

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-521021

(P2018-521021A)

(43) 公表日 平成30年8月2日 (2018. 8. 2)

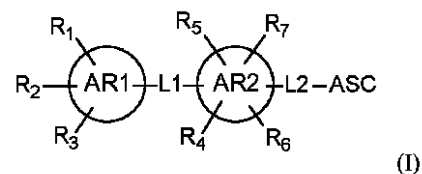
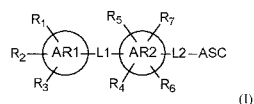
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 205/04 (2006.01)	C O 7 D 205/04 C S P	4 C O 5 4
C 0 7 D 211/26 (2006.01)	C O 7 D 211/26	4 C O 5 6
A 6 1 K 31/4465 (2006.01)	A 6 1 K 31/4465	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/397 (2006.01)	A 6 1 K 31/397	4 C O 6 9
C 0 7 D 207/09 (2006.01)	C O 7 D 207/09	4 C O 8 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 263 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-563348 (P2017-563348)	(71) 出願人	517279920 バジリア・ファルマスーチカ・インターナショナル・アーゲー BASILEA PHARMACEUTICAL INTERNATIONAL AG スイス国、ツェーハー・4058 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 487
(86) (22) 出願日	平成28年6月13日 (2016. 6. 13)	(74) 代理人	110001508 特許業務法人 津国
(85) 翻訳文提出日	平成29年12月6日 (2017. 12. 6)	(72) 発明者	ドレイアー, ユルク スイス国、4058 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 487、バジリア・ファルマスーチカ・インターナショナル・アーゲー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2016/063487		
(87) 国際公開番号	W02016/198691		
(87) 国際公開日	平成28年12月15日 (2016. 12. 15)		
(31) 優先権主張番号	15001729.1		
(32) 優先日	平成27年6月11日 (2015. 6. 11)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		
		最終頁に続く	

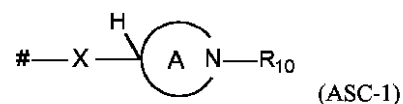
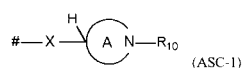
(54) 【発明の名称】 排出ポンプ阻害剤及びその治療的使用

(57) 【要約】

本発明は、式 I



(式中、ASCは、 $-N(R8)(R9)ASC-1$ であり、ASC-1は、



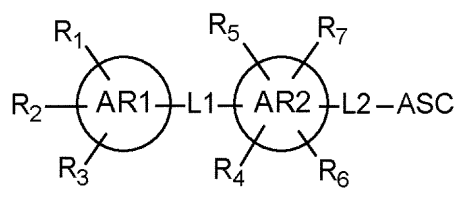
であり、環Aは、窒素原子に加えて炭素原子を環員として含む4員～6員の飽和環を表し、ここで、環A中の1つのCH₂部分は、任意選択でCH(R₂₁)に置き換えられており、窒素原子に隣接しない環A中の1つの炭素原子は、任意選択でOに置き換えられており、環Aは、炭素原子によりXに結合されており；Xは、結合、 $-CH_2-$ 、又は $-C(=O)-$ を表し；AR₁、AR₂は、独立に、フェニル、又はO、S、及びNから選択さ

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



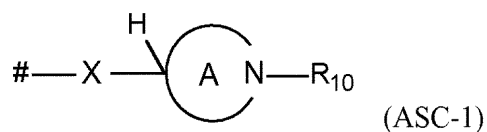
10

(式中、

ASCは、 $-N(R_8)(R_9)ASC-1$ であり；

ASC-1は、

【化 2】



20

であり、

環Aは、窒素原子に加えて炭素原子を環員として含む4員～6員の飽和環を表し、ここで、環A中の1つのCH₂部分は、任意にCH(R₂₁)に置き換えられており、前記窒素原子に隣接しない環A中の1つの炭素原子は、任意にOに置き換えられており、環Aは、炭素原子を介してXに結合されており；

Xは、結合、 $-CH_2-$ 、又は $-C(=O)-$ を表し；

AR₁、AR₂は、独立に、フェニル、又はO、S、及びNから選択される1～3つのヘテロ原子を含む5員～6員のヘテロアリール環を表し、ここで、AR₁は、炭素原子を介してL₁に結合されており、AR₂は、炭素原子を介してL₁及びL₂に結合されており；

30

R₁、R₂、R₃は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₈シクロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、 $-C_1\sim C_6$ アルキレン $-N(R_{12})R_{13}$ 、 $-N(R_{12})R_{13}$ 、 $-C(O)OR_{11}$ 、 $-C(O)N(R_{12})R_{13}$ 、 $-S(O)OR_{11}$ 、又はフェニルを表し；

R₄は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、1～5つのR₁₄で任意に置換されているC₁～C₆アルキル、1～5つのR₁₄で任意に置換されているC₂～C₆アルケニル、1～5つのR₁₄で任意に置換されているC₂～C₆アルキニル、1～5つのR₁₄で任意に置換されているC₁～C₆アルコキシ、1～5つのR₁₄で任意に置換されているC₂～C₆アルケニルオキシ、1～5つのR₁₄により任意に置換されているC₂～C₆アルキニルオキシ、 $-C(O)OR_{15}$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)N(R_{16})R_{17}$ 、 $-C_1\sim C_6$ アルキレン $-N(R_9)(R_{16})R_{17}$ 、 $-O$ -サイクル-P、又は $-O$ -サイクル-Qを表し；

40

R₅、R₆、R₇は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、又はC₁～C₆ハロアルコキシを表し；

R₈は、水素、メチル、又はASC-1を表し；

R₉は、メチルであるか、又は存在せず、R₉が存在する場合、それぞれの窒素原子は、正電荷を帯び；

50

R 1 0 は、水素又はメチルを表し；

R 1 1 は、各出現で独立に、水素又は C 1 ～ C 6 アルキルを表し；

R 1 2、R 1 3 は、各出現で独立に、水素又は C 1 ～ C 6 アルキルを表し；

R 1 4 は、各出現で独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、C 1 ～ C 6 アルコキシ、C 1 ～ C 6 ハロアルコキシ、C 3 ～ C 8 シクロアルキル、 $-C(O)OR11$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)N(R12)R13$ 、 $-C1 \sim C6$ アルキレン $-N(R12)R13$ 、サイクル $-P$ 、 O -サイクル $-P$ 、サイクル $-Q$ 、又は O -サイクル $-Q$ を表し；

サイクル $-P$ は、各出現で独立に、1～3つの R 1 8 で任意に置換されている飽和若しくは部分不飽和の C 3 ～ C 8 炭素環式環、又は環員としての炭素原子と、N (R 9) (R 1 2) 及び O から独立に選択される 1 若しくは 2 つの環員とを含む、1～3つの R 1 8 で任意に置換されている飽和若しくは部分不飽和の C 3 ～ C 8 複素環式環を表し；

サイクル $-Q$ は、各出現で独立に、1～3つの R 1 9 で任意に置換されているフェニル、又は O、S、及び N から選択される 1～4つのヘテロ原子を含む、1～3つの R 1 9 で任意に置換されている 5 員～6 員のヘテロアリアル環を表し；

R 1 5 は、各出現で独立に、水素又は 1～5つの R 1 4 で任意に置換されている C 1 ～ C 6 アルキルを表し；

R 1 6 及び R 1 7 は、各出現で独立に、水素又は 1～5つの R 1 4 で任意に置換されている C 1 ～ C 6 アルキルを表し；

R 1 8 及び R 1 9 は、各出現で独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、C 1 ～ C 4 アルキル、C 1 ～ C 4 ハロアルキル、C 1 ～ C 4 アルコキシ、C 1 ～ C 4 ハロアルコキシ、又は $-CO(O)R11$ を表し；

R 2 0 は、各出現で独立に、水素又はメチルを表し；

R 2 1 は、N (R 2 0) 2 又は $CH2-N(R20)2$ を表し；

L 1 は、 $-CH=CH-$ 、 $-CH2-O-$ 、 $-O-CH2-$ 、 $-CH2-O-CH2-$ 、 $-CH2-S-$ 、 $-S-CH2-$ 、 $-CH2-S(O)-$ 、 $-CH2-S(O2)-$ 、 $-S(O)-CH2-$ 、 $-S(O2)-CH2-$ 、 $-C(CH3)(CH3)-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-CH2-CH2-$ 、 $-CH=CH-CH2-$ 、 $-CH2-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NH-CH2-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-S(O2)-NH-CH2-$ 、 $-S(O2)-NH-$ 、 $-O-CH2-CH2-O-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-CH2-$ 、 $-CH2-NH-$ 、 $-CH2-CH2-O-$ 、 $-NH-C(=O)-CH2-O-$ 、又は結合を表し；

L 2 は、C 1 ～ C 7 アルキレンであって、前記アルキレン中の 1 つ以上の CH 2 部分が、任意に、独立に $-N(R9)(R20)-$ 、 $-CH(N(R9)(R20)(R20))-$ 、又は $-C(=O)-$ に置き換えられており、L 2 内に、隣接する C (= O) 部分も、隣接する $-N(R9)(R20)-$ 部分もなく、L 2 の末端部分が $-N(R9)(R20)-$ ではない、C 1 ～ C 7 アルキレンを表すか、又は L 2 は、 $-O-C1 \sim C6$ アルキレンを表すか、又は L 2 は、結合を表し、ただし、L 2 が結合である場合、X は $-CH2-$ を表し；

ここで、

L 2 が C (= O) である場合、R 8 は、ASC-1 であり；

L 1 が結合である場合、R 1 は、Br 又は C 2 ～ C 6 アルキルであり、且つ／又は R 4 は、 $O-C2 \sim C6$ アルケニル、 $O-C1 \sim C6$ アルキレン $-サイクル-P1$ 、若しくは $O-C1 \sim C6$ アルキレン $-サイクル-Q1$ であり、ここで、サイクル $-P1$ は、環員としての炭素原子と、N (R 9) (R 1 2) 及び O から独立に選択される 1 若しくは 2 つの環員とを含む、1～3つの R 1 8 で任意に置換されている飽和若しくは部分不飽和の C 3 ～ C 8 複素環式環を表し、且つサイクル $-Q1$ は、O、S、及び N から選択される 1～4つのヘテロ原子を含む、1～3つの R 1 9 で任意に置換されている 5 員～6 員のヘテロアリアル環を表し；

L 1 が $-CH2-O-$ 又は $-NH-C(=O)-CH2-O-$ であり、L 2 が、先に定義された C 1 ～ C 7 アルキレンであり、AR 1 及び AR 2 がフェニルであり、環 A が 6 員環

10

20

30

40

50

であり、且つR 8が水素又はメチルである場合、R 1は、Br又はC 2～C 6アルキルであり、且つ／又はR 4は、O-C 2～C 6アルケニル、O-C 1～C 6アルキレンーサイクル-P 1、若しくはO-C 1～C 6アルキレンーサイクル-Q 1であり；

L 1が-CH 2-O-又は-NH-C (=O)-CH 2-O-であり、L 2が-CH 2-又はCH 2-CH 2-であり、AR 1及びAR 2がフェニルであり、環Aが4員又は5員環であり、XがC (=O)であり、且つR 8が水素又はメチルである場合、R 1は、Br又はC 2～C 6アルキルであり、且つ／又はR 4は、O-C 2～C 6アルケニル、O-C 1～C 6アルキレンーサイクル-P 1、若しくはO-C 1～C 6アルキレンーサイクル-Q 1であり；

L 1が-O-CH 2-、-CH 2-O-CH 2-、-C (=O)-NH-、-NH-C (=O)-、-CH 2-NH-C (=O)-、-C≡C-、-O-CH 2-CH 2-O-、又は-O-であり、L 2が-CH 2-であり、AR 1及びAR 2がフェニルであり、XがC (=O)であり、且つR 8が水素又はメチルである場合、R 1は、Br又はC 2～C 6アルキルであり、且つ／又はR 4は、O-C 2～C 6アルケニル、O-C 1～C 6アルキレンーサイクル-P 1、若しくはO-C 1～C 6アルキレンーサイクル-Q 1であり；
L 1が-O-であり、且つAR 1及びAR 2がフェニルである場合、環Aは、4員又は5員環である)

の化合物であって、

2-ピロリジンメタンアミン、N-[[4-[(4-ブロモフェニル) メトキシ] -3-メトキシフェニル] メチル] -1-メチル-；

2-ピロリジンメタンアミン、N-[[3-ブロモ-4-(フェニルメトキシ) フェニル] メチル] -1-メチル-；

2-ピロリジンメタンアミン、N-[[3-[(2-クロロフェニル) メトキシ] フェニル] メチル] -1-メチル-；

2-ピロリジンメタンアミン、N-[[3-メトキシ-4-[[3-(トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] フェニル] メチル] -1-メチル-；

2-ピロリジンメタンアミン、N-[[4-[(4-クロロフェニル) メトキシ] -3-メトキシフェニル] メチル] -1-メチル-；

ベンズアミド、N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-[[メチル(3-ピペリジニルメチル) アミノ] メチル] -；

ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-[[メチル[(1-メチル-4-ピペリジニル) メチル] アミノ] メチル] -；

ベンズアミド、N-(4-ヒドロキシ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-[[[(1-メチル-3-ピロリジニル) メチル] アミノ] メチル] -；

2-フランカルボン酸、5-[[4-[[メチル[(1-メチル-2-ピペリジニル) メチル] アミノ] メチル] フェノキシ] メチル] -；

3-ピロリジンメタンアミン、N, 1-ジメチル-N-[[2-(2-ピロリジニルメトキシ) フェニル] メチル] -；

2-ピロリジンメタンアミン、1-メチル-N-[(3-フェノキシフェニル) メチル] -；

2-ピロリジンメタンアミン、N-[[4-(4-クロロ-2-ニトロフェノキシ) フェニル] メチル] -1-メチル-；

3-アゼチジンアミン、N-メチル-N-[(3-フェノキシフェニル) メチル] -；

3-ピロリジンアミン、N-メチル-N-[(3-フェノキシフェニル) メチル] -；

3-ピロリジンアミン、1-メチル-N-[(3-フェノキシフェニル) メチル] -；

2-ピロリジンメタンアミン、N-[[4-(4-ブロモフェノキシ) フェニル] メチル] -N-メチル-；

3-ピロリジンカルボキサミド、N-[[2-(3-メトキシフェノキシ)-3-ピロリジニル] メチル] -；

4-ピペリジンカルボキサミド、N-[[6-(2, 5-ジメチルフェノキシ)-3-ピ

10

20

30

40

50

リジニル] メチル] - ;

2-ピロリジンカルボキサミド, N- [[2- (3, 4-ジメチルフェノキシ) - 4-ピリジニル] メチル] - ;

4-ピペリジンアミン, N- [[5-プロモ-2- (2-ピリジニルメトキシ) フェニル] メチル] - 1-メチル-

ではない、式 I の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 2】

A R 1 は、フェニル、ピリジニル、又はチアゾリルを表し、且つ A R 2 は、フェニル、ピリジニル、又はフラニルを表す、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

10

【請求項 3】

A R 1 及び A R 2 は、フェニルを表す、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 4】

A R 1 は、ピリジニルを表し、且つ A R 2 は、フェニルを表す、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 5】

A R 1 は、ピリジニルを表し、且つ A R 2 は、ピリジニルを表す、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 6】

A R 1 及び A R 2 は、ピリジニルを表す、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

20

【請求項 7】

L 1 は、-CH=CH-を表す、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 8】

L 1 は、-CH₂-O-を表す、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 9】

L 1 は、-C(CH₃)(CH₃)-を表す、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

30

【請求項 10】

L 2 は、C 1～C 7 アルキレンであって、前記アルキレン中の 1 つ以上の CH₂ 部分が任意に、独立に-N(R 9)(R 20)-、-CH(N(R 9)(R 20)(R 20))-、又は-C(=O)-に置き換えられており、L 2 内に、隣接する C(=O) 部分も、隣接する-N(R 9)(R 20)-部分もなく、L 2 の末端部分が-N(R 9)(R 20)-ではない、C 1～C 7 アルキレンを表すか、又は L 2 は、-O-C 1～C 6 アルキレン-を表す、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 11】

環 A は、窒素原子に加えて CH₂ 部分のみを環員として含む 4 員～6 員の飽和環である、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

40

【請求項 12】

X は、CH₂ であり；

L 2 は、C 1～C 7 アルキレンであって、前記アルキレン中の 1 つ以上の CH₂ 部分が任意に、独立に-N(R 9)(R 20)-、-CH(N(R 9)(R 20)(R 20))-、又は-C(=O)-に置き換えられており、L 2 内に、隣接する C(=O) 部分も、隣接する-N(R 9)(R 20)-部分もなく、L 2 の末端部分が-N(R 9)(R 20)-ではなく、ASC に結合されている L 2 の前記末端部分が-CH₂-である、C 1～C

50

7 アルキレンを表すか、又は L 2 は、 $-O-C1 \sim C6$ アルキレン-を表す、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 1 3】

L 2 は、C 1 ～ C 7 アルキレンであって、前記アルキレン中の 1 又は 2 つの CH 2 部分が任意に、独立に $-N(R9)(R20)-$ 又は $-C(=O)-$ に置き換えられており、ASC に結合されている L 2 の末端部分が $-CH_2-$ である、C 1 ～ C 7 アルキレンを表す、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 1 4】

L 2 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-NH-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-CH_2-$ 、 $-C(=O)-NH-CH_2-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-N^+(CH_3)_2-CH_2-C(=O)-$ 、 $-CH_2-NH-C(=O)-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-CH_2-C(=O)-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、又は $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ を表す、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 1 5】

L 2 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、又は $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ を表す、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

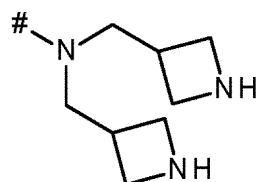
【請求項 1 6】

L 2 は、 $-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、又は $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ を表す、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 1 7】

R 8 は、ASC-1 を表し、好ましくは、ASC は、ASC-o

【化 3】



(ASC-o)

である、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 1 8】

L 2 は、 $-C(=O)-$ を表す、請求項 1 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 1 9】

ASC-1 は、ASC-1 a 又は ASC-1 b

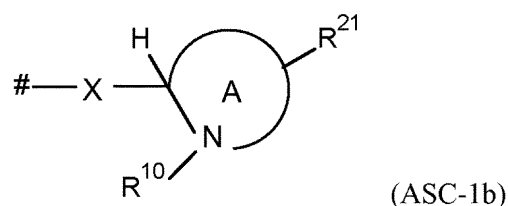
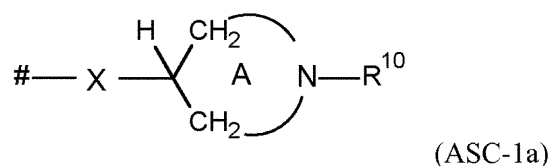
10

20

30

40

【化 4】



10

である、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 20】

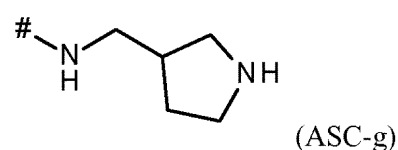
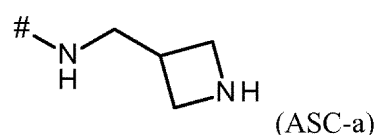
環 A は、窒素原子に加えて炭素原子を環員として含む 4 員～6 員の飽和環を表す、請求項 19 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 21】

ASC-1 は、環 A が窒素原子に加えて炭素原子を環員として含む 4 員～5 員の飽和環を表し、且つ X が CH2 を表す、ASC-1a であり、好ましくは、ASC は、ASC-a 又は ASC-g

20

【化 5】



30

である、請求項 20 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 22】

L2 は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表す、請求項 21 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

40

【請求項 23】

ASC は、 $-\text{N}(\text{R}_{8a})$ ASC-1 又は $-\text{N}(\text{R}_{8b})$ (R9) ASC-1 であり；
環 A は、窒素原子に加えて炭素原子を環員として含む 4 員～5 員の飽和環を表し；
X は、CH2 を表し；

L1 は、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O}_2)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(=$

50

O) $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、又は $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-$ を表し；

R 8 a は、水素又は A S C - 1 を表し；

R 8 b は、メチル又は A S C - 1 を表し；

R 9 は、メチルを表し；且つ

R 10 は、水素を表す、請求項 1～22 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

10

【請求項 24】

R 4 は、 $\text{O}-\text{R}22$ を表し、R 22 は、C 3～C 6 アルキル、C 2～C 6 アルケニル、C 1～C 6 アルキル-サイクル-P 1、C 1～C 6 アルキル-サイクル-Q 1 である、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 25】

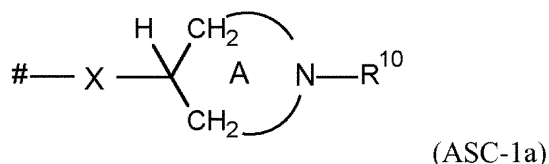
R 4 は、 $\text{O}-\text{R}22$ を表し、R 22 は、C 2～C 6 アルケニルである、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 26】

20

A S C - 1 は、A S C 1 a

【化 6】



であり、

30

環 A は、窒素原子に加えて炭素原子を環員として含む 4 員～5 員の飽和環を表し；

X は、 CH_2 を表し；

A R 1 は、フェニル又はピリジニルを表し；

A R 2 は、フェニル又はピリジニルを表し；

R 1 及び R 2 は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、C 1～C 6 アルキル、C 1～C 6 ハロアルキル、C 3～C 8 シクロアルキル、C 1～C 6 アルコキシ、C 1～C 6 ハロアルコキシ、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}11$ 、又は $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}12)\text{R}13$ を表し；

R 3 は、水素であり；

R 4 は、水素、ハロゲン、シアノ、C 1～C 6 アルキル、C 1～C 6 ハロアルキル、又は $\text{O}-\text{R}22$ を表し；

40

R 5、R 6、R 7 は、水素又はハロゲンであり；

R 8 は、水素、メチル、又は A S C - 1 を表し；

R 9 は、メチルであるか、又は存在せず；

R 10 は、水素を表し；

R 11 は、各出現で独立に、水素又は C 1～C 6 アルキルを表し；

R 12 及び R 13 は、各出現で独立に、水素又は C 1～C 6 アルキルを表し；

R 18 及び R 19 は、各出現で独立に、ハロゲン、シアノ、メチル、ハロメチル、メトキシ、又はハロメトキシを表し；

R 22 は、C 1～C 6 アルキル、C 2～C 6 アルケニル、C 1～C 6 ハロアルキル、C 2～C 6 ハロアルケニル、C 1～C 6 アルキル-サイクル-P、C 1～C 6 アルキル-サイ

50

クルーQ、C 1 2 C 6 アルケニルーサイクルーP、又はC 2 ～C 6 アルケニルーサイクルーQを表し；

サイクルーPは、各出現で独立に、それぞれ1～3つのR 1 8で任意に置換されているテトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、ジオキサニル、又はモルホリニルを表し；

サイクルーQは、各出現で独立に、それぞれ1～3つのR 1 9で任意に置換されているフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、フラニル、又はチオフェニルを表し；

L 1 は、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、又は $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)-$ を表し；

10

L 2 は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表す、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項27】

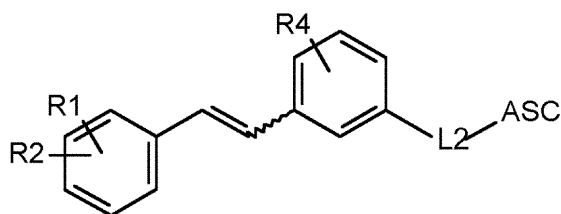
R 8 は、ASC-1を表し、且つL 2 は、 $-\text{C}(=\text{O})-$ を表す、請求項26に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項28】

式I-20

20

【化7】



(I-20)

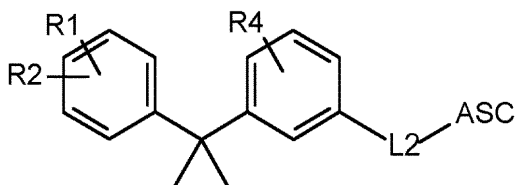
30

の化合物である、請求項26若しくは27に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項29】

式I-21

【化8】



(I-21)

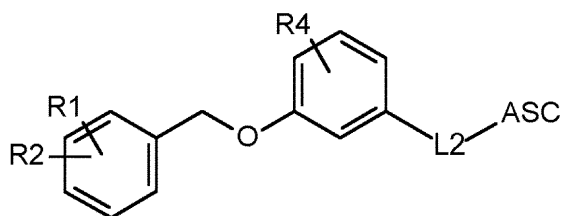
40

の化合物である、請求項26若しくは27に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項30】

式I-22

【化 9】



(I-22)

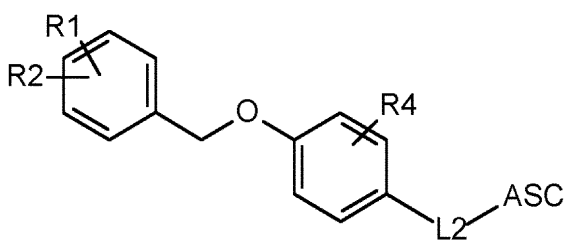
10

の化合物である、請求項 26 若しくは 27 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 31】

式 I-23

【化 10】



(I-23)

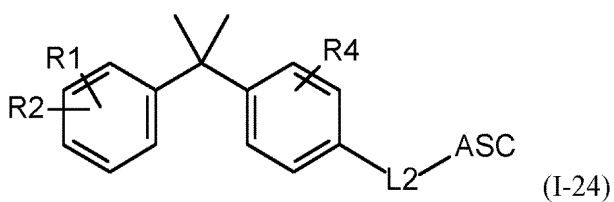
20

の化合物である、請求項 26 若しくは 27 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 32】

式 I-24

【化 11】



(I-24)

30

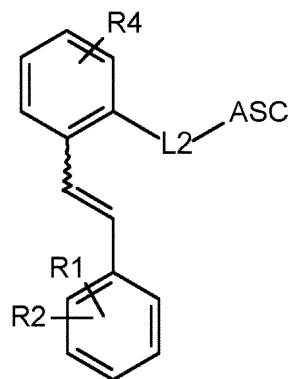
の化合物である、請求項 26 若しくは 27 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 33】

式 I-25

40

【化 1 2】



(I-25)

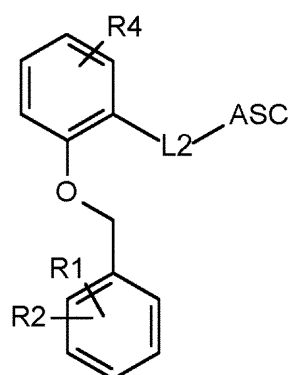
10

の化合物である、請求項 2 6 若しくは 2 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 3 4】

式 I - 2 6

【化 1 3】



(I-26)

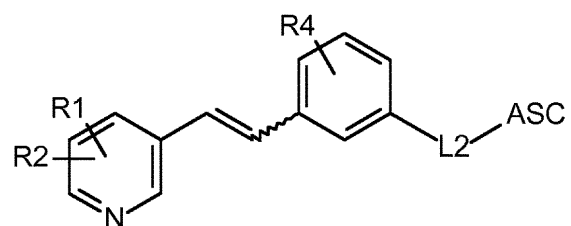
20

の化合物である、請求項 2 6 若しくは 2 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 3 5】

式 I - 2 7

【化 1 4】



(I-27)

40

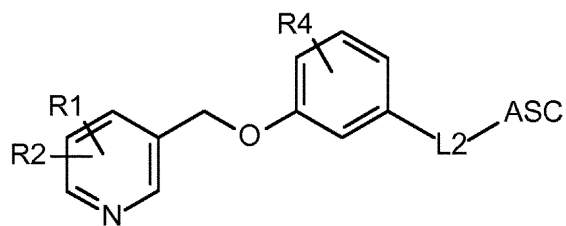
の化合物である、請求項 2 6 若しくは 2 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 3 6】

式 I - 2 8

50

【化 1 5】



(I-28)

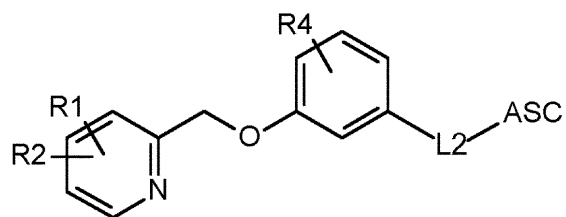
10

の化合物である、請求項 2 6 若しくは 2 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 3 7】

式 I - 2 9

【化 1 6】



(I-29)

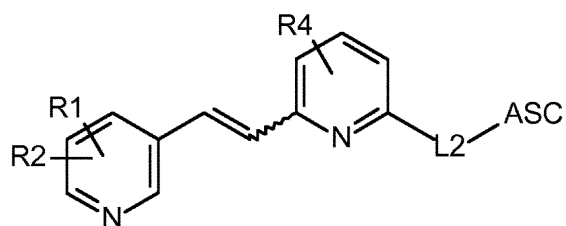
20

の化合物である、請求項 2 6 若しくは 2 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 3 8】

式 I - 3 0

【化 1 7】



(I-30)

30

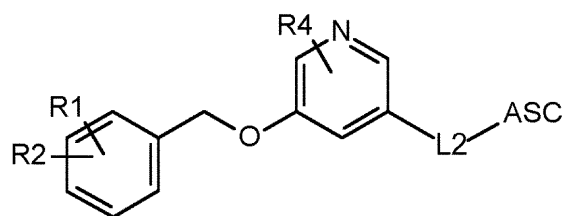
の化合物である、請求項 2 6 若しくは 2 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 3 9】

式 I - 3 1

40

【化 1 8】



(I-31)

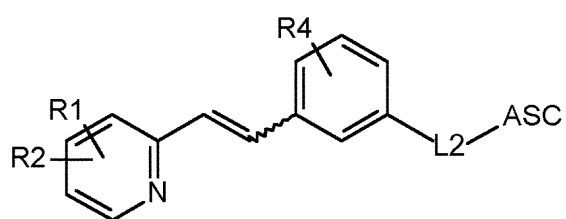
10

の化合物である、請求項 2 6 若しくは 2 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 4 0】

式 I - 3 2

【化 1 9】



(I-32)

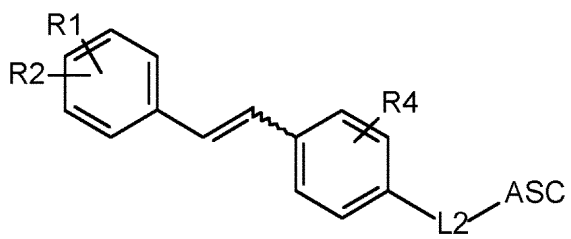
20

の化合物である、請求項 2 6 若しくは 2 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 4 1】

式 I - 3 3

【化 2 0】



(I-33)

30

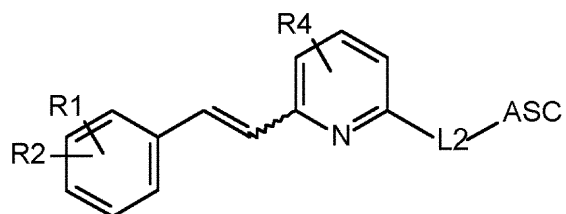
の化合物である、請求項 2 6 若しくは 2 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

40

【請求項 4 2】

式 I - 3 4

【化 2 1】



(I-34)

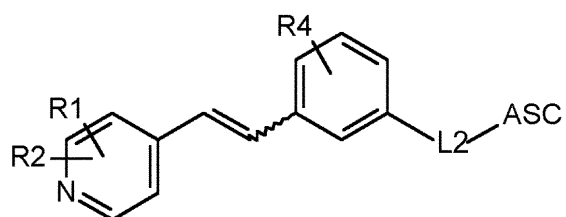
10

の化合物である、請求項 2 6 若しくは 2 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 4 3】

式 I - 3 5

【化 2 2】



(I-35)

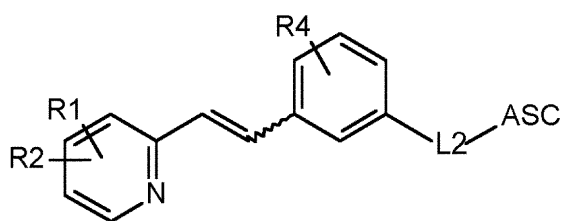
20

の化合物である、請求項 2 6 若しくは 2 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 4 4】

式 I - 3 6

【化 2 3】



(I-36)

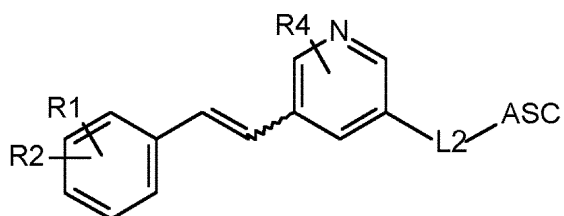
30

の化合物である、請求項 2 6 若しくは 2 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 4 5】

式 I - 3 7

【化 2 4】



(I-37)

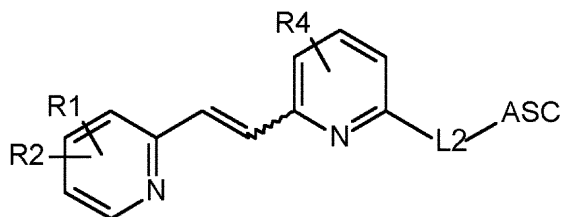
50

の化合物である、請求項 26 若しくは 27 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 46】

式 I-38

【化 25】



(I-38)

10

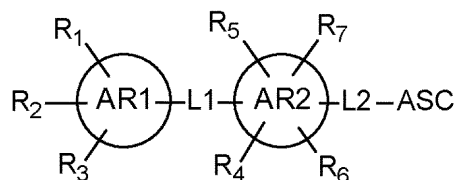
の化合物である、請求項 26 若しくは 27 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 47】

微生物感染症を有するか又は微生物感染症にかかりやすい対象を治療する方法であって、式 I の化合物を前記対象に投与することを含む方法に使用するための式 I の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物であって、前記対象は、前記式 I の化合物を抗微生物剤と組み合わせて受けており、前記式 I の化合物は、

20

【化 26】



(I)

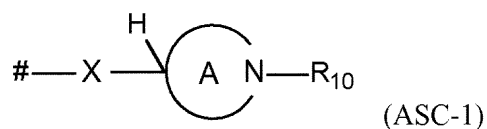
30

(式中、

ASC は、 $-N(R8)(R9)ASC-1$ であり；

ASC-1 は、

【化 27】



(ASC-1)

40

であり、

環 A は、窒素原子に加えて炭素原子を環員として含む 4 員～6 員の飽和環を表し、ここで、環 A 中の 1 つの CH₂ 部分は、任意に CH(R21) に置き換えられており、前記窒素原子に隣接しない環 A 中の 1 つの炭素原子は、任意に O に置き換えられており、環 A は、炭素原子を介して X に結合されており；

X は、結合、 $-CH_2-$ 、又は $-C(=O)-$ を表し；

AR1、AR2 は、独立に、フェニル、又は O、S、及び N から選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む 5 員～6 員のヘテロアリール環を表し、ここで、AR1 は、炭素原子を介して L1 に結合されており、AR2 は、炭素原子を介して L1 及び L2 に結合されており

50

;

R 1、R 2、R 3は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、C 1～C 6アルキル、C 1～C 6ハロアルキル、C 3～C 8シクロアルキル、C 1～C 6アルコキシ、C 1～C 6ハロアルコキシ、 $-C 1 \sim C 6$ アルキレン-N (R 1 2) R 1 3、 $-N (R 1 2) R 1 3$ 、 $-C (O) OR 1 1$ 、 $-C (O) N (R 1 2) R 1 3$ 、 $-S (O) OR 1 1$ 、又はフェニルを表し；

R 4は、ヒドロキシル、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、1～5つのR 1 4で任意に置換されているC 1～C 6アルキル、1～5つのR 1 4で任意に置換されているC 2～C 6アルケニル、1～5つのR 1 4で任意に置換されているC 2～C 6アルキニル、1～5つのR 1 4で任意に置換されているC 1～C 6アルコキシ、1～5つのR 1 4で任意に置換されているC 2～C 6アルケニルオキシ、1～5つのR 1 4で任意に置換されているC 2～C 6アルキニルオキシ、 $-C (O) OR 1 5$ 、 $-CHO$ 、 $-C (O) N (R 1 6) R 1 7$ 、 $-C 1 \sim C 6$ アルキレン-N (R 9) (R 1 6) R 1 7、 $-O$ -サイクルP、又は $-O$ -サイクルQを表し；

R 5、R 6、R 7は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、C 1～C 6アルキル、C 1～C 6ハロアルキル、C 1～C 6アルコキシ、又はC 1～C 6ハロアルコキシを表し；

R 8は、水素、メチル、又はASC-1を表し；

R 9は、メチルであるか、又は存在せず、R 9が存在する場合、それぞれの窒素原子は、正電荷を帯び；

R 1 0は、水素又はメチルを表し；

R 1 1は、各出現で独立に、水素又はC 1～C 6アルキルを表し；

R 1 2、R 1 3は、各出現で独立に、水素又はC 1～C 6アルキルを表し；

R 1 4は、各出現で独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、C 1～C 6アルコキシ、C 1～C 6ハロアルコキシ、C 3～C 8シクロアルキル、 $-C (O) OR 1 1$ 、 $-CHO$ 、 $-C (O) N (R 1 2) R 1 3$ 、 $-C 1 \sim C 6$ アルキレン-N (R 1 2) R 1 3、サイクルP、 O -サイクルP、サイクルQ、又は O -サイクルQを表し；

サイクルPは、各出現で独立に、1～3つのR 1 8で任意に置換されている飽和若しくは部分不飽和のC 3～C 8炭素環式環、又は環員としての炭素原子と、N (R 9) (R 1 2) -及びOから独立に選択される1若しくは2つの環員とを含む、1～3つのR 1 8で任意に置換されている飽和若しくは部分不飽和のC 3～C 8複素環式環を表し；

サイクルQは、各出現で独立に、1～3つのR 1 9で任意に置換されているフェニル、又はO、S、及びNから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、1～3つのR 1 9で任意に置換されている5員～6員のヘテロアリール環を表し；

R 1 5は、各出現で独立に、水素又は1～5つのR 1 4で任意に置換されているC 1～C 6アルキルを表し；

R 1 6及びR 1 7は、各出現で独立に、水素又は1～5つのR 1 4で任意に置換されているC 1～C 6アルキルを表し；

R 1 8及びR 1 9は、各出現で独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、C 1～C 4アルキル、C 1～C 4ハロアルキル、C 1～C 4アルコキシ、C 1～C 4ハロアルコキシ、又は $-CO (O) R 1 1$ を表し；

R 2 0は、各出現で独立に、水素又はメチルを表し；

R 2 1は、N (R 2 0) 2又は $CH 2 -N (R 2 0) 2$ を表し；

L 1は、 $-CH=CH-$ 、 $-CH 2 -O-$ 、 $-O-CH 2 -$ 、 $-CH 2 -O-CH 2 -$ 、 $-CH 2 -S-$ 、 $-S-CH 2 -$ 、 $-CH 2 -S (O)-$ 、 $-CH 2 -S (O 2)-$ 、 $-S (O)-CH 2 -$ 、 $-S (O 2)-CH 2 -$ 、 $-C (CH 3) (CH 3)-$ 、 $-C (=O)-NH-$ 、 $-NH-C (=O)-$ 、 $-CH 2 -CH 2 -$ 、 $-CH=CH-CH 2 -$ 、 $-CH 2 -NH-C (=O)-$ 、 $-C (=O)-NH-CH 2 -$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-S (O 2)-NH-CH 2 -$ 、 $-S (O 2)-NH-$ 、 $-O-CH 2 -CH 2 -O-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-CH 2 -$ 、 $-CH 2 -NH-$ 、 $-CH 2 -CH 2 -O-$ 、又は $-NH-C (=O)-CH 2 -O-$ 、又は結合を表し；

L 2 は、C 1 ～ C 7 アルキレンであって、前記アルキレン中の 1 つ以上の C H 2 部分が任意に、独立に $-N(R 9)(R 2 0)-$ 、 $-CH(N(R 9)(R 2 0)(R 2 0))-$ 、又は $-C(=O)-$ に置き換えられており、L 2 内に、隣接する $C(=O)$ 部分も、隣接する $-N(R 9)(R 2 0)-$ 部分もなく、L 2 の末端部分が $-N(R 9)(R 2 0)-$ ではない、C 1 ～ C 7 アルキレンを表すか、又は L 2 は、 $-O-C 1 \sim C 6$ アルキレンを表すか、又は L 2 は、結合を表し、ただし、L 2 が結合である場合、X は $-CH 2-$ を表す)

であり、前記化合物は、好ましくは、請求項 1 ～ 4 6 のいずれか一項に記載される通りである、式 I の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 4 8】

(i) 請求項 4 7 に記載の、好ましくは請求項 1 ～ 4 6 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物、及び (i i) 抗微生物剤を含む医薬製品。

【請求項 4 9】

微生物感染症を有するか又は微生物感染症にかかりやすい対象を治療する方法であって、請求項 4 7 に記載の、好ましくは請求項 1 ～ 4 6 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物を前記対象に投与することを含み、前記対象は、前記式 I の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物を抗微生物剤と組み合わせて受けている、方法。

【請求項 5 0】

前記抗微生物剤は、テトラサイクリン抗生物質、例えば、ミノサイクリンである、請求項 4 7 に記載の方法、又は請求項 4 8 に記載の医薬製品、又は請求項 4 9 に記載の方法に使用するための式 I の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【請求項 5 1】

前記抗微生物剤は、オキサゾリジノン抗生物質、例えば、リネゾリドである、請求項 4 7 に記載の方法、又は請求項 4 8 に記載の医薬製品、又は請求項 4 8 に記載の方法に使用するための式 I の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、抗微生物剤との組み合わせで作用してその効力を増強する化合物、とりわけ微生物の排出ポンプの阻害剤と、細菌性疾患及び他の微生物による疾患の治療のための抗微生物剤化合物、とりわけ抗生物質と組み合わせたこれらの化合物の使用とに関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

抗生物質は、多くの臨床状況で細菌感染症を治療するのに重要で効果的な薬物である。感染性疾患を治療するための抗生物質の導入は、20 世紀に公衆衛生を大いに改善した。細菌は、早くから抗菌剤の作用を逃れる耐性機構を発達させ始めた。種々の抗菌剤の幅広い使用は、多剤耐性病原体の進化及びその世界的な広がりを促進した。現在、特に病院及び介護施設における耐性病原体の発生増加は、感染の治療に対して問題を起こし、罹患率及び死亡率の上昇、治療期間の長期化、並びにコスト増加をもたらす（例えば、Gootz T. D. 2010. Critical Rev. Immunol. 30 (1) : 79-93; Silver L. L. 2011. Clin. Microbiol. Rev. 24 (1) : 71-109; Denis G. A. and Relich R. F. Clin Lab Med 2014. 34 : 257-270）。

【0 0 0 3】

細菌は、色々な機構で耐性を得る。いくつかの機構が薬物又はあるクラスの抗生物質に特異的である一方、他の機構は非特異的であり、いくつかの無関係なクラスの抗生物質に作用する。特異的な機構は、薬物標的の修飾又は分解若しくは酵素変化 (enzymat

10

20

30

40

50

ic alteration) による薬物の不活性化であり得る。非特異的な機構は、より低い透過性によるか、細菌細胞からの薬物の輸送によるか、又は両方の組み合わせによる薬物の取込み低下であり得る。結果として、通常であれば細菌細胞を殺すであろう薬物濃度が、標的部位において細菌の生存を可能にするレベルに低下する (Enzyme-Mediated Resistance to Antibiotics. Bonomo R. A. and Tolmasky M. Eds. ASM Press 2007; Martinez and Baquero 2014. Upsala J. Med. Sci. 119: 68-77; Piddock L. J. V. 2006. Clin. Microbiol. Rev. 19 (2): 382-402; Olivares et al. 2013. Front. Microbiol. 4, 103: doi 10.3389/fmicb.2013.00103)。細菌細胞からの抗生物質の能動輸送は耐性を付与し、高レベルの耐性に大いに貢献し得る。多剤排出ポンプは、医学的に重要な抗生物質及び殺菌剤を含む多様な化学的に異なる物質を排出できる。そのようなシステムは、細菌における多剤耐性の最も重要な根源的機構と認識されている (例えば、Li et al. 2015. Clin. Microbiol. Rev. 28 (2): 337-418; Nikaido 2011. Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol. 77: 1-60; Poole 2005. J. Antimicrob. Chemother. 56: 20-51; Olivares et al. 2013. Front. Microbiol. 4: 103)。

【0004】

薬物能動輸送体は、電圧印加の機構により2つの主要なクラスに分けられる。ABC輸送体のような一次輸送体はATP (主要な細胞エネルギー源) を加水分解して、薬物排出に動力を供給する。現在知られているほとんどの細菌薬物排出システムは、プロトン又はナトリウムの膜内外電気化学ポテンシャルに貯蔵されたエネルギーを使用する二次輸送体のクラスに属する。このプロトン駆動力 (PMF) により推進される輸送体は、大きさ及び構造の特徴に基づいてさらに4群にさらに分けることができる。これらの群は、主要ファシリテータースーパーファミリー (MFS)、小型の多剤耐性ファミリー (SMR)、耐性結節形成分裂ファミリー (resistance nodulation division family) (RND)、及び多剤・毒性化合物排出ファミリー (MATE) である (総説については、下記を参照されたい: Microbial Efflux Pumps Wu, Zhang, Brown Eds. Caister Academic Press 2013; Sun et al. 2014 Biochem. Biophys. Res. Commun. 453 (2): 254-267)。RNDファミリーのメンバーは、多様な基質を受け入れるため、多剤排出及び耐性の点で高度に関連している。RNDポンプは、臨床的に意義のある腸内細菌科及びブドウ糖非発酵菌を含むグラム陰性細菌に見られる。よく記載されるメンバーは、大腸菌 (*Escherichia coli*) のAcrAB-TolC及びシュドモナス・アエルギノーサ (*Pseudomonas aeruginosa*) のMexAB-OprMである。AcrAB-TolC及びMexAB-OprMサブユニットのX線構造は最初に解明され、三部構成RNDポンプの機能の理解を増大させた (Nikaido H. 2011 Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol. 77: 1-60; Murakami S. 2008. Curr. Opin. Struct. Biol. 18: 459-465; Ruggerone et al. 2013. Curr. Top Med. Chem. 13 (24): 3079-100)。完全なRND複合体の構造のモデルは、AcrAB-TolC及びMexAB-OprMの例に関して発表された (Kim et al. 2015. Mol. Cells. 38 (2): 180-186; Du et al. 2015. Trends Microbiol. 23: 311-319; Du et al. 2014. Nature 509: 512-515; Trepout et al. 2010. Biochim. Biophys. Acta 1798: 1953-1960; Symmons et al. 2009. Proc. Natl. Acad. Sci. 106: 7

173-7178)。組み立てられたポンプ複合体を通る基質輸送の経路は、X線結晶構造に基づいて説明された。いくつかの基質及び阻害剤の結合部位を決定でき、コンピューターシミュレーションを利用して、基質及び阻害剤と排出ポンプとの動的相互作用が説明された(Yamaguchi et al. 2015. *Front Microbiol.* 6:327; Ruggerone et al. 2013 *Curr. Topics Med. Chem.* 13(24):3079-3100に総説されている)。

【0005】

RNDポンプの発現は、抗生物質の存在などの環境ストレスに反応して調節される(Morita et al. 2014. *Front. Microbiol.* 4, 422:doi:10.3389/fmicb.2013.00422; Poole 2014. *Can. J. Microbiol.* 60:783-791)。排出遺伝子発現増大が抗生物質耐性を起こすことが分かっている。多くの抗生物質は、能動的な薬物排出のためグラム陰性細菌に対する活性がない。例えば、MexAB-OprMの過剰発現は、実質的にフルオロキノロン耐性及びβ-ラクタム耐性の一因になっている。P. aeruginosa (P. aeruginosa)の別のRNDポンプMexXYは、アミカシン感受性低下並びにフルオロキノロン、カルバペネム、及びセファロsporin抗生物質セフトジジムに対する共耐性の一因である。排出による活性の低下又は喪失は、排出ポンプ阻害剤により回復できる。排出ポンプは、バイオフィーム形成、クオラムセンシング、毒力、及び侵襲性において役割を果たしている。そのため、排出ポンプ阻害剤は、いくつかの様相の感染症に対処するのに有用であり得る(例えば、Soto S. M. 2013. *Virulence* 4(3):223-229; Hirakata et al. 2009. *Int. J. Antimicrob. Agents* 34:343-346)。

【0006】

耐性発生の増加及び開発される新たな抗生物質の数が近年劇的に減少している事実は、新たな治療選択肢の必要性をもたらす。併用療法は、耐性病原体に対処するための証明されたアプローチである。排出ポンプは、既存の抗微生物剤の活性を増強できる阻害剤の標的であると考えられる。天然産物のような異なる源の分子(例えば、Piddock L. et al. 2010 *J. Antimicrob. Chemother.* 65:1215-1223; Starvi et al. 2007 *J. Antimicrob. Chemother.* 59(6):1247-60; Li et al. 2015. *Clin. Microbiol. Rev.* 28(2):337-418)、ヒト排出ポンプの阻害剤、又は新規化学物質が試験され、記載されている(Van Bambeke et al. 2010. *Frontiers in Anti-infective Drug Discovery* 1:138-175; Van Bambeke et al. 2006. *Recent Patents on Anti-infective Drug Discovery*; Zechini B. and Versace I. 2009. 4:37-50; Opperman and Nguyen 2015. *Front. Microbiol.* 6, 421:doi 10.3389/fmicb.2015.00421に総説されている)。一連のペプチド模倣化合物からのフェニルアラニン-アルギニンβ-ナフチルアミド(MC-207, 110又はPAβN)及びピリドピリミジン誘導体D13-9001は、排出ポンプ阻害剤の十分に研究されている例である。

【0007】

欧州特許1652839号明細書及び米国特許第6399629号明細書は、薬物排出ポンプ阻害剤を記載している。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、新たな化合物及び細菌感染症を治療する方法を提供する。

【0009】

第1の態様において、本発明は、微生物感染症を有するか又は微生物感染症にかかりや

10

20

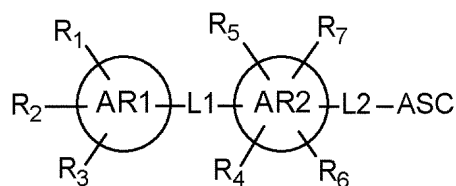
30

40

50

すい対象を治療する方法であって、式 I の化合物を前記対象に投与することを含む方法に使用するための式 I の化合物を、前記化合物の薬学的に許容できる塩、溶媒和物、及び水和物を含めて提供し、前記対象は、式 I の化合物を抗微生物剤と組み合わせて受けており、式 I の化合物は、

【化 1】

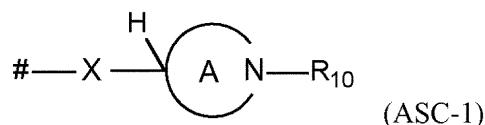


(I)

10

(式中、
ASC は、 $-N(R_8)(R_9)ASC-1$ であり；
ASC-1 は、

【化 2】



(ASC-1)

20

であり、
環 A は、窒素原子に加えて炭素原子を環員として含む 4 員～6 員の飽和環を表し、ここで、環 A 中の 1 つの CH₂ 部分は、任意選択で CH(R₂₁) に置き換えられており、窒素原子に隣接しない環 A 中の 1 つの炭素原子は、任意選択で O に置き換えられており；
X は、結合、 $-CH_2-$ 、又は $-C(=O)-$ を表し、ここで、環 A は、炭素原子により X に結合されており；

AR₁、AR₂ は、独立に、フェニル、又は O、S、及び N から選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む 5 員～6 員のヘテロアリアル環を表し、ここで、AR₁ は、炭素原子により L₁ に結合されており、AR₂ は、炭素原子により L₁ 及び L₂ に結合されており；
R₁、R₂、R₃ は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₃～C₈ シクロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ ハロアルコキシ、 $-C_1 \sim C_6$ アルキレン-N(R₁₂)R₁₃、 $-N(R_{12})R_{13}$ 、 $-C(O)OR_{11}$ 、 $-C(O)N(R_{12})R_{13}$ 、 $-S(O)OR_{11}$ 、又はフェニルを表し；

30

R₄ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、1～5 つの R₁₄ により任意選択で置換されている C₁～C₆ アルキル、1～5 つの R₁₄ により任意選択で置換されている C₂～C₆ アルケニル、1～5 つの R₁₄ により任意選択で置換されている C₁～C₆ アルコキシ、1～5 つの R₁₄ により任意選択で置換されている C₂～C₆ アルケニルオキシ、1～5 つの R₁₄ により任意選択で置換されている C₂～C₆ アルキニルオキシ、 $-C(O)OR_{15}$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)N(R_{16})R_{17}$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキレン-N(R₉)(R₁₆)R₁₇、 $-O-$ サイクルー P、又は $-O-$ サイクルー Q を表し；

40

R₅、R₆、R₇ は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₁～C₆ アルコキシ、又は C₁～C₆ ハロアルコキシを表し；

R₈ は、水素、メチル、又は ASC-1 を表し；

R₉ は、メチルであるか、又は存在せず、R₉ が存在する場合、それぞれの窒素原子は、

50

正電荷を帯び、すなわち四級アミンを生成し；

R 1 0 は、水素又はメチルを表し；

R 1 1 は、各出現で独立に、水素又は C 1 ～ C 6 アルキルを表し；

R 1 2、R 1 3 は、各出現で独立に、水素又は C 1 ～ C 6 アルキルを表し；

R 1 4 は、各出現で独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、C 1 ～ C 6 アルコキシ、C 1 ～ C 6 ハロアルコキシ、C 3 ～ C 8 シクロアルキル、 $-C(O)OR 1 1$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)N(R 1 2)R 1 3$ 、 $-C 1 \sim C 6$ アルキレン $-N(R 1 2)R 1 3$ 、サイクル $-P$ 、 O -サイクル $-P$ 、サイクル $-Q$ 、又は O -サイクル $-Q$ を表し；

サイクル $-P$ は、各出現で独立に、1～3つの R 1 8 により任意選択で置換されている飽和若しくは部分不飽和の C 3 ～ C 8 炭素環式環、又は環員としての炭素原子と、N (R 9) (R 1 2) 及び O から独立に選択される 1 若しくは 2 つの環員とを含む、1～3つの R 1 8 により任意選択で置換されている飽和若しくは部分不飽和の C 3 ～ C 8 複素環式環を表し；

サイクル $-Q$ は、各出現で独立に、1～3つの R 1 9 により任意選択で置換されているフェニル、又は O、S、及び N から選択される 1～4つのヘテロ原子を含む、1～3つの R 1 9 により任意選択で置換されている 5 員～6 員のヘテロアリール環を表し；

R 1 5 は、各出現で独立に、水素又は 1～5つの R 1 4 により任意選択で置換されている C 1 ～ C 6 アルキルを表し；

R 1 6 及び R 1 7 は、各出現で独立に、水素又は 1～5つの R 1 4 により任意選択で置換されている C 1 ～ C 6 アルキルを表し；

R 1 8 及び R 1 9 は、各出現で独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、C 1 ～ C 4 アルキル、C 1 ～ C 4 ハロアルキル、C 1 ～ C 4 アルコキシ、C 1 ～ C 4 ハロアルコキシ、又は $-CO(O)R 1 1$ を表し；

R 2 0 は、各出現で独立に、水素又はメチルを表し；

R 2 1 は、 $N(R 2 0)_2$ 又は $CH_2-N(R 2 0)_2$ を表し；

L 1 は、 $-CH=CH-(Z, E, \text{又は } Z/E)$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S(O)-$ 、 $-CH_2-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-CH_2-$ 、 $-S(O)_2-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)(CH_3)-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-(Z, E, \text{又は } Z/E)$ 、 $-CH_2-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NH-CH_2-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-S(O)_2-NH-CH_2-$ 、 $-S(O)_2-NH-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-NH-C(=O)-CH_2-O-$ 、又は結合を表し；

L 2 は、C 1 ～ C 7 アルキレンであって、アルキレン中の 1 つ以上の CH_2 部分が、任意選択で独立に、 $-N(R 9)(R 2 0)-$ 、 $-CH(N(R 9)(R 2 0)(R 2 0))-$ 、又は $-C(=O)-$ に置き換えられており、L 2 内に、隣接する $C(=O)$ 部分も、隣接する $-N(R 9)(R 2 0)-$ 部分もなく、L 2 の末端部分が $-N(R 9)(R 2 0)-$ ではない、C 1 ～ C 7 アルキレンを表すか、又は L 2 は、 $-O-C 1 \sim C 6$ アルキレン $-$ を表すか、又は L 2 は、L 2 が結合である場合に X が $-CH_2-$ を表すことを条件として、結合を表す)

である。

【0010】

式 I の化合物は、一般に、抗微生物剤との併用療法の一成分として対象に投与される。対象は、式 I の化合物による投与前に抗微生物剤により治療されていてもよく、又は抗微生物剤による治療は、式 I の化合物の投与と同時であるか、又はその後であり得る。

【0011】

さらなる態様において、本発明は、微生物感染症を有するか又は微生物感染症にかかりやすい対象を治療する方法であって、式 I の化合物を前記対象に投与することを含む方法に使用するための式 I の化合物を提供する。この場合、対象は、微生物感染症の治療を完了するために、さらに抗微生物剤を受け続けることになるか、受けているか、又は受ける

10

20

30

40

50

であろう。さらなる態様において、本発明は、抗微生物剤と組み合わせて、対象の微生物感染症を予防又は治療する方法に使用するための式 I の化合物を提供する。

【0012】

さらなる態様において、本発明は、微生物感染症を有するか又は微生物感染症にかかりやすい対象を治療する方法であって、式 I の化合物を抗微生物剤と組み合わせて前記対象に投与することを含む方法に使用するための式 I の化合物を提供する。

【0013】

さらなる態様において、本発明は、前記方法が式 I の化合物を前記対象に投与することを含む、微生物感染症を有するか又は微生物感染症にかかりやすい対象を治療するための医薬品の製造における式 I の化合物の使用を提供する。この場合、対象は、微生物感染症の治療を完了するために、さらに抗微生物剤を受け続けることになるか、受けているか、又は受けるであろう。

【0014】

さらなる態様において、本発明は、抗微生物剤と組み合わせた、対象の微生物感染症を予防又は治療するための医薬品の製造における式 I の化合物を提供する。

【0015】

さらなる態様において、本発明は、微生物感染症を有するか又は微生物感染症にかかりやすい対象を治療するための医薬品の製造における式 I の化合物の使用であって、前記方法が式 I の化合物を前記対象に投与することを含み、前記対象が式 I の化合物を抗微生物剤と組み合わせて受けている、使用を提供する。

【0016】

さらなる態様において、本発明は、前記方法が式 I の化合物を抗微生物剤と組み合わせて投与することを含む、微生物感染症を有するか又は微生物感染症にかかりやすい対象を治療するための医薬品の製造における式 I の化合物の使用を提供する。

【0017】

さらなる態様において、本発明は、式 I の化合物及び抗微生物剤を含む医薬製品を提供する。さらなる態様において、本発明は、微生物感染症を有するか又は微生物感染症にかかりやすい対象を治療する方法であって、式 I の化合物を前記対象に投与することを含む方法を提供する。この場合、対象は、微生物感染症の治療を完了するために、さらに抗微生物剤を受け続けることになるか、受けているか、又は受けるであろう。

【0018】

さらなる態様において、本発明は、微生物感染症を有するか又は微生物感染症にかかりやすい対象を治療する方法であって、式 I の化合物を前記対象に投与することを含み、前記対象が式 I の化合物を抗微生物剤と組み合わせて受けている、方法を提供する。

【0019】

さらなる態様において、本発明は、微生物感染症を有するか又は微生物感染症にかかりやすい対象を治療する方法であって、式 I の化合物を抗微生物剤と組み合わせて前記対象に投与することを含む方法を提供する。

【0020】

微生物感染症への言及は、好ましくは細菌感染症を指し、抗微生物剤 (microbial agents) への言及は、好ましくは抗生物質を指す。

【0021】

多くの式 I の化合物は新たなものであるが、式 I の化合物の一部は、抗微生物剤との併用療法における使用のための化合物として、すなわち抗細菌排出ポンプ阻害剤として以外の使用に関して知られており、さらなる態様において、本発明は、以下の条件付きで上述の式 I の化合物を提供する：

L2 が C (=O) である場合、R8 は、ASC-1 であり；

L1 が結合である場合、R1 は、Br 又は C2～C6 アルキルであり、且つ／又は R4 は、O-C2～C6 アルケニル、O-C1～C6 アルキレンーサイクルー P1、若しくは O-C1～C6 アルキレンーサイクルー Q1 であり、ここで、サイクルー P1 は、環員とし

ての炭素原子と、N (R 9) (R 1 2) 及び O から独立に選択される 1 若しくは 2 つの環員とを含む、1 ~ 3 つの R 1 8 により任意選択で置換されている飽和若しくは部分不飽和の C 3 ~ C 8 複素環式環を表し、且つサイクル-Q 1 は、O、S、及び N から選択される 1 ~ 4 つのヘテロ原子を含む、1 ~ 3 つの R 1 9 により任意選択で置換されている 5 員 ~ 6 員のヘテロアリール環を表し、好ましくは L 1 が結合である場合、R 1 は、Br 又は C 2 ~ C 6 アルキルであり、且つ / 又は R 4 は、O - C 2 ~ C 6 アルケニルであり；

L 1 が -CH 2 -O- 又は -NH-C (=O)-CH 2 -O- であり、L 2 が、先に定義された C 1 ~ C 7 アルキレンであり、AR 1 及び AR 2 がフェニルであり、環 A が 6 員環であり、且つ R 8 が水素又はメチルである場合、R 1 は、Br 又は C 2 ~ C 6 アルキルであり、且つ / 又は R 4 は、O - C 2 ~ C 6 アルケニル、O - C 1 ~ C 6 アルキレン-サイ 10
クル-P 1、若しくは O - C 1 ~ C 6 アルキレン-サイクル-Q 1 であり、好ましくは L 1 が -CH 2 -O- 又は -NH-C (=O)-CH 2 -O- であり、L 2 が、先に定義された C 1 ~ C 7 アルキレンであり、AR 1 及び AR 2 がフェニルであり、環 A が 6 員環であり、且つ R 8 が水素又はメチルである場合、R 1 は、Br 又は C 2 ~ C 6 アルキルであり、且つ / 又は R 4 は、O - C 2 ~ C 6 アルケニルであり；

L 1 が -CH 2 -O- 又は -NH-C (=O)-CH 2 -O- であり、L 2 が -CH 2 - 又は CH 2 -CH 2 - であり、AR 1 及び AR 2 がフェニルであり、環 A が 4 員又は 5 員環であり、X が C (=O) であり、且つ R 8 が水素又はメチルである場合、R 1 は、Br 又は C 2 ~ C 6 アルキルであり、且つ / 又は R 4 は、O - C 2 ~ C 6 アルケニル、O - C 1 ~ C 6 アルキレン-サイ 20
クル-P 1、若しくは O - C 1 ~ C 6 アルキレン-サイクル-Q 1 であり、好ましくは L 1 が -CH 2 -O- であり、L 2 が -CH 2 - 又は CH 2 -CH 2 - であり、AR 1 及び AR 2 がフェニルであり、環 A が 4 員又は 5 員環であり、X が C (=O) であり、且つ R 8 が水素又はメチルである場合、R 1 は、Br 又は C 2 ~ C 6 アルキルであり、且つ / 又は R 4 は、O - C 2 ~ C 6 アルケニルであり；

L 1 が -O-CH 2 -、-CH 2 -O-CH 2 -、-C (=O)-NH-、-NH-C (=O)-、-CH 2 -NH-C (=O)-、-C ≡ C-、-O-CH 2 -CH 2 -O-、又は -O- であり、L 2 が -CH 2 - であり、AR 1 及び AR 2 がフェニルであり、X が C (=O) であり、且つ R 8 が水素又はメチルである場合、R 1 は、Br 又は C 2 ~ C 6 アルキルであり、且つ / 又は R 4 は、O - C 2 ~ C 6 アルケニル、O - C 1 ~ C 6 アルキ 30
レン-サイクル-P 1、若しくは O - C 1 ~ C 6 アルキレン-サイクル-Q 1 であり、好ましくは、L 1 が -O-CH 2 -、-CH 2 -O-CH 2 -、-C (=O)-NH-、-NH-C (=O)-、-CH 2 -NH-C (=O)-、-C ≡ C-、-O-CH 2 -CH 2 -O-、又は -O- であり、L 2 が -CH 2 - であり、AR 1 及び AR 2 がフェニルであり、X が C (=O) であり、且つ R 8 が水素又はメチルである場合、R 1 は、Br 又は C 2 ~ C 6 アルキルであり、且つ / 又は R 4 は、O - C 2 ~ C 6 アルケニルであり；

L 1 が -O- であり、且つ AR 1 及び AR 2 がフェニルである場合、環 A は、4 員又は 5 員環であり；

ここで、式 I の化合物は、

2-ピロリジンメタンアミン、N-[[4-[(4-プロモフェニル)メトキシ]-3-メトキシフェニル]メチル]-1-メチル- (例えば、CAS 1648057-81-1 40
)；

2-ピロリジンメタンアミン、N-[[3-プロモ-4-(フェニルメトキシ)フェニル]メチル]-1-メチル- (例えば、CAS 1647489-16-4)；

2-ピロリジンメタンアミン、N-[[3-[(2-クロロフェニル)メトキシ]フェニル]メチル]-1-メチル- (例えば、CAS 1647358-80-2)；

2-ピロリジンメタンアミン、N-[[3-メトキシ-4-[[3(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]フェニル]メチル]-1-メチル- (例えば、CAS 1647019-78-0)；

2-ピロリジンメタンアミン、N-[[4-[(4-クロロフェニル)メトキシ]-3-メトキシフェニル]メチル]-1-メチル- (例えば、CAS 1646939-45-8 50
)

）；

ベンズアミド，N－（2，4－ジフルオロフェニル）－3－[[メチル（3－ピペリジニルメチル）アミノ]メチル]－（例えば、CAS 1269196－81－7）；

ベンズアミド，N－（4－ヒドロキシ[1，1'－ビフェニル]－3－イル）－4－[[メチル[（1－メチル－4－ピペリジニル）メチル]アミノ]メチル]－（例えば、CAS 1095165－15－3）；

ベンズアミド，N－（4－ヒドロキシ[1，1'－ビフェニル]－3－イル）－4－[[[（1－メチル－3－ピロリジニル）メチル]アミノ]メチル]－（例えば、CAS 1095165－05－1）；

2－フランカルボン酸，5－[[4－[[メチル[（1－メチル－2－ピペリジニル）メチル]アミノ]メチル]フェノキシ]メチル]－（例えば、CAS 1609874－75－0）；

3－ピロリジンメタンアミン，N，1－ジメチル－N－[[2－（2－ピロリジニルメトキシ）フェニル]メチル]－（例えば、CAS 1011355－74－0）；

2－ピロリジンメタンアミン，1－メチル－N－[（3－フェノキシフェニル）メチル]－（例えば、CAS 1647976－69－9）；

2－ピロリジンメタンアミン，N－[[4－（4－クロロ－2－ニトロフェノキシ）フェニル]メチル]－1－メチル－（例えば、CAS 1646460－90－3）；

3－アゼチジンアミン，N－メチル－N－[（3－フェノキシフェニル）メチル]－（例えば、CAS 1465772－35－3）；

3－ピロリジンアミン，N－メチル－N－[（3－フェノキシフェニル）メチル]－（例えば、CAS 1408147－14－7）；

3－ピロリジンアミン，1－メチル－N－[（3－フェノキシフェニル）メチル]－（例えば、CAS 1305392－54－4）；

2－ピロリジンメタンアミン，N－[[4－（4－プロモフェノキシ）フェニル]メチル]－N－メチル－（例えば、CAS 943816－92－0）；

3－ピロリジンカルボキサミド，N－[[2－（3－メトキシフェノキシ）－3－ピロリジニル]メチル]－（例えば、CAS 1572909－23－9），

4－ピペリジンカルボキサミド，N－[[6－（2，5－ジメチルフェノキシ）－3－ピロリジニル]メチル]－（例えば、CAS 1581476－55－2），

2－ピロリジンカルボキサミド，N－[[2－（3，4－ジメチルフェノキシ）－4－ピロリジニル]メチル]－（例えば、CAS 1581023－85－9），

4－ピペリジンアミン，N－[[5－プロモ－2－（2－ピロリジニルメトキシ）フェニル]メチル]－1－メチル－（例えば、CAS 1031184－55－0）

ではない。

【0022】

L1がC（＝O）である公知の化合物は、ベンズアミド，4－[（3－フルオロフェニル）メトキシ]－N－メチル－N－4－ピペリジニル－（例えば、CAS 1008853－73－3）である。

【0023】

L1が結合である公知の化合物は、2－ピロリジンカルボキサミド，N－[（4'－メトキシ[1，1'－ビフェニル]－4－イル）メチル]－（例えば、CAS 1607531－64－5）である。

【0024】

L1が－CH₂－O－であり、L2がC₁～C₇アルキレンであり、AR₁及びAR₂がフェニルであり、環Aが6員環であり、且つR₈が水素又はメチルである公知の化合物は、4－ピペリジンメタンアミン，N－[[3－プロモ－4－[（2－クロロフェニル）メトキシ]－5－メトキシフェニル]メチル]－（例えば、CAS 1219151－95－7）である。

【0025】

10

20

30

40

50

L 1 が -O- であり、且つ A R 1 及び A R 2 がフェニルである公知の化合物は、4-ピペリジンアミン、N, 1-ジメチル-N-[(3-フェノキシフェニル)メチル]-(例えば、C A S 4 1 4 8 8 9-2 6-2) である。

【0026】

L 1 が -CH₂-O- 又は -NH-C(=O)-CH₂-O- であり、L 2 が -CH₂- 又は CH₂-CH₂- であり、A R 1 及び A R 2 がフェニルであり、環 A が 4 員又は 5 員環であり、X が C(=O) であり、且つ R 8 が水素又はメチルである公知の化合物は、3-アゼチジンカルボキサミド、N-[[3-(フェニルメトキシ)フェニル]メチル]-(例えば、C A S 1 8 8 0 4 4 5-5 8-8) 及び 3-アゼチジンカルボキサミド、N-[2-[4-[2-[(3-メチルフェニル)アミノ]-2-オキシエトキシ]フェニル]エチル]-(例えば、C A S 1 8 3 9 2 6 4-9 1-3) である。

10

【0027】

L 1 が O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-CH₂-NH-C(=O)-、-C≡C-、-O-CH₂-CH₂-O-、又は -O- であり、L 2 が -CH₂- であり、A R 1 及び A R 2 がフェニルであり、X が C(=O) であり、且つ R 8 が水素又はメチルである公知の化合物は、3-アゼチジンカルボキサミド、N-[[2-[(2-クロロフェノキシ)メチル]フェニル]メチル]-(例えば、C A S 1 8 3 4 4 9 6-5 4-6)、3-ピペリジンカルボキサミド、N-[2-[(フェニルメトキシ)メチル]フェニル]メチル]-(例えば、C A S 1 8 3 3 7 2 3-1 6-2)、3-ピペリジンカルボキサミド、N-[[3-[(4-メチルベンゾイル)アミノ]フェニル]メチル]-(例えば、C A S 1 8 3 8 4 6 6-0 3-7)、3-ピペリジンカルボキサミド、N-[[4-[[4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル]フェニル]メチル]-(例えば、C A S 1 8 3 6 6 8 6-7 3-7)、3-ピペリジンカルボキサミド、N-[[3-[[4-メチルフェニル)メチル]アミノ]カルボニル]フェニル]メチル]-(例えば、C A S 1 8 3 2 0 9 6-0 7-7)、3-アゼチジンカルボキサミド、N-[[4-[2-(4-クロロフェノキシ)エトキシ]フェニル]メチル]-(例えば、C A S 1 8 3 8 2 8 7-4 5-8)、及び 3-ピロリジンカルボキサミド、N-[[4-(4-フルオロフェノキシ)-3-メチルフェニル]メチル]-(例えば、C A S 1 8 4 0 4 5 9-9 2-8) である。

20

【0028】

30

上記を鑑みて、本発明の全実施形態において、
A S C は、-N(R 8 a) A S C-1 又は -N(R 8)(R 9) A S C-1 であり；
環 A は、窒素原子に加えて環員として炭素原子(とりわけ CH₂ 部分)を含む 4 員～5 員の飽和環を表し；

X は、CH₂ を表し；

L 1 は、-CH=CH-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-CH₂-S-、-S-CH₂-、-CH₂-S(O)-、-CH₂-S(O₂)-、-S(O)-CH₂-、-S(O₂)-CH₂-、-C(CH₃)(CH₃)-、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-CH₂-、-CH₂-NH-C(=O)-、-C(=O)-NH-CH₂-、-C≡C-、-S(O₂)-NH-CH₂-、-S(O₂)-NH-、-O-CH₂-CH₂-O-、-O-、-NH-CH₂-、-CH₂-NH-、-CH₂-CH₂-O-、又は -NH-C(=O)-CH₂-O- を表し；

40

R 8 a は、水素又は A S C-1 を表し；

R 8 b は、メチル又は A S C-1 を表し；

R 9 は、メチルを表し；且つ

R 10 は、水素を表すことが一般的に好ましい。

【0029】

単独又はアルコキシなど、より大きい基の一部としての各アルキル部分は直鎖又は分岐の鎖であり、好ましくは C 1～C 6 アルキル、より好ましくは C 1～C 4 アルキルである

50

。例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、プロパー-2-イル、*n*-ブチル、ブター-2-イル、2-メチル-プロパー-1-イル、又は2-メチル-プロパー-2-イルがある。

【0030】

各アルキレン部分は直鎖又は分岐の鎖であり、例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 、又は $-CH(CH_2CH_3)-$ である。

【0031】

単独又はアルケニルオキシなど、より大きい基の一部としての各アルケニル部分は直鎖又は分岐の鎖であり、好ましくはC2～C6アルケニル、より好ましくはC2～C4アルケニルである。各部分は、(E)-配置にも(Z)-配置にもなり得る。例には、ビニル及びアリルがある。

10

【0032】

単独又はアルキニルオキシなど、より大きい基の一部としての各アルキニル部分は直鎖又は分岐の鎖であり、好ましくはC2～C6アルキニル、より好ましくはC2～C4アルキニルである。例は、エチニル及びプロパルギルである。

【0033】

単独又はハロアルコキシなど、より大きい基の一部としての各ハロアルキル部分は、1つ以上の同じ又は異なるハロゲン原子により置換されたアルキル基である。例には、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロジフルオロメチル、及び2, 2, 2-トリフルオロエチルがある。ハロアルキル部分には、例えば1～5ハロ置換基、又は1～3ハロ置換基がある。

20

【0034】

単独又はハロアルケニルオキシなど、より大きい基の一部としての各ハロアルケニル部分は、1つ以上の同じ又は異なるハロゲン原子により置換されたアルケニル基である。例には、2-ジフルオロビニル及び1, 2-ジクロロ-2-フルオロビニルがある。ハロアルケニル部分には、例えば、1～5ハロ置換基、又は1～3ハロ置換基がある。

【0035】

各シクロアルキル部分は、単環形態でも二環形態でもよく、好ましくは、3～8つの炭素原子、より好ましくは3～6つの炭素原子を含む。単環式シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル及びシクロヘキシルがある。二環式シクロアルキル基の例は、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イルである。

30

【0036】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素である。

【0037】

用語「ヘテロアリール」は、少なくとも1つのヘテロ原子、好ましくは4つまで、より好ましくは3つの窒素、酸素、及び硫黄から選択されるヘテロ原子を環員として含む芳香環系を指す。ヘテロアリール環は、環内に、隣接する酸素原子も、隣接する硫黄原子も、隣接する酸素原子及び硫黄原子も含まない。例には、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、フラニル、及びチオフェニルがある。

40

【0038】

用語「複素環式環」は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～4つのヘテロ原子を環員として含む飽和又は部分不飽和の炭素環式環を指す。そのような環は、環内に、隣接する酸素原子も、隣接する硫黄原子も、隣接する酸素原子及び硫黄原子も含まない。例には、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ペリジニル、ペラジニル、ジオキサニル及びモルホリニルがある。

【0039】

基が任意選択で置換されていると言われる場合、好ましくは、任意選択で1～5つの置換基、より好ましくは任意選択で1～3つの置換基がある。

50

【0040】

L1に与えられる部分の描写に関して、描写される各部分の左側の結合はAR1に結合されており、右側の結合はAR2に結合されている。同様に、L2に与えられる部分の描写に関して、描写される各部分の左側はAr2に結合されており、右側はASCに結合されている。

【0041】

「L2の末端部分」への言及は、L2の両端を指す。

【0042】

部分が任意選択で置換されていると言われる場合、その部分は、前記任意選択の置換基により置換されているか又は非置換である。

10

【0043】

本発明の化合物への言及は、前記化合物の薬学的に許容できる塩を含む。いくつかの式Iの化合物は、1又は2つ以上のキラル中心を含むことがあり、そのような化合物は、純粋なエナンチオマー又は純粋なジアステレオ異性体及びそれらの任意の比率の混合物として提供され得る。本発明の化合物は、全シス／トランス異性体（例えば—C=C—部分が存在する場合）及びあらゆる比率のその混合物も含む。本発明の化合物は、式Iの化合物の全互変異性形態も含む。式Iの化合物は、溶媒和されていても、特に水和されていてもよく、それも式Iの化合物に含まれる。溶媒和及び水和は、調製プロセス中に起こり得る。

【0044】

20

式(I)の化合物の薬理的に許容できる塩の例は、塩化水素酸、硫酸、及びリン酸などの生理的に許容できる鉱酸の塩、又はメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、乳酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、及びサリチル酸などの有機酸の塩である。式(I)の化合物の薬理的に許容できる塩のさらなる例は、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、又はマグネシウム塩などのアルカリ金属及びアルカリ土類金属塩、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、エチレンジアミン、リジン、コリン水酸化物、メグルミン、モルホリン、又はアルギニン塩などのアンモニウム塩又は有機塩基の塩である。

【発明を実施するための形態】

【0045】

30

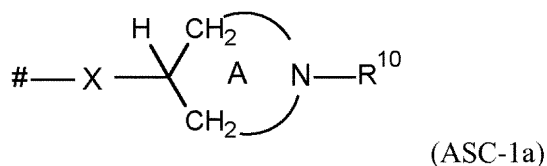
以下の好ましい置換基の定義は、あらゆる組み合わせで組み合わせ得る。
好ましくは、ASCは、—N(R8a)ASC-1又は—N(R8b)(R9)ASC-1であり、ここで、R8aは、水素又はASC-1を表し、R8bは、メチル又はASC-1を表し、且つR9は、メチルを表し、より好ましくは、ASCは、—N(R8a)ASC-1である。

【0046】

ASC-1において、環Aは、好ましくは、窒素原子に加えて炭素原子を環員として含む4員～6員の飽和環を表す。より好ましくは、ASC-1は、ASC-1a

【化3】

40

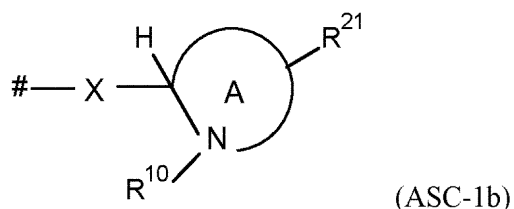


(式中、環Aは、窒素原子に加えて炭素原子を環員として含む4員～6員の飽和環を表す)；

又はASC-1b

50

【化 4】



(式中、環 A は、窒素原子に加えて炭素原子を環員として含む 4 員～6 員の飽和環を表す) である。A S C - 1 b において、環 A 中の窒素原子は、X に結合されている炭素原子と隣接している。

10

【0047】

さらにより好ましくは、A S C - 1 は、環 A が窒素原子に加えて炭素原子を環員として含む 4 員～5 員の飽和環を表す、A S C - 1 a である。

【0048】

本発明の全実施形態において、環 A が窒素原子に加えて環員として C H 2 部分のみを含むこと、すなわち環 A 中の C H 2 部分のいずれも C H (R 2 1) に置き換えられていないことが一般的に好ましい。

【0049】

X は、好ましくは、- C H 2 - 又は - C (= O) - を表し、より好ましくは、X は - C H 2 - を表す。

20

【0050】

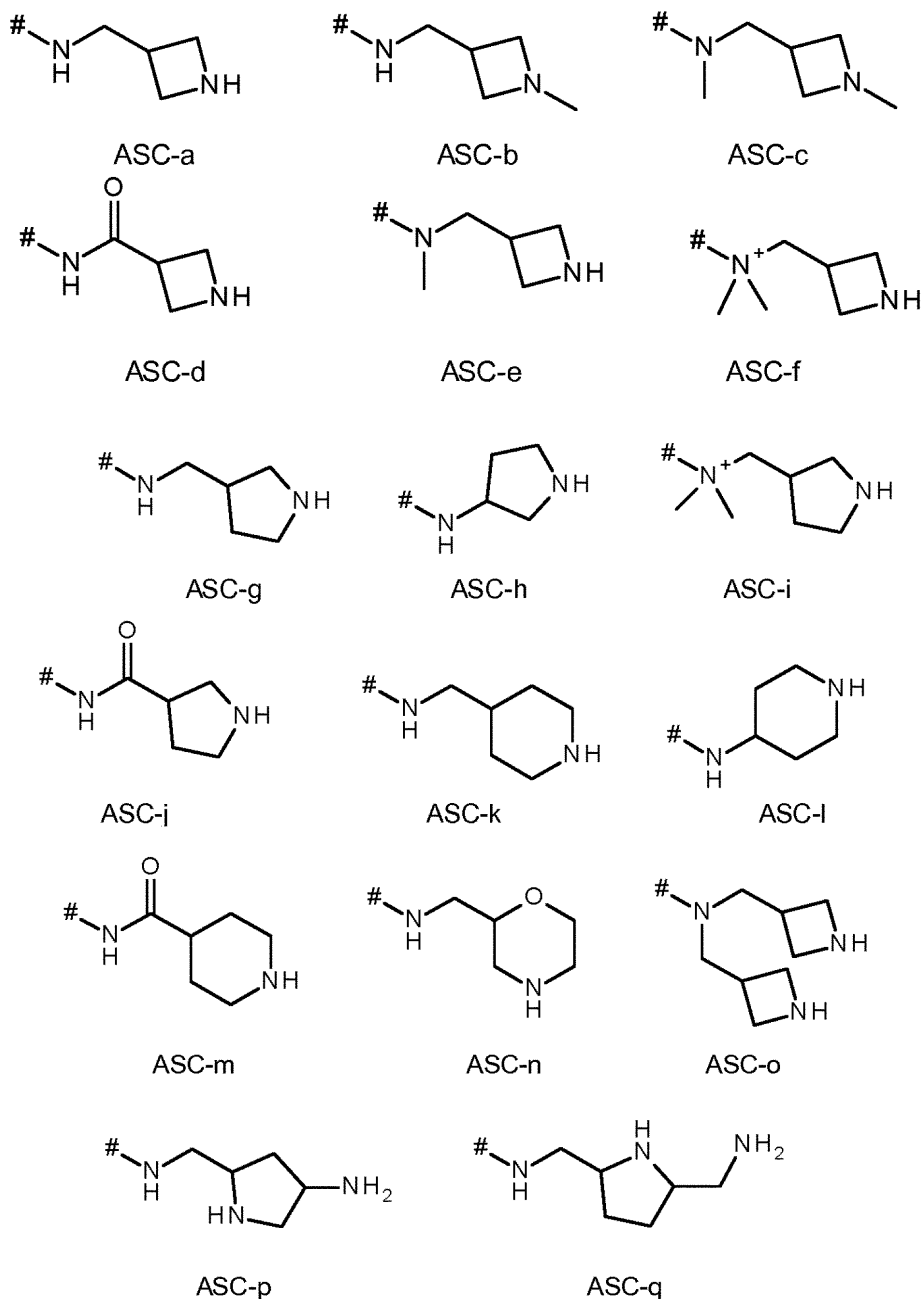
A S C の例には、- N H - C H 2 - アゼチジニル、- N H - C H 2 - ピロリジニル、- N (C H 2 - アゼチジニル) 2、- N H - ピペリジニル、- N (C H 3) - C H 2 - (N - メチル) アゼチジニル、- N (C H 3) - C H 2 - アゼチジニル、- N + (C H 3) 2 - C H 2 - アゼチジニル、- N + (C H 3) 2 - C H 2 - ピロリジニル、- N H - C H 2 - (2 R) - ピロリジニル - 2 - アミン、- N H - C H 2 - (N - メチル) アゼチジニル、- N H - C H 2 - モルホリニル、- N H - C H 2 - ピペリジニル、- N H - C H 2 - ピロリジン - 2 - イルメタンアミン、- N H - C O - アゼチジニル、- N H - C O - ピペリジニル、- N H - C O - ピロリジニル、及び - N H - ピロリジニルがある。

30

【0051】

A S C のより具体的な例には、A S C - a ~ A S C - q がある。

【化5】



10

20

30

【0052】

ASC-a、ASC-g、及びASC-oが特に好ましい。ASCは、R8がASC-1である場合、好ましくはASC-oである。ASCは、R8がASC-1でない場合、好ましくはASC-a又はASC-gである。

40

【0053】

AR1は、好ましくは、フェニル、又はO、S、及びNから選択される1若しくは2つのヘテロ原子を含む5員～6員のヘテロアリアル環を表す。ヘテロアリアル環の具体例には、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、フラニル、又はチオフエニル、とりわけピリジニル、チアゾリル、チオフエニルがある。より好ましくは、AR1は、フェニル、ピリジニル、又はチアゾリル、さらにより好ましくは、フェニル又はピリジニルを表す。

【0054】

AR2は、好ましくは、フェニル、又はO、S、及びNから選択される1若しくは2つ

50

のヘテロ原子を含む5員～6員のヘテロアリール環を表す。ヘテロアリール環の具体例には、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、フラニル、又はチオフエニルがある。より好ましくは、AR2は、フェニル、ピリジニル、又はフラニル、さらにより好ましくは、フェニル又はピリジニルを表す。

【0055】

R1は、好ましくは、水素、ハロゲン、シアノ、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C3～C8シクロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、 $-C(O)OR_{11}$ 、 $-C(O)N(R_{12})R_{13}$ を表し、より好ましくは、R1は、水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、又はC₁～C₆ハロアルコキシを表し、より好ましくは、R1は、水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、又はC₁～C₆ハロアルキルを表す。R1の具体例には、水素、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、CN、NH₂、 $-O$ -メチル、 $-O$ -エチル、 $-O$ -プロピル、 $-O$ -ブチル、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O$ -メチル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH(CH_3)$ 、 $-S(O)_2$ -メチル、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $-CH_2-NH_2$ 、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-NH(CH_3)$ 、 $-CH_2OH$ 、フェニルがある。

10

【0056】

R2は、好ましくは、水素、ハロゲン、シアノ、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C3～C8シクロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、 $-C(O)OR_{11}$ 、 $-C(O)N(R_{12})R_{13}$ を表し、より好ましくは、R2は、水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、又はC₁～C₆ハロアルコキシを表し、より好ましくは、R2は、水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、又はC₁～C₆ハロアルキルを表す。R2の具体例には、水素、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、CN、NH₂、 $-O$ -メチル、 $-O$ -エチル、 $-O$ -プロピル、 $-O$ -ブチル、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O$ -メチル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH(CH_3)$ 、 $-S(O)_2$ -メチル、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $-CH_2-NH_2$ 、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-NH(CH_3)$ 、 $-CH_2OH$ 、フェニルがある。

20

【0057】

R3は、好ましくは、水素、ハロゲン、シアノ、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C3～C8シクロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、 $-C(O)OR_{11}$ 、 $-C(O)N(R_{12})R_{13}$ を表し、より好ましくは、R3は、水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、又はC₁～C₆ハロアルコキシを表し、より好ましくは、R3は、水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、又はC₁～C₆ハロアルキルを表す。R3の具体例には、水素、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、CN、NH₂、 $-O$ -メチル、 $-O$ -エチル、 $-O$ -プロピル、 $-O$ -ブチル、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O$ -メチル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH(CH_3)$ 、 $-S(O)_2$ -メチル、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $-CH_2-NH_2$ 、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-NH(CH_3)$ 、 $-CH_2OH$ 、フェニルがある。より好ましくは、R3は水素を表す。

30

40

【0058】

R4は、好ましくは、水素、ハロゲン、シアノ、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、又は $O-R_{22}$ を表し、ここで、R₂₂は、C1～C6アルキル、C2～C6アルケニル、C1～C6ハロアルキル、C2～C6ハロアルケニル、C1～C6アルキル-サイクル-P、C1～C6アルキル-サイクル-Q、C2～C6アルケニル-サイクル-P、C2～C6アルケニル-サイクル-Qを表し、好ましくは、サイクル-Pは、各出現で独立に、それぞれ1～3つのR₁₈により任意選択で置換されているシロプロピル(cyclopropyl)、シクロブチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、ピロ

50

リジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、又はモルホリニルを表し、且つピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、及びモルホリニル上の窒素原子は、R 9により置換されて、四級の正電荷を帯びた窒素原子、すなわち四級アミンを形成でき；好ましくは、サイクル-Qは、各出現で独立に、それぞれ1～3つのR 19により任意選択で置換されているフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、フラニル、又はチオフェニルを表し、好ましくは、R 18及びR 19は、各出現で独立に、ハロゲン、シアノ、メチル、ハロメチル、メトキシ、ハロメトキシを表す。

【0059】

10

一実施形態において、R 4は、R 22がC 3～C 6アルキル、C 2～C 6アルケニル、C 1～C 6アルキル-サイクル-P 1、C 1～C 6アルキル-サイクル-Q 1であり、好ましくは、R 22がC 2～C 6アルケニルである、O-R 22を表す。

【0060】

R 4の具体例には、水素、F、Cl、Br、I、OH、メチル、エチル、プロピル、ブチル、-O-メチル、-O-エチル、-O-プロピル、-O-ブチル、-C(=O)-NH-(CH₂)₃-O-CH₃、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-ベンジル、-CF₃、-CH=CH-C(=O)-O-エチル、-CH=CH-フラニル、-CH₂-N(CH₃)-CH₂-C(=O)OH、-CH₂-N+(CH₃)₂-CH₂-C(=O)OH、-CH₂-NH-CH₂-アゼチジニル、-CH₂-O-(N+(CH₃)₂-ピロリジニル-2-カルボン酸)、-CH₂-O-(N-メチル-ピロリジニル-2-カルボン酸)、-CH₂-O-(N+(CH₃)₂-ピロリジニル)、-CH₂-OH、-CH₂-O-メチル、-CHO、COOH、-NO₂、-O-(CH₂)₂-(N+(CH₃)₂-ピロリジン-2-カルボン酸)、-O-(CH₂)₂-(N-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸)、-O-(CH₂)₂-C(O)-NH₂、-O-アリル、-O-ベンジル、-O-CH₂-(2-アミノチアゾリル)、-O-CH₂-(2-メチルチアゾリル)、-O-CH₂-(3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オニル)、-O-CH₂-(5-メチルイソオキサゾリル)、-O-CH₂-(p-クロロ-ο-ブロモ-フェニル)、-O-CH₂-C(O)-NH₂、-O-CH₂-(p-C(=O)OH-フェニル)、-O-CH₂-(p-C(=O)O(メチル)-フェニル)、-O-CH₂-CH₂-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾリル)、-O-CH₂-CH₂-(3, 5-ジメチルイソオキサゾリル)、-O-CH₂-(3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オニル)、-O-CH₂-CH₂-(3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オニル)、-O-CH₂-CH₂-イミダゾリル、-O-CH₂-CH₂-モルホリニル、-O-CH₂-CH₂-ピリジニル、-O-CH₂-CH₂-テトラゾリル、-O-CH₂-シクロプロピル、-O-CH₂-イミダゾリル、-O-CH₂-N-メチル-イミダゾリル、-O-CH₂-ピリジニル、-O-CH₂-CH(CH₃)₂、-O-CH₂-(5-メチルイソオキサゾリル)がある。

20

30

【0061】

R 5は、好ましくは、水素又はハロゲン、より好ましくは水素を表す。

40

【0062】

R 6は、好ましくは、水素又はハロゲン、より好ましくは水素を表す。

【0063】

R 7は、好ましくは、水素又はハロゲン、より好ましくは水素を表す。

【0064】

R 8は、好ましくは、水素又はASC-1を表す。

【0065】

R 10は、好ましくは、水素を表す。

【0066】

サイクル-Pが、環員としての炭素原子と、N(R 9)(R 12)及びOから独立に選

50

択される 1 又は 2 つの環員とを含む、1 ～ 3 つの R 1 8 により任意選択で置換されている飽和若しくは部分不飽和の C 3 ～ C 8 複素環式環を表す場合、窒素原子が結合点であるとき、R 1 2 が存在しないことは明らかであろう。サイクルー P は、好ましくは、各出現で独立に、それぞれ 1 ～ 3 つの R 1 8 により任意選択で置換されているシロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、又はモルホリニルを表し、且つピロリジニル、ペペリジニル、ピペラジニル、及びモルホリニル上の窒素原子は R 9 により置換されて、四級の正電荷を帯びた窒素原子、すなわち四級アミンを形成し得る。一実施形態において、サイクルー P はサイクルー P 1 であり、ここで、サイクルー P 1 は、環員としての炭素原子と、N (R 9) (R 1 2) 及び O から独立に選択される 1 若しくは 2 つの環員とを含む、1 ～ 3 つの R 1 8 により任意選択で置換されている飽和若しくは部分不飽和の C 3 ～ C 8 複素環式環を表す。

10

【0067】

サイクルー Q は、好ましくは、各出現で独立に、それぞれ 1 ～ 3 つの R 1 9 により任意選択で置換されているフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、フラニル、又はチオフェニルを表す。

【0068】

一実施形態において、サイクルー Q はサイクルー Q 1 であり、ここで、サイクルー Q 1 は、O、S、及び N から選択される 1 ～ 4 つのヘテロ原子を含む、1 ～ 3 つの R 1 9 により任意選択で置換されている 5 員～6 員のヘテロアリアル環を表し；R 2 1 は、好ましくは、CH₂-N(R 2 0)₂、例えば、CH₂-NH₂、CH₂-N(Me)₂、又は CH₂-NHMe を表す。

20

【0069】

L 1 は、好ましくは、-CH=CH-(Z、E、又は Z/E)、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH=CH-CH₂-(Z、E、又は Z/E)、-CH₂-O-CH₂-、-C(CH₃)(CH₃)-、又は -NH-CH₂-、より好ましくは -CH=CH-(Z、E、又は Z/E)、-CH₂-O-、又は -C(CH₃)(CH₃)- を表す。

【0070】

L 2 は、好ましくは、C 1 ～ C 7 アルキレンであって、アルキレン中の 1 つ以上、好ましくは 1 又は 2 つの CH₂ 部分が、任意選択で、独立に、-N(R 9)(R 2 0)-、-CH(N(R 9)(R 2 0)(R 2 0))-、又は -C(=O)- に置き換えられており、L 2 内に、隣接する C(=O) 部分も、隣接する -N(R 9)(R 2 0)- 部分もなく、L 2 の末端部分が -N(R 9)(R 2 0)- でない、C 1 ～ C 7 アルキレンを表すか、又は L 2 は、-O-C 1 ～ C 6 アルキレン- を表し、より好ましくは、L 2 は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂-NH-CH₂-CH₂-、-C(=O)-、-C(=O)-CH₂-、-C(=O)-NH-CH₂-CH₂-、-CH₂-N⁺(CH₃)₂-CH₂-C(=O)-、-CH₂-NH-C(=O)-CH₂-、-CH₂-NH-CH₂-C(=O)-、-O-CH₂-CH₂-、又は O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、さらにより好ましくは、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-NH-CH₂-CH₂-、-C(=O)-、-O-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、又は -O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- を表す。全実施形態において、ASC に結合されている L 2 の末端部分が -CH₂- であることが一般的に好ましい。ASC に結合されている L 2 の末端部分が -CH₂- であり、且つ X が -CH₂- であることも一般的に好ましい。

30

40

【0071】

一実施形態において、L 2 は、-CH₂-、又は C 2 ～ C 7 アルキレンであって、アルキレン中の 1 つ以上、好ましくは 1 又は 2 つの CH₂ 部分が、任意選択で、独立に、-N

50

【 0 0 7 2 】

10

【 0 0 7 4 】

【 0 0 7 5 】

20

【 0 0 7 6 】

【 0 0 7 7 】

30

【 0 0 7 8 】

【 0 0 7 9 】

【 0 0 8 0 】

40

【 0 0 8 1 】

【 0 0 8 2 】

【 0 0 8 3 】

【 0 0 8 4 】

50

【0085】

一実施形態において、R 4は、R 2 2がC 2～C 6アルケニル、例えば、アリルである、O-R 2 2である。

【0086】

一実施形態において、L 2は、L 1の位置に対してAR 2上のメタ位にある。

【0087】

一実施形態において、L 2及びR 4は、L 1の位置に対してAR 2上のメタ位にあり、且つR 4は水素でない。

【0088】

一実施形態において、R 5、R 6、R 7は水素であり、L 2及びR 4は、L 1の位置に対してAR 2上のメタ位にあり、且つR 4は水素でない。

10

【0089】

一実施形態において、R 3、R 5、R 6、及びR 7は水素である。

【0090】

一実施形態において、R 3、R 5、R 6、R 7は水素であり、L 2及びR 4は、L 1の位置に対してAR 2上のメタ位にあり、且つR 4は水素でない。

【0091】

一実施形態において、R 1及びR 2は水素でなく、L 1に対してAR 1上のメタ位にあり、R 3、R 5、R 6、R 7は水素であり、R 4は水素でなく、且つL 2及びR 4は、L 1の位置に対してAR 2上のメタ位にある。

20

【0092】

一実施形態において、R 1は水素でなく、L 1に対してAR 1上のパラ位にあり、R 2、R 3、R 5、R 6、R 7は水素であり、R 4は水素でなく、且つL 2及びR 4は、L 1の位置に対してAR 2上のメタ位にある。

【0093】

一実施形態において、R 1は水素でなく及びL 1に対してAR 1上のパラ位にあり、且つR 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7は水素であり、且つL 2は、L 1の位置に対してAR 2上のメタ位にある。

【0094】

本発明の全実施形態において、
環Aは、窒素原子に加えてCH 2部分のみを環員として含む4員～6員の飽和環であり；
且つ

30

L 2は、C 1～C 7アルキレンであって、アルキレン中の1つ以上、好ましくは1又は2つのCH 2部分が、任意選択で、独立に、-N(R 9)(R 2 0)-、-CH(N(R 9)(R 2 0)(R 2 0))-、又は-C(=O)-に置き換えられており、L 2内に、隣接するC(=O)部分も、隣接する-N(R 9)(R 2 0)-部分もなく、L 2の末端部分が-N(R 9)(R 2 0)-ではない、C 1～C 7アルキレンを表すか、又はL 2は、-O-C 1～C 6アルキレン-を表すことが好ましく、より好ましくは、

環Aは、窒素原子に加えてCH 2部分のみを環員として含む4員～6員の飽和環であり、
Xは、CH 2を表し；且つ

40

L 2は、C 1～C 7アルキレンであって、アルキレン中の1つ以上、好ましくは1又は2つのCH 2部分が、任意選択で、独立に、-N(R 9)(R 2 0)-、-CH(N(R 9)(R 2 0)(R 2 0))-、又は-C(=O)-に置き換えられており、L 2内に、隣接するC(=O)部分も、隣接する-N(R 9)(R 2 0)-部分もなく、L 2の末端部分が-N(R 9)(R 2 0)-ではなく、ASCに結合されているL 2の末端部分が-CH 2-である、C 1～C 7アルキレンを表すか、又はL 2は、-O-C 1～C 6アルキレン-を表すか；

又はL 2は、-C(=O)-であり、且つR 8は、ASC-1である。

【0095】

換言すると、L 2が結合でないことが一般的に好ましく、化合物の好ましい一群におい

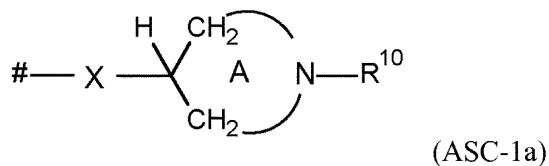
50

て、L 2 に結合されている A S C 基の窒素原子は、アミド基の一部ではない。化合物の別の好ましい群において、L 2 は $-C(=O)-$ であり、且つ R 8 は A S C - 1 である。

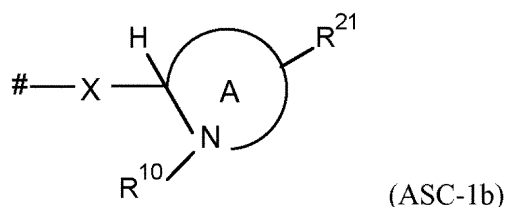
【0096】

実施形態 A 1 において、本発明の化合物は、A S C - 1 が、A S C - 1 a 又は A S C - 1 b

【化 6】



10



であり、

20

環 A が、窒素原子に加えて炭素原子を環員として含む 4 員～6 員の飽和環を表し；

X が、 $-CH_2-$ 又は $-C(=O)-$ を表し；

A R 1 が、フェニル、ピリジニル、又はチアゾリルを表し；

A R 2 が、フェニル又はピリジニルを表し；

R 10 が、水素を表し；

L 1 が、 $-CH=CH-$ (Z、E、又は Z/E)、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ (Z、E、又は Z/E)、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)(CH_3)-$ 、又は $-NH-CH_2-$ を表し；

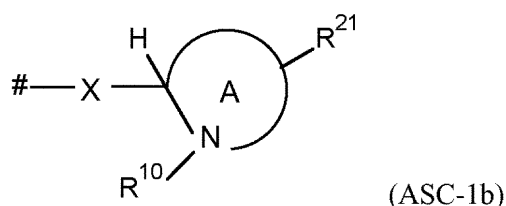
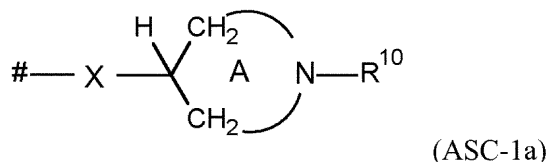
L 2 が、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-NH-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-CH_2-$ 、 $-C(=O)-NH-CH_2-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-N^+(CH_3)_2-CH_2-C(=O)-$ 、 $-CH_2-NH-C(=O)-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-CH_2-C(=O)-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、又は $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ を表す、式 I の化合物である。

30

【0097】

実施形態 A 2 において、本発明の化合物は、A S C - 1 が、A S C - 1 a 又は A S C - 1 b

【化 7】



10

であり、

環 A が、窒素原子に加えて炭素原子を環員として含む 4 員～6 員の飽和環を表し；

X が、 $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{C}(=\text{O})-$ を表し；

A R 1 が、フェニル、ピリジニル、又はチアゾリルを表し；

A R 2 が、フェニル又はピリジニルを表し；

20

R 1 及び R 2 が、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、C 1～C 6 アルキル、C 1～C 6 ハロアルキル、C 3～C 8 シクロアルキル、C 1～C 6 アルコキシ、C 1～C 6 ハロアルコキシ、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}11$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}12)\text{R}13$ を表し；

R 3 が、水素であり；

R 4 が、水素、ハロゲン、シアノ、C 1～C 6 アルキル、C 1～C 6 ハロアルキル、又は $\text{O}-\text{R}22$ を表し；

R 5、R 6、R 7 が、水素又はハロゲンであり；

R 8 が、水素又はメチル又は ASC-1 を表し；

R 9 が、メチルであるか、又は存在せず；

R 10 が、水素を表し；

30

R 11 が、各出現で独立に、水素又は C 1～C 6 アルキルを表し；

R 12 及び R 13 が、各出現で独立に、水素又は C 1～C 6 アルキルを表し；

R 18 及び R 19 が、各出現で独立に、ハロゲン、シアノ、メチル、ハロメチル、メトキシ、ハロメトキシを表し；

R 22 が、C 1～C 6 アルキル、C 2～C 6 アルケニル、C 1～C 6 ハロアルキル、C 2～C 6 ハロアルケニル、C 1～C 6 アルキル-サイクル-P、C 1～C 6 アルキル-サイクル-Q、C 2～C 6 アルケニル-サイクル-P、又は C 2～C 6 アルケニル-サイクル-Q を表し；

サイクル-P が、各出現で独立に、それぞれ 1～3 つの R 18 により任意選択で置換されているシロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、又はモルホリニルを表し、且つピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、及びモルホリニル上の窒素原子が、R 9 により置換されて、四級の正電荷を帯びた窒素原子を形成でき；

40

サイクル-Q が、各出現で独立に、それぞれ 1～3 つの R 19 により任意選択で置換されているフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、フラニル、又はチオフェニルを表し；

L 1 が、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ (Z、E、又は Z/E)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ (Z、E、又は Z/E)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)-$ 、又は $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ を表し；

50

L 2 が、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表す、式 I の化合物である。

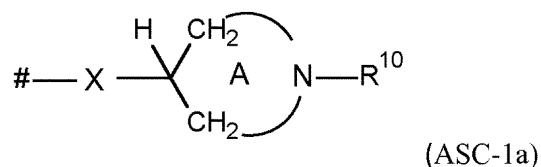
【0098】

実施形態 A 3 において、本発明の化合物は、

ASC-1 が、ASC-1 a

10

【化 8】



であり、

環 A が、窒素原子に加えて炭素原子を環員として含む 4 員～5 員の飽和環を表し；

20

X が、 CH_2 を表し；

AR 1 が、フェニル又はピリジニルを表し；

AR 2 が、フェニル又はピリジニルを表し；

R 1 及び R 2 が、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルコキシ、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$ 、又は $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{12})\text{R}_{13}$ を表し；

R 3 が、水素であり；

R 4 が、水素、ハロゲン、シアノ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、又は $\text{O}-\text{R}_{22}$ を表し；

30

R 5、R 6、R 7 が、水素又はハロゲンであり；

R 8 が、水素、メチル、又は ASC-1 を表し；

R 9 が、メチルであるか、又は存在せず；

R 10 が、水素を表し；

R 11 が、各出現で独立に、水素又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルを表し；

R 12 及び R 13 が、各出現で独立に、水素又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルを表し；

R 18 及び R 19 が、各出現で独立に、ハロゲン、シアノ、メチル、ハロメチル、メトキシ、又はハロメトキシを表し；

R 22 が、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ ハロアルケニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル-サイクル-P、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル-サイクル-Q、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル-サイクル-P、又は $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル-サイクル-Q を表し；

40

サイクル-P が、各出現で独立に、それぞれ 1～3 つの R 18 により任意選択で置換されているテトラヒドロフラン、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、又はモルホリニルを表し；

サイクル-Q が、各出現で独立に、それぞれ 1～3 つの R 19 により任意選択で置換されているフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、フラニル、又はチオフェニルを表し；

L 1 が、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ (Z、E、又は Z/E)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、又は $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)-$ を表し；

50

L 2 が、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表し、
 好ましくは、R 8 が ASC-1 である場合、ASC が ASC-o であり、好ましくは、R 8 が ASC-1 ではない場合、ASC が ASC-a 又は ASC-g である、式 I の化合物である。

【0099】

本発明の化合物のさらなる実施形態は、各場合において、AR 1、AR 2、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、及び L 1 が、式 I の化合物に関して定義される通りである実施形態 B 1 ～ B 44 により表される。

10

【0100】

【表 1】

	L2	ASC
B1	-	NH-CH ₂ -アゼチジニル
B2	(CH ₂) ₃	NH-CH ₂ -アゼチジニル
B3	(CH ₂) ₃	NH-CH ₂ -ピロリジニル
B4	C(=O)	N(CH ₂ -アゼチジニル) ₂
B5	C(=O)	NH-CH ₂ -アゼチジニル
B6	C(=O)NHCH ₂ C(=O)	NH-CH ₂ -アゼチジニル
B7	C(=O)NHCH ₂ CH ₂	N(CH ₂ -アゼチジニル) ₂
B8	C(=O)NHCH ₂ CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
B9	C(=O)NHCH ₂ CH ₂	NH-CO-アゼチジニル
B10	C(O)	NH-ピペリジニル
B11	C(O)-CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
B12	C(O)-CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
B13	CH(CH ₃)	NH-CH ₂ -アゼチジニル
B14	CH ₂	N(CH ₂ -アゼチジニル) ₂
B15	CH ₂	N(CH ₃)-CH ₂ -(N-メチル)アゼチジニル
B16	CH ₂	N(CH ₃)-CH ₂ -アゼチジニル
B17	CH ₂	N+(CH ₃) ₂ -CH ₂ -アゼチジニル
B18	CH ₂	N+(CH ₃) ₂ -CH ₂ -ピロリジニル
B19	CH ₂	NH-CH ₂ -(2R)-ピロリジニル-2-アミン
B20	CH ₂	NH-CH ₂ -(N-メチル)アゼチジニル
B21	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
B22	CH ₂	NH-CH ₂ -モルホリニル
B23	CH ₂	NH-CH ₂ -ピペリジニル
B24	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジン-2-イルメタンアミン
B25	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
B26	CH ₂ NHCOCH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
B27	CH ₂	NH-CO-ピペリジニル
B28	CH ₂	NH-CO-ピロリジニル
B29	CH ₂	NH-ピペリジニル
B30	CH ₂	NH-ピロリジニル
B31	CH ₂ -CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
B32	CH ₂ -CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
B33	CH ₂ NHC(=O)CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
B34	CH ₂ NHCH ₂ CH ₂	N(CH ₂ -アゼチジニル) ₂
B35	CH ₂ NHCH ₂ CH ₂	NH-CO-アゼチジニル

10

20

30

40

【表 2】

B36	O-(CH ₂) ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
B37	O-(CH ₂) ₂	NH-CH ₂ -ピペリジニル
B38	O-(CH ₂) ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
B39	O-(CH ₂) ₃	NH-CH ₂ -アゼチジニル
B40	O-(CH ₂) ₃	NH-CH ₂ -ピペリジニル
B41	O-(CH ₂) ₃	NH-CH ₂ -ピロリジニル
B42	O-(CH ₂) ₃	NH-CO-アゼチジニル
B43	O-(CH ₂) ₄	NH-CH ₂ -アゼチジニル
B44	O-(CH ₂) ₄	NH-CO-アゼチジニル

10

【0102】

本発明の化合物のさらなる実施形態は、実施形態 B 1 ～ B 4 4 に対応するが、A R 1、A R 2、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、及び L 1 が、実施形態 A 1 における式 I の化合物に関して定義される通りである実施形態 B a 1 ～ B a 4 4 により表される。

20

【0103】

本発明の化合物のさらなる実施形態は、実施形態 B 1 ～ B 4 4 に対応するが、A R 1、A R 2、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、及び L 1 が、実施形態 A 2 における式 I の化合物に関して定義される通りである実施形態 B b 1 ～ B b 4 4 により表される。

【0104】

本発明の化合物のさらなる実施形態は、実施形態 B 1 ～ B 4 4 に対応するが、A R 1、A R 2、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、及び L 1 が、実施形態 A 3 における式 I の化合物に関して定義される通りである実施形態 B c 1 ～ B c 4 4 により表される。

30

【0105】

本発明の化合物のさらなる実施形態は、各場合において、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、L 2、及び A S C が、式 I の化合物に関して定義される通りである実施形態 C 1 ～ C 4 2 により表される。

【0106】

【表 3】

	AR1	L1	AR2
C1	フェニル	-	フェニル
C2	フェニル	C(CH ₃) ₂	フェニル
C3	フェニル	C(O)-NH	フェニル
C4	フェニル	C(O)-NH- CH ₂	フェニル
C5	フェニル	CH=CH	フェニル
C6	フェニル	CH=CH	ピリジニル
C7	フェニル	CH=CH- CH ₂	フェニル
C8	フェニル	CH ₂ -CH ₂	フェニル
C9	フェニル	CH ₂ -NH	フェニル
C10	フェニル	CH ₂ -NH- C(O)	フェニル
C11	フェニル	CH ₂ -O	フェニル
C12	フェニル	CH ₂ -O	ピリジニル
C13	フェニル	CH ₂ -O-CH ₂	フェニル

10

20

【 0 1 0 7 】

【表 4】

C14	フェニル	CH ₂ -S	フェニル
C15	フェニル	CH ₂ -SO	フェニル
C16	フェニル	CH ₂ -SO ₂	フェニル
C17	フェニル	NH-C(O)	フェニル
C18	フェニル	NH-CH ₂	フェニル
C19	フェニル	O	フェニル
C20	フェニル	O-(CH ₂) ₂ -O	フェニル
C21	フェニル	O-CH ₂	フェニル
C22	フェニル	O-CH ₂	フラン
C23	フェニル	S-CH ₂	フェニル
C24	フェニル	SO ₂ -NH	フェニル
C25	フェニル	SO ₂ -NH- CH ₂	フェニル
C26	フェニル	C≡C	フェニル
C27	イソオキサゾリル	CH ₂ -O	フェニル
C28	ピリジニル	(CH ₂) ₂ -O	フェニル
C29	ピリジニル	C(O)-NH	フェニル
C30	ピリジニル	C(O)-NH- CH ₂	フェニル
C31	ピリジニル	CH=CH	フェニル
C32	ピリジニル	CH=CH	ピリジニル
C33	ピリジニル	CH ₂ -NH- C(O)	フェニル
C34	ピリジニル	CH ₂ -O	フェニル
C35	ピリジニル	NH-C(O)	フェニル
C36	ピリジニル	bond	フェニル
C37	チアゾリル	C(O)-NH	フェニル
C38	チアゾリル	C(O)-NH- CH ₂	フェニル
C39	チアゾリル	CH=CH	フェニル
C40	チアゾリル	NH-C(O)	フェニル
C41	チオフェニル	CH=CH	フェニル
C42	ピリジニル	CH ₂ -SO ₂	フェニル

10

20

30

40

【0108】

本発明の化合物のさらなる実施形態は、実施形態 C 1 ～ C 4 2 に対応するが、各場合において、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、L 2、及び A S C が、実施形態 A 1 における式 I の化合物に関して定義される通りである実施形態 C a 1 ～ C a 4 2 により表される。

50

【0109】

本発明の化合物のさらなる実施形態は、実施形態C1～C42に対応するが、各場合において、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、L2、及びASCが、実施形態A2において式Iの化合物に関して定義される通りである実施形態Cb1～Cb42により表される。

【0110】

本発明の化合物のさらなる実施形態は、実施形態C1～C42に対応するが、各場合において、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、L2、及びASCが、実施形態A3において式Iの化合物に関して定義される通りである実施形態Cc1～Cc42により表される。

10

【0111】

本発明の化合物のさらなる実施形態は、各場合において、R1、R2、R3、R4、R5、R6、及びR7が、式Iの化合物に関して定義される通りである実施形態D1～D133により表される。

【0112】

【表 5】

	AR1	L1	AR2	L2	ASC
D1	フェニル	-	フェニル	CH2	NH-CH2-アゼチジニル
D2	フェニル	-	フェニル	CH2	NH-CH2-ピロリジニル
D3	フェニル	C(CH3)2	フェニル	CH2	NH-CH2-アゼチジニル
D4	フェニル	C(CH3)2	フェニル	CH2	NH-CH2-ピペリジニル
D5	フェニル	C(CH3)2	フェニル	CH2	NH-CH2-ピロリジニル
D6	フェニル	C(CH3)2	フェニル	O-(CH2)2	NH-CH2-アゼチジニル
D7	フェニル	C(CH3)2	フェニル	O-(CH2)2	NH-CH2-ピペリジニル
D8	フェニル	C(CH3)2	フェニル	O-(CH2)2	NH-CH2-ピロリジニル
D9	フェニル	C(CH3)2	フェニル	O-(CH2)3	NH-CH2-アゼチジニル
D10	フェニル	C(CH3)2	フェニル	O-(CH2)3	NH-CH2-ピペリジニル
D11	フェニル	C(CH3)2	フェニル	O-(CH2)3	NH-CH2-ピロリジニル
D12	フェニル	C(O)-NH	フェニル	CH2	NH-CH2-アゼチジニル
D13	フェニル	C(O)-NH	フェニル	CH2	NH-CH2-ピロリジニル
D14	フェニル	C(O)-NH- CH2	フェニル	CH2	NH-CH2-アゼチジニル
D15	フェニル	C(O)-NH- CH2	フェニル	CH2	NH-CH2-ピロリジニル
D16	フェニル	CH=CH	フェニル	C(O)	N(CH2-アゼチジニル)2
D17	フェニル	CH=CH	フェニル	C(O)	NH-CH2-アゼチジニル
D18	フェニル	CH=CH	フェニル	C(O)-NH-CH2- C(O)	NH-CH2-アゼチジニル
D19	フェニル	CH=CH	フェニル	C(O)-NH-CH2- CH2	N(CH2-アゼチジニル)2
D20	フェニル	CH=CH	フェニル	C(O)NH-CH2- CH2	NH-CH2-アゼチジニル
D21	フェニル	CH=CH	フェニル	C(O)NH-CH2- CH2	NH-CO-アゼチジニル
D22	フェニル	CH=CH	フェニル	CH2	N(CH2-アゼチジニル)2
D23	フェニル	CH=CH	フェニル	CH2	N+(CH3)2-CH2- アゼチジニル
D24	フェニル	CH=CH	フェニル	CH2	N+(CH3)2-CH2- ピロリジニル
D25	フェニル	CH=CH	フェニル	CH2	NH-CH2-(2R)- ピロリジニル-2-アミン
D26	フェニル	CH=CH	フェニル	CH2	NH-CH2-アゼチジニル
D27	フェニル	CH=CH	フェニル	CH2	NH-CH2-ピペリジニル

10

20

30

40

【表 6】

D28	フェニル	CH=CH	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジン-2-イルメタンアミン
D29	フェニル	CH=CH	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D30	フェニル	CH=CH	フェニル	CH ₂ -NH-CO-CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D31	フェニル	CH=CH	フェニル	CH ₂	NH-CO-ピペリジニル
D32	フェニル	CH=CH	フェニル	CH ₂	NH-CO-ピロリジニル
D33	フェニル	CH=CH	フェニル	CH ₂	NH-ピペリジニル
D34	フェニル	CH=CH	フェニル	CH ₂ -CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D35	フェニル	CH=CH	フェニル	CH ₂ -CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D36	フェニル	CH=CH	フェニル	CH ₂ -NH-C(O)-CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D37	フェニル	CH=CH	フェニル	CH ₂ -NH-CH ₂ -CH ₂	N(CH ₂ -アゼチジニル) ₂
D38	フェニル	CH=CH	フェニル	O-(CH ₂) ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D39	フェニル	CH=CH	フェニル	O-(CH ₂) ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D40	フェニル	CH=CH	フェニル	O-(CH ₂) ₃	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D41	フェニル	CH=CH	フェニル	O-(CH ₂) ₃	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D42	フェニル	CH=CH	フェニル	O-(CH ₂) ₃	NH-CO-アゼチジニル
D43	フェニル	CH=CH	フェニル	O-(CH ₂) ₄	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D44	フェニル	CH=CH	フェニル	O-(CH ₂) ₄	NH-CO-アゼチジニル
D45	フェニル	CH=CH	ピリジニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D46	フェニル	CH=CH	ピリジニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D47	フェニル	CH=CH-CH ₂	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D48	フェニル	CH=CH-CH ₂	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D49	フェニル	CH ₂ -CH ₂	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D50	フェニル	CH ₂ -NH	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D51	フェニル	CH ₂ -NH-C(O)	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D52	フェニル	CH ₂ -NH-C(O)	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D53	フェニル	CH ₂ -O	フェニル	-	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D54	フェニル	CH ₂ -O	フェニル	(CH ₂) ₃	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D55	フェニル	CH ₂ -O	フェニル	(CH ₂) ₃	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D56	フェニル	CH ₂ -O	フェニル	C(O)	NH-ピペリジニル
D57	フェニル	CH ₂ -O	フェニル	C(O)-CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D58	フェニル	CH ₂ -O	フェニル	C(O)-CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D59	フェニル	CH ₂ -O	フェニル	CH(CH ₃)	NH-CH ₂ -アゼチジニル

【表 7】

D60	フェニル	CH ₂ -O	フェニル	CH ₂	N(CH ₃)-CH ₂ -(N-メチル)アゼチジニル	
D61	フェニル	CH ₂ -O	フェニル	CH ₂	N(CH ₃)-CH ₂ -アゼチジニル	
D62	フェニル	CH ₂ -O	フェニル	CH ₂	N ⁺ (CH ₃) ₂ -CH ₂ -アゼチジニル	
D63	フェニル	CH ₂ -O	フェニル	CH ₂	N ⁺ (CH ₃) ₂ -CH ₂ -ピロリジン	10
D64	フェニル	CH ₂ -O	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -(2R)-ピロリジニル-2-アミン	
D65	フェニル	CH ₂ -O	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -(N-メチル)アゼチジニル	
D66	フェニル	CH ₂ -O	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル	
D67	フェニル	CH ₂ -O	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピペリジニル	
D68	フェニル	CH ₂ -O	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジン-2-イルメタンアミン	20
D69	フェニル	CH ₂ -O	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル	
D70	フェニル	CH ₂ -O	フェニル	CH ₂	NH-CO-ピペリジニル	
D71	フェニル	CH ₂ -O	フェニル	CH ₂	NH-CO-ピロリジニル	
D72	フェニル	CH ₂ -O	フェニル	CH ₂	NH-ピペリジニル	
D73	フェニル	CH ₂ -O	フェニル	CH ₂ -CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル	
D74	フェニル	CH ₂ -O	フェニル	CH ₂ -CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル	
D75	フェニル	CH ₂ -O	ピリジニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル	
D76	フェニル	CH ₂ -O	ピリジニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル	
D77	フェニル	CH ₂ -O-CH ₂	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル	
D78	フェニル	CH ₂ -O-CH ₂	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル	30
D79	フェニル	CH ₂ -S	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル	
D80	フェニル	CH ₂ -S	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル	
D81	フェニル	CH ₂ -SO	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル	
D82	フェニル	CH ₂ -SO ₂	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル	
D83	フェニル	CH ₂ -SO ₂	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル	
D84	フェニル	NH-C(O)	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル	
D85	フェニル	NH-C(O)	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル	
D86	フェニル	NH-CH ₂	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル	
D87	フェニル	O	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル	40
D88	フェニル	O	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピペリジニル	
D89	フェニル	O	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル	
D90	フェニル	O-(CH ₂) ₂ -O	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル	
D91	フェニル	O-CH ₂	フェニル	(CH ₂) ₃	NH-CH ₂ -アゼチジニル	

【表 8】

D92	フェニル	O-CH ₂	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D93	フェニル	O-CH ₂	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -モルホリニル
D94	フェニル	O-CH ₂	フェニル	CH ₂	NH-ピペリジニル
D95	フェニル	O-CH ₂	フェニル	CH ₂	NH-ピロリジニル
D96	フェニル	O-CH ₂	フェニル	CH ₂ -CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D97	フェニル	O-CH ₂	フェニル	O-(CH ₂) ₃	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D98	フェニル	O-CH ₂	フラニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D99	フェニル	S-CH ₂	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D100	フェニル	S-CH ₂	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D101	フェニル	SO ₂ -NH	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D102	フェニル	SO ₂ -NH-CH ₂	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D103	フェニル	SO ₂ -NH-CH ₂	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D104	フェニル	-C≡C-	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D105	フェニル	-C≡C-	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D106	イソオキサゾリル	CH ₂ -O	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D107	イソオキサゾリル	CH ₂ -O	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D108	ピリジニル	(CH ₂) ₂ -O	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D109	ピリジニル	(CH ₂) ₂ -O	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D110	ピリジニル	C(O)-NH	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D111	ピリジニル	C(O)-NH	フェニル	C(O)-CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D112	ピリジニル	C(O)-NH-CH ₂	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D113	ピリジニル	C(O)-NH-CH ₂	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D114	ピリジニル	C(O)-NH-CH ₂	フェニル	C(O)-NH-CH ₂ -CH ₂	N(CH ₂ -アゼチジニル) ₂
D115	ピリジニル	CH=CH	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D116	ピリジニル	CH=CH	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D117	ピリジニル	CH=CH	フェニル	C(O)-CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D118	ピリジニル	CH=CH	ピリジニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D119	ピリジニル	CH ₂ -NH-C(O)	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D120	ピリジニル	CH ₂ -O	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D121	ピリジニル	CH ₂ -O	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D122	ピリジニル	CH ₂ -O	フェニル	C(O)-NH-CH ₂ -CH ₂	N(CH ₂ -アゼチジニル) ₂
D123	ピリジニル	NH-C(O)	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D124	ピリジニル	CH ₂ -SO ₂	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D125	チアゾリル	C(O)-NH	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル

10

20

30

40

【表 9】

D126	チアゾリル	C(O)-NH-CH ₂	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D127	チアゾリル	C(O)-NH-CH ₂	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D128	チアゾリル	CH=CH	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D129	チアゾリル	CH=CH	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D130	チアゾリル	NH-C(O)	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D131	チアゾリル	NH-C(O)	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル
D132	チオフェニル	CH=CH	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -アゼチジニル
D133	チオフェニル	CH=CH	フェニル	CH ₂	NH-CH ₂ -ピロリジニル

10

【0117】

本発明の化合物のさらなる実施形態は、実施形態 D 1 ～ D 1 3 3 に対応するが、各場合において、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、及び R 7 が、実施形態 A 1 において式 I の化合物に関して定義される通りである実施形態 D a 1 ～ D a 1 3 3 により表される。

【0118】

20

本発明の化合物のさらなる実施形態は、実施形態 D 1 ～ D 1 3 3 に対応するが、各場合において、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、及び R 7 が、実施形態 A 2 において式 I の化合物に関して定義される通りである実施形態 D b 1 ～ D b 1 3 3 により表される。

【0119】

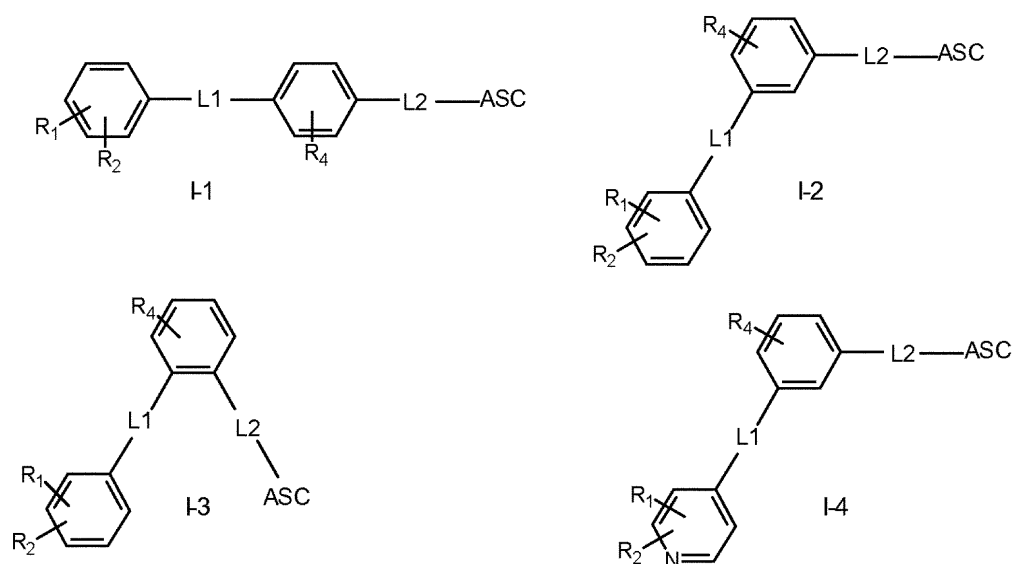
本発明の化合物のさらなる実施形態は、実施形態 D 1 ～ D 1 3 3 に対応するが、各場合において、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、及び R 7 が、実施形態 A 3 において式 I の化合物に関して定義される通りである実施形態 D c 1 ～ D c 1 3 3 により表される。

【0120】

本発明のさらなる実施形態は、各場合において、R 1、R 2、R 4、L 1、L 2、及び A S C が式 I の化合物に関して定義される通りである式 I - 1 ～ I - 1 8 の化合物により

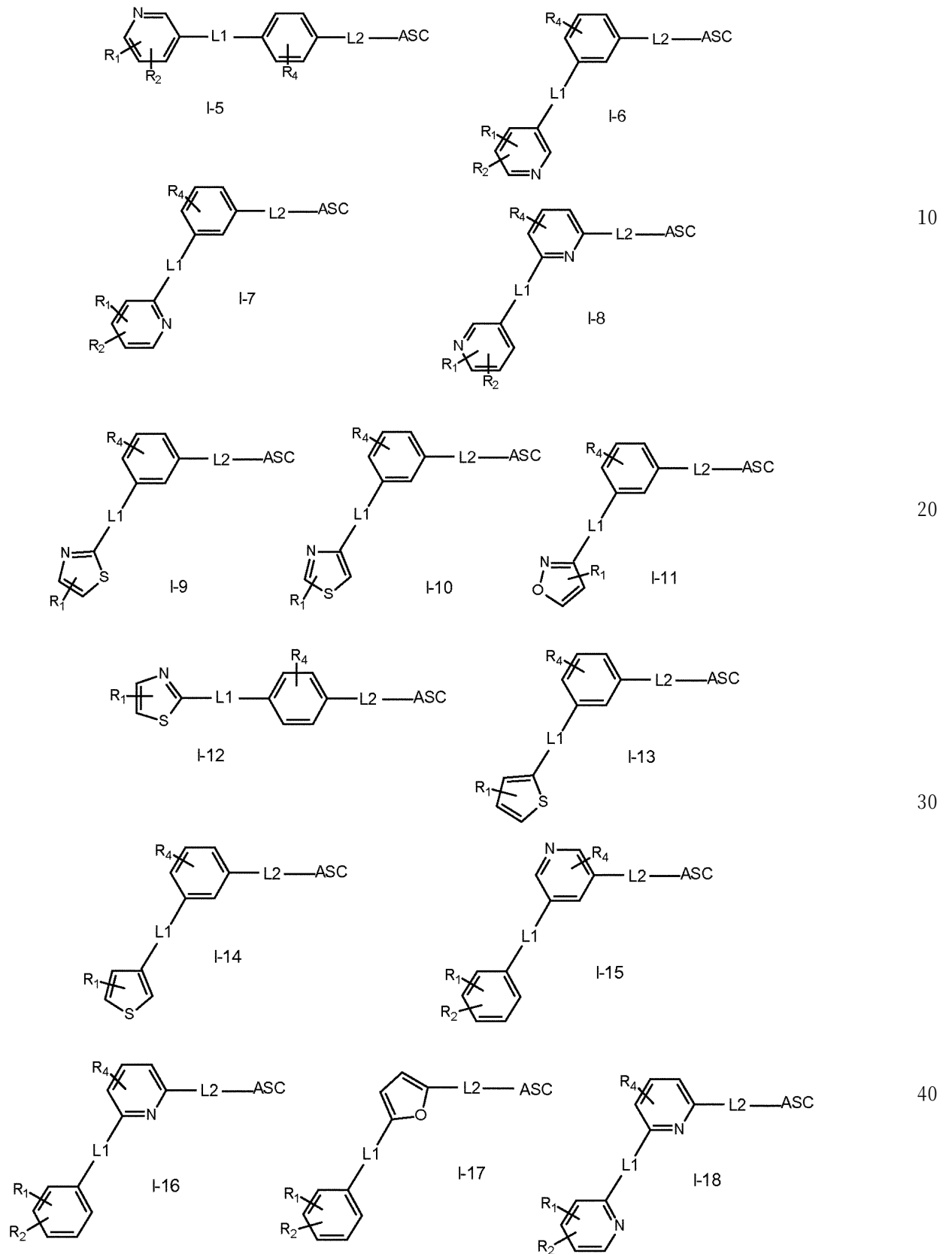
30

【化 9】



40

【化 10】



【0121】

本発明のさらなる実施形態は、式 I-1 ~ L-18 の化合物に対応するが、各場合において、R₁、R₂、R₄、L₁、L₂、及び ASC が、実施形態 A1 における式 I の化合

物に関して定義される通りである式 I a-1 ~ I a-18 の化合物により表される。

【0122】

本発明のさらなる実施形態は、式 I-1 ~ L-18 の化合物に対応するが、各場合において、R1、R2、R4、L1、L2、及びASCが、実施形態A2において式Iの化合物に関して定義される通りである式Ib-1 ~ Ib-18 の化合物により表される。

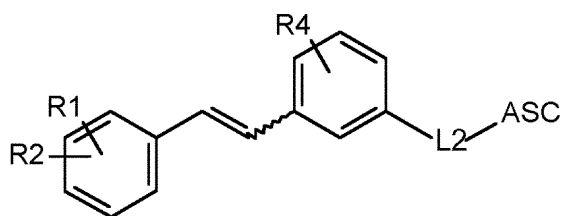
【0123】

本発明のさらなる実施形態は、式 I-1 ~ L-18 の化合物に対応するが、各場合において、R1、R2、R4、L1、L2、及びASCが、実施形態A3において式Iの化合物に関して定義される通りである式Ic-1 ~ Ic-18 の化合物により表される。

【0124】

さらなる実施形態において、式Iの化合物は、式I-20

【化11】



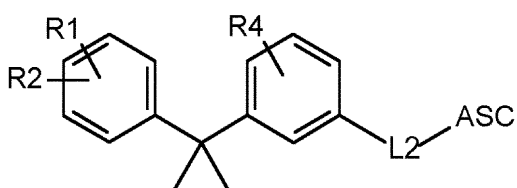
(I-20)

(式中、R1、R2、R4、L1、及びASCは、実施形態A3に定義される通りである)
の化合物である。

【0125】

さらなる実施形態において、式Iの化合物は、式I-21

【化12】



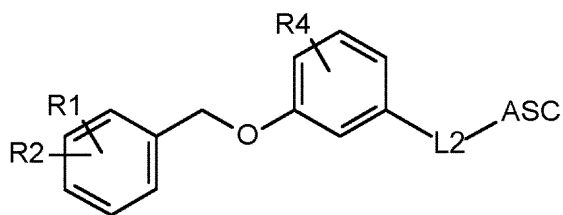
(I-21)

(式中、R1、R2、R4、L1、及びASCは、実施形態A3に定義される通りである)
の化合物である。

【0126】

さらなる実施形態において、式Iの化合物は、式I-22

【化13】



(I-22)

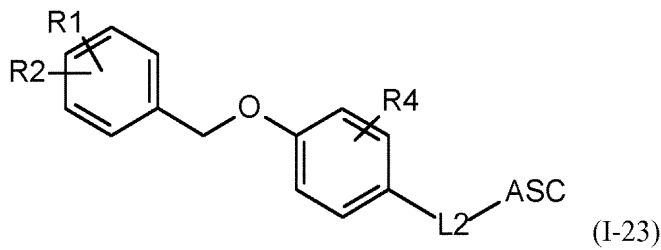
(式中、R1、R2、R4、L1、及びASCは、実施形態A3に定義される通りである)
の化合物である。

の化合物である。

【0127】

さらなる実施形態において、式 I の化合物は、式 I-23

【化14】



10

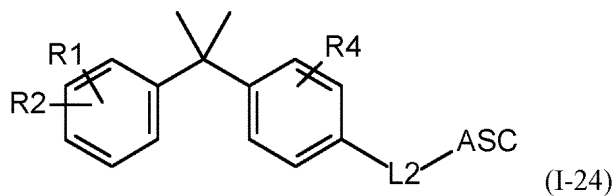
(式中、R1、R2、R4、L1、及びASCは、実施形態A3に定義される通りである)

の化合物である。

【0128】

さらなる実施形態において、式 I の化合物は、式 I-24

【化15】



20

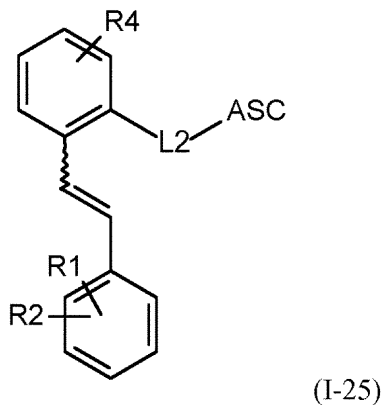
(式中、R1、R2、R4、L1、及びASCは、実施形態A3に定義される通りである)

の化合物である。

【0129】

さらなる実施形態において、式 I の化合物は、式 I-25

【化16】



40

(式中、R1、R2、R4、L1、及びASCは、実施形態A3に定義される通りである)

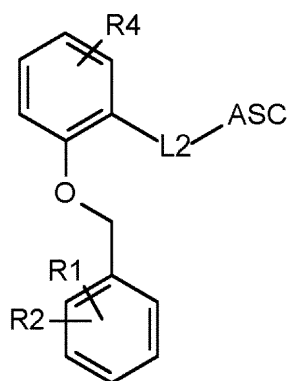
の化合物である。

【0130】

さらなる実施形態において、式 I の化合物は、式 I-26

50

【化 1 7】



(I-26)

10

(式中、R 1、R 2、R 4、L 1、及びA S Cは、実施形態 A 3 に定義される通りである)

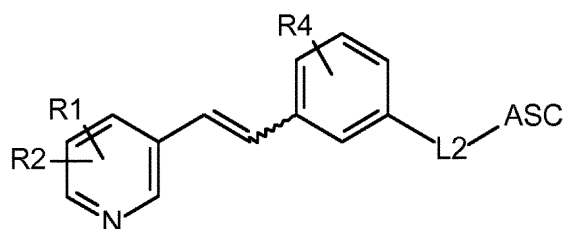
の化合物である。

【0 1 3 1】

さらなる実施形態において、式 I の化合物は、式 I - 2 7

【化 1 8】

20



(I-27)

(式中、R 1、R 2、R 4、L 1、及びA S Cは、実施形態 A 3 に定義される通りである)

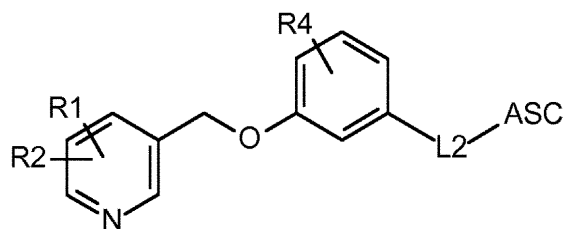
の化合物である。

【0 1 3 2】

さらなる実施形態において、式 I の化合物は、式 I - 2 8

【化 1 9】

30



(I-28)

40

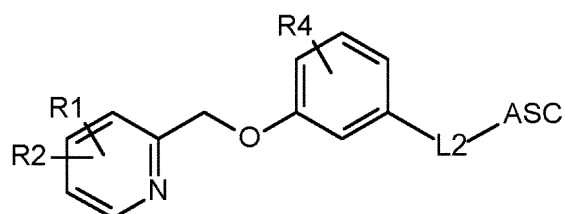
(式中、R 1、R 2、R 4、L 1、及びA S Cは、実施形態 A 3 に定義される通りである)

の化合物である。

【0 1 3 3】

さらなる実施形態において、式 I の化合物は、式 I - 2 9

【化 2 0】



(I-29)

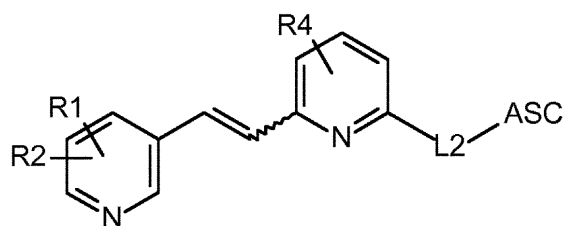
10

(式中、R 1、R 2、R 4、L 1、及び A S C は、実施形態 A 3 に定義される通りである)
の化合物である。

【0 1 3 4】

さらなる実施形態において、式 I の化合物は、式 I - 3 0

【化 2 1】



(I-30)

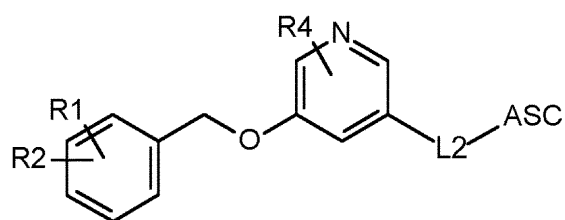
20

(式中、R 1、R 2、R 4、L 1、及び A S C は、実施形態 A 3 に定義される通りである)
の化合物である。

【0 1 3 5】

さらなる実施形態において、式 I の化合物は、式 I - 3 1

【化 2 2】



(I-31)

30

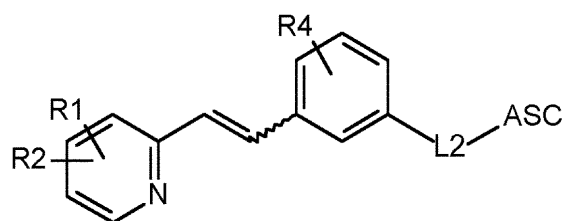
(式中、R 1、R 4、L 1、及び A S C は、実施形態 A 3 に定義される通りである)
の化合物である。

40

【0 1 3 6】

さらなる実施形態において、式 I の化合物は、式 I - 3 2

【化 2 3】



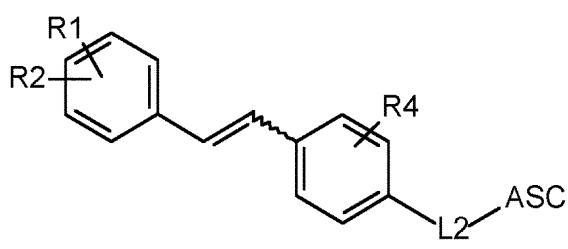
(I-32)

(式中、R₁、R₂、R₄、L₁、及びASCは、実施形態A3に定義される通りである
)
 の化合物である。

【0137】

さらなる実施形態において、式Iの化合物は、式I-33

【化 2 4】



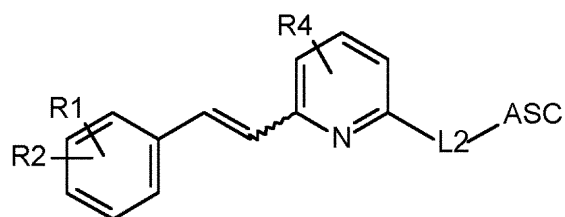
(I-33)

(式中、R₁、R₂、R₄、L₁、及びASCは、実施形態A3に定義される通りである
)
 の化合物である。

【0138】

さらなる実施形態において、式Iの化合物は、式I-34

【化 2 5】



(I-34)

(式中、R₁、R₂、R₄、L₁、及びASCは、実施形態A3に定義される通りである
)
 の化合物である。

【0139】

さらなる実施形態において、式Iの化合物は、式I-35

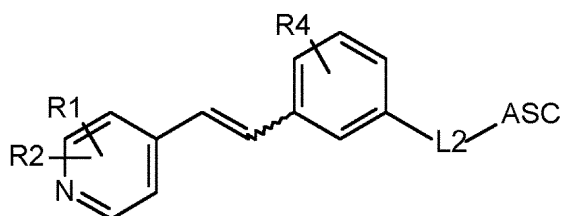
10

20

30

40

【化 2 6】



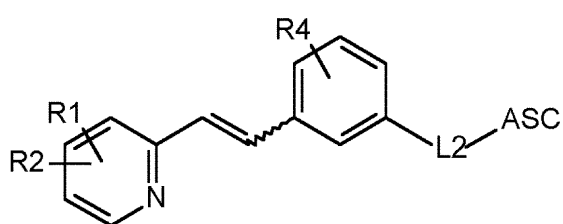
(I-35)

(式中、R 1、R 2、R 4、L 1、及びA S Cは、実施形態 A 3 に定義される通りである) 10
の化合物である。

【0 1 4 0】

さらなる実施形態において、式 I の化合物は、式 I - 3 6

【化 2 7】



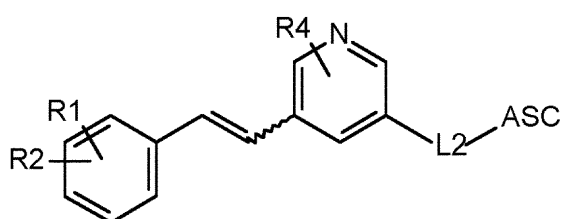
(I-36)

(式中、R 1、R 2、R 4、L 1、及びA S Cは、実施形態 A 3 に定義される通りである)
の化合物である。

【0 1 4 1】

さらなる実施形態において、式 I の化合物は、式 I - 3 7

【化 2 8】



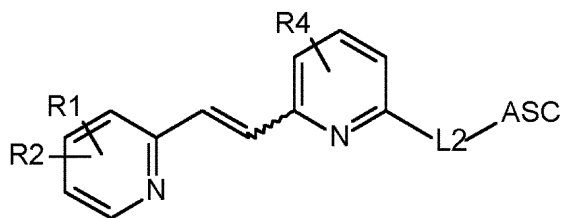
(I-37)

(式中、R 1、R 2、R 4、L 1、及びA S Cは、実施形態 A 3 に定義される通りである) 40
の化合物である。

【0 1 4 2】

さらなる実施形態において、式 I の化合物は、式 I - 3 8

【化 2 9】



(I-38)

10

(式中、R 1、R 2、R 4、L 1、及び A S C は、実施形態 A 3 に定義される通りである)

の化合物である。

【0143】

本発明の方法は、式 I の化合物を抗微生物剤と組み合わせて投与することを含む。式 I の化合物を抗微生物剤と組み合わせて投与することは、例えば、式 I の化合物と抗微生物剤とが同時に、別々に、又は連続的に、好ましくは同時に投与されることを意味する。式 I の化合物は、必要に応じて 1 種以上の抗微生物剤と組み合わせて投与できる。

【0144】

式 I の化合物及び抗微生物剤を含む医薬製品は、同時の、別々の、又は連続的な投与のための説明書を含み得る。

20

【0145】

式 I の化合物及び抗微生物剤は、異なる用量単位で提供され得るか、又は例えば同時の投与のために同じ用量単位で組み合わせられ得る。一実施形態において、医薬製品は、式 I の化合物を含む 1 つ又は 2 つ以上の用量単位、及び抗微生物剤を含む 1 つ又は 2 つ以上の用量単位を含み得る。さらなる実施形態において、医薬製品は、式 I の化合物及び抗微生物剤を含む 1 つ又は 2 つ以上の用量単位を含み得る。

【0146】

本発明は、抗微生物剤の抗微生物剤の効能を増大させる方法であって、微生物を式 I の化合物及び前記抗微生物剤と接触させることを含む方法に使用するための式 I の化合物も提供する。さらなる実施形態において、本発明は、抗微生物剤に対する微生物の感受性を高める方法であって、微生物を式 I の化合物と接触させる工程を含む方法を提供する。

30

【0147】

抗生物質に加えて又は抗生物質の代わりに、式 I の化合物は、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗炎症剤、又は抗アレルギー剤と組み合わせて投与できる。

【0148】

本発明の化合物と組み合わせて使用すべき抗微生物剤は、好ましくは抗生物質である。抗微生物剤は、一般的な意味で微生物を殺すか、又はその増殖を阻害する薬剤であるが、抗生物質は、細菌を殺すか、又はその増殖を阻害できる薬剤、すなわち抗菌剤である。キノロン、フルオロキノロン、テトラサイクリン、グリコペプチド、アミノグリコシド、β-ラクタム、リファマイシン、マクロライド及びケトライド、オキサゾリジノン、クーママイシン、フェニコール（クロラムフェニコールを含む）、フシジン酸、及び新規細菌トポイソメラーゼ阻害剤（NBTI）を含む種々の抗菌剤が式 I の化合物と組み合わせて使用できる。これらは、以下により詳細に説明される。

40

【0149】

細菌トポイソメラーゼ阻害剤：例えば、GSK2140944, Ross et al. 2014. J. Clin. Microbiol. 52 (7) : 2629, NXL101, Reck et al. 2014. Bioorg. Med. Chem. Epub ahead of print, Survivet et al. 2013 J. Med. Chem. 56 (18) : 7396, Singh et al. 2014. Med. Chem

50

. Lett. 5 : 609.

【0150】

β-ラクタム：β-ラクタム抗生物質には、ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、イミペネム、メロペネム、又はパニペネム、ピバンピシリン、ヘタシリン、パカンピシリン、メタアンピシリン、タランピシリ (Talampicilli)、エピシリン、カルベニシリン (カリンダシリン)、チカルシリン、テモシリン、アズロシリン、ピペラシリン、メズロシリン、メシリナム (ピブメシリナム)、スルベニシリン、ベンジルベニシリン (G)、クロメタシリン、ベンザチンベンジルベニシリン、プロカインベンジルベニシリン、アジドシリン、ペナメシリン、フェノキシメチルベニシリン (V)、プロピシリン、ベンザチンフェノキシメチルベニシリン、フェネチシリン、クロキサシリン (ジクロキサシリン、フルクロキサシリン)、オキサシリン、メチシリン、ナフシリン、ファロペネム、ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、イミペネム、メロペネム、パニペネム、トモペネム、ラズペネム、セファゾリン、セファセトリル、セファドロキシル、セファレキシリン、セファログリシン、セファロニウム、セファロリジン、セファロチン、セファピリン、セファトリジン、セファゼドン、セファザフルール、セフラジン、セフロキサジン、セフテゾール、セファクロル、セファマンドール、セフミノクス、セフォニシド、セフォラニド、セフォチアム、セフプロジル、セフブペラゾン、セフロキシム、セフゾナム、セフォキシチン、セフォテタン、セフメタゾール、ロラカルベフ、セフィキシム、セフタジジム、セフトリアキソン、セフカペン、セフダルオキシム、セフジニル、セフジトレン、セフェタメト、セフメノキシム、セフォジジム、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフピミゾール、セフピラミド、セフポドキシム、セフスロジン、セフテラム、セフチブテン、セフチオレン、セフチゾキシム、フロモキセフ、ラタモキセフ、セフェピム、セフォゾプラン、セフピロム、セフキノム、セフトビプロール、セフタロリン、セフトロザン (CXA-101)、RWJ-54428、MC-04, 546、ME1036、BAL30072、SYN 2416、セフチオフル、セフキノム、セフォベシン、アズトレオナム、チゲモナム、カルモナム、テビペネム、トモペネム、RWJ-442831、RWJ-333441、BAL30072、又はRWJ-333442があるが、これらに限定されない。

【0151】

マクロライド：マクロライドには、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、オレアンドマイシン、ロキタマイシン、ロサラマイシン、ロキシスロマイシン (roxithromycin)、スピラマイシン、又はトロレアンドマイシンがあるが、これらに限定されない。

【0152】

ケトライド：ケトライドには、テリスロマイシン、ソリスロマイシン、又はセスロマイシンがあるが、これらに限定されない。

【0153】

キノロン：キノロンには、アミフロキサシン、ベシフロキサシン、シノキサシン、シプロフロキサシン、エノキサシン、フィナフロキサシン、フレロキサシン、フルメキン、ロメフロキサシン、ナリジクス酸、ネモノキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、オキソリン酸、ペフロキサシン、ロソキサシン、テマフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、クリナフロキサシン、モキシフロキサシン、ゲミフロキサシン、ガレノフロキサシン、デラフロキサシン、PD131628、PD138312、PD140248、Q-35、AM-1155、NM394、T-3761、ルフロキサシン、OPC-17116、DU-6859a (AAC 37:1419)、JNJ-Q2、又はDV-7751a (AAC 37:2212)があるが、これらに限定されない。

【0154】

テトラサイクリン及びグリシルサイクリン：テトラサイクリン及びグリシルサイクリンには、テトラサイクリン、ミノサイクリン、クロルテトラサイクリン、デメクロサイクリ

10

20

30

40

50

ン、ドキシサイクリン、リメサイクリン、メタサイクリン、オマダサイクリン、オキシテトラサイクリン、チゲサイクリン、又はエラバサイクリンがあるが、これらに限定されない。

【0155】

オキサゾリジノン：オキサゾリジノンには、リネゾリド、テジゾリド、エペロゾリド (eperozolid)、又はラデゾリドがあるが、これらに限定されない。

【0156】

アミノグリコシド：アミノグリコシドには、アミカシン、アルベカシン、ブチロシン、ジベカシン、ホルチミシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、プラゾミシン、ロボスタマイシン (robostamycin)、シソマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、又はトブラマイシンがあるが、これらに限定されない。

10

【0157】

リンコサミド：リンコサミドには、クリンダマイシン、又はリンコマイシンがあるが、これらに限定されない。

【0158】

グリコペプチド：グリコペプチドには、バンコマイシン、テイコプラニン、テラバンシン、プレオマイシン、ラモプラニン、ダルババンシン、オリタバンシン、又はデカプラニンがあるが、これらに限定されない。

【0159】

プレウロムチリン：プレウロムチリンには、レタバムリン、バルネムリン、チアムリン、アザムリン、又はBC-3781があるが、これらに限定されない。

20

【0160】

他の抗生物質：他の抗生物質には、トリメトプリム、スルファメトキサゾール、リファンピシン、フシジン酸、ピューロマイシン、ノボビオシン、クーママイシン、チアンフェニコール、又はチオラクトマイシン、ETX0914 (AZD0914) (Huband et al. AAC 2015. 59 (1) : 467を参照されたい)、VXc-486 (Locher et al. AAC 2015. 59 (3) : 1455及びGrillot et al. J. Med. Chem. 2014. 57 : 8792を参照されたい)があるが、これらに限定されない。

30

【0161】

式Iの化合物及び抗微生物剤を含む組成物は、式Iの化合物及び抗生物質を、例えば、1:10~10:1、1:5~5:1、2:1~2:1、例えば約1:1の重量比で含み得る。

【0162】

本発明の化合物は、必要に応じて、2種以上の抗微生物剤と組み合わせて投与でき、同様に、組成物は、式Iの化合物及び2種以上の抗微生物剤を含み得る。そのような組み合わせの例には、式Iの化合物と2種以上のβラクタム抗生物質、例えば、セフトロザン/タゾバクタム、セフトジジム/アビバクタム、及び対応する3種のβラクタムとの組み合わせがある。

40

【0163】

本発明により治療すべき微生物及び微生物感染症は、好ましくは細菌及び細菌感染症である。本発明を利用して治療され得る細菌には、シュードモナス・アエルギノーサ (Pseudomonas aeruginosa)、シュードモナス・フルオレッセンス (Pseudomonas fluorescens)、シュードモナス・アシドボランス (Pseudomonas acidovorans)、シュードモナス・アルカリゲネス (Pseudomonas alcaligenes)、シュードモナス・プチダ (Pseudomonas putida)、ステノトロホモナス・マルトフィリア (Stenotrophomonas maltophilia)、バークホルデリア・セパシア (Burkholderia cepacia)、エロモナス・ハイドロフィラ (Aero

50

monas hydrophilia)、大腸菌 (*Escherichia coli*)、シトロバクター・フロインディ (*Citrobacter freundii*)、サルモネラ・エンテリカ (*Salmonella enterica*) (全亜群及び血清型を含み、そのいくつかは、サルモネラ・ティフィムリウム (*Salmonella typhimurium*)、サルモネラ・チフィ (*Salmonella typhi*)、サルモネラ・パラチフィ (*Salmonella paratyphi*)、サルモネラ・エンテリティディス (*Salmonella enteritidis*) としても知られる)、サルモネラ・ボンゴリ (*Salmonella bongori*) (全亜群及び血清型を含む)、シゲラ・ジセンテリアエ (*Shigella dysenteriae*)、シゲラ・フレキシネリ (*Shigella flexneri*)、シゲラ・ソンネイ (*Shigella sonnei*)、エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*)、エンテロバクター・アエロゲネス (*Enterobacter aerogenes*)、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、クレブシエラ・オキシトカ (*Klebsiella oxytoca*)、セラチア・マルセッセンス (*Serratia marcescens*)、フランシセラ・ツラレンシス (*Francisella tularensis*)、モルガネラ・モルガニイ (*Morganella morganii*)、プロテウス・ミラビリス (*Proteus mirabilis*)、プロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*)、プロビデンシア・アルカリファシエンス (*Providencia alcalifaciens*)、プロビデンシア・レットゲリ (*Providencia rettgeri*)、プロビデンシア・スチュアルティ (*Providencia stuartii*)、アシネトバクター・バウマンニ (*Acinetobacter baumannii*)、アシネトバクター・カルコアセチカス (*Acinetobacter calcoaceticus*)、アシネトバクター・ヘモリティカス (*Acinetobacter haemolyticus*)、エルシニア・エンテロコリチカ (*Yersinia enterocolitica*)、エルシニア・ペスティス (*Yersinia pestis*)、エルシニア・シュードツベルクロシス (*Yersinia pseudotuberculosis*)、エルシニア・インターメディア (*Yersinia intermedia*)、ボルデテラ・パートシス (*Bordetella pertussis*)、ボルデテラ・パラパートシス (*Bordetella parapertussis*)、ボルデテラ・ブロンキセプチカ (*Bordetella bronchiseptica*)、ヘモフィルス・インフルエンザエ (*Haemophilus influenzae*)、ヘモフィルス・パラインフルエンザエ (*Haemophilus parainfluenzae*)、ヘモフィルス・ヘモリティクス (*Haemophilus haemolyticus*)、ヘモフィルス・パラヘモリティクス (*Haemophilus parahaemolyticus*)、ヘモフィルス・デュクレイ (*Haemophilus ducreyi*)、パストツレラ・マルトシダ (*Pasteurella multocida*)、パストツレラ・ヘモリチカ (*Pasteurella haemolytica*)、ブランハメラ・カタラーリス (*Branhamella catarrhalis*)、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*)、カンピロバクター・フィータス (*Campylobacter fetus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、カンピロバクター・コリ (*Campylobacter coli*)、ボレリア・ブルグドルフェリ (*Borrelia burgdorferi*)、ビブリオ・コレラエ (*Vibrio cholerae*)、ビブリオ・パラヘモリティカス (*Vibrio parahaemolyticus*)、レジオネラ・ニューモフィラ (*Legionella pneumophila*)、リステリア・モノサイトゲネス (*Listeria monocytogenes*)、ナイセリア・ゴノローエ (*Neisseria gonorrhoeae*)、ナイセリア・メニンジティディス (*Neisseria meningitidis*)、キングセラ属 (*Kingella*)、モラクセラ属 (*Moraxella*)、ガードネセラ・

バジナリス (*Gardnerella vaginalis*)、バクテロイデス・フラジリス (*Bacteroides fragilis*)、バクテロイデス・ディスタソニス (*Bacteroides distasonis*)、バクテロイデス3452Aホモロジー群、バクテロイデス・ブルガータス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・オバルス (*Bacteroides ovalus*)、バクテロイデス・シータイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、バクテロイデス・エガーシー (*Bacteroides eggerthii*)、バクテロイデス・スプランチニカス (*Bacteroides splachnicus*)、クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*)、マイコバクテリウム・ツベルクローシス (*Mycobacterium tuberculosis*)、マイコバクテリウム・アビウム (*Mycobacterium avium*)、マイコバクテリウム・イントラセルラーエ (*Mycobacterium intracellulare*)、マイコバクテリウム・レプラエ (*Mycobacterium leprae*)、コリネバクテリウム・ジフテリエ (*Corynebacterium diphtheriae*)、コリネバクテリウム・ウルセランス (*Corynebacterium ulcerans*)、ストレプトコッカス・ニューモニエ (*Streptococcus pneumoniae*)、ストレプトコッカス・アガラクティアエ (*Streptococcus agalactiae*)、ストレプトコッカス・ピオゲネス (*Streptococcus pyogenes*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、エンテロコッカス・フェシウム (*Enterococcus faecium*)、スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*)、スタフィロコッカス・エピデルミディス (*Staphylococcus epidermidis*)、スタフィロコッカス・サプロフィティクス (*Staphylococcus saprophyticus*)、スタフィロコッカス・インテルメディウス (*Staphylococcus intermedius*)、スタフィロコッカス・ヒカス亜種ヒカス (*Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*)、スタフィロコッカス・ヘモリチカス (*Staphylococcus haemolyticus*)、スタフィロコッカス・ホミニス (*Staphylococcus hominis*)、又はスタフィロコッカス・サッカロリティカス (*Staphylococcus saccharolyticus*) があるが、これらに限定されない。

【0164】

特に興味深いものは、シュードモナス・アエルギノーサ (*Pseudomonas aeruginosa*)、シュードモナス・フルオレッセンス (*Pseudomonas fluorescens*)、ステノトロホモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*)、大腸菌 (*Escherichia coli*)、シトロバクター・フロインディ (*Citrobacter freundii*)、サルモネラ・エンテリカ (*Salmonella enterica*) (全亜群及び血清型を含み、そのいくつかは、サルモネラ・ティフィムリウム (*Salmonella typhimurium*)、サルモネラ・チフィ (*Salmonella typhi*)、サルモネラ・パラチフィ (*Salmonella paratyphi*)、サルモネラ・エンテリティディス (*Salmonella enteritidis*) としても知られている)、サルモネラ・ボンゴリ (*Salmonella bongori*) (全亜群及び血清型を含む)、シゲラ・ジセンテリアエ (*Shigella dysenteriae*)、シゲラ・フレキシネリ (*Shigella flexneri*)、シゲラ・ソンネイ (*Shigella sonnei*)、エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*)、エンテロバクター・アエロゲネス (*Enterobacter aerogenes*)、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、クレブシエラ・オキシトカ (*Klebsiella oxyt*

oca)、セラチア・マルセッセンス(*Serratia marcescens*)、アシネトバクター・カルコアセチカス(*Acinetobacter calcoaceticus*)、アシネトバクター・ヘモリティカス(*Acinetobacter haemolyticus*)、エルシニア・エンテロコリチカ(*Yersinia enterocolitica*)、エルシニア・ペスティス(*Yersinia pestis*)、エルシニア・シュードツベルクロシス(*Yersinia pseudotuberculosis*)、エルシニア・インターメディア(*Yersinia intermedia*)、ヘモフィルス・インフルエンザエ(*Haemophilus influenzae*)、ヘモフィルス・パラインフルエンザエ(*Haemophilus parainfluenzae*)、ヘモフィルス・ヘモリティクス(*Haemophilus haemolyticus*)、ヘモフィルス・パラヘモリティクス(*Haemophilus parahaemolyticus*)、ヘリコバクター・ピロリ(*Helicobacter pylori*)、カンピロバクター・フィータス(*Campylobacter fetus*)、カンピロバクター・ジェジュニ(*Campylobacter jejuni*)、カンピロバクター・コリ(*Campylobacter coli*)、ビブリオ・コレラエ(*Vibrio cholerae*)、ビブリオ・パラヘモリティカス(*Vibrio parahaemolyticus*)、レジオネラ・ニューモフィラ(*Legionella pneumophila*)、リステリア・モノサイトゲネス(*Listeria monocytogenes*)、ナイセリア・ゴノローエ(*Neisseria gonorrhoeae*)、ナイセリア・メニンジティディス(*Neisseria meningitidis*)、モラクセラ属(*Moraxella*)、バクテロイデス・フラジリス(*Bacteroides fragilis*)、バクテロイデス・ブルガータス(*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・オバルス(*Bacteroides ovalus*)、バクテロイデス・シータイオタオミクロン(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ユニフォルミス(*Bacteroides uniformis*)、バクテロイデス・エガーシー(*Bacteroides eggerthii*)、又はバクテロイデス・スプランチニカス(*Bacteroides splanchnicus*)である。

【0165】

本発明により治療できる細菌の特に好適な例は、病原性細菌種シュードモナス・アエルギノーサ(*Pseudomonas aeruginosa*)であり、これは、通常使用される多くの抗生物質に対して元々耐性がある。式Iの化合物と抗菌剤との共投与は、細胞からの抗菌剤の排出を減らして、式Iの化合物のない状態で維持されるものよりも高いレベルへの細胞内蓄積をもたらすことができる。

【0166】

そのため、本発明の化合物及び組成物は、1種又は数種の抗生物質に耐性である細菌に感染しているか、又は細菌による感染症にかかりやすい対象を治療するのに特に有用である。本発明の方法は、式Iの化合物を、細菌が耐性を示す抗生物質と組み合わせて投与することを含み得る。耐性は、米国の臨床検査標準協会(Clinical Laboratory Standards Institute)及び欧州の抗菌薬感受性試験法検討委員会(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST))により発行される指針に従って中等度の耐性であるか、又は完全耐性であり得、例えば、抗生物質への細菌の曝露により、増殖阻害が減少するか又は全くなくなる。

【0167】

さらなる実施形態において、本発明は、抗微生物剤に対する固有耐性又は獲得耐性を有する微生物の耐性を除去する方法であって、抗微生物剤に曝露されている微生物を、有効量の式Iの化合物と接触させる工程を含む方法を提供する。本発明は、抗微生物剤に曝露されている微生物による抗微生物剤に対する耐性の獲得を阻害する方法であって、微生物を有効量の式Iの化合物と接触させる工程を含む方法も提供する。他の細菌及び微生物の

種も、シュードモナス・アエルギノーサ（*Pseudomonas aeruginosa*）に類似の広い基質スペクトル排出ポンプを有することがあり、したがってやはり適切な標的であり得る。

【0168】

本発明による化合物は、ヒト対象の（予防的な、及び好ましくは治療的な）管理のためのものではなく、他の恒温動物、例えば、商業的に有用な動物、例えば、ウシ、ウマ、ブタ、ニワトリ、ヒツジ、イヌ、ネコ、マウスなどの齧歯動物、ウサギ若しくはラット、又はモルモットの治療のための獣医学的使用のためのものでもある。そのような化合物は、他の化合物との比較を可能にする参照基準としても使用できる。ヒトの治療が好ましい。

10

【0169】

一般に、式（I）の化合物は、個別に、又は任意選択で本明細書に記載される別の所望の治療剤と組み合わせて、公知で許容できる方法を利用して投与される。そのような治療上有用な薬剤は、例えば、以下の経路：例えば、糖衣錠、コート錠、丸剤、半固体物質、ソフト又はハードカプセル、液剤、乳剤、又は懸濁剤の形態で経口的に；例えば注射用液剤の形態で非経口的に；坐剤の形態で直腸内に；例えば、散剤製剤又はスプレーの形態で吸入により；経皮的に又は鼻腔内の1つにより投与できる。投与経路には、非経口、腸内、及び局所が含まれる。

【0170】

組成物は、有効成分を好ましくは薬学的に許容できる担体と共に含み、それは、当業者に公知である従来の担体及び賦形剤から選択できる。

20

【0171】

そのような錠剤、丸剤、半固体物質、コート錠、糖衣錠、及びハードゼラチンカプセルの調製のために、治療上有用な製品は、薬学的に不活性な、無機又は有機の医薬用担体物質と、例えば、ラクトース、スクロース、グルコース、ゼラチン、麦芽、シリカゲル、スターチ又はその誘導体、滑石、ステアリン酸又はその塩、スキムミルクパウダーなどと混合することができる。ソフトカプセルの調製のために、例えば、植物油、石油、動物又は合成の油、蠟、脂肪、及びポリオールなどの医薬用担体物質を使用できる。

【0172】

液剤及びシロップ剤の調製のために、例えば、水、アルコール、食塩水、デキストロース水溶液、ポリオール、グリセロール、植物油、石油、及び動物又は合成の油などの医薬用担体物質を使用できる。

30

【0173】

坐剤には、例えば、植物油、石油、動物又は合成の油、蠟、脂肪、及びポリオールなどの医薬用担体物質を使用できる。

【0174】

エアゾール製剤には、例えば、酸素、窒素、及び二酸化炭素など、この目的に好適な圧縮されたガスを使用できる。薬学的に許容できる薬剤は、保存及び安定化のための添加剤、乳化剤、甘味剤、香味剤、浸透圧を変えるための塩、緩衝剤、カプセル化添加剤、及び酸化防止剤も含み得る。

40

【0175】

本発明の組成物は、例えば、再構成のための散剤として、滅菌した容器中に提供できる。この場合、本発明は、投与のための医薬組成物を調製する方法であって、滅菌された容器の内容物を、薬学的に許容できる希釈剤を使用して再構成することを含む方法を提供する。再構成された液剤は、患者に静脈内投与できる。

【0176】

本発明の医薬組成物は、式 I の化合物及び／又は抗微生物剤を薬学的に有効な量で含み、本発明の方法は、活性化化合物を薬学的に有効な量で投与することを含む。医薬組成物は、約1%～約95%の有効成分を含み得る。

【0177】

50

有効成分の用量は、治療すべき疾患、並びに人種、その年齢、体重、及び個人の病態、個人の薬物動態的データ、並びに投与様式に依存する。

【0178】

本発明の医薬組成物は、それ自体公知の方法で、例えば、従来の混合、造粒、被覆、溶解、又は凍結乾燥プロセスの手段により調製される。組成物は、固体又は液体の形態で提供できる。

【0179】

薬剤耐性病原体により起こされる感染症を治療する抗菌剤の活性は、排出ポンプ阻害剤化合物との共投与により、回復且つ増大することができる。本発明は、抗生物質を細胞から輸送する排出ポンプを発現する細菌の抗生物質耐性を克服する方法を提供する。

10

【0180】

本発明による化合物及びその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、水和物は、例えば、以下に記載されるプロセス(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、又は(h)の1つにより、必要に応じて、それに続いて保護基の除去、薬学的に許容できる塩の形成、又は薬学的に許容できる溶媒和物若しくは水和物の形成により調製できる。

【0181】

プロセス(a)：

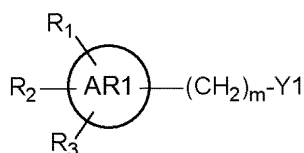
このプロセス変形体は、L1が $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NH-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-SO-(CH_2)_n-$ 、又は $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$ であり、式中、請求項により定義された範囲内で、mが、1、2、又は3であり、且つnが、0、1、2、又は3である、先に定義された式Iの化合物の製造に利用できる。

20

【0182】

このプロセスにおいて、式II-1

【化30】

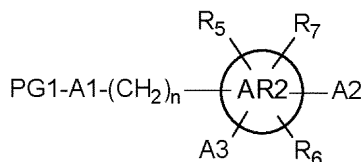


(II-1)

30

の化合物を式II I

【化31】

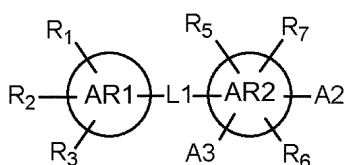


(III)

40

の化合物と反応させると、式IV-1

【化32】



(IV-1)

50

(式中、
 $AR1$ 、 $AR2$ 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 は、式 I 中と同じであり、
 m は、1、2、又は3であり、
 n は、0、1、2、又は3であり、
 $Y1$ は、 $-OH$ 、ハロゲン原子、又はメシラート、トシラート、トリフラートのような脱離基であり、
 $A1$ は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-NH-$ であり、
 $PG1$ は、水素原子又はアミノ保護基（アリルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、又はベンジルなど）であり、
 $A2$ は、 $-(CH_2)_o-Y2$ であり、
ここで、 o は、0、1、2、又は3であり、
 $Y2$ は、 $-OH$ 、ハロゲン原子、メシラート、トシラート、トリフラートのような脱離基、 $-COOH$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)-CH_2-X$ 、又は $-NH-PG2$ であり、
 X は、ハロゲン原子であり、 $PG2$ は、水素原子又はアミノ保護基であり、
 $A3$ は、式 I 中の R_4 と同様であるか、又はハロゲン原子、 $-OH$ 、 $-CHO$ 、 $-CH_2OH$ 、若しくは $-COOH$ である）
の化合物が生じる。

10

【0183】

$A3$ がハロゲン原子である場合、式 IV-1 の化合物を式 V の化合物

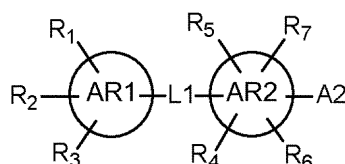
20

R'_4-X (V)

(式中、 X は $-CH_2-OH$ である)

の化合物とさらに反応させると、 R_4 がエーテル基である式 VI-1

【化33】



(VI-1)

30

の化合物が生じる。

【0184】

$A3$ が $-OH$ である場合、式 IV-1 の化合物を、 X が、 $-OH$ 、ハロゲン原子、又はメシラート、トシラート、トリフラートのような脱離基である式 V の化合物とさらに反応させると、 R_4 がエーテル基である式 VI-1 の化合物が生じる。

【0185】

$A3$ が $-CHO$ である場合、式 IV-1 の化合物を、 X がホスホニウム塩又はホスホナートである式 V の化合物とさらに反応させると、 R_4 が $C_2 \sim C_6$ -アルケニル基である式 VI-1 の化合物をもたらすことができる。

40

【0186】

$A3$ が $-CHO$ である場合、式 IV-1 の化合物を、 X が $-NHE$ 又は $-NH_2$ （ここで、 E はアミノ保護基である）である式 V の化合物とさらに反応させると、 R_4 がアミノ基である式 VI-1 の化合物をもたらすことができる。

【0187】

$A3$ が $-CH_2OH$ である場合、式 IV-1 の化合物を対応するハライド、メシラート、トシラート、トリフラート化合物に転化して、 X が、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NHE$ 又は $-NH_2$ （ここで、 E はアミノ保護基である）である式 V の化合物とさらに反応させると、 R_4 がそれぞれエーテル、チオール、又はアミン基である式 VI-1 の化合物をもたらすことができる。

50

【0188】

A 3が-COOHである場合、式IV-1の化合物を、Xが-NHE又は-NH₂（ここで、Eはアミノ保護基である）である式Vの化合物とさらに反応させると、R₄がアミド基である式VI-1の化合物をもたらすことができる。

【0189】

Y 2が、ハロゲン原子、メシラート、トシラート、トリフラートのような脱離基、-CHO、-C(O)-CH₂-X、又は-COOHである場合、式VI-1の化合物を式VII

ASC'-A₄(VII)

（式中、A₄は-NHE又は-NH₂であり、Eはアミノ保護基である）

の化合物と反応させると、L 2がそれぞれ-(CH₂)_o-, -(CH₂)_p-, -(CH₂)_o-C(O)-CH₂-, -(CH₂)_o-C(O)-（ここで、pは、1、2、3又は4である）である式I-1の化合物が生じる。

10

【0190】

Y 2が-NH-PG 2である場合、PG 2アミノ保護基を除去し、脱保護された中間体を、A 4が-CH₂-X又は-CHO（ここで、Xはハロゲン原子又はメシラート、トシラート、又はトリフラートのような脱離基である）である式VIIの化合物と反応させると、L 2が-(CH₂)_o-である式I-1の化合物が生じる。

【0191】

或いは、Y 2が-NH-PG 2である場合、PG 2アミノ保護基を除去でき、脱保護された中間体を、A 4が-COOHである式VIIの化合物と反応させると、L 2が-(CH₂)_o-である式I-1の化合物が生じる。或いは、アミノ保護基PG 2は、式VI-1の化合物と式VIIの化合物との反応後に除去できる。

20

【0192】

Y 2が-OHである場合、式IV-1の化合物を対応するハライド、メシラート、トシラート、トリフラート化合物に転化することができ、A 4が-NHE又は-NH₂（ここで、Eはアミノ保護基である）であるVIIの化合物とさらに反応させると、L 2が-(CH₂)_o-である式I-1の化合物が生じる。

【0193】

或いは、Y 2が-OHである場合、式IV-1の化合物を、A 4が-(CH₂)_q-X（ここで、Xは、ハロゲン原子又はメシラート、トシラート、若しくはトリフラートのような脱離基であり、qは1~4で構成されている）であるVIIの化合物と反応させると、L 2が-(CH₂)_o-O-(CH₂)_qである式I-1の化合物をもたらすことができる。

30

【0194】

特定の場合、以下により詳細に説明される通り、式VI-1の化合物と式VIIの化合物との反応を可能にするために、Y 2は適切な活性化を必要とすることがある。

【0195】

さらに、L 1が-(CH₂)_m-S-(CH₂)_n-である場合、式IV-1、VI-1、又はI-1の化合物を酸化して、L 1が-(CH₂)_m-SO-(CH₂)_n-又は-(CH₂)_m-SO₂-(CH₂)_n-である、それぞれ式VI-1、I-1、又はI-2の化合物をもたらすことができる。

40

【0196】

プロセス(b)：

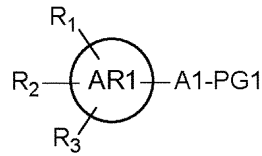
このプロセス変形体を、L 1が-O-(CH₂)_n-, -S-(CH₂)_n-, -NH-(CH₂)_n-, -SO-(CH₂)_n-, 又は-SO₂-(CH₂)_n-であり、式中、請求項により定義された範囲内で、nが、0、1、2又は3である、先に定義された式Iの化合物の製造に利用できる。

【0197】

このプロセスにおいて、式VII

50

【化 3 4】

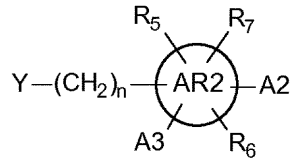


(VIII)

の化合物を式 I X

【化 3 5】

10

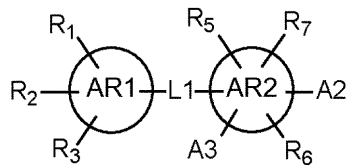


(IX)

の化合物と反応させると、式 I V - 2

【化 3 6】

20



(IV-2)

(式中、

A R 1、A R 2、R 1、R 2、R 3、R 5、R 6、R 7 は、式 I 中と同じであり、

n は、0、1、2、又は 3 であり、

A 1 は、-O-、-S-、-NH-であり、

P G 1 は、水素原子又はアミノ保護基であり、

Y は、ハロゲン原子又はメシラート、トシラート、トリフラートのような脱離基であり、

A 2 及び A 3 は、式 I I I 及び I V - 1 中と同じ意味を有する)

の化合物が生じる。

【0198】

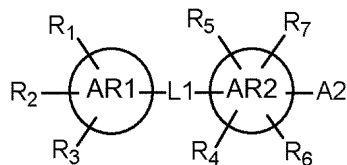
プロセス (a) で既に説明された手順に従って、式 I V - 2 の化合物を式 V の化合物

R ' 4 - X (V)

と反応させて、式 V I - 2

【化 3 7】

40



(VI-2)

(式中、R 4 は式 I 中と同じである)

の化合物をもたらすことができる。

【0199】

式 V I I の化合物とのさらなるカップリングと、それに続く脱保護工程とにより、プロ

50

セス（a）で既に記載されている手順を適用して、式 I の化合物－3 が生じる。

【0200】

さらに、L 1 が $-S-(CH_2)_n-$ である場合、式 I V－2、V I－2、又は I－3 の化合物を酸化して、L 1 が $-SO-(CH_2)_n-$ 又は $-SO_2-(CH_2)_n-$ である、それぞれ式 V I－2、I－3、又は I－4 の化合物をもたらすことができる。

【0201】

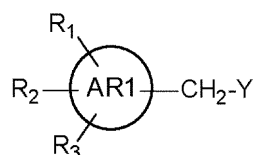
プロセス（c）：

このプロセス変形体を、L 1 が $-CH=CH-(CH_2)_m-$ （二重結合 Z、E、又は Z/E）又は $-(CH_2)_{m+2}-$ （ここで、m は 0 又は 1 である）である、先に定義された式 I の化合物の製造に利用できる。

【0202】

このプロセスにおいて、式 I I－2

【化 38】



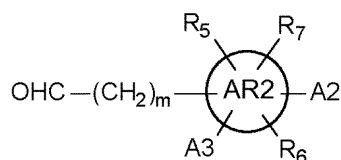
(II-2)

10

20

の化合物を式 X

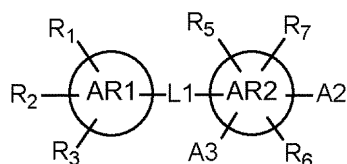
【化 39】



(X)

の化合物と反応させると、式 I V－3

【化 40】



(IV-3)

30

40

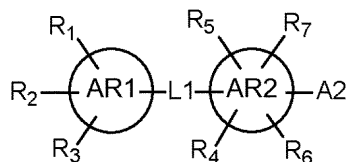
（式中、
AR 1、AR 2、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₇ は、式 I 中と同じであり、
Y は、ホスホニウム塩又はホスホナートであり、
m は、0 又は 1 であり、
L 1 は、 $-CH=CH-(CH_2)_m-$ （二重結合 Z、E、又は Z/E）であり、
A 2 及び A 3 は、式 I I I 及び I V－1 中と同じ意味を有する）
の化合物が生じる。

【0203】

プロセス（a）で既に記載された手順に従って、式 I V－3 の化合物を式 V R' 4－X（V）
の化合物と反応させると、式 V I－3

50

【化 4 1】



(VI-3)

(式中、 R_4 は式 I 中と同じである)
 の化合物をもたらすことができる。

10

【0204】

式 V I I の化合物とのさらなるカップリングと、それに続く脱保護工程とにより、プロセス (a) で既に記載されている手順を適用して、式 I - 5 の化合物が生じる。

【0205】

$L1$ が $-CH=CH-(CH_2)_m-$ (二重結合 Z、E、又は Z/E) である場合、式 I V - 3、V I - 3、又は I - 5 の化合物をさらに還元して、 $L1$ が $-(CH_2)_{m+2}-$ である、それぞれ式 V I - 3、I - 5、又は I - 6 の化合物をもたらすことができる。

【0206】

プロセス (d) :

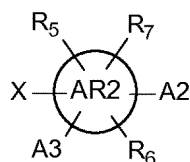
このプロセス変形体を、 $L1$ が $-C\equiv C-$ である先に定義された式 I の化合物の製造に利用できる。

20

【0207】

このプロセスにおいて、式 X I I

【化 4 2】

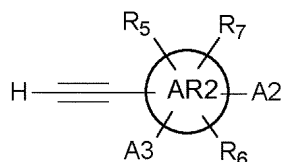


(XII)

30

の化合物を最初にトリメチルシリルアセチレンと反応させる。さらなるトリメチルシリル除去により、式 X I I I

【化 4 3】

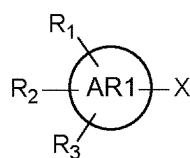


(XIII)

40

の化合物が発生し、次いで、それを式 X I

【化 4 4】

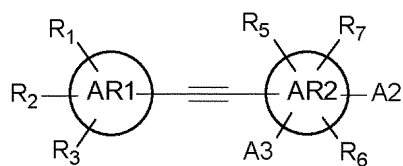


(XI)

50

の化合物と反応させると、式 I V - 4

【化 4 5】



(IV-4)

(式中、

10

X は、ハロゲン原子又はトリフラートであり、

AR1、AR2、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₇ は、式 I 中と同じであり、

A2 及び A3 は、式 I I I 及び I V - 1 中と同じ意味を有する)

の化合物が生じる。

【0208】

或いは、式 X I の化合物を最初にトリメチルシリルアセチレンと反応させることができる。さらなるトリメチルシリル除去により、中間体を調製し、それを式 X I I の化合物と反応させると、式 I V - 4 の化合物をもたらすことができる。

【0209】

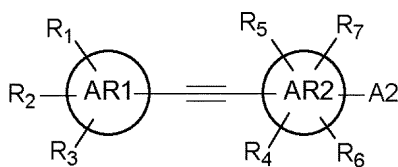
プロセス (a) で既に記載された手順に従って、式 I V - 4 の化合物を式 V

20

R'₄-X (V)

の化合物と反応させると、式 V I - 4

【化 4 6】



(VI-4)

30

(式中、R₄ は式 I 中と同じである)

の化合物をもたらすことができる。

【0210】

式 V I I の化合物とのさらなるカップリングと、それに続く脱保護工程とにより、プロセス (a) で既に記載されている手順を適用して、式 I - 7 の化合物をもたらすことができる。

【0211】

プロセス (e) :

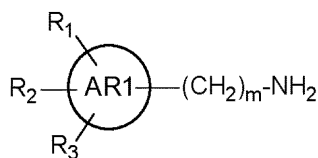
このプロセス変形体は、L1 が -(CH₂)_m-NH-C(O)- (ここで、m は 0 又は 1 である) である、先に定義された式 I の化合物の製造に利用できる。

40

【0212】

このプロセスにおいて、式 X I V

【化 4 7】

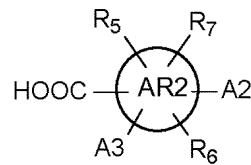


(XIV)

50

の化合物を式 X V

【化 4 8】

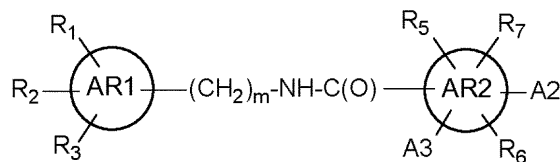


(XV)

10

の化合物と反応させると、式 I V - 5

【化 4 9】



(IV-5)

20

(式中、

A R 1、A R 2、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₇ は、式 I 中と同じであり、
m は、0、1、又は 2 であり、

A 2 及び A 3 は、式 I I I 及び I V - 1 中と同じ意味を有する)

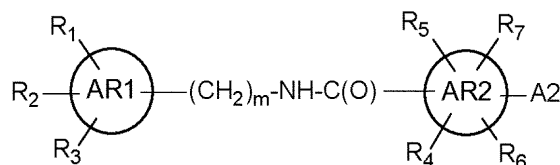
の化合物が生じる。

【0 2 1 3】

プロセス (a) で既に記載された手順に従って、式 I V - 5 の化合物を式 V
R' 4 - X (V)

の化合物と反応させると、式 V I - 5

【化 5 0】



(VI-5)

30

(式中、R₄ は式 I 中と同じである)

の化合物をもたらすことができる。

【0 2 1 4】

式 V I I の化合物とのさらなるカップリングと、それに続く脱保護工程とにより、プロ
セス (a) で既に記載されている手順を適用して、式 I - 8 の化合物が生じる。

40

【0 2 1 5】

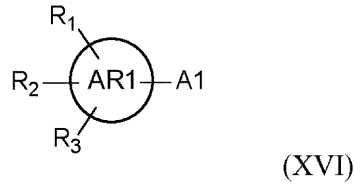
プロセス (f) :

このプロセス変形体を、L 1 が -C(O)-NH-(CH₂)_n-又は-SO₂-NH
-(CH₂)_n- (ここで、n は 0 又は 1 である) である、先に定義された式 I の化合物
の製造に利用できる。

【0 2 1 6】

このプロセスにおいて、式 X V I

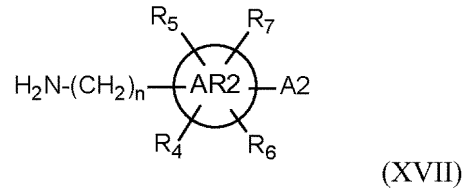
【化 5 1】



の化合物を式 X V I I

【化 5 2】

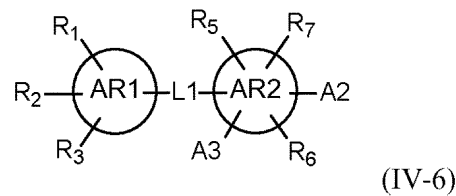
10



の化合物と反応させると、式 I V - 6

【化 5 3】

20



(式中、

A R 1、A R 2、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₇ は、式 I 中と同じであり、A 1 は、-C O O H 又は -S O₂ C l であり、

n は、0 又は 1 であり、

A 2 及び A 3 は、式 I I I 及び I V - 1 中と同じ意味を有する)

の化合物が生じる。

30

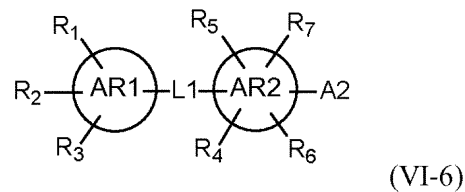
【0 2 1 7】

プロセス (a) で既に記載された手順に従って、式 I V - 6 の化合物を式 V

R' 4 - X (V)

の化合物と反応させると、式 V I - 6

【化 5 4】



40

(式中、R₄ は式 I 中と同じである)

の化合物をもたらすことができる。

【0 2 1 8】

式 V I I の化合物とのさらなるカップリングと、それに続く脱保護工程とにより、プロセス (a) で既に記載されている手順を適用して、式 I - 9 の化合物が生じる。

【0 2 1 9】

50

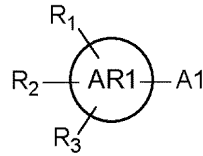
プロセス (g) :

このプロセス変形体を、L 1 が存在しないか、又は－O－である、先に定義された式 I の化合物の製造に利用できる。

【0220】

このプロセスにおいて、式 X V I I I

【化 5 5】

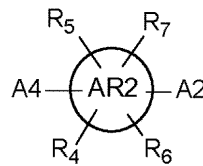


(XVIII)

10

の化合物を式 X I X

【化 5 6】

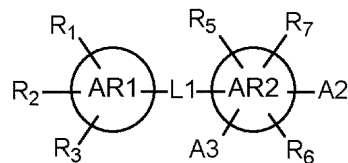


(XIX)

20

の化合物と反応させると、式 I V - 7

【化 5 7】



(IV-7)

30

(式中、

AR 1、AR 2、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₇ は、式 I 中と同じであり、

A 1 は、－OH、ハロゲン原子、又はトリフラートであり、

A 4 は、ハロゲン原子、ボロン酸、ボロン酸エステル、又は－SnBu₃ であり、

A 2 及び A 3 は、式 I I I 及び I V - 1 中と同じ意味を有する)

の化合物が生じる。

【0221】

A 1 が－OHである場合、式 X V I I I の前記化合物を、A 4 がフッ素原子、ボロン酸、又はボロン酸エステルである式 X I X の化合物と反応させると、L 1 が－O－である式 I V - 7 の化合物をもたらすことができる。

【0222】

A 1 がハロゲン原子又はトリフラートである場合、式 X V I I I の前記化合物を、A 4 がボロン酸、ボロン酸エステル、又は－SnBu₃ である式 X I X の化合物と反応させると、L 1 が存在しない式 I V - 7 の化合物をもたらすことができる。

【0223】

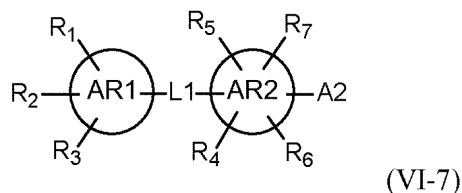
プロセス (a) で既に記載された手順に従って、式 I V - 6 の化合物を式 V

R' 4 - X (V)

の化合物と反応させると、式 V I - 7

40

【化 5 8】



(式中、 R_4 は式 I 中と同じである)

の化合物をもたらすことができる。

10

【0224】

式 V I I の化合物とのさらなるカップリングと、それに続く脱保護工程とにより、プロセス (a) で既に記載されている手順を適用して、式 I - 10 の化合物が生じる。

【0225】

プロセス (h) :

このプロセス変形体を、四級アミンを呈する先に定義された式 I の化合物の製造に利用できる。これらの分子は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルハライド又は対応するメシラート、トシラート、若しくはトリフラートを、遊離二級アミンが存在する式 I 又は V I のいずれかの化合物と反応させることにより得られる。

【0226】

20

本明細書に記載される合成方法に必要な出発物質は、市販されていない場合、科学文献に記載されている手順により製造できるか、又は科学文献に報告されているプロセスを改変して市販の化合物から製造できる。読者は、反応条件及び試薬に関する全般的な指針に関して、John Wiley & Sons (2001) により出版された J. March and M. Smith による Advanced Organic Chemistry, 5th Edition をさらに参照する。

【0227】

さらに、本明細書に言及された反応のいくつかにおいて、化合物中の反応しやすい基を保護することが必要又は望ましいことがある。従来の保護基は、標準的な慣例に従って利用できる(説明については、John Wiley & Sons (1999) により出版された T. W. Greene and P. G. M. Wuts による Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition を参照されたい)。

30

【0228】

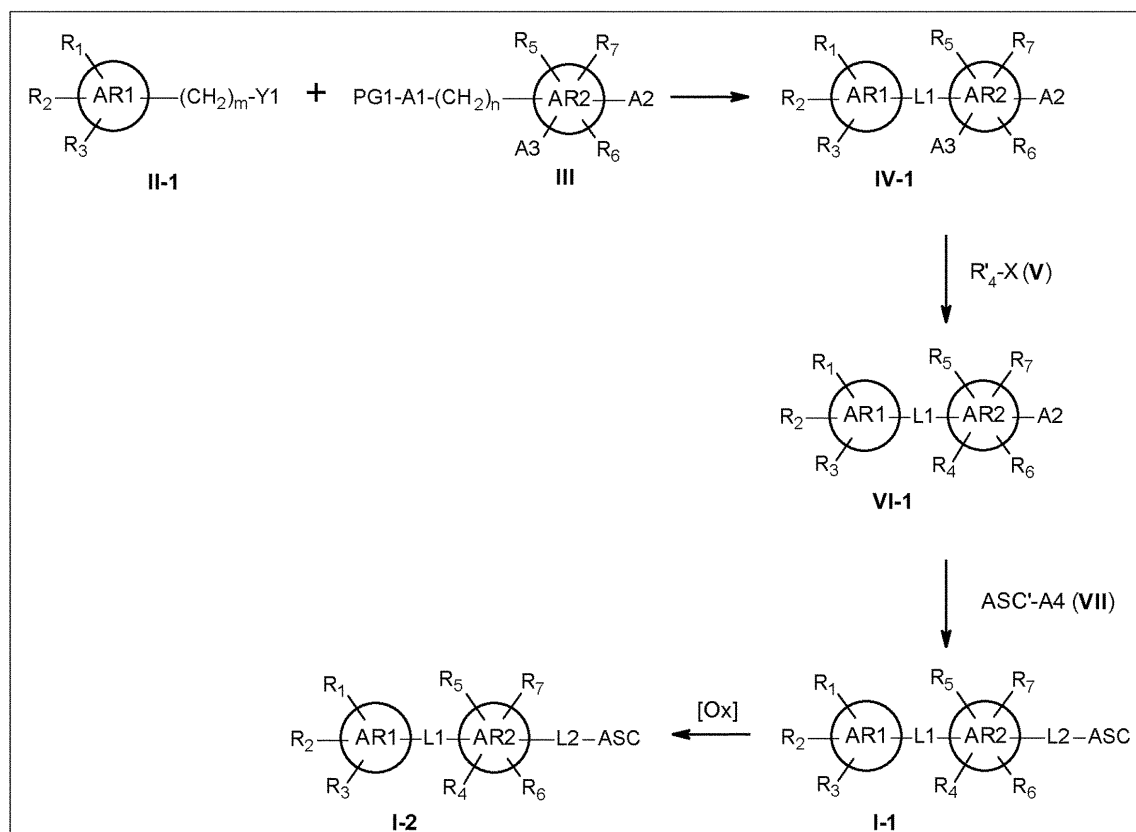
保護基を、当技術分野に周知である従来の技法を利用して合成中の任意の便利な段階で除去してよく、又はそれらを後の反応工程又は後処理中に除去してもよい。

【0229】

$L1$ が $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NH-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-SO-(CH_2)_n-$ 、又は $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$ であり、 m が 1、2 又は 3 であり、且つ n が 0、1、2 又は 3 である(請求項により定義された範囲内で)式 I の化合物は、スキーム 1 にまとめられる通り得ることができる。

40

【化 5 9】



スキーム 1.

【0230】

スキーム 1 において、全記号は、プロセス (a) に先に記載されたものと同じ意味を有する。

【0231】

A1 が $-\text{NH}-$ であり、且つ PG1 がアミノ保護基である場合、式 III の化合物は、対応する遊離アミンをアリルクロロホルマート、フルオレニルメチルクロロホルマート、若しくはベンジルクロロホルマートと、又は二炭酸ジ-tert-ブチルと、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、又はイミダゾールなどの塩基の存在下で反応させることにより通常得られる。それらを、炭酸ナトリウム又はトリエチルアミンなどの塩基の存在下での臭化ベンジル又は塩化ベンジルとの反応により、N-ベンジル誘導体として保護できる。或いは、N-ベンジル誘導体は、ベンズアルデヒドの存在下での還元的アミノ化により得ることができる。他のアミノ保護基を導入するさらなる戦略は、John Wiley & Sons (1999) により出版された T. W. Greene and P. G. M. Wuts による *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition に説明されている。

【0232】

L1 が $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ である式 IV-1 の化合物 (スキーム 1) は、A1-PG1 がヒドロキシル基である式 III の化合物との光延カップリング (O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1 に総説される) により、Y1 が $-\text{OH}$ である式 II-1 の化合物から得ることができる。反応は、例えば、ジエチルアゾジカルボキシラート又はジイソプロピルアゾジカルボキシラート及びトリフェニルホスフィンの存在下において、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、又はジクロロメタンなどの広範囲の溶媒中で広範囲の温度 (-20°C

～60℃)において実施される。反応は、ポリマー担持トリフェニルホスフィンを使用しても実施できる。

【0233】

L1が $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ である式IV-1の化合物を形成する代替経路は、A1-PG1がヒドロキシル基である式IIIの化合物を、Y1がヒドロキシル基である(この場合、以下に説明される通り反応前に活性化される必要がある)又はハロゲン原子である式II-1の化合物と、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下において、ジクロロメタン又はN,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で-20℃～80℃の温度において反応させることからなる。Y1が-OHである式II-1の化合物のヒドロキシル基の、例えば、メシラート、トシラート、又はトリフラートとしての活性化は、対応するアルコールを、それぞれメタンスルホニルクロリド又はメタンスルホン酸無水物、p-トルエンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド又はトリフルオロメタンスルホン酸無水物と、トリエチルアミンなどの塩基の存在下において、ピリジン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン又はジクロロメタンなどの乾燥非プロトン性溶媒中で-30℃～80℃において反応させることにより達成できる。

10

【0234】

同じ手順を、Y1がハロゲン原子である式II-1の化合物と、A1-PG1がそれぞれチオール基又はアミノ基(保護又は非保護)である式IIIの化合物から出発して、L1が $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ 又は $-(CH_2)_m-NH-(CH_2)_n-$ である式IV-1の化合物の生成にも適用できる。

20

【0235】

A3がフッ素原子である場合、式IV-1の化合物を、Xが $-CH_2-OH$ である式Vの化合物と、水素化ナトリウムなどの無機塩基の存在下において、テトラヒドロフラン又はN,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で-20℃～80℃の温度において反応させて、R₄がエーテル基である式VI-1の化合物をもたらすことができる。

【0236】

或いは、A3がヒドロキシル基である場合、式IV-1の化合物と、Xが $-CH_2-OH$ である式Vの化合物との光延カップリングにより、R₄がエーテル基である式IV-1の化合物の発生をもたらすことができる。

【0237】

さらに、A3がヒドロキシル基である場合、式IV-1の化合物を、Xがハロゲン原子又は脱離基である式Vの化合物と、水素化ナトリウムなどの無機塩基の存在下において、テトラヒドロフラン又はN,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で-20℃～80℃の温度において反応させると、R₄がエーテル基である式VI-1の化合物をもたらすことができる。

30

【0238】

A3が $-CHO$ である場合、式IV-1の化合物を、Xがホスホニウム塩又はホスホナートである式Vの化合物と、それぞれウィッティヒ反応又はホーナー・ワズワース・エモンズ反応により反応させると、R₄がC₂～C₆-アルケニル基である式VI-1の化合物をもたらすことができる。

40

【0239】

ウィッティヒ反応は、アルデヒドとトリフェニルホスホニウムイリドからアルケン及びトリフェニルホスフィンオキシドをもたらす反応である。ウィッティヒ試薬は、通常、ホスホニウム塩から調製され、それは、トリフェニルホスフィンのベンジルハライドによるアルキル化により調製される。ウィッティヒ試薬(ベンジルイリド)を形成するには、ホスホニウム塩をジエチルエーテル又はテトラヒドロフランの溶媒に懸濁させ、n-ブチリチウムなどの強塩基を加える。簡単なイリドでは、生成物は、通常、主にZ-異性体であるが、少量のE-異性体も形成されることが多い。反応がN,N-ジメチルホルムアミド中でヨウ化リチウム又はヨウ化ナトリウムの存在中において実施される場合、生成物はほとんどZ-異性体のみである。Z-異性体が所望の生成物である場合、シュロッサー(

50

Schlösser) の変法を利用できる。

【0240】

別法として、ホーナー・ワズワース・エモンズ反応は、主に E-アルケンをもたらす。ホーナー・ワズワース・エモンズ反応は、水素化ナトリウム又はナトリウムメチラートなどの塩基の存在下、ジエチルエーテル又はテトラヒドロフランなどの溶媒中、0℃～50℃での安定化されたホスホナートカルバニオンとアルデヒドとの縮合である。ウィッティヒ反応に使用されるホスホニウムイリドとは対照的に、ホスホナート安定化カルバニオンは、求核性が高く、より塩基性である。ジエチルベンジルホスホナートは、容易に利用可能なベンジルハライドから容易に調製できる。

【0241】

A3が-CHOである場合、式IV-1の化合物を、Xが-NH₂又は-NHE（ここで、Eはアミノ保護基である）である式Vの化合物と還元的アミノ化反応により反応させると、R₄がアミン基である式VI-1の化合物をもたらすことができる。アミンとアルデヒドとの還元的アミノ化反応による中間体イミンの形成は、形成された水を物理的又は化学的手段（例えば、溶媒-水共沸混合物の蒸留又はモレキュラーシーブ、硫酸マグネシウム、若しくは硫酸ナトリウムなどの乾燥剤の存在）により除去することが可能な溶媒系中で実施される。そのような溶媒は、典型的には、トルエン、n-ヘキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、1,2-ジクロロエタン、又はメタノール-1,2-ジクロロエタンなどの溶媒の混合物である。反応は、痕跡量の酸（通常、酢酸）により触媒することができる。中間体イミンを、その後又は同時に、好適な還元剤により（例えば、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド；R. O. and M. K. Hutchins, *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, Eds; Pergamon Press: New York (1991), vol. 8, p. 25-78) 又はパラジウムカーボンなどの貴金属触媒上での水素化により還元する。反応は、通常、-10℃～110℃、好ましくは0℃～60℃で実施される。反応をワンポットで実施することもできる。それは、ピコリン-ボラン錯体の存在下においてメタノール又は水などのプロトン性溶媒中でも実施できる（*Tetrahedron*, 2004, 60, 7899）。

【0242】

A3が-CH₂OHである場合、式IV-1の化合物を対応するハライド、メシラート、トシラート、トリフラート化合物に転化して、Xがヒドロキシル基、チオール基、又はアミノ基（保護又は非保護）である式Vの化合物とさらに反応させて、R₄がそれぞれエーテル、チオール、又はアミン基である式VI-1の化合物をもたらすことができる。置換反応は、-20℃～100℃の温度において、ジクロロメタン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、又はテトラヒドロフランのような乾燥非プロトン性溶媒中で、炭酸カリウム若しくは炭酸セシウムなどの無機塩基、又はトリエチルアミン若しくはN,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基があってもなくても進行し得る。

【0243】

A3が-COOHである場合、式IV-1の化合物は、Xが-NH₂又は-NHE（ここで、Eはアミノ保護基である）である式Vの化合物と、ペプチドカップリング反応により反応して、R₄がアミド基である式VI-1の化合物をもたらすことができる。反応は、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド又はN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩などの活性化剤の存在下において、任意選択で1-ヒドロキシベンゾトリアゾールが添加されて起こる。O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン、カルボニルジイミダゾール、又はジエチルホスホリルシアニドなどの他の好適なカップリング剤が利用

できる。任意選択で、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、又はピリジンのような塩基を加えてカップリングを実施できる。ペプチドカップリングは、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ で構成された温度で、不活性溶媒、好ましくはジクロロメタン、アセトニトリル、又はN, N-ジメチルホルムアミド、及びクロロホルムのような乾燥した非プロトン性溶媒中で実施される。或いは、カルボン酸を、その対応する酸クロリド又はその対応する活性化エステル、例えば、N-ヒドロキシスクシンイミジルエステル (Org. Process Res. & Dev., 2002, 863) 若しくはベンゾチアゾリルチオエステル (J. Antibiotics, 2000, 1071) などへの転化により活性化できる。発生した活性化された物質を、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ で構成される温度で、式I-1の化合物と、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、及びテトラヒドロフランのような非プロトン性溶媒中で反応させると、式I-1の化合物をもたらすことができる。任意選択で、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような塩基を加えてカップリングを実施できる。

10

【0244】

式I-1の化合物の生成のために、Y2がハロゲン原子、脱離基、又は $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{X}$ (ここで、Xはハロゲン原子である) である場合、式VI-1の化合物は、A4が $-\text{NH}_2$ 又は $-\text{NHE}$ (ここで、Eはアミノ保護基である) である式VIIの化合物と、先に説明された置換反応により反応して、L2がそれぞれ $-(\text{CH}_2)_p-$ 又は $-(\text{CH}_2)_q-$ $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$ である式I-1の化合物をもたらすことができる。

20

【0245】

さらに、Y2が $-\text{CHO}$ である場合、式VI-1の化合物は、A4が $-\text{NH}_2$ 又は $-\text{NHE}$ (ここで、Eはアミノ保護基である) である式VIIの化合物と、先に説明された還元的アミノ化反応により反応して、L2が $-(\text{CH}_2)_p-$ (ここで、pは、1~4で構成される) である式I-1の化合物をもたらすことができる。

【0246】

特定の場合、Y2が $-\text{CHO}$ である式VI-1の化合物を、Y2がエステル基又はカルボン酸官能基である対応する化合物からもたらすことができる。エステル誘導体は、その対応するアルコールにさらに還元される。この還元は、ホウ素のような還元剤又は水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化アルミニウム還元剤により、テトラヒドロフランなどの溶媒中において $-20^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ で実施される。或いは、エステル官能基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、又は水酸化リチウムなどの水酸化アルカリを使用して、水又は水とジオキサン、テトラヒドロフラン、若しくはメタノールなどの極性プロトン性若しくは非プロトン性有機溶媒との混合物中において $-10^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ でその対応するカルボン酸に加水分解される。生じたカルボン酸は、ボラン-テトラヒドロフラン錯体などのボラン誘導体を使用して、テトラヒドロフランなどの溶媒中において $-10^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ で対応するアルコールにさらに還元される。次いで、生じたアルコールは、それぞれスワーン、デス・マーチン、サレット、又はコーリー・キム条件下での酸化により、その対応するアルデヒドに転化される。さらなる方法は、Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations; 2nd Edition, R. C. Larock, Wiley-VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, 1999. Section aldehydes and ketones, p. 1235-1236 及び 1238-1246 に記載されている。

30

40

【0247】

Y2が $-\text{COOH}$ である場合、式VI-1の化合物は、A4が $-\text{NH}_2$ 又は $-\text{NHE}$ (ここで、Eはアミノ保護基である) である式VIIの化合物と、先に説明されたペプチドカップリング反応により反応して、L2が $-(\text{CH}_2)_p-$ $-\text{C}(\text{O})-$ である式I-1の化合物をもたらすことができる。

50

【0248】

或いは、Y 2 が $-NH-PG2$ (ここで、PG2 はアミノ保護基である) である場合、保護基を最初に標準的な条件下で除去できる。例えば、ベンジルカルバマートは、貴金属触媒 (例えば、活性炭上のパラジウム又は水酸化パラジウム) 上での水素化分解により脱保護される。Boc 基は、メタノール、ジオキサン、若しくは酢酸エチル、又はニート若しくはジクロロメタンなどの溶媒で希釈されたトリフルオロ酢酸などの有機溶媒中の塩化水素酸などの酸性条件下で除去される。Alloc 基は、酢酸パラジウム又はテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) などのパラジウム塩及びモルホリン、ピロリジン、ジメドン、又はトリブチルスタナンなどのアリルカチオン捕捉剤の存在下において、 $0^{\circ}C \sim 70^{\circ}C$ でテトラヒドロフランなどの溶媒中において除去される。N-ベンジル保護されたアミンは、貴金属触媒 (例えば、活性炭上の水酸化パラジウム) 上での水素化分解により脱保護される。Fmoc 保護基は、N, N-ジメチルホルムアミド又はアセトニトリル中の希モルホリン又はピペリジンなどの弱塩基性条件下で除去される。アミノ保護基を除去するさらなる一般的方法は、John Wiley & Sons (1999) により出版された T. W. Greene and P. G. M. Wuts による *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition に記載されている。

10

【0249】

次いで、対応する遊離アミンは、A 4 が $-CH_2-X$ 又は $-CHO$ である式 V I I の化合物と、それぞれ置換又は還元的アミノ化により反応して、L 2 が $-(CH_2)_n-$ である式 I-1 の化合物をもたらすことができる。

20

【0250】

対応する遊離アミンは、A 4 が $-COOH$ である式 V I I の化合物ともペプチドカップリングにより反応して、L 2 が $-(CH_2)_n-$ である式 I-1 の化合物をもたらすことができる。

【0251】

或いは、アミノ保護基 PG2 は、置換反応、還元的アミノ化反応、又はペプチドカップリング反応後にのみ、先に説明された標準的な手順に従って除去できる。

【0252】

L 2 が $-(CH_2)_n-$ である式 I-1 の化合物の生成のために、Y 2 がヒドロキシル基である式 V I-1 の化合物を対応するハライド、メシラート、トシラート、又はトリフラート化合物に転化して、A 4 が $-NH_2$ 又は $-NHE$ (ここで、E はアミノ保護基である) である式 V I I の化合物と、先に説明された置換反応により反応させることができる。

30

【0253】

さらに、先に記載された置換反応条件に従って、L 2 が $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_q-$ である式 I-1 の化合物は、Y 2 がヒドロキシル基である式 V I-1 の化合物を、A 4 が $-(CH_2)_q-X$ (ここで、X はハロゲン原子又は脱離基であり、q は 1 ~ 4 で構成されている) である式 V I I の化合物と反応させることにより得られる。

【0254】

最後に、L 1 が $-(CH_2)_m-SO-(CH_2)_n-$ 又は $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$ である式 V I-1、I-1、及び I-2 の化合物を、過酸化水素又はメタクロロ過安息香酸などの過酸化物の存在下、ジクロロメタン、アセトニトリル、又は酢酸エチルなどの溶媒中、 $-20^{\circ}C \sim 60^{\circ}C$ の温度での、それぞれ L 1 が $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ である式 I V-1、V I-1、及び I-1 の化合物の酸化によりもたらしうことができる。

40

【0255】

特定の場合、A 3 又は Y 2 がヒドロキシル基である場合、この官能基の保護が必要であり、標準的な条件下で実施される。例えば、ベンジル基又はアリル基は、それぞれベンジルハライド又はアリルハライドのアルカリ性溶液により導入される。テトラヒドロピラニ

50

ル基は、酸性条件下でジヒドロピランにより導入される。ヒドロキシル基は、イミダゾール又はピリジンなどの塩基の存在下での要求されるシリルクロリド試薬との反応により、シリルエーテルとして保護される。ヒドロキシル保護基を導入するさらなる一般的方法は、John Wiley & Sons (1999) により出版された T. W. Greene and P. G. M. Wuts による *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition に記載されている。

【0256】

そのようなヒドロキシル保護基は、プロセスのいずれの好都合な工程でも除去できる。ベンジル基は、貴金属触媒（例えば、活性炭上のパラジウム又は水酸化パラジウム）上での水素化分解により除去される。テトラヒドロピラニル基は、pH 3 のパーートルエンズルホン酸の存在下で、40℃～70℃で、メタノールなどの溶媒中で除去される。シリルエーテル基は、0℃～40℃のテトラヒドロフラン若しくはN，N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で、若しくは0℃～40℃のアセトニトリル中のフッ化水素酸中で、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリドなどのフルオリドアニオン源を使用して、又はテトラヒドロフラン-メタノール中の酢酸若しくはメタノール中の塩化水素酸などの酸性条件を利用して除去される。ヒドロキシル保護基を除去するさらなる一般的方法は、John Wiley & Sons (1999) により出版された T. W. Greene and P. G. M. Wuts による *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition に記載されている。

10

【0257】

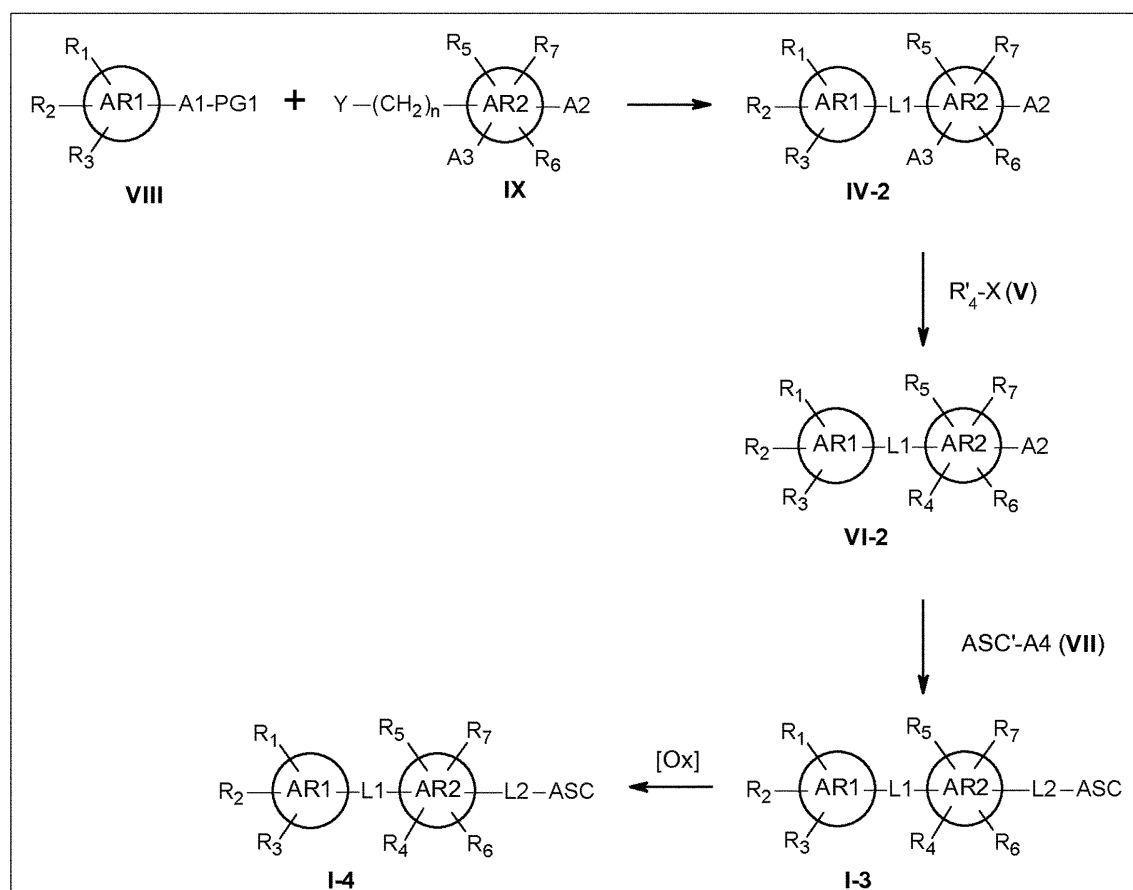
スキーム1において、アミノ保護基PG1、PG2、及びEは、プロセスのいずれの好都合な工程でも除去できる。

20

【0258】

L1が $-O-(CH_2)_n-$ 、 $-S-(CH_2)_n-$ 、 $-NH-(CH_2)_n-$ 、 $-SO-(CH_2)_n-$ 、又は $-SO_2-(CH_2)_n-$ であり、*n*が0、1、2、又は3である（請求項により定義された範囲内で）式Iの化合物を、スキーム2にまとめられる通り得ることができる。

【化 6 0】



スキーム 2.

【0259】

スキーム 2 において、全記号は、プロセス (b) に先に記載されたものと同じ意味を有する。

【0260】

L1 が $-O-(CH_2)_n-$ 、 $-S-(CH_2)_n-$ 、又は $-NH-(CH_2)_n-$ である式 IV-2 の化合物を、スキーム 1 で既に記載された手順に従って、 $-A1-PG1$ がそれぞれ $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、又は NHE (ここで、E はアミノ保護基である) である式 VII I の化合物と、式 IX の化合物との間の置換反応により得ることができる。

【0261】

或いは、L1 が $-O-(CH_2)_n-$ である式 IV-2 の化合物を、スキーム 1 で既に記載された手順に従って、 $-A1-PG1$ が $-OH$ である式 VII I の化合物から、Y がヒドロキシル基である式 IX の化合物との光延カップリングにより (O. Mitsunobu, Synthesis 1981, 1) 得ることができる。

【0262】

式 IV-2 の化合物の式 I-3 及び I-4 の化合物への転化は、式 I-1 及び I-2 の化合物の調製に関してスキーム 1 で先に説明された方法に従って実施される。

【0263】

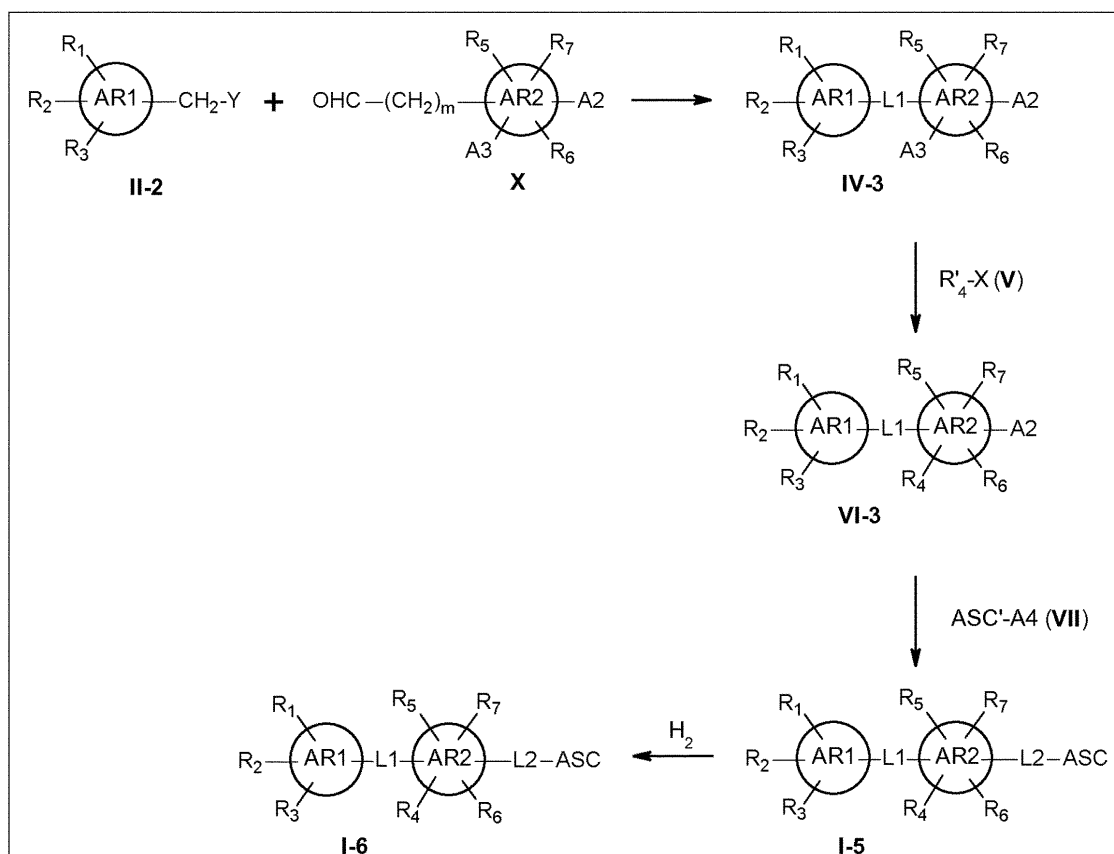
スキーム 2 において、アミノ保護基 PG1、PG2、及び E は、プロセスのいずれの好都合な工程でも除去できる。

【0264】

L1 が $-CH=CH-(CH_2)_m-$ (二重結合 Z、E、又は Z/E) 又は $-(CH_2)_{m+2}-$ (ここで、m は 0 又は 1 である) である式 I の化合物は、スキーム 3 にまとめ

られた通り得ることができる。

【化 6 1】



スキーム3.

【0265】

スキーム3において、全記号は、プロセス(c)に先に記載されたものと同じ意味を有する。

【0266】

L1が $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_m-$ (二重結合Z、E、又はZ/E)(ここで、mは0又は1である)である式IV-3の化合物は、スキーム1で既に記載された手順に従って、Xがホスホニウム塩又はホスホナートである式II-2の化合物と、式Xの化合物との間のウィッティヒ反応又はホーナー・ワズワース・エモンズ反応により得ることができる。

【0267】

式IV-3の化合物の式I-5の化合物へのさらなる転化は、式I-1の化合物の調製に関してスキーム1で上述された方法に従って実施される。

【0268】

L1が $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_m-$ (二重結合Z、E、又はZ/E)(ここで、mは0又は1である)である式IV-2、VI-2、及びI-5の化合物は、貴金属触媒(活性炭上のパラジウム又は水酸化パラジウム; Chem. Eur. J., 1999, 5, 1055)上の水素化分解により、それぞれL1が $-(\text{CH}_2)_{m+2}-$ である式VI-2、I-5、及びI-6の化合物に転化できる。

【0269】

スキーム3において、アミノ保護基PG1、PG2、及びEは、プロセスのいずれの好都合な工程でも除去できる。

【0270】

L1が $-\text{C}\equiv\text{C}-$ である式Iの化合物は、スキーム4にまとめられた通り得ることがで

10

20

30

40

50

【化 6 2】



スキーム 4.

30

40

50

菌頭反応は、酢酸パラジウム（II）、塩化パラジウム（II）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）などのパラジウム触媒、ヨウ化銅（I）などの銅（I）共触媒、及びジエチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン（diisopropylamine）、ジイソプロピルエチルアミン、N-ブチルアミンなどのアミン塩基の存在下において、テトラヒドロフラン又はN，N-ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒中で0℃～120℃で構成される温度において実施される、末端アルキンと、アリールハライド又はビニルハライドとのクロスカップリングである。炭酸カリウム又は炭酸セシウムなどの他の塩基は場合により使用される。

次いで、脱シリル化が、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、メタノールなどの溶媒中で、又はテトラヒドロフラン中のテトラブチルアンモニウムフルオリドの存在下において標準的な条件下で実施される。トリメチルシリル基を除去するさらなる一般的な方法は、John Wiley & Sons (1999) により出版された T. W. Greene an

d P. G. M. WutsによるProtective Groups in Organic Synthesis, 3rd Editionに記載されている。

【0275】

次いで、式IV-4の化合物は、式XIの化合物と、生じた式XIIIの化合物との間の第2の菌頭クロスカップリング反応により得られる。

【0276】

式IV-4の化合物の式I-7の化合物へのさらなる転化は、式I-1の化合物の調製に関してスキーム1で上述された方法に従って実施される。

【0277】

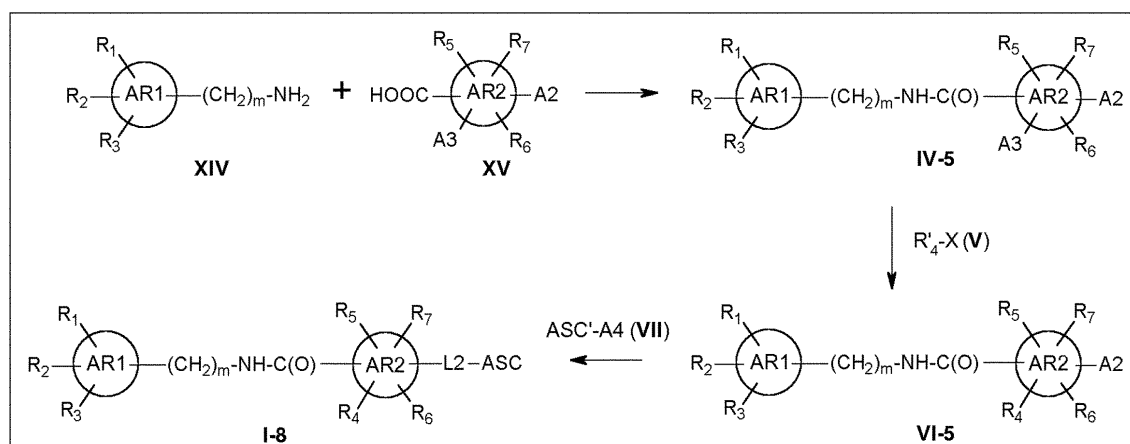
スキーム4において、アミノ保護基PG1、PG2、及びEは、プロセスのいずれの好都合な工程でも除去できる。

10

【0278】

L1が $-(CH_2)_m-NH-C(O)-$ （ここで、mは0又は1である）である式Iの化合物は、スキーム5にまとめられる通り得ることができる。

【化63】



20

スキーム5.

【0279】

スキーム5において、全記号は、プロセス(e)に先に記載されたものと同じ意味を有する。

30

【0280】

式IV-5の化合物は、スキーム1で既に記載された手順に従って、式XIVの化合物と、式XVの化合物との間のペプチドカップリング反応により調製できる。

【0281】

式IV-5の化合物の式I-8の化合物へのさらなる転化は、式I-1の化合物の調製に関してスキーム1で上述された方法に従って実施される。

【0282】

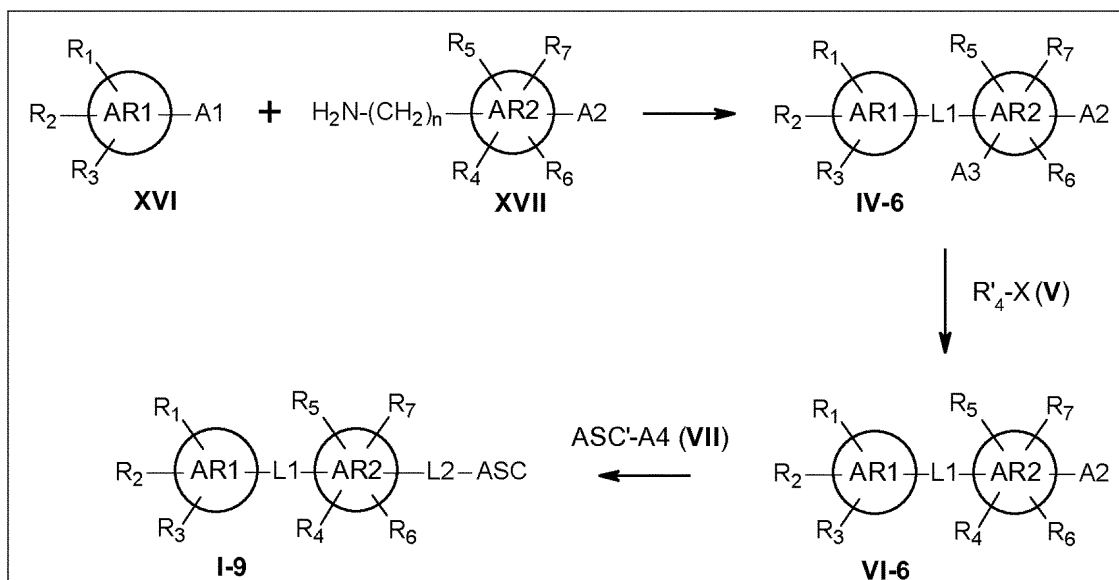
スキーム5において、アミノ保護基PG1、PG2、及びEは、プロセスのいずれの好都合な工程でも除去できる。

40

【0283】

L1が $-C(O)-NH-(CH_2)_n-$ 又は $-SO_2-NH-(CH_2)_n-$ （ここで、nは0又は1である）である式Iの化合物は、スキーム6にまとめられる通り得ることができる。

【化 6 4】



スキーム 6.

【0284】

スキーム 6 において、全記号は、プロセス (f) に先に記載されたものと同じ意味を有する。

【0285】

A1 が $-\text{COOH}$ である場合、式 IV-6 の化合物は、スキーム 1 で既に記載された手順に従って、式 XVI の化合物と式 XVII の化合物との間のペプチドカップリング反応により調製できる。

【0286】

A1 が $-\text{SO}_2\text{Cl}$ である場合、式 IV-6 の化合物は、スキーム 1 において先に説明された置換反応条件に従って調製できる。

【0287】

式 IV-6 の化合物の式 I-9 の化合物へのさらなる転化は、式 I-1 の化合物の調製に関してスキーム 1 で上述された方法に従って実施される。

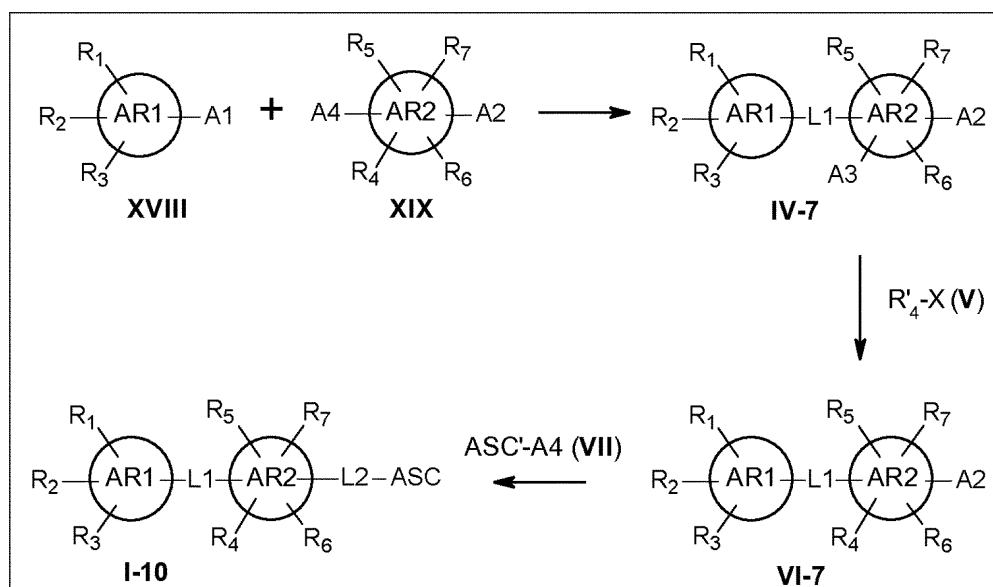
【0288】

スキーム 6 において、アミノ保護基 PG1、PG2、及び E は、プロセスのいずれの好都合な工程でも除去できる。

【0289】

L1 が存在しないか、又は $-\text{O}-$ である式 I の化合物は、スキーム 7 にまとめられる通り得ることができる。

【化 6 5】



スキーム 7.

10

20

【0290】

スキーム 7 において、全記号は、プロセス (g) に先に記載されたものと同じ意味を有する。

【0291】

A1 が $-OH$ である場合、式 XVIII の化合物は、A4 がフッ素原子である式 XIX の化合物と、塩基性条件下、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの存在下、N, N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中において $20^{\circ}C \sim 120^{\circ}C$ の温度で反応して、L1 が $-O-$ である式 IV-7 の化合物をもたらすことができる。

【0292】

或いは、L1 が $-O-$ である式 IV-7 の化合物は、A1 が $-OH$ である式 XVIII の化合物を、A4 がボロン酸又はボロン酸エステルである式 XIX の化合物と、酢酸銅 (II) 及びトリエチルアミンの存在下において、ジクロロメタンなどの溶媒中、乾燥条件下において $0^{\circ}C \sim 80^{\circ}C$ の温度で反応させることにより得ることができる。

30

【0293】

A1 がハロゲン原子又はトリフラートである場合、式 XVIII の化合物は、A4 がボロン酸、ボロン酸エステル、又は $-SnBu_3$ である式 XIX の化合物と、鈴木反応又はスチルクロスカップリング反応により反応して、L1 が存在しない式 VI-7 の化合物をもたらすことができる。

【0294】

鈴木反応は、有機ボロン酸とアリールハライド若しくはビニルハライド又はアリールトリフラート若しくはビニルトリフラートとの間の、パラジウムにより触媒されたクロスカップリングである。典型的な触媒には、酢酸パラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド、及び [1, 1' ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) がある。反応は、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジクロロエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、及びアセトニトリルを含む種々の有機溶媒、水性溶媒、及び二相条件下で実施できる。反応は、典型的には室温 $\sim 150^{\circ}C$ で実施される。フッ化セシウム、フッ化カリウム、水酸化カリウム、又はナトリウムエチラートなどの添加剤は、多くの場合、カップリングを加速させる。トリフルオロホウ酸カリウム及び有機ボラン又はボロナートエステルをボロン酸の代わりに

40

50

使用できる。鈴木反応には、特定のパラジウム触媒、リガンド、添加剤、溶媒、温度などの多くの成分があるが、多くのプロトコルが特定されている。当業者は、過度の実験をせずに、満足できるプロトコルを特定できるであろう。

【0295】

或いは、スティルカップリングは、有機スタンナンと、ハライド又は偽ハライドとの間の、用途の広いパラジウムにより触媒されたカップリング反応である。鈴木反応と比べて、主な欠点は、使用されるスズ化合物の毒性及びそれらの低い極性であり、そのためにスズ化合物は難水溶性である。

【0296】

式 I V-7 の化合物の式 I-10 の化合物への転化は、式 I-1 の化合物の調製に関してスキーム 1 で上述された方法に従って実施される。

10

【0297】

スキーム 7 において、アミノ保護基 P G 1、P G 2、及び E は、プロセスのいずれの好都合な工程でも除去できる。

【0298】

最後に、いくつかの式 I の化合物は四級アミンを呈する。これらの化合物は、C₁ ~ C₆-アルキルハライド又は対応するメシラート、トシラート、若しくはトリフラートを、遊離アミンが存在する式 I 又は V I の化合物と、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミンなどの塩基の存在下において、メタノール、アセトニトリル、アセトン、ジクロロメタン、及び N, N-ジメチルホルムアミドを含む種々の有機溶媒、水性溶媒中、及び二相条件下で反応させることにより得ることができる。反応は、典型的には、0 °C ~ 150 °C で実施される。

20

【0299】

特記されない限り、必要な式 I I、I I I、V、V I I ~ X I I、X I V ~ X I X の出発化合物は、科学文献に記載されている手順に従うか、又はそれを改変して調製される。

【0300】

光学活性な形態の本発明の化合物が必要である場合、それは、純粋なエナンチオマー若しくはジアステレオマーを出発物質として使用して上記手順の 1 つを実施することにより、又は標準的な手順を利用する、最終生成物若しくは中間体のエナンチオマー若しくはジアステレオマーの混合物の分割により得ることができる。エナンチオマーの分割は、R E G I S P I R K L E C O V A L E N T (R-R) W H E L K-02、10 µm、100 Å、250 × 21.1 mm カラムなどのキラル固定相のクロマトグラフィーにより達成できる。或いは、立体異性体の分割は、キラル中間体又はキラル生成物と、カンファースルホン酸などのキラルな酸とのジアステレオマー塩の調製及び選択的な結晶化により得られる。或いは、立体選択的合成の方法を、例えば、適切な場合、反応シーケンス中で保護基のキラル変形体、キラル触媒、又はキラル試薬を使用することにより利用できる。

30

【0301】

酵素的な技法も光学活性な化合物及び／又は中間体の調製に利用できる。

【0302】

本発明は、ここで、非限定的な例により説明される。

40

【実施例】

【0303】

本発明の特定の実施形態を以下の実施例に説明し、それは本発明をより詳細に説明するのに役立つ。

【0304】

全ての試薬及び溶媒は、全般的に、商業的供給者から受け取ったまま使用する。反応は、定型的に、アルゴン又は窒素雰囲気下で十分に乾燥させたガラス器具中で無水溶媒により実施する。蒸発は、ロータリーエバポレーションにより減圧下で実施し、後処理手順は、残存する固体の濾過による除去後に実施する。全ての温度は °C で表す。特記されない限り、操作は室温で実施し、それは典型的には 18 ~ 25 °C の範囲である。カラムクロマ

50

トグラフィー（フラッシュ手順による）を化合物の精製に利用し、特記されない限り、M e r c k シリカゲル 60（70～230メッシュ A S T M）を使用して実施する。一般に、反応の経過を T L C、H P L C、又は L C / M S により追跡し、反応時間を説明のためだけに与える。収率を説明のためだけに与え、それは必ずしも達成可能な最大値ではない。本発明の最終生成物の構造は、全般的に、N M R 又は H P L C、及び質量スペクトル技法により確認する。

【0305】

最終生成物の H P L C を、D i o n e x U l t i m a t e 3000 装置及び以下の条件を利用して発生させる。

【0306】

10

【表10】

移動相 A: 50 mM 酢酸アンモニウム水溶液

移動相 B: アセトニトリル

カラム: YMC Triart C18 5 μ m 12 nm 100 $\times$ 4.6 mm

カラム温度: 50 $^{\circ}$ C

検出: UV 250 nm

20

注入: 2 μ L の 20 mM 試料 DMSO 溶液

流量: 1.6 mL/分

勾配	時間(分)	移動相B%
	0	5
	8	95
	10	95
	3 分平衡	

30

【0307】

プロトン N M R スペクトルを B r u c k e r 400 M H z 分光計で記録する。ケミカルシフト (δ) を内部標準としての M e ₄ S i に対して p p m で報告し、J 値はヘルツ (H z) である。各ピークをブロードシングレット (b r)、シングレット (s)、ダブルット (d)、トリプレット (t)、クアドルプレット (q)、ダブルットのダブルット (d d)、ダブルットのトリプレット (t d)、又はマルチプレット (m) として示す。

【0308】

40

質量スペクトルは、ポジティブ E S I モードで q - T o f U l t i m a (W a t e r s A G) 質量分析計を利用して生成させる。システムは、標準的な L o c k s p r a y インターフェイスを備えている。各中間体を、後の段階で要求される基準まで精製し、割り当てられた構造が正しいことを確認するのに十分に詳細に特性化する。非キラル相での分析及び分取 H P L C を、R P - C 18 系カラムを使用して実施する。以下の略語が使用され得る。

【0309】

【表 1 1】

CDCl ₃ :	重水素化クロロホルム	
CD ₃ OD:	重水素化メタノール	
DMSO- <i>d</i> ₆ :	重水素化ジメチルスルホキシド	
D ₂ O:	重水	
ELSD:	蒸発光散乱検出	10
ESI:	エレクトロスプレーイオン化	
HPLC:	高速液体クロマトグラフィー	
J:	カップリング定数	
LC/MS:	質量分析法に接続した液体クロマトグラフィー	
Me ₄ Si:	テトラメチルシラン	
MS:	質量分析法	20
NMR:	核磁気共鳴	
TLC:	薄層クロマトグラフィー	

【0 3 1 0】

以下の実施例は、表 1 に示される式 I の化合物を指す。

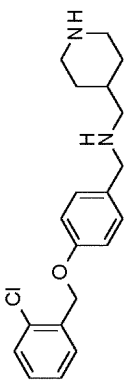
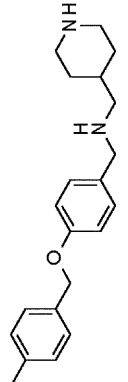
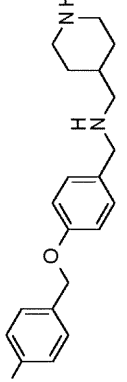
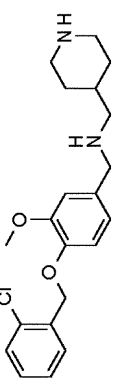
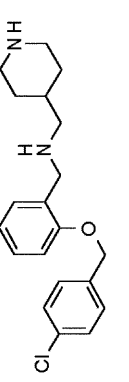
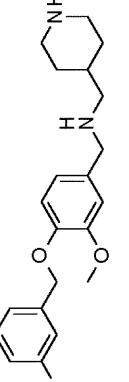
【0 3 1 1】

表 1：例示される化合物

以下の表に列記される実施例は、上述の手順を利用して調製でき、詳細な合成方法を以下に詳細に説明する。一番左の欄に使用されている実施例番号は、それぞれの化合物を特定するために本明細書全体で使用される。

【0 3 1 2】

【表 1 2】

実施例	式	参照 スキーム	調製の 参照	¹ H-NMR (400 MHz) δ ppm 及び/又はHPLC保持時間(分)	MS m/z (+ESI)
1		1	Ex 37	市販 [924855-44-7]	345.3 [M+H] ⁺
2		1	Ex 37	市販 [924855-67-4]	325.4 [M+H] ⁺
3		1	Ex 37	市販 [924866-17-1]	345.3 [M+H] ⁺
4		1	Ex 37	市販 [915902-83-9]	375.3 [M+H] ⁺
5		1	Ex 37	市販 [924866-16-0]	345.3 [M+H] ⁺
6		1	Ex 37	市販 [919013-66-4]	375.3 [M+H] ⁺

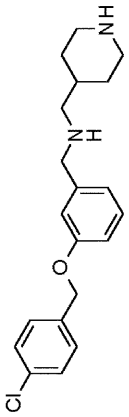
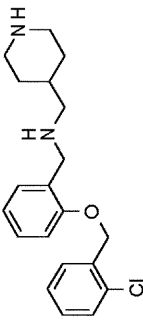
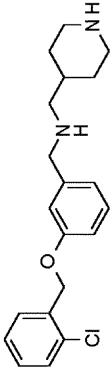
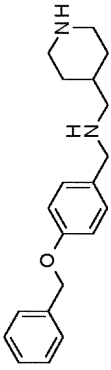
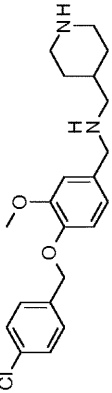
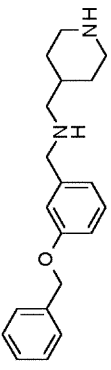
10

20

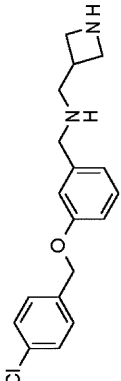
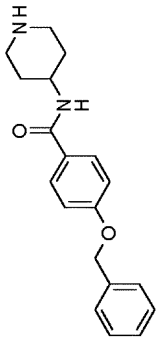
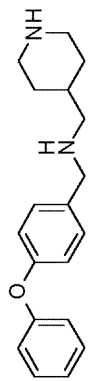
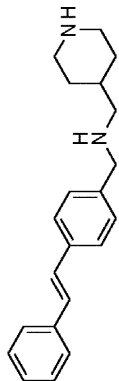
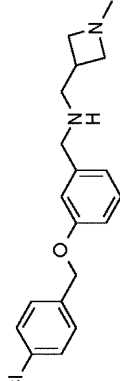
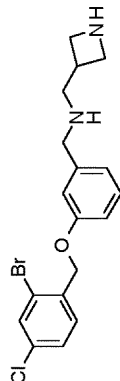
30

40

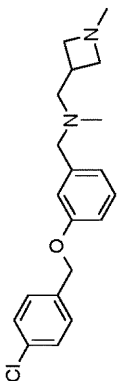
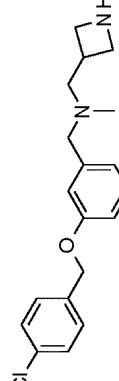
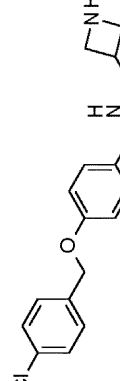
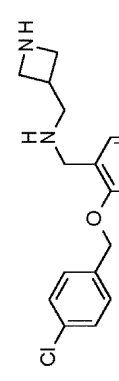
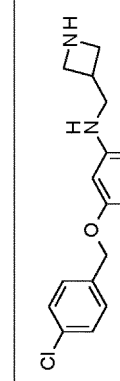
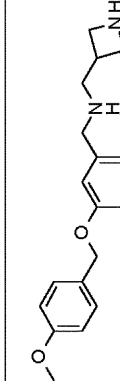
【表 1 3】

7		1	Ex 37	市販 [924855-55-0]	345.3 [M+H] ⁺
8		1	Ex 37	市販 [915875-61-5]	345.3 [M+H] ⁺
9		1	Ex 37	市販 - [915926-22-6]	345.3 [M+H] ⁺
10		1	Ex 37	市販 [924855-42-5]	311.4 [M+H] ⁺
11		1	Ex 37	市販 [924855-46-9]	375.3 [M+H] ⁺
12		1	Ex 37	市販 [725211-65-4]	311.2 [M+H] ⁺

【表 1 4】

13		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.45 (m, 4H), 7.35 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.20 (m, 3H)	317.1 [M+H] ⁺
14		1	-	DMSO: 7.30-7.55 (m, 7H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.15 (m, 2H)	311.3 [M+H] ⁺
15		7	Ex 37	DMSO: 9.46 (br, 2H), 9.04 (br, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.04 (m, 4H), 4.11 (s, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.84 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.43 (m, 2H)	297.3 [M+H] ⁺
16		3	Ex 37	DMSO: 9.55 (br, 2H), 9.20 (br, 1H), 8.90 (br, 1H), 7.65 (m, 6H), 7.41 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 4.14 (s, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.82 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.43 (m, 2H)	307.4 [M+H] ⁺
17		1	Ex 37	DMSO: 10.00 (br, 3H), 7.50 (m, 4H), 7.36 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.04 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.20 (m, 3H), 2.78 (s, 3H)	331.1 [M+H] ⁺
18		1	Ex 37	DMSO: 9.53 (br, 2H), 9.00 (br, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.39 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.22 (m, 3H)	395.1, 397.1 [M+H] ⁺

【表 1 5】

19		1	Ex 37	DMSO: 11.25 (br, 1H), 10.66 (br, 1H), 10.48 (br, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.39 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.00-4.30 (m, 4H), 3.70-3.95 (m, 2H), 3.45 (m, 3H), 2.84 (m, 3H), 2.57 (m, 3H)	345.2 [M+H] ⁺
20		1	Ex 37	DMSO: 11.19 (br, 1H), 9.11, 8.87 (2br, 2H), 7.49 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.34 (m, 3H), 2.51 (s, 3H)	331.1 [M+H] ⁺
21		1	Ex 37	DMSO: 9.42 (br, 2H), 9.02 (br, 2H), 7.45 (m, 6H), 7.05 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.20 (m, 3H)	317.1 [M+H] ⁺
22		1	Ex 37	DMSO: 9.41 (br, 2H), 9.10 (br, 2H), 7.35-7.65 (m, 6H), 7.15 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.23 (m, 3H)	317.1 [M+H] ⁺
23		1	Ex 37, 158	DMSO+D ₂ O: 7.44 (m, 4H), 7.04 (m, 1H), 6.32 (m, 3H), 5.02 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.00 (m, 1H)	303.1 [M+H] ⁺
24		1	Ex 37	DMSO: 8.97 (br, 2H), 8.79 (br, 1H), 8.62 (br, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	313.3 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 16】

25		7	Ex 37	DMSO: 9.73 (br, 2H), 9.21 (br, 2H), 7.74 (m, 6H), 7.55 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.26 (m, 3H)	287.2 [M+H] ⁺
26		1	Ex 37	DMSO: 8.93 (br, 2H), 8.74 (br, 1H), 8.59 (br, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 1.2 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.14 (m, 1H)	338.0 [M+H] ⁺
27		7	Ex 37, 158, 183	DMSO+D ₂ O: 7.48 (m, 3H), 7.23 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.00-7.10 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.12 (m, 1H)	303.0 [M+H] ⁺
28		1	Ex 37	DMSO+D ₂ O: 7.47 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 6.90 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.13 (m, 3H), 2.88 (m, 2H)	331.0 [M+H] ⁺
29		1	Ex 37 & 51	DMSO+D ₂ O: 7.10-7.30 (m, 7H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.02 (m, 4H), 3.85 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.60 (s, 6H)	339.2 [M+H] ⁺
30		1	Ex 37	DMSO+D ₂ O: 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	409.0, 411.0 [M+H] ⁺

【表 1 8】

37		1	-	DMSO+D ₂ O: 7.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.14-7.22 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	429.0, 430.9 [M+H] ⁺
38		2	Ex 37	DMSO+D ₂ O: 7.69 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.47-7.55 (m, 4H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	395.0, 397.0 [M+H] ⁺
39		1	Ex 37 & 51	DMSO+D ₂ O: 7.10-7.30 (m, 7H), 6.88 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.20-3.35 (m, 4H), 2.80-2.95 (m, 4H), 2.00 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.37 (m, 2H)	353.2 [M+H] ⁺
40		1	Ex 37	DMSO+D ₂ O: 7.55 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.14 (m, 1H)	351.1 [M+H] ⁺
41		1	Ex 37	DMSO+ D ₂ O: 7.69 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06-7.13 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	361.1, 363.1 [M+H] ⁺
42		1	Ex 37 & 51	DMSO+D ₂ O: 7.10-7.30 (m, 7H), 6.90 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.35 (m, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.60 (s, 6H)	339.2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 1 9】

43		1	Ex 37	DMSO+D ₂ O: 7.37 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (m, 4H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	319.1 [M+H] ⁺
44		1	Ex 37	DMSO+D ₂ O: 7.40 (m, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.18 (m, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.00-3.15 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.62 (s, 6H)	309.1 [M+H] ⁺
45		1	Ex 37	DMSO+D ₂ O: 7.27 (m, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.18 (m, 3H), 4.05 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 1.62 (s, 6H)	295.2 [M+H] ⁺
46		1	Ex 37	DMSO+D ₂ O: 7.28 (m, 2H), 7.10-7.30 (m, 7H), 4.06 (s, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.85 (m, 4H), 1.97 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.33 (m, 2H)	323.2 [M+H] ⁺
47		1	Ex 37	DMSO+D ₂ O: 7.95 (m, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	429.0, 430.9 [M+H] ⁺
48		1	Ex 37	DMSO+D ₂ O: 9.77 (br, 2H), 9.26 (br, 2H), 8.42 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 5.18 (2s, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.25 (m, 3H)	362.3, 364.3 [M+H] ⁺
49		1	Ex 37	DMSO+D ₂ O: 7.94 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.40 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.18 (m, 1H)	385.0 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【 0 3 2 1 】

50		1	Ex 37 & 51	DMSO+D ₂ O: 7.26 (m, 2H), 7.15 (m, 5H), 6.88 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 1.59 (s, 6H)	325.1 [M+H] ⁺
51		1	Ex 37	DMSO+D ₂ O: 7.74 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.27-7.40 (m, 5H), 4.29 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	410.9, 412.9 [M+H] ⁺
52		1	Ex 37	DMSO: 9.44 (br, 2H), 9.10 (br, 2H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 1.9 Hz, 9.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.43 (m, 2H)	407.1, 409.1 [M+H] ⁺
53		2	Ex 37 & 183	DMSO+D ₂ O: 7.72 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 2.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.38 (m, 3H), 2.94 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.94 (m, 2H)	409.0, 410.9 [M+H] ⁺
54		2	Ex 37 & 183	D ₂ O: 7.58 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.35-7.46 (m, 3H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.22 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.10 (m, 1H)	395.0, 397.0 [M+H] ⁺
55		1	Ex 37	DMSO: 9.45 (br, 4H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 1.8 Hz, 9.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.70 (m, 1H)	393.2, 395.2 [M+H] ⁺
56		1	Ex 37	DMSO: 9.60 (br, 2H), 9.20 (br, 2H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 1.9 Hz, 9.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.20 (m, 2H)	379.1, 381.1 [M+H] ⁺

20

30

40

【表 2 1】

57		1	Ex 37	HPLC: 3.05 min	367.5 [M+H] ⁺
58		2	Ex 37, 165, 183	DMSO-D ₂ O: 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.13 (m, 3H), 2.89 (m, 2H)	409.0, 411.1 [M+H] ⁺
59		1	Ex 37	DMSO: 9.35 (br, 4H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.25 (m, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.29 (s, 9H)	353.2 [M+H] ⁺
60		1	Ex 37	DMSO: 9.45 (br, 4H), 7.45-7.65 (m, 5H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.25 (m, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.90 (m, 2H)	393.1, 395.1 [M+H] ⁺
61		3	Ex 37, 64, 236	DMSO-D ₂ O: 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.28 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	391.1, 393.1 [M+H] ⁺
62		7	Ex 37 & 68	DMSO-D ₂ O: 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.68 (m, 1H)	379.0, 381.0 [M+H] ⁺

【表 2 2】

63		1	Ex 37	DMSO+D ₂ O: 7.80 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	409.1, 411.1 [M+H] ⁺
64		3	Ex 37, 236	DMSO+D ₂ O: 7.70 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.26-7.40 (m, 6H), 4.10 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.85 (m, 2H)	393.1, 395.0 [M+H] ⁺
65		2	Ex 37 & 183	DMSO+D ₂ O: 7.70 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.39-7.53 (m, 5H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.90-3.10 (m, 3H), 2.85 (m, 1H)	425.1, 427.0 [M+H] ⁺
66		1	Ex 37	DMSO: 9.50 (br, 2H), 9.15 (br, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.10-3.25 (m, 3H)	351.2 [M+H] ⁺
67		1	Ex 37	DMSO: 9.60 (br, 2H), 9.30 (br, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.75 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.43 (m, 2H)	379.2 [M+H] ⁺
68		7	Ex 37, 158	DMSO: 8.99 (br, 2H), 8.78, 8.63 (2br, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	365.0, 367.0 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 2 3】

69		7	Ex 37 & 68	DMSO-D ₂ O: 7.89 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.85 (m, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.60 (m, 1H)	379.0, 381.0 [M+H] ⁺
70		1	Ex 37	DMSO: 9.40 (br, 4H), 7.73 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.00 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.70 (m, 1H)	365.2 [M+H] ⁺
71		1	Ex 37	DMSO: 9.30 (br, 4H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.44 (td, <i>J</i> = 1.2 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.33 (td, <i>J</i> = 1.8 Hz, 7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.30 (m, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.90 (m, 2H)	375.2, 377.2 [M+H] ⁺
72		1	Ex 37	DMSO: 9.40 (br, 2H), 9.05 (br, 2H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 1.3 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.44 (td, <i>J</i> = 1.3 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.33 (td, <i>J</i> = 1.8 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.44 (m, 2H)	389.2, 391.2 [M+H] ⁺
73		2	Ex 37, 165, 183	DMSO-D ₂ O: 7.70 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.19-7.41 (m, 6H), 5.16 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.86 (m, 2H)	423.1, 425.1 [M+H] ⁺
74		7	Ex 37 & 68	DMSO-D ₂ O: 7.89 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (m, 5H), 7.40 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	379.1, 381.1 [M+H] ⁺

【表 2 4】

75		7	Ex 37 & 68	DMSO-D ₂ O: 7.89 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (m, 5H), 7.40 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	365.1, 367.0 [M+H] ⁺
76		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	308.2 [M+H] ⁺
77		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (m, 5H), 3.24 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	341.2 [M+H] ⁺
78		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 8.02 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	395.2 [M+H] ⁺
79		7	Ex 37 & 68	HPLC: 4.98 min	365.1, 367.1 [M+H] ⁺
80		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.69 (dd, <i>J</i> = 1.2 Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 1.8 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.44 (td, <i>J</i> = 1.2 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.33 (td, <i>J</i> = 1.8 Hz, 7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.70 (m, 1H)	375.2, 377.2 [M+H] ⁺

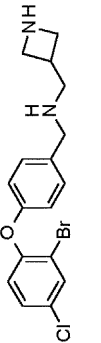
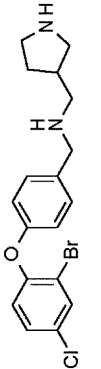
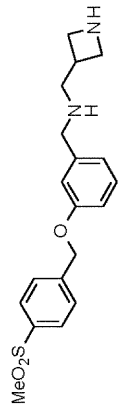
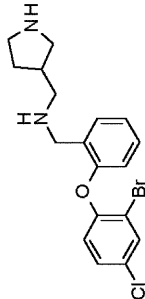
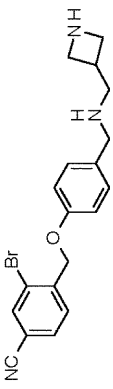
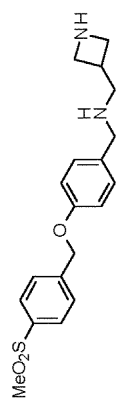
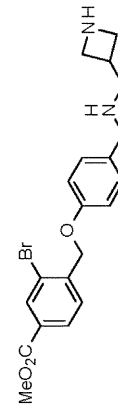
10

20

30

40

【表 2 5】

81		7	Ex 27 & 37	DMSO-D ₂ O: 7.93 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.03 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.16 (m, 1H)	381.1, 383.1 [M+H] ⁺
82		7	Ex 27 & 37	DMSO-D ₂ O: 7.88 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	395.1, 397.1 [M+H] ⁺
83		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.94 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.26 (m, 3H)	361.2 [M+H] ⁺
84		7	Ex 27 & 37	DMSO-D ₂ O: 7.90 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	395.1, 397.1 [M+H] ⁺
85		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 8.29 (s, 2H, 羧酸), 8.20 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 2.92 (m, 1H), 2.80 (m, 2H)	386.1, 388.1 [M+H] ⁺
86		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.92 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.20 (m, 6H)	361.1 [M+H] ⁺
87		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 8.14 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.80 (m, 5H), 3.21 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	419.1, 421.1 [M+H] ⁺

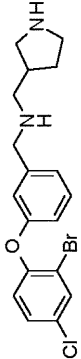
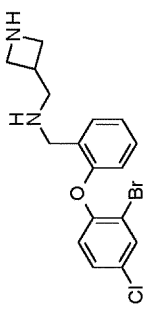
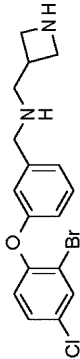
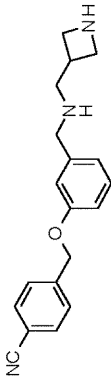
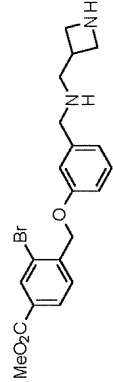
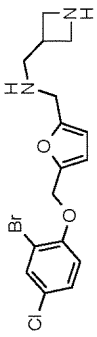
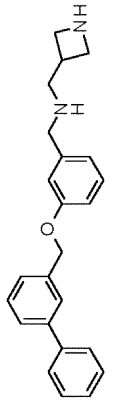
10

20

30

40

【表 2 6】

88		7	Ex 37, 236	DMSO-D ₂ O: 7.88 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.00-3.15 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	395.1, 397.1 [M+H] ⁺
89		7	Ex 27 & 37	DMSO-D ₂ O: 7.90 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	381.1, 383.1 [M+H] ⁺
90		7	Ex 37 & 88	DMSO-D ₂ O: 7.88 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.10 (m, 1H)	381.1, 383.1 [M+H] ⁺
91		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.95 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.72-3.96 (m, 6H), 3.00 (m, 1H), 2.90 (m, 2H)	308.1 [M+H] ⁺
92		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 8.16 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.83 (m, 5H), 3.23 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	419.1, 421.1 [M+H] ⁺
93		2	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.68 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.10 (m, 1H)	385.1, 387.1 [M+H] ⁺
94		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.00-7.70 (m, 13H), 5.18 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.12 (m, 1H)	359.3 [M+H] ⁺

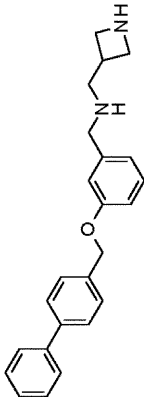
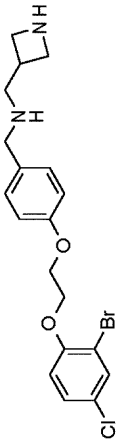
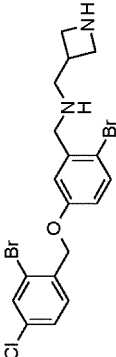
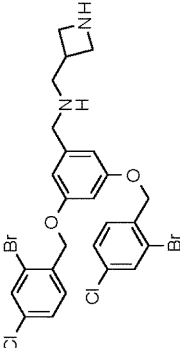
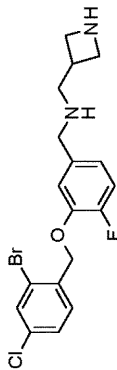
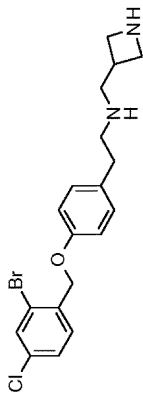
10

20

30

40

【表 2 7】

95		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.02-7.67 (m, 13H), 5.14 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.14 (m, 1H)	359.2 [M+H] ⁺
96		1 & 2	Ex 37, 183, 354	DMSO-D ₂ O: 7.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 4.36 (m, 4H), 4.05 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.12 (m, 1H)	425.1, 427.1 [M+H] ⁺
97		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 3.2 Hz, 8.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.21 (m, 1H)	473.0, 475.0 [M+H] ⁺
98		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.79 (m, 2H), 7.50 (m, 4H), 6.78 (m, 2H), 6.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 4H), 4.02 (m, 4H), 3.82 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	615.0, 617.0 [M+H] ⁺
99		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4 Hz, 11.2 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	413.1, 415.1 [M+H] ⁺
100		1	Ex 37 & 51	DMSO-D ₂ O: 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.85 (m, 2H)	409.1, 411.1 [M+H] ⁺

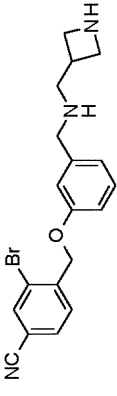
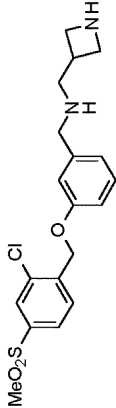
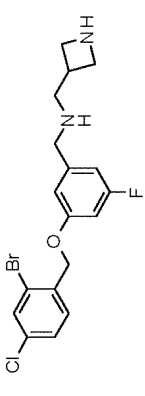
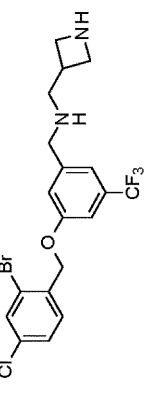
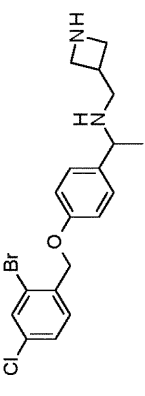
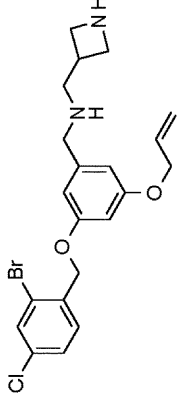
10

20

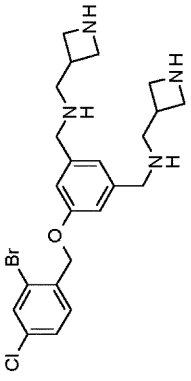
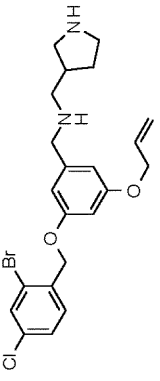
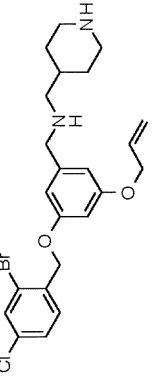
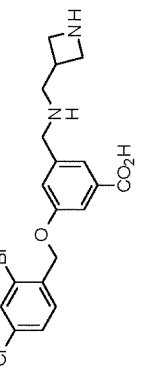
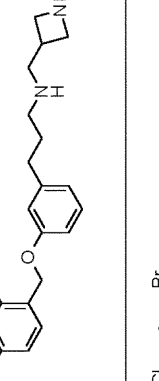
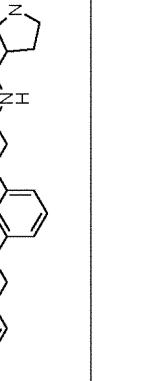
30

40

【表 2 8】

101		1	Ex 37	DMSO+D ₂ O: 8.20 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.05-7.15 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	386.1, 388.1 [M+H] ⁺
102		1	Ex 37	DMSO+D ₂ O: 8.03 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.25 (m, 5H), 3.15 (m, 1H)	395.2 [M+H] ⁺
103		1	Ex 37 & 136	DMSO+D ₂ O: 7.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.16 (m, 1H)	413.1, 415.1 [M+H] ⁺
104		1	Ex 37 & 136	DMSO+D ₂ O: 7.83 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.60 (m, 2H)	463.1, 465.0 [M+H] ⁺
105		1	Ex 37	DMSO+D ₂ O: 7.81 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 1.50 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)	409.2, 411.2 [M+H] ⁺
106		1	Ex 37	HPLC: 5.73 min	451.2, 453.2 [M+H] ⁺

【表 2 9】

107		1	Ex 37 & 136	DMSO-D ₂ O: 7.84 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.11 (s, 4H), 4.00 (m, 4H), 3.85 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 3.15 (m, 2H)	493.2, 495.2 [M+H] ⁺
108		1	Ex 37	DMSO: 9.60 (br, 2H), 9.40 (br, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 2.1 Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.06 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.60 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.90-3.45 (m, 6H), 2.70 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.70 (m, 1H)	465.1, 467.1 [M+H] ⁺
109		1	Ex 37	DMSO: 9.63 (br, 2H), 9.10 (br, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 2.1 Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.59 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 2.09 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.43 (m, 2H)	479.1, 481.1 [M+H] ⁺
110		1	Ex 37, 51, 130, 263	DMSO-D ₂ O: 7.81 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.13 (m, 1H)	437.2, 439.2 [M+H] ⁺
111		1	Ex 37 & 51	DMSO-D ₂ O: 7.80 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (m, 3H), 5.06 (s, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.09-3.18 (m, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.86 (m, 2H)	423.1, 425.0 [M+H] ⁺
112		1	Ex 37 & 51	DMSO-D ₂ O: 7.81 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.86 (m, 3H), 2.50-2.65 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.90	437.1, 439.1 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 3 0】

					(m, 2H), 1.62 (m, 1H)	
113		1	Ex 37 & 51		DMSO-D ₂ O: 7.82 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 1.85 (m, 2H)	423.1, 425.1 [M+H] ⁺
114		1	Ex 37 & 51		DMSO-D ₂ O: 7.81 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.87 (m, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.62 (m, 1H)	437.1, 439.1 [M+H] ⁺
115		1	Ex 37, 51, 130, 263, 399		DMSO-D ₂ O: 7.83 (s, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	438.1, 440.1 [M+H] ⁺
116		1	Ex 37 & 51		DMSO-D ₂ O: 7.79 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 1.83 (m, 2H)	423.1, 425.1 [M+H] ⁺
117		1	Ex 37 & 51		DMSO-D ₂ O: 7.80 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.65 (m, 1H)	437.1, 439.1 [M+H] ⁺

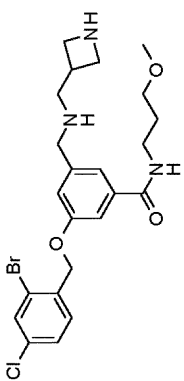
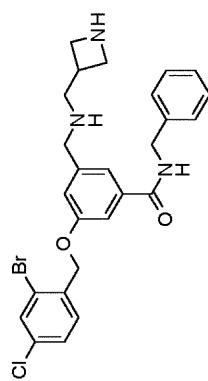
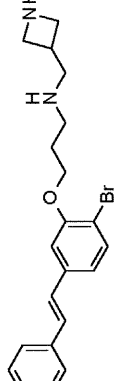
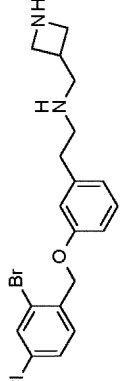
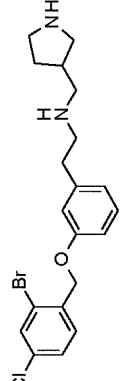
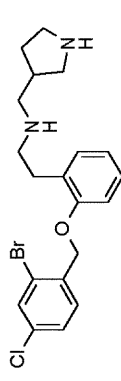
10

20

30

40

【表 3 1】

118		1	Ex 37, 51, 119, 130, 263	DMSO+D ₂ O: 7.83 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 1.75 (m, 2H)	510.1, 512.1 [M+H] ⁺
119		1	Ex 51, 130	DMSO+D ₂ O: 7.84 (s, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.25 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.17 (m, 1H)	528.1, 530.1 [M+H] ⁺
120		3	Ex 37, 130, 168	DMSO+D ₂ O: 7.55 (m, 3H), 7.15-7.40 (m, 7H), 4.21 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.11 (m, 3H), 2.10 (m, 2H)	401.2, 403.2 [M+H] ⁺
121		1	Ex 37 & 51	DMSO+D ₂ O: 7.81 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.13 (m, 3H), 2.89 (m, 2H)	409.1, 411.1 [M+H] ⁺
122		1	Ex 37 & 51	DMSO+D ₂ O: 7.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (m, 3H), 5.09 (s, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 5H), 2.92 (m, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.70 (m, 1H)	423.1, 425.1 [M+H] ⁺
123		1	Ex 37 & 51	DMSO+D ₂ O: 7.84 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.85-3.50 (m, 10H), 2.55 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	423.1, 425.1 [M+H] ⁺

【表 3 2】

124		1	Ex 37, 51, 130, 387	DMSO-D ₂ O: 7.81 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.67 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.80 (m, 2H)	439.3, 441.3 [M+H] ⁺
125		1	Ex 37 & 51	DMSO-D ₂ O: 7.84 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.12 (m, 3H), 2.92 (m, 2H)	409.1, 411.1 [M+H] ⁺
126		2	Ex 37 & 51	DMSO-D ₂ O: 7.69 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.10 (m, 3H), 2.08 (m, 2H)	517.0, 519.0 [M+H] ⁺
127		1	Ex 37, 51, 130	DMSO-D ₂ O: 9.98 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.52-7.66 (m, 5H), 5.20 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.18 (m, 1H)	423.1, 425.1 [M+H] ⁺
128		1	Ex 37, 51, 130	DMSO-D ₂ O: 7.83 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.14 (m, 1H)	425.1, 427.1 [M+H] ⁺

【表 3 3】

129		1	Ex 119	DMSO-D ₂ O: 7.82 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.20 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	493.1, 495.1 [M+H] ⁺
130		1	Ex 37, 51, 158	DMSO-D ₂ O: 7.83 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.12 (m, 1H)	487.1, 489.1 [M+H] ⁺
131		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.75-7.90 (m, 3H), 7.40 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.14 (m, 1H)	385.1 [M+H] ⁺
132		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.75-7.90 (m, 3H), 7.40 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.64 (m, 1H)	399.1 [M+H] ⁺
133		1	Ex 37 & 136	DMSO-D ₂ O: 7.75 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (m, 6H), 4.30 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.12 (m, 1H)	411.1, 413.1 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 3 4】

134		1	Ex 37 & 136	DMSO-D ₂ O: 7.75 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (m, 6H), 4.30 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.63 (m, 1H)	425.1, 427.2 [M+H] ⁺
135		1	Ex 136 & 158	DMSO-D ₂ O: 7.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.47-7.62 (m, 5H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.20 (m, 1H)	423.2, 425.2 [M+H] ⁺
136		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.75 (s, 1H), 7.30-7.50 (m, 6H), 4.29 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.60 (m, 1H)	425.3, 427.3 [M+H] ⁺
137		1	Ex 37 & 136	DMSO-D ₂ O: 7.50-7.80 (m, 5H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.27-4.37 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	441.1, 443.2 [M+H] ⁺
138		1	Ex 37, 136, 137, 141	DMSO-D ₂ O: 7.76 (m, 2H), 7.70 (m, 3H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.14 (m, 1H)	443.2, 445.1 [M+H] ⁺
139		1	Ex 37 & 135	DMSO-D ₂ O: 7.97 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.20 (m, 1H)	423.3, 425.3 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 3 5】

140		1	Ex 37 & 135	DMSO-D ₂ O: 7.98 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	437.2, 439.2 [M+H] ⁺
141		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.00-3.30 (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.60 (m, 1H)	457.1, 459.1 [M+H] ⁺
142		3	Ex 37, 136, 165, 168	DMSO-D ₂ O: 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.39 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.13 (m, 1H)	391.2, 393.2 [M+H] ⁺
143		1	Ex 37 & 135	DMSO-D ₂ O: 7.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.40-7.60 (m, 6H), 5.18 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.70 (m, 1H)	437.1, 439.1 [M+H] ⁺
144		1	Ex 37 & 158	DMSO-D ₂ O: 8.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.20 (m, 1H)	396.1, 398.1 [M+H] ⁺
145		1	Ex 37 & 135	DMSO-D ₂ O: 7.88 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.10 (m, 1H)	423.1, 425.1 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 3 6】

146		1	Ex 37 & 158	DMSO-D ₂ O: 8.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.68 (m, 1H)	410.2, 412.2 [M+H] ⁺
147		3	Ex 37, 136, 168	DMSO-D ₂ O: 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.39 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.66 (m, 1H)	405.2, 407.1 [M+H] ⁺
148		1	Ex 37	HPLC: 5.43 min	454.0, 456.0 [M+H] ⁺
149		4	Ex 37 & 136	DMSO-D ₂ O: 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	389.2, 391.1 [M+H] ⁺
150		4	Ex 37 & 149	DMSO-D ₂ O: 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 4.18 (s, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	403.2, 405.2 [M+H] ⁺
151		6	Ex 23, 37, 119, 130	DMSO-D ₂ O: 7.88 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 4.17 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.70 (m, 1H)	456.2, 458.2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 3 7】

152		6	Ex 23, 37, 119, 130	DMSO-D ₂ O: 7.75 (m, 3H), 7.50-7.60 (m, 3H), 4.17 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	412.2, 414.2 [M+H] ⁺
153		6	Ex 23, 37, 119, 130	DMSO-D ₂ O: 7.95 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.70 (m, 1H)	446.2, 448.2 [M+H] ⁺
154		1	Ex 37 & 135	DMSO-D ₂ O: 7.88 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.60 (m, 1H)	437.0, 439.0 [M+H] ⁺
155		6	Ex 23, 37, 119, 130	DMSO-D ₂ O: 8.20 (m, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	466.2 [M+H] ⁺
156		6	Ex 23, 37, 119, 130	DMSO-D ₂ O: 7.75 (m, 3H), 7.48-7.55 (m, 3H), 4.14 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	398.1, 400.1 [M+H] ⁺
157		3	Ex 37, 136, 168, 387	DMSO-D ₂ O: 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.11 (m, 3H), 2.89 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.68 (m, 1H)	439.1, 441.1 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 3 8】

158		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.74 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.55 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.98 (m, 4H), 3.77 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.11 (m, 1H)	394.2, 396.2 [M+H] ⁺
159		3	Ex 37, 165, 168	DMSO-D ₂ O: 7.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.13 (m, 1H)	425.1, 427.1 [M+H] ⁺
160		6	Ex 23, 37, 119, 130	DMSO-D ₂ O: 8.22 (m, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.68 (m, 1H)	480.2 [M+H] ⁺
161		6	Ex 23, 37, 119, 130	DMSO-D ₂ O: 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	432.2 [M+H] ⁺
162		6	Ex 23, 37, 119, 130	DMSO-D ₂ O: 7.86 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	442.0, 444.0 [M+H] ⁺
163		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.83 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 2.1 Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H)	467.0, 469.0 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 3 9】

164		3	Ex 37, 165, 168	DMSO-D ₂ O: 7.84 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 7.23-7.37 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.12-3.21 (m, 3H), 3.07 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.64 (m, 1H)	419.1, 421.1 [M+H] ⁺
165		3	Ex 37, 158, 168	DMSO: 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 3H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.15 (m, 3H), 2.92 (m, 2H)	405.1, 407.0 [M+H] ⁺
166		1	Ex 37	DMSO: 9.50 (br, 2H), 8.98 (br, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 2.1 Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.21 (m, 3H), 1.24 (m, 1H), 0.59 (m, 2H), 0.32 (m, 2H)	421.2, 423.2 [M+H] ⁺
167		1	Ex 37 & 158	DMSO: 7.86 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 2.1 Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.77 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.25-3.50 (m, 9H), 3.11 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H)	495.1, 497.1 [M+H] ⁺
168		3	Ex 37 & 158	DMSO-D ₂ O: 7.73 (m, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.25-7.50 (m, 5H), 6.68 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 6.45 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.11 (m, 1H)	405.0, 407.0 [M+H] ⁺
169		3	Ex 37 & 168	DMSO-D ₂ O: 7.73 (m, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.50 (m, 5H), 6.68 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 6.45 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.60 (m, 1H)	419.0, 421.1 [M+H] ⁺

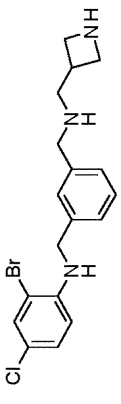
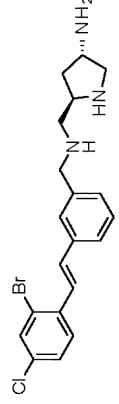
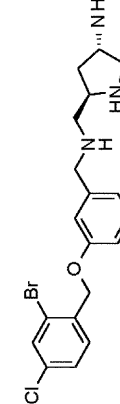
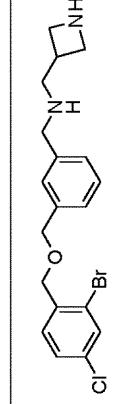
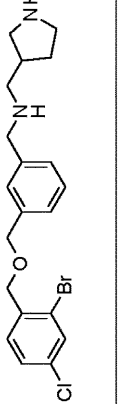
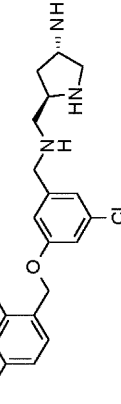
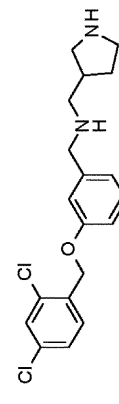
10

20

30

40

【表 4 0】

170		2	Ex 37 & 158	DMSO-D ₂ O: 7.48 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.01 (m, 3H)	394.1, 396.1 [M+H] ⁺
171		3	Ex 37, 51, 168	DMSO-D ₂ O: 7.78 (m, 3H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.44-7.53 (m, 3H), 7.39 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.58-3.67 (m, 1H), 3.18-3.27 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.11 (m, 1H)	420.1, 422.1 [M+H] ⁺
172		1	Ex 37 & 51	DMSO: 9.23 (br, 2H), 8.20 (br, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.93-4.05 (m, 2H), 3.21 (m, 4H), 2.08-2.20 (m, 2H)	424.1, 426.1 [M+H] ⁺
173		1	Ex 158	DMSO-D ₂ O: 7.74 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.55 (m, 6H), 4.61 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.13 (m, 1H)	409.2, 411.2 [M+H] ⁺
174		1	Ex 37 & 158	DMSO-D ₂ O: 7.75 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.55 (m, 6H), 4.67 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.62 (m, 1H)	423.2, 425.2 [M+H] ⁺
175		1	Ex 37 & 51	DMSO: 9.38 (br, 1H), 8.20 (br, 3H), 7.87 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.19 (m, 1H), 2.10 (m, 1H)	458.1, 460.1 [M+H] ⁺
176		1	Ex 37	DMSO: 8.80 (br, 3H), 7.73 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 2.1 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.66 (m, 1H)	365.2 [M+H] ⁺

【表 4 1】

177		1	Ex 37	DMSO: 8.80 (br, 3H), 7.73 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 2.1$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.19 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.17 (m, 3H)	351.2 [M+H] ⁺
178		3	Ex 37, 51, 158, 168, 183, 399	DMSO+D ₂ O: 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 2.0$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.15-7.30 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	461.1, 463.1 [M+H] ⁺
179		1	Ex 37 & 387	DMSO+D ₂ O: 7.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 2.0$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 2.90 (s, 6H)	457.0, 459.0 [M+H] ⁺
180		3	Ex 37, 165, 168, 183	DMSO+D ₂ O: 7.80 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	447.1, 449.1 [M+H] ⁺
181		3	Ex 37, 51, 183	DMSO+D ₂ O: 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.15-7.50 (m, 11H), 5.17 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	511.4, 513.4 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 4 2】

182		3	Ex 37, 51, 183	DMSO-D ₂ O: 7.82 (m, 2H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.25-7.39 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H)	477.2, 479.2 [M+H] ⁺
183		2	Ex 37, 51, 158	DMSO-D ₂ O: 7.78 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 6.97 (m, 3H), 6.00 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.13 (m, 1H)	457.1 [M+H] ⁺
184		2	Ex 37, 51, 183	DMSO-D ₂ O: 7.75 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 6.95-7.10 (m, 3H), 6.00 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.22-5.32 (m, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	471.1 [M+H] ⁺
185		3	Ex 37, 51, 201	DMSO-D ₂ O: 7.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.00-3.15 (m, 5H), 2.90 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 3H), 1.68 (m, 1H)	483.1, 485.1 [M+H] ⁺
186		3	Ex 37, 130, 201	DMSO-D ₂ O: 7.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.00-3.15 (m, 5H), 2.90 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 3H), 1.65 (m, 1H)	483.1, 485.1 [M+H] ⁺

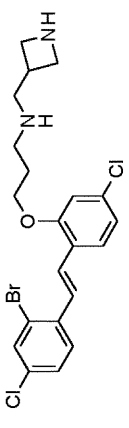
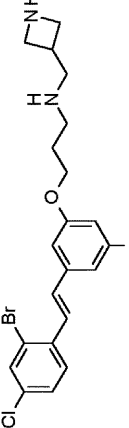
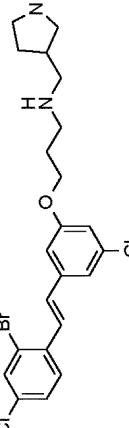
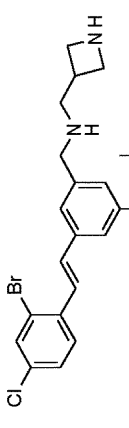
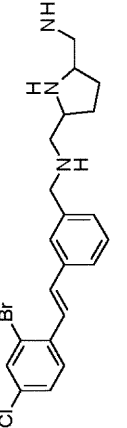
10

20

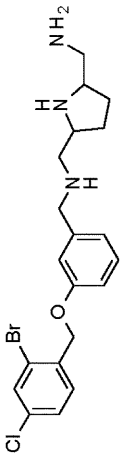
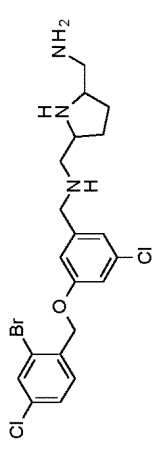
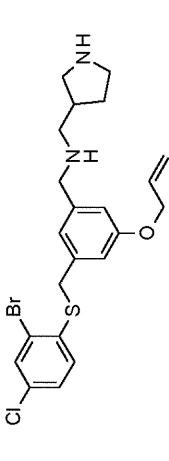
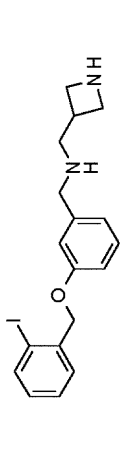
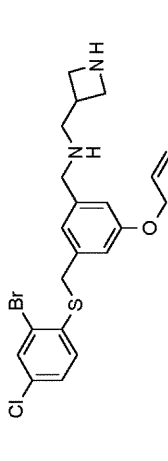
30

40

【表 4 3】

187		3	Ex 37, 51, 201	DMSO-D ₂ O: 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 8.2 Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.10 (m, 3H), 2.15 (m, 2H)	469.1, 471.1 [M+H] ⁺
188		3	Ex 37, 130, 201	DMSO-D ₂ O: 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.05 (m, 2H)	469.1, 471.1 [M+H] ⁺
189		3	Ex 37, 130, 201	DMSO-D ₂ O: 7.82 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 5H), 2.90 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 3H), 1.65 (m, 1H)	483.0, 485.0 [M+H] ⁺
190		3	Ex 37, 51, 183	DMSO-D ₂ O: 7.81 (m, 2H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)	463.2, 465.1 [M+H] ⁺
191		3	Ex 23, 37, 51, 168	DMSO-D ₂ O: 7.77-7.85 (m, 3H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)	434.2, 436.1 [M+H] ⁺

【表 4 4】

192		1	Ex 23, 37, 51	DMSO: 9.20 (br, 2H), 8.20 (br, 2H), 7.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 2.0$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.0$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.02-3.21 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 1.71 (m, 2H)	438.2, 440.2 [M+H] ⁺
193		1	Ex 23, 37, 51	DMSO: 8.09 (br, 2H), 7.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.17 (m, 2H), 2.98 (m, 4H), 2.02 (m, 2H), 1.69 (m, 2H) (2つのプロトンが氷ピークの下に隠されている)	472.0, 474.1 [M+H] ⁺
194		2	Ex 37, 51, 183	DMSO+D ₂ O: 7.73 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.00 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	481.1, 483.1 [M+H] ⁺
195		1	Ex 37	HPLC: 4.84 min	409.1 [M+H] ⁺
196		2	Ex 37, 51, 183	DMSO+D ₂ O: 7.74 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.12 (m, 1H)	467.1, 469.1 [M+H] ⁺

【表 4 5】

197		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.99 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 2.1 Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.70 (m, 1H)	573.1, 575.1 [M+H] ⁺
198		3	Ex 37, 51, 183	DMSO-D ₂ O: 7.85 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.20-7.50 (m, 10H), 7.10 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.12 (m, 1H)	497.2, 499.2 [M+H] ⁺
199		3	Ex 37, 130, 201	DMSO-D ₂ O: 7.85 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.10 (m, 3H), 2.15 (m, 2H)	469.0, 471.0 [M+H] ⁺
200		3	Ex 37, 130, 201, 263	DMSO-D ₂ O: 7.82 (m, 2H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 1.4 Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.30-7.50 (m, 4H), 6.95-7.10 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.10 (m, 3H), 2.15 (m, 2H)	435.0, 437.1 [M+H] ⁺
201		3	Ex 37, 51, 158, 183	DMSO-D ₂ O: 7.77-7.85 (m, 2H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 2.2 Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.20-7.36 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 6.91 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.09 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.00-3.20 (m, 3H), 2.06 (m, 2H)	435.2, 437.2 [M+H] ⁺

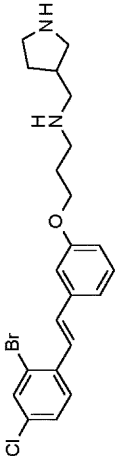
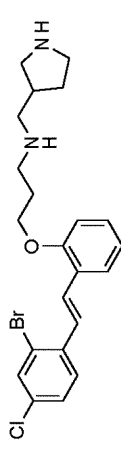
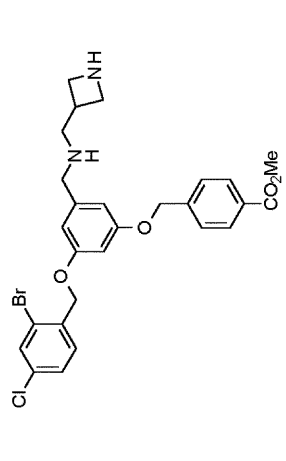
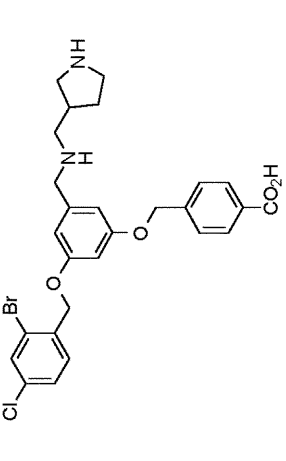
10

20

30

40

【表 4 6】

202		3	Ex 37, 51, 201	DMSO-D ₂ O: 7.84 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 2.2 Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 5H), 2.90 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.10 (m, 3H) 1.65 (m, 1H)	449.1, 451.1 [M+H] ⁺
203		3	Ex 37, 130, 201, 263	DMSO-D ₂ O: 7.85 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.30-7.50 (m, 4H), 7.05 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 5H), 2.90 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 3H), 1.65 (m, 1H)	449.1, 451.1 [M+H] ⁺
204		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 8.00 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 2.1 Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.18 (m, 1H)	558.9, 560.9 [M+H] ⁺
205		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.92 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 2.1 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.55 (m, 1H)	558.9, 560.9 [M+H] ⁺

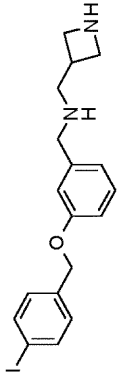
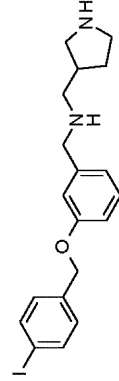
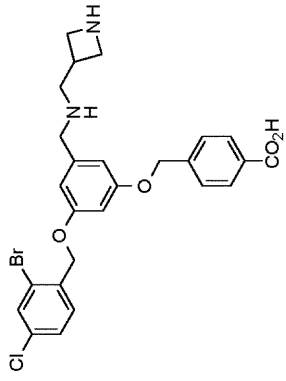
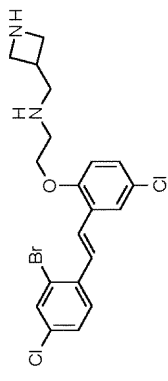
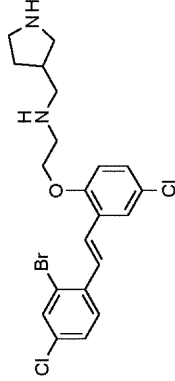
10

20

30

40

【表 4 7】

206		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.76 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.24 (m, 3H)	409.1 [M+H] ⁺
207		1	Ex 37	DMSO: 9.70 (br, 2H), 9.51 (br, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 2.2 Hz, 8.1 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 2.90-3.45 (m, 6H), 2.75 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.70 (m, 1H)	423.1 [M+H] ⁺
208		1	Ex 37	HPLC: 4.96 min	545.0, 547.0 [M+H] ⁺
209		3	Ex 37, 130, 168, 263	DMSO-D ₂ O: 7.90 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.30 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.41 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.20 (m, 1H)	455.1, 457.1 [M+H] ⁺
210		3	Ex 37, 130, 168, 263	DMSO-D ₂ O: 7.88 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.35-7.50 (m, 4H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.32 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.42 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	469.1, 471.1 [M+H] ⁺

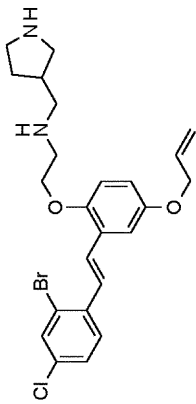
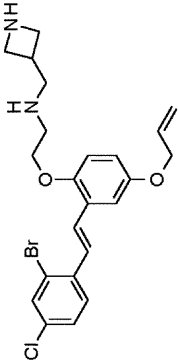
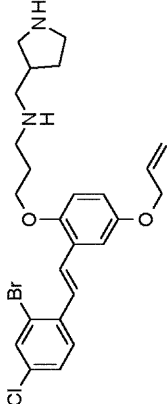
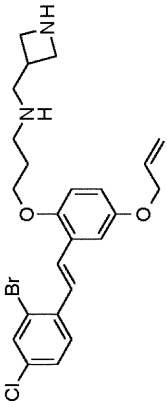
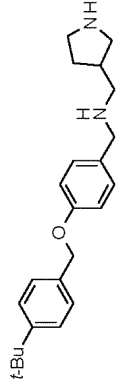
10

20

30

40

【表 4 8】

211		3	Ex 37, 130, 168, 263	DMSO-D ₂ O: 7.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.98 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.25 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.40 (m, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	491.3, 493.3 [M+H] ⁺
212		3	Ex 37, 130, 168, 263	DMSO-D ₂ O: 7.88 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.21 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.39 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.18 (m, 1H)	477.0, 479.0 [M+H] ⁺
213		3	Ex 37, 130, 168	DMSO-D ₂ O: 7.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.00-3.15 (m, 5H), 2.90 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.15 (m, 3H), 1.65 (m, 1H)	505.3, 507.3 [M+H] ⁺
214		3	Ex 37, 130, 168, 263	DMSO-D ₂ O: 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.10 (m, 3H), 2.12 (m, 2H)	491.0, 493.0 [M+H] ⁺
215		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.38 (m, 6H), 7.03 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.25 (s, 9H)	353.2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 4 9】

216		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.33-7.40 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 7.05 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.25 (s, 9H)	353.2 [M+H] ⁺
217		1	Ex 37	DMSO: 9.60 (br, 4H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 2.1 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.95-3.15 (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H)	451.1, 453.1 [M+H] ⁺
218		1	Ex 37	DMSO: 9.48 (br, 2H), 9.36 (br, 2H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 2.2 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.28 (s, 9H)	465.0, 467.0 [M+H] ⁺
219		1	Ex 37	DMSO: 9.15 (br, 4H), 7.84 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 2.5 Hz, 8.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.13 (m, 2H)	408.9 [M+H] ⁺
220		1	Ex 37	DMSO: 9.10 (br, 2H), 8.95 (br, 2H), 7.71 (dd, J = 1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.8 Hz, 7.7 Hz, 1H), 7.30-7.50 (m, 3H), 7.23 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.67 (m, 1H)	375.2, 377.2 [M+H] ⁺
221		1	Ex 37	DMSO: 7.84 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.90-3.05 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.48 (m, 1H)	423.1 [M+H] ⁺

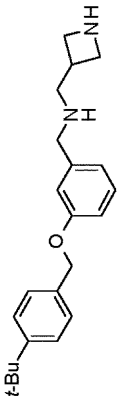
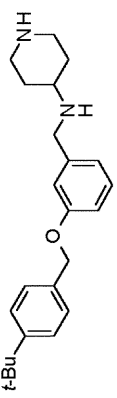
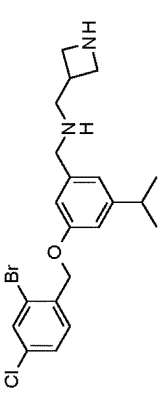
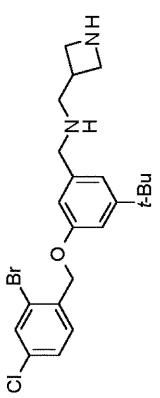
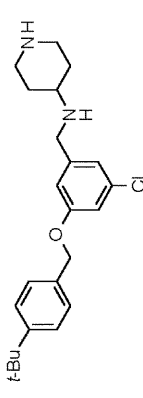
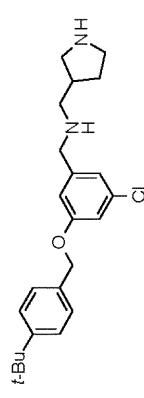
10

20

30

40

【表 5 0】

222		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.33-7.42 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 7.05 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.10-3.25 (m, 3H), 1.26 (s, 9H)	339.2 [M+H] ⁺
223		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.37 (m, 5H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.37 (m, 3H), 2.92 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.26 (s, 9H)	353.2 [M+H] ⁺
224		1	Ex 37	DMSO: 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 2.1 Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.60-3.80 (m, 4H), 3.45 (m, 2H), 2.70-2.85 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 6H)	437.1, 439.1 [M+H] ⁺
225		1	Ex 37	DMSO: 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 2.1 Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.84 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.60-3.80 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 1.26 (s, 9H)	450.9, 452.9 [M+H] ⁺
226		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.34-7.42 (m, 4H), 7.17 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.35 (m, 3H), 2.93 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.72-1.85 (m, 2H), 1.25 (s, 9H)	387.1 [M+H] ⁺
227		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.34-7.42 (m, 4H), 7.18 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.25 (s, 9H)	387.2 [M+H] ⁺

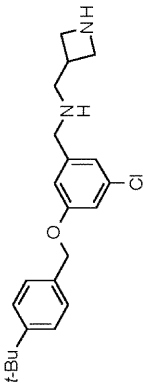
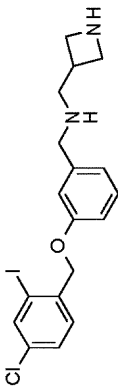
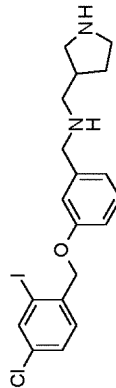
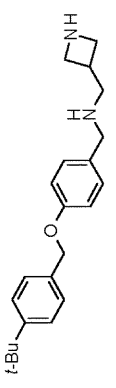
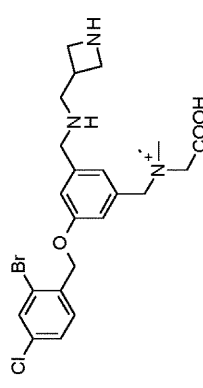
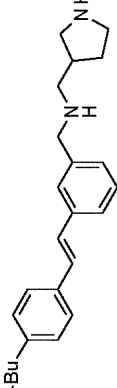
10

20

30

40

【表 5 1】

228		1	Ex 37	DMSO+D ₂ O: 7.33-7.42 (m, 4H), 7.15 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 1.25 (s, 9H)	373.1 [M+H] ⁺
229		1	Ex 37	HPLC: 5.27 min	442.9 [M+H] ⁺
230		1	Ex 37	DMSO+D ₂ O: 8.00 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.95-3.10 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.49 (m, 1H)	456.9 [M+H] ⁺
231		1	Ex 37	DMSO+D ₂ O: 7.38 (m, 6H), 7.04 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 1.25 (s, 9H)	339.2 [M+H] ⁺
232		1	Ex 37, 51, 130, 387	DMSO+D ₂ O: 7.84 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.18 (s, 6H)	510.0, 512.0 [M+H] ⁺
233		3	Ex 37 & 236	DMSO+D ₂ O: 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.16-7.27 (AB 様, J = 16.4 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.26 (s, 9H)	349.3 [M+H] ⁺

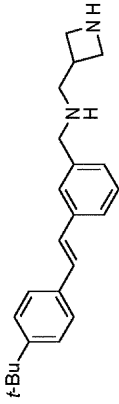
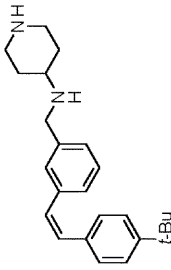
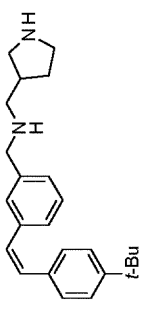
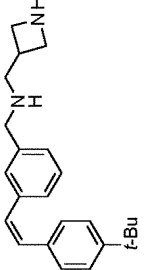
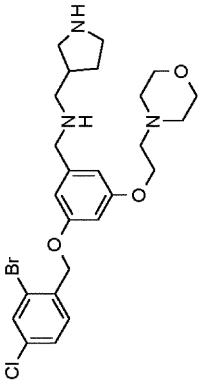
10

20

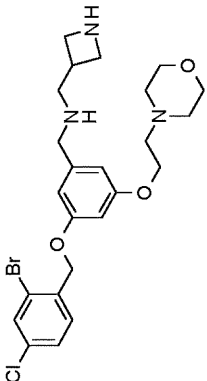
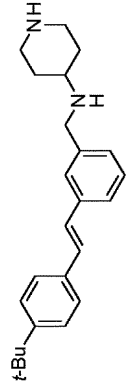
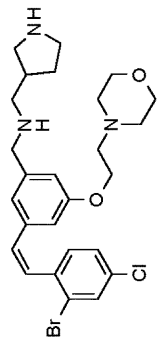
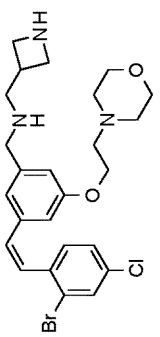
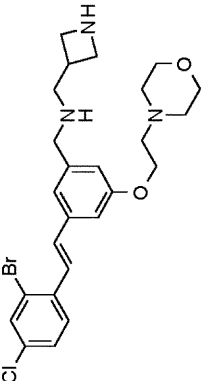
30

40

【表 5 2】

234		3	Ex 37 & 236	DMSO-D ₂ O: 7.62 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (AB 様, <i>J</i> = 16.4 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 1.26 (s, 9H)	335.3 [M+H] ⁺
235		3	Ex 37 & 236	DMSO-D ₂ O: 7.39 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.62 (AB 様, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.37 (m, 3H), 2.92 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.22 (s, 9H)	349.3 [M+H] ⁺
236		3	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.10-7.40 (m, 8H), 6.60 (AB 様, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.22 (s, 9H)	349.3 [M+H] ⁺
237		3	Ex 37 & 236	DMSO-D ₂ O: 7.32 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (AB 様, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 1.22 (s, 9H)	335.3 [M+H] ⁺
238		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.84 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.38 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.56 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.25 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.67 (m, 1H)	538.1, 540.1 [M+H] ⁺

【表 5 3】

239		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.02 (m, 4H), 3.83 (m, 4H), 3.13-3.41 (m, 11H)	524.3, 526.3 [M+H] ⁺
240		3	Ex 37 & 236	DMSO-D ₂ O: 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.12-7.22 (AB様, <i>J</i> = 16.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.78-2.87 (m, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.26 (s, 9H)	349.3 [M+H] ⁺
241		3	Ex 37 & 236	DMSO-D ₂ O: 7.83 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 4.23 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.65-4.05 (m, 4H), 3.50 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 2.85-3.45 (m, 10H), 2.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	534.4, 536.4 [M+H] ⁺
242		3	Ex 37 & 236	DMSO-D ₂ O: 7.83 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.75-4.00 (m, 10H), 3.46 (m, 2H), 3.10-3.40 (m, 7H)	520.3, 522.3 [M+H] ⁺
243		3	Ex 37 & 236	DMSO-D ₂ O: 7.82 (m, 2H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.37 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.75-4.00 (m, 8H), 3.55 (m, 2H), 3.10-3.40 (m, 7H)	520.3, 522.2 [M+H] ⁺

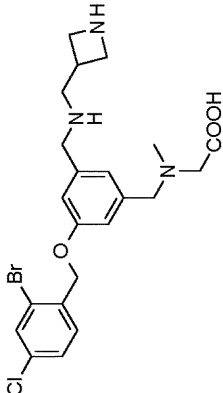
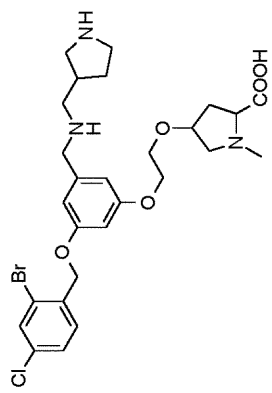
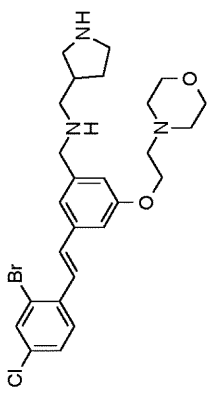
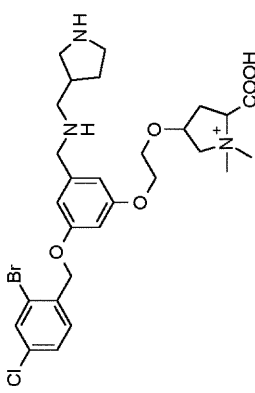
10

20

30

40

【表 5 4】

244		1	Ex 37, 51, 119, 130, 232	DMSO-D ₂ O: 7.84 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.73 (s, 3H)	496.2, 498.2 [M+H] ⁺
245		1	Ex 37, 119, 130, 263, 387	DMSO-D ₂ O: 7.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.72 (m, 3H), 5.09 (s, 2H), 4.05-4.25 (m, 5H), 3.70-3.80 (m, 4H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	596.2, 598.2 [M+H] ⁺
246		3	Ex 37 & 236	DMSO-D ₂ O: 7.81 (m, 2H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.70-4.00 (m, 4H), 3.58 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.20-3.50 (m, 6H), 3.15 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	534.2, 536.2 [M+H] ⁺
247		1	Ex 37, 119, 130, 263, 387	DMSO-D ₂ O: 7.82 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.70 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.10 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.05-3.35 (m, 12H), 2.88 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	610.4, 612.3 [M+H] ⁺

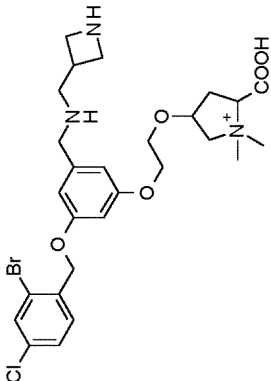
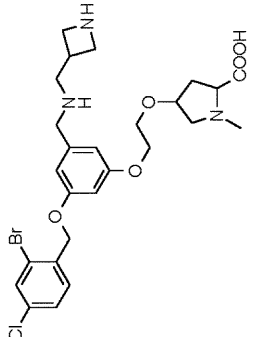
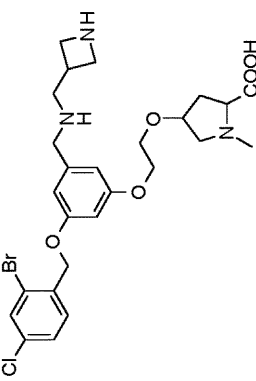
10

20

30

40

【表 5 5】

248		1	Ex 37, 119, 130, 263, 387	DMSO-D ₂ O: 7.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.70 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 4.25-4.45 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.60-4.00 (m, 8H), 3.05-3.30 (m, 9H), 2.80 (m, 1H), 2.25 (m, 1H)	596.3, 598.3 [M+H] ⁺
249		1	Ex 37, 119, 130, 263, 387	DMSO-D ₂ O: 7.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.75 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 3.90-4.30 (m, 8H), 3.70-3.90 (m, 5H), 3.10-3.25 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.10 (m, 1H)	582.3, 584.2 [M+H] ⁺
250		1	Ex 37, 119, 130, 263, 387	DMSO-D ₂ O: 7.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.60-6.73 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 3.90-4.20 (m, 8H), 3.50-3.90 (m, 5H), 3.10-3.30 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.15 (m, 1H)	582.3, 584.2 [M+H] ⁺

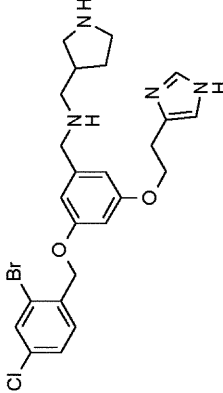
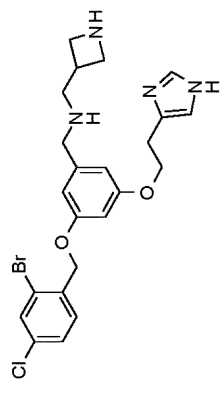
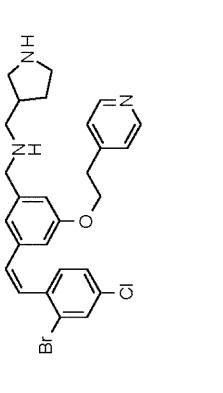
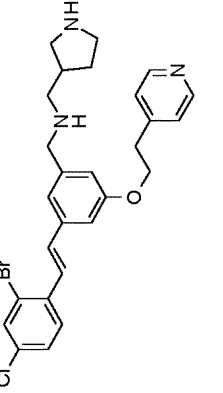
10

20

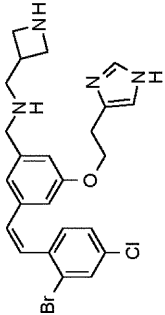
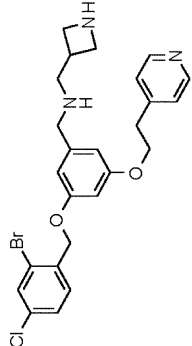
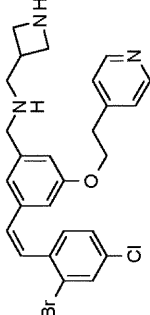
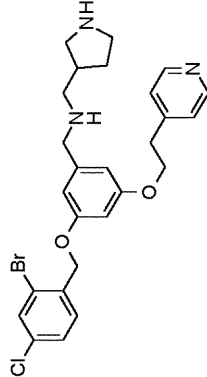
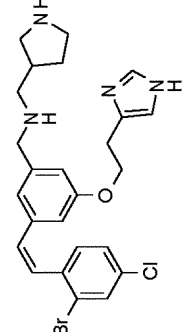
30

40

【表 5 6】

251		1	Ex 37, 130, 354	DMSO+D ₂ O: 8.96 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.24 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 3H), 3.04 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.66 (m, 1H)	519.4, 521.3 [M+H] ⁺
252		1	Ex 37, 130, 354	DMSO+D ₂ O: 8.94 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.23 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.11-3.24 (m, 5H)	505.3, 507.2 [M+H] ⁺
253		3	Ex 37, 158, 236, 354	DMSO+D ₂ O: 8.77 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.15 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.63 (m, 1H)	526.2, 528.2 [M+H] ⁺
254		3	Ex 37, 158, 236, 354	DMSO+D ₂ O: 8.76 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.42 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.36 (m, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.67 (m, 1H)	526.4, 528.4 [M+H] ⁺

【表 5 7】

255		3	Ex 37, 158, 236, 354	DMSO-D ₂ O: 8.95 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 6.61 (m, 2H), 4.00 (m, 6H), 3.82 (m, 2H), 3.15 (m, 3H), 3.04 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H)	501.3, 503.3 [M+H] ⁺
256		1	Ex 37 & 354	DMSO-D ₂ O: 8.79 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 8.01 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.59 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.36 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.35 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.20 (m, 3H)	516.3, 518.3 [M+H] ⁺
257		3	Ex 37, 158, 236, 354	DMSO-D ₂ O: 8.80 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.16 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.99 (m, 4H), 3.83 (m, 2H), 3.27 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.16 (m, 3H)	512.3, 514.2 [M+H] ⁺
258		1	Ex 37 & 354	DMSO-D ₂ O: 8.80 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.37 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.66 (m, 1H)	530.3, 532.3 [M+H] ⁺
259		3	Ex 37, 158, 236, 354	DMSO-D ₂ O: 8.93 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 6.61 (m, 2H), 4.03 (m, 4H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.05 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.64 (m, 1H)	515.3, 517.3 [M+H] ⁺

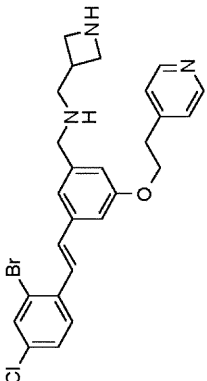
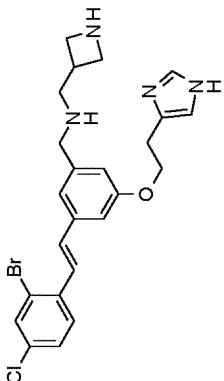
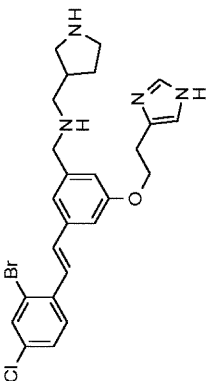
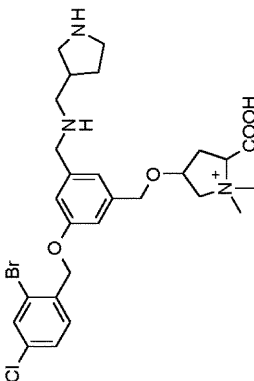
10

20

30

40

【表 5 8】

260		3	Ex 37, 158, 236, 354	DMSO-D ₂ O: 8.82 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 8.07 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 2.2 Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.13-7.25 (m, 3H), 4.44 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.40 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.26 (m, 3H)	512.3, 514.3 [M+H] ⁺
261		3	Ex 37, 158, 236, 354	DMSO-D ₂ O: 8.95 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.29 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.13-3.22 (m, 3H)	501.3, 503.3 [M+H] ⁺
262		3	Ex 37, 158, 236, 354	DMSO-D ₂ O: 8.95 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.31 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.17 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.69 (m, 1H)	515.3, 517.3 [M+H] ⁺
263		1	Ex 136, 158, 387	DMSO-D ₂ O: 7.83 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.40-4.60 (m, 3H), 4.12 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.00-3.40 (m, 13H), 2.90 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.68 (m, 1H)	580.1, 582.0 [M+H] ⁺

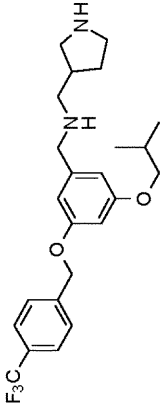
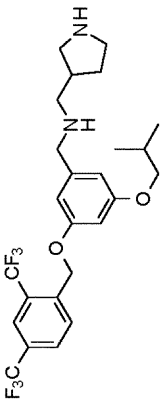
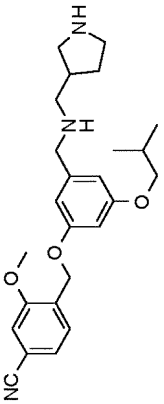
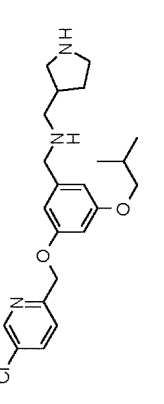
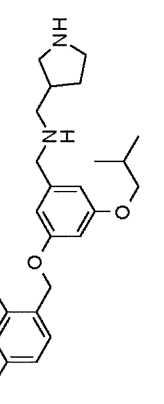
10

20

30

40

【表 5 9】

264		1	Ex 37 & 130	DMSO-D ₂ O: 7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)	437.1 [M+H] ⁺
265		1	Ex 37 & 130	DMSO-D ₂ O: 8.13 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)	505.5 [M+H] ⁺
266		1	Ex 37 & 130	DMSO-D ₂ O: 7.43-7.57 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)	424.3 [M+H] ⁺
267		1	Ex 37 & 130	DMSO-D ₂ O: 8.60 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.62-6.72 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)	404.1 [M+H] ⁺
268		1	Ex 37 & 130	DMSO-D ₂ O: 7.63 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)	465.0, 466.9 [M+H] ⁺

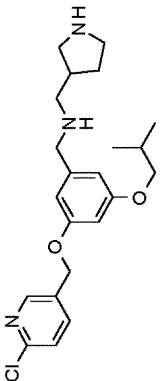
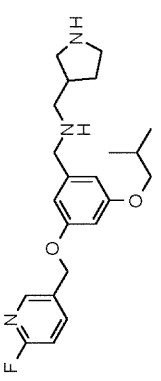
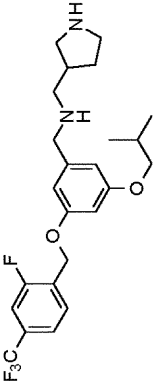
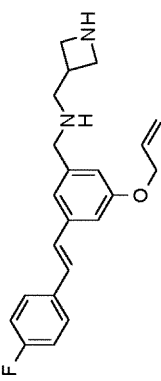
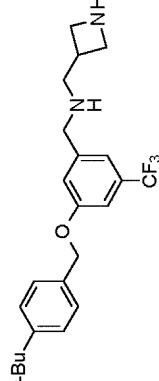
10

20

30

40

【表 6 0】

269		1	Ex 37 & 130	DMSO-D ₂ O: 8.48 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.62-6.80 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)	404.1 [M+H] ⁺
270		1	Ex 37 & 130	DMSO-D ₂ O: 8.05-8.32 (m, 2H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.64-6.72 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)	388.1 [M+H] ⁺
271		1	Ex 37 & 130	DMSO-D ₂ O: 7.63-7.78 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)	455.1 [M+H] ⁺
272		3	Ex 37, 130, 158, 168, 183, 263	DMSO-D ₂ O: 7.62 (m, 2H), 7.18-7.29 (m, 5H), 7.15 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.18 (m, 1H)	353.1 [M+H] ⁺
273		1	Ex 37, 130, 158	DMSO-D ₂ O: 7.35-7.45 (m, 7H), 5.12 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 1.25 (s, 9H)	407.1 [M+H] ⁺

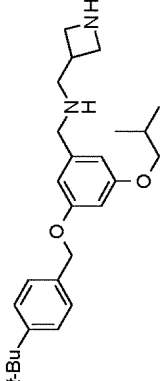
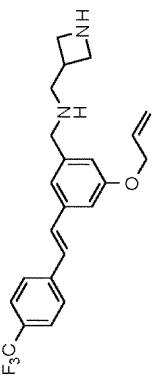
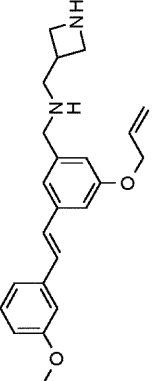
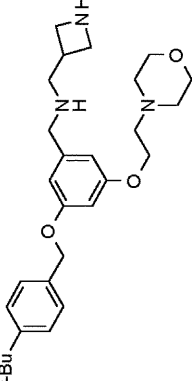
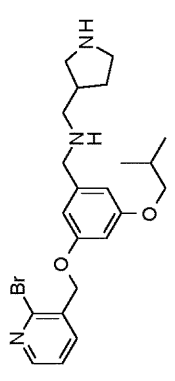
10

20

30

40

【表 6 1】

274		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H)	411.2 [M+H] ⁺
275		3	Ex 37, 158, 168, 183, 263	DMSO-D ₂ O: 7.80 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	403.1 [M+H] ⁺
276		3	Ex 37, 158, 168, 183, 263	DMSO-D ₂ O: 7.31 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.18 (m, 1H)	365.1 [M+H] ⁺
277		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.29 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.70-3.95 (m, 6H), 3.51 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.15-3.45 (m, 6H), 3.12 (m, 1H), 1.25 (s, 9H)	468.3 [M+H] ⁺
278		1	Ex 37 & 130	DMSO-D ₂ O: 8.37 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 4.8 Hz, 7.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)	448.1, 450.1 [M+H] ⁺

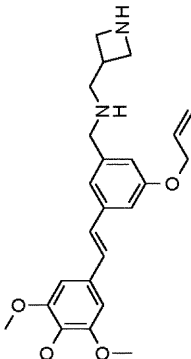
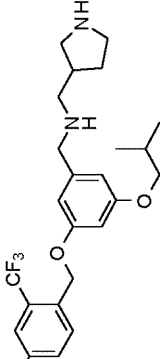
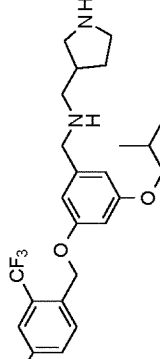
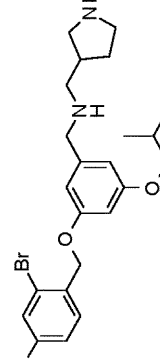
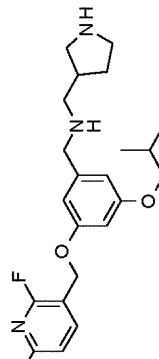
10

20

30

40

【表 6 2】

279		3	Ex 37, 158, 168, 183, 263	DMSO-D ₂ O: 7.30 (s, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.06 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.84 (m, 8H), 3.66 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.20 (m, 1H)	425.1 [M+H] ⁺
280		1	Ex 37 & 130	DMSO-D ₂ O: 7.60-7.80 (m, 3H), 6.75 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.06 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 6H)	455.1 [M+H] ⁺
281		1	Ex 37 & 130	DMSO-D ₂ O: 7.75-7.87 (m, 3H), 6.76 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 6H)	471.1 [M+H] ⁺
282		1	Ex 37 & 130	DMSO-D ₂ O: 8.05 (s, 1H), 7.79 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 6H)	515.4, 517.3 [M+H] ⁺
283		1	Ex 37 & 130	DMSO-D ₂ O: 8.28 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.65-6.75 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 6H)	406.4 [M+H] ⁺

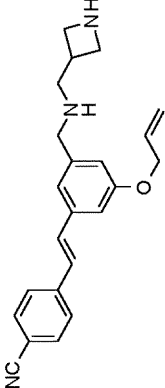
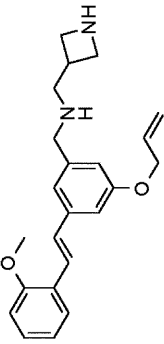
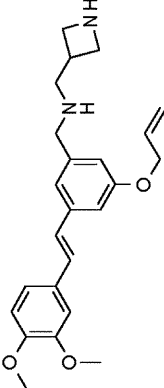
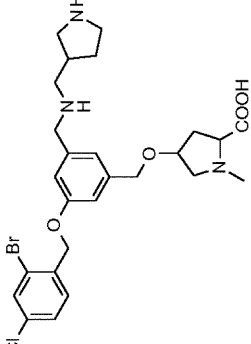
10

20

30

40

【表 6 3】

284		3	Ex 37, 158, 168, 183, 263	DMSO-D ₂ O: 7.79 (m, 4H), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.19 (m, 1H)	360.3 [M+H] ⁺
285		3	Ex 37, 158, 168, 183, 263	DMSO-D ₂ O: 7.62 (dd, J = 1.6 Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.18 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.05 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.76-3.86 (m, 5H), 3.26 (m, 2H), 3.17 (m, 1H)	365.4 [M+H] ⁺
286		3	Ex 37, 158, 168, 183, 263	DMSO-D ₂ O: 7.28 (s, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.18 (m, 1H)	395.4 [M+H] ⁺
287		1	Ex 37, 130, 136, 263, 387	DMSO-D ₂ O: 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.30-4.55 (m, 4H), 4.11 (s, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.90-3.20 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	566.4, 568.3 [M+H] ⁺

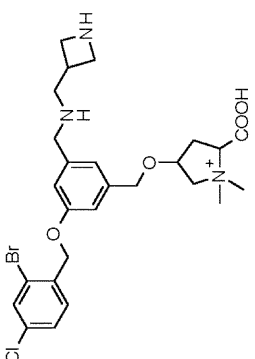
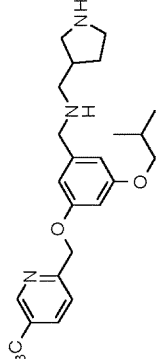
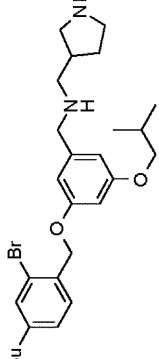
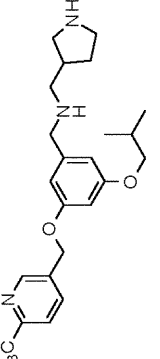
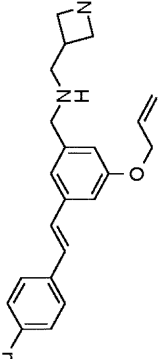
10

20

30

40

【表 6 4】

288		1	Ex 37, 130, 136, 263, 387	DMSO-D ₂ O: 7.84 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 3.2 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.54 (td, <i>J</i> = 1.9 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20, 7.24 (2s, 1H), 7.05, 7.07 (2s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.85, 4.70 (2m, 1H), 4.40-4.60 (m, 3H), 3.95-4.20 (m, 5H), 3.75-3.95 (m, 4H), 3.10-3.40 (m, 8H), 2.95, 2.75 (2m, 1H), 2.45 (m, 1H)	566.3, 568.3 [M+H] ⁺
289		1	Ex 37 & 130	DMSO-D ₂ O: 8.97 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.65-6.83 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H)	438.4 [M+H] ⁺
290		1	Ex 37 & 130	DMSO-D ₂ O: 7.61 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.25 (s, 9H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H)	503.5, 505.5 [M+H] ⁺
291		1	Ex 37 & 130	DMSO-D ₂ O: 8.83 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.66-6.78 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H)	438.4 [M+H] ⁺
292		3	Ex 37, 158, 168, 183, 263	DMSO-D ₂ O: 7.51 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.14 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 1.27 (s, 9H)	391.5 [M+H] ⁺

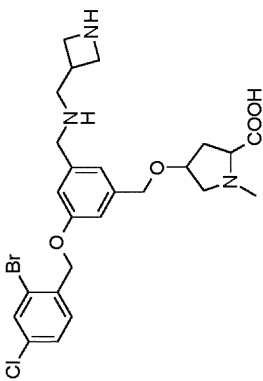
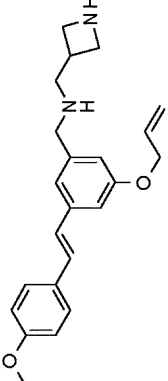
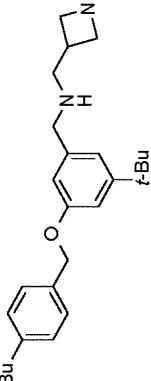
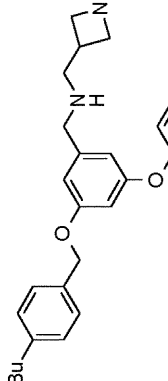
10

20

30

40

【表 6 5】

293		1	Ex 37, 130, 136, 263, 387	DMSO-D ₂ O: 7.82 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.15-3.30 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.28 (m, 1H)	552.3, 554.3 [M+H] ⁺
294		3	Ex 37, 158, 168, 183, 263	DMSO-D ₂ O: 7.53 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.18-7.32 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.05 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.20 (m, 1H)	365.5 [M+H] ⁺
295		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.41 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.25 (s, 9H)	395.2 [M+H] ⁺
296		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.97 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.52 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 1.25 (s, 9H)	395.2 [M+H] ⁺

【表 6 6】

297		1	Ex 37	DMSO-D ₂ O: 7.30-7.45 (m, 9H), 6.71 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.02 (m, 4H), 3.80 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 1.25 (s, 9H)	445.4 [M+H] ⁺
298		3	Ex 37, 130, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 7.80 (m, 4H), 7.35 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.66 (m, 1H)	374.2 [M+H] ⁺
299		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 8.16 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	428.2 [M+H] ⁺
300		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 8.18 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.06 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.68 (m, 1H)	442.2 [M+H] ⁺
301		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.66 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.42-7.55 (m, 3H), 4.18 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.66 (m, 1H)	386.1 [M+H] ⁺

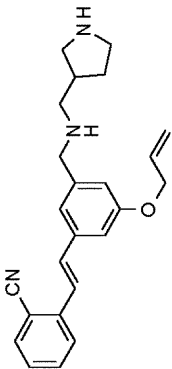
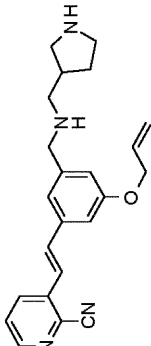
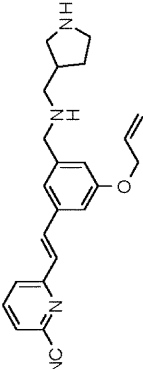
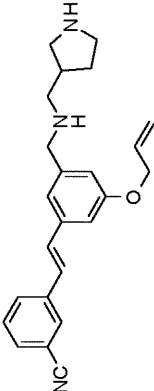
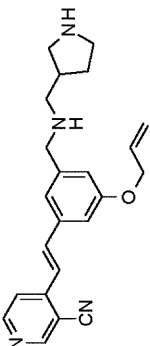
10

20

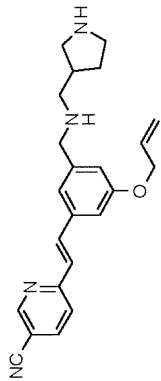
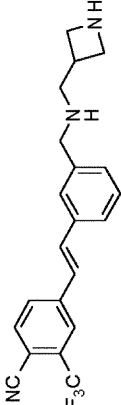
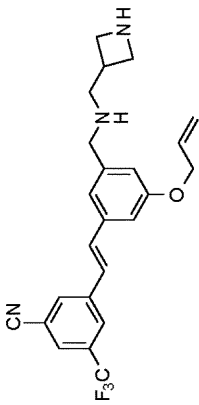
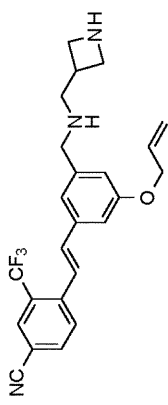
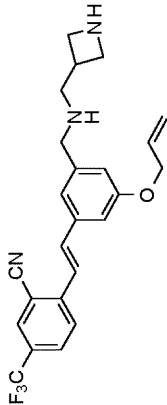
30

40

【表 6 7】

302		3	Ex 37, 130, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 7.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.38-7.52 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.06 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	374.2 [M+H] ⁺
303		3	Ex 37, 130, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 8.64 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	375.1 [M+H] ⁺
304		3	Ex 37, 130, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 8.03 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.68 (m, 1H)	375.2 [M+H] ⁺
305		3	Ex 37, 130, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 8.05 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.06 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.69 (m, 1H)	374.2 [M+H] ⁺
306		3	Ex 37, 130, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 8.99 (s, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.69 (m, 1H)	375.2 [M+H] ⁺

【表 6 8】

307		3	Ex 37, 130, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 8.97 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	375.1 [M+H] ⁺
308		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 8.19 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65-7.75 (m, 2H), 7.42-7.53 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.20 (m, 1H)	372.1 [M+H] ⁺
309		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 8.36 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	428.2 [M+H] ⁺
310		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 8.27 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.06 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.17 (m, 1H)	428.2 [M+H] ⁺
311		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	428.2 [M+H] ⁺

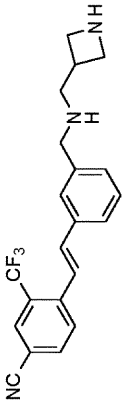
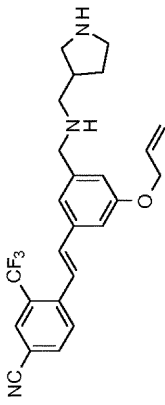
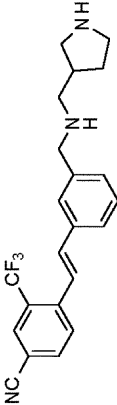
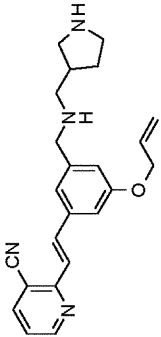
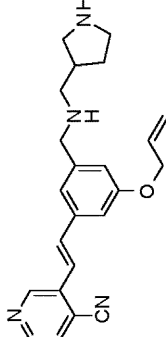
10

20

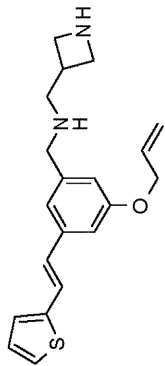
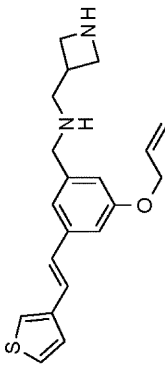
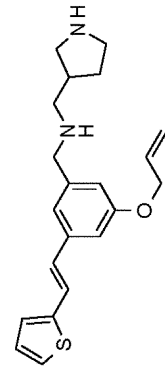
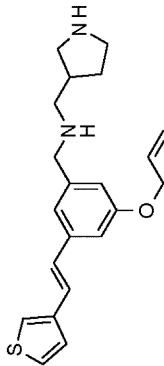
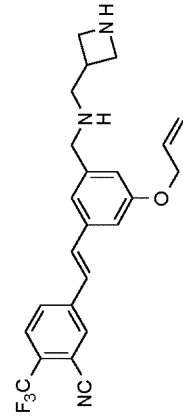
30

40

【表 6 9】

312		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 8.17 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.40 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.16 (m, 1H)	372.1 [M+H] ⁺
313		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 8.27 (s, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.66 (m, 1H)	442.2 [M+H] ⁺
314		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.40 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.66 (m, 1H)	386.1 [M+H] ⁺
315		3	Ex 37, 130, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 8.84 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 4.8 Hz, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.70 (m, 1H)	375.2 [M+H] ⁺
316		3	Ex 37, 130, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 9.21 (s, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.68 (m, 1H)	375.1 [M+H] ⁺

【表 7 0】

317		3	Ex 37, 158, 168, 183, 263	DMSO-D ₂ O: 7.48 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 3.6 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.18 (m, 1H)	341.1 [M+H] ⁺
318		3	Ex 37, 158, 168, 183, 263	DMSO-D ₂ O: 7.57 (m, 2H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.05 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.17 (m, 1H)	341.1 [M+H] ⁺
319		3	Ex 37, 158, 168, 183, 263	DMSO-D ₂ O: 7.49 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 3.6 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.67 (m, 1H)	355.2 [M+H] ⁺
320		3	Ex 37, 158, 168, 183, 263	DMSO-D ₂ O: 7.57 (m, 2H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.05 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.68 (m, 1H)	355.2 [M+H] ⁺
321		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 8.37 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.17 (m, 1H)	428.2 [M+H] ⁺

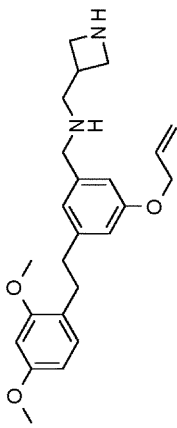
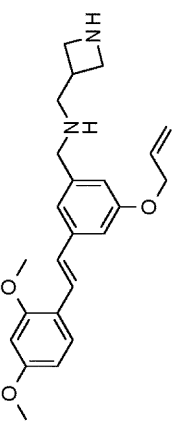
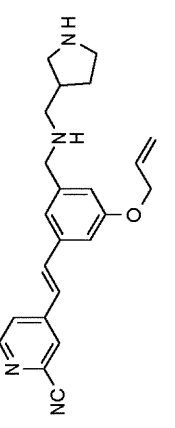
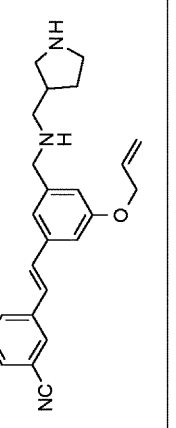
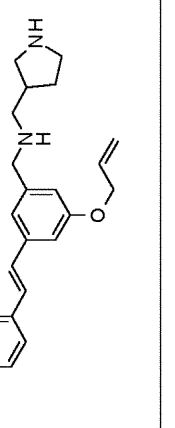
10

20

30

40

【表 7 1】

322		3	Ex 37, 158, 168, 183, 263	DMSO-D ₂ O: 7.01 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.41 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.75 (s, 4H)	397.2 [M+H] ⁺
323		3	Ex 37, 158, 168, 183, 263	HPLC: 5.28 min	395.3 [M+H] ⁺
324		3	Ex 37, 130, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 8.70 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	375.2 [M+H] ⁺
325		3	Ex 37, 130, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 9.01 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	375.2 [M+H] ⁺
326		3	Ex 37, 130, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 8.95 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.06 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	375.2 [M+H] ⁺

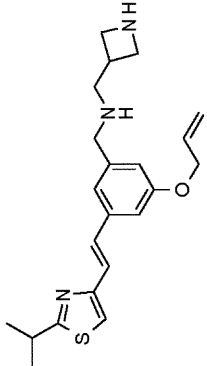
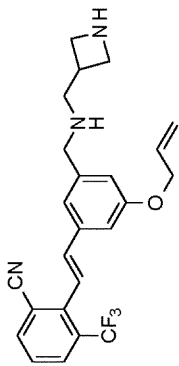
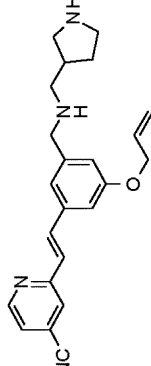
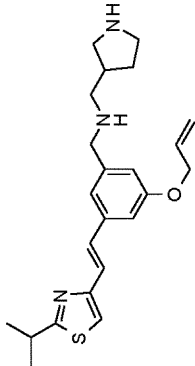
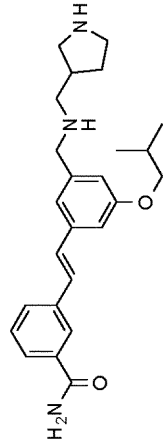
10

20

30

40

【表 7 2】

327		3	Ex 37, 158, 168, 183, 263	DMSO-D ₂ O: 7.51 (s, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.17-3.35 (m, 4H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 6H)	^{384.2} [M+H] ⁺
328		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.05 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.17 (m, 1H)	^{428.1} [M+H] ⁺
329		3	Ex 37, 130, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 8.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 1.6 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.68 (m, 1H)	^{375.3} [M+H] ⁺
330		3	Ex 37, 158, 168, 183, 263	DMSO-D ₂ O: 7.51 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.20-3.40 (m, 3H), 3.00-3.20 (m, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 6H)	^{398.2} [M+H] ⁺
331		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168, 399	DMSO-D ₂ O: 8.08 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.30 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 6H)	^{408.3} [M+H] ⁺

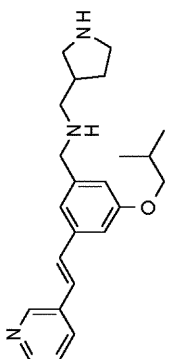
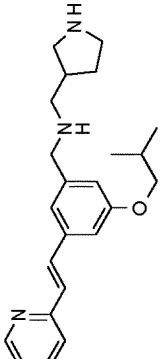
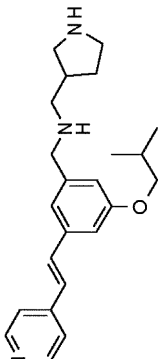
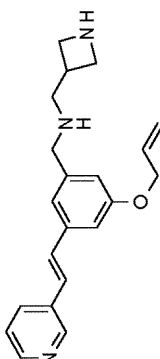
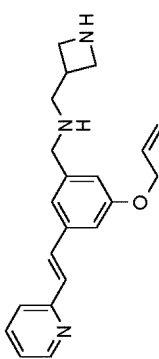
10

20

30

40

【表 7 3】

332		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168, 399	DMSO-D ₂ O: 8.84 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.56 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 4.8 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 4.8 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.99 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H)	366.2 [M+H] ⁺
333		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168, 399	DMSO-D ₂ O: 8.55 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.15-7.35 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.90 (m, 3H), 2.55 (m, 1H), 1.95-2.15 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 0.99 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)	366.2 [M+H] ⁺
334		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168, 399	DMSO-D ₂ O: 8.62 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.99 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)	366.2 [M+H] ⁺
335		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168, 399	DMSO-D ₂ O: 8.74 (s, 1H), 8.45 (dd, <i>J</i> = 1.2 Hz, 4.8 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.06 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.00 (m, 3H)	336.3 [M+H] ⁺
336		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168, 399	DMSO-D ₂ O: 8.56 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 6.06 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.00 (m, 3H)	336.3 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 7 4】

337		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168, 399	DMSO-D ₂ O: 7.86 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 0.99 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H)	408.3 [M+H] ⁺
338		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168, 399	DMSO-D ₂ O: 8.67 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	336.2 [M+H] ⁺
339		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168, 399	DMSO-D ₂ O: 7.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.78 (m, 2H)	378.3 [M+H] ⁺
340		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168, 399	DMSO-D ₂ O: 8.08 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.85 (m, 2H)	378.3 [M+H] ⁺
341		3	Ex 37, 130, 136, 158, 168, 183, 354	DMSO-D ₂ O: 8.69 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.45 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.40 (m, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.68 (m, 1H)	526.2, 528.2 [M+H] ⁺

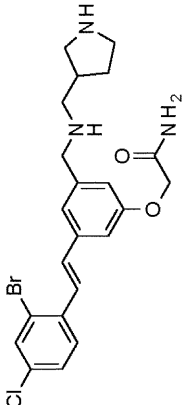
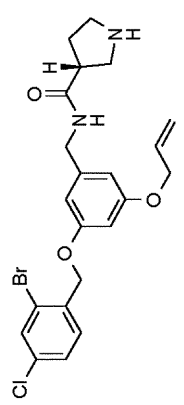
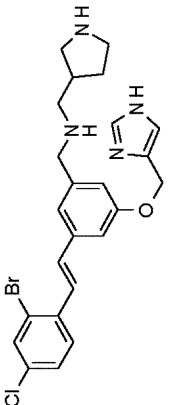
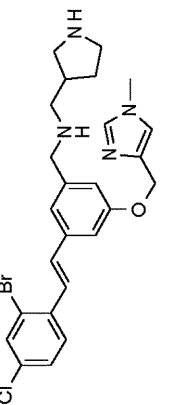
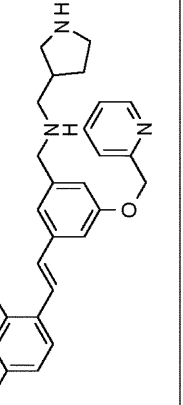
10

20

30

40

【表 7 5】

342		3	Ex 37, 130, 136, 158, 168, 183	DMSO-D ₂ O: 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.62 (m, 1H)	478.1, 480.1 [M+H] ⁺
343		1	Ex 37, 119, 158, 168, 354	DMSO-D ₂ O: 7.81 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 6.46 (m, 3H), 6.00 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.51 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 3.05-3.35 (m, 5H), 2.17 (m, 1H), 1.90 (m, 1H)	479.1, 481.1 [M+H] ⁺
344		3	Ex 37, 130, 136, 158, 168, 183, 354	DMSO-D ₂ O: 8.87 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.23-7.41 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	501.2, 503.2 [M+H] ⁺
345		3	Ex 37, 130, 136, 158, 168, 183	DMSO-D ₂ O: 8.91 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.29-7.41 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	515.2, 517.2 [M+H] ⁺
346		3	Ex 37, 130, 136, 158, 168, 183	DMSO-D ₂ O: 8.63 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.23-7.41 (m, 5H), 5.30 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	512.1, 514.1 [M+H] ⁺

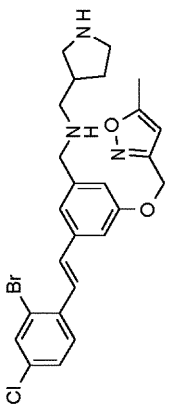
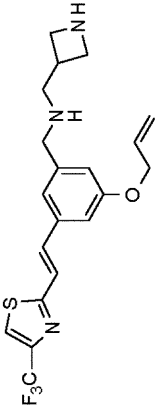
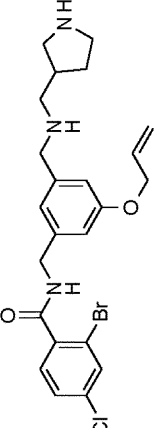
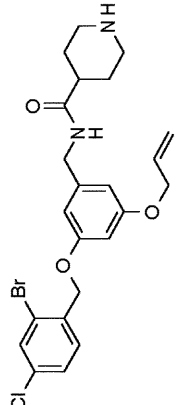
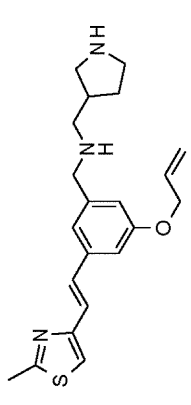
10

20

30

40

【表 7 6】

347		3	Ex 37, 130, 136, 158, 168, 183	DMSO-D ₂ O: 7.81 (m, 2H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.26-7.41 (m, 4H), 7.18 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	516.1, 518.1 [M+H] ⁺
348		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 8.41 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.14 (m, 1H)	410.2 [M+H] ⁺
349		6	Ex 37, 119, 130, 158, 354	DMSO-D ₂ O: 9.05 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (m, 3H), 6.08 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.42 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.68 (m, 1H)	492.1, 494.1 [M+H] ⁺
350		1	Ex 37, 119, 158, 168, 354	DMSO-D ₂ O: 7.79 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 6.44 (m, 3H), 5.99 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.50 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.73 (m, 2H)	493.1, 495.0 [M+H] ⁺
351		3	Ex 37, 158, 168, 183, 263	DMSO-D ₂ O: 7.48 (s, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.00-3.17 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.68 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 1.70 (m, 1H)	370.2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 7 7】

352		3	Ex 37, 158, 168, 183, 263	DMSO-D ₂ O: 7.47 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.67 (s, 3H)	356.1 [M+H] ⁺
353		3	Ex 37, 158, 168, 183, 263	DMSO-D ₂ O: 7.30-7.50 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.95-3.20 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H)	398.3 [M+H] ⁺
354		3	Ex 37, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.77 (m, 2H)	489.2, 491.1 [M+H] ⁺
355		3	Ex 37, 158, 168, 183, 263	DMSO-D ₂ O: 7.39 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.81 (m, 2H)	396.2 [M+H] ⁺
356		3	Ex 37, 158, 168, 183, 263	DMSO-D ₂ O: 7.43 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.80 (m, 2H)	382.3 [M+H] ⁺

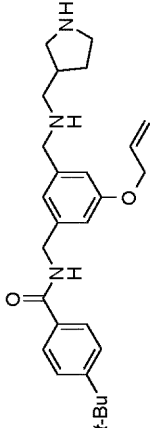
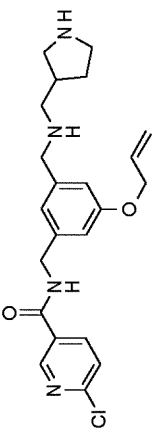
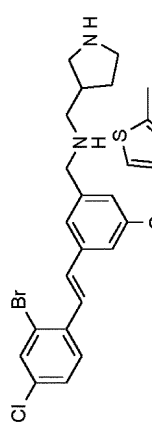
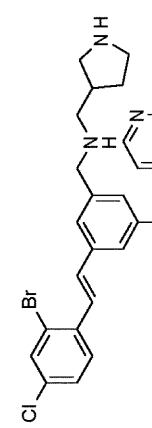
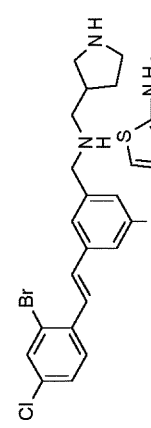
10

20

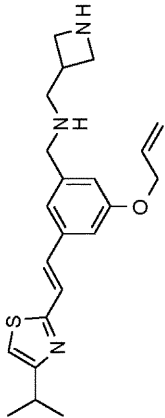
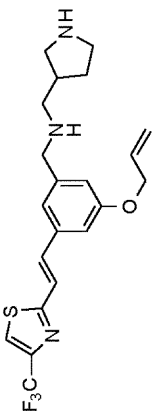
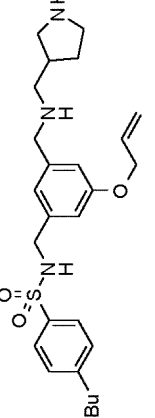
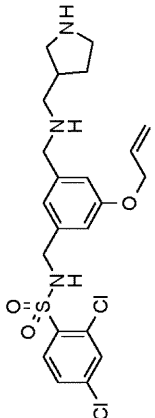
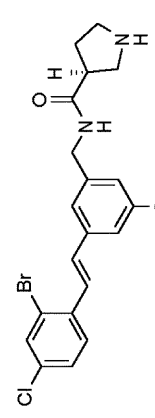
30

40

【表 7 8】

357		6	Ex 37, 119, 130, 158, 354	DMSO-D ₂ O: 7.79 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 2H), 6.98 (m, 3H), 6.00 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.27 (s, 9H)	436.3 [M+H] ⁺
358		6	Ex 37, 119, 130, 158, 354	DMSO-D ₂ O: 8.85 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.67 (m, 1H)	415.3 [M+H] ⁺
359		3	Ex 37, 130, 136, 158, 168, 183	DMSO-D ₂ O: 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.18-7.32 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.54 (m, 1H)	532.1, 534.1 [M+H] ⁺
360		3	Ex 37, 130, 136, 158, 168, 183	DMSO-D ₂ O: 8.56 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3H), 7.18-7.32 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.53 (m, 1H)	512.1, 514.1 [M+H] ⁺
361		3	Ex 37, 130, 136, 158, 168, 183	DMSO-D ₂ O: 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.18-7.32 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.56 (m, 1H)	533.2, 535.2 [M+H] ⁺

【表 7 9】

362		3	Ex 37, 158, 168, 183, 263	DMSO-D ₂ O: 7.30-7.52 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.25 (d, J = .8 Hz, 6H)	384.3 [M+H] ⁺
363		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 8.41 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 3H), 2.876 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.66 (m, 1H)	424.3 [M+H] ⁺
364		6	Ex 37, 130, 158, 354, 369	DMSO-D ₂ O: 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.02 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.29 (s, 9H)	472.4 [M+H] ⁺
365		6	Ex 37, 130, 158, 354, 369	DMSO-D ₂ O: 7.82 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	484.2 [M+H] ⁺
366		3	Ex 37, 119, 158, 168, 354	DMSO-D ₂ O: 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.02 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.22 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.95 (m, 1H)	475.2, 477.2 [M+H] ⁺

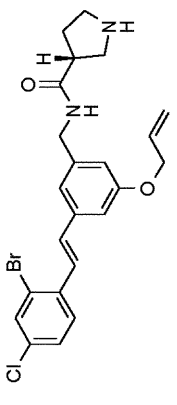
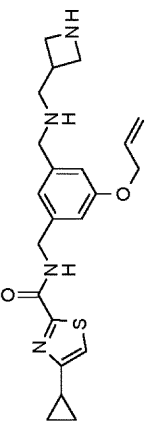
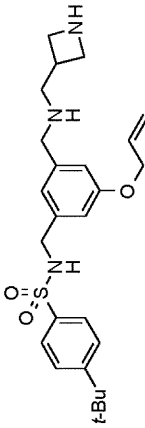
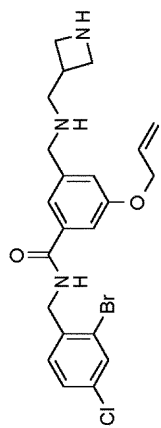
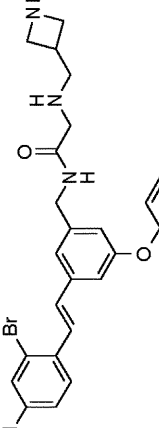
10

20

30

40

【表 8 0】

367		3	Ex 37, 119, 158, 168, 354	DMSO-D ₂ O: 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.02 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.29 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.18 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.96 (m, 1H)	475.1, 477.0 [M+H] ⁺
368		6	Ex 37, 119, 130, 136, 354	DMSO-D ₂ O: 9.19 (t, <i>J</i> = 6.50 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.96 (s, 3H), 6.00 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 0.95 (m, 2H), 0.85 (m, 2H)	413.3 [M+H] ⁺
369		6	Ex 37, 130, 136, 158, 354	DMSO-D ₂ O: 7.68 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 6H), 3.80 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 1.28 (s, 9H)	458.4 [M+H] ⁺
370		5	Ex 37, 119, 130, 158, 263	DMSO-D ₂ O: 9.13 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.47 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.14 (m, 1H)	478.2, 480.2 [M+H] ⁺
371		3	Ex 37, 119, 130, 158, 168, 354	DMSO-D ₂ O: 7.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.24 (m, 2H), 3.13 (m, 1H)	504.3, 506.3 [M+H] ⁺

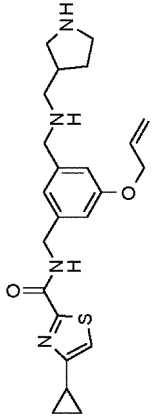
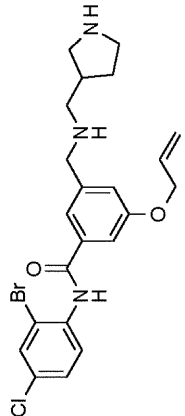
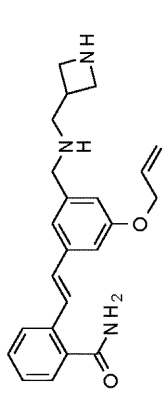
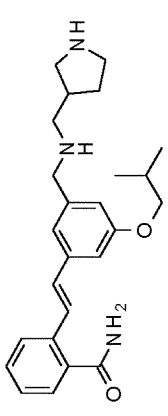
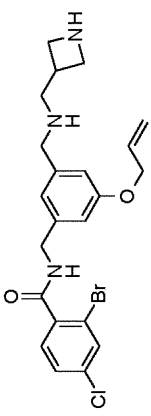
10

20

30

40

【表 8 1】

372		6	Ex 37, 119, 130, 158, 354	DMSO-D ₂ O: 7.52 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 0.95 (m, 2H), 0.84 (m, 2H)	427.4 [M+H] ⁺
373		5	Ex 37, 119, 130, 158, 263	DMSO-D ₂ O: 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	478.3, 480.3 [M+H] ⁺
374		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168, 399	DMSO-D ₂ O: 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 7.14 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.57 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 2.73 (m, 2H)	378.3 [M+H] ⁺
375		3	Ex 37, 51, 130, 136, 158, 168, 399	DMSO-D ₂ O: 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 6H)	408.3 [M+H] ⁺
376		6	Ex 37, 119, 130, 136, 354	DMSO-D ₂ O: 9.04 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (m, 3H), 6.05 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.11 (m, 1H)	478.3, 480.3 [M+H] ⁺

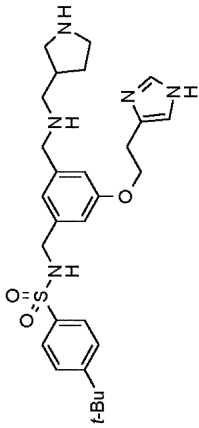
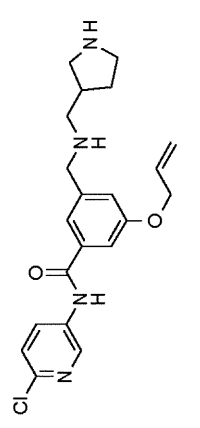
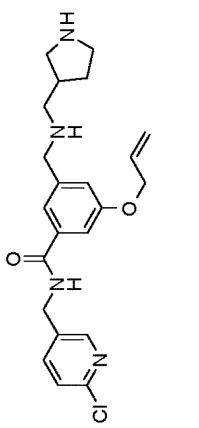
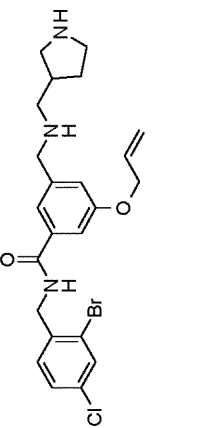
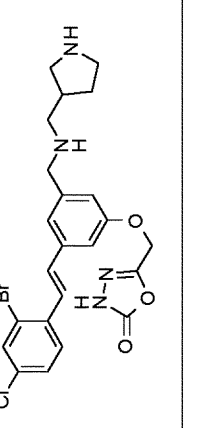
10

20

30

40

【表 8 2】

377		6	Ex 37, 130, 158, 354, 369, 399	DMSO-D ₂ O: 8.93 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.16 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 3H), 3.02 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.27 (s, 9H)	526.4 [M+H] ⁺
378		5	Ex 37, 119, 130, 158, 263	DMSO-D ₂ O: 8.75 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.67 (m, 1H)	401.3 [M+H] ⁺
379		5	Ex 37, 119, 130, 158, 263	DMSO-D ₂ O: 9.20 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.48 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.67 (m, 1H)	415.3 [M+H] ⁺
380		5	Ex 37, 119, 130, 158, 263	DMSO-D ₂ O: 7.76 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.62 (m, 1H)	492.2, 494.2 [M+H] ⁺
381		3	Ex 37, 130, 136, 158, 168, 183	DMSO-D ₂ O: 7.82 (m, 2H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.23-7.42 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	519.3, 521.3 [M+H] ⁺

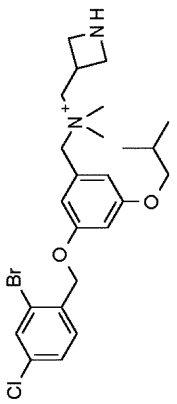
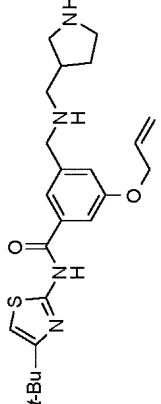
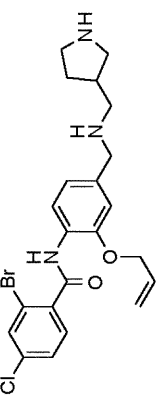
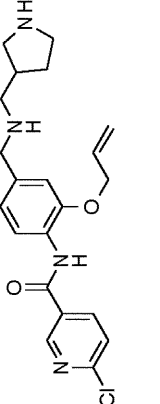
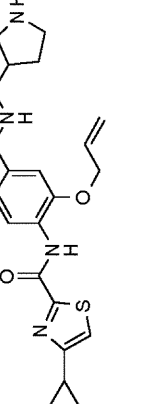
10

20

30

40

【表 8 3】

382		1	Ex 37 & 387	DMSO-D ₂ O: 7.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.75 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.00 (m, 1H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)	495.3, 497.3 [M] ⁺
383		5	Ex 37, 119, 130, 158, 263	DMSO-D ₂ O: 7.77 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.28 (s, 9H)	429.4 [M+H] ⁺
384		6	Ex 23, 37, 119, 130	DMSO-D ₂ O: 7.92 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	478.2, 480.2 [M+H] ⁺
385		6	Ex 23, 37, 119, 130	DMSO-D ₂ O: 8.88 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	401.3 [M+H] ⁺
386		6	Ex 23, 37, 119, 130	DMSO-D ₂ O: 8.27 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.15 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.85 (m, 2H)	413.3 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 8 4】

387		1	Ex 37 & 158	DMSO-D ₂ O: 7.81 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.75 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.50 (m, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)	509.3, 511.3 [M] ⁺
388		1	Ex 37 & 387	DMSO-D ₂ O: 7.81 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.78 (m, 3H), 6.01 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.59 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 1.66 (m, 1H)	493.2, 495.2 [M] ⁺
389		1	Ex 37, 130, 354, 387	DMSO-D ₂ O: 8.92 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.24 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 2.13 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.88 (s, 6H)	533.2, 535.2 [M] ⁺
390		3	Ex 37, 130, 136, 158, 168, 183	DMSO-D ₂ O: 7.85 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.23 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.60 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	492.2, 494.2 [M+H] ⁺
391		6	Ex 37, 119, 130, 158, 354, 399	DMSO-D ₂ O: 8.97 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.24 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.14 (m, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.85 (m, 2H)	481.3 [M+H] ⁺

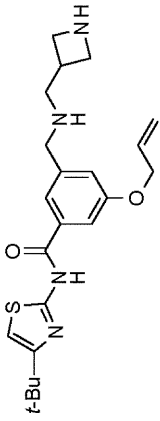
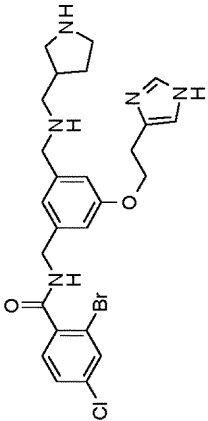
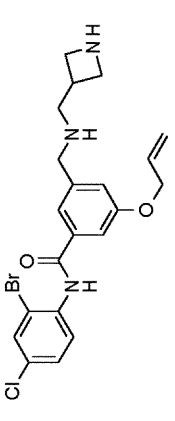
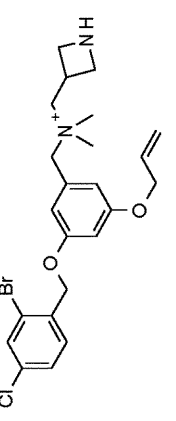
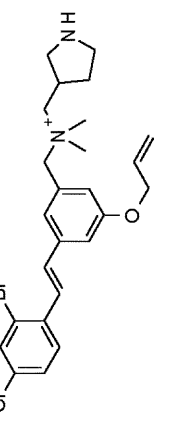
10

20

30

40

【表 8 5】

392		5	Ex 37, 51, 119, 130, 158, 263	DMSO-D ₂ O: 7.73 (m, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 1.28 (s, 9H)	415.3 [M+H] ⁺
393		6	Ex 37, 119, 130, 158, 354, 399	DMSO-D ₂ O: 8.96 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.24 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.14 (m, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	546.2, 548.2 [M+H] ⁺
394		5	Ex 158	DMSO-D ₂ O: 7.83 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.15 (m, 1H)	464.2, 466.2 [M+H] ⁺
395		1	Ex 37 & 387	DMSO-D ₂ O: 7.84 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.02 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.59 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 2.89 (s, 6H)	479.2, 481.2 [M] ⁺
396		3	Ex 37, 158, 168, 387	DMSO-D ₂ O: 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.41 (m, 3H), 7.25 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.52 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 1.68 (m, 1H)	489.2, 491.2 [M] ⁺

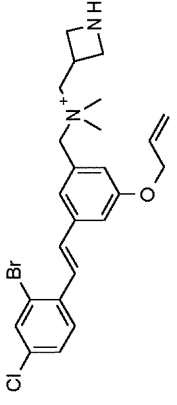
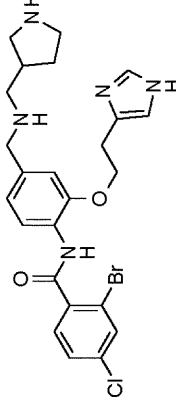
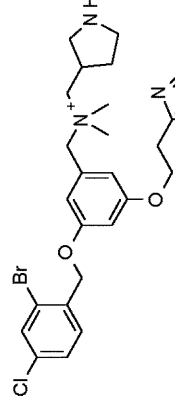
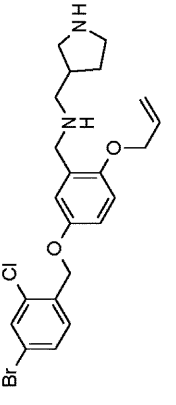
10

20

30

40

【表 8 7】

402		3	Ex 37, 158, 168, 387	DMSO+D ₂ O: 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 2.92 (s, 6H)	475.2, 477.2 [M] ⁺
403		6	Ex 23, 37, 119, 130, 158, 399	DMSO+D ₂ O: 8.92 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.31 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.20 (m, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.68 (m, 1H)	532.1, 534.1 [M+H] ⁺
404		1	Ex 37, 130, 354, 387	DMSO+D ₂ O: 8.88 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.23 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.40-3.60 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	547.2, 549.2 [M] ⁺
405		1	Ex 37	DMSO: 9.40 (br, 4H), 7.82 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.10 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.12 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.92-3.18 (m, 4H), 2.72 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.70 (m, 1H)	465.0, 467.0 [M+H] ⁺

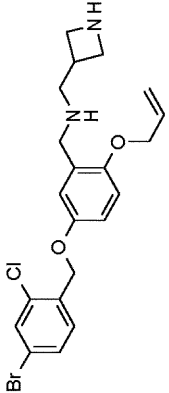
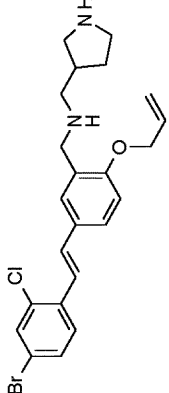
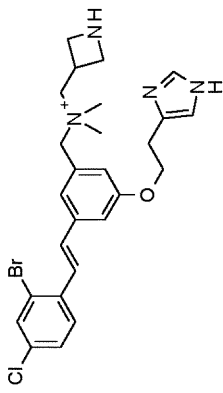
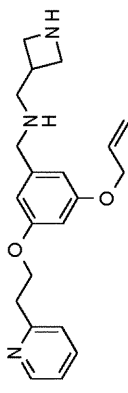
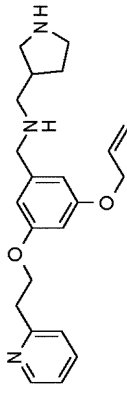
10

20

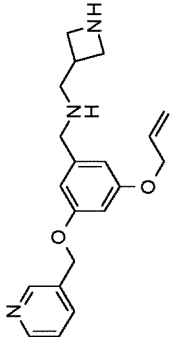
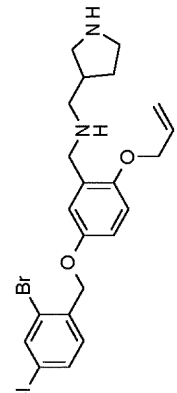
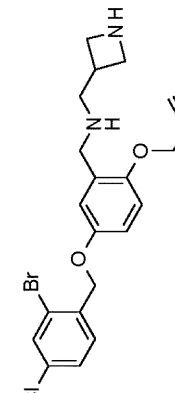
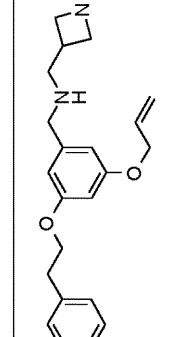
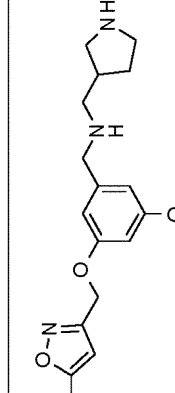
30

40

【表 8 8】

406		1	Ex 37	DMSO: 9.42 (br, 2H), 9.07 (br, 2H), 7.82 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 2.0$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.10 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.09 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.24 (m, 3H)	451.0, 453.0 [M+H] ⁺
407		3	Ex 37, 136, 168, 399	DMSO: 9.35 (br, 4H), 7.93 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (td, $J = 2.2$ Hz, 8.6 Hz, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.13 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.11 (m, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.72 (m, 1H)	461.0, 463.0 [M+H] ⁺
408		3	Ex 37, 158, 168, 354, 387	DMSO-D ₂ O: 8.92 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 3H), 7.24 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.31 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.16 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.92 (s, 6H)	529.2, 531.2 [M] ⁺
409		1	Ex 37, 130, 354	DMSO-D ₂ O: 8.74 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.38 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.01 (m, 4H), 3.83 (m, 2H), 3.43 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.20 (m, 3H)	354.2 [M+H] ⁺
410		1	Ex 37, 130, 354	DMSO-D ₂ O: 8.73 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.98 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.38 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.43 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.66 (m, 1H)	368.3 [M+H] ⁺

【表 8 9】

411		1	Ex 37, 130, 158	DMSO-D ₂ O: 8.78 (s, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 5.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.27 (m, 3H), 4.55 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.18 (m, 3H)	340.3 [M+H] ⁺
412		1	Ex 37	DMSO: 9.37 (br, 4H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 2.1 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.10 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.93-3.17 (m, 4H), 2.72 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.70 (m, 1H)	465.0, 467.0 [M+H] ⁺
413		1	Ex 37	DMSO: 9.46 (br, 2H), 9.15 (br, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 1.9 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.10 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.25 (m, 3H)	451.0, 453.0 [M+H] ⁺
414		1	Ex 37, 130, 354	DMSO-D ₂ O: 8.84 (s, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.28 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.25 (m, 5H)	354.3 [M+H] ⁺
415		1	Ex 37 & 130	DMSO-D ₂ O: 6.76 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.02 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	358.3 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 9 0】

416		1	Ex 37	DMSO: 9.41 (br, 4H), 7.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 2.1$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.77 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.92-3.18 (m, 4H), 2.72 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)	481.2, 483.2 [M+H] ⁺
417		1	Ex 37, 130, 158	DMSO+D ₂ O: 8.87 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.75 (dd, $J = 1.2$ Hz, 5.2 Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 6.0$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.25 (m, 3H), 4.57 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	354.2 [M+H] ⁺
418		1	Ex 37, 130, 354	DMSO+D ₂ O: 8.82 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.27 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	368.3 [M+H] ⁺
419		3	Ex 37, 136, 168, 399	DMSO: 9.41 (br, 4H), 7.91 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 2.2$ Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 2.2$ Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.13 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.72 (m, 1H)	461.1, 463.1 [M+H] ⁺

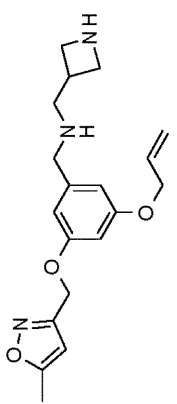
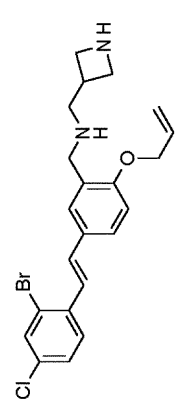
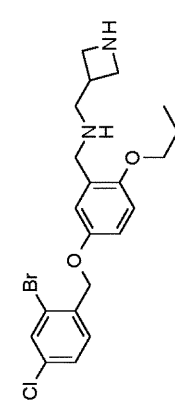
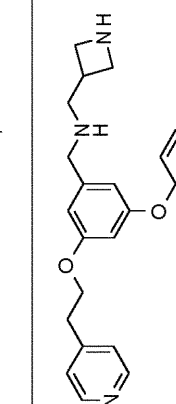
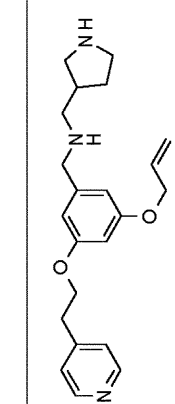
10

20

30

40

【表 9 1】

420		1	Ex 37 & 130	DMSO-D ₂ O: 6.74 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.55 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 4H), 3.82 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.39 (s, 3H)	344.2 [M+H] ⁺
421		3	Ex 37, 136, 168, 399	DMSO: 9.29 (br, 2H), 8.99 (br, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 2.2 Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 2.2 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.14 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.28 (m, 3H)	447.0, 449.0 [M+H] ⁺
422		1	Ex 37	DMSO: 9.41 (br, 2H), 9.07 (br, 2H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 2.1 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.04 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.77 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.25 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.7 Hz, 6H)	467.1, 469.1 [M+H] ⁺
423		1	Ex 37, 130, 354	DMSO-D ₂ O: 8.79 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.35 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.35 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.18 (m, 3H)	354.2 [M+H] ⁺
424		1	Ex 37, 130, 354	DMSO-D ₂ O: 8.80 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.35 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.35 (m, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	368.3 [M+H] ⁺

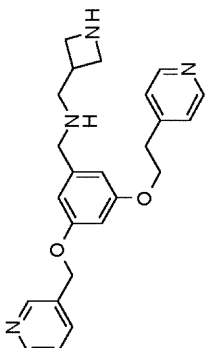
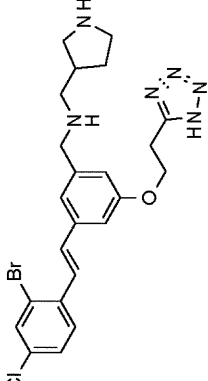
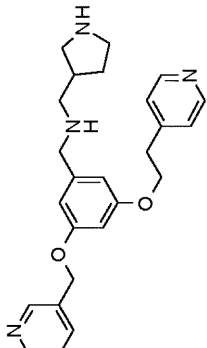
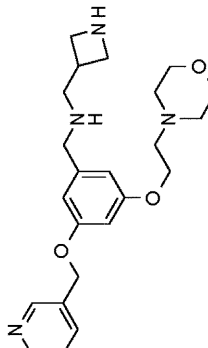
10

20

30

40

【表 9 2】

425		1	Ex 37 & 354	DMSO-D ₂ O: 8.87 (s, 1H), 8.77 (m, 3H), 8.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.91 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.36 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.35 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.22 (m, 3H)	405.4 [M+H] ⁺
426		3	Ex 37, 130, 136, 158, 168, 183	DMSO-D ₂ O: 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.44 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.30-3.45 (m, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	517.2, 519.1 [M+H] ⁺
427		1	Ex 37 & 354	DMSO-D ₂ O: 8.93 (s, 1H), 8.83 (m, 3H), 8.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.96 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.39 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.40 (m, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.68 (m, 1H)	419.3 [M+H] ⁺
428		1	Ex 37 & 158	DMSO-D ₂ O: 8.94 (s, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.40 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.95 (m, 4H), 3.85 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.56 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.23 (m, 5H)	413.3 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 9 4】

433		3	Ex 37, 130, 136, 158, 168, 183, 354	DMSO-D ₂ O: 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.08 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.85 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	543.2, 545.2 [M+H] ⁺
434		2 & 5	Ex 37 & 130	DMSO-D ₂ O: 7.92 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.80 (m, 3H), 6.66 (m, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.57 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	412.2 [M+H] ⁺
435		1	Ex 37, 130, 354	DMSO-D ₂ O: 9.01 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.95 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.02 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.54 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.53 (m, 1H)	379.5 [M+H] ⁺
436		1	Ex 37, 130, 354	DMSO-D ₂ O: 8.96 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.00 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.12 (m, 1H)	365.6 [M+H] ⁺
437		1	Ex 37, 130, 354	DMSO-D ₂ O: 8.97 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.54 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.14 (m, 1H)	383.2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 9 5】

438		3	Ex 37, 130, 158, 168, 354	DMSO-D ₂ O: 8.82 (s, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 8.55 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.40 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.33 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.16 (m, 1H)	401.3 [M+H] ⁺
439		3	Ex 37, 130, 158, 168, 354	DMSO-D ₂ O: 8.81 (s, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 8.55 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.40 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.35 (m, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	415.3 [M+H] ⁺
440		3	Ex 37, 130, 158	DMSO-D ₂ O: 8.99 (s, 1H), 8.67 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.46 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.59 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 3H), 3.15 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.69 (m, 1H)	423.3 [M+H] ⁺
441		3	Ex 37, 130, 158, 168	DMSO: 9.71 (br, 2H), 9.39 (br, 2H), 9.11 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.66 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.08-3.30 (m, 4H), 3.03 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.76 (m, 1H)	376.3 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 9 6】

442		3	Ex 37, 130, 158	DMSO-D ₂ O: 8.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.25-7.45 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 4.44 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.02 (m, 4H), 3.87 (m, 4H), 3.40-3.70 (m, 6H), 3.30 (m, 2H), 3.22 (m, 1H)	409.3 [M+H] ⁺
443		3	Ex 37, 119, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 7.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.34 (m, 2H), 2.89 (m, 1H)	504.1, 506.1 [M+H] ⁺
444		3	Ex 37, 119, 158, 168, 387	DMSO-D ₂ O: 8.82 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.30-7.42 (m, 3H), 7.26 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.66 (m, 4H), 3.95 (m, 4H), 3.70 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.17 (s, 6H), 2.93 (m, 1H)	532.1, 534.0 [M+H] ⁺
445		3	Ex 37, 119, 158, 168, 263, 399	DMSO-D ₂ O: 7.85 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 2.3 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.05 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.66 (m, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.72 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.92 (m, 1H)	518.1, 519.8 [M+H] ⁺
446		3	Ex 37, 130, 158, 168	DMSO: 9.67 (br, 2H), 9.34 (br, 2H), 9.10 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.67 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 1H), 7.35-7.55 (m, 5H), 7.32 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.33 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.08-3.30 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.76 (m, 1H)	426.3 [M+H] ⁺

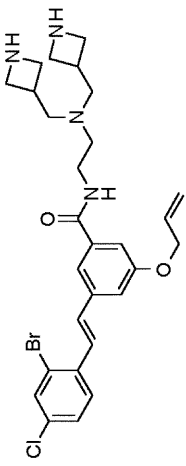
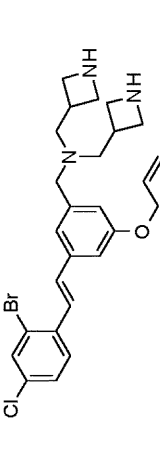
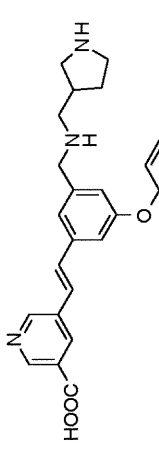
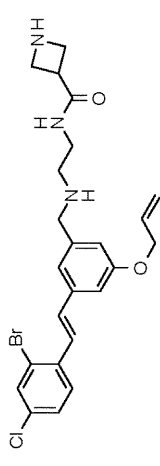
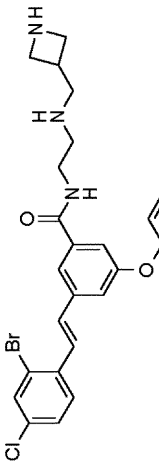
10

20

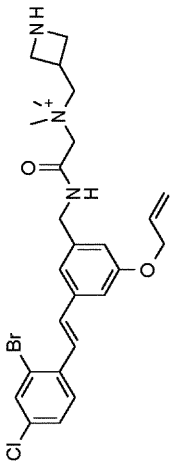
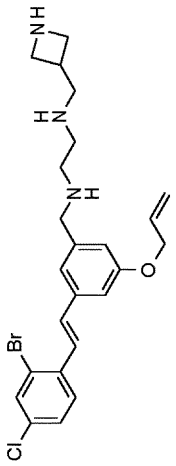
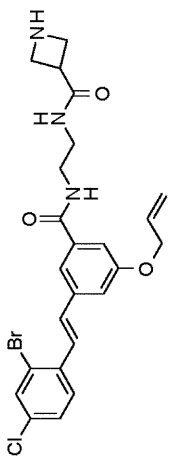
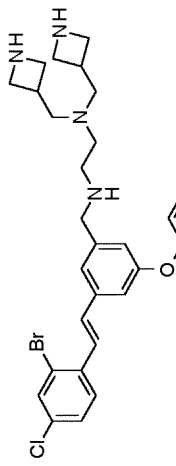
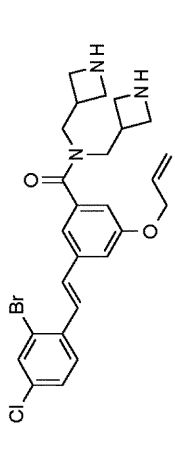
30

40

【表 9 7】

447		3	Ex 37, 119, 158, 168, 263, 399	DMSO-D ₂ O: 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.28 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.05 (m, 4H), 3.90 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 3.16 (m, 2H)	573.5, 575.4 [M+H] ⁺
448		3	Ex 37, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.27-7.40 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 3.90-4.10 (m, 6H), 3.75 (m, 4H), 3.05-3.35 (m, 6H)	516.0, 518.0 [M+H] ⁺
449		3	Ex 37, 130, 158, 168	DMSO: 9.65 (br, 2H), 9.36 (br, 2H), 9.04 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.99 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.56 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 6.11 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.95-3.20 (m, 4H), 2.73 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.73 (m, 1H)	394.3 [M+H] ⁺
450		3	Ex 37, 119, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 3.96 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.23 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.63 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H)	504.0, 505.9 [M+H] ⁺
451		3	Ex 37, 119, 158, 168, 263, 399	DMSO-D ₂ O: 7.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.57 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.12 (m, 3H)	504.4, 506.3 [M+H] ⁺

【表 9 8】

452		3	Ex 37, 119, 158, 168, 387	DMSO-D ₂ O: 9.07 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.34 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.05 (m, 4H), 3.90 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.14 (s, 6H)	532.0, 534.0 [M] ⁺
453		3	Ex 37, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 7.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.28 (m, 6H), 3.14 (m, 1H)	490.0, 492.0 [M+H] ⁺
454		3	Ex 37, 119, 158, 168, 263, 399	DMSO-D ₂ O: 7.84 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 2.3 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 3H), 6.05 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.26 (m, 2H)	518.0, 519.9 [M+H] ⁺
455		3	Ex 37, 158, 168	DMSO-D ₂ O: 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 3.23 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.96 (m, 6H)	559.3, 561.2 [M+H] ⁺
456		3	Ex 37, 119, 158, 168, 263, 399	DMSO-D ₂ O: 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.27 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.66 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.30-3.60 (m, 9H), 3.15 (m, 2H), 2.30 (m, 1H)	530.3, 532.3 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 9 9】

457		3	Ex 37, 130, 158, 168	DMSO+D ₂ O: 9.01 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.96 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.50 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.02-3.18 (m, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.68 (m, 1H) HPLC: 4.73 min	408.3 [M+H] ⁺
458		3	Ex 37, 130, 158, 168, 399	DMSO: 9.74 (br, 2H), 9.45 (br, 2H), 9.04 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.99 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.15 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.95-3.18 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.73 (m, 1H)	393.3 [M+H] ⁺
459		3	Ex 37, 158, 168, 387	DMSO+D ₂ O: 8.75 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.48 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.99 (m, 6H), 2.83 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.99 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H) HPLC: 3.92 min	394.4 [M] ⁺
460		3	Ex 37, 158, 168, 387	DMSO: 9.05 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.99 (br, 2H), 8.94 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.54 (m, 2H), 3.87 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.05 (m, 7H), 2.94 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H)	419.4 [M] ⁺

10

20

30

40

【表 1 0 0】

461		3	Ex 37, 130, 158, 168	DMSO: 9.76 (br, 2H), 9.43 (br, 2H), 8.98 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.68 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.95-3.18 (m, 4H), 2.77 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.73 (m, 1H)	380.4 [M+H] ⁺
462		3	Ex 37, 130, 158, 168	DMSO: 9.75 (br, 2H), 9.46 (br, 2H), 8.97 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.81 (s, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.68 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.46 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.95-3.18 (m, 4H), 2.77 (m, 7H), 2.15 (m, 1H), 1.73 (m, 1H)	407.4 [M+H] ⁺
463		1	Ex 37, 130, 183, 354, 399	DMSO: 14.50 (br, 2H), 9.42 (br, 4H), 9.09 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.54 (dd, $J = 2.1$ Hz, 8.2 Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.27 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.95-3.30 (m, 8H), 2.69 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.71 (m, 1H)	519.2, 521.2 [M+H] ⁺
464		3	Ex 37, 130, 168, 354, 399	DMSO: 14.50 (br, 2H), 9.42 (br, 4H), 9.08 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.63 (m, 2H), 7.51 (dd, $J = 2.0$ Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.37 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.95-3.30 (m, 8H), 2.72 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.72 (m, 1H)	515.2, 517.2 [M+H] ⁺

10

20

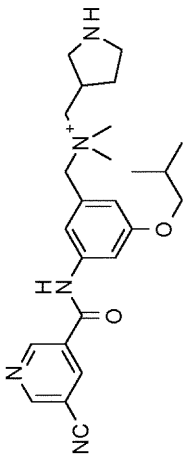
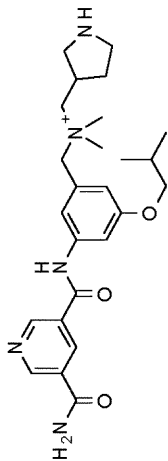
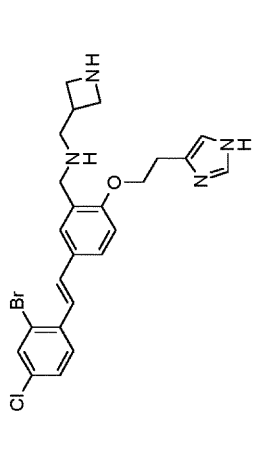
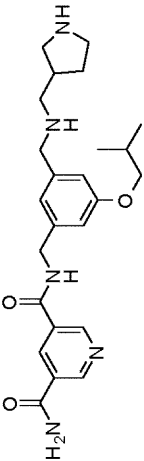
30

40

【表 1 0 1】

465		1	Ex 37, 130, 183, 354, 399	DMSO: 14.85 (br, 1H), 14.40 (br, 1H), 9.45 (br, 2H), 9.19 (br, 2H), 9.11 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 2.1 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.06 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.27 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 4.01 (m, 4H), 3.87 (m, 2H), 3.21 (m, 5H)	505.2, 507.2 [M+H] ⁺
466		3	Ex 37, 51, 130, 158, 168, 232	DMSO: 9.71 (br, 2H), 9.39 (br, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.74 (br, 5H), 8.64 (s, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.95-3.18 (m, 4H), 2.77 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.74 (m, 1H)	379.4 [M+H] ⁺
467		3	Ex 14, 37, 130, 158, 168	DMSO: 9.80 (br, 2H), 9.51 (br, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.14 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.95-3.18 (m, 10H), 2.78 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.75 (m, 1H)	421.4 [M+H] ⁺
468		6	Ex 37, 119, 387, 399	DMSO: 11.12 (s, 1H), 9.80 (br, 1H), 9.65 (br, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 0.8 Hz, 2.2 Hz, 1H), 8.93 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 5.1 Hz, 1H), 8.74 (dd, <i>J</i> = 1.8 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.59 (m, 2H), 3.81 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.57 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.07 (m, 7H), 2.98 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.02 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H)	411.4 [M] ⁺

【表 1 0 2】

469		6	Ex 37, 119, 387, 399	DMSO-D ₂ O: 9.28 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 9.19 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.78 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.40-3.60 (m, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.00 (m, 6H), 2.90 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H) HPLC: 3.64 min	436.4 [M] ⁺
470		6	Ex 37, 119, 387, 399	DMSO-D ₂ O: 9.17 (m, 2H), 8.68 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.00 (m, 6H), 2.90 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H) HPLC: 3.08 min	454.4 [M] ⁺
471		3	Ex 37, 130, 168, 354, 399	DMSO-D ₂ O: 7.81 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.25 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.15-3.30 (m, 3H), 3.00 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H) HPLC: 5.46 min	501.3, 503.3 [M+H] ⁺
472		6	Ex 37, 119, 130, 158, 354	DMSO: 9.49 (m, 3H), 9.32 (br, 2H), 9.22 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 9.18 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.84 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 4.10 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.78 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.92-3.07 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 0.99 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H)	440.4 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 1 0 5】

481		1	Ex 37, 130, 137, 476	DMSO-D ₂ O: 8.99 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.79 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H) HPLC: 4.31 min	443.2 [M+H] ⁺
482		3	Ex 37, 130, 136, 168, 236, 480	DMSO-D ₂ O: 9.03 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.70 (m, 1H) HPLC: 4.69 min	427.3 [M+H] ⁺
483		3	Ex 37, 130, 136, 158, 168, 236	DMSO-D ₂ O: 9.00 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.87 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.65 (m, 1H) HPLC: 5.15 min	430.3 [M+H] ⁺
484		3	Ex 37, 130, 136, 158, 168, 236, 483	DMSO-D ₂ O: 9.00 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.68-4.05 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.20-3.50 (m, 6H), 3.00-3.20 (m, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H) HPLC: 4.57 min	448.3 [M+H] ⁺

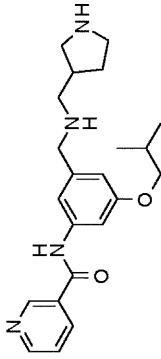
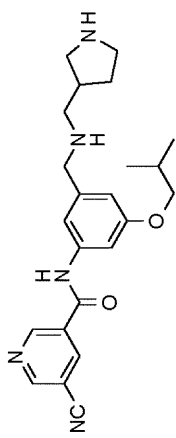
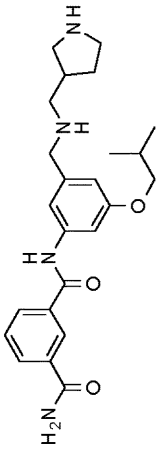
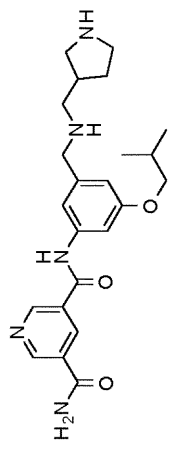
10

20

30

40

【表 1 0 6】

485		6	Ex 37, 119, 130	DMSO+D ₂ O: 9.14 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.83 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 5.2 Hz, 1H), 8.49 (m, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 5.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.75 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H) HPLC: 3.92 min	383.3 [M+H] ⁺
486		6	Ex 37, 119, 130, 485	DMSO+D ₂ O: 9.26 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 9.18 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.72 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.75 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H) HPLC: 4.27 min	408.3 [M+H] ⁺
487		6	Ex 37, 119, 130, 477, 485	DMSO+D ₂ O: 8.42 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.55-7.65 (m, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.75 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H) HPLC: 3.86 min	425.3 [M+H] ⁺
488		6	Ex 37, 119, 130, 477, 485	DMSO+D ₂ O: 9.17 (m, 2H), 8.72 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.75 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H) HPLC: 3.55 min	426.3 [M+H] ⁺

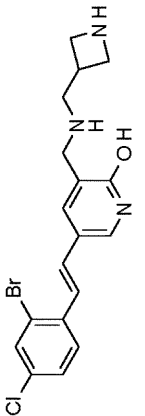
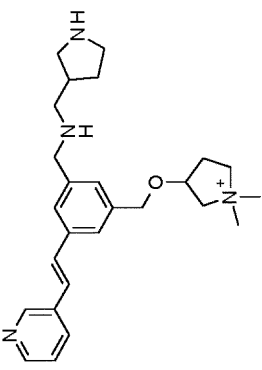
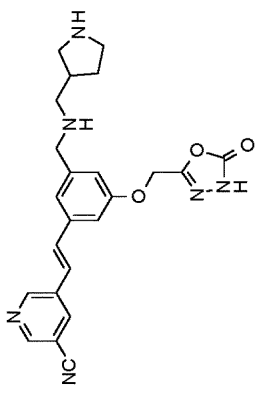
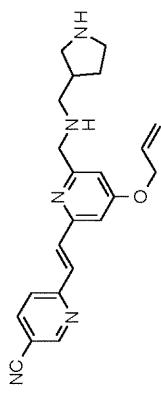
10

20

30

40

【表 1 0 7】

489		3	Ex 37, 119, 130, 136, 168	DMSO+D ₂ O: 8.17 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.82 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.18 (m, 1H) HPLC: 4.37 min	408.1, 410.1 [M+H] ⁺
490		3	Ex 37, 130, 158, 168, 263, 387	DMSO: 8.84 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 5.2 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.47 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.02-3.22 (m, 8H), 2.90 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H) HPLC: 2.75 min	421.3 [M] ⁺
491		3	Ex 37, 130, 158, 168, 236, 480	DMSO+D ₂ O: 8.99 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.52 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.68 (m, 1H) HPLC: 3.41 min	433.1 [M+H] ⁺
492		3	Ex 37, 130, 136, 168, 236, 399	DMSO+D ₂ O: 8.00 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 2.8 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.15 (m, 3H), 2.97 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.70 (m, 1H) HPLC: 3.57 min	366.3 [M+H] ⁺

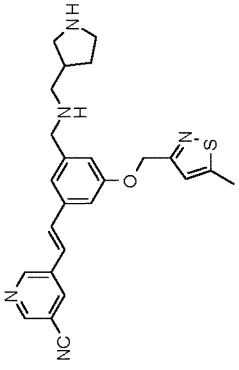
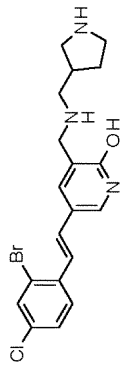
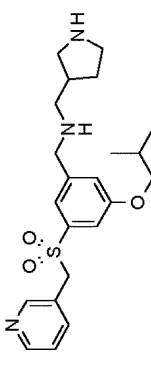
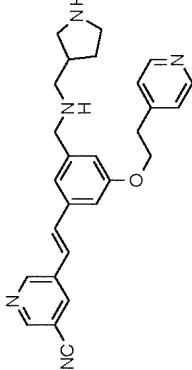
10

20

30

40

【表 108】

493		3	Ex 37, 51, 130, 158, 168, 236, 480	DMSO+D ₂ O: 9.02 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.58 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H) HPLC: 4.36 min	446.2 [M+H] ⁺
494		3	Ex 37, 119, 130, 136, 158, 168, 489	DMSO+D ₂ O: 8.18 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.15 (m, 1H) 1.67 (m, 1H) HPLC: 4.29 min	422.1, 424.1 [M+H] ⁺
495		1	Ex 37, 130, 137, 476	DMSO+D ₂ O: 8.81 (m, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 5.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H) HPLC: 3.99 min	417.9 [M+H] ⁺
496		3	Ex 37, 130, 158, 168, 483, 484	DMSO+D ₂ O: 9.00 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 8.52 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.28 (m, 3H), 3.00-3.20 (m, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.65 (m, 1H) HPLC: 4.04 min	440.2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 1 0 9】

497		3	Ex 37, 130, 136, 168, 480, 484	DMSO+D ₂ O: 9.03 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.93 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.78 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 8.55 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.50 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.40 (m, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.70 (m, 1H) HPLC: 3.72 min	441.1 [M+H] ⁺
498		1	Ex 37 & 130	DMSO+D ₂ O: 8.87 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.76 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 5.2 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 5.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.73 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.55 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.50 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.85 (m, 2H), 3.20 (m, 3H) HPLC: 2.59 min	300.2 [M+H] ⁺
499		3	Ex 37, 130, 136, 168, 263	DMSO+D ₂ O: 8.44 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.25-7.40 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.70 (m, 1H) HPLC: 3.67 min	366.3 [M+H] ⁺
500		3	Ex 37, 130, 136, 168, 263, 399	DMSO+D ₂ O: 8.22 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.70 (m, 1H) HPLC: 3.60 min	365.3 [M+H] ⁺

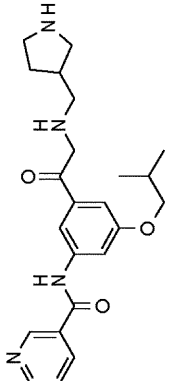
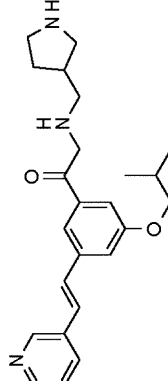
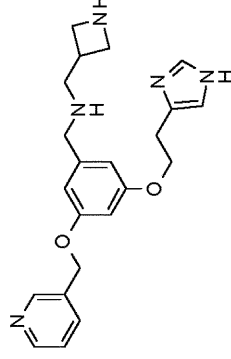
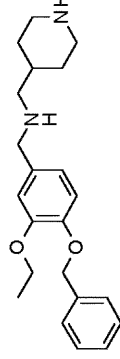
10

20

30

40

【表 1 1 0】

501		6	Ex 37, 119, 130, 135, 236, 399	DMSO+D ₂ O: 9.16 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.83 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 5.2 Hz, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.84 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.15 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H) HPLC: 4.06 min	411.2 [M+H] ⁺
502		3	Ex 37, 130, 135, 158, 168, 183, 263, 490	DMSO+D ₂ O: 8.96 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.89 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.14 (m, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H) HPLC: 4.79 min	394.2 [M+H] ⁺
503		1	Ex 37, 51, 130	DMSO+D ₂ O: 8.97 (s, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.76 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 5.6 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 5.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.24 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.20 (m, 3H), 3.13 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H) HPLC: 3.04 min	394.3 [M+H] ⁺
504		1	Ex 37	DMSO: 7.40 (m, 5H), 6.98 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 1.9 Hz, 8.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.03 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.34 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.18 (m, 2H) HPLC: 3.88 min	355.3 [M+H] ⁺

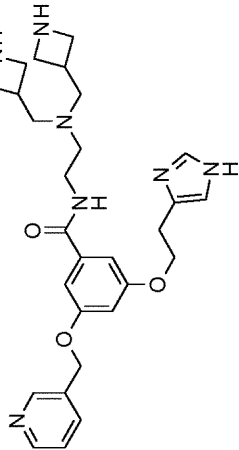
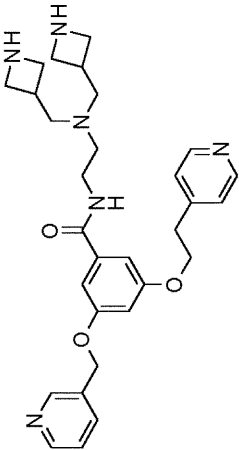
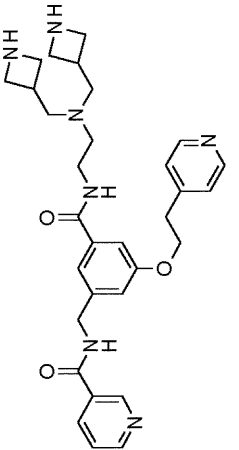
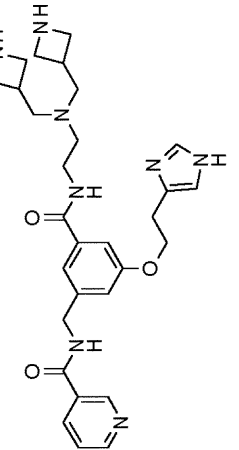
10

20

30

40

【表 1 1 1】

505		1	Ex 37, 51, 119, 130, 263, 490	DMSO-D ₂ O: 8.98 (m, 2H), 8.84 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.30 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.05 (m, 4H), 3.90 (m, 4H), 3.65 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.15 (m, 4H) HPLC: 2.72 min	520.3 [M+H] ⁺
506		1	Ex 37, 119, 263, 490	DMSO-D ₂ O: 8.88 (s, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 8.75 (m, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.39 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.90 (m, 4H), 3.55-3.80 (m, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 3.17 (m, 2H) HPLC: 3.13 min	531.2 [M+H] ⁺
507		6	Ex 37, 119, 183, 263, 477, 490, 506	DMSO-D ₂ O: 9.28 (s, 1H), 8.96 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.87 (m, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 8.08 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 8.04 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.43 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.05 (m, 4H), 3.90 (m, 4H), 3.64 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.33 (m, 4H), 3.18 (m, 2H) HPLC: 2.74 min	558.3 [M+H] ⁺
508		6	Ex 37, 119, 183, 263, 477, 490, 507	DMSO-D ₂ O: 9.14 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.83 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 5.2 Hz, 1H), 8.54 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.29 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.05 (m, 4H), 3.90 (m, 4H), 3.64 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.33 (m, 2H), 3.15 (m, 4H) HPLC: 2.32 min	547.2 [M+H] ⁺

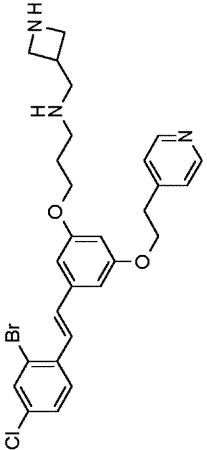
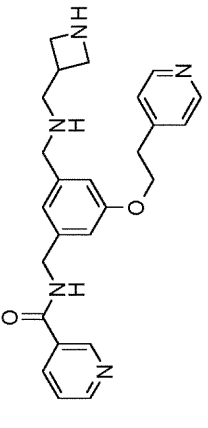
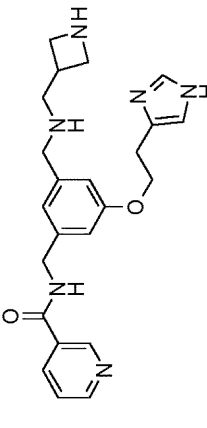
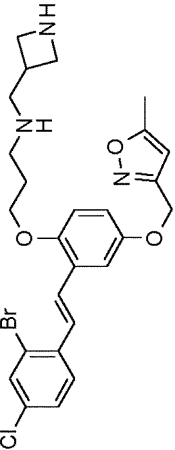
10

20

30

40

【表 1 1 2】

509		3	Ex 37, 168, 183, 506	DMSO-D ₂ O: 8.67 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.78 (m, 4H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.33 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.95-4.05 (m, 4H), 3.83 (m, 2H), 3.23 (m, 4H), 3.00-3.15 (m, 3H), 2.00 (m, 2H) HPLC: 5.84 min	555.8, 557.8 [M+H] ⁺
510		6	Ex 37, 51, 119, 130, 136, 158, 506	DMSO-D ₂ O: 9.15 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.82 (m, 3H), 8.54 (m, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.37 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.37 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.20 (m, 3H) HPLC: 3.00 min	431.9 [M+H] ⁺
511		6	Ex 37, 119, 130, 136, 158, 183, 263, 354	DMSO-D ₂ O: 9.02 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.72 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 5.2 Hz, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.20 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.21 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.12 (m, 3H) HPLC: 2.48 min	421.1 [M+H] ⁺
512		3	Ex 37, 158, 168, 236	DMSO-D ₂ O: 7.79 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.32 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.08 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.09 (m, 3H), 2.39 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 3H), 2.09 (m, 2H) HPLC: 5.91 min	545.9, 547.9 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 1 1 3】

513		3	Ex 37, 158, 168, 236	DMSO-D ₂ O: 7.79 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.18 (m, 4H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.10 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.76 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.09 (m, 3H), 2.04 (m, 3H), 0.98 (m, 6H) HPLC: 6.85 min	507.1, 509.1 [M+H] ⁺
514		3	Ex 37, 119, 136, 168, 263	DMSO-D ₂ O: 8.00 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.27 (m, 3H), 6.34 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.27 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.10 (m, 3H), 2.41 (s, 3H) HPLC: 5.72 min	558.8, 560.8 [M+H] ⁺
515		3	Ex 37, 119, 136, 158, 168, 263, 506	DMSO-D ₂ O: 8.82 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 8.08 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 4.45 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.40 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.33 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.25 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H) HPLC: 5.39 min	582.7, 584.7 [M+H] ⁺
516		3	Ex 37, 119, 158, 168, 173, 183, 506	DMSO-D ₂ O: 8.71 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.80 (m, 4H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 6.73 (m, 2H), 6.44 (m, 1H), 4.34 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.98 (m, 6H), 3.49 (m, 1H), 3.25 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.13 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.54 (m, 2H) HPLC: 6.26 min	583.7, 585.7 [M+H] ⁺

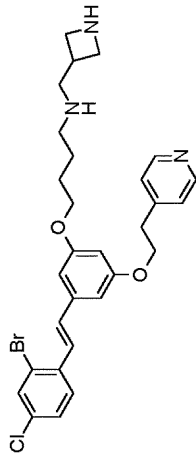
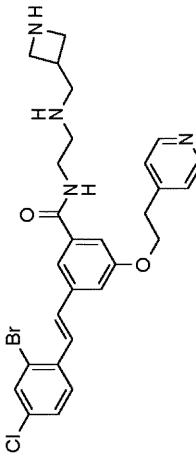
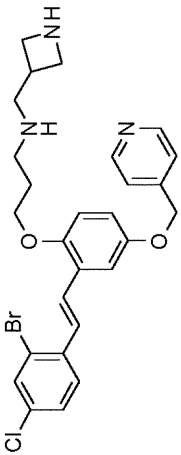
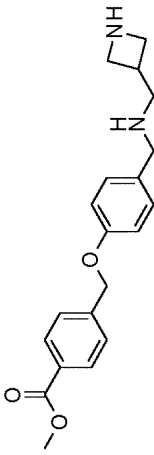
10

20

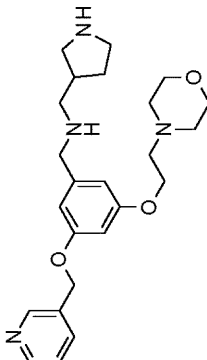
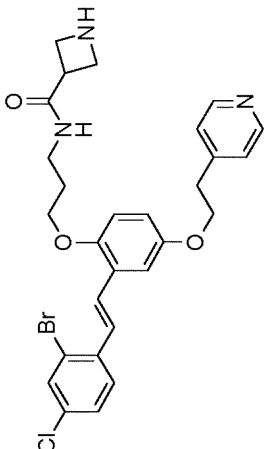
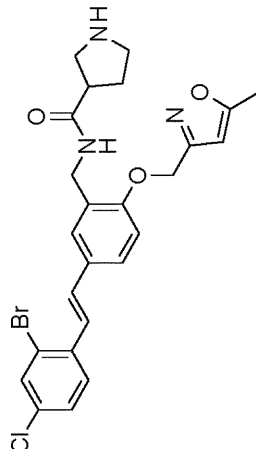
30

40

【表 1 1 4】

517		3	Ex 37, 158, 168, 173, 183, 506	DMSO+D ₂ O: 8.68 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.80 (m, 4H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 6.73 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.34 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.98 (m, 4H), 3.80 (m, 2H), 3.25 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.18 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 1.72 (m, 4H) HPLC: 5.96 min	569.8, 571.8 [M+H] ⁺
518		3	Ex 37, 119, 136, 158, 168, 263, 506	DMSO+D ₂ O: 8.83 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 8.06 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.80 (m, 3H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 4.47 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.60 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.39 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.28 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.10 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H) HPLC: 5.36 min	568.7, 570.7 [M+H] ⁺
519		3	Ex 37, 158, 168, 263	DMSO+D ₂ O: 8.73 (m, 2H), 7.79 (m, 4H), 7.46 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.07 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.09 (m, 3H), 2.09 (m, 2H) HPLC: 5.53 min	541.8, 543.8 [M+H] ⁺
520		1	Ex 37	DMSO: 9.50 (br, 2H), 9.15 (br, 2H), 8.00 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.87 (m, 5H), 3.23 (m, 3H) HPLC: 4.03 min	341.2 [M+H] ⁺

【表 1 1 5】

521		1	Ex 37 & 263	DMSO-D ₂ O: 8.85 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.38 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.55 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (m, 3H), 3.11 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.67 (m, 1H) HPLC: 3.22 min	427.4 [M+H] ⁺
522		3	Ex 37, 119, 168, 485	DMSO-D ₂ O: 8.81 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 8.03 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 2.8 Hz, 8.8 Hz, 1H), 4.33 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.98 (m, 6H), 3.51 (m, 1H), 3.34 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.28 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.92 (m, 2H) HPLC: 5.84 min	569.8, 571.8 [M+H] ⁺
523		3	Ex 37, 51, 165, 168	DMSO-D ₂ O: 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.27 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.18 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.97 (m, 1H) HPLC: 5.99 min	529.9, 531.9 [M+H] ⁺

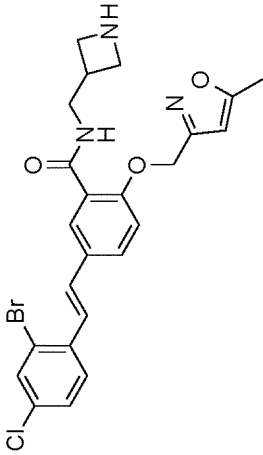
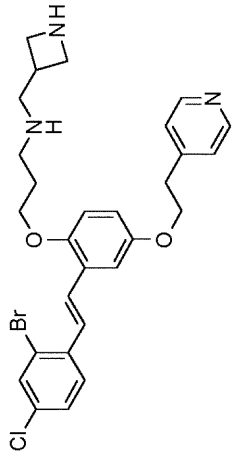
10

20

30

40

【表 1 1 6】

524		3	Ex 37, 119, 168	DMSO-D ₂ O: 7.90 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.26 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.50 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.41 (s, 3H) HPLC: 5.96 min	516.0, 518.0 [M+H] ⁺
525		3	Ex 37, 168, 263, 485	DMSO-D ₂ O: 8.80 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 2.8 Hz, 8.8 Hz, 1H), 4.35 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.06 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.33 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.23 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.12 (m, 3H), 2.14 (m, 2H) HPLC: 5.64 min	555.8, 557.8 [M+H] ⁺

実施例 14：4-ベンジルオキシ-N-(4-ピペリジル)ベンズアミド：

4-アミノピペリジン (215 mg、2.15 mmol、1.0 当量) [13035-19-3] を、4-ベンジルオキシ安息香酸 (500 mg、2.15 mmol、1.0 当量) [1486-51-7] の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の攪拌されている溶液に室温に加え、それに続いて N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (482 mg、1.15 当量、2.47 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (362 mg、2.36 mmol、1.1 当量)、及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.87 mL、10.73 mmol、5.0 当量) を加える。室温での 15 時間の攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣をジクロロメタン (3×20 mL) 及び水 (20 mL) で抽出する。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル；ジクロロメタン：メタノール、9：1、v/v) により精製すると、4-ベンジルオキシ-N-(4-ピペリジル)ベンズアミドを黄色の非晶質として与える (130 mg、収率 18%)。

10

【0418】

実施例 23：N-(アゼチジン-3-イルメチル)-3-[(4-クロロフェニル)メトキシ]アニリン：

1-[(4-クロロフェニル)メトキシ]-3-ニトロベンゼンの調製：

標記化合物を、1-クロロ-4-(クロロメチル)ベンゼン (1.0 g、6.2 mmol、1.0 当量) [104-83-6] 及び 3-ニトロフェノール (0.86 g、6.2 mmol、1.0 当量) [554-84-7] を出発物質として使用して、スキーム 1 に従い実施例 37 と同様に、薄黄色の固体として調製する (1.7 g、収率 99%)。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.80 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.45 (m, 5H), 5.25 (s, 2H)。

【0419】

3-[(4-クロロフェニル)メトキシ]アニリンの調製：

亜鉛粉末 (1.6 g、24.6 mmol、10.0 当量) を、1-[(4-クロロフェニル)メトキシ]-3-ニトロベンゼン (650 mg、2.46 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に室温に加え、それに続いて酢酸 (1.4 mL、24.6 mmol、10.0 当量) を加える。30℃での 5 時間の攪拌後、反応混合物をデカライト (decaltite) に通して濾過し、濃縮すると残渣を与え、それを酢酸エチル (3×30 mL) 及び水 (30 mL) で抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、3-[(4-クロロフェニル)メトキシ]アニリンを薄黄色の固体として与え (580 mg、収率 99%)、それをさらに精製せず次の工程に直接参加させる。

30

【0420】

N-(アゼチジン-3-イルメチル)-3-[(4-クロロフェニル)メトキシ]アニリンの調製：

標記化合物を、3-[(4-クロロフェニル)メトキシ]アニリン及び tert-ブチル 3-ホルミルアゼチジン-1-カルボキシラートを出発物質として使用して、スキーム 1 に従い実施例 158 と同様に、白色の固体として調製する。

40

【0421】

実施例 27：N-(アゼチジン-3-イルメチル)-1-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]メタンアミン：

4-(4-クロロフェノキシ)ベンゾニトリルの調製：

炭酸セシウム (610 mg、1.87 mmol、2.0 当量) を、4-クロロフェノール (0.11 mL、1.13 mmol、1.2 当量) [106-48-9] 及び 3-フルオロベンゾニトリル (0.1 mL、0.94 mmol、1.0 当量) [403-54-3] の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の攪拌されている溶液に室温に加える。160℃での 5 時間の攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル (3×20 mL) 及び

50

水（20 mL）で抽出する。合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；石油エーテル：ジクロロメタン、100：1、v/v）により精製すると、4-（4-クロロフェノキシ）ベンズニトリルを白色の固体として与える（200 mg、収率93%）。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ） δ ppm：7.10（m, 2H）, 7.35（m, 1H）, 7.40–7.70（m, 5H）。

【0422】

N-（アゼチジン-3-イルメチル）-1-〔4-（4-クロロフェノキシ）フェニル〕メタンアミンの調製：

標記化合物を、4-（4-クロロフェノキシ）ベンズニトリル及びtert-ブチル3-（アミノメチル）アゼチジン-1-カルボキシラートを出発物質として使用して、スキーム7に従い実施例37、158、及び183と同様に、白色の固体として調製する。

【0423】

実施例37：N-（アゼチジン-3-イルメチル）-1-〔3-〔（2-ブロモ-4-クロロフェニル）メトキシ〕-5-クロロフェニル〕メタンアミン：

3-〔（2-ブロモ-4-クロロフェニル）メトキシ〕-5-クロロベンズアルデヒドの調製：

炭酸カリウム（194 mg、1.41 mmol、2.0当量）を、2-ブロモ-1-（ブロモメチル）-4-クロロベンゼン（200 mg、0.70 mmol、1.0当量）〔33924-45-7〕及び3-クロロ-5-ヒドロキシベンズアルデヒド（110 mg、0.70 mmol、1.0当量）〔1829-33-0〕のN,N-ジメチルホルムアミド（5 mL）中の攪拌されている溶液に室温で加える。70℃での5時間の攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル（3×20 mL）及び水（20 mL）で抽出する。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；石油エーテル：酢酸エチル、10：1、v/v）により精製すると、3-〔（2-ブロモ-4-クロロフェニル）メトキシ〕-5-クロロベンズアルデヒドを白色の固体として与えた（210 mg、収率83%）。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl₃） δ ppm：9.94（s, 1H）, 7.65（d, J=2.0 Hz, 1H）, 7.50（m, 2H）, 7.37（m, 2H）, 7.26（m, 1H）, 5.15（s, 2H）。

【0424】

tert-ブチル3-〔〔〔3-〔（2-ブロモ-4-クロロフェニル）メトキシ〕-5-クロロフェニル〕メチルアミノ〕メチル〕アゼチジン-1-カルボキシラートの調製：

tert-ブチル3-（アミノメチル）アゼチジン-1-カルボキシラート（75 mg、0.40 mmol、1.1当量）〔325775-44-8〕を、3-〔（2-ブロモ-4-クロロフェニル）メトキシ〕-5-クロロベンズアルデヒド（120 mg、0.33 mmol、1.0当量）の1,2-ジクロロエタン（10 mL）中の攪拌されている溶液に室温で加え、それに続いて一滴の酢酸及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（212 mg、1.00 mmol、3.0当量）を加える。室温での1時間の攪拌後、反応混合物を濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル）により精製すると、tert-ブチル3-〔〔〔3-〔（2-ブロモ-4-クロロフェニル）メトキシ〕-5-クロロフェニル〕メチルアミノ〕メチル〕アゼチジン-1-カルボキシラートを薄黄色の油として与える（150 mg、収率85%）。

MS m/z（+ESI）：528.9, 531.0 [M+H]⁺。

【0425】

N-（アゼチジン-3-イルメチル）-1-〔3-〔（2-ブロモ-4-クロロフェニル）メトキシ〕-5-クロロフェニル〕メタンアミンの調製：

トリフルオロ酢酸（1.0 mL、13.06 mmol、46.0当量）を、tert-

10

20

30

40

50

ブチル 3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-クロロフェニル]メチルアミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート (150 mg、0.28 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (5 mL) 中の撹拌されている溶液に室温で加える。室温での 2 時間の撹拌後、反応混合物をジクロロメタン (3 × 10 mL) 及び水 (10 mL) で抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の添加により、pH を 9 に調整する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それを 2 N の塩化水素酸の酢酸エチル (2 mL) 溶液に溶解させる。室温での 2 時間の撹拌後、生じた沈殿物を遠心分離により回収し、酢酸エチルで洗浄し、分取 HPLC により精製すると、N-(アゼチジン-3-イルメチル)-1-[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-クロロフェニル]メタンアミンを白色の固体として与える (86 mg、収率 64%)。

10

【0426】

実施例 51: N-(アゼチジン-3-イルメチル)-1-[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルファニル]フェニル]メタンアミン:

3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルファニル]安息香酸の調製:

トリエチルアミン (736 µL、5.27 mmol、3.0 当量) を、2-ブロモ-1-(プロモメチル)-4-クロロベンゼン (500 mg、1.76 mmol、1.0 当量) [33924-45-7] 及び 3-スルファニル安息香酸 (298 mg、1.93 mmol、1.1 当量) [4869-59-4] のアセトニトリル (10 mL) 中の撹拌されている溶液に室温で加える。45℃での 20 時間の撹拌後、反応混合物を濃縮すると、3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルファニル]安息香酸を灰白色の固体として与え (600 mg、収率 95%)、それをさらに精製せず次の工程に直接参加させる。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.10 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.24 (s, 2H).

MS m/z (+ESI): 355.0, 357.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0427】

3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルファニル]フェニル]メタノールの調製:

30

テトラヒドロフラン中のボランジメチルスルフィド錯体の溶液 (1.12 mL、2.24 mmol、2.0 当量) を、3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルファニル]安息香酸 (400 mg、1.12 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン (20 mL) 中の撹拌されている溶液に 0℃で滴加する。室温での 20 時間の撹拌及び 60℃でのさらに 2 時間の撹拌後、酢酸 (1 mL) と水 (1 mL) の混合物を慎重に反応混合物に加え、次いでそれを蒸発させる。粗製物を酢酸エチル (3 × 30 mL) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 石油エーテル: 酢酸エチル、1:1, v/v) により精製すると、3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルファニル]フェニル]メタノールを白色の固体として与える (360 mg、収率 94%)。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.59 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18-7.31 (m, 5H), 4.67 (s, 2H), 4.20 (s, 2H).

【0428】

3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルファニル]フェニル]メチルメタンスルホナートの調製:

メタンスルホニルクロリド (118 µL、1.53 mmol、1.5 当量) を、3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルファニル]フェニル]メタノール (3

50

50 mg、1.02 mmol、1.0 当量)、トリエチルアミン (284 μ L、2.04 mmol、2.0 当量)、及び4-ジメチルアミノピリジン (12 mg、0.10 mmol、0.1 当量) のジクロロメタン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に0℃で加える。0℃での2時間の攪拌後、反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 石油エーテル: 酢酸エチル、1:1、v/v) により精製すると、3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル) メチルスルファニル] フェニル] メチルメタンスルホナートを灰白色の固体として与える (350 mg、収率81%)。

MS m/z (+ESI): 443.1, 445.0 [M+H]⁺.

【0429】

tert-ブチル 3-[[[3- (2-ブロモ-4-クロロフェニル) メチルスルファニル] フェニル] メチルアミノ] メチル] アゼチジン-1-カルボキシラートの調製:

tert-ブチル 3-(アミノメチル) ピロリジン-1-カルボキシレート (170 mg、0.91 mmol、1.1 当量) を、3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル) メチルスルファニル] フェニル] メチルメタンスルホナート (350 mg、0.83 mmol、1.0 当量) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の攪拌されている溶液に室温で加え、それに続いて炭酸カリウム (229 mg、1.66 mmol、2.0 当量) を加える。70℃での5時間の攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル (3×20 mL) 及び水 (20 mL) で抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; ジクロロメタン: メタノール、10:1、v/v) により精製すると、tert-ブチル 3-[[[3- (2-ブロモ-4-クロロフェニル) メチルスルファニル] フェニル] メチルアミノ] メチル] アゼチジン-1-カルボキシラートを無色の油として与える (300 mg、収率71%)。

MS m/z (+ESI): 511.2, 513.3 [M+H]⁺.

【0430】

N-(アゼチジン-3-イルメチル)-1-[3- (2-ブロモ-4-クロロフェニル) メチルスルファニル] フェニル] メタンアミンの調製:

標記化合物を、tert-ブチル 3-[[[3- (2-ブロモ-4-クロロフェニル) メチルスルファニル] フェニル] メチルアミノ] メチル] アゼチジン-1-カルボキシレート (150 mg、0.29 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用して、スキーム1に従い実施例37と同様に、白色の固体として調製する (80 mg、収率60%)。

【0431】

実施例64: N-(アゼチジン-3-イルメチル)-1-[3- (2- (2-ブロモ-4-クロロフェニル) エチル] フェニル] メタンアミン:

(2-ブロモ-4-クロロフェニル) メチルトリフェニルホスホニウムの調製:

標記化合物を、2-ブロモ-1-(プロモメチル)-4-クロロベンゼン (500 mg、1.76 mmol、1.0 当量) 及びトリフェニルホスフィン (461 mg、1.76 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用して、スキーム3に従い実施例236と同様に、白色の固体として調製する (900 mg、収率64%)。

【0432】

3-[(E)-2- (2-ブロモ-4-クロロフェニル) ビニル] ベンズアルデヒドの調製:

炭酸カリウム (202 mg、1.61 mmol、1.1 当量) を、(2-ブロモ-4-クロロフェニル) メチルトリフェニルホスホニウム (800 mg、1.46 mmol、1.0 当量) 及びベンゼン-1,3-ジカルバルデヒド (196 mg、1.46 mmol、1.0 当量) [626-19-7] のトルエン (15 mL) 中の攪拌されている溶液に室温で加え、それに続いて18-クラウン-6 (193 mg、0.73 mmol、0.5 当量) を加える。還流条件下での15時間の攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル (3×20 mL) 及び水 (20 mL) で抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウム

10

20

30

40

50

で乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；石油エーテル：酢酸エチル、10：1、v/v）により精製すると、3-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]ベンズアルデヒドを白色の固体として与える（360mg、収率76%）。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） δ ppm：10.09（s, 1H）, 8.05（s, 1H）, 7.83（m, 2H）, 7.56-7.65（m, 3H）, 7.50（d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H）, 7.34（dd, $J=2.0\text{Hz}$, 8.8Hz , 1H）, 7.08（d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H）。

【0433】

tert-ブチル3-[[[3-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]フェニル]メチルアミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラートの調製：

標記化合物を、3-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]ベンズアルデヒド（200mg、0.62mmol、1.0当量）及びtert-ブチル3-(アミノメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート（139mg、0.75mmol、1.2当量）を出発物質として使用して、スキーム3に従い実施例37と同様に、薄黄色の油として調製する（220mg、収率72%）。

MS m/z （+ESI）：491.1, 493.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0434】

tert-ブチル3-[[[3-[2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)エチル]フェニル]メチルアミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラートの調製：

tert-ブチル3-[[[3-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]フェニル]メチルアミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート（200mg、0.41mmol、1.0当量）、臭化亜鉛（96mg、0.43mmol、1.0当量）、及び10%パラジウムカーボン（20mg）の酢酸エチル（10mL）中の混合物を水素気流下室温において4気圧で2時間攪拌する。次いで、触媒を濾過により除去し、溶液を蒸発乾固させると、tert-ブチル3-[[[3-[2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)エチル]フェニル]メチルアミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラートを茶色の固体として与え（202mg、収率99%）、それをさらに精製せず次の工程に直接参加させる。

【0435】

N-(アゼチジン-3-イルメチル)-1-[3-[2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)エチル]フェニル]メタンアミンの調製：

標記化合物を、tert-ブチル3-[[[3-[2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)エチル]フェニル]メチルアミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート（200mg、0.40mmol、1.0当量）を出発物質として使用して、スキーム3に従い実施例37と同様に、白色の固体として調製する（130mg、収率82%）。

【0436】

実施例68：N-(アゼチジン-3-イルメチル)-1-[4-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)フェニル]メタンアミン：

4-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ベンズアルデヒドの調製：

炭酸カリウム（540mg、3.93mmol、2.5当量）を、2-ブロモ-4-クロロ-1-ヨードベンゼン（500mg、1.57mmol、1.0当量）[31928-44-6]及び(4-ホルミルフェニル)ボロン酸（260mg、1.73mmol、1.1当量）[87199-17-5]のN,N-ジメチルホルムアミド（10mL）中の攪拌されている溶液に室温で加え、それに続いてテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（180mg、0.16mmol、0.1当量）を加える。80℃での5時間の攪拌後、反応混合物をデカライトに通して濾過し、濃縮し、残渣を酢酸エチル（3×50mL）及び水（50mL）で抽出する。合わせた有機層をブライン（50mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；石油エーテル：酢酸エチル、10：1、v/v）に

10

20

30

40

50

より精製すると、4-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ベンズアルデヒドを灰色の固体として与える(260mg、収率56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.08 (s, 1H), 8.01 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.94 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.60 (dd, $J=2.0\text{Hz}$, 8.0Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)。

【0437】

N-(アゼチジン-3-イルメチル)-1-[4-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)フェニル]メタンアミンの調製:

標記化合物を、4-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ベンズアルデヒド及びtert-ブチル3-(アミノメチル)アゼチジン-1-カルボキシラートを出発物質として使用して、スキーム7に従い実施例37及び158と同様に、白色の固体として調製する。

10

【0438】

実施例88: 1-[3-(2-ブロモ-4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(ピロリジン-3-イルメチル)メタンアミン:

3-(2-ブロモ-4-クロロフェノキシ)ベンズアルデヒドの調製:

トリエチルアミン(3.48mL、24.1mmol、5.0当量)を、2-ブロモ-4-クロロフェノール(1.0g、4.82mmol、1.0当量)[695-96-5]、(3-ホルミルフェニル)ボロン酸(1.45g、9.64mmol、2.0当量)[87199-16-4]及び酢酸銅(II)(880mg、4.82mmol、1.0当量)のジクロロメタン(30mL)中の攪拌されている溶液に室温で加える。室温での3日間の攪拌後、反応混合物をデカライトに通して濾過し、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 石油エーテル: 酢酸エチル、10:1、v/v)により精製すると、3-(2-ブロモ-4-クロロフェノキシ)ベンズアルデヒドを黄色の油として与える(1.3g、収率86%)。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.95 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.19 (m, 1H)。

【0439】

1-[3-(2-ブロモ-4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(ピロリジン-3-イルメチル)メタンアミンの調製:

標記化合物を、3-(2-ブロモ-4-クロロフェノキシ)ベンズアルデヒド及びtert-ブチル3-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボキシラートを出発物質として使用して、スキーム7に従い実施例37及び236と同様に、白色の固体として調製する。

30

【0440】

実施例119: 3-[(アゼチジン-3-イルメチルアミノ)メチル]-N-ベンジル-5-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-ベンズアミド:

tert-ブチル3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-メトキシカルボニルフェニル]メチル]-tert-ブトキシカルボニルアミノ]アゼチジン-1-カルボキシラートの調製:

40

標記化合物を、ジメチル5-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]ベンゼン-1,3-ジカルボキシラート、4-トルエンスルホニルクロリド、tert-ブチル3-(アミノメチル)アゼチジン-1-カルボキシラート、及び二炭酸ジ-tert-ブチルを出発物質として使用して、スキーム1に従い実施例51及び130と同様に、白色の泡として調製する。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.63 (s, 1H), 7.33-7.56 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.45 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3

50

. 48 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 1.38-1.55 (m, 18H).

【0441】

3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-[[tert-ブトキシカルボニル-[(1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-イル)メチル]アミノ]メチル]安息香酸の調製:

水酸化ナトリウム (31mg、0.78mmol、10.0当量) を、tert-ブチル 3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-メトキシカルボニルフェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニルアミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラート (50mg、0.08mmol、1.0当量) のメタノール (3mL) 及び水 (0.5mL) 中の攪拌されている溶液に室温で加える。40℃での5時間の攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル (3×10mL) 及び飽和塩化アンモニウム水溶液 (10mL) により抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル) により精製すると、3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-[[tert-ブトキシカルボニル-[(1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-イル)メチル]アミノ]メチル]安息香酸を無色の半固体として与える (38mg、収率78%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.56-7.64 (m, 3H), 7.50 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.44 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 1H), 1.38-1.55 (m, 18H).

【0442】

tert-ブチル 3-[[[3-(ベンジルカルバモイル)-5-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニルアミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラートの調製:

O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (178mg、0.47mmol、1.5当量) を、3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-[[tert-ブトキシカルボニル-[(1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-イル)メチル]アミノ]メチル]安息香酸 (200mg、0.31mmol、1.0当量)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (109μL、0.62mmol、2.0当量)、及びベンジルアミン (50mg、0.47mmol、1.5当量) のN, N-ジメチルホルムアミド (5mL) 中の攪拌されている溶液に室温で加える。室温での3時間の攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル (3×10mL) 及び水 (10mL) で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 石油エーテル: 酢酸エチル、2:1、v/v) により精製すると、tert-ブチル 3-[[[3-(ベンジルカルバモイル)-5-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニルアミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラートを白色の泡として与える (150mg、収率66%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.62 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.32-7.39 (m, 7H), 7.22 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.67 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 1.42 (s, 18H).

【0443】

3-[(アゼチジン-3-イルメチルアミノ)メチル]-N-ベンジル-5-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-N-ベンズアミドの調製:

tert-ブチル 3-[[[3-(ベンジルカルバモイル)-5-[(2-ブロモ-4

ークロロフェニル)メトキシ]フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラート(145mg、0.20mmol、1.0当量)のトリフルオロ酢酸(2mL)溶液を室温で1時間攪拌する。次いで、反応混合物を濃縮すると、残渣を与え、それを分取HPLCにより精製すると、3-[(アゼチジン-3-イルメチルアミノ)メチル]-N-ベンジル-5-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-ベンズアミドを白色の固体として与える(40mg、収率38%)。

【0444】

実施例129：エチル(E)-3-[3-[(アゼチジン-3-イルメチルアミノ)メチル]-5-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]フェニル]プロパー2-エノアート： 10

tert-ブチル3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-[(E)-3-エトキシ-3-オキソプロパー1-エニル]フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラートの調製：

tert-ブチル3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-ホルミル-フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラート(50mg、0.08mmol、1.0当量)のアセトニトリル溶液を、エチル2-ジエトキシホスホリルアセタート(27mg、0.12mmol、1.5当量)、塩化リチウム(17mg、0.40mmol、5.0当量)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(28μL、0.16mmol、2.0当量)のアセトニトリル中の攪拌されている混合物に0℃で加える。5~10℃での15時間の攪拌後、反応混合物を濃縮すると、残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；石油エーテル：酢酸エチル、4：1、v/v)により精製すると、tert-ブチル3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-[(E)-3-エトキシ-3-オキソプロパー1-エニル]フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラートを無色の半固体として与える(22mg、収率39%)。 20

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.63(m, 2H), 7.48(d, J=8.4Hz, 1H), 7.36(dd, J=1.6Hz, 8.4Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 6.97(s, 1H), 6.84(s, 1H), 6.40(d, J=16.0Hz, 1H), 5.09(s, 2H), 4.43(m, 2H), 4.29(q, J=7.2Hz, 2H), 3.90(m, 2H), 3.59(m, 2H), 3.45(m, 2H), 2.68(m, 1H), 1.47(m, 18H), 1.34(t, J=7.2Hz, 3H). 30

【0445】

エチル(E)-3-[3-[(アゼチジン-3-イルメチルアミノ)メチル]-5-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]フェニル]プロパー2-エノアート(実施例129)の調製： 40

標記化合物を、tert-ブチル3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-[(E)-3-エトキシ-3-オキソプロパー1-エニル]フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラートを出発物質として使用して、スキーム1に従い実施例119と同様に、白色の固体として調製する。 40

【0446】

実施例130：N-(アゼチジン-3-イルメチル)-1-[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-[(E)-2-(2-フリル)ビニル]フェニル]メタンアミン： 50

ジメチル5-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]ベンゼン-1,3-ジカルボキシラートの調製：

10

20

30

40

50

標記化合物を、2-ブロモ-1-(プロモメチル)-4-クロロベンゼン(1.4g、5.0mmol、1.0当量)及びジメチル5-ヒドロキシベンゼン-1,3-ジカルボキシラート(1.05g、5.0mmol、1.0当量)[13036-02-7]を出発物質として使用して、スキーム1に従い実施例37と同様に、白色の固体として調製する(1.8g、収率87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.33 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.96 (s, 6H).

【0447】

[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]メタノール及びメチル3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-(ヒドロキシメチル)ベンゾアートの調製:

水素化ホウ素リチウム(1.26g、58.02mmol、5.0当量)を、ジメチル5-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]ベンゼン-1,3-ジカルボキシラート(4.8g、11.6mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン(100mL)中の攪拌されている溶液に室温で加える。室(room)30℃での18時間の攪拌後、反応混合物を飽和硫酸ナトリウム水溶液によりクエンチし、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル)により精製すると、[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]メタノール(500mg、収率12%)及びメチル3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-(ヒドロキシメチル)ベンゾアートを与える(3.7g、収率83%)。

[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]メタノール:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.70 (s, 1H), 7.57 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.60 (s, 4H).
メチル3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-(ヒドロキシメチル)ベンゾアート:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.69 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

【0448】

tert-ブチル3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]メチルアミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラートの調製:

標記化合物を、[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]メタノール、メタンスルホニルクロリド、及びtert-ブチル3-(アミノメチル)アゼチジン-1-カルボキシラートを出発物質として使用して、スキーム1に従い実施例51と同様に、白色の泡として調製する。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.60 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.95-4.20 (m, 4H), 3.70 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

MS m/z (+ESI): 525.2, 527.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0449】

tert-ブチル3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]

メチル] アゼチジン-1-カルボキシラートの調製:

トリエチルアミン (637 μ L、4.56 mmol、1.5 当量) を、tert-ブチル 3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]メチルアミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート (1.6 g、3.04 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (60 mL) 中の攪拌されている溶液に室温に加え、それに続いて二炭酸ジ-tert-ブチル (797 mg、3.65 mmol、1.2 当量) を加える。室温での 2 時間の攪拌後、反応混合物を濃縮すると、残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 石油エーテル: 酢酸エチル、5:3、v/v) により精製すると、tert-ブチル 3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラートを白色の泡として与える (1.17 g、収率 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.62 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 1.40–1.55 (m, 18H)。

MS m/z (+ESI): 625.4, 627.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0450】

tert-ブチル 3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-ホルミルフェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラートの調製:

デス・マーチン・ペルヨージナン溶液 (0.75 mL、0.74 mmol、1.5 当量) を、tert-ブチル 3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート (310 mg、0.49 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (20 mL) 中の攪拌されている溶液に 0°C で加える。0°C での 1 時間の攪拌後、反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (20 mL) によりクエンチする。有機層を、水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 石油エーテル: 酢酸エチル、2:1、v/v) により精製すると、tert-ブチル 3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-ホルミルフェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラートを白色の泡として与える (260 mg、収率 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.98 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 1.40–1.55 (m, 18H)。

【0451】

2-フリルメチル (トリフェニル) ホスホニウムブロミドの調製:

トリフェニルホスフィン (1.63 g、6.20 mmol、1.0 当量) を、2-(ブロモメチル) フラン (1.0 g、6.20 mmol、1.0 当量) [4437-18-7] のトルエン (15 mL) 中の攪拌されている溶液に室温に加える。80°C での 6 時間の攪拌後、生じた懸濁液を濾過し、テトラヒドロフラン (20 mL) で洗浄し、真空中で乾燥させると、2-フリルメチル (トリフェニル) ホスホニウムブロミドを与え (2.0 g、収率 76%)、それをさらに精製せず次の工程に直接参加させる。

MS m/z (+ESI): 343.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0452】

10

20

30

40

50

tert-ブチル 3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-[(E)-2-(2-フリル)ビニル]フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラートの調製:

カリウム tert-ブトシド (89 mg、0.79 mmol、1.5 当量) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を、2-フリルメチル (トリフェニル) ホスホニウムブロミド (336 mg、0.79 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン (15 mL) 中の攪拌されている溶液に 0℃ で滴加する。0℃ での 15 分間の攪拌後、tert-ブチル 3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-ホルミルフェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート (330 mg、0.53 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を反応混合物に滴加する。0℃ での 30 分間の攪拌後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) によりクエンチする。テトラヒドロフランを蒸発させ、残渣を酢酸エチル (3×20 mL) 及び水 (20 mL) で抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 石油エーテル: 酢酸エチル、5:2、v/v) により精製すると、tert-ブチル 3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-[(E)-2-(2-フリル)ビニル]フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシレートを与える (245 mg、収率 67%)。

10

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.64 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85–7.05 (m, 4H), 6.25–6.45 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 4.43 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 2.65–2.85 (m, 1H), 1.43–1.60 (m, 18H)。

20

MS m/z (+ESI): 687.2, 689.2 [M+H]⁺。

【0453】

N-(アゼチジン-3-イルメチル)-1-[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-[(E)-2-(2-フリル)ビニル]フェニル]メタンアミンの調製:

30

標記化合物を、tert-ブチル 3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-[(E)-2-(2-フリル)ビニル]フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート (200 mg、0.30 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用して、スキーム 1 に従い実施例 158 と同様に、白色の固体として調製する (24 mg、収率 16%)。

【0454】

実施例 135: 2-(アゼチジン-3-イルメチルアミノ)-1-[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]フェニル]エタノン:

1-[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]フェニル]エタノンの調製:

40

標記化合物を、2-ブロモ-1-(プロモメチル)-4-クロロベンゼン (1.5 g、5.27 mmol、1.0 当量) 及び 1-(3-ヒドロキシフェニル)エタノン (0.26 g、10.5 mmol、2.0 当量) [121-71-1] を出発物質として使用して、スキーム 1 に従い実施例 136 と同様に、白色の固体として調製する (260 mg、収率 56%)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.82 (s, 1H), 7.40–7.65 (m, 5H), 7.42 (dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.60 (s, 3H)。

MS m/z (+ESI): 338.9, 340.9 [M+H]⁺。

【0455】

50

2-ブロモ-1-[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]フェニル]
エタノンの調製：

臭化銅 (I I) (1.05 g、4.7 mmol、2.0 当量) を、1-[3-[(2-
ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]フェニル]エタノン (800 mg、2.35
mmol、1.0 当量) のクロロホルム (10 mL) 及び酢酸エチル (10 mL) 中の攪
拌されている溶液に室温で加える。90℃での3時間の攪拌後、酢酸エチル (100 mL)
を加え、生じた混合物を濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフ
ィー (シリカゲル；石油エーテル：酢酸エチル、20：1、v/v) により精製すると、
2-ブロモ-1-[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]フェニル]
エタノンを白色の固体として与える (400 mg、収率 41%)。

10

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.84 (s, 1H), 7.
45-7.65 (m, 5H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.18 (s
, 2H), 4.94 (s, 2H)。

【0456】

2-(アゼチジン-3-イルメチルアミノ)-1-[3-[(2-ブロモ-4-クロロ
フェニル)メトキシ]フェニル]エタノンの調製：

標記化合物を、2-ブロモ-1-[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メト
キシ]フェニル]エタノン及び tert-ブチル 3-(アミノメチル)アゼチジン-1-
カルボキシラートを出発物質として使用して、スキーム 1 に従い実施例 158 と同様に、
白色の固体として調製する。

20

【0457】

実施例 136：1-[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルファニル]
フェニル]-N-(ピロリジン-3-イルメチル)メタンアミン：

メチル 3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルファニル]ベンゾアートの
調製：

2-ブロモ-1-(プロモメチル)-4-クロロベンゼン (845 mg、2.97 m
mol、1.0 当量) を、メチル 3-スルファニルベンゾアート (500 mg、2.97
mmol、1.0 当量) [72886-42-1] の N, N-ジメチルホルムアミド (1
0 mL) 中の攪拌されている溶液に室温で加え、それに続いて炭酸カリウム (822 mg
, 5.96 mmol、2.0 当量) を加える。室温での 20 時間の攪拌後、溶媒を蒸発さ
せ、残渣を酢酸エチル (3×20 mL) 及び水 (20 mL) で抽出する。合わせた有機層
をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、メチル 3-[(
2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルファニル]ベンゾアートを薄黄色の油と
して与え (1.1 g、収率 99%)、それをさらに精製せず次の工程に直接参加させる。

30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.80 (m, 3H), 7.
64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.3
9 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)。

MS m/z (+ESI): 371.0, 373.0 [M+H]⁺。

【0458】

[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルファニル]フェニル]メタノ
ールの調製：

40

水素化ホウ素リチウム (327 mg、14.9 mmol、5.0 当量) を、メチル 3-
[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルファニル]ベンゾアート (1.1 g
, 2.97 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン (15 mL) 中の攪拌されてい
る溶液に室温で加える。室 15℃での 20 時間の攪拌後、反応混合物を 2 M 塩酸 (10 mL)
によりクエンチし、酢酸エチル (3×10 mL) で抽出する。合わせた有機層を硫酸
ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェ
ニル)メチルスルファニル]フェニル]メタノールを薄黄色の油として与え (970 mg
, 収率 95%)、それをさらに精製せず次の工程に直接参加させる。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.76 (s, 1H), 7

50

. 38 (s, 2H), 7.15–7.30 (m, 4H), 5.22 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H).

MS m/z (+ESI): 342.9, 344.9 [M+H]⁺.

【0459】

3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルファニル]ベンズアルデヒドの調製:

二酸化マンガン (2.38 g、27.4 mmol、10.0 当量) を、[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルファニル]フェニル]メタノール (940 mg、2.74 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (20 mL) 中の攪拌されている溶液に室温で加える。室温での16時間の攪拌後、二酸化マンガンを経過により除去し、溶液を蒸発させると、3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルファニル]ベンズアルデヒドを薄黄色の油として与え (640 mg、収率69%)、それをさらに精製せず次の工程に直接参加させる。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.98 (s, 1H), 7.87 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65–7.75 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 4.37 (s, 2H).

【0460】

tert-ブチル 3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルファニル]フェニル]メチルアミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラートの調製:

標記化合物を、3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルファニル]ベンズアルデヒド (150 mg、0.44 mmol、1.0 当量) 及び tert-ブチル 3-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (97 mg、0.49 mmol、1.1 当量) [270912-72-6] を出発物質として使用して、スキーム1に従い実施例37と同様に、無色の油として調製する (177 mg、収率77%)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ ppm: 7.70 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.15–7.25 (m, 4H), 4.22 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

MS m/z (+ESI): 525.1, 527.1 [M+H]⁺.

【0461】

1-[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルファニル]フェニル]-N-(ピロリジン-3-イルメチル)メタンアミンの調製:

トリフルオロ酢酸 (0.6 mL、7.84 mmol、25.0 当量) を、tert-ブチル 3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルファニル]フェニル]メチルアミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート (170 mg、0.32 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (2 mL) 中の攪拌されている溶液に室温で加える。室温での30分間の攪拌後、ジエチルエーテルを加え、生じた沈殿物を濾過により回収すると、1-[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルファニル]フェニル]-N-(ピロリジン-3-イルメチル)メタンアミンを白色の固体として与える (190 mg、収率99%)。

【0462】

実施例137: 1-[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルフィニル]フェニル]-N-(ピロリジン-3-イルメチル)メタンアミン:

3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルフィニル]ベンズアルデヒドの調製:

メタクロロペルオキシ安息香酸 (337 mg、1.5 mmol、1.5 当量) を、3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルファニル]ベンズアルデヒド (340 mg、1.0 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (10 mL) 中の攪拌されて

10

20

30

40

50

いる溶液に 0℃で加える。室温での 16 時間の攪拌後、反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) によりクエンチし、酢酸エチル (3 × 20 mL) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 石油エーテル: 酢酸エチル、10:1~3:1、v/v) により精製すると、3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルフィニル]ベンズアルデヒドを白色の固体として与える (300 mg、収率 84%)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.06 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.45 (dd, J = 2.0 Hz, 8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.42 (m, 2H).

MS m/z (+ESI): 357.1, 359.1 [M+H]⁺.

【0463】

1-[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルフィニル]フェニル]-N-(ピロリジン-3-イルメチル)メタンアミンの調製:

標記化合物を、3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルフィニル]ベンズアルデヒド及びtert-ブチル3-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボキシラートを出発物質として使用して、スキーム 1 に従い実施例 37 及び 136 と同様に、白色の固体として調製する。

【0464】

実施例 141: 1-[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルホニル]フェニル]-N-(ピロリジン-3-イルメチル)メタンアミン:

標記化合物を、3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチルスルフィニル]ベンズアルデヒド及びtert-ブチル3-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボキシラートを出発物質として使用して、スキーム 1 に従い実施例 137 と同様に、白色の固体として調製する。

【0465】

実施例 149: N-(アゼチジン-3-イルメチル)-1-[3-[2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)エチニル]フェニル]メタンアミン:

3-[2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)エチニル]ベンズアルデヒドの調製:

トリフェニルホスフィン (230 mg、0.88 mmol、0.06 当量) のジオキサン (1 mL) 溶液を、ビス(ベンゾニトリル)パラジウム (II) クロリド (168 mg、0.43 mmol、0.03 当量) 及びヨウ化銅 (I) (56 mg、0.29 mmol、0.02 当量) のジオキサン (1 mL) 中の攪拌されている懸濁液に室温に加え、それに続いてジイソプロピルアミン (2.46 mL、17.5 mmol、1.2 当量)、2-ブロモ-4-クロロ-1-ヨードベンゼン (4.63 g、14.6 mmol、1.0 当量) [31928-44-6] 及び 3-エチニルベンズアルデヒド (1.9 g、14.6 mmol、1.0 当量) [77123-56-9] を加える。室温での 15 時間の攪拌後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、デカライトに通して濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 石油エーテル: ジクロロメタン、1:1、v/v) により精製すると、3-[2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)エチニル]ベンズアルデヒドを黄色の固体として与える (4.35 g、収率 93%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10.03 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H).

【0466】

N-(アゼチジン-3-イルメチル)-1-[3-[2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)エチニル]フェニル]メタンアミンの調製:

10

20

30

40

50

標記化合物を、3-[2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)エチニルベンズアルデヒド及びtert-ブチル3-(アミノメチル)アゼチジン-1-カルボキシラートを出発物質として使用して、スキーム4に従い実施例37及び136と同様に、白色の固体として調製する。

【0467】

実施例158：3-[(アゼチジン-3-イルメチルアミノ)メチル]-N-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチル]アニリン：

メチル3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]ベンゾアートの調製：

水素化ナトリウム(200mg、4.8mmol、1.2当量)を、メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾアート(1.0g、4.0mmol、1.0当量)[161111-23-5]のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)中の攪拌されている溶液に室温に加え、それに続いて2-ブロモ-1-(プロモメチル)-4-クロロベンゼン(1.7g、4.8mmol、1.2当量)を加える。室温での1時間の攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル(3×20mL)及び水(20mL)で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；石油エーテル：酢酸エチル、20：1、v/v)により精製すると、メチル3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]ベンゾアートを無色の油として与える(2.5g、収率94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.82 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.52 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.29 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)。

MS m/z (+ESI): 398.0, 400.0 [M-tBu+H]⁺。

【0468】

tert-ブチルN-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチル]-N-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]カルバマートの調製：

水素化アルミニウムリチウム(130mg、3.3mmol、1.0当量)を、メチル3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]ベンゾアート(1.5g、3.3mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン(10mL)中の攪拌されている溶液に0℃で加える。0℃での2時間の攪拌後、反応混合物をブライン(10mL)によりクエンチし、酢酸エチル(3×10mL)で抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；石油エーテル：酢酸エチル、5：1、v/v)により精製すると、tert-ブチルN-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチル]-N-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]カルバマートを薄黄色の粘性の油として与える(1.16g、収率41%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.72 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 5.18 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.43 (d, J=5.6Hz, 2H), 1.34 (s, 9H)。

MS m/z (+ESI): 370.0, 372.0 [M-tBu+H]⁺。

【0469】

tert-ブチルN-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチル]-N-(3-ホルミルフェニル)カルバマートの調製：

二酸化マンガン(1.6g、18.7mmol、10.0当量)を、tert-ブチルN-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチル]-N-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]カルバマート(800mg、1.9mmol、1.0当量)のアセトン(20mL)中の攪拌されている溶液に室温で加える。室温での3時間の攪拌後、二酸化マン

ガンを濾過により除去し、溶液を蒸発させると、残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル；石油エーテル：酢酸エチル、20：1、v/v）により精製すると、tert-ブチルN-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチル]-N-(3-ホルミルフェニル)カルバマート]フェニル]メチルアミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラートの調製：

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.95 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.44 (dd, J=2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 1.35 (s, 9H).
MS m/z (+ESI): 368.0, 370.0 [M-tBu+H]⁺.

【0470】

tert-ブチル3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチル]-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]フェニル]メチルアミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラートの調製：

標記化合物を、tert-ブチルN-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチル]-N-(3-ホルミルフェニル)カルバマート (200 mg、0.47 mmol、1.0 当量) 及び tert-ブチル3-(アミノメチル)アゼチジン-1-カルボキシラート (80 mg、0.47 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用して、スキーム1に従い実施例37と同様に、無色の油として調製する (200 mg、収率71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.69 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.52 (m, 3H), 1.34 (s, 18H).

MS m/z (+ESI): 594.2, 596.2 [M+H]⁺.

【0471】

3-[(アゼチジン-3-イルメチルアミノ)メチル]-N-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチル]アニリンの調製：

トリフルオロ酢酸 (0.5 mL、6.53 mmol、19.0 当量) を、tert-ブチル3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチル]-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]フェニル]メチルアミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラート (200 mg、0.34 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (2 mL) 中の攪拌されている溶液に室温で加える。室温での3時間の攪拌後、反応混合物を濃縮し、残渣を分取HPLCにより精製すると、3-[(アゼチジン-3-イルメチルアミノ)メチル]-N-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メチル]アニリンを白色の固体として与える (48 mg、収率36%)。

【0472】

実施例165：N-(アゼチジン-3-イルメチル)-2-[3-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]フェニル]エタンアミン：

3-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]ベンゾニトリルの調製：

標記化合物を、2-ブロモ-4-クロロ-1-(ジエトキシホスホリルメチル)ベンゼン (100 mg、0.29 mmol、1.0 当量) 及び3-ホルミルベンゾニトリル (42 mg、0.32 mmol、1.1 当量) [24964-64-5] を出発物質として使用して、スキーム3に従い実施例168と同様に、白色の固体として調製する (70 mg、収率75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.10 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=7.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=1.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J=16.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J=16.4

10

20

30

40

50

H z, 1 H) .

【0473】

3-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]ベンズアルデヒドの調製:

水素化ジイソブチルアルミニウム(1Mのテトラヒドロフラン溶液、1.90mL、1.90mmol、1.5当量)を、3-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]ベンズニトリル(400mg、1.26mmol、1.0当量)のジクロロメタン(5mL)中の撹拌されている溶液に0℃で滴加する。室温での16時間の撹拌後、反応混合物を100gの碎氷及び2N塩酸(10mL)に注ぐ。相を分離し、水相を酢酸エチル(3×15mL)で抽出する。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、3-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]ベンズアルデヒドを黄色の固体として与え(330mg、収率82%)、それをさらに精製せず次の工程に直接参加させる。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.07(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.96(d, J=8.4Hz, 1H), 7.91(d, J=8.4Hz, 1H), 7.87(d, J=7.6Hz, 1H), 8.25(d, J=2.0Hz, 1H), 7.65(dd, J=7.6Hz, 8.4Hz, 1H), 7.53(dd, J=2.0Hz, 8.4Hz, 1H), 7.48(m, 2H) .

【0474】

2-[3-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]フェニル]アセトアルデヒドの調製:

リチウムジイソプロピルアミド(2Mのテトラヒドロフラン溶液、2.40mL、4.80mmol、3.0当量)を、(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド(800mg、2.33mmol、1.5当量)のテトラヒドロフラン(20mL)中の撹拌されている懸濁液に0℃に加える。室温での1時間の撹拌後、3-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]ベンズアルデヒド(500mg、1.55mmol、1.0当量)を反応混合物に室温に加える。室温での1時間の撹拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)を加えて、反応をクエンチする。生じた混合物を酢酸エチル(3×20mL)で抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、黄色の油を与え、それをテトラヒドロフラン(5mL)及び濃塩酸(2.0mL)に溶解させる。室温での1時間の撹拌後、反応混合物を酢酸エチル(3×20mL)及び水(20mL)で抽出する。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 石油エーテル: 酢酸エチル、20:1~10:1、v/v)により精製すると、2-[3-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]フェニル]アセトアルデヒドを黄色の油として与える(180mg、収率37%)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.75(s, 1H), 7.78(m, 2H), 7.48(m, 3H), 7.30-7.43(m, 2H), 7.25(m, 2H), 3.83(s, 2H) .

【0475】

N-(アゼチジン-3-イルメチル)-2-[3-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]フェニル]エタンアミンの調製:

標記化合物を、2-[3-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]フェニル]アセトアルデヒド及びtert-ブチル3-(アミノメチル)アゼチジン-1-カルボキシラートを出発物質として使用して、スキーム3に従い実施例37及び158と同様に、白色の固体として調製する。

【0476】

実施例168: N-(アゼチジン-3-イルメチル)-1-[3-[(Z/E)-3-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)アリル]フェニル]メタンアミン:

2-ブロモ-4-クロロ-1-(ジエトキシホスホリルメチル)ベンゼンの調製:

10

20

30

40

50

亜リン酸トリエチル（30.03 mL、175.82 mmol、5.0当量）を、2-ブロモ-1-（プロモメチル）-4-クロロベンゼン（10.0 g、35.16 mmol、1.0当量）のトルエン（100 mL）中の攪拌されている溶液に室温に加える。還流条件下での4時間の攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；石油エーテル：酢酸エチル、10：1～1：1、v/v）により精製すると、2-ブロモ-4-クロロ-1-（ジエトキシホスホリルメチル）ベンゼンを薄黄色の油として与える（12.0 g、収率85%）。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, DMSO-d₆） δ ppm：7.75（s, 1H）, 7.44（m, 2H）, 4.97（m, 4H）, 3.39（m, 2H）, 1.19（m, 6H）.

MS m/z（+ESI）：341.0 [M+H]⁺.

【0477】

2-〔3-〔（Z/E）-3-（2-ブロモ-4-クロロフェニル）アリル〕フェニル〕-1, 3-ジオキソランの調製：

水素化ナトリウム（400 mg、16.8 mmol、2.6当量）を、2-ブロモ-4-クロロ-1-（ジエトキシホスホリルメチル）ベンゼン（2.86 g、8.39 mmol、1.3当量）のテトラヒドロフラン（50 mL）中の攪拌されている溶液に室温に加え、それに続いて2-〔3-（1, 3-ジオキソラン-2-イル）フェニル〕アセトアルデヒド（1.24 g、6.45 mmol、1.0当量）〔88679-83-8〕を加える。室温での24時間の攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル（3×50 mL）及び水（50 mL）で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；石油エーテル：酢酸エチル、10：1、v/v）により精製すると、2-〔3-〔（Z/E）-3-（2-ブロモ-4-クロロフェニル）アリル〕フェニル〕-1, 3-ジオキソランを黄色の油として与える（1.6 g、収率65%）。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, DMSO-d₆） δ ppm：7.75（m, 1H）, 7.68（d, J=8.4 Hz, 1H）, 7.42（m, 2H）, 7.33（m, 3H）, 6.68（d, J=16.0 Hz, 1H）, 6.47（m, 1H）, 5.70（s, 1H）, H, 4.04（m, 2H）, 3.92（m, 2H）, 3.60（m, 2H）.

MS m/z（+ESI）：379.1, 381.1 [M+H]⁺.

【0478】

3-〔（Z/E）-3-（2-ブロモ-4-クロロフェニル）アリル〕ベンズアルデヒドの調製：

1 N塩酸（30 mL）を、2-〔3-〔（Z/E）-3-（2-ブロモ-4-クロロフェニル）アリル〕フェニル〕-1, 3-ジオキソラン（1.5 g、3.95 mmol、1.0当量）のテトラヒドロフラン（30 mL）中の攪拌されている溶液に室温に加える。60℃での2時間の攪拌後、反応混合物を酢酸エチル（3×30 mL）及び水（20 mL）で抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の添加により、pHを7に調整する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；石油エーテル：酢酸エチル、15：1、v/v）により精製すると、3-〔（Z/E）-3-（2-ブロモ-4-クロロフェニル）アリル〕ベンズアルデヒドを黄色の油として与える（1.1 g、収率84%）。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, DMSO-d₆） δ ppm：10.00（s, 1H）, 7.73（m, 4H）, 7.58（m, 2H）, 7.42（m, 1H）, 6.71（d, J=16.0 Hz, 1H）, 6.53（m, 1H）, 3.68（m, 2H, ）.

MS m/z（+ESI）：334.9, 337.0 [M+H]⁺.

【0479】

N-（アゼチジン-3-イルメチル）-1-〔3-〔（Z/E）-3-（2-ブロモ-4-クロロフェニル）アリル〕フェニル〕メタンアミンの調製：

標記化合物を、3-〔（Z/E）-3-（2-ブロモ-4-クロロフェニル）アリル

10

20

30

40

50

〕ベンズアルデヒド及びtert-ブチル3-(アミノメチル)アゼチジン-1-カルボキシラートを出発物質として使用して、スキーム3に従い実施例37及び158と同様に、白色の固体として調製する。

【0480】

実施例173：N-(アゼチジン-3-イルメチル)-1-[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシメチル]フェニル]メタンアミン：

[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシメチル]フェニル]メタノールの調製：

水素化ナトリウム(125mg、3.13mmol、1.2当量)を、[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]メタノール(360mg、2.60mmol、1.0当量)[626-18-6]のN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中の攪拌されている溶液に室温で加え、それに続いて2-ブロモ-1-(ブロモメチル)-4-クロロベンゼン(738mg、2.60mmol、1.0当量)を加える。室温での15時間の攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル(3×20mL)及び水(20mL)で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；石油エーテル：酢酸エチル、8：1、v/v)により精製すると、[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシメチル]フェニル]メタノールを薄黄色の油として与え(300mg、収率34%)、それをさらに精製せず次の工程に直接参加させる。

【0481】

N-(アゼチジン-3-イルメチル)-1-[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシメチル]フェニル]メタンアミンの調製：

標記化合物を、[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシメチル]フェニル]メタノール及びtert-ブチル3-(アミノメチル)アゼチジン-1-カルボキシラートを出発物質として使用して、スキーム1に従い実施例158と同様に、白色の固体として調製する。

【0482】

実施例183：1-[3-アリルオキシ-5-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルファニルメチル]フェニル]-N-アゼチジン-3-イルメチル)メタンアミン：

ジメチル5-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシベンゼン-1,3-ジカルボキシラートの調製：

tert-ブチルクロロジメチルシラン(8.61g、57.1mmol、1.2当量)を、ジメチル(dimethyl)5-ヒドロキシベンゼン-1,3-ジカルボキシラート(10g、47.6mmol、1.0当量)及びイミダゾール(3.89g、57.1mmol、1.2当量)のジクロロメタン(60mL)中の攪拌されている溶液に室温で加える。室温での6時間の攪拌後、固体を濾去し、濾液をブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、ジメチル5-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシベンゼン-1,3-ジカルボキシラートを白色の固体として与える(13.75g、収率89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.10 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 0.22 (s, 6H)

【0483】

メチル3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-5-(メチルスルホニルオキシメチル)ベンゾートの調製：

標記化合物を、ジメチル5-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシベンゼン-1,3-ジカルボキシラート及びメタンスルホニルクロリドを出発物質として使用して、スキーム2に従い実施例51及び158と同様に、白色の固体として調製する。この化合物を、さらに精製せずに次の工程に直接参加させる。

【0484】

メチル3-〔tert-ブチル(ジメチル)シリル〕オキシ-5-〔〔4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル〕スルファニルメチル〕ベンゾアートの調製:

4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンチオール(1.25g、5.87mmol、1.1当量)を、メチル3-〔tert-ブチル(ジメチル)シリル〕オキシ-5-(メチルスルホニルメチル)ベンゾアート(2.00g、5.34mmol、1.0当量)のN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)中の攪拌されている溶液に室温に加え、それに続いて炭酸セシウム(3.48g、10.68mmol、2.0当量)を加える。30℃での4時間の攪拌後、反応混合物を濃縮し、酢酸エチル(3×50mL)及び水(50mL)で抽出する。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、メチル3-〔tert-ブチル(ジメチル)シリル〕オキシ-5-〔〔4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル〕スルファニルメチル〕ベンゾアートを無色の油として与える(2.10g、収率80%)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.64(s, 1H), 7.02-7.51(m, 5H), 4.11(s, 2H), 3.94(s, 3H), 0.93(s, 9H), 0.12(s, 6H).

【0485】

メチル3-〔〔4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル〕スルファニルメチル〕-5-ヒドロキシベンゾアートの調製:

テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド(1Mのテトラヒドロフラン溶液、8.55mL、8.55mmol、1.1当量)を、メチル3-〔tert-ブチル(ジメチル)シリル〕オキシ-5-〔〔4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル〕スルファニルメチル〕ベンゾアート(2.10g、4.28mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン(20mL)中の攪拌されている溶液に室温に加える。30℃での2時間の攪拌後、反応混合物を濃縮し、酢酸エチル(3×20mL)及び水(20mL)で抽出する。合わせた有機層を、飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、メチル3-〔〔4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル〕スルファニルメチル〕-5-ヒドロキシベンゾアートを無色の油として与える(1.60g、収率99%)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.65(s, 1H), 7.03-7.51(m, 5H), 4.11(s, 2H), 3.92(s, 3H).

【0486】

メチル3-アリルオキシ-5-〔〔4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル〕スルファニルメチル〕ベンゾアートの調製:

標記化合物を、メチル3-〔〔4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル〕スルファニルメチル〕-5-ヒドロキシベンゾアート(1.60g、4.23mmol、1.0当量)及び臭化アリル(550μL、6.37mmol、1.5当量)を出発物質として使用して、スキーム2に従い実施例37と同様に、無色の油として調製する(1.32g、収率75%)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.63(s, 1H), 7.05-7.53(m, 5H), 5.97-6.07(m, 1H), 5.40(m, 1H), 5.29(m, 1H), 4.53(m, 2H), 4.13(s, 2H), 3.90(s, 3H).

【0487】

〔3-アリルオキシ-5-〔〔4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル〕スルファニルメチル〕フェニル〕メタノールの調製:

水素化ジイソブチルアルミニウム(1Mのテトラヒドロフラン溶液、9.40mL、9.40mmol、3.0当量)を、メチル3-アリルオキシ-5-〔〔4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル〕スルファニルメチル〕ベンゾアート(1.30g、3.12mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン(30mL)中の攪拌されている溶

10

20

30

40

50

液に -78°C で滴加する。 -78°C での4時間の攪拌後、反応混合物を1N塩酸(10 mL)に注ぐ。相を分離し、水相を酢酸エチル($3 \times 50\text{ mL}$)で抽出する。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、[3-アリルオキシ-5-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルファニルメチル]フェニル]メタノールを無色の油として与える(1.20 g、収率99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ ppm: 7.64 (s, 1H), 7.30–7.39 (m, 2H), 6.80–6.90 (m, 3H), 5.99–6.09 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.52 (m, 2H), 4.13 (s, 2H).

【0488】

1-[3-アリルオキシ-5-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルファニルメチル]フェニル]-N-アゼチジン-3-イルメチル)メタンアミンの調製:

標記化合物を、[3-アリルオキシ-5-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルファニルメチル]フェニル]メタノール、メタンスルホニルクロリド及びtert-ブチル3-(アミノメチル)アゼチジン-1-カルボキシラートを出発物質として使用して、スキーム2に従い実施例51及び158と同様に、薄黄色の固体として調製する。

【0489】

実施例201: N-(アゼチジン-3-イルメチル)-3-[3-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]フェノキシ]プロパン-1-アミン:

3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシベンズアルデヒドの調製:

標記化合物を、3-ヒドロキシベンズアルデヒド(1.0 g、8.19 mmol、1.0当量)[100-83-4]及びtert-ブチルクロロジメチルシラン(1.48 g、9.09 mmol、1.1当量)を出発物質として使用して、スキーム3に従い実施例183と同様に、無色の油として調製する(1.9 g、収率99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ ppm: 9.95 (s, 1H), 7.47 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 0.99 (s, 9H), 0.22 (s, 6H).

【0490】

3-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]フェノールの調製:

2-ブロモ-4-クロロ-1-(ジエトキシホスホリルメチル)ベンゼン(305 mg、0.89 mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン(3 mL)溶液を、カリウムtert-ブトキシド(106 mg、0.94 mmol、1.05当量)のテトラヒドロフラン(5 mL)中の攪拌されている溶液に 0°C で滴加する。 0°C での30分間の攪拌後、3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシベンズアルデヒド(190 mg、0.80 mmol、0.9当量)を反応混合物に 0°C で加える。 0°C での1時間の攪拌及び室温での15時間の攪拌後、反応混合物を酢酸エチル($3 \times 30\text{ mL}$)及び飽和塩化アンモニウム水溶液(30 mL)で抽出する。合わせた有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをテトラヒドロフラン(5 mL)に溶解させてから、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド(233 mg、0.89 mmol、1.0当量)を加える。室温での4時間の攪拌後、反応混合物を濃縮すると、残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 石油エーテル: 酢酸エチル、5:1、v/v)により精製すると、3-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]フェノールを薄黄色の固体として与える(180 mg、収率65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ ppm: 7.58 (m, 2H), 7.36 (d, $J=16.0\text{ Hz}$, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.10 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (d, $J=16.0\text{ Hz}$, 1H), 6.

7.8 (dd, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 8.0 Hz , 1H).

【0491】

2-ブロモ-4-クロロ-1-[(E)-2-[3-(3-クロロプロポキシ)フェニル]ビニル]ベンゼンの調製:

標記化合物を、3-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]フェノール (317 mg、1.02 mmol、1.0 当量) 及び 1-ブロモ-3-クロロプロパン (322 mg、2.05 mmol、2.0 当量) を出発物質として使用して、スキーム 3 に従い実施例 37 と同様に、薄黄色の油として調製する (374 mg、収率 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.58 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.87 (dd, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 8.0 Hz , 1H), 4.17 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.77 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.26 (m, 2H).

【0492】

2-ブロモ-4-クロロ-1-[(E)-2-[3-(3-ヨードプロポキシ)フェニル]ビニル]ベンゼンの調製:

ヨウ化ナトリウム (1.71 g、11.4 mmol、20.0 当量) を、2-ブロモ-4-クロロ-1-[(E)-2-[3-(3-クロロプロポキシ)フェニル]ビニル]ベンゼン (220 mg、0.57 mmol、1.0 当量) のアセトン (18 mL) 中の攪拌されている溶液に室温に加え、生じた混合物を 60°C で 36 時間攪拌する。次いで、溶媒を蒸発させると、2-ブロモ-4-クロロ-1-[(E)-2-[3-(3-ヨードプロポキシ)フェニル]ビニル]ベンゼンを薄黄色の固体として与え (272 mg、収率 99%)、それをさらに精製せず次の工程に直接参加させる。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.57 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.84 (dd, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 7.6 Hz , 1H), 4.08 (t, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.38 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.29 (m, 2H).

【0493】

N-(アゼチジン-3-イルメチル)-3-[3-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]フェノキシ]プロパン-1-アミンの調製:

標記化合物を、2-ブロモ-4-クロロ-1-[(E)-2-[3-(3-ヨードプロポキシ)フェニル]ビニル]ベンゼン及び tert-ブチル 3-(アミノメチル)アゼチジン-1-カルボキシラートを出発物質として使用して、スキーム 3 に従い実施例 51 及び 158 と同様に、白色の固体として調製する。

【0494】

実施例 232: [3-[(アゼチジン-3-イルメチルアミノ)メチル]-5-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]フェニル]メチル-(カルボキシメチル)-ジメチルアンモニウム:

tert-ブチル 3-[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-(メチルスルホニルオキシメチル)フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニルアミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラートの調製:

標記化合物を、[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]メチルメタンスルホナート、tert-ブチル 3-(アミノメチル)アゼチジン-1-カルボキシラート、二炭酸ジ-tert-ブチル、及びメタンスルホニルクロリドを出発物質として使用して、スキーム 1 に従い実施例 51 及び 130 と同様に調製する。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.2

10

20

30

40

50

3 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.08 and 2.97 (2s, 3H), 2.73 (m, 1H), 1.67 and 1.40 (2s, 18H).

【0495】

tert-ブチル 3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-(メチルアミノメチル)フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラートの調製:

2Nメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液(8mL、16mmol、16.3当量)を、tert-ブチル 3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-(メチルスルホニルオキシメチル)フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート(693mg、0.98mmol、1.0当量)の攪拌されている溶液に室温で加える。室温での2時間の攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル;ジクロロメタン:メタノール、8:1、v/v)により精製すると、tert-ブチル 3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-(メチルアミノメチル)フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラートを薄黄色の半固体として与える(263mg、収率42%)。

MS m/z (+ESI): 638.1, 640.1 [M+H]⁺.

【0496】

[3-[(アゼチジン-3-イルメチルアミノ)メチル]-5-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]フェニル]メチル-(カルボキシメチル)-ジメチルアンモニウムの調製:

標記化合物を、tert-ブチル 3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-(メチルアミノメチル)フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート、tert-ブチル 2-ブロモアセタート、及びヨードメタンを出発物質として使用して、スキーム1に従い実施例37及び387と同様に、白色の半固体として調製する。

【0497】

実施例236: 1-[3-[(Z)-2-(4-tert-ブチルフェニル)ビニル]フェニル]-N-(ピロリジン-3-イルメチル)メタンアミン:

(4-tert-ブチルフェニル)メチルトリフェニルホスホニウムの調製:

1-(ブロモメチル)-4-tert-ブチルベンゼン(500mg、1.76mmol、1.0当量)[18880-00-7]とトリフェニルホスフィン(461mg、1.76mmol、1.0当量)のキシレン(10mL)中の混合物を還流条件下で140℃において20時間加熱する。生じた沈殿物を濾過により回収し、ジエチルエーテルで洗浄すると、(4-tert-ブチルフェニル)メチルトリフェニルホスホニウムを白色の固体として与える(4.0g、収率93%)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.59-7.78 (m, 15H), 7.14 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.29 (d, J=14.0Hz, 1H), 1.22 (s, 9H).

MS m/z (+ESI): 409.2 [M+H]⁺.

【0498】

3-[(E)-2-(4-tert-ブチルフェニル)ビニル]ベンズアルデヒド及び3-[(Z)-2-(4-tert-ブチルフェニル)ビニル]ベンズアルデヒドの調製:

酸化銀(I)(616mg、2.65mmol、1.0当量)を、(4-tert-ブチルフェニル)メチルトリフェニルホスホニウム(1.3g、2.65mmol、1.0当量)及びベンゼン-1,3-ジカルバルデヒド(356mg、2.65mmol、1.0当量)[626-19-7]のジオキサン(40mL)中の攪拌されている溶液に室温で加える。100℃での30分間の攪拌後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮すると、残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル;石油エーテル:酢酸エチ

10

20

30

40

50

ル、50 : 1、v/v) により精製すると、3-[(E)-2-(4-tert-ブチルフェニル)ビニル]ベンズアルデヒドを白色の固体として(250mg、収率36%)、及び3-[(Z)-2-(4-tert-ブチルフェニル)ビニル]ベンズアルデヒドを黄色の油として与える(260mg、収率37%)。

3-[(E)-2-(4-tert-ブチルフェニル)ビニル]ベンズアルデヒド：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 10.05 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.63 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.49 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.42 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.09-7.22 (m, $J=16.4\text{Hz}$, 2H), 1.34 (s, 9H)。

3-[(Z)-2-(4-tert-ブチルフェニル)ビニル]ベンズアルデヒド：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.90 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.55 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.25 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.15 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.57-6.69 (m, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 1.29 (s, 9H)。

10

【0499】

tert-ブチル3-[[[3-[(Z)-2-(4-tert-ブチルフェニル)ビニル]フェニル]メチルアミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラートの調製：

標記化合物を、3-[(Z)-2-(4-tert-ブチルフェニル)ビニル]ベンズアルデヒド(130mg、0.49mmol、1.0当量)及びtert-ブチル3-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(99mg、0.49mmol、1.0当量)を出発物質として使用して、スキーム3に従い実施例37と同様に、無色の油として調製する(150mg、収率68%)。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.15-7.26 (m, 8H), 6.56-6.64 (m, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.59 (m, 6H), 2.37 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.28 (s, 9H)。

MS m/z (+ESI): 449.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0500】

1-[3-[(Z)-2-(4-tert-ブチルフェニル)ビニル]フェニル]-N-(ピロリジン-3-イルメチル)メタンアミンの調製：

30

tert-ブチル3-[[[3-[(Z)-2-(4-tert-ブチルフェニル)ビニル]フェニル]メチルアミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート(150mg、0.33mmol、1.0当量)の、2Nの塩化水素酸の酢酸エチル溶液(5mL)中の溶液を室温で1時間攪拌する。次いで、反応混合物を濃縮すると、残渣を与え、それを酢酸エチルと共にトリチュレートすると沈殿物を与え、それを濾過により回収すると、1-[3-[(Z)-2-(4-tert-ブチルフェニル)ビニル]フェニル]-N-(ピロリジン-3-イルメチル)メタンアミンを白色の固体として与える(110mg、収率92%)。

【0501】

実施例263：4-[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-[(ピロリジン-3-イルメチルアミノ)メチル]フェニル]メトキシ]-1,1-ジメチル-ピロリジン-1-イウム-2-カルボン酸：

40

3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-(ヒドロキシメチル)ベンズアルデヒドの調製：

標記化合物を、[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]メタノール(2.9mg、8.11mmol、1.0当量)を出発物質として使用して、スキーム1に従い実施例136と同様に、白色の固体として調製する(2.2g、収率76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ ppm: 9.95 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.34 (s, 1H)

50

, 5.20 (s, 2H), 4.59 (s, 2H).

【0502】

3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-(プロモメチル)ベンズアルデヒドの調製:

N-ブロモスクシンイミド (7.16 g、40.21 mmol、1.2 当量) を、3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-(ヒドロキシメチル)ベンズアルデヒド (13.0 g、36.56 mmol、1.0 当量) 及びトリフェニルホスフィン (10.55 g、40.21 mmol、1.2 当量) のジクロロメタン (600 mL) 中の攪拌されている溶液に 0℃ で加える。室温での 4 時間の攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 石油エーテル: ジクロロメタン、2: 1、v/v) により精製すると、3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-(プロモメチル)ベンズアルデヒドを白色の固体として与える (2.2 g、収率 76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.99 (s, 1H), 7.65 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (dd, $J=2.0$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.53 (s, 2H).

【0503】

O1-tert-ブチルO2-エチル4-[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-ホルミルフェニル]メトキシ]ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラートの調製:

水素化ナトリウム (380 mg、9.64 mmol、1.0 当量) を、O1-tert-ブチルO2-エチル (2R, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (2.5 g、9.64 mmol、1.0 当量) [77450-00-1] のN, N-ジメチルホルムアミド (60 mL) 中の攪拌されている溶液に -20℃ で加え、それに続いて 3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-(プロモメチル)ベンズアルデヒド (4.84 g、11.57 mmol、1.2 当量) 及びテトラブチルアンモニウムヨード (178 mg、0.48 mmol、0.05 当量) を加える。10℃ での 15 時間の攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル (3×40 mL) 及び飽和塩化アンモニウム水溶液 (40 mL) で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 石油エーテル: 酢酸エチル、3: 1、v/v) により精製すると、O1-tert-ブチルO2-エチル4-[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-ホルミルフェニル]メトキシ]ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラートを薄黄色の半固体として与える (3.55 g、収率 62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.98 (s, 1H), 7.64 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.50 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.18 (m, 3H), 3.60 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.45 (m, 9H), 1.2 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

MS m/z (+ESI): 596.1, 598.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0504】

エチル4-[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-ホルミルフェニル]メトキシ]ピロリジン-2-カルボキシラートの調製:

トリフルオロ酢酸 (0.3 mL、2.29 mmol、12.7 当量) を、O1-tert-ブチルO2-エチル4-[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-ホルミルフェニル]メトキシ]ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (110 mg、0.18 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (2 mL) 中の攪拌されている溶液に室温で加える。室温での 2 時間の攪拌後、反応混合物を濃縮すると、エチル4

10

20

30

40

50

ー [[3 - [(2 - ブロモ - 4 - クロロ - フェニル) メトキシ] - 5 - ホルミル - フェニル] メトキシ] ピロリジン - 2 - カルボキシラートを薄紅色の固体として与える (90 mg、収率 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 9.97 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.34 (dd, $J = 2.0$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.4 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.55 - 3.75 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

MS m/z (+ESI) : 496.0, 498.0 [$\text{M} + \text{H}$]⁺。

10

【 0505 】

エチル 4 - [[3 - [(2 - ブロモ - 4 - クロロ - フェニル) メトキシ] - 5 - ホルミル - フェニル] メトキシ] - 1, 1 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イウム - 2 - カルボキシラートの調製 :

標記化合物を、エチル 4 - [[3 - [(2 - ブロモ - 4 - クロロ - フェニル) メトキシ] - 5 - ホルミル - フェニル] メトキシ] ピロリジン - 2 - カルボキシラート (90 mg、0.17 mmol、1.0 当量) 及びヨードメタン (50 μL 、0.86 mmol、5.0 当量) を出発物質として使用して、スキーム 1 に従い実施例 387 と同様に、無色の油として調製する (90 mg、収率 95%)。

MS m/z (+ESI) : 524.3, 526.3 [$\text{M} + \text{H}$]⁺。

20

【 0506 】

エチル 4 - [[3 - [(2 - ブロモ - 4 - クロロ - フェニル) メトキシ] - 5 - [[(1 - tert - ブトキシカルボニルピロリジン - 3 - イル) メチルアミノ] メチル] フェニル] メトキシ] - 1, 1 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イウム - 2 - カルボキシラートの調製 :

tert - ブチル 3 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (51 mg、0.26 mmol、1.5 当量) を、エチル 4 - [[3 - [(2 - ブロモ - 4 - クロロ - フェニル) メトキシ] - 5 - ホルミル - フェニル] メトキシ] - 1, 1 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イウム - 2 - カルボキシラート (90 mg、0.17 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (3 mL) 中の攪拌されている溶液に室温で加え、それに続いて一滴の酢酸を加える。室温での 30 分間の攪拌後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (22 mg、0.34 mmol、2.0 当量) を加える。室温での 12 時間の攪拌後、反応混合物を濃縮すると、残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル ; ジクロロメタン : メタノール、10 : 1、v/v) により精製すると、エチル 4 - [[3 - [(2 - ブロモ - 4 - クロロ - フェニル) メトキシ] - 5 - [[(1 - tert - ブトキシカルボニルピロリジン - 3 - イル) メチルアミノ] メチル] フェニル] メトキシ] - 1, 1 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イウム - 2 - カルボキシラートを無色の半固体として与える (110 mg、収率 90%)。

30

MS m/z (+ESI) : 708.2, 710.2 [$\text{M} + \text{H}$]⁺。

【 0507 】

40

4 - [[3 - [(2 - ブロモ - 4 - クロロ - フェニル) メトキシ] - 5 - [[(1 - tert - ブトキシカルボニルピロリジン - 3 - イル) メチルアミノ] メチル] フェニル] メトキシ] - 1, 1 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イウム - 2 - カルボン酸の調製 :

水酸化リチウム (80 mg、1.9 mmol、5.0 当量) を、エチル 4 - [[3 - [(2 - ブロモ - 4 - クロロ - フェニル) メトキシ] - 5 - [[(1 - tert - ブトキシカルボニルピロリジン - 3 - イル) メチルアミノ] メチル] フェニル] メトキシ] - 1, 1 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イウム - 2 - カルボキシラート (270 mg、0.38 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン (10 mL) 及び水 (5 mL) 中の攪拌されている溶液に室温で加える。室温での 2 時間の攪拌後、反応混合物を濃縮すると、4 - [[3 - [(2 - ブロモ - 4 - クロロ - フェニル) メトキシ] - 5 - [[(1 - tert

50

ーブトキシカルボニルピロリジン-3-イル)メチルアミノ]メチル]フェニル]メトキシ]-1, 1-ジメチル-ピロリジン-1-イウム-2-カルボン酸を白色の半固体として与え(260mg、収率99%)、それをさらに精製せず次の工程に直接参加させる。
MS m/z (+ESI): 680. 2, 682. 2 [M+H]⁺.

【0508】

4-[[3-[(2-ブロモ-4-クロロ-フェニル)メトキシ]-5-[(ピロリジン-3-イルメチルアミノ)メチル]フェニル]メトキシ]-1, 1-ジメチル-ピロリジン-1-イウム-2-カルボン酸の調製:

標記化合物を、4-[[3-[(2-ブロモ-4-クロロ-フェニル)メトキシ]-5-[[(1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル)メチルアミノ]メチル]フェニル]メトキシ]-1, 1-ジメチル-ピロリジン-1-イウム-2-カルボン酸(250mg、0. 37mmol、1. 0当量)を出発物質として使用して、スキーム1に従い実施例158と同様に、白色の固体として調製する(58mg、収率27%)。

【0509】

実施例354: N-[[3-アリルオキシ-5-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロ-フェニル)ビニル]フェニル]メチル]ピペリジン-4-カルボキサミド:

[3-アリルオキシ-5-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロ-フェニル)ビニル]フェニル]メタノールの調製:

標記化合物を、[3-アリルオキシ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]メタノール及び2-ブロモ-4-クロロ-1-(ジエトキシホスホリルメチル)ベンゼンを出発物質として使用して、スキーム3に従い実施例158及び168と同様に、白色の固体として調製する。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7. 60 (m, 2H), 7. 39 (d, J=16. 4Hz, 1H), 7. 28 (m, 1H), 7. 15 (s, 1H), 7. 04 (s, 1H), 6. 98 (d, J=16. 4Hz, 1H), 6. 91 (s, 1H), 6. 11 (m, 1H), 5. 47 (m, 1H), 5. 33 (m, 1H), 4. 72 (m, 2H), 4. 61 (m, 2H).

【0510】

2-[[3-アリルオキシ-5-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロ-フェニル)ビニル]フェニル]メチル]イソインドリン-1, 3-ジオンの調製:

ジイソプロピルアゾジカルボキシラート(8. 3mL、42. 14mmol、2. 0当量)を、[3-アリルオキシ-5-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロ-フェニル)ビニル]フェニル]メタノール(8. 0g、21. 07mmol、1. 0当量)、トリフェニルホスフィン(11. 05g、42. 14mmol、2. 0当量)、及びフタルイミド(4. 65g、31. 06mmol、1. 5当量)のテトラヒドロフラン(200mL)中の攪拌されている溶液に0℃で加える。50℃での1時間の攪拌後、反応混合物を濃縮すると、残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; ジクロロメタン: 石油エーテル、2: 1、v/v)により精製すると、2-[[3-アリルオキシ-5-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロ-フェニル)ビニル]フェニル]メチル]イソインドリン-1, 3-ジオンを白色の固体として与える(8. 5g、収率79%)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7. 92 (m, 4H), 7. 85 (d, J=8. 8Hz, 1H), 7. 79 (d, J=2. 0Hz, 1H), 7. 48 (dd, J=2. 4Hz, 8. 4Hz, 1H), 7. 28 (m, 2H), 7. 11 (m, 2H), 6. 86 (s, 1H), 6. 07 (m, 1H), 5. 40 (m, 1H), 5. 25 (m, 1H), 4. 78 (m, 2H), 4. 61 (m, 2H).

MS m/z (+ESI): 508. 0, 510. 0 [M+H]⁺.

【0511】

[3-アリルオキシ-5-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロ-フェニル)ビニル]フェニル]メタンアミンの精製:

ヒドラジン-水和物(0. 28mL、5. 7mmol、2. 0当量)を、2-[[3-

アリルオキシ-5-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]フェニル]メチル]イソインドリン-1,3-ジオン(1.45g、2.85mmol、1.0当量)のエタノール(50mL)中の撹拌されている溶液に室温に加える。還流条件下での2時間の撹拌後、反応混合物を濾過し、濃縮すると、[3-アリルオキシ-5-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]フェニル]メタンアミンを薄黄色の半固体として与え(8.5g、収率79%)、それをさらに精製せず次の工程に直接参加させる。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.85 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=2.4$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 3.74 (m, 2H).

10

【0512】

tert-ブチル4-[[3-アリルオキシ-5-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]フェニル]メチルカルバモイル]ピペリジン-1-カルボキシラートの調製:

1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボン酸(121mg、0.53mmol、1.0当量)[84358-13-4]を、[3-アリルオキシ-5-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]フェニル]メタンアミン(200mg、0.53mmol、1.0当量)の酢酸エチル(10mL)中の撹拌されている溶液に室温に加え、それに続いて4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド(301mg、0.79mmol、1.5当量)を加える。室温での15時間の撹拌後、反応混合物を濃縮すると、残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル;石油エーテル:酢酸エチル、1:1、v/v)により精製すると、tert-ブチル4-[[3-アリルオキシ-5-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]フェニル]メチルカルバモイル]ピペリジン-1-カルボキシラートを白色の固体として与える(300mg、収率96%)。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ ppm: 8.38 (m, 1H), 7.85 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=2.0$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.26 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.42 (m, 9H).

30

MS m/z (+ESI): 533.0, 535.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0513】

N-[[3-アリルオキシ-5-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]フェニル]メチル]ピペリジン-4-カルボキサミドの調製:

40

標記化合物を、tert-ブチル4-[[3-アリルオキシ-5-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]フェニル]メチルカルバモイル]ピペリジン-1-カルボキシラート(290mg、0.49mmol、1.0当量)を出発物質として使用して、スキーム3に従い実施例37と同様に、白色の固体として調製する(130mg、収率53%)。

【0514】

実施例369: N-[[3-アリルオキシ-5-[(アゼチジン-3-イルメチルアミノ)メチル]フェニル]メチル]-4-tert-ブチル-ベンゼンスルホンアミド:

tert-ブチル3-[[[3-アリルオキシ-5-(アミノメチル)フェニル]メチル]-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラート

50

の調製：

標記化合物を、メチル 3-ホルミルベンゾアート、tert-ブチル 3-(アミノメチル)アゼチジン-1-カルボキシラート、二炭酸ジ-tert-ブチル、及びフタルイミドを出発物質として使用して、スキーム 6 に従い実施例 37、130、136、及び 354 と同様に、無色の油として調製する。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.80 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.09 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.74 (m, 6H), 3.41 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 1.45 (m, 18H).

10

【0515】

tert-ブチル 3-[[[3-アリルオキシ-5-[(4-tert-ブチルフェニル)スルホニルアミノ]メチル]フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラートの調製：

4-tert-ブチルベンゼンスルホニルクロリド (230 mg、0.97 mmol、1.5 当量) [15084-51-2] を、tert-ブチル 3-[[[3-アリルオキシ-5-(アミノメチル)フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラート (300 mg、0.65 mmol、1.0 当量) 及びトリエチルアミン (179 μL 、1.30 mmol、2.0 当量) のジクロロメタン (15 mL) 中の攪拌されている溶液に 0℃ で加える。室温での 12 時間の攪拌後、反応混合物を濃縮すると、残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル；石油エーテル：酢酸エチル、6:1、v/v) により精製すると、tert-ブチル 3-[[[3-アリルオキシ-5-[(4-tert-ブチルフェニル)スルホニルアミノ]メチル]フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラートを無色の油として与える (410 mg、収率 96%)。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.98 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.74 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.53 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 5.95 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 1.36 (m, 18H), 1.27 (s, 9H).

30

MS m/z (+ESI): 658.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0516】

N-[[[3-アリルオキシ-5-[(アゼチジン-3-イルメチルアミノ)メチル]フェニル]メチル]-4-tert-ブチル-ベンゼンスルホンアミドの調製：

標記化合物を、tert-ブチル 3-[[[3-アリルオキシ-5-[(4-tert-ブチルフェニル)スルホニルアミノ]メチル]フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラート (410 mg、0.62 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用して、スキーム 6 に従い実施例 158 と同様に、白色の固体として調製する (123 mg、収率 43%)。

40

【0517】

実施例 387: [3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-イソブトキシフェニル]メチル-ジメチル-(ピロリジン-3-イルメチル)アンモニウム: tert-ブチル 3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-イソブトキシフェニル]メチルアミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラートの調製：

標記化合物を、2-ブロモ-1-(プロモメチル)-4-クロロベンゼン、3,5-ジヒドロキシベンズアルデヒド、1-ブロモ-2-メチルプロパン、及び tert-ブチル 3-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボキシラートを出発物質として使用して、スキーム 1 に従い実施例 37 と同様に、白色の固体として調製する。

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.82 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=2.0$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.40 (m, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.97 (d, $J=6.8$ Hz, 6H).

MS m/z (+ESI): 581.1, 583.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0518】

[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-イソブトキシフェニル]メチル-[(1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル)メチル]-ジメチルアンモニウムの調製:

炭酸カリウム (209 mg、1.51 mmol、2.0 当量) を、tert-ブチル 3-[[[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-イソブトキシフェニル]メチルアミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート (440 mg、0.76 mmol、1.0 当量) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の攪拌されている溶液に室温に加え、それに続いてヨードメタン (190 μL 、3.02 mmol、4.0 当量) を加える。室温での 3 時間の攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル (3 $\times$ 10 mL) 及び水 (10 mL) で抽出する。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-イソブトキシフェニル]メチル-[(1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル)メチル]-ジメチルアンモニウムを薄黄色の半固体として与える (501 mg、収率 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.85 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=2.0$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.42 (m, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.00 (s, 6H), 2.80-2.95 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.99 (d, $J=6.8$ Hz, 6H).

MS m/z (+ESI): 609.2, 611.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0519】

[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-イソブトキシフェニル]メチル-ジメチル-(ピロリジン-3-イルメチル)アンモニウムの調製:

標記化合物を、[3-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]-5-イソブトキシフェニル]メチル-[(1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル)メチル]-ジメチルアンモニウム (450 mg、0.74 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用して、スキーム 1 に従い実施例 158 と同様に、薄黄色の半固体として調製する (205 mg、収率 55%)。

【0520】

実施例 394: 3-アリルオキシ-5-[(アゼチジン-3-イルメチルアミノ)メチル]-N-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ベンズアミド:

tert-ブチル 3-[[[3-アリルオキシ-5-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)カルバモイル]フェニル]メチル(methyl)]-tert-ブトキシカルボニルアミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシレートの調製:

1-クロロ-N, N, 2-トリメチル-1-プロペニルアミン (40 μL 、0.34 mmol、1.6 当量) を、3-アリルオキシ-5-[[tert-ブトキシカルボニル-[(1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-イル)メチル]アミノ]メチル]安息香酸 (100 mg、0.21 mmol、1.0 当量) 及びジクロロメタン (10 mL) の攪拌されている溶液に 0 $^{\circ}\text{C}$ で加える。0 $^{\circ}\text{C}$ での 1 時間の攪拌後、2-ブロモ-4-

10

20

30

40

50

クロローアニリン（70 mg、0.31 mmol、1.5当量）[874482-95-8]及び2, 4, 6-トリメチルピリジン（80 μ L、0.63 mmol、3.0当量）を0℃で加える。室温での12時間の攪拌後、反応混合物を濃縮すると、残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；石油エーテル：酢酸エチル、6：1、v/v）により精製すると、tert-ブチル3-[[[3-アリルオキシ-5-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)カルバモイル]フェニル]メチ]-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラートを無色の油として与える（60 mg、収率46%）。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ） δ ppm: 10.06 (s, 1H), 7.88 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.40-7.60 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 1.37 (m, 18H).

【0521】

3-アリルオキシ-5-[(アゼチジン-3-イルメチルアミノ)メチル]-N-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ベンズアミドの調製:

標記化合物を、tert-ブチル3-[[[3-アリルオキシ-5-[(2-ブロモ-4-クロロフェニル)カルバモイル]フェニル]メチ]-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラート（300 mg、0.45 mmol、1.0当量）を出発物質として使用して、スキーム5に従い実施例158と同様に、薄黄色の固体として調製する（20 mg、収率9%）。

【0522】

実施例399: 4-tert-ブチル-N-[2-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エトキシ]-4-[(ピロリジン-3-イルメチルアミノ)メチル]フェニル]ベンゼンスルホンアミド:

2-(1-トリチルイミダゾール-4-イル)エタノールの調製:

トリフェニルメチルクロリド（29.84 g、107.0 mmol、1.2当量）を、2-(1H-イミダゾール-4-イル)エタノール（10.0 g、89.18 mmol、1.0当量）[872-82-2]のN, N-ジメチルホルムアミド（300 mL）中の攪拌されている溶液に室温で加え、それに続いてトリエチルアミン（14.92 mL、107.0 mmol、1.2当量）を加える。室温での12時間の攪拌後、反応混合物を碎氷に注ぎ、生じた固体を濾過により回収し、水及びアセトンで洗浄すると、2-(1-トリチルイミダゾール-4-イル)エタノールを白色の固体として与える（12.5 g、収率40%）。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ） δ ppm: 7.38 (m, 9H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (m, 6H), 6.65 (s, 1H), 4.52 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.58 (t, $J=7.2$ Hz, 2H).

MS m/z (+ESI): 355.2 [M+H] $^+$.

【0523】

メチル4-ニトロ-3-[2-(1-トリチルイミダゾール-4-イル)エトキシ]ベンゾアートの調製:

水素化ナトリウム（1.08 g、27.09 mmol、1.2当量）を、2-(1-トリチルイミダゾール-4-イル)エタノール（8.0 g、22.57 mmol、1.0当量）のN, N-ジメチルホルムアミド（150 mL）中の攪拌されている溶液に0℃で加え、それに続いてメチル3-フルオロ-4-ニトロベンゾアート（5.39 g、27.09 mmol、1.2当量）[185629-31-6]を加える。70℃での4時間の攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル（3×100 mL）及び水（100 mL）で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃

10

20

30

40

50

縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；石油エーテル：酢酸エチル、2：1、v/v）により精製すると、メチル4-ニトロ-3-〔2-（1-トリチルイミダゾール-4-イル）エトキシ〕ベンゾアートを黄色の固体として与える（3.40 g、収率28%）。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ） δ ppm: 7.80 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=1.2$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.37 (m, 10H), 7.14 (m, 6H), 6.74 (s, 1H), 4.46 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.08 (t, $J=6.8$ Hz, 2H)。

【0524】

〔4-ニトロ-3-〔2-（1-トリチルイミダゾール-4-イル）エトキシ〕フェニル〕メタノールの調製：

標記化合物を、メチル4-ニトロ-3-〔2-（1-トリチルイミダゾール-4-イル）エトキシ〕ベンゾアート（4.50 g、8.43 mmol、1.0当量）を出発物質として使用して、スキーム6に従い実施例158と同様に、黄色の固体として調製する（3.10 g、収率73%）。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl₃） δ ppm: 7.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.32 (m, 9H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.12 (m, 6H), 6.93 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.41 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.06 (t, $J=6.4$ Hz, 2H)。

MS m/z (+ESI): 506.2 [M+H]⁺。

【0525】

4-ニトロ-3-〔2-（1-トリチルイミダゾール-4-イル）エトキシ〕ベンズアルデヒドの調製：

クロクロム酸ピリジニウム（2.64 g、12.26 mmol、2.0当量）を、〔4-ニトロ-3-〔2-（1-トリチルイミダゾール-4-イル）エトキシ〕フェニル〕メタノール（3.10 g、6.13 mmol、1.0当量）のジクロロメタン（120 mL）中の攪拌されている溶液に室温で加える。室温で2時間の攪拌後、反応混合物を濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；石油エーテル：酢酸エチル、2：1、v/v）により精製すると、4-ニトロ-3-〔2-（1-トリチルイミダゾール-4-イル）エトキシ〕ベンズアルデヒドを薄黄色の固体として与える（1.20 g、収率39%）。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl₃） δ ppm: 10.07 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.47 (m, 9H), 7.32 (s, 1H), 7.14 (m, 6H), 7.00 (s, 1H), 4.66 (m, 2H), 3.32 (m, 2H)。

MS m/z (+ESI): 504.1 [M+H]⁺。

【0526】

tert-ブチル3-〔〔tert-ブトキシカルボニル-〔〔4-ニトロ-3-〔2-（1-トリチルイミダゾール-4-イル）エトキシ〕フェニル〕メチル〕アミノ〕メチル〕ピロリジン-1-カルボキシラートの調製：

標記化合物を、4-ニトロ-3-〔2-（1-トリチルイミダゾール-4-イル）エトキシ〕ベンズアルデヒド、tert-ブチル3-（アミノメチル）ピロリジン-1-カルボキシレート、及び二炭酸ジ-tert-ブチルを出発物質として使用して、スキーム6に従い実施例37及び130と同様に、白色の固体として調製する。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl₃） δ ppm: 7.83 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (m, 9H), 7.15 (m, 6H), 6.96 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.37 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.20-3.50 (m, 6H), 3.0

10

20

30

40

50

9 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.36 (m, 1H), 1.90 (m, 1H) 1.54 (m, 1H), 1.45 (m, 18H).

【0527】

tert-ブチル 3-[[[4-アミノ-3-[2-(1-トリチルイミダゾール-4-イル)エトキシ]フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニルアミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラートの調製:

塩化アンモニウム (160 mg、3.05 mmol、2.0 当量) を、tert-ブチル 3-[[[tert-ブトキシカルボニル-[[4-ニトロ-3-[2-(1-トリチルイミダゾール-4-イル)エトキシ]フェニル]メチル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート (1.20 g、1.52 mmol、1.0 当量) のエタノール (40 mL) 及び水 (5 mL) 中の攪拌されている溶液に室温に加え、それに続いて鉄粉 (850 mg、15.2 mmol、10.0 当量) を加える。還流条件下での 3 時間の攪拌後、反応混合物をデカライトに通して濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; ジクロロメタン: メタノール、100:5、v/v) により精製すると、tert-ブチル 3-[[[4-アミノ-3-[2-(1-トリチルイミダゾール-4-イル)エトキシ]フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニルアミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラートを薄黄色の固体として与える (950 mg、収率 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.38 (s, 1H), 7.32 (m, 9H), 7.15 (m, 6H), 6.72 (m, 2H), 6.62 (s, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.23 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H), 3.13–3.45 (m, 6H), 3.05 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.87 (m, 1H) 1.52 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.46 (s, 9H).

【0528】

4-tert-ブチル-N-[2-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エトキシ]-4-[(ピロリジン-3-イルメチルアミノ)メチル]フェニル]ベンゼンスルホンアミドの調製:

標記化合物を、tert-ブチル 3-[[[4-アミノ-3-[2-(1-トリチルイミダゾール-4-イル)エトキシ]フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニルアミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート及び 4-tert-ブチルベンゼンスルホニルクロリドを出発物質として使用して、スキーム 6 に従い実施例 158 及び 369 と同様に、薄黄色の油として調製する。

【0529】

実施例 476: 3-[[[3-イソブトキシ-5-[(ピロリジン-3-イルメチルアミノ)メチル]フェニル]スルホニルメチル]ベンズアミド:

1, 3-ジブロモ-5-イソブトキシ-ベンゼンの調製:

標記化合物を、3, 5-ジブロモフェノール (5.0 g、19.45 mmol、1.0 当量) [626-41-5] 及び 1-ブロモ-2-メチルプロパン (2.99 g、21.40 mmol、1.1 当量) [78-77-3] を出発物質として使用して、スキーム 1 に従い実施例 37 と同様に、無色の油として調製する (5.45 g、収率 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.36 (t, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.79 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.00 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 6H).

【0530】

3-ブロモ-5-イソブトキシ-ベンズアルデヒドの調製:

n-ブチルリチウム (1.6 M の n-ヘキサン溶液、2.0 mL、3.20 mmol、1.2 当量) を、1, 3-ジブロモ-5-イソブトキシ-ベンゼン (815 mg、2.62 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン (13 mL) 中の攪拌されている溶液に -78°C で滴加する。 -78°C での 20 分間の攪拌後、N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL、26.2 mmol、10.0 当量) を加える。 -78°C での 30 分間の攪拌

後、反応物を放置して -30°C に温めてから、 1N 塩酸（ 3mL ）を加える。生じた混合物を酢酸エチル（ $3\times 20\text{mL}$ ）及び水（ 30mL ）で抽出する。合わせた有機層をブライン（ 30mL ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；石油エーテル：酢酸エチル、 $20:1$ 、 v/v ）により精製すると、 3 -ブromo- 5 -イソブトキシベンズアルデヒド無色の油として与える（ 639mg 、収率 94% ）。

$^1\text{H-NMR}$ （ 400MHz ， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm： 9.93 （s， 1H ）， 7.63 （t， $J=1.2\text{Hz}$ ， 1H ）， 7.49 （t， $J=1.2\text{Hz}$ ， 1H ）， 7.44 （t， $J=1.2\text{Hz}$ ， 1H ）， 3.85 （d， $J=6.4\text{Hz}$ ， 2H ）， 2.03 （m， 1H ）， 0.99 （d， $J=6.8\text{Hz}$ ， 6H ）。

10

【0531】

t ert-ブチル 3 -[[$(3$ -ブromo- 5 -イソブトキシフェニル)メチル- t ert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]ピロリジン- 1 -カルボキシラートの調製：

標記化合物を、 3 -ブromo- 5 -イソブトキシベンズアルデヒド、 t ert-ブチル 3 -（アミノメチル）ピロリジン- 1 -カルボキシレート、及び二炭酸ジ- t ert-ブチルを出発物質として使用して、スキーム1に従い実施例37及び130と同様に、無色のゴムとして調製する。

$^1\text{H-NMR}$ （ 400MHz ， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm： 7.03 （s， 1H ）， 6.97 （s， 1H ）， 6.79 （s， 1H ）， 4.34 （s， 2H ）， 3.74 （d， $J=6.4\text{Hz}$ ， 2H ）， 3.02 - 3.40 （m， 5H ）， 2.97 （m， 1H ）， 2.40 （m， 1H ）， 2.00 （m， 1H ）， 1.83 （m， 1H ）， 1.52 （m， 1H ）， 1.38 （s， 18H ）， 0.96 （d， $J=6.8\text{Hz}$ ， 6H ）。

20

$\text{MS } m/z$ （+ESI）： 541.2 ， 543.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 。

【0532】

t ert-ブチル 3 -[[$(3$ -アセチルスルファニル- 5 -イソブトキシフェニル)メチル- t ert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]ピロリジン- 1 -カルボキシラートの調製：

N ， N -ジイソプロピルエチルアミン（ $235\mu\text{L}$ ， 1.35mmol ， 2.0 当量）を、 t ert-ブチル 3 -[[$(3$ -ブromo- 5 -イソブトキシフェニル)メチル- t ert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]ピロリジン- 1 -カルボキシレート（ 370mg ， 0.68mmol ， 1.0 当量）のジオキサン（ 3mL ）中の攪拌されている溶液に室温に加え、それに続いてチオ酢酸カリウム（ 117mg ， 1.01mmol ， 1.5 当量）、 4 ， 5 -ビス（ジフェニルホスフィノ）- 9 ， 9 -ジメチルキサンテン（ 40mg ， 0.068mmol ， 0.1 当量）、及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（ 0 ）（ 31mg ， 0.034mmol ， 0.05 当量）を加える。生じた混合物に、マイクロ波を、 120°C で6分間照射し、次いで、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル（ $3\times 20\text{mL}$ ）及び水（ 20mL ）で抽出する。合わせた有機層をブライン（ 20mL ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；石油エーテル：酢酸エチル、 $5:1$ 、 v/v ）により精製すると、 t ert-ブチル 3 -[[$(3$ -アセチルスルファニル- 5 -イソブトキシフェニル)メチル- t ert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]ピロリジン- 1 -カルボキシラートを薄黄色のゴムとして与える（ 179mg 、収率 49% ）。

30

40

$^1\text{H-NMR}$ （ 400MHz ， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm： 6.88 （s， 2H ）， 6.85 （s， 1H ）， 4.37 （s， 2H ）， 3.74 （d， $J=6.8\text{Hz}$ ， 2H ）， 3.00 - 3.30 （m， 5H ）， 2.95 （m， 1H ）， 2.41 （s， 3H ）， 2.35 （m， 1H ）， 2.00 （m， 1H ）， 1.82 （m， 1H ）， 1.50 （m， 1H ）， 1.38 （s， 18H ）， 0.97 （d， $J=6.4\text{Hz}$ ， 6H ）。

$\text{MS } m/z$ （+ESI）： 537.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 。

【0533】

3 -[[3 -イソブトキシ- 5 -[[$($ ピロリジン- 3 -イルメチルアミノ)メチル]フェ

50

ニル] スルホニルメチル] ベンズアミドの調製:

標記化合物を、tert-ブチル3-[[(3-アセチルスルファニル-5-イソブトキシ-フェニル) メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ] メチル] ピロリジン-1-カルボキシラート及び3-(クロロメチル) ベンズアミド [135654-16-9] を出発物質として使用して、スキーム1に従い実施例37、136、及び137と同様に、白色の固体として調製する。

【0534】

実施例477: N1-[[3-イソブトキシ-5-[(ピロリジン-3-イルメチルアミノ) メチル] フェニル] メチル] ベンゼン-1, 3-ジカルボキサミド:

3-[[3-[[tert-ブトキシカルボニル-[(1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル) メチル] アミノ] メチル]-5-イソブトキシ-フェニル] メチルカルバモイル] 安息香酸の調製:

10

標記化合物を、ジメチル5-ヒドロキシベンゼン-1, 3-ジカルボキシラート、1-ブromo-2-メチル-プロパン、tert-ブチル3-(アミノメチル) ピロリジン-1-カルボキシラート、フタルイミド、及びイソフタル酸を出発物質として使用して、スキーム6に従い実施例37、119、130、158、及び354と同様に、黄色のゴムとして調製する。

MS m/z (+ESI): 640. 3 [M+H]⁺.

【0535】

tert-ブチル3-[[tert-ブトキシカルボニル-[[3-[[(3-カルバモイルベンゾイル) アミノ] メチル]-5-イソブトキシ-フェニル] メチル] アミノ] メチル] ピロリジン-1-カルボキシラートの調製:

20

塩化アンモニウム (377mg、6.98mmol、5.0当量) を、3-[[3-[[tert-ブトキシカルボニル-[(1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル) メチル] アミノ] メチル]-5-イソブトキシ-フェニル] メチルカルバモイル] 安息香酸 (902mg、1.40mmol、1.0当量) のN, N-ジメチルホルムアミド (15mL) 中の攪拌されている溶液に室温に加え、それに続いてN, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.72mL、9.77mmol、7.0当量) 及びN, N, N', N'-テトラメチル-O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (802mg、2.09mmol、1.5当量) を加える。室温での20時間の攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル (3×30mL) 及び水 (30mL) で抽出する。合わせた有機層をブライン (30mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 石油エーテル: 酢酸エチル、1:2、v/v) により精製すると、tert-ブチル3-[[tert-ブトキシカルボニル-[[3-[[(3-カルバモイルベンゾイル) アミノ] メチル]-5-イソブトキシ-フェニル] メチル] アミノ] メチル] ピロリジン-1-カルボキシラートを薄黄色の泡として与える (535mg、収率59%)。

30

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.10 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.54 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.43 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.25-4.40 (m, 2H), 3.69 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.10-3.30 (m, 5H), 2.95 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.25-1.40 (m, 18H), 0.95 (d, J=6.8Hz, 6H).

40

MS m/z (+ESI): 639. 4 [M+H]⁺.

【0536】

N1-[[3-イソブトキシ-5-[(ピロリジン-3-イルメチルアミノ) メチル] フェニル] メチル] ベンゼン-1, 3-ジカルボキサミドの調製:

標記化合物を、tert-ブチル3-[[tert-ブトキシカルボニル-[[3-[[

50

〔(3-カルバモイルベンゾイル)アミノ〕メチル〕-5-イソブトキシ-フェニル〕メチル〕アミノ〕メチル〕ピロリジン-1-カルボキシラート(291mg、0.45mmol、1.0当量)を出発物質として使用して、スキーム6に従い実施例37と同様に、白色の固体として調製する(125mg、収率62%)。

【0537】

実施例478: 5-〔〔3-イソブトキシ-5-〔(ピロリジン-3-イルメチルアミノ)メチル〕フェニル〕スルホニルメチル〕ピリジン-3-カルボキサミド:

5-〔〔3-イソブトキシ-5-〔(ピロリジン-3-イルメチルアミノ)メチル〕フェニル〕スルホニルメチル〕ピリジン-3-カルボニトリルの調製:

標記化合物を、tert-ブチル3-〔〔(3-アセチルスルファニル-5-イソブトキシ-フェニル)メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ〕メチル〕ピロリジン-1-カルボキシラート及び5-(プロモメチル)ピリジン-3-カルボニトリル[1211530-54-9]を出発物質として使用して、スキーム1に従い実施例37、137、及び476と同様に、白色の固体として調製する。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ ppm: 8.99 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.53 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.08 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.79 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.98 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)

MS m/z (+ESI): 443.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0538】

5-〔〔3-イソブトキシ-5-〔(ピロリジン-3-イルメチルアミノ)メチル〕フェニル〕スルホニルメチル〕ピリジン-3-カルボキサミドの調製:

5-〔〔3-イソブトキシ-5-〔(ピロリジン-3-イルメチルアミノ)メチル〕フェニル〕スルホニルメチル〕ピリジン-3-カルボニトリル(69mg、0.16mmol、1.0当量)の、0.5Nの塩化水素酸の酢酸エチル溶液(2mL)中の溶液を室温で20時間攪拌する。次いで、反応混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製すると、5-〔〔3-イソブトキシ-5-〔(ピロリジン-3-イルメチルアミノ)メチル〕フェニル〕スルホニルメチル〕ピリジン-3-カルボキサミドを白色の固体として与える(37mg、収率51%)。

【0539】

実施例480: 5-〔(E)-2-〔3-ヒドロキシ-5-〔(ピロリジン-3-イルメチルアミノ)メチル〕フェニル〕ビニル〕ピリジン-3-カルボニトリル:

tert-ブチル3-〔〔〔3-アリルオキシ-5-〔(E)-2-(5-シアノ-3-ピリジル)ビニル〕フェニル〕メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ〕メチル〕ピロリジン-1-カルボキシラートの調製:

標記化合物を、ジメチル5-ヒドロキシベンゼン-1,3-ジカルボキシラート、臭化アリル、二炭酸ジ-tert-ブチル、tert-ブチル3-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート、5-(プロモメチル)ピリジン-3-カルボニトリル、及び垂リン酸トリエチルを出発物質として使用して、スキーム3に従い実施例37、130、158、及び168と同様に、薄黄色の半固体として調製する。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.80 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.90-7.10 (m, 3H), 6.78 (m, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.25-4.45 (m, 2H), 3.00-3.40 (m, 6H), 2.40-2.50 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.45-1.60 (m, 19H).

MS m/z (+ESI) : 475. 2 [M-Boc+H]⁺.

【0540】

tert-ブチル 3-[[tert-ブトキシカルボニル-[[3-[(E)-2-(5-シアノ-3-ピリジル)ビニル]-5-ヒドロキシフェニル]メチル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラートの調製:

炭酸カリウム (289mg、2.09mmol、2.0当量) を、tert-ブチル 3-[[[3-アリルオキシ-5-[(E)-2-(5-シアノ-3-ピリジル)ビニル]フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート (600mg、1.04mmol、1.0当量) のメタノール (30mL) 中の攪拌されている溶液に室温に加え、それに続いてテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (121mg、0.10mmol、0.1当量) を加える。70℃での2時間の攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; ジクロロメタン: メタノール、80:1~60:1、v/v) により精製すると、tert-ブチル 3-[[tert-ブトキシカルボニル-[[3-[(E)-2-(5-シアノ-3-ピリジル)ビニル]-5-ヒドロキシフェニル]メチル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラートを薄黄色の固体として与える (180mg、収率26%)。

MS m/z (+ESI) : 535. 3 [M+H]⁺.

【0541】

5-[(E)-2-[3-ヒドロキシ-5-[(ピロリジン-3-イルメチルアミノ)メチル]フェニル]ビニル]ピリジン-3-カルボニトリルの調製:

標記化合物を、tert-ブチル 3-[[tert-ブトキシカルボニル-[[3-[(E)-2-(5-シアノ-3-ピリジル)ビニル]-5-ヒドロキシフェニル]メチル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート (180mg、0.32mmol、1.0当量) を出発物質として使用して、スキーム3に従い実施例236と同様に、薄黄色の固体として調製する (50mg、収率45%)。

【0542】

実施例483: 5-[(E)-2-[3-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メトキシ]-5-[(ピロリジン-3-イルメチルアミノ)メチル]フェニル]ビニル]ピリジン-3-カルボニトリル:

tert-ブチル 3-[[[(3-ベンジルオキシ-5-メトキシカルボニル-フェニル)メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラートの調製:

標記化合物を、ジメチル 5-ヒドロキシベンゼン-1, 3-ジカルボキシレート、臭化ベンジル、tert-ブチル 3-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート、及び二炭酸ジ-tert-ブチルを出発物質として使用して、スキーム3に従い実施例37、130、及び158と同様に、黄色の油として調製する。

MS m/z (+ESI) : 555. 2 [M+H]⁺.

【0543】

tert-ブチル 3-[[tert-ブトキシカルボニル-[(3-ヒドロキシ-5-メトキシカルボニル-フェニル)メチル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラートの調製:

tert-ブチル 3-[[[(3-ベンジルオキシ-5-メトキシカルボニル-フェニル)メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート (1.30g、2.34mmol、1.0当量) 及び10%パラジウムカーボン (250mg、0.23mmol、0.1当量) の酢酸エチル (30mL) 中の混合物を水素気流下室温において4気圧で20時間攪拌する。次いで、触媒を濾過により除去し、溶液を蒸発乾固させると、tert-ブチル 3-[[tert-ブトキシカルボニル-[(3-ヒドロキシ-5-メトキシカルボニル-フェニル)メチル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラートを白色の固体として与え (1.08g、収率95%)、そ

10

20

30

40

50

れをさらに精製せず次の工程に直接参加させる。

MS m/z (+ESI): 465. 1 [M+H]⁺.

【0544】

5-[(E)-2-[3-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メトキシ]-5-[(ピロリジン-3-イルメチルアミノ)メチル]フェニル]ビニル]ピリジン-3-カルボニトリルの調製:

標記化合物を、tert-ブチル3-[[tert-ブトキシカルボニル-[(3-ヒドロキシ-5-メトキシカルボニル-フェニル)メチル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラート、3-(プロモメチル)-5-メチル-イソオキサゾール[130628-75-0]、及び5-(プロモメチル)ピリジン-3-カルボニトリルを出発物質として使用して、スキーム3に従い実施例37、136、168、及び236と同様に、白色の固体として調製する。

10

【0545】

実施例484: 5-[(E)-2-[3-(2-モルホリノエトキシ)-5-[(ピロリジン-3-イルメチルアミノ)メチル]フェニル]ビニル]ピリジン-3-カルボニトリル:

tert-ブチル3-[[tert-ブトキシカルボニル-[[3-メトキシカルボニル-5-(2-モルホリノエトキシ)フェニル]メチル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラートの調製:

2-モルホリノエタノール(85mg、0.65mmol、1.5当量)[622-40-2]を、tert-ブチル3-[[tert-ブトキシカルボニル-[(3-ヒドロキシ-5-メトキシカルボニル-フェニル)メチル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラート(200mg、0.43mmol、1.0当量)のトルエン(10mL)中の攪拌されている溶液に室温に加え、それに続いてトリブチルホスフィン(160μL、0.65mmol、1.5当量)及び1,1'-[アゾジカルボニル]ジピペリジン(164mg、0.65mmol、1.5当量)を加える。100℃での5時間の攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル;ジクロロメタン:メタノール、60:1~40:1、v/v)により精製すると、tert-ブチル3-[[tert-ブトキシカルボニル-[[3-メトキシカルボニル-5-(2-モルホリノエトキシ)フェニル]メチル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラートを白色の固体として与える(200mg、収率80%)。

20

30

MS m/z (+ESI): 578. 2 [M+H]⁺.

【0546】

5-[(E)-2-[3-(2-モルホリノエトキシ)-5-[(ピロリジン-3-イルメチルアミノ)メチル]フェニル]ビニル]ピリジン-3-カルボニトリルの調製:

標記化合物を、tert-ブチル3-[[tert-ブトキシカルボニル-[[3-メトキシカルボニル-5-(2-モルホリノエトキシ)フェニル]メチル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラート及び5-(プロモメチル)ピリジン-3-カルボニトリルを出発物質として使用して、スキーム3に従い実施例136、168、及び236と同様に、薄黄色の固体として調製する。

40

【0547】

実施例485: N-[3-イソブトキシ-5-[(ピロリジン-3-イルメチルアミノ)メチル]フェニル]ピリジン-3-カルボキサミド:

tert-ブチル3-[[tert-ブトキシカルボニル-[(3-イソブトキシ-5-ニトロフェニル)メチル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラートの調製:

標記化合物を、3-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒド[193693-95-7]、1-ブromo-2-メチル-プロパン、tert-ブチル3-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート、及び二炭酸ジ-tert-ブチルを出発物質として使用して、スキーム6に従い実施例37及び130と同様に、薄黄色の固体として調製する

50

。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.67 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.85 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.05–3.30 (m, 5H), 2.95 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.30–1.50 (m, 18H), 0.98 (d, $J=6.8$ Hz, 6H).

MS m/z (+ESI): 508.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0548】

tert-ブチル 3-[[(3-アミノ-5-イソブトキシフェニル) メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ] メチル] ピロリジン-1-カルボキシラートの調製:

tert-ブチル 3-[[tert-ブトキシカルボニル-[(3-イソブトキシ-5-ニトロフェニル) メチル] アミノ] メチル] ピロリジン-1-カルボキシレート (7.76 g、15.14 mmol、1.0 当量) 及び 10% パラジウムカーボン (2.40 g、2.21 mmol、0.1 当量) のイソプロパノール (150 mL) 中の混合物を水素気流下室温において 1 気圧で 4 時間攪拌する。次いで、触媒を濾過により除去し、溶液を蒸発乾固させると、tert-ブチル 3-[[(3-アミノ-5-イソブトキシフェニル) メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ] メチル] ピロリジン-1-カルボキシラートを薄黄色の固体として与え (6.28 g、収率 87%)、それをさらに精製せず次の工程に直接参加させる。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 6.01 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.59 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.05–3.30 (m, 5H), 2.95 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.30–1.45 (m, 18H), 0.93 (d, $J=6.8$ Hz, 6H).

MS m/z (+ESI): 478.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0549】

N-[[3-イソブトキシ-5-[(ピロリジン-3-イルメチルアミノ) メチル] フェニル] ピリジン-3-カルボキサミドの調製:

標記化合物を、tert-ブチル 3-[[(3-アミノ-5-イソブトキシフェニル) メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ] メチル] ピロリジン-1-カルボキシレート及びニコチン酸 [59-67-6] を出発物質として使用して、スキーム 6 に従い実施例 37 及び 119 と同様に、白色の固体として調製する。

【0550】

実施例 489: 3-[(アゼチジン-3-イルメチルアミノ) メチル]-5-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル) ビニル] ピリジン-2-オール:

メチル 5-ブロモ-6-オキソ-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピリジン-3-カルボキシラートの調製:

2-(クロロメトキシ) エチルトリメチルシラン (11.0 g、66.3 mmol、1.1 当量) [76513-69-4] を、メチル 5-ブロモ-6-ヒドロキシピリジン-3-カルボキシレート (14.0 g、60.3 mmol、1.0 当量) [381247-99-0] の N, N-ジメチルホルムアミド (130 mL) 中の攪拌されている溶液に 0℃ で加え、それに続いて水素化ナトリウム (4.8 g、120.0 mmol、2.0 当量) を加える。0℃ での 2 時間の攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル (3×200 mL) 及び水 (200 mL) で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 石油エーテル: 酢酸エチル, 10:1, v/v) により精製すると、メチル 5-ブロモ-6-オキソ-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピリジン-3-カルボキシラートを白色の固体として与える (19.2 g、収率 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.53 (d, $J=2.4$

H z, 1 H), 8.20 (d, J = 2.4 H z, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.60 (t, J = 8.0 H z, 2 H), 0.86 (t, J = 8.0 H z, 2 H), 0.04 (s, 9 H).

【0551】

メチル6-オキソ-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-5-ビニル-ピリジン-3-カルボキシラートの精製:

ビニルトリフルオロホウ酸カリウム (5.80 g、43.4 mmol、1.5 当量) [13682-77-4] を、メチル5-ブロモ-6-オキソ-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリジン-3-カルボキシレート (10.5 g、28.9 mmol、1.0 当量) のイソプロパノール (100 mL) 中の攪拌されている溶液に室温に加え、それに続いてトリエチルアミン (8 mL、57.9 mmol、2.0 当量) 及び [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (1.06 g、1.45 mmol、0.05 当量) を加える。90℃での3時間の攪拌後、触媒を濾過により除去し、溶液を酢酸エチル (3×300 mL) 及び水 (300 mL) で抽出する。合わせた有機層をブライン (300 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 石油エーテル: 酢酸エチル、5:1、v/v) により精製すると、メチル6-オキソ-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-5-ビニル-ピリジン-3-カルボキシラートを黄色の油として与える (5.63 g、収率62%)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.44 (d, J = 2.4 H z, 1 H), 7.93 (d, J = 2.4 H z, 1 H), 6.73 (dd, J = 11.2 H z, 17.6 H z, 1 H), 6.20 (dd, J = 1.6 H z, 17.6 H z, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 5.36 (dd, J = 1.6 H z, 11.2 H z, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.59 (t, J = 8.0 H z, 2 H), 0.86 (t, J = 8.0 H z, 2 H), 0.05 (s, 9 H).

MS m/z (+ESI): 310.2 [M+H]⁺.

【0552】

メチル5-ホルミル-6-オキソ-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリジン-3-カルボキシラートの精製:

オゾン、メチル6-オキソ-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-5-ビニル-ピリジン-3-カルボキシレート (5.60 g、18.1 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (120 mL) 及びメタノール (40 mL) 中の攪拌されている溶液に-78℃で導入する。次いで、トリフェニルホスフィン (7.12 g、27.25 mmol、1.5 当量) を加え、生じた混合物を室温で7時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 石油エーテル: 酢酸エチル、3:1、v/v) により精製すると、メチル5-ホルミル-6-オキソ-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリジン-3-カルボキシラートを黄色の油として与える (5.10 g、収率90%)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.09 (s, 1 H), 8.83 (d, J = 2.8 H z, 1 H), 8.29 (d, J = 2.8 H z, 1 H), 5.43 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.64 (t, J = 8.0 H z, 2 H), 0.88 (t, J = 8.0 H z, 2 H), 0.04 (s, 9 H).

MS m/z (+ESI): 312.1 [M+H]⁺.

【0553】

5-[[tert-ブトキシカルボニル-[(1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-イル)メチル]アミノ]メチル]-6-オキソ-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリジン-3-カルボン酸の調製:

標記化合物を、メチル5-ホルミル-6-オキソ-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリジン-3-カルボキシレート、tert-ブチル3-(アミノメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート、及び二炭酸ジ-tert-ブチルを出発物質として使

用して、スキーム 3 に従い実施例 37、119、及び 130 と同様に、白色の泡として調製する。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.92 (br, 1H), 8.37 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.40–4.20 (m, 8H), 2.69 (m, 1H), 1.30–1.43 (m, 18H), 0.84 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), –0.05 (s, 9H).

MS m/z (+ESI): 568.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0554】

tert-ブチル 3-[[tert-ブトキシカルボニル-[[5-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3-ピリジル]メチル]アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラートの調製:

イソブチルクロロホルマート (361 mg、2.64 mmol、1.5 当量) [543-27-1] を、5-[[tert-ブトキシカルボニル-[(1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-イル)メチル]アミノ]メチル]-6-オキソ-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリジン-3-カルボン酸 (1.0 g、1.76 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン (20 mL) 中の攪拌されている溶液に 0℃で加え、それに続いて 4-メチルモルホリン (267 mg、2.64 mmol、1.5 当量) [109-02-4] を加える。0℃での 1 時間の攪拌後、反応混合物を濾過し、水素化ホウ素ナトリウム (333 mg、8.81 mmol、5.0 当量) を、室温で濾液に加える。室温での 12 時間の攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 石油エーテル: 酢酸エチル、1:1、v/v) により精製すると、tert-ブチル 3-[[tert-ブトキシカルボニル-[[5-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3-ピリジル]メチル]アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラートを白色の泡として与える (490 mg、収率 50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.49 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.10 (br, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.16 (br, 1H), 4.22 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.40–3.80 (m, 8H), 2.71 (m, 1H), 1.43–1.32 (m, 18H), 1.18 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), –0.02 (s, 9H).

MS m/z (+ESI): 554.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0555】

3-[(アゼチジン-3-イルメチルアミノ)メチル]-5-[(E)-2-(2-ブromo-4-クロロフェニル)ビニル]ピリジン-2-オールの調製:

標記化合物を、tert-ブチル 3-[[tert-ブトキシカルボニル-[[5-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3-ピリジル]メチル]アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラート及び 2-ブromo-4-クロロ-1-(ジエトキシホスホリルメチル)ベンゼンを出発物質として使用して、スキーム 3 に従い実施例 37、136、及び 168 と同様に、薄黄色の固体として調製する。

【0556】

実施例 490: 1-[3-[(1,1-ジメチルピロリジン-1-イウム-3-イル)オキシメチル]-5-[(E)-2-(3-ピリジル)ビニル]フェニル]-N-(ピロリジン-3-イルメチル)メタンアミン:

ベンジル 3-[[3,5-ビス(ブromoメチル)フェニル]メトキシ]ピロリジン-1-カルボキシラートの調製:

標記化合物を、1,3,5-トリス(ブromoメチル)ベンゼン (1.02 g、2.86 mmol、1.0 当量) [18226-42-1] 及びベンジル 3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート (630 mg、2.86 mmol、1.0 当量) [95656

10

20

30

40

50

ー 88-5] を出発物質として使用して、スキーム 3 に従い実施例 263 と同様に、無色の油として調製する (420 mg、収率 29%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.29–7.43 (m, 8H), 5.06 (s, 2H), 4.70 (s, 4H), 4.49 (s, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.33–3.45 (m, 4H), 2.02 (m, 2H).

MS m/z (+ESI): 496.0, 498.0, 500.0 [M+H] $^+$.

【0557】

ベンジル 3-[[3, 5-ビス (アセトキシメチル) フェニル] メトキシ] ピロリジン-1-カルボキシラートの調製:

酢酸ナトリウム (66 mg、0.80 mmol、4.0 当量) を、ベンジル 3-[[3, 5-ビス (プロモメチル) フェニル] メトキシ] ピロリジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.20 mmol、1.0 当量) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の攪拌されている溶液に室温で加える。100°C での 2 時間の攪拌後、反応混合物を酢酸エチル (3×20 mL) 及び水 (20 mL) で抽出する。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、ベンジル 3-[[3, 5-ビス (アセトキシメチル) フェニル] メトキシ] ピロリジン-1-カルボキシラートを無色の油として与える (85 mg、収率 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.35 (m, 5H), 7.26 (s, 3H), 5.06 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.33–3.45 (m, 4H), 2.05 (s, 6H), 2.00 (m, 2H).

MS m/z (+ESI): 456.2 [M+H] $^+$.

【0558】

ベンジル 3-[[3, 5-ビス (ヒドロキシメチル) フェニル] メトキシ] ピロリジン-1-カルボキシラートの調製:

ナトリウムメトキシド (830 mg、15.35 mmol、3.0 当量) を、ベンジル 3-[[3, 5-ビス (アセトキシメチル) フェニル] メトキシ] ピロリジン-1-カルボキシレート (2.33 g、5.12 mmol、1.0 当量) のメタノール (40 mL) 中の攪拌されている溶液に室温で加える。室温で 1 時間の攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル (3×40 mL) 及び水 (40 mL) で抽出する。合わせた有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、ベンジル 3-[[3, 5-ビス (ヒドロキシメチル) フェニル] メトキシ] ピロリジン-1-カルボキシラートを黄色の油として与える (1.61 g、収率 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.35 (m, 5H), 7.17 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 5.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.46 (m, 6H), 4.14 (m, 1H), 3.33–3.45 (m, 4H), 2.00 (m, 2H).

MS m/z (+ESI): 372.2 [M+H] $^+$.

【0559】

tert-ブチル 3-[[[3-[(1-ベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル) オキシメチル]-5-(ヒドロキシメチル) フェニル] メチルーtert-ブトキシカルボニル-アミノ] メチル] ピロリジン-1-カルボキシラートの調製:

標記化合物を、ベンジル 3-[[3, 5-ビス (ヒドロキシメチル) フェニル] メトキシ] ピロリジン-1-カルボキシレート、tert-ブチル 3-(アミノメチル) ピロリジン-1-カルボキシレート、及び二炭酸ジ-tert-ブチルを出発物質として使用して、スキーム 3 に従い実施例 37、130、及び 158 と同様に、薄黄色の油として調製する。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.36 (m, 5H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.18 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.47 (s, 4H), 4.35 (s, 2

10

20

30

40

50

H), 4.12 (m, 1H), 2.95–3.45 (m, 10H), 2.39 (m, 1H, H-3), 2.00 (m, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.37 (s, 9H).

【0560】

tert-ブチル 3-[[tert-ブトキシカルボニル-[[3-(ヒドロキシメチル)-5-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)フェニル]メチル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラートの調製:

tert-ブチル 3-[[[3-[(1-ベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル)オキシメチル]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート (840 mg, 1.28 mmol, 1.0 当量) 及び 10%パラジウムカーボン (270 mg, 0.26 mmol, 0.2 当量) のメタノール (20 mL) 中の混合物を水素気流下室温において 4 気圧で 20 時間攪拌する。次いで、触媒を濾過により除去し、溶液を蒸発乾固させると、tert-ブチル 3-[[tert-ブトキシカルボニル-[[3-(ヒドロキシメチル)-5-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)フェニル]メチル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラートを白色のゴムとして与え (633 mg, 収率 85%)、それをさらに精製せず次の工程に直接参加させる。

MS m/z (+ESI): 520.3 [M+H]⁺.

【0561】

1-[[3-[(1,1-ジメチルピロリジン-1-イウム-3-イル)オキシメチル]-5-[(E)-2-(3-ピリジル)ビニル]フェニル]-N-(ピロリジン-3-イルメチル)メタンアミンの調製:

標記化合物を、tert-ブチル 3-[[tert-ブトキシカルボニル-[[3-(ヒドロキシメチル)-5-(ピロリジン-3-イルオキシメチル)フェニル]メチル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート及び 3-(プロモメチル)ピリジン [69966-55-8] を出発物質として使用して、スキーム 3 に従い実施例 37、158、168、及び 387 と同様に、無色のゴムとして調製する。

【0562】

実施例 491: 5-[(E)-2-[3-[(2-オキソ-3H-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシ]-5-[(ピロリジン-3-イルメチルアミノ)メチル]フェニル]ビニル]ピリジン-3-カルボニトリル:

tert-ブチル 3-[[tert-ブトキシカルボニル-[[3-[(E)-2-(5-シアノ-3-ピリジル)ビニル]-5-(2-メトキシ-2-オキソ-エトキシ)フェニル]メチル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラートの調製:

標記化合物を、ジメチル 5-ヒドロキシベンゼン-1,3-ジカルボキシレート、臭化アリル、二炭酸ジ-tert-ブチル、tert-ブチル 3-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート、5-(プロモメチル)ピリジン-3-カルボニトリル、亜リン酸トリエチル、及びメチル 2-プロモアセタート [96-32-2] を出発物質として使用して、スキーム 3 に従い実施例 37、130、158、168、及び 480 と同様に、薄黄色の油として調製する。

MS m/z (+ESI): 607.2 [M+H]⁺.

【0563】

tert-ブチル 3-[[tert-ブトキシカルボニル-[[3-[(E)-2-(5-シアノ-3-ピリジル)ビニル]-5-(2-ヒドラジノ-2-オキソ-エトキシ)フェニル]メチル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラートの調製:

ヒドラジン-水和物 (0.13 mL, 2.75 mmol, 5.0 当量) を、tert-ブチル 3-[[tert-ブトキシカルボニル-[[3-[(E)-2-(5-シアノ-3-ピリジル)ビニル]-5-(2-メトキシ-2-オキソ-エトキシ)フェニル]メチル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート (350 mg, 0.55 mmol, 1.0 当量) のエタノール (10 mL) 中の攪拌されている溶液に室温で加える。室

10

20

30

40

50

温での20時間の攪拌後、反応混合物を濃縮すると、残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；ジクロロメタン：メタノール、20：1、v/v）により精製すると、tert-ブチル3-[[tert-ブトキシカルボニル-[[3-[(E)-2-(5-シアノ-3-ピリジル)ビニル]-5-(2-ヒドラジノ-2-オキソ-エトキシ)フェニル]メチル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラートを白色の固体として与える(310mg、収率89%)。

MS m/z (+ESI): 607.2 [M+H]⁺.

【0564】

tert-ブチル3-[[tert-ブトキシカルボニル-[[3-[(E)-2-(5-シアノ-3-ピリジル)ビニル]-5-[(2-オキソ-3H-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシ]フェニル]メチル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラートの調製：

トリエチルアミン(400μL、2.91mmol、6.0当量)を、tert-ブチル3-[[tert-ブトキシカルボニル-[[3-[(E)-2-(5-シアノ-3-ピリジル)ビニル]-5-(2-ヒドラジノ-2-オキソ-エトキシ)フェニル]メチル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラート(310mg、0.49mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン(10mL)中の攪拌されている溶液に室温に加え、それに続いてカルボニルジイミダゾール(252mg、1.55mmol、3.5当量)を加える。65℃での3時間の攪拌後、反応混合物を濃縮すると、残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；ジクロロメタン：メタノール、40：1、v/v）により精製すると、tert-ブチル3-[[tert-ブトキシカルボニル-[[3-[(E)-2-(5-シアノ-3-ピリジル)ビニル]-5-[(2-オキソ-3H-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシ]フェニル]メチル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラートを白色の固体として与える(260mg、収率80%)。

MS m/z (+ESI): 633.3 [M+H]⁺.

【0565】

5-[(E)-2-[[3-[(2-オキソ-3H-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシ]-5-[(ピロリジン-3-イルメチルアミノ)メチル]フェニル]ビニル]ピリジン-3-カルボニトリルの調製：

標記化合物を、tert-ブチル3-[[tert-ブトキシカルボニル-[[3-[(E)-2-(5-シアノ-3-ピリジル)ビニル]-5-[(2-オキソ-3H-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシ]フェニル]メチル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラート(260mg、0.39mmol、1.0当量)を出発物質として使用して、スキーム3に従い実施例236と同様に、薄黄色の固体として調製する(55mg、収率32%)。

【0566】

実施例494：5-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]-3-[(ピロリジン-3-イルメチルアミノ)メチル]ピリジン-2-オール：

tert-ブチル3-[[[5-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]-2-オキソ-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3-ピリジル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラートの調製：

標記化合物を、2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン、メチル5-ブロモ-6-ヒドロキシ-ピリジン-3-カルボキシラート[381247-99-0]、ピニトリフルオロホウ酸カリウム、tert-ブチル3-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート、二炭酸ジ-tert-ブチル、及びイソブチルクロロホルマートを発物質として使用して、スキーム3に従い実施例37、119、130、136、158、168、及び489と同様に、無色の油として調製する。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.88(s, 1H), 7

10

20

30

40

50

. 78 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.17 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.59 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.00–3.30 (m, 6H), 2.41 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.35–1.45 (m, 18H), 0.88 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 0.04 (s, 9H).

MS m/z (+ESI): 752.2, 754.1 $[M+H]^+$.

【0567】

tert-ブチル 3-[[[5-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]-2-ヒドロキシ-3-ピリジル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラートの調製:

tert-ブチル 3-[[[5-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]-2-オキソ-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3-ピリジル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラート (2.40 g、3.18 mmol、1.0 当量) の、1 M のテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 (20 mL、20.0 mmol、6.2 当量) 中の溶液を 60 °C 4 時間攪拌する。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチル (3×30 mL) 及び水 (30 mL) で抽出する。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、tert-ブチル 3-[[[5-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]-2-ヒドロキシ-3-ピリジル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラートを白色の固体として与える (1.30 g、収率 65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11.91 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.76 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.17 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.00–3.30 (m, 6H), 2.41 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.35–1.45 (m, 18H).

MS m/z (+ESI): 622.1 $[M+H]^+$.

【0568】

5-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]-3-[(ピロリジン-3-イルメチルアミノ)メチル]ピリジン-2-オール調製:

標記化合物を、tert-ブチル 3-[[[5-[(E)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)ビニル]-2-ヒドロキシ-3-ピリジル]メチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラート (200 mg、0.32 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用して、スキーム 3 に従い実施例 158 と同様に、薄黄色の固体として調製する (65 mg、収率 43%)。

【0569】

実施例 502: 1-[3-イソブトキシ-5-[(E)-2-(3-ピリジル)フェニル]-2-(ピロリジン-3-イルメチルアミノ)エタノン:

3-(ヒドロキシメチル)-5-イソブトキシ安息香酸の調製:

標記化合物を、ジメチル 5-ヒドロキシベンゼン-1,3-ジカルボキシラート、1-ブロモ-2-メチルプロパン、及び tert-ブチルクロロジメチルシランを出発物質として使用して、スキーム 3 に従い実施例 37、158、183、及び 263 と同様に、薄黄色の油として調製する。

MS m/z (+ESI): 225.3 $[M+H]^+$.

【0570】

3-(ヒドロキシメチル)-5-イソブトキシ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミドの調製:

O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (6.36 g、16.72 mmol、1.5 当量) を、3-(ヒドロキシメチル)-5-イソブトキシ安息香酸 (2.50 g、11.1

10

20

30

40

50

5 mmol、1.0当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.53 mL、33.45 mmol、3.0当量)、及びN-メトキシメタンアミン塩酸塩(1.63 g、16.72 mmol、1.5当量)[6638-79-5]のN,N-ジメチルホルムアミド(50 mL)中の攪拌されている溶液に室温で加える。室温での16時間の攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル(3×50 mL)及び水(50 mL)で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル;石油エーテル:酢酸エチル、10:1、v/v)により精製すると、3-(ヒドロキシメチル)-5-イソブトキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンズアミドを黄色の油として与える(3.0 g、収率95%)

。
¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.06 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.26 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.49 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.75 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.4 Hz, 6H)。

【0571】

1-[3-(ヒドロキシメチル)-5-イソブトキシ-フェニル]エタノンの調製:

メチルマグネシウムブロミド(1Mのテトラヒドロフラン溶液、30.9 mL、30.9 mmol、3.0当量)[75-16-1]を、3-(ヒドロキシメチル)-5-イソブトキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンズアミド(2.90 g、10.30 mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン(100 mL)中の攪拌されている溶液に0℃で加える。室温で1時間の攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液(50 mL)を加えて反応をクエンチする。テトラヒドロフランを蒸発させ、生じた混合物を酢酸エチル(3×50 mL)及び水(50 mL)で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、1-[3-(ヒドロキシメチル)-5-イソブトキシ-フェニル]エタノンを薄黄色の油として与える(1.60 g、収率70%)、それをさらに精製せず次の工程に直接参加させる。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.50 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.32 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.80 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.4 Hz, 6H)。

【0572】

(3-アセチル-5-イソブトキシ-フェニル)メチルアセタートの調製:

トリエチルアミン(750 μL、5.40 mmol、1.5当量)を、1-[3-(ヒドロキシメチル)-5-イソブトキシ-フェニル]エタノン(800 mg、3.60 mmol、1.0当量)のジクロロメタン(30 mL)中の攪拌されている溶液に室温で加え、それに続いて無水酢酸(510 μL、5.40 mmol、1.5当量)を加える。室温での16時間の攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル;石油エーテル:酢酸エチル、4:1、v/v)により精製すると、(3-アセチル-5-イソブトキシ-フェニル)メチルアセタートを黄色の油として与える(900 mg、収率92%)。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.52 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.81 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.8 Hz, 6H)。

【0573】

1-[3-イソブトキシ-5-[(E)-2-(3-ピリジル)ビニル]フェニル]-2-(ピロリジン-3-イルメチルアミノ)エタノンの調製:

標記化合物を、(3-アセチル-5-イソブトキシ-フェニル)メチルアセタート、tert-ブチル3-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート、二炭酸ジ-tert

10

20

30

40

50

tert-ブチル、及び3-(プロモメチル)ピリジンを出発物質として使用して、スキーム3に従い実施例37、130、135、158、168、及び490と同様に、白色の固体として調製する。

【0574】

実施例506：N-[2-[ビス(アゼチジン-3-イルメチル)アミノ]エチル]-3-[2-(4-ピリジル)エトキシ]-5-(3-ピリジルメトキシ)ベンズアミド：メチル3-ヒドロキシ-5-(3-ピリジルメトキシ)ベンゾアートの調製：

標記化合物を、メチル3, 5-ジヒドロキシベンゾアート(1g、5.95mmol、1.0当量)[2150-44-9]及び3-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩(980mg、5.95mmol、1.0当量)[6959-48-4]を出発物質として使用して、スキーム1に従い実施例37と同様に、灰白色の固体として調製する(400mg、収率26%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.77 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 7.81 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J=4.8\text{Hz}$, 7.6Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

【0575】

メチル3-[2-(4-ピリジル)エトキシ]-5-(3-ピリジルメトキシ)ベンゾアートの調製：

4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン(530mg、4.20mmol、1.2当量)[5344-27-4]を、メチル3-ヒドロキシ-5-(3-ピリジルメトキシ)ベンゾアート(910mg、3.50mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン(30mL)中の攪拌されている溶液に室温に加え、それに続いてトリフェニルホスフィン(1.86g、7.00mmol、2.0当量)を加える。次いで、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(1.49g、7.00mmol、2.0当量)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を室温で滴加し、生じた混合物を80℃で16時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル(3×40mL)及び水(40mL)で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると残渣を与え、それをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；石油エーテル：酢酸エチル、1：2、v/v)により精製すると、メチル3-[2-(4-ピリジル)エトキシ]-5-(3-ピリジルメトキシ)ベンゾアートを薄黄色のゴムとして与える(290mg、収率22%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.70 (s, 1H), 8.61 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.55 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 7.79 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.35 (dd, $J=4.8\text{Hz}$, 7.6Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.25 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.11 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H).

MS m/z (+ESI): 365.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0576】

N-[2-[ビス(アゼチジン-3-イルメチル)アミノ]エチル]-3-[2-(4-ピリジル)エトキシ]-5-(3-ピリジルメトキシ)ベンズアミドの調製：

標記化合物を、メチル3-[2-(4-ピリジル)エトキシ]-5-(3-ピリジルメトキシ)ベンゾアート、tert-ブチル3-ホルミルアゼチジン-1-カルボキシレート[177947-96-5]、tert-ブチル3-(アミノメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート[325775-44-8]、及びベンジルN-(2-オキソエチル)カルバマート[67561-03-9]を出発物質として使用して、スキーム1に従い実施例37、119、263、及び490と同様に、無色の固体として調製する。

【0577】

実施例507：N-[3-[2-[ビス(アゼチジン-3-イルメチル)アミノ]エチルカルバモイル]-5-[2-(4-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル]ピリジン

ー 3-カルボキサミド：

メチル 3- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-5-カルバモイル-ベンゾアートの調製：

標記化合物を、スキーム 6 に従い実施例 183 及び 477 と同様に、ジメチル 5-ヒドロキシベンゼン-1, 3-ジカルボキシラート及び tert-ブチルクロロジメチルシランを出発物質として使用して、白色の固体として調製する (3.42 g、収率 21%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.17 (br, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (br, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.20 (s, 6H).

10

MS m/z (+ESI): 310.1 [M+H] $^+$.

【0578】

メチル 3-(アミノメチル)-5-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-ベンゾアートの調製：

1.0 M ボランテトラヒドロフラン錯体溶液 (21.2 mL, 21.2 mmol, 4.0 当量) [14044-65-6] を、メチル 3-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-5-カルバモイル-ベンゾアート (1.66 g, 5.30 mmol, 1.0 当量) のテトラヒドロフラン (40 mL) 中の攪拌されている溶液に 0℃ で加える。15℃ での 16 時間の攪拌後に、メタノール (5 mL) を慎重に反応混合物に加え、次いで蒸発させる。粗製物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル; ジクロロメタン: メタノール、40:1~20:1、v/v) により精製すると、メチル 3-(アミノメチル)-5-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-ベンゾアートを薄黄色のゴムとして与える (210 mg、収率 13%)。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.52 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.20 (s, 6H).

MS m/z (+ESI): 296.2 [M+H] $^+$.

【0579】

N-[[3-[2-[ビス (アゼチジン-3-イルメチル) アミノ] エチルカルバモイル]-5-[2-(4-ピリジル) エトキシ] フェニル] メチル] ピリジン-3-カルボキサミドの調製：

30

標記化合物を、メチル 3-(アミノメチル)-5-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-ベンゾアート、4-(2-ヒドロキシエチル) ピリジン、tert-ブチル 3-ホルミルアゼチジン-1-カルボキシラート、tert-ブチル 3-(アミノメチル) アゼチジン-1-カルボキシラート、及びベンジル N-(2-オキシエチル) カルバマートを出発物質として使用して、スキーム 6 に従い実施例 37、119、183、263、490、及び 506 と同様に、無色の固体として調製する。

【0580】

実施例 511: N-[[3-[(アゼチジン-3-イルメチルアミノ) メチル]-5-[2-(1H-イミダゾール-4-イル) エトキシ] フェニル] メチル] ピリジン-3-カルボキサミド：

40

メチル 3-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-5-(ヒドロキシメチル) ベンゾアートの調製：

標記化合物を、ジメチル 5-ヒドロキシベンゼン-1, 3-ジカルボキシラート及び tert-ブチルクロロジメチルシランを出発物質として使用して、スキーム 6 に従い実施例 130 及び 183 と同様に、無色の油として調製する。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ ppm: 7.58 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.18 (s, 6H).

【0581】

50

メチル 3-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ-5-（テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル）ベンゾアートの調製：

p-トルエンスルホン酸（11 mg、0.06 mmol、0.01 当量）〔104-15-4〕を、メチル 3-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ-5-（ヒドロキシメチル）ベンゾアート（2.0 g、6.48 mmol、1.0 当量）及び 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン（1.52 mL、16.2 mmol、2.5 当量）〔110-87-2〕のジクロロメタン（20 mL）中の攪拌されている溶液に 0℃で加える。15℃での 2 時間の攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；石油エーテル：酢酸エチル、12：1、v/v）により精製すると、メチル 3-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ-5-（テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル）ベンゾアートを無色の油として与える（2.43 g、収率 89%）。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ ppm：7.64（s, 1H）, 7.41（s, 1H）, 7.07（s, 1H）, 4.78（d, $J=12.4$ Hz, 1H）, 4.71（t, $J=3.6$ Hz, 1H）, 4.52（d, $J=12.4$ Hz, 1H）, 3.85-3.95（m, 4H）, 3.50-3.60（m, 1H）, 1.50-1.93（m, H-6）, 1.00（s, 9H）, 0.22（s, 6H）。

【0582】

N-〔〔3-（テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル）-5-〔2-（1-トリチルイミダゾール-4-イル）エトキシ〕フェニル〕メチル〕ピリジン-3-カルボキサミドの調製：

標記化合物を、メチル 3-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ-5-（テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル）ベンゾアート、2-（1H-イミダゾール-4-イル）エタノール〔872-82-2〕、トリチルクロリド〔76-83-5〕、4-トルエンスルホンクロリド、フタルイミド、及びニコチン酸を出発物質として使用して、スキーム 6 に従い実施例 37、119、158、183、及び 354 と同様に、白色の固体として調製する。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ ppm：9.21（t, $J=6.0$ Hz, 1H）, 9.04（d, $J=1.6$ Hz, 1H）, 8.71（dd, $J=1.6$ Hz, 4.8 Hz, 1H）, 8.21（m, 1H）, 7.51（m, 1H）, 7.33-7.49（m, 11H）, 7.04-7.12（m, 6H）, 6.87（s, 1H）, 6.77（s, 1H）, 6.72（s, 1H）, 4.58-4.65（m, 2H）, 4.46（d, $J=6.0$ Hz, 2H）, 4.38（d, $J=12.4$ Hz, 1H）, 4.15（t, $J=6.8$ Hz, 2H）, 3.70-3.80（m, 1H）, 3.40-3.47（m, 1H）, 2.89（t, $J=6.8$ Hz, 2H）, 1.55-1.74（m, 2H）, 1.36-1.54（m, 4H）。

MS m/z （+ESI）：679.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0583】

N-〔〔3-（ヒドロキシメチル）メチル〕-5-〔2-（1-トリチルイミダゾール-4-イル）エトキシ〕フェニル〕メチル〕ピリジン-3-カルボキサミドの調製：

p-トルエンスルホン酸（27 mg、0.16 mmol、0.6 当量）を、N-〔〔3-（テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル）-5-〔2-（1-トリチルイミダゾール-4-イル）エトキシ〕フェニル〕メチル〕ピリジン-3-カルボキサミド（200 mg、0.26 mmol、1.0 当量）のメタノール（10 mL）中の攪拌されている溶液に室温で加える。40℃での 5 時間の攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の添加により、pH を 7 に調整する。溶媒を蒸発させ、残渣をジクロロメタン（3×10 mL）及び水（10 mL）で抽出する。合わせた有機層をブライン（10 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、N-〔〔3-（ヒドロキシメチル）メチル〕-5-〔2-（1-トリチルイミダゾール-4-イル）エトキシ〕フェニル〕メチル〕ピリジン-3-カルボキサミドを白色の固体として与え（110 mg、収率 59%）、それをさらに精製せず次の工程に直接参加させる。

MS m/z (+ESI) : 595.3 [M+H]⁺.

【0584】

N-[[3-[(アゼチジン-3-イルメチルアミノ)メチル]-5-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エトキシ]フェニル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミドの調製:

標記化合物を、N-[[3-(ヒドロキシメチル)メチル]-5-[2-(1-トリチルイミダゾール-4-イル)エトキシ]フェニル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド及びtert-ブチル3-(アミノメチル)アゼチジン-1-カルボキシラートを出発物質として使用して、スキーム6に従い実施例136、158、及び263と同様に、薄灰色のゴムとして調製する。

【0585】

生物学的実施例

排出阻害アッセイ:

インビトロの排出ポンプ阻害を、既報の手順(F. Vidal-Aroca et al. 2009. J. Microbiol. Methods 79:232-237)に従って、アラマブルー蓄積に基づいてP. アエルギノーサ(P. aeruginosa)で測定した。

【0586】

P. アエルギノーサ(P. aeruginosa) PAO1をミューラー・ヒントン寒天プレート上で増殖させた。細菌をダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水にOD625=1まで再懸濁させた。アッセイを96ウェルマイクロタイタープレート中で実施した。各ウェルは、100 μ Lのアッセイ混合物を84 μ Lの細菌懸濁液、5 μ Lのコハク酸40 mM、10 μ Lのアラマブルー(Biosource DAL1100)、及び1 μ LのDMSO中の試験化合物と共に含んでいた。蛍光をSpectramaxマイクロタイタープレートリーダー(励起530 nm、発光590 nm)により5分ごとに1時間測定した。

【0587】

排出ポンプの阻害は、阻害剤のない対照(すなわち非阻害対照)と比べて、アラマブルーの蓄積増加を起こした。結果を相対蛍光強度(非阻害対照に対する%)として表した。排出阻害は相対蛍光の増加を起こした。

【0588】

ミノサイクリン又はリネゾリドと組み合わせた抗菌活性:

増殖の阻害を、大腸菌(E. coli) ATCC 25922及びP. アエルギノーサ(P. aeruginosa) PAO1により、96-ウェルプレートフォーマットで測定した。カチオン調整ミューラー・ヒントンブロス(camHB)に、一晚の培養により接種し、37°Cにおいてシェーカー上でOD625が0.6~0.7に達するまでインキュベートした。camHBの添加により、密度をOD600=0.5に調整した。35 μ Lの懸濁液をcamHBにより35 mLに希釈し、ミノサイクリンは大腸菌(E. coli)に0.25 μ g/mL及びP. アエルギノーサ(P. aeruginosa)に8 μ g/mLの亜阻害(subinhibitory)用量で、又はリネゾリドは大腸菌(E. coli)及びP. アエルギノーサ(P. aeruginosa)に128 μ g/mLの亜阻害用量で補った。各ウェルは、100 μ LのcamHB中の1 μ Lの試験化合物をミノサイクリン又はリネゾリドと共に含んでいた。

【0589】

プレートをプレートシェーカー上において37°Cでインキュベートした。OD625を1時間、6時間、及び23時間で測定した。

【0590】

23時間および1時間でのODの違いを細胞密度の尺度として採用し、阻害剤のない対照(すなわち、非阻害対照)と比較した。結果を残余増殖(residual growth)(非阻害対照に対する%)として表した。ミノサイクリン又はリネゾリド活性の増

10

20

30

40

50

大は残余増殖の減少を起こした。

【0591】

以下の化合物は、式 I の化合物が 50 μ M 以下で存在する場合、排出阻害アッセイにおいて少なくとも 115% 阻害を与える：

1～525。

【0592】

以下の化合物は、化合物が 50 μ M で存在する場合、ミノサイクリンを使用する抗菌活性アッセイにおいて、大腸菌 (*E. coli*) ATCC 25922 の増殖を非阻害対照のわずか 50% 増殖に減少させる：

1、3、4、5、6、7、8、9、13、18、21、22、23、25、26、27、
28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、4
1、42、43、44、45、46、47、49、50、51、52、53、54、55
、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、
69、70、71、72、73、74、75、80、81、82、84、85、87、8
8、89、90、91、92、94、95、96、97、98、99、100、103、
104、105、106、108、109、111、112、113、114、115、
116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、
126、127、128、129、130、131、132、133、134、136、
137、138、142、146、147、148、149、150、157、158、
159、163、164、165、166、167、168、169、170、171、
172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、
182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、
192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、
202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、
212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、
222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、
233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、
243、245、246、247、248、249、250、251、252、253、
254、255、256、257、258、259、260、261、262、264、
265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、
275、276、277、278、280、281、282、283、284、285、
286、288、289、290、291、292、294、295、296、297、
298、299、300、301、302、305、306、307、308、309、
310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、
320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、
330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、
340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、
350、351、352、353、354、355、356、357、359、360、
361、362、363、364、365、366、367、369、370、371、
373、374、375、376、377、378、380、381、382、383、
384、386、387、388、389、390、391、392、393、394、
395、396、397、398、399、400、401、402、404、405、
406、407、408、409、410、411、412、413、414、416、
417、418、419、421、422、423、424、426、429、430、
431、432、433、434、435、436、438、439、443、444、
445、446、447、448、450、451、452、453、454、455、
456、457、459、460、463、464、465、471、475、485、
486、489、494、499、509、512、513、514、515、516、
517、518、519、522、523、524、525。

【0593】

以下の化合物は、化合物が50 μMで存在する場合、ミノサイクリンを使用する抗菌活性アッセイにおいて、P. アエルギノーズ (P. aeruginosa) PAO1の増殖を非阻害対照のわずか50%増殖に減少させる：

1、13、18、21、22、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、55、56、57、58、61、62、63、64、66、68、70、73、74、75、81、82、85、87、89、93、94、96、98、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、111、112、113、114、115、116、117、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、133、134、136、142、147、149、150、157、158、159、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、175、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、271、272、273、274、275、276、277、280、281、282、285、288、290、292、294、295、296、297、299、300、305、308、309、310、311、313、314、316、317、318、319、320、321、322、323、327、328、330、331、332、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、353、354、356、357、360、361、366、367、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、416、419、420、421、422、423、424、425、426、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、443、444、445、446、447、448、450、451、452、453、454、455、456、458、460、461、462、463、464、465、466、467、468、469、471、474、475、477、480、487、489、494、496、499、500、502、503、505、506、507、509、510、512、513、514、515、516、517、518、519、523、524、525。

【0594】

以下の化合物は、化合物が50 μMで存在する場合、ミノサイクリンを使用する抗菌活性アッセイにおいて、大腸菌 (E. coli) ATCC 25922の増殖を非阻害対照のわずか10%増殖に減少させる：

1、3、4、6、7、9、18、21、25、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、49、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、70、71、72、73、74、75、80、81、82、84、85、88、90、91、92、94、95、96、97、98、99、100、103、104、105、106、108、109、111、112、

1 1 3、1 1 4、1 1 5、1 1 6、1 1 7、1 1 8、1 1 9、1 2 0、1 2 1、1 2 2、
 1 2 3、1 2 4、1 2 5、1 2 6、1 2 7、1 2 8、1 2 9、1 3 0、1 3 1、1 3 2、
 1 3 3、1 3 4、1 3 6、1 4 2、1 4 6、1 4 7、1 4 8、1 4 9、1 5 0、1 5 7、
 1 5 8、1 5 9、1 6 3、1 6 4、1 6 5、1 6 6、1 6 7、1 6 8、1 6 9、1 7 0、
 1 7 1、1 7 2、1 7 3、1 7 4、1 7 5、1 7 6、1 7 7、1 7 8、1 7 9、1 8 0、
 1 8 1、1 8 2、1 8 3、1 8 4、1 8 5、1 8 6、1 8 7、1 8 8、1 8 9、1 9 0、
 1 9 1、1 9 2、1 9 3、1 9 4、1 9 6、1 9 7、1 9 8、1 9 9、2 0 0、2 0 1、
 2 0 2、2 0 3、2 0 4、2 0 5、2 0 6、2 0 7、2 0 8、2 0 9、2 1 0、2 1 1、
 2 1 2、2 1 3、2 1 4、2 1 5、2 1 6、2 1 7、2 1 8、2 1 9、2 2 0、2 2 1、
 2 2 2、2 2 3、2 2 4、2 2 5、2 2 6、2 2 7、2 2 8、2 2 9、2 3 0、2 3 1、
 2 3 3、2 3 4、2 3 5、2 3 6、2 3 7、2 3 8、2 3 9、2 4 0、2 4 1、2 4 2、
 2 4 3、2 4 5、2 4 6、2 4 7、2 4 8、2 4 9、2 5 0、2 5 1、2 5 2、2 5 3、
 2 5 4、2 5 5、2 5 6、2 5 7、2 5 8、2 5 9、2 6 0、2 6 1、2 6 2、2 6 4、
 2 6 5、2 6 6、2 6 7、2 6 8、2 6 9、2 7 0、2 7 1、2 7 2、2 7 3、2 7 4、
 2 7 5、2 7 6、2 7 7、2 8 0、2 8 1、2 8 2、2 8 3、2 8 4、2 8 5、2 8 6、
 2 8 9、2 9 0、2 9 1、2 9 2、2 9 4、2 9 5、2 9 6、2 9 7、2 9 8、2 9 9、
 3 0 0、3 0 1、3 0 2、3 0 5、3 0 6、3 0 7、3 0 8、3 0 9、3 1 0、3 1 1、
 3 1 2、3 1 3、3 1 4、3 1 5、3 1 6、3 1 7、3 1 8、3 1 9、3 2 0、3 2 1、
 3 2 2、3 2 3、3 2 4、3 2 5、3 2 6、3 2 7、3 2 8、3 2 9、3 3 0、3 3 1、
 3 3 2、3 3 3、3 3 4、3 3 5、3 3 6、3 3 7、3 3 8、3 3 9、3 4 0、3 4 1、
 3 4 2、3 4 3、3 4 4、3 4 5、3 4 7、3 4 8、3 4 9、3 5 0、3 5 1、3 5 2、
 3 5 3、3 5 4、3 5 5、3 5 6、3 5 7、3 5 9、3 6 0、3 6 1、3 6 2、3 6 3、
 3 6 4、3 6 5、3 6 6、3 6 7、3 6 9、3 7 0、3 7 1、3 7 3、3 7 4、3 7 5、
 3 7 6、3 7 7、3 7 8、3 8 0、3 8 1、3 8 2、3 8 3、3 8 4、3 8 6、3 8 7、
 3 8 8、3 8 9、3 9 0、3 9 2、3 9 4、3 9 5、3 9 6、3 9 7、3 9 8、3 9 9、
 4 0 0、4 0 1、4 0 2、4 0 4、4 0 5、4 0 6、4 0 7、4 0 8、4 1 1、4 1 2、
 4 1 3、4 1 6、4 1 9、4 2 1、4 2 2、4 2 4、4 2 6、4 2 9、4 3 0、4 3 1、
 4 3 2、4 3 3、4 3 4、4 3 5、4 3 6、4 3 9、4 4 3、4 4 4、4 4 5、4 4 6、
 4 4 7、4 4 8、4 5 0、4 5 1、4 5 2、4 5 3、4 5 4、4 5 5、4 5 6、4 5 7、
 4 5 9、4 6 0、4 6 3、4 6 4、4 6 5、4 7 1、4 8 6、4 8 9、4 9 4、5 0 9、
 5 1 2、5 1 3、5 1 4、5 1 5、5 1 6、5 1 7、5 1 8、5 1 9、5 2 2、5 2 3、
 5 2 4、5 2 5。

【0 5 9 5】

以下の化合物は、化合物が 5 0 μ M で存在する場合、ミノサイクリンを使用する抗菌活性アッセイにおいて、P. アエルギノーズ (P. aeruginosa) PAO1 の増殖を非阻害対照のわずか 1 0 % 増殖に減少させる：

1 3、1 8、2 1、2 2、2 5、2 7、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、3 5、3
 6、3 7、3 8、4 0、4 1、4 2、4 3、4 4、4 5、4 6、4 7、4 8、4 9、5 1
 、5 2、5 3、5 5、5 6、5 8、6 1、6 2、6 3、6 4、6 6、6 8、7 0、7 3、
 7 5、8 1、8 5、9 4、9 6、9 8、1 0 0、1 0 1、1 0 3、1 0 4、1 0 5、1 0
 6、1 0 7、1 0 8、1 0 9、1 1 1、1 1 2、1 1 3、1 1 4、1 1 5、1 1 6、1 1
 7、1 1 9、1 2 0、1 2 1、1 2 2、1 2 3、1 2 5、1 2 6、1 2 7、1 2 8、1 2
 9、1 3 0、1 3 3、1 3 4、1 3 6、1 4 2、1 4 7、1 4 9、1 5 0、1 5 7、1 5
 8、1 5 9、1 6 3、1 6 4、1 6 5、1 6 6、1 6 7、1 6 8、1 6 9、1 7 1、1 7
 2、1 7 5、1 7 8、1 7 9、1 8 0、1 8 1、1 8 2、1 8 3、1 8 4、1 8 5、1 8
 6、1 8 7、1 8 8、1 8 9、1 9 0、1 9 1、1 9 3、1 9 4、1 9 6、1 9 7、1 9
 8、1 9 9、2 0 0、2 0 1、2 0 2、2 0 3、2 0 4、2 0 5、2 0 7、2 0 9、2 1
 0、2 1 1、2 1 2、2 1 3、2 1 4、2 1 5、2 1 7、2 1 8、2 2 4、2 2 5、2 2
 6、2 2 7、2 2 8、2 2 9、2 3 0、2 3 1、2 3 2、2 3 3、2 3 4、2 3 5、2 3
 6、2 3 7、2 3 8、2 3 9、2 4 0、2 4 1、2 4 2、2 4 3、2 4 4、2 4 5、2 4

6、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、271、272、273、274、275、280、281、282、290、292、294、295、296、297、299、300、305、308、309、310、311、313、317、318、321、322、327、328、330、340、341、342、343、344、345、346、347、348、350、354、356、357、360、361、367、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、416、419、421、422、423、426、429、430、431、432、433、434、435、436、438、439、443、444、446、447、448、450、451、452、453、454、455、456、460、461、462、463、464、465、466、468、469、471、487、489、494、499、500、503、505、506、509、512、513、514、515、516、517、518、519、523、524、525。

【0596】

以下の化合物は、化合物が25 μ Mで存在する場合、ミノサイクリンを使用する抗菌活性アッセイにおいて、大腸菌（*E. coli*）ATCC 25922の増殖を非阻害対照のわずか10%増殖に減少させる：

18、25、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、49、51、52、53、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、70、71、72、73、74、75、80、81、82、84、85、88、90、94、95、96、97、98、99、100、103、104、105、106、108、109、111、112、113、114、116、117、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、136、142、147、148、149、150、157、158、159、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、196、197、198、199、200、201、202、203、205、207、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、264、265、266、267、268、269、271、272、273、274、275、276、277、280、281、282、283、284、285、289、290、291、292、294、295、296、297、299、300、301、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、344、345、346、347、348、353、354、355、356、357、359、360、361、362、364、366、367、369、370、371、373、375、376、377、380、381、382、387、388、389、390、392、394、395、396、397、398、399、

10

20

30

40

50

401、402、404、405、406、407、408、412、413、416、
419、421、422、426、429、430、431、432、433、443、
444、445、446、447、448、450、451、452、453、454、
455、456、457、459、460、463、464、465、471、494、
509、512、513、514、515、517、518、519、523、524、
525。

【0597】

以下の化合物は、化合物が25 μ Mで存在する場合、ミノサイクリンを使用する抗菌活性アッセイにおいて、*P. aeruginosa* (P. aeruginosa) PAO1の増殖を非阻害対照のわずか10%増殖に減少させる：

10

18、25、27、28、29、30、33、34、36、37、38、40、41、42、43、44、45、47、48、49、51、52、55、56、58、61、62、64、73、96、98、100、103、104、106、107、108、109、111、112、113、114、116、117、119、120、121、122、125、126、128、129、130、133、134、142、147、157、158、159、164、165、167、168、169、171、175、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、193、194、196、197、198、199、200、201、202、203、204、207、209、210、211、212、213、214、215、217、218、224、225、226、227、228、229、230、231、233、234、236、237、238、239、240、241、242、243、246、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、268、271、272、273、274、275、280、281、282、290、294、295、296、297、309、310、311、321、341、342、344、345、346、347、354、360、361、371、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、386、387、388、389、390、391、393、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、412、413、416、419、421、422、426、429、430、431、432、433、435、443、444、447、448、450、451、452、453、455、460、462、463、464、465、466、471、489、494、505、509、512、513、514、515、517、518、519、525。

20

30

【0598】

以下の化合物は、化合物が50 μ Mで存在する場合、リネゾリドを使用する抗菌活性アッセイにおいて、大腸菌 (*E. coli*) ATCC 25922の増殖を非阻害対照のわずか50%増殖に減少させる：

40

1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、15、16、17、18、19、20、21、22、23、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、84、85、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、136、137、138、141、142、143、144、146、147、148、149、150、151、152、153、155、

50

156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、
 166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、
 176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、
 186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、
 196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、
 206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、
 216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、
 226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、
 236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、
 246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、
 256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、
 266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、
 276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、
 286、287、289、290、291、292、293、294、295、296、
 297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、
 307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、
 317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、
 327、328、329、330、331、332、333、334、336、337、
 338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、
 348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、
 359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、
 369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、
 379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、
 389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、
 399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、
 409、410、411、412、413、414、416、417、418、419、
 420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、
 430、431、432、433、434、435、436、438、439、440、
 441、442、443、444、445、446、447、448、449、450、
 451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、
 461、462、463、464、465、466、467、468、469、470、
 471、472、473、474、475、476、479、480、481、482、
 483、484、485、486、487、488、489、491、492、493、
 494、495、496、497、499、500、502、503、504、505、
 506、507、509、510、512、513、514、515、516、517、
 518、519、522、523、524、525。

10

20

30

【0599】

以下の化合物は、化合物が50 μ Mで存在する場合、リネゾリドを使用する抗菌活性アッセイにおいて、P. アエルギノーサ (P. aeruginosa) PAO1の増殖を非阻害対照のわずか50%増殖に減少させる：

40

13、29、32、36、37、38、51、58、61、63、73、100、104、
 106、108、109、111、112、113、114、116、117、119、
 120、121、122、123、125、126、129、130、133、134、
 142、147、149、150、157、159、164、165、166、167、
 168、169、171、175、178、179、180、181、182、183、
 184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、
 194、196、197、198、199、200、201、202、203、204、
 209、210、211、212、213、214、217、218、224、228、
 229、231、234、243、246、251、252、253、254、255、
 256、257、258、259、260、261、262、264、265、268

50

、 271、272、273、274、275、280、281、282、290、292
、 295、296、297、299、305、308、309、310、311、312
、 313、314、317、319、320、321、322、323、327、328
、 330、331、332、337、341、344、345、346、347、354
、 359、360、361、371、381、382、387、388、389、390
、 395、396、397、398、401、402、404、406、407、408
、 413、416、419、421、422、426、429、430、431、432
、 433、443、444、447、448、450、451、452、453、454
、 455、456、464、467、471、494、509、512、513、514
、 515、517、518、519、525。

10

【0600】

以下の化合物は、化合物が50 μ Mで存在する場合、リゾネリドを使用する抗菌活性アッセイにおいて、大腸菌（*E. coli*）ATCC 25922の増殖を非阻害対照のわずか10%増殖に減少させる：

1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、15、16、17、18、19、20、21、22、23、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、77、79、80、81、82、84、85、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、136、137、138、141、142、144、146、147、148、149、150、151、152、153、155、156、157、158、159、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、4

20

30

40

50

07、408、409、410、411、412、413、414、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、429、430、431、432、433、434、435、436、438、439、440、441、443、444、445、446、448、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、468、469、470、471、472、473、474、475、476、479、480、481、483、485、486、487、488、489、492、493、494、496、497、499、500、503、504、505、509、510、512、513、514、515、516、517、518、519、522、523、524、525。

10

【0601】

以下の化合物は、化合物が50 μ Mで存在する場合、リゾネリドを使用する抗菌活性アッセイにおいて、P. アエルギノーサ (P. aeruginosa) PAO1の増殖を非阻害対照のわずか10%増殖に減少させる：

13、29、32、37、38、51、58、61、73、100、104、106、108、109、111、112、113、114、116、117、119、120、121、122、123、125、126、129、130、133、134、142、147、149、150、157、159、164、165、168、169、171、175、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、193、194、196、197、198、199、200、201、202、203、204、209、210、211、212、213、214、217、218、224、228、229、231、234、243、246、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、264、265、268、271、272、274、275、280、281、282、290、292、295、296、297、299、308、309、310、311、312、313、314、317、319、320、321、322、323、327、328、330、331、341、344、345、346、347、354、359、360、361、371、381、382、387、388、390、395、396、397、398、401、402、406、407、408、413、416、419、421、422、426、429、430、431、433、443、444、447、448、450、451、452、453、455、456、464、471、509、512、513、514、515、517、518、519、525。

20

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/063487

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 C07D405/12 C07D409/12 C07D413/12 C07D417/12
C07D417/14 C07D205/04 C07D265/30 C07C237/26 C07D207/09
C07D211/26 C07D403/12 A61K31/65 A61K31/4409 A61P31/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D C07C

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 4 April 2010 (2010-04-04), XP002744631, Database accession no. 1216651-00-1 abstract	1-46
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 5 April 2010 (2010-04-05), XP002744632, Database accession no. 1216785-78-2 abstract ----- -/--	1-46

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 July 2016

Date of mailing of the international search report

02/08/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cooper, Simon

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/063487

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 13 June 2012 (2012-06-13), XP002744633, Database accession no. 1377769-70-4 abstract -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 17 April 2011 (2011-04-17), XP002744634, Database accession no. 1280889-95-3 abstract -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 9 April 2013 (2013-04-09), XP002744635, Database accession no. 1427551-24-3 abstract -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 14 March 2014 (2014-03-14), XP002744636, Database accession no. 1568462-40-7 abstract -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 21 March 2014 (2014-03-21), XP002744637, Database accession no. 1572002-48-2 abstract -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 24 March 2014 (2014-03-24), XP002744638, Database accession no. 1572341-88-8 abstract -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 27 March 2014 (2014-03-27), XP002744639, Database accession no. 1574781-10-4 abstract -----	1-46
	----- -/--	

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/063487

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 7 April 2014 (2014-04-07), XP002744640, Database accession no. 1581213-53-7 abstract -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 13 May 2014 (2014-05-13), XP002744641, Database accession no. 1603803-68-4 abstract -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 22 April 2014 (2014-04-22), XP002744642, Database accession no. 1588390-29-7 abstract -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 27 April 2014 (2014-04-27), XP002744643, Database accession no. 1591119-57-1 abstract -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 30 April 2014 (2014-04-30), XP002744644, Database accession no. 1593686-48-6 abstract -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 5 May 2014 (2014-05-05), XP002744645, Database accession no. 1597507-21-5 abstract -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 9 May 2014 (2014-05-09), XP002744646, Database accession no. 1601311-25-4 abstract -----	1-46
	----- -/--	

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/063487

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 16 May 2014 (2014-05-16), XP002744647, Database accession no. 1606103-17-6 abstract -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 19 May 2014 (2014-05-19), XP002744648, Database accession no. 1606582-40-4 abstract -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 19 May 1921 (1921-05-19), XP002744649, Database accession no. 1606950-21-3 abstract -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 16 February 2015 (2015-02-16), XP002744650, Database accession no. 1648046-67-6 abstract -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2 April 2010 (2010-04-02), XP002744651, Database accession no. 1215818-94-2 CAS Registry numbers 1215818-94-2, 1215795-73-5, 1215759-26-4, 1215597-65-1 -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 15 May 2014 (2014-05-15), XP002744652, Database accession no. 1605157-65-0 CAS Registry Numbers 1605157-65-0, 1605174-45-5, 1605250-93-8 ----- -/--	1-46

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/063487

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 14 May 2014 (2014-05-14), XP002744653, Database accession no. 1604590-29-5 CAS Registry Numbers 1604590-29-5, 1604617-74-4 -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 25 April 2014 (2014-04-25), XP002744654, Database accession no. 1590291-81-8 CAS Registry Numbers 1590291-81-8, 1590301-99-7 -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 17 April 2014 (2014-04-17), XP002744655, Database accession no. 1585964-69-7 CAS Registry Numbers 1585964-69-7, 1585856-27-4 -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 16 April 2014 (2014-04-16), XP002744656, Database accession no. 1585140-32-4 CAS Registry Numbers 1585140-32-4, 1585096-65-6 -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 5 March 2007 (2007-03-05), XP002744657, Database accession no. 924855-69-6 abstract -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 13 April 2014 (2014-04-13), XP002744658, Database accession no. 1583636-04-7 abstract ----- -/--	1-46

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/063487

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 11 April 2014 (2014-04-11), XP002744659, Database accession no. 1583255-90-6 abstract -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 19 May 2011 (2011-05-19), XP002744660, Database accession no. 1297503-65-1 abstract -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 9 November 2010 (2010-11-09), XP002744661, Database accession no. 1252112-09-6 abstract -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 5 April 2010 (2010-04-05), XP002744662, Database accession no. 1216980-58-3 abstract -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 4 April 2010 (2010-04-04), XP002744663, Database accession no. 1216483-68-9 abstract -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2 April 2010 (2010-04-02), XP002744664, Database accession no. 1215759-26-4 abstract -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 16 December 2009 (2009-12-16), XP002744665, Database accession no. 1197605-94-9 abstract -----	1-46
	----- -/--	

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/063487

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 19 September 2008 (2008-09-19), XP002744666, Database accession no. 1050502-78-7 CAS Registry Numbers 1050502-78-7, 1050502-41-4, 1050502-40-3, 1050484-89-3 -----	1-46
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 27 June 2008 (2008-06-27), XP002744667, Database accession no. 1031184-55-0 abstract -----	1-46
X	US 2003/225076 A1 (BIWERSI CATHLIN [US] ET AL) 4 December 2003 (2003-12-04) example 66 -----	1-46
X	WO 01/17995 A1 (MERCK & CO INC [US]; BILODEAU MARK T [US]; HUNGATE RANDALL W [US]; ROD) 15 March 2001 (2001-03-15) pages 100,116; examples 8-26, 10-26 -----	1-46
X	US 2003/186963 A1 (DORWALD FLORENCIO ZARAGOZA [DK]) 2 October 2003 (2003-10-02) examples 11,17,33 -----	1-46
X	EP 2 277 861 A1 (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO [JP]) 26 January 2011 (2011-01-26) Starting material in example 26 -----	1-46
X	WO 2005/003118 A1 (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; FLESSNER TIMO [DE]; HENNINGER KERSTIN [DE];) 13 January 2005 (2005-01-13) example 51A -----	1-46
X	WO 2004/081005 A1 (NEUROCRINE BIOSCIENCES INC [US]; GOODFELLOW VAL [US]; ROWBOTTOM MARTIN) 23 September 2004 (2004-09-23) examples 5,8,9,15,19,26; compounds 5b,8c,9a,15b,19b,26b -----	1-46
X	WO 03/024928 A2 (NOVO NORDISK AS [DK]; BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 27 March 2003 (2003-03-27) example 15 -----	1-46
X	US 2015/133465 A1 (LAVOIE EDMOND J [US] ET AL) 14 May 2015 (2015-05-14) example 48 -----	1-46
	----- -/--	

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/063487

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/002495 A1 (MERCK & CO INC [US]; HARRINGTON PAUL [US]; HEIDEBRECHT RICHARD W JR [U] 31 December 2008 (2008-12-31) examples 58,110,115 -----	1-46
X	WO 2013/064543 A1 (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]) 10 May 2013 (2013-05-10) page 243 - page 244; compounds 294,295 -----	1-46
X	WO 2012/028676 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; ROTH GERALD JUERGEN [DE]; FLECK MARTIN) 8 March 2012 (2012-03-08) pages 186,189; examples 4.34, 4.74 -----	1-46
X	WO 2012/022487 A1 (GRUENENTHAL GMBH [DE]; FRANK ROBERT [DE]; BAHRENBURG GREGOR [DE]; CHRI) 23 February 2012 (2012-02-23) page 101; example 30 -----	1-46
A	US 6 399 629 B1 (CHAMBERLAND SUZANNE [US] ET AL) 4 June 2002 (2002-06-04) -----	1-51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/063487

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003225076 A1	04-12-2003	EP 1339702 A1 US 2003225076 A1	03-09-2003 04-12-2003
WO 0117995 A1	15-03-2001	AT 309241 T AU 779908 B2 AU 7351700 A BG 106465 A BR 0013899 A CA 2384101 A1 CN 1390215 A CZ 20020861 A3 DE 60023926 D1 DE 60023926 T2 EE 200200123 A EP 1218376 A1 ES 2250186 T3 HU 0202682 A2 JP 3892296 B2 JP 2003509342 A JP 2007045835 A MX PA02002559 A NO 20021166 A PL 355639 A1 SK 4772002 A3 US 2002147203 A1 US 2003064996 A1 WO 0117995 A1 ZA 200201898 B	15-11-2005 17-02-2005 10-04-2001 29-12-2002 08-07-2003 15-03-2001 08-01-2003 12-06-2002 15-12-2005 20-07-2006 15-08-2003 03-07-2002 16-04-2006 28-02-2003 14-03-2007 11-03-2003 22-02-2007 30-07-2002 25-04-2002 04-05-2004 06-11-2002 10-10-2002 03-04-2003 15-03-2001 28-05-2003
US 2003186963 A1	02-10-2003	US 2003186963 A1 US 2004248938 A1	02-10-2003 09-12-2004
EP 2277861 A1	26-01-2011	AU 2009245121 A1 CA 2721815 A1 CN 102089277 A EP 2277861 A1 EP 2484664 A1 ES 2433008 T3 HK 1168089 A1 JP 4746713 B2 KR 20110010620 A US 2012028937 A1 WO 2009136625 A1	12-11-2009 12-11-2009 08-06-2011 26-01-2011 08-08-2012 05-12-2013 20-12-2013 10-08-2011 01-02-2011 02-02-2012 12-11-2009
WO 2005003118 A1	13-01-2005	CA 2530816 A1 EP 1644353 A1 WO 2005003118 A1	13-01-2005 12-04-2006 13-01-2005
WO 2004081005 A1	23-09-2004	US 2006178403 A1 WO 2004081005 A1	10-08-2006 23-09-2004
WO 03024928 A2	27-03-2003	AT 479655 T EP 1430027 A2 JP 4619655 B2 JP 2005510465 A WO 03024928 A2	15-09-2010 23-06-2004 26-01-2011 21-04-2005 27-03-2003
US 2015133465 A1	14-05-2015	NONE	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/063487

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009002495	A1	31-12-2008	AU 2008269154 A1 31-12-2008 CA 2690191 A1 31-12-2008 EP 2170076 A1 07-04-2010 JP 5501227 B2 21-05-2014 JP 2010531359 A 24-09-2010 US 2010324046 A1 23-12-2010 US 2013137690 A1 30-05-2013 WO 2009002495 A1 31-12-2008
WO 2013064543	A1	10-05-2013	AR 088596 A1 18-06-2014 AU 2012331190 A1 10-04-2014 CA 2853008 A1 10-05-2013 CN 104039766 A 10-09-2014 EP 2773615 A1 10-09-2014 HK 1201534 A1 04-09-2015 JP 2015501316 A 15-01-2015 KR 20140102200 A 21-08-2014 RU 2014113973 A 10-12-2015 SG 11201400872Y A 28-08-2014 TW 201329025 A 16-07-2013 US 2015051199 A1 19-02-2015 WO 2013064543 A1 10-05-2013
WO 2012028676	A1	08-03-2012	EP 2611771 A1 10-07-2013 JP 2013541513 A 14-11-2013 US 2012214785 A1 23-08-2012 WO 2012028676 A1 08-03-2012
WO 2012022487	A1	23-02-2012	AR 082498 A1 12-12-2012 AU 2011291034 A1 14-03-2013 CA 2806634 A1 23-02-2012 EP 2606033 A1 26-06-2013 JP 2013534229 A 02-09-2013 TW 201211029 A 16-03-2012 US 2012046301 A1 23-02-2012 WO 2012022487 A1 23-02-2012
US 6399629	B1	04-06-2002	AU 5207399 A 24-01-2000 US 6399629 B1 04-06-2002 WO 0001714 A1 13-01-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/40	(2006.01)	A 6 1 K	31/40	4 C 0 8 6
C 0 7 D	265/30	(2006.01)	C 0 7 D	265/30	
A 6 1 K	31/5375	(2006.01)	A 6 1 K	31/5375	
C 0 7 D	207/14	(2006.01)	C 0 7 D	207/14	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
C 0 7 D	403/12	(2006.01)	C 0 7 D	403/12	
A 6 1 K	31/4025	(2006.01)	A 6 1 K	31/4025	
C 0 7 D	401/12	(2006.01)	C 0 7 D	401/12	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/4178	(2006.01)	A 6 1 K	31/4178	
C 0 7 D	417/12	(2006.01)	C 0 7 D	417/12	
A 6 1 K	31/427	(2006.01)	A 6 1 K	31/427	
C 0 7 D	413/12	(2006.01)	C 0 7 D	413/12	
A 6 1 K	31/42	(2006.01)	A 6 1 K	31/42	
C 0 7 D	401/14	(2006.01)	C 0 7 D	401/14	
A 6 1 K	31/444	(2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 0 7 D	405/12	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
C 0 7 D	409/12	(2006.01)	C 0 7 D	405/12	
			C 0 7 D	409/12	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 ゴーシェ, ベランジェール
スイス国、4 0 5 8 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 4 8 7、バジリア・ファルマス
ーチカ・インターナショナル・アーゲー

(72)発明者 ディザール, エリック
スイス国、4 0 5 8 バーゼル、バジリア・ファルマスーチカ・インターナショナル・アーゲー

(72)発明者 ミュレール, マルク
スイス国、4 0 5 8 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 4 8 7、バジリア・ファルマ
ーチカ・インターナショナル・アーゲー

Fターム(参考) 4C054 AA02 CC01 DD01 EE01 FF04 FF16
4C056 AA02 AB01 AC03 AD01 AE01 EA06 EB01 EC01
4C063 AA01 AA03 AA05 BB07 BB08 BB09 CC03 CC12 CC22 CC25
CC47 CC51 CC58 CC62 DD02 DD03 EE01
4C069 AA06 AA13 BA01 BB34 BC23
4C084 AA19 NA14 ZB35 ZC41 ZC75
4C086 AA01 AA02 AA03 BC02 BC07 BC21 BC36 BC38 BC62 BC67
BC71 BC73 BC82 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 GA16 MA01

MA02 MA04 NA14 ZB35 ZC41 ZC75

【要約の続き】

れる1～3つのヘテロ原子を含む5員～6員のヘテロアリール環を表し、ここで、AR1は、炭素原子によりL1に結合されており、AR2は、炭素原子によりL1及びL2に結合されており；R1、R2、R3は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C3～C8シクロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、 $-C1\sim C6$ アルキレン-N(R12)R13、 $-N(R12)R13$ 、 $-C(O)OR11$ 、 $-C(O)N(R12)R13$ 、 $-S(O)OR11$ 、又はフェニルを表し；R4は、ヒドロキシル、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、1～5つのR14により任意選択で置換されているC1～C6アルキル、1～5つのR14により任意選択で置換されているC2～C6アルケニル、1～5つのR14により任意選択で置換されているC2～C6アルキニル、1～5つのR14により任意選択で置換されているC1～C6アルコキシ、1～5つのR14により任意選択で置換されているC2～C6アルケニルオキシ、1～5つのR14により任意選択で置換されているC2～C6アルキニルオキシ、 $-C(O)OR15$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)N(R16)R17$ 、 $-C1\sim C6$ アルキレン-N(R9)(R16)R17、 $-O$ -サイクル-P、又は $-O$ -サイクル-Qを表し；R5、R6、R7は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、又はC1～C6ハロアルコキシを表し；R8は、水素、メチル、又はASC-1を表し；R9は、メチルであるか、又は存在せず、R9が存在する場合、それぞれの窒素原子は、正電荷を帯び；R10は、水素又はメチルを表し；R11は、各出現で独立に、水素又はC1～C6アルキルを表し；R12、R13は、各出現で独立に、水素又はC1～C6アルキルを表し；R14は、各出現で独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、C3～C8シクロアルキル、 $-C(O)OR11$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)N(R12)R13$ 、 $-C1\sim C6$ アルキレン-N(R12)R13、サイクル-P、 O -サイクル-P、サイクル-Q、又は O -サイクル-Qを表し；サイクル-Pは、各出現で独立に、1～3つのR18により任意選択で置換されている飽和若しくは部分不飽和のC3～C8炭素環式環、又は環員としての炭素原子と、N(R9)(R12)、N(R9)、及びOから独立に選択される1若しくは2つの環員とを含む、1～3つのR18により任意選択で置換されている飽和若しくは部分不飽和のC3～C8複素環式環を表し；サイクル-Qは、各出現で独立に、1～3つのR19により任意選択で置換されているフェニル、又はO、S、及びNから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、1～3つのR19により任意選択で置換されている5員～6員のヘテロアリール環を表し；R15は、各出現で独立に、水素又は1～5つのR14により任意選択で置換されているC1～C6アルキルを表し；R16及びR17は、各出現で独立に、水素又は1～5つのR14により任意選択で置換されているC1～C6アルキルを表し；R18及びR19は、各出現で独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、C1～C4アルキル、C1～C4ハロアルキル、C1～C4アルコキシ、C1～C4ハロアルコキシ、又は $-CO(O)R11$ を表し；R20は、各出現で独立に、水素又はメチルを表し；R21は、N(R20)2又は $CH_2-N(R20)2$ を表し；L1は、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S(O)-$ 、 $-CH_2-S(O_2)-$ 、 $-S(O)-CH_2-$ 、 $-S(O_2)-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)(CH_3)-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NH-CH_2-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-S(O_2)-NH-CH_2-$ 、 $-S(O_2)-NH-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-$ 、若しくは $-NH-C(=O)-CH_2-O-$ 、又は結合を表し；L2は、C1～C7アルキレンであって、アルキレン中の1つ以上のCH2部分が、任意選択で独立に、 $-N(R9)(R20)-$ 、 $-CH(N(R9)(R20)(R20))-$ 、又は $-C(=O)-$ に置き換えられており、L2内に、隣接するC(=O)部分も、隣接する $-N(R9)(R20)-$ 部分もなく、L2の末端部分が $-N(R9)(R20)-$ ではない、C1～C7アルキレンを表すか、又はL2は、 $-O-C1\sim C6$ アルキレン-を表すか、又はL2は、L2が結合である場合にXが $-CH_2-$ を表すことを条件として、結合を表す)

の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、若しくは水和物、並びに細菌感染症を治療又は予防するために式Iの化合物を使用する方法に関する。