

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5356228号
(P5356228)

(45) 発行日 平成25年12月4日 (2013. 12. 4)

(24) 登録日 平成25年9月6日 (2013. 9. 6)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 F 9/30 (2006. 01)
A 6 1 P 31/14 (2006. 01)
A 6 1 P 31/20 (2006. 01)
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)
A 6 1 K 31/675 (2006. 01)

C O 7 F 9/30 C S P
 A 6 1 P 31/14
 A 6 1 P 31/20
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 K 31/675

請求項の数 30 (全 244 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-518395 (P2009-518395)
 (86) (22) 出願日 平成19年7月6日 (2007. 7. 6)
 (65) 公表番号 特表2009-542697 (P2009-542697A)
 (43) 公表日 平成21年12月3日 (2009. 12. 3)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/015615
 (87) 国際公開番号 W02008/005555
 (87) 国際公開日 平成20年1月10日 (2008. 1. 10)
 審査請求日 平成22年6月18日 (2010. 6. 18)
 (31) 優先権主張番号 60/819, 490
 (32) 優先日 平成18年7月7日 (2006. 7. 7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/832, 851
 (32) 優先日 平成18年7月24日 (2006. 7. 24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500029420
 ギリアード サイエンスーズ, インコー
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 944
 04, フォスター シティ, レイクサイ
 ド ドライブ 333
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

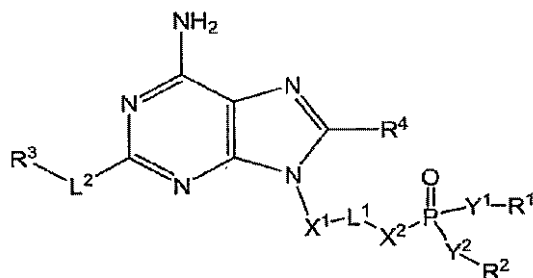
(54) 【発明の名称】 t o l l 様レセプター7の調節因子

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I a :

【化 1 9 8 】

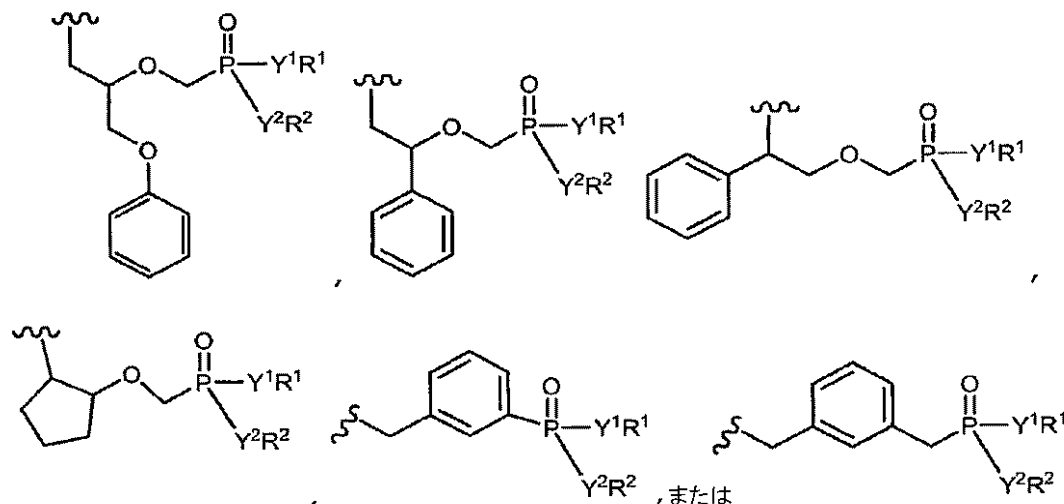


Ia

の化合物であって、ここで：

— X¹ — L¹ — X² — P (O) (Y¹ R¹) (Y² R²) は：

【化199】



10

であり、

Y^1 および Y^2 は、各々独立して、共有結合、 $-O-$ または $-NR^5-$ であるか；または $-Y^1-R^1$ および $-Y^2-R^2$ は、各々独立して、 $-O-N=C(R^6R^7)$ であり；
 L^2 は、 $-NR^5-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ であり；

R^1 および R^2 は、各々独立して、H、アルキル、 $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ 、
 $-アルキレン-O-C(O)-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-O-R^5$ またはアリールであり；

20

R^3 は、アルキル、ヘテロアルキル、またはアリールアルキルであり；

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ アルキレン $-O-C(O)-O-R^5$ 、
 $-O-C(O)-O-R^5$ 、 $-SH$ または $-NH(R^5)$ であり；

R^5 、 R^6 および R^7 は独立して、H、アルキル、または、 $-X$ 、 $-R$ 、 $-O^-$ 、 $=O$ 、
 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-S^-$ 、 $-NR^2$ 、 $-N^+R^3$ 、 $=NR$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、
 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-NCS$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHC(=O)R$ 、
 $-S(=O)_2O^-$ 、 $-S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2R$ 、 $-OS(=O)_2OR$ 、
 $-S(=O)_2NRR$ 、 $-S(=O)R$ 、 $-OP(=O)(OR)_2$ 、
 $-P(=O)(OR)_2$ 、
 $-P(=O)(O^-)_2$ 、
 $-P(=O)(OH)_2$ 、
 $-P(O)(OR)(O^-)$ 、
 $-C(=O)R$ 、
 $-C(S)R$ 、
 $-C(O)OR$ 、
 $-C(O)O^-$ 、
 $-C(S)OR$ 、
 $-C(O)SR$ 、
 $-C(S)SR$ 、
 $-C(O)NRR$ 、
 $-C(S)NRR$ 、
 もしくは $-C(=NR)NRR$ で置換されたアルキルであり、ここで、各 X は、独立して、ハロゲン：F、Cl、Br または I であり、各 R は独立して、H、アルキル、アリール、アリールアルキルまたは複素環であるが；

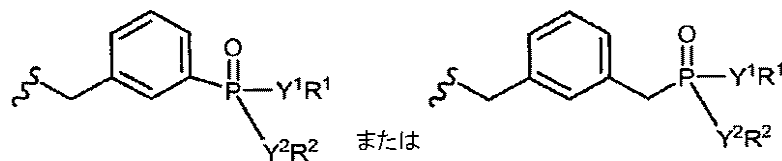
30

但し：

(a) R^4 が、 $-OH$ であり、かつ
 $-X^1-L^1-X^2-P(O)(Y^1R^1)(Y^2R^2)$ が

【化199-2】

40



であり、かつ

L^2 が、共有結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり、かつ

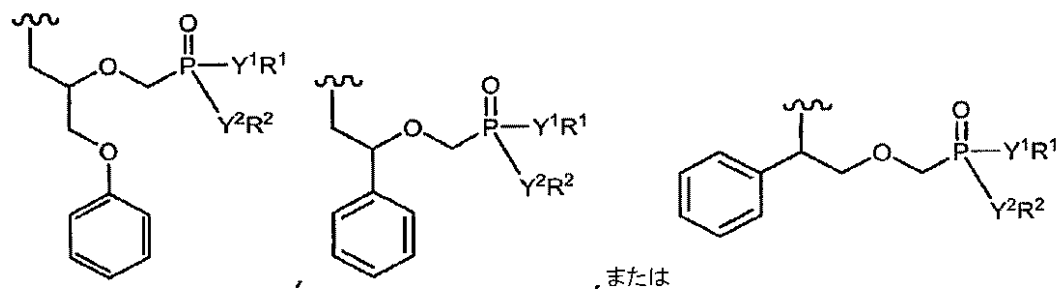
R^3 が、アルキルであり、かつ

Y^1 および Y^2 が、両方とも $-O-$ であるとき：

R^1 も R^2 も、アルキルではなく；

50

(b) $-L^2-R^3$ が、アミノアルキル、またはチオアルキルであり、かつ
 R^4 が、Hであり、かつ
 $-X^1-L^1-X^2-P(O)(Y^1R^1)(Y^2R^2)$ が
 【化199-3】



10

であり、かつ

Y^1 および Y^2 が、両方とも $-O-$ であるとき；

R^1 および R^2 は、両方ともが H であることも、両方ともがアルキルであることもなく；

(c) L^2 が、共有結合であるとき； R^3 は、Hではなく；

(d) Y^1 が、共有結合であるとき； R^1 は、Hではなく；

(e) Y^2 が、共有結合であるとき、 R^2 は、Hではなく；そして

(f) R^6 および R^7 は、両方とも H ではない、
 化合物。

20

【請求項2】

$-Y^1-R^1$ が、 $-OH$ である、
 請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

$-Y^1-R^1$ および $-Y^2-R^2$ が、両方とも $-OH$ である、
 請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

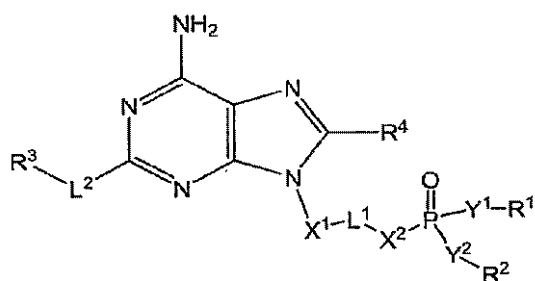
R^3 が、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ である、
 請求項1に記載の化合物。

30

【請求項5】

式 Ia：

【化199-4】



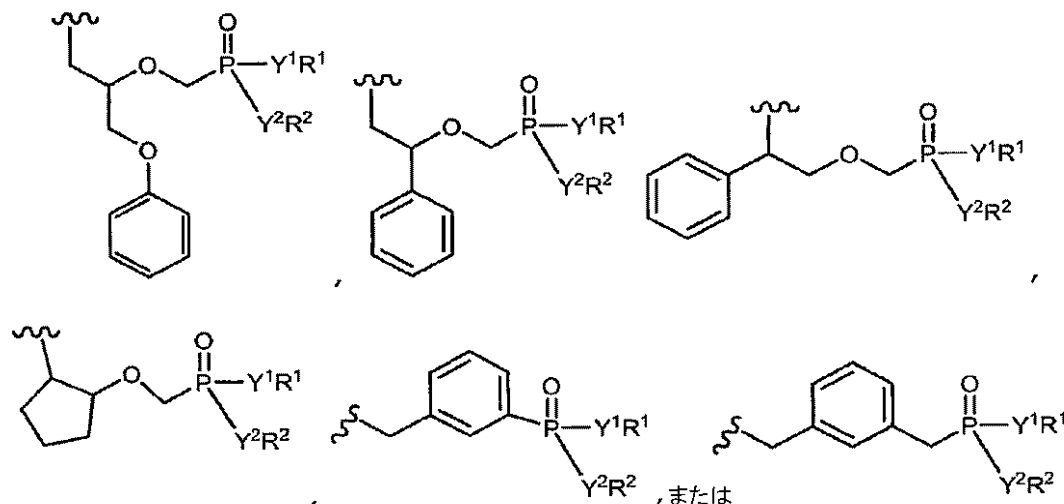
Ia

40

の化合物であって、ここで：

$-X^1-L^1-X^2-P(O)(Y^1R^1)(Y^2R^2)$ は：

【化199-5】



10

であり、

Y^1 および Y^2 は、各々独立して、共有結合、 $-O-$ または $-NR^5-$ であるか；または $-Y^1-R^1$ および $-Y^2-R^2$ は、各々独立して、 $-O-N=C(R^6R^7)$ であり；
 L^2 は、 $-NR^5-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ であり；

20

R^1 および R^2 は、各々独立して、H、アルキル、 $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-O-R^5$ またはアリールであり；

R^3 は、 $-アルキレン-O-アルキル$ であり、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-アルキル$ 、 $-O-アルキレン-O-C(O)-O-R^5$ 、 $-O-C(O)-O-R^5$ 、 $-SH$ または $-NH(R^5)$ であり；

R^5 、 R^6 および R^7 は独立して、H、アルキル、または、 $-X$ 、 $-R$ 、 $-O^-$ 、 $=O$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-S^-$ 、 $-NR^2$ 、 $-N^+R^3$ 、 $=NR$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-NCS$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHC(=O)R$ 、 $-S(=O)_2O^-$ 、 $-S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2R$ 、 $-OS(=O)_2OR$ 、 $-S(=O)_2NRR$ 、 $-S(=O)_2R$ 、 $-OP(=O)(OR)_2$ 、 $-P(=O)(OR)_2$ 、 $-P(=O)(O^-)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(OR)(O^-)$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(S)SR$ 、 $-C(O)NRR$ 、 $-C(S)NRR$ 、もしくは $-C(=NR)NRR$ で置換されたアルキルであり、ここで、各 X は、独立して、ハロゲン：F、Cl、Br または I であり、各 R は独立して、H、アルキル、アリール、アリールアルキルまたは複素環であるが；

30

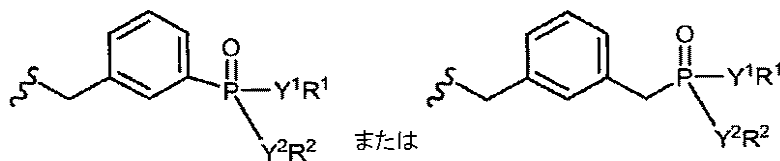
但し：

(a) R^4 が、 $-OH$ であり、かつ

$-X^1-L^1-X^2-P(O)(Y^1R^1)(Y^2R^2)$ が

40

【化199-6】



であり、かつ

L^2 が、共有結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり、かつ

Y^1 および Y^2 が、両方とも $-O-$ であるとき；

50

R¹もR²も、アルキルではなく；
(b) L²が、共有結合であるとき；R³は、Hではなく；
(c) Y¹が、共有結合であるとき；R¹は、Hではなく；
(d) Y²が、共有結合であるとき、R²は、Hではなく；そして
(e) R⁶およびR⁷は、両方ともHではない、
 化合物。

【請求項6】

R³が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ である、
 請求項5に記載の化合物

【請求項7】

R³が、ベンジルである、
 請求項1に記載の化合物。

10

【請求項8】

Y¹およびY²が、各々独立して、 $-\text{O}-$ または $-\text{NR}^5-$ である、
 請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

Y¹およびY²が、両方とも $-\text{O}-$ である、
 請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

Y¹およびY²が、各々独立して、 $-\text{O}-$ または共有結合である、
 請求項1に記載の化合物。

20

【請求項11】

Y¹が、 $-\text{NR}^5-$ であり；
 Y²が、 $-\text{O}-$ であり；
 R¹が、アルキル、 $-\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 、または $-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ であり；そして
 R²が、アリールである、
 請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

R²が、アリールである、
 請求項1に記載の化合物。

30

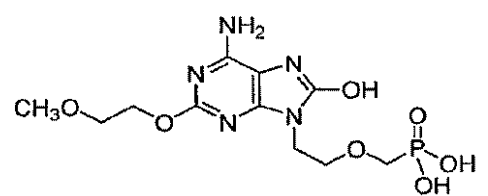
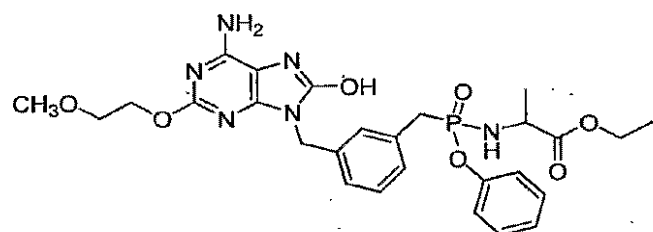
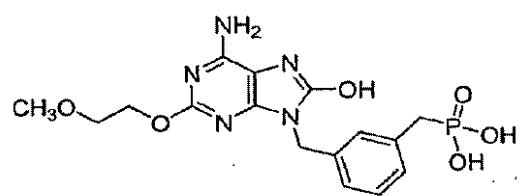
【請求項13】

R⁴が、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、または $-\text{SH}$ である、
 請求項1に記載の化合物。

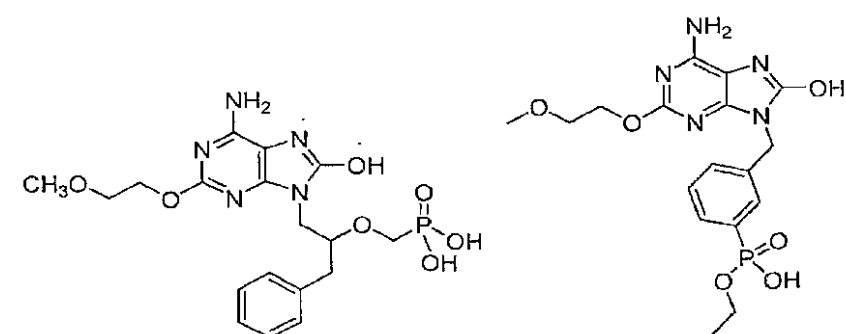
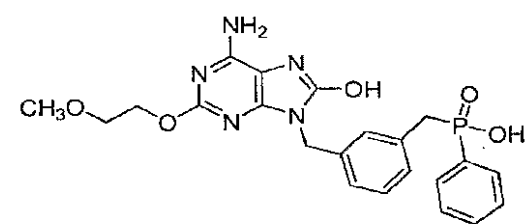
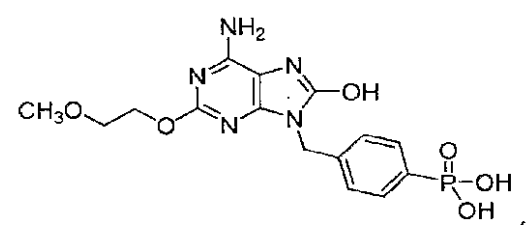
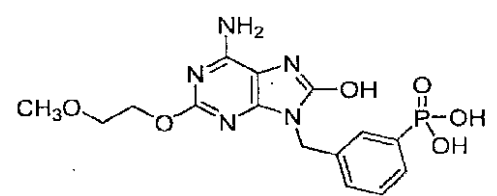
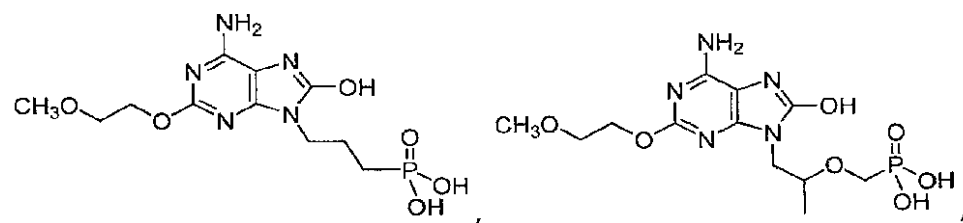
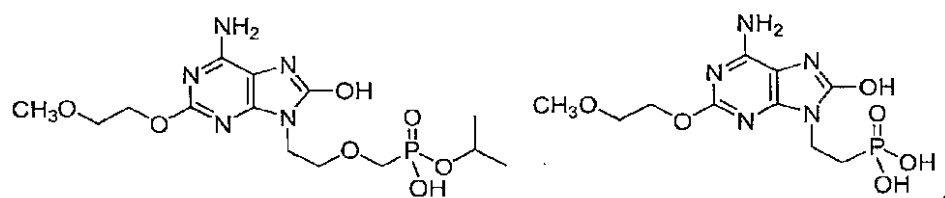
【請求項14】

以下：

【化 2 0 0】



【化 2 0 1】



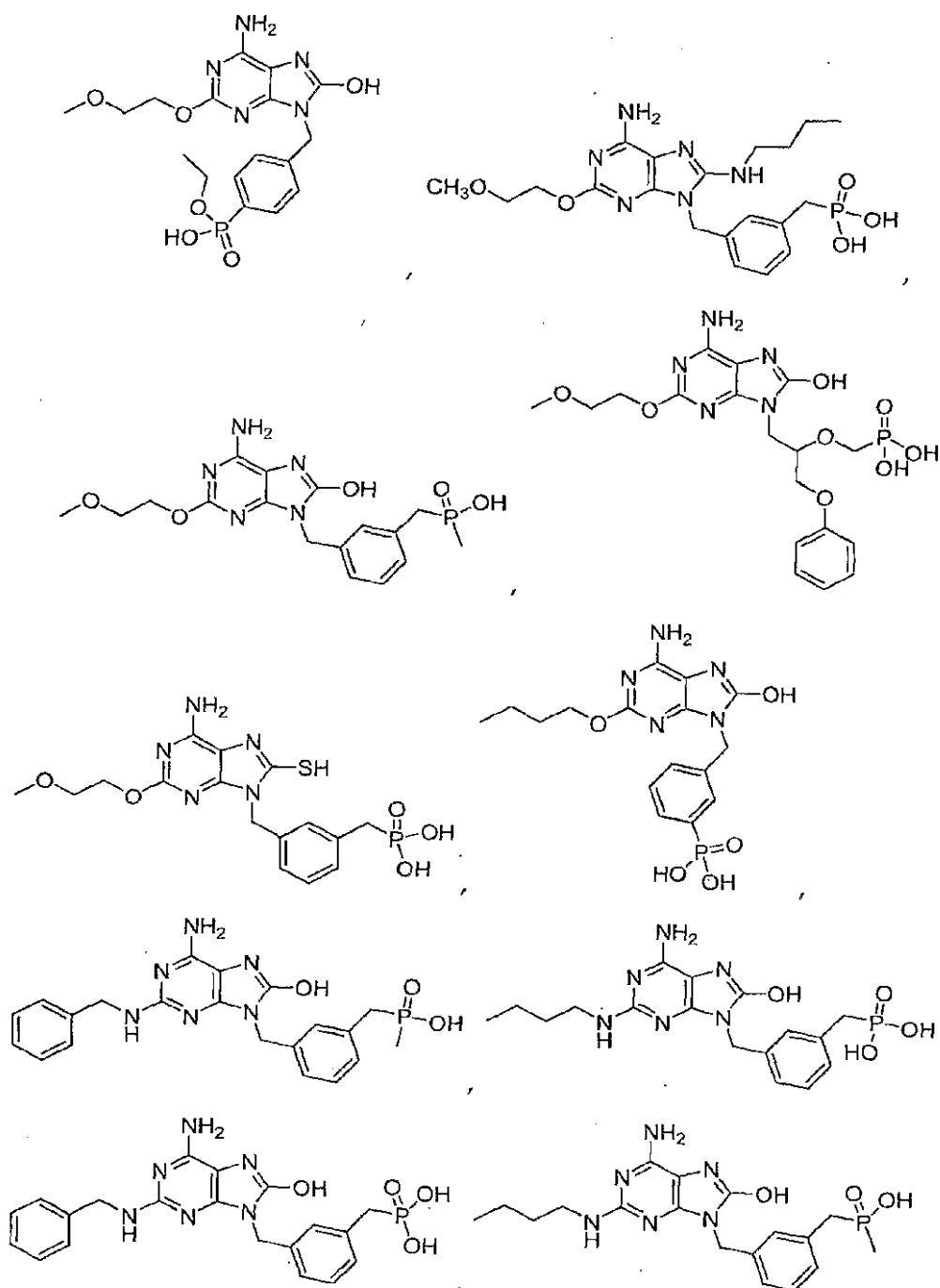
10

20

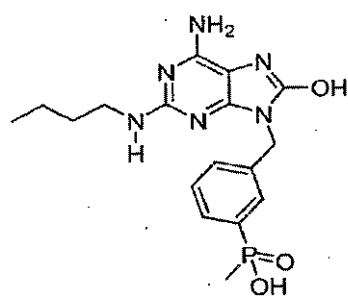
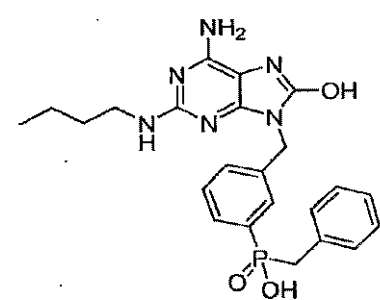
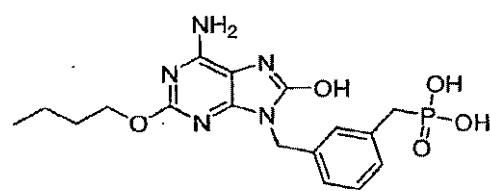
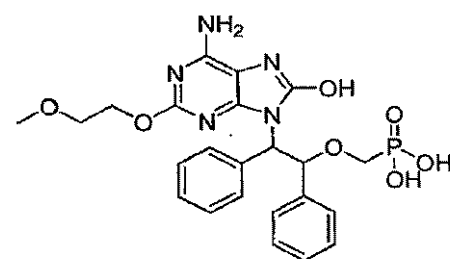
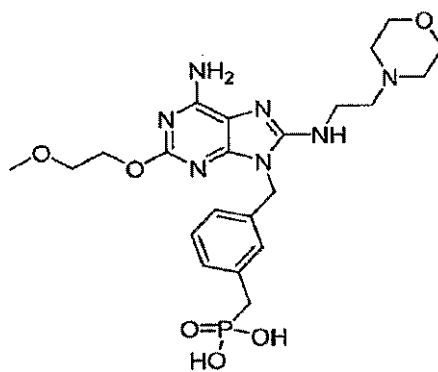
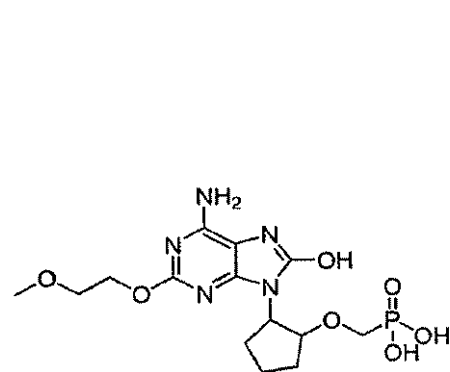
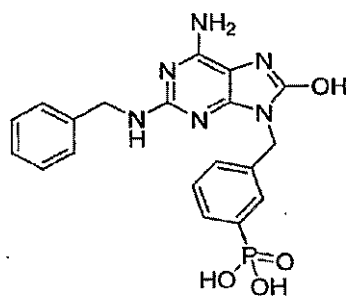
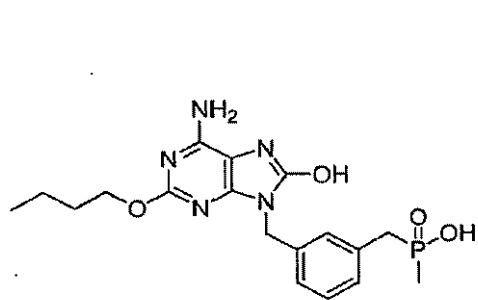
30

40

【化 2 0 2】



【化 2 0 3】

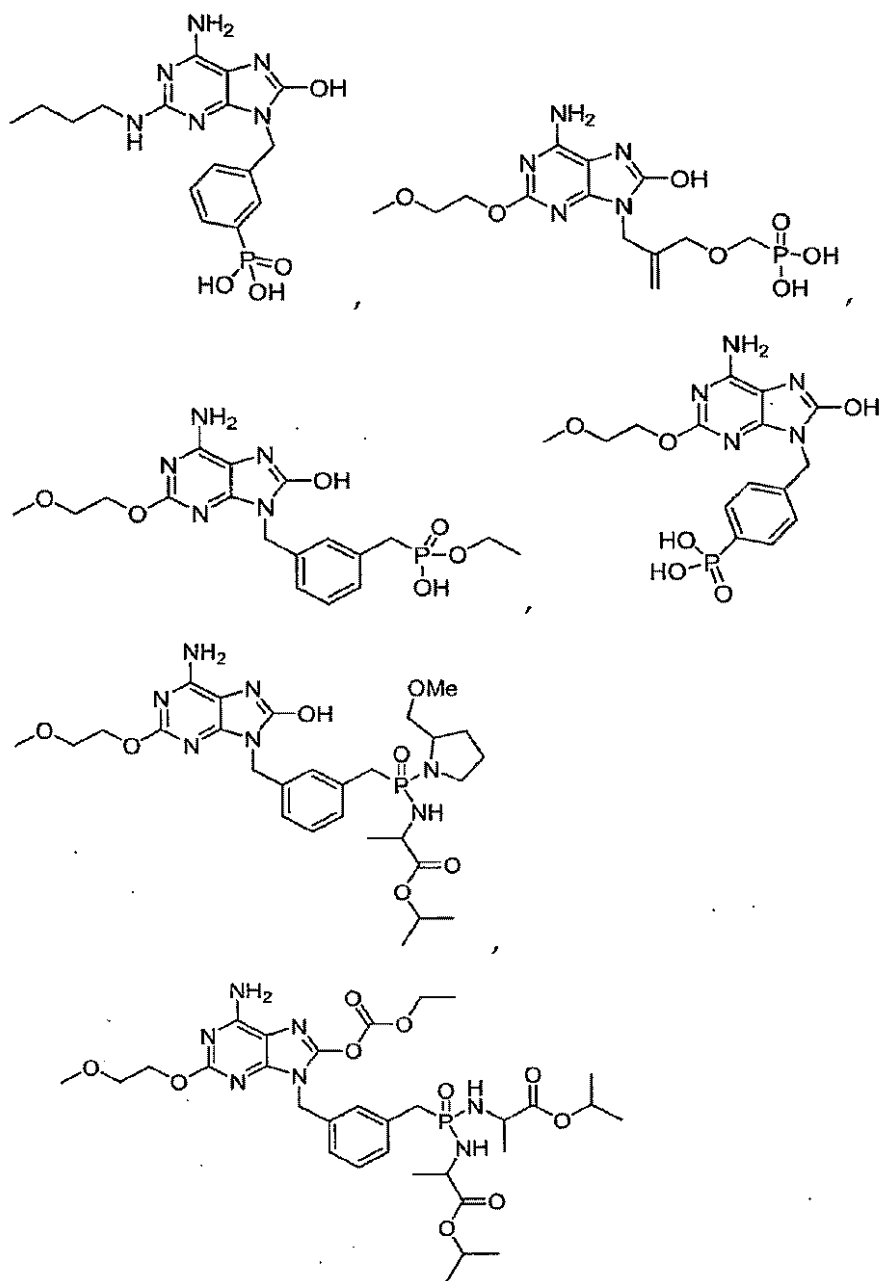


10

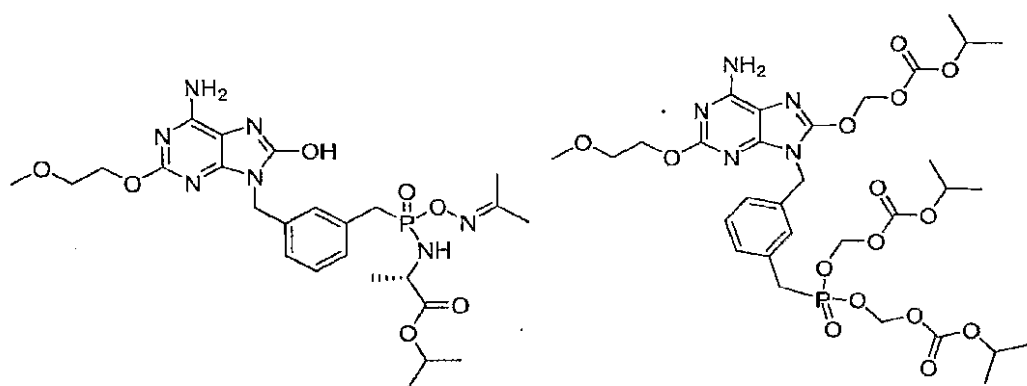
20

30

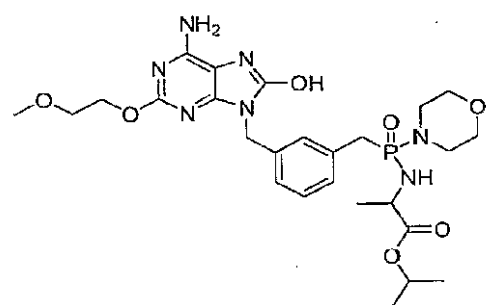
【化 2 0 4】



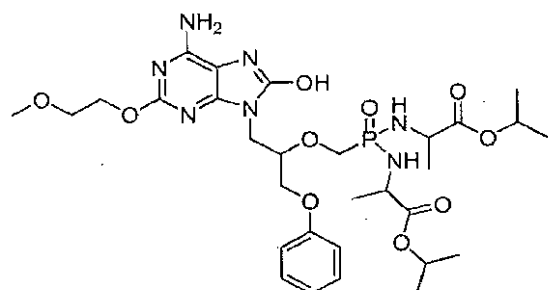
【化 2 0 5】



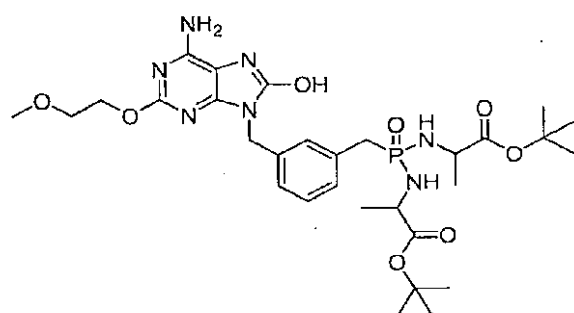
10



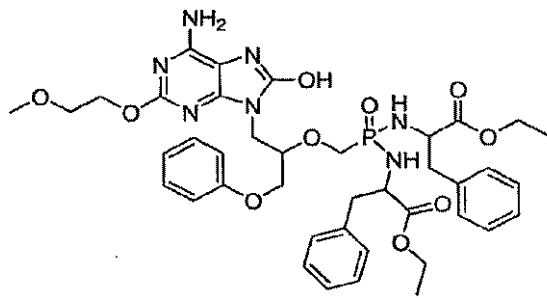
20



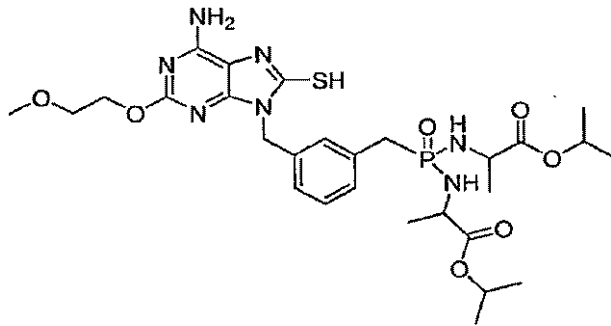
30



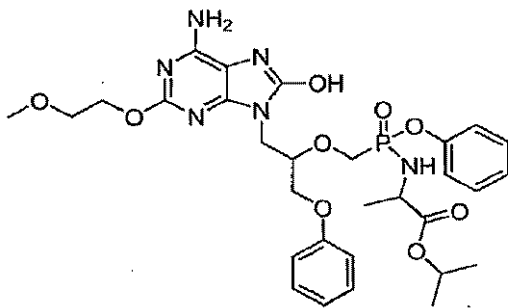
【化 2 0 6】



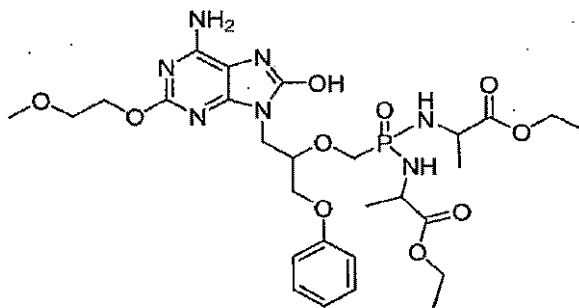
10



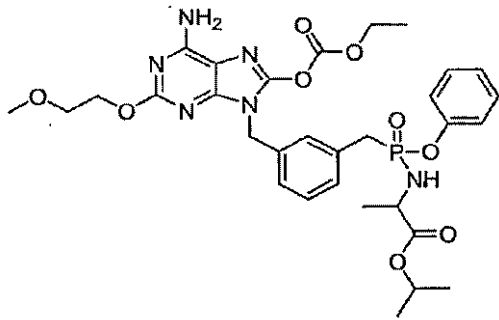
20



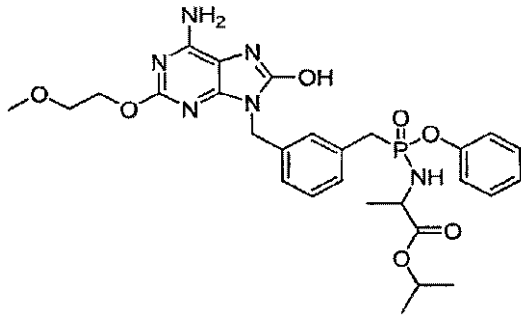
30



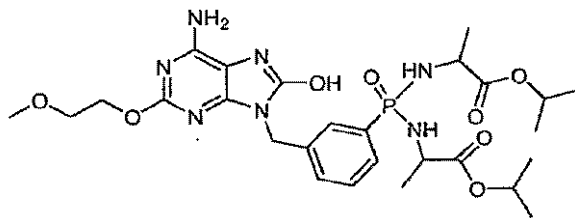
【化 2 0 7】



10

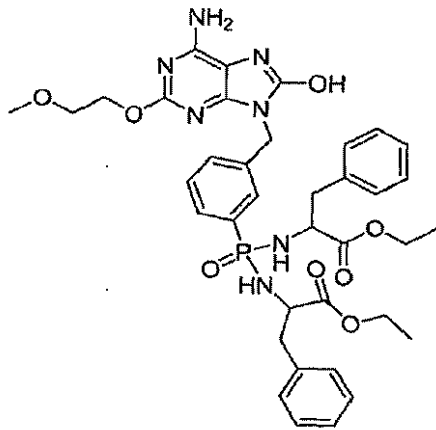


20

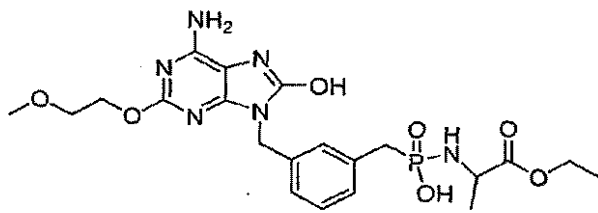


30

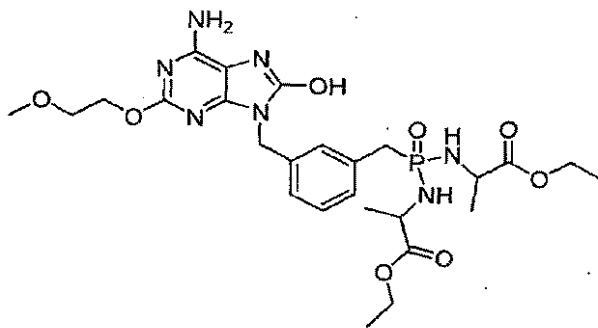
【化 2 0 8】



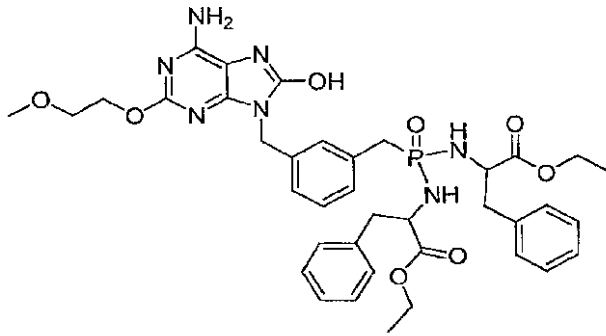
10



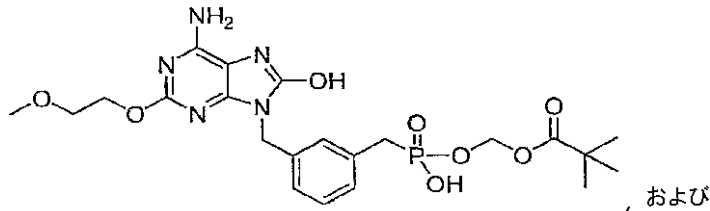
20



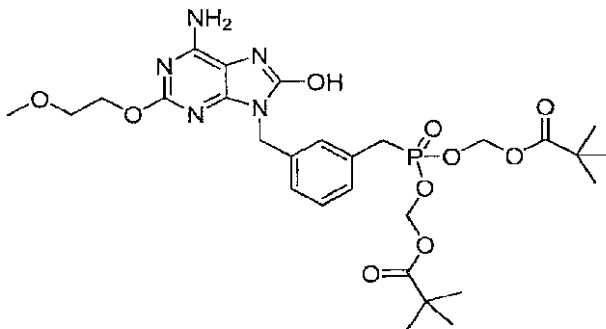
【化 2 0 9】



10



, および



20

からなる群から選択される化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステル。

【請求項 1 5】

請求項 1 に記載の少なくとも 1 つの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステル；ならびに薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形剤を含む薬学的組成物。

30

【請求項 1 6】

少なくとも 1 つのさらなる活性薬剤をさらに含む、請求項 1 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 7】

前記さらなる活性薬剤が、インターフェロン、リバビリナアナログ、HCV NS3 プロテアーゼインヒビター、アルファグロコシダーゼ 1 インヒビター、肝保護剤、HCV の非ヌクレオシドインヒビターおよび HCV を処置するための他の薬物またはそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 6 に記載の薬学的組成物。

40

【請求項 1 8】

(1) 前記インターフェロンが、ペグ化 rIFN-α2b、ペグ化 rIFN-α2a、rIFN-α2b、rIFN-α2a、コンセンサス IFN-α (インフェルゲン)、フェロン、レアフエロン、インターマックスアルファ、rIFN-β、インフェルゲン+アクティミューン、DUROS を含む IFN-ω、アルブフェロン、ロクテロン、アルブフェロン、レビフ、経口インターフェロンアルファ、IFN-α2b XL、AVI-005、PEG-インフェルゲンおよびペグ化 IFN-β からなる群から選択され；

(2) 前記リバビリナアナログが、レベトール、コペガスおよびビラミジン (タリバビルン) からなる群から選択され；

50

(3) 前記NS5bポリメラーゼインヒビターが、NM-283、パロピシタビン、R1626、PSI-6130(R1656)、HCV-796、BILB1941、XTL-2125、MK-0608、NM-107、R7128(R4048)、VCH-759、PF-868554およびGSK625433からなる群から選択され；

(4) 前記HCV NS3プロテアーゼインヒビターが、SCH-503034(SCH-7)、VX-950(テラプレビル)、BILN-2065、BMS-605339およびITMN-191からなる群から選択され；

(5) 前記アルファグロコシダーゼ1インヒビターが、MX-3253(セルゴシビル)およびUT-231Bからなる群から選択され；

(6) 前記肝保護剤が、IDN-6556、ME3738、LB-84451およびMittoQからなる群から選択され； 10

(7) 前記HCVの非ヌクレオシドインヒビターが、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ-1, 2, 4-チアジアジン誘導体、フェニアラニン誘導体、GS-9190、A-831およびA-689からなる群から選択され；そして

(8) 前記HCVを処置するための他の薬物が、ザダキシン、ニタゾキサニド(アリネア)、BIVN-401(ピロスタット)、PYN-17(アルティレックス)、KPE02003002、アクチロン(CPG-10101)、KRN-7000、シバシル、GI-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、NIM811、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI4065、バビツキシマブ、オグルファニドおよびVX-497(メリメポジブ)からなる群から選択される、 20
請求項17に記載の薬学的組成物。

【請求項19】

ウイルス感染症を処置するかまたは予防するための組成物であって、請求項1に記載の少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステルの治療有効量を含む、組成物。

【請求項20】

前記ウイルス感染症が、HCVまたはHBVウイルス感染症である、請求項19に記載の組成物。

【請求項21】

インターフェロン、リバビリンアナログ、HCV NS3プロテアーゼインヒビター、アルファグロコシダーゼ1インヒビター、肝保護剤、HCVの非ヌクレオシドインヒビターおよびHCVを処置するための他の薬物またはそれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1つのさらなる活性薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項19に記載の組成物。

【請求項22】

(1) 前記インターフェロンが、ペグ化rIFN-アルファ2b、ペグ化rIFN-アルファ2a、rIFN-アルファ2b、rIFN-アルファ2a、コンセンサスIFNアルファ(インフェルゲン)、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、rIFN-ベータ、インフェルゲン+アクティミューン、DUROSを含むIFN-オメガ、アルブフェロン、ロクテロン、アルブフェロン、レビフ、経口インターフェロンアルファ、IFNアルファ-2b XL、AVI-005、PEG-インフェルゲンおよびペグ化IFN-ベータからなる群から選択され； 40

(2) 前記リバビリンアナログが、レベトール、コペガスおよびビラミジン(タリバビリン)からなる群から選択され；

(3) 前記NS5bポリメラーゼインヒビターが、NM-283、パロピシタビン、R1626、PSI-6130(R1656)、HCV-796、BILB1941、XTL-2125、MK-0608、NM-107、R7128(R4048)、VCH-759、PF-868554およびGSK625433からなる群から選択され；

(4) 前記HCV NS3プロテアーゼインヒビターが、SCH-503034(SCH 50

ー 7)、V X-9 5 0 (テラプレビル)、B I L N-2 0 6 5、B M S-6 0 5 3 3 9 および I T M N-1 9 1 からなる群から選択され；

(5) 前記アルファーグルコシダーゼ 1 インヒビターが、M X-3 2 5 3 (セルゴシビル) および U T-2 3 1 B からなる群から選択され；

(6) 前記肝保護剤が、I D N-6 5 5 6、M E 3 7 3 8、L B-8 4 4 5 1 および M i t o Q からなる群から選択され；

(7) 前記 H C V の非ヌクレオシドインヒビターが、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾー 1, 2, 4-チアジアジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、G S-9 1 9 0、A-8 3 1 および A-6 8 9 からなる群から選択され；そして

(8) 前記 H C V を処置するための他の薬物が、ザダキシン、ニタゾキサニド (アリネア 10)、B I V N-4 0 1 (ピロスタット)、P Y N-1 7 (アルティレックス)、K P E O 2 0 0 3 0 0 2、アクチロン (C P G-1 0 1 0 1)、K R N-7 0 0 0、シバシル、G I-5 0 0 5、A N A-9 7 5、X T L-6 8 6 5、A N A 9 7 1、N O V-2 0 5、タルバシン、E H C-1 8、N I M 8 1 1、D E B I O-0 2 5、V G X-4 1 0 C、E M Z-7 0 2、A V I 4 0 6 5、バビツキシマブ、オグルファニドおよび V X-4 9 7 (メリメポジブ) からなる群から選択される、

請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステルを含む、t o l l 様レセプター 7 を作動させるための組成物。 20

【請求項 2 4】

a) 請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物もしくはエステルを含む第 1 の薬学的組成物；および

b) インターフェロン、リバビリンアナログ、H C V N S 3 プロテアーゼインヒビター、アルファーグルコシダーゼ 1 インヒビター、肝保護剤、H C V の非ヌクレオシドインヒビターおよび H C V を処置するための他の薬物またはそれらの混合物からなる群から選択される少なくとも 1 つのさらなる活性薬剤を含む第 2 の薬学的組成物

を含む、組み合わせ医薬品。

【請求項 2 5】

治療物質として使用するための、請求項 1 に記載の化合物を含む組成物。 30

【請求項 2 6】

患者のウイルス感染症を処置するための薬物を製造するための請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 2 7】

前記ウイルス感染症が、H C V または H B V ウイルス感染症である、請求項 2 6 に記載の使用。

【請求項 2 8】

前記薬物が、少なくとも 1 つのさらなる活性薬剤をさらに含む、請求項 2 6 に記載の使用。

【請求項 2 9】

前記少なくとも 1 つのさらなる活性薬剤が：インターフェロン、リバビリンアナログ、H C V N S 3 プロテアーゼインヒビター、アルファーグルコシダーゼ 1 インヒビター、肝保護剤、H C V の非ヌクレオシドインヒビターおよび H C V を処置するための他の薬物またはそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 2 8 に記載の使用。 40

【請求項 3 0】

(1) 前記インターフェロンが、ペグ化 r I F N-アルファ 2 b、ペグ化 r I F N-アルファ 2 a、r I F N-アルファ 2 b、r I F N-アルファ 2 a、コンセンサス I F N アルファ (インフェルゲン)、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、r I F N-ベータ、インフェルゲン+アクティミューン、D U R O S を含む I F N-オメガ、アルブフェロン、ロクテロン、アルブフェロン、レビフ、経口インターフェロンアルフ 50

ァ、I F Nアルファ-2 b X L、A V I-0 0 5、P E G-インフェルゲンおよびペグ化I F N-ベータからなる群から選択され；

(2) 前記リバビリンアナログが、レベトール、コペガスおよびピラミジン（タリバビリン）からなる群から選択され；

(3) 前記N S 5 bポリメラーゼインヒビターが、N M-2 8 3、バロピシタビン、R 1 6 2 6、P S I-6 1 3 0（R 1 6 5 6）、H C V-7 9 6、B I L B 1 9 4 1、X T L-2 1 2 5、M K-0 6 0 8、N M-1 0 7、R 7 1 2 8（R 4 0 4 8）、V C H-7 5 9、P F-8 6 8 5 5 4およびG S K 6 2 5 4 3 3からなる群から選択され；

(4) 前記H C V N S 3プロテアーゼインヒビターが、S C H-5 0 3 0 3 4（S C H-7）、V X-9 5 0（テラプレビル）、B I L N-2 0 6 5、B M S-6 0 5 3 3 9およびI T M N-1 9 1からなる群から選択され；

(5) 前記アルファ-グルコシダーゼ1インヒビターが、M X-3 2 5 3（セルゴシビル）およびU T-2 3 1 Bからなる群から選択され；

(6) 前記肝保護剤が、I D N-6 5 5 6、M E 3 7 3 8、L B-8 4 4 5 1およびM i t o Qからなる群から選択され；

(7) 前記H C Vの非ヌクレオシドインヒビターが、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ-1, 2, 4-チアジアジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、G S-9 1 9 0、A-8 3 1およびA-6 8 9からなる群から選択され；そして

(8) 前記H C Vを処置するための他の薬物が、ザダキシン、ニタゾキサニド（アリネア）、B I V N-4 0 1（ピロスタット）、P Y N-1 7（アルティレックス）、K P E O 2 0 0 3 0 0 2、アクチロン（C P G-1 0 1 0 1）、K R N-7 0 0 0、シバシル、G I-5 0 0 5、A N A-9 7 5、X T L-6 8 6 5、A N A 9 7 1、N O V-2 0 5、タルバシン、E H C-1 8、N I M 8 1 1、D E B I O-0 2 5、V G X-4 1 0 C、E M Z-7 0 2、A V I 4 0 6 5、バビツキシマブ、オグルファニドおよびV X-4 9 7（メリメポジブ）からなる群から選択される、請求項29に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

（発明の分野）

本願は、概して、t o l l様レセプター7（T L R 7）を選択的に活性化する化合物および薬学的組成物ならびにそれらを作製および使用する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

（発明の背景）

先天性免疫系は、病原体の侵入に対する最も重要な防御を身体にもたらす。先天性免疫応答では、病原体の侵入は、生殖細胞系列がコードするレセプターによって認識され、そのレセプターの活性化は、サイトカイン発現の誘導をもたらすシグナル伝達カスケードを開始する。先天性免疫系レセプターは、様々な病原体において高度に保存された分子構造を認識する幅広い特異性を有する。これらのレセプターのうちの1つのファミリーは、D r o s o p h i l aにおいて初めて同定され、命名されたレセプターと相同性があるので、T o l l様レセプター（T L R）として知られており、このファミリーは、マクロファージ、樹状細胞および上皮細胞のような細胞に存在する。

【0003】

少なくとも10個の異なるT L Rが哺乳動物に存在する。これらのレセプターのいくつかについて、リガンドおよび対応するシグナル伝達カスケードが同定されている。例えば、T L R 2は、細菌（例えば、E. c o l i.）のリポタンパク質によって活性化され、T L R 3は、二本鎖RNAによって活性化され、T L R 4は、グラム陰性菌（例えば、S a l m o n e l l aおよびE. c o l i O 1 5 7 : H 7）のリポ多糖（すなわち、L P

10

20

30

40

50

Sまたはエンドトキシン)によって活性化され、TLR5は、運動性細菌(例えば、Listeria)のフラジェリンによって活性化され、TLR7は、イミキモドを認識して、それに反応し、そして、TLR9は、病原体DNAの非メチル化CpG配列によって活性化される。これらのレセプターの各々の刺激によって、転写因子NF-κBの活性化およびサイトカイン遺伝子(腫瘍壊死因子-アルファ(TNF-α)、インターロイキン-1(IL-1)およびある特定のケモカインをコードする遺伝子を含む)の発現の制御に関与する他のシグナル伝達分子の活性化が導かれる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

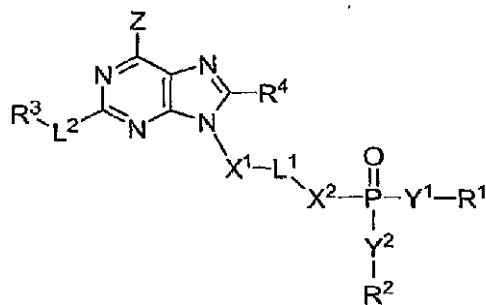
10

(発明の要旨)

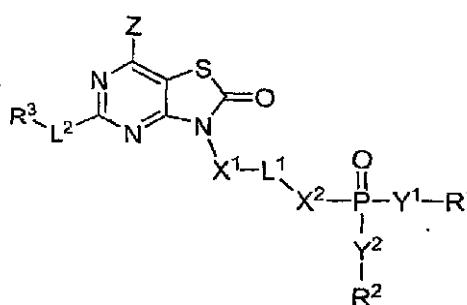
本発明は、多くの低分子がTLR媒介性免疫賦活性シグナル伝達を変化させることができるという本出願人による発見に一部基づく。従って、本願は、患者におけるToll様レセプター7(TLR7)活性化を特徴とする疾患または状態の予防または処置において使用するための、化合物および薬学的組成物ならびに方法に関する。1つの実施形態において、本発明は、式IまたはIIの化合物を特徴とし：

【0005】

【化1】



I



II

20

ここで：

30

Zは、-NH₂または-OHであり；

X¹は、アルキレン、置換アルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、アルキニレン、置換アルキニレン、カルボシクリレン、置換カルボシクリレン、ヘテロシクリレンまたは置換ヘテロシクリレンであり；

L¹は、共有結合、アリーレン、置換アリーレン、ヘテロシクリレン、置換ヘテロシクリレン、カルボシクリレン、置換カルボシクリレン、-S-、-S(O)-、S(O)₂、-NR⁵-または-O-であり；

X²は、共有結合、アルキレンまたは置換アルキレンであり；

L²は、-NR⁵-, -N(R⁵)C(O)-, -O-, -S-, -S(O)-, S(O)₂または共有結合であり；

40

R³は、H、アルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルまたは置換ヘテロシクリルアルキルであり；

Y¹およびY²は、各々独立して、共有結合、-O-もしくは-NR⁵-であるか；または-Y¹-R¹および-Y²-R²は、各々独立して、-O-N=C(R⁶R⁷)であり；

R¹およびR²は、各々独立して、H、アルキル、置換アルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリ

50

ルアルキル、置換ヘテロシクリルアルキル、 $-\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-(\text{置換アルキレン})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 、 $-(\text{置換アルキレン})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 、 $-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ または $-(\text{置換アルキレン})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ であり；

R^4 は、H、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-\text{SH}$ または $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり；

R^5 、 R^6 および R^7 の各々は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルまたは置換ヘテロシクリルアルキルであるが；

10

但し：

(a) R^4 が、 $-\text{OH}$ であり、かつ

X^1 が、 C_1-C_2 アルキレンであり、かつ

L^1 が、フェニレンまたはヘテロシクリレンであり、かつ

X^2 が、共有結合または C_1-C_2 アルキレンであり、かつ

L^2 が、共有結合、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ であり、かつ

R^3 が、アルキルまたは置換アルキルであり、かつ

Y^1 および Y^2 が、両方とも $-\text{O}-$ である；

とき：

R^1 も R^2 も、アルキル、置換アルキルまたはシクロアルキルではなく；

20

(b) $-\text{L}^2-\text{R}^3$ が、アルキル、アミノ、アミノアルキル、アミドアルキルまたはチオアルキルであり、かつ

R^4 が、Hであり、かつ

X^1 が、アルキレンまたは置換アルキレンであり、かつ

L^1 が、 $-\text{O}-$ であり、かつ

X^2 が、 $-\text{CH}_2-$ であり、かつ

Y^1 および Y^2 が、両方とも $-\text{O}-$ である；

とき：

R^1 および R^2 は、両方とも H または両方ともアルキルではなく；

(c) L^2 が、共有結合であるとき； R^3 は、Hではなく；

30

(d) Y^1 が、共有結合であるとき； R^1 は、Hではなく；

(e) Y^2 が、共有結合であるとき、 R^2 は、Hではなく；そして

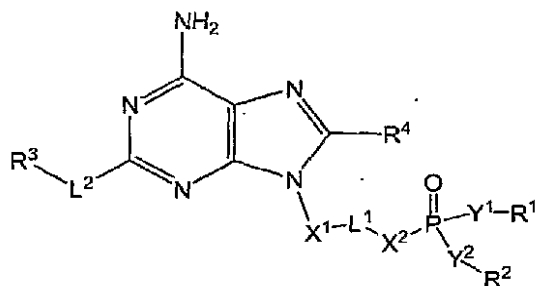
(f) R^6 および R^7 は、両方とも H ではない。

【0006】

別の実施形態において、式 I は、式 Ia によって表され得：

【0007】

【化2】



Ia

40

ここで：

X^1 は、アルキレン、置換アルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、アルキニレン、置換アルキニレン、カルボシクリレン、置換カルボシクリレン、ヘテロシクリレンまた

50

は置換ヘテロシクリレンであり；

X^2 は、共有結合、アルキレンまたは置換アルキレンであり；

Y^1 および Y^2 は、各々独立して、共有結合、 $-O-$ または $-NR^5-$ であるか；または $-Y^1-R^1$ および $-Y^2-R^2$ は、各々独立して、 $-O-N=C(R^6R^7)$ であり；

L^1 は、共有結合、アリーレン、置換アリーレン、ヘテロシクリレン、置換ヘテロシクリレン、カルボシクリレン、置換カルボシクリレン、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2$ 、 $-NR^5-$ または $-O-$ であり；

L^2 は、 $-NR^5-$ 、 $-N(R^5)C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2$ または共有結合であり；

R^1 および R^2 は、各々独立して、H、アルキル、置換アルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、置換ヘテロシクリルアルキル、 $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ 、 $-(置換アルキレン)-C(O)-O-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-R^5$ 、 $-(置換アルキレン)-O-C(O)-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-O-R^5$ または $-(置換アルキレン)-O-C(O)-O-R^5$ であり；

R^3 は、H、アルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルまたは置換ヘテロシクリルアルキルであり；

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ アルキレン $-O-C(O)-O-R^5$ 、 $-O-C(O)-O-R^5$ 、 $-SH$ または $-NH(R^5)$ であり；

R^5 は、H、アルキル、置換アルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルまたは置換ヘテロシクリルアルキルであるが；

但し：

(a) R^4 が、 $-OH$ であり、かつ

X^1 が、 C_1-C_2 アルキレンであり、かつ

L^1 が、フェニレンまたはヘテロシクリレンであり、かつ

X^2 が、共有結合または C_1-C_2 アルキレンであり、かつ

L^2 が、共有結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり、かつ

R^3 が、アルキルまたは置換アルキルであり、かつ

Y^1 および Y^2 が、両方とも $-O-$ である；

とき：

R^1 も R^2 も、アルキル、置換アルキルまたはシクロアルキルではなく；

(b) $-L^2-R^3$ が、アルキル、アミノ、アミノアルキル、アミドアルキルまたはチオアルキルであり、かつ

R^4 が、H であり、かつ

X^1 が、アルキレンまたは置換アルキレンであり、かつ

L^1 が、 $-O-$ であり、かつ

X^2 が、 $-CH_2-$ であり、かつ

Y^1 および Y^2 が、両方とも $-O-$ である；

とき：

R^1 および R^2 は、両方とも H または両方ともアルキルではなく；

(c) L^2 が、共有結合であるとき； R^3 は、H ではなく；

(d) Y^1 が、共有結合であるとき； R^1 は、H ではなく；

(e) Y^2 が、共有結合であるとき、 R^2 は、H ではなく；そして

(f) R^6 および R^7 は、両方とも H ではない。

【0008】

10

20

30

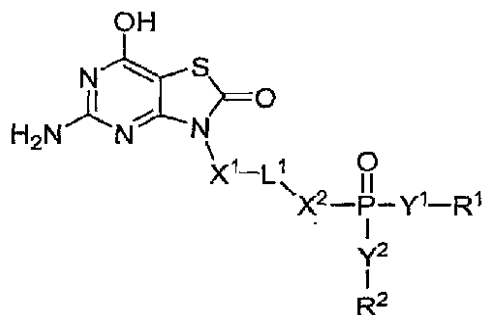
40

50

別の実施形態において、式 I I は、式 I I a :

【0009】

【化3】



IIa

またはその薬学的に許容可能な互変異性体、塩、溶媒和化合物および／もしくはエステルによって表され得、ここで：

X¹ は、アルキレン、置換アルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、アルキニレン、置換アルキニレン、カルボシクリレン、置換カルボシクリレン、ヘテロシクリレンまたは置換ヘテロシクリレンであり；

X² は、共有結合、アルキレンまたは置換アルキレンであり；

L¹ は、共有結合、アリーレン、置換アリーレン、ヘテロシクリレン、置換ヘテロシクリレン、カルボシクリレン、置換カルボシクリレン、-S-、-S(O)-、S(O)₂、-NR³-または-O-であり；

Y¹ および Y² は、各々独立して、共有結合、-O-または-NR⁴-であり；

R¹ および R² は、各々独立して、H、アルキル、置換アルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、置換ヘテロシクリルアルキル、-アルキレン-C(O)-O-R⁵、-(置換アルキレン)-C(O)-O-R⁵、-アルキレン-O-C(O)-O-R⁵ または -(置換アルキレン)-O-C(O)-O-R⁵ であり；そして

R³、R⁴ および R⁵ は、各々独立して、H、アルキル、置換アルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルまたは置換ヘテロシクリルアルキルであるが；

但し：

(a) Y¹ および Y² は、両方とも共有結合ではなく；

(b) Y¹ が、共有結合であるとき、R¹ は、Hではなく；そして

(c) Y² が、共有結合であるとき、R² は、Hではない。

【0010】

別の実施形態において、本願は、式 I または I I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステル；ならびに薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形剤を含む薬学的組成物を提供する。

【0011】

別の実施形態において、本願は、式 I もしくは I I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステル；少なくとも1つのさらなる活性薬剤；ならびに薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形剤 (e x i p i e n t) を含む薬学的組成物を提供する。

【0012】

別の実施形態において、本願は、ウイルス感染症を処置または予防する必要がある患者に、式 I もしくは I I の少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステルの治療有効量を投与する工程を含む、ウイルス感染症

10

20

30

40

50

を処置するためまたは予防するための方法を提供する。

【0013】

別の実施形態において、本願は、

a) 式 I もしくは II の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステルを含む第 1 の薬学的組成物；および

b) インターフェロン、リバビリンアナログ、HCV NS3 プロテアーゼインヒビター、アルファグロコシダーゼ 1 インヒビター、肝保護剤 (hepatoprotectant)、HBV/HCV の非ヌクレオシドインヒビター、HBV/HCV を処置するための別の薬物およびそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも 1 つのさらなる活性薬剤を含む第 2 の薬学的組成物

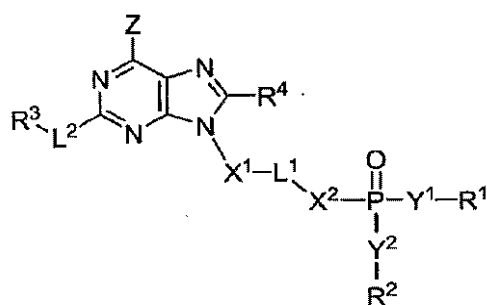
を含む組み合わせ医薬品を提供する。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

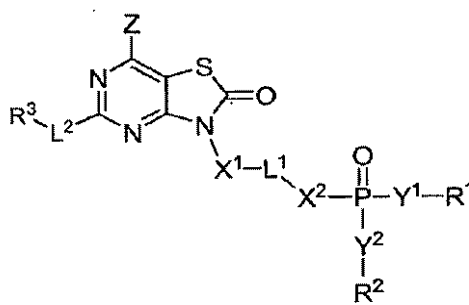
(項目 1)

式 I または II の化合物であって：

【化 197】



I



II

ここで：

Z は、 $-\text{NH}_2$ または $-\text{OH}$ であり；

X^1 は、アルキレン、置換アルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、アルキニレン、置換アルキニレン、カルボシクリレン、置換カルボシクリレン、ヘテロシクリレンまたは置換ヘテロシクリレンであり；

L^1 は、共有結合、アリーレン、置換アリーレン、ヘテロシクリレン、置換ヘテロシクリレン、カルボシクリレン、置換カルボシクリレン、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $-\text{NR}^5-$ または $-\text{O}-$ であり；

X^2 は、共有結合、アルキレンまたは置換アルキレンであり；

L^2 は、 $-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ または共有結合であり；

R^3 は、H、アルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルまたは置換ヘテロシクリルアルキルであり；

Y^1 および Y^2 は、各々独立して、共有結合、 $-\text{O}-$ もしくは $-\text{NR}^5-$ であるか；または $-\text{Y}^1-\text{R}^1$ および $-\text{Y}^2-\text{R}^2$ は、各々独立して、 $-\text{O}-\text{N}=\text{C}(\text{R}^6\text{R}^7)$ であり；

R^1 および R^2 は、各々独立して、H、アルキル、置換アルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、置換ヘテロシクリルアルキル、 $-\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-(\text{置換アルキレン})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 、 $-(\text{置換アルキレン})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ または $-(\text{置換アルキレン})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ であり；

10

20

30

40

50

換アルキレン) $-O-C(O)-O-R^5$ であり；

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-O$ -アルキレン- $O-C(O)-O-R^5$ 、 $-O-C(O)-O-R^5$ 、 $-SH$ または $-NH(R^5)$ であり；

R^5 、 R^6 および R^7 の各々は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルまたは置換ヘテロシクリルアルキルであるが；

但し：

(a) R^4 が、 $-OH$ であり、かつ

X^1 が、 C_1-C_2 アルキレンであり、かつ

L^1 が、フェニレンまたはヘテロシクリレンであり、かつ

X^2 が、共有結合または C_1-C_2 アルキレンであり、かつ L^2 が、共有結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり、かつ

R^3 が、アルキルまたは置換アルキルであり、かつ

Y^1 および Y^2 が、両方とも $-O-$ である；

とき：

R^1 も R^2 も、アルキル、置換アルキルまたはシクロアルキルではなく；

(b) $-L^2-R^3$ が、アルキル、アミノ、アミノアルキル、アミドアルキルまたはチオアルキルであり、かつ

R^4 が、Hであり、かつ

X^1 が、アルキレンまたは置換アルキレンであり、かつ

L^1 が、 $-O-$ であり、かつ

X^2 が、 $-CH_2-$ であり、かつ

Y^1 および Y^2 が、両方とも $-O-$ である；

とき：

R^1 および R^2 は、両方ともHまたは両方ともアルキルではなく；

(c) L^2 が、共有結合であるとき； R^3 は、Hではなく；

(d) Y^1 が、共有結合であるとき； R^1 は、Hではなく；

(e) Y^2 が、共有結合であるとき、 R^2 は、Hではなく；そして

(f) R^6 および R^7 は、両方ともHではない、

化合物。

(項目2)

L^2 が、 $-NR^5$ または $-O-$ であり；そして

R^3 が、ヘテロアルキルまたは置換ヘテロアルキルである、
項目1に記載の化合物。

(項目3)

X^1 が、アルキレンまたは置換アルキレンであり；

L^1 が、アリーレン、置換アリーレン、ヘテロシクリレン、置換ヘテロシクリレン、カルボシクリレンまたは置換カルボシクリレンであり；そして

X^2 が、アルキレンまたは置換アルキレンである、

項目1に記載の化合物。

(項目4)

X^1 が、アルキレンまたは置換アルキレンであり；

L^1 が、 $-S-$ 、 $-NR^5$ または $-O-$ であり；そして

X^2 が、アルキレンまたは置換アルキレンである、

項目1に記載の化合物。

(項目5)

Y^1 が、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり；

Y^2 が、共有結合であり；

R^1 が、H、アルキルまたは置換アルキルであり；そして

10

20

30

40

50

R^2 が、アルキルまたは置換アルキルである、
項目 1 に記載の化合物。

(項目 6)

Y^1 および Y^2 が、各々独立して、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり；そして
 R^1 および R^2 が、各々独立して、H、アルキルまたは置換アルキルである、
項目 1 に記載の化合物。

(項目 7)

Y^1 および Y^2 が、各々独立して、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり；そして
 R^1 および R^2 が、各々独立して、 $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ 、 $-(置換アルキレン)-C(O)-O-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-R^5$ 、 $-(置換アルキレン)-O-C(O)-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-O-R^5$ または $-(置換アルキレン)-O-C(O)-O-R^5$ である、項目 1 に記載の化合物。

10

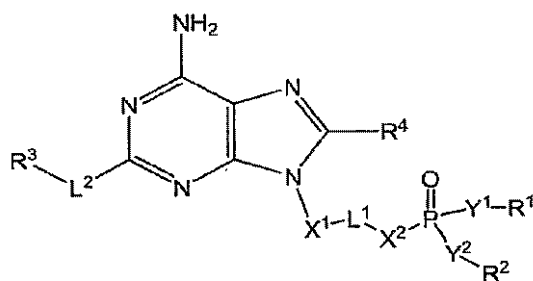
(項目 8)

Y^1 が、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり；
 Y^2 が、共有結合であり；そして
 R^2 が、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである、
項目 1 に記載の化合物。

(項目 9)

項目 1 に記載の化合物であって、ここで、式 I は、式 I a：
【化 198】

20



Ia

30

によって表され、ここで：

X^1 は、アルキレン、置換アルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、アルキニレン、置換アルキニレン、カルボシクリレン、置換カルボシクリレン、ヘテロシクリレンまたは置換ヘテロシクリレンであり；

X^2 は、共有結合、アルキレンまたは置換アルキレンであり；

Y^1 および Y^2 は、各々独立して、共有結合、 $-O-$ または $-NR^5-$ であるか；または
 $-Y^1-R^1$ および $-Y^2-R^2$ は、各々独立して、 $-O-N=C(R^6R^7)$ であり；

L^1 は、共有結合、アリーレン、置換アリーレン、ヘテロシクリレン、置換ヘテロシクリレン、カルボシクリレン、置換カルボシクリレン、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2$ 、 $-NR^5-$ または $-O-$ であり；

40

L^2 は、 $-NR^5-$ 、 $-N(R^5)C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2$ または共有結合であり；

R^1 および R^2 は、各々独立して、H、アルキル、置換アルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、置換ヘテロシクリルアルキル、 $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ 、 $-(置換アルキレン)-C(O)-O-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-R^5$ 、 $-(置換アルキレン)-O-C(O)-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-O-R^5$ または $-(置換アルキレン)-O-C(O)-O-R^5$ である、項目 1 に記載の化合物。

50

換アルキレン) -O-C(O)-O-R⁵であり;

R³は、H、アルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルまたは置換ヘテロシクリルアルキルであり;

R⁴は、H、ハロゲン、-OH、-O-アルキル、-O-アルキレン-O-C(O)-O-R⁵、-O-C(O)-O-R⁵、-SHまたは-NH(R⁵)であり;

R⁵は、H、アルキル、置換アルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルまたは置換ヘテロシクリルアルキルであるが;

但し:

(a) R⁴が、-OHであり、かつ

X¹が、C₁-C₂アルキレンであり、かつ

L¹が、フェニレンまたはヘテロシクリレンであり、かつ

X²が、共有結合またはC₁-C₂アルキレンであり、かつ

L²が、共有結合、-NH-、-O-または-S-であり、かつ

R³が、アルキルまたは置換アルキルであり、かつ

Y¹およびY²が、両方とも-O-である;

とき:

R¹もR²も、アルキル、置換アルキルまたはシクロアルキルではなく;

(b) -L²-R³が、アルキル、アミノ、アミノアルキル、アミドアルキルまたはチオアルキルであり、かつ

R⁴が、Hであり、かつ

X¹が、アルキレンまたは置換アルキレンであり、かつ

L¹が、-O-であり、かつ

X²が、-CH₂-であり、かつ

Y¹およびY²が、両方とも-O-である;

とき:

R¹およびR²は、両方ともHまたは両方ともアルキルではなく;

(c) L²が、共有結合であるとき; R³は、Hではなく;

(d) Y¹が、共有結合であるとき; R¹は、Hではなく;

(e) Y²が、共有結合であるとき、R²は、Hではなく;そして

(f) R⁶およびR⁷は、両方ともHではない、

項目1に記載の化合物。

(項目10)

-Y¹-R¹が、-OHである、

項目9に記載の化合物。

(項目11)

-Y¹-R¹および-Y²-R²が、両方とも-OHである、

項目9に記載の化合物。

(項目12)

L²が、-O-、-N(R⁵)-または-S-である、

項目9に記載の化合物。

(項目13)

R³が、アルキル、アリールアルキルまたはヘテロアルキルである、

項目9に記載の化合物。

(項目14)

R³が、-CH₂CH₂CH₂CH₃である、

項目13に記載の化合物。

10

20

30

40

50

(項目 15)

R^3 が、 —アルキレン—O—アルキル である、
項目 9 に記載の化合物。

(項目 16)

R^3 が、 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—O—CH}_3$ である、
項目 15 に記載の化合物

(項目 17)

R^3 が、ベンジルである、
項目 9 に記載の化合物。

(項目 18)

X^1 が、 $\text{—CH}_2\text{—}$ 、 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 、 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ または $\text{—CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{—}$ である、
項目 9 に記載の化合物。

(項目 19)

$\text{—X}^1\text{—L}^1\text{—}$ が、 $\text{—CH}_2\text{—フェニレン—}$ である、
項目 9 に記載の化合物。

(項目 20)

$\text{—X}^1\text{—L}^1\text{—}$ が、 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—O—}$ または $\text{—CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{—O—}$ である、
項目 9 に記載の化合物。

(項目 21)

$X^1\text{—L}^1\text{—X}^2\text{—}$ が、 $\text{—CH}_2\text{—フェニレン—CH}_2\text{—}$ である、
項目 9 に記載の化合物。

(項目 22)

$X^1\text{—L}^1\text{—X}^2\text{—}$ が、 $\text{—CH}_2\text{—フェニレン—}$ である、
項目 9 に記載の化合物。

(項目 23)

$X^1\text{—L}^1\text{—X}^2\text{—}$ が、 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—O—CH}_2\text{—}$ または $\text{—CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{—O—CH}_2\text{—}$ である、
項目 9 に記載の化合物。

(項目 24)

Y^1 および Y^2 が、各々独立して、 —O— または $\text{—NR}^5\text{—}$ である、
項目 9 に記載の化合物。

(項目 25)

Y^1 および Y^2 が、両方とも —O— である、
項目 9 に記載の化合物。

(項目 26)

Y^1 および Y^2 が、各々独立して、 —O— または共有結合である、
項目 9 に記載の化合物。

(項目 27)

R^1 および R^2 が、各々独立して、H、アルキル、 —アルキレン—C(O)—O—R^5 、 $\text{—(置換アルキレン)—C(O)—O—R}^5$ 、 —アルキレン—O—C(O)—R^5 、 $\text{—(置換アルキレン)—O—C(O)—R}^5$ 、 $\text{—アルキレン—O—C(O)—O—R}^5$ 、 $\text{—(置換アルキレン)—O—C(O)—O—R}^5$ 、アリールまたは置換アリールである、
項目 9 に記載の化合物。

(項目 28)

R^1 および R^2 が、各々独立して、H、アルキル、 —アルキレン—C(O)—O—R^5 、 $\text{—(置換アルキレン)—C(O)—O—R}^5$ 、 —アルキレン—O—C(O)—R^5 、 $\text{—(置換アルキレン)—O—C(O)—R}^5$ 、 $\text{—アルキレン—O—C(O)—O—R}^5$ 、 $\text{—(置換アルキレン)—O—C(O)—O—R}^5$ 、アリールまたは置換アリールである、

10

20

30

40

50

項目 9 に記載の化合物。

(項目 2 9)

Y^1 が、 $-NR^5-$ であり；

Y^2 が、 $-O-$ であり；

R^1 が、アルキル、 $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ 、 $-(置換アルキレン)-C(O)-O-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-R^5$ 、 $-(置換アルキレン)-O-C(O)-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-O-R^5$ または $-(置換アルキレン)-O-C(O)-O-R^5$ であり；そして

R^2 が、アリールまたは置換アリールである、

項目 9 に記載の化合物。

(項目 3 0)

Y^1 が、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり；

Y^2 が、共有結合であり；そして

R^2 が、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである、

項目 9 に記載の化合物。

(項目 3 1)

R^2 が、アリール、置換アリール、N、O、S およびそれらの組み合わせからなる群から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を含む置換または非置換の 5 ～ 7 員の非芳香族ヘテロシクリルである、

項目 9 に記載の化合物。

(項目 3 2)

R^4 が、 $-OH$ 、 $-O-C(O)-O-CH_2CH_3$ 、 $-O-CH_2-O-C(O)-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-NH-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-NH_2-CH_2CH_2-N(CH_2CH_2)_2O$ または $-SH$ である、

項目 9 に記載の化合物。

(項目 3 3)

X^1 が、アルキレンであり；

Y^1 が、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり；

Y^2 が、 $-O-$ または共有結合であり；

L^1 が、共有結合またはアリーレンであり；

L^2 が、 $-O-$ であり；

R^1 が、H、アルキル、 $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ 、 $-(置換アルキレン)-C(O)-O-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-R^5$ 、 $-(置換アルキレン)-O-C(O)-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-O-R^5$ または $-(置換アルキレン)-O-C(O)-O-R^5$ であり；

R^2 が、H、アルキルまたはアリールであり；

R^3 が、ヘテロアルキルであり；そして

R^4 が、 $-OH$ である、

項目 9 に記載の化合物。

(項目 3 4)

X^1 および X^2 が、アルキレンであり；

Y^1 が、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり；

Y^2 が、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり；

L^1 が、アリーレンであり；

L^2 が、 $-O-$ であり；

R^1 が、H、アルキル、 $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ 、 $-(置換アルキレン)-C(O)-O-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-R^5$ 、 $-(置換アルキレン)-O-C(O)-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-O-R^5$ または $-(置換アルキレン)-O-C(O)-O-R^5$ であり；

10

20

30

40

50

R² が、H、アルキルまたはアリールであり；

R³ が、アルキルまたはヘテロアルキルであり；そして

R⁴ が、-NH (R⁵) である、

項目 9 に記載の化合物。

(項目 35)

X¹ および X² が、アルキレンまたは置換アルキレンであり；

Y¹ が、-O-または-NR⁵-であり；

Y² が、共有結合であり；そして

L¹ が、アリーレンまたは-O-であり；

L² が、-O-であり；

R¹ が、H、アルキルまたは置換アルキルであり；そして

R² が、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである、項目 9 に記載の化合物。

(項目 36)

X¹ および X² が、アルキレンまたは置換アルキレンであり；

Y¹ および Y² が、各々独立して、-O-または-NR⁵-であり；

L¹ が、アリーレンまたは-O-であり；

L² が、-O-であり；

R¹ が、-アルキレン-C(O)-O-R⁵、-(置換アルキレン)-C(O)-O-R⁵、-アルキレン-O-C(O)-R⁵、-(置換アルキレン)-O-C(O)-R⁵、-アルキレン-O-C(O)-O-R⁵ または-(置換アルキレン)-O-C(O)-O-R⁵ であり；そして

R² が、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである、

項目 9 に記載の化合物。

(項目 37)

X¹ および X² が、アルキレンまたは置換アルキレンであり；

Y¹-R¹ が、-O-N=C(R⁶R⁷)であり；

Y² が、-O-または-NR⁵-であり；

L¹ が、アリーレンまたは-O-であり；

L² が、-O-であり；そして

R² が、-アルキレン-C(O)-O-R⁵、-(置換アルキレン)-C(O)-O-R⁵、-アルキレン-O-C(O)-R⁵、-(置換アルキレン)-O-C(O)-R⁵、-アルキレン-O-C(O)-O-R⁵ または-(置換アルキレン)-O-C(O)-O-R⁵ である、

項目 9 に記載の化合物。

(項目 38)

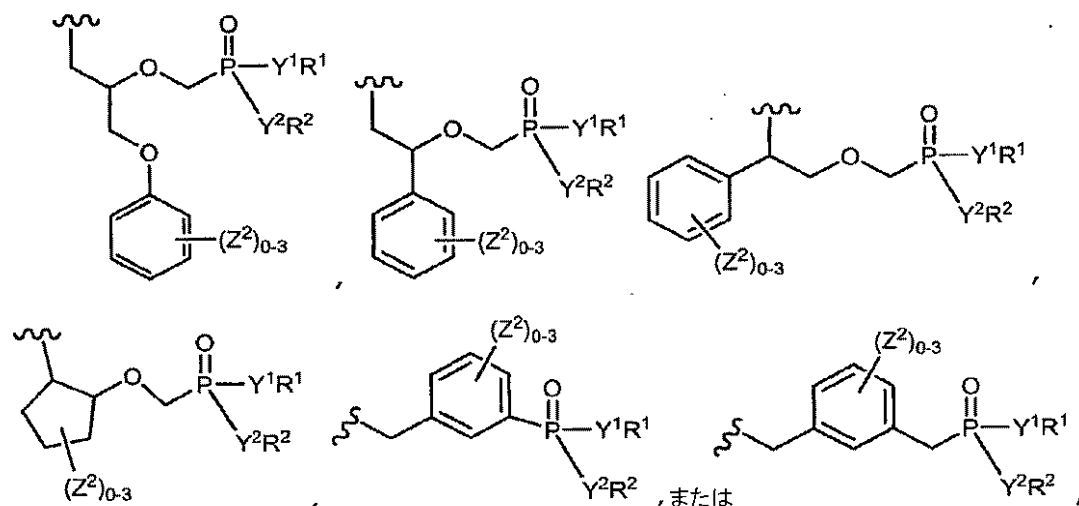
-X¹-L¹-X²-P(O)(Y¹R¹)(Y²R²) が：

10

20

30

【化 1 9 9】



10

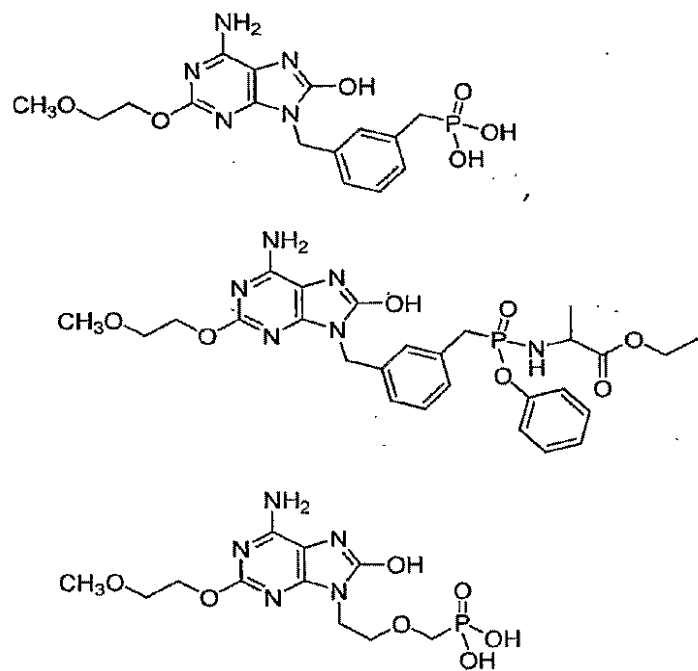
であり、ここで、 Z^2 が、ハロ、アルキル、ハロアルキルおよびアルコキシからなる群から選択される、項目 9 に記載の化合物。

(項目 3 9)

以下：

20

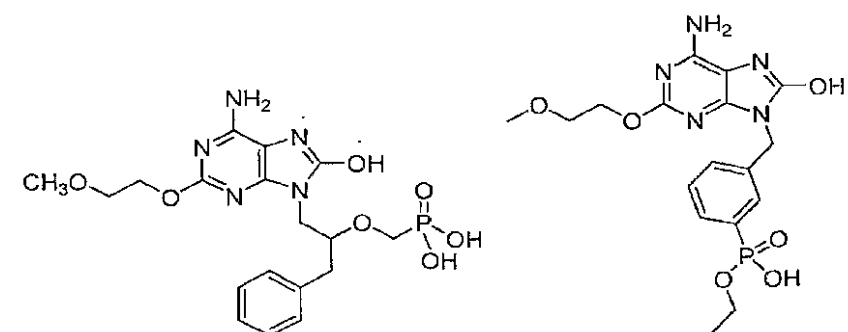
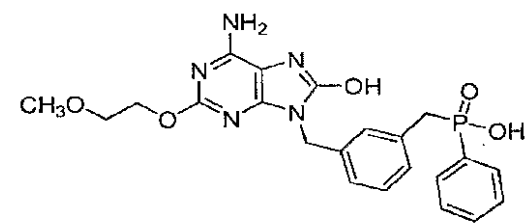
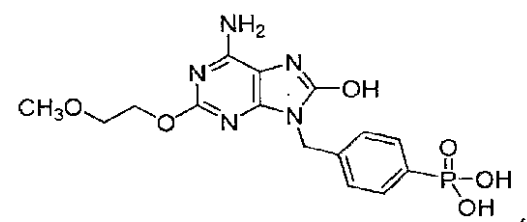
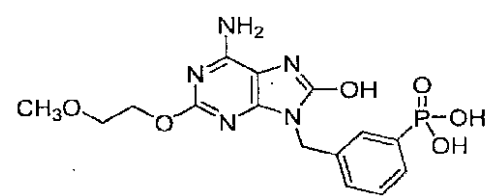
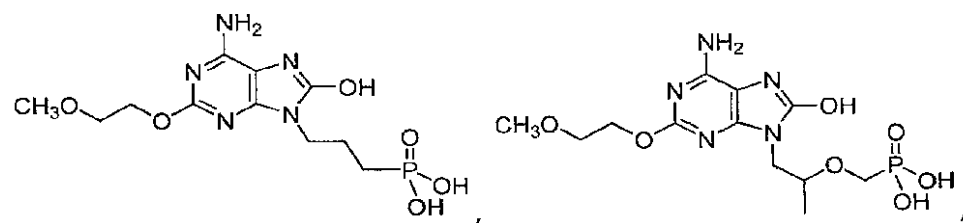
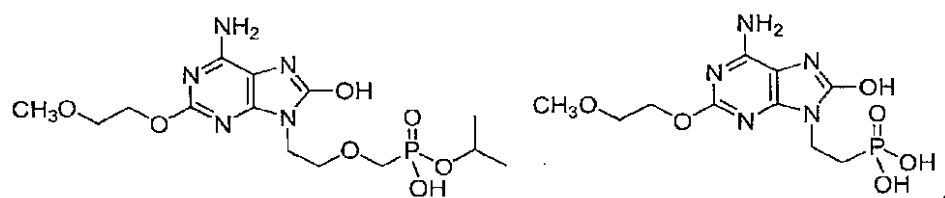
【化 2 0 0】



30

40

【化 2 0 1】



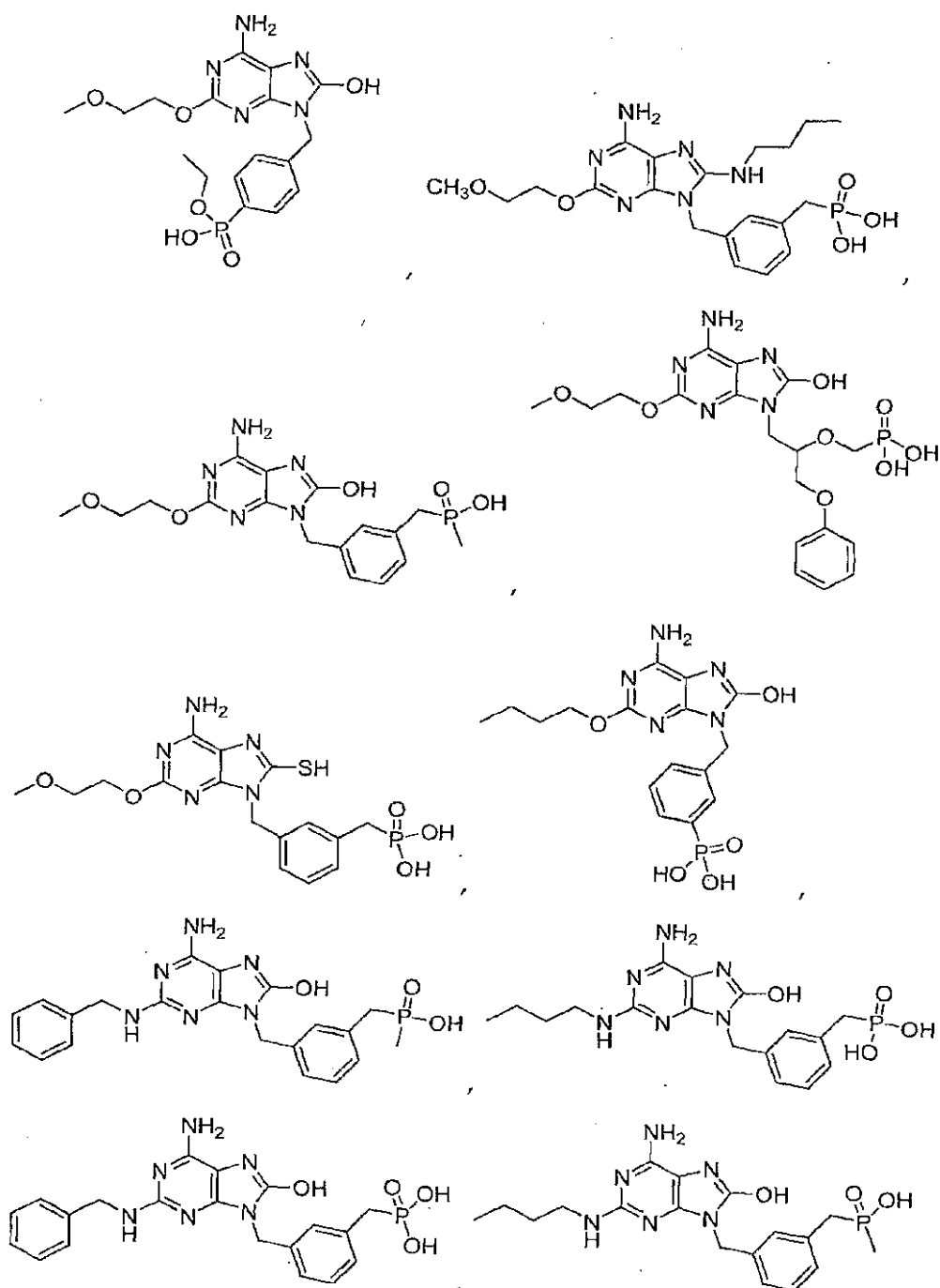
10

20

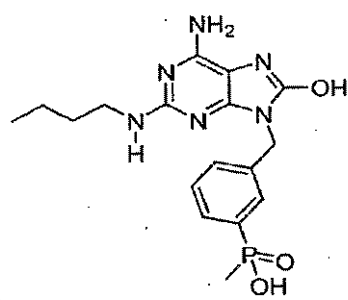
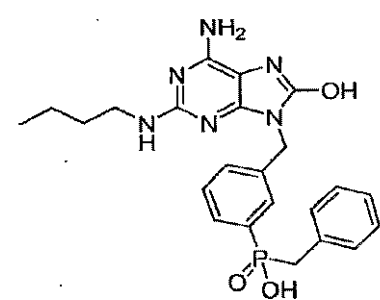
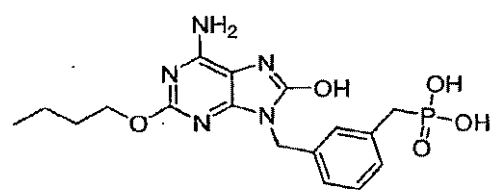
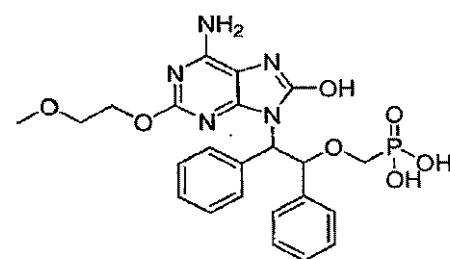
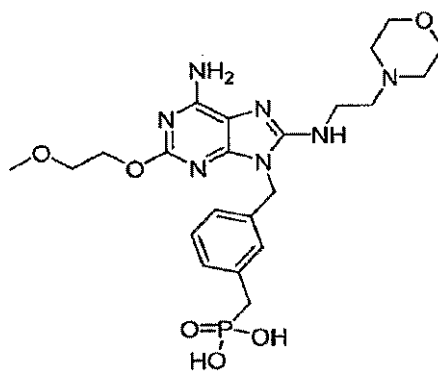
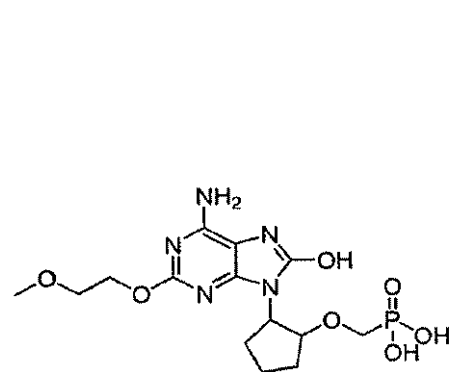
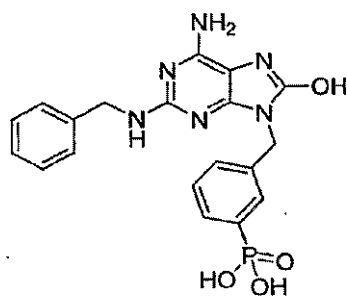
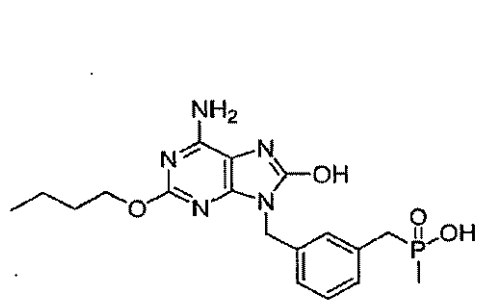
30

40

【化 2 0 2】



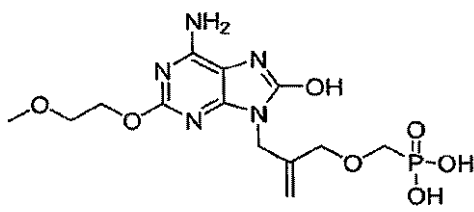
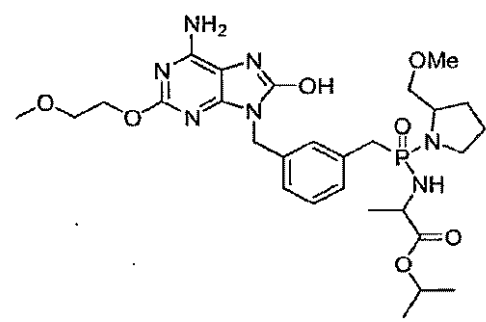
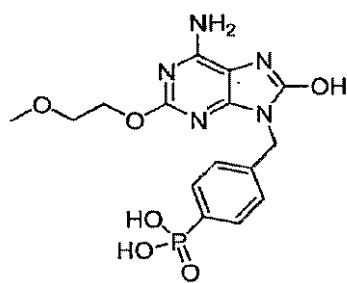
【化 2 0 3】



10

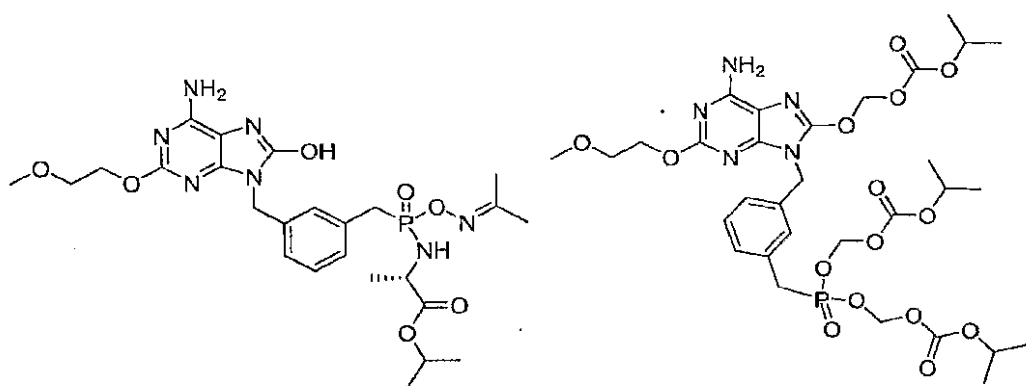
20

30

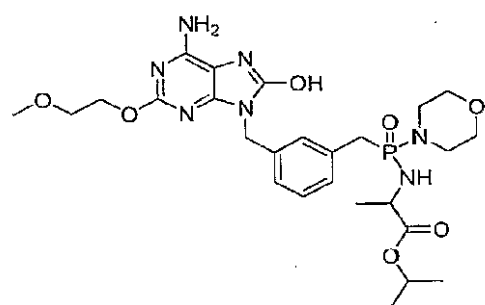
CCCCNC1=NC2=C(N)N=CN2C(=O)N(Cc3ccccc3P(=O)(O)O)N1=OCCOP(=O)(O)Cc1ccc(cc1)CN2C(=O)N(C(=O)N2)C3=NC(=NC(=C3)OCCOC)NCCOC(=O)C[C@H](NC(=O)C(C)C)P(=O)(C(C)C)Cc1ccc(Cn2nc3nc(N)nc3oc2COCCOC)c1

30

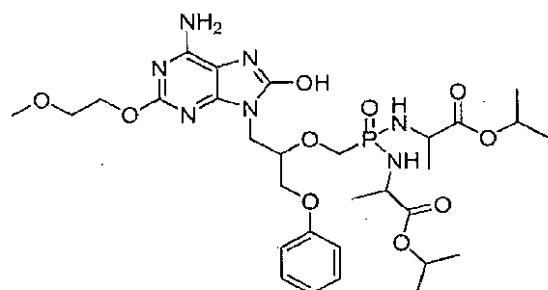
【化 2 0 5】



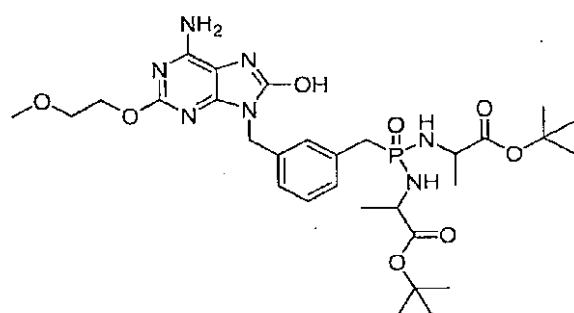
10



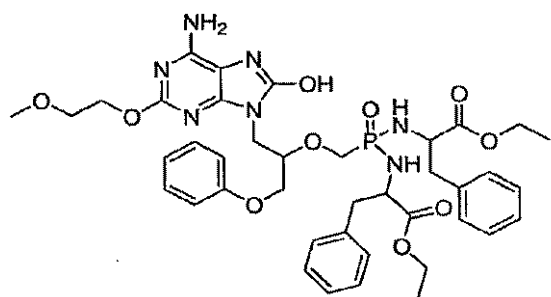
20



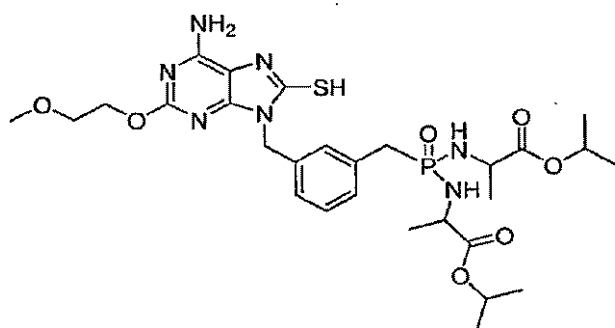
30



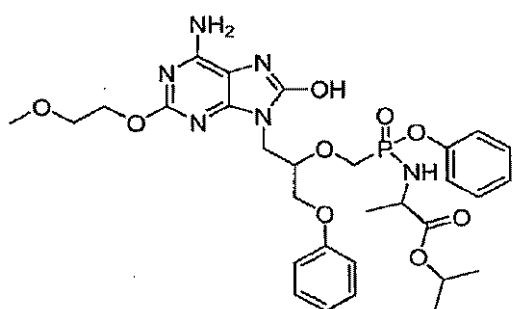
【化 2 0 6】



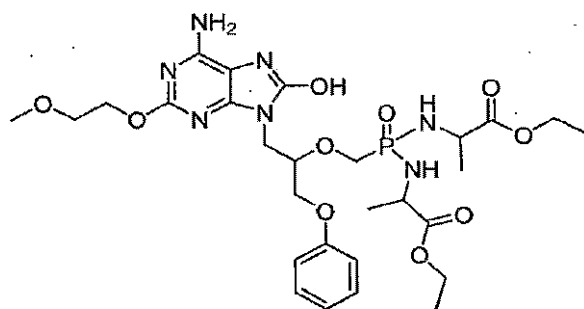
10



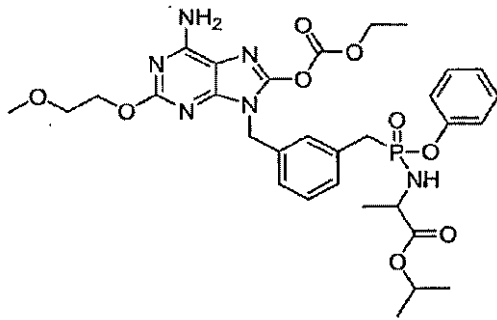
20



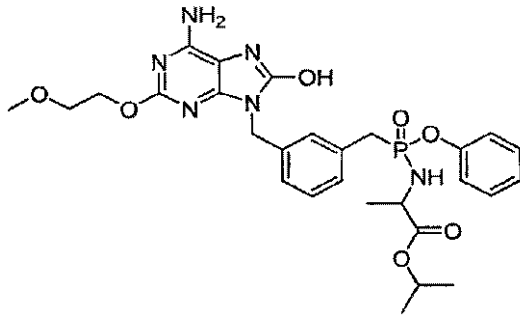
30



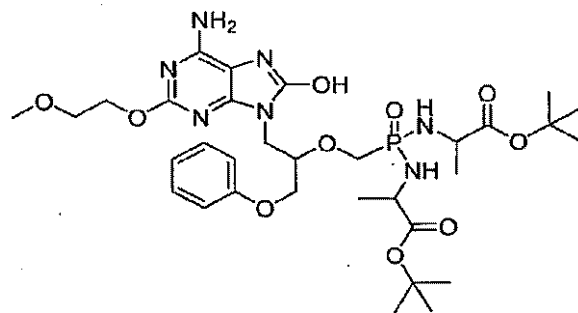
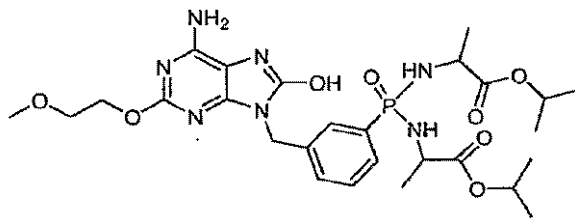
【化 2 0 7】



10

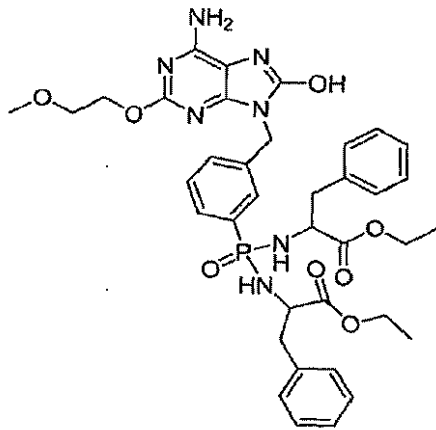


20

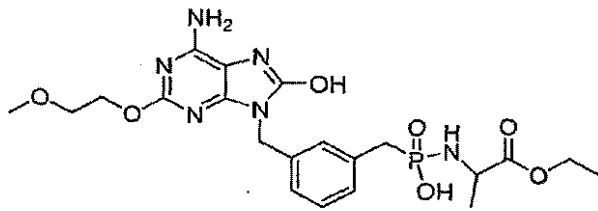


30

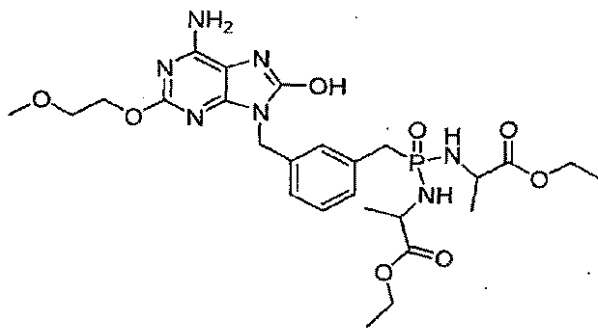
【化 2 0 8】



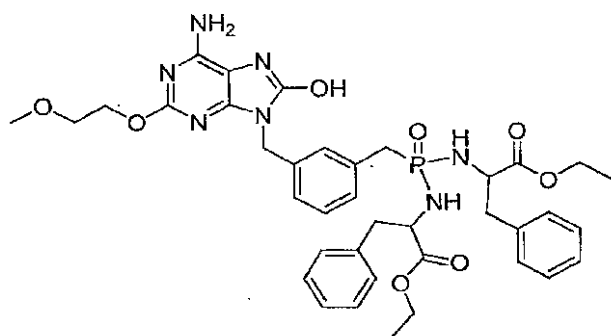
10



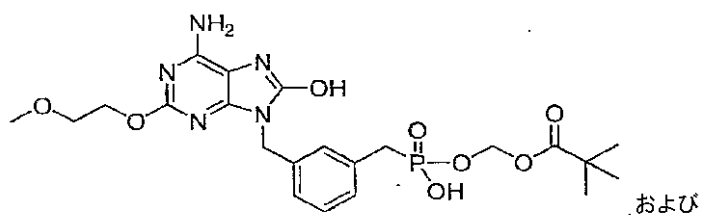
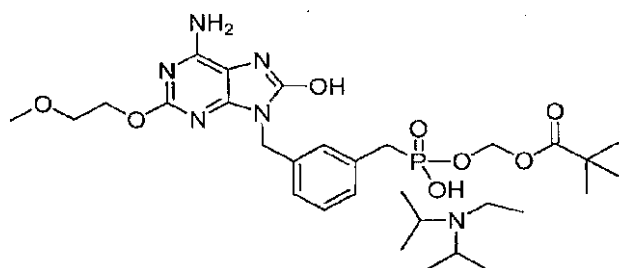
20



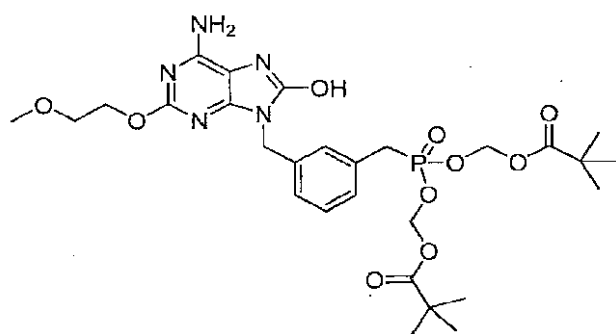
【化 2 0 9】



10



20



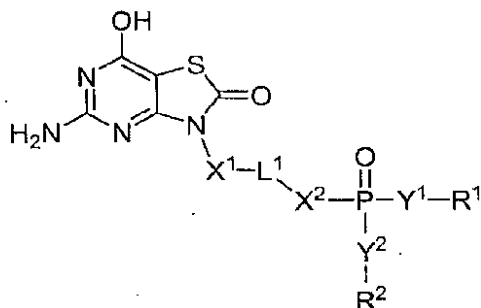
30

からなる群から選択される項目 9 に記載の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステル。

(項目 4 0)

式 I I が式 I I a によって表される項目 1 に記載の化合物：

【化 2 1 0】



IIa

10

またはその薬学的に許容可能な互変異性体、塩、溶媒和化合物および／もしくはエステルであって、ここで：

X^1 は、アルキレン、置換アルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、アルキニレン、置換アルキニレン、カルボシクリレン、置換カルボシクリレン、ヘテロシクリレンまたは置換ヘテロシクリレンであり；

X^2 は、共有結合、アルキレンまたは置換アルキレンであり；

L^1 は、共有結合、アリーレン、置換アリーレン、ヘテロシクリレン、置換ヘテロシクリレン、カルボシクリレン、置換カルボシクリレン、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2$ 、 $-NR^3-$ または $-O-$ であり；

Y^1 および Y^2 は、各々独立して、共有結合、 $-O-$ または $-NR^4-$ であり；

R^1 および R^2 は、各々独立して、H、アルキル、置換アルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、置換ヘテロシクリルアルキル、 $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ 、 $-(置換アルキレン)-C(O)-O-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-O-R^5$ または $-(置換アルキレン)-O-C(O)-O-R^5$ であり；そして

R^3 、 R^4 および R^5 は、各々独立して、H、アルキル、置換アルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルまたは置換ヘテロシクリルアルキルであるが；

但し：

(a) Y^1 および Y^2 は、両方とも共有結合ではなく；

(b) Y^1 が、共有結合であるとき、 R^1 は、Hではなく；そして

(c) Y^2 が、共有結合であるとき、 R^2 は、Hではない、

項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な互変異性体、塩、溶媒和化合物および／もしくはエステル。

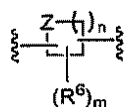
(項目 4 1)

X^1 が、 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ である、
項目 4 0 に記載の化合物。

(項目 4 2)

X^1 が、

【化 2 1 1】



50

であり、

ここで、Zは、O、 NR^7 またはSであり；

各 R^6 は、独立して、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、N-アルキルアミノ、N、N-ジアルキルアミノ、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルまたは置換ヘテロシクリルアルキルであり；

R^7 は、H、アルキル、置換アルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルまたは置換ヘテロシクリルアルキルであり；

10

nは、1、2、3、4または5であり；そして

nが、1であるとき、mは、0、1または2であり；nが、2であるとき、mは、0、1、2または3であり；nが、3であるとき、mは、0、1、2、3または4であり；nが、4であるとき、mは、0、1、2、3、4または5であり；そしてnが、5であるとき、mは、0、1、2、3、4、5または6である、項目40に記載の化合物。

(項目43)

L^1 が、共有結合である、
項目40に記載の化合物。

(項目44)

L^1 が、 $-\text{NR}^3-$ または $-\text{O}-$ である、
項目40に記載の化合物。

20

(項目45)

Y^1 および Y^2 が、両方とも $-\text{O}-$ である、
項目40に記載の化合物。

(項目46)

R^1 および R^2 が、各々独立して、H、アルキルまたは置換アルキルである、
項目40に記載の化合物。

(項目47)

X^1 が、アルキレンまたは置換アルキレンであり；

30

L^1 が、共有結合であり；そして

X^2 が、共有結合、アルキレンまたは置換アルキレンである、
項目40に記載の化合物。

(項目48)

$-\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である、
項目40に記載の化合物。

(項目49)

X^1 が、アルキレンまたは置換アルキレンであり；

L^1 が、 $-\text{NR}^3-$ または $-\text{O}-$ であり；そして

X^2 が、共有結合、アルキレンまたは置換アルキレンである、
項目40に記載の化合物。

40

(項目50)

$-\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ である、
項目49に記載の化合物。

(項目51)

X^1 が、カルボシクリレン、置換カルボシクリレン、ヘテロシクリレンまたは置換ヘテロシクリレンであり；

L^1 が、共有結合であり；そして

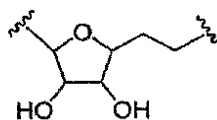
X^2 が、共有結合、アルキレンまたは置換アルキレンである、
項目40に記載の化合物。

50

(項目 5 2)

— X¹ — L¹ — X¹ — が、

【化 2 1 2】

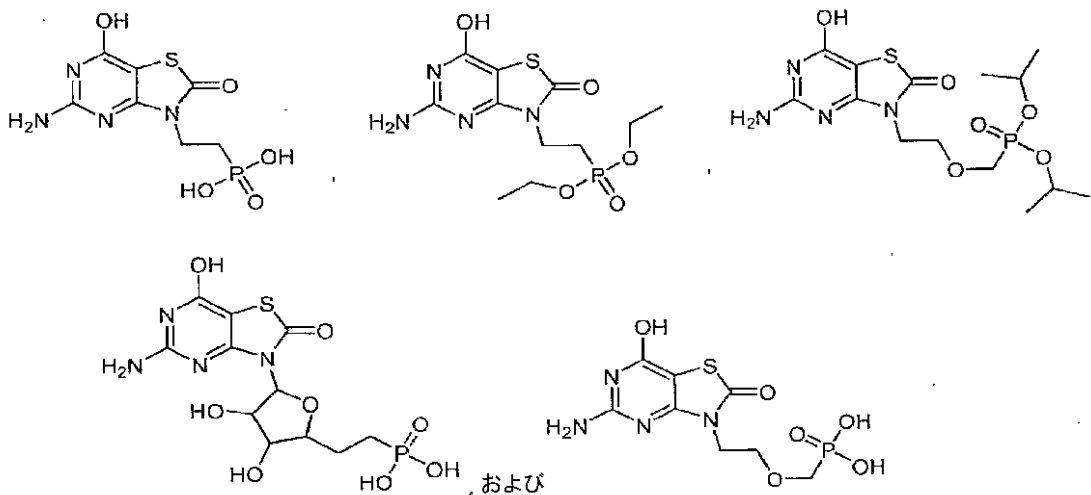


である、項目 5 1 に記載の化合物。

(項目 5 3)

以下：

【化 2 1 3】



からなる群から選択される項目 4 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な互変異性体、塩、溶媒和化合物および／もしくはエステル。

(項目 5 4)

項目 1 に記載の少なくとも 1 つの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステル；ならびに薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形剤を含む薬学的組成物。

(項目 5 5)

項目 9 に記載の少なくとも 1 つの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステル；ならびに薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形剤を含む薬学的組成物。

(項目 5 6)

項目 4 0 に記載の少なくとも 1 つの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステル；ならびに薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形剤を含む薬学的組成物。

(項目 5 7)

少なくとも 1 つのさらなる活性薬剤をさらに含む、項目 5 4 に記載の薬学的組成物。

(項目 5 8)

少なくとも 1 つのさらなる活性薬剤をさらに含む、項目 5 5 に記載の薬学的組成物。

(項目 5 9)

少なくとも 1 つのさらなる活性薬剤をさらに含む、項目 5 6 に記載の薬学的組成物。

(項目60)

前記さらなる活性薬剤が、インターフェロン、リバビリンアナログ、HCV NS3プロテアーゼインヒビター、アルファグロコシダーゼ1インヒビター、肝保護剤、HCVの非ヌクレオシドインヒビターおよびHCVを処置するための他の薬物またはそれらの混合物からなる群から選択される、項目57に記載の薬学的組成物。

(項目61)

前記さらなる活性薬剤が、インターフェロン、リバビリンアナログ、HCV NS3プロテアーゼインヒビター、アルファグロコシダーゼ1インヒビター、肝保護剤、HCVの非ヌクレオシドインヒビターおよびHCVを処置するための他の薬物またはそれらの混合物からなる群から選択される、項目58に記載の薬学的組成物。

10

(項目62)

前記さらなる活性薬剤が、インターフェロン、リバビリンアナログ、HCV NS3プロテアーゼインヒビター、アルファグロコシダーゼ1インヒビター、肝保護剤、HCVの非ヌクレオシドインヒビターおよびHCVを処置するための他の薬物またはそれらの混合物からなる群から選択される、項目59に記載の薬学的組成物。

(項目63)

(1) 前記インターフェロンが、ペグ化rIFN-アルファ2b、ペグ化rIFN-アルファ2a、rIFN-アルファ2b、rIFN-アルファ2a、コンセンサスIFNアルファ(インフェルゲン)、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、rIFN-ベータ、インフェルゲン+アクティミューン、DUROSを含むIFN-オメガ、アルブフェロン、ロクテロン、アルブフェロン、レビフ、経口インターフェロンアルファ、IFNアルファ-2b XL、AVI-005、PEG-インフェルゲンおよびペグ化IFN-ベータからなる群から選択され；

20

(2) 前記リバビリンアナログが、レベトール、コペガスおよびビラミジン(タリバビリン)からなる群から選択され；

(3) 前記NS5bポリメラーゼインヒビター、NM-283、バロピシタビン、R1626、PSI-6130(R1656)、HCV-796、BILB1941、XTL-2125、MK-0608、NM-107、R7128(R4048)、VCH-759、PF-868554およびGSK625433からなる群から選択され；

(4) 前記HCV NS3プロテアーゼインヒビターが、SCH-503034(SCH-7)、VX-950(テラプレビル)、BILN-2065、BMS-605339およびITMN-191からなる群から選択され；

30

(5) 前記アルファグロコシダーゼ1インヒビターが、MX-3253(セルゴシビル)およびUT-231Bからなる群から選択され；

(6) 前記肝保護剤が、IDN-6556、ME3738、LB-84451およびMittoQからなる群から選択され；

(7) 前記HCVの非ヌクレオシドインヒビターが、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ-1, 2, 4-チアジジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、GS-9190、A-831およびA-689からなる群から選択され；そして

(8) 前記HCVを処置するための他の薬物が、ザダキシン、ニタゾキサニド(アリネア)、BIVN-401(ピロスタット)、PYN-17(アルティレックス)、KPE02003002、アクチロン(CPG-10101)、KRN-7000、シバシル、GI-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、NIM811、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI4065、バビツキシマブ、オグルファニドおよびVX-497(メリメポジブ)からなる群から選択される、

40

項目60に記載の薬学的組成物。

(項目64)

(1) 前記インターフェロンが、ペグ化rIFN-アルファ2b、ペグ化rIFN-アルファ2a、rIFN-アルファ2b、rIFN-アルファ2a、コンセンサスIFNア

50

ルファ（インフェルゲン）、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、r I F N－ベータ、インフェルゲン＋アクティミューン、D U R O Sを含むI F N－オメガ、アルブフェロン、ロクテロン、アルブフェロン、レビフ、経口インターフェロンアルファ、I F Nアルファ－2 b X L、A V I－0 0 5、P E G－インフェルゲンおよびペグ化 I F N－ベータからなる群から選択され；

（2）前記リバビリナアナログが、レベトール、コペガスおよびピラミジン（タリバビルン）からなる群から選択され；

（3）前記 N S 5 b ポリメラーゼインヒビター、N M－2 8 3、パロピシタビン、R 1 6 2 6、P S I－6 1 3 0（R 1 6 5 6）、H C V－7 9 6、B I L B 1 9 4 1、X T L－2 1 2 5、M K－0 6 0 8、N M－1 0 7、R 7 1 2 8（R 4 0 4 8）、V C H－7 5 9、P F－8 6 8 5 5 4およびG S K 6 2 5 4 3 3からなる群から選択され；

（4）前記 H C V N S 3 プロテアーゼインヒビターが、S C H－5 0 3 0 3 4（S C H－7）、V X－9 5 0（テラプレビル）、B I L N－2 0 6 5、B M S－6 0 5 3 3 9およびI T M N－1 9 1からなる群から選択され；

（5）前記アルファ－グルコシダーゼ1インヒビターが、M X－3 2 5 3（セルゴシビル）およびU T－2 3 1 Bからなる群から選択され；

（6）前記肝保護剤が、I D N－6 5 5 6、M E 3 7 3 8、L B－8 4 4 5 1およびM i t o Qからなる群から選択され；

（7）前記 H C V の非ヌクレオシドインヒビターが、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ－1，2，4－チアジアジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、G S－9 1 9 0、A－8 3 1およびA－6 8 9からなる群から選択され；そして

（8）前記 H C V を処置するための他の薬物が、ザダキシン、ニタゾキサニド（アリネア）、B I V N－4 0 1（ピロスタット）、P Y N－1 7（アルティレックス）、K P E O 2 0 0 3 0 0 2、アクチロン（C P G－1 0 1 0 1）、K R N－7 0 0 0、シバシル、G I－5 0 0 5、A N A－9 7 5、X T L－6 8 6 5、A N A 9 7 1、N O V－2 0 5、タルバシン、E H C－1 8、N I M 8 1 1、D E B I O－0 2 5、V G X－4 1 0 C、E M Z－7 0 2、A V I 4 0 6 5、バビツキシマブ、オグルファニドおよびV X－4 9 7（メリメポジブ）からなる群から選択される、

項目61に記載の薬学的組成物。

（項目65）

（1）前記インターフェロンが、ペグ化 r I F N－アルファ2 b、ペグ化 r I F N－アルファ2 a、r I F N－アルファ2 b、r I F N－アルファ2 a、コンセンサス I F Nアルファ（インフェルゲン）、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、r－I F N－ベータ、インフェルゲン＋アクティミューン、D U R O Sを含むI F N－オメガ、アルブフェロン、ロクテロン、アルブフェロン、レビフ、経口インターフェロンアルファ、I F Nアルファ－2 b X L、A V I－0 0 5、P E G－インフェルゲンおよびペグ化 I F N－ベータからなる群から選択され；

（2）前記リバビリナアナログが、レベトール、コペガスおよびピラミジン（タリバビルン）からなる群から選択され；

（3）前記 N S 5 b ポリメラーゼインヒビターが、N M－2 8 3、パロピシタビン、R 1 6 2 6、P S I－6 1 3 0（R 1 6 5 6）、H C V－7 9 6、B I L B 1 9 4 1、X T L－2 1 2 5、M K－0 6 0 8、N M－1 0 7、R 7 1 2 8（R 4 0 4 8）、V C H－7 5 9、P F－8 6 8 5 5 4およびG S K 6 2 5 4 3 3からなる群から選択され；

（4）前記 H C V N S 3 プロテアーゼインヒビターが、S C H－5 0 3 0 3 4（S C H－7）、V X－9 5 0（テラプレビル）、B I L N－2 0 6 5、B M S－6 0 5 3 3 9およびI T M N－1 9 1からなる群から選択され；

（5）前記アルファ－グルコシダーゼ1インヒビターが、M X－3 2 5 3（セルゴシビル）およびU T－2 3 1 Bからなる群から選択され；

（6）前記肝保護剤が、I D N－6 5 5 6、M E 3 7 3 8、L B－8 4 4 5 1およびM i t o Qからなる群から選択され；

10

20

30

40

50

(7) 前記HCVの非ヌクレオシドインヒビターが、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾー1, 2, 4-チアジアジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、GS-9190、A-831およびA-689からなる群から選択され；そして

(8) 前記HCVを処置するための他の薬物が、ザダキシン、ニタゾキサニド（アリネア）、BIVN-401（ピロスタット）、PYN-17（アルティレックス）、KPEO2003002、アクチロン（CPG-10101）、KRN-7000、シバシル、GI-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、NIM811、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI4065、バビツキシマブ、オグルファニドおよびVX-497（メリメポジブ）からなる群から選択される、
項目62に記載の薬学的組成物。

10

(項目66)

ウイルス感染症を処置するかまたは予防するための方法であって、そのような処置または予防の必要がある患者に、項目1に記載の少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステルの治療有効量を投与する工程を含む、方法。

(項目67)

ウイルス感染症を処置するかまたは予防するための方法であって、そのような処置または予防の必要がある患者に、項目9に記載の少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステルの治療有効量を投与する工程を含む、方法。

20

(項目68)

ウイルス感染症を処置するかまたは予防するための方法であって、そのような処置または予防の必要がある患者に、項目40に記載の少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステルの治療有効量を投与する工程を含む、方法。

(項目69)

前記ウイルス感染症が、HCVまたはHBVウイルス感染症である、項目66に記載の方法。

(項目70)

前記ウイルス感染症が、HCVまたはHBVウイルス感染症である、項目67に記載の方法。

30

(項目71)

前記ウイルス感染症が、HCVまたはHBVウイルス感染症である、項目68に記載の方法。

(項目72)

インターフェロン、リバビリンアナログ、HCV NS3プロテアーゼインヒビター、アルファグロコシダーゼ1インヒビター、肝保護剤、HCVの非ヌクレオシドインヒビターおよびHCVを処置するための他の薬物またはそれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1つのさらなる活性薬剤を同時投与する工程をさらに含む、項目66に記載の方法。

40

(項目73)

インターフェロン、リバビリンアナログ、HCV NS3プロテアーゼインヒビター、アルファグロコシダーゼ1インヒビター、肝保護剤、HCVの非ヌクレオシドインヒビターおよびHCVを処置するための他の薬物またはそれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1つのさらなる活性薬剤を同時投与する工程をさらに含む、項目67に記載の方法。

(項目74)

インターフェロン、リバビリンアナログ、HCV NS3プロテアーゼインヒビター、アルファグロコシダーゼ1インヒビター、肝保護剤、HCVの非ヌクレオシドインヒビ

50

ターおよびHCVを処置するための他の薬物またはそれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1つのさらなる活性薬剤を同時投与する工程をさらに含む、項目68に記載の方法。

(項目75)

(1) 前記インターフェロンが、ペグ化rIFN-アルファ2b、ペグ化rIFN-アルファ2a、rIFN-アルファ2b、rIFN-アルファ2a、コンセンサスIFNアルファ(インフェルゲン)、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、rIFN-ベータ、インフェルゲン+アクティミューン、DUROSを含むIFN-オメガ、アルブフェロン、ロクテロン、アルブフェロン、レビフ、経口インターフェロンアルファ、IFNアルファ-2b XL、AVI-005、PEG-インフェルゲンおよびペグ化IFN-ベータからなる群から選択され；

10

(2) 前記リバビリンアナログが、レベトール、コペガスおよびビラミジン(タリバリン)からなる群から選択され；

(3) 前記NS5bポリメラーゼインヒビターが、NM-283、パロピシタビン、R1626、PSI-6130(R1656)、HCV-796、BILB1941、XTL-2125、MK-0608、NM-107、R7128(R4048)、VCH-759、PF-868554およびGSK625433からなる群から選択され；

(4) 前記HCV NS3プロテアーゼインヒビターが、SCH-503034(SCH-7)、VX-950(テラプレビル)、BILN-2065、BMS-605339およびITMN-191からなる群から選択され；

20

(5) 前記アルファグロコシダーゼ1インヒビターが、MX-3253(セルゴシビル)およびUT-231Bからなる群から選択され；

(6) 前記肝保護剤が、IDN-6556、ME3738、LB-84451およびMittoQからなる群から選択され；

(7) 前記HCVの非ヌクレオシドインヒビターが、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ-1,2,4-チアジアジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、GS-9190、A-831およびA-689からなる群から選択され；そして

(8) 前記HCVを処置するための他の薬物が、ザダキシン、ニタゾキサニド(アリネア)、BIVN-401(ピロスタット)、PYIST-17(アルティレックス)、KPE02003002、アクチロン(CPG-10101)、KRN-7000、シバシル、GI-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、NIM811、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI4065、バビツキシマブ、オグルファニドおよびVX-497(メリメボジブ)からなる群から選択される、

30

項目72に記載の方法。

(項目76)

(1) 前記インターフェロンが、ペグ化rIFN-アルファ2b、ペグ化rIFN-アルファ2a、rIFN-アルファ2b、rIFN-アルファ2a、コンセンサスIFNアルファ(インフェルゲン)、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、rIFN-ベータ、インフェルゲン+アクティミューン、DUROSを含むIFN-オメガ、アルブフェロン、ロクテロン、アルブフェロン、レビフ、経口インターフェロンアルファ、IFNアルファ-2b XL、AVI-005、PEG-インフェルゲンおよびペグ化IFN-ベータからなる群から選択され；

40

(2) 前記リバビリンアナログが、レベトール、コペガスおよびビラミジン(タリバリン)からなる群から選択され；

(3) 前記NS5bポリメラーゼインヒビターが、NM-283、パロピシタビン、R1626、PSI-6130(R1656)、HCV-796、BILB1941、XTL-2125、MK-0608、NM-107、R7128(R4048)、VCH-759、PF-868554およびGSK625433からなる群から選択され；

(4) 前記HCV NS3プロテアーゼインヒビターが、SCH-503034(SCH

50

ー7)、VX-950 (テラプレビル)、BILN-2065、BMS-605339およびITMN-191からなる群から選択され；

(5) 前記アルファ-グルコシダーゼ1インヒビターが、MX-3253 (セルゴシビル) およびUT-231Bからなる群から選択され；

(6) 前記肝保護剤が、IDN-6556、ME3738、LB-84451およびMit o Qからなる群から選択され；

(7) 前記HCVの非ヌクレオシドインヒビターが、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ-1, 2, 4-チアジジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、GS-9190、A-831およびA-689からなる群から選択され；そして

(8) 前記HCVを処置するための他の薬物が、ザダキシン、ニタゾキサニド (アリネア)、BIVN-401 (ピロスタット)、PYN-17 (アルティレックス)、KPEO2003002、アクチロン (CPG-10101)、KRN-7000、シバシル、GI-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、NIM811、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI4065、バビツキシマブ、オグルファニドおよびVX-497 (メリメポジブ) からなる群から選択される、

項目73に記載の方法。

(項目77)

(1) 前記インターフェロンが、ペグ化rIFN-アルファ2b、ペグ化rIFN-アルファ2a、rIFN-アルファ2b、rIFN-アルファ2a、コンセンサスIFNアルファ (インフェルゲン)、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、rIFN-ベータ、インフェルゲン+アクティミューン、DUROSを含むIFN-オメガ、アルブフェロン、ロクテロン、アルブフェロン、レピフ、経口インターフェロンアルファ、IFNアルファ-2b XL、AVI-005、PEG-インフェルゲンおよびペグ化IFN-ベータからなる群から選択され；

(2) 前記リバビリンアナログが、レベトール、コペガスおよびビラミジン (タリバビリン) からなる群から選択され；

(3) 前記NS5bポリメラーゼインヒビターが、NM-283、バロピシタビン、R1626、PSI-6130 (R1656)、HCV-796、BILB1941、XTL-2125、MK-0608、NM-107、R7128 (R4048)、VCH-759、PF-868554およびGSK625433からなる群から選択され；

(4) 前記HCV NS3プロテアーゼインヒビターが、SCH-503034 (SCH-7)、VX-950 (テラプレビル)、BILN-2065、BMS-605339およびITMN-191からなる群から選択され；

(5) 前記アルファ-グルコシダーゼ1インヒビターが、MX-3253 (セルゴシビル) およびUT-231Bからなる群から選択され；

(6) 前記肝保護剤が、IDN-6556、ME3738、LB-84451およびMit o Qからなる群から選択され；

(7) 前記HCVの非ヌクレオシドインヒビターが、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ-1, 2, 4-チアジジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、GS-9190、A-831およびA-689からなる群から選択され；そして

(8) 前記HCVを処置するための他の薬物が、ザダキシン、ニタゾキサニド (アリネア)、BIVN-401 (ピロスタット)、PYN-17 (アルティレックス)、KPEO2003002、アクチロン (CPG-10101)、KRN-7000、シバシル、GI-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、NIM811、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI4065、バビツキシマブ、オグルファニドおよびVX-497 (メリメポジブ) からなる群から選択される、

項目74に記載の方法。

(項目78)

10

20

30

40

50

t o l l 様レセプター7を有する細胞を、項目1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステルの有効量と接触させる工程を含む、t o l l 様レセプター7を作動させる方法。

(項目79)

t o l l 様レセプター7を有する細胞を、項目9に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステルの有効量と接触させる工程を含む、t o l l 様レセプター7を作動させる方法。

(項目80)

t o l l 様レセプター7を有する細胞を、項目40に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステルの有効量と接触させる工程を含む、t o l l 様レセプター7を作動させる方法。

(項目81)

a) 項目1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物もしくはエステルを含む第1の薬学的組成物；および

b) インターフェロン、リバビリンアナログ、H C V N S 3 プロテアーゼインヒビター、アルファグルコシダーゼ1インヒビター、肝保護剤、H C V の非ヌクレオシドインヒビターおよびH C V を処置するための他の薬物またはそれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1つのさらなる活性薬剤を含む第2の薬学的組成物

を含む、組み合わせ医薬品。

(項目82)

実質的に本明細書中に記載されているような新規化合物。

(項目83)

実質的に本明細書中に記載され、そして図示されているような、項目1に記載の化合物。

(項目84)

実質的に本明細書中に記載され、そして図示されているような、項目9に記載の化合物。

(項目85)

実質的に本明細書中に記載され、そして図示されているような、項目40に記載の化合物。

(項目86)

実質的に本明細書中に記載されているような薬物の調製のための新規薬学的組成物または使用。

(項目87)

治療物質としての、項目1に記載の化合物。

(項目88)

治療物質としての、項目9に記載の化合物。

(項目89)

治療物質としての、項目40に記載の化合物。

(項目90)

患者のウイルス感染症を処置するための薬物を製造するための項目1に記載の化合物の使用。

(項目91)

患者のウイルス感染症を処置するための薬物を製造するための項目9に記載の化合物の使用。

(項目92)

患者のウイルス感染症を処置するための薬物を製造するための項目40に記載の化合物の使用。

(項目93)

前記ウイルス感染症が、H C V またはH B V ウイルス感染症である、項目90に記載の

10

20

30

40

50

使用。

(項目 9 4)

前記ウイルス感染症が、H C V または H B V ウイルス感染症である、項目 9 1 に記載の使用。

(項目 9 5)

前記ウイルス感染症が、H C V または H B V ウイルス感染症である、項目 9 2 に記載の使用。

(項目 9 6)

前記薬物が、少なくとも 1 つのさらなる活性薬剤をさらに含む、項目 9 0 に記載の使用。

(項目 9 7)

前記薬物が、少なくとも 1 つのさらなる活性薬剤をさらに含む、項目 9 1 に記載の使用。

(項目 9 8)

前記薬物が、少なくとも 1 つのさらなる活性薬剤をさらに含む、項目 9 2 に記載の使用。

(項目 9 9)

前記少なくとも 1 つのさらなる活性薬剤が：インターフェロン、リバビリンアナログ、H C V NS 3 プロテアーゼインヒビター、アルファーグルコシダーゼ 1 インヒビター、肝保護剤、H C V の非ヌクレオシドインヒビターおよび H C V を処置するための他の薬物またはそれらの混合物からなる群から選択される、項目 9 6 に記載の使用。

(項目 1 0 0)

前記少なくとも 1 つのさらなる活性薬剤が：インターフェロン、リバビリンアナログ、H C V NS 3 プロテアーゼインヒビター、アルファーグルコシダーゼ 1 インヒビター、肝保護剤、H C V の非ヌクレオシドインヒビターおよび H C V を処置するための他の薬物またはそれらの混合物からなる群から選択される、項目 9 7 に記載の使用。

(項目 1 0 1)

前記少なくとも 1 つのさらなる活性薬剤が：インターフェロン、リバビリンアナログ、H C V NS 3 プロテアーゼインヒビター、アルファーグルコシダーゼ 1 インヒビター、肝保護剤、H C V の非ヌクレオシドインヒビターおよび H C V を処置するための他の薬物またはそれらの混合物からなる群から選択される、項目 9 8 に記載の使用。

(項目 1 0 2)

(1) 前記インターフェロンが、ペグ化 r I F N-アルファ 2 b、ペグ化 r I F N-アルファ 2 a、r I F N-アルファ 2 b、r I F N-アルファ 2 a、コンセンサス I F N アルファ (インフェルゲン)、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、r I F N-ベータ、インフェルゲン+アクティミューン、D U R O S を含む I F N-オメガ、アルブフェロン、ロクテロン、アルブフェロン、レビフ、経口インターフェロンアルファ、I F N アルファ-2 b X L、A V I-0 0 5、P E G-インフェルゲンおよびペグ化 I F N-ベータからなる群から選択され；

(2) 前記リバビリンアナログが、レベトール、コペガスおよびビラミジン (タリバビリン) からなる群から選択され；

(3) 前記 NS 5 b ポリメラーゼインヒビターが、N M-2 8 3、パロピシタビン、R 1 6 2 6、P S I-6 1 3 0 (R 1 6 5 6)、H C V-7 9 6、B I L B 1 9 4 1、X T L-2 1 2 5、M K-0 6 0 8、N M-1 0 7、R 7 1 2 8 (R 4 0 4 8)、V C H-7 5 9、P F-8 6 8 5 5 4 および G S K 6 2 5 4 3 3 からなる群から選択され；

(4) 前記 H C V NS 3 プロテアーゼインヒビターが、S C H-5 0 3 0 3 4 (S C H-7)、V X-9 5 0 (テラプレビル)、B I L N-2 0 6 5、B M S-6 0 5 3 3 9 および I T M N-1 9 1 からなる群から選択され；

(5) 前記アルファーグルコシダーゼ 1 インヒビターが、M X-3 2 5 3 (セルゴシビル) および U T-2 3 1 B からなる群から選択され；

10

20

30

40

50

(6) 前記肝保護剤が、IDN-6556、ME3738、LB-84451およびMit o Qからなる群から選択され；

(7) 前記HCVの非ヌクレオシドインヒビターが、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ-1, 2, 4-チアジアジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、GS-9190、A-831およびA-689からなる群から選択され；そして

(8) 前記HCVを処置するための他の薬物が、ザダキシン、ニタゾキサニド（アリネア）、BIVN-401（ピロスタット）、PYN-17（アルティレックス）、KPE02003002、アクチロン（CPG-10101）、KRN-7000、シバシル、GI-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、NIM811、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI4065、バビツキシマブ、オグルファニドおよびVX-497（メリメポジブ）からなる群から選択される、

項目99に記載の使用。

(項目103)

(1) 前記インターフェロンが、ペグ化rIFN-アルファ2b、ペグ化rIFN-アルファ2a、rIFN-アルファ2b、rIFN-アルファ2a、コンセンサスIFNアルファ（インフェルゲン）、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、rIFN-ベータ、インフェルゲン+アクティミューン、DUROSを含むIFN-オメガ、アルブフェロン、ロクテロン、アルブフェロン、レビフ、経口インターフェロンアルファ、IFNアルファ-2b XL、AVI-005、PEG-インフェルゲンおよびペグ化IFN-ベータからなる群から選択され；

(2) 前記リバビリンアナログが、レベトール、コペガスおよびビラミジン（タリバビリン）からなる群から選択され；

(3) 前記NS5bポリメラーゼインヒビターが、NM-283、バロピシタビン、R1626、PSI-6130（R1656）、HCV-796、BILB1941、XTL-2125、MK-0608、NM-107、R7128（R4048）、VCH-759、PF-868554およびGSK625433からなる群から選択され；

(4) 前記HCV NS3プロテアーゼインヒビターが、SCH-503034（SCH-7）、VX-950（テラプレビル）、BILN-2065、BMS-605339およびITMN-191からなる群から選択され；

(5) 前記アルファ-グルコシダーゼ1インヒビターが、MX-3253（セルゴシビル）およびUT-231Bからなる群から選択され；

(6) 前記肝保護剤が、IDN-6556、ME3738、LB-84451およびMit o Qからなる群から選択され；

(7) 前記HCVの非ヌクレオシドインヒビターが、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ-1, 2, 4-チアジアジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、GS-9190、A-831およびA-689からなる群から選択され；そして

(8) 前記HCVを処置するための他の薬物が、ザダキシン、ニタゾキサニド（アリネア）、BIVN-401（ピロスタット）、PYN-17（アルティレックス）、KPE02003002、アクチロン（CPG-10101）、KRN-7000、シバシル、GI-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、NIM811、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI4065、バビツキシマブ、オグルファニドおよびVX-497（メリメポジブ）からなる群から選択される、

項目100に記載の使用。

(項目104)

(1) 前記インターフェロンが、ペグ化rIFN-アルファ2b、ペグ化rIFN-アルファ2a、rIFN-アルファ2b、rIFN-アルファ2a、コンセンサスIFNアルファ（インフェルゲン）、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、rIFN-ベータ、インフェルゲン+アクティミューン、DUROSを含むIFN-オメガ

10

20

30

40

50

、アルブフェロン、ロクテロン、アルブフェロン、レビフ、経口インターフェロンアルファ、IFNアルファ-2b XL、AVI-005、PEG-インフェルゲンおよびペグ化IFN-ベータからなる群から選択され；

(2) 前記リバビリンアナログが、レベトール、コペガスおよびピラミジン（タリバビリン）からなる群から選択され；

(3) 前記NS5bポリメラーゼインヒビターが、NM-283、パロピシタビン、R1626、PSI-6130（R1656）、HCV-796、BILB1941、XTL-2125、MK-0608、NM-107、R7128（R4048）、VCH-759、PF-868554およびGSK625433からなる群から選択され；

(4) 前記HCV NS3プロテアーゼインヒビターが、SCH-503034（SCH-7）、VX-950（テラプレビル）、BILN-2065、BMS-605339およびITMN-191からなる群から選択され；

(5) 前記アルファグルコシダーゼ1インヒビターが、MX-3253（セルゴシビル）およびUT-231Bからなる群から選択され；

(6) 前記肝保護剤が、IDN-6556、ME3738、LB-84451およびMitOQからなる群から選択され；

(7) 前記HCVの非ヌクレオシドインヒビターが、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ-1, 2, 4-チアジアジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、GS-9190、A-831およびA-689からなる群から選択され；そして

(8) 前記HCVを処置するための他の薬物が、ザダキシン、ニタゾキサニド（アリネア）、BIVN-401（ピロスタット）、PYN-17（アルティレックス）、KPE02003002、アクチロン（CPG-10101）、KRN-7000、シバシル、GI-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、NIM811、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI4065、バビツキシマブ、オグルファニドおよびVX-497（メリメボジブ）からなる群から選択される、

項目101に記載の使用。

【発明を実施するための形態】

【0014】

（詳細な説明）

ここで、本発明のある特定の請求項に対して詳細に言及していくが、その請求項の例は、添付の構造および式に図示されている。本発明は、列挙されている請求項と併せて説明されるが、それらは、本発明をそれらの請求項に限定すると意図されないことが理解される。逆に、本発明は、すべての代替、改変、および均等物を網羅すると意図され、それらは、請求項によって定義されるような本発明の範囲内に含まれ得る。

【0015】

定義

別段述べられない限り、以下の用語および句は、本明細書中で使用されるとき、以下の意味を有すると意図される：

本明細書中で商品名が使用されるとき、本出願人は、その商品名の製品およびその商品名の製品の活性な薬学的成分を独立して包含すると意図する。

【0016】

本明細書中で使用されるとき、「本発明の化合物」または「式IまたはIIの化合物」は、式IもしくはIIの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物もしくは生理的に機能的な誘導体を意味する。同様に、単離可能な中間体、例えば、式（IX）の化合物に関して、句「式（数字）の化合物」は、その式の化合物ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および生理的に機能的な誘導体を意味する。

【0017】

「アルキル」は、ノルマル、第2、第3または環状の炭素原子を含む炭化水素である。例えば、アルキル基は、1～20個の炭素原子（すなわち、 C_1-C_{20} アルキル）、1～10個の炭素原子（すなわち、 C_1-C_{10} アルキル）または1～6個の炭素原子（すなわち、 C_1-C_6 アルキル）を有し得る。適当なアルキル基の例としては、メチル（Me、 $-CH_3$ ）、エチル（Et、 $-CH_2CH_3$ ）、1-プロピル（n-Pr、n-プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$ ）、2-プロピル（i-Pr、i-プロピル、 $-CH(CH_3)_2$ ）、1-ブチル（n-Bu、n-ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-メチル-1-プロピル（i-Bu、i-ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ ）、2-ブチル（s-Bu、s-ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、2-メチル-2-プロピル（t-Bu、t-ブチル、 $-C(CH_3)_3$ ）、1-ペンチル（n-ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-ペンチル（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ）、3-ペンチル（ $-CH(CH_2CH_3)_2$ ）、2-メチル-2-ブチル（ $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ）、3-メチル-2-ブチル（ $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ）、3-メチル-1-ブチル（ $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ）、2-メチル-1-ブチル（ $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、1-ヘキシル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-ヘキシル（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、3-ヘキシル（ $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ ）、2-メチル-2-ペンチル（ $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ ）、3-メチル-2-ペンチル（ $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、4-メチル-2-ペンチル（ $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ ）、3-メチル-3-ペンチル（ $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ ）、2-メチル-3-ペンチル（ $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ ）、2, 3-ジメチル-2-ブチル（ $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ ）、3, 3-ジメチル-2-ブチル（ $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ ）およびオクチル（ $-(CH_2)_7CH_3$ ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0018】

「アルコキシ」は、式-O-アルキルを有する基を意味し、ここで、上で定義したようなアルキル基は、酸素原子を介して親分子に結合している。アルコキシ基のアルキル部は、1～20個の炭素原子（すなわち、 C_1-C_{20} アルコキシ）、1～12個の炭素原子（すなわち、 C_1-C_{12} アルコキシ）または1～6個の炭素原子（すなわち、 C_1-C_6 アルコキシ）を有し得る。適当なアルコキシ基の例としては、メトキシ（ $-O-CH_3$ または $-OMe$ ）、エトキシ（ $-OCH_2CH_3$ または $-OEt$ ）、t-ブトキシ（ $-O-C(CH_3)_3$ または $-OtBu$ ）などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0019】

「ハロアルキル」は、アルキル基の1つ以上の水素原子がハロゲン原子で置換されている、上で定義したようなアルキル基である。ハロアルキル基のアルキル部は、1～20個の炭素原子（すなわち、 C_1-C_{20} ハロアルキル）、1～12個の炭素原子（すなわち、 C_1-C_{12} ハロアルキル）または1～6個の炭素原子（すなわち、 C_1-C_6 アルキル）を有し得る。適当なハロアルキル基の例としては、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CH_2CF_3$ などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0020】

「アルケニル」は、少なくとも1つの不飽和部位、すなわち炭素-炭素 sp^2 二重結合を有する、ノルマル、第2、第3または環状の炭素原子を含む炭化水素である。例えば、アルケニル基は、2～20個の炭素原子（すなわち、 C_2-C_{20} アルケニル）、2～12個の炭素原子（すなわち、 C_2-C_{12} アルケニル）または2～6個の炭素原子（すなわち、 C_2-C_6 アルケニル）を有し得る。適当なアルケニル基の例としては、エチレン、ビニル（ $-CH=CH_2$ ）、アリル（ $-CH_2CH=CH_2$ ）、シクロペンテニル（ $-C_5H_7$ ）および5-ヘキセニル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$ ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0021】

「アルキニル」は、少なくとも1つの不飽和部位、すなわち炭素-炭素 sp 三重結合を

有する、ノルマル、第2、第3または環状の炭素原子を含む炭化水素である。例えば、アルキニル基は、2～20個の炭素原子（すなわち、 C_2-C_{20} アルキニル）、2～12個の炭素原子（すなわち、 C_2-C_{12} アルキン）または2～6個の炭素原子（すなわち、 C_2-C_6 アルキニル）を有し得る。適当なアルキニル基の例としては、アセチレンの（acetylenic）（ $-C\equiv CH$ ）、プロパルギル（ $-CH_2C\equiv CH$ ）などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0022】

「アルキレン」とは、親アルカンの同じ炭素原子または2つの異なる炭素原子から2つの水素原子を除去することによって得られる2つの一価のラジカル中心を有する飽和、分枝鎖もしくは直鎖または環状の炭化水素ラジカルのことをいう。例えば、アルキレン基は、1～20個の炭素原子、1～10個の炭素原子または1～6個の炭素原子を有し得る。代表的なアルキレンラジカルとしては、メチレン（ $-CH_2-$ ）、1,1-エチル（ $-CH(CH_3)-$ ）、1,2-エチル（ $-CH_2CH_2-$ ）、1,1-プロピル（ $-CH(CH_2CH_3)-$ ）、1,2-プロピル（ $-CH_2CH(CH_3)-$ ）、1,3-プロピル（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）、1,4-ブチル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）などが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0023】

「アルケニレン」とは、親アルケンの同じ炭素原子または2つの異なる炭素原子から2つの水素原子の除去によって得られる2つの一価のラジカル中心を有する不飽和、分枝鎖もしくは直鎖または環状の炭化水素ラジカルのことをいう。例えば、アルケニレン基は、1～20個の炭素原子、1～10個の炭素原子または1～6個の炭素原子を有し得る。代表的なアルケニレンラジカルとしては、1,2-エチレン（ $-CH=CH-$ ）が挙げられるが、これに限定されない。

20

【0024】

「アルキニレン」とは、親アルキンの同じ炭素原子または2つの異なる炭素原子から2つの水素原子の除去によって得られる2つの一価のラジカル中心を有する不飽和、分枝鎖もしくは直鎖または環状の炭化水素ラジカルのことをいう。例えば、アルキニレン基は、1～20個の炭素原子、1～10個の炭素原子または1～6個の炭素原子を有し得る。代表的なアルキニレンラジカルとしては、アセチレン（ $-C\equiv C-$ ）、プロパルギル（ $-CH_2C\equiv C-$ ）および4-ペンチニル（ $-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH-$ ）が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0025】

「アミノアルキル」とは、炭素原子（代表的には、末端または sp^3 の炭素原子）に結合している水素原子のうちの1つがアミノラジカルで置換されている非環式のアルキルラジカルのことをいう。

【0026】

「アミドアルキル」とは、炭素原子（代表的には、末端または sp^3 の炭素原子）に結合している水素原子のうちの1つが $-NRCOR^a$ 基で置換されている非環式のアルキルラジカルのことをいい、ここで、Rは、水素またはアルキルであり、 R^a は、本明細書中で定義されるようなアルキル、置換（substituted）アルキル、アリールまたは置換アリール、例えば、 $-(CH_2)_2-NHC(O)CH_3$ 、 $-(CH_2)_3-NH-C(O)-CH_3$ などである。

40

【0027】

「アリール」は、親芳香族環系の単一の炭素原子から1つの水素原子の除去によって得られる一価の芳香族炭化水素ラジカルを意味する。例えば、アリール基は、6～20個の炭素原子、6～14個の炭素原子または6～12個の炭素原子を有し得る。代表的なアリール基としては、ベンゼン（例えば、フェニル）、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピフェニルなどから得られるラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0028】

「アリーレン」とは、親アリールの同じ炭素原子または2つの異なる炭素原子からの2

50

つの水素原子の除去によって得られる2つの一価のラジカル中心を有する上で定義したようなアリールのことをいう。代表的なアリーレンラジカルとしては、フェニレンが挙げられるが、これに限定されない。

【0029】

「アリールアルキル」とは、炭素原子（代表的には、末端または sp^3 の炭素原子）に結合している水素原子の1つがアリールラジカルで置換されている非環式のアルキルラジカルのことをいう。代表的なアリールアルキル基としては、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イル、ナフトベンジル、2-ナフトフェニルエタン-1-イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。アリールアルキル基は、6～20個の炭素原子を含み得、例えば、そのアルキル部分は、1～6個の炭素原子であり、アリール部分は、6～14個の炭素原子である。

10

【0030】

「アリールアルケニル」とは、炭素原子（代表的には、末端または sp^3 の炭素原子だけでなく sp^2 炭素原子も）に結合している水素原子の1つがアリールラジカルで置換されている非環式のアルケニルラジカルのことをいう。アリールアルケニルのアリール部は、例えば、本明細書中で開示されるアリール基のいずれかを含み得、アリールアルケニルのアルケニル部は、例えば、本明細書中で開示されるアルケニル基のいずれかを含み得る。アリールアルケニル基は、6～20個の炭素原子を含み得、例えば、そのアルケニル部分は、1～6個の炭素原子であり、アリール部分は、6～14個の炭素原子である。

20

【0031】

「アリールアルキニル」とは、炭素原子（代表的には、末端または sp^3 の炭素原子だけでなく、 sp 炭素原子も）に結合している水素原子の1つがアリールラジカルで置換されている非環式のアルキニルラジカルのことをいう。アリールアルキニルのアリール部は、例えば、本明細書中で開示されるアリール基のいずれかを含み得、アリールアルキニルのアルキニル部は、例えば、本明細書中で開示されるアルキニル基のいずれかを含み得る。アリールアルキニル基は、6～20個の炭素原子を含み得、例えば、そのアルキニル部分は、1～6個の炭素原子であり、アリール部分は、6～14個の炭素原子である。

【0032】

アルキル、アルキレン、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルなどに対して言及される用語「置換」、例えば、「置換アルキル」、「置換アルキレン」、「置換アリール」、「置換アリールアルキル」、「置換ヘテロシクリル」および「置換カルボシクリル」は、1つ以上の水素原子が、各々独立して、非水素置換基で置換されている、それぞれアルキル、アルキレン、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、カルボシクリルを意味する。代表的な置換基としては、 $-X$ 、 $-R$ 、 $-O$ 、 $=O$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-S^-$ 、 $-NR^2$ 、 $-N^+R^3$ 、 $=NR$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-NCS$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHC(=O)R$ 、 $-C(=O)NRR-S(=O)_2O^-$ 、 $-S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2R$ 、 $-OS(=O)_2OR$ 、 $-S(=O)_2NR$ 、 $-S(=O)R$ 、 $-OP(=O)(OR)_2$ 、 $-P(=O)(OR)_2$ 、 $-P(=O)(O^-)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(OR)(O^-)$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(S)SR$ 、 $-C(O)NRR$ 、 $-C(S)NRR$ 、 $-C(=NR)NRR$ が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、各 X は、独立して、ハロゲン： F 、 Cl 、 Br または I であり；各 R は、独立して、 H 、アルキル、アリール、アリールアルキル、複素環または保護基もしくはプロドラッグ部分である。アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレン基もまた、同様に置換され得る。

30

40

【0033】

用語「プロドラッグ」とは、本明細書中で使用されるとき、生体系に投与されるときに、自発的な化学反応、酵素に触媒される化学反応、光分解および／または代謝性の化学反応の結果として、原薬、すなわち、活性成分を生成する任意の化合物のことをいう。従って、プロドラッグは、治療的に活性な化合物の共有結合的に改変されたアナログまたは潜

50

在的な形態 (latent form) である。

【0034】

許容可能な程度に安定な薬学的組成物に製剤化され得る薬学的に有用な化合物をもたらすのに十分安定な化合物を提供するために、式 I または II の化合物の置換基および他の部分が選択されるべきであることを当業者は認識する。そのような安定性を有する式 I または II の化合物は、本発明の範囲内に入ると企図される。

【0035】

「ヘテロアルキル」とは、1つ以上の炭素原子が、ヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）で置換されているアルキル基のことをいう。例えば、親分子に結合しているアルキル基の炭素原子が、ヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）で置換されている場合、生じるヘテロアルキル基は、それぞれ、アルコキシ基（例えば、 $-\text{OCH}_3$ など）、アミン（例えば、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ など）またはチオアルキル基（例えば、 $-\text{SCH}_3$ ）である。親分子に結合していない、アルキル基の末端でない炭素原子が、ヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）で置換されている場合、生じるヘテロアルキル基は、それぞれ、アルキルエーテル（例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ など）、アルキルアミン（例えば、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ など）またはチオアルキルエーテル（例えば、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ ）である。アルキル基の末端の炭素原子が、ヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）で置換されている場合、生じるヘテロアルキル基は、それぞれ、ヒドロキシアルキル基（例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ ）、アミノアルキル基（例えば、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ）またはアルキルチオール基（例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$ ）である。ヘテロアルキル基は、例えば、1～20個の炭素原子、1～10個の炭素原子または1～6個の炭素原子を有し得る。 C_1-C_6 ヘテロアルキル基は、1～6個の炭素原子を有するヘテロアルキル基を意味する。

【0036】

「複素環」または「ヘテロシクリル」は、本明細書中で使用されるとき、Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W. A. Benjamin, New York, 1968)、特にChapter 1, 3, 4, 6, 7および9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950から現在)、特にVolume 13, 14, 16, 19および28; ならびにJ. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566に記載されている複素環が例として挙げられるが、これらに限定されない。本発明の1つの特定の実施形態において、「複素環」は、本明細書中で定義されるような「炭素環式化合物」を含み、ここで、1つ以上の（例えば、1、2、3または4個の）炭素原子が、ヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）で置換されている。用語「複素環」または「ヘテロシクリル」は、飽和環、部分的に不飽和の環および芳香族環（すなわち、芳香族複素環）を含む。置換ヘテロシクリルは、例えば、カルボニル基をはじめとした本明細書中で開示される置換基のいずれかで置換された複素環式環を含む。カルボニル置換ヘテロシクリルの非限定的な例は：

【0037】

【化4】



である。

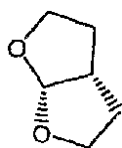
【0038】

複素環の例としては、ピリジル、ジヒドロピリジル (dihydropyridyl)、テトラヒドロピリジル (ピペリジル)、チアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、硫黄酸化 (sulfur oxidized) テトラヒドロチオフェニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラ

ニル、チアナフタレニル、インドリル、インドレニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ピペリジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、アゾシニル、トリアジニル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、チエニル、チアントレニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチニル、2H-ピロリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、1H-インダゾリル (indazoly)、プリニル、4H-キノリジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、4aH-カルバゾリル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フラザニル、フェノキサジニル、イソクロマニル、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、オキシンドリル、ベンゾオキサゾリニル、イサチノイルおよびビス-テトラヒドロフラニル：

【0039】

【化5】



が挙げられるが、これらに限定されない。

【0040】

炭素結合複素環は、例として、ピリジンの2、3、4、5もしくは6位に、ピリダジンの3、4、5もしくは6位に、ピリミジンの2、4、5もしくは6位に、ピラジンの2、3、5もしくは6位に、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフエン、ピロールもしくはテトラヒドロピロールの2、3、4もしくは5位に、オキサゾール、イミダゾールもしくはチアゾールの2、4もしくは5位に、イソオキサゾール、ピラゾールもしくはイソチアゾールの3、4もしくは5位に、アジリジンの2もしくは3位に、アゼチジンの2、3もしくは4位に、キノリンの2、3、4、5、6、7もしくは8位に、または、イソキノリンの1、3、4、5、6、7もしくは8位に、結合するが、これらに限定されない。なおもより代表的には、炭素結合複素環としては、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、5-ピリジル、6-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、5-ピリダジニル、6-ピリダジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、2-ピラジニル、3-ピラジニル、5-ピラジニル、6-ピラジニル、2-チアゾリル、4-チアゾリルまたは5-チアゾリルが挙げられる。

【0041】

例としては、これらに限定されないが、窒素結合複素環は、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2-ピロリン、3-ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2-イミダゾリン、3-イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2-ピラゾリン、3-ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、1H-インダゾールの1位に、イソインドールまたはイソインドリンの2位に、モルホリンの4位に、そしてカルバゾールまたは β -カルボリンの9位に結合する。なおもより代表的には、窒素結合複素環としては、1-アジリジル、1-アゼテジル、1-ピロリル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリルおよび1-ピペリジニルが挙げられる。

【0042】

「ヘテロシクリレン (Heterocyclylene)」とは、開放原子価 (open valence) を有するヘテロシクリルの炭素原子またはヘテロ原子から水素原子

を置換することによって得られる本明細書中で定義されるようなヘテロシクリルのことをいう。同様に、「ヘテロアリーレン」とは、芳香族のヘテロシクリレンのことをいう。

【0043】

「ヘテロシクリルアルキル」とは、炭素原子（代表的には、末端または sp^3 の炭素原子）に結合している水素原子の1つがヘテロシクリルラジカル（すなわち、ヘテロシクリル-アルキレン-部分）で置換されている非環式のアシルラジカルのことをいう。代表的なヘテロシクリルアルキル基としては、ヘテロシクリル- CH_2 -、2-（ヘテロシクリル）エタン-1-イルなどが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、「ヘテロシクリル」部としては、Principles of Modern Heterocyclic Chemistryに記載されているものをはじめとした、上に記載したヘテロシクリル基のいずれかが挙げられる。当業者は、ヘテロシクリル基が、炭素-炭素結合または炭素-ヘテロ原子結合を用いてヘテロシクリルアルキルのアルキル部に結合し得るが、但し、生じる基は化学的に安定であることも理解する。ヘテロシクリルアルキル基は、2~20個の炭素原子を含み、例えば、アリールアルキル基のアルキル部は、1~6個の炭素原子を含み、ヘテロシクリル部分は、1~14個の炭素原子を含む。ヘテロシクリルアルキルの例としては、硫黄、酸素および/または窒素を含む5員の複素環（例えば、チアゾリルメチル、2-チアゾリルエタン-1-イル、イミダゾリルメチル、オキサゾリルメチル、チアジアゾリルメチルなど）、硫黄、酸素および/または窒素を含む6員の複素環（例えば、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルメチル、ピリジニルメチル、ピリジジルメチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチルなど）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0044】

「ヘテロシクリルアルケニル」とは、炭素原子（代表的には、末端または sp^3 の炭素原子だけでなく、 sp^2 炭素原子も）に結合している水素原子のうちの1つがヘテロシクリルラジカル（すなわち、ヘテロシクリル-アルケニレン-部分）で置換されている非環式のアシルラジカルことをいう。ヘテロシクリルアルケニル基のヘテロシクリル部としては、Principles of Modern Heterocyclic Chemistryに記載されているものをはじめとした、本明細書中に記載されるヘテロシクリル基のいずれかが挙げられ、ヘテロシクリルアルケニル基のアルケニル部としては、本明細書中に開示されるアルケニル基のいずれかが挙げられる。当業者は、ヘテロシクリル基が、炭素-炭素結合または炭素-ヘテロ原子結合を用いてヘテロシクリルアルケニルのアルケニル部に結合し得るが、但し、生じる基は、化学的に安定であることも理解する。ヘテロシクリルアルケニル基は、2~20個の炭素原子を含み、例えば、ヘテロシクリルアルケニル基のアルケニル部は、1~6個の炭素原子を含み、ヘテロシクリル部分は、1~14個の炭素原子を含む。

【0045】

「ヘテロシクリルアルキニル」とは、炭素原子（代表的には、末端または sp^3 の炭素原子だけでなく sp 炭素原子も）に結合している水素原子のうちの1つがヘテロシクリルラジカル（すなわち、ヘテロシクリル-アルキニレン-部分）で置換されている非環式のアシルラジカルことをいう。ヘテロシクリルアルキニル基のヘテロシクリル部としては、Principles of Modern Heterocyclic Chemistryに記載されているものをはじめとした、本明細書中に記載されるヘテロシクリル基のいずれかが挙げられ、ヘテロシクリルアルキニル基のアルキニル部としては、本明細書中に開示されるアルキニル基のいずれかが挙げられる。当業者は、ヘテロシクリル基が、炭素-炭素結合または炭素-ヘテロ原子結合を用いてヘテロシクリルアルキニルのアルキニル部に結合し得るが、但し、生じる基は、化学的に安定であることも理解する。ヘテロシクリルアルキニル基は、2~20個の炭素原子を含み、例えば、ヘテロシクリルアルキニル基のアルキニル部は、1~6個の炭素原子を含み、ヘテロシクリル部分は、1~14個の炭素原子を含む。

【0046】

「ヘテロアリール」とは、その環において少なくとも1つのヘテロ原子を有する一価の芳香族ヘテロシクリルのことをいう。その芳香族環に含められ得る適当なヘテロ原子の非限定的な例としては、酸素、硫黄および窒素が挙げられる。ヘテロアリール環の非限定的な例としては、ピリジニル、ピロリル、オキサゾリル、インドリル、イソインドリル、プリニル、フラニル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、カルバゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、ピリダジル、ピリミジル、ピラジルなどをはじめとした、「ヘテロシクリル」の定義において列挙されたもののすべてが挙げられる。

【0047】

「炭素環式化合物」または「カルボシクリル」とは、単環として3～7個の炭素原子、二環として7～12個の炭素原子および多環として最大約20個の炭素原子を有する、飽和、部分的に不飽和または芳香族の環のことをいう。単環式の炭素環式化合物は、3～6個の環原子を有し、なおもより代表的には、5または6個の環原子を有する。二環式の炭素環式化合物は、例えば、ビシクロ(4, 5)、(5, 5)、(5, 6)もしくは(6, 6)系として配置される7～12個の環原子、または、ビシクロ(5, 6)もしくは(6, 6)系として配置される9もしくは10個の環原子を有する。単環式の炭素環式化合物の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンター1-エニル、1-シクロペンター2-エニル、1-シクロペンター3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサー1-エニル、1-シクロヘキサー2-エニル、1-シクロヘキサー3-エニル、フェニルが挙げられる。

【0048】

「カルボシクリレン (Carbocyclylene)」とは、親カルボシクリルの同じ炭素原子または2つの異なる炭素原子から2つの水素原子の除去によって得られる2つの一価のラジカル中心を有する、上で定義したようなカルボシクリルまたは炭素環式化合物のことをいう。代表的なカルボシクリレンラジカルとしては、フェニレンが挙げられるが、これに限定されない。

【0049】

「アリールヘテロアルキル」とは、水素原子（炭素原子またはヘテロ原子のいずれかに結合している場合がある水素原子）が本明細書中で定義されるようなアリール基で置換されている、本明細書中で定義されるようなヘテロアルキルのことをいう。そのアリール基は、得られるアリールヘテロアルキル基が、化学的に安定な部分を提供する場合、ヘテロアルキル基の炭素原子またはヘテロアルキル基のヘテロ原子に結合している場合がある。例えば、アリールヘテロアルキル基は、一般式-アルキレン-O-アリール、-アルキレン-O-アルキレン-アリール、-アルキレン-NH-アリール、-アルキレン-NH-アルキレン-アリール、-アルキレン-S-アリール、-アルキレン-S-アルキレン-アリールなどを有し得る。さらに、上の一般式におけるアルキレン部分のいずれかは、本明細書中で定義されているかまたは例示されている置換基のいずれかでさらに置換され得る。

【0050】

「ヘテロアリールアルキル」とは、水素原子が、本明細書中で定義されるようなヘテロアリール基で置換されている、本明細書中で定義されるようなアルキル基のことをいう。ヘテロアリールアルキルの非限定的な例としては、-CH₂-ピリジニル、-CH₂-ピロリル、-CH₂-オキサゾリル、-CH₂-インドリル、-CH₂-イソインドリル、-CH₂-プリニル、-CH₂-フラニル、-CH₂-チエニル、-CH₂-ベンゾフラニル、-CH₂-ベンゾチオフェニル、-CH₂-カルバゾリル、-CH₂-イミダゾリル、-CH₂-チアゾリル、-CH₂-イソオキサゾリル、-CH₂-ピラゾリル、-CH₂-イソチアゾリル、-CH₂-キノリル、-CH₂-イソキノリル、-CH₂-ピリダジル、-CH₂-ピリミジル、-CH₂-ピラジル、-CH(CH₃)-ピリジニル、-CH(CH₃)-ピロリル、-CH(CH₃)-オキサゾリル、-CH(CH₃)-インドリル、-CH(CH₃)-イソインドリル、-CH(CH₃)-プリニル、-CH(C

H₃) -フラニル、-CH(CH₃)-チエニル、-CH(CH₃)-ベンゾフラニル、-CH(CH₃)-ベンゾチオフェニル、-CH(CH₃)-カルバゾリル、-CH(CH₃)-イミダゾリル、-CH(CH₃)-チアゾリル、-CH(CH₃)-イソオキサゾリル、-CH(CH₃)-ピラゾリル、-CH(CH₃)-イソチアゾリル、-CH(CH₃)-キノリル、-CH(CH₃)-イソキノリル、-CH(CH₃)-ピリダジル、-CH(CH₃)-ピリミジル、-CH(CH₃)-ピラジルなどが挙げられる。

【0051】

式 I の化合物の特定の部分に対しての言及における用語「必要に応じて置換され(てい)る」(例えば、必要に応じて置換されるアリール基)とは、0、1、2 個またはそれ以上の置換基を有する部分のことをいう。

10

【0052】

用語「キラル」とは、鏡像パートナーと重ね合わせることができない特性を有する分子のことをいい、用語「アキラル」とは、鏡像パートナーに対して重ね合わせることができる分子のことをいう。

【0053】

用語「立体異性体」とは、同一の化学組成を有するが、空間における原子または基の配置に関しては異なる化合物のことをいう。

【0054】

「ジアステレオマー」とは、2 つ以上のキラリティの中心を有し、また、互いに鏡像ではない分子を有する立体異性体のことをいう。ジアステレオマーは、異なる物理的特性、例えば、融点、沸点、スペクトル特性および反応性を有する。ジアステレオマーの混合物は、高分解能の分析手順(例えば、電気泳動およびクロマトグラフィ)において分離され得る。

20

【0055】

「エナンチオマー」とは、互いに重ね合わせることができない鏡像である化合物の 2 つの立体異性体のことをいう。

【0056】

本明細書中で使用される立体化学的な定義および慣行は、通常、S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; および Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York に従う。多くの有機化合物は、光学活性な形態で存在する。すなわち、平面偏光の平面を回転する能力を有する。光学活性な化合物を説明するとき、接頭辞 D および L または R および S は、そのキラル中心についてその分子の絶対配置を示すために使用される。接頭辞 d および l または (+) および (-) は、化合物による平面偏光の回転の標識を明示するために使用され、(-) または l は、その化合物が左旋性であることを意味する。(+) または d の接頭辞を有する化合物は、右旋性である。所与の化学構造について、これらの立体異性体は、互いに鏡像であること以外は同一である。特定の立体異性体は、エナンチオマーともいわれることがあり、そのような異性体の混合物は、しばしば鏡像異性混合物と呼ばれる。エナンチオマーの 50 : 50 混合物は、ラセミ混合物またはラセミ体ともいわれ、これは、化学反応または化学プロセスにおいて立体選択または立体特異性がない場合に生じ得る。用語「ラセミ混合物」および「ラセミ体」とは、光学活性を欠いている 2 つの鏡像異性種の等モル混合物のことをいう。

30

40

【0057】

保護基

本発明の状況において、保護基は、プロドラッグ部分および化学的な保護基を含む。

【0058】

保護基は、通常知られているものおよび通常使用されているものが利用可能であり、合

50

成手順中、すなわち、本発明の化合物を調製する経路または方法において、保護される基による副反応を防止するために必要に応じて使用される。ほとんどの部分に対して、どの基を保護すべきか、いつ保護すべきかについての判断および化学的保護基「PG」の性質は、保護すべき反応の化学（例えば、酸性、塩基性、酸化、還元または他の条件）および意図される合成の方向に依存する。化合物が、複数のPGで置換される場合、そのPG基は、同じである必要はなく、一般に同じでない。通常、PGは、官能基（例えば、カルボキシル、ヒドロキシル、チオまたはアミノ基）を保護するため、およびつまり副反応を防止するため、または別途合成効率を増加させるために使用される。自由な脱保護基を得るための脱保護の順序は、意図される合成の方向および直面する反応条件に依存し、当業者が決定する任意の順序であり得る。

10

【0059】

本発明の化合物の様々な官能基は、保護されている場合がある。例えば、-OH基（ヒドロキシル、カルボン酸、ホスホン酸または他の官能基であるかに関係なく）に対する保護基としては、「エーテル形成基またはエステル形成基」が挙げられる。エーテル形成基またはエステル形成基は、本明細書中に示される合成スキームにおいて化学的保護基として機能することができる。しかしながら、いくつかのヒドロキシル保護基およびチオ保護基は、当業者が理解しているようにエーテル形成基でもエステル形成基でもなく、以下に記述するアミドとともに含められる。

【0060】

非常に多数のヒドロキシル保護基およびアミド形成基ならびに対応する化学的切断反応は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) (「Greene」)に記載されている。Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994) (これは、その全体が本明細書中で参考として援用される)もまた参照のこと。特に、Chapter 1, Protecting Groups: An Overview, 1-20頁、Chapter 2, Hydroxyl Protecting Groups, 21-94頁、Chapter 3, Diol Protecting Groups, 95-117頁、Chapter 4, Carboxyl Protecting Groups, 118-154頁、Chapter 5, Carbonyl Protecting Groups, 155-184頁。カルボン酸、ホスホン酸、ホスホネート、スルホン酸に対する保護基および酸に対する他の保護基については、以下に示すGreeneを参照のこと。そのような基としては、エステル、アミド、ヒドラジドなどが例として挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0061】

エーテル形成保護基およびエステル形成保護基

エステル形成基としては：(1) ホスホネートエステル形成基（例えば、ホスホンアミデートエステル、ホスホロチオエートエステル、ホスホネートエステルおよびホスホネビス-アミデート）；(2) カルボキシルエステル形成基、および(3) 硫黄エステル形成基（例えば、スルホネート、スルフェートおよびスルフィネート）が挙げられる。

40

【0062】

本発明の化合物の代謝産物

本明細書中に記載される化合物のインビボ代謝産物もまた、本発明の範囲内に入る。そのような産物は、主に酵素的プロセスに起因して、例えば、投与される化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などから生じ得る。従って、本発明は、本発明の化合物を、その代謝産物を得るのに十分な時間にわたって哺乳動物に接触させる工程を含むプロセスによって生成される化合物を含む。そのような産物は、代表的には、本発明の放射標識された（例えば、 C^{14} または H^3 ）化合物を調製し、それを検出可能な用量（例

50

えば、約 0.5 mg/kg 超) で動物 (例えば、ラット、マウス、モルモット、サルまたはヒト) に非経口的に投与し、代謝が起きるのに十分な時間 (代表的には約 30 秒から 30 時間) を経過させ、そして、尿、血液または他の生物学的サンプルからその変換産物を単離することによって、同定される。これらの産物は、標識されているので容易に単離される (他のものは、代謝産物に残存しているエピトープに結合することができる抗体を使用することによって単離される)。代謝産物の構造は、例えば、MS 解析または NMR 解析によって、従来の様式で決定される。通常、代謝産物の解析は、当業者に周知の従来の薬物代謝研究と同じ方法で行われる。変換産物は、それ自体が抗感染性活性を有しない場合でさえも、別途インビボにおいて見出されない限り、本発明の化合物の治療的な投薬のための診断アッセイにおいて有用である。

10

【0063】

式 I または I I の化合物

1 つの実施形態において、本願は、本明細書中に記載されるような式 I または I I の化合物を提供する。

【0064】

式 I または I I の化合物の別の実施形態において、 $-L^2 - R^3$ は、 $-NH_2$ である。

【0065】

式 I または I I の化合物の別の実施形態において、 L^2 は、 $-NR^5$ または $-O-$ であり；そして R^3 は、ヘテロアルキルまたは置換ヘテロアルキルである。

20

【0066】

式 I または I I の化合物の別の実施形態において、 L^2 は、 $-NR^5$ または $-O-$ であり；そして R^3 は、アルキルまたは置換アルキルである。

【0067】

式 I または I I の化合物の別の実施形態において、 L^2 は、 $-NR^5$ または $-O-$ であり；そして R^3 は、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルまたは置換ヘテロシクリルアルキルである。

【0068】

式 I または I I の化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンまたは置換アルキレンであり； L^1 は、アリーレン、置換アリーレン、ヘテロシクリレン、置換ヘテロシクリレン、カルボシクリレンまたは置換カルボシクリレンであり；そして X^2 は、アルキレンまたは置換アルキレンである。

30

【0069】

式 I または I I の化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンまたは置換アルキレンであり； L^1 は、 $-S-$ 、 $-NR^5-$ または $-O-$ であり；そして X^2 は、アルキレンまたは置換アルキレンである。

【0070】

式 I または I I の化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンまたは置換アルキレンであり； L^1 は、共有結合であり；そして X^2 は、共有結合、アルキレンまたは置換アルキレンである。

【0071】

式 I または I I の化合物の別の実施形態において、 X^1 は、カルボシクリレン、置換カルボシクリレン、ヘテロシクリレンまたは置換ヘテロシクリレンであり； L^1 は、共有結合であり；そして X^2 は、アルキレンまたは置換アルキレンである。

40

【0072】

式 I または I I の化合物の別の実施形態において、 Y^1 は、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり； Y^2 は、共有結合であり； R^1 は、H、アルキルまたは置換アルキルであり；そして R^2 は、アルキルまたは置換アルキルである。

【0073】

式 I または I I の化合物の別の実施形態において、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり；そして R^1 および R^2 は、各々独立して、H、アルキル

50

または置換アルキルである。

【0074】

式 I または I I の化合物の別の実施形態において、 Y^1 は、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり； Y^2 は、共有結合であり； R^1 は、 $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ 、 $-(置換アルキレン)-C(O)-O-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-R^5$ 、 $-(置換アルキレン)-O-C(O)-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-O-R^5$ または $-(置換アルキレン)-O-C(O)-O-R^5$ であり；そして R^2 は、アルキルまたは置換アルキルである。

【0075】

式 I または I I の化合物の別の実施形態において、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり；そして R^1 および R^2 は、各々独立して、 $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ 、 $-(置換アルキレン)-C(O)-O-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-R^5$ 、 $-(置換アルキレン)-O-C(O)-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-O-R^5$ または $-(置換アルキレン)-O-C(O)-O-R^5$ である。

10

【0076】

式 I または I I の化合物の別の実施形態において、 Y^1 は、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり； Y^2 は、共有結合であり；そして R^2 は、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0077】

式 I または I I の化合物の別の実施形態において、 Y^1 は、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり； Y^2 は、共有結合であり；そして R^2 は、アリール、置換アリール、N、O、S およびそれらの組み合わせからなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む置換もしくは非置換の 5～7 員の非芳香族ヘテロシクリルである。

20

【0078】

式 I または I I の化合物の別の実施形態において、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり；そして R^2 は、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0079】

式 I または I I の化合物の別の実施形態において、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり； R^2 は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。

30

【0080】

式 I または I I の化合物の別の実施形態において、 $-Y^1-R^1$ は、 $-O-N=C(R^6R^7)$ である。

【0081】

式 I または I I の化合物の別の実施形態において、 $-Y^1-R^1$ は、 $-O-N=C(R^6R^7)$ であり； Y^2 は、 $-O-$ または $-NR^5-$ である。

【0082】

式 I または I I の化合物の上の実施形態において、 R^5 、 R^6 および R^7 の各々は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルまたは置換ヘテロシクリルアルキルである。

40

【0083】

式 I a の化合物

1 つの実施形態において、本願は、本明細書中に記載されるような式 I a の化合物を提供する。

【0084】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 $-Y^1-R^1$ は、 $-OH$ である。

【0085】

50

式 I a の化合物の別の実施形態において、 $-Y^2-R^2$ は、 $-OH$ である。

【0086】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 $-Y^1-R^1$ および $-Y^2-R^2$ は、両方とも $-OH$ である。

【0087】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり；そして R^1 および R^2 は、各々独立して、 $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ 、 $-(置換アルキレン)-C(O)-O-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-R^5$ 、 $-(置換アルキレン)-O-C(O)-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-O-R^5$ または $-(置換アルキレン)-O-C(O)-O-R^5$ である。

10

【0088】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 L^2 は、 $-O-$ 、 $-N(R^5)-$ または $-S-$ である。

【0089】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 L^2 は、 $-O-$ 、 $-N(R^5)-$ または $-S-$ であり；そして R^3 は、アルキル、アリールアルキルまたはヘテロアルキルである。

【0090】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 L^2 は、 $-O-$ 、 $-N(R^5)-$ または $-S-$ であり；そして R^3 は、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ である。

20

【0091】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 L^2 は、 $-O-$ 、 $-N(R^5)-$ または $-S-$ であり；そして R^3 は、 $-アルキレン-O-アルキル$ である。

【0092】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 L^2 は、 $-O-$ 、 $-N(R^5)-$ または $-S-$ であり；そして R^3 は、 $-CH_2CH_2-O-CH_3$ である。

【0093】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 L^2 は、 $-O-$ 、 $-N(R^5)-$ または $-S-$ であり；そして R^3 は、ベンジルである。

【0094】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 L^2 は、 $-O-$ 、 $-N(R^5)-$ または $-S-$ であり；そして X^1 は、アルキレンである。

30

【0095】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 L^2 は、 $-O-$ 、 $-N(R^5)-$ または $-S-$ であり； X^1 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ または $-CH_2CH(CH_2)-$ である。

【0096】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-OH$ である。

【0097】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンである。

40

【0098】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 $-X^1-L^1-$ は、 $-CH_2-$ フェニレンである。

【0099】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンであり； L^1 は、 $-O-$ である。

【0100】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 $-X^1-L^1-$ は、 $-CH_2CH_2-O-$ または $-CH_2CH(CH_3)-O-$ である。

【0101】

50

式 I a の化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンであり； L^1 は、共有結合である。

【0102】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンであり、 X^2 は、アルキレンである。

【0103】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 $X^1 - L^1 - X^2$ は、 $-CH_2-$ フェニレン $-CH_2-$ である。

【0104】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 $X^1 - L^1 - X^2$ は、 $-CH_2-(1, 3$ 10
 $-$ フェニレン) $-CH_2-$ である。

【0105】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンであり； L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンであり； X^2 は、共有結合である。

【0106】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 $X^1 - L^1 - X^2$ は、 $-CH_2-$ フェニレン $-$ である。

【0107】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 $X^1 - L^1 - X^2$ は、 $-CH_2-(1, 3$ 20
 $-$ フェニレン) $-$ または $-CH_2-(1, 4-$ フェニレン) $-$ である。

【0108】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンであり； L^1 は、 $-O-$ であり； X^2 は、アルキレンである。

【0109】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンであり； L^1 は、 $-O-$ であり； X^2 は、 $-CH_2-$ である。

【0110】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 $X^1 - L^1 - X^2$ は、 $-CH_2CH_2-O$
 $-CH_2-$ または $-CH_2CH(CH_3)-O-CH_2-$ である。

【0111】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-O-$ ま 30
 $たは-NR^5-$ である。

【0112】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 Y^1 および Y^2 は、両方とも $-O-$ である。

【0113】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-O-$ ま
 $たは共有結合である。$

【0114】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^1 および R^2 は、各々独立して、H、アル 40
 $キル、-アルキレン-C(O)-O-R^5、-(置換アルキレン)-C(O)-O-R^5$
 $、-アルキレン-O-C(O)-R^5、-(置換アルキレン)-O-C(O)-R^5、-$
 $アルキレン-O-C(O)-O-R^5、-(置換アルキレン)-O-C(O)-O-R^5$
 $、アリールまたは置換アリールである。$

【0115】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 Y^1 および Y^2 は、両方とも $-O-$ であり；
 R^1 および R^2 は、各々独立して、H またはアルキルである。

【0116】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 Y^1 および Y^2 は、両方とも $-O-$ であり；
 R^1 および R^2 は、各々 H である。

【0117】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり； R^1 および R^2 は、各々独立して、 H 、アルキル、 $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ 、 $-(置換アルキレン)-C(O)-O-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-R^5$ 、 $-(置換アルキレン)-O-C(O)-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-O-R^5$ 、 $-(置換アルキレン)-O-C(O)-O-R^5$ 、アリールまたは置換アリールである。

【0118】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり； R^1 および R^2 は、各々 H である。

【0119】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 Y^1 は、 $-NR^5-$ であり； Y^2 は、 $-O-$ であり； R^1 は、アルキル、 $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ 、 $-(置換アルキレン)-C(O)-O-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-R^5$ 、 $-(置換アルキレン)-O-C(O)-R^5$ 、 $-アルキレン-O-C(O)-O-R^5$ または $-(置換アルキレン)-O-C(O)-O-R^5$ であり；そして R^2 は、アリールまたは置換アリールである。

【0120】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 Y^1 は、 $-O-$ であり； Y^2 は、共有結合であり； R^1 は、 H であり；そして R^2 は、アルキル、アリールまたは置換アリールである。

【0121】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 Y^2 は、共有結合であり；そして R^2 は、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0122】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 Y^2 は、共有結合であり；そして R^2 は、アリール、置換アリール、 N 、 O 、 S およびそれらの混合物からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ (hetero) 原子を含む置換または非置換の 5～7 員の非芳香族ヘテロシクリルである。

【0123】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり；そして R^2 は、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0124】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり；そして R^2 は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。

【0125】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 $-Y^1-R^1$ は、 $-O-N=C(R^6R^7)$ である。

【0126】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 $-Y^1-R^1$ は、 $-O-N=C(CH_3)_2$ である。

【0127】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 $-Y^1-R^1$ は、 $-O-N=C(R^6R^7)$ であり； Y^2 は、 $-O-$ または $-NR^5-$ である。

【0128】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 $-Y^1-R^1$ は、 $-O-N=C(CH_3)_2$ であり； Y^2 は、 $-O-$ または $-NR^5-$ である。

【0129】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-OH$ 、 $-O-C(O)-O-CH_2CH_3$ 、 $-O-CH_2-O-C(O)-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-NH-CH_2CH_2$

10

20

30

40

50

CH_2CH_3 、 $-\text{NH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ または $-\text{SH}$ である。

【0130】

式I aの化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 は、 $-\text{O}-$ または $-\text{NR}^5-$ であり； Y^2 は、 $-\text{O}-$ または共有結合であり； L^1 は、共有結合またはアリーレンであり； L^2 は、 $-\text{O}-$ であり； R^1 は、H、アルキル、 $-\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-(\text{置換アルキレン})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 、 $-(\text{置換アルキレン})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 、 $-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ または $-(\text{置換アルキレン})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ であり； R^2 は、H、アルキルまたはアリールであり； R^3 は、ヘテロアルキルであり；そして R^4 は、 $-\text{O}-\text{H}$ である。

10

【0131】

式I aの化合物の別の実施形態において、 X^1 および X^2 は、アルキレンであり； Y^1 は、 $-\text{O}-$ または $-\text{NR}^5-$ であり； Y^2 は、 $-\text{O}-$ または $-\text{NR}^5-$ であり； L^1 は、アリーレンであり； L^2 は、 $-\text{O}-$ であり； R^3 は、H、アルキル、 $-\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-(\text{置換アルキレン})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 、 $-(\text{置換アルキレン})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 、 $-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ または $-(\text{置換アルキレン})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ であり； R^2 は、H、アルキルまたはアリールであり； R^3 は、アルキルまたはヘテロアルキルであり；そして R^4 は、 $-\text{NH}(\text{R}^5)$ である。

【0132】

20

式I aの化合物の別の実施形態において、 X^1 および X^2 は、アルキレンまたは置換アルキレンであり； Y^1 は、 $-\text{O}-$ または $-\text{NR}^5-$ であり； Y^2 は、共有結合であり；そして L^1 は、アリーレンまたは $-\text{O}-$ であり； L^2 は、 $-\text{O}-$ であり； R^1 は、H、アルキルまたは置換アルキルであり；そして R^2 は、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

式I aの化合物の別の実施形態において、 X^1 および X^2 は、アルキレンまたは置換アルキレンであり； Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-\text{O}-$ または $-\text{NR}^5-$ であり； L^1 は、アリーレンまたは $-\text{O}-$ であり； L^2 は、 $-\text{O}-$ であり； R^1 は、 $-\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-(\text{置換アルキレン})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 、 $-(\text{置換アルキレン})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 、 $-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ または $-(\text{置換アルキレン})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ であり；そして R^2 は、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

30

【0133】

式I aの化合物の別の実施形態において、 X^1 および X^2 は、アルキレンまたは置換アルキレンであり； Y^1-R^1 は、 $-\text{O}-\text{N}=\text{C}(\text{R}^6\text{R}^7)$ であり； Y^2 は、 $-\text{O}-$ または $-\text{NR}^5-$ であり； L^1 は、アリーレンまたは $-\text{O}-$ であり； L^2 は、 $-\text{O}-$ であり；そして R^2 は、 $-\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-(\text{置換アルキレン})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 、 $-(\text{置換アルキレン})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 、 $-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ または $-(\text{置換アルキレン})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ である。

40

【0134】

式I aの化合物の別の実施形態において、 L^2 は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ または $-\text{S}-$ である。

【0135】

式I aの化合物の別の実施形態において、 L^2 は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ または $-\text{S}-$ であり、 R^3 は、アルキルまたはヘテロアルキルである。

【0136】

式I aの化合物の別の実施形態において、 L^2 は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ または $-\text{S}-$ であり、 R^3 は、 $-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{アルキル}$ である。

50

【0137】

式I aの化合物の別の実施形態において、 L^2 は、 $-O-$ 、 $-N(R^5)-$ または $-S-$ であり、 R^3 は、 $-CH_2CH_2-O-CH_3$ である。

【0138】

式I aの化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンである。

【0139】

式I aの化合物の別の実施形態において、 X^1 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ または $-CH_2CH(CH_2)-$ である。

【0140】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-OH$ である。

10

【0141】

式I aの化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンである。

【0142】

式I aの化合物の別の実施形態において、 $-X^1-L^1-$ は、 $-CH_2-$ フェニレンである。

【0143】

式I aの化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、 $-O-$ である。

【0144】

20

式I aの化合物の別の実施形態において、 $-X^1-L^1-$ は、 $-CH_2CH_2-O-$ または $-CH_2CH(CH_3)-O-$ である。

【0145】

式I aの化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、共有結合である。

【0146】

式I aの化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンであり、 X^2 は、アルキレンである。

【0147】

式I aの化合物の別の実施形態において、 $X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2-$ フェニレン- CH_2- である。

30

【0148】

式I aの化合物の別の実施形態において、 $X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2(1, 3-$ フェニレン) $-CH_2-$ である。

【0149】

式I aの化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンであり、 X^2 は、共有結合である。

【0150】

式I aの化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンであり、 X^2 は、共有結合であり、 $X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2-$ フェニレンである。

40

【0151】

式I aの化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンであり、 X^2 は、共有結合であり、 $X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2-(1, 3-$ フェニレン) $-$ または $-CH_2-(1, 4-$ フェニレン) $-$ である。

【0152】

式I aの化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、 $-O-$ であり、 X^2 は、アルキレンである。

【0153】

式I aの化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、 $-O-$

50

であり、 X^2 は、 $-CH_2-$ である。

【0154】

式I aの化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、 $-O-$ であり、 X^2 は、 $-CH_2-$ であり、 $X^1-L^1-X^2$ は、 $-CH_2CH_2-O-CH_2-$ または $-CH_2CH(CH_3)-O-CH_2-$ である。

【0155】

式I aの化合物の別の実施形態において、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-O-$ または $-NR^5-$ である。

【0156】

式I aの化合物の別の実施形態において、 Y^1 および Y^2 は、両方とも $-O-$ である。

10

【0157】

式I aの化合物の別の実施形態において、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-O-$ または共有結合である。

【0158】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^1 および R^2 は、各々独立して、H、アルキル、 $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ 、アリールまたは置換アリールである。

【0159】

式I aの化合物の別の実施形態において、 Y^1 および Y^2 は、両方とも $-O-$ であり、 R^1 および R^2 は、各々独立して、Hまたはアルキルである。

【0160】

20

式I aの化合物の別の実施形態において、 Y^1 および Y^2 は、両方とも $-O-$ であり、 R^1 および R^2 は、各々Hである。

【0161】

式I aの化合物の別の実施形態において、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-O-$ または $-NR^5$ であり、 R^1 および R^2 は、各々独立して、H、アルキル、 $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ 、アリールまたは置換アリールである。

【0162】

式I aの化合物の別の実施形態において、 Y^1 は、 $-NR^5-$ であり； Y^2 は、 $-O-$ であり； R^1 は、アルキルまたは $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ であり；そして R^2 は、アリールまたは置換アリールである。

30

【0163】

式I aの化合物の別の実施形態において、 Y^1 は、 $-NR^5-$ であり； Y^2 は、 $-O-$ であり； R^1 は、 $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ であり；そして R^2 は、アリールである。

【0164】

式I aの化合物の別の実施形態において、 Y^1 は、 $-O-$ であり； Y^2 は、共有結合であり； R^1 は、Hであり；そして R^2 は、アルキル、アリールまたは置換アリールである。

【0165】

式I aの化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 は、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり； Y^2 は、 $-O-$ または共有結合であり； L^1 は、共有結合またはアリーレンであり； L^2 は、 $-O-$ であり； R^1 は、H、アルキルまたは $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ であり； R^2 は、H、アルキルまたはアリールであり； R^3 は、ヘテロアルキルであり；そして R^4 は、 $-OH$ である。

40

【0166】

式I aの化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 および Y^2 は、両方とも $-O-$ であり； R^1 および R^2 は、両方ともHであり；そして L^1 は、フェニレンである。

【0167】

式I aの化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 および Y^2

50

は、両方とも－Ｏ－であり； R^1 および R^2 は、両方とも H であり；そして L^1 および X^2 は、両方とも共有結合である。

【0168】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 および Y^2 は、両方とも－Ｏ－であり； L^1 は、－Ｏ－であり； R^1 は、H またはアルキルであり； R^2 は、H であり；そして X^2 は、アルキレンである。

【0169】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 は、－Ｏ－であり； Y^2 は、共有結合であり； L^1 は、フェニレンであり； R^1 は、H であり； R^2 は、アリールであり；そして X^2 は、アルキレンである。

10

【0170】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 は、－NH－であり；

Y^2 は、－Ｏ－であり； L^1 は、フェニレンであり； X^2 は、アルキレンであり； R^1 は、－アルキレン－C(O)－O－ R^5 であり；そして R^2 は、フェニルである。

【0171】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 X^1 および X^2 は、アルキレンであり； Y^1 は、－Ｏ－または－NR⁵－であり； Y^2 は、－Ｏ－または－NR⁵－であり； L^1 は、アリーレンであり； L^2 は、－Ｏ－であり； R^1 は、H、アルキルまたは－アルキレン－C(O)－O－ R^5 であり； R^2 は、H、アルキルまたはアリールであり； R^3 は、アルキルまたはヘテロアルキルであり；そして R^4 は、－NH(R^5) である。

20

【0172】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH であり、 L^2 は、－Ｏ－、－N(R^5)－または－S－である。

【0173】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH であり、 L^2 は、－Ｏ－、－N(R^5)－または－S－であり、 R^3 は、アルキルまたはヘテロアルキルであり、ここで、そのアルキルおよびヘテロアルキルは、本明細書中で定義および例示した任意のアルキルおよびヘテロアルキルである。アルキルまたは置換アルキルの非限定的な例としては、－CH₃、－CH(CH₃)₂、－C(CH₃)₃、－CH(アルキル)、－CH(置換アルキル)、－CH(ヘテロアルキル)、－C(アルキル)₂、－C(置換アルキル)₂、－C(ヘテロアルキル)₂、－C(アルキル)(置換アルキル)、－C(ヘテロアルキル)(置換アルキル) および －C(アルキル)(ヘテロアルキル) が挙げられ、ここで、アルキル、置換アルキルおよびヘテロアルキルは、本明細書中で定義および例示されたとおりである。アルキルまたは置換アルキルの非限定的な例としては、－OCH₃、－NHCH₃、－N(CH₃)₂、－SCH₃、－CH₂CH₂－O－CH₃、－CH₂NHCCH₃、－CH₂N(CH₃)₂、－CH₂－S－CH₃、－CH₂CH₂－OH、－CH₂NH₂ および －CH₂CH₂－SH が挙げられる。

30

【0174】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH であり、 L^2 は、－Ｏ－、－N(R^5)－または－S－であり、 R^3 は、－アルキレン－O－アルキルである。

40

【0175】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH であり、 L^2 は、－Ｏ－、－N(R^5)－または－S－であり、 R^3 は、－CH₂CH₂－O－CH₃ である。

【0176】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH であり、 X^1 は、アルキレンである。

【0177】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH であり、 X^1 は、－CH₂－、－CH₂CH₂－、－CH₂CH₂CH₂－または－CH₂CH(CH₂)－である。

50

【0178】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンである。

【0179】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 $-X^1-L^1-$ は、 $-CH_2-$ フェニレンである。

【0180】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、 $-O-$ である。

【0181】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 $-X^1-L^1-$ は、 $-CH_2CH_2-O-$ または $-CH_2CH(CH_3)-O-$ である。

【0182】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、共有結合である。

【0183】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンであり、 X^2 は、アルキレンである。

【0184】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 $X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2-$ フェニレン- CH_2- である。

【0185】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 $X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2-(1, 3-$ フェニレン) $-CH_2-$ である。

【0186】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンであり、 X^2 は、共有結合である。

【0187】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンであり、 X^2 は、共有結合であり、 $X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2-$ フェニレンである。

【0188】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンであり、 X^2 は、共有結合であり、 $X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2-(1, 3-$ フェニレン) $-$ または $-CH_2-(1, 4-$ フェニレン) $-$ である。

【0189】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、 $-O-$ であり、 X^2 は、アルキレンである。

【0190】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、 $-O-$ であり、 X^2 は、 $-CH_2-$ である。

【0191】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 $X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2CH_2-O-CH_2-$ または $-CH_2CH(CH_3)-O-CH_2-$ である。

【0192】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 $X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2-O-CH_2CH_2-$ または $-CH(CH_3)-O-CH_2CH_2-$ である。

【0193】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 $X^1-L^1-X^2-$ は

10

20

30

40

50

、 $-\text{CH}_2\text{CH}$ （アリール） $-\text{O}-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}$ （置換アリール） $-\text{O}-\text{CH}_2-$ である。

【0194】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH であり、 $\text{X}^1-\text{L}-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}$ （アリール） $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}$ （置換アリール） $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ である。

【0195】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}$ （アリール） CH_2- または $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}$ （置換アリール） CH_2- である。

10

【0196】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}$ （アリール）または $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}$ （置換アリール）である。

【0197】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}_2\text{CH}$ （アリールアルキル） $-\text{O}-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}$ （置換アリールアルキル） $-\text{O}-\text{CH}_2-$ である。

【0198】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}$ （アリールアルキル） $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}$ （置換アリールアルキル） $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ である。

20

【0199】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}$ （アリールアルキル） CH_2- または $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}$ （置換アリールアルキル） CH_2- である。

【0200】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}$ （アリールアルキル）または $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}$ （置換アリールアルキル）である。

30

【0201】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}_2\text{CH}$ （ $-\text{O}-$ アリールアルキル） $-\text{O}-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}$ （置換 $-\text{O}-$ アリールアルキル） $-\text{O}-\text{CH}_2-$ である。

【0202】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}$ （ $-\text{O}-$ アリールアルキル） $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}$ （置換 $-\text{O}-$ アリールアルキル） $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ である。

【0203】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}$ （ $-\text{O}-$ アリールアルキル） CH_2- または $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}$ （置換 $-\text{O}-$ アリールアルキル） CH_2- である。

40

【0204】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}$ （ $-\text{O}-$ アリールアルキル）または $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}$ （置換 $-\text{O}-$ アリールアルキル）である。

【0205】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}_2\text{CH}$ （ $-\text{アルキレン}-\text{O}-$ アリールアルキル） $-\text{O}-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}$ （置換 $-\text{アルキレン}-\text{O}-$ アリールアルキル） $-\text{O}-\text{CH}_2-$ である。

50

【0206】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 $X^1-L^1-X^2$ は、 $-CH(-アルキレン-O-アリールアルキル)CH_2-O-CH_2-$ または $-CH(置換-アルキレン-O-アリールアルキル)CH_2-O-CH_2-$ である。

【0207】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 $X^1-L^1-X^2$ は、 $-CH_2-O-CH(-アルキレン-O-アリールアルキル)CH_2-$ または $-CH_2-O-CH(置換アルキレン-O-アリールアルキル)CH_2-$ である。

【0208】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 $X^1-L^1-X^2$ は、 $-CH_2-O-CH_2CH(-アルキレン-O-アリールアルキル)-$ または $-CH_2-O-CH_2CH(置換アルキレン-O-アリールアルキル)-$ である。 10

【0209】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-O-$ または $-NR^5-$ である。

【0210】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 Y^1 および Y^2 は、両方とも $-O-$ である。

【0211】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-O-$ または共有結合である。 20

【0212】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 R^1 および R^2 は、各々独立して、H、アルキル、 $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ 、アリールまたは置換アリールである。

【0213】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 Y^1 および Y^2 は、両方とも $-O-$ であり、 R^1 および R^2 は、各々独立して、Hまたはアルキルである。

【0214】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 Y^1 および Y^2 は、両方とも $-O-$ であり、 R^1 および R^2 は、各々Hである。 30

【0215】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり、 R^1 および R^2 は、各々独立して、H、アルキル、 $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ 、アリールまたは置換アリールである。

【0216】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 Y^1 は、 $-NR^5-$ であり； Y^2 は、 $-O-$ であり； R^1 は、アルキルまたは $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ であり；そして R^2 は、アリールまたは置換アリールである。

【0217】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 Y^1 は、 $-NR^5-$ であり； Y^2 は、 $-O-$ であり； R^1 は、 $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ であり；そして R^2 は、アリールである。 40

【0218】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 Y^1 は、 $-O-$ であり； Y^2 は、共有結合であり； R^1 は、Hであり；そして R^2 は、アルキル、アリールまたは置換アリールである。

【0219】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 および Y^2 は、両方とも $-O-$ であり； R^1 および R^2 は、両方ともHであり 50

；そして L^1 は、フェニレンである。

【0220】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 および Y^2 は、両方とも-O-であり； R^1 および R^2 は、両方ともHであり；そして L^1 および X^2 は、両方とも共有結合である。

【0221】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 および Y^2 は、両方とも-O-であり； L^1 は、-O-であり； R^1 は、Hまたはアルキルであり； R^2 は、Hであり；そして X^2 は、アルキレンである。

【0222】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 は、-O-であり； Y^2 は、共有結合であり； L^1 は、フェニレンであり； R^1 は、Hであり； R^2 は、アリールであり；そして X^2 は、アルキレンである。

【0223】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 は、-NH-であり； Y^2 は、-O-であり； L^1 は、フェニレンであり； X^2 は、アルキレンであり； R^1 は、-アルキレン-C(O)-O- R^5 であり；そして R^2 は、フェニルである。

【0224】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 X^1 および X^2 は、アルキレンであり； Y^1 は、-O-または-N R^5 -であり； Y^2 は、-O-または-N R^5 -であり； L^1 は、アリーレンであり； L^2 は、-O-であり； R^1 は、H、アルキルまたは-アルキレン-C(O)-O- R^5 であり； R^2 は、H、アルキルまたはアリールであり； R^3 は、アルキルまたはヘテロアルキルであり；そして R^4 は、-NH(R^5)である。

【0225】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、-NH(R^5)であり、 L^2 は、-O-、-N(R^5)-または-S-である。

【0226】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、-NH(R^5)であり、 L^2 は、-O-、-N(R^5)-または-S-であり、 R^3 は、アルキルまたはヘテロアルキルであり、ここで、そのアルキルおよびヘテロアルキルは、本明細書中で定義および例示される任意のアルキルおよびヘテロアルキルである。

【0227】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、-NH(R^5)であり、 L^2 は、-O-、-N(R^5)-または-S-であり、 R^3 は、-アルキレン-O-アルキルである。

【0228】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、-NH(R^5)であり、 L^2 は、-O-、-N(R^5)-または-S-であり、 R^3 は、-CH₂CH₂-O-CH₃である。

【0229】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、-NH(R^5)であり、 X^1 は、アルキレンである。

【0230】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、-NH(R^5)であり、 X^1 は、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-または-CH₂CH(CH₂)-である。

【0231】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、-NH(R^5)であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンである。

10

20

30

40

50

【0232】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 $-X^1-L^1-$ は、 $-CH_2-$ フェニレンである。

【0233】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、 $-O-$ である。

【0234】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 $-X^1-L^1-$ は、 $-CH_2CH_2-O-$ または $-CH_2CH(CH_3)-O-$ である。

【0235】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、共有結合である。

【0236】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンであり、 X^2 は、アルキレンである。

【0237】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 $X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2-$ フェニレン- CH_2- である。

【0238】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 $X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2-(1,3-$ フェニレン)- CH_2- である。

【0239】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンであり、 X^2 は、共有結合である。

【0240】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンであり、 X^2 は、共有結合であり、 $X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2-$ フェニレンである。

【0241】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンであり、 X^2 は、共有結合であり、 $X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2-(1,3-$ フェニレン)-または $-CH_2-(1,4-$ フェニレン)-である。

【0242】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、 $-O-$ であり、 X^2 は、アルキレンである。

【0243】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、 $-O-$ であり、 X^2 は、 $-CH_2-$ である。

【0244】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 $X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2CH_2-O-CH_2-$ または $-CH_2CH(CH_3)-O-CH_2-$ である。

【0245】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 $X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2-O-CH_2CH_2-$ または $-CH(CH_3)-O-CH_2CH_2-$ である。

【0246】

10

20

30

40

50

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 $X^1-L^1-X^2$ は、 $-CH_2CH$ (アリール) $-O-CH_2$ - または $-CH_2CH$ (置換アリール) $-O-CH_2$ - である。

【0247】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 $X^1-L^1-X^2$ は、 $-CH$ (アリール) CH_2-O-CH_2 - または $-CH$ (置換アリール) CH_2-O-CH_2 - である。

【0248】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 $X^1-L^1-X^2$ は、 $-CH_2-O-CH$ (アリール) CH_2 - または $-CH_2-O-CH$ (置換アリール) CH_2 - である。

10

【0249】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 $X^1-L^1-X^2$ は、 $-CH_2-O-CH_2CH$ (アリール) - または $-CH_2-O-CH_2CH$ (置換アリール) - である。

【0250】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 $X^1-L^1-X^2$ は、 $-CH_2CH$ (アリールアルキル) $-O-CH_2$ - または $-CH_2CH$ (置換アリールアルキル) $-O-CH_2$ - である。

【0251】

20

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 $X^1-L^1-X^2$ は、 $-CH$ (アリールアルキル) CH_2-O-CH_2 - または $-CH$ (置換アリールアルキル) CH_2-O-CH_2 - である。

【0252】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 $X^1-L^1-X^2$ は、 $-CH_2-O-CH$ (アリールアルキル) CH_2 - または $-CH_2-O-CH$ (置換アリールアルキル) CH_2 - である。

【0253】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 $X^1-L^1-X^2$ は、 $-CH_2-O-CH_2CH$ (アリールアルキル) - または $-CH_2-O-CH_2CH$ (置換アリールアルキル) - である。

30

【0254】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 $X^1-L^1-X^2$ は、 $-CH_2CH$ (O-アリールアルキル) $-O-CH_2$ - または $-CH_2CH$ (置換-O-アリールアルキル) $-O-CH_2$ - である。

【0255】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 $X^1-L^1-X^2$ は、 $-CH$ (O-アリールアルキル) CH_2-O-CH_2 - または $-CH$ (置換-O-アリールアルキル) CH_2-O-CH_2 - である。

【0256】

40

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 $X^1-L^1-X^2$ は、 $-CH_2-O-CH$ (O-アリールアルキル) CH_2 - または $-CH_2-O-CH$ (置換-O-アリールアルキル) CH_2 - である。

【0257】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 $X^1-L^1-X^2$ は、 $-CH_2-O-CH_2CH$ (O-アリールアルキル) - または $-CH_2-O-CH_2CH$ (置換-O-アリールアルキル) - である。

【0258】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 $X^1-L^1-X^2$ は、 $-CH_2CH$ (O-アルキレン-O-アリールアルキル) $-O-CH_2$ - また

50

は $-\text{CH}_2\text{CH}$ (置換アルキレン- O -アリールアルキル) $-\text{O}-\text{CH}_2-$ である。

【0259】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}(\text{-アルキレン-}\text{O}-\text{アリールアルキル})\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}(\text{置換アルキレン-}\text{O}-\text{アリールアルキル})\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ である。

【0260】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}(\text{-アルキレン-}\text{O}-\text{アリールアルキル})\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}(\text{置換アルキレン-}\text{O}-\text{アリールアルキル})\text{CH}_2-$ である。

【0261】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{-アルキレン-}\text{O}-\text{アリールアルキル})-$ または $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{置換アルキレン-}\text{O}-\text{アリールアルキル})-$ である。

【0262】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-\text{O}-$ または $-\text{NR}^5-$ である。

【0263】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 Y^1 および Y^2 は、両方とも $-\text{O}-$ である。

【0264】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-\text{O}-$ または共有結合である。

【0265】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 R^1 および R^2 は、各々独立して、 H 、アルキル、 $-\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ 、アリールまたは置換アリールである。

【0266】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 Y^1 および Y^2 は、両方とも $-\text{O}-$ であり、 R^1 および R^2 は、各々独立して、 H またはアルキルである。

【0267】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 Y^1 および Y^2 は、両方とも $-\text{O}-$ であり、 R^1 および R^2 は、各々 H である。

【0268】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-\text{O}-$ または $-\text{NR}^5-$ であり、 R^1 および R^2 は、各々独立して、 H 、アルキル、 $-\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ 、アリールまたは置換アリールである。

【0269】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 Y^1 は、 $-\text{NR}^5-$ であり； Y^2 は、 $-\text{O}-$ であり； R^1 は、アルキルまたは $-\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ であり；そして R^2 は、アリールまたは置換アリールである。

【0270】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 Y^1 は、 $-\text{NR}^5-$ であり； Y^2 は、 $-\text{O}-$ であり； R^1 は、 $-\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ であり；そして R^2 は、アリールである。

【0271】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 Y^1 は、 $-\text{O}-$ であり； Y^2 は、共有結合であり； R^1 は、 H であり；そして R^2 は、アルキル、アリールまたは置換アリールである。

10

20

30

40

50

【0272】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 および Y^2 は、両方とも $-O-$ であり； R^1 および R^2 は、両方ともHであり；そして L^1 は、フェニレンである。

【0273】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 および Y^2 は、両方とも $-O-$ であり； R^1 および R^2 は、両方ともHであり；そして L^1 および X^2 は、両方とも共有結合である。

【0274】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 および Y^2 は、両方とも $-O-$ であり； L^1 は、 $-O-$ であり； R^1 は、Hまたはアルキルであり； R^2 は、Hであり；そして X^2 は、アルキレンである。

10

【0275】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 は、 $-O-$ であり； Y^2 は、共有結合であり； L^1 は、フェニレンであり； R^1 は、Hであり； R^2 は、アリールであり；そして X^2 は、アルキレンである。

【0276】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-NH(R^5)$ であり、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 は、 $-NH-$ であり； Y^2 は、 $-O-$ であり； L^1 は、フェニレンであり； X^2 は、アルキレンであり； R^1 は、 $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ であり；そして R^2 は、フェニルである。

20

【0277】

式I aの化合物の別の実施形態において、 X^1 および X^2 は、アルキレンであり； Y^1 は、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり； Y^2 は、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり； L^1 は、アリーレンであり； L^2 は、 $-O-$ であり； R^1 は、H、アルキルまたは $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ であり； R^2 は、H、アルキルまたはアリールであり； R^3 は、アルキルまたはヘテロアルキルであり；そして R^4 は、 $-SH$ である。

【0278】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 L^2 は、 $-O-$ 、 $-N(R^5)-$ または $-S-$ である。

30

【0279】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 L^2 は、 $-O-$ 、 $-N(R^5)-$ または $-S-$ であり、 R^3 は、アルキルまたはヘテロアルキルであり、ここで、そのアルキルおよびヘテロアルキルは、本明細書中で定義および例示される任意のアルキルおよびヘテロアルキルである。

【0280】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 L^2 は、 $-O-$ 、 $-N(R^5)-$ または $-S-$ であり、 R^3 は、 $-アルキレン-O-アルキル$ である。

【0281】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 L^2 は、 $-O-$ 、 $-N(R^5)-$ または $-S-$ であり、 R^3 は、 $-CH_2CH_2-O-CH_3$ である。

40

【0282】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 X^1 は、アルキレンである。

【0283】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 X^1 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ または $-CH_2CH(CH_2)-$ である。

【0284】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 X^1 は、アルキレン

50

であり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンである。

【0285】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 $-X^1-L^1-$ は、 $-CH_2-$ フェニレンである。

【0286】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、 $-O-$ である。

【0287】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 $-X^1-L^1-$ は、 $-CH_2CH_2-O-$ または $-CH_2CH(CH_3)-O-$ である。

10

【0288】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、共有結合である。

【0289】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンであり、 X^2 は、アルキレンである。

【0290】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 $-X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2-$ フェニレン $-CH_2-$ である。

【0291】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 $X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2-(1, 3-$ フェニレン $)-CH_2-$ である。

20

【0292】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンであり、 X^2 は、共有結合である。

【0293】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンであり、 X^2 は、共有結合であり、 $X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2-$ フェニレンである。

【0294】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンであり、 X^2 は、共有結合であり、 $X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2-(1, 3-$ フェニレン $)-$ または $-CH_2-(1, 4-$ フェニレン $)-$ である。

30

【0295】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、 $-O-$ であり、 X^2 は、アルキレンである。

【0296】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、 $-O-$ であり、 X^2 は、 $-CH_2-$ である。

40

【0297】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 $X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2CH_2-O-CH_2-$ または $-CH_2CH(CH_3)-O-CH_2-$ である。

【0298】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 $X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2-O-CH_2CH_2-$ または $-CH(CH_3)-O-CH_2CH_2-$ である。

【0299】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 $X^1-L^1-X^2-$

50

は、 $-\text{CH}_2\text{CH}$ （アリール） $-\text{O}-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}$ （置換アリール） $-\text{O}-\text{CH}_2-$ である。

【0300】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-\text{SH}$ であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}$ （アリール） $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}$ （置換アリール） $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ である。

【0301】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-\text{SH}$ であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}$ （アリール） CH_2- または $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}$ （置換アリール） CH_2- である。

10

【0302】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-\text{SH}$ であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}$ （アリール）または $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}$ （置換アリール）である。

【0303】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-\text{SH}$ であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}_2\text{CH}$ （アリールアルキル） $-\text{O}-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}$ （置換アリールアルキル） $-\text{O}-\text{CH}_2-$ である。

【0304】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-\text{SH}$ であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}$ （アリールアルキル） $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}$ （置換アリールアルキル） $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ である。

20

【0305】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-\text{SH}$ であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}$ （アリールアルキル） CH_2- または $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}$ （置換アリールアルキル） CH_2- である。

【0306】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-\text{SH}$ であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}$ （アリールアルキル）または $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}$ （置換アリールアルキル）である。

30

【0307】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-\text{SH}$ であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}_2\text{CH}$ （ $-\text{O}-$ アリールアルキル） $-\text{O}-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}$ （置換 $-\text{O}-$ アリールアルキル） $-\text{O}-\text{CH}_2-$ である。

【0308】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-\text{SH}$ であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}$ （ $-\text{O}-$ アリールアルキル） $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}$ （置換 $-\text{O}-$ アリールアルキル） $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ である。

【0309】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-\text{SH}$ であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}$ （ $-\text{O}-$ アリールアルキル） CH_2- または $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}$ （置換 $-\text{O}-$ アリールアルキル） CH_2- である。

40

【0310】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-\text{SH}$ であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}$ （ $-\text{O}-$ アリールアルキル）または $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}$ （置換 $-\text{O}-$ アリールアルキル）である。

【0311】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-\text{SH}$ であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}_2\text{CH}$ （ $-\text{アルキレン}-\text{O}-$ アリールアルキル） $-\text{O}-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}$ （置換 $-\text{アルキレン}-\text{O}-$ アリールアルキル） $-\text{O}-\text{CH}_2-$ である。

50

【0312】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 $X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH(-アルキレン-O-アリールアルキル)CH_2-O-CH_2-$ または $-CH(置換アルキレン-O-アリールアルキル)CH_2-O-CH_2-$ である。

【0313】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 $X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2-O-CH(-アルキレン-O-アリールアルキル)CH_2-$ または $-CH_2-O-CH(置換アルキレン-O-アリールアルキル)CH_2-$ である。

【0314】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 $X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2-O-CH_2CH(-アルキレン-O-アリールアルキル)-$ または $-CH_2-O-CH_2CH(置換アルキレン-O-アリールアルキル)-$ である。

10

【0315】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-O-$ または $-NR^5-$ である。

【0316】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 Y^1 および Y^2 は、両方とも $-O-$ である。

【0317】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-O-$ または共有結合である。

20

【0318】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 R^1 および R^2 は、各々独立して、 H 、アルキル、 $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ 、アリールまたは置換アリールである。

【0319】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 Y^1 および Y^2 は、両方とも $-O-$ であり、 R^1 および R^2 は、各々独立して、 H またはアルキルである。

【0320】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 Y^1 および Y^2 は、両方とも $-O-$ であり、 R^1 および R^2 は、各々 H である。

30

【0321】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり、 R^1 および R^2 は、各々独立して、 H 、アルキル、 $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ 、アリールまたは置換アリールである。

【0322】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 Y^1 は、 $-NR^5-$ であり； Y^2 は、 $-O-$ であり； R^1 は、アルキルまたは $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ であり；そして R^2 は、アリールまたは置換アリールである。

【0323】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 Y^1 は、 $-NR^5-$ であり； Y^2 は、 $-O-$ であり； R^1 は、 $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ であり；そして R^2 は、アリールである。

40

【0324】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 Y^1 は、 $-O-$ であり； Y^2 は、共有結合であり； R^1 は、 H であり；そして R^2 は、アルキル、アリールまたは置換アリールである。

【0325】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 および Y^2 は、両方とも $-O-$ であり； R^1 および R^2 は、両方とも H であ

50

り；そして L^1 は、フェニレンである。

【0326】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 および Y^2 は、両方とも $-O-$ であり； R^1 および R^2 は、両方ともHであり；そして L^1 および X^2 は、両方とも共有結合である。

【0327】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 および Y^2 は、両方とも $-O-$ であり； L^1 は、 $-O-$ であり； R^1 は、Hまたはアルキルであり； R^2 は、Hであり；そして X^2 は、アルキレンである。

【0328】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 は、 $-O-$ であり； Y^2 は、共有結合であり； L^1 は、フェニレンであり； R^1 は、Hであり； R^2 は、アリールであり；そして X^2 は、アルキレンである。

【0329】

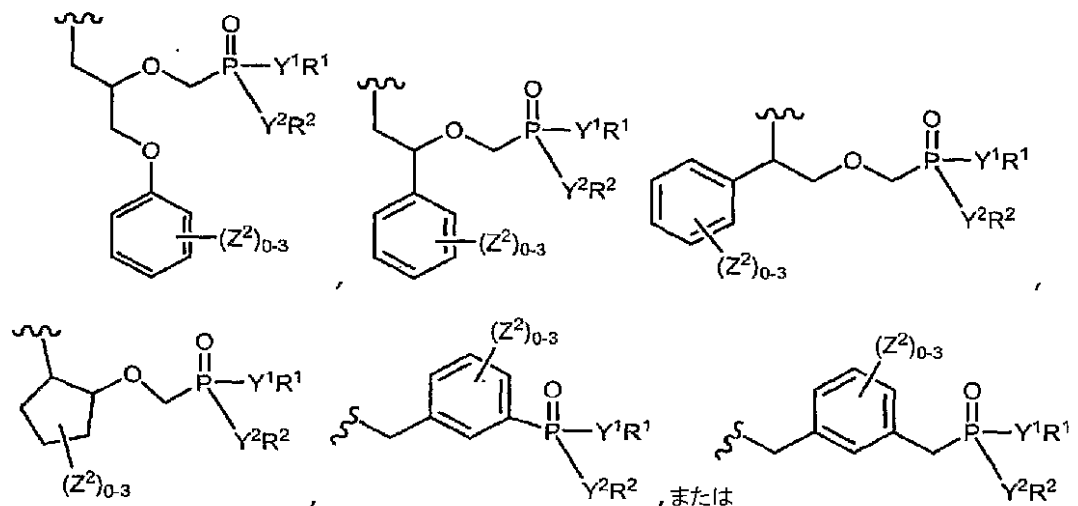
式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $-SH$ であり、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 は、 $-NH-$ であり； Y^2 は、 $-O-$ であり； L^1 は、フェニレンであり； X^2 は、アルキレンであり； R^1 は、 $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ であり；そして R^2 は、フェニルである。

【0330】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OHであり、 $X^1-L_1-X^2-P$ (O) ($Y^1 R^1$) ($Y^2 R^2$) は：

【0331】

【化6】



であり、ここで、 Z^2 は、ハロ、アルキル、ハロアルキルおよびアルコキシからなる群から選択される。

【0332】

式Iaの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH、 $-SH$ 、 $-NH(R^5)$ であり、 X^1 および X^2 は、アルキレンであり； Y^1 は、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり； Y^2 は、 $-O-$ または $-NR^5-$ であり； L^1 は、アリーレンであり； R^1 は、H、アルキルまたは $-アルキレン-C(O)-O-R^5$ であり； R^2 は、H、アルキルまたはアリールであり； R^3 は、アルキルまたはヘテロアルキルであり； L^2 は、結合であり、 R^3 は、置換アルキルであり、ここで、その置換アルキルは、本明細書中で定義または例示されるアルキルである。その置換基としては、アミノ、アミド、ヘテロアルキルなどが挙げられ得る。置換アルキルの非限定的な例としては、 $-CH_2-NH_2$ 、 $-CH_2-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-C(O)-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-C(O)-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-NH-C(O)-$

CH_2-CH_3 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ または $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ が挙げられる。

【0333】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH 、 $-\text{SH}$ または $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ であり、 X^1 は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)-$ である。

10

【0334】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH 、 $-\text{SH}$ または $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンである。

【0335】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH 、 $-\text{SH}$ または $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ であり、 $-\text{X}^1-\text{L}^1-$ は、 $-\text{CH}_2$ -フェニレンである。

20

【0336】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH 、 $-\text{SH}$ または $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、 $-\text{O}-$ である。

【0337】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH 、 $-\text{SH}$ または $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ であり、 $-\text{X}^1-\text{L}^1-$ は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-$ である。

【0338】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH 、 $-\text{SH}$ または $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、共有結合である。

30

【0339】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH 、 $-\text{SH}$ または $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンであり、 X^2 は、アルキレンである。

【0340】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH 、 $-\text{SH}$ または $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}_2$ -フェニレン- CH_2- である。

40

【0341】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH 、 $-\text{SH}$ または $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ であり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-$ は、 $-\text{CH}_2-(1, 3\text{-フェニレン})-\text{CH}_2-$ である。

【0342】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH 、 $-\text{SH}$ または $-\text{NH}(\text{R}^5)$

50

であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-NH-C(O)-CH_3$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンであり、 X^2 は、共有結合である。

【0343】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH、 $-SH$ または $-NH(R^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-NH-C(O)-CH_3$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンであり、 X^2 は、共有結合であり、 $X^1-L^1-X^2$ は、 $-CH_2$ -フェニレンである。

【0344】

10

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH、 $-SH$ または $-NH(R^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-NH-C(O)-CH_3$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、アリーレンまたは置換アリーレンであり、 X^2 は、共有結合であり、 $X^1-L^1-X^2$ は、 $-CH_2-(1, 3$ -フェニレン)-または $-CH_2-(1, 4$ -フェニレン)-である。

【0345】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH、 $-SH$ または $-NH(R^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-NH-C(O)-CH_3$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、 $-O-$ であり、 X^2 は、アルキレンである。

20

【0346】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH、 $-SH$ または $-NH(R^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-NH-C(O)-CH_3$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 L^1 は、 $-O-$ であり、 X^2 は、 $-CH_2-$ である。

【0347】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH、 $-SH$ または $-NH(R^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-NH-C(O)-CH_3$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 $X^1-L^1-X^2$ は、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2$ または $-CH_2-CH(CH_3)-O-CH_2$ である。

30

【0348】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH、 $-SH$ または $-NH(R^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-NH-C(O)-CH_3$ であり、 X^1 は、アルキレン、 $X^1-L^1-X^2$ は、 $-CH_2-O-CH_2-CH_2$ または $-CH(CH_3)-O-CH_2-CH_2$ である。

【0349】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH、 $-SH$ または $-NH(R^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-NH-C(O)-CH_3$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 $X^1-L^1-X^2$ は、 $-CH_2-CH$ (アリール)- $O-CH_2$ または $-CH_2-CH$ (置換アリール)- $O-CH_2$ である。

40

【0350】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH、 $-SH$ または $-NH(R^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-NH-C(O)-CH_3$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 $X^1-L^1-X^2$ は、 $-CH$ (アリール)- CH_2-O-CH_2 または $-CH$ (置換アリール)- CH_2-O-CH_2 である。

【0351】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH、 $-SH$ または $-NH(R^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-NH-C$

50

(O) - CH₃ であり、X¹ は、アルキレンであり、X¹ - L¹ - X² - は、- CH₂ - O - CH (アリール) CH₂ - または - CH₂ - O - CH (置換アリール) CH₂ - である。

【0352】

式 I a の化合物の別の実施形態において、R⁴ は、OH、- SH または - NH (R⁵) であり、L² は、共有結合であり、R³ は、- CH₂ - NH₂ または - CH₂ - NH - C (O) - CH₃ であり、X¹ は、アルキレンであり、X¹ - L¹ - X² - は、- CH₂ - O - CH₂ CH (アリール) - または - CH₂ - O - CH₂ CH (置換アリール) - である。

【0353】

式 I a の化合物の別の実施形態において、R⁴ は、OH、- SH または - NH (R⁵) であり、L² は、共有結合であり、R³ は、- CH₂ - NH₂ または - CH₂ - NH - C (O) - CH₃ であり、X¹ は、アルキレンであり、X¹ - L¹ - X² - は、- CH₂ CH (アリールアルキル) - O - CH₂ - または - CH₂ CH (置換アリールアルキル) - O - CH₂ - である。

【0354】

式 I a の化合物の別の実施形態において、R⁴ は、OH、- SH または - NH (R⁵) であり、L² は、共有結合であり、R³ は、- CH₂ - NH₂ または - CH₂ - NH - C (O) - CH₃ であり、X¹ は、アルキレンであり、X¹ - L¹ - X² - は、- CH (アリールアルキル) CH₂ - O - CH₂ - または - CH (置換アリールアルキル) CH₂ - O - CH₂ - である。

【0355】

式 I a の化合物の別の実施形態において、R⁴ は、OH、- SH または - NH (R⁵) であり、L² は、共有結合であり、R³ は、- CH₂ - NH₂ または - CH₂ - NH - C (O) - CH₃ であり、X¹ は、アルキレンであり、X¹ - L¹ - X² - は、- CH₂ - O - CH (アリールアルキル) CH₂ - または - CH₂ - O - CH (置換アリールアルキル) CH₂ - である。

【0356】

式 I a の化合物の別の実施形態において、R⁴ は、OH、- SH または - NH (R⁵) であり、L² は、共有結合であり、R³ は、- CH₂ - NH₂ または - CH₂ - NH - C (O) - CH₃ であり、X¹ は、アルキレンであり、X¹ - L¹ - X² - は、- CH₂ - O - CH₂ CH (アリールアルキル) - または - CH₂ - O - CH₂ CH (置換アリールアルキル) - である。

【0357】

式 I a の化合物の別の実施形態において、R⁴ は、OH、- SH または - NH (R⁵) であり、L² は、共有結合であり、R³ は、- CH₂ - NH₂ または - CH₂ - NH - C (O) - CH₃ であり、X¹ は、アルキレンであり、X¹ - L¹ - X² - は、- CH₂ CH (-O-アリールアルキル) - O - CH₂ - または - CH₂ CH (置換-O-アリールアルキル) - O - CH₂ - である。

【0358】

式 I a の化合物の別の実施形態において、R⁴ は、OH、- SH または - NH (R⁵) であり、L² は、共有結合であり、R³ は、- CH₂ - NH₂ または - CH₂ - NH - C (O) - CH₃、X¹ は、アルキレンであり、X¹ - L¹ - X² - は、- CH (-O-アリールアルキル) CH₂ - O - CH₂ - または - CH (置換-O-アリールアルキル) CH₂ - O - CH₂ - である。

【0359】

式 I a の化合物の別の実施形態において、R⁴ は、OH、- SH または - NH (R⁵) であり、L² は、共有結合であり、R³ は、- CH₂ - NH₂ または - CH₂ - NH - C (O) - CH₃ であり、X¹ は、アルキレンであり、X¹ - L¹ - X² - は、- CH₂ - O - CH (-O-アリールアルキル) CH₂ - または - CH₂ - O - CH (置換-O-ア

10

20

30

40

50

リールアルキル) CH_2 - である。

【0360】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH 、 $-\text{SH}$ または $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2$ は、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(-\text{O}-\text{アリールアルキル})$ - または $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}$ (置換 $-\text{O}-\text{アリールアルキル}$) - である。

【0361】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH 、 $-\text{SH}$ または $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2$ は、 $-\text{CH}_2\text{CH}(-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{アリールアルキル})-\text{O}-\text{CH}_2$ - または $-\text{CH}_2\text{CH}$ (置換 $-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{アリールアルキル})-\text{O}-\text{CH}_2$ - である。

10

【0362】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH 、 $-\text{SH}$ または $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2$ は、 $-\text{CH}(-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{アリールアルキル})\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$ - または $-\text{CH}$ (置換 $-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{アリールアルキル})\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$ - である。

【0363】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH 、 $-\text{SH}$ または $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2$ は、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}(-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{アリールアルキル})\text{CH}_2$ - または $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}$ (置換 $-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{アリールアルキル})\text{CH}_2$ - である。

20

【0364】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH 、 $-\text{SH}$ または $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ であり、 X^1 は、アルキレンであり、 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2$ は、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{アリールアルキル})$ - または $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}$ (置換 $-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{アリールアルキル})$ - である。

30

【0365】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH 、 $-\text{SH}$ または $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ であり、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-\text{O}-$ または $-\text{NR}^5-$ である。

【0366】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH 、 $-\text{SH}$ または $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ であり、 Y^1 および Y^2 は、両方とも $-\text{O}-$ である。

40

【0367】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH 、 $-\text{SH}$ または $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ であり、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、 $-\text{O}-$ または共有結合である。

【0368】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 OH 、 $-\text{SH}$ または $-\text{NH}(\text{R}^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ であり、 R^1 および R^2 は、各々独立して、 H 、アルキル、 $-\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ 、アリールまたは置換アリールである。

50

【0369】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH、-SHまたは-NH(R^5)であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-NH-C(O)-CH_3$ であり、 Y^1 および Y^2 は、両方とも-O-であり、 R^1 および R^2 は、各々独立して、Hまたはアルキルである。

【0370】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH、-SHまたは-NH(R^5)であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-NH-C(O)-CH_3$ であり、 Y^1 および Y^2 は、両方とも-O-であり、 R^1 および R^2 は、各々Hである。

10

【0371】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH、-SHまたは-NH(R^5)であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-NH-C(O)-CH_3$ であり、 Y^1 および Y^2 は、各々独立して、-O-または-NR⁵-であり、 R^1 および R^2 は、各々独立して、H、アルキル、-アルキレン-C(O)-OR⁵、アリールまたは置換アリールである。

【0372】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH、-SHまたは-NH(R^5)であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-NH-C(O)-CH_3$ 、 Y^1 は、-NR⁵-であり； Y^2 は、-O-であり； R^1 は、アルキルまたは-アルキレン-C(O)-OR⁵であり；そして R^2 は、アリールまたは置換アリールである。

20

【0373】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH、-SHまたは-NH(R^5)であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-NH-C(O)-CH_3$ 、 Y^1 は、-NR⁵-であり； Y^2 は、-O-であり； R^1 は、-アルキレン-C(O)-OR⁵であり；そして R^2 は、アリールである。

【0374】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH、-SHまたは-NH(R^5)であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-NH-C(O)-CH_3$ 、 Y^1 は、-O-であり； Y^2 は、共有結合であり； R^1 は、Hであり；そして R^2 は、アルキル、アリールまたは置換アリールである。

30

【0375】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH、-SHまたは-NH(R^5)であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-NH-C(O)-CH_3$ であり、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 および Y^2 は、両方とも-O-であり； R^1 および R^2 は、両方ともHであり；そして L^1 は、フェニレンである。

【0376】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH、-SHまたは-NH(R^5)であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-NH-C(O)-CH_3$ であり、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 および Y^2 は、両方とも-O-であり； R^1 および R^2 は、両方ともHであり；そして L^1 および X^2 は、両方とも共有結合である。

40

【0377】

式I aの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH、-SHまたは-NH(R^5)であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-NH-C(O)-CH_3$ であり、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 および Y^2 は、両方とも-O-であり； L^1 は、-O-であり； R^1 は、Hまたはアルキルであり； R^2 は、Hであり；そして X^2 は、アルキレンである。

【0378】

50

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH、 $-SH$ または $-NH(R^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-NH-C(O)-CH_3$ であり、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 は、 $-O-$ であり； Y^2 は、共有結合であり； L^1 は、フェニレンであり； R^1 は、H であり； R^2 は、アリールであり；そして X^2 は、アルキレンである。

【0379】

式 I a の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、OH、 $-SH$ または $-NH(R^5)$ であり、 L^2 は、共有結合であり、 R^3 は、 $-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-NH-C(O)-CH_3$ であり、 X^1 は、アルキレンであり； Y^1 は、 $-NH-$ であり； Y^2 は、 $-O-$ であり； L^1 は、フェニレンであり； X^2 は、アルキレンであり； R^1 は、 $-アル$ 10
キレン $-C(O)-O-R^5$ であり；そして R^2 は、フェニルである。

【0380】

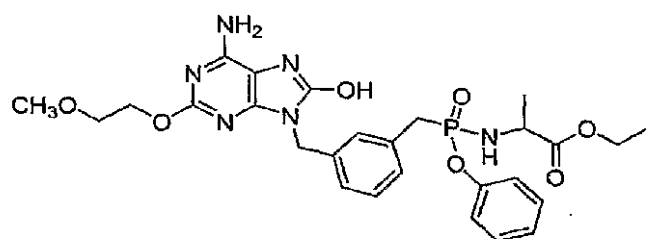
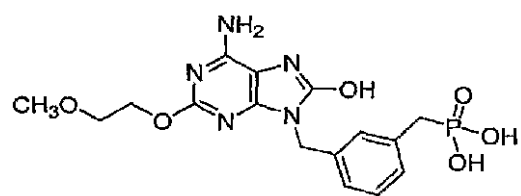
式 I a の化合物の上の実施形態において、 R^5 、 R^6 および R^7 の各々は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルまたは置換ヘテロシクリルアルキルである。

【0381】

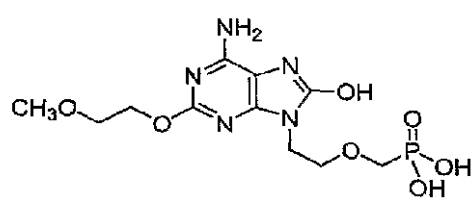
式 I a の化合物の別の実施形態において、化合物は：

【0382】

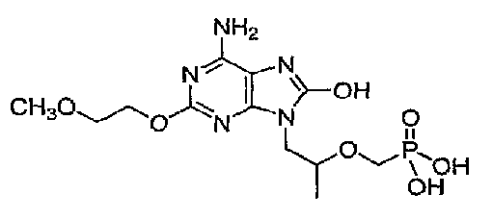
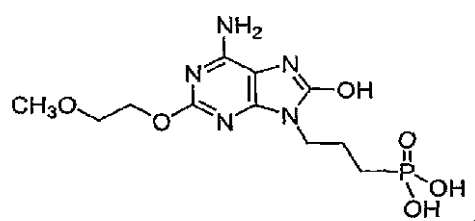
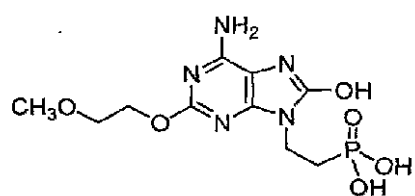
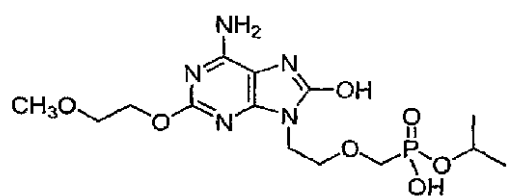
【化 7】



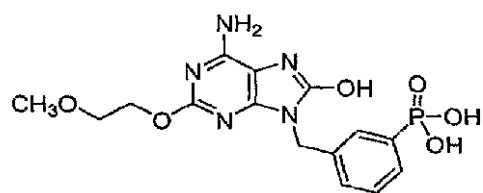
10



20



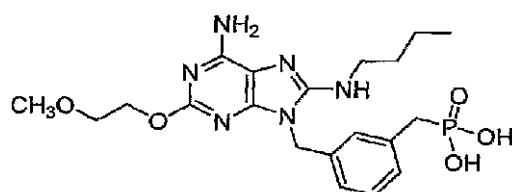
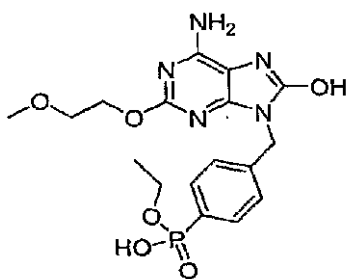
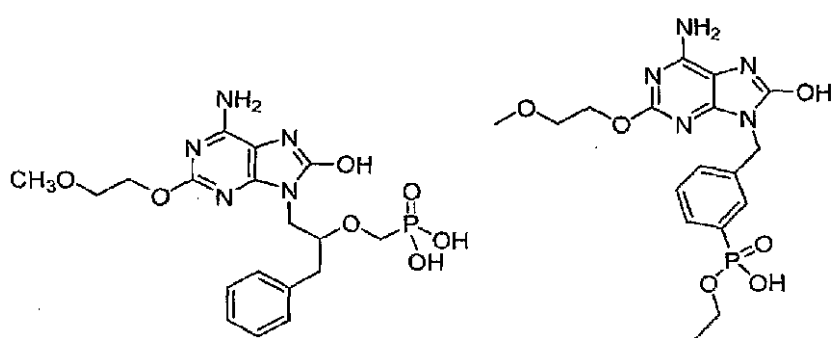
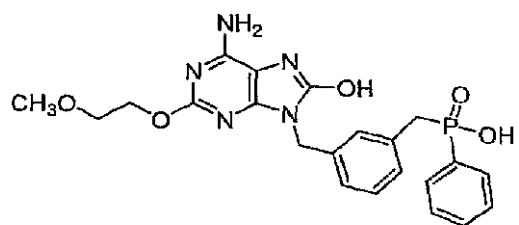
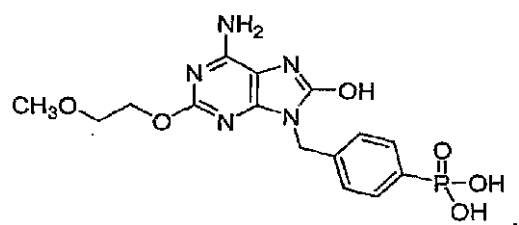
30



【 0 3 8 3 】

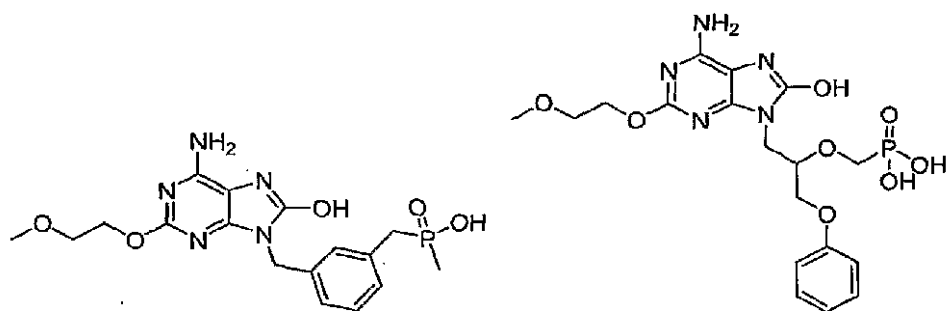
40

【化 8】

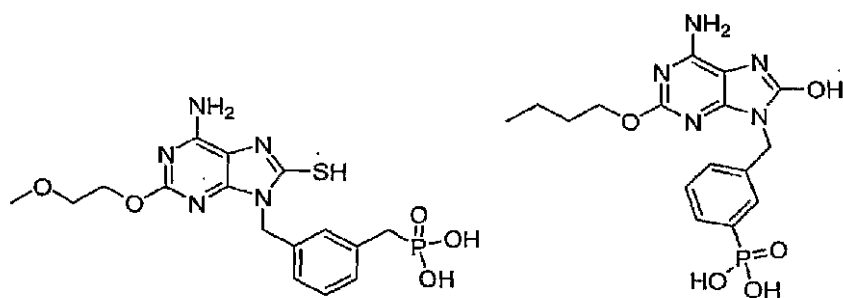
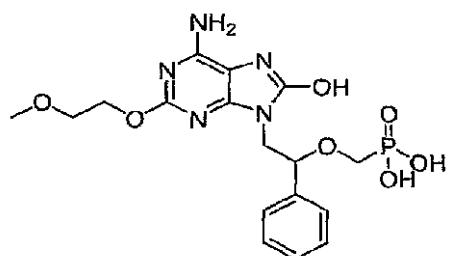


【 0 3 8 4 】

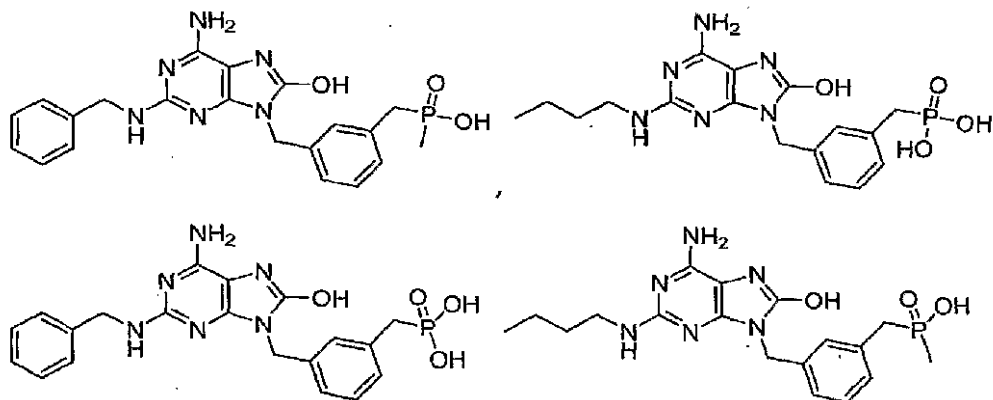
【化 9】



10



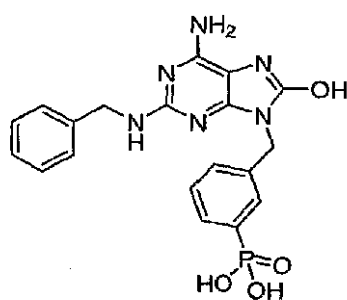
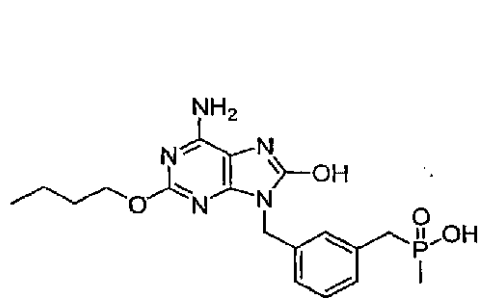
20



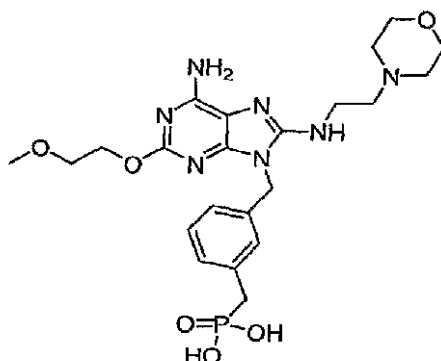
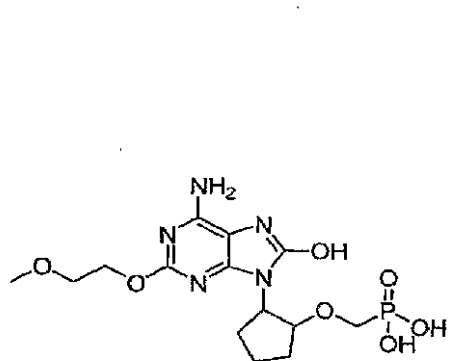
30

【0385】

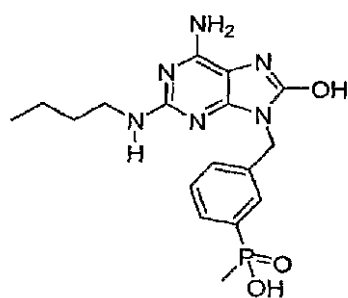
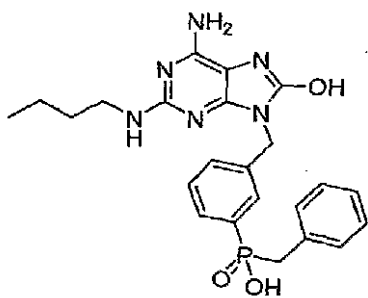
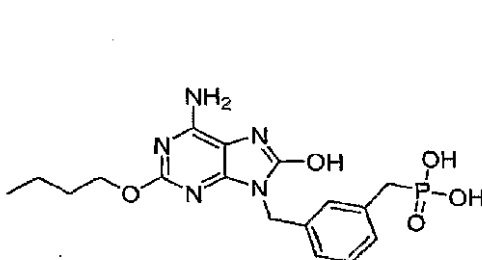
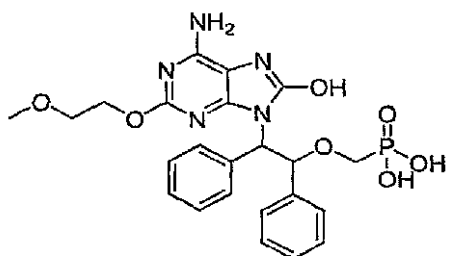
【化 10】



10



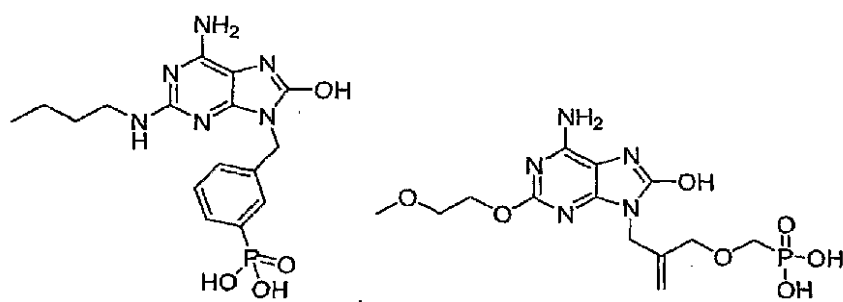
20



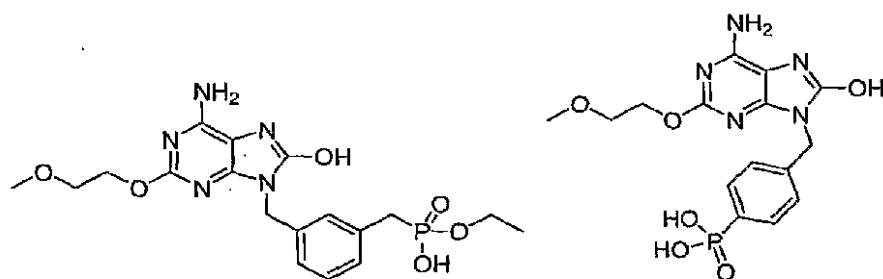
30

【0386】

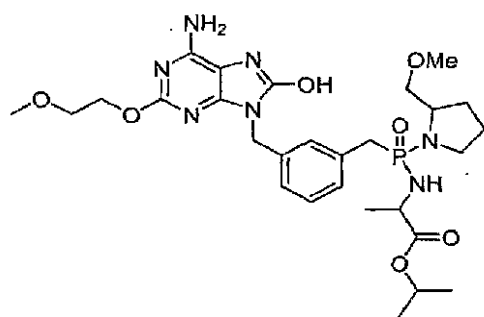
【化 1 1】



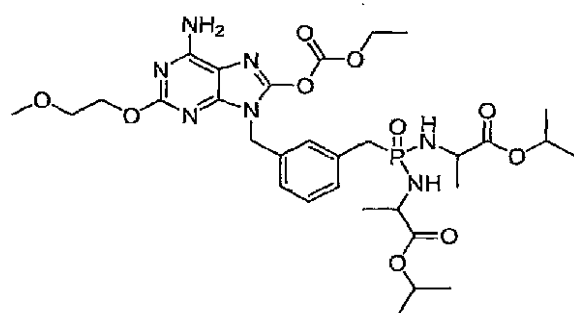
10



20

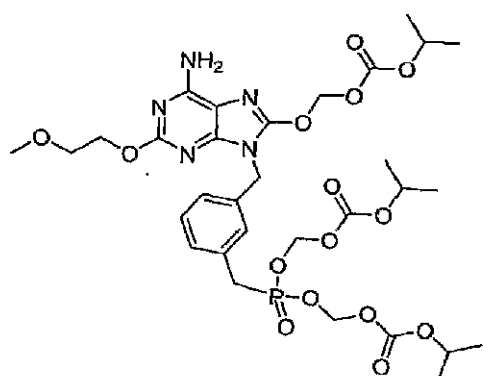
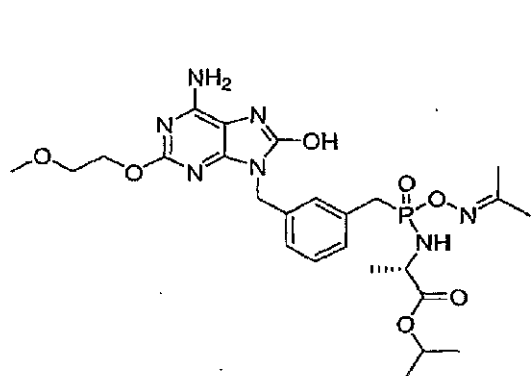


30

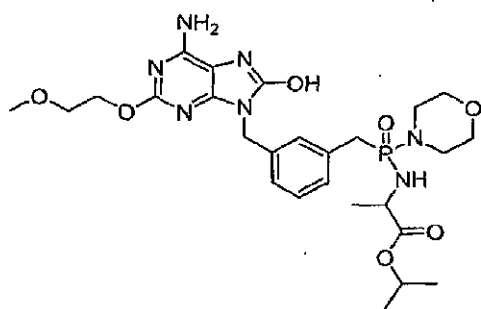


【 0 3 8 7】

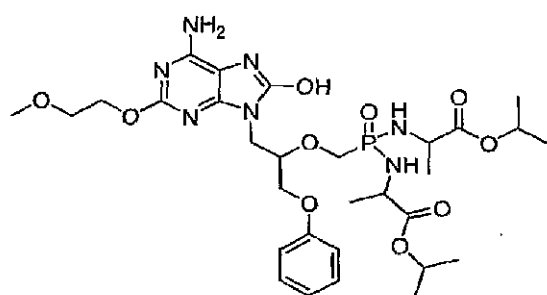
【化 1 2】



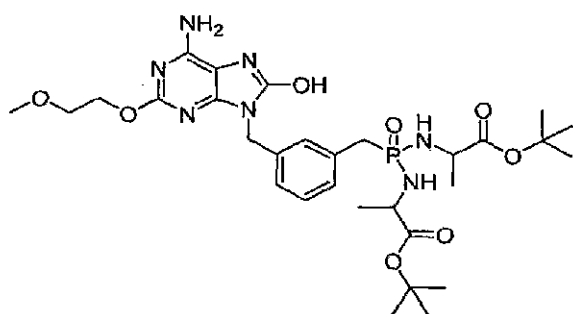
10



20



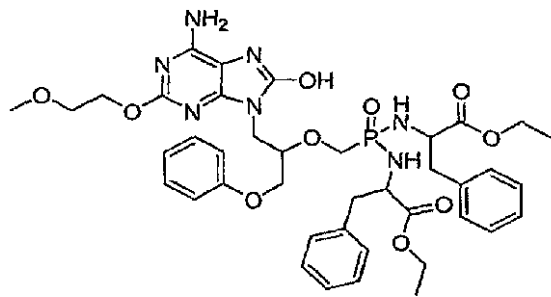
30



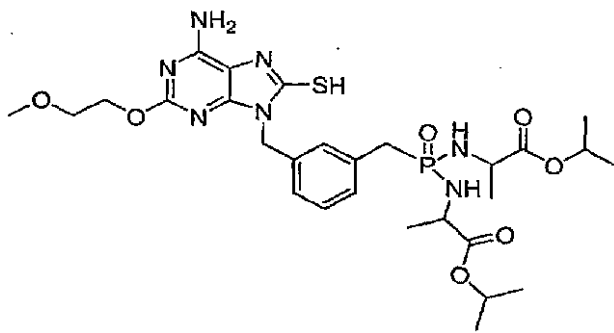
【 0 3 8 8 】

40

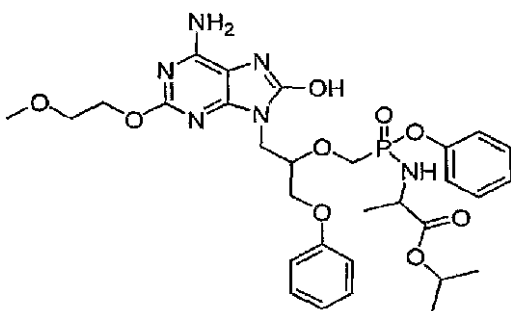
【化 1 3】



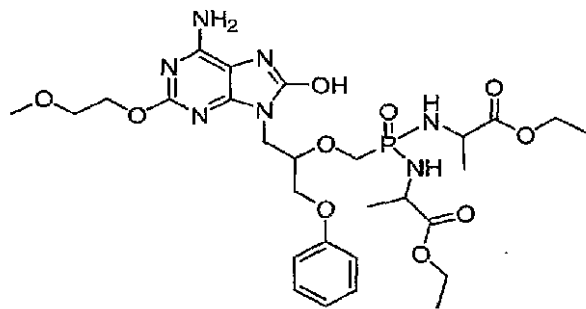
10



20

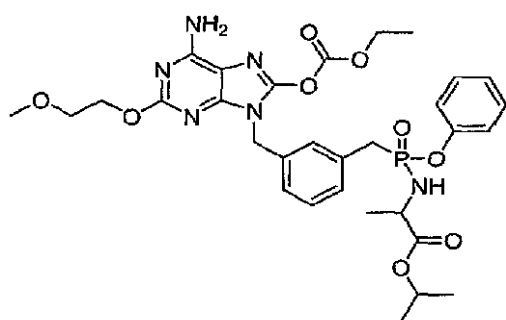


30

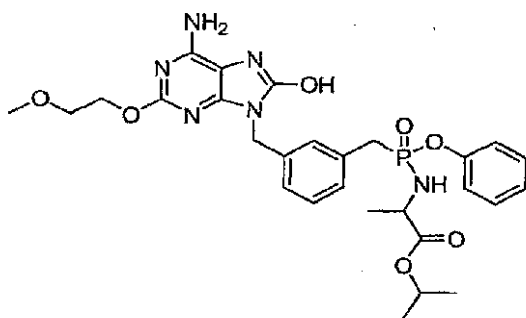


【 0 3 8 9 】

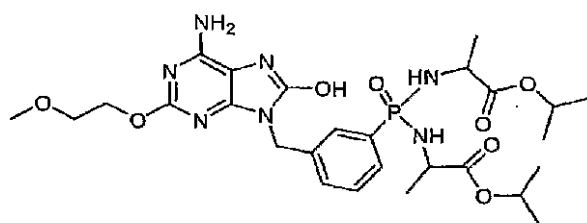
【化 1 4】



10



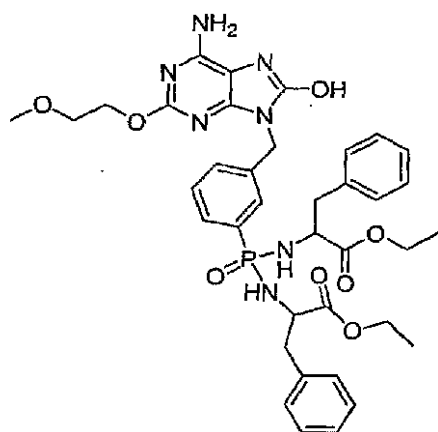
20



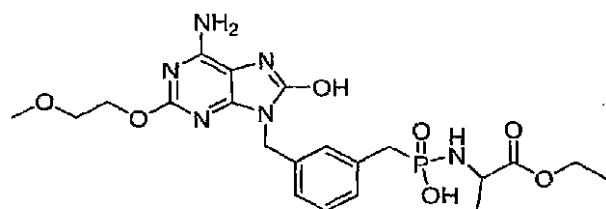
30

【 0 3 9 0 】

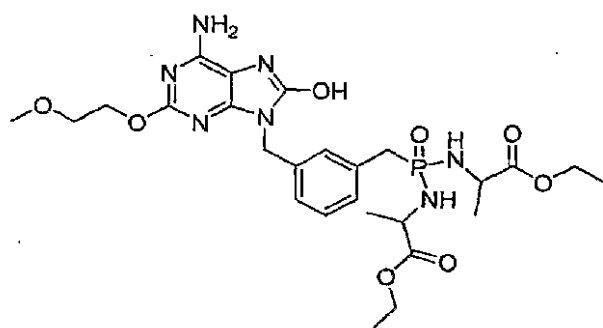
【化 1 5】



10



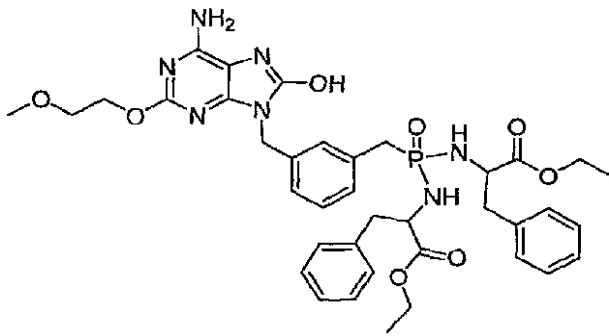
20



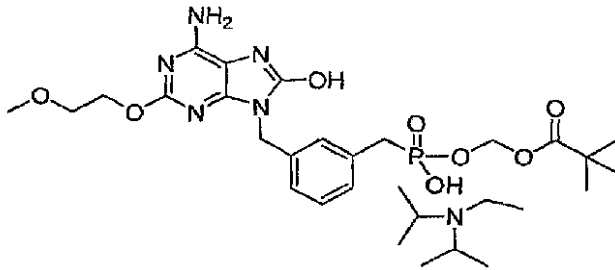
【 0 3 9 1 】

30

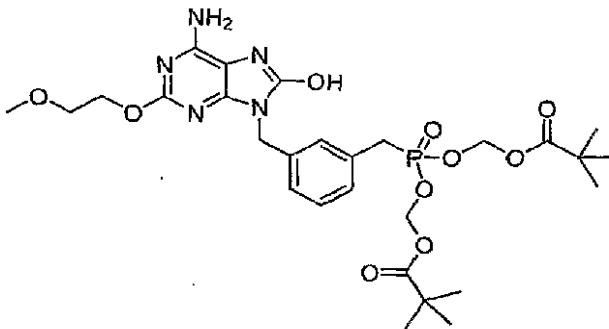
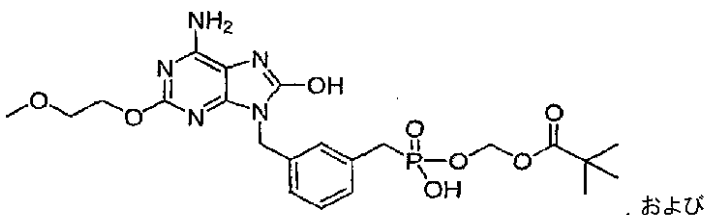
【化 1 6】



10



20



30

またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステルからなる群から選択される。

【0392】

式 I I a の化合物

1つの実施形態において、本願は、本明細書中に記載されるような式 I I a の化合物を提供する。

40

【0393】

式 I I a の化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレン、置換アルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、アルキニレンまたは置換アルキニレンである。

【0394】

式 I I a の化合物の別の実施形態において、 X^1 は、 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ である。

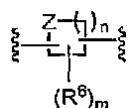
【0395】

式 I I a の化合物の別の実施形態において、 X^1 は、カルボシクリレン、置換カルボシクリレン、ヘテロシクリレンまたは置換ヘテロシクリレンである。

【0396】

50

式 I I a の化合物の別の実施形態において、 X^1 は、
 【0397】
 【化17】



であり、ここで、Zは、O、 NR^7 または S であり；各 R^6 は、独立して、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、N-アルキルアミノ、N、N-ジアルキルアミノ、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルまたは置換ヘテロシクリルアルキルであり； R^7 は、H、アルキル、置換アルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルまたは置換ヘテロシクリルアルキルであり；nは、1、2、3、4または5であり；そしてnが1であるとき、mは、0、1または2であり；nが2であるとき、mは、0、1、2または3であり；nが3であるとき、mは、0、1、2、3または4であり；nが4であるとき、mは、0、1、1、3、4または5であり；そしてnが5であるとき、mは、0、1、2、3、4、5または6である。

【0398】

式 I I a の化合物の別の実施形態において、 L^1 は、共有結合である。

【0399】

式 I I a の化合物の別の実施形態において、 L^1 は、 $-NR^3-$ または $-O-$ である。

【0400】

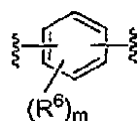
式 I I a の化合物の別の実施形態において、 L^1 は、アリーレン、置換アリーレン、ヘテロシクリレン、置換ヘテロシクリレン、カルボシクリレンまたは置換カルボシクリレンである。

【0401】

式 I I a の化合物の別の実施形態において、 L^1 は、

【0402】

【化18】



であり；ここで、mは、0、1、2、3または4であり；そして各 R^6 は、独立して、H、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、N-アルキルアミノ、N、N-ジアルキルアミノ、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルまたは置換ヘテロシクリルアルキルである。

【0403】

式 I I a の化合物の別の実施形態において、 Y^1 は、共有結合であり；そして Y^2 は、 $-O-$ または $-NR^4-$ である。

【0404】

式 I I a の化合物の別の実施形態において、 Y^1 は、 $-O-$ であり；そして $Y^2 - NR^4$ である。

【0405】

式 I I a の化合物の別の実施形態において、 Y^1 および Y^2 は、両方とも $-O-$ である

。

【0406】

式 I I a の化合物の別の実施形態において、 Y^1 および Y^2 は、両方とも $-NR^4-$ である。

【0407】

式 I I a の化合物の別の実施形態において、 R^1 および R^2 は、各々独立して、H、アルキルまたは置換アルキルである。

【0408】

式 I I a の化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンまたは置換アルキレンであり； L^1 は、共有結合であり；そして X^2 は、共有結合、アルキレンまたは置換アルキレンである。

10

【0409】

式 I I a の化合物の別の実施形態において、 $-X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2CH_2-$ である。

【0410】

式 I I a の化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンまたは置換アルキレンであり； L^1 は、共有結合であり；そして X^2 は、共有結合、アルキレンまたは置換アルキレンであり； Y^1 および Y^2 は、両方とも $-O-$ であり；そして R^1 および R^2 は、各々独立して、H、アルキルまたは置換アルキルである。

20

【0411】

式 I I a の化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンまたは置換アルキレンであり； L^1 は、 $-NR^3-$ または $-O-$ であり；そして X^2 は、共有結合、アルキレンまたは置換アルキレンである。

【0412】

式 I I a の化合物の別の実施形態において、 $-X^1-L^1-X^2-$ は、 $-CH_2CH_2-O-CH_2-$ である。

【0413】

式 I I a の化合物の別の実施形態において、 X^1 は、アルキレンまたは置換アルキレンであり； L^1 は、 $-NR^3-$ または $-O-$ であり；そして X^2 は、共有結合、アルキレンまたは置換アルキレンであり； Y^1 および Y^2 は、両方とも $-O-$ であり；そして R^1 および R^2 は、各々独立して、H、アルキルまたは置換アルキルである。

30

【0414】

式 I I a の化合物の別の実施形態において、 X^3 は、アルキレンまたは置換アルキレンであり； L^1 は、アリーレン、置換アリーレン、ヘテロシクリレン、置換ヘテロシクリレン、カルボシクリレンまたは置換カルボシクリレンであり；そして X^2 は、共有結合、アルキレンまたは置換アルキレンである。

【0415】

式 I I a の化合物の別の実施形態において、 X^1 は、カルボシクリレン、置換カルボシクリレン、ヘテロシクリレンまたは置換ヘテロシクリレンであり； L^1 は、共有結合であり；そして X^2 は、共有結合、アルキレンまたは置換アルキレンである。

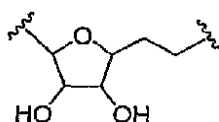
40

【0416】

式 I I a の化合物の別の実施形態において、 $-X^1-L^1-X^2-$ は、

【0417】

【化19】



である。

【0418】

50

式 I I a の化合物の別の実施形態において、 X^1 は、カルボシクリレン、置換カルボシクリレン、ヘテロシクリレンまたは置換ヘテロシクリレンであり； L^1 は、共有結合であり； X^2 は、共有結合、アルキレンまたは置換アルキレンであり； Y^1 および Y^2 は、両方とも $-O-$ であり；そして R^1 および R^2 は、各々独立して、H、アルキルまたは置換アルキルである。

【0419】

式 I I a の化合物の上の実施形態において、 R^3 、 R^4 および R^5 の各々は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、カルボシクリル、置換カルボシクリル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルまたは置換ヘテロシクリルアルキルである。

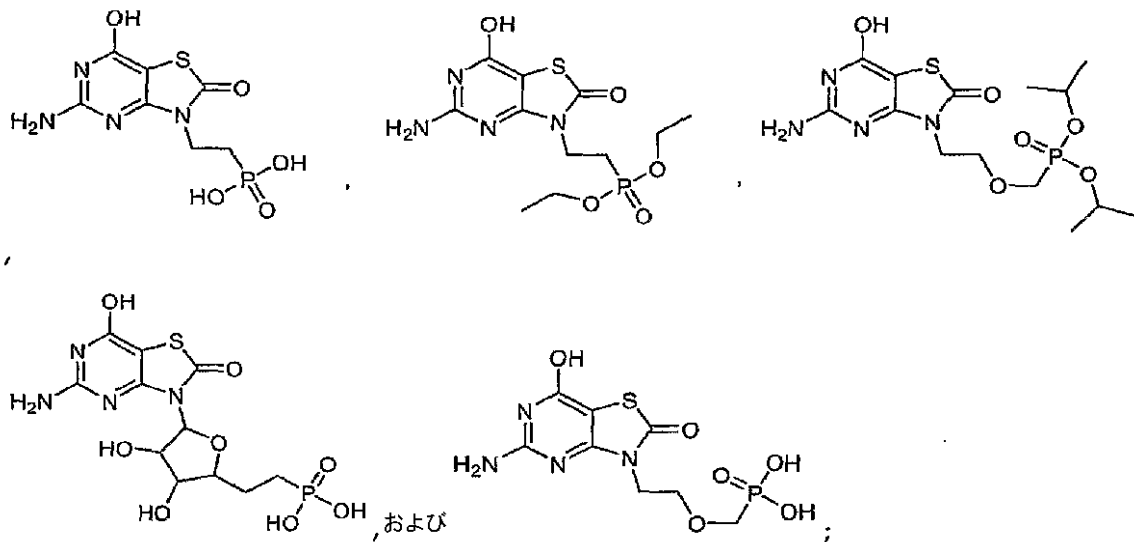
10

【0420】

式 I I a の化合物の別の実施形態において、化合物は：

【0421】

【化20】



20

30

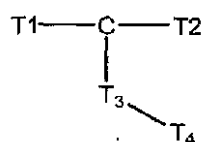
またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステルからなる群から選択される。

【0422】

さらになおも別の実施形態において、式 I または I I の化合物は、一般式 I I I の化合物：

【0423】

【化21】



40

式 III

として、以下の表の様式（表6）において命名する。

【0424】

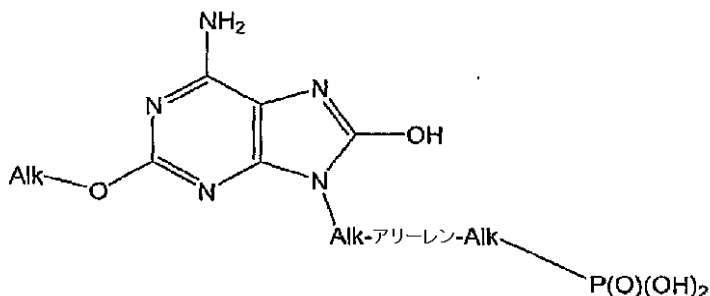
一般式 I または I I の化合物は、4つの部分 T 1、T 2、T 3 および T 4 で置換される「コア」構造（C）として示される。そのコア構造 C は、表 1 に示されている。T 1、T 2、T 3 および T 4 の連結の点は、表 1 に示されている各コア構造上に示されている。表 2～5 は、それぞれ T 1、T 2、T 3 および T 4 部分の構造を示している。そのコア構造

50

Cの連結の点は、T 1、T 2、T 3およびT 4の構造の各々において示されている。表 1におけるコア構造Cおよび表 2～5における置換基T 1、T 2、T 3およびT 4の各々は、文字および数字を含む「コード」によって表されている。式 I I I の化合物の各構造は、以下のシンタックス：T 1、T 2、T 3、T 4を使用して、各構造部分を表す「コード」を組み合わせることによって表形式で明示され得る。従って、例えば、T 1 A、T 2 A、T 3 AおよびT 4 Aは、以下の構造：

【0 4 2 5】

【化 2 2】



10

を表す。

【0 4 2 6】

表 1～5 に示される構造において、用語「A l k」は、置換または非置換のアルキルまたはアルキレン基を意味し、ここで、用語「アルキル」および「アルキレン」は、本明細書中で定義されるとおりである。「A l k」は、一価と示されるとき、アルキル基を意味し、また、二価と示されるとき、アルキレン基を意味する。「H e t」は、置換または非置換のヘテロシクリルまたはヘテロシクリレン基であり、ここで、用語「ヘテロシクリル」は、本明細書中で定義されるとおりであり、用語「ヘテロシクリレン」は、水素原子が開放原子価で置換される（アルキレンと類似して）ことによって、二価のヘテロシクリルを定義する、本明細書中で定義されるようなヘテロシクリル基を意味する。「H e t」は、一価と示されるときヘテロシクリルであり、また、二価と示されるときヘテロシクリレンである。「A r」は、置換または非置換のアリールまたはアリーレン基であり、ここで、用語「アリール」は、本明細書中で定義されるとおりであり、用語「アリーレン」は、水素原子が開放原子価で置換される（アルキレンに類似して）ことによって、二価のアリールを定義する、本明細書中で定義されるようなアリール基を意味する。「A r」は、一価と示されるときアリールであり、また、二価と示されるときアリーレンである。「A l k」、「H e t」および「A r」は、置換されるとき、本明細書中で定義または例示される置換基のいずれかで置換され得る。例えば、「A l k」の置換基としては、エーテル、ハロゲン、-OH、アミド、アミンなどが挙げられ得、「H e t」の置換基としては、アルキル、アリール、カルボニル、-OH、ハロゲンが挙げられ得、そして「A r」の置換基としては、アルキル、アリール、-OH、ハロゲンなどが挙げられ得るが、但し、生じる構造は、化学的に妥当なものであり、薬学的に許容可能な組成物での製剤化に対して十分に安定である化合物を提供し得るものである。

20

30

40

【0 4 2 7】

表 1：コア構造

【0 4 2 8】

【表 1】

コード	亜属構造
C1	

表 2 : T 1 構造

【 0 4 2 9 】

【表 2】

表示	T1 構造
T1A	－O－アルキル
T1B	－O－アルキレン－O－アルキル
T1C	－S－アルキル
T1D	－NH－置換または非置換アルキル
T1E	アルキル

表 3 : T 2 構造

【 0 4 3 0 】

【表 3】

表示	T2 構造
T2A	－OH
T2B	－SH
T2C	－NH－アルキル
T2D	－NH－アリアル
T2E	－NH ₂
T2F	－NH－(ヘテロシクリルアルキル)

表 4 : T 3 構造

【 0 4 3 1 】

【表 4】

表示	T3 構造
T3A	－アルキレン－アリーレン－アルキレン－T4(置換または非置換)
T3B	－アルキレン－O－アルキレン－T4(置換または非置換)
T3C	－アルキレン－T4(置換または非置換)
T3D	－アルキレン－アリーレン－T4(置換または非置換)
T3E	－アルキレン－カルボシクリレン－アルキレン－T4(置換または非置換)
T3F	－アルキレン－ヘテロアリーレン－アルキレン－T4(置換または非置換)
T3G	－アルキレン－ヘテロアリーレン－T4(置換または非置換)

10

20

30

40

50

表 5 : T 4 構造

【 0 4 3 2 】

【表 5】

表示	T4 構造
T4A	$-P(O)(OH)_2$
T4B	$-P(O)(O-アリール)(NH-置換または非置換アルキレン-C(O)-O-アルキル)$
T4C	$-P(O)(置換または非置換アルキル)(OH)$
T4D	$-P(O)(アリール)(O-置換または非置換アルキル)$
T4E	$-P(O)(NH-置換または非置換アルキレン-C(O)-O-アルキル)_2$
T4F	$-P(O)(アリールアルキル)(OH)$

10

表 6 : コア構造 (C 1) を有する式 I I I の化合物構造の列挙

【 0 4 3 3 】

【表 6 - 1】

T1A.T2A.T3A.T4A, T1B.T2A.T3A.T4A, T1C.T2A.T3A.T4A, T1D.T2A.T3A.T4A,
 T1E.T2A.T3A.T4A, T1A.T2B.T3A.T4A, T1B.T2B.T3A.T4A, T1C.T2B.T3A.T4A,
 T1D.T2B.T3A.T4A, T1E.T2B.T3A.T4A, T1A.T2C.T3A.T4A, T1B.T2C.T3A.T4A,
 T1C.T2C.T3A.T4A, T1D.T2C.T3A.T4A, T1E.T2C.T3A.T4A, T1A.T2D.T3A.T4A,
 T1B.T2D.T3A.T4A, T1C.T2D.T3A.T4A, T1D.T2D.T3A.T4A, T1E.T2D.T3A.T4A,
 T1A.T2E.T3A.T4A, T1B.T2E.T3A.T4A, T1C.T2E.T3A.T4A, T1D.T2E.T3A.T4A,
 T1E.T2E.T3A.T4A, T1A.T2F.T3A.T4A, T1B.T2F.T3A.T4A, T1C.T2F.T3A.T4A,
 T1D.T2F.T3A.T4A, T1E.T2F.T3A.T4A, T1A.T2A.T3B.T4A, T1B.T2A.T3B.T4A,
 T1C.T2A.T3B.T4A, T1D.T2A.T3B.T4A, T1E.T2A.T3B.T4A, T1A.T2B.T3B.T4A,
 T1B.T2B.T3B.T4A, T1C.T2B.T3B.T4A, T1D.T2B.T3B.T4A, T1E.T2B.T3B.T4A,
 T1A.T2C.T3B.T4A, T1B.T2C.T3B.T4A, T1C.T2C.T3B.T4A, T1D.T2C.T3B.T4A,
 T1E.T2C.T3B.T4A, T1A.T2D.T3B.T4A, T1B.T2D.T3B.T4A, T1C.T2D.T3B.T4A,
 T1D.T2D.T3B.T4A, T1E.T2D.T3B.T4A, T1A.T2E.T3B.T4A, T1B.T2E.T3B.T4A,

20

30

【 0 4 3 4 】

【表 6 - 2】

T1C.T2E.T3B.T4A, T1D.T2E.T3B.T4A, T1E.T2E.T3B.T4A, T1A.T2F.T3B.T4A, T1B.T2F.T3B.T4A, T1C.T2F.T3B.T4A, T1D.T2F.T3B.T4A, T1E.T2F.T3B.T4A, T1A.T2A.T3C.T4A, T1B.T2A.T3C.T4A, T1C.T2A.T3C.T4A, T1D.T2A.T3C.T4A, T1E.T2A.T3C.T4A, T1A.T2B.T3C.T4A, T1B.T2B.T3C.T4A, T1C.T2B.T3C.T4A, T1D.T2B.T3C.T4A, T1E.T2B.T3C.T4A, T1A.T2C.T3C.T4A, T1B.T2C.T3C.T4A, T1C.T2C.T3C.T4A, T1D.T2C.T3C.T4A, T1E.T2C.T3C.T4A, T1A.T2D.T3C.T4A, T1B.T2D.T3C.T4A, T1C.T2D.T3C.T4A, T1D.T2D.T3C.T4A, T1E.T2D.T3C.T4A, T1A.T2E.T3C.T4A, T1B.T2E.T3C.T4A, T1C.T2E.T3C.T4A, T1D.T2E.T3C.T4A, T1E.T2E.T3C.T4A, T1A.T2F.T3C.T4A, T1B.T2F.T3C.T4A, T1C.T2F.T3C.T4A, T1D.T2F.T3C.T4A, T1E.T2F.T3C.T4A, T1A.T2A.T3D.T4A, T1B.T2A.T3D.T4A, T1C.T2A.T3D.T4A, T1D.T2A.T3D.T4A, T1E.T2A.T3D.T4A, T1A.T2B.T3D.T4A, T1B.T2B.T3D.T4A, T1C.T2B.T3D.T4A, T1D.T2B.T3D.T4A, T1E.T2B.T3D.T4A, T1A.T2C.T3D.T4A, T1B.T2C.T3D.T4A, T1C.T2C.T3D.T4A, T1D.T2C.T3D.T4A, T1E.T2C.T3D.T4A, T1A.T2D.T3D.T4A, T1B.T2D.T3D.T4A, T1C.T2D.T3D.T4A, T1D.T2D.T3D.T4A, T1E.T2D.T3D.T4A, T1A.T2E.T3D.T4A, T1B.T2E.T3D.T4A, T1C.T2E.T3D.T4A, T1D.T2E.T3D.T4A, T1E.T2E.T3D.T4A, T1A.T2F.T3D.T4A, T1B.T2F.T3D.T4A, T1C.T2F.T3D.T4A, T1D.T2F.T3D.T4A, T1E.T2F.T3D.T4A, T1A.T2A.T3E.T4A, T1B.T2A.T3E.T4A, T1C.T2A.T3E.T4A, T1D.T2A.T3E.T4A, T1E.T2A.T3E.T4A, T1A.T2B.T3E.T4A, T1B.T2B.T3E.T4A, T1C.T2B.T3E.T4A, T1D.T2B.T3E.T4A, T1E.T2B.T3E.T4A, T1A.T2C.T3E.T4A, T1B.T2C.T3E.T4A, T1C.T2C.T3E.T4A, T1D.T2C.T3E.T4A, T1E.T2C.T3E.T4A, T1A.T2D.T3E.T4A, T1B.T2D.T3E.T4A, T1C.T2D.T3E.T4A, T1D.T2D.T3E.T4A, T1E.T2D.T3E.T4A, T1A.T2E.T3E.T4A, T1B.T2E.T3E.T4A, T1C.T2E.T3E.T4A, T1D.T2E.T3E.T4A, T1E.T2E.T3E.T4A, T1A.T2F.T3E.T4A, T1B.T2F.T3E.T4A, T1C.T2F.T3E.T4A, T1D.T2F.T3E.T4A, T1E.T2F.T3E.T4A, T1A.T2A.T3F.T4A, T1B.T2A.T3F.T4A, T1C.T2A.T3F.T4A, T1D.T2A.T3F.T4A, T1E.T2A.T3F.T4A, T1A.T2B.T3F.T4A, T1B.T2B.T3F.T4A, T1C.T2B.T3F.T4A, T1D.T2B.T3F.T4A, T1E.T2B.T3F.T4A, T1A.T2C.T3F.T4A, T1B.T2C.T3F.T4A, T1C.T2C.T3F.T4A, T1D.T2C.T3F.T4A, T1E.T2C.T3F.T4A, T1A.T2D.T3F.T4A, T1B.T2D.T3F.T4A, T1C.T2D.T3F.T4A,	10
	20
	30
	40

【 0 4 3 5 】

T1D.T2D.T3F.T4A, T1E.T2D.T3F.T4A, T1A.T2E.T3F.T4A, T1B.T2E.T3F.T4A,
T1C.T2E.T3F.T4A, T1D.T2E.T3F.T4A, T1E.T2E.T3F.T4A, T1A.T2F.T3F.T4A,
T1B.T2F.T3F.T4A, T1C.T2F.T3F.T4A, T1D.T2F.T3F.T4A, T1E.T2F.T3F.T4A,
T1A.T2A.T3G.T4A, T1B.T2A.T3G.T4A, T1C.T2A.T3G.T4A, T1D.T2A.T3G.T4A,
T1E.T2A.T3G.T4A, T1A.T2B.T3G.T4A, T1B.T2B.T3G.T4A, T1C.T2B.T3G.T4A,
T1D.T2B.T3G.T4A, T1E.T2B.T3G.T4A, T1A.T2C.T3G.T4A, T1B.T2C.T3G.T4A,
T1C.T2C.T3G.T4A, T1D.T2C.T3G.T4A, T1E.T2C.T3G.T4A, T1A.T2D.T3G.T4A,
T1B.T2D.T3G.T4A, T1C.T2D.T3G.T4A, T1D.T2D.T3G.T4A, T1E.T2D.T3G.T4A,
T1A.T2E.T3G.T4A, T1B.T2E.T3G.T4A, T1C.T2E.T3G.T4A, T1D.T2E.T3G.T4A,
T1E.T2E.T3G.T4A, T1A.T2F.T3G.T4A, T1B.T2F.T3G.T4A, T1C.T2F.T3G.T4A,
T1D.T2F.T3G.T4A, T1E.T2F.T3G.T4A, T1A.T2A.T3A.T4B, T1B.T2A.T3A.T4B,
T1C.T2A.T3A.T4B, T1D.T2A.T3A.T4B, T1E.T2A.T3A.T4B, T1A.T2B.T3A.T4B,
T1B.T2B.T3A.T4B, T1C.T2B.T3A.T4B, T1D.T2B.T3A.T4B, T1E.T2B.T3A.T4B,
T1A.T2C.T3A.T4B, T1B.T2C.T3A.T4B, T1C.T2C.T3A.T4B, T1D.T2C.T3A.T4B,
T1E.T2C.T3A.T4B, T1A.T2D.T3A.T4B, T1B.T2D.T3A.T4B, T1C.T2D.T3A.T4B,
T1D.T2D.T3A.T4B, T1E.T2D.T3A.T4B, T1A.T2E.T3A.T4B, T1B.T2E.T3A.T4B,
T1C.T2E.T3A.T4B, T1D.T2E.T3A.T4B, T1E.T2E.T3A.T4B, T1A.T2F.T3A.T4B,
T1B.T2F.T3A.T4B, T1C.T2F.T3A.T4B, T1D.T2F.T3A.T4B, T1E.T2F.T3A.T4B,
T1A.T2A.T3B.T4B, T1B.T2A.T3B.T4B, T1C.T2A.T3B.T4B, T1D.T2A.T3B.T4B,
T1E.T2A.T3B.T4B, T1A.T2B.T3B.T4B, T1B.T2B.T3B.T4B, T1C.T2B.T3B.T4B,
T1D.T2B.T3B.T4B, T1E.T2B.T3B.T4B, T1A.T2C.T3B.T4B, T1B.T2C.T3B.T4B,
T1C.T2C.T3B.T4B, T1D.T2C.T3B.T4B, T1E.T2C.T3B.T4B, T1A.T2D.T3B.T4B,
T1B.T2D.T3B.T4B, T1C.T2D.T3B.T4B, T1D.T2D.T3B.T4B, T1E.T2D.T3B.T4B,
T1A.T2E.T3B.T4B, T1B.T2E.T3B.T4B, T1C.T2E.T3B.T4B, T1D.T2E.T3B.T4B,
T1E.T2E.T3B.T4B, T1A.T2F.T3B.T4B, T1B.T2F.T3B.T4B, T1C.T2F.T3B.T4B,
T1D.T2F.T3B.T4B, T1E.T2F.T3B.T4B, T1A.T2A.T3C.T4B, T1B.T2A.T3C.T4B,
T1C.T2A.T3C.T4B, T1D.T2A.T3C.T4B, T1E.T2A.T3C.T4B, T1A.T2B.T3C.T4B,
T1B.T2B.T3C.T4B, T1C.T2B.T3C.T4B, T1D.T2B.T3C.T4B, T1E.T2B.T3C.T4B,
T1A.T2C.T3C.T4B, T1B.T2C.T3C.T4B, T1C.T2C.T3C.T4B, T1D.T2C.T3C.T4B,

40

T1A.T2C.T3G.T4B, T1B.T2C.T3G.T4B, T1C.T2C.T3G.T4B, T1D.T2C.T3G.T4B,
T1E.T2C.T3G.T4B, T1A.T2D.T3G.T4B, T1B.T2D.T3G.T4B, T1C.T2D.T3G.T4B,
T1D.T2D.T3G.T4B, T1E.T2D.T3G.T4B, T1A.T2E.T3G.T4B, T1B.T2E.T3G.T4B,
T1C.T2E.T3G.T4B, T1D.T2E.T3G.T4B, T1E.T2E.T3G.T4B, T1A.T2F.T3G.T4B,
T1B.T2F.T3G.T4B, T1C.T2F.T3G.T4B, T1D.T2F.T3G.T4B, T1E.T2F.T3G.T4B,
T1A.T2A.T3A.T4C, T1B.T2A.T3A.T4C, T1C.T2A.T3A.T4C, T1D.T2A.T3A.T4C,
T1E.T2A.T3A.T4C, T1A.T2B.T3A.T4C, T1B.T2B.T3A.T4C, T1C.T2B.T3A.T4C,
T1D.T2B.T3A.T4C, T1E.T2B.T3A.T4C, T1A.T2C.T3A.T4C, T1B.T2C.T3A.T4C,
T1C.T2C.T3A.T4C, T1D.T2C.T3A.T4C, T1E.T2C.T3A.T4C, T1A.T2D.T3A.T4C,
T1B.T2D.T3A.T4C, T1C.T2D.T3A.T4C, T1D.T2D.T3A.T4C, T1E.T2D.T3A.T4C,
T1A.T2E.T3A.T4C, T1B.T2E.T3A.T4C, T1C.T2E.T3A.T4C, T1D.T2E.T3A.T4C,
T1E.T2E.T3A.T4C, T1A.T2F.T3A.T4C, T1B.T2F.T3A.T4C, T1C.T2F.T3A.T4C,
T1D.T2F.T3A.T4C, T1E.T2F.T3A.T4C, T1A.T2A.T3B.T4C, T1B.T2A.T3B.T4C,
T1C.T2A.T3B.T4C, T1D.T2A.T3B.T4C, T1E.T2A.T3B.T4C, T1A.T2B.T3B.T4C,
T1B.T2B.T3B.T4C, T1C.T2B.T3B.T4C, T1D.T2B.T3B.T4C, T1E.T2B.T3B.T4C,
T1A.T2C.T3B.T4C, T1B.T2C.T3B.T4C, T1C.T2C.T3B.T4C, T1D.T2C.T3B.T4C,
T1E.T2C.T3B.T4C, T1A.T2D.T3B.T4C, T1B.T2D.T3B.T4C, T1C.T2D.T3B.T4C,
T1D.T2D.T3B.T4C, T1E.T2D.T3B.T4C, T1A.T2E.T3B.T4C, T1B.T2E.T3B.T4C,
T1C.T2E.T3B.T4C, T1D.T2E.T3B.T4C, T1E.T2E.T3B.T4C, T1A.T2F.T3B.T4C,
T1B.T2F.T3B.T4C, T1C.T2F.T3B.T4C, T1D.T2F.T3B.T4C, T1E.T2F.T3B.T4C,
T1A.T2A.T3C.T4C, T1B.T2A.T3C.T4C, T1C.T2A.T3C.T4C, T1D.T2A.T3C.T4C,
T1E.T2A.T3C.T4C, T1A.T2B.T3C.T4C, T1B.T2B.T3C.T4C, T1C.T2B.T3C.T4C,
T1D.T2B.T3C.T4C, T1E.T2B.T3C.T4C, T1A.T2C.T3C.T4C, T1B.T2C.T3C.T4C,
T1C.T2C.T3C.T4C, T1D.T2C.T3C.T4C, T1E.T2C.T3C.T4C, T1A.T2D.T3C.T4C,
T1B.T2D.T3C.T4C, T1C.T2D.T3C.T4C, T1D.T2D.T3C.T4C, T1E.T2D.T3C.T4C,
T1A.T2E.T3C.T4C, T1B.T2E.T3C.T4C, T1C.T2E.T3C.T4C, T1D.T2E.T3C.T4C,
T1E.T2E.T3C.T4C, T1A.T2F.T3C.T4C, T1B.T2F.T3C.T4C, T1C.T2F.T3C.T4C,
T1D.T2F.T3C.T4C, T1E.T2F.T3C.T4C, T1A.T2A.T3D.T4C, T1B.T2A.T3D.T4C,
T1C.T2A.T3D.T4C, T1D.T2A.T3D.T4C, T1E.T2A.T3D.T4C, T1A.T2B.T3D.T4C,

40

【表 6 - 6】

T1B.T2B.T3D.T4C, T1C.T2B.T3D.T4C, T1D.T2B.T3D.T4C, T1E.T2B.T3D.T4C,
 T1A.T2C.T3D.T4C, T1B.T2C.T3D.T4C, T1C.T2C.T3D.T4C, T1D.T2C.T3D.T4C,
 T1E.T2C.T3D.T4C, T1A.T2D.T3D.T4C, T1B.T2D.T3D.T4C, T1C.T2D.T3D.T4C,
 T1D.T2D.T3D.T4C, T1E.T2D.T3D.T4C, T1A.T2E.T3D.T4C, T1B.T2E.T3D.T4C,
 T1C.T2E.T3D.T4C, T1D.T2E.T3D.T4C, T1E.T2E.T3D.T4C, T1A.T2F.T3D.T4C,
 T1B.T2F.T3D.T4C, T1C.T2F.T3D.T4C, T1D.T2F.T3D.T4C, T1E.T2F.T3D.T4C,
 T1A.T2A.T3E.T4C, T1B.T2A.T3E.T4C, T1C.T2A.T3E.T4C, T1D.T2A.T3E.T4C,
 T1E.T2A.T3E.T4C, T1A.T2B.T3E.T4C, T1B.T2B.T3E.T4C, T1C.T2B.T3E.T4C,
 T1D.T2B.T3E.T4C, T1E.T2B.T3E.T4C, T1A.T2C.T3E.T4C, T1B.T2C.T3E.T4C,
 T1C.T2C.T3E.T4C, T1D.T2C.T3E.T4C, T1E.T2C.T3E.T4C, T1A.T2D.T3E.T4C,
 T1B.T2D.T3E.T4C, T1C.T2D.T3E.T4C, T1D.T2D.T3E.T4C, T1E.T2D.T3E.T4C,
 T1A.T2E.T3E.T4C, T1B.T2E.T3E.T4C, T1C.T2E.T3E.T4C, T1D.T2E.T3E.T4C,
 T1E.T2E.T3E.T4C, T1A.T2F.T3E.T4C, T1B.T2F.T3E.T4C, T1C.T2F.T3E.T4C,
 T1D.T2F.T3E.T4C, T1E.T2F.T3E.T4C, T1A.T2A.T3F.T4C, T1B.T2A.T3F.T4C,
 T1C.T2A.T3F.T4C, T1D.T2A.T3F.T4C, T1E.T2A.T3F.T4C, T1A.T2B.T3F.T4C,
 T1B.T2B.T3F.T4C, T1C.T2B.T3F.T4C, T1D.T2B.T3F.T4C, T1E.T2B.T3F.T4C,
 T1A.T2C.T3F.T4C, T1B.T2C.T3F.T4C, T1C.T2C.T3F.T4C, T1D.T2C.T3F.T4C,
 T1E.T2C.T3F.T4C, T1A.T2D.T3F.T4C, T1B.T2D.T3F.T4C, T1C.T2D.T3F.T4C,
 T1D.T2D.T3F.T4C, T1E.T2D.T3F.T4C, T1A.T2E.T3F.T4C, T1B.T2E.T3F.T4C,
 T1C.T2E.T3F.T4C, T1D.T2E.T3F.T4C, T1E.T2E.T3F.T4C, T1A.T2F.T3F.T4C,
 T1B.T2F.T3F.T4C, T1C.T2F.T3F.T4C, T1D.T2F.T3F.T4C, T1E.T2F.T3F.T4C,
 T1A.T2A.T3G.T4C, T1B.T2A.T3G.T4C, T1C.T2A.T3G.T4C, T1D.T2A.T3G.T4C,
 T1E.T2A.T3G.T4C, T1A.T2B.T3G.T4C, T1B.T2B.T3G.T4C, T1C.T2B.T3G.T4C,
 T1D.T2B.T3G.T4C, T1E.T2B.T3G.T4C, T1A.T2C.T3G.T4C, T1B.T2C.T3G.T4C,
 T1C.T2C.T3G.T4C, T1D.T2C.T3G.T4C, T1E.T2C.T3G.T4C, T1A.T2D.T3G.T4C,
 T1B.T2D.T3G.T4C, T1C.T2D.T3G.T4C, T1D.T2D.T3G.T4C, T1E.T2D.T3G.T4C,
 T1A.T2E.T3G.T4C, T1B.T2E.T3G.T4C, T1C.T2E.T3G.T4C, T1D.T2E.T3G.T4C,
 T1E.T2E.T3G.T4C, T1A.T2F.T3G.T4C, T1B.T2F.T3G.T4C, T1C.T2F.T3G.T4C,
 T1D.T2F.T3G.T4C, T1E.T2F.T3G.T4C, T1A.T2A.T3A.T4D, T1B.T2A.T3A.T4D,

10

20

30

40

【表 6 - 7】

T1C.T2A.T3A.T4D, T1D.T2A.T3A.T4D, T1E.T2A.T3A.T4D, T1A.T2B.T3A.T4D,
 T1B.T2B.T3A.T4D, T1C.T2B.T3A.T4D, T1D.T2B.T3A.T4D, T1E.T2B.T3A.T4D,
 T1A.T2C.T3A.T4D, T1B.T2C.T3A.T4D, T1C.T2C.T3A.T4D, T1D.T2C.T3A.T4D,
 T1E.T2C.T3A.T4D, T1A.T2D.T3A.T4D, T1B.T2D.T3A.T4D, T1C.T2D.T3A.T4D,
 T1D.T2D.T3A.T4D, T1E.T2D.T3A.T4D, T1A.T2E.T3A.T4D, T1B.T2E.T3A.T4D,
 T1C.T2E.T3A.T4D, T1D.T2E.T3A.T4D, T1E.T2E.T3A.T4D, T1A.T2F.T3A.T4D,
 T1B.T2F.T3A.T4D, T1C.T2F.T3A.T4D, T1D.T2F.T3A.T4D, T1E.T2F.T3A.T4D,
 T1A.T2A.T3B.T4D, T1B.T2A.T3B.T4D, T1C.T2A.T3B.T4D, T1D.T2A.T3B.T4D,
 T1E.T2A.T3B.T4D, T1A.T2B.T3B.T4D, T1B.T2B.T3B.T4D, T1C.T2B.T3B.T4D,
 T1D.T2B.T3B.T4D, T1E.T2B.T3B.T4D, T1A.T2C.T3B.T4D, T1B.T2C.T3B.T4D,
 T1C.T2C.T3B.T4D, T1D.T2C.T3B.T4D, T1E.T2C.T3B.T4D, T1A.T2D.T3B.T4D,
 T1B.T2D.T3B.T4D, T1C.T2D.T3B.T4D, T1D.T2D.T3B.T4D, T1E.T2D.T3B.T4D,
 T1A.T2E.T3B.T4D, T1B.T2E.T3B.T4D, T1C.T2E.T3B.T4D, T1D.T2E.T3B.T4D,
 T1E.T2E.T3B.T4D, T1A.T2F.T3B.T4D, T1B.T2F.T3B.T4D, T1C.T2F.T3B.T4D,
 T1D.T2F.T3B.T4D, T1E.T2F.T3B.T4D, T1A.T2A.T3C.T4D, T1B.T2A.T3C.T4D,
 T1C.T2A.T3C.T4D, T1D.T2A.T3C.T4D, T1E.T2A.T3C.T4D, T1A.T2B.T3C.T4D,
 T1B.T2B.T3C.T4D, T1C.T2B.T3C.T4D, T1D.T2B.T3C.T4D, T1E.T2B.T3C.T4D,
 T1A.T2C.T3C.T4D, T1B.T2C.T3C.T4D, T1C.T2C.T3C.T4D, T1D.T2C.T3C.T4D,
 T1E.T2C.T3C.T4D, T1A.T2D.T3C.T4D, T1B.T2D.T3C.T4D, T1C.T2D.T3C.T4D,
 T1D.T2D.T3C.T4D, T1E.T2D.T3C.T4D, T1A.T2E.T3C.T4D, T1B.T2E.T3C.T4D,
 T1C.T2E.T3C.T4D, T1D.T2E.T3C.T4D, T1E.T2E.T3C.T4D, T1A.T2F.T3C.T4D,
 T1B.T2F.T3C.T4D, T1C.T2F.T3C.T4D, T1D.T2F.T3C.T4D, T1E.T2F.T3C.T4D,
 T1A.T2A.T3D.T4D, T1B.T2A.T3D.T4D, T1C.T2A.T3D.T4D, T1D.T2A.T3D.T4D,
 T1E.T2A.T3D.T4D, T1A.T2B.T3D.T4D, T1B.T2B.T3D.T4D, T1C.T2B.T3D.T4D,
 T1D.T2B.T3D.T4D, T1E.T2B.T3D.T4D, T1A.T2C.T3D.T4D, T1B.T2C.T3D.T4D,
 T1C.T2C.T3D.T4D, T1D.T2C.T3D.T4D, T1E.T2C.T3D.T4D, T1A.T2D.T3D.T4D,
 T1B.T2D.T3D.T4D, T1C.T2D.T3D.T4D, T1D.T2D.T3D.T4D, T1E.T2D.T3D.T4D,
 T1A.T2E.T3D.T4D, T1B.T2E.T3D.T4D, T1C.T2E.T3D.T4D, T1D.T2E.T3D.T4D,
 T1E.T2E.T3D.T4D, T1A.T2F.T3D.T4D, T1B.T2F.T3D.T4D, T1C.T2F.T3D.T4D,

10

20

30

40

【 0 4 4 0 】

【 0 4 4 1 】

40

【 0 4 4 2 】

40

【表 6 - 1 0】

T1C.T2C.T3E.T4E, T1D.T2C.T3E.T4E, T1E.T2C.T3E.T4E, T1A.T2D.T3E.T4E, T1B.T2D.T3E.T4E, T1C.T2D.T3E.T4E, T1D.T2D.T3E.T4E, T1E.T2D.T3E.T4E, T1A.T2E.T3E.T4E, T1B.T2E.T3E.T4E, T1C.T2E.T3E.T4E, T1D.T2E.T3E.T4E, T1E.T2E.T3E.T4E, T1A.T2F.T3E.T4E, T1B.T2F.T3E.T4E, T1C.T2F.T3E.T4E, T1D.T2F.T3E.T4E, T1E.T2F.T3E.T4E, T1A.T2A.T3F.T4E, T1B.T2A.T3F.T4E, T1C.T2A.T3F.T4E, T1D.T2A.T3F.T4E, T1E.T2A.T3F.T4E, T1A.T2B.T3F.T4E, T1B.T2B.T3F.T4E, T1C.T2B.T3F.T4E, T1D.T2B.T3F.T4E, T1E.T2B.T3F.T4E, T1A.T2C.T3F.T4E, T1B.T2C.T3F.T4E, T1C.T2C.T3F.T4E, T1D.T2C.T3F.T4E, T1E.T2C.T3F.T4E, T1A.T2D.T3F.T4E, T1B.T2D.T3F.T4E, T1C.T2D.T3F.T4E, T1D.T2D.T3F.T4E, T1E.T2D.T3F.T4E, T1A.T2E.T3F.T4E, T1B.T2E.T3F.T4E, T1C.T2E.T3F.T4E, T1D.T2E.T3F.T4E, T1E.T2E.T3F.T4E, T1A.T2F.T3F.T4E, T1B.T2F.T3F.T4E, T1C.T2F.T3F.T4E, T1D.T2F.T3F.T4E, T1E.T2F.T3F.T4E, T1A.T2A.T3G.T4E, T1B.T2A.T3G.T4E, T1C.T2A.T3G.T4E, T1D.T2A.T3G.T4E, T1E.T2A.T3G.T4E, T1A.T2B.T3G.T4E, T1B.T2B.T3G.T4E, T1C.T2B.T3G.T4E, T1D.T2B.T3G.T4E, T1E.T2B.T3G.T4E, T1A.T2C.T3G.T4E, T1B.T2C.T3G.T4E, T1C.T2C.T3G.T4E, T1D.T2C.T3G.T4E, T1E.T2C.T3G.T4E, T1A.T2D.T3G.T4E, T1B.T2D.T3G.T4E, T1C.T2D.T3G.T4E, T1D.T2D.T3G.T4E, T1E.T2D.T3G.T4E, T1A.T2E.T3G.T4E, T1B.T2E.T3G.T4E, T1C.T2E.T3G.T4E, T1D.T2E.T3G.T4E, T1E.T2E.T3G.T4E, T1A.T2F.T3G.T4E, T1B.T2F.T3G.T4E, T1C.T2F.T3G.T4E, T1D.T2F.T3G.T4E, T1E.T2F.T3G.T4E, T1A.T2A.T3A.T4F, T1B.T2A.T3A.T4F, T1C.T2A.T3A.T4F, T1D.T2A.T3A.T4F, T1E.T2A.T3A.T4F, T1A.T2B.T3A.T4F, T1B.T2B.T3A.T4F, T1C.T2B.T3A.T4F, T1D.T2B.T3A.T4F, T1E.T2B.T3A.T4F, T1A.T2C.T3A.T4F, T1B.T2C.T3A.T4F, T1C.T2C.T3A.T4F, T1D.T2C.T3A.T4F, T1E.T2C.T3A.T4F, T1A.T2D.T3A.T4F, T1B.T2D.T3A.T4F, T1C.T2D.T3A.T4F, T1D.T2D.T3A.T4F, T1E.T2D.T3A.T4F, T1A.T2E.T3A.T4F, T1B.T2E.T3A.T4F, T1C.T2E.T3A.T4F, T1D.T2E.T3A.T4F, T1E.T2E.T3A.T4F, T1A.T2F.T3A.T4F, T1B.T2F.T3A.T4F, T1C.T2F.T3A.T4F, T1D.T2F.T3A.T4F, T1E.T2F.T3A.T4F, T1A.T2A.T3B.T4F, T1B.T2A.T3B.T4F, T1C.T2A.T3B.T4F, T1D.T2A.T3B.T4F, T1E.T2A.T3B.T4F, T1A.T2B.T3B.T4F, T1B.T2B.T3B.T4F, T1C.T2B.T3B.T4F,	10
	20
	30
	40

【 0 4 4 3】

【表 6 - 1 1】

T1D.T2B.T3B.T4F, T1E.T2B.T3B.T4F, T1A.T2C.T3B.T4F, T1B.T2C.T3B.T4F,
 T1C.T2C.T3B.T4F, T1D.T2C.T3B.T4F, T1E.T2C.T3B.T4F, T1A.T2D.T3B.T4F,
 T1B.T2D.T3B.T4F, T1C.T2D.T3B.T4F, T1D.T2D.T3B.T4F, T1E.T2D.T3B.T4F,
 T1A.T2E.T3B.T4F, T1B.T2E.T3B.T4F, T1C.T2E.T3B.T4F, T1D.T2E.T3B.T4F,
 T1E.T2E.T3B.T4F, T1A.T2F.T3B.T4F, T1B.T2F.T3B.T4F, T1C.T2F.T3B.T4F,
 T1D.T2F.T3B.T4F, T1E.T2F.T3B.T4F, T1A.T2A.T3C.T4F, T1B.T2A.T3C.T4F,
 T1C.T2A.T3C.T4F, T1D.T2A.T3C.T4F, T1E.T2A.T3C.T4F, T1A.T2B.T3C.T4F,
 T1B.T2B.T3C.T4F, T1C.T2B.T3C.T4F, T1D.T2B.T3C.T4F, T1E.T2B.T3C.T4F,
 T1A.T2C.T3C.T4F, T1B.T2C.T3C.T4F, T1C.T2C.T3C.T4F, T1D.T2C.T3C.T4F,
 T1E.T2C.T3C.T4F, T1A.T2D.T3C.T4F, T1B.T2D.T3C.T4F, T1C.T2D.T3C.T4F,
 T1D.T2D.T3C.T4F, T1E.T2D.T3C.T4F, T1A.T2E.T3C.T4F, T1B.T2E.T3C.T4F,
 T1C.T2E.T3C.T4F, T1D.T2E.T3C.T4F, T1E.T2E.T3C.T4F, T1A.T2F.T3C.T4F,
 T1B.T2F.T3C.T4F, T1C.T2F.T3C.T4F, T1D.T2F.T3C.T4F, T1E.T2F.T3C.T4F,
 T1A.T2A.T3D.T4F, T1B.T2A.T3D.T4F, T1C.T2A.T3D.T4F, T1D.T2A.T3D.T4F,
 T1E.T2A.T3D.T4F, T1A.T2B.T3D.T4F, T1B.T2B.T3D.T4F, T1C.T2B.T3D.T4F,
 T1D.T2B.T3D.T4F, T1E.T2B.T3D.T4F, T1A.T2C.T3D.T4F, T1B.T2C.T3D.T4F,
 T1C.T2C.T3D.T4F, T1D.T2C.T3D.T4F, T1E.T2C.T3D.T4F, T1A.T2D.T3D.T4F,
 T1B.T2D.T3D.T4F, T1C.T2D.T3D.T4F, T1D.T2D.T3D.T4F, T1E.T2D.T3D.T4F,
 T1A.T2E.T3D.T4F, T1B.T2E.T3D.T4F, T1C.T2E.T3D.T4F, T1D.T2E.T3D.T4F,
 T1E.T2E.T3D.T4F, T1A.T2F.T3D.T4F, T1B.T2F.T3D.T4F, T1C.T2F.T3D.T4F,
 T1D.T2F.T3D.T4F, T1E.T2F.T3D.T4F, T1A.T2A.T3E.T4F, T1B.T2A.T3E.T4F,
 T1C.T2A.T3E.T4F, T1D.T2A.T3E.T4F, T1E.T2A.T3E.T4F, T1A.T2B.T3E.T4F,
 T1B.T2B.T3E.T4F, T1C.T2B.T3E.T4F, T1D.T2B.T3E.T4F, T1E.T2B.T3E.T4F,
 T1A.T2C.T3E.T4F, T1B.T2C.T3E.T4F, T1C.T2C.T3E.T4F, T1D.T2C.T3E.T4F,
 T1E.T2C.T3E.T4F, T1A.T2D.T3E.T4F, T1B.T2D.T3E.T4F, T1C.T2D.T3E.T4F,
 T1D.T2D.T3E.T4F, T1E.T2D.T3E.T4F, T1A.T2E.T3E.T4F, T1B.T2E.T3E.T4F,
 T1C.T2E.T3E.T4F, T1D.T2E.T3E.T4F, T1E.T2E.T3E.T4F, T1A.T2F.T3E.T4F,
 T1B.T2F.T3E.T4F, T1C.T2F.T3E.T4F, T1D.T2F.T3E.T4F, T1E.T2F.T3E.T4F,

10

20

30

40

【 0 4 4 4 】

【表 6 - 1 2】

T1A.T2A.T3F.T4F, T1B.T2A.T3F.T4F, T1C.T2A.T3F.T4F, T1D.T2A.T3F.T4F, T1E.T2A.T3F.T4F, T1A.T2B.T3F.T4F, T1B.T2B.T3F.T4F, T1C.T2B.T3F.T4F, T1D.T2B.T3F.T4F, T1E.T2B.T3F.T4F, T1A.T2C.T3F.T4F, T1B.T2C.T3F.T4F, T1C.T2C.T3F.T4F, T1D.T2C.T3F.T4F, T1E.T2C.T3F.T4F, T1A.T2D.T3F.T4F, T1B.T2D.T3F.T4F, T1C.T2D.T3F.T4F, T1D.T2D.T3F.T4F, T1E.T2D.T3F.T4F, T1A.T2E.T3F.T4F, T1B.T2E.T3F.T4F, T1C.T2E.T3F.T4F, T1D.T2E.T3F.T4F, T1E.T2E.T3F.T4F, T1A.T2F.T3F.T4F, T1B.T2F.T3F.T4F, T1C.T2F.T3F.T4F, T1D.T2F.T3F.T4F, T1E.T2F.T3F.T4F, T1A.T2A.T3G.T4F, T1B.T2A.T3G.T4F, T1C.T2A.T3G.T4F, T1D.T2A.T3G.T4F, T1E.T2A.T3G.T4F, T1A.T2B.T3G.T4F, T1B.T2B.T3G.T4F, T1C.T2B.T3G.T4F, T1D.T2B.T3G.T4F, T1E.T2B.T3G.T4F, T1A.T2C.T3G.T4F, T1B.T2C.T3G.T4F, T1C.T2C.T3G.T4F, T1D.T2C.T3G.T4F, T1E.T2C.T3G.T4F, T1A.T2D.T3G.T4F, T1B.T2D.T3G.T4F, T1C.T2D.T3G.T4F, T1D.T2D.T3G.T4F, T1E.T2D.T3G.T4F, T1A.T2E.T3G.T4F, T1B.T2E.T3G.T4F, T1C.T2E.T3G.T4F, T1D.T2E.T3G.T4F, T1E.T2E.T3G.T4F, T1A.T2F.T3G.T4F, T1B.T2F.T3G.T4F, T1C.T2F.T3G.T4F, T1D.T2F.T3G.T4F, T1E.T2F.T3G.T4F, T1A.T2A.T3A.T4G, T1B.T2A.T3A.T4G, T1C.T2A.T3A.T4G, T1D.T2A.T3A.T4G, T1E.T2A.T3A.T4G, T1A.T2B.T3A.T4G, T1B.T2B.T3A.T4G, T1C.T2B.T3A.T4G, T1D.T2B.T3A.T4G, T1E.T2B.T3A.T4G, T1A.T2C.T3A.T4G, T1B.T2C.T3A.T4G, T1C.T2C.T3A.T4G, T1D.T2C.T3A.T4G, T1E.T2C.T3A.T4G, T1A.T2D.T3A.T4G, T1B.T2D.T3A.T4G, T1C.T2D.T3A.T4G, T1D.T2D.T3A.T4G, T1E.T2D.T3A.T4G, T1A.T2E.T3A.T4G, T1B.T2E.T3A.T4G, T1C.T2E.T3A.T4G, T1D.T2E.T3A.T4G, T1E.T2E.T3A.T4G, T1A.T2F.T3A.T4G, T1B.T2F.T3A.T4G, T1C.T2F.T3A.T4G, T1D.T2F.T3A.T4G, T1E.T2F.T3A.T4G, T1A.T2A.T3B.T4G, T1B.T2A.T3B.T4G, T1C.T2A.T3B.T4G, T1D.T2A.T3B.T4G, T1E.T2A.T3B.T4G, T1A.T2B.T3B.T4G, T1B.T2B.T3B.T4G, T1C.T2B.T3B.T4G, T1D.T2B.T3B.T4G, T1E.T2B.T3B.T4G, T1A.T2C.T3B.T4G, T1B.T2C.T3B.T4G, T1C.T2C.T3B.T4G, T1D.T2C.T3B.T4G, T1E.T2C.T3B.T4G, T1A.T2D.T3B.T4G, T1B.T2D.T3B.T4G, T1C.T2D.T3B.T4G, T1D.T2D.T3B.T4G, T1E.T2D.T3B.T4G, T1A.T2E.T3B.T4G, T1B.T2E.T3B.T4G,	10
	20
	30
	40

【 0 4 4 5】

【表 6 - 1 3】

T1C.T2E.T3B.T4G, T1D.T2E.T3B.T4G, T1E.T2E.T3B.T4G, T1A.T2F.T3B.T4G,
 T1B.T2F.T3B.T4G, T1C.T2F.T3B.T4G, T1D.T2F.T3B.T4G, T1E.T2F.T3B.T4G,
 T1A.T2A.T3C.T4G, T1B.T2A.T3C.T4G, T1C.T2A.T3C.T4G, T1D.T2A.T3C.T4G,
 T1E.T2A.T3C.T4G, T1A.T2B.T3C.T4G, T1B.T2B.T3C.T4G, T1C.T2B.T3C.T4G,
 T1D.T2B.T3C.T4G, T1E.T2B.T3C.T4G, T1A.T2C.T3C.T4G, T1B.T2C.T3C.T4G,
 T1C.T2C.T3C.T4G, T1D.T2C.T3C.T4G, T1E.T2C.T3C.T4G, T1A.T2D.T3C.T4G,
 T1B.T2D.T3C.T4G, T1C.T2D.T3C.T4G, T1D.T2D.T3C.T4G, T1E.T2D.T3C.T4G,
 T1A.T2E.T3C.T4G, T1B.T2E.T3C.T4G, T1C.T2E.T3C.T4G, T1D.T2E.T3C.T4G,
 T1E.T2E.T3C.T4G, T1A.T2F.T3C.T4G, T1B.T2F.T3C.T4G, T1C.T2F.T3C.T4G,
 T1D.T2F.T3C.T4G, T1E.T2F.T3C.T4G, T1A.T2A.T3D.T4G, T1B.T2A.T3D.T4G,
 T1C.T2A.T3D.T4G, T1D.T2A.T3D.T4G, T1E.T2A.T3D.T4G, T1A.T2B.T3D.T4G,
 T1B.T2B.T3D.T4G, T1C.T2B.T3D.T4G, T1D.T2B.T3D.T4G, T1E.T2B.T3D.T4G,
 T1A.T2C.T3D.T4G, T1B.T2C.T3D.T4G, T1C.T2C.T3D.T4G, T1D.T2C.T3D.T4G,
 T1E.T2C.T3D.T4G, T1A.T2D.T3D.T4G, T1B.T2D.T3D.T4G, T1C.T2D.T3D.T4G,
 T1D.T2D.T3D.T4G, T1E.T2D.T3D.T4G, T1A.T2E.T3D.T4G, T1B.T2E.T3D.T4G,
 T1C.T2E.T3D.T4G, T1D.T2E.T3D.T4G, T1E.T2E.T3D.T4G, T1A.T2F.T3D.T4G,
 T1B.T2F.T3D.T4G, T1C.T2F.T3D.T4G, T1D.T2F.T3D.T4G, T1E.T2F.T3D.T4G,
 T1A.T2A.T3E.T4G, T1B.T2A.T3E.T4G, T1C.T2A.T3E.T4G, T1D.T2A.T3E.T4G,
 T1E.T2A.T3E.T4G, T1A.T2B.T3E.T4G, T1B.T2B.T3E.T4G, T1C.T2B.T3E.T4G,
 T1D.T2B.T3E.T4G, T1E.T2B.T3E.T4G, T1A.T2C.T3E.T4G, T1B.T2C.T3E.T4G,
 T1C.T2C.T3E.T4G, T1D.T2C.T3E.T4G, T1E.T2C.T3E.T4G, T1A.T2D.T3E.T4G,
 T1B.T2D.T3E.T4G, T1C.T2D.T3E.T4G, T1D.T2D.T3E.T4G, T1E.T2D.T3E.T4G,
 T1A.T2E.T3E.T4G, T1B.T2E.T3E.T4G, T1C.T2E.T3E.T4G, T1D.T2E.T3E.T4G,
 T1E.T2E.T3E.T4G, T1A.T2F.T3E.T4G, T1B.T2F.T3E.T4G, T1C.T2F.T3E.T4G,
 T1D.T2F.T3E.T4G, T1E.T2F.T3E.T4G, T1A.T2A.T3F.T4G, T1B.T2A.T3F.T4G,
 T1C.T2A.T3F.T4G, T1D.T2A.T3F.T4G, T1E.T2A.T3F.T4G, T1A.T2B.T3F.T4G,
 T1B.T2B.T3F.T4G, T1C.T2B.T3F.T4G, T1D.T2B.T3F.T4G, T1E.T2B.T3F.T4G,
 T1A.T2C.T3F.T4G, T1B.T2C.T3F.T4G, T1C.T2C.T3F.T4G, T1D.T2C.T3F.T4G,
 T1E.T2C.T3F.T4G, T1A.T2D.T3F.T4G, T1B.T2D.T3F.T4G, T1C.T2D.T3F.T4G,

10

20

30

40

【 0 4 4 6 】

【表 6 - 1 4】

T1D.T2D.T3F.T4G, T1E.T2D.T3F.T4G, T1A.T2E.T3F.T4G, T1B.T2E.T3F.T4G,
 T1C.T2E.T3F.T4G, T1D.T2E.T3F.T4G, T1E.T2E.T3F.T4G, T1A.T2F.T3F.T4G,
 T1B.T2F.T3F.T4G, T1C.T2F.T3F.T4G, T1D.T2F.T3F.T4G, T1E.T2F.T3F.T4G,
 T1A.T2A.T3G.T4G, T1B.T2A.T3G.T4G, T1C.T2A.T3G.T4G, T1D.T2A.T3G.T4G,
 T1E.T2A.T3G.T4G, T1A.T2B.T3G.T4G, T1B.T2B.T3G.T4G, T1C.T2B.T3G.T4G,
 T1D.T2B.T3G.T4G, T1E.T2B.T3G.T4G, T1A.T2C.T3G.T4G, T1B.T2C.T3G.T4G,
 T1C.T2C.T3G.T4G, T1D.T2C.T3G.T4G, T1E.T2C.T3G.T4G, T1A.T2D.T3G.T4G,
 T1B.T2D.T3G.T4G, T1C.T2D.T3G.T4G, T1D.T2D.T3G.T4G, T1E.T2D.T3G.T4G,
 T1A.T2E.T3G.T4G, T1B.T2E.T3G.T4G, T1C.T2E.T3G.T4G, T1D.T2E.T3G.T4G,
 T1E.T2E.T3G.T4G, T1A.T2F.T3G.T4G, T1B.T2F.T3G.T4G, T1C.T2F.T3G.T4G,
 T1D.T2F.T3G.T4G, T1E.T2F.T3G.T4G.

10

式 I の化合物のホスホネート実施形態

別の実施形態において、本発明の化合物は、表 1. 1 に示される構造のうちの 1 つを有し得、ここで、M は、アルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルまたは置換ヘテロシクリルアルキルを表し；そして Z は、ハロ、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシを表す。

20

【0 4 4 7】

Pd¹ および Pd² は、各々独立して、表 20. 1 ~ 20. 37 における種から選択される。表 20. 1 ~ 20. 37 において使用される可変部分（例えば、W³、R¹ など）は、別段示されない限り、表 20. 1 ~ 20. 37 にのみ関連するものである。さらなるホスホネート基は、米国特許公開番号 2004/100960（その全体が本明細書中で参考として援用される）に開示されている。

30

【0 4 4 8】

表 20. 1 ~ 20. 37 において使用される可変部分は、以下の定義を有する：

R¹ は、独立して、H または 1 ~ 18 個の炭素原子のアルキルであり；

R² は、独立して、H、R¹、R³ または R⁴ であり、ここで、各 R⁴ は、独立して、0 ~ 3 個の R³ 基で置換されるか、または 2 つの R² 基が炭素原子において一緒になって、3 ~ 8 個の炭素の環を形成し、その環は、0 ~ 3 個の R³ 基で置換され得；

R³ は、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c} または R^{3d} であるが、但し、R³ が、ヘテロ原子に結合しているとき、R³ は、R^{3c} または R^{3d} であり；

R^{3a} は、F、Cl、Br、I、-CN、N₃ または -NO₂ であり；

40

R^{3b} は、Y¹ であり；

R^{3c} は、-R^x、-N(R^x)(R^x)、-SR^x、-S(O)R^x、-S(O)₂R^x、-S(O)(OR^x)、-S(O)₂(OR^x)、-OC(Y¹)R^x、-OC(Y¹)OR^x、-OC(Y¹)(N(R^x)(R^x))、-SC(Y¹)R^x、-SC(Y¹)OR^x、-SC(Y¹)(N(R^x)(R^x))、-N(R^x)C(Y¹)R^x、-N(R^x)C(Y¹)OR^x または -N(R^x)C(Y¹)(N(R^x)(R^x)) であり；

R^{3d} は、-C(Y¹)R^x、-C(Y¹)OR^x または -C(Y¹)(N(R^x)(R^x)) であり；

R⁴ は、1 ~ 18 個の炭素原子のアルキル、2 ~ 18 個の炭素原子のアルケニルまたは

50

2 ～ 18 個の炭素原子のアルキニルであり；

R^5 は、 R^4 であり、ここで、各 R^4 は、0 ～ 3 個の R^3 基で置換されており；

R^{5a} は、独立して、1 ～ 18 個の炭素原子のアルキレン、2 ～ 18 個の炭素原子のアルケニレンまたは 2 ～ 18 個の炭素原子のアルキニレンであり、そのアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンのうちのいずれか 1 つは、0 ～ 3 個の R^3 基で置換されており；

W^3 は、 W^4 または W^5 であり；

W^4 は、 R^5 、 $-C(Y^1)R^5$ 、 $-C(Y^1)W^5$ 、 $-SO_2R^5$ または $-SO_2W^5$ であり；

W^5 は、炭素環式化合物または複素環であり、ここで、 W^5 は、独立して、0 ～ 3 個の R^2 基で置換されており； 10

W^6 は、1、2 または 3 個の A^3 基で独立して置換されている W^3 であり；

$M2$ は、0、1 または 2 であり；

$M12a$ は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 であり；

$M12b$ は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 であり；

；

$M1a$ 、 $M1c$ および $M1d$ は、独立して 0 または 1 であり；そして

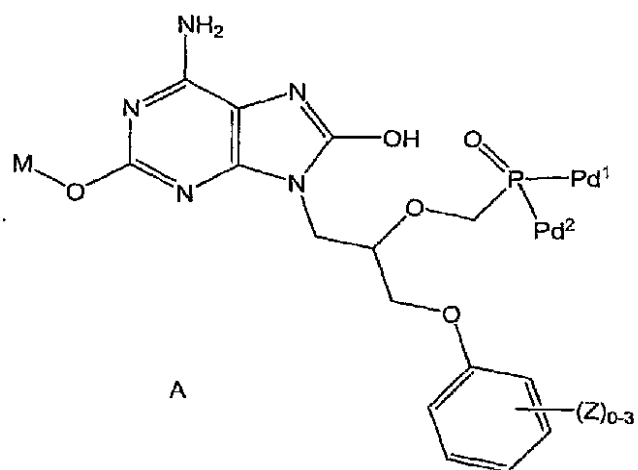
$M12c$ は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 である

。

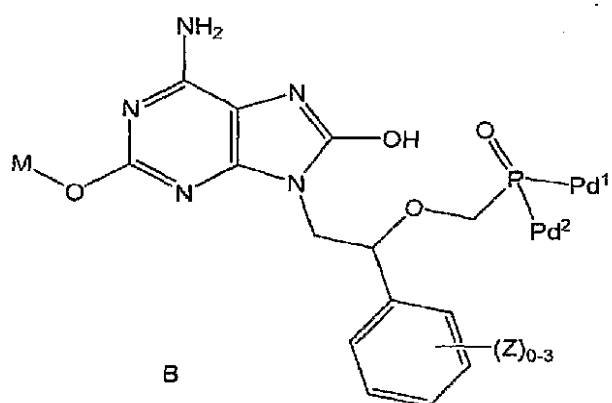
表 1. 1

【0449】

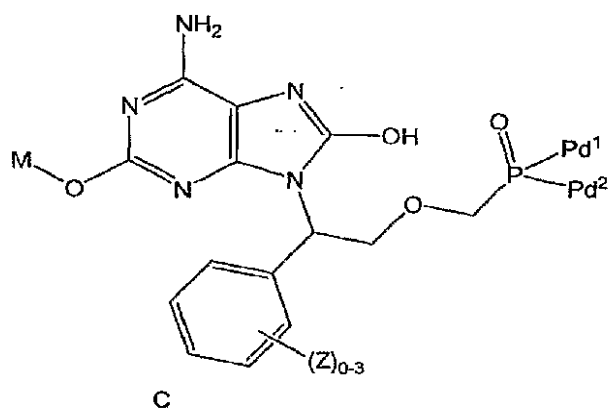
【表 1 - 1】



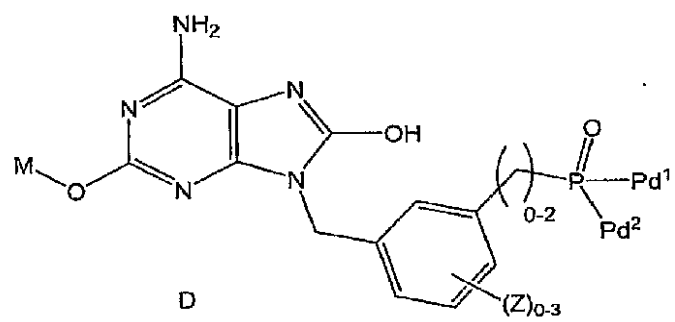
10



20



30



40

表 20. 1
【0450】

【表 20-1】

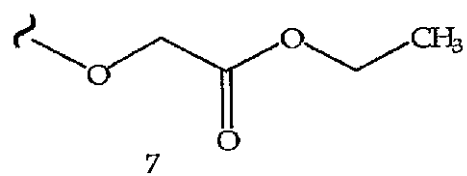
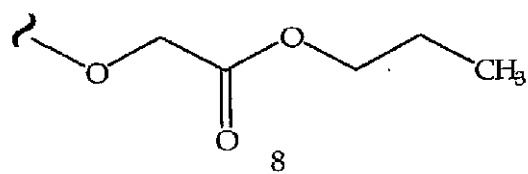
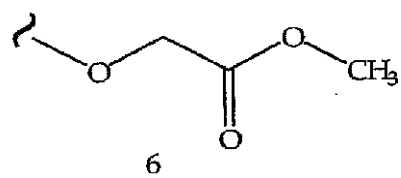
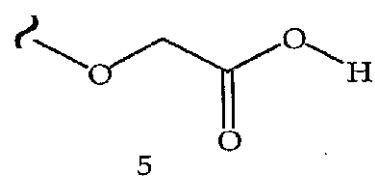
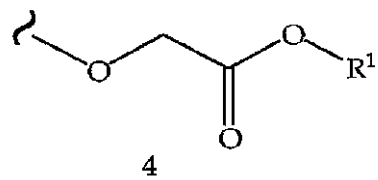
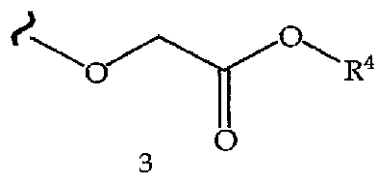
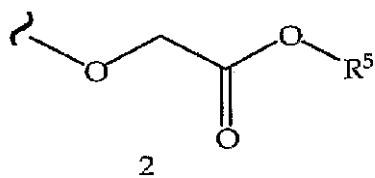
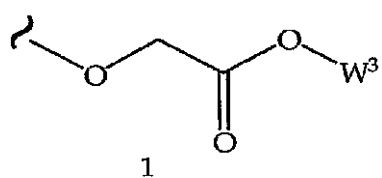
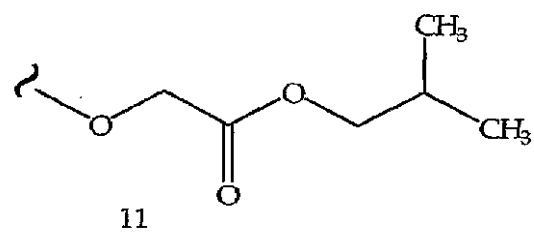
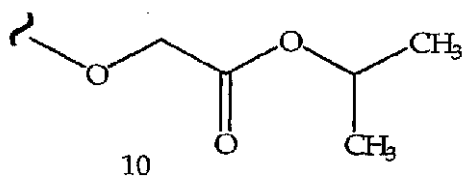
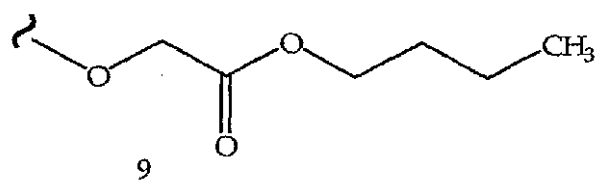


表 20. 2

【0451】

【表 20-2】



10

20

30

40

50

表 20. 3

【0452】

【表 20-3】

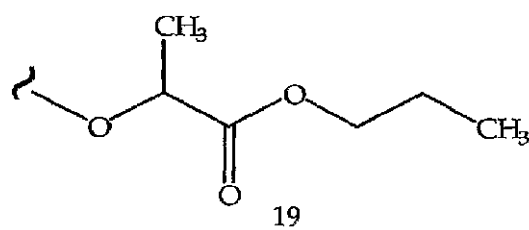
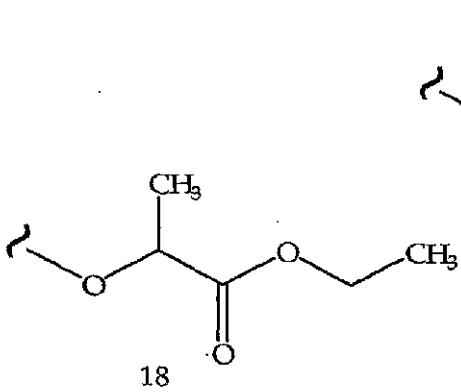
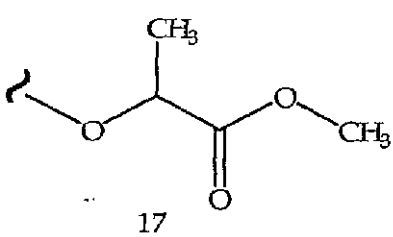
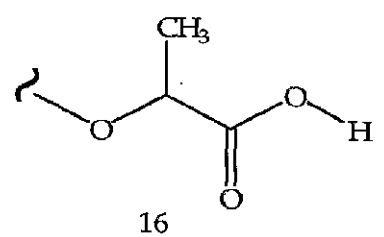
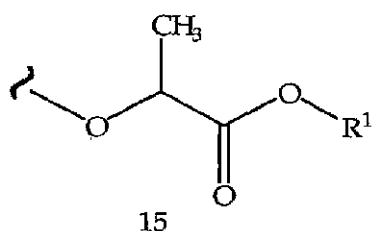
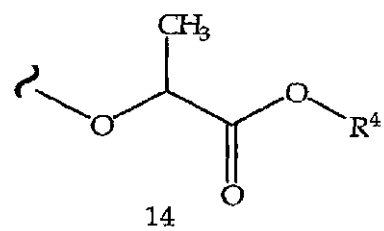
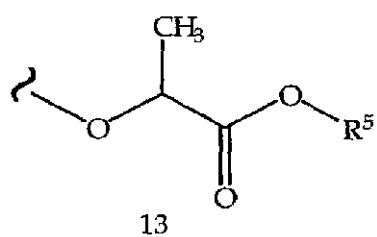
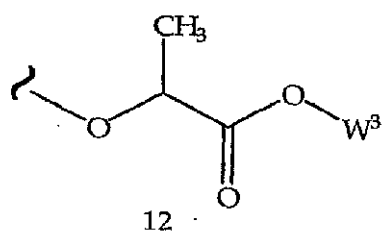


表 20. 4

【0453】

【表 20-4】

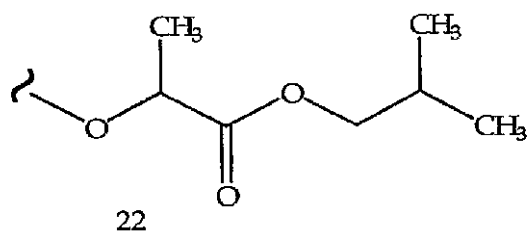
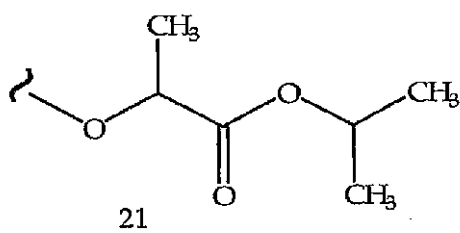
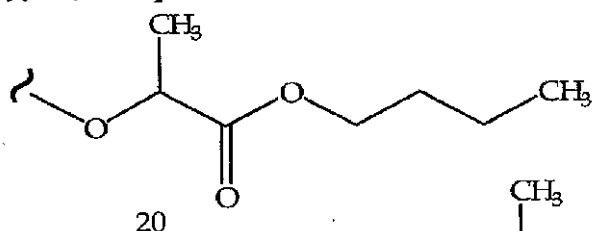


表 20. 5

【0454】

10

20

【表 20-5】

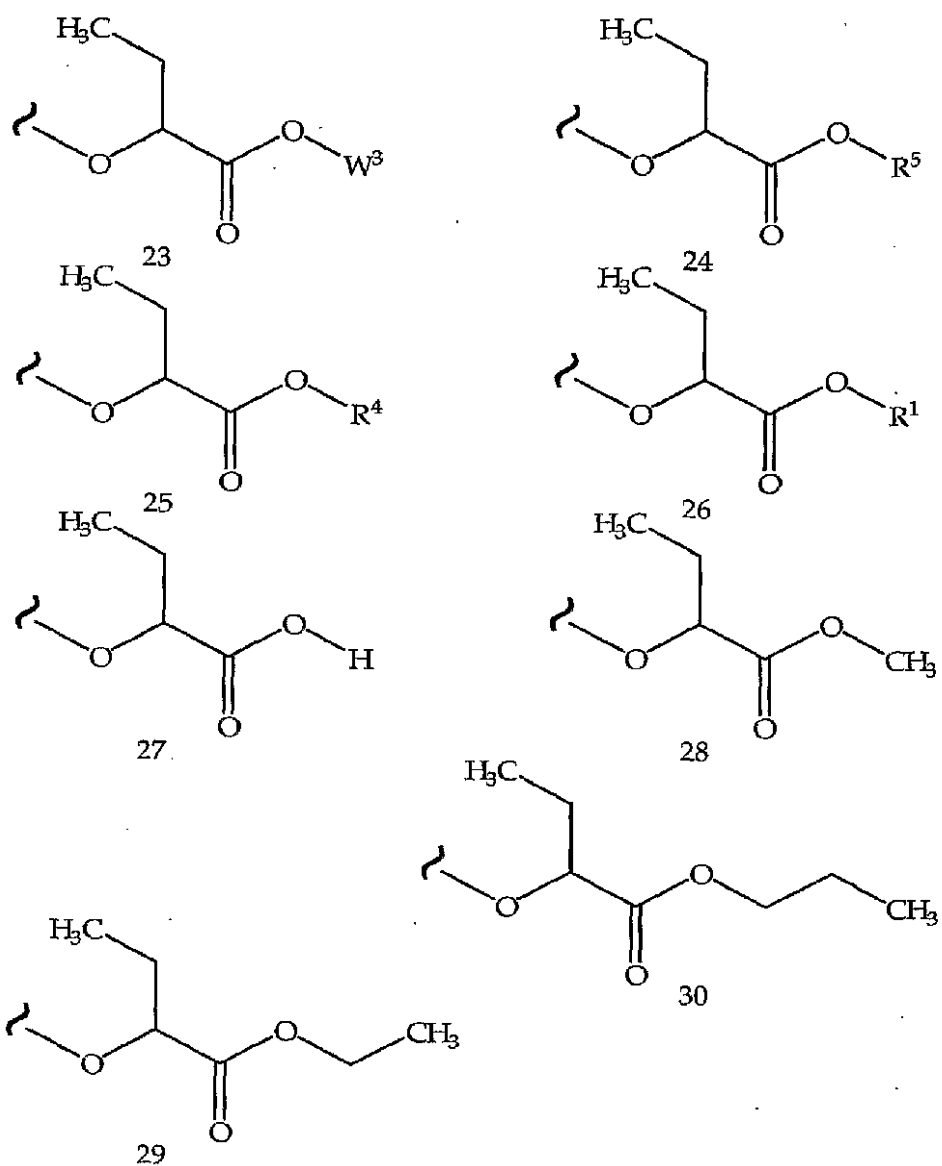
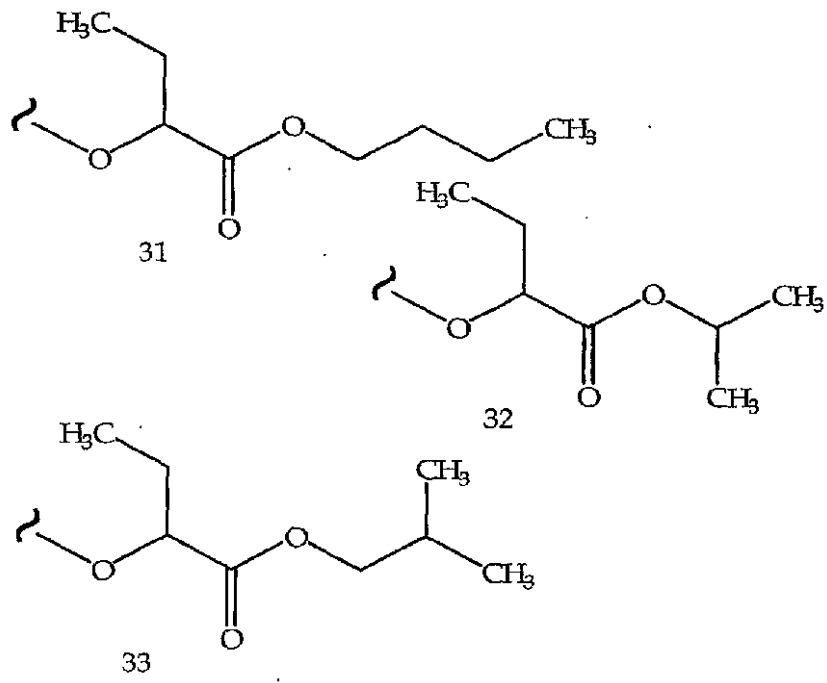


表 20. 6

【0455】

【表 20-6】



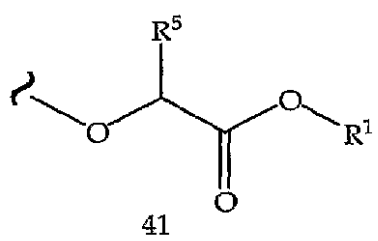
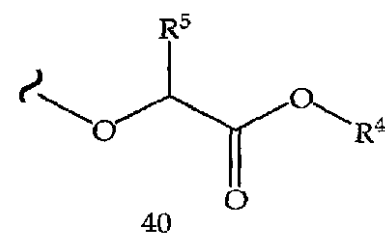
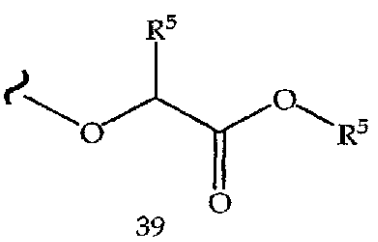
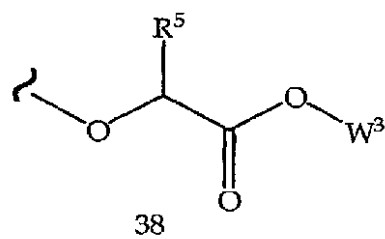
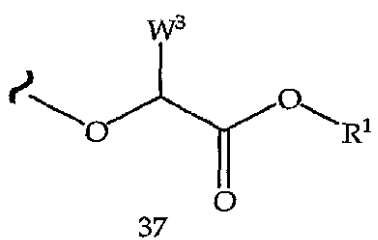
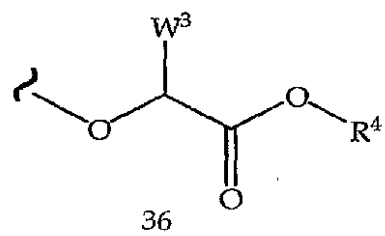
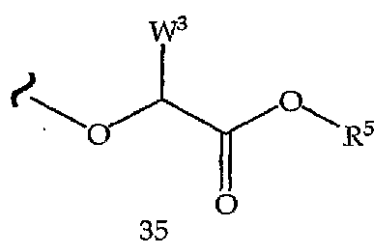
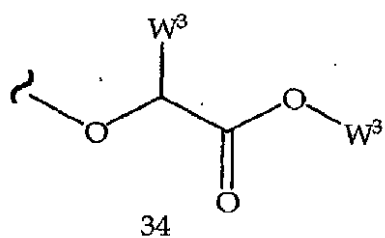
10

20

表 20. 7

【0456】

【表 20-7】

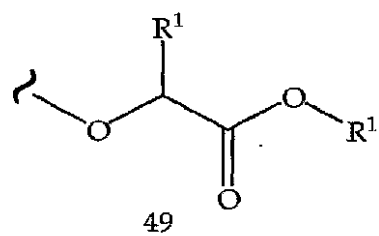
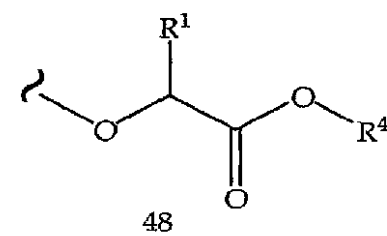
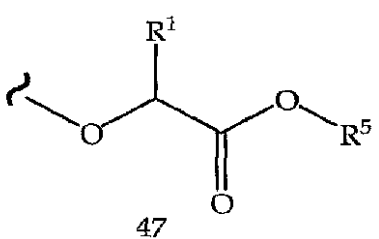
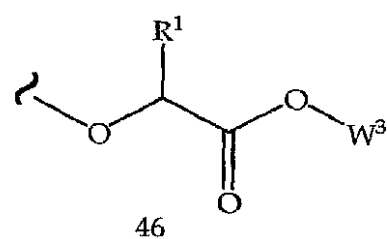
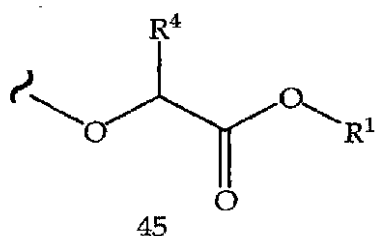
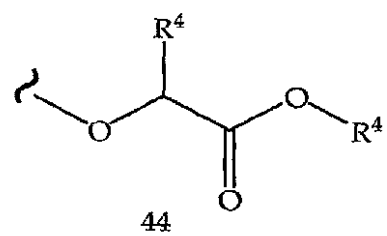
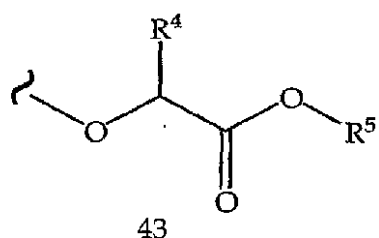
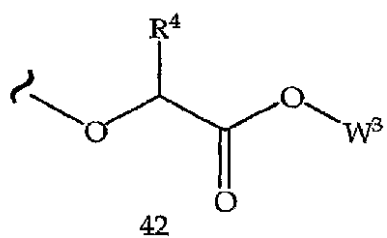
表 20. 8
【0457】

10

20

30

【表 20-8】

表 20. 9
【0458】

10

20

30

【表 20-9】

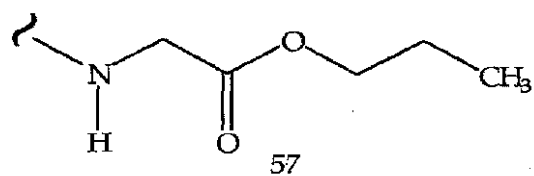
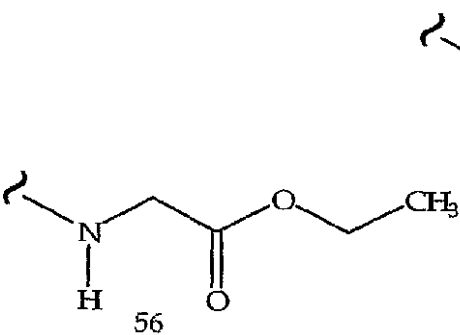
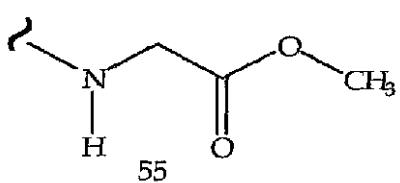
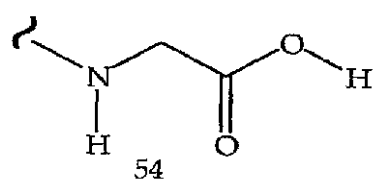
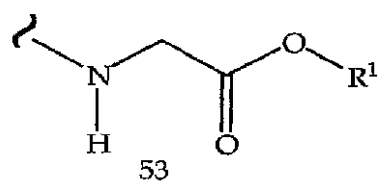
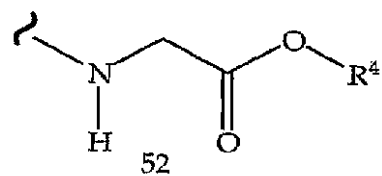
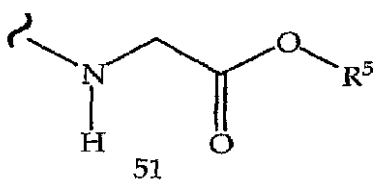
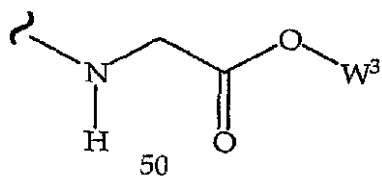


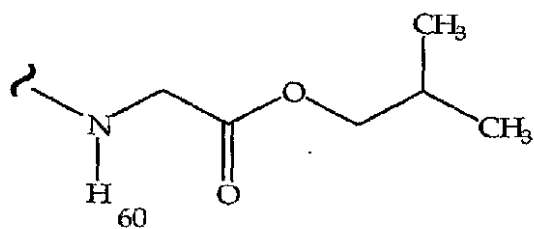
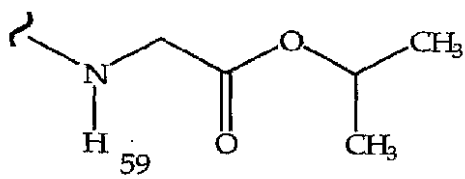
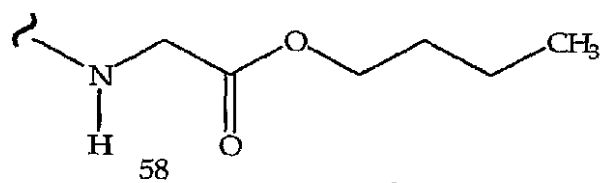
表 20. 10
【0459】

10

20

30

【表 20-10】



10

20

表 20. 11
【0460】

【表 20-11】

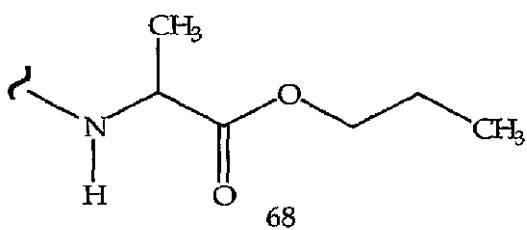
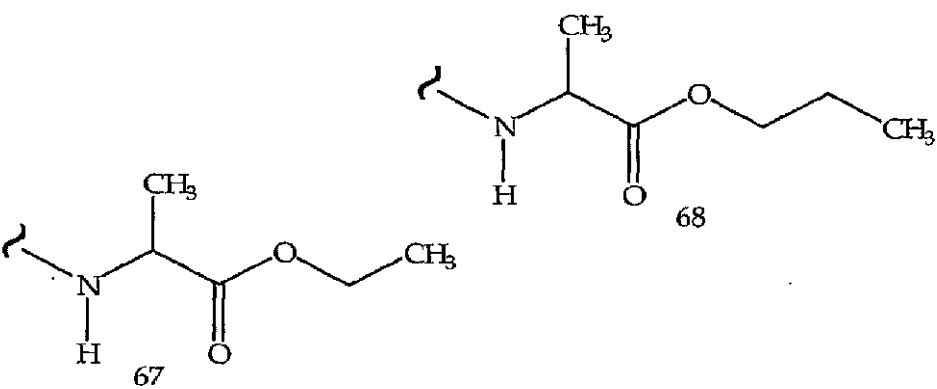
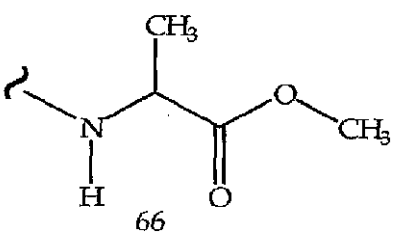
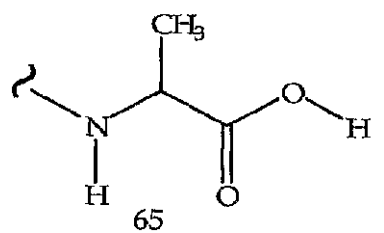
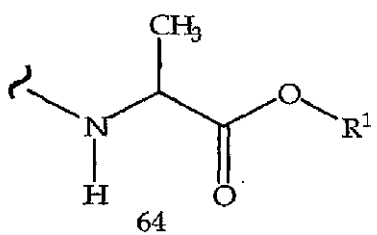
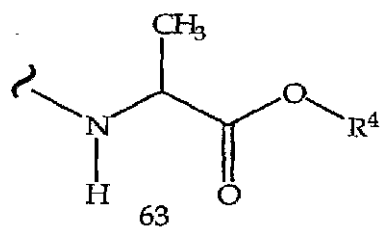
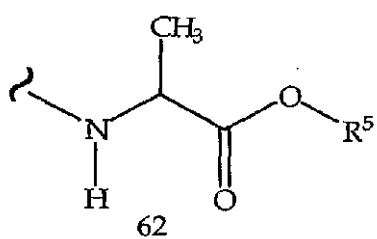
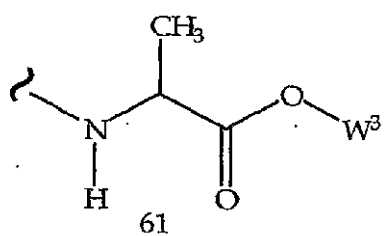


表 20. 12

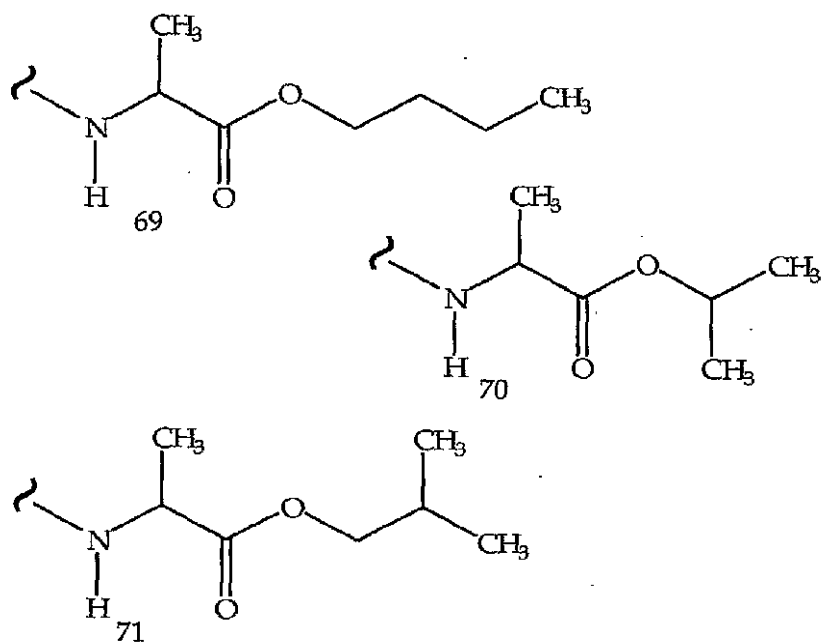
【0461】

10

20

30

【表 20-12】



10

表 20. 13

【0462】

20

【表 20-13】

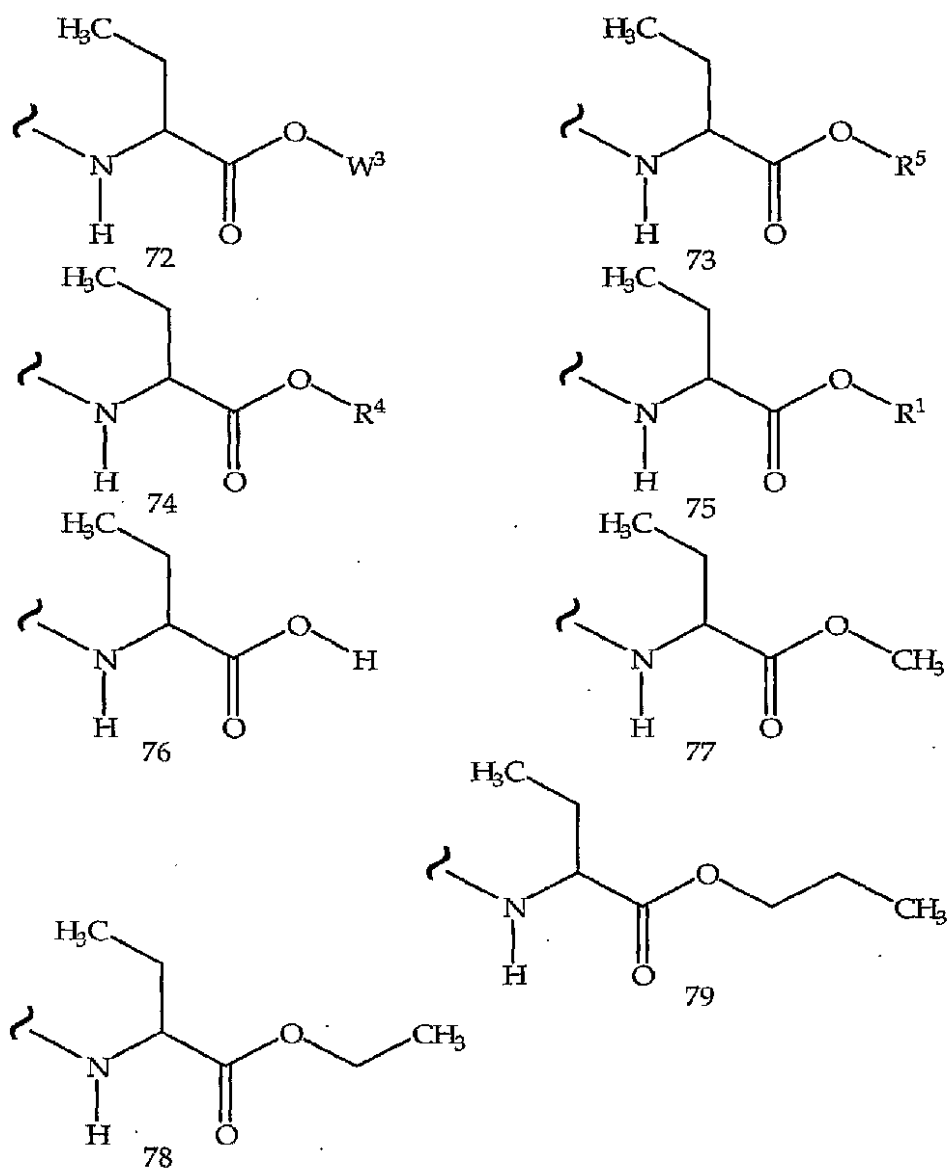
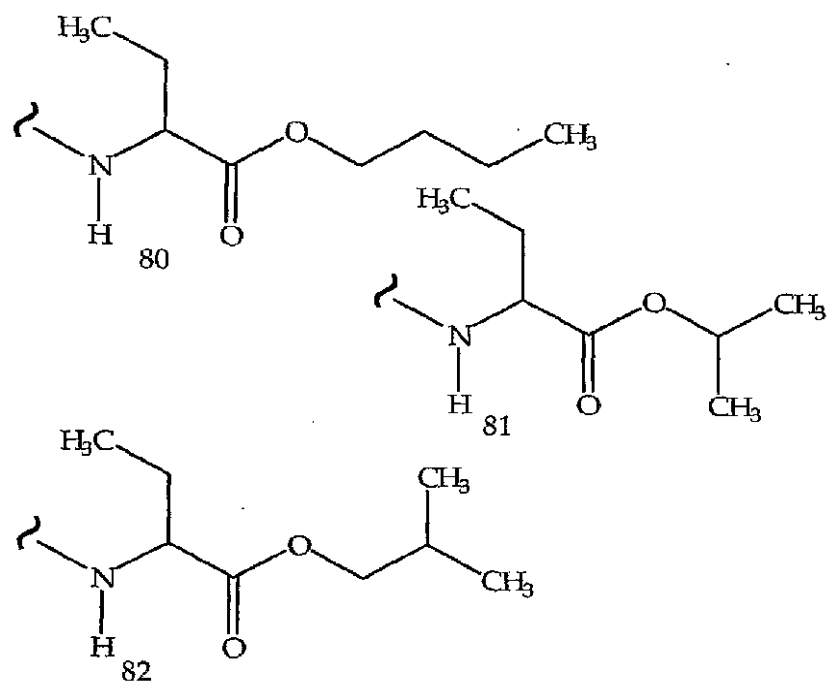


表 20. 14

【0463】

【表 20-14】



10

20

表 20. 15

【0464】

【表 20-15】

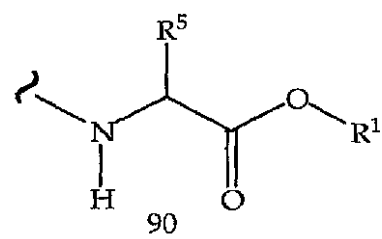
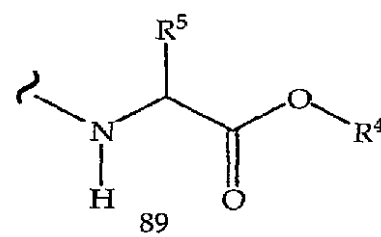
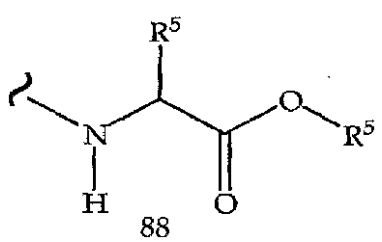
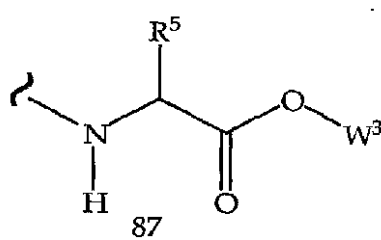
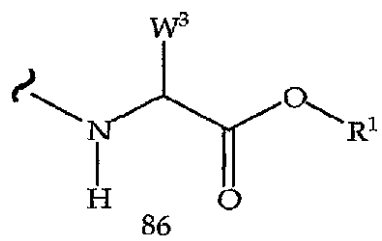
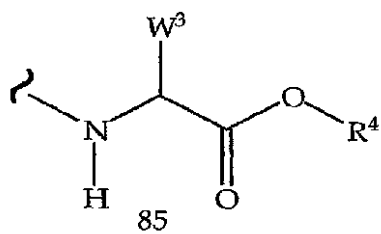
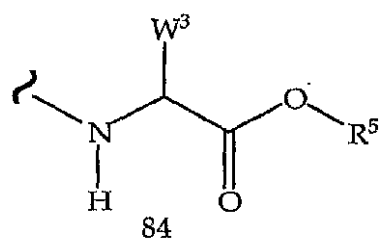
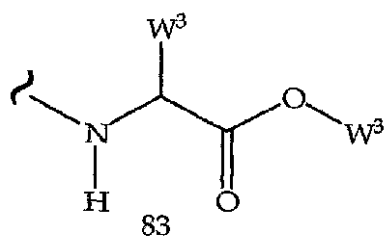


表 20. 16

【0465】

10

20

30

【表 20-16】

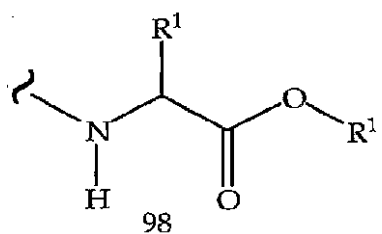
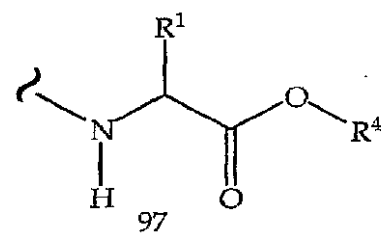
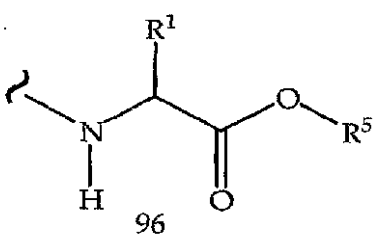
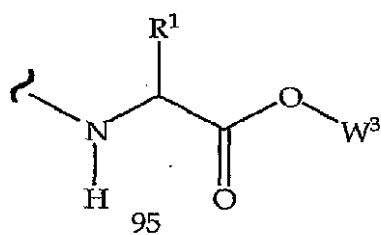
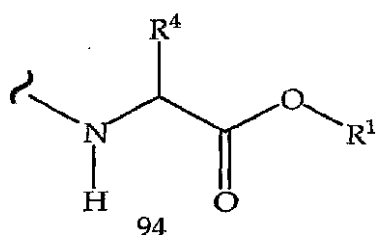
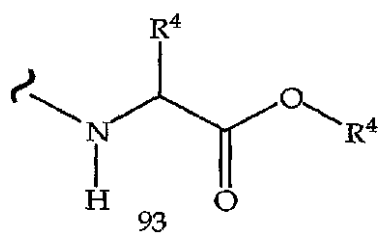
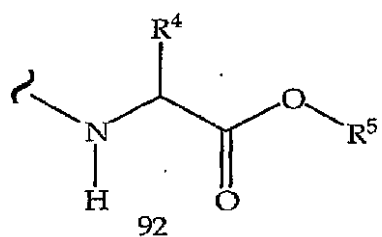
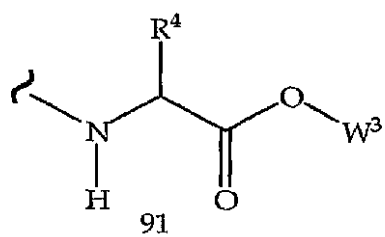


表 20. 17

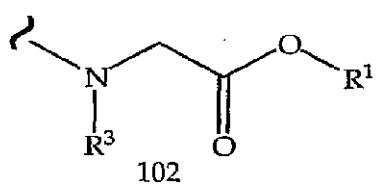
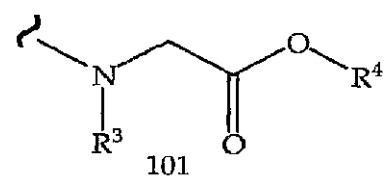
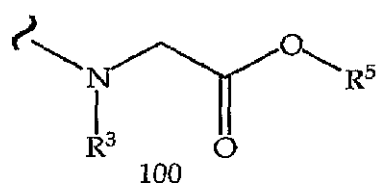
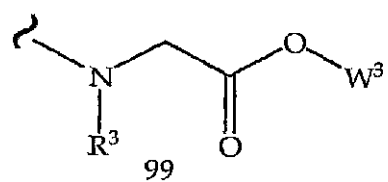
【0466】

10

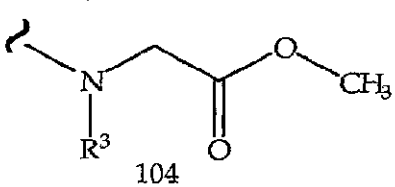
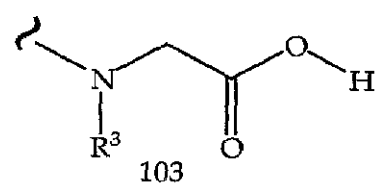
20

30

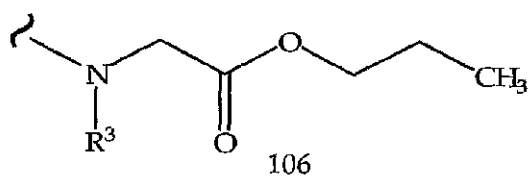
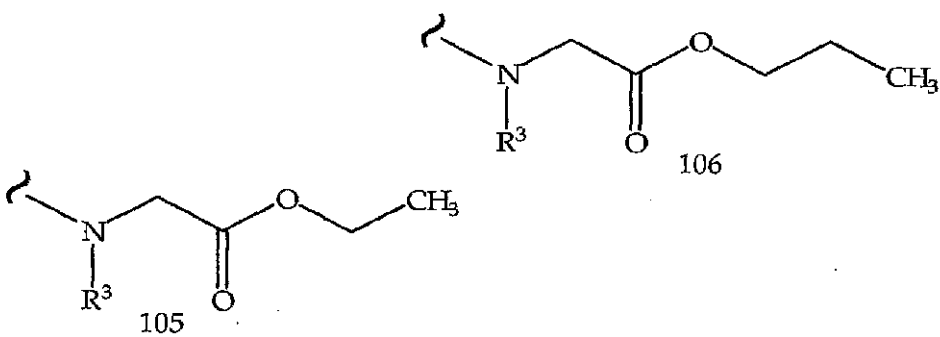
【表 20-17】



10



20



30

表 20. 18

【0467】

【表 20-18】

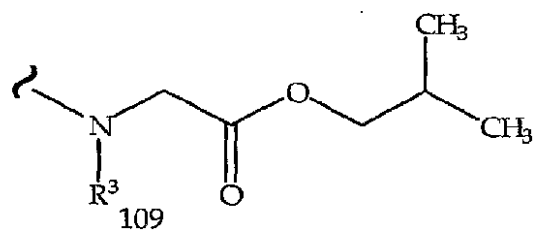
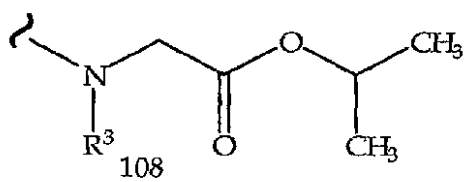
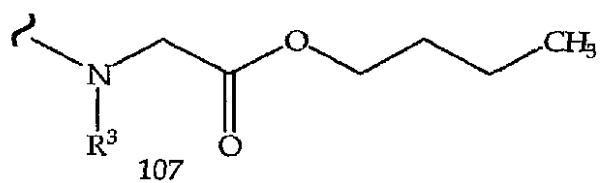


表 20. 19

【0468】

10

20

【表 20-19】

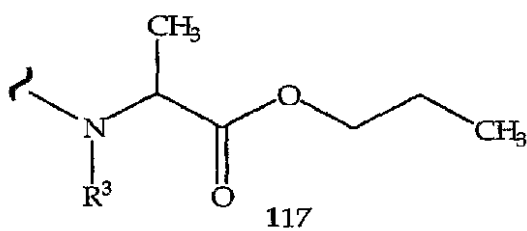
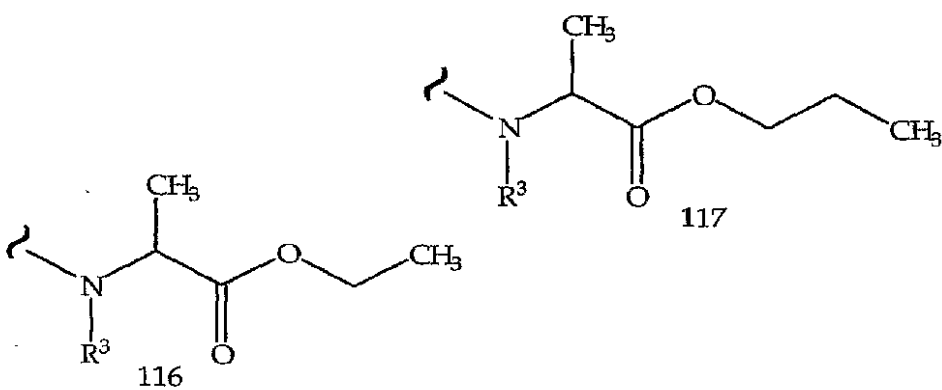
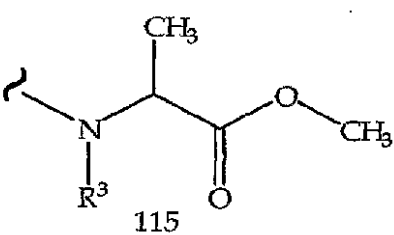
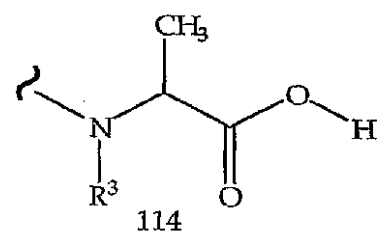
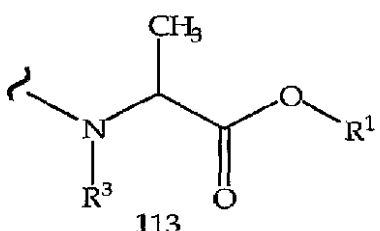
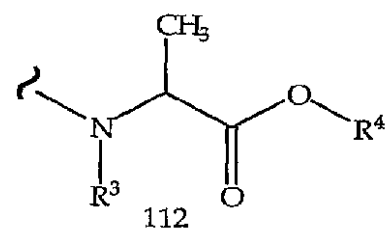
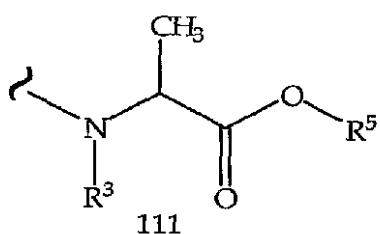
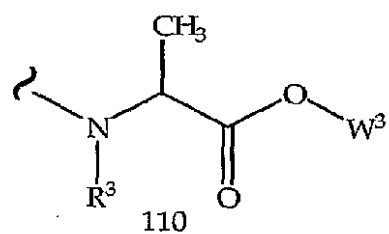


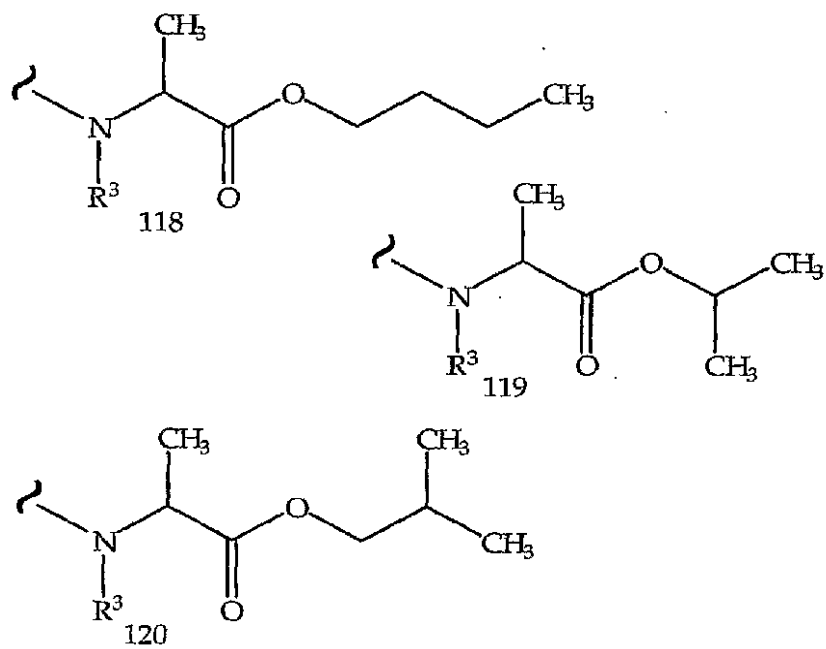
表 20. 20
【0469】

10

20

30

【表 20-20】



10

20

表 20. 21
【0470】

【表 20-21】

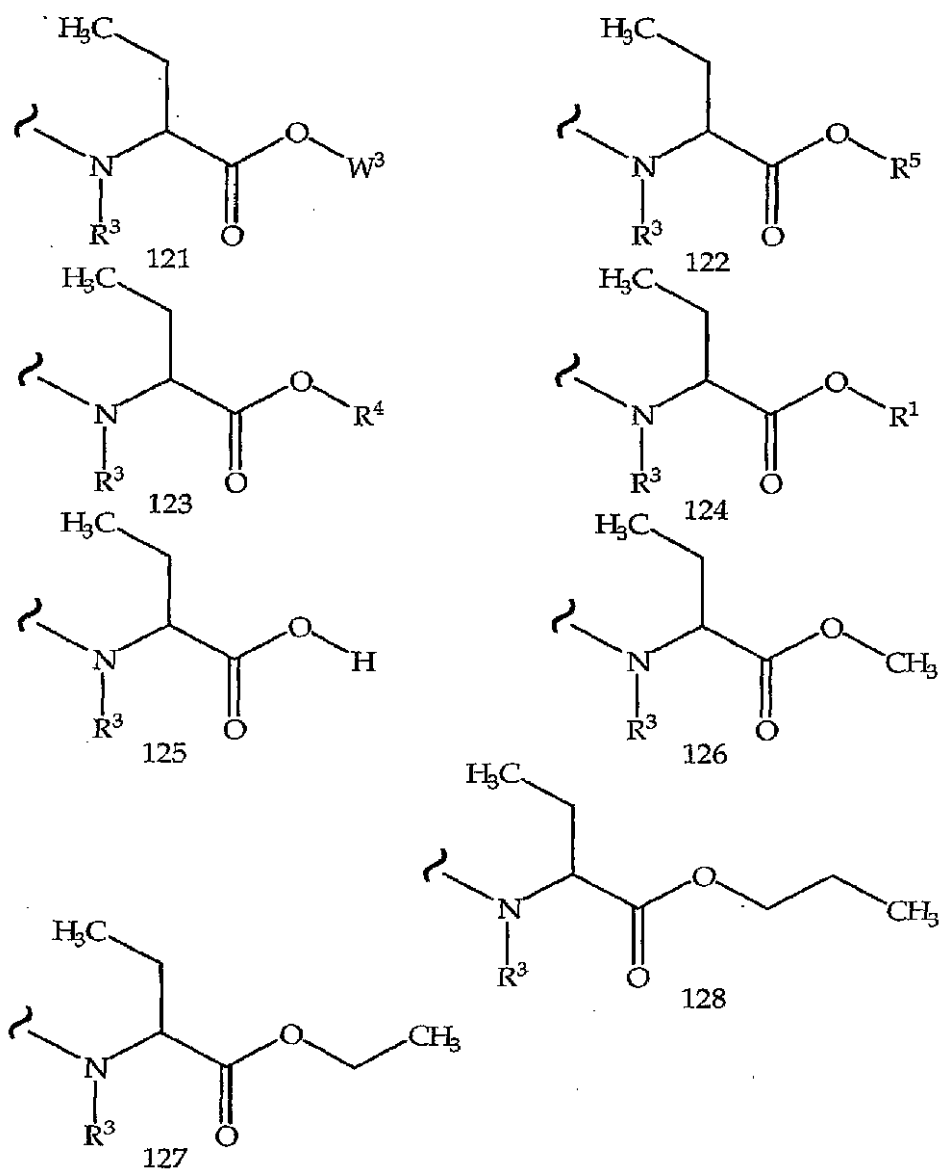
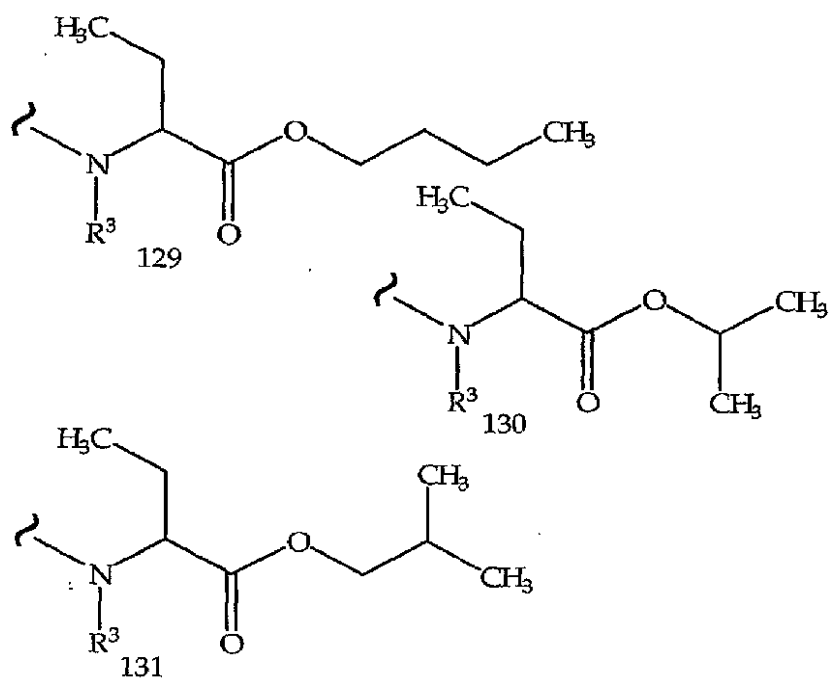


表 20. 2 2

【0471】

【表 20-22】



10

20

表 20. 23

【0472】

【表 20-23】

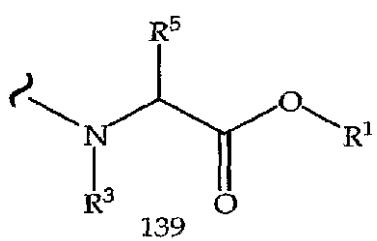
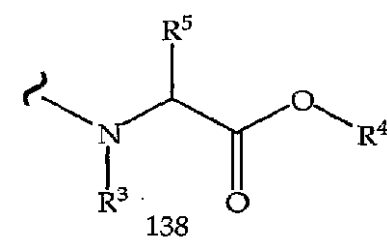
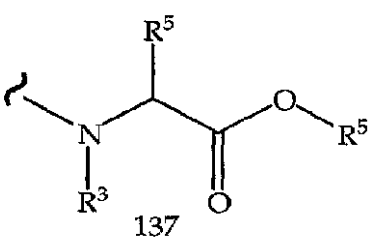
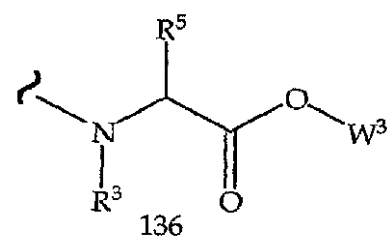
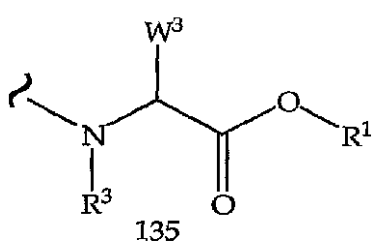
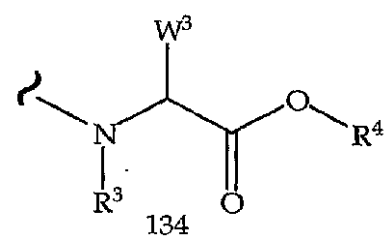
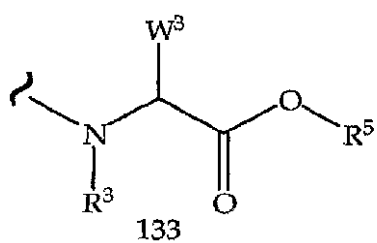
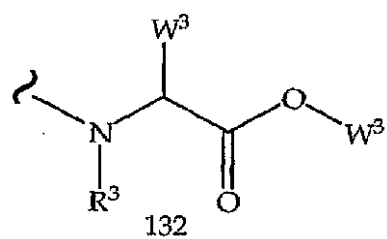


表 20. 24

【0473】

10

20

30

【表 20-24】

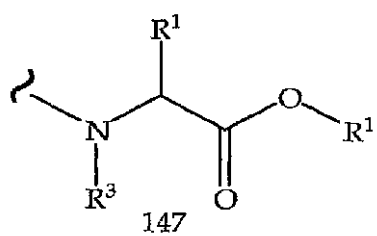
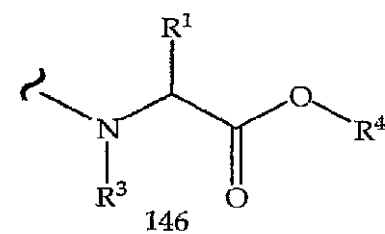
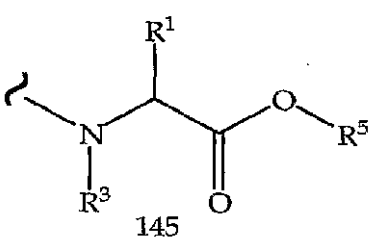
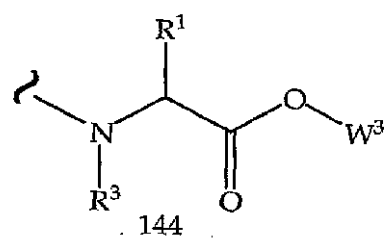
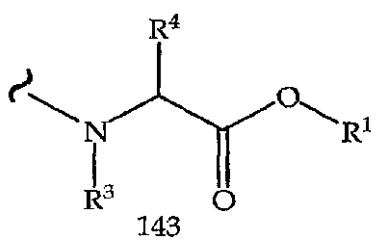
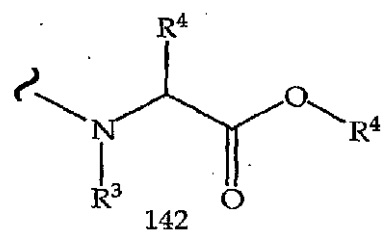
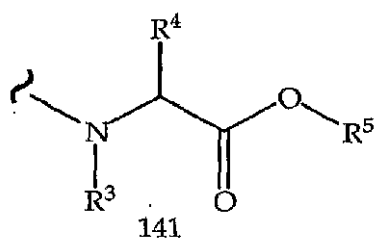
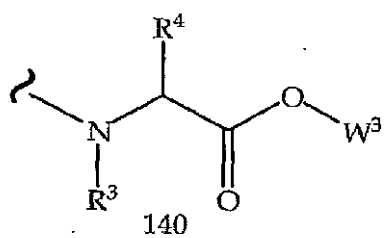


表 20. 25

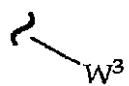
【0474】

10

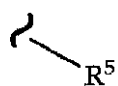
20

30

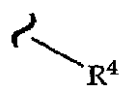
【表 2 0 - 2 5】



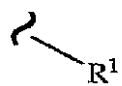
148



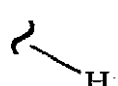
149



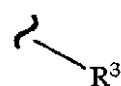
150



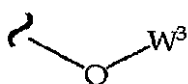
151



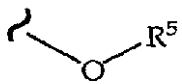
152



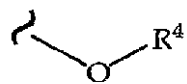
153



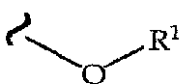
154



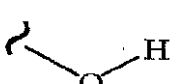
155



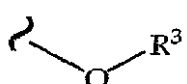
156



157



158



159

表 2 0 . 2 6

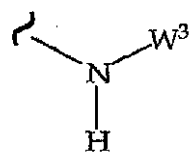
【 0 4 7 5 】

10

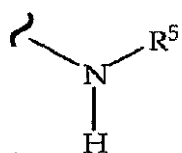
20

30

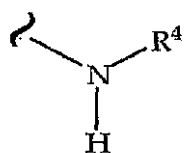
【表 20-26】



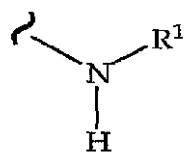
160



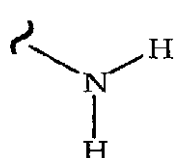
161



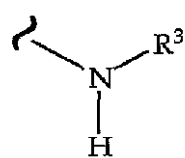
162



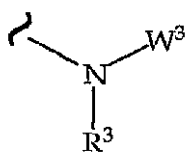
163



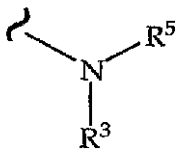
164



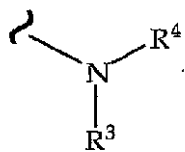
165



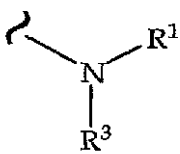
166



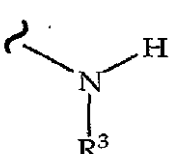
167



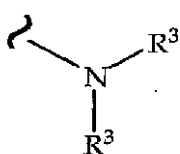
168



169



170



171

表 20. 27

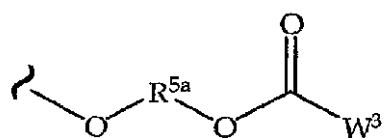
【0476】

10

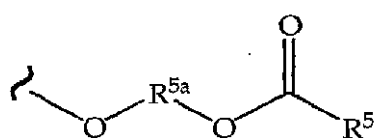
20

30

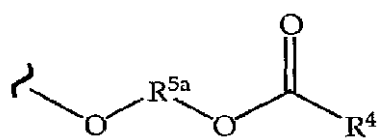
【表 20-27】



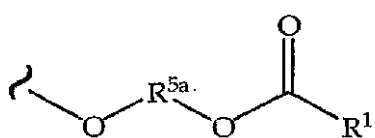
172



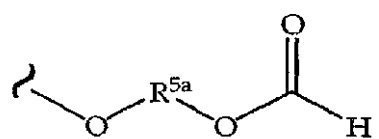
173



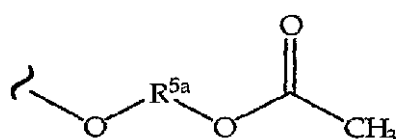
174



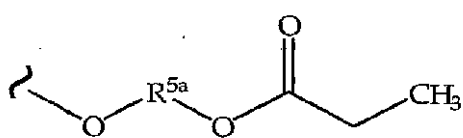
175



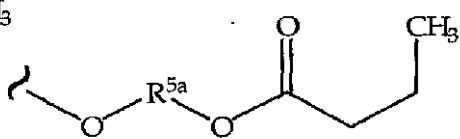
176



177



178



179

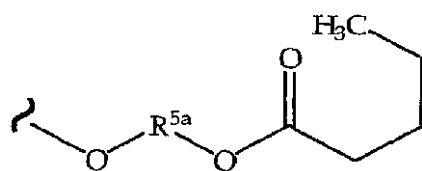
表 20. 28
【0477】

10

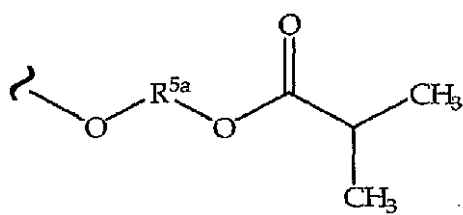
20

30

【表 20-28】

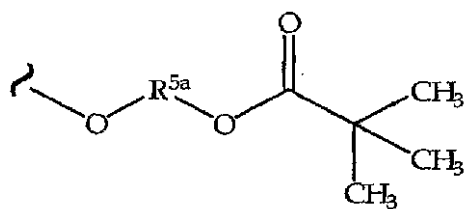


180

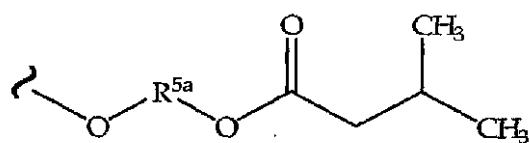


181

10

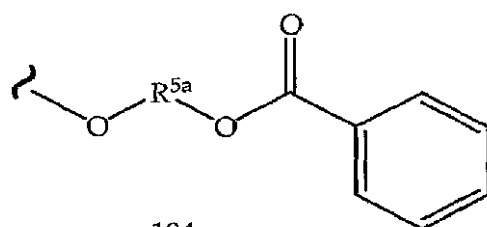


182

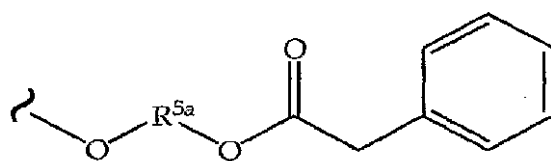


183

20



184

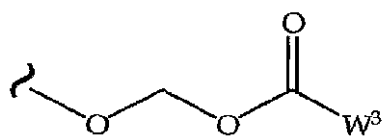


185

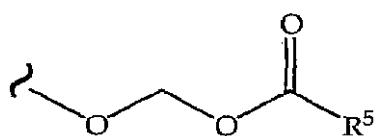
30

表 20. 29
【0478】

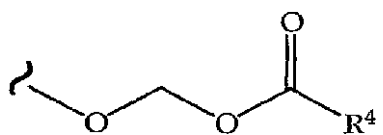
【表 20-29】



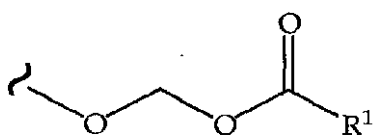
186



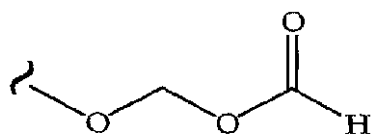
187



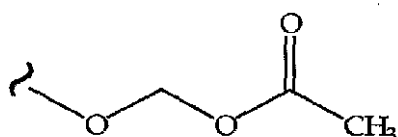
188



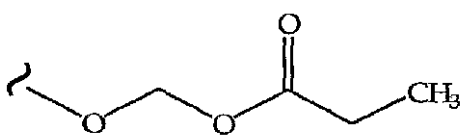
189



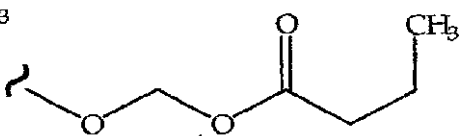
190



191



192

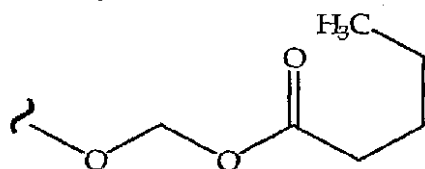


193

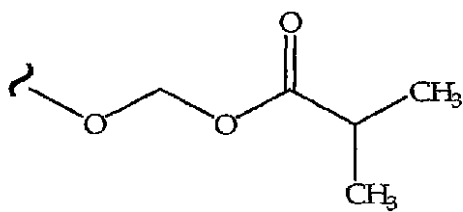
表 20. 30

【0479】

【表 20-30】

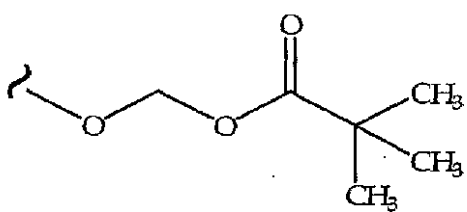


194

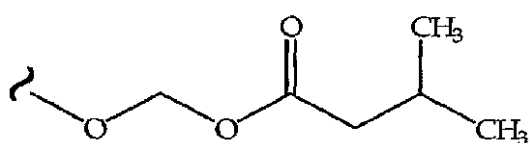


195

10

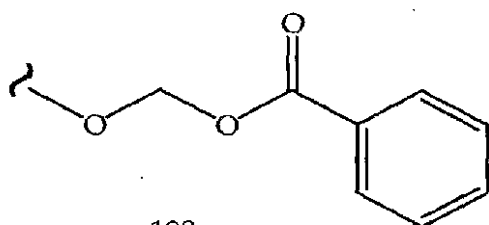


196

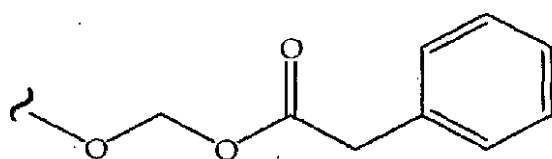


197

20



198



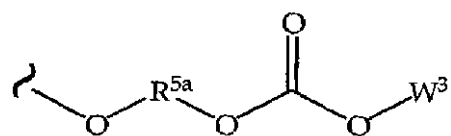
199

30

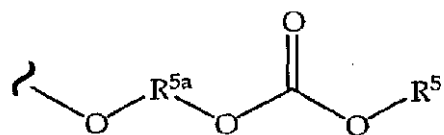
表 20. 3 1

【0480】

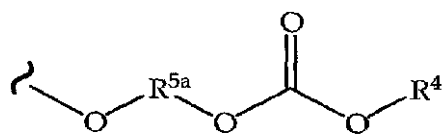
【表 20-31】



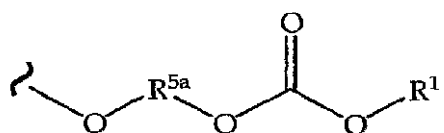
200



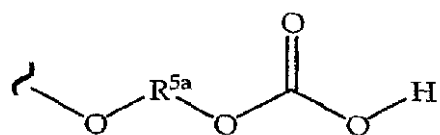
201



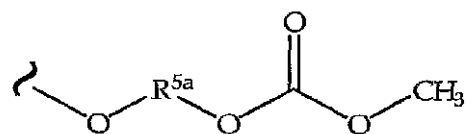
202



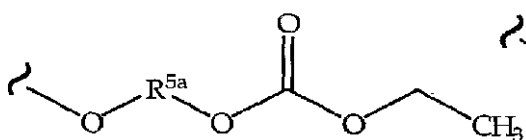
203



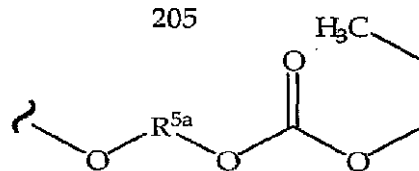
204



205



206

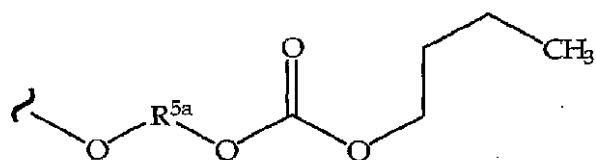


207

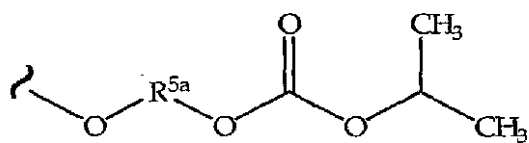
表 20. 3 2

【0481】

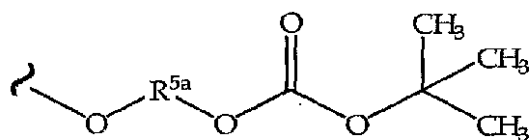
【表 20-32】



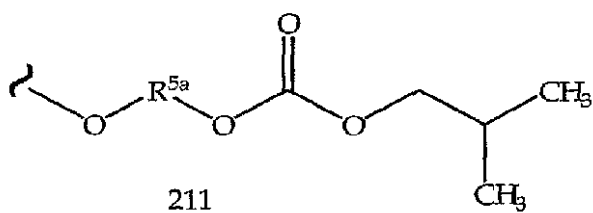
208



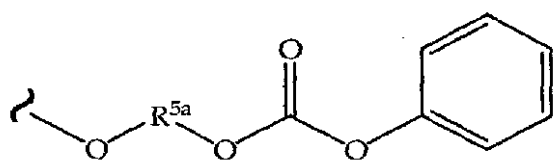
209



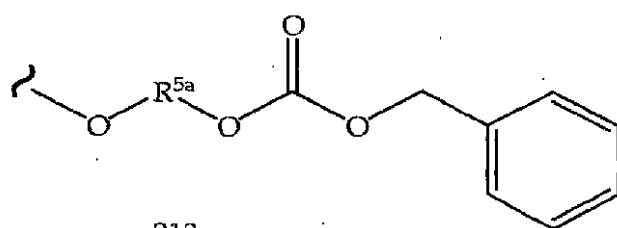
210



211



212



213

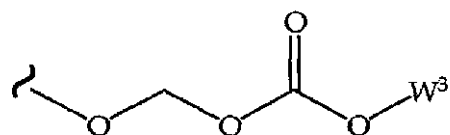
表 20. 33
【0482】

10

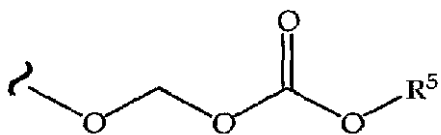
20

30

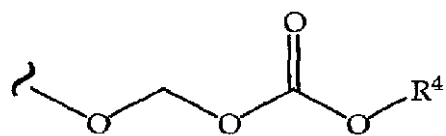
【表 20-33】



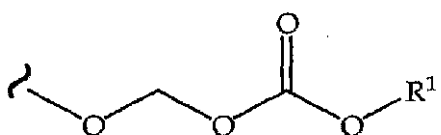
214



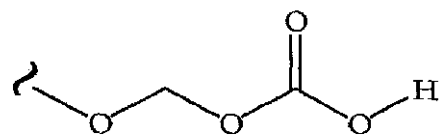
215



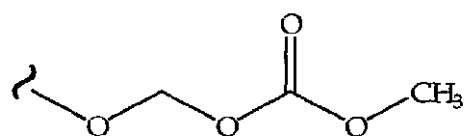
216



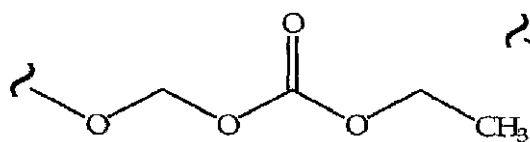
217



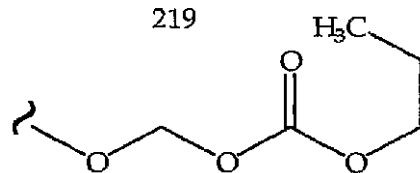
218



219



220

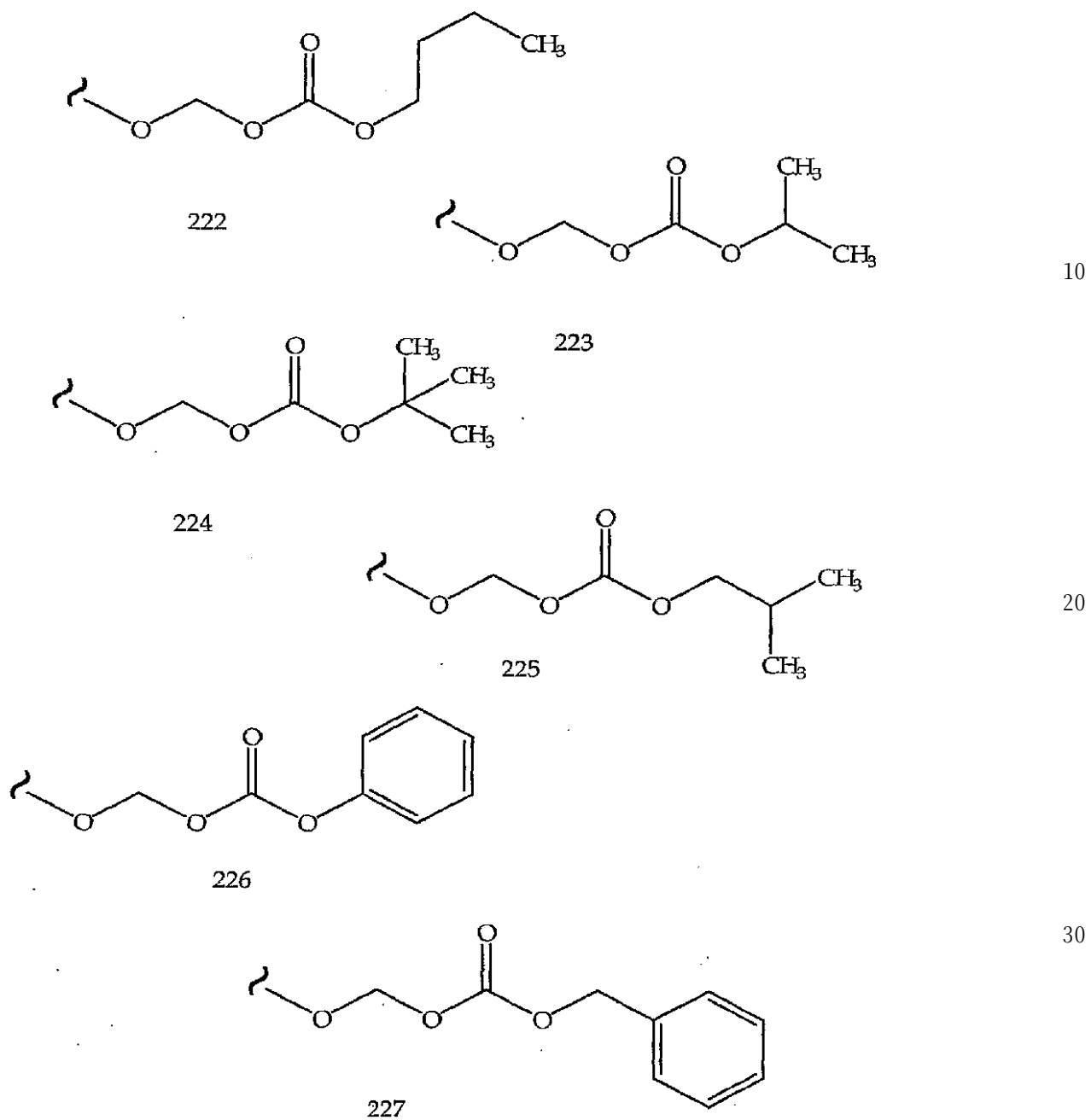


221

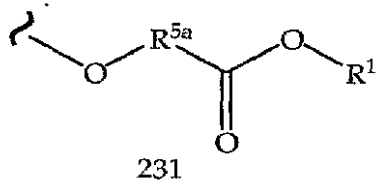
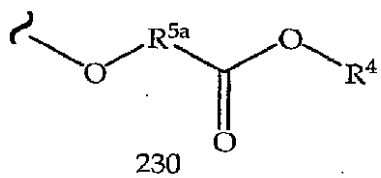
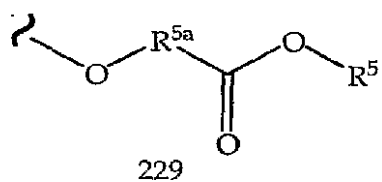
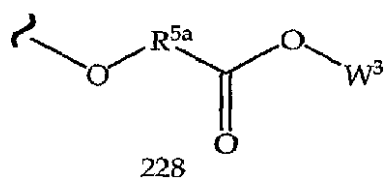
表 20. 34

【0483】

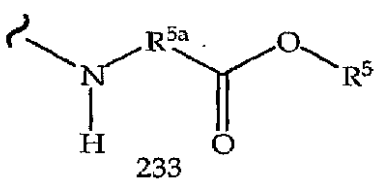
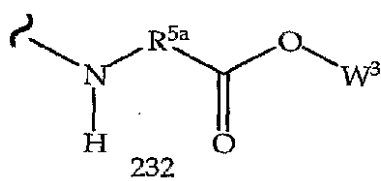
【表 20-34】

表 20. 35
【0484】

【表 20-35】



10



20

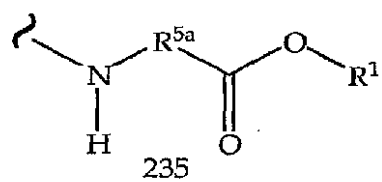
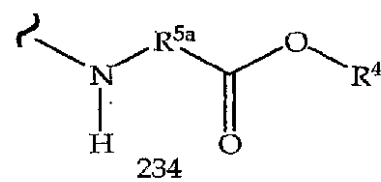
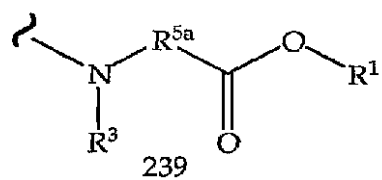
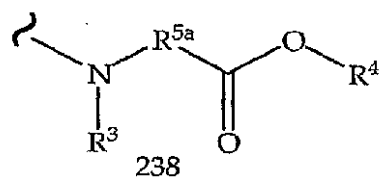
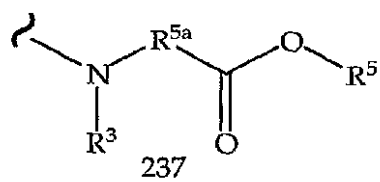
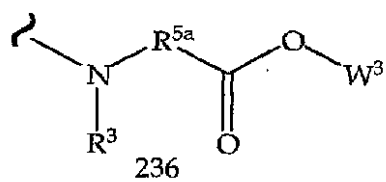


表 20. 36

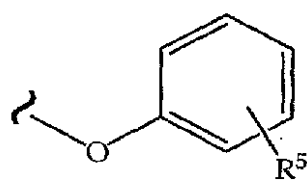
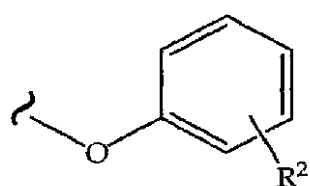
【0485】

30

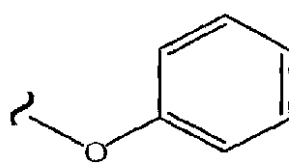
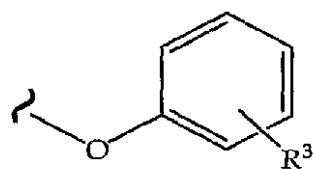
【表 20-36】



10



20

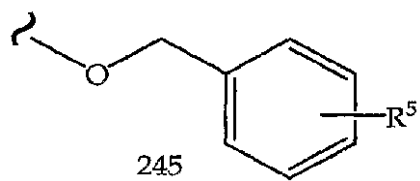
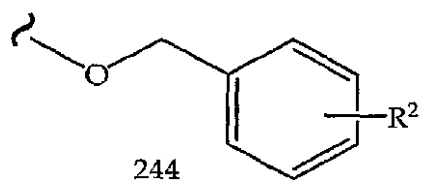


30

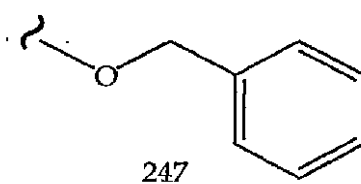
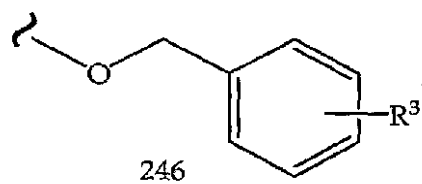
表 20. 37

【0486】

【表 20-37】



40



50

以下の実施形態において、用語「S c」とは、表1. 1の構造のうちの1つのことをいう。

【0487】

式Iの化合物の1つの実施形態において、S cは、式Aであり；Pd¹は、-O-Phであり；Pd²は、-NH-CH(CH₃)-C(O)-O-CH₂CH₃である。

【0488】

式Iの化合物の別の実施形態において、S cは、式Aであり；Pd¹は、-O-Phであり；Pd²は、-NH-CH(CH₃)-C(O)-O-CH₂CH₂CH₂CH₃である。

【0489】

式Iの化合物の別の実施形態において、S cは、式Aであり；Pd¹は、-O-Phであり；Pd²は、-NH-CH(ベンジル)-C(O)-O-CH₂CH₃である。

【0490】

式Iの化合物の別の実施形態において、S cは、式Aであり；Pd¹は、-O-Phであり；Pd²は、-NH-CH(ベンジル)-C(O)-O-CH₂CH₂CH₂CH₃である。

【0491】

式Iの化合物の別の実施形態において、S cは、式Aであり；Pd¹は、-NH-CH(CH₃)-C(O)-O-CH₂CH₃であり；Pd²は、-NH-CH(CH₃)-C(O)-O-CH₂CH₃である。

【0492】

式Iの化合物の別の実施形態において、S cは、式Aであり；Pd¹は、-NH-CH(CH₃)-C(O)-O-CH₂CH₂CH₂CH₃であり；Pd²は、-NH-CH(CH₃)-C(O)-O-CH₂CH₂CH₂CH₃である。

【0493】

式Iの化合物の別の実施形態において、S cは、式Aであり；Pd¹は、-NH-CH(CH₃)-C(O)-O-CH₂CH₃であり；Pd²は、-NH-CH(CH₃)-C(O)-O-CH₂CH₂CH₂CH₃である。

【0494】

式Iの化合物の別の実施形態において、S cは、式Aであり；Pd¹は、-NH-CH(ベンジル)-C(O)-O-CH₂CH₃であり；Pd²は、-NH-CH(ベンジル)-C(O)-O-CH₂CH₃である。

【0495】

式Iの化合物の別の実施形態において、S cは、式Aであり；Pd¹は、-NH-CH(ベンジル)-C(O)-O-CH₂CH₂CH₂CH₃であり；Pd²は、-NH-CH(ベンジル)-C(O)-O-CH₂CH₂CH₂CH₃である。

【0496】

式Iの化合物の別の実施形態において、S cは、式Aであり；Pd¹は、-NH-CH(ベンジル)-C(O)-O-CH₂CH₃であり；Pd²は、-NH-CH(ベンジル)-C(O)-O-CH₂CH₂CH₂CH₃である。

【0497】

式Iの化合物の別の実施形態において、S cは、式Aであり；Pd¹は、-O-CH₂-O-C(O)-O-CH(CH₃)₂であり、Pd²は、-O-CH₂-O-C(O)-O-CH(CH₃)₂である。

【0498】

式Iの化合物の別の実施形態において、S cは、式Aであり；Pd¹は、-O-CH₂-O-C(O)-O-CH₂CH₃であり、Pd²は、-O-CH₂-O-C(O)-O-CH₂CH₃である。

【0499】

式Iの化合物の別の実施形態において、S cは、式Aであり；Pd¹は、-O-CH₂

10

20

30

40

50

—O—C(O)—C(CH₃)₃であり、Pd²は、—O—CH₂—O—C(O)—C(CH₃)₃である。

【0500】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Scは、式Bであり；Pd¹は、—O—Phであり；Pd²は、—NH—CH(CH₃)—C(O)—O—CH₂CH₃である。

【0501】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Bであり；Pd¹は、—O—Phであり；Pd²は、—NH—CH(CH₃)—C(O)—O—CH₂CH₂CH₂CH₃である。

【0502】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Bであり；Pd¹は、—O—Phであり；Pd²は、—NH—CH(ベンジル)—C(O)—O—CH₂CH₃である。

【0503】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Bであり；Pd¹は、—O—Phであり；Pd²は、—NH—CH(ベンジル)—C(O)—O—CH₂CH₂CH₂CH₃である。

【0504】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Bであり；Pd¹は、—NH—CH(CH₃)—C(O)—O—CH₂CH₃であり；Pd²は、—NH—CH(CH₃)—C(O)—O—CH₂CH₃である。

【0505】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Bであり；Pd¹は、—NH—CH(CH₃)—C(O)—O—CH₂CH₂CH₂CH₃であり；Pd²は、—NH—CH(CH₃)—C(O)—O—CH₂CH₂CH₂CH₃である。

【0506】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Bであり；Pd¹は、—NH—CH(CH₃)—C(O)—O—CH₂CH₃であり；Pd²は、—NH—CH(CH₃)—C(O)—O—CH₂CH₂CH₂CH₃である。

【0507】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Bであり；Pd¹は、—NH—CH(ベンジル)—C(O)—O—CH₂CH₃であり；Pd²は、—NH—CH(ベンジル)—C(O)—O—CH₂CH₃である。

【0508】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Bであり；Pd¹は、—NH—CH(ベンジル)—C(O)—O—CH₂CH₂CH₂CH₃であり；Pd²は、—NH—CH(ベンジル)—C(O)—O—CH₂CH₂CH₂CH₃である。

【0509】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Bであり；Pd¹は、—NH—CH(ベンジル)—C(O)—O—CH₂CH₃であり；Pd²は、—NH—CH(ベンジル)—C(O)—O—CH₂CH₂CH₂CH₃である。

【0510】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Bであり；Pd¹は、—O—CH₂—O—C(O)—O—CH(CH₃)₂であり、Pd²は、—O—CH₂—O—C(O)—O—CH(CH₃)₂である。

【0511】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Bであり；Pd¹は、—O—CH₂—O—C(O)—O—CH₂CH₃であり、Pd²は、—O—CH₂—O—C(O)—O—CH₂CH₃である。

【0512】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Bであり；Pd¹は、—O—CH₂

10

20

30

40

50

—O—C(O)—C(CH₃)₃であり、Pd²は、—O—CH₂—O—C(O)—C(CH₃)₃である。

【0513】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Scは、式Cであり；Pd¹は、—O—Phであり；Pd²は、—NH—CH(CH₃)—C(O)—O—CH₂CH₃である。

【0514】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Cであり；Pd¹は、—O—Phであり；Pd²は、—NH—CH(CH₃)—C(O)—O—CH₂CH₂CH₂CH₃である。

【0515】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Cであり；Pd¹は、—O—Phであり；Pd²は、—NH—CH(ベンジル)—C(O)—O—CH₂CH₃である。

【0516】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Cであり；Pd¹は、—O—Phであり；Pd²は、—NH—CH(ベンジル)—C(O)—O—CH₂CH₂CH₂CH₃である。

【0517】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Cであり；Pd¹は、—NH—CH(CH₃)—C(O)—O—CH₂CH₃であり；Pd²は、—NH—CH(CH₃)—C(O)—O—CH₂CH₃である。

【0518】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Cであり；Pd¹は、—NH—CH(CH₃)—C(O)—O—CH₂CH₂CH₂CH₃であり；Pd²は、—NH—CH(CH₃)—C(O)—O—CH₂CH₂CH₂CH₃である。

【0519】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Cであり；Pd¹は、—NH—CH(CH₃)—C(O)—O—CH₂CH₃であり；Pd²は、—NH—CH(CH₃)—C(O)—O—CH₂CH₂CH₂CH₃である。

【0520】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Cであり；Pd¹は、—NH—CH(ベンジル)—C(O)—O—CH₂CH₃であり；Pd²は、—NH—CH(ベンジル)—C(O)—O—CH₂CH₃である。

【0521】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Cであり；Pd¹は、—NH—CH(ベンジル)—C(O)—O—CH₂CH₂CH₂CH₃であり；Pd²は、—NH—CH(ベンジル)—C(O)—O—CH₂CH₂CH₂CH₃である。

【0522】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Cであり；Pd¹は、—NH—CH(ベンジル)—C(O)—O—CH₂CH₃であり；Pd²は、—NH—CH(ベンジル)—C(O)—O—CH₂CH₂CH₂CH₃である。

【0523】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Cであり；Pd¹は、—O—CH₂—O—C(O)—O—CH(CH₃)₂であり、Pd²は、—O—CH₂—O—C(O)—O—CH(CH₃)₂である。

【0524】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Cであり；Pd¹は、—O—CH₂—O—C(O)—O—CH₂CH₃であり、Pd²は、—O—CH₂—O—C(O)—O—CH₂CH₃である。

【0525】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Cであり；Pd¹は、—O—CH₂

10

20

30

40

50

—O—C(O)—C(CH₃)₃であり、Pd²は、—O—CH₂—O—C(O)—C(CH₃)₃である。

【0526】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Scは、式Dであり；Pd¹は、—O—Phであり；Pd²は、—NH—CH(CH₃)—C(O)—O—CH₂CH₃である。

【0527】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Dであり；Pd¹は、—O—Phであり；Pd²は、—NH—CH(CH₃)—C(O)—O—CH₂CH₂CH₂CH₃である。

【0528】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Dであり；Pd¹は、—O—Phであり；Pd²は、—NH—CH(ベンジル)—C(O)—O—CH₂CH₃である。

【0529】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Dであり；Pd¹は、—O—Phであり；Pd²は、—NH—CH(ベンジル)—C(O)—O—CH₂CH₂CH₂CH₃である。

【0530】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Dであり；Pd¹は、—NH—CH(CH₃)—C(O)—O—CH₂CH₃であり；Pd²は、—NH—CH(CH₃)—C(O)—O—CH₂CH₃である。

【0531】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Dであり；Pd¹は、—NH—CH(CH₃)—C(O)—O—CH₂CH₂CH₂CH₃であり；Pd²は、—NH—CH(CH₃)—C(O)—O—CH₂CH₂CH₂CH₃である。式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Dであり；Pd¹は、—NH—CH(CH₃)—C(O)—O—CH₂CH₃であり；Pd²は、—NH—CH(CH₃)—C(O)—O—CH₂CH₂CH₃である。

【0532】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Dであり；Pd¹は、—NH—CH(ベンジル)—C(O)—O—CH₂CH₃であり；Pd²は、—NH—CH(ベンジル)—C(O)—O—CH₂CH₃である。

【0533】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Dであり；Pd¹は、—NH—CH(ベンジル)—C(O)—O—CH₂CH₂CH₂CH₃であり；Pd²は、—NH—CH(ベンジル)—C(O)—O—CH₂CH₂CH₂CH₃である。

【0534】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Dであり；Pd¹は、—NH—CH(ベンジル)—C(O)—O—CH₂CH₃であり；Pd²は、—NH—CH(ベンジル)—C(O)—O—CH₂CH₂CH₂CH₃である。式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Dであり；Pd¹は、—O—CH₂—O—C(O)—O—CH(CH₃)₂であり、Pd²は、—O—CH₂—O—C(O)—O—CH(CH₃)₂である。

【0535】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Dであり；Pd¹は、—O—CH₂—O—C(O)—O—CH₂CH₃であり、Pd²は、—O—CH₂—O—C(O)—O—CH₂CH₃である。

【0536】

式Iの化合物の別の実施形態において、Scは、式Dであり；Pd¹は、—O—CH₂—O—C(O)—C(CH₃)₃であり、Pd²は、—O—CH₂—O—C(O)—C(CH₃)₃である。

【0537】

10

20

30

40

50

なおも別の実施形態において、式 I の選択された化合物は、一般式 I V（以下）：

【0538】

【化23】



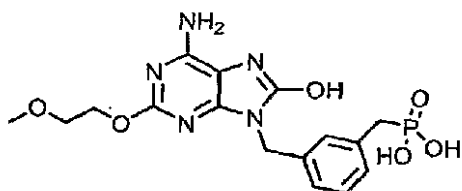
式 IV

の化合物として、表の様式（表11）において以下で命名され、ここで、A、X、YおよびZは、以下の表7～10において定義される。各化合物は、以下のシンタックス：A．X．Y．Zを使用して、各構造部分を表す「コード」を組み合わせることによって表形式で明示される。従って、例えば、A1．X1．Y1．Z1．は、以下の構造：

10

【0539】

【化24】



を表す。

【0540】

表7：「A」構造

【0541】

20

【表 7】

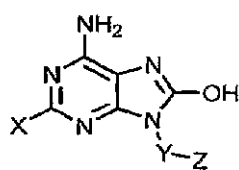
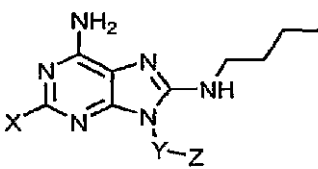
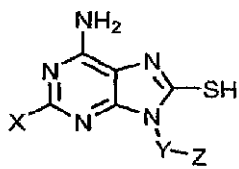
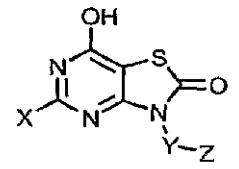
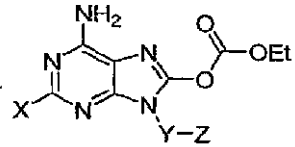
コード	"A" 構造
A1	
A2	
A3	
A4	
A5	

表 8 : 「X」 構造

【 0 5 4 2 】

【表 8】

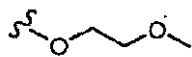
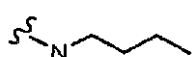
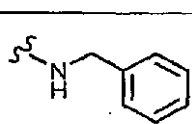
コード	"X" 構造
X1	
X2	
X3	
X4	
X5	-NH ₂

表 9 : 「Y」 構造
【 0 5 4 3 】
【表 9】

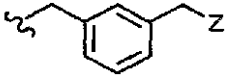
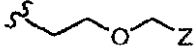
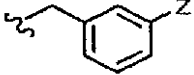
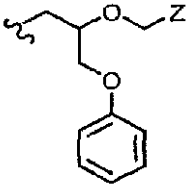
コード	“Y” 構造
Y1	
Y2	
Y3	
Y4	
Y5	-N(CH ₃)-(3-ピリジル)

表 1 0 : 「Z」 構造
【 0 5 4 4 】

10

20

【表 10-1】

コード	"Z" 構造
Z1	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Y}-\text{P}-\text{OH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$
Z2	
Z3	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Y}-\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{---} \end{array}$
Z4	
Z5	
Z6	
Z7	

10

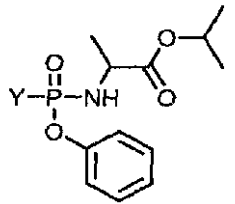
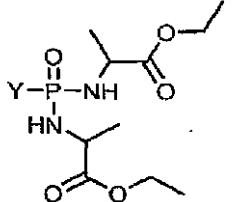
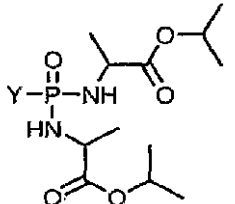
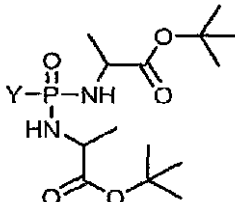
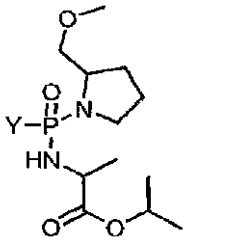
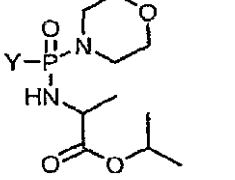
20

30

40

【0545】

【表 10-2】

コード	"Z" 構造
Z8	
Z9	
Z10	
Z11	
Z12	
Z13	

10

20

30

40

【表 10-3】

コード	"Z" 構造
Z14	

10

表 11

【0547】

【表 11-1】

A1.X1.Y1.Z1, A1.X1.Y1.Z2, A1.X1.Y1.Z3, A1.X1.Y1.Z4, A1.X1.Y1.Z5, A1.X1.Y1.Z6,
 A1.X1.Y1.Z7, A1.X1.Y1.Z8, A1.X1.Y1.Z9, A1.X1.Y1.Z10, A1.X1.Y1.Z11, A1.X1.Y1.Z12,
 A1.X1.Y1.Z13, A1.X1.Y1.Z14, A1.X1.Y2.Z1, A1.X1.Y2.Z2, A1.X1.Y2.Z3, A1.X1.Y2.Z4,
 A1.X1.Y2.Z5, A1.X1.Y2.Z6, A1.X1.Y2.Z7, A1.X1.Y2.Z8, A1.X1.Y2.Z9, A1.X1.Y2.Z10,
 A1.X1.Y2.Z11, A1.X1.Y2.Z12, A1.X1.Y2.Z13, A1.X1.Y2.Z14, A1.X1.Y3.Z1,
 A1.X1.Y3.Z2, A1.X1.Y3.Z3, A1.X1.Y3.Z4, A1.X1.Y3.Z5, A1.X1.Y3.Z6, A1.X1.Y3.Z7,
 A1.X1.Y3.Z8, A1.X1.Y3.Z9, A1.X1.Y3.Z10, A1.X1.Y3.Z11, A1.X1.Y3.Z12,
 A1.X1.Y3.Z13, A1.X1.Y3.Z14, A1.X1.Y4.Z1, A1.X1.Y4.Z2, A1.X1.Y4.Z3, A1.X1.Y4.Z4,
 A1.X1.Y4.Z5, A1.X1.Y4.Z6, A1.X1.Y4.Z7, A1.X1.Y4.Z8, A1.X1.Y4.Z9, A1.X1.Y4.Z10,
 A1.X1.Y4.Z11, A1.X1.Y4.Z12, A1.X1.Y4.Z13, A1.X1.Y4.Z14, A1.X1.Y5.Z1,
 A1.X1.Y5.Z2, A1.X1.Y5.Z3, A1.X1.Y5.Z4, A1.X1.Y5.Z5, A1.X1.Y5.Z6, A1.X1.Y5.Z7,
 A1.X1.Y5.Z8, A1.X1.Y5.Z9, A1.X1.Y5.Z10, A1.X1.Y5.Z11, A1.X1.Y5.Z12,
 A1.X1.Y5.Z13, A1.X1.Y5.Z14, A1.X2.Y1.Z1, A1.X2.Y1.Z2, A1.X2.Y1.Z3, A1.X2.Y1.Z4,
 A1.X2.Y1.Z5, A1.X2.Y1.Z6, A1.X2.Y1.Z7, A1.X2.Y1.Z8, A1.X2.Y1.Z9, A1.X2.Y1.Z10,
 A1.X2.Y1.Z11, A1.X2.Y1.Z12, A1.X2.Y1.Z13, A1.X2.Y1.Z14, A1.X2.Y2.Z1,
 A1.X2.Y2.Z2, A1.X2.Y2.Z3, A1.X2.Y2.Z4, A1.X2.Y2.Z5, A1.X2.Y2.Z6, A1.X2.Y2.Z7,
 A1.X2.Y2.Z8, A1.X2.Y2.Z9, A1.X2.Y2.Z10, A1.X2.Y2.Z11, A1.X2.Y2.Z12,
 A1.X2.Y2.Z13, A1.X2.Y2.Z14, A1.X2.Y3.Z1, A1.X2.Y3.Z2, A1.X2.Y3.Z3, A1.X2.Y3.Z4,
 A1.X2.Y3.Z5, A1.X2.Y3.Z6, A1.X2.Y3.Z7, A1.X2.Y3.Z8, A1.X2.Y3.Z9, A1.X2.Y3.Z10,

20

30

40

【0548】

【表 1 1 - 2】

A1.X2.Y3.Z11, A1.X2.Y3.Z12, A1.X2.Y3.Z13, A1.X2.Y3.Z14, A1.X2.Y4.Z1,
 A1.X2.Y4.Z2, A1.X2.Y4.Z3, A1.X2.Y4.Z4, A1.X2.Y4.Z5, A1.X2.Y4.Z6, A1.X2.Y4.Z7,
 A1.X2.Y4.Z8, A1.X2.Y4.Z9, A1.X2.Y4.Z10, A1.X2.Y4.Z11, A1.X2.Y4.Z12,
 A1.X2.Y4.Z13, A1.X2.Y4.Z14, A1.X2.Y5.Z1, A1.X2.Y5.Z2, A1.X2.Y5.Z3, A1.X2.Y5.Z4,
 A1.X2.Y5.Z5, A1.X2.Y5.Z6, A1.X2.Y5.Z7, A1.X2.Y5.Z8, A1.X2.Y5.Z9, A1.X2.Y5.Z10,
 A1.X2.Y5.Z11, A1.X2.Y5.Z12, A1.X2.Y5.Z13, A1.X2.Y5.Z14, A1.X3.Y1.Z1,
 A1.X3.Y1.Z2, A1.X3.Y1.Z3, A1.X3.Y1.Z4, A1.X3.Y1.Z5, A1.X3.Y1.Z6, A1.X3.Y1.Z7,
 A1.X3.Y1.Z8, A1.X3.Y1.Z9, A1.X3.Y1.Z10, A1.X3.Y1.Z11, A1.X3.Y1.Z12,
 A1.X3.Y1.Z13, A1.X3.Y1.Z14, A1.X3.Y2.Z1, A1.X3.Y2.Z2, A1.X3.Y2.Z3, A1.X3.Y2.Z4,
 A1.X3.Y2.Z5, A1.X3.Y2.Z6, A1.X3.Y2.Z7, A1.X3.Y2.Z8, A1.X3.Y2.Z9, A1.X3.Y2.Z10,
 A1.X3.Y2.Z11, A1.X3.Y2.Z12, A1.X3.Y2.Z13, A1.X3.Y2.Z14, A1.X3.Y3.Z1,
 A1.X3.Y3.Z2, A1.X3.Y3.Z3, A1.X3.Y3.Z4, A1.X3.Y3.Z5, A1.X3.Y3.Z6, A1.X3.Y3.Z7,
 A1.X3.Y3.Z8, A1.X3.Y3.Z9, A1.X3.Y3.Z10, A1.X3.Y3.Z11, A1.X3.Y3.Z12,
 A1.X3.Y3.Z13, A1.X3.Y3.Z14, A1.X3.Y4.Z1, A1.X3.Y4.Z2, A1.X3.Y4.Z3, A1.X3.Y4.Z4,
 A1.X3.Y4.Z5, A1.X3.Y4.Z6, A1.X3.Y4.Z7, A1.X3.Y4.Z8, A1.X3.Y4.Z9, A1.X3.Y4.Z10,
 A1.X3.Y4.Z11, A1.X3.Y4.Z12, A1.X3.Y4.Z13, A1.X3.Y4.Z14, A1.X3.Y5.Z1,
 A1.X3.Y5.Z2, A1.X3.Y5.Z3, A1.X3.Y5.Z4, A1.X3.Y5.Z5, A1.X3.Y5.Z6, A1.X3.Y5.Z7,
 A1.X3.Y5.Z8, A1.X3.Y5.Z9, A1.X3.Y5.Z10, A1.X3.Y5.Z11, A1.X3.Y5.Z12,
 A1.X3.Y5.Z13, A1.X3.Y5.Z14,
 A1.X4.Y1.Z1, A1.X4.Y1.Z2, A1.X4.Y1.Z3, A1.X4.Y1.Z4, A1.X4.Y1.Z5, A1.X4.Y1.Z6,
 A1.X4.Y1.Z7, A1.X4.Y1.Z8, A1.X4.Y1.Z9, A1.X4.Y1.Z10, A1.X4.Y1.Z11, A1.X4.Y1.Z12,
 A1.X4.Y1.Z13, A1.X4.Y1.Z14, A1.X4.Y2.Z1, A1.X4.Y2.Z2, A1.X4.Y2.Z3, A1.X4.Y2.Z4,
 A1.X4.Y2.Z5, A1.X4.Y2.Z6, A1.X4.Y2.Z7, A1.X4.Y2.Z8, A1.X4.Y2.Z9, A1.X4.Y2.Z10,
 A1.X4.Y2.Z11, A1.X4.Y2.Z12, A1.X4.Y2.Z13, A1.X4.Y2.Z14, A1.X4.Y3.Z1,
 A1.X4.Y3.Z2, A1.X4.Y3.Z3, A1.X4.Y3.Z4, A1.X4.Y3.Z5, A1.X4.Y3.Z6, A1.X4.Y3.Z7,
 A1.X4.Y3.Z8, A1.X4.Y3.Z9, A1.X4.Y3.Z10, A1.X4.Y3.Z11, A1.X4.Y3.Z12,
 A1.X4.Y3.Z13, A1.X4.Y3.Z14, A1.X4.Y4.Z1, A1.X4.Y4.Z2, A1.X4.Y4.Z3, A1.X4.Y4.Z4,
 A1.X4.Y4.Z5, A1.X4.Y4.Z6, A1.X4.Y4.Z7, A1.X4.Y4.Z8, A1.X4.Y4.Z9, A1.X4.Y4.Z10,
 A1.X4.Y4.Z11, A1.X4.Y4.Z12, A1.X4.Y4.Z13, A1.X4.Y4.Z14, A1.X4.Y5.Z1,

10

20

30

40

【0 5 4 9】

【表 1 1 - 3】

A1.X4.Y5.Z2, A1.X4.Y5.Z3, A1.X4.Y5.Z4, A1.X4.Y5.Z5, A1.X4.Y5.Z6, A1.X4.Y5.Z7,
 A1.X4.Y5.Z8, A1.X4.Y5.Z9, A1.X4.Y5.Z10, A1.X4.Y5.Z11, A1.X4.Y5.Z12,
 A1.X4.Y5.Z13, A1.X4.Y5.Z14, A1.X5.Y1.Z1, A1.X5.Y1.Z2, A1.X5.Y1.Z3, A1.X5.Y1.Z4,
 A1.X5.Y1.Z5, A1.X5.Y1.Z6, A1.X5.Y1.Z7, A1.X5.Y1.Z8, A1.X5.Y1.Z9, A1.X5.Y1.Z10,
 A1.X5.Y1.Z11, A1.X5.Y1.Z12, A1.X5.Y1.Z13, A1.X5.Y1.Z14, A1.X5.Y2.Z1,
 A1.X5.Y2.Z2, A1.X5.Y2.Z3, A1.X5.Y2.Z4, A1.X5.Y2.Z5, A1.X5.Y2.Z6, A1.X5.Y2.Z7,
 A1.X5.Y2.Z8, A1.X5.Y2.Z9, A1.X5.Y2.Z10, A1.X5.Y2.Z11, A1.X5.Y2.Z12,
 A1.X5.Y2.Z13, A1.X5.Y2.Z14, A1.X5.Y3.Z1, A1.X5.Y3.Z2, A1.X5.Y3.Z3, A1.X5.Y3.Z4,
 A1.X5.Y3.Z5, A1.X5.Y3.Z6, A1.X5.Y3.Z7, A1.X5.Y3.Z8, A1.X5.Y3.Z9, A1.X5.Y3.Z10,
 A1.X5.Y3.Z11, A1.X5.Y3.Z12, A1.X5.Y3.Z13, A1.X5.Y3.Z14, A1.X5.Y4.Z1,
 A1.X5.Y4.Z2, A1.X5.Y4.Z3, A1.X5.Y4.Z4, A1.X5.Y4.Z5, A1.X5.Y4.Z6, A1.X5.Y4.Z7,
 A1.X5.Y4.Z8, A1.X5.Y4.Z9, A1.X5.Y4.Z10, A1.X5.Y4.Z11, A1.X5.Y4.Z12,
 A1.X5.Y4.Z13, A1.X5.Y4.Z14, A1.X5.Y5.Z1, A1.X5.Y5.Z2, A1.X5.Y5.Z3, A1.X5.Y5.Z4,
 A1.X5.Y5.Z5, A1.X5.Y5.Z6, A1.X5.Y5.Z7, A1.X5.Y5.Z8, A1.X5.Y5.Z9, A1.X5.Y5.Z10,
 A1.X5.Y5.Z11, A1.X5.Y5.Z12, A1.X5.Y5.Z13, A1.X5.Y5.Z14, A2.X1.Y1.Z1,
 A2.X1.Y1.Z2, A2.X1.Y1.Z3, A2.X1.Y1.Z4, A2.X1.Y1.Z5, A2.X1.Y1.Z6, A2.X1.Y1.Z7,
 A2.X1.Y1.Z8, A2.X1.Y1.Z9, A2.X1.Y1.Z10, A2.X1.Y1.Z11, A2.X1.Y1.Z12,
 A2.X1.Y1.Z13, A2.X1.Y1.Z14, A2.X1.Y2.Z1, A2.X1.Y2.Z2, A2.X1.Y2.Z3, A2.X1.Y2.Z4,
 A2.X1.Y2.Z5, A2.X1.Y2.Z6, A2.X1.Y2.Z7, A2.X1.Y2.Z8, A2.X1.Y2.Z9, A2.X1.Y2.Z10,
 A2.X1.Y2.Z11, A2.X1.Y2.Z12, A2.X1.Y2.Z13, A2.X1.Y2.Z14, A2.X1.Y3.Z1,
 A2.X1.Y3.Z2, A2.X1.Y3.Z3, A2.X1.Y3.Z4, A2.X1.Y3.Z5, A2.X1.Y3.Z6, A2.X1.Y3.Z7,
 A2.X1.Y3.Z8, A2.X1.Y3.Z9, A2.X1.Y3.Z10, A2.X1.Y3.Z11, A2.X1.Y3.Z12,
 A2.X1.Y3.Z13, A2.X1.Y3.Z14, A2.X1.Y4.Z1, A2.X1.Y4.Z2, A2.X1.Y4.Z3, A2.X1.Y4.Z4,
 A2.X1.Y4.Z5, A2.X1.Y4.Z6, A2.X1.Y4.Z7, A2.X1.Y4.Z8, A2.X1.Y4.Z9, A2.X1.Y4.Z10,
 A2.X1.Y4.Z11, A2.X1.Y4.Z12, A2.X1.Y4.Z13, A2.X1.Y4.Z14, A2.X1.Y5.Z1,
 A2.X1.Y5.Z2, A2.X1.Y5.Z3, A2.X1.Y5.Z4, A2.X1.Y5.Z5, A2.X1.Y5.Z6, A2.X1.Y5.Z7,
 A2.X1.Y5.Z8, A2.X1.Y5.Z9, A2.X1.Y5.Z10, A2.X1.Y5.Z11, A2.X1.Y5.Z12,
 A2.X1.Y5.Z13, A2.X1.Y5.Z14, A2.X2.Y1.Z1, A2.X2.Y1.Z2, A2.X2.Y1.Z3, A2.X2.Y1.Z4,
 A2.X2.Y1.Z5, A2.X2.Y1.Z6, A2.X2.Y1.Z7, A2.X2.Y1.Z8, A2.X2.Y1.Z9, A2.X2.Y1.Z10,

10

20

30

40

【 0 5 5 0】

【表 1 1 - 4】

A2.X2.Y1.Z11, A2.X2.Y1.Z12, A2.X2.Y1.Z13, A2.X2.Y1.Z14, A2.X2.Y2.Z1,	
A2.X2.Y2.Z2, A2.X2.Y2.Z3, A2.X2.Y2.Z4, A2.X2.Y2.Z5, A2.X2.Y2.Z6, A2.X2.Y2.Z7,	
A2.X2.Y2.Z8, A2.X2.Y2.Z9, A2.X2.Y2.Z10, A2.X2.Y2.Z11, A2.X2.Y2.Z12,	
A2.X2.Y2.Z13, A2.X2.Y2.Z14, A2.X2.Y3.Z1, A2.X2.Y3.Z2, A2.X2.Y3.Z3, A2.X2.Y3.Z4,	
A2.X2.Y3.Z5, A2.X2.Y3.Z6, A2.X2.Y3.Z7, A2.X2.Y3.Z8, A2.X2.Y3.Z9, A2.X2.Y3.Z10,	
A2.X2.Y3.Z11, A2.X2.Y3.Z12, A2.X2.Y3.Z13, A2.X2.Y3.Z14, A2.X2.Y4.Z1,	10
A2.X2.Y4.Z2, A2.X2.Y4.Z3, A2.X2.Y4.Z4, A2.X2.Y4.Z5, A2.X2.Y4.Z6, A2.X2.Y4.Z7,	
A2.X2.Y4.Z8, A2.X2.Y4.Z9, A2.X2.Y4.Z10, A2.X2.Y4.Z11, A2.X2.Y4.Z12,	
A2.X2.Y4.Z13, A2.X2.Y4.Z14, A2.X2.Y5.Z1, A2.X2.Y5.Z2, A2.X2.Y5.Z3, A2.X2.Y5.Z4,	
A2.X2.Y5.Z5, A2.X2.Y5.Z6, A2.X2.Y5.Z7, A2.X2.Y5.Z8, A2.X2.Y5.Z9, A2.X2.Y5.Z10,	
A2.X2.Y5.Z11, A2.X2.Y5.Z12, A2.X2.Y5.Z13, A2.X2.Y5.Z14, A2.X3.Y1.Z1,	
A2.X3.Y1.Z2, A2.X3.Y1.Z3, A2.X3.Y1.Z4, A2.X3.Y1.Z5, A2.X3.Y1.Z6, A2.X3.Y1.Z7,	
A2.X3.Y1.Z8, A2.X3.Y1.Z9, A2.X3.Y1.Z10, A2.X3.Y1.Z11, A2.X3.Y1.Z12,	20
A2.X3.Y1.Z13, A2.X3.Y1.Z14, A2.X3.Y2.Z1, A2.X3.Y2.Z2, A2.X3.Y2.Z3, A2.X3.Y2.Z4,	
A2.X3.Y2.Z5, A2.X3.Y2.Z6, A2.X3.Y2.Z7, A2.X3.Y2.Z8, A2.X3.Y2.Z9, A2.X3.Y2.Z10,	
A2.X3.Y2.Z11, A2.X3.Y2.Z12, A2.X3.Y2.Z13, A2.X3.Y2.Z14, A2.X3.Y3.Z1,	
A2.X3.Y3.Z2, A2.X3.Y3.Z3, A2.X3.Y3.Z4, A2.X3.Y3.Z5, A2.X3.Y3.Z6, A2.X3.Y3.Z7,	
A2.X3.Y3.Z8, A2.X3.Y3.Z9, A2.X3.Y3.Z10, A2.X3.Y3.Z11, A2.X3.Y3.Z12,	
A2.X3.Y3.Z13, A2.X3.Y3.Z14, A2.X3.Y4.Z1, A2.X3.Y4.Z2, A2.X3.Y4.Z3, A2.X3.Y4.Z4,	
A2.X3.Y4.Z5, A2.X3.Y4.Z6, A2.X3.Y4.Z7, A2.X3.Y4.Z8, A2.X3.Y4.Z9, A2.X3.Y4.Z10,	30
A2.X3.Y4.Z11, A2.X3.Y4.Z12, A2.X3.Y4.Z13, A2.X3.Y4.Z14, A2.X3.Y5.Z1,	
A2.X3.Y5.Z2, A2.X3.Y5.Z3, A2.X3.Y5.Z4, A2.X3.Y5.Z5, A2.X3.Y5.Z6, A2.X3.Y5.Z7,	
A2.X3.Y5.Z8, A2.X3.Y5.Z9, A2.X3.Y5.Z10, A2.X3.Y5.Z11, A2.X3.Y5.Z12,	
A2.X3.Y5.Z13, A2.X3.Y5.Z14, A2.X4.Y1.Z1, A2.X4.Y1.Z2, A2.X4.Y1.Z3, A2.X4.Y1.Z4,	
A2.X4.Y1.Z5, A2.X4.Y1.Z6, A2.X4.Y1.Z7, A2.X4.Y1.Z8, A2.X4.Y1.Z9, A2.X4.Y1.Z10,	
A2.X4.Y1.Z11, A2.X4.Y1.Z12, A2.X4.Y1.Z13, A2.X4.Y1.Z14, A2.X4.Y2.Z1,	
A2.X4.Y2.Z2, A2.X4.Y2.Z3, A2.X4.Y2.Z4, A2.X4.Y2.Z5, A2.X4.Y2.Z6, A2.X4.Y2.Z7,	40
A2.X4.Y2.Z8, A2.X4.Y2.Z9, A2.X4.Y2.Z10, A2.X4.Y2.Z11, A2.X4.Y2.Z12,	
A2.X4.Y2.Z13, A2.X4.Y2.Z14, A2.X4.Y3.Z1, A2.X4.Y3.Z2, A2.X4.Y3.Z3, A2.X4.Y3.Z4,	

【 0 5 5 1】

【表 1 1 - 5】

A2.X4.Y3.Z5, A2.X4.Y3.Z6, A2.X4.Y3.Z7, A2.X4.Y3.Z8, A2.X4.Y3.Z9, A2.X4.Y3.Z10,
 A2.X4.Y3.Z11, A2.X4.Y3.Z12, A2.X4.Y3.Z13, A2.X4.Y3.Z14, A2.X4.Y4.Z1,
 A2.X4.Y4.Z2, A2.X4.Y4.Z3, A2.X4.Y4.Z4, A2.X4.Y4.Z5, A2.X4.Y4.Z6, A2.X4.Y4.Z7,
 A2.X4.Y4.Z8, A2.X4.Y4.Z9, A2.X4.Y4.Z10, A2.X4.Y4.Z11, A2.X4.Y4.Z12,
 A2.X4.Y4.Z13, A2.X4.Y4.Z14, A2.X4.Y5.Z1, A2.X4.Y5.Z2, A2.X4.Y5.Z3, A2.X4.Y5.Z4,
 A2.X4.Y5.Z5, A2.X4.Y5.Z6, A2.X4.Y5.Z7, A2.X4.Y5.Z8, A2.X4.Y5.Z9, A2.X4.Y5.Z10, 10
 A2.X4.Y5.Z11, A2.X4.Y5.Z12, A2.X4.Y5.Z13, A2.X4.Y5.Z14, A2.X5.Y1.Z1,
 A2.X5.Y1.Z2, A2.X5.Y1.Z3, A2.X5.Y1.Z4, A2.X5.Y1.Z5, A2.X5.Y1.Z6, A2.X5.Y1.Z7,
 A2.X5.Y1.Z8, A2.X5.Y1.Z9, A2.X5.Y1.Z10, A2.X5.Y1.Z11, A2.X5.Y1.Z12,
 A2.X5.Y1.Z13, A2.X5.Y1.Z14, A2.X5.Y2.Z1, A2.X5.Y2.Z2, A2.X5.Y2.Z3, A2.X5.Y2.Z4,
 A2.X5.Y2.Z5, A2.X5.Y2.Z6, A2.X5.Y2.Z7, A2.X5.Y2.Z8, A2.X5.Y2.Z9, A2.X5.Y2.Z10,
 A2.X5.Y2.Z11, A2.X5.Y2.Z12, A2.X5.Y2.Z13, A2.X5.Y2.Z14, A2.X5.Y3.Z1,
 A2.X5.Y3.Z2, A2.X5.Y3.Z3, A2.X5.Y3.Z4, A2.X5.Y3.Z5, A2.X5.Y3.Z6, A2.X5.Y3.Z7, 20
 A2.X5.Y3.Z8, A2.X5.Y3.Z9, A2.X5.Y3.Z10, A2.X5.Y3.Z11, A2.X5.Y3.Z12,
 A2.X5.Y3.Z13, A2.X5.Y3.Z14, A2.X5.Y4.Z1, A2.X5.Y4.Z2, A2.X5.Y4.Z3, A2.X5.Y4.Z4,
 A2.X5.Y4.Z5, A2.X5.Y4.Z6, A2.X5.Y4.Z7, A2.X5.Y4.Z8, A2.X5.Y4.Z9, A2.X5.Y4.Z10,
 A2.X5.Y4.Z11, A2.X5.Y4.Z12, A2.X5.Y4.Z13, A2.X5.Y4.Z14, A2.X5.Y5.Z1,
 A2.X5.Y5.Z2, A2.X5.Y5.Z3, A2.X5.Y5.Z4, A2.X5.Y5.Z5, A2.X5.Y5.Z6, A2.X5.Y5.Z7,
 A2.X5.Y5.Z8, A2.X5.Y5.Z9, A2.X5.Y5.Z10, A2.X5.Y5.Z11, A2.X5.Y5.Z12,
 A2.X5.Y5.Z13, A2.X5.Y5.Z14, A3.X1.Y1.Z1, A3.X1.Y1.Z2, A3.X1.Y1.Z3, A3.X1.Y1.Z4, 30
 A3.X1.Y1.Z5, A3.X1.Y1.Z6, A3.X1.Y1.Z7, A3.X1.Y1.Z8, A3.X1.Y1.Z9, A3.X1.Y1.Z10,
 A3.X1.Y1.Z11, A3.X1.Y1.Z12, A3.X1.Y1.Z13, A3.X1.Y1.Z14, A3.X1.Y2.Z1,
 A3.X1.Y2.Z2, A3.X1.Y2.Z3, A3.X1.Y2.Z4, A3.X1.Y2.Z5, A3.X1.Y2.Z6, A3.X1.Y2.Z7,
 A3.X1.Y2.Z8, A3.X1.Y2.Z9, A3.X1.Y2.Z10, A3.X1.Y2.Z11, A3.X1.Y2.Z12,
 A3.X1.Y2.Z13, A3.X1.Y2.Z14, A3.X1.Y3.Z1, A3.X1.Y3.Z2, A3.X1.Y3.Z3, A3.X1.Y3.Z4,
 A3.X1.Y3.Z5, A3.X1.Y3.Z6, A3.X1.Y3.Z7, A3.X1.Y3.Z8, A3.X1.Y3.Z9, A3.X1.Y3.Z10,
 A3.X1.Y3.Z11, A3.X1.Y3.Z12, A3.X1.Y3.Z13, A3.X1.Y3.Z14, A3.X1.Y4.Z1, 40
 A3.X1.Y4.Z2, A3.X1.Y4.Z3, A3.X1.Y4.Z4, A3.X1.Y4.Z5, A3.X1.Y4.Z6, A3.X1.Y4.Z7,
 A3.X1.Y4.Z8, A3.X1.Y4.Z9, A3.X1.Y4.Z10, A3.X1.Y4.Z11, A3.X1.Y4.Z12,

【0 5 5 2】

【表 1 1 - 6】

A3.X1.Y4.Z13, A3.X1.Y4.Z14, A3.X1.Y5.Z1, A3.X1.Y5.Z2, A3.X1.Y5.Z3, A3.X1.Y5.Z4,
 A3.X1.Y5.Z5, A3.X1.Y5.Z6, A3.X1.Y5.Z7, A3.X1.Y5.Z8, A3.X1.Y5.Z9, A3.X1.Y5.Z10,
 A3.X1.Y5.Z11, A3.X1.Y5.Z12, A3.X1.Y5.Z13, A3.X1.Y5.Z14, A3.X2.Y1.Z1,
 A3.X2.Y1.Z2, A3.X2.Y1.Z3, A3.X2.Y1.Z4, A3.X2.Y1.Z5, A3.X2.Y1.Z6, A3.X2.Y1.Z7,
 A3.X2.Y1.Z8, A3.X2.Y1.Z9, A3.X2.Y1.Z10, A3.X2.Y1.Z11, A3.X2.Y1.Z12,
 A3.X2.Y1.Z13, A3.X2.Y1.Z14, A3.X2.Y2.Z1, A3.X2.Y2.Z2, A3.X2.Y2.Z3, A3.X2.Y2.Z4, 10
 A3.X2.Y2.Z5, A3.X2.Y2.Z6, A3.X2.Y2.Z7, A3.X2.Y2.Z8, A3.X2.Y2.Z9, A3.X2.Y2.Z10,
 A3.X2.Y2.Z11, A3.X2.Y2.Z12, A3.X2.Y2.Z13, A3.X2.Y2.Z14, A3.X2.Y3.Z1,
 A3.X2.Y3.Z2, A3.X2.Y3.Z3, A3.X2.Y3.Z4, A3.X2.Y3.Z5, A3.X2.Y3.Z6, A3.X2.Y3.Z7,
 A3.X2.Y3.Z8, A3.X2.Y3.Z9, A3.X2.Y3.Z10, A3.X2.Y3.Z11, A3.X2.Y3.Z12,
 A3.X2.Y3.Z13, A3.X2.Y3.Z14, A3.X2.Y4.Z1, A3.X2.Y4.Z2, A3.X2.Y4.Z3, A3.X2.Y4.Z4,
 A3.X2.Y4.Z5, A3.X2.Y4.Z6, A3.X2.Y4.Z7, A3.X2.Y4.Z8, A3.X2.Y4.Z9, A3.X2.Y4.Z10,
 A3.X2.Y4.Z11, A3.X2.Y4.Z12, A3.X2.Y4.Z13, A3.X2.Y4.Z14, A3.X2.Y5.Z1, 20
 A3.X2.Y5.Z2, A3.X2.Y5.Z3, A3.X2.Y5.Z4, A3.X2.Y5.Z5, A3.X2.Y5.Z6, A3.X2.Y5.Z7,
 A3.X2.Y5.Z8, A3.X2.Y5.Z9, A3.X2.Y5.Z10, A3.X2.Y5.Z11, A3.X2.Y5.Z12,
 A3.X2.Y5.Z13, A3.X2.Y5.Z14, A3.X3.Y1.Z1, A3.X3.Y1.Z2, A3.X3.Y1.Z3, A3.X3.Y1.Z4,
 A3.X3.Y1.Z5, A3.X3.Y1.Z6, A3.X3.Y1.Z7, A3.X3.Y1.Z8, A3.X3.Y1.Z9, A3.X3.Y1.Z10,
 A3.X3.Y1.Z11, A3.X3.Y1.Z12, A3.X3.Y1.Z13, A3.X3.Y1.Z14, A3.X3.Y2.Z1,
 A3.X3.Y2.Z2, A3.X3.Y2.Z3, A3.X3.Y2.Z4, A3.X3.Y2.Z5, A3.X3.Y2.Z6, A3.X3.Y2.Z7,
 A3.X3.Y2.Z8, A3.X3.Y2.Z9, A3.X3.Y2.Z10, A3.X3.Y2.Z11, A3.X3.Y2.Z12, 30
 A3.X3.Y2.Z13, A3.X3.Y2.Z14, A3.X3.Y3.Z1, A3.X3.Y3.Z2, A3.X3.Y3.Z3, A3.X3.Y3.Z4,
 A3.X3.Y3.Z5, A3.X3.Y3.Z6, A3.X3.Y3.Z7, A3.X3.Y3.Z8, A3.X3.Y3.Z9, A3.X3.Y3.Z10,
 A3.X3.Y3.Z11, A3.X3.Y3.Z12, A3.X3.Y3.Z13, A3.X3.Y3.Z14, A3.X3.Y4.Z1,
 A3.X3.Y4.Z2, A3.X3.Y4.Z3, A3.X3.Y4.Z4, A3.X3.Y4.Z5, A3.X3.Y4.Z6, A3.X3.Y4.Z7,
 A3.X3.Y4.Z8, A3.X3.Y4.Z9, A3.X3.Y4.Z10, A3.X3.Y4.Z11, A3.X3.Y4.Z12,
 A3.X3.Y4.Z13, A3.X3.Y4.Z14, A3.X3.Y5.Z1, A3.X3.Y5.Z2, A3.X3.Y5.Z3, A3.X3.Y5.Z4,
 A3.X3.Y5.Z5, A3.X3.Y5.Z6, A3.X3.Y5.Z7, A3.X3.Y5.Z8, A3.X3.Y5.Z9, A3.X3.Y5.Z10, 40
 A3.X3.Y5.Z11, A3.X3.Y5.Z12, A3.X3.Y5.Z13, A3.X3.Y5.Z14, A3.X4.Y1.Z1,
 A3.X4.Y1.Z2, A3.X4.Y1.Z3, A3.X4.Y1.Z4, A3.X4.Y1.Z5, A3.X4.Y1.Z6, A3.X4.Y1.Z7,

【 0 5 5 3】

【表 1 1 - 7】

A3.X4.Y1.Z8, A3.X4.Y1.Z9, A3.X4.Y1.Z10, A3.X4.Y1.Z11, A3.X4.Y1.Z12,
 A3.X4.Y1.Z13, A3.X4.Y1.Z14, A3.X4.Y2.Z1, A3.X4.Y2.Z2, A3.X4.Y2.Z3, A3.X4.Y2.Z4,
 A3.X4.Y2.Z5, A3.X4.Y2.Z6, A3.X4.Y2.Z7, A3.X4.Y2.Z8, A3.X4.Y2.Z9, A3.X4.Y2.Z10,
 A3.X4.Y2.Z11, A3.X4.Y2.Z12, A3.X4.Y2.Z13, A3.X4.Y2.Z14, A3.X4.Y3.Z1,
 A3.X4.Y3.Z2, A3.X4.Y3.Z3, A3.X4.Y3.Z4, A3.X4.Y3.Z5, A3.X4.Y3.Z6, A3.X4.Y3.Z7,
 A3.X4.Y3.Z8, A3.X4.Y3.Z9, A3.X4.Y3.Z10, A3.X4.Y3.Z11, A3.X4.Y3.Z12, 10
 A3.X4.Y3.Z13, A3.X4.Y3.Z14, A3.X4.Y4.Z1, A3.X4.Y4.Z2, A3.X4.Y4.Z3, A3.X4.Y4.Z4,
 A3.X4.Y4.Z5, A3.X4.Y4.Z6, A3.X4.Y4.Z7, A3.X4.Y4.Z8, A3.X4.Y4.Z9, A3.X4.Y4.Z10,
 A3.X4.Y4.Z11, A3.X4.Y4.Z12, A3.X4.Y4.Z13, A3.X4.Y4.Z14, A3.X4.Y5.Z1,
 A3.X4.Y5.Z2, A3.X4.Y5.Z3, A3.X4.Y5.Z4, A3.X4.Y5.Z5, A3.X4.Y5.Z6, A3.X4.Y5.Z7,
 A3.X4.Y5.Z8, A3.X4.Y5.Z9, A3.X4.Y5.Z10, A3.X4.Y5.Z11, A3.X4.Y5.Z12,
 A3.X4.Y5.Z13, A3.X4.Y5.Z14, A3.X5.Y1.Z1, A3.X5.Y1.Z2, A3.X5.Y1.Z3, A3.X5.Y1.Z4,
 A3.X5.Y1.Z5, A3.X5.Y1.Z6, A3.X5.Y1.Z7, A3.X5.Y1.Z8, A3.X5.Y1.Z9, A3.X5.Y1.Z10, 20
 A3.X5.Y1.Z11, A3.X5.Y1.Z12, A3.X5.Y1.Z13, A3.X5.Y1.Z14, A3.X5.Y2.Z1,
 A3.X5.Y2.Z2, A3.X5.Y2.Z3, A3.X5.Y2.Z4, A3.X5.Y2.Z5, A3.X5.Y2.Z6, A3.X5.Y2.Z7,
 A3.X5.Y2.Z8, A3.X5.Y2.Z9, A3.X5.Y2.Z10, A3.X5.Y2.Z11, A3.X5.Y2.Z12,
 A3.X5.Y2.Z13, A3.X5.Y2.Z14, A3.X5.Y3.Z1, A3.X5.Y3.Z2, A3.X5.Y3.Z3, A3.X5.Y3.Z4,
 A3.X5.Y3.Z5, A3.X5.Y3.Z6, A3.X5.Y3.Z7, A3.X5.Y3.Z8, A3.X5.Y3.Z9, A3.X5.Y3.Z10,
 A3.X5.Y3.Z11, A3.X5.Y3.Z12, A3.X5.Y3.Z13, A3.X5.Y3.Z14, A3.X5.Y4.Z1,
 A3.X5.Y4.Z2, A3.X5.Y4.Z3, A3.X5.Y4.Z4, A3.X5.Y4.Z5, A3.X5.Y4.Z6, A3.X5.Y4.Z7, 30
 A3.X5.Y4.Z8, A3.X5.Y4.Z9, A3.X5.Y4.Z10, A3.X5.Y4.Z11, A3.X5.Y4.Z12,
 A3.X5.Y4.Z13, A3.X5.Y4.Z14, A3.X5.Y5.Z1, A3.X5.Y5.Z2, A3.X5.Y5.Z3, A3.X5.Y5.Z4,
 A3.X5.Y5.Z5, A3.X5.Y5.Z6, A3.X5.Y5.Z7, A3.X5.Y5.Z8, A3.X5.Y5.Z9, A3.X5.Y5.Z10,
 A3.X5.Y5.Z11, A3.X5.Y5.Z12, A3.X5.Y5.Z13, A3.X5.Y5.Z14, A4.X1.Y1.Z1,
 A4.X1.Y1.Z2, A4.X1.Y1.Z3, A4.X1.Y1.Z4, A4.X1.Y1.Z5, A4.X1.Y1.Z6, A4.X1.Y1.Z7,
 A4.X1.Y1.Z8, A4.X1.Y1.Z9, A4.X1.Y1.Z10, A4.X1.Y1.Z11, A4.X1.Y1.Z12,
 A4.X1.Y1.Z13, A4.X1.Y1.Z14, A4.X1.Y2.Z1, A4.X1.Y2.Z2, A4.X1.Y2.Z3, A4.X1.Y2.Z4, 40
 A4.X1.Y2.Z5, A4.X1.Y2.Z6, A4.X1.Y2.Z7, A4.X1.Y2.Z8, A4.X1.Y2.Z9, A4.X1.Y2.Z10,
 A4.X1.Y2.Z11, A4.X1.Y2.Z12, A4.X1.Y2.Z13, A4.X1.Y2.Z14, A4.X1.Y3.Z1,

【0 5 5 4】

【表 1 1 - 8】

A4.X1.Y3.Z2, A4.X1.Y3.Z3, A4.X1.Y3.Z4, A4.X1.Y3.Z5, A4.X1.Y3.Z6, A4.X1.Y3.Z7,
 A4.X1.Y3.Z8, A4.X1.Y3.Z9, A4.X1.Y3.Z10, A4.X1.Y3.Z11, A4.X1.Y3.Z12,
 A4.X1.Y3.Z13, A4.X1.Y3.Z14, A4.X1.Y4.Z1, A4.X1.Y4.Z2, A4.X1.Y4.Z3, A4.X1.Y4.Z4,
 A4.X1.Y4.Z5, A4.X1.Y4.Z6, A4.X1.Y4.Z7, A4.X1.Y4.Z8, A4.X1.Y4.Z9, A4.X1.Y4.Z10,
 A4.X1.Y4.Z11, A4.X1.Y4.Z12, A4.X1.Y4.Z13, A4.X1.Y4.Z14, A4.X1.Y5.Z1,
 A4.X1.Y5.Z2, A4.X1.Y5.Z3, A4.X1.Y5.Z4, A4.X1.Y5.Z5, A4.X1.Y5.Z6, A4.X1.Y5.Z7,
 A4.X1.Y5.Z8, A4.X1.Y5.Z9, A4.X1.Y5.Z10, A4.X1.Y5.Z11, A4.X1.Y5.Z12,
 A4.X1.Y5.Z13, A4.X1.Y5.Z14, A4.X2.Y1.Z1, A4.X2.Y1.Z2, A4.X2.Y1.Z3, A4.X2.Y1.Z4,
 A4.X2.Y1.Z5, A4.X2.Y1.Z6, A4.X2.Y1.Z7, A4.X2.Y1.Z8, A4.X2.Y1.Z9, A4.X2.Y1.Z10,
 A4.X2.Y1.Z11, A4.X2.Y1.Z12, A4.X2.Y1.Z13, A4.X2.Y1.Z14, A4.X2.Y2.Z1,
 A4.X2.Y2.Z2, A4.X2.Y2.Z3, A4.X2.Y2.Z4, A4.X2.Y2.Z5, A4.X2.Y2.Z6, A4.X2.Y2.Z7,
 A4.X2.Y2.Z8, A4.X2.Y2.Z9, A4.X2.Y2.Z10, A4.X2.Y2.Z11, A4.X2.Y2.Z12,
 A4.X2.Y2.Z13, A4.X2.Y2.Z14, A4.X2.Y3.Z1, A4.X2.Y3.Z2, A4.X2.Y3.Z3, A4.X2.Y3.Z4,
 A4.X2.Y3.Z5, A4.X2.Y3.Z6, A4.X2.Y3.Z7, A4.X2.Y3.Z8, A4.X2.Y3.Z9, A4.X2.Y3.Z10,
 A4.X2.Y3.Z11, A4.X2.Y3.Z12, A4.X2.Y3.Z13, A4.X2.Y3.Z14, A4.X2.Y4.Z1,
 A4.X2.Y4.Z2, A4.X2.Y4.Z3, A4.X2.Y4.Z4, A4.X2.Y4.Z5, A4.X2.Y4.Z6, A4.X2.Y4.Z7,
 A4.X2.Y4.Z8, A4.X2.Y4.Z9, A4.X2.Y4.Z10, A4.X2.Y4.Z11, A4.X2.Y4.Z12,
 A4.X2.Y4.Z13, A4.X2.Y4.Z14, A4.X2.Y5.Z1, A4.X2.Y5.Z2, A4.X2.Y5.Z3, A4.X2.Y5.Z4,
 A4.X2.Y5.Z5, A4.X2.Y5.Z6, A4.X2.Y5.Z7, A4.X2.Y5.Z8, A4.X2.Y5.Z9, A4.X2.Y5.Z10,
 A4.X2.Y5.Z11, A4.X2.Y5.Z12, A4.X2.Y5.Z13, A4.X2.Y5.Z14, A4.X3.Y1.Z1,
 A4.X3.Y1.Z2, A4.X3.Y1.Z3, A4.X3.Y1.Z4, A4.X3.Y1.Z5, A4.X3.Y1.Z6, A4.X3.Y1.Z7,
 A4.X3.Y1.Z8, A4.X3.Y1.Z9, A4.X3.Y1.Z10, A4.X3.Y1.Z11, A4.X3.Y1.Z12,
 A4.X3.Y1.Z13, A4.X3.Y1.Z14, A4.X3.Y2.Z1, A4.X3.Y2.Z2, A4.X3.Y2.Z3, A4.X3.Y2.Z4,
 A4.X3.Y2.Z5, A4.X3.Y2.Z6, A4.X3.Y2.Z7, A4.X3.Y2.Z8, A4.X3.Y2.Z9, A4.X3.Y2.Z10,
 A4.X3.Y2.Z11, A4.X3.Y2.Z12, A4.X3.Y2.Z13, A4.X3.Y2.Z14, A4.X3.Y3.Z1,
 A4.X3.Y3.Z2, A4.X3.Y3.Z3, A4.X3.Y3.Z4, A4.X3.Y3.Z5, A4.X3.Y3.Z6, A4.X3.Y3.Z7,
 A4.X3.Y3.Z8, A4.X3.Y3.Z9, A4.X3.Y3.Z10, A4.X3.Y3.Z11, A4.X3.Y3.Z12,
 A4.X3.Y3.Z13, A4.X3.Y3.Z14, A4.X3.Y4.Z1, A4.X3.Y4.Z2, A4.X3.Y4.Z3, A4.X3.Y4.Z4,
 A4.X3.Y4.Z5, A4.X3.Y4.Z6, A4.X3.Y4.Z7, A4.X3.Y4.Z8, A4.X3.Y4.Z9, A4.X3.Y4.Z10,

10

20

30

40

【 0 5 5 5】

【表 1 1 - 9】

A4.X3.Y4.Z11, A4.X3.Y4.Z12, A4.X3.Y4.Z13, A4.X3.Y4.Z14, A4.X3.Y5.Z1,
 A4.X3.Y5.Z2, A4.X3.Y5.Z3, A4.X3.Y5.Z4, A4.X3.Y5.Z5, A4.X3.Y5.Z6, A4.X3.Y5.Z7,
 A4.X3.Y5.Z8, A4.X3.Y5.Z9, A4.X3.Y5.Z10, A4.X3.Y5.Z11, A4.X3.Y5.Z12,
 A4.X3.Y5.Z13, A4.X3.Y5.Z14,
 A4.X4.Y1.Z1, A4.X4.Y1.Z2, A4.X4.Y1.Z3, A4.X4.Y1.Z4, A4.X4.Y1.Z5, A4.X4.Y1.Z6,
 A4.X4.Y1.Z7, A4.X4.Y1.Z8, A4.X4.Y1.Z9, A4.X4.Y1.Z10, A4.X4.Y1.Z11, A4.X4.Y1.Z12, 10
 A4.X4.Y1.Z13, A4.X4.Y1.Z14, A4.X4.Y2.Z1, A4.X4.Y2.Z2, A4.X4.Y2.Z3, A4.X4.Y2.Z4,
 A4.X4.Y2.Z5, A4.X4.Y2.Z6, A4.X4.Y2.Z7, A4.X4.Y2.Z8, A4.X4.Y2.Z9, A4.X4.Y2.Z10,
 A4.X4.Y2.Z11, A4.X4.Y2.Z12, A4.X4.Y2.Z13, A4.X4.Y2.Z14, A4.X4.Y3.Z1,
 A4.X4.Y3.Z2, A4.X4.Y3.Z3, A4.X4.Y3.Z4, A4.X4.Y3.Z5, A4.X4.Y3.Z6, A4.X4.Y3.Z7,
 A4.X4.Y3.Z8, A4.X4.Y3.Z9, A4.X4.Y3.Z10, A4.X4.Y3.Z11, A4.X4.Y3.Z12,
 A4.X4.Y3.Z13, A4.X4.Y3.Z14, A4.X4.Y4.Z1, A4.X4.Y4.Z2, A4.X4.Y4.Z3, A4.X4.Y4.Z4,
 A4.X4.Y4.Z5, A4.X4.Y4.Z6, A4.X4.Y4.Z7, A4.X4.Y4.Z8, A4.X4.Y4.Z9, A4.X4.Y4.Z10, 20
 A4.X4.Y4.Z11, A4.X4.Y4.Z12, A4.X4.Y4.Z13, A4.X4.Y4.Z14, A4.X4.Y5.Z1,
 A4.X4.Y5.Z2, A4.X4.Y5.Z3, A4.X4.Y5.Z4, A4.X4.Y5.Z5, A4.X4.Y5.Z6, A4.X4.Y5.Z7,
 A4.X4.Y5.Z8, A4.X4.Y5.Z9, A4.X4.Y5.Z10, A4.X4.Y5.Z11, A4.X4.Y5.Z12,
 A4.X4.Y5.Z13, A4.X4.Y5.Z14, A4.X5.Y1.Z1, A4.X5.Y1.Z2, A4.X5.Y1.Z3, A4.X5.Y1.Z4,
 A4.X5.Y1.Z5, A4.X5.Y1.Z6, A4.X5.Y1.Z7, A4.X5.Y1.Z8, A4.X5.Y1.Z9, A4.X5.Y1.Z10,
 A4.X5.Y1.Z11, A4.X5.Y1.Z12, A4.X5.Y1.Z13, A4.X5.Y1.Z14, A4.X5.Y2.Z1,
 A4.X5.Y2.Z2, A4.X5.Y2.Z3, A4.X5.Y2.Z4, A4.X5.Y2.Z5, A4.X5.Y2.Z6, A4.X5.Y2.Z7, 30
 A4.X5.Y2.Z8, A4.X5.Y2.Z9, A4.X5.Y2.Z10, A4.X5.Y2.Z11, A4.X5.Y2.Z12,
 A4.X5.Y2.Z13, A4.X5.Y2.Z14, A4.X5.Y3.Z1, A4.X5.Y3.Z2, A4.X5.Y3.Z3, A4.X5.Y3.Z4,
 A4.X5.Y3.Z5, A4.X5.Y3.Z6, A4.X5.Y3.Z7, A4.X5.Y3.Z8, A4.X5.Y3.Z9, A4.X5.Y3.Z10,
 A4.X5.Y3.Z11, A4.X5.Y3.Z12, A4.X5.Y3.Z13, A4.X5.Y3.Z14, A4.X5.Y4.Z1,
 A4.X5.Y4.Z2, A4.X5.Y4.Z3, A4.X5.Y4.Z4, A4.X5.Y4.Z5, A4.X5.Y4.Z6, A4.X5.Y4.Z7,
 A4.X5.Y4.Z8, A4.X5.Y4.Z9, A4.X5.Y4.Z10, A4.X5.Y4.Z11, A4.X5.Y4.Z12,
 A4.X5.Y4.Z13, A4.X5.Y4.Z14, A4.X5.Y5.Z1, A4.X5.Y5.Z2, A4.X5.Y5.Z3, A4.X5.Y5.Z4, 40
 A4.X5.Y5.Z5, A4.X5.Y5.Z6, A4.X5.Y5.Z7, A4.X5.Y5.Z8, A4.X5.Y5.Z9, A4.X5.Y5.Z10,
 A4.X5.Y5.Z11, A4.X5.Y5.Z12, A4.X5.Y5.Z13, A4.X5.Y5.Z14, A5.X1.Y1.Z1,

【 0 5 5 6】

【表 1 1 - 1 0】

A5.X1.Y1.Z2, A5.X1.Y1.Z3, A5.X1.Y1.Z4, A5.X1.Y1.Z5, A5.X1.Y1.Z6, A5.X1.Y1.Z7,
 A5.X1.Y1.Z8, A5.X1.Y1.Z9, A5.X1.Y1.Z10, A5.X1.Y1.Z11, A5.X1.Y1.Z12,
 A5.X1.Y1.Z13, A5.X1.Y1.Z14, A5.X1.Y2.Z1, A5.X1.Y2.Z2, A5.X1.Y2.Z3, A5.X1.Y2.Z4,
 A5.X1.Y2.Z5, A5.X1.Y2.Z6, A5.X1.Y2.Z7, A5.X1.Y2.Z8, A5.X1.Y2.Z9, A5.X1.Y2.Z10,
 A5.X1.Y2.Z11, A5.X1.Y2.Z12, A5.X1.Y2.Z13, A5.X1.Y2.Z14, A5.X1.Y3.Z1,
 A5.X1.Y3.Z2, A5.X1.Y3.Z3, A5.X1.Y3.Z4, A5.X1.Y3.Z5, A5.X1.Y3.Z6, A5.X1.Y3.Z7,
 A5.X1.Y3.Z8, A5.X1.Y3.Z9, A5.X1.Y3.Z10, A5.X1.Y3.Z11, A5.X1.Y3.Z12,
 A5.X1.Y3.Z13, A5.X1.Y3.Z14, A5.X1.Y4.Z1, A5.X1.Y4.Z2, A5.X1.Y4.Z3, A5.X1.Y4.Z4,
 A5.X1.Y4.Z5, A5.X1.Y4.Z6, A5.X1.Y4.Z7, A5.X1.Y4.Z8, A5.X1.Y4.Z9, A5.X1.Y4.Z10,
 A5.X1.Y4.Z11, A5.X1.Y4.Z12, A5.X1.Y4.Z13, A5.X1.Y4.Z14, A5.X1.Y5.Z1,
 A5.X1.Y5.Z2, A5.X1.Y5.Z3, A5.X1.Y5.Z4, A5.X1.Y5.Z5, A5.X1.Y5.Z6, A5.X1.Y5.Z7,
 A5.X1.Y5.Z8, A5.X1.Y5.Z9, A5.X1.Y5.Z10, A5.X1.Y5.Z11, A5.X1.Y5.Z12,
 A5.X1.Y5.Z13, A5.X1.Y5.Z14, A5.X2.Y1.Z1, A5.X2.Y1.Z2, A5.X2.Y1.Z3, A5.X2.Y1.Z4,
 A5.X2.Y1.Z5, A5.X2.Y1.Z6, A5.X2.Y1.Z7, A5.X2.Y1.Z8, A5.X2.Y1.Z9, A5.X2.Y1.Z10,
 A5.X2.Y1.Z11, A5.X2.Y1.Z12, A5.X2.Y1.Z13, A5.X2.Y1.Z14, A5.X2.Y2.Z1,
 A5.X2.Y2.Z2, A5.X2.Y2.Z3, A5.X2.Y2.Z4, A5.X2.Y2.Z5, A5.X2.Y2.Z6, A5.X2.Y2.Z7,
 A5.X2.Y2.Z8, A5.X2.Y2.Z9, A5.X2.Y2.Z10, A5.X2.Y2.Z11, A5.X2.Y2.Z12,
 A5.X2.Y2.Z13, A5.X2.Y2.Z14, A5.X2.Y3.Z1, A5.X2.Y3.Z2, A5.X2.Y3.Z3, A5.X2.Y3.Z4,
 A5.X2.Y3.Z5, A5.X2.Y3.Z6, A5.X2.Y3.Z7, A5.X2.Y3.Z8, A5.X2.Y3.Z9, A5.X2.Y3.Z10,
 A5.X2.Y3.Z11, A5.X2.Y3.Z12, A5.X2.Y3.Z13, A5.X2.Y3.Z14, A5.X2.Y4.Z1,
 A5.X2.Y4.Z2, A5.X2.Y4.Z3, A5.X2.Y4.Z4, A5.X2.Y4.Z5, A5.X2.Y4.Z6, A5.X2.Y4.Z7,
 A5.X2.Y4.Z8, A5.X2.Y4.Z9, A5.X2.Y4.Z10, A5.X2.Y4.Z11, A5.X2.Y4.Z12,
 A5.X2.Y4.Z13, A5.X2.Y4.Z14, A5.X2.Y5.Z1, A5.X2.Y5.Z2, A5.X2.Y5.Z3, A5.X2.Y5.Z4,
 A5.X2.Y5.Z5, A5.X2.Y5.Z6, A5.X2.Y5.Z7, A5.X2.Y5.Z8, A5.X2.Y5.Z9, A5.X2.Y5.Z10,
 A5.X2.Y5.Z11, A5.X2.Y5.Z12, A5.X2.Y5.Z13, A5.X2.Y5.Z14, A5.X3.Y1.Z1,
 A5.X3.Y1.Z2, A5.X3.Y1.Z3, A5.X3.Y1.Z4, A5.X3.Y1.Z5, A5.X3.Y1.Z6, A5.X3.Y1.Z7,
 A5.X3.Y1.Z8, A5.X3.Y1.Z9, A5.X3.Y1.Z10, A5.X3.Y1.Z11, A5.X3.Y1.Z12,
 A5.X3.Y1.Z13, A5.X3.Y1.Z14, A5.X3.Y2.Z1, A5.X3.Y2.Z2, A5.X3.Y2.Z3, A5.X3.Y2.Z4,
 A5.X3.Y2.Z5, A5.X3.Y2.Z6, A5.X3.Y2.Z7, A5.X3.Y2.Z8, A5.X3.Y2.Z9, A5.X3.Y2.Z10,

10

20

30

40

【 0 5 5 7】

【表 1 1 - 1 1】

A5.X3.Y2.Z11, A5.X3.Y2.Z12, A5.X3.Y2.Z13, A5.X3.Y2.Z14, A5.X3.Y3.Z1,
 A5.X3.Y3.Z2, A5.X3.Y3.Z3, A5.X3.Y3.Z4, A5.X3.Y3.Z5, A5.X3.Y3.Z6, A5.X3.Y3.Z7,
 A5.X3.Y3.Z8, A5.X3.Y3.Z9, A5.X3.Y3.Z10, A5.X3.Y3.Z11, A5.X3.Y3.Z12,
 A5.X3.Y3.Z13, A5.X3.Y3.Z14, A5.X3.Y4.Z1, A5.X3.Y4.Z2, A5.X3.Y4.Z3, A5.X3.Y4.Z4,
 A5.X3.Y4.Z5, A5.X3.Y4.Z6, A5.X3.Y4.Z7, A5.X3.Y4.Z8, A5.X3.Y4.Z9, A5.X3.Y4.Z10,
 A5.X3.Y4.Z11, A5.X3.Y4.Z12, A5.X3.Y4.Z13, A5.X3.Y4.Z14, A5.X3.Y5.Z1,
 A5.X3.Y5.Z2, A5.X3.Y5.Z3, A5.X3.Y5.Z4, A5.X3.Y5.Z5, A5.X3.Y5.Z6, A5.X3.Y5.Z7,
 A5.X3.Y5.Z8, A5.X3.Y5.Z9, A5.X3.Y5.Z10, A5.X3.Y5.Z11, A5.X3.Y5.Z12,
 A5.X3.Y5.Z13, A5.X3.Y5.Z14,
 A5.X4.Y1.Z1, A5.X4.Y1.Z2, A5.X4.Y1.Z3, A5.X4.Y1.Z4, A5.X4.Y1.Z5, A5.X4.Y1.Z6,
 A5.X4.Y1.Z7, A5.X4.Y1.Z8, A5.X4.Y1.Z9, A5.X4.Y1.Z10, A5.X4.Y1.Z11, A5.X4.Y1.Z12,
 A5.X4.Y1.Z13, A5.X4.Y1.Z14, A5.X4.Y2.Z1, A5.X4.Y2.Z2, A5.X4.Y2.Z3, A5.X4.Y2.Z4,
 A5.X4.Y2.Z5, A5.X4.Y2.Z6, A5.X4.Y2.Z7, A5.X4.Y2.Z8, A5.X4.Y2.Z9, A5.X4.Y2.Z10,
 A5.X4.Y2.Z11, A5.X4.Y2.Z12, A5.X4.Y2.Z13, A5.X4.Y2.Z14, A5.X4.Y3.Z1,
 A5.X4.Y3.Z2, A5.X4.Y3.Z3, A5.X4.Y3.Z4, A5.X4.Y3.Z5, A5.X4.Y3.Z6, A5.X4.Y3.Z7,
 A5.X4.Y3.Z8, A5.X4.Y3.Z9, A5.X4.Y3.Z10, A5.X4.Y3.Z11, A5.X4.Y3.Z12,
 A5.X4.Y3.Z13, A5.X4.Y3.Z14, A5.X4.Y4.Z1, A5.X4.Y4.Z2, A5.X4.Y4.Z3, A5.X4.Y4.Z4,
 A5.X4.Y4.Z5, A5.X4.Y4.Z6, A5.X4.Y4.Z7, A5.X4.Y4.Z8, A5.X4.Y4.Z9, A5.X4.Y4.Z10,
 A5.X4.Y4.Z11, A5.X4.Y4.Z12, A5.X4.Y4.Z13, A5.X4.Y4.Z14, A5.X4.Y5.Z1,
 A5.X4.Y5.Z2, A5.X4.Y5.Z3, A5.X4.Y5.Z4, A5.X4.Y5.Z5, A5.X4.Y5.Z6, A5.X4.Y5.Z7,
 A5.X4.Y5.Z8, A5.X4.Y5.Z9, A5.X4.Y5.Z10, A5.X4.Y5.Z11, A5.X4.Y5.Z12,
 A5.X4.Y5.Z13, A5.X4.Y5.Z14, A5.X5.Y1.Z1, A5.X5.Y1.Z2, A5.X5.Y1.Z3, A5.X5.Y1.Z4,
 A5.X5.Y1.Z5, A5.X5.Y1.Z6, A5.X5.Y1.Z7, A5.X5.Y1.Z8, A5.X5.Y1.Z9, A5.X5.Y1.Z10,
 A5.X5.Y1.Z11, A5.X5.Y1.Z12, A5.X5.Y1.Z13, A5.X5.Y1.Z14, A5.X5.Y2.Z1,
 A5.X5.Y2.Z2, A5.X5.Y2.Z3, A5.X5.Y2.Z4, A5.X5.Y2.Z5, A5.X5.Y2.Z6, A5.X5.Y2.Z7,
 A5.X5.Y2.Z8, A5.X5.Y2.Z9, A5.X5.Y2.Z10, A5.X5.Y2.Z11, A5.X5.Y2.Z12,
 A5.X5.Y2.Z13, A5.X5.Y2.Z14, A5.X5.Y3.Z1, A5.X5.Y3.Z2, A5.X5.Y3.Z3, A5.X5.Y3.Z4,
 A5.X5.Y3.Z5, A5.X5.Y3.Z6, A5.X5.Y3.Z7, A5.X5.Y3.Z8, A5.X5.Y3.Z9, A5.X5.Y3.Z10,
 A5.X5.Y3.Z11, A5.X5.Y3.Z12, A5.X5.Y3.Z13, A5.X5.Y3.Z14, A5.X5.Y4.Z1,

10

20

30

40

【0 5 5 8】

【表 1 1 - 1 2】

A5.X5.Y4.Z2, A5.X5.Y4.Z3, A5.X5.Y4.Z4, A5.X5.Y4.Z5, A5.X5.Y4.Z6, A5.X5.Y4.Z7,
 A5.X5.Y4.Z8, A5.X5.Y4.Z9, A5.X5.Y4.Z10, A5.X5.Y4.Z11, A5.X5.Y4.Z12,
 A5.X5.Y4.Z13, A5.X5.Y4.Z14, A5.X5.Y5.Z1, A5.X5.Y5.Z2, A5.X5.Y5.Z3, A5.X5.Y5.Z4,
 A5.X5.Y5.Z5, A5.X5.Y5.Z6, A5.X5.Y5.Z7, A5.X5.Y5.Z8, A5.X5.Y5.Z9, A5.X5.Y5.Z10,
 A5.X5.Y5.Z11, A5.X5.Y5.Z12, A5.X5.Y5.Z13, A5.X5.Y5.Z14

薬学的処方物

10

本発明の化合物は、通常の慣例を踏まえて選択される従来のキャリアおよび賦形剤とともに製剤化される。錠剤は、賦形剤、流動促進剤 (glidant)、充填剤、結合剤などを含む。水性処方物は、無菌の形態で調製され、また、経口投与以外によって送達されることが意図されるときは、通常、等張性である。すべての処方物は、必要に応じて、Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986) (本明細書中でその全体が参考として援用される) に示されているような賦形剤を含む。賦形剤としては、アスコルビン酸および他の酸化防止剤、EDTAのようなキレート剤、デキストリンのような炭水化物、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸などが挙げられる。処方物の pH は、約 3 ~ 約 11 の範囲であるが、通常、約 7 ~ 10 の範囲である。

20

【0559】

活性成分を単独で投与することが可能である場合、その活性成分が薬学的処方物として存在することが好ましい場合がある。動物とヒトの両方に対する使用を意図した本発明の処方物は、1 つ以上の許容可能なキャリアおよび必要に応じて他の治療的な成分とともに、少なくとも 1 つの活性成分を含む。そのキャリアは、処方物の他の成分と適合可能であり、そしてそのレシピエントに対して生理的に無害であるという意味において「許容可能」でなければならない。

【0560】

本処方物は、前述の投与経路に適したものを含む。本処方物は、便利に単位剤形で存在し得、薬学分野で周知の方法のいずれかによって調製され得る。手法および処方物は、通常、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.) (その全体が本明細書中で参考として援用される) 中に見られる。そのような方法は、活性成分と、1 つ以上の副成分を構成するキャリアとを会合させる工程を含む。通常、本処方物は、活性成分と、液体キャリアもしくは微粉化された固体キャリアまたはその両方とを一様におよび密接に会合させ、次いで、必要であれば、その生成物を成形することによって、調製される。

30

【0561】

経口投与に適した本発明の処方物は、各々が所定量の活性成分を含んでいる別個の単位 (例えば、カプセル、カシェ剤または錠剤) として; 散剤もしくは顆粒剤として; 水性または非水性の液体中の溶液もしくは懸濁液として; または、水中油液体エマルジョンもしくは油中水液体エマルジョンとして存在し得る。活性成分はまた、ボーラス、舐剤またはペースト剤として投与され得る。

40

【0562】

錠剤は、必要に応じて 1 つ以上の副成分とともに、圧縮または成形することによって作製される。圧縮錠剤は、適当な機械において活性成分を圧縮することによって散剤または顆粒剤のような自由流動型で調製され得、必要に応じて、結合剤、潤滑剤、不活性な希釈剤、保存剤、表面活性剤または分散剤と混合され得る。成形錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末化された活性成分の混合物を適当な機械において成形することによって調製され得る。錠剤は、必要に応じて、コーティングまたはスコア付けされ得、また、必要に応じて、活性成分の緩徐なまたは制御された放出をもたらすように製剤化される。

50

【0563】

眼または他の外部組織、例えば、口腔および皮膚に投与するために、処方物は、好ましくは、例えば、0.075~20%w/w (0.1%w/w単位で0.1%~20%の範囲 (例えば、0.6%w/w、0.7%w/wなど) の活性成分を含む)、好ましくは0.2~15%w/wおよび最も好ましくは0.5~10%w/wの量で活性成分を含む局所的な軟膏またはクリームとして塗布される。軟膏に製剤化されるとき、活性成分は、パラフィン性または水混和性の軟膏基剤とともに使用され得る。あるいは、活性成分は、水中油型クリーム基剤とともにクリームに製剤化され得る。

【0564】

所望であれば、クリーム基剤の水相は、例えば、少なくとも30%w/wの多価アルコール、すなわち、2つ以上のヒドロキシル基を有するアルコール (例えば、プロピレングリコール、ブタン1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロールおよびポリエチレングリコール (PEG400を含む)) およびそれらの混合物を含み得る。局所的処方物は、望ましくは、皮膚または他の患部を通過する活性成分の吸収または浸透を促進する化合物を含み得る。そのような経皮浸透促進剤の例としては、ジメチルスルホキシドおよび関連アナログが挙げられる。

【0565】

本発明のエマルジョンの油相は、公知の様式で公知の成分から構成され得る。その油相は、単に乳化剤 (別途、排出促進剤として知られる) を含み得るが、望ましくは、少なくとも1つの乳化剤と、脂肪もしくは油との混合物または脂肪と油の両方との混合物を含む。好ましくは、親水性乳化剤は、安定剤として作用する親油性の乳化剤とともに含まれる。油と脂肪の両方を含むこともまた、好ましい。また、安定剤を含むかまたは含まない乳化剤は、いわゆる乳化ろを調製し、そのろは、油および脂肪とともに、クリーム処方物の油性分散相を形成するいわゆる乳化軟膏基剤を調製する。

【0566】

本発明の処方物における使用に適した排出促進剤およびエマルジョン安定剤としては、Tween (登録商標) 60、Span (登録商標) 80、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリンおよびラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。

【0567】

本処方物に適した油または脂肪の選択は、所望の美容特性を達成することに基づく。クリームは、好ましくは、チューブまたは他の容器から漏出しないような適当な稠性を有する、ベタベタせず、非染色性であり、そして、洗浄可能な製品であるべきである。直鎖または分枝鎖の一塩基性または二塩基性のアルキルエステル (例えば、ジイソアジペート、ステアリン酸イソセチル、ココナツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシルまたはCrodamol CAPとして知られる分枝鎖エステルの混合物) が使用され得、最後の3つが、好ましいエステルである。これらは、求められる特性に応じて、単独でまたは併用で使用され得る。あるいは、高融点脂質 (例えば、白色ワセリンおよび/もしくは液体パラフィンまたは他の鉱油) が使用される。

【0568】

本発明の薬学的処方物は、1つ以上の本発明の化合物を、1つ以上の薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形剤および必要に応じて他の治療薬とともに含む。活性成分を含んでいる薬学的処方物は、意図される投与方法に適した任意の形態であり得る。経口使用のために使用されるとき、例えば、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ、水性もしくは油性の懸濁液、分散性の散剤もしくは顆粒剤、エマルジョン、硬質もしくは軟質カプセル、シロップ剤またはエリキシル剤が、調製され得る。経口使用を意図した組成物は、薬学的組成物の製造の分野において公知の任意の方法に従って調製され得、そのような組成物は、口当たりのよい調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤をはじめとした1つ以上の薬剤を含み得る。錠剤の製造に適した無毒性の薬学的に許容可能な賦形剤と混合

されて活性成分を含んでいる錠剤は、許容可能である。これらの賦形剤は、例えば、不活性な希釈剤（例えば、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム、ラクトース、ラクトース水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム）；造粒剤および崩壊剤（例えば、トウモロコシデンプンまたはアルギン酸）；結合剤（例えば、セルロース、微結晶性セルロース、デンプン、ゼラチンまたはアカシア）；ならびに滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク）であり得る。錠剤は、コーティングされなくてもよいし、消化管における崩壊および吸着を遅延させ、それによって長時間にわたって持効性をもたらすために、マイクロカプセル化をはじめとした公知の手法によってコーティングされてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルのような時間遅延材料は、単独でまたはろ

10

【0569】

経口使用のための処方物は、活性成分が、不活性な固体希釈剤、例えば、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合されている硬ゼラチンカプセルとして存在してもよいし、活性成分が、水または油（例えば、落花生油、液体パラフィンまたはオリーブ油）の媒質と混合される軟質ゼラチンカプセルとして存在してもよい。

【0570】

本発明の水懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合されて、活性な材料を含む。そのような賦形剤としては、懸濁剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴム）および分散剤または湿潤剤（例えば、天然に存在するホスファチド（例えば、レシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合物（例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物から得られる部分エステルとの縮合物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）が挙げられる。水性懸濁液は、1つ以上の保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピル）、1つ以上の着色剤、1つ以上の香味剤および1つ以上の甘味剤（例えば、スクロースまたはサッカリン）も含み得る。

20

【0571】

油性懸濁液は、活性成分を植物油（例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはやし油）または鉱油（例えば、液体パラフィン）中に懸濁することによって製剤化され得る。経口懸濁液は、増粘剤（例えば、蜜ろう、固形パラフィンまたはセチルアルコール）を含み得る。甘味剤（例えば、本明細書中に示されるもの）および香味剤は、口当たりのよい経口調製物を提供するために加えられ得る。これらの組成物は、アスコルビン酸のような酸化防止剤を加えることによって保存され得る。

30

【0572】

水を加えることによって水性懸濁液を調製するのに適した本発明の分散性の散剤および顆粒剤は、分散剤または湿潤剤、懸濁剤および1つ以上の保存剤と混合されて活性成分を提供する。適当な分散剤または湿潤剤および懸濁剤は、上で開示されたものによって例示されている。さらなる賦形剤、例えば、甘味剤、香味剤および着色剤もまた存在し得る。

40

【0573】

本発明の薬学的組成物はまた、油中水エマルジョンの形態であり得る。その油相は、植物油（例えば、オリーブ油または落花生油）、鉱油（例えば、液体パラフィン）またはこれらの混合物であり得る。適当な乳化剤としては、天然に存在するゴム（例えば、アラビアゴムおよびトラガカントゴム）、天然に存在するホスファチド（例えば、ダイズレシチン）、脂肪酸およびヘキシトール無水物から得られるエステルまたは部分エステル（例えば、ソルビタンモノオレエート）およびこれらの部分エステルとエチレンオキシドとの縮合物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）が挙げられる。エマルジョンは、甘味剤および香味剤も含み得る。シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味剤（例

50

えば、グリセロール、ソルビトールまたはスクロース）とともに製剤化され得る。そのような処方物はまた、粘滑剤、保存剤、香味剤または着色剤を含み得る。

【0574】

本発明の薬学的組成物は、無菌の注射可能な調製物（例えば、無菌の注射可能な水性または油性の懸濁液）の形態であり得る。この懸濁液は、本明細書中で述べてきた適当な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して、公知の技術に従って製剤化され得る。無菌の注射可能な調製物はまた、無毒性の非経口的に許容可能な希釈剤もしくは溶媒（例えば、1, 3-ブタングジオール中の溶液）中の無菌の注射可能な溶液または懸濁液であり得るか、または凍結乾燥された粉末として調製され得る。使用され得る許容可能なビヒクルおよび溶媒は、水、リンガー溶液および等張性の塩化ナトリウム溶液である。さらに、無菌の固定油が、従来、溶媒または懸濁化媒質として使用され得る。この目的で、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドをはじめとした任意の刺激の強くない固定油が、使用され得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が、同様に、注射可能物の調製において使用され得る。

10

【0575】

単回投与形態を提供するためにキャリア材料と組み合わせられ得る活性成分の量は、処置される宿主および特定の投与様式に応じて変化する。例えば、ヒトへの経口投与を意図した徐放性処方物は、組成物の合計の約5～約95%（重量：重量）で変化し得る、適切な量および都合のよい量のキャリア材料と調合される、約1～1000mgの活性材料を含み得る。薬学的組成物は、投与にむけて、容易に計測可能な量を提供するように調製され得る。例えば、静脈内点滴を意図した水溶液は、約30mL／時の速度で適当な体積の点滴が行われ得るように、溶液1ミリリットルあたり約3～500μgの活性成分を含み得る。

20

【0576】

眼への投与に適した処方物としては、点眼剤が挙げられ、ここで、活性成分は、適当なキャリア、特に活性成分に対する水性溶媒に溶解されているか、または懸濁されている。活性成分は、好ましくは、そのような処方物中に、0.5～20%、有利には、0.5～10%、特に約1.5%w/wの濃度で存在する。

【0577】

口腔における局所的投与に適した処方物としては、香味付けされた基剤、通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント中に活性成分を含むロゼンジ；不活性な基剤（例えば、ゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシア）中に活性成分を含む香錠（pastille）；および適当な液体キャリア中に活性成分を含むうがい薬が挙げられる。

30

【0578】

直腸投与用の処方物は、例えば、カカオバターまたはサリチレートを含む適当な基剤を含む坐剤として存在し得る。

【0579】

肺内投与または経鼻投与に適した処方物は、例えば、0.1～500μm（0.1～500μmの範囲の粒径（例えば、0.5μm、1μm、30μm、35μmなど）を含む）の範囲の粒径を有し、その処方物は、肺胞嚢に達するように鼻腔を介した迅速な吸入または口腔を介した吸入によって投与される。適当な処方物は、活性成分の水性または油性の溶液を含む。エアロゾル投与または乾燥粉末投与に適した処方物は、従来の方法に従って調製され得、また、他の治療薬（例えば、本明細書中に記載されるような感染症の処置または予防において今まで使用されていた化合物）とともに送達され得る。

40

【0580】

腔投与に適した処方物は、活性成分に加えて適切であると当該分野で公知のキャリアを含む、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト剤、泡沫またはスプレー処方物として存在し得る。

【0581】

50

非経口投与に適した処方物は、酸化防止剤、緩衝液、静菌剤および意図されるレシピエントの血液と処方物を等張にする溶質を含み得る水性および非水性で無菌の注射溶液；ならびに、懸濁剤および増粘剤を含み得る水性および非水性で無菌の懸濁液を含む。

【0582】

本処方物は、単位用量容器または複用量容器、例えば、密閉されたアンプルおよびバイアル内に入っており、使用の直前に、無菌の液体キャリア、例えば、注射用水を加えることだけが必要なフリーズドライの（凍結乾燥された）状態で保存され得る。即時調合の（*Ex tempore*）注射溶液および懸濁液は、先に記載した種類の無菌の散剤、顆粒剤および錠剤から調製される。好ましい単位投与量の処方物は、活性成分の、本明細書中の上で列挙したような1日用量もしくは単位1日サブ用量（*unit daily sub-dose*）またはその適切な割合を含むものである。

10

【0583】

本発明の処方物は、上で特に述べた成分に加えて、対象の処方物のタイプを考慮して当該分野において従来の他の薬剤を含み得ること、例えば、経口投与に適したものは、香味剤を含み得ること、が理解されるべきである。

【0584】

本発明はさらに、上で定義したような少なくとも1つの活性成分を動物用キャリアとともに含む動物用の組成物を提供する。

【0585】

動物用キャリアは、組成物を投与する目的で有用な材料であり、獣医学分野において別途、不活性または許容可能である、固体、液体または気体の材料であり得、活性成分と適合可能である。これらの動物用組成物は、経口的に、非経口的に、または、他の任意の所望の経路によって、投与され得る。

20

【0586】

本発明の化合物は、投薬の頻度を減少させるためかまたは活性成分の薬物動態学的なプロファイルもしくは毒性プロファイルを改善するために、活性成分の制御された放出を提供するようにも製剤化され得る。従って、本発明は、持続性の放出または制御された放出のために製剤化される1つ以上の本発明の化合物を含む組成物も提供した。

【0587】

活性成分の有効量は、処置される状態の性質、毒性、化合物が予防的に使用されるのか（低用量）または活性な疾患もしくは状態に対して使用されるのか、送達方法および薬学的処方物に少なくとも依存し、従来の用量漸増研究を使用して臨床医によって決定される。有効量は、約0.0001～約100mg/kg体重/日であると考えられ得る。代表的には、約0.01～約10mg/kg体重/日であると考えられ得る。より代表的には、約0.01～約5mg/kg体重/日であると考えられ得る。より代表的には、約0.05～約0.5mg/kg体重/日であると考えられ得る。例えば、体重が約70kgの成人ヒトに対する候補1日用量は、1mg～1000mgまたは5mg～500mgの範囲であり、単回投与または反復投与の形態で投与され得る。

30

【0588】

なおも別の実施形態において、本願は、式IもしくはIIの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステルならびに薬学的に許容可能なキャリアもしくは賦形剤を含む薬学的組成物を開示する。

40

【0589】

なおも別の実施形態において、本願は、少なくとも1つのさらなる活性薬剤とともに、式IもしくはIIの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステルならびに薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形剤を含む薬学的組成物を開示する。

【0590】

なおも別の実施形態において、本願は、少なくとも1つのさらなる活性薬剤とともに、式IもしくはIIの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もし

50

くはエステルならびに薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形剤を含む薬学的組成物を開示し、ここで、上記のさらなる活性薬剤は、インターフェロン、リバビリンアナログ、HCV NS3プロテアーゼインヒビター、アルファグルコシダーゼ1インヒビター、肝保護剤、HCVの非ヌクレオシドインヒビターおよびHCVを処置するための他の薬物またはそれらの混合物からなる群から選択される。

【0591】

インターフェロンの例としては、ペグ化rIFN-アルファ2b、ペグ化rIFN-アルファ2a、rIFN-アルファ2b、rIFN-アルファ2a、コンセンサスIFNアルファ（インフェルゲン（*infergen*））、フェロン（*feron*）、レアフェロン（*reaferon*）、インターマックス（*intermax*）アルファ、rIFN-ベータ、インフェルゲン+アクティミューン（*actimmune*）、DUROSを含むIFN-オメガ、アルブフェロン（*albuferon*）、ロクテロン（*locteron*）、アルブフェロン（*Albuferon*）、レビフ（*Rebif*）、経口インターフェロンアルファ、IFNアルファ-2b XL、AVI-005、PEG-インフェルゲンおよびペグ化IFN-ベータが挙げられるが、これらに限定されず；

10

リバビリンアナログの例としては、レベトール（*rebetol*）、コペガス（*coppegus*）およびビラミジン（*viramidine*）（タリバビリン（*taribavirin*））が挙げられるが、これらに限定されず；

NS5bポリメラーゼインヒビターの例としては、NM-283、バロピシタビン（*valopicitabine*）、R1626、PSI-6130（R1656）、HCV-796、BILB1941、XTL-2125、MK-0608、NM-107、R7128（R4048）、VCH-759、PF-868554およびGSK625433が挙げられるが、これらに限定されず；

20

HCV NS3プロテアーゼインヒビターの例としては、SCH-503034（SCH-7）、VX-950（テラプレビル（*telaprevir*））、BILN-2065、BMS-605339およびITMN-191が挙げられるが、これらに限定されず；

アルファグルコシダーゼ1インヒビターの例としては、MX-3253（セルゴシビル（*celgosivir*））およびUT-231Bが挙げられるが、これらに限定されず；

30

肝保護剤の例としては、IDN-6556、ME3738、LB-84451およびMitOQが挙げられるが、これらに限定されず；

HCVの非ヌクレオシドインヒビターの例としては、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ-1, 2, 4-チアジジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、GS-9190、A-831およびA-689が挙げられるが、これらに限定されず；そして

HCVを処置するための他の薬物の例としては、ザダキシン（*zadaxin*）、ニタゾキサニド（*nitazoxanide*）（アリネア（*aline*））、BIVN-401（ビロスタット（*virostat*））、PYN-17（アルティレックス（*altirex*））、KPE02003002、アクチロン（*actilon*）（CPG-10101）、KRN-7000、シバシル（*civacir*）、GI-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA971、NOV-205、タルバシン（*tarvacin*）、EHC-18、NIM811、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI4065、バビツキシマブ（*Bavituximab*）、オグルファニド（*Ogglufanide*）およびVX-497（メリメポジブ（*merimepodib*））が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0592】

なおも別の実施形態において、本願は：

a) 式IもしくはIIの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物もしくはエステルを含む第1の薬学的組成物；および

b) インターフェロン、リバビリンアナログ、HCV NS3プロテアーゼインヒビター

50

、アルファーグルコシダーゼ1インヒビター、肝保護剤、HCVの非ヌクレオシドインヒビターおよびHCVを処置するための他の薬物またはそれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1つのさらなる活性薬剤を含む第2の薬学的組成物を含む組み合わせ医薬品を提供する。

【0593】

投与の経路

1つ以上の本発明の化合物（本明細書中で活性成分といわれる）は、処置される状態にとって適切な任意の経路によって投与される。適当な経路としては、経口、直腸、経鼻、局所的（頬側および舌下を含む）、膣および非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、髄腔内および硬膜外を含む）などが挙げられる。好ましい経路は、例えば、レシピエントの状態に応じて変化し得ることが認識される。本発明の化合物の利点は、本発明の化合物が、経口的に生物が利用可能であり、経口的に投薬することができる点である。

10

【0594】

併用療法

1つの実施形態において、本発明の化合物は、他の活性な治療的成分または薬剤と併用して使用される。式IまたはIIの化合物と、さらなる活性薬剤との併用は、ウイルス感染症、例えば、HBV、HCVまたはHIV感染症を有する患者を処置するために選択され得る。

【0595】

好ましくは、他の活性な治療的成分または薬剤は、インターフェロン、リバビリナナログ、HCV NS3プロテアーゼインヒビター、アルファーグルコシダーゼ1インヒビター、肝保護剤、HCVの非ヌクレオシドインヒビターおよびHCVを処置するための他の薬物またはそれらの混合物である。

20

【0596】

式IまたはII化合物の併用は、代表的には、処置される状態、成分の交差反応性および併用物の薬の特性に基づいて選択される。例えば、感染症（例えば、HCV）を処置するとき、本発明の組成物は、他の活性薬剤（例えば、本明細書中に記載されるもの）と併用される。

【0597】

式IまたはIIの化合物と併用され得る適当な活性な薬剤または成分としては、インターフェロン、例えば、ペグ化rIFN-アルファ2b、ペグ化rIFN-アルファ2a、rIFN-アルファ2b、rIFN-アルファ2a、コンセンサスIFNアルファ（インフェルゲン）、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、rIFN-ベータ、インフェルゲン+アクティミューン、DUROSを含むIFN-オメガ、アルブフェロン、ロクテロン、アルブフェロン、レビフ、経口インターフェロンアルファ、IFNアルファ-2b XL、AVI-005、PEG-インフェルゲンおよびペグ化IFN-ベータ；リバビリナナログ、例えば、レベトール、コペガスおよびビラミジン（タリバリン）；NS5bポリメラーゼインヒビター、例えば、NM-283、バロピシタビン、R1626、PSI-6130（R1656）、HCV-796、BILB1941、XTL-2125、MK-0608、NM-107、R7128（R4048）、VCH-759、PF-868554およびGSK625433；HCV NS3プロテアーゼインヒビター、例えば、SCH-503034（SCH-7）、VX-950（テラプレビル）、BILN-2065、BMS-605339およびITMN-191；アルファーグルコシダーゼ1インヒビター、例えば、MX-3253（セルゴシビル）およびUT-231B；肝保護剤、例えば、IDN-6556、ME3738、LB-84451およびMitOQ；HCVの非ヌクレオシドインヒビター、例えば、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ-1、2、4-チアジジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、GS-9190、A-831およびA-689；ならびに、HCVを処置するための他の薬物、例えば、ザダキシン、ニタゾキサニド（アリネア）、BIVN-401（ビロスタット）、PYN-17（アルティレックス）、KPE02003002、アクチロン（CPG-101

30

40

50

01)、KRN-7000、シバシル、GI-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、NIM811、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI4065、バビツキシマブ、オグルファニドおよびVX-497（メリメボジブ）が挙げられ得る。

【0598】

なおも別の実施形態において、本願は、少なくとも1つのさらなる活性薬剤とともに、本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステルならびに薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形剤を含む薬学的組成物を開示する。

【0599】

本発明によれば、本発明の化合物と併用して使用される活性な薬剤は、本発明の化合物と併用して使用されるときに治療的な効果を有する任意の薬剤であり得る。例えば、本発明の化合物と併用して使用される活性な薬剤は、インターフェロン、リバビリナーナログ、HCV NS3プロテアーゼインヒビター、アルファーグルコシダーゼ1インヒビター、肝保護剤、HCVの非ヌクレオシドインヒビターおよびHCVを処置するための他の薬物またはそれらの混合物であり得る。

【0600】

別の実施形態において、本願は、インターフェロン、例えば、ペグ化rIFN-アルファ2b、ペグ化rIFN-アルファ2a、rIFN-アルファ2b、rIFN-アルファ2a、コンセンサスIFNアルファ（インフェルゲン）、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、rIFN-ベータ、インフェルゲン+アクティミューン、DUROROSを含むIFN-オメガ、アルブフェロン、ロクテロン、アルブフェロン、レビフ、経口インターフェロンアルファ、IFNアルファ-2b XL、AVI-005、PEG-インフェルゲンおよびペグ化IFN-ベータ；リバビリナーナログ、例えば、レベトール、コペガスおよびピラミジン（タリバビルン）；NS5bポリマーゼインヒビター、例えば、NM-283、パロピシタピン、R1626、PSI-6130（R1656）、HCV-796、BILB1941、XTL-2125、MK-0608、NM-107、R7128（R4048）、VCH-759、PF-868554およびGSK625433；HCV NS3プロテアーゼインヒビター、例えば、SCH-503034（SCH-7）、VX-950（テラプレビル）、BILN-2065、BMS-605339およびITMN-191；アルファーグルコシダーゼ1インヒビター、例えば、MX-3253（セルゴシビル）およびUT-231B；肝保護剤、例えば、IDN-6556、ME3738、LB-84451およびMit oQ；HCVの非ヌクレオシドインヒビター、例えば、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ-1, 2, 4-チアジジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、GS-9190、A-831およびA-689；ならびにHCVを処置するための他の薬物、例えば、ザダキシン、ニタゾキサニド（アリネア）、BIVN-401（ピロスタット）、PYN-17（アルティレックス）、KPE02003002、アクチロン（CPG-10101）、KRN-7000、シバシル、GI-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、NIM811、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI4065、バビツキシマブ、オグルファニドおよびVX-497（メリメボジブ）からなる群から選択される少なくとも1つのさらなる活性薬剤とともに本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステルを含む薬学的組成物を提供する。

【0601】

なおも別の実施形態において、本願は：

- a) 本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物もしくはエステルを含む第1の薬学的組成物；および
- b) インターフェロン、リバビリナーナログ、HCV-NS3プロテアーゼインヒビター、アルファーグルコシダーゼ1インヒビター、肝保護剤、HCVの非ヌクレオシドインヒビターおよびHCVを処置するための他の薬物またはそれらの混合物からなる群から選択

される少なくとも1つのさらなる活性薬剤を含む第2の薬学的組成物を含む組み合わせ医薬品を提供する。

【0602】

より詳細には、本発明の1つ以上の化合物は、インターフェロン、例えば、ペグ化 r I F N-アルファ 2 b、ペグ化 r I F N-アルファ 2 a、r I F N-アルファ 2 b、r I F N-アルファ 2 a、コンセンサス I F Nアルファ（インフェルゲン）、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、r- I F N-ベータ、インフェルゲン+アクティミューン、D U R O Sを含む I F N-オメガ、アルブフェロン、ロクテロン、アルブフェロン、レビフ、経口インターフェロンアルファ、I F Nアルファ-2 b X L、A V I-0 0 5、P E G-インフェルゲンおよびペグ化 I F N-ベータ；リバビリンアナログ、例えば、レベトール、コペガスおよびピラミジン（タリバビリン）；N S 5 bポリマーゼインヒビター、例えば、N M-2 8 3、バロピシタビン、R 1 6 2 6、P S I-6 1 3 0（R 1 6 5 6）、H C V-7 9 6、B I L B 1 9 4 1、X T L-2 1 2 5、M K-0 6 0 8、N M-1 0 7、R 7 1 2 8（R 4 0 4 8）、V C H-7 5 9、P F-8 6 8 5 5 4およびG S K 6 2 5 4 3 3；H C V N S 3プロテアーゼインヒビター、例えば、S C H-5 0 3 0 3 4（S C H-7）、V X-9 5 0（テラプレビル）、B I L N-2 0 6 5、B M S-6 0 5 3 3 9およびI T M N-1 9 1；アルファ-グルコシダーゼ1インヒビター、例えば、M X-3 2 5 3（セルゴシビル）およびU T-2 3 1 B；肝保護剤、例えば、I D N-6 5 5 6、M E 3 7 3 8、L B-8 4 4 5 1およびM i t o Q；H C Vの非ヌクレオシドインヒビター、例えば、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ-1, 2, 4-チアジン誘導体、フェニアラニン誘導体、G S-9 1 9 0、A-8 3 1およびA-6 8 9；ならびにH C Vを処置するための他の薬物、例えば、ザダキシリン、ニタゾキサニド（アリネア）、B I V N-4 0 1（ビロスタット）、P Y N-1 7（アルティレックス）、K P E 0 2 0 0 3 0 0 2、アクチロン（C P G-1 0 1 0 1）、K R N-7 0 0 0、シバシル、G I-5 0 0 5、A N A-9 7 5、X T L-6 8 6 5、A N A 9 7 1、N O V-2 0 5、タルバシン、E H C-1 8、N I M 8 1 1、D E B I O-0 2 5、V G X-4 1 0 C、E M Z-7 0 2、A V I 4 0 6 5、バビツキシマブ、オグルファニドおよびV X-4 9 7（メリメポジブ）からなる群から選択される1つ以上の化合物と組み合わせられ得る。

【0603】

患者に対して同時投与または連続投与するための単一剤形において、本発明の任意の化合物を1つ以上の他の活性薬剤と組み合わせることも可能である。併用療法は、同時または連続レジメンとして施され得る。連続的に投与されるとき、その組み合わせは、2回以上の投与で投与され得る。

【0604】

本発明の化合物と1つ以上の他の活性薬剤との同時投与とは、通常、本発明の化合物および1つ以上の他の活性薬剤の治療有効量が、両方とも患者の体内に存在するような、本発明の化合物と1つ以上の他の活性薬剤との同時投与または連続投与のことをいう。

【0605】

同時投与は、1つ以上の他の活性薬剤の単位投薬量（u n i t d o s a g e）の投与の前または後の、本発明の化合物の単位投薬量の投与、例えば、1つ以上の他の活性薬剤の投与の数秒以内、数分以内または数時間以内の本発明の化合物の投与を含む。例えば、本発明の化合物の単位用量（u n i t d o s e）が初めに投与されて、数秒以内または数分以内に1つ以上の他の活性薬剤の単位用量が投与され得る。あるいは、1つ以上の他の活性薬剤の単位用量が、初めに投与された後、数秒以内または数分以内に本発明の化合物の単位用量が投与され得る。いくつかの場合において、本発明の化合物の単位用量が初めに投与されて、数時間後（例えば、1～12時間後）に1つ以上の他の活性薬剤の単位用量が投与されることが望ましい場合がある。他の場合において、1つ以上の他の活性薬剤の単位用量がはじめに投与されて、数時間後（例えば、1～12時間後）に本発明の化合物の単位用量が投与されるのが望ましい場合がある。

【0606】

併用療法は、「相乗作用」および「相乗効果」をもたらし得、すなわち、その活性成分を一緒に使用したときに達成される効果は、それらの化合物を別々に使用することによってもたらされる効果の合計よりも大きい。相乗効果は、その活性成分が：（１）組み合わせられた処方物において、共に製剤化され、そして同時に投与または送達されるとき；（２）別個の処方物として交互にまたは並行して送達されるとき；または（３）他のいくつかのレジメンによるときに、達成され得る。本化合物が、交互療法において送達されるとき、例えば、別個の錠剤、丸剤もしくはカプセルにおいて、または別個の注射器における異なる注射によって、連続的に投与または送達されるとき、相乗効果が達成され得る。通常、交互療法においては、各活性成分の有効な投与量は、連続的に、すなわち、一続きで投与されるのに対し、併用療法では、２つ以上の活性成分の有効な投与量は、一緒に投与される。

10

【０６０７】

さらになおも別の実施形態において、本願は、細胞においてHCVポリメラーゼを阻害する方法を提供し、その方法は：HCVに感染した細胞を、式IもしくはIIの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステル、の有効量と接触させることによって、HCVポリメラーゼを阻害する工程を含む。

【０６０８】

さらになおも別の実施形態において、本願は、細胞においてHCVポリメラーゼを阻害する方法を提供し、その方法は：HCVに感染した細胞を、式IもしくはIIの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステル、ならびに、少なくとも１つのさらなる活性薬剤、の有効量と接触させることによって、HCVポリメラーゼを阻害する工程を含む。

20

【０６０９】

さらになおも別の実施形態において、本願は、細胞においてHCVポリメラーゼを阻害する方法を提供し、その方法は：HCVに感染した細胞を、式IもしくはIIの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステル、ならびに、インターフェロン、リバビリンアナログ、HCV NS3プロテアーゼインヒビター、アルファグロコシダーゼ1インヒビター、肝保護剤、HCVの非ヌクレオシドインヒビターおよびHCVを処置するための他の薬物からなる群から選択される少なくとも１つのさらなる活性薬剤、の有効量と接触させる工程を含む。

30

【０６１０】

さらになおも別の実施形態において、本願は、患者においてウイルス感染症を処置する方法を提供し、その方法は：式IもしくはIIの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステル、の治療有効量を上記患者に投与する工程を含む。

【０６１１】

さらになおも別の実施形態において、本願は、患者においてウイルス感染症を処置する方法を提供し、その方法は：式IもしくはIIの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステルならびに少なくとも１つのさらなる活性薬剤、の治療有効量を上記患者に投与する工程を含む。

40

【０６１２】

さらになおも別の実施形態において、本願は、患者においてHCVを処置する方法を提供し、その方法は：式IもしくはIIの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステル、の治療有効量を上記患者に投与する工程を含む。

【０６１３】

さらになおも別の実施形態において、本願は、患者においてHCVを処置する方法を提供し、その方法は：式IもしくはIIの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステル、ならびに、少なくとも１つのさらなる活性薬剤、の治療有効量を上記患者に投与することによって、HCVポリメラーゼを阻害する工程を含む。

50

【0614】

さらになおも別の実施形態において、本願は、患者においてHCVを処置する方法を提供し、その方法は：式IもしくはIIの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステル、ならびに、インターフェロン、リバビリナーナログ、HCV NS3プロテアーゼインヒビター、アルファグルコシダーゼ1インヒビター、肝保護剤、HCVの非ヌクレオシドインヒビターおよびHCVを処置するための他の薬物またはそれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1つのさらなる活性薬剤、の治療有効量を上記患者に投与する工程を含む。

【0615】

さらになおも別の実施形態において、本願は、ウイルス感染症、例えば、HBV/HCV感染症を処置するための薬物を調製するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステルの使用を提供する。

【0616】

なおも別の実施形態において、本願は、ウイルス感染症を処置するかまたは予防するための方法を提供し、その方法は、式IまたはIIの少なくとも1つの化合物、ならびに、インターフェロン、例えば、ペグ化rIFN-アルファ2b、ペグ化rIFN-アルファ2a、rIFN-アルファ2b、rIFN-アルファ2a、コンセンサスIFNアルファ（インフェルゲン）、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、rIFN-ベータ、インフェルゲン+アクティミューン、DUROSを含むIFN-オメガ、アルブフェロン、ロクテロン、アルブフェロン、レビフ、経口インターフェロンアルファ、IFNアルファ-2b XL、AVI-005、PEG-インフェルゲンおよびペグ化IFN-ベータ；リバビリナーナログ、例えば、レボトル、コペガスおよびビラミジン（タリバビル）；NS5bポリメラーゼインヒビター、例えば、NM-283、バロピシタビン、R1626、PSI-6130（R1656）、HCV-796、BILB1941、XTL-2125、MK-0608、NM-107、R7128（R4048）、VCH-759、PF-868554およびGSK625433；HCV NS3プロテアーゼインヒビター、例えば、SCH-503034（SCH-7）、VX-950（テラプレビル）、BILN-2065、BMS-605339およびITMN-191；アルファグルコシダーゼ1インヒビター、例えば、MX-3253（セルゴシビル）およびUT-231B；肝保護剤、例えば、IDN-6556、ME3738、LB-84451およびMitOQ；HCVの非ヌクレオシドインヒビター、例えば、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ-1, 2, 4-チアジアジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、GS-9190、A-831およびA-689；ならびにHCVを処置するための他の薬物、例えば、ザダキシン、ニタゾキサニド（アリネア）、BIVN-401（ビロスタット）、PYN-17（アルティレックス）、KPE02003002、アクチロン（CPG-10101）、KRN-7000、シバシル、GI-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、NIM811、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI4065、バビツキシマブ、オグルファニドおよびVX-497（メリメポジブ）からなる群から選択される少なくとも1つのさらなる活性薬剤、の治療有効量をウイルス感染症の処置または予防が必要な患者に同時投与する工程を含む。

【0617】

なおも別の実施形態において、本願は、tol様レセプター7を拮抗するための方法を提供し、その方法は、tol様レセプター7を有する細胞を、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物および／もしくはエステルの有効量と接触させる工程を含む。

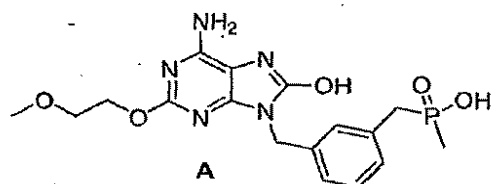
【実施例】

【0618】

（実施例A）

【0619】

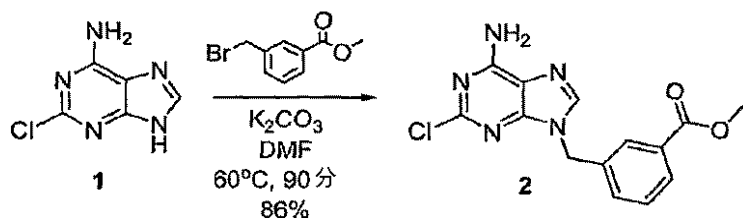
【化 2 5】



スキーム 1

【 0 6 2 0 】

【化 2 6】



3-((6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)メチル)安息香酸メチル (2) の合成

DMF (100 mL) 中の、2-クロロ-6-アミノプリン (1) (10 g, 58.9 mmol) および炭酸カリウム (10 g, 74.4 mmol) の溶液に 3-(プロモメチル)安息香酸メチル (13.5 g, 58.93 mmol) を加えた。その反応混合物を 90 分間 60℃ に加熱し、その時点で、水を加えることによって反応をクエンチした。そのクエンチした反応混合物を酢酸エチルで抽出することにより (3×50 mL)、16 g (86%) の化合物 (2) を白色固体として得て、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【 0 6 2 1 】

【化 2 7】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 3.83 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.89 (m, 2H), 8.29 (s, 1H).

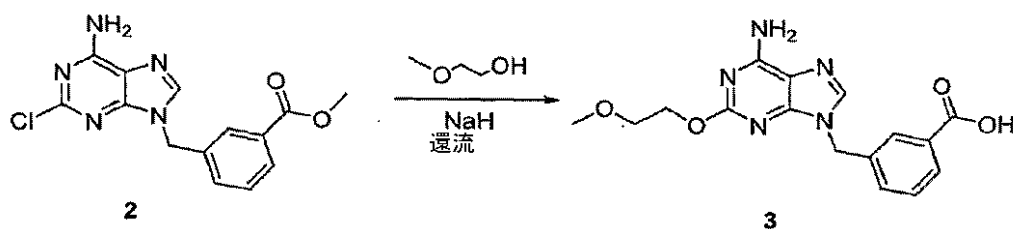
LCMS: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_2^+ + \text{H}$ の m/z の実測値、3.5 分間の操作の 1.99 分後に 318.1、勾配 5~95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 。

【 0 6 2 2 】

スキーム 2

【 0 6 2 3 】

【化 2 8】



3-((6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)メチル)安息香酸メチル (3) の合成

2-メトキシエタノール (50 mL) 中の化合物 (2) (10.3 g, 31.64 mmol) の懸濁液を、水素化ナトリウム (759 mg, 31.64 mmol) で処理し、90 分間加熱還流した。残存している水素化物を 1N HCl でクエンチし、溶媒を回転蒸

10

20

30

40

50

発 (rotary evaporation) によって除去することにより、13.69 g (126%) の化合物 (3) を白色固体として得て、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0624】

【化29】

$^1\text{H NMR}$ (300

MHz, DMSO) δ 3.26 (s, 3H), 3.59 (t, $J = 5.1, 9.6$ Hz, 2H), 4.32 (t, $J = 4.5, 9.3$ Hz, 2H),

7.46 (t, $J = 5.4, 9.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H).

10

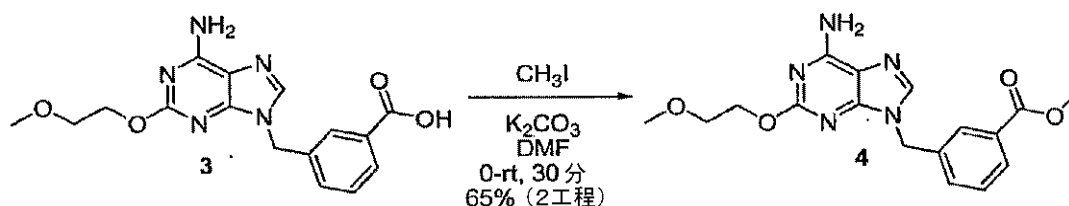
LCMS: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4^+ + \text{H}$ の m/z の実測値、6分間の操作の3.62分後に358.1、勾配5~95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 。LCMS: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4^+ + \text{H}$ の m/z の実測値、3.5分間の操作の1.70分後に344.1、勾配5~95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 。

【0625】

スキーム3

【0626】

【化30】



20

3-((6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-9-イル)メチル)安息香酸メチル (4) の合成

DMF (「ジメチルホルムアミド」) (20 mL) 中の化合物 (3) (13.69 g) および炭酸カリウム (8.75 g, 63.28 mmol) の溶液を、0℃に冷却した。ヨードメタン (6.74 g, 47.46 mmol) をその溶液に加え、その混合物を室温に温めた。30分後、反応が完了し、酢酸でクエンチした。そのクエンチした反応混合物を酢酸エチルで抽出することにより、化合物 (4) が得られた (2工程にわたって、7.36 g, 65%)。

30

【0627】

【化31】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,

CDCl_3) δ 3.43 (s, 3H), 3.77 (t, $J = 5.4, 10.2$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.51 (t, $J = 4.8, 9.9$ Hz,

2H), 5.32 (s, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 8.03 (s, 1H).

LCMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4^+ + \text{H}$ の m/z の実測値、6分間の操作の3.62分後に358.1、勾配5~95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 。LCMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4^+ + \text{H}$ の m/z の実測値、3.5分間の操作の1.93分後に358.1、勾配5~95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (C18カラム)。

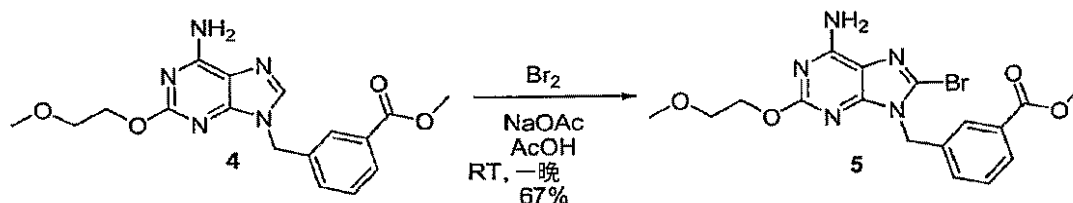
40

【0628】

スキーム4

【0629】

【化 3 2】



3-((6-アミノ-8-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-9-イル)メチル)安息香酸メチル (5) の合成

酢酸 (50 mL) 中の化合物 (4) (4.09 g, 11.45 mmol) および酢酸ナトリウム (14.26 g, 171.84 mmol) の溶液を氷浴中で 0℃ に冷却した。臭素 (23.8 g, 148.93 mmol) を注射器によって滴下した。その反応混合物を室温に温め、一晩 (16 時間) 攪拌し、続いて飽和亜硫酸ナトリウム溶液でクエンチした。そのクエンチした反応混合物をジクロロメタンで抽出し (3×50 mL)、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を蒸発させることにより、化合物 (5) を黄色固体として得た (3.35 g, 67% 収率)。

【0630】

【化 3 3】

¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.44 (s, 3H), 3.77 (t, *J* = 5.1, 9.9 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.52 (t, *J* = 4.8, 9.9 Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.5, 13.5, Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H).

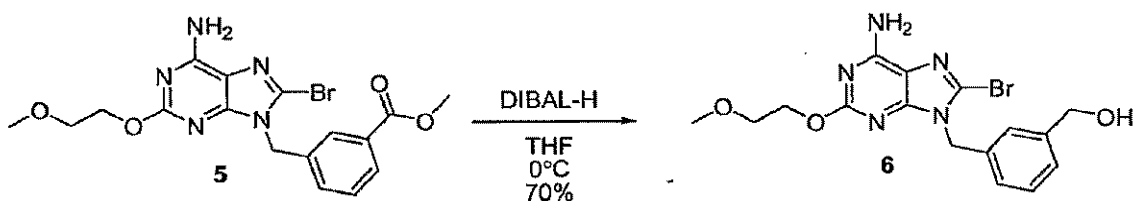
LCMS: C₁₇H₁₈BrN₅O₄⁺ + H の *m/z* の実測値、6 分間の操作の 3.62 分後に 437.0 と 438.0、勾配 5~95% CH₃CN/H₂O (C18 カラム)。

【0631】

スキーム 5

【0632】

【化 3 4】



(3-((6-アミノ-8-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニル)メタノール (6) の合成

0℃ に冷却した THF (「テトラヒドロフラン」) (20 mL) 中の化合物 (5) (3.35 g, 7.67 mmol) の溶液に、トルエン中の DIBAL-H (34.5 mL, 34.52 mmol) の 1 M 溶液を加えた。反応温度を 0℃ に 2 時間維持したが、わずかな反応の進行が観察された。2 および 4 時間後にそれぞれ等量 (7.6 mL) の DIBAL-H をさらに加えた。その DIBAL-H 試薬を 1 N HCl でクエンチし、そのクエンチした反応混合物をジクロロメタンで抽出し (3×50 mL)、そして Na₂SO₃ で乾燥した。溶媒を蒸発させることにより、3.8 g (70%) の化合物 (6) を黄色固体として得た。

【0633】

10

20

30

40

【化 3 5】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.42 (s, 3H), 3.74 (t, $J = 5.1, 9.9$ Hz, 2H), 4.49 (t, $J = 4.8, 10.2$ Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.39 (s, 1H).

LCMS: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrN}_5\text{O}_3^+ + \text{H}$ の m/z の実測値、3.5 分間の操作の 1.85 分後に 408.1 と 410.0、勾配 5~95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (C18 カラム)。

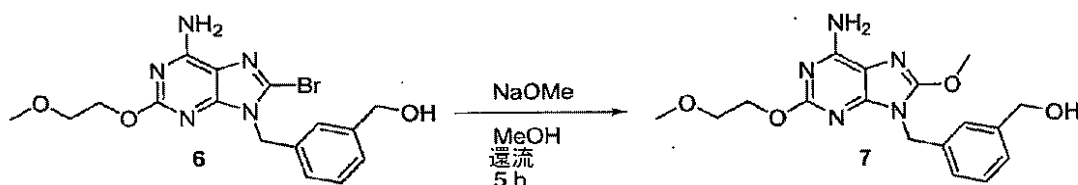
【0634】

スキーム 6

10

【0635】

【化 3 6】



(3-((6-アミノ-8-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニル)メタノール (7) の合成

20

メタノール (40 mL) 中の化合物 (6) (1.53 g, 3.74 mmol) の溶液に、ナトリウムメトキシド (4.04 g, 74.85 mmol) をゆっくり加えた。その反応混合物を 5 時間 70℃ に加熱し、その時点で Dowex (H^+) 樹脂を加えることにより、任意の残存メトキシドをクエンチした。その樹脂を濾過し、溶媒を蒸発させた。水とジクロロメタンとの間で分離させることによって塩を除去し、併せた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして乾燥するまで蒸発させることにより、1.03 g (76%) の化合物 (7) を白色固体として得て、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0636】

【化 3 7】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.39 (s, 3H),

30

3.73 (t, $J = 4.8, 9.6$ Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.45 (t, $J = 4.5, 9.3$ Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.28 (m, 4H).

LCMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4^+ + \text{H}$ の m/z の実測値、3.5 分間の操作の 1.87 分後に 360.1、5~95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ で溶出 (C18 カラム)。

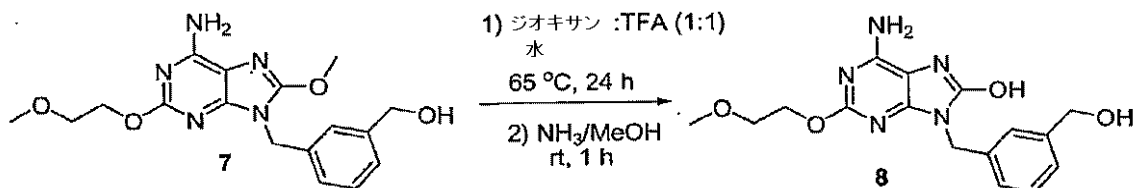
【0637】

スキーム 7

【0638】

【化 3 8】

40



9-(3-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-8-オール (8) の合成

1:1 の p-ジオキサン:TFA (「トリフルオロ酢酸」) 混合物中の化合物 (7) (371.2 mg, 1.03 mmol) の溶液および触媒量の水を 24 時間 65℃ に加熱し

50

た。溶媒を蒸発させることにより、トリフルオロアセチル付加物が、形成されていたことが示された。その付加物を、メタノール溶液中の飽和アンモニア中で攪拌することによって、所望のジオールに変換した。メタノールを蒸発させることにより、化合物(8) (757.3mg, 213%)を白色固体として得た(過剰な回収は、混合物中に塩が残存していることに主に起因する)。

【0639】

【化39】

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.26 (s,

3H), 3.57 (t, *J* = 4.8, 9.3 Hz), 4.25 (t, *J* = 4.8, 9.6 Hz, 2H), 4.43 (d, *J* = 5.1, 2H), 7.32 (m,

10

4H).

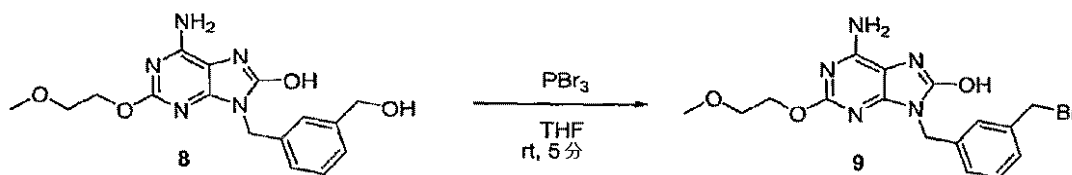
LCMS: C₁₆H₁₉N₅O₄⁺ + Hのm/zの実測値、3.5分間の操作の1.69分後に346.1、5~95%CH₃CN/H₂Oで溶出(C18カラム)。

【0640】

スキーム8

【0641】

【化40】



20

9-(3-(ブロモメチル)ベンジル)-6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-8-オール(9)の合成

THF(2mL)中の化合物(8)(51.4mg, 0.148mmol)の溶液に三臭化リン(0.2mL)を加えた。その反応混合物を室温で5分間攪拌し、次いで、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、そしてジクロロメタンで抽出した。併せた有機層をNa₂SO₃で乾燥し、そして蒸発させることにより、化合物(9)を白色固体として得た。その粗混合物をさらに精製することなく次の工程で使用した。生成物の正体をLCMSで確かめた。LCMS: C₁₆H₁₉N₅O₄⁺ + Hのm/zの実測値、3.5分間の操作の1.69分後に346.1、5~95%CH₃CN/H₂Oで溶出。LCMS: C₁₆H₁₈BrN₅O₃⁺ + Hのm/zの実測値、3.5分間の操作の2.03分後に408.0と410.1、5~95%CH₃CN/H₂Oで溶出(C18カラム)。

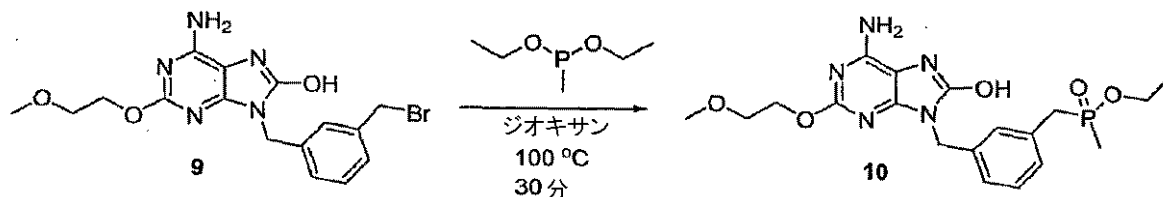
30

【0642】

スキーム9

【0643】

【化42】



40

(3-((6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニル)メチル(メチル)ホスフィン酸エチル(10)の合成
ジオキサン(2.5mL)中の化合物(9)(0.148mmol)および亜ホスホン酸ジエチルメチル(1mL)の溶液を、100°Cに予熱した油浴中に30分間置いた。その反応の進行を、10分間隔でLCMSによりモニターした。反応が完了したと観察され

50

ると、溶媒およびホスホニット試薬のすべてを高真空下で蒸発させ、そして残存している生成物をHPLCで精製した。粗生成物の凍結乾燥(Lyophilization)により、化合物(10)(8.9mg, 14%)を白色粉末として得た。

【0644】

【化43】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.22 (t, $J = 6.9, 14.1$ Hz, 2H), 1.36 (d, $J = 14.1$ Hz, 3H), 3.20 (d, $J = 17.7$ Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.69 (t, $J = 4.8, 9.6$ Hz, 2H), 3.95 (m, 3H), 4.39 (t, $J = 4.8, 9.6$ Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.31 (m, 3H).

10

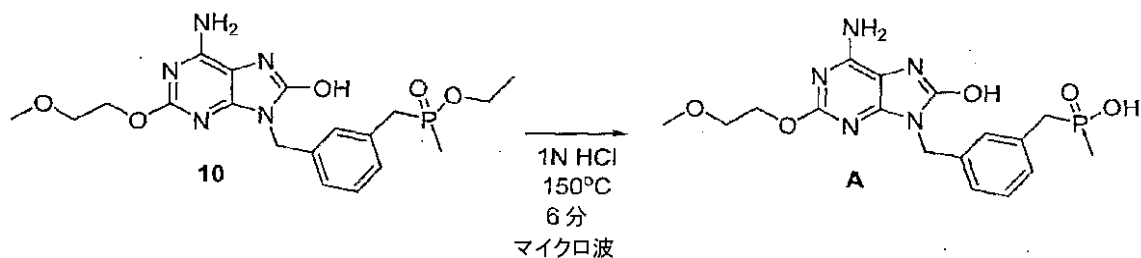
LCMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_5\text{P}^+ + \text{H}$ の m/z の実測値、3.5分間の操作の1.29分後に436.1、5~95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ で溶出(C18カラム)。

【0645】

スキーム10

【0646】

【化44】



20

(3-((6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニル)メチル(メチル)ホスフィン酸(実施例A)の合成

1N HCl (1mL) 中の化合物(10)(8.9mg, 0.02mmol)の溶液を、2分間、マイクロ波中で150°Cに加熱した。加熱の6分後、LCMSで測定すると反応が完了していた。溶媒を蒸発させ、そして生成物を、50×21mm C18カラム(移動相勾配、 H_2O 中の2~40% CH_3CN)における分取HPLCで精製することにより、実施例A(1.1mg)を白色固体として得た。

30

【0647】

【化45】

^1H

NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.33 (d, $J = 14.1$ Hz, 3H), 3.13 (d, $J = 17.7$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.31 (m, 4H).

LCMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_5\text{P}^+ + \text{H}$ の m/z の実測値、3.5分間の操作の1.13分後に408.1、5~95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ で溶出(C18カラム)。

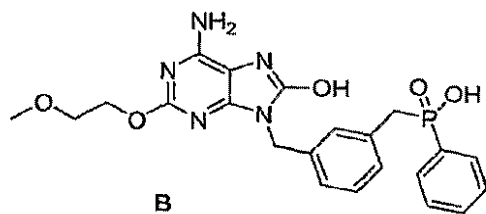
40

【0648】

(実施例B)

【0649】

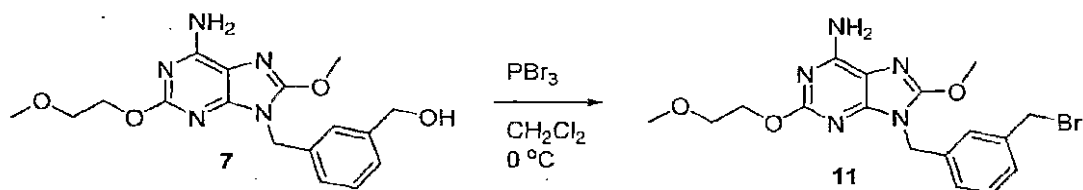
【化 4 6】



スキーム 1 1

【0 6 5 0】

【化 4 7】



9-((3-(ブロモメチル)ベンジル)-8-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-6-アミン(11)の合成

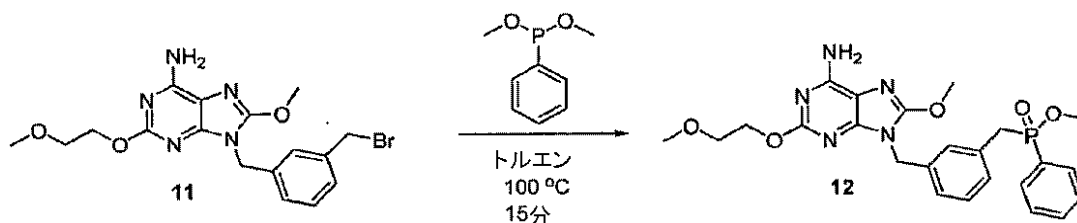
ジクロロメタン(2 mL)中の化合物7(65 mg, 0.18 mmol)の溶液を0 °Cに冷却し、そして三臭化リン(17 μL, 48.9 mg, 0.18 mmol)を注射器で加えた。その反応混合物を0 °Cで攪拌し、その反応の進行をTLC(シリカゲル、酢酸エチル中の10 %メタノールで溶出)でモニターした。20分後、その反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、水で洗浄し、併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして乾燥するまで蒸発させた。化合物(11)を含んでいる粗混合物をさらに精製することなく次の工程で使用した。LCMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrN}_5\text{O}_3^+ + \text{H}$ の m/z の実測値、3.0分間の操作の1.42分後に423と424.1、5~95 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ で溶出(C18カラム)。

【0 6 5 1】

スキーム 1 2

【0 6 5 2】

【化 4 8】



(3-((6-アミノ-8-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニル)メチル(フェニル)ホスフィン酸メチル(12)の合成
化合物(11)(73.4 mg, 0.18 mmol)の懸濁液を、丸底フラスコ内でフェニル垂ホスホン酸ジメチル(0.57 mL, 621.5 mg, 3.6 mmol)と併せ、それを100 °Cに予熱した油浴中に置いた。その反応の進行をTLC(シリカゲル、酢酸エチル中の10 %メタノールで溶出)でモニターした。15分後、その反応が完了していることが観察され、溶媒を蒸発させた。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル中の0~25 %メタノールの勾配で溶出)で精製することにより、4.7 mg(5 %)の実施例(B)を白色固体として得た。

【0 6 5 3】

10

20

30

40

50

【化 4 9】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 3.35 (s, 3H), 3.39 (q, $J = 4.2, 7.8, 11.4$, 3H), 3.58 (dd, $J = 3.4, 11.4$, 2H), 3.72 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.42 (m, 2H), 4.99 (d, $J = 5.4$, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.31 (m, 5H), 7.46 (m, 2H).

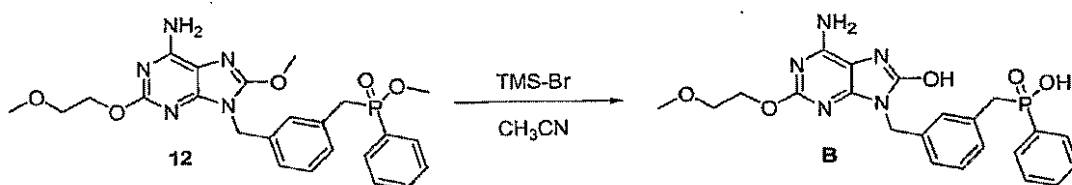
LCMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_5\text{P}^+ + \text{H}$ の m/z の実測値、3.5 分間の操作の 1.8 4 分後に 484.1、5~95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ で溶出 (C18 カラム)。

【0654】

スキーム 13

【0655】

【化 50】



(3-((6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニル)メチル(フェニル)ホスフィン酸(実施例 B) の合成
アセトニトリル (1 mL) 中の化合物 (12) (4.7 mg, 0.01 mmol) の溶液を、氷浴中において窒素下で 0℃ に冷却した。プロモトリメチルシラン (100 μL) を注射器によって加えた。反応物を 0℃ で 50 分間攪拌し、次いで、1 時間室温に温めた。反応が観察されなくなったら、さらに 200 μL のプロモトリメチルシランをさらに 2 mL のアセトニトリルとともに加えた。プロモトリメチルシランを加えた 1 時間後に、その反応が完了していることが観察された。その粗反応混合物を $50 \times 21\text{ mm}$ C18 カラムにおける HPLC (H_2O 中の 15~80% CH_3CN で溶出) で精製し、凍結乾燥することにより、1.1 mg の実施例 (B) を白色粉末として得た。

【0656】

【化 51】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 3.31 (m, 2H), 3.40 (s,

3H), 3.73 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.97 (m, 1H), 7.72-7.58 (m, 8H).

LCMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_5\text{P}^+ + \text{H}$ の m/z の実測値、3.5 分間の操作の 1.6 2 分後に 470.2、5~95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ で溶出 (C18 カラム)。

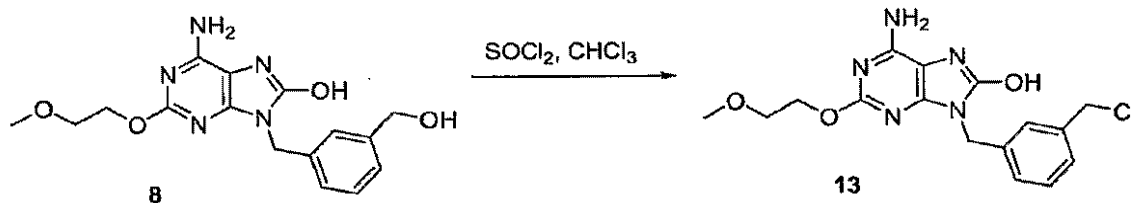
【0657】

(実施例 C)

スキーム 14

【0658】

【化 52】



5 mL の CHCl_3 中の、化合物 (8) (18 mg, 0.05 mmol) および 100 μL の塩化チオニルを、Emrys オプティマイザ (optimizer) において 5 分間 80℃ に加熱した。その反応溶液を濃縮し、そして C18 カラムにおける Gilson

10

20

30

40

50

HPLC (H₂O中の2-98%CH₃CNで溶出)を使用して精製することにより、化合物(13)(18.3mg, 97%)を白色固体として得た。

【0659】

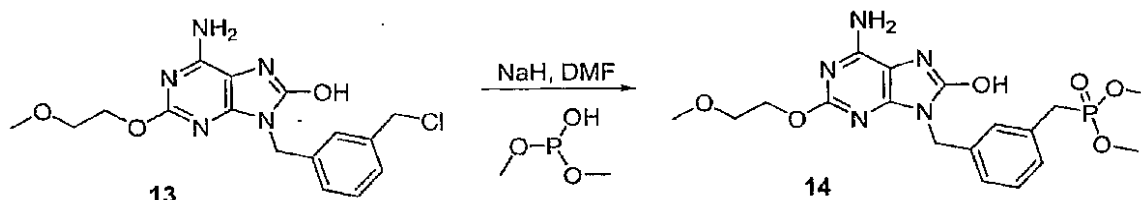
【化53】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.77 (s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.27 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.42 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.27 (s, 3H). (M⁺+1): 364.1

スキーム15

【0660】

【化54】



NaH (40 mg, 0.85 mmol)を0℃の2 mlのDMF中の垂リン酸ジメチル (92 mL, 1.00 mmol)の溶液に加えた。その反応溶液を1時間攪拌し、次いで、1 mlのDMF中の化合物(13)(18.3 mg, 0.05 mmol)の溶液を0℃において加えた。その反応溶液を室温で1時間攪拌し、そして1N HClでクエンチし、濃縮した。その濃縮した材料を、C18カラムにおけるGilson HPLC (H₂O中の3-95%CH₃CNで溶出)を使用して精製することにより、化合物(14)(6.5 mg, 31%)を白色固体として得た。

【0661】

【化55】

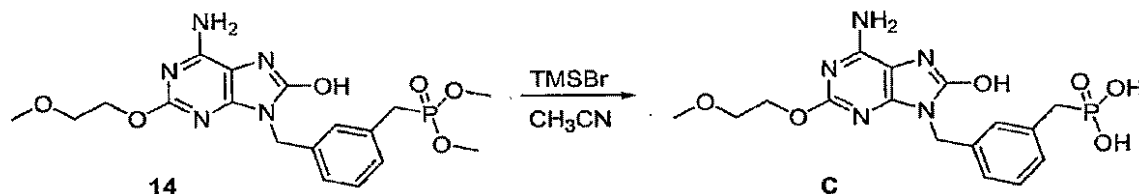
¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ

7.19 (m, 4H), 4.82 (s, 2H), 4.25 (m, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.25 (s, 3H). (M⁺+1): 438.0

スキーム16

【0662】

【化56】



化合物(13)(36 mg, 0.08 mmol)を1 mlのCH₃CNに溶解し、TMSBr (「プロモトリメチルシラン」)(106 μl, 0.80 mmol)を加えた。その反応混合物を室温で1時間攪拌した。その反応混合物をMeOHでクエンチし、そして濃縮した。得られた粗材料を、C18カラムにおけるGilson HPLC (H₂O中の5-95%CH₃CNで溶出)を使用して精製することにより、実施例(C)(32 mg, 100%)を白色固体として得た。

【0663】

10

20

30

40

【化 5 7】

 ^1H NMR (300 MHz, DMSO+ CD_3OD): δ

7.32 (s, 1H), 7.21 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 4.40 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.09 (s, 1H), 3.01 (s, 1H). (M^++1): 410.0

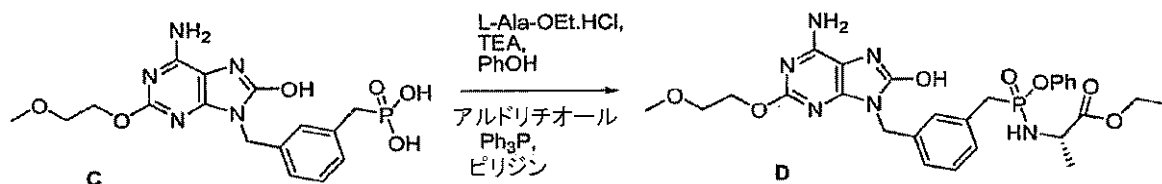
(実施例 D)

スキーム 1 7

【0 6 6 4】

【化 5 8】

10



実施例 (C) (28 mg, 0.68 mmol)、トリエチルアミン (114 μl , 0.82 mmol)、L-Ala-OEt.HCl (21 mg, 0.14 mmol)、フェノール (32 mg, 0.34 mmol)、アルドリチオール (105 mg, 0.47 mmol) およびトリフェニルホスフィン (126 mg, 0.47 mmol) を、1 ml のピリジン中で7時間60°Cに加熱した。その溶液を濃縮し、そしてHPLCで精製することにより、実施例 (D) (10.5 mg, 26%) を白色固体として得た。

20

【0 6 6 5】

【化 5 9】

 ^1H NMR (300 MHz, DMSO+ CD_3OD): δ

7.32 (m, 6H), 7.10 (m, 3H), 5.58 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.23 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.22 (s, 5H), 1.15 (m, 3H), 0.98 (m, 3H). (M^++1): 585.2

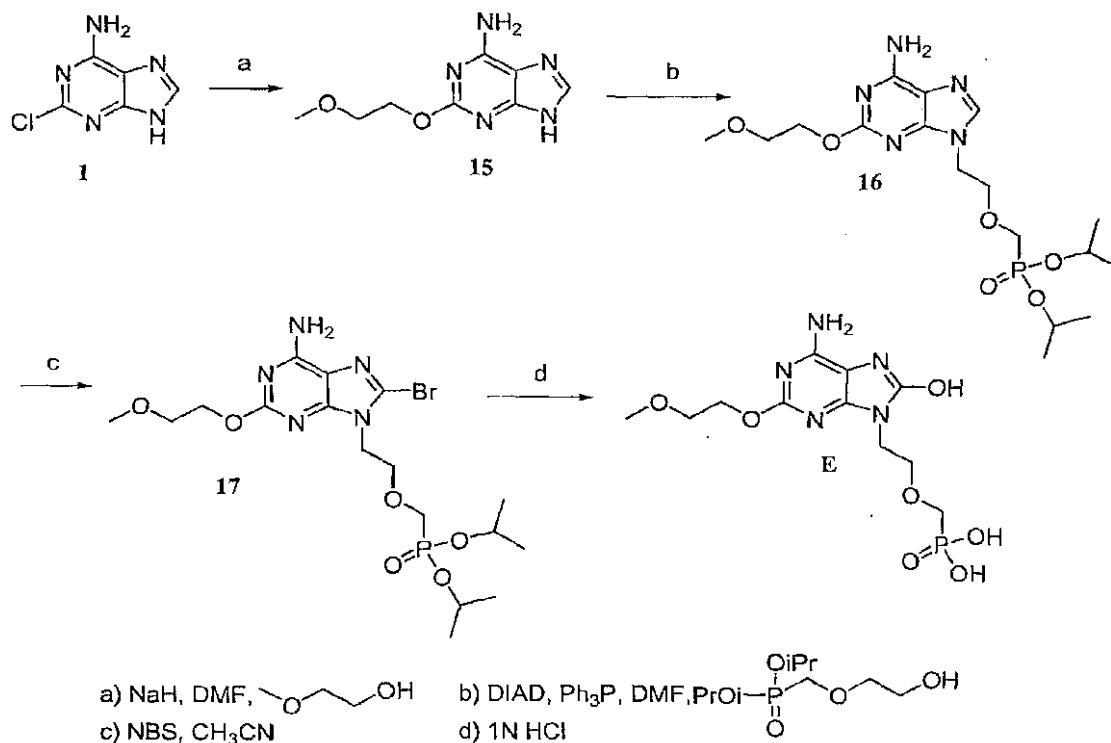
(実施例 E)

スキーム 1 8

【0 6 6 6】

30

【化60】



工程1：2-（2-メトキシエトキシ）アデニン（15）の調製

150 mL の 2-メトキシエタノールが入っているフラスコに、NaH（13 g，鉱油中60％分散液）を加えた。その混合物を室温で10分間攪拌した。次いで、6-アミノ-2-クロロアデニン（化合物（1））（25 g，0.15 mol）を加えた。その反応物をLC/MSでモニターしながら2日間還流した。さらにNaH（5 g，鉱油中60％分散液）を加え、そして還流をさらに1日続けた。出発物質が消費された後、その反応混合物をrt（「室温」）に冷却し、溶媒を真空下で除去した。水を加え、固体が沈殿するまで混合物を酢酸で中和した。固体化合物（15）を回収し、高真空下で乾燥した。

【0667】

【化61】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.28 (s, 3H), δ 3.61 (t, 2H), δ 4.28 (t, 2H), δ 7.08 (bs, 2H), δ 7.88 (s, 1H), δ 145 (bs, 1H); MS: 210.0 (M+H)⁺, 208.1 (M-1).

工程2：（2-（6-アミノ-2-（2-メトキシエトキシ）-プリン-9-イル）-エトキシメチル）ホスホン酸ジイソプロピルエステル（16）の調製

DMF（10 mL）中のジイソプロピル（2-ヒドロキシエトキシ）ホスホネート（413 mg，1.71 mmol）の溶液に、工程1において調製した2-（2-メトキシエトキシ）アデニン（15）（300 mg，1.43 mmol）を加えた。次いで、トリフェニルホスフィン（830 mg，3.15 mmol）およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート（420 μl，3.4 mmol）を加えた。その反応混合物をrtで1時間攪拌し、その後、溶媒を真空下で除去し、そして残渣をDCM（「ジクロロメタン」）に溶解した。有機層をブラインで洗浄し、水層をDCMで抽出した。有機層を併せ、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、次いで、シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中の0-10％メタノールの線形勾配で溶出）で精製することにより、320 mgの化合物（16）を得た。

【0668】

【化 6 2】

 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26-1.32

(m, 12H), δ 3.43 (s, 3H), δ 3.71-3.77 (m, 4H), δ 3.91 (t, 2H), δ 4.31 (t, 2H), δ 4.48 (t, 2H),
 δ 4.67-4.74 (m, 2H), δ 5.62 (bs, 2H), δ 7.77 (s, 1H); MS: 432.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 430.2 ($\text{M}-1$).

工程 3: (2-(6-アミノ-8-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン-9-イル)-エトキシメチル)ホスホン酸ジイソプロピルエステル (17) の調製

アセトニトリル (5 ml) 中の工程 2 において調製したホスホネート化合物 (16) (295 mg, 0.68 mmol) の溶液に、NBS (「N-ブロモスクシンアミド」) (182 mg, 1.0 mmol) を加えた。その反応混合物を rt で 20 分間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を飽和 Na_2SO_3 水溶液で乾燥した。水相を DCM で抽出した。有機層を併せ、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗材料を、シリカゲルクロマトグラフィ (ジクロロメタン中の 0-10% メタノールの線形勾配で溶出) を使用して精製することにより、280 mg の化合物 (17) を得た。

【0669】

【化 6 3】

 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.22-1.28

(m, 12H), δ 3.42 (s, 3H), δ 3.71-3.75 (m, 4H), δ 3.94 (t, 2H), δ 4.32 (t, 2H), δ 4.50 (t, 2H),
 δ 4.62-4.70 (m, 2H), δ 5.85 (bs, 2H); MS: 510.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

工程 4: (2-(6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-プリン-9-イル)-エトキシメチル)ホスホン酸 (実施例 E) の調製

1N HCl (1.5 mL) 中の、工程 3 において調製した臭化物化合物 (17) (21 mg) の混合物をマイクロ波中で 15 分間 150 °C において反応させた。溶媒を真空下で除去し、残渣を水に溶解し、そして C18 カラムにおける C18 カラムにおける分取 HPLC (H_2O 中の 5-95% CH_3CN で溶出) で精製することにより、実施例 (E) を得た。

【0670】

【化 6 4】

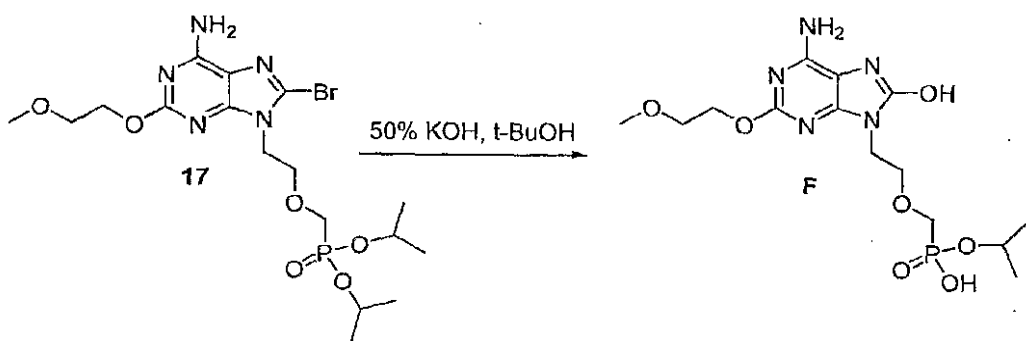
^1H NMR (D_2O) δ 3.31 (s, 3H), δ 3.56 (d, 2H), δ 3.70-3.73 (m, 2H), δ 3.80 (t, 2H), δ 3.97 (t, 2H), δ 4.45-4.48 (m, 2H); MS 364.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 362.0 ($\text{M}-1$).

(実施例 F)

スキーム 19

【0671】

【化 6 5】



(2-(6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-プリン-9-イル)-エトキシメチル)ホスホン酸モノエチルエステル (実施例 F)

50% KOH (1 mL) および *t*-BuOH (1 mL) 中の臭化物化合物 (17) (10 mg) の混合物を 105 °C で一晩還流した。その混合物を *rt* に冷却し、酢酸で中和した。NaOAc (「酢酸ナトリウム」) を濾過により除去し、生成物を C18 カラムにおける分取 HPLC (H₂O 中の 5–95% CH₃CN で溶出) で精製することにより、実施例 (F) を得た。

【0672】

【化66】

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.11 (d, 6H), δ 3.405 (s, 3H), δ 3.61 (d, 2H), δ 3.71–3.74 (m, 2H), δ 3.84 (t, 2H), δ 4.04 (t, 2H), δ 4.30–4.40 (m, 1H), δ 4.11–4.43 (m, 2H); MS: 406.1 (M+H)⁺, 404.0 (M-1).

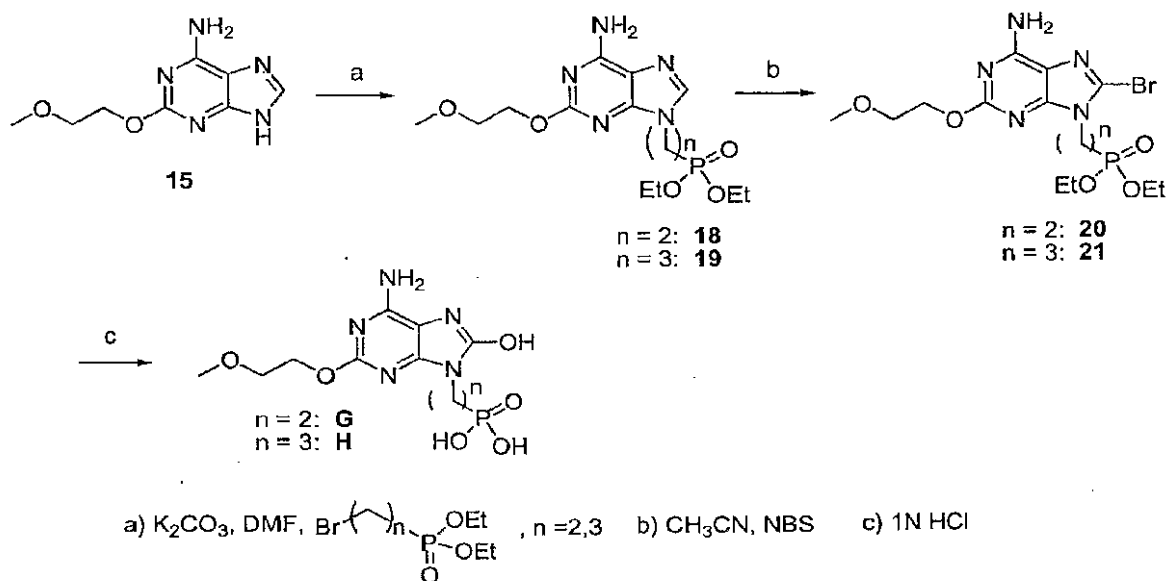
10

(実施例 G および H)

スキーム 20

【0673】

【化67】



20

30

(実施例 H)

工程 1: (3-(6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン-9-イル)プロピル)ホスホン酸ジエチルエステル (19) の調製

DMF (5 mL) 中の 2-(2-メトキシエトキシ)アデニン化合物 (15) (200 mg, 0.96 mmol) の懸濁液に、K₂CO₃ (132 mg, 0.96 mmol) を加えた。次いで、ジエチル(3-ブロモプロピル)ホスホネート (265 μl, 1.44 mmol) を加えた。その反応混合物を 70 °C で 1 時間攪拌し、溶媒を真空下で除去した。残渣を DCM に溶解し、そしてブラインで洗浄した。水相を再度 DCM で抽出した。併せた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM 中の 0–10% MeOH の線形勾配を使用して溶出) で精製することにより、293 mg の化合物 (19) を得た。

40

【0674】

【化68】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.10–1.16 (m, 6H), δ 1.52–1.59 (m, 2H), δ 1.90–2.09 (m, 2H), δ 3.25 (s, 3H), δ 3.51–3.57 (m, 2H), δ 3.89–3.92 (m, 4H), δ 4.04 (t, 2H), δ 4.28 (t, 2H), δ 6.60 (m, 2H), δ 7.53 (s, 1H); MS: 388.1 (M+H)⁺, 386.0 (M-1).

50

工程 2 : (3-(6-アミノ-8-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン-9-イル)プロピル)ホスホン酸ジエチルエステル (21) の調製

CH₃CN (5 ml) 中の工程 1 において調製したホスホネート化合物 (19) (293 mg, 0.76 mmol) の溶液に、NBS (200 mg, 1.14 mmol) を加えた。その反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を飽和 Na₂SO₃ 水溶液で洗浄した。水相を再度 DCM で抽出した。併せた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィ (DCM 中の 0-10% MeOH の線形勾配で溶出) で精製することにより、308 mg の化合物 (21) を得た。

【0675】

10

【化69】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (t, 6H), δ 1.76-1.83 (m, 2H), δ 2.09-38 (m, 2H), δ 3.43 (s, 3H), δ 3.76 (t, 2H), δ 4.04-4.14 (M, 4H), δ 4.20 (t, 2H), δ 4.46 (t, 2H), δ 5.66 (bs, 2H). MS: 466.1 (M+H)⁺.

工程 3 : (3-(6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン-9-イル)プロピル)ホスホン酸 (実施例 H) の調製

1N HCl (3 ml) 中の工程 2 において調製した臭化物化合物 (21) (37 mg) の混合物をマイクロ波中で 12 分間 150 °C において反応させた。溶媒を真空下で除去し、そして残渣を C18 カラムにおける HPLC (DCM 中の 0-10% MeOH の線形勾配で溶出) で精製することにより、実施例 H を得た。

【0676】

20

【化70】

¹H NMR (D₂O) δ 1.44-1.56 (m, 2H), δ 1.80-1.90 (m, 2H), δ 3.30 (s, 3H), δ 3.70-3.72 (m, 2H), δ 3.79 (t, 2H), δ 4.46 (t, 2H); MS 348.1 (M+H)⁺, 345.9 (M-1).

(実施例 G)

30

工程 1 におけるジエチル (3-ブロモプロピル) ホスホネートの代わりにジエチル (2-ブロモエチル) ホスホネートを使用したことを除いて、実施例 (H) を調製するために使用した手順と同様の手順を使用して、2 炭素リンカー (n=2) を有する実施例 (G) を調製した。

【0677】

(2-(6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン-9-イル)エチル)ホスホン酸ジエチルエステル (18) :

【0678】

【化71】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (t, 6H), δ 1.21-2.42 (m, 2H), δ 3.40 (s, 3H), δ 3.72 (t, 2H), δ 3.98-4.06 (m, 4H), δ 4.30-4.40 (m, 2H), δ 4.44 (t, 2H), δ 6.20 (bs, 2H), δ 7.65 (s, 1H); MS: 374.1 (M+H)⁺.

40

(2-(6-アミノ-8-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)-プリン-9-イル)エチル)ホスホン酸ジエチルエステル (20) :

【0679】

【化 7 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33 (t, 6H), δ 4.9-2.40 (m, 2H), δ 3.44 (s, 3H), δ 3.76 (t, 2H), δ 4.07-4.18 (m, 4H), δ 4.36-4.44 (m, 2H), δ 4.48 (t, 2H), δ 5.69 (bs, 2H); MS: 452.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(2-(6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-プリン-9-イル)エチル)ホスホン酸(G):

【0680】

【化 7 3】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 2.05-3.8 (m, 2H), δ 3.42 (s, 3H), δ 3.76 (t, 2H), δ 4.05-4.14 (m, 2H), δ 4.43-4.49 (m, 2H); MS: 334.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 331.9 ($\text{M}-1$).

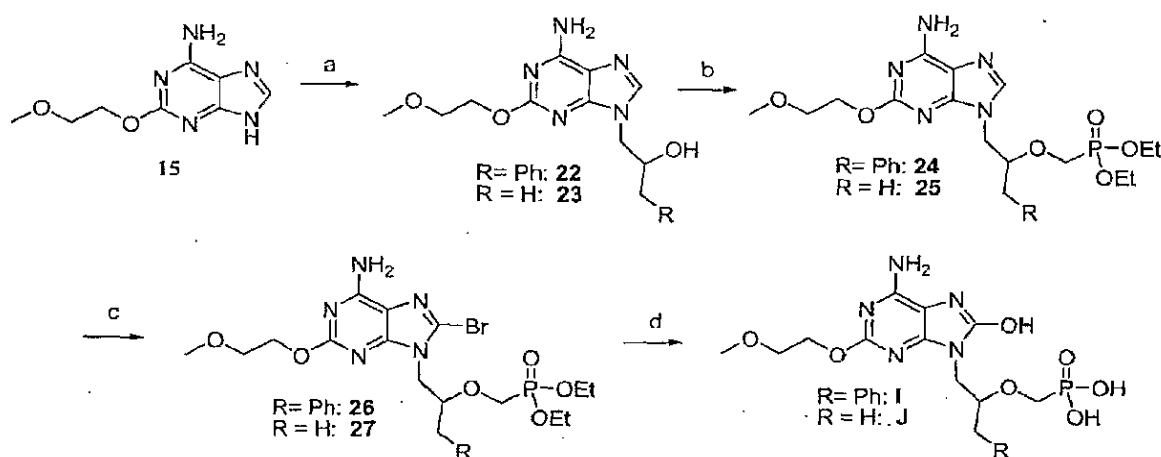
10

(実施例 I および J)

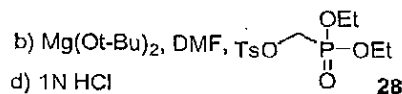
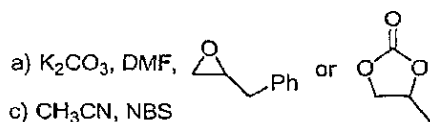
スキーム 2 1

【0681】

【化 7 4】



20



30

工程 1: 1-(6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン-9-イル)-3-フェニルプロパン-2-オール(22)の調製

DMF (3 mL) 中の 6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)アデニン化合物 (15) (300 mg, 1.43 mmol) の懸濁液に K_2CO_3 を加えた。次いで、(2,3-エポキシプロピル)ベンゼン (285 μl , 3.4 mmol) を加え、その反応混合物を 70°C で 5 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をブラインで洗浄した。水相を DCM で抽出し、併せた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィ (DCM 中の 0-10% MeOH の線形勾配で溶出) で精製することにより、170 mg の化合物 (22) を得た。

40

【0682】

【化 7 5】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.82-2.85 (dd, 2H), δ 3.43 (s, 3H), δ 3.74 (t, 2H), δ 4.00-4.10 (m, 1H), δ 4.25-4.29 (m, 2H), δ 4.42 (t, 2H), δ 5.76 (bs, 2H), δ 7.21-7.34 (m, 5H), δ 7.50 (s, 1H); MS: 494.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

工程 2: (2-(6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)-プリン-9-イル)-1-ベンジル-エトキシメチル)ホスホン酸ジエチルエステル(24)の調製

50

DMF (2 mL) 中の工程 1 において調製したアデニン誘導体化合物 (22) (190 mg, 0.55 mmol) の溶液に、室温のマグネシウムジ-tert-ブトキシド (68 mg, 0.72 mmol) を加えた。温度を 75 °C に上げ、そしてトシレート試薬 (28) (242 mg) を加えた。75 °C で攪拌した後、出発物質の約 50 % を生成物に変換した。その反応混合物を水でクエンチし、そして DCM で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィジエチル (DCM 中の 0-10 % MeOH の線形勾配で溶出) で精製した。出発物質 (化合物 (22)) および生成物 (化合物 (24)) は、分離できなかったため、混合物をさらに精製することなく次の工程で使用した。MS: 494.2 (M+H)⁺。

【0683】

10

工程 3: (2-(6-アミノ-8-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン-9-イル)-1-ベンジル-エトキシメチル) ホスホン酸ジエチルエステル (26) の調製
CH₃CN (3 mL) 中の、工程 2 において調製したホスホネート化合物 (24) (210 mg) の溶液に、室温において NBS (115 mg) を加えた。その反応混合物を室温で 20 分間攪拌した。溶媒を除去し、そして残渣を DCM に溶解し、そして飽和 Na₂SO₃ 水溶液で洗浄した。水相を再度 DCM で抽出した。併せた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、そして C18 カラムにおける分取 HPLC (H₂O 中の 5-95 % CH₃CN の勾配を使用して溶出) で精製することにより、化合物 (26) を得た。

【0684】

【化76】

20

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.19-1.28 (m, 6H), δ 2.81-2.87 (dd, 1H), δ 3.00-3.06 (dd, 1H), δ 3.43 (s, 3H), δ 3.52-3.60 (m, 1H), δ 3.69-3.76 (m, 4H), δ 3.90-4.03 (m, 4H), δ 4.12-4.23 (m, 4H), δ 4.39 (t, 2H), δ 5.52 (bs, 2H), δ 7.24-7.31 (m, 5H); MS: 574 (M+H)⁺。

工程 4: (2-(6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン-9-イル)-1-ベンジル-エトキシメチル) ホスホン酸 (実施例 I) の調製

1 N HCl (1.5 mL) 中の、工程 3 において調製した臭化物化合物 (26) (20 mg) の混合物をマイクロ波中で 12 分間 150 °C において攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を C18 カラムにおける分取 HPLC (H₂O 中の 5-95 % CH₃CN の勾配を使用して溶出) で精製することにより、実施例 (I) を得た。

【0685】

【化77】

30

¹H NMR (CD₃OD) δ

2.80-2.86 (dd, 1H), δ 3.00-3.06 (dd, 1H), δ 3.40 (s, 3H), δ 3.56-3.72 (m, 4H), δ 3.85-3.4.02 (m, 2H), δ 4.15-4.22 (m, 1H), δ 4.37 (t, 2H), δ 7.14-7.32 (m, 5H); MS: 454.2 (M+H)⁺。

(実施例 (J))

工程 1 におけるエポキシドの代わりにプロピレンカーボネートを使用したことを除いて、化合物 (I) を調製するために使用した手順と同様の手順を使用して、R = H である実施例 (J) を調製した。

40

【0686】

1-(6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン-9-イル)-プロパン-2-オール (23):

【0687】

【化78】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (d, 3H), δ 3.43 (s, 3H), 3.72 δ (t, 2H), 3.92 δ (q, 1H), δ 4.14-4.25 (m, 2H), δ 4.07 (t, 2H), δ 6.10 (bs, 2H), δ 7.56 (s, 1H); MS: 268.1 (M+H)⁺。

50

(2-(6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン-9-イル)-1-メチル-エトキシメチル)ホスホン酸ジエチルエステル(25):

【0688】

【化79】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.34 (m, 9H), δ 3.43 (s, 3H), δ 3.56-3.64 (m, 1H), δ 3.74-3.3.92 (m, 4H), δ 4.01-4.13 (m, 6H), δ 4.47 (t, 2H), δ 5.67 (bs, 2H), δ 7.78 (s, 1H); MS: 418.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(2-(6-アミノ-8-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン-9-イル)-1-メチル-エトキシメチル)ホスホン酸ジエチルエステル(27):

10

【0689】

【化80】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.16-1.26 (m, 9H), δ 3.38 (s, 3H), δ 3.55-3.82 (m, 4H), δ 3.90-4.16 (m, 7H), δ 4.38-4.40 (m, 2H), δ 6.27 (bs, 2H); MS: 496.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(2-(6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン-9-イル)-1-メチル-エトキシメチル)ホスホン酸(実施例J):

【0690】

【化81】

20

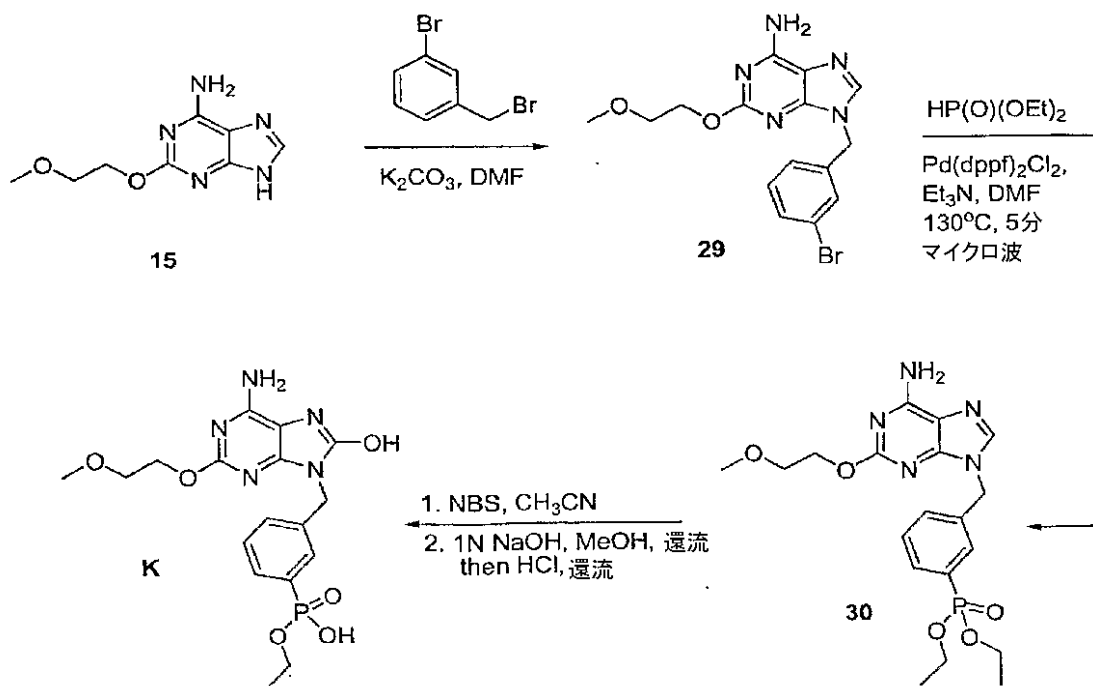
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 1.22 (d, 3H), δ 3.40 (s, 3H), δ 3.67-3.83 (m, 6H), δ 3.93-4.01 (m, 2H), δ 4.43 (t, 2H); MS: 378.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 376.0 ($\text{M}-1$).

(実施例K)

スキーム22

【0691】

【化82】



30

40

9-(3-ブロモベンジル)-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-6-アミン(29)の合成:

2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-6-アミン(15)(1.0g, 4.78mmol)、3-ブロモベンジルブロミド(1.5g, 6.00mmol)および無

50

水炭酸カリウム (0.85 g, 6.15 mmol) を DMF (15 mL) 中で併せ、そして室温で 16 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去した。得られた残渣をジエチルエーテルと酢酸エチルとの混合物 (4 : 1) で倍散し (tritrate)、そして濾過した。9-(3-ブロモベンジル)-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-6-アミンである化合物 (39) (0.77 g, 43%) を黄色がかった固体として得た。

【0692】

【化83】

¹H-NMR (DMSO) δ: 8.07 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.34-

7.22 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 4.32 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.60 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.27 (s, 3H). MS:

378/380 (MH⁺)

3-((6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニルホスホン酸ジエチル (30) の合成:

9-(3-ブロモベンジル)-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-6-アミン (29) (500 mg, 1.32 mmol) を DMF (5 mL) に懸濁した。亜リン酸ジエチル (0.26 mL, 2.0 mmol)、トリエチルアミン (0.28 mL, 2.0 mmol) および CH₂Cl₂ との (1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム (II) 錯体 (106 mg, 0.13 mmol) を加え、混合物をマイクロ波反応器において 5 分間 130 °C に加熱した。次いで、その反応混合物を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去した。残渣を酢酸エチル (10 mL) に再溶解し、シリカゲルの短いカラムに吸着した。生成物をジクロロメタン/メタノール 1 : 0 ~ 1 : 1 で溶出し、溶媒を蒸発させた後、3-((6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニルホスホン酸ジエチル (30) (400 mg, 70%) を暗褐色油状物として得た。MS: 436 (MH⁺)。 20

【0693】

3-((6-アミノ-8-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニルホスホン酸ジエチルの合成: 30

3-((6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニルホスホン酸ジエチル (30) (400 mg, 0.92 mmol) をアセトニトリルに溶解し、N-ブロモスクシンイミド (500 mg, 2.8 mmol) を一度に加えた。室温で 2 時間攪拌した後、その反応混合物を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、水、0.2 M チオ硫酸ナトリウム溶液およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去した。粗 3-((6-アミノ-8-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニルホスホン酸ジエチル (450 mg, 95%) をさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0694】

3-((6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニルホスホン酸水素エチル (実施例 K) の合成: 40

3-((6-アミノ-8-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニルホスホン酸ジエチル (100 mg, 0.194 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、1 N NaOH 水溶液を加えた。その反応混合物を加熱還流し、進行を HPLC でモニターした。すべての出発物質が消費されたらすぐに、その反応混合物を濃 HCl で酸性化した。1 時間加熱還流した後、混合物を乾燥するまで真空下で蒸発させた。生成物を分取逆相 HPLC で精製することにより、3-((6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニルホスホン酸水素エチルである実施例 (K) (18 mg, 22%) を白色粉末として 50

得た。

【0695】

【化84】

¹H-

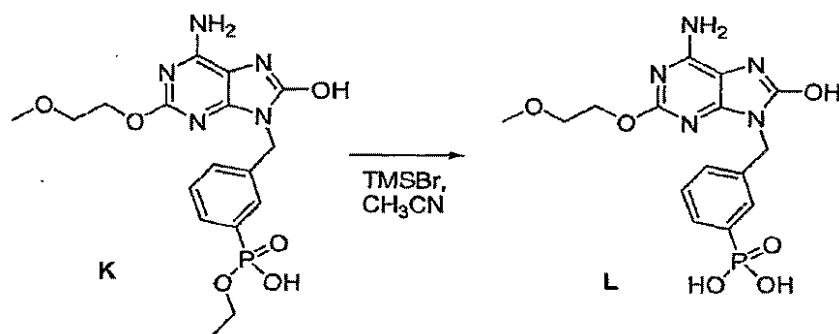
NMR (DMSO) δ: 10.0 (s, 1H), 7.65-7.42 (m, 5H), 6.51 (br, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.25 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.84 (quint, J=7Hz, 2H), 3.57 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.13 (t, J=7Hz, 3H). ³¹P-NMR (DMSO) δ: 13.04. MS: 424 (MH⁺).

(実施例L)

スキーム23

【0696】

【化85】



3-((6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニルホスホン酸(L)の合成:

3-((6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニルホスホン酸水素エチル(K) (10 mg, 0.0236 mmol) を無水アセトニトリル (3 mL) に懸濁した。プロモトリメチルシラン (0.2 mL) を加えた。室温で一晩攪拌した後、混合物を真空下で濃縮し、そして水 (2 mL) で処理した。アセトニトリル (1 mL) を加え、生成物を分取逆相HPLCで精製することにより、3-((6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニルホスホン酸(L) (1.5 mg) を白色固体として得た。

【0697】

【化86】

¹H-NMR (DMSO) δ: 10.0 (s, 1H), 7.64-7.35 (m, 5H), 6.48 (br, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.25 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.57 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.25 (s, 3H). MS: 396 (MH⁺).

(実施例MおよびN)

工程1における3-ブロモベンジルブロミドの代わりに4-ブロモベンジルブロミドを使用したことを除いて、スキーム22に示されている手順と同様の手順を使用して、実施例MおよびNを調製した:

【0698】

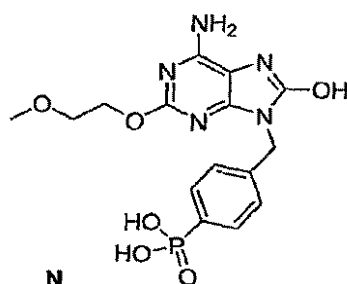
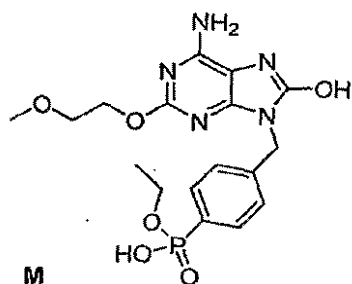
10

20

30

40

【化 8 7】



4-((6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニルホスホン酸水素エチル (M) の合成:

【0699】

【化 8 8】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 10.0 (s, 1H), 7.63 (dd, $J=7.8\text{Hz}$, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 7.37 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 6.50 (br, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.24 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 3.84 (quint, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.56 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.15 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H). $^{31}\text{P-NMR}$ (DMSO) δ : 14.97. MS: 424 (MH^+).

4-((6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニルホスホン酸 (N) の合成:

【0700】

【化 8 9】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 10.0 (s, 1H), 7.63 (dd, $J=7.5\text{Hz}$, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 7.38 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 6.49 (br, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.24 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 3.56 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 3.25 (s, 3H). $^{31}\text{P-NMR}$ (DMSO) δ : 16.34. MS: 396 (MH^+).

(実施例 O)

スキーム 24

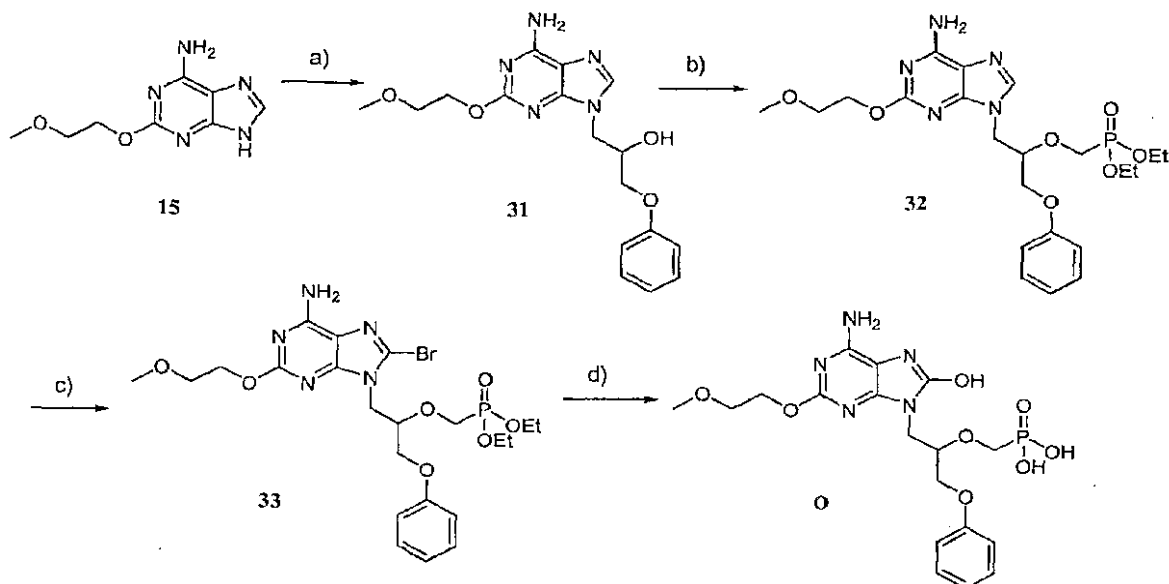
【0701】

10

20

30

【化 9 0】



a) K_2CO_3 , DMF, 70 °C,

b) $Mg(O-tBu)_2$, $TsO-P(=O)(OEt)_2$, DMF, 75 °C

c) NBS, CH_3CN

d) 1N HCl, マイクロ波, 150 °C, 10分

工程 1 : 1 - (6 - アミノ - 2 - (2 - メトキシエトキシ) プリン - 9 - イル) - 3 - フェノキシプロパン - 2 - オール (3 1) の調製

DMF (3 m l) 中の 6 - アミノ - 2 - (2 - メトキシエトキシ) アデニン (3 0 0 m g , 1 . 4 3 m m o l) の懸濁液に、 K_2CO_3 (2 0 0 m g , 1 . 4 3 m m o l) を加えた。次いで、1, 2 - エポキシ - 3 - フェノキシプロパン (3 2 1 m g , 2 . 1 4 m m o l) を加えた。その反応混合物を 7 0 °C で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣を CH_2Cl_2 に溶解し、そして水で洗浄した。水相を DCM で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、そして溶出剤として DCM 中の MeOH の線形勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィで精製することにより、3 5 0 m g の生成物を得た。

【 0 7 0 2 】

【化 9 1】

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 3.43 (s, 3H), δ 3.74 (t, 2H), δ 3.90-4.06 (m, 2H), δ 4.30-4.35 (m, 1H), δ 4.30-4.50 (m, 4H), δ 6.00 (bs, 2H), δ 6.88-7.01 (m, 3H), δ 7.27-7.32 (m, 2H), δ 7.70-7.73 (m, 1H); MS: 360.2 (M+1).

工程 2 : (2 - (6 - アミノ - 2 - (2 - メトキシエトキシ) プリン - 9 - イル) - 1 - フェノキシメチルエトキシメチル) - ホスホン酸ジエチルエステル (3 2) の調製

DMF (3 m l) 中の工程 1 において調製したプリンアナログ (3 5 0 m g , 0 . 9 7 m m o l) の溶液に、室温のマグネシウムジ-tert-ブトキシド (1 6 5 m g , 0 . 9 7 m m o l) を加えた。混合物を 7 5 °C に加熱し、トシレート試薬 (4 6 8 m g) を加えた後、その温度で攪拌した。3 時間後の LC / MS により、反応が終了していることが示唆された。その反応物をエーテルでクエンチし、DCM で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、そして溶出剤として DCM 中の MeOH の線形勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィで精製した。

【 0 7 0 3 】

【化 9 2】

¹H

NMR (CDCl₃) δ 1.17-1.23 (m, 6H), δ 3.35 (s, 3H), δ 3.64 (t, 2H), δ 3.78-3.86 (m, 1H), δ 3.91-3.4.15 (m, 8H), δ 4.22-4.44 (m, 4H), δ 6.54 (bs, 2H), δ 6.79-6.92 (m, 3H), δ 7.18-7.24 (m, 2H), δ 7.72 (s, 1H); MS: 510.3 (M+1).

工程 3 : (2 - (6 - アミノ - 8 - ブロモ - 2 - (2 - メトキシ - エトキシ) プリン - 9 - イル) - 1 - (フェノキシメチル) エトキシメチル) ホスホン酸ジエチルエステル (3 3) の調製 10

CH₃CN (5 mL) 中の、工程 2 において調製したホスホネート (3 0 0 mg , 0 . 5 9 mmol) の溶液に、室温の NBS (1 5 7 mg , 0 . 8 8 mmol) を加えた。その反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、そして残渣を飽和 Na₂SO₃ 水溶液で洗浄した。水相を再度 DCM で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、そして溶媒として H₂O 中の 5 - 9 5 % CH₃CN の勾配を用いて溶出する、C 1 8 カラムにおける分取 HPLC で精製した。

【 0 7 0 4 】

【化 9 3】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.19-1.27 (m, 6H), δ 3.40 (s, 3H), δ 3.68 (t, 2H), δ 3.84-3.3.88 (m, 1H), δ 3.93-4.10 (m, 8H), δ 4.30-4.36 (m, 4H), δ 6.30 (bs, 2H), δ 6.83-6.97 (m, 3H), δ 7.23-7.28 (m, 2H); MS: 588.2 (M+1). 20

工程 4 : (2 - (6 - アミノ - 8 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - プリン - 9 - イル) - 1 - (フェノキシメチル) エトキシメチル) ホスホン酸 (実施例 O) の調製

1 N HCl (2 . 5 mL) 中の、工程 3 において調製した臭化物 (5 0 mg) の混合物を、マイクロ波反応器において 1 2 分間 1 5 0 °C に加熱した。溶媒を真空下で除去し、生成物を、H₂O 中の 5 - 9 5 % CH₃CN の勾配を用いて溶出する、C 1 8 カラムにおける分取 HPLC で精製した。 30

【 0 7 0 5 】

【化 9 4】

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.37 (s, 3H), δ 3.65 (t, 2H), δ 3.91-3.96 (m, 2H), δ 3.10-3.20 (m, 4H), δ 4.23-4.4.27 (m, 1H), δ 4.32 (t, 2H), δ 6.85-6.94 (m, 3H), δ 7.21-7.27 (M, 1H); MS: 470.2 (M+1), 468.1 (M-1).

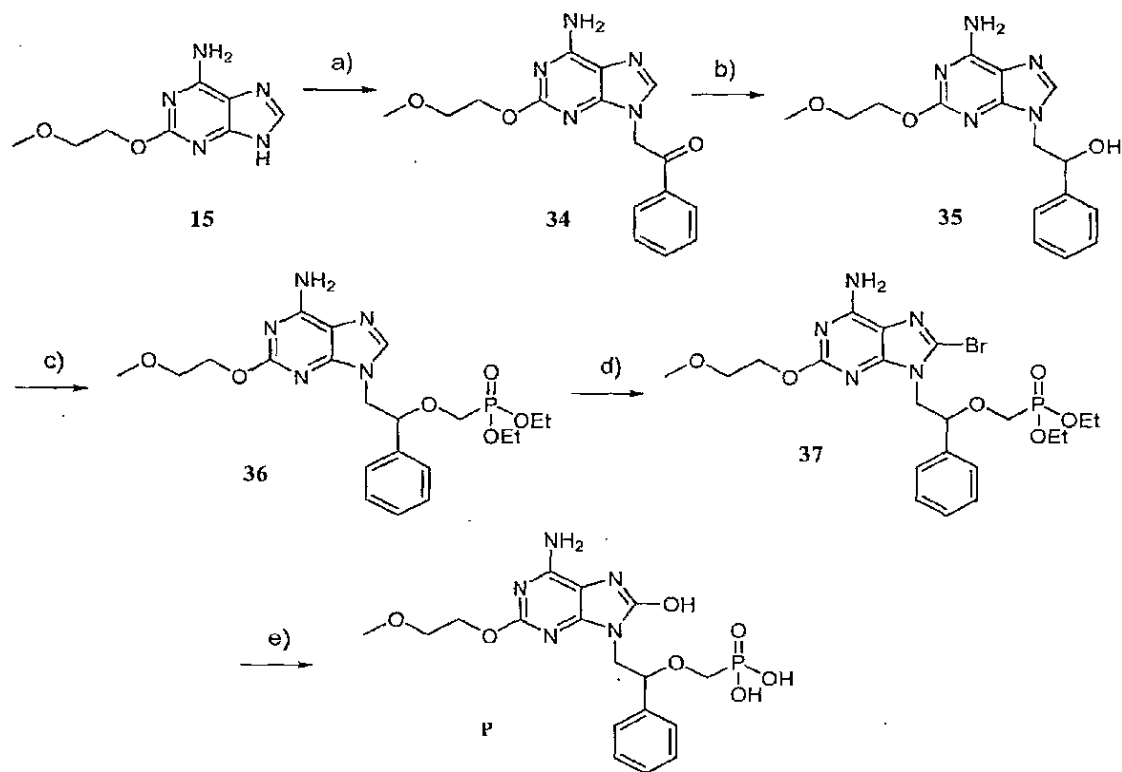
(実施例 P)

スキーム 2 5

【 0 7 0 6 】

40

【化 9 5】

a) K_2CO_3 , DMF, 70°C , $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Ph}$ b) NaBH_4 , THFc) $\text{Mg}(\text{O}-t\text{Bu})_2$, $\text{TsO}-\text{CH}_2-\text{P}(=\text{O})(\text{OEt})_2$, DMF, 75°C d) NBS, CH_3CN e) 1N HCl, マイクロ波, 150°C , 10分

工程 1：2-（6-アミノ-2-（2-メトキシエトキシ）プリン-9-イル）-1-フェニルエタノン（34）の調製

DMF（5 mL）中の6-アミノ-2-（2-メトキシエトキシ）アデニン（500 mg, 2.39 mmol）の懸濁液に K_2CO_3 （330 mg, 2.39 mmol）を加えた。次いで、2-ブロモアセトフェンを加え、その反応混合物を攪拌しながら30分間 70°C に加熱した。溶媒を真空下で除去し、残渣をブラインで洗浄した。水相をDCMで抽出し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、そして溶出剤としてDCM中のMeOHの線形勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィで精製した。

【0707】

【化 9 6】

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 3.40 (s, 3H), δ 3.72 (t, 2H), δ 4.45 (t, 2H), δ 5.58 (s, 2H), δ 5.67 (bs, 2H), δ 7.53-7.74 (m, 4H), δ 8.03 (s, 1H), δ 8.06 (s, 1H); MS: 328.2 (M+1), 326.0 (M-1).

工程 2：2-（6-アミノ-2-（2-メトキシエトキシ）プリン-9-イル）-1-フェニルエタノール（35）

THF中の、工程 1において調製したエタノン（60 mg, 0.18 mmol）の懸濁液に、室温の NaBH_4 を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応が完了した。溶媒を真空下で除去し、残渣を飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄した。水相をDCMで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、そして溶出剤としてDCM中のMeOHの線形勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィで精製した。

【0708】

10

20

30

40

【化 9 7】

¹H

NMR (CDCl₃) δ 3.36 (s, 3H), δ 3.68 (t, 2H), δ 4.07-4.38 (m, 4H), δ 5.12-5.14 (m, 1H), δ 6.36 (bs, 2H), δ 7.26-7.38 (m, 5H), δ 7.51 (s, 1H); MS: 330.1 (M+1).

実施例 O を調製する際に使用した手順に従って、他の工程を行った。

【0 7 0 9】

(2-(6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン-9-イル)-1-フェニルエトキシメチル) ホスホン酸ジエチルエステル (3 6)

10

【0 7 1 0】

【化 9 8】

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.09-1.16 (m, 6H), 3.30 δ (s, 3H), δ 3.38-3.63 (m, 4H), δ 3.84-3.98 (m, 4H), δ 4.14-4.34 (m, 4H), δ 4.65-4.71 (m, 1H), δ 6.57 (bs, 2H), δ 7.20-7.24 (m, 5H), δ 7.60 (s, 1H); MS: 480.2 (M+1).

(2-(6-アミノ-8-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン-9-イル)-1-フェニルエトキシメチル) ホスホン酸ジエチルエステル (3 7)

【0 7 1 1】

20

【化 9 9】

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.20-1.31 (m, 6H), δ 3.42-3.77 (m, 5H), δ 3.78 (t, 2H), δ 3.91-4.06 (m, 4H), δ 4.16-4.51 (m, 4H), δ 4.96-5.00 (m, 1H), δ 5.73 (bs, 2H), δ 7.30-7.40 (m, 5H); MS: 480.2 (M+1).

(2-(6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン-9-イル)-1-フェニルエトキシメチル) ホスホン酸 (実施例 P)

【0 7 1 2】

【化 1 0 0】

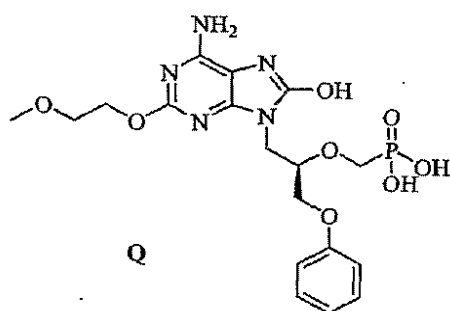
30

¹H NMR (CD₃OD): δ 3.42 (s, 3H), δ 3.45-3.59 (m, 2H), δ 3.74 (t, 2H), δ 3.92-4.22 (m, 2H), δ 4.41 (t, 2H), δ 4.93-4.98 (m, 1H), δ 7.30-7.43 (m, 5H); MS: 440.1 (M+1), 438.2 (M-1).

(実施例 Q)

【0 7 1 3】

【化 1 0 1】



40

(2-(6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-プリン-9-イル)-1-(R)-フェノキシメチル-エトキシメチル)-ホスホン酸 (実施例 Q) 工程 a) においてラセミの 2-エポキシ-3-フェノキシプロパンの代わりに R-2

50

ーエポキシー3-フェノキシプロパンを使用したことを除いて、実施例Oを調製するために使用した手順と同様の手順を使用して、実施例Qを調製した。鏡像異性的に純粋な2-エポキシー3-フェノキシプロパンを、Journal of Organic Chemistry, 1989, 54, 1295-1304に記載されている手順に従って、キラルなグリシジルトシレートから調製した。

【0714】

【化102】

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD) } \delta$

3.37 (s, 3H), δ 3.64 (t, 2H), δ 3.91-3.96 (m, 2H), δ 4.12-4.25 (m, 5H), δ 4.32 (t, 2H), δ

10

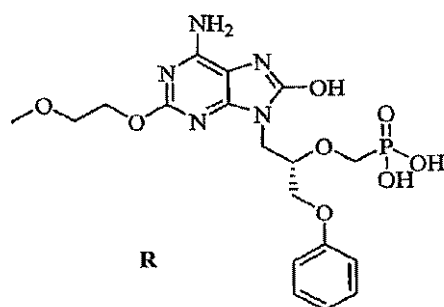
6.85-6.94 (m, 3H), δ 7.21-7.27 (m, 2H); $^{31}\text{P NMR (CD}_3\text{OD) } 18.48$ (s); MS: 470.2 (M+H) $^+$,

468.1 (M-1).

(実施例 R)

【0715】

【化103】



20

(2-(6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-プリン-9-イル)-1-(S)-フェノキシメチル-エトキシメチル)-ホスホン酸 (実施例 R)

工程 a) においてラセミの2-エポキシ-3-フェノキシプロパンの代わりにS-2-エポキシ-3-フェノキシプロパンを使用したことを除いて、実施例Oを調製するために使用した手順と同様の手順を使用して、実施例Rを調製した。鏡像異性的に純粋な2-エポキシ-3-フェノキシプロパンを、Journal of Organic Chemistry, 1989, 54, 1295-1304に記載されている手順に従ってキラルなグリシジルトシレートから調製した。

30

【0716】

【化104】

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD) } \delta$

3.37 (s, 3H), δ 3.65 (t, 2H), δ 3.91-3.96 (m, 2H), δ 4.12-4.25 (m, 5H), δ 4.32 (t, 2H), δ

6.85-6.94 (m, 3H), δ 7.21-7.27 (m, 2H); $^{31}\text{P NMR (CD}_3\text{OD) } \delta$ 18.62 (s); MS: 470.1

(M+H) $^+$, 468.1 (M-1).

40

(実施例 S および T)

シス-スチルベンオキシドまたはシクロペンテンオキシドをそれぞれ工程1において使用したことを除いて、実施例Oを調製するために使用した手順と同様の手順を使用して、実施例SおよびTを調製した。この2つの化合物(実施例SおよびT)および中間体のスペクトルデータを以下に列挙する。

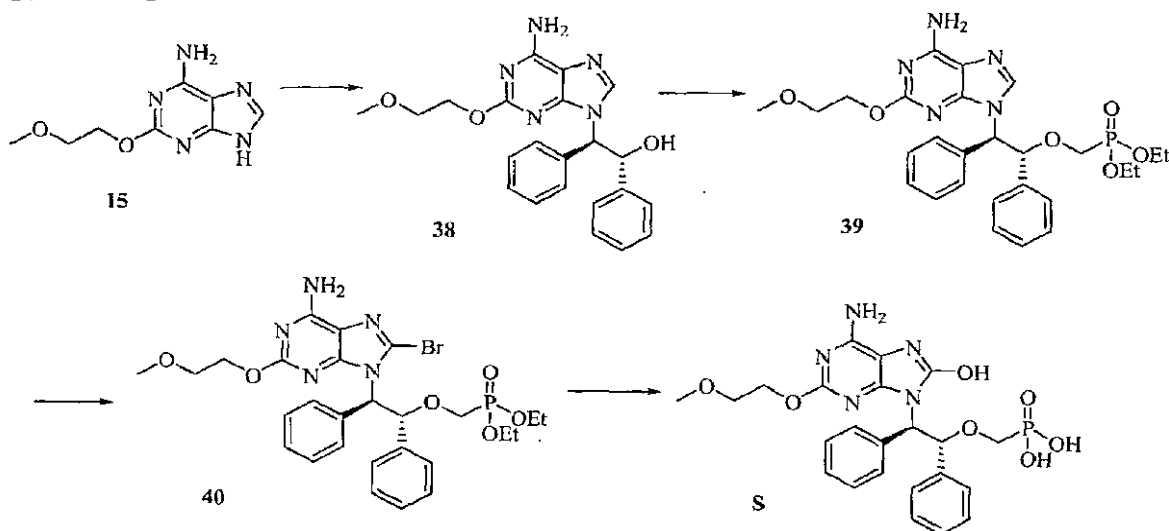
【0717】

スキーム 26

【0718】

50

【化 1 0 5】



2 - (6 - アミノ - 2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - プリン - 9 - イル) - 1 , 2 - ジフェニル - エタノール (3 8)

【 0 7 1 9 】

【化 1 0 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.42 (s, 3H), δ 3.73 (t, 2H), δ 4.41-4.44 (m, 1H), δ 5.75 (s, 2H), δ 5.88 (bs, 2H), δ 7.18-7.28 (m, 10H), δ 7.75 (s, 1H); MS: 406.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(2 - (6 - アミノ - 2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - プリン - 9 - イル) - 1 , 2 - ジフェニル - エトキシメチル) - ホスホン酸ジエチルエステル (3 9)

【 0 7 2 0 】

【化 1 0 7】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.21-1.29 (m, 6H), δ 3.42 (s, 3H), δ 3.57-3.74 (m, 5H), δ 3.95-4.04 (m, 4H), δ 4.37-4.42 (m, 2H), δ 5.56 (d, 1H), δ 5.76 (d, 1H), δ 5.93 (bs, 2H), δ 7.12-7.31 (m, 10H), δ 8.21 (s, 1H); MS: 554.1 ($\text{M}-1$).

(2 - (6 - アミノ - 8 - ブロモ - 2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - プリン - 9 - イル) - 1 , 2 - ジフェニル - エトキシメチル) - ホスホン酸ジエチルエステル (4 0)

【 0 7 2 1 】

【化 1 0 8】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.11-1.19 (m, 6H), δ 3.50 (s, 3H), δ 3.61 (d, 2H), δ 3.76-3.96 (m, 6H), δ 4.59-4.68 (m, 2H), δ 6.59 (d, 1H), δ 5.80 (bs, 2H), δ 6.15 (d, 1H), δ 7.14-7.37 (m, 10H); MS: 634.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(2 - (6 - アミノ - 8 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - プリン - 9 - イル) - 1 , 2 - ジフェニル - エトキシメチル) - ホスホン酸 (実施例 (Example) S)

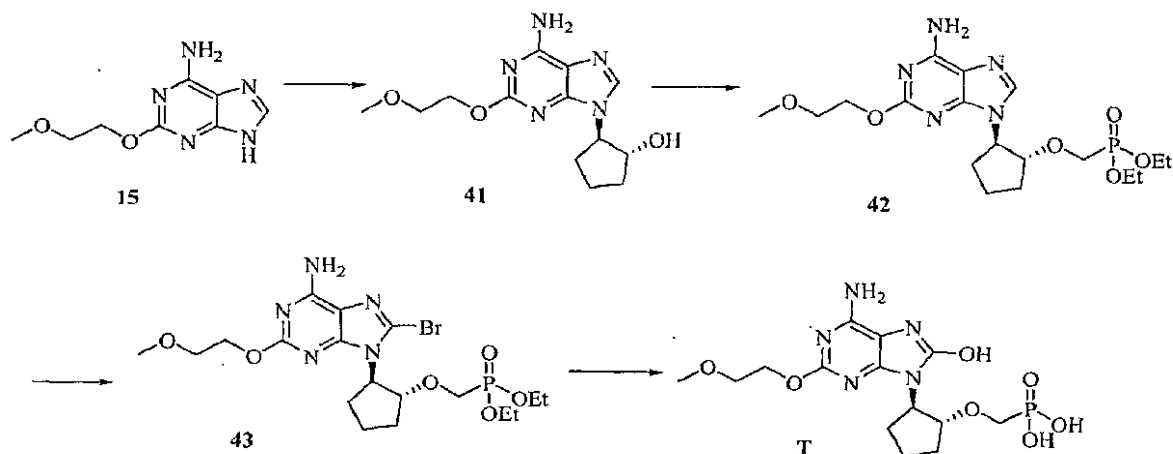
【 0 7 2 2 】

【化 1 0 9】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 3.45 (s, 3H), δ 3.48-3.57 (m, 2H), δ 3.82 (t, 2H), δ 4.60 (t, 3H), δ 5.56 (d, 1H), δ 5.92 (d, 1H), δ 7.16-7.41 (m, 10H); MS: 516.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 514.1 ($\text{M}-1$).

(実施例 T)

スキーム 27
 【0723】
 【化110】



2- (6-アミノ-2- (2-メトキシエトキシ) -プリン-9-イル) -シクロペンタノール (41)

【0724】
 【化111】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.82-2.27 (m, 6H), δ 2.46-2.49 (m, 1H), δ 3.44 (s, 3H), δ 3.77 (t, 2H), δ 4.37-4.41 (m, 1H), δ 4.44 (t, 2H), δ 4.48-4.53 (m, 1H), δ 5.80 (bs, 2H), δ 7.63 (s, 1H); MS: 294.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(2- (6-アミノ-2- (2-メトキシエトキシ) -プリン-9-イル) -シクロペンチルオキシメチル) -ホスホン酸ジエチルエステル (42)

【0725】
 【化112】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.25-1.30 (M, 4H), δ 1.84-2.34 (m, 6H), δ 3.45 (s, 3H), δ 3.73-3.80 (m, 4H), δ 4.05-4.11 (m, 2H), δ 4.44-4.49 (m, 3H), δ 4.68-4.69 (m, 1H), δ 5.78 (bs, 2H), δ 7.70 (s, 1H); MS: 444.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(2- (6-アミノ-8-ブロモ-2- (2-メトキシエトキシ) -プリン-9-イル) -シクロペンチルオキシメチル) -ホスホン酸ジエチルエステル (43)

【0726】
 【化113】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.23-1.30 (m, 4H), δ 1.82-2.36 (m, 6H), δ 3.45 (s, 3H), δ 3.64-3.76 (m, 2H), δ 3.77 (t, 2H), δ 4.04-4.13 (m, 2H), δ 4.45 (t, 2H), δ 4.73-4.78 (m, 2H), δ 5.77 (bs, 2H); MS: 522.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(2- (6-アミノ-8-ヒドロキシ-2- (2-メトキシエトキシ) -プリン-9-イル) -シクロペンチルオキシメチル) -ホスホン酸 (実施例 T)

【0727】

【化 1 1 4】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 1.81-1.87 (m, 2H), δ 1.95-2.13 (m, 2H), δ 2.18-2.28 (m, 2H), δ 3.41 (s, 3H), δ 3.60-3.71 (m, 2H), δ 3.74 (t, 2H), δ 4.43 (t, 2H), δ 4.59-4.68 (m, 2H); MS: 404.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 403.1 ($\text{M}-1$).

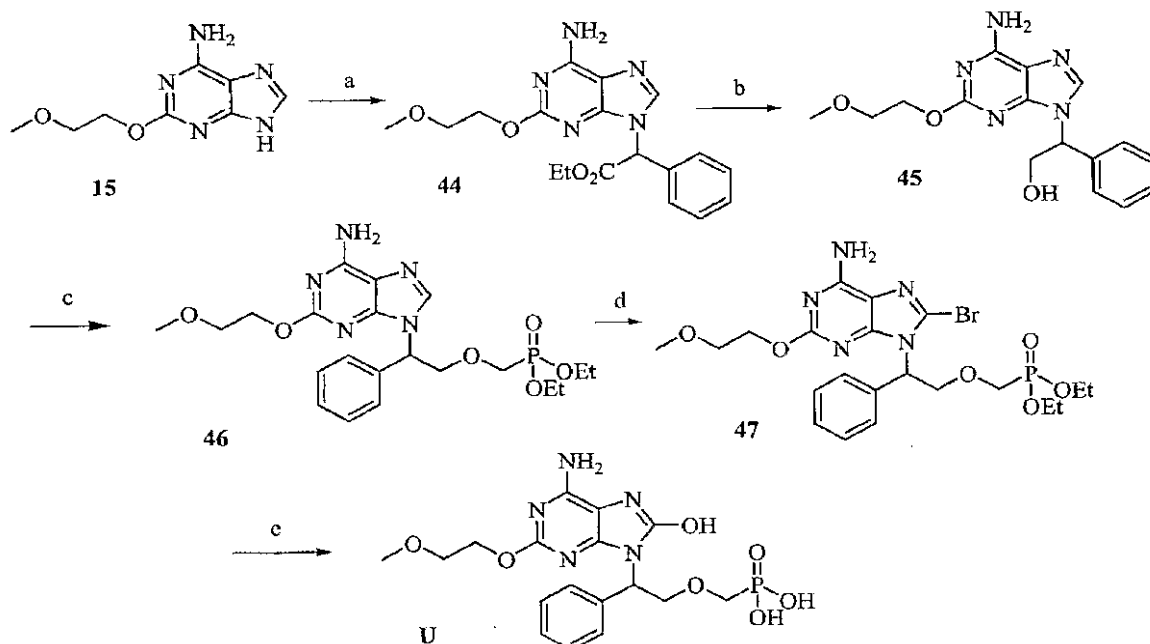
(実施例 U)

スキーム 2 8

【 0 7 2 8】

【化 1 1 5】

10



20

- a) $\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{Et}$, K_2CO_3 , DMF b) LAH, THF, 0°C c) $\text{Mg}(\text{O}-t\text{Bu})_2$, $\text{TsO}-\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$, DMF, 75°C
 d) NBS, ACN e) 1N HCl, マイクロ波 150°C , 15分

30

工程 1: (6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)-プリン-9-イル)-フェニル酢酸エチルエステル (44) の合成

DMF (5 ml) 中の 2-メトキシエトキシアデニン (500 mg, 2.39 mmol) の懸濁液に、 K_2CO_3 (329 mg, 2.39 mmol) および α -ブロモフェニル酢酸エチル (460 μl , 2.68 mmol) を加えた。その反応混合物を 70°C で 2 時間反応させた。その反応混合物を水で洗浄し、DCM で抽出した。有機層 (organic layer) を Na_2SO_4 で乾燥した。次いで、有機層を濾過し、濃縮し、そして線形勾配において溶媒としてジクロロメタン (dichloromethane) および MeOH を使用するシリカゲルカラムで精製した。

40

【 0 7 2 9】

【化 1 1 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.31 (t, 3H), δ 3.45 (s, 3H), δ 3.78 (t, 2H), δ 4.29-4.33 (m, 2H), δ 4.51 (t, 2H), δ 5.83 (bs, 2H), δ 7.41-7.42 (m, 5H), δ 7.78 (s, 1H); MS: 372.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 370.1 ($\text{M}-1$).

工程 2: 2-(6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)-プリン-9-イル)-2-フェニルエタノール (45) の合成

上で調製したエステル (360 mg, 0.89 mmol) の THF (5 ml) 溶液に、

50

0℃のLAH(101mg, 2.67mmol)を一度に加えた。反応が終了するまで、その反応混合物を0℃で半時間攪拌した。その反応物を数滴の1N HClでクエンチし、次いで、水で洗浄し、そしてジクロロメタンで抽出した。その有機物をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、そして線形勾配において溶媒としてジクロロメタンおよびMeOHを使用するシリカゲルクロマトグラフィで精製することにより、260mgの生成物を得た。

【0730】

【化117】

¹H NMR (CDCl₃): δ 3.42 (s, 3H), δ 3.76 (t, 2H), δ 4.32

10

(d, 2H), δ 4.52-4.59 (m, 3H), δ 7.37-7.43 (m, 5H); MS: 372.1 (M+H)⁺.

(2-(6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)-プリン-9-イル)-2-フェニルエトキシメチル)-ホスホン酸ジエチルエステル(46)

【0731】

【化118】

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.24-1.28 (m, 6H), δ 3.43 (s, 3H), δ 3.75 (t, 2H), δ 3.81-3.87 (m, 2H), δ 4.03-4.09 (m, 4H), δ 4.20-4.23 (M, 1H), δ 4.17 (t, 2H), δ 4.56-4.60 (m, 1H), δ 5.84-5.87 (m, 1H), δ 5.88 (bs, 2H), δ 7.34-7.36 (m, 5H), δ 7.92 (s, 1H); MS: 480.1 (M+H)⁺.

20

(2-(6-アミノ-8-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)-プリン-9-イル)-2-フェニルエトキシメチル)-ホスホン酸ジエチルエステル(47)

【0732】

【化119】

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.22-1.27 (m, 6H), δ 3.45 (s, 3H), δ 3.82-3.85 (m, 2H), δ 3.99-4.07 (m, 4H), δ 4.30-4.34 (m, 1H), δ 4.48 (t, 2H), δ 5.11 (t, 1H), δ 5.82-5.85 (m, 3H), δ 7.28-7.36 (m, 3H), δ 7.47-7.49 (m, 2H); MS: 558.0 (M+H)⁺.

(2-(6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-プリン-9-イル)-2-フェニルエトキシメチル)-ホスホン酸(実施例U)

30

【0733】

【化120】

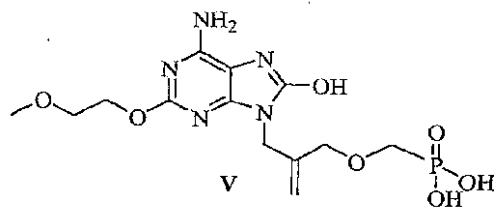
¹H NMR (CD₃OD) δ 3.40 (s, 3H), δ 3.72 (t, 2H), δ 3.77-3.79 (q, 2H), δ 4.20-4.23 (q, 1H), δ 4.42 (t, 3H), δ 4.90-4.94 (m, 2H), δ 5.70-5.74 (q, 1H), δ 7.30-7.36 (m, 3H), δ 7.52 (d, 2H); MS: 440.1 (M+H)⁺, 438.1 (M-1).

(実施例V)

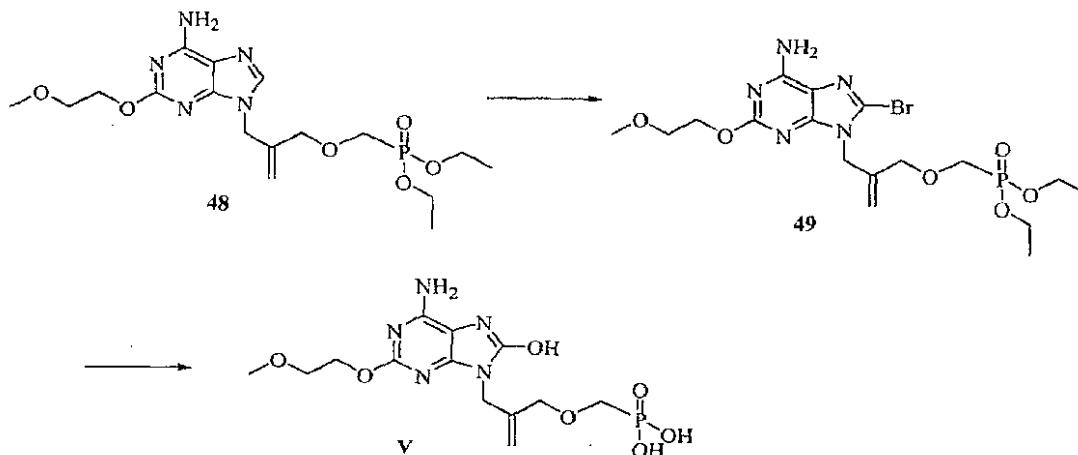
【0734】

40

【化 1 2 1】



スキーム 29



10

20

(2-(6-アミノ-2-(2-メトキシエトキシ)-プリン-9-イルメチル)-アリルオキシメチル)-ホスホン酸ジエチルエステル (48)

スキーム 28 に示される手順と同様の手順を使用し、対応する臭化物を用いて化合物 15 をアルキル化することによって化合物 48 を調製した。

【0735】

【化 1 2 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.35 (t, 3H), δ 3.42 (s, 3H), δ 3.73 (s, 2H), δ 3.76 (s, 2H), δ 4.06 (s, 2H), δ 4.13-4.23 (m, 4H), δ 4.45 (t, 2H), δ 4.75 (t, 2H), δ 4.75 (s, 2H), δ 5.02 (s, 1H), δ 5.24 (s, 1H), δ 5.94 (bs, 2H), δ 7.71 (s, 1H).

30

(2-(6-アミノ-8-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)-プリン-9-イルメチル)-アリルオキシメチル)-ホスホン酸ジエチルエステル (49)

【0736】

【化 1 2 3】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.34 (t, 6H), δ 3.41 (s, 3H), δ 3.70-3.79 (m, 4H), δ 4.13-4.23 (m, 6H), δ 4.43 (t, 2H), δ 4.72 (s, 3H), δ 5.21 (s, 1H), δ 6.04 (s, 2H); MS: 508.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(2-(6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-プリン-9-イルメチル)-アリルオキシメチル)-ホスホン酸 (実施例 V)

40

【0737】

【化 1 2 4】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 3.39 (s, 3H), δ 3.67-3.73 (m, 4H), δ 4.17 (s, 2H), δ 4.40 (t, 2H), δ 4.47 (s, 2H), δ 4.88 (s, 1H, CD_3OD 中の H_2O ピークにより覆われる), δ 5.21 (s, 1H); MS: 390.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 388.0 ($\text{M}-1$).

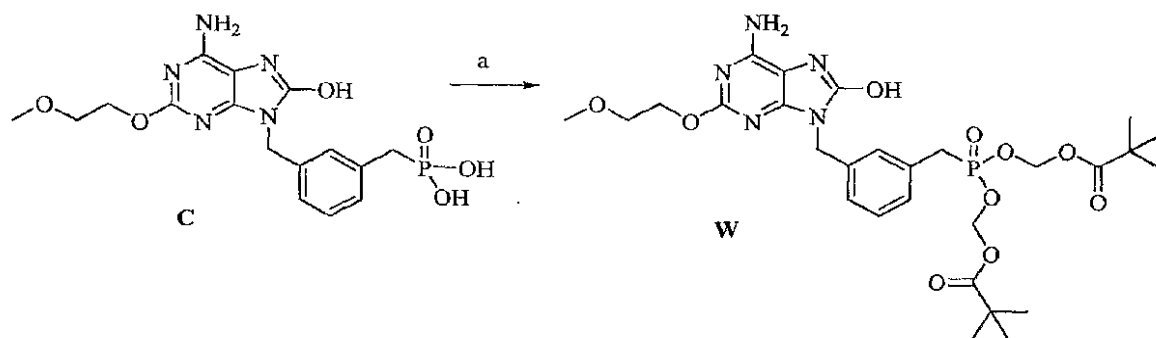
(実施例 W)

スキーム 30

50

【0738】

【化125】



10

a) N, N'-ジシクロヘキシル-4-モルホリン-カルボキサミジン、ピバル酸クロロメチル、DMF、60℃。

【0739】

2, 2-ジメチル-プロピオン酸 (3-(6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシ-エトキシ)-プリン-9-イルメチル)-ベンジル)-ホスフィノイルオキシメチルエステル (実施例W) の合成

DMF (2 ml) 中の、(3-(6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシ-エトキシ)-プリン-9-イルメチル)-ベンジル)-ホスホン酸 (実施例C) (50 mg, 0.12 mmol) の懸濁液に、N, N'-ジシクロヘキシル-4-モルホリン-カルボキサミジン (71 mg, 0.24 mmol) およびピバル酸クロロメチル (90 μl, 0.60 mmol) を加えた。その反応混合物を60℃で一晩攪拌した。その反応混合物を、溶媒として水中の5-95%アセトニトリルの勾配で溶出するC18カラムにおける分取HPLCで精製した。

20

【0740】

【化126】

¹H NMR (CDCl₃,

300 MHz) δ 1.19 (s, 18H), δ 3.21 (d, 2H), δ 3.41 (s, 3H), δ 3.72 (t, 3H), δ 4.44 (s, 2H), δ 5.01 (s, 2H), δ 5.59 (d, 4H), δ 5.77 (bs, 2H), δ 7.18-7.34 (m, 4H), δ 10.43 (bs, 1H); ³¹P

30

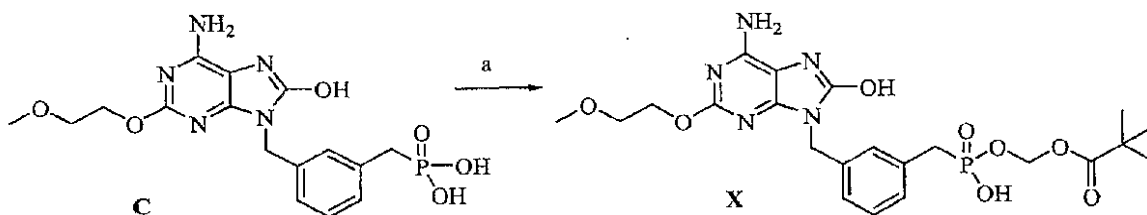
NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 27.18 (s); MS: 638.2 (M+H)⁺.

(実施例X)

スキーム31

【0741】

【化127】



40

a) ジイソプロピルエチルアミン (diisopropylethyl amine)、ピバル酸クロロメチル (chloromethyl pivalate)、DMF、60℃。

【0742】

2, 2-ジメチル-プロピオン酸 (3-(6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシ-エトキシ)-プリン-9-イルメチル)-ベンジル)-ヒドロキシ-ホスフィノ

50

イルオキシメチルエステル (X) の合成

DMF中の(3-(6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-プリン-9-イルメチル)-ベンジル)-ホスホン酸(実施例C)(50mg, 0.12mmol)の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(110μl, 0.60mmol)およびピバル酸クロロメチルを加えた。その反応混合物を60℃で撹拌した。6時間後にLC/MSで反応物を確認した後、約60%の出発物質が、所望の生成物に変換していた。その生成物を、溶媒として水中の5-95%アセトニトリルの勾配で溶出する、C18カラムにおける分取HPLCで単離した。

【0743】

【化128】

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.21 (s, 9H), δ 3.01 (d, 2H), δ 3.39 (s, 3H), δ 3.17 (t, 3H), δ 4.42 (t, 3H), δ 4.92 (s, 2H), δ 5.60 (d, 2H), δ 7.17-7.37 (m, 4H), δ 10.64 (s, 1H); MS: 524.1(M+H)⁺, 531.9 (M-1).

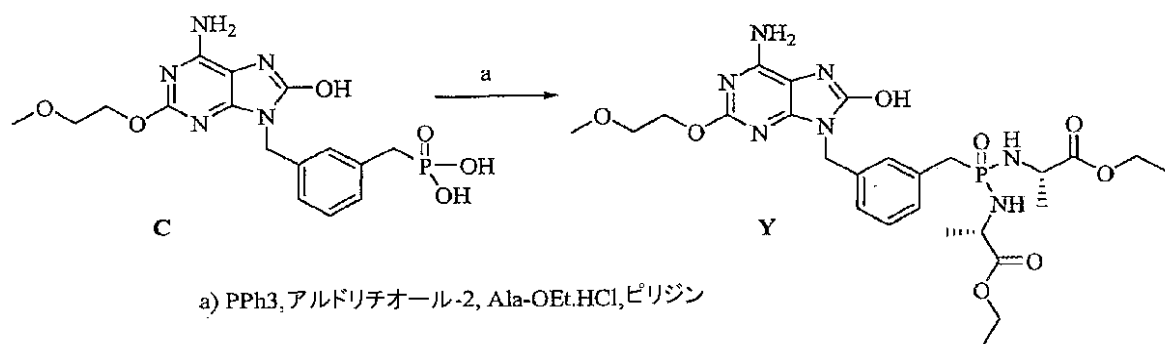
(実施例Y)

スキーム32

【0744】

【化129】

20



実施例Yの合成

30

ピリジン中のL-アラニンエチルエステルヒドロクロリド(56mg, 0.36mmol)の溶液に、リン酸トリフェニル(190mg, 0.72mmol)、アルドリチオール-2(160mg, 0.72mmol)および(3-(6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-プリン-9-イルメチル)-ベンジル)-ホスホン酸(30mg, 0.073mmol)を加えた。その反応混合物を60℃で4時間撹拌した。反応が完了した後、 NaHCO_3 (60mg)を加え、混合物をRTで10分間撹拌した。溶媒を除去し、残渣をDCMに溶解し、4gのシリカゲルカラムで精製した。そのカラムを50%EtOAc/ヘキサンで溶出することにより、すべての黄色を洗い流した。次いで、その生成物を20%EtOH/EtOAcで溶出した。生成物(実施例Y)を含む分画を濃縮し、そして水中の5-100%アセトニトリルを使用する分取HPLCで再度精製した。

40

【0745】

【化 1 3 0】

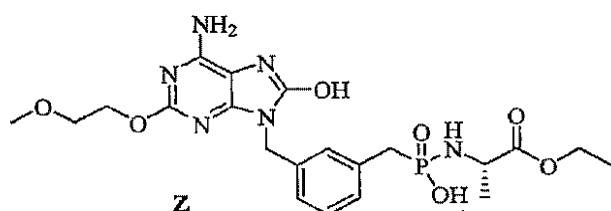
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.20 (t, 6H), δ 1.27-1.34 (m, 6H), δ 3.14 (d, 2H), δ 3.28-3.44 (m, 5H), δ 3.71 (t, 2H), δ 3.87-3.98 (M, 2h), δ 4.08-4.14 (M, 4H), δ 4.43 (t, 2H), δ 4.97 (s, 2H), δ 5.99 (bs, 2H), δ 7.16-7.40 (m, 4H), δ 10.54 (s, 1H); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 25.65 (s); MS: 608.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 606.2 ($\text{M}-1$).

実施例 Z を上の反応物から単離した。

10

【 0 7 4 6】

【化 1 3 1】



【 0 7 4 7】

【化 1 3 2】

20

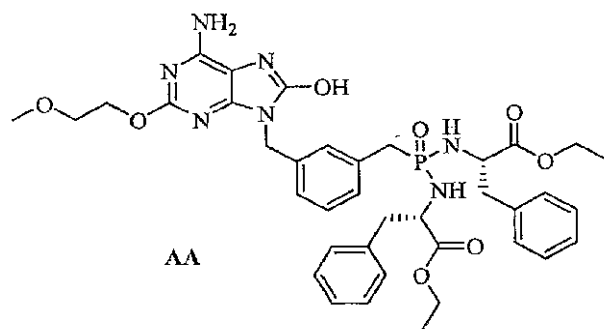
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.33 (t, 3H), δ 1.50 (d, 3H), δ 3.01 (d, 2H), δ 3.39 (s, 3H), δ 3.70 (t, 2H), δ 3.92 (m, 1H), δ 4.05-4.29 (m, 4h), δ 4.46 (s, 2H), δ 4.90 (s, 2H), δ 7.16-7.40 (m, 4H); MS: 509.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 507.0 ($\text{M}-1$).

(実施例 A A および A B)

様々なアミノ酸を反応中に使用したことを除いて、実施例 Y を調製するために使用した手順と同様の手順を使用して、実施例 A A および A B を調製した。

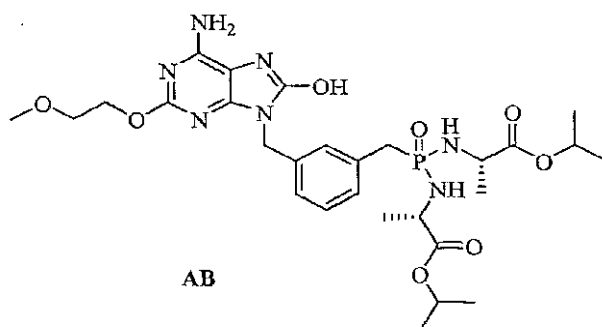
【 0 7 4 8】

【化 1 3 3】



10

^1H NMR (CD_3OD , 300MHz): δ 1.11-1.19 (q, 6H), δ 2.62-2.99 (m, 6H), δ 3.38 (s, 3H), δ 3.69 (t, 2H), δ 3.80-4.19 (m, 6H), δ 4.38 (t, 2H), δ 4.95 (s, 2H), δ 6.88-7.36 (m, 14H); ^{31}P NMR (CD_3OD , 300MHz): δ 25.25 (s); MS: 760.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 758.2 ($\text{M}-1$).



20

^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 1.15-1.28 (m, 18H), δ 3.15 (d, 2H), δ 3.39 (s, 3H), δ 3.70-3.76 (m, 3H), δ 3.82-3.88 (m, 1), δ 4.44 (t, 2H), δ 4.88-4.96 (m, 2H), δ 4.98 (s, 2H), δ 7.27-7.39 (m, 4H); ^{31}P NMR (CD_3OD , 300MHz): 27.14 (s); MS: 636.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 634.2 ($\text{M}-1$).

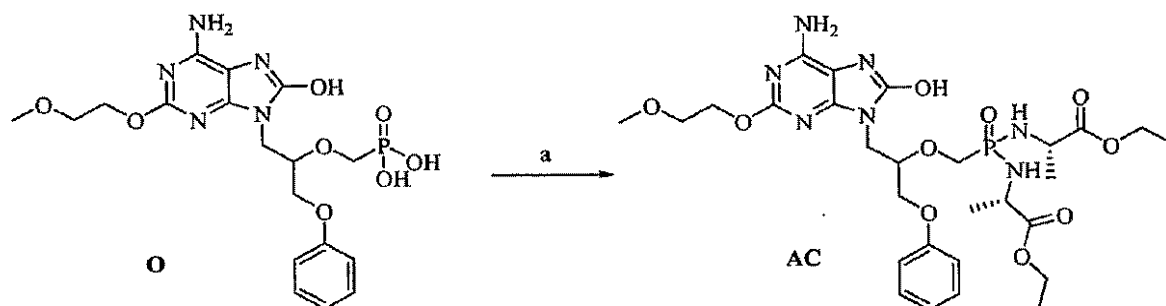
30

(実施例 A C)

スキーム 3 3

【0 7 4 9】

【化 1 3 7】



40

a) PPh_3 、アルドリチオール-2、 $\text{Ala-OEt} \cdot \text{HCl}$ 、ピリジン。

【0 7 5 0】

実施例 (Example) AC の合成

ピリジン (2 ml) 中の L-アラニンエチルエステルヒドロクロリド (37 mg, 0.24 mmol) の溶液に、トリフェニルリン酸 (256 mg, 0.98 mmol)、アル

50

ドリチオール-2 (440 mg, 0.98 mmol) および (2-(6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-プリン-9-イル)-1-フェノキシメチル-エトキシメチル)-ホスホン酸 (実施例 O) (23 mg, 0.049 mmol) を加えた。その反応混合物を 60 °C で 4 時間攪拌し、そして r t に冷却した。NaHCO₃ (50 mg) をその反応混合物に加え、そしてそれを r t で 10 分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をジクロロメタンに溶解した。混合物を 4 g のシリカゲルクロマトグラフィで精製した。そのカラムを 50 % EtOAc / ヘキサンで溶出することにより、黄色不純物を除去した。次いで、所望の生成物を 20 % EtOH / EtOAc で溶出した。生成物 (実施例 A C) を含む分画を濃縮し、そして水中の 5-100 % アセトニトリルによる分取 HPLC で精製した。

10

【0751】

【化138】

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ

1.19-1.22 (m, 6H), δ 1.35-1.38 (m, 6H), δ 3.38 (s, 3H), δ 3.54-3.64 (m, 2H), δ 3.87-4.30

(m, 18H), δ 5.99 (s, 2H), δ 6.87-7.26 (m, 5H), δ 10.52 (d, 1H); ³¹P NMR (CDCl₃,300 MHz): δ 22.26 (s), δ 22.33 (s); MS: 668.2 (M+H)⁺, 666.2 (M-1).

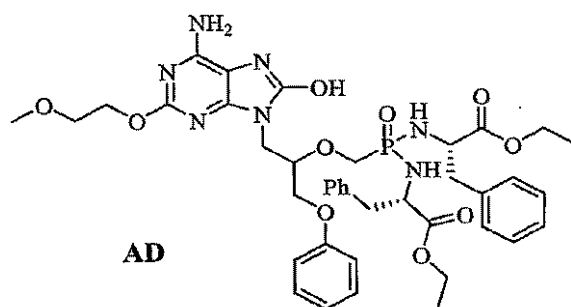
(実施例 A D、A E および A F)

様々なアミノ酸エステルを反応において使用したことを除いて、スキーム 32 に示される手順と同様の手順を使用して、実施例 A D、A E および A F を調製した。

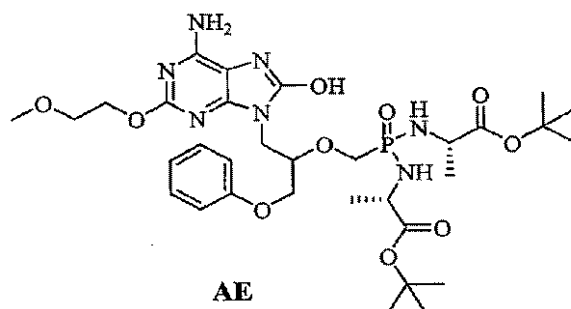
20

【0752】

【化 1 3 9】



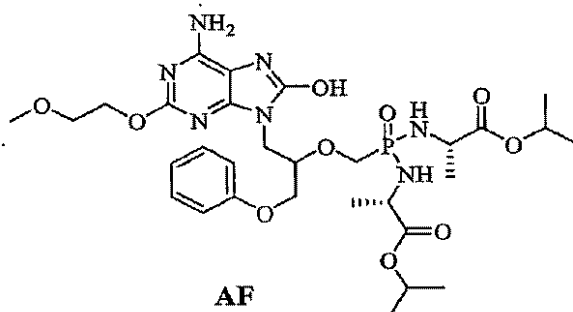
^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 1.10-1.21 (m, 6H), (2.72-3.05 (m, 4H), δ 3.36 (d, 3H), δ 3.43-3.74 (m, 4H), δ 3.93-4.14 (m, 11H), δ 4.27-4.31 (m, 2H), (6.84-7.28 (m, 15H); ^{31}P NMR (CD_3OD , 300MHz): (23.17 (s), (23.25 (s); MS: 820.3 (M+H) $^+$, 818.3 (M-1).



^1H NMR (CD_3OD , 300MHz): (1.30 (s, 3H), (1.32 (s, 3H), (1.42 (s, 9H), (1.45 (s, 9H), (3.37 (s, 3H), (3.65 (t, 3H), (3.78-3.87 (m, 2H), (3.95-3.98 (m, 2H), (4.12-4.16 (m, 2H), (4.20-4.24 (m, 2H), (4.21-4.33 (m, 2H), (6.90-6.95 (m, 3H), (7.23-7.28 (m, 2H); ^{31}P NMR (CD_3OD , 300MHz): (23.55 (s), (23.75 (s); MS: 724.2 (M+H) $^+$, 722.2 (M-1).

【 0 7 5 3】

【化 1 4 0】



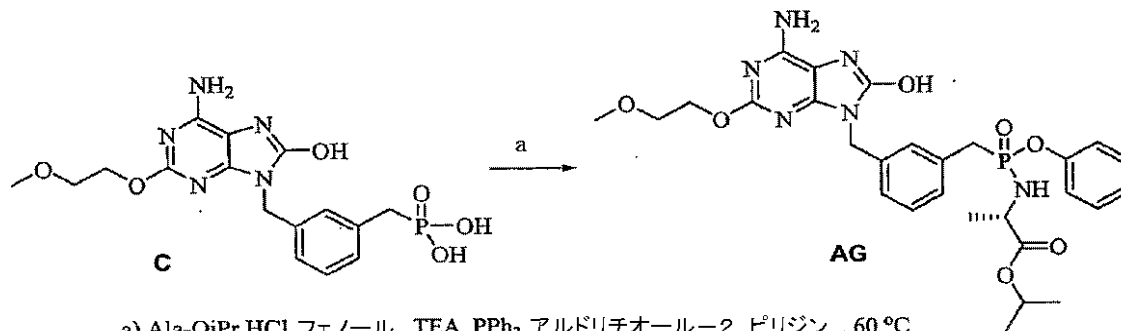
^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) (1.19-1.24 (m, 12H), (1.31-1.34 (m, 6H), (3.37 (d, 3H), (3.63-3.67 (m, 2H), (3.90-4.00 (m, 4H), (4.12-4.15 (m, 3H), (4.32-4.34 (m, 2H), (4.90-4.97 (m, 2H), (6.90-6.96 (m, 3H), (7.23-7.28 (m, 2H); ^{31}P NMR (CD_3OD , 300MHz): (23.52 (s), (23.74 (s); MS: 696.2 (M+H) $^+$, 694.1 (M-1).

(実施例 A G)

スキーム 3 4

【0754】

【化141】



10

実施例 AG の合成

ピリジン (2 ml) 中の (3-((6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-((2-メトキシエトキシ)-プリン-9-イルメチル)-ベンジル)-ホスホン酸 (40 mg, 0.098 mmol) の溶液に、L-アラニンイソプロピルエステルヒドロクロリド (33 mg, 0.19 mmol)、トリエチルアミン (170 μl, 1.16 mmol)、フェノール (46 mg, 4.85 mmol)、トリフェニルリン酸 (180 mg, 0.69 mmol) を加えた。その反応混合物を 60 °C で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣をジクロロメタンに溶解し、4 g のシリカゲルクロマトグラフィを使用して精製した。そのカラムを 50 % EtOAc / ヘキサンで溶出することにより、黄色不純物を洗い流し、次いで、生成物を 20 % EtOH / EtOAc で溶出した。生成物 (実施例 AG) を含む有機分画を濃縮し、そして水中の 5-10 % アセトニトリルを使用する分取 HPLC で再度精製した。

20

【0755】

【化142】

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): (1.12-1.17 (m, 9H), (3.38 (s, 3H), (3.49-3.53 (m, 1H), (3.70 (t, 2H), (3.88-3.92 (m, 1H), (4.45 (t, 2H), (4.89-4.94 (m, 1H), (4.99 (s, 2H), (6.26 (bs, 1H), (7.00-7.46 (m, 9H), (10.41 (s, 1H); ¹H NMR (CD₃OD): (1.00-1.20 (m, 9H), (3.34-3.38 (m, 5H), (3.69 (t, 2H), (3.72-3.81 (m, 1H), (4.41 (t, 3H), (4.86 (m, 1H), (5.00 (s, 2H), (6.98-7.41 (m, 9H); ³¹P NMR (CDCl₃, 300MHz): (27.06 (s), (27.11 (s); ³¹P NMR (CD₃OD): (28.36 (s), (28.76 (s); MS: 599.2 (M+H)⁺, 597.2 (M-1);

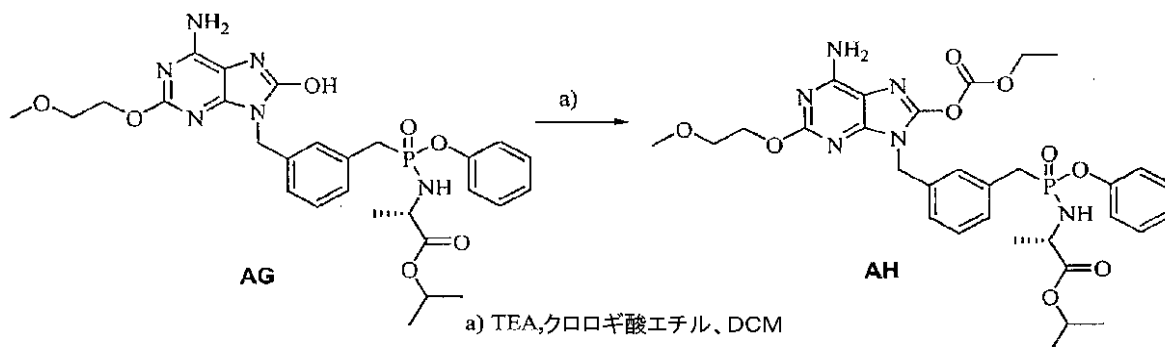
30

(実施例 AH)

スキーム 35

【0756】

【化143】



40

実施例 AH の合成

50

ジクロロメタン (0.5 ml) 中の化合物 A H (5.7 mg, 0.0096 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (30 μ l) およびクロロギ酸エチル (20 μ l) を加えた。その反応混合物を rt で 10 分間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を DMF に溶解し、そして水中の 5-100% アセトニトリルを使用する分取 HPLC で精製した。

【0757】

【化144】

¹H

NMR (CDCl₃): (1.10-1.20 (m, 9H), (1.22-1.46 (m, 3H), (3.13-3.36 (m, 4H), (3.41 (s, 3H), (3.71 (t, 2H), (3.92-4.00 (m, 1H), (4.42-4.50 (m, 4H), (4.86-4.99 (m, 3H), (7.01-7.52 (m, 9H); ³¹P NMR (CDCl₃): (25.61 (s), (25.86 (s); MS: 671.2 (M+H)⁺.

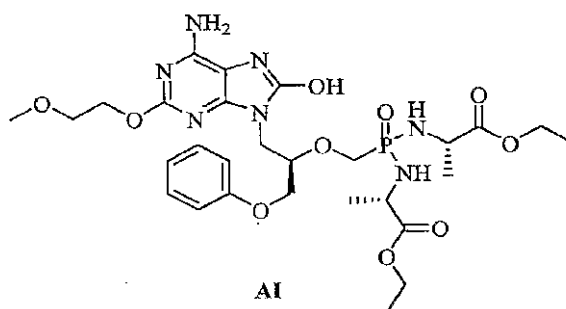
10

(実施例 A I、A J、A K、A L、A M、A N、A O および A P)

実施例 A C を調製するために使用した手順と同様の手順を使用して、実施例 A I、A J、A K、A L、A M、A N、A O および A P を、キラルなホスホン酸である実施例 Q および R から調製した。

【0758】

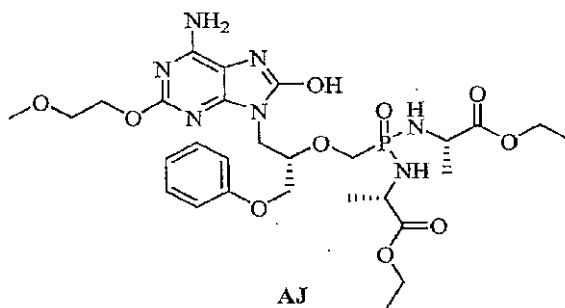
【化145】



20

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 1.19-1.27 (m, 6H), (1.32-1.36 (m, 6H), (3.37 (s, 3H), (3.65 (t, 2H), (3.90-4.00 (m, 4H), (4.03-4.23 (m, 9H), (4.32 (t, 2H), (6.89-6.96 (m, 3H), (7.23-7.29 (m, 2H); ³¹P NMR (CD₃OD, 300MHz): (23.58; MS: 668.2 (M+H)⁺; 666.2 (M-1).

30

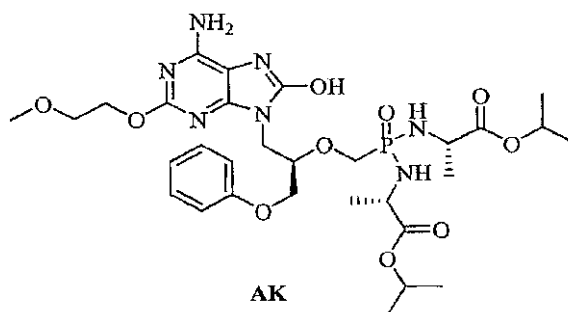


40

¹H NMR (CD₃OD, 300MHz): (1.20-1.27 (m, 6H), (1.33-1.36 (m, 6H), (3.38 (s, 3H), (3.65 (t, 2H), (3.93-4.01 (m, 4H), (4.07-4.16 (m, 7H), (4.20-4.28 (m, 2H), (4.32 (t, 2H), (6.89-6.96 (m, 3H), (7.26 (t, 2H); ³¹P NMR (CD₃OD, 300MHz): (23.84; MS: 668.1 (M+H)⁺, 666.1 (M-1).

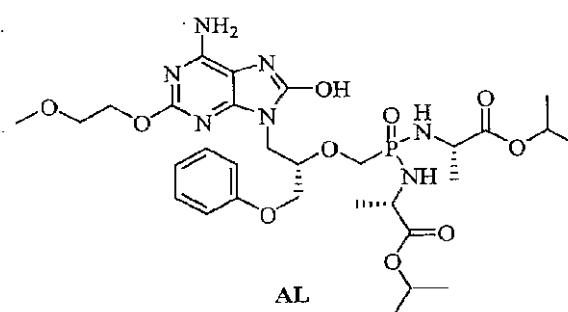
【0759】

【化 1 4 6】



^1H NMR (CD_3OD , 300MHz): (1.19-1.22 (m, 12H), (1.24-1.34 (m, 6H), (3.37 (s, 3H), (3.65 (t, 2H), (3.85-4.00 (m, 4H), (4.12-4.15 (m, 3H), (4.20-4.24 (m, 2H), (4.31 (t, 2H), (4.88-4.99 (M, 2H), (6.90-6.95 (m, 3H), (7.26 (t, 2H); ^{31}P NMR (CD_3OD , 300MHz): (23.54; MS: 696.1 (M+H) $^+$, 694.2 (M-1).

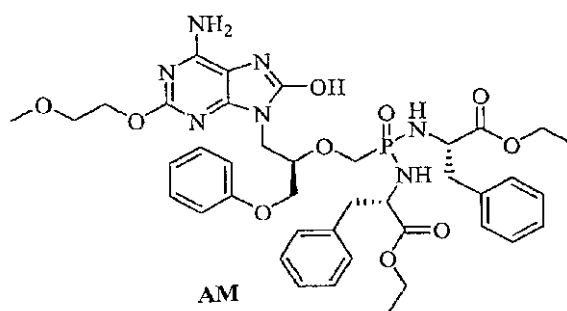
10



^1H NMR (CD_3OD , 300MHz): (1.20-1.24 (m, 12H), (1.32-1.35 (m, 6H), (3.38 (s, 3H), (3.66 (t, 2H), (3.90-4.01 (m, 4H), (4.09-4.15 (m, 3H), (4.20-4.25 (m, 2H), (4.32 (t, 2H), (4.90-4.99 (m, 2H), (6.90-6.96 (m, 3H), (7.26 (t, 2H); ^{31}P NMR (CD_3OD , 300MHz): (23.77; MS: 696.1 (M+H) $^+$, 694.1 (M-1).

20

30

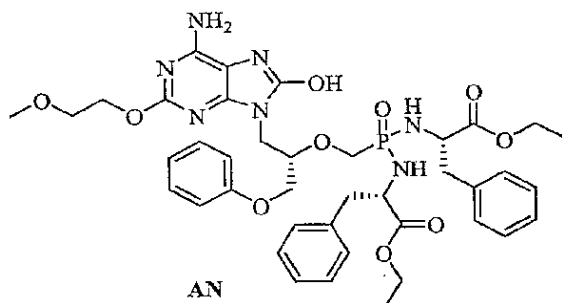


40

【 0 7 6 0】

【化 1 4 7】

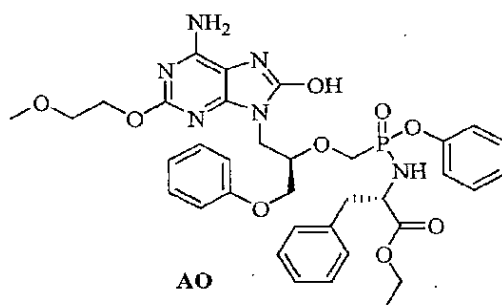
^1H NMR (CD_3OD , 300MHz): (1.11-1.22 (m, 6H), (2.73-3.04 (m, 4H), (3.36 (s, 3H), (3.49-3.55 (m, 2H), (3.64 (t, 2H), (3.98-4.17 (m, 11H), (4.29 (t, 2H), (6.84-6.93 (m, 3H), (7.10-7.28 (m, 12H); ^{31}P NMR (CD_3OD , 300MHz): (23.16; MS: 820.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 818.2 ($\text{M}-1$).



10

^1H NMR (CD_3OD , 300MHz): (1.14-1.20 (m, 6H), (2.72-3.07 (m, 4H), (3.36 (s, 3H), (3.43-3.74 (m, 4H), (3.95-4.15 (m, 11H), (4.27-4.29 (m, 2H), (6.86-6.96 (m, 3H), (7.09-7.29 (m, 12H); ^{31}P NMR (CD_3OD , 300MHz): (23.24; MS: 820.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 818.2 ($\text{M}-1$).

20

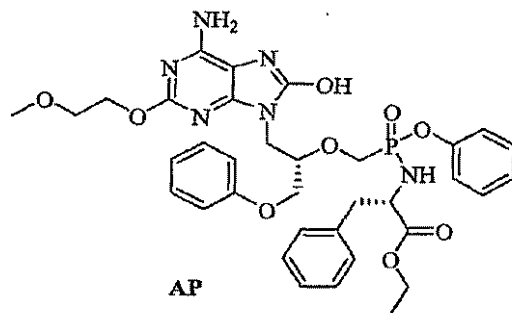


30

^1H NMR (CD_3OD , 300MHz): δ 1.16 (d, 6H), δ 1.25 (d, 3H), δ 3.37 (s, 3H), δ 3.96-4.33 (m, 10H), δ 4.90-4.91 (m, partly covered by water peak, 1H), δ 6.92-7.32 (m, 10H); ^{31}P NMR (CD_3OD , 300MHz): δ 24.26; MS: 659.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 657.1 ($\text{M}-1$).

【 0 7 6 1】

【化 1 4 8】



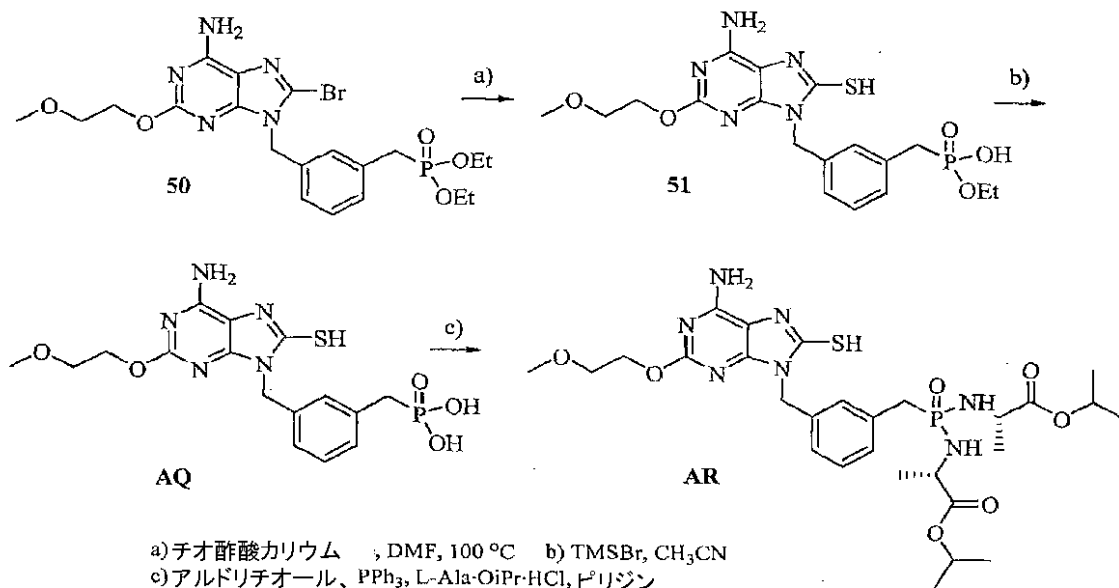
^1H NMR (CD_3OD , 300MHz): δ 1.16-1.20 (m, 6H), δ 1.25 (d, 3H), δ 3.37 (s, 3H), δ 3.65 (t, 2H), δ 3.94-4.25 (m, 7H), δ 4.30-4.33 (m, 3H), δ 4.90-4.91 (m, 弱いピークにより部分的に覆われる, 1H), δ 6.92-7.29 (m, 10H); ^{31}P NMR (CD_3OD , 300MHz): δ 23.36 (s), δ 24.55 (s); MS: 659.2 (M+H) $^+$, 657.1 (M-1).

(実施例 A Q および A R)

スキーム 3 6

【0 7 6 2】

【化 1 4 9】



工程 1 : (3-(6-アミノ-8-メルカプト-2-(2-メトキシエトキシ)-プリン-9-イルメチル)-ベンジル)-ホスホン酸モノエチルエステル (51) の合成

DMF (2 ml) 中の (3-(6-アミノ-8-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)-プリン-9-イルメチル)-ベンジル)-ホスホン酸ジエチルエステル (50) (180 mg, 0.34 mmol) の溶液に、チオ酢酸カリウム (778 mg, 6.8 mmol) を加えた。その反応混合物を 100 °C で 24 時間攪拌した。rt に冷却した後、その反応混合物を濾過し、そして水中のアセトニトリル (acetonitrile) の 5 % から 95 % の線形勾配を使用する逆相分取 HPLC で精製した。

【0 7 6 3】

【化 1 5 0】

^1H NMR (DMSO, 300 MHz): (1.08 (t, 3H), (3.00 (d, 2H), (3.25 (s, 3H), (3.58 (t, 2H), (3.77-3.84 (m, 2H), (4.29 (t, 2H), (5.23 (s, 2H), (6.87 (bs, 2H), (7.16-7.28 (m, 4H); ^{31}P NMR (DMSO, 300 MHz): (23.20; MS: 454.1 (M+H)⁺, 452.0 (M-1).

(3 - (6 - アミノ - 8 - メルカプト - 2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - プリン - 9 - イルメチル) - ベンジル) - ホスホン酸 (実施例 A Q) :

【 0 7 6 4 】

10

【化 1 5 1】

^1H NMR (CD₃OD, 300 MHz): (3.07 (d, 2H), (3.38 (s, 3H), (3.71 (t, 2H), (4.44 (t, 2H), (5.36 (s, 2H), (7.21-7.47 (m, 4H); ^{31}P NMR (CD₃OD, 300MHz): (23.48; MS: 426.1 (M+H)⁺, 424.0 (M-1).

(実施例 A R)

【 0 7 6 5 】

【化 1 5 2】

^1H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 1.14-1.29 (m, 18H), δ 3.15 (d, 2H), δ 3.38 (s, 3H), δ 3.69-3.89 (m, 4H), δ 4.44 (t, 2H), (4.90-4.96 (m, 2H), (5.37 (s, 2H), (7.24-7.48 (m, 4H); ^{31}P NMR (CD₃OD, 300 MHz): (27.23. MS: 652.0 (M+H)⁺, 650.2 (M-1).

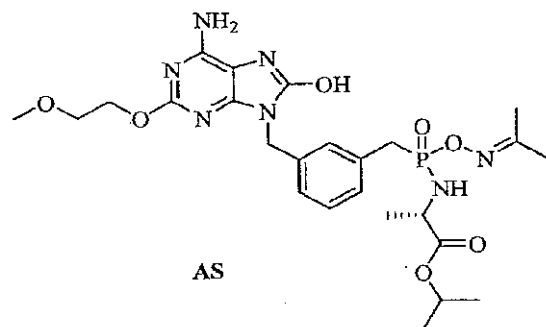
20

(実施例 A S 、 A T および A U)

フェノールを環状アミンまたはオキシムに置き換えたことを除いて、スキーム 1 7 に示されているような手順を使用して、実施例 A S 、 A T および A U を実施例 C から調製した。

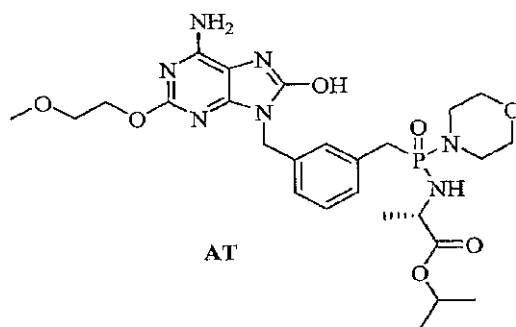
【 0 7 6 6 】

【化 1 5 3】



10

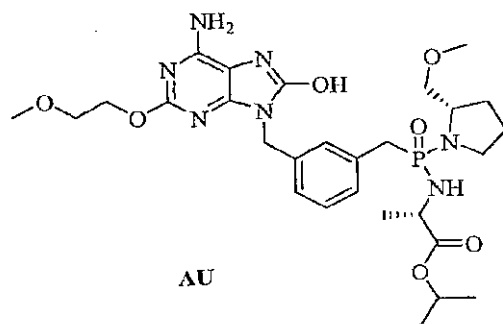
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): (1.18-1.33 (m, 9H), (1.85-1.95 (m, 6H), (3.25-3.35 (m, 2H), (3.39 (s, 3H), (3.49-3.67 9m, 1H), (3.72 (t, 2H), (3.95-3.98 (m, 1H), (4.46 (t, 2H), (4.96-5.00 (m, 3H), (6.25 (bs, 2H), (7.15-7.35 (m, 4H), (10.40 (bs, 1H); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 300 MHz): (33.51 (s), (33.38 (s); MS: 578.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 576.1 ($\text{M}-1$).



20

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 1.16-1.35 (m, 9H), δ 2.90-3.17 (m, 4H), δ 3.40 9s, 3H), δ 3.46-3.50 (m, 4H), δ 3.73 (t, 2H), δ 3.86-3.89 (m, 1H), δ 4.52 (t, 2H), δ 4.96-5.03 (m, 3H), δ 7.14-7.37 (m, 4H), δ 10.63 (s, 1H); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 27.07 (s), δ 28.11 (s); MS: 592.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 590.2 ($\text{M}-1$).

30



40

実施例 A U の合成

ピリジン (1 ml) 中の (3-(6-アミノ-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-プリン-9-イルメチル)-ベンジル)-ホスホン酸 (実施例 C) (100 mg, 0.24 mmol) の溶液に、(S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン (28 mg, 0.24 mmol)、トリフェニルホスファン (314 mg, 1.2 mmol) およびアルドリチオール-2 (264 mg, 1.2 mmol) を加えた。その反応混合物を 65 °C で 2 時間反応させた。出発物質が消費された後、L-アラニンイソプロピルエステル塩化水素 (80 mg, 0.48 mmol)、トリフェニルホスフィン (314 mg, 1

50

． 2 mmol)、アドリチオール-2 (264 mg, 1.2 mmol) およびモレキュラーシーブ (50 mg) をその反応混合物に加えた。反応が完了したことを LC/MC が示すまで、その混合物を 65 °C で攪拌し、次いで、その混合物を冷却し、溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムに充填し、EtOAc/ヘキサン (1/1) で溶出することにより、黄色の不純物を除去し、次いで、20 % EtOH/EtOAc で生成物を溶出した。生成物を含んでいる分画を濃縮し、そして溶媒として水中の 5-85 % アセトニトリルを使用する逆相 HPLC で精製した。

【0767】

【化154】

¹H

10

NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 1.19-1.33 (m, 12H), δ 1.72-1.75 (m, 3H), δ 2.90-3.01 (m, 2H), δ 3.03-3.20 (m, 6H), δ 3.38 (s, 3H), δ 3.71-3.82 (m, 4H), δ 4.08-4.10 (m, 1H), δ 4.46 (t, 2H), δ 4.94-5.00 (m, 3H), δ 6.55 (bs, 2H), δ 7.16-7.33 (m, 4H), δ 10.72 (b, 1H); ³¹P
NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 26.65 (s), δ 28.78 (s); MS: 620.2 (M+H)⁺, 618.2 (M-1).

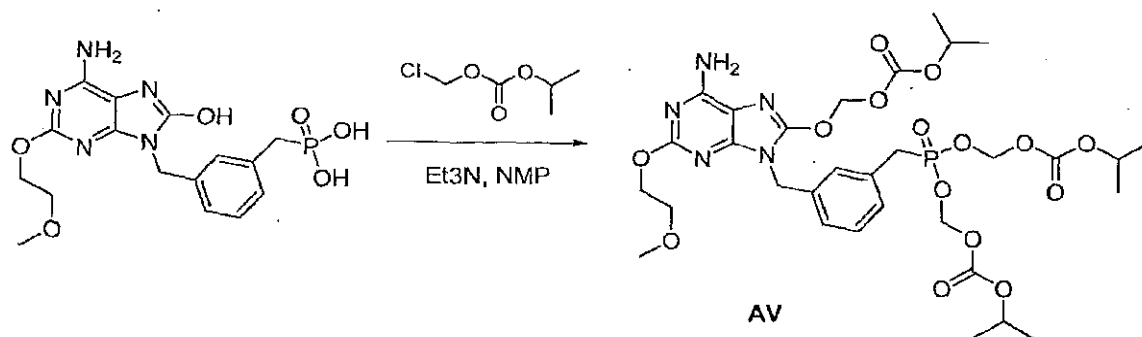
(実施例 A V)

スキーム 37

【0768】

20

【化155】



30

実施例 A V の合成

実施例 C (95 mg, 0.232 mmol) を NMP (0.5 mL) に懸濁した。トリエチルアミン (0.22 mL) を加え、その混合物を 62 °C に加熱した。NMP (1.5 mL) 中のクロロメチルイソプロピルカーボネート (0.22 mL) の溶液を、注射器ポンプを用いて 90 分間にわたって加えた。その混合物をさらに 5 時間 62 °C に加熱し、次いで、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして真空下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲルにおけるフラッシュクロマトグラフィ (溶出剤 50 % ~ 100 % ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、A V (20 mg) を無色油状物として得た。MS: 758.2 (M+H)⁺.

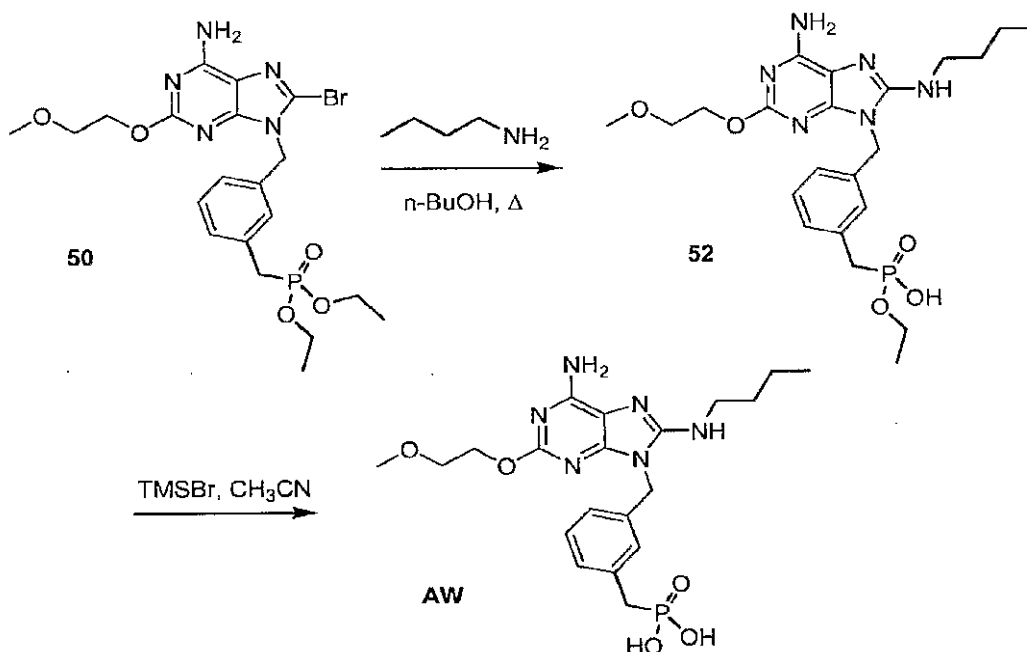
40

(実施例 A W)

スキーム 38

【0769】

【化 1 5 6】



10

実施例 AW の合成

実施例 C の合成からの (3-((6-アミノ-8-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニル)メチルホスホン酸ジエチル 50 (40 mg, 0.076 mmol)、n-ブチルアミン (0.1 mL) および n-ブタノール (1 mL) を併せ、そしてマイクロ波中で 10 分間 200 °C に加熱した。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をブラインとジクロロメタンとの間で分離させた。水層をジクロロメタンで抽出した (4 ×)。併せた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、そして真空下で蒸発させた。粗生成物 56 をアセトニトリル (1 mL) に溶解し、そしてプロモトリメチルシラン (1 mL) を加えた。混合物を外界温度で一晩攪拌した。乾燥するまで蒸発させた後、粗生成物を分取逆相 HPLC で精製することにより、白色粉末である実施例 AW (6 mg) を得た。MS: 456.2 (M+H)。

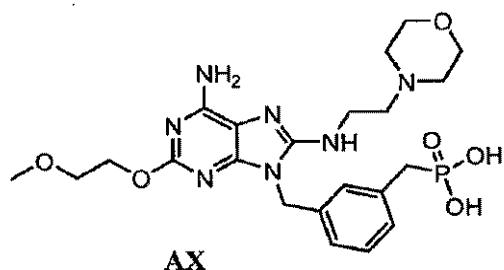
20

(実施例 AX)

30

【0 7 7 0】

【化 1 5 7】



40

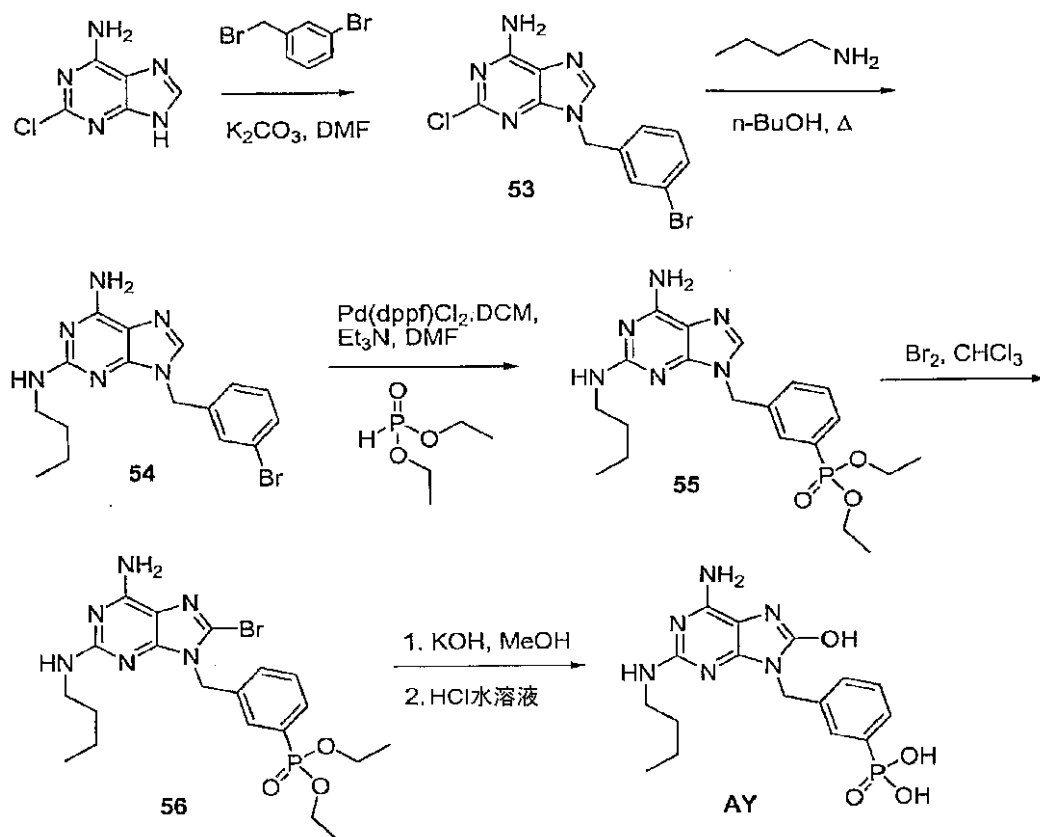
n-ブチルアミンを 2-モルホリノエタンアミンに置き換えたことを除いて、実施例 AW を調製するために使用した手順と同様の手順を使用して実施例 AX を調製した。MS: 522.2 (M+H)。

(実施例 AY)

スキーム 39

【0 7 7 1】

【化 1 5 8】



10

20

9-(3-ブロモベンジル)-2-クロロ-9H-プリン-6-アミン (53) の合成
 2-クロロアデニン (1.53 g, 9.0 mmol)、3-ブロモベンジルブロミド (2.48 g, 9.92 mmol)、炭酸カリウム (1.38 g, 10 mmol) を DMF (10 mL) 中で併せ、外界温度で一晩攪拌した。その混合物を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、そして乾燥するまで蒸発させた。残渣をジエチルエーテル/酢酸エチル 4:1 で倍散し、そして濾過することにより、9-(3-ブロモベンジル)-2-クロロ-9H-プリン-6-アミン (化合物 53) (2.3 g) をオフホワイトの固体として得た。

30

【0772】

9-(3-ブロモベンジル)- N^2 -ブチル-9H-プリン-2,6-ジアミン (54) の合成

9-(3-ブロモベンジル)-2-クロロ-9H-プリン-6-アミン (2.3 g) (100 mg, 0.295 mmol)、n-ブチルアミン (0.5 mL) および n-ブタノール (1 mL) を併せ、マイクロ波中で 15 分間 170°C に加熱した。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣を水と酢酸エチルとの間で分離させた。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空下で蒸発させた。粗生成物をジエチルエーテルで倍散し、そして濾過することにより、9-(3-ブロモベンジル)- N^2 -ブチル-9H-プリン-2,6-ジアミン (化合物 54) (60.9 mg) をオフホワイトの固体として得た。

40

【0773】

実施例 AY の合成

9-(3-ブロモベンジル)- N^2 -ブチル-9H-プリン-2,6-ジアミン (50 mg, 0.133 mmol)、亜リン酸ジエチル (0.026 mL, 0.2 mmol)、トリエチルアミン (0.028 mL, 0.2 mmol)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (15 mg, 0.018 mmol) を DMF (1 mL) 中で併せ、マイクロ波中で 5 分間 130°C に加熱した。混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして蒸発させた。粗生成物 (化合物 55) をクロロホ

50

ルム（2 mL）に溶解し、臭素の色が残るまでクロロホルム中の臭素の10%溶液を滴下した。さらに10分間攪拌した後、混合物を酢酸エチル（50 mL）で希釈し、0.1 N チオ硫酸ナトリウム溶液、水、炭酸水素ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして真空下で乾燥するまで蒸発させた。粗生成物（化合物56）をメタノール（10 mL）に溶解し、そして50% KOH水溶液（2 mL）を加えた。HPLC解析において臭化物が完全に消えたことが示されるまで混合物を加熱還流した。次いで、その混合物を濃HClで酸性化し、そして2時間加熱還流した。すべての溶媒を真空下で除去し、固体残渣をメタノールで3回抽出した。併せたメタノール抽出物を真空下で蒸発させた。粗モノエステルをアセトニトリル（2 mL）に溶解し、プロモトリメチルシラン（2 mL）を加え、そして、混合物を外界温度で一晩攪拌した。乾燥するまで蒸発させた後、粗生成物を1 N HCl / アセトニトリルに溶解し、そして、1 N NaOHを用いてpH約5までゆっくり中和することによって沈殿させた。その沈殿物を濾過し、そして乾燥することにより、実施例AY（11.3 mg）を黄褐色固体として得た。MS：393.2 (M+H)⁺。

【0774】

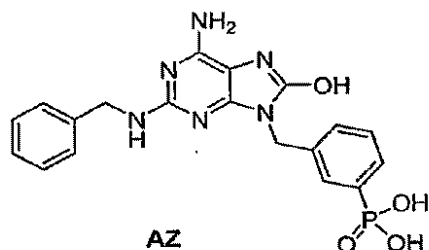
n-ブチルアミンをベンジルアミンまたはナトリウムn-ブトキシドに置き換えたことを除いて、スキーム39および40に示されているような手順と同様の手順を使用して、実施例AZおよびBAを調製した。

【0775】

実施例AZ：427.3 (M+H)⁺

【0776】

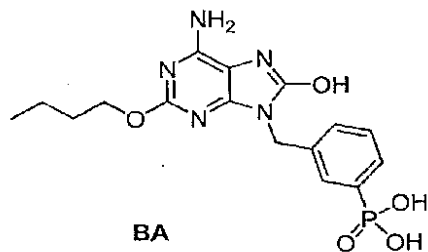
【化159】



実施例BA：394.2 (M+H)⁺

【0777】

【化160】

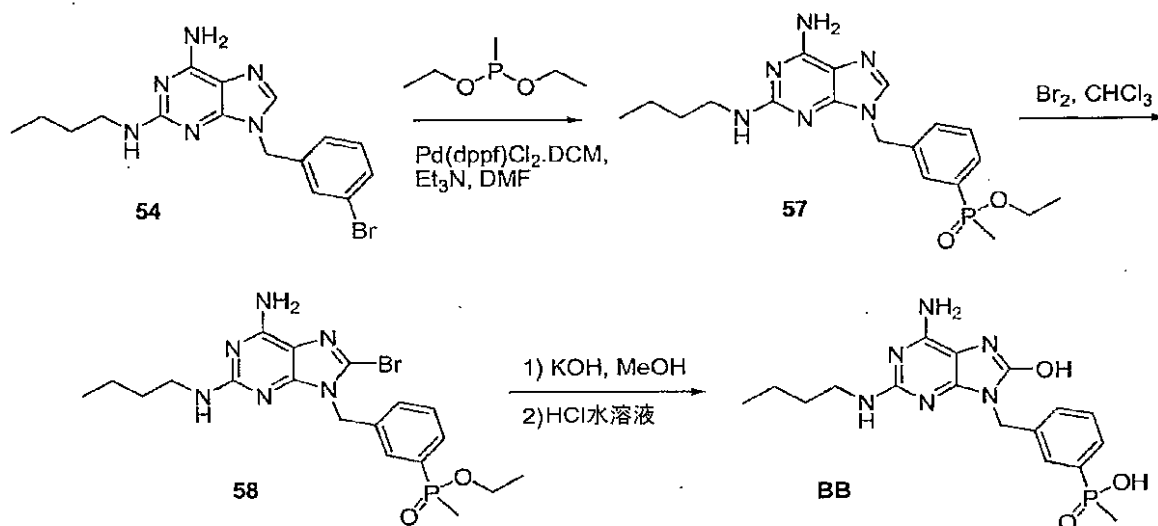


実施例BB：

スキーム40

【0778】

【化 1 6 1】



実施例 B B の合成

9-(3-ブロモベンジル)-N²-ブチル-9H-プリン-2,6-ジアミン (200 mg, 0.532 mmol)、亜ホスホン酸ジエチルメチル (0.1 mL)、トリエチルアミン (0.12)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (50 mg) を DMF (2 mL) 中で併せ、そしてマイクロ波中で5分間130℃に加熱した。その混合物を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして蒸発させた。粗生成物を酢酸エチルに溶解し、シリカゲルのパッド (3 g) で濾過し、酢酸エチル中の25%メタノールで溶出した。乾燥するまで蒸発させた後、生成物をクロロホルム (10 mL) に溶解し、臭素の色が残るまで、クロロホルム中の臭素の5%溶液を滴下した。さらに10分間攪拌した後、混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、0.1 Nチオ硫酸ナトリウム溶液、水、炭酸水素ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして真空下で乾燥するまで蒸発させた。粗生成物をメタノール (5 mL) に溶解し、50% KOH 水溶液 (1 mL) を加えた。その混合物を2時間加熱還流した。次いで、その混合物を濃 HCl で酸性化し、そして一晩加熱還流した。すべての溶媒を真空下で蒸発させ、そして固体残渣をメタノールで抽出した。メタノール抽出物を真空下で蒸発させ、そして残渣を分取逆相 HPLC で精製することにより、実施例 BB (87 mg) を白色粉末として得た。MS: 391.2 (M+H)。

20

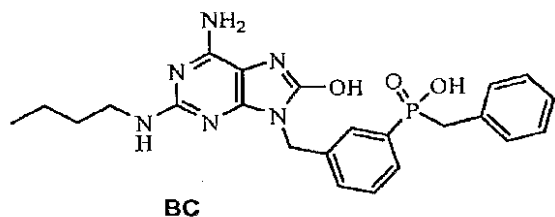
30

【0779】

(実施例 BC)

【0780】

【化 1 6 2】



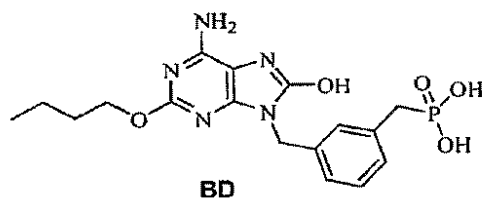
亜ホスホン酸ジエチルメチルをベンジルホスフィン酸エチルに置き換えることを除いて、スキーム 40 に示されている手順と同様の手順を使用して、実施例 BC を調製した。MS: 467.3 (M+H)。

【0781】

(実施例 BD)

【0782】

【化 1 6 3】

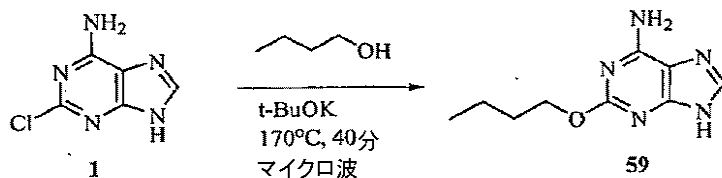


スキーム 4 1

【0 7 8 3】

【化 1 6 4】

10



2-ブトキシ-9H-プリン-6-アミン (59) の合成

2-クロロアデニン (1) (1.53 g, 9.03 mmol) を3つのマイクロ波用バイアル (10~20 mL) に分け、その各々は、1-ブタノール (10 mL) および $t\text{-BuOK}$ (5 mL, THF中 1 M) を含んでいた。各バイアルを40分間 170°C に加熱した。反応が完了した後、溶媒を回転蒸発によって除去し、生成物を、酢酸エチル中の10%メタノールで溶出するフラッシュカラムにおいて精製した。溶媒を蒸発させることにより、1.33 g (70%) の59をオフホワイトの固体として得た。

20

【0 7 8 4】

【化 1 6 5】

 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 0.919 (t, 3H), 1.39 (m, 2H), 1.62

(m, 2H), 4.09 (t, 2H), 6.00 (s, 2H), 7.44 (s, 1H).

LCMS: $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}^+ + \text{H}$ の m/z の実測値、3.5分間の操作の1.34分後に208, 1、勾配5~95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 。

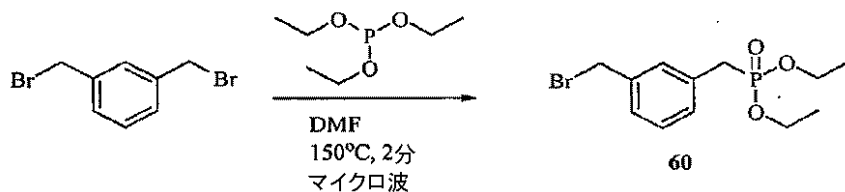
30

【0 7 8 5】

スキーム 4 2

【0 7 8 6】

【化 1 6 6】



40

3-(ブロモメチル)ベンジルホスホン酸ジエチル (60) の合成

DMF (20 mL) 中の α, α' -ビスブロモ- m -キシレン (10.02 g, 37.95 mmol) の溶液に、亜リン酸トリエチル (3.15 g, 3.3 mL, 19.98 mmol) を注射器によって加えた。その混合物をマイクロ波中で2分間 150°C に加熱した。その反応混合物を水に注ぎ込み、生成物をジエチルエーテルで抽出した (3×25 mL)。併せた有機物を水 (2×50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。真空中で体積を減少させ、そしてヘキサン類中の30-100%酢酸エチルで溶出するフラッシュカラムで生成物を精製することにより、4.64 g (76%) の60を無色油状物として得た。LCMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{BrO}_5\text{P}^+ + \text{H}$ の m/z の実測値、3.5分間の操作の2.29分後に321.0と323.0、勾配5~95% C

50

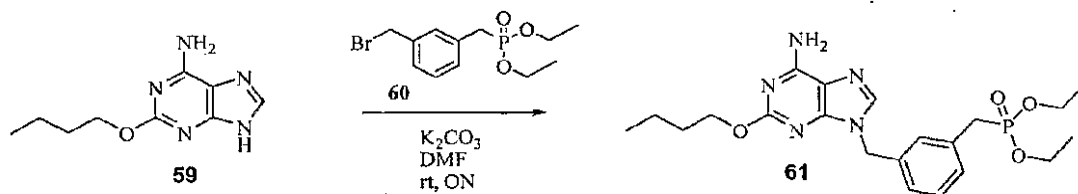
$\text{H}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 。

【0787】

スキーム43

【0788】

【化167】



10

(3-((6-アミノ-2-ブトキシ-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニル)メチルホスホン酸ジエチル(61)の合成

59(348.7mg, 1.68mmol)と K_2CO_3 (232.56mg, 1.68)との混合物をDMF(5mL)に溶解し、それに60(540.4mg, 1.68mmol)を加えた。その混合物を室温で一晩攪拌して放置し、溶媒を回転蒸発により蒸発させた。残存した固体を水に溶解し、生成物をDCMで抽出した(3×50mL)。併せた有機層を水(1×50mL)およびブライン(2×50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。生成物を、酢酸エチル中の0-15%メタノールで溶出するフラッシュカラムで精製することにより、165.8mg(22%)の61を固体として得た。

20

【0789】

【化168】

^1H

NMR(300MHz, CDCl_3) δ 0.969(t, 3H), 1.21(m, 6H), 1.51(m, 2H), 1.80(m, 2H), 3.11(d, 2H), 3.98(m, 4H), 4.36(t, 2H), 5.27(s, 2H), 7.26(m, 4H), 7.67(s, 1H).

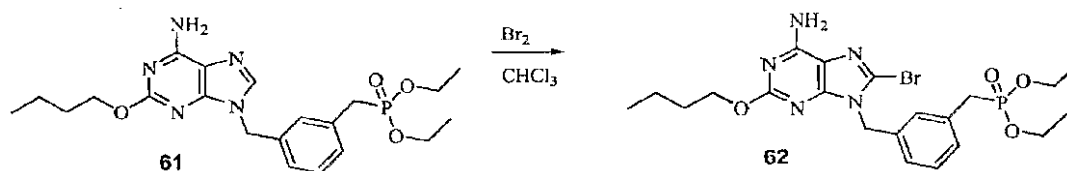
LCMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_4\text{P}^+ + \text{H}$ の m/z の実測値、3.5分間の操作の2.28分後に448.1、勾配5~95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 。

【0790】

スキーム44

【0791】

【化169】



(3-((6-アミノ-8-ブロモ-2-ブトキシ-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニル)メチルホスホン酸ジエチル(62)の合成

CHCl_3 (5mL)中の61(134.9mg, 0.30mmol)の溶液に、クロロホルム中の Br_2 の10%(v)溶液を加えた。HPLCでモニターして出発物質が消費されたとき、反応を停止した。臭素を飽和 Na_2SO_3 溶液でクエンチし、生成物をDCMで抽出した(2×10mL)。有機物を水(2×10mL)およびブライン(1×10mL)で洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥した。100%酢酸エチルで溶出するフラッシュカラムで精製した。溶媒を蒸発させることにより、76.0mg(49%)の62を黄色固体として得た。LCMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{BrN}_5\text{O}_4\text{P}^+ + \text{H}$ の m/z の実測値、3.5分間の操作の2.37分後に526.1と528.1、勾配5~95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 。

40

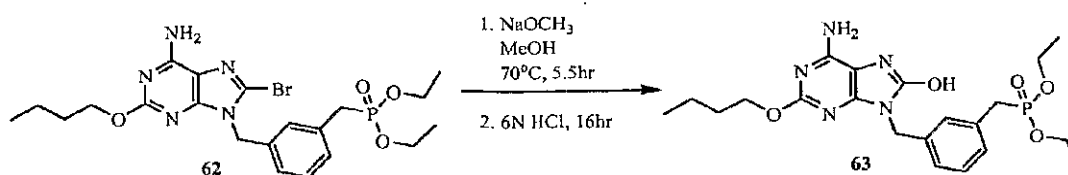
50

【0792】

スキーム45

【0793】

【化170】



10

(3-((6-アミノ-2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニル)メチル(メチル)ホスフィン酸メチル(63)の合成

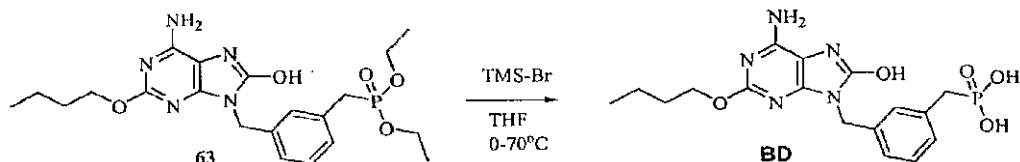
メタノール(10 mL)中の62(76.0 mg, 0.144 mmol)の溶液に、ナトリウムメトキシド(155.9 mg, 2.88 mmol)をゆっくり加えた。その混合物を5.5時間70°Cに加熱し、その時点でDowex樹脂を加えることにより、任意の残存メトキシドをクエンチした。その樹脂を濾過し、溶媒を蒸発させた。生成物を一晩6N HCl中で攪拌し、その後、溶媒を蒸発させることにより、61 mg(93%)の63を白色固体として得て、その粗生成物を次の工程まで保持した。LCMS: $C_{21}H_{30}N_5O_5P^+ + H$ のm/zの実測値、3.5分間の操作の2.10分後に464.1、
20 勾配5~95% CH_3CN/H_2O 。

【0794】

スキーム46

【0795】

【化171】



30

(3-((6-アミノ-2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニル)メチルホスホン酸(BD)の合成

TMS-Brを、0°Cに冷却した CH_3CN 中の63(61 mg, 0.13 mmol)の溶液に加えた。その混合物を0°Cで30分間攪拌し、次いで、6.5時間70°Cに加熱した。溶媒およびTMS-Brを回転蒸発により除去し、そして得られた生成物を分取HPLCで精製することにより、1.6 mgのBDを白色固体として得た。

【0796】

【化172】

40

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.972 (t, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 2.97 (d, 2H),

4.28 (t, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.36 (s, 1H).

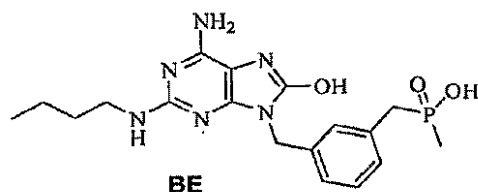
LCMS: $C_{17}H_{22}N_5O_5P^+ + H$ のm/zの実測値、3.5分間の操作の1.70分後に408.2、勾配5~95% CH_3CN/H_2O 。

【0797】

(実施例BE)

【0798】

【化 1 7 3】

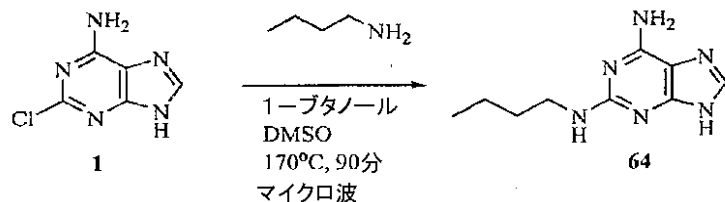


スキーム 4 7

【0 7 9 9】

【化 1 7 4】

10

N²-ブチル-9H-プリン-2, 6-ジアミン (64) の合成

2-クロロアデニン (1) (1.60 g, 9.44 mmol) を3つのマイクロ波用バイアル (10~20 mL) に分け、各々は、ブチルアミン (4 mL)、1-ブタノール (10 mL) および DMSO (1 mL) を含んでいた。各バイアルを90分間170℃に加熱した。反応が完了した後、溶媒を回転蒸発により除去し、生成物を、酢酸エチル中の10%メタノールで溶出するフラッシュカラムにおいて精製した。溶媒を蒸発させることにより、1.62 g (83%) の64をオフホワイトの固体として得た。

20

【0 8 0 0】

【化 1 7 5】

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 0.877 (t, 3H), 1.29 (m,

2H), 1.45 (m, 2H), 3.17 (t, 2H), 6.49 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 12.1 (s, 1H).

LCMS : C₉H₁₄N₆⁺ + H の m/z の実測値、3.5分間の操作の1.40分後に207.2、勾配5~95% CH₃CN/H₂O。

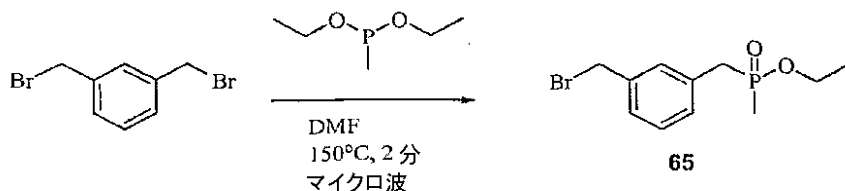
30

【0 8 0 1】

スキーム 4 8

【0 8 0 2】

【化 1 7 6】



40

3-(ブロモメチル)ベンジル(メチル)ホスフィン酸エチル(65)の合成

DMF (10 mL) 中の α, α'-ビスブロモ-m-キシレン (7.75 g, 29.38 mmol) の溶液に、注射器によってメチル亜ホスホン酸ジエチル (2.0 g, 14.69 mmol) を加えた。その混合物をマイクロ波中で2分間150℃に加熱した。その反応混合物を水に注ぎ込み、生成物を酢酸エチルで抽出した (3×25 mL)。併せた有機物を水 (2×50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥した。真空中で体積を減少させ、そして生成物をヘキサン類中の20-100%酢酸エチルで溶出するフラッシュカラムで精製することにより、1.89 g (44%) の65を無色油状物として得た。

【0 8 0 3】

50

【化 1 7 7】

¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (t, 3H), 1.33 (d, 3H), 3.08 (d, 2H), 3.97 (dt, 2H), 4.44 (s, 2H), 7.25 (m, 4H).

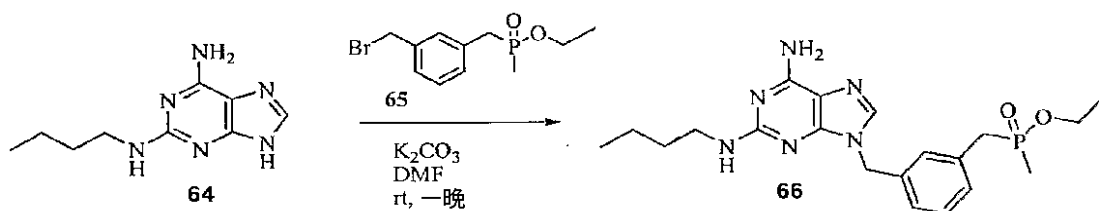
LCMS: C₁₁H₁₆BrN₅O₂P⁺+Hのm/zの実測値、3.5分間の操作の2.09分後に291.0と293.0、勾配5~95%CH₃CN/H₂O。

【0804】

スキーム 49

【0805】

【化 1 7 8】



(3-(6-アミノ-2-(ブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニル)メチル(メチル)ホスフィン酸エチル(66)の合成

64 (300.0 mg, 1.45 mmol)とK₂CO₃ (200.0 mg, 1.45 mmol)との混合物をDMF (5 mL)に溶解し、そしてそれに65 (420.0 mg, 1.45 mmol)を加えた。その混合物を室温で一晩攪拌して放置し、溶媒を回転蒸発により蒸発させた。残存固体を水に溶解し、そして生成物をDCMで抽出した(3×50 mL)。併せた有機層を水(1×50 mL)およびブライン(2×50 mL)で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥した。生成物を、酢酸エチル中の0~20%メタノールで溶出するフラッシュカラムで精製することにより、299.4 mg (50%)の66を固体として得た。

【0806】

【化 1 7 9】

¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.818 (t, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.24 (d, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 2.99 (d, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.11 (m, 4H), 7.36 (s, 1H).

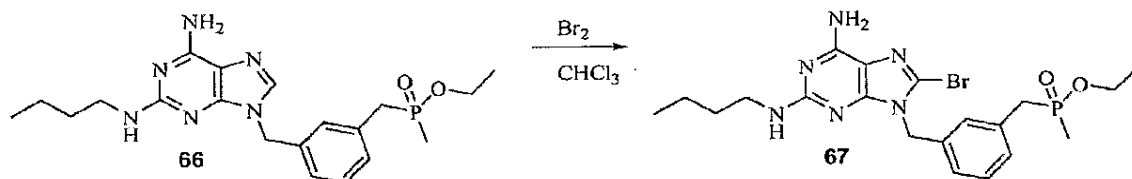
LCMS: C₂₀H₂₉N₆O₂P⁺+Hのm/zの実測値、3.5分間の操作の1.76分後に417.3、勾配5~95%CH₃CN/H₂O。

【0807】

スキーム 50

【0808】

【化 1 8 0】



(3-(6-アミノ-8-ブロモ-2-(ブチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニル)メチル(メチル)ホスフィン酸エチル(67)の合成

10

20

30

40

50

CHCl₃ (5 mL) 中の 66 (299.4 mg, 0.72 mmol) の溶液に、クロロホルム中の Br₂ の 10% (v) 溶液を加えた。HPLC でモニターして出発物質が消費されたとき、反応を停止した。臭素を飽和 Na₂SO₃ 溶液でクエンチし、生成物を DCM で抽出した (2 × 10 mL)。有機物を水 (2 × 10 mL) およびブライン (1 × 10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。酢酸エチル中の 10% メタノールで溶出するフラッシュカラムで精製した。溶媒を蒸発させることにより、223.6 mg (63%) の 67 を黄色固体として得た。LCMS: C₂₀H₂₈BrN₆O₂P⁺ + H の m/z の実測値、3.5 分間の操作の 1.98 分後に 495.2 と 497.2、5~95% CH₃CN/H₂O で溶出。

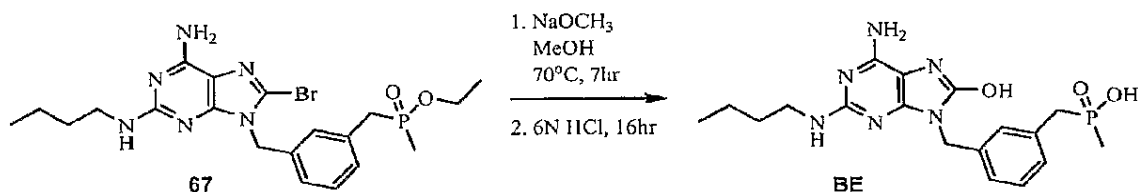
【0809】

10

スキーム 51

【0810】

【化181】



(3-((6-アミノ-2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニル)メチル(メチル)ホスフィン酸メチル(実施例 BE) の合成

20

メタノール (10 mL) 中の 67 (223.6, 0.45 mmol) の溶液に、ナトリウムメトキシド (487.7 mg, 5.25 mmol) をゆっくり加えた。その混合物を 7 時間 70°C に加熱し、その時点で、Dowex 樹脂を加えることにより、任意の残存メトキシドをクエンチした。その樹脂を濾過し、溶媒を蒸発させた。生成物を 6N HCl 中で一晩 (16 時間) 攪拌し、その後、その溶液を 2 時間加熱還流した。pH を 4 に調整し、90.6 mg (50%) の BE を濾過により白色固体として回収した。

【0811】

【化182】

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 0.86 (t, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 2.96 (d, 2H), 3.19 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.19 (m, 4H).

30

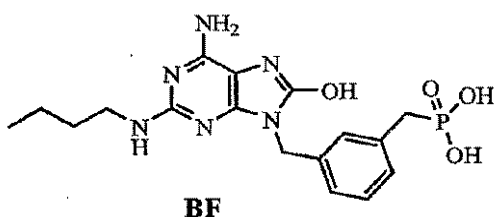
LCMS: C₁₈H₂₅N₆O₃P⁺ + H の m/z の実測値、3.5 分間の操作の 1.65 分後に 405.3、5~95% CH₃CN/H₂O で溶出。

【0812】

(実施例 BF)

【0813】

【化183】



40

n-ブチルアミンをナトリウム n-ブトキシドに置き換えたことを除いて、スキーム 39 および 40 に示される手順と同様の手順を使用して、実施例 BF を調製した。

【0814】

【化 1 8 4】

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 0.88 (t, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 2.87 (d, 2H), 3.27 (t, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.13 (m, 4H).

LCMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_4\text{P}^+ + \text{H}$ の m/z の実測値、3.5 分間の操作の 1.5 7 分後に 407.2、5~95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ で溶出。

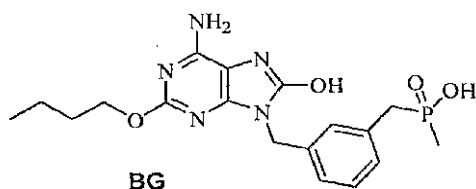
【0 8 1 5】

(実施例 BG)

【0 8 1 6】

10

【化 1 8 5】

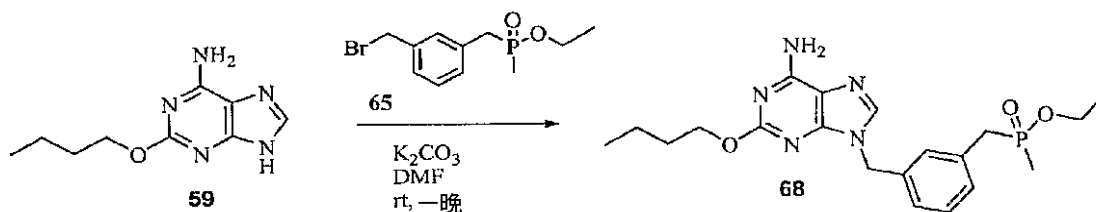


スキーム 5 2

20

【0 8 1 7】

【化 1 8 6】



30

(3-((6-アミノ-2-ブトキシ-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニル)メチル(メチル)ホスフィン酸エチル(68)の合成

59 (300.0 mg, 1.45 mmol) と K_2CO_3 (200.0 mg, 1.45 mmol) との混合物を DMF (5 mL) に溶解し、それに 65 (421.0 mg, 1.45 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌して放置し、溶媒を回転蒸発により蒸発させた。残存固体を水に溶解し、生成物を DCM で抽出した (3 × 50 mL)。併せた有機層を水 (1 × 50 mL) およびブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥した。生成物を、酢酸エチル中の 0-10% メタノールで溶出するフラッシュカラムで精製することにより、204.0 mg (34%) の 68 を固体として得た。

【0 8 1 8】

40

【化 1 8 7】

 ^1H

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.923 (t, 3H), 1.19 (t, 3H), 1.31 (d, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 3.07 (dd, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.28 (t, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.17 (m, 4H), 7.59 (s, 1H).

LCMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3\text{P}^+ + \text{H}$ の m/z の実測値、3.5 分間の操作の 2.0

50

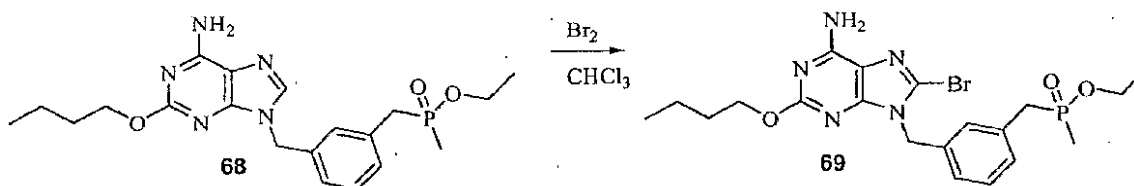
3分後に418.2、勾配5～95%CH₃CN/H₂O。

【0819】

スキーム53

【0820】

【化188】



10

(3-((6-アミノ-8-ブロモ-2-ブトキシ-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニル)メチル(メチル)ホスフィン酸エチル(69)の合成

CHCl₃ (5 mL) 中の68 (204.0 mg, 0.488 mmol) の溶液に、クロロホルム中のBr₂の10% (v) 溶液を加えた。HPLCでモニターして出発物質が消費されたとき、反応を停止した。臭素を飽和Na₂SO₃溶液でクエンチし、生成物をDCMで抽出した(2×10 mL)。有機物を水(2×10 mL)およびブライン(1×10 mL)で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥した。酢酸エチル中の10%メタノールで溶出するフラッシュカラムで精製した。溶媒を蒸発させることにより、130.4 mg (54%) の69を黄色固体として得た。LCMS: C₂₀H₂₇BrN₅O₃P⁺+Hのm/zの実測値、3.5分間の操作の2.18分後に496.2と498.1、5～95%CH₃CN/H₂Oで溶出。

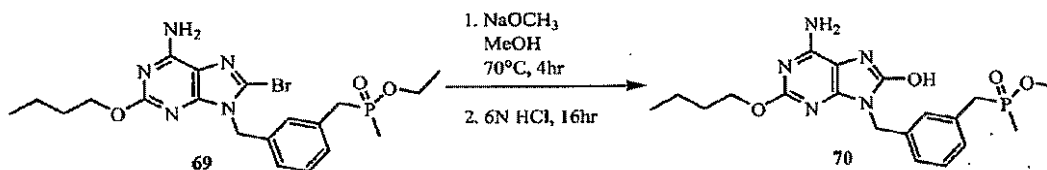
20

【0821】

スキーム54

【0822】

【化189】



30

(3-((6-アミノ-2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニル)メチル(メチル)ホスフィン酸メチル(70)の合成

メタノール(10 mL)中の69 (130.4, 0.26 mmol) の溶液に、ナトリウムメトキシド(283.8 mg, 5.25 mmol)をゆっくり加えた。その混合物を3時間70℃に加熱し、その時点で、Dowex樹脂を加えることにより、任意の残存メトキシドをクエンチした。その樹脂を濾過し、溶媒を蒸発させた。生成物を6N HCl中で一晩(16時間)攪拌した後、溶媒を蒸発させることにより、70を白色固体として得て、その粗生成物を次の工程まで保持した。LCMS: C₂₀H₂₈N₅O₄P⁺+Hのm/zの実測値、3.5分間の操作の1.92分後に420.2、5～95%CH₃CN/H₂Oで溶出。

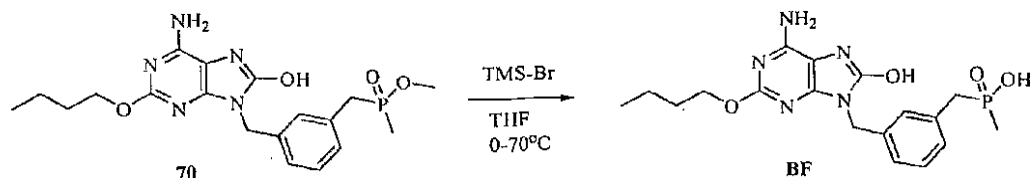
40

【0823】

スキーム55

【0824】

【化 1 9 0】



(3-((6-アミノ-2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9H-プリン-9-イル)メチル)フェニル)メチル(メチル)ホスフィン酸(実施例BF)の合成

TMS-Brを、0℃に冷却したCH₃CN中の70の溶液に加えた。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで、2.5時間70℃に加熱した。溶媒およびTMS-Brを回転蒸発により除去し、得られた生成物を分取HPLCで精製することにより、13.2mg(13%)のBFを白色固体として得た。

【0825】

【化 1 9 1】

¹H NMR

(300 MHz, CD₃OD) δ 0.973 (t, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 3.14 (d, 2H), 4.53 (t, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.26 (m, 4H).

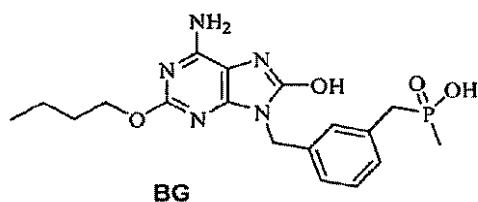
LCMS: C₁₈H₂₄N₅O₄P⁺+Hのm/zの実測値、3.5分間の操作の1.76分後に406.1、5~95%CH₃CN/H₂Oで溶出。

【0826】

(実施例BG)

【0827】

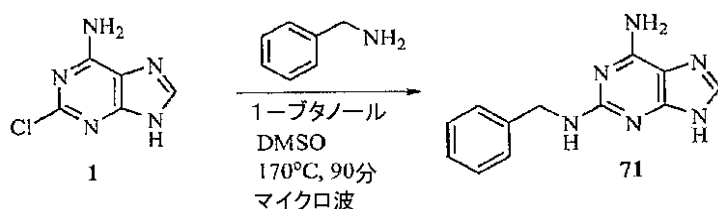
【化 1 9 2】



スキーム56

【0828】

【化 1 9 3】



N²-ベンジル-9H-プリン-2, 6-ジアミン(71)の合成

2-クロロアデニン(1)(2.81g, 16.67mmol)を3つのマイクロ波用バイアル(10~20mL)に分け、各々は、ベンジルアミン(6mL)、1-ブタノール(8mL)およびDMSO(1mL)を含んでいた。各バイアルを90分間170℃に加熱した。反応が完了した後、溶媒を回転蒸発により除去し、そしてジエチルエーテルで倍散(trituration)することにより、5.85gの71を、次の工程に対して十分純粋なオフホワイトの固体として得た。

LCMS: $C_{17}H_{12}N_6^+ + H$ の m/z の実測値、3.5 分間の操作の 1.45 分後に 241.2、勾配 5~95% CH_3CN/H_2O 。

【0829】

実施例 BD を調製するために使用した手順と同様の手順を使用して、実施例 BG を 71 から調製した。

【0830】

【化194】

^1H -NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.85 (d, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.44 (s, 2H), 7.13 (m, 9H), 10.2 (s, 1H).

10

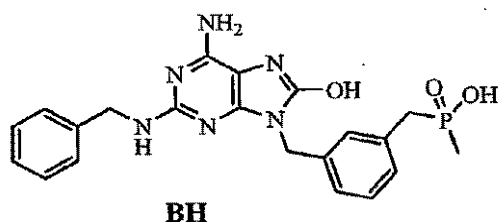
LCMS: $C_{20}H_{21}N_6O_4P^+ + H$ の m/z の実測値、3.5 分間の操作の 1.61 分後に 441.2、勾配 5~95% CH_3CN/H_2O 。

【0831】

(実施例 BH)

【0832】

【化195】



20

71 を 59 に置き換えたことを除いて BG を調製するために使用した手順と同様の手順を使用して、実施例 BH を調製した。

【0833】

【化196】

^1H -NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.15 (d, 3H), 2.94 (d, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.03 (m, 9H), 9.72 (s, 1H).

30

LCMS: $C_{21}H_{23}N_6O_3P^+ + H$ の m/z の実測値、3.5 分間の操作の 1.67 分後に 439.2、勾配 5~95% CH_3CN/H_2O 。

【0834】

TLR7 レポーターアッセイプロトコル

A. HEK293 アッセイ

1. 細胞培養:

ヒト TLR7 遺伝子および pNiftyTM NF- κ B 誘導性ルシフェラーゼレポータープラスミドで安定的にトランスフェクトされた HEK293 細胞を InvivoGen (San Diego, CA) から入手した。DMEM/F12 培地、ウシ胎児血清 (FBS)、ペニシリン-ストレプトマイシン (Pen-Strep)、Blasticidin および Zeocine は、Invitrogen (Carlsbad, CA) 製のものであった。HEK293/TLR7 細胞を pNifty プラスミドで安定的にトランスフェクトすることによって、HEK293/TLR7/ルシフェラーゼ細胞株を構築した。1 $\times$ Pen-Strep、10 μ g/mL の Blasticidin および 5 μ g/mL の Zeocin が補充され、熱失活した 10% FBS を含む DMEM/F12 培地中で細胞を生育した。

40

【0835】

2. アッセイ手順:

このレポーターアッセイにおいて TLR7 アゴニストの EC50 値および Emax 値を測定するために、細胞培養液中、20 μ L の 2 $\times$ 試験濃度の段階希釈した化合物を、Co

50

orning (Corning, NY) 製の白色透明底の384ウェル細胞培養プレートの各ウェルに加えた。このプレートに、12,000個のHEK293/TLR7/ルシフェラーゼ細胞を含む20 μ Lの細胞培養液を各ウェルに分配した。次いで、そのプレートを恒温器(37 $^{\circ}$ Cかつ5%CO₂)内に置き、2日間インキュベートした。インキュベート後、予め混合しておいた40 μ Lの溶解緩衝液/ルシフェラーゼ基質溶液を各ウェルに分配した。溶解緩衝液(5 $\times$)およびルシフェラーゼ基質は、Promega (Madison, WI) から入手し、そしてそれらを2:3(v/v)比で使用の直前に混合した。室温で10分間インキュベートした後、Victor Lightプレートリーダー(Perkin Elmer, Wellesley, MA)を使用し、1サンプルあたり積分時間0.1秒でルミネセンスシグナルを測定した。

10

【0836】

単一部位結合(single site binding)アルゴリズムを使用した、GraphPad (San Diego, CA) 製のPrismソフトウェアを用いて、データ解析を行った。各試験化合物に対する最大シグナル(E_{max})を、各プレートにおけるポジティブコントロールResiquimodに対する最大シグナルで正規化した。最大シグナルの50%に相当する化合物の濃度は、EC₅₀と定義される。

【0837】

本発明の化合物は、約0.01~約1000または約0.1~約500または約0.1~約300または約0.1~約200または約0.1~約100または約0.1~約50または約500未満または約400未満または約300未満または約200未満または約100未満または約50未満または約20未満または約10未満の範囲のHCV EC₅₀値(μ M)を有する。

20

【0838】**B. PBMCアッセイ**

本発明の化合物を使用して、ヒト末梢血単核球(PBMC)からの24時間後におけるサイトカイン刺激を測定するために、アッセイを行った。このアッセイは、8点の半対数希釈曲線による2つ組で実施した。本発明の化合物を10 μ M DMSO溶液で希釈した。細胞上清を、IFN α およびTNF α の1:10希釈物について直接アッセイした。このアッセイは、Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 4559, (2006)に記載されているものと同様の様式で行った。詳細には、凍結保存したPBMCを解凍し、そして96ウェルプレートに、190 μ L/ウェルの細胞培地中の750,000細胞/ウェルで播種した。次いで、そのPBMCを5%CO₂における37 $^{\circ}$ Cで1時間インキュベートした。次いで、本発明の化合物を、8点の半対数滴定(half-log dilution titration)において10 μ Lの細胞培地に加えた。そのプレートを37 $^{\circ}$ C、5%CO₂で24時間インキュベートし、次いで、1200rpmで10分間遠心し、その後、上清を回収し、それを-80 $^{\circ}$ Cで保存した。Luminesce解析装置を使用し、LuminesceおよびUpstateマルチプレックスキットを用いて、サイトカイン分泌をアッセイした。

30

【0839】

本発明の化合物は、約0.01~約1000または約0.1~約500または約0.1~約300または約0.1~約200または約0.1~約100または約0.1~約50または約500未満または約400未満または約300未満または約200未満または約100未満または約50未満または約20未満または約10未満の範囲のIFN E_{Cmax}値(μ M)を有する。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
C 0 7 F 9/40	(2006.01)	C 0 7 F 9/40	B
C 0 7 F 9/38	(2006.01)	C 0 7 F 9/40	C
		C 0 7 F 9/38	C
		C 0 7 F 9/38	B

(72)発明者 チョン, リー エス.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 6 0, ニューアーク, マーステン ドライブ 3 7
4 6 9

(72)発明者 デサイ, マノージ シー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 2 3, プレザント ヒル, モホーク ドライブ 1
9 7 5

(72)発明者 ギャラガー, ブライアン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 1 2 6, サン ノゼ, ストークス ストリート 1 7
5 0 アpartment 8 2

(72)発明者 グラウプ, マイケル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 4 4, パシフィカ, バニアン ウェイ 1 1 3 1

(72)発明者 ハルコム, ランダル エル.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, グル アベニュー 8
9 2

(72)発明者 ヤン, ホン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 5 5, フリモント, キャンパスバック コモン 4
7 6 9

(72)発明者 チャン, ジェニファー アール.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, グル アベニュー 1
0 4 6

審査官 神野 将志

(56)参考文献 特表平08-503927 (JP, A)
Veronika SOLINOVA et al., Electrophoresis, 2006年, 27, pp.1006-1019
Antonin HOLY et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1999年, 42, pp.2064-2086

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 F 9/30、9/38-9/40
A 6 1 K 31/675、45/00
CAplus/REGISTRY (STN)