

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7471685号
(P7471685)

(45)発行日 令和6年4月22日(2024.4.22)

(24)登録日 令和6年4月12日(2024.4.12)

(51)国際特許分類	F I	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 7
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 K 31/4985(2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
C 0 7 D 487/14 (2006.01)	C 0 7 D 487/14	
	C S P	
	請求項の数	11 (全113頁)

(21)出願番号	特願2022-525398(P2022-525398)	(73)特許権者	521273721 ホロスメディック H O L O S M E D I C 大韓民国、1 4 0 5 8 キョンギ - ド、 アンヤン - シ、トンアン - グ、ポルマル - 口、6 6、エイ - 9、#エイエフ 9 1 1
(86)(22)出願日	令和2年10月29日(2020.10.29)	(74)代理人	100130111 弁理士 新保 斉
(65)公表番号	特表2023-500857(P2023-500857 A)	(72)発明者	ユン、ヨ ジン 大韓民国、1 4 0 5 8 キョンギ - ド、 アンヤン - シ、トンアン - グ、ポルマル - 口、6 6、エイ - 9、#エイエフ 9 1 1
(43)公表日	令和5年1月11日(2023.1.11)	(72)発明者	イ、イン ヘ
(86)国際出願番号	PCT/KR2020/014884		
(87)国際公開番号	WO2021/086038		
(87)国際公開日	令和3年5月6日(2021.5.6)		
審査請求日	令和4年5月20日(2022.5.20)		
(31)優先権主張番号	62/928,398		
(32)優先日	令和1年10月31日(2019.10.31)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規な化合物およびそれを含むがんの予防または治療用薬学組成物

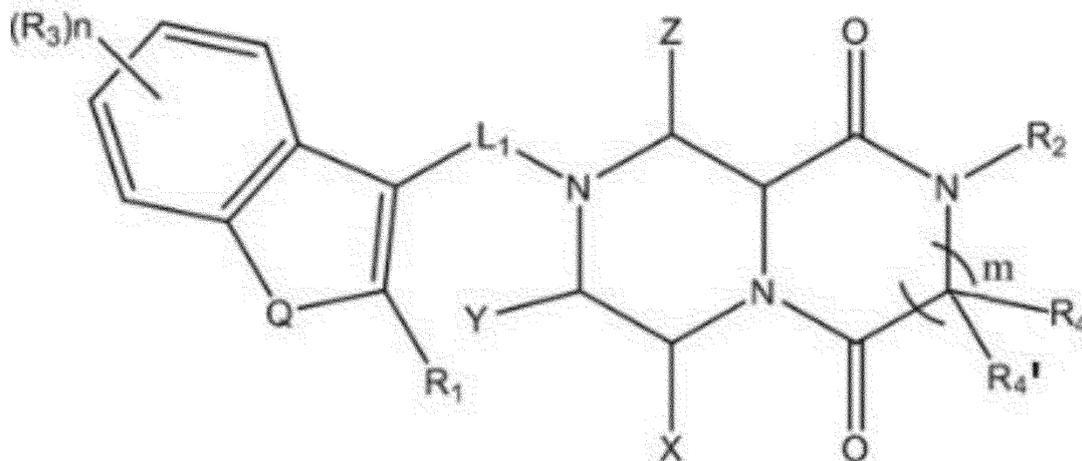
(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記化学式 1 :

【化 1】

【化学式 1】



10

(前記化学式 1 で、

20

R_1 は、水素、直鎖または分岐鎖アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリールであり、これら各々は、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、オキソ、シアノ、非置換もしくは置換のアリール、または非置換もしくは置換のヘテロアリールのうち少なくとも一つで置換されてもよく；

R_3 は、水素、直鎖または分岐鎖アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリールであり、これら各々は、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、オキソ、シアノ、非置換もしくは置換のアリール、または非置換もしくは置換のヘテロアリールのうち少なくとも一つで置換されてもよく；

30

L_1 は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンであり、ここで、前記アルキレンは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシル、オキソまたはハロゲンのうち少なくとも一つで置換されてもよく、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、非置換もしくは置換のアリールで置換されてもよく；

Q は、 S 、 Se 、 NR 、 P 、 $P(O)$ 、 $P(O)_2$ または $P(O)OR$ であり、ここで、前記 R は、水素、直鎖または分岐鎖アルキル、シクロアルキル、ビまたはトリシクロアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリールであり、これら各々は、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、オキソ、シアノ、非置換もしくは置換のアリール、または非置換もしくは置換のヘテロアリールのうち少なくとも一つで置換されてもよく；

40

R_2 は、水素、直鎖アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリールであり、これら各々は、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、非置換もしくは置換のアリール、非置換もしくは置換のヘテロアリール、オキソ、ニトロ、シアノまたはトリフルオロメチルのうち少なくとも一つで置換されてもよく；

50

R₄およびR₄は、それぞれ独立して、水素、直鎖または分岐鎖アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリールであり、これら各々は、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ハロアルコキシ、非置換もしくは置換のアリール、非置換もしくは置換のヘテロアリール、オキソ、ニトロ、シアノまたはトリフルオロメチルのうち少なくとも一つで置換されてもよく；

R₂とR₄は、5員~10員のモノサイクリックまたはビスイクリック環を形成することで連結されてもよく、ここで、R₄は、水素であり；

mは、1または2の整数であり、nは、1~4の整数であり；

X、Y、Zは、それぞれ独立して、水素、直鎖または分岐鎖アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリールであり、これら各々は、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ハロアルコキシ、非置換もしくは置換のアリール、非置換もしくは置換のヘテロアリール、オキソ、ニトロ、シアノ、またはトリフルオロメチルのうち少なくとも一つで置換されてもよく；

R₁およびR₂は同時に水素ではないか、もしくは同時に直鎖アルキルではない。)で表される

ことを特徴とする化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

前記mとnは、1である

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

前記R₁は、水素、C₁~C₆直鎖アルキル、C₃~C₆分岐鎖アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アルキル(C₁~C₆)アリールまたはアルキル(C₁~C₆)ヘテロアリールであり、これら各々は、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₃~C₆シクロアルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ハロアルコキシ、オキソ、シアノ、非置換もしくは置換のC₆~C₁₀アリール、または非置換もしくは置換のC₅~C₁₀ヘテロアリールのうち少なくとも一つで置換されてもよく；

前記R₃は、水素、C₁~C₆直鎖アルキル、C₃~C₆分岐鎖アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキル(C₁~C₆)アリールまたはアルキル(C₁~C₆)ヘテロアリールであり、これら各々は、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ハロアルコキシ、オキソ、シアノ、非置換もしくは置換のC₆~C₁₀アリール、または非置換もしくは置換のC₅~C₁₀ヘテロアリールのうち少なくとも一つで置換されてもよく；

前記R₂は、水素、C₁~C₆直鎖アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、C₁~C₆ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アルキル(C₁~C₆)アリールまたはアルキル(C₁~C₆)ヘテロアリールであり、これら各々は、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ハロアルコキシ、非置換もしくは置換のC₆~C₁₀アリール、非置換もしくは置換のC₅~C₁₀ヘテロアリール、オキソ、ニトロ、シアノまたはトリフルオロメチルのうち少なくとも一つで置換されてもよく；

前記R₄およびR₄は、それぞれ独立して、水素、C₁~C₆直鎖アルキル、C₃~C₆分岐鎖アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₁~C₆アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アルキル(C₁~C₆)アリールまたはアルキル(C₁~C₆)ヘテロアリールであり、これら各々は、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキ

10

20

30

40

50

ル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、非置換もしくは置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリール、非置換もしくは置換の $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、オキソ、ニトロ、シアノまたはトリフルオロメチルのうち少なくとも一つで置換されてもよく；

R_2 と R_4 は、5員～10員のモノサイクリックまたはビスイクリック環を形成することで連結されてもよく、ここで、 R_4 は、水素である

請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

前記 R_1 は、水素、非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルキル、非置換もしくは置換のベンジル、または非置換もしくは置換の 2 - フェニルエチルであり、ここで、前記置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルキルは、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルで置換されたものであり、前記置換のベンジルまたは前記置換の 2 - フェニルエチルは、オルト、メタおよびパラ位置のうち少なくとも一つがハロで置換されるか、フェニルで置換されたものであり；

10

前記 R_3 は、水素、非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルキル、非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、または非置換もしくは置換の 2 - フェニルエチルであり、ここで、前記置換の 2 - フェニルエチルは、オルト、メタおよびパラ位置のうち少なくとも一つがハロで置換されたものであり、前記置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、フェニルまたはベンジルで置換されたものであり；

前記 L_1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり、ここで、前記アルキレンは、水素、オキソ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されたものであり、前記 $C_1 \sim C_4$ アルコキシは、ベンジルで置換されたものであり；

20

前記 R_2 は、水素、非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルキル、非置換もしくは置換のベンジル、または非置換もしくは置換の 2 - フェニルエチルであり、ここで、前記置換の直鎖アルキルは、ハロで置換されたものであり、前記置換のベンジルは、オルト、メタおよびパラ位置のうち少なくとも一つがハロ、 $C_1 \sim C_3$ 直鎖アルキル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシまたはアリールで置換されたものであり、前記 2 - フェニルエチルは、オルト、メタおよびパラ位置のうち少なくとも一つがハロで置換されたものであり；

前記 R_4 および R_4 は、それぞれ独立して、水素、非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルキル、 $C_3 \sim C_6$ 分岐鎖アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、非置換もしくは置換のベンジル、2 - ナフチルメチルまたは 1 - ナフチルメチルであり、ここで、前記置換の直鎖アルキルは、メチルチオ、アルキニルまたはベンジルオキシカルボニルアミノで置換されたものであり、前記置換のベンジルは、オルト、メタおよびパラ位置のうち少なくとも一つがハロ、アリール、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、トリフルオロメチルまたはベンジルオキシで置換されてもよく；

30

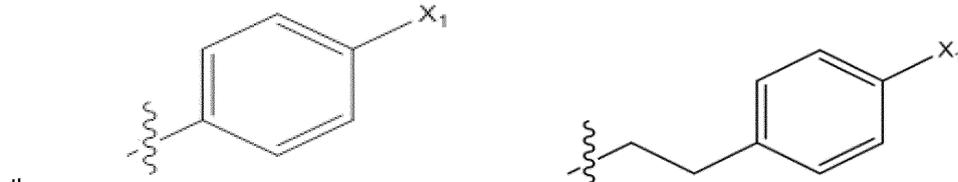
R_2 と R_4 は、5員～10員のモノサイクリックまたはビスイクリック環を形成することで連結されてもよく、ここで、 R_4 は、水素である

請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

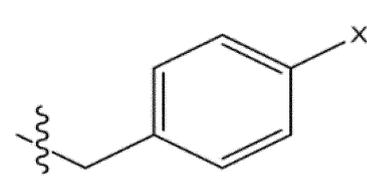
【請求項 5】

40

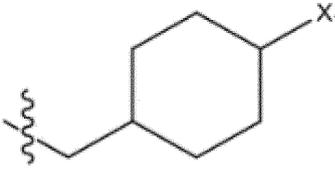
前記R₁は、水素、C₁~C₆直鎖アルキル、C₃~C₆分岐鎖アルキル、C₃~C₆シクロアルキ



、



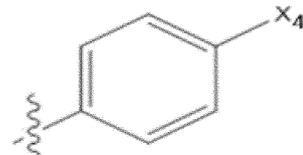
または



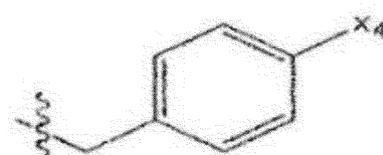
であり、ここで、前記X₁は、水素、ハロ、C₁~C₃直鎖アルキル、CF₃、CN、NO₂またはアリールであり；前記R₃は、水素、C₁~C₃直鎖アルキル、非置換もしくは置換のC₁~C₃アルコキシ、ハロゲ

10

ン、



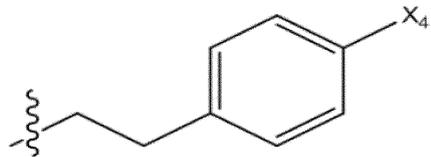
または



また は

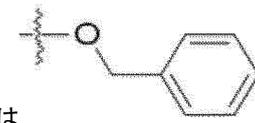
20

、



であり、ここで、前記X₄は、水素またはハロであり、置換のC₁~C₃アルコキシは、フェニルまたはベンジルで置換されたものであり；前記L₁は、C₁~C₄アルキレンであり、ここで、前記アルキレンは、水素、オキソ、ヒドロキ

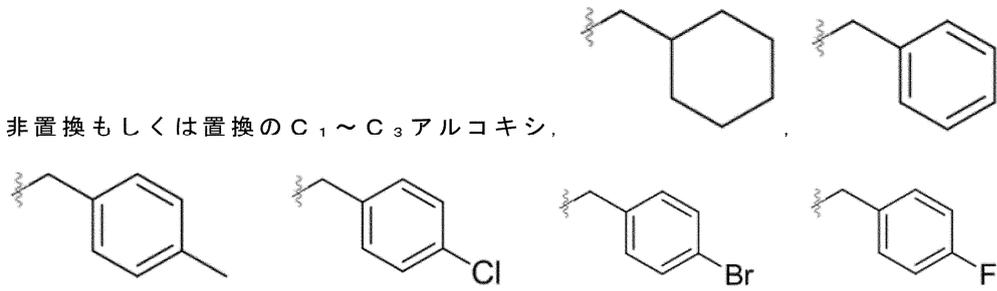
シル、C₁~C₄アルキル、または



で置換されたものであり；

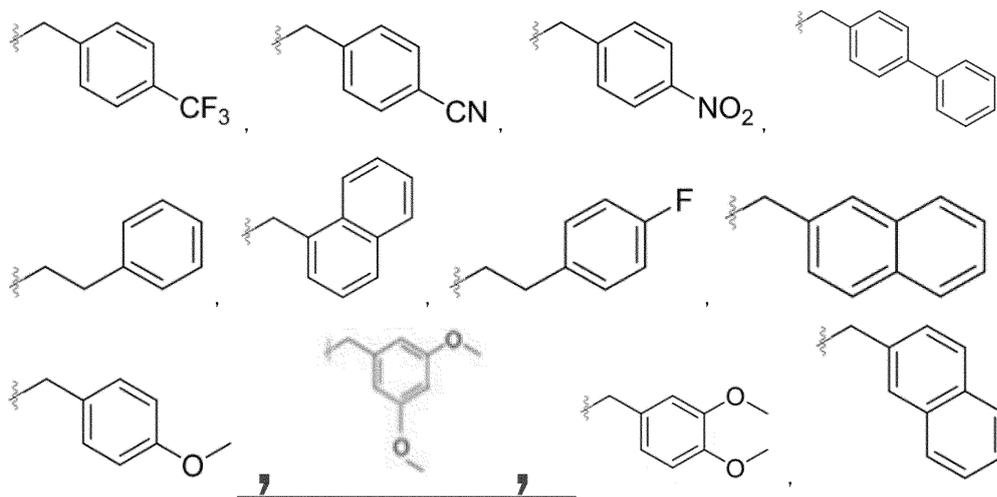
30

前記R₂は、水素、非置換もしくは t e r t - b u t o x y で置換のC₁~C₆直鎖アルキル、

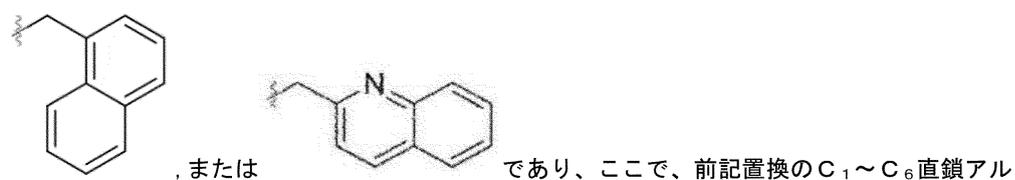


40

50



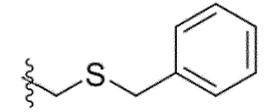
10



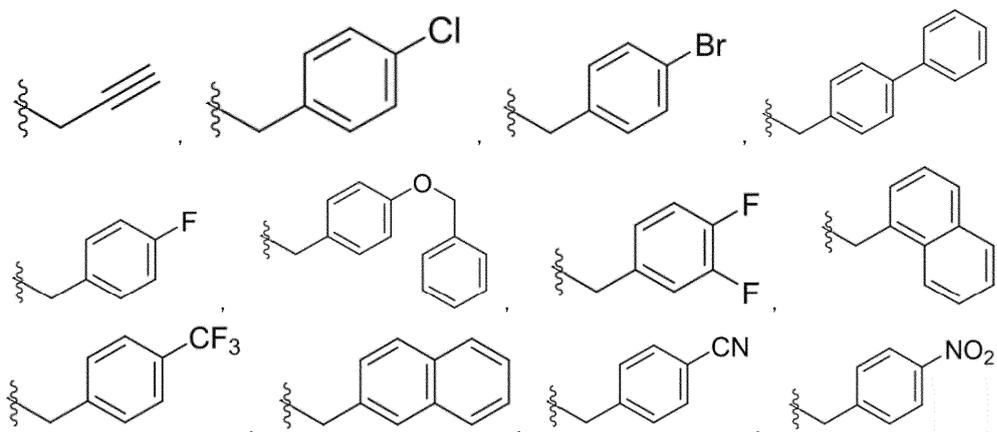
20

であり、ここで、前記置換のC₁~C₆直鎖アルキルは、ハロで置換されたものであり；

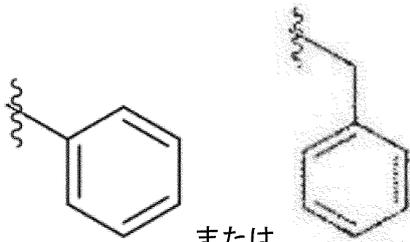
前記R₄およびR₄'は、それぞれ独立して、水素、非置換もしくは置換のC₁~C₄直鎖アル

キル、C₃~C₄分岐鎖アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、

30



40



または であり、前記置換の $C_1 \sim C_4$ 直鎖アルキルは、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルで置換されたものであり、

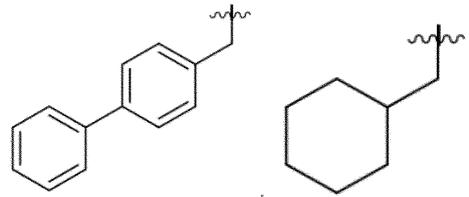
10

前記 R_2 と R_4 は、5員～10員のモノサイクリックまたはビスサイクリック環を形成することで連結されてもよく、ここで、 R_4 は、水素であり、

前記 X、Y、Z は、水素であり、

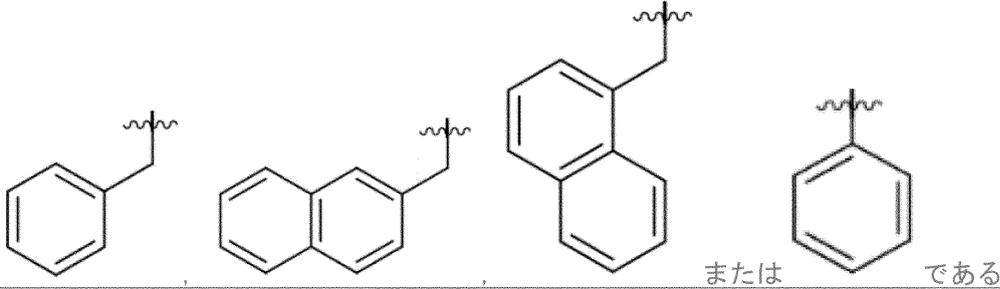
前記 Q は、S または NR であり、

前記 R は、



水素、非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_4$ 直鎖アルキル、

20



または である

30

請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

前記化学式 1 は、

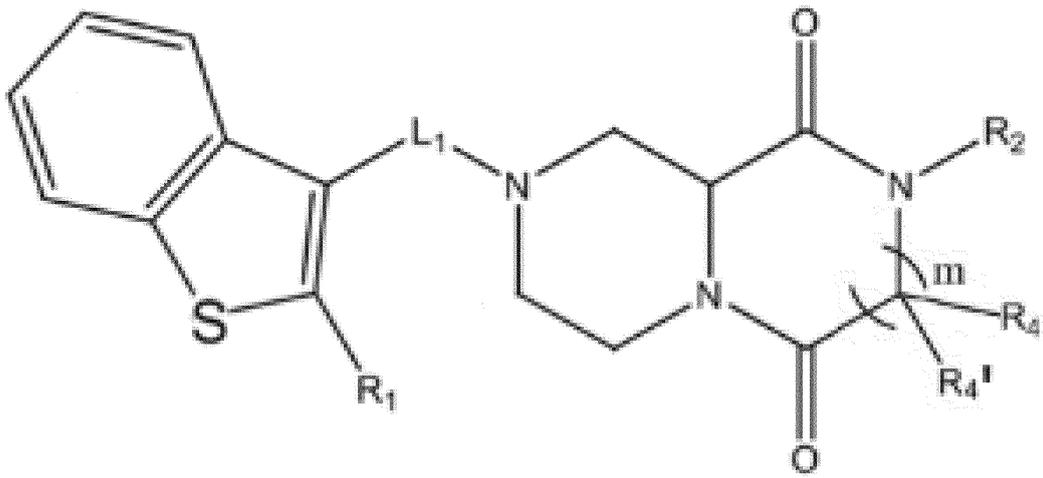
下記化学式 3 または化学式 4 :

40

50

【化 2】

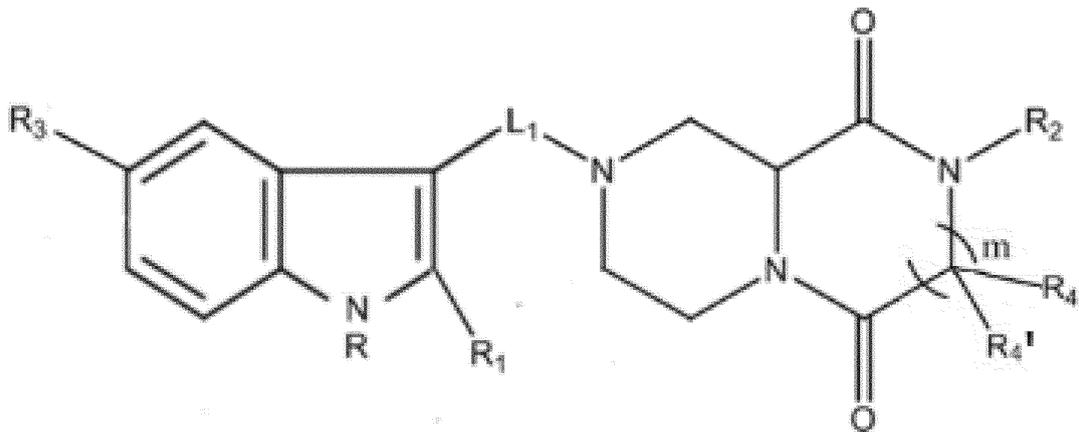
[化学式 3]



10

【化 3】

[化学式 4]



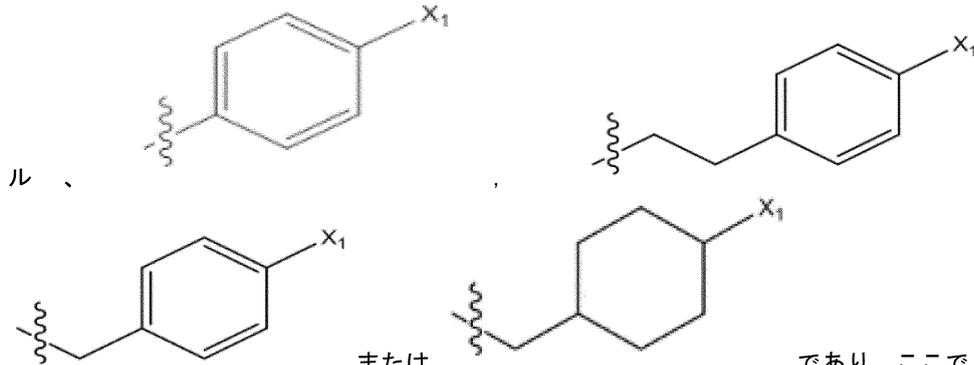
20

30

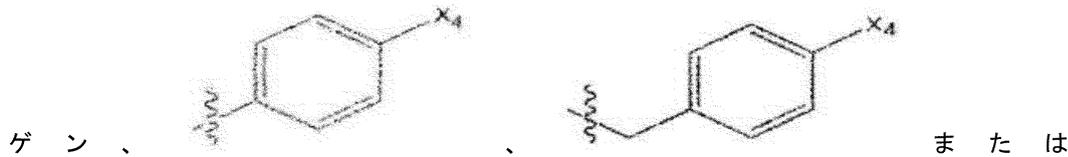
40

50

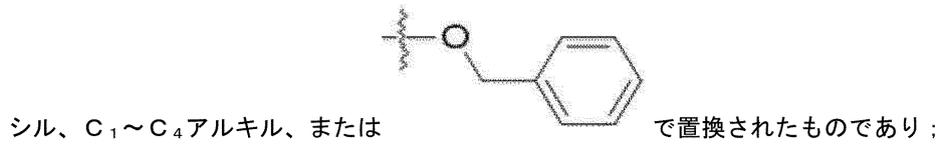
(前記R₁は、水素、C₁~C₆直鎖アルキル、C₃~C₆分岐鎖アルキル、C₃~C₆シクロアルキ



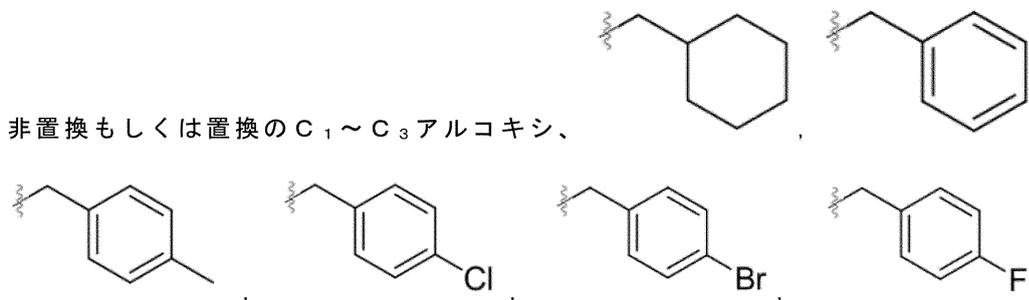
であり、ここで、前記X₁は、水素、ハロ、C₁~C₃直鎖アルキル、CF₃、CN、NO₂またはアリールであり；
前記R₃は、水素、C₁~C₃直鎖アルキル、非置換もしくは置換のC₁~C₃アルコキシ、ハロ



であり、ここで、前記X₄は、水素またはハロであり、置換のC₁~C₃アルコキシは、フェニルまたはベンジルで置換されたものであり；
前記L₁は、C₁~C₄アルキレンであり、ここで、前記アルキレンは、水素、オキソ、ヒドロキ



前記R₂は、水素、非置換もしくは tert-butoxy で置換のC₁~C₆直鎖アルキル、



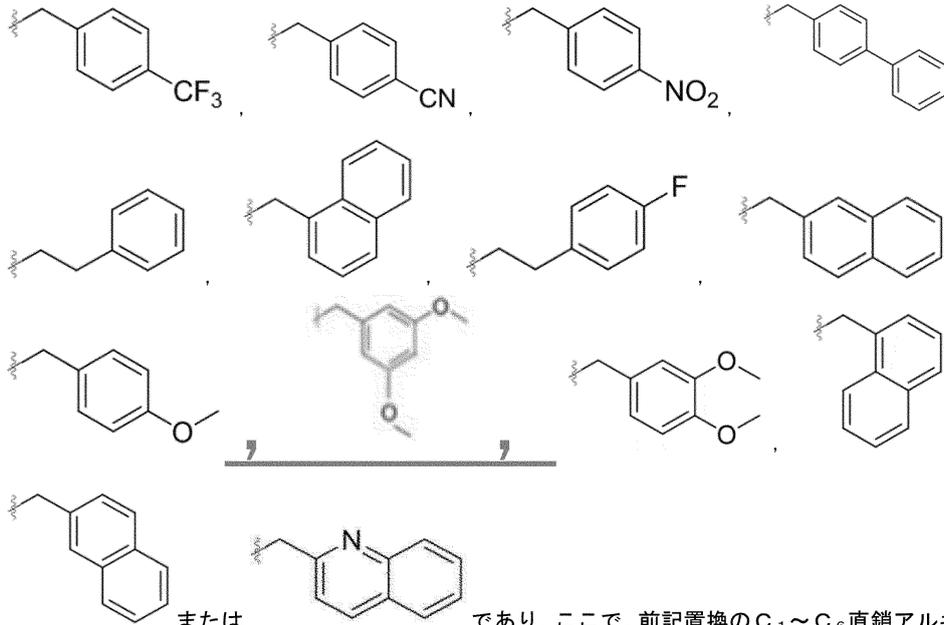
10

20

30

40

50



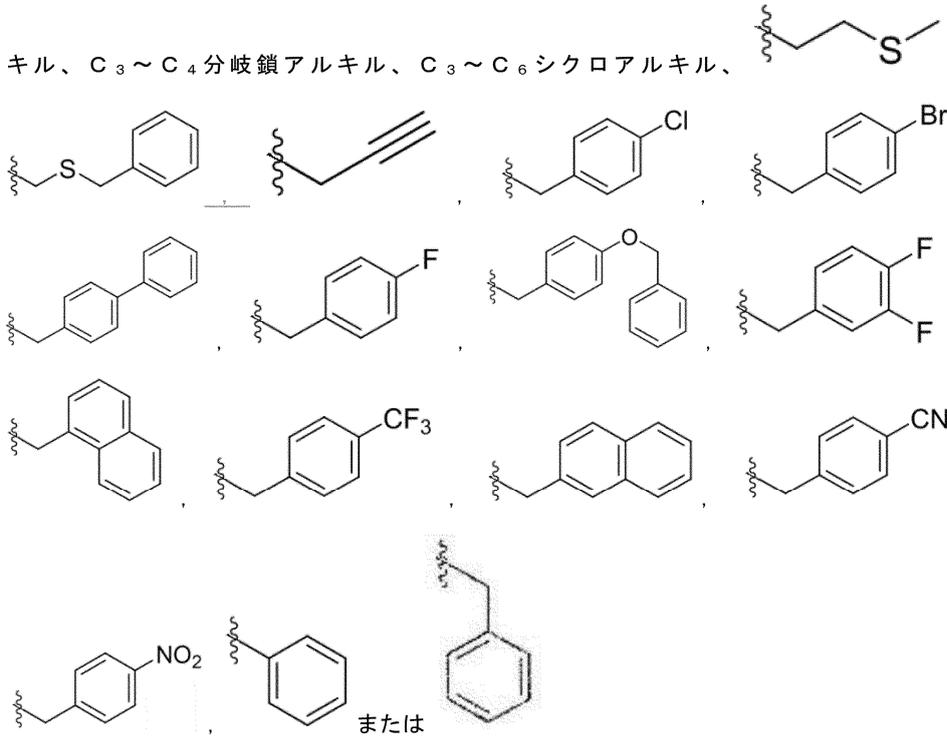
10

であり、ここで、前記置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルキルは、ハロで置換されたものであり；

前記 R_4 および R_4' は、それぞれ独立して、水素、非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_4$ 直鎖アル

20

キル、 $C_3 \sim C_4$ 分岐鎖アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、



30

40

であり、前記置換の $C_1 \sim C_4$ 直鎖アルキルは、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルで置換されたものであり、

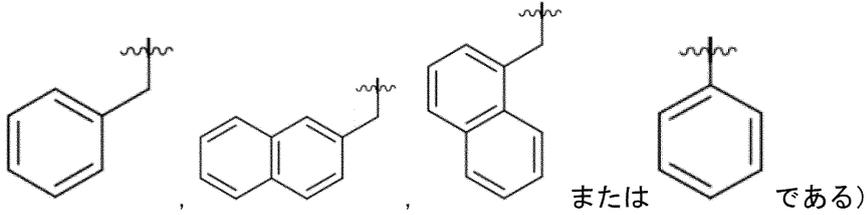
直鎖アルキルは、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルで置換されたものであり、

R_2 と R_4 は、5員～10員のモノサイクリックまたはビスサイクリック環を形成することで連結されてもよく、ここで、 R_4 は、水素であり；

前記 R は、

50

水素、非置換もしくは置換の C₁～C₄直鎖アルキル、



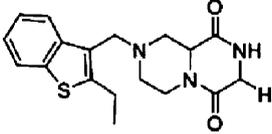
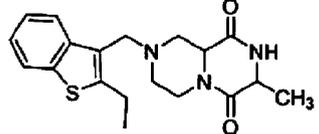
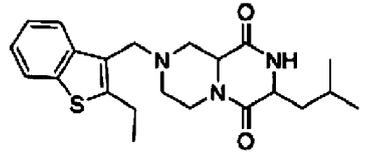
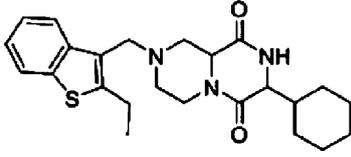
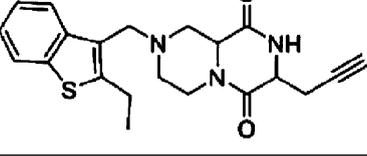
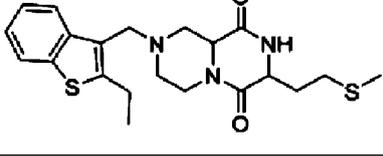
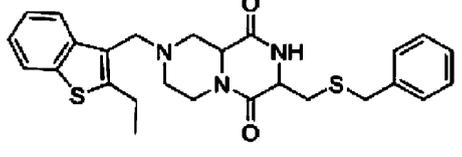
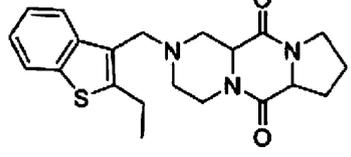
10

で表される

請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

前記化学式 1 の化合物は下記化学式 7 - 35、40 - 53、55 - 56、59 - 68、75、78 - 82、84 - 85 :

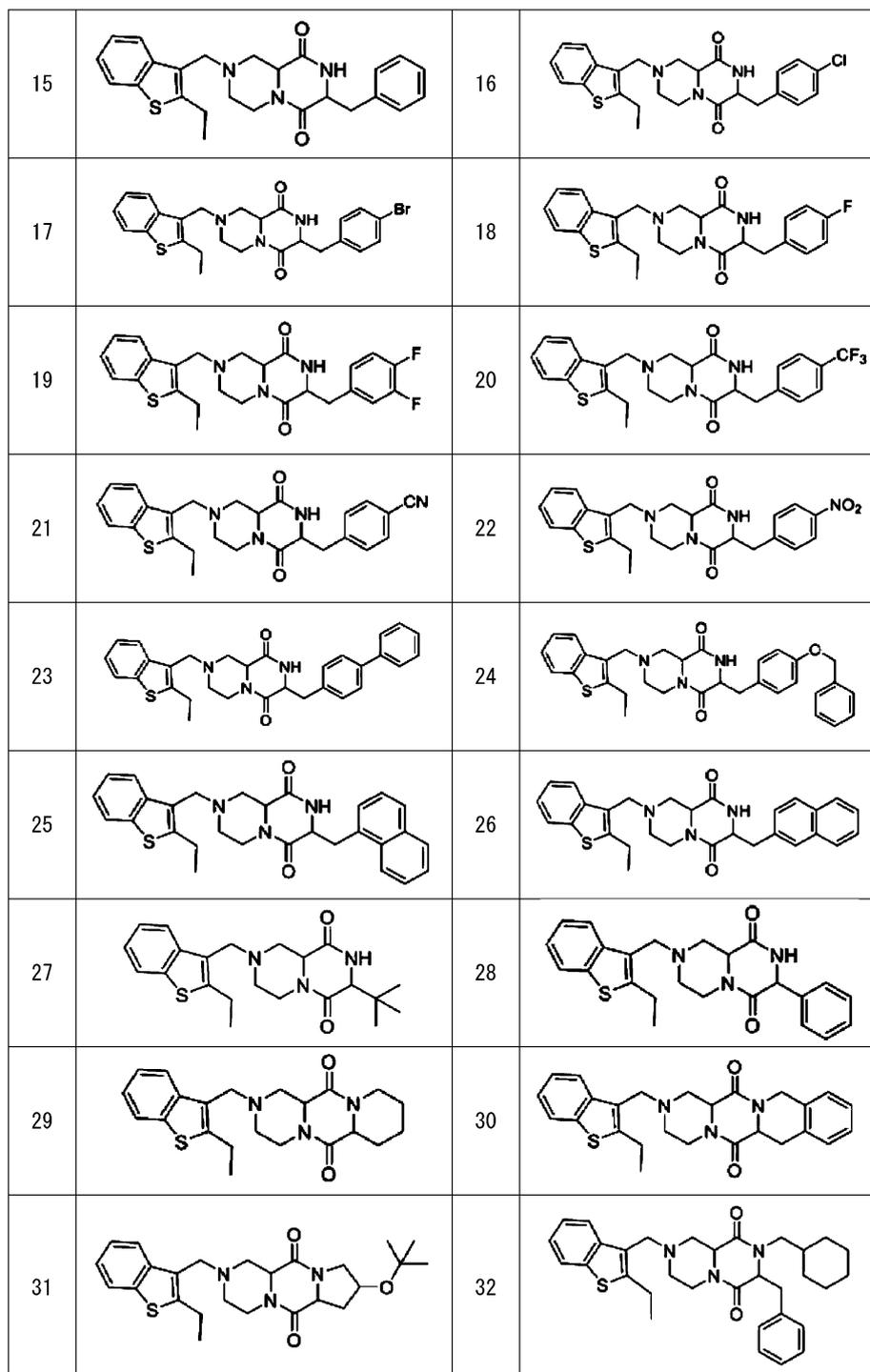
化学式	構造	化学式	構造
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

20

30

40

50



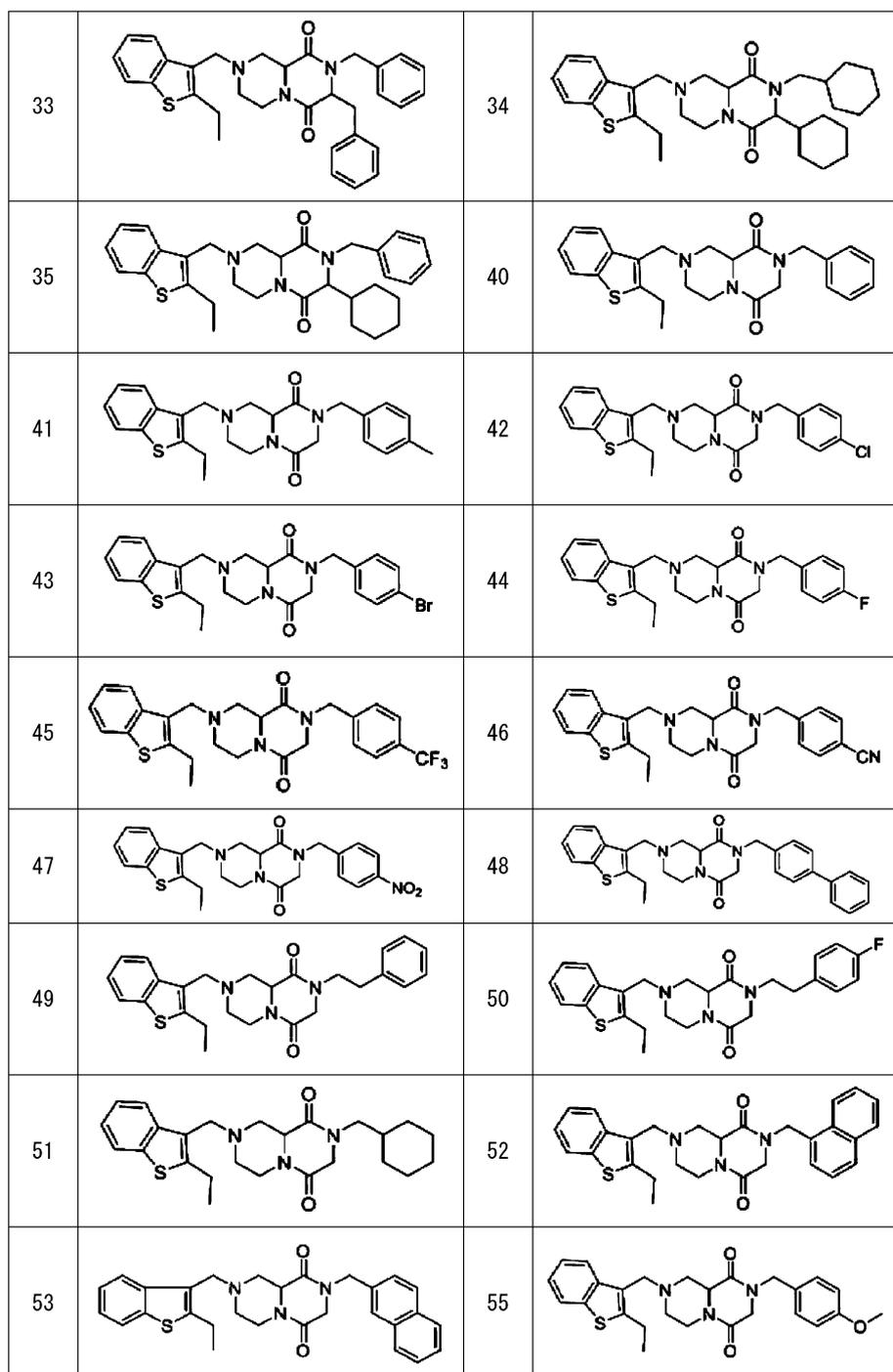
10

20

30

40

50



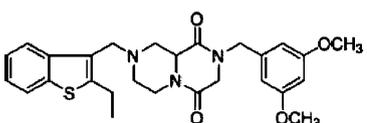
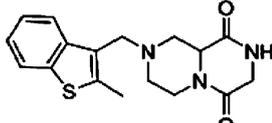
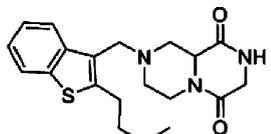
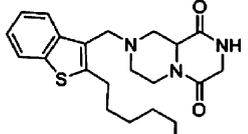
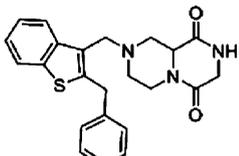
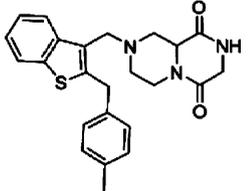
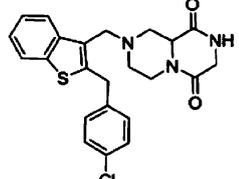
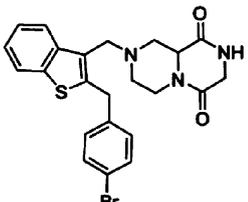
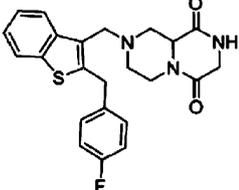
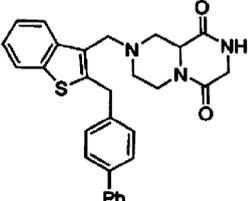
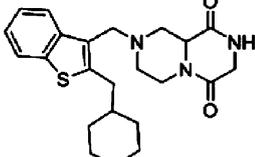
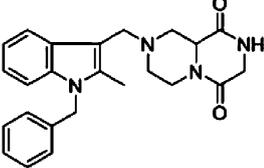
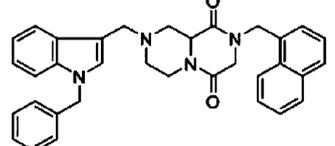
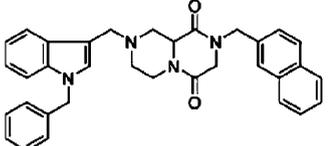
10

20

30

40

50

56		59	
60		61	
62		63	
64		65	
66		67	
68		75	
78		79	

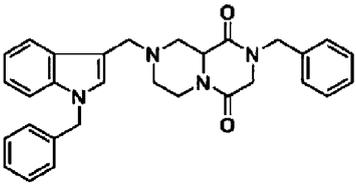
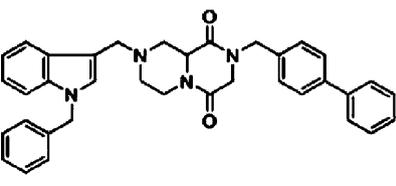
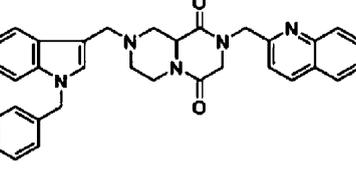
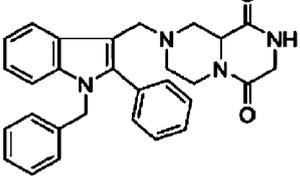
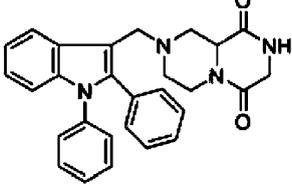
10

20

30

40

50

80		81	
82		84	
85			

10

20

のいずれかの化合物である

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

請求項 1 ないし 7 のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、光学異性体、立体異性体、またはこれらの組み合わせを含む

ことを特徴とするがんまたは耐性がんの予防または治療用薬学組成物。

【請求項 9】

前記耐性がんは、

抗がん薬物に対する耐性を有するか、放射能に対する耐性を有する

請求項 8 に記載のがんまたは耐性がんの予防または治療用薬学組成物。

【請求項 10】

前記耐性がんは、

卵巣がん、大腸がん、すい臓がん、胃がん、肝がん、乳がん、子宮頸がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、肺がん、非小細胞性肺がん、前立腺がん、胆のうがん、胆道がん、血液がん、膀胱がん、腎臓がん、黒色腫、結腸がん、骨がん、皮膚がん、頭頸部がん、子宮がん、直腸がん、脳がん、肛門付近がん、ラッパ管がん腫、子宮内膜がん腫、膣がん、陰門がん腫、食道がん、小腸がん、内分泌腺がん、副腎がん、軟組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、輸尿管がん、腎臓細胞がん腫、腎臓骨盤がん腫、中枢神経系 (central nervous system; CNS) 腫瘍、脊髄腫瘍、脳幹神経膠腫および脳下垂体腺腫からなる群から選ばれた少なくとも一つである

請求項 8 に記載のがんまたは耐性がんの予防または治療用薬学組成物。

【請求項 11】

前記抗がん薬物は、

ナイトロジェンマスタード、イマチニブ、オキサリプラチン、リツキシマブ、エルロチニブ、ネラチニブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンドタニブ、ニロチニブ、セマサニブ、ポストニブ、アキシチニブ、マシチニブ、セジラニブ、レスタウルチニブ、トラスツズマブ、ゲフィチニブ、ボルテゾミブ、スニチニブ、パゾパニブ、トセラニブ、ニンテダニブ、レゴラフェニブ、セマクサニブ、チボザニブ、ポナチニブ、カボザニブカルボブ

30

40

50

ラチン、ソラフェニブ、レンバチニブ、ベバシズマブ、シスプラチン、セツキシマブ、ピスカムアルバム、アスパラギナーゼ、トレチノイン、ヒドロキシカルバミド、ダサチニブ、エストラムスチン、ゲムツズマブオゾガマイシン、イブリツモマブチウキセタン、ヘプタプラチン、メチルアミノレプリン酸、アムサクリン、アレムツズマブ、プロカルバジン、アルプロスタジル、硝酸ホルミウムキトサン、ゲムシタピン、ドキシフルリジン、ペメトレキセド、テガフル、カペシタピン、ギメラシン、オテラシル、アザシチジン、メトトレキサート、ウラシル、シタラピン、5 - フルオロウラシル、フルダラビン、エノシタピン、フルタミド、カペシタピン、デシタピン、メルカプトプリン、チオグアニン、クラドリピン、カルモフル、ラルチトレキセド、ドセタキセル、パクリタキセル、カバジタキセル、イリノテカン、ペロテカン、トポテカン、ビノレルピン、エトポシド、ピンクリスチン、ピンプラスチン、テニボシド、ドキシソルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ミトキサントロン、マイトマイシン、プレオマイシン、ダウノルピシン、ダクチノマイシン、ピラルピシン、アクラルピシン、ペプロマイシン、テムシロリムス、テモゾロミド、プスルファン、イホスファミド、シクロホスファミド、メルファラン、アルトレタミン、ダカルバジン、チオテパ、ニムスチン、クロラムブシル、ミトラクトル、ロイコボリン、トレトニン、エキセメスタン、アミノグルテチミド、アナグレリド、オラパリブ、ナベルピン、ファドロゾール、タモキシフェン、トレミフェン、テストトラクトン、アナストロゾール、レトロゾール、ボロゾール、ピカルタミド、ロムスチン、ポリノスタット、エンチノスタットおよびカルムスチンからなる群から選ばれた少なくとも一つである

10

請求項 9 に記載のがんまたは耐性がんの予防または治療用薬学組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2019年10月31日に米国特許庁に提出された仮出願第62/928,398号の出願日の利益を主張し、その内容の全部は本明細書に含まれる。

本出願は、新規な化合物および前記化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含むがんの予防または治療用薬学組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

がんは、全世界的に最もありふれた死亡原因の一つであり、死亡原因の約12%を占めている。代表的な抗がん療法である化学療法(chemotherapy)は、単独または放射能療法のような他の治療法と組み合わせて現在がんを治療するための最も効率的な治療法として用いられている。しかしながら、化学療法においてがん治療薬物の効能は、がん細胞を殺すことができる能力に従うが、薬物の使用時に、がん細胞だけでなく、一般的な細胞にも作用することができるという問題がある。

30

【0003】

一般的ながん細胞は、抗がん剤を投与すると、過度なストレスが誘発され、小胞体(endoplasmic reticulum, ER)でカルシウムイオンが過剰分泌され、分泌されたカルシウムイオンがミトコンドリアに積もって、がん細胞の自殺につながる反面、がん幹細胞は、抗がん剤の投与時に過度なカルシウムイオンの分泌を減らし、同時に過度に分泌されたカルシウムイオンをさらに小胞体に戻して入れることができるSERCA発現を増やしてカルシウムイオン濃度を調節することで生存することが明らかにされた。すなわち、SERCAタンパク質は、小胞体ストレスシグナル伝達過程で生存シグナル伝達のための役割をすることができる。

40

【0004】

がん幹細胞が有する抗がん剤抵抗性を発現させる原因であるSERCAタンパク質をターゲットとする抑制剤として作用できる物質を開発して、がん幹細胞の成長を選択的に抑制できると、抗がん薬物による化学療法の効能を増加させて、さらに低い用量の薬物でも優れた抗がん効果を奏することができる。

【発明の概要】

50

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本出願の一態様は、新規な化合物を提供することにある。

また、本出願の他の一態様は、新規な化合物を含むがんの予防または治療用薬学組成物を提供することにある。

また、本出願の他の一態様は、新規な化合物を含む耐性がんの予防または治療用薬学組成物を提供することにある。

また、本出願の他の一態様は、新規な化合物の耐性がんの予防または治療用途を提供することにある。

本出願の解決課題は、以上で言及されたものに限定されず、言及されていない他の解決課題は、下記の記載から当業者が明確に理解できる。

10

【課題を解決するための手段】

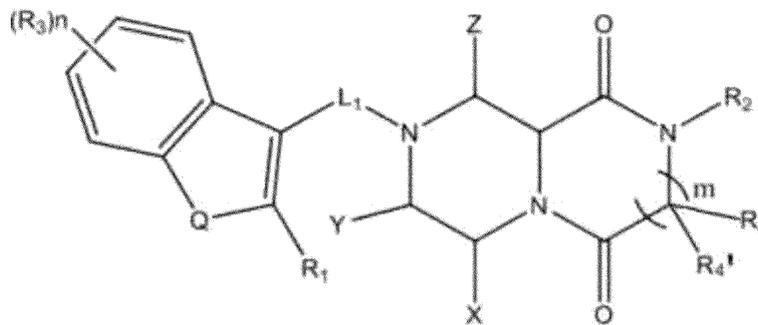
【0006】

本出願の一実施例は、下記化学式1で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0007】

【化1】

[化学式1]



20

【0008】

前記化学式1で、

R₁は、水素、直鎖または分岐鎖アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリールであり、これら各々は、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₃~C₆シクロアルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ハロアルコキシ、オキソ、シアノ、非置換もしくは置換のアリール、または非置換もしくは置換のヘテロアリールのうち少なくとも一つで置換されてもよく；

【0009】

R₃は、水素、直鎖または分岐鎖アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリールであり、これら各々は、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ハロアルコキシ、オキソ、シアノ、非置換もしくは置換のアリール、または非置換もしくは置換のヘテロアリールのうち少なくとも一つで置換されてもよく；

40

【0010】

L₁は、C₁~C₁₀アルキレンであり、ここで、前記アルキレンは、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、ヒドロキシル、オキソまたはハロゲンのうち少なくとも一つで置換されてもよく、前記C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、C₁~C₆アルコキシは、非置換もしくは置換のアリールで置換されてもよく；

50

【0011】

Qは、S、Se、NR、P、P(O)、P(O)₂またはP(O)ORであり、ここで、前記Rは、水素、直鎖または分岐鎖アルキル、シクロアルキル、ビまたはトリシクロアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリールであり、これら各々は、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ハロアルコキシ、オキソ、シアノ、非置換もしくは置換のアリール、または非置換もしくは置換のヘテロアリールのうち少なくとも一つで置換されてもよく；

【0012】

R₂は、水素、直鎖アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリールであり、これら各々は、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ハロアルコキシ、非置換もしくは置換のアリール、非置換もしくは置換のヘテロアリール、オキソ、ニトロ、シアノまたはトリフルオロメチルのうち少なくとも一つで置換されてもよく；

10

【0013】

R₄およびR₄は、それぞれ独立して、水素、直鎖または分岐鎖アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリールであり、これら各々は、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ハロアルコキシ、非置換もしくは置換のアリール、非置換もしくは置換のヘテロアリール、オキソ、ニトロ、シアノまたはトリフルオロメチルのうち少なくとも一つで置換されてもよく；

20

R₂とR₄は、5員~10員のモノサイクリックまたはビスサイクリック環を形成することで連結されてもよく、ここで、R₄は、水素であり；

mは、1または2の整数であり、nは、1~4の整数であり；

【0014】

X、Y、Zは、それぞれ独立して、水素、直鎖または分岐鎖アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリールであり、これら各々は、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ハロアルコキシ、非置換もしくは置換のアリール、非置換もしくは置換のヘテロアリール、オキソ、ニトロ、シアノ、またはトリフルオロメチルのうち少なくとも一つで置換されてもよい。

30

【0015】

本出願の一実施例は、前記化学式1またはその薬学的に許容可能な塩のうち少なくとも一つを含むがんの治療または予防用薬学組成物を提供する。

本出願の一実施例は、前記化学式1またはその薬学的に許容可能な塩のうち少なくとも一つを含む耐性がんの治療または予防用薬学組成物を提供する。

【発明の効果】

【0016】

本出願の一実施例による化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む薬学組成物は、優れた抗がん効果を示すことができる。

40

【0017】

本出願の一実施例による化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物は、抗がん剤または放射線の抗がん活性を増進させることができ、がん細胞の増殖抑制および細胞死滅などを誘導して効果的にがんを治療することができる。

【0018】

本出願の一実施例による化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物は、抗がん剤または放射線に対する耐性を有するがんの耐性を克服するようにして効果的に耐性がんを治療ことができ、抗がん治療の副作用を減らすことができる。

50

本出願の一実施例による化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物は、幹細胞性がんを効果的に治療することができる。

本出願による効果は、以上で例示された内容によって限定されず、さらに多様な効果が本明細書内に含まれている。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】(a)は、SKOV3のパクリタキセル抗がん剤IC50値を示す図であり、(b)は、SKOV3-TRのパクリタキセル抗がん剤IC50値を示す図である。

【図2】(a)は、SKOV3のドセタキセル抗がん剤IC50値を示す図であり、(b)は、SKOV3-TRのドセタキセル抗がん剤IC50値を示す図である。

【図3】パクリタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3のWST-1分析結果を示す図である。

【図4】パクリタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3のWST-1分析結果を示す図である。

【図5】パクリタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3のWST-1分析結果を示す図である。

【図6】パクリタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3のWST-1分析結果を示す図である。

【図7】パクリタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3のWST-1分析結果を示す図である。

【図8】パクリタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3のWST-1分析結果を示す図である。

【図9】パクリタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3のWST-1分析結果を示す図である。

【図10】パクリタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3のWST-1分析結果を示す図である。

【図11】パクリタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3のCrystal violet染色結果を示す図である。

【図12】パクリタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3のCrystal violet染色結果を示す図である。

【図13】パクリタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3の吸光度結果を示す図である。

【図14】パクリタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3の吸光度結果を示す図である。

【図15】パクリタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3の吸光度結果を示す図である。

【図16】パクリタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3の吸光度結果を示す図である。

【図17】パクリタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3の吸光度結果を示す図である。

【図18】パクリタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3の吸光度結果を示す図である。

【図19】パクリタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3の吸光度結果を示す図である。

【図20】パクリタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3の吸光度結果を示す図である。

【図21】ドセタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3のWST-1分析結果を示す図である。

【図22】ドセタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3のWST-1分析結果を示す図である。

10

20

30

40

50

【図23】ドセタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3のWST-1分析結果を示す図である。

【図24】ドセタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3のWST-1分析結果を示す図である。

【図25】ドセタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3のCrystal violet染色結果を示す図である。

【図26】ドセタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3のCrystal violet染色結果を示す図である。

【図27】ドセタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3の吸光度結果を示す図である。

10

【図28】ドセタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3の吸光度結果を示す図である。

【図29】ドセタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3の吸光度結果を示す図である。

【図30】ドセタキセルに対するSKOV3-TRとSKOV3の吸光度結果を示す図である。

【図31】幹細胞性がん細胞であるselected-MDA-MB231 cellとselected-MCF7に対してER stressがないglucoseが存在するとき(G(+))とER stressがあるglucoseが存在しないとき(G(-))のS101化合物100nM、50nM、10nMを処理した後の細胞数の変化を示す図である。

20

【図32】Crystal violetで染色したイメージをキャプチャーした結果を示す図である。

【図33】glucose deprivation後にS101のがん細胞死滅効果をTUNEL assayで測定して示す図である。

【図34】S101、2DGの単独処理および併用処理時にtumor体積の変化を示す図である。

【図35】S101、2DGの単独処理および併用処理時にDissected tumorの重さとサイズを示す図である。

【図36】s-231 xenograft modelでS101と2DG併用抗がん効果の測定時に各group間のbody weight変化量を示す図である。

30

【図37】S101、2DGの単独処理および併用処理時にcytotoxicity程度を読み取るためにliver tissue degradationの有無を示す図である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0020】

本出願のメリットおよび特徴、そしてそれらを達成する方法は、詳細に後述されている実施例を参照すると明確になる。しかしながら、本出願は、以下で開示される実施例に限定されるものではなく、互いに異なる多様な形態で具現されてもよく、ただ本実施例は、本出願の開示を完全にし、本出願の属する技術分野における通常の知識を有する者に発明の範疇を完全に知らせるために提供されるものであり、本出願は、請求項の範疇によって定義されるだけである。

40

【0021】

本明細書において、「独立して」という用語は、独立して適用される変数が適用時ごとに独立して変わることを意味する。したがって、 R^aXYR^a のような化合物において、 R^a が「独立して、炭素または窒素」であれば、両方の R^a が共に炭素であってもよく、両方の R^a が共に窒素であってもよく、または、一つの R^a が炭素であり、他の R^a が窒素であってもよい。

【0022】

本明細書において「アルキル」という用語は、別途特定しない限り、典型的に $C_1 \sim C$

50

10の飽和された直鎖または分岐の炭化水素鎖を意味し、より具体的に、C₁～C₆アルキルの飽和された直鎖または分岐の炭化水素鎖を意味する。「C₁～C₁₀アルキル」は、1個～10個の炭素原子を具備する直鎖または分岐鎖アルキルを意味し、具体的に、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、3-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、および2,3-ジメチルブチルなどを含む。前記用語は、置換および非置換のアルキル基の両方ともを含む。アルキル基は、選択的にヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリーロキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、サルフェート、リン酸、ホスフェート、またはホスホネートからなる群から選ばれた一つ以上のモイエティで置換されてもよい。アルキルの炭素原子に付着した一つ以上の水素原子は、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロクロロメチルなどのように、例えばフッ素または塩素またはこれらすべてのような一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよい。前記炭化水素鎖は、また、中間にN、OまたはSのようなヘテロ原子を含んでもよい。

【0023】

「アルカリル」または「アルキルアリール」という用語は、アリール置換体を有するアルキル基を意味する。「アラルキル」または「アリールアルキル」という用語は、アルキル置換体、例えばベンジルを有するアリール基を意味する。

本明細書において使用される「ハロ」いう用語は、クロロ、プロモ、ヨードおよびフルオロを含む。

【0024】

本明細書において使用される「アルキル」という用語は、別途特定しない限り、「C₁～C₆アルキル」を意味し、「C₁～C₆アルキル」は、1個～6個の炭素原子を具備する直鎖または分岐鎖アルキルを意味し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル(isobutyl)、セカンダリーブチル(sec-butyl)、tert-ブチル、アミル(amy1)、およびヘキシル(hexyl)などを含むが、これに限定されるものではなく、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、セカンダリーブチル、およびtert-ブチルであることが好ましい。

【0025】

本明細書において使用される「アルコキシ」という用語は、別途特定しない限り、「C₁～C₆アルコキシ」を意味し、「C₁～C₆アルコキシ」は、1個～6個の炭素原子を具備する直鎖または分岐鎖アルコキシを意味し、メトキシ基(methoxy)、エトキシ基(ethoxy)、プロポキシ(propoxy)、イソプロポキシ(isopropoxy)、およびブトキシ基(butoxy)などを含むが、これに限定されるものではない。

【0026】

本明細書において使用される「アルケニル」という用語は、別途特定しない限り、C₂～C₆アルケニルを意味し、「C₂～C₆アルケニル」は、2個～6個の炭素原子を具備する一つの二重結合を含有する直鎖または分岐鎖アルケニルを意味し、ビニル(vinyl)、プロフェニル(propenyl)、ブテニル(Butenyl)、イソブテニル(isobutenyl)、ペンテニル(pentenyl)、およびヘキセニル(hexenyl)などを含むが、これに限定されるものではない。

【0027】

本明細書において使用される「アルキニル」という用語は、別途特定しない限り、C₂～C₆アルキニルを意味し、「C₂～C₆アルキニル」は、2個～6個の炭素原子を具備する一つの三重結合を含有する直鎖または分岐鎖アルキニルを意味し、エチニル、プロピニル、ブチニル、イソブチニル、ペンチニル、およびヘキシニルなどを含むが、これに限定されるものではない。

【0028】

本明細書において使用される「シクロアルキル」という用語は、別途特定しない限り、

10

20

30

40

50

C₃ ~ C₁₀シクロアルキルを意味し、「C₃ ~ C₁₀シクロアルキル」は、環に3個 ~ 10個の炭素原子を具備する環状アルキルを意味し、シクロプロピル(cyclopropyl)、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル(cyclooctyl)、およびシクロデシル(cyclodecyl)などを含む。用語「C₃ ~ C₈シクロアルキル」、「C₃ ~ C₇シクロアルキル」と「C₃ ~ C₆シクロアルキル」は、類似した含意を有する。前記シクロアルキル基は、シクロプロピルメチルなどのようにアルキル基により環が置換されていてもよい。

【0029】

本明細書において使用される「アリール」という用語は、別途特定しない限り、C₆ ~ C₁₂アリール基を意味し、「C₆ ~ C₁₂アリール基」は、環にヘテロ原子を含有しない6個 ~ 12個の炭素原子を具備するフェニル、ピフェニル、またはナフチルを意味し、好ましくは、フェニルである。前記用語は、置換および非置換のモイエティの両方を含む。前記「置換のアリール」は、必要に応じて非保護されるかまたは保護されたヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、C₁ ~ C₆アルキル、C₁ ~ C₆アルコキシ、C₃ ~ C₆シクロアルキル、C₁ ~ C₆ハロアルキル、C₁ ~ C₆ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、サルフェート、リン酸、ホスフェート、またはホスホネートを含む一つ以上の置換体で置換されてもよいが、これに限定されるものではない。用語「C₆ ~ C₁₀アリール基」は、類似した含意を有する。

10

【0030】

本明細書において使用される用語「ヘテロアリール」または「ヘテロサイクリック」は、「3 ~ 12員のヘテロサイクリック」を意味し、「3 ~ 12員のヘテロサイクリック」は、環に酸素、硫黄および窒素の中から選ばれるヘテロ原子を1 ~ 3個含有する飽和または不飽和された3 ~ 12員環基を意味するところ、例えばジオキソール(dioxol)である。用語「3 ~ 10員のヘテロサイクリック」は、類似した含意を有する。本明細書において「置換のヘテロアリール」は、必要に応じて非保護されるかまたは保護されたヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、C₁ ~ C₆アルキル、C₁ ~ C₆アルコキシ、C₃ ~ C₆シクロアルキル、C₁ ~ C₆ハロアルキル、C₁ ~ C₆ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、サルフェート、リン酸、ホスフェート、またはホスホネートを含む一つ以上の置換体で置換されてもよいが、これに限定されるものではない。

20

30

【0031】

本明細書において使用される「アルキレン」は、2価のヒドロカルビル基を示すが；これは、これが2価であるから、2個の他の基と共にリンクされることができるとのである。一般的に、これは、-(CH₂)_n-であり、ここで、nは、1 - 8であり、好ましくは、nは、1 - 4であるが、特定の場合、アルキレンは、他の基により置換されていてもよく、長さが異なってもよく、オープン原子価が必ず鎖の反対側に存在しなければならない必要もない。

【0032】

一般的に、置換基内に含有されたすべてのアルキル、アルケニル、アルキニル、またはアリール、アルキルアリールまたはアリールアルキルは、それ自体が他の付加的な置換基により選択的に置換されてもよい。これら置換基の性質は、置換基が別途説明されない限り、一次置換基自体に対して引用されたことと類似している。

40

【0033】

本明細書において使用される「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素または硫黄のように炭素や水素でない原子を示す。これが鎖や環のバックボーンまたは骨格の一部であれば、ヘテロ原子は、少なくとも2価でなければならず、一般的にN、O、P、およびSから選択される。

【0034】

本明細書において使用される「置換されてもよい」または「置換の」という用語は、選択的に置換されるものと称される特定基または基が非 - 水素置換基を有しないか、または

50

前記特定基または基が結果的な分子の化学および薬理学的活性と符合する 1 個以上の非 - 水素置換基を有することができることを示す。別途特定されない限り、存在できるこのような置換基の総個数は、説明される基の置換されない形態に存在する水素原子の総個数と同じであり；このような置換基の最大個数より少ない数で存在することができる。選択的置換基が二重結合、例えばカルボニル酸素 (C = O) を通じて結合される場合、その基は、その選択的置換基が付着する炭素原子上で利用可能な 2 原子価を取ることによって、含まれ得る置換基の総個数は、利用可能な原子価の数によって減少する。本出願において、「置換の」という用語は、「置換されてもよい」という用語の一部として使用されるか、または別に使用されても、特定の基、モイエティまたはラジカルを変形させるように使用される場合、1 個以上の水素原子がそれぞれ独立して互いに同じか異なる置換基または置換基により代替されることを意味する。

10

【 0 0 3 5 】

本明細書において説明された化合物は、1 個以上のキラル中心および/または二重結合を含有することができるので、立体異性体、例えば二重 - 結合異性体 (すなわち、幾何異性体、例えば E および Z)、エナンチオマーまたは部分立体異性体として存在することができる。本出願は、それぞれ分離した立体異性形態 (例えばエナンチオマー的に純粋な異性体、E および Z 異性体、および立体異性体のその他代替物) およびキラル純度と E および Z の百分率が異なる立体異性体の混合物も包括する (特定立体異性体と限定されない限り)。したがって、本出願に説明された化学構造は、立体異性体的に純粋な形態 (例えば幾何的に純粋、エナンチオマー的に純粋、または部分立体異性体的に純粋な) およびエナンチオマー混合物および立体異性体混合物をはじめとして、説明された化合物の可能なすべてのエナンチオマーと立体異性体を全部包括する。エナンチオマー混合物と立体異性体混合物は、当業界においてよく知られた分離技術またはキラル合成技術を利用してそれらの対応するエナンチオマーまたは立体異性体成分に分割されることができる。本出願は、それぞれの分離した立体異性体形態だけでなく、ラセミ混合物をはじめとしてキラル純度が異なる立体異性体の混合物も含む。本出願は、また、多様な部分立体異性体も包括する。その他構造が特定異性体を描写するよう見られるが、これは、便宜上そうであるものに過ぎず、本出願がそのように特定して説明された異性体に限定されるものではない。化学名称が化合物の異性体形態を明示しない場合、化合物の異性体形態の可能なすべての異性体形態またはそれらの混合物を示すものである。

20

30

【 0 0 3 6 】

本明細書および下記請求範囲において使用される場合、単語「~を含む」、「~を含む」、「~を包括する」および「~を包括する」は、言及された特徴、整数、成分、または段階を具体化するためのものであるが、これが一つ以上の他の特徴、整数、成分、段階、またはこれらのグループの存在または付加を不可能にするものではない。

【 0 0 3 7 】

以下、本出願の実施例を説明する。

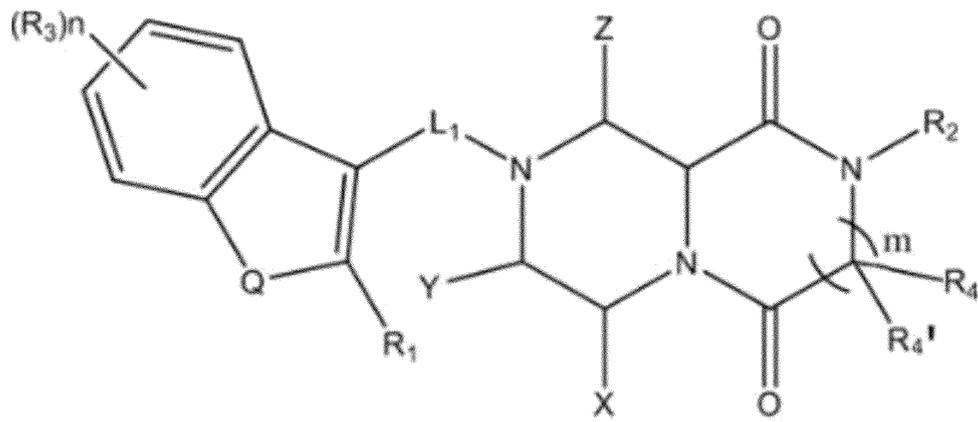
本出願の一実施例は、下記化学式 1 で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【 0 0 3 8 】

(化 2)

[化学式 1]

40



10

【 0 0 3 9 】

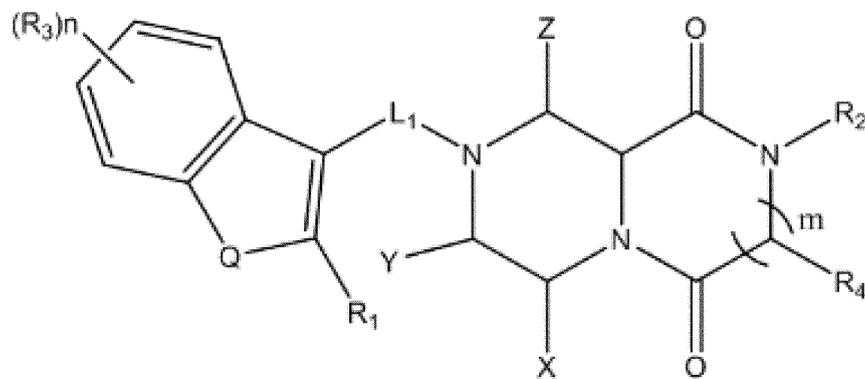
前記化学式 1 は、下記化学式 2 で表され得る。

【 0 0 4 0 】

(化 3)

[化学式 2]

20



30

【 0 0 4 1 】

前記化学式 1 は、下記化学式 3、化学式 4、化学式 5 または化学式 6 で表され得る。

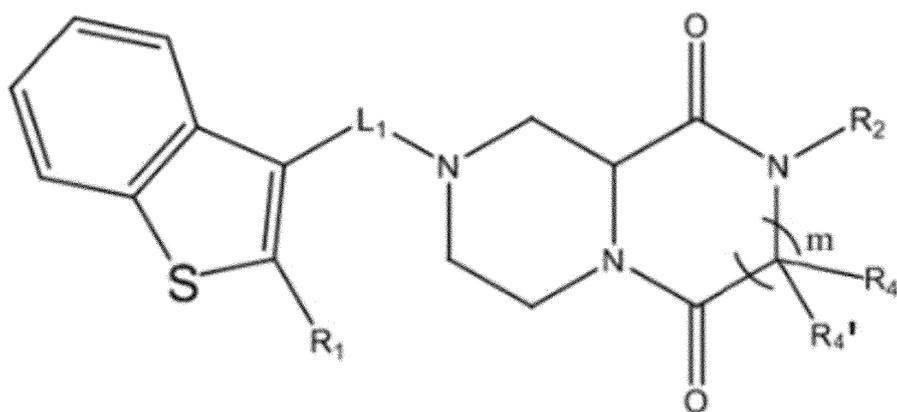
【 0 0 4 2 】

(化 4)

[化学式 3]

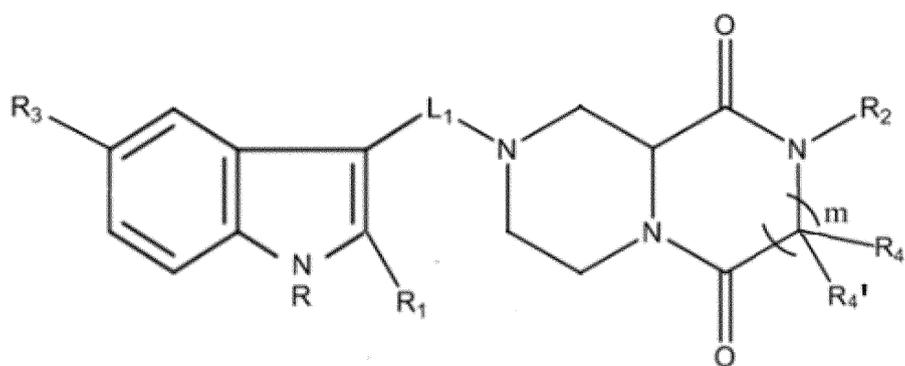
40

50



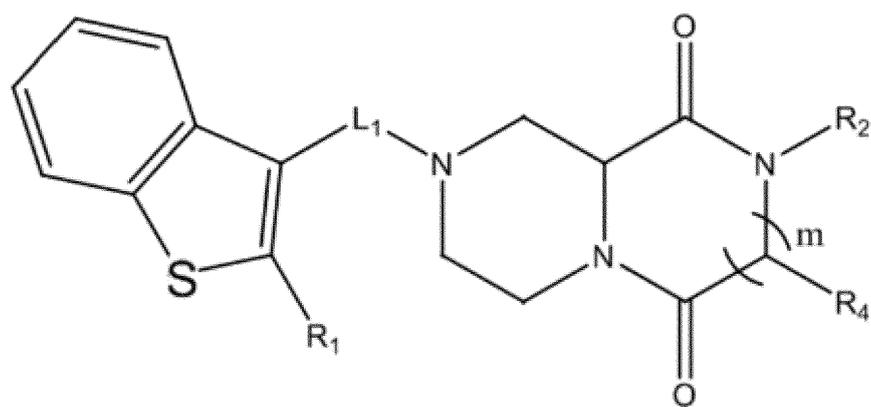
10

【0043】
(化5)
[化学式4]



20

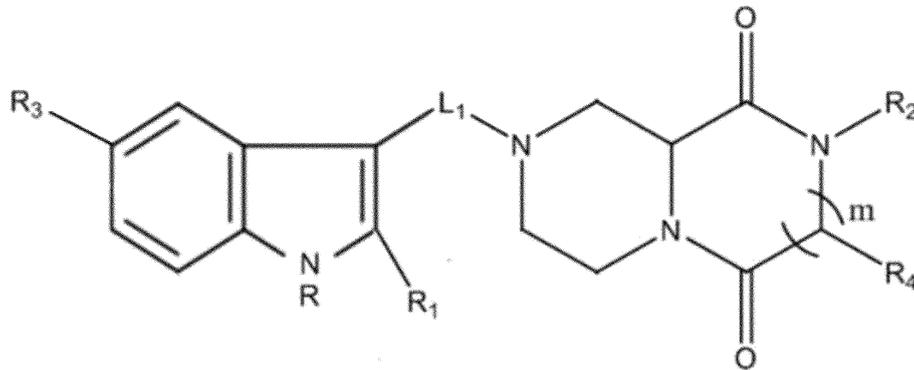
【0044】
(化6)
[化学式5]



40

50

【 0 0 4 5 】
 (化 7)
 [化 学 式 6]



10

【 0 0 4 6 】

20

化学式 1 ~ 化学式 6 で、 R_1 は、水素、直鎖または分岐鎖アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリールであり、これら各々は、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、オキソ、シアノ、非置換もしくは置換のアリール、または非置換もしくは置換のヘテロアリールのうち少なくとも一つで置換されてもよい。

【 0 0 4 7 】

前記 R_1 は、具体的に水素、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルキル、 $C_3 \sim C_6$ 分岐鎖アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アルキル ($C_1 \sim C_6$) アリールまたはアルキル ($C_1 \sim C_6$) ヘテロアリールであり、これら各々は、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、オキソ、シアノ、非置換もしくは置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または非置換もしくは置換の $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールのうち少なくとも一つで置換されてもよい。

30

【 0 0 4 8 】

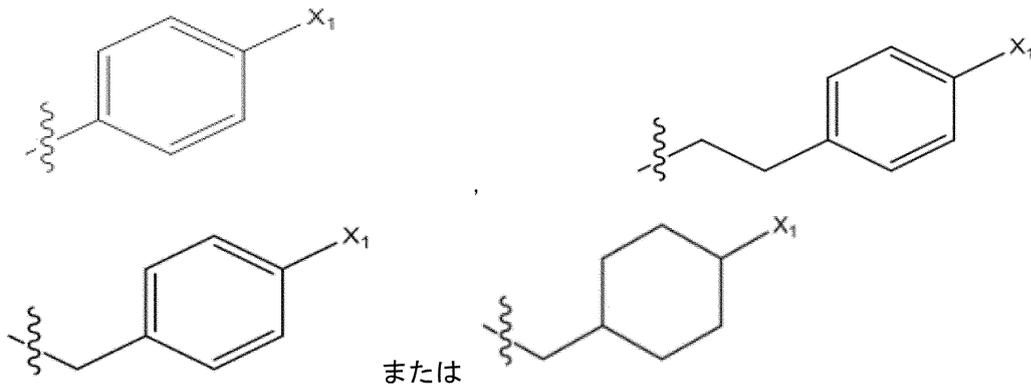
前記 R_1 は、より具体的に、水素、非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルキル、非置換もしくは置換のベンジル、または非置換もしくは置換の 2 - フェニルエチルであり、ここで、前記置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルキルは、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルで置換されたものであり、前記置換のベンジルまたは前記置換の 2 - フェニルエチルは、オルト、メタおよびパラ位置のうち少なくとも一つがハロで置換されるか、フェニルで置換されたものでありうる。

40

【 0 0 4 9 】

前記 R_1 は、より具体的に、水素、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルキル、 $C_3 \sim C_6$ 分岐鎖アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、

50



10

であり、ここで、前記 X_1 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ 直鎖アルキル、 CF_3 、 CN 、 NO_2 またはアリールでありうる。

【0050】

化学式 1 ~ 化学式 6 で、前記 R_3 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルキル、 $C_3 \sim C_6$ 分岐鎖アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキル ($C_1 \sim C_6$) アリールまたはアルキル ($C_1 \sim C_6$) ヘテロアリールであり、これら各々は、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、オキソ、シアノ、非置換もしくは置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または非置換もしくは置換の $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールのうち少なくとも一つで置換されてもよい。

20

【0051】

前記 R_3 は、具体的に、水素、非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルキル、非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、または非置換もしくは置換の 2 - フェニルエチルであり、ここで、前記置換の 2 - フェニルエチルは、オルト、メタおよびパラ位置のうち少なくとも一つがハロで置換されたものであり、前記置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、フェニルまたはベンジルで置換されてもよい。

30

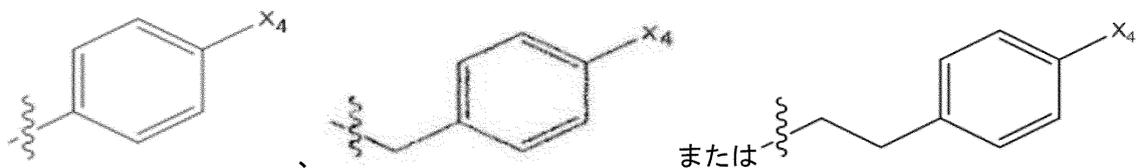
【0052】

前記 R_3 は、より具体的に、水素、非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルキル、非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、または非置換もしくは置換の 2 - フェニルエチルであり、ここで、前記置換の 2 - フェニルエチルは、オルト、メタおよびパラ位置のうち少なくとも一つがハロで置換されたものであり、前記置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、フェニルまたはベンジルで置換されたものでありうる。

【0053】

前記 R_3 は、より具体的に、水素、 $C_1 \sim C_3$ 直鎖アルキル、非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ハロゲン、

40



であり、ここで、前記 X_4 は、水素またはハロであり、置換の $C_1 \sim C_3$ アルコキシは、フ

50

エニルまたはベンジルで置換されたものでありうる。

【0054】

化学式1～化学式6で、R₂は、水素、直鎖アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリールであり、これら各々は、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、非置換もしくは置換のアリール、非置換もしくは置換のヘテロアリール、オキソ、ニトロ、シアノまたはトリフルオロメチルのうち少なくとも一つで置換されてもよい。

【0055】

前記R₂は、具体的に、水素、C₁～C₆直鎖アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキル(C₁～C₆)アリールまたはアルキル(C₁～C₆)ヘテロアリールであり、これら各々は、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、非置換もしくは置換のC₆～C₁₀アリール、非置換もしくは置換のC₅～C₁₀ヘテロアリール、オキソ、ニトロ、シアノまたはトリフルオロメチルのうち少なくとも一つで置換されてもよい。

10

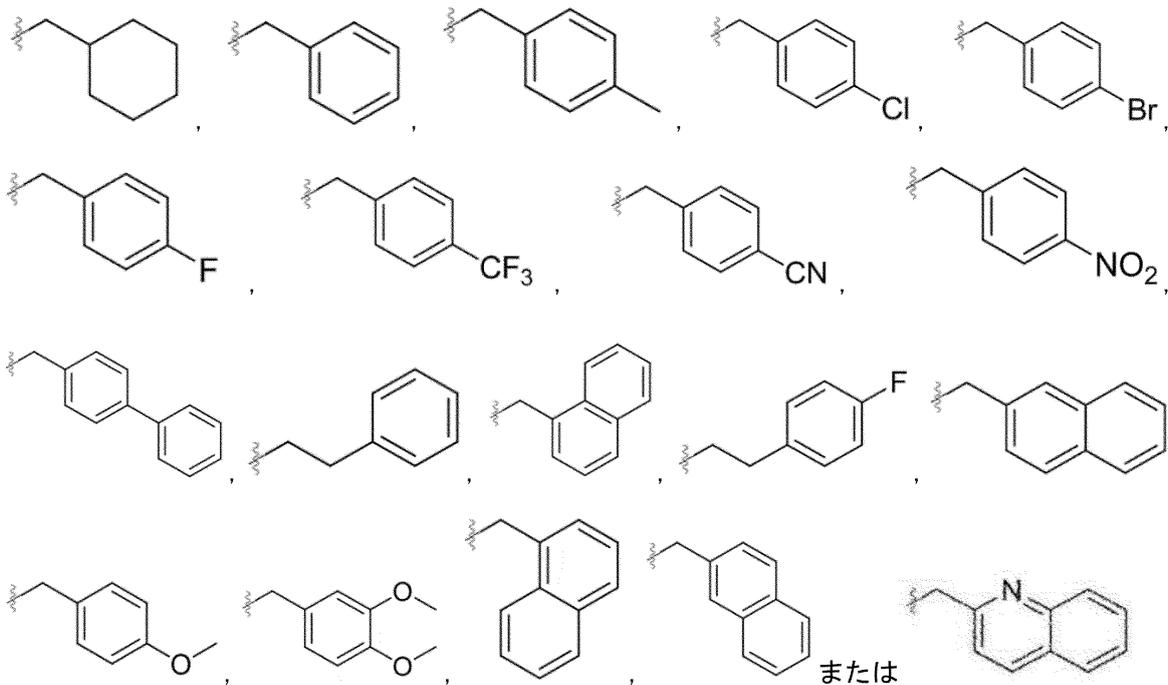
【0056】

前記R₂は、より具体的に、水素、非置換もしくは置換のC₁～C₆直鎖アルキル、非置換もしくは置換のベンジル、または非置換もしくは置換の2-フェニルエチルであり、ここで、前記置換の直鎖アルキルは、ハロで置換されたものであり、前記置換のベンジルは、オルト、メタおよびパラ位置のうち少なくとも一つがハロ、C₁～C₃直鎖アルキル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、C₁～C₃アルコキシまたはアリールで置換されたものであり、前記2-フェニルエチルは、オルト、メタおよびパラ位置のうち少なくとも一つがハロで置換されたものである。

20

【0057】

前記R₂は、より具体的に、水素、非置換もしくは置換のC₁～C₆直鎖アルキル、非置換もしくは置換のC₁～C₃アルコキシ、



30

40

であり、ここで、前記置換のC₁～C₆直鎖アルキルは、ハロで置換されたものである。

50

【0058】

化学式1～化学式6で、 R_4 および R_4 は、それぞれ独立して、水素、直鎖または分岐鎖アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリールであり、これら各々は、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、非置換もしくは置換のアリール、非置換もしくは置換のヘテロアリール、オキソ、ニトロ、シアノまたはトリフルオロメチルのうち少なくとも一つで置換されてもよい。

【0059】

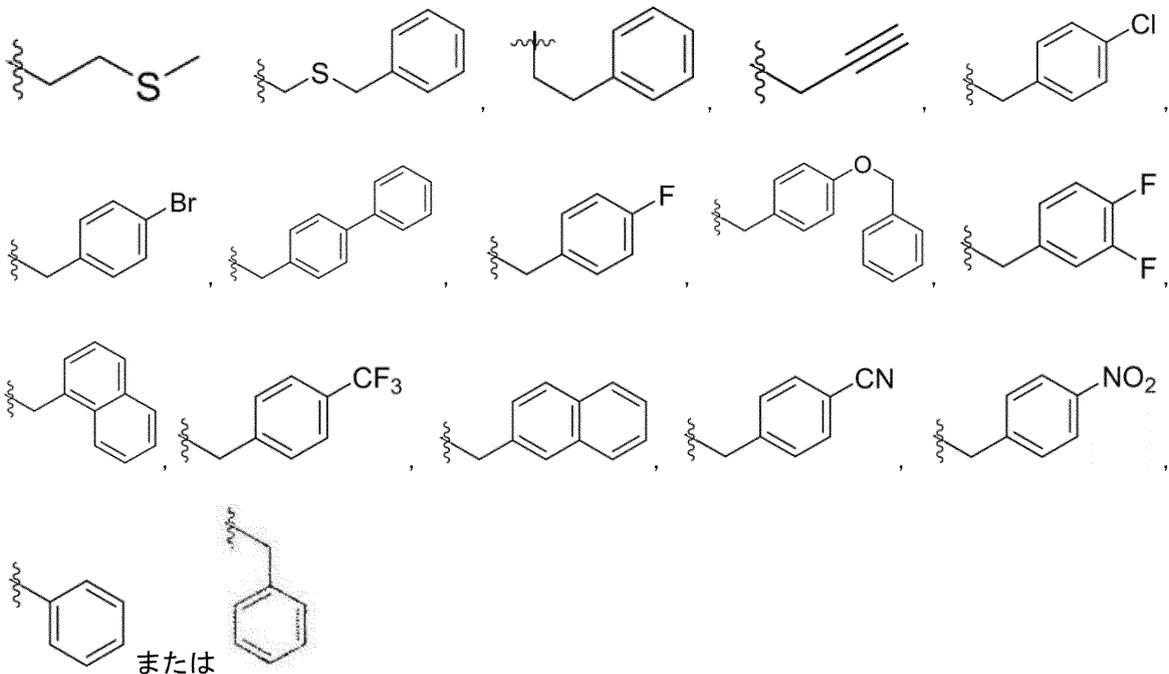
前記 R_4 および R_4 は、具体的に、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルキル、 $C_3 \sim C_6$ 分岐鎖アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、アルキル($C_1 \sim C_6$)アリールまたはアルキル($C_1 \sim C_6$)ヘテロアリールであり、これら各々は、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、非置換もしくは置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリール、非置換もしくは置換の $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、オキソ、ニトロ、シアノまたはトリフルオロメチルのうち少なくとも一つで置換されてもよい。

【0060】

前記 R_4 および R_4 は、より具体的に、それぞれ独立して、水素、非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルキル、 $C_3 \sim C_6$ 分岐鎖アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、非置換もしくは置換のベンジル、2-ナフチルメチルまたは1-ナフチルメチルであり、ここで、前記置換の直鎖アルキルは、メチルチオ、アルキニルまたはベンジルオキシカルボニルアミノで置換されたものであり、前記置換のベンジルは、オルト、メタおよびパラ位置のうち少なくとも一つがハロ、アリール、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、トリフルオロメチルまたはベンジルオキシで置換されてもよい。

【0061】

前記 R_4 および R_4 は、より具体的に、それぞれ独立して、水素、非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_4$ 直鎖アルキル、 $C_3 \sim C_4$ 分岐鎖アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、



10

20

30

40

50

であり、前記置換の $C_1 \sim C_4$ 直鎖アルキルは、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルで置換されたものである。

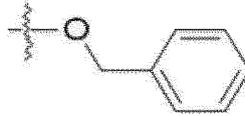
【0062】

前記、 R_2 と R_4 は、5員～10員のモノサイクリックまたはビスイクリック環を形成することで連結されてもよく、ここで、 R_4 は、水素でありうる。

【0063】

化学式1～化学式6で、 L_1 は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンであり、ここで、前記アルキレンは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシル、オキソまたはハロゲンのうち少なくとも一つで置換されてもよく、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、非置換もしくは置換のアリールで置換されてもよい。具体的に、前記 L_1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり、ここで、前記アルキレンは、水素、オキソ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されたものであり、前記 $C_1 \sim C_4$ アルコキシは、ベンジルで置換されてもよい。前記 L_1 は、より具体的に、 $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり、ここで、アルキレンは、水素、オキソ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、または

10



20

で置換されてもよい。

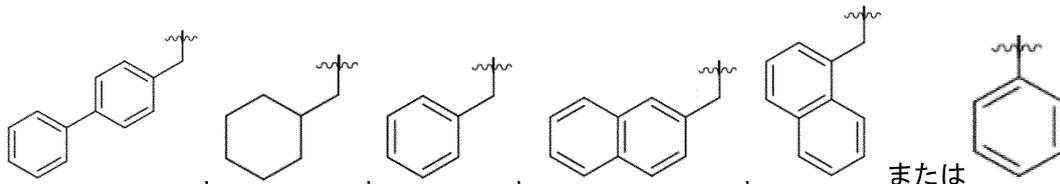
【0064】

化学式1で、 Q は、 S 、 Se 、 NR 、 P 、 $P(O)$ 、 $P(O)_2$ または $P(O)OR$ でありうる。

【0065】

化学式1～化学式6で、前記 R は、水素、直鎖または分岐鎖アルキル、シクロアルキル、ビまたはトリシクロアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリールであり、これら各々は、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、オキソ、シアノ、非置換もしくは置換のアリール、または非置換もしくは置換のヘテロアリールのうち少なくとも一つで置換されてもよい。前記 R は、具体的に、水素、非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_4$ 直鎖アルキル、

30



40

でありうる。

【0066】

化学式1～化学式6で、前記 m は、1または2の整数であり、 n は、1～4の整数であ

50

り、具体的に、前記mとnは、1でありうる。

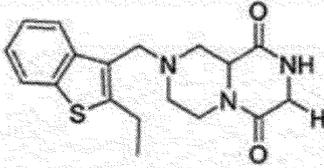
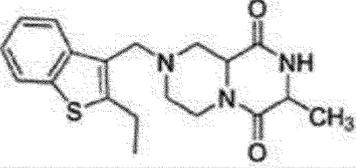
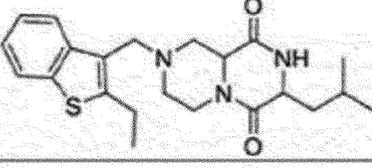
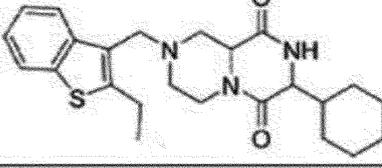
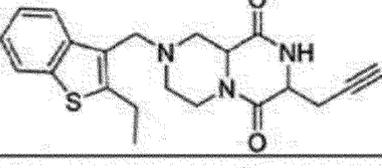
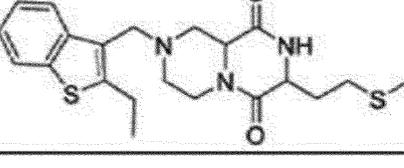
【0067】

化学式1で、前記X、Y、Zは、それぞれ独立して、水素、直鎖または分岐鎖アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリールであり、これら各々は、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ハロアルコキシ、非置換もしくは置換のアリール、非置換もしくは置換のヘテロアリール、オキソ、ニトロ、シアノ、またはトリフルオロメチルのうち少なくとも一つで置換されてもよい。

本出願による化合物は、下記表1の化学式からなる群から選ばれた少なくとも一つの化合物でありうるが、これに限定されない。

【0068】

【表1-1】

識別番号	化学式	構造
S101	7	
S102	8	
S103	9	
S105	10	
S106	11	
S107	12	

【0069】

10

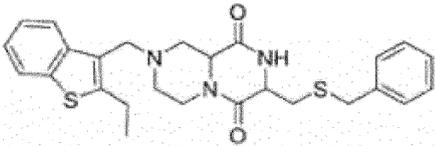
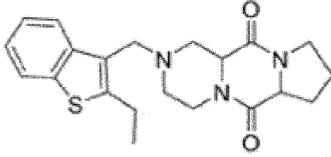
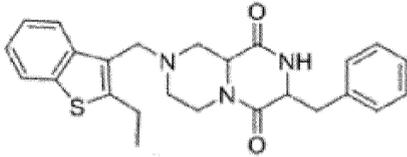
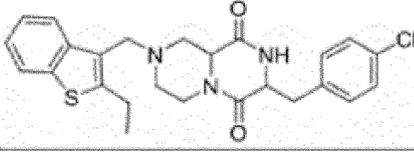
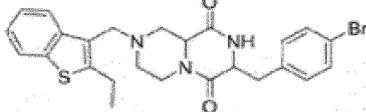
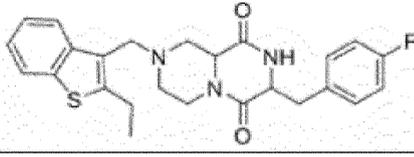
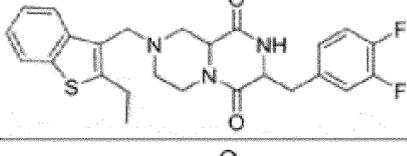
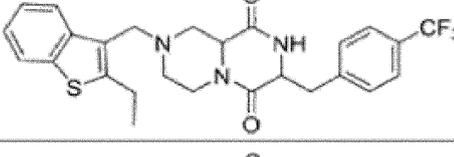
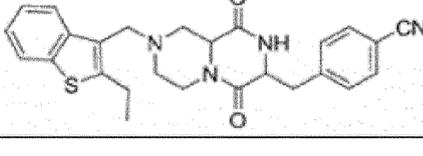
20

30

40

50

【表 1 - 2】

S108	13	
S109	14	
S111	15	
S112	16	
S113	17	
S114	18	
S115	19	
S116	20	
S117	21	

10

20

30

40

【 0 0 7 0 】

50

【表 1 - 3】

S118	22	
S119	23	
S120	24	
S121	25	
S122	26	
S126	27	
S127	28	
S128	29	
S135	30	

10

20

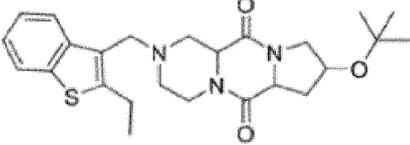
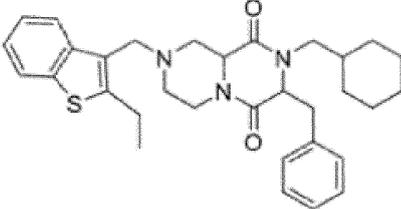
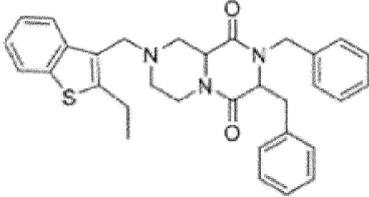
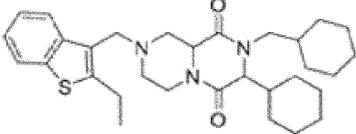
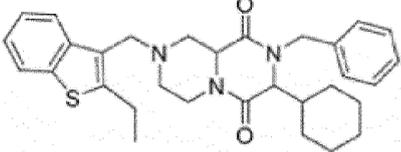
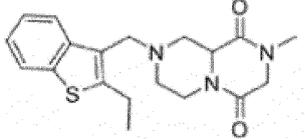
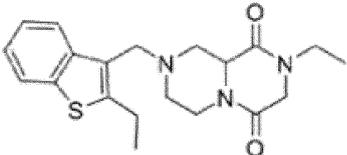
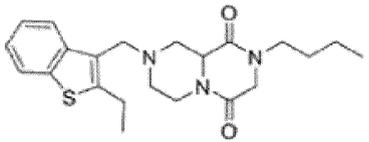
30

40

【 0 0 7 1 】

50

【表 1 - 4】

S136	31	
S141	32	
S142	33	
S151	34	
S152	35	
S201	36	
S202	37	
S203	38	

10

20

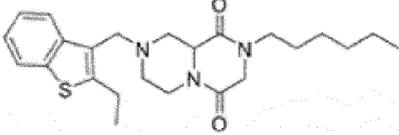
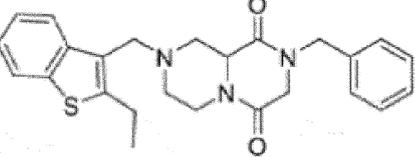
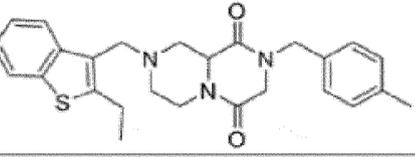
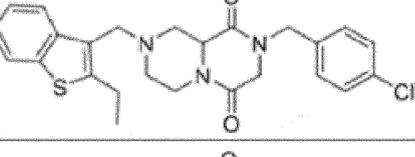
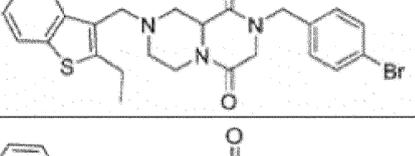
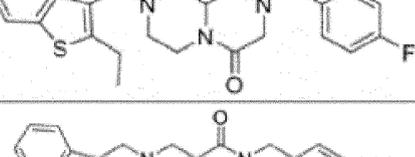
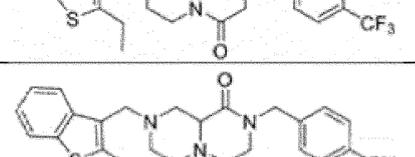
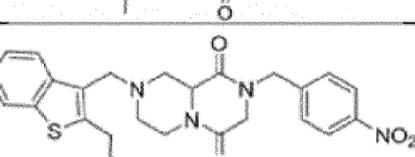
30

40

【 0 0 7 2 】

50

【表 1 - 5】

S204	39	
S206	40	
S207	41	
S208	42	
S209	43	
S210	44	
S211	45	
S212	46	
S213	47	

10

20

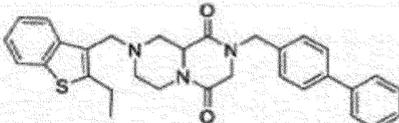
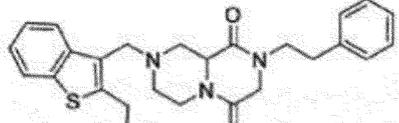
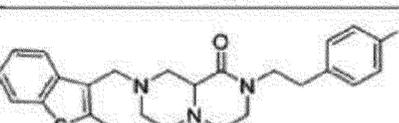
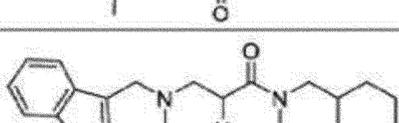
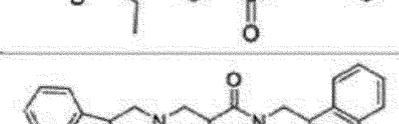
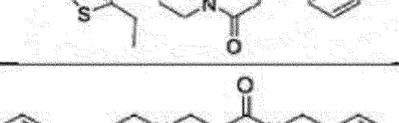
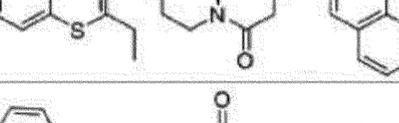
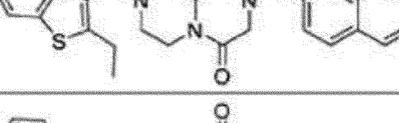
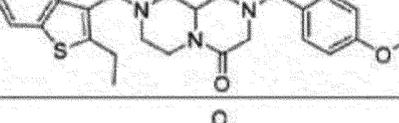
30

40

【 0 0 7 3 】

50

【表 1 - 6】

S214	48	
S215	49	
S216	50	
S218	51	
S221	52	
S222	53	
S223	54	
S224	55	
S225	56	

10

20

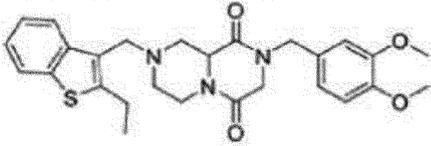
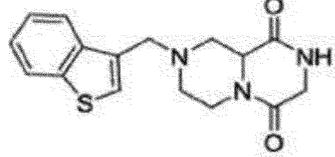
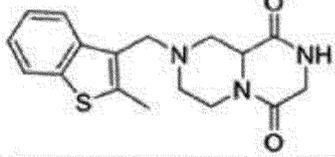
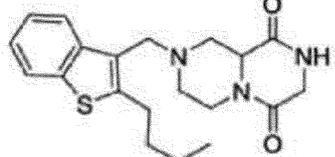
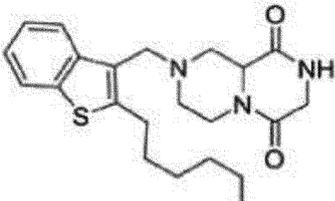
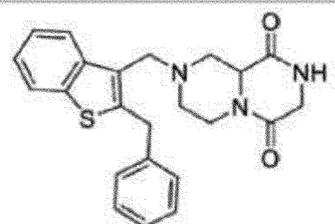
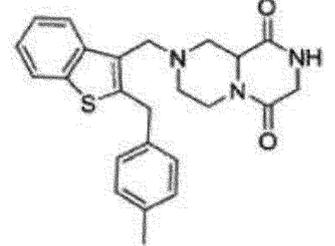
30

40

【 0 0 7 4 】

50

【表 1 - 7】

S226	57	
S301	58	
S302	59	
S303	60	
S304	61	
S306	62	
S307	63	

10

20

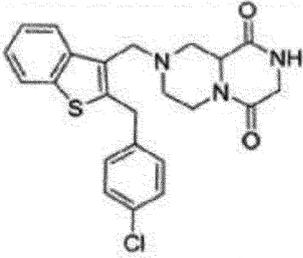
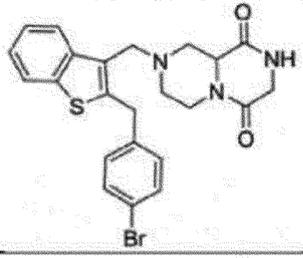
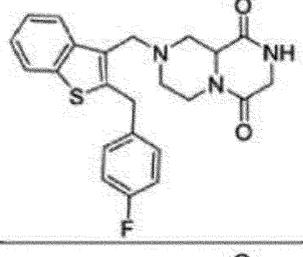
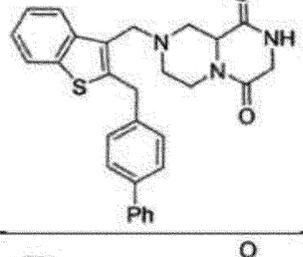
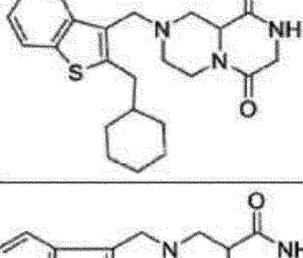
30

40

【 0 0 7 5 】

50

【表 1 - 8】

S308	64	
S309	65	
S310	66	
S314	67	
S318	68	
N101	69	

10

20

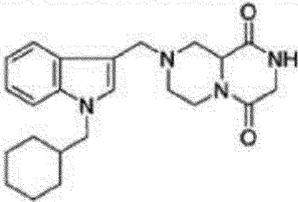
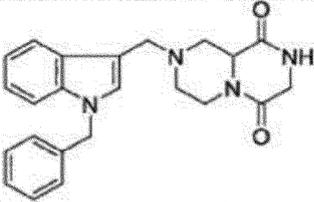
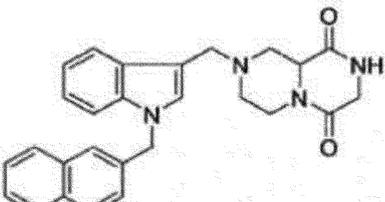
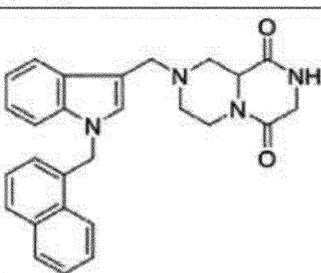
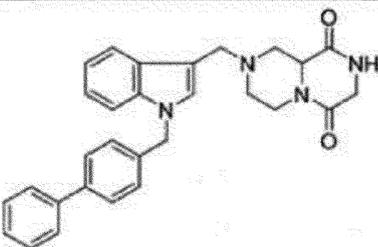
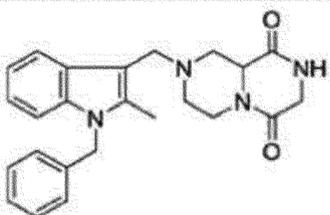
30

40

【 0 0 7 6 】

50

【表 1 - 9】

N102	70	
N103	71	
N104	72	
N105	73	
N106	74	
N107	75	

10

20

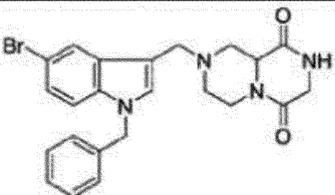
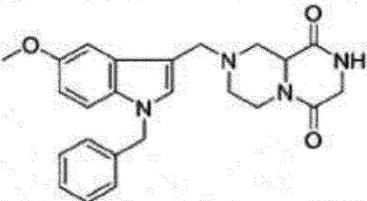
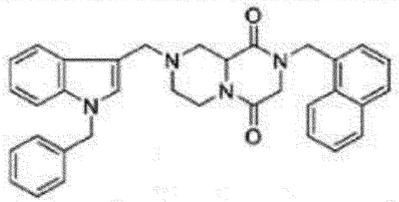
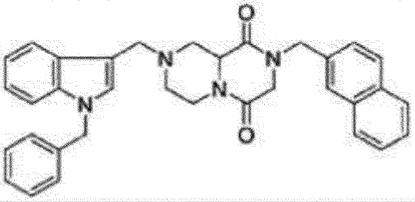
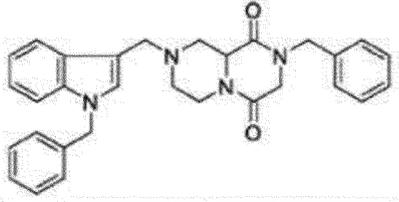
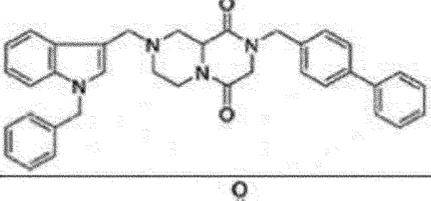
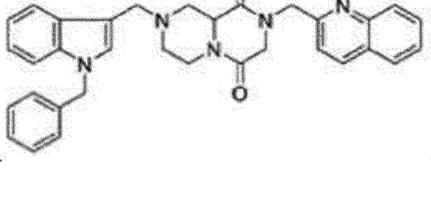
30

40

【 0 0 7 7 】

50

【表 1 - 1 0】

N108	76	
N109	77	
N111	78	
N112	79	
N113	80	
N114	81	
N122	82	

10

20

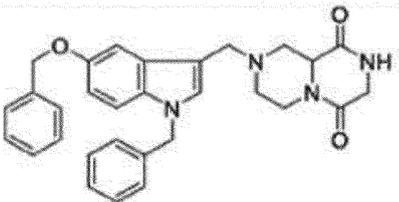
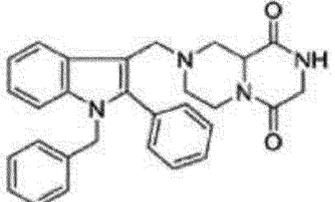
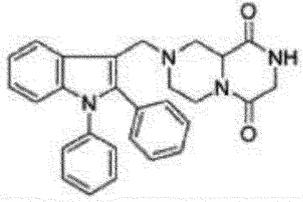
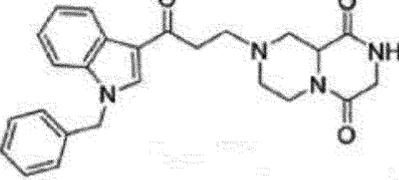
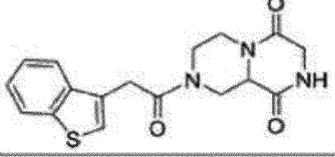
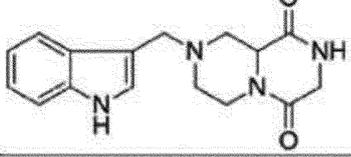
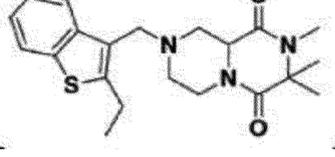
30

40

【 0 0 7 8 】

50

【表 1 - 1 1】

N162	83	
N163	84	
N164	85	
SN611	86	
SN612	87	
N199	88	
S801	89	

10

20

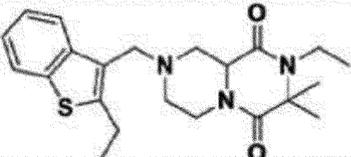
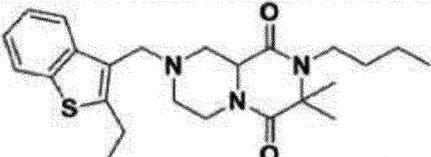
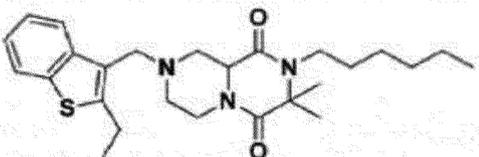
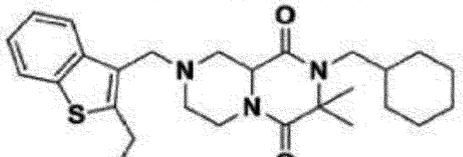
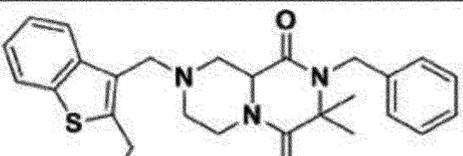
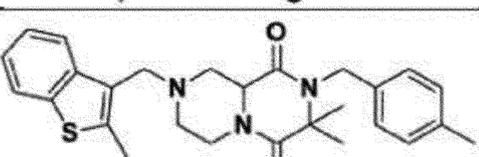
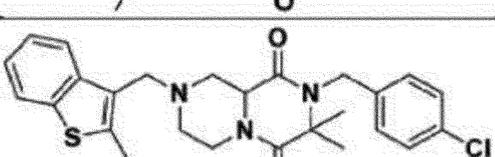
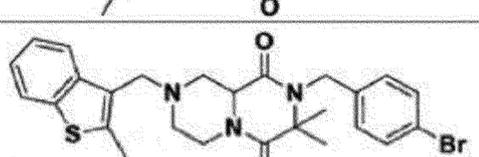
30

40

【 0 0 7 9 】

50

【表 1 - 1 2】

S802	90	
S803	91	
S804	92	
S805	93	
S806	94	
S807	95	
S808	96	
S809	97	

10

20

30

40

【 0 0 8 0 】

50

【表 1 - 1 3】

S810	98	
S811	99	
S812	100	
S813	101	
S814	102	
S815	103	
S816	104	
S817	105	

10

20

30

40

【 0 0 8 1 】

50

【表 1 - 1 4】

S818	106	
S819	107	
S820	108	
S821	109	
S822	110	
S823	111	
S824	112	

10

20

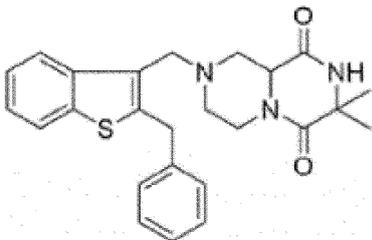
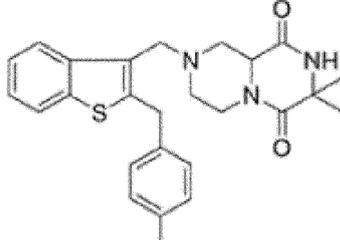
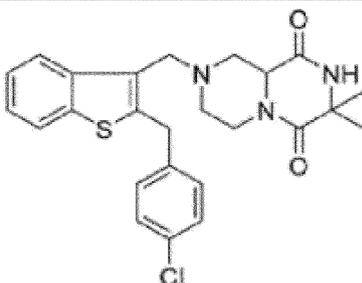
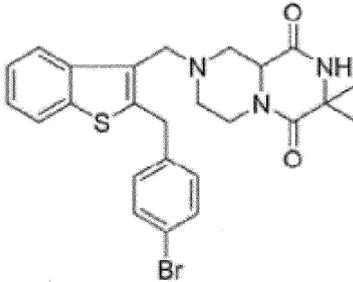
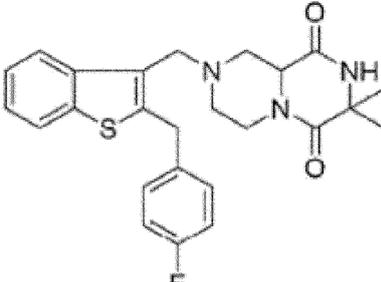
30

40

【 0 0 8 2 】

50

【表 1 - 1 5】

S825	113	
S826	114	
S827	115	
S828	116	
S829	117	

10

20

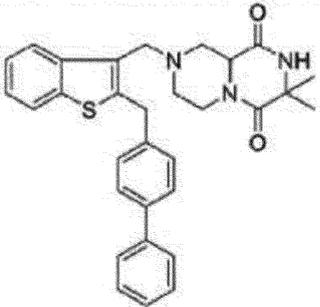
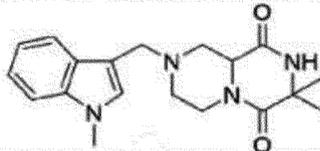
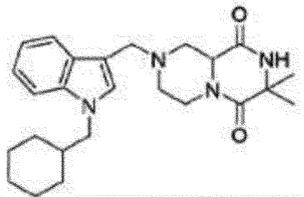
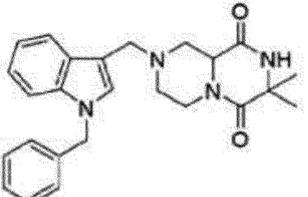
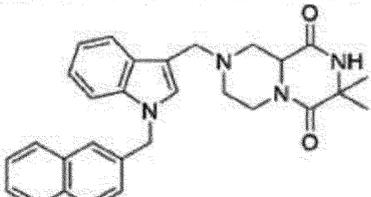
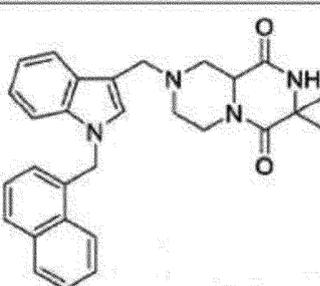
30

40

【 0 0 8 3 】

50

【表 1 - 16】

S830	118	
S831	119	
S832	120	
S833	121	
S834	122	
S835	123	

10

20

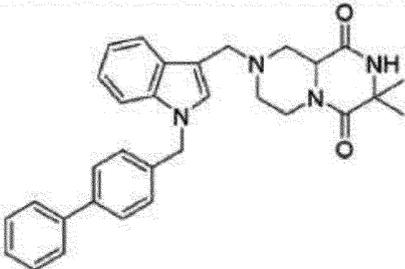
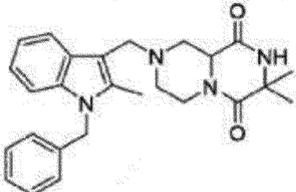
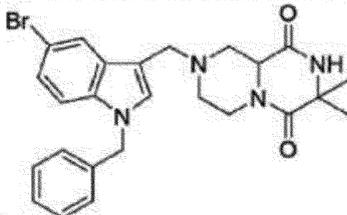
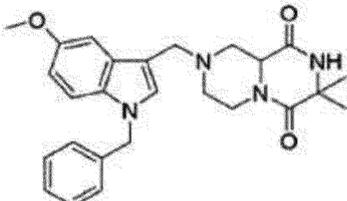
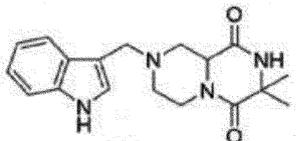
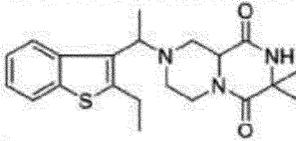
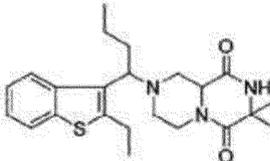
30

40

【 0 0 8 4 】

50

【表 1 - 17】

S836	124	
S837	125	
S838	126	
S839	127	
S840	128	
S841	129	
S842	130	

10

20

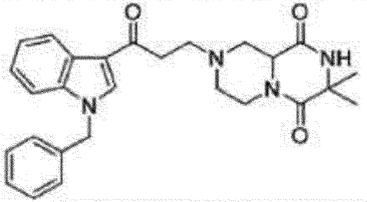
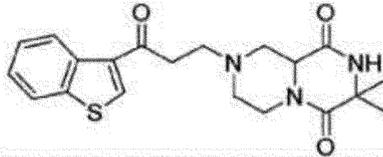
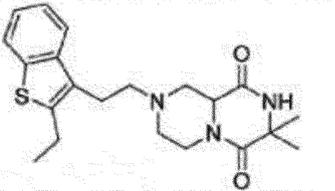
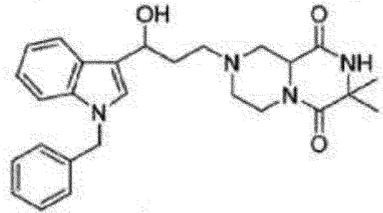
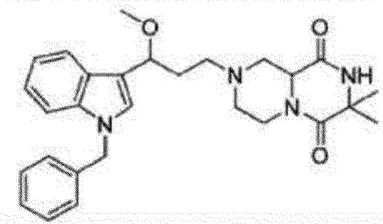
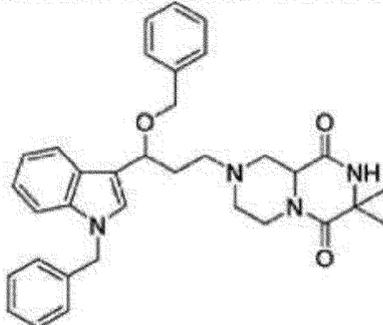
30

40

【 0 0 8 5 】

50

【表 1 - 1 8】

S843	131	
S844	132	
S845	133	
S846	134	
S847	134	
S848	135	

10

20

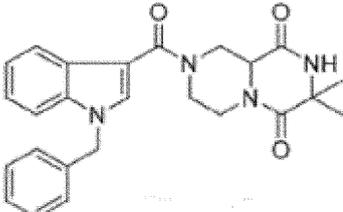
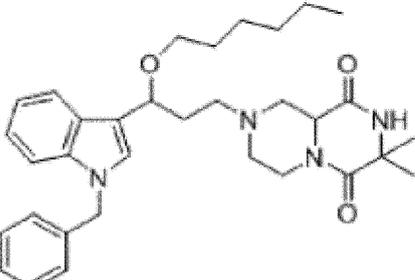
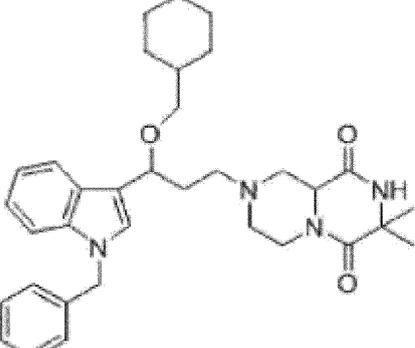
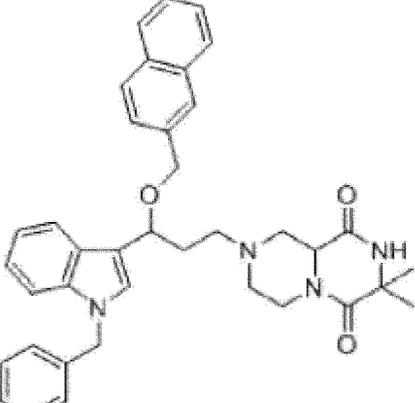
30

40

【 0 0 8 6 】

50

【表 1 - 19】

S849	136	
S850	137	
S851	138	
S852	139	

【 0 0 8 7 】

10

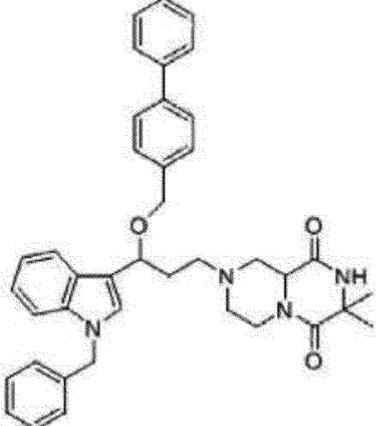
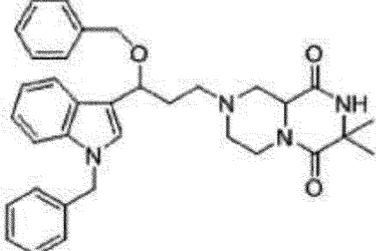
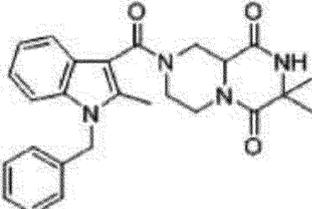
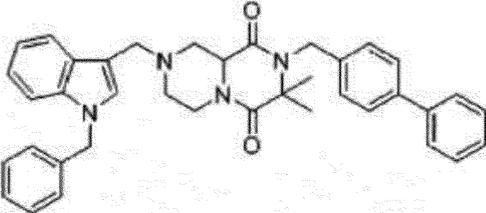
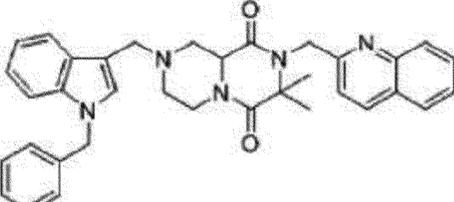
20

30

40

50

【表 1 - 20】

S853	140	
S854	141	
S855	142	
S856	143	
S857	144	

10

20

30

40

【 0 0 8 8 】

本明細書において使用される用語「～を治療する」または「治療」は、治療剤、予防的、一時的処方または予防的方法をいう。本明細書において使用される用語「予防」は、前記薬学的組成物の投与によってがんを抑制したり、がんの発病を遅延させるすべての行為をいう。本出願のために、有益なまたは望む臨床結果は、非制限的に、検出可能にまたは検出不可能に、症状緩和、疾患程度の弱化、疾患の安定（すなわち、弱化しない）状態、疾患進行の遅延または徐々な進行、疾患状態の改善または一時的処方および改善傾向（部分的または全体的）を含む。「治療」は、また、治療を受けない場合、期待される生存と比較する場合、持続的生存を意味し得る。治療が必要なものには、病態または障害を有

50

しやすいものだけでなく、すでに病態または障害を有するものまたは病態または障害が予防されたものが含まれる。

【0089】

本明細書において使用される表現「治療的に効果的な量」または「効果的な量」は、本願に記載された(i)特定の疾患、病態、または障害の治療または予防、(ii)特定の疾患、病態、または障害の一つ以上の症状の弱体化、改善または緩和、または(iii)特定の疾患、病態の一つ以上の症状の開始の予防または遅延に十分な、そのような治療が必要な哺乳動物に投与される場合、化学式Iの化合物の量を意味する。そのような量に該当する化合物の量は、因子、例えば特定の化合物、疾患状態およびその重症度、治療が必要な哺乳動物の同一性(例えば、重量)によって異なるが、それにもかかわらず、当該分野の熟練家が日常的に決定することができる。

10

【0090】

本明細書において使用される用語「がん」および「がん性」は、典型的に、異常または調節されない細胞成長を特徴とする哺乳動物の生理的条件を言うかまたは表現する。「腫瘍」は、一つ以上のがん性細胞を含む。がんの例には、非制限的に、がん腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、および白血病またはリンパ性悪性腫瘍が含まれる。そのようながんのさらに特定の例には、扁平上皮細胞がん(例えば、上皮性扁平上皮細胞がん)、肺がん(小細胞肺がん、非小細胞肺がん(「NSCLC」)、肺の腺がん種および肺の扁平上皮がん腫を含む)、腹膜がん、肝細胞がん、胃腸がんを含む胃または胃がん、すい臓がん、膠芽腫、子宮頸がん、卵巣がん、肝がん、膀胱がん、肝腫瘍、乳がん、結腸がん、直腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜または子宮がん腫、唾液腺がん腫、腎臓または腎臓がん、前立腺がん、外陰部がん、甲状腺がん、肝がん腫、肛門がん腫、陰茎がん腫、黒色腫を含む皮膚がんだけでなく、頭頸部がんが含まれる。

20

【0091】

本明細書において使用される「薬学的に許容可能な」は、前記物質または組成物がそれにより治療される哺乳動物および/または剤形を含むその他成分と化学的におよび/または毒物学的に両立可能なものを示す。

本明細書において使用される「薬学的に許容可能な塩」は、薬学的に許容可能な本出願の化合物の有機または無機塩をいう。

【0092】

本明細書において使用される「薬学的に許容可能な塩」は、本明細書に記載された化合物の薬剤学的に許容可能な有機または無機塩を意味する。例示的な塩としては、非制限的に、サルフェート、シトレート、アセテート、オキサレート、クロライド、プロミド、ヨージド、ニトрат、バイサルフェート、ホスフェート、酸ホスフェート、イソニコチネート、ラクテート、サリシレート、酸シトレート、タルトレート、オレート、タンネート、パントテネート、ピタルトレート、アスコルベート、スクシネート、マレエート、ゲンチシネート、フマレート、グルコネート、グルクロネート、サッカレート、ホルメート、ベンゾアート、グルタメート、メタンスルホネート「エシレート」、エタンスルホネート、エタンジスルホネート、ベンゼンスルホネート、p-トルエンスルホネート、およびパモネート(すなわち、1,1-メチレン-bis-(2-ヒドロキシ-3-ナフトネート))塩が含まれる。薬剤学的に許容可能な塩は、もう一つの分子の封入体、例えばアセテートイオン、スクシネートイオンまたは他の対イオンを含んでもよい。対イオンは、母化合物の電荷を安定化させる任意の有機または無機モイエティでありうる。しかも、薬剤学的に許容可能な塩は、その構造に1超過充填された原子を有することができる。多重充填された原子が薬学的に許容可能な塩の一部である場合の例は、多重対イオンを有することができる。したがって、薬学的に許容可能な塩は、一つ以上の充填された原子および/または一つ以上の対イオンを有することができる。

30

40

【0093】

本出願の一実施例は、化学式1で表される化合物、その薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、構造異性体、光学異性体、立体異性体、またはこれらの組み合わせを含むが

50

んの予防または治療用薬学組成物を提供する。前記化学式 1 で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩を単独で投与した場合、がん活性が抑制される効果がある。

【0094】

本出願の一実施例は、化学式 1 で表される化合物、その薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、構造異性体、光学異性体、立体異性体、またはこれらの組み合わせを含む耐性がんの予防または治療用薬学組成物を提供する。前記化学式 1 で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩を耐性がんに抗がん薬物や、放射線療法などと併用で投与した場合、がん活性が抑制される効果がある。

【0095】

本出願の一実施例において、前記がんまたは耐性がんは、卵巣がん、大腸がん、すい臓がん、胃がん、肝がん、乳がん、子宮頸がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、肺がん、非小細胞性肺がん、前立腺がん、胆のうがん、胆道がん、血液がん、膀胱がん、腎臓がん、黒色腫、結腸がん、骨がん、皮膚がん、頭頸部がん、子宮がん、直腸がん、脳がん、肛門付近がん、ラッパ管がん腫、子宮内膜がん腫、膣がん、陰門がん腫、食道がん、小腸がん、内分泌腺がん、副腎がん、軟組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、輸尿管がん、腎臓細胞がん腫、腎臓骨盤がん腫、白血病、中枢神経系 (central nervous system; CNS) 腫瘍、脊髄腫瘍、脳幹神経膠腫および脳下垂体腺腫からなる群から選ばれた少なくとも一つでありうる。

10

【0096】

本出願の一実施例による薬学組成物は、化学式 1 で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と抗がん剤を 1 : 0.001 ~ 1 : 1000、1 : 0.01 ~ 1 : 100、1 : 0.1 ~ 1 : 50 または 1 : 0.1 ~ 1 : 20 のモル濃度比で含んでもよい。

20

本出願の一実施例による薬学組成物は、カプセル、錠剤、顆粒、注射剤、軟膏剤、粉末または飲料形態でありうる。

【0097】

本出願の一実施例による薬学組成物は、散剤、顆粒剤、カプセル、錠剤、水性懸濁液などの経口型剤形、外用剤、坐剤および注射剤の形態で剤形化して使用できる。

【0098】

本出願の一実施例による薬学組成物は、薬学的に許容可能な担体を含んでもよい。薬学的に許容可能な担体は、経口投与時には、結合剤、滑沢剤、崩解剤、賦形剤、可溶化剤、分散剤、安定化剤、懸濁化剤、色素、香料などであってもよく、注射剤の場合には、緩衝剤、保存剤、無痛化剤、可溶化剤、等張化剤、安定化剤などを混合して使用でき、局所投与用の場合は、基剤、賦形剤、潤滑剤、保存剤などを使用することができる。

30

【0099】

本出願の一実施例による薬学組成物の剤形は、薬学的に許容される担体と混合して多様に製造することができ、例えば、経口投与時には、錠剤、トローチ、カプセル、エリクシール (elixir)、サスペンション、シロップ、ウェハーなどの形態で製造することができ、注射剤の場合には、単位投薬アンプルまたは多回投薬形態で製造することができる。また、本出願の薬学組成物の剤形は、溶液、懸濁液、錠剤、カプセル、徐放性製剤などで製造することができる。

40

【0100】

製剤化のための担体、賦形剤および希釈剤は、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルチトール、デンブロン、アカシアゴム、アルギネート、ゼラチン、カルシウムホスフェート、カルシウムシリケート、セルロース、メチルセルロース、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、水、メチルヒドロキシ安息香酸、プロピルヒドロキシ安息香酸、タルク、マグネシウムステアレート、鉱物油、充填剤、抗凝集剤、潤滑剤、湿潤剤、香料、乳化剤または防腐剤などでありうる。

【0101】

本出願の一実施例は、薬学的に適用可能なアジュバントおよび/または賦形剤とともに

50

本発明による化学式 1 で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩を活性成分として含む薬剤学的組成物に関する。

【0102】

本出願において、「アジュバント」は、同時に、同時時間帯にまたは連続して投与される場合、本発明の活性成分に対して特定反応をすることができるか、激しくなったりまたは変形可能なすべての物質を示す。注射溶液用公知のアジュバントは、例えば、アルミニウム組成物、例えばアルミニウムヒドロキシドまたはアルミニウムホスフェート、サポニン、例えば QS 2 1、ムラミルジペプチドまたはムラミルトリペプチド、タンパク質、例えばガンマ-インターフェロンまたは TNF、M 5 9、スクアレンまたはポリオールがある。

【0103】

本出願の一実施例による薬学組成物の投与経路は、これらに限定されるものではないが、口腔、静脈内、筋肉内、動脈内、骨髄内、硬膜内、心臓内、経皮、皮下、腹腔内、鼻腔内、腸管、局所、舌下または直腸が含まれる。

【0104】

本出願の一実施例による薬学組成物は、経口または非経口で投与することができ、非経口投与時に皮膚外用または腹腔内注射、直腸内注射、皮下注射、静脈注射、筋肉内注射または胸部内注射注入方式を選択することができる。

【0105】

本出願の一実施例による薬学組成物の投与量は、患者の状態および体重、病気の程度、薬物形態、投与経路および期間によって異なるが、当業者が適宜選択することができる。例えば、本出願の一実施例による薬学組成物は、1日に 0.0001 ~ 1000 mg / kg または 0.001 ~ 500 mg / kg で投与することができる。本出願の一実施例による薬学組成物の投与は、1日に1回投与することもでき、数回に分けて投与することもできる。前記投与量は、いかなる面においても、本出願の範囲を限定するものではない。

【0106】

また、本出願は、がんの治療に使用するための化学式 1 で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩の用途を提供する。

また、本出願は、耐性がんの治療に使用するための化学式 1 で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩の用途を提供する。

また、本出願は、幹細胞性がんの治療に使用するための化学式 1 で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩の用途を提供する。

耐性がん、化学式 1 で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、前述した内容と同一で、具体的な説明は省略する。

【0107】

また、本出願は、耐性がんを有する個体に前述した化学式 1 で表される化合物、その薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、構造異性体、光学異性体、立体異性体、またはこれらの組み合わせの治療的有効量を投与する段階を含むがんまたは耐性がんの治療方法を提供する。前記投与は、がんまたは増殖性病気の治療に有用な化学療法剤を同時に、個別に、または順次に投与することができる。

用語「投与」は、適切な方法で個体に所定の物質を導入することを意味する。

【0108】

「耐性がんを有する対象」は、耐性がんが発病したり、発病可能性が高くて適切な治療を必要とする個体を意味するものであり、抗がん治療法で、例えば、外科的切除治療法、抗がん剤を利用した化学的治療法、放射線治療法または免疫治療法を受けたが、これに対して耐性を有して再発した個体でありうる。

【0109】

耐性がんを有する対象は、ヒト、ウシ、イヌ、ギニア、ピッグ、ウサギ、ニワトリまたは昆虫などを含んでもよい。具体的に、ヒト、ウシ、ウマ、ブタ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、またはネコなどの哺乳動物でありうる。前記個体は、がんを病んだり病む可能性が大きい個体でありうる。

10

20

30

40

50

【0110】

また、本出願は、耐性がんを有する対象に前述した化学式1で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与する段階と、放射線を照射する段階と、を含む放射線治療方法を提供する。

耐性がん、耐性がんを有する対象、化学式1で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、前述した内容と同一で、具体的な説明は省略する。

【0111】

放射線照射は、がんの放射線治療のために従来使用された任意の放射線照射方法または将来開発されるがんに対する放射線照射方法を全部適用することができる。

【0112】

本出願による化学式1で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩の投与と放射線照射を併用する場合、がん細胞またはがん幹細胞の成長抑制および/または死滅誘導に相乗効果を付与してがんを効果的に予防または治療できるだけでなく、ひいては、放射線に対する耐性や、がんの転移またはがんの再発を防止することができる。

【発明を実施するための形態】

【0113】

製造例

下記製造例の方法で表1の化合物を製造した。

[化学式7]

【0114】

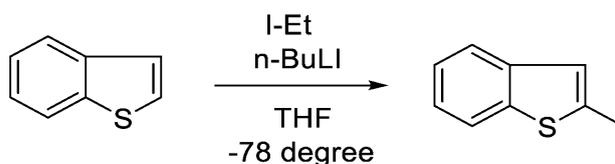
下記に記載された10段階の反応を経て2 - ((2 - ethyl benzothienophene - 3 - yl) methyl) hexahydro - 2H - pyrazino [1, 2 - a] pyrazine - 6, 9 - dioneを製造した。各段階での合成方法を以下で具体的に説明する。

1) 段階1

【0115】

【化8】

[反応式1]



【0116】

反応式1のようにベンゾチオフェン(1.0当量)をテトラヒドロフラン溶媒下で-78に冷却し、2.5Mのn-ブチルリチウム(1.2当量)溶液を添加した。-78を維持しつつ1時間攪拌し、エチルヨード(2.0当量)を滴加した後、0で1時間攪拌した。反応完結を確認し、アンモニウムクロライド水溶液とエチルアセートを使用して反応を終了した。有機層を蒸留水で洗浄し、無水マグネシウムサルフェートで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィーで精製して、2-エチルベンゾチオフェンを収得した。

2) 段階2

【0117】

10

20

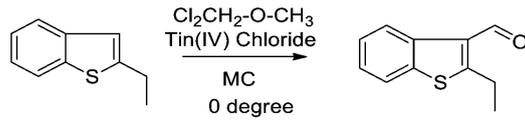
30

40

50

【化 9】

[反応式 2]



【 0 1 1 8 】

2 - エチルベンゾチオフェン (1 . 0 当量) をメチレンクロライド (MC) に投入した後、0 に冷却し、0 を維持しつつ、スズ (IV) クロライド (1 . 5 当量) 、ジクロロメチルメチルエーテル (1 . 5 当量) を順に投入した後、1 時間攪拌した。反応完結を確認し、アンモニウムクロライド水溶液とメチレンクロライドを使用して反応を終了した。有機層を蒸留水で洗浄し、無水マグネシウムサルフェートで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィーで精製して、2 - e t h y l - 1 - b e n z o t h i o p h e n e - 3 - c a r b a l d e h y d e を取得した。

10

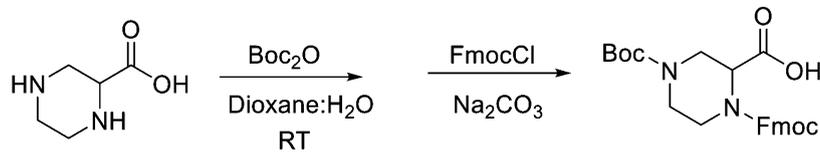
3) 段階 3

【 0 1 1 9 】

【化 1 0】

20

[反応式 3]



【 0 1 2 0 】

p i p e r a z i n e - 2 - c a r b o x y l i c a c i d (1 . 0 当量) 、ジオキサンおよび蒸留水を入れ、5 以下に冷却した。その後、d i - t e r t - b u t y l d i c a r b o n a t e (1 . 1 当量) を 1 0 以下を維持しつつ投入した。室温で 5 時間攪拌後、炭酸ナトリウム (1 . 1 当量) を投入し、5 分間攪拌した。9 - F l u o r e n y l m e t h y l c h l o r o f o r m a t e (1 . 2 当量) を投入し、一晩中攪拌後、減圧濃縮した。残渣にエチルアテートと 1 M 塩酸を入れ、pH を 2 ~ 3 にし、残渣がすべて溶けるまで激しく攪拌した。有機層を b r i n e で洗浄し、無水マグネシウムサルフェートで乾燥後、減圧濃縮した。EA で再結晶化して、1 - ((9 H - f l u o r e n - 9 - y l) m e t h o x y) c a r b o n y l - 4 - (t e r t - b u t o x y c a r b o n y l) p i p e r a z i n e - 2 - c a r b o x y l i c a c i d を取得した。

30

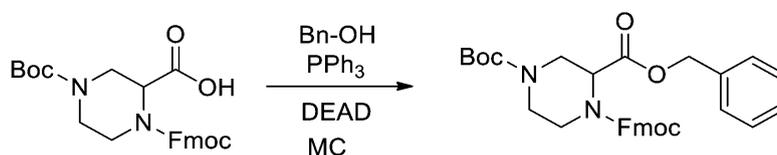
4) 段階 4

【 0 1 2 1 】

【化 1 1】

40

[反応式 4]



50

【0122】

1 - ((9 H - f l u o r e n - 9 - y l) m e t h o x y) c a r b o n y l) - 4 - (t e r t - b u t o x y c a r b o n y l) p i p e r a z i n e - 2 - c a r b o x y l i c a c i d、ベンジルアルコール (1 . 0 2 当量) とトリフェニルホスフィン (1 . 0 2 当量) の無水メチレンクロライド溶液を窒素気流下で 0 に冷却した。0 以下を維持しつつ、Diethyl Azodicarboxylate (DEAD) (1 . 0 2 当量) を投入し、1 時間攪拌した。水を投入して、2 0 分間激しく攪拌後、有機層を無水マグネシウムサルフェートで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィーで精製して、1 - ((9 H - f l u o r e n - 9 - y l) m e t h y l) 2 - b e n z y l 4 - (t e r t - b u t y l) p i p e r a z i n e - 1 , 2 , 4 - t r i c a r b o x y l a t e を取得した。

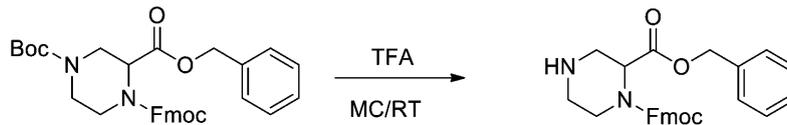
10

5) 段階 5

【0123】

【化12】

[反応式 5]



20

【0124】

反応式 5 のように、室温で 1 - ((9 H - f l u o r e n - 9 - y l) m e t h y l) 2 - b e n z y l 4 - (t e r t - b u t y l) p i p e r a z i n e - 1 , 2 , 4 - t r i c a r b o x y l a t e のメチレンクロライド (5 . 0 ボリュウム) 溶液にトリフルオロ酢酸 (T F A) (2 . 0 ボリュウム) を添加し、室温で 3 0 分間攪拌した。重炭酸ナトリウムで中和させた後、メチレンクロライドで抽出し、有機層を brine で洗浄した。無水マグネシウムサルフェートで乾燥し、濃縮させて、1 - ((9 H - f l u o r e n - 9 - y l) m e t h y l) 2 - b e n z y l p i p e r a z i n e - 1 , 2 - d i c a r b o x y l a t e を取得した。

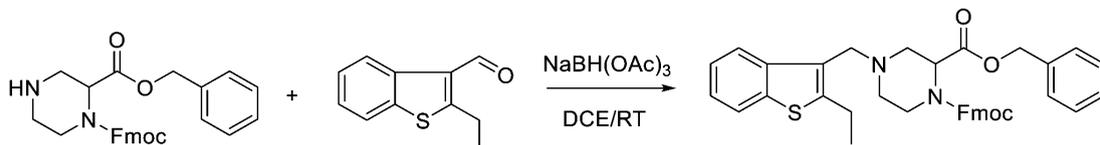
30

6) 段階 6

【0125】

【化13】

[反応式 6]



40

【0126】

室温で段階 2 を通じて取得した 2 - e t h y l - 1 - b e n z o t h i o p h e n e - 3 - c a r b a l d e h y d e (1 . 0 当量) と段階 5 を通じて取得した 1 - ((9 H - f l u o r e n - 9 - y l) m e t h y l) 2 - b e n z y l p i p e r a z i n e - 1 , 2 - d i c a r b o x y l a t e (1 . 2 当量) を 1 , 2 - ジクロロエタン (D C E) に投入後、3 0 分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3 . 0 当量) を入れ、室温で一晩中攪拌した。反応液にメチレンクロライドと水を入れ、2 0 分間激しく攪拌した。分離した有機層を brine で洗浄し、無水マグネシウムサルフェートで乾燥し、濃縮して、1 - ((9 H - f l u o r e n - 9 - y l) m e t h y l) 2 - b e n z y l 4 - ((2 - e t h y l b e n z o t h i o p h e n - 3 - y l) m e t h y l

50

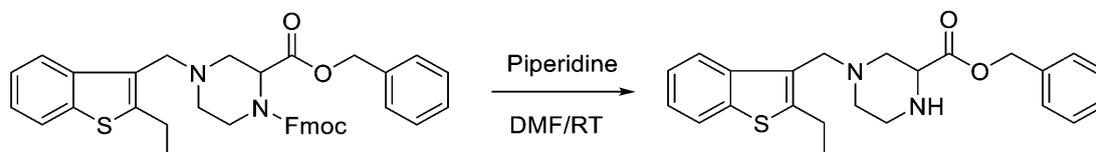
) piperazine - 1, 2 - dicarboxylate を取得した。

7) 段階 7

【0127】

【化14】

[反応式 7]



10

【0128】

室温で 1 - ((9H-fluoren-9-yl)methyl) 2 - benzyl 4 - ((2-ethylbenzothiophene-3-yl)methyl) piperazine - 1, 2 - dicarboxylate (1.0 当量) をジメチルホルムアミドに溶解させた後、ピペリジン (10 当量、溶媒中、25% ピペリジン) を投入し、1 時間攪拌した。反応液にエチルアセテートを入れた後、アンモニウムクロライド水溶液で溶液内のピペリジンを洗浄した。無水マグネシウムサルフェートで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカクロマトグラフィーで精製して、benzyl 4 - ((2-ethylbenzothiophene-3-yl)methyl) piperazine - 2 - carboxylate を取得した。

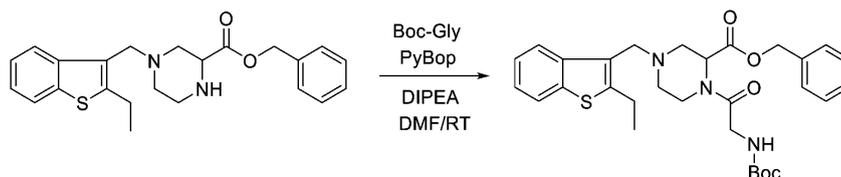
20

8) 段階 8

【0129】

【化15】

[反応式 8]



30

【0130】

室温で benzyl 4 - ((2-ethylbenzofuran-3-yl)methyl) piperazine - 2 - carboxylate (1.0 当量) と N - (tert-butoxycarbonyl) glycine (1.1 当量)、および (Benzotriazol-1-yloxy) tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (1.2 当量) をジメチルホルムアミドで溶解させた後、N, N - ジイソメチルプロピルエチルアミン (1.5 当量) を添加し、室温で一晩中攪拌した。アンモニウムクロライド水溶液とエチルアセテートを使用して反応を終了させた。得られた有機層を brine で洗浄後、無水マグネシウムサルフェートで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィーで精製して、benzyl 1 - ((tert-butoxycarbonyl) glycylyl) - 4 - ((2-ethylbenzothiophene-3-yl)methyl) piperazine - 2 - carboxylate を取得した。

40

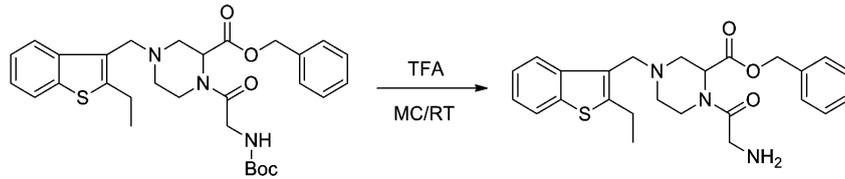
9) 段階 9

【0131】

50

【化16】

[反応式9]



【0132】

反応式9のように、室温で段階8を通じて取得した benzyl 1 - ((tert-butoxycarbonyl)glycyl) - 4 - ((2-ethylbenzothiophene-3-yl)methyl)piperazine-2-carboxylate をメチレンクロライド (5.0 ポリウム) に溶解させた後、トリフルオロ酢酸 (2.0 ポリウム) を添加して室温で30分間攪拌した。反応が完了した後、反応液を重炭酸ナトリウム水溶液で中和させ、メチレンクロライドで抽出した。無水マグネシウムサルフェートで乾燥し、減圧濃縮して、benzyl 4 - ((2-ethylbenzothiophene-3-yl)methyl) - 1-glycylpiperazine-2-carboxylate を取得した。

10

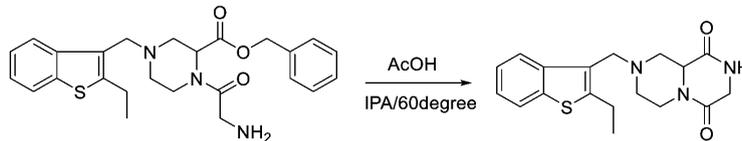
10) 段階10

【0133】

20

【化17】

[反応式10]



【0134】

段階9で取得した benzyl 4 - ((2-ethylbenzothiophene-3-yl)methyl) - 1-glycylpiperazine-2-carboxylate をイソプロパノール (5.0 ポリウム) に溶解させた後、酢酸 (1.5 ポリウム) を入れて加温して、1時間攪拌した。反応が完結した後、重炭酸ナトリウム水溶液で中和した。反応物をメチレンクロライドで抽出し、無水マグネシウムサルフェートで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカクロマトグラフィーで精製して、2 - ((2-ethylbenzothiophene-3-yl)methyl)hexahydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrazine-6,9-dione (S101) を取得した。

30

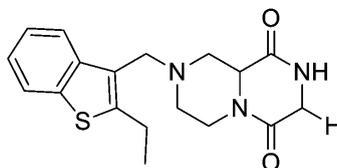
【0135】

【化18】

40

[化学式7]

S101



【0136】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.82 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1H),

50

7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 4.50 - 4.46 (m, 1H), 4.07 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.81 - 3.67 (m, 2H), 3.48 (d, J=10.5 Hz, 1H), 2.94 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.86 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.74 - 2.69 (m, 1H), 2.17 (t, J=11.0 Hz, 1H), 2.10 - 2.05 (m, 1H), 1.33 (t, J=7.5 Hz, 3H).

【 0 1 3 7 】

^{13}C NMR(126 MHz, CDCl_3) 166.10, 161.85, 146.58, 140.52, 138.09, 125.68, 124.02, 123.78, 122.22, 122.19, 56.99, 56.38, 53.28, 51.39, 44.61, 41.59, 22.13, 16.20.

MS (ESI) m/z for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ [M+H]⁺ : calcd 344.1427, found 344.1423.

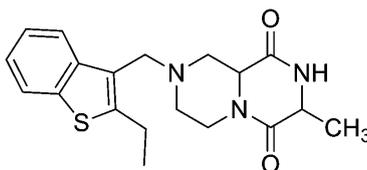
【 0 1 3 8 】

【化 1 9 】

10

[化学式 8]

S102



20

【 0 1 3 9 】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 3.70 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.68 - 3.65 (m, 1H), 3.50 - 3.46 (m, 1H), 2.94 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.86 - 2.82 (m, 1H), 2.72 - 2.67 (m, 1H), 2.13 (q, J=11.0 Hz, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.48 (dd, J=7.0 Hz, 19.0 Hz, 3H), 1.33 (t, J=7.5 Hz, 3H).

【 0 1 4 0 】

^{13}C NMR(126 MHz, CDCl_3) 166.06, 165.96, 165.49, 165.41, 146.44, 140.56, 138.09, 125.83, 123.99, 123.75, 122.26, 122.17, 57.45, 57.16, 56.74, 56.53, 53.31, 51.59, 51.46, 50.92, 50.62, 41.75, 22.11, 21.56, 21.48, 16.20.

30

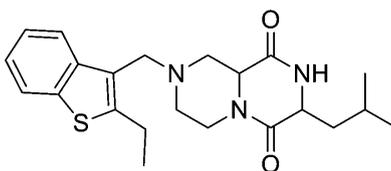
MS (ESI) m/z for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ [M+H]⁺ : calcd 358.1584, found 358.1579.

【 0 1 4 1 】

【化 2 0 】

[化学式 9]

S103



40

【 0 1 4 2 】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.82 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 4.78 - 4.44 (m, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 3.50 - 3.48 (m, 1H), 2.94 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.71 - 2.65 (m, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 2H), 1.89 - 1.60 (m, 3H), 1.32 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.97 - 0.90 (m, 6H).

【 0 1 4 3 】

^{13}C NMR(126 MHz, CDCl_3) 165.93, 165.71, 165.52, 164.98, 146.45, 140.

50

51, 138.09, 125.81, 124.02, 123.77, 122.21, 122.18, 57.48, 56.65, 56.35, 53.60, 53.23, 51.60, 51.43, 44.21, 44.09, 41.81, 24.13, 23.44, 23.22, 22.14, 21.39, 21.35, 16.18.

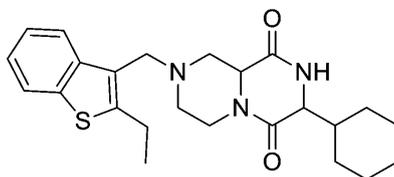
MS (ESI) m/z for C₂₂H₂₉N₃O₂S [M+H]⁺: calcd 400.2053, found 400.4056.

【 0 1 4 4 】

【化 2 1 】

[化学式 10]

S105



10

【 0 1 4 5 】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.82 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 4.52 - 4.48 (m, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 3.89 - 3.75 (m, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 2.94 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.85 - 2.83 (m, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.85 - 1.57 (m, 4H), 1.56 - 1.40 (m, 1H), 1.35 - 1.05 (m, 9H).

20

【 0 1 4 6 】

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 166.71, 166.08, 164.96, 163.41, 146.42, 140.54, 138.09, 128.59, 127.62, 127.04, 125.83, 124.00, 123.76, 122.24, 122.17, 60.21, 59.81, 57.40, 57.07, 56.59, 56.38, 53.36, 53.22, 51.80, 51.39, 43.56, 42.00, 41.80, 41.38, 29.36, 29.17, 26.69, 26.46, 26.40, 26.24, 25.96, 25.85, 25.73, 22.12, 16.20.

MS (ESI) m/z for C₂₄H₃₁N₃O₂S [M+H]⁺: calcd 426.2210, found 426.2210.

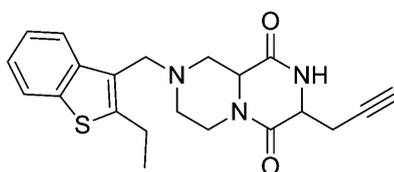
【 0 1 4 7 】

【化 2 2 】

30

[化学式 11]

S106



【 0 1 4 8 】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.51 - 4.48 (m, 1H), 4.15 - 4.13 (m, 2H), 3.81 - 3.66 (m, 2H), 3.53 - 3.49 (m, 1H), 2.95 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.88 - 2.70 (m, 4H), 2.24 - 2.02 (m, 3H), 1.34 (t, J=7.5 Hz, 3H).

40

【 0 1 4 9 】

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 165.73, 165.32, 163.17, 162.57, 146.48, 140.52, 138.09, 128.64, 127.07, 125.76, 124.01, 123.77, 122.19, 78.95, 78.53, 72.91, 57.28, 56.55, 53.75, 53.28, 51.40, 41.74, 31.66, 25.95, 25.45, 22.73, 22.13, 16.18, 14.20.

MS (ESI) m/z for C₂₁H₂₃N₃O₂S [M+H]⁺: calcd 382.1584, found 382.1594.

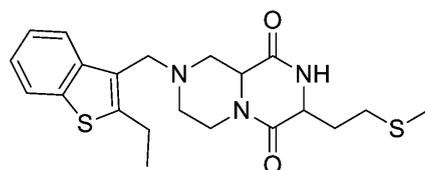
50

【 0 1 5 0 】

【化 2 3 】

【化学式 12】

S107



10

【 0 1 5 1 】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.76 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 4.18 - 4.16 (m, 1H), 4.07 - 4.05 (m, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 2H), 3.49 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 2.95 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.85 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 2.72 - 2.66 (m, 1H), 2.61 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 3H), 2.09 - 2.02 (m, 4H), 1.33 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H).

【 0 1 5 2 】

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) 166.13, 166.01, 164.70, 164.06, 146.43, 140.53, 138.09, 125.79, 124.01, 123.76, 122.23, 122.17, 57.43, 56.84, 56.71, 56.33, 53.92, 53.82, 53.25, 51.57, 51.35, 41.82, 33.62, 33.31, 29.42, 29.28, 22.13, 16.19, 15.25, 15.09.

20

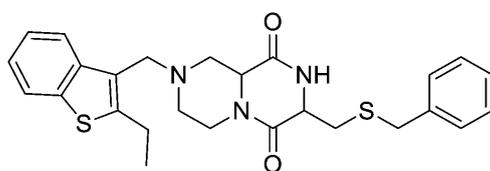
MS (ESI) m/z for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 418.1618, found 418.1618.

【 0 1 5 3 】

【化 2 4 】

【化学式 13】

S108



30

【 0 1 5 4 】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.82-7.75 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 7H), 6.56-6.52 (m, 1H), 4.46 (t, $J = 11.5\text{Hz}$, 1H), 4.19-4.02 (m, 2H), 3.80-3.53 (m, 5H), 3.03-2.69 (m, 6H), 2.28-2.06 (m, 2H), 1.34-1.31 (m, 3H).

【 0 1 5 5 】

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) 163.43, 162.88, 140.38, 138.02, 137.42, 128.94, 128.79, 128.77, 128.57, 127.52, 127.46, 127.00, 124.01, 123.77, 122.15, 57.26, 56.59, 54.52, 53.89, 53.18, 51.22, 46.19, 41.58, 37.41, 36.84, 36.78, 22.10, 16.09.

40

MS (ESI) m/z for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 480.1774, found 480.1782.

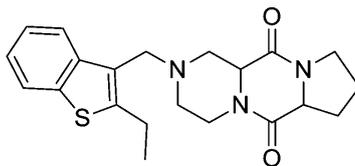
【 0 1 5 6 】

50

【化 2 5】

[化学式 14]

S109



10

【 0 1 5 7】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 4.51 - 4.36 (m, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 2H), 3.81 - 3.65 (m, 3H), 3.60 - 3.38 (m, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.83 (m, 2H), 1.36 - 1.31 (m, 3H)

【 0 1 5 8】

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) 167.03, 164.35, 163.16, 162.69, 146.41, 146.37, 140.61, 140.54, 138.09, 138.06, 126.04, 125.78, 124.00, 123.93, 123.73, 123.68, 122.33, 122.22, 122.14, 122.11, 61.02, 58.96, 58.59, 56.99, 56.22, 55.84, 53.47, 53.18, 51.81, 51.26, 45.35, 45.28, 41.93, 41.60, 29.99, 29.80, 22.11, 21.90, 21.76, 16.19, 16.16.

20

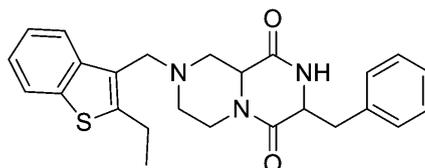
MS (ESI) m/z for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 384.1740, found 384.1746.

【 0 1 5 9】

【化 2 6】

[化学式 15]

S111



30

【 0 1 6 0】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.41 - 7.03 (m, 8H), 4.48 - 4.25 (m, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 0.5H), 3.70 (dd, $J=13.0$ Hz, 65.5 Hz, 1H), 3.44 (dd, $J=13.0$ Hz, 27.5 Hz, 1H), 3.35 - 3.27 (m, 1H), 3.21 - 3.16 (m, 0.5H), 3.08 - 2.83 (m, 4H), 2.77 - 2.62 (m, 1H), 2.58 - 2.37 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.87 - 1.65 (m, 1H), 1.34 - 1.27 (m, 3H).

【 0 1 6 1】

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) 166.56, 165.99, 164.52, 162.74, 146.41, 146.22, 140.55, 140.52, 138.07, 135.17, 134.88, 131.05, 130.09, 128.85, 128.82, 127.73, 127.49, 125.84, 123.92, 123.71, 122.23, 122.19, 122.13, 57.51, 56.27, 56.23, 55.98, 55.83, 55.59, 53.25, 52.91, 51.19, 51.14, 41.71, 41.36, 40.76, 22.09, 22.03, 16.18.

40

MS (ESI) m/z for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 434.1897, found 434.1895.

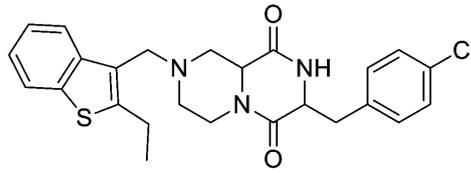
【 0 1 6 2】

50

【化 2 7】

[化学式 16]

S112



10

【 0 1 6 3】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.78-7.72 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.45-4.28 (m, 2H), 3.83-2.83 (m, 8H), 2.83-2.37 (m, 2H), 2.05-1.68 (m, 2H), 1.35-1.27 (m, 3H)

【 0 1 6 4】

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) 164.18, 162.30, 146.47, 140.48, 138.05, 133.81, 133.60, 133.43, 132.54, 131.40, 128.94, 125.75, 124.05, 123.96, 123.76, 122.16, 56.21, 56.07, 55.84, 55.65, 53.17, 53.08, 51.21, 51.05, 41.65, 41.39, 40.57, 39.97, 22.13, 22.06, 16.26, 16.16.

20

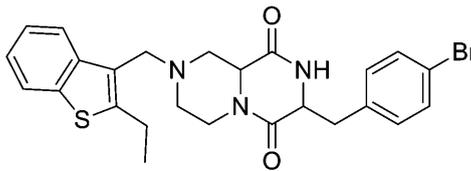
MS (ESI) m/z for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 468.1507, found 468.1507.

【 0 1 6 5】

【化 2 8】

[化学式 17]

S113



30

【 0 1 6 6】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.79-7.72 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.45-4.28 (m, 2H), 3.90-2.85 (m, 8H), 2.78-2.41 (m, 2H), 2.05-1.65 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 3H).

【 0 1 6 7】

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) 164.16, 162.24, 146.43, 140.48, 138.06, 134.87, 134.05, 133.95, 132.93, 131.89, 131.75, 125.75, 124.06, 123.96, 123.76, 122.15, 121.87, 121.70, 57.68, 56.20, 56.15, 56.01, 55.90, 55.58, 53.21, 53.13, 52.47, 51.13, 51.04, 41.68, 41.42, 40.69, 40.11, 22.13, 16.31, 16.18.

40

MS (ESI) m/z for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 512.1002, found 512.1002.

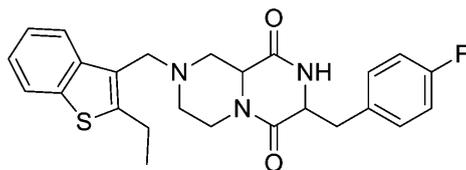
【 0 1 6 8】

50

【化 2 9】

【化学式 18】

S114



10

【 0 1 6 9】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.77-7.72 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 2H), 7.00 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.48-4.27 (m, 2H), 3.84-3.47 (m, 2H), 3.36-3.18 (m, 2H), 3.03-3.86 (m, 4H), 2.77-2.43 (m, 2H), 2.04-1.68 (m, 2H), 1.34-1.28 (m, 3H);

【 0 1 7 0】

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) 164.19, 163.33, 162.45, 161.39, 146.43, 140.41, 140.36, 137.98, 132.55, 132.49, 131.57, 131.52, 130.81, 130.52, 123.93, 123.88, 123.67, 122.07, 115.72, 115.68, 115.55, 115.52, 56.12, 56.00, 55.69, 55.62, 53.12, 52.97, 51.01, 41.55, 41.28, 40.34, 39.69, 22.04, 21.93, 16.06.

20

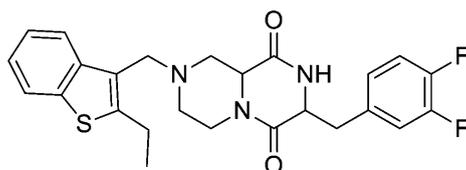
MS (ESI) m/z for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 452.1803, found 452.1798.

【 0 1 7 1】

【化 3 0】

【化学式 19】

S115



30

【 0 1 7 2】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.78-7.72 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 3H), 7.21-7.06 (m, 1H), 6.95-6.86 (m, 1H), 4.49 - 4.27 (m, 2H), 3.86-3.49 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.23-2.98 (m, 2H), 2.94-2.83 (m, 3H), 2.78-2.48 (m, 2H), 2.04-1.68 (m, 2H), 1.33-1.30 (m, 3H)

【 0 1 7 3】

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) 163.79, 162.28, 146.43, 140.39, 140.35, 137.98, 137.95, 132.03, 131.96, 128.56, 127.64, 127.01, 126.01, 123.96, 123.92, 123.69, 122.07, 119.82, 119.69, 118.95, 118.81, 117.60, 117.44, 117.31, 56.16, 55.88, 55.44, 53.09, 53.02, 51.40, 51.04, 41.55, 41.36, 40.11, 39.54, 22.05, 21.90, 16.05, 16.03.

40

MS (ESI) m/z for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 470.1708, found 470.1702.

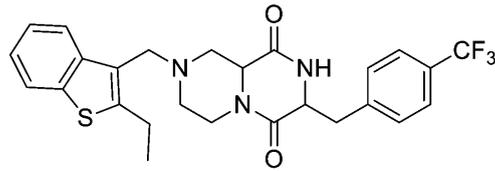
【 0 1 7 4】

50

【化 3 1】

[化学式 20]

S116



10

【 0 1 7 5】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.68 - 7.65 (m, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 4.43 - 4.31 (m, 2H), 3.85 - 3.82 (m, 0.5H), 3.65 (dd, $J=13.0$ Hz, 65.0 Hz, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 3.35 - 3.29 (m, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 0.5H), 3.14 - 3.09 (m, 0.5H), 3.08 - 3.03 (m, 1H), 3.02 - 2.96 (m, 0.5H), 2.92 - 2.80 (m, 2H), 2.78 - 2.60 (m, 1H), 2.56 - 2.37 (m, 1H), 2.04 - 1.80 (m, 1.5H), 1.53-1.44 (m, 0.5H), 1.31 - 1.26 (m, 3H).

【 0 1 7 6】

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) 166.34, 165.91, 163.97, 162.11, 146.43, 146.31, 140.48, 140.46, 139.31, 139.26, 138.03, 131.44, 130.46, 128.63, 127.09, 125.70, 125.66, 125.61, 125.58, 123.99, 123.91, 123.75, 123.69, 122.18, 122.12, 57.37, 56.22, 56.18, 56.10, 55.96, 55.53, 53.21, 52.83, 51.10, 51.01, 41.68, 41.51, 40.97, 40.35, 22.07, 21.87, 16.09.

20

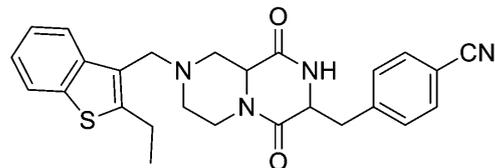
MS (ESI) m/z for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 502.1771, found 502.1758.

【 0 1 7 7】

【化 3 2】

[化学式 21]

S117



30

【 0 1 7 8】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 4.46 - 4.29 (m, 2H), 3.85 - 3.78 (m, 0.5H), 3.66 (dd, $J=13.0$ Hz, 54.0 Hz, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 0.5H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 3.13 - 2.96 (m, 2H), 2.93 - 2.86 (m, 2H), 2.81 - 2.68 (m, 1H), 2.61 - 2.36 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 1.5H), 1.59 - 1.51 (m, 0.5H), 1.35 - 1.28 (m, 3H).

40

【 0 1 7 9】

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) 166.19, 165.77, 163.62, 162.08, 146.50, 146.44, 140.86, 140.74, 140.46, 140.39, 138.04, 132.39, 132.33, 131.85, 130.89, 128.63, 127.70, 127.09, 125.63, 125.44, 124.07, 123.98, 123.81, 123.75, 122.15, 118.49, 118.45, 111.73, 111.55, 65.30, 57.31, 56.29, 56.15, 56.04, 55.77, 55.37, 53.20, 51.52, 51.15, 41.70, 41.51, 41.09, 40.47, 22.09, 16.23, 16.17.

MS (ESI) m/z for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 459.1849, found 459.1833.

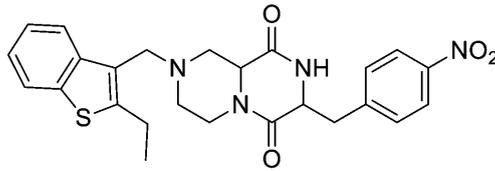
50

【 0 1 8 0 】

【化 3 3】

[化学式 22]

S118



10

【 0 1 8 1 】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 8.26 - 8.23 (m, 1H), 8.16 - 8.13 (m, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.36 - 7.21 (m, 3H), 4.48 - 4.33 (m, 2H), 3.85 - 3.80 (m, 0.5H), 3.65 (dd, $J=13.0$ Hz, 52.5 Hz, 1H), 3.50 - 3.45 (m, 0.5 H), 3.44 - 3.26 (m, 2H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 2.89 (q, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 1.5H), 2.72 - 2.67 (m, 0.5H), 2.60 - 2.42 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 1.5H), 1.61-1.51 (m, 0.5H), 1.31 - 1.27 (m, 3H).

【 0 1 8 2 】

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) 166.24, 165.90, 163.51, 162.06, 147.58, 147.54, 146.51, 146.47, 142.89, 140.45, 140.37, 138.04, 138.01, 131.93, 131.00, 128.64, 127.10, 125.61, 125.36, 124.02, 123.97, 123.79, 123.72, 122.13, 122.09, 57.28, 56.36, 56.17, 55.75, 55.35, 53.20, 53.11, 51.45, 51.18, 41.74, 41.54, 40.74, 40.16, 22.09, 21.99, 16.13.

20

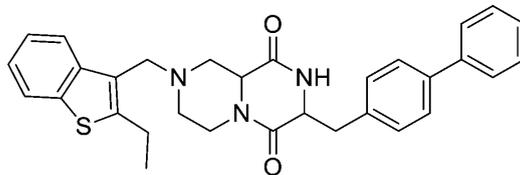
MS (ESI) m/z for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 479.1748, found 479.1732.

【 0 1 8 3 】

【化 3 4】

[化学式 23]

S119



30

【 0 1 8 4 】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.74 - 7.18 (m, 13H), 4.47 - 4.30 (m, 2H), 3.86 - 3.80 (m, 0.5H), 3.63 (dd, $J=13.0$ Hz, 71.0 Hz, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 0.5H), 3.36 - 3.15 (m, 2H), 3.13 - 3.07 (m, 0.5H), 3.02 - 2.96 (m, 1.5H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.75 - 2.70 (m, 0.5H), 2.57 - 2.47 (m, 2H), 2.46 - 2.38 (m, 0.5H), 2.03 - 1.86 (m, 1.5H), 1.61-1.53 (m, 0.5H), 1.26 (t, $J=7.5$ Hz, 1.5H), 1.07 (t, $J=7.5$ Hz, 1.5H).

40

【 0 1 8 5 】

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) 166.68, 166.12, 164.63, 162.50, 146.36, 146.12, 140.75, 140.53, 140.48, 140.41, 138.03, 137.96, 134.07, 133.94, 131.68, 130.57, 129.15, 128.95, 127.79, 127.60, 127.42, 127.32, 127.13, 126.93, 125.83, 125.69, 123.95, 123.84, 123.67, 123.62, 122.22, 122.10, 122.03, 57.47, 56.29, 56.26, 56.09, 55.88, 53.26, 53.04, 51.03, 50.88, 41.68, 41.45, 41.06, 40.45, 22.08, 21.75, 16.14, 16.04.

50

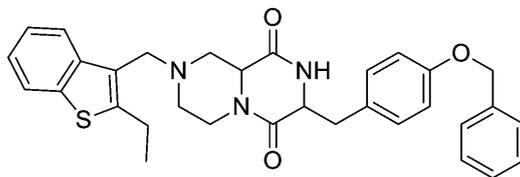
MS (ESI) m/z for C₃₁H₃₁N₃O₂S [M+H]⁺: calcd 510.2210, found 510.2193.

【 0 1 8 6 】

【 化 3 5 】

[化学式 24]

S120



10

【 0 1 8 7 】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.44 - 7.20 (m, 7H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.92 - 6.88 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 4.70 - 4.34 (m, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 0.5H), 3.65 (dd, J=13.0 Hz, 68.5 Hz, 1H), 3.45 (dd, J=13.0 Hz, 45.5 Hz, 1H), 3.34 - 3.30 (m, 0.5H), 3.29 - 3.24 (m, 0.5H), 3.17 - 3.12 (m, 0.5H), 3.05 - 2.81 (m, 4H), 2.77 - 2.60 (m, 1H), 2.57 - 2.35 (m, 1H), 2.03 - 1.82 (m, 1.5H), 1.73-1.66 (m, 0.5H), 1.29 (t, J=7.5 Hz, 1.5H), 1.25 (t, J=7.5 Hz, 1.5H).

20

【 0 1 8 8 】

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 166.61, 166.00, 164.58, 162.84, 158.44, 146.40, 146.29, 140.57, 140.52, 138.08, 138.05, 136.84, 136.77, 132.07, 131.17, 128.73, 128.68, 128.19, 128.08, 127.51, 127.49, 127.37, 126.97, 125.87, 125.83, 123.97, 123.94, 123.71, 122.22, 122.13, 115.24, 115.20, 70.28, 70.12, 57.49, 56.37, 56.05, 55.98, 55.82, 53.30, 53.08, 51.20, 51.11, 41.68, 41.34, 40.52, 39.97, 22.10, 21.99, 16.17.

MS (ESI) m/z for C₃₂H₃₃N₃O₃S [M+H]⁺: calcd 540.2315, found 540.2292.

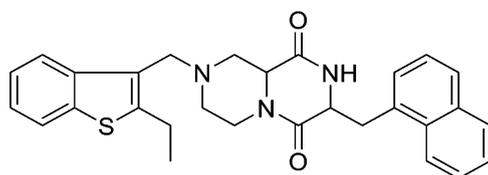
【 0 1 8 9 】

【 化 3 6 】

30

[化学式 25]

S121



【 0 1 9 0 】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.18 (m, 1H), 7.93-7.85 (m, 1H), 7.81-7.69 (m, 2H), 7.59-7.35 (m, 4H), 7.33-7.24 (m, 3H), 4.44-4.27 (m, 2H), 3.91-3.77 (m, 1H), 3.73-3.57 (m, 2H), 3.43-3.23 (m, 3H), 2.97-2.74 (m, 3H), 2.50-2.31 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 3H);

40

【 0 1 9 1 】

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) 165.62, 165.56, 164.56, 163.23, 146.28, 146.09, 140.45, 140.42,

【 0 1 9 2 】

137.99, 137.94, 134.14, 134.06, 132.44, 131.67, 131.42, 131.30, 129.58, 128.90, 128.75, 128.68,

50

【 0 1 9 3 】

128.48, 128.36, 126.63, 126.62, 126.13, 126.09, 125.74, 125.73, 125.40, 125.34, 124.32, 123.84,

【 0 1 9 4 】

123.79, 123.64, 123.61, 123.59, 122.14, 122.04, 122.01, 57.45, 56.39, 56.23, 55.56, 55.42, 55.31, 53.14, 52.75, 51.08, 50.64, 41.66, 41.55, 38.48, 37.71, 21.99, 21.93, 16.10, 16.08.

MS (ESI) m/z for C₂₉H₂₉N₃O₂S [M+H]⁺ : calcd 484.2053, found 484.2047

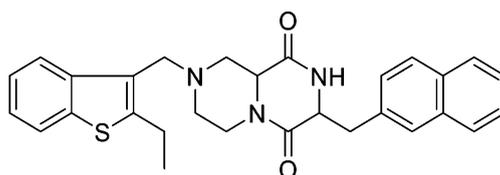
【 0 1 9 5 】

【化 3 7 】

10

[化学式 26]

S122



【 0 1 9 6 】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.94-7.89 (m, 1H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.60-7.46 (m, 3H), 7.42-7.29 (m, 1H), 7.32-7.12 (m, 3H), 4.45-4.37 (m, 2H), 3.76-3.52 (m, 2H), 3.34-3.12 (m, 2H), 2.98-2.83 (m, 2H), 2.75-2.57 (m, 3H), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.27-1.22 (m, 3H);

20

【 0 1 9 7 】

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) 166.20, 165.90, 164.42, 162.50, 146.27, 145.95, 140.42, 140.33, 137.93, 137.85, 133.70, 133.42, 132.68, 132.57, 132.51, 132.42, 129.74, 129.18, 128.90, 128.42, 128.13, 127.93, 127.73, 127.61, 127.60, 126.50, 126.47, 126.11, 125.70, 125.66, 123.83, 123.67, 123.57, 123.50, 122.12, 122.10, 122.00, 121.93, 57.32, 56.27, 56.15, 56.02, 56.01, 55.43, 53.07, 52.40, 50.94, 50.64, 41.55, 41.48, 41.36, 40.85, 21.97, 21.70, 16.13, 16.02.

30

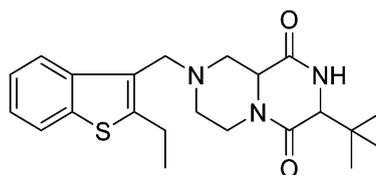
MS (ESI) m/z for C₂₉H₂₉N₃O₂S [M+H]⁺ : calcd 484.2053, found 484.2044

【 0 1 9 8 】

【化 3 8 】

[化学式 27]

S126



40

【 0 1 9 9 】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.48 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.70-3.3.63 (m, 2H), 3.51 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.94 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.18 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.33 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H);

50

【 0 2 0 0 】

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) 165.63, 162.11, 146.27, 140.48, 138.01, 125.81, 123.90, 123.65, 122.16, 122.07, 63.52, 57.83, 56.32, 53.18, 51.81, 41.76, 36.62, 29.69, 26.71, 22.02, 16.10.

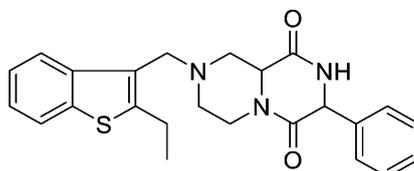
MS (ESI) m/z for C₂₂H₂₉N₃O₂S [M+H]⁺ : calcd 400.2053, found 400.2053.

【 0 2 0 1 】

【化 3 9 】

【化学式 28】

S127



10

【 0 2 0 2 】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 6H), 7.28-7.24 (m, 1H), 5.00-5.04 (m, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.78 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.56-3.49 (m, 1H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 1H), 1.34-1.30 (m, 3H) ;

20

【 0 2 0 3 】

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) 166.10, 165.36, 163.45, 162.75, 146.35, 140.46, 140.44, 138.01, 137.98, 137.75, 129.00, 128.95, 128.79, 128.75, 128.51, 127.56, 127.08, 126.96, 126.65, 125.72, 125.70, 123.91, 123.89, 123.67, 123.65, 122.17, 122.16, 122.08, 65.21, 59.20, 59.17, 57.68, 57.07, 56.50, 56.48, 53.27, 53.14, 51.37, 51.32, 41.96, 41.80, 22.01, 16.11, 16.10..

MS (ESI) m/z for C₂₄H₂₅N₃O₂S [M+H]⁺ : calcd 420.1740, found 420.1740.

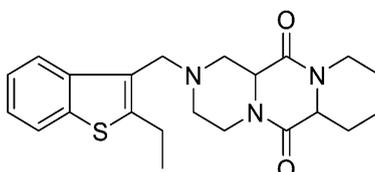
【 0 2 0 4 】

【化 4 0 】

30

【化学式 29】

S128



40

【 0 2 0 5 】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 4.66 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.48-4.43 (m, 1H), 4.03 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.62 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.79 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.33 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.10-1.97 (m, 3H), 1.70 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.43-1.37 (m, 2H), 1.32-1.29 (m, 3H) ;

【 0 2 0 6 】

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) 164.20, 163.98, 162.15, 162.09, 146.28, 146.27, 140.52, 140.49, 138.00, 125.84, 125.79, 123.90, 123.87, 123.63, 123.

50

61, 122.22, 122.20, 122.04, 59.03, 58.78, 57.59, 57.57, 57.19, 57.03, 53.22, 53.20, 51.42, 51.19, 42.60, 42.43, 41.38, 41.34, 32.28, 31.67, 24.69, 24.57, 24.48, 24.44, 22.02, 16.10, 16.09.

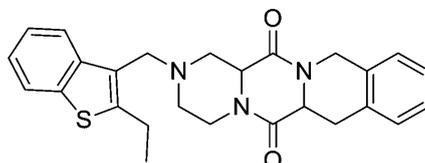
MS (ESI) m/z for C₂₂H₂₇N₃O₂S [M+H]⁺ : calcd 398.1897, found 398.1891.

【 0 2 0 7 】

【化 4 1 】

[化学式 30]

S135



10

【 0 2 0 8 】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.24-7.13 (m, 4H), 5.46 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.53-4.53 (m, 1H), 4.24-4.19 (m, 2H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.84 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 2.99-2.93 (m, 3H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.18 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

20

【 0 2 0 9 】

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 163.56, 162.52, 146.36, 140.49, 138.01, 132.13, 131.00, 128.92, 127.07, 126.95, 126.29, 125.76, 123.90, 123.65, 122.20, 122.07, 57.10, 57.05, 55.51, 53.23, 51.18, 44.07, 41.47, 34.42, 22.04, 16.13.

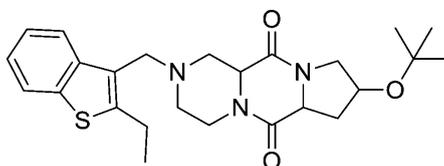
MS (ESI) m/z for C₂₆H₂₇N₃O₂S [M+H]⁺ : calcd 446.1896, found 446.1889.

【 0 2 1 0 】

【化 4 2 】

[化学式 31]

S136



30

【 0 2 1 1 】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.83-7.81 (m, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 4.37-4.32 (m, 2H), 4.24-4.20 (m, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.78 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.34 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.96-2.91 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.36-2.31 (m, 1H), 2.09 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.17 (s, 9H)

40

【 0 2 1 2 】

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 167.28, 162.95, 146.28, 140.52, 138.00, 125.93, 123.87, 123.61, 122.24, 122.03, 74.48, 67.09, 56.97, 56.80, 55.78, 54.49, 53.41, 51.14, 41.52, 38.85, 33.98, 28.23, 25.64, 24.95, 22.03, 16.11.

MS (ESI) m/z for C₂₅H₃₃N₃O₃S [M+H]⁺ : calcd 456.2315, found 465.2308.

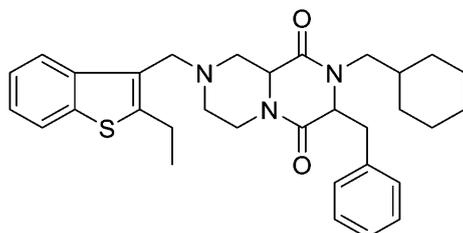
50

【 0 2 1 3 】

【化 4 3 】

【化学式 32】

S141



10

【 0 2 1 4 】

^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) 7.75-7.68 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 4H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.10-6.99 (m, 2H), 4.43-4.20 (m, 2H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.70-3.49 (m, 1H), 3.38-3.28 (m, 2H), 3.23-3.13 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.81-2.50 (m, 3H), 2.27-2.17 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.77-1.60 (m, 8H), 1.33-1.26 (m, 3H), 1.24-1.15 (m, 2H), 1.04-0.91 (m, 2H).

20

【 0 2 1 5 】

^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3) 165.42, 165.21, 164.20, 162.52, 146.16, 145.92, 140.49, 140.45, 137.98, 137.94, 134.83, 134.41, 131.10, 130.02, 128.92, 128.62, 127.83, 127.45, 125.92, 125.91, 123.74, 123.55, 123.52, 122.22, 122.12, 121.98, 60.97, 60.35, 57.62, 56.92, 55.16, 54.78, 53.09, 52.57, 50.71, 50.42, 49.82, 49.62, 41.37, 40.88, 37.39, 36.55, 35.71, 35.26, 31.12, 31.06, 30.53, 30.51, 26.33, 26.28, 25.83, 25.74, 25.65, 25.60, 21.99, 21.93, 16.07, 16.07.

MS (ESI) m/z for $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 530.2836, found 530.2824.

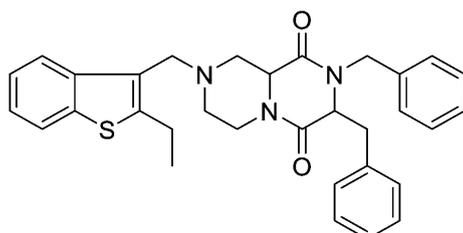
【 0 2 1 6 】

【化 4 4 】

30

【化学式 33】

S142



40

【 0 2 1 7 】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.75-7.68 (m, 2H), 7.40-7.22 (m, 10H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 14.5$ Hz, 0.5H), 5.53 (d, $J = 14.5$ Hz, 0.5H), 4.41-4.36 (m, 0.5H), 4.26-4.21 (m, 0.5H), 4.20-4.13 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 0.5H), 3.60 (dd, $J = 13.0$ Hz, 81.0 Hz, 1H), 3.39-3.28 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 0.5H), 2.95-2.82 (m, 3H), 2.66 (d, $J = 11.5$, 0.5H), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H), 1.94-

50

1.84 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 0.5H), 1.33-1.26 (m, 3H)

【 0 2 1 8 】

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃) 165.40, 165.13, 164.12, 162.37, 146.20, 145.97, 140.49, 140.44, 137.99, 137.95, 135.41, 135.05, 134.89, 134.50, 131.01, 129.92, 129.01, 128.97, 128.69, 128.59, 128.32, 128.26, 128.14, 127.88, 127.50, 125.89, 125.84, 123.77, 123.75, 123.58, 123.54, 122.19, 122.11, 122.00, 59.34, 58.54, 57.85, 56.48, 55.06, 55.03, 53.12, 52.60, 50.75, 50.49, 46.75, 46.39, 41.41, 40.97, 37.01, 35.98, 22.01, 21.95, 16.09, 16.07.

MS (ESI) m/z for C₃₂H₃₃N₃O₂S [M+H]⁺: calcd 524.2366, found 524.2364.

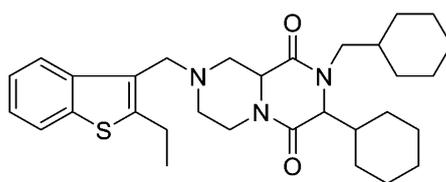
【 0 2 1 9 】

【化 4 5】

10

【化学式 34】

S151



20

【 0 2 2 0 】

¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) 7.85 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.81 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.64-3.61 (m, 2H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.49-2.46 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 5H), 1.70-1.60 (m, 7H), 1.43-1.38 (m, 1H), 1.33 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 1.22 - 1.10 (m, 7H), 0.98 - 0.87 (m, 2H).

【 0 2 2 1 】

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃) 165.49, 165.37, 146.23, 140.54, 138.01, 128.51, 127.54, 126.94, 125.95, 123.86, 123.60, 122.27, 122.03, 65.63, 65.25, 57.52, 56.33, 53.37, 51.58, 51.00, 43.22, 40.86, 35.78, 30.99, 30.53, 30.05, 28.24, 26.42, 26.35, 26.23, 25.82, 25.77, 25.66, 22.02, 16.10.

30

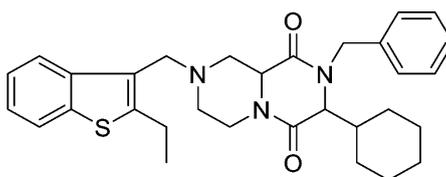
MS (ESI) m/z for C₃₁H₄₃N₃O₂S [M+H]⁺: calcd 522.3154, found 522.3143.

【 0 2 2 2 】

【化 4 6】

【化学式 35】

S152



40

【 0 2 2 3 】

¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) 7.86-7.83 (m, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 5H), 7.23-7.19 (m, 2H), 5.39-5.34 (m, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 2H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.83-2.81 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.25-2.06 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.87-1.55 (m, 7H), 1.35-1.32 (m, 3H), 1.21-1.

50

06 (m, 3H), 1.00-0.87 (m, 1H).

【 0 2 2 4 】

^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3) 165.34, 165.00, 164.24, 162.08, 146.27, 146.21, 140.53, 140.48, 138.02, 137.99, 135.77, 135.53, 128.92, 128.87, 128.50, 128.34, 128.01, 127.95, 127.93, 127.54, 126.93, 125.93, 125.88, 123.89, 123.87, 123.63, 123.61, 122.25, 122.21, 122.05, 65.26, 63.77, 63.29, 58.26, 57.16, 56.77, 56.20, 53.39, 53.14, 51.68, 51.03, 47.98, 47.61, 42.84, 41.42, 40.97, 40.86, 30.44, 30.02, 28.30, 28.04, 26.87, 26.50, 26.44, 26.25, 25.92, 25.75, 22.04, 22.02, 16.12, 16.10.

MS (ESI) m/z for $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 516.2679, found 516.2677.

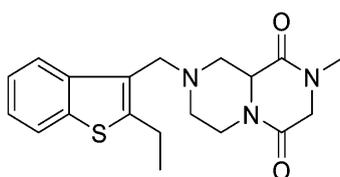
10

【 0 2 2 5 】

【化 4 7 】

[化学式 36]

S201



20

【 0 2 2 6 】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) 7.83 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.79 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.97-2.91 (m, 5H), 2.82 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.69 (dt, $J=3.5, 12.5$ Hz, 1H), 2.11 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.03 (dt, $J=3.5, 12.0$ Hz, 1H), 1.33 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

【 0 2 2 7 】

^{13}C NMR (126MHz, CDCl_3) 163.75, 161.59, 146.55, 140.70, 138.21, 125.99, 124.12, 123.86, 122.41, 122.28, 57.51, 57.08, 53.43, 51.46, 51.42, 41.60, 33.62, 22.26, 16.35.

30

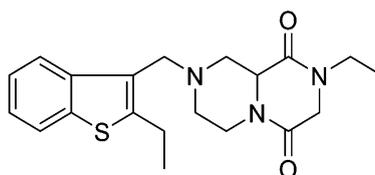
MS (ESI) m/z for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 358.1584, found 358.1576.

【 0 2 2 8 】

【化 4 8 】

[化学式 37]

S202



40

【 0 2 2 9 】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 4.04 (d, 11.0 Hz, 1H), 3.96 (d, $J=3.0$ Hz, 2H), 3.79 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.94 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.82 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.69 (dt, $J=3.0, 12.5$ Hz, 1H), 2.11 (d, $J=11.5$ Hz, 1H),

50

2.03 (dt, J=3.0, 11.5 Hz, 1H), 1.33 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.15 (t, J=7.3 Hz, 3H).

【 0 2 3 0 】

¹³C NMR (126MHz, CDCl₃) 163.21, 162.04, 146.52, 140.70, 138.21, 126.02, 124.11, 123.85, 122.42, 122.27, 57.55, 57.05, 53.44, 51.37, 48.81, 41.60, 41.12, 22.26, 16.35, 11.84.

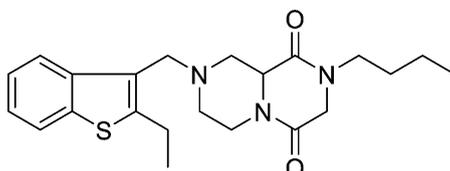
MS (ESI) m/z for C₂₀H₂₅N₃O₂S [M+H]⁺ : calcd 372.1740, found 372.1734.

【 0 2 3 1 】

【化 4 9 】

【化学式 38】

S203



10

【 0 2 3 2 】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J=7.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.05 (d, 11.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.80 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.65 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.55 (d, J=11.5 Hz, 1H), 3.37 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.82 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.69 (dt, J=3.5, 12.5 Hz, 1H), 2.11 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.03 (dt, J=3.0, 11.0 Hz, 1H), 1.54 (m, J=3.6 Hz, 2H), 1.33 (t, J=7.5 Hz, 5H), 0.94 (t, J=7.5 Hz, 3H).

20

【 0 2 3 3 】

¹³C NMR (126MHz, CDCl₃) 163.45, 162.09, 146.51, 140.69, 138.21, 126.01, 124.10, 123.85, 122.42, 122.27, 57.53, 57.11, 53.44, 51.35, 49.35, 45.98, 41.61, 28.63, 22.25, 20.13, 16.34, 13.96.

MS (ESI) m/z for C₂₂H₂₉N₃O₂S [M+H]⁺ : calcd 400.2053, found 400.2042.

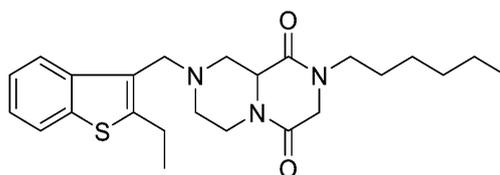
30

【 0 2 3 4 】

【化 5 0 】

【化学式 39】

S204



40

【 0 2 3 5 】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J=7.5 Hz, 1H), 4.46 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.04 (d, 11.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.79 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.65 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.55 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.82 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.69 (dt, J=3.5, 12.5 Hz, 1H), 2.11 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.03 (dt, J=3.5, 12.0 Hz, 1H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.33 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.29 (s, 6H), 0.89 (t, J=6.5 Hz, 3H).

【 0 2 3 6 】

50

^{13}C NMR (126MHz, CDCl_3) 163.42, 162.09, 146.51, 140.69, 138.20, 126.01, 124.10, 123.85, 122.42, 122.26, 57.53, 57.10, 53.43, 51.37, 49.35, 46.24, 41.60, 31.63, 26.55, 26.52, 22.73, 22.25, 16.34, 14.23.

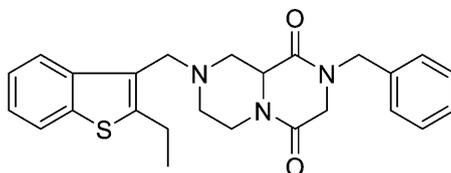
MS (ESI) m/z for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 428.2366, found 428.2352.

【 0 2 3 7 】

【化 5 1】

[化学式 40]

S206



10

【 0 2 3 8 】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.37-7.23 (m, 7H), 4.57 (dd, $J=14.5, 32.0$ Hz, 2H), 4.43 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.81 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.94 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.81 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.68 (dt, $J=3.5, 12.5$ Hz, 1H), 2.16 (t, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.03 (dt, $J=3.0, 11.5$ Hz, 1H), 1.33 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

20

【 0 2 3 9 】

^{13}C NMR (126MHz, CDCl_3) 163.70, 161.90, 146.55, 140.70, 138.24, 135.16, 129.19, 128.73, 128.45, 126.00, 124.13, 123.89, 122.43, 122.31, 57.61, 57.14, 53.46, 51.33, 49.55, 48.77, 41.62, 22.28, 16.37.

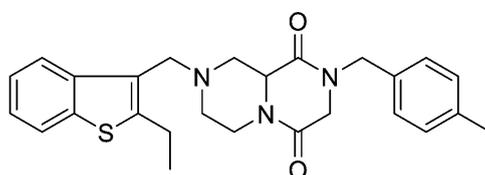
MS (ESI) m/z for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 434.1897, found 434.1892.

【 0 2 4 0 】

【化 5 2】

[化学式 41]

S207



30

【 0 2 4 1 】

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.14 (s, 4H), 4.53 (dd, $J=14.5, 35.5$ Hz, 2H), 4.43 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J=11$ Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.81 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.94 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.81 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.67 (dt, $J=3.5, 12.5$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (t, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.02 (dt, $J=3.5, 11.5$ Hz, 1H), 1.33 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

40

【 0 2 4 2 】

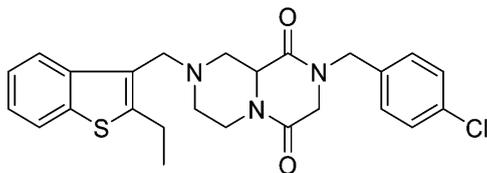
^{13}C NMR (126MHz, CDCl_3) 163.61, 161.97, 146.54, 140.70, 138.24, 138.23, 132.11, 129.84, 128.77, 126.01, 124.13, 123.88, 122.43, 122.30, 57.62, 57.14, 53.46, 51.34, 49.28, 48.67, 41.60, 22.27, 21.37, 16.37.

50

MS (ESI) m/z for C₂₆H₂₉N₃O₂S [M+H]⁺ : calcd 448.2053, found 448.2055.
 【 0 2 4 3 】
 【化 5 3 】

[化学式 42]

S208



10

【 0 2 4 4 】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.84 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.53 (dd, J=14.5, 27.0 Hz, 2H), 4.44 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.12 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.81 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.67 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.59 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.82 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.69 (dt, J=3.0, 12.5 Hz, 1H), 2.15 (t, J=11.5 Hz, 1H), 2.04 (dt, J=3.0, 11.5 Hz, 1H), 1.34 (t, J=7.5 Hz, 3H).

【 0 2 4 5 】

¹³C NMR (126MHz, CDCl₃) 163.79, 161.68, 146.57, 140.67, 138.24, 134.42, 133.72, 130.09, 129.38, 125.93, 124.13, 123.89, 122.40, 122.31, 57.57, 57.07, 53.44, 51.32, 48.97, 48.83, 41.65, 22.27, 16.36.

MS (ESI) m/z for C₂₅H₂₆ClN₃O₂S [M+H]⁺ : calcd 468.1507, found 468.1477.

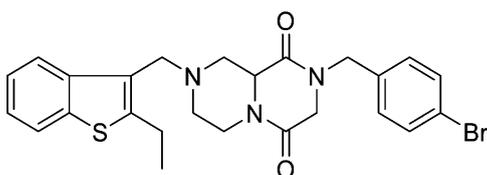
【 0 2 4 6 】

【化 5 4 】

20

[化学式 43]

S209



30

【 0 2 4 7 】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.33 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.51 (dd, J=14.5, 24.0 Hz, 2H), 4.43 (d, J=13.5 Hz, 1H), 4.11 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.81 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.67 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.59 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.82 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.68 (dt, J=3.0, 12.5 Hz, 1H), 2.14 (t, J=11.5 Hz, 1H), 2.03 (dt, J=3.0, 11.5 Hz, 1H), 1.33 (t, J=7.5 Hz, 3H).

【 0 2 4 8 】

¹³C NMR (126MHz, CDCl₃) 163.80, 161.66, 146.57, 140.67, 138.23, 134.25, 132.33, 130.41, 125.94, 124.13, 123.89, 122.52, 122.40, 122.31, 57.56, 57.06, 53.44, 51.32, 49.03, 48.84, 41.65, 22.27, 16.37.

MS (ESI) m/z for C₂₅H₂₆BrN₃O₂S [M+H]⁺ : calcd 512.1002, found 512.0997.

【 0 2 4 9 】

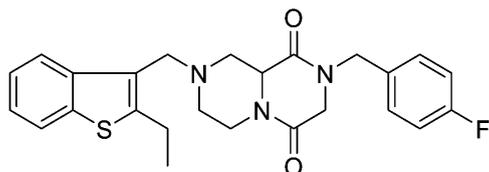
40

50

【化 5 5】

[化学式 44]

S210



10

【 0 2 5 0】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 3H), 7.03 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.53 (dd, $J=14.5, 36.0$ Hz, 2H), 4.43 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.81 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.94 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.82 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.68 (dt, $J=3.0, 12.5$ Hz, 1H), 2.15 (t, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.03 (dt, $J=3.5, 12.0$ Hz, 1H), 1.33 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

【 0 2 5 1】

$^{13}\text{C NMR}$ (126MHz, CDCl_3) 163.79, 163.73, 161.83, 161.76, 146.57, 140.68, 138.24, 131.07, 131.04, 130.56, 130.50, 125.96, 124.13, 123.89, 122.41, 122.31, 116.21, 116.04, 57.58, 57.07, 53.44, 51.32, 48.88, 48.74, 41.64, 22.27, 16.36.

20

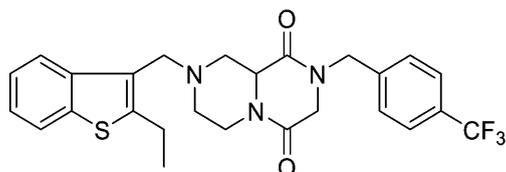
MS (ESI) m/z for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 452.1803, found 452.1781.

【 0 2 5 2】

【化 5 6】

[化学式 45]

S211



30

【 0 2 5 3】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) 7.84 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.44 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.81 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.83 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.60 (dt, $J=3.0, 12.5$ Hz, 1H), 2.16 (t, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.04 (dt, $J=3.0, 12.0$ Hz, 1H), 1.34 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

40

【 0 2 5 4】

$^{13}\text{C NMR}$ (126MHz, CDCl_3) 163.94, 161.55, 146.60, 140.67, 139.29, 138.24, 131.13, 130.87, 130.61, 130.35, 128.92, 127.38, 126.22, 126.19, 126.16, 126.13, 125.92, 125.21, 124.13, 123.90, 123.05, 122.40, 122.32, 57.54, 57.04, 53.43, 51.32, 49.20, 49.03, 41.68, 22.27, 16.35.

MS (ESI) m/z for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 502.1771, found 502.1766.

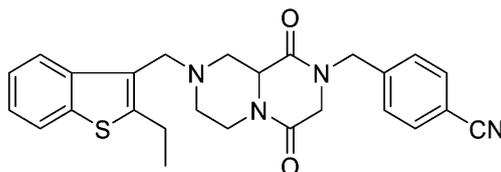
【 0 2 5 5】

50

【化 5 7】

【化学式 46】

S212



10

【 0 2 5 6】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 4.61 (d, $J=3.0$ Hz, 2H), 4.44 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.81 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.84 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.71 (dt, $J=3.0, 12.5$ Hz, 1H), 2.16 (t, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.06 (dt, $J=3.0, 12.5$ Hz, 1H), 1.34 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

【 0 2 5 7】

$^{13}\text{C NMR}$ (126MHz, CDCl_3) 164.06, 161.42, 146.61, 140.65, 140.64, 138.24, 132.98, 129.16, 125.87, 124.13, 123.91, 122.38, 122.32, 118.57, 112.43, 57.50, 56.98, 53.42, 51.31, 49.34, 49.20, 41.71, 22.27, 16.37.

20

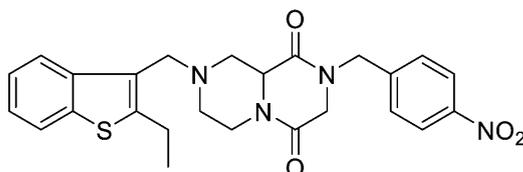
MS (ESI) m/z for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 459.1849, found 459.1828.

【 0 2 5 8】

【化 5 8】

【化学式 47】

S213



30

【 0 2 5 9】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) 8.20 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.45 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.82 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.85 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.71 (dt, $J=3.0, 12.5$ Hz, 1H), 2.17 (t, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.06 (dt, $J=3.0, 12.0$ Hz, 1H), 1.34 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

40

【 0 2 6 0】

$^{13}\text{C NMR}$ (126MHz, CDCl_3) 164.11, 161.36, 148.01, 146.62, 142.63, 140.65, 138.24, 129.30, 125.87, 124.39, 124.13, 123.91, 122.38, 122.32, 57.50, 56.98, 53.42, 51.32, 49.27, 49.10, 41.72, 22.27, 16.36.

MS (ESI) m/z for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 479.1748, found 479.1727.

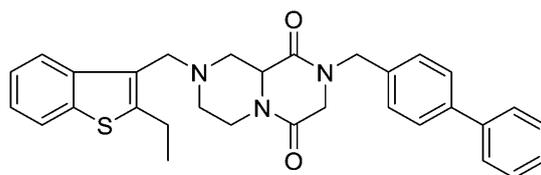
【 0 2 6 1】

50

【化 5 9】

[化学式 48]

S214



10

【 0 2 6 2】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.0$ Hz, 4H), 7.43 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.37-7.24(m, 5H), 4.61 (dd, $J=14.5, 31.5$ Hz, 2H), 4.44 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.82 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.82 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.68 (dt, $J=3.0, 12.5$ Hz, 1H), 2.18 (t, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.04 (dt, $J=3.0, 12.0$ Hz, 1H), 1.33 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

【 0 2 6 3】

$^{13}\text{C NMR}$ (126MHz, CDCl_3) 163.75, 161.91, 146.56, 141.47, 140.71, 138.25, 134.14, 129.22, 129.08, 127.93, 127.76, 127.33, 126.01, 124.15, 123.90, 122.44, 122.32, 57.64, 57.14, 53.47, 51.35, 49.30, 48.85, 41.64, 22.29, 16.38.

20

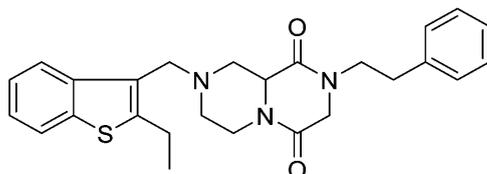
MS (ESI) m/z for $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 510.2210, found 510.2210.

【 0 2 6 4】

【化 6 0】

[化学式 49]

S215



30

【 0 2 6 5】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.35-7.21 (m, 5H), 7.19 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.42 (d, $J=13.0$, 1H), 4.01 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.81-3.75 (m, 3H), 3.66-3.55 (m, 4H), 3.51 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.97-2.86 (m, 3H), 2.81 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.67 (dt, $J=3.0, 12.5$ Hz, 1H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.33 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

40

【 0 2 6 6】

$^{13}\text{C NMR}$ (126MHz, CDCl_3) 163.54, 161.88, 146.54, 140.71, 138.23, 138.15, 128.98, 128.94, 127.06, 126.00, 124.12, 123.88, 122.42, 122.30, 57.49, 57.01, 53.45, 51.41, 50.14, 48.13, 41.62, 33.09, 22.28, 16.37.

MS (ESI) m/z for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 448.2053, found 448.2026.

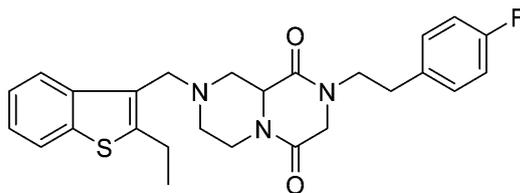
【 0 2 6 7】

50

【化 6 1】

[化学式 50]

S216



10

【 0 2 6 8 】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) 7.82 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.27 (q, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=5.5, 8.0$ Hz, 2H), 6.99 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.43 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.78 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.63-3.52 (m, 2H), 3.50 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 3H), 2.68 (dt, $J=3.5, 12.5$ Hz, 1H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.33 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

【 0 2 6 9 】

$^{13}\text{C NMR}$ (126MHz, CDCl_3) 163.58, 162.96, 161.78, 161.01, 146.57, 140.69, 138.23, 133.74, 133.72, 130.41, 130.35, 125.96, 124.12, 123.87, 122.40, 122.30, 115.88, 115.72, 57.45, 56.96, 53.43, 51.41, 50.00, 47.93, 41.63, 32.21, 22.26, 16.35.

20

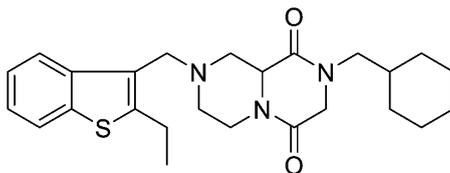
MS (ESI) m/z for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 466.1959, found 466.1935.

【 0 2 7 0 】

【化 6 2】

[化学式 51]

S218



30

【 0 2 7 1 】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 4.45 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.80 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.30-3.15 (m, 2H), 2.94 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.82 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.12 (t, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 6H), 1.32 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.26-1.14 (m, 3H), 1.00-0.93 (m, 2H).

40

【 0 2 7 2 】

$^{13}\text{C NMR}$ (176 MHz, CDCl_3) 163.61, 161.95, 146.27, 140.48, 138.01, 125.81, 123.88, 123.63, 122.21, 122.04, 57.29, 57.01, 53.22, 52.01, 51.08, 49.91, 41.40, 35.17, 30.60, 30.57, 26.24, 25.67, 22.02, 16.09.

MS (ESI) m/z for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 440.2366, found 440.2360.

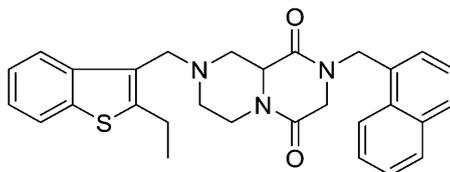
【 0 2 7 3 】

50

【化 6 3】

[化学式 52]

S221



10

【 0 2 7 4】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 8.06-8.03 (m, 1H), 7.91-7.89(m, 1H), 7.85 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.76-7.52 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.34 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J=14.5, 1H), 5.06 (d, J=14.5, 1H), 4.40 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.15 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.82 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.68-3.65 (m, 2H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.80 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.15 (t, J=11.0 Hz, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.35 (t, J=7.5 Hz, 3H).

【 0 2 7 5】

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃) 163.04, 161.51, 146.32, 140.49, 138.02, 133.99, 131.50, 130.12, 129.48, 128.88, 128.56, 126.90, 126.25, 125.77, 125.13, 123.90, 123.65, 123.60, 122.18, 122.07, 57.47, 56.89, 53.21, 51.09, 48.16, 47.25, 41.28, 22.02, 16.11.

20

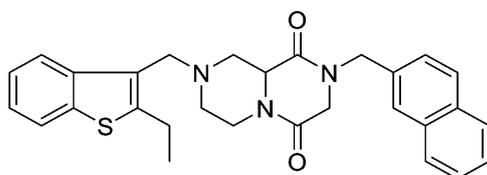
MS (ESI) m/z for C₂₉H₂₉N₃O₂S [M+H]⁺: calcd 484.2053, found 484.2053.

【 0 2 7 6】

【化 6 4】

[化学式 53]

S222



30

【 0 2 7 7】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.86-7.80 (m, 4H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.28 (t, J=7.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J=14.5, 1H), 4.70 (d, J=14.5, 1H), 4.44 (d, J=13.5 Hz, 1H), 4.16 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.83 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.64 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.83 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.19 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.34 (t, J=7.5 Hz, 3H).

40

【 0 2 7 8】

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃) 163.56, 161.64, 146.32, 140.49, 138.03, 133.23, 133.04, 132.34, 129.02, 127.77, 127.75, 127.72, 126.54, 126.36, 125.99, 125.77, 123.90, 123.65, 122.20, 122.07, 57.43, 56.92, 53.23, 51.10, 49.52, 48.58, 41.38, 22.03, 16.11.

MS (ESI) m/z for C₂₉H₂₉N₃O₂S [M+H]⁺: calcd 484.2053, found 484.2041.

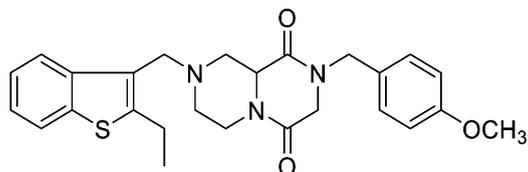
【 0 2 7 9】

50

【化 6 5】

[化学式 55]

S224



10

【 0 2 8 0】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.84 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.57 (d, J=14.5 Hz, 1H), 4.47 (d, J=14.5 Hz, 1H), 4.44 (d, J=16.0 Hz, 1H), 4.11 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.82 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.60 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.82 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.15 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.34 (t, J=7.5 Hz, 3H).

【 0 2 8 1】

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃) 163.35, 161.75, 159.56, 146.31, 140.49, 138.02, 129.96, 127.01, 125.79, 123.89, 123.64, 122.20, 122.07, 114.32, 57.41, 56.90, 55.31, 53.23, 51.11, 48.75, 48.36, 41.36, 22.03, 16.10.

20

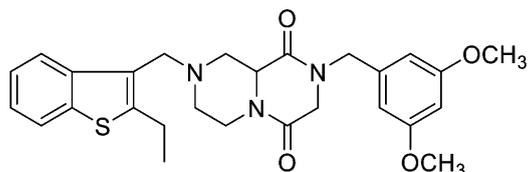
MS (ESI) m/z for C₂₆H₂₉N₃O₃S [M+H]⁺ : calcd 464.2002, found 464.1991.

【 0 2 8 2】

【化 6 6】

[化学式 56]

S225



30

【 0 2 8 3】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.84 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.28 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.39 (s, 3H), 4.56 (d, J=14.5 Hz, 1H), 4.48-4.42 (m, 2H), 4.13 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.81 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.67 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.60 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.83 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.16 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.34 (t, J=7.8 Hz, 3H).

40

【 0 2 8 4】

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃) 163.46, 161.66, 161.24, 146.32, 140.48, 138.01, 137.17, 125.77, 123.89, 123.64, 122.18, 122.06, 106.46, 99.89, 57.39, 56.88, 55.36, 53.21, 51.13, 49.39, 48.57, 41.37, 22.02, 16.10.

MS (ESI) m/z for C₂₇H₃₁N₃O₄S [M+H]⁺ : calcd 494.2108, found 494.2101.

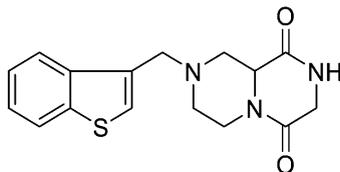
【 0 2 8 5】

50

【化 6 7】

【化学式 58】

S301



10

【 0 2 8 6】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.95 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.52 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.12 (d, J=12.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.89 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.77 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.53 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.93 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.17 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.12-2.07 (m, 1H).

【 0 2 8 7】

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 166.12, 161.93, 140.93, 138.87, 132.20, 125.27, 124.72, 124.23, 123.02, 122.83, 57.12, 56.55, 56.49, 51.81, 44.81, 41.75.

MS (ESI) m/z for C₁₆H₁₇N₃O₂S [M+H]⁺ : calcd 316.112, found 316.1115.

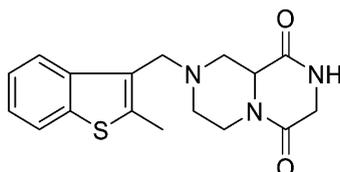
20

【 0 2 8 8】

【化 6 8】

【化学式 59】

S302



30

【 0 2 8 9】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.81 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.49 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.08 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.79 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.67 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.50 (d, J=10.5 Hz, 1H), 2.86 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.18 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H).

【 0 2 9 0】

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃) 166.05, 161.70, 140.47, 138.58, 137.99, 126.71, 123.94, 123.69, 121.99, 121.89, 56.96, 56.29, 53.25, 51.33, 44.54, 41.53, 14.07.

40

MS (ESI) m/z for C₁₇H₁₉N₃O₂S [M+H]⁺ : calcd 330.1276, found 330.1273.

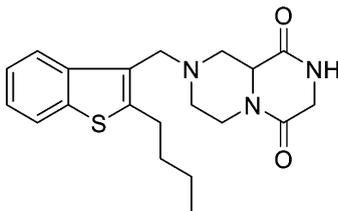
【 0 2 9 1】

50

【化 6 9】

【化学式 60】

S303



10

【 0 2 9 2】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.84 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.49 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.09 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.80 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.67 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.51 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.91 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.85 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.18 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.46-1.38 (m, 2H), 0.95 (t, J=7.5 Hz, 3H).

【 0 2 9 3】

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃) 166.09, 161.72, 144.96, 140.42, 138.11, 126.12, 123.86, 123.65, 122.16, 122.01, 56.97, 56.38, 53.31, 51.28, 44.53, 41.56, 33.70, 28.31, 22.46, 13.91.

20

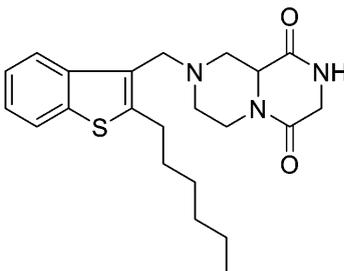
MS (ESI) m/z for C₂₀H₂₅N₃O₂S [M+H]⁺: calcd 372.1746, found 372.1748.

【 0 2 9 4】

【化 7 0】

【化学式 61】

S304



30

【 0 2 9 5】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.84 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J=6.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.49 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.08 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.80 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.66 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.50 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.90 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.84 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.18 (t, J=11.0 Hz, 1H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.40-1.37 (m, 2H), 1.33-1.31 (m, 4H), 0.89 (t, J=7.0 Hz, 3H).

40

【 0 2 9 6】

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃) 166.06, 161.69, 145.03, 140.44, 138.13, 126.11, 123.86, 123.65, 122.17, 122.02, 56.99, 56.41, 53.32, 51.27, 44.56, 41.57, 31.61, 31.58, 29.06, 28.63, 22.56, 14.08.

MS (ESI) m/z for C₂₂H₂₉N₃O₂S [M+H]⁺: calcd 400.2059, found 400.2070.

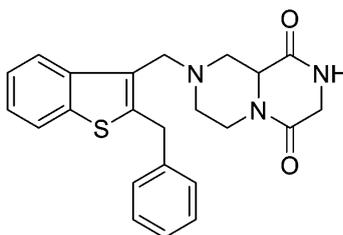
【 0 2 9 7】

50

【化 7 1】

[化学式 62]

S306



10

【 0 2 9 8 】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.86 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 3H), 7.25-7.22 (m, 2H), 4.45 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.26 (d, J=3.5 Hz, 2H), 4.02-4.01 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.83 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.71 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.46 (d, J=10.5 Hz, 1H), 2.82 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.12 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H).

【 0 2 9 9 】

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃) 166.07, 161.80, 142.67, 140.37, 139.55, 138.66, 128.63, 128.60, 127.25, 126.72, 124.06, 124.01, 122.31, 122.16, 56.94, 56.34, 53.42, 51.35, 44.57, 41.52, 34.54.

MS (ESI) m/z for C₂₃H₂₃N₃O₂S [M+H]⁺: calcd 406.1589, found 406.1605.

【 0 3 0 0 】

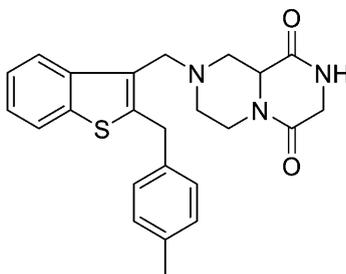
【化 7 2】

20

30

[化学式 63]

S307



【 0 3 0 1 】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.27 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.11 (q, J=7.7 Hz, 3H), 4.46 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.22 (d, J=4.0 Hz, 2H), 4.03 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.83 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.71 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.47 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.83 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H).

【 0 3 0 2 】

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃) 166.05, 161.77, 143.19, 140.39, 138.65, 136.48, 136.31, 129.32, 128.50, 127.02, 124.01, 123.94, 122.29, 122.15, 56.96, 56.35, 53.42, 51.36, 44.57, 41.54, 34.15, 21.08.

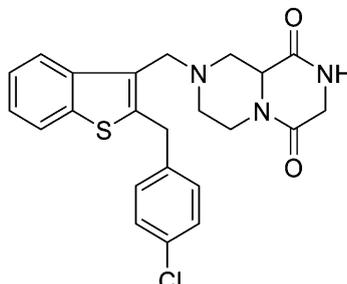
40

50

MS (ESI) m/z for C₂₄H₂₅N₃O₂S [M+H]⁺ : calcd 420.1746, found 420.1740.
 【 0 3 0 3 】
 【化 7 3 】

[化学式 64]

S308



10

【 0 3 0 4 】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.86 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.47 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J=3.5 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.99 (d, J=2.5 Hz, 1H), 3.80 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.71 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.43 (d, J=10.5 Hz, 1H), 2.84 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 2H).

20

【 0 3 0 5 】

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃) 165.81, 162.58, 161.80, 141.87, 140.23, 138.57, 137.99, 132.47, 129.90, 128.71, 127.48, 124.14, 122.30, 122.15, 56.89, 56.20, 53.36, 51.47, 44.54, 41.45, 33.82.

MS (ESI) m/z for C₂₃H₂₂ClN₃O₂S [M+H]⁺ : calcd 440.12, found 440.1199.

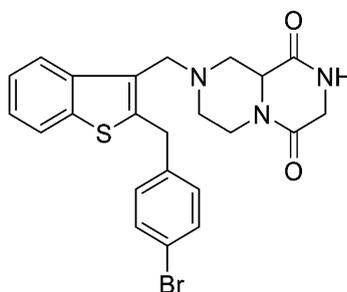
【 0 3 0 6 】

【化 7 4 】

30

[化学式 65]

S309



40

【 0 3 0 7 】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.86 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.34 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.47 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.22 (d, J=3.5 Hz, 2H), 4.03-3.97 (m, 3H), 3.79 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.71 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.42 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.84 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 2H).

【 0 3 0 8 】

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃) 165.79, 162.57, 161.79, 141.72, 140.22, 13

50

8.56, 138.51, 131.65, 130.28, 127.52, 124.14, 122.30, 122.15, 120.51, 56.88, 56.19, 53.36, 51.48, 44.53, 41.45, 33.88.

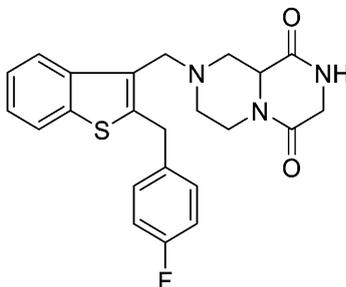
MS (ESI) m/z for C₂₃H₂₂BrN₃O₂S [M+H]⁺ : calcd 484.0694, found 484.0660.

【 0 3 0 9 】

【化 7 5 】

[化学式 66]

S310



10

【 0 3 1 0 】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.87 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 6.98 (t, J=8.5 Hz, 2H), 4.48 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J=3.5 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.82 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.72 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.45 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.84 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.12 (t, J=11.5 Hz, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H).

20

【 0 3 1 1 】

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃) 165.94, 162.35, 161.74, 160.96, 142.42, 140.27, 138.56, 135.20, 135.19, 130.04, 129.99, 127.28, 124.93, 124.10, 124.09, 122.28, 122.15, 115.46, 115.34, 56.89, 56.24, 53.36, 51.42, 44.51, 41.47, 33.68.

MS (ESI) m/z for C₂₃H₂₂FN₃O₂S [M+H]⁺ : calcd 424.1495, found 424.1490.

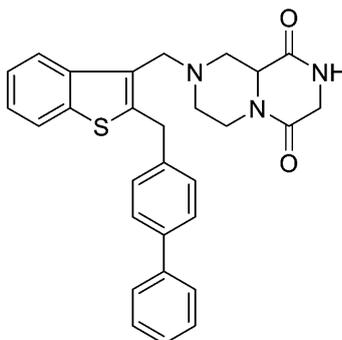
30

【 0 3 1 2 】

【化 7 6 】

[化学式 67]

S314



40

【 0 3 1 3 】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.87 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.41 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.36-7.27 (m, 5H), 4.47 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J=3.0 Hz, 2H), 4.02-3.96 (m, 3H)

50

), 3.84 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.74 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.45 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 2H).

【 0 3 1 4 】

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃) 165.92, 162.59, 161.72, 142.46, 140.68, 140.33, 139.57, 138.62, 138.57, 128.97, 128.74, 127.27, 127.22, 126.96, 124.04, 124.01, 122.29, 122.14, 56.88, 56.20, 53.40, 51.43, 44.50, 41.47, 34.13.

MS (ESI) m/z for C₂₉H₂₇N₃O₂S [M+H]⁺ : calcd 482.1902, found 482.1898.

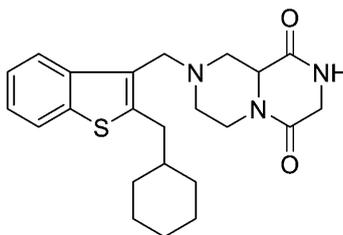
【 0 3 1 5 】

【化 7 7】

10

[化学式 68]

S318



20

【 0 3 1 6 】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 4.48 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.06 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.79 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.66 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.48 (d, J=10.0 Hz, 1H), 2.84 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.78 (d, J=7.5 Hz, 2H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.17 (t, J=11.0 Hz, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 5H), 1.27-1.14 (m, 4H), 2.08-2.03 (m, 2H).

【 0 3 1 7 】

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 166.33, 161.93, 143.80, 140.62, 138.50, 127.14, 124.04, 123.91, 122.49, 122.16, 57.21, 56.64, 53.66, 51.50, 44.78, 41.80, 40.54, 36.52, 33.53, 33.51, 26.61, 26.44.

MS (ESI) m/z for C₂₃H₂₉N₃O₂S [M+H]⁺ : calcd 412.2059, found 412.2052.

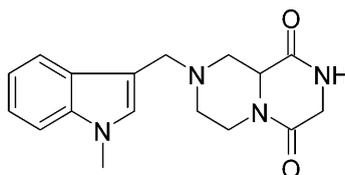
【 0 3 1 8 】

【化 7 8】

30

[化学式 69]

N101



40

【 0 3 1 9 】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.68 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.22 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.11 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.47 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.05 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.81 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.74-3.72 (m, 4H), 3.48 (d, J=10.5 Hz, 1H), 2.94 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H).

50

【 0 3 2 0 】

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 166.49, 162.08, 137.36, 128.84, 128.41, 122.01, 119.74, 119.42, 109.97, 109.53, 57.20, 56.17, 53.44, 51.60, 44.71, 41.80, 32.97

【 0 3 2 1 】

MS (ESI) m/z for C₁₇H₂₀N₄O₂ [M+H]⁺ : calcd 313.1659, found 313.1651. [M+Na]⁺ : calcd 335.1478, found 335.1473.

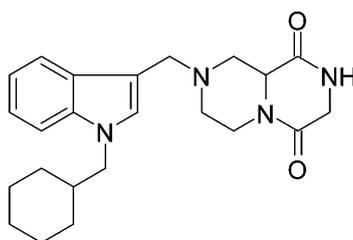
【 0 3 2 2 】

【化 7 9 】

10

【化学式 70】

N102



20

【 0 3 2 3 】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.69 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.10 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.49 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.90 (d, J=7.5 Hz, 2H), 3.86 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.72 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.53 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.12 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 5H), 1.28-1.13 (m, 1H), 1.17 (m, 3H), 0.99 (m, 2H).

【 0 3 2 4 】

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 166.44, 161.99, 137.00, 128.67, 128.37, 121.79, 119.75, 119.27, 109.98, 109.48, 57.14, 56.25, 53.50, 53.14, 51.43, 44.76, 41.77, 38.97, 31.33, 26.53, 25.95.

【 0 3 2 5 】

MS (ESI) m/z for C₂₃H₃₀N₄O₂ [M+H]⁺ : calcd 395.2441, found 395.2438. [M+Na]⁺ : calcd 417.2261, found 417.2272.

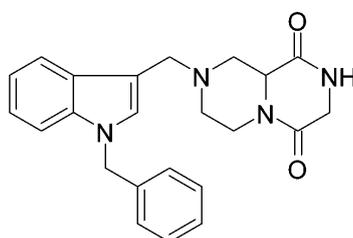
【 0 3 2 6 】

【化 8 0 】

30

【化学式 71】

N103



40

50

【 0 3 2 7 】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.72 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.32-7.20 (m, 4H), 7.17 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.49 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.07 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.84 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.73 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.51 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.95 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.10 (t, J=11.5 Hz, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H).

【 0 3 2 8 】

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 166.45, 162.00, 137.64, 137.09, 129.03, 128.63, 128.17, 127.90, 127.06, 122.25, 119.96, 119.70, 110.84, 110.03, 57.23, 56.34, 53.59, 51.57, 50.22, 44.77, 41.84.

10

【 0 3 2 9 】

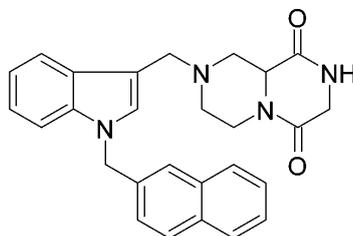
MS (ESI) m/z for C₂₃H₂₄N₄O₂ [M+H]⁺ : calcd 389.1972, found 389.1971. [M+Na]⁺ : calcd 411.1791, found 411.1798.

【 0 3 3 0 】

【化 8 1】

【化学式 72】

N104



20

【 0 3 3 1 】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.80-7.72 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.18-7.11 (m, 2H), 7.12 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.48 (d, J=13.5 Hz, 1H), 4.06 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.84 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.73 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.52 (d, J=10.0 Hz, 1H), 2.95 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.10 (t, J=11.5 Hz, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H).

30

【 0 3 3 2 】

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 166.46, 162.02, 137.19, 135.08, 133.55, 133.09, 128.96, 128.70, 128.22, 128.07, 127.97, 126.66, 126.35, 125.93, 125.12, 122.32, 120.01, 119.77, 110.95, 110.08, 57.23, 56.35, 53.60, 51.60, 50.43, 44.77, 41.84.

【 0 3 3 3 】

MS (ESI) m/z for C₂₇H₂₆N₄O₂ [M+H]⁺ : calcd 439.2128, found 439.2129. [M+Na]⁺ : calcd 461.1948, found 461.1957.

40

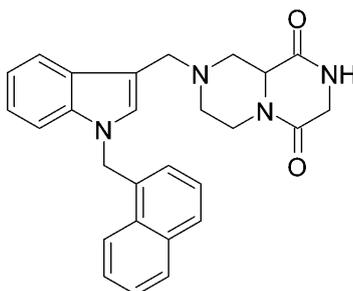
【 0 3 3 4 】

50

【化 8 2】

【化学式 73】

N105



10

【 0 3 3 5】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.91-7.74 (m, 2H), 7.77 (dd J=8.0 Hz, 19.5 Hz, 2H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.15 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.46 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.04 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.81 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.68 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.49 (d, J=10.0 Hz, 1H), 2.91 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.17 (t, J=11.5 Hz, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H).

20

【 0 3 3 6】

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 166.31, 161.95, 137.25, 133.92, 132.50, 131.12, 129.18, 128.74, 128.65, 128.12, 126.91, 126.28, 125.79, 125.45, 122.83, 122.35, 120.04, 119.85, 110.81, 109.97, 57.15, 56.26, 53.54, 51.47, 48.04, 44.79, 41.76.

【 0 3 3 7】

MS (ESI) m/z for C₂₇H₂₆N₄O₂ [M+H]⁺: calcd 439.2128, found 439.2128. [M+Na]⁺: calcd 461.1948, found 461.1957.

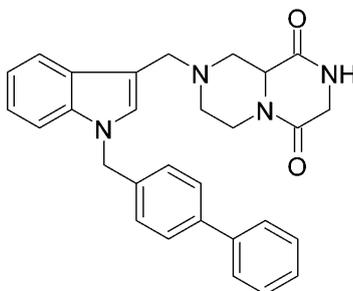
【 0 3 3 8】

【化 8 3】

30

【化学式 74】

N106



40

【 0 3 3 9】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.73 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.0 Hz, 11.0 Hz, 4H), 7.40 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 3H), 7.13 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.49 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.07 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.85 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.74 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.52 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.95 (d, J=10.0 Hz, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.11 (t,

50

$J=11.3$ Hz, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H).

【 0 3 4 0 】

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) 166.33, 161.96, 140.87, 140.76, 137.09, 136.61, 129.04, 128.67, 128.20, 127.75, 127.64, 127.52, 127.27, 122.31, 119.98, 119.77, 110.84, 110.06, 57.19, 56.31, 53.58, 51.55, 49.97, 44.79, 41.81.

【 0 3 4 1 】

MS (ESI) m/z for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 465.2285, found 465.2291. $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calcd 487.2104, found 487.2109.

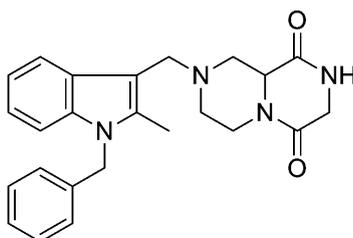
【 0 3 4 2 】

【化 8 4 】

10

[化学式 75]

N107



20

【 0 3 4 3 】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.66-7.64 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 4H), 7.13-7.08 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.48 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.83 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.51-3.49 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.13 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H);

【 0 3 4 4 】

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) 166.33, 161.82, 137.87, 136.61, 135.44, 128.90, 128.57, 127.41, 126.05, 121.25, 119.58, 118.71, 109.19, 107.21, 57.19, 56.34, 52.51, 51.36, 46.65, 44.64, 41.74, 10.59.

30

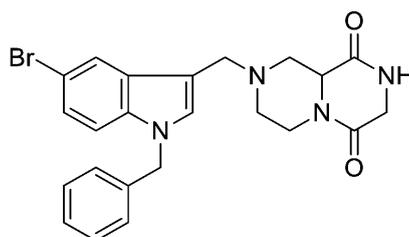
MS (ESI) m/z for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calcd 425.1948, found 425.1949.

【 0 3 4 5 】

【化 8 5 】

[化学式 76]

N108



40

【 0 3 4 6 】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 4H), 7.12-7.04 (m, 4H), 5.25 (s, 2H), 4.51 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 10.5$ Hz,

50

1H), 4.01 (s, 2H), 3.77-3.66 (m, 2H), 3.49 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 2H)

【 0 3 4 7 】

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) NMR (126 MHz,) 166.09, 161.79, 136.91, 135.58, 130.01, 129.02, 128.91, 127.88, 126.75, 124.95, 122.39, 112.92, 111.37, 110.45, 56.90, 56.03, 53.31, 51.49, 50.22, 44.60, 41.56.

MS (ESI) m/z for C₂₃H₂₃BrN₄O₂ [M+H]⁺: calcd 467.1077, found 467.1079.

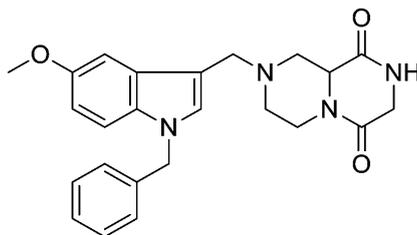
【 0 3 4 8 】

【化 8 6 】

10

[化学式 77]

N109



20

【 0 3 4 9 】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.31-7.26 (m, 2H), 7.17-7.08 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H), 2.97 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.13 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H)

【 0 3 5 0 】

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 166.18, 161.83, 154.13, 137.55, 132.25, 128.87, 128.85, 128.74, 127.74, 126.83, 112.11, 110.68, 109.97, 101.78, 57.02, 56.21, 56.06, 53.50, 51.31, 50.28, 44.65, 41.66.

30

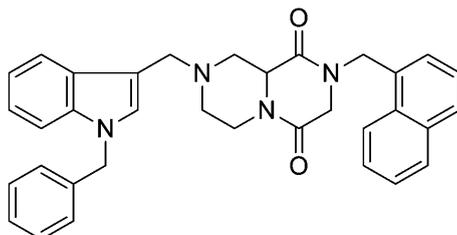
MS (ESI) m/z for C₂₄H₂₆N₄O₃ [M+H]⁺: calcd 419.2078, found 419.2070.

【 0 3 5 1 】

【化 8 7 】

[化学式 78]

N111



40

【 0 3 5 2 】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.05 - 8.02 (m, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.85 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.76 - 7.74 (m, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 4H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 3H), 7.06 (s, 1H)

50

), 5.30 (s, 2H), 5.11 (d, J=14.5 Hz, 1H), 5.03 (d, J=14.5 Hz, 1H), 4.43 - 4.40 (m, 1H), 4.20 - 4.17 (m, 1H), 3.89 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.75 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.72 - 3.69 (m, 3H), 2.93 - 2.90 (m, 1H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.11 (t, J=11.0 Hz, 1H), 2.02 - 1.96 (m, 1H).

【 0 3 5 3 】

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) NMR (126 MHz,) 163.31, 161.65, 137.51, 136.97, 134.08, 131.62, 130.25, 129.56, 128.98, 128.91, 128.62, 128.54, 128.08, 128.03, 127.98, 127.77, 127.02, 126.94, 126.36, 125.26, 123.72, 122.12, 119.83, 119.59, 110.73, 109.90, 57.62, 56.76, 53.40, 51.17, 50.10, 48.28, 47.33, 41.42.

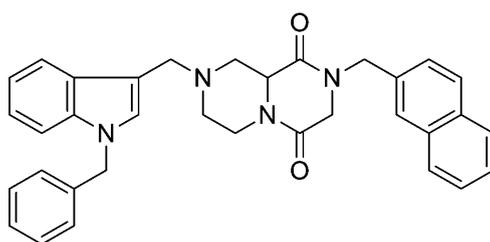
MS (ESI) m/z for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ [M+H]⁺ : calcd 529.2598, found 529.2598.

【 0 3 5 4 】

【化 8 8 】

[化学式 79]

N112



【 0 3 5 5 】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.82 - 7.78 (m, 3H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 4H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.71 (dd, J=14.5 Hz, 37.0 Hz, 2H), 4.46 - 4.43 (m, 1H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 3.90-85 (m, 3H), 3.74 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.68 - 3.65 (m, 1H), 2.94 - 2.92 (m, 1H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.13 (t, J=11.0 Hz, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H).

【 0 3 5 6 】

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) 163.80, 161.73, 137.52, 136.98, 133.33, 133.13, 132.48, 129.12, 128.90, 128.52, 128.09, 128.04, 127.98, 127.88, 127.83, 126.95, 126.91, 126.63, 126.44, 126.14, 126.11, 122.13, 119.85, 119.58, 110.76, 109.90, 57.58, 56.77, 53.44, 51.26, 50.09, 49.59, 48.68, 41.52.

MS (ESI) m/z for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ [M+H]⁺ : calcd 529.2598, found 529.2605.

【 0 3 5 7 】

10

20

30

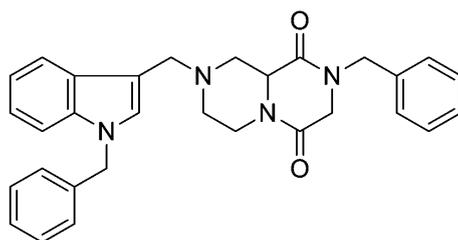
40

50

【化 8 9】

【化学式 80】

N113



10

【 0 3 5 8】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.74 - 7.72 (m, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 9H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.56 (dd, $J=14.5$ Hz, 27.5 Hz, 2H), 4.47 - 4.43 (m, 1H), 4.16 - 4.13 (m, 1H), 3.87 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.84 - 3.83 (m, 2H), 3.73 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.66 - 3.63 (m, 1H), 2.95 - 2.92 (m, 1H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.11 (t, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H).

【 0 3 5 9】

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) NMR (126 MHz,) 163.70, 161.76, 137.52, 136.98, 135.07, 129.05, 129.02, 128.94, 128.67, 128.57, 128.51, 128.29, 128.10, 127.96, 127.81, 126.99, 126.88, 122.13, 119.85, 119.62, 110.77, 109.91, 57.54, 56.78, 53.44, 51.32, 50.09, 49.39, 48.65, 41.53.

20

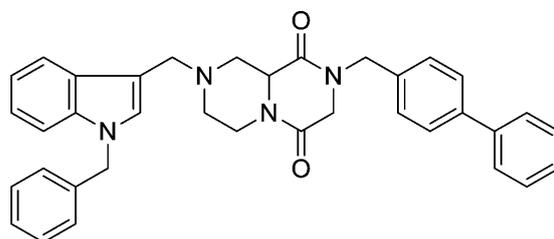
MS (ESI) m/z for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 479.2442, found 479.2446.

【 0 3 6 0】

【化 9 0】

【化学式 81】

N114



30

【 0 3 6 1】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.75 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.58 - 7.76 (m, 4H), 7.45 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.38 - 7.25 (m, 7H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.61 (dd, $J=14.5$ Hz, 23.5 Hz, 2H), 4.50 - 4.46 (m, 1H), 4.20 - 4.17 (m, 1H), 3.90 - 3.88 (m, 3H), 3.76 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.69 - 3.66 (m, 1H), 2.97 - 2.94 (m, 1H), 2.81 - 2.75 (m, 1H), 2.15 (t, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H).

40

【 0 3 6 2】

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) 163.68, 161.77, 154.49, 141.31, 140.60, 137.48, 136.96, 134.02, 129.09, 128.94, 128.91, 128.51, 128.16, 127.79, 127.61, 127.20, 126.93, 122.14, 119.79, 119.61, 110.47, 109.91, 57.44, 56.64, 5

50

3.39, 51.20, 50.11, 49.14, 48.71, 41.43.

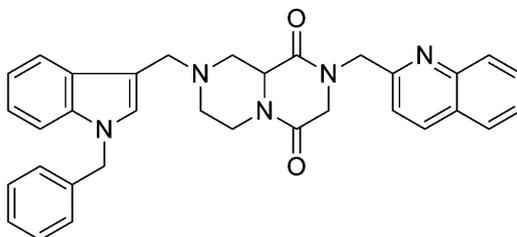
MS (ESI) m/z for $C_{18}H_{21}N_3O_2S$ $[M+H]^+$: calcd 555.2755, found 555.2752.

【 0 3 6 3 】

【化 9 1 】

[化学式 82]

N122



10

【 0 3 6 4 】

1H NMR (500 MHz, CD_3OD) 8.12 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 1H), 7.75 - 7.73 (m, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.37 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 4H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.85 (dd, $J=14.5$ Hz, 25.5 Hz, 2H), 4.51 - 4.48 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 3H), 3.88 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.66 - 3.63 (m, 1H), 2.97 - 2.94 (m, 1H), 2.82 - 2.76 (m, 1H), 2.17 (t, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 1H).

20

【 0 3 6 5 】

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) 164.01, 161.98, 155.41, 147.76, 137.45, 137.41, 136.93, 129.94, 129.31, 128.89, 128.49, 128.21, 127.75, 127.68, 127.54, 126.92, 126.80, 122.13, 120.18, 119.75, 119.62, 110.32, 109.91, 57.33, 56.55, 53.36, 51.64, 51.19, 50.10, 49.92, 41.40.

MS (ESI) m/z for $C_{18}H_{21}N_3O_2S$ $[M+H]^+$: calcd 530.2551, found 530.2549.

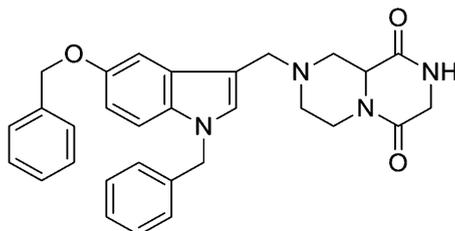
30

【 0 3 6 6 】

【化 9 2 】

[化学式 83]

N162



40

【 0 3 6 7 】

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.49-7.46 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 3H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (dd, $J = 2.5$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 3H), 3.80 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.50-3.47 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.08 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.01-1.95

50

(m, 1H).

【 0 3 6 8 】

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) 166.11, 161.72, 153.11, 137.77, 137.44, 132.32, 128.77, 128.68, 128.50, 127.69, 127.64, 127.41, 126.76, 112.75, 110.54, 110.16, 103.36, 70.83, 56.90, 56.05, 53.46, 51.19, 50.15, 44.53, 41.56.

MS (ESI) m/z for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 495.2390, found 495.2386.

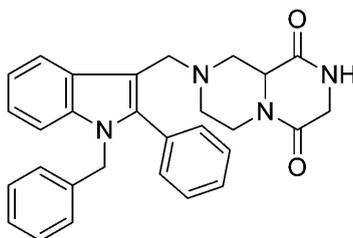
【 0 3 6 9 】

【化 9 3 】

[化学式 84]

10

N163



20

【 0 3 7 0 】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.40 - 7.39 (m, 3H), 7.33 - 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 5H), 6.93 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.46 - 4.44 (m, 1H), 4.10 - 4.08 (m, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 2H), 3.85 - 3.83 (m, 1H), 3.69 - 3.67 (m, 1H), 3.49 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 2.87 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.75 - 2.73 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 2H).

【 0 3 7 1 】

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) 165.99, 161.61, 140.37, 138.16, 136.90, 131.44, 130.83, 128.70, 128.53, 128.43, 127.22, 126.13, 122.28, 119.99, 119.96, 110.41, 109.20, 57.20, 56.32, 52.74, 51.17, 47.68, 44.69, 41.80.

30

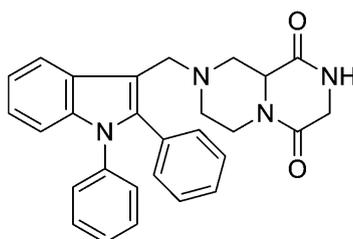
MS (ESI) m/z for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd 465.2285, found 465.2281.

【 0 3 7 2 】

【化 9 4 】

[化学式 85]

N164



40

【 0 3 7 3 】

^1H NMR (500 MHz, DMSO) 8.13 (s, 1H), 7.88 - 7.86 (m, 1H), 7.41 (t, $J=11.0$ Hz, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 5H), 7.23 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 3H), 4.27 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.28 - 3.26 (m, 1H), 2.89 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 1.99 - 1.86

50

(m, 2H).

【 0 3 7 4 】

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) 165.32, 162.97, 139.54, 138.21, 137.84, 131.56, 131.26, 131.13, 131.04, 129.82, 128.75, 128.51, 128.27, 127.74, 123.19, 123.01, 120.94, 120.76, 120.44, 111.18, 110.78, 110.59, 56.92, 55.99, 52.77, 52.00, 44.41, 41.38.

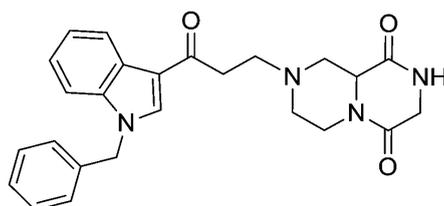
MS (ESI) m/z for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ [M+H]⁺ : calcd 451.2129, found 451.2129.

【 0 3 7 5 】

【化 9 5 】

[化学式 86]

SN611



10

【 0 3 7 6 】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.39 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 5H), 7.18 - 7.15 (m, 3H), 5.34 (s, 2H), 4.52 - 4.48 (m, 1H), 4.01 - 3.99 (m, 3H), 3.48 - 3.46 (m, 1H), 3.07 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.02 - 2.96 (m, 1H), 2.94 - 2.92 (m, 1H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.79 - 2.73 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 2H).

【 0 3 7 7 】

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) 193.68, 165.94, 161.82, 137.19, 135.81, 134.79, 129.16, 128.36, 127.14, 126.50, 123.72, 122.93, 122.72, 117.11, 110.30, 56.84, 55.95, 53.27, 52.27, 50.84, 44.64, 41.46, 37.31.

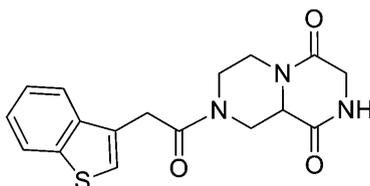
MS (ESI) m/z for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ [M+H]⁺ : calcd 431.2078, found 431.2072.

【 0 3 7 8 】

【化 9 6 】

[化学式 87]

SN612



40

【 0 3 7 9 】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.89-7.77 (m, 2H), 7.41-7.20 (m, 3H), 4.66-4.44 (m, 2H), 4.09-3.85 (m, 5H), 3.68-3.56 (m, 1H), 3.18-3.02 (m, 1H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.62-2.38 (m, 1H)

【 0 3 8 0 】

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) 169.05, 164.35, 162.19, 140.32, 138.48, 128.60, 124.76, 124.49, 122.91, 122.17, 121.71, 56.38, 54.61, 48.89, 44.59, 41

50

.00, 34.82.

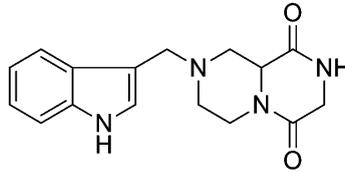
MS (ESI) m/z for $C_{17}H_{17}N_3O_3S$ $[M+H]^+$: calcd 344.1063, found 344.1061.

【 0 3 8 1 】

【 化 9 7 】

【化学式 88】

N199



10

【 0 3 8 2 】

1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) 7.68 - 7.66 (m, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 4.45 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.96 - 3.77 (m, 4H), 3.49 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.79 (t, $J=12.5$ Hz, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 2H).

【 0 3 8 3 】

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) 169.79, 166.51, 140.46, 131.63, 128.55, 125.70, 123.22, 122.92, 115.31, 113.92, 60.80, 59.65, 57.06, 55.17, 48.11, 45.41.

20

MS (ESI) m/z for $C_{16}H_{16}N_4O_2$ $[M+H]^+$: calcd 299.1502, found 299.1502.

【 0 3 8 4 】

実験例

1. SKOV3とSKOV3-TRの準備

上皮性卵巣がん細胞株であるSKOV3とこれに由来してパクリタキセル (Paclitaxel) 抗がん剤に抵抗性を有する耐性がん細胞株で製作されたSKOV3-TRを対象に細胞実験を進め、図1(a)は、SKOV3のパクリタキセル抗がん剤IC50値を示す図であり、(b)は、SKOV3-TRのパクリタキセル抗がん剤IC50値を示す図である。図2(a)は、SKOV3のドセタキセル抗がん剤IC50値を示す図であり、(b)は、SKOV3-TRのドセタキセル抗がん剤IC50値を示す図である。

30

【 0 3 8 5 】

12-Wellで成長している二つのがん細胞株に102種のS-formsを低濃度 ($0.5 \mu M$) および高濃度 ($2 \mu M$) で4時間前処理 (pretreatment) した後、パクリタキセルをSKOV3-TR細胞株には $4 \mu M$ 、SKOV3細胞株には $0.05 \mu M$ 処理した。細胞の形態学的分析のために、1 day、2 day、3 day後にNone (何も処理しない群)、DMSO (パクリタキセル溶媒)、エタノール (ethanol, EtOH) (S-forms溶媒)、DMSO+EtOH、パクリタキセル (Paclitaxel)、パクリタキセル+エタノール (Pacli+EtOH) と102種のS-formsを処理した細胞を分析し、イメージをキャプチャーした。細胞の物質代謝分析のために、パクリタキセルとS-formsを併用処理してから3日後にWST-1分析を実施して、図3~図10に示し、同一実験群を活用してCrystal violet染色法を通じて細胞生存率を分析して、図13~図20に示した。

40

【 0 3 8 6 】

ドセタキセルは、12-wellで成長している二つの細胞株にS-formを ($0.5 \mu M$) および高濃度 ($2 \mu M$) で4時間前処理 (pretreatment) した後、ドセタキセルをSKOV3-TR細胞株には $0.9 \mu M$ 、SKOV3細胞株には $0.5 nM$ 処理した。細胞の形態学的分析のために、1 day、2 day、3 day後にNone (何も処理しない群)、DMSO (ドセタキセル溶媒)、エタノール (ethanol, EtOH) (S-forms溶媒)、DMSO+EtOH、ドセタキセル (Doxeta

50

x e l)、ドセタキセル+エタノール(Doxetaxel+EtOH)とS-formsを処理した細胞を分析し、イメージをキャプチャーした。細胞の物質代謝分析のために、ドセタキセルとS-formsを併用処理してから3日後にWST-1分析を実施して、図21~図24に示し、同一実験群を活用してCrystal violet染色法を通じて細胞生存率を分析して、図27~図30に示した。

【0387】

図3、図4、図13および図14は、None、DMSO、エタノール(EtOH)、DMSO+エタノール、パクリタキセル、パクリタキセル+エタノール、S101(0.5 μ M)、S101(2 μ M)の順に示す図である。

【0388】

図5、図6、図15および図16は、None、DMSO、エタノール(EtOH)、DMSO+エタノール、パクリタキセル、パクリタキセル+エタノール、S121(0.5 μ M)の順に示す図である。

【0389】

図7、図8、図17および図18は、None、DMSO、エタノール(EtOH)、DMSO+エタノール、パクリタキセル、パクリタキセル+エタノール、S101(0.5 μ M)の順に示す図である。

【0390】

図9、図10、図19および図20は、None、DMSO、エタノール(EtOH)、DMSO+エタノール、パクリタキセル、パクリタキセル+エタノール、N107(0.5 μ M)の順に示す図である。

【0391】

図21、図22、図27および図28は、None、DMSO、エタノール(EtOH)、DMSO+エタノール、ドセタキセル、ドセタキセル+エタノール、S101(0.5 μ M)の順に示す図である。

【0392】

図23、図24、図29および図30は、None、DMSO、エタノール(EtOH)、DMSO+エタノール、ドセタキセル、ドセタキセル+エタノール、S121(0.5 μ M)の順に示す図である。

【0393】

2. WST-1分析

細胞の物質代謝を分析するWST-1分析結果によれば、パクリタキセル処理によってSKOV3-TRおよびSKOV3で物質代謝の減少を誘発した。パクリタキセルのSKOV3-TRの102種に対するWST-1分析結果とSKOV3の102種に対するWST-1分析結果を図3~図10に示した。

【0394】

すなわち、パクリタキセル処理群は、SKOV3-TRおよびSKOV3で細胞死滅の誘発および細胞成長の抑制などの現象によってNoneやDMSO処理群に比べて450nmの吸光度が減少した。S-formsをパクリタキセルと併用処理時に、耐性がん細胞株であるSKOV3-TRでは、パクリタキセルの抗がん効能を増強してパクリタキセル+エタノール(Paclitaxel+EtOH)処理群に比べてさらに低い吸光度を示したが、SKOV3では、パクリタキセルの抗がん効能を増強しなかった。また、SKOV3-TRでは、0.5 μ MのS-formsより2 μ MのS-formsにおいてパクリタキセルによる物質代謝減少をさらに促進することから見て、用量-反応関係(dose-response relationship)が成立することが分かった。比較例であるパクリタキセル+エタノール(Paclitaxel+EtOH)処理群の吸光度に基準線を入れた。パクリタキセル抗がん増強効能は、パクリタキセル+エタノール処理群(Paclitaxel+EtOH)に比べてパクリタキセル+S-forms処理時にWST-1分析で吸光度(OD Value at 450nm)が有意に減少した。

【0395】

10

20

30

40

50

細胞の物質代謝を分析するWST-1分析結果によれば、ドセタキセル処理によってSKOV3-TRおよびSKOV3で物質代謝の減少を誘発した。ドセタキセルのSKOV3-TRのS-Formに対するWST-1分析結果とSKOV3のS-Formに対するWST-1分析結果を図21～図24に示した。

【0396】

すなわち、ドセタキセル処理群は、SKOV3-TRおよびSKOV3で細胞死滅の誘発および細胞成長の抑制などの現象によってNoneやDMSO処理群に比べて450nmの吸光度が減少した。S-formsをドセタキセルと併用処理時に耐性がん細胞株であるSKOV3-TRでは、ドセタキセルの抗がん効能を増強して、ドセタキセル+エタノール(Doxetaxel+EtOH)処理群に比べてさらに低い吸光度を示したが、SKOV3では、ドセタキセルの抗がん効能を増強しなかった。また、SKOV3-TRでは、0.5μMのS-formsより2μMのS-formsにおいてドセタキセルによる物質代謝減少をさらに促進することから見て、用量-反応関係(dose-response relationship)が成立することが分かった。比較例であるドセタキセル+エタノール(Doxetaxel+EtOH)処理群の吸光度に基準線を入れた。ドセタキセル抗がん増強効能は、ドセタキセル+エタノール処理群(Doxetaxel+EtOH)に比べてドセタキセル+S-forms処理時にWST-1分析で吸光度(OD Value at 450nm)が有意に減少した。

【0397】

3. 細胞生存率および細胞株の分析

細胞生存率および細胞数を分析するCrystal violet染色によれば、パクリタキセル処理によってSKOV3-TRおよびSKOV3で細胞生存率減少を通じた細胞数減少を誘発した。代表的にパクリタキセルとドセタキセル抗がん増強効能を示したS101とS105をSKOV3-TRおよびSKOV3細胞株でパクリタキセルとドセタキセルを3日間単独処理したり、パクリタキセルまたはドセタキセルと3日間併用処理した後、イメージをキャプチャーした。パクリタキセルに対するSKOV3-TRのCrystal violet染色結果を図11に示し、SKOV3のCrystal violet染色結果を図12に示した。ドセタキセルに対するSKOV3-TRのCrystal violet染色結果を図25に示し、SKOV3のCrystal violet染色結果を図26に示した。

【0398】

パクリタキセル処理群は、SKOV3-TRおよびSKOV3で細胞死滅の誘発および細胞成長の抑制などの現象によってNoneやDMSO処理群に比べて細胞数の減少によって570nmの吸光度が減少した。S-formsをパクリタキセルと併用処理時に耐性がん細胞株であるSKOV3-TRでは、パクリタキセルの抗がん効能を増強してパクリタキセル+エタノール(Paclitaxel+EtOH)処理群に比べてさらに低い吸光度を示したが、SKOV3では、パクリタキセルの抗がん効能を増強しなかった。また、SKOV3-TRでは、低濃度である0.5μMのS-formsより高濃度である2μMのS-formsにおいてパクリタキセルによる細胞生存率の減少をさらに促進することから見て、用量-反応関係(dose-response relationship)が成立することが分かる。分析のために102種の実験群処理3日後にCrystal violetで染色したイメージをキャプチャーし、染色程度をdye elutionを通じて570nm吸光度をWST-1分析と同様にELISAで測定した。ELISA分析時に比較対象であるパクリタキセル+エタノール(Paclitaxel+EtOH)処理群の吸光度に基準線を入れた。SKOV3-TRの102種に対する吸光度結果とSKOV3の102種に対する吸光度結果を図13～図20に示した。

【0399】

ドセタキセル処理群は、SKOV3-TRおよびSKOV3で細胞死滅の誘発および細胞成長の抑制などの現象によってNoneやDMSO処理群に比べて細胞数の減少によって570nmの吸光度が減少した。S-formsをドセタキセルと併用処理時に耐性が

ん細胞株であるSKOV3-TRでは、ドセタキセルの抗がん効能を増強してドセタキセル+エタノール(Doxetaxel+EtOH)処理群に比べてさらに低い吸光度を示したが、SKOV3では、ドセタキセルセルの抗がん効能を増強しなかった。また、SKOV3-TRでは、低濃度である0.5μMのS-formsより高濃度である2μMのS-formsにおいてドセタキセルによる細胞生存率の減少をさらに促進することから見て、用量-反応関係(dose-response relationship)が成立することが分かる。分析のために102種の実験群処理3日後にCrystal violetで染色したイメージをキャプチャーし、染色程度をdye elutionを通じて570nm吸光度をWST-1分析と同様にELISAで測定した。ELISA分析時に比較対象であるドセタキセル+エタノール(Doxetaxel+EtOH)処理群の吸光度に基準線を入れた。SKOV3-TRのS-formsに対する吸光度結果とSKOV3のS-formsに対する吸光度結果を図27~図30に示した。

10

【0400】

4. 抗がん効能の測定

1) 細胞数変化の分析(In vitro)

幹細胞性がん細胞であるselected-MDA-MB231 cellとselected-MCF7に対してER stressがないG(+):glucoseが存在するときとER stressがあるG(-):glucoseが存在しないときのS101化合物100、50、10nMを処理後に細胞数の変化を図31に示し、Crystal violetで染色したイメージをキャプチャーした結果を図32に示した。また、glucose deprivation後、S101のがん細胞死滅効果をTUNEL assayで測定して図33に示した。

20

【0401】

2) Mouse in vivoモデルの検証

Cancer stem cellで証明されたselected-MDA-MB231 cellをin vitroで培養してharvest後、mouse in vivoモデルを構築して抗がん効果を検証した。Control groupとsevere ER stressを誘発し、抗がん剤の代用として2-deoxy-d-glucoseを使用したものを比較例1(2DG)とした。S101 2mgを単独使用したものを実施例2(S101単独)とし、2-deoxy-d-glucose 10mgとS101 2mgを使用したものを実施例3(S101+2DG、2mg:10mg)として検証した。tumor体積の変化結果を図34に示した。Dissected tumorの重さとサイズを各group間に比較した結果をそれぞれ図35の(a)および(b)に示した。selected-MDA-MB231 cell xenograft modelでS101と2DG併用抗がん効果の測定時に各group間のbody weight変化量を測定して図36に示した。

30

【0402】

S101、2DGの単独処理および併用処理時にcytotoxicity程度を読み取るために、各groupからliverを摘出してparaffin embedded tissue blocksを製作した。その後、切片してslideを製作した後、H&E stainingを実行して、liver tissue degradationの有無を病的に読み取って、cytotoxicity程度を類推した。図37は、Magnification x 400で示す図である。

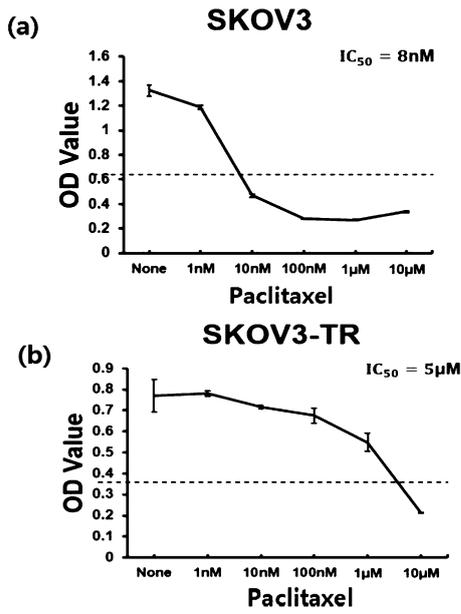
40

【0403】

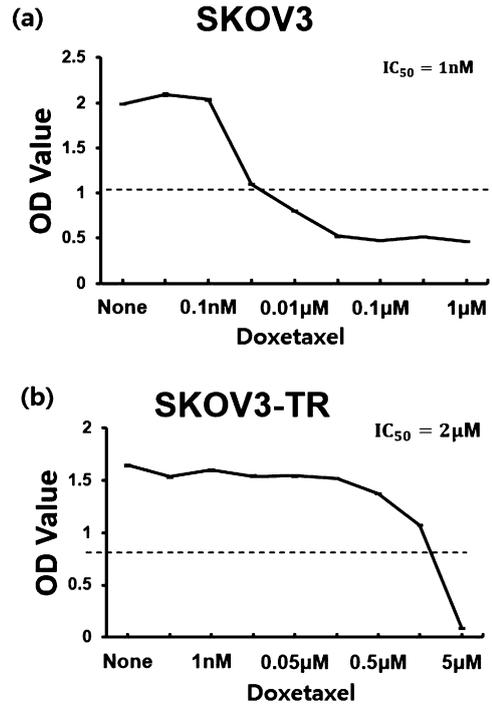
本出願の属する技術分野における通常の知識を有する者は、本出願がその技術的思想や必須の特徴を変更することなく、他の具体的な形態で実施できる。したがって、以上で記述した実施例は、すべての面において例示的なものであり、限定的でない。本出願の範囲は、前記詳細な説明よりは、後述する請求範囲により示され、請求範囲の意味および範囲、そしてその均等概念から導き出されるすべての変更または変形された形態が本出願の範囲に含まれる。

50

【 図 面 】
【 図 1 】



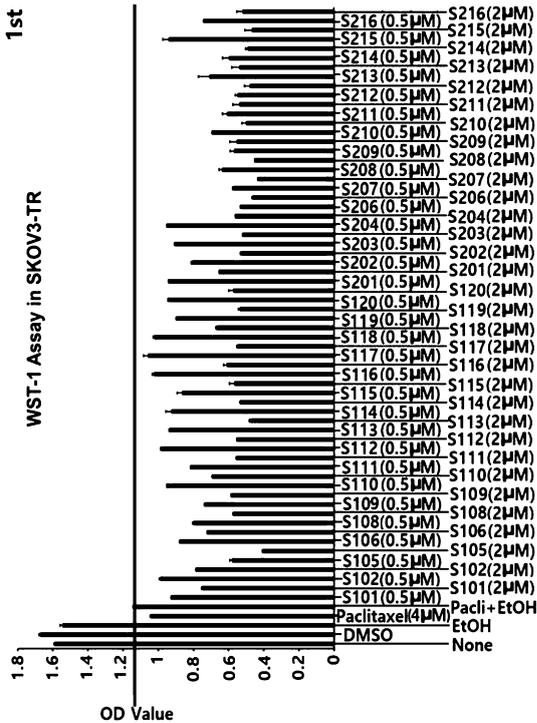
【 図 2 】



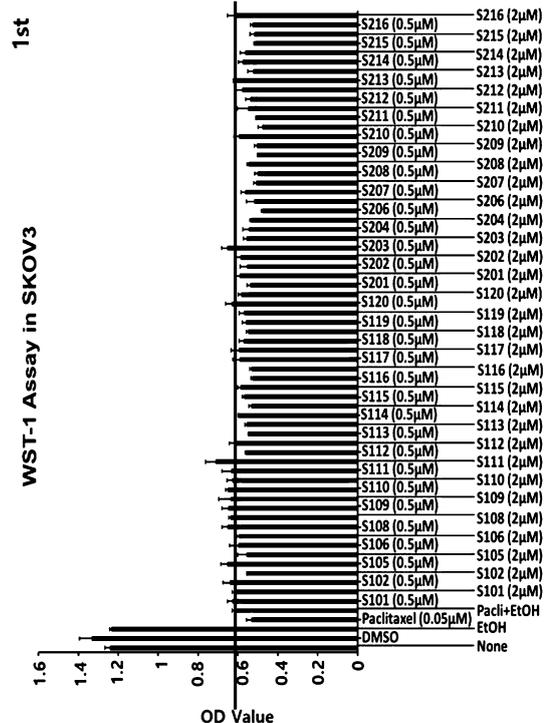
10

20

【 図 3 】



【 図 4 】

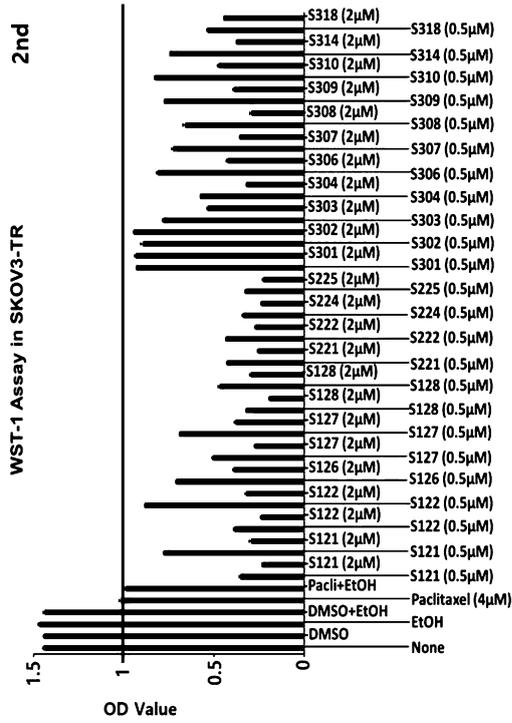


30

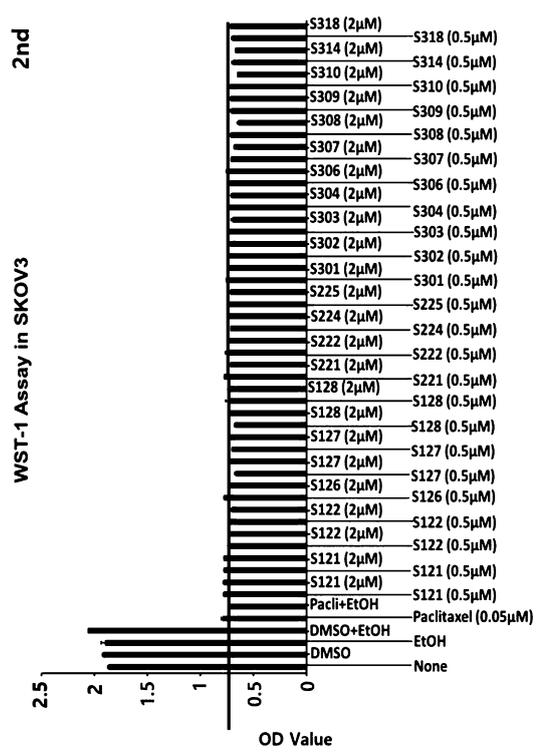
40

50

【 5 】



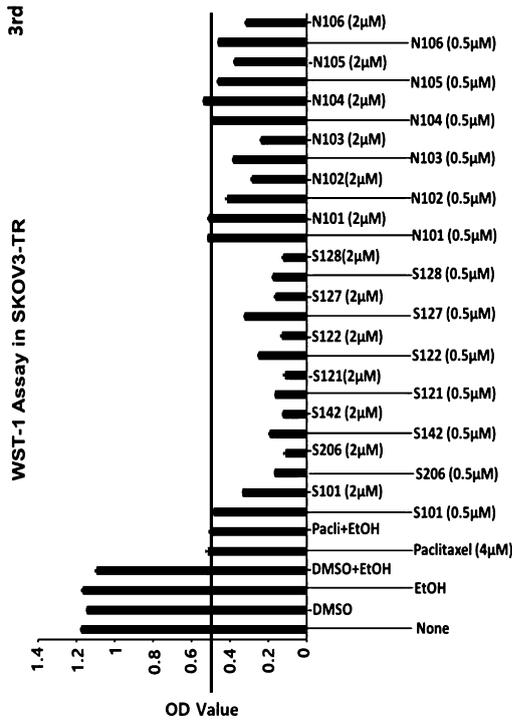
【 6 】



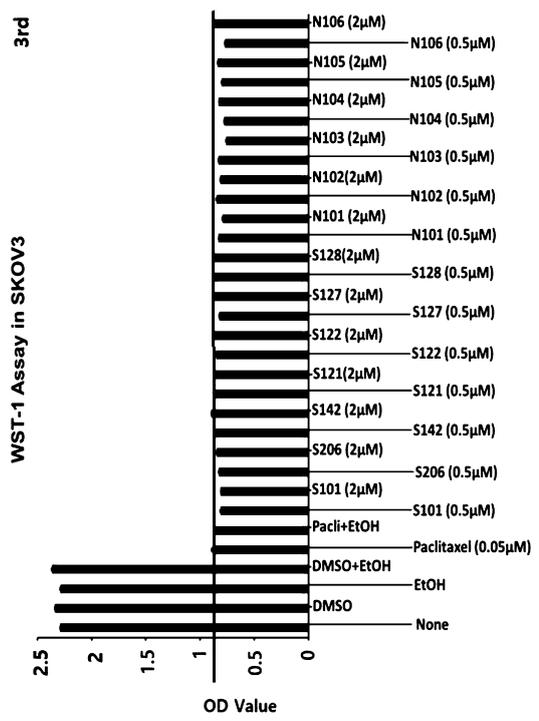
10

20

【 7 】



【 8 】

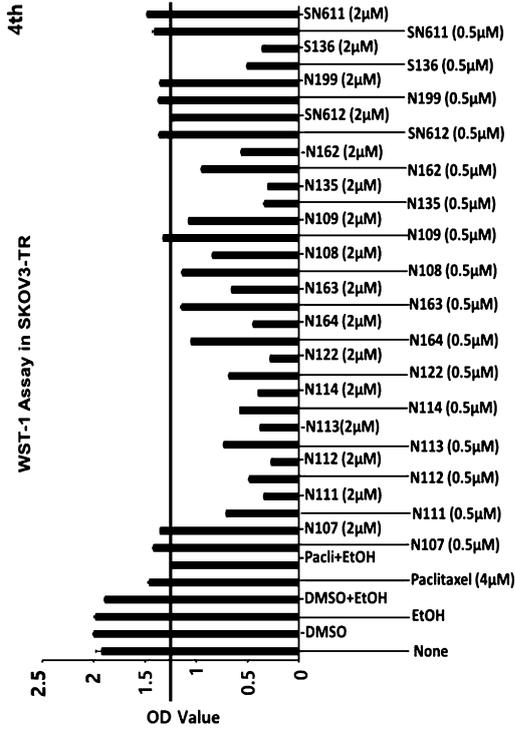


30

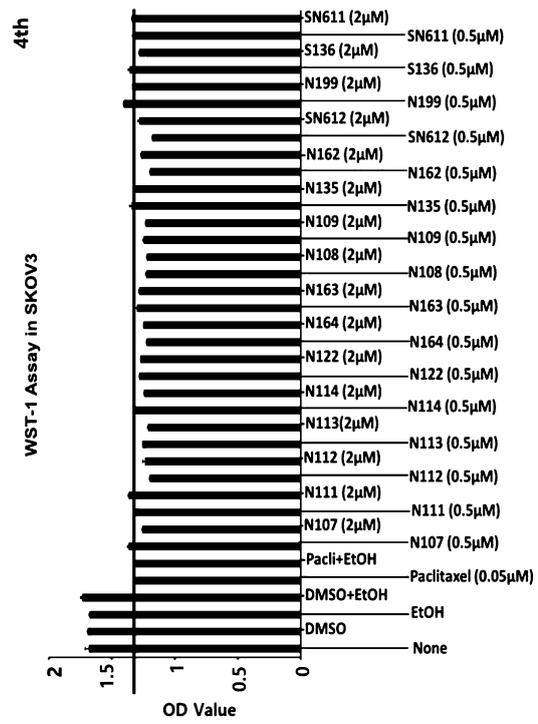
40

50

【 9 】



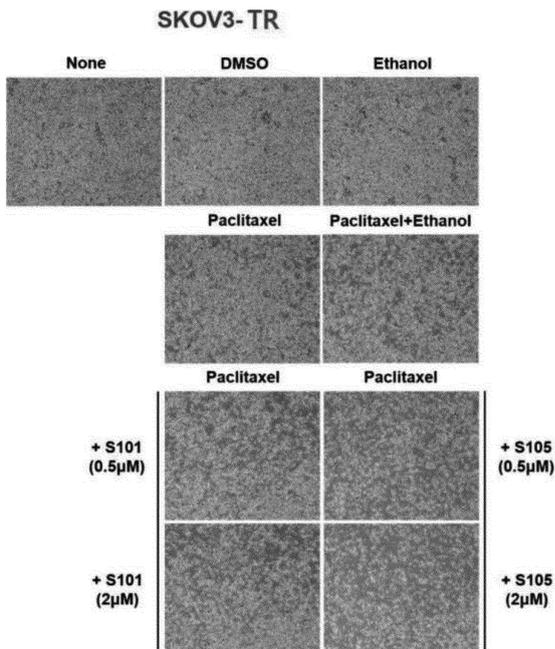
【 10 】



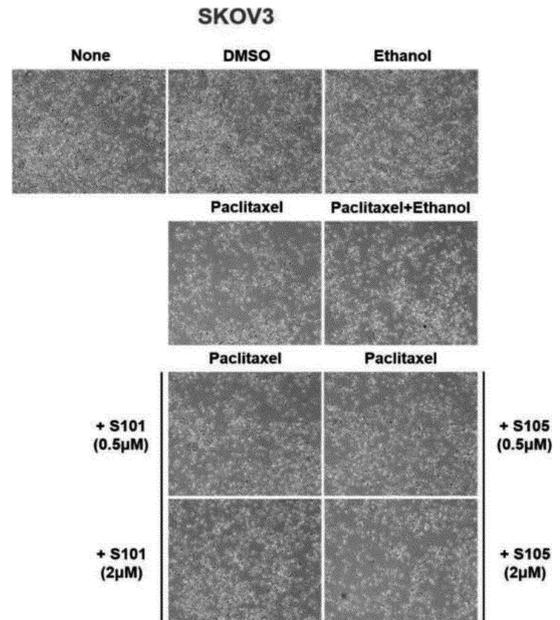
10

20

【 11 】



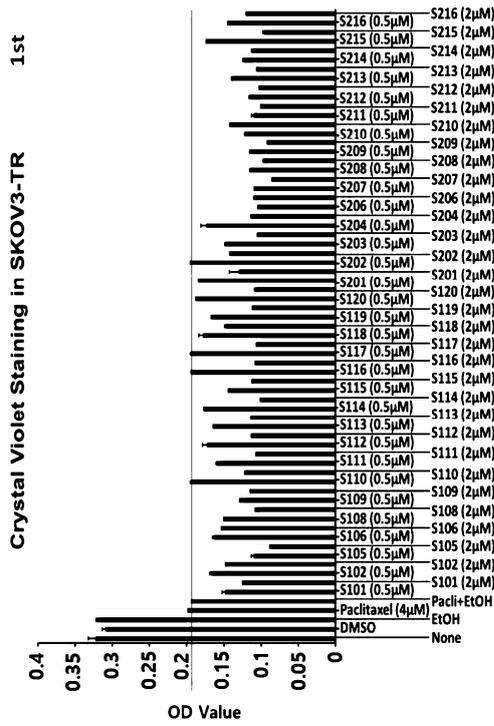
【 12 】



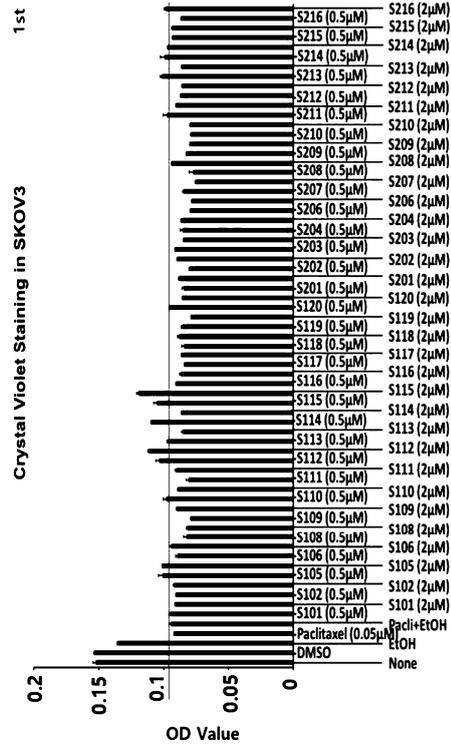
30

40

【 1 3 】



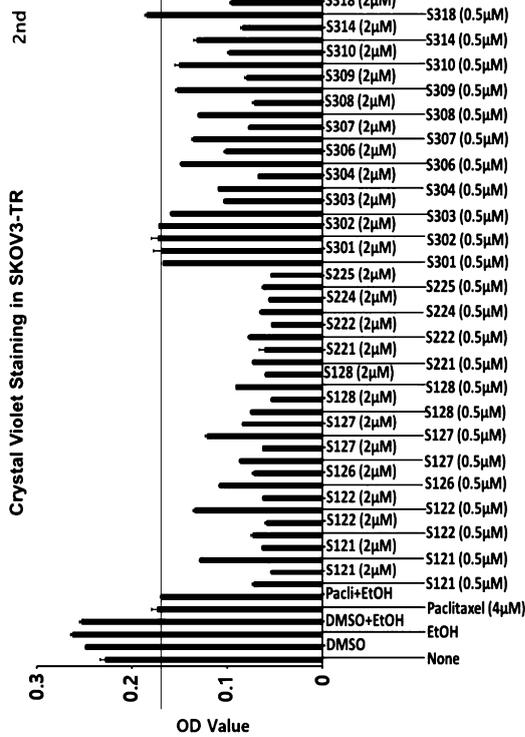
【 1 4 】



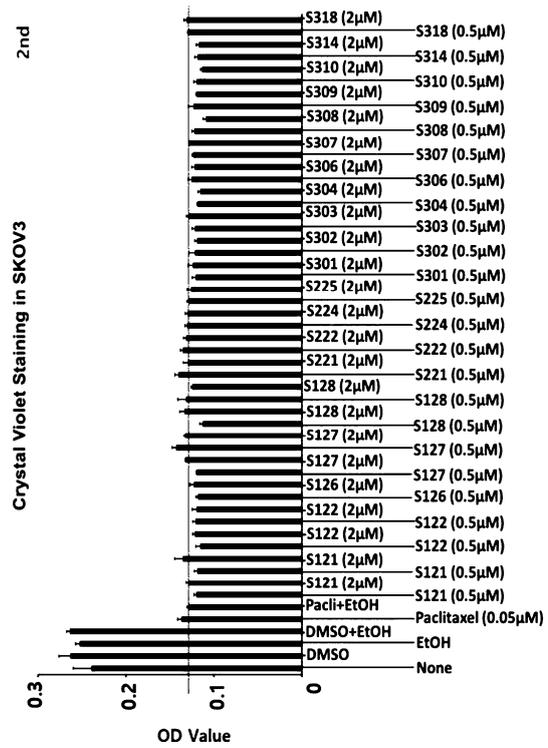
10

20

【 1 5 】



【 1 6 】

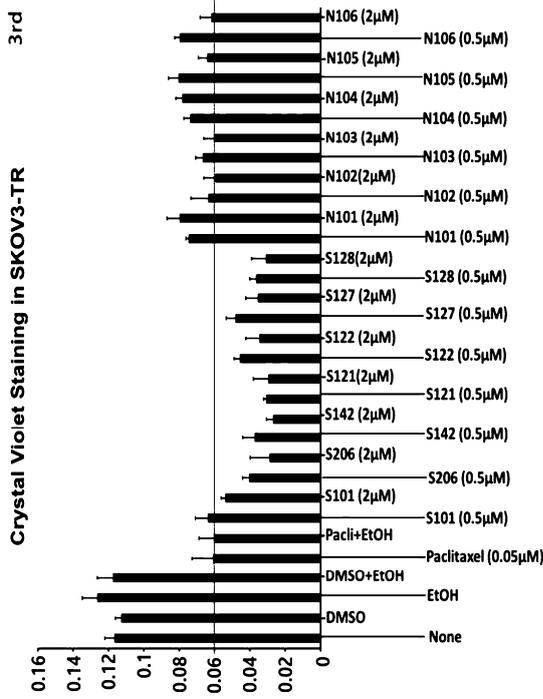


30

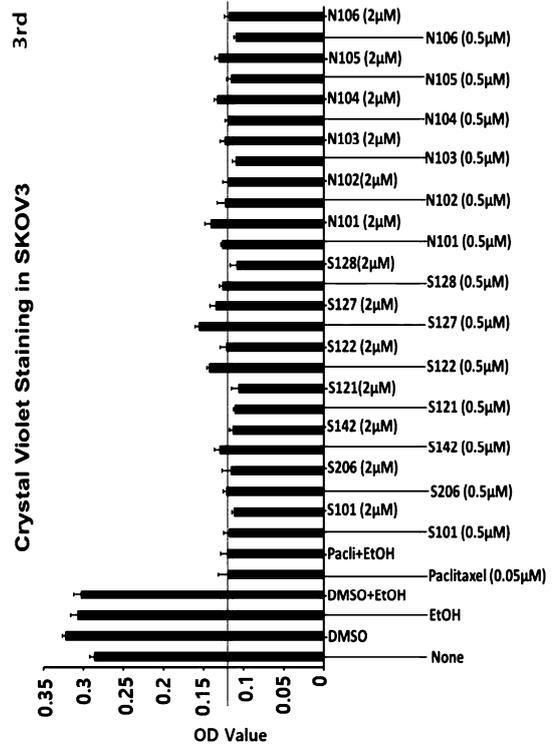
40

50

【 17 】



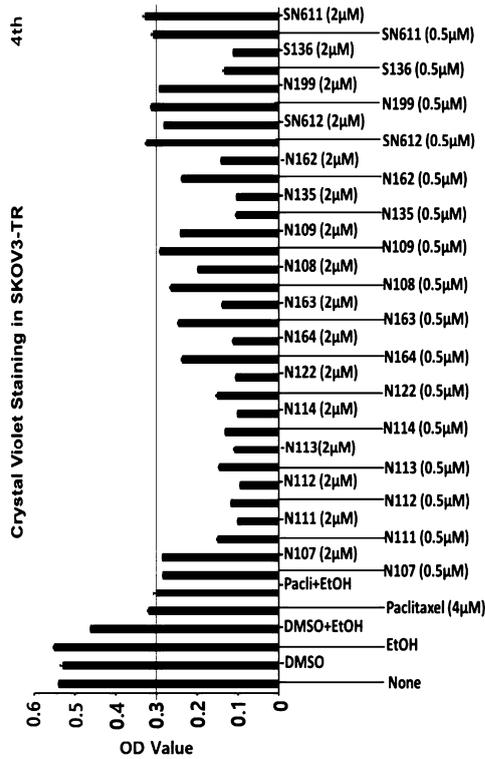
【 18 】



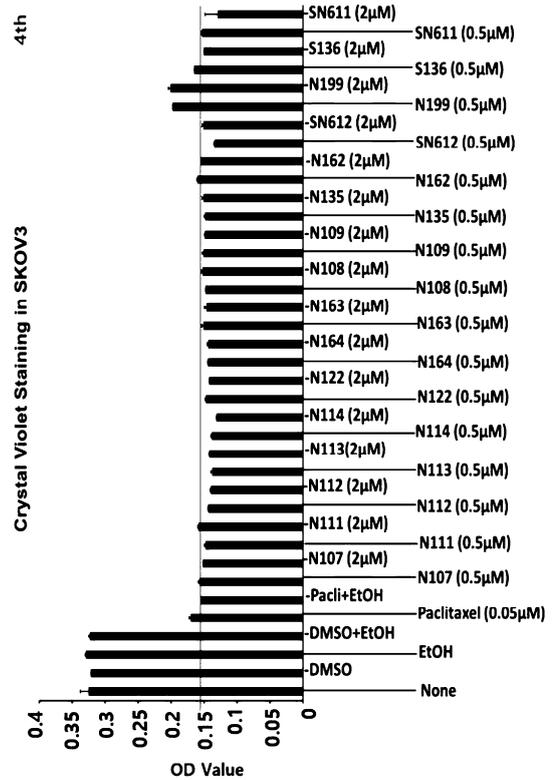
10

20

【 19 】



【 20 】

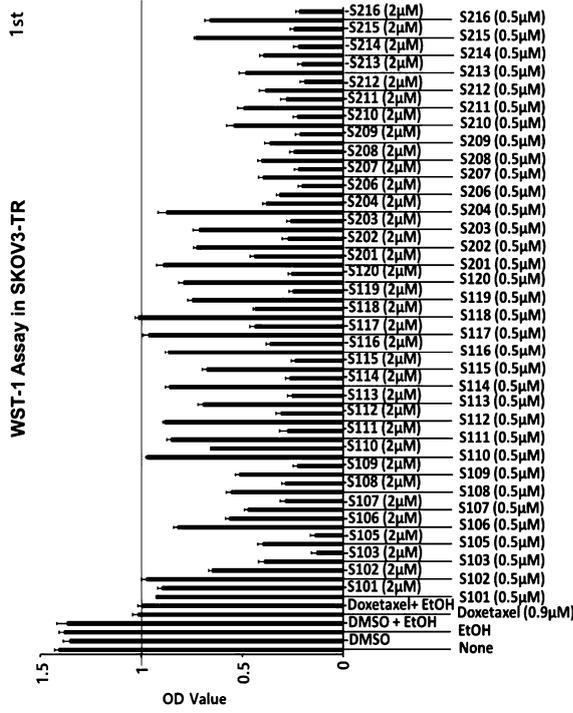


30

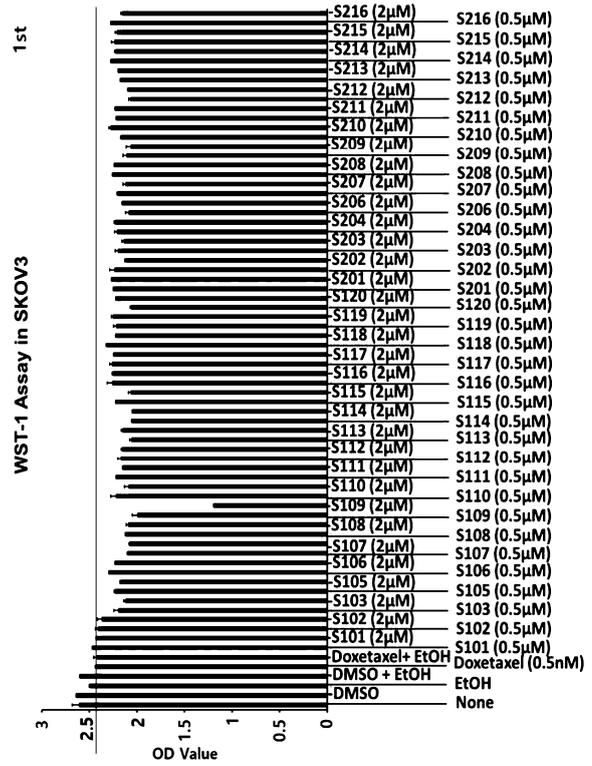
40

50

【 2 1 】



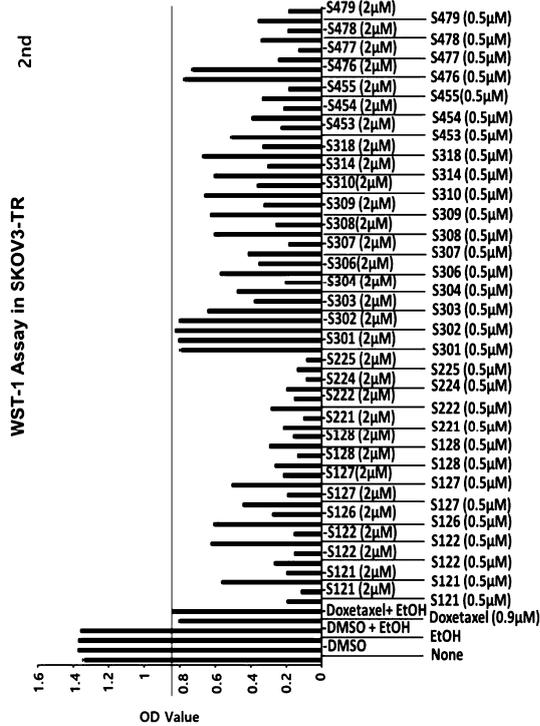
【 2 2 】



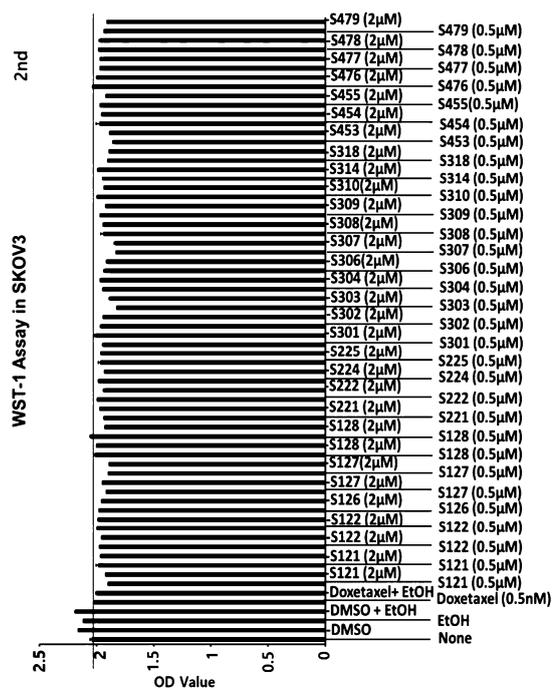
10

20

【 2 3 】



【 2 4 】

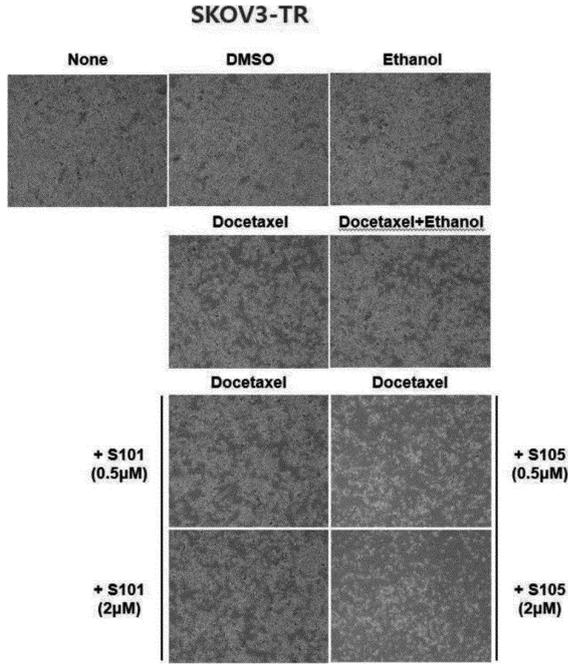


30

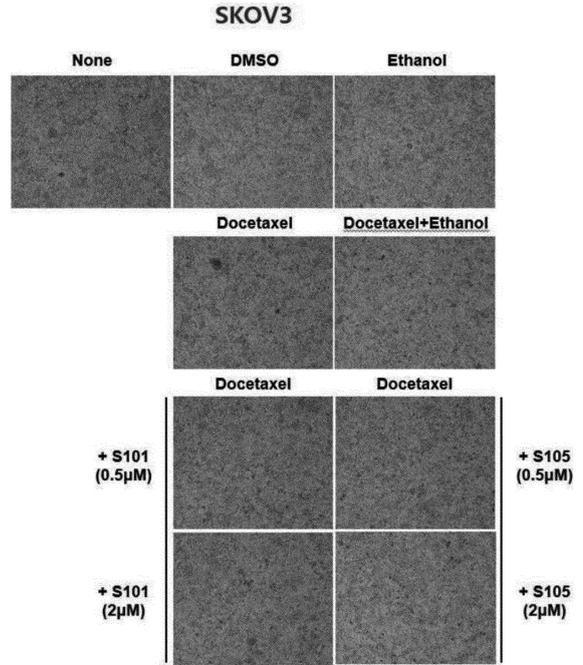
40

50

【 2 5 】



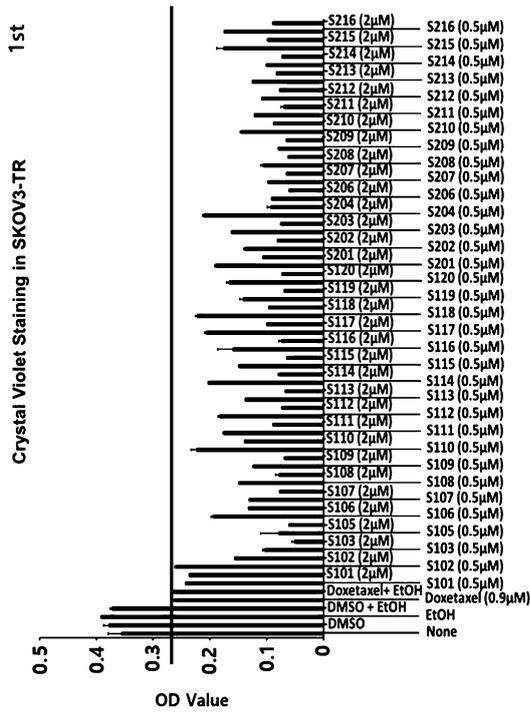
【 2 6 】



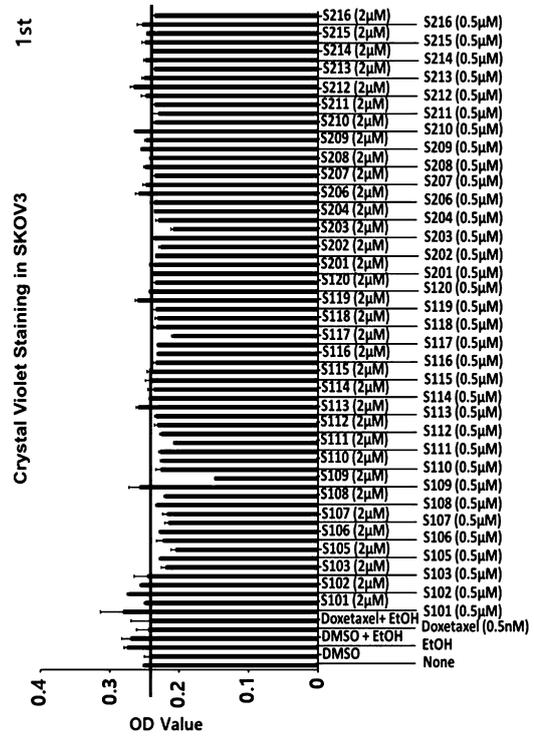
10

20

【 2 7 】



【 2 8 】

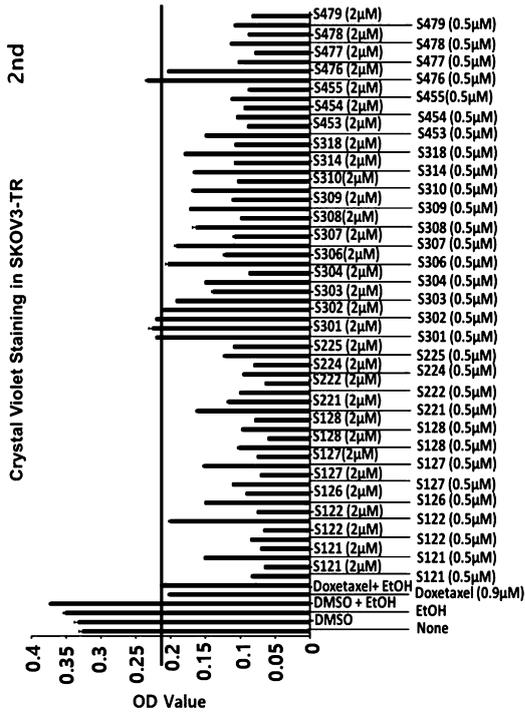


30

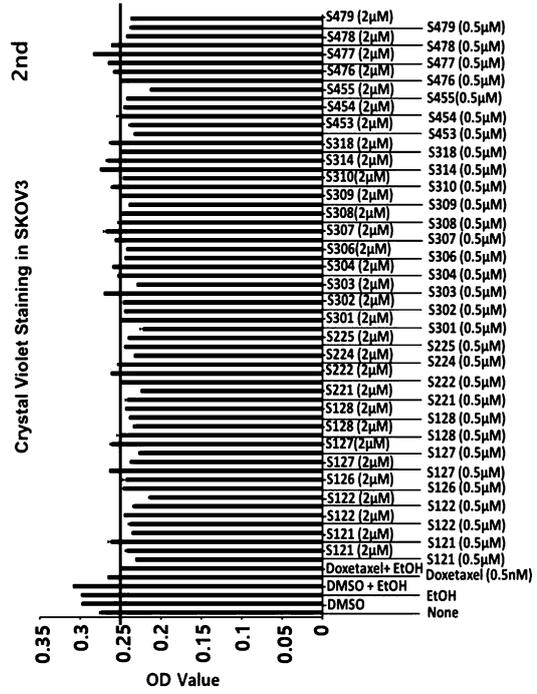
40

50

【 2 9 】



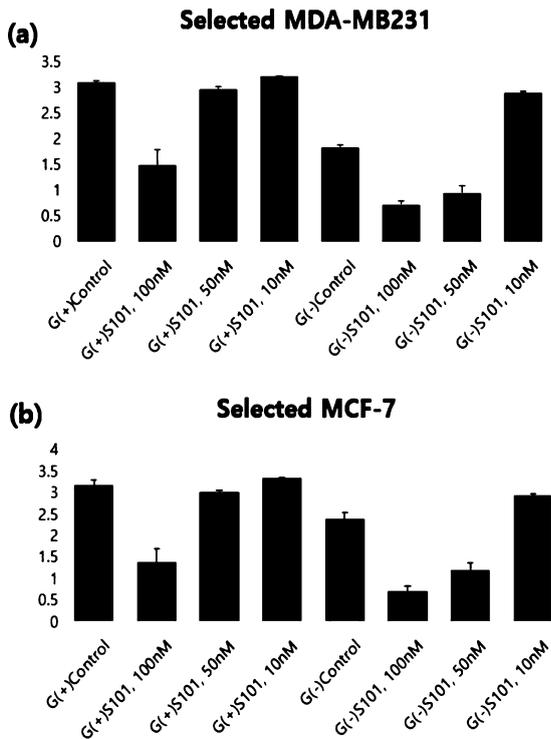
【 3 0 】



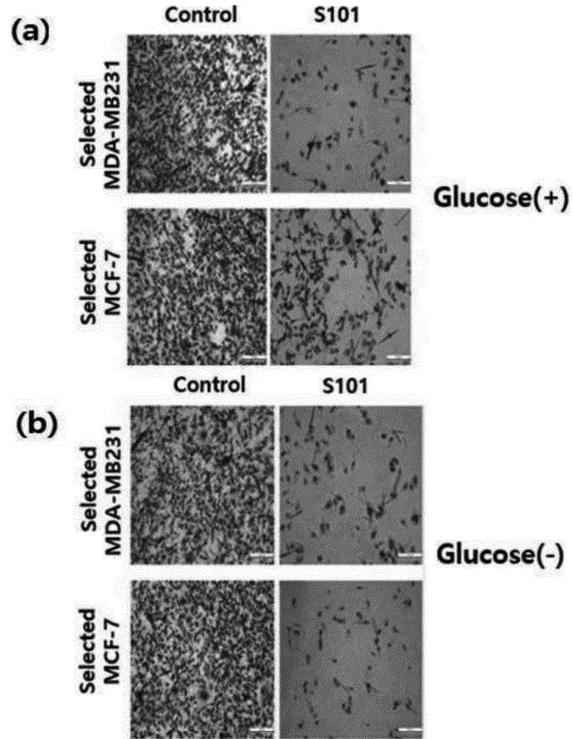
10

20

【 3 1 】



【 3 2 】

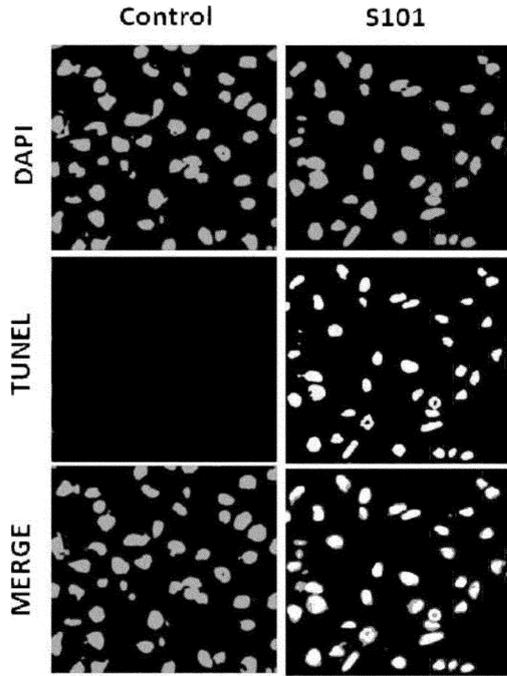


30

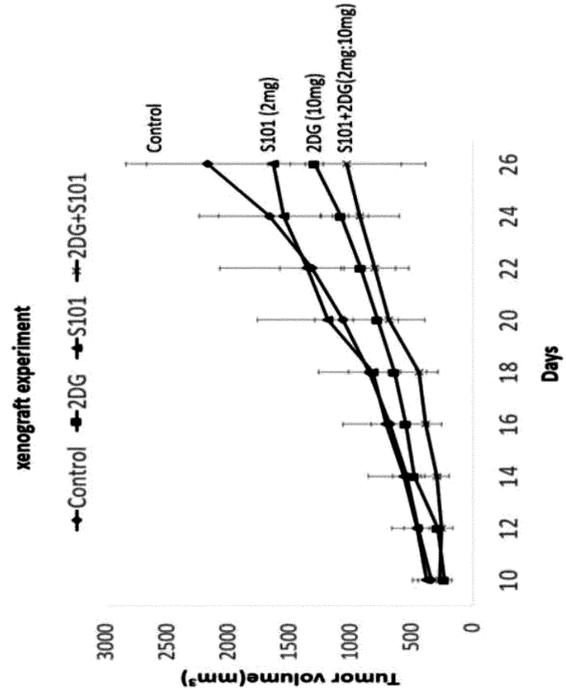
40

50

【 3 3 】



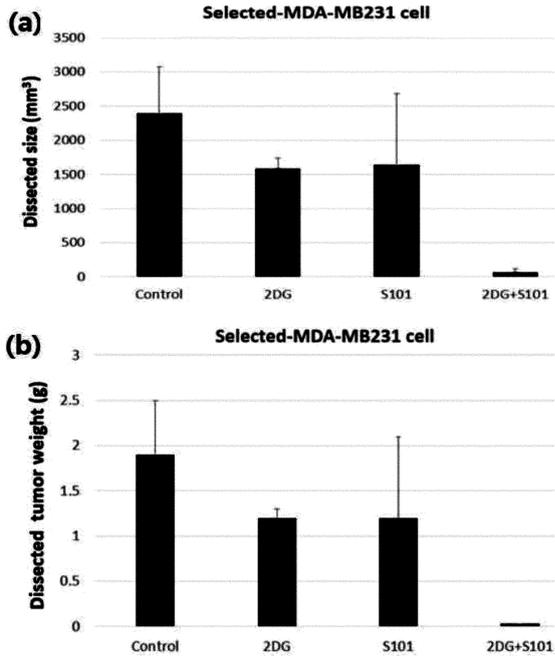
【 3 4 】



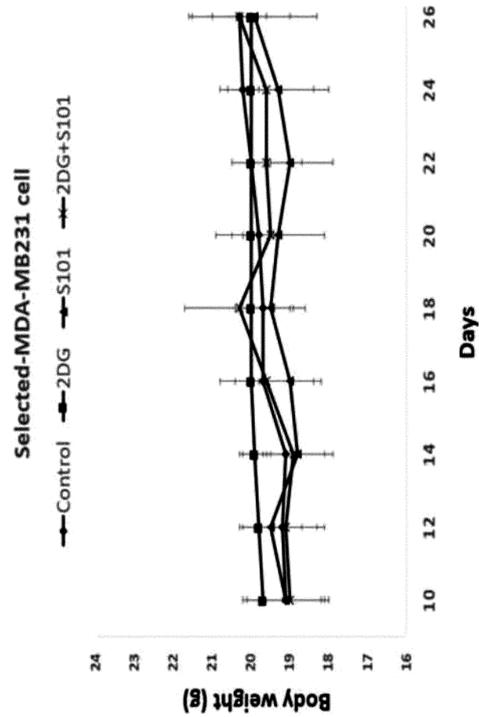
10

20

【 3 5 】



【 3 6 】

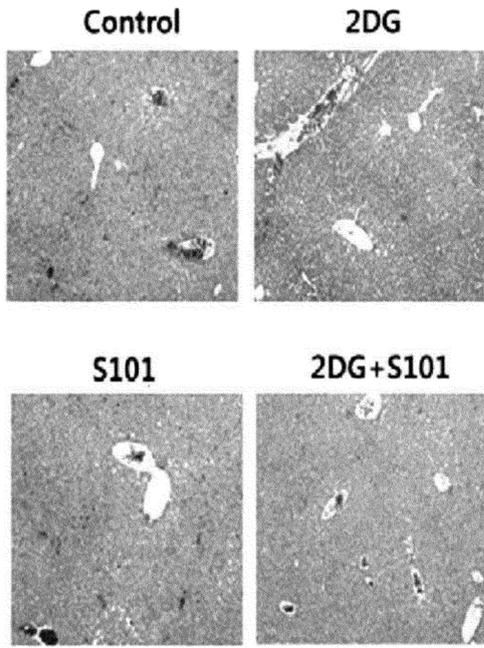


30

40

50

【 3 7 】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

大韓民国、14058 キョンギ - ド、アンヤン - シ、トンアン - グ、ポルマル - ロ、66、エイ
- 9、#エイエフ911

審査官 宮田 透

- (56)参考文献 特表2011-522037(JP, A)
国際公開第2003/030907(WO, A1)
国際公開第2004/035581(WO, A1)
韓国公開特許第10-2018-0045656(KR, A)
特許第7195027(JP, B2)
特表2017-535573(JP, A)
特表2011-500774(JP, A)
REGISTRY (STN) [online], Entered STN : 2014.09.12 [検索日 2023.03.17]CAS登録番号
1622487-62-0
REGISTRY (STN) [online], Entered STN : 2011.03.21 [検索日 2023.03.17]CAS登録番号
1268964-53-9
REGISTRY (STN) [online], Entered STN : 2011.03.21 [検索日 2023.03.17]CAS登録番号
1268963-36-5
Mauro Niso et al., ChemMedChem, 2013年, 8(12), 2026-2035, DOI: 10.1002/cmdc.2
01300291
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D、A61K、A61P
CAplus / REGISTRY (STN)