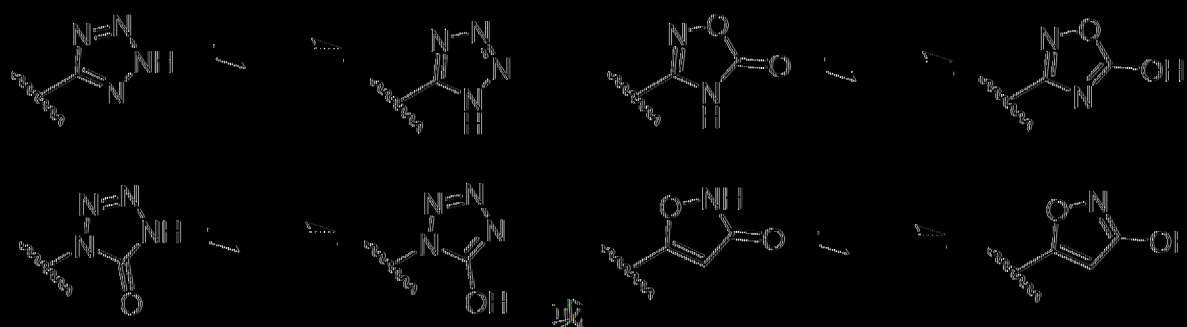
R^{12} 分別獨立為氫原子或鹵素，

R^4 分別獨立為鹵素、氫基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基或者經取代或未經取代之非芳香族碳環式基)所表示之基)所表示之化合物或其製藥上容許之鹽。

[(00/2)]

式(I)、式(II)或式(III)所表示之化合物並不限定於特定之異構物，包括全部可能之異構物(例如酮-烯醇異構物、亞胺-烯胺異構物、非鏡像異構物、光學異構物、旋轉異構物、如下述之互變異構物等)、外消旋體或該等之混合物。

[化159]



【0073】

式(I)、式(II)或式(III)所表示之化合物之一個以上氫、碳及/或其他原子可分別被取代為氫、碳及/或其他原子之同位素。作為此種同位素之例，分別如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 及 ^{36}Cl 般，包含氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘及氯。式(I)、式(II)或式(III)所表示之化合物亦包含此種經同位素取代之化合物。該經同位素取代之化合物亦可用作醫藥品，包含式(I)、式(II)或式(III)所表示之化合物之全部放射性標記物。又，用以製造該「放射性標記物」之「放射性標記化方法」亦包含於本發明中，該「放射性標記物」可用作代謝藥物動力學研究、結合分析中之研究及/或診斷之工具。

【0074】

式(I)、式(II)或式(III)所表示之化合物之放射性標記物可藉由該技術領域所周知之方法進行製備。例如，式(I)、式(II)或式(III)所表示之氬標記化合物可藉由利用使用氬之觸媒性脫鹵化反應將氬導入式(I)、式(II)或式(III)所表示之特定之化合物中而製備。該方法包括於合適之觸媒、例如Pd/C之存在下、鹼之存在下或非存在下，使式(I)、式(II)或式(III)所表示之化合物適當地經鹵素取代而成之前驅物與氬氣進行反應。用以製備氬標記化合物之其他合適之方法可參照“Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol.1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987年)”。 ^{14}C -標記化合物可藉由使用含有 ^{14}C 碳之原料而製備。

【0075】

作為式(I)、式(II)或式(III)所表示之化合物之製藥上容許之鹽，例如可例舉：式(I)、式(II)或式(III)所表示之化合物與鹼金屬(例如鋰、鈉、鉀

等)、鹼土金屬(例如鈣、鋇等)、鎂、過渡金屬(例如鋅、鐵等)、氨、有機鹼(例如三甲胺、三乙胺、二環己胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、葡甲胺、仲乙基二胺、吡啶、甲基吡啶、喹啉等)及胺基酸之鹽；或與無機酸(例如鹽酸、硫酸、硝酸、碳酸、氫溴酸、磷酸、氫碘酸等)、及有機酸(例如甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、檸檬酸、乳酸、酒石酸、草酸、馬來酸、富馬酸、苦杏仁酸、戊二酸、蘋果酸、苯甲酸、鄰苯二甲酸、抗壞血酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸等)之鹽。尤其可例舉與鹽酸、硫酸、磷酸、酒石酸、甲磺酸之鹽等。該等鹽可藉由通常進行之方法所形成。

【0076】

式(I)、式(II)或式(III)所表示之化合物或其製藥上容許之鹽存在形成溶劑合物(例如水合物等)、共結晶及/或同質多晶型之情形，本發明亦包含此種各種溶劑合物、共結晶及同質多晶型。「溶劑合物」相對於式(I)、式(II)或式(III)所表示之化合物，可與任意數量之溶劑分子(例如水分子等)配位。存在藉由將式(I)、式(II)或式(III)所表示之化合物或其製藥上容許之鹽放置於大氣中，而吸收水分，使吸附水附著之情形或形成水合物之情形。又，存在藉由將式(I)、式(II)或式(III)所表示之化合物或其製藥上容許之鹽進行再結晶而形成同質多晶型之情形。「共結晶」意指式(I)、式(II)或式(III)所表示之化合物或鹽與抗衡分子存在於同一晶格內，可包含任意數量之抗衡分子。

【0077】

式(I)、式(II)或式(III)所表示之化合物或其製藥上容許之鹽存在形成前藥之情形，本發明亦包含此種各種前藥。前藥為具有能夠以化學方式或

代謝方式分解之基之本發明化合物之衍生物，為藉由加溶劑分解或於生理學條件下於活體內成為藥學上具有活性之本發明化合物之化合物。前藥包含於生物體內之生理條件下受到酶性氧化、還原、水解等而轉換為式(I)、式(II)或式(III)所表示之化合物之化合物、藉由胃酸等被水解而轉換為式(I)、式(II)或式(III)所表示之化合物之化合物等。選擇合適之前藥衍生物之方法及製造合適之前藥衍生物之方法例如記載於“Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985”中。前藥存在其自身具有活性之情形。

【0078】

於式(I)、式(II)或式(III)所表示之化合物或其製藥上容許之鹽具有羥基之情形時，例如可例示如下前藥：藉由使具有羥基之化合物與合適之醯鹵、合適之酸酐、合適之磺醯氯、合適之磺酸酐及混合酸酐進行反應或使用縮合劑進行反應所製造之醯氧基衍生物或磺醯氧基衍生物。例如可例舉： $\text{CH}_3\text{COO}-$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$ 、第三BuCOO-、 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$ 、PhCOO-、(m-NaOOCPh)COO-、 $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$ 、 CH_3SO_3- 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 CF_3SO_3- 、 CH_2FSO_3- 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、對 $\text{CH}_3\text{O}-\text{PhSO}_3-$ 、 PhSO_3- 、對 $\text{CH}_3\text{PhSO}_3-$ 。

【0079】

(本發明之化合物之製造法)

式(I)、式(II)或式(III)所表示之化合物例如可藉由下述所示之一般合成法而製造。該等合成所使用之起始物質及反應試劑均可以商業方式獲得，或可使用能夠以商業方式獲得之化合物，依照該領域所周知之方法而製造。萃取、純化等只要進行通常之有機化學之實驗中所進行之處理即

可。

本發明之化合物可參考該領域中所公知之方法進行合成。

於下述步驟中，於具有成為反應之障礙之取代基(例如羥基、巰基、胺基、甲醯基、羰基、羧基等)之情形時，可預先藉由Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Greene(John Wiley & Sons)等所記載之方法進行保護，於理想之階段將該保護基去除。

又，關於下述全部步驟，可適當變更所實施之步驟之順序，可將各中間物單離而用於下一步驟。反應時間、反應溫度、溶劑、試劑、保護基等全部僅為例示，只要不會妨礙反應，則並無特別限定。

【0080】

將本發明化合物之一般合成方法示於以下。該等合成所使用之起始物質及反應試劑均可以商業方式獲得，或可使用能夠以商業方式獲得之化合物，依照該領域所周知之方法而製造。

【0081】

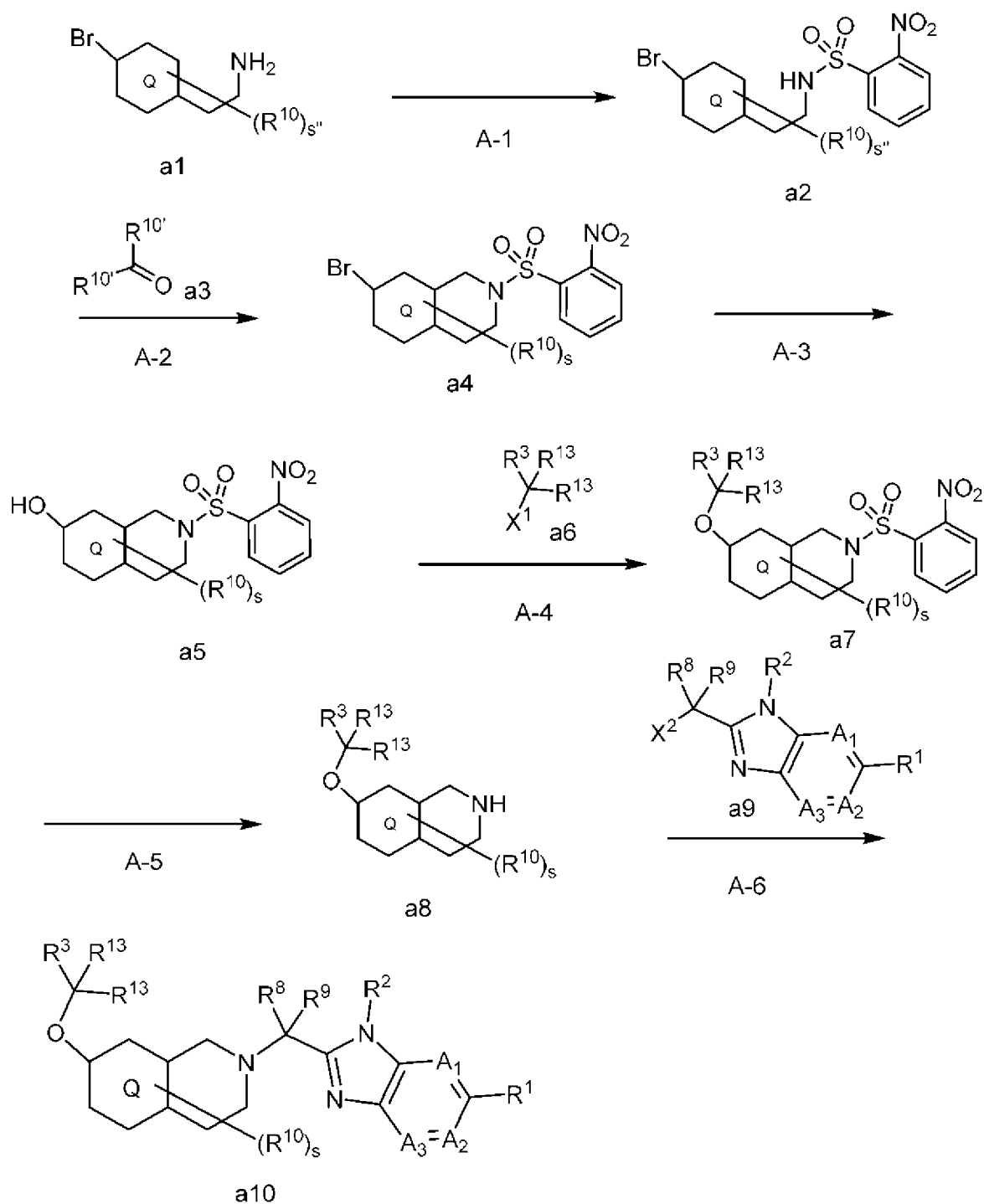
本發明之通式(I)、式(II)或式(III)所表示之化合物例如可藉由以下所示之合成路徑進行製造。

一般合成法1

【0082】

[A法]

[化160]



(式中， $R^{10'}$ 分別獨立為羧基、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之非芳香族碳環式基， s'' 為0~7之整數， X^1 為鹵素等脫離基， X^2 為鹵素等脫離基，其他符號之含義與上述(1)相同)

[步驟A-1]

於鹼之存在下使化合物a1與2-硝基苯磺醯氯進行反應，藉此可獲得化合物a2。

作為鹼，可例舉：氫氧化鈉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸鈣、碳酸銻、吡啶、三乙胺等，相對於化合物a1，可使用1~5莫耳當量。

反應溫度為 -10°C ~ 80°C ，較佳為 10°C ~ 60°C 。

反應時間為0.5小時~24小時，較佳為1~12小時。

作為反應溶劑，可例舉：二氯甲烷、四氫呋喃、二噁烷、乙腈等，可單獨或混合使用。

[步驟A-2]

於酸溶劑中使化合物a2與化合物a3進行反應，藉此可獲得化合物a4。

反應溫度為 20°C ~ 80°C ，較佳為 30°C ~ 60°C 。

反應時間為0.5小時~24小時，較佳為1~12小時。

作為反應溶劑，可例舉：乙酸或濃硫酸等，可單獨或混合使用。

[步驟A-3]

使化合物a4與金屬觸媒及乙酸鉀、雙(頻那醇酯)二硼烷進行反應，其後，添加過氧化氫水及水，藉此可獲得化合物a5。

作為金屬觸媒，可例舉：[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯化物二氯甲烷加成物、乙酸鈀、雙(二亞苳基丙酮)鈀、四(三苯基膦)鈀、雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化物、雙(三(第三丁基)膦)鈀等，相對於化合物a4，可使用0.001~0.5莫耳當量。

反應溫度為 0°C ~溶劑之回流溫度，視情形於微波照射下之溫度下進行。

反應時間為0.1~48小時，較佳為0.5小時~12小時。

作為反應溶劑，可例舉：四氫呋喃、甲苯、DMF、二噁烷，可單獨或混合使用。

[步驟A-4]

於鹼之存在下使化合物a6作用於化合物a5，藉此可獲得化合物a7。

反應溫度為0℃~溶劑之回流溫度。

反應時間為0.5小時~12小時，較佳為1小時~6小時。

作為鹼，可使用：第三丁醇鉀、第三丁醇鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等。

作為反應溶劑，可例舉：甲醇、乙醇、乙腈、四氫呋喃、二甲基甲醯胺等，可單獨或混合使用。

[步驟A-5]

於鹼之存在下使化合物a7與硫醇進行反應，藉此可獲得化合物a8。

反應溫度為0℃~80℃，較佳為30℃~60℃。

反應時間為0.5小時~24小時，較佳為1~12小時。

作為鹼，可使用：第三丁醇鉀、第三丁醇鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等。

作為硫醇，可使用：乙烷硫醇或十二烷-1-硫醇等。

作為反應溶劑，可例舉：乙腈、四氫呋喃、DMF(dimethylformamide，二甲基甲醯胺)等，可單獨或混合使用。

[步驟A-6]

於鹼之存在下使化合物a9作用於化合物a8，藉此可獲得化合物a10。

反應溫度為0℃~溶劑之回流溫度。

反應時間為0.5小時~12小時，較佳為1小時~6小時。

作為鹼，可使用：第三丁醇鉀、第三丁醇鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銣等。

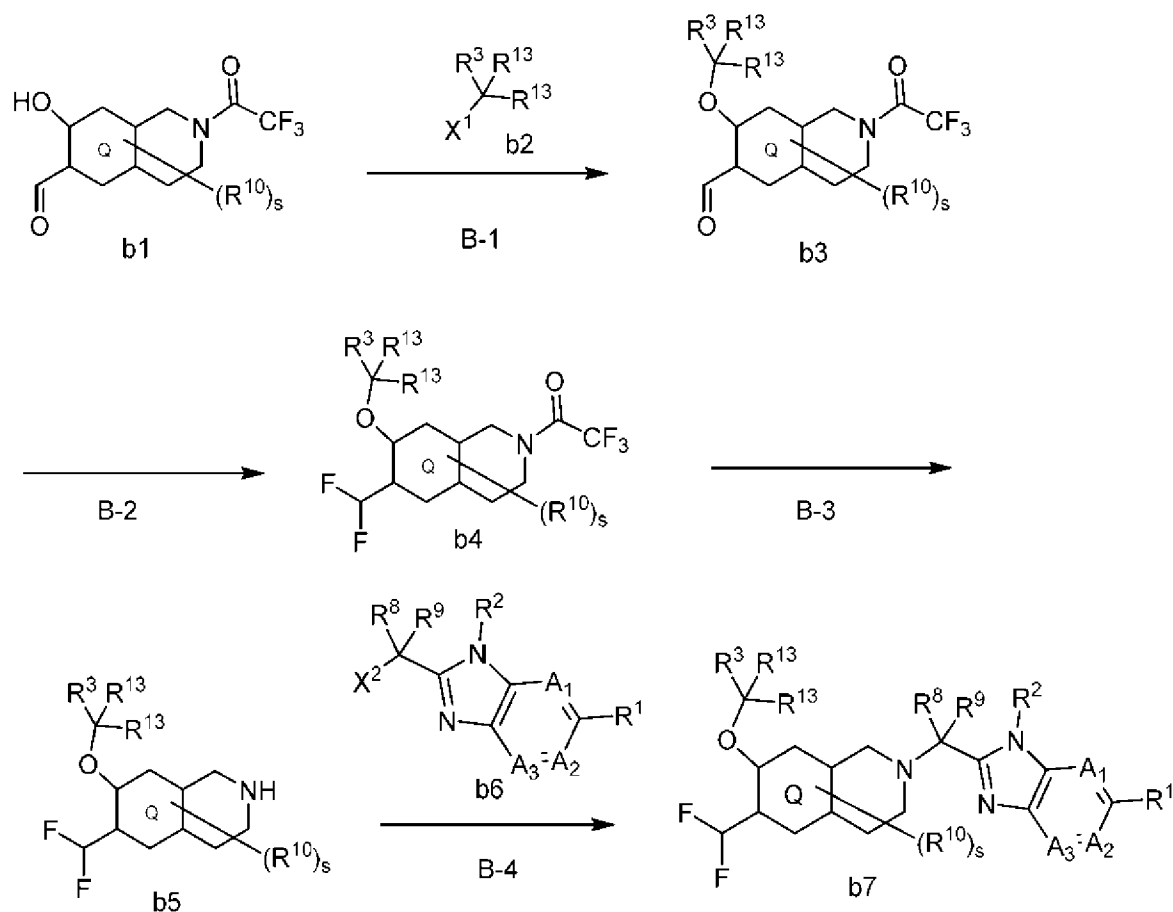
作為反應溶劑，可例舉：甲醇、乙醇、乙腈、四氫呋喃、DMF等，可單獨或混合使用。

【0083】

一般合成法2

[B法]

[化161]



(式中， X^1 及 X^2 與上述[A法]之含義相同，其他符號與上述(1)之含義相同)

[步驟B-1]

於鹼之存在下使化合物b2作用於化合物b1，藉此可獲得化合物b3。

反應溫度為0°C～溶劑之回流溫度。

反應時間為0.5小時～12小時，較佳為1小時～6小時。

作為鹼，可使用：第三丁醇鉀、第三丁醇鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銣等。

作為反應溶劑，可例舉：甲醇、乙醇、乙腈、四氫呋喃、二甲基甲醯胺等，可單獨或混合使用。

[步驟B-2]

使化合物b3與氟化劑進行反應，藉此可獲得化合物b4。

反應溫度為0°C～80°C，較佳為30°C～60°C。

反應時間為0.5小時～24小時，較佳為1～12小時。

作為氟化劑，可使用：三氟化N,N-二乙胺基硫等。

作為反應溶劑，可例舉：二氯甲烷、四氫呋喃等，可單獨或混合使用。

[步驟B-3]

使化合物b4與鹼性之水溶液進行反應，藉此可獲得化合物b5。

反應溫度為0°C～50°C，較佳為0°C～30°C。

反應時間為0.5小時～12小時，較佳為1小時～6小時。

作為鹼，可使用：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銣、氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀等。

作為反應溶劑，可例舉：甲醇、乙醇、水、丙酮、乙腈、四氫呋喃等，可單獨或混合使用。

[步驟B-4]

於鹼之存在下使化合物b6作用於化合物b5，藉此可獲得化合物b7。

反應溫度為0°C～溶劑之回流溫度。

反應時間為0.5小時～12小時，較佳為1小時～6小時。

作為鹼，可使用：第三丁醇鉀、第三丁醇鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銣等。

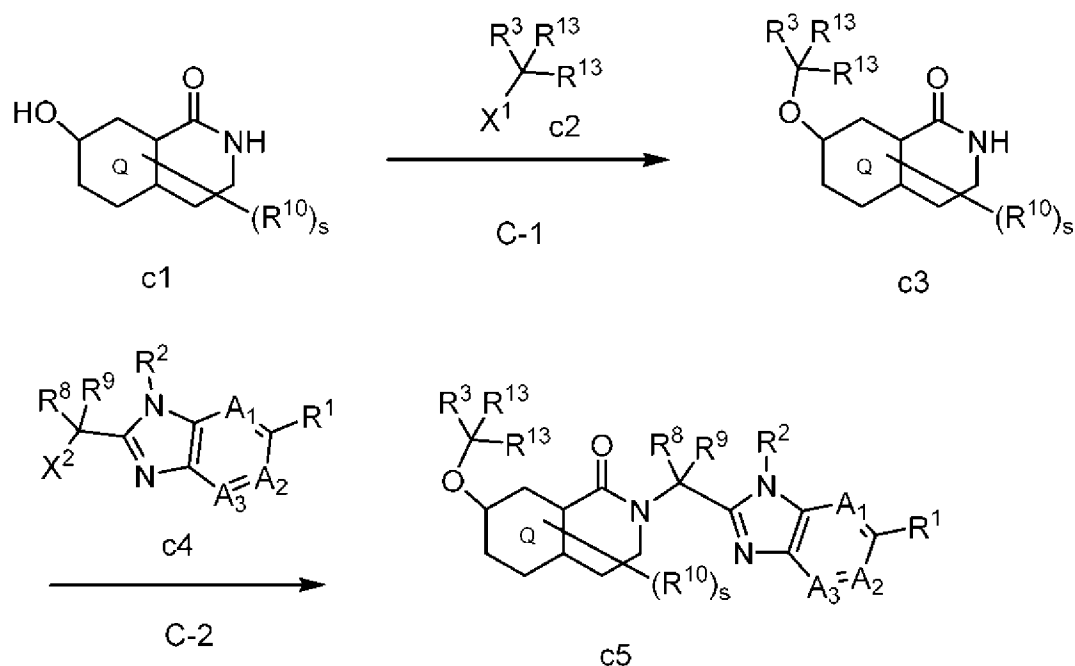
作為反應溶劑，可例舉：甲醇、乙醇、乙腈、四氫呋喃、二甲基甲醯胺等，可單獨或混合使用。

【0084】

一般合成法3

[C法]

[化162]



(式中，X¹及X²與上述[A法]之含義相同，其他符號與上述(1)之含義相同)

[步驟C-1]

於鹼之存在下使化合物c2作用於化合物c1，藉此可獲得化合物c3。

反應溫度為0℃～溶劑之回流溫度。

反應時間為0.5小時～12小時，較佳為1小時～6小時。

作為鹼，可使用：第三丁醇鉀、第三丁醇鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等。

作為反應溶劑，可例舉：甲醇、乙醇、乙腈、四氫呋喃、DMF等，可單獨或混合使用。

[步驟C-2]

於鹼之存在下使化合物c4作用於化合物c3，藉此可獲得化合物c5。

反應溫度為0℃～溶劑之回流溫度。

反應時間為0.5小時～12小時，較佳為1小時～6小時。

作為鹼，可使用：氫化鈉、第三丁醇鉀、第三丁醇鈉等。

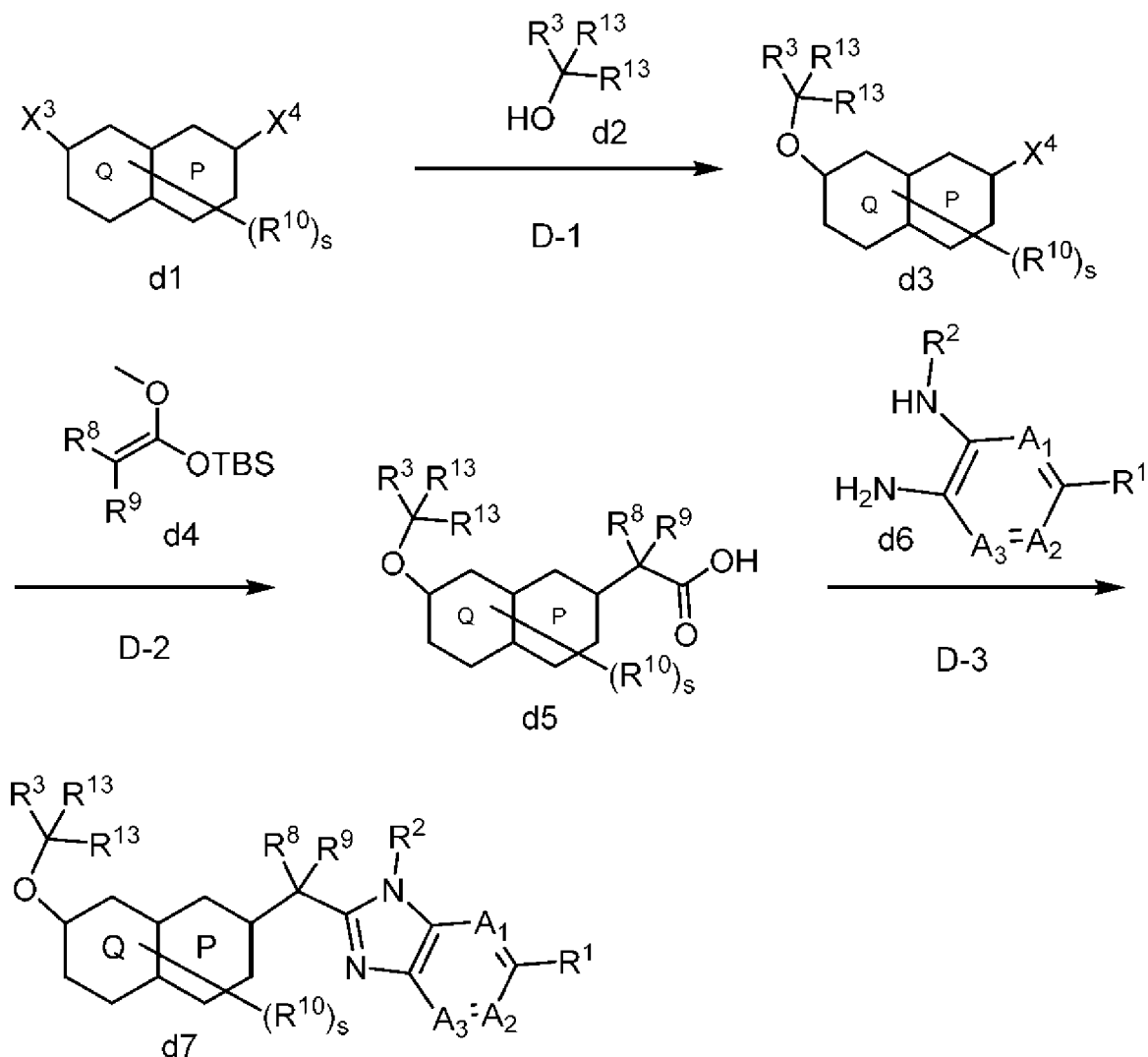
作為反應溶劑，可例舉：甲醇、乙醇、乙腈、四氫呋喃、DMF等，可單獨或混合使用。

【0085】

一般合成法4

[D法]

[化163]



(式中，X³為鹵素等脫離基，X⁴為鹵素等脫離基，其他符號與上述(1)之含義相同)

[步驟D-1]

於鹼之存在下使化合物d2作用於化合物d1，藉此可獲得化合物d3。

反應溫度為0°C ~ 50°C，較佳為0°C ~ 30°C。

反應時間為0.5小時~12小時，較佳為1小時~6小時。

作為鹼，可使用：第三丁醇鉀、第三丁醇鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫化鈉等。

作為反應溶劑，可例舉：甲醇、乙醇、乙腈、四氫呋喃、二甲基甲

醯胺等，可單獨或混合使用。

[步驟D-2]

於金屬觸媒及氟化鋅之存在下，使化合物d3與化合物d4進行反應，藉此可獲得化合物d5。

作為金屬觸媒，可例舉：雙(三第三丁基膦)鈀等，相對於化合物d3，可使用0.001~0.5莫耳當量。

反應溫度為20°C~溶劑之回流溫度，視情形於微波照射下之溫度下進行。

反應時間為0.1~48小時，較佳為0.5小時~12小時。

作為反應溶劑，可例舉：四氫呋喃、甲苯、DMF、二噁烷、水等，可單獨或混合使用。

[步驟D-3]

於縮合劑之存在下，視需要亦使鹼作用於化合物d5並與化合物d6進行反應後，於酸溶液中進行反應，藉此可獲得化合物d7。

作為縮合劑，可例舉：二環己基碳二醯亞胺、羰基二咪唑、二環己基碳二醯亞胺-N-羥基苯并三唑、EDC(1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide，1-乙基-3-(二甲胺基丙基)碳二醯亞胺)、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基嗎啉鎊鹽酸鹽、HATU(Hexafluorophosphate Azabenzotriazole Tetramethyl Uronium，氮雜苯并三唑四甲基脲六氟磷酸鹽)等，相對於化合物d6，可使用1~5莫耳當量。

作為鹼，可例舉：三乙胺、二異丙基乙基胺、對二甲胺基吡啶等。

作為酸，可例舉：乙酸等。

關於反應溫度，縮合反應為 $-20^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ ，較佳為 $0^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ ，其後之酸溶液中之反應為 $10^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ 。

關於反應時間，縮合反應為0.1小時 \sim 24小時，較佳為1小時 \sim 12小時，其後之酸溶液中之反應為0.5 \sim 10小時。

【0086】

一般合成法5

[E法]

[化164]



(式中， R^{10} 、 s'' 、 X^1 及 X^2 與上述[A法]之含義相同，其他符號與上述(1)之含義相同)

[步驟E-1]

於鹼之存在下使化合物e1與化合物e2進行反應，藉此可獲得化合物e3。

作為鹼，可例舉：氫氧化鈉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸鈣、碳酸銻、吡啶、三乙胺等，相對於化合物e1，可使用1~5莫耳當量。

反應溫度為-10℃~80℃，較佳為10℃~60℃。

反應時間為0.5小時~24小時，較佳為1~12小時。

作為反應溶劑，可例舉：二氯甲烷、四氫呋喃、二噁烷、乙腈、甲苯等，可單獨或混合使用。

[步驟E-2]

使化合物e3與五氧化二磷及磷醯氯等進行反應，藉此可獲得化合物e4。

反應溫度為-10℃~80℃，較佳為10℃~60℃。

反應時間為0.5小時~24小時，較佳為1~12小時。

作為反應溶劑，可使用甲苯等。

[步驟E-3]

於鈎觸媒存在下使化合物e4與甲酸及胺進行反應，藉此可獲得化合物e5。

作為鈎觸媒，可例舉：[(R,R)-N-(2-胺基-1,2-二苯基乙基)-對甲苯磺醯胺]氯(對異丙甲苯)鈎、[(S,S)-N-(2-胺基-1,2-二苯基乙基)-對甲苯磺醯胺]氯(對異丙甲苯)鈎等，相對於化合物e4，可使用0.05~1莫耳當量。

作為胺，可例舉：三乙胺等，相對於化合物e4，可使用1~3莫耳當量。

反應溫度為 -10°C ～ 80°C ，較佳為 10°C ～ 60°C 。

反應時間為0.5小時～24小時，較佳為1～12小時。

作為反應溶劑，可使用乙腈等。

作為步驟E-3之其他方法，可採用步驟E-3'。

[步驟E-3']

使化合物e4與還原劑進行反應，藉此可獲得化合物e5。

作為還原劑，可例舉：硼氫化鈉等，相對於化合物e4，可使用1～5莫耳當量。

反應溫度為 -10°C ～ 80°C ，較佳為 0°C ～ 30°C 。

反應時間為0.5小時～24小時，較佳為1～12小時。

作為反應溶劑，可使用甲醇等。

[步驟E-4]

使化合物e5與三氟乙酸酐進行反應，藉此可獲得化合物e6。

反應溫度為 -10°C ～ 80°C ，較佳為 10°C ～ 40°C 。

反應時間為0.5小時～24小時，較佳為1～12小時。

作為反應溶劑，可例舉：二氯甲烷、四氫呋喃、二噁烷、乙腈等，可單獨或混合使用。

[步驟E-5]

使化合物e6與三溴化硼或氯化鋁等進行反應，藉此可獲得化合物e7。

反應溫度為 -10°C ～ 80°C ，較佳為 0°C ～ 40°C 。

反應時間為0.5小時～24小時，較佳為1～12小時。

作為反應溶劑，可使用二氯甲烷或甲苯等。

[步驟E-6]

於鹼之存在下使化合物e8作用於化合物e7，藉此可獲得化合物e9。

反應溫度為0℃～溶劑之回流溫度。

反應時間為0.5小時～12小時，較佳為1小時～6小時。

作為鹼，可使用：第三丁醇鉀、第三丁醇鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等。

作為反應溶劑，可例舉：甲醇、乙醇、乙腈、四氫呋喃、二甲基甲醯胺等，可單獨或混合使用。

[步驟E-7]

使化合物e9與鹼進行反應，藉此可獲得化合物e10。

反應溫度為0℃～80℃，較佳為10℃～60℃。

反應時間為0.5小時～12小時，較佳為1小時～10小時。

作為鹼，可使用：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀等。

作為反應溶劑，可例舉：甲醇、乙醇、水、丙酮、乙腈、四氫呋喃等，可單獨或混合使用。

[步驟E-8]

於鹼之存在下使化合物e11作用於化合物e10，藉此可獲得化合物e12。

反應溫度為0℃～溶劑之回流溫度。

反應時間為0.5小時～12小時，較佳為1小時～6小時。

作為鹼，可使用：第三丁醇鉀、第三丁醇鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等。

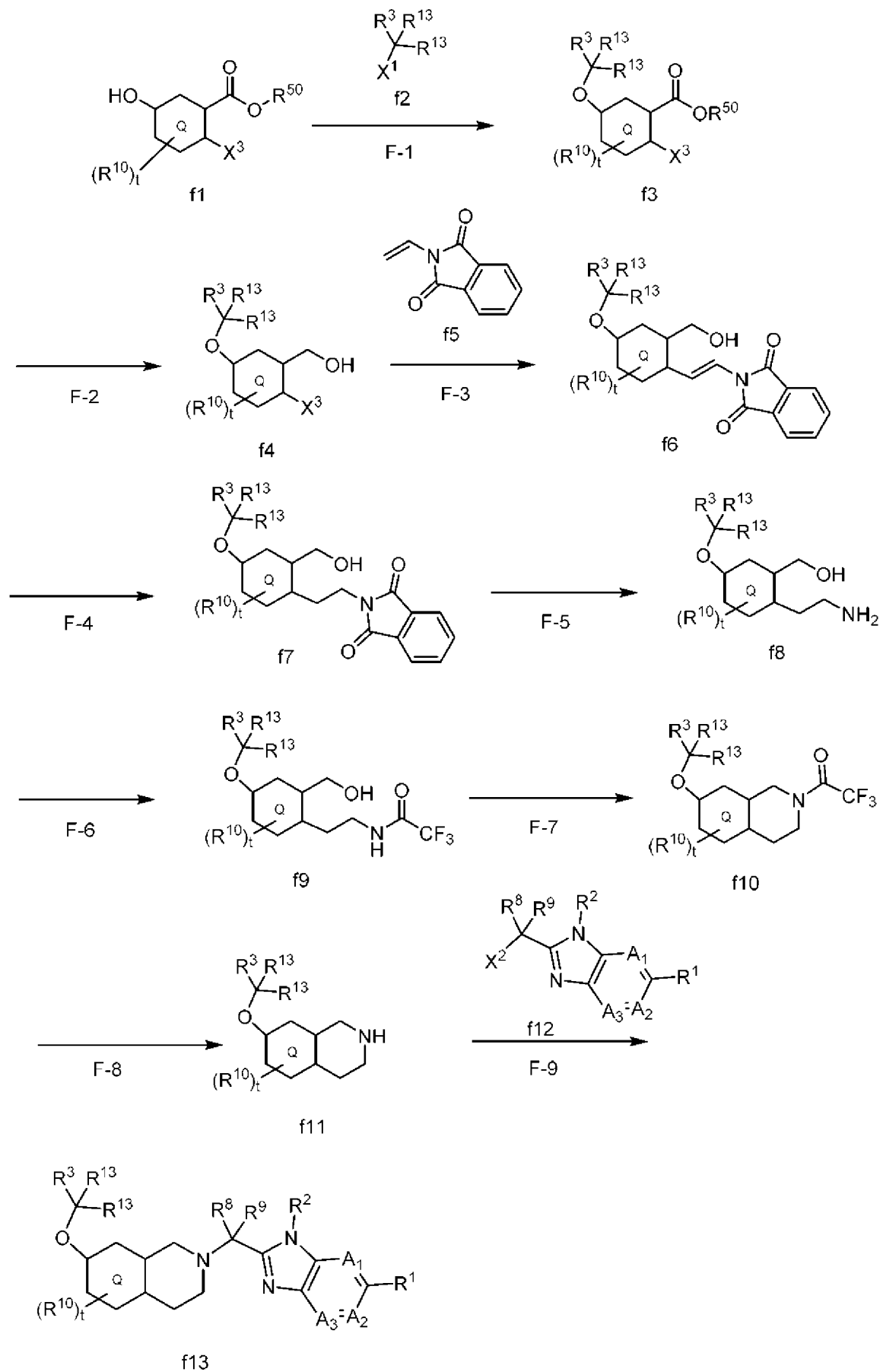
作為反應溶劑，可例舉：甲醇、乙醇、乙腈、四氫呋喃、二甲基甲醯胺等，可單獨或混合使用。

【0087】

一般合成法6

[F法]

[化165]



(式中， R^{50} 為烷基， t 為0~3之整數， X^3 為鹵素等脫離基， X^1 及 X^2 與上述[A法]之含義相同，其他符號與上述(1)之含義相同)

[步驟F-1]

於鹼之存在下使化合物f2作用於化合物f1，藉此可獲得化合物f3。

反應溫度為0℃~溶劑之回流溫度。

反應時間為0.5小時~12小時，較佳為1小時~6小時。

作為鹼，可使用：第三丁醇鉀、第三丁醇鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、碳酸銀等。

作為反應溶劑，可例舉：甲醇、乙醇、乙腈、四氫呋喃、二甲基甲醯胺、二噁烷等，可單獨或混合使用。

[步驟F-2]

使化合物f3與還原劑進行反應，藉此可獲得化合物f4。

作為還原劑，可例舉：硼氫化鈉、硼氫化鋰、氫化鋁鋰、氫化二異丁基鋁等，相對於化合物f3，可使用1~10莫耳當量。

反應溫度為0℃~回流溫度，較佳為20℃~回流溫度。

反應時間為0.2小時~48小時，較佳為1小時~24小時。

作為反應溶劑，可例舉：甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、四氫呋喃、二乙醚、二氯甲烷、水等，可單獨或混合使用。

[步驟F-3]

於金屬觸媒及鹼存在下，視需要添加四丁基溴化銨等，使化合物f4與f5進行反應，藉此可獲得化合物f6。

作為金屬觸媒，可例舉：乙酸鈮、雙(二亞苳基丙酮)鈮、四(三苯基膦)鈮、雙(三苯基膦)鈮(II)二氯化物、雙(三(第三丁基)膦)鈮等，相對於

化合物f4，可使用0.001~0.5莫耳當量。

作為鹼，可例舉：二環己胺、第三丁醇鉀、碳酸鈉、碳酸鉀等，相對於化合物f4，可使用1~10莫耳當量。

反應溫度為20°C~溶劑之回流溫度，視情形於微波照射下之溫度下進行。

反應時間為0.1~48小時，較佳為0.5小時~12小時。

作為反應溶劑，可例舉：四氫呋喃、甲苯、DMF、二噁烷、水等，可單獨或混合使用。

[步驟F-4]

於金屬觸媒存在下使化合物f6與氫氣進行反應，藉此可獲得化合物f7。

作為金屬觸媒，可例舉：鈀-碳、氧化鉑、銻-氧化鋁、氯三(三苯基膦)銻(I)等，相對於化合物f6，可使用0.01~100重量百分比。

氫氣氣壓可例舉1~50個大氣壓。再者，作為氫氣源，亦可使用：環己烯、1,4-環己二烯、甲酸、甲酸銨等。

反應溫度為0°C~溶劑之回流溫度，較佳為20°C~40°C。

反應時間為0.5~72小時，較佳為1~12小時。

作為反應溶劑，可例舉：甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、四氫呋喃、二乙醚、甲苯、乙酸乙酯、乙酸、水等，可單獨或混合使用。

[步驟F-5]

使化合物f7與胼一水合物等進行反應，藉此可獲得化合物f8。

反應溫度為0°C~100°C，較佳為20°C~80°C。

反應時間為0.5小時~24小時，較佳為1~12小時。

作為反應溶劑，可使用乙醇等。

[步驟F-6]

使化合物f8與三氟乙酸酐進行反應，藉此可獲得化合物f9。

反應溫度為 -10°C ～ 80°C ，較佳為 0°C ～ 40°C 。

反應時間為0.5小時～24小時，較佳為1～12小時。

作為反應溶劑，可例舉：二氯甲烷、四氫呋喃、二噁烷、乙腈等，可單獨或混合使用。

[步驟F-7]

使三苯基膦、及光延試劑作用於化合物f9，藉此可獲得化合物f10。

作為光延試劑，可例舉：DEAD(diethyl azodicarboxylate，偶氮二羧酸二乙酯)、DIAD(diisopropyl azodicarboxylate，偶氮二羧酸二異丙酯)等，相對於化合物f9，可使用1～5莫耳當量。

反應溫度為 0°C ～ 60°C ，較佳為 10°C ～ 40°C 。

反應時間為0.1小時～12小時，較佳為0.2小時～6小時。

作為反應溶劑，可例舉：四氫呋喃、二噁烷、乙酸乙酯、甲苯、乙腈等，可單獨或混合使用。

[步驟F-8]

使化合物f10與鹼進行反應，藉此可獲得化合物f11。

反應溫度為 0°C ～ 80°C ，較佳為 10°C ～ 60°C 。

反應時間為0.5小時～12小時，較佳為1小時～10小時。

作為鹼，可使用：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀等。

作為反應溶劑，可例舉：甲醇、乙醇、水、丙酮、乙腈、四氫呋喃

等，可單獨或混合使用。

[步驟F-9]

於鹼之存在下使化合物f12作用於化合物f11，藉此可獲得化合物f13。

反應溫度為0℃～溶劑之回流溫度。

反應時間為0.5小時～12小時，較佳為1小時～6小時。

作為鹼，可使用：第三丁醇鉀、第三丁醇鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等。

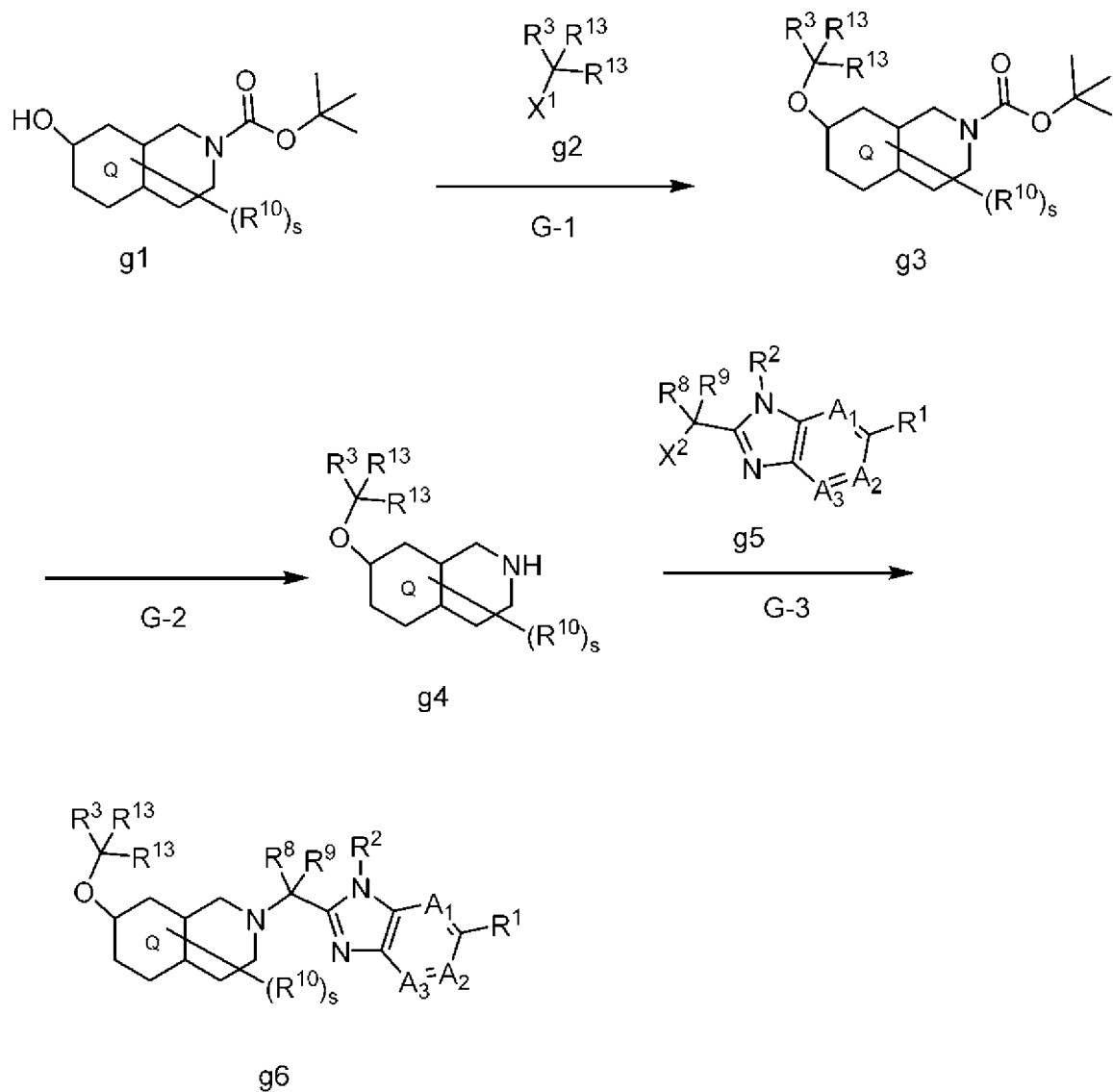
作為反應溶劑，可例舉：甲醇、乙醇、乙腈、四氫呋喃、二甲基甲醯胺等，可單獨或混合使用。

【0088】

一般合成法7

[G法]

[化166]



(式中，X¹及X²與上述[A法]之含義相同，其他符號與上述(1)之含義相同)

[步驟G-1]

於鹼之存在下使化合物g2作用於化合物g1，藉此可獲得化合物g3。

反應溫度為0°C ~ 溶劑之回流溫度。

反應時間為0.5小時~12小時，較佳為1小時~6小時。

作為鹼，可使用：第三丁醇鉀、第三丁醇鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等。

作為反應溶劑，可例舉：甲醇、乙醇、乙腈、四氫呋喃、二甲基甲醯胺、二噁烷等，可單獨或混合使用。

[步驟G-2]

使化合物g3與酸或路易斯酸進行反應，藉此可獲得化合物g4。

作為酸，可例舉：鹽酸-乙酸乙酯、鹽酸-甲醇、鹽酸-二噁烷、硫酸、甲酸、三氟乙酸等。作為路易斯酸，可例舉：三甲基碘矽烷、 BBr_3 、 AlCl_3 、 $\text{BF}_3 \cdot (\text{Et}_2\text{O})$ 等，相對於化合物g3，可使用1~10莫耳當量。

反應溫度為 0°C ~ 60°C ，較佳為 0°C ~ 20°C 。

反應時間為0.5小時~12小時，較佳為1小時~6小時。

作為反應溶劑，可例舉：甲醇、乙醇、水、丙酮、乙腈、DMF、二氯甲烷等，可單獨或混合使用。

[步驟G-3]

於鹼之存在下使化合物g5作用於化合物g4，藉此可獲得化合物g6。

反應溫度為 0°C ~溶劑之回流溫度。

反應時間為0.5小時~12小時，較佳為1小時~6小時。

作為鹼，可使用：第三丁醇鉀、第三丁醇鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等。

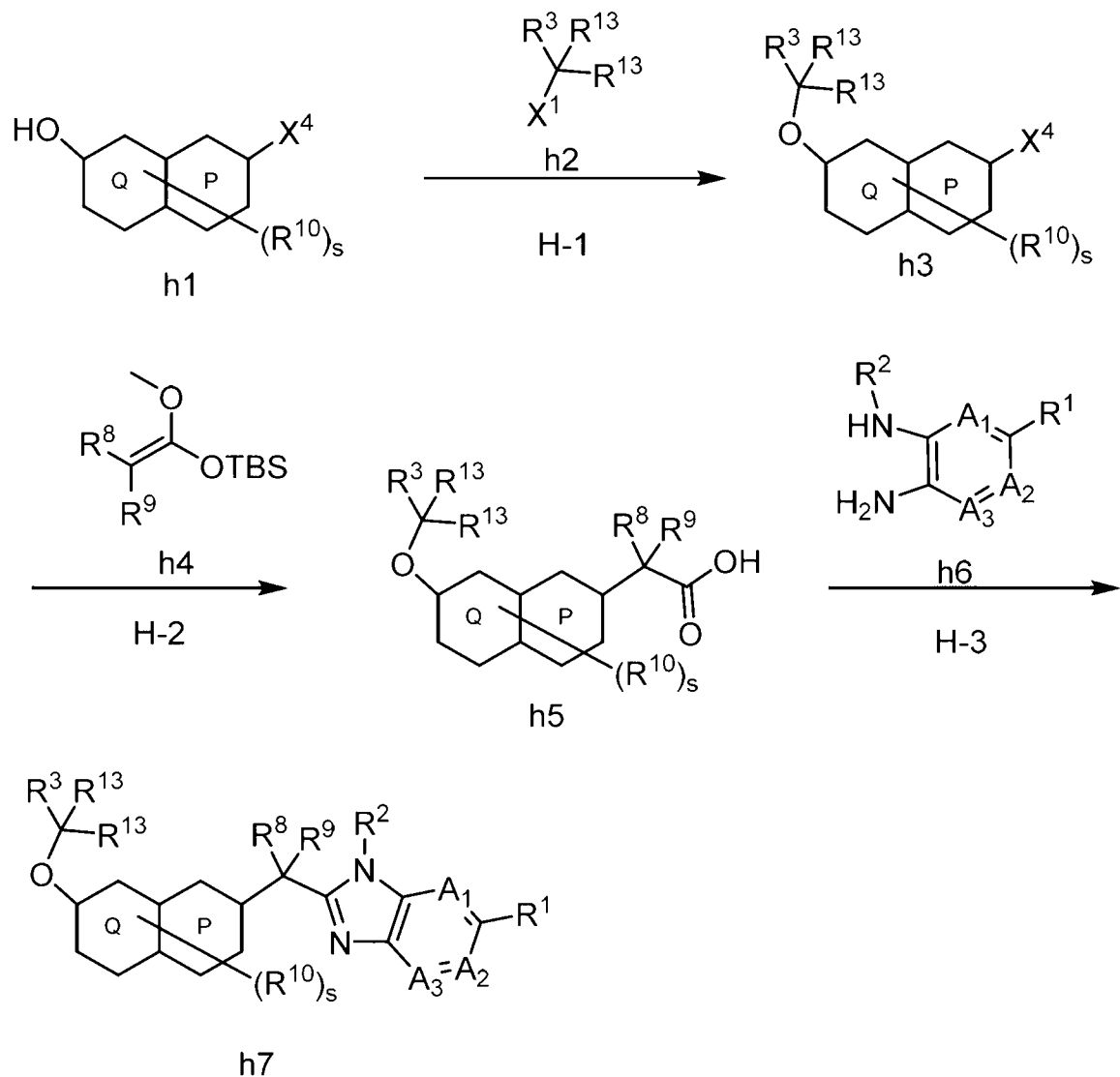
作為反應溶劑，可例舉：甲醇、乙醇、乙腈、四氫呋喃、二甲基甲醯胺等，可單獨或混合使用。

【0089】

一般合成法8

[H法]

[化167]



(式中， X^4 為鹵素等脫離基， X^1 與上述[A法]之含義相同，其他符號與上述(1)之含義相同)

[步驟H-1]

於鹼之存在下使化合物h2作用於化合物h1，藉此可獲得化合物h3。

反應溫度為 0°C ～溶劑之回流溫度。

反應時間為0.5小時～12小時，較佳為1小時～6小時。

作為鹼，可使用：第三丁醇鉀、第三丁醇鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、碳酸銀等。

作為反應溶劑，可例舉：甲醇、乙醇、乙腈、四氫呋喃、二甲基甲醯胺、二噁烷等，可單獨或混合使用。

[步驟H-2]

於金屬觸媒及氟化鋅之存在下，使化合物h3與化合物h4進行反應，藉此可獲得化合物h5。

作為金屬觸媒，可例舉：雙(三第三丁基膦)鈀等，相對於化合物h3，可使用0.001~0.5莫耳當量。

反應溫度為20°C~溶劑之回流溫度，視情形於微波照射下之溫度下進行。

反應時間為0.1~48小時，較佳為0.5小時~12小時。

作為反應溶劑，可例舉：四氫呋喃、甲苯、DMF、二噁烷、水等，可單獨或混合使用。

[步驟H-3]

於縮合劑之存在下，視需要亦使鹼作用於化合物h5並與化合物h6進行反應後，於酸溶液中進行反應，藉此可獲得化合物h7。

作為縮合劑，可例舉：二環己基碳二醯亞胺、羰基二咪唑、二環己基碳二醯亞胺-N-羥基苯并三唑、EDC、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基嗎啉鎂鹽酸鹽、HATU等，相對於化合物h5，可使用1~5莫耳當量。

作為鹼，可例舉：三乙胺、二異丙基乙基胺、對二甲胺基吡啶等。

作為酸，可例舉：乙酸等。

關於反應溫度，縮合反應為-20°C~60°C，較佳為0°C~30°C，其後之酸溶液中之反應為10°C~80°C。

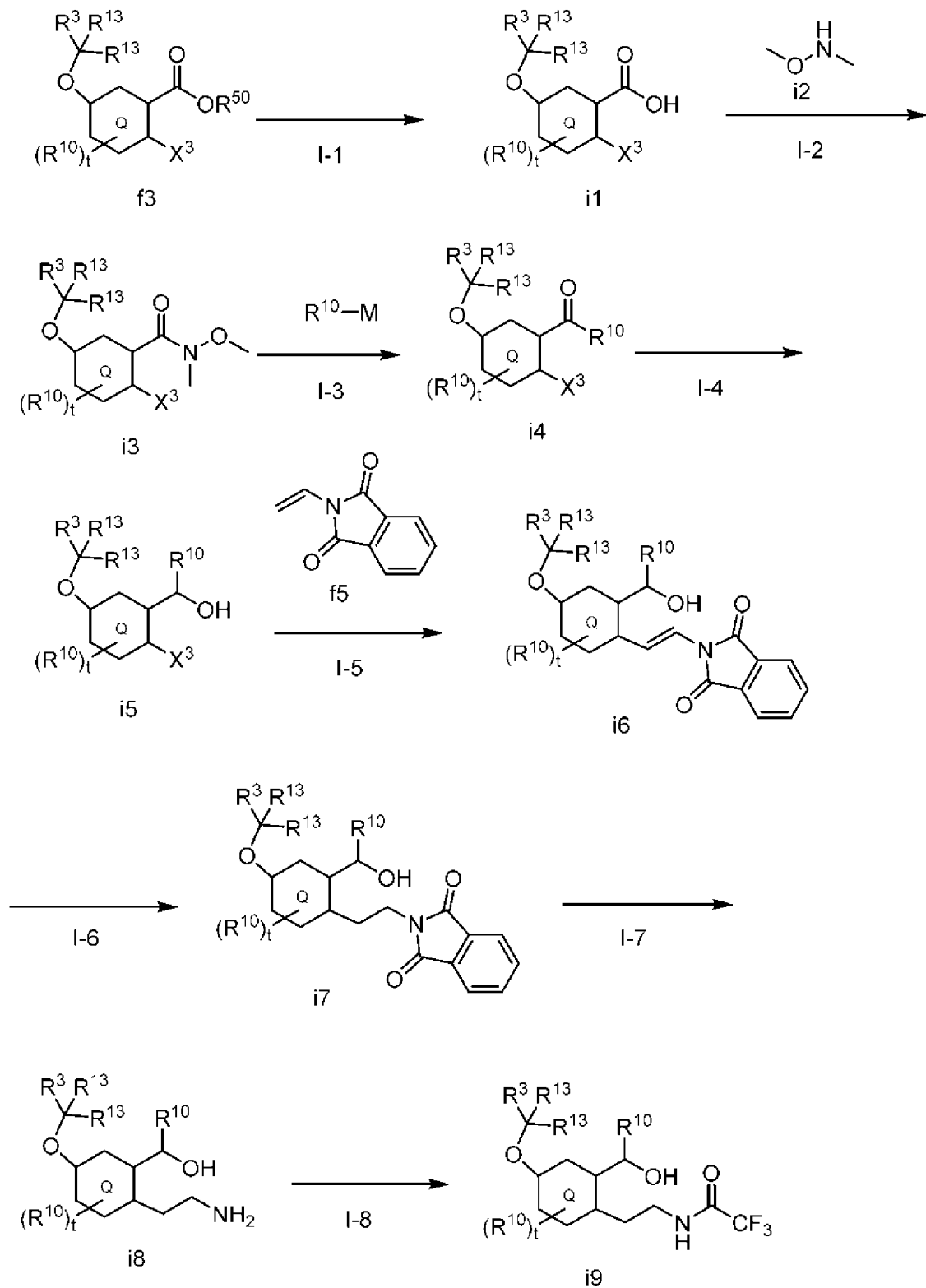
關於反應時間，縮合反應為0.1小時～24小時，較佳為1小時～12小時，其後之酸溶液中之反應為0.5～10小時。

【0090】

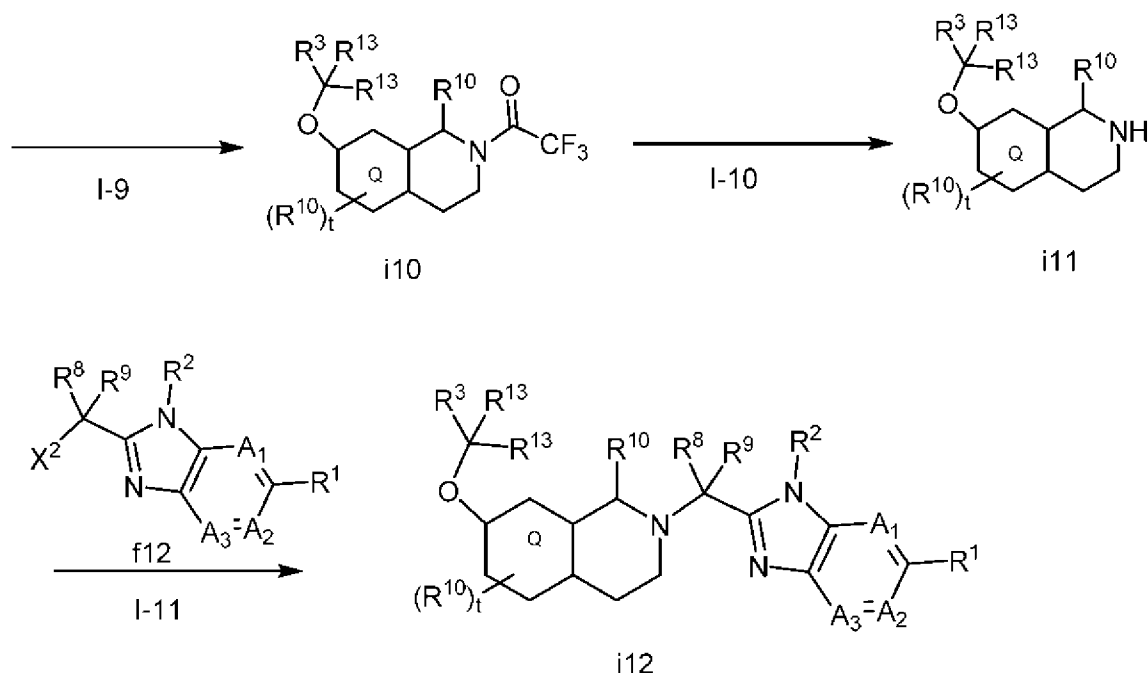
一般合成法9

[I法]

[化168]



[化169]



(式中， R^{50} 為烷基， t 為0~3之整數， X^3 為鹵素等脫離基， M 為Li、MgCl或MgBr等， X^1 及 X^2 與上述[A法]之含義相同，其他符號與上述(1)之含義相同)

[步驟I-1]

使化合物f3與鹼性之水溶液進行反應，藉此可獲得化合物i1。

反應溫度為 0°C ~ 70°C ，較佳為 0°C ~ 50°C 。

反應時間為0.5小時~12小時，較佳為1小時~6小時。

作為鹼，可使用：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀等。

作為反應溶劑，可例舉：甲醇、乙醇、水、丙酮、乙腈、四氫呋喃等，可單獨或混合使用。

[步驟I-2]

於縮合劑之存在下，使化合物i1與i2進行反應，藉此可獲得化合物i3。

作為縮合劑，可例舉：二環己基碳二醯亞胺、羰基二咪唑、二環己基碳二醯亞胺-N-羥基苯并三唑、EDC、HATU等，相對於化合物i2，可使用1~5莫耳當量。

作為鹼，可例舉：三乙胺、二異丙基乙基胺、對二甲胺基吡啶等。

反應溫度為-20℃~80℃，較佳為10℃~70℃。

反應時間為0.1小時~24小時，較佳為1小時~12小時。

作為反應溶劑，可例舉：四氫呋喃、二氯甲烷、DMF等，可單獨或混合使用。

[步驟I-3]

使化合物i3與有機金屬試劑進行反應，藉此可獲得化合物i4。

作為有機金屬試劑，可例舉：Grignard試劑、有機鋰試劑等，相對於化合物i3，可使用1~10莫耳當量。

反應溫度為-40℃~60℃，較佳為-20℃~40℃。

反應時間為0.5~24小時，較佳為1小時~12小時。

作為反應溶劑，可例舉：四氫呋喃、二乙醚、二噁烷等，可單獨或混合使用。

[步驟I-4]

於鈎觸媒存在下使化合物i4與甲酸及胺進行反應，藉此可獲得化合物i5。

作為鈎觸媒，可例舉：[(R,R)-N-(2-胺基-1,2-二苯基乙基)-對甲苯磺醯胺]氯(對異丙甲苯)鈎、[(S,S)-N-(2-胺基-1,2-二苯基乙基)-對甲苯磺醯胺]氯(對異丙甲苯)鈎等，相對於化合物i4，可使用0.05~1莫耳當量。

作為胺，可例舉：三乙胺等，相對於化合物i4，可使用1~5莫耳當

量。

反應溫度為 -10°C ～ 80°C ，較佳為 10°C ～ 60°C 。

反應時間為0.5小時～24小時，較佳為1～12小時。

作為反應溶劑，可使用乙腈等。

[步驟I-5]

於金屬觸媒及鹼存在下，視需要添加四丁基溴化鉍等，使化合物i5與f5進行反應，藉此可獲得化合物i6。

作為金屬觸媒，可例舉：乙酸鈰、雙(二亞苄基丙酮)鈰、四(三苯基膦)鈰、雙(三苯基膦)鈰(II)二氯化物、雙(三(第三丁基)膦)鈰等，相對於化合物i5，可使用0.001～0.5莫耳當量。

作為鹼，可例舉：二環己胺、第三丁醇鉀、碳酸鈉、碳酸鉀等，相對於化合物i5，可使用1～10莫耳當量。

反應溫度為 20°C ～溶劑之回流溫度，視情形於微波照射下之溫度下進行。

反應時間為0.1～48小時，較佳為0.5小時～12小時。

作為反應溶劑，可例舉：四氫呋喃、甲苯、DMF、二噁烷、水等，可單獨或混合使用。

[步驟I-6]

於金屬觸媒存在下使化合物i6與氫氣進行反應，藉此可獲得化合物i7。

作為金屬觸媒，可例舉：鈰-碳、氧化鉑、銻-氧化鋁、氯三(三苯基膦)銻(I)等，相對於化合物i6，可使用0.01～100重量百分比。

氫氣氣壓可例舉1～50個大氣壓。再者，作為氫氣源，亦可使用：環

己烯、1,4-環己二烯、甲酸、甲酸鉍等。

反應溫度為 0°C ～溶劑之回流溫度，較佳為 20°C ～ 40°C 。

反應時間為0.5～72小時，較佳為1～12小時。

作為反應溶劑，可例舉：甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、四氫呋喃、二乙醚、甲苯、乙酸乙酯、乙酸、水等，可單獨或混合使用。

[步驟I-7]

使化合物i7與胼一水合物等進行反應，藉此可獲得化合物i8。

反應溫度為 0°C ～ 100°C ，較佳為 20°C ～ 80°C 。

反應時間為0.5小時～24小時，較佳為1～12小時。

作為反應溶劑，可使用乙醇等。

[步驟I-8]

使化合物i8與三氟乙酸酐進行反應，藉此可獲得化合物i9。

反應溫度為 -10°C ～ 80°C ，較佳為 0°C ～ 40°C 。

反應時間為0.5小時～24小時，較佳為1～12小時。

作為反應溶劑，可例舉：二氯甲烷、四氫呋喃、二噁烷、乙腈等，可單獨或混合使用。

[步驟I-9]

使三苯基膦、及光延試劑作用於化合物i9，藉此可獲得化合物i10。

作為光延試劑，可例舉：DEAD、DIAD等，相對於化合物i9，可使用1～5莫耳當量。

反應溫度為 0°C ～ 60°C ，較佳為 10°C ～ 40°C 。

反應時間為0.1小時～12小時，較佳為0.2小時～6小時。

作為反應溶劑，可例舉：四氫呋喃、二噁烷、乙酸乙酯、甲苯、乙

腈等，可單獨或混合使用。

[步驟I-10]

使化合物i10與鹼進行反應，藉此可獲得化合物i11。

反應溫度為0°C ~ 80°C，較佳為10°C ~ 60°C。

反應時間為0.5小時~12小時，較佳為1小時~10小時。

作為鹼，可使用：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀等。

作為反應溶劑，可例舉：甲醇、乙醇、水、丙酮、乙腈、四氫呋喃等，可單獨或混合使用。

[步驟I-11]

於鹼之存在下使化合物f12作用於化合物i11，藉此可獲得化合物i12。

反應溫度為0°C ~ 溶劑之回流溫度。

反應時間為0.5小時~12小時，較佳為1小時~6小時。

作為鹼，可使用：第三丁醇鉀、第三丁醇鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫等。

作為反應溶劑，可例舉：甲醇、乙醇、乙腈、四氫呋喃、二甲基甲醯胺等，可單獨或混合使用。

【0091】

本發明之化合物具有GLP-1受體促效劑活性，因此可用作GLP-1受體參與之疾病之治療劑及/或預防劑。

於本發明中提及「治療劑及/或預防劑」之情形時，亦包含症狀改善劑。

【0092】

作為GLP-1受體參與之疾病，可例舉：胰島素非依賴性糖尿病(第二型糖尿病)、高血糖症、葡萄糖失耐症、胰島素依賴性糖尿病(第一型糖尿病)、糖尿病性併發症、肥胖症、高血壓症、脂質異常症、動脈硬化症、心肌梗塞、冠心病、腦梗塞、非醇性脂肪性肝炎、帕金森氏症、或癡呆症等。

【0093】

於本發明中，「糖尿病」意指因無法維持體內之恰當之血糖值而導致葡萄糖之產生及利用中之代謝發生異常之疾病或狀態，包含胰島素依賴性糖尿病(第一型糖尿病)、胰島素非依賴性糖尿病(第二型糖尿病)。

【0094】

「高血糖症」係指空腹時或投予葡萄糖後之血漿葡萄糖濃度高於正常值(例如人類空腹時為80~110 mg/dL)之狀態，亦為糖尿病之代表性症狀之一。

【0095】

「葡萄糖失耐症」包括胰島素抗性葡萄糖失耐症及胰島素分泌缺陷。

【0096】

「糖尿病性併發症」意指由糖尿病或高血糖症引起之併發症，可為急性併發症及慢性併發症之任一者。作為「急性併發症」，例如可例舉：酮酸中毒、感染症(例如皮膚感染、軟組織感染、膽道系感染、呼吸系感染、泌尿道感染)，作為「慢性併發症」，例如可例舉：微血管症(例如腎病、視網膜病變)、神經障礙(例如感覺神經障礙、運動神經障礙、自主神

經障礙)、足壞症。作為主要之糖尿病併發症，可例舉：糖尿病性視網膜病變、糖尿病性腎病、糖尿病性神經障礙。「冠心病」包含心肌梗塞、心絞痛等。

【0097】

作為「癡呆症」，例如可例舉：阿茲海默症、血管性癡呆症、糖尿病性癡呆症。

本發明化合物不僅具有GLP-1受體促效劑活性，而且具有作為醫藥之有用性，具有下述任一種、或全部優異之特徵。

- a)針對CYP酶(例如CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4等)之抑制作用較弱。
- b)表現出較高之生體可用率、適度之清除率等良好之藥物動力學。
- c)代謝穩定性較高。
- d)對於CYP酶(例如CYP3A4)，於本說明書所記載之測定條件之濃度範圍內不表現不可逆性抑制作用。
- e)不具有誘突變性。
- f)心血管系之風險較低。
- g)血液毒性之風險較低。
- h)表現出較高之溶解性。

【0098】

本發明之醫藥組合物可藉由經口、非經口之任一種方法進行投予。作為非經口投予之方法，可例舉：經皮、皮下、靜脈內、動脈內、肌內、腹腔內、經黏膜、吸入、經鼻、滴眼、滴耳、陰道內投予等。

【0099】

於經口投予之情形時，依照常規方法製備為內用固體製劑(例如錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、丸劑、膜劑等)、內用液劑(例如懸浮劑、乳劑、酞劑、糖漿劑、檸檬劑、酒精劑、芳香水劑、浸膏劑、煎劑、酊劑等)等通常使用之任一劑型進行投予即可。錠劑可為糖衣錠、膜衣錠、腸溶包衣錠、緩釋錠、口含錠、舌下錠、口頰錠、咀嚼錠或口腔內崩解錠，散劑及顆粒劑可為乾糖漿，膠囊劑可為軟膠囊劑、微膠囊劑或緩釋性膠囊劑。

【0100】

於非經口投予之情形時，亦可藉由注射劑、點滴劑、外用劑(例如滴眼劑、滴鼻劑、滴耳劑、霧劑、吸入劑、洗劑、注入劑、塗佈劑、含漱劑、灌腸劑、軟膏劑、硬膏劑、凝膠劑、乳霜劑、貼附劑、敷劑、外用散劑、栓劑等)等通常使用之任一劑型適宜地投予。注射劑可為O/W、W/O、O/W/O、W/O/W型等之乳液。

【0101】

可視需要於本發明化合物之有效量中混合適於其劑型之賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑等各種醫藥用添加劑，而製成醫藥組合物。進而，該醫藥組合物亦可藉由適當變更本發明化合物之有效量、劑型及/或各種醫藥用添加劑，而製成兒童用、高齡者用、重症患者用或手術用之醫藥組合物。兒童用醫藥組合物較佳為投予至未達12歲或15歲之患者。又，兒童用醫藥組合物可投予至出生後未達27天、出生後28天~23個月、2歲~11歲或12歲~17歲或18歲之患者。高齡者用醫藥組合物較佳為投予至65歲以上之患者。

【0102】

本發明之醫藥組合物之投予量較理想為於考慮患者之年齡、體重、疾病之種類或程度、投予路徑等之後設定，於經口投予之情形時，通常為0.05~100 mg/kg/天，較佳為0.1~10 mg/kg/天之範圍內。於非經口投予之情形時，根據投予路徑有較大不同，但通常為0.005~10 mg/kg/天，較佳為0.01~1 mg/kg/天之範圍內。將其分為1天1次~數次投予即可。

【0103】

本發明化合物為了增強該化合物之作用或減少該化合物之投予量等，而可與併用藥劑組合使用。此時，本發明化合物與併用藥劑之投予時期並無限定，可對於投予對象，將該等同時投予，亦可間隔時間差而投予。

【0104】

併用藥劑之投予量可以臨床上使用之用量為基準而適當選擇。又，本發明化合物與併用藥劑之調配比可根據投予對象、投予路徑、對象疾病、症狀、組合等而適當選擇。例如於投予對象為人類之情形時，相對於本發明化合物1重量份，使用併用藥劑0.01~100重量份即可。

【0105】

本發明之醫藥組合物亦可與其他抗肥胖藥(含有具有抗肥胖作用之化合物之醫藥組合物、可用於肥胖症或肥胖症中之體重管理等之藥劑)組合使用。例如藉由將含有具有抗肥胖作用之化合物之醫藥組合物與本發明化合物併用，而可用於肥胖症之預防及/或治療或者肥胖症中之體重管理等。又，藉由將含有本發明化合物之醫藥組合物與含有具有抗肥胖作用之化合物之醫藥組合物併用，而可用於肥胖症之預防及/或治療或者肥胖症中之體重管理等。又，本發明之醫藥組合物之投予療法亦可與飲食療法、

藥物療法、運動等組合使用。

[實施例]

【0106】

以下，例舉實施例及參考例、以及試驗例進一步詳細地說明本發明，但本發明不受該等所限定。

【0107】

又，本說明書中所使用之縮寫表示以下含義。

CHCl₃：氯仿

CDCl₃：氘代氯仿

MeOH：甲醇

DMSO-d₆：氘代二甲基亞砜

DMSO：二甲基亞砜

DMA：二甲基乙醯胺

DMF：二甲基甲醯胺

THF：四氫呋喃

NMP：N-甲基吡咯啉酮

Ns：2-硝基苯磺醯基

HOAt：1-羥基-7-氮雜苯并三唑

HOBt：1-羥基苯并三唑

EDC：1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二醯亞胺

HATU：六氟磷酸2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎘

DIBAL：氫化二異丁基鋁

DIAD：偶氮二羧酸二異丙酯

DEAD：偶氮二羧酸二乙酯

BBr₃：三溴化硼

AlCl₃：氯化鋁

BF₃(Et₂O)：三氟化硼二乙醚錯合物

TLC：薄層層析法

SFC：超臨界流體層析法

ODS：十八烷基矽烷基

【0108】

(化合物之鑑定方法)

各實施例中所獲得之NMR(nuclear magnetic resonance，核磁共振)分析係以400 MHz進行，使用DMSO-d₆或CDCl₃進行測定。又，於示出NMR資料之情形時，存在未記載所測得之全部峰值之情形。

說明書中之RT表示LC/MS：液相層析/質譜中之滯留時間，於以下條件下進行測定。

再者，於說明書中，[M+H]及[M-H]之記載表示質譜中所觀測到之值。

【0109】

(測定條件1)

管柱：ACQUITY UPLC BEH C18 (1.7 μm i.d. 2.1×50 mm)(Waters)

流速：0.8 mL/分鐘

UV檢測波長：254 nm

流動相：[A]為含有0.1%甲酸之水溶液，[B]為含有0.1%甲酸之乙腈溶液

梯度：於3.5分鐘內進行5%-100%溶劑[B]之線性梯度後，將100%溶劑[B]維持0.5分鐘。

(測定條件2)

管柱：Shim-pack XR-ODS (2.2 μm , i.d. 3.0 \times 50 mm) (Shimadzu)

流速：1.6 mL/分鐘；UV檢測波長：254 nm；

流動相：[A]為含有0.1%甲酸之水溶液，[B]為含有0.1%甲酸之乙腈溶液

梯度：於3分鐘內進行10%-100%溶劑[B]之線性梯度，將100%溶劑[B]維持0.5分鐘。

(測定條件3)

管柱：ACQUITY UPLC BEH C18 (1.7 μm i.d. 2.1 \times 50 mm)(Waters)

流速：0.8 mL/分鐘；UV檢測波長：254 nm；

流動相：[A]為含有0.1%甲酸之水溶液，[B]為含有0.1%甲酸之乙腈溶液

梯度：於3.5分鐘內進行5%-100%溶劑[B]之線性梯度，將100%溶劑[B]維持0.5分鐘。

(測定條件4)

管柱：ACQUITY UPLC BEH C18 (1.7 μm i.d. 2.1 \times 50 mm)(Waters)

流速：0.8 mL/分鐘

UV檢測波長：254 nm

流動相：[A]為含有10 mM碳酸銨之水溶液，[B]為乙腈

梯度：於3.5分鐘內進行5%-100%溶劑[B]之線性梯度後，將100%溶劑[B]維持0.5分鐘。

(測定條件5)

管柱：L-column2 ODS(3 μm i.d. 3 \times 50 mm)(化學物質評價研究機構)

流速：1.5 mL/分鐘

UV檢測波長：220 nm

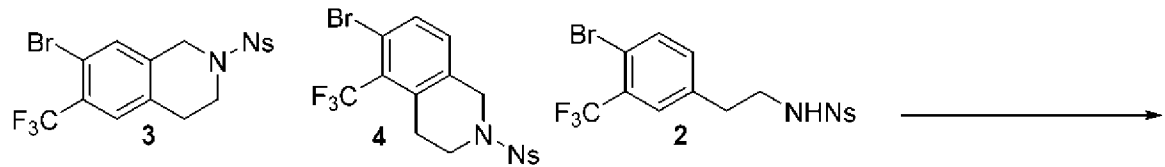
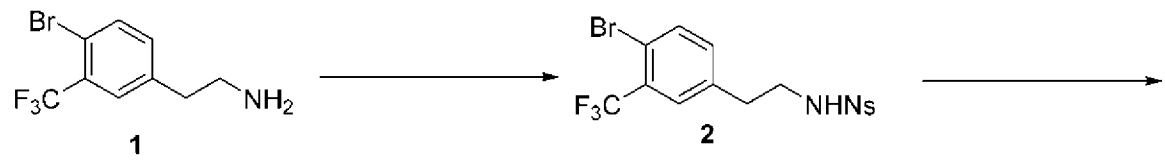
流動相：[A]為含有0.05%三氟乙酸之水溶液，[B]為含有0.05%三氟乙酸之乙腈溶液

梯度：於3.5分鐘內進行5%-95%溶劑[B]之線性梯度，將95%溶劑[B]維持2分鐘。

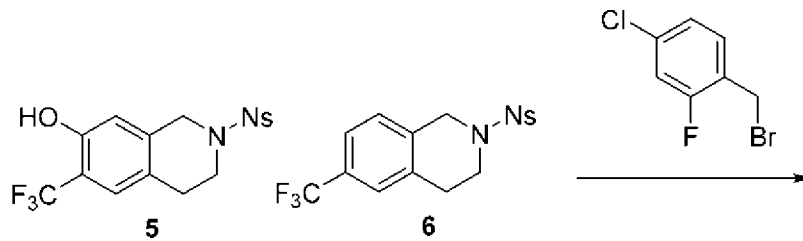
【0110】

實施例1 化合物I-023之合成

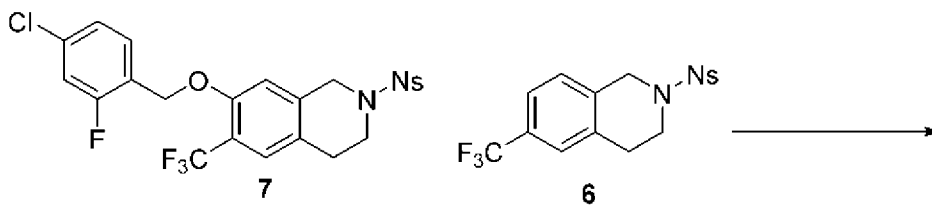
[化170]



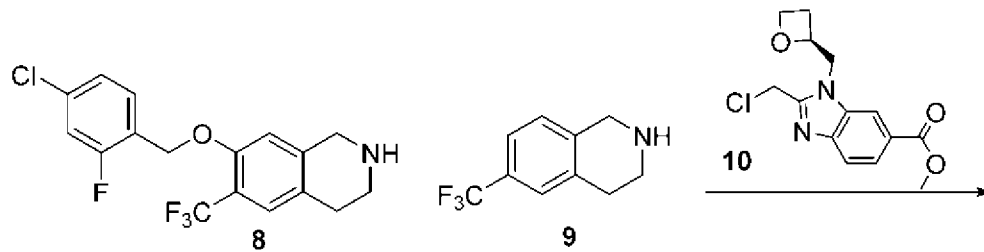
(3 : 4 : 2 = 1 : 0.05 : 0.2)



(5 : 6 = 1 : 0.5)

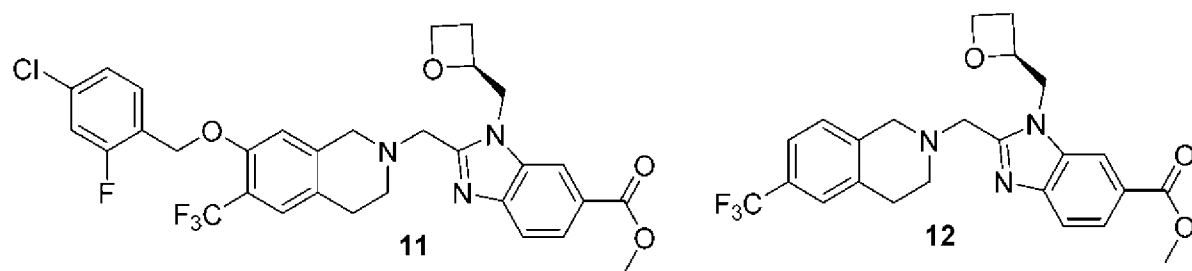


(7 : 6 = 1 : 0.5)

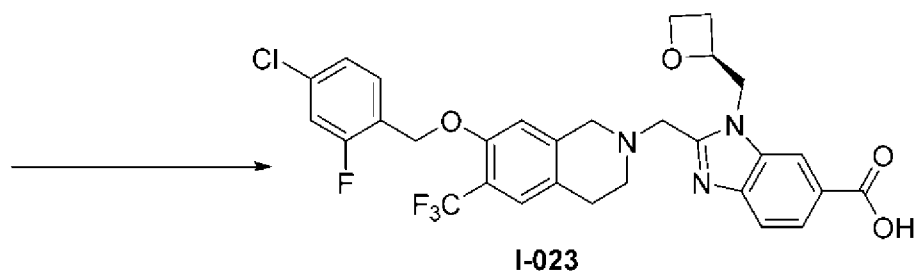


(8 : 9 = 1 : 0.5)

[化171]



(11 : 12 = 1 : 0.5)



步驟1 化合物2之合成

將化合物1(500 mg、1.87 mmol)及三乙胺(0.776 mL、5.60 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，於反應液中添加2-硝基苯磺醯氯(434 mg、1.96 mmol)，於室溫下攪拌75分鐘。將反應液添加至水及二氯甲烷中，利用二氯甲烷進行萃取。利用2 mol/L-鹽酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及水洗淨有機層後，利用無水硫酸鎂加以乾燥。將溶劑於減壓下蒸餾去除，獲得化合物2(623 mg、產率74%)。進而，濾取分液後之水層所產生之殘渣並加以乾燥，而獲得化合物2(178 mg、產率21%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.87 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.44 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 5.32-5.37 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.38 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.69-7.76 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J = 7.4$ Hz, 1.5 Hz).

[M-H] = 450.98、測定條件1：保持時間2.34分鐘

步驟2 化合物3之合成

將化合物2(427 mg、0.942 mmol)溶解於乙酸(4 mL)中，於室溫下添加多聚甲醛(141 mg、4.71 mmol)及濃硫酸(2 mL)。將反應液冰浴冷卻，追加濃硫酸(2 mL)，於60°C攪拌5小時。將反應液緩慢滴加至經冰浴冷卻之2 mol/L-氫氧化鈉水溶液中，利用乙酸乙酯進行萃取。利用2 mol/L-氫氧化鈉水溶液及水洗淨有機層後，利用無水硫酸鎂加以乾燥。將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，而以與化合物4及化合物2之混合物之形式獲得化合物3(431 mg、80重量%、產率79%、化合物3：4：2=1：0.05：0.2)。

[M+H]=465.10、測定條件1：保持時間2.53分鐘

步驟3 化合物5之合成

將化合物3(430 mg、0.924 mmol)與4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二二氧雜硼雜環戊烷)(352 mg、1.39 mmol)溶解於1,4-二噁烷(8 mL)中，於反應液中添加乙酸鉀(454 mg、4.62 mmol)及(1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈹(II)二氯甲烷加成物(75 mg、0.092 mmol)，於氮氣氣流、100°C攪拌9小時。將反應液冰浴冷卻，添加水(4 mL)及30%過氧化氫水(0.944 mL、9.24 mmol)，於室溫下靜置一晝夜。將反應液添加至水及乙酸乙酯中，利用乙酸乙酯進行萃取。利用10%硫代硫酸鈉水溶液及水洗淨有機層後，利用無水硫酸鎂加以乾燥。將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，而以與化合物6之混合物之形式獲得化合物5(312 mg、68重量%、產率57%、化合物5：化合物6=1：0.5)。

[M+H]=403.19、測定條件1：保持時間2.10分鐘

步驟4 化合物7之合成

將化合物5(160 mg、0.398 mmol)、碳酸鉍(259 mg、0.795 mmol)及1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯(0.065 mL、0.477 mmol)溶解於DMF(1.6 mL)中，於室溫下攪拌90分鐘。將反應液冰浴冷卻，添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水洗淨有機層後，利用無水硫酸鎂加以乾燥。將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，而以與化合物6之混合物之形式獲得化合物7(138 mg、74重量%、產率47%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.89-2.93 (2H, m), 3.64 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.55 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.13 (1H, dd, $J = 9.7$ Hz, 1.5 Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.35 (1H, s), 7.49 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.64-7.66 (1H, m), 7.70-7.74 (2H, m), 8.07-8.09 (1H, m).

[M+H] = 545.07、測定條件1：保持時間2.88分鐘

步驟5 化合物8之合成

將化合物7(135 mg、0.248 mmol)溶解於DMF(1 mL)中，添加碳酸鉍(242 mg、0.743 mmol)及十二烷-1-硫醇(0.177 mL、0.743 mmol)，於室溫下攪拌1.5小時。於反應液中追加十二烷-1-硫醇(0.087 mL)，靜置一晝夜。將反應液添加至水及乙酸乙酯中，利用乙酸乙酯進行萃取。利用2 mol/L-碳酸鈉水溶液及水洗淨有機層後，利用無水硫酸鎂加以乾燥。將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由胺基矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯、繼而為乙酸乙酯-甲醇)將所獲得之殘渣純化，而以與化合物9之混合物之形式獲得化合物8(35 mg、78重量%、產率31%、化合物8：化合物9 = 1：0.5)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.75 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.13 (2H, t, $J = 5.8$ Hz),

4.01 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.69 (1H, s), 7.12 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.32 (1H, s), 7.51 (1H, t, $J = 8.3$ Hz).

[M+H]=360.19、測定條件1：保持時間1.91分鐘

步驟6 化合物11之合成

將化合物8(35 mg、0.097 mmol)及化合物10(29 mg、0.097 mmol)溶解於乙腈(1.0 mL)中，添加碳酸鉀(27 mg、0.195 mmol)，於60°C攪拌2小時。將反應液添加至水及乙酸乙酯中，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水洗淨有機層後，利用無水硫酸鎂加以乾燥。將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由胺基矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，而以與化合物12之混合物之形式獲得化合物11(50 mg、73重量%、產率61%、化合物11：化合物12=1：0.5)。

[M+H]=618.27、測定條件1：保持時間2.43分鐘

步驟7 化合物I-023之合成

將化合物11(49 mg、0.079 mmol)溶解於四氫呋喃(0.5 mL)及甲醇(0.5 mL)中，添加2 mol/L-氫氧化鈉水溶液(0.159 mL、0.317 mmol)，於50°C攪拌90分鐘。將經冰浴冷卻之2 mol/L-鹽酸水溶液(0.159 mL、0.317 mmol)及水添加至反應液中。將反應液過濾，並利用水將其洗淨。藉由利用ODS管柱之逆相層析法(水-乙腈)將所獲得之殘渣純化，而獲得化合物I-023(11.6 mg、產率24%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.36-2.45 (1H, m), 2.65-2.71 (1H, m), 2.87(4H, br-s), 3.70 (2H, s), 4.14-4.22 (2H, m), 4.33-4.38 (1H, m), 4.58-4.75 (3H, m), 5.09 (2H, s), 5.16-5.21 (1H, m), 6.66 (1H, s), 7.10 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.34 (1H, s), 7.48 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.82 (1H,

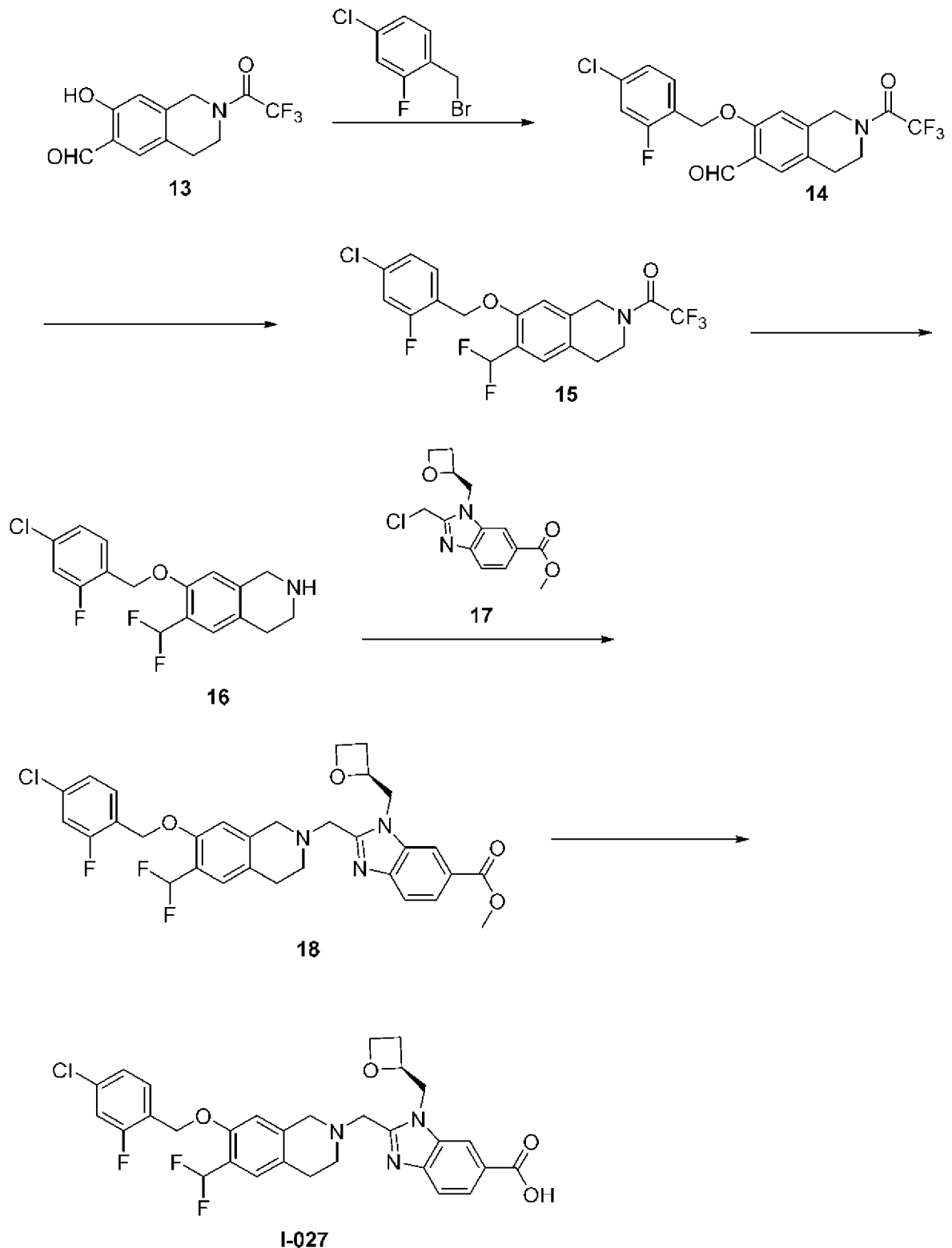
d, $J = 8.5$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.5$), 8.21 (1H, s).

[M + H] = 604、測定條件1：保持時間2.18分鐘

【0111】

實施例2 化合物I-027之合成

[化172]



步驟1 化合物14之合成

將化合物13(WO2012033195A)(275 mg、1.01 mmol)溶解於DMF(2.5

mL)中，於反應液中添加碳酸鈉(984 mg、3.02 mmol)及1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯(0.204 mL、1.51 mmol)，於室溫下攪拌2小時。將反應液冰浴冷卻，添加水，並濾取固體。利用水及二異丙醚洗淨所獲得之殘渣後加以乾燥，而獲得化合物14(176 mg、產率42%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.95 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.83-3.92 (2H, m), 4.77 (0.6H, s), 4.82 (1.4H, s), 5.19 (2H, s), 6.81-6.84 (1H, m), 7.16-7.23 (2H, m), 7.41-7.47 (1H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 10.44 (1H, s).

[M+H]=416.19、測定條件2：保持時間2.55分鐘

步驟2 化合物16之合成

將化合物14(66 mg、0.159 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中，於冰浴冷卻下添加三氟化N,N-二乙胺基硫(0.117 mL、0.794 mmol)，並升溫至室溫，將反應液攪拌1小時。其後，於反應液中追加三氟化N,N-二乙胺基硫(0.117 mL、0.794 mmol)，於室溫下攪拌1小時。再次添加三氟化N,N-二乙胺基硫(0.117 mL、0.794 mmol)，於室溫下靜置一晝夜。將反應液添加至飽和碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯中，利用乙酸乙酯進行萃取。利用無水硫酸鎂將有機層加以乾燥後，將溶劑於減壓下蒸餾去除。將所獲得之殘渣(化合物15)溶解於四氫呋喃(0.5 mL)及甲醇(0.5 mL)中，添加2 mol/L-氫氧化鈉水溶液(0.318 mL、0.636 mmol)，於50°C攪拌50分鐘。將反應液添加至水及乙酸乙酯中，利用乙酸乙酯進行萃取。利用無水硫酸鎂將有機層加以乾燥後，將溶劑於減壓下蒸餾去除。藉由胺基管柱層析法(己烷-乙酸乙酯、繼而乙酸乙酯-甲醇)將所獲得之殘渣純化，而獲得化合物16(19.7 mg、兩個步驟產率36%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.76 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.13 (2H, t, $J = 5.6$ Hz),

4.00 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.92 (1H, t, $J = 55.7\text{Hz}$), 7.10-7.20 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.42 (1H, t, $J = 8.0\text{ Hz}$).

步驟3 化合物18之合成

將化合物16(19 mg、0.056 mmol)及化合物17(16 mg、0.056 mmol)溶解於乙腈(0.7 mL)中，於反應液中添加碳酸鉀(15 mg、0.111 mmol)，於70°C攪拌2小時。將反應液冰浴冷卻，並濾取固體。藉由胺基矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，而獲得化合物18(23.1 mg、產率69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.36-2.45 (1H, m), 2.64-2.73 (1H, m), 2.86 (4H, br-s), 3.67 (2H, s), 3.95 (3H, s), 4.11-4.19 (2H, m), 4.33-4.38 (1H, m), 4.57-4.65 (1H, m), 4.68-4.71 (2H, m), 5.05 (2H, s), 5.15-5.23 (1H, m), 6.59 (1H, s), 6.90 (1H, t, $J = 55.7\text{Hz}$), 7.09-7.19 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.38 (1H, t, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.78 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.99 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 8.14 (1H, s).

[M + H] = 600.30、測定條件1：保持時間2.25分鐘

步驟4 化合物I-027之合成

將化合物18(22 mg、0.037 mmol)溶解於四氫呋喃(0.3 mL)及甲醇(0.3 mL)中，於反應液中添加2 mol/L-氫氧化鈉水溶液(0.073 mL、0.147 mmol)，於50°C攪拌90分鐘。將經冰浴冷卻之2 mol/L-鹽酸水溶液(0.073 mL、0.147 mmol)及水添加至反應液中。將反應液過濾，利用水將殘渣洗淨。將所獲得之殘渣加以乾燥，而獲得化合物I-027(15.9 mg、產率74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.37-2.46 (1H, m), 2.65-2.74 (1H, m), 2.88 (4H,

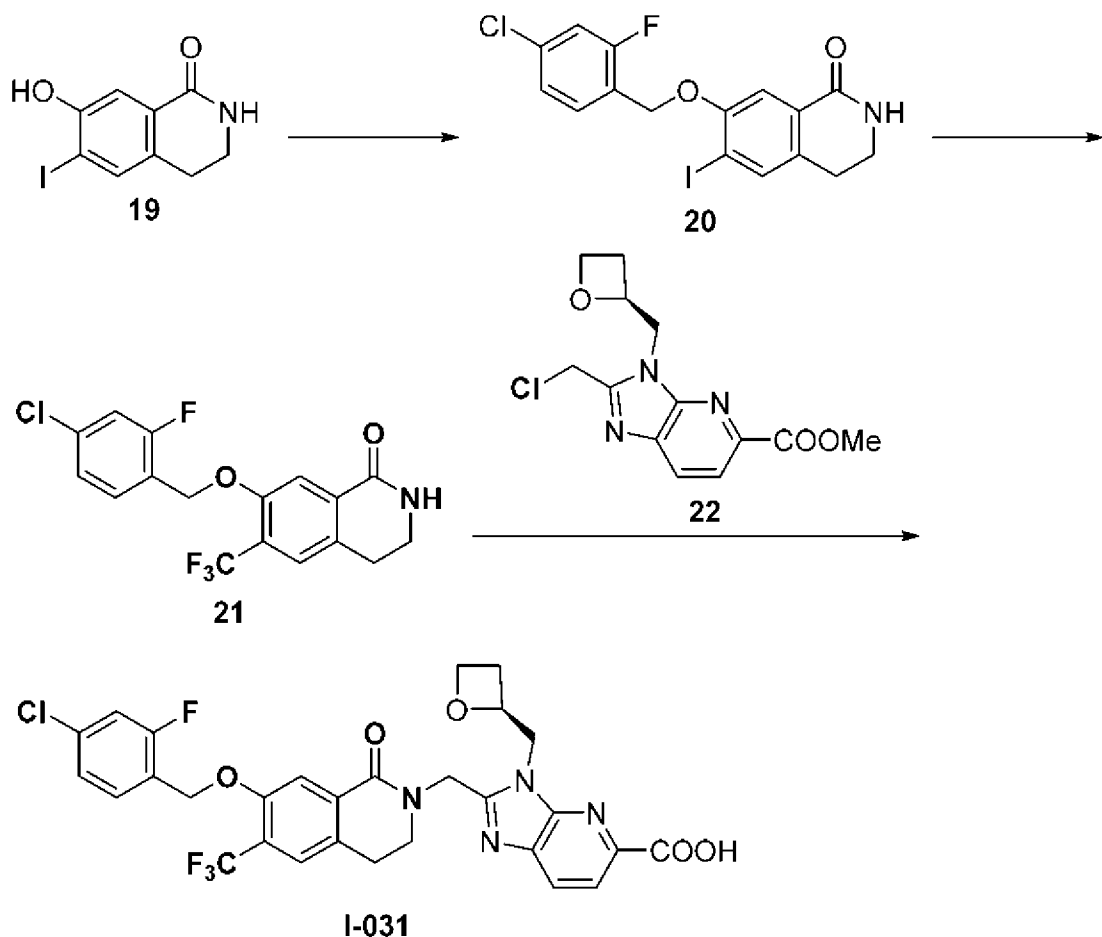
br-s), 3.69 (2H, s), 4.17 (2H, s), 4.34-4.40 (1H, m), 4.58-4.77 (3H, m), 5.05 (2H, s), 5.16-5.23 (1H, m), 6.60 (1H, s), 6.90 (1H, t, $J = 55.7\text{Hz}$), 7.10-7.18 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, t, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 8.21 (1H, s).

[M+H] = 586、測定條件1：保持時間2.03分鐘

【0112】

實施例3 化合物I-031之合成

[化173]



步驟1 化合物20之合成

於化合物19(350 mg、1.21 mmol)之DMF(10 mL)溶液中添加碳酸鉀(789 mg、2.42 mmol)及4-氯-2-氟苄基溴(164 μL 、1.21 mmol)後，將反應

液於室溫下攪拌2小時。進一步於反應液中添加4-氯-2-氟苄基溴(23 μL 、0.138 mmol)，再次於室溫下攪拌1小時。於反應液中添加水，濾取所產生之固體，藉此獲得化合物20(0.53 g、產率100%)。

[M + H] = 432、測定條件1：保持時間2.33分鐘

步驟2 化合物21之合成

於化合物20(100 mg、0.232 mmol)之DMF(1 mL)溶液中依序添加碘化銅(48.5 mg、0.255 mmol)、及二氟(氟磺醯基)乙酸甲酯(146 μL 、1.16 mmol)後，進行減壓除氣，以氮氣進行置換。於氮氣環境、100 $^{\circ}\text{C}$ 將反應液攪拌5小時。於反應液中添加水，利用乙酸乙酯萃取2次。

利用無水硫酸鈉將有機層乾燥後，將溶劑於減壓下蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，藉此獲得化合物21(27 mg、產率31%)。

[M + H] = 374、測定條件1：保持時間2.30分鐘

步驟3 化合物I-031之合成

於冰浴冷卻下向化合物21(27 mg、0.072 mmol)之四氫呋喃(0.5 mL)溶液中添加氫化鈉(4.1 mg、0.101 mmol)，於冰浴冷卻下攪拌10分鐘。繼而，於反應液中添加化合物22(30 mg、0.101 mmol)，於室溫下攪拌2個半小時後，添加氫化鈉(2.0 mg、0.050 mmol)，再次於室溫下攪拌1小時。於反應液中添加甲醇(0.5 mL)、1 mol/L氫氧化鈉水溶液(72 μL)後，於室溫下攪拌2小時。於反應液中添加水後，添加2 mol/L鹽酸直至pH值成為4左右為止。濾取所產生之固體而獲得粗產物。藉由矽膠管柱層析法(氯仿-甲醇)將所獲得之粗產物純化，藉此獲得化合物I-031(20 mg、產率45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 2.34-2.43 (1H, m), 2.68-2.76 (1H, m), 3.05

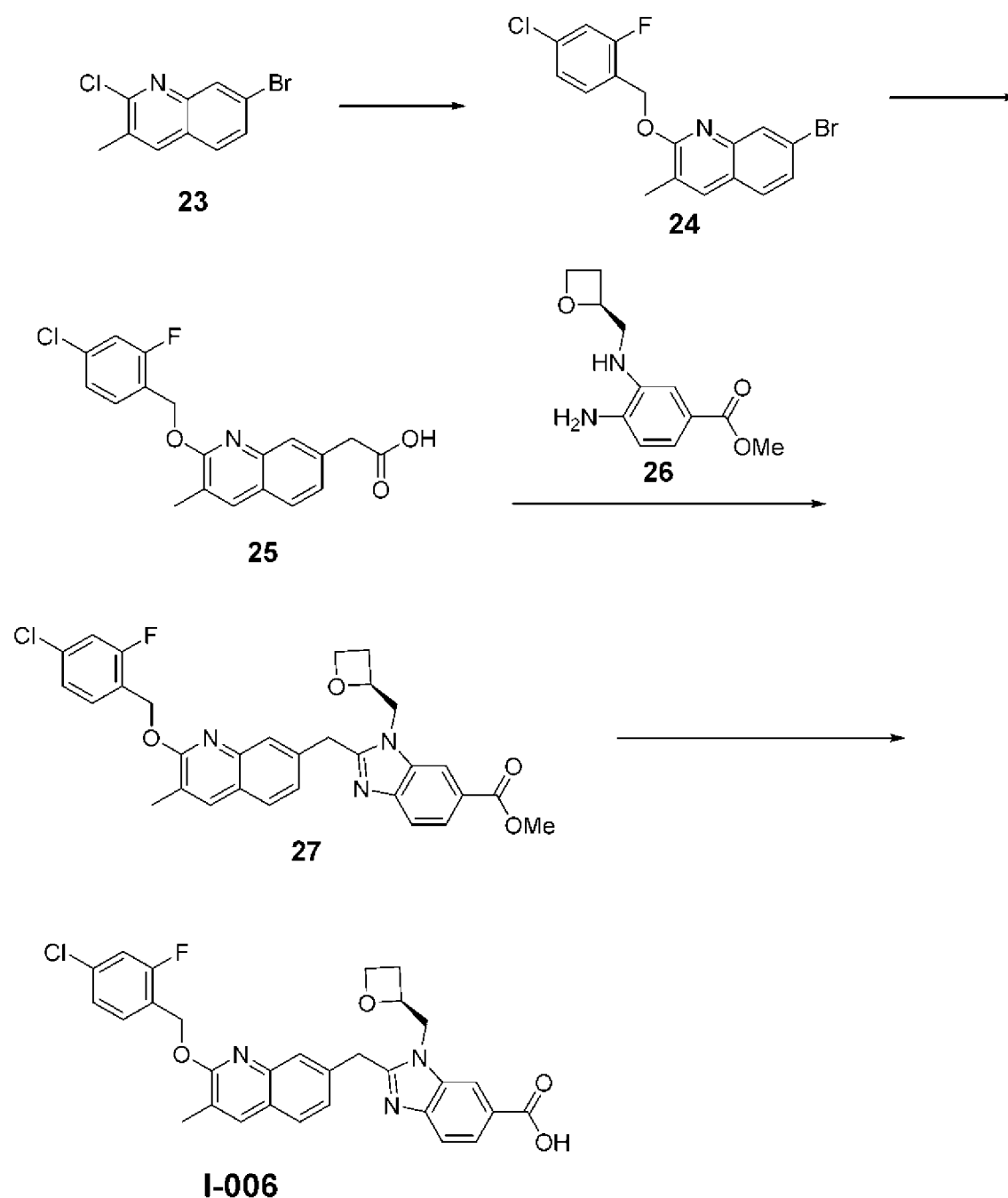
(2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.78 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.31 (1H, dt, $J = 11.2, 4.4$ Hz), 4.47 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.63 (1H, dd, $J = 15.0, 3.1$ Hz), 4.78 (1H, dd, $J = 15.0, 6.5$ Hz), 5.13-5.17 (2H, m), 5.28 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 5.36 (2H, s), 7.37 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.51-7.58 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

[M+H]=619、測定條件1：保持時間2.35分鐘

【0113】

實施例4 化合物I-006之合成

[化174]



步驟1 化合物24之合成

將化合物23(100 mg、0.390 mmol)及(4-氯-2-氟苯基)甲醇(94.0 mg、0.585 mmol)溶解於四氫呋喃(1.5 mL)中，於冰浴冷卻下向反應液中添加第三丁醇鉀(87 mg、0.780 mmol)，於室溫下攪拌30分鐘。於反應液中添加水。將反應液過濾，利用水洗淨殘渣後加以乾燥。藉由管柱層析法(已

烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，而獲得化合物24(121 mg、產率81.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33 (3H, s), 5.57 (2H, s), 7.13-7.16 (2H, m), 7.43-7.46 (1H, m), 7.49-7.53 (2H, m), 7.75 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).

$[\text{M} + \text{H}] = 380.15$ 、測定條件3：保持時間3.10分鐘

步驟2 化合物25之合成

將化合物24(113 mg、0.297 mmol)、1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-甲氧基乙烯(168 mg、0.891 mmol)、氟化鋅(92 mg、0.891 mmol)及雙(三第三丁基磷)鈹(15.2 mg、0.030 mmol)溶解於DMF(3.4 mL)中，於封管狀態、微波照射下在130°C攪拌3小時。恢復為室溫後，於反應液中添加水及乙酸乙酯，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水洗淨有機層後，利用無水硫酸鎂加以乾燥。將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，而獲得殘渣(32.3 mg)。將所獲得之殘渣溶解於四氫呋喃(0.31 mL)及甲醇(0.31 mL)之混合溶劑中，添加1 mol/L氫氧化鈉水溶液(0.250 ml、0.250 mmol)，於室溫下攪拌1小時。於反應液中添加10%檸檬酸水溶液。將反應液過濾，利用水洗淨殘渣後加以乾燥，而獲得殘渣(27.3 mg)。藉由管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，而獲得化合物25(23.8 mg、2個階段產率23.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (3H, s), 3.83 (2H, s), 5.58 (2H, s), 5.58 (2H, s), 7.12-7.15 (2H, m), 7.29-7.32 (1H, dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz), 7.52 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 10.3$ Hz).

$[\text{M} + \text{H}] = 360.20$ 、測定條件3：保持時間2.48分鐘

步驟3 化合物27之合成

將化合物25(23.5 mg、0.065 mmol)與化合物26(15.4 mg、0.065 mmol)溶解於DMF(0.35 mL)中，添加三乙胺(0.091 ml、0.065 mmol)及1-(雙(二甲胺基亞甲基)-1H-1,2,3-三唑并(4,5-b)吡啶鎊3-氧化物六氟磷酸鹽(24.8 mg、0.065 mmol)，於室溫下攪拌1小時。於反應液中添加水。將反應液過濾，利用水洗淨殘渣後加以乾燥，而獲得殘渣(30 mg)。將所獲得之殘渣(30 mg)溶解於乙酸(0.30 ml)中，於60°C攪拌1小時。將反應液濃縮，藉由管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，而獲得化合物27(21 mg、2個階段產率56.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.28-2.35 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.56-2.63 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.24-4.40 (3H, m), 4.57-4.70 (3H, m), 5.05-5.08 (1H, m), 5.55 (2H, s), 7.10-7.15 (2H, m), 7.26-7.29 (1H, m), 7.49 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.99 (1H, dd, $J = 8.6, 1.3$ Hz), 8.08 (1H, s).

[M + H] = 560.10、測定條件3：保持時間2.56分鐘

步驟4 化合物I-006之合成

將化合物27(20.8 mg、0.037 mmol)溶解於四氫呋喃(0.16 mL)及甲醇(0.16 mL)之混合溶劑中，添加1 mol/L-氫氧化鈉水溶液(0.11 mL、0.11 mmol)，於60°C攪拌2小時。恢復為室溫後，於反應液中添加10%檸檬酸水溶液。將反應液過濾，利用水洗淨殘渣後加以乾燥，而獲得化合物I-006(18.0 mg、產率88.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.23 (3H, s), 2.23-2.36 (1H, m), 2.50-2.63 (1H, m), 4.31-4.36 (1H, m), 4.41-4.47 (1H, m), 4.51-4.60 (3H, m), 4.64-4.70 (1H, m), 4.87-4.93 (1H, m), 5.52 (2H, s), 7.32 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5$

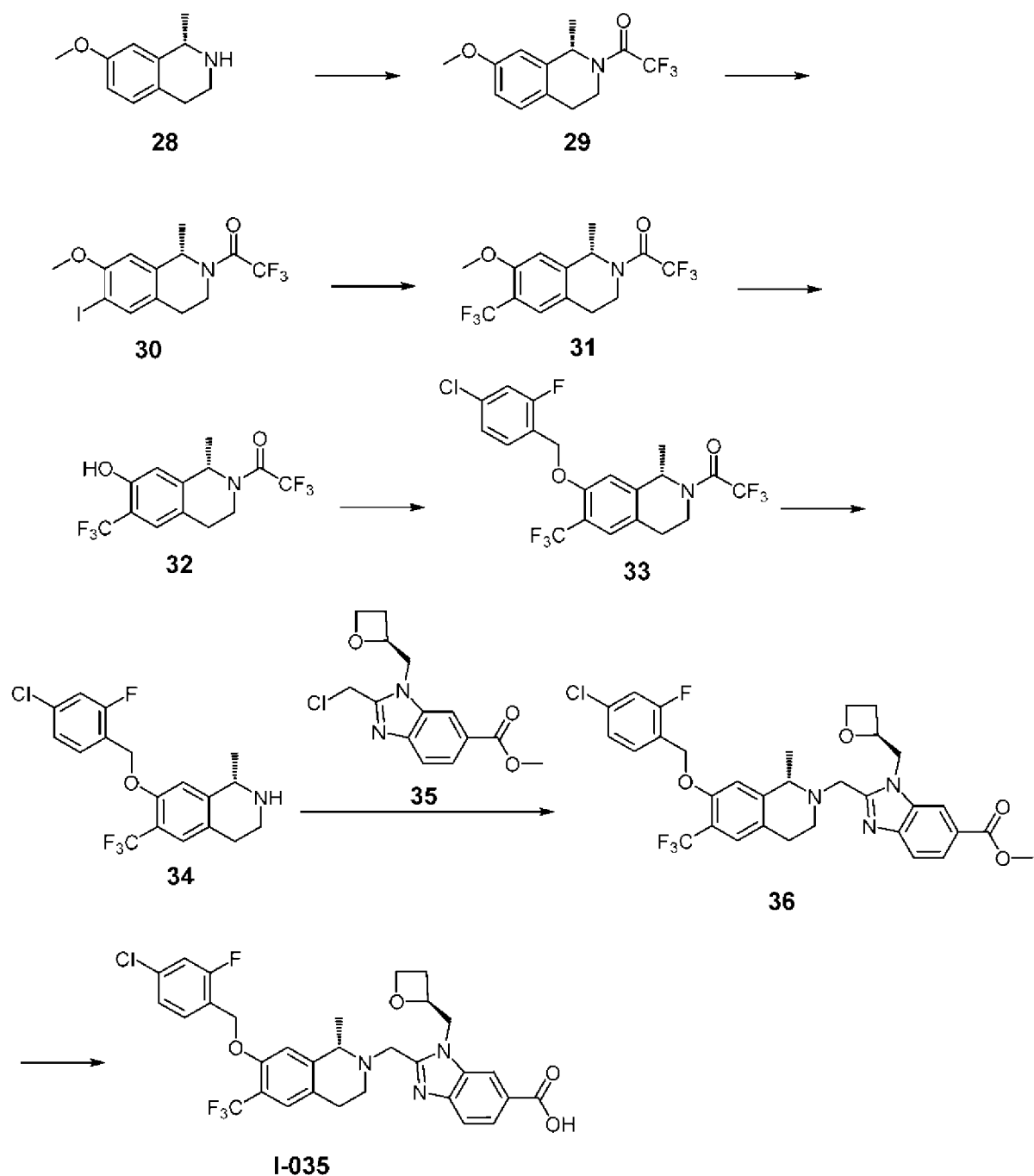
Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 10.0, 1.5 Hz), 7.64 (2H, t, 8.3 Hz), 7.66 (1H, s), 7.75-7.81 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.23 (1H, s)

[M + H] = 546、測定條件3：保持時間2.27分鐘

【0114】

實施例5 化合物I-035之合成

[化175]



步驟1 化合物29之合成

將化合物28(WO2019200120A)(1.90 g、10.72 mmol)溶解於二氯甲烷(19 mL)中，添加三氟乙酸酐(2.27 mL、16.08 mmol)，於室溫下攪拌3小時15分鐘。添加三氟乙酸酐(0.23 mL、1.61 mmol)，於室溫下攪拌75分鐘。於反應液中添加水，利用二氯甲烷進行萃取。將溶劑於減壓下蒸餾去

除，藉由矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，藉此獲得化合物29(2.25 g、產率74%)。

[M + H] = 274.2、測定條件1：保持時間2.28分鐘

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (2.4H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.61 (0.6H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.74-2.82 (1H, m), 2.91-3.00 (1H, m), 3.26 (0.2H, td, $J = 12.5, 4.4$ Hz), 3.56 (0.8H, td, $J = 12.5, 4.3$ Hz), 3.79 (2.4H, s), 3.80 (0.6H, s), 4.04 (0.8H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.59 (0.2H, dd, $J = 12.8, 5.6$ Hz), 5.10 (0.2H, q, $J = 6.8$ Hz), 5.53 (0.8H, q, $J = 6.8$ Hz), 6.62 (0.2H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.66 (0.8H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.75-6.80 (1H, m), 7.03-7.07 (1H, m).

步驟2 化合物30之合成

將化合物29(1.95 g、7.13 mmol)溶解於二氯甲烷(19 mL)中，添加三氟乙酸銀(1.74 g、7.87 mmol)及碘(1.99 g、7.84 mmol)，於室溫下攪拌1小時。藉由過濾去除不溶物，於濾液中添加硫代硫酸鈉水溶液，利用二氯甲烷進行萃取。利用水洗淨有機層後，利用無水硫酸鈉加以乾燥。將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，藉此獲得化合物30(2.00 g、產率70%)。

[M + H] = 400.2、測定條件1：保持時間2.55分鐘

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (2.4H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.61 (0.6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.71-2.79 (1H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 3.23 (0.2H, td, $J = 12.7, 4.5$ Hz), 3.50-3.57 (0.8H, m), 3.86 (2.4H, s), 3.88 (0.6H, s), 4.01-4.05 (0.8H, m), 4.59 (0.2H, dd, $J = 13.3, 5.3$ Hz), 5.08 (0.2H, q, $J = 6.5$ Hz), 5.52 (0.8H, q, $J = 6.8$ Hz), 6.51 (0.2H, s), 6.55 (0.8H, s), 7.55 (0.8H, s), 7.57 (0.2H, s).

步驟3 化合物31之合成

將化合物30(1.99 g、4.99 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中，依序添加二氟(氟磺醯基)乙酸甲酯(3.15 mL、24.93 mmol)、碘化銅(1.14 g、5.98 mmol)後，進行減壓除氣，以氮氣進行置換。於氮氣環境下在100 °C攪拌3小時後，添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水洗淨有機層後，利用無水硫酸鈉加以乾燥後，將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，藉此獲得化合物31(1.56 g、產率94%)。

[M+H]=342.2、測定條件1：保持時間2.51分鐘

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (2.4H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.64 (0.6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.77-2.86 (1H, m), 2.92-3.02 (1H, m), 3.26 (0.2H, td, $J = 12.3, 5.2$ Hz), 3.52-3.60 (0.8H, m), 3.89 (2.4H, s), 3.90 (0.6H, s), 4.02-4.13 (0.8H, m), 4.65 (0.2H, dd, $J = 13.0, 5.6$ Hz), 5.14 (0.2H, q, $J = 6.8$ Hz), 5.59 (0.8H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.69 (0.2H, s), 6.74 (0.8H, s), 7.33 (0.8H, s), 7.35 (0.2H, s).

步驟4 化合物32之合成

將化合物31(1.55 g、4.41 mmol)溶解於二氯甲烷(7.8 mL)中，於冰浴冷卻下添加1 mol/L三溴化硼之二氯甲烷溶液(13.2 mL、13.2 mmol)後，於室溫下攪拌2小時30分鐘。於冰浴冷卻下添加甲醇(7.8 mL)後，添加水，利用二氯甲烷進行萃取。將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，藉此獲得化合物32(1.20 g、產率78%)。

[M-H]=326.2、測定條件1：保持時間2.18分鐘

步驟5 化合物33之合成

於化合物32(114 mg、0.33 mmol)與碳酸銻(212 mg、0.651 mmol)及1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯(0.051 mL、0.377 mmol)中添加N,N-二甲基甲醯胺(1.1 mL)，於室溫下攪拌90分鐘。於反應液中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取，利用水洗淨有機層。將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，藉此獲得化合物33(142 mg、產率92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (2.4H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.62 (0.6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.78-2.86 (1H, m), 2.94-3.02 (1H, m), 3.25 (0.2H, td, $J = 12.6, 5.2$ Hz), 3.51-3.58 (0.8H, m), 4.09 (0.8H, d, $J = 15.8$ Hz), 4.65 (0.2H, dd, $J = 13.7, 5.6$ Hz), 5.12-5.21 (2.2H, m), 5.57 (0.8H, q, $J = 6.7$ Hz), 6.78 (0.2H, s), 6.80 (0.8H, s), 7.14 (1H, dd, $J = 9.8, 1.9$ Hz), 7.18-7.21 (1H, m), 7.36 (0.8H, s), 7.39 (0.2H, s), 7.47-7.53 (1.0H, m).

步驟6 化合物34之合成

將化合物33(140 mg、0.298 mmol)溶解於四氫呋喃(1.4 mL)及甲醇(1.4 mL)中，添加碳酸鉀(82 mg、0.596 mmol)，於50°C攪拌8小時45分鐘。於反應液中添加水，利用氯仿進行萃取，利用水洗淨有機層。於減壓下將溶劑蒸餾去除，藉此以粗產物之形式獲得化合物34(104 mg、產率94%)。

$[\text{M} + \text{H}] = 374.3$ 、測定條件1：保持時間2.03分鐘

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.69 (1H, dt, $J = 16.1, 4.6$ Hz), 2.77-2.84 (1H, m), 2.96-3.02 (1H, m), 3.26 (1H, dt, $J = 12.6, 5.1$ Hz), 4.09 (1H, q, $J = 6.7$ Hz), 5.16 (2H, dd, $J = 17.4, 12.7$ Hz), 6.80 (1H,

s), 7.12 (1H, dd, J = 9.9, 1.9 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.2, 1.7 Hz), 7.30 (1H, s), 7.52 (1H, t, J = 8.0 Hz).

步驟7 化合物36之合成

將化合物34(51 mg、0.136 mmol)溶解於乙腈(0.5 mL)中，添加化合物35(42 mg、0.143 mmol)、碳酸鉀(38 mg、0.273 mmol)，於60°C攪拌6小時。於反應液中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水洗淨有機層後，將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，藉此獲得化合物36(80 mg、產率90%)。

[M+H] = 632.5、測定條件1：保持時間2.50分鐘

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.35-2.44 (1H, m), 2.61-2.72 (2H, m), 2.76-2.81 (1H, m), 2.85-2.93 (1H, m), 3.07-3.13 (1H, m), 3.90 (1H, q, J = 6.7 Hz), 3.95 (3H, s), 4.11-4.35 (3H, m), 4.55-4.77 (3H, m), 5.10-5.22 (3H, m), 6.72 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J = 9.8, 2.0 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 7.32 (1H, s), 7.51 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 8.13 (1H, d, J = 0.9 Hz).

步驟8 化合物I-035之合成

將化合物36(79 mg、0.121 mmol)溶解於四氫呋喃(0.8 mL)及甲醇(0.8 mL)中，添加1 mol/L氫氧化鈉水溶液(0.61 mL、0.61 mmol)，於40°C攪拌80分鐘。於室溫下添加2 mol/L-鹽酸水溶液，調整為pH值=4。調整pH值後，於反應液中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水洗淨有機層後，將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法(氯仿-甲醇)將所獲得之殘渣純化。將包含目標物之組分濃縮，製成固體性殘渣後，懸浮於甲基第

三丁基醚中並進行濾取，藉此獲得化合物I-035(54 mg、產率72%)。

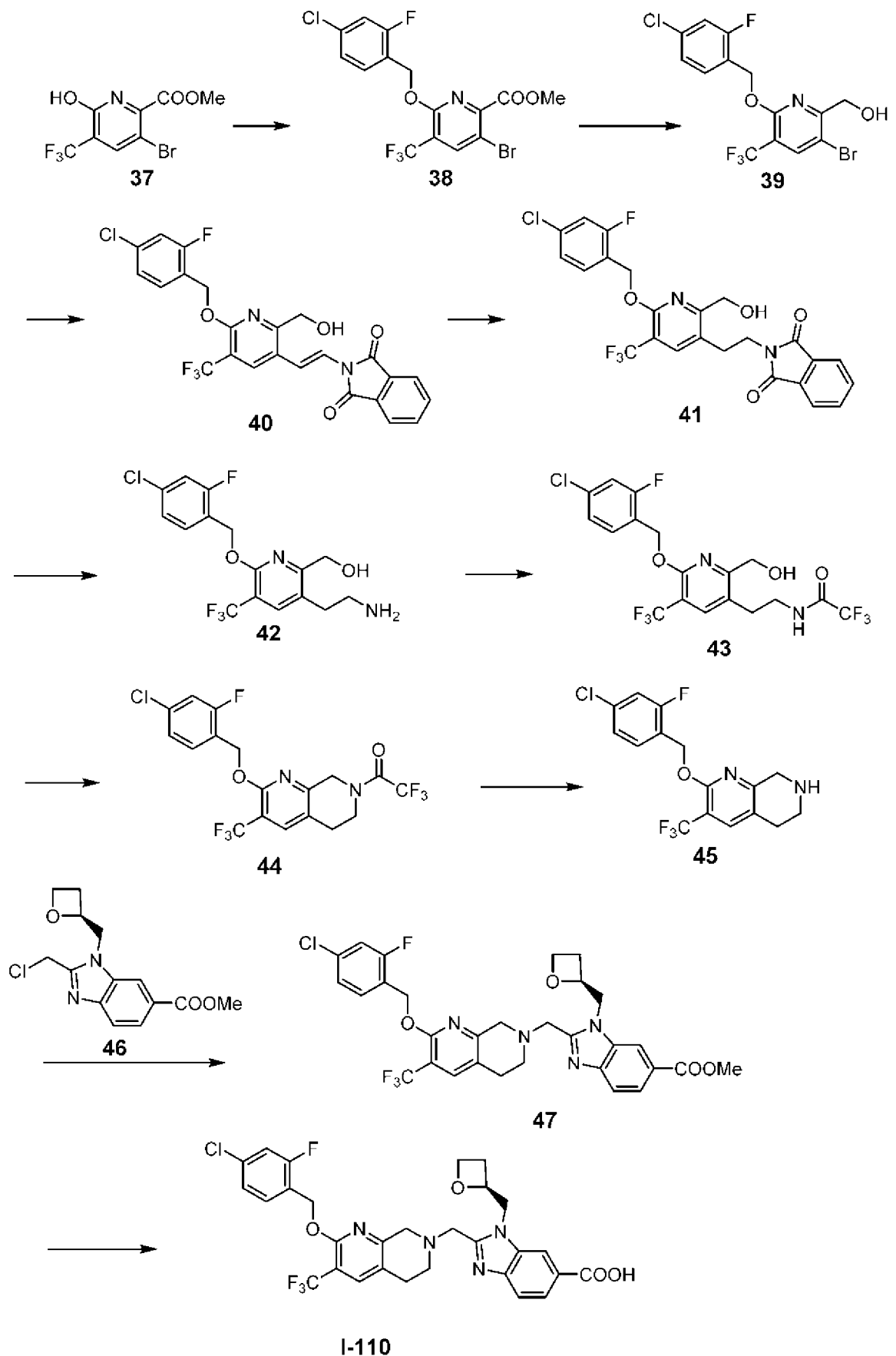
[M+H]=618.0、測定條件2：保持時間2.01分鐘

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.36-2.45 (1H, m), 2.63-2.74 (2H, m), 2.78-2.95 (2H, m), 3.09-3.16 (1H, m), 3.92 (1H, q, $J = 6.7$ Hz), 4.17-4.37 (3H, m), 4.59-4.79 (3H, m), 5.08-5.24 (3H, m), 6.72 (1H, s), 7.10 (1H, dd, $J = 9.7, 1.8$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz), 7.32 (1H, s), 7.50 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.20 (1H, s).

【0115】

實施例6 化合物I-110之合成

[化176]



步驟1 化合物38之合成

於化合物37(WO2020146682)(2.07 g、6.89 mmol)之1,4-二噁烷(10 mL)懸浮液中添加碳酸銀(2.85 g、10.3 mmol)、4-氯-2-氟苄基溴(1.85 g、8.26 mmol)後，於65°C攪拌3.5小時。藉由過濾去除不溶物後，將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，藉此獲得化合物38(3.11 g、產率100%)。

[M + H] = 442、測定條件1：保持時間2.83分鐘

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.01 (3H, s), 5.51 (2H, s), 7.12 (1H, dd, J = 9.6, 1.8 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.46 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.10 (1H, s).

步驟2 化合物39之合成

於冰浴冷卻下向化合物38(1.0 g、2.26 mmol)之四氫呋喃(10 mL)溶液中添加1 mol/L之DIBAL己烷溶液(4.97 mL、4.97 mmol)後，於冰浴冷卻下攪拌3小時。逐量添加硫酸鈉十水合物直至不發泡為止後，於室溫下攪拌30分鐘。藉由過濾去除不溶物後，將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，藉此獲得化合物39(780 mg、產率83%)。

[M + H] = 414、測定條件1：保持時間2.60分鐘

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.59 (1H, td, J = 5.1, 1.4 Hz), 4.73 (2H, dd, J = 5.0, 0.9 Hz), 5.55 (2H, s), 7.13-7.18 (2H, m), 7.43 (1H, t, J = 7.9 Hz), 8.01 (1H, s).

步驟3 化合物40之合成

於化合物39(300 mg、0.724 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(4.5 mL)溶

液中添加N-乙炔基鄰苯二甲醯亞胺(125 mg、0.724 mmol)、四丁基溴化銨(233 mg、0.724 mmol)、乙酸鈣(16.3 mg、0.074 mmol)、二環己基甲基胺(230 μ L、1.09 mmol)。於減壓下除氣後，以氫氣進行置換，於110 $^{\circ}$ C攪拌1.5小時。於反應液中添加水，濾取所產生之固體後，利用乙酸異丙酯將固體洗淨，藉此獲得化合物40(234 mg、產率64%)。

[M+H]=507、測定條件1：保持時間2.78分鐘

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.87 (1H, t, J = 4.6 Hz), 4.83 (2H, d, J = 4.6 Hz), 5.59 (2H, s), 7.13-7.23 (3H, m), 7.47 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 14.8 Hz), 7.80 (2H, dd, J = 5.5, 3.0 Hz), 7.93 (2H, dd, J = 5.3, 3.0 Hz), 8.04 (1H, s).

步驟4 化合物41之合成

於化合物40(224 mg、0.442 mmol)之甲醇(2.2 mL)、及四氫呋喃(6.7 mL)溶液中添加10%鈣-碳(50%含水)(94 mg、0.044 mmol)後，於氫氣(1個大氣壓)環境下，於室溫下攪拌5小時。藉由過濾去除不溶物後，於減壓下將溶劑蒸餾去除，藉此獲得化合物41(163 mg、產率73%)。所獲得之化合物41不進行純化而直接用於下一步驟。

[M+H]=509、測定條件1：保持時間2.76分鐘

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.80 (1H, t, J = 4.8 Hz), 3.86 (2H, t, J = 7.7 Hz), 4.83 (2H, d, J = 4.8 Hz), 5.54 (2H, s), 7.11-7.17 (2H, m), 7.44 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.73-7.76 (3H, m), 7.82-7.86 (2H, m).

步驟5 化合物42之合成

於化合物41(163 mg、0.32 mmol)之乙醇(3.2 mL)溶液中添加胍一水合物(77.8 μ L、1.6 mmol)後，於80 $^{\circ}$ C攪拌2.5小時。藉由過濾去除不溶物

後，將溶劑於減壓下蒸餾去除，於所獲得之殘渣中添加二氯甲烷。再次藉由過濾去除所析出之不溶物後，於減壓下將溶劑蒸餾去除，藉此獲得包含化合物42之粗產物(122 mg)。所獲得之化合物42不進行純化而直接用於下一步驟。

[M+H]=379、測定條件1：保持時間1.84分鐘

步驟6 化合物43之合成

於冰浴冷卻下向步驟5中所獲得之化合物42之粗產物全部量(0.32 mmol)之二氯甲烷(1.2 mL)溶液中添加三氟乙酸酐(136 μ L、0.96 mmol)後，於室溫下攪拌2小時。將溶劑於減壓下蒸餾去除，將所獲得之殘渣溶解於乙酸乙酯中後，緩慢注入碳酸氫鈉水溶液中。於室溫下攪拌1小時後，利用乙酸乙酯萃取2次。利用無水硫酸鈉加以乾燥後，將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，藉此獲得化合物43(47 mg、產率31%)。

[M+H]=475、測定條件1：保持時間2.42分鐘

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.87 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.52 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.57 (2H, q, $J = 6.7$ Hz), 4.77 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.55 (2H, s), 6.77 (1H, s), 7.13 (1H, dd, $J = 9.8, 1.9$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz), 7.45 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.71 (1H, s).

步驟7 化合物44之合成

於化合物43(47 mg、0.099 mmol)之四氫呋喃(2.5 mL)溶液中添加三苯基膦(39 mg、0.15 mmol)、DIAD(29 μ L、0.15 mmol)後，於室溫下攪拌1小時。將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，藉此獲得化合物44(40 mg、產率89%)。

[M + H] = 457、測定條件1：保持時間2.88分鐘

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.88-2.93 (2H, m), 3.87 (1.2H, t, J = 5.6 Hz), 3.95 (0.8H, t, J = 5.9 Hz), 4.74 (0.8H, s), 4.78 (1.2H, s), 5.49 (2H, s), 7.11-7.16 (2H, m), 7.45 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.67 (0.6H, s), 7.70 (0.4H, s).

步驟8 化合物45之合成

於化合物44(40 mg、0.088 mmol)之甲醇(0.5 mL)、及四氫呋喃(0.5 mL)溶液中添加碳酸鉀(24.2 mg、0.175 mmol)後，於氮氣環境下在50°C攪拌4小時。於反應液中添加食鹽水後，利用乙酸乙酯萃取2次。利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下將溶劑蒸餾去除，藉此獲得包含化合物45之粗產物(36 mg)。所獲得之化合物45不進行純化而直接用於下一步驟。

[M + H] = 361、測定條件1：保持時間1.72分鐘

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.75 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.13 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.99 (2H, s), 5.47 (2H, s), 7.10 (1H, dd, J = 9.7, 1.9 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.58 (1H, s).

步驟9 化合物47之合成

於步驟8中所獲得之化合物45之粗產物全部量(36 mg)之乙腈(0.6 mL)溶液中添加化合物46(27 mg、0.092 mmol)、碳酸鉀(24.2 mg、0.175 mmol)後，於氮氣環境下在60°C攪拌2小時。於反應液中添加食鹽水後，利用乙酸乙酯萃取2次。利用無水硫酸鈉加以乾燥後，將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法(氯仿-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，藉此獲得化合物47(51 mg、產率94%)。

[M + H] = 619、測定條件1：保持時間2.49分鐘

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.36-2.45 (1H, m), 2.66-2.74 (1H, m), 2.82-2.87

(4H, m), 3.73 (2H, s), 3.95 (3H, s), 4.19 (2H, dd, $J = 14.7, 13.8$ Hz), 4.36 (1H, dt, $J = 11.0, 4.6$ Hz), 4.59-4.67 (2H, m), 4.72 (1H, dd, $J = 15.4, 6.0$ Hz), 5.19 (1H, ddd, $J = 13.4, 7.2, 3.0$ Hz), 5.43 (2H, s), 7.08 (1H, dd, $J = 9.7, 2.0$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz), 7.43 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 1.0$ Hz).

步驟10 化合物I-110之合成

於化合物47(51 mg、0.082 mmol)之甲醇(0.5 mL)、及四氫呋喃(0.5 mL)溶液中添加2 mol/L氫氧化鈉水溶液(206 μ L、0.412 mmol)後，於氮氣環境下在45 $^{\circ}$ C攪拌4.5小時。於反應液中添加水後，添加稀硫酸直至pH值=4左右為止，利用乙酸乙酯萃取2次。利用無水硫酸鈉加以乾燥後，將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法(氯仿-甲醇)將所獲得之殘渣純化，藉此獲得化合物I-110(38 mg、產率76%)。

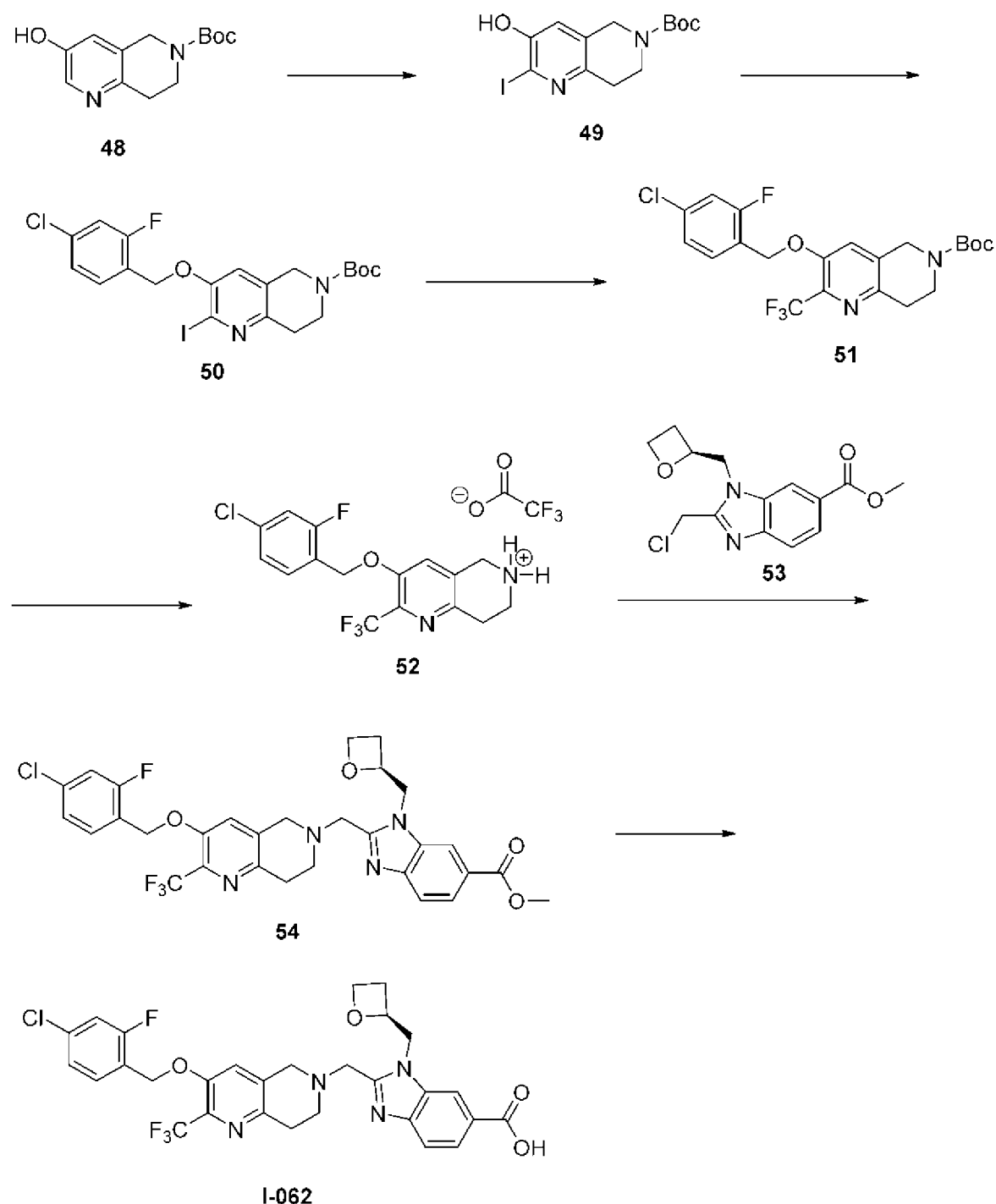
[M + H] = 605.5、測定條件1：保持時間2.18分鐘

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 2.32-2.41 (1H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 2.81-2.85 (4H, m), 3.69 (2H, dd, $J = 23.5, 17.0$ Hz), 4.03 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.16 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.34 (1H, dt, $J = 10.9, 4.5$ Hz), 4.45 (1H, dd, $J = 13.7, 7.7$ Hz), 4.64 (1H, dd, $J = 15.2, 2.5$ Hz), 4.78 (1H, dd, $J = 15.2, 7.2$ Hz), 5.04 (1H, ddd, $J = 14.1, 7.2, 2.5$ Hz), 5.42 (2H, s), 7.30 (1H, dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 10.0, 1.9$ Hz), 7.51 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz), 7.92 (1H, s), 8.27 (1H, s).

【0116】

實施例7 化合物I-062之合成

[化177]



步驟1 化合物49之合成

將化合物48(107 mg、0.43 mmol)及碳酸鈉(91 mg、0.86 mmol)溶解於四氫呋喃(2 mL)/水(2 mL)中，添加碘(114 mg、0.45 mmol)，於室溫下

攪拌4.5小時。將反應液添加至硫代硫酸鈉水溶液中，利用乙酸乙酯進行萃取。利用10 wt%檸檬酸水溶液、及飽和食鹽水洗淨有機層後，利用無水硫酸鈉加以乾燥。將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，而獲得化合物49(58 mg、產率36%)。

[M+H] = 377.00、測定條件1：時間1.63分鐘

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.92 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.70 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.52 (2H, s), 6.96 (1H, s)

步驟2 化合物50之合成

將化合物49(58 mg、0.154 mmol)與碳酸鉍(100 mg、0.308 mmol)及1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯(0.021 mL、0.154 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中，於室溫下攪拌2.5小時。將反應液添加至水中，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水洗淨有機層後，利用無水硫酸鈉加以乾燥。將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，而獲得化合物50(53 mg、產率66%)。

[M+H] = 519.00，測定條件1：時間1.78分鐘

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.94 (2H, t, $J = 5.3$ Hz), 3.70 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.53 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J = 9.8$ Hz, 1.9 Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.61 (1H, t, $J = 7.9$ Hz).

步驟3 化合物51之合成

將化合物50(20 mg、0.039 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(0.1 mL)、N-甲基吡咯啉酮(0.1 mL)中，於室溫下添加碘化銅(59 mg、0.308 mmol)及氟磺醯基二氟乙酸甲酯(0.039 mL、0.308 mmol)，於100°C攪拌1小時。將反應液添加至冰水中，利用乙酸乙酯進行萃取。利用5%碳酸氫鈉水溶

液及飽和食鹽水洗淨有機層後，利用無水硫酸鈉加以乾燥。將溶劑於減壓下蒸餾去除，而獲得化合物51(21 mg、產率100%)。

[M + H] = 461.10、測定條件1：時間2.84分鐘

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.98 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.75 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.63 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.15 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.48 (1H, t, $J = 8.2$ Hz).

步驟4 化合物54之合成

將化合物51(21 mg、0.046 mmol)溶解於二氯甲烷(0.2 mL)中，於室溫下添加三氟乙酸(0.029 mL、2.730 mmol)，於室溫下攪拌40分鐘。將反應液靜置一晝夜後，將溶劑於減壓下蒸餾去除，而獲得化合物52。將所獲得之殘渣溶解於乙腈(1 mL)中，添加碳酸鉀(80 mg、0.579 mmol)及化合物53(13 mg、0.046 mmol)，於50°C攪拌2小時。進而，於60°C攪拌3小時後，靜置一晝夜。將反應液添加至冰水中，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水洗淨有機層後，利用無水硫酸鈉加以乾燥。將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯、繼而為氯仿-甲醇)將所獲得之殘渣純化，而獲得化合物54(12 mg、產率43%)。

[M + H] = 619.15、測定條件1：時間2.22分鐘

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.41 (1H, m), 2.69 (1H, m), 2.90 - 3.10 (4H, m), 3.73 (2H, s), 3.95 (3H, s), 4.20 (2H, q, $J = 8.8$ Hz), 4.34 (1H, m), 4.55 - 4.75 (3H, m), 5.11 (2H, s), 5.19 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.12 (1H, dd, $J = 10.4$ Hz, 2.0 Hz), 7.18 (1H, m), 7.45 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 1.2 Hz), 8.14 (1H, d, $J = 0.8$ Hz).

步驟5 化合物I-062之合成

將化合物54(12 mg、0.019 mmol)溶解於四氫呋喃(0.2 mL)中，添加1 mol/L-氫氧化鈉水溶液(0.1 mL、0.100 mmol)，於室溫下攪拌1小時後，於60°C攪拌1.5小時。進而，添加1 mol/L-氫氧化鈉水溶液(0.1 mL、0.100 mmol)，於60°C攪拌1小時。將反應液添加至水中，利用10%檸檬酸水溶液使其成為酸性，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水洗淨有機層後，利用無水硫酸鈉加以乾燥。將溶劑於減壓下蒸餾去除，利用正己烷使所獲得之殘渣成為固體，而獲得化合物I-062(6.7 mg、產率57%)。

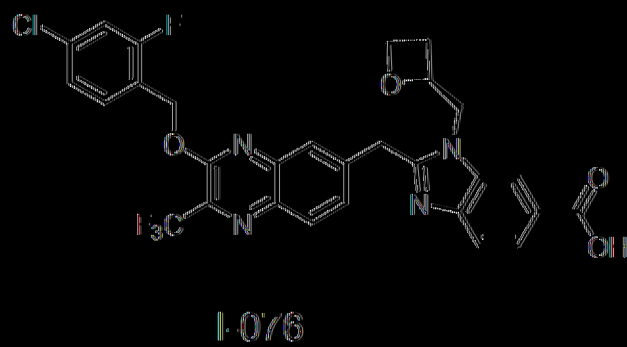
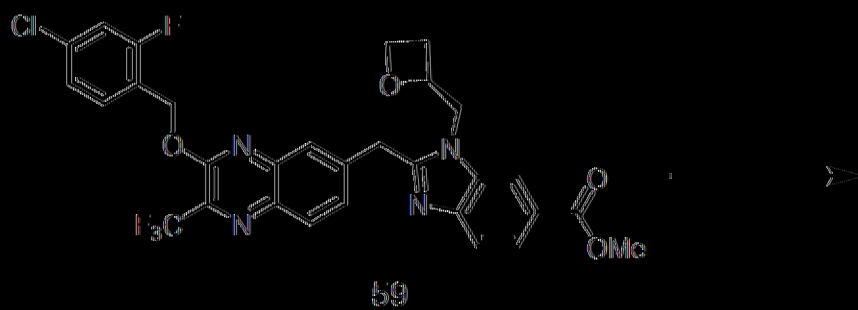
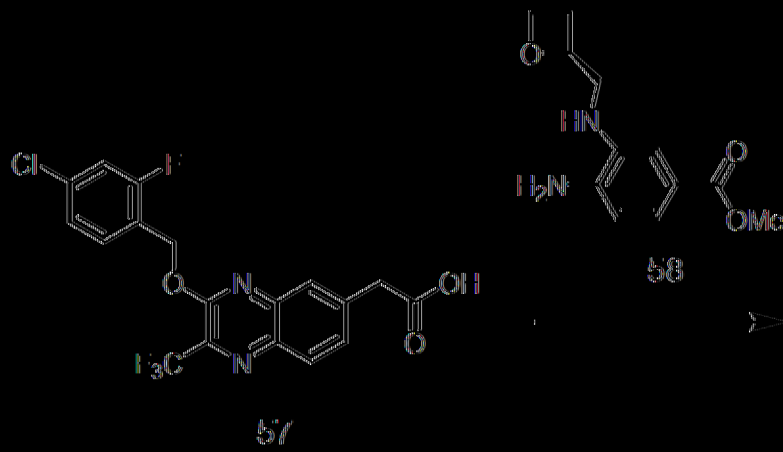
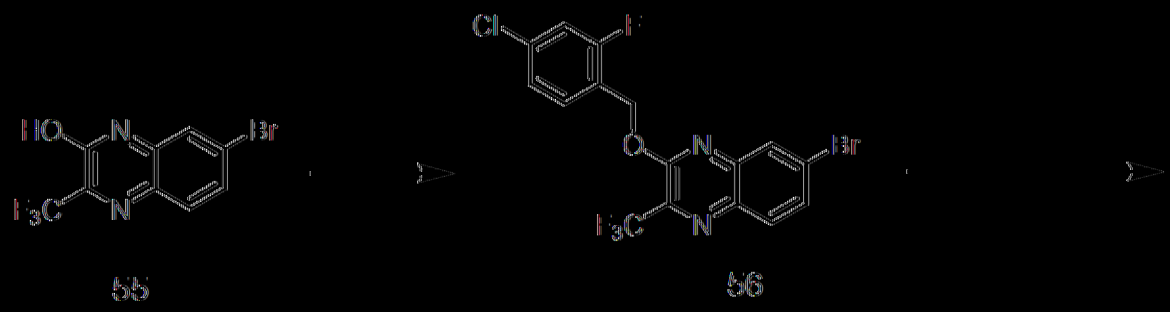
[M+H]=605.2、測定條件1：時間2.02分鐘

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.42 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.95 - 3.10 (4H, m), 3.74 (2H, s), 4.22 (2H, dd, J = 19.6 Hz, 13.2 Hz), 4.36 (1H, m), 4.55 - 4.75 (3H, m), 5.11 (2H, s), 5.15 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J = 9.6 Hz, 2.0 Hz), 7.18 (1H, m), 7.45 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.06 (1H, m), 8.21 (1H, m).

【0117】

實施例8 化合物I-076之合成

[化178]



步驟1 化合物56之合成

將化合物55(WO2021013735A)(1.02 g、3.48 mmol)及4-氯-2-氟苄基

第 184 頁(發明說明書)

溴(0.856 g、3.83 mmol)溶解於乙腈(20.4 mL)中，添加碳酸銀(1.92 g、6.96 mmol)，於60°C攪拌6小時。冷卻至室溫後，利用矽藻土過濾反應液，利用乙酸乙酯洗淨矽藻土，而獲得濾液。將濾液濃縮，藉由管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，而獲得化合物56(0.897 g、產率59%)。

[M + H] = 434.90、測定條件1：保持時間3.05分鐘

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.66 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.50 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.76 (2H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

步驟2 化合物57之合成

將化合物56(100 mg、0.230 mmol)、1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-甲氧基乙烯(130 mg、0.689 mmol)、氟化鋅(71.2 mg、0.689 mmol)及雙(三第三丁基磷)鈹(11.3 mg、0.023 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(2.0 mL)中，於微波照射下在130°C攪拌3小時。恢復為室溫後，於反應液中添加水及乙酸乙酯，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水洗淨有機層後，利用無水硫酸鎂加以乾燥。將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，而獲得殘渣(40.0 mg)。將所獲得之殘渣溶解於四氫呋喃(0.39 mL)及甲醇(0.39 mL)之混合溶劑中，添加1 mol/L氫氧化鈉水溶液(0.270 ml、0.270 mmol)，於室溫下攪拌1小時。將10%檸檬酸水溶液添加至反應液中後，將反應液過濾分離，利用水洗淨殘渣後加以乾燥，藉此獲得化合物57(32.8 mg、2個階段產率36%)。

[M + H] = 414.85、測定條件1：保持時間2.43分鐘

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.92 (2H, s), 5.69 (2H, s), 7.54 (1H, dd, $J =$

10.0, 2.0 Hz), 7.66 (1H, t, J = 10.0 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.5, 1.6 Hz), 7.89 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz).

步驟3 化合物59之合成

將化合物57(32.0 mg、0.077 mmol)及化合物58(20.1 mg、0.085 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(0.64 mL)中，添加三乙胺(0.021 ml、0.154 mmol)及1-(雙(二甲胺基亞甲基)-1H-1,2,3-三唑并(4,5-b)吡啶鎊3-氧化物六氟磷酸鹽(44.0 mg、0.116 mmol)，於室溫下攪拌30分鐘。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉溶液。將反應液過濾分離，利用水洗淨殘渣後加以乾燥，而獲得殘渣(44.4 mg)。將所獲得之殘渣(44.0 mg)溶解於乙酸(0.44 ml)中，於60°C攪拌2小時。將反應液濃縮，藉由管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，而獲得化合物59(26.0 mg、2個階段產率55%)。

[M + H] = 615.15、測定條件1：保持時間2.63分鐘

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.32-2.41 (1H, m), 2.65-2.73 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.27-4.40 (3H, m), 4.65 (1H, dd, J = 14.0, 7.6 Hz), 4.68-4.77 (2H, m), 5.12-5.18 (1H, m), 5.63 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.49 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.77-7.82 (2H, m), 8.01 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 8.08 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 8.4 Hz).

步驟4 化合物I-076之合成

將化合物59(24.5 mg、0.040 mmol)溶解於四氫呋喃(0.25 mL)及甲醇(0.25 mL)之混合溶劑中，添加1 mol/L-氫氧化鈉水溶液(0.12 mL、0.12 mmol)，於60°C攪拌1小時。恢復為室溫後，於反應液中添加10%檸檬酸水溶液。將反應液過濾分離，利用水洗淨殘渣後加以乾燥，而獲得殘渣。藉由製備TLC(0.5 mm、CHCl₃-MeOH-H₂O)將所獲得之殘渣純化後，藉

由SFC分取獲得化合物I-076(14.4 mg、產率18%)。

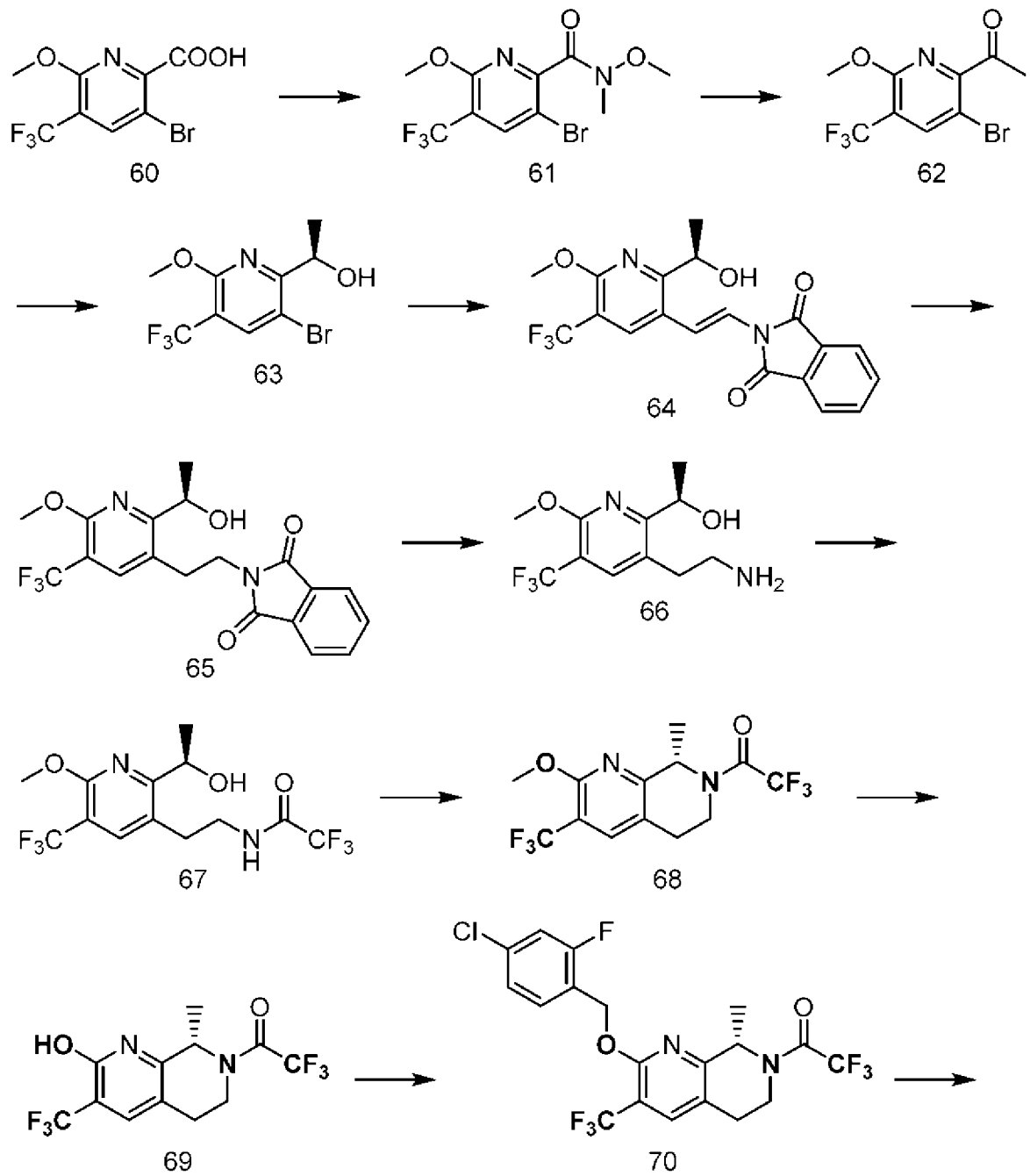
[M+H]=601.1、測定條件1：保持時間2.39分鐘

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.32-2.40 (1H, m), 2.49-2.69 (1H, m), 4.32-4.37 (1H, m), 4.43-4.48 (1H, m), 4.55-4.74 (4H, m), 4.95-5.02 (1H, m), 5.66 (2H, s), 7.36 (1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 7.52-7.57 (2H, m), 7.62-7.73 (1H, m), 7.78 (2H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 7.90 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.19 (1H, s).

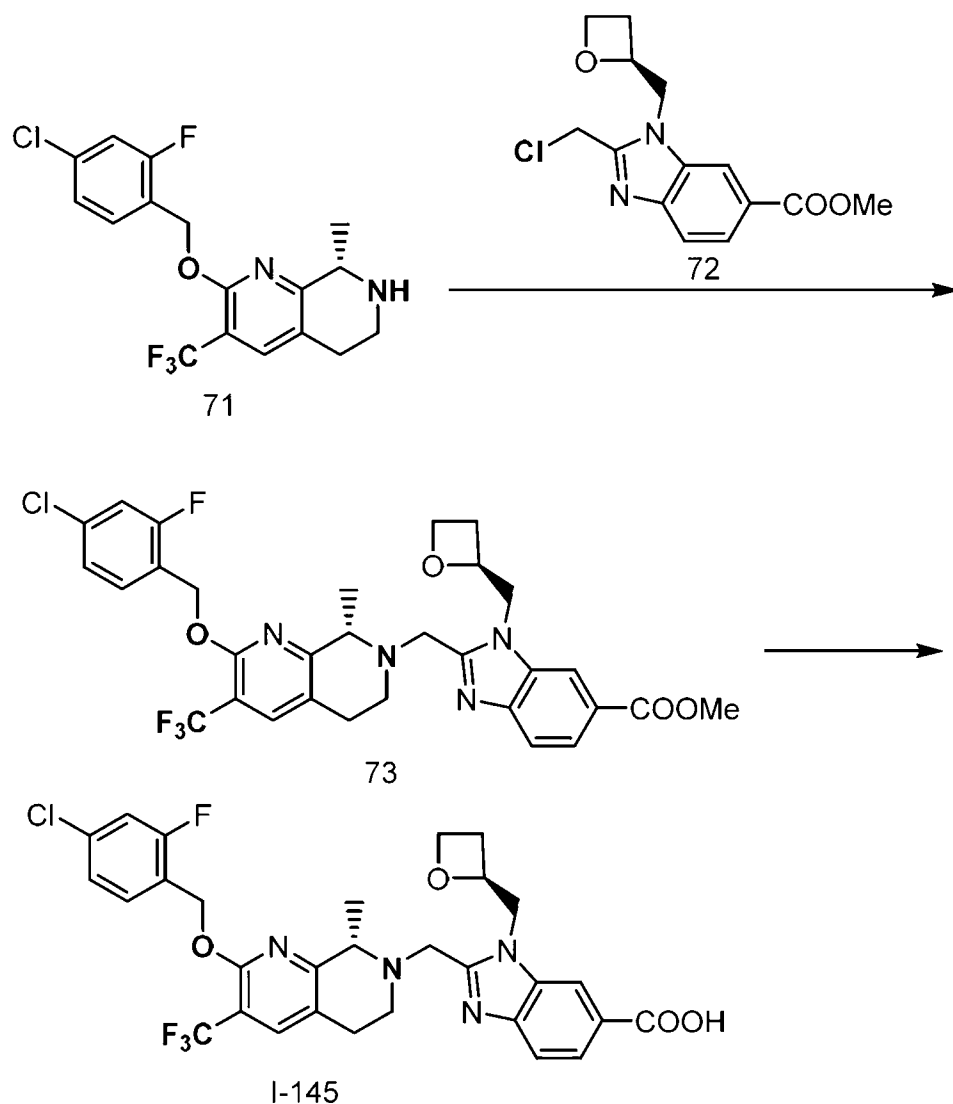
【0118】

實施例9 化合物I-145之合成

[化179]



[化180]



步驟1 化合物61之合成

於藉由日本專利(WO2020146682)所記載之合成法所合成中化合物60(51.3 g、171 mmol)之二氯甲烷(400 mL)懸浮液中添加N,O-二甲基脛基胺鹽酸鹽(20 g、205 mmol)、HOBt(4.6 g、34 mmol)、EDC鹽酸鹽(49 g、257 mmol)、三乙胺(28 mL、205 mmol)後，於室溫下攪拌1小時。於反應液中添加水，分取有機層後，利用乙酸乙酯對水層進行萃取。將有機層合併，利用無水硫酸鎂加以乾燥後，將溶劑於減壓下蒸餾去除。於所獲得之殘渣中添加異丙醚，濾取所產生之固體，藉此獲得化合物61(45.2 g、

產率77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.41 (3H, s), 3.63 (3H, s), 4.04 (3H, s), 8.02 (1H, s).

[M + H] = 343、測定條件1：保持時間2.48分鐘

步驟2 化合物62之合成

於冰浴冷卻下歷經30分鐘向化合物61(54.7 g、159 mmol)之四氫呋喃(550 mL)溶液中滴加3 mol/L甲基溴化鎂二乙醚溶液(159 mL、478 mmol)。於冰浴冷卻下攪拌3小時後，將反應液添加至經冰浴冷卻中氯化銨水溶液中。添加2 mol/L鹽酸直至pH值=6左右為止後，利用乙酸乙酯萃取2次。利用無水硫酸鎂加以乾燥後，將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，藉此獲得化合物62(29.1 g、產率61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.67 (3H, s), 4.07 (3H, s), 8.10 (1H, s).

[M + H] = 298、測定條件1：保持時間2.93分鐘

步驟3 化合物63之合成

於化合物62(29.1 g、98 mmol)之乙腈(400 mL)溶液中添加甲酸(16.1 mL、420 mmol)、三乙胺(33.8 mL、244 mmol)、[(R,R)-N-(2-胺基-1,2-二苯基乙基)-對甲苯磺醯胺]氯(對異丙甲苯)鈦(II)(1.24 g、1.95 mmol)後，於室溫下攪拌2小時30分鐘。於反應液中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取後，利用碳酸氫鈉水溶液將其洗淨。利用無水硫酸鈉加以乾燥後，將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，藉此獲得化合物63(28.5 g、產率97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (3H, d, J = 6.5 Hz), 3.69 (1H, d, J = 8.7

Hz), 4.08 (3H, s), 5.10 (1H, dt, $J = 15.1, 6.5$ Hz), 7.98 (1H, s).

[M+H]=300、測定條件1：保持時間2.10分鐘

步驟4 化合物64之合成

於化合物63(32 g、107 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(250 mL)溶液中添加N-乙基鄰苯二甲醯亞胺(18.9 g、107 mmol)、四丁基溴化銨(34.4 g、107 mmol)、乙酸鈣(2.4 g、10.7 mmol)、N,N-二環己基-N-甲基胺(34 mL、160 mmol)。於減壓下除氣後，以氫氣進行置換，於110°C攪拌4小時。於反應液中添加水，濾取所產生之固體後，利用二異丙醚將固體洗淨，藉此獲得化合物64(37 g、產率88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.10-4.15 (4H, m), 5.12-5.18 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 7.79-7.82 (2H, m), 7.91-7.95 (2H, m), 8.02 (1H, s).

[M+H]=393、測定條件1：保持時間2.35分鐘

步驟5 化合物65之合成

於化合物64(37 g、94 mmol)之甲醇(250 mL)、及四氫呋喃(500 mL)溶液中添加10%鈣-碳(50%含水)(20 g、9.4 mmol)後，於氫氣(1個大氣壓)環境下在室溫下攪拌8小時30分鐘。藉由過濾去除不溶物後，於減壓下將溶劑蒸餾去除，藉此獲得包含化合物65中粗產物(53 g)。所獲得之化合物65不進行純化而直接用於下一步驟。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.90-3.04 (2H, m), 3.87-3.91 (2H, m), 4.06 (3H, s), 5.13 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.72-7.76 (3H, m), 7.84-7.88 (2H, m).

[M+H]=395、測定條件1：保持時間2.16分鐘

步驟6 化合物66之合成

於步驟5中所獲得之化合物65之粗產物全部量(94 mmol)之乙醇(500 mL)溶液中添加胍一水合物(22.8 mL、470 mmol)後，於80°C攪拌1小時。藉由過濾去除不溶物後，將溶劑於減壓下蒸餾去除，於所獲得之殘渣中添加二氯甲烷。再次藉由過濾去除所析出之不溶物，於減壓下將溶劑蒸餾去除，藉此獲得包含化合物66中粗產物(24.6 g)。所獲得之化合物66不進行純化而直接用於下一步驟。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.69-2.92 (3H, m), 3.03-3.09 (1H, m), 4.06 (3H, s), 5.06 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 7.68 (1H, s).

[M + H] = 265、測定條件1：保持時間1.15分鐘

步驟7 化合物67之合成

於冰浴冷卻下向步驟6中所獲得之化合物66之粗產物全部量(94 mmol)之二氯甲烷(200 mL)溶液中滴加三氟乙酸酐(40 mL、282 mmol)後，於室溫下攪拌1小時。將溶劑於減壓下蒸餾去除後，將所獲得之殘渣溶解於甲苯，再次將溶劑於減壓下蒸餾去除。將所獲得之殘渣溶解於乙酸乙酯中後，緩慢注入碳酸氫鈉水溶液中。於30°C攪拌6小時後，利用乙酸乙酯萃取2次。利用無水硫酸鎂加以乾燥後，將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，藉此獲得化合物67(22.9 g、產率68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.87-2.99 (2H, m), 3.43 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 3.51-3.66 (2H, m), 4.06 (3H, s), 5.05 (1H, dt, $J = 14.6, 6.5$ Hz), 6.81 (1H, s), 7.68 (1H, s).

[M + H] = 361、測定條件1：保持時間1.93分鐘

步驟8 化合物68之合成

於化合物67(21.5 g、60 mmol)之四氫呋喃(500 mL)溶液中添加三苯基膦(23.5 g、89 mmol)後，於水冷下歷經20分鐘滴加DIAD(17.4 mL、89 mmol)。於室溫下攪拌1小時30分鐘後，將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，藉此獲得化合物68(16.4 g、產率81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (2.1H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.67 (0.9H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.71-2.80 (1H, m), 2.91-3.02 (1H, m), 3.18 (0.3H, dt, $J = 18.6, 6.4$ Hz), 3.44-3.52 (0.7H, m), 4.00-4.01 (3H, m), 4.13-4.19 (0.7H, m), 4.74 (0.3H, dd, $J = 13.3, 5.6$ Hz), 5.05 (0.3H, q, $J = 6.7$ Hz), 5.48 (0.7H, q, $J = 6.9$ Hz), 7.62-7.64 (1H, m).

[M + H] = 343、測定條件1：保持時間2.56分鐘

步驟9 化合物69之合成

於化合物68(16.4 g、48 mmol)之乙腈(200 mL)溶液中添加碘化鈉(21.6 g、144 mmol)、及三甲基氯矽烷(18.4 mL、144 mmol)後，於45°C攪拌1小時。於反應液中添加碳酸氫鈉水溶液、及硫代硫酸鈉水溶液，利用乙酸乙酯萃取2次。利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下將溶劑蒸餾去除，藉此獲得化合物69之粗產物(15.8 g)。所獲得之化合物69不純化而直接用於下一步驟。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66 (2.25H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.75 (0.75H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.57-2.65 (1H, m), 2.77-2.89 (1H, m), 3.15-3.22 (0.25H, m), 3.45-3.52 (0.75H, m), 4.16 (0.75H, dd, $J = 14.3, 4.6$ Hz), 4.73 (0.25H, dd, $J = 13.7, 5.8$ Hz), 5.01 (0.25H, dd, $J = 13.7, 6.8$ Hz), 5.50 (0.75H, q, $J =$

6.7 Hz), 7.63-7.65 (1H, m).

[M+H]=329、測定條件1：保持時間1.57分鐘

步驟10 化合物70之合成

於化合物69(7.1 g、21.6 mmol)之1,4-二噁烷(70 mL)溶液中添加碳酸銀(8.95 g、32 mmol)、4-氯-2-氟苄基溴(5.8 g、26 mmol)後，於65°C攪拌1小時。藉由過濾去除不溶物後，將溶劑於減壓下蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)將所獲得之殘渣純化，藉此獲得化合物70(9.89 g、產率97%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.56 (2.1H, d, J = 4.8 Hz), 1.63 (0.9H, d, J = 6.9 Hz), 2.72-2.80 (1H, m), 2.91-3.02 (1H, m), 3.17 (0.3H, td, J = 12.9, 3.8 Hz), 3.43-3.51 (0.7H, m), 4.16 (0.7H, dd, J = 14.2, 3.8 Hz), 4.73 (0.3H, dd, J = 13.2, 5.6 Hz), 5.04 (0.3H, dd, J = 13.2, 6.8 Hz), 5.45-5.55 (2.7H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 7.65-7.67 (1H, m).

[M+H]=471、測定條件1：保持時間3.11分鐘

步驟11 化合物71之合成

於化合物70(9.89 g、21 mmol)之甲醇(80 mL)、及四氫呋喃(80 mL)溶液中添加碳酸鉀(5.8 g、42 mmol)後，於50°C攪拌8小時。將溶劑於減壓下蒸餾去除後，於殘渣中添加水，利用乙酸乙酯萃取2次。利用無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下將溶劑蒸餾去除，藉此獲得化合物71之粗產物(9.31 g)。所獲得之化合物71不純化而直接用於下一步驟。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.68 (1H, dt, J = 16.0, 4.0 Hz), 2.80-2.88 (1H, m), 2.97-3.04 (1H, m), 3.27 (1H, dt, J = 12.2, 4.7 Hz), 4.00 (1H, q, J = 6.5 Hz), 5.47 (1H, d, J = 13.4 Hz), 5.52 (1H, d, J =

13.4 Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.44 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.57 (1H, s).

[M+H]=375、測定條件1：保持時間2.13分鐘

步驟12 化合物73之合成

於步驟11中所獲得之化合物71之粗產物全部量的三分之二(14 mmol)之乙腈(64 mL)溶液中添加化合物72(4.0 g、13.6 mmol)、碳酸鉀(4.0 g、29 mmol)後，於65°C攪拌6小時。於反應液中添加食鹽水後，利用乙酸乙酯萃取2次、將溶劑於減壓下蒸餾去除。將殘渣溶解於氯仿中後，利用無水硫酸鎂加以乾燥、於減壓下將溶劑蒸餾去除，藉此獲得化合物73之粗產物(9.67 g)。所獲得之化合物73不純化而直接用於下一步驟。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.35-2.44 (1H, m), 2.61-2.83 (4H, m), 3.00-3.06 (1H, m), 3.84 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.95 (3H, s), 4.10 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.32 (1H, dt, $J = 11.0, 4.6$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.60 (1H, dd, $J = 13.8, 8.0$ Hz), 4.67 (1H, dd, $J = 15.4, 5.7$ Hz), 4.73 (1H, dd, $J = 15.4, 3.1$ Hz), 5.17-5.23 (1H, m), 5.44 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.52 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 7.07-7.14 (2H, m), 7.44 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.59 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.99 (1H, dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 1.0$ Hz).

[M+H]=633、測定條件1：保持時間2.49分鐘

步驟13 化合物I-145之合成

於步驟12中所獲得之化合物73之粗產物全部量(14 mmol)之甲醇(55 mL)、及四氫呋喃(55 mL)溶液中添加2 mol/L氫氧化鈉水溶液(21.5 mL、43 mmol)後，於45°C攪拌2小時。於反應液中添加檸檬酸水溶液，利用乙酸乙酯萃取2次後，利用無水硫酸鈉加以乾燥、將溶劑於減壓下蒸餾

去除。於所獲得之殘渣中添加乙醇，再次將溶劑於減壓下蒸餾去除。於殘渣中添加乙醇(20 mL)、及水(10 mL)，將所產生之懸浮液於40°C攪拌15分鐘後，於室溫下攪拌30分鐘。自所獲得之懸浮液中濾取固體，藉此獲得化合物I-145(6.55 g、產率74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.37 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.30-2.38 (1H, m), 2.57-2.85 (4H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.86 (1H, dd, $J = 13.3, 6.4$ Hz), 4.09 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 4.20 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 4.29 (1H, dt, $J = 10.8, 4.5$ Hz), 4.45 (1H, dd, $J = 13.7, 7.8$ Hz), 4.68 (1H, dd, $J = 15.4, 2.8$ Hz), 4.77 (1H, dd, $J = 15.4, 6.7$ Hz), 5.06-5.12 (1H, m), 5.43 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.52 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz), 7.46-7.53 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.5, 1.3$ Hz), 7.89 (1H, s), 8.27 (1H, s).

【0119】

使用上述一般合成法或實施例所記載之合成法，亦以同樣之方式合成以下所示之化合物。再者，表中之I-032、I-044、I-066及I-133為非鏡像異構物混合物，表中之I-144為外消旋體。




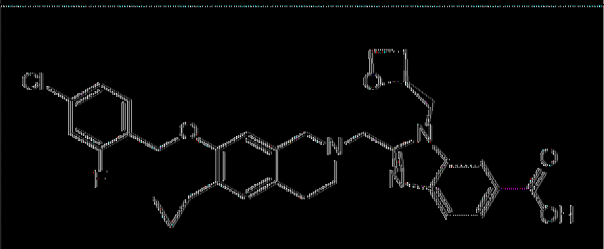
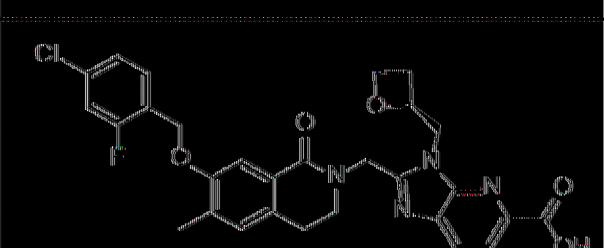
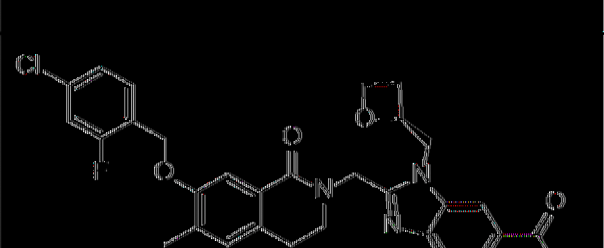
【0120】

[表1]

実施例No	結構式	RT	[M+H] ⁺	測定条件
I-001		1.63	550	2
I-002		1.95	588	4
I-003		1.55	554	2
I-004		2.14	564	2
I-005		2.21	564	1
I-006		2.21	546	3

(0121)

表2

I-007		2.08	514	1
I-008		1.8	561	1
I-009		2.11	551	2
I-010		2.26	576	1
I-011		2.26	565	3
I-012		2.17	565	3

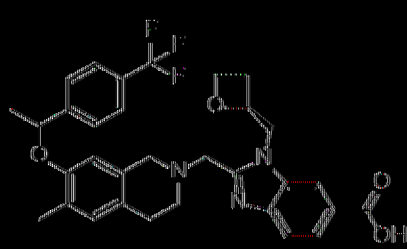
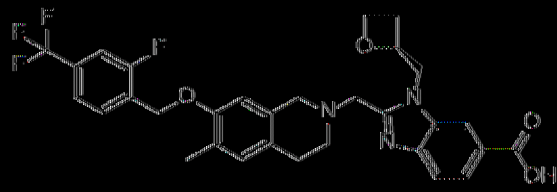
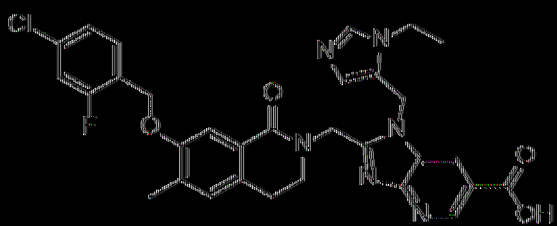

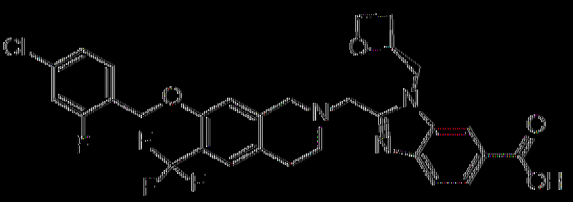
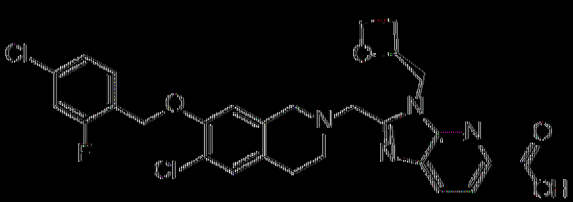
(0122)

表3

I-013		1.12	502	2
I-014		1.23	503	2
I-015		1.42	567	2
I-016		1.57	532	2
I-017		2	566	2
I-018		1.78	573	2

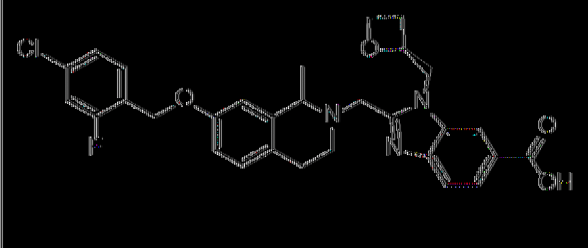

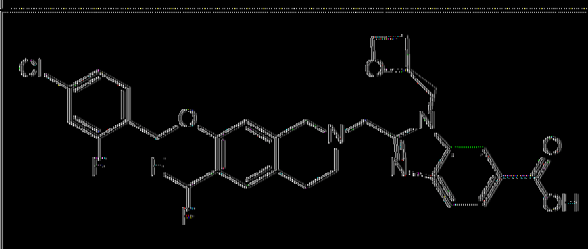
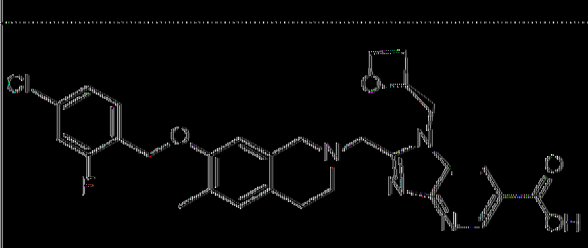
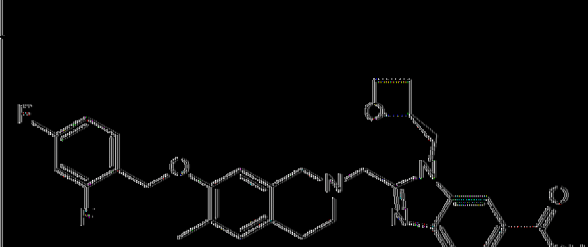

(0123)

表4

I-019		1.69	580	2
I-020		2.02	584	2
I-021		1.69	503	3
I-022		2.05	570	1
I-023		2.18	604	1
I-024		2.01	571	1

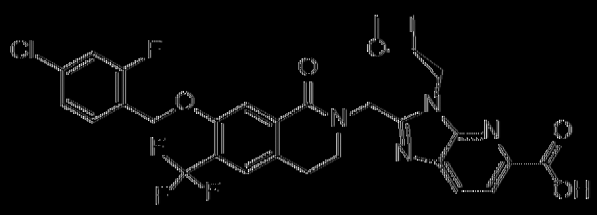
(0124)

[表5]

I-025		2.09	550	2
I-026		2.09	505	1
I-027		2.03	586	1
I-028		2	551	2
I-029		1.95	534	1
I-030		2.31	518	3

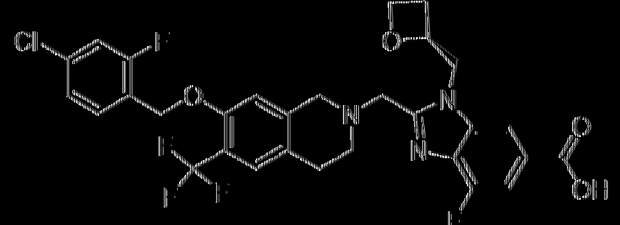

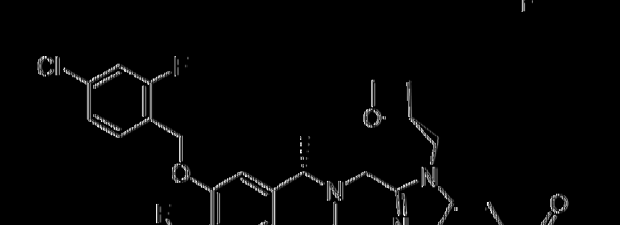
[(0125)]

[表6]

I-031		2.35	619	1
-------	--	------	-----	---

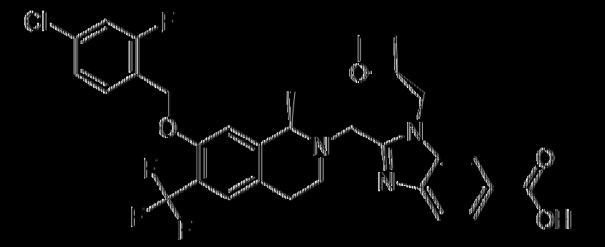
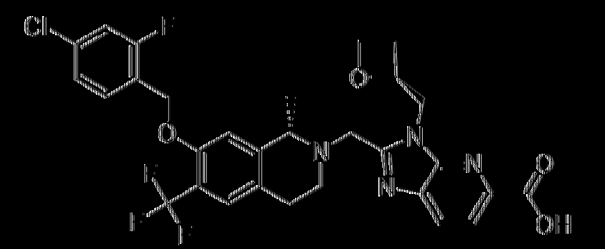
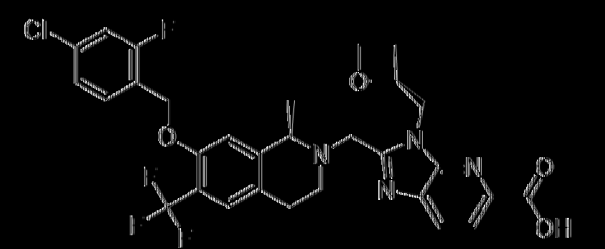
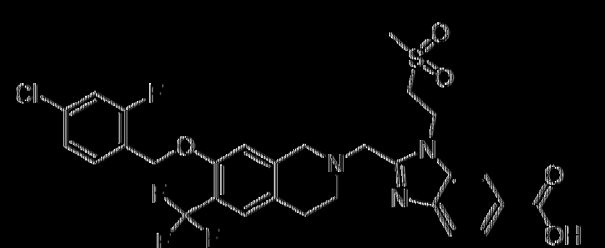
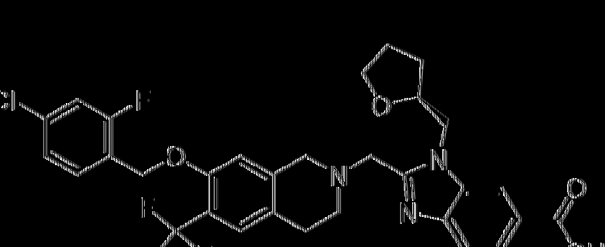
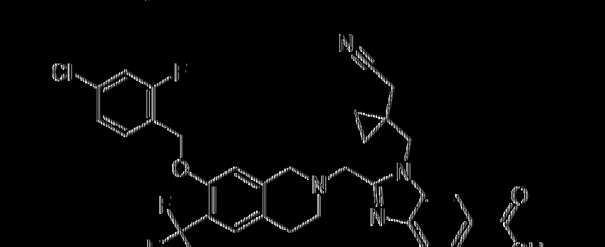
[(0126)]

[表7]

I-032		2.06	618.2	1
I-033		2.07	622.0	2
I-034		1.99	622.0	2
I-035		2.01	618.0	2

(0127)

表8

1-036		2	618.0	2
1-037		2	619.2	2
1-038		1.99	619.0	2
1-039		2.17	640.1	1
1-040		2.15	618.2	1
1-041		2.26	627.2	1

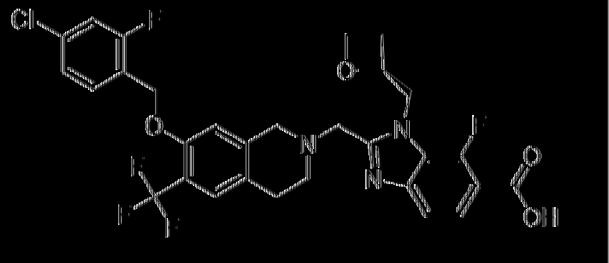
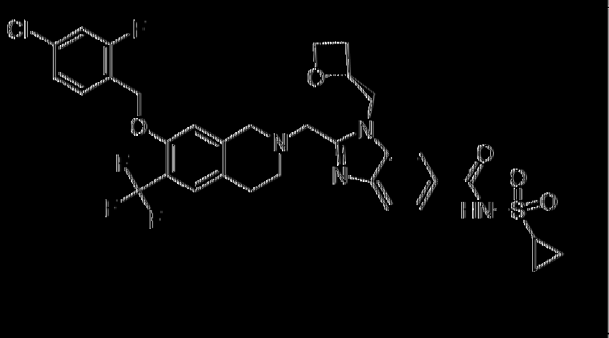
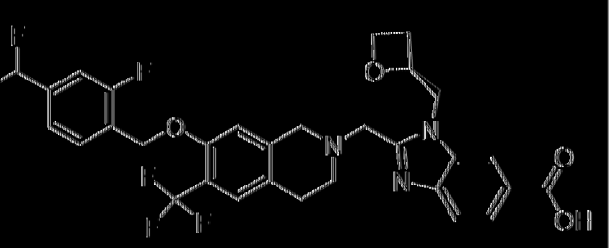



(0128)

表9

II-072		2.1	604.2	1
II-073		2.2	620.0	2
II-074		2.21	632.2	1
II-075		2.16	692.6	1
II-076		2.4	600.1	1
II-077		2.03	636.2	1

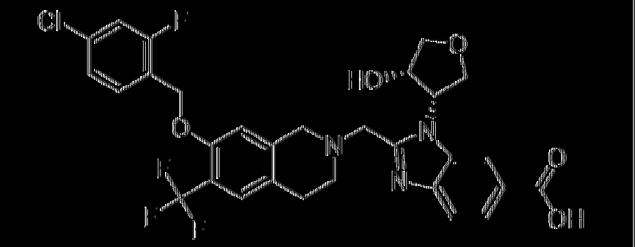


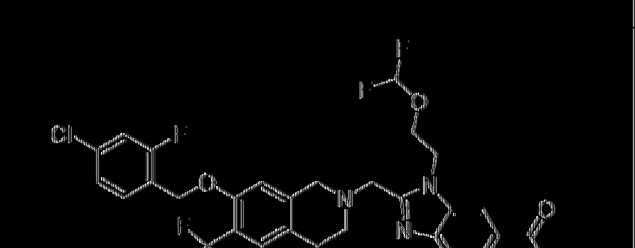
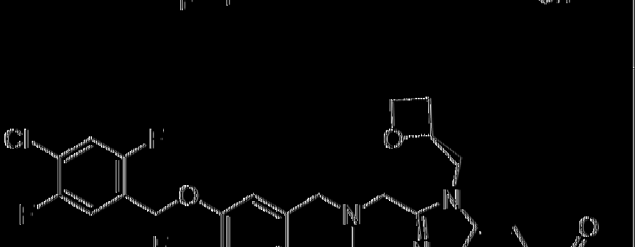
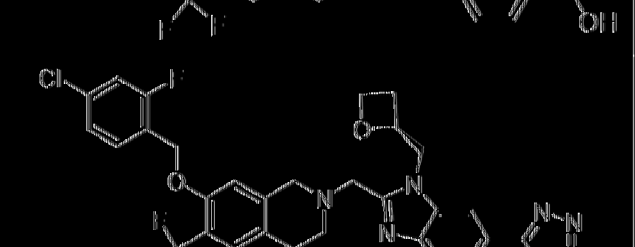
(0130)

[表11]

I-054		2.14	622.5	1
I-055		2.16	707.2	1
I-056		1.99	620.2	1
I-057		2.04	618.2	1
I-058		2.13	644.2	1
I-059		2.09	622.2	1

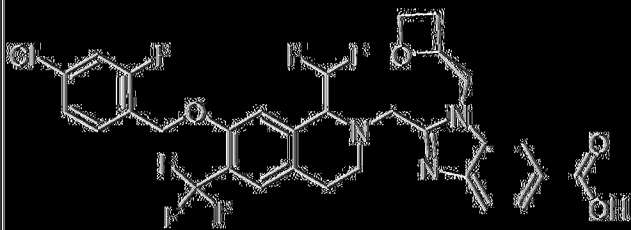
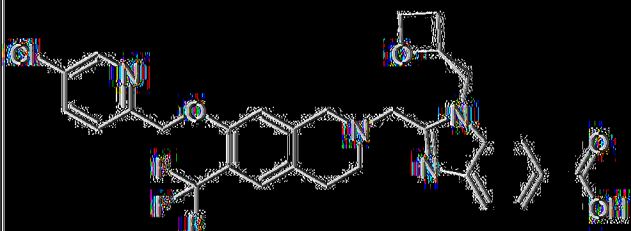

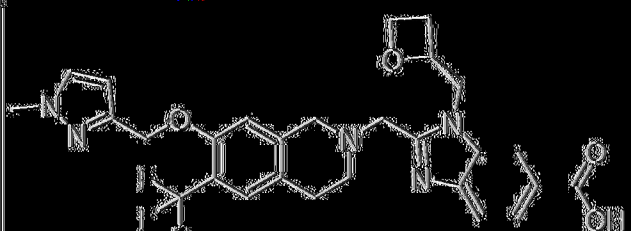
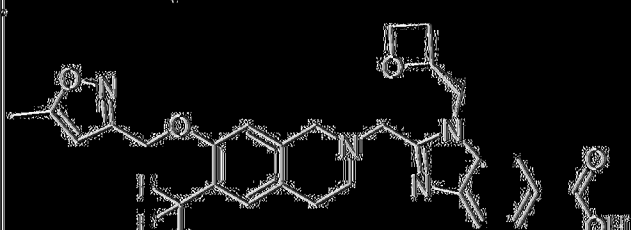
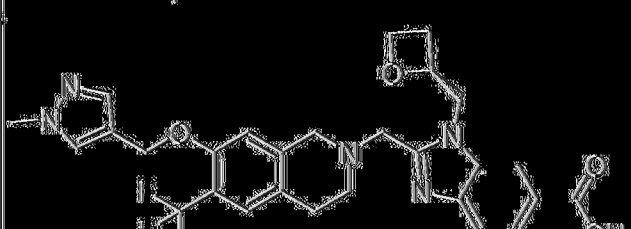
(0131)

表12

I-060		2.06	620.2	1
I-061		2.29	638.4	1
I-062		2.02	605.2	1
I-063		2.28	628.1	1
I-064		2.11	622.2	1
I-065		2.1	628.2	1

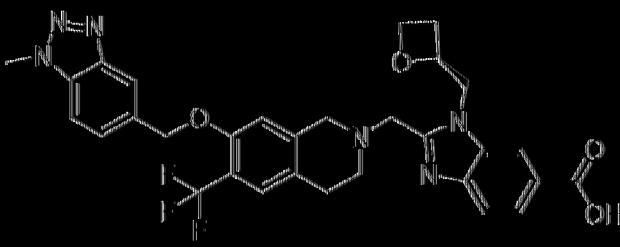
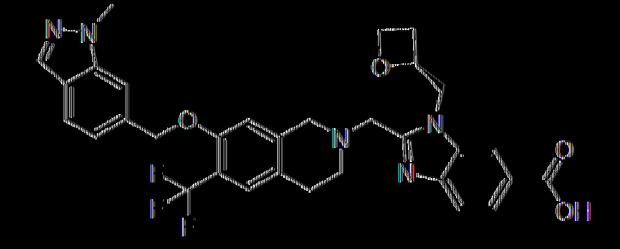
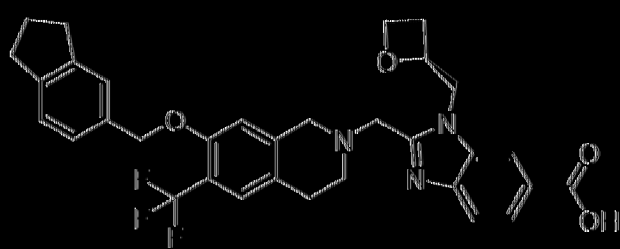
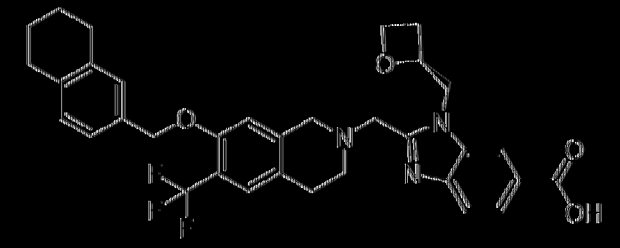


(0132)

表13

I-066		2.65	687.6	1
I-067		1.89	687.0	1
I-068		1.868	685.1	1
I-069		1.596	686.1	1
I-070		1.724	687.1	1
I-071		1.529	686.1	1

(0133)

表14

1-072		1.67	607.1	1
1-073		1.795	606.1	1
1-074		2.181	592.1	1
1-075		2.262	606.2	1
1-076		2.39	601.1	1
1-077		1.92	605.5	1

(0134)

表15

I-078		2.13	638.5	1
I-079		1.97	570.2	1
I-080		2.08	586.2	1
I-081		1.98	602.2	1
I-082		2.01	618.2	1
I-083		2.15	620.2	1

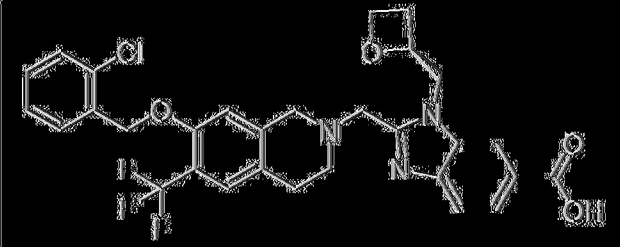
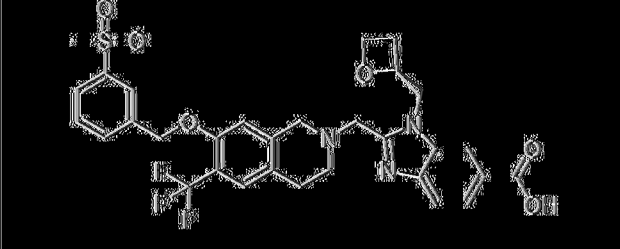
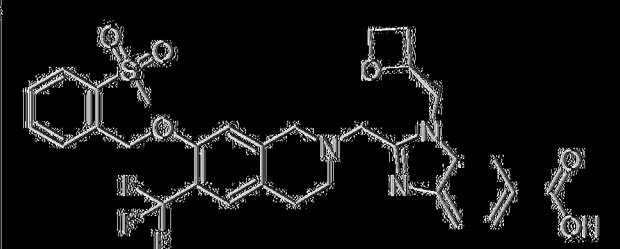
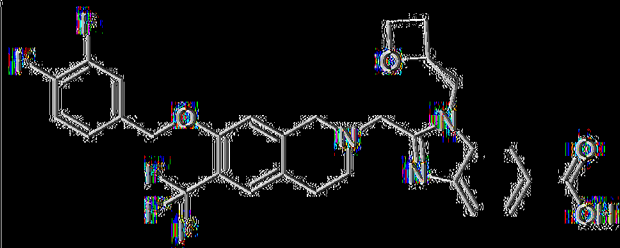
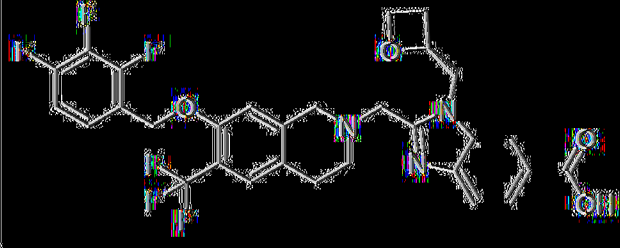
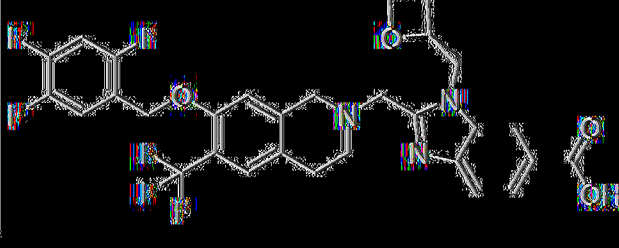
(0135)

表16

1-084		2.18	636.2	1
1-085		2.03	566.2	1
1-086		1.68	630.2	1
1-087		1.75	610.2	1
1-088		2.18	628.2	1
1-089		2.07	586.2	1

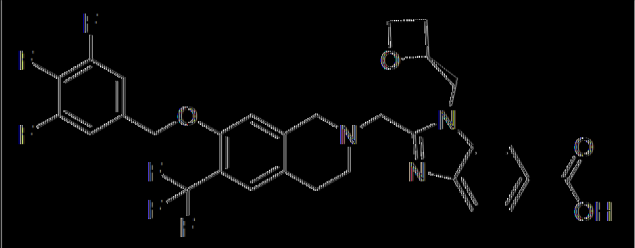
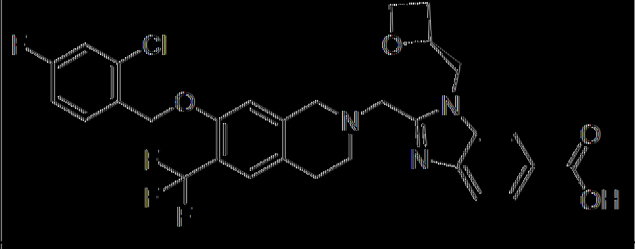
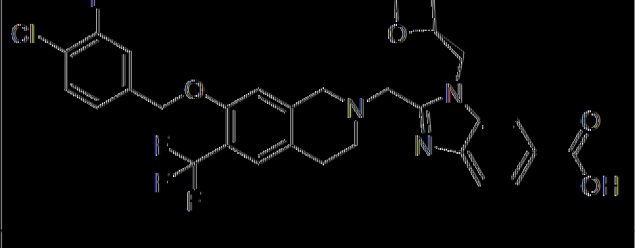

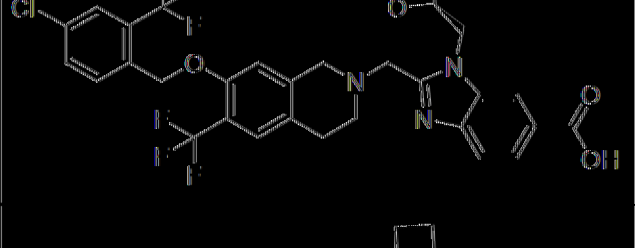

(0136)

[表17]

1-090		2.02	586.2	1
1-091		1.68	680.2	1
1-092		1.78	680.2	1
1-093		2.02	586.2	1
1-094		2.68	606.2	1
1-095		2.02	606.2	1

(013')

表18

1-096		2.1	606.2	1
1-097		2.07	604.2	1
1-098		2.13	604.2	1
1-099		2.22	620.1	1
1-100		2.27	654.2	1
1-101		2.06	622.1	1

(0138)

表19

I-102		2.12	591.2	1
I-103		1.861	577.1	1
I-104		1.914	582.1	1
I-105		2.258	628.1	1
I-106		1.979	588.1	1
I-107		1.955	606.1	1

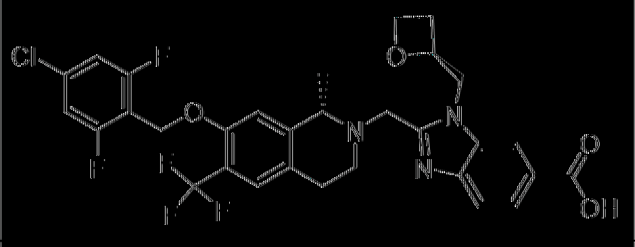
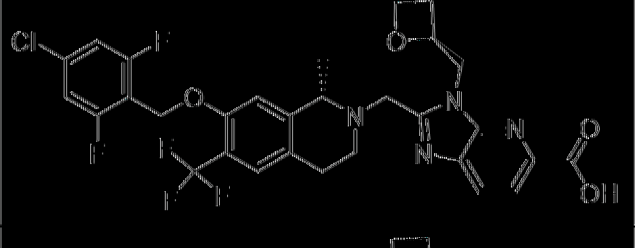


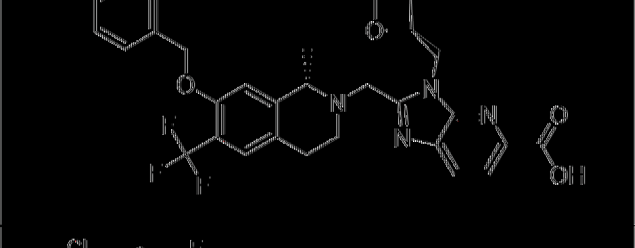
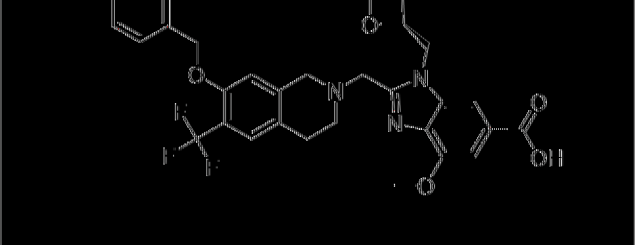
(0139)

表2.0

I-108		2.16	618.5	1
I-109		2.46	619.2	1
I-110		2.18	605.5	1
I-111		1.91	591.2	1
I-112		1.98	609.3	1
I-113		1.91	609.2	1

(0140)

[表2.1]

I-114		2.11	636.2	1
I-115		1.9	637.1	2
I-116		2.22	636.5	1
I-117		2.14	636.5	1
I-118		2.2	636.5	1
I-119		2.09	634.5	1

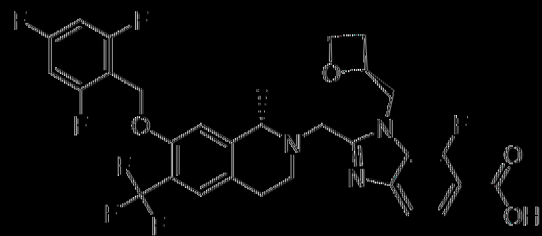
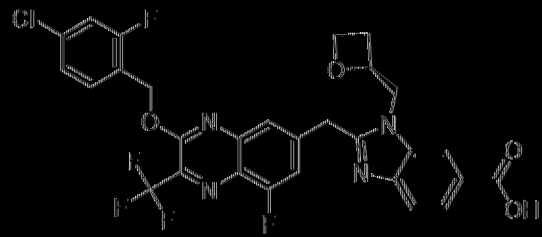

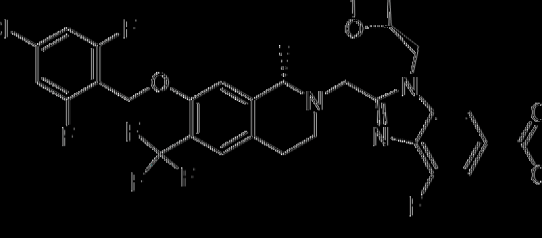

(0141)

表 2.2

1-120		2.3	670.5	1
1-121		2.07	602.2	1
1-122		1.84	602.1	2
1-123		1.99	584.3	1
1-124		1.77	620.1	2
1-125		2.06	638.2	1

(0142)

[表2.3]

I-126		1.99	638.2	1
I-127		2.45	619.1	1
I-128		2.48	619.1	1
I-129		2.17	654.2	1
I-130		2.1	654.2	1

(0143)

表24

I-131		2.78	644.5	1
I-132		2.46	615.2	3
I-133		2.4	636.5	1
I-134		2.25	640.5	1
I-135		1.962	621.1	3
I-136		1.65	567.2	3
I-137		1.74	573.1	3

(0144)

表2.5

I-138		1.71	573.1	3
I-139		2.12	616.1	3
I-140		2.17	600.1	3
I-141		2.21	618.1	3
I-142		2.19	622.1	3
I-143		2.03	636.0	3
I-144		2.09	618.2	3

(0145)

表2.6

I-145		2.25	619.4	1
I-146		2.33	654.4	1
I-147		1.64	570.5	1
I-148		1.62	570.4	1
I-149		1.74	584.5	1
I-150		1.7	592.4	1
I-151		1.73	624.4	1

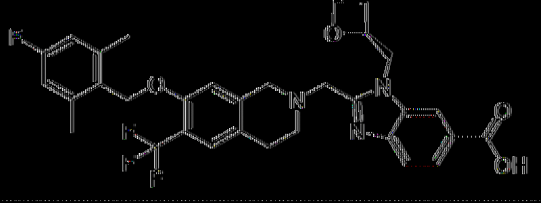
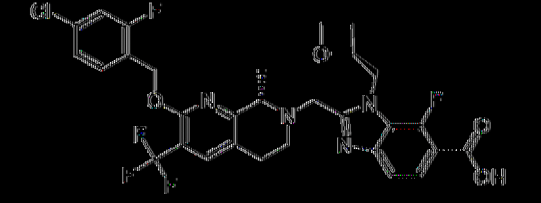
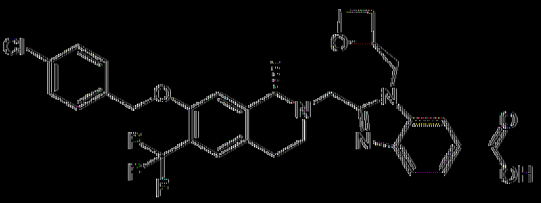
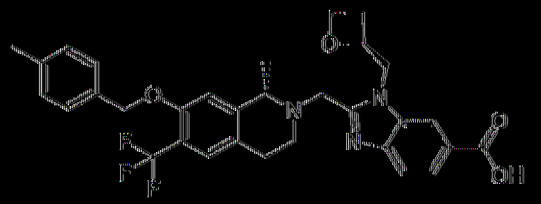
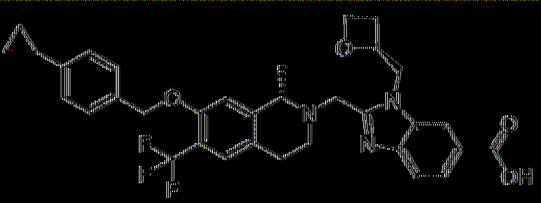
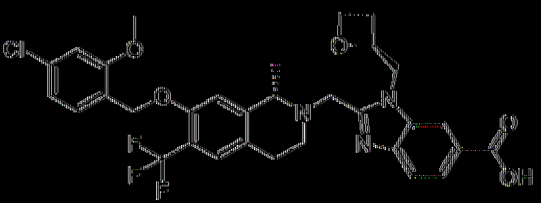
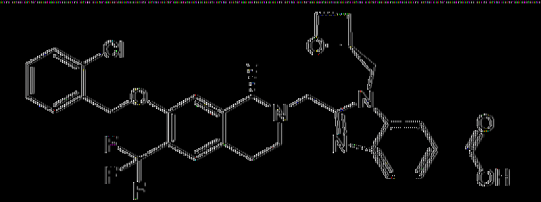
(0146)

表27

I-152		1.99	618.4	1
I-153		1.97	618.4	1
I-154		1.94	570.4	1
I-155		1.9	588.4	1
I-156		1.96	552.4	1
I-157		2.05	611.4	1
I-158		1.99	604.4	1

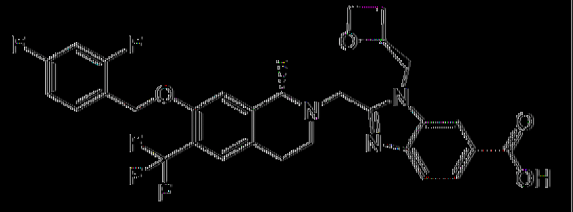
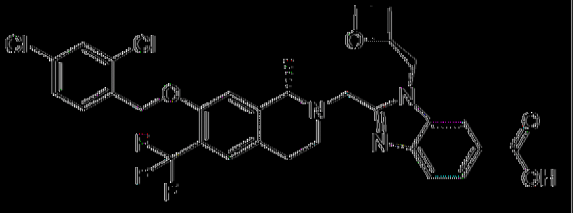

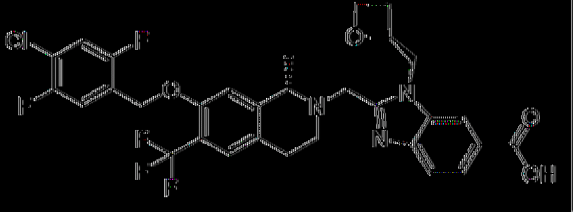
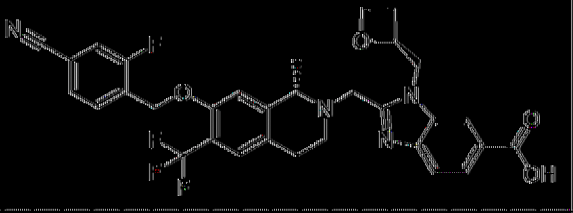
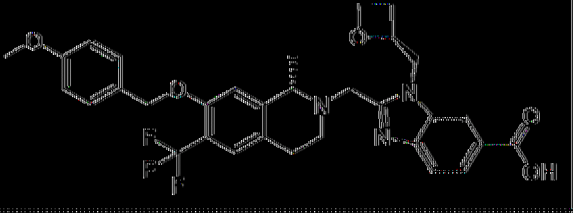
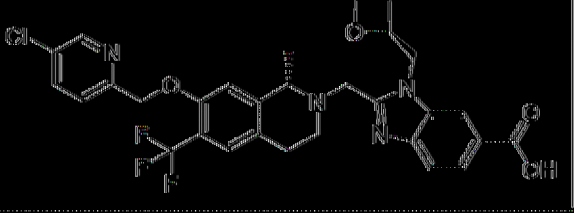
(0147)

表2.8

I-159		2.14	598.4	1
I-160		2.33	637.4	1
I-161		2.12	600.1	3
I-162		2.07	580.2	3
I-163		2.16	606.2	3
I-164		2.15	630.1	3
I-165		2.06	600.1	3

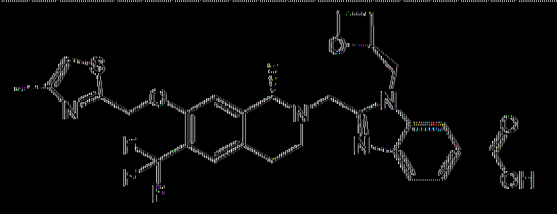
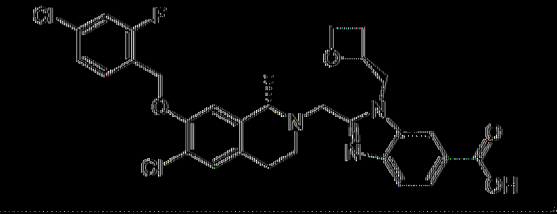
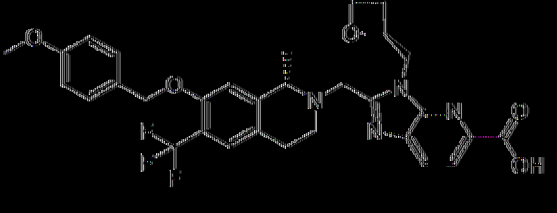
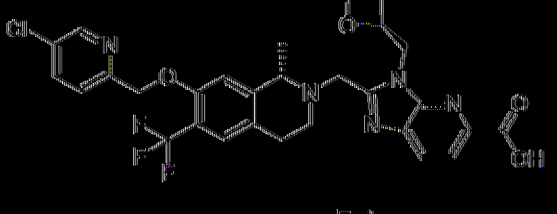
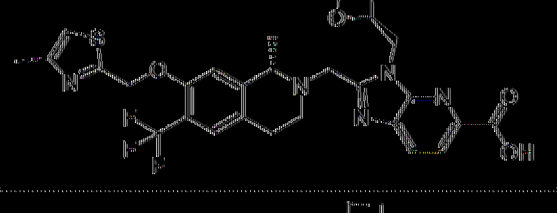

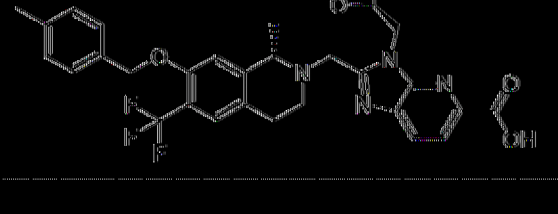
(0148)

表 2.9

I-155		2.00	602.1	3
I-167		2.24	634.1	3
I-168		2.05	650.1	3
I-169		2.17	636.1	3
I-170		1.93	609.1	3
I-171		1.95	596.1	3
I-172		1.97	601.1	3

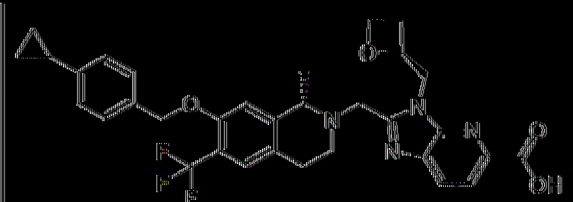
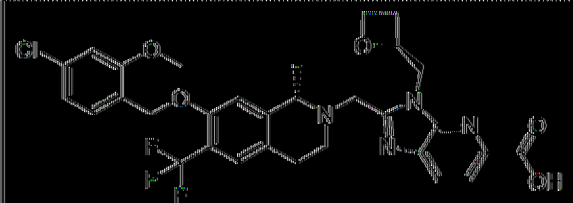
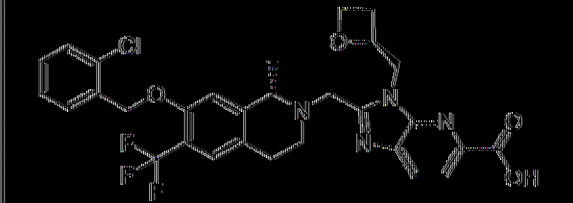
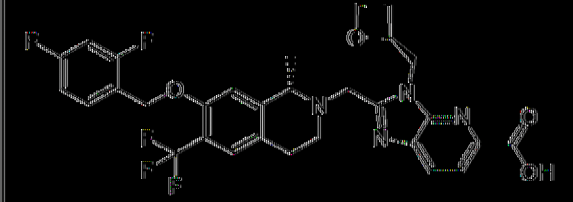
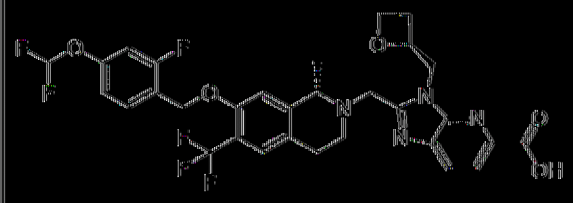
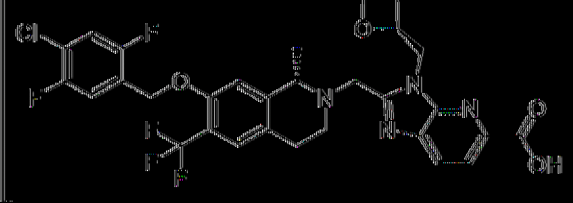
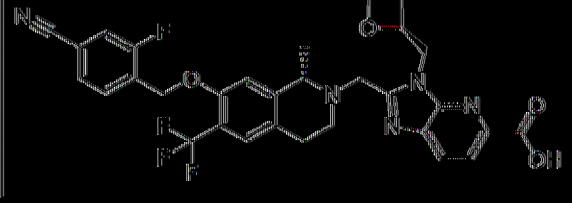
(0149)

表30

I-173		1.81	587.1	3
I-174		2.36	584.3	1
I-175		1.89	597.1	3
I-176		1.85	602.1	3
I-177		1.72	588.1	3
I-178		2.06	601.1	3
I-179		2.01	581.1	3

(0150)

表31

I-180		2.11	607.1	3
I-181		2.09	631.1	3
I-182		2.00	601.1	3
I-183		1.95	603.1	3
I-184		2.00	651.1	3
I-185		2.12	637.0	3
I-186		1.86	610.1	3

(0151)

表32

I-187		1.94	585.1	3
I-188		1.93	621.1	3
I-189		2.12	648.2	3
I-190		1.99	614.2	3
I-191		1.96	619.1	3
I-192		1.81	605.1	3
I-193		2.17	618.1	3

(0152)

表33

I-194		2.10	598.2	3
I-195		2.20	624.2	3
I-196		2.19	648.1	3
I-197		2.11	618.1	3
I-198		2.03	620.2	3
I-199		2.08	668.2	3
I-200		2.22	654.1	3

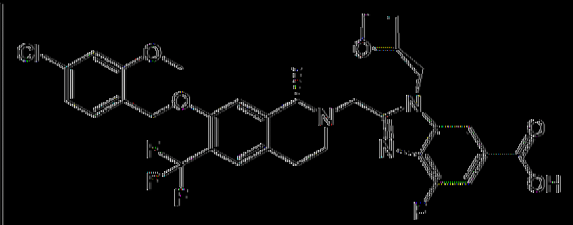
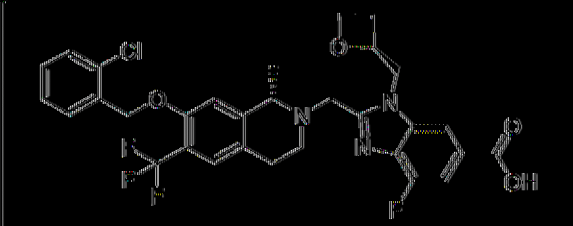
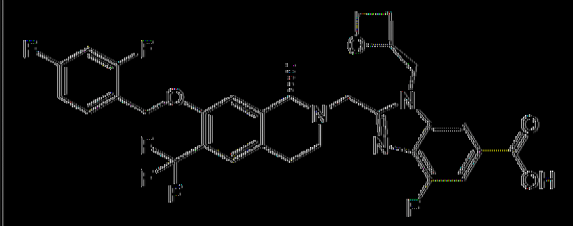
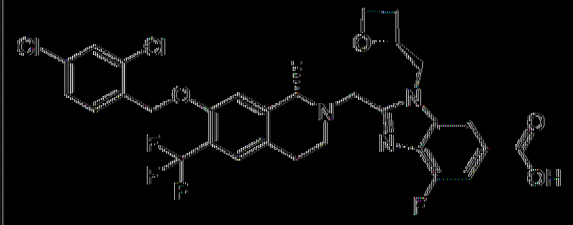
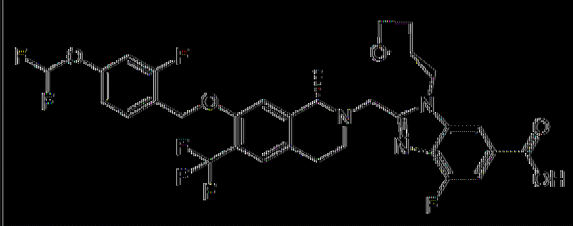
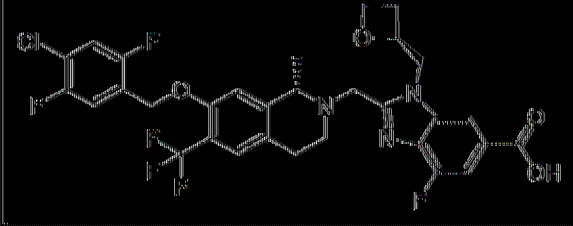
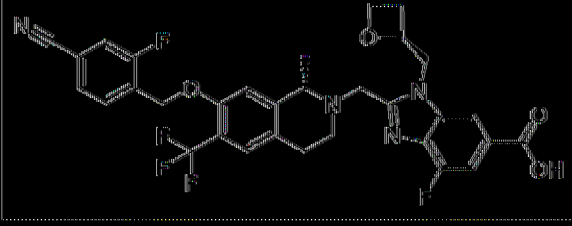
(0153)

表34

I-201		2.29	652.1	3
I-202		2.05	614.1	3
I-203		2.02	619.1	3
I-204		1.87	605.1	3
I-205		2.24	618.0	3
I-206		2.18	598.1	3
I-207		2.27	624.1	3

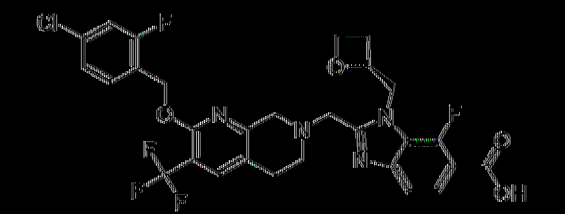
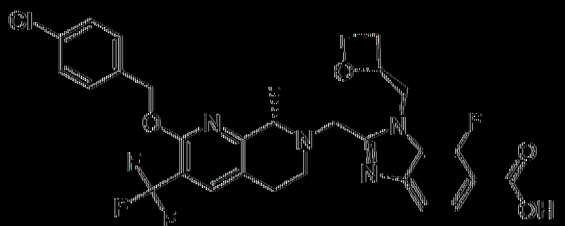
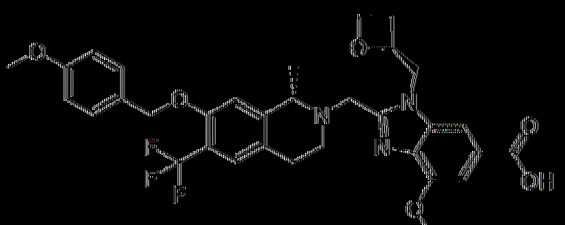
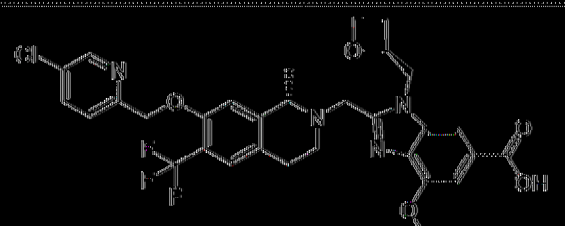

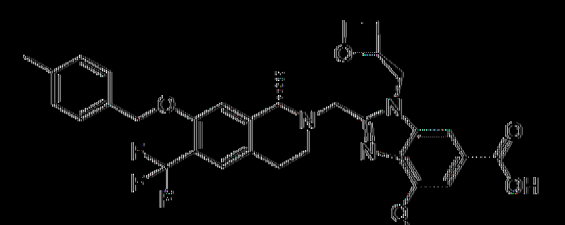
(0154)

表35

I-208		2.26	648.0	3
I-209		2.18	618.1	3
I-210		2.11	620.1	3
I-211		2.38	652.0	3
I-212		2.15	668.1	3
I-213		2.29	654.0	3
I-214		2.03	627.1	3

(0156)

表37

I-222		2.47	623.2	1
I-223		2.18	619.2	3
I-224		1.96	626.1	3
I-225		1.93	631.1	3
I-226		2.14	630.1	3
I-227		2.09	610.2	3

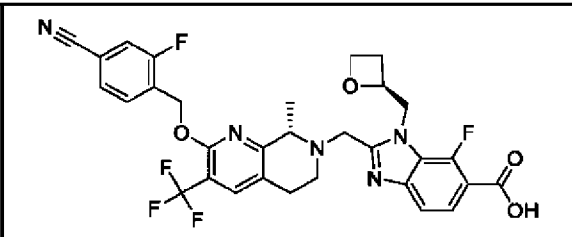
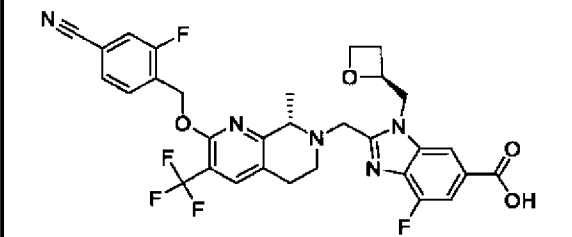
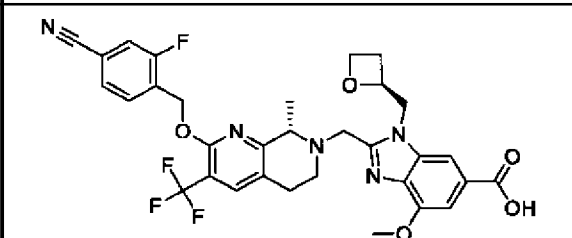
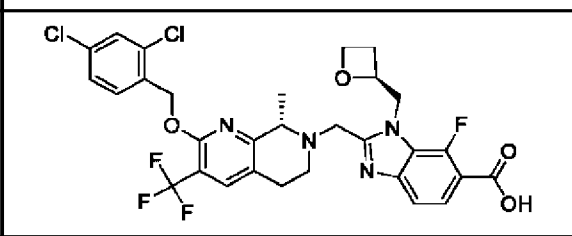
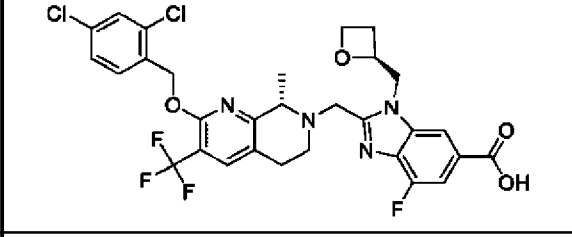
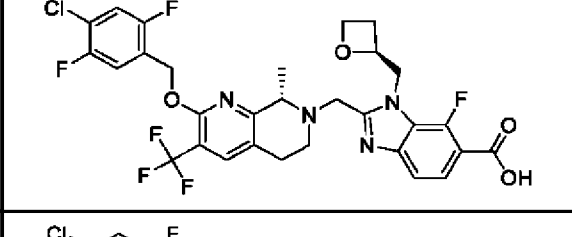
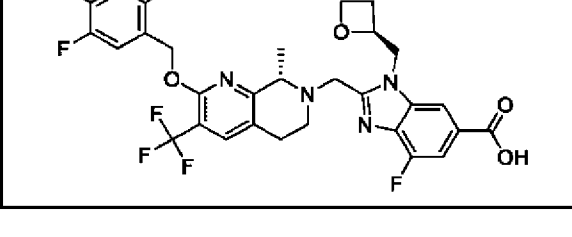
(0158)

表39

I-234		2.18	666.1	3
I-235		1.94	639.1	3
I-236		2.02	614.1	3
I-237		2.12	666.1	3
I-238		2.00	650.1	3
I-239		2.26	619.3	3

【0159】

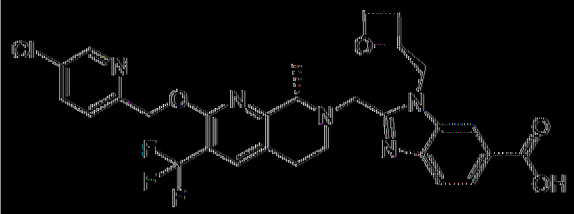
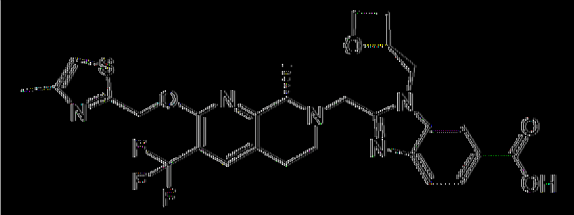
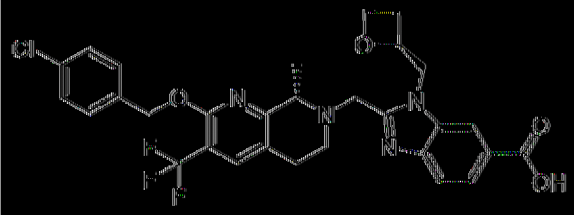
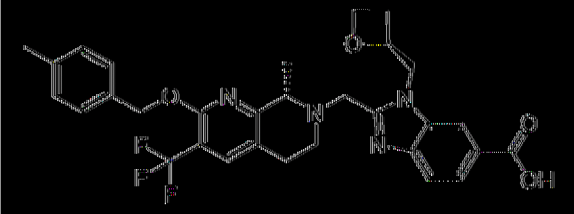
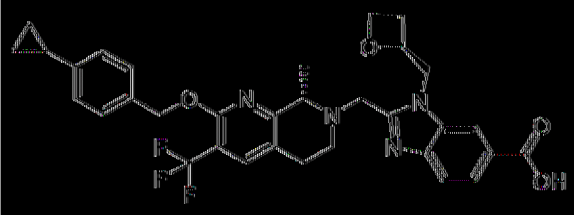
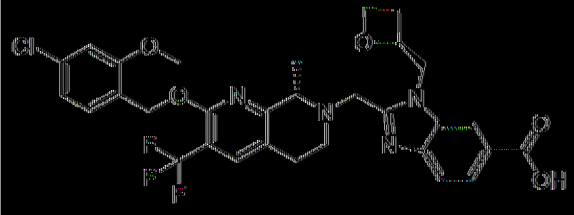
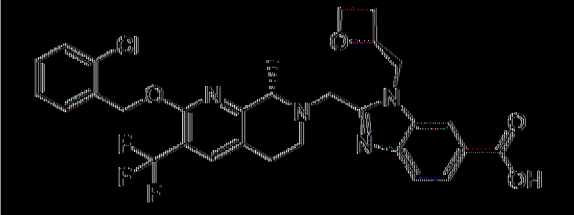
[表40]

I-240		2.14	628.3	1
I-241		2.27	628.3	1
I-242		1.93	640.4	1
I-243		2.49	653.3	1
I-244		2.56	653.3	1
I-245		2.33	655.4	1
I-246		2.42	655.4	1

第 235 頁(發明說明書)

(0160)

表41

I-247		1.98	602.2	3
I-248		1.83	588.1	3
I-249		2.25	601.1	3
I-250		2.20	581.1	3
I-251		2.30	607.1	3
I-252		2.26	631.1	3
I-253		2.20	601.1	3

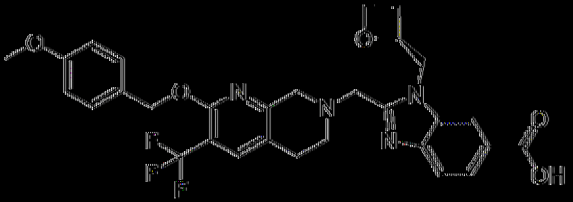




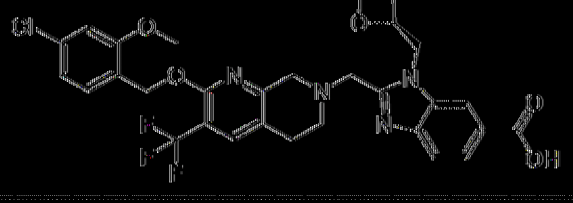
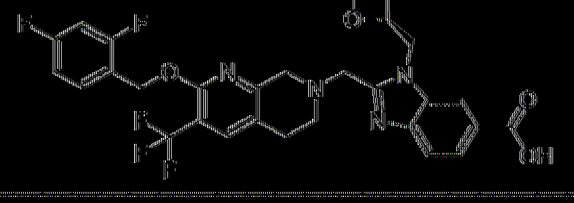
(0161)

表 12

I-254		2.12	603.1	3
I-255		2.41	635.1	3
I-256		2.15	651.1	3
I-257		2.29	637.1	3
I-258		2.02	610.2	3
I-259		2.22	637.1	3
I-260		2.10	621.1	3
I-261		2	600.2	3

(0162.)

表13

I-262		2.02	583.1	3
I-263		1.94	588.0	3
I-264		2.22	587.0	3
I-265		2.16	567.1	3
I-266		2.27	593.1	3
I-267		2.25	617.0	3
I-268		2.09	589.1	3

(0163)

表 14

I-269		2.39	621.0	3
I-270		2.13	637.0	3
I-271		1.99	596.2	3
I-272		2.07	571.1	3
I-273		2.3	637.2	3
I-274		2.17	649.3	3
I-275		2.15	620.2	3

(0164)

表15

I-276		2.16	585.3	1
I-277		2.16	587.1	3
I-278		2.28	623.0	3
I-279		2.21	623.0	3
I-280		2.08	607.1	3
I-281		2.18	631.1	3
I-282		2.07	633.1	3

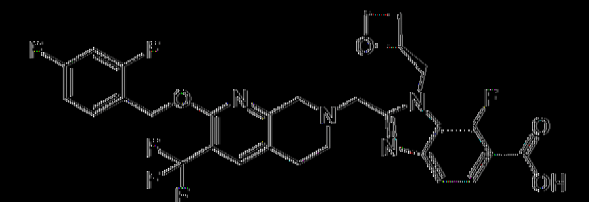
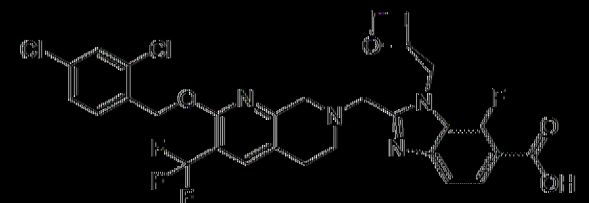
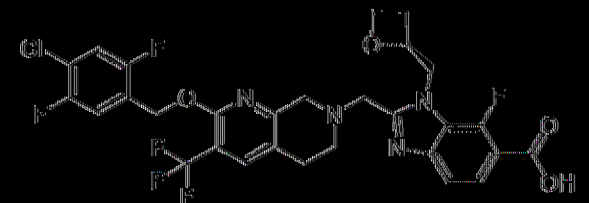
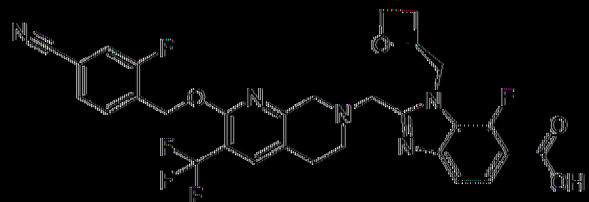
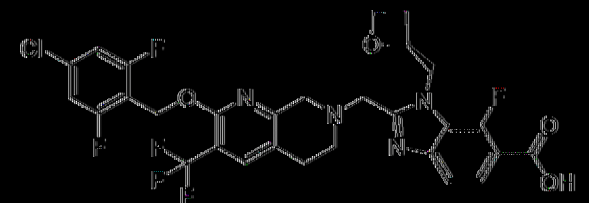
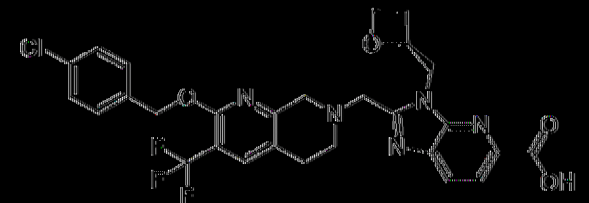
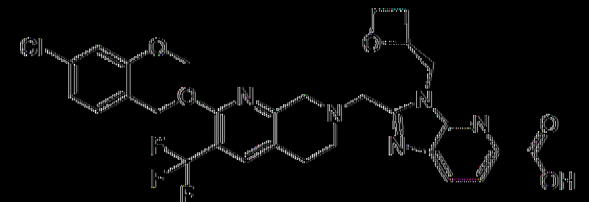
(0166)

表 17

I-290		2.05	586.1	3
I-291		2.19	638.1	3
I-292		2.05	622.1	3
I-293		2.02	606.0	3
I-294		2.32	605.0	3
I-295		2.76	585.1	3
I-296		2.36	635.0	3

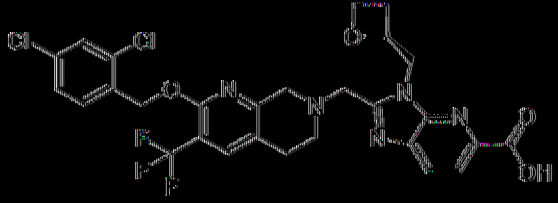
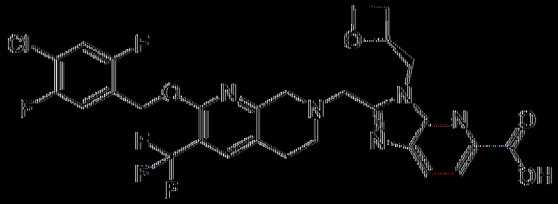
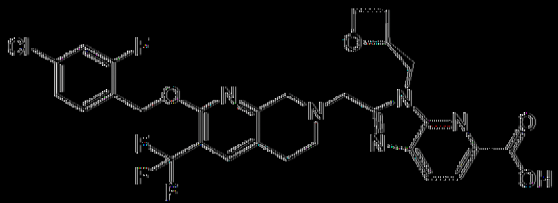
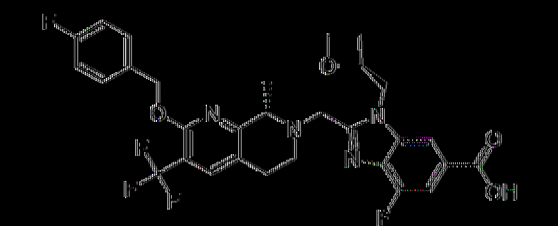
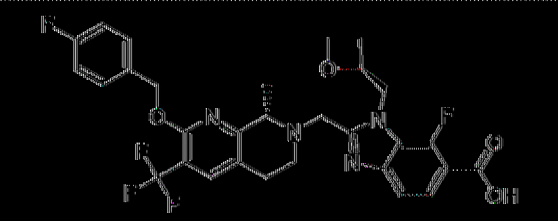
(0167)

表18

I-297		2.18	607.1	3
I-298		2.52	639.0	3
I-299		2.39	641.0	3
I-300		2.07	614.0	3
I-301		2.31	641.1	3
I-302		2.22	588.0	3
I-303		2.27	618.0	3

(0168)

表19

I-304		2.43	622.0	3
I-305		2.30	624.0	3
I-306		2.25	606.0	3
I-307		2.24	603.4	1
I-308		2.14	603.4	1

(0169)

表50

I-309		2.30	567.2	5
I-310		2.60	596.3	5
I-311		2.70	600.2	5
I-312		2.55	602.2	5
I-313		2.43	547.3	5
I-314		2.51	597.3	5
I-315		2.46	585.2	5

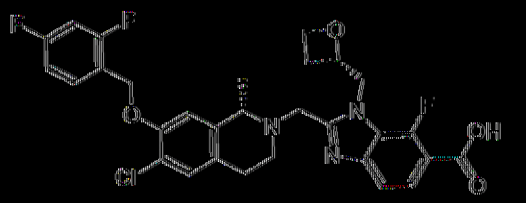
(0170)

表51

I-316		2.50	501.3	5
I-317		2.50	564.3	5
I-318		2.38	580.3	5
I-319		2.55	584.2	5
I-320		2.30	585.2	5
I-321		2.62	590.3	5
I-322		2.50	584.2	5

(01/1)

表52

I-323		2.45	586.3	5
I-324		2.58	602.2	5
I-325		2.69	618.2	5
I-326		2.61	620.2	5
I-327		2.49	631.2	5
I-328		2.42	604.2	5
I-329		2.55	620.2	5

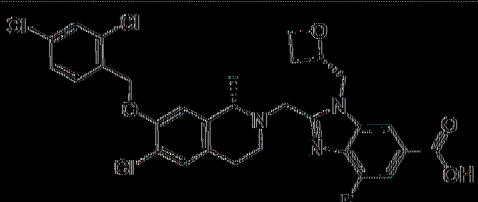
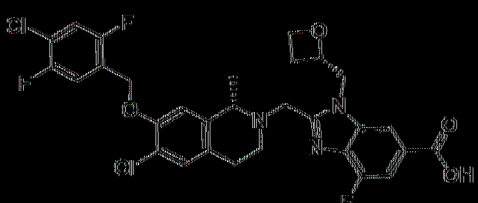
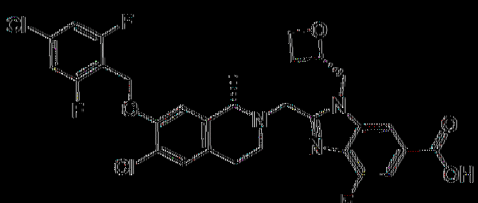
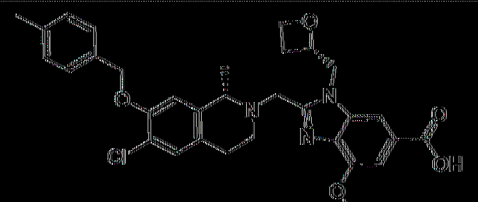
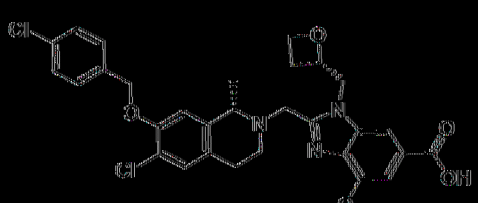
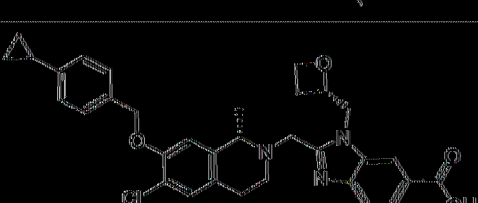
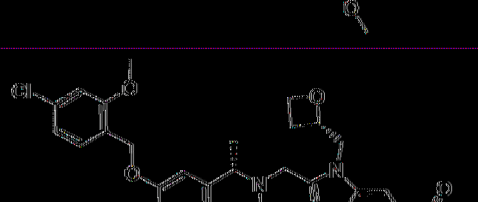
(01/2)

表53

I-330		2.57	561.3	5
I-331		2.42	580.2	5
I-332		2.61	584.2	5
I-333		2.65	590.3	5
I-334		2.65	614.2	5
I-335		2.50	586.3	5
I-336		2.63	602.2	5

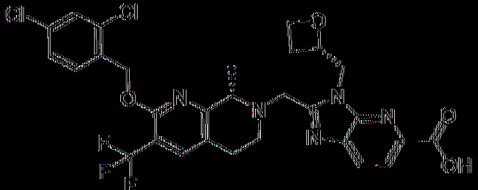
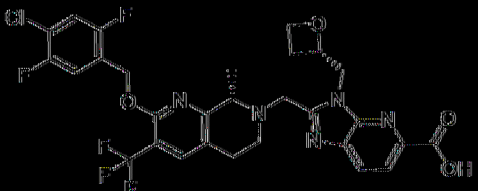
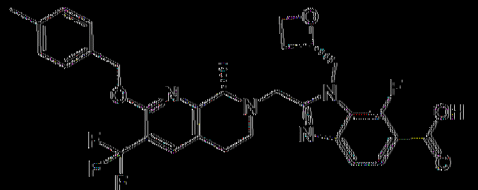
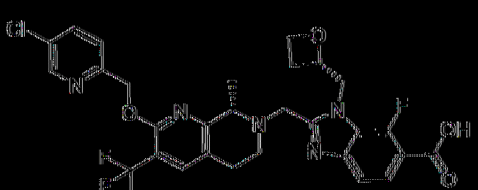
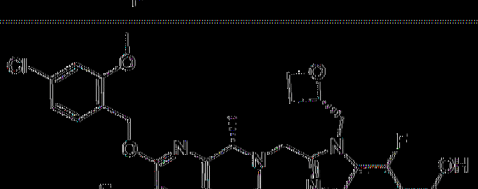
(01/3)

表54

I-337		2.75	618.2	5
I-338		2.66	620.2	5
I-339		2.61	620.2	5
I-340		2.50	575.3	5
I-341		2.55	596.2	5
I-342		2.59	602.3	5
I-343		2.60	626.3	5

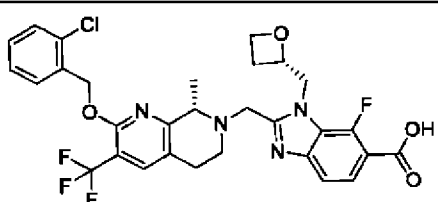
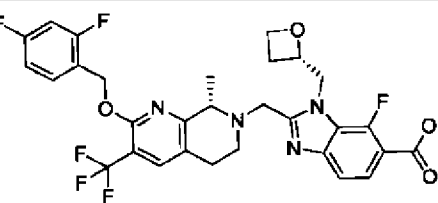
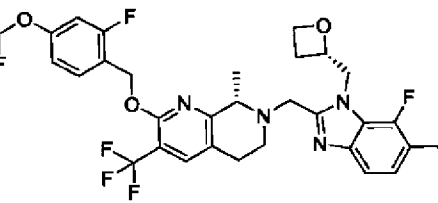
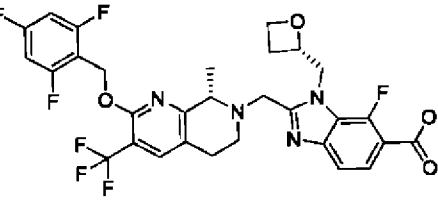
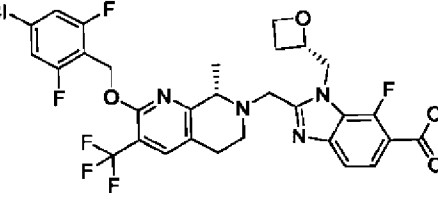
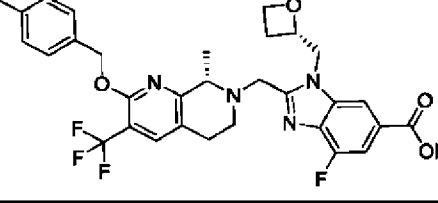
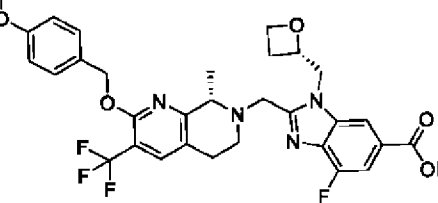
(01/5)

表56

I-351		2.73	636.2	5
I-352		2.63	638.2	5
I-353		2.64	599.3	5
I-354		2.50	615.3	5
I-355		2.40	620.3	5
I-356		2.73	625.3	5
I-357		2.70	649.3	5

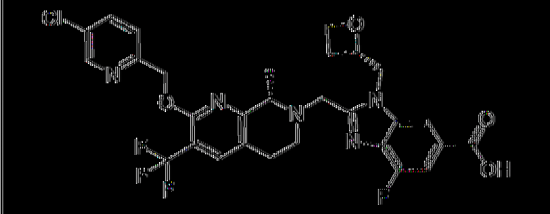

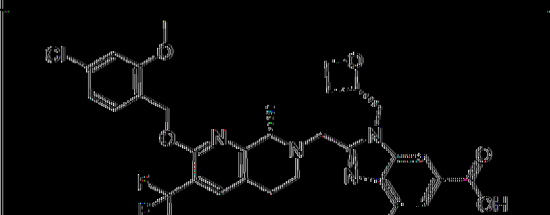

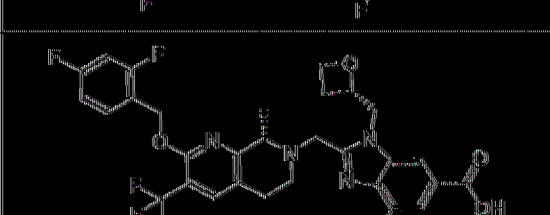

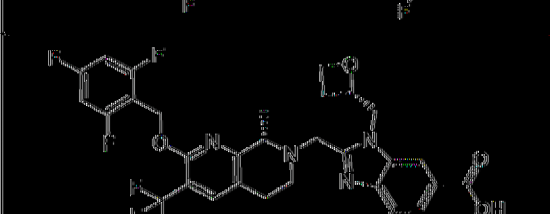
【0176】

[表57]

I-358		2.62	619.3	5
I-359		2.55	621.2	5
I-360		2.59	669.2	5
I-361		2.54	639.2	5
I-362		2.65	655.2	5
I-363		2.69	599.3	5
I-364		2.53	615.3	5

(0177)

表58

I-365		2.47	620.3	5
I-366		2.78	625.3	5
I-367		2.75	649.3	5
I-368		2.68	619.2	5
I-369		2.61	671.3	5
I-370		2.64	669.2	5
I-371		2.60	639.2	5

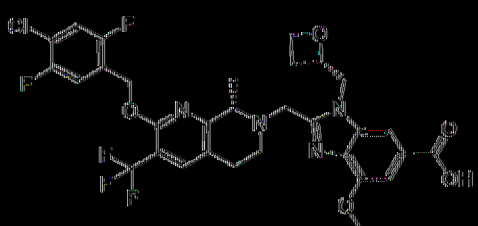
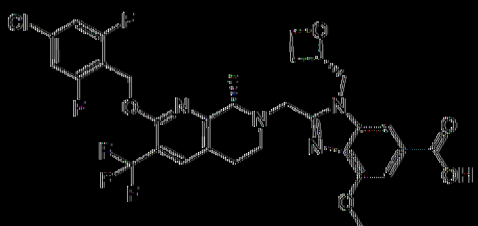
(01/8)

表59

I-372		2.71	655.2	5
I-373		2.63	611.3	5
I-374		2.66	631.2	5
I-375		2.72	637.3	5
I-376		2.69	661.3	5
I-377		2.79	665.2	5


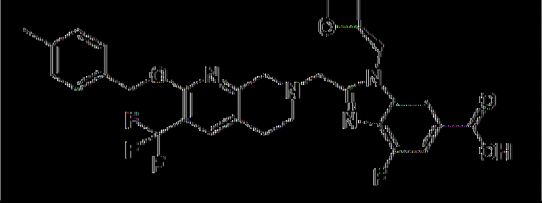

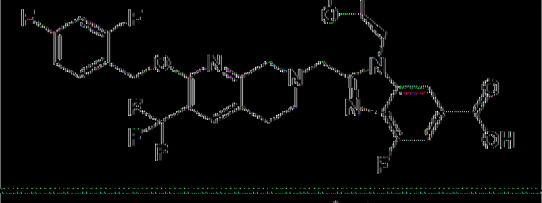

(0179)

表60

I-378		2.69	667.2	5
I-379		2.65	667.2	5

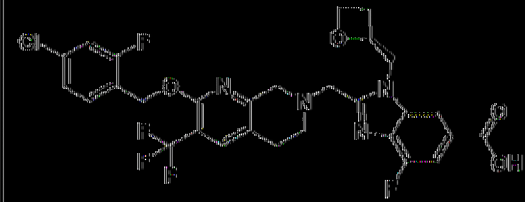
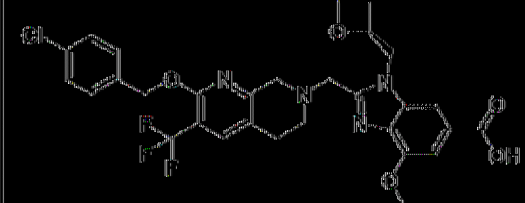

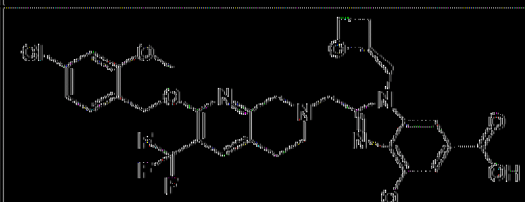
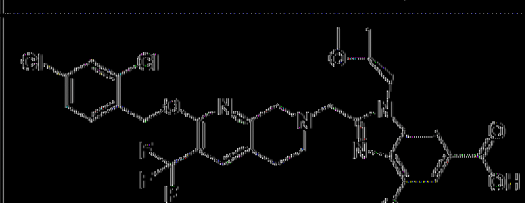
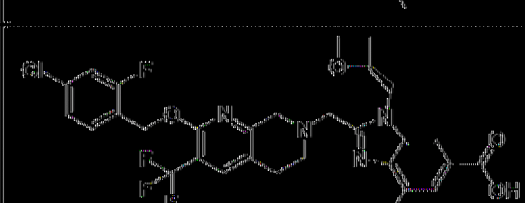
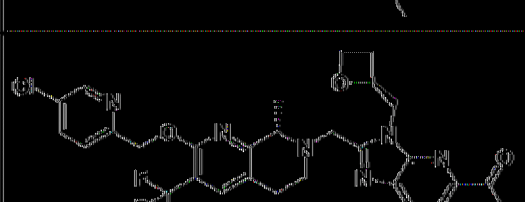
(0180)

表61

I-380		2.41	605.0	3
I-381		2.34	685.1	3
I-382		2.44	635.0	3
I-383		2.26	607.0	3
I-384		2.62	639.0	3

(0181)

表62

1-385		2.44	623.0	3
1-386		2.18	617.0	3
1-387		2.12	597.1	3
1-388		2.21	647.0	3
1-389		2.34	651.0	3
1-390		2.20	635.0	3
1-391		1.93	603.0	3

(0183)

表64

實施例No	NMR
I-131	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.97-1.01 (2H, m), 1.06-1.11 (2H, m), 2.32-2.40 (1H, m), 2.54-2.65 (1H, m), 2.78-2.87 (4H, m), 3.68 (2H, t, J = 16.9 Hz), 4.01 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.14 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.33 (1H, dt, J = 11.0, 4.5 Hz), 4.40-4.49 (1H, m), 4.61-4.66 (1H, m), 4.78 (1H, dd, J = 15.1, 7.1 Hz), 4.99-5.05 (1H, m), 5.18 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.39 (1H, s), 7.48-7.51 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.01 (1H, d, J = 1.0 Hz).
I-132	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.36-2.45 (1H, m), 2.65 (3H, s), 2.67-2.75 (1H, m), 4.36-4.41 (1H, m), 4.49-4.55 (1H, m), 4.59-4.78 (4H, m), 5.05-5.12 (1H, m), 5.75 (2H, s), 7.35 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 10.0, 2.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.65 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.25 (1H, s).
I-134	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.35-2.43 (1H, m), 2.66-2.74 (1H, m), 2.80-2.88 (4H, m), 3.71 (2H, s), 4.04 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.16 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.36 (1H, dt, J = 11.0, 4.5 Hz), 4.48 (1H, dd, J = 14.5, 6.8 Hz), 4.70-4.74 (1H, m), 4.90 (1H, dd, J = 15.3, 7.3 Hz), 5.04-5.10 (1H, m), 5.19 (2H, s), 7.16 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.40-7.44 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 9.9, 1.9 Hz), 7.54 (1H, t, J = 8.2 Hz).
I-137	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.33-2.41 (4H, m), 2.58-2.68 (1H, m), 2.78-2.87 (4H, m), 3.66 (2H, s), 3.99 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.13 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.30-4.37 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.2, 8.0 Hz), 4.64 (1H, dd, J = 15.1, 2.2 Hz), 4.79 (1H, dd, J = 15.1, 7.0 Hz), 5.00-5.07 (1H, m), 5.41 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.41 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.5, 1.4 Hz), 8.25 (1H, s).
I-138	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.33-2.41 (1H, m), 2.58-2.67 (4H, m), 2.77-2.86 (4H, m), 3.67 (2H, s), 3.99 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.13 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.31-4.37 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.7, 7.5 Hz), 4.65 (1H, dd, J = 15.2, 2.6 Hz), 4.79 (1H, dd, J = 15.2, 7.2 Hz), 5.04 (1H, ddd, J = 14.3, 7.1, 2.6 Hz), 5.16 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.39 (2H, d, J = 12.5 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.5, 1.4 Hz), 8.25 (1H, s).
I-139	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.33-2.42 (1H, m), 2.58-2.67 (1H, m), 2.76-2.86 (4H, m), 3.68 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.98 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.12 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.31-4.37 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.2, 8.2 Hz), 4.64 (1H, dd, J = 15.1, 2.5 Hz), 4.78 (1H, dd, J = 15.2, 7.2 Hz), 5.00-5.07 (3H, m), 7.04-7.12 (3H, m), 7.36-7.39 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 8.23 (1H, s).
I-140	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.28 (3H, s), 2.32-2.43 (1H, m), 2.60-2.68 (1H, m), 2.78-2.88 (4H, m), 3.67 (2H, s), 3.99 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.13 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.31-4.38 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.6, 7.7 Hz), 4.64 (1H, dd, J = 15.2, 2.5 Hz), 4.79 (1H, dd, J = 15.1, 7.1 Hz), 5.04 (1H, ddd, J = 14.1, 7.0, 2.8 Hz), 5.10 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.26-7.31 (2H, m), 7.39-7.43 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 8.23 (1H, s).
I-141	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.28 (3H, s), 2.33-2.41 (1H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 2.78-2.86 (4H, m), 3.68 (2H, s), 3.99 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.14 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.32-4.37 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.7, 7.7 Hz), 4.65 (1H, dd, J = 15.1, 2.5 Hz), 4.80 (1H, dd, J = 15.2, 7.2 Hz), 5.04 (1H, ddd, J = 14.2, 7.0, 2.6 Hz), 5.13 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.47 (2H, dd, J = 11.6, 8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.5, 1.4 Hz), 8.25 (1H, s).

【0184】

[表65]

I-143	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 2.33-2.39 (1H, m), 2.58-2.67 (1H, m), 2.77-2.86 (4H, m), 3.66 (2H, s), 3.99 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.13 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.31-4.36 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.8, 7.5 Hz), 4.64 (1H, dd, J = 15.1, 2.5 Hz), 4.79 (1H, dd, J = 15.3, 7.3 Hz), 5.04 (1H, ddd, J = 14.2, 7.2, 2.6 Hz), 5.17 (2H, s), 7.06-7.43 (6H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.4, 1.4 Hz), 8.25 (1H, s).
I-144	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.33 (1H, s), 7.82 (1H, dd, J = 8.5, 1.4 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.55-7.47 (2H, m), 7.38-7.34 (2H, m), 7.14 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.77 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.53 (1H, d, J = 15.4 Hz), 4.28 (1H, dd, J = 14.7, 6.6 Hz), 4.11 (2H, dd, J = 33.7, 13.6 Hz), 3.94-3.87 (1H, m), 3.68 (2H, s), 2.82 (4H, s), 2.36 (2H, dd, J = 17.4, 8.8 Hz), 1.38 (3H, s).
I-147	1H-NMR (CDCl3) δ : 2.05 (3H, s), 2.36-2.45 (1H, m), 2.65-2.73 (1H, m), 2.85 (4H, s), 3.72 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.17 (2H, t, J = 13.9 Hz), 4.36 (1H, dt, J = 10.9, 4.5 Hz), 4.58-4.63 (1H, m), 4.66 (1H, dd, J = 15.5, 2.7 Hz), 4.74 (1H, dd, J = 15.5, 6.1 Hz), 5.05 (2H, s), 5.15-5.21 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.04 (1H, d, J = 9.4 Hz), 8.20 (1H, s).
I-148	1H-NMR (CDCl3) δ : 1.42 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.36-2.45 (1H, m), 2.64-2.73 (1H, m), 2.85 (4H, s), 3.69 (2H, s), 4.12 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.19 (2H, t, J = 14.7 Hz), 4.36 (1H, dt, J = 11.0, 4.5 Hz), 4.61 (1H, dd, J = 14.1, 7.9 Hz), 4.64-4.69 (1H, m), 4.73 (1H, dd, J = 15.5, 6.1 Hz), 5.11 (2H, s), 5.15-5.21 (1H, m), 6.31 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.76 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.5, 1.3 Hz), 8.20 (1H, s).
I-152	1H-NMR (CDCl3) δ : 2.37-2.46 (1H, m), 2.66-2.74 (1H, m), 2.87 (4H, s), 3.72 (2H, s), 4.16 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.21 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.37 (1H, dt, J = 11.0, 4.6 Hz), 4.61 (1H, dd, J = 13.8, 7.9 Hz), 4.68 (1H, dd, J = 15.4, 3.0 Hz), 4.74 (1H, dd, J = 15.4, 5.9 Hz), 5.12 (2H, s), 5.17-5.23 (1H, m), 6.53 (1H, t, J = 73.8 Hz), 6.70 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.23-7.35 (3H, m), 7.60 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 8.5, 1.4 Hz), 8.22 (1H, d, J = 0.8 Hz).
I-153	1H-NMR (CDCl3) δ : 2.38-2.47 (1H, m), 2.66-2.74 (1H, m), 2.86 (4H, s), 3.73 (2H, s), 3.78 (3H, s), 4.18 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.22 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.38 (1H, dt, J = 10.9, 4.5 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 13.9, 7.8 Hz), 4.68 (1H, dd, J = 15.3, 2.8 Hz), 4.76 (1H, dd, J = 15.3, 6.0 Hz), 5.02 (2H, s), 5.17-5.23 (1H, m), 6.43-6.48 (2H, m), 6.79 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 8.5, 1.3 Hz), 8.23 (1H, s).
I-154	1H-NMR (CDCl3) δ : 2.37-2.46 (1H, m), 2.65-2.74 (1H, m), 2.87 (4H, s), 3.71 (2H, s), 4.16 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.21 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.37 (1H, dt, J = 11.0, 4.6 Hz), 4.61 (1H, dd, J = 13.9, 7.8 Hz), 4.67 (1H, dd, J = 15.4, 2.9 Hz), 4.74 (1H, dd, J = 15.4, 6.0 Hz), 5.14 (2H, s), 5.17-5.22 (1H, m), 6.69 (1H, s), 7.05 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.16 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.30 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.34 (1H, s), 7.54 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.22 (1H, s).
I-155	1H-NMR (CDCl3) δ : 2.38-2.47 (1H, m), 2.66-2.75 (1H, m), 2.87 (4H, s), 3.74 (2H, s), 4.18 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.22 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.38 (1H, dt, J = 11.0, 4.5 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 13.9, 7.8 Hz), 4.68 (1H, dd, J = 15.4, 2.8 Hz), 4.76 (1H, dd, J = 15.4, 6.1 Hz), 5.11 (2H, s), 5.17-5.23 (1H, m), 6.80 (1H, s), 6.88-6.94 (2H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 8.5, 1.3 Hz), 8.23 (1H, s).

【0185】

[表66]

I-156	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.36-2.45 (1H, m), 2.65-2.73 (1H, m), 2.87 (4H, s), 3.68 (2H, s), 4.16 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.20 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.36 (1H, dt, J = 10.9, 4.5 Hz), 4.61 (1H, dd, J = 13.8, 7.9 Hz), 4.67 (1H, dd, J = 15.4, 2.9 Hz), 4.74 (1H, dd, J = 15.4, 6.0 Hz), 5.08 (2H, s), 5.16-5.22 (1H, m), 6.64 (1H, s), 7.29-7.41 (6H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 8.5, 1.3 Hz), 8.21 (1H, s).
I-157	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.38-2.47 (1H, m), 2.67-2.75 (1H, m), 2.88 (4H, s), 3.75 (2H, s), 4.20 (2H, t, J = 14.0 Hz), 4.38 (1H, ct, J = 11.0, 4.5 Hz), 4.60-4.69 (2H, m), 4.75 (1H, dd, J = 15.2, 6.1 Hz), 5.22 (3H, s), 6.71 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.62-7.72 (3H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.0 Hz).
I-158	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.38-2.47 (1H, m), 2.67-2.75 (1H, m), 2.87 (4H, s), 3.74 (2H, s), 4.18 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.22 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.38 (1H, dt, J = 11.0, 4.6 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 13.9, 8.0 Hz), 4.69 (1H, dd, J = 15.4, 2.9 Hz), 4.76 (1H, dd, J = 15.4, 6.0 Hz), 5.15-5.23 (3H, m), 6.81 (1H, s), 7.00-7.05 (1H, m), 7.22-7.31 (3H, m), 7.84 (1H, c, J = 8.5 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 8.22 (1H, d, J = 0.9 Hz).
I-159	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.33 (6H, s), 2.39-2.47 (1H, m), 2.67-2.76 (1H, m), 2.89 (4H, s), 3.74 (2H, s), 4.18 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.23 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.38 (1H, dt, J = 11.0, 4.6 Hz), 4.63 (1H, dc, J = 14.0, 7.8 Hz), 4.69 (1H, dd, J = 15.3, 3.1 Hz), 4.75 (1H, dd, J = 15.3, 6.0 Hz), 4.93 (2H, s), 5.18-5.24 (1H, m), 6.75 (1H, s), 6.77 (2H, s), 7.33 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.0 Hz).
I-160	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.38 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.33-2.41 (1H, m), 2.64-2.86 (4H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.87 (1H, dd, J = 13.0, 6.2 Hz), 4.10 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.21 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.31 (1H, dt, J = 11.0, 4.4 Hz), 4.47 (1H, dd, J = 13.7, 7.7 Hz), 4.74 (1H, dc, J = 15.4, 3.0 Hz), 4.84 (1H, dd, J = 15.4, 6.8 Hz), 5.07-5.13 (1H, m), 5.44 (1H, c, J = 12.8 Hz), 5.52 (1H, d, J = 12.8 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.46-7.53 (3H, m), 7.68 (1H, dd, J = 8.4, 6.8 Hz), 7.90 (1H, s).
I-161	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.37 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.35-2.44 (1H, m), 2.61-2.73 (2H, m), 2.78-2.84 (1H, m), 2.87-2.95 (1H, m), 3.09-3.16 (1H, m), 3.88 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.16-4.35 (3H, m), 4.59-4.77 (3H, m), 5.07 (2H, s), 5.20 (1H, ddd, J = 13.2, 7.1, 2.7 Hz), 6.66 (1H, s), 7.31-7.36 (5H, m), 7.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.5, 1.3 Hz), 8.19 (1H, s).
I-162	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.37 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.34-2.44 (5H, m), 2.62-2.73 (2H, m), 2.77-2.80 (1H, m), 2.85-2.93 (1H, m), 3.07-3.13 (1H, m), 3.88 (1H, dd, J = 12.8, 6.1 Hz), 4.15-4.35 (3H, m), 4.58-4.77 (3H, m), 5.08 (2H, s), 5.20 (1H, ddd, J = 13.2, 7.0, 3.0 Hz), 6.69 (1H, s), 7.17 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.28-7.33 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.5, 1.3 Hz), 8.20 (1H, s).
I-163	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.66-0.70 (2H, m), 0.94-0.97 (2H, m), 1.25 (0H, s), 1.37 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.85-1.92 (1H, m), 2.34-2.43 (1H, m), 2.63-2.68 (2H, m), 2.77-2.92 (2H, m), 3.06-3.13 (1H, m), 3.87 (1H, dd, J = 12.5, 6.0 Hz), 4.16-4.34 (3H, m), 4.57-4.77 (3H, m), 5.06 (2H, s), 5.19 (1H, q, J = 6.7 Hz), 6.68 (1H, s), 7.06 (2H, c, J = 8.0 Hz), 7.30 (3H, d, J = 7.5 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.20 (1H, s).

【0186】

[表67]

I-164	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.33 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.33-2.40 (1H, m), 2.59-2.66 (2H, m), 2.78-2.84 (2H, m), 2.97-3.04 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.96 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.09 (2H, dd, J = 19.4, 13.7 Hz), 4.30-4.33 (1H, m), 4.46 (1H, dd, J = 13.8, 7.7 Hz), 4.66 (1H, dd, J = 14.8, 2.5 Hz), 4.78 (1H, dc, J = 15.4, 7.0 Hz), 5.07-5.16 (3H, m), 7.06 (1H, dd, J = 8.1, 1.9 Hz), 7.10-7.15 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.5, 1.4 Hz), 8.23 (1H, s).
I-166	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.40 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.38-2.43 (1H, m), 2.63-2.74 (2H, m), 2.77-2.83 (1H, m), 2.86-2.94 (1H, m), 3.08-3.15 (1H, m), 3.91 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.16-4.37 (3H, m), 4.58-4.79 (3H, m), 5.08-5.23 (3H, m), 6.73 (1H, s), 6.83 (1H, ddd, J = 10.6, 8.3, 2.0 Hz), 6.92 (1H, td, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.32 (1H, s), 7.50-7.56 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 8.4, 1.4 Hz), 8.19 (1H, d, J = 0.9 Hz).
I-167	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.41 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.36-2.45 (1H, m), 2.65-2.72 (2H, m), 2.79-2.84 (1H, m), 2.88-2.96 (1H, m), 3.09-3.16 (1H, m), 3.92 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.17-4.37 (3H, m), 4.59-4.79 (3H, m), 5.10-5.23 (3H, m), 6.70 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.34 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.19 (1H, s).
I-169	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.41 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.37-2.45 (1H, m), 2.64-2.74 (2H, m), 2.81-2.96 (2H, m), 3.10-3.17 (1H, m), 3.91 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.18-4.37 (3H, m), 4.58-4.80 (3H, m), 5.04-5.25 (3H, m), 6.70 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J = 9.0, 5.8 Hz), 7.34-7.40 (2H, m), 7.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.20 (1H, s).
I-170	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.41 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.35-2.44 (1H, m), 2.62-2.75 (2H, m), 2.79-2.86 (1H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 3.10-3.17 (1H, m), 3.91 (1H, dd, J = 13.4, 7.0 Hz), 4.18 (1H, d, J = 13.3 Hz), 4.25-4.38 (2H, m), 4.59-4.79 (3H, m), 5.18-5.23 (3H, m), 6.72 (1H, s), 7.34-7.40 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.74-7.81 (2H, m), 8.03 (1H, dd, J = 8.5, 1.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 1.0 Hz).
I-172	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.38 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.36-2.44 (1H, m), 2.63-2.74 (2H, m), 2.77-2.84 (1H, m), 2.86-2.94 (1H, m), 3.08-3.14 (1H, m), 3.91 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.16-4.37 (3H, m), 4.60-4.77 (3H, m), 5.17-5.24 (3H, m), 6.72 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.4, 2.5 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 8.5, 1.4 Hz), 8.20 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 2.1 Hz).
I-174	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.31 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.31-2.39 (1H, m), 2.57-2.67 (1H, m), 2.74-2.82 (2H, m), 2.96-3.02 (1H, m), 3.88 (1H, dd, J = 12.7, 6.1 Hz), 4.08 (2H, dd, J = 16.3, 14.4 Hz), 4.29-4.34 (1H, m), 4.46 (1H, q, J = 7.0 Hz), 4.67 (1H, dd, J = 15.4, 2.2 Hz), 4.79 (1H, dd, J = 15.2, 7.2 Hz), 5.06-5.21 (3H, m), 7.06 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 8.0, 1.4 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 9.9, 1.7 Hz), 7.58-7.67 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.25 (1H, s).
I-176	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.38 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.39-2.45 (1H, m), 2.62-2.90 (4H, m), 3.07-3.15 (1H, m), 3.90 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.22-4.34 (3H, m), 4.61 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.77 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.91 (1H, dd, J = 14.9, 6.3 Hz), 5.22 (3H, s), 6.72 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.16-8.25 (2H, m), 8.52 (1H, d, J = 2.1 Hz).

【0187】

[表68]

I-177	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.39 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.41-2.46 (4H, m), 2.60-2.69 (1H, m), 2.72-2.82 (2H, m), 2.86-2.94 (1H, m), 3.08-3.15 (1H, m), 3.92 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.24-4.35 (3H, m), 4.62 (1H, cd, J = 14.1, 7.6 Hz), 4.78 (1H, dd, J = 14.9, 3.0 Hz), 4.91 (1H, dd, J = 14.8, 6.1 Hz), 5.22 (1H, cdd, J = 13.7, 6.7, 2.9 Hz), 5.38 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.34 (1H, s), 8.22 (2H, cd, J = 15.2, 8.2 Hz).
I-178	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 1.38 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.37-2.44 (1H, m), 2.62-2.82 (3H, m), 2.85-2.93 (1H, m), 3.08-3.16 (1H, m), 3.88 (1H, dd, J = 13.2, 6.8 Hz), 4.20-4.31 (3H, m), 4.57-4.60 (1H, m), 4.75 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.91 (1H, dd, J = 14.6, 6.2 Hz), 5.09 (2H, s), 5.20 (1H, q, J = 6.9 Hz), 6.66 (1H, s), 7.32-7.38 (5H, m), 8.18 (2H, dd, J = 19.0, 7.7 Hz).
I-181	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.40 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.37-2.44 (1H, m), 2.60-2.95 (4H, m), 3.08-3.15 (1H, m), 3.84-3.91 (4H, m), 4.23-4.33 (3H, m), 4.56-4.60 (1H, m), 4.77 (1H, d, J = 14.9 Hz), 4.91 (1H, cd, J = 14.8, 6.1 Hz), 5.09 (2H, dd, J = 15.1, 13.6 Hz), 5.19-5.23 (1H, m), 6.72 (1H, s), 6.87 (1H, c, J = 1.9 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.32 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.15-8.23 (2H, m).
I-184	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.42 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.38-2.47 (1H, m), 2.62-2.84 (3H, m), 2.88-2.96 (1H, m), 3.11-3.17 (1H, m), 3.93 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.25-4.35 (3H, m), 4.62 (1H, dd, J = 14.0, 7.5 Hz), 4.79 (1H, dd, J = 14.8, 2.9 Hz), 4.92 (1H, dd, J = 14.9, 6.2 Hz), 5.12-5.24 (3H, m), 6.52 (1H, t, J = 73.2 Hz), 6.74 (1H, s), 6.89 (1H, dc, J = 10.6, 2.2 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.34 (1H, s), 7.57 (1H, t, J = 8.3 Hz), 8.22 (2H, dc, J = 14.8, 8.3 Hz).
I-187	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.38 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.38-2.44 (1H, m), 2.62-2.83 (3H, m), 2.86-2.93 (1H, m), 3.10-3.14 (1H, m), 3.89 (1H, dd, J = 13.6, 6.3 Hz), 4.21-4.32 (3H, m), 4.55-4.61 (1H, m), 4.76 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.91 (1H, dd, J = 15.1, 6.0 Hz), 5.09 (2H, s), 5.21 (1H, dd, J = 12.2, 7.5 Hz), 6.68 (1H, s), 7.07 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.33 (1H, s), 7.40 (2H, dd, J = 8.3, 5.5 Hz), 8.17-8.23 (2H, m).
I-188	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.45 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.39-2.48 (1H, m), 2.61-2.68 (1H, m), 2.73-2.95 (3H, m), 3.10-3.17 (1H, m), 3.94 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.25-4.37 (3H, m), 4.63 (1H, dd, J = 13.9, 7.9 Hz), 4.80 (1H, dd, J = 14.8, 3.0 Hz), 4.93 (1H, dd, J = 15.0, 6.2 Hz), 5.08-5.15 (2H, m), 5.24 (1H, cdd, J = 13.7, 7.1, 3.1 Hz), 6.70 (2H, t, J = 8.0 Hz), 6.84 (1H, s), 7.30 (1H, s), 8.22 (2H, dd, J = 13.8, 8.2 Hz).
I-189	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.34 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.30-2.38 (1H, m), 2.56-2.67 (2H, m), 2.76-2.88 (2H, m), 2.98-3.05 (1H, m), 3.91-3.98 (4H, m), 4.08 (2H, t, J = 14.4 Hz), 4.28-4.30 (1H, m), 4.45 (1H, cc, J = 13.5, 7.7 Hz), 4.64 (1H, dd, J = 15.0, 2.6 Hz), 4.75 (1H, cd, J = 15.2, 6.8 Hz), 5.07 (1H, ccd, J = 13.9, 6.8, 2.6 Hz), 5.24 (2H, dd, J = 16.2, 12.4 Hz), 7.20 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.34-7.38 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 9.9, 1.9 Hz), 7.57 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.88 (1H, s).
I-190	¹ H NMR (DMSO D ₆) δ: 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.33-2.42 (1H, m), 2.60-2.86 (4H, m), 3.01-3.03 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.94 (1H, dd, J = 12.9, 6.3 Hz), 4.10 (2H, dc, J = 15.8, 14.2 Hz), 4.29-4.36 (1H, m), 4.48 (1H, dd, J = 14.2, 7.1 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 15.3, 2.8 Hz), 4.87 (1H, dd, J = 15.6, 7.3 Hz), 5.08-5.16 (3H, m), 6.95 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.13 (1H, s), 7.36 (3H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1H, c, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.3 Hz).

【0188】

[表69]

I-191	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.33-2.41 (1H, m), 2.62-2.89 (4H, m), 2.98-3.06 (1H, m), 3.96 (1H, dd, J = 13.2, 6.5 Hz), 4.10 (2H, dc, J = 15.6, 14.1 Hz), 4.29-4.36 (1H, m), 4.47 (1H, dd, J = 14.2, 7.0 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 15.6, 2.7 Hz), 4.86 (1H, dc, J = 15.2, 7.2 Hz), 5.09 (1H, dd, J = 14.9, 8.4 Hz), 5.30 (2H, t, J = 14.1 Hz), 7.14 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.65 (1H, t, J = 7.4 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 8.4, 2.5 Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.4 Hz).
I-193	1H-NMR (DMSO D6) δ : 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.33-2.41 (1H, m), 2.61-2.87 (5H, m), 3.01-3.04 (1H, m), 3.94 (1H, q, J = 6.3 Hz), 4.10 (2H, dd, J = 16.8, 14.0 Hz), 4.31-4.34 (1H, m), 4.47 (1H, dd, J = 14.6, 7.0 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 16.2, 3.1 Hz), 4.87 (1H, dd, J = 15.2, 7.3 Hz), 5.09 (1H, dd, J = 12.9, 8.4 Hz), 5.22 (2H, dd, J = 16.6, 12.6 Hz), 7.12 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.44-7.49 (6H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.2, 6.9 Hz).
I-194	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.30 (3H, s), 2.33-2.42 (1H, m), 2.62-2.87 (4H, m), 3.00-3.03 (1H, m), 3.94 (1H, dd, J = 12.3, 5.9 Hz), 4.10 (2H, t, J = 15.1 Hz), 4.31-4.34 (1H, m), 4.48 (1H, dd, J = 14.1, 7.3 Hz), 4.72 (1H, dc, J = 15.4, 2.7 Hz), 4.86 (1H, dd, J = 15.1, 7.3 Hz), 5.08-5.19 (3H, m), 7.12 (1H, s), 7.19 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.30-7.36 (3H, m), 7.45 (1H, c, J = 8.5 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.3 Hz).
I-197	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.36 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.35-2.41 (1H, m), 2.62-2.90 (4H, m), 3.02-3.05 (1H, m), 3.99 (1H, dd, J = 11.8, 5.3 Hz), 4.11 (2H, dc, J = 17.3, 14.1 Hz), 4.32-4.35 (1H, m), 4.48 (1H, dd, J = 13.6, 7.6 Hz), 4.73 (1H, dd, J = 15.4, 2.4 Hz), 4.87 (1H, dc, J = 15.3, 7.0 Hz), 5.09 (1H, dd, J = 13.9, 8.0 Hz), 5.25 (2H, dd, J = 16.9, 12.5 Hz), 7.18 (1H, s), 7.37-7.42 (3H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50-7.53 (1H, m), 7.60-7.66 (2H, m).
I-198	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.36 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.35-2.41 (1H, m), 2.65-2.86 (4H, m), 3.00-3.07 (1H, m), 3.97 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.10 (2H, dd, J = 15.9, 14.1 Hz), 4.31-4.35 (1H, m), 4.48 (1H, dd, J = 14.1, 7.0 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 15.1, 3.3 Hz), 4.86 (1H, dd, J = 15.4, 7.2 Hz), 5.09 (1H, dd, J = 15.7, 8.3 Hz), 5.22 (2H, dd, J = 16.4, 11.9 Hz), 7.15 (1H, tc, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.21 (1H, s), 7.31 (1H, dt, J = 13.8, 5.2 Hz), 7.36 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.60 (2H, cd, J = 15.2, 8.4 Hz).
I-200	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.36 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.33-2.42 (1H, m), 2.62-2.90 (4H, m), 3.00-3.07 (1H, m), 3.98 (1H, dd, J = 12.7, 6.1 Hz), 4.08-4.15 (2H, m), 4.30-4.37 (1H, m), 4.48 (1H, dd, J = 13.9, 7.3 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 15.2, 2.6 Hz), 4.87 (1H, dd, J = 15.2, 7.2 Hz), 5.09 (1H, dd, J = 14.5, 7.8 Hz), 5.25 (2H, dd, J = 16.9, 12.5 Hz), 7.22 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56-7.66 (2H, m), 7.73 (1H, dd, J = 9.3, 6.1 Hz).
I-201	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.36 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.34-2.41 (1H, m), 2.65-2.71 (2H, m), 2.79-2.90 (2H, m), 3.00-3.07 (1H, m), 3.99 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.07-4.15 (2H, m), 4.30-4.37 (1H, m), 4.48 (1H, dd, J = 13.7, 7.6 Hz), 4.73 (1H, dd, J = 15.1, 2.4 Hz), 4.87 (1H, dc, J = 15.2, 7.0 Hz), 5.09 (1H, q, J = 6.9 Hz), 5.24 (2H, dd, J = 17.9, 12.7 Hz), 7.19 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.60-7.67 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 2.0 Hz).
I-202	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.33 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.32-2.36 (1H, m), 2.59-2.65 (2H, m), 2.77-2.85 (2H, m), 2.99-3.04 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.93 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.11 (2H, dd, J = 18.8, 13.9 Hz), 4.30-4.33 (1H, m), 4.46 (1H, dd, J = 13.4, 7.7 Hz), 4.69 (1H, dd, J = 15.0, 2.6 Hz), 4.82 (1H, dd, J = 15.2, 7.1 Hz), 5.07-5.14 (3H, m), 6.94 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.13 (1H, s), 7.35-7.37 (3H, m), 7.51 (1H, d, J = 11.4 Hz), 8.12 (1H, s).

【0189】

[表70]

I-203	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.32 (3H, c, J = 6.8 Hz), 2.31-2.37 (1H, m), 2.60-2.65 (2H, m), 2.76-2.88 (2H, m), 2.99-3.04 (1H, m), 3.94 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.11 (2H, cd, J = 17.7, 13.9 Hz), 4.27-4.34 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.4, 7.9 Hz), 4.69 (1H, dd, J = 15.0, 2.6 Hz), 4.81 (1H, cd, J = 15.1, 7.0 Hz), 5.08 (1H, ddd, J = 14.0, 7.0, 2.6 Hz), 5.29 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.49-7.54 (2H, m), 8.03 (1H, dd, J = 8.4, 2.5 Hz), 8.11 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 2.3 Hz).
I-205	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.32 (3H, c, J = 6.8 Hz), 2.31-2.36 (1H, m), 2.58-2.66 (2H, m), 2.77-2.87 (2H, m), 3.01-3.03 (1H, m), 3.92 (1H, dd, J = 12.9, 6.0 Hz), 4.11 (2H, dd, J = 20.0, 13.9 Hz), 4.29-4.32 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.5, 7.7 Hz), 4.69 (1H, dd, J = 15.0, 2.4 Hz), 4.82 (1H, dd, J = 15.2, 7.0 Hz), 5.08 (1H, ddd, J = 14.1, 6.8, 2.4 Hz), 5.22 (2H, dd, J = 15.6, 12.6 Hz), 7.12 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.43-7.53 (5H, m), 8.14 (1H, s).
I-206	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.32 (3H, c, J = 6.7 Hz), 2.29-2.38 (4H, m), 2.59-2.65 (2H, m), 2.76-2.87 (2H, m), 2.97-3.05 (1H, m), 3.92 (1H, dd, J = 13.0, 6.1 Hz), 4.11 (2H, dd, J = 18.4, 13.9 Hz), 4.29-4.33 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.5, 7.8 Hz), 4.69 (1H, dd, J = 15.2, 2.6 Hz), 4.81 (1H, dd, J = 15.3, 6.9 Hz), 5.06-5.18 (3H, m), 7.12-7.20 (3H, m), 7.30-7.36 (3H, m), 7.51 (1H, d, J = 12.3 Hz), 8.11 (1H, s).
I-209	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.35 (3H, c, J = 6.7 Hz), 2.32-2.36 (1H, m), 2.59-2.68 (2H, m), 2.78-2.88 (2H, m), 3.00-3.06 (1H, m), 3.97 (1H, dd, J = 12.8, 6.0 Hz), 4.11 (2H, dd, J = 18.5, 13.9 Hz), 4.30-4.33 (1H, m), 4.46 (1H, dd, J = 13.5, 7.5 Hz), 4.69 (1H, dd, J = 15.0, 2.4 Hz), 4.81 (1H, dd, J = 15.3, 7.0 Hz), 5.09 (1H, ddd, J = 14.2, 7.0, 1.6 Hz), 5.25 (2H, dd, J = 16.3, 12.6 Hz), 7.19 (1H, s), 7.38-7.41 (3H, m), 7.48-7.53 (2H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 8.11 (1H, s).
I-211	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.35 (3H, c, J = 6.7 Hz), 2.34-2.38 (1H, m), 2.60-2.67 (2H, m), 2.79-2.88 (2H, m), 3.02-3.05 (1H, m), 3.97 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.11 (2H, cd, J = 18.9, 13.9 Hz), 4.30-4.33 (1H, m), 4.46 (1H, dd, J = 13.3, 7.9 Hz), 4.69 (1H, dd, J = 14.6, 2.2 Hz), 4.81 (1H, cd, J = 14.8, 7.0 Hz), 5.08 (1H, ddd, J = 13.9, 6.7, 2.8 Hz), 5.24 (2H, dd, J = 16.8, 12.9 Hz), 7.19 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.47-7.54 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.09 (1H, s).
I-213	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.35 (3H, c, J = 6.7 Hz), 2.30-2.39 (1H, m), 2.58-2.67 (2H, m), 2.78-2.87 (2H, m), 3.00-3.07 (1H, m), 3.96 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.12 (2H, cd, J = 20.5, 13.9 Hz), 4.30-4.33 (1H, m), 4.46 (1H, dd, J = 13.7, 7.8 Hz), 4.69 (1H, dd, J = 15.2, 2.5 Hz), 4.82 (1H, cd, J = 15.1, 7.0 Hz), 5.08 (1H, ddd, J = 13.9, 6.8, 2.8 Hz), 5.24 (2H, dd, J = 16.0, 12.7 Hz), 7.22 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 11.4 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 9.4, 6.3 Hz), 7.73 (1H, cd, J = 9.2, 6.1 Hz), 8.11 (1H, s).
I-214	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.36 (3H, c, J = 6.7 Hz), 2.34-2.41 (1H, m), 2.65-2.71 (2H, m), 2.79-2.90 (2H, m), 3.00-3.07 (1H, m), 3.99 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.11 (2H, cd, J = 17.7, 14.1 Hz), 4.32-4.35 (1H, m), 4.48 (1H, dd, J = 13.7, 7.6 Hz), 4.73 (1H, dd, J = 15.1, 2.4 Hz), 4.87 (1H, cd, J = 15.2, 7.0 Hz), 5.09 (1H, q, J = 6.9 Hz), 5.24 (2H, dd, J = 17.9, 12.7 Hz), 7.19 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.60-7.67 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 2.0 Hz).

【0190】

[表71]

I-215	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.35 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.31-2.39 (1H, m), 2.57-2.67 (2H, m), 2.78-2.87 (2H, m), 2.99-3.06 (1H, m), 3.97 (1H, dd, J = 12.9, 6.1 Hz), 4.10 (2H, dd, J = 19.7, 13.7 Hz), 4.30-4.33 (1H, m), 4.46 (1H, dd, J = 13.6, 7.8 Hz), 4.67 (1H, dd, J = 15.2, 2.5 Hz), 4.79 (1H, dd, J = 15.0, 6.8 Hz), 5.08 (1H, ddc, J = 14.2, 7.1, 2.9 Hz), 5.31 (2H, cd, J = 15.8, 12.8 Hz), 7.06 (1H, t, J = 55.7 Hz), 7.21 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.49 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.64-7.71 (2H, m), 7.81 (1H, cd, J = 8.5, 1.3 Hz), 8.25 (1H, s).
I-216	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 2.34-2.42 (1H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 2.79-2.86 (4H, m), 3.70 (2H, s), 4.00 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.15 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.35 (1H, dt, J = 10.9, 4.5 Hz), 4.46 (1H, dd, J = 13.7, 7.7 Hz), 4.64-4.68 (1H, m), 4.81 (1H, dd, J = 15.4, 7.4 Hz), 5.02-5.08 (1H, m), 5.20 (2H, s), 7.06 (1H, t, J = 55.6 Hz), 7.20 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.44 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 8.27 (1H, s).
I-217	1H NMR (DMSO D6) δ : 2.34-2.42 (1H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 2.79-2.86 (4H, m), 3.70 (2H, s), 4.00 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.15 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.35 (1H, dt, J = 10.9, 4.5 Hz), 4.46 (1H, dd, J = 13.3, 7.9 Hz), 4.64-4.68 (1H, m), 4.80 (1H, dd, J = 15.2, 7.2 Hz), 5.02-5.08 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.19 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.38 (1H, t, J = 73.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 8.26 (1H, s).
I-218	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.37 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.30-2.39 (1H, m), 2.57-2.69 (2H, m), 2.74-2.85 (2H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.85 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.09 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.20 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.29 (1H, ct, J = 10.9, 4.5 Hz), 4.45 (1H, dd, J = 13.6, 7.7 Hz), 4.68 (1H, dd, J = 15.3, 2.9 Hz), 4.77 (1H, dd, J = 15.3, 6.7 Hz), 5.06-5.12 (1H, m), 5.39 (1H, d, J = 12.7 Hz), 5.47 (1H, d, J = 12.7 Hz), 7.20 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.47 (2H, dd, J = 8.5, 5.6 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.4, 1.4 Hz), 7.89 (1H, s), 8.26 (1H, s).
I-219	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.36 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.33-2.42 (1H, m), 2.63-2.73 (2H, m), 2.78-2.90 (2H, m), 3.00-3.07 (1H, m), 3.98 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.11 (2H, dd, J = 18.4, 13.9 Hz), 4.32-4.35 (1H, m), 4.48 (1H, q, J = 7.1 Hz), 4.73 (1H, dd, J = 15.2, 2.7 Hz), 4.87 (1H, cd, J = 15.4, 7.0 Hz), 5.09 (1H, dd, J = 14.3, 7.2 Hz), 5.36 (2H, dd, J = 18.2, 13.3 Hz), 7.22 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.4, 6.8 Hz), 7.73 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 7.9, 1.1 Hz), 7.93 (1H, d, J = 9.9 Hz).
I-220	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.37 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.33-2.37 (1H, m), 2.58-2.68 (2H, m), 2.73-2.84 (2H, m), 2.97-3.00 (1H, m), 3.88 (1H, dd, J = 13.4, 6.5 Hz), 4.08 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.20 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.28-4.30 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.2, 8.1 Hz), 4.72 (2H, cdd, J = 31.8, 15.3, 4.8 Hz), 5.09 (1H, ddc, J = 14.0, 6.6, 2.9 Hz), 5.44 (1H, d, J = 12.9 Hz), 5.54 (1H, d, J = 12.9 Hz), 7.26 (1H, td, J = 8.5, 2.6 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.58 (1H, cd, J = 8.7, 6.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.5, 1.4 Hz), 7.90 (1H, s), 8.25 (1H, s).
I-221	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.31 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.30-2.39 (1H, m), 2.58-2.65 (2H, m), 2.74-2.83 (2H, m), 2.98-3.02 (1H, m), 3.82-3.91 (1H, m), 4.02-4.12 (2H, m), 4.29-4.34 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.6, 7.7 Hz), 4.67 (1H, cd, J = 15.0, 2.3 Hz), 4.79 (1H, dc, J = 15.1, 7.0 Hz), 5.08 (1H, ddd, J = 13.9, 6.9, 2.7 Hz), 5.25-5.32 (2H, m), 7.08 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.78-7.81 (3H, m), 7.92 (1H, d, J = 9.9 Hz), 8.25 (1H, s).

【0191】

[表72]

I-222	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 2.36-2.44 (1H, m), 2.65-2.74 (1H, m), 2.83-2.85 (4H, m), 3.68 (1H, d, J = 17.2 Hz), 3.74 (1H, d, J = 16.9 Hz), 4.04 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.17 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.36 (1H, dt, J = 11.1, 4.4 Hz), 4.47 (1H, dd, J = 14.6, 6.8 Hz), 4.66-4.70 (1H, m), 4.86 (1H, dd, J = 15.4, 7.5 Hz), 5.03-5.09 (1H, m), 5.42 (2H, s), 7.31 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.45-7.54 (3H, m), 7.67 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.93 (1H, s).
I-223	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.37 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.33-2.41 (1H, m), 2.64-2.70 (2H, m), 2.76-2.85 (2H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.86 (1H, dd, J = 13.2, 6.2 Hz), 4.09 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.21 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.28-4.31 (1H, m), 4.47 (1H, dd, J = 13.2, 7.9 Hz), 4.74 (1H, dd, J = 15.6, 3.1 Hz), 4.83 (1H, dd, J = 15.4, 6.8 Hz), 5.10 (1H, ddd, J = 13.5, 6.7, 2.9 Hz), 5.41 (1H, d, J = 13.1 Hz), 5.49 (1H, d, J = 12.9 Hz), 7.44 (4H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.90 (1H, s).
I-226	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.31 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.31-2.36 (1H, m), 2.57-2.66 (2H, m), 2.75-2.86 (2H, m), 2.98-3.03 (1H, m), 3.89 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.94 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.27-4.29 (1H, m), 4.44 (1H, dd, J = 13.9, 7.6 Hz), 4.61 (1H, dd, J = 15.2, 2.6 Hz), 4.72 (1H, cd, J = 15.4, 6.4 Hz), 5.06 (1H, ddd, J = 14.0, 6.8, 2.7 Hz), 5.22 (2H, dd, J = 15.0, 12.5 Hz), 7.11 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.46 (4H, dd, J = 11.7, 9.0 Hz), 7.81 (1H, s).
I-227	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.31 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.29-2.37 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.59-2.67 (2H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 2.97-3.02 (1H, m), 3.88-3.96 (4H, m), 4.06 (2H, s), 4.27-4.30 (1H, m), 4.44 (1H, dd, J = 13.6, 7.8 Hz), 4.62 (1H, dc, J = 15.5, 3.1 Hz), 4.71 (1H, dd, J = 15.4, 6.7 Hz), 5.06 (1H, ddd, J = 13.9, 7.0, 2.8 Hz), 5.16 (2H, dd, J = 15.1, 12.3 Hz), 7.12 (1H, s), 7.19 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.27-7.35 (4H, m), 7.80 (1H, s).
I-229	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.32-2.36 (1H, m), 2.61-2.66 (2H, m), 2.77-2.84 (2H, m), 2.99-3.02 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.92-3.96 (4H, m), 4.06 (2H, s), 4.28-4.31 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.4, 7.7 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 15.1, 2.7 Hz), 4.73 (1H, dd, J = 15.4, 6.7 Hz), 5.06-5.14 (3H, m), 7.05 (1H, dd, J = 8.0, 1.9 Hz), 7.10-7.15 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.83 (1H, s).
I-231	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.35 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.29-2.38 (1H, m), 2.59-2.65 (2H, m), 2.76-2.86 (2H, m), 3.00-3.03 (1H, m), 3.92-3.95 (4H, m), 4.04-4.09 (2H, m), 4.28-4.31 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.6, 7.8 Hz), 4.64 (1H, dd, J = 15.0, 2.4 Hz), 4.74 (1H, dd, J = 15.2, 6.7 Hz), 5.07 (1H, ddd, J = 14.1, 7.0, 2.9 Hz), 5.22 (2H, dd, J = 15.7, 12.1 Hz), 7.15 (1H, tc, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.20 (1H, s), 7.28-7.33 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 15.2, 8.5 Hz), 7.85 (1H, s).
I-232	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.35 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.29-2.38 (1H, m), 2.59-2.67 (2H, m), 2.76-2.87 (2H, m), 3.00-3.02 (1H, m), 3.93-3.95 (4H, m), 4.07 (2H, s), 4.28-4.30 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.6, 7.7 Hz), 4.63 (1H, dd, J = 15.0, 2.3 Hz), 4.72 (1H, dc, J = 15.0, 6.7 Hz), 5.07 (1H, ddd, J = 13.1, 6.7, 2.3 Hz), 5.24 (2H, dd, J = 16.1, 12.7 Hz), 7.18 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.81 (1H, s).
I-233	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.35 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.33-2.36 (1H, m), 2.60-2.66 (2H, m), 2.77-2.84 (2H, m), 3.00-3.03 (1H, m), 3.92-3.94 (4H, m), 4.07 (2H, s), 4.27-4.32 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 14.5, 6.7 Hz), 4.63 (1H, dd, J = 14.9, 2.6 Hz), 4.73 (1H, dc, J = 15.2, 6.8 Hz), 5.05-5.08 (1H, m), 5.22 (2H, dd, J = 15.2, 12.5 Hz), 7.08-7.50 (6H, m), 7.60 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.82 (1H, s).

【0192】

[表73]

I-234	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.35 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.33-2.35 (1H, m), 2.59-2.67 (2H, m), 2.79-2.86 (2H, m), 3.00-3.04 (1H, m), 3.90-3.95 (4H, m), 4.06 (2H, s), 4.28-4.30 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.9, 7.2 Hz), 4.61 (1H, dc, J = 15.4, 3.1 Hz), 4.71 (1H, cd, J = 15.2, 6.5 Hz), 5.07 (1H, ddd, J = 14.0, 6.5, 2.7 Hz), 5.24 (2H, dd, J = 14.9, 12.4 Hz), 7.22 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.38 (1H, s), 7.58 (1H, dc, J = 9.3, 6.3 Hz), 7.73 (1H, cd, J = 9.2, 6.0 Hz), 7.78 (1H, s).
I-235	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.34 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.33-2.33 (1H, m), 2.58-2.66 (2H, m), 2.78-2.86 (2H, m), 3.00-3.04 (1H, m), 3.90-3.93 (4H, m), 4.05 (2H, s), 4.26-4.31 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.6, 7.8 Hz), 4.59 (1H, dc, J = 15.6, 2.8 Hz), 4.68 (1H, cd, J = 15.2, 6.1 Hz), 5.07 (1H, ddd, J = 14.5, 7.6, 2.5 Hz), 5.35 (2H, dd, J = 15.7, 13.9 Hz), 7.21 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.70-7.75 (2H, m), 7.79 (1H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 9.9, 1.2 Hz).
I-236	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.31 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.30-2.34 (1H, m), 2.60-2.67 (2H, m), 2.75-2.86 (2H, m), 2.97-3.02 (1H, m), 3.87-3.94 (4H, m), 4.06 (2H, s), 4.27-4.30 (1H, m), 4.44 (1H, dd, J = 13.4, 8.0 Hz), 4.62 (1H, dc, J = 14.9, 2.8 Hz), 4.71 (1H, cd, J = 15.2, 6.8 Hz), 5.06 (1H, ddd, J = 14.0, 6.3, 2.6 Hz), 5.20 (2H, dd, J = 14.7, 12.0 Hz), 7.12 (1H, s), 7.23 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.36 (1H, s), 7.47 (2H, dc, J = 8.6, 5.7 Hz), 7.80 (1H, s).
I-237	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.37 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.31-2.34 (1H, m), 2.59-2.66 (2H, m), 2.76-2.84 (2H, m), 2.99-3.03 (1H, m), 3.94 (4H, s), 4.07 (2H, s), 4.27-4.32 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.7, 7.5 Hz), 4.63 (1H, dd, J = 15.4, 2.8 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 15.1, 7.0 Hz), 5.07 (1H, ddd, J = 14.3, 7.5, 3.3 Hz), 5.21 (2H, dd, J = 18.3, 11.5 Hz), 7.26 (2H, d, J = 15.2 Hz), 7.34 (1H, s), 7.46 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.81 (1H, s).
I-238	1H NMR (DMSO D6) δ : 1.37 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.32-2.37 (1H, m), 2.60-2.65 (2H, m), 2.75-2.87 (2H, m), 2.99-3.03 (1H, m), 3.93-3.95 (4H, m), 4.08 (2H, s), 4.28-4.31 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.8, 7.8 Hz), 4.65 (1H, dc, J = 15.0, 2.9 Hz), 4.74 (1H, cd, J = 15.2, 6.6 Hz), 5.08 (1H, ddd, J = 14.0, 6.7, 2.5 Hz), 5.19 (2H, dd, J = 18.7, 11.3 Hz), 7.23-7.31 (4H, m), 7.34 (1H, s), 7.86 (1H, s).
I-239	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.36 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.32-2.38 (1H, m), 2.60-2.66 (2H, m), 2.76-2.82 (2H, m), 2.97-3.01 (1H, m), 3.85 (1H, cd, J = 13.6, 6.4 Hz), 4.10 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.21 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.25-4.32 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.4, 7.6 Hz), 4.74 (2H, dcd, J = 33.7, 15.0, 4.5 Hz), 5.09 (1H, ddd, J = 13.8, 7.1, 2.7 Hz), 5.41 (1H, d, J = 13.1 Hz), 5.49 (1H, d, J = 12.9 Hz), 7.44 (4H, s), 7.51 (1H, d, J = 11.4 Hz), 7.90 (1H, s), 8.12 (1H, s).
I-240	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.34 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.33-2.41 (1H, m), 2.64-2.86 (4H, m), 2.95-3.00 (1H, m), 3.86 (1H, dd, J = 13.1, 6.3 Hz), 4.08 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.20 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.30 (1H, dt, J = 11.0, 4.5 Hz), 4.47 (1H, dd, J = 13.8, 7.4 Hz), 4.73 (1H, dd, J = 15.4, 2.9 Hz), 4.83 (1H, dd, J = 15.4, 6.9 Hz), 5.07-5.13 (1H, m), 5.54 (1H, d, J = 13.7 Hz), 5.63 (1H, d, J = 13.7 Hz), 7.49 (1H, c, J = 8.5 Hz), 7.64 (1H, c, J = 8.0 Hz), 7.68 (1H, c, J = 8.4 Hz), 7.73-7.75 (1H, m), 7.90-7.92 (2H, m).
I-241	1H NMR (DMSO D6) δ : 1.33 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.29-2.37 (1H, m), 2.57-2.85 (4H, m), 2.95-3.00 (1H, m), 3.86 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.10 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.20 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.29 (1H, dt, J = 10.9, 4.5 Hz), 4.45 (1H, dd, J = 13.7, 7.5 Hz), 4.70 (1H, dd, J = 15.3, 2.7 Hz), 4.79 (1H, dc, J = 15.3, 6.8 Hz), 5.05-5.11 (1H, m), 5.54 (1H, c, J = 13.7 Hz), 5.62 (1H, d, J = 13.7 Hz), 7.52 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.65 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.0, 1.3 Hz), 7.90-7.92 (2H, m), 8.15 (1H, s).

【0193】

[表74]

I 242	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.32 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.27-2.36 (1H, m), 2.56-2.85 (4H, m), 2.94-3.00 (1H, m), 3.83 (1H, q, J = 6.7 Hz), 3.96 (3H, s), 4.04 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.16 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.26 (1H, dt, J = 10.8, 4.5 Hz), 4.44 (1H, dd, J = 13.6, 7.9 Hz), 4.64 (1H, dd, J = 15.4, 2.9 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 15.4, 6.5 Hz), 5.04-5.10 (1H, m), 5.54 (1H, d, J = 13.6 Hz), 5.62 (1H, d, J = 13.6 Hz), 7.27 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.65 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 7.9, 1.4 Hz), 7.89-7.97 (3H, m).
I 243	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.37 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.33-2.41 (1H, m), 2.64-2.86 (4H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.88 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.09 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.21 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.30 (1H, dt, J = 11.0, 4.5 Hz), 4.47 (1H, dd, J = 13.8, 7.5 Hz), 4.74 (1H, dd, J = 15.4, 3.1 Hz), 4.83 (1H, dd, J = 15.4, 6.8 Hz), 5.07-5.13 (1H, m), 5.46 (1H, d, J = 13.3 Hz), 5.55 (1H, d, J = 13.3 Hz), 7.46-7.54 (3H, m), 7.65-7.69 (2H, m), 7.92 (1H, s).
I-244	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.36 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.29-2.37 (1H, m), 2.56-2.85 (4H, m), 2.95-3.00 (1H, m), 3.88 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.10 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.21 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.29 (1H, dt, J = 10.9, 4.5 Hz), 4.45 (1H, dd, J = 13.5, 7.8 Hz), 4.71 (1H, dd, J = 15.3, 2.6 Hz), 4.79 (1H, dd, J = 15.3, 6.6 Hz), 5.06-5.12 (1H, m), 5.46 (1H, d, J = 13.3 Hz), 5.55 (1H, d, J = 13.3 Hz), 7.46-7.55 (3H, m), 7.67 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.92 (1H, s), 8.14 (1H, s).
I 245	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.38 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.33-2.41 (1H, m), 2.64-2.85 (4H, m), 2.97-3.02 (1H, m), 3.88 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.10 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.21 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.30 (1H, dt, J = 11.0, 4.5 Hz), 4.47 (1H, dd, J = 14.1, 7.3 Hz), 4.74 (1H, dd, J = 15.5, 3.1 Hz), 4.83 (1H, dd, J = 15.5, 6.9 Hz), 5.07-5.13 (1H, m), 5.43 (1H, d, J = 13.1 Hz), 5.51 (1H, d, J = 13.1 Hz), 7.47-7.54 (2H, m), 7.65-7.72 (2H, m), 7.92 (1H, s).
I-246	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.37 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.29-2.38 (1H, m), 2.57-2.85 (4H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.88 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.11 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.21 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.29 (1H, dt, J = 10.9, 4.5 Hz), 4.45 (1H, dd, J = 13.6, 7.8 Hz), 4.71 (1H, dd, J = 15.4, 2.7 Hz), 4.80 (1H, dd, J = 15.4, 7.0 Hz), 5.06-5.12 (1H, m), 5.43 (1H, d, J = 12.9 Hz), 5.51 (1H, d, J = 12.9 Hz), 7.50-7.54 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J = 9.3, 6.1 Hz), 7.92 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 0.9 Hz).
I-249	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.36 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.33-2.37 (1H, m), 2.59-2.69 (2H, m), 2.76-2.82 (2H, m), 2.96-2.99 (1H, m), 3.81-3.85 (1H, m), 4.07 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.19 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.25-4.32 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 14.1, 7.3 Hz), 4.70 (2H, cdd, J = 30.2, 15.3, 4.8 Hz), 5.07-5.10 (1H, m), 5.40 (1H, d, J = 12.9 Hz), 5.48 (1H, d, J = 13.1 Hz), 7.44 (4H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.80 (1H, dc, J = 8.3, 1.2 Hz), 7.89 (1H, s), 8.21 (1H, s).
I 250	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.38 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.28 (3H, s), 2.31-2.39 (1H, m), 2.57-2.65 (2H, m), 2.74-2.83 (2H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.85 (1H, cd, J = 13.3, 6.8 Hz), 4.07 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.20 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.25-4.31 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.4, 7.5 Hz), 4.71 (2H, cdd, J = 29.9, 15.2, 5.0 Hz), 5.07-5.10 (1H, m), 5.35 (1H, d, J = 12.4 Hz), 5.43 (1H, d, J = 12.7 Hz), 7.16 (2H, c, J = 7.8 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.87 (1H, s), 8.21 (1H, s).

【0194】

[表75]

I-254	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.38 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.34-2.38 (1H, m), 2.58-2.66 (2H, m), 2.74-2.83 (2H, m), 2.96-3.00 (1H, m), 3.86 (1H, dc, J = 13.2, 5.8 Hz), 4.07 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.19 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.27-4.30 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.2, 7.7 Hz), 4.70 (2H, ddc, J = 29.5, 15.6, 4.8 Hz), 5.06-5.11 (1H, m), 5.41 (1H, d, J = 12.4 Hz), 5.51 (1H, d, J = 12.4 Hz), 7.11 (1H, td, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.28 (1H, dt, J = 13.7, 5.1 Hz), 7.52-7.60 (2H, m), 7.80 (1H, cd, J = 8.5, 1.4 Hz), 7.88 (1H, s), 8.19 (1H, s).
I-255	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.36 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.32-2.38 (1H, m), 2.60-2.66 (2H, m), 2.73-2.83 (2H, m), 2.95-2.98 (1H, m), 3.86 (1H, dc, J = 13.0, 6.2 Hz), 4.07 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.19 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.27-4.30 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.6, 8.0 Hz), 4.70 (2H, ddc, J = 29.2, 15.3, 4.7 Hz), 5.05-5.11 (1H, m), 5.46 (1H, d, J = 13.3 Hz), 5.54 (1H, d, J = 13.4 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, c, J = 2.1 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.4, 1.4 Hz), 7.91 (1H, s), 8.20 (1H, s).
I-257	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.37 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.33-2.38 (1H, m), 2.59-2.69 (2H, m), 2.74-2.84 (2H, m), 2.94-3.01 (1H, m), 3.87 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.08 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.19 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.26-4.31 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.2, 8.2 Hz), 4.71 (2H, ddd, J = 32.1, 15.2, 4.7 Hz), 5.07-5.10 (1H, m), 5.43 (1H, d, J = 12.7 Hz), 5.51 (1H, d, J = 12.9 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 9.4, 6.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 9.2, 6.2 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.4, 1.4 Hz), 7.91 (1H, s), 8.21 (1H, s).
I-258	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.36 2.43 (1H, m), 2.68 2.81 (4H, m), 3.02 3.06 (1H, m), 3.80-3.85 (1H, m), 4.11 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.30-4.42 (2H, m), 4.61-4.76 (3H, m), 5.18 5.24 (1H, m), 5.56 (2H, dd, J = 35.5, 14.2 Hz), 7.37 (1H, dc, J = 9.5, 1.2 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.64 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 8.18 (1H, s).
I-259	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.39 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.31-2.38 (1H, m), 2.57-2.67 (2H, m), 2.74-2.83 (2H, m), 2.97-3.01 (1H, m), 3.85 (1H, q, J = 6.9 Hz), 4.08 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.19 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.27-4.32 (1H, m), 4.46 (1H, dd, J = 13.7, 7.7 Hz), 4.64-4.77 (2H, m), 5.09 (1H, ddd, J = 13.8, 6.8, 2.9 Hz), 5.42 (1H, d, J = 12.3 Hz), 5.51 (1H, c, J = 12.3 Hz), 7.40 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.4, 1.4 Hz), 7.88 (1H, s), 8.23 (1H, s).
I-261	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.34-2.38 (1H, m), 2.58-2.65 (2H, m), 2.76-2.86 (2H, m), 3.00-3.04 (1H, m), 3.93 (1H, dc, J = 13.6, 6.7 Hz), 4.09 (2H, dd, J = 16.9, 13.9 Hz), 4.30-4.33 (1H, m), 4.46 (1H, dd, J = 13.5, 7.6 Hz), 4.67 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.79 (1H, dd, J = 15.4, 6.9 Hz), 5.08 (1H, ddd, J = 14.0, 6.8, 2.5 Hz), 5.20 (2H, dd, J = 15.5, 12.5 Hz), 7.01 (2H, t, J = 55.0 Hz), 7.07 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.34 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 9.9, 1.9 Hz), 7.58-7.66 (2H, m), 7.81 (1H, dd, J = 8.5, 1.3 Hz), 8.24 (1H, s).
I-263	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.38-2.42 (1H, m), 2.69-2.72 (1H, m), 2.80-2.87 (4H, m), 3.72 (2H, s), 4.18 (2H, s), 4.35-4.37 (1H, m), 4.59-4.72 (3H, m), 5.17-5.22 (1H, m), 5.52 (2H, s), 7.26 (37H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64-7.68 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.18 (1H, s), 8.52 (1H, c, J = 2.3 Hz).
I-264	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.37-2.45 (1H, m), 2.66-2.75 (1H, m), 2.80-2.90 (4H, m), 3.72 (2H, s), 4.18-4.23 (2H, m), 4.33-4.40 (1H, m), 4.59-4.76 (3H, m), 5.19 (1H, ddd, J = 13.4, 7.2, 2.6 Hz), 5.38 (2H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, s), 7.83 (1H, c, J = 8.5 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.5, 1.1 Hz), 8.20 (1H, s).

【0195】

[表76]

I-266	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 0.62-0.66 (2H, m), 0.90-0.95 (2H, m), 1.85-1.92 (1H, m), 2.34-2.40 (1H, m), 2.61-2.66 (1H, m), 2.80-2.85 (4H, m), 3.66 (2H, dd, J = 23.3, 17.3 Hz), 4.02 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.15 (1H, c, J = 13.7 Hz), 4.32-4.35 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.8, 7.5 Hz), 4.63 (1H, dd, J = 15.2, 2.7 Hz), 4.76 (1H, dd, J = 15.5, 7.1 Hz), 5.04 (1H, cdd, J = 14.1, 6.9, 3.0 Hz), 5.32 (2H, s), 7.05 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.90 (1H, s), 8.22 (1H, s).
I-267	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 2.32-2.41 (1H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 2.80-2.85 (4H, m), 3.68 (2H, dd, J = 24.6, 17.3 Hz), 3.81 (3H, s), 4.02 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.15 (1H, c, J = 13.7 Hz), 4.32-4.35 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.7, 7.8 Hz), 4.63 (1H, dd, J = 15.0, 2.7 Hz), 4.76 (1H, dd, J = 15.2, 7.0 Hz), 5.04 (1H, dcd, J = 14.1, 6.8, 2.7 Hz), 5.32 (2H, s), 7.02 (1H, dd, J = 8.0, 1.9 Hz), 7.10 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.4, 1.4 Hz), 7.91 (1H, s), 8.22 (1H, s).
I-268	1H NMR (DMSO D6) δ : 2.33-2.42 (1H, m), 2.61-2.65 (1H, m), 2.78-2.85 (4H, m), 3.69 (2H, dd, J = 23.4, 17.3 Hz), 4.03 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.16 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.31-4.36 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.7, 7.4 Hz), 4.63 (1H, dd, J = 15.2, 2.6 Hz), 4.77 (1H, dd, J = 15.2, 7.0 Hz), 5.04 (1H, ddd, J = 13.9, 6.7, 2.9 Hz), 5.40 (2H, s), 7.10 (1H, td, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.27 (1H, td, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.55 (1H, dc, J = 15.3, 8.5 Hz), 7.64 (1H, c, J = 8.3 Hz), 7.81 (1H, dc, J = 8.5, 1.3 Hz), 7.91 (1H, s), 8.23 (1H, s).
I-269	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 2.33-2.40 (1H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 2.82 (4H, d, J = 4.1 Hz), 3.69 (2H, dd, J = 23.5, 17.1 Hz), 4.02 (1H, c, J = 13.7 Hz), 4.15 (1H, c, J = 13.6 Hz), 4.32-4.35 (1H, m), 4.45 (1H, cd, J = 13.6, 7.6 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 15.1, 2.6 Hz), 4.76 (1H, dd, J = 15.1, 7.1 Hz), 5.04 (1H, ddd, J = 14.0, 6.8, 2.8 Hz), 5.43 (2H, s), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.81 (1H, cd, J = 8.5, 1.4 Hz), 7.94 (1H, s), 8.21 (1H, s).
I-270	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 2.33-2.42 (1H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 2.78-2.86 (4H, m), 3.70 (2H, dd, J = 23.5, 17.0 Hz), 4.03 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.16 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.33-4.35 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.6, 7.7 Hz), 4.63 (1H, dd, J = 15.2, 2.5 Hz), 4.77 (1H, dd, J = 15.1, 7.1 Hz), 5.04 (1H, ddd, J = 14.2, 7.0, 2.8 Hz), 5.40 (2H, s), 7.04 (1H, dc, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.16 (1H, dc, J = 10.9, 2.4 Hz), 7.30 (1H, t, J = 73.4 Hz), 7.55 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.4, 1.4 Hz), 7.91 (1H, s), 8.23 (1H, s).
I-271	1H-NMR (CDCl3) δ : 2.39-2.44 (1H, m), 2.68-2.76 (1H, m), 2.83-2.88 (4H, m), 3.73 (2H, s), 4.21 (2H, dd, J = 16.8, 13.7 Hz), 4.34-4.39 (1H, m), 4.61-4.73 (3H, m), 5.17-5.23 (1H, m), 5.52 (2H, s), 7.35 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.61-7.67 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.20 (1H, s).
I-273	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.37 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.31-2.38 (1H, m), 2.57-2.66 (2H, m), 2.73-2.83 (2H, m), 2.94-3.00 (1H, m), 3.87 (1H, dd, J = 13.7, 7.0 Hz), 4.10 (1H, c, J = 13.7 Hz), 4.21 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.27-4.31 (1H, m), 4.45 (1H, dc, J = 13.7, 7.5 Hz), 4.68-4.80 (2H, m), 5.09 (1H, dd, J = 13.9, 7.3 Hz), 5.44 (1H, d, J = 12.7 Hz), 5.52 (1H, d, J = 12.9 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.0, 1.4 Hz), 7.46-7.53 (3H, m), 7.90 (1H, s), 8.13 (1H, s).

【0196】

[表77]

I-274	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.36 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.30-2.36 (1H, m), 2.56-2.66 (2H, m), 2.72-2.85 (2H, m), 2.95-3.00 (1H, m), 3.84 (1H, q, J = 6.6 Hz), 3.96 (3H, s), 4.05 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.17 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.25-4.29 (1H, m), 4.44 (1H, dd, J = 13.4, 7.2 Hz), 4.62-4.75 (2H, m), 5.07 (1H, dd, J = 13.2, 9.1 Hz), 5.44 (1H, d, J = 12.8 Hz), 5.52 (1H, d, J = 12.8 Hz), 7.28 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J = 8.2, 1.2 Hz), 7.46-7.54 (2H, m), 7.88 (2H, d, J = 7.7 Hz).
I-275	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.40 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.45-2.78 (5H, m, overlap with DMSO), 2.97-3.02 (1H, m), 3.88 (1H, dd, J = 12.9, 6.8 Hz), 4.14 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.24-4.33 (2H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.7, 7.5 Hz), 4.71 (1H, cd, J = 14.5, 4.1 Hz), 4.79 (1H, cd, J = 15.1, 5.7 Hz), 5.12-5.19 (1H, m), 5.44 (1H, d, J = 12.8 Hz), 5.53 (1H, d, J = 12.9 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.46-7.53 (2H, m), 7.90 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.0 Hz).
I-276	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.34 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.30-2.38 (1H, m), 2.56-2.78 (4H, m), 2.92-2.99 (1H, m), 3.79 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.06 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.18 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.29 (1H, dt, J = 10.8, 4.5 Hz), 4.45 (1H, dd, J = 13.6, 7.8 Hz), 4.68 (1H, dd, J = 15.2, 2.7 Hz), 4.76 (1H, dd, J = 15.2, 6.5 Hz), 5.06-5.12 (1H, m), 5.37 (1H, d, J = 12.8 Hz), 5.45 (1H, d, J = 12.8 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 9.9, 2.0 Hz), 7.54 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.69 (1H, s), 7.82 (1H, dd, J = 8.5, 1.3 Hz), 8.26 (1H, s).
I-278	1H-NMR (CDCl3) δ : 2.37-2.46 (1H, m), 2.67-2.75 (1H, m), 2.81-2.89 (4H, m), 3.74 (2H, s), 4.22 (2H, s), 4.34-4.41 (1H, m), 4.61-4.75 (3H, m), 5.20 (1H, dcd, J = 13.2, 6.9, 2.5 Hz), 5.42 (2H, s), 7.12 (1H, dd, J = 8.8, 6.0 Hz), 7.28-7.31 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.84 (1H, c, J = 8.5 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.21 (1H, s).
I-279	1H-NMR (CDCl3) δ : 2.41-2.45 (1H, m), 2.70-2.73 (1H, m), 2.79-2.90 (4H, m), 3.70-3.79 (2H, m), 4.23 (2H, s), 4.36-4.42 (1H, m), 4.61-4.78 (3H, m), 5.21 (1H, ddc, J = 13.5, 7.0, 2.8 Hz), 5.38-5.41 (2H, m), 6.91-6.94 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, dc, J = 8.5, 1.4 Hz), 8.23 (1H, d, J = 0.9 Hz).
I-280	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 2.34-2.40 (1H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 2.78-2.86 (4H, m), 3.69 (2H, dd, J = 23.4, 17.1 Hz), 4.03 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.16 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.32-4.35 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.7, 7.7 Hz), 4.63 (1H, cd, J = 15.2, 2.9 Hz), 4.77 (1H, cd, J = 15.2, 7.2 Hz), 5.04 (1H, ddd, J = 13.9, 6.8, 2.6 Hz), 5.38 (2H, s), 7.21 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.4, 1.4 Hz), 7.90 (1H, s), 8.24 (1H, s).
I-282	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.38 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.30-2.36 (1H, m), 2.58-2.67 (2H, m), 2.75-2.81 (2H, m), 2.96-2.98 (1H, m), 3.85 (1H, q, J = 6.8 Hz), 3.96 (3H, s), 4.05 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.17 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.26-4.28 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.4, 7.5 Hz), 4.62-4.74 (2H, m), 5.08 (1H, ddc, J = 13.4, 6.8, 2.5 Hz), 5.42 (1H, c, J = 12.5 Hz), 5.51 (1H, d, J = 12.4 Hz), 7.11 (1H, tc, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.26-7.31 (2H, m), 7.56 (1H, dc, J = 15.4, 8.5 Hz), 7.87 (2H, d, J = 10.5 Hz).
I-284	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.36 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.30-2.35 (1H, m), 2.56-2.68 (2H, m), 2.75-2.83 (2H, m), 2.96-3.00 (1H, m), 3.83 (1H, dd, J = 13.3, 6.3 Hz), 3.96 (3H, s), 4.05 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.17 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.25-4.28 (1H, m), 4.44 (1H, dd, J = 13.5, 8.1 Hz), 4.63-4.73 (2H, m), 5.08 (1H, ddc, J = 13.6, 6.9, 3.4 Hz), 5.39 (1H, d, J = 12.7 Hz), 5.47 (1H, d, J = 12.7 Hz), 7.21 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.47 (2H, dd, J = 8.7, 5.6 Hz), 7.87 (2H, d, J = 9.5 Hz).

【0197】

[表78]

I-285	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.39 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.29-2.37 (1H, m), 2.60-2.65 (2H, m), 2.74-2.82 (2H, m), 2.96-2.99 (1H, m), 3.85 (1H, dd, J = 13.0, 6.3 Hz), 3.96 (3H, s), 4.05 (1H, c, J = 13.7 Hz), 4.17 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.26-4.29 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.4, 7.7 Hz), 4.65-4.72 (2H, m), 5.08 (1H, ddd, J = 13.6, 6.7, 3.0 Hz), 5.40 (1H, d, J = 12.5 Hz), 5.51 (1H, d, J = 12.3 Hz), 7.23 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.28 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.87 (2H, c, J = 6.1 Hz).
I-287	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.38 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.41-2.46 (1H, m), 2.59-2.84 (4H, m), 2.95-3.01 (1H, m), 3.86 (1H, dd, J = 13.1, 6.7 Hz), 4.12 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.23-4.32 (2H, m), 4.45 (1H, cd, J = 13.7, 7.7 Hz), 4.74 (2H, dcd, J = 31.5, 14.8, 4.9 Hz), 5.12-5.18 (1H, m), 5.41 (1H, d, J = 13.1 Hz), 5.49 (1H, d, J = 12.9 Hz), 7.44 (4H, s), 7.90 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.08 (1H, c, J = 8.2 Hz).
I-288	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.41 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.42-2.46 (1H, m), 2.59-2.84 (5H, m), 2.97-3.02 (1H, m), 3.88 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.12 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.25-4.32 (2H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.9, 7.7 Hz), 4.74 (2H, cdd, J = 31.2, 14.7, 5.0 Hz), 5.12-5.18 (1H, m), 5.42 (1H, d, J = 12.5 Hz), 5.51 (1H, d, J = 12.5 Hz), 7.11 (1H, td, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.29 (1H, td, J = 10.1, 2.0 Hz), 7.55 (1H, cd, J = 15.1, 8.5 Hz), 7.89 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.04 (1H, d, J = 7.5 Hz).
I-290	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.40 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.45-2.84 (5H, m, overlap with DMSO), 2.98-3.02 (1H, m), 3.86 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.12 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.25-4.32 (2H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.9, 7.3 Hz), 4.74 (2H, cdd, J = 30.7, 14.8, 5.1 Hz), 5.12-5.18 (1H, m), 5.39 (1H, d, J = 12.9 Hz), 5.47 (1H, d, J = 12.5 Hz), 7.21 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.47 (2H, dd, J = 8.7, 5.6 Hz), 7.89 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.7 Hz).
I-291	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.41 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.42-2.50 (1H, m, overlap with DMSO), 2.62-2.83 (4H, m), 2.98-3.01 (1H, m), 3.86 (1H, dd, J = 13.1, 6.8 Hz), 4.13 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.26-4.32 (2H, m), 4.46 (1H, dd, J = 14.1, 7.8 Hz), 4.74 (2H, ddd, J = 34.1, 14.7, 5.1 Hz), 5.12-5.18 (1H, m), 5.43 (1H, d, J = 12.2 Hz), 5.51 (1H, d, J = 12.3 Hz), 7.41 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.88 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.0 Hz).
I-294	1H-NMR (CDCl3) δ : 2.39-2.47 (1H, m), 2.75-2.88 (5H, m), 3.73 (2H, s), 4.21 (2H, dd, J = 20.2, 13.7 Hz), 4.37 (1H, dd, J = 13.7, 6.0 Hz), 4.62 (1H, q, J = 6.9 Hz), 4.76 (1H, d, J = 15.1 Hz), 4.93 (1H, cd, J = 14.7, 6.4 Hz), 5.18-5.23 (1H, m), 5.38 (2H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.54-7.62 (2H, m), 7.88 (1H, t, J = 7.5 Hz).
I-295	1H-NMR (CDCl3) δ : 2.34 (3H, s), 2.42-2.47 (1H, m), 2.72-2.87 (5H, m), 3.70-3.79 (2H, m), 4.21 (2H, dc, J = 23.1, 13.6 Hz), 4.39 (1H, dd, J = 15.1, 6.1 Hz), 4.64 (1H, q, J = 7.2 Hz), 4.77 (1H, c, J = 13.6 Hz), 4.95 (1H, dd, J = 15.1, 7.2 Hz), 5.22 (1H, dd, J = 13.4, 7.0 Hz), 5.38 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.32 (2H, c, J = 7.9 Hz), 7.57-7.60 (2H, m), 7.88 (1H, t, J = 7.7 Hz).
I-298	1H-NMR (CDCl3) δ : 2.42-2.44 (1H, m), 2.75-2.88 (5H, m), 3.70-3.81 (2H, m), 4.22 (2H, dd, J = 19.0, 13.7 Hz), 4.37 (1H, dd, J = 13.9, 5.3 Hz), 4.62 (1H, q, J = 7.0 Hz), 4.76 (1H, d, J = 14.8 Hz), 4.93 (1H, dc, J = 14.9, 6.3 Hz), 5.18-5.24 (1H, m), 5.45 (2H, s), 7.24 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz, overlap with CHCl3), 7.37 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.49 (1H, c, J = 8.3 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.63 (1H, s), 7.88 (1H, t, J = 7.5 Hz).

【0198】

[表79]

I-300	1H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.40-2.46 (1H, m), 2.75-2.89 (5H, m), 3.74 (2H, s), 4.22 (2H, cd, J = 16.1, 14.4 Hz), 4.37 (1H, dd, J = 14.5, 5.7 Hz), 4.63 (1H, dd, J = 13.7, 7.1 Hz), 4.76 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.91 (1H, dd, J = 15.1, 6.3 Hz), 5.18-5.24 (1H, m), 5.53 (2H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.63-7.66 (2H, m), 7.89 (1H, t, J = 7.5 Hz).
I-302	1H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.40-2.42 (1H, m), 2.77-2.86 (5H, m), 3.73 (2H, s), 4.21-4.33 (3H, m), 4.60-4.63 (1H, m), 4.75 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.87 (1H, dd, J = 13.9, 5.6 Hz), 5.20-5.22 (1H, m), 5.38 (2H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, s), 8.22 (2H, s).
I-304	1H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.41-2.43 (1H, m), 2.76-2.87 (5H, m), 3.76 (2H, s), 4.27-4.35 (3H, m), 4.60-4.63 (1H, m), 4.72-4.79 (1H, m), 4.85-4.89 (1H, m), 5.20-5.23 (1H, m), 5.45 (2H, s), 7.23-7.29 (1H, m, overlap with CHCl ₃), 7.38 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (1H, s), 8.22 (2H, s).
I-306	1H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.38-2.45 (1H, m), 2.75-2.89 (5H, m), 3.75 (2H, s), 4.27-4.35 (3H, m), 4.61-4.64 (1H, m), 4.73-4.79 (1H, m), 4.88 (1H, dd, J = 13.6, 5.6 Hz), 5.21-5.23 (1H, m), 5.43 (2H, s), 7.08 (1H, dd, J = 9.8, 2.0 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.0, 1.4 Hz), 7.43 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.62 (1H, s), 8.23 (2H, s).
I-307	1H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 1.37 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.30-2.38 (1H, m), 2.57-2.85 (4H, m), 2.97-3.03 (1H, m), 3.84-3.89 (1H, m), 4.11 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.21 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.29 (1H, dt, J = 11.0, 4.5 Hz), 4.45 (1H, dd, J = 13.7, 7.7 Hz), 4.69-4.74 (1H, m), 4.80 (1H, dd, J = 15.3, 6.7 Hz), 5.06-5.12 (1H, m), 5.40 (1H, d, J = 12.8 Hz), 5.47 (1H, d, J = 12.8 Hz), 7.21 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.45-7.54 (3H, m), 7.89 (1H, s), 8.16 (1H, s).
I-308	1H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 1.38 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.33-2.42 (1H, m), 2.64-2.85 (4H, m), 2.97-3.04 (1H, m), 3.87 (1H, dd, J = 13.4, 6.7 Hz), 4.10 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.22 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.30 (1H, dt, J = 11.0, 4.3 Hz), 4.47 (1H, dd, J = 13.9, 7.3 Hz), 4.72-4.77 (1H, m), 4.84 (1H, dd, J = 15.4, 6.8 Hz), 5.07-5.13 (1H, m), 5.39 (1H, d, J = 12.7 Hz), 5.48 (1H, d, J = 12.7 Hz), 7.21 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.45-7.51 (3H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 7.89 (1H, s).
I-309	1H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 1.28 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.30-2.38 (1H, m), 2.57-2.64 (1H, m), 2.71-2.77 (2H, m), 2.94-3.00 (1H, m), 3.86 (1H, dd, J = 12.9, 6.1 Hz), 4.07 (2H, t, J = 14.7 Hz), 4.27-4.34 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.7, 7.3 Hz), 4.66 (1H, dd, J = 15.4, 2.7 Hz), 4.78 (1H, dd, J = 15.2, 7.0 Hz), 5.07 (1H, ddd, J = 13.9, 6.6, 2.7 Hz), 5.24 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.5, 1.4 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.4, 2.5 Hz), 8.24 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 2.3 Hz).
I-310	1H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 1.30 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.33-2.38 (1H, m), 2.60-2.77 (4H, m), 2.96-3.02 (1H, m), 3.83-3.89 (4H, m), 4.06 (2H, dd, J = 13.7, 11.3 Hz), 4.30-4.33 (1H, m), 4.46 (1H, dd, J = 13.9, 7.7 Hz), 4.66 (1H, dd, J = 15.4, 3.2 Hz), 4.78 (1H, dc, J = 15.1, 7.3 Hz), 5.04-5.11 (3H, m), 6.98 (1H, s), 7.05 (1H, dd, J = 8.1, 1.9 Hz), 7.13-7.17 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.80 (1H, dc, J = 8.4, 1.4 Hz), 8.22 (1H, s).
I-311	1H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 1.31 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.34-2.38 (1H, m), 2.57-2.67 (2H, m), 2.74-2.82 (2H, m), 2.95-3.01 (1H, m), 3.89 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.08 (2H, dd, J = 16.7, 14.1 Hz), 4.30-4.33 (1H, m), 4.46 (1H, dd, J = 13.6, 7.7 Hz), 4.67 (1H, dd, J = 15.2, 2.8 Hz), 4.79 (1H, dd, J = 15.3, 7.0 Hz), 5.08 (1H, ddd, J = 14.0, 7.1, 3.2 Hz), 5.18 (2H, dd, J = 14.7, 12.7 Hz), 7.05 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.51 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.65 (2H, dd, J = 8.3, 6.0 Hz), 7.70 (1H, c, J = 2.1 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.5, 1.4 Hz), 8.24 (1H, s).

【0199】

[表80]

I-312	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.32-2.40 (1H, m), 2.58-2.68 (2H, m), 2.74-2.80 (2H, m), 2.97-3.02 (1H, m), 3.89 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.07-4.10 (2H, m), 4.31-4.33 (1H, m), 4.44-4.48 (1H, m), 4.68 (1H, dd, J = 15.2, 2.6 Hz), 4.80 (1H, dd, J = 15.3, 7.0 Hz), 5.05-5.17 (3H, m), 7.08 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.45-7.48 (2H, m), 7.66 (1H, c, J = 8.5 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.5, 1.6 Hz), 8.26 (1H, d, J = 1.0 Hz).
I-313	¹ H NMR (DMSO D ₆) δ: 1.31 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.30 (3H, s), 2.43-2.50 (1H, m), 2.59-2.65 (2H, m), 2.72-2.82 (2H, m), 2.95-3.02 (1H, m), 3.86 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.09-4.16 (2H, m), 4.27-4.30 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.6, 7.5 Hz), 4.68 (1H, dd, J = 14.6, 3.8 Hz), 4.79 (1H, dd, J = 14.7, 6.3 Hz), 5.08-5.14 (3H, m), 7.01 (1H, s), 7.15-7.21 (3H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.91 (1H, c, J = 8.2 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.2 Hz).
I-315	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.40-2.63 (3H, m, overlap with DMSO), 2.75-2.81 (2H, m), 2.99-3.01 (1H, m), 3.89 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.16 (2H, s), 4.28-4.33 (1H, m), 4.46 (1H, cd, J = 13.9, 7.8 Hz), 4.70 (1H, cd, J = 14.7, 4.2 Hz), 4.81 (1H, cd, J = 14.7, 6.2 Hz), 5.10-5.21 (3H, m), 7.07 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.36 (1H, cd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 10.0, 2.0 Hz), 7.61 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.08 (1H, c, J = 7.9 Hz).
I-316	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.45-2.50 (1H, m, overlap with DMSO), 2.61-2.67 (2H, m), 2.74-2.84 (2H, m), 2.99-3.02 (1H, m), 3.90 (1H, c, J = 6.6 Hz), 4.16 (2H, s), 4.29-4.31 (1H, m), 4.46 (1H, dd, J = 13.7, 7.7 Hz), 4.70 (1H, dd, J = 14.7, 4.0 Hz), 4.81 (1H, dd, J = 14.7, 6.4 Hz), 5.11-5.21 (3H, m), 7.06 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.51 (1H, cd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.66 (1H, c, J = 8.4 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.2 Hz).
I-318	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.31 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.37-2.41 (1H, m), 2.55-2.60 (1H, m), 2.65-2.82 (3H, m), 2.96-2.99 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.87 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.08 (2H, s), 4.29-4.36 (1H, m), 4.48 (1H, dd, J = 13.8, 7.7 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 15.0, 2.7 Hz), 4.87 (1H, dd, J = 15.4, 7.2 Hz), 5.04-5.09 (3H, m), 6.95 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.02 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.38 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.3, 6.7 Hz).
I-319	¹ H NMR (DMSO D ₆) δ: 1.30 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.36-2.42 (1H, m), 2.66-2.83 (4H, m), 2.96-3.03 (1H, m), 3.86 (1H, dd, J = 13.1, 6.3 Hz), 4.07 (2H, s), 4.28-4.35 (1H, m), 4.47 (1H, dd, J = 14.8, 6.7 Hz), 4.71 (1H, dd, J = 15.2, 2.7 Hz), 4.85 (1H, dd, J = 15.6, 7.2 Hz), 5.06-5.19 (3H, m), 7.00 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.42-7.50 (5H, m), 7.61 (1H, t, J = 7.5 Hz).
I-320	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.29 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.35-2.40 (1H, m), 2.64-2.83 (4H, m), 2.97-3.00 (1H, m), 3.88 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.08 (2H, s), 4.31-4.33 (1H, m), 4.47 (1H, dd, J = 13.8, 7.8 Hz), 4.71 (1H, dd, J = 15.4, 3.5 Hz), 4.86 (1H, dd, J = 15.4, 7.1 Hz), 5.05-5.12 (1H, m), 5.24 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59-7.66 (2H, m), 8.01 (1H, dd, J = 8.4, 2.5 Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.4 Hz).
I-323	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.36-2.42 (1H, m), 2.69-2.79 (4H, m), 2.98-3.01 (1H, m), 3.90 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.08 (2H, s), 4.30-4.36 (1H, m), 4.48 (1H, dd, J = 13.7, 7.5 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 15.4, 2.9 Hz), 4.87 (1H, dd, J = 15.2, 7.0 Hz), 5.08-5.19 (3H, m), 7.08 (1H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.31 (1H, td, J = 10.1, 3.0 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.60-7.67 (2H, m).

【0200】

[表81]

I-324	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.32 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.38-2.40 (1H, m), 2.67-2.82 (4H, m), 2.98-3.01 (1H, m), 3.90 (1H, q, J = 6.8 Hz), 4.07-4.11 (2H, m), 4.33 (1H, dd, J = 14.5, 6.0 Hz), 4.48 (1H, q, J = 6.9 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 15.9, 2.7 Hz), 4.87 (1H, dd, J = 15.2, 6.9 Hz), 5.08-5.21 (3H, m), 7.07 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.45-7.52 (2H, m), 7.59-7.67 (2H, m).
I-325	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.35-2.41 (1H, m), 2.57-2.84 (4H, m), 2.96-3.03 (1H, m), 3.91 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.05-4.12 (2H, m), 4.29-4.36 (1H, m), 4.48 (1H, dd, J = 14.2, 7.2 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 15.4, 2.9 Hz), 4.87 (1H, dd, J = 15.4, 7.3 Hz), 5.08-5.21 (3H, m), 7.06 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.61-7.68 (2H, m), 7.70 (1H, c, J = 2.1 Hz).
I-326	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.36-2.41 (1H, m), 2.55-2.84 (4H, m), 2.96-3.02 (1H, m), 3.90 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.09 (2H, dd, J = 15.6, 14.6 Hz), 4.30-4.36 (1H, m), 4.48 (1H, dd, J = 14.4, 7.0 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 15.4, 2.9 Hz), 4.87 (1H, dd, J = 15.2, 7.3 Hz), 5.07-5.20 (3H, m), 7.09 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.64 (2H, dd, J = 9.2, 6.5 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 9.2, 6.1 Hz).
I-327	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.39-2.41 (1H, m), 2.61-2.83 (4H, m), 2.96-3.03 (1H, m), 3.90 (1H, dd, J = 12.7, 6.1 Hz), 4.07-4.11 (2H, m), 4.30-4.37 (1H, m), 4.48 (1H, dd, J = 13.7, 7.7 Hz), 4.73 (1H, dd, J = 15.5, 2.8 Hz), 4.87 (1H, dd, J = 15.4, 7.0 Hz), 5.06-5.20 (3H, m), 7.07-7.11 (2H, m), 7.14-7.50 (4H, m), 7.62-7.67 (2H, m).
I-329	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.34 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.37-2.42 (1H, m), 2.58-2.82 (4H, m), 2.97-3.02 (1H, m), 3.90 (1H, dd, J = 12.7, 6.2 Hz), 4.07-4.10 (2H, m), 4.32-4.35 (1H, m), 4.48 (1H, dd, J = 13.8, 7.5 Hz), 4.73 (1H, dd, J = 15.0, 2.4 Hz), 4.87 (1H, dd, J = 15.2, 6.9 Hz), 5.08-5.17 (3H, m), 7.09 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.43-7.49 (3H, m), 7.64 (1H, t, J = 7.5 Hz).
I-330	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.29 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.30-2.36 (4H, m), 2.56-2.80 (4H, m), 2.94-3.02 (1H, m), 3.85 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.09 (2H, dd, J = 15.5, 14.2 Hz), 4.27-4.34 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.3, 7.9 Hz), 4.68 (1H, dd, J = 15.1, 2.5 Hz), 4.81 (1H, dd, J = 15.2, 7.2 Hz), 5.04-5.11 (3H, m), 7.01 (1H, s), 7.15-7.21 (3H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 11.4, 1.0 Hz), 8.12 (1H, s).
I-332	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.29 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.29-2.37 (1H, m), 2.62-2.76 (4H, m), 2.94-3.01 (1H, m), 3.85 (1H, dd, J = 12.9, 6.1 Hz), 4.09 (2H, dd, J = 16.3, 14.1 Hz), 4.29-4.32 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.6, 7.7 Hz), 4.69 (1H, dd, J = 15.2, 2.5 Hz), 4.81 (1H, dd, J = 15.1, 7.1 Hz), 5.06-5.19 (3H, m), 7.01 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.45-7.52 (5H, m), 8.12 (1H, s).
I-333	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 0.63-0.69 (2H, m), 0.92-0.96 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.87-1.94 (1H, m), 2.34-2.36 (1H, m), 2.56-2.80 (4H, m), 2.95-3.02 (1H, m), 3.85 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.09 (2H, dd, J = 16.0, 14.5 Hz), 4.28-4.34 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.8, 7.3 Hz), 4.68 (1H, dd, J = 15.6, 2.8 Hz), 4.81 (1H, dd, J = 15.3, 6.9 Hz), 5.05-5.12 (3H, m), 7.00-7.17 (4H, m), 7.32 (2H, c, J = 8.0 Hz), 7.51 (1H, c, J = 11.7 Hz), 8.12 (1H, s).
I-334	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.30 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.33-2.38 (1H, m), 2.58-2.78 (4H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.84-3.89 (4H, m), 4.09 (2H, dd, J = 16.4, 14.0 Hz), 4.28-4.35 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.4, 7.9 Hz), 4.69 (1H, dd, J = 15.0, 2.3 Hz), 4.81 (1H, dd, J = 15.2, 7.5 Hz), 5.06-5.09 (3H, m), 7.00 (1H, s), 7.05 (1H, dd, J = 8.1, 1.9 Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.51 (1H, d, J = 12.2 Hz), 8.11 (1H, s).

【0201】

[表82]

I-336	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.32 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.34-2.37 (1H, m), 2.57-2.61 (2H, m), 2.73-2.82 (2H, m), 2.96-3.00 (1H, m), 3.88 (1H, dd, J = 13.3, 6.4 Hz), 4.10 (2H, dd, J = 17.0, 14.0 Hz), 4.28-4.35 (1H, m), 4.46 (1H, dd, J = 13.7, 7.8 Hz), 4.70 (1H, dd, J = 15.4, 2.7 Hz), 4.82 (1H, cd, J = 15.4, 7.1 Hz), 5.08 (1H, ddd, J = 14.2, 7.3, 2.4 Hz), 5.18 (2H, dd, J = 13.2, 12.5 Hz), 7.07 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.48-7.53 (2H, m), 7.61 (1H, t, J = 8.2 Hz), 8.13 (1H, s).
I-337	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.32 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.32-2.35 (1H, m), 2.56-2.63 (2H, m), 2.74-2.83 (2H, m), 2.98-3.01 (1H, m), 3.89 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.09 (2H, dc, J = 16.9, 14.0 Hz), 4.30-4.33 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.4, 8.0 Hz), 4.69 (1H, dd, J = 15.1, 2.4 Hz), 4.82 (1H, dd, J = 15.4, 7.1 Hz), 5.08 (1H, ddd, J = 14.1, 6.8, 2.7 Hz), 5.19 (2H, dd, J = 14.7, 12.8 Hz), 7.06 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.49-7.53 (2H, m), 7.64-7.70 (2H, m), 8.12 (1H, s).
I-339	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.34-2.39 (1H, m), 2.59-2.64 (2H, m), 2.74-2.79 (2H, m), 2.97-3.00 (1H, m), 3.88 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.09 (2H, s), 4.28-4.35 (1H, m), 4.46 (1H, dd, J = 13.4, 7.9 Hz), 4.68 (1H, dd, J = 15.2, 2.6 Hz), 4.79 (1H, dd, J = 15.2, 6.8 Hz), 5.06-5.17 (3H, m), 7.10 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.45-7.52 (3H, m), 8.06 (1H, s).
I-341	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.28 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.31-2.34 (1H, m), 2.55-2.61 (2H, m), 2.70-2.78 (2H, m), 2.95-3.01 (1H, m), 3.82 (1H, dd, J = 13.0, 6.8 Hz), 3.94 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.25-4.30 (1H, m), 4.44 (1H, dd, J = 14.4, 8.0 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 15.4, 2.8 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 15.5, 5.6 Hz), 5.03-5.09 (1H, m), 5.16 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.44-7.49 (4H, m), 7.82 (1H, s).
I-344	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.31 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.29-2.37 (1H, m), 2.56-2.63 (2H, m), 2.71-2.80 (2H, m), 2.94-2.99 (1H, m), 3.85 (1H, dd, J = 13.1, 6.3 Hz), 3.95 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.27-4.30 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.3, 8.0 Hz), 4.63 (1H, d, J = 12.3 Hz), 4.73 (1H, dd, J = 15.3, 6.7 Hz), 5.06 (1H, dcd, J = 13.9, 6.8, 2.9 Hz), 5.15-5.20 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.36 (1H, dc, J = 8.2, 1.7 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 9.9, 2.0 Hz), 7.61 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.84 (1H, s).
I-346	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.31 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.29-2.37 (1H, m), 2.57-2.62 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 2.97-2.99 (1H, m), 3.86 (1H, q, J = 6.6 Hz), 3.95 (3H, s), 4.03-4.07 (2H, m), 4.27-4.30 (1H, m), 4.44 (1H, dd, J = 13.5, 7.7 Hz), 4.63 (1H, dd, J = 15.1, 2.6 Hz), 4.74 (1H, dd, J = 15.3, 6.7 Hz), 5.07 (1H, ddd, J = 14.1, 6.9, 2.9 Hz), 5.18 (2H, t, J = 12.9 Hz), 7.08 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 9.3, 6.3 Hz), 7.73 (1H, dc, J = 9.2, 6.1 Hz), 7.86 (1H, s).
I-347	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.41 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.29 (3H, s), 2.39-2.46 (1H, m), 2.60-2.85 (4H, m), 2.94-3.01 (1H, m), 3.84-3.88 (1H, m), 4.11 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.23-4.31 (2H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.5, 7.6 Hz), 4.69 (1H, dd, J = 14.7, 3.9 Hz), 4.77 (1H, dd, J = 14.7, 5.9 Hz), 5.12-5.18 (1H, m), 5.36 (1H, d, J = 12.5 Hz), 5.44 (1H, c, J = 12.5 Hz), 7.17 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.87 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.00 (1H, c, J = 8.3 Hz).
I-348	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.38 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.39-2.46 (1H, m), 2.60-2.86 (4H, m), 2.96-3.02 (1H, m), 3.83-3.88 (1H, m), 4.12 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.23-4.32 (2H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.5, 7.8 Hz), 4.69 (1H, dd, J = 14.8, 4.3 Hz), 4.77 (1H, dc, J = 14.8, 6.0 Hz), 5.12-5.18 (1H, m), 5.41 (1H, d, J = 13.1 Hz), 5.49 (1H, d, J = 13.1 Hz), 7.44 (4H, s), 7.90 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.3 Hz).

【0202】

[表83]

I-349	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.63-0.67 (2H, m), 0.93 (2H, dt, J = 11.8, 3.1 Hz), 1.41 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.86-1.93 (1H, m), 2.37-2.46 (1H, m), 2.58-2.83 (4H, m), 2.96-3.02 (1H, m), 3.84-3.88 (2H, m), 4.12 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.23-4.31 (2H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.8, 7.7 Hz), 4.69 (1H, dd, J = 14.7, 3.8 Hz), 4.77 (1H, dd, J = 14.7, 5.9 Hz), 5.12-5.18 (1H, m), 5.35 (1H, d, J = 12.5 Hz), 5.42 (1H, d, J = 12.5 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.87 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.3 Hz).
I-350	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.39 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.39-2.46 (1H, m), 2.59-2.85 (4H, m), 2.94-3.01 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.89-3.84 (1H, m), 4.11 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.23-4.31 (2H, m), 4.45 (1H, dc, J = 13.9, 7.6 Hz), 4.69 (1H, dd, J = 14.8, 4.0 Hz), 4.77 (1H, dd, J = 14.8, 6.1 Hz), 5.12-5.18 (1H, m), 5.34 (1H, d, J = 13.3 Hz), 5.43 (1H, d, J = 13.3 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.12 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.89 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.2 Hz).
I-351	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.38 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.37-2.46 (1H, m), 2.61-2.89 (4H, m), 2.94-3.02 (1H, m), 3.85-3.89 (1H, m), 4.11 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.23-4.31 (2H, m), 4.45 (1H, dd, J = 14.2, 7.1 Hz), 4.69 (1H, dd, J = 14.7, 3.4 Hz), 4.76 (1H, dd, J = 14.7, 5.8 Hz), 5.11-5.17 (1H, m), 5.46 (1H, d, J = 13.3 Hz), 5.55 (1H, d, J = 13.3 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.68 (1H, s), 7.90-7.92 (2H, m), 8.01 (1H, d, J = 8.2 Hz).
I-352	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.40 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.39-2.47 (1H, m), 2.61-2.89 (4H, m), 2.95-3.07 (1H, m), 3.88 (1H, q, J = 6.8 Hz), 4.14 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.24-4.33 (2H, m), 4.45 (1H, q, J = 7.1 Hz), 4.71 (1H, dc, J = 14.6, 3.3 Hz), 4.79 (1H, dd, J = 14.6, 5.6 Hz), 5.12-5.18 (1H, m), 5.43 (1H, d, J = 13.2 Hz), 5.51 (1H, d, J = 13.2 Hz), 7.50-7.54 (1H, m), 7.69-7.73 (1H, m), 7.92 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.3 Hz).
I-354	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.41 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.35-2.47 (1H, m), 2.67-2.85 (4H, m), 2.97-3.02 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.88 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.09 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.22 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.31 (1H, dd, J = 14.2, 6.7 Hz), 4.47 (1H, dd, J = 14.5, 6.8 Hz), 4.75 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.83 (1H, dd, J = 15.5, 6.6 Hz), 5.08-5.13 (1H, m), 5.09-5.12 (1H, m), 5.33 (1H, d, J = 12.3 Hz), 5.41 (1H, d, J = 12.7 Hz), 6.92 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.64-7.68 (1H, m), 7.87 (1H, s).
I-355	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.27 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.34-2.41 (1H, m), 2.69-2.87 (4H, m), 2.93-2.99 (1H, m), 3.79-3.84 (1H, m), 4.05 (1H, d, J = 14.8 Hz), 4.19 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.28 (1H, dd, J = 15.0, 6.3 Hz), 4.46 (1H, dd, J = 13.9, 7.4 Hz), 4.72 (1H, d, J = 13.3 Hz), 4.80 (1H, dd, J = 14.6, 6.1 Hz), 5.08-5.10 (1H, br m), 5.49 (1H, d, J = 13.9 Hz), 5.56 (1H, d, J = 14.2 Hz), 7.39-7.45 (2H, m), 7.61 (1H, br s), 7.92 (1H, s), 7.96 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz), 8.61 (1H, c, J = 2.3 Hz).
I-356	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.63-0.67 (2H, m), 0.91-0.95 (2H, m), 1.39 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.86-1.93 (1H, m), 2.35-2.41 (1H, m), 2.66-2.84 (4H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.87 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.09 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.22 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.28-4.33 (1H, m), 4.47 (1H, dd, J = 14.1, 7.2 Hz), 4.74 (1H, dd, J = 15.2, 2.9 Hz), 4.83 (1H, dd, J = 15.6, 6.5 Hz), 5.07-5.13 (1H, m), 5.35 (1H, d, J = 12.5 Hz), 5.42 (1H, d, J = 12.5 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.29 (2H, c, J = 8.0 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.67 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.87 (1H, s).

【0203】

[表84]

I-357	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.38 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.35-2.42 (1H, m), 2.63-2.85 (4H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.85-3.90 (1H, m), 4.09 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.21 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.28-4.33 (1H, m), 4.47 (1H, dd, J = 14.2, 7.7 Hz), 4.74 (1H, d, J = 15.1 Hz), 4.83 (1H, dd, J = 15.4, 6.7 Hz), 5.07-5.13 (1H, br m), 5.34 (1H, d, J = 13.7 Hz), 5.43 (1H, d, J = 13.7 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.12 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.89 (1H, s).
I-358	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.37 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.34-2.41 (1H, m), 2.64-2.86 (4H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.89 (1H, q, J = 6.8 Hz), 4.09 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.22 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.28-4.33 (1H, m), 4.47 (1H, dd, J = 14.0, 7.2 Hz), 4.74 (1H, dc, J = 15.4, 2.9 Hz), 4.83 (1H, dd, J = 15.4, 6.8 Hz), 5.07-5.13 (1H, br m), 5.47 (1H, d, J = 13.3 Hz), 5.58 (1H, d, J = 13.3 Hz), 7.35-7.39 (2H, m), 7.48-7.54 (3H, m), 7.67 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.91 (1H, s).
I-359	¹ H NMR (DMSO D ₆) δ: 1.39 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.35-2.42 (1H, m), 2.66-2.86 (4H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.86-3.91 (1H, m), 4.10 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.22 (1H, c, J = 14.1 Hz), 4.28-4.33 (1H, m), 4.47 (1H, q, J = 7.1 Hz), 4.75 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.84 (1H, dd, J = 15.4, 6.6 Hz), 5.07-5.13 (1H, br m), 5.42 (1H, d, J = 12.5 Hz), 5.51 (1H, d, J = 12.8 Hz), 7.11 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.28 (1H, t, J = 10.0 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 15.6, 8.3 Hz), 7.67 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.89 (1H, s).
I-360	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.40 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.35-2.40 (1H, m), 2.67-2.85 (4H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.87-3.92 (1H, m), 4.10 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.22 (1H, c, J = 13.8 Hz), 4.28-4.34 (1H, m), 4.47 (1H, q, J = 6.8 Hz), 4.75 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.84 (1H, dd, J = 15.3, 6.9 Hz), 5.07-5.13 (1H, br m), 5.42 (1H, d, J = 12.7 Hz), 5.51 (1H, d, J = 12.2 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.18 (1H, d, J = 10.9 Hz), 7.30 (1H, t, J = 73.6 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.56 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.67 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.89 (1H, s).
I-361	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.41 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.36-2.42 (1H, m), 2.65-2.86 (4H, m), 2.97-3.02 (1H, m), 3.88 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.10 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.21 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.28-4.34 (1H, m), 4.48 (1H, dd, J = 14.1, 7.5 Hz), 4.74 (1H, dc, J = 15.4, 3.2 Hz), 4.83 (1H, dd, J = 15.4, 7.0 Hz), 5.08-5.13 (1H, br m), 5.40 (1H, d, J = 12.5 Hz), 5.51 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.23 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.65 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.88 (1H, s).
I-362	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.40 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.35-2.42 (1H, m), 2.65-2.86 (4H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.84-3.89 (1H, m), 4.10 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.21 (1H, c, J = 13.3 Hz), 4.28-4.33 (1H, m), 4.48 (1H, q, J = 7.0 Hz), 4.71-4.76 (1H, m), 4.83 (1H, dd, J = 15.1, 6.7 Hz), 5.08-5.13 (1H, br m), 5.42 (1H, d, J = 11.9 Hz), 5.51 (1H, d, J = 12.5 Hz), 7.40 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.88 (1H, s).
I-363	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.38 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.28 (3H, s), 2.31-2.38 (1H, m), 2.59-2.83 (4H, m), 2.96-3.03 (1H, m), 3.86 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.10 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.21 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.29 (1H, dt, J = 11.1, 4.5 Hz), 4.45 (1H, dd, J = 13.7, 7.7 Hz), 4.71 (1H, dd, J = 15.6, 2.9 Hz), 4.79 (1H, dd, J = 15.2, 6.5 Hz), 5.06-5.12 (1H, m), 5.36 (1H, d, J = 12.4 Hz), 5.44 (1H, d, J = 12.4 Hz), 7.17 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.52 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.87 (1H, s), 8.14 (1H, s).

【0204】

[表85]

I-365	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.26 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.28-2.36 (1H, m), 2.56-2.84 (4H, m), 2.93-2.99 (1H, m), 3.81 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.06 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.19 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.27 (1H, dt, J = 10.9, 4.5 Hz), 4.44 (1H, dd, J = 13.6, 8.0 Hz), 4.68 (1H, cd, J = 15.1, 2.8 Hz), 4.76 (1H, dd, J = 15.3, 6.5 Hz), 5.05-5.11 (1H, m), 5.49 (1H, c, J = 14.2 Hz), 5.56 (1H, d, J = 13.9 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.51 (1H, d, J = 11.4 Hz), 7.93 (1H, s), 7.96 (1H, dd, J = 8.4, 2.5 Hz), 8.10 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 2.5 Hz).
I-366	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 0.65 (2H, dt, J = 8.4, 3.1 Hz), 0.93 (2H, dt, J = 11.8, 3.1 Hz), 1.38 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.86-1.92 (1H, m), 2.30-2.38 (1H, m), 2.59-2.83 (4H, m), 2.94-3.03 (1H, m), 3.86 (1H, q, J = 6.8 Hz), 4.10 (1H, c, J = 14.1 Hz), 4.21 (1H, c, J = 14.1 Hz), 4.29 (1H, dt, J = 11.0, 4.5 Hz), 4.45 (1H, dd, J = 13.6, 7.9 Hz), 4.70 (1H, cd, J = 15.5, 2.6 Hz), 4.78 (1H, dd, J = 15.5, 6.5 Hz), 5.06-5.12 (1H, m), 5.35 (1H, d, J = 12.5 Hz), 5.42 (1H, c, J = 12.5 Hz), 7.06 (2H, c, J = 8.2 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.51 (1H, d, J = 11.5 Hz), 7.87 (1H, s), 8.11 (1H, s).
I-367	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.37 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.31-2.38 (1H, m), 2.58-2.85 (4H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.85-3.90 (1H, m), 4.10 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.21 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.29 (1H, dt, J = 10.9, 4.5 Hz), 4.45 (1H, cd, J = 13.9, 7.5 Hz), 4.71 (1H, dd, J = 15.2, 2.7 Hz), 4.80 (1H, dd, J = 15.5, 6.8 Hz), 5.06-5.12 (1H, m), 5.35 (1H, d, J = 13.1 Hz), 5.43 (1H, d, J = 13.3 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.89 (1H, s), 8.15 (1H, s).
I-368	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.36 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.30-2.38 (1H, m), 2.57-2.85 (4H, m), 2.95-3.00 (1H, m), 3.88 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.08 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.21 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.29 (1H, dt, J = 10.7, 4.5 Hz), 4.45 (1H, dd, J = 13.8, 7.7 Hz), 4.69 (1H, cd, J = 15.4, 2.4 Hz), 4.77 (1H, dd, J = 15.4, 6.5 Hz), 5.06-5.11 (1H, m), 5.48 (1H, c, J = 13.2 Hz), 5.58 (1H, d, J = 13.2 Hz), 7.34-7.39 (2H, m), 7.48-7.54 (3H, m), 7.91 (1H, s), 8.09 (1H, s).
I-369	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.38 (2H, d, J = 6.7 Hz), 2.30-2.38 (1H, m), 2.57-2.84 (4H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.88 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.11 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.21 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.30 (1H, dt, J = 11.0, 4.4 Hz), 4.45 (1H, dd, J = 13.9, 7.5 Hz), 4.71 (1H, cd, J = 15.3, 2.5 Hz), 4.80 (1H, dd, J = 15.3, 6.7 Hz), 5.06-5.12 (1H, m), 5.42 (1H, c, J = 12.7 Hz), 5.51 (1H, d, J = 12.7 Hz), 7.08-7.13 (1H, m), 7.25-7.31 (1H, m), 7.51-7.59 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.15 (1H, s).
I-370	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.39 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.30-2.38 (1H, m), 2.57-2.85 (4H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.89 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.11 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.21 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.30 (1H, dt, J = 11.0, 4.4 Hz), 4.46 (1H, dd, J = 13.7, 7.6 Hz), 4.72 (1H, cd, J = 15.4, 2.4 Hz), 4.80 (1H, dd, J = 15.4, 6.8 Hz), 5.06-5.12 (1H, m), 5.43 (1H, c, J = 12.5 Hz), 5.52 (1H, d, J = 12.5 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 10.9, 2.1 Hz), 7.30 (1H, t, J = 73.5 Hz), 7.51-7.58 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.16 (1H, s).
I-371	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.40 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.31-2.39 (1H, m), 2.58-2.85 (4H, m), 2.96-3.02 (1H, m), 3.87 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.09 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.20 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.30 (1H, dt, J = 10.9, 4.5 Hz), 4.46 (1H, dd, J = 13.8, 7.8 Hz), 4.69 (1H, cd, J = 15.2, 2.8 Hz), 4.77 (1H, dd, J = 15.2, 6.5 Hz), 5.06-5.12 (1H, m), 5.41 (1H, c, J = 12.4 Hz), 5.51 (1H, d, J = 12.4 Hz), 7.23 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.51 (1H, d, J = 11.7 Hz), 7.88 (1H, s), 8.07 (1H, s).

【0205】

[表86]

I-372	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.39 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.30-2.38 (1H, m), 2.57-2.85 (4H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.87 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.11 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.21 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.30 (1H, dt, J = 10.7, 4.5 Hz), 4.46 (1H, dd, J = 14.1, 7.2 Hz), 4.69-4.74 (1H, m), 4.81 (1H, dd, J = 15.4, 6.4 Hz), 5.06-5.12 (1H, m), 5.43 (1H, c, J = 12.3 Hz), 5.52 (1H, d, J = 12.3 Hz), 7.40 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.53 (1H, c, J = 11.2 Hz), 7.88 (1H, s), 8.16 (1H, s).
I-374	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.35 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.28-2.36 (1H, m), 2.57-2.85 (4H, m), 2.95-3.01 (1H, m), 3.82 (1H, q, J = 6.7 Hz), 3.96 (3H, s), 4.05 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.17 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.24-4.29 (1H, m), 4.44 (1H, q, J = 6.8 Hz), 4.63-4.67 (1H, m), 4.72 (1H, dd, J = 15.7, 6.1 Hz), 5.04-5.10 (1H, m), 5.41 (1H, d, J = 12.9 Hz), 5.48 (1H, d, J = 12.9 Hz), 7.27 (1H, s), 7.44 (4H, s), 7.89 (2H, s).
I-376	¹ H NMR (DMSO D ₆) δ: 1.36 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.28 2.37 (1H, m), 2.58 2.83 (4H, m), 2.94 3.00 (1H, m), 3.82-3.87 (4H, m), 3.96 (3H, s), 4.04 (1H, c, J = 13.8 Hz), 4.17 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.26 (1H, dt, J = 10.7, 4.5 Hz), 4.44 (1H, dc, J = 13.7, 7.5 Hz), 4.64 (1H, dd, J = 15.4, 2.9 Hz), 4.71 (1H, dd, J = 15.4, 6.3 Hz), 5.05-5.10 (1H, m), 5.34 (1H, d, J = 13.2 Hz), 5.43 (1H, d, J = 13.2 Hz), 7.02 (1H, dc, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.28 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.87 (2H, d, J = 5.3 Hz).
I-377	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.36 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.30-2.36 (1H, m), 2.57-2.85 (4H, m), 2.95-3.00 (1H, m), 3.85 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.96 (3H, s), 4.05 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.17 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.26 (1H, dt, J = 10.8, 4.4 Hz), 4.44 (1H, dd, J = 13.9, 7.7 Hz), 4.64 (1H, dd, J = 15.5, 2.8 Hz), 4.71 (1H, dd, J = 15.5, 6.2 Hz), 5.04-5.10 (1H, m), 5.46 (1H, d, J = 13.4 Hz), 5.55 (1H, d, J = 13.4 Hz), 7.28 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.68 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.91 (1H, s).
I-378	¹ H NMR (DMSO D ₆) δ: 1.36 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.30 2.36 (1H, m), 2.57 2.85 (4H, m), 2.95 3.00 (1H, m), 3.85 (1H, q, J = 6.3 Hz), 3.96 (3H, s), 4.06 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.17 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.26 (1H, dt, J = 11.0, 4.5 Hz), 4.44 (1H, dd, J = 13.8, 7.5 Hz), 4.65 (1H, dd, J = 15.7, 2.5 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 15.7, 6.0 Hz), 5.04-5.10 (1H, m), 5.43 (1H, d, J = 13.1 Hz), 5.51 (1H, d, J = 13.1 Hz), 7.27 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J = 9.5, 6.3 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 9.2, 6.1 Hz), 7.89 (1H, s), 7.91 (1H, s).
I-379	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.38 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.28-2.37 (1H, m), 2.58-2.83 (4H, m), 2.95-3.01 (1H, m), 3.84 (1H, q, J = 6.1 Hz), 3.97 (3H, s), 4.06 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.17 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.27 (1H, dt, J = 10.9, 4.4 Hz), 4.45 (1H, dd, J = 13.6, 7.7 Hz), 4.65 (1H, dd, J = 15.4, 2.9 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 15.4, 6.1 Hz), 5.05-5.11 (1H, m), 5.42 (1H, d, J = 12.3 Hz), 5.52 (1H, d, J = 12.3 Hz), 7.28 (1H, s), 7.40 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.88 (1H, s), 7.90 (1H, s).
I-380	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.33-2.41 (1H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 2.80-2.88 (4H, m), 3.67 (2H, dd, J = 22.8, 17.1 Hz), 4.04 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.16 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.32-4.35 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.4, 7.5 Hz), 4.65 (1H, dd, J = 15.1, 2.3 Hz), 4.79 (1H, dd, J = 15.4, 7.2 Hz), 5.01-5.07 (1H, m), 5.39 (2H, s), 7.43 (4H, s), 7.51 (1H, d, J = 11.5 Hz), 7.93 (1H, s), 8.09 (1H, s).

【0206】

[表87]

I-381	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 2.28 (3H, s), 2.33-2.41 (1H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 2.78-2.88 (4H, m), 3.68 (2H, dd, J = 23.5, 16.8 Hz), 4.04 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.16 (1H, c, J = 13.7 Hz), 4.32-4.35 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.8, 7.4 Hz), 4.65 (1H, dd, J = 15.2, 2.5 Hz), 4.79 (1H, dd, J = 15.1, 7.2 Hz), 5.04 (1H, ddd, J = 14.1, 7.0, 2.7 Hz), 5.34 (2H, s), 7.16 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.52 (1H, d, J = 11.5 Hz), 7.90 (1H, s), 8.10 (1H, s).
I-384	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 2.36-2.41 (1H, m), 2.61-2.68 (1H, m), 2.79-2.86 (4H, m), 3.70 (2H, cd, J = 23.5, 16.8 Hz), 4.03 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.14 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.32-4.35 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 13.7, 7.5 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 15.4, 2.6 Hz), 4.75 (1H, dd, J = 15.2, 7.0 Hz), 5.03-5.05 (1H, m), 5.44 (2H, s), 7.46-7.50 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.94 (1H, s), 8.00 (1H, s).
I-385	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 2.34-2.39 (1H, m), 2.58-2.65 (1H, m), 2.80-2.85 (4H, m), 3.70 (2H, cd, J = 23.6, 17.1 Hz), 4.04 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.16 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.31-4.36 (1H, m), 4.45 (1H, q, J = 7.1 Hz), 4.64 (1H, dd, J = 15.1, 2.4 Hz), 4.78 (1H, dd, J = 15.3, 7.0 Hz), 5.04 (1H, ddd, J = 14.6, 7.2, 2.4 Hz), 5.42 (2H, s), 7.31 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.44-7.55 (3H, m), 7.92 (1H, s), 8.06 (1H, s).
I-388	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 2.31-2.39 (1H, m), 2.59-2.65 (1H, m), 2.78-2.85 (4H, m), 3.66 (2H, cd, J = 24.5, 17.3 Hz), 3.81 (3H, s), 3.96 (3H, s), 3.99 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.11 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.30-4.33 (1H, m), 4.44 (1H, dd, J = 12.9, 8.2 Hz), 4.57-4.61 (1H, m), 4.72 (1H, dd, J = 15.4, 7.1 Hz), 5.03 (1H, ddd, J = 14.4, 7.3, 2.7 Hz), 5.32 (2H, s), 7.02 (1H, cd, J = 8.0, 1.9 Hz), 7.10 (1H, c, J = 1.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.85 (1H, s), 7.91 (1H, s).
I-389	1H-NMR (CDCl3) δ : 2.35-2.43 (1H, m), 2.66-2.72 (1H, m), 2.79-2.86 (4H, m), 3.73 (2H, s), 4.10 (3H, s), 4.17 (1H, d, J = 13.3 Hz), 4.25 (1H, d, J = 13.3 Hz), 4.33-4.35 (1H, m), 4.61 (1H, dd, J = 13.9, 7.8 Hz), 4.68 (2H, d, J = 4.3 Hz), 5.16-5.22 (1H, m), 5.45 (2H, s), 7.23-7.27 (1H, m, overlap with CHCl3), 7.38 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.45-7.52 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 1.0 Hz).
I-390	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 2.31-2.39 (1H, m), 2.59-2.63 (1H, m), 2.78-2.85 (4H, m), 3.67 (2H, cd, J = 22.5, 17.1 Hz), 3.96 (3H, s), 4.00 (1H, c, J = 13.6 Hz), 4.12 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.30-4.33 (1H, m), 4.44 (1H, dd, J = 13.6, 7.7 Hz), 4.60 (1H, dd, J = 15.1, 2.7 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 15.3, 7.0 Hz), 5.03 (1H, ddd, J = 14.1, 7.0, 2.6 Hz), 5.42 (2H, s), 7.27-7.34 (2H, m), 7.45-7.54 (2H, m), 7.86 (1H, s), 7.92 (1H, s).
I-392	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.25 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.28-2.33 (1H, m), 2.54-2.84 (4H, m), 2.93-2.96 (1H, m), 3.79 (1H, dd, J = 13.6, 6.7 Hz), 3.96 (3H, s), 4.02 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.16 (1H, c, J = 13.9 Hz), 4.21-4.28 (1H, m), 4.43 (1H, dd, J = 13.5, 7.8 Hz), 4.60-4.73 (2H, m), 5.06 (1H, ddd, J = 14.0, 6.7, 2.5 Hz), 5.49 (1H, d, J = 14.1 Hz), 5.55 (1H, d, J = 14.1 Hz), 7.27 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.87 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.97 (1H, dd, J = 8.4, 2.5 Hz), 8.61 (1H, d, J = 2.3 Hz).

【0207】

[表88]

I-393	1H NMR (DMSO-D6) δ : 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.29-2.38 (1H, m), 2.55-2.75 (4H, m), 2.91-2.97 (1H, m), 3.76 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.05 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.17 (1H, c, J = 13.9 Hz), 4.29 (1H, ct, J = 10.9, 4.4 Hz), 4.45 (1H, dd, J = 13.6, 7.7 Hz), 4.65-4.70 (1H, m), 4.76 (1H, dc, J = 15.2, 6.7 Hz), 5.05-5.11 (1H, m), 5.32 (1H, c, J = 12.9 Hz), 5.40 (1H, d, J = 12.9 Hz), 7.32 (1H, dc, J = 8.2, 1.7 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 10.0, 2.0 Hz), 7.54 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.81 (1H, cd, J = 8.5, 1.3 Hz), 8.25 (1H, s).
I-394	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.35 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.30-2.38 (1H, m), 2.56-2.83 (4H, m), 2.95-3.00 (1H, m), 3.83 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.07 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.19 (1H, c, J = 13.9 Hz), 4.29 (1H, ct, J = 10.9, 4.5 Hz), 4.45 (1H, dd, J = 13.6, 7.7 Hz), 4.68 (1H, dd, J = 15.4, 2.8 Hz), 4.77 (1H, cd, J = 15.4, 6.7 Hz), 5.06-5.12 (1H, m), 5.39 (1H, d, J = 12.9 Hz), 5.48 (1H, d, J = 12.9 Hz), 7.05 (1H, t, J = 54.8 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.2, 1.9 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.0, 1.9 Hz), 7.55 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (1H, s), 7.82 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 8.26 (1H, s).
I-395	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 1.36 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.32-2.37 (1H, m), 2.55-2.75 (4H, m), 2.92-2.99 (1H, m), 3.76 (1H, dd, J = 13.0, 6.3 Hz), 4.05 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.20 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.28-4.31 (1H, m), 4.45 (1H, dc, J = 13.7, 7.7 Hz), 4.70 (1H, dd, J = 15.4, 2.9 Hz), 4.77 (1H, dd, J = 15.2, 6.5 Hz), 5.10 (1H, ddd, J = 13.9, 7.0, 2.9 Hz), 5.28 (1H, c, J = 12.7 Hz), 5.36 (1H, d, J = 12.7 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.44-7.47 (2H, m), 7.54 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.67 (1H, c, J = 8.4 Hz), 7.81 (1H, cd, J = 8.4, 1.5 Hz), 8.26 (1H, s).
I-247	1H-NMR (CDCl3) δ : 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.36-2.44 (1H, m), 2.62-2.79 (4H, m), 3.00-3.05 (1H, m), 3.83 (1H, dd, J = 13.1, 6.5 Hz), 4.09 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.30-4.41 (2H, m), 4.59-4.74 (3H, m), 5.18-5.21 (1H, m), 5.55 (2H, dc, J = 19.6, 14.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.62 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 8.5, 1.4 Hz), 8.19 (1H, c, J = 1.0 Hz), 8.53 (1H, c, J = 2.4 Hz).

【0208】

以下，記載本發明化合物之生物試驗例。本發明化合物本質上可如下述試驗例般進行試驗。

本發明之式(I)、式(II)或式(III)所表示之化合物具有GLP-1受體促效劑活性作用。

具體而言，於以下所記載之評價方法中，EC₅₀值較佳為5000 nM以下，更佳為1000 nM以下，進而更佳為100 nM以下。

【0209】

試驗例1(GLP-1受體促效劑活性之測定)

細胞培養

於37°C、5%CO₂條件下於包含10%FBS(Fetal Bovine Serum, 胎牛血清)(Hyclone)、2%GlutaMAX(Gibco)、1%G418(Nacalai Tesque)、1%青黴素-鏈黴素混合溶液(Sigma)之 α -MEM培養基(Sigma)中培養人GLP-1受體穩定表現細胞(hGLP-1R/CHO-K1細胞), 對經10倍稀釋之5.0 g/l-胰蛋白酶/5.3 mmol/l-EDTA(ethylenediamine tetraacetic acid, 四乙酸乙二胺)溶液(Nacalai Tesque)進行處理, 藉此回收並冷凍保存。

cAMP(cyclic adenosine monophosphate, 環腺苷單磷酸)分析

以62.5 nL/孔將含有本發明化合物或人GLP-1(7-36)(Phoenix Pharmaceuticals)之DMSO溶液分注於384孔微盤(Greiner)中, 並且以7.5 nL/孔分注400 μ M 佛司可林(Forskolin)(Nacalai Tesque)。繼而, 將經冷凍之GLP-1R/CHO-K1細胞於37°C在恆溫槽中溶解, 以成為 2×10^4 個細胞/mL之方式於含有0.1%BSA(Bovine Serum Albumin, 牛血清白蛋白)(Sigma)、20 mM HEPES(4-(2-Hydroxyethyl) piperazine-1-ethanesulfonic acid, 4-(2-羥乙基)-1-哌啶乙磺酸)(GIBCO)、0.1 mM IBMX(3-isobutyl-1-methylxanthine, 3-異丁基-1-甲基黃嘌呤)(Sigma)、0.2 mM RO20-1724(Calbiochem)之HBSS(Hanks' Balanced Salt Solution, 漢克氏平衡鹽溶液)緩衝液(GIBCO)中懸浮, 以6 μ L/孔添加細胞懸浮液。於37°C培養1小時, 使用cAMP Gs動態套組(dynamic kit)(Cisbio)依照製品隨附之操作說明測定細胞內cAMP濃度。具體而言, 分別以3 μ L/孔添加cAMP-d2及Anti-cAMP-Cryptate, 於室溫下培養1小時, 使用PHERAstar(BMG Labtech)測定時間分解螢光。

將以最終濃度成為2 nM之方式分注人GLP-1(7-36)時之cAMP濃度設為100%，將僅分注DMSO時之cAMP濃度設為0%，以cAMP濃度上升作為指標，使用TIBCO Spotfire(TIBCO Software)算出發明化合物之50%效果濃度(EC₅₀)及最大效果(E_{max})。再者，稀釋濃度或稀釋溶劑視需要進行變更。

本質上以上述方式對本發明化合物進行試驗。將各個本發明化合物之EC₅₀、E_{max}示於以下表中。

【0210】

[表89]

實施例No	EC50(nM)	E _{max} (%)	實施例No	EC50(nM)	E _{max} (%)
I-001	47.5	75	I-020	75.8	89
I-002	43.3	92.2	I-022	15	92.3
I-004	43.9	75.3	I-023	4.56	86
I-006	54.5	86	I-024	26.4	92.7
I-007	19.8	75.7	I-026	6.35	85
I-008	48.7	84.3	I-027	9.48	80
I-009	27.3	81.3	I-028	78.6	84
I-011	70.8	92.7	I-029	94.6	81.3
I-015	74.3	81.3	I-030	3.56	92.3
I-016	50.3	79	I-031	8.92	91

【0211】

[表90]

實施例No	EC50(nM)	Emax(%)	實施例No	EC50(nM)	Emax(%)
I-032	92.7	146	I-067	3.33	130
I-033	1.49	109	I-068	3.54	114
I-034	8.71	103	I-069	7.28	116
I-035	0.298	129	I-070	23.4	119
I-036	99.5	66	I-071	63.9	114
I-037	0.663	126	I-072	12.6	127
I-039	43.8	83.3	I-074	40	100
I-040	37.7	147	I-076	1.59	108
I-041	45.2	102	I-078	28.6	112
I-042	73.8	95	I-079	6.8	103
I-043	13.2	109	I-080	3.89	103
I-044	9.98	103	I-081	7.66	101
I-045	81.5	93.7	I-082	2.32	103
I-046	4.33	118	I-083	21.4	93
I-047	4.3	105	I-084	91.9	106
I-048	75.4	130	I-085	4.47	111
I-049	5.03	95	I-086	17.9	106
I-050	238	67.7	I-088	7.81	147
I-051	24.2	87.3	I-090	6.6	106
I-052	24.5	92	I-093	16.6	111
I-053	14.6	115	I-094	28.5	102
I-054	0.948	104	I-095	10.5	112
I-055	78.8	87.3	I-097	2.42	105
I-056	6.04	110	I-098	10.9	120
I-059	29.9	112	I-099	1.43	114
I-061	1.56	113	I-100	95.2	90.7
I-062	11.6	98.3	I-101	2.23	113
I-063	98.1	128	I-102	5.09	106
I-064	5.74	102	I-103	5.6	113
I-065	9.82	116	I-104	4.78	102
I-066	8.72	124	I-106	6.88	101

【0212】

[表91]

實施例No	EC50(nM)	Emax(%)	實施例No	EC50(nM)	Emax(%)
I-107	3.5	101	I-119	0.569	119
I-108	8.33	108	I-120	2.43	103
I-109	0.472	114	I-121	1.21	119
I-110	0.685	114	I-122	1.22	97
I-111	2.51	126	I-123	3.76	97.7
I-112	1.1	114	I-124	1.71	102
I-113	1.46	124	I-125	0.427	99.7
I-114	0.604	132	I-126	1.52	98.7
I-115	0.538	124	I-127	1.15	111
I-116	0.158	119	I-128	40.3	81.3
I-117	0.327	117	I-129	0.329	122
I-118	0.658	113	I-130	0.307	139

【0213】

[表92]

實施例No	EC50(nM)	Emax(%)	實施例No	EC50(nM)	Emax(%)
I-131	89	119	I-149	101	93.7
I-132	0.881	105	I-150	18.3	92
I-133	4.5	112	I-151	124	93.7
I-134	1.18	119	I-152	5.88	111
I-135	27.6	91	I-153	5.34	104
I-136	5.73	107	I-154	38.4	97.7
I-137	5.56	114	I-155	25.9	93.7
I-138	58.8	94.3	I-156	36.8	89
I-139	1.23	117	I-157	4.29	109
I-140	18	96	I-158	16.3	94
I-143	25.3	101	I-159	13.3	92.3
I-145	0.0938	108	I-160	0.0524	118
I-146	40.3	102	I-161	1.28	110
I-147	99.3	88	I-162	1.37	106
I-148	32.5	95	I-163	10.6	131

【0214】

[表93]

實施例No	EC50(nM)	Emax(%)	實施例No	EC50(nM)	Emax(%)
I-164	0.302	104	I-194	0.741	111
I-165	2.74	103	I-195	3.29	96.3
I-166	1.23	111	I-196	0.136	106
I-167	0.707	102	I-197	1.33	119
I-168	2.24	104	I-198	1.17	128
I-169	1.21	101	I-199	0.86	128
I-170	1.24	120	I-200	0.577	102
I-171	2.37	98.7	I-201	0.274	123
I-172	0.946	113	I-202	1.66	105
I-173	2.3	102	I-203	0.31	104
I-174	1.58	109	I-204	0.509	117
I-175	3.58	101	I-205	0.447	109
I-176	2.12	98.3	I-206	0.511	110
I-177	3.09	107	I-207	1.72	90.3
I-178	1.97	111	I-208	0.0824	109
I-179	1.88	99	I-209	0.984	112
I-180	8.94	97.3	I-210	0.434	113
I-181	0.374	116	I-211	0.181	103
I-182	3.31	126	I-212	1	104
I-183	2.54	98	I-213	0.366	122
I-184	4.75	98	I-214	0.392	104
I-185	2.2	106	I-215	1.82	106
I-186	3.28	111	I-216	8.62	103
I-187	4.2	105	I-217	2.34	103
I-188	1.79	90.3	I-218	0.179	109
I-189	0.0651	122	I-219	1.2	114
I-190	1.08	109	I-220	0.251	110
I-191	0.644	130	I-221	6.07	125
I-192	1.2	123	I-222	0.734	108
I-193	0.73	115	I-223	0.12	103

【0215】

[表94]

實施例No	EC50(nM)	Emax(%)	實施例No	EC50(nM)	Emax(%)
I-224	1.41	110	I-251	0.807	120
I-225	0.348	104	I-252	0.0798	125
I-226	0.628	112	I-253	0.366	119
I-227	0.3	103	I-254	0.177	126
I-228	2.41	106	I-255	0.102	122
I-229	0.0656	105	I-256	0.389	119
I-230	0.693	109	I-257	0.0747	115
I-231	0.282	106	I-258	0.0911	107
I-232	0.223	117	I-259	0.104	134
I-233	1.29	97.7	I-260	0.128	115
I-234	0.354	109	I-261	1.27	105
I-235	0.378	102	I-262	4.47	109
I-236	0.429	106	I-263	8.8	105
I-237	0.103	102	I-264	2.36	121
I-238	0.36	106	I-265	3.18	100
I-239	0.0882	95.3	I-266	4.04	111
I-240	0.0648	122	I-267	0.861	112
I-241	0.0302	125	I-268	1.97	108
I-242	0.0124	116	I-269	1.16	109
I-243	0.0556	111	I-270	0.69	116
I-244	0.0394	123	I-271	1.66	118
I-245	0.0605	109	I-272	3.94	107
I-246	0.0264	120	I-273	0.0301	121
I-247	0.351	121	I-274	0.0134	120
I-248	0.902	124	I-275	0.246	107
I-249	0.13	145	I-276	0.0521	114
I-250	0.164	121	I-277	3.2	96.3

【0216】

[表95]

實施例No	EC50(nM)	Emax(%)	實施例No	EC50(nM)	Emax(%)
I-278	0.806	109	I-302	1.76	110
I-279	0.362	110	I-303	0.681	119
I-280	0.79	105	I-304	0.869	115
I-281	0.00739	120	I-305	0.949	107
I-282	0.00918	114	I-306	0.876	98.7
I-283	0.0283	118	I-307	0.0609	115
I-284	0.016	119	I-308	0.0871	115
I-285	0.00862	130	I-380	0.382	108
I-286	0.444	115	I-381	0.702	116
I-287	0.103	116	I-382	0.159	125
I-288	0.171	115	I-383	0.516	109
I-289	0.311	117	I-384	0.126	114
I-290	0.266	118	I-385	0.198	112
I-291	0.0864	120	I-386	0.0877	112
I-292	0.146	121	I-387	0.178	122
I-293	2.99	114	I-388	0.0523	115
I-294	0.676	97.7	I-389	0.05	115
I-295	1.29	108	I-390	0.046	107
I-296	0.167	117	I-391	0.396	107
I-297	0.818	102	I-392	0.0156	135
I-298	0.317	109	I-393	0.099	121
I-299	0.42	115	I-394	0.0497	108
I-300	0.296	112	I-395	0.618	89.7
I-301	0.281	117	I-025	109	78.7

【0217】

[表96]

實施例No	EC50(nM)	Emax(%)	實施例No	EC50(nM)	Emax(%)
I-309	2.28	84.3	I-334	0.223	114
I-310	0.415	91	I-335	1.23	98
I-311	0.972	124	I-336	0.696	100
I-312	2.03	102	I-337	0.325	104
I-313	7.87	94	I-338	1.27	100
I-314	0.537	98.3	I-339	0.377	105
I-315	2.1	94.3	I-340	0.31	105
I-316	1.66	117	I-341	0.236	125
I-317	2.56	97.7	I-342	1.95	97.3
I-318	4.55	91.3	I-343	0.063	111
I-319	2.43	95.3	I-344	0.0824	110
I-320	1.63	90.3	I-345	0.096	129
I-321	9.85	84	I-346	0.354	117
I-322	3.51	89	I-347	0.241	110
I-323	1.7	101	I-348	0.206	129
I-324	0.466	100	I-349	1.27	117
I-325	0.655	105	I-350	0.0964	113
I-326	1.31	109	I-351	0.156	121
I-327	1.06	100	I-352	0.122	113
I-328	1.73	87.3	I-353	0.0558	115
I-329	1.16	96.7	I-354	0.139	122
I-330	1.22	93	I-355	0.102	119
I-331	2.7	102	I-356	0.25	118
I-332	1.38	105	I-357	0.0425	123
I-333	8.05	116	I-358	0.136	120

【0218】

[表97]

實施例No	EC50(nM)	Emax(%)	實施例No	EC50(nM)	Emax(%)
I-359	0.0474	123	I-370	0.143	109
I-360	0.104	115	I-371	0.0495	122
I-361	0.0778	108	I-372	0.023	117
I-362	0.0408	133	I-373	0.0194	122
I-363	0.0911	115	I-374	0.0208	100
I-364	0.148	118	I-375	0.0814	103
I-365	0.0736	115	I-376	0.0152	106
I-366	0.421	114	I-377	0.0176	126
I-367	0.0214	107	I-378	0.0146	95.3
I-368	0.2	102	I-379	0.0121	96
I-369	0.0526	112			

根據以上結果，本發明化合物表現出GLP-1受體促效劑活性，因此可期待其作為GLP-1受體參與之疾病之治療或預防劑之效果。

【0219】

試驗例2(代謝穩定性試驗)

使市售之混合人類肝臟微粒體與本發明化合物反應一定時間，藉由反應樣品與未反應樣品之比較算出殘存率，對本發明化合物於肝中代謝之程度進行評價。

【0220】

於含有人類肝臟微粒體0.5 mg蛋白質/mL之0.2 mL之緩衝液(50 mmol/L Tris-HCl pH值為7.4、150 mmol/L氯化鉀、10 mmol/L氯化鎂)中，於1 mmol/L NADPH(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，煙醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸)存在下，在37°C反應0分鐘或30分鐘(氧化性反應)。反應後，將反應液50 μ L添加至甲醇/乙腈 = 1/1(v/v)溶液之100 μ L中進行混合，以3000 rpm離心15分鐘。藉由LC/MS/MS對該離心上清液中之本發明化合物進行定量，將反應0分鐘時之化合物量設為100%，計算反應後之本發明化合物之殘存量。

本質上可以上述方式對本發明化合物進行試驗。

【0221】

試驗例2-2：代謝穩定性試驗

使市售之混合人類肝臟微粒體與本發明化合物反應一定時間，藉由反應樣品及未反應樣品之比較算出殘存率，對本發明化合物於肝中代謝之程度進行評價。

【0222】

於含有人類肝臟微粒體0.5 mg蛋白質/mL之0.2 mL之緩衝液(50 mmol/L Tris-HCl pH值為7.4、150 mmol/L氯化鉀、10 mmol/L氯化鎂)中，於1 mmol/L NADPH存在下，在37°C反應0分鐘或30分鐘(酸化反應)。反應後，將反應液70 μ L添加至甲醇/乙腈=1/1(v/v)溶液140 μ L中並混合，以3000 rpm離心15分鐘。藉由LC/MS/MS或固相萃取(SPE)/MS對該離心上清液中之本發明化合物進行定量，將反應0分鐘時之本發明化合物量設為100%，將與反應後之化合物量之比表示為殘存率。再者，水解反應係於不存在NADPH之情況下進行，葡萄糖醛酸結合反應係於5 mmol/L UDP-葡萄糖醛酸之存在下代替於NADPH之存在進行反應，之後實施相同之操作。稀釋濃度或稀釋溶劑視需要進行變更。

本質上以上述方式對本發明化合物進行試驗。將結果示於以下。

(結果)示出化合物濃度為0.5 μ mol/L時之殘存率。

化合物I-033：87.1%

化合物I-035：87.1%

化合物I-109：99.6%

化合物I-117：96.9%

化合物I-123：>99.9%

化合物I-145：94.0%

化合物I-160：92.4%

【0223】

試驗例3(溶解性試驗)

本發明化合物之溶解度係於添加1%DMSO之條件下確定。利用DMSO製備10 mmol/L化合物溶液，將本發明化合物溶液6 μ L添加至pH值

為6.8之人工腸液(於0.2 mol/L磷酸二氫鉀試液250 mL中添加0.2 mol/L之NaOH試液118 mL、水，設為1000 mL)594 μ L中。於25°C靜置16小時後，將混液進行抽氣過濾。利用甲醇/水=1/1(V/V)將濾液稀釋2倍，藉由絕對校準曲線法，使用HPLC或LC/MS/MS測定濾液中濃度。

本質上可以上述方式對本發明化合物進行試驗。

【0224】

試驗例3-2(溶解性試驗)

本發明化合物之溶解度係於添加1%DMSO之條件下確定。利用DMSO製備10 mmol/L化合物溶液，將本發明化合物溶液2 μ L添加至pH值為6.8之人工腸液(於0.2 mol/L磷酸二氫鉀試液250 mL中添加0.2 mol/L之NaOH試液118 mL、水，設為1000 mL)594 μ L中。於室溫下振盪1小時以上(根據操作性為3小時)後，將混液進行抽氣過濾。將濾液稀釋(濾液2 μ L + MeCN/MeOH/純化水=1/1/2(V/V/V)198 μ L)100倍，藉由絕對校準曲線法，使用HPLC或LC/MS/MS測定濾液中濃度。

本質上可以上述方式對本發明化合物進行試驗。

【0225】

試驗例3-3(溶解性試驗)

本發明化合物之溶解度係於添加1%DMSO之條件下確定。利用DMSO製備10 mmol/L化合物溶液，將本發明化合物溶液2 μ L添加至日本藥典第十七修訂版溶出試驗第二液198 μ L中。於25°C靜置振盪3小時後，將混液進行抽氣過濾。利用甲醇/乙腈/水=1/1(V/V)將濾液稀釋100倍，藉由絕對校準曲線法，使用LC/MS/MS測定濾液中濃度。

本質上可以上述方式對本發明化合物進行試驗。

【0226】

試驗例3-4(溶解性試驗)

本發明化合物之溶解度係於添加1%DMSO之條件下確定。利用DMSO製備10 mmol/L化合物溶液，將本發明化合物溶液2 μ L添加至日本藥典第十七修訂版溶出試驗第二液198 μ L中。於室溫下振盪3小時後，將混液進行抽氣過濾。利用甲醇/乙腈/水=1/1(V/V)將濾液稀釋100倍，藉由絕對校準曲線法，使用LC/MS/MS測定濾液中濃度。

本質上可以上述方式對本發明化合物進行試驗。

【0227】

試驗例4(CYP阻害試驗)

使用市售之混合人類肝臟微粒體，作為人類主要CYP5分子種類(CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4)之典型基質代謝反應，以7-乙氧基試鹵靈之O-脫乙基化(CYP1A2)、甲苯磺丁脲之甲基-氫氧化(CYP2C9)、美芬妥英之4'-氫氧化(CYP2C19)、右美沙芬之O脫甲基化(CYP2D6)、特非那定之氫氧化(CYP3A4)為指標，對各代謝物生成量受本發明化合物所抑制之程度進行評價。

反應條件如下所述：基質、0.5 μ mol/L乙氧基試鹵靈(CYP1A2)、100 μ mol/L甲苯磺丁脲(CYP2C9)、30 μ mol/L或50 μ mol/L S-美芬妥英(CYP2C19)、5 μ mol/L右美沙芬(CYP2D6)、1 μ mol/L特非那定(CYP3A4)；反應時間、15分鐘；反應溫度、37 $^{\circ}$ C；酶、混合人類肝臟微粒體0.2 mg蛋白質/mL；本發明化合物濃度、1、5、10、20 μ mol/L(4點)。

於96孔盤中，作為反應溶液，以上述組成於50 mmol/L HEPES緩衝液

中添加各5種基質、人類肝臟微粒體、本發明化合物，添加作為輔酶之NADPH，開始作為指標之代謝反應。於37°C反應15分鐘後，添加甲醇/乙腈=1/1(V/V)溶液，藉此將反應停止。以3000 rpm離心15分鐘後，利用螢光多標記計數儀或LC/MS/MS對離心上清液中之試鹵靈(CYP1A2代謝物)進行定量，利用LC/MS/MS對甲苯磺丁脲氫氧化體(CYP2C9代謝物)、美芬妥英4'氫氧化體(CYP2C19代謝物)、右啡烷(CYP2D6代謝物)、特非那定醇體(CYP3A4代謝物)進行定量。

將於反應系中僅添加作為溶解藥物之溶劑之DMSO者設為對照(100%)，算出殘存活性(%)，使用濃度與抑制率，藉由利用對數模型之逆推定算出IC₅₀。

本質上可以上述方式對本發明化合物進行試驗。

【0228】

試驗例5(BA試驗)

經口吸收性之研究實驗材料與方法

- (1)使用動物：使用小鼠或SD大鼠。
- (2)飼養條件：使小鼠或SD大鼠自由攝取固體飼料及殺菌自來水。
- (3)投予量、分組之設定：根據特定之投予量以經口投予、靜脈內投予之方式投予。以如下方式設定組。(各化合物之投予量有所變更)
經口投予2~60 μmol/kg或1~30 mg/kg(n=2~3)
靜脈內投予1~20 μmol/kg或0.5~10 mg/kg(n=2~3)
- (4)投予液之製備：經口投予係以溶液或懸浮液之形式投予。靜脈內投予係進行可溶化而投予。
- (5)投予方法：經口投予係藉由口餵管強制投予至胃內。靜脈內投予

係藉由帶有注射針之注射器自尾靜脈或大腿靜脈投予。

(6)評價項目：經時性採血，使用LC/MS/MS測定血漿中本發明化合物濃度。

(7)統計解析：關於血漿中本發明化合物濃度變化，藉由矩解析法算出血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)，根據經口投予組與靜脈內投予組之投予量比及AUC比算出本發明化合物之生體可用率(BA)。

本質上可以上述方式對本發明化合物進行試驗。

【0229】

試驗例6：清除率評價試驗

實驗材料與方法

(1)使用動物：使用SD大鼠。

(2)飼養條件：使SD大鼠自由攝取固體飼料及殺菌自來水。

(3)投予量、分組之設定：根據特定之投予量以靜脈內投予之方式投予。以如下方式設定組。

靜脈內投予 1 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ (n = 2)

(4)投予液之製備：使用二甲基亞砜/丙二醇 = 1/1溶劑進行可溶化而投予。

(5)投予方法：藉由帶有注射針之注射器自尾靜脈投予。

(6)評價項目：經時性採血，使用LC/MS/MS測定血漿中本發明之化合物濃度。

(7)統計解析：關於血漿中本發明之化合物濃度變化，藉由矩解析法算出全身清除率(CL_{tot})。再者，稀釋濃度或稀釋溶劑視需要進行變更。

本質上可以上述方式對本發明化合物進行試驗。

【0230】

試驗例6-2：清除率評價試驗

實驗材料與方法

(1)使用動物：使用犬(Marshall Beagles)。

(2)飼養條件：使犬自由攝取固體飼料及殺菌自來水。

(3)投予量、分組之設定：根據特定之投予量以靜脈內投予之方式投予。以如下方式設定組。

靜脈內投予 0.1~1 mg/kg(n=2)

(4)投予液之製備：使用二甲基乙醯胺/乙醇/碳酸緩衝液=2/3/5、乙醇/碳酸緩衝液=1/1、二甲基乙醯胺/聚乙二醇400/20%羥基丙基-β-環糊精=1/1/2之任一溶劑，進行可溶化而投予。

(5)投予方法：藉由帶有注射針之注射器自靜脈投予。

(6)評價項目：經時性採血，使用LC/MS/MS測定血漿中本發明之化合物濃度。

(7)統計解析：關於血漿中本發明之化合物濃度變化，藉由矩解析法算出全身清除率(CLTot)。再者，稀釋濃度或稀釋溶劑視需要進行變更。

本質上可以上述方式對本發明化合物進行試驗。

【0231】

試驗例7(CYP3A4(MDZ)MBI試驗)

為如下試驗：關於本發明化合物之CYP3A4抑制，根據代謝反應之增強對機制性抑制(Mechanism based inhibition, MBI)能力進行評價。使用混合人類肝臟微粒體，以咪達唑侖(MDZ)之1-氫氧化反應作為指標，對CYP3A4抑制進行評價。

反應條件如下所述：基質、10 $\mu\text{mol/L}$ MDZ；預反應時間、0或30分鐘；反應時間、2分鐘；反應溫度、37 $^{\circ}\text{C}$ ；混合人類肝臟微粒體、預反應時0.5 mg/mL、反應時0.05 mg/mL(10倍稀釋時)；本發明化合物預反應時之濃度、1、5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ (4點)。

於96孔盤中，作為預反應液，以上述預反應之組成於K-Pi緩衝液(pH值為7.4)中添加混合人類肝臟微粒體、本發明化合物溶液，以利用基質與K-Pi緩衝液稀釋為1/10之方式將其一部分轉移至其他96孔盤中，添加作為輔酶之NADPH，開始作為指標之反應(無預反應)，反應特定之時間後，添加甲醇/乙腈=1/1(V/V)溶液，藉此停止反應。又，於殘留之預反應液中亦添加NADPH而開始預反應(有預反應)，預反應特定時間後，以利用基質與K-Pi緩衝液稀釋為1/10之方式將一部分轉移至其他盤中，開始作為指標之反應。反應特定之時間後，添加甲醇/乙腈=1/1(V/V)溶液，藉此停止反應。以3000 rpm將進行各指標反應之盤離心15分鐘後，藉由LC/MS/MS對離心上清液中之1-氫氧化咪達唑侖進行定量。

以於反應系中僅添加作為溶解本發明化合物之溶劑之DMSO者作為對照(100%)，算出以各濃度添加本發明化合物時之殘存活性(%)，使用濃度與抑制率，藉由利用對數模型之逆推定算出IC。以預培養0 min之IC/預培養30 min之IC作為位移IC值，若位移IC為1.5以上，則設為陽性，若位移IC為1.0以下，則設為陰性。

本質上可以上述方式對本發明化合物進行試驗。

【0232】

試驗例7-2(CYP3A4(MDZ)MBI試驗)

為如下試驗：關於本發明化合物之CYP3A4抑制，根據代謝反應之增

強對機制性抑制(MBI)能力進行評價。使用混合人類肝臟微粒體，以咪達唑侖(MDZ)之1-氫氧化反應作為指標，對CYP3A4抑制進行評價。

反應條件如下所述：基質、10 $\mu\text{mol/L}$ MDZ；預反應時間、0或30分鐘；反應時間、2分鐘；反應溫度、37 $^{\circ}\text{C}$ ；混合人類肝臟微粒體、預反應時0.5 mg/mL、反應時0.05 mg/mL(10倍稀釋時)；本發明化合物預反應時之濃度、0.83、5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ (4點)。

於96孔盤中，作為預反應液，以上述預反應之組成於K-Pi緩衝液(pH值為7.4)中添加混合人類肝臟微粒體、本發明化合物溶液，以利用基質與K-Pi緩衝液稀釋為1/10之方式將其一部分轉移至其他96孔盤中，添加作為輔酶之NADPH，開始作為指標之反應(無預反應)，反應特定之時間後，添加甲醇/乙腈=1/1(V/V)溶液，藉此停止反應。又，於殘留之預反應液中亦添加NADPH而開始預反應(有預反應)，預反應特定時間後，以利用基質與K-Pi緩衝液稀釋為1/10之方式將一部分轉移至其他盤中，開始作為指標之反應。反應特定之時間後，添加甲醇/乙腈=1/1(V/V)溶液，藉此停止反應。以3000 rpm將進行各指標反應之盤離心15分鐘後，藉由LC/MS/MS對離心上清液中之1-氫氧化咪達唑侖進行定量。

以於反應系中僅添加作為溶解本發明化合物之溶劑之DMSO者作為對照(100%)，算出以各濃度添加本發明化合物時之殘存活性(%)，使用濃度與抑制率，藉由利用對數模型之逆推定算出IC。以預培養0 min之IC/預培養30 min之IC作為位移IC值，若位移IC為1.5以上，則設為陽性，若位移IC未達1.1，則設為陰性。

本質上可以上述方式對本發明化合物進行試驗。

【0233】

試驗例8(粉末溶解度試驗)

於合適之容器中裝入適量本發明化合物，於各容器中各添加200 μL 之JP-1液(於氯化鈉2.0 g、鹽酸7.0 mL中添加水而設為1000 mL)、JP-2液(於pH值為6.8之磷酸鹽緩衝液500 mL中添加水500 mL)、20 mmol/L牛膽酸鈉(TCA)/JP-2液(於TCA 1.08 g中添加JP-2液而設為100 mL)。添加試驗液後，於已溶解全部量之情形時，適當追加本發明化合物。密封並於37°C振盪1小時後過濾，於各濾液100 μL 中添加甲醇100 μL 進行2倍稀釋。稀釋倍率視需要進行變更。確認是否無氣泡及析出物，密封並振盪。藉由絕對校準曲線法，使用HPLC對本發明化合物進行定量。

本質上可以上述方式對本發明化合物進行試驗。

【0234】**試驗例8-2(粉末溶解性試驗)**

於合適之容器中裝入適量本發明化合物，於各容器中各添加200 μL 之JP-1液(於氯化鈉2.0 g、鹽酸7.0 mL中添加水而設為1000 mL)、JP-2液(將磷酸二氫鈉1.70 g與無水磷酸氫二鈉1.775 g溶於水1000 mL中，製成pH值為6.8~6.9之緩衝液)、20 mmol/L牛膽酸鈉(TCA)/JP-2液(於TCA 1.08 g中添加JP-2液而設為100 mL)。添加試驗液後，於已溶解全部量之情形時，適當追加本發明化合物。密封並於37°C振盪1小時後過濾，於各濾液100 μL 中添加甲醇100 μL 進行2倍稀釋。稀釋倍率視需要進行變更。確認是否無氣泡及析出物，密封並振盪。藉由絕對校準曲線法，使用HPLC對本發明化合物進行定量。

本質上可以上述方式對本發明化合物進行試驗。

【0235】

試驗例9(波動(Fluctuation)Ames試驗)

對本發明化合物之誘突變性進行評價。

將冷凍保存之鼠傷寒沙門氏桿菌(*Salmonella typhimurium* TA98株、TA100株)20 μ L接種於10 mL液體營養培養基(2.5% Oxoid營養肉湯(nutrient broth)No.2)中，於振盪前在37°C培養10小時。對於TA98株，將8.0~11.0 mL之菌液離心(2000 \times g、10分鐘)而去除培養液。將菌懸浮於8.0~11.0 mL之Micro F緩衝液(K_2HPO_4 : 3.5 g/L、 KH_2PO_4 : 1 g/L、 $(NH_4)_2SO_4$: 1 g/L、檸檬酸三鈉二水合物: 0.25 g/L、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$: 0.1 g/L)中，添加至120 mL之Exposure培養基(含有生物素: 8 μ g/mL、組胺酸: 0.2 μ g/mL、葡萄糖: 8 mg/mL之MicroF緩衝液)中。對於TA100株，相對於3.1 mL菌液而添加至Exposure培養基120 mL中，製備試驗菌液。將本發明化合物DMSO溶液(以最高用量50 mg/mL至2~3倍公比進行數階段稀釋)、作為陰性對照之DMSO、作為陽性對照之如下溶液各12 μ L及試驗菌液588 μ L(於代謝活化條件下為試驗菌液498 μ L與S9混合90 μ L之混合液)混合，於37°C振盪培養90分鐘，作為陽性對照之溶液為：於非代謝活化條件下，對於TA98株為50 μ g/mL之4-硝基喹啉-1-氧化物DMSO溶液，對於TA100株為0.25 μ g/mL之2-(2-呋喃基)-3-(5-硝基-2-呋喃基)丙烯醯胺DMSO溶液；於代謝活化條件下，對於TA98株為40 μ g/mL之2-胺基蒽DMSO溶液，對於TA100株為20 μ g/mL之2-胺基蒽DMSO溶液。將已暴露本發明化合物之菌液230 μ L混合於指示培養基(含有生物素: 8 μ g/mL、組胺酸: 0.2 μ g/mL、葡萄糖: 8 mg/mL、溴甲酚紫: 37.5 μ g/mL之MicroF緩衝液)1150 μ L中，以48孔/用量之方式於微盤中各分注50 μ L，於37°C靜置培養3天。含有藉由胺基酸(組胺酸)合成酶基因之突變而獲得增殖能力

之菌之孔因pH值變化而自紫色變色為黃色，因此相對於每單位用量對48孔中變色為黃色之菌增殖孔進行計數，與陰性對照組加以比較並進行評價。將誘突變性為陰性者表示為(-)，將為陽性者表示為(+)

本質上可以上述方式對本發明化合物進行試驗。

【0236】

試驗例9-2(波動Ames試驗)

對本發明化合物之誘突變性進行評價。

將冷凍保存之鼠傷寒沙門氏桿菌(*Salmonella typhimurium* TA98株、TA100株)20 μ L接種於10 mL液體營養培養基(2.5% Oxoid營養肉湯 No.2)中，於振盪前在37°C培養10小時。對於TA98株，將8.0~11.0 mL之菌液離心(2000 \times g、10分鐘)而去除培養液。將菌懸浮於8.0~11.0 mL之Micro F緩衝液(K_2HPO_4 : 3.5 g/L、 KH_2PO_4 : 1 g/L、 $(NH_4)_2SO_4$: 1 g/L、檸檬酸三鈉二水合物 : 0.25 g/L、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$: 0.1 g/L)中，添加至120 mL之Exposure培養基(含有生物素 : 8 μ g/mL、組胺酸 : 0.2 μ g/mL、葡萄糖 : 8 mg/mL之MicroF緩衝液)中。對於TA100株，將3.0 mL之菌液添加至Exposure培養基120 mL中而製備試驗菌液。將本發明化合物DMSO溶液(以最高用量50 mg/mL至2~3倍公比進行數階段稀釋)、作為陰性對照之DMSO、作為陽性對照之如下溶液各12 μ L及試驗菌液588 μ L(於代謝活化條件下為試驗菌液498 μ L與S9混合90 μ L之混合液)混合，於37°C振盪培養90分鐘，作為陽性對照之溶液為：於非代謝活化條件下，對於TA98株為50 μ g/mL之4-硝基喹啉-1-氧化物DMSO溶液，對於TA100株為0.25 μ g/mL之2-(2-呋喃基)-3-(5-硝基-2-呋喃基)丙烯醯胺DMSO溶液；於代謝活化條件下，對於TA98株為40 μ g/mL之2-胺基蒽DMSO溶液，對於

TA100株為20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之2-胺基蒽DMSO溶液。將暴露本發明化合物之菌液與指示培養基(含有生物素：8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、組胺酸：0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、葡萄糖：8 mg/mL 、溴甲酚紫：37.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之MicroF緩衝液)以23：115之比率混合，將含有指示劑之菌液(共2760 μL)以48孔/用量之方式於微盤中各分注50 μL ，於37°C靜置培養3天。含有藉由胺基酸(組胺酸)合成酶基因之突變而獲得增殖能力之菌之孔因pH值變化而自紫色變色為黃色，因此相對於每單位用量對48孔中變色為黃色之菌增殖孔進行計數，與陰性對照組加以比較並進行評價。將誘突變性為陰性者表示為(-)，將為陽性者表示為(+)

本質上可以上述方式對本發明化合物進行試驗。

【0237】

試驗例10(hERG試驗)

為了進行本發明化合物之心電圖QT間隔延長風險評價，使用表現人類ether-a-go-go相關基因(hERG)通道之CHO細胞，對本發明化合物對發揮對於心室再極化過程而言重要之作用之延遲整流 K^+ 電流(I_{Kr})之作用進行研究。

使用全自動膜片鉗系統(QPatch；Sophion Bioscience A/S)，藉由全細胞膜片鉗法，將細胞保持為-80 mV之膜電位，施加-50 mV之漏電位後，記錄給予+20 mV之去極化刺激2秒、進而-50 mV之再極化刺激2秒時所誘發之 I_{Kr} 。於所產生之電流穩定後，將以目標濃度溶解本發明化合物之細胞外液(NaCl ：145 mmol/L、 KCl ：4 mmol/L、 CaCl_2 ：2 mmol/L、 MgCl_2 ：1 mmol/L、葡萄糖：10 mmol/L、HEPES(4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid、4-(2-羥基乙基)-1-哌啶乙磺酸)：10

mmol/L、pH值 = 7.4)於室溫條件下應用於細胞10分鐘。根據所獲得之 I_{Kr} ，使用解析軟體(Falster Patch；Sophion Bioscience A/S)，以保持膜電位下之電流值為基準，計測最大尾電流之絕對值。進而，算出針對應用本發明化合物前之最大尾電流之抑制率，對本發明化合物對 I_{Kr} 之影響進行評價。

本質上可以上述方式對本發明化合物進行試驗。

【0238】

試驗例10-2(hERG試驗)

為了進行本發明化合物之心電圖QT間隔延長風險評價，使用表現人類ether-a-go-go相關基因(hERG)通道之CHO細胞，對本發明化合物對發揮對於心室再極化過程而言重要之作用之延遲整流 K^+ 電流(I_{Kr})之作用進行研究。

使用全自動膜片鉗系統(QPatch；Sophion Bioscience A/S)，藉由全細胞膜片鉗法，將細胞保持為-80 mV之膜電位，施加-50 mV之漏電位後，記錄給予+20 mV之去極化刺激2秒、進而-50 mV之再極化刺激2秒時所誘發之 I_{Kr} 。以將二甲基亞砷調整為0.1%之細胞外液(NaCl：145 mmol/L、KCl：4 mmol/L、CaCl₂：2 mmol/L、MgCl₂：1 mmol/L、葡萄糖：10 mmol/L、HEPES(4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid、4-(2-羥基乙基)-1-哌啶乙磺酸)：10 mmol/L、pH值 = 7.4)作為介質，將介質及以目標濃度溶解有本發明化合物之細胞外液分別於室溫條件下應用於細胞7分鐘以上。根據所獲得之 I_{Kr} ，使用解析軟體(QPatch Assay software；Sophion Bioscience A/S)，以保持膜電位下之電流值為基準，計測最大尾電流之絕對值。進而，算出應用本發明化合物後之最大尾電流

相對於應用介質後之最大尾電流之比作為抑制率，評價本發明化合物對 I_{Kr} 之影響。再者，稀釋濃度或稀釋溶劑視需要進行變更。

本質上可以上述方式對本發明化合物進行試驗。

【0239】

製劑例

本發明化合物可藉由任意先前之路徑，特別是以經腸、例如經口方式而以例如錠劑或膠囊劑之形態，或以非經口方式而以例如注射液劑或懸浮劑之形態，局部以例如洗劑、凝膠劑、軟膏劑或乳霜劑之形態，或以經鼻形態或栓劑形態，作為醫藥組合物進行投予。包含至少1種藥學上容許之載體或稀釋劑及游離形態或藥學上容許之鹽之形態的本發明之化合物之醫藥組合物可利用先前之方法，藉由混合、造粒或包衣法而製造。例如，作為經口用組合物，可製成含有賦形劑、崩解劑、結合劑、潤滑劑等及有效成分等之錠劑、顆粒劑、膠囊劑。又，作為注射用組合物，可製成溶液劑或懸浮劑，可經殺菌，又，亦可含有保存劑、穩定化劑、緩衝化劑等。

【0240】

本發明之化合物可藉由任意先前之路徑，特別是以經腸、例如經口方式而以例如錠劑或膠囊劑之形態，或以非經口方式而以例如注射液劑或懸浮劑之形態，局部以例如洗劑、凝膠劑、軟膏劑或乳霜劑之形態，或以經鼻形態或栓劑形態，作為醫藥組合物進行投予。包含至少1種藥學上容許之載體或稀釋劑及游離形態或藥學上容許之鹽之形態的本發明之化合物之醫藥組合物可利用先前之方法，藉由混合、造粒或包衣法而製造。例如，作為經口用組合物，可製成含有賦形劑、崩解劑、結合劑、潤滑劑等及有效成分等之錠劑、顆粒劑、膠囊劑。又，作為注射用組合物，可製成

溶液劑或懸浮劑，可經殺菌，又，亦可含有保存劑、穩定化劑、緩衝化劑等。

[產業上之可利用性]

【0241】

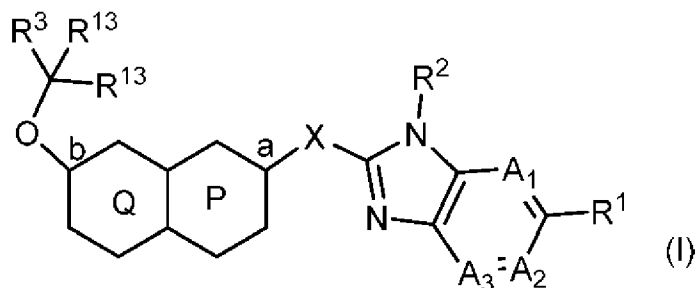
認為本發明之化合物具有GLP-1受體促效劑活性，可用作GLP-1受體參與之疾病或狀態之治療劑及/或預防劑。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種化合物或其製藥上容許之鹽，該化合物係以式(I)表示：

[化1]



(式中，

A₁為C(R⁵)或N，

A₂為C(R⁶)或N，

A₃為C(R⁷)或N，

R⁵、R⁶及R⁷分別獨立為氫原子、鹵素、氰基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基或者經取代或未經取代之非芳香族碳環式基，

R¹為羧基或其等效物或者CH₂COOH，

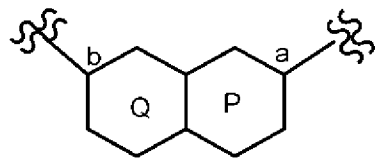
R²為經取代或未經取代之烷基或者經取代或未經取代之非芳香族雜環式基，

-X-為-C(R⁸)(R⁹)-、-O-、或-N(R¹¹)-，

R⁸及R⁹分別獨立為氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷基，

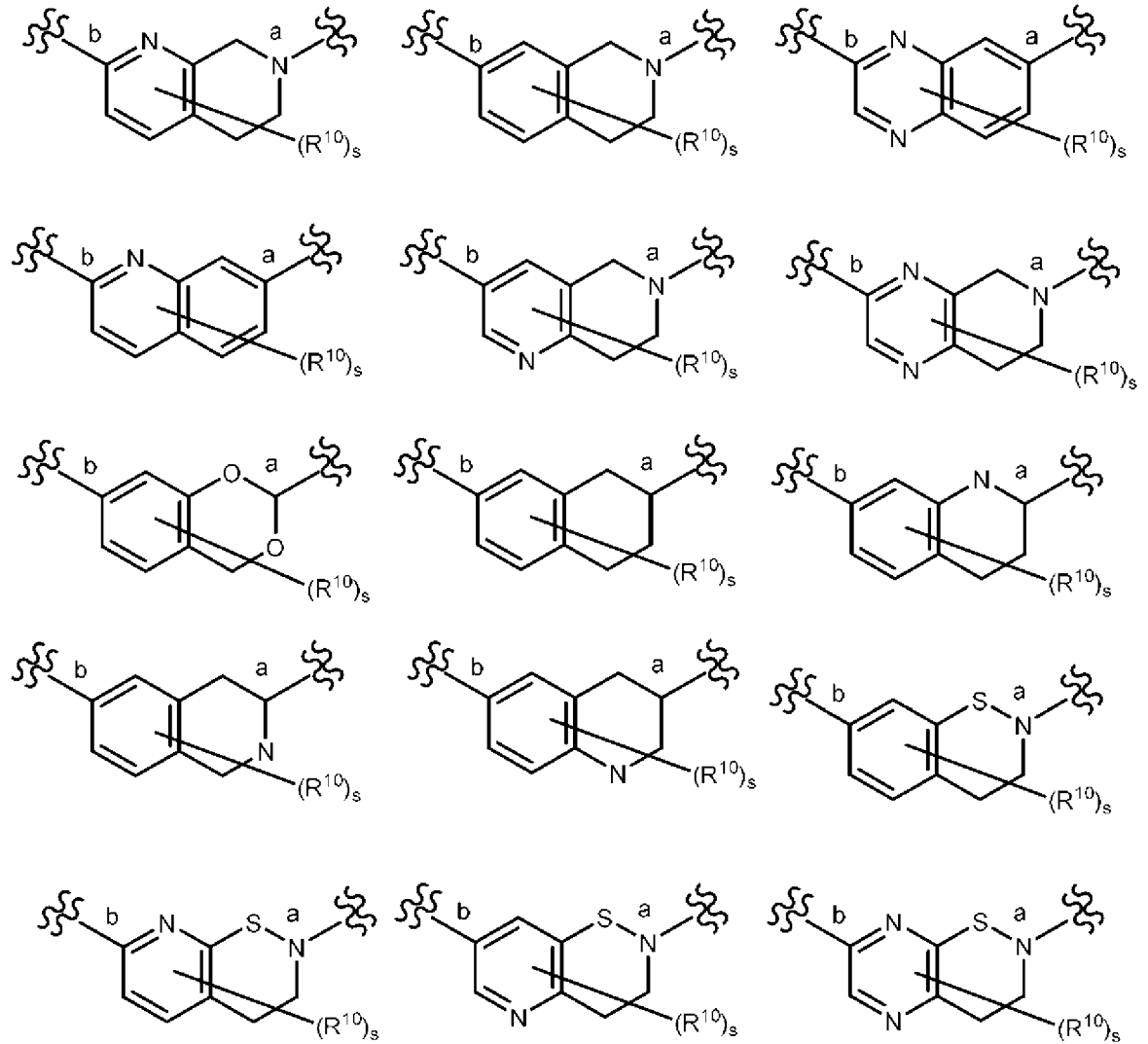
R¹¹為氫原子或者經取代或未經取代之烷基，

[化2]

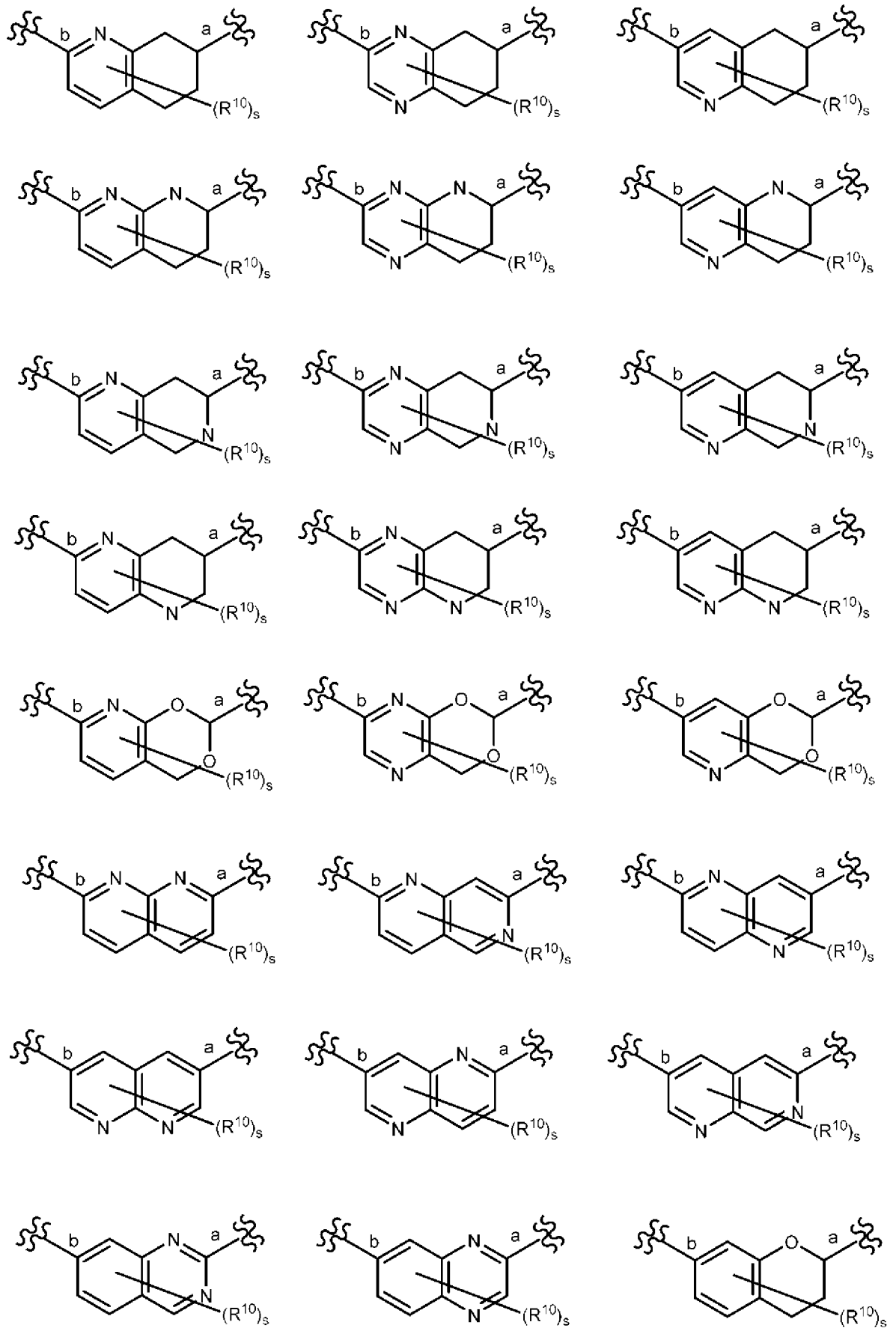


所表示之環為

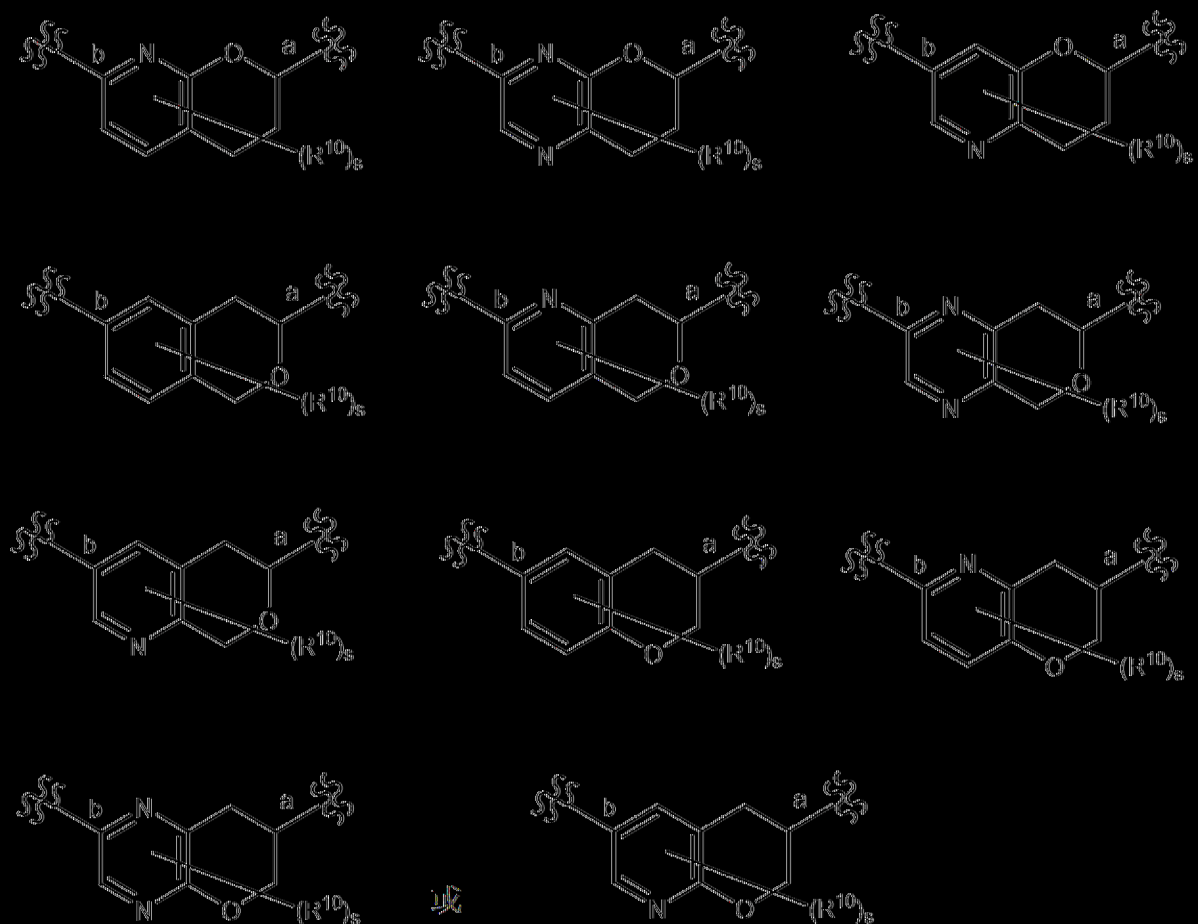
[化3]



[化4]



[化5]



(式中，

R^{10} 分別獨立為鹵素、氫基、羥基、經取代或未經取代之烷基、側氧基、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基或者經取代或未經取代之烷氧基，

s 為0至9之整數)所表示之環，

R^{13} 分別獨立為氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷基，

R^3 為經取代或未經取代之芳香族碳環式基、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基、經取代或未經取代之芳香族雜環式基或者經取代或未經取代之非芳香族雜環式基)。

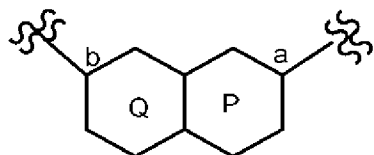
[請求項2]

如請求項1之化合物或其製藥上容許之鹽，其中s為1~9之整數。

【請求項3】

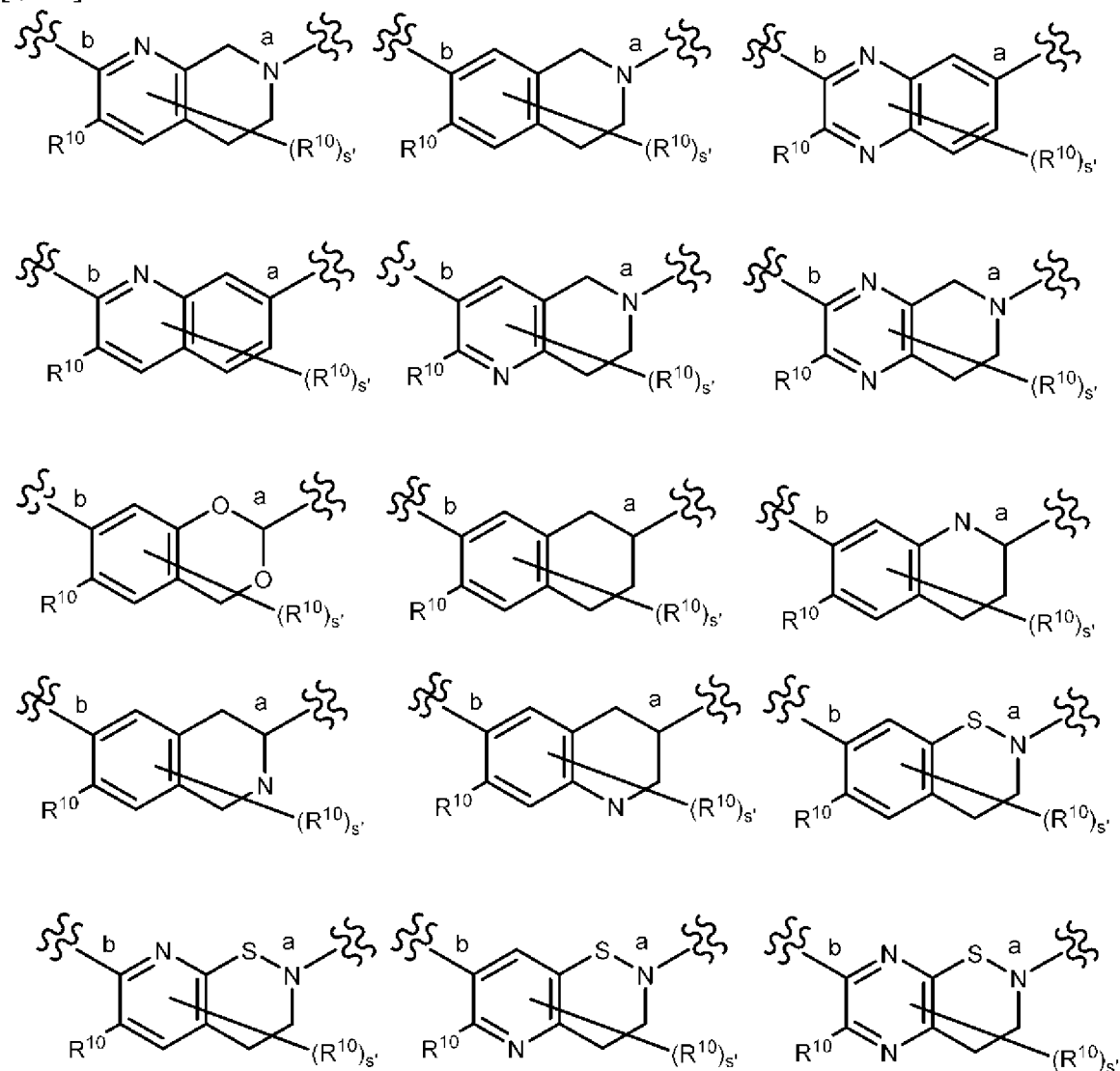
如請求項1之化合物或其製藥上容許之鹽，其中

[化6]

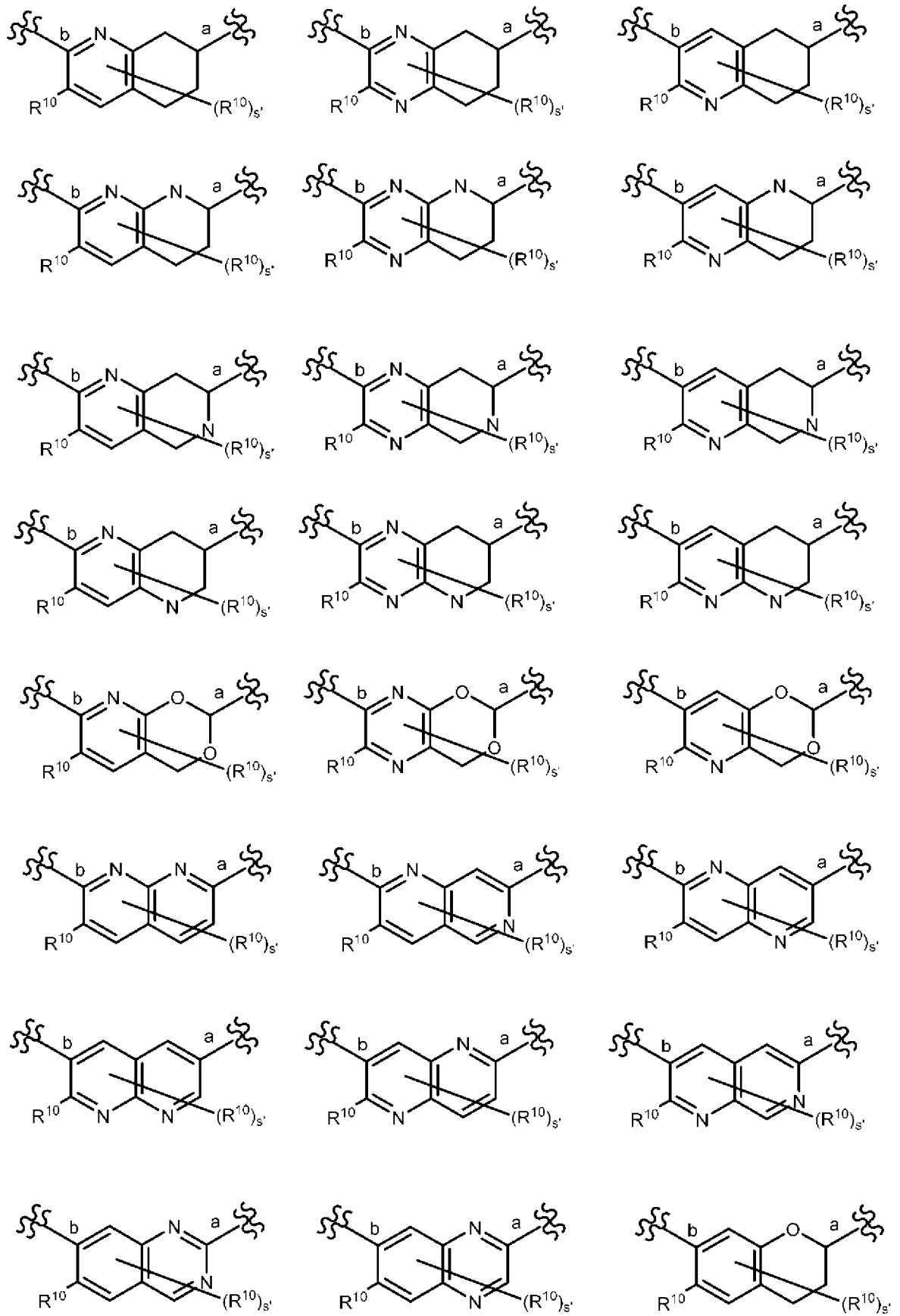


所表示之環為

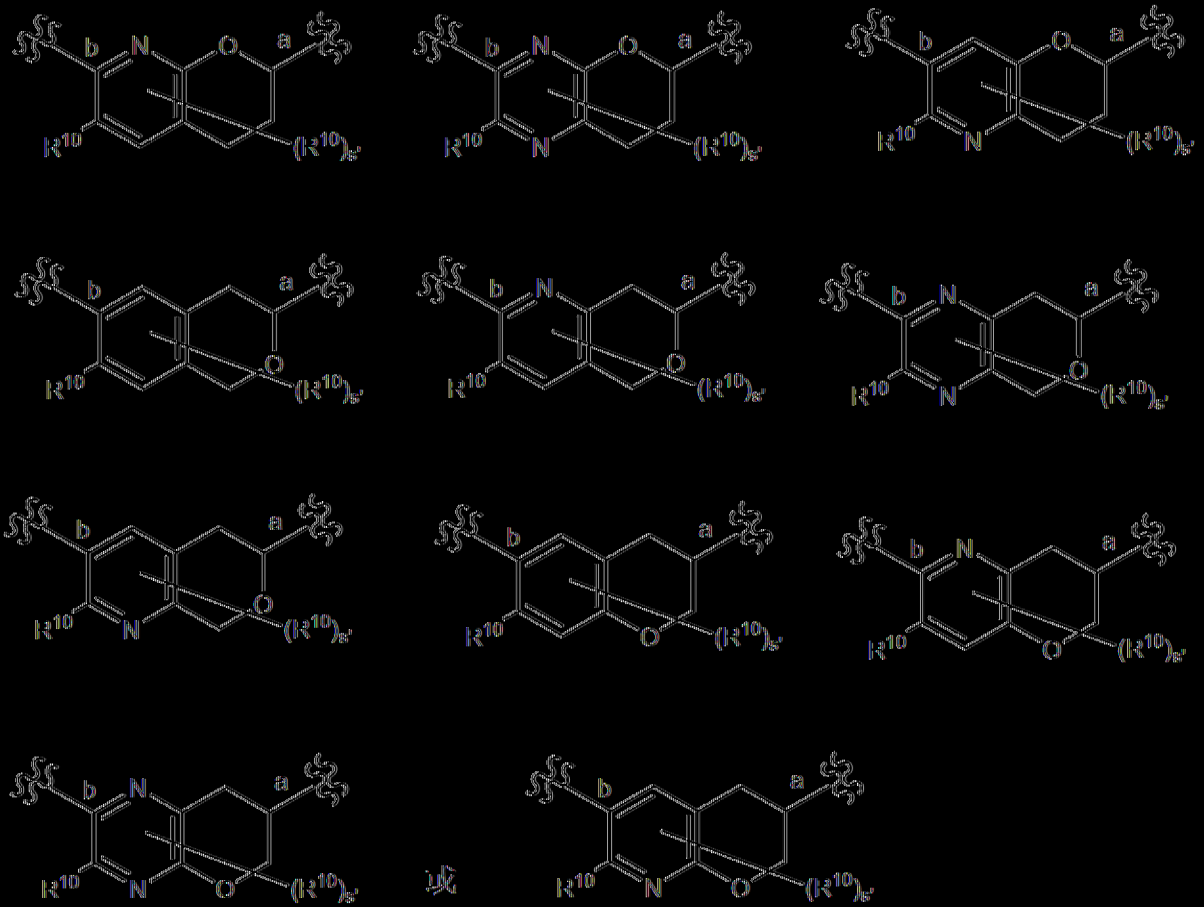
[化7]



[化8]



[化9]

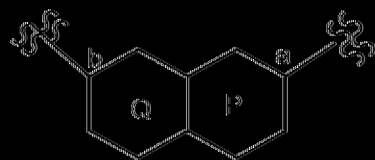


(式中，s'為0~8之整數，其他符號之含義與請求項1相同)所表示之環。

[(請求項4)]

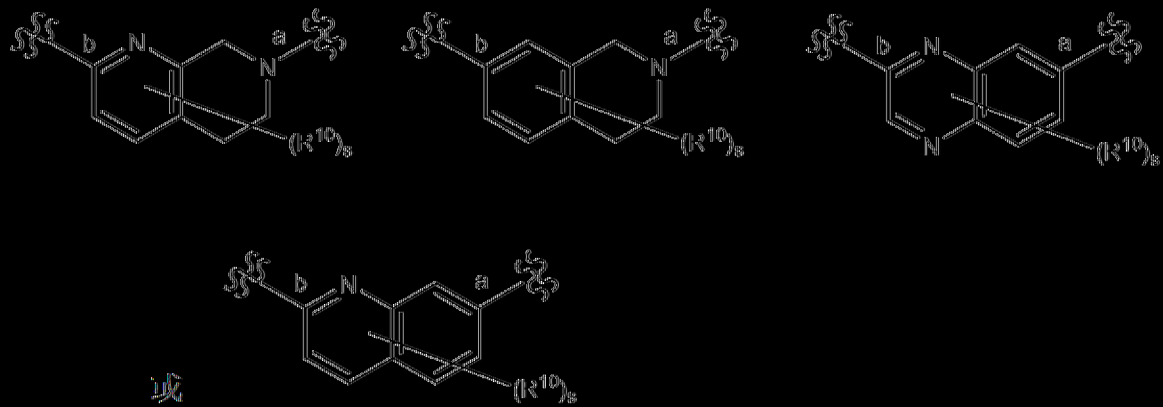
如請求項1之化合物或其製藥上容許之鹽，其中

[化10]



所表示之環為

[化11]

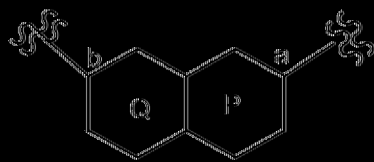


(式中，s為1~9之整數，其他符號之含義與請求項1相同)所表示之環。

[請求項5]

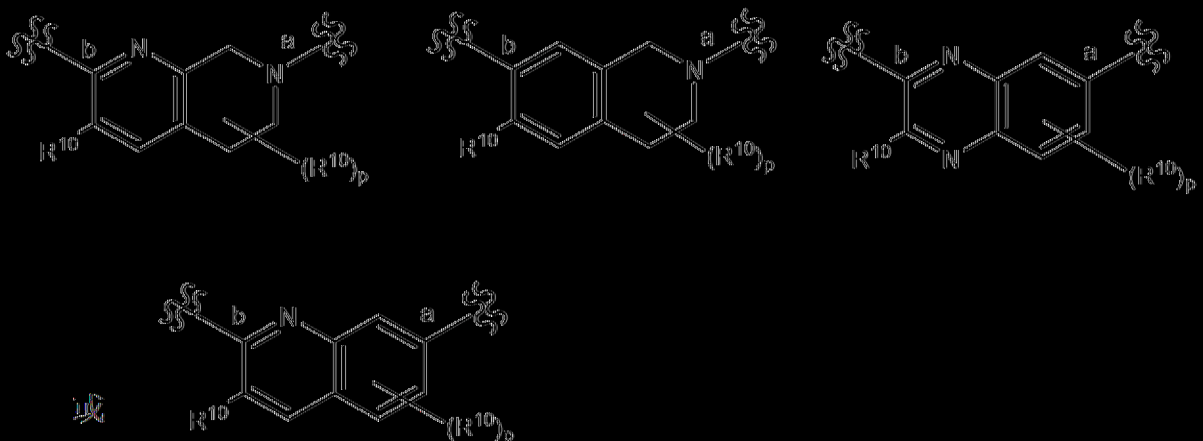
如請求項1之化合物或其製藥上容許之鹽，其中

[化12]



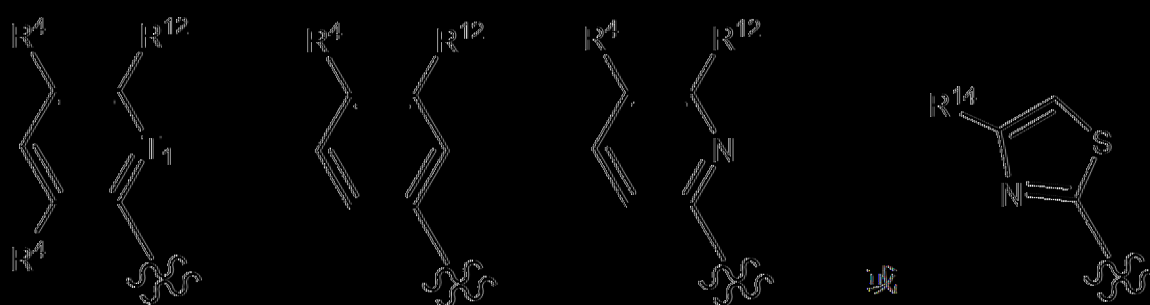
所表示之環為

[化13]



(式中，p為0~6之整數，其他符號之含義與請求項1相同)所表示之環。

[化15]



(式中，

 T_1 為C(R¹²)或N，

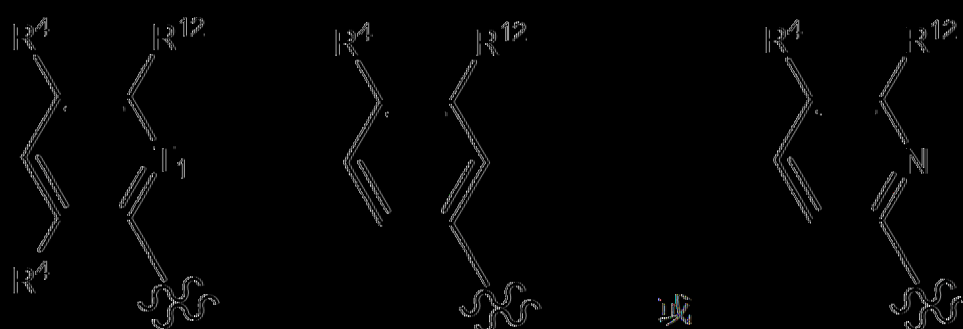
R¹²分別獨立為氫原子、鹵素、氫基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之芳香族碳環式基、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基或者經取代或未經取代之烷基磺酰基，

R¹及R¹⁴之含義與請求項7(相同)所表示之基。

[請求項9]

如請求項8之化合物或其製藥上容許之鹽，其中R³為

[化16]



(式中，

 T_1 為C(R¹²)或N，

R¹²分別獨立為氫原子或鹵素，

R¹分別獨立為鹵素、氫基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基或者經取代或未經取代之非芳香族碳環式基)所表示之

基。

【請求項10】

如請求項7至9中任一項之化合物或其製藥上容許之鹽，其中 R^4 分別獨立為鹵素，且 R^{12} 分別獨立為氫原子或鹵素。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之化合物或其製藥上容許之鹽，其中 R^{13} 分別獨立為氫原子或者經取代或未經取代之烷基。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之化合物或其製藥上容許之鹽，其中

(i) A_1 為 $C(R^5)$ ， A_2 為 $C(R^6)$ ，且 A_3 為 $C(R^7)$ ，或

(ii) A_1 為N， A_2 為 $C(R^6)$ ，且 A_3 為 $C(R^7)$ ，或

(iii) A_1 為 $C(R^5)$ ， A_2 為 $C(R^6)$ ，且 A_3 為N，或

(iv) A_1 為N， A_2 為 $C(R^6)$ ，且 A_3 為N。

【請求項13】

如請求項12之化合物或其製藥上容許之鹽，其中

(i) A_1 為 $C(R^5)$ ， A_2 為 $C(R^6)$ ，且 A_3 為 $C(R^7)$ ，或

(ii) A_1 為N， A_2 為 $C(R^6)$ ，且 A_3 為 $C(R^7)$ 。

【請求項14】

如請求項12或13之化合物或其製藥上容許之鹽，其中 R^5 為氫原子或鹵素， R^6 為氫原子，且 R^7 為氫原子、鹵素或者經取代或未經取代之烷氧基。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之化合物或其製藥上容許之鹽，其中 R^1 為羧

基。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之化合物或其製藥上容許之鹽，其中 R^2 為烷基、被經取代或未經取代之非芳香族雜環所取代之烷基或者被經取代或未經取代之芳香族雜環所取代之烷基。

【請求項17】

如請求項16之化合物或其製藥上容許之鹽，其中 R^2 為被經取代或未經取代之非芳香族雜環所取代之烷基或者被經取代或未經取代之芳香族雜環所取代之烷基。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之化合物或其製藥上容許之鹽，其中-X-為- $C(R^8)(R^9)-$ 。

【請求項19】

如請求項18之化合物或其製藥上容許之鹽，其中 R^8 及 R^9 為氫原子。

【請求項20】

如請求項1之化合物或其製藥上容許之鹽，其中該化合物選自由化合物I-035、I-145、I-160、I-218、I-223、I-239、I-242、I-243、I-244、I-245、I-246、I-247、I-249、I-250、I-254、I-255、I-257、I-258、I-259、I-273及I-274所組成之群。

【請求項21】

一種醫藥組合物，其含有如請求項1至20中任一項之化合物或其製藥上容許之鹽。

【請求項 22】

如請求項 21 之醫藥組合物，其為 GLP-1 受體促效劑。