

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7634847号

(P7634847)

(45)発行日 令和7年2月25日(2025.2.25)

(24)登録日 令和7年2月14日(2025.2.14)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 217/92 (2006.01)

C 0 7 C 217/92

C S P

A 6 1 P 31/14 (2006.01)

A 6 1 P 31/14

A 6 1 P 31/16 (2006.01)

A 6 1 P 31/16

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

C 0 7 D 405/12

C 0 7 D 213/81 (2006.01)

C 0 7 D 213/81

請求項の数 18 (全137頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-500577(P2021-500577)

(86)(22)出願日 令和1年7月9日(2019.7.9)

(65)公表番号 特表2021-524487(P2021-524487  
A)

(43)公表日 令和3年9月13日(2021.9.13)

(86)国際出願番号 PCT/EP2019/068465

(87)国際公開番号 WO2020/011816

(87)国際公開日 令和2年1月16日(2020.1.16)

審査請求日 令和4年6月21日(2022.6.21)

(31)優先権主張番号 18305911.2

(32)優先日 平成30年7月9日(2018.7.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 515048803

アビバックス

フランス国, 7 5 0 0 9 パリ, 7 - 1 1  
ブルバール オスマン

(73)特許権者 500531141

セントレ・ナショナル・デ・ラ・レシェ  
ルシェ・サイエンティフィックフランス国 7 5 0 1 6 パリ, リュミ  
ツィエル アンジュ, 3

(73)特許権者 515085211

ユニヴェルシテ ド モンペリエ

フランス国, 3 4 0 9 0 モンペリエ,  
リュ オーギュスト ブルソネ 1 6 3

(73)特許権者 506413937

アンスティテュート キュリー

最終頁に続く

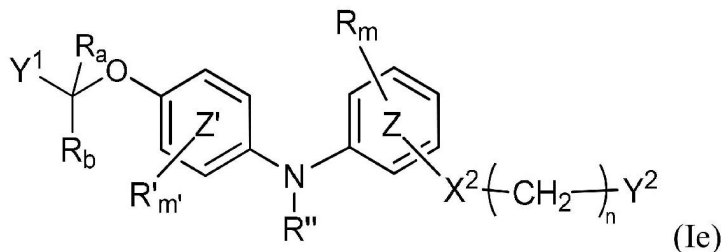
(54)【発明の名称】 RNAウイルス感染を処置する為のアリール - N - アリール誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の式(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つ

【化1】



10

ここで、

【化2】



環及び



環は両方が、フェニレン基を意味し、

20

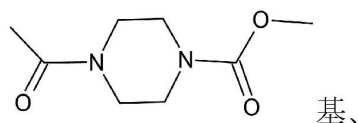
Y<sup>1</sup>が、フェニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基又はピリミジニル基から選択されるアリール基を表し、該アリール基は、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、シアノ基、(C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>)アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、-SO<sub>2</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基、-SO<sub>3</sub>H基、-OH基、-O-SO<sub>2</sub>-OR<sub>c</sub>基又は-O-P(=O)-(OR<sub>c</sub>)(OR<sub>d</sub>)基から選択される1つ又は2つの基によって置換されていてもよい、

R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>及びR<sub>d</sub>は独立して、水素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表し、X<sup>2</sup>は、

- O-基、
- NH-基、
- S-基、
- CO-NH-基、
- NH-CO-NH-基、
- NH-CO-基、
- CH(OH)-基、
- CH(COOH)NH-基、
- CH(COOCH<sub>3</sub>)NH-基、
- C(OH)(CH<sub>2</sub>OH)-、

10

## 【化3】



20

1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む二価の5員環ヘテロ芳香族環、

-SO<sub>2</sub>-基、

又は、

-SO<sub>2</sub>-NH-基

を表し、

nは、0、1、2又は3であり、

m及びm'は独立して、0、1又は2であり、

30

Y<sup>2</sup>は、

ヒドロキシル基、

(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシ基、

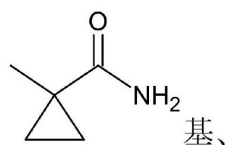
-CHC(OH)<sub>2</sub>、

COOR<sub>f</sub>、ここで、R<sub>f</sub>は、水素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表す、

モルホリニル基、

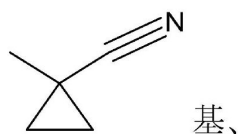
ジヒドロピラニル基、

## 【化4】



40

## 【化5】



50

-PO(OR<sub>f</sub>)(OR<sub>g</sub>)基、ここで、R<sub>f</sub>及びR<sub>g</sub>は独立して、水素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表す、

オキセタニル基、

-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>基、

-NHCOO-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、

又は、

-CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>基、ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は独立して、水素原子、フッ素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>のうちの2つ以上が水素原子ではないと理解され、又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒に(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル基を形成し、該(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル基は、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、ハロゲン原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシ基の1つ又は2つによって置換されていてもよく、並びに、該(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル基は、酸素原子によって上記R<sup>1</sup>及び/又はR<sup>2</sup>上で介在されていてもよい、

10

又は代替的に、X<sup>2</sup>-Y<sup>2</sup>は、-CONR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>基を表し、ここで、R<sub>c</sub>及びR<sub>d</sub>は窒素原子と一緒に複素環式基を形成し、該複素環式基は、ヒドロキシ基又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基によって置換されていてもよい、

R及びR'は独立して、

(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、

-S-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、

(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル基、

ハロゲン原子、

トリフルオロメチル基、

-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、

(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルケニル基、

(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルコキシ基、

-SO<sub>2</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基、

-SO<sub>3</sub>H又はSO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>基、

-OH基、

-CONHR<sub>g</sub>、ここで、R<sub>g</sub>は、水素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表す、

-O-SO<sub>2</sub>-OR<sub>c</sub>基、

アゼチジニル基、

モルホリニル基、又は

シアノ基

を表し、

R''は、水素原子、-COOH基によって置換されていてもよい(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表し、

20

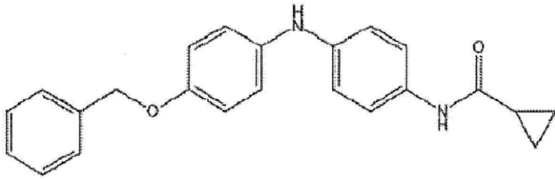
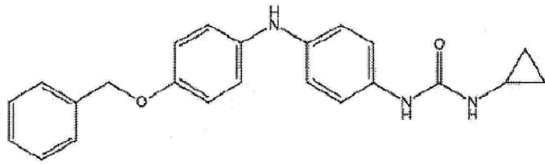
30

、  
但し、下記の化合物を除く

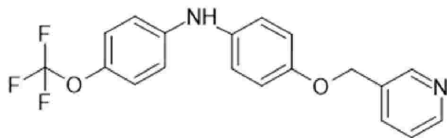
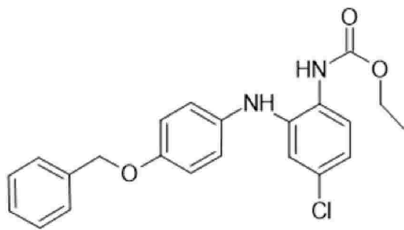
40

50

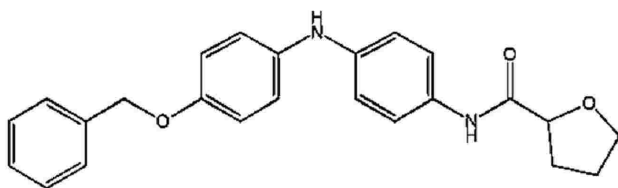
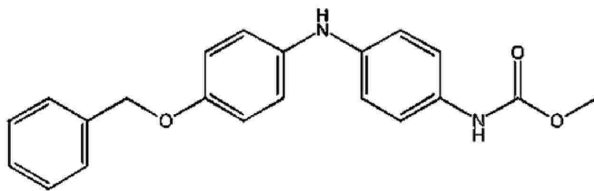
## 【化 6】



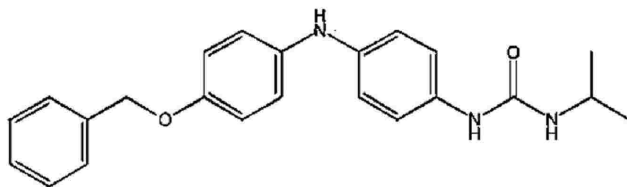
10



20



30



40

## 【請求項 2】

前記二価の5員環ヘテロ芳香族環が、トリアゾール、テトラゾール又はオキサジアゾールである、請求項 1 に記載の式(1e)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つ。

## 【請求項 3】

R' が水素原子である、請求項 1 は 2 に記載の式(1e)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つ。

## 【請求項 4】

50

Y<sup>1</sup>が、フェニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基又はピリミジニル基から選択されるアリール基を表し、該アリール基は、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、シアノ基、(C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>)アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基から選択される1つ又は2つの置換基によって置換されていてもよい、

請求項 1 ~ 3のいずれか 1 項に記載の式(1e)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つ。

【請求項 5】

X<sup>2</sup>が、

-O-基、

-NH-基、

-S-基、

-CO-NH-基、

-NH-CO-NH-基、

-NH-CO-基、

1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む二価の5員環ヘテロ芳香族環、

-SO<sub>2</sub>-基、

又は

-SO<sub>2</sub>-NH-基、

を表す、

請求項 1 ~ 4のいずれか 1 項に記載の式(1e)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つ。

【請求項 6】

Y<sup>2</sup>が、

ヒドロキシル基、

-PO(OR<sub>f</sub>)(R<sub>f</sub>)基、ここで、R<sub>f</sub>及びR<sub>f</sub>は独立して、水素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表す、

又は

-CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>基、ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が独立して、水素原子、フッ素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>のうち2つ以上が水素原子ではないと理解され、又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒に(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル基を形成し、該(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル基は、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、ハロゲン原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシ基の1つ又は2つによって置換されていてもよく、該(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル基は、酸素原子によって上記R<sup>1</sup>及び/又はR<sup>2</sup>上で介在されていてもよい、

請求項 1 ~ 5のいずれか 1 項に記載の式(1e)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つ。

【請求項 7】

R及びR'は独立して、

(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、

(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル基、

ハロゲン原子、

トリフルオロメチル基、又は

-SO<sub>3</sub>H又はSO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>基

を表す、

請求項 1 ~ 6のいずれか 1 項に記載の式(1e)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つ。

【請求項 8】

—R' 'が水素原子であり、

Y<sup>1</sup>が、フェニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基又はピリミジニル基から選択されるアリール基を表し、該アリール基は、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、シアノ基、(C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>)アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基から

10

20

30

40

50

選択される 1 つ又は 2 つの基によって置換されていてもよい、

X<sup>2</sup>が、

-O-基、

-CO-NH-基、

-NH-CO-NH-基、

-NH-CO-基、

1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む二価の5員環ヘテロ芳香族環、

又は、

-SO<sub>2</sub>-NH-基

を表し、

Y<sup>2</sup>が、

ヒドロキシル基、

-PO(OR<sub>f</sub>)(R<sub>g</sub>)基、ここで、R<sub>f</sub>及びR<sub>g</sub>は独立して、水素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表す、

又は、

-CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>基、ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が独立して、水素原子、フッ素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>のうち2つ以上が水素原子ではないと理解され、又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒に(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル基を形成し、該(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル基は、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、ハロゲン原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシ基の1つ又は2つによって置換されていてもよく、並びに、該(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル基は、酸素原子によって上記R<sup>1</sup>及び/又はR<sup>2</sup>上で介在されていてもよい、

並びに、

R及びR'は独立して、

(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、

(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル基、

ハロゲン原子、

トリフルオロメチル基、

-SO<sub>3</sub>H又はSO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>基、又は

モルホリニル基

を表す、

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の式(Ie)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つ。

【請求項 9】

—R' ' が水素原子であり、

Y<sup>1</sup>が、フェニル基又はピリジル基を表し、

X<sup>2</sup>が、

-O-基、

-CO-NH-基、

-NH-CO-基、

又は、

1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む二価の5員環ヘテロ芳香族環

を表し、

Y<sup>2</sup>が、

-PO(OR<sub>f</sub>)(R<sub>g</sub>)基、ここで、R<sub>f</sub>及びR<sub>g</sub>が独立して、水素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表す、

又は、

-CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>基、ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は独立して、水素原子、フッ素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>のうち2つ以上が水素原子ではないと理解され、又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒に(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル基を形成し、

10

20

30

40

50

並びに、

R及びR'は独立して、

(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)アルキル基、

(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>)シクロアルキル基、又は

モルホリニル基、

を表す、

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の式 (Ie) の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つ。

【請求項 10】

下記から選択される、請求項 1 に記載の式 (Ie) の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つ。

10

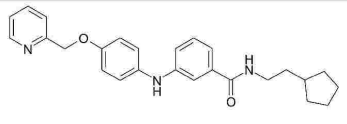
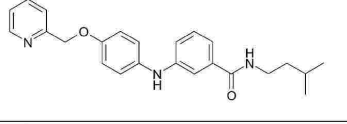
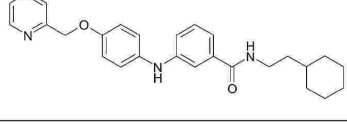
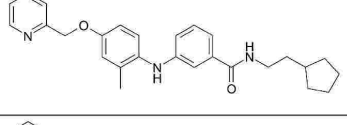
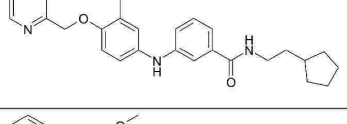
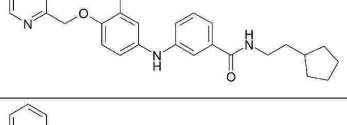
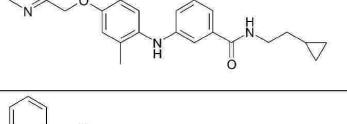
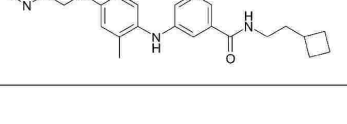
20

30

40

50

【表 1】

36	
37	
38	
39	
40	
43	
45	
46	

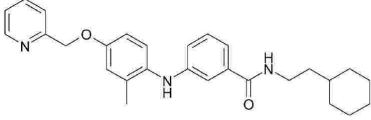
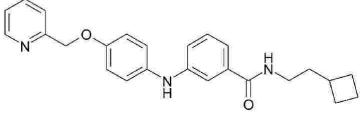
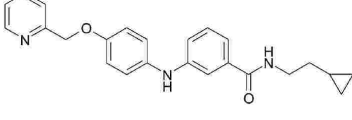
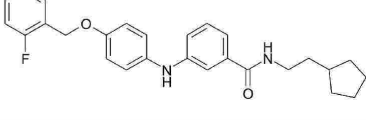
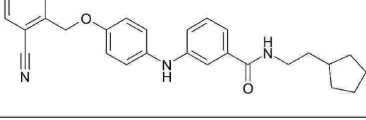
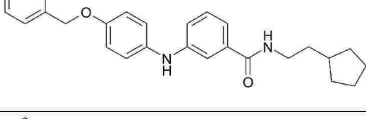
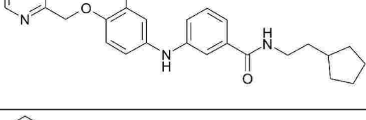
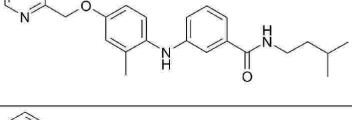
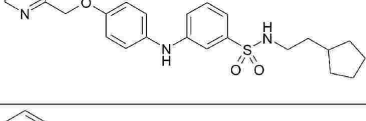
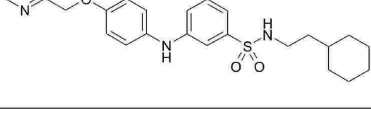
10

20

30

40

50

47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	

10

20

30

40

50

57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	

10

20

30

40

50

67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	

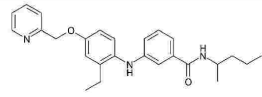
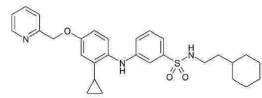
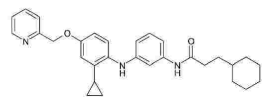
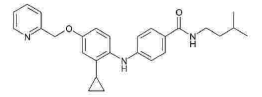
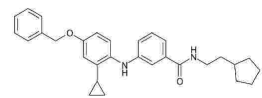
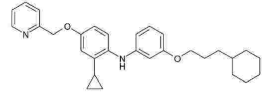
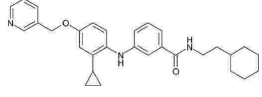
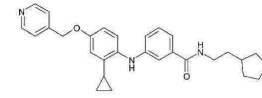
10

20

30

40

50

78	
79	
80	
81	
82	
83	
85	
89	

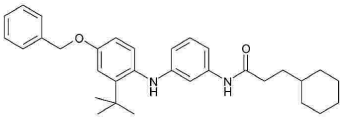
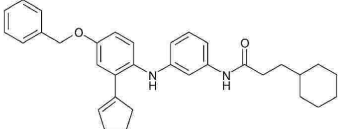
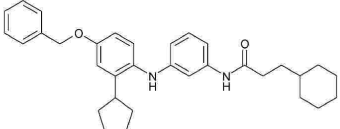
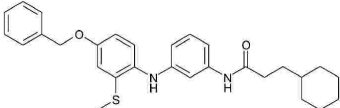
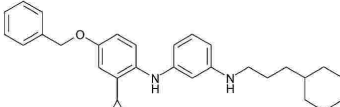
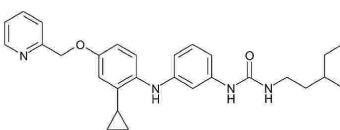
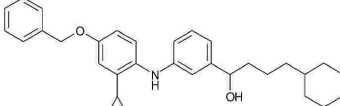
10

20

30

40

50

91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	

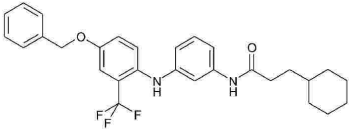
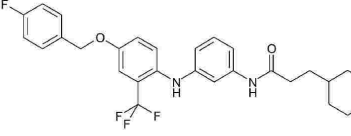
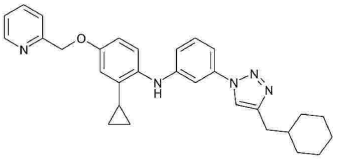
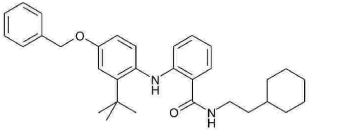
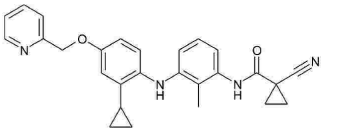
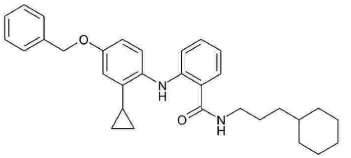
10

20

30

40

50

98	
99	
100	
101	
102	
103	

10

20

30

40

50

104	 <chem>CC1(C)CC(C1)CCNC(=O)c2ccc(Nc3cc(OCc4ccccc4)c(C(F)(F)F)c3)cc2</chem>
105	 <chem>C1CC1c2ccc(Nc3cc(OCc4ccccc4)cc3)cc2OCCCCC5CCCCC5</chem>
106	 <chem>CC(C)CCOC1=CC=C(Nc2cc(C1)cc(OCc3ccncc3)cc2)C</chem>
107	 <chem>CC1(C)CC(C1)CCNC(=O)Nc2ccc(Nc3cc(OCc4ccccc4)cc3)cc2S(=O)(=O)C</chem>
108	 <chem>NCC1(C)CC1C(=O)Nc2ccc(Nc3cc(C1)cc(OCc4ccncc4)cc3)cc2</chem>
109	 <chem>OP(=O)(O)Oc1ccc(Nc2cc(C1)cc(OCc3ccncc3)cc2)cc1</chem>
110	 <chem>CC1(C)CC(C1)CCNC(=O)c2ccc(Nc3cc(OCc4ccccc4)cc3)cc2</chem>

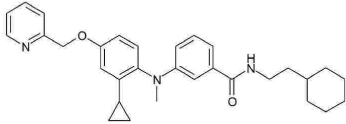
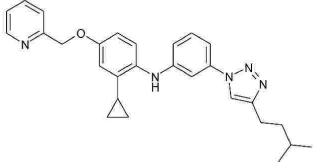
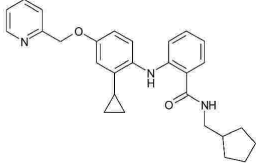
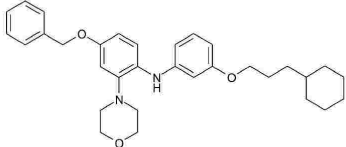
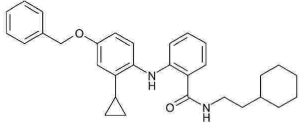
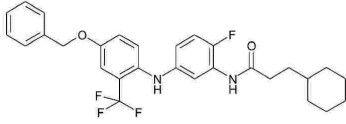
10

20

30

40

50

111	
112	
113	
114	
115	
116	

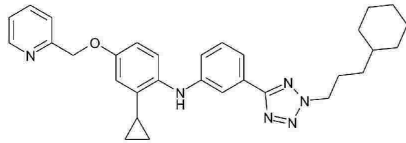
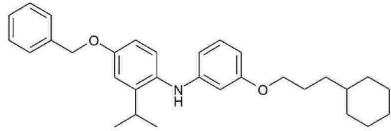
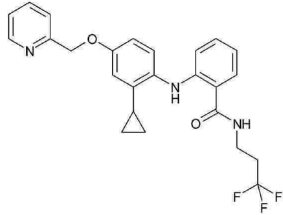
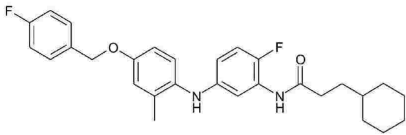
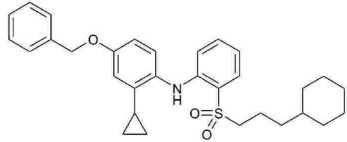
10

20

30

40

50

118	
119	
120	
121	
122	

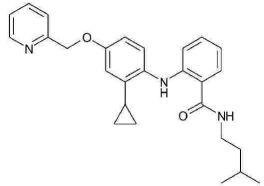
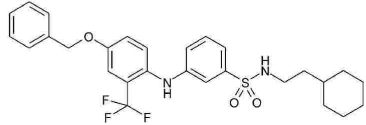
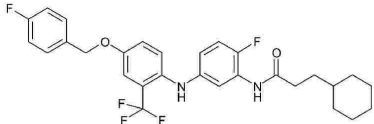
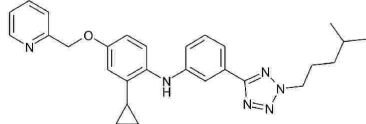
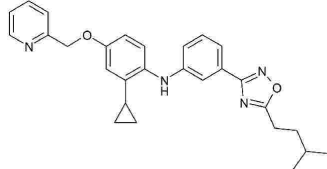
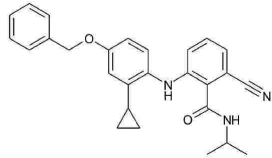
10

20

30

40

50

123	
124	
125	
126	
127	
128	

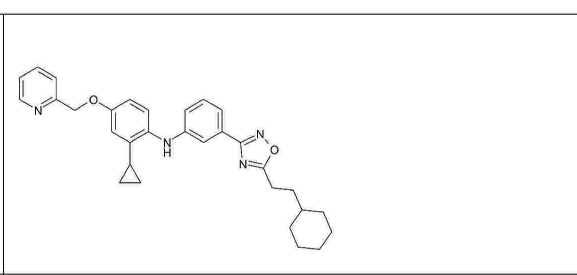
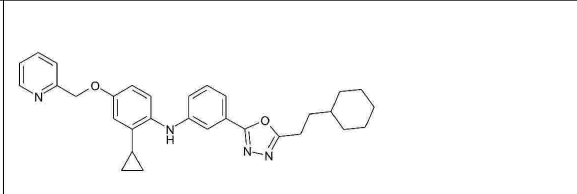
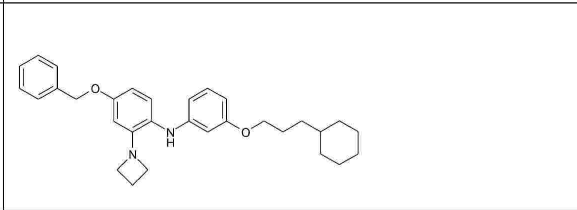
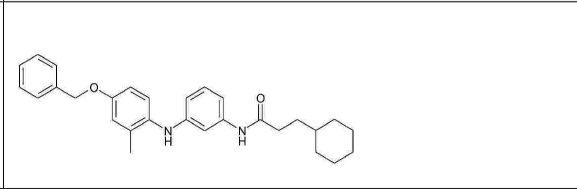
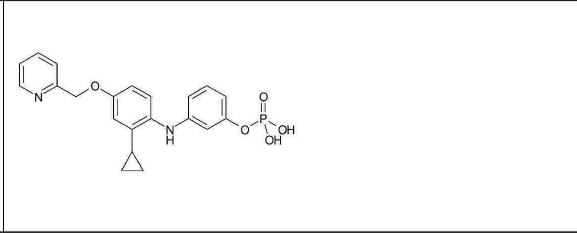
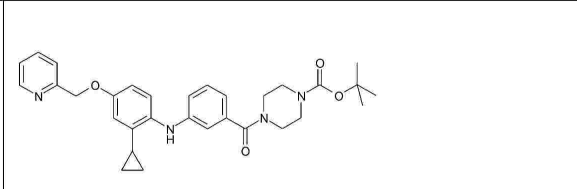
10

20

30

40

50

129	
130	
131	
132	
133	
134	

10

20

30

40

50

135	 <chem>CC1(C)C1c2ccc(OCC3=CC=CC=C3)cc2Nc4ccc(cc4)C(=O)NCC5CCCCC5</chem>
136	 <chem>CC1(C)C1C(=O)NCC2(C)C2c3ccc(Nc4cc(OCC5=CC=CN=C5)cc4)cc3</chem>
137	 <chem>C1CC1Oc2ccc(Nc3cc(OCC4=CC=CN=C4)cc3)cc2</chem>
138	 <chem>CC1(C)C1c2ccc(OCC3=CC=CC=C3)cc2Nc4ccc(OC)c4C(=O)NCC5CCCCC5</chem>
139	 <chem>CC1(C)C1C(=O)NCC2CCCCC2c3ccc(Nc4cc(OCC5=CC=CC=C5)c(C)c4)cc3</chem>
140	 <chem>CC1(C)C1C(=O)NCC2CCCCC2c3ccc(Nc4cc(OCC5=CC=C(F)C=C5)c(C)c4)cc3</chem>
141	 <chem>CC1(C)C1c2ccc(OCC3=CC=CN=C3)cc2Nc4ccc(OC5(C)(C)C)cc4</chem>

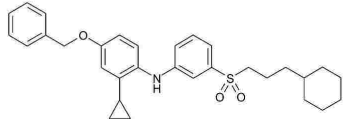
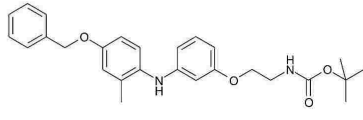
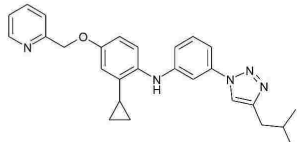
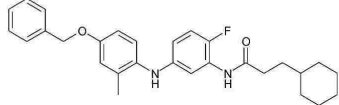
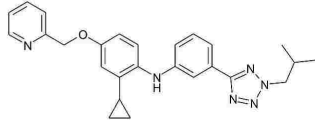
10

20

30

40

50

142	 <chem>CC1(C)CC1c2cc(OCc3ccccc3)ccc2Nc4ccc(cc4)S(=O)(=O)CC5CCCCC5</chem>
144	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)NCCOc1ccc(Nc2cc(C)c(OCc3ccccc3)cc2)cc1</chem>
145	 <chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1N2N=CN=C2)c3ccc(Nc4cc(C)c(OCc5ccncc5)cc4)cc3</chem>
146	 <chem>CC1CCCCC1CC(=O)Nc2cc(F)c(Nc3cc(C)c(OCc4ccccc4)cc3)cc2</chem>
147	 <chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1N2N=CN=C2)c3ccc(Nc4cc(C)c(OCc5ccncc5)cc4)cc3</chem>

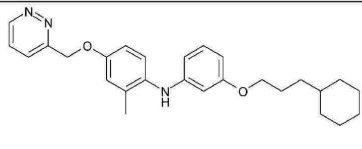
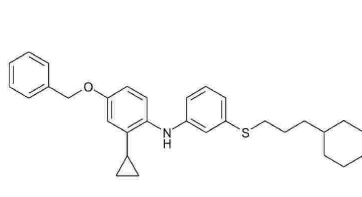
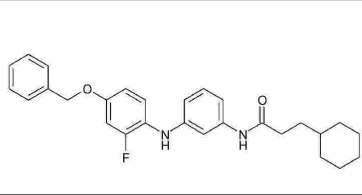
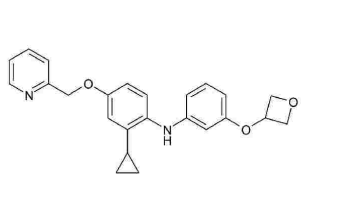
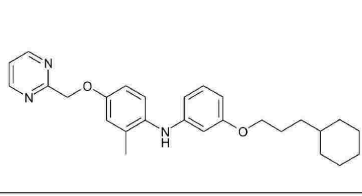
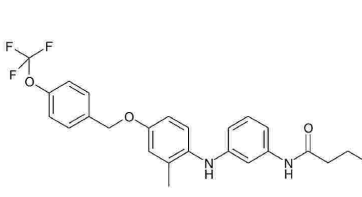
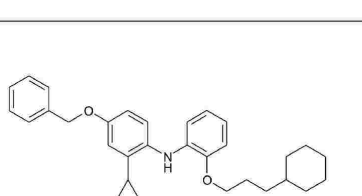
10

20

30

40

50

148	
149	
150	
151	
152	
153	
154	

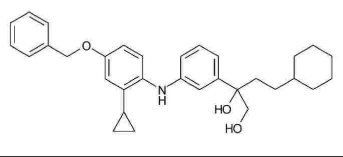
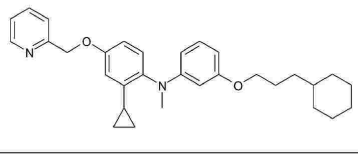
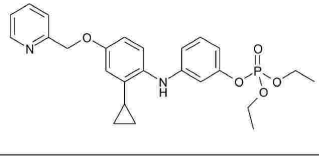
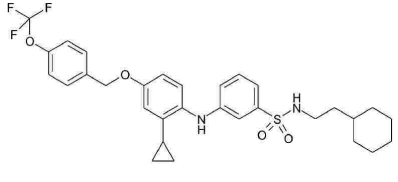
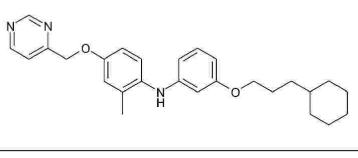
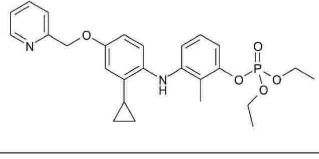
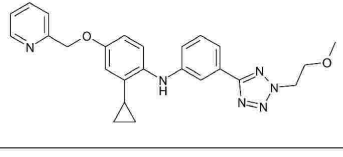
10

20

30

40

50

155	
156	
157	
158	
159	
160	
162	

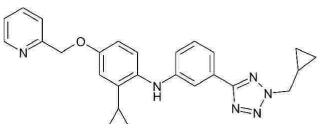
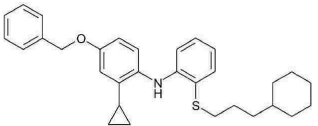
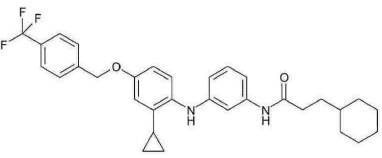
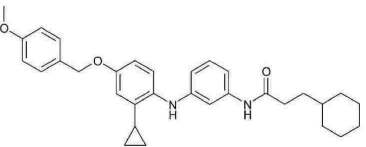
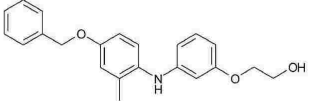
10

20

30

40

50

163	
167	
169	
170	
171	

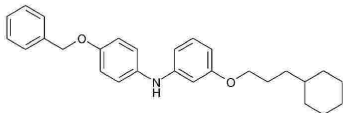
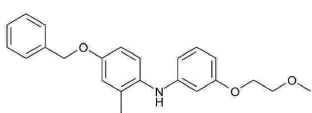
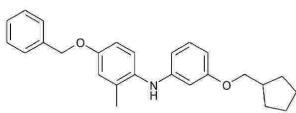
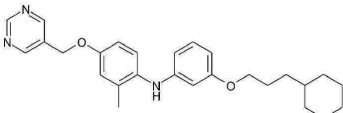
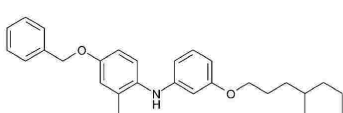
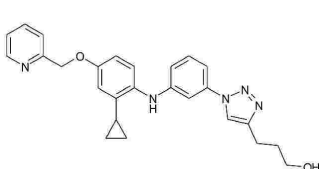
10

20

30

40

50

172	
174	
175	
176	
177	
178	

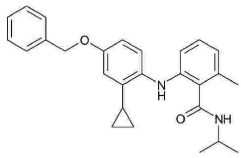
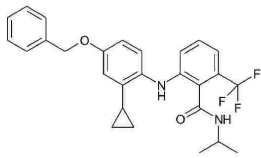
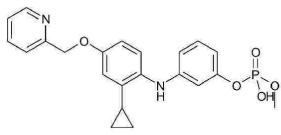
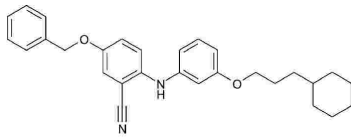
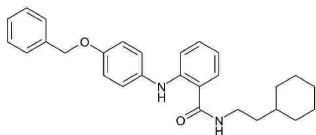
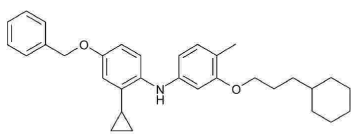
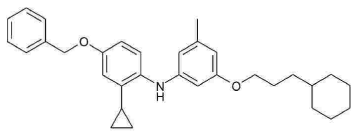
10

20

30

40

50

180	
181	
182	
183	
184	
185	
186	

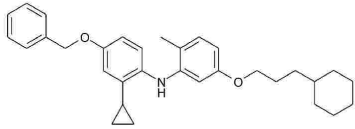
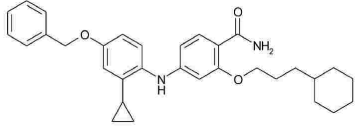
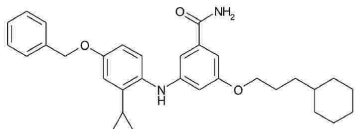
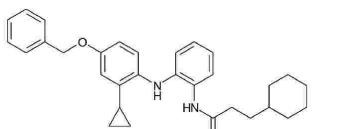
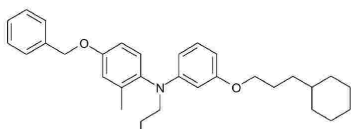
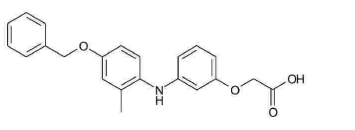
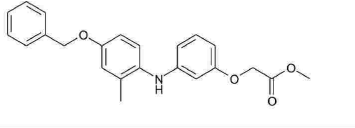
10

20

30

40

50

187	
188	
189	
190	
191	
192	
194	

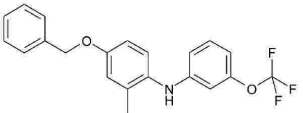
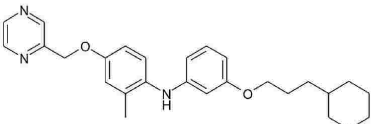
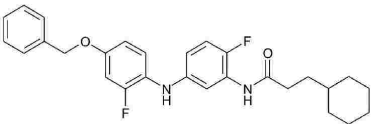
10

20

30

40

50

195	 <chem>COc1ccc(OCC2=CC=CC=C2)cc1Nc3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem>
201	 <chem>COc1ccc(OCC2=CC=NC=C2)cc1Nc3ccc(OCCCC4CCCCC4)cc3</chem>
202	 <chem>COc1ccc(OCC2=CC=CC=C2)cc1FNC3=CC=C(NC(=O)CCCC4CCCCC4)C=C3</chem>

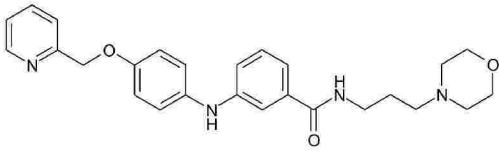
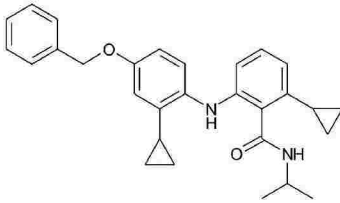
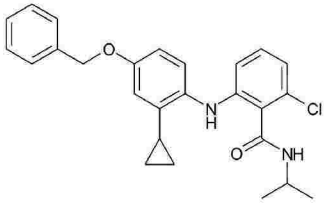
10

20

30

40

50

203	
205	
206	

10

20

30

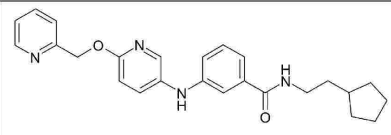
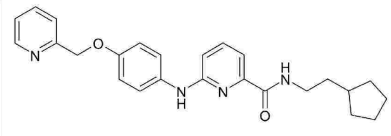
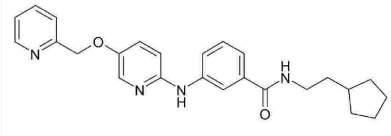
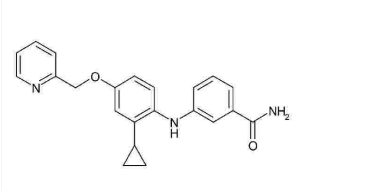
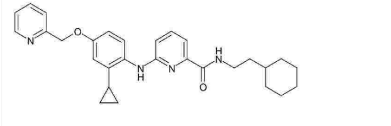
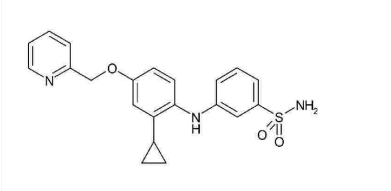
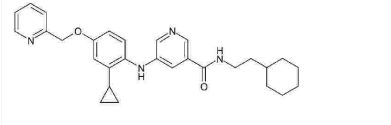
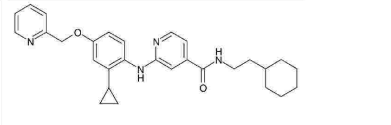
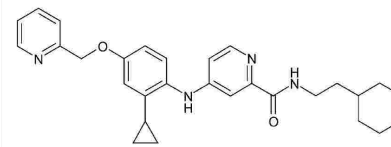
40

50

**【請求項 1 1】**

下記から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つ。

【表 2】

41	
42	
44	
84	
86	
87	
88	
90	
117	

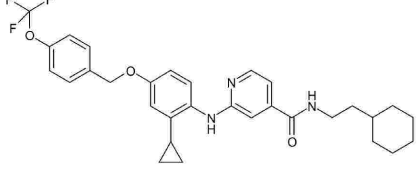
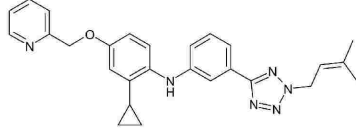
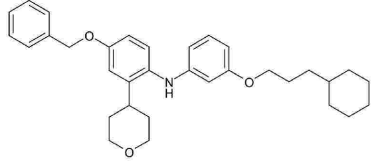
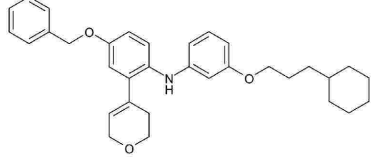
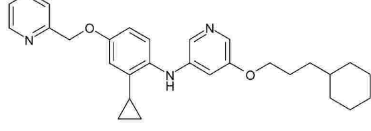

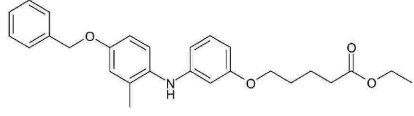
10

20

30

40

50

143	
161	
164	
165	
166	
168	
173	

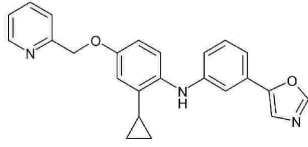
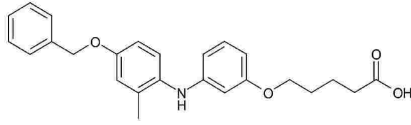
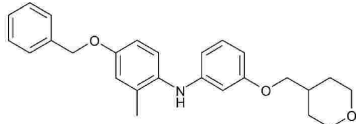
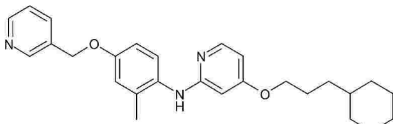
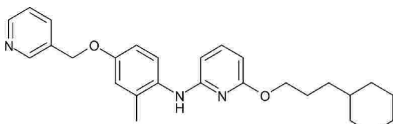

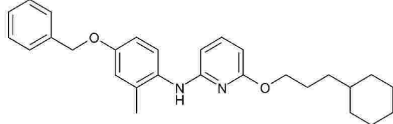
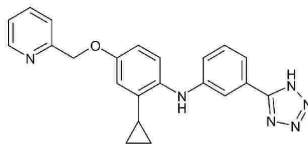
10

20

30

40

50

179	
193	
196	
197	
198	
199	
200	
204	

10

20

30

40

## 【請求項 1 2】

医薬として使用する為の、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の式 (Ie) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩のいずれか一つ、又は、請求項 1 0 又は 1 1 に記載の化合物のいずれか一つ、若しくはその薬学的に許容される塩のいずれか一つ。

## 【請求項 1 3】

ボルティモア分類の第 IV 群又は第 V 群に属する RNA ウィルスによって引き起こされる RNA ウィルス感染の処置及び/又は予防における使用の為の医薬品であって、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の式 (Ie) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩のいずれか一つ、又は、請求項 1 0 又は 1 1 に記載の化合物のいずれか一つ、若しくはその薬学的に

50

許容される塩のいずれか一つを含む前記医薬品。

【請求項 1 4】

ボルティモア分類の第IV群又は第V群に属するRNAウイルスによって引き起こされる前記RNAウイルス感染が、RSVウイルス感染、チクングニアウイルス感染、インフルエンザウイルス感染及びデングウイルス感染の中から選択される、請求項 1 3 に記載の医薬品。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの化合物、若しくはその薬学的に許容される塩のいずれか一つ、又は請求項 1 0 又は 1 1 に記載の化合物の少なくともいずれか一つ、若しくはその薬学的に許容される塩のいずれか一つ、並びにまた、少なくとも 1 つの薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物。

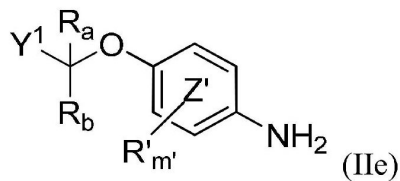
10

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の式 (Ie) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩のいずれか一つ、又は請求項 1 0 又は 1 1 に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩のいずれか一つ、を製造する合成方法であって、

下記の式 (IIe) の化合物

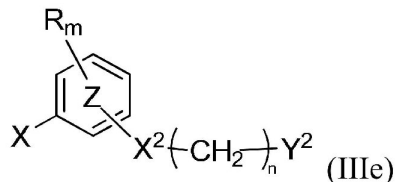
【化 1 0】



20

を下記の式 (IIIe) の化合物

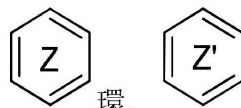
【化 1 1】





30

と、無機塩基及びジホスフィンの存在下且つ有機金属触媒の存在下でカップリングさせて、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の式 (Ie) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩のいずれか一つ、又は請求項 1 0 又は 1 1 に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩のいずれか一つ、を得る工程を少なくとも含み、

【化 1 2】



ここで、Y<sup>1</sup>、R、R'、m、m'、n、 環、 環、X<sup>2</sup>、Y<sup>2</sup>、R<sub>a</sub> 及び R<sub>b</sub> は、

40

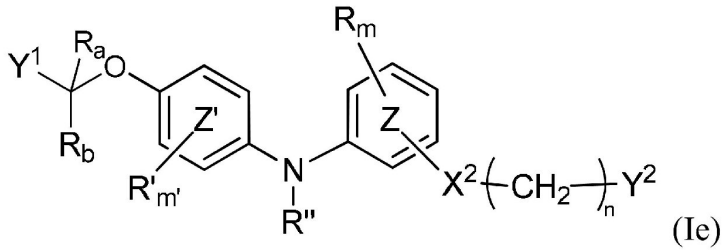
上記に定義されたとおりであり、Xは、塩素原子、ヨウ素原子又は臭素原子であり、並びに、Y<sup>1</sup>は、フェニル基、ピリジン基、ピラジン基、ピリダジン基又はピリミジン基である、  
前記方法。

【請求項 1 7】

ボルティモア分類の第IV群又は第V群に属するRNAウイルスによって引き起こされるRNAウイルス感染の処置及び/又は予防における使用の為の医薬であって、下記の式 (Ie) の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つを含む、前記医薬。

50

## 【化 1 3】



ここで、

## 【化 1 4】



環及び

環は独立して、フェニレン基又はピリジレン基を意味し、

Y<sup>1</sup>が、フェニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基又はピリミジニル基から選択されるアリール基を表し、該アリール基は、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、シアノ基、(C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>)アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、-SO<sub>2</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基、-SO<sub>3</sub>H基、-OH基、-O-SO<sub>2</sub>-OR<sub>c</sub>基又は-O-P(=O)-(OR<sub>c</sub>)(OR<sub>d</sub>)基から選択される1つ又は2つの基によって置換されていてもよい、

R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>及びR<sub>d</sub>は独立して、水素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表し、X<sup>2</sup>は、

-O-基、

-NH-基、

-S-基、

-CO-NH-基、

-NH-CO-NH-基、

-NH-CO-基、

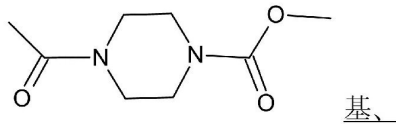
-CH(OH)-基、

-CH(COOH)NH-基、

-CH(COOCH<sub>3</sub>)NH-基、

-C(OH)(CH<sub>2</sub>OH)-、

## 【化 1 5】



1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む二価の5員環ヘテロ芳香族環、例えばトリアゾール、テトラゾール又はオキサジアゾール、

-SO<sub>2</sub>-基、

又は、

-SO<sub>2</sub>-NH-基

を表し、

nは、0、1、2又は3であり、

m及びm'は独立して、0、1又は2であり、

Y<sup>2</sup>は、

水素原子、

ヒドロキシル基、

10

20

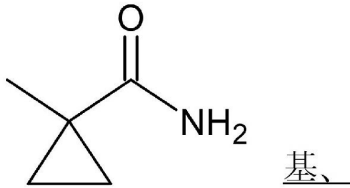
30

40

50

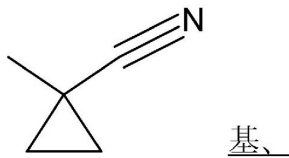
(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシ基、  
-CHC(OH)<sub>2</sub>、  
COOR<sub>f</sub>、ここで、R<sub>f</sub>は、水素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表す、  
モルホリニル基、  
ジヒドロピラニル基、

【化16】



10

【化17】



20

-PO(OR<sub>f</sub>)(OR<sub>i</sub>)基、ここで、R<sub>f</sub>及びR<sub>i</sub>は独立して、水素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表す、

オキセタニル基、  
-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>基、  
-NHCOO-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、  
又は、

-CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>基、ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は独立して、水素原子、フッ素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>のうち2つ以上が水素原子ではないと理解され、又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒に(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル基を形成し、該(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル基は、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、ハロゲン原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシ基の1つ又は2つによって置換されていてもよく、並びに、該(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル基は、酸素原子によって上記R<sup>1</sup>及び/又はR<sup>2</sup>上で介在されていてもよい、

30

又は代替的に、X<sup>2</sup>-Y<sup>2</sup>は、-CONR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>基を表し、ここで、R<sub>c</sub>及びR<sub>d</sub>は窒素原子と一緒に複素環式基を形成し、該複素環式基は、ヒドロキシ基又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基によって置換されていてもよい、

R及びR'は独立して、  
(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、  
-S-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、  
(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル基、  
ハロゲン原子、

40

トリフルオロメチル基、  
-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、  
(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルケニル基、  
(C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>)アルコキシ基、  
-SO<sub>2</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基、  
-SO<sub>3</sub>H又はSO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>基、  
-OH基、

-CONHR<sub>g</sub>、ここで、R<sub>g</sub>は、水素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表す、  
-O-SO<sub>2</sub>-OR<sub>c</sub>基、  
アゼチジニル基、

50

モルホリニル基、又は  
シアノ基

を表し、

R' は、水素原子、-COOH基によって置換されていてもよい(C<sub>4</sub>)アルキル基を表す。

【請求項 18】

ボルティモア分類の第IV群又は第V群に属するRNAウイルスによって引き起こされる前記RNAウイルス感染が、RSVウイルス感染、チクングニアウイルス感染、インフルエンザウイルス感染及びデングウイルス感染の中から選択される、請求項17に記載の医薬品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、RNAウイルス感染、最も好ましくは、ボルティモア分類の第IV群又は第V群に属するRNAウイルスによって引き起こされるRNAウイルス感染、を予防し及び/又は処置する為に有用な化合物に関する。

【0002】

本発明はさらに、幾つかの新規な化合物、特に、RNAウイルス感染、最も好ましくは、ボルティモア分類の第IV群又は第V群に属するRNAウイルスによって引き起こされるRNAウイルス感染、を予防し及び/又は処置する為に有用な幾つかの新規な化合物、に関する。

【0003】

本発明はさらに、上記の新規な化合物を含む医薬組成物、及びそれらを得る為に化学合成方法に関する。

20

【背景技術】

【0004】

ウイルスは、世界中の病気の主な原因の1つである。ウイルスは一般に、それらが完全に自律的な複製メカニズムを有していない為に、生細胞内でのみ複製する小さな非生物の感染性病原体として定義される。形状及びサイズは多様であるが、ウイルスは典型的には、ウイルス粒子(「ビリオン」として知られている)からなり、少なくとも1つの核酸分子と、任意的にウイルスの種類に依存して、1以上のタンパク質又は核タンパク質とを含むタンパク質コートから作られる。

【0005】

30

ウイルスは完全に自律的な複製メカニズムを有していないので、ウイルス自身の複数のコピーを複製し且つ生成する為に、感染された細胞又は宿主の機構及び代謝に必然的に依存しなければならない。

【0006】

ウイルスの複製サイクルは種の間で大きく異なるけれども、ウイルスのライフサイクルは、下記の基本的な6つの工程、すなわち、付着、侵入、脱コーティング、複製、組み立て、そして放出、を含むことが一般的に認識されている。

【0007】

標的ウイルスの性質に依存して、これらのメカニズムの1以上を妨害する治療分子が設計されてきている。

40

【0008】

それらの中で、複製工程はまた、ウイルスゲノムの増殖だけでなく、ウイルスタンパク質のウイルスメッセンジャーRNAの合成、及び宿主の転写又は翻訳機構の調節を含む。しかしながら、ゲノムのタイプ(一本鎖、二本鎖、RNA、DNAなど)がこの複製工程を劇的に特徴付けることがまた明らかである。例えば、ほとんどのDNAウイルスは核内で集合するが、ほとんどのRNAウイルスは細胞質内でのみ展開する。また、一本鎖RNAウイルス、例えばインフルエンザ、が宿主のRNAスプライシング及び成熟機構を使用しているという証拠が増えてきている。

【0009】

従って、複製工程における所与のタイプのゲノムの影響を考慮して、ウイルスのボルテ

50

イモア(Baltimore)分類が開発された。この分類は、ゲノムのウィルスタイプに依存してウィルスを科(または「群」)にクラスター化する。2018年と同様に、現在のウィルス分類は、下記の7つの異なる群で構成されている。

第I群：二本鎖DNAウィルス(dsDNA)；

第II群：一本鎖DNAウィルス(ssDNA)；

第III群：二本鎖RNAウィルス(dsRNA)；

第IV群：(+)ストランド又はセンスウィルス((+)ssRNA)；

第V群：(-)ストランド又はアンチセンスRNAウィルス((-)ssRNA)；

第VI群：DNA中間体を有する一本鎖RNAウィルス(ssRNA-RT)；

第VII群：RNA中間体を有する二本鎖DNAウィルス(dsDNA-RT)。

10

#### 【0010】

その分類に従うと、第VI群に属するウィルスは、厳密な感覚で、RNAウィルスでない。同じ理由で、第VII群に属するウィルスは、厳密な感覚で、DNAウィルスでない。第VI群に属するウィルスファミリー(virus family)の十分に研究された例の1つは、HIVを含むレトロウィルス科(レトロウィルス)である。第VII群に属するウィルスファミリーの十分に研究された例の1つは、B型肝炎ウィルス(HBV：Hepatitis B virus)を含むヘパドナウィルス科である。

#### 【0011】

第IV群に関連するウィルスの代表として、ピコルナウィルス(Picornaviruses)(A型肝炎ウィルス(Hepatitis A virus)、エンテロウィルス(enteroviruses)、ライノウィルス(rhinoviruses)、ポリオウィルス(poliovirus)、及び口蹄疫ウィルス(foot-and-mouth virus)などの周知のウィルスを含むウィルスファミリー)、SARSウィルス、C型肝炎ウィルス(Hepatitis C virus)、黄熱病ウィルス(yellow fever virus)、及び風疹ウィルス(rubella virus)が挙げられうる。トガウィルス(Togaviridae)科がまた第IV群に属し、且つその既知の属はアルファウィルスであり、該アルファウィルスはチクングニアウィルス(Chikungunya virus)を包含する。フラビウィルス(Flaviridae)がまた、第IV群に属するファミリーであり、蚊によって媒介される有名なウィルス、すなわちデング熱ウィルス(Dengue virus)を包含する。

20

#### 【0012】

第V群に関連するウィルスの代表として、エボラウィルスを包含するフィロピリダエ(Filoviridae)ウィルス、呼吸器合胞体ウィルス(RSV：Respiratory Syncytial virus)を包含するパラミクソウィルス(Paramyxoviridae)科、ラドピリダエ(Rhabdoviridae)科、A型インフルエンザウィルス、B型インフルエンザウィルス及びC型インフルエンザウィルスを包含するオルトミクソウィルス(Orthomyxoviridae)科が挙げられうる。

30

#### 【0013】

本発明の枠組みに特に焦点を合わせられたウィルスファミリー内のグループは、RNAウィルス、特に一本鎖RNAウィルス、より特にはボルティモア分類の第IV群又は第V群に属するRNAウィルス、を包含するウィルスである。

#### 【0014】

RNAウィルス感染、特に一本鎖RNAウィルス、より特にはボルティモア分類の第IV群及び第V群に属するウィルスからのRNAウィルス感染、によって生じる疾病の処置法はほとんど無い。処置は症状を和らげることに焦点が合わせられている。それ故に、RNAウィルス感染、例えば第IV群及び第V群からのRNAウィルス感染を処置する為の新たな抗ウィルス薬、特に小さな化学分子、を特定する必要性がなおある。

40

#### 【発明の概要】

#### 【0015】

##### 定義

本明細書において使用される場合、語「患者」は、動物、例えば繁殖、会社若しくは保存の目的の為の貴重な動物、又は好ましくは、本明細書に記載されている1以上の疾病及び状態に苦しんでいる若しくは苦しむ可能性のあるヒト又はヒトの子供、のいずれかを云

50

う。

【0016】

特に、本出願で使用される場合、語「患者」は、哺乳動物、例えばげっ歯類、猫、犬、霊長類又はヒトを云い、好ましくは、該対象はヒトであり且つまた、鳥に及ぶ。

【0017】

本明細書に記載された疾病及び状態の処置を必要としている患者の特定は、当業者の能力及び知識の十分に範囲内である。当分野における獣医師又は医師は、臨床検査、身体検査、医学的／家族歴又は生物学的及び診断的検査を使用することによって、そのような処置を必要とする患者を容易に特定することができる。

【0018】

本発明の文脈において、本明細書において使用される場合、語「処置する」又は「処置」は、RNAウイルス感染、より特には第IV群又は第V群由来のRNAウイルス感染、に起因する疾病若しくはそのような疾病の1以上の症状の進行を逆転、緩和、阻害し、又は該疾病若しくは症状を予防することを意味する。

【0019】

本明細書において使用される場合、「有効量」は、本明細書に記載された疾病及び状態、すなわちRNAウイルス感染、より特には第IV群又は第V群由来のRNAウイルス感染、の症状を予防し、軽減し、排除し、処置し、又は制御する際に有効である本発明の化合物の量を云う。語「制御する」は、本明細書に記載された疾病及び状態の進行を遅らせる、中断する、阻む又は停止する可能性があるすべてのプロセスを云うことが意図されるが、必ずしも全ての疾病及び状態の症状の完全な排除を示すわけではなく、予防的処置を包含することが意図される。

【0020】

語「有効量」は、「予防有効量」並びに「処置有効量」を包含する。

【0021】

本明細書において使用される場合、語「予防する」は、所与の現象の発症、すなわち、本発明においてRNAウイルス感染、より特には第IV群又は第V群由来のRNAウイルス感染、に起因する疾病、の危険性を軽減し又は該発症を遅らせることを意味する。

【0022】

本明細書において使用される場合、「予防する」はまた、「発症の可能性を低減する」又は「再発症の可能性を低減する」を包含する。

【0023】

語「予防有効量」は、RNAウイルスによる、より特には第IV群又は第V群由来のRNAウイルスによる、疾病の遅延された発症を予防する際に、感染の前に、すなわちRNAウイルスへの、より特には第IV群又は第V群由来のRNAウイルスへの、暴露期間の前、その間及び／又はそのわずかに後に投与される場合に、RNAウイルスによる、より特にはポルティモア分類の第IV群又は第V群由来のRNAウイルスによる、疾病の可能性を阻害し、予防し、減少させる際に、又はRNAウイルス感染、より特には第IV群又は第V群由来のRNAウイルス感染、を予防する際に、有効である本発明の化合物の濃度を云う。

【0024】

同様に、語「処置有効量」は、RNAウイルス感染を処理する際に有効である化合物の濃度、例えば、感染が発生した後に投与された場合に、検査後、RNAウイルス感染における減少をもたらす化合物の濃度、を云う。

【0025】

本明細書において使用される場合、語「薬学的に許容される」は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は合理的な利益／危険比に見合った他の問題の合併症なしに人間及び動物の組織との接触に適した化合物、物質、添加剤、組成物、又は剤形を云う。

【0026】

本明細書において使用される場合、「ウイルス感染又はウイルス関連状態」は、ウイル

10

20

30

40

50

ス、より特には、RNAゲノムを有するウィルス、特別には、ボルティモア分類に従う第IV群又は第V群に属するRNAウィルス、に関連する状態の感染を云う。ウィルスはさらに、異なる科(families)、目(orders)及び属(genus)に分類されうる。

【0027】

参考までに、本明細書において報告されている「ボルティモア分類」の内容は、<http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>で、2018年3月12日にオンラインでリリースされている2017 International Committee of Taxonomy of Viruses(ICTV: International Committee of Taxonomy of Viruses)のデータベースに記載されているウィルス分類にさらに言及されている。この分類法は、本明細書中にその全体が組み込まれている。

10

【0028】

アルファウィルスは特に、本発明によって考慮され得、且つ第IV群RNAウィルス及びトガウィルス科に属し得、それは、ポジティブセンス(positive-sense)一本鎖RNAウィルス又は(+)-ssRNAウィルスとして定義されることができる。2017年のウィルス分類に従うと、それらの目(order)は「未割り当て」である。トガウィルス科は、アルファウィルス属とルビウィルス属を包含する。

【0029】

本発明で考慮されるアルファウィルスの例は、下記を包含する：バーマフォレストウィルス(Barmah Forest virus)、チクングニアウィルス(Chikungunya virus)、マヤロウィルス(Mayaro virus)、オニョンニョンウィルス(O'nyong'nyong virus)、ロスリバーウィルス(Ross River virus)、セムリキフォレストウィルス(Semliki Forest virus)、ウナウィルス(Una virus)、東部ウマ脳炎ウィルス(Eastern equine encephalitis virus)、トネートウィルス(Tonate virus)、ベネズエラウマ脳炎ウィルス(Venezuelan equine encephalitis virus)及びウェスターウマ脳炎ウィルス(Wester equine encephalitis virus)。

20

【0030】

より好ましくは、本発明に従うアルファウィルス感染又はアルファウィルス関連状態は、チクングニアウィルス感染又はチクングニアウィルス関連状態である。

【0031】

より特には、チクングニアウィルス(CHIKV: Chikungunya virus)は、トガウィルス科、すなわちボルティモア分類の第IV群、に属するアルファウィルス属、に属するRNAウィルス、である。チクングニア熱は、1952年にタンザニア南部で発生した際に最初に報告された蚊媒介性ウィルス性疾患である。CHIKVは、およそ12kbのヌクレオチド長のゲノムを有する、エンベロップのある、ポジティブセンスの一本鎖RNAウィルスである。CHIKVのゲノムは下記の通りに構成されている：5'-cap-nsPI-nsP2-nsP3-nsP4-(接合領域)-C-E3-E2-6k-E1-poly(A)-3'、その中で、最初の4つのタンパク質(nsPI-4)は非構造タンパク質であり、及び構造タンパク質はキャプシド(C)とエンベロープタンパク質(E)である。アフリカ、アジア、及びインド洋の島々から分離されたCHIKVの間には、明確な血清型の違いはない。E1遺伝子配列に基づく系統発生分析は、CHIKVを3つの遺伝子型(系統)、すなわちアジア、東/中央/南アフリカ(ECSA: east/central/south African)、西アフリカ、にグループ化できる。アジアの遺伝子型は、ECSA及び西アフリカの遺伝子型とヌクレオチドレベルでそれぞれ-5%及び-15%異なっていた。アフリカの遺伝子型(ECSA対西アフリカ)は、-15%発散していた。3つの遺伝子型にわたるアミノ酸の同一性は、95.2~99.8%で変化した。

30

40

【0032】

チクングニアウィルスは、重度の罹患率に関連付けられた発生を引き起こしうる。

【0033】

チクングニア熱は、感染した蚊によって人間に感染するウィルス性疾患である。ネッタイシマカ(Ae. Aegypti)及びヒトスジシマカ(Ae. Albopictus)の両方が、チクングニア熱の大発生に関係していた。ネッタイシマカは熱帯と亜熱帯内に閉じ込められている一方

50

、ヒトスジシマカはまた、温帯及び寒冷の温帯地域で発生する。ここ数十年で、ヒトスジシマカはアジアから広がり、アフリカ、ヨーロッパ及び南北アメリカの地域に定着してきた。

【0034】

チクングニアウィルスに感染した後、平均2～4日間の潜伏期間があり、その後疾病の症状が続く。そのような症状の中には、発熱及び重度の関節痛が挙げられうる。他の症状は、筋肉痛、頭痛、吐き気、背中の痛み、倦怠感、筋肉痛、及び発疹を包含する。チクングニア熱の重篤な臨床症状がまた発生する可能性があり、例えば、出血熱、結膜炎、羞明、肝炎、口内炎である。神経学的症状、例えば脳炎、熱性けいれん、髄膜症候群、及び急性脳症がまた報告された。

10

【0035】

関節痛はしばしば衰弱され、且つ持続時間は変わることができる。

【0036】

人間の居住地に対する蚊の繁殖地の近接は、チクングニア熱の有意な危険因子である。

【0037】

チクングニアウィルスの分布は、主にアフリカ、インド及び東南アジアで生じる。ここ数十年で、チクングニア熱の蚊の媒介動物がヨーロッパ及び南北アメリカに広がった。2007年に、疾病の伝染が、イタリア北東部での局地的な発生で初めて報告された。その後、発生が、フランス及びクロアチアで記録されている。

【0038】

様々な血清型を示すデングウィルスがまた、本発明によって考慮され得、且つ第IV群のRNAウィルス及びフラビウィルス科に関係し、それらは、ポジティブセンス一本鎖RNA又は(+)ssRNAウィルスとして定義されることができ。より特には、デングウィルスは、ボルティモア分類の第IV群に属する(+)ssRNAウィルスである。それは、フラビウィルス科に属するフラビウィルス属の一部である。フラビウィルス科に関連する他のウィルスは、C型肝炎ウィルス及び黄熱病ウィルスである。

20

【0039】

モノネガウィルス(Mononegavirales)目のウィルスがまた、本発明によって特に考慮される。モノネガウィルス目は、ボルティモア分類の第V群に属するウィルスを包含する。2018年現在、この目は主に下記のウィルス科を包含する：ボルナウィルス科(Bornaviridae)、ミモナウィルス科(Mymonaviridae)、フィロウィルス科(Filoviridae)、ニヤミウィルス科(Nyamiviridae)、パラミクソウィルス科(Paramyxoviridae)、ニューモウィルス科(Pneumoviridae)、ラブドウィルス科(Rhabdoviridae)、及びサンウィルス科(Sunviridae)。

30

【0040】

ヒト呼吸器合胞体ウィルス(HRSV: Human respiratory syncytial virus)は、気道感染症を引き起こす合胞体ウィルスである。それは、乳児期及び小児期の下気道感染症及び通院の主な原因である。HRSVウィルスは特に、本発明によって考慮され得、且つRNAウィルスの第V群に関係している。より特にはRSVウィルスは、ボルティモア分類の第V群に属する(-)ssRNAウィルスである。それは、モノネガウィルス目に属するパラミクソウィルス科の一部であるニューモウィルスである。モノネガウィルス目の他のウィルスの中で、本発明によって特に考慮されるものは、はしかウィルス(measles virus)、ムンプスウィルス(mumps virus)、ニパウィルス(Nipah virus)、狂犬病ウィルス(rabies virus)、及びヒトパラインフルエンザウィルス(human parainfluenza virus) (HPIV-1、HPIV-2、HPIV-3及びHPIVを包含する)を包含する。注目すべきことに、該パラミクソウィルス科の亜科は、2016年に更新されたモノネガウィルス目の分類法を参照することにより、パラミクソウィルス科に慣習的に統合された。

40

【0041】

パラミクソウィルス科の中で特に考慮されているウィルス属には、アクアパラミクソウィルス(Aquaparamyxovirus)属、アブラウィルス(Avulavirus)属、フェラウィルス(Fer

50

lavirus)属、ヘニパウイルス(Henipavirus)属、モルビリウイルス(Morbillivirus)属、レスピロウイルス(Respirovirus)属、及びルブラウイルス(Rubulavirus)属を包含する。

【0042】

オルトミクソウイルス科のウイルスがまた、本発明によって特に考慮される。オルトミクソウイルス科は、2017年のウイルス分類に従うと「未割り当て(Unassigned)」目に属する。オルトミクソウイルス科で特に考慮されているウイルス属は、アルファインフルエンザウイルス(Alphainfluenzavirus)、ベタインフルエンザウイルス(Betainfluenzavirus)、デルタインフルエンザウイルス(Deltainfluenzavirus)、ガンマインフルエンザウイルス(Gammainfluenzavirus)、イサウイルス(Isavirus)、クアランジャウイルス(Quarantavirus)、及びトゴトウイルス(Thogotovirus)を包含する。

10

【0043】

インフルエンザウイルスA、インフルエンザウイルスB、インフルエンザウイルスCは、特に本発明によって考慮され、且つネガティブセンスの一本鎖RNA又は(-)ssRNAウイルスとして定義されることができる第V群RNAウイルス及びオルトミクソウイルス科に関係しうる。イサウイルス及びトゴトウイルスがまた、オルトミクソウイルス目に属する。

【発明が解決しようとする課題】

【0044】

本発明者等らは、アリール-N-アリール化合物が、RNAウイルス、より特にボルティモア分類の第IV群又は第V群に属する一本鎖RNAウイルス、に対して幅広いスペクトル活性を有することを驚くべきことに発見した。第IV群又は第V群はそれぞれ、(+ssRNAウイルス及び(-)ssRNAウイルスを包含し、それらはまた、(+ssRNAウイルス及び(-)ssRNAウイルスを包含し、それはまた、ポジティブ-センス一本鎖RNAウイルス及びネガティブ-センス一本鎖RNAウイルスを云う。

20

【0045】

参考までに、「ボルティモア分類」の内容は、2017年のウイルス分類(Virus Taxonomy)に関する第10回報告書に記載されているウイルスの分類と命名法に照らして考慮されている。

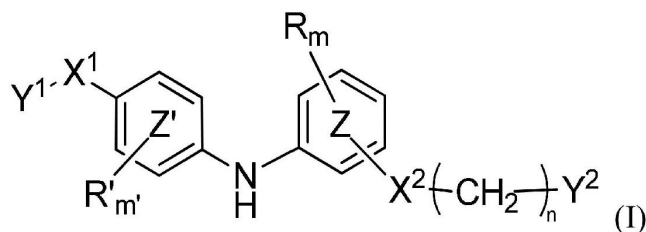
【0046】

本発明の明細書は、ボルティモア分類の第IV群又は第V群に属するRNAウイルスによって引き起こされるRNAウイルス感染、特に、チクングニアウイルス感染、デングウイルス感染、インフルエンザウイルス感染若しくはRSVウイルス感染、又はウイルス関連状態、の処置及び/又は予防における使用の為の下記の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つを開示する。

30

【0047】

【化1】



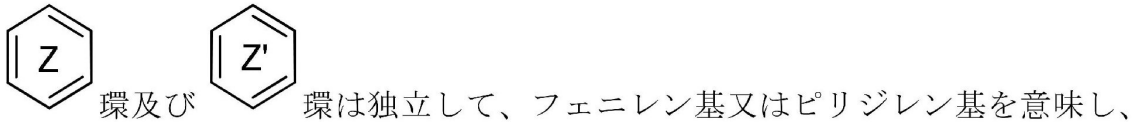
40

【0048】

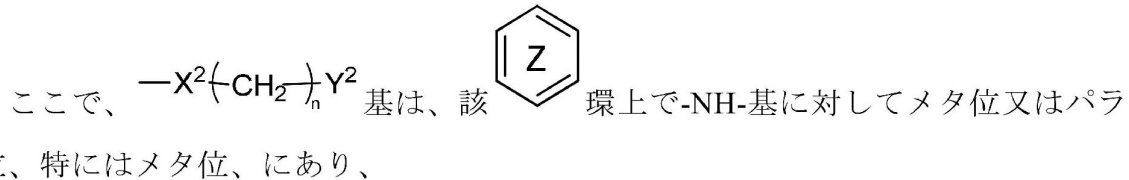
ここで、

50

## 【化2】



## 【化3】



10

$X^1$ は、アルケニレン基、特に、エテニレン基、-NH-CO-基、-CO-NH-基、-CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>O-基、を表し、

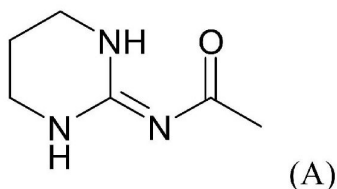
$Y^1$ は、2-ピリジル基又はピリミジニル基から選択されるアリール基を表し、ここで、該ピリミジニル基の窒素原子の一つは、 $X^1$ に対してオルト位にある、

又は代替的に、 $X^1$ - $Y^1$ は、下記の式のグループ(A)を表し、

【0049】

20

## 【化4】



【0050】

$X^2$ は、-CO-NH-基、-NH-CO-NH-基、-OCH<sub>2</sub>-基、-NH-CO-基、又は-SO<sub>2</sub>-NH-基を表し、

30

$n$ は、0、1、2又は3であり、

$m$ 及び $m'$ は独立して、0、1又は2であり、

$Y^2$ は、水素原子、ヒドロキシル基又は-CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>基を表し、ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は独立して、水素原子、フッ素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ のうちの2つ以上が水素原子ではないと理解され、又は $R^1$ 及び $R^2$ は、それらが結合している炭素原子と一緒に(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル基を形成し、ここで、該(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル基は任意的に、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、ハロゲン原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシ基の1つ又は2つによって置換されていてもよく、並びに、該(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル基は、任意的に酸素原子によって上記 $R^1$ 及び/又は $R^2$ 上で介在されていてもよい、

40

$R$ 及び $R'$ は独立して、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル基、(C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>)アルコキシ基、-SO<sub>2</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基、-SO<sub>3</sub>H基、-OH基、-O-SO<sub>2</sub>-OR<sub>c</sub>基、又は-O-P(=O)-(OR<sub>c</sub>)(OR<sub>d</sub>)基を表し、

$R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 及び $R_d$ は独立して、水素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表し、

但し、 $X^1$ が-CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>O-基である場合、 $Y^1$ はさらに、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、シアノ基、(C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>)アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、-SO<sub>2</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基、-SO<sub>3</sub>H基、-OH基、-O-SO<sub>2</sub>-OR<sub>c</sub>基又は-O-P(=O)-(OR<sub>c</sub>)(OR<sub>d</sub>)基から選択される1つ又は2つの置換値によって任意的に置換されていてもよい、3-ピリジル、4-ピリジル又はフェニル基でありうる。

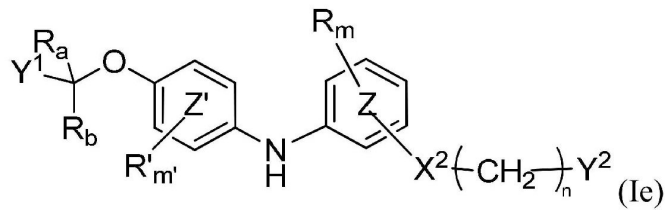
【0051】

50

第1の観点に従うと、本発明は、下記の式(1e)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つに関する。

【0052】



【化5】



10

ここで、

【化6】


Y<sup>1</sup>、R、R'、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、m、m'、環、環、X<sup>2</sup>、n及びY<sup>2</sup>は、式(I)について上記で定義された通りである。

20

【0053】

上記第1の観点にさらに従うと、本発明はさらに、下記の式(1e)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つに関し、

【化7】

ここで、該環上での-X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Y<sup>2</sup>基は、該環上で-NH-基に対してメタ位又はパラ位、好ましくはメタ位、にあり、

30

mは0であり、nは、0、1、2又は3であり、

Y<sup>1</sup>が任意的に、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、シアノ基、(C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>)アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、-SO<sub>2</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基、-SO<sub>3</sub>H基、-OH基、-O-SO<sub>2</sub>-OR<sub>c</sub>基又は-O-P(=O)-(OR<sub>c</sub>)(OR<sub>d</sub>)基から選択される1つ又は2つの基によって置換されていてもよい、ピリジル又はフェニル基を表し、

Y<sup>2</sup>が、水素原子、ヒドロキシル基又は-CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>基を表し、ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は独立して、水素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルキル基を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>のうち2つ以上が水素原子ではないと理解され、又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒に(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル基を形成し、該(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル基は任意的に、1つ又は2つのハロゲン原子によって置換されていてもよく、並びに、該(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル基は任意的に、酸素原子によって上記R<sup>1</sup>及び/又はR<sup>2</sup>上で介在されていてもよい。

40

【0054】

第2の観点に従うと、本発明は、ボルティモア分類の第IV群又は第V群に属するRNAウイルスによって引き起こされるRNAウイルス感染、特に、チクングニアウイルス感染、デングウイルス感染、インフルエンザウイルス感染若しくはRSVウイルス感染、又はウイルス関連状態、処置及び/又は予防における使用の為に上記された式(1e)の化合物を開示する。

【0055】

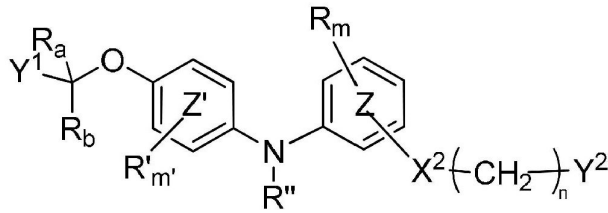
第3の観点に従うと、本発明は、下記の式(1e)の化合物、又はその薬学的に許容される塩

50

のいずれか一つに関し、

【 0 0 5 6 】

【 化 8 】



10

ここで、

【 化 9 】



環及び環は独立して、フェニレン基又はピリジレン基を意味し、

Y<sup>1</sup>が、フェニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基又はピリミジニル基から選択されるアリール基を表し、該アリール基は任意に、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、シアノ基、(C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>)アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、-SO<sub>2</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基、-SO<sub>3</sub>H基、-OH基、-O-SO<sub>2</sub>-OR<sub>c</sub>基又は-O-P(=O)-(OR<sub>c</sub>)(OR<sub>d</sub>)基から選択される1つ又は2つの基によって置換されていてもよい、

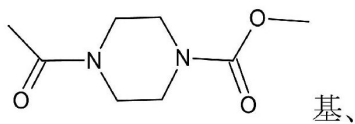
20

X<sup>2</sup>は、

- O-基、
- NH-基、
- S-基、
- CO-NH-基、
- NH-CO-NH-基、
- NH-CO-基、
- CH(OH)-基、
- CH(COOH)NH-基、
- CH(COOCH<sub>3</sub>)NH-基、
- C(OH)(CH<sub>2</sub>OH)-、

30

【 化 1 0 】



基、

1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む二価の5員環ヘテロ芳香族環、例えばトリアゾール、テトラゾール又はオキサジアゾール、

40

-SO<sub>2</sub>-基、

又は、

-SO<sub>2</sub>-NH-基

を表し、

nは、0、1、2又は3であり、

m及びm'は独立して、0、1又は2であり、

Y<sup>2</sup>は、

水素原子、

ヒドロキシル基、

50

(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)アルコキシ基、

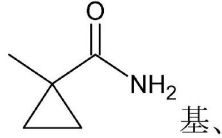
-CHC(OH)<sub>2</sub>、

COOR<sub>f</sub>、ここで、R<sub>f</sub>は、水素原子又は(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)アルキル基を表す、

モルホリニル基、

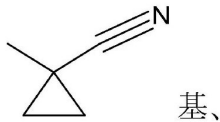
ジヒドロピラニル基、

【化 1 1】



10

【化 1 2】



-PO(OR<sub>f</sub>)(OR<sub>g</sub>)基、ここで、R<sub>f</sub>及びR<sub>g</sub>は独立して、水素原子又は(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)アルキル基を表す、

オキセタニル基、

-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>基、

-NHCOO-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)アルキル基、

又は、

-CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>基、ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は独立して、水素原子、フッ素原子又は(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)アルキル基を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>のうち2つ以上が水素原子ではないと理解され、又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒に(C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>)シクロアルキル基を形成し、該(C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>)シクロアルキル基は任意的に、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)アルキル基、ハロゲン原子又は(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)アルコキシ基の1つ又は2つによって置換されていてもよく、並びに、該(C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>)シクロアルキル基は任意的に、酸素原子によって上記R<sup>1</sup>及び/又はR<sup>2</sup>上で介在されていてもよい、

30

又は代替的に、X<sup>2</sup>-Y<sup>2</sup>は、-CONR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>基を表し、ここで、R<sub>c</sub>及びR<sub>d</sub>は窒素原子と一緒に複素環式基を形成し、該複素環式基は任意的に、ヒドロキシ基又は(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)アルキル基によって置換されていてもよい、

R及びR'は独立して、

(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)アルキル基、

-S-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)アルキル基、

(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>)シクロアルキル基、

ハロゲン原子、例えばフッ素原子、

トリフルオロメチル基、

-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)アルキル基、

(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>)シクロアルケニル基、

(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルコキシ基、

-SO<sub>2</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基、

-SO<sub>3</sub>H又はSO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>基、

-OH基、

-CONHR<sub>g</sub>、ここで、R<sub>g</sub>は、水素原子又は(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)アルキル基を表し、

-O-SO<sub>2</sub>-OR<sub>c</sub>基、

アゼチジニル基、

モルホリニル基、又は

シアノ基

40

50

を表し、

R' は、水素原子、任意的に-COOH基によって置換されていてもよい(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表す。

【0057】

第4の観点に従うと、本発明は、医薬品として使用する為の、上記に定義された式(Ie)の化合物に関する。

【0058】

第5の観点に従うと、本発明は、ボルティモア分類の第IV群又は第V群に属するRNAウイルスによって引き起こされるRNAウイルス感染、特に、チクングニアウイルス感染、デングウイルス感染、インフルエンザウイルス感染若しくはRSVウイルス感染、又はウイルス関連状態、の処置及び/又は予防における使用の為の上記に定義された式(Ie)の化合物に関する。

10

【0059】

上記された化合物(I)及び(Ie)は特に、ウイルス感染又は関連状態、特にボルティモア分類の第IV群又は第V群に属するRNAウイルスによって引き起こされるRNAウイルス感染又は関連状態、より好ましくはチクングニアウイルス感染、デングウイルス感染、インフルエンザウイルス感染若しくはRSVウイルス感染、又はウイルス関連状態、を処置し又は予防する為に適している。

【0060】

上記された化合物はさらにより特に、チクングニアウイルス感染、デングウイルス感染若しくはRSVウイルス感染又はウイルス関連状態、最も特にRSVウイルス感染、を処置し又は予防する為に適している。

20

【0061】

本発明の更なる観点は、例えば医薬、医薬組成物及び合成プロセスとしての式(Ie)の新規な化合物の使用であり、本明細書の以下に説明されるであろう。

【0062】

特定の実施形態に従うと、本特許明細書の主題は、ボルティモア分類の第IV群又は第V群に属するRNAウイルスによって引き起こされるRNAウイルス感染、特にチクングニアウイルス感染、デングウイルス感染、インフルエンザウイルス感染若しくはRSVウイルス感染、又はウイルス関連状態、の処置及び/又は予防における使用の為の上記で定義された式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を記載し、ここで、アルケニレン基は(E)-アルケニレン基であり、

30

m及びm' は独立して、0又は1であり、

Y<sup>2</sup>が、-CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>基を表し、ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は独立して、水素原子、フッ素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルキル基を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>のうち2つ以上が水素原子ではないと理解され、若しくはR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒に(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル基を形成し、該(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル基は任意的に、1つ又は2つのハロゲン原子によって置換されていてもよく、並びに、該(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル基は任意的に、酸素原子によって上記R<sup>1</sup>及び/又はR<sup>2</sup>上で介在されていてもよい、

R及びR' は独立して、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルキル基、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル基又は(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルコキシ基を表す。

40

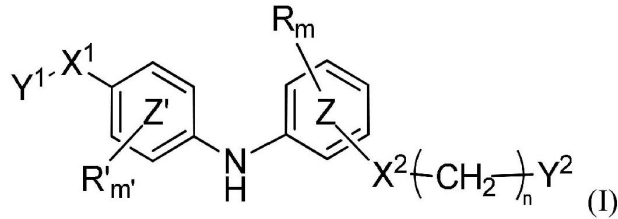
【0063】

さらなる実施態様に従うと、本特許明細書は、ボルティモア分類の第IV群又は第V群に属するRNAウイルスによって引き起こされるRNAウイルス感染の処置及び/又は予防における使用の為の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つを記載する。

【0064】

50

【化13】



【0065】

ここで、

10

【化14】



環及び 環は独立して、フェニレン基又はピリジレン基を意味し、

【化15】

ここで、 $-X^2-(CH_2)_n-Y^2$  基は、該 環上で-NH-基に対してメタ位又はパラ位にあり、

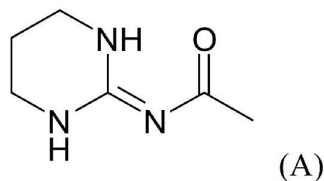
20

$X^1$ は、アルケニレン基、-NH-CO-基、-CO-NH-基、 $-CR_aR_bO$ -基を表し、

$Y^1$ は、2-ピリジル基又はピリミジニル基から選択されるアリール基を表し、ここで、ピリミジニル基の窒素原子の1つが、 $X^1$ に対してオルト位にあり、

又は代替的に、 $X^1-Y^1$ は、下記の式のグループ(A)を表し、

【化16】



30

【0066】

$X^2$ は、-CO-NH-基、-NH-CO-NH-基、 $-OCH_2$ -基、-NH-CO-基、又は $-SO_2-NH$ -基を表し、

$n$ は、0、1、2又は3であり、

40

$m$ 及び $m'$ は独立して、0、1又は2であり、

$Y^2$ は、水素原子、ヒドロキシル基又は $-CR^1R^2R^3$ 基を表し、ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は独立して、水素原子、フッ素原子又は $(C_1 \sim C_4)$ アルキル基を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ のうちの2つ以上が水素原子ではないと理解され、又は $R^1$ 及び $R^2$ は、それらが結合している炭素原子と一緒に $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル基を形成し、該 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル基は任意的に、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル基、ハロゲン原子又は $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ基の1つ又は2つによって置換されていてもよく、並びに、該 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル基は任意的に、酸素原子によって上記 $R^1$ 及び/又は $R^2$ 上で介在されていてもよい、

$R$ 及び $R'$ は独立して、ハロゲン原子、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル基、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル基、 $(C_1 \sim C_5)$ アルコキシ基、 $-SO_2-NR_aR_b$ 基、 $-SO_3H$ 基、-OH基、 $-O-SO_2-OR_c$ 基又は-O-P

50

(=O)-(OR<sub>c</sub>)(OR<sub>d</sub>)基を表し、

R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>及びR<sub>d</sub>は独立して、水素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表し、

但し、X<sup>1</sup>が-CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>O-基である場合、Y<sup>1</sup>は任意的に、さらに、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、シアノ基、(C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>)アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、-SO<sub>2</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基、-SO<sub>3</sub>H基、-OH基、-O-SO<sub>2</sub>-OR<sub>c</sub>基又は-O-P(=O)-(OR<sub>c</sub>)(OR<sub>d</sub>)基から選択される1つ又は2つの置換値によって置換されていてもよい、3-ピリジル、4-ピリジル又はフェニル基であってもよい、

並びに、但し、Y<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>がエテニレン基を表し、X<sup>2</sup>が-CO-NH-基を表し、及びY<sup>2</sup>が-CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>基を表し、ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が独立して、水素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表し、及びm'が0と異なる。

【0067】

特定の実施形態に従うと、本発明は、上記で定義された式(1e)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つに関し、ここで、

【化17】



環及び環の両方がフェニレン基を表し、又は



環はピリジレン基を表し、及び環はフェニレン基を表す。

【0068】

別の実施態様において、本発明は、上記で定義された式(1e)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つに関し、ここで、

m及びmは独立して、0又は1であり、

Y<sup>2</sup>が-CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>を表し、ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は独立して、水素原子、フッ素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルキル基を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>のうち2つ以上が水素原子ではないと理解され、若しくはR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒に(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル基を形成し、該(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル基は任意的に、1つ又は2つのハロゲン原子によって置換されていてもよく、並びに、該(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル基は任意的に、酸素原子によって上記R<sup>1</sup>及び/又はR<sup>2</sup>上で介在されていてもよい、

R及びR'は独立して、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルキル基、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル基又は(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルコキシ基を表す。

【0069】

別の実施態様において、本発明は、式(1e)の化合物、ここで、R''が水素原子である、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つに関する。

【0070】

別の実施態様において、本発明は、式(1e)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つに関し、ここで、

Y<sup>1</sup>が、フェニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基又はピリミジニル基から選択されるアリール基を表し、該アリール基は任意的に、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、シアノ基、(C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>)アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基から選択される1つ又は2つの基によって置換されていてもよい。

【0071】

別の実施態様において、本発明は、式(1e)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つに関し、ここで、

X<sup>2</sup>は、

-O-基、

10

20

30

40

50

-NH-基、  
 -S-基、  
 -CO-NH-基、  
 -NH-CO-NH-基、  
 -NH-CO-基、

1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む二価の5員環ヘテロ芳香族環、例えばトリアゾール、テトラゾール又はオキサジアゾール、

-SO<sub>2</sub>-基、  
 又は、  
 -SO<sub>2</sub>-NH-基

を表す。

【0072】

別の実施態様において、本発明は、式(1e)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つに関し、ここで、

Y<sup>2</sup>は、

水素原子、  
 ヒドロキシル基、

-PO(OR<sub>f</sub>)(OR<sub>g</sub>)基、ここで、R<sub>f</sub>及びR<sub>g</sub>は独立して、水素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表す、

又は、

-CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>基、ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は独立して、水素原子、フッ素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>のうち2つ以上が水素原子ではないと理解され、又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒に(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル基を形成し、該(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル基は任意的に、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、ハロゲン原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシ基の1つ又は2つによって置換されていてもよく、並びに、該(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル基は任意的に、酸素原子によって上記R<sup>1</sup>及び/又はR<sup>2</sup>上で介在されていてもよい。

【0073】

別の実施態様において、本発明は、式(1e)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つに関し、ここで、

R及びR'は独立して、

(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、  
 (C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル基、  
 ハロゲン原子、例えばフッ素原子、  
 トリフルオロメチル基、又は、  
 -SO<sub>3</sub>H又はSO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>基

を表す。

【0074】

別の実施態様において、本発明は、式(1e)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つに関し、ここで、

【化18】



環及び環の両方がフェニレン基を表し、

R''は、水素原子であり、

Y<sup>1</sup>が、フェニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基又はピリミジニル基から選択されるアリール基を表し、該アリール基は任意的に、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、シアノ基、(C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>)アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキ

10

20

30

40

50

シ基から選択される1つ又は2つの置換基によって置換されていてもよい、

X<sup>2</sup>が、

-O-基、

-CO-NH-基、

-NH-CO-NH-基、

-NH-CO-基、

1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む二価の5員環ヘテロ芳香族環、例えばトリアゾール、テトラゾール又はオキサジアゾール、

又は

-SO<sub>2</sub>-NH-基、

を表し、

Y<sup>2</sup>が、

水素原子、

ヒドロキシル基、

-PO(OR<sub>f</sub>)(R<sub>f</sub>)基、ここで、R<sub>f</sub>及びR<sub>f</sub>は独立して、水素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表す、

又は

-CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>基、ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が独立して、水素原子、フッ素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>のうち2つ以上が水素原子ではないと理解され、又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒に(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル基を形成し、該(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル基は任意的に、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、ハロゲン原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシ基の1つ又は2つによって置換されていてもよく、該(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル基は任意的に、酸素原子によって上記R<sup>1</sup>及び/又はR<sup>2</sup>上で介在されていてもよい、

並びに、

R及びR'は独立して、

(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、

(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル基、

ハロゲン原子、例えばフッ素原子、

トリフルオロメチル基、

-SO<sub>3</sub>H又はSO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>基、又は

モルホリニル基

を表す。

【0075】

別の実施態様において、本発明は、式(1e)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つに関し、ここで、

【化19】



環及び



環の両方がフェニレン基を表し、

R''が水素原子であり、

Y<sup>1</sup>が、フェニル基又はピリジル基を表し、

X<sup>2</sup>が、

-O-基、

-CO-NH-基、

-NH-CO-NH-基、

又は、

1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む二価の5員環ヘテロ芳香族環、例えばトリアゾール

10

20

30

40

50

ル、テトラゾール又はオキサジアゾール、

を表し、

Y<sup>2</sup>が、

-PO(OR<sub>f</sub>)(R<sub>†</sub>)基、ここで、R<sub>f</sub>及びR<sub>†</sub>は独立して、水素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表す、

又は、

-CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>基、ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が独立して、水素原子、フッ素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>のうちの2つ以上が水素原子ではないと理解され、又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒に(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル基を形成する、

並びに、

R及びR'は独立して、

(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、

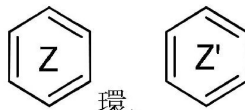
(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル基、又は、



モルホリニル基

を表す。

【0076】

【化20】



R、R'、R''、m、m'、環、環、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、n、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、R<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>に

ついて上記で定義された実施態様の任意の互いの組み合わせは、本発明の一部を形成する。

【0077】

本発明の好ましい実施態様に従うと、式(1e)の化合物は下記から選択される：

(36) N-(2-シクロペンチルエチル)-3-((4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(37) N-イソペンチル3-((4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(38) N-(2-シクロヘキシルエチル)-3-((4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(39) N-(2-シクロペンチルエチル)-3-((2-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(40) N-(2-シクロペンチルエチル)-3-((3-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(41) N-(2-シクロペンチルエチル)-3-((6-(ピリジン-2-イルメトキシ)ピリジン-3-イル)アミノ)ベンズアミド

(42) N-(2-シクロペンチルエチル)-6-((4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ピコリンアミド

(43) N-(2-シクロペンチルエチル)-3-((3-メトキシ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(44) N-(2-シクロペンチルエチル)-3-((5-(ピリジン-2-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド

(45) N-(2-シクロプロピルエチル)-3-((2-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(46) N-(2-シクロブチルエチル)-3-((2-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(47) N-(2-シクロヘキシルエチル)-3-((2-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

10

20

30

40

50

ル)アミノ)ベンズアミド

(48) N-(2-シクロブチルエチル)-3-((4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(49) N-(2-シクロプロピルエチル)-3-((4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(50) N-(2-シクロペンチルエチル)-3-((4-((2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(51) 3-((4-((2-シアノベンジル)オキシ)フェニル)アミノ)-N-(2-シクロペンチルエチル)ベンズアミド

(52) 3-((4-(ベンジルオキシ)フェニル)アミノ)-N-(2-シクロペンチルエチル)ベンズアミド 10

(53) N-(2-シクロペンチルエチル)-3-((3-ヒドロキシ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(54) N-イソペンチル3-((2-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(55) N-(2-シクロペンチルエチル)-3-((4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド

(56) N-(2-シクロヘキシルエチル)-3-((4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド

(57) 3-((2-エチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-N-イソペンチルベンズアミド 20

(58) N-(2-シクロペンチルエチル)-3-((2-エチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(59) N-(2-シクロプロピルエチル)-3-((4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド

(60) N-(2-シクロペンチルエチル)-3-((2-シクロプロピル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(61) 3-((2-シクロプロピル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-N-イソペンチルベンズアミド

(62) N-(シクロペンチルメチル)-3-((4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド 30

(63) N-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)-3-((4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(64) N-(ペンタン-2-イル)-3-((4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(65) 3-((4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ベンズアミド

(66) N-(2-シクロペンチルエチル)-3-((2-メチル-4-(1-(ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(67) N-イソペンチル3-((2-メチル-4-(1-(ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド 40

(68) 1-イソペンチル3-(3-((2-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)フェニル)尿素

(69) 3-((2-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-N-(オキセタン-3-イル)ベンズアミド

(70) N-(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)エチル)-3-((2-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(71) N-シクロペンチル-3-((2-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(72) 3-((2-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-N-(4-メチルペン 50

チル)ベンズアミド

(73) 3-(3-シクロペンチルプロポキシ)-N-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アニリン

(74) 3-((2-メチルペンチル)オキシ)-N-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アニリン

(75) N-(2-(シクロヘキシル)エチル)-3-((2-エチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(76) N-(2-(シクロヘキシル)エチル)-3-((2-シクロプロピル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(77) N-(1-メチルブチル)-3-((2-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

10

(78) N-(1-メチルブチル)-3-((2-エチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(79) N-(2-(シクロヘキシル)エチル)-3-((2-シクロプロピル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド

(80) (3-(シクロヘキシル)プロパンアミド), N-[3-([2-シクロプロピル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ)フェニル]

(81) N-(3-メチルブチル)-4-((2-シクロプロピル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(82) N-(2-(シクロペンチル)エチル)-3-((2-シクロプロピル-4-(フェニルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

20

(83) 3-(3-シクロヘキシルプロポキシ)-N-(2-シクロプロピル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アニリン

(84) 3-((2-シクロプロピル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(85) N-(2-シクロヘキシルエチル)-3-((2-シクロプロピル-4-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(86) N-(2-シクロヘキシルエチル)-6-((2-シクロプロピル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ピコリンアミド

(87) 3-((2-シクロプロピル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド

30

(88) N-(2-シクロヘキシルエチル)-5-((2-シクロプロピル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ニコチンアミド

(89) N-(2-シクロペンチルエチル)-3-((2-シクロプロピル-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)アミノ)ベンズアミド

(90) N-(2-シクロヘキシルエチル)-2-((2-シクロプロピル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)イソニコチンアミド

(91) N-(3-([4-(ベンジルオキシ)-2-tert-ブチルフェニル]アミノ}フェニル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド

(92) N-(3-([4-(ベンジルオキシ)-2-(シクロペンチ-1-エン-1-イル)フェニル]アミノ}フェニル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド

40

(93) N-(3-([4-(ベンジルオキシ)-2-シクロペンチルフェニル]アミノ}フェニル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド

(94) N-(3-([4-(ベンジルオキシ)-2-(メチルスルファニル)フェニル]アミノ}フェニル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド

(95) N1-[4-(ベンジルオキシ)-2-シクロプロピルフェニル]-N3-(3-シクロヘキシルプロピル)ベンゼン-1,3-ジアミン

(96) 1-(2-シクロヘキシルエチル)-3-[3-((2-シクロプロピル-4-[(ピリジン-2-イル)メトキシ]フェニル}アミノ)フェニル]尿素

(97) 1-(3-([4-(ベンジルオキシ)-2-シクロプロピルフェニル]アミノ}フェニル)-4-シク

50

## ロヘキシルブタン-1-オール

(98) N-(3-{[4-(ベンジルオキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}フェニル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド

(99) 3 シクロヘキシル N [3 {[4 [(4 フルオロフェニル)メトキシ] 2 (トリフルオロメチル)フェニル}アミノ)フェニル]プロパンアミド

(100) N-{3-[4-(シクロヘキシルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-2-シクロプロピル-4-[(ピリジン-2-イル)メトキシ]アニリン

(101) 2 {[4 (ベンジルオキシ) 2 tert ブチルフェニル]アミノ} N (2 シクロヘキシルエチル)ベンズアミド

(102) 1-シアノ-N-[3-({2-シクロプロピル-4-[(ピリジン-2-イル)メトキシ]フェニル}アミノ)-2-メチルフェニル]シクロプロパン-1-カルボキサミド 10

(103) 2 {[4 (ベンジルオキシ) 2 シクロプロピルフェニル]アミノ} N (3 シクロヘキシルプロピル)ベンズアミド

(104) 3 {[4 (ベンジルオキシ) 2 (トリフルオロメチル)フェニル]アミノ} N (2 シクロペンチルエチル)ベンズアミド

(105) 4 (ベンジルオキシ) N [3 (3 シクロヘキシルプロボキシ) 2 メチルフェニル] 2 シクロプロピルアニリン

(106) 2 シクロプロピル N {3 [(4 メチルペンチル)オキシ]フェニル} 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]アニリン

(107) N (3 {[4 (ベンジルオキシ) 2 メタンスルホニルフェニル]アミノ}フェニル) 3 シクロヘキシルプロパンアミド 20

(108) N'1 [3 ({2 シクロプロピル 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]フェニル}アミノ) 2 メチルフェニル]シクロプロパン 1,1 ジカルボキサミド

(109) [3 ({2 シクロプロピル 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]フェニル}アミノ) 2 メチルフェノキシ]亜リン酸

(110) 2 {[4 (ベンジルオキシ) 2 シクロプロピルフェニル]アミノ} N (シクロヘキシルメチル)ベンズアミド

(111) N (2 シクロヘキシルエチル) 3 ({2 シクロプロピル 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]フェニル}(メチル)アミノ)ベンズアミド

(112) 2 シクロプロピル N {3 [4 (3 メチルブチル) 1H 1,2,3 トリアゾール 1-イル]フェニル} 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]アニリン 30

(113) N (シクロペンチルメチル) 2 ({2 シクロプロピル 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]フェニル}アミノ)ベンズアミド

(114) 4 (ベンジルオキシ) N [3 (3 シクロヘキシルプロボキシ)フェニル] 2 (モルホリン 4 イル)アニリン

(115) 2 {[4 (ベンジルオキシ) 2 シクロプロピルフェニル]アミノ} N (2 シクロヘキシルエチル)ベンズアミド

(116) N (5 {[4 (ベンジルオキシ) 2 (トリフルオロメチル)フェニル]アミノ} 2 フルオロフェニル) 3 シクロヘキシルプロパンアミド

(117) N (2 シクロヘキシルエチル) 4 ({2 シクロプロピル 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]フェニル}アミノ)ピリジン 2 カルボキサミド 40

(118) N {3 [1 (3 シクロヘキシルプロピル) 1H 1,2,3,4 テトラゾール 5 イル]フェニル} 2 シクロプロピル 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]アニリン

(119) 4 (ベンジルオキシ) N [3 (3 シクロヘキシルプロボキシ)フェニル] 2 (プロパン 2-イル)アニリン

(120) 2 ({2 シクロプロピル 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]フェニル}アミノ) N (3,3,3

トリフルオロプロピル)ベンズアミド

(121) 3 シクロヘキシル N [2 フルオロ 5 ({4 [(4 フルオロフェニル)メトキシ] 2 メチルフェニル}アミノ)フェニル]プロパンアミド 50

- (122) 4 (ベンジルオキシ) N [2 (3 シクロヘキシルプロパンスルホニル)フェニル] 2 シクロプロピルアニリン
- (123) 2 ({2 シクロプロピル 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]フェニル}アミノ) N (3 メチルブチル)ベンズアミド
- (124) 3 {[4 (ベンジルオキシ) 2 (トリフルオロメチル)フェニル]アミノ} N (2 シクロヘキシルエチル)ベンゼン 1 スルホンアミド
- (125) 3 シクロヘキシル N [2 フルオロ 5 ({4 [(4 フルオロフェニル)メトキシ] 2 (トリフルオロメチル)フェニル}アミノ)フェニル]プロパンアミド
- (126) 2 シクロプロピル N {3 [1 (4 メチルペンチル) 1H 1,2,3,4 テトラゾール 5 イル]フェニル} 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]アニリン 10
- (127) 2 シクロプロピル N {3 [5 (3 メチルブチル) 1,2,4 オキサジアゾール 3-イル]フェニル} 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]アニリン
- (128) 2 {[4 (ベンジルオキシ) 2 シクロプロピルフェニル]アミノ} 6 シアノ N (プロパン 2-イル)ベンズアミド
- (129) N {3 [5 (2 シクロヘキシルエチル) 1,2,4 オキサジアゾール 3-イル]フェニル} 2 シクロプロピル 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]アニリン
- (130) N {3 [5 (2 シクロヘキシルエチル) 1,3,4 オキサジアゾール 2-イル]フェニル} 2 シクロプロピル 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]アニリン
- (131) 2 (アゼチジン 1-イル) 4 (ベンジルオキシ) N [3 (3 シクロヘキシルプロボキシ)フェニル]アニリン 20
- (132) N (3 {[4 (ベンジルオキシ) 2 メチルフェニル]アミノ}フェニル) 3 シクロヘキシルプロパンアミド
- (133) [3 ({2 シクロプロピル 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]フェニル}アミノ)フェノキシ]亜リン酸
- (134) 4 [3 ({2 シクロプロピル 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]フェニル}アミノ)ベンゾイル]ピペラジン 1 カルボン酸tert ブチル
- (135) 2 (3 {[4 (ベンジルオキシ) 2 シクロプロピルフェニル]アミノ}フェニル) 2 [(2 シクロヘキシルエチル)アミノ]酢酸
- (136) N (1 シアノシクロプロピル) 2 ({2 シクロプロピル 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]フェニル}アミノ)ベンズアミド 30
- (137) N (3 シクロブトキシフェニル) 2 シクロプロピル 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]アニリン
- (138) 2 (3 {[4 (ベンジルオキシ) 2 シクロプロピルフェニル]アミノ}フェニル) 2 [(2 シクロヘキシルエチル)アミノ]酢酸メチル
- (139) 2 {[4 (ベンジルオキシ) 2 メチルフェニル]アミノ} N (2 シクロヘキシルエチル)ベンズアミド
- (140) 3 シクロヘキシル N [3 ({4 [(4 フルオロフェニル)メトキシ] 2 メチルフェニル}アミノ)フェニル]プロパンアミド
- (141) 2 シクロプロピル 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ] N {3 [(トリメチルシリル)オキシ]フェニル}アニリン 40
- (142) 4 (ベンジルオキシ) N [3 (3 シクロヘキシルプロパンスルホニル)フェニル] 2 シクロプロピルアニリン
- (143) N (2 シクロヘキシルエチル) 2 [(2 シクロプロピル 4 {[4 (トリフルオロメトキシ)フェニル]メトキシ}フェニル)アミノ]ピリジン 4 カルボキサミド
- (144) N [2 (3 {[4 (ベンジルオキシ) 2 メチルフェニル]アミノ}フェノキシ)エチル]カルバミン酸tert ブチル
- (145) 2 シクロプロピル N {3 [4 (2 メチルプロピル) 1H 1,2,3 トリアゾール 1-イル]フェニル} 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]アニリン
- (146) N (5 {[4 (ベンジルオキシ) 2 メチルフェニル]アミノ} 2 フルオロフェニル) 3 シクロヘキシルプロパンアミド 50

- (147) 2 シクロプロピル N {3 [2 (2 メチルプロピル) 2H 1,2,3,4 テトラゾール 5 イル]フェニル} 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]アニリン
- (148) N [3 (3 シクロヘキシルプロポキシ)フェニル] 2 メチル 4 [(ピリダジン 3-イル)メトキシ]アニリン
- (149) 4 (ベンジルオキシ) N {3 [(3 シクロヘキシルプロピル)スルファニル]フェニル} 2 シクロプロピルアニリン
- (150) N (3 {[4 (ベンジルオキシ) 2 フルオロフェニル]アミノ}フェニル) 3 シクロヘキシルプロパンアミド
- (151) 2 シクロプロピル N [3 (オキセタン 3-イルオキシ)フェニル] 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]アニリン
- (152) N [3 (3 シクロヘキシルプロポキシ)フェニル] 2 メチル 4 [(ピリミジン 2-イル)メトキシ]アニリン
- (153) 3 シクロヘキシル N {3 [(2 メチル 4 {[4 (トリフルオロメトキシ)フェニル]メトキシ}フェニル)アミノ]フェニル}プロパンアミド
- (154) 4 (ベンジルオキシ) N [2 (3 シクロヘキシルプロポキシ)フェニル] 2 シクロプロピルアニリン
- (155) 2 (3 {[4 (ベンジルオキシ) 2 シクロプロピルフェニル]アミノ}フェニル) 4 シクロヘキシルブタン 1,2 ジオール
- (156) N [3 (3 シクロヘキシルプロポキシ)フェニル] 2 シクロプロピル N メチル 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]アニリン
- (157) 3 ({2 シクロプロピル 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]フェニル}アミノ)フェニルジエチルホスフェート
- (158) N (2 シクロヘキシルエチル) 3 [(2 シクロプロピル 4 {[4 (トリフルオロメトキシ)フェニル]メトキシ}フェニル)アミノ]ベンゼン 1 スルホンアミド
- (159) N [3 (3 シクロヘキシルプロポキシ)フェニル] 2 メチル 4 [(ピリミジン 4 イル)メトキシ]アニリン
- (161) 2 シクロプロピル N {3 [2 (3 メチルブト 2 エン 1-イル) 2H 1,2,3,4 テトラゾール 5 イル]フェニル} 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]アニリン
- (160) 3 ({2 シクロプロピル 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]フェニル}アミノ) 2 メチルフェニルジエチルホスフェート
- (162) 2 シクロプロピル N {3 [2 (2 メトキシエチル) 2H 1,2,3,4 テトラゾール 5 イル]フェニル} 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]アニリン
- (163) 2 シクロプロピル N {3 [1 (シクロプロピルメチル) 1H 1,2,3,4 テトラゾール 5 イル]フェニル} 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]アニリン
- (164) 4 (ベンジルオキシ) N [3 (3 シクロヘキシルプロポキシ)フェニル] 2 (オキサン 4 イル)アニリン
- (165) 4 (ベンジルオキシ) N [3 (3 シクロヘキシルプロポキシ)フェニル] 2 (3,6 ジヒドロ 2H ピラン 4 イル)アニリン
- (166) 5 (3 シクロヘキシルプロポキシ) N {2 シクロプロピル 4 [(ピリジン 2-イル)メトキシ]フェニル}ピリジン 3 アミン
- (167) 4-(ベンジルオキシ)-N-{2-[(3-シクロヘキシルプロピル)スルファニル]フェニル}-2-シクロプロピルアニリン
- (168) 5-{[4-(ベンジルオキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-2-フルオロベンズアミド
- (169) 3-シクロヘキシル-N-{3-[(2-シクロプロピル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ}フェニル)アミノ]フェニル}プロパンアミド
- (170) 3-シクロヘキシル-N-[3-({2-シクロプロピル-4-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]フェニル}アミノ)フェニル]プロパンアミド
- (171) 2-(3-{[4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェニル]アミノ}フェノキシ)エタン-1-オール

10

20

30

40

50

- (172) 4-(ベンジルオキシ)-N-[3-(3-シクロヘキシルプロポキシ)フェニル]アニリン
- (173) 5-(3-{[4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェニル]アミノ}フェノキシ)吉草酸エチル
- (174) 4-(ベンジルオキシ)-N-[3-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-2-メチルアニリン
- (175) 4-(ベンジルオキシ)-N-[3-(シクロペンチルメトキシ)フェニル]-2-メチルアニリン
- (176) N-[3-(3-シクロヘキシルプロポキシ)フェニル]-2-メチル-4-[(ピリミジン-5-イル)メトキシ]アニリン
- (177) 4-(ベンジルオキシ)-N-[3-(3-シクロヘキシルプロポキシ)フェニル]-2-メチルアニリン
- (178) 3-{1-[3-({2-シクロプロピル-4-[(ピリジン-2-イル)メトキシ]フェニル}アミノ)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}プロパン-1-オール
- (179) 2-シクロプロピル-N-[3-(1,3-キサゾール-5-イル)フェニル]-4-[(ピリジン-2-イル)メトキシ]アニリン
- (180) 2-{[4-(ベンジルオキシ)-2-シクロプロピルフェニル]アミノ}-6-メチル-N-(プロパン-2-イル)ベンズアミド
- (181) 2-{[4-(ベンジルオキシ)-2-シクロプロピルフェニル]アミノ}-N-(プロパン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
- (182) [3-({2-シクロプロピル-4-[(ピリジン-2-イル)メトキシ]フェニル}アミノ)フェノキシ](メトキシ)ホスホン酸
- (183) 5-(ベンジルオキシ)-2-{[3-(3-シクロヘキシルプロポキシ)フェニル]アミノ}ベンゾニトリル
- (184) 2-{[4-(ベンジルオキシ)フェニル]アミノ}-N-(2-シクロヘキシルエチル)ベンズアミド
- (185) 4-(ベンジルオキシ)-N-[3-(3-シクロヘキシルプロポキシ)-4-メチルフェニル]-2-シクロプロピルアニリン
- (186) 4-(ベンジルオキシ)-N-[3-(3-シクロヘキシルプロポキシ)-5-メチルフェニル]-2-シクロプロピルアニリン
- (187) 4-(ベンジルオキシ)-N-[5-(3-シクロヘキシルプロポキシ)-2-メチルフェニル]-2-シクロプロピルアニリン
- (188) 4-{[4-(ベンジルオキシ)-2-シクロプロピルフェニル]アミノ}-2-(3-シクロヘキシルプロポキシ)ベンズアミド
- (189) 3-{[4-(ベンジルオキシ)-2-シクロプロピルフェニル]アミノ}-5-(3-シクロヘキシルプロポキシ)ベンズアミド
- (190) N-(2-{[4-(ベンジルオキシ)-2-シクロプロピルフェニル]アミノ}フェニル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド
- (191) 3-{[4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェニル][3-(3-シクロヘキシルプロポキシ)フェニル]アミノ}プロパン酸
- (192) 2-(3-{[4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェニル]アミノ}フェノキシ)酢酸
- (193) 5-(3-{[4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェニル]アミノ}フェノキシ)ペンタン酸
- (194) 2-(3-{[4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェニル]アミノ}フェノキシ)酢酸メチル
- (195) 4-(ベンジルオキシ)-2-メチル-N-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アニリン
- (196) 4-(ベンジルオキシ)-2-メチル-N-{3-[(オキサソ-4-イル)メトキシ]フェニル}アニリン
- (197) 4-(3-シクロヘキシルプロポキシ)-N-{2-メチル-4-[(ピリジン-3-イル)メトキシ]フェニル}ピリジン-2-アミン
- (198) 6-(3-シクロヘキシルプロポキシ)-N-{2-メチル-4-[(ピリジン-3-イル)メトキシ]フェニル}ピリジン-2-アミン
- (199) N-[4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェニル]-4-(3-シクロヘキシルプロポキシ)ピリジン-2-アミン
- (200) N-[4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-(3-シクロヘキシルプロポキシ)ピリジン-2-アミン

10

20

30

40

50

(201) N-[3-(3-シクロヘキシルプロポキシ)フェニル]-2-メチル-4-[(ピラジン-2-イル)メトキシ]アニリン

(202) N-(5-{[4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル]アミノ}-2-フルオロフェニル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド

(203) N-[3-(モルホリン-4-イル)プロピル]-3-({4-[(ピリジン-2-イル)メトキシ]フェニル}アミノ)ベンズアミド

(204) 2-シクロプロピル-4-[(ピリジン-2-イル)メトキシ]-N-[3-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)フェニル]アニリン

(205) 2-{[4-(ベンジルオキシ)-2-シクロプロピルフェニル]アミノ}-6-シクロプロピル-N-(プロパン-2-イル)ベンズアミド

(206) 2-{[4-(ベンジルオキシ)-2-シクロプロピルフェニル]アミノ}-6-クロロ-N-(プロパン-2-イル)ベンズアミド

及びそれらの薬学的に許容される塩。

【0078】

本発明は、化合物(36)~(206)及びそれらの薬学的に許容される塩、例えば臭化水素酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、アスコルビン酸塩、塩酸塩、トシル酸塩、トリフラート、マレイン酸塩、メシル酸塩、ギ酸塩、酢酸塩及びフマル酸塩、にまで及ぶ。

【0079】

他の観点に従うと、本発明の主題は、医薬として使用する為の化合物(36)~(206)、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つに関する。

【0080】

他の観点に従うと、本発明の主題は、ボルティモア分類の第IV群又は第V群に属するRNAウイルスによって引き起こされるRNAウイルス感染を予防し、阻害し、又は処置する為の剤としての使用の為の、上記で定義された式(1e)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つ、及び、化合物(36)~(206)、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つに関する。

【0081】

化合物(38)、(40)、(43)、(45)、(46)、(48)、(49)、(61)、(62)、(64)、(35)、(68)、(82)、(98)、(119)、(121)、(132)、(140)、(150)、(151)、(156)、(169)、(175)、(176)及び(192)、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つが特に、 Dengue熱感染を予防し、阻害し、又は処置する為に有用でありうる。

【0082】

化合物(36)、(38)、(39)、(45)、(46)、(47)、(54)、(57)、(60)、(61)、(64)、(68)、(70)、(71)、(72)、(75)~(80)、(82)~(86)、(88)~(142)、(147)~(156)、(164)~(166)及び(179)、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つが特に、RSV感染を予防し、阻害し、又は処置する為に有用でありうる。

【0083】

化合物(36)~(41)、(43)、(45)~(52)、(53)、(54)、(57)、(58)、(60)~(62)、(64)、(68)、(70)、(71)及び(73)、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つが特に、チクングニア感染予防し、阻害し、又は処置する為に有用でありうる。

【発明を実施するための形態】

【0084】

本発明の化合物は、遊離塩基の形態で、又は薬学的に許容される酸との付加塩の形態で存在しうる。

【0085】

「その薬学的に許容される塩」は、無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など)で形成された酸付加塩から形成される塩、並びに、有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、フマル酸、マレイン酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パルモイン酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフレンスルホン酸、

10

20

30

40

50

ナフレンジスルホン酸、及びポリガラクトロン酸、で形成された酸付加塩から形成される塩を云う。

【0086】

式(1e)の化合物の生理学的に許容される適切な酸付加塩は、臭化水素酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、アスコルビン酸塩、塩酸塩、トシル酸塩、トリフラー、マレイン酸塩、メシル酸塩、ギ酸塩、酢酸塩及びフマル酸塩を包含する。

【0087】

式(1e)の化合物、及び化合物(36)~(206)のいずれか一つ、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つは、溶媒和物又は水和物を形成し得、及び本発明は、そのような全ての溶媒和物及び水和物を包含する。

【0088】

式(1e)の化合物は、互変異性体の形態でも存在し得、且つ本発明の一部である。

【0089】

語「水和物」及び「溶媒和物」は単に、本発明に従う化合物(1e)が、水和物又は溶媒和物の形態、すなわち、1以上の水又は溶媒分子と結合され又は関連付けられている、であることができることを意味する。これは、そのような化合物の化学的特性にすぎず、それは、このタイプの全ての有機化合物に適用されることができる。

【0090】

本発明の文脈において、

語「ハロゲン」は、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を意味すると理解され、特に塩素原子、フッ素原子、又は臭素原子を示す。

本明細書において使用される場合、語「(C<sub>1</sub>~C<sub>x</sub>)アルキル」はそれぞれ、C<sub>1</sub>~C<sub>x</sub>の第一級、第二級又は第三級の飽和炭化水素、例えば(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、を云う。例は、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、ブチル、ペンチルであるが、これらに限定されない。

語「アルケニレン」は、二重結合、より特にはビニレン基(ビニレン又は1,2-エテネジルとしてまた知られている)、を含む二価の(C~C<sub>x</sub>)アルキル基を意味する。

本明細書において使用される場合、語「(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル」は、環状飽和炭化水素を云う。例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルであるが、これらに限定されない。

本明細書において使用される場合、語「(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルケニル」は、少なくとも1つの不飽和結合を含む環状非芳香族炭化水素を云う。例は、シクロペンテニル及びシクロヘキセニルであるが、これらに限定されない。

本明細書において使用される場合、語「(C<sub>1</sub>~C<sub>x</sub>)アルコキシ」は、O-(C<sub>1</sub>~C<sub>x</sub>)アルキル部分を云い、ここで、アルキルは上記で定義された通りであり、例えば(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシである。例は、メトキシ、エトキシ、1-プロポキシ、2-プロポキシ、プトキシ、ペントキシであるが、これらに限定されない。

本明細書において使用される場合、語「アリール」は、6個の炭素原子を含み且つ0~2個のヘテロ原子、例えば窒素原子、酸素原子又は硫黄原子、特に窒素原子、を含む単環式芳香族基を云う。アリール基の例として、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジンなどが挙げられうるが、これらに限定されない。本発明の枠組みにおいて、アリールは有利には、フェニル、ピリダジン、ピラジン、ピリジン、例えば2-ピリジン又は3-ピリジン及びピリミジンである。該アリールはさらにより有利には、フェニル及びピリジンである。

本明細書において使用される場合、語「1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む二価の5員環ヘテロ芳香族環」は、5本の鎖と、窒素原子及び酸素原子から選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む芳香環からなる二価の環を意味する。1つの実施態様において、それは、少なくとも1つのヘテロ原子、好ましくは少なくとも1つの窒素原子、を含む。別の実施態様において、それは、少なくとも2つのヘテロ原子、例えば少なくとも1つの窒素原子、を含む。更なる実施態様に従うと、それは、2、3又は4個の窒素原子、好ましく

10

20

30

40

50

は3個の窒素原子、を含む。さらに更なる実施態様に従うと、それは、1つの窒素原子と1つの酸素原子、又は2つの窒素原子と1つの酸素原子、を含む。例は、二価のトリアゾール、例えば1,2,3-若しくは1,2,4-トリアゾール、オキサジアゾール、例えば1,2,4-オキサジアゾール若しくは1,2,3-オキサジアゾール及び二価のジアゾール、ジアゾール及びイミダゾール、を含むがこれらに限定されない。

【0091】

式(Ie)の化合物は、1以上の不斉炭素原子を含むことができる。従って、それらはエナンチオマーの又はジアステレオマーの形態で存在することができる。これらのエナンチオマー、ジアステレオマー、及びラセミ混合物を含むそれらの混合物は、本発明の範囲内に含まれる。

10

【0092】

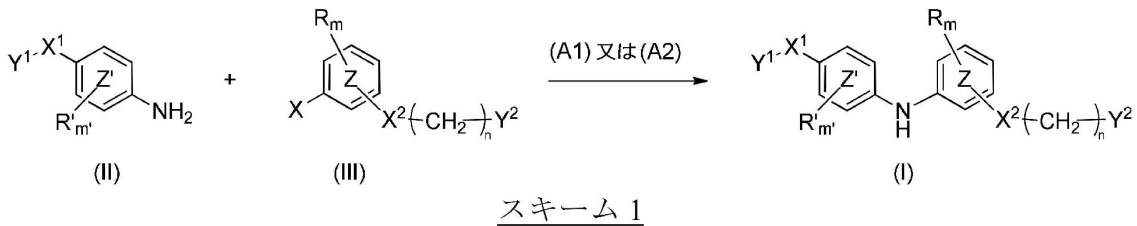
本発明の化合物は、当業者によって実施される有機合成の慣用的な方法によって調製されることができる。以下に概説される一般的な反応シーケンスは、本発明の化合物を調製する為に有用な一般的な方法を表し、且つ範囲又は有用性を限定する

【0093】

一般式(I)及び式(Ie)の化合物は、下記のスキーム1に従って調製されることできる。

【0094】

【化21】





20

【0095】

該合成は、上記の式(III)のハロゲノ芳香族化合物から始まるカップリング反応に基づき

【化22】

ここで、R、R'、m、m'、 環、 環、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、n、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>は上記で定義された通りであり、及び、Xは、塩素原子、ヨウ素原子又は臭素原子である。


30

【0096】

一つの実施態様において、手順(A1)が有利には、

40

【化23】

該  $-X^2-(CH_2)_n-Y^2$  基が、該  環上で-NH-基に対してメタ位又はパラ位にある場合に使用されうる。

【0097】

経路(A1)に従うと、式(III)の化合物が、プロトン性溶媒、例えばtert-ブタノール、中に置かれうる。次に、式(II)の化合物が、無機塩基、例えばCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>又はK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、の存在

50

下で例えば式(III)の化合物に対して1~1.5のモル比で、ジホスフィン、例えばXantphos (4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン)若しくはX-Phos (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル)又はrac-BINAP、の存在下で、式(III)の化合物の化合物に対して例えば1~5のモル比で、特には式(III)の化合物の総量に対して2モル%~15モル%の量で且つ有機金属触媒、例えばPd(OAc)<sub>2</sub>若しくはPd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>又はBrettPhos Pd G3、の存在下で、式(III)の化合物の総量に対して2モル%~25モル%の量で、添加されうる。次に、反応混合物は、80~130 の温度で、例えば90 で、加熱されることができ、そして、不活性ガス、例えばアルゴン、下で、15~25時間、例えば20時間、攪拌されることができ、反応混合物は減圧下で濃縮されることができ、そして該残渣は、有機溶媒、例えば酢酸エチル、で希釈されることができ、有機相が、水で洗われ、デカンテーションされ、硫酸マグネシウムで乾燥され、濾過され、そして、次に、減圧下で濃縮されて、式(I)及び式(Ie)の化合物を与えることができる。

10

【0098】

一つの実施態様において、手順(A2)が有利には、

【化24】

該  $-X^2-(CH_2)_n-Y^2$  基が、該  環上で該-NH-基に対してオルト位にある場合に使用されうる。

20

【0099】

手順(A2)に従うと、式(II)の化合物が、極性非プロトン性溶媒、例えばジメチルスルホキシド、中に置かれうる。次に、式(III)の化合物が、無機塩基、例えばCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>又はK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、の存在下で、式(II)の化合物に対して例えば1~1.5のモル比で、リガンド、例えばL-プロリン、の存在下で、式(II)の化合物に対してさらに例えば1~5のモル比で、特には有機金属触媒、例えばCuI、の存在下で、式(II)の化合物の総量に対して特には2モル%~25モル%の量で、添加されうる。次に、反応混合物は、80~130 の温度で、例えば90 で、加熱されることができ、そして、15~25時間、例えば20時間、不活性ガス、例えばアルゴン、下で、攪拌されることができ、反応混合物は、有機溶媒、例えば酢酸エチル、で希釈されることができ、有機相が、水で洗われ、デカンテーションされ、硫酸マグネシウムで乾燥され、濾過され、そして、次に、減圧下で濃縮されて、式(I)及び式(Ie)の化合物を与えることができる。

30

【0100】

式(II)、式(III)の出発化合物が、入手可能であるか、又は当業者に知られている方法に従って調製されることができ、

【0101】

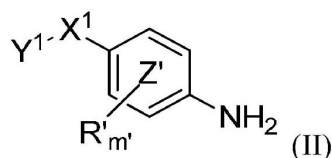
従って、本特許明細書はさらに、上記で定義された式(I)及び式(Ie)の新規な化合物を製造する為の合成方法であって、

下記の式(II)の化合物

40

【0102】

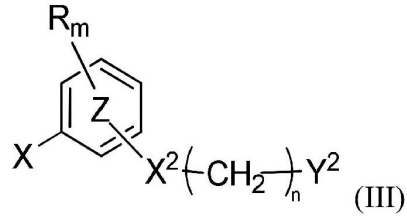
【化25】



を下記の式(III)の化合物

50

## 【化 2 6】



と、無機塩基及びジホスフィンの存在下且つ有機金属触媒の存在下でカップリングさせて、式(I)又は式(Ie)の新規な化合物を得る工程を少なくとも含み、

10

## 【化 2 7】

ここで、 $X^1$ 、 $Y^1$ 、 $R$ 、 $R'$ 、 $m$ 、 $m'$ 、 環、 環、 $X^2$ 、 $Y^2$ は、上記で定義された通りであり、及び、 $X$ は、塩素原子、ヨウ素原子又は臭素原子である、

上記方法に関する。

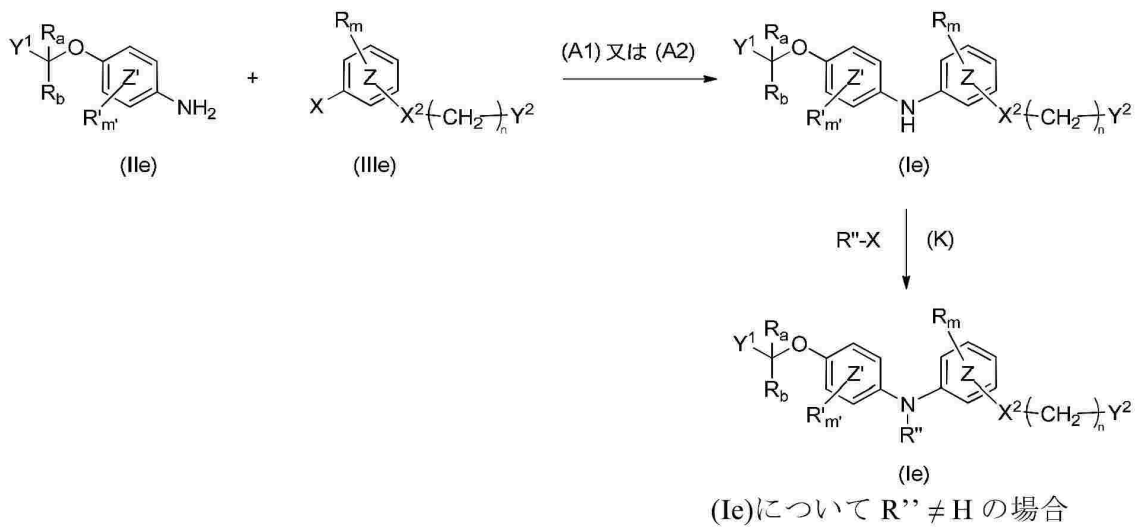
20

## 【0103】

本発明に従う一般式(Ie)の化合物は、下記のスキーム1'に従って調製されることができる。

## 【0104】

## 【化 2 8】



30

スキーム 1'



40

## 【0105】

該合成は、上記の式(IIIe)のハロゲン芳香族化合物から始まる、式(IIe)の化合物とのカップリング反応に基づき、

50

【化29】

ここで、 $R$ 、 $R'$ 、 $R''$ 、 $m$ 、 $m'$ 、環、環、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $n$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $R_a$ 及び $R_b$ は上記で定義された通りであり、及び、 $X$ は、塩素原子、ヨウ素原子又は臭素原子である。

【0106】

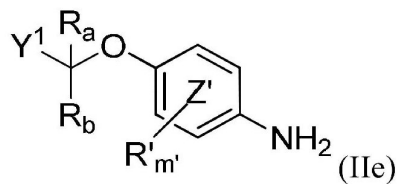
10

より特には、本発明は、上記で定義された式(Ie)の化合物を製造する為の合成方法であって、

下記の式(IIe)の化合物

【0107】

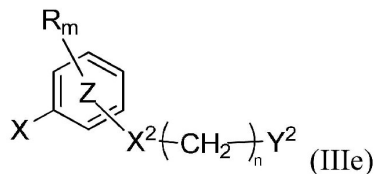
【化30】



20

を下記の式(IIIe)の化合物

【化31】



30

と、無機塩基及びリガンドの存在下且つ有機金属触媒の存在下でカップリングさせて、式(Ie)の化合物を得る工程を少なくとも含み、

【化32】

ここで、 $X^1$ 、 $Y^1$ 、 $R$ 、 $R'$ 、 $m$ 、 $m'$ 、環、環、 $X^2$ 、 $Y^2$ 、 $R_a$ 及び $R_b$ は、

40

上記で定義された通りであり、 $X$ は、塩素原子、ヨウ素原子又は臭素原子であり、及び $Y^1$ は、フェニル基、ピリジン基、ピラジン基、ピリダジン基又はピリミジン基である。

【0108】

(Ie)(但し、 $R'' = H$ の場合)を与える為に、追加の工程(K)が実施され得、該工程において、化合物が、2~5の範囲、例えば3、のモル比で、 $NaH$ の存在下、無水極性溶媒、例えば無水 $N,N$ -ジメチルホルムアミド、中に置かれることができ、そして、反応混合物は、室温で、10分~50分、例えば30分、攪拌されることができる。次に、ハライド誘導体、 $R''-X$ 、が添加されることができ、そして得られた反応混合物が、70~110℃で、例えば90℃で、2時間~10時間、例えば5時間、攪拌されることができる。室温まで冷やすことに応じて、反応混合物は減圧下で濃縮されることができ、そして、得られた残渣が有機溶媒、

50

例えば酢酸エチル、で希釈されることができる。次に、有機相は、塩水の飽和水性溶液で洗われ、 $MgSO_4$ で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、式(Ie)(但し、 $R'$ 、 $H$ の場合)の化合物を与えた。

【0109】

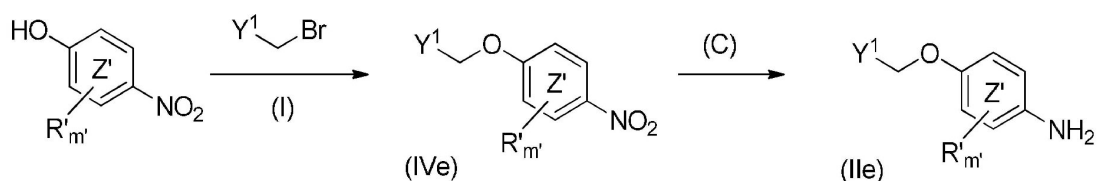
より特には、式(Ie)(但し、 $R'$ 、 $H$ の場合)の化合物を調製する為に使用される場合、式(IIe)の化合物は、下記のスキーム6に従って調製されることができる。 $R_a$ 又は $R_b$ 、 $H$ のいずれかの場合、4-ニトロフェノール誘導体と適切なアルコール誘導体から始まり且つ古典的な光延条件を使用するルートは、そのような化合物、例え本明細書の下記の表Iで定義された化合物66及び67を生成することができる。

【0110】

(Ie)の為の(IIe)の調製

【0111】

【化33】



スキーム 6

【0112】

式(IIe)及び式(IVe)の中間化合物は、本発明に従う式(Ie)の化合物を調製する為に有用である。

【0113】

経路(I)に従うと、該4-ニトロフェノール誘導体が、極性溶媒、例えば $N,N$ -ジメチルホルムアミド、中に置かれうる。次に、2-(プロモメチル)アリアル誘導体が、無機塩基、例えば $Cs_2CO_3$ 又は $K_2CO_3$ 、の存在下、該4-ニトロフェノール誘導体に対して例えば1~2のモル比で、例えば該4-ニトロフェノール誘導体に対してさらには1~5のモル比で、添加されうる。次に、反応混合物は、50~150 の温度で、例えば90 で、加熱されることができる、そして、不活性ガス、例えばアルゴン、下で、15~30時間、例えば24時間、攪拌されることができる。反応混合物は減圧下で濃縮されることができ、そして、残渣が、有機溶媒、例えばジクロロメタン、と水との間で分配されることができる。有機相が、水で洗われ、デカンテーションされ、硫酸マグネシウムで乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、式(IVe)の化合物を与えることができる。

【0114】

経路(C)に従うと、式(IVe)の化合物と、3~8当量の比にあるスズ(II)クロリド二水和物とが、プロトン性溶媒、例えばエタノール、中に置かれうる。次に、反応混合物は、40~80 の温度で、例えば60 で、加熱されることができ、そして、15~25時間、例えば20時間、攪拌されることができる。混合物が、1NのNaOH水性溶液中に注がれることができ、そして、有機溶媒、例えば酢酸エチル、で抽出されることができる。次に、有機相が、水、そして塩水の飽和水性溶液で洗われ、硫酸マグネシウムで乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、式(IIe)の化合物を与えることができる。

【0115】

より特には、式(Ie)(但し、 $R_a=R_b=H$ であり、且つ1つの $R'$ 基(すなわち、 $R'$ )が $H$ 及び $Me$ と異なる)の化合物を調製する為に使用される場合、式(IIe)の化合物は、下記のスキーム7に従って調製されることができる。

10

20

30

40

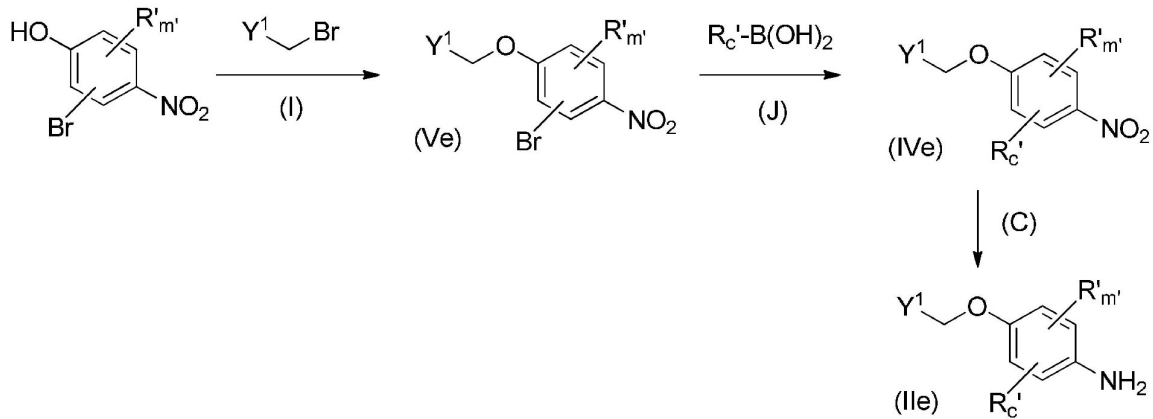
50

【 0 1 1 6 】

$R_c'$  Me且つ $R'$  Hである場合の、(Ie)の為の(IIe)の調製

【 0 1 1 7 】

【 化 3 4 】



スキーム 7

20

【 0 1 1 8 】

式(IIe)、式(IVe)及び式(Ve)の中間化合物は、本発明に従う式(Ie)の化合物を調製する為に有用である。

【 0 1 1 9 】

経路(I)に従うと、該4-ニトロフェノール誘導体が、極性溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、中に置かれうる。次に、2-(プロモメチル)アリアル誘導体が、無機塩基、例えば $Cs_2CO_3$ 又は $K_2CO_3$ 、の存在下、該4-ニトロフェノール誘導体に対して例えば1~2のモル比で、例えば該4-ニトロフェノール誘導体に対してさらには1~5のモル比で、添加されうる。次に、反応混合物は、50~150 の温度で、例えば90 で、加熱されることができ、そして、不活性ガス、例えばアルゴン、下で、15~30時間、例えば24時間、攪拌されることができ、反応混合物は減圧下で濃縮されることができ、そして、残渣が、有機溶媒、例えばジクロロメタン、と水との間で分配されることができ、有機相が、水で洗われ、デカンテーションされ、硫酸マグネシウムで乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、式(Ve)の化合物を与えることができる。

30

【 0 1 2 0 】

経路(J)に従うと、式(Ve)の化合物及び、式(Ve)の化合物に対して例えば2モル%~20モル%の量での化合物有機金属触媒、例えば $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ 、が、無極性溶媒、例えば1,4-ジオキサン、中に置かれうる。次に、ボロン酸、 $R_c'-B(OH)_2$ 、が、無機塩基、例えば $K_3PO_4$ 又は $K_2CO_3$ 、の存在下、式(Ve)の化合物に対して1~5のモル比で、特に式(Ve)の化合物に対してさらに2~5のモル比で、添加されうる。次に、反応混合物は、50~150 の温度で、例えば100 で、加熱されることができ、そして、不活性ガス、例えばアルゴン、下で、10~70時間、例えば20時間、攪拌されることができ、反応混合物は減圧下で濃縮されて、式(IVe)の化合物を与えることができる。

40

【 0 1 2 1 】

経路(C)に従うと、式(IVe)の化合物と、3~8当量の比にあるスズ(II)クロリド二水合物とが、プロトン性溶媒、例えばエタノール、中に置かれうる。次に、反応混合物は、40~80 の温度で、例えば60 で、加熱されることができ、そして、15~25時間、例えば20時間、攪拌されることができ、混合物が、1NのNaOH水性溶液中に注がれることができ、そして、有機溶媒、例えば酢酸エチル、で抽出されることができ、次に、有機相が、水、そして塩水の飽和水性溶液で洗われ、硫酸マグネシウムで乾燥され、濾過され、そ

50

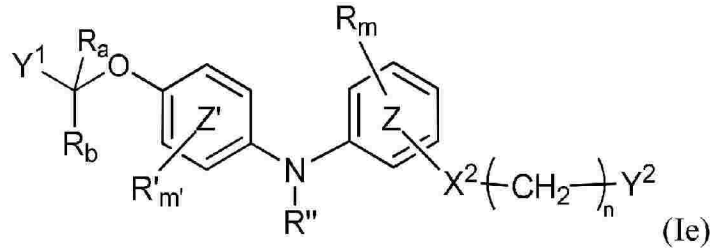
して減圧下で濃縮されて、式(IIe)の化合物を与えことができる。

【 0 1 2 2 】

本発明の式(IIe)の幾つかの化合物の化学構造及び分光学的データがそれぞれ、下記の表I及び表IIに示されている。

【 0 1 2 3 】

表 I



(IIe)	
36	
37	

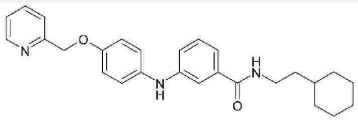
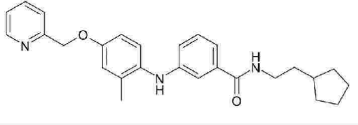
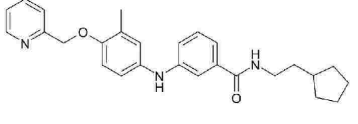
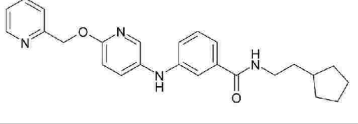
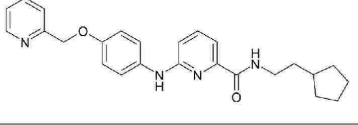
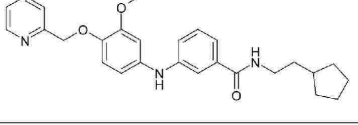
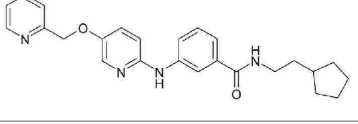
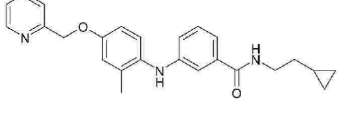
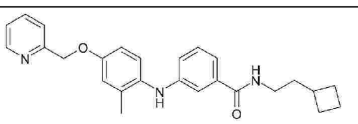

10

20

30

40

50

38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

10

20

30

40

50

48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	

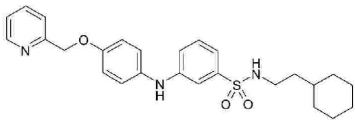
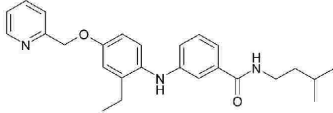
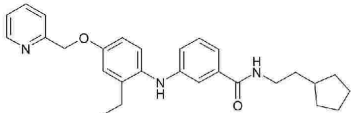
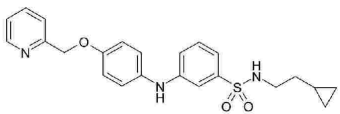
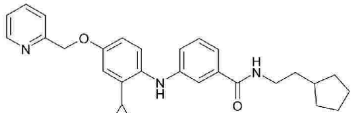
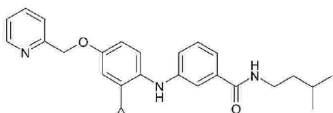
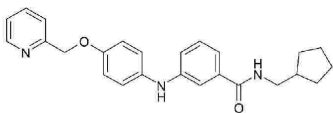
10

20

30

40

50

56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	

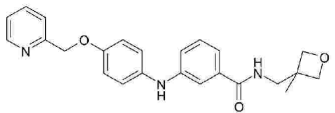
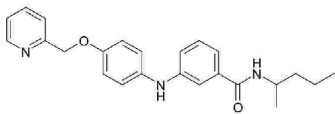
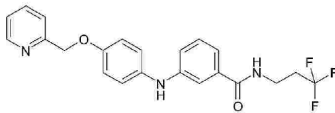
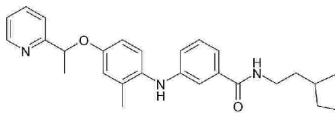
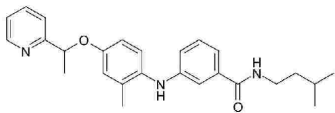
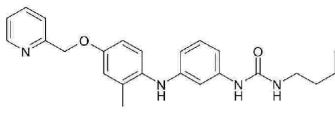
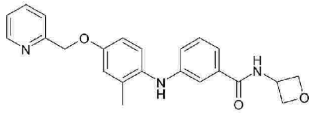
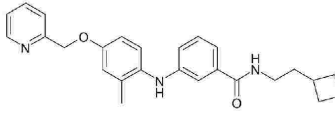
10

20

30

40

50

63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	

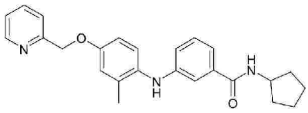
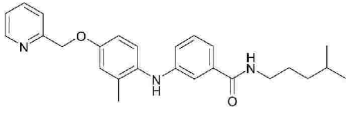
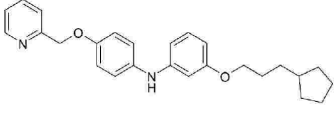
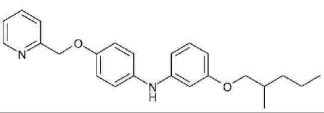
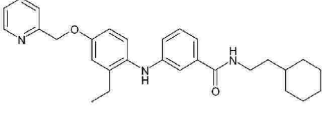
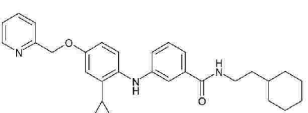
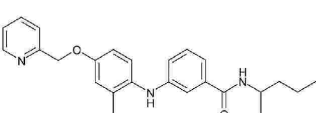
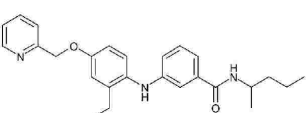
10

20

30

40

50

71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	

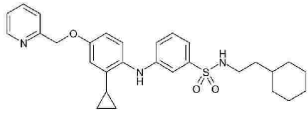
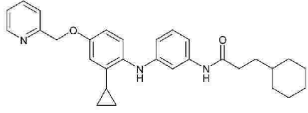
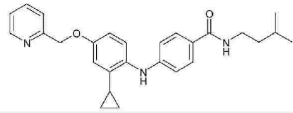
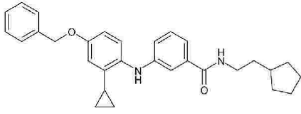
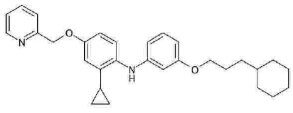
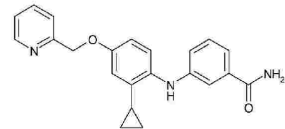
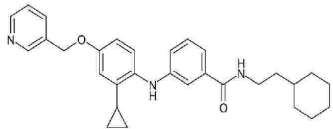
10

20

30

40

50

79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	

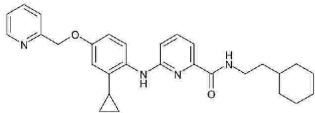
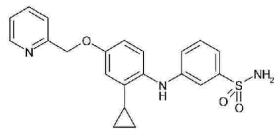
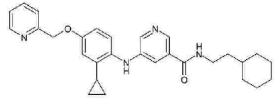
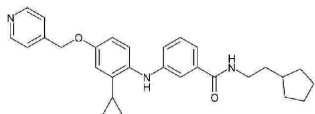
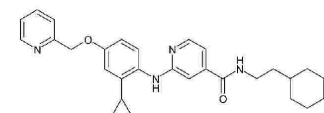
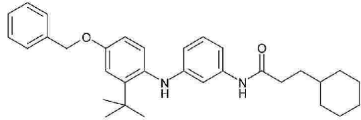
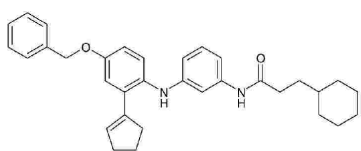
10

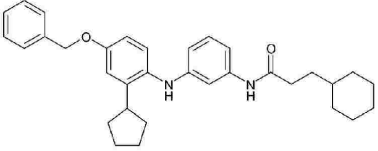
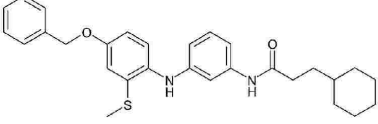
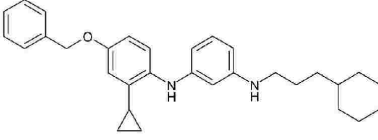
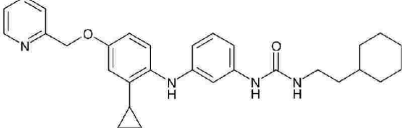
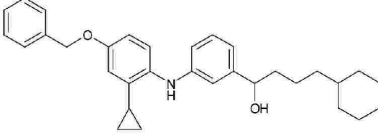
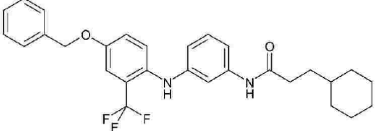
20

30

40

50

86		
87		10
88		
89		20
90		
91		30
92		40

93	 <chem>CC1(C)CCCC1c2cc(OCc3ccccc3)ccc2Nc4ccc(NC(=O)CC5CCCCC5)cc4</chem>
94	 <chem>CC1(C)CCCC1c2cc(OCc3ccccc3)ccc2Nc4ccc(NC(=O)CC5CCCCC5)cc4S</chem>
95	 <chem>C1CC1c2cc(OCc3ccccc3)ccc2Nc4ccc(NC(=O)CC5CCCCC5)cc4</chem>
96	 <chem>C1CC1c2cc(OCc3ccncc3)ccc2Nc4ccc(NC(=O)CC5CCCCC5)cc4</chem>
97	 <chem>C1CC1c2cc(OCc3ccccc3)ccc2Nc4ccc(OCC5CCCCC5)cc4</chem>
98	 <chem>CC1(C)CCCC1c2cc(OCc3ccccc3)ccc2Nc4ccc(NC(=O)CC5CCCCC5)cc4C(F)(F)F</chem>

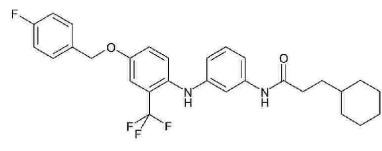
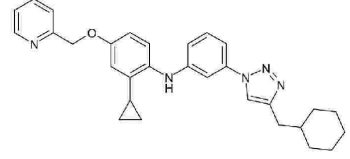
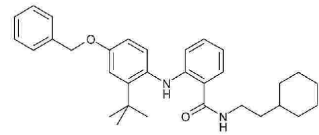
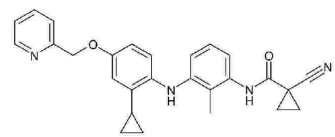
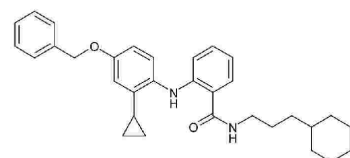
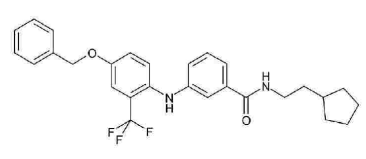
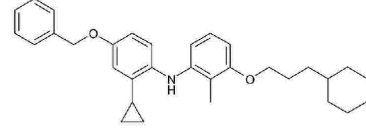
10

20

30

40

50

99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	

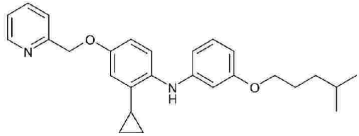
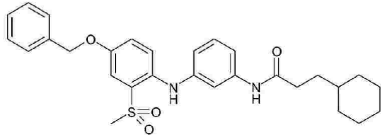
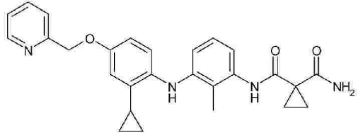
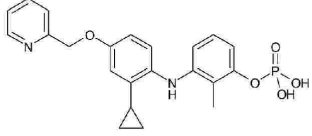
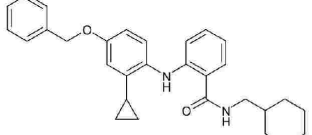
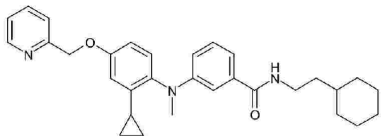
10

20

30

40

50

106	
107	
108	
109	
110	
111	

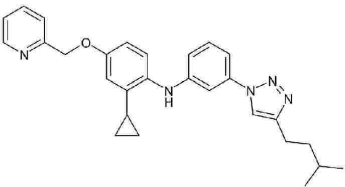
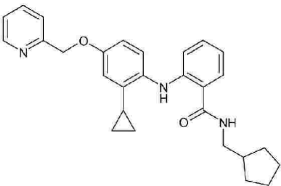
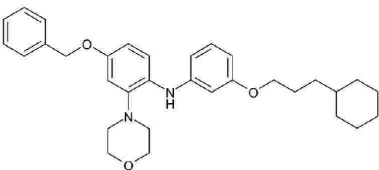
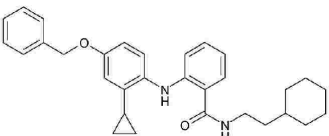
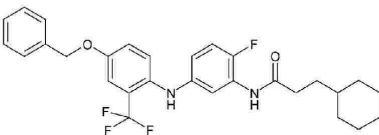
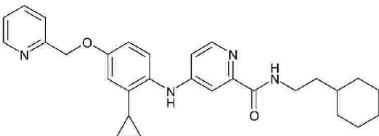
10

20

30

40

50

112	
113	
114	
115	
116	
117	

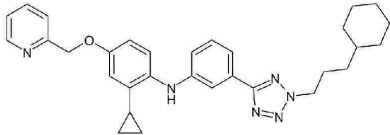
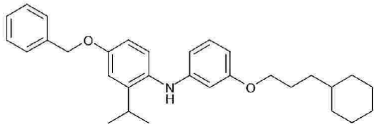
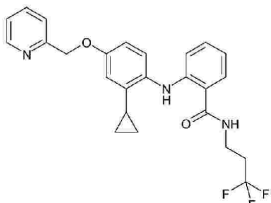
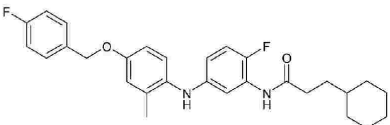
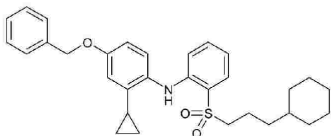
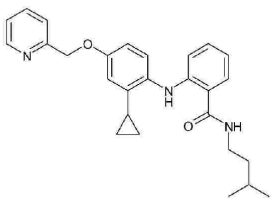
10

20

30

40

50

118	
119	
120	
121	
122	
123	

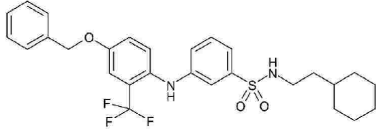
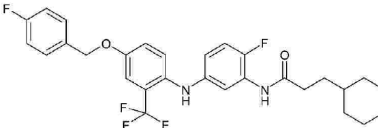
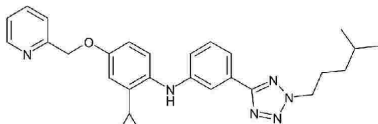
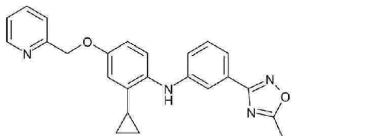
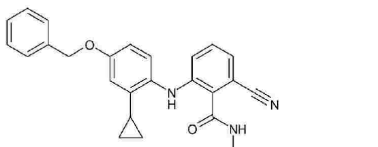
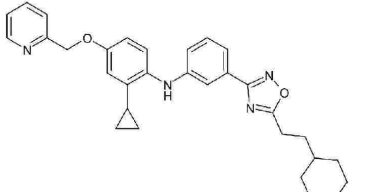
10

20

30

40

50

124	 <chem>CC1(C)CCCC1NS(=O)(=O)c2ccc(Nc3cc(OCc4ccccc4)c(C(F)(F)F)c3)cc2</chem>
125	 <chem>CC1(C)CCCC1NS(=O)(=O)c2ccc(Nc3cc(OCc4ccc(F)cc4)c(C(F)(F)F)c3)cc2</chem>
126	 <chem>CC(C)CCN1N=CN=C1c2ccc(Nc3cc(OCc4cncn4)C5CC5)c3</chem>
127	 <chem>CC(C)CCN1N=CN=C1c2ccc(Nc3cc(OCc4cncn4)C5CC5)c3</chem>
128	 <chem>CC(C)NC(=O)c1ccc(Nc2cc(OCc3ccccc3)C4CC4)c1#N</chem>
129	 <chem>C1CCCCC1CCN1N=CN=C1c2ccc(Nc3cc(OCc4cncn4)C5CC5)c3</chem>

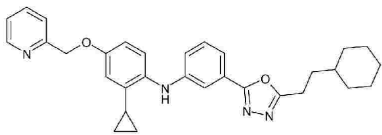
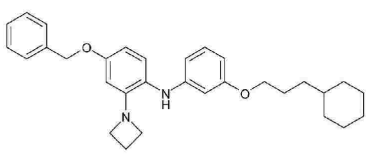
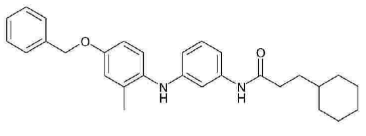
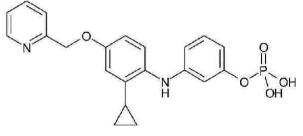
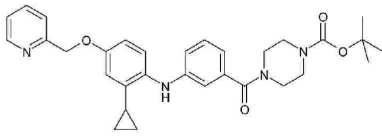
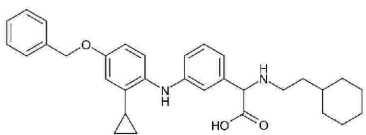
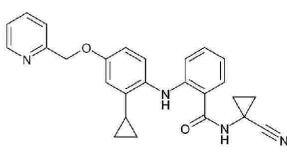
10

20

30

40

50

130	
131	
132	
133	
134	
135	
136	

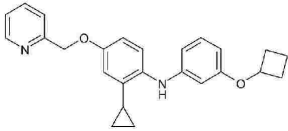
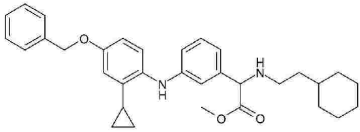
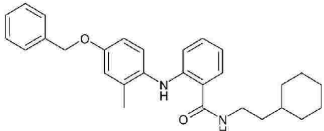
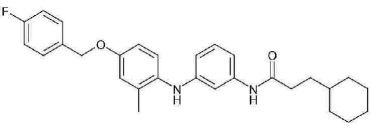
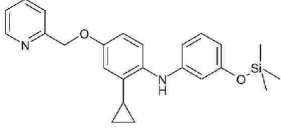
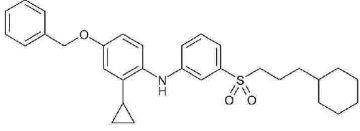
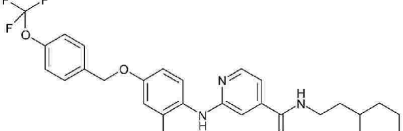
10

20

30

40

50

137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	

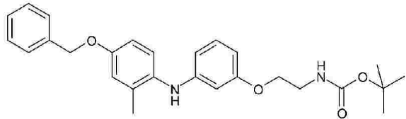
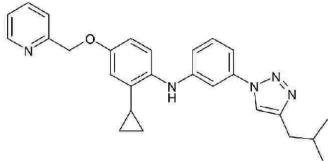
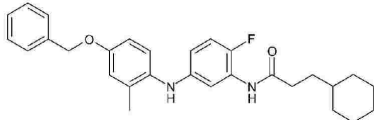
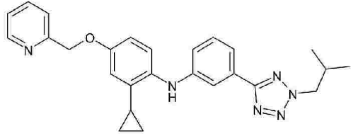
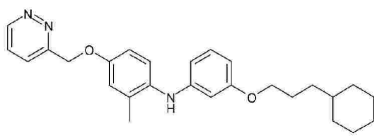
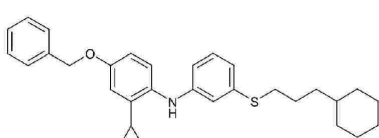
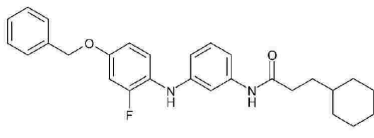
10

20

30

40

50

144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	

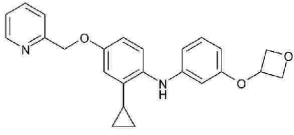
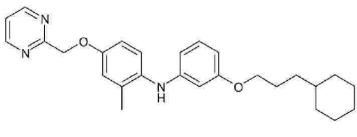
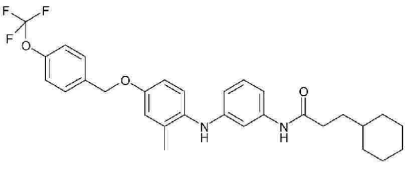
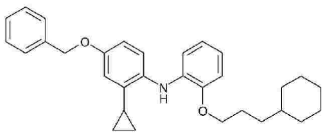
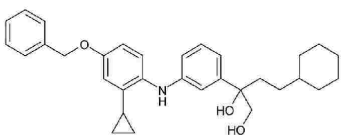
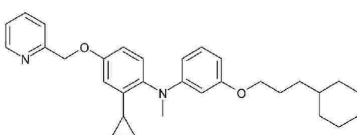
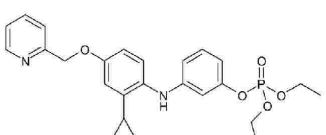
10

20

30

40

50

151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	

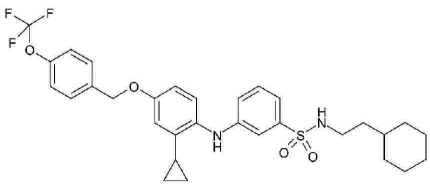
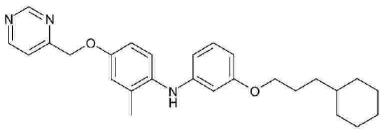
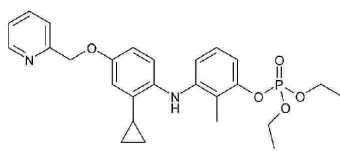
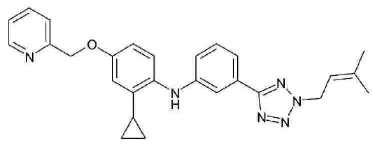
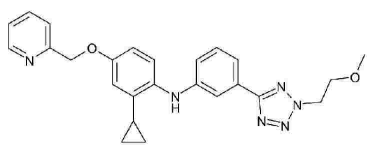
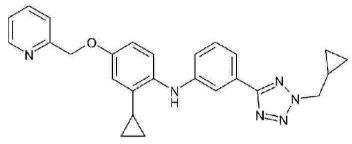
10

20

30

40

50

158	
159	
160	
161	
162	
163	

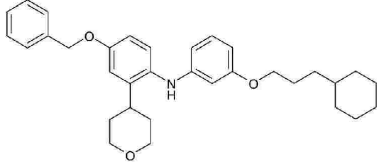
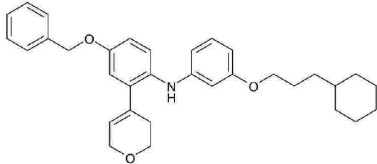
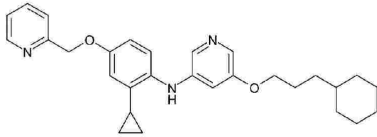
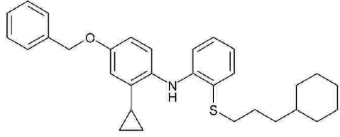
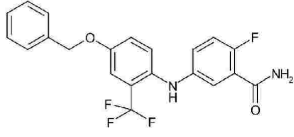
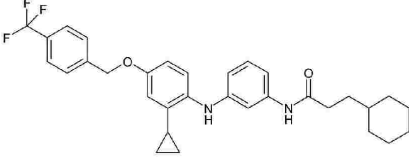
10

20

30

40

50

164	
165	
166	
167	
168	
169	

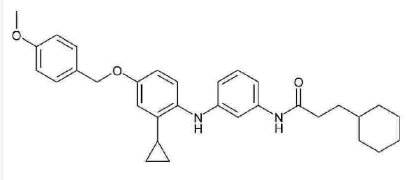
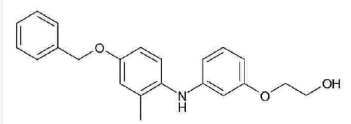
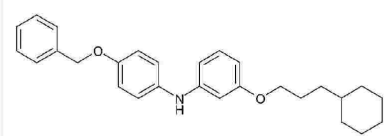
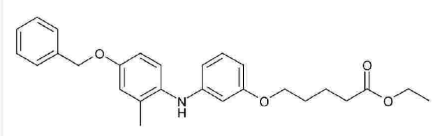
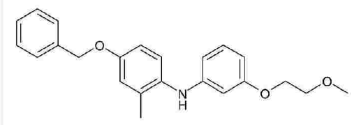
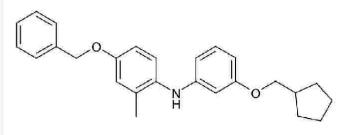
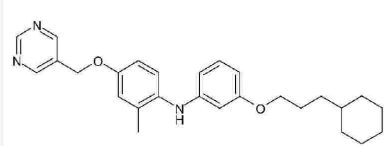
10

20

30

40

50

170	
171	
172	
173	
174	
175	
176	

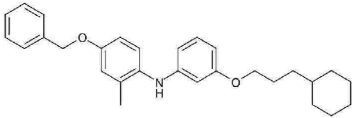
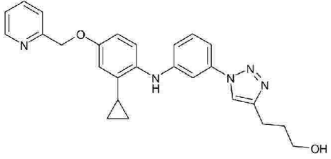
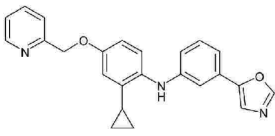
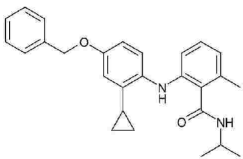
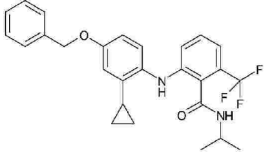
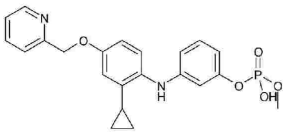
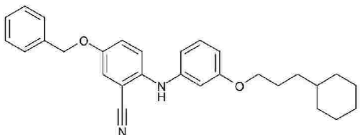
10

20

30

40

50

177	
178	
179	
180	
181	
182	
183	

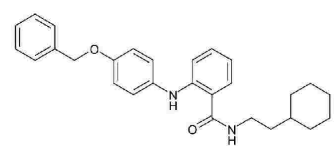
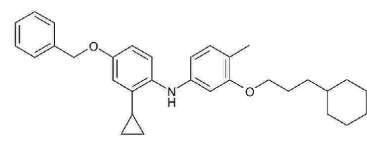
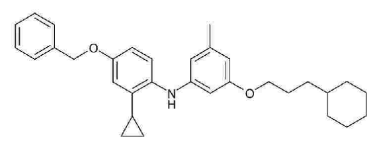
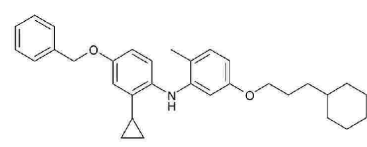
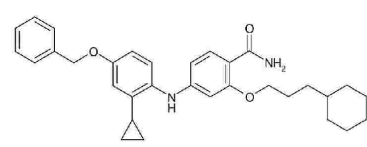
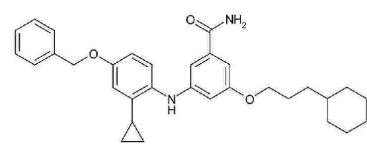
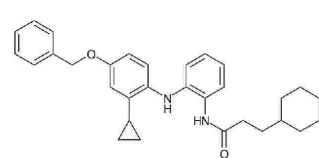
10

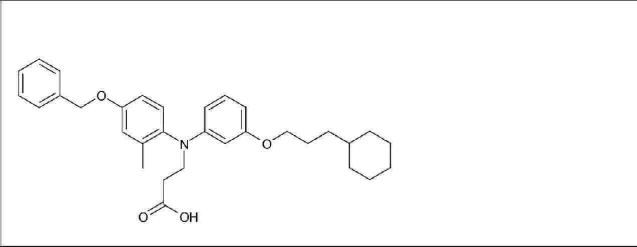
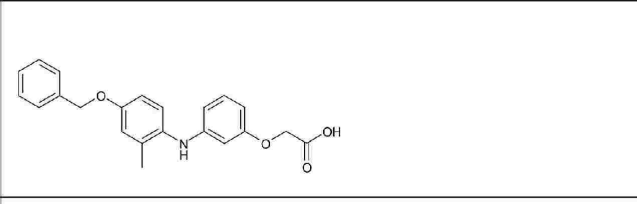
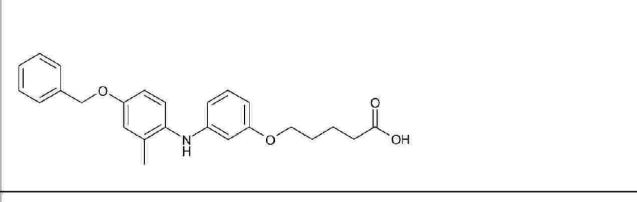
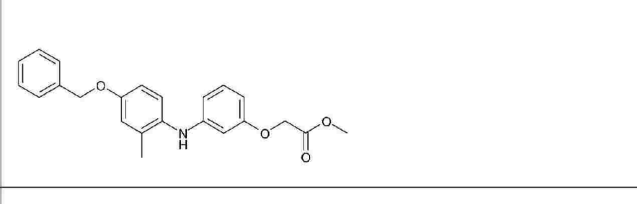
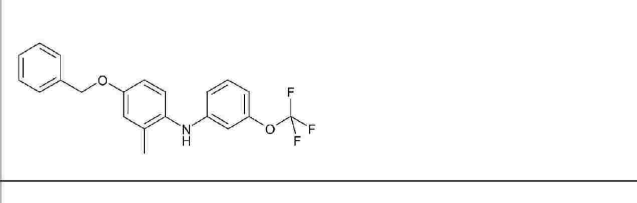
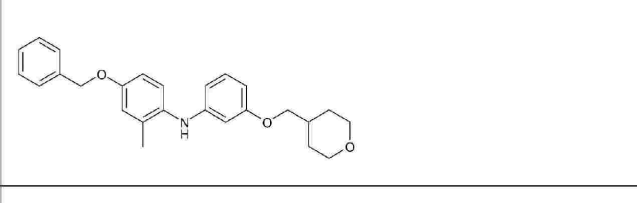
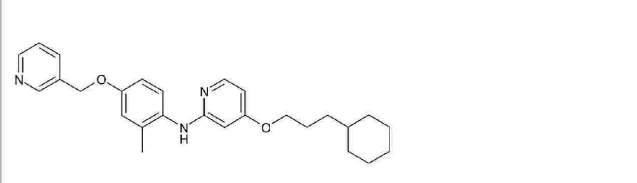
20

30

40

50

184		
185		10
186		
187		20
188		
189		30
190		40

191	
192	
193	
194	
195	
196	
197	

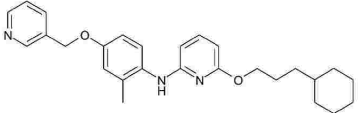
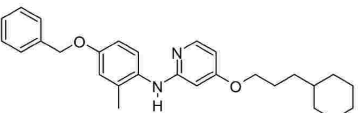
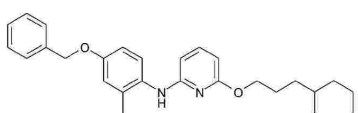
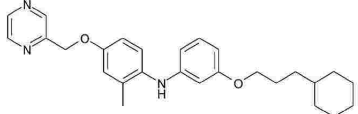
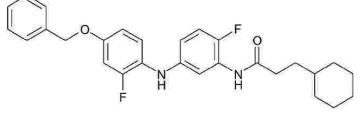
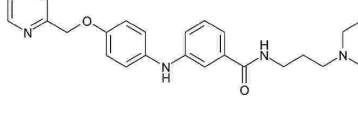
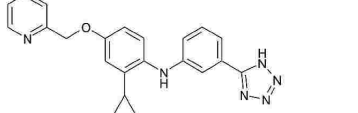
10

20

30

40

50

198	
199	
200	
201	
202	
203	
204	

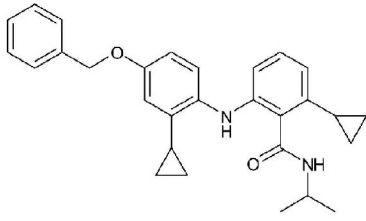
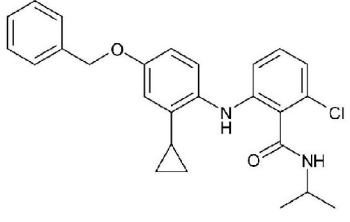
10

20

30

40

50

205	
206	

10

【 0 1 2 4 】

20

30

40

50

【表 2】

表 II

Ex	キャラクタリゼーション
36	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.58 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.30 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 3H), 6.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.22 (dd, $J = 13.3, 6.8$ Hz, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 3H), 1.62 – 1.42 (m, 7H), 1.10 – 1.07 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 416.0$
37	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.58 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.28 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.23 (dd, $J = 13.2, 6.6$ Hz, 2H), 1.59 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.39 (dd, $J = 13.2, 6.6$ Hz, 2H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 390.0$
38	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.58 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.26 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.23 (dd, $J = 13.2, 6.8$ Hz, 2H), 1.77 – 1.55 (m, 5H), 1.39 (dd, $J = 14.1, 6.8$ Hz, 2H), 1.31 – 1.12 (m, 4H), 0.97 – 0.79 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430.3$
39	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.59 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.26 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.85 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 6.9, 5.5$ Hz, 1H), 7.20 – 7.05 (m, 4H), 6.97 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.21 (dd, $J = 13.4, 6.5$ Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.64 – 1.39 (m, 6H), 1.12 – 1.07 (m, 3H). $^{13}\text{C}$ NMR (75 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 165.1, 155.5, 153.2, 147.6, 145.4, 135.5, 134.4, 132.7, 132.3, 127.3, 123.6, 121.5, 120.1, 117.8, 115.6, 114.6, 114.2, 111.3, 111.2, 35.9, 34.0, 30.7, 23.2, 16.6 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430.3$
40	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.59 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.73 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.03 – 6.98 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.25 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 3.42 (dd, $J = 14.5, 6.0$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.88 – 1.73 (m, 3H), 1.63 – 1.47 (m, 6H), 1.15 – 1.10 (m, 2H).

10

20

30

40

50

Ex	キャラクタリゼーション
41	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 8.56 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 8.32 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.81 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.22 (dd, <i>J</i> = 13.8, 6.3 Hz, 1H), 1.83 – 1.70 (m, 1H), 1.62 – 1.40 (m, 1H).
42	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.85 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.73 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 3H), 7.24 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 3H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 6.5, 2.7 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.44 (dd, <i>J</i> = 14.1, 6.4 Hz, 2H), 1.89 – 1.79 (m, 3H), 1.66 – 1.53 (m, 6H), 1.18 – 1.12 (m, 2H).
43	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.71 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.44 (dd, <i>J</i> = 14.5, 6.0 Hz, 2H), 1.86 – 1.76 (m, 3H), 1.57 – 1.52 (m, 5H), 1.18 – 1.08 (m, 2H).  [M+H] <sup>+</sup> = 446.4
44	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 8.99 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 8.31 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (tt, <i>J</i> = 4.7, 2.4 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 7.0, 5.3 Hz, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 6.84 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.24 (dd, <i>J</i> = 13.9, 6.3 Hz, 2H), 1.84 – 1.72 (m, 3H), 1.64 – 1.43 (m, 6H), 1.18 – 1.02 (m, 2H).  [M+H] <sup>+</sup> = 417.4
45	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.59 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.72 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.15 – 7.12 (m, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.81 – 6.76 (m, 1H), 6.36 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.49 (dd, <i>J</i> = 12.9, 6.8 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.48 (dd, <i>J</i> = 12.9, 6.8 Hz, 2H), 0.76 – 0.62 (m, 1H), 0.45 (dt, <i>J</i> = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 0.07 (dt, <i>J</i> = 8.0, 5.0 Hz, 1H).  [M+H] <sup>+</sup> = 402.3
46	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 7.73 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.19 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.14 – 7.11 (m, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 9.3, 3.0 Hz, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.35 (dd, <i>J</i> = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.35 (dt, <i>J</i> = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.15 – 2.02 (m, 2H), 1.94 – 1.79 (m, 2H), 1.68 – 1.63 (m, 4H).  [M+H] <sup>+</sup> = 416.3
47	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 8.59 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.22 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.85 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 6.9, 5.2 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.11 – 7.04 (m, 3H), 6.97 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.22 (dd, <i>J</i> = 13.2, 6.6 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.73 – 1.63 (m, 5H), 1.42 – 1.35 (m, 2H), 1.32 – 1.11 (m, 4H), 0.94 – 0.83 (m, 2H).  [M+H] <sup>+</sup> = 444.4
48	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 7.73 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.35 (dd, <i>J</i> = 13.5, 6.5 Hz, 2H), 2.36 (dt, <i>J</i> = 15.6, 7.9 Hz, 1H), 2.16 – 2.00 (m, 2H), 1.97 – 1.79 (m, 2H), 1.72 – 1.65 (m, 4H).  [M+H] <sup>+</sup> = 402.3

10

20

30

40

50

Ex	キャラクタリゼーション
49	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 8.31 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.27 (dd, <i>J</i> = 14.3, 7.1 Hz, 2H), 1.40 (dd, <i>J</i> = 14.3, 7.1 Hz, 2H), 0.70 (m, 1H), 0.39 (dd, <i>J</i> = 12.0, 3.9 Hz, 2H), 0.04 (dd, <i>J</i> = 12.0, 3.9 Hz, 2H). [M+H] <sup>+</sup> = 388.3
50	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 8.31 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.57 (td, <i>J</i> = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 2H), 7.30 – 7.19 (m, 3H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.05 – 7.0 (m, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.23 (dd, <i>J</i> = 13.8, 6.3 Hz, 2H), 1.86 – 1.72 (m, 3H), 1.62 – 1.45 (m, 6H), 1.11 – 1.04 (m, 2H). <sup>13</sup> C NMR (75 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 164.6, 160.2, 156.9, 151.1, 143.3, 134.4, 134.2, 128.9, 128.8, 128.4, 127.1, 122.7, 122.7, 122.4, 122.2, 118.7, 117.4, 115.3, 114.9, 113.8, 113.4, 111.8, 62.0, 35.6, 33.7, 30.4, 22.9
51	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 8.30 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 2H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.23 (dd, <i>J</i> = 13.9, 6.2 Hz, 2H), 1.79 – 1.70 (m, 3H), 1.60 – 1.49 (m, 7H).
52	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 8.29 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 9.5, 4.1 Hz, 3H), 7.41 – 7.30 (m, 4H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.23 (dd, <i>J</i> = 13.7, 6.2 Hz, 2H), 1.79 – 1.70 (m, 3H), 1.63 – 1.46 (m, 6H).
53	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 8.76 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.32 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.25 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 – 7.14 (m, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.23 (dd, <i>J</i> = 13.4, 6.4 Hz, 2H), 1.82 – 1.73 (m, 3H), 1.62 – 1.43 (m, 6H), 1.12 – 1.04 (m, 2H). [M+H] <sup>+</sup> = 432.3
54	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 8.59 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.23 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.85 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 6.9, 5.3 Hz, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 3H), 6.97 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.22 (dd, <i>J</i> = 13.8, 6.3 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.68 – 1.51 (m, 1H), 1.38 (dd, <i>J</i> = 14.4, 6.9 Hz, 2H), 0.89 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H). [M+H] <sup>+</sup> = 404.3
55	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.73 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 3H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.05 – 7.01 (m, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.67 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 2.95 (dd, <i>J</i> = 14.3, 6.6 Hz, 2H), 1.78 – 1.62 (m, 3H), 1.60 – 1.42 (m, 6H), 1.05 – 0.94 (m, 2H). [M+H] <sup>+</sup> = 452.3
56	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 8.59 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.10 – 7.06 (m, 4H), 7.01 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.81 – 2.69 (m, 2H), 1.64 – 1.53 (m, 5H), 1.26 – 1.10 (m, 6H), 0.83 – 0.69 (m, 2H). [M+H] <sup>+</sup> = 466.3
57	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.59 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.72 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.28 – 7.16 (m, 2H), 7.16 – 7.09 (m, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.81 – 6.72 (m, 2H), 6.23 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.41 (dd, <i>J</i> = 14.6, 6.0 Hz, 2H), 2.54 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.72 – 1.57 (m, 1H), 1.46 (dd, <i>J</i> = 14.7, 7.1 Hz, 2H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H). [M+H] <sup>+</sup> = 418.3

10

20

30

40

50

Ex	キャラクターゼーション
58	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.60 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.73 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 3H), 7.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.83 – 6.73 (m, 2H), 6.13 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.42 (dd, $J = 14.4, 6.1$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 3H), 1.66 – 1.49 (m, 6H), 1.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.11 – 1.07 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 444.2$
59	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.58 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 3H), 7.12 – 7.06 (m, 4H), 7.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.78 (dd, $J = 13.4, 7.0$ Hz, 2H), 1.28 – 1.20 (m, 2H), 0.71 – 0.57 (m, 1H), 0.37 – 0.29 (m, 2H), -0.02 – -0.08 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 424.2$
60	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.61 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.73 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 3H), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.43 (dd, $J = 9.8, 4.7$ Hz, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 5H), 1.66 – 1.51 (m, 4H), 1.17 – 1.09 (m, 3H), 0.94 – 0.87 (m, 2H), 0.67 – 0.59 (m, 2H). $^{13}\text{C}$ NMR (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 165.4, 155.1, 152.7, 146.9, 143.9, 135.4, 134.5, 133.8, 132.2, 127.0, 120.9, 120.3, 119.0, 115.3, 114.4, 111.8, 111.2, 110.0, 68.6, 37.2, 35.6, 33.6, 30.4, 22.8, 9.3, 4.9 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 456.4$
61	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.60 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.72 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.44 (dd, $J = 14.5, 6.0$ Hz, 2H), 1.91 – 1.82 (m, 1H), 1.71 – 1.60 (m, 1H), 1.48 (dd, $J = 14.7, 7.1$ Hz, 2H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.92 – 0.85 (m, 2H), 0.66 – 0.56 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430.3$
62	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.58 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.34 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.37 – 1.33 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.10 – 7.01 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.15 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 1.72 – 1.44 (m, 6H), 1.30 – 1.18 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 402.3$
63	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.58 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.52 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.3, 5.7$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.09 – 7.03 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.47 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.42 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.24 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404.2$
64	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.58 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.04 – 8.01 (m, 2H), 7.85 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.02 – 7.00 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.05 – 3.92 (m, 1H), 1.57 – 1.25 (m, 4H), 1.11 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 390.1$

10

20

30

40

50

Ex	キャラクターゼーション
65	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.03 – 7.01 (m, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.46 (dd, <i>J</i> = 12.6, 6.8 Hz, 2H), 2.50 (dd, <i>J</i> = 12.6, 6.8 Hz, 2H). [M+H] <sup>+</sup> = 416.1
66	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 8.56 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 8.25 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.80 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 6.9, 5.4 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.09 – 7.05 (m, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 2H), 5.41 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.20 (dd, <i>J</i> = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.82 – 1.70 (m, 4H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 1.54 – 1.42 (m, 5H), 1.09 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H). [M+H] <sup>+</sup> = 444.2
67	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 8.56 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 8.23 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.80 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (ddd, <i>J</i> = 7.5, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.09 – 7.05 (m, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.73 – 6.65 (m, 2H), 5.42 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.21 (dd, <i>J</i> = 13.7, 6.4 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 4H), 1.37 (dd, <i>J</i> = 14.4, 6.9 Hz, 2H), 0.88 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H). [M+H] <sup>+</sup> = 418.3
68	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 8.59 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.85 (td, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.96 – 6.90 (m, 2H), 6.82 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.21 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 5.92 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.06 (dd, <i>J</i> = 13.3, 6.7 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.57 (td, <i>J</i> = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.33 – 1.25 (m, 2H), 0.88 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H). [M+H] <sup>+</sup> = 419.4
69	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 8.93 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.85 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 6.7, 5.0 Hz, 1H), 7.23 – 7.12 (m, 3H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.96 (dd, <i>J</i> = 14.0, 7.1 Hz, 1H), 4.74 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 4.57 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H). [M+H] <sup>+</sup> = 490.3
70	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 8.59 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.29 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 7.7, 6.1 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 3H), 6.97 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.19 (dd, <i>J</i> = 12.5, 6.4 Hz, 2H), 2.76 – 2.57 (m, 3H), 2.33 – 2.15 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.68 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H). [M+H] <sup>+</sup> = 452.3
71	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 8.59 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.85 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 7.3, 4.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 14.1, 6.3 Hz, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.17 (dd, <i>J</i> = 14.0, 7.1 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.93 – 1.79 (m, 2H), 1.71 – 1.62 (m, 2H), 1.58 – 1.46 (m, 4H). [M+H] <sup>+</sup> = 402.3

10

20

30

40

50

Ex	キャラクターゼーション
72	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.60 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.73 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.83 – 6.73 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.39 (dd, $J = 13.2, 7.1$ Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.63 – 1.50 (m, 3H), 1.27 – 1.20 (m, 2H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 418.3$
73	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.59 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.71 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 7.0, 5.2$ Hz, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 3H), 6.96 – 6.89 (m, 2H), 6.50 – 6.44 (m, 2H), 6.38 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 5.55 (br s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.82 – 1.68 (m, 7H), 1.66 – 1.46 (m, 5H), 1.17 – 1.04 (m, 3H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 403.4$
74	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.60 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.73 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 3H), 6.98 – 6.93 (m, 2H), 6.51 – 6.45 (m, 2H), 6.42 – 6.35 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.76 (dd, $J = 9.0, 5.8$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 9.0, 5.8$ Hz, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 1H), 1.51 – 1.32 (m, 4H), 1.21 – 1.13 (m, 2H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 377.3$
75	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.61 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.74 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 3H), 7.03 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.44 (dd, $J = 14.4, 6.1$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.81 – 1.65 (m, 6H), 1.48 (dd, $J = 14.6, 7.0$ Hz, 2H), 1.37 – 1.27 (m, 2H), 1.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 0.99 – 0.91 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 458.1$
76	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.60 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.45 (dd, $J = 14.6, 7.0$ Hz, 2H), 1.91 – 1.82 (m, 1H), 1.77 – 1.72 (m, 5H), 1.49 (dd, $J = 14.6, 7.0$ Hz, 2H), 1.30 – 1.17 (m, 3H), 1.02 – 0.83 (m, 5H), 0.63 (q, $J = 5.8$ Hz, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 470.4$
77	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.61 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.73 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 3H), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.83 – 6.75 (m, 2H), 5.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.23 – 4.08 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.55 – 1.45 (m, 2H), 1.44 – 1.32 (m, 2H), 1.21 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404.4$
78	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.61 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.74 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.1, 2.5$ Hz, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 3H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.7, 3.0$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.23 – 4.14 (m, 1H), 2.57 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.55 – 1.34 (m, 4H), 1.21 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 418.4$
79	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.62 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.74 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 3H), 7.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.00 – 6.94 (m, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.23 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 14.0, 7.0$ Hz, 2H), 1.93 – 1.87 (m, 1H), 1.70 – 1.56 (m, 5H), 1.35 (dd, $J = 14.0, 7.0$ Hz, 2H), 1.22 – 1.10 (m, 4H), 0.94 – 0.88 (m, 2H), 0.87 – 0.80 (m, 2H), 0.67 – 0.59 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 506.4$

10

20

30

40

50

Ex	キャラクターゼーション
80	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.72 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.08 (m, 5H), 6.83 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.37 – 2.28 (m, 2H), 1.87 (dq, <i>J</i> = 8.3, 5.2 Hz, 1H), 1.73 – 1.56 (m, 10H), 1.31 – 1.14 (m, 8H), 0.99 – 0.83 (m, 5H), 0.61 (q, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H).  [M+H] <sup>+</sup> = 470.4
81	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.74 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.85 – 6.74 (m, 3H), 6.67 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.93 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.51 – 3.40 (m, 2H), 1.93 – 1.82 (m, 1H), 1.76 – 1.66 (m, 1H), 1.50 (dd, <i>J</i> = 14.7, 7.1 Hz, 2H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H), 0.93 – 0.87 (m, 2H), 0.67 – 0.57 (m, 2H).  [M+H] <sup>+</sup> = 430.3
82	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.45 – 7.33 (m, 5H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.48 (dd, <i>J</i> = 14.0, 7.0 Hz, 2H), 1.92 – 1.76 (m, 5H), 1.61 (dd, <i>J</i> = 14.2, 7.1 Hz, 5H), 1.17 – 1.10 (m, 2H), 0.94 – 0.87 (m, 2H), 0.67 – 0.59 (m, 2H).  [M+H] <sup>+</sup> = 455.3
83	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.72 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.42 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.37 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.88 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.88 (tt, <i>J</i> = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 1.80 – 1.62 (m, 8H), 1.26 (ddt, <i>J</i> = 24.7, 14.6, 6.6 Hz, 7H), 0.91 (dd, <i>J</i> = 12.6, 6.2 Hz, 4H), 0.62 (q, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H).  [M+H] <sup>+</sup> = 457.4
84	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 7.73 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 7.17 – 7.14 (m, 2H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 1.91 – 1.82 (m, 1H), 0.95 – 0.86 (m, 2H), 0.66 – 0.58 (m, 2H).  [M+H] <sup>+</sup> = 360.0
85	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.69 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.59 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.30 – 7.29 (m, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.45 (dd, <i>J</i> = 14.6, 7.0 Hz, 2H), 1.92 – 1.82 (m, 1H), 1.79 – 1.59 (m, 6H), 1.49 (dd, <i>J</i> = 14.6, 7.0 Hz, 2H), 1.41 – 1.29 (m, 1H), 1.19 – 1.13 (m, 2H), 1.01 – 0.87 (m, 4H), 0.67 – 0.60 (m, 2H).  [M+H] <sup>+</sup> = 470.4
86	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 1H), 7.74 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 3H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 6.82 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, <i>J</i> = 6.6, 2.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.46 (dd, <i>J</i> = 14.6, 7.0 Hz, 2H), 1.97 – 1.87 (m, 1H), 1.81 – 1.61 (m, 7H), 1.52 (dd, <i>J</i> = 14.6, 7.0 Hz, 2H), 1.43 – 1.29 (m, 1H), 1.29 – 1.12 (m, 3H), 1.02 – 0.90 (m, 4H), 0.68 – 0.61 (m, 2H).  [M+H] <sup>+</sup> = 471.3
87	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.74 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.29 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.00 – 6.94 (m, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 0.95 – 0.87 (m, 2H), 0.66 – 0.60 (m, 2H).  [M+H] <sup>+</sup> = 396.2

10

20

30

40

50

Ex	キャラクターゼーション
88	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.47 (dd, <i>J</i> = 14.7, 7.0 Hz, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.78 – 1.61 (m, 6H), 1.50 (dd, <i>J</i> = 14.7, 7.0 Hz, 2H), 1.38 – 1.30 (m, 2H), 1.01 – 0.86 (m, 4H), 0.67 – 0.60 (m, 2H). [M+H] <sup>+</sup> = 471.3
89	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.62 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.32 – 7.29 (m, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.44 (dd, <i>J</i> = 14.5, 6.0 Hz, 2H), 1.92 – 1.77 (m, 4H), 1.71 – 1.50 (m, 7H), 1.18 – 1.10 (m, 2H), 0.96 – 0.86 (m, 2H), 0.68 – 0.59 (m, 2H). [M+H] <sup>+</sup> = 456.4
90	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.73 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.90 – 6.79 (m, 3H), 6.68 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.43 (dd, <i>J</i> = 14.8, 7.0 Hz, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 1H), 1.78 – 1.61 (m, 6H), 1.48 (dd, <i>J</i> = 14.8, 7.0 Hz, 2H), 1.38 – 1.14 (m, 4H), 1.01 – 0.88 (m, 3H), 0.66 – 0.61 (m, 2H). [M+H] <sup>+</sup> = 471.3
91	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.52 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.41 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.01 – 6.96 (m, 2H), 6.96 – 6.85 (m, 4H), 6.71 (s, 1H), 6.21 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.26 – 2.17 (m, 2H), 1.64 (dt, <i>J</i> = 17.6, 10.7 Hz, 5H), 1.43 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.17 (qd, <i>J</i> = 19.9, 17.7, 8.0 Hz, 4H), 0.86 (q, <i>J</i> = 10.4, 9.1 Hz, 2H). [M+H] <sup>+</sup> = 485.3
92	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.52 – 7.22 (m, 5H), 6.76 – 6.53 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.62 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.89 (p, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H). [M+H] <sup>+</sup> = 495.3
93	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.55 (s, 1H), 7.55 – 7.27 (m, 5H), 7.17 (s, 1H), 7.08 – 6.73 (m, 6H), 6.27 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.26 – 3.13 (m, 1H), 2.28 – 2.15 (m, 2H), 1.89 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.79 – 1.36 (m, 14H), 1.28 – 1.04 (m, 4H), 0.87 (q, <i>J</i> = 10.4, 8.9 Hz, 2H). <sup>13</sup> C NMR (151 MHz, DMSO) δ 171.6, 156.2, 149.1, 144.4, 140.5, 137.8, 133.5, 129.3, 128.8, 128.2, 128.2, 127.9, 113.5, 112.9, 109.1, 108.5, 104.4, 69.8, 37.2, 34.4, 34.2, 33.1, 33.0, 26.6, 26.2, 25.6 [M+H] <sup>+</sup> = 497.3
94	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.57 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.42 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.89 – 6.85 (m, 2H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.27 – 2.21 (m, 2H), 1.72 – 1.59 (m, 5H), 1.45 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.25 – 1.11 (m, 4H), 0.93 – 0.81 (m, 2H). [M+H] <sup>+</sup> = 475.2
95	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.44 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.82 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 2.88 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.65 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 5H), 1.48 (q, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 1.23 – 1.07 (m, 6H), 0.90 – 0.79 (m, 4H), 0.64 – 0.55 (m, 2H). [M+H] <sup>+</sup> = 455.3

10

20

30

40

50

Ex	キャラクターゼーション	
96	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.60 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.73 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.81 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 6.67 – 6.63 (m, 2H), 6.57 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.81 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 13.9, 6.4$ Hz, 2H), 1.92 – 1.79 (m, 1H), 1.72 – 1.57 (m, 5H), 1.38 (dd, $J = 13.9, 6.9$ Hz, 2H), 1.29 – 1.12 (m, 4H), 0.97 – 0.81 (m, 4H), 0.66 – 0.55 (m, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 485.5	
97	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.45 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.01 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.77 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.91 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.33 (q, $J = 5.2$ Hz, 1H), 1.95 (ddd, $J = 13.7, 8.4, 5.3$ Hz, 1H), 1.68 – 1.57 (m, 5H), 1.54 – 1.40 (m, 2H), 1.38 – 1.26 (m, 1H), 1.26 – 1.06 (m, 7H), 0.88 – 0.75 (m, 4H), 0.66 – 0.57 (m, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 470.3	10
98	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.61 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 6.8, 3.7$ Hz, 4H), 7.03 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.28 – 2.20 (m, 2H), 1.72 – 1.56 (m, 5H), 1.44 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.25 – 1.09 (m, 4H), 0.93 – 0.81 (m, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 497.1	
99	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.61 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.5, 5.7$ Hz, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 4H), 7.24 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.06 – 6.99 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.28 – 2.20 (m, 2H), 1.72 – 1.56 (m, 5H), 1.44 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.25 – 1.07 (m, 4H), 0.87 (s, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 515.1	20
100	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.61 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.73 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.86 – 6.77 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 1.79 – 1.64 (m, 6H), 1.29 – 1.17 (m, 3H), 1.04 – 0.97 (m, 2H), 0.95 – 0.89 (m, 2H), 0.66 – 0.61 (m, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 480.6	
101	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.47 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 1H), 6.61 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.74 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.64 (dd, $J = 20.5, 11.1$ Hz, 3H), 1.44 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.26 – 1.13 (m, 4H), 0.90 (q, $J = 13.3, 12.5$ Hz, 2H) $^{13}\text{C}$ NMR (151 MHz, DMSO) $\delta$ 169.5, 156.0, 148.9, 147.5, 137.7, 132.5, 132.3, 130.2, 128.9, 128.8, 128.3, 128.2, 116.1, 115.7, 114.6, 113.4, 112.7, 69.8, 37.2, 37.0, 35.2, 35.1, 33.2, 30.5, 26.6, 26.2 [M+H] <sup>+</sup> = 485.3	30
102	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.60 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 6.77 – 6.73 (m, 2H), 5.51 (bs, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.81 (dd, $J = 8.2, 4.5$ Hz, 2H), 1.62 (dd, $J = 8.1, 4.5$ Hz, 2H), 0.90 (dt, $J = 6.1, 4.2$ Hz, 2H), 0.64 (td, $J = 5.9, 4.2$ Hz, 2H)	40

Ex	キャラクタリゼーション
103	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.52 (s, 1H), 8.43 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 7.20 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.67 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.22 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 1H), 1.67 (t, <i>J</i> = 13.7 Hz, 4H), 1.58 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 1.53 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 1.27 – 1.08 (m, 6H), 0.87 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.2, 4.3 Hz, 4H), 0.65 – 0.59 (m, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 483.2
104	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.25 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H), 7.45 – 7.28 (m, 6H), 7.23 – 7.11 (m, 3H), 6.87 – 6.80 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.21 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.52 (ddq, <i>J</i> = 27.4, 13.0, 7.2 Hz, 6H), 1.08 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 483.1
105	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.44 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 6.90 – 6.84 (m, 2H), 6.76 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.53 – 6.48 (m, 2H), 6.38 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.90 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.89 (ddd, <i>J</i> = 13.7, 8.4, 5.3 Hz, 1H), 1.75 – 1.60 (m, 7H), 1.36 – 1.12 (m, 6H), 0.89 (q, <i>J</i> = 10.6, 9.6 Hz, 2H), 0.83 – 0.77 (m, 2H), 0.62 – 0.56 (m, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 470.4
106	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 7.72 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 6.48 – 6.44 (m, 1H), 6.42 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.37 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.89 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.94 – 1.82 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.65 – 1.52 (m, 1H), 1.35 – 1.26 (m, 2H), 0.95 – 0.87 (m, 8H), 0.66 – 0.58 (m, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 417.4
107	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.76 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 4H), 7.38 – 7.34 (m, 3H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.31 – 2.23 (m, 2H), 1.73 – 1.58 (m, 5H), 1.47 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.23 – 1.08 (m, 4H), 0.95 – 0.82 (m, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 507.2
108	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.11 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.65 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 7.1, 5.2 Hz, 1H), 7.00 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.68-6.66 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.80 – 1.69 (m, 3H), 1.37 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.6 Hz, 2H), 0.86-0.76 (m, 2H), 0.60 – 0.53 (m, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 457.3
109	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.85 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 5.3 Hz, 1H), 6.94-6.85 (m, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.72 – 6.65 (m, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.20 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.94-1.85 (m, 1H), 0.87 – 0.77 (m, 2H), 0.64 – 0.57 (m, 2H) <sup>13</sup> C NMR (151 MHz, DMSO) δ 157.4, 155.5, 150.7, 149.5, 147.0, 140.0, 137.4, 135.5, 126.2, 126.0, 123.3, 122.2, 116.1, 116.0, 112.6, 111.5, 110.8, 110.3, 70.9, 11.5, 11.0, 8.9 [M+H] <sup>+</sup> = 427.2

10

20

30

40

50

110	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.49 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.40 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.20 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.11 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.71 (t, <i>J</i> = 13.5 Hz, 4H), 1.60 (d, <i>J</i> = 26.4 Hz, 2H), 1.20 (dd, <i>J</i> = 23.1, 8.6 Hz, 3H), 1.00 – 0.91 (m, 2H), 0.91 – 0.84 (m, 2H), 0.62 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H)</p> <p>[M+H]<sup>+</sup> = 455.2</p>	10
111	<p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.74 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.09 – 7.06 (m, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.59 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.98 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.44 (dd, <i>J</i> = 14.6, 7.0 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.88 – 1.79 (m, 1H), 1.77 – 1.61 (m, 7H), 1.48 (dd, <i>J</i> = 14.6, 7.0 Hz, 2H), 1.23 – 1.14 (m, 2H), 1.00 – 0.91 (m, 2H), 0.86 – 0.78 (m, 2H), 0.65 – 0.58 (m, 2H)</p> <p>[M+H]<sup>+</sup> = 484.4</p>	20
112	<p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.73 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.85 – 6.78 (m, 2H), 6.69 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.85 – 2.74 (m, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 1H), 1.67 – 1.58 (m, 3H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 6H), 0.94 – 0.88 (m, 2H), 0.67 – 0.61 (m, 2H)</p> <p>[M+H]<sup>+</sup> = 454.5</p>	30
113	<p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.14 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.72 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.69 – 6.63 (m, 2H), 6.13 (bs, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.38 (dd, <i>J</i> = 7.2, 5.8 Hz, 2H), 2.16 (dt, <i>J</i> = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.88 – 1.77 (m, 2H), 1.72 – 1.58 (m, 4H), 1.35 – 1.22 (m, 2H), 0.97 – 0.89 (m, 2H), 0.65 – 0.58 (m, 2H)</p> <p>[M+H]<sup>+</sup> = 442.4</p>	40
114	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.46 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.40 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 7.00 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.66 (dd, <i>J</i> = 6.5, 2.8 Hz, 2H), 6.46 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.41 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.84 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.67 – 3.59 (m, 4H), 2.87 – 2.80 (m, 4H), 1.72 – 1.58 (m, 7H), 1.30 – 1.09 (m, 6H), 0.87 (q, <i>J</i> = 10.0, 9.5 Hz, 2H)</p> <p><sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO) δ 160.0, 154.9, 147.0, 146.0, 137.8, 130.0, 129.2, 128.8, 128.2, 128.2, 123.4, 108.8, 107.7, 107.2, 104.5, 101.4, 69.9, 67.8, 66.7, 51.1, 37.3, 33.7, 33.3, 26.6, 26.6, 26.3</p> <p>[M+H]<sup>+</sup> = 501.2</p>	50
115	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.52 (s, 1H), 8.40 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.78 – 6.71 (m, 1H), 6.70 – 6.64 (m, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.30 – 3.23 (m, 2H), 1.84 (ddd, <i>J</i> = 13.8, 8.4, 5.3 Hz, 1H), 1.73 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 3H), 1.44 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.31 (ddt, <i>J</i> = 10.8, 7.3, 3.6 Hz, 1H), 1.26 – 1.09 (m, 3H), 0.97 – 0.84 (m, 4H), 0.66 – 0.58 (m, 2H)</p> <p>[M+H]<sup>+</sup> = 469.2</p>	50
116	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.45 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.41 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 4H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 10.4, 9.0 Hz, 1H), 6.46 (dt, <i>J</i> = 8.6, 3.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.34 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.73 – 1.55 (m, 5H), 1.45 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.24 – 1.09 (m, 4H), 0.94 – 0.80 (m, 2H)</p> <p>[M+H]<sup>+</sup> = 515.1</p>	50

117	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.99 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.73 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.67 – 6.61 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.45 (dd, <i>J</i> = 14.5, 6.2 Hz, 2H), 1.84 (td, <i>J</i> = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 1.77-1.65 (m, 6H), 1.51 (dd, <i>J</i> = 14.6, 6.2 Hz, 2H), 1.21-1.16 (m, 2H), 1.00 – 0.94 (m, 1H), 0.93 – 0.86 (m, 4H), 0.64-0.59 (m, 2H)  [M+H] <sup>+</sup> = 471.4	
118	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 7.73 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.60 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.10 – 2.00 (m, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.73 – 1.67 (m, 6H), 1.31 – 1.13 (m, 5H), 0.96 – 0.89 (m, 4H), 0.67 – 0.61 (m, 2H)  [M+H] <sup>+</sup> = 509.6	10
119	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.47 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.41 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.97 – 6.91 (m, 2H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.15 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.06 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.80 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.15 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 1.73 – 1.55 (m, 7H), 1.28 – 1.12 (m, 6H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H), 0.92 – 0.80 (m, 2H)  [M+H] <sup>+</sup> = 458.3	
120	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.12 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 7.73 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.70 – 6.63 (m, 2H), 6.36 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.71 (dd, <i>J</i> = 12.7, 6.3 Hz, 2H), 2.56 – 2.39 (m, 2H), 2.01 – 1.89 (m, 1H), 0.96 – 0.88 (m, 2H), 0.66 – 0.57 (m, 2H)  [M+H] <sup>+</sup> = 456.3	20
121	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.41 (s, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.5, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.18 (m, 4H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 10.4, 9.0 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.33 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.65 (dt, <i>J</i> = 18.2, 10.5 Hz, 5H), 1.45 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.16 (td, <i>J</i> = 20.4, 19.2, 11.1 Hz, 4H), 0.87 (q, <i>J</i> = 10.6, 9.5 Hz, 2H)  [M+H] <sup>+</sup> = 479.2	
122	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.79 (s, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.43 (dt, <i>J</i> = 19.3, 7.3 Hz, 5H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.92 – 6.86 (m, 2H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.36 – 3.32 (m, 2H), 1.78 (ddd, <i>J</i> = 13.7, 8.4, 5.3 Hz, 1H), 1.66 – 1.48 (m, 7H), 1.22 – 1.03 (m, 6H), 0.87 – 0.70 (m, 4H), 0.68 – 0.59 (m, 2H)  [M+H] <sup>+</sup> = 504.3	30
123	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.16 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.72 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.68 – 6.63 (m, 2H), 6.05 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.46 (dd, <i>J</i> = 14.6, 7.1 Hz, 2H), 2.03 – 1.92 (m, 1H), 1.78 – 1.63 (m, 1H), 1.52 (dd, <i>J</i> = 14.7, 7.1 Hz, 2H), 0.99 – 0.90 (m, 8H), 0.64 – 0.58 (m, 2H)  [M+H] <sup>+</sup> = 430.4	
124	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.82 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.39 – 7.26 (m, 6H), 7.08 – 7.03 (m, 2H), 6.90 – 6.84 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.73 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.65 – 1.49 (m, 5H), 1.22 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 3H), 1.19 – 1.05 (m, 3H), 0.76 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 2H)  [M+H] <sup>+</sup> = 533.2	40

125	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.45 (s, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 8.5, 5.7 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 4H), 7.24 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 10.5, 9.0 Hz, 1H), 6.46 (dt, <i>J</i> = 8.7, 3.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.34 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.73 – 1.58 (m, 5H), 1.45 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.24 – 1.09 (m, 4H), 0.94 – 0.80 (m, 2H)  [M+H] <sup>+</sup> = 533.1	
126	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.73 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.61 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.11 – 1.99 (m, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 1.68 – 1.55 (m, 2H), 1.28 – 1.21 (m, 2H), 0.96 – 0.85 (m, 8H), 0.68 – 0.60 (m, 2H)  [M+H] <sup>+</sup> = 469.5	10
127	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 7.73 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.99 – 2.89 (m, 2H), 1.89 (tt, <i>J</i> = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 1.80 – 1.67 (m, 3H), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 0.95 – 0.87 (m, 2H), 0.67 – 0.60 (m, 2H)  [M+H] <sup>+</sup> = 455.5	
128	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.57 – 0.64 (m, 2 H), 0.81 – 0.90 (m, 2 H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6 H), 1.76 – 1.83 (m, 1 H), 4.12 (dq, <i>J</i> = 13.8, 6.7 Hz, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 6.62 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 1 H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1 H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1 H), 7.11 – 7.16 (m, 1 H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.32 – 7.36 (m, 1 H), 7.37 – 7.42 (m, 2 H), 7.42 – 7.47 (m, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 8.79 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1 H)  [M+H] <sup>+</sup> = 426.2	20
129	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.73 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 2H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.99 – 2.90 (m, 2H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.80 – 1.64 (m, 8H), 1.32 – 1.11 (m, 3H), 1.02 – 0.87 (m, 4H), 0.67 – 0.59 (m, 2H)  [M+H] <sup>+</sup> = 495.5	
130	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 7.73 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.49 (m, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.94 – 2.88 (m, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 1H), 1.72 (dt, <i>J</i> = 16.7, 9.3 Hz, 8H), 1.30 – 1.16 (m, 3H), 1.00 – 0.95 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 0.93 – 0.88 (m, 2H), 0.67 – 0.61 (m, 2H)  [M+H] <sup>+</sup> = 495.4	30
131	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.1, 6.7 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.96 – 6.88 (m, 2H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.37 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.11 (dq, <i>J</i> = 5.1, 2.7, 2.3 Hz, 3H), 6.00 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.80 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.73 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 4H), 2.07 (p, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H)  [M+H] <sup>+</sup> = 471.2	
132	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.57 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.40 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.32 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.27 – 2.18 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.73 – 1.55 (m, 5H), 1.45 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.27 – 1.07 (m, 4H), 0.93 – 0.81 (m, 2H)  [M+H] <sup>+</sup> = 443.2	40

133	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.87 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.42 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 1.96 (ddd, <i>J</i> = 14.4, 8.6, 5.4 Hz, 1H), 0.86 (q, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 0.62 (q, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 413.4	10
134	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.72 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.80 – 6.74 (m, 2H), 6.67 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.69 (bs, 2H), 3.42 (bs, 6H) 1.93 – 1.82 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.94 – 0.87 (m, 2H), 0.65 – 0.58 (m, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 529.5	10
135	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.45 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 20.6 Hz, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.93 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 1.97 (td, <i>J</i> = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.67 – 1.53 (m, 5H), 1.19 – 1.02 (m, 6H), 0.88 – 0.72 (m, 5H), 0.65 – 0.56 (m, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 499.3	10
136	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.23 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.73 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 3H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.67 – 6.59 (m, 3H), 5.18 (s, 2H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.65 (dd, <i>J</i> = 8.2, 5.7 Hz, 2H), 1.35 (dd, <i>J</i> = 8.2, 5.9 Hz, 2H), 0.93 (dd, <i>J</i> = 13.7, 5.2 Hz, 2H), 0.62 (dd, <i>J</i> = 13.7, 5.2 Hz, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 425.3	20
137	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.72 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.08 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 6.44 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.34 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.28 (dd, <i>J</i> = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.57 (p, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 2.44 – 2.33 (m, 2H), 2.22 – 2.06 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.70 – 1.57 (m, 2H), 0.95 – 0.86 (m, 2H), 0.65 – 0.55 (m, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 387.2	20
138	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.45 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2H), 7.06 – 6.99 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.25 – 2.00 (m, 2H), 1.98 – 1.87 (m, 2H), 1.84 – 1.74 (m, 1H), 1.67 – 1.54 (m, 5H), 1.22 – 1.01 (m, 6H), 0.87 – 0.75 (m, 4H), 0.61 (q, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 513.4	10
139	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.36 (s, 1H), 8.42 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.66 (dd, <i>J</i> = 12.9, 7.8 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.30 – 3.24 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.73 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 1.64 (dd, <i>J</i> = 21.4, 11.2 Hz, 3H), 1.44 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.31 (ddt, <i>J</i> = 10.7, 7.1, 3.5 Hz, 1H), 1.19 (dt, <i>J</i> = 17.8, 8.5 Hz, 3H), 0.90 (q, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 443.2	30
140	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.57 (s, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.5, 5.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 3H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.95 – 6.90 (m, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.32 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.27 – 2.19 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.64 (dt, <i>J</i> = 18.1, 10.2 Hz, 5H), 1.45 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.16 (h, <i>J</i> = 11.8, 11.3 Hz, 4H), 0.87 (q, <i>J</i> = 10.5, 9.3 Hz, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 461.2	40

141	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.72 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 6.9, 5.2 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.05 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.36 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 1.95 – 1.82 (m, 1H), 0.95 – 0.87 (m, 2H), 0.65 – 0.57 (m, 2H), 0.24 (s, 9H)	10
	[M+H] <sup>+</sup> = 405.4	
142	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.98 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.09 – 7.01 (m, 3H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.17 – 3.09 (m, 2H), 1.90 (ddd, <i>J</i> = 13.5, 8.4, 5.3 Hz, 1H), 1.65 – 1.47 (m, 7H), 1.21 – 1.08 (m, 6H), 0.85 – 0.75 (m, 4H), 0.67 – 0.62 (m, 2H)	20
	[M+H] <sup>+</sup> = 504.3	
143	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.43 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.23 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.97 – 1.90 (m, 1H), 1.74 – 1.57 (m, 5H), 1.39 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 1.26 (s, 1H), 1.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 3H), 0.93 – 0.84 (m, 2H), 0.84 – 0.79 (m, 2H), 0.60 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 2H)	30
	[M+H] <sup>+</sup> = 554.2	
144	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.45 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.96 – 6.91 (m, 2H), 6.82 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.20 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.13 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.82 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.23 (q, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)	40
	[M+H] <sup>+</sup> = 449.3	
145	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.73 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 3H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.86 – 6.78 (m, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 2.65 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.03 (dq, <i>J</i> = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.91 (tt, <i>J</i> = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H), 0.95 – 0.88 (m, 2H), 0.68 – 0.61 (m, 2H)	
	[M+H] <sup>+</sup> = 440.5	
146	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.41 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.40 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 10.4, 9.0 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.35 (dt, <i>J</i> = 8.5, 3.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.33 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.65 (dt, <i>J</i> = 18.1, 11.1 Hz, 5H), 1.45 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.17 (dq, <i>J</i> = 16.0, 8.5, 7.1 Hz, 4H), 0.87 (q, <i>J</i> = 10.6, 9.5 Hz, 2H)	50
	[M+H] <sup>+</sup> = 461.2	
147	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 7.73 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.45 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 0.99 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H), 0.92 (dt, <i>J</i> = 6.0, 4.3 Hz, 2H), 0.67 – 0.60 (m, 2H)	
	[M+H] <sup>+</sup> = 441.4	
148	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.22 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 8.5, 4.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 2H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 6.22 (ddd, <i>J</i> = 10.8, 8.1, 1.9 Hz, 2H), 6.16 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.82 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.65 (td, <i>J</i> = 17.0, 14.4, 7.0 Hz, 7H), 1.30 – 1.08 (m, 6H), 0.86 (q, <i>J</i> = 10.4, 9.1 Hz, 2H)	
	[M+H] <sup>+</sup> = 432.3	

149	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.47 – 7.43 (m, 3H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.79 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 4.0, 2.1 Hz, 2H), 6.50 – 6.44 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 2.80 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.94 (ddd, J = 13.7, 8.5, 5.3 Hz, 1H), 1.68 – 1.58 (m, 5H), 1.54 (dt, J = 15.1, 7.5 Hz, 2H), 1.27 – 1.06 (m, 6H), 0.88 – 0.76 (m, 4H), 0.67 – 0.58 (m, 2H)	
	[M+H] <sup>+</sup> = 472.4	
150	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 7.19 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04 – 6.92 (m, 3H), 6.83 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.28 – 2.21 (m, 2H), 1.65 (dt, J = 18.4, 10.9 Hz, 5H), 1.45 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.26 – 1.09 (m, 4H), 0.87 (q, J = 10.6, 9.5 Hz, 2H)	10
	[M+H] <sup>+</sup> = 447.2	
151	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.73 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.16–5.10 (m, 1H), 4.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.76 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.94 – 1.83 (m, 1H), 0.95 – 0.87 (m, 2H), 0.66 – 0.59 (m, 2H)	
	[M+H] <sup>+</sup> = 389.3	
152	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.85 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 6.20 (td, J = 8.1, 2.0 Hz, 2H), 6.14 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.81 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.66 (td, J = 14.8, 13.2, 5.2 Hz, 7H), 1.29 – 1.06 (m, 6H), 0.93 – 0.79 (m, 2H)	20
	[M+H] <sup>+</sup> = 432.3	
153	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.57 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 – 6.92 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.28 – 2.20 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.65 (dt, J = 18.0, 10.7 Hz, 5H), 1.44 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.17 (dt, J = 17.1, 9.3 Hz, 4H), 0.87 (q, J = 10.5, 9.4 Hz, 2H)	
	[M+H] <sup>+</sup> = 527.1	
154	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.45 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 6.70 – 6.65 (m, 1H), 6.63 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.01 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89 – 1.82 (m, 1H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 1.66 (q, J = 17.2, 15.6 Hz, 5H), 1.38 – 1.30 (m, 2H), 1.26 – 1.10 (m, 4H), 0.86 (ddd, J = 8.4, 6.2, 4.1 Hz, 4H), 0.65 – 0.59 (m, 2H)	30
	[M+H] <sup>+</sup> = 456.3	
155	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.45 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.06 – 6.97 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.52 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.38 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.63 (d, J = 27.6 Hz, 7H), 1.19 – 1.01 (m, 5H), 0.84 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 0.61 (d, J = 3.7 Hz, 2H)	
	[M+H] <sup>+</sup> = 486.2	
156	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.59 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.85 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 7.07 – 6.94 (m, 2H), 6.90 – 6.81 (m, 1H), 6.55 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.81 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.77 (ddd, J = 13.7, 8.5, 5.3 Hz, 1H), 1.65 (q, J = 9.3, 5.8 Hz, 6H), 1.29 – 1.09 (m, 7H), 0.91 – 0.77 (m, 4H), 0.63 (d, J = 3.6 Hz, 2H)	40
	[M+H] <sup>+</sup> = 471.1	

157	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.72 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 7.1, 5.2 Hz, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 2H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.71 – 6.59 (m, 4H), 5.17 (s, 2H), 4.25 – 4.14 (m, 4H), 1.94 – 1.81 (m, 1H), 1.33 (td, <i>J</i> = 7.1, 0.6 Hz, 6H), 0.95 – 0.87 (m, 2H), 0.65 – 0.57 (m, 2H)
	[M+H] <sup>+</sup> = 469.5
158	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.87 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 6.85 – 6.80 (m, 2H), 6.52 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.73 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.63 – 1.50 (m, 5H), 1.22 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 3H), 1.17 – 1.03 (m, 3H), 0.87 – 0.81 (m, 2H), 0.80 – 0.69 (m, 2H), 0.67 – 0.61 (m, 2H)
	[M+H] <sup>+</sup> = 589.2
159	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.18 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.84 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 2H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 6.22 (ddd, <i>J</i> = 12.1, 8.1, 1.9 Hz, 2H), 6.16 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.82 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.65 (td, <i>J</i> = 16.9, 14.3, 6.9 Hz, 7H), 1.29 – 1.06 (m, 6H), 0.86 (q, <i>J</i> = 10.5, 9.2 Hz, 2H)
	[M+H] <sup>+</sup> = 432.3
160	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.73 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.03 – 6.97 (m, 2H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.30 – 4.18 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.88 – 1.79 (m, 1H), 1.37 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 6H), 0.90 (dt, <i>J</i> = 10.0, 5.1 Hz, 2H), 0.64 (dt, <i>J</i> = 10.0, 5.1 Hz, 2H)
	[M+H] <sup>+</sup> = 453.3
161	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.73 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.54 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.22 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 1.95 – 1.87 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 0.95 – 0.88 (m, 2H), 0.67 – 0.61 (m, 2H)
	[M+H] <sup>+</sup> = 453.3
162	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 7.73 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.81 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.97 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.96 – 1.84 (m, 1H), 0.96 – 0.88 (m, 2H), 0.64 (q, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H)
	[M+H] <sup>+</sup> = 443.3
163	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.73 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.65 (m, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.48 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 1.53 – 1.45 (m, 1H), 0.97 – 0.86 (m, 2H), 0.71 – 0.68 (m, 2H), 0.65 – 0.63 (m, 2H), 0.55 – 0.49 (m, 2H)
	[M+H] <sup>+</sup> = 439.4
164	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.48 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.41 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.00 – 6.91 (m, 2H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.22 – 6.14 (m, 2H), 6.10 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.90 (dd, <i>J</i> = 10.8, 3.6 Hz, 2H), 3.81 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.12 – 3.01 (m, 1H), 1.62 (ddd, <i>J</i> = 28.5, 24.4, 11.6 Hz, 12H), 1.30 – 1.08 (m, 7H), 0.93 – 0.82 (m, 2H)
	[M+H] <sup>+</sup> = 500.2

10

20

30

40

50

165	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.49 – 7.31 (m, 5H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.99 – 6.89 (m, 2H), 6.87 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 4.6, 2.3 Hz, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.11 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.27 (s, 2H), 1.72 – 1.58 (m, 7H), 1.29 – 1.09 (m, 6H), 0.93 – 0.82 (m, 2H)	10
	[M+H] <sup>+</sup> = 498.2	
166	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.84 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.41 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.88 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.92 (ddd, J = 13.7, 8.5, 5.3 Hz, 1H), 1.64 (dt, J = 21.1, 11.5 Hz, 7H), 1.29 – 1.11 (m, 6H), 0.87 (td, J = 9.3, 8.4, 3.8 Hz, 4H), 0.63 (q, J = 5.8 Hz, 2H)	
	[M+H] <sup>+</sup> = 458.2	
167	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.45 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.73 – 6.64 (m, 1H), 6.62 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.79 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.84 (ddd, J = 13.7, 8.4, 5.3 Hz, 1H), 1.63 – 1.55 (m, 5H), 1.54 – 1.47 (m, 2H), 1.28 – 1.21 (m, 2H), 1.19 – 1.05 (m, 4H), 0.85 – 0.73 (m, 4H), 0.67 – 0.61 (m, 2H)	
	[M+H] <sup>+</sup> = 472.4	
168	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.53 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 3H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.31 (s, 3H), 7.05 (dd, J = 10.2, 9.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 6.1, 3.0 Hz, 1H), 6.83 (dt, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H)	20
	[M+H] <sup>+</sup> = 405.0	
169	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.57 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01 – 6.94 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.28 – 2.20 (m, 2H), 1.97 (tt, J = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 1.73 – 1.57 (m, 5H), 1.45 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.21 – 1.10 (m, 4H), 0.90 – 0.80 (m, 4H), 0.66 – 0.57 (m, 2H)	
	[M+H] <sup>+</sup> = 537.2	
170	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.56 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 11.4, 8.3 Hz, 4H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.27 – 2.20 (m, 2H), 1.96 (ddd, J = 13.8, 8.5, 5.4 Hz, 1H), 1.72 – 1.57 (m, 5H), 1.45 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.23 – 1.09 (m, 4H), 0.92 – 0.80 (m, 4H), 0.66 – 0.57 (m, 2H)	30
	[M+H] <sup>+</sup> = 499.2	
171	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.27 – 6.17 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.65 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H)	
	[M+H] <sup>+</sup> = 350.3	
172	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.81 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 3H), 6.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.27 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.85 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.74 – 1.57 (m, 7H), 1.30 – 1.10 (m, 6H), 0.87 (q, J = 10.3, 9.5 Hz, 2H)	
	[M+H] <sup>+</sup> = 416.4	40

173	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.26 – 6.16 (m, 2H), 6.16 – 6.12 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.72 – 1.59 (m, 4H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H)  [M+H] <sup>+</sup> = 434.2	
174	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.46 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.26 – 6.19 (m, 2H), 6.14 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.99 – 3.92 (m, 2H), 3.64 – 3.57 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)  [M+H] <sup>+</sup> = 364.2	10
175	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.23 – 6.18 (m, 2H), 6.18 – 6.14 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.72 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.24 (dt, J = 14.8, 7.4 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.73 (dq, J = 11.8, 6.4 Hz, 2H), 1.64 – 1.47 (m, 4H), 1.28 (dq, J = 14.1, 7.4, 7.0 Hz, 2H)  [M+H] <sup>+</sup> = 388.2	
176	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.18 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 6.22 (ddd, J = 10.5, 8.1, 2.0 Hz, 2H), 6.15 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.82 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.73 – 1.57 (m, 7H), 1.30 – 1.08 (m, 6H), 0.86 (q, J = 10.3, 9.0 Hz, 2H)  [M+H] <sup>+</sup> = 432.3	20
177	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.45 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.24 – 6.17 (m, 2H), 6.13 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.82 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.73 – 1.56 (m, 7H), 1.28 – 1.10 (m, 6H), 0.86 (q, J = 10.3, 9.0 Hz, 2H)  [M+H] <sup>+</sup> = 430.2	
178	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.73 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.17 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.87 – 6.77 (m, 2H), 6.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.72 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.99 (quint, J = 7.3 Hz, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 1H), 0.96 – 0.88 (m, 2H), 0.67 – 0.60 (m, 2H)  [M+H] <sup>+</sup> = 442.6	
179	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.61 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13 – 7.09 (m, 2H), 6.84 – 6.78 (m, 2H), 6.70 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 0.96 – 0.88 (m, 2H), 0.68 – 0.61 (m, 2H)  [M+H] <sup>+</sup> = 384.4	30
180	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.52 – 0.66 (m, 2 H), 0.81 – 0.97 (m, 2 H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 6 H), 1.78 (tt, J = 8.3, 5.4 Hz, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 4.11 (dt, J = 7.6, 6.6 Hz, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 6.59 – 6.66 (m, 3 H), 6.78 – 6.84 (m, 2 H), 7.02 – 7.08 (m, 2 H), 7.31 (br d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.37 – 7.41 (m, 2 H), 7.42 – 7.48 (m, 2 H), 8.36 (d, J = 7.7 Hz, 1 H)  [M+H] <sup>+</sup> = 415.2	
181	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 – 7.27 (m, 6H), 7.10 – 7.02 (m, 2H), 6.88 – 6.82 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.61 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.15 – 4.04 (m, 1H), 1.89 – 1.80 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.88 – 0.81 (m, 2H), 0.64 – 0.57 (m, 2H)  [M+H] <sup>+</sup> = 469.1	40

182	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) δ 8.56 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.63 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 2.07 – 1.92 (m, 1H), 0.93 – 0.87 (m, 2H), 0.62 – 0.57 (m, 2H)
	[M+H] <sup>+</sup> = 427.0
183	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.12 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.42 (s, 3H), 7.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.09 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.87 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.74 – 1.56 (m, 7H), 1.29 – 1.08 (m, 6H), 0.87 (q, J = 9.8, 9.4 Hz, 2H)
	[M+H] <sup>+</sup> = 441.1
184	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.52 (s, 1H), 8.43 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.33 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 8.9 Hz, 3H), 6.72 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.27 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.63 (dd, J = 19.8, 11.2 Hz, 3H), 1.42 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.30 (ddt, J = 10.6, 7.1, 3.5 Hz, 1H), 1.17 (h, J = 11.9 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 11.6 Hz, 2H)
	[M+H] <sup>+</sup> = 429.2
185	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.44 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.80 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.95 (ddd, J = 13.7, 8.5, 5.4 Hz, 1H), 1.72 – 1.59 (m, 7H), 1.32 – 1.10 (m, 6H), 0.92 – 0.82 (m, 4H), 0.63 – 0.58 (m, 2H)
	[M+H] <sup>+</sup> = 470.4
186	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.45 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.79 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.95 (ddd, J = 13.8, 8.5, 5.4 Hz, 1H), 1.72 – 1.59 (m, 7H), 1.28 – 1.09 (m, 6H), 0.91 – 0.82 (m, 4H), 0.63 – 0.59 (m, 2H)
	[M+H] <sup>+</sup> = 470.4
187	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.45 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 12.8, 8.4 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.55 – 6.50 (m, 2H), 6.18 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.73 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.89 (ddd, J = 13.7, 8.4, 5.3 Hz, 1H), 1.67 – 1.56 (m, 7H), 1.22 – 1.07 (m, 6H), 0.87 – 0.78 (m, 4H), 0.63 – 0.58 (m, 2H)
	[M+H] <sup>+</sup> = 470.4
188	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.94 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.94 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.95 – 1.89 (m, 1H), 1.80 – 1.73 (m, 2H), 1.72 – 1.59 (m, 5H), 1.29 – 1.13 (m, 6H), 0.91 – 0.81 (m, 4H), 0.67 – 0.62 (m, 2H)
	[M+H] <sup>+</sup> = 499.4
189	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.73 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.27 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.87 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.97 – 1.90 (m, 1H), 1.73 – 1.58 (m, 7H), 1.29 – 1.12 (m, 6H), 0.92 – 0.81 (m, 4H), 0.66 – 0.57 (m, 2H)
	[M+H] <sup>+</sup> = 499.4

10

20

30

40

50

190	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.50 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.80 – 6.73 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.39 – 2.34 (m, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 1.68 (dd, J = 23.1, 12.0 Hz, 4H), 1.61 (s, 1H), 1.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.25 (s, 1H), 1.15 (t, J = 11.4 Hz, 3H), 0.93 – 0.83 (m, 4H), 0.60 (q, J = 5.7 Hz, 2H)  [M+H] <sup>+</sup> = 469.2	
191	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.00 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 2H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.27 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.87 (dt, J = 13.5, 7.0 Hz, 4H), 2.76 – 2.69 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.72 (q, J = 13.3, 10.0 Hz, 7H), 1.30 (dd, J = 9.9, 4.8 Hz, 2H), 1.19 (dq, J = 21.1, 12.1, 10.8 Hz, 4H), 0.93 – 0.84 (m, 2H)  [M+H] <sup>+</sup> = 502.2	10
192	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.90 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.19 – 6.13 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.14 (s, 3H)  [M+H] <sup>+</sup> = 364.3	
193	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.00 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.25 – 6.17 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.85 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.72 – 1.54 (m, 4H)  [M+H] <sup>+</sup> = 406.4	20
194	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)  [M+H] <sup>+</sup> = 378.3	
195	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.71 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.13 (s, 3H)  [M+H] <sup>+</sup> = 374.2	30
196	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.25 – 6.18 (m, 2H), 6.18 – 6.14 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.86 (dd, J = 11.2, 3.5 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.35 – 3.27 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.00 – 1.88 (m, 1H), 1.63 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.29 (qd, J = 11.8, 11.3, 3.8 Hz, 2H)  [M+H] <sup>+</sup> = 404.2	
197	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.67 (s, 1H), 8.55 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.80 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 5.8, 1.9 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.89 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.67 (t, J = 10.8 Hz, 6H), 1.29 – 1.08 (m, 7H), 0.92 – 0.80 (m, 2H)  [M+H] <sup>+</sup> = 432.1	40

198	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.06 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.71 – 1.56 (m, 7H), 1.18 (dt, J = 14.7, 9.0 Hz, 6H), 0.90 – 0.78 (m, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 432.1	
199	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 5.8, 1.7 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.89 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.73 – 1.58 (m, 7H), 1.28 – 1.08 (m, 6H), 0.93 – 0.79 (m, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 431.1	10
200	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 7.38 – 7.26 (m, 3H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.06 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.63 (dq, J = 14.6, 8.6, 6.6 Hz, 7H), 1.27 – 1.09 (m, 6H), 0.91 – 0.79 (m, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 431.1	
201	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.82 (s, 1H), 8.66 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (t, 2H), 6.86 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 11.7, 8.5 Hz, 2H), 6.16 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.82 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.73 – 1.57 (m, 7H), 1.31 – 1.07 (m, 6H), 0.86 (q, J = 10.2, 8.9 Hz, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 432.2	
202	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.46 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.43 – 7.31 (m, 4H), 7.16 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.03 – 6.95 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.50 – 6.42 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.74 – 1.56 (m, 5H), 1.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.26 – 1.08 (m, 4H), 0.94 – 0.81 (m, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 465.2	20
203	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.60 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 7.73 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.66 (t, J = 9.3 Hz, 4H), 3.54 (dd, J = 11.5, 5.7 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 9.3 Hz, 4H), 1.77 (dt, J = 11.5, 5.7 Hz, 3H) [M+H] <sup>+</sup> = 447.3	
204	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.83 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.61 (bs, 1H), 5.11 (s, 2H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 0.83 – 0.76 (m, 2H), 0.49 – 0.43 (m, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 385.4	30
205	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.09 – 6.99 (m, 2H), 6.80 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.66 – 6.59 (m, 2H), 6.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.19 – 4.06 (m, 1H), 2.02 – 1.92 (m, 1H), 1.85 – 1.74 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.91 – 0.81 (m, 4H), 0.66 – 0.61 (m, 2H), 0.61 – 0.56 (m, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 441.2	
206	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 – 7.29 (m, 5H), 7.14 – 7.04 (m, 2H), 6.86 – 6.75 (m, 3H), 6.62 – 6.56 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.15 – 4.04 (m, 1H), 1.86 – 1.77 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.89 – 0.81 (m, 2H), 0.63 – 0.55 (m, 2H) [M+H] <sup>+</sup> = 435.2	40

## 【 0 1 2 5 】

下記の実施例は例示として提供されており、本発明の範囲を決して制限するものでない。

## 【 0 1 2 6 】

下記の実施例は、本発明に従う幾つかの化合物の調製を詳細に説明している。得られた生成物の構造は、NMRスペクトルによって確認されている。

## 【 0 1 2 7 】

## 実施例

## 【 0 1 2 8 】

実施例1：表I中の化合物(39)

## 【 0 1 2 9 】

経路(I)に従うと、4-ニトロ-5-メチルフェノール(3.06g, 20ミリモル, 1当量)が、 $K_2CO_3$ (8.3g, 60ミリモル, 3当量)を有するN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)中に置かれた。2-(プロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩(5.06g, 20ミリモル, 1当量)の添加に応じて、反応混合物は、90 °で加熱され、そして、24時間、不活性雰囲気下で、撹拌された。室温まで冷やすことに応じて、反応混合物は減圧下で濃縮され、そして、得られた残渣が、ジクロロメタンと水との間で分配された。デカンテーションに応じて、有機相は、塩水の飽和水性溶液で洗われ、 $MgSO_4$ で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、2-(3-メチル-4-ニトロフェノキシメチル)ピリジン(4.5g, 92%)を与えた。

## 【 0 1 3 0 】

$^1H$  NMR(300MHz,  $CDCl_3$ ) 8.65~8.60(m, 1H), 8.07(d,  $J=9.8$ Hz, 1H), 7.75(td,  $J=7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.48(d,  $J=7.7$ Hz, 1H), 7.27(t,  $J=6.2$ Hz, 1H), 6.90~6.87(m, 2H), 2.62(s, 3H)。

## 【 0 1 3 1 】

経路(C)に従うと、2-(3-メチル-4-ニトロフェノキシメチル)ピリジン(4.5g, 18.4ミリモル, 1当量)及びスズ(II)クロリド二水和物(20.8g, 92ミリモル, 5当量)がEtOH(184mL)中に置かれた。反応混合物は60 °で加熱され、そして、14時間、不活性雰囲気下で撹拌された。次に、反応混合物は減圧下で濃縮され、そして、得られた残渣がジクロロメタンで希釈された。有機相は、1NのNaOH水性溶液で洗われ、次に、塩水の飽和水性溶液で洗われ、 $MgSO_4$ で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、2-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリン(2.0g, 51%)を与えた。

## 【 0 1 3 2 】

$^1H$  NMR(300MHz,  $CDCl_3$ ) 8.58(d,  $J=4.3$ Hz, 1H), 7.70(td,  $J=7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.52(d,  $J=7.7$ Hz, 1H), 7.20(dd,  $J=6.9, 5.5$ Hz, 1H), 6.76(d,  $J=2.7$ Hz, 1H), 6.69(dd,  $J=8.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.60(d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 3.37(s, 2H), 2.15(s, 3H)。

## 【 0 1 3 3 】

2-シクロペンチルエタン-1-アミン塩酸塩(1.3g, 8.7ミリモル, 1.1当量)が3NのNaOH水性溶液(5.9mL)中に置かれ、そして、ジクロロメタン(1.5mL)が該溶液に加えられた。反応混合物は氷浴を用いて0 °に冷やされ、そして、ジクロロメタン(2.4mL)中、3-プロモベンゾイルクロリド(1.0mL, 7.9ミリモル, 1.0当量)の溶液が滴下された。次に、反応混合物は、室温で、18時間、不活性雰囲気下で撹拌された。デカンテーションに応じて、有機相は、塩水の飽和水性溶液で洗われ、 $MgSO_4$ で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、3-プロモ-N-(2-シクロペンチルエチル)ベンズアミド(1.8g, 77%)を与えた。

## 【 0 1 3 4 】

$^1H$  NMR(300MHz,  $CDCl_3$ ) 7.89(t,  $J=1.7$ Hz, 1H), 7.67(d,  $J=7.9$ Hz, 1H), 7.65~7.58(m, 1H), 7.31(t,  $J=7.9$ Hz, 1H), 6.07(s, 1H), 3.46(dt,  $J=7.4, 5.9$ Hz, 2H), 1.88~1.79(m, 3H), 1.67~1.47(m, 6H), 1.18~1.13(m, 2H)。

## 【 0 1 3 5 】

経路(A)に従うと、t-BuOH(11.2mL)中、3-プロモ-N-(2-シクロペンチルエチル)ベンズアミド(830mg, 2.8ミリモル, 1当量)、2-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリン(600mg, 2.8ミリモル, 1当量)、 $Pd_2(dba)_3$ (258mg, 282マイクロモル, 10モル%)、XPhos(266mg, 559マイクロモル, 20モル%)及び $K_2CO_3$ (1.55g, 11.2ミリモル, 4当量)の反応混合物が90 °で加熱され、そして、88時間、不活性雰囲気下で撹拌された。次に、反応混合物は減圧下で濃縮され、そして、得られた残渣がジクロロメタンで希釈された。有機相は、塩水の飽和水性溶液で洗われ、 $MgSO_4$ で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、得られた残渣がシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製され、ジエチルエーテル中での粉碎後に、N-(2-シクロペンチルエチル)-3-{{2-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル}アミノ}ベンズアミド(39)(734mg, 61%)を与える画分を得た。

10

20

30

40

50



, 7.62(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30(t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.07(s, 1H), 3.46(dd, J = 7.4, 5.9 Hz, 2H), 1.90 ~ 1.76(m, 3H), 1.67 ~ 1.52(m, 6H), 1.20 ~ 1.09(m, 2H)。

## 【0146】

経路(A)に従うと、t-BuOH(4mL)中、3-ブromo-N-(2-シクロペンチルエチル)ベンズアミド(296mg, 1ミリモル, 1当量)、4-[(2-フルオロフェニル)メトキシ]アニリン(217mg, 1ミリモル, 1当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(92mg, 100マイクロモル, 10モル%)、XPhos(95mg, 200マイクロモル, 20モル%)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(553mg, 4ミリモル, 4当量)の反応混合物が90 で加熱され、そして、14時間、不活性雰囲気下で撹拌された。次に、反応混合物は減圧下で濃縮され、そして、得られた残渣がジクロロメタンで希釈された。有機相は、塩水の飽和水性溶液で洗われ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、得られた残渣がシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製され、ジエチルエーテル中での粉碎後に、N-(2-シクロペンチルエチル)-3-({4-[(2-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル}アミノ)ベンズアミド(50)(168mg, 39%)を与える画分を得た。

10

## 【0147】

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 8.31(t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.57(td, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.47 ~ 7.36(m, 2H), 7.30 ~ 7.19(m, 3H), 7.15(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07(d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.05 ~ 7.0(m, 1H), 6.98(d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.10(s, 2H), 3.23(dd, J = 13.8, 6.3 Hz, 2H), 1.86 ~ 1.72(m, 3H), 1.62 ~ 1.45(m, 6H), 1.11 ~ 1.04(m, 2H)。

20

## 【0148】

<sup>13</sup>C NMR(75MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 164.6, 160.2, 156.9, 151.1, 143.3, 134.4, 134.2, 128.9, 128.8, 128.4, 127.1, 122.7, 122.7, 122.4, 122.2, 118.7, 117.4, 115.3, 114.9, 113.8, 113.4, 111.8, 78.0, 62.0, 35.6, 33.7, 30.4, 22.9

## 【0149】

実施例3: 表I中の化合物(60)

## 【0150】

経路(I)に従うと、3-ブromo-4-ニトロフェノール(1.7g, 7.9ミリモル, 1当量)が、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.3g, 23.7ミリモル, 3当量)を有するN,N-ジメチルホルムアミド(6mL)中に置かれた。2-(ブromoメチル)ピリジン臭化水素酸塩(2.0g, 7.9ミリモル, 1当量)の添加に応じて、反応混合物は90 で加熱され、そして、24時間、不活性雰囲気下で撹拌された。室温まで冷やすことに応じて、反応混合物は減圧下で濃縮され、そして、得られた残渣が、ジクロロメタンと水との間で分配された。デカンテーションに応じて、有機相は、塩水の飽和水性溶液で洗われ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、2-(3-ブromo-4-ニトロフェノキシメチル)ピリジン(2.4g, 98%)を与えた。

30

## 【0151】

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.63(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.97(d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.76(td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.47(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35(d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.32 ~ 7.27(m, 1H), 7.01(dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 5.27(s, 2H)。

40

## 【0152】

経路(J)に従うと、2-(3-ブromo-4-ニトロフェノキシメチル)ピリジン(2.4g, 7.8ミリモル, 1当量)が、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(634mg, 0.78ミリモル, 0.1当量)を有する1,4-ジオキサン(28mL)中に置かれた。K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(6.6g, 31ミリモル, 4当量)及びシクロプロピルボロン酸(2.0g, 23.3ミリモル, 3当量)の添加に応じて、反応混合物は100 で加熱され、そして、20時間、不活性雰囲気下で撹拌された。次に、反応混合物は減圧下で濃縮され、そして、得られた残渣が、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製されて、2-(3-シクロプロピル-4-ニトロフェノキシメチル)ピリジン(1.5g, 71%)を与えた。

## 【0153】

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.62(d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.94(d, J = 9.0 Hz, 1H)

50

, 7.74(td, J = 7.7, 1.7Hz, 1H), 7.47(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.30 ~ 7.22(m, 2H), 6.84(dd, J = 9.0, 2.7Hz, 1H), 6.72(d, J = 2.7Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 2.54(tt, J = 8.5, 5.5Hz, 1H), 1.06(q, J = 4.8Hz, 2H), 0.67(q, J = 4.8Hz, 2H)。

## 【 0 1 5 4 】

経路(C)に従うと、2-(3-シクロプロピル-4-ニトロフェノキシメチル)ピリジン(1.5g, 5.6ミリモル, 1当量)及びスズ(II)クロリド二水和物(6.3g, 28ミリモル, 5当量)がEtOH(56mL)中に置かれた。反応混合物は60 で加熱され、そして、64時間、不活性雰囲気下で撹拌された。次に、反応混合物は減圧下で濃縮され、そして、得られた残渣がジクロロメタンで希釈された。有機相は、1NのNaOH水性溶液で洗われ、次に、塩水の飽和水性溶液で洗われ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、2-シクロプロピル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリン(1.1g, 82%)を与えた。

10

## 【 0 1 5 5 】

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.58(d, J = 4.2Hz, 1H), 7.70(td, J = 7.7, 1.7Hz, 1H), 7.52(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.20(dd, J = 6.9, 5.4Hz, 1H), 6.73(t, J = 2.7Hz, 1H), 6.69(d, J = 2.7Hz, 1H), 6.61(d, J = 8.3Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 3.71(s, 2H), 1.74 ~ 1.65(m, 1H), 0.90(q, J = 4.1Hz, 2H), 0.58(q, J = 4.1Hz, 2H)。

## 【 0 1 5 6 】

2-シクロペンチルエタン-1-アミン塩酸塩(1.3g, 8.7ミリモル, 1.1当量)は3NのNaOH水性溶液(5.9mL)中に置かれ、そして、ジクロロメタン(1.5mL)が該溶液に加えられた。反応混合物は氷浴を用いて0 に冷やされ、そして、ジクロロメタン(2.4mL)中、3-プロモベンゾイルクロリド(1.0mL, 7.9ミリモル, 1.0当量)の溶液が滴下された。次に、反応混合物は、室温で、18時間、不活性雰囲気下で撹拌された。デカンテーションに応じて、有機相は、塩水の飽和水性溶液で洗われ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて3-プロモ-N-(2-シクロペンチルエチル)ベンズアミド(1.8g, 77%)を与えた。

20

## 【 0 1 5 7 】

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.89(t, J = 1.7Hz, 1H), 7.67(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.65 ~ 7.58(m, 1H), 7.31(t, J = 7.9Hz, 1H), 6.07(s, 1H), 3.46(dt, J = 7.4, 5.9Hz, 2H), 1.88 ~ 1.79(m, 3H), 1.67 ~ 1.47(m, 6H), 1.18 ~ 1.13(m, 2H)。

## 【 0 1 5 8 】

経路(A)に従うと、t-BuOH(2mL)中、3-プロモ-N-(2-シクロペンチルエチル)ベンズアミド(148mg, 0.5ミリモル, 1当量)、2-シクロプロピル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリン(120mg, 0.5ミリモル, 1当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(46mg, 50マイクロモル, 10モル%)、XPhos(48mg, 100マイクロモル, 20モル%)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(277mg, 2.0ミリモル, 4当量)の反応混合物が90 で加熱され、そして、14時間、不活性雰囲気下で撹拌された。次に、反応混合物は減圧下で濃縮され、そして、得られた残渣がジクロロメタンで希釈された。有機相は、塩水の飽和水性溶液で洗われ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、得られた残渣がシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製されて、N-(2-シクロペンチルエチル)-3-[[2-シクロプロピル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ]ベンズアミド(60)(190mg, 83%)を与えた。

30

## 【 0 1 5 9 】

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.61(d, J = 4.2Hz, 1H), 7.73(td, J = 7.7, 1.7Hz, 1H), 7.54(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.26 ~ 7.19(m, 3H), 7.16(d, J = 8.6Hz, 1H), 7.08(d, J = 7.7Hz, 1H), 6.95(dd, J = 7.7, 1.7Hz, 1H), 6.78(dd, J = 8.6, 2.9Hz, 1H), 6.68(d, J = 2.9Hz, 1H), 6.03(s, 1H), 5.71(s, 1H), 5.18(s, 2H), 3.43(dd, J = 9.8, 4.7Hz, 2H), 1.90 ~ 1.78(m, 5H), 1.66 ~ 1.51(m, 4H), 1.17 ~ 1.09(m, 3H), 0.94 ~ 0.87(m, 2H), 0.67 ~ 0.59(m, 2H)。

40

## 【 0 1 6 0 】

<sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>) 165.4, 155.1, 152.7, 146.9, 143.9, 135.4, 134.5, 133.8, 132.2, 127.0, 120.9, 120.3, 119.0, 115.3, 114.4, 111.8, 111.2, 110.0, 68.6, 37.2, 35.6, 33.6, 30.4, 22.8, 9.3, 4.9

50

【 0 1 6 1 】

[M+H]<sup>+</sup> = 456.4

【 0 1 6 2 】

実施例4: 表I中の化合物(68)

【 0 1 6 3 】

経路(I)に従うと、4-ニトロ-5-メチルフェノール(3.06g, 20ミリモル, 1当量)が、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(8.3g, 60ミリモル, 3当量)を有するN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)中に置かれた。2-(プロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩(5.06g, 20ミリモル, 1当量)の添加に応じて、反応混合物は90 で加熱され、そして、24時間、不活性雰囲気下で撹拌された。室温まで冷やすことに応じて、反応混合物は減圧下で濃縮され、そして、得られた残渣が、ジクロロメタンと水との間で分配された。デカンテーションに応じて、有機相は、塩水の飽和水性溶液で洗われ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、2-(3-メチル-4-ニトロフェノキシメチル)ピリジン(4.5g, 92%)を与えた。

10

【 0 1 6 4 】

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.65~8.60(m, 1H), 8.07(d, J=9.8Hz, 1H), 7.75(td, J=7.7, 1.7Hz, 1H), 7.48(d, J=7.7Hz, 1H), 7.30~7.24(m, 1H), 6.90~6.87(m, 2H), 2.62(s, 3H)。

【 0 1 6 5 】

経路(C)に従うと、2-(3-メチル-4-ニトロフェノキシメチル)ピリジン(4.5g, 18.4ミリモル, 1当量)及びスズ(II)クロリド二水和物(20.8g, 92ミリモル, 5当量)が、EtOH(184mL)中に置かれた。反応混合物は60 で加熱され、そして、14時間、不活性雰囲気下で撹拌された。次に、反応混合物は減圧下で濃縮され、そして、得られた残渣がジクロロメタンで希釈された。有機相は、1NのNaOH水性溶液で洗われ、次に、塩水の飽和水性溶液で洗われ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、2-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリン(2.0g, 51%)を与えた。

20

【 0 1 6 6 】

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.58(d, J=4.3Hz, 1H), 7.70(td, J=7.7, 1.7Hz, 1H), 7.52(d, J=7.7Hz, 1H), 7.23~7.17(m, 1H), 6.76(d, J=2.7Hz, 1H), 6.69(dd, J=8.5, 2.7Hz, 1H), 6.60(d, J=8.5Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 3.37(s, 2H), 2.15(s, 3H)。

30

【 0 1 6 7 】

3-プロモフェニルイソシアネート(624 μL, 5.0ミリモル, 1.0当量)及びリエチルアミン(695 μL, 5.0ミリモル, 1.0当量)がジクロロメタン(5mL)中に置かれ、そして、ジクロロメタン(2mL)中、3-メチルブタン-1-アミン(580 μL, 5.0ミリモル, 1.0当量)の溶液が滴下された。次に、反応混合物は、室温で、16時間、不活性雰囲気下で撹拌された。反応混合物は減圧下で濃縮され、そして、得られた残渣が酢酸エチルで希釈された。有機相は、1NのHCl水性溶液で、次に塩水の飽和水性溶液で洗われ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、得られた残渣がシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製されて、1-(3-プロモフェニル)-3-(3-メチルブチル)尿素(1.06g, 74%)を与えた。

40

【 0 1 6 8 】

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.54(s, 1H), 7.49(t, J=1.9Hz, 1H), 7.18(dt, J=7.2, 1.9Hz, 1H), 7.13~7.03(m, 2H), 5.56(t, J=5.3Hz, 1H), 3.20(dt, J=7.5, 5.8Hz, 2H), 1.60~1.54(m, 1H), 1.36~1.30(m, 2H), 0.86(d, J=6.6Hz, 6H)。

【 0 1 6 9 】

経路(A)に従うと、t-BuOH(4mL)中、1-(3-プロモフェニル)-3-(3-メチルブチル)尿素(285mg, 1.0ミリモル, 1当量)、2-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリン(214mg, 1.0ミリモル, 1当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(92mg, 100マイクロモル, 10モル%)、XPhos(95mg, 200マイクロモル, 20モル%)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(553mg, 4.0ミリモル, 4当量)の反応

50

混合物が90 で加熱され、そして、24時間、不活性雰囲気下で撹拌された。次に、反応混合物は減圧下で濃縮され、そして、得られた残渣がジクロロメタンで希釈された。有機相は、塩水の飽和水性溶液で洗われ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、得られた残渣がシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製され、ジエチルエーテル中での粉碎後に、1-イソペンチル3-(3-((2-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)フェニル)尿素(68)(76mg, 18%)を与える画分を得た。

【0170】

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 8.59(d, J = 4.5Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 7.85(td, J = 7.9, 1.5Hz, 1H), 7.54(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.39 ~ 7.31(m, 1H), 7.18(s, 1H), 7.06(d, J = 8.6Hz, 1H), 6.96 ~ 6.90(m, 2H), 6.82(dd, J = 8.6, 2.8Hz, 1H), 6.73(s, 1H), 6.67(d, J = 7.9Hz, 1H), 6.21(d, J = 7.9Hz, 1H), 5.92(t, J = 5.4Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 3.06(dd, J = 13.3, 6.7Hz, 2H), 2.14(s, 3H), 1.57(td, J = 13.3, 6.7Hz, 1H), 1.33 ~ 1.25(m, 2H), 0.88(d, J = 6.7Hz, 6H)。

10

【0171】

[M+H]<sup>+</sup> = 419.4

【0172】

実施例5: 表I中の化合物(73)

【0173】

経路(I)に従うと、4-ニトロフェノール(2.75g, 19.8ミリモル, 1当量)が、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(8.2g, 59.3ミリモル, 3当量)を有するN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)中に置かれた。2-(プロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩(5.0g, 19.8ミリモル, 1当量)の添加に応じて反応混合物は90 で加熱され、そして、16時間、不活性雰囲気下で撹拌された。室温まで冷やすことに応じて、反応混合物は減圧下で濃縮され、そして、得られた残渣が、酢酸エチルと水との間で分配された。デカンテーションに応じて、有機相は、塩水の飽和水性溶液で洗われ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、得られた残渣がシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製されて、2-(4-ニトロフェノキシメチル)ピリジン(3.1g, 68%)を与えた。

20

【0174】

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.63(d, J = 4.8Hz, 1H), 8.25 ~ 8.16(m, 2H), 7.75(td, J = 7.7, 1.7Hz, 1H), 7.48(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.31 ~ 7.26(m, 1H), 7.11 ~ 7.03(m, 2H), 5.30(s, 2H)。

30

【0175】

経路(C)に従うと、2-(4-ニトロフェノキシメチル)ピリジン(2.0g, 8.7ミリモル, 1当量)及びブズ(II)クロリド二水和物(9.8g, 43ミリモル, 5当量)がEtOH(87mL)中に置かれた。反応混合物は60 で加熱され、そして、14時間、不活性雰囲気下で撹拌された。次に、反応混合物は減圧下で濃縮され、そして、得られた残渣が酢酸エチルで希釈された。有機相は、1NのNaOH水性溶液で洗われ、次に、塩水の飽和水性溶液で洗われ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、得られた残渣がシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製されて、4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリン(1.1g, 63%)を与えた。

40

【0176】

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.58(d, J = 4.3Hz, 1H), 7.70(td, J = 7.7, 1.7Hz, 1H), 7.52(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.20(dd, J = 7.2, 5.2Hz, 1H), 6.85 ~ 6.79(m, 2H), 6.67 ~ 6.61(m, 2H), 5.13(s, 2H), 3.43(brs, 2H)。

【0177】

シクロペンタンプロパノール(2.0g, 15.6ミリモル, 1当量)及びトリエチルアミン(2.8mL, 20.1ミリモル, 1.3当量)がジクロロメタン(9.1mL)中に置かれた。該溶液が氷浴を用いて0 に冷やされ、そして、ジクロロメタン(4.6mL)中、4-トルエンシルホニルクロリド(2.6g, 13.6ミリモル, 0.9当量)の溶液が滴下された。次に、反応混合物は、室温で、24時間、不活性雰囲気下で撹拌された。有機相が、1NのHCl水性溶液で、次にNaHCO<sub>3</sub>

50

の飽和水性溶液で洗われ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、得られた残渣がシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製されて、4-メチルベンゼン-1-スルホン酸3-シクロペンチルプロピル(3.2g, 83%)を与えた。

【0178】

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.79(d, J = 8.1Hz, 2H), 7.34(d, J = 8.1Hz, 2H), 4.02(t, J = 6.6Hz, 1H), 2.45(s, 2H), 1.75 ~ 1.43(m, 11H), 1.34 ~ 1.23(m, 2H), 1.05 ~ 0.95(m, 2H)。

【0179】

3-プロモフェノール(613mg, 3.5ミリモル, 1当量)が、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.5g, 10.7ミリモル, 3当量)を有するN,N-ジメチルホルムアミド(25mL)中に置かれた。4-メチルベンゼン-1-スルホン酸3-シクロペンチルプロピル(1.0g, 3.5ミリモル, 1当量)添加に応じて、反応混合物は90 °Cで加熱され、そして、14時間、不活性雰囲気下で撹拌された。室温まで冷やすことに応じて、反応混合物は減圧下で濃縮され、そして、得られた残渣が、酢酸エチルと水との間で分配された。デカンテーションに応じて、有機相は、NH<sub>4</sub>Clの飽和水性溶液で、そして次に塩水の飽和水性溶液で洗われ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、1-プロモ-3-(3-シクロペンチルプロポキシ)ベンゼン(716mg, 71%)を与えた。

【0180】

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.14 ~ 7.10(m, 1H), 7.07 ~ 7.03(m, 2H), 6.82(ddd, J = 8.1, 2.3, 1.2Hz, 1H), 3.92(t, J = 6.6Hz, 2H), 1.86 ~ 1.70(m, 6H), 1.69 ~ 1.40(m, 7H), 1.18 ~ 1.03(m, 2H)。

【0181】

経路(A)に従うと、t-BuOH(4mL)中、1-プロモ-3-(3-シクロペンチルプロポキシ)ベンゼン(282mg, 1.0ミリモル, 1当量)、4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリン(200mg, 1.0ミリモル, 1当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(92mg, 100マイクロモル, 10モル%)、XPhos(95mg, 200マイクロモル, 20モル%)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(553mg, 4.0ミリモル, 4当量)の反応混合物が90 °Cで加熱され、そして、64時間、不活性雰囲気下で撹拌された。次に、反応混合物は減圧下で濃縮され、そして、得られた残渣がジクロロメタンで希釈された。有機相は、塩水の飽和水性溶液で洗われ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、得られた残渣がシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製されて、3-(3-シクロペンチルプロポキシ)-N-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アニリン(73)(94mg, 23%)を与えた。

【0182】

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.59(d, J = 5.2Hz, 1H), 7.71(td, J = 7.7, 1.7Hz, 1H), 7.53(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.21(dd, J = 7.0, 5.2Hz, 1H), 7.12 ~ 7.03(m, 3H), 6.96 ~ 6.89(m, 2H), 6.50 ~ 6.44(m, 2H), 6.38(dd, J = 7.7, 1.7Hz, 1H), 5.55(brs, 1H), 5.18(s, 2H), 3.88(t, J = 6.6Hz, 2H), 1.82 ~ 1.68(m, 7H), 1.66 ~ 1.46(m, 5H), 1.17 ~ 1.04(m, 3H)。

【0183】

実施例6: 表I中の化合物(93)

【0184】

手順(A1)に従うと、無水DMF(1.3mL)中、N-(3-プロモフェニル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド(113mg, 0.423ミリモル, 1.2当量)、4-(ベンジルオキシ)-2-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)アニリン(100mg, 0.351ミリモル, 1.0当量)、BrettPhos Pd G3(6.4mg, 7.0マイクロモル, 2モル%)及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(171mg, 0.526ミリモル, 1.5当量)の反応混合物がアルゴンで脱気され、そして、80 °Cで、75時間、不活性雰囲気下で加熱された。次に、反応混合物が室温まで冷やされ、セライトのパッドを介して濾過され、そして、該パッドがEtOAcで洗われた。次に、塩水の飽和水性溶液が該濾過物に加えられ、そして、該混合物がEtOAcで抽出された。一緒にされた有機層が、MgSO<sub>4</sub>で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、得られた残渣がシリカゲル上のカラムクロマトグラフ

10

20

30

40

50

イーによって精製されて、N-(3-{[4-(ベンジルオキシ)-2-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)フェニル]アミノ}フェニル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド(131mg, 76%)を与えた。

【0185】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 7.52~7.22(m, 5H), 6.76~6.53(m, 3H), 6.01(s, 1H), 4.97(s, 2H), 4.50(s, 2H), 2.62(t, J=6.6Hz, 2H), 1.89(p, J=7.5Hz, 2H)。

【0186】

[M+H]<sup>+</sup> = 495.3

【0187】

MeOH:THF(1:1)中、N-(3-{[4-(ベンジルオキシ)-2-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)フェニル]アミノ}フェニル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド(100mg, 0.202ミリモル, 1.0当量)の0.025M溶液が、Hキューブ装置(カートリッジPd/C30mm, 30, 2パール, 1mL/分)を介して通された。次に、溶媒が、減圧下で濃縮されて、得られた残渣がシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製されて、N-(3-{[4-(ベンジルオキシ)-2-シクロペンチルフェニル]アミノ}フェニル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド(93)(50.0mg, 50%)を与えた。

10

【0188】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 9.55(s, 1H), 7.55~7.27(m, 5H), 7.17(s, 1H), 7.08~6.73(m, 6H), 6.27(d, J=8.9Hz, 1H), 5.08(s, 2H), 3.26~3.13(m, 1H), 2.28~2.15(m, 2H), 1.89(d, J=6.1Hz, 2H), 1.79~1.36(m, 14H), 1.28~1.04(m, 4H), 0.87(q, J=10.4, 8.9Hz, 2H)。

20

[M+H]<sup>+</sup> = 497.3

【0189】

実施例7: 表I中の化合物(101)

【0190】

経路(I)に従うと、4-アミノ-3-tert-ブチルフェノール(100mg, 0.581ミリモル, 1当量)が、無水N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)withCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(227mg, 0.697ミリモル, 1.2当量)中に置かれた。プロモメチルベンゼン(75.9μL, 0.639ミリモル, 1当量)の添加に応じて反応混合物は、室温で、16時間、不活性雰囲気下で撹拌された。反応が、1Mの塩酸水溶液でクエンチされ、そして、酢酸エチルで抽出された。一緒にされた有機相が、硫酸マグネシウムで乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、O及びNポリ-ベンジル化された生成物の混合物を与えた。残渣が、メタノール(15mL)中に取り上げられ、そして、H-キューブ装置(Pd/C 10%, 1パール水素圧, 1mL/分フロー)を使用して水素化された。次に、溶媒が、減圧下で濃縮されて、得られた残渣がシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製されて、4-(ベンジルオキシ)-2-tert-ブチルアニリン(23.8mg, 21%)を与えた。

30

【0191】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 7.42(d, J=6.9Hz, 2H), 7.37(t, J=7.3Hz, 2H), 7.31(d, J=7.0Hz, 1H), 6.72(d, J=2.7Hz, 1H), 6.61(d, J=2.7Hz, 1H), 6.58(d, J=8.5Hz, 1H), 4.94(s, 2H), 4.32(s, 2H), 1.31(s, 9H)。

40

【0192】

手順(A1)に従うと、無水トルエン(1.0mL)中、2-プロモ安息香酸メチル(11.0μL, 78.3マイクロモル, 1.0当量), 4-(ベンジルオキシ)-2-tert-ブチルアニリン(20.0mg, 78.3マイクロモル, 1.0当量), Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.53mg, 2.3マイクロモル, 3モル%), rac-BINA P(0.98mg, 1.6μmole, 2モル%)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(32.5mg, 235マイクロモル, 3当量)の反応混合物がN<sub>2</sub>で脱気され、そして、110℃で、75分間、不活性雰囲気下で加熱された。反応混合物が室温まで冷やされ、セライトのパッドを介して濾過され、そして、該パッドがEtOAcで洗われた。次に、塩水の飽和水性溶液が該濾過物に加えられ、そして、該混合物がEtOAcで抽出された。一緒にされた有機相が、MgSO<sub>4</sub>で乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、2-{[4-(ベンジルオキシ)-2-tert-ブチルフェニル]アミノ}安息香酸メ

50

チル(50.0mg, 47%純度, 77%)を与えた。

【0193】

2-[[4-(ベンジルオキシ)-2-tert-ブチルフェニル]アミノ]安息香酸メチル(50.0mg, 47%純度, 60.3マイクロモル, 1当量)がメタノール(2mL)中に置かれ、そして、2MのNaOH(151μL, 302マイクロモル, 5当量)の水性溶液が加えられた。反応混合物は、80℃で加熱され、そして、3時間、攪拌された。次に、それは、減圧下で濃縮され、そして、2MのHCl(10当量)の水性溶液の添加後に、ジクロロメタンで抽出された。一緒にされた有機相が、硫酸マグネシウムで乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、2-[[4-(ベンジルオキシ)-2-tert-ブチルフェニル]アミノ]安息香酸(28.0mg, 42%純度, 52%)を与えた。

10

【0194】

2-[[4-(ベンジルオキシ)-2-tert-ブチルフェニル]アミノ]安息香酸(28.0mg, 42%純度, 74.6マイクロモル, 1当量)及び2-シクロヘキシルエタンアミン(12.5μL, 89.5マイクロモル, 1.2当量)が、無水N,N-ジメチルホルムアミド(1.0mL)中に置かれた。HATU(44.3mg, 112マイクロモル, 1.5当量)及びDIPEA(39.1μL, 224マイクロモル, 3当量)が添加され、そして、得られた反応混合物が、室温で、16時間、攪拌された。反応が、1Mの塩酸水溶液でクエンチされ、そして、酢酸エチルで抽出された。一緒にされた有機相が、硫酸マグネシウムで乾燥され、濾過され、そして減圧下で濃縮されて、得られた残渣がシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製されて、2-[[4-(ベンジルオキシ)-2-tert-ブチルフェニル]アミノ]-N-(2-シクロヘキシルエチル)ベンズアミド(101)(5.1mg, 14%)を与えた。

20

【0195】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 9.47(s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.61(d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.48(d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.41(t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34(t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.00(d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.90(dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.61(t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.49(d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.09(s, 2H), 3.27(d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.74(d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.64(dd, J = 20.5, 11.1 Hz, 3H), 1.44(q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.31(s, 9H), 1.26 ~ 1.13(m, 4H), 0.90(q, J = 13.3, 12.5 Hz, 2H)。

【0196】

[M+H]<sup>+</sup> = 485.3

【0197】

#### 薬理学的データ

##### 実施例8：チクングニアウィルス

本発明の化合物は、治療における活性物質として、特にチクングニアウィルス感染を予防し、阻害し又は処置する為の、それらの関連性を実証した薬理学的試験の対象となっていた。

【0198】

#### 物質及び方法

##### 感染したHEK293T細胞株におけるチクングニアウィルス(CHIKV)産生の阻害

ウィルス複製を阻害する化合物の能力は、感染された細胞を1μMの式(1e)の化合物によって試験した実験で評価された。チクングニアの阻害の為の陽性対照として、リバビリン(Ribavirin)が使用された。該化合物の毒性が並行して評価された。

40

【0199】

#### ・細胞の増殖

ヒト胎児腎臓細胞293T(HEK293T, CRL-11268)が、10%のウシ胎児血清(FBS: fetal bovine serum)、ペニシリン及びストレプトマイシンで補充されたダルベッコ改変イーグル培地(DMEM: Dulbecco's modified Eagle's Medium, 31966-021, Thermo Fisher Scientific)中で維持された。培地の除去後、細胞がCa<sup>2+</sup>及びMg<sup>2+</sup>を含まない塩溶液で洗われて、血清の痕跡を全て除いた。洗浄液を吸引後、細胞が0.25%のトリプシン-

50

EDTA溶液で解離させ、そして37 °Cのインキュベーターで少なくとも30秒間インキュベートされた。細胞懸濁物の濃度は、自動細胞計測器(EVE, NanoEntek)で測定され、そして必要に応じて、10% FBSで補充されたDMEM培地で $0.33 \times 10^6$ 細胞/mLに調整された。

【0200】

・ 化合物の調製

100  $\mu$ Lの細胞懸濁物がViewPlate-96 Black(6005182, PerkinElmer)及び透明な96ウェル細胞培養プレート(655180, Greiner bio-one)にデスパッチされた。5%のCO<sub>2</sub>下、24時間、37 °Cでインキュベート後に、化合物が適切な濃度で添加された。

【0201】

・ 1  $\mu$ Mでのスクリーニング

中間希釈液が、ストック溶液から96ウェルのV底マイクロプレートで、2mMでのDMSO(D8418, Sigma)を使用して調製された。

1  $\mu$ Lの50mMストックライブラリーを25  $\mu$ LのDMSOに混合

2  $\mu$ Lの25mMストックライブラリーを25  $\mu$ LのDMSOに混合

【0202】

・ IC<sub>50</sub>値の決定

中間希釈液が、ストック溶液から96ウェルのV底マイクロプレートで、25mMでのDMSO(D8418, Sigma)を使用して調製された。

2  $\mu$ Lの50mMストックライブラリーを2  $\mu$ LのDMSOに混合

【0203】

2  $\mu$ LのDMSOで13回の段階希釈を行い、下記の表IIIにおける通り0.0015mMに達した。

【0204】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 III

	濃度(mM)	DMSO 100% の 容量 (μL)	溶液の容量
A	12,5	2	50 mM 溶液の 2 μL
B	6,25	2	溶液 A の 2 μL
C	3,125	2	溶液 B の 2 μL
D	1,56	2	溶液 C の 2 μL
E	0,78	2	溶液 D の 2 μL
F	0,39	2	溶液 E の 2 μL
G	0,195	2	溶液 F の 2 μL
H	0,0976	2	溶液 G の 2 μL
I	0,0488	2	溶液 H の 2 μL
J	0,0244	2	溶液 I の 2 μL
K	0,0122	2	溶液 J の 2 μL
L	0,0061	2	溶液 K の 2 μL
M	0,0030	2	溶液 L の 2 μL
N	0,0015	2	溶液 M の 2 μL

## 【 0 2 0 5 】

スクリーニングとIC<sub>50</sub>の決定の両方について、1 μLの各溶液が、1mLのDMEM培地を含む1mLのMasterblock 96ウェル(Greiner bio-one, 780261)に加えられた。陽性対照として、5 μLの80mMリバビリン溶液(R9644, Sigma)が1mLのDMEMに加えらる。一方、DMSOが、陰性対照として使用される。

## 【 0 2 0 6 】

## ・感染

細胞が、5' (CHIK 5' LR)においてGFP修飾されたLa Reunion発生の30 μLのCHIKV株 (LR2006-OPY1) を用いて感染された(Vector Competence Studies. Vector Borne Zoonotic Dis. 2006; 6(4)の為の下記のアドレス: <https://www.european-virus-archive.com/nucleic-acid/chikv-lr-5gfp-infectious-clone>)で入手可能な、Tsetsarkin K, Higgs S, McGee CE, De Lamballerie X, Charrel RN, Vanlandingham DL. Infectious Clones of Chikungunya Virus(La Reunion solate - Ref-SKU: 001N-EVA249(PMID: 17187566). Vector Borne Zoonotic Dis. 2006; 6(4)). この改変されたウイルスは、MOI 0.1で細胞を感染させる為に使用された。

CHIKVのLR2006-OPY1株(CHIKV-LR)が、テキサス州ガルベスタンのテキサス大学医学部(the University of Texas Medical Branch)にあるアルボウイルスの世界参照センター(the World Reference Center for Arboviruses)から入手された。この菌株はもともと、ラレユニオン島から戻ってきたフランス人の熱性患者の血清から分離された。  
【0207】

・細胞溶解

培地を37℃、5%のCO<sub>2</sub>下で22時間後に除去され、そして該細胞が上記の通りに洗われた。60μLのRIPAバッファー(50mMのTris-HCl pH8, 100mMのNaCl, 1mMのMgCl<sub>2</sub>, 1%のTriton X-100)が細胞に添加され、そして少なくとも20分間インキュベートされ、そして蛍光シグナルを読み取った。Pierce 660nm Protein Assay Reagent(22660, Thermo scientific)が使用されて、タンパク質量によって蛍光シグナルが正規化された。

10

【0208】

CellTiter 96(登録商標) Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay(MTS)(G3581, Promega)が、化合物の毒性をチェックする為に、使用された。我々は、20μLのMTS溶液を加え、そして1時間後に492nmでの吸光度を読み取った。

【0209】

結果

実験の最初のラウンドが実行され、ここで、結果は下記の工程で、次のように計算される阻害パーセンテージとして表される：

20

1. 蛍光強度(FI: Fluorescence intensity)509nm / 吸光度660nm(A660) = A

この比は、タンパク質量に対する感染(GFPウイルス)を考慮することを可能にする。

2. A' = A - 感染されていないプレートのバックグラウンドノイズ

3. B = 蛍光強度(FI: Fluorescence intensity) / 感染されているが未処理のプレートの吸光度660nm(A660)

4. C = A' / B、次に、それは、未処理のサンプルと比較した、処理後の感染パーセンテージとして変換され、そして引き続き、感染パーセンテージとして変換される。例えば、本明細書の下記の表IVの値100は、処置後、GFP蛍光に起因する信号が消失することを意味し、それは、感染がないことに相関される。

5. C' = 100 - C

30

【0210】

この値は、阻害のパーセンテージに対応する。

【0211】

下記の表IVは、上記で計算された通り、2回の実験の平均で、幾つかの化合物についての上記のC'値と、対応する標準偏差とを含む。

【0212】

幾つかの値は、元々100超であった。これらの場合、該値は100に下げられた。これは、一部の分子がまた細胞の生存率にも影響を与えることを意味する。言い換えれば、A値はバックグラウンドノイズよりも低くありうる。

【0213】

40

その上、各測定値について、試験がリバピリンを対照として実施された。阻害パーセンテージの値がチェックされ、100%を与えた。

【0214】

50

【表 4】

表 IV

Ex	% CHIKV 阻害	
	平均 (n = 2)	標準偏差 (n = 2)
36	99	0
37	100	0
38	99	2
39	98	1
40	99	1
41	99	1
43	100	0
45	99	2
46	99	2
47	96	1
48	98	1
49	98	3
50	100	0
51	100	0
52	99	1
73	100	0

## 【0215】

2回目の実験が行われ、結果をIC<sub>50</sub>として与えた。

## 【0216】

IC<sub>50</sub>値は、0.1nM ~ 1 μM、特に0.5 ~ 500nM、であり、さらにより特には1 ~ 400nM、例えば1 ~ 200nMであり、特には化合物6、14、15、16、32及び35について、IC<sub>50</sub>値が200 ~ 500nMである。例えば、化合物(36) ~ (41)、(53)、(54)、(57)、(58)、(60) ~ (62)、(64)、(68)、(70)及び(71)は、1 ~ 400nMのIC<sub>50</sub>値を有する。

## 【0217】

## 結論

前の結果に基づいて、式(1e)の化合物は、IV群のRNAウイルスによって引き起こされるRNAウイルス感染、より特にはアルファウイルス感染、最も特にはチクングニアウイルス感染、を処置し及び/又は予防する為に適した化合物であると結論付けられることがで

きる。

【0218】

実施例9：RSVウイルス

本発明の化合物は、治療における活性物質として、特にRSVウイルス感染を予防し、阻害し又は処置する為の、それらの関連性を実証した薬理的試験の対象であった。

【0219】

物質及び方法

ウイルスToxGloアッセイを使用してRSV阻害及び細胞毒性について抗ウイルス化合物をスクリーニングする為のプロトコル

HEp-2細胞が、2mMのL-グルタミン、10%のウシ胎児血清、100U/mlのペニシリン、100 µg/mlのストレプトマイシンを含むように調整されたEarle's BSSを含むイーグル最小必須培地(EMEM: Eagle's minimum essential medium)で維持された。スクリーニングアッセイの目的の為に、それらが90%培養密度で成長され、トリプシン処理され、そして回収された。トリプシンが細胞培養培地で中和され、細胞が150 x gで5分間遠心分離され、そして上清を廃棄し、そして細胞ペレットをアッセイ培地(2mMのL-グルタミン、2%のウシ胎児血清、並びに100U/mlのペニシリン及び100 µg/mlのストレプトマイシン)を含むように調製されたEarle's BSSを含むEMEM中に再懸濁された。細胞が、96ウェルプレート及び384ウェルプレートそれぞれの白い透明な底の細胞培養プレート内に、50 µlで $1.5 \times 10^4$ 細胞/ウェル及び25 µlで $4 \times 10^3$ 細胞/ウェルの密度で播種された。培地/バックグラウンド対照カラムアッセイ培地のみが追加された。細胞プレートが加湿チャンパー内に置かれ、そして37 /5% CO<sub>2</sub>で一晩インキュベートされた。一晩のインキュベーション後、細胞が、培養密度及び健康的な外観についてチェックされた。

【0220】

試験品が、10%の最大DMSO濃度(最大1%のDMSOの最終アッセイ濃度)で10xの試験濃度で構成され、そして96ウェルプレートについて10 µl、且つ384ウェルプレートについて5 µlの容量で細胞プレートに加えられた。細胞対照ウェル及びウイルス対照ウェルについて、試験品の溶媒のみが加えられた。ウイルス又は細胞毒性試験ウェル及び培地/細胞対照ウェルについてのアッセイ培地が96ウェルプレート及び384ウェルプレートに対してそれぞれ0.5、40又は20 µlのMOIで試験品の直後に加えられた。ウイルス懸濁物が、RSVA2凍結ストックを解凍し、そして氷上のアッセイ培地でブランク形成ユニットの必要な濃度に希釈することによって調製された。

【0221】

細胞プレートが加湿チャンパー内で、72時間、p.iで、37 /5%CO<sub>2</sub>でさらにインキュベートされた。インキュベーション期間後、細胞が顕微鏡下で観察されて、ウイルス対照ウェルにおける特徴的な細胞変性効果及び細胞対照ウェルにおける健康な細胞をチェックした。プレートが室温に調整された後、20/40 µlのViral ToxGlo(Promega)が384/96ウェル細胞プレートの各ウェルに加えられた。プレートが室温でインキュベートされ、プレートロッカーで光から保護されて20分間、分光光度計(Biotek Synergy HTX)で発光を測定した。

【0222】

RSV阻害は、ウイルス対照及び細胞毒性に対する細胞変性効果阻害のパーセンテージとして計算され、及び細胞毒性は、細胞対照ウェルに対する細胞生存のパーセンテージとして計算された。これは、ウイルス阻害又は細胞毒性用量反応が確認された各試験品のEC<sub>50</sub>値を計算することを可能にした。0.001 µM ~ 2.5 µMのEC<sub>50</sub>値が、より特には化合物(36)、(38)、(39)、(45)、(46)、(47)、(54)、(57)、(60)、(61)、(64)、(68)、(70)、(71)、(72)、(75)~(80)、(82)~(86)、(88)~(142)、(147)~(156)、(164)~(166)及び(179)について見つかった。

【0223】

10

20

30

40

50

【表 5】

表 V

<b>Ex</b>	<b>EC<sub>50</sub> (nM)</b>
<b>36</b>	232
<b>38</b>	281
<b>39</b>	185
<b>45</b>	280
<b>46</b>	199

10

20

30

40

50

<b>Ex</b>	<b>EC<sub>50</sub> (nM)</b>
47	182
54	177
57	26
60	67
61	54
64	341
68	144
70	660
71	185
72	158
75	25
76	14
77	124
78	58
79	33
80	21
82	4
83	9
84	637
85	8
86	567
88	461
89	140
90	92
91	2
92	4
93	4
94	7
95	8
96	10
97	10

10

20

30

40

50

<b>Ex</b>	<b>EC<sub>50</sub> (nM)</b>
98	12
99	13
100	16
101	21
102	22
103	24
104	29
105	31
106	33
107	36
108	41
109	48
110	59
111	62
112	67
113	69
114	71
115	83
116	93
117	98
118	103
119	107
120	110
121	116
122	116
123	120
124	126
125	130
126	133
127	148
128	156

10

20

30

40

50

Ex	EC <sub>50</sub> (nM)
129	175
130	198
131	204
132	228
133	230
134	281
135	292
136	295
137	300
138	312
139	329
140	349
141	352
142	370
147	414
148	532
149	555
150	597
151	671
152	802
153	809
154	810
155	1031
156	1059
164	1325
165	2357
166	2490
179	721

10

20

30

40

## 【 0 2 2 4 】

## 結論

前の結果に基づいて、式(1e)の化合物は、第V群のRNAウイルスによって引き起こされるRNAウイルス感染、より特にはニューモウイルス感染、最も特にはRSVウイルス感染、を処置し及び/又は予防する為に適した化合物であると結論付けられることができる。

## 【 0 2 2 5 】

## 実施例10：デング熱2ウイルス

本発明の化合物は、治療における活性物質として、特にデング熱2ウイルス感染を予防し、阻害し又は処置する為の、それらの関連性を実証した薬理的試験の対象であった。

50

## 【0226】

## 物質及び方法

Viral ToxGloアッセイを使用して、DENV-2阻害及び細胞毒性についての抗ウイルス化合物のスクリーニングの為にプロトコル

A549細胞が、10%ウシ胎児血清、100U/mlのペニシリン及び100 µg/mlのストレプトマイシンを添加されたダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM : Dulbecco's Modified Eagle Medium) で維持された。スクリーニングアッセイの目的で、それらは90%の培養密度まで増殖させ、トリプシン処理され、そして回収された。トリプシンが細胞培養培地中で中和され、そして細胞が、150 x gで、5分間遠心分離され、そして上清を廃棄し、そして細胞ペレットをアッセイ培地(2%ウシ胎児血清と100U/mlペニシリン及び100 µg/mlストレプトマイシンを添加されたDMEM)に再懸濁された。細胞が96ウェルの白い透明な底の細胞培養プレート内に、50 µlで1.0x10<sup>4</sup>細胞/ウェルの密度で播種された。培地/バックグラウンド対照カラムアッセイ培地のみが追加された。細胞プレートが加湿チャンパー内に置かれ、そして37 /5% CO<sub>2</sub>で一晩インキュベートされた。一晩のインキュベーション後、細胞が、培養密度及び健康的な外観についてチェックされた。

10

## 【0227】

試験化合物が、1%の最大DMSO濃度(最大0.1%のDMSOの最終アッセイ濃度)で10 µMの最終濃度で調製され、そして10 µlの容量で細胞プレートに加えられた。細胞対照ウェル及びウイルス対照ウェルについて、試験品の溶媒のみが加えられた。陽性の阻害対照として、7-デアザ-2'-C-メチルアデノシンが100 µMで3ウェルに添加された。ウイルス(DE NV-2株16681)又は細胞毒性試験ウェル及び培地/細胞対照ウェルについてのアッセイ培地が96ウェルプレートに対してそれぞれ0.5、40のMOIで試験品の直後に加えられた。ウイルス懸濁物が、DENV-2凍結ストックを解凍し、そしてアッセイ培地でプラーク形成ユニットの必要な濃度に希釈することによって調製された。

20

## 【0228】

細胞プレートが加湿チャンパー内で、5日間p.iで、37 /5%CO<sub>2</sub>でさらにインキュベートされた。インキュベーション期間後、細胞が顕微鏡下で観察されて、ウイルス対照ウェルにおける特徴的な細胞変性効果及び細胞対照ウェルにおける健康な細胞をチェックした。プレートが室温に調整された後、20 µlのViral ToxGlo(Promega)が96ウェル細胞プレートの各ウェルに加えられた。プレートが室温で5分間インキュベートされた後、分光光度計(Envision , PerkinElmer)で発光を測定した。

30

## 【0229】

DENV-2阻害は、ウイルス対照に対する細胞変性効果阻害のパーセンテージとして計算され、及び細胞毒性は、細胞対照ウェルに対する細胞生存のパーセンテージとして計算された。

## 【0230】

40

50

## 【表 6】

表 VI

Ex	% DENV-2 阻害
	平均 (n = 3)
38	65
40	71
43	71
45	89
46	71
48	110
49	111
61	55
62	55
64	93
65	77
68	70
82	64
98	60
119	104
121	59
132	71
140	74
150	78
151	63
156	82
169	59
175	60
176	85
192	66

10

20

30

40

## 【0231】

## 結論

前の結果に基づいて、式(1e)の化合物は、第IV群のRNAウイルスによって引き起こされるRNAウイルス感染、より特にはフラビウイルス感染、最も特にはデング2ウイルス感染、を処置し及び/又は予防する為に適した化合物であると結論付けられることができる。

## 【0232】

本発明はさらに、上記に定義された少なくとも1つの新規な化合物、若しくはその薬学的に許容される塩のいずれか一つ、又は上記で定義された化合物(36)~(206)の少なくともいずれか、若しくはその薬学的に許容される塩のいずれか一つ、並びにまた、少なくとも

50

も1つの薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物に関する。

【0233】

本発明の医薬組成物は、本明細書に記載された任意の形態における本発明の1以上の化合物を含むことができる。

【0234】

本発明のなお更なる目的は、ボルティモア分類に従う第IV群又は第V群由来のRNAウイルスによって引き起こされるRNAウイルス感染、例えばチクングニア感染、デング熱感染、インフルエンザ感染又はRSV感染、を、対象において処置し及び/又は予防する為の薬物を調製する為の本発明に従う、上記で定義された式(1e)の少なくとも1つの化合物、上記で定義された化合物(36)~(206)、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つからなる。

10

【0235】

それ故に、本発明は、RNAウイルス感染、より好ましくは第IV群又は第V群由来のRNAウイルス感染、例えばチクングニア感染、デング熱感染、インフルエンザ感染又はRSV感染、を阻害し、予防し又は処置する為の剤としての上記で定義された式(1e)の一つの化合物、及び化合物(36)~(206)、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つに関する。

【0236】

特定の実施形態に従うと、該処置は、連続的又は非連続的である。

【0237】

「連続的処置」は、様々な投与頻度、例えば1日1回、3日毎、1週間に1回若しくは2週間に1回、又は月に1回、で実施されることが出来る長期処置を意味する。

20

【0238】

一つの実施態様において、式(1e)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれか一つは、0.1~1000mgで、特に0.1~10mgで、又は例えば10~200mgで変化する用量で、例えば200~1000mgで変化する用量で、投与される。

【0239】

本発明の他の目的は、RNAウイルス感染、より好ましくはボルティモア分類の第IV群又は第V群に属するRNAウイルスによって引き起こされるRNAウイルス感染、から対象を処置し及び/又は予防する為の治療方法であって、上記で定義された式(1e)の化合物、化合物(36)~(206)、又はそれらの許容される塩の治療的に有効な量を投与することを含む、上記方法に関する。

30

【0240】

特定の実施態様において、本発明は、本発明に従う式(1e)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩のいずれか一つの使用、又はそれらの薬学的に活性な誘導体、又は本発明に従う方法を提供し、ここで、式(1e)の化合物は、上記RNAウイルス感染、より好ましくは上記第IV群又は第V群由来のRNAウイルス感染、例えばチクングニア感染、デング熱感染、インフルエンザ感染又はRSV感染、の処置において有用である助剤と組み合わせて投与されるべきである。

【0241】

該化合物は、任意の投与様式、例えば筋肉内、静脈内、鼻腔内又は経口経路など、を介して投与されることが出来る。

40

【0242】

本発明の化合物は、適切な場合には、本発明が関与する化合物のプロドラッグ、例えばエステル、として投与されうる。「プロドラッグ」は、代謝手段によって(例えば、加水分解、還元、又は酸化によって)イン・ビボ(in vivo)で本発明の化合物に転化可能な化合物を意味する。例えば、本発明の化合物のエステルプロドラッグは、イン・ビボ(in vivo)での加水分解によって親分子に転化可能でありうる。本発明の化合物の適切なエステルは例えば、酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、マロン酸塩、シュウ酸塩、サリチル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、メチレン-ビス- -ヒドロキシナフト酸塩、ゲンチジン酸塩、イセチオン酸塩、ジ-p-トルオイル酒石酸塩、メタンス

50

ルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、シクロヘキシルスルホン酸塩、及びキナ酸塩である。エステルプロドラッグの例は、F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, 379によって記載されたものである。本明細書において使用される場合、本発明の化合物への言及は、任意のプロドラッグ又は代謝産物の形態をまた包含することが意味される。

【0243】

本発明の組成物は、1以上の添加剤、例えば、希釈剤、賦形剤、安定剤及び保存剤、をさらに含むことができる。そのような添加剤は当業者に周知であり、且つ特に「Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 6<sup>th</sup> Ed.」(様々な編集者、1989~1998、Marcel Dekker)及び「Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems」(ANSEL等、1994、WILLIAMS & WILKINS)に記載されている。

10

【0244】

上記の添加剤は、剤形及び所望の投与様式に従って選択される。

【0245】

本発明の組成物は、任意の様式、例えば経口、非経口、舌下、経皮、膺、直腸、経粘膜、局所、吸入による鼻腔内、頬側若しくは鼻腔内投与、又はそれらの組み合わせを包含するがこれらに限定されていない任意の様式、で投与されうる。非経口投与は、静脈内、動脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、髄腔内、及び関節内を包含するが、これらに限定されない。本発明の組成物はまた、インプラントの形態で投与する得、それは、該組成物のゆっくりとした放出並びにゆっくりと制御された静脈(i.v.)注入を可能にする。

20

【0246】

他の実施態様に従うと、本発明の薬学的に許容される組成物は、処置される感染症の重症度に依存して、ヒト及び他の動物に、経口的に、直腸的に、非経口的に、大槽内に、膺内に、腹腔内に、局所に(粉末、軟膏、又は滴など)、頬側に、口腔又は点鼻スプレーなどとして投与されることができ。

【0247】

本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、直腸的に、鼻腔的に、頬側に、膺内に、又は移植されたりレーザーを介して投与されうる。本明細書において使用される場合、語「非経口」は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、関節滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内、及び頭蓋内の注射又は注入技術を包含する。好ましくは、該組成物は、経口的に、腹腔内に、又は静脈内に投与される。本発明の該組成物の無菌注射形態は、水性又は油性の懸濁物でありうる。これらの懸濁物は、適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、当技術分野で知られている技術に従って処方されうる。無菌の注射可能な調製物はまた、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の無菌の注射可能な溶液又は懸濁物でありうる。使用されうるピヒクル及び溶媒は、水、リンゲル液及び等張塩化ナトリウム溶液である。加えて、無菌の不揮発油(fixed oil)は、慣用的に、溶媒又は懸濁媒体として使用されている。

30

【0248】

例えば、式(1e)の化合物は、適切な添加剤と関連して、経腸若しくは非経口投与に適した任意の医薬形態で、例えば、プレーン若しくはコーティングされた錠剤、ハードゼラチン、ソフトシェルカプセル及び他のカプセル、坐剤、又は飲用、例えば懸濁物、シロップ、又は注射可能な溶液若しくは懸濁物の形態で、0.1~1000mgの活性物質の毎日の投与を可能にする用量で存在することができる。

40

【0249】

特定の実施態様において、本発明に従う式(1e)の化合物は経口的に投与される。

【0250】

経口投与経路が、本発明の予防又は処置の観点において特に好ましい。

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

C 0 7 D 401/12 (2006.01)  
 C 0 7 D 295/135 (2006.01)  
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)  
 C 0 7 D 205/04 (2006.01)  
 C 0 7 D 237/08 (2006.01)  
 C 0 7 D 239/26 (2006.01)  
 C 0 7 D 309/06 (2006.01)  
 C 0 7 D 213/74 (2006.01)  
 C 0 7 D 241/12 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4402(2006.01)  
 A 6 1 K 31/444(2006.01)  
 A 6 1 K 31/166(2006.01)  
 A 6 1 K 31/275(2006.01)  
 A 6 1 K 31/4427(2006.01)  
 A 6 1 K 31/136(2006.01)  
 A 6 1 K 31/4439(2006.01)  
 A 6 1 K 31/662(2006.01)  
 A 6 1 K 31/5375(2006.01)  
 A 6 1 K 31/18 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/397(2006.01)  
 A 6 1 K 31/496(2006.01)  
 A 6 1 K 31/198(2006.01)  
 A 6 1 K 31/695(2006.01)  
 A 6 1 K 31/44 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/325(2006.01)  
 A 6 1 K 31/50 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/505(2006.01)  
 A 6 1 K 31/351(2006.01)  
 A 6 1 K 31/4965(2006.01)  
 A 6 1 K 31/5377(2006.01)  
 C 0 7 C 237/30 (2006.01)  
 C 0 7 C 255/54 (2006.01)  
 C 0 7 C 317/36 (2006.01)  
 C 0 7 C 311/39 (2006.01)  
 C 0 7 C 255/58 (2006.01)  
 C 0 7 F 9/58 (2006.01)  
 C 0 7 C 229/42 (2006.01)  
 C 0 7 F 7/18 (2006.01)  
 C 0 7 C 271/16 (2006.01)  
 C 0 7 C 323/36 (2006.01)  
 C 0 7 C 217/86 (2006.01)  
 C 0 7 C 217/84 (2006.01)  
 C 0 7 C 233/43 (2006.01)  
 C 0 7 C 255/59 (2006.01)  
 C 0 7 C 229/18 (2006.01)  
 C 0 7 C 209/10 (2006.01)  
 C 0 7 C 231/12 (2006.01)  
 C 0 7 C 253/30 (2006.01)  
 C 0 7 C 269/06 (2006.01)

## F I

C 0 7 D 401/12  
 C 0 7 D 295/135  
 C 0 7 D 413/12  
 C 0 7 D 205/04  
 C 0 7 D 237/08  
 C 0 7 D 239/26  
 C 0 7 D 309/06  
 C 0 7 D 213/74  
 C 0 7 D 241/12  
 A 6 1 K 31/4402  
 A 6 1 K 31/444  
 A 6 1 K 31/166  
 A 6 1 K 31/275  
 A 6 1 K 31/4427  
 A 6 1 K 31/136  
 A 6 1 K 31/4439  
 A 6 1 K 31/662  
 A 6 1 K 31/5375  
 A 6 1 K 31/18  
 A 6 1 K 31/397  
 A 6 1 K 31/496  
 A 6 1 K 31/198  
 A 6 1 K 31/695  
 A 6 1 K 31/44  
 A 6 1 K 31/325  
 A 6 1 K 31/50  
 A 6 1 K 31/505  
 A 6 1 K 31/351  
 A 6 1 K 31/4965  
 A 6 1 K 31/5377  
 C 0 7 C 237/30  
 C 0 7 C 255/54  
 C 0 7 C 317/36  
 C 0 7 C 311/39  
 C 0 7 C 255/58  
 C 0 7 F 9/58  
 C 0 7 C 229/42  
 C 0 7 F 7/18  
 C 0 7 C 271/16  
 C 0 7 C 323/36  
 C 0 7 C 217/86  
 C 0 7 C 217/84  
 C 0 7 C 233/43  
 C 0 7 C 255/59  
 C 0 7 C 229/18  
 C 0 7 C 209/10  
 C 0 7 C 231/12  
 C 0 7 C 253/30  
 C 0 7 C 269/06

Z

T

## (51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 303/40 (2006.01)	C 0 7 C 303/40	
C 0 7 C 315/04 (2006.01)	C 0 7 C 315/04	
C 0 7 C 319/20 (2006.01)	C 0 7 C 319/20	
C 0 7 D 213/30 (2006.01)	C 0 7 D 213/30	
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

フランス共和国, 7 5 0 0 5 パリ, リュ ダルム 2 6

## (74)代理人

100118599

弁理士 村上 博司

## (74)代理人

100085545

弁理士 松井 光夫

## (72)発明者

シェラー, ディディエ

フランス国, 3 4 1 7 0 カステルノー - ル - レズ, 1 8 アヴェニュー ド ラ フェ メリユジーヌ

## (72)発明者

タツィ, ジャマル

フランス国, 3 4 3 8 0 クラピエール, 4 リュ コンドルセット

## (72)発明者

マユトール - ベツァー, フロランス

フランス国, 7 8 4 7 0 サン レミ - レ - シュヴルーズ, 3 6 アヴェニュー オッシュ

## (72)発明者

ナジマン, ロマン

フランス国, 9 4 2 4 0 ライ - レ - ローズ, 2 9 ベー リュ デュ 1 1 ノヴァンブル 1 9 1 8

## (72)発明者

サント, ジュリアン

フランス国, 3 4 7 9 0 グラベル, 1 9 0 リュ デ カリニャン

## (72)発明者

アポリ, セシル

フランス国, 3 4 7 9 0 グラベル, 3 リュ デ テラス

## 審査官

高橋 直子

## (56)参考文献

特表 2 0 0 9 - 5 3 7 5 9 5 ( J P , A )

特表 2 0 1 3 - 5 3 3 2 4 2 ( J P , A )

特表 2 0 0 7 - 5 0 2 8 2 2 ( J P , A )

特表 2 0 0 9 - 5 2 1 4 6 0 ( J P , A )

米国特許出願公開第 2 0 1 6 / 0 0 3 1 7 9 7 ( U S , A 1 )

国際公開第 2 0 0 3 / 0 3 3 4 6 7 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 1 2 / 1 3 1 6 5 6 ( W O , A 2 )

REGISTRY(STN)[online], 検索日2023年7月11日、化合物 ( 1 ) RN : 1991670-06-4 ( 12 Sep 2016 ) - ( 8 3 ) RN : 571912-09-9 ( 24 Aug 2003 )

Synthesis, 2017年, 49, A-O

J. Med. Chem., 2012年, 55(12), 5760-5773

EUR. J. MED. CHEM., 1981年, 16(4), 321-6

REGISTRY(STN)[online], 検索日2023年7月11日: 2016.09.09 RN:1990473-92-1, 2016.09.02 RN:1985111-93-0, 2016.09.02 RN:1985111-90-7, 2016.09.02 RN:1991597-00-2, 20

16.05.13 RN:1909835-58-0, 2016.05.09 RN:1906298-82-5等

## (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 C

A 6 1 P

A 6 1 K

C 0 7 D

C 0 7 F

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )