

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5554300号
(P5554300)

(45) 発行日 平成26年7月23日 (2014. 7. 23)

(24) 登録日 平成26年6月6日 (2014. 6. 6)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/7076 (2006. 01)

A 6 1 K 31/7076

A 6 1 K 31/47 (2006. 01)

A 6 1 K 31/47

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 31/14 (2006. 01)

A 6 1 P 31/14

請求項の数 11 外国語出願 (全 344 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-181974 (P2011-181974)
 (22) 出願日 平成23年8月23日 (2011. 8. 23)
 (62) 分割の表示 特願2009-551044 (P2009-551044)
 の分割
 原出願日 平成20年2月22日 (2008. 2. 22)
 (65) 公開番号 特開2011-231132 (P2011-231132A)
 (43) 公開日 平成23年11月17日 (2011. 11. 17)
 審査請求日 平成23年8月23日 (2011. 8. 23)
 (31) 優先権主張番号 60/903, 228
 (32) 優先日 平成19年2月23日 (2007. 2. 23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/958, 716
 (32) 優先日 平成19年7月6日 (2007. 7. 6)
 (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

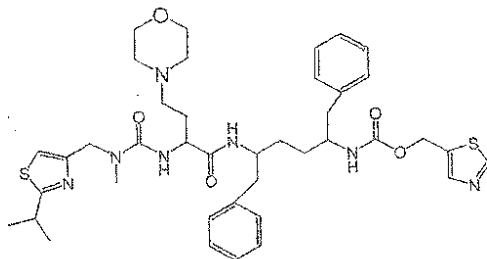
(54) 【発明の名称】 治療薬の薬物動態特性の調節

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の化合物：

【化 1】



10

またはその薬学的に受容可能な塩と、

GS-7340と

を含む、医薬組成物。

【請求項 2】

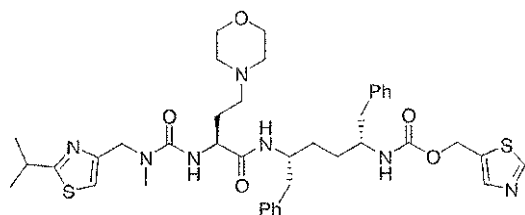
さらにエムトリシタビンおよびエルビテグラビルを含む請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

さらにエムトリシタビンを含む請求項 1 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 4】
前記化合物が、
【化 2】



10

またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】
薬学的に受容可能なキャリアもしくは賦形剤をさらに含む請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

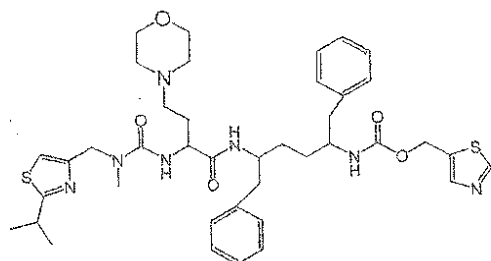
【請求項 6】
経口投与用に製剤化された請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】
錠剤である請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】
H I V に罹患した患者を処置するための組成物であって、該組成物は、
以下の化合物：

20

【化 3】



30

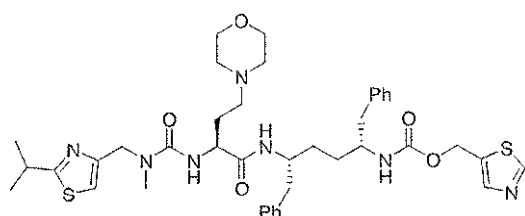
またはその薬学的に受容可能な塩と、
GS-7340 と
を含む、組成物。

【請求項 9】
前記組成物はエムトリシタビンおよびエルビテグラビルとともに投与されることを特徴とする請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】
前記組成物はエムトリシタビンとともに投与されることを特徴とする請求項 8 に記載の組成物。

40

【請求項 11】
前記化合物が、
【化 2】



50

またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項8に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願への相互参照)

本願は、「Modulators of Pharmacokinetic Properties of Therapeutics」と題された2007年2月23日に
出願された米国仮特許出願第60/903, 228号、および「Modulators of
Pharmacokinetic Properties of Therapeutics」と題された2007年7月6日に
出願された米国仮特許出願第60/958, 716号への優先権を主張する。これらの米国仮特許出願の内容は、その全体がすべての
目的のために本明細書中に参考として援用される。

10

【0002】

(発明の分野)

本出願は一般的に同時投与された薬物の薬物動態を改質、例えば向上させる化合物及び
医薬組成物、及び薬物と共に化合物を同時投与することによる薬物の薬物動態を改質、例
えば向上させる方法に関する。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

20

チトクロムP450酵素による酸化的代謝は薬物代謝の一次的機序の1つである。チト
クロムP450酵素により急速に代謝される薬物の治療有効血漿中レベルを維持すること
は困難である場合がある。従って、チトクロムP450酵素分解に感受性である薬物の血
漿中レベルはチトクロムP450阻害剤の同時投与により維持又は増強でき、これにより
、薬物の薬物動態を向上させることができる。

【0004】

特定の薬物はチトクロムP450酵素を阻害することが知られているが、チトクロムP
450モノオキシゲナーゼに対するより良好及び／又は向上した阻害剤が望ましい。特に
、チトクロムP450阻害以外の著明な生物学的活性を有さないチトクロムP450モノ
オキシゲナーゼを有することが望ましい。そのような阻害剤は望ましくない生物学的活性
、例えば副作用を最小限にするために有用である場合がある。更に又、プロテアーゼ阻害
活性が殆ど欠如しているかそのレベルが低減されているP450モノオキシゲナーゼ阻害
剤を有することが望ましい。そのような阻害剤は特にプロテアーゼ阻害剤に対するウィル
ス耐性を誘発する可能性を最小限にしつつ、抗レトロウィルス薬物の有効性を増強するた
めに有用である。

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

(発明の要旨)

本出願の1つの特徴は例えばチトクロムP450モノオキシゲナーゼを阻害することに
より同時投与された薬物の薬物動態を改質、例えば向上させる化合物及び医薬組成物に関
する。

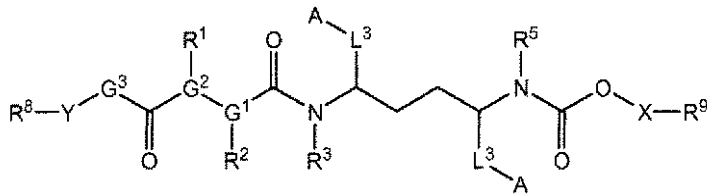
40

【0006】

1つの実施形態において、本出願は下記式I V:

【0007】

【化 1】



式IV

〔式中、

各 L^3 は独立してアルキレン又は置換されたアルキレンであり；

10

各 A は独立してアリール又は置換されたアリールであり；

X はヘテロシクリルアルキルであり；

Y はヘテロシクリルアルキル又はアルキルであり；

G^1 及び G^2 は独立して CH 又は N、であるが、ただし G^1 及び G^2 は異なっており；

G^3 は $-NR^7-$ 又は $-O-$ であり；

R^1 、 R^3 、 R^5 、及び R^7 は各々 H、アルキル、置換されたアルキル、アリールアルキル、及び、置換されたアリールアルキルよりなる群から独立して選択され；

R^2 は置換されたアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、トリアルキルシロキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、置換されたヘテロシクリルアルキル、アミノアルキル、置換されたアミノアルキル、 $-アルキレン-N(R^a)-C(O)-アルキル$ 、 $-アルキレン-NR^a-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-アルキレン-NR^a-C(=N-R^b)-N(R^a)_2$ 、 $-アルキレン-C(=N-R^b)-N(R^a)_2$ 、 $-アルキレン-C(O)-OH$ 、 $-アルキレン-C(O)-Oアルキル$ 、及び $-アルキレン-C(O)-N(R^c)_2$ よりなる群から独立して選択され；

20

R^8 及び R^9 は各々 H、アルキル、置換されたアルキル、ハロゲン、及び $-CN$ よりなる群から独立して選択された 1 つ以上の置換基であり；

各 R^a は H、アルキル、及び、置換されたアルキルよりなる群から独立して選択され；

R^b は H、アルキル、置換されたアルキル、CN、及び $-S(O_2)-アルキル$ よりなる群から選択され；そして、

各 R^c は H、アルキル、置換されたアルキル、ヘテロシクリル、置換されたヘテロシクリル、 $-S(O_2)-アルキル$ 、 $-S(O_2)-アリール$ 、及び、置換された $-S(O_2)-アリール$ よりなる群から独立して選択され〕による構造を有する化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルを提供する。

30

【0008】

別の実施形態においては、本出願は式 I の化合物、及び製薬上許容しうる担体又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0009】

別の実施形態においては、本出願は式 I の化合物、少なくとも 1 つの追加的治療薬、及び製薬上許容しうる担体又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0010】

40

別の実施形態においては、本出願は、ある薬物で治療されている患者に対し、式 I の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルの治療有効量を投与することを含む、該薬物の薬物動態を向上させるための方法を提供する。

【0011】

別の実施形態においては、本出願は、患者におけるチトクロム P450 モノオキシゲナーゼを阻害するための方法を提供し、これは上記阻害を必要とする患者に対し、チトクロム P450 モノオキシゲナーゼを阻害するために有効な式 I の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルのある量を投与することを含む。

【0012】

別の実施形態においては、本出願は、ウィルス感染、例えば HIV を治療するための方

50

法を提供し、これは上記治療を必要とする患者に対し、式 I の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルの治療有効量を、チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼにより代謝され、そしてウィルス感染、例えば H I V を治療するために適している追加的治療薬の 1 つ以上の治療有効量を組み合わせることを含む。

【0013】

別の実施形態においては、本出願は下記成分：

a) 式 I の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルを含む第 1 の医薬組成物；及び、

b) チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼにより代謝される追加的活性剤の少なくとも 1 つを含む第 2 の医薬組成物；

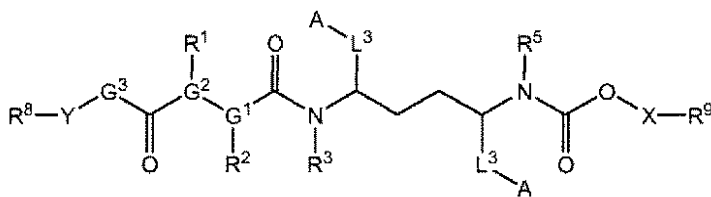
を含む複合薬剤を提供する。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

(項目 1)

下記式 I V：

【化 1 9 5】



式IV

[式中、

各 L^3 は独立してアルキレン又は置換されたアルキレンであり；

各 A は独立してアリール又は置換されたアリールであり；

X はヘテロシクリルアルキルであり；

Y はヘテロシクリルアルキル又はアルキルであり；

G^1 及び G^2 は独立して CH 又は N、であるが、ただし G^1 及び G^2 は異なっており；

G^3 は $-NR^7-$ 又は $-O-$ であり；

R^1 、 R^3 、 R^5 、及び R^7 は各々 H、アルキル、置換されたアルキル、アリールアルキル、及び、置換されたアリールアルキルよりなる群から独立して選択され；

R^2 は置換されたアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、トリアルキルシロキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、置換されたヘテロシクリルアルキル、アミノアルキル、置換されたアミノアルキル、 $-アルキレン-N(R^a)-C(O)-アルキル$ 、 $-アルキレン-NR^a-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-アルキレン-NR^a-C(=N-R^b)-N(R^a)_2$ 、 $-アルキレン-C(=N-R^b)-N(R^a)_2$ 、 $-アルキレン-C(O)-OH$ 、 $-アルキレン-C(O)-Oアルキル$ 、及び $-アルキレン-C(O)-N(R^c)_2$ よりなる群から独立して選択され；

R^8 及び R^9 は各々 H、アルキル、置換されたアルキル、ハロゲン、及び $-CN$ よりなる群から独立して選択された 1 つ以上の置換基であり；

各 R^a は H、アルキル、及び、置換されたアルキルよりなる群から独立して選択され；

R^b は H、アルキル、置換されたアルキル、CN、及び $-S(O_2)-アルキル$ よりなる群から選択され；そして、

各 R^c は H、アルキル、置換されたアルキル、ヘテロシクリル、置換されたヘテロシクリル、 $-S(O_2)-アルキル$ 、 $-S(O_2)-アリール$ 、及び、置換された $-S(O_2)-アリール$ よりなる群から独立して選択される]

の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステル。

(項目 2)

下記式：

10

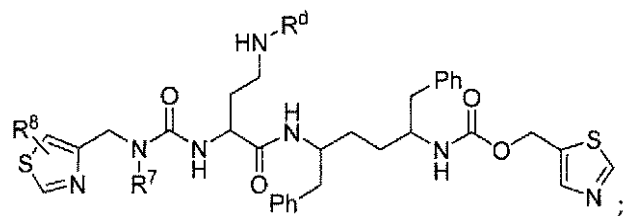
20

30

40

50

【化 1 9 6】



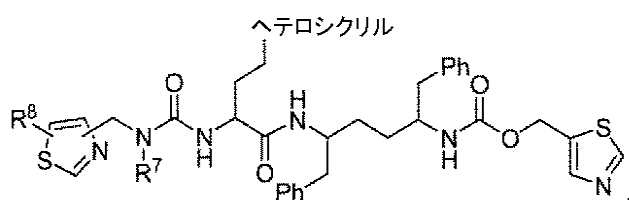
[式中、 R^d はH、ハロアルキル、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-C(=N-R^b)-N(R^a)_2$ 、ヒドロキシアルキル、 $-C(N(R^a)_2)=CHNO_2$ 、 $-C(O)-$ アルキルよりなる群から選択される]を有する項目1記載の化合物。

10

(項目3)

下記式：

【化 1 9 7】



20

を有する項目1記載の化合物。

(項目4)

前記ヘテロシクリルが置換された又は未置換のヘテロアリアルである項目3記載の化合物。

(項目5)

前記ヘテロアリアルがトリアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジル、ピラゾリル、及びイミダゾリジノジオニルよりなる群から選択される項目4記載の化合物。

(項目6)

前記ヘテロシクリルが置換された又は未置換のヘテロシクロアルキルである項目3記載の化合物。

(項目7)

前記ヘテロシクロアルキルがピロリジノニル、ピロリジノジオニル、オキサゾリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、及びモルホリニルよりなる群から選択される項目6記載の化合物

30

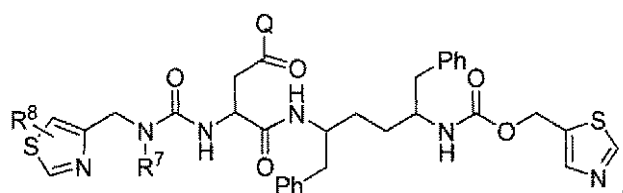
(項目8)

前記ヘテロシクロアルキルがモルホリニルである項目7記載の化合物。

(項目9)

下記式：

【化 1 9 8】



[式中、 Q は $-OH$ 又は $-N(R^a)_2$ である]を有する項目1記載の化合物。

(項目10)

40

50

Qが-OHである項目9記載の化合物。

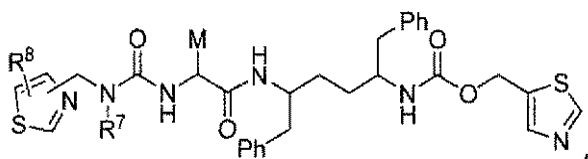
(項目11)

Qが-NHR^aであり、そしてR^aは、置換された又は未置換のヘテロシクリル又はスルホニルアルキルである項目9記載の化合物。

(項目12)

下記式：

【化199】



10

[式中、Mは置換されたアルキルである]を有する項目1記載の化合物。

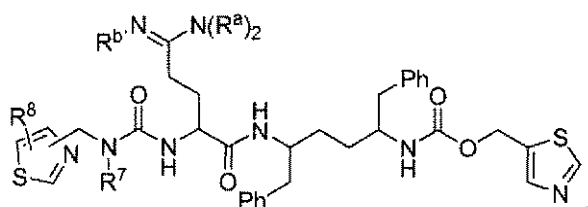
(項目13)

前記置換されたアルキルがヒドロキシアルキル、置換されたヒドロキシアルキル、シアノアルキル、置換されたシアノアルキル、及びトリアルキルシロキシアルキルから選択される項目12記載の化合物。

(項目14)

下記式：

【化200】



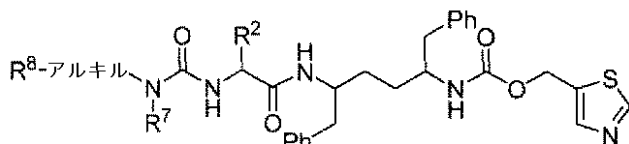
20

を有する項目1記載の化合物。

(項目15)

下記式：

【化201】



30

を有する項目1記載の化合物。

(項目16)

R⁸がHである項目15記載の化合物。

(項目17)

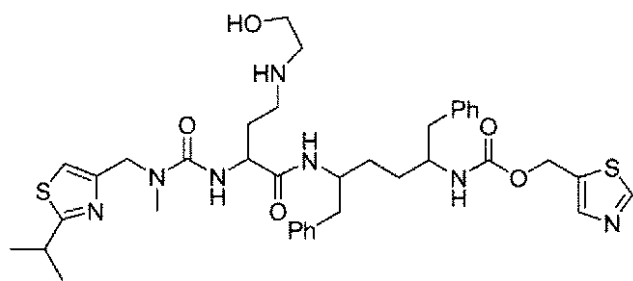
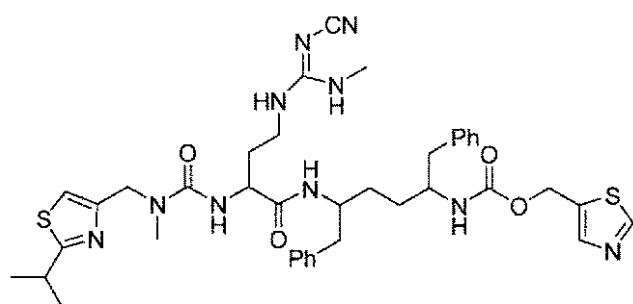
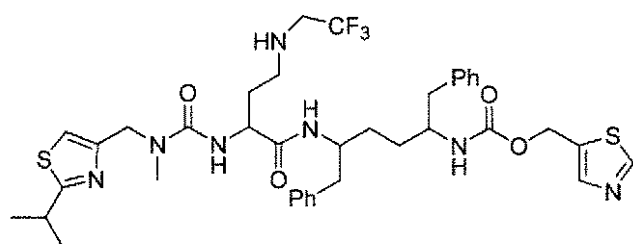
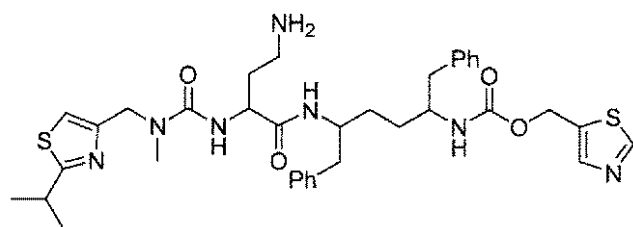
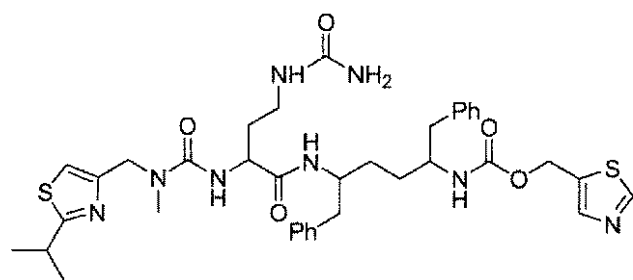
R²がアミノアルキル又はヘテロシクリルアルキルである項目15記載の化合物。

(項目18)

下記：

40

【化 2 0 2】



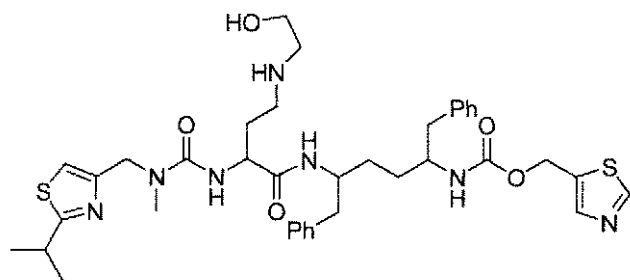
10

20

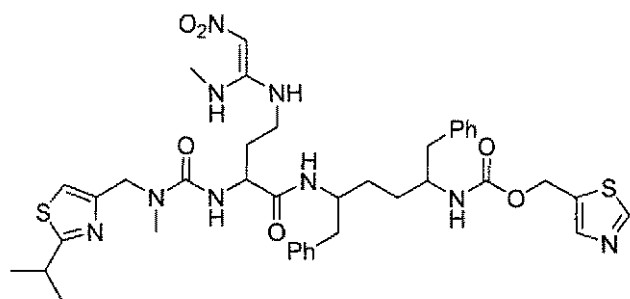
30

40

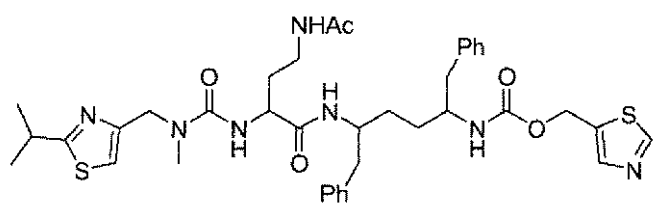
【化 2 0 3】



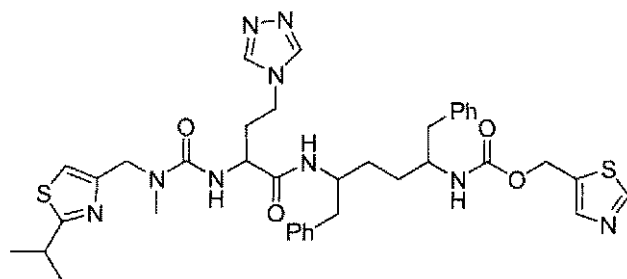
10



20

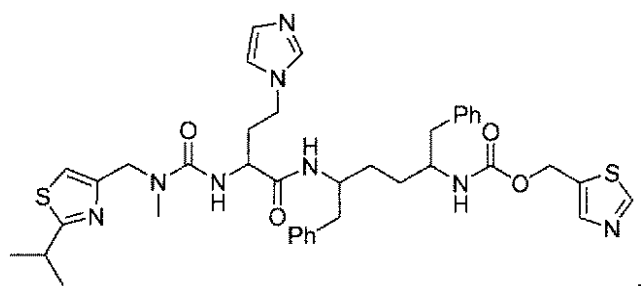


30



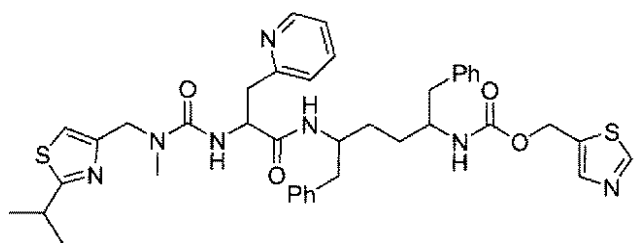
40

【化 2 0 4】

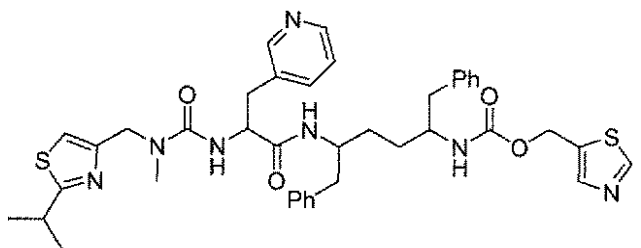


,

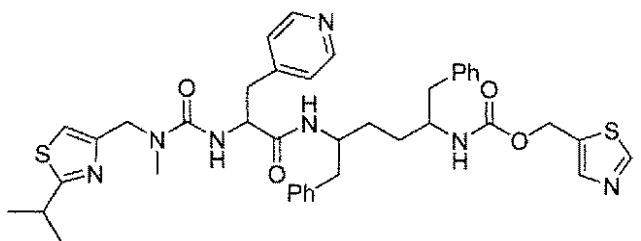
10



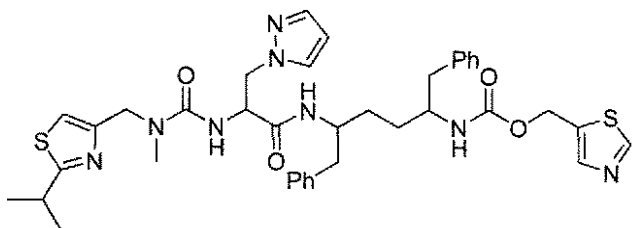
,



,



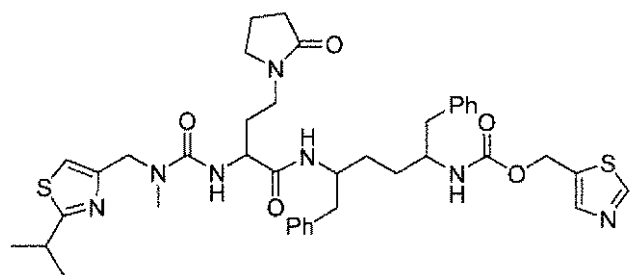
,



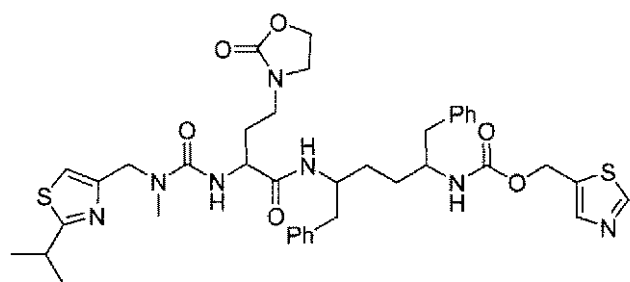
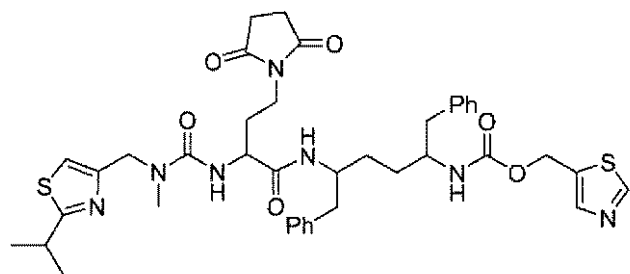
,

30

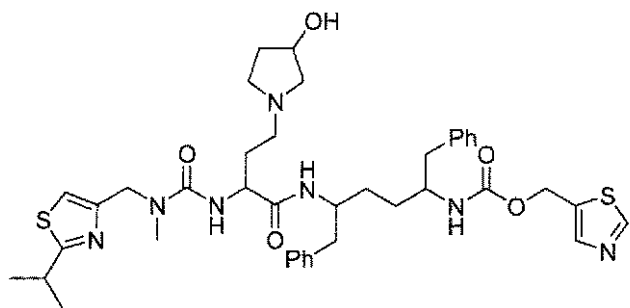
【化 2 0 5】



10

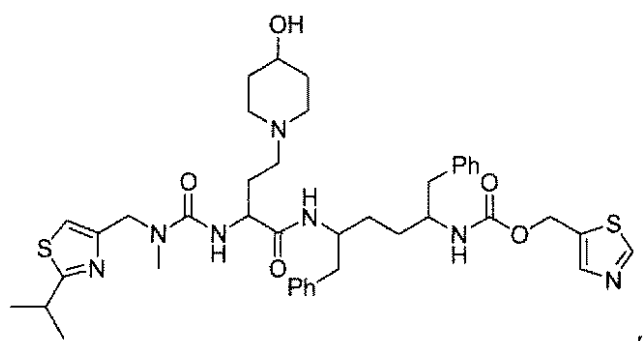


20

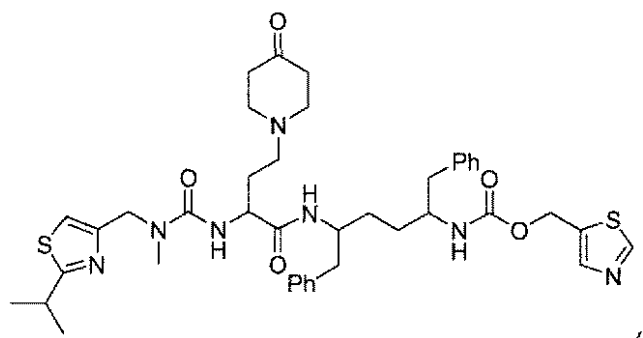


30

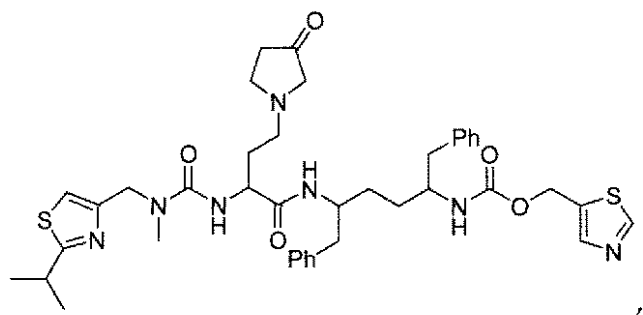
【化 2 0 6】



10

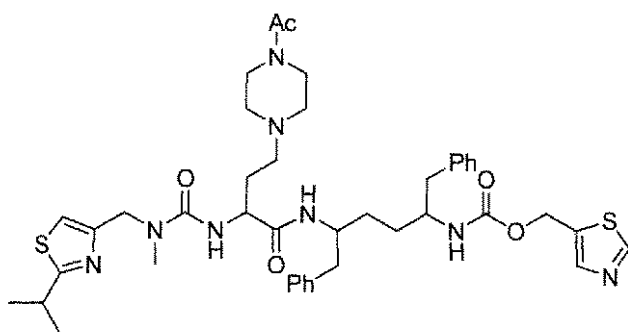


20

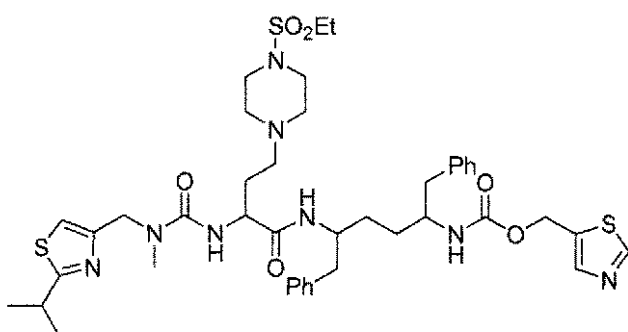


30

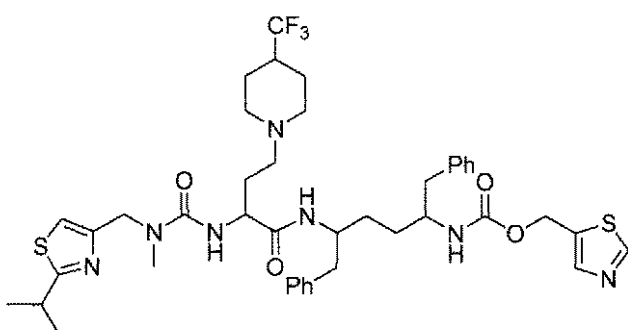
【化 2 0 7】



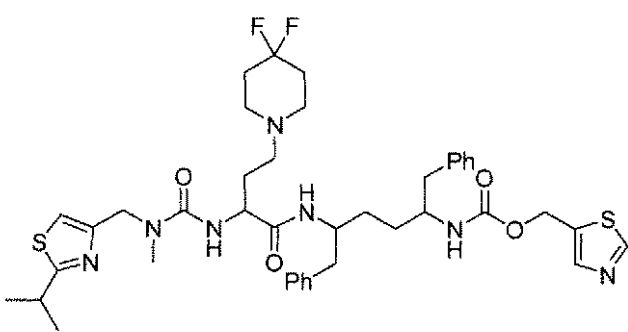
10



20

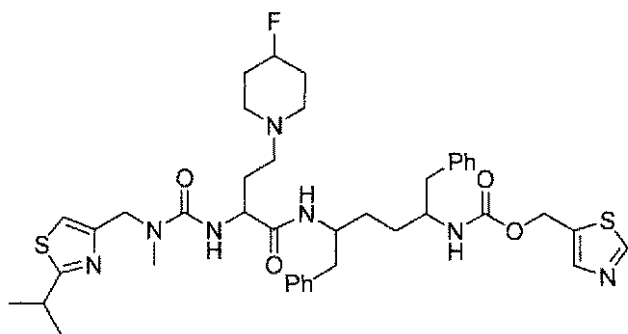


30

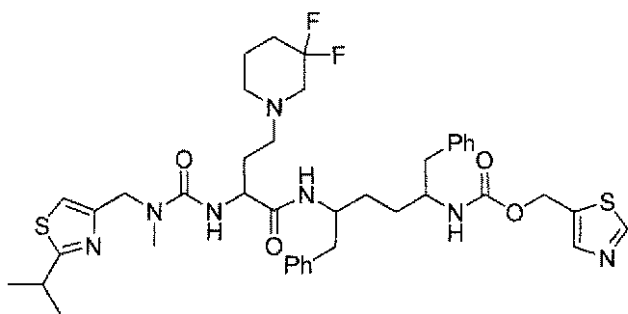


40

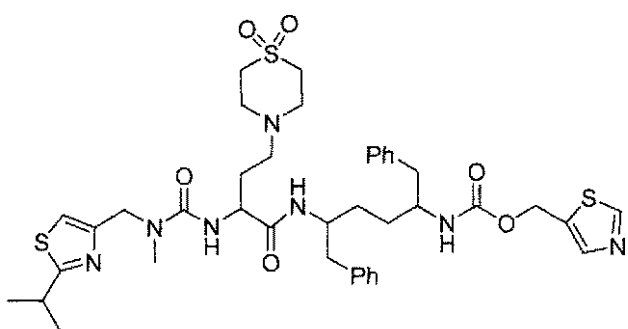
【化 2 0 8】



10

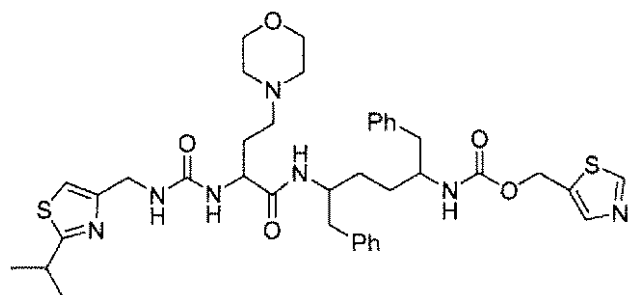


20

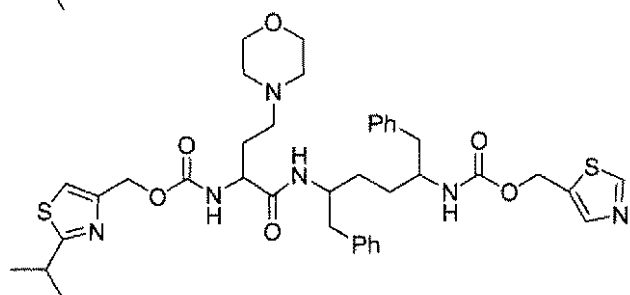


30

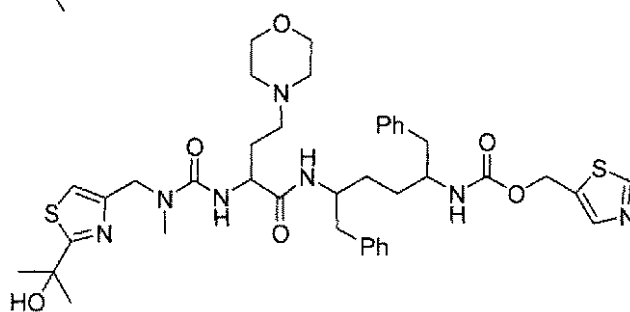
【化 2 0 9】



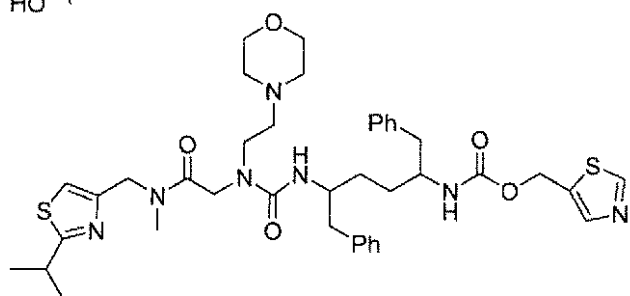
10



20

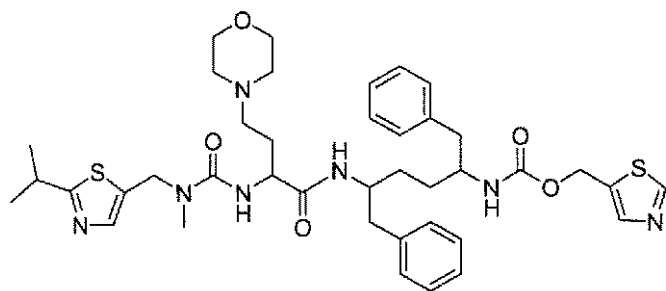


30

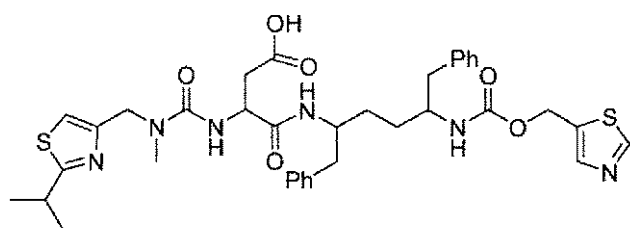
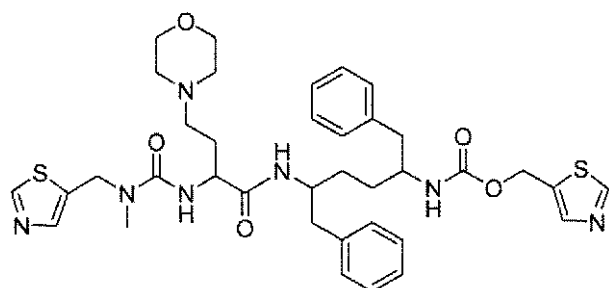


40

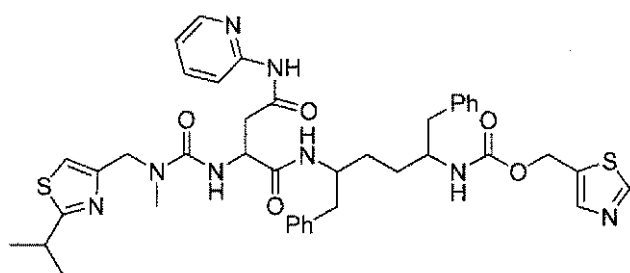
【化 2 1 0】



10

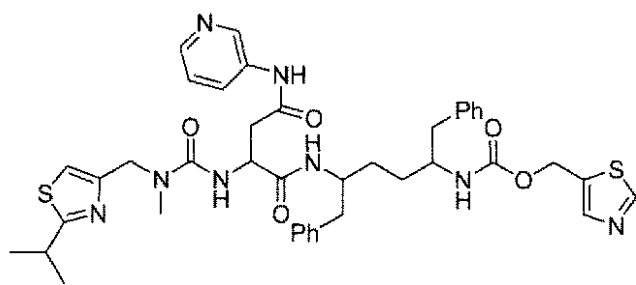


20

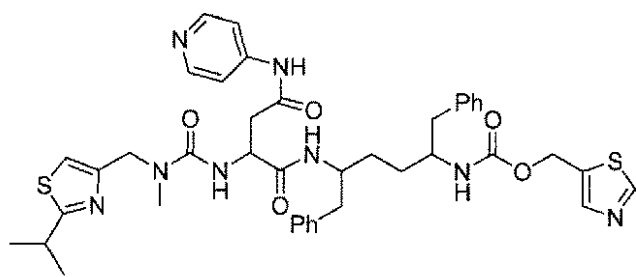


30

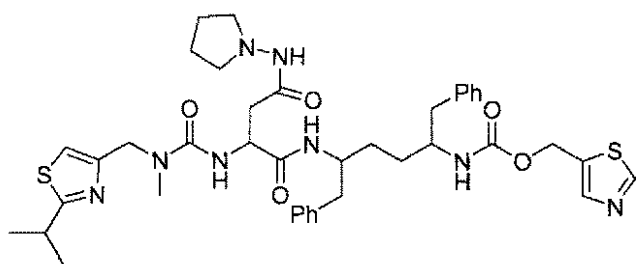
【化 2 1 1】



10

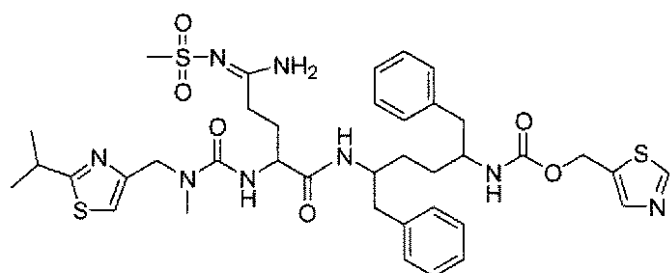
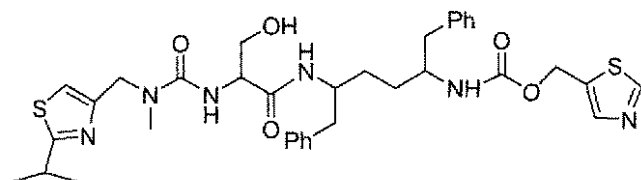
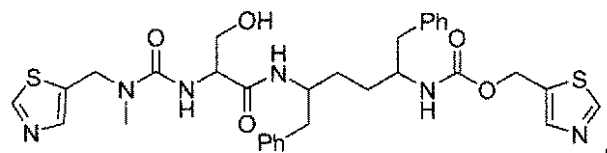
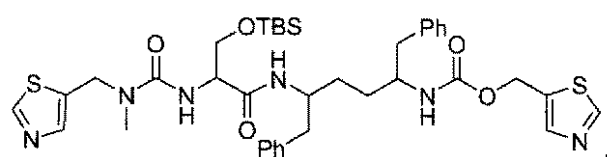
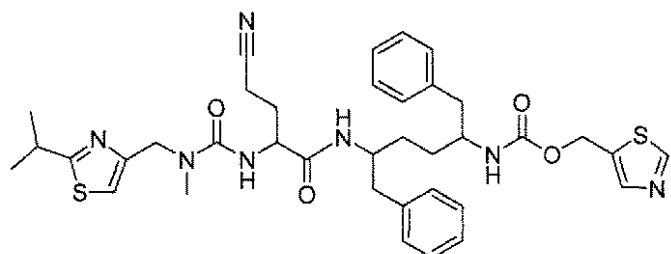
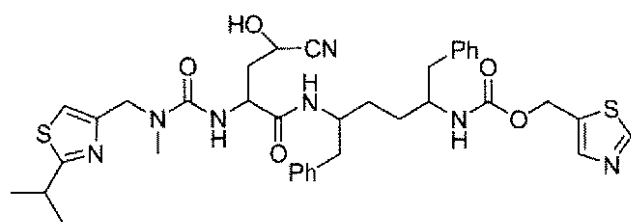


20



30

【化 2 1 2】

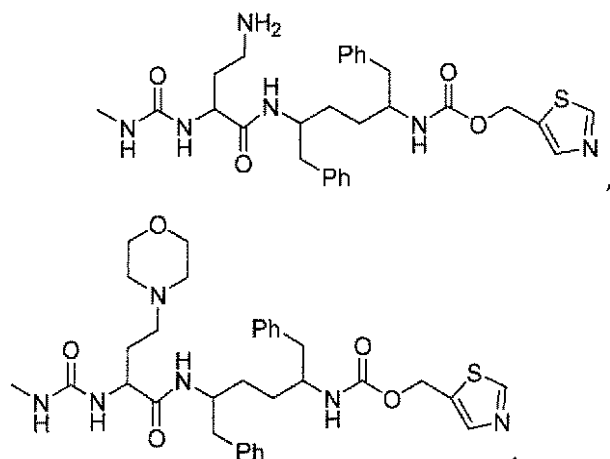


10

20

30

【化 2 1 3】



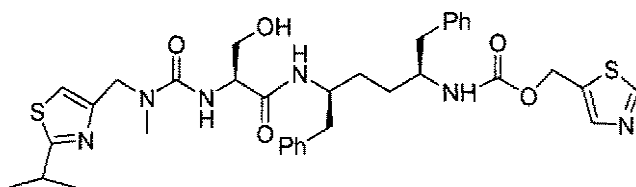
10

よりなる群から選択される項目 1 記載の化合物。

(項目 1 9)

下記：

【化 2 1 4】



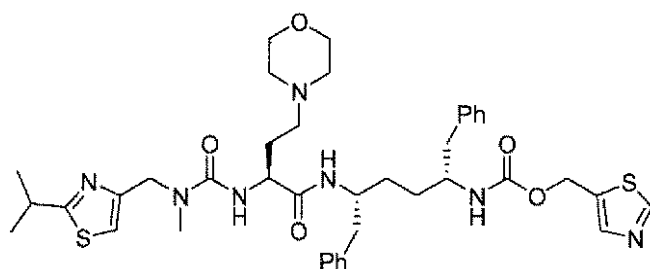
20

である化合物又は製薬上許容しうるその塩、エステル、及び／又は溶媒和物。

(項目 2 0)

下記

【化 2 1 5】



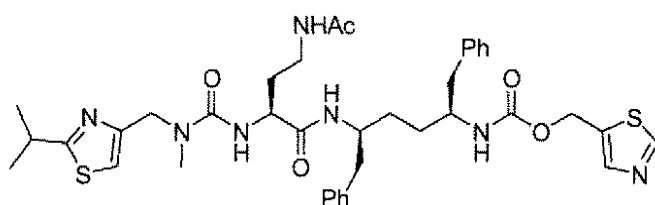
30

である化合物又は製薬上許容しうるその塩、エステル、及び／又は溶媒和物。

(項目 2 1)

下記

【化 2 1 6】



40

50

である化合物又は製薬上許容しうるその塩、エステル、及び／又は溶媒和物。

(項目 2 2)

チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物の薬物動態を向上させるための方法であって、該薬物により治療される患者に項目 1 記載の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルの治療有効量を投与することを含む方法。

(項目 2 3)

前記投与が前記薬物及び式 I V の化合物又は式 I V の化合物の製薬上許容しうる塩、溶媒和物、及び／又はエステルを含む組み合わせの治療有効量を投与することを含む項目 2 2 記載の方法。

(項目 2 4)

前記チトクロム P 4 5 0 により代謝される薬物が H I V プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、C C R 5 阻害剤、キャプシド重合阻害剤、H I V を治療するための他の薬物、インターフェロン、リバビリン類縁体、N S 3 プロテアーゼ阻害剤、アルファグロコシダーゼ 1 阻害剤、肝保護剤、H C V の非ヌクレオシド阻害剤、N S 5 a 阻害剤、N S 5 b ポリメラーゼ阻害剤、H C V を治療するための他の薬物、又はそれらの混合物である項目 2 2 記載の方法。

(項目 2 5)

前記薬物及び項目 1 の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルを単一の組成物として前記患者に投与する項目 2 3 記載の方法。

(項目 2 6)

前記向上がチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物の血漿中レベルを上昇させることである項目 2 2 記載の方法。

(項目 2 7)

患者におけるチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するための方法であって、チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するために有効な量の項目 1 の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルを、該阻害を必要とする患者に投与することを含む方法。

(項目 2 8)

H I V 感染を治療するための方法であって、項目 1 の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルの治療有効量を、H I V プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、G 6 P D 及び N A D H オキシダーゼ阻害剤、C C R 5 阻害剤、H I V を治療するための他の薬物、及びこれらの混合物よりなる群から選択され 1 つ以上の追加的治療薬の治療有効量と組み合わせて、該治療を必要とする患者に投与することを含む方法。

(項目 2 9)

項目 2 8 記載の方法であって、

(1) 前記 H I V プロテアーゼ阻害剤がアンプレナビル、アタザナビル、フォサムプレナビル、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル、ブレカナビル、ダルナビル、T M C - 1 2 6、T M C - 1 1 4、モゼナビル (D M P - 4 5 0)、J E - 2 1 4 7 (A G 1 7 7 6)、L - 7 5 6 4 2 3、R O 0 3 3 4 6 4 9、K N I - 2 7 2、D P C - 6 8 1、D P C - 6 8 4、G W 6 4 0 3 8 5 X、D G 1 7、P P L - 1 0 0、D G 3 5、及び A G 1 8 5 9 よりなる群から選択され；

(2) 前記逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤がカプラビリン、エミビリン、デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+) カラノリド A、エトラビリン、G W 5 6 3 4、D P C - 0 8 3、D P C - 9 6 1、D P C - 9 6 3、M I V - 1 5 0、T M C - 1 2 0、T M C - 2 7 8 (リルピビレン)、B I L R 3 5 5 B S、V R X 8 4 0 7 7 3、U

10

20

30

40

50

K-453061、及びRDEA806よりなる群から選択され；

(3) 前記逆転写酵素のHIVヌクレオシド阻害剤がジドブジン、エムトリシタビン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタビン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタビン、アロブジン、MIV-210、ラシビル(±FTC)、D-d4FC、ホスファジド、ホジブジンチドキシル、アプリシチビン(AVX754)、アムドキシビル、KP-1461、及びホサルブジンチドキシル(以前のHDP99.0003)よりなる群から選択され；

(4) 前記逆転写酵素のHIVヌクレオチド阻害剤がフマル酸テノホビルジソプロキシル、GS-9131、及びアデホビルジピボキシルよりなる群から選択され；

(5) 前記HIVインテグラーゼ阻害剤がクルクミン、クルクミン誘導体、チコリ酸、チコリ酸誘導体、3,5-ジカフェオイルキニン酸、3,5-ジカフェオイルキニン酸誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸誘導体、カフェイン酸フェネチルエステル、カフェイン酸フェネチルエステル誘導体、チルホスチン、チルホスチン誘導体、ケルセチン、ケルセチン誘導体、S-1360、ジンテビル(AR-177)、L-870812、L-870810、MK-0518(ラルテグラビル)、エルビテグラビル、BMS-538158、GSK364735C、BMS-707035、MK-2048、及びBA011よりなる群から選択され；

(6) 前記gp41阻害剤がエンフビルチド、シフビルチド、FB006M、及びTRI-1144よりなる群から選択され；

(7) 前記CXCR4阻害剤がAMD-070であり；

(8) 前記エントリー阻害剤がSP01Aであり；

(9) 前記gp120阻害剤がBMS-488043又はBlockAide/CRであり；

(10) 前記G6PD及びNADH-オキシダーゼ阻害剤がイムニチンであり；

(11) 前記CCR5阻害剤がアプラビロク、ビクリビロク、マラビロク、PRO-140、INCB15050、PF-232798(Pfizer)、及びCCR5mAb004よりなる群から選択され；

(12) 前記HIV治療のための他の薬物がBAS-100、SPI-452、REP9、SP-01A、TNX-355、DES6、ODN-93、ODN-112、VGV-1、PA-457(ベピリマット)、アンプリゲン、HRG214、シトリン、VGX-410、KD-247、AMZ0026、CYT99007A-221HIV、DEBIO-025、BAY50-4798、MDX010(イピリムマブ)、PBS119、ALG889、及びPA-1050040(PA-040)よりなる群から選択される方法。

。

(項目30)

HCV感染を治療するための方法であって、項目1の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルの治療有効量を、インターフェロン、リバビリン類縁体、NS3プロテアーゼ阻害剤、アルファグロコシダーゼ1阻害剤、肝保護剤、HCVの非ヌクレオシド阻害剤、HCVを治療するための他の薬物、又はこれらの混合物よりなる群から選択される1つ以上の追加的治療薬の治療有効量と組み合わせて、そのような必要のある患者に投与することを含む方法。

(項目31)

項目30記載の方法であって、

(1) 前記インターフェロンがPEG化rIFN-アルファ2b、PEG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(インファージェン)、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、インファージェン+アクチミュン、IFN-オメガ+DUROS、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-2bXL、AVI-005、PEG-インファージェン、及びPEG化IFN-ベータよりなる群から選択され；

(2) 前記リバビリン類縁体がレベトール、コペグス、及びビラミジン（タリバビリン）よりなる群から選択され；

(3) 前記NS5bポリメラーゼ阻害剤が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、及びGSK625433よりなる群から選択され；

(4) 前記NS3プロテアーゼ阻害剤がSCH-503034（SCH-7）、VX-950（テラプレビル）、BILN-2065、BMS-605339、及びITMN-191よりなる群から選択され；

(5) 前記アルファグルコシダーゼ1阻害剤がMX-3253（セルゴシビル）及びUT-231Bよりなる群から選択され；

(6) 前記肝保護剤がIDN-6556、ME3738、LB-84451、及びMitochondriaよりなる群から選択され；

(7) 前記HCVの非ヌクレオシド阻害剤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、A-831、及びA-689よりなる群から選択され；そして、

(8) 前記HCVを治療するための別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（アルチレックス）、KPE02003002、アクチロン（CPG-10101）、KRN-7000、シバシール、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、及びVX-497（メリメポジブ）よりなる群から選択される方法。

(項目32)

項目1の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステル、及び製薬上許容しうる担体又は賦形剤を含む医薬組成物。

(項目33)

チトクロムP450により代謝される少なくとも一つの追加的治療薬をさらに含む項目32記載の医薬組成物。

(項目34)

前記少なくとも1つの追加的治療薬がHIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、gp41阻害剤、CXCR4阻害剤、gp120阻害剤、CCR5阻害剤、キャプシド重合阻害剤、インターフェロン、リバビリン類縁体、NS3プロテアーゼ阻害剤、アルファグルコシダーゼ1阻害剤、肝保護剤、HCVの非ヌクレオシド阻害剤、HCVを治療するための他の薬物、及びこれらの組み合わせよりなる群から選択される項目33記載の医薬組成物。

(項目35)

項目34記載の医薬組成物であって、

(1) 前記HIVプロテアーゼ阻害剤がアンブレナビル、アタザナビル、フォサムプレナビル、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル、プレカナビル、ダルナビル、TMC-126、TMC-114、モゼナビル（DMP-450）、JE-2147（AG1776）、L-756423、ROO334649、KNI-272、DPC-681、DPC-684、GW640385X、DG17、PPL-100、DG35、及びAG1859よりなる群から選択され；

(2) 前記逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド阻害剤がカプラビリン、エミビリン、デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+)カラノリドA、エトラビリン、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、TMC-120、TMC-278（リルピビレン）、エファビレンツ、BILR355BS、VRX840773、UK-453061、及びRDEA806よりなる群から選択され；

10

20

30

40

50

(3) 前記逆転写酵素のH I Vヌクレオシド阻害剤がジドブジン、エムトリシタビン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタビン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタビン、アロブジン、M I V-210、ラシビル(±F T C)、D-d4 F C、エムトリシタビン、ホスファジド、ホジブジンチドキシル、アプリシチビン(A V X 7 5 4)、アムドキシビル、K P-1 4 6 1、及びホサルブジンチドキシル(以前のH D P 9 9 . 0 0 0 3)よりなる群から選択され；

(4) 前記逆転写酵素のH I Vヌクレオチド阻害剤がフマル酸テノホビルジソプロキシル、G S-9 1 3 1、及びアデホビルジピボキシルよりなる群から選択され；

(5) 前記H I Vインテグラーゼ阻害剤がクルクミン、クルクミン誘導体、チコリ酸、チコリ酸誘導体、3, 5-ジカフェオイルキニン酸、3, 5-ジカフェオイルキニン酸誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸誘導体、カフェイン酸フェネチルエステル、カフェイン酸フェネチルエステル誘導体、チルホスチン、チルホスチン誘導体、ケルセチン、ケルセチン誘導体、S-1 3 6 0、ジンテビル(A R-1 7 7)、L-8 7 0 8 1 2、L-8 7 0 8 1 0、M K-0 5 1 8(ラルテグラビル)、エルビテグラビル、B M S-5 3 8 1 5 8、G S K 3 6 4 7 3 5 C、B M S-7 0 7 0 3 5、M K-2 0 4 8、及びB A 0 1 1よりなる群から選択され；

(6) 前記g p 4 1阻害剤がエンフビルチド、シフビルチド、F B 0 0 6 M、及びT R I-1 1 4 4よりなる群から選択され；

(7) 前記C X C R 4阻害剤がA M D-0 7 0であり；

(8) 前記エントリー阻害剤がS P 0 1 Aであり；

(9) 前記g p 1 2 0阻害剤がB M S-4 8 8 0 4 3又はB l o c k A i d e / C Rであり；

(10) 前記G 6 P D及びN A D H-オキシダーゼ阻害剤がイムニチンであり；

(11) 前記C C R 5阻害剤がアプラビロク、ビクリビロク、マラビロク、P R O-1 4 0、I N C B 1 5 0 5 0、P F-2 3 2 7 9 8(P f i z e r)、及びC C R 5 m A b 0 0 4よりなる群から選択され；

(12) 前記H I V治療のための他の薬物がB A S-1 0 0、S P I-4 5 2、R E P 9、S P-0 1 A、T N X-3 5 5、D E S 6、O D N-9 3、O D N-1 1 2、V G V-1、P A-4 5 7(ベビリマット)、アンプリゲン、H R G 2 1 4、シトリン、V G X-4 1 0、K D-2 4 7、A M Z 0 0 2 6、C Y T 9 9 0 0 7 A-2 2 1 H I V、D E B I O-0 2 5、B A Y 5 0-4 7 9 8、M D X 0 1 0(イピリムマブ)、P B S 1 1 9、A L G 8 8 9、及びP A-1 0 5 0 0 4 0(P A-0 4 0)よりなる群から選択され；

(13) 前記インターフェロンがP E G化r I F N-アルファ2 b、P E G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(インファージェン)、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、インファージェン+アクチミュン、I F N-オメガ+D U R O S、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-インファージェン、及びP E G化I F N-ベータよりなる群から選択され；

(14) 前記リバビリン類縁体がレベトール、コペグス、及びピラミジン(タリバビリン)よりなる群から選択され；

(15) 前記N S 5 bポリメラーゼ阻害剤が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、及びG S K 6 2 5 4 3 3よりなる群から選択され；

(16) 前記N S 3プロテアーゼ阻害剤が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、及びI T M N-1 9 1よりなる群から選択され；

(17) 前記アルファ-グルコシダーゼ1阻害剤がM X-3 2 5 3(セルゴシビル)及びU T-2 3 1 Bよりなる群から選択され；

10

20

30

40

50

(18) 前記肝保護剤が I D N-6556、ME3738、LB-84451、及び Mit o Q よりなる群から選択され；

(19) 前記 H C V の非ヌクレオシド阻害剤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、A-831、及び A-689 よりなる群から選択され；そして、(20) 前記 H C V を治療するための別の薬物がザダキシン、ニタゾキサニド（アリネア）、B I V N-401（ピロスタット）、P Y N-17（アルチレックス）、K P E 02003002、アクチロン（C P G-10101）、K R N-7000、シバシール、G I-5005、A N A-975、X T L-6865、A N A 971、N O V-205、タルバシン、E H C-18、N I M 811、D E B I O-025、V G X-410C、E M Z-702、A V I 4065、バビツキシマブ、オグルファニド、及び V X-497（メリメポジブ）よりなる群から選択される医薬組成物。

10

(項目36)

項目1の化合物を含む新規の医薬組成物又は医薬の製造のための使用。

(項目37)

治療用物質としての項目1記載の化合物。

(項目38)

患者におけるチトクロム P 450 モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物の薬物動態を向上させるための医薬、チトクロム P 450 モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物の血漿中レベルを上昇させるための医薬、チトクロム P 450 モノオキシゲナーゼを阻害するための医薬、H I V 感染を治療するための医薬、又は H C V 感染を治療するための医薬の製造のための項目1記載の化合物の使用。

20

(項目39)

前記チトクロム P 450 モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物が H I V プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 41 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 120 阻害剤、G 6 P D 及び N A D H オキシダーゼ阻害剤、C C R 5 阻害剤、H I V を治療するための他の薬物、インターフェロン、リバビリン類縁体、N S 3 プロテアーゼ阻害剤、アルファグルコシダーゼ1阻害剤、肝保護剤、H C V の非ヌクレオシド阻害剤、及び H C V を治療するための他の薬物、又はこれらの混合物である項目38記載の使用。

30

(項目40)

前記医薬が、項目1の化合物及び H I V プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 41 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 120 阻害剤、G 6 P D 及び N A D H オキシダーゼ阻害剤、C C R 5 阻害剤、H I V を治療するための他の薬物、インターフェロン、リバビリン類縁体、N S 5 b ポリメラーゼ阻害剤、N S 3 プロテアーゼ阻害剤、アルファグルコシダーゼ1阻害剤、肝保護剤、H C V の非ヌクレオシド阻害剤、及び H C V を治療するための他の薬物、及びこれらの混合物よりなる群から選択される1つ以上の追加的治療薬の組み合わせである項目39記載の使用。

40

(項目41)

項目40記載の使用であって、

(1) 前記 H I V プロテアーゼ阻害剤がアンプレナビル、アタザナビル、フォサムプレナビル、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル、ブレカナビル、ダルナビル、T M C-126、T M C-114、モゼナビル（D M P-450）、J E-2147（A G 1776）、L-756423、R O 0334649、K N I-272、D P C-681、D P C-684、G W 640385X、D G 17、P P L-100、D G 35、及び A G 1859 よりなる群から選択され；

(2) 前記逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤がカプラビリン、エミビリン、デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+) カラノリド A、エトラビリン、G W 56

50

34、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、TMC-120、TMC-278（リルピビレン）、エファビレンツ、BILR355BS、VRX840773、UK-453061、及びRDEA806よりなる群から選択され；

（3）前記逆転写酵素のHIVヌクレオシド阻害剤がジドブジン、エムトリシタビン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタビン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタビン、アロブジン、MIV-210、ラシビル（±FTC）、D-d4FC、エムトリシタビン、ホスファジド、ホジブジンチドキシル、アプリシチビン（AVX754）、アムドキシビル、KP-1461、及びホサルブジンチドキシル（以前のHDP99.0003）よりなる群から選択され；

（4）前記逆転写酵素のHIVヌクレオチド阻害剤がフマル酸テノホビルジソプロキシル、GS-9131、及びアデホビルジピボキシルよりなる群から選択され；

（5）前記HIVインテグラーゼ阻害剤がクルクミン、クルクミン誘導体、チコリ酸、チコリ酸誘導体、3,5-ジカフェオイルキニン酸、3,5-ジカフェオイルキニン酸誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸誘導体、カフェイン酸フェネチルエステル、カフェイン酸フェネチルエステル誘導体、チルホスチン、チルホスチン誘導体、ケルセチン、ケルセチン誘導体、S-1360、ジンテビル（AR-177）、L-870812、L-870810、MK-0518（ラルテグラビル）、エルビテグラビル、BMS-538158、GSK364735C、BMS-707035、MK-2048、及びBA011よりなる群から選択され；

（6）前記gp41阻害剤がエンフビルチド、シフビルチド、FB006M、及びTRI-1144よりなる群から選択され；

（7）前記CXCR4阻害剤がAMD-070であり；

（8）前記エントリー阻害剤がSP01Aであり；

（9）前記gp120阻害剤がBMS-488043又はBlockAide/CRであり；

（10）前記G6PD及びNADH-オキシダーゼ阻害剤がイムニチンであり；

（11）前記CCR5阻害剤がアプラビロク、ビクリビロク、マラビロク、PRO-140、INCB15050、PF-232798（Pfizer）、及びCCR5mAb004よりなる群から選択され；

（12）前記HIV治療のための他の薬物がBAS-100、SPI-452、REP9、SP-01A、TNX-355、DES6、ODN-93、ODN-112、VGX-1、PA-457（ベビリマット）、アンプリゲン、HRG214、シトリン、VGX-410、KD-247、AMZ0026、CYT99007A-221HIV、DEBIO-025、BAY50-4798、MDX010（イピリムマブ）、PBS119、ALG889、及びPA-1050040（PA-040）よりなる群から選択され；

（13）前記インターフェロンがPEG化rIFN-アルファ2b、PEG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（インファージェン）、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、インファージェン+アクチムン、IFN-オメガ+DUROS、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-2bXL、AVI-005、PEG-インファージェン、及びPEG化IFN-ベータよりなる群から選択され；

（14）前記リバビリン類縁体がレベトール、コペグス、及びピラミジン（タリバビリン）よりなる群から選択され；

（15）前記NS5bポリメラーゼ阻害剤が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、及びGSK625433よりなる群から選択され；

（16）前記NS3プロテアーゼ阻害剤がSCH-503034（SCH-7）、VX-950（テラプレビル）、BILN-2065、BMS-605339、及びITMN-

10

20

30

40

50

191よりなる群から選択され；

(17) 前記アルファーグルコシダーゼ1阻害剤がMX-3253（セルゴシビル）及びUT-231Bよりなる群から選択され；

(18) 前記肝保護剤がIDN-6556、ME3738、LB-84451、及びMittoQよりなる群から選択され；

(19) 前記HCVの非ヌクレオシド阻害剤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、A-831、及びA-689よりなる群から選択され；そして、

(20) 前記HCVを治療するための別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（アルチレックス）、KPE02003002、アクチロン（CPG-10101）、KRN-7000、シバシール、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、及びVX-497（メリメポジブ）よりなる群から選択される使用。

10

【発明を実施するための形態】

【0014】

（発明の詳細な説明）

ここで本発明の特定の項目を詳細に参照し、その例は添付した構造及び式において説明される。本発明は列挙した項目との関わりにおいて説明されるが、それらはこれらの項目に本発明を限定することを意図していないと理解しなければならない。むしろ、本発明は項目により定義される本発明の範囲内に包含される全ての改変、変更、及び等価物を網羅することを意図している。

20

【0015】

本明細書において引用する全ての文書は全ての目的のために参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【0016】

定義

特段の記載が無い限り、本明細書において使用する以下の用語及び表現は以下の意味を有することを意図している。

30

【0017】

本明細書において商品名を使用する場合は、商品名の製品及び商品名の製品の活性な医薬品成分を独立して包含することを出願人は意図している。

【0018】

本明細書においては、「本発明の化合物」又は「式(I)の化合物」は式(I)の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、エステル又は立体異性体、又は生理学的に機能性のその誘導体を意味する。同様に、単離可能な中間体に関しては、「式(数)の化合物」という表現はその式の化合物及び製薬上許容しうるその塩、溶媒和物及び生理学的に機能性の誘導体を意味する。

【0019】

「アルキル」とは第1、第2、第3又は環状の炭素原子を含有する炭化水素である。例えば、アルキル基は1～20個の炭素原子（即ちC₁-C₂₀アルキル）、1～10個の炭素原子（即ちC₁-C₁₀アルキル）、又は1～6個の炭素原子（即ちC₁-C₆アルキル）を有することができる。適当なアルキル基の例は限定しないが例えばメチル（Me、-CH₃）、エチル（Et、-CH₂CH₃）、1-プロピル（n-Pr、n-プロピル、-CH₂CH₂CH₃）、2-プロピル（i-Pr、i-プロピル、-CH(CH₃)₂）、1-ブチル（n-Bu、n-ブチル、-CH₂CH₂CH₂CH₃）、2-メチル-1-プロピル（i-Bu、i-ブチル、-CH₂CH(CH₃)₂）、2-ブチル（s-Bu、s-ブチル、-CH(CH₃)CH₂CH₃）、2-メチル-2-プロピル（t-Bu、t-ブチル、-C(CH₃)₃）、1-ペンチル（n-ペンチル、-CH₂C

40

50

$\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-ペンチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、3-ペンチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ）、2-メチル-2-ブチル（ $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、3-メチル-2-ブチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、3-メチル-1-ブチル（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、2-メチル-1-ブチル（ $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、1-ヘキシル（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-ヘキシル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、3-ヘキシル（ $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ）、2-メチル-2-ペンチル（ $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、3-メチル-2-ペンチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、4-メチル-2-ペンチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、3-メチル-3-ペンチル（ $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ）、2-メチル-3-ペンチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、2,3-ジメチル-2-ブチル（ $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、3,3-ジメチル-2-ブチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、及びオクチル（ $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ ）を包含する。

10

【0020】

「アルコキシ」の意味は式 $-\text{O}-$ アルキルを有する基であり、ここで上記の通り定義されるアルキル基は酸素原子を介して親分子に結合される。アルコキシ基のアルキル部分は1～20個の炭素原子（即ち C_1-C_{20} アルコキシ）、1～12炭素原子（即ち C_1-C_{12} アルコキシ）、又は1～6炭素原子（即ち C_1-C_6 アルコキシ）を有することができる。適当なアルコキシ基の例は限定しないが例えばメトキシ（ $-\text{O}-\text{CH}_3$ 又は $-\text{O}-\text{Me}$ ）、エトキシ（ $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 又は $-\text{OEt}$ ）、*t*-ブトキシ（ $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 又は $-\text{OtBu}$ ）等を包含する。

20

【0021】

「ハロアルキル」とはアルキル基の水素原子1つ以上がハロゲン原子で置き換えられている上記の通り定義されるアルキル基である。ハロアルキル基のアルキル部分は1～20個の炭素原子（即ち C_1-C_{20} ハロアルキル）、1～12個の炭素原子（即ち C_1-C_{12} ハロアルキル）、又は1～6個の炭素原子（即ち C_1-C_6 アルキル）を有することができる。適当なハロアルキル基の例は限定しないが例えば $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、等である。

【0022】

30

「アルケニル」とは不飽和部位を少なくとも1つ、即ち、炭素-炭素の sp^2 二重結合を有する第1、第2、第3又は環状の炭素原子を含有する炭化水素である。例えば、アルケニル基は2～20個の炭素原子（即ち C_2-C_{20} アルケニル）、2～12個の炭素原子（即ち C_2-C_{12} アルケニル）、又は2～6個の炭素原子（即ち C_2-C_6 アルケニル）を有することができる。適当なアルケニル基の例は限定しないが例えばエチレン又はビニル（ $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、アリル（ $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、シクロペンテニル（ $-\text{C}_5\text{H}_7$ ）、及び5-ヘキセニル（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ）を包含する。

【0023】

「アルキニル」とは不飽和部位を少なくとも1つ、即ち、炭素-炭素の sp 三重結合を有する第1、第2、第3又は環状の炭素原子を含有する炭化水素である。例えば、アルキニル基は2～20個の炭素原子（即ち C_2-C_{20} アルキニル）、2～12個の炭素原子（即ち C_2-C_{12} アルキン）、又は2～6個の炭素原子（即ち C_2-C_6 アルキニル）を有することができる。適当なアルキニル基の例は限定しないが例えばアセチレン系（ $-\text{CoCH}$ ）、プロパルギル（ $-\text{CH}_2\text{CoCH}$ ）、等を包含する。

40

【0024】

「アルキレン」が指すものは、親アルカンの同じか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り誘導される2つの1価のラジカル中心を有する飽和の、分枝した又は直鎖又は環状の炭化水素ラジカルである。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、又は1～6個の炭素原子を有することができる。典型

50

【 0 0 2 5 】

10

20

30

【 0 0 2 9 】

40

50

CH_3)₂、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 等を包含する。「置換された」又は「保護された」アミノアルキルとは例えばアシル基、例えば従来のアミン保護基、例えば9-フルオレニルメチルカーバメート(「Fmoc」)、t-ブチルカーバメート(「Boc」)、ベンジルカーバメート(「Cbz」)、アセチル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{アミノ}$ 、トリフルオロアセチル、フタルイミジル、トリフェニルメチル、p-トルエンスルホニル(「Tosyl」)、メチルスルホニル(「メシル」)等で置き換えられているアミノ基のHとして本明細書に記載及び定義したアミノアルキルを意味する。

10

【0030】

「アリール」とは親芳香族環系の単一の炭素原子から水素原子1つが除去されることにより誘導される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、又は6～12個の炭素原子を有することができる。典型的なアリール基の例は限定しないが例えばベンゼン(例えば、フェニル)、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ビフェニル等から誘導されたラジカルを包含する。

20

【0031】

「アリールアルキル」とは炭素原子、典型的には末端又は sp^3 炭素原子に結合した水素原子の1つがアリールラジカルで置き換えられている非環状のアルキルラジカルを指す。典型的なアリールアルキル基の例は限定しないが例えばベンジル、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-イル等を包含する。アリールアルキル基は6～20個の炭素原子を含むことができ、例えばアルキル部分は1～6個の炭素原子であり、そしてアリール部分は6～14個の炭素原子である。

【0032】

「アリールアルケニル」とは炭素原子、典型的には末端又は sp^3 炭素原子、しかし可能には sp^2 炭素原子に結合した水素原子の1つがアリールラジカルで置き換えられている非環状のアルケニルラジカルを指す。アリールアルケニルのアリール部分は例えば本明細書に開示したアリール基の何れかを包含することができ、そしてアリールアルケニルのアルケニル部分は例えば本明細書に開示したアルケニル基の何れかを包含することができる。アリールアルケニル基は6～20個の炭素原子を含むことができ、例えばアルケニル部分は1～6個の炭素原子であり、そしてアリール部分は6～14個の炭素原子である。

30

【0033】

「アリールアルキニル」とは炭素原子、典型的には末端又は sp^3 炭素原子、しかし可能には sp 炭素原子に結合した水素原子の1つがアリールラジカルで置き換えられている非環状のアルキニルラジカルを指す。アリールアルキニルのアリール部分は例えば本明細書に開示したアリール基の何れかを包含することができ、そしてアリールアルキニルのアルキニル部分は例えば本明細書に開示したアルキニル基の何れかを包含することができる。アリールアルキニル基は6～20個の炭素原子を含むことができ、例えばアルキニル部分は1～6個の炭素原子であり、そしてアリール部分は6～14個の炭素原子である。

40

【0034】

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、ヘテロアリール、カーボサイクリル等に言及する場合の「置換された」という用語は、例えば「置換されたアルキル」、「置換されたアルキレン」、「置換されたアリール」、「置換されたアリールアルキル」、「置換されたヘテロシクリル」、及び「置換されたカーボサイクリル」とは、水素原子1つ以上が各々独立して非水素置換基により置き換えられているアルキ

50

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、カーボサイクリルをそれぞれ意味する。典型的な置換基は限定しないが例えば $-X$ 、 $-R$ 、 $-O^-$ 、 $=O$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-S^-$ 、 $-NR_2$ 、 $-N^+R_3$ 、 $=NR$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-NCS$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHC(=O)R$ 、 $-NHS(=O)_2R$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)NRR-S(=O)_2O^-$ 、 $-S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2R$ 、 $-OS(=O)_2OR$ 、 $-S(=O)_2NR$ 、 $-S(=O)R$ 、 $-OP(=O)(OR)_2$ 、 $-P(=O)(OR)_2$ 、 $-P(=O)(O^-)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(OR)(O^-)$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-C(=O)X$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(S)SR$ 、 $-C(O)NRR$ 、 $-C(S)NR$ 、 $-C(=NR)NRR$ を包含し、ここで各 X は独立してハロゲン： F 、 Cl 、 Br 、又は I であり；そして各 R は独立して H 、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロサイクル、又は保護基又はプロドラッグ部分である。アルキレン、アルケニレン、及びアルキニレン基も又同様に置換されていてよい。炭素原子の数がある置換基に関して標記されていない場合は、炭素原子の数は置換基ではなく基を指す（特段の記載が無い限り）。例えば C_{1-4} 置換アルキルとは C_{1-4} アルキルを指し、これは例えば 4 炭素原子より多くを有する基で置換されることができる。

【0035】

「プロドラッグ」という用語は本明細書においては、生物系に投与された場合に、自発的化学反应、酵素触媒化学反应、光分解、及び／又は代謝的化学反应の結果として、薬物、即ち活性成分を形成する何れかの化合物を指す。即ちプロドラッグは共有結合的に修飾された類縁体又は治療活性化合物の潜伏形態である。

【0036】

当業者の知る通り、式 I の化合物の置換基及び他の部分は許容できる程度の安定な医薬組成物に製剤することができる薬学的に有用な化合物を提供するために十分安定である化合物が提供されるように選択しなければならない。そのような安定性を有する式 I の化合物は本発明の範囲に属することを意図している。

【0037】

「ヘテロアルキル」とはヘテロ原子、例えば O 、 N 、又は S で炭素原子 1 つ以上が置き換えられているアルキル基を指す。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 、又は S ）で置き換えられる場合、結果として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、 $-OCH_3$ 等）、アミン（例えば、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 等）、又はチオアルキル基（例えば、 $-SCH_3$ ）となる。親分子に結合していないアルキル基の非末端炭素原子がヘテロ原子（例えば O 、 N 、又は S ）で置き換えられる場合、結果として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、 $-CH_2CH_2-O-CH_3$ 等）、アルキルアミン（例えば、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 等）、又はチオアルキルエーテル（例えば $-CH_2-S-CH_3$ ）となる。アルキル基の末端炭素原子がヘテロ原子（例えば O 、 N 、又は S ）で置き換えられる場合、結果として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、 $-CH_2CH_2-OH$ ）、アミノアルキル基（例えば、 $-CH_2NH_2$ ）、又はアルキルチオール基（例えば、 $-CH_2CH_2-SH$ ）となる。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、又は 1～6 個の炭素原子を有することができる。 C_{1-6} ヘテロアルキル基とは 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。

【0038】

「ヘテロサイクル」又は「ヘテロシクリル」とは本明細書においては、限定しないが例えば Paquette、Leo A. ; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W. A. Benjamin, New York, 1968)、特に 1、3、4、6、7、及び 9 章；The Chemistry of heterocyclic Compounds, A Series of Mo

10

20

30

40

50

nographs」(John Wiley & Sons, New York, 1950～現在)、特に13、14、16、19、及び28巻；及びJ. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566に記載されているヘテロサイクルを包含する。本発明の1つの特定の実施形態においては、「ヘテロサイクル」は本明細書において定義する「炭素環」を包含し、ここで炭素原子の1つ以上(例えば1、2、3、又は4)はヘテロ原子(例えばO、N、又はS)で置き換えられている。「ヘテロサイクル」又は「ヘテロシクリル」という用語は飽和環(即ちヘテロシクロアルキル)、部分不飽和環、及び芳香族環(即ちヘテロ芳香族環)を包含する。置換されたヘテロシクリルは例えば、カルボニル基を包含する本明細書に開示した置換基の何れかで置換された複素環を包含する。カルボニル置換されたヘテロシクリルの非限定的な例は下記：

【0039】

【化2】



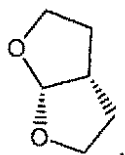
である。

【0040】

ヘテロサイクルの例は限定しないが例えばピリジル、ジヒドロピリジル、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、イオウ酸化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、キサントニル、フェノキサチニル、2H-ピロリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、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、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、1-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、ベンズイソキサゾリル、オキシインドリル、ベンゾキサゾリニル、イサチノイル、及びビス-テトラヒドロフラニル：

【0041】

【化3】



を包含する。

【0042】

限定ではなく例示すれば、炭素結合ヘテロシクリルは、ピリジンの2、3、4、5、又は6位において、ピリダジンの3、4、5、又は6位において、ピリミジンの2、4、5、又は6位において、ピラジンの2、3、5、又は6位において、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフェン、ピロール、又はテトラヒドロピロールの2、3、4、

10

20

30

40

50

又は5位において、オキサゾール、イミダゾール又はチアゾールの2、4、又は5位において、イソキサゾール、ピラゾール、又はイソチアゾールの3、4、又は5位において、アジリジンの2又は3位において、アゼチジンの2、3、又は4位において、キノリンの2、3、4、5、6、7、又は8位において、又はイソキノリンの1、3、4、5、6、7、又は8位において結合している。更に典型的には、炭素結合ヘテロシクリルは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、又は5-チアゾリルを包含する。

10

【0043】

限定ではなく例示すれば、窒素結合ヘテロシクリルは、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、ペペリジン、ペペラジン、インドール、インドリン、1H-インダゾールの1位において、イソインドール、又はイソインドリンの2位において、モルホリンの4位において、そしてカルバゾール、又は1-カルボリンの9位において結合している。更に典型的には、窒素結合ヘテロシクリルは1-アジリジル、1-アゼチジル、1-ピロリル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、及び1-ペペリジニルを包含する。

【0044】

20

「ヘテロシクリルアルキル」とは炭素原子、典型的には末端又は sp^3 炭素原子に結合した水素原子の1つがヘテロシクリルラジカル（即ちヘテロシクリル-アルキレン-部分）で置き換えられている非環状のアルキルラジカルを指す。典型的なヘテロシクリルアルキル基の例は限定しないが例えば、ヘテロシクリル- CH_2 -、ヘテロシクリル- $CH(CH_3)$ -、ヘテロシクリル- CH_2CH_2 -、2-(ヘテロシクリル)エタン-1-イル、等を包含し、ここで「ヘテロシクリル」部分はPrinciples of Modern Heterocyclic Chemistryに記載されているものを包含する上記ヘテロシクリル基の何れかを包含する。ヘテロシクリル基は、結果として生じる基が化学的に安定であるという条件下において、炭素-炭素結合又は炭素-ヘテロ原子結合を用いることによりヘテロシクリルアルキルのアルキル部分に結合できることは当業者の知る通りである。ヘテロシクリルアルキル基は2~20個の炭素原子を含み、例えばヘテロシクリルアルキル基のアルキル部分は1~6個の炭素原子であり、そしてヘテロシクリル部分は1~14個の炭素原子である。ヘテロシクリルアルキルの例は、限定しないが、5員のイオウ、酸素、及び/又は窒素含有ヘテロシクリル、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、等、6員のイオウ、酸素、及び/又は窒素含有ヘテロシクリル、例えばペペリジニルメチル、ペペラジニルメチル、モルホリニルメチル、ピリジニルメチル、ピリジニルメチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチル等を包含する。

30

【0045】

「ヘテロシクリルアルケニル」とは炭素原子、典型的には末端又は sp^3 炭素原子、しかし可能には sp^2 炭素原子に結合した水素原子の1つがヘテロシクリルラジカル（即ちヘテロシクリル-アルケニレン-部分）で置き換えられている非環状のアルケニルラジカルを指す。ヘテロシクリルアルケニルのヘテロシクリル部分は本明細書に記載したヘテロシクリル基の何れか、例えばPrinciples of Modern Heterocyclic Chemistryに記載されているものを包含することができ、そしてヘテロシクリルアルケニルのアルケニル部分は本明細書に開示したアルケニル基の何れかを包含することができる。ヘテロシクリル基は、結果として生じる基が化学的に安定であるという条件下において、炭素-炭素結合又は炭素-ヘテロ原子結合を用いることによりヘテロシクリルアルケニルのアルケニル部分に結合できることは当業者の知る通りである。ヘテロシクリルアルケニル基は3~20個の炭素原子を含み、例えばヘテロシクリルア

40

50

ルケニル基のアルケニル部分は2～6個の炭素原子であり、そしてヘテロシクリル部分は1～14個の炭素原子である。

【0046】

「ヘテロシクリルアルキニル」とは炭素原子、典型的には末端又は sp^3 炭素原子、しかし可能には sp 炭素原子に結合した水素原子の1つがヘテロシクリルラジカル（即ちヘテロシクリル-アルキニレン-部分）で置き換えられている非環状のアルキニルラジカルを指す。ヘテロシクリルアルキニルのヘテロシクリル部分は本明細書に記載したヘテロシクリル基の何れか、Principles of Modern Heterocyclic Chemistryに記載されているものを包含することができ、そしてヘテロシクリルアルキニルのアルキニル部分は本明細書に開示したアルキニル基の何れかを包含することができる。ヘテロシクリル基は、結果として生じる基が化学的に安定であるという条件下において、炭素-炭素結合又は炭素-ヘテロ原子結合を用いることによりヘテロシクリルアルキニルのアルキニル部分に結合できることは当業者の知る通りである。ヘテロシクリルアルキニル基は3～20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分は2～6個の炭素原子であり、そしてヘテロシクリル部分は1～14個の炭素原子である。

10

【0047】

「ヘテロアリアル」とは環内にヘテロ原子を少なくとも1つ有する芳香族ヘテロシクリルを指す。芳香族環内に包含できる適当なヘテロ原子の非限定的な例は、酸素、硫黄、及び窒素を包含する。ヘテロアリアル環の非限定的な例は「ヘテロシクリル」の定義において列挙したものの全てを包含し、例えばピリジニル、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、ピラジル等を包含する。

20

【0048】

「炭素環」又は「カルボサイクリル」とは飽和（即ちシクロアルキル）、部分不飽和（例えばシクロアルケニル、シクロアルカジエニル等）又は単環としての3～7個の炭素原子、2環としての7～12個の炭素原子、そして多環としての約20個の炭素原子までを有する芳香族環を指す。単環の炭素環は3～6個の環原子、更に典型的には5又は6個の環原子を有する。2環の炭素環はビスクロ[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]又は[6, 6]系として配列した7～12個の環原子、又はビスクロ[5, 6]又は[6, 6]系として配列した9～10個の環原子、又はスピロ縮合環を有する。単環炭素環の非限定的な例は、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-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、及びフェニルを包含する。ビスクロ炭素環の非限定的な例はナフチルを包含する。

30

【0049】

「アリアルヘテロアルキル」とは本明細書に定義したアリアル基で水素原子（炭素原子又はヘテロ原子の何れかに連結していてよい）が置き換えられている本明細書において定義したヘテロアルキルを指す。アリアル基はヘテロアルキル基の炭素原子に、又はヘテロアルキル基のヘテロ原子に結合していてよいが、ただし、結果として生じるアリアルヘテロアルキル基が化学的に安定な部分を与えなければならない。例えばアリアルヘテロアルキル基は一般式-アルキレン-O-アリアル、アルキレン-O-アルキレン-アリアル、-アルキレン-NH-アリアル、-アルキレン-NH-アルキレン-アリアル、-アルキレン-S-アリアル、-アルキレン-S-アルキレン-アリアル等を有することができる。更に又、上記一般式におけるアルキレン部分の何れかは更に本明細書において定義又は例示した置換基の何れかで置換されることができる。

40

【0050】

「ヘテロアリアルアルキル」とは本明細書に定義したヘテロアリアル基で水素原子が置

50

き換えられている本明細書に定義したアルキル基を指す。ヘテロアリールアルキルの非限定的な例は $-\text{CH}_2$ -ピリジニル、 $-\text{CH}_2$ -ピロリル、 $-\text{CH}_2$ -オキサゾリル、 $-\text{CH}_2$ -インドリル、 $-\text{CH}_2$ -イソインドリル、 $-\text{CH}_2$ -プリニル、 $-\text{CH}_2$ -フラニル、 $-\text{CH}_2$ -チエニル、 $-\text{CH}_2$ -ベンゾフラニル、 $-\text{CH}_2$ -ベンゾチオフェニル、 $-\text{CH}_2$ -カルバゾリル、 $-\text{CH}_2$ -イミダゾリル、 $-\text{CH}_2$ -チアゾリル、 $-\text{CH}_2$ -イソキサゾリル、 $-\text{CH}_2$ -ピラゾリル、 $-\text{CH}_2$ -イソチアゾリル、 $-\text{CH}_2$ -キノリル、 $-\text{CH}_2$ -イソキノリル、 $-\text{CH}_2$ -ピリダジル、 $-\text{CH}_2$ -ピリミジル、 $-\text{CH}_2$ -ピラジル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -ピリジニル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -ピロリル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -オキサゾリル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -インドリル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -イソインドリル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -プリニル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -フラニル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -チエニル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -ベンゾフラニル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -ベンゾチオフェニル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -カルバゾリル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -イミダゾリル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -チアゾリル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -イソキサゾリル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -ピラゾリル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -イソチアゾリル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -キノリル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -イソキノリル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -ピリダジル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -ピリミジル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -ピラジル、等を包含する。

【0051】

式 I の化合物の特定の部分に言及する場合の「場合により置換された」という用語（例えば場合により置換されたアリール基）は 0、1、2、又はこれより多い置換基を有する部分を指す。

「Ac」とはアセチル ($-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) を意味する。

「Ac₂O」とは無水酢酸を意味する。

「DCM」とはジクロロメタン (CH_2Cl_2) を意味する。

「DIBAL」とはジイソブチルアルミニウムハイドライドを意味する。

「DMAP」とはジメチルアミノピリジンを意味する。

「EDC」とは 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドを意味する。

「Et」とはエチルを意味する。

「EtOAc」とは酢酸エチルを意味する。

「HOBt」とは N-ヒドロキシベンゾトリアゾールを意味する。

「Me」とはメチル ($-\text{CH}_3$) を意味する。

「MeOH」とはメタノールを意味する。

「MeCN」とはアセトニトリルを意味する。

「Pr」とはプロピルを意味する。

「i-Pr」とはイソプロピル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) を意味する。

「i-PrOH」とはイソプロパノールを意味する。

「rt」とは室温を意味する。

「TFA」とはトリフルオロ酢酸を意味する。

「THF」とはテトラヒドロフランを意味する。

【0052】

「キラル」という用語は鏡像相手と重複不可能である特性を有する分子を指し、「アキラル」という用語はその鏡像相手上に重複可能である分子を指す。

【0053】

「立体異性体」という用語は同一の化学組成を有するが、原子又は基の空間における配置に関して異なっている化合物を指す。

【0054】

「ジアステレオマー」とはキラル性の中心を 2 つ以上を有するが、その分子は相互に鏡像ではない立体異性体を指す。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、及び反応性を有する。ジアステレオマーの混合物は高分割能の分析操作法、例えば電気泳動及びクロマトグラフィー下に分離してよい。

【0055】

「エナンチオマー」とは相互に重複不可能な鏡像である化合物の2つの立体異性体を指す。

【0056】

本明細書において使用する立体化学的定義及び慣例は一般的にS. P. Parker編、McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 及び Eliel, E. 及び Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New Yorkに従う。多くの有機化合物が光学活性形態で存在し、即ちそれらは面偏光の面を回転させる能力を有する。光学活性化合物を説明する場合、接頭辞D及びL又はR及びSを使用することによりそのキラル中心に関する分子の絶対配置を示す。接頭辞d及びl又は(+)及び(−)は化合物による面偏光の回転の兆候を標記するために使用され、(−)又はlは化合物が左旋性であることを意味する。接頭辞(+)又はdを有する化合物が右旋性である。所定の化学構造に関し、これらの立体異性体はそれらが相互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又エナンチオマーと称され、そのような異性体の混合物はしばしばエナンチオマー混合物と称される。エナンチオマーの50:50混合物はラセミ混合物、又はラセメートと称され、これらは、化学反応又は過程において立体選択性又は立体特異性がなかった場合に生じる場合がある。「ラセミ混合物」及び「ラセメート」という用語は光学活性を欠いた2つのエナンチオマー一種の等モル混合物を指す。

【0057】

保護基

本発明の内容においては、保護基はプロドラッグ部分及び化学保護基を包含する。

【0058】

保護基は入手可能であり、一般的に知られ、そして使用されており、そして合成操作法、即ち本発明の化合物を製造するための経路又は方法の間に保護された基との副反応を防止するために場合により使用される。大部分の場合において、どの基かを保護する必要がある場合のその基の決定、及び化学保護基「PG」の性質は、対抗すべき反応の化学的特性(例えば酸性、塩基性、酸化、還元又は他の状態)及び意図される合成方向に依存することとなる。PG基は、化合物が多数のPGで置換されている場合に、同じである必要はなく、そして一般的には同じではない。一般的に、PGは官能基、例えばカルボキシル、ヒドロキシル、チオ、又はアミノ基を保護するため、そしてこれにより副反応を防止するため、又は別様に合成効率を促進するために使用されることになる。遊離の脱保護された基を生じさせるための脱保護の順序は合成の意図される方向及び遭遇すべき反応条件に応じたものとなり、そして当業者の知る通り何れかの順序で行ってよい。

【0059】

本発明の化合物の種々の官能基を保護してよい。例えば−OH基(ヒドロキシル、カルボン酸、ホスホン酸、又は他の官能基に関わらない)のための保護基は「エーテル又はエステル形成基」を包含する。エーテル又はエステル形成基は本明細書に記載する合成スキームにおける化学保護基として機能することができる。しかしながら、一部のヒドロキシル及びチオ保護基は当該分野で知られる通りエーテル及びエステル形成基の何れでもなく、そしてのちに考察するアミドに包含される。

【0060】

極めて多数のヒドロキシル保護基及びアミド形成基及び相当する化学切断反応がProtective Groups in Organic Synthesis, Theodor W. Greene及び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。更に又、参照により全体が本明細書に組み込まれるKocienski, Philip J.; Protecting Groups

ps (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994) も参照できる。特に、Chapter 1, Protecting Groups: An Overview, p. 1-20, Chapter 2, Hydroxyl Protecting Groups, p. 21-94, Chapter 3, Diol Protecting Groups, p. 95-117, Chapter 4, Carboxyl Protecting Groups, p. 118-154, Chapter 5, Carbonyl Protecting Groups, p. 155-184 が挙げられる。カルボン酸、ホスホン酸、ホスホネート、スルホン酸のための保護基及び酸のための他の保護基は後述する通り Greene を参照できる。そのような基は例えば限定しないがエステル、アミド、ヒドラジド等を包含する。

10

【0061】

エーテルー及びエステルー形成保護基

エステル形成基は (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、及びホスホンビスアミデート； (2) カルボキシルエステル形成基、及び (3) イオウエステル形成基、例えばスルホネート、スルフェート、及びスルフィネートを包含する。

【0062】

本発明の化合物の代謝産物

同様に本発明の範囲に属するものは、本明細書に記載した化合物のインビボの代謝産物である。そのような産物は例えば、主に酵素的過程に起因して、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化等から生じる場合がある。従って、本発明は本発明の化合物を、その代謝産物が生じるために十分な時間、哺乳類に接触させることを含むプロセスにより製造される化合物を包含する。そのような産物は典型的には本発明の放射標識 (例えば C^{14} 又は H^3) 化合物を製造すること、それをラット、マウス、モルモット、サル、又はヒトなどの動物に検出可能な用量 (例えば約 0.5 mg/kg 超) において非経口投与すること、代謝がおこるために十分な時間をおくこと (典型的には約 30 秒～30 時間)、そしてその変換産物を尿、血液又は他の生物学的試料から単離することにより発見できる。これらの産物は、それらが標識されているために容易に単離される (他のものは代謝産物中の有効なエピトープに結合できる抗体の使用により単離する)。代謝産物の構造は従来の態様において、例えば MS 又は NMR 分析により測定される。一般的に、代謝産物の分析は当該分野で良く知られている従来の薬剤代謝試験と同様の方法において行う。変換産物はそれらが別様にインビボで存在しない限り、それら自身が抗感染活性を保有していなくても本発明の化合物の治療投薬に関する診断試験において有用である。

20

30

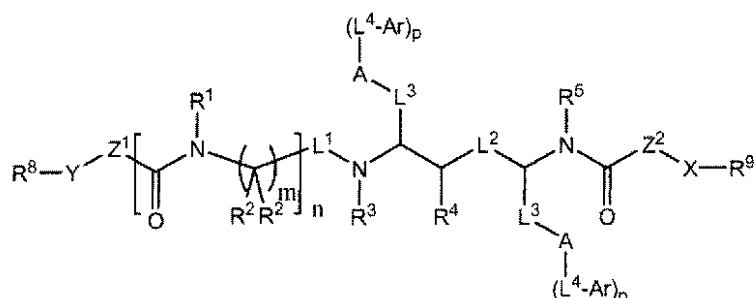
【0063】

式 I の化合物

1 つの実施形態において、本出願は下記式 I :

【0064】

【化 4】



40

式 I

[式中、

50

L^1 は $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-N(R^7)-C(O)-$ 、
 及び $-O-C(O)-$ よりなる群から選択され；
 L^2 は共有結合、 $-C(R^6)_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；
 各 L^3 は独立して共有結合、アルキレン、又は置換されたアルキレンであり；
 各 L^4 は共有結合、アルキレン、置換されたアルキレン、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 、及び
 $-NH-$ よりなる群から独立して選択され；
 各 A は H 、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロシク
 リル、及び置換されたヘテロシクリルよりなる群から独立して選択され、
 ただし A が H の場合は p は 0 であり；
 Z^1 及び Z^2 は各々独立して $-O-$ 又は $-N(R^7)-$ であり；
 Y 及び X はヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルよりなる群から独立して選択され
 ；
 各 A_r はアリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、及び置換されたヘテロアリー
 ルよりなる群から独立して選択され；
 R^1 、 R^3 、及び R^5 は各々 H 、アルキル、置換されたアルキル、アリールアルキル、及
 び置換されたアリールアルキルよりなる群から独立して選択され；
 各 R^2 は H 、アルキル、置換されたアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル
 、アリールヘテロアルキル、置換されたアリールヘテロアルキル、アリールアルキル、置
 換されたアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、置換されたヘテロシクリルアルキ
 ル、アミノアルキル、置換されたアミノアルキル、 $-アルキレン-C(O)-OH$ 、 $-アル$
 $キレン-C(O)-Oアルキル$ 、 $-アルキレン-C(O)アミノ$ 、 $-アルキレン-C(O)$
 $-アルキル$ よりなる群から独立して選択され；
 R^4 及び R^6 は H 、アルキル、置換されたアルキル、及びヘテロアルキルよりなる群から
 独立して選択され；
 各 R^7 は H 、アルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換
 されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、及び置換されたヘテロシクリルよりなる群か
 ら独立して選択され；
 R^8 及び R^9 は H 、アルキル、置換されたアルキル、ハロゲン、アリール、置換されたア
 リール、ヘテロシクリル、置換されたヘテロシクリル、及び $-CN$ よりなる群から独立し
 て選択される置換基の各々 1 つ以上であり；
 m は 1 又は 2 であり；
 n は 0 又は 1 であり；そして、
 各 p は独立して 0 又は 1 による化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／
 又はエステルを提供する。

【0065】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 である。

【0066】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 0 である。

【0067】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして L^2 は $-CH(R^6)-$
 であり、ここで R^6 は H 、アルキル、置換されたアルキル、及びヘテロアルキルよりな
 る群から選択される。

【0068】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして L^2 は $-CH_2-$ であ
 る。

【0069】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして L^2 は $-C(O)-$ であ
 る。

【0070】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして Y はヘテロシクリルア

10

20

30

40

50

ルキルである。

【0071】

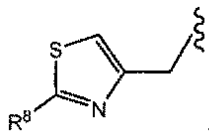
式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして $Y-R^8$ は $-CH_2-$ (置換されたヘテロアリール) である。

【0072】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして $Y-R^8$ は

【0073】

【化 5】



10

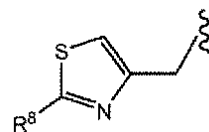
である。

【0074】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして $Y-R^8$ は

【0075】

【化 6】



20

であり、ここで式中、 R^8 はアルキル、例えば 2-プロピルである。

【0076】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして X はヘテロシクリルアルキルである。

【0077】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして X は $-CH_2-$ ヘテロアリールである。

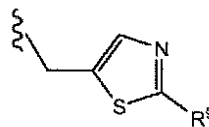
30

【0078】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして $X-R^9$ は

【0079】

【化 7】



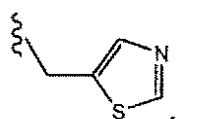
である。

【0080】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして $X-R^9$ は

【0081】

【化 8】



である。

【0082】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして Z^1 は $-N(R^7)-$

50

である。

【0083】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして Z^1 は $-N$ (アルキル) $-$ 又は $-N$ (カルボサイクリル) $-$ である。

【0084】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして Z^1 は $-N$ (CH_3) $-$ 又は $-N$ (シクロプロピル) $-$ である。

【0085】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして Z^1 は $-NH-$ である。

10

【0086】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして各 A は独立してアリール又は置換されたアリールである。

【0087】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして各 A はフェニルである。

【0088】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして各 A はフェニル及び各 p は 0 である。

【0089】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして R^2 は H 、アルキル、置換されたアルキル、又はヘテロアルキルである。

20

【0090】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして R^2 は 2-プロピル、メチル、 $-CH_2-O-$ ベンジル、 $-CH(CH_3)(O-t-Bu)$ 、又は $-CH(CH_3)(OH)$ である。

【0091】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり；
各 A は独立してアリール、置換されたアリール、アルキル、又は置換されたアルキルであり；

30

R^1 は H 又はアルキルであり；

各 R^2 は独立して H 、アルキル、置換されたアルキル、又はヘテロアルキルであり；

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は各々 H であり；

各 R^7 は独立して H 、アルキル、又はカルボサイクリルであり；

R^8 は H 又はアルキルであり；

R^9 は H であり；

X 及び Y は両方ともヘテロシクリルアルキルであり；

Z^2 は $-O-$ であり；そして、

p は 0 である。

【0092】

式 I の化合物の別の実施形態においては、各 A はフェニルであり；

R^1 は H 又は $-CH_3$ であり；

各 R^2 は H 、メチル、エチル、2-プロピル、 $-CH_2-O-$ ベンジル、 $-CH(CH_3)-OH$ 、又は $-CH(CH_3)(O-t-Bu)$ であり；

各 R^7 は H 、メチル又はシクロプロピルであり；

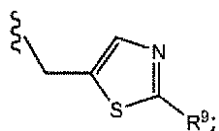
R^8 は H 又は 2-プロピルであり；

X は

【0093】

40

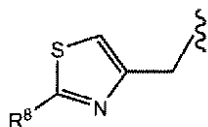
【化 9】



であり；そして、
Yは

【0094】

【化10】

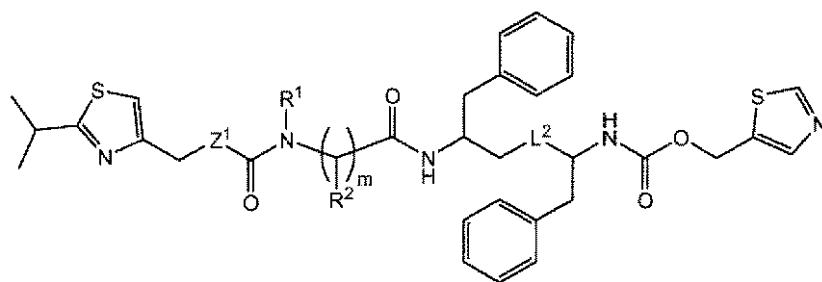


である。

別の実施形態においては、式 I の化合物は以下の一般式 I A：

【0095】

【化11】



式IA.

を有する。

【0096】

式 I A の化合物の別の実施形態においては、 Z^1 は $-N(R^7)-$ である。特定の実施形態においては、 R^7 は H である。別の特定の実施形態においては、 R^7 はアルキル、例えば本明細書に開示したアルキル基の何れかである。別の特定の実施形態においては、 R^7 はヘテロアルキル、例えば本明細書に開示した何れかのヘテロアルキル基である。別の特定の実施形態においては、 R^7 は置換された又は未置換のカルボサイクリルであり、ここで例えば、該カルボサイクリルは本明細書において開示した何れかのカルボサイクリル基である。別の特定の実施形態においては、 R^7 は置換された又は未置換のヘテロシクリルであり、ここで例えば、該ヘテロシクリルは本明細書において開示した何れかのヘテロシクリル基である。

【0097】

式 I A の化合物の別の実施形態においては、 Z^1 は $-O-$ である。

【0098】

式 I A の化合物の別の実施形態においては、 L^2 は $-C(R^6)_2-$ であり、ここで各 R^6 は H である。

【0099】

式 I A の化合物の別の実施形態においては、 L^2 は $-C(R^6)_2-$ であり、ここで各 R^6 は独立して H 又はアルキル、及び該アルキルは本明細書で開示した何れかのアルキルを包含する。

【0100】

式 I A の化合物の別の実施形態においては、 L^2 は $-C(R^6)_2-$ であり、ここで一方の R^6 は H であり、そしてもう一方の R^6 はアルキルであり、ここで該アルキルは本明

10

20

30

40

50

細書で開示した何れかのアルキルを包含する。

【0101】

式 I A の化合物の別の実施形態においては、 m は 1 及び R^2 は H である。

【0102】

式 I A の化合物の別の実施形態においては、 m は 1 及び R^2 はアルキルであり、ここで該アルキルは本明細書で開示した何れかのアルキルを包含する。

【0103】

式 I A の化合物の別の実施形態においては、 m は 1 及び R^2 は i -プロピルである。

【0104】

式 I A の化合物の別の実施形態においては、 m は 1 及び R^2 は i -ブチルである。

10

【0105】

式 I A の化合物の別の実施形態においては、 m は 1 及び R^2 はエチルである。

【0106】

式 I A の化合物の別の実施形態においては、 m は 1 及び R^2 はメチルである。

【0107】

式 I A の化合物の別の実施形態においては、 m は 2 及び各 R^2 は H 及びアルキルから独立して選択される。

【0108】

式 I A の化合物の別の実施形態においては、 m は 2 及び各 R^2 は H である。

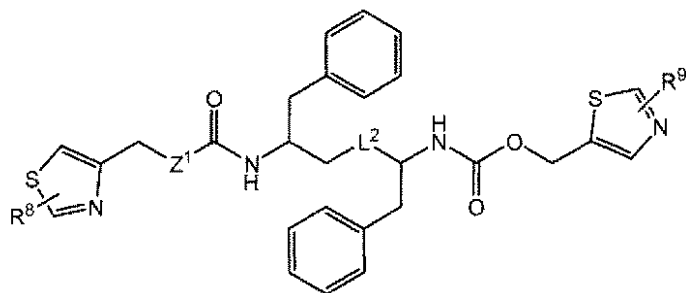
【0109】

20

別の実施形態においては、式 I の化合物は以下の一般式 I B :

【0110】

【化 1 2】



30

式 I B.

を有する。

【0111】

式 I B の化合物の別の実施形態においては、 Z^1 は $-N(R^7)-$ である。特定の実施形態においては、 R^7 は H である。別の特定の実施形態においては、 R^7 はアルキル、例えば本明細書に開示したアルキル基の何れかである。別の特定の実施形態においては、 R^7 はヘテロアルキル、例えば本明細書に開示した何れかのヘテロアルキル基である。別の特定の実施形態においては、 R^7 は置換された又は未置換のカルボサイクリルであり、ここで例えば、該カルボサイクリルは本明細書において開示した何れかのカルボサイクリル基である。別の特定の実施形態においては、 R^7 は置換された又は未置換のヘテロシクリルであり、ここで例えば、該ヘテロシクリルは本明細書において開示した何れかのヘテロシクリル基である。

40

【0112】

式 I B の化合物の別の実施形態においては、 Z^1 は $-O-$ である。

【0113】

式 I B の化合物の別の実施形態においては、 L^2 は $-C(R^6)_2-$ であり、ここで各 R^6 は H である。

【0114】

50

式 I B の化合物の別の実施形態においては、 L^2 は $-C(R^6)_2-$ であり、ここで各 R^6 は独立して H 又はアルキル、及び該アルキルは本明細書で開示した何れかのアルキルを包含する。

【0115】

式 I B の化合物の別の実施形態においては、 L^2 は $-C(R^6)_2-$ であり、ここで一方の R^6 は H であり、そしてもう一方の R^6 はアルキルであり、ここで該アルキルは本明細書で開示した何れかのアルキルを包含する。

【0116】

式 I B の化合物の別の実施形態においては、 R^8 及び R^9 は両方とも H である。

【0117】

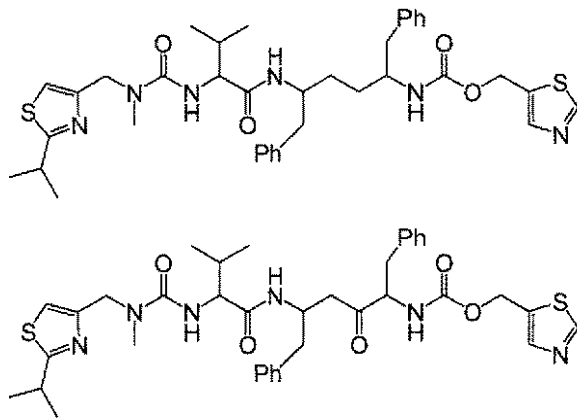
式 I B の化合物の別の実施形態においては、 R^8 及び R^9 は H 及びアルキルから独立して選択され、ここで該アルキルは本明細書で開示した何れかのアルキルを包含する。

【0118】

別の実施形態においては、式 I の化合物は下記構造：

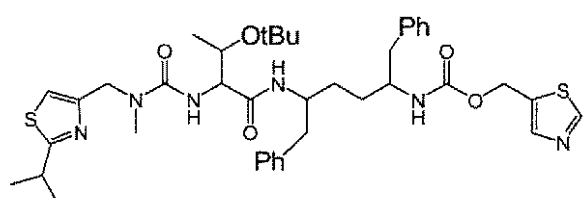
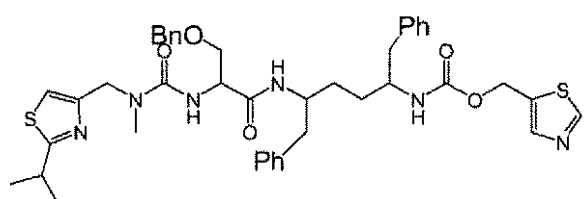
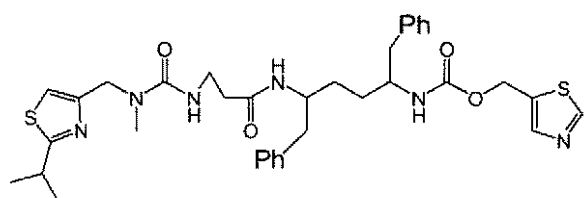
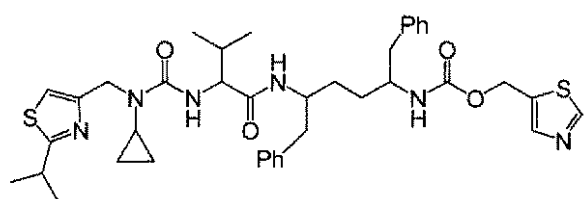
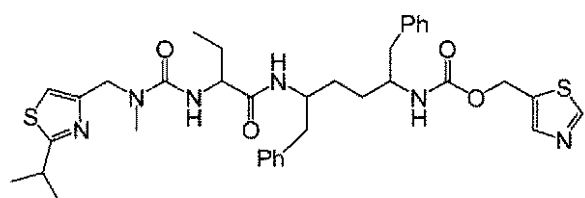
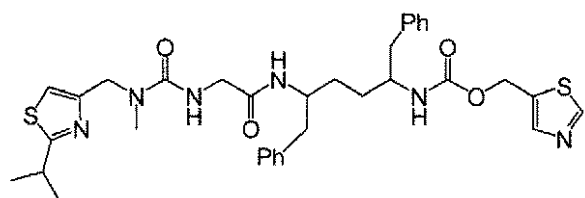
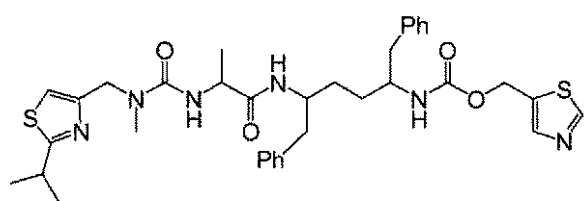
【0119】

【化13】



【0120】

【化 1 4】



【 0 1 2 1】

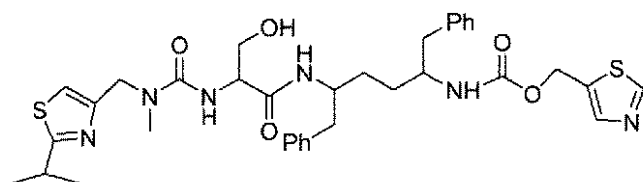
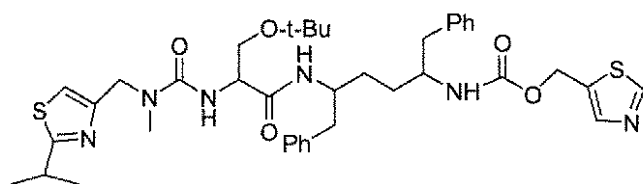
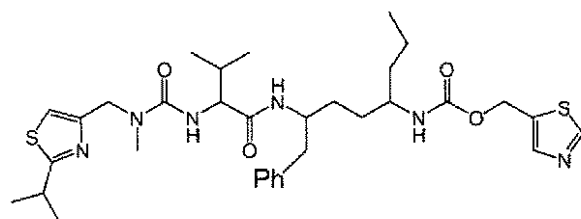
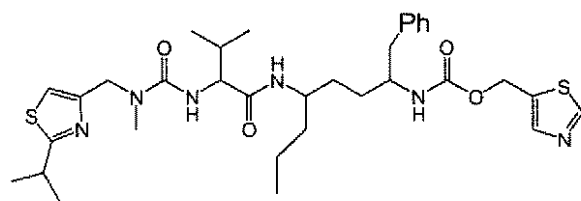
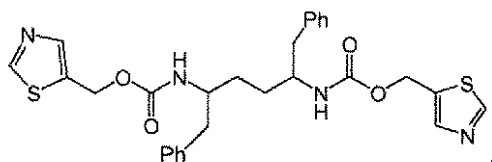
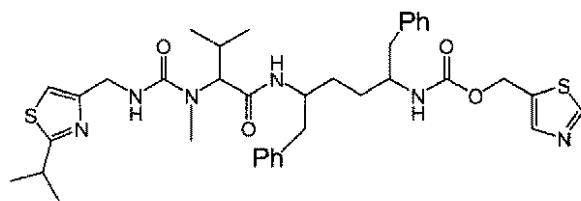
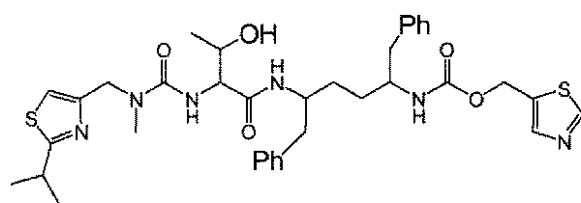
10

20

30

40

【化 1 5】



【 0 1 2 2 】

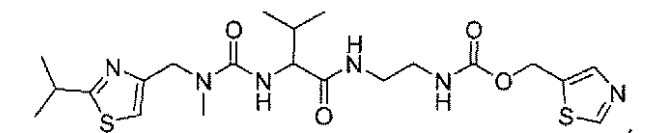
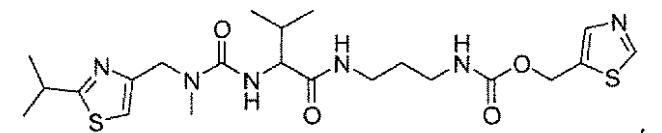
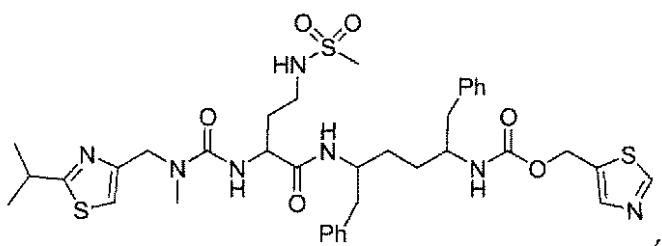
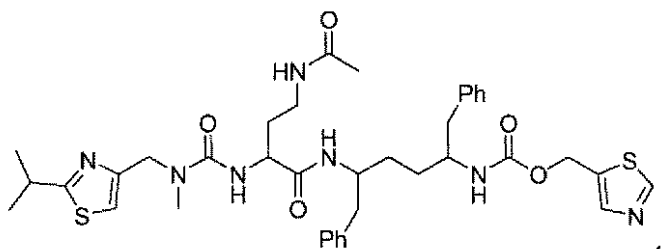
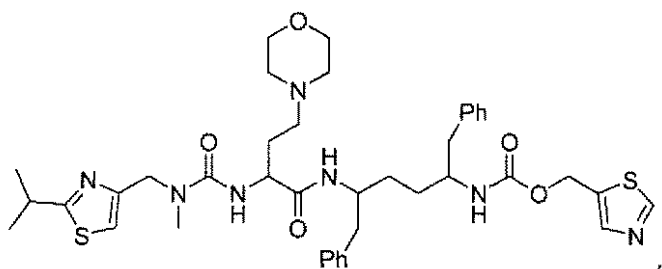
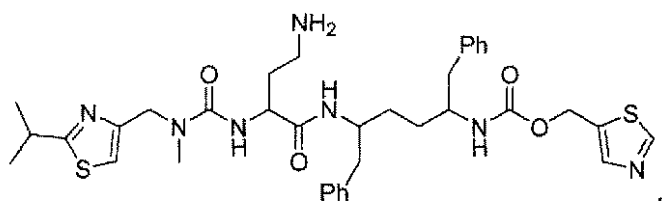
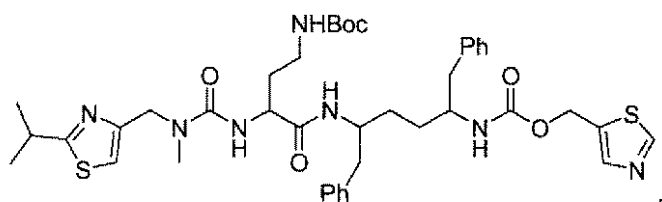
10

20

30

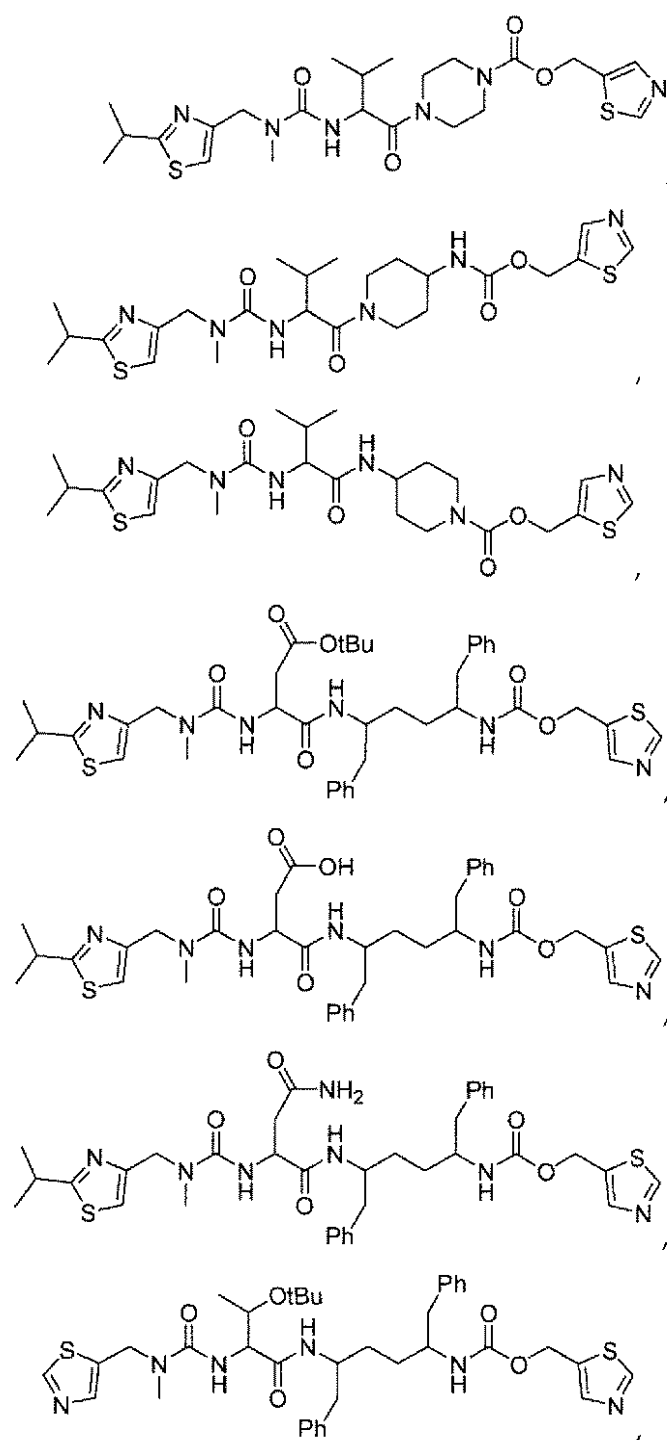
40

【化 1 6】



【 0 1 2 3 】

【化 1 7】



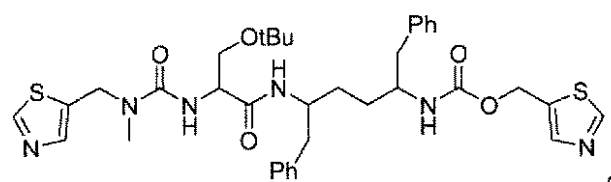
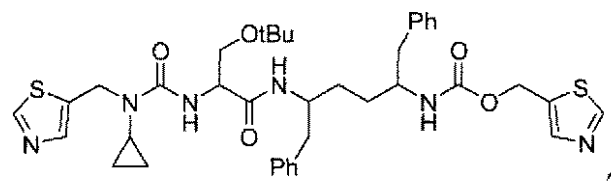
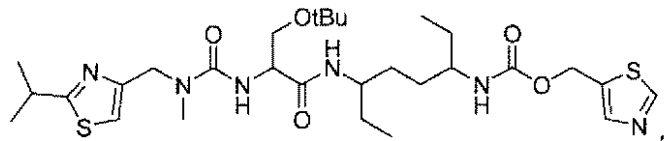
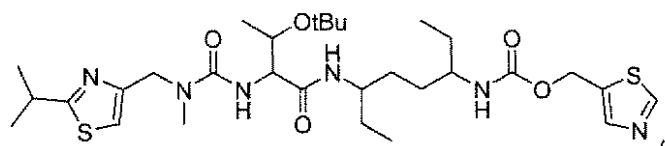
10

20

30

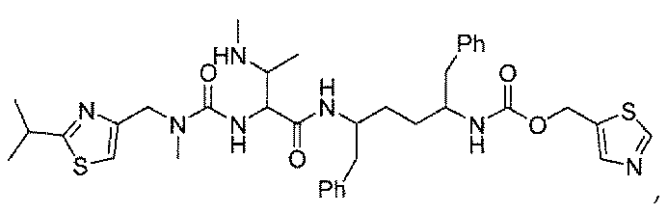
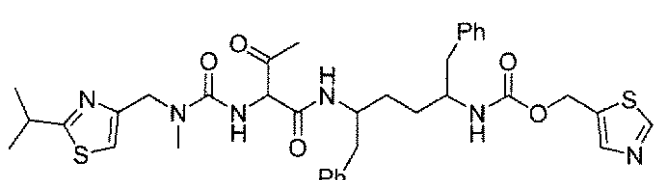
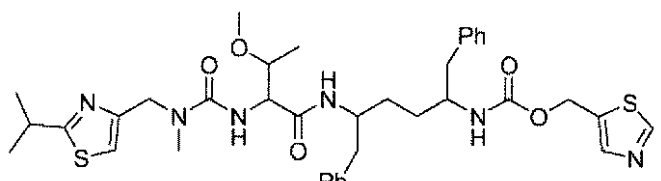
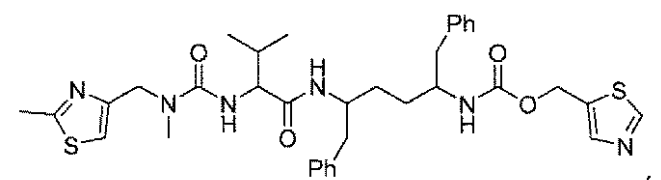
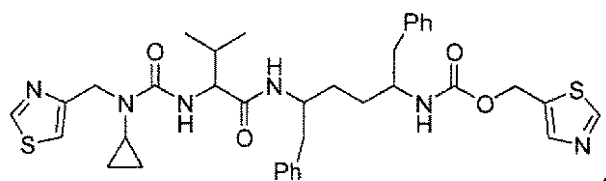
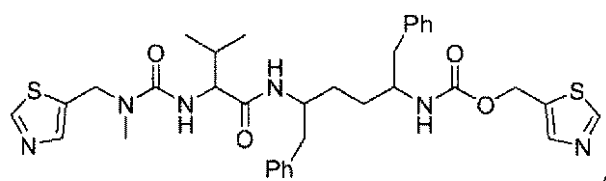
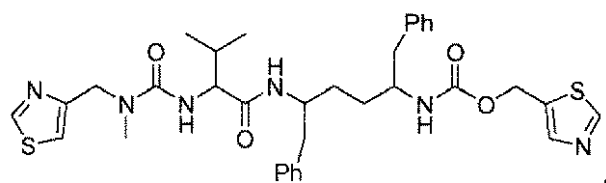
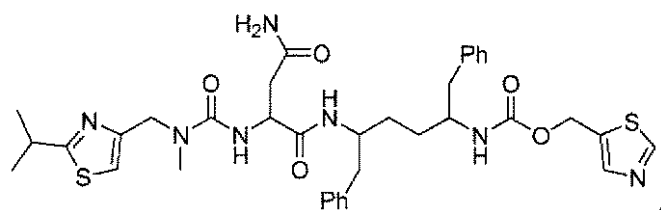
40

【 0 1 2 4 】

C[C@H](O)[C@@H](NC(=O)NCC1=CN=CN=C1)C(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)CC[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)OCC2=CN=CN=C2CN(C)C(=O)NC(CO)C(=O)NC(Cc1ccccc1)CC(Cc1ccccc1)NC(=O)OCc2cc3ccncc3s2O=C(NC1CC1)C(C2=CN=CN=C2)C(=O)NCC(O)C(=O)NCC(C3=CC=CC=C3)CC(C4=CC=CC=C4)C(=O)NCC(C5=CC=CC=C5)C(=O)OCC6=CN=CN=C6CC(C)c1nc(CCN(C)C(=O)NC(CO)C(=O)NC(CC)CC(C)CNC(=O)OCc2cncs2)s1CC(C)c1nc(CN(C)C(=O)NC(C)(O)C(=O)NC(CC)CC(C)C(=O)OCc2cncs2)s1

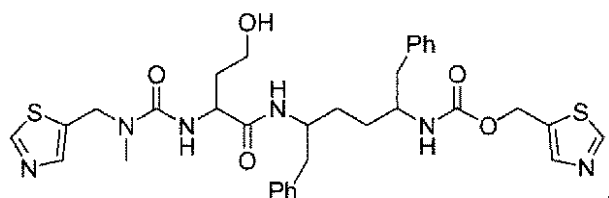
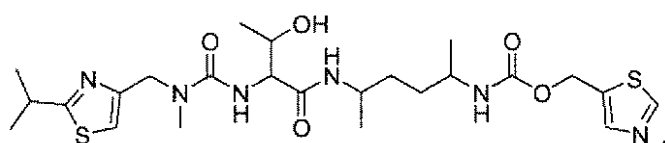
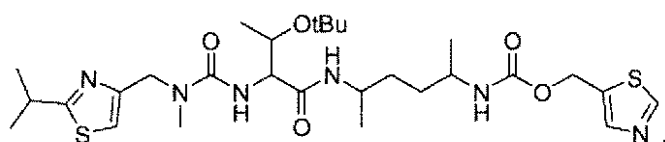
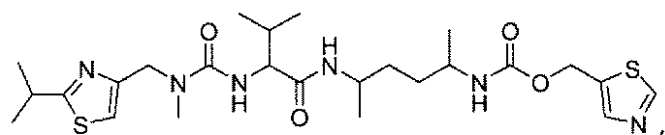
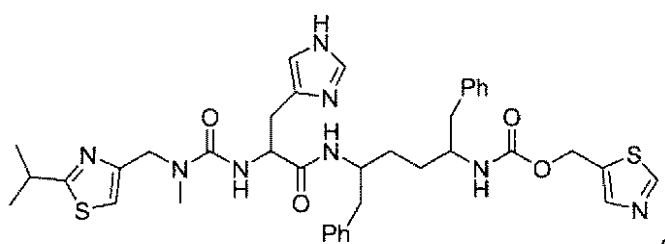
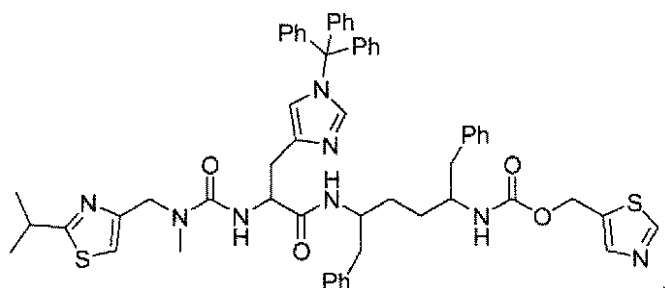
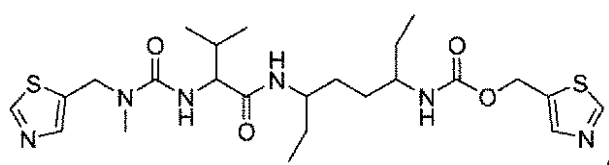
【 0 1 2 5 】

【化 1 9】



【 0 1 2 6 】

【化 2 0】



【 0 1 2 7】

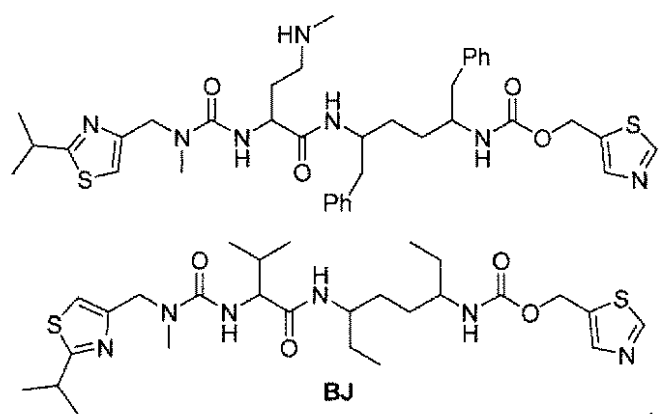
10

20

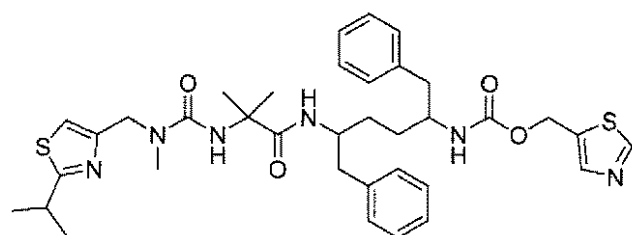
30

40

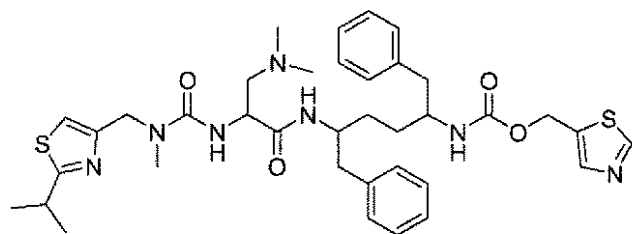
【化 2 1】



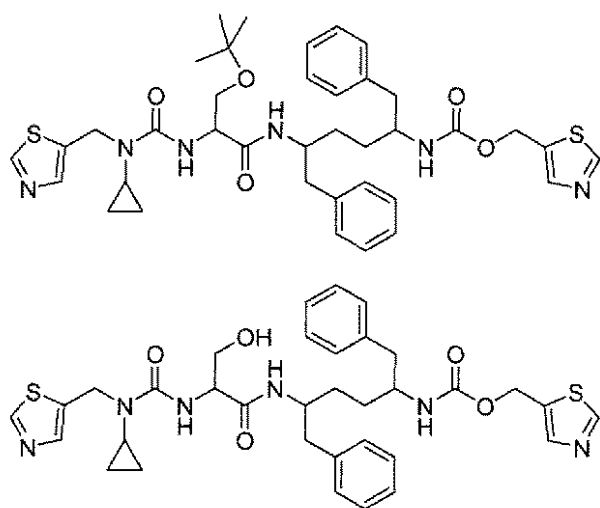
10



20



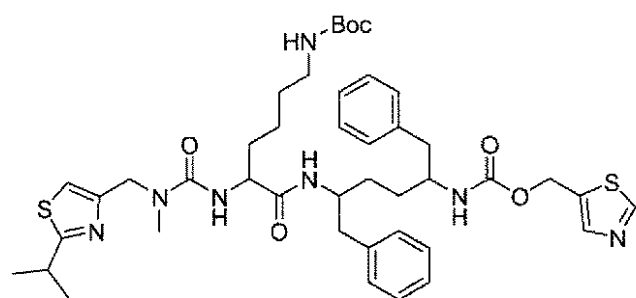
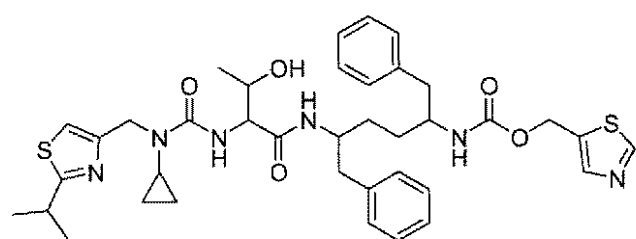
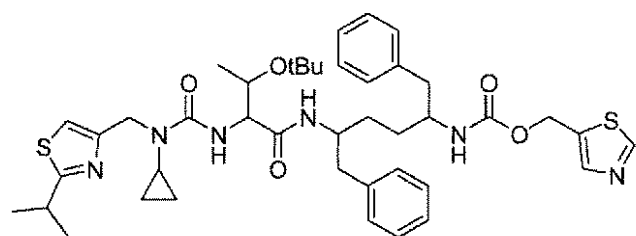
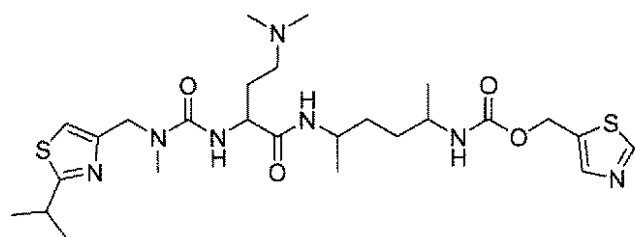
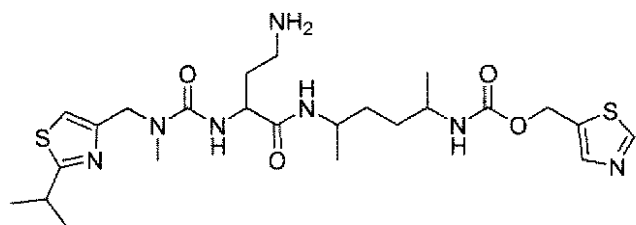
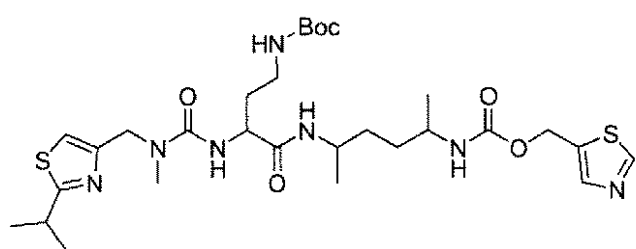
30



40

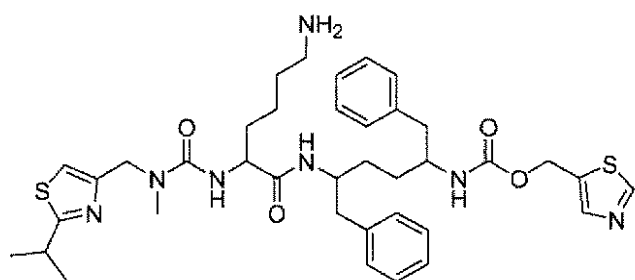
【 0 1 2 8】

【化 2 2】

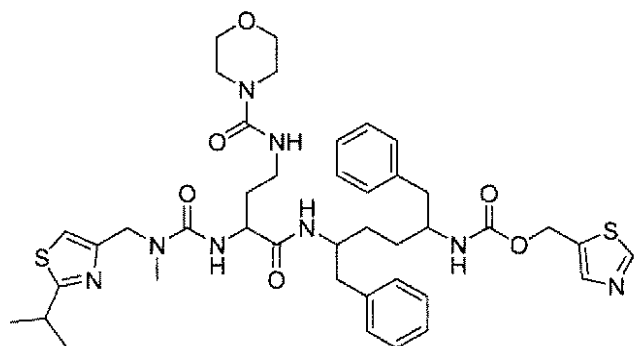


【 0 1 2 9】

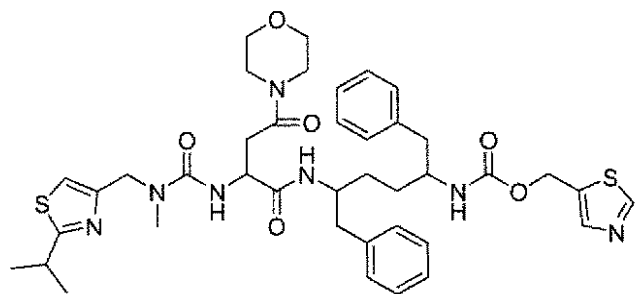
【化 2 3】



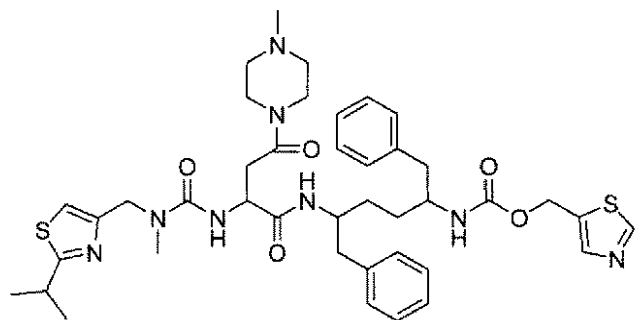
10



20



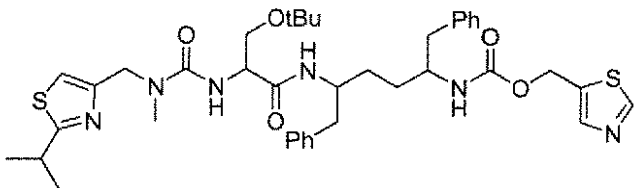
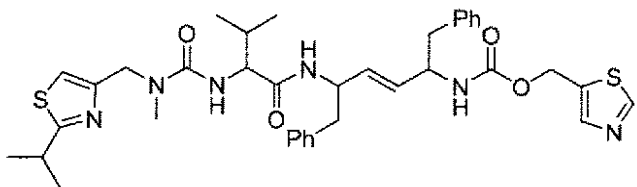
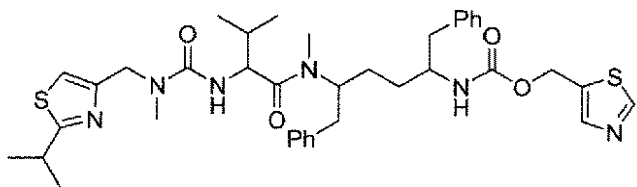
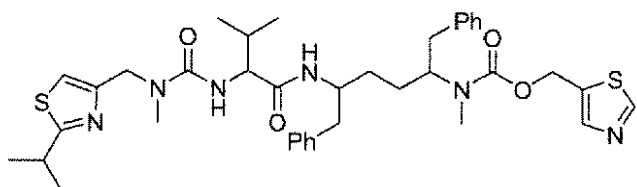
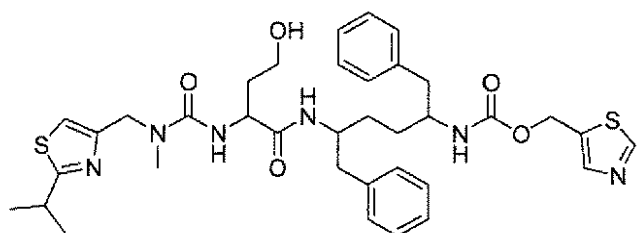
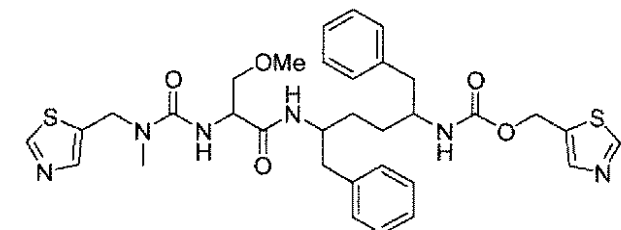
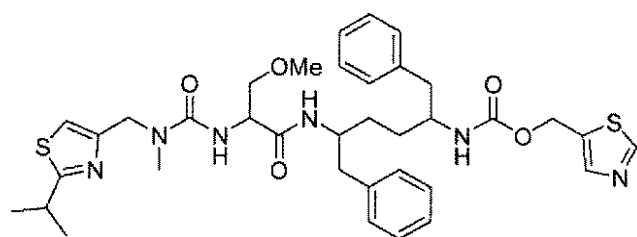
30



40

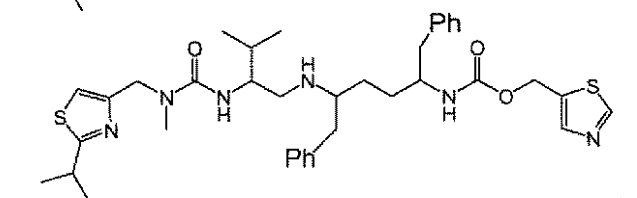
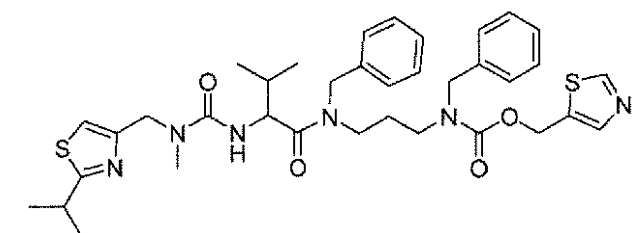
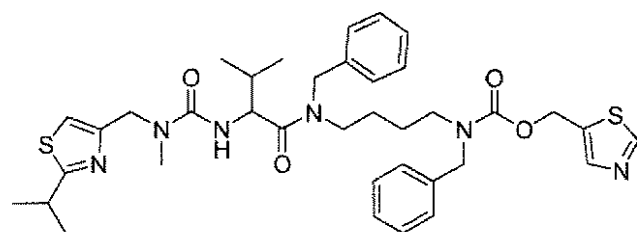
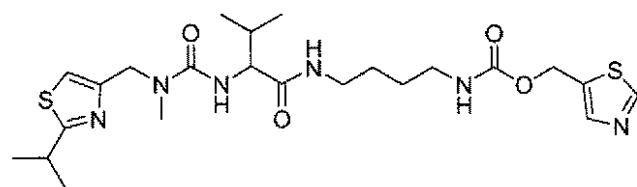
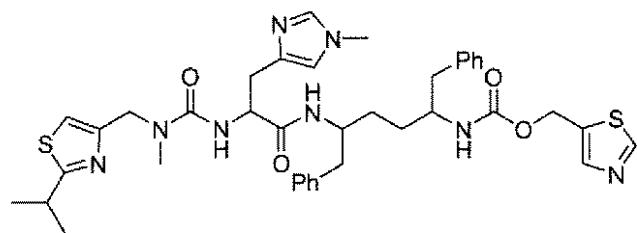
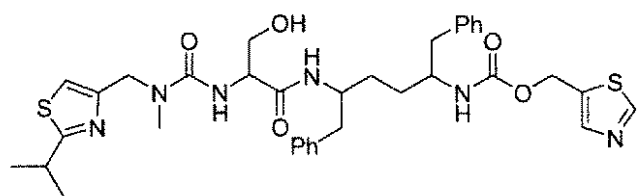
【 0 1 3 0 】

【化 2 4】



【0131】

【化 2 5】



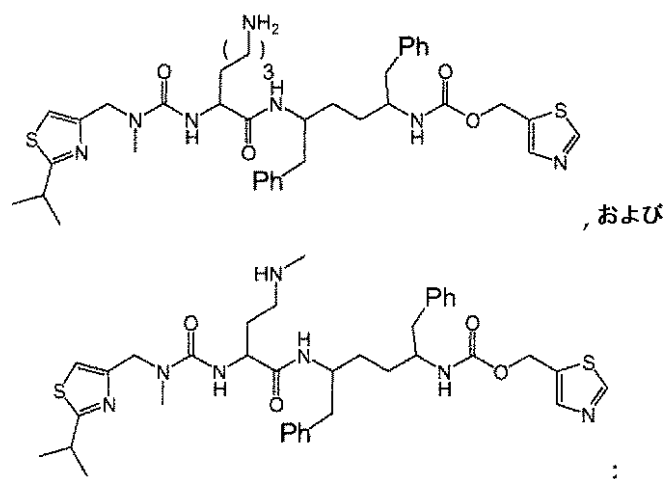
【0 1 3 2】

10

20

30

【化 2 6】



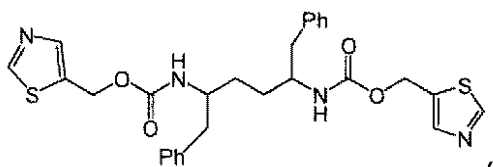
10

の1つを有するもの；例えばその立体異性体又は立体異性体の混合物である。当該分野で知られる通り本出願の立体異性体又は立体異性体の混合物がエナンチオマー、ジアステレオマー、及び他の立体異性体を包含する。例えば下記：

【 0 1 3 3 】

20

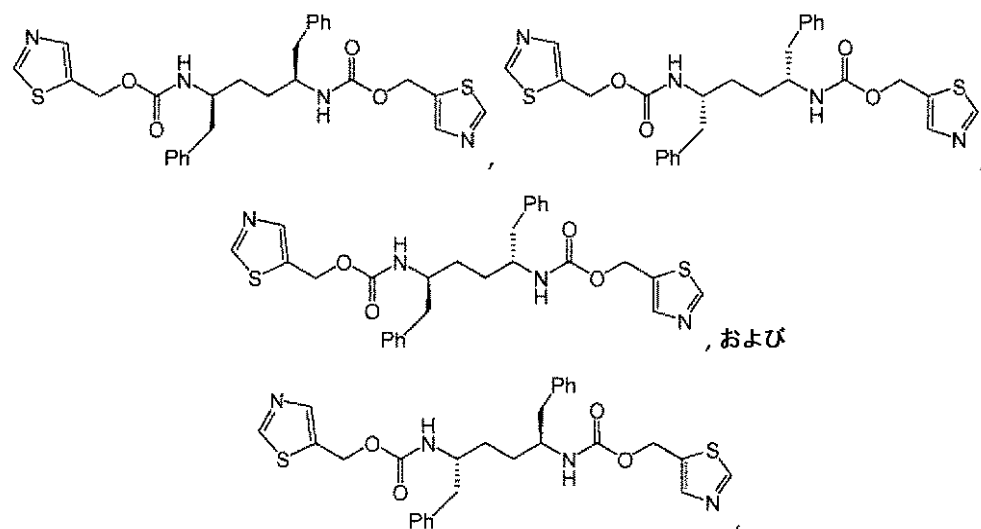
【化 2 7】



の意図される立体異性体は、少なくとも下記：

【 0 1 3 4 】

【化 2 8】



30

40

並びにこれらの立体異性体の2つ以上の混合物を包含する。

【 0 1 3 5 】

式 I の化合物の更に別の実施形態においては、 L^1 は $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-N(R^7)-C(O)-$ 、又は $-O-C(O)-$ である。 L^1 が $-C(R^6)_2-$ である場合は、各 R^6 は H、アルキル、置換されたアルキル、及びヘテロアルキルから独立して選択され、ここでアルキル、置換されたアルキル、及びヘテロアル

50

キルは本明細書に定義及び例示した通りである。非限定的例としての $-C(R^6)_2-$ は $-CH_2-$ 、 $-CH$ (アルキル)、 $-CH$ (置換されたアルキル)、 $-CH$ (ヘテロアルキル)、 $-C$ (アルキル) $_2$ 、 $-C$ (置換されたアルキル) $_2$ 、 $-C$ (ヘテロアルキル) $_2$ 、 $-C$ (アルキル)(置換されたアルキル)、 $-C$ (ヘテロアルキル)(置換されたアルキル)、及び $-C$ (アルキル)(ヘテロアルキル)を包含し、ここでアルキル、置換されたアルキル、及びヘテロアルキルは本明細書に記載及び例示した通りである。 L^1 が $-N(R^7)-C(O)-$ である場合は、 R^7 はH、アルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルであり、ここでアルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルは本明細書に記載及び例示した通りである。

10

【0136】

式Iの化合物の更に別の実施形態においては、 L^2 は $-C(R^6)_2-$ 又は $-C(O)-$ である。 L^2 が $-C(R^6)_2-$ である場合は、各 R^6 はH、アルキル、置換されたアルキル又はヘテロアルキルから独立して選択され、ここで各アルキル、置換されたアルキル、又はヘテロアルキルは本明細書において定義又は開示したアルキル、置換されたアルキル、又はヘテロアルキル基の何れかを包含できる。非限定的例としての $-C(R^6)_2-$ は $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(-CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(-CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(-CH(CH_3)_2)-$ 、 $-CH(-CH_2CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(-CH_2CH(CH_3)_2)-$ 、 $-CH(-CH(CH_3)CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(-C(CH_3)_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(OCH_3)-$ 、 $-CH(CH_2OH)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2OH)-$ 、等を包含する。

20

【0137】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、各 L^3 は独立して共有結合、アルキレン又は置換されたアルキレンである。何れかの L^3 がアルキレンである場合は、アルキレンの非限定的な例は本明細書に定義又は開示したアルキレンの何れかを包含する。何れかの L^3 が置換されたアルキレンである場合は、置換されたアルキレンの非限定的な例は本明細書に定義又は開示した置換されたアルキレンの何れかを包含する。例えば、置換されたアルキレンは $-OH$ 基1つ以上で置換されたアルキレン、エーテル基、例えば $-O-Bn$ 基1つ以上で置換されたアルキレン、ハロゲン1つ以上で置換されたアルキレン、又は置換基2つ以上(例えば $-OH$ 及びハロゲン、ハロゲン及びエーテル等)で置換されたアルキレンを包含する。

30

【0138】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、各 L^3 は同じ、即ち各 L^3 は同じアルキレン又は置換されたアルキレン基である。

【0139】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、各 L^3 は異なり、即ち1つの L^3 はアルキレンであり、そしてもう1つの L^3 は置換されたアルキレンであるか、1つの L^3 はアルキレンであり、そしてもう1つの L^3 は異なるアルキレンであるか、又は1つの L^3 は置換されたアルキレンであり、そしてもう1つの L^3 は異なる置換されたアルキレンである。

40

【0140】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、各 L^4 は共有結合、アルキレン、置換されたアルキレン、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 、及び $-NH-$ よりなる群から独立して選択される。 L^4 がアルキレンである場合は、該アルキレンは本明細書に定義又は例示したアルキレンの何れかを包含する。 L^4 が置換されたアルキレンである場合は、該置換されたアルキレンは本明細書に定義した1つ以上の置換基で置換された本明細書において定義又は例示したアルキレンの何れかを包含する。

【0141】

式Iの化合物の更に別の実施形態において両方の L^4 基は同じ、即ち両方の L^4 基は共

50

有結合であるか、両方は $-O-$ であるか、両方は $-CH_2-O-$ （ここで CH_2 基は式Iの「A」部分又は「Ar」部分の何れかに結合している）であるか、両方は置換又は未置換のアルキレンであるか、又は両方は $-NH-$ である。

【0142】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、各 L^4 は異なっている。例えば1つの L^4 は共有結合であり、もう1つの L^4 は $-O-$ であるか、1つの L^4 は共有結合であり、もう1つの L^4 は $-CH_2-O-$ （ここで CH_2 基は式Iの「A」部分又は「Ar」部分の何れかに結合している）であるか、1つの L^4 は共有結合であり、もう1つの L^4 は $-NH-$ であるか、1つの L^4 は $-O-$ であり、もう1つの L^4 は $-CH_2-O-$ （ここで CH_2 基は式Iの「A」部分又は「Ar」部分の何れかに結合している）であるか、1つの L^4 は $-O-$ であり、もう1つの L^4 は $-NH-$ であるか、1つの L^4 は $-CH_2-O-$ （ここで CH_2 基は式Iの「A」部分又は「Ar」部分の何れかに結合している）であり、もう1つの L^4 は $-NH-$ であるか、1つの L^4 は共有結合であり、もう1つの L^4 は置換又は未置換のアルキレンであるか、1つの L^4 は置換されたアルキレンであり、もう1つの L^4 は未置換のアルキレンであるか、1つの L^4 は置換又は未置換のアルケンであり、もう1つの L^4 は $-O-$ であるか、1つの L^4 は置換又は未置換のアルキレンであり、もう1つの L^4 は $-CH_2-O-$ （ここで CH_2 基は式Iの「A」部分又は「Ar」部分の何れかに結合している）であるか、又は1つの L^4 は置換又は未置換のアルキレンであり、もう1つの L^4 は $-NH-$ である。

10

【0143】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、各Aは独立してH、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルであるが、ただしAがHである場合は、pは0である。何れかのAがアルキルである場合は、該アルキルは本明細書に定義又は例示した何れかのアルキルを包含する。何れかのAが置換されたアルキルである場合は、該アルキルは本明細書に定義又は例示した何れかの置換基の1つ以上により置換された本明細書に定義又は例示した何れかのアルキルを包含する。何れかのAがアリールである場合は、該アリールは本明細書に定義又は例示した何れかのアリールを包含する。何れかのAが置換されたアリールである場合は、該アリールは本明細書に定義又は例示した何れかの置換基の1つ以上により置換された本明細書に定義又は例示した何れかのアリールを包含する。何れかのAがヘテロシクリルである場合は、該ヘテロシクリルは本明細書に定義又は例示した何れかのヘテロシクリルを包含する。何れかのAが置換されたヘテロシクリルである場合は、該ヘテロシクリルは本明細書に定義又は例示した何れかの置換基の1つ以上により置換された本明細書に定義又は例示した何れかのヘテロシクリルである。

20

30

【0144】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、各AはHであり、そして各pは0である。

【0145】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、各Aは置換又は未置換のアルキルであり、ここでアルキルは本明細書に定義又は例示した何れかのアルキルであり、そして存在する場合は、該アルキル上の置換基は本明細書に定義又は例示した何れかの置換基の1つ以上を包含する。

40

【0146】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、各Aは置換又は未置換のアリールであり、ここでアリールは本明細書に定義又は例示した何れかのアリールであり、そして存在する場合は、該アリール上の置換基は本明細書に定義又は例示した何れかの置換基の1つ以上を包含する。特定の実施形態においては、Aはフェニルである。

【0147】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、各Aは置換又は未置換のヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリルは本明細書に定義又は例示した何れかのヘテロシクリルであり、そして存在する場合は、該ヘテロシクリル上の置換基は本明細書に定義又は例示した

50

何れかの置換基の1つ以上を包含する。

【0148】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、1つのAはHであり、そしてもう1つのAは置換又は未置換のアルキルであり、ここでアルキルは本明細書に定義又は例示した何れかのアルキルであり、そして存在する場合は、該アルキル上の置換基は本明細書に定義又は例示した何れかの置換基の1つ以上を包含する。

【0149】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、1つのAはHであり、そしてもう1つのAは置換又は未置換のアリールであり、ここでアリールは本明細書に定義又は例示した何れかのアリールであり、そして該アリール上の置換基は本明細書に定義又は例示した何れかの置換基である。特定の実施形態においては、1つのAはフェニルである。

10

【0150】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、1つのAはHであり、そしてもう1つのAは置換又は未置換のヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリルは本明細書に定義又は例示した何れかのヘテロシクリルであり、そして存在する場合は、該ヘテロシクリル上の置換基は本明細書に定義又は例示した何れかの置換基の1つ以上を包含する。

【0151】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、1つのAは置換又は未置換のアルキルであり、そしてもう1つのAは置換又は未置換のアリールであり、ここでアルキル及びアリールは本明細書に定義又は例示した何れかのアルキル及びアリールであり、そして存在する場合は、該アルキル又はアリール上の置換基は本明細書に定義又は例示した何れかの置換基の1つ以上を包含する。

20

【0152】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、1つのAは置換又は未置換のアルキルであり、そしてもう1つのAは置換又は未置換のヘテロシクリルであり、ここでアルキル及びヘテロシクリルは本明細書に定義又は例示した何れかのアルキル及びヘテロシクリルであり、そして存在する場合は、該アルキル又はヘテロシクリル上の置換基は本明細書に定義又は例示した何れかの置換基の1つ以上を包含する。

【0153】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、1つのAは置換又は未置換のアリールであり、そしてもう1つのAは置換又は未置換のヘテロシクリルであり、ここでアリール及びヘテロシクリルは本明細書に定義又は例示した何れかのアリール及びヘテロシクリルであり、そして存在する場合は、該アリール又はヘテロシクリル上の置換基は本明細書に定義又は例示した何れかの置換基の1つ以上を包含する。

30

【0154】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、 Z^1 は $-O-$ 又は $-N(R^7)-$ である。 Z^1 が $-N(R^7)-$ である場合、 R^7 はH、アルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルであり、ここでアルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルは本明細書に定義又は例示した何れかのアルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルである。

40

【0155】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、 Z^2 は $-O-$ 又は $-N(R^7)-$ である。 Z^2 が $-N(R^7)-$ である場合、 R^7 はH、アルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルであり、ここでアルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルは本明細書に定義又は例示した何れかのアルキル、置換されたアルキル、ヘテロ

50

アルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルである。

【0156】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、 Z^1 及び Z^2 は同じであり、例えば Z^1 及び Z^2 は両方とも $-O-$ であるか、又は Z^1 及び Z^2 は両方とも $-N(R^7)-$ であり、ここで R^7 は H、アルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルであり、ここでアルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルは本明細書に定義又は例示した何れかのアルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルである。

10

【0157】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、 Z^1 及び Z^2 は異なっており、例えば Z^1 が $-O-$ であり、そして Z^2 は $-N(R^7)-$ であるか、 Z^1 が $-N(R^7)-$ であり、そして Z^2 は $-O-$ であるか、又は Z^1 及び Z^2 は両方とも $-N(R^7)-$ であるが、 Z^1 において R^7 は Z^2 における R^7 とは異なっている。 Z^1 又は Z^2 の何れかが $-N(R^7)-$ である場合、 R^7 は H、アルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルであり、ここでアルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルは本明細書に定義又は例示した何れかのアルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルである。

20

【0158】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、Y はヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキルであり、ここでヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルは本明細書に定義又は例示した何れかのヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキルである。特定の実施形態においては、Y はヘテロシクリルアルキル、例えばチアゾリルメチル ($-CH_2-$ チアゾリル) である。

30

【0159】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、X はヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキルであり、ここでヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルは本明細書に定義又は例示した何れかのヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキルである。特定の実施形態においては、X はヘテロシクリルアルキル、例えばチアゾリルメチルである。

【0160】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、X 及び Y は異なっており、例えば X 及び Y は異なるヘテロシクリルであるか、X 及び Y は異なるヘテロシクリルアルキルであるか、X はヘテロシクリルであり、そして Y はヘテロシクリルアルキルであるか、又は X はヘテロシクリルアルキルであり、そして Y はヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルは本明細書に定義又は例示した何れかのヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキルである。

40

【0161】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、X 及び Y は同じである。特定の実施形態においては、X 及び Y は両方ともヘテロシクリルアルキル、例えばチアゾリルメチルである。

【0162】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、各 A_r はアリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、又は置換されたヘテロアリールであり、ここでアリール又はヘテロアリールは本明細書に定義又は例示した何れかのアリール又はヘテロアリールであり、そして

50

存在する場合は、アリール又はヘテロアリール上の置換基は本明細書に定義又は例示した何れかの置換基の1つ以上を包含する。

【0163】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、各A_rは同じであり、例えば各A_rはフェニルのようなアリールである。

【0164】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、各A_rは異なっており、例えば1つのA_rは置換又は未置換のアリールであり、そしてもう1つのA_rは置換又は未置換のヘテロアリールであるか、各A_rは異なる置換又は未置換のアリールであるか、又は各A_rは異なる置換又は未置換のヘテロアリールであり、ここでアリール及びヘテロアリールは本明細書に定義又は例示した何れかのアリール又はヘテロアリールであり、そして存在する場合は、アリール又はヘテロアリール上の置換基は本明細書に定義又は例示した何れかの置換基の1つ以上を包含する。

10

【0165】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、R¹、R³、及びR⁵は各々独立してH、アルキル、又は置換されたアルキルであり、ここでアルキル及び置換されたアルキルは本明細書に定義又は開示したアルキル及び置換されたアルキルの何れかを包含する。

【0166】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、R¹、R³、及びR⁵は各々同じである。特定の実施形態においては、R¹、R³、及びR⁵は各々Hであり、別の特定の実施形態においては、R¹、R³、及びR⁵は各々アルキル、例えば本明細書に定義又は開示したアルキル基の1つである。

20

【0167】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、R¹、R³、及びR⁵は各々異なっている。

【0168】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、R¹、R³、及びR⁵の1つは他の2つの基とは異なっている。

【0169】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、n及びmは両方とも1であり、そして各R²は独立して、H、アルキル、置換されたアルキル、アリールヘテロアルキル、アリールアルキル、又はヘテロシクリルアルキルであり、ここでアルキル、置換されたアルキル、アリールヘテロアルキル、アリールアルキル、又はヘテロシクリルアルキルは本明細書において定義又は開示した何れかのアルキル、置換されたアルキル、アリールヘテロアルキル、アリールアルキル、又はヘテロシクリルアルキルである。

30

【0170】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、n及びmは両方とも1であり、そしてR²はHである。

【0171】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、nは1であり、mは2であり、そしてR²はHである。

40

【0172】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、n及びmは両方とも1であり、そして少なくとも1つのR²はアルキルである。特定の実施形態においては、少なくとも1つのR²はメチルである。別の特定の実施形態においては、少なくとも1つのR²はエチルである。別の特定の実施形態においては、少なくとも1つのR²はi-プロピルである。別の特定の実施形態においては、少なくとも1つのR²はt-ブチルである。別の特定の実施形態においては、1つのR²はHであり、そしてもう1つのR²はメチルである。別の特定の実施形態においては、1つのR²はHであり、そしてもう1つのR²はエチルである。別の特定の実施形態においては、1つのR²はHであり、そしてもう1つのR²はi-ブ

50

ロピルである。別の特定の実施形態においては、1つの R^2 はHであり、そしてもう1つの R^2 はt-ブチルである。

【0173】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、n及びmは両方とも1であり、そして R^2 は置換されたアルキルである。特定の実施形態においては、少なくとも1つの R^2 は $-CH(CH_3)OH$ 又は $-CH(CH_3)O(t-Bu)$ である。

【0174】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、n及びmは両方とも1であり、そして少なくとも1つの R^2 はアリールヘテロアルキルである。特定の実施形態においては、n及びmは両方とも1であり、そして少なくとも1つの R^2 はH、メチル、エチル、ベンジル- $O-CH_2-$ 、i-プロピル、 $-CH(CH_3)OBn$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-O-tBu$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OtBu$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH-P$ （ここでPは保護基、例えばBoc、Ac、メタンスルホニル等）、 $-CH_2CH_2-$ モルホリン、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OtBu$ 、及び $-CH_2C(O)-NH_2$ よりなる群から選択される。

【0175】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、n及びmは両方とも1であり、そして少なくとも1つの R^2 はアリールヘテロアルキルである。特定の実施形態においては、n及びmは両方とも1であり、そして1つの R^2 はHであり、1つの R^2 はH、メチル、エチル、ベンジル- $O-CH_2-$ 、i-プロピル、 $-CH(CH_3)OBn$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-O-tBu$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OtBu$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH-P$ （ここでPは保護基、例えばBoc、Ac、メタンスルホニル等）、 $-CH_2CH_2-$ モルホリン、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OtBu$ 、及び $-CH_2C(O)-NH_2$ よりなる群から選択される。

【0176】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、 R^4 はH、アルキル、置換されたアルキル、及びヘテロアルキルであり、ここでアルキル、置換されたアルキル、及びヘテロアルキルは本明細書において定義又は開示した何れかのアルキル、置換されたアルキル、又はヘテロアルキルである。特定の実施形態において R^4 はHである。

【0177】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、 R^6 はH、アルキル、置換されたアルキル、及びヘテロアルキルであり、ここでアルキル、置換されたアルキル、及びヘテロアルキルは本明細書において定義又は開示した何れかのアルキル、置換されたアルキル、又はヘテロアルキルである。特定の実施形態において R^6 はHである。

【0178】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、 R^8 及び R^9 は各々H、アルキル、置換されたアルキル、ハロゲン、アリール、置換されたアリール、ヘテロシクリル、置換されたヘテロシクリル、及び $-CN$ よりなる群から独立して選択される1つ以上の置換基であり、ここで R^8 及び R^9 がアルキル、置換されたアルキル、ハロゲン、アリール、置換されたアリール、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルである場合は、該アルキル、置換されたアルキル、ハロゲン、アリール、置換されたアリール、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルは本明細書において定義又は開示した何れかのそのような基である。

【0179】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、 R^8 及び R^9 は同じである。特定の実施形態においては、 R^8 及び R^9 は両方ともHである。

【0180】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、 R^8 及び R^9 は異なっている。特定の実施形態においては、 R^8 はアルキルであり、そして R^9 はHである。別の特定の実施形態においては、 R^8 はi-プロピルであり、そして R^9 はHである。

【0181】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は—アルキレン—アリール基であり、ここで該アルキレン及びアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール上において場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン及びアリール部分である。

【0182】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は—アルキレン—アリール—アルキレン—アリール基であり、ここで該アルキレン及びアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン及びアリール部分である。

10

【0183】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は—アルキレン—アリール—アルキレン—ヘテロアリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール、及び／又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

20

【0184】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は—アルキレン—ヘテロアリール—アルキレン—ヘテロアリール基であり、ここで該アルキレン及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び／又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン及びヘテロアリール部分である。

【0185】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は—アルキレン—ヘテロアリール—アルキレン—アリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール、及び／又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

30

【0186】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は—アルキレン—アリール—アリール基であり、ここで該アルキレン及びアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン及びアリール部分である。

【0187】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は—アルキレン—アリール—O—アリール基であり、ここで該アルキレン及びアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン及びアリール部分である。

40

【0188】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は—アルキレン—アリール— CH_2-O —アリール基であり、ここで該アルキレン及びアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン及びアリール部分である。

50

【0189】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-アルキレン-アリール-OCH_2-アリール$ 基であり、ここで該アルキレン及びアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン及びアリール部分である。

【0190】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-アルキレン-アリール-NH-アリール$ 基であり、ここで該アルキレン及びアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン及びアリール部分である。

10

【0191】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-アルキレン-アリール-ヘテロシクリル$ 基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

20

【0192】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-アルキレン-アリール-O-ヘテロシクリル$ 基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

【0193】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-アルキレン-アリール-CH_2-O-ヘテロシクリル$ 基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

30

【0194】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-アルキレン-アリール-OCH_2-ヘテロシクリル$ 基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

40

【0195】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-アルキレン-アリール-NH-ヘテロシクリル$ 基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

【0196】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-アルキレン-ヘテロシクリル-アリール$ 基であり、ここで該アルキレン、ア

50

リール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

【0197】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は—アルキレン—ヘテロシクリル—O—アリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

10

【0198】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は—アルキレン—ヘテロシクリル—CH₂—O—アリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

【0199】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は—アルキレン—ヘテロシクリル—OCH₂—アリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

20

【0200】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は—アルキレン—ヘテロシクリル—NH—アリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

30

【0201】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は—アルキレン—ヘテロシクリル—ヘテロシクリル基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

【0202】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は—アルキレン—ヘテロシクリル—O—ヘテロシクリル基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

40

【0203】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は—アルキレン—ヘテロシクリル—CH₂—O—ヘテロシクリル基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れ

50

かの1つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

【0204】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-アルキレン-ヘテロシクリル-OCH_2-$ ヘテロシクリル基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

10

【0205】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-アルキレン-ヘテロシクリル-NH-$ ヘテロシクリル基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

【0206】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-アルキレン-アリール-ヘテロアリール$ 基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

20

【0207】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-アルキレン-アリール-O-ヘテロアリール$ 基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

30

【0208】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-アルキレン-アリール-CH_2-O-ヘテロアリール$ 基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

【0209】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-アルキレン-アリール-OCH_2-$ ヘテロアリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

40

【0210】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-アルキレン-アリール-NH-$ ヘテロアリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロアリール上で場合により置換

50

されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

【0211】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は—アルキレン—ヘテロアリール—アリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

【0212】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は—アルキレン—ヘテロアリール—O—アリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

【0213】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は—アルキレン—ヘテロアリール—CH₂—O—アリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

【0214】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は—アルキレン—ヘテロアリール—OCH₂—アリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

【0215】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は—アルキレン—ヘテロアリール—NH—アリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

【0216】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は—アルキレン—ヘテロシクリル—ヘテロアリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

【0217】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は—アルキレン—ヘテロシクリル—O—ヘテロアリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテ

ロアリール部分である。

【0218】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-アルキレン-ヘテロシクリル-CH_2-O-$ ヘテロアリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

【0219】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-アルキレン-ヘテロアリール-CH_2-$ ヘテロアリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

10

【0220】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-アルキレン-ヘテロアリール-NH-$ ヘテロアリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

20

【0221】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分はアルキル基である。

【0222】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分はアルキル基であり、ここでアルキル基は同じか又は異なる。

【0223】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニルであり、そして X 及び Y は両方とも $-CH_2-$ ヘテロシクリルである。

30

【0224】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニルであり、そして Y は $-CH_2-$ ヘテロシクリルである。

【0225】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニルであり、そして X は $-CH_2-$ ヘテロシクリルである。

【0226】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニルであり、そして Y は $-CH_2-$ チアゾリルである。

40

【0227】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニルであり、そして X は $-CH_2-$ チアゾリルである。

【0228】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニルであり、そして X 及び Y は両方とも $-CH_2-$ チアゾリルである。

【0229】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニルであり、X 及び Y は両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、そして n

50

及びmは両方とも1である。

【0230】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニルであり、X及びYは両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、n及びmは両方とも1であり、そして少なくとも1つの R^2 は C_1-C_6 アルキルである。

【0231】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニルであり、X及びYは両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、n及びmは両方とも1であり、そして少なくとも1つの R^2 は C_1-C_6 ヒドロキシアルキルである。

10

【0232】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニルであり、X及びYは両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、n及びmは両方とも1であり、そして少なくとも1つの R^2 は C_2-C_{12} アルコキシアルキルである。

【0233】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニルであり、X及びYは両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、n及びmは両方とも1であり、そして少なくとも1つの R^2 は C_7-C_{14} アリールアルコキシアルキルである。

20

【0234】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニルであり、X及びYは両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、n及びmは両方とも1であり、そして少なくとも1つの R^2 は C_1-C_6 アミノアルキルである。

【0235】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニルであり、X及びYは両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、n及びmは両方とも1であり、そして少なくとも1つの R^2 はアシル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロシクリルアシル、及びベンジルから選択されるアミン保護基で窒素上置換された C_1-C_6 アミノアルキルである。

30

【0236】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニルであり、X及びYは両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、n及びmは両方とも1であり、そして少なくとも1つの R^2 は置換又は未置換のヘテロシクリルアルキルである。

【0237】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニルであり、X及びYは両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、n及びmは両方とも1であり、そして L^2 は $-CH_2-$ である。

【0238】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニル $-CH_2-$ フェニルである。

40

【0239】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ ヘテロアリール $-CH_2-$ フェニルである。

【0240】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニル $-CH_2-$ ヘテロアリールである。

【0241】

式Iの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)$

50

) $_p$ 部分は $-CH_2-$ ヘテロアリール $-CH_2-$ ヘテロアリールである。

【0242】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、X 及び Y は両方ともヘテロシクリルアルキルである。

【0243】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、X 及び Y は両方ともヘテロアリールアルキルである。

【0244】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、そして両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルである。

10

【0245】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、そして L^2 は $-CH_2-$ である。

【0246】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、そして m 及び n は両方とも 1 である。

【0247】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、m 及び n は両方とも 1 であり、そして R^1 は H である。

20

【0248】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、m 及び n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、そして Z^1 は $-N(\text{アルキル})-$ である。

【0249】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、m 及び n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、そして Z^1 は $-N(CH_3)-$ である。

30

【0250】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、m 及び n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、 Z^1 は $-N(\text{アルキル})-$ であり、そして Z^2 は $-O-$ である。

【0251】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、m 及び n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、 Z^1 は $-N(CH_3)-$ であり、そして Z^2 は $-O-$ である。

40

【0252】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、m 及び n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、 Z^1 は $-N(\text{アルキル})-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、そして Y は置換又は未置換の $-CH_2-4-$ チアゾールである。

【0253】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 は H であり

50

、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 m 及び n は両方とも1であり、 R^1 はHであり、 Z^1 は $-N$ (アルキル)であり、 Z^2 は $-O-$ であり、そして R^8-Y は $-CH_2-(2-アルキル-4-チアゾール)$ である。

【0254】

式Iの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 はHであり、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 m 及び n は両方とも1であり、 R^1 はHであり、 Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、そして R^8-Y は $-CH_2-(2-iPr-4-チアゾール)$ である。

10

【0255】

式Iの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 はHであり、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 m 及び n は両方とも1であり、 R^1 はHであり、 Z^1 は $-N$ (アルキル)であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 Y は置換又は未置換の $-CH_2-4-チアゾール$ であり、そして X は置換又は未置換の $-CH_2-5-チアゾール$ である。

【0256】

式Iの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 はHであり、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 m 及び n は両方とも1であり、 R^1 はHであり、 Z^1 は $-N$ (アルキル)であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 Y は置換又は未置換の $-CH_2-4-チアゾール$ であり、そして X は未置換の $-CH_2-5-チアゾール$ である。

20

【0257】

式Iの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 はHであり、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 m 及び n は両方とも1であり、 R^1 はHであり、 Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は $-CH_2-(2-iPr-4-チアゾール)$ であり、そして X は未置換の $-CH_2-5-チアゾール$ である。

【0258】

式Iの化合物の別の実施形態においては、各 R^2 は独立してH又はヒドロキシアルキルである。

30

【0259】

式Iの化合物の別の実施形態においては、各 R^2 は独立してH又はヘテロシクリルアルキルである。

【0260】

式Iの化合物の別の実施形態においては、各 R^2 は独立してH又は $-CH_2-$ ヘテロシクリルであり、ここで該ヘテロシクリルは環窒素原子少なくとも1つを有する5又は6員の環である。

【0261】

式Iの化合物の別の実施形態においては、各 R^2 は独立してH又は $-CH_2-$ ヘテロシクリルであり、ここで該ヘテロシクリルは環窒素原子少なくとも1つを有する6員の環である。

40

【0262】

式Iの化合物の別の実施形態においては、各 R^2 は独立してH又は $-CH_2-$ ヘテロシクリルであり、ここで該ヘテロシクリルは環窒素原子少なくとも1つを有する6員の環であり、ここでその $-CH_2-$ 部分は環窒素原子に結合している。

【0263】

式Iの化合物の別の実施形態においては、各 R^2 は独立してH又は $-CH_2-$ ヘテロシクリルであり、ここで該ヘテロシクリルはピペラジル(piperadyl)、ピペラジル(piperazyl)、及びモルホリニルよりなる群から選択される。

50

【0264】

式Iの化合物の別の実施形態においては、各 R^2 は独立してH又は $-CH_2-$ ヘテロシクリルであり、ここで該ヘテロシクリルはピペラジル (piperadyl)、ピペラジル (piperazyl)、及びモルホリニルよりなる群から選択され、そしてその $-CH_2-$ 部分はヘテロシクリルの環窒素原子に結合している。

【0265】

式Iの化合物の別の実施形態においては、各 R^2 は独立してH又はアミノアルキルである。

【0266】

式Iの化合物の別の実施形態においては、各 R^2 は独立してH又はアセチル、アルキルスルホニル、Boc、Cbz、及びFmocよりなる群から選択されるアミン保護基で置換されたアミノアルキルである。

10

【0267】

式Iの化合物の別の実施形態においては、各 R^2 は独立してH又はエチルアセトアミド ($-CH_2CH_2NHC(O)CH_3$) である。

【0268】

式Iの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 はHであり、両方の $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、m及びnは両方とも1であり、 R^1 はHであり、 Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は $-CH_2-(2-iPr-4-チアゾール)$ であり、Xは未置換の $-CH_2-5-チアゾール$ であり、そして R^2 は独立してH又はヒドロキシアルキルである。

20

【0269】

式Iの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 はHであり、両方の $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、m及びnは両方とも1であり、 R^1 はHであり、 Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は $-CH_2-(2-iPr-4-チアゾール)$ であり、Xは未置換の $-CH_2-5-チアゾール$ であり、そして1つの R^2 はHでありもう1つの R^2 はヒドロキシアルキルである。

【0270】

30

式Iの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 はHであり、両方の $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、m及びnは両方とも1であり、 R^1 はHであり、 Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は $-CH_2-(2-iPr-4-チアゾール)$ であり、Xは未置換の $-CH_2-5-チアゾール$ であり、そして1つの R^2 はHでありもう1つの R^2 はヒドロキシメチルである。

【0271】

式Iの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 はHであり、両方の $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、m及びnは両方とも1であり、 R^1 はHであり、 Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は $-CH_2-(2-iPr-4-チアゾール)$ であり、Xは未置換の $-CH_2-5-チアゾール$ であり、そして各 R^2 は独立してH又は $-CH_2-$ ヘテロシクリルであり、ここで該ヘテロシクリルは環窒素原子少なくとも1つを有する5又は6員の環である。

40

【0272】

式Iの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 はHであり、両方の $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、m及びnは両方とも1であり、 R^1 はHであり、 Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は $-CH_2-(2-iPr-4-チアゾール)$ であり、Xは未置換の $-CH_2-5-チアゾール$ であり、そして各 R^2 は独立してH又は $-C$

50

H₂－ヘテロシクリルであり、ここで該ヘテロシクリルはピペラジル (p i p e r a d y l)、ピペラジル (p i p e r a z y l)、及びモルホリニルよりなる群から選択され、そしてその－CH₂－部分はヘテロシクリルの環窒素原子に結合している。

【0273】

式 I の化合物の別の実施形態においては、L¹は－C(O)－であり、R⁴はHであり、両方の－L³－A－(L⁴－Ar)_p基は置換又は未置換のベンジルであり、L²は－CH₂－であり、m及びnは両方とも1であり、R¹はHであり、Z¹は－N(H)－であり、Z²は－O－であり、R⁸－Yは－CH₂－(2－i P r－4－チアゾール)であり、Xは未置換の－CH₂－5－チアゾールであり、そして1つのR²はHでありもう1つのR²は－CH₂－ヘテロシクリルであり、ここで該ヘテロシクリルはピペラジル (p i p e r a d y l)、ピペラジル (p i p e r a z y l)、及びモルホリニルよりなる群から選択され、そしてその－CH₂－部分はヘテロシクリルの環窒素原子に結合している。

10

【0274】

式 I の化合物の別の実施形態においては、L¹は－C(O)－であり、R⁴はHであり、両方の－L³－A－(L⁴－Ar)_p基は置換又は未置換のベンジルであり、L²は－CH₂－であり、m及びnは両方とも1であり、R¹はHであり、Z¹は－N(H)－であり、Z²は－O－であり、R⁸－Yは－CH₂－(2－i P r－4－チアゾール)であり、Xは未置換の－CH₂－5－チアゾールであり、そして各R²は独立してH又はアセチル、アルキルスルホニル、B o c、C b z、及びF m o cよりなる群から選択されるアミン保護基で置換されたアミノアルキルである。

20

【0275】

式 I の化合物の別の実施形態においては、L¹は－C(O)－であり、R⁴はHであり、両方の－L³－A－(L⁴－Ar)_p基は置換又は未置換のベンジルであり、L²は－CH₂－であり、m及びnは両方とも1であり、R¹はHであり、Z¹は－N(H)－であり、Z²は－O－であり、R⁸－Yは－CH₂－(2－i P r－4－チアゾール)であり、Xは未置換の－CH₂－5－チアゾールであり、そして1つのR²はHでありもう1つのR²はアセチル、アルキルスルホニル、B o c、C b z、及びF m o cよりなる群から選択されるアミン保護基で置換されたアミノアルキルである。

【0276】

式 I の化合物の別の実施形態においては、L¹は－C(O)－であり、R⁴はHであり、両方の－L³－A－(L⁴－Ar)_p基は置換又は未置換のベンジルであり、L²は－CH₂－であり、m及びnは両方とも1であり、R¹はHであり、Z¹は－N(H)－であり、Z²は－O－であり、R⁸－Yは－CH₂－(2－i P r－4－チアゾール)であり、Xは未置換の－CH₂－5－チアゾールであり、そして1つのR²はHでありもう1つのR²はエチルアセトアミド (－CH₂CH₂NHC(O)CH₃) である。

30

【0277】

式 I の化合物の別の実施形態においては、L¹は－C(O)－であり、R⁴はHであり、両方の－L³－A－(L⁴－Ar)_p基は置換又は未置換のベンジルであり、L²は－CH₂－であり、m及びnは両方とも1であり、R¹はHであり、Z¹は－N(アルキル)－であり、Z²は－O－であり、そしてYは置換又は未置換の－CH₂－チアゾールである。

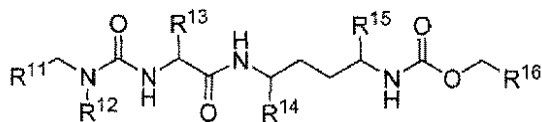
40

【0278】

更に別の実施形態において、式 I の化合物、又はその製薬上許容しうる塩、溶媒和物、エステル、又は立体異性体は下記式 I I A：

【0279】

【化 29】



式IIA

〔式中、 R^{11} 及び R^{16} は独立してヘテロシクリル又は置換されたヘテロシクリルであり；そして R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、及び R^{15} は各々独立してH、 $-C_{1-4}$ アルキル又は $-C_{1-4}$ 置換アルキルである〕に示す構造を有する。

【0280】

式IIAの化合物の更に別の実施形態においては、 R^{13} はH、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2R^{22}$ 又は $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ であり； R^{14} 及び R^{15} は各々独立してH、 $-C_{1-4}$ アルキル又はアリールアルキルであり； R^{17} 及び R^{18} は各々独立してH又は $-C_{1-3}$ アルキルであり； R^{19} はH、 $-C_{1-4}$ アルキル又はアリールアルキルであり； R^{20} 及び R^{21} は各々独立してH、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C(O)R^{17}$ 又は $-S(O)_2R^{17}$ であるか；又は R^{20} 及び R^{21} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N及びOよりなる群から選択されるヘテロ原子1～2個を含有する未置換又は置換の5～6員のヘテロシクリルを形成し； R^{22} はH、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-OR^{19}$ 又は $-NR^{20}R^{21}$ であり；そして R^{23} はN及びOよりなる群から選択されるヘテロ原子1～2個を含有する未置換又は置換の5～6員のヘテロシクリルである。

【0281】

式IIAの化合物の更に別の実施形態においては、 R^{13} は $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$ 、又は $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ であり、ここで R^{20} 及び R^{21} はN及びOよりなる群から選択されるヘテロ原子1～2個を含有する5～6員のヘテロシクリルであるか、 R^{23} はN及びOよりなる群から選択されるヘテロ原子1～2個を含有する未置換又は置換の5～6員のヘテロシクリル環を形成し、そして5～6員のヘテロシクリル環は場合により C_{1-2} アルキルで置換されている。

【0282】

式IIAの化合物の更に別の実施形態においては、 R^{13} は $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$ である。特定の実施形態においては、 R^{13} は C_{1-2} ヒドロキシアルキル又は C_{1-6} アルコキシアルキル基である。

【0283】

式IIAの化合物の更に別の実施形態においては、 R^{13} は $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ である。特定の実施形態においては、 R^{13} は C_{1-4} アルキレン-NH₂ 基、 C_{1-4} アルキレン-NHP（式中Pは保護基、例えばBoc、Fmoc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、トルエンスルホニル基、ベンジル、等である）、又は C_{1-4} アルキレン-N（アルキル）₂ 基である。

【0284】

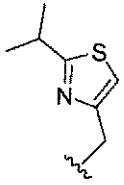
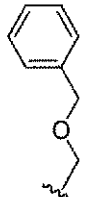
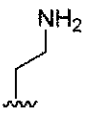
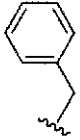
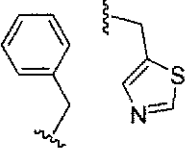
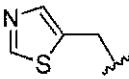
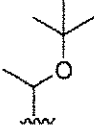
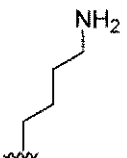
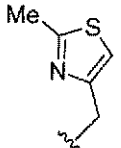
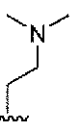
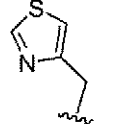
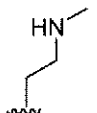
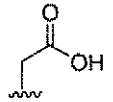
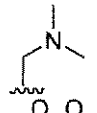
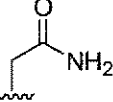
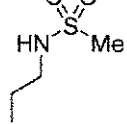
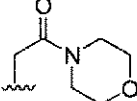
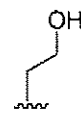
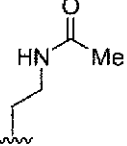
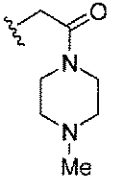
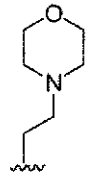
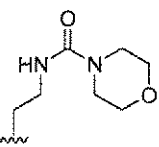
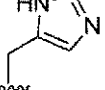
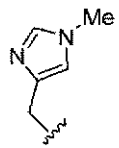
式IIAの化合物の更に別の実施形態においては、 R^{13} は $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$ である。特定の実施形態においては、 R^{13} は C_{1-4} アルキレン-C(O)NH₂ 基又は C_{1-4} アルキレン-C(O)N（アルキル）₂ 基である。

【0285】

式IIAの化合物の更に別の実施形態においては、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} は各々下記表に示される基から独立して選択される。

【0286】

【化30】

R ¹¹	R ¹²	R ¹³		R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶	
	H						10
	Me	Me					
		H			Et	Et	20
		Et			Me	Me	
					H	H	
							30
							
							
							40

式 I I A の化合物の更に別の実施形態においては、R¹¹ は置換又は未置換ヘテロシクリルであり、R¹² はアルキルであり、R¹³ は置換又は未置換のヘテロシクリルアルキルであり、R¹⁴ 及び R¹⁵ は各々独立して置換又は未置換のアリールアルキルであり、そして R¹⁶ は置換又は未置換のヘテロシクリルである。

【0288】

式 I I A の化合物の更に別の実施形態においては、R¹¹ は置換されたヘテロシクリル

であり、 R^{12} はアルキルであり、 R^{13} は未置換のヘテロシクリルアルキルであり、 R^{14} 及び R^{15} は両方とも未置換のアリールアルキルであり、そして R^{16} は未置換のヘテロシクリルである。

【0289】

式 I I A の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{11} は置換又は未置換ヘテロシクリルであり、 R^{12} はアルキルであり、 R^{13} はヒドロキシアルキルであり、 R^{14} 及び R^{15} は各々独立して置換又は未置換のアリールアルキルであり、そして R^{16} は置換又は未置換のヘテロシクリルである。

【0290】

式 I I A の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{11} は置換されたヘテロシクリルであり、 R^{12} はアルキルであり、 R^{13} はヒドロキシアルキルであり、 R^{14} 及び R^{15} は両方とも未置換のアリールアルキルであり、そして R^{16} は未置換のヘテロシクリルである。

10

【0291】

式 I I A の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{11} は置換又は未置換ヘテロシクリルであり、 R^{12} はアルキルであり、 R^{13} は保護又は未保護のアミノアルキルであり、 R^{14} 及び R^{15} は各々独立して置換又は未置換のアリールアルキルであり、そして R^{16} は置換又は未置換のヘテロシクリルである。

【0292】

式 I I A の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{11} は置換されたヘテロシクリルであり、 R^{12} はアルキルであり、 R^{13} は保護されたアミノアルキルであり、 R^{14} 及び R^{15} は両方とも未置換のアリールアルキルであり、そして R^{16} は未置換のヘテロシクリルである。

20

【0293】

式 I I A の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{11} は置換されたヘテロシクリルであり、 R^{12} はアルキルであり、 R^{13} はアシル化されたアミノアルキルであり、 R^{14} 及び R^{15} は両方とも未置換のアリールアルキルであり、そして R^{16} は未置換のヘテロシクリルである。

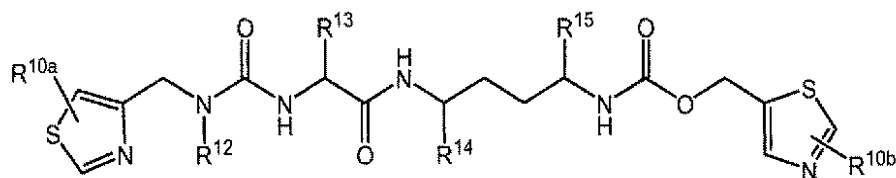
【0294】

別の実施形態においては、式 I の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又はエステルは下記構造 I I B :

30

【0295】

【化32】



式 I I B

40

[式中、 R^{10a} 及び R^{10b} は各々独立して H 又は $-C_{1-4}$ アルキルであり； R^{12} は H 又は $-CH_3$ であり； R^{13} は H、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2R^{22}$ 又は $(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ であり； R^{14} 及び R^{15} は各々独立して H、 $-C_{1-4}$ アルキル又はアリールアルキルであり； R^{17} 及び R^{18} は各々独立して H 又は $-C_{1-3}$ アルキルであり； R^{19} は H、 $-C_{1-4}$ アルキル又はアリールアルキルであり； R^{20} 及び R^{21} は各々独立して H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C(O)R^{17}$ 又は $-S(O)_2R^{17}$ であるか；又は R^{20} 及び R^{21} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって N 及び O よりなる群から選択されるヘテロ

50

原子1～2個を含有する未置換又は置換された5～6員のヘテロシクリル環を形成し； R^{22} はH、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-OR^{19}$ 又は $-NR^{20}R^{21}$ であり；そして R^{23} はN及びOよりなる群から選択されるヘテロ原子1～2個を含有する未置換又は置換された5～6員のヘテロシクリル環である」を有する。

【0296】

式IIBの化合物の更に別の実施形態においては、 R^{13} は $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$ 、又は $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ であり、ここで R^{20} 及び R^{21} はN及びOよりなる群から選択されるヘテロ原子1～2個を含有する5～6員のヘテロシクリル環を形成するか、又は R^{23} はN及びOよりなる群から選択されるヘテロ原子1～2個を含有する未置換又は置換された5～6員のヘテロシクリル環であり、そして5～6員のヘテロシクリル環は C_{1-2} アルキルで場合により置換されている。

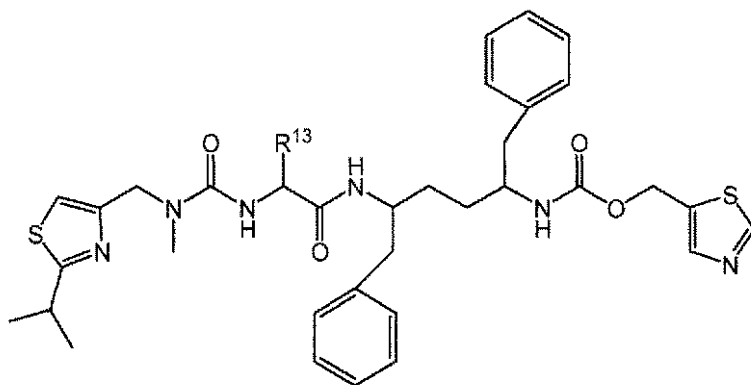
10

【0297】

別の実施形態においては、式Iの化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、立体異性体及び／又はエステルは以下の構造IIC：

【0298】

【化33】



式IIC

20

〔式中、 R^{13} はH、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$ 又は $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ であり； R^{17} 及び R^{18} は各々独立してH又は C_{1-3} アルキルであり； R^{19} はH、 $-C_{1-4}$ アルキル又はアリールアルキルであり； R^{20} 及び R^{21} は各々独立してH、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C(O)R^{17}$ 又は $-S(O)_2R^{17}$ であるか；又は R^{20} 及び R^{21} は、それらが結合している窒素原子と一緒にN及びOよりなる群から選択されるヘテロ原子1～2個を含有する5～6員のヘテロシクリル環を形成し； R^{22} はH、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-OR^{19}$ 又は $-NR^{20}R^{21}$ であり；そして R^{23} はN及びOよりなる群から選択されるヘテロ原子1～2個を含有する5～6員のヘテロシクリル環である」を有する。

30

40

【0299】

式IICの化合物の更に別の実施形態においては、 R^{13} は $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$ 、又は $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ であり、ここで R^{20} 及び R^{21} はN及びOよりなる群から選択されるヘテロ原子1～2個を含有する5～6員のヘテロシクリル環を形成するか、又は R^{23} はN及びOよりなる群から選択されるヘテロ原子1～2個を含有する未置換又は置換された5～6員のヘテロシクリル環であり、そして5～6員のヘテロシクリル環は C_{1-2} アルキルで場合により置換されている。

【0300】

50

式 I I C の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{13} は $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ である。特定の実施形態においては、 R^{13} は C_{1-4} アルキレン-NH₂ 基、 C_{1-4} アルキレン-NHP (式中 P は保護基、例えば Boc、Fmoc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、トルエンスルホニル基、ベンジル、等である。)
又は C_{1-4} アルキレン-N (アルキル)₂ 基である。

【0301】

式 I I C の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{13} は $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$ である。特定の実施形態においては、 R^{13} は C_{1-4} アルキレン-C(O)NH₂ 基又は C_{1-4} アルキレン-C(O)N (アルキル)₂ 基である。

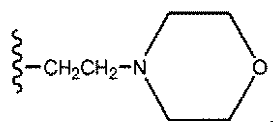
10

【0302】

式 I I C の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{13} は $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH_3$ 又は下記：

【0303】

【化34】



である。

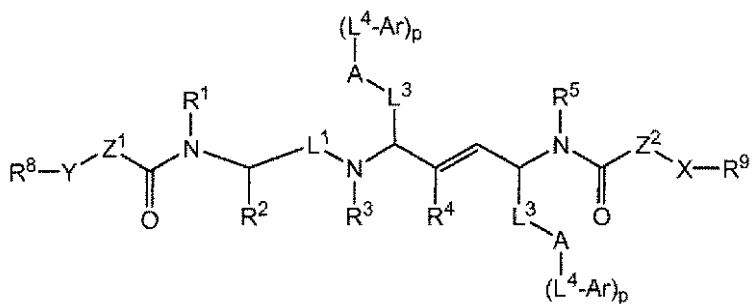
20

【0304】

別の実施形態においては、本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、立体異性体及び／又はエステルは下記構造 I I D：

【0305】

【化35】



30

式IID

[式中、

L^1 は $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-N(R^7)-C(O)-$ 、及び $-O-C(O)-$ よりなる群から選択され；

各 L^3 は独立して共有結合、アルキレン、又は置換されたアルキレンであり；

各 L^4 は独立して共有結合、アルキレン、置換されたアルキレン、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 、及び $-NH-$ よりなる群から選択され；

40

各 A は H、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロシクリル、及び置換されたヘテロシクリルよりなる群から独立して選択されるが、

ただし A が H の場合は、p は 0 であり；

Z^1 及び Z^2 は各々独立して $-O-$ 又は $-N(R^7)-$ であり；

Y 及び X はヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルよりなる群から独立して選択され；

各 Ar はアリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、及び置換されたヘテロアリールよりなる群から独立して選択され；

R^1 、 R^3 、及び R^5 は各々 H、アルキル、置換されたアルキル、アリールアルキル、及

50

び置換されたアリールアルキルよりなる群から独立して選択され；

R^2 はH、アルキル、置換されたアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アリールヘテロアルキル、置換されたアリールヘテロアルキル、アリールアルキル、置換されたアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、置換されたヘテロシクリルアルキル、アミノアルキル、置換されたアミノアルキル、 $-\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ アルキル、 $-\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})$ アミノ、 $-\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})$ アルキルよりなる群から選択され；

R^4 及び R^6 はH、アルキル、置換されたアルキル、及びヘテロアルキルよりなる群から独立して選択され；

各 R^7 はH、アルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カーボサイクリル、置換されたカーボサイクリル、ヘテロシクリル、及び置換されたヘテロシクリルよりなる群から独立して選択され；

R^8 及び R^9 は各々H、アルキル、置換されたアルキル、ハロゲン、アリール、置換されたアリール、ヘテロシクリル、置換されたヘテロシクリル、及び $-\text{CN}$ よりなる群から独立して選択される1つ以上の置換基であり；そして

各pは独立して0又は1である]を有する。

【0306】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ である。

【0307】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-\text{CH}_2-$ である。

【0308】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、各 L^3 はアルキレンである。

【0309】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、各 L^3 は $-\text{CH}_2-$ である。

【0310】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、各Aはアリール又は置換されたアリールである。

【0311】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、各Aはフェニル又は置換されたフェニルである。

【0312】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、Xはヘテロシクリルアルキルである。

【0313】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、Xはチアゾリルメチルである。

【0314】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、Yはヘテロシクリルアルキルである。

【0315】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、Yはチアゾリルメチルである。

【0316】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、 Z^1 は $-\text{N}(\text{R}^7)-$ である。

【0317】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、 Z^1 は $-\text{NH}-$ である。

【0318】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、 Z^1 は $-\text{N}(\text{アルキル})-$ である。

【0319】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、 Z^1 は $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ である。

【0320】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、 Z^2 は $-\text{O}-$ である。

【0321】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-\text{C}(\text{R}^6)_2$ であり、そしてX

10

20

30

40

50

及びYはヘテロシクリルアルキルである。

【0322】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-CH_2-$ であり、そしてX及びYはヘテロシクリルアルキルである。

【0323】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-CH_2-$ であり、そしてX及びYはチアゾリルメチルである。

【0324】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(R^6)_2-$ であり、そして Z^1 は $-N(R^7)-$ である。

10

【0325】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-CH_2-$ であり、そして Z^1 は $-N(R^7)-$ である。

【0326】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-CH_2-$ であり、そして Z^1 は $-NH-$ である。

【0327】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-CH_2-$ であり、そして Z^1 は $-N(\text{アルキル})-$ である。

【0328】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-CH_2-$ であり、そして Z^1 は $-N(CH_3)-$ である。

20

【0329】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(R^6)_2-$ であり、そして Z^2 は $-O-$ である。

【0330】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、各 L^3 はアルキレン及び各Aはアリール又は置換されたアリールである。

【0331】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、各 L^3 は $-CH_2-$ 及び各Aはアリール又は置換されたアリールである。

30

【0332】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、各 L^3-A はベンジル又は置換されたベンジルである。

【0333】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、X及びYはヘテロシクリルアルキルであり、そして Z^1 は $-N(R^7)-$ である。

【0334】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、X及びYはチアゾリルメチルであり、そして Z^1 は $-N(R^7)-$ である。

40

【0335】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、X及びYはチアゾリルメチルであり、そして Z^1 は $-N(\text{アルキル})-$ である。

【0336】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、X及びYはチアゾリルメチルであり、そして Z^1 は $-N(CH_3)-$ である。

【0337】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、X及びYはチアゾリルメチルであり、そして Z^1 は $-NH-$ である。

【0338】

50

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、X 及び Y はヘテロシクリルアルキルであり、そして Z² は -O- である。

【0339】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、X 及び Y はチアゾリルメチルであり、そして Z² は -O- である。

【0340】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、Z¹ は -N(R⁷)- であり、そして Z² は -O- である。

【0341】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、Z¹ は -N(アルキル)- であり、そして Z² は -O- である。 10

【0342】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、Z¹ は -N(CH₃)- であり、そして Z² は -O- である。

【0343】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、Z¹ は -NH- であり、そして Z² は -O- である。

【0344】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、L¹ は -C(R⁶)₂-、X 及び Y はヘテロシクリルアルキルであり、そして Z¹ は -N(R⁷)- である。 20

【0345】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、L¹ は -CH₂-、X 及び Y はヘテロシクリルアルキルであり、そして Z¹ は -N(R⁷)- である。

【0346】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、L¹ は -CH₂-、X 及び Y はチアゾリルメチルであり、そして Z¹ は -N(R⁷)- である。

【0347】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、L¹ は -CH₂-、X 及び Y はチアゾリルメチルであり、そして Z¹ は -N(アルキル)- である。

【0348】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、L¹ は -CH₂-、X 及び Y はチアゾリルメチルであり、そして Z¹ は -N(CH₃)- である。 30

【0349】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、L¹ は -CH₂-、X 及び Y はチアゾリルメチルであり、そして Z¹ は -NH- である。

【0350】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、L¹ は -C(R⁶)₂- であり；X 及び Y はヘテロシクリルアルキルであり；そして Z² は -O- である。

【0351】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、L¹ は -CH₂- であり；X 及び Y はヘテロシクリルアルキルであり；そして Z² は -O- である。 40

【0352】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、L¹ は -CH₂- であり；X 及び Y はチアゾリルメチルであり；そして Z² は -O- である。

【0353】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、L¹ は -C(R⁶)₂- であり；各 L³ はアルキレンであり；各 A はアリール又は置換されたアリールであり；X 及び Y はヘテロシクリルアルキルであり；Z¹ は -N(R⁷)- であり；そして Z² は -O- である。

【0354】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、L¹ は -CH₂- であり；各 L³ - A は 50

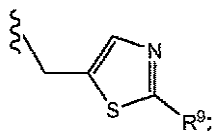
ベンジル又は置換されたベンジルであり；X及びYはチアゾリルメチルであり；Z¹は-N(CH₃)-であり；そしてZ²は-O-である。

【0355】

式I I Dの化合物の別の実施形態においては、L¹は-CH₂-であり；各L³-Aはベンジル又は置換されたベンジルであり；Z¹は-N(CH₃)-であり；Z²は-O-であり；Xは下記：

【0356】

【化36】

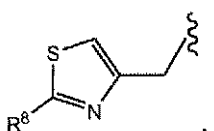


10

であり、そしてYは下記：

【0357】

【化37】



である。

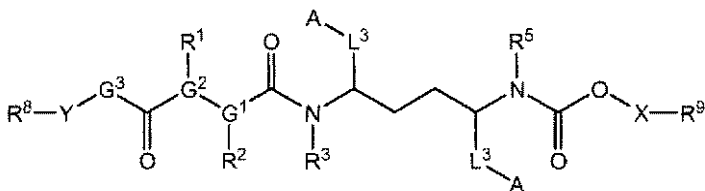
20

【0358】

別の実施形態においては、本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、立体異性体及び／又はエステルは下記構造I V：

【0359】

【化38】



30

[式中、

各L³は独立してアルキレン又は置換されたアルキレンであり；

各Aは独立してアリール又は置換されたアリールであり；

Xはヘテロシクリルアルキルであり；

Yはヘテロシクリルアルキル又はアルキルであり；

G¹及びG²は独立してCH又はNであるがただしG¹及びG²は異なっており；

G³は-NR⁷-又は-O-であり；

R¹、R³、R⁵、及びR⁷は各々H、アルキル、置換されたアルキル、アリールアルキル、及び置換されたアリールアルキルよりなる群から独立して選択され；

40

R²は置換されたアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、トリアルキルシロキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、置換されたヘテロシクリルアルキル、アミノアルキル、置換されたアミノアルキル、-アルキレン-N(R^a)-C(O)-アルキル、-アルキレン-NR^a-C(O)-N(R^a)₂、-アルキレン-NR^a-C(=N-R^b)-N(R^a)₂、-アルキレン-C(=N-R^b)-N(R^a)₂、-アルキレン-C(O)-OH、-アルキレン-C(O)-Oアルキル、及び-アルキレン-C(O)-N(R^c)₂よりなる群から独立して選択され；

R⁸及びR⁹は各々H、アルキル、置換されたアルキル、ハロゲン、及び-CNよりなる群から独立して選択される1つ以上の置換基であり；

各R^aはH、アルキル、及び置換されたアルキルよりなる群から独立して選択され；

50

R^b は H、アルキル、置換されたアルキル、CN、及び $-S(O_2)-$ アルキルよりなる群から選択され；そして、

各 R^c は H、アルキル、置換されたアルキル、ヘテロシクリル、及び $-S(O_2)-$ アルキルよりなる群から独立して選択される」を有する。

【0360】

式 I V の化合物の一部の実施形態においては、各 L^3 はアルキレン、例えば本明細書に記載したものの何れか、例えば $-CH_2-$ であり、そして各 A はフェニルである。特定の実施形態においては、両方の $-L^3-A$ 部分はベンジルである。

【0361】

式 I V の化合物の一部の実施形態においては、X 及び Y は両方ともヘテロアリール（例えば本明細書に記載した何れかのヘテロアリール）である。特定の実施形態においては、両方の X 及び Y はチアゾリルである。

10

【0362】

式 I V の化合物の一部の実施形態においては、 G^1 は CH、及び G^2 は N である。特定の実施形態においては、 G^2 は N 及び R^1 は H である。別の特定の実施形態においては、 G^2 は N、 R^1 は H、及び G^3 は NR^7 である。又別の特定の実施形態においては、 G^2 は N、 R^1 は H、及び G^3 は NCH_3 である。

【0363】

式 I V の化合物の一部の実施形態においては、 R^2 は置換又は未置換のアミノアルキルである。特定の実施形態においては、 R^2 は置換又は未置換のアミノアルキル、 G^2 は N 及び R^1 は H であり、そして両方の X 及び Y はチアゾリルである。別の特定の実施形態においては、 R^2 は $-CH_2CH_2-NHR^d$ であり、ここで R^d は H、ハロアルキル、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-C(=N-R^b)-N(R^a)_2$ 、ヒドロキシアルキル、 $-C(N(R^a)_2)=CHNO_2$ 、 $-C(O)-$ アルキルよりなる群から選択され、 G^2 は N であり、 R^1 は H であり、そして両方の X 及び Y はチアゾリルである。更に別の特定の実施形態において、 R^2 は $-CH_2CH_2-NH-C(O)-$ アルキルである。

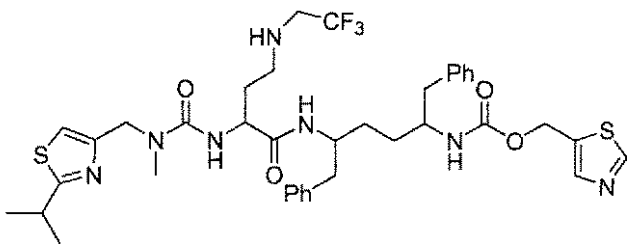
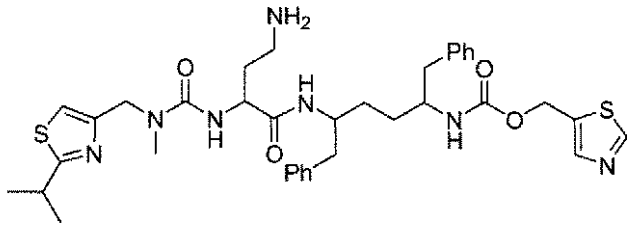
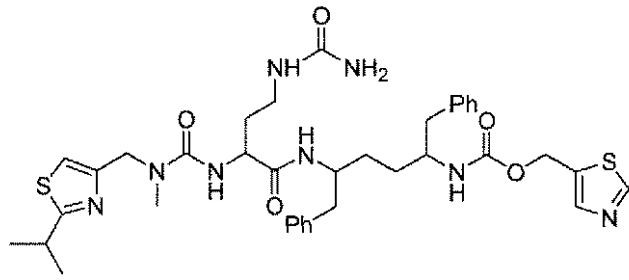
20

【0364】

特定の実施形態においては、式 I V の化合物は下記構造：

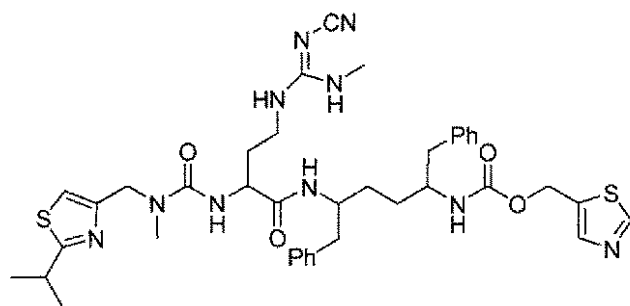
【0365】

【化 3 9】

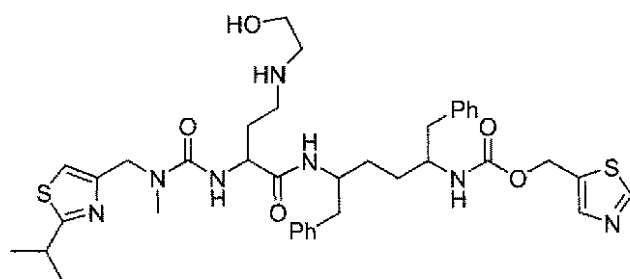


【 0 3 6 6 】

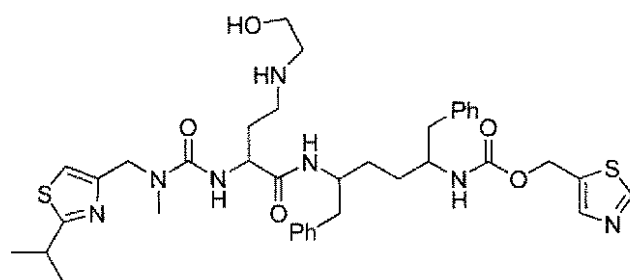
【化 4 0】



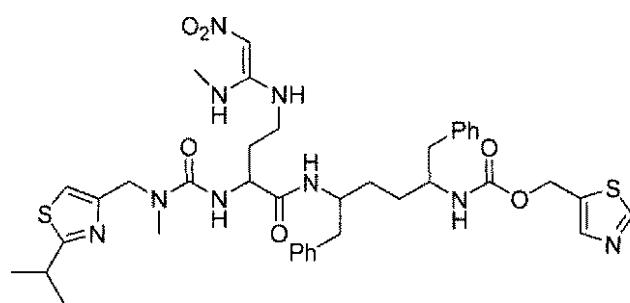
10



20



30



, および

を有する。

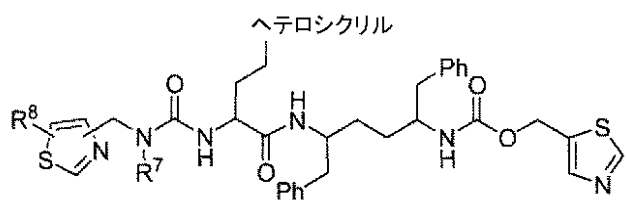
40

【 0 3 6 7】

他の実施形態においては、式 I V の化合物は下記構造：

【 0 3 6 8】

【化 4 1】



50

を有し、ここで該「ヘテロシクリル」は置換又は未置換である。特定の実施形態においては、該「ヘテロシクリル」は例えば置換又は未置換のヘテロアリール、そして本明細書に記載したヘテロアリールである。他の実施形態においては、該「ヘテロシクリル」は置換又は未置換のヘテロシクロアルキル、例えば本明細書に記載した何れかのヘテロシクロアルキルである。特定の実施形態においては、ヘテロシクリルは未置換のモルホリニルである。より特定の実施形態においては、ヘテロシクリルは未置換のモルホリニルであり、そして R^8 はアルキルである。

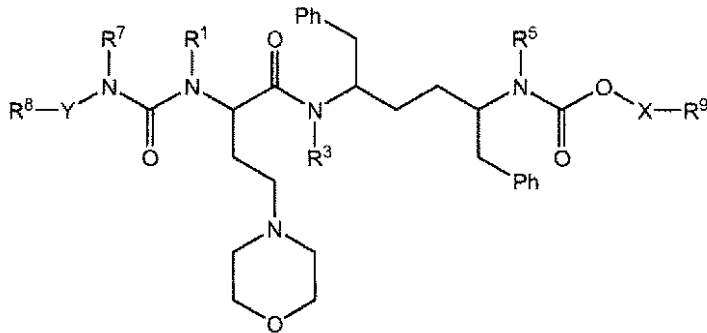
【0369】

他の実施形態においては、式 I V の化合物は下記構造：

【0370】

10

【化42】



20

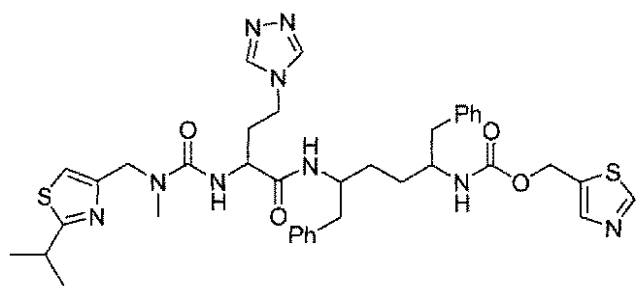
を有する。上記一般式の化合物の特定の実施形態においては、X及びYは両方ともヘテロアリールアルキルである。

【0371】

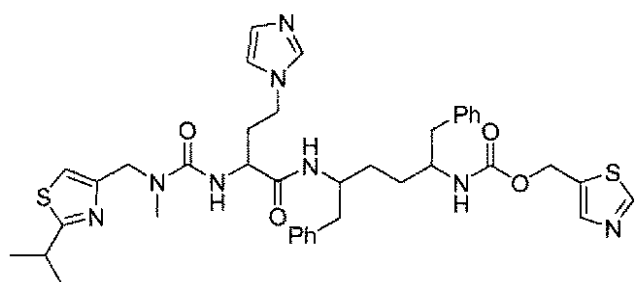
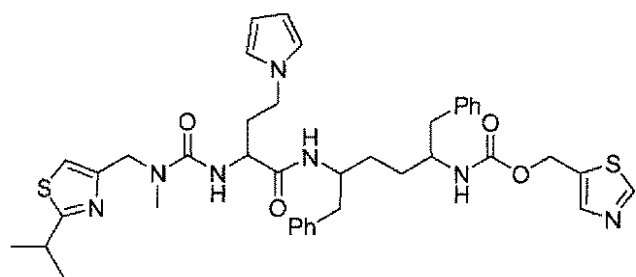
他の特定の実施形態においては、式 I V の化合物は下記構造：

【0372】

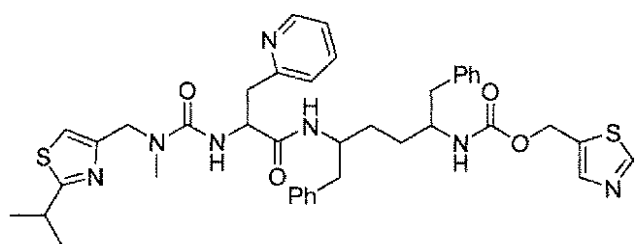
【化 4 3】



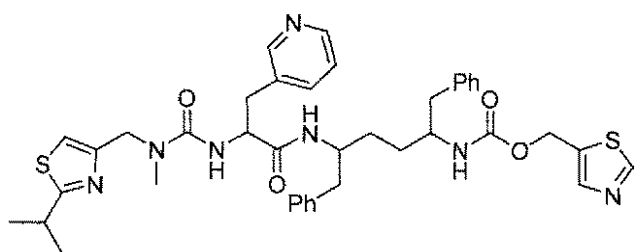
10



20



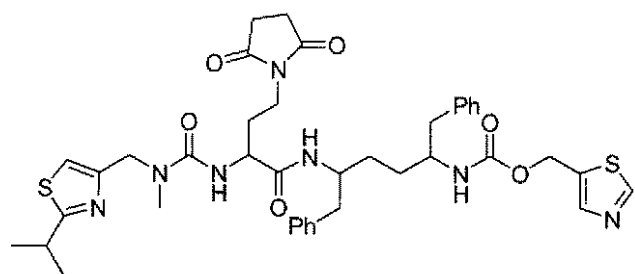
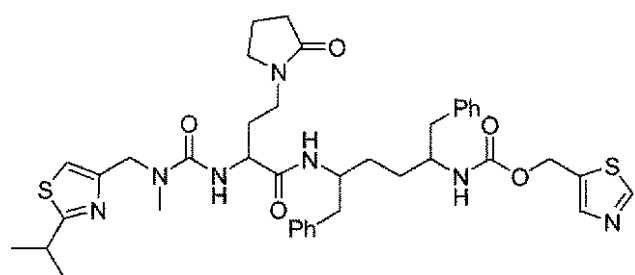
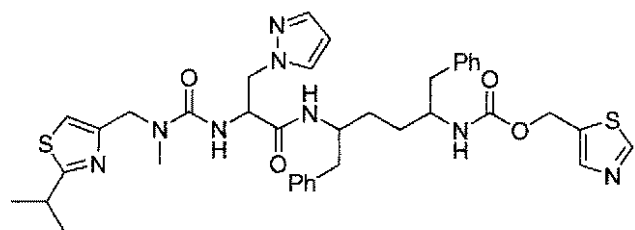
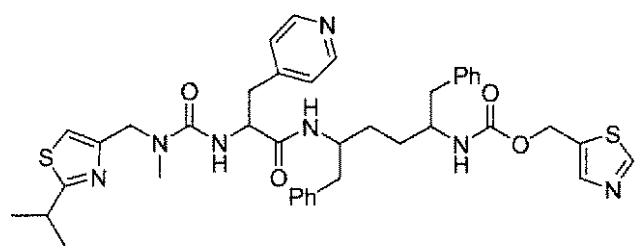
30



40

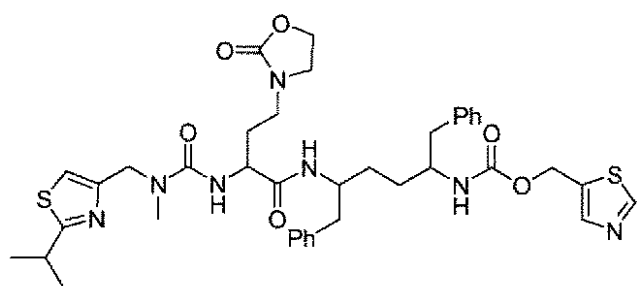
【 0 3 7 3 】

【化 4 4】

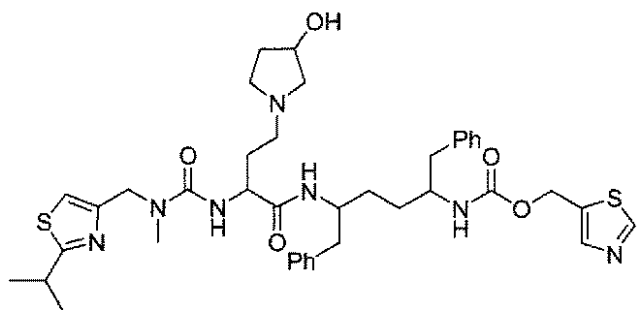


【 0 3 7 4】

【化 4 5】



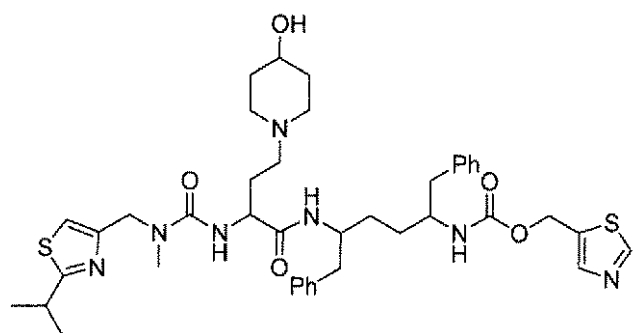
10



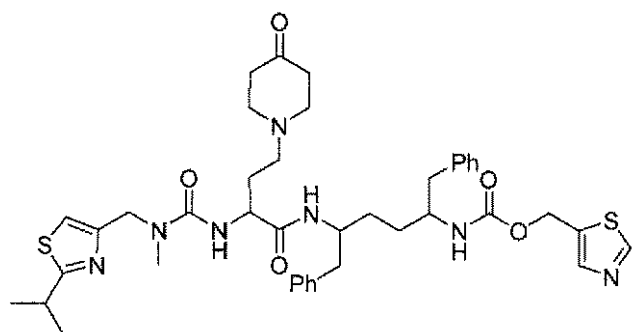
20

【 0 3 7 5】

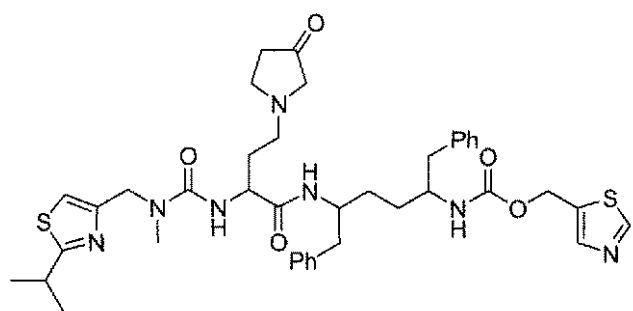
【化 4 6】



30



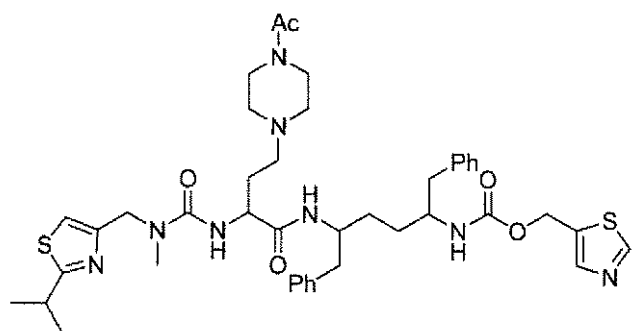
40



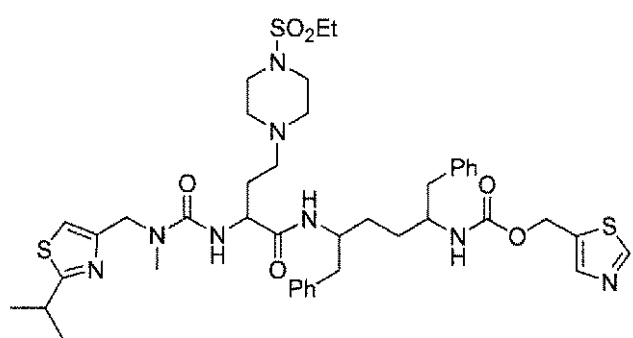
50

【 0 3 7 6 】

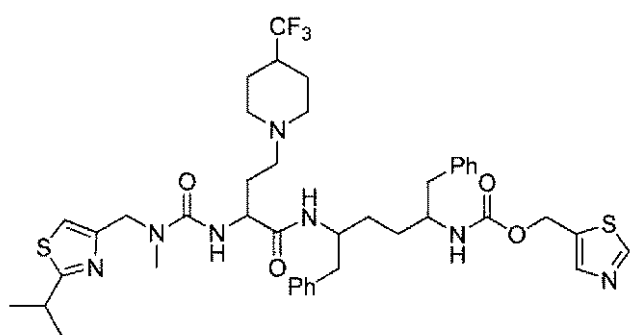
【 化 4 7 】



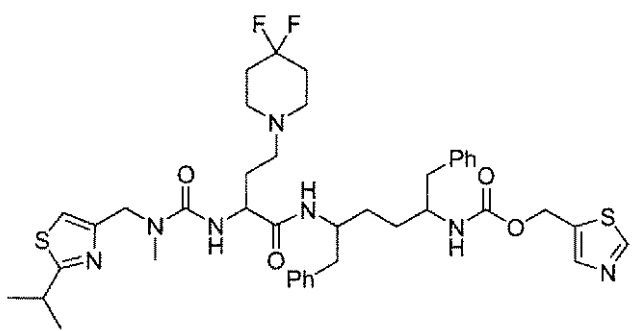
10



20



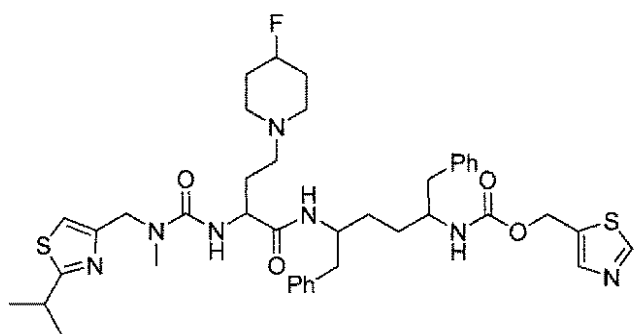
30



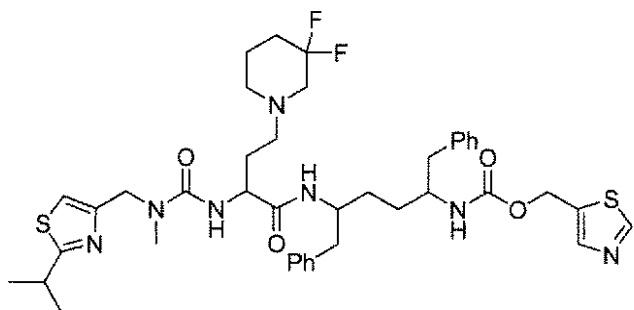
40

【 0 3 7 7 】

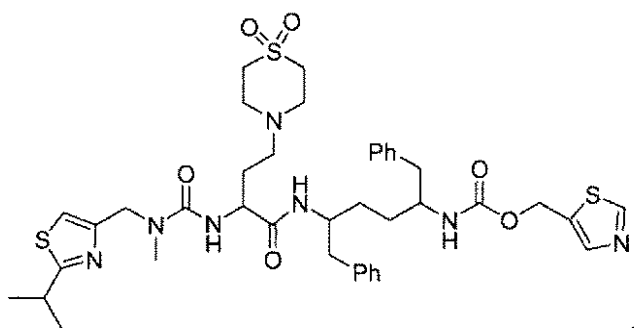
【化 4 8】



10



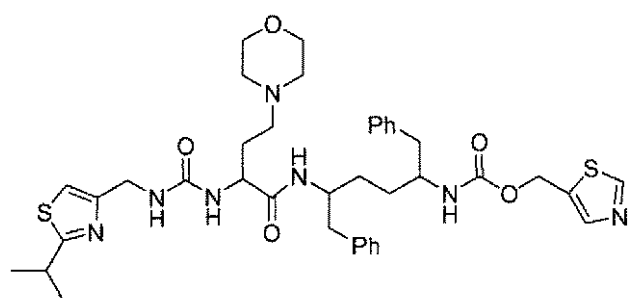
20



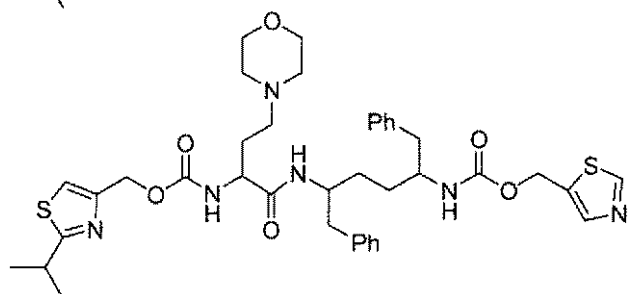
30

【 0 3 7 8】

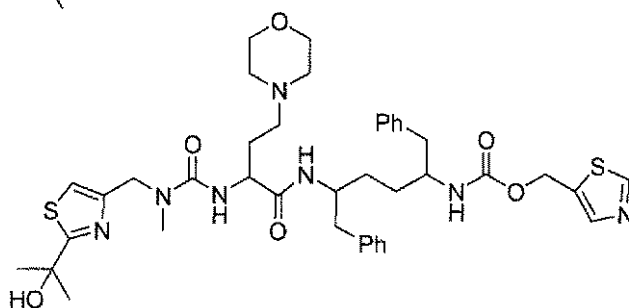
【化 4 9】



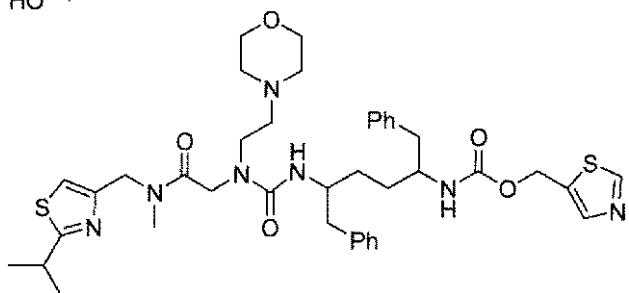
10



20



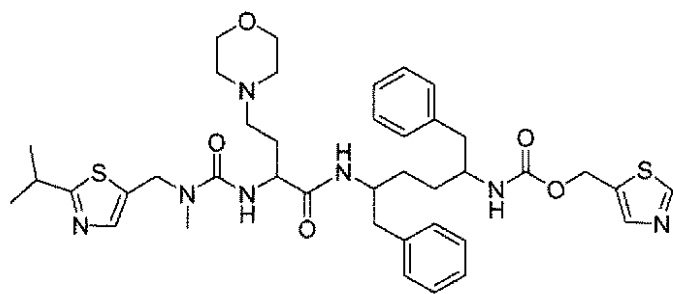
30



40

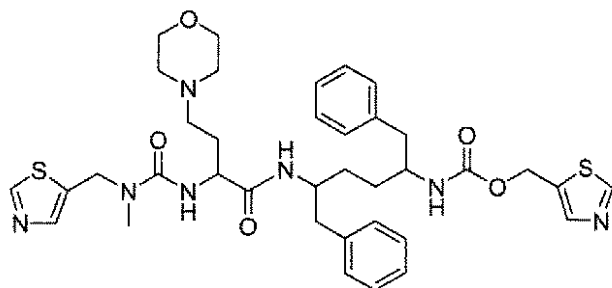
【 0 3 7 9 】

【化 5 0】



, および

10



を有する。

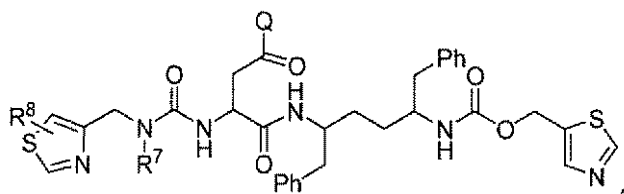
【 0 3 8 0 】

20

他の実施形態においては、式 I V の化合物は下記構造：

【 0 3 8 1 】

【化 5 1】

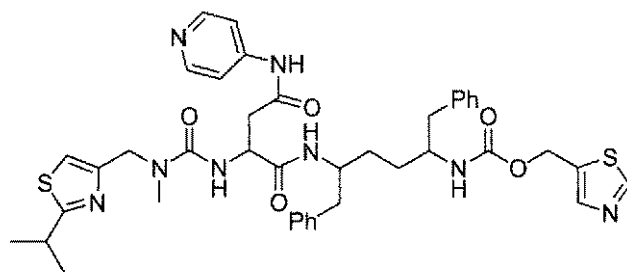
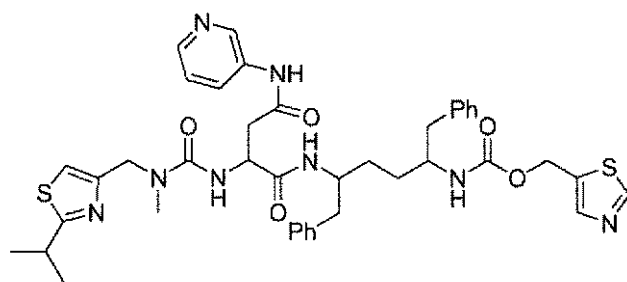
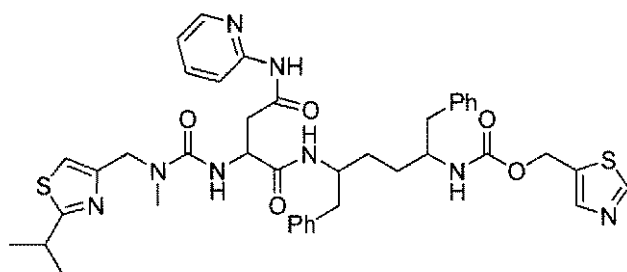
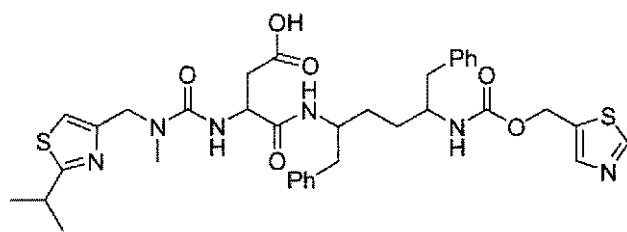


〔式中、Qは—OH又は—N(R^a)₂〕を有する。特定の実施形態においては、Qは—OHである。別の特定の実施形態においては、Qは—N(R^a)₂である。又別の特定の実施形態においては、Qは—NH—ピリジル、—NH—ピロリル、又は—NH—S(O₂)—アルキルである。他の特定の実施形態においては、上記一般式の化合物は下記構造：

【 0 3 8 2 】

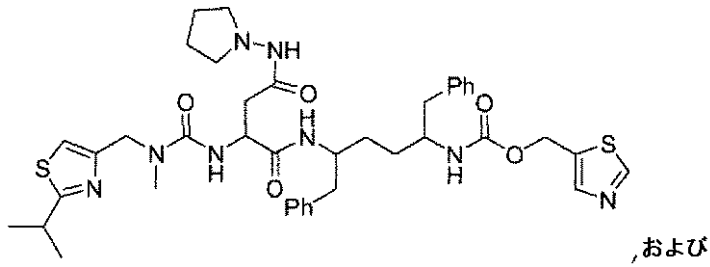
30

【化 5 2】

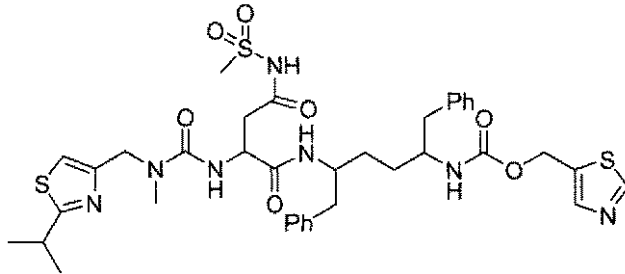


【 0 3 8 3 】

【化 5 3】



10



を有する。

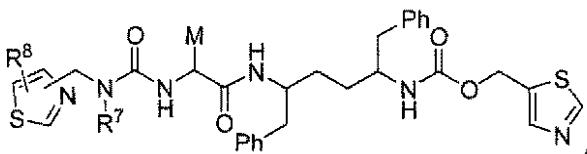
【 0 3 8 4】

他の実施形態においては、式 I V の化合物は下記構造：

20

【 0 3 8 5】

【化 5 4】

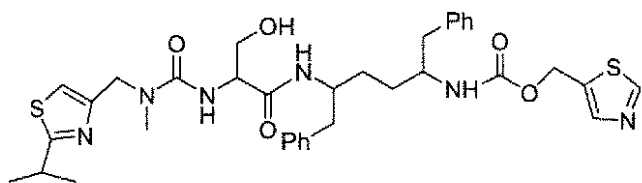
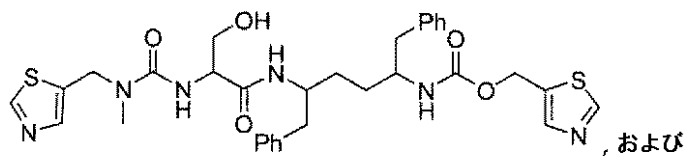
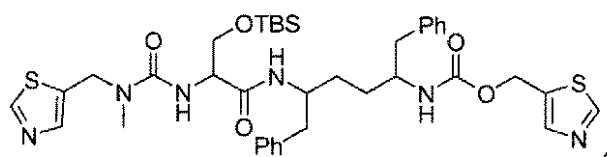
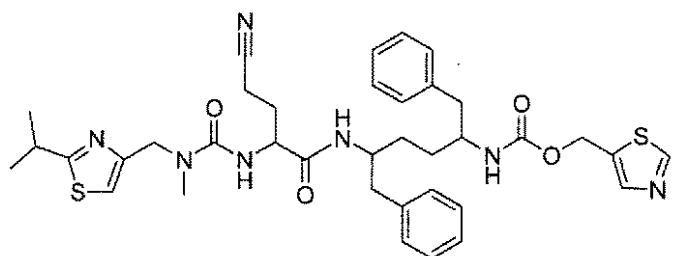
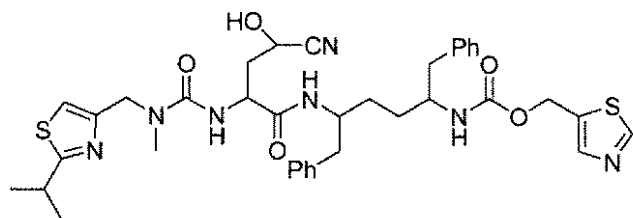


〔式中、Mは置換又は未置換のアルキル〕を有する。特定の実施形態においては、Mは置換されたアルキル、例えばヒドロキシアルキル、置換されたヒドロキシアルキル、シアノアルキル、置換されたシアノアルキル、及びトリアルキルシロキシアルキルである。別の特定の実施形態においては、上記一般式の化合物は下記構造：

30

【 0 3 8 6】

【化 5 5】



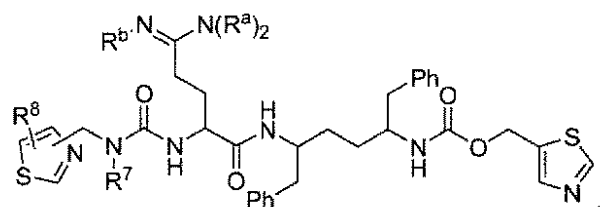
を有する。

【 0 3 8 7】

更に他の実施形態においては、式 I V の化合物は下記一般式：

【 0 3 8 8】

【化 5 6】



を有する。特定の実施形態においては、上記一般式の化合物は下記構造：

【 0 3 8 9】

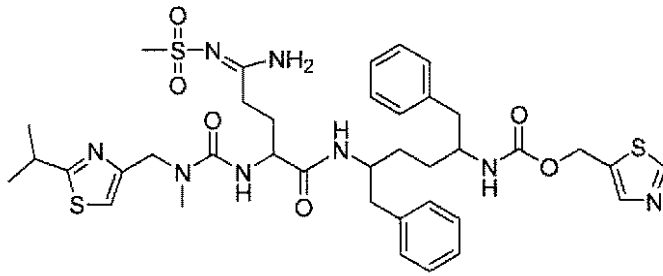
10

20

30

40

【化 5 7】



を有する。

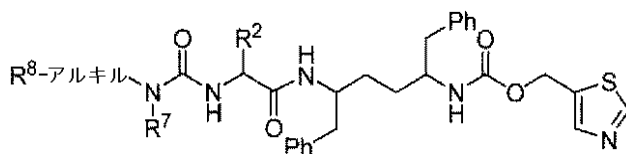
10

【 0 3 9 0】

式 I V の化合物の更に他の実施形態においては、Y はアルキルである。特定の実施形態においては、そのような化合物は以下の一般式：

【 0 3 9 1】

【化 5 8】

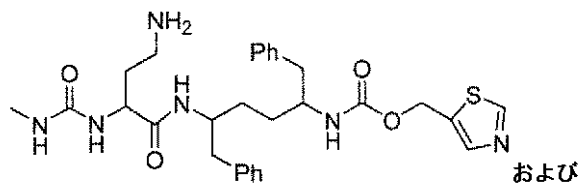


20

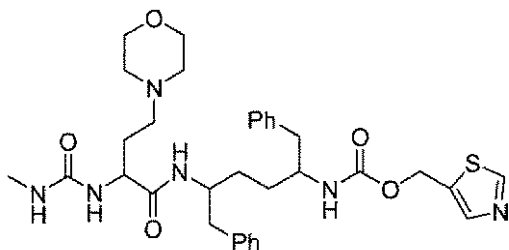
を有する。特定の実施形態においては、R⁸ - Y - はアルキル，例えば本明細書に記載した何れかのアルキルである。特定の実施形態においては、R⁸ - Y - はメチルである。上記一般構造の特定の実施形態は下記構造：

【 0 3 9 2】

【化 5 9】



30



を包含する。

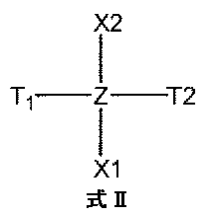
40

【 0 3 9 3】

更に又別の実施形態においては、式 I の化合物は、下記一般式 I I：

【 0 3 9 4】

【化 6 0】



の化合物として表のフォーマット（表 6）中において以下の通り命名する。

50

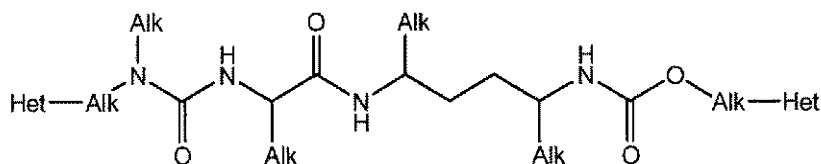
【0395】

一般式 I I の化合物は4つの部分 T 1、T 2、X 1 及び X 2 で置換された「コア」構造 (Z) として示される。コア構造 Z は表 1 に示す。T 1、T 2、X 1 及び X 2 の結合点は表 1 において示すコア構造の何れかの上に示す。表 2～5 はそれぞれ、T 1、T 2、X 1 及び X 2 部分の構造を示している。コア構造 Z の結合点は T 1、T 2、X 1 及び X 2 の構造の各々において示す。表 1 における各コア構造 Z、及び各置換基 T 1、T 2、X 1 及び X 2 及び表 2～5 はそれぞれ、文字及び数を含む「コード」により表示する。式 I I の化合物の各構造は以下の系統的配列：Z、T 1、T 2、X 1、X 2 を用いて各構造部分を表す「コード」を組み合わせることにより表形態において標記することができる。即ち、例えば Z 1、T 1 A、T 2 B、X 1 A、X 2 A は以下の構造：

10

【0396】

【化 6 1】



を示す。

【0397】

表 1～5 に示した構造において、「A l k」という用語は置換又は未置換のアルキル、シクロアルキル、又はアルキレン基を意味し、ここで「アルキル」、「シクロアルキル」、及び「アルキレン」は本明細書に定義する通りである。「A l k」は1価として示されている場合はアルキル又はシクロアルキル基を、そして2価として示されている場合はアルキレン基を意味する。「H e t」は置換又は未置換のヘテロシクリル又はヘテロサイクリレン基であり、ここで「ヘテロシクリル」という用語は本明細書において定義した通りであり、そして「ヘテロサイクリレン」という用語は水素原子が解放結合価により置き換えられ（アルキレンの場合と同様）ることにより2価のヘテロシクリルが定義される、本明細書において定義したヘテロシクリル基を意味する。「H e t」は1価として示される場合はヘテロシクリル、そして2価として示される場合はヘテロサイクリレンとなる。「A r」は置換又は未置換のアリール又はアリーレン基であり、ここで「アリール」という用語は本明細書において定義した通りであり、そして「アリーレン」という用語は水素原子が解放結合価により置き換えられ（アルキレンの場合と同様）ることにより2価のアリールが定義される、本明細書において定義したアリール基を意味する。「A r」は1価として示される場合はアリール、そして2価として示される場合はアリーレンとなる。置換されている場合、「A l k」、「H e t」及び「A r」は本明細書において定義又は例示した置換基の何れかで置換されることができる。例えば、「A l k」の置換基はエーテル、ハロゲン、－OH、アミド、アミン、等を包含することができ、「H e t」の置換基はアルキル、アリール、カルボニル、－OH、ハロゲンを包含することができ、そして「A r」の置換基はアルキル、アリール、－OH、ハロゲン、等を包含することができ、ただし、結果として生じる構造に化学的な合理性があり、そして製薬上許容しうる組成物としての製剤のために十分安定である化合物を与えなければならない。以下の表に示す構造又はサブ構造が1つより多い「A l k」、「H e t」又は「A r」基を含有する場合は、これらの基は独立して選択され、そして同じかまたは異なっていることができる。従って、例えば、サブ構造 T 1 A の「A l k」基の各々は独立して選択され、そして同じかまたは異なっていてよい。

20

30

40

【0398】

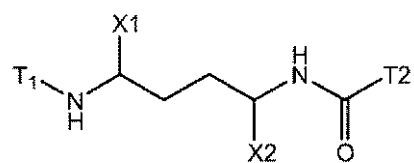
【表 1 - 1】

表 1: コア構造

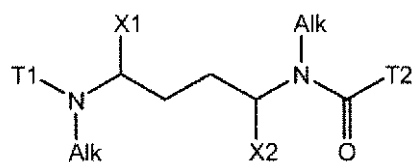
コード

コア構造

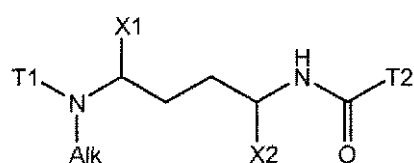
Z1



Z2



Z3



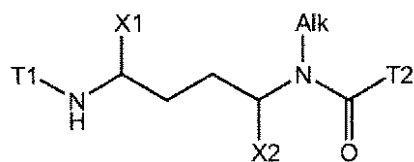
【 0 3 9 9】

【表 1 - 2】

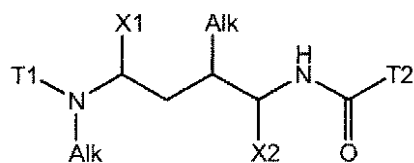
コード

コア構造

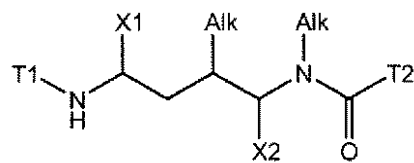
Z4



Z5



Z6



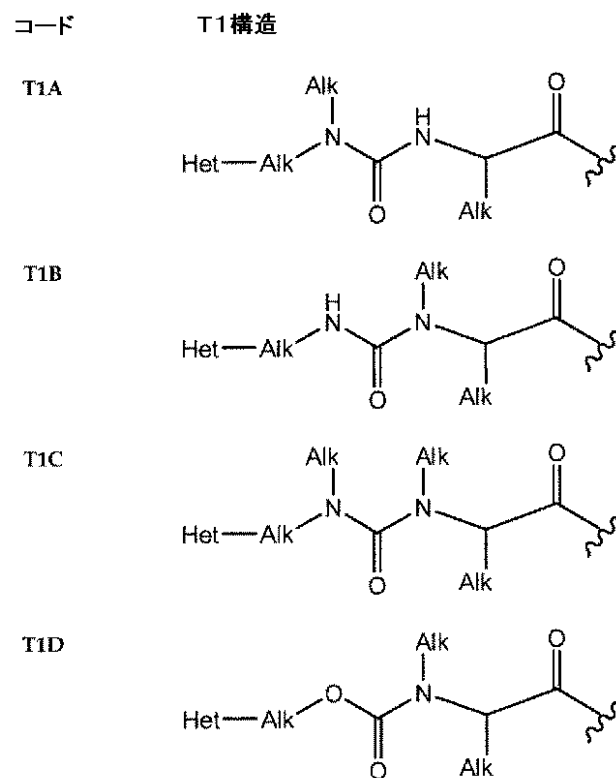
【 0 4 0 0】

10

20

30

【表 2】

表2: T1構造

10

20

【 0 4 0 1 】

【表 3】

表3: T2構造

コード	T2構造
T2A	-O-Alk-Het
T2B	-NH-Alk-Het
T2C	-N(Alk)-Alk-Het
T2D	-N(Alk)-Het

30

【 0 4 0 2 】

【表 4】

表4: X1構造

コード	X1構造	
X1A	-Alk	
X1B	-Alk-Ar	
X1C	-Alk-Het	
X1D	-Alk-Ar-O-Alk-Ar	10
X1E	-Alk-Ar-O-Alk-Het	

【 0 4 0 3 】

【表 5】

表5: X2構造

コード	X2構造	
X2A	-Alk	20
X2B	-Alk-Ar	
X2C	-Alk-Het	
X2D	-Alk-Ar-O-Alk-Ar	
X2E	-Alk-Ar-O-Alk-Het	

【 0 4 0 4 】

30

【表 6 - 1】

表6.式IIの化合物構造のリスト

Z1.T1A.T2A.X1A.X2A, Z2.T1A.T2A.X1A.X2A, Z3.T1A.T2A.X1A.X2A,
 Z4.T1A.T2A.X1A.X2A, Z5.T1A.T2A.X1A.X2A, Z6.T1A.T2A.X1A.X2A,
 Z1.T1B.T2A.X1A.X2A, Z2.T1B.T2A.X1A.X2A, Z3.T1B.T2A.X1A.X2A,
 Z4.T1B.T2A.X1A.X2A, Z5.T1B.T2A.X1A.X2A, Z6.T1B.T2A.X1A.X2A,
 Z1.T1C.T2A.X1A.X2A, Z2.T1C.T2A.X1A.X2A, Z3.T1C.T2A.X1A.X2A,
 Z4.T1C.T2A.X1A.X2A, Z5.T1C.T2A.X1A.X2A, Z6.T1C.T2A.X1A.X2A,
 Z1.T1D.T2A.X1A.X2A, Z2.T1D.T2A.X1A.X2A, Z3.T1D.T2A.X1A.X2A,
 Z4.T1D.T2A.X1A.X2A, Z5.T1D.T2A.X1A.X2A, Z6.T1D.T2A.X1A.X2A,
 Z1.T1A.T2B.X1A.X2A, Z2.T1A.T2B.X1A.X2A, Z3.T1A.T2B.X1A.X2A,
 Z4.T1A.T2B.X1A.X2A, Z5.T1A.T2B.X1A.X2A, Z6.T1A.T2B.X1A.X2A,
 Z1.T1B.T2B.X1A.X2A, Z2.T1B.T2B.X1A.X2A, Z3.T1B.T2B.X1A.X2A,
 Z4.T1B.T2B.X1A.X2A, Z5.T1B.T2B.X1A.X2A, Z6.T1B.T2B.X1A.X2A,
 Z1.T1C.T2B.X1A.X2A, Z2.T1C.T2B.X1A.X2A, Z3.T1C.T2B.X1A.X2A,
 Z4.T1C.T2B.X1A.X2A, Z5.T1C.T2B.X1A.X2A, Z6.T1C.T2B.X1A.X2A,
 Z1.T1D.T2B.X1A.X2A, Z2.T1D.T2B.X1A.X2A, Z3.T1D.T2B.X1A.X2A,
 Z4.T1D.T2B.X1A.X2A, Z5.T1D.T2B.X1A.X2A, Z6.T1D.T2B.X1A.X2A,
 Z1.T1A.T2C.X1A.X2A, Z2.T1A.T2C.X1A.X2A, Z3.T1A.T2C.X1A.X2A,
 Z4.T1A.T2C.X1A.X2A, Z5.T1A.T2C.X1A.X2A, Z6.T1A.T2C.X1A.X2A,
 Z1.T1B.T2C.X1A.X2A, Z2.T1B.T2C.X1A.X2A, Z3.T1B.T2C.X1A.X2A,
 Z4.T1B.T2C.X1A.X2A, Z5.T1B.T2C.X1A.X2A, Z6.T1B.T2C.X1A.X2A,
 Z1.T1C.T2C.X1A.X2A, Z2.T1C.T2C.X1A.X2A, Z3.T1C.T2C.X1A.X2A,
 Z4.T1C.T2C.X1A.X2A, Z5.T1C.T2C.X1A.X2A, Z6.T1C.T2C.X1A.X2A,
 Z1.T1D.T2C.X1A.X2A, Z2.T1D.T2C.X1A.X2A, Z3.T1D.T2C.X1A.X2A,
 Z4.T1D.T2C.X1A.X2A, Z5.T1D.T2C.X1A.X2A, Z6.T1D.T2C.X1A.X2A,
 Z1.T1A.T2D.X1A.X2A, Z2.T1A.T2D.X1A.X2A, Z3.T1A.T2D.X1A.X2A,
 Z4.T1A.T2D.X1A.X2A, Z5.T1A.T2D.X1A.X2A, Z6.T1A.T2D.X1A.X2A,

10

20

30

40

【 0 4 0 5】

【表 6 - 2】

Z1.T1B.T2D.X1A.X2A, Z2.T1B.T2D.X1A.X2A, Z3.T1B.T2D.X1A.X2A,
 Z4.T1B.T2D.X1A.X2A, Z5.T1B.T2D.X1A.X2A, Z6.T1B.T2D.X1A.X2A,
 Z1.T1C.T2D.X1A.X2A, Z2.T1C.T2D.X1A.X2A, Z3.T1C.T2D.X1A.X2A,
 Z4.T1C.T2D.X1A.X2A, Z5.T1C.T2D.X1A.X2A, Z6.T1C.T2D.X1A.X2A,
 Z1.T1D.T2D.X1A.X2A, Z2.T1D.T2D.X1A.X2A, Z3.T1D.T2D.X1A.X2A,
 Z4.T1D.T2D.X1A.X2A, Z5.T1D.T2D.X1A.X2A, Z6.T1D.T2D.X1A.X2A,
 Z1.T1A.T2A.X1B.X2A, Z2.T1A.T2A.X1B.X2A, Z3.T1A.T2A.X1B.X2A,
 Z4.T1A.T2A.X1B.X2A, Z5.T1A.T2A.X1B.X2A, Z6.T1A.T2A.X1B.X2A,
 Z1.T1B.T2A.X1B.X2A, Z2.T1B.T2A.X1B.X2A, Z3.T1B.T2A.X1B.X2A,
 Z4.T1B.T2A.X1B.X2A, Z5.T1B.T2A.X1B.X2A, Z6.T1B.T2A.X1B.X2A,
 Z1.T1C.T2A.X1B.X2A, Z2.T1C.T2A.X1B.X2A, Z3.T1C.T2A.X1B.X2A,
 Z4.T1C.T2A.X1B.X2A, Z5.T1C.T2A.X1B.X2A, Z6.T1C.T2A.X1B.X2A,
 Z1.T1D.T2A.X1B.X2A, Z2.T1D.T2A.X1B.X2A, Z3.T1D.T2A.X1B.X2A,
 Z4.T1D.T2A.X1B.X2A, Z5.T1D.T2A.X1B.X2A, Z6.T1D.T2A.X1B.X2A,
 Z1.T1A.T2B.X1B.X2A, Z2.T1A.T2B.X1B.X2A, Z3.T1A.T2B.X1B.X2A,
 Z4.T1A.T2B.X1B.X2A, Z5.T1A.T2B.X1B.X2A, Z6.T1A.T2B.X1B.X2A,
 Z1.T1B.T2B.X1B.X2A, Z2.T1B.T2B.X1B.X2A, Z3.T1B.T2B.X1B.X2A,
 Z4.T1B.T2B.X1B.X2A, Z5.T1B.T2B.X1B.X2A, Z6.T1B.T2B.X1B.X2A,
 Z1.T1C.T2B.X1B.X2A, Z2.T1C.T2B.X1B.X2A, Z3.T1C.T2B.X1B.X2A,
 Z4.T1C.T2B.X1B.X2A, Z5.T1C.T2B.X1B.X2A, Z6.T1C.T2B.X1B.X2A,
 Z1.T1D.T2B.X1B.X2A, Z2.T1D.T2B.X1B.X2A, Z3.T1D.T2B.X1B.X2A,
 Z4.T1D.T2B.X1B.X2A, Z5.T1D.T2B.X1B.X2A, Z6.T1D.T2B.X1B.X2A,
 Z1.T1A.T2C.X1B.X2A, Z2.T1A.T2C.X1B.X2A, Z3.T1A.T2C.X1B.X2A,
 Z4.T1A.T2C.X1B.X2A, Z5.T1A.T2C.X1B.X2A, Z6.T1A.T2C.X1B.X2A,
 Z1.T1B.T2C.X1B.X2A, Z2.T1B.T2C.X1B.X2A, Z3.T1B.T2C.X1B.X2A,
 Z4.T1B.T2C.X1B.X2A, Z5.T1B.T2C.X1B.X2A, Z6.T1B.T2C.X1B.X2A,

10

20

30

40

【 0 4 0 6 】

Z1.T1C.T2C.X1B.X2A, Z2.T1C.T2C.X1B.X2A, Z3.T1C.T2C.X1B.X2A,
Z4.T1C.T2C.X1B.X2A, Z5.T1C.T2C.X1B.X2A, Z6.T1C.T2C.X1B.X2A,
Z1.T1D.T2C.X1B.X2A, Z2.T1D.T2C.X1B.X2A, Z3.T1D.T2C.X1B.X2A,
Z4.T1D.T2C.X1B.X2A, Z5.T1D.T2C.X1B.X2A, Z6.T1D.T2C.X1B.X2A,
Z1.T1A.T2D.X1B.X2A, Z2.T1A.T2D.X1B.X2A, Z3.T1A.T2D.X1B.X2A,
Z4.T1A.T2D.X1B.X2A, Z5.T1A.T2D.X1B.X2A, Z6.T1A.T2D.X1B.X2A,
Z1.T1B.T2D.X1B.X2A, Z2.T1B.T2D.X1B.X2A, Z3.T1B.T2D.X1B.X2A,
Z4.T1B.T2D.X1B.X2A, Z5.T1B.T2D.X1B.X2A, Z6.T1B.T2D.X1B.X2A,
Z1.T1C.T2D.X1B.X2A, Z2.T1C.T2D.X1B.X2A, Z3.T1C.T2D.X1B.X2A,
Z4.T1C.T2D.X1B.X2A, Z5.T1C.T2D.X1B.X2A, Z6.T1C.T2D.X1B.X2A,
Z1.T1D.T2D.X1B.X2A, Z2.T1D.T2D.X1B.X2A, Z3.T1D.T2D.X1B.X2A,
Z4.T1D.T2D.X1B.X2A, Z5.T1D.T2D.X1B.X2A, Z6.T1D.T2D.X1B.X2A,
Z1.T1A.T2A.X1C.X2A, Z2.T1A.T2A.X1C.X2A, Z3.T1A.T2A.X1C.X2A,
Z4.T1A.T2A.X1C.X2A, Z5.T1A.T2A.X1C.X2A, Z6.T1A.T2A.X1C.X2A,
Z1.T1B.T2A.X1C.X2A, Z2.T1B.T2A.X1C.X2A, Z3.T1B.T2A.X1C.X2A,
Z4.T1B.T2A.X1C.X2A, Z5.T1B.T2A.X1C.X2A, Z6.T1B.T2A.X1C.X2A,
Z1.T1C.T2A.X1C.X2A, Z2.T1C.T2A.X1C.X2A, Z3.T1C.T2A.X1C.X2A,
Z4.T1C.T2A.X1C.X2A, Z5.T1C.T2A.X1C.X2A, Z6.T1C.T2A.X1C.X2A,
Z1.T1D.T2A.X1C.X2A, Z2.T1D.T2A.X1C.X2A, Z3.T1D.T2A.X1C.X2A,
Z4.T1D.T2A.X1C.X2A, Z5.T1D.T2A.X1C.X2A, Z6.T1D.T2A.X1C.X2A,
Z1.T1A.T2B.X1C.X2A, Z2.T1A.T2B.X1C.X2A, Z3.T1A.T2B.X1C.X2A,
Z4.T1A.T2B.X1C.X2A, Z5.T1A.T2B.X1C.X2A, Z6.T1A.T2B.X1C.X2A,
Z1.T1B.T2B.X1C.X2A, Z2.T1B.T2B.X1C.X2A, Z3.T1B.T2B.X1C.X2A,
Z4.T1B.T2B.X1C.X2A, Z5.T1B.T2B.X1C.X2A, Z6.T1B.T2B.X1C.X2A,
Z1.T1C.T2B.X1C.X2A, Z2.T1C.T2B.X1C.X2A, Z3.T1C.T2B.X1C.X2A,
Z4.T1C.T2B.X1C.X2A, Z5.T1C.T2B.X1C.X2A, Z6.T1C.T2B.X1C.X2A,

20

30

40

【 0 4 0 7 】

Z1.T1D.T2B.X1C.X2A, Z2.T1D.T2B.X1C.X2A, Z3.T1D.T2B.X1C.X2A,
Z4.T1D.T2B.X1C.X2A, Z5.T1D.T2B.X1C.X2A, Z6.T1D.T2B.X1C.X2A,
Z1.T1A.T2C.X1C.X2A, Z2.T1A.T2C.X1C.X2A, Z3.T1A.T2C.X1C.X2A,
Z4.T1A.T2C.X1C.X2A, Z5.T1A.T2C.X1C.X2A, Z6.T1A.T2C.X1C.X2A,
Z1.T1B.T2C.X1C.X2A, Z2.T1B.T2C.X1C.X2A, Z3.T1B.T2C.X1C.X2A,
Z4.T1B.T2C.X1C.X2A, Z5.T1B.T2C.X1C.X2A, Z6.T1B.T2C.X1C.X2A,
Z1.T1C.T2C.X1C.X2A, Z2.T1C.T2C.X1C.X2A, Z3.T1C.T2C.X1C.X2A,
Z4.T1C.T2C.X1C.X2A, Z5.T1C.T2C.X1C.X2A, Z6.T1C.T2C.X1C.X2A,
Z1.T1D.T2C.X1C.X2A, Z2.T1D.T2C.X1C.X2A, Z3.T1D.T2C.X1C.X2A,
Z4.T1D.T2C.X1C.X2A, Z5.T1D.T2C.X1C.X2A, Z6.T1D.T2C.X1C.X2A,
Z1.T1A.T2D.X1C.X2A, Z2.T1A.T2D.X1C.X2A, Z3.T1A.T2D.X1C.X2A,
Z4.T1A.T2D.X1C.X2A, Z5.T1A.T2D.X1C.X2A, Z6.T1A.T2D.X1C.X2A,
Z1.T1B.T2D.X1C.X2A, Z2.T1B.T2D.X1C.X2A, Z3.T1B.T2D.X1C.X2A,
Z4.T1B.T2D.X1C.X2A, Z5.T1B.T2D.X1C.X2A, Z6.T1B.T2D.X1C.X2A,
Z1.T1C.T2D.X1C.X2A, Z2.T1C.T2D.X1C.X2A, Z3.T1C.T2D.X1C.X2A,
Z4.T1C.T2D.X1C.X2A, Z5.T1C.T2D.X1C.X2A, Z6.T1C.T2D.X1C.X2A,
Z1.T1D.T2D.X1C.X2A, Z2.T1D.T2D.X1C.X2A, Z3.T1D.T2D.X1C.X2A,
Z4.T1D.T2D.X1C.X2A, Z5.T1D.T2D.X1C.X2A, Z6.T1D.T2D.X1C.X2A,
Z1.T1A.T2A.X1D.X2A, Z2.T1A.T2A.X1D.X2A, Z3.T1A.T2A.X1D.X2A,
Z4.T1A.T2A.X1D.X2A, Z5.T1A.T2A.X1D.X2A, Z6.T1A.T2A.X1D.X2A,
Z1.T1B.T2A.X1D.X2A, Z2.T1B.T2A.X1D.X2A, Z3.T1B.T2A.X1D.X2A,
Z4.T1B.T2A.X1D.X2A, Z5.T1B.T2A.X1D.X2A, Z6.T1B.T2A.X1D.X2A,
Z1.T1C.T2A.X1D.X2A, Z2.T1C.T2A.X1D.X2A, Z3.T1C.T2A.X1D.X2A,
Z4.T1C.T2A.X1D.X2A, Z5.T1C.T2A.X1D.X2A, Z6.T1C.T2A.X1D.X2A,
Z1.T1D.T2A.X1D.X2A, Z2.T1D.T2A.X1D.X2A, Z3.T1D.T2A.X1D.X2A,
Z4.T1D.T2A.X1D.X2A, Z5.T1D.T2A.X1D.X2A, Z6.T1D.T2A.X1D.X2A,

20

30

40

【 0 4 0 8 】

【表 6 - 5】

Z1.T1A.T2B.X1D.X2A, Z2.T1A.T2B.X1D.X2A, Z3.T1A.T2B.X1D.X2A,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2A, Z5.T1A.T2B.X1D.X2A, Z6.T1A.T2B.X1D.X2A,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2A, Z2.T1B.T2B.X1D.X2A, Z3.T1B.T2B.X1D.X2A,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2A, Z5.T1B.T2B.X1D.X2A, Z6.T1B.T2B.X1D.X2A,
 Z1.T1C.T2B.X1D.X2A, Z2.T1C.T2B.X1D.X2A, Z3.T1C.T2B.X1D.X2A,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2A, Z5.T1C.T2B.X1D.X2A, Z6.T1C.T2B.X1D.X2A,
 Z1.T1D.T2B.X1D.X2A, Z2.T1D.T2B.X1D.X2A, Z3.T1D.T2B.X1D.X2A,
 Z4.T1D.T2B.X1D.X2A, Z5.T1D.T2B.X1D.X2A, Z6.T1D.T2B.X1D.X2A,
 Z1.T1A.T2C.X1D.X2A, Z2.T1A.T2C.X1D.X2A, Z3.T1A.T2C.X1D.X2A,
 Z4.T1A.T2C.X1D.X2A, Z5.T1A.T2C.X1D.X2A, Z6.T1A.T2C.X1D.X2A,
 Z1.T1B.T2C.X1D.X2A, Z2.T1B.T2C.X1D.X2A, Z3.T1B.T2C.X1D.X2A,
 Z4.T1B.T2C.X1D.X2A, Z5.T1B.T2C.X1D.X2A, Z6.T1B.T2C.X1D.X2A,
 Z1.T1C.T2C.X1D.X2A, Z2.T1C.T2C.X1D.X2A, Z3.T1C.T2C.X1D.X2A,
 Z4.T1C.T2C.X1D.X2A, Z5.T1C.T2C.X1D.X2A, Z6.T1C.T2C.X1D.X2A,
 Z1.T1D.T2C.X1D.X2A, Z2.T1D.T2C.X1D.X2A, Z3.T1D.T2C.X1D.X2A,
 Z4.T1D.T2C.X1D.X2A, Z5.T1D.T2C.X1D.X2A, Z6.T1D.T2C.X1D.X2A,
 Z1.T1A.T2D.X1D.X2A, Z2.T1A.T2D.X1D.X2A, Z3.T1A.T2D.X1D.X2A,
 Z4.T1A.T2D.X1D.X2A, Z5.T1A.T2D.X1D.X2A, Z6.T1A.T2D.X1D.X2A,
 Z1.T1B.T2D.X1D.X2A, Z2.T1B.T2D.X1D.X2A, Z3.T1B.T2D.X1D.X2A,
 Z4.T1B.T2D.X1D.X2A, Z5.T1B.T2D.X1D.X2A, Z6.T1B.T2D.X1D.X2A,
 Z1.T1C.T2D.X1D.X2A, Z2.T1C.T2D.X1D.X2A, Z3.T1C.T2D.X1D.X2A,
 Z4.T1C.T2D.X1D.X2A, Z5.T1C.T2D.X1D.X2A, Z6.T1C.T2D.X1D.X2A,
 Z1.T1D.T2D.X1D.X2A, Z2.T1D.T2D.X1D.X2A, Z3.T1D.T2D.X1D.X2A,
 Z4.T1D.T2D.X1D.X2A, Z5.T1D.T2D.X1D.X2A, Z6.T1D.T2D.X1D.X2A,
 Z1.T1A.T2A.X1E.X2A, Z2.T1A.T2A.X1E.X2A, Z3.T1A.T2A.X1E.X2A,
 Z4.T1A.T2A.X1E.X2A, Z5.T1A.T2A.X1E.X2A, Z6.T1A.T2A.X1E.X2A,

10

20

30

40

【 0 4 0 9】

【表 6 - 6】

Z1.T1B.T2A.X1E.X2A, Z2.T1B.T2A.X1E.X2A, Z3.T1B.T2A.X1E.X2A,
 Z4.T1B.T2A.X1E.X2A, Z5.T1B.T2A.X1E.X2A, Z6.T1B.T2A.X1E.X2A,
 Z1.T1C.T2A.X1E.X2A, Z2.T1C.T2A.X1E.X2A, Z3.T1C.T2A.X1E.X2A,
 Z4.T1C.T2A.X1E.X2A, Z5.T1C.T2A.X1E.X2A, Z6.T1C.T2A.X1E.X2A,
 Z1.T1D.T2A.X1E.X2A, Z2.T1D.T2A.X1E.X2A, Z3.T1D.T2A.X1E.X2A,
 Z4.T1D.T2A.X1E.X2A, Z5.T1D.T2A.X1E.X2A, Z6.T1D.T2A.X1E.X2A,
 Z1.T1A.T2B.X1E.X2A, Z2.T1A.T2B.X1E.X2A, Z3.T1A.T2B.X1E.X2A,
 Z4.T1A.T2B.X1E.X2A, Z5.T1A.T2B.X1E.X2A, Z6.T1A.T2B.X1E.X2A,
 Z1.T1B.T2B.X1E.X2A, Z2.T1B.T2B.X1E.X2A, Z3.T1B.T2B.X1E.X2A,
 Z4.T1B.T2B.X1E.X2A, Z5.T1B.T2B.X1E.X2A, Z6.T1B.T2B.X1E.X2A,
 Z1.T1C.T2B.X1E.X2A, Z2.T1C.T2B.X1E.X2A, Z3.T1C.T2B.X1E.X2A,
 Z4.T1C.T2B.X1E.X2A, Z5.T1C.T2B.X1E.X2A, Z6.T1C.T2B.X1E.X2A,
 Z1.T1D.T2B.X1E.X2A, Z2.T1D.T2B.X1E.X2A, Z3.T1D.T2B.X1E.X2A,
 Z4.T1D.T2B.X1E.X2A, Z5.T1D.T2B.X1E.X2A, Z6.T1D.T2B.X1E.X2A,
 Z1.T1A.T2C.X1E.X2A, Z2.T1A.T2C.X1E.X2A, Z3.T1A.T2C.X1E.X2A,
 Z4.T1A.T2C.X1E.X2A, Z5.T1A.T2C.X1E.X2A, Z6.T1A.T2C.X1E.X2A,
 Z1.T1B.T2C.X1E.X2A, Z2.T1B.T2C.X1E.X2A, Z3.T1B.T2C.X1E.X2A,
 Z4.T1B.T2C.X1E.X2A, Z5.T1B.T2C.X1E.X2A, Z6.T1B.T2C.X1E.X2A,
 Z1.T1C.T2C.X1E.X2A, Z2.T1C.T2C.X1E.X2A, Z3.T1C.T2C.X1E.X2A,
 Z4.T1C.T2C.X1E.X2A, Z5.T1C.T2C.X1E.X2A, Z6.T1C.T2C.X1E.X2A,
 Z1.T1D.T2C.X1E.X2A, Z2.T1D.T2C.X1E.X2A, Z3.T1D.T2C.X1E.X2A,
 Z4.T1D.T2C.X1E.X2A, Z5.T1D.T2C.X1E.X2A, Z6.T1D.T2C.X1E.X2A,
 Z1.T1A.T2D.X1E.X2A, Z2.T1A.T2D.X1E.X2A, Z3.T1A.T2D.X1E.X2A,
 Z4.T1A.T2D.X1E.X2A, Z5.T1A.T2D.X1E.X2A, Z6.T1A.T2D.X1E.X2A,
 Z1.T1B.T2D.X1E.X2A, Z2.T1B.T2D.X1E.X2A, Z3.T1B.T2D.X1E.X2A,
 Z4.T1B.T2D.X1E.X2A, Z5.T1B.T2D.X1E.X2A, Z6.T1B.T2D.X1E.X2A,

10

20

30

40

【 0 4 1 0】

【表 6 - 7】

Z1.T1C.T2D.X1E.X2A, Z2.T1C.T2D.X1E.X2A, Z3.T1C.T2D.X1E.X2A,
 Z4.T1C.T2D.X1E.X2A, Z5.T1C.T2D.X1E.X2A, Z6.T1C.T2D.X1E.X2A,
 Z1.T1D.T2D.X1E.X2A, Z2.T1D.T2D.X1E.X2A, Z3.T1D.T2D.X1E.X2A,
 Z4.T1D.T2D.X1E.X2A, Z5.T1D.T2D.X1E.X2A, Z6.T1D.T2D.X1E.X2A,
 Z1.T1A.T2A.X1A.X2B, Z2.T1A.T2A.X1A.X2B, Z3.T1A.T2A.X1A.X2B,
 Z4.T1A.T2A.X1A.X2B, Z5.T1A.T2A.X1A.X2B, Z6.T1A.T2A.X1A.X2B,
 Z1.T1B.T2A.X1A.X2B, Z2.T1B.T2A.X1A.X2B, Z3.T1B.T2A.X1A.X2B,
 Z4.T1B.T2A.X1A.X2B, Z5.T1B.T2A.X1A.X2B, Z6.T1B.T2A.X1A.X2B,
 Z1.T1C.T2A.X1A.X2B, Z2.T1C.T2A.X1A.X2B, Z3.T1C.T2A.X1A.X2B,
 Z4.T1C.T2A.X1A.X2B, Z5.T1C.T2A.X1A.X2B, Z6.T1C.T2A.X1A.X2B,
 Z1.T1D.T2A.X1A.X2B, Z2.T1D.T2A.X1A.X2B, Z3.T1D.T2A.X1A.X2B,
 Z4.T1D.T2A.X1A.X2B, Z5.T1D.T2A.X1A.X2B, Z6.T1D.T2A.X1A.X2B,
 Z1.T1A.T2B.X1A.X2B, Z2.T1A.T2B.X1A.X2B, Z3.T1A.T2B.X1A.X2B,
 Z4.T1A.T2B.X1A.X2B, Z5.T1A.T2B.X1A.X2B, Z6.T1A.T2B.X1A.X2B,
 Z1.T1B.T2B.X1A.X2B, Z2.T1B.T2B.X1A.X2B, Z3.T1B.T2B.X1A.X2B,
 Z4.T1B.T2B.X1A.X2B, Z5.T1B.T2B.X1A.X2B, Z6.T1B.T2B.X1A.X2B,
 Z1.T1C.T2B.X1A.X2B, Z2.T1C.T2B.X1A.X2B, Z3.T1C.T2B.X1A.X2B,
 Z4.T1C.T2B.X1A.X2B, Z5.T1C.T2B.X1A.X2B, Z6.T1C.T2B.X1A.X2B,
 Z1.T1D.T2B.X1A.X2B, Z2.T1D.T2B.X1A.X2B, Z3.T1D.T2B.X1A.X2B,
 Z4.T1D.T2B.X1A.X2B, Z5.T1D.T2B.X1A.X2B, Z6.T1D.T2B.X1A.X2B,
 Z1.T1A.T2C.X1A.X2B, Z2.T1A.T2C.X1A.X2B, Z3.T1A.T2C.X1A.X2B,
 Z4.T1A.T2C.X1A.X2B, Z5.T1A.T2C.X1A.X2B, Z6.T1A.T2C.X1A.X2B,
 Z1.T1B.T2C.X1A.X2B, Z2.T1B.T2C.X1A.X2B, Z3.T1B.T2C.X1A.X2B,
 Z4.T1B.T2C.X1A.X2B, Z5.T1B.T2C.X1A.X2B, Z6.T1B.T2C.X1A.X2B,
 Z1.T1C.T2C.X1A.X2B, Z2.T1C.T2C.X1A.X2B, Z3.T1C.T2C.X1A.X2B,
 Z4.T1C.T2C.X1A.X2B, Z5.T1C.T2C.X1A.X2B, Z6.T1C.T2C.X1A.X2B,

10

20

30

40

【 0 4 1 1 】

【表 6 - 8】

Z1.T1D.T2C.X1A.X2B, Z2.T1D.T2C.X1A.X2B, Z3.T1D.T2C.X1A.X2B,
 Z4.T1D.T2C.X1A.X2B, Z5.T1D.T2C.X1A.X2B, Z6.T1D.T2C.X1A.X2B,
 Z1.T1A.T2D.X1A.X2B, Z2.T1A.T2D.X1A.X2B, Z3.T1A.T2D.X1A.X2B,
 Z4.T1A.T2D.X1A.X2B, Z5.T1A.T2D.X1A.X2B, Z6.T1A.T2D.X1A.X2B,
 Z1.T1B.T2D.X1A.X2B, Z2.T1B.T2D.X1A.X2B, Z3.T1B.T2D.X1A.X2B,
 Z4.T1B.T2D.X1A.X2B, Z5.T1B.T2D.X1A.X2B, Z6.T1B.T2D.X1A.X2B,
 Z1.T1C.T2D.X1A.X2B, Z2.T1C.T2D.X1A.X2B, Z3.T1C.T2D.X1A.X2B,
 Z4.T1C.T2D.X1A.X2B, Z5.T1C.T2D.X1A.X2B, Z6.T1C.T2D.X1A.X2B,
 Z1.T1D.T2D.X1A.X2B, Z2.T1D.T2D.X1A.X2B, Z3.T1D.T2D.X1A.X2B,
 Z4.T1D.T2D.X1A.X2B, Z5.T1D.T2D.X1A.X2B, Z6.T1D.T2D.X1A.X2B,
 Z1.T1A.T2A.X1B.X2B, Z2.T1A.T2A.X1B.X2B, Z3.T1A.T2A.X1B.X2B,
 Z4.T1A.T2A.X1B.X2B, Z5.T1A.T2A.X1B.X2B, Z6.T1A.T2A.X1B.X2B,
 Z1.T1B.T2A.X1B.X2B, Z2.T1B.T2A.X1B.X2B, Z3.T1B.T2A.X1B.X2B,
 Z4.T1B.T2A.X1B.X2B, Z5.T1B.T2A.X1B.X2B, Z6.T1B.T2A.X1B.X2B,
 Z1.T1C.T2A.X1B.X2B, Z2.T1C.T2A.X1B.X2B, Z3.T1C.T2A.X1B.X2B,
 Z4.T1C.T2A.X1B.X2B, Z5.T1C.T2A.X1B.X2B, Z6.T1C.T2A.X1B.X2B,
 Z1.T1D.T2A.X1B.X2B, Z2.T1D.T2A.X1B.X2B, Z3.T1D.T2A.X1B.X2B,
 Z4.T1D.T2A.X1B.X2B, Z5.T1D.T2A.X1B.X2B, Z6.T1D.T2A.X1B.X2B,
 Z1.T1A.T2B.X1B.X2B, Z2.T1A.T2B.X1B.X2B, Z3.T1A.T2B.X1B.X2B,
 Z4.T1A.T2B.X1B.X2B, Z5.T1A.T2B.X1B.X2B, Z6.T1A.T2B.X1B.X2B,
 Z1.T1B.T2B.X1B.X2B, Z2.T1B.T2B.X1B.X2B, Z3.T1B.T2B.X1B.X2B,
 Z4.T1B.T2B.X1B.X2B, Z5.T1B.T2B.X1B.X2B, Z6.T1B.T2B.X1B.X2B,
 Z1.T1C.T2B.X1B.X2B, Z2.T1C.T2B.X1B.X2B, Z3.T1C.T2B.X1B.X2B,
 Z4.T1C.T2B.X1B.X2B, Z5.T1C.T2B.X1B.X2B, Z6.T1C.T2B.X1B.X2B,
 Z1.T1D.T2B.X1B.X2B, Z2.T1D.T2B.X1B.X2B, Z3.T1D.T2B.X1B.X2B,
 Z4.T1D.T2B.X1B.X2B, Z5.T1D.T2B.X1B.X2B, Z6.T1D.T2B.X1B.X2B,

10

20

30

40

【 0 4 1 2】

【表 6 - 9】

Z1.T1A.T2C.X1B.X2B, Z2.T1A.T2C.X1B.X2B, Z3.T1A.T2C.X1B.X2B,
 Z4.T1A.T2C.X1B.X2B, Z5.T1A.T2C.X1B.X2B, Z6.T1A.T2C.X1B.X2B,
 Z1.T1B.T2C.X1B.X2B, Z2.T1B.T2C.X1B.X2B, Z3.T1B.T2C.X1B.X2B,
 Z4.T1B.T2C.X1B.X2B, Z5.T1B.T2C.X1B.X2B, Z6.T1B.T2C.X1B.X2B,
 Z1.T1C.T2C.X1B.X2B, Z2.T1C.T2C.X1B.X2B, Z3.T1C.T2C.X1B.X2B,
 Z4.T1C.T2C.X1B.X2B, Z5.T1C.T2C.X1B.X2B, Z6.T1C.T2C.X1B.X2B,
 Z1.T1D.T2C.X1B.X2B, Z2.T1D.T2C.X1B.X2B, Z3.T1D.T2C.X1B.X2B,
 Z4.T1D.T2C.X1B.X2B, Z5.T1D.T2C.X1B.X2B, Z6.T1D.T2C.X1B.X2B,
 Z1.T1A.T2D.X1B.X2B, Z2.T1A.T2D.X1B.X2B, Z3.T1A.T2D.X1B.X2B,
 Z4.T1A.T2D.X1B.X2B, Z5.T1A.T2D.X1B.X2B, Z6.T1A.T2D.X1B.X2B,
 Z1.T1B.T2D.X1B.X2B, Z2.T1B.T2D.X1B.X2B, Z3.T1B.T2D.X1B.X2B,
 Z4.T1B.T2D.X1B.X2B, Z5.T1B.T2D.X1B.X2B, Z6.T1B.T2D.X1B.X2B,
 Z1.T1C.T2D.X1B.X2B, Z2.T1C.T2D.X1B.X2B, Z3.T1C.T2D.X1B.X2B,
 Z4.T1C.T2D.X1B.X2B, Z5.T1C.T2D.X1B.X2B, Z6.T1C.T2D.X1B.X2B,
 Z1.T1D.T2D.X1B.X2B, Z2.T1D.T2D.X1B.X2B, Z3.T1D.T2D.X1B.X2B,
 Z4.T1D.T2D.X1B.X2B, Z5.T1D.T2D.X1B.X2B, Z6.T1D.T2D.X1B.X2B,
 Z1.T1A.T2A.X1C.X2B, Z2.T1A.T2A.X1C.X2B, Z3.T1A.T2A.X1C.X2B,
 Z4.T1A.T2A.X1C.X2B, Z5.T1A.T2A.X1C.X2B, Z6.T1A.T2A.X1C.X2B,
 Z1.T1B.T2A.X1C.X2B, Z2.T1B.T2A.X1C.X2B, Z3.T1B.T2A.X1C.X2B,
 Z4.T1B.T2A.X1C.X2B, Z5.T1B.T2A.X1C.X2B, Z6.T1B.T2A.X1C.X2B,
 Z1.T1C.T2A.X1C.X2B, Z2.T1C.T2A.X1C.X2B, Z3.T1C.T2A.X1C.X2B,
 Z4.T1C.T2A.X1C.X2B, Z5.T1C.T2A.X1C.X2B, Z6.T1C.T2A.X1C.X2B,
 Z1.T1D.T2A.X1C.X2B, Z2.T1D.T2A.X1C.X2B, Z3.T1D.T2A.X1C.X2B,
 Z4.T1D.T2A.X1C.X2B, Z5.T1D.T2A.X1C.X2B, Z6.T1D.T2A.X1C.X2B,
 Z1.T1A.T2B.X1C.X2B, Z2.T1A.T2B.X1C.X2B, Z3.T1A.T2B.X1C.X2B,
 Z4.T1A.T2B.X1C.X2B, Z5.T1A.T2B.X1C.X2B, Z6.T1A.T2B.X1C.X2B,

10

20

30

40

【 0 4 1 3】

【表 6 - 1 0】

Z1.T1B.T2B.X1C.X2B, Z2.T1B.T2B.X1C.X2B, Z3.T1B.T2B.X1C.X2B,
 Z4.T1B.T2B.X1C.X2B, Z5.T1B.T2B.X1C.X2B, Z6.T1B.T2B.X1C.X2B,
 Z1.T1C.T2B.X1C.X2B, Z2.T1C.T2B.X1C.X2B, Z3.T1C.T2B.X1C.X2B,
 Z4.T1C.T2B.X1C.X2B, Z5.T1C.T2B.X1C.X2B, Z6.T1C.T2B.X1C.X2B,
 Z1.T1D.T2B.X1C.X2B, Z2.T1D.T2B.X1C.X2B, Z3.T1D.T2B.X1C.X2B,
 Z4.T1D.T2B.X1C.X2B, Z5.T1D.T2B.X1C.X2B, Z6.T1D.T2B.X1C.X2B,
 Z1.T1A.T2C.X1C.X2B, Z2.T1A.T2C.X1C.X2B, Z3.T1A.T2C.X1C.X2B,
 Z4.T1A.T2C.X1C.X2B, Z5.T1A.T2C.X1C.X2B, Z6.T1A.T2C.X1C.X2B,
 Z1.T1B.T2C.X1C.X2B, Z2.T1B.T2C.X1C.X2B, Z3.T1B.T2C.X1C.X2B,
 Z4.T1B.T2C.X1C.X2B, Z5.T1B.T2C.X1C.X2B, Z6.T1B.T2C.X1C.X2B,
 Z1.T1C.T2C.X1C.X2B, Z2.T1C.T2C.X1C.X2B, Z3.T1C.T2C.X1C.X2B,
 Z4.T1C.T2C.X1C.X2B, Z5.T1C.T2C.X1C.X2B, Z6.T1C.T2C.X1C.X2B,
 Z1.T1D.T2C.X1C.X2B, Z2.T1D.T2C.X1C.X2B, Z3.T1D.T2C.X1C.X2B,
 Z4.T1D.T2C.X1C.X2B, Z5.T1D.T2C.X1C.X2B, Z6.T1D.T2C.X1C.X2B,
 Z1.T1A.T2D.X1C.X2B, Z2.T1A.T2D.X1C.X2B, Z3.T1A.T2D.X1C.X2B,
 Z4.T1A.T2D.X1C.X2B, Z5.T1A.T2D.X1C.X2B, Z6.T1A.T2D.X1C.X2B,
 Z1.T1B.T2D.X1C.X2B, Z2.T1B.T2D.X1C.X2B, Z3.T1B.T2D.X1C.X2B,
 Z4.T1B.T2D.X1C.X2B, Z5.T1B.T2D.X1C.X2B, Z6.T1B.T2D.X1C.X2B,
 Z1.T1C.T2D.X1C.X2B, Z2.T1C.T2D.X1C.X2B, Z3.T1C.T2D.X1C.X2B,
 Z4.T1C.T2D.X1C.X2B, Z5.T1C.T2D.X1C.X2B, Z6.T1C.T2D.X1C.X2B,
 Z1.T1D.T2D.X1C.X2B, Z2.T1D.T2D.X1C.X2B, Z3.T1D.T2D.X1C.X2B,
 Z4.T1D.T2D.X1C.X2B, Z5.T1D.T2D.X1C.X2B, Z6.T1D.T2D.X1C.X2B,
 Z1.T1A.T2A.X1D.X2B, Z2.T1A.T2A.X1D.X2B, Z3.T1A.T2A.X1D.X2B,
 Z4.T1A.T2A.X1D.X2B, Z5.T1A.T2A.X1D.X2B, Z6.T1A.T2A.X1D.X2B,
 Z1.T1B.T2A.X1D.X2B, Z2.T1B.T2A.X1D.X2B, Z3.T1B.T2A.X1D.X2B,
 Z4.T1B.T2A.X1D.X2B, Z5.T1B.T2A.X1D.X2B, Z6.T1B.T2A.X1D.X2B,

10

20

30

40

【 0 4 1 4】

【表 6 - 1 1】

Z1.T1C.T2A.X1D.X2B, Z2.T1C.T2A.X1D.X2B, Z3.T1C.T2A.X1D.X2B,
 Z4.T1C.T2A.X1D.X2B, Z5.T1C.T2A.X1D.X2B, Z6.T1C.T2A.X1D.X2B,
 Z1.T1D.T2A.X1D.X2B, Z2.T1D.T2A.X1D.X2B, Z3.T1D.T2A.X1D.X2B,
 Z4.T1D.T2A.X1D.X2B, Z5.T1D.T2A.X1D.X2B, Z6.T1D.T2A.X1D.X2B,
 Z1.T1A.T2B.X1D.X2B, Z2.T1A.T2B.X1D.X2B, Z3.T1A.T2B.X1D.X2B,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2B, Z5.T1A.T2B.X1D.X2B, Z6.T1A.T2B.X1D.X2B,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2B, Z2.T1B.T2B.X1D.X2B, Z3.T1B.T2B.X1D.X2B,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2B, Z5.T1B.T2B.X1D.X2B, Z6.T1B.T2B.X1D.X2B,
 Z1.T1C.T2B.X1D.X2B, Z2.T1C.T2B.X1D.X2B, Z3.T1C.T2B.X1D.X2B,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2B, Z5.T1C.T2B.X1D.X2B, Z6.T1C.T2B.X1D.X2B,
 Z1.T1D.T2B.X1D.X2B, Z2.T1D.T2B.X1D.X2B, Z3.T1D.T2B.X1D.X2B,
 Z4.T1D.T2B.X1D.X2B, Z5.T1D.T2B.X1D.X2B, Z6.T1D.T2B.X1D.X2B,
 Z1.T1A.T2C.X1D.X2B, Z2.T1A.T2C.X1D.X2B, Z3.T1A.T2C.X1D.X2B,
 Z4.T1A.T2C.X1D.X2B, Z5.T1A.T2C.X1D.X2B, Z6.T1A.T2C.X1D.X2B,
 Z1.T1B.T2C.X1D.X2B, Z2.T1B.T2C.X1D.X2B, Z3.T1B.T2C.X1D.X2B,
 Z4.T1B.T2C.X1D.X2B, Z5.T1B.T2C.X1D.X2B, Z6.T1B.T2C.X1D.X2B,
 Z1.T1C.T2C.X1D.X2B, Z2.T1C.T2C.X1D.X2B, Z3.T1C.T2C.X1D.X2B,
 Z4.T1C.T2C.X1D.X2B, Z5.T1C.T2C.X1D.X2B, Z6.T1C.T2C.X1D.X2B,
 Z1.T1D.T2C.X1D.X2B, Z2.T1D.T2C.X1D.X2B, Z3.T1D.T2C.X1D.X2B,
 Z4.T1D.T2C.X1D.X2B, Z5.T1D.T2C.X1D.X2B, Z6.T1D.T2C.X1D.X2B,
 Z1.T1A.T2D.X1D.X2B, Z2.T1A.T2D.X1D.X2B, Z3.T1A.T2D.X1D.X2B,
 Z4.T1A.T2D.X1D.X2B, Z5.T1A.T2D.X1D.X2B, Z6.T1A.T2D.X1D.X2B,
 Z1.T1B.T2D.X1D.X2B, Z2.T1B.T2D.X1D.X2B, Z3.T1B.T2D.X1D.X2B,
 Z4.T1B.T2D.X1D.X2B, Z5.T1B.T2D.X1D.X2B, Z6.T1B.T2D.X1D.X2B,
 Z1.T1C.T2D.X1D.X2B, Z2.T1C.T2D.X1D.X2B, Z3.T1C.T2D.X1D.X2B,
 Z4.T1C.T2D.X1D.X2B, Z5.T1C.T2D.X1D.X2B, Z6.T1C.T2D.X1D.X2B,

10

20

30

40

【 0 4 1 5】

【表 6 - 1 2】

Z1.T1D.T2D.X1D.X2B, Z2.T1D.T2D.X1D.X2B, Z3.T1D.T2D.X1D.X2B,
 Z4.T1D.T2D.X1D.X2B, Z5.T1D.T2D.X1D.X2B, Z6.T1D.T2D.X1D.X2B,
 Z1.T1A.T2A.X1E.X2B, Z2.T1A.T2A.X1E.X2B, Z3.T1A.T2A.X1E.X2B,
 Z4.T1A.T2A.X1E.X2B, Z5.T1A.T2A.X1E.X2B, Z6.T1A.T2A.X1E.X2B,
 Z1.T1B.T2A.X1E.X2B, Z2.T1B.T2A.X1E.X2B, Z3.T1B.T2A.X1E.X2B,
 Z4.T1B.T2A.X1E.X2B, Z5.T1B.T2A.X1E.X2B, Z6.T1B.T2A.X1E.X2B,
 Z1.T1C.T2A.X1E.X2B, Z2.T1C.T2A.X1E.X2B, Z3.T1C.T2A.X1E.X2B,
 Z4.T1C.T2A.X1E.X2B, Z5.T1C.T2A.X1E.X2B, Z6.T1C.T2A.X1E.X2B,
 Z1.T1D.T2A.X1E.X2B, Z2.T1D.T2A.X1E.X2B, Z3.T1D.T2A.X1E.X2B,
 Z4.T1D.T2A.X1E.X2B, Z5.T1D.T2A.X1E.X2B, Z6.T1D.T2A.X1E.X2B,
 Z1.T1A.T2B.X1E.X2B, Z2.T1A.T2B.X1E.X2B, Z3.T1A.T2B.X1E.X2B,
 Z4.T1A.T2B.X1E.X2B, Z5.T1A.T2B.X1E.X2B, Z6.T1A.T2B.X1E.X2B,
 Z1.T1B.T2B.X1E.X2B, Z2.T1B.T2B.X1E.X2B, Z3.T1B.T2B.X1E.X2B,
 Z4.T1B.T2B.X1E.X2B, Z5.T1B.T2B.X1E.X2B, Z6.T1B.T2B.X1E.X2B,
 Z1.T1C.T2B.X1E.X2B, Z2.T1C.T2B.X1E.X2B, Z3.T1C.T2B.X1E.X2B,
 Z4.T1C.T2B.X1E.X2B, Z5.T1C.T2B.X1E.X2B, Z6.T1C.T2B.X1E.X2B,
 Z1.T1D.T2B.X1E.X2B, Z2.T1D.T2B.X1E.X2B, Z3.T1D.T2B.X1E.X2B,
 Z4.T1D.T2B.X1E.X2B, Z5.T1D.T2B.X1E.X2B, Z6.T1D.T2B.X1E.X2B,
 Z1.T1A.T2C.X1E.X2B, Z2.T1A.T2C.X1E.X2B, Z3.T1A.T2C.X1E.X2B,
 Z4.T1A.T2C.X1E.X2B, Z5.T1A.T2C.X1E.X2B, Z6.T1A.T2C.X1E.X2B,
 Z1.T1B.T2C.X1E.X2B, Z2.T1B.T2C.X1E.X2B, Z3.T1B.T2C.X1E.X2B,
 Z4.T1B.T2C.X1E.X2B, Z5.T1B.T2C.X1E.X2B, Z6.T1B.T2C.X1E.X2B,
 Z1.T1C.T2C.X1E.X2B, Z2.T1C.T2C.X1E.X2B, Z3.T1C.T2C.X1E.X2B,
 Z4.T1C.T2C.X1E.X2B, Z5.T1C.T2C.X1E.X2B, Z6.T1C.T2C.X1E.X2B,
 Z1.T1D.T2C.X1E.X2B, Z2.T1D.T2C.X1E.X2B, Z3.T1D.T2C.X1E.X2B,
 Z4.T1D.T2C.X1E.X2B, Z5.T1D.T2C.X1E.X2B, Z6.T1D.T2C.X1E.X2B,

10

20

30

40

【 0 4 1 6】

【表 6 - 1 3】

Z1.T1A.T2D.X1E.X2B, Z2.T1A.T2D.X1E.X2B, Z3.T1A.T2D.X1E.X2B,
 Z4.T1A.T2D.X1E.X2B, Z5.T1A.T2D.X1E.X2B, Z6.T1A.T2D.X1E.X2B,
 Z1.T1B.T2D.X1E.X2B, Z2.T1B.T2D.X1E.X2B, Z3.T1B.T2D.X1E.X2B,
 Z4.T1B.T2D.X1E.X2B, Z5.T1B.T2D.X1E.X2B, Z6.T1B.T2D.X1E.X2B,
 Z1.T1C.T2D.X1E.X2B, Z2.T1C.T2D.X1E.X2B, Z3.T1C.T2D.X1E.X2B,
 Z4.T1C.T2D.X1E.X2B, Z5.T1C.T2D.X1E.X2B, Z6.T1C.T2D.X1E.X2B,
 Z1.T1D.T2D.X1E.X2B, Z2.T1D.T2D.X1E.X2B, Z3.T1D.T2D.X1E.X2B,
 Z4.T1D.T2D.X1E.X2B, Z5.T1D.T2D.X1E.X2B, Z6.T1D.T2D.X1E.X2B,
 Z1.T1A.T2A.X1A.X2C, Z2.T1A.T2A.X1A.X2C, Z3.T1A.T2A.X1A.X2C,
 Z4.T1A.T2A.X1A.X2C, Z5.T1A.T2A.X1A.X2C, Z6.T1A.T2A.X1A.X2C,
 Z1.T1B.T2A.X1A.X2C, Z2.T1B.T2A.X1A.X2C, Z3.T1B.T2A.X1A.X2C,
 Z4.T1B.T2A.X1A.X2C, Z5.T1B.T2A.X1A.X2C, Z6.T1B.T2A.X1A.X2C,
 Z1.T1C.T2A.X1A.X2C, Z2.T1C.T2A.X1A.X2C, Z3.T1C.T2A.X1A.X2C,
 Z4.T1C.T2A.X1A.X2C, Z5.T1C.T2A.X1A.X2C, Z6.T1C.T2A.X1A.X2C,
 Z1.T1D.T2A.X1A.X2C, Z2.T1D.T2A.X1A.X2C, Z3.T1D.T2A.X1A.X2C,
 Z4.T1D.T2A.X1A.X2C, Z5.T1D.T2A.X1A.X2C, Z6.T1D.T2A.X1A.X2C,
 Z1.T1A.T2B.X1A.X2C, Z2.T1A.T2B.X1A.X2C, Z3.T1A.T2B.X1A.X2C,
 Z4.T1A.T2B.X1A.X2C, Z5.T1A.T2B.X1A.X2C, Z6.T1A.T2B.X1A.X2C,
 Z1.T1B.T2B.X1A.X2C, Z2.T1B.T2B.X1A.X2C, Z3.T1B.T2B.X1A.X2C,
 Z4.T1B.T2B.X1A.X2C, Z5.T1B.T2B.X1A.X2C, Z6.T1B.T2B.X1A.X2C,
 Z1.T1C.T2B.X1A.X2C, Z2.T1C.T2B.X1A.X2C, Z3.T1C.T2B.X1A.X2C,
 Z4.T1C.T2B.X1A.X2C, Z5.T1C.T2B.X1A.X2C, Z6.T1C.T2B.X1A.X2C,
 Z1.T1D.T2B.X1A.X2C, Z2.T1D.T2B.X1A.X2C, Z3.T1D.T2B.X1A.X2C,
 Z4.T1D.T2B.X1A.X2C, Z5.T1D.T2B.X1A.X2C, Z6.T1D.T2B.X1A.X2C,
 Z1.T1A.T2C.X1A.X2C, Z2.T1A.T2C.X1A.X2C, Z3.T1A.T2C.X1A.X2C,
 Z4.T1A.T2C.X1A.X2C, Z5.T1A.T2C.X1A.X2C, Z6.T1A.T2C.X1A.X2C,

10

20

30

40

【 0 4 1 7】

【表 6 - 1 4】

Z1.T1B.T2C.X1A.X2C, Z2.T1B.T2C.X1A.X2C, Z3.T1B.T2C.X1A.X2C,
 Z4.T1B.T2C.X1A.X2C, Z5.T1B.T2C.X1A.X2C, Z6.T1B.T2C.X1A.X2C,
 Z1.T1C.T2C.X1A.X2C, Z2.T1C.T2C.X1A.X2C, Z3.T1C.T2C.X1A.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1A.X2C, Z5.T1C.T2C.X1A.X2C, Z6.T1C.T2C.X1A.X2C,
 Z1.T1D.T2C.X1A.X2C, Z2.T1D.T2C.X1A.X2C, Z3.T1D.T2C.X1A.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1A.X2C, Z5.T1D.T2C.X1A.X2C, Z6.T1D.T2C.X1A.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1A.X2C, Z2.T1A.T2D.X1A.X2C, Z3.T1A.T2D.X1A.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1A.X2C, Z5.T1A.T2D.X1A.X2C, Z6.T1A.T2D.X1A.X2C,
 Z1.T1B.T2D.X1A.X2C, Z2.T1B.T2D.X1A.X2C, Z3.T1B.T2D.X1A.X2C,
 Z4.T1B.T2D.X1A.X2C, Z5.T1B.T2D.X1A.X2C, Z6.T1B.T2D.X1A.X2C,
 Z1.T1C.T2D.X1A.X2C, Z2.T1C.T2D.X1A.X2C, Z3.T1C.T2D.X1A.X2C,
 Z4.T1C.T2D.X1A.X2C, Z5.T1C.T2D.X1A.X2C, Z6.T1C.T2D.X1A.X2C,
 Z1.T1D.T2D.X1A.X2C, Z2.T1D.T2D.X1A.X2C, Z3.T1D.T2D.X1A.X2C,
 Z4.T1D.T2D.X1A.X2C, Z5.T1D.T2D.X1A.X2C, Z6.T1D.T2D.X1A.X2C,
 Z1.T1A.T2A.X1B.X2C, Z2.T1A.T2A.X1B.X2C, Z3.T1A.T2A.X1B.X2C,
 Z4.T1A.T2A.X1B.X2C, Z5.T1A.T2A.X1B.X2C, Z6.T1A.T2A.X1B.X2C,
 Z1.T1B.T2A.X1B.X2C, Z2.T1B.T2A.X1B.X2C, Z3.T1B.T2A.X1B.X2C,
 Z4.T1B.T2A.X1B.X2C, Z5.T1B.T2A.X1B.X2C, Z6.T1B.T2A.X1B.X2C,
 Z1.T1C.T2A.X1B.X2C, Z2.T1C.T2A.X1B.X2C, Z3.T1C.T2A.X1B.X2C,
 Z4.T1C.T2A.X1B.X2C, Z5.T1C.T2A.X1B.X2C, Z6.T1C.T2A.X1B.X2C,
 Z1.T1D.T2A.X1B.X2C, Z2.T1D.T2A.X1B.X2C, Z3.T1D.T2A.X1B.X2C,
 Z4.T1D.T2A.X1B.X2C, Z5.T1D.T2A.X1B.X2C, Z6.T1D.T2A.X1B.X2C,
 Z1.T1A.T2B.X1B.X2C, Z2.T1A.T2B.X1B.X2C, Z3.T1A.T2B.X1B.X2C,
 Z4.T1A.T2B.X1B.X2C, Z5.T1A.T2B.X1B.X2C, Z6.T1A.T2B.X1B.X2C,
 Z1.T1B.T2B.X1B.X2C, Z2.T1B.T2B.X1B.X2C, Z3.T1B.T2B.X1B.X2C,
 Z4.T1B.T2B.X1B.X2C, Z5.T1B.T2B.X1B.X2C, Z6.T1B.T2B.X1B.X2C,

10

20

30

40

【 0 4 1 8】

【表 6 - 1 5】

Z1.T1C.T2B.X1B.X2C, Z2.T1C.T2B.X1B.X2C, Z3.T1C.T2B.X1B.X2C,
 Z4.T1C.T2B.X1B.X2C, Z5.T1C.T2B.X1B.X2C, Z6.T1C.T2B.X1B.X2C,
 Z1.T1D.T2B.X1B.X2C, Z2.T1D.T2B.X1B.X2C, Z3.T1D.T2B.X1B.X2C,
 Z4.T1D.T2B.X1B.X2C, Z5.T1D.T2B.X1B.X2C, Z6.T1D.T2B.X1B.X2C,
 Z1.T1A.T2C.X1B.X2C, Z2.T1A.T2C.X1B.X2C, Z3.T1A.T2C.X1B.X2C,
 Z4.T1A.T2C.X1B.X2C, Z5.T1A.T2C.X1B.X2C, Z6.T1A.T2C.X1B.X2C,
 Z1.T1B.T2C.X1B.X2C, Z2.T1B.T2C.X1B.X2C, Z3.T1B.T2C.X1B.X2C,
 Z4.T1B.T2C.X1B.X2C, Z5.T1B.T2C.X1B.X2C, Z6.T1B.T2C.X1B.X2C,
 Z1.T1C.T2C.X1B.X2C, Z2.T1C.T2C.X1B.X2C, Z3.T1C.T2C.X1B.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1B.X2C, Z5.T1C.T2C.X1B.X2C, Z6.T1C.T2C.X1B.X2C,
 Z1.T1D.T2C.X1B.X2C, Z2.T1D.T2C.X1B.X2C, Z3.T1D.T2C.X1B.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1B.X2C, Z5.T1D.T2C.X1B.X2C, Z6.T1D.T2C.X1B.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1B.X2C, Z2.T1A.T2D.X1B.X2C, Z3.T1A.T2D.X1B.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1B.X2C, Z5.T1A.T2D.X1B.X2C, Z6.T1A.T2D.X1B.X2C,
 Z1.T1B.T2D.X1B.X2C, Z2.T1B.T2D.X1B.X2C, Z3.T1B.T2D.X1B.X2C,
 Z4.T1B.T2D.X1B.X2C, Z5.T1B.T2D.X1B.X2C, Z6.T1B.T2D.X1B.X2C,
 Z1.T1C.T2D.X1B.X2C, Z2.T1C.T2D.X1B.X2C, Z3.T1C.T2D.X1B.X2C,
 Z4.T1C.T2D.X1B.X2C, Z5.T1C.T2D.X1B.X2C, Z6.T1C.T2D.X1B.X2C,
 Z1.T1D.T2D.X1B.X2C, Z2.T1D.T2D.X1B.X2C, Z3.T1D.T2D.X1B.X2C,
 Z4.T1D.T2D.X1B.X2C, Z5.T1D.T2D.X1B.X2C, Z6.T1D.T2D.X1B.X2C,
 Z1.T1A.T2A.X1C.X2C, Z2.T1A.T2A.X1C.X2C, Z3.T1A.T2A.X1C.X2C,
 Z4.T1A.T2A.X1C.X2C, Z5.T1A.T2A.X1C.X2C, Z6.T1A.T2A.X1C.X2C,
 Z1.T1B.T2A.X1C.X2C, Z2.T1B.T2A.X1C.X2C, Z3.T1B.T2A.X1C.X2C,
 Z4.T1B.T2A.X1C.X2C, Z5.T1B.T2A.X1C.X2C, Z6.T1B.T2A.X1C.X2C,
 Z1.T1C.T2A.X1C.X2C, Z2.T1C.T2A.X1C.X2C, Z3.T1C.T2A.X1C.X2C,
 Z4.T1C.T2A.X1C.X2C, Z5.T1C.T2A.X1C.X2C, Z6.T1C.T2A.X1C.X2C,

10

20

30

40

【 0 4 1 9】

【表 6 - 1 6】

Z1.T1D.T2A.X1C.X2C, Z2.T1D.T2A.X1C.X2C, Z3.T1D.T2A.X1C.X2C,
 Z4.T1D.T2A.X1C.X2C, Z5.T1D.T2A.X1C.X2C, Z6.T1D.T2A.X1C.X2C,
 Z1.T1A.T2B.X1C.X2C, Z2.T1A.T2B.X1C.X2C, Z3.T1A.T2B.X1C.X2C,
 Z4.T1A.T2B.X1C.X2C, Z5.T1A.T2B.X1C.X2C, Z6.T1A.T2B.X1C.X2C,
 Z1.T1B.T2B.X1C.X2C, Z2.T1B.T2B.X1C.X2C, Z3.T1B.T2B.X1C.X2C,
 Z4.T1B.T2B.X1C.X2C, Z5.T1B.T2B.X1C.X2C, Z6.T1B.T2B.X1C.X2C,
 Z1.T1C.T2B.X1C.X2C, Z2.T1C.T2B.X1C.X2C, Z3.T1C.T2B.X1C.X2C,
 Z4.T1C.T2B.X1C.X2C, Z5.T1C.T2B.X1C.X2C, Z6.T1C.T2B.X1C.X2C,
 Z1.T1D.T2B.X1C.X2C, Z2.T1D.T2B.X1C.X2C, Z3.T1D.T2B.X1C.X2C,
 Z4.T1D.T2B.X1C.X2C, Z5.T1D.T2B.X1C.X2C, Z6.T1D.T2B.X1C.X2C,
 Z1.T1A.T2C.X1C.X2C, Z2.T1A.T2C.X1C.X2C, Z3.T1A.T2C.X1C.X2C,
 Z4.T1A.T2C.X1C.X2C, Z5.T1A.T2C.X1C.X2C, Z6.T1A.T2C.X1C.X2C,
 Z1.T1B.T2C.X1C.X2C, Z2.T1B.T2C.X1C.X2C, Z3.T1B.T2C.X1C.X2C,
 Z4.T1B.T2C.X1C.X2C, Z5.T1B.T2C.X1C.X2C, Z6.T1B.T2C.X1C.X2C,
 Z1.T1C.T2C.X1C.X2C, Z2.T1C.T2C.X1C.X2C, Z3.T1C.T2C.X1C.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1C.X2C, Z5.T1C.T2C.X1C.X2C, Z6.T1C.T2C.X1C.X2C,
 Z1.T1D.T2C.X1C.X2C, Z2.T1D.T2C.X1C.X2C, Z3.T1D.T2C.X1C.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1C.X2C, Z5.T1D.T2C.X1C.X2C, Z6.T1D.T2C.X1C.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1C.X2C, Z2.T1A.T2D.X1C.X2C, Z3.T1A.T2D.X1C.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1C.X2C, Z5.T1A.T2D.X1C.X2C, Z6.T1A.T2D.X1C.X2C,
 Z1.T1B.T2D.X1C.X2C, Z2.T1B.T2D.X1C.X2C, Z3.T1B.T2D.X1C.X2C,
 Z4.T1B.T2D.X1C.X2C, Z5.T1B.T2D.X1C.X2C, Z6.T1B.T2D.X1C.X2C,
 Z1.T1C.T2D.X1C.X2C, Z2.T1C.T2D.X1C.X2C, Z3.T1C.T2D.X1C.X2C,
 Z4.T1C.T2D.X1C.X2C, Z5.T1C.T2D.X1C.X2C, Z6.T1C.T2D.X1C.X2C,
 Z1.T1D.T2D.X1C.X2C, Z2.T1D.T2D.X1C.X2C, Z3.T1D.T2D.X1C.X2C,
 Z4.T1D.T2D.X1C.X2C, Z5.T1D.T2D.X1C.X2C, Z6.T1D.T2D.X1C.X2C,

10

20

30

40

【 0 4 2 0】

【表 6 - 1 7】

Z1.T1A.T2A.X1D.X2C, Z2.T1A.T2A.X1D.X2C, Z3.T1A.T2A.X1D.X2C,
 Z4.T1A.T2A.X1D.X2C, Z5.T1A.T2A.X1D.X2C, Z6.T1A.T2A.X1D.X2C,
 Z1.T1B.T2A.X1D.X2C, Z2.T1B.T2A.X1D.X2C, Z3.T1B.T2A.X1D.X2C,
 Z4.T1B.T2A.X1D.X2C, Z5.T1B.T2A.X1D.X2C, Z6.T1B.T2A.X1D.X2C,
 Z1.T1C.T2A.X1D.X2C, Z2.T1C.T2A.X1D.X2C, Z3.T1C.T2A.X1D.X2C,
 Z4.T1C.T2A.X1D.X2C, Z5.T1C.T2A.X1D.X2C, Z6.T1C.T2A.X1D.X2C,
 Z1.T1D.T2A.X1D.X2C, Z2.T1D.T2A.X1D.X2C, Z3.T1D.T2A.X1D.X2C,
 Z4.T1D.T2A.X1D.X2C, Z5.T1D.T2A.X1D.X2C, Z6.T1D.T2A.X1D.X2C,
 Z1.T1A.T2B.X1D.X2C, Z2.T1A.T2B.X1D.X2C, Z3.T1A.T2B.X1D.X2C,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2C, Z5.T1A.T2B.X1D.X2C, Z6.T1A.T2B.X1D.X2C,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2C, Z2.T1B.T2B.X1D.X2C, Z3.T1B.T2B.X1D.X2C,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2C, Z5.T1B.T2B.X1D.X2C, Z6.T1B.T2B.X1D.X2C,
 Z1.T1C.T2B.X1D.X2C, Z2.T1C.T2B.X1D.X2C, Z3.T1C.T2B.X1D.X2C,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2C, Z5.T1C.T2B.X1D.X2C, Z6.T1C.T2B.X1D.X2C,
 Z1.T1D.T2B.X1D.X2C, Z2.T1D.T2B.X1D.X2C, Z3.T1D.T2B.X1D.X2C,
 Z4.T1D.T2B.X1D.X2C, Z5.T1D.T2B.X1D.X2C, Z6.T1D.T2B.X1D.X2C,
 Z1.T1A.T2C.X1D.X2C, Z2.T1A.T2C.X1D.X2C, Z3.T1A.T2C.X1D.X2C,
 Z4.T1A.T2C.X1D.X2C, Z5.T1A.T2C.X1D.X2C, Z6.T1A.T2C.X1D.X2C,
 Z1.T1B.T2C.X1D.X2C, Z2.T1B.T2C.X1D.X2C, Z3.T1B.T2C.X1D.X2C,
 Z4.T1B.T2C.X1D.X2C, Z5.T1B.T2C.X1D.X2C, Z6.T1B.T2C.X1D.X2C,
 Z1.T1C.T2C.X1D.X2C, Z2.T1C.T2C.X1D.X2C, Z3.T1C.T2C.X1D.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1D.X2C, Z5.T1C.T2C.X1D.X2C, Z6.T1C.T2C.X1D.X2C,
 Z1.T1D.T2C.X1D.X2C, Z2.T1D.T2C.X1D.X2C, Z3.T1D.T2C.X1D.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1D.X2C, Z5.T1D.T2C.X1D.X2C, Z6.T1D.T2C.X1D.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1D.X2C, Z2.T1A.T2D.X1D.X2C, Z3.T1A.T2D.X1D.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1D.X2C, Z5.T1A.T2D.X1D.X2C, Z6.T1A.T2D.X1D.X2C,

10

20

30

40

【 0 4 2 1】

【表 6 - 1 8】

Z1.T1B.T2D.X1D.X2C, Z2.T1B.T2D.X1D.X2C, Z3.T1B.T2D.X1D.X2C, Z4.T1B.T2D.X1D.X2C, Z5.T1B.T2D.X1D.X2C, Z6.T1B.T2D.X1D.X2C, Z1.T1C.T2D.X1D.X2C, Z2.T1C.T2D.X1D.X2C, Z3.T1C.T2D.X1D.X2C, Z4.T1C.T2D.X1D.X2C, Z5.T1C.T2D.X1D.X2C, Z6.T1C.T2D.X1D.X2C, Z1.T1D.T2D.X1D.X2C, Z2.T1D.T2D.X1D.X2C, Z3.T1D.T2D.X1D.X2C, Z4.T1D.T2D.X1D.X2C, Z5.T1D.T2D.X1D.X2C, Z6.T1D.T2D.X1D.X2C,	10
Z1.T1A.T2A.X1E.X2C, Z2.T1A.T2A.X1E.X2C, Z3.T1A.T2A.X1E.X2C, Z4.T1A.T2A.X1E.X2C, Z5.T1A.T2A.X1E.X2C, Z6.T1A.T2A.X1E.X2C, Z1.T1B.T2A.X1E.X2C, Z2.T1B.T2A.X1E.X2C, Z3.T1B.T2A.X1E.X2C, Z4.T1B.T2A.X1E.X2C, Z5.T1B.T2A.X1E.X2C, Z6.T1B.T2A.X1E.X2C, Z1.T1C.T2A.X1E.X2C, Z2.T1C.T2A.X1E.X2C, Z3.T1C.T2A.X1E.X2C, Z4.T1C.T2A.X1E.X2C, Z5.T1C.T2A.X1E.X2C, Z6.T1C.T2A.X1E.X2C, Z1.T1D.T2A.X1E.X2C, Z2.T1D.T2A.X1E.X2C, Z3.T1D.T2A.X1E.X2C, Z4.T1D.T2A.X1E.X2C, Z5.T1D.T2A.X1E.X2C, Z6.T1D.T2A.X1E.X2C,	20
Z1.T1A.T2B.X1E.X2C, Z2.T1A.T2B.X1E.X2C, Z3.T1A.T2B.X1E.X2C, Z4.T1A.T2B.X1E.X2C, Z5.T1A.T2B.X1E.X2C, Z6.T1A.T2B.X1E.X2C, Z1.T1B.T2B.X1E.X2C, Z2.T1B.T2B.X1E.X2C, Z3.T1B.T2B.X1E.X2C, Z4.T1B.T2B.X1E.X2C, Z5.T1B.T2B.X1E.X2C, Z6.T1B.T2B.X1E.X2C, Z1.T1C.T2B.X1E.X2C, Z2.T1C.T2B.X1E.X2C, Z3.T1C.T2B.X1E.X2C, Z4.T1C.T2B.X1E.X2C, Z5.T1C.T2B.X1E.X2C, Z6.T1C.T2B.X1E.X2C, Z1.T1D.T2B.X1E.X2C, Z2.T1D.T2B.X1E.X2C, Z3.T1D.T2B.X1E.X2C, Z4.T1D.T2B.X1E.X2C, Z5.T1D.T2B.X1E.X2C, Z6.T1D.T2B.X1E.X2C,	30
Z1.T1A.T2C.X1E.X2C, Z2.T1A.T2C.X1E.X2C, Z3.T1A.T2C.X1E.X2C, Z4.T1A.T2C.X1E.X2C, Z5.T1A.T2C.X1E.X2C, Z6.T1A.T2C.X1E.X2C, Z1.T1B.T2C.X1E.X2C, Z2.T1B.T2C.X1E.X2C, Z3.T1B.T2C.X1E.X2C, Z4.T1B.T2C.X1E.X2C, Z5.T1B.T2C.X1E.X2C, Z6.T1B.T2C.X1E.X2C,	40

【 0 4 2 2】

【表 6 - 1 9】

Z1.T1C.T2C.X1E.X2C, Z2.T1C.T2C.X1E.X2C, Z3.T1C.T2C.X1E.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1E.X2C, Z5.T1C.T2C.X1E.X2C, Z6.T1C.T2C.X1E.X2C,
 Z1.T1D.T2C.X1E.X2C, Z2.T1D.T2C.X1E.X2C, Z3.T1D.T2C.X1E.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1E.X2C, Z5.T1D.T2C.X1E.X2C, Z6.T1D.T2C.X1E.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1E.X2C, Z2.T1A.T2D.X1E.X2C, Z3.T1A.T2D.X1E.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1E.X2C, Z5.T1A.T2D.X1E.X2C, Z6.T1A.T2D.X1E.X2C,
 Z1.T1B.T2D.X1E.X2C, Z2.T1B.T2D.X1E.X2C, Z3.T1B.T2D.X1E.X2C,
 Z4.T1B.T2D.X1E.X2C, Z5.T1B.T2D.X1E.X2C, Z6.T1B.T2D.X1E.X2C,
 Z1.T1C.T2D.X1E.X2C, Z2.T1C.T2D.X1E.X2C, Z3.T1C.T2D.X1E.X2C,
 Z4.T1C.T2D.X1E.X2C, Z5.T1C.T2D.X1E.X2C, Z6.T1C.T2D.X1E.X2C,
 Z1.T1D.T2D.X1E.X2C, Z2.T1D.T2D.X1E.X2C, Z3.T1D.T2D.X1E.X2C,
 Z4.T1D.T2D.X1E.X2C, Z5.T1D.T2D.X1E.X2C, Z6.T1D.T2D.X1E.X2C,
 Z1.T1A.T2A.X1A.X2D, Z2.T1A.T2A.X1A.X2D, Z3.T1A.T2A.X1A.X2D,
 Z4.T1A.T2A.X1A.X2D, Z5.T1A.T2A.X1A.X2D, Z6.T1A.T2A.X1A.X2D,
 Z1.T1B.T2A.X1A.X2D, Z2.T1B.T2A.X1A.X2D, Z3.T1B.T2A.X1A.X2D,
 Z4.T1B.T2A.X1A.X2D, Z5.T1B.T2A.X1A.X2D, Z6.T1B.T2A.X1A.X2D,
 Z1.T1C.T2A.X1A.X2D, Z2.T1C.T2A.X1A.X2D, Z3.T1C.T2A.X1A.X2D,
 Z4.T1C.T2A.X1A.X2D, Z5.T1C.T2A.X1A.X2D, Z6.T1C.T2A.X1A.X2D,
 Z1.T1D.T2A.X1A.X2D, Z2.T1D.T2A.X1A.X2D, Z3.T1D.T2A.X1A.X2D,
 Z4.T1D.T2A.X1A.X2D, Z5.T1D.T2A.X1A.X2D, Z6.T1D.T2A.X1A.X2D,
 Z1.T1A.T2B.X1A.X2D, Z2.T1A.T2B.X1A.X2D, Z3.T1A.T2B.X1A.X2D,
 Z4.T1A.T2B.X1A.X2D, Z5.T1A.T2B.X1A.X2D, Z6.T1A.T2B.X1A.X2D,
 Z1.T1B.T2B.X1A.X2D, Z2.T1B.T2B.X1A.X2D, Z3.T1B.T2B.X1A.X2D,
 Z4.T1B.T2B.X1A.X2D, Z5.T1B.T2B.X1A.X2D, Z6.T1B.T2B.X1A.X2D,
 Z1.T1C.T2B.X1A.X2D, Z2.T1C.T2B.X1A.X2D, Z3.T1C.T2B.X1A.X2D,
 Z4.T1C.T2B.X1A.X2D, Z5.T1C.T2B.X1A.X2D, Z6.T1C.T2B.X1A.X2D,

10

20

30

40

【 0 4 2 3】

【表 6 - 2 0】

Z1.T1D.T2B.X1A.X2D, Z2.T1D.T2B.X1A.X2D, Z3.T1D.T2B.X1A.X2D,
 Z4.T1D.T2B.X1A.X2D, Z5.T1D.T2B.X1A.X2D, Z6.T1D.T2B.X1A.X2D,
 Z1.T1A.T2C.X1A.X2D, Z2.T1A.T2C.X1A.X2D, Z3.T1A.T2C.X1A.X2D,
 Z4.T1A.T2C.X1A.X2D, Z5.T1A.T2C.X1A.X2D, Z6.T1A.T2C.X1A.X2D,
 Z1.T1B.T2C.X1A.X2D, Z2.T1B.T2C.X1A.X2D, Z3.T1B.T2C.X1A.X2D,
 Z4.T1B.T2C.X1A.X2D, Z5.T1B.T2C.X1A.X2D, Z6.T1B.T2C.X1A.X2D,
 Z1.T1C.T2C.X1A.X2D, Z2.T1C.T2C.X1A.X2D, Z3.T1C.T2C.X1A.X2D,
 Z4.T1C.T2C.X1A.X2D, Z5.T1C.T2C.X1A.X2D, Z6.T1C.T2C.X1A.X2D,
 Z1.T1D.T2C.X1A.X2D, Z2.T1D.T2C.X1A.X2D, Z3.T1D.T2C.X1A.X2D,
 Z4.T1D.T2C.X1A.X2D, Z5.T1D.T2C.X1A.X2D, Z6.T1D.T2C.X1A.X2D,
 Z1.T1A.T2D.X1A.X2D, Z2.T1A.T2D.X1A.X2D, Z3.T1A.T2D.X1A.X2D,
 Z4.T1A.T2D.X1A.X2D, Z5.T1A.T2D.X1A.X2D, Z6.T1A.T2D.X1A.X2D,
 Z1.T1B.T2D.X1A.X2D, Z2.T1B.T2D.X1A.X2D, Z3.T1B.T2D.X1A.X2D,
 Z4.T1B.T2D.X1A.X2D, Z5.T1B.T2D.X1A.X2D, Z6.T1B.T2D.X1A.X2D,
 Z1.T1C.T2D.X1A.X2D, Z2.T1C.T2D.X1A.X2D, Z3.T1C.T2D.X1A.X2D,
 Z4.T1C.T2D.X1A.X2D, Z5.T1C.T2D.X1A.X2D, Z6.T1C.T2D.X1A.X2D,
 Z1.T1D.T2D.X1A.X2D, Z2.T1D.T2D.X1A.X2D, Z3.T1D.T2D.X1A.X2D,
 Z4.T1D.T2D.X1A.X2D, Z5.T1D.T2D.X1A.X2D, Z6.T1D.T2D.X1A.X2D,
 Z1.T1A.T2A.X1B.X2D, Z2.T1A.T2A.X1B.X2D, Z3.T1A.T2A.X1B.X2D,
 Z4.T1A.T2A.X1B.X2D, Z5.T1A.T2A.X1B.X2D, Z6.T1A.T2A.X1B.X2D,
 Z1.T1B.T2A.X1B.X2D, Z2.T1B.T2A.X1B.X2D, Z3.T1B.T2A.X1B.X2D,
 Z4.T1B.T2A.X1B.X2D, Z5.T1B.T2A.X1B.X2D, Z6.T1B.T2A.X1B.X2D,
 Z1.T1C.T2A.X1B.X2D, Z2.T1C.T2A.X1B.X2D, Z3.T1C.T2A.X1B.X2D,
 Z4.T1C.T2A.X1B.X2D, Z5.T1C.T2A.X1B.X2D, Z6.T1C.T2A.X1B.X2D,
 Z1.T1D.T2A.X1B.X2D, Z2.T1D.T2A.X1B.X2D, Z3.T1D.T2A.X1B.X2D,
 Z4.T1D.T2A.X1B.X2D, Z5.T1D.T2A.X1B.X2D, Z6.T1D.T2A.X1B.X2D,
 【 0 4 2 4 】

10

20

30

40

【表 6 - 2 1】

Z1.T1A.T2B.X1B.X2D, Z2.T1A.T2B.X1B.X2D, Z3.T1A.T2B.X1B.X2D,

Z4.T1A.T2B.X1B.X2D, Z5.T1A.T2B.X1B.X2D, Z6.T1A.T2B.X1B.X2D,

Z1.T1B.T2B.X1B.X2D, Z2.T1B.T2B.X1B.X2D, Z3.T1B.T2B.X1B.X2D,

Z4.T1B.T2B.X1B.X2D, Z5.T1B.T2B.X1B.X2D, Z6.T1B.T2B.X1B.X2D,

Z1.T1C.T2B.X1B.X2D, Z2.T1C.T2B.X1B.X2D, Z3.T1C.T2B.X1B.X2D,

Z4.T1C.T2B.X1B.X2D, Z5.T1C.T2B.X1B.X2D, Z6.T1C.T2B.X1B.X2D,

10

Z1.T1D.T2B.X1B.X2D, Z2.T1D.T2B.X1B.X2D, Z3.T1D.T2B.X1B.X2D,

Z4.T1D.T2B.X1B.X2D, Z5.T1D.T2B.X1B.X2D, Z6.T1D.T2B.X1B.X2D,

Z1.T1A.T2C.X1B.X2D, Z2.T1A.T2C.X1B.X2D, Z3.T1A.T2C.X1B.X2D,

Z4.T1A.T2C.X1B.X2D, Z5.T1A.T2C.X1B.X2D, Z6.T1A.T2C.X1B.X2D,

Z1.T1B.T2C.X1B.X2D, Z2.T1B.T2C.X1B.X2D, Z3.T1B.T2C.X1B.X2D,

Z4.T1B.T2C.X1B.X2D, Z5.T1B.T2C.X1B.X2D, Z6.T1B.T2C.X1B.X2D,

20

Z1.T1C.T2C.X1B.X2D, Z2.T1C.T2C.X1B.X2D, Z3.T1C.T2C.X1B.X2D,

Z4.T1C.T2C.X1B.X2D, Z5.T1C.T2C.X1B.X2D, Z6.T1C.T2C.X1B.X2D,

Z1.T1D.T2C.X1B.X2D, Z2.T1D.T2C.X1B.X2D, Z3.T1D.T2C.X1B.X2D,

Z4.T1D.T2C.X1B.X2D, Z5.T1D.T2C.X1B.X2D, Z6.T1D.T2C.X1B.X2D,

Z1.T1A.T2D.X1B.X2D, Z2.T1A.T2D.X1B.X2D, Z3.T1A.T2D.X1B.X2D,

Z4.T1A.T2D.X1B.X2D, Z5.T1A.T2D.X1B.X2D, Z6.T1A.T2D.X1B.X2D,

Z1.T1B.T2D.X1B.X2D, Z2.T1B.T2D.X1B.X2D, Z3.T1B.T2D.X1B.X2D,

30

Z4.T1B.T2D.X1B.X2D, Z5.T1B.T2D.X1B.X2D, Z6.T1B.T2D.X1B.X2D,

Z1.T1C.T2D.X1B.X2D, Z2.T1C.T2D.X1B.X2D, Z3.T1C.T2D.X1B.X2D,

Z4.T1C.T2D.X1B.X2D, Z5.T1C.T2D.X1B.X2D, Z6.T1C.T2D.X1B.X2D,

Z1.T1D.T2D.X1B.X2D, Z2.T1D.T2D.X1B.X2D, Z3.T1D.T2D.X1B.X2D,

Z4.T1D.T2D.X1B.X2D, Z5.T1D.T2D.X1B.X2D, Z6.T1D.T2D.X1B.X2D,

Z1.T1A.T2A.X1C.X2D, Z2.T1A.T2A.X1C.X2D, Z3.T1A.T2A.X1C.X2D,

Z4.T1A.T2A.X1C.X2D, Z5.T1A.T2A.X1C.X2D, Z6.T1A.T2A.X1C.X2D,

40

【 0 4 2 5】

【表 6 - 2 2】

Z1.T1B.T2A.X1C.X2D, Z2.T1B.T2A.X1C.X2D, Z3.T1B.T2A.X1C.X2D,
 Z4.T1B.T2A.X1C.X2D, Z5.T1B.T2A.X1C.X2D, Z6.T1B.T2A.X1C.X2D,
 Z1.T1C.T2A.X1C.X2D, Z2.T1C.T2A.X1C.X2D, Z3.T1C.T2A.X1C.X2D,
 Z4.T1C.T2A.X1C.X2D, Z5.T1C.T2A.X1C.X2D, Z6.T1C.T2A.X1C.X2D,
 Z1.T1D.T2A.X1C.X2D, Z2.T1D.T2A.X1C.X2D, Z3.T1D.T2A.X1C.X2D,
 Z4.T1D.T2A.X1C.X2D, Z5.T1D.T2A.X1C.X2D, Z6.T1D.T2A.X1C.X2D,
 Z1.T1A.T2B.X1C.X2D, Z2.T1A.T2B.X1C.X2D, Z3.T1A.T2B.X1C.X2D,
 Z4.T1A.T2B.X1C.X2D, Z5.T1A.T2B.X1C.X2D, Z6.T1A.T2B.X1C.X2D,
 Z1.T1B.T2B.X1C.X2D, Z2.T1B.T2B.X1C.X2D, Z3.T1B.T2B.X1C.X2D,
 Z4.T1B.T2B.X1C.X2D, Z5.T1B.T2B.X1C.X2D, Z6.T1B.T2B.X1C.X2D,
 Z1.T1C.T2B.X1C.X2D, Z2.T1C.T2B.X1C.X2D, Z3.T1C.T2B.X1C.X2D,
 Z4.T1C.T2B.X1C.X2D, Z5.T1C.T2B.X1C.X2D, Z6.T1C.T2B.X1C.X2D,
 Z1.T1D.T2B.X1C.X2D, Z2.T1D.T2B.X1C.X2D, Z3.T1D.T2B.X1C.X2D,
 Z4.T1D.T2B.X1C.X2D, Z5.T1D.T2B.X1C.X2D, Z6.T1D.T2B.X1C.X2D,
 Z1.T1A.T2C.X1C.X2D, Z2.T1A.T2C.X1C.X2D, Z3.T1A.T2C.X1C.X2D,
 Z4.T1A.T2C.X1C.X2D, Z5.T1A.T2C.X1C.X2D, Z6.T1A.T2C.X1C.X2D,
 Z1.T1B.T2C.X1C.X2D, Z2.T1B.T2C.X1C.X2D, Z3.T1B.T2C.X1C.X2D,
 Z4.T1B.T2C.X1C.X2D, Z5.T1B.T2C.X1C.X2D, Z6.T1B.T2C.X1C.X2D,
 Z1.T1C.T2C.X1C.X2D, Z2.T1C.T2C.X1C.X2D, Z3.T1C.T2C.X1C.X2D,
 Z4.T1C.T2C.X1C.X2D, Z5.T1C.T2C.X1C.X2D, Z6.T1C.T2C.X1C.X2D,
 Z1.T1D.T2C.X1C.X2D, Z2.T1D.T2C.X1C.X2D, Z3.T1D.T2C.X1C.X2D,
 Z4.T1D.T2C.X1C.X2D, Z5.T1D.T2C.X1C.X2D, Z6.T1D.T2C.X1C.X2D,
 Z1.T1A.T2D.X1C.X2D, Z2.T1A.T2D.X1C.X2D, Z3.T1A.T2D.X1C.X2D,
 Z4.T1A.T2D.X1C.X2D, Z5.T1A.T2D.X1C.X2D, Z6.T1A.T2D.X1C.X2D,
 Z1.T1B.T2D.X1C.X2D, Z2.T1B.T2D.X1C.X2D, Z3.T1B.T2D.X1C.X2D,
 Z4.T1B.T2D.X1C.X2D, Z5.T1B.T2D.X1C.X2D, Z6.T1B.T2D.X1C.X2D,

10

20

30

40

【 0 4 2 6】

【表 6 - 2 3】

Z1.T1C.T2D.X1C.X2D, Z2.T1C.T2D.X1C.X2D, Z3.T1C.T2D.X1C.X2D,
 Z4.T1C.T2D.X1C.X2D, Z5.T1C.T2D.X1C.X2D, Z6.T1C.T2D.X1C.X2D,
 Z1.T1D.T2D.X1C.X2D, Z2.T1D.T2D.X1C.X2D, Z3.T1D.T2D.X1C.X2D,
 Z4.T1D.T2D.X1C.X2D, Z5.T1D.T2D.X1C.X2D, Z6.T1D.T2D.X1C.X2D,
 Z1.T1A.T2A.X1D.X2D, Z2.T1A.T2A.X1D.X2D, Z3.T1A.T2A.X1D.X2D,
 Z4.T1A.T2A.X1D.X2D, Z5.T1A.T2A.X1D.X2D, Z6.T1A.T2A.X1D.X2D,
 Z1.T1B.T2A.X1D.X2D, Z2.T1B.T2A.X1D.X2D, Z3.T1B.T2A.X1D.X2D,
 Z4.T1B.T2A.X1D.X2D, Z5.T1B.T2A.X1D.X2D, Z6.T1B.T2A.X1D.X2D,
 Z1.T1C.T2A.X1D.X2D, Z2.T1C.T2A.X1D.X2D, Z3.T1C.T2A.X1D.X2D,
 Z4.T1C.T2A.X1D.X2D, Z5.T1C.T2A.X1D.X2D, Z6.T1C.T2A.X1D.X2D,
 Z1.T1D.T2A.X1D.X2D, Z2.T1D.T2A.X1D.X2D, Z3.T1D.T2A.X1D.X2D,
 Z4.T1D.T2A.X1D.X2D, Z5.T1D.T2A.X1D.X2D, Z6.T1D.T2A.X1D.X2D,
 Z1.T1A.T2B.X1D.X2D, Z2.T1A.T2B.X1D.X2D, Z3.T1A.T2B.X1D.X2D,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2D, Z5.T1A.T2B.X1D.X2D, Z6.T1A.T2B.X1D.X2D,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2D, Z2.T1B.T2B.X1D.X2D, Z3.T1B.T2B.X1D.X2D,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2D, Z5.T1B.T2B.X1D.X2D, Z6.T1B.T2B.X1D.X2D,
 Z1.T1C.T2B.X1D.X2D, Z2.T1C.T2B.X1D.X2D, Z3.T1C.T2B.X1D.X2D,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2D, Z5.T1C.T2B.X1D.X2D, Z6.T1C.T2B.X1D.X2D,
 Z1.T1D.T2B.X1D.X2D, Z2.T1D.T2B.X1D.X2D, Z3.T1D.T2B.X1D.X2D,
 Z4.T1D.T2B.X1D.X2D, Z5.T1D.T2B.X1D.X2D, Z6.T1D.T2B.X1D.X2D,
 Z1.T1A.T2C.X1D.X2D, Z2.T1A.T2C.X1D.X2D, Z3.T1A.T2C.X1D.X2D,
 Z4.T1A.T2C.X1D.X2D, Z5.T1A.T2C.X1D.X2D, Z6.T1A.T2C.X1D.X2D,
 Z1.T1B.T2C.X1D.X2D, Z2.T1B.T2C.X1D.X2D, Z3.T1B.T2C.X1D.X2D,
 Z4.T1B.T2C.X1D.X2D, Z5.T1B.T2C.X1D.X2D, Z6.T1B.T2C.X1D.X2D,
 Z1.T1C.T2C.X1D.X2D, Z2.T1C.T2C.X1D.X2D, Z3.T1C.T2C.X1D.X2D,
 Z4.T1C.T2C.X1D.X2D, Z5.T1C.T2C.X1D.X2D, Z6.T1C.T2C.X1D.X2D,

10

20

30

40

【 0 4 2 7】

【表 6 - 2 4】

Z1.T1D.T2C.X1D.X2D, Z2.T1D.T2C.X1D.X2D, Z3.T1D.T2C.X1D.X2D,
 Z4.T1D.T2C.X1D.X2D, Z5.T1D.T2C.X1D.X2D, Z6.T1D.T2C.X1D.X2D,
 Z1.T1A.T2D.X1D.X2D, Z2.T1A.T2D.X1D.X2D, Z3.T1A.T2D.X1D.X2D,
 Z4.T1A.T2D.X1D.X2D, Z5.T1A.T2D.X1D.X2D, Z6.T1A.T2D.X1D.X2D,
 Z1.T1B.T2D.X1D.X2D, Z2.T1B.T2D.X1D.X2D, Z3.T1B.T2D.X1D.X2D,
 Z4.T1B.T2D.X1D.X2D, Z5.T1B.T2D.X1D.X2D, Z6.T1B.T2D.X1D.X2D,
 Z1.T1C.T2D.X1D.X2D, Z2.T1C.T2D.X1D.X2D, Z3.T1C.T2D.X1D.X2D,
 Z4.T1C.T2D.X1D.X2D, Z5.T1C.T2D.X1D.X2D, Z6.T1C.T2D.X1D.X2D,
 Z1.T1D.T2D.X1D.X2D, Z2.T1D.T2D.X1D.X2D, Z3.T1D.T2D.X1D.X2D,
 Z4.T1D.T2D.X1D.X2D, Z5.T1D.T2D.X1D.X2D, Z6.T1D.T2D.X1D.X2D,
 Z1.T1A.T2A.X1E.X2D, Z2.T1A.T2A.X1E.X2D, Z3.T1A.T2A.X1E.X2D,
 Z4.T1A.T2A.X1E.X2D, Z5.T1A.T2A.X1E.X2D, Z6.T1A.T2A.X1E.X2D,
 Z1.T1B.T2A.X1E.X2D, Z2.T1B.T2A.X1E.X2D, Z3.T1B.T2A.X1E.X2D,
 Z4.T1B.T2A.X1E.X2D, Z5.T1B.T2A.X1E.X2D, Z6.T1B.T2A.X1E.X2D,
 Z1.T1C.T2A.X1E.X2D, Z2.T1C.T2A.X1E.X2D, Z3.T1C.T2A.X1E.X2D,
 Z4.T1C.T2A.X1E.X2D, Z5.T1C.T2A.X1E.X2D, Z6.T1C.T2A.X1E.X2D,
 Z1.T1D.T2A.X1E.X2D, Z2.T1D.T2A.X1E.X2D, Z3.T1D.T2A.X1E.X2D,
 Z4.T1D.T2A.X1E.X2D, Z5.T1D.T2A.X1E.X2D, Z6.T1D.T2A.X1E.X2D,
 Z1.T1A.T2B.X1E.X2D, Z2.T1A.T2B.X1E.X2D, Z3.T1A.T2B.X1E.X2D,
 Z4.T1A.T2B.X1E.X2D, Z5.T1A.T2B.X1E.X2D, Z6.T1A.T2B.X1E.X2D,
 Z1.T1B.T2B.X1E.X2D, Z2.T1B.T2B.X1E.X2D, Z3.T1B.T2B.X1E.X2D,
 Z4.T1B.T2B.X1E.X2D, Z5.T1B.T2B.X1E.X2D, Z6.T1B.T2B.X1E.X2D,
 Z1.T1C.T2B.X1E.X2D, Z2.T1C.T2B.X1E.X2D, Z3.T1C.T2B.X1E.X2D,
 Z4.T1C.T2B.X1E.X2D, Z5.T1C.T2B.X1E.X2D, Z6.T1C.T2B.X1E.X2D,
 Z1.T1D.T2B.X1E.X2D, Z2.T1D.T2B.X1E.X2D, Z3.T1D.T2B.X1E.X2D,
 Z4.T1D.T2B.X1E.X2D, Z5.T1D.T2B.X1E.X2D, Z6.T1D.T2B.X1E.X2D,

10

20

30

40

【 0 4 2 8 】

【表 6 - 2 5】

Z1.T1A.T2C.X1E.X2D, Z2.T1A.T2C.X1E.X2D, Z3.T1A.T2C.X1E.X2D,
 Z4.T1A.T2C.X1E.X2D, Z5.T1A.T2C.X1E.X2D, Z6.T1A.T2C.X1E.X2D,
 Z1.T1B.T2C.X1E.X2D, Z2.T1B.T2C.X1E.X2D, Z3.T1B.T2C.X1E.X2D,
 Z4.T1B.T2C.X1E.X2D, Z5.T1B.T2C.X1E.X2D, Z6.T1B.T2C.X1E.X2D,
 Z1.T1C.T2C.X1E.X2D, Z2.T1C.T2C.X1E.X2D, Z3.T1C.T2C.X1E.X2D,
 Z4.T1C.T2C.X1E.X2D, Z5.T1C.T2C.X1E.X2D, Z6.T1C.T2C.X1E.X2D,
 Z1.T1D.T2C.X1E.X2D, Z2.T1D.T2C.X1E.X2D, Z3.T1D.T2C.X1E.X2D,
 Z4.T1D.T2C.X1E.X2D, Z5.T1D.T2C.X1E.X2D, Z6.T1D.T2C.X1E.X2D,
 Z1.T1A.T2D.X1E.X2D, Z2.T1A.T2D.X1E.X2D, Z3.T1A.T2D.X1E.X2D,
 Z4.T1A.T2D.X1E.X2D, Z5.T1A.T2D.X1E.X2D, Z6.T1A.T2D.X1E.X2D,
 Z1.T1B.T2D.X1E.X2D, Z2.T1B.T2D.X1E.X2D, Z3.T1B.T2D.X1E.X2D,
 Z4.T1B.T2D.X1E.X2D, Z5.T1B.T2D.X1E.X2D, Z6.T1B.T2D.X1E.X2D,
 Z1.T1C.T2D.X1E.X2D, Z2.T1C.T2D.X1E.X2D, Z3.T1C.T2D.X1E.X2D,
 Z4.T1C.T2D.X1E.X2D, Z5.T1C.T2D.X1E.X2D, Z6.T1C.T2D.X1E.X2D,
 Z1.T1D.T2D.X1E.X2D, Z2.T1D.T2D.X1E.X2D, Z3.T1D.T2D.X1E.X2D,
 Z4.T1D.T2D.X1E.X2D, Z5.T1D.T2D.X1E.X2D, Z6.T1D.T2D.X1E.X2D,
 Z1.T1A.T2A.X1A.X2E, Z2.T1A.T2A.X1A.X2E, Z3.T1A.T2A.X1A.X2E,
 Z4.T1A.T2A.X1A.X2E, Z5.T1A.T2A.X1A.X2E, Z6.T1A.T2A.X1A.X2E,
 Z1.T1B.T2A.X1A.X2E, Z2.T1B.T2A.X1A.X2E, Z3.T1B.T2A.X1A.X2E,
 Z4.T1B.T2A.X1A.X2E, Z5.T1B.T2A.X1A.X2E, Z6.T1B.T2A.X1A.X2E,
 Z1.T1C.T2A.X1A.X2E, Z2.T1C.T2A.X1A.X2E, Z3.T1C.T2A.X1A.X2E,
 Z4.T1C.T2A.X1A.X2E, Z5.T1C.T2A.X1A.X2E, Z6.T1C.T2A.X1A.X2E,
 Z1.T1D.T2A.X1A.X2E, Z2.T1D.T2A.X1A.X2E, Z3.T1D.T2A.X1A.X2E,
 Z4.T1D.T2A.X1A.X2E, Z5.T1D.T2A.X1A.X2E, Z6.T1D.T2A.X1A.X2E,
 Z1.T1A.T2B.X1A.X2E, Z2.T1A.T2B.X1A.X2E, Z3.T1A.T2B.X1A.X2E,
 Z4.T1A.T2B.X1A.X2E, Z5.T1A.T2B.X1A.X2E, Z6.T1A.T2B.X1A.X2E,

10

20

30

40

【 0 4 2 9】

【表 6 - 2 6】

Z1.T1B.T2B.X1A.X2E, Z2.T1B.T2B.X1A.X2E, Z3.T1B.T2B.X1A.X2E,
 Z4.T1B.T2B.X1A.X2E, Z5.T1B.T2B.X1A.X2E, Z6.T1B.T2B.X1A.X2E,
 Z1.T1C.T2B.X1A.X2E, Z2.T1C.T2B.X1A.X2E, Z3.T1C.T2B.X1A.X2E,
 Z4.T1C.T2B.X1A.X2E, Z5.T1C.T2B.X1A.X2E, Z6.T1C.T2B.X1A.X2E,
 Z1.T1D.T2B.X1A.X2E, Z2.T1D.T2B.X1A.X2E, Z3.T1D.T2B.X1A.X2E,
 Z4.T1D.T2B.X1A.X2E, Z5.T1D.T2B.X1A.X2E, Z6.T1D.T2B.X1A.X2E,
 Z1.T1A.T2C.X1A.X2E, Z2.T1A.T2C.X1A.X2E, Z3.T1A.T2C.X1A.X2E,
 Z4.T1A.T2C.X1A.X2E, Z5.T1A.T2C.X1A.X2E, Z6.T1A.T2C.X1A.X2E,
 Z1.T1B.T2C.X1A.X2E, Z2.T1B.T2C.X1A.X2E, Z3.T1B.T2C.X1A.X2E,
 Z4.T1B.T2C.X1A.X2E, Z5.T1B.T2C.X1A.X2E, Z6.T1B.T2C.X1A.X2E,
 Z1.T1C.T2C.X1A.X2E, Z2.T1C.T2C.X1A.X2E, Z3.T1C.T2C.X1A.X2E,
 Z4.T1C.T2C.X1A.X2E, Z5.T1C.T2C.X1A.X2E, Z6.T1C.T2C.X1A.X2E,
 Z1.T1D.T2C.X1A.X2E, Z2.T1D.T2C.X1A.X2E, Z3.T1D.T2C.X1A.X2E,
 Z4.T1D.T2C.X1A.X2E, Z5.T1D.T2C.X1A.X2E, Z6.T1D.T2C.X1A.X2E,
 Z1.T1A.T2D.X1A.X2E, Z2.T1A.T2D.X1A.X2E, Z3.T1A.T2D.X1A.X2E,
 Z4.T1A.T2D.X1A.X2E, Z5.T1A.T2D.X1A.X2E, Z6.T1A.T2D.X1A.X2E,
 Z1.T1B.T2D.X1A.X2E, Z2.T1B.T2D.X1A.X2E, Z3.T1B.T2D.X1A.X2E,
 Z4.T1B.T2D.X1A.X2E, Z5.T1B.T2D.X1A.X2E, Z6.T1B.T2D.X1A.X2E,
 Z1.T1C.T2D.X1A.X2E, Z2.T1C.T2D.X1A.X2E, Z3.T1C.T2D.X1A.X2E,
 Z4.T1C.T2D.X1A.X2E, Z5.T1C.T2D.X1A.X2E, Z6.T1C.T2D.X1A.X2E,
 Z1.T1D.T2D.X1A.X2E, Z2.T1D.T2D.X1A.X2E, Z3.T1D.T2D.X1A.X2E,
 Z4.T1D.T2D.X1A.X2E, Z5.T1D.T2D.X1A.X2E, Z6.T1D.T2D.X1A.X2E,
 Z1.T1A.T2A.X1B.X2E, Z2.T1A.T2A.X1B.X2E, Z3.T1A.T2A.X1B.X2E,
 Z4.T1A.T2A.X1B.X2E, Z5.T1A.T2A.X1B.X2E, Z6.T1A.T2A.X1B.X2E,
 Z1.T1B.T2A.X1B.X2E, Z2.T1B.T2A.X1B.X2E, Z3.T1B.T2A.X1B.X2E,
 Z4.T1B.T2A.X1B.X2E, Z5.T1B.T2A.X1B.X2E, Z6.T1B.T2A.X1B.X2E,

10

20

30

40

【 0 4 3 0】

【表 6 - 2 7】

Z1.T1C.T2A.X1B.X2E, Z2.T1C.T2A.X1B.X2E, Z3.T1C.T2A.X1B.X2E, Z4.T1C.T2A.X1B.X2E, Z5.T1C.T2A.X1B.X2E, Z6.T1C.T2A.X1B.X2E, Z1.T1D.T2A.X1B.X2E, Z2.T1D.T2A.X1B.X2E, Z3.T1D.T2A.X1B.X2E, Z4.T1D.T2A.X1B.X2E, Z5.T1D.T2A.X1B.X2E, Z6.T1D.T2A.X1B.X2E, Z1.T1A.T2B.X1B.X2E, Z2.T1A.T2B.X1B.X2E, Z3.T1A.T2B.X1B.X2E, Z4.T1A.T2B.X1B.X2E, Z5.T1A.T2B.X1B.X2E, Z6.T1A.T2B.X1B.X2E,	10
Z1.T1B.T2B.X1B.X2E, Z2.T1B.T2B.X1B.X2E, Z3.T1B.T2B.X1B.X2E, Z4.T1B.T2B.X1B.X2E, Z5.T1B.T2B.X1B.X2E, Z6.T1B.T2B.X1B.X2E, Z1.T1C.T2B.X1B.X2E, Z2.T1C.T2B.X1B.X2E, Z3.T1C.T2B.X1B.X2E, Z4.T1C.T2B.X1B.X2E, Z5.T1C.T2B.X1B.X2E, Z6.T1C.T2B.X1B.X2E, Z1.T1D.T2B.X1B.X2E, Z2.T1D.T2B.X1B.X2E, Z3.T1D.T2B.X1B.X2E, Z4.T1D.T2B.X1B.X2E, Z5.T1D.T2B.X1B.X2E, Z6.T1D.T2B.X1B.X2E,	20
Z1.T1A.T2C.X1B.X2E, Z2.T1A.T2C.X1B.X2E, Z3.T1A.T2C.X1B.X2E, Z4.T1A.T2C.X1B.X2E, Z5.T1A.T2C.X1B.X2E, Z6.T1A.T2C.X1B.X2E, Z1.T1B.T2C.X1B.X2E, Z2.T1B.T2C.X1B.X2E, Z3.T1B.T2C.X1B.X2E, Z4.T1B.T2C.X1B.X2E, Z5.T1B.T2C.X1B.X2E, Z6.T1B.T2C.X1B.X2E, Z1.T1C.T2C.X1B.X2E, Z2.T1C.T2C.X1B.X2E, Z3.T1C.T2C.X1B.X2E, Z4.T1C.T2C.X1B.X2E, Z5.T1C.T2C.X1B.X2E, Z6.T1C.T2C.X1B.X2E, Z1.T1D.T2C.X1B.X2E, Z2.T1D.T2C.X1B.X2E, Z3.T1D.T2C.X1B.X2E, Z4.T1D.T2C.X1B.X2E, Z5.T1D.T2C.X1B.X2E, Z6.T1D.T2C.X1B.X2E,	30
Z1.T1A.T2D.X1B.X2E, Z2.T1A.T2D.X1B.X2E, Z3.T1A.T2D.X1B.X2E, Z4.T1A.T2D.X1B.X2E, Z5.T1A.T2D.X1B.X2E, Z6.T1A.T2D.X1B.X2E, Z1.T1B.T2D.X1B.X2E, Z2.T1B.T2D.X1B.X2E, Z3.T1B.T2D.X1B.X2E, Z4.T1B.T2D.X1B.X2E, Z5.T1B.T2D.X1B.X2E, Z6.T1B.T2D.X1B.X2E, Z1.T1C.T2D.X1B.X2E, Z2.T1C.T2D.X1B.X2E, Z3.T1C.T2D.X1B.X2E, Z4.T1C.T2D.X1B.X2E, Z5.T1C.T2D.X1B.X2E, Z6.T1C.T2D.X1B.X2E,	40

【 0 4 3 1】

【表 6 - 2 8】

Z1.T1D.T2D.X1B.X2E, Z2.T1D.T2D.X1B.X2E, Z3.T1D.T2D.X1B.X2E,
 Z4.T1D.T2D.X1B.X2E, Z5.T1D.T2D.X1B.X2E, Z6.T1D.T2D.X1B.X2E,
 Z1.T1A.T2A.X1C.X2E, Z2.T1A.T2A.X1C.X2E, Z3.T1A.T2A.X1C.X2E,
 Z4.T1A.T2A.X1C.X2E, Z5.T1A.T2A.X1C.X2E, Z6.T1A.T2A.X1C.X2E,
 Z1.T1B.T2A.X1C.X2E, Z2.T1B.T2A.X1C.X2E, Z3.T1B.T2A.X1C.X2E,
 Z4.T1B.T2A.X1C.X2E, Z5.T1B.T2A.X1C.X2E, Z6.T1B.T2A.X1C.X2E,
 Z1.T1C.T2A.X1C.X2E, Z2.T1C.T2A.X1C.X2E, Z3.T1C.T2A.X1C.X2E,
 Z4.T1C.T2A.X1C.X2E, Z5.T1C.T2A.X1C.X2E, Z6.T1C.T2A.X1C.X2E,
 Z1.T1D.T2A.X1C.X2E, Z2.T1D.T2A.X1C.X2E, Z3.T1D.T2A.X1C.X2E,
 Z4.T1D.T2A.X1C.X2E, Z5.T1D.T2A.X1C.X2E, Z6.T1D.T2A.X1C.X2E,
 Z1.T1A.T2B.X1C.X2E, Z2.T1A.T2B.X1C.X2E, Z3.T1A.T2B.X1C.X2E,
 Z4.T1A.T2B.X1C.X2E, Z5.T1A.T2B.X1C.X2E, Z6.T1A.T2B.X1C.X2E,
 Z1.T1B.T2B.X1C.X2E, Z2.T1B.T2B.X1C.X2E, Z3.T1B.T2B.X1C.X2E,
 Z4.T1B.T2B.X1C.X2E, Z5.T1B.T2B.X1C.X2E, Z6.T1B.T2B.X1C.X2E,
 Z1.T1C.T2B.X1C.X2E, Z2.T1C.T2B.X1C.X2E, Z3.T1C.T2B.X1C.X2E,
 Z4.T1C.T2B.X1C.X2E, Z5.T1C.T2B.X1C.X2E, Z6.T1C.T2B.X1C.X2E,
 Z1.T1D.T2B.X1C.X2E, Z2.T1D.T2B.X1C.X2E, Z3.T1D.T2B.X1C.X2E,
 Z4.T1D.T2B.X1C.X2E, Z5.T1D.T2B.X1C.X2E, Z6.T1D.T2B.X1C.X2E,
 Z1.T1A.T2C.X1C.X2E, Z2.T1A.T2C.X1C.X2E, Z3.T1A.T2C.X1C.X2E,
 Z4.T1A.T2C.X1C.X2E, Z5.T1A.T2C.X1C.X2E, Z6.T1A.T2C.X1C.X2E,
 Z1.T1B.T2C.X1C.X2E, Z2.T1B.T2C.X1C.X2E, Z3.T1B.T2C.X1C.X2E,
 Z4.T1B.T2C.X1C.X2E, Z5.T1B.T2C.X1C.X2E, Z6.T1B.T2C.X1C.X2E,
 Z1.T1C.T2C.X1C.X2E, Z2.T1C.T2C.X1C.X2E, Z3.T1C.T2C.X1C.X2E,
 Z4.T1C.T2C.X1C.X2E, Z5.T1C.T2C.X1C.X2E, Z6.T1C.T2C.X1C.X2E,
 Z1.T1D.T2C.X1C.X2E, Z2.T1D.T2C.X1C.X2E, Z3.T1D.T2C.X1C.X2E,
 Z4.T1D.T2C.X1C.X2E, Z5.T1D.T2C.X1C.X2E, Z6.T1D.T2C.X1C.X2E,

10

20

30

40

【 0 4 3 2 】

【表 6 - 2 9】

Z1.T1A.T2D.X1C.X2E, Z2.T1A.T2D.X1C.X2E, Z3.T1A.T2D.X1C.X2E,
 Z4.T1A.T2D.X1C.X2E, Z5.T1A.T2D.X1C.X2E, Z6.T1A.T2D.X1C.X2E,
 Z1.T1B.T2D.X1C.X2E, Z2.T1B.T2D.X1C.X2E, Z3.T1B.T2D.X1C.X2E,
 Z4.T1B.T2D.X1C.X2E, Z5.T1B.T2D.X1C.X2E, Z6.T1B.T2D.X1C.X2E,
 Z1.T1C.T2D.X1C.X2E, Z2.T1C.T2D.X1C.X2E, Z3.T1C.T2D.X1C.X2E,
 Z4.T1C.T2D.X1C.X2E, Z5.T1C.T2D.X1C.X2E, Z6.T1C.T2D.X1C.X2E,
 Z1.T1D.T2D.X1C.X2E, Z2.T1D.T2D.X1C.X2E, Z3.T1D.T2D.X1C.X2E,
 Z4.T1D.T2D.X1C.X2E, Z5.T1D.T2D.X1C.X2E, Z6.T1D.T2D.X1C.X2E,
 Z1.T1A.T2A.X1D.X2E, Z2.T1A.T2A.X1D.X2E, Z3.T1A.T2A.X1D.X2E,
 Z4.T1A.T2A.X1D.X2E, Z5.T1A.T2A.X1D.X2E, Z6.T1A.T2A.X1D.X2E,
 Z1.T1B.T2A.X1D.X2E, Z2.T1B.T2A.X1D.X2E, Z3.T1B.T2A.X1D.X2E,
 Z4.T1B.T2A.X1D.X2E, Z5.T1B.T2A.X1D.X2E, Z6.T1B.T2A.X1D.X2E,
 Z1.T1C.T2A.X1D.X2E, Z2.T1C.T2A.X1D.X2E, Z3.T1C.T2A.X1D.X2E,
 Z4.T1C.T2A.X1D.X2E, Z5.T1C.T2A.X1D.X2E, Z6.T1C.T2A.X1D.X2E,
 Z1.T1D.T2A.X1D.X2E, Z2.T1D.T2A.X1D.X2E, Z3.T1D.T2A.X1D.X2E,
 Z4.T1D.T2A.X1D.X2E, Z5.T1D.T2A.X1D.X2E, Z6.T1D.T2A.X1D.X2E,
 Z1.T1A.T2B.X1D.X2E, Z2.T1A.T2B.X1D.X2E, Z3.T1A.T2B.X1D.X2E,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2E, Z5.T1A.T2B.X1D.X2E, Z6.T1A.T2B.X1D.X2E,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2E, Z2.T1B.T2B.X1D.X2E, Z3.T1B.T2B.X1D.X2E,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2E, Z5.T1B.T2B.X1D.X2E, Z6.T1B.T2B.X1D.X2E,
 Z1.T1C.T2B.X1D.X2E, Z2.T1C.T2B.X1D.X2E, Z3.T1C.T2B.X1D.X2E,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2E, Z5.T1C.T2B.X1D.X2E, Z6.T1C.T2B.X1D.X2E,
 Z1.T1D.T2B.X1D.X2E, Z2.T1D.T2B.X1D.X2E, Z3.T1D.T2B.X1D.X2E,
 Z4.T1D.T2B.X1D.X2E, Z5.T1D.T2B.X1D.X2E, Z6.T1D.T2B.X1D.X2E,
 Z1.T1A.T2C.X1D.X2E, Z2.T1A.T2C.X1D.X2E, Z3.T1A.T2C.X1D.X2E,
 Z4.T1A.T2C.X1D.X2E, Z5.T1A.T2C.X1D.X2E, Z6.T1A.T2C.X1D.X2E,

10

20

30

40

【 0 4 3 3】

【表 6 - 3 0】

Z1.T1B.T2C.X1D.X2E, Z2.T1B.T2C.X1D.X2E, Z3.T1B.T2C.X1D.X2E,
 Z4.T1B.T2C.X1D.X2E, Z5.T1B.T2C.X1D.X2E, Z6.T1B.T2C.X1D.X2E,
 Z1.T1C.T2C.X1D.X2E, Z2.T1C.T2C.X1D.X2E, Z3.T1C.T2C.X1D.X2E,
 Z4.T1C.T2C.X1D.X2E, Z5.T1C.T2C.X1D.X2E, Z6.T1C.T2C.X1D.X2E,
 Z1.T1D.T2C.X1D.X2E, Z2.T1D.T2C.X1D.X2E, Z3.T1D.T2C.X1D.X2E,
 Z4.T1D.T2C.X1D.X2E, Z5.T1D.T2C.X1D.X2E, Z6.T1D.T2C.X1D.X2E,
 Z1.T1A.T2D.X1D.X2E, Z2.T1A.T2D.X1D.X2E, Z3.T1A.T2D.X1D.X2E,
 Z4.T1A.T2D.X1D.X2E, Z5.T1A.T2D.X1D.X2E, Z6.T1A.T2D.X1D.X2E,
 Z1.T1B.T2D.X1D.X2E, Z2.T1B.T2D.X1D.X2E, Z3.T1B.T2D.X1D.X2E,
 Z4.T1B.T2D.X1D.X2E, Z5.T1B.T2D.X1D.X2E, Z6.T1B.T2D.X1D.X2E,
 Z1.T1C.T2D.X1D.X2E, Z2.T1C.T2D.X1D.X2E, Z3.T1C.T2D.X1D.X2E,
 Z4.T1C.T2D.X1D.X2E, Z5.T1C.T2D.X1D.X2E, Z6.T1C.T2D.X1D.X2E,
 Z1.T1D.T2D.X1D.X2E, Z2.T1D.T2D.X1D.X2E, Z3.T1D.T2D.X1D.X2E,
 Z4.T1D.T2D.X1D.X2E, Z5.T1D.T2D.X1D.X2E, Z6.T1D.T2D.X1D.X2E,
 Z1.T1A.T2A.X1E.X2E, Z2.T1A.T2A.X1E.X2E, Z3.T1A.T2A.X1E.X2E,
 Z4.T1A.T2A.X1E.X2E, Z5.T1A.T2A.X1E.X2E, Z6.T1A.T2A.X1E.X2E,
 Z1.T1B.T2A.X1E.X2E, Z2.T1B.T2A.X1E.X2E, Z3.T1B.T2A.X1E.X2E,
 Z4.T1B.T2A.X1E.X2E, Z5.T1B.T2A.X1E.X2E, Z6.T1B.T2A.X1E.X2E,
 Z1.T1C.T2A.X1E.X2E, Z2.T1C.T2A.X1E.X2E, Z3.T1C.T2A.X1E.X2E,
 Z4.T1C.T2A.X1E.X2E, Z5.T1C.T2A.X1E.X2E, Z6.T1C.T2A.X1E.X2E,
 Z1.T1D.T2A.X1E.X2E, Z2.T1D.T2A.X1E.X2E, Z3.T1D.T2A.X1E.X2E,
 Z4.T1D.T2A.X1E.X2E, Z5.T1D.T2A.X1E.X2E, Z6.T1D.T2A.X1E.X2E,
 Z1.T1A.T2B.X1E.X2E, Z2.T1A.T2B.X1E.X2E, Z3.T1A.T2B.X1E.X2E,
 Z4.T1A.T2B.X1E.X2E, Z5.T1A.T2B.X1E.X2E, Z6.T1A.T2B.X1E.X2E,
 Z1.T1B.T2B.X1E.X2E, Z2.T1B.T2B.X1E.X2E, Z3.T1B.T2B.X1E.X2E,
 Z4.T1B.T2B.X1E.X2E, Z5.T1B.T2B.X1E.X2E, Z6.T1B.T2B.X1E.X2E,

10

20

30

40

【 0 4 3 4】

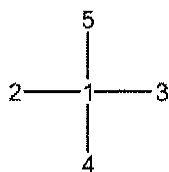
【表 6 - 3 1】

Z1.T1C.T2B.X1E.X2E, Z2.T1C.T2B.X1E.X2E, Z3.T1C.T2B.X1E.X2E, Z4.T1C.T2B.X1E.X2E, Z5.T1C.T2B.X1E.X2E, Z6.T1C.T2B.X1E.X2E, Z1.T1D.T2B.X1E.X2E, Z2.T1D.T2B.X1E.X2E, Z3.T1D.T2B.X1E.X2E, Z4.T1D.T2B.X1E.X2E, Z5.T1D.T2B.X1E.X2E, Z6.T1D.T2B.X1E.X2E, Z1.T1A.T2C.X1E.X2E, Z2.T1A.T2C.X1E.X2E, Z3.T1A.T2C.X1E.X2E, Z4.T1A.T2C.X1E.X2E, Z5.T1A.T2C.X1E.X2E, Z6.T1A.T2C.X1E.X2E,	10
Z1.T1B.T2C.X1E.X2E, Z2.T1B.T2C.X1E.X2E, Z3.T1B.T2C.X1E.X2E, Z4.T1B.T2C.X1E.X2E, Z5.T1B.T2C.X1E.X2E, Z6.T1B.T2C.X1E.X2E, Z1.T1C.T2C.X1E.X2E, Z2.T1C.T2C.X1E.X2E, Z3.T1C.T2C.X1E.X2E, Z4.T1C.T2C.X1E.X2E, Z5.T1C.T2C.X1E.X2E, Z6.T1C.T2C.X1E.X2E, Z1.T1D.T2C.X1E.X2E, Z2.T1D.T2C.X1E.X2E, Z3.T1D.T2C.X1E.X2E, Z4.T1D.T2C.X1E.X2E, Z5.T1D.T2C.X1E.X2E, Z6.T1D.T2C.X1E.X2E,	20
Z1.T1A.T2D.X1E.X2E, Z2.T1A.T2D.X1E.X2E, Z3.T1A.T2D.X1E.X2E, Z4.T1A.T2D.X1E.X2E, Z5.T1A.T2D.X1E.X2E, Z6.T1A.T2D.X1E.X2E, Z1.T1B.T2D.X1E.X2E, Z2.T1B.T2D.X1E.X2E, Z3.T1B.T2D.X1E.X2E, Z4.T1B.T2D.X1E.X2E, Z5.T1B.T2D.X1E.X2E, Z6.T1B.T2D.X1E.X2E, Z1.T1C.T2D.X1E.X2E, Z2.T1C.T2D.X1E.X2E, Z3.T1C.T2D.X1E.X2E, Z4.T1C.T2D.X1E.X2E, Z5.T1C.T2D.X1E.X2E, Z6.T1C.T2D.X1E.X2E, Z1.T1D.T2D.X1E.X2E, Z2.T1D.T2D.X1E.X2E, Z3.T1D.T2D.X1E.X2E, Z4.T1D.T2D.X1E.X2E, Z5.T1D.T2D.X1E.X2E,および Z6.T1D.T2D.X1E.X2E.	30

更に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 I I (下記) :

【 0 4 3 5】

【化 6 2】

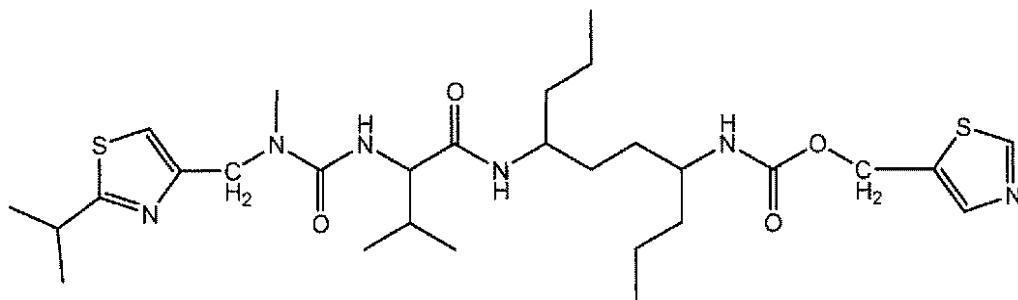


式III

の化合物として表フォーマット (表 1 2) において下記の通り命名し、ここで 1、2、3、4 及び 5 は以下の表 7 ~ 1 1 において定義するとおりである。各化合物は、以下の系統的配列: 1. 2. 3. 4. 5 を用いて各構造部分を表す「コード」を組み合わせることにより表形態において標記することができる。即ち、例えば、1 a. 2 a. 3 a. 4 a. 5 a は以下の構造:

【 0 4 3 6】

【化 6 3】



10

を示す。

【 0 4 3 7】

【表 7 - 1】

表7:「1」の構造

コード	「1」の構造
1a	
1b	
1c	
1d	

20

30

【 0 4 3 8】

【表 7 - 2】

コード	「1」の構造
1e	
1f	
1g	
1h	
1i	
1j	
1k	

【 0 4 3 9 】

【表 7 - 3】

コード	「1」の構造
1l	
1m	
1n	
1o	
1p	
1q	

【 0 4 4 0 】

10

20

30

40

【表 7-4】

コード	「1」の構造
1r	<chem>CC(CCN)CC(C)C(CN1CC1)C(=O)O</chem>
1s	<chem>CC(CCN)CC(C1CC1)C(CN)C(=O)O</chem>
1t	<chem>CC(CCN)CC(C1CC1)C(CNCC)C(=O)O</chem>
1u	<chem>CC(CCN)CC(C1CC1)C(C1CC1)C(=O)O</chem>

【 0 4 4 1 】

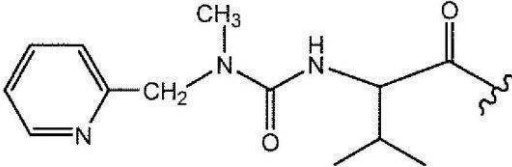
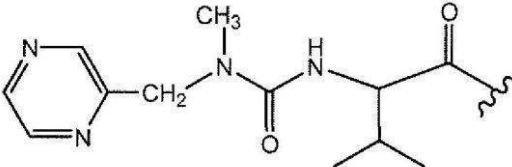
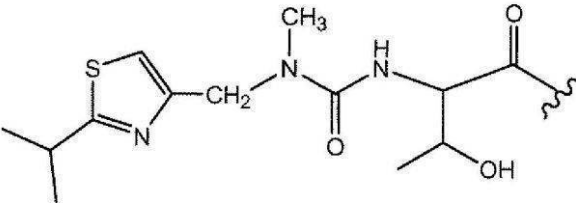
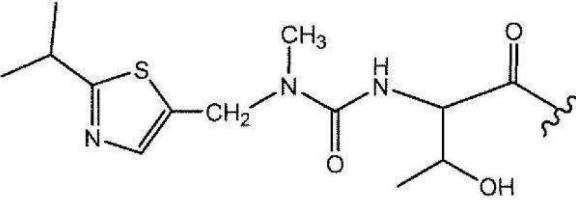
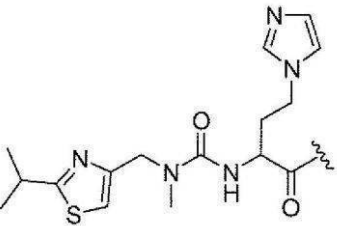
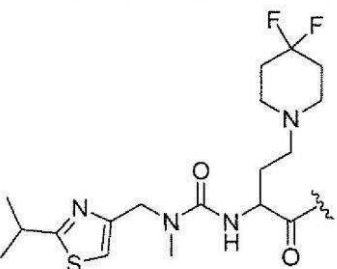
【表 8-1】

表8:「2」の構造

コード	「2」の構造
2a	
2b	

【 0 4 4 2 】

【表 8 - 2】

コード	「2」の構造
2c	
2d	
2e	
2f	
2g	
2h	

10

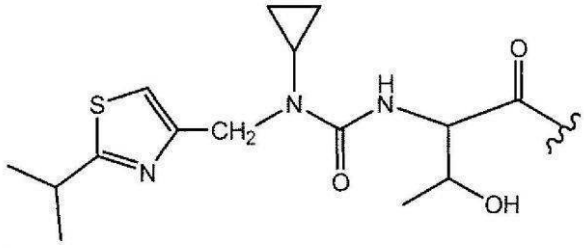
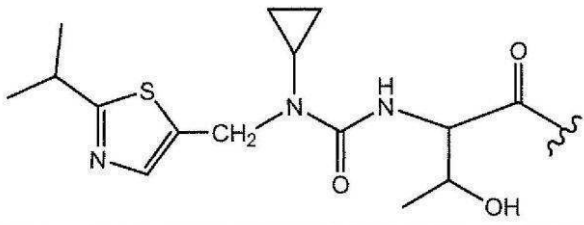
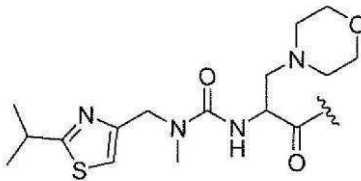
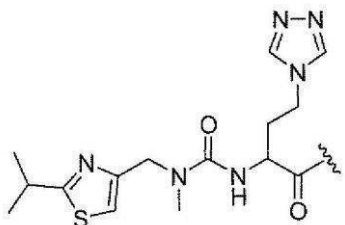
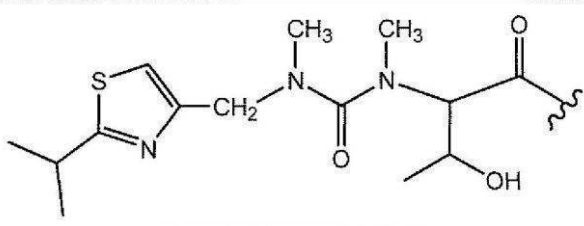
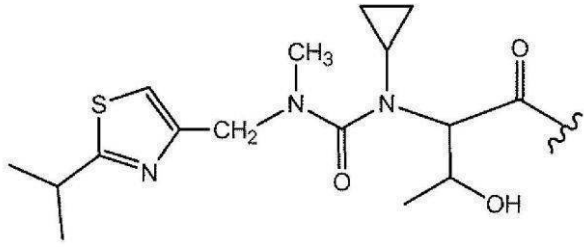
20

30

40

【 0 4 4 3 】

【表 8 - 3】

コード	「2」の構造
2i	
2j	
2k	
2l	
2m	
2n	

【 0 4 4 4 】

10

20

30

40

【表 8 - 4】

コード	「2」の構造
2o	
2p	
2q	
2r	
2s	
2t	

【 0 4 4 5】

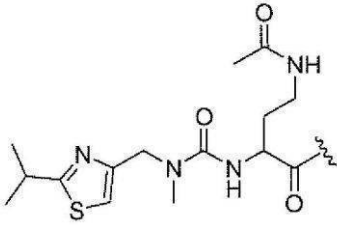
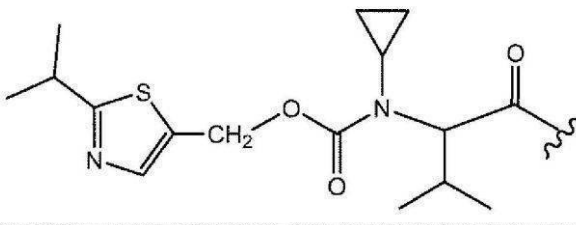
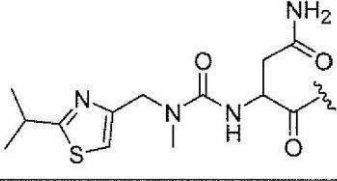
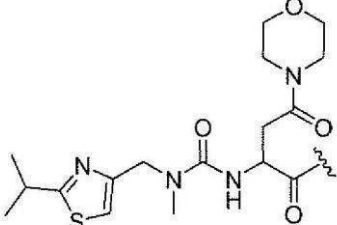
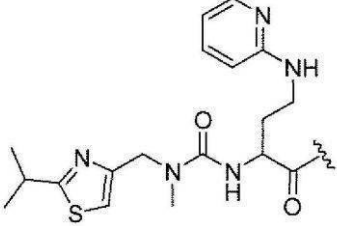
10

20

30

40

【表 8 - 5】

コード	「2」の構造
2u	
2v	
2w	
2x	
2y	

【 0 4 4 6 】

【表 9 - 1】

表9:「3」の構造

コード	「3」の構造
3a	-O-CH ₂ -(5-チアゾリル)
3b	-O-CH ₂ -(3-ピリジル)

【 0 4 4 7 】

【表 9 - 2】

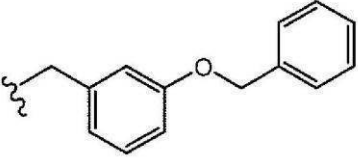
コード	「3」の構造
3c	-NH-CH ₂ -(5-チアゾリル)
3d	-NH-CH ₂ -(3-ピリジル)
3e	-N(CH ₃)-CH ₂ -(5-チアゾリル)
3f	-N(CH ₃)-CH ₂ -(3-ピリジル)
3g	-N(CH ₃)-(5-チアゾリル)
3h	-N(CH ₃)-(3-ピリジル)

10

【 0 4 4 8 】

【表 1 0 - 1】

表10:「4」の構造

コード	「4」の構造
4a	n-プロピル
4b	i-ブチル
4c	-CH ₂ -シクロヘキシル
4d	-CH ₂ -フェニル
4e	-CH ₂ -(4-メトキシフェニル)
4f	-CH ₂ -(3-フルオロフェニル)
4g	-CH ₂ -(4-ピリジル)
4h	-CH ₂ -(3-ピリジル)
4i	-CH ₂ -(2-ピリジル)
4j	-CH ₂ CH ₂ -(4-モルホリニル)
4k	

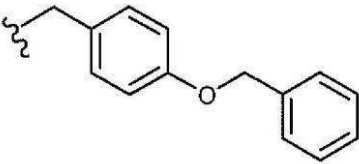
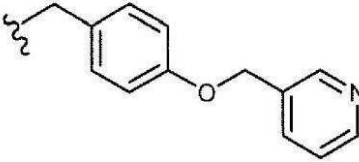
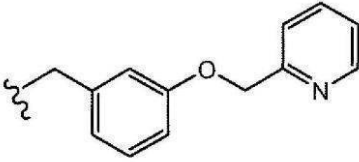
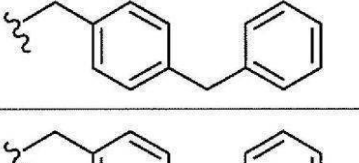
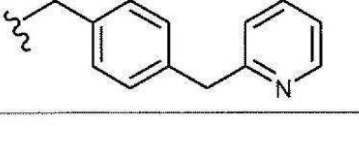
20

30

40

【 0 4 4 9 】

【表 10-2】

コード	「4」の構造
4l	
4m	
4n	
4o	
4p	

【0450】

【表 11-1】

表11:「5」の構造

コード	「5」の構造
5a	n-プロピル
5b	i-ブチル
5c	-CH ₂ -シクロヘキシル
5d	-CH ₂ -フェニル
5e	-CH ₂ -(4-メトキシフェニル)
5f	-CH ₂ -(3-フルオロフェニル)
5g	-CH ₂ -(4-ピリジル)
5h	-CH ₂ -(3-ピリジル)

【0451】

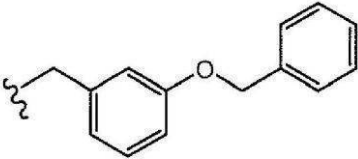
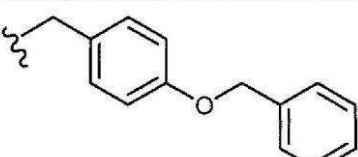
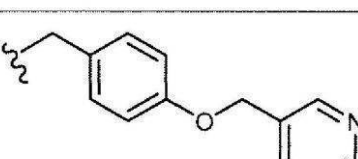
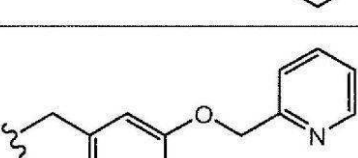
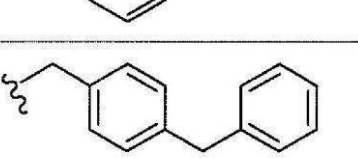
10

20

30

40

【表 1 1 - 2】

コード	「5」の構造
5i	-CH ₂ -(2-ピリジル)
5j	-CH ₂ CH ₂ -(4-ホルホルニル)
5k	
5l	
5m	
5n	
5o	

【 0 4 5 2】

【表 1 2 - 1】

表12: 式IIの化合物構造のリスト

1a.2a.3a.4a.5a., 1b.2a.3a.4a.5a., 1f.2a.3a.4a.5a., 1h.2a.3a.4a.5a., 1j.2a.3a.4a.5a.,
 1p.2a.3a.4a.5a., 1a.2b.3a.4a.5a., 1b.2b.3a.4a.5a., 1f.2b.3a.4a.5a., 1h.2b.3a.4a.5a.,
 1j.2b.3a.4a.5a., 1p.2b.3a.4a.5a., 1a.2e.3a.4a.5a., 1b.2e.3a.4a.5a., 1f.2e.3a.4a.5a.,
 1h.2e.3a.4a.5a., 1j.2e.3a.4a.5a., 1p.2e.3a.4a.5a., 1a.2f.3a.4a.5a., 1b.2f.3a.4a.5a.,
 1f.2f.3a.4a.5a., 1h.2f.3a.4a.5a., 1j.2f.3a.4a.5a., 1p.2f.3a.4a.5a., 1a.2i.3a.4a.5a.,
 1b.2i.3a.4a.5a., 1f.2i.3a.4a.5a., 1h.2i.3a.4a.5a., 1j.2i.3a.4a.5a., 1p.2i.3a.4a.5a.,
 1a.2m.3a.4a.5a., 1b.2m.3a.4a.5a., 1f.2m.3a.4a.5a., 1h.2m.3a.4a.5a., 1j.2m.3a.4a.5a.,
 1p.2m.3a.4a.5a., 1a.2o.3a.4a.5a., 1b.2o.3a.4a.5a., 1f.2o.3a.4a.5a., 1h.2o.3a.4a.5a.,
 1j.2o.3a.4a.5a., 1p.2o.3a.4a.5a., 1a.2u.3a.4a.5a., 1b.2u.3a.4a.5a., 1f.2u.3a.4a.5a.,
 1h.2u.3a.4a.5a., 1j.2u.3a.4a.5a., 1p.2u.3a.4a.5a., 1a.2y.3a.4a.5a., 1b.2y.3a.4a.5a.,

【 0 4 5 3】

[illegible]

【 0 4 5 4 】

[illegible]

【 0 4 5 5 】

[illegible]

【 0 4 5 6 】

[illegible]

【 0 4 5 7 】

[illegible]

【 0 4 5 8 】

[illegible]

【 0 4 5 9 】

[illegible]

【 0 4 6 0 】

[illegible]

【 0 4 6 1 】

[illegible]

【 0 4 6 2 】

[illegible]

【 0 4 6 3 】

[illegible]

【 0 4 6 4 】

[illegible]

【 0 4 6 5 】

[illegible]

【 0 4 6 6 】

[illegible]

【 0 4 6 7 】

[illegible]

【 0 4 6 8 】

[illegible]

【 0 4 6 9 】

[illegible]

【 0 4 7 0 】

[illegible]

【 0 4 7 1 】

【表 1 2 - 2 0】

1b.2e.3b.4i.5f., 1f.2e.3b.4i.5f., 1h.2e.3b.4i.5f., 1j.2e.3b.4i.5f., 1p.2e.3b.4i.5f.,
 1a.2f.3b.4i.5f., 1b.2f.3b.4i.5f., 1f.2f.3b.4i.5f., 1h.2f.3b.4i.5f., 1j.2f.3b.4i.5f.,
 1p.2f.3b.4i.5f., 1a.2i.3b.4i.5f., 1b.2i.3b.4i.5f., 1f.2i.3b.4i.5f., 1h.2i.3b.4i.5f.,
 1j.2i.3b.4i.5f., 1p.2i.3b.4i.5f., 1a.2m.3b.4i.5f., 1b.2m.3b.4i.5f., 1f.2m.3b.4i.5f.,
 1h.2m.3b.4i.5f., 1j.2m.3b.4i.5f., 1p.2m.3b.4i.5f., 1a.2o.3b.4i.5f., 1b.2o.3b.4i.5f.,
 1f.2o.3b.4i.5f., 1h.2o.3b.4i.5f., 1j.2o.3b.4i.5f., 1p.2o.3b.4i.5f., 1a.2u.3b.4i.5f.,
 1b.2u.3b.4i.5f., 1f.2u.3b.4i.5f., 1h.2u.3b.4i.5f., 1j.2u.3b.4i.5f., 1p.2u.3b.4i.5f.,
 1a.2y.3b.4i.5f., 1b.2y.3b.4i.5f., 1f.2y.3b.4i.5f., 1h.2y.3b.4i.5f., 1j.2y.3b.4i.5f.,
 1p.2y.3b.4i.5f., 1a.2a.3e.4i.5f., 1b.2a.3e.4i.5f., 1f.2a.3e.4i.5f., 1h.2a.3e.4i.5f.,
 1j.2a.3e.4i.5f., 1p.2a.3e.4i.5f., 1a.2b.3e.4i.5f., 1b.2b.3e.4i.5f., 1f.2b.3e.4i.5f.,
 1h.2b.3e.4i.5f., 1j.2b.3e.4i.5f., 1p.2b.3e.4i.5f., 1a.2e.3e.4i.5f., 1b.2e.3e.4i.5f.,
 1f.2e.3e.4i.5f., 1h.2e.3e.4i.5f., 1j.2e.3e.4i.5f., 1p.2e.3e.4i.5f., 1a.2f.3e.4i.5f.,
 1b.2f.3e.4i.5f., 1f.2f.3e.4i.5f., 1h.2f.3e.4i.5f., 1j.2f.3e.4i.5f., 1p.2f.3e.4i.5f.,
 1a.2i.3e.4i.5f., 1b.2i.3e.4i.5f., 1f.2i.3e.4i.5f., 1h.2i.3e.4i.5f., 1j.2i.3e.4i.5f., 1p.2i.3e.4i.5f.,
 1a.2m.3e.4i.5f., 1b.2m.3e.4i.5f., 1f.2m.3e.4i.5f., 1h.2m.3e.4i.5f., 1j.2m.3e.4i.5f.,
 1p.2m.3e.4i.5f., 1a.2o.3e.4i.5f., 1b.2o.3e.4i.5f., 1f.2o.3e.4i.5f., 1h.2o.3e.4i.5f.,
 1j.2o.3e.4i.5f., 1p.2o.3e.4i.5f., 1a.2u.3e.4i.5f., 1b.2u.3e.4i.5f., 1f.2u.3e.4i.5f.,
 1h.2u.3e.4i.5f., 1j.2u.3e.4i.5f., 1p.2u.3e.4i.5f., 1a.2y.3e.4i.5f., 1b.2y.3e.4i.5f.,
 1f.2y.3e.4i.5f., 1h.2y.3e.4i.5f., 1j.2y.3e.4i.5f., 1p.2y.3e.4i.5f., 1a.2a.3g.4i.5f.,
 1b.2a.3g.4i.5f., 1f.2a.3g.4i.5f., 1h.2a.3g.4i.5f., 1j.2a.3g.4i.5f., 1p.2a.3g.4i.5f.,
 1a.2b.3g.4i.5f., 1b.2b.3g.4i.5f., 1f.2b.3g.4i.5f., 1h.2b.3g.4i.5f., 1j.2b.3g.4i.5f.,
 1p.2b.3g.4i.5f., 1a.2e.3g.4i.5f., 1b.2e.3g.4i.5f., 1f.2e.3g.4i.5f., 1h.2e.3g.4i.5f.,
 1j.2e.3g.4i.5f., 1p.2e.3g.4i.5f., 1a.2f.3g.4i.5f., 1b.2f.3g.4i.5f., 1f.2f.3g.4i.5f.,
 1h.2f.3g.4i.5f., 1j.2f.3g.4i.5f., 1p.2f.3g.4i.5f., 1a.2i.3g.4i.5f., 1b.2i.3g.4i.5f.,
 1f.2i.3g.4i.5f., 1h.2i.3g.4i.5f., 1j.2i.3g.4i.5f., 1p.2i.3g.4i.5f., 1a.2m.3g.4i.5f.,
 1b.2m.3g.4i.5f., 1f.2m.3g.4i.5f., 1h.2m.3g.4i.5f., 1j.2m.3g.4i.5f., 1p.2m.3g.4i.5f.,
 1a.2o.3g.4i.5f., 1b.2o.3g.4i.5f., 1f.2o.3g.4i.5f., 1h.2o.3g.4i.5f., 1j.2o.3g.4i.5f.,
 1p.2o.3g.4i.5f., 1a.2u.3g.4i.5f., 1b.2u.3g.4i.5f., 1f.2u.3g.4i.5f., 1h.2u.3g.4i.5f.,
 1j.2u.3g.4i.5f., 1p.2u.3g.4i.5f., 1a.2y.3g.4i.5f., 1b.2y.3g.4i.5f., 1f.2y.3g.4i.5f.,
 1h.2y.3g.4i.5f., 1j.2y.3g.4i.5f., 1p.2y.3g.4i.5f., 1a.2a.3a.4a.5g., 1b.2a.3a.4a.5g.,
 1f.2a.3a.4a.5g., 1h.2a.3a.4a.5g., 1j.2a.3a.4a.5g., 1p.2a.3a.4a.5g., 1a.2b.3a.4a.5g.,
 1b.2b.3a.4a.5g., 1f.2b.3a.4a.5g., 1h.2b.3a.4a.5g., 1j.2b.3a.4a.5g., 1p.2b.3a.4a.5g.,
 1a.2e.3a.4a.5g., 1b.2e.3a.4a.5g., 1f.2e.3a.4a.5g., 1h.2e.3a.4a.5g., 1j.2e.3a.4a.5g.,
 1p.2e.3a.4a.5g., 1a.2f.3a.4a.5g., 1b.2f.3a.4a.5g., 1f.2f.3a.4a.5g., 1h.2f.3a.4a.5g.,
 1j.2f.3a.4a.5g., 1p.2f.3a.4a.5g., 1a.2i.3a.4a.5g., 1b.2i.3a.4a.5g., 1f.2i.3a.4a.5g.,
 1h.2i.3a.4a.5g., 1j.2i.3a.4a.5g., 1p.2i.3a.4a.5g., 1a.2m.3a.4a.5g., 1b.2m.3a.4a.5g.,
 1f.2m.3a.4a.5g., 1h.2m.3a.4a.5g., 1j.2m.3a.4a.5g., 1p.2m.3a.4a.5g., 1a.2o.3a.4a.5g.,
 1b.2o.3a.4a.5g., 1f.2o.3a.4a.5g., 1h.2o.3a.4a.5g., 1j.2o.3a.4a.5g., 1p.2o.3a.4a.5g.,
 1a.2u.3a.4a.5g., 1b.2u.3a.4a.5g., 1f.2u.3a.4a.5g., 1h.2u.3a.4a.5g., 1j.2u.3a.4a.5g.,
 1p.2u.3a.4a.5g., 1a.2y.3a.4a.5g., 1b.2y.3a.4a.5g., 1f.2y.3a.4a.5g., 1h.2y.3a.4a.5g.,
 1j.2y.3a.4a.5g., 1p.2y.3a.4a.5g., 1a.2a.3b.4a.5g., 1b.2a.3b.4a.5g., 1f.2a.3b.4a.5g.,

10

20

30

40

【 0 4 7 2 】

[illegible]

【 0 4 7 3 】

[illegible]

【 0 4 7 4 】

[illegible]

【 0 4 7 5 】

[illegible]

【 0 4 7 6 】

[illegible]

【 0 4 7 7 】

[illegible]

【 0 4 7 8 】

【表 12-27】

[illegible]

10

20

30

40

【 0 4 7 9 】

[illegible]

【 0 4 8 0 】

[illegible]

【 0 4 8 1 】

[illegible]

【 0 4 8 2 】

[illegible]

30

40

【 0 4 8 3 】

【表 1 2 - 3 2】

1b.2u.3e.4h.5h., 1f.2u.3e.4h.5h., 1h.2u.3e.4h.5h., 1j.2u.3e.4h.5h., 1p.2u.3e.4h.5h., 1a.2y.3e.4h.5h., 1b.2y.3e.4h.5h., 1f.2y.3e.4h.5h., 1h.2y.3e.4h.5h., 1j.2y.3e.4h.5h., 1p.2y.3e.4h.5h., 1a.2a.3g.4h.5h., 1b.2a.3g.4h.5h., 1f.2a.3g.4h.5h., 1h.2a.3g.4h.5h., 1j.2a.3g.4h.5h., 1p.2a.3g.4h.5h., 1a.2b.3g.4h.5h., 1b.2b.3g.4h.5h., 1f.2b.3g.4h.5h., 1h.2b.3g.4h.5h., 1j.2b.3g.4h.5h., 1p.2b.3g.4h.5h., 1a.2e.3g.4h.5h., 1b.2e.3g.4h.5h., 1f.2e.3g.4h.5h., 1h.2e.3g.4h.5h., 1j.2e.3g.4h.5h., 1p.2e.3g.4h.5h., 1a.2f.3g.4h.5h., 1b.2f.3g.4h.5h., 1f.2f.3g.4h.5h., 1h.2f.3g.4h.5h., 1j.2f.3g.4h.5h., 1p.2f.3g.4h.5h., 1a.2i.3g.4h.5h., 1b.2i.3g.4h.5h., 1f.2i.3g.4h.5h., 1h.2i.3g.4h.5h., 1j.2i.3g.4h.5h., 1p.2i.3g.4h.5h., 1a.2m.3g.4h.5h., 1b.2m.3g.4h.5h., 1f.2m.3g.4h.5h., 1h.2m.3g.4h.5h., 1j.2m.3g.4h.5h., 1p.2m.3g.4h.5h., 1a.2o.3g.4h.5h., 1b.2o.3g.4h.5h., 1f.2o.3g.4h.5h., 1h.2o.3g.4h.5h., 1j.2o.3g.4h.5h., 1p.2o.3g.4h.5h., 1a.2u.3g.4h.5h., 1b.2u.3g.4h.5h., 1f.2u.3g.4h.5h., 1h.2u.3g.4h.5h., 1j.2u.3g.4h.5h., 1p.2u.3g.4h.5h., 1a.2y.3g.4h.5h., 1b.2y.3g.4h.5h., 1f.2y.3g.4h.5h., 1h.2y.3g.4h.5h., 1j.2y.3g.4h.5h., 1p.2y.3g.4h.5h., 1a.2a.3a.4i.5h., 1b.2a.3a.4i.5h., 1f.2a.3a.4i.5h., 1h.2a.3a.4i.5h., 1j.2a.3a.4i.5h., 1p.2a.3a.4i.5h., 1a.2b.3a.4i.5h., 1b.2b.3a.4i.5h., 1f.2b.3a.4i.5h., 1h.2b.3a.4i.5h., 1j.2b.3a.4i.5h., 1p.2b.3a.4i.5h., 1a.2e.3a.4i.5h., 1b.2e.3a.4i.5h., 1f.2e.3a.4i.5h., 1h.2e.3a.4i.5h., 1j.2e.3a.4i.5h., 1p.2e.3a.4i.5h., 1a.2f.3a.4i.5h., 1b.2f.3a.4i.5h., 1f.2f.3a.4i.5h., 1h.2f.3a.4i.5h., 1j.2f.3a.4i.5h., 1p.2f.3a.4i.5h., 1a.2i.3a.4i.5h., 1b.2i.3a.4i.5h., 1f.2i.3a.4i.5h., 1h.2i.3a.4i.5h., 1j.2i.3a.4i.5h., 1p.2i.3a.4i.5h., 1a.2m.3a.4i.5h., 1b.2m.3a.4i.5h., 1f.2m.3a.4i.5h., 1h.2m.3a.4i.5h., 1j.2m.3a.4i.5h., 1p.2m.3a.4i.5h., 1a.2o.3a.4i.5h., 1b.2o.3a.4i.5h., 1f.2o.3a.4i.5h., 1h.2o.3a.4i.5h., 1j.2o.3a.4i.5h., 1p.2o.3a.4i.5h., 1a.2u.3a.4i.5h., 1b.2u.3a.4i.5h., 1f.2u.3a.4i.5h., 1h.2u.3a.4i.5h., 1j.2u.3a.4i.5h., 1p.2u.3a.4i.5h., 1a.2y.3a.4i.5h., 1b.2y.3a.4i.5h., 1f.2y.3a.4i.5h., 1h.2y.3a.4i.5h., 1j.2y.3a.4i.5h., 1p.2y.3a.4i.5h., 1a.2a.3b.4i.5h., 1b.2a.3b.4i.5h., 1f.2a.3b.4i.5h., 1h.2a.3b.4i.5h., 1j.2a.3b.4i.5h., 1p.2a.3b.4i.5h., 1a.2b.3b.4i.5h., 1b.2b.3b.4i.5h., 1f.2b.3b.4i.5h., 1h.2b.3b.4i.5h., 1j.2b.3b.4i.5h., 1p.2b.3b.4i.5h., 1a.2e.3b.4i.5h., 1b.2e.3b.4i.5h., 1f.2e.3b.4i.5h., 1h.2e.3b.4i.5h., 1j.2e.3b.4i.5h., 1p.2e.3b.4i.5h., 1a.2f.3b.4i.5h., 1b.2f.3b.4i.5h., 1f.2f.3b.4i.5h., 1h.2f.3b.4i.5h., 1j.2f.3b.4i.5h., 1p.2f.3b.4i.5h., 1a.2i.3b.4i.5h., 1b.2i.3b.4i.5h., 1f.2i.3b.4i.5h., 1h.2i.3b.4i.5h., 1j.2i.3b.4i.5h., 1p.2i.3b.4i.5h., 1a.2m.3b.4i.5h., 1b.2m.3b.4i.5h., 1f.2m.3b.4i.5h., 1h.2m.3b.4i.5h., 1j.2m.3b.4i.5h., 1p.2m.3b.4i.5h., 1a.2o.3b.4i.5h., 1b.2o.3b.4i.5h., 1f.2o.3b.4i.5h., 1h.2o.3b.4i.5h., 1j.2o.3b.4i.5h., 1p.2o.3b.4i.5h., 1a.2u.3b.4i.5h., 1b.2u.3b.4i.5h., 1f.2u.3b.4i.5h., 1h.2u.3b.4i.5h., 1j.2u.3b.4i.5h., 1p.2u.3b.4i.5h., 1a.2y.3b.4i.5h., 1b.2y.3b.4i.5h., 1f.2y.3b.4i.5h., 1h.2y.3b.4i.5h., 1j.2y.3b.4i.5h., 1p.2y.3b.4i.5h., 1a.2a.3e.4i.5h., 1b.2a.3e.4i.5h., 1f.2a.3e.4i.5h., 1h.2a.3e.4i.5h., 1j.2a.3e.4i.5h., 1p.2a.3e.4i.5h., 1a.2b.3e.4i.5h., 1b.2b.3e.4i.5h., 1f.2b.3e.4i.5h., 1h.2b.3e.4i.5h., 1j.2b.3e.4i.5h., 1p.2b.3e.4i.5h., 1a.2e.3e.4i.5h., 1b.2e.3e.4i.5h., 1f.2e.3e.4i.5h., 1h.2e.3e.4i.5h., 1j.2e.3e.4i.5h., 1p.2e.3e.4i.5h., 1a.2f.3e.4i.5h., 1b.2f.3e.4i.5h., 1f.2f.3e.4i.5h., 1h.2f.3e.4i.5h., 1j.2f.3e.4i.5h., 1p.2f.3e.4i.5h., 1a.2i.3e.4i.5h., 1b.2i.3e.4i.5h., 1f.2i.3e.4i.5h., 1h.2i.3e.4i.5h., 1j.2i.3e.4i.5h., 1p.2i.3e.4i.5h., 1a.2m.3e.4i.5h., 1b.2m.3e.4i.5h.,	10
	20
	30
	40

【表 1 2 - 3 3】

1f.2m.3e.4i.5h., 1h.2m.3e.4i.5h., 1j.2m.3e.4i.5h., 1p.2m.3e.4i.5h., 1a.2o.3e.4i.5h., 1b.2o.3e.4i.5h., 1f.2o.3e.4i.5h., 1h.2o.3e.4i.5h., 1j.2o.3e.4i.5h., 1p.2o.3e.4i.5h., 1a.2u.3e.4i.5h., 1b.2u.3e.4i.5h., 1f.2u.3e.4i.5h., 1h.2u.3e.4i.5h., 1j.2u.3e.4i.5h., 1p.2u.3e.4i.5h., 1a.2y.3e.4i.5h., 1b.2y.3e.4i.5h., 1f.2y.3e.4i.5h., 1h.2y.3e.4i.5h., 1j.2y.3e.4i.5h., 1p.2y.3e.4i.5h., 1a.2a.3g.4i.5h., 1b.2a.3g.4i.5h., 1f.2a.3g.4i.5h., 1h.2a.3g.4i.5h., 1j.2a.3g.4i.5h., 1p.2a.3g.4i.5h., 1a.2b.3g.4i.5h., 1b.2b.3g.4i.5h., 1f.2b.3g.4i.5h., 1h.2b.3g.4i.5h., 1j.2b.3g.4i.5h., 1p.2b.3g.4i.5h., 1a.2c.3g.4i.5h., 1b.2c.3g.4i.5h., 1f.2c.3g.4i.5h., 1j.2c.3g.4i.5h., 1p.2c.3g.4i.5h., 1a.2f.3g.4i.5h., 1b.2f.3g.4i.5h., 1f.2f.3g.4i.5h., 1h.2f.3g.4i.5h., 1j.2f.3g.4i.5h., 1p.2f.3g.4i.5h., 1a.2i.3g.4i.5h., 1b.2i.3g.4i.5h., 1f.2i.3g.4i.5h., 1h.2i.3g.4i.5h., 1j.2i.3g.4i.5h., 1p.2i.3g.4i.5h., 1a.2m.3g.4i.5h., 1b.2m.3g.4i.5h., 1f.2m.3g.4i.5h., 1h.2m.3g.4i.5h., 1j.2m.3g.4i.5h., 1p.2m.3g.4i.5h., 1a.2o.3g.4i.5h., 1b.2o.3g.4i.5h., 1f.2o.3g.4i.5h., 1h.2o.3g.4i.5h., 1j.2o.3g.4i.5h., 1p.2o.3g.4i.5h., 1a.2u.3g.4i.5h., 1b.2u.3g.4i.5h., 1f.2u.3g.4i.5h., 1h.2u.3g.4i.5h., 1j.2u.3g.4i.5h., 1p.2u.3g.4i.5h., 1a.2y.3g.4i.5h., 1b.2y.3g.4i.5h., 1f.2y.3g.4i.5h., 1h.2y.3g.4i.5h., 1j.2y.3g.4i.5h., 1p.2y.3g.4i.5h., 1a.2a.3a.4a.5i., 1b.2a.3a.4a.5i., 1f.2a.3a.4a.5i., 1h.2a.3a.4a.5i., 1j.2a.3a.4a.5i., 1p.2a.3a.4a.5i., 1a.2b.3a.4a.5i., 1b.2b.3a.4a.5i., 1f.2b.3a.4a.5i., 1h.2b.3a.4a.5i., 1j.2b.3a.4a.5i., 1p.2b.3a.4a.5i., 1a.2e.3a.4a.5i., 1b.2e.3a.4a.5i., 1f.2e.3a.4a.5i., 1h.2e.3a.4a.5i., 1j.2e.3a.4a.5i., 1p.2e.3a.4a.5i., 1a.2f.3a.4a.5i., 1b.2f.3a.4a.5i., 1f.2f.3a.4a.5i., 1h.2f.3a.4a.5i., 1j.2f.3a.4a.5i., 1p.2f.3a.4a.5i., 1a.2i.3a.4a.5i., 1b.2i.3a.4a.5i., 1f.2i.3a.4a.5i., 1h.2i.3a.4a.5i., 1j.2i.3a.4a.5i., 1p.2i.3a.4a.5i., 1a.2m.3a.4a.5i., 1b.2m.3a.4a.5i., 1f.2m.3a.4a.5i., 1h.2m.3a.4a.5i., 1j.2m.3a.4a.5i., 1p.2m.3a.4a.5i., 1a.2o.3a.4a.5i., 1b.2o.3a.4a.5i., 1f.2o.3a.4a.5i., 1h.2o.3a.4a.5i., 1j.2o.3a.4a.5i., 1p.2o.3a.4a.5i., 1a.2u.3a.4a.5i., 1b.2u.3a.4a.5i., 1f.2u.3a.4a.5i., 1h.2u.3a.4a.5i., 1j.2u.3a.4a.5i., 1p.2u.3a.4a.5i., 1a.2y.3a.4a.5i., 1b.2y.3a.4a.5i., 1f.2y.3a.4a.5i., 1h.2y.3a.4a.5i., 1j.2y.3a.4a.5i., 1p.2y.3a.4a.5i., 1a.2a.3b.4a.5i., 1b.2a.3b.4a.5i., 1f.2a.3b.4a.5i., 1h.2a.3b.4a.5i., 1j.2a.3b.4a.5i., 1p.2a.3b.4a.5i., 1a.2b.3b.4a.5i., 1b.2b.3b.4a.5i., 1f.2b.3b.4a.5i., 1h.2b.3b.4a.5i., 1j.2b.3b.4a.5i., 1p.2b.3b.4a.5i., 1a.2e.3b.4a.5i., 1b.2e.3b.4a.5i., 1f.2e.3b.4a.5i., 1h.2e.3b.4a.5i., 1j.2e.3b.4a.5i., 1p.2e.3b.4a.5i., 1a.2f.3b.4a.5i., 1b.2f.3b.4a.5i., 1f.2f.3b.4a.5i., 1h.2f.3b.4a.5i., 1j.2f.3b.4a.5i., 1p.2f.3b.4a.5i., 1a.2i.3b.4a.5i., 1b.2i.3b.4a.5i., 1f.2i.3b.4a.5i., 1h.2i.3b.4a.5i., 1j.2i.3b.4a.5i., 1p.2i.3b.4a.5i., 1a.2m.3b.4a.5i., 1b.2m.3b.4a.5i., 1f.2m.3b.4a.5i., 1h.2m.3b.4a.5i., 1j.2m.3b.4a.5i., 1p.2m.3b.4a.5i., 1a.2o.3b.4a.5i., 1b.2o.3b.4a.5i., 1f.2o.3b.4a.5i., 1h.2o.3b.4a.5i., 1j.2o.3b.4a.5i., 1p.2o.3b.4a.5i., 1a.2u.3b.4a.5i., 1b.2u.3b.4a.5i., 1f.2u.3b.4a.5i., 1h.2u.3b.4a.5i., 1j.2u.3b.4a.5i., 1p.2u.3b.4a.5i., 1a.2y.3b.4a.5i., 1b.2y.3b.4a.5i., 1f.2y.3b.4a.5i., 1h.2y.3b.4a.5i., 1j.2y.3b.4a.5i., 1p.2y.3b.4a.5i., 1a.2a.3e.4a.5i., 1b.2a.3e.4a.5i., 1f.2a.3e.4a.5i., 1h.2a.3e.4a.5i., 1j.2a.3e.4a.5i., 1p.2a.3e.4a.5i., 1a.2b.3e.4a.5i., 1b.2b.3e.4a.5i., 1f.2b.3e.4a.5i., 1h.2b.3e.4a.5i., 1j.2b.3e.4a.5i., 1p.2b.3e.4a.5i., 1a.2e.3e.4a.5i., 1b.2e.3e.4a.5i., 1f.2e.3e.4a.5i., 1h.2e.3e.4a.5i., 1j.2e.3e.4a.5i., 1p.2e.3e.4a.5i., 1a.2f.3e.4a.5i., 1b.2f.3e.4a.5i., 1f.2f.3e.4a.5i.,	10
	20
	30
	40

【 0 4 8 5 】

[illegible]

【 0 4 8 6 】

[illegible]

【 0 4 8 7 】

[illegible]

【 0 4 8 8 】

[illegible]

【 0 4 8 9 】

[illegible]

【 0 4 9 0 】

【表 1 2 - 3 9】

1h.2f.3b.4i.5i., 1j.2f.3b.4i.5i., 1p.2f.3b.4i.5i., 1a.2i.3b.4i.5i., 1b.2i.3b.4i.5i., 1f.2i.3b.4i.5i., 1h.2i.3b.4i.5i., 1j.2i.3b.4i.5i., 1p.2i.3b.4i.5i., 1a.2m.3b.4i.5i., 1b.2m.3b.4i.5i., 1f.2m.3b.4i.5i., 1h.2m.3b.4i.5i., 1j.2m.3b.4i.5i., 1p.2m.3b.4i.5i., 1a.2o.3b.4i.5i., 1b.2o.3b.4i.5i., 1f.2o.3b.4i.5i., 1h.2o.3b.4i.5i., 1j.2o.3b.4i.5i., 1p.2o.3b.4i.5i., 1a.2u.3b.4i.5i., 1b.2u.3b.4i.5i., 1f.2u.3b.4i.5i., 1h.2u.3b.4i.5i., 1j.2u.3b.4i.5i., 1p.2u.3b.4i.5i., 1a.2y.3b.4i.5i., 1b.2y.3b.4i.5i., 1f.2y.3b.4i.5i., 1h.2y.3b.4i.5i., 1j.2y.3b.4i.5i., 1p.2y.3b.4i.5i., 1a.2a.3e.4i.5i., 1b.2a.3e.4i.5i., 1f.2a.3e.4i.5i., 1h.2a.3e.4i.5i., 1j.2a.3e.4i.5i., 1p.2a.3e.4i.5i., 1a.2b.3e.4i.5i., 1b.2b.3e.4i.5i., 1f.2b.3e.4i.5i., 1h.2b.3e.4i.5i., 1j.2b.3e.4i.5i., 1p.2b.3e.4i.5i., 1a.2e.3e.4i.5i., 1b.2e.3e.4i.5i., 1f.2e.3e.4i.5i., 1h.2e.3e.4i.5i., 1j.2e.3e.4i.5i., 1p.2e.3e.4i.5i., 1a.2f.3e.4i.5i., 1b.2f.3e.4i.5i., 1f.2f.3e.4i.5i., 1h.2f.3e.4i.5i., 1j.2f.3e.4i.5i., 1p.2f.3e.4i.5i., 1a.2i.3e.4i.5i., 1b.2i.3e.4i.5i., 1f.2i.3e.4i.5i., 1h.2i.3e.4i.5i., 1j.2i.3e.4i.5i., 1p.2i.3e.4i.5i., 1a.2m.3e.4i.5i., 1b.2m.3e.4i.5i., 1f.2m.3e.4i.5i., 1h.2m.3e.4i.5i., 1j.2m.3e.4i.5i., 1p.2m.3e.4i.5i., 1a.2o.3e.4i.5i., 1b.2o.3e.4i.5i., 1f.2o.3e.4i.5i., 1h.2o.3e.4i.5i., 1j.2o.3e.4i.5i., 1p.2o.3e.4i.5i., 1a.2u.3e.4i.5i., 1b.2u.3e.4i.5i., 1f.2u.3e.4i.5i., 1h.2u.3e.4i.5i., 1j.2u.3e.4i.5i., 1p.2u.3e.4i.5i., 1a.2y.3e.4i.5i., 1b.2y.3e.4i.5i., 1f.2y.3e.4i.5i., 1h.2y.3e.4i.5i., 1j.2y.3e.4i.5i., 1p.2y.3e.4i.5i., 1a.2a.3g.4i.5i., 1b.2a.3g.4i.5i., 1f.2a.3g.4i.5i., 1h.2a.3g.4i.5i., 1j.2a.3g.4i.5i., 1p.2a.3g.4i.5i., 1a.2b.3g.4i.5i., 1b.2b.3g.4i.5i., 1f.2b.3g.4i.5i., 1h.2b.3g.4i.5i., 1j.2b.3g.4i.5i., 1p.2b.3g.4i.5i., 1a.2e.3g.4i.5i., 1b.2e.3g.4i.5i., 1f.2e.3g.4i.5i., 1h.2e.3g.4i.5i., 1j.2e.3g.4i.5i., 1p.2e.3g.4i.5i., 1a.2f.3g.4i.5i., 1b.2f.3g.4i.5i., 1f.2f.3g.4i.5i., 1h.2f.3g.4i.5i., 1j.2f.3g.4i.5i., 1p.2f.3g.4i.5i., 1a.2i.3g.4i.5i., 1b.2i.3g.4i.5i., 1f.2i.3g.4i.5i., 1h.2i.3g.4i.5i., 1j.2i.3g.4i.5i., 1p.2i.3g.4i.5i., 1a.2m.3g.4i.5i., 1b.2m.3g.4i.5i., 1f.2m.3g.4i.5i., 1h.2m.3g.4i.5i., 1j.2m.3g.4i.5i., 1p.2m.3g.4i.5i., 1a.2o.3g.4i.5i., 1b.2o.3g.4i.5i., 1f.2o.3g.4i.5i., 1h.2o.3g.4i.5i., 1j.2o.3g.4i.5i., 1p.2o.3g.4i.5i., 1a.2u.3g.4i.5i., 1b.2u.3g.4i.5i., 1f.2u.3g.4i.5i., 1h.2u.3g.4i.5i., 1j.2u.3g.4i.5i., 1p.2u.3g.4i.5i., 1a.2y.3g.4i.5i., 1b.2y.3g.4i.5i., 1f.2y.3g.4i.5i., 1h.2y.3g.4i.5i., 1j.2y.3g.4i.5i., および 1p.2y.3g.4i.5i..	10
	20
	30

更に別の実施形態において、本発明の化合物は約 2 0 0 0 nM 未満、約 1 5 0 0 nM 未満、約 1 0 0 0 nM 未満、約 9 0 0 nM 未満、約 8 0 0 nM 未満、約 7 0 0 nM 未満、約 6 5 0 nM 未満、約 6 0 0 nM 未満、約 5 5 0 nM 未満、約 5 0 0 nM 未満、約 4 0 0 nM 未満、約 3 5 0 nM 未満、約 3 0 0 nM 未満、約 2 5 0 nM 未満、約 2 0 0 nM 未満、約 1 0 0 nM 未満、又は約 5 0 nM 未満の IC₅₀ により表される化合物の阻害活性と等しいかそれより良好なレベルにおける P 4 5 0 に対する阻害活性を有する。

【0 4 9 1】

更に別の実施形態において、本発明の化合物は、約 2 0 0 0 nM ~ 約 1 0 0 nM、約 1 0 0 0 nM ~ 約 1 0 0 nM、約 9 0 0 nM ~ 約 2 0 0 nM、約 8 0 0 nM ~ 約 3 0 0 nM、約 7 0 0 nM ~ 約 2 0 0 nM、約 6 0 0 nM ~ 約 2 0 0 nM、約 5 0 0 nM ~ 約 2 0 0 nM、約 7 0 0 nM ~ 約 3 0 0 nM、約 6 0 0 nM ~ 約 3 0 0 nM、約 7 0 0 nM ~ 約 4 0 0 nM、約 6 0 0 nM ~ 約 4 0 0 nM、約 4 0 0 nM ~ 約 1 0 0 nM、約 3 0 0 nM ~ 約 1 0 0 nM、又は約 6 0 0 nM ~ 約 1 5 0 nM の IC₅₀ により表される範囲の P 4 5 0 のアインザイム、例えば 3 A に対する阻害活性を有する。

【0 4 9 2】

更に別の実施形態において、本発明の化合物は約 2 0 0 0 nM 未満、約 1 5 0 0 nM 未満、約 1 0 0 0 nM 未満、約 9 0 0 nM 未満、約 8 0 0 nM 未満、約 7 0 0 nM 未満、約 6 5 0 nM 未満、約 6 0 0 nM 未満、約 5 5 0 nM 未満、約 5 0 0 nM 未満、約 4 0 0 nM 未満、約 3 5 0 nM 未満、約 3 0 0 nM 未満、約 2 5 0 nM 未満、約 2 0 0 nM 未満、約 1 0 0 nM 未満、又は約 5 0 nM 未満の IC₅₀ により表される化合物の阻害活性と等

しいかそれより良好なレベルにおけるP450に対する阻害活性を有するが、ただし、そのような化合物はP450に対するその阻害活性以外の生物学的活性を実質的に呈さない。例えば、本発明の化合物はプロテアーゼ阻害の低減された、又は有意ではない活性、例えば限定しないが、約1000nM超、約900nM超、約800nM超、約700nM超、約600nM超、約500nM超、約400nM超、約300nM超、約200nM超、約100nM超、約50nM超、約40nM超、約30nM超、約20nM超、約10nM超、約5nM、又は約1nM超のHIVのEC₅₀により表されるプロテアーゼ阻害のレベルを有することができる。

【0493】

又別の実施形態において、本発明の化合物はP450のアイソザイム、限定しないが例えば1A2、2B6、2C8、2C19、2C9、2D6、2E1、及び3A4、5、7、等の1つ以上に対して特異的な阻害活性を有する。

10

【0494】

又別の実施形態において、本発明の化合物は抗ウィルス薬剤、例えばインジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル等の代謝に関与するP450のアイソザイムに対して特異的な阻害活性を有する。

【0495】

更に別の実施形態において、本発明の化合物はP450のアイソザイム1つ以上に対して特異的な阻害活性を有するが、他のものに対しては有さない。例えば、本発明の化合物はP450の3Aに対しては特異的な阻害活性を有するが、P450の別のアイソザイム、例えばP450の2C9に対しては低減された、実質的ではない、又は最小限の阻害作用を有することができる。

20

【0496】

医薬品製剤

本発明の化合物は通常の慣行に従って選択される従来の担体及び賦形剤と共に製剤される。錠剤は賦形剤、滑剤、充填剤、結合剤等を含有する。水性製剤は滅菌された形態において製造され、そして経口投与以外による送達を意図している場合は、一般的に等張性である。全ての製剤は場合により参照により全体が本明細書に組み込まれるHandbook of Pharmaceutical Excipients (1986)に記載されているもののような賦形剤を含有することになる。賦形剤はアスコルビン酸及び他の抗酸化剤、キレート形成剤、例えばEDTA、炭水化物、例えばデキストリン、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、ステアリン酸等を包含する。製剤のpHは約3～約11であるが、通常は約7～10である。

30

【0497】

活性成分は単独で投与することが可能であるが、それらを医薬品製剤として提供することが好ましい場合がある。獣医科用及び人間用の両方である本発明の製剤は少なくとも1つの活性成分、例えば本発明の化合物を、1つ以上の許容される担体、及び場合により他の治療用成分と共に含む。担体は製剤の他の成分と適合性があり、そしてそのレシピエントに対して生理学的に無害であるという意味において「許容され」なければならない。

【0498】

製剤は上記した投与経路に適するものを包含する。製剤は単位剤型において好都合に提供してよく、そして製剤の当該分野で良く知られている何れかの方法により製造してよい。手法及び製剤は一般的に参照により全体が本明細書に組み込まれるRemington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.)に記載されている。そのような方法は副次的成分1つ以上を構成する担体に活性成分を会合させる工程を包含する。一般的に製剤は液体担体又は微細分割固体担体又は両方に活性成分を均一及び緊密に会合させること、そして次に、必要に応じて製品を形状化することにより製造する。

40

【0499】

経口投与に適する本発明の製剤は活性成分の所定量を各々が含有するカプセル、カシェ

50

剤又は錠剤のような個別の単位として；粉末又は顆粒として；水性又は非水性の液体中の溶液又は懸濁液として；又は水中油エマルジョン又は油中水エマルジョンとして提供してよい。活性成分は又瞬時投与物、舐剤又はペーストとして投与してもよい。

【0500】

錠剤は場合により副次的成分1つ以上と共に圧縮又は鑄造することにより製造する。圧縮錠剤は場合により結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、保存料、界面活性剤又は分散剤と混合した粉末又は顆粒のような自由流動形態の活性成分を適当な機械中で圧縮することにより製造してよい。鑄造された錠剤は不活性液体希釈剤により湿潤化した粉末活性成分の混合物を適当な機械中で鑄造することにより製造してよい。錠剤は場合によりコーティングして刻印し、そして場合により活性成分の緩徐又は制御された放出がもたらされるように調整してよい。

10

【0501】

眼又は他の外部組織、例えば口腔又は皮膚への投与のためには、製剤は好ましくは例えば0.075～20重量%（0.1～20%の範囲において、0.1重量%漸増する、例えば0.6重量%、0.7重量%等の活性成分を包含する）、好ましくは0.2～15重量%、そして最も好ましくは0.5～10重量%の量で活性成分を含有する局所用の軟膏又はクリームとして適用される。軟膏に製剤する場合、活性成分はパラフィン系又は水混和性の何れかの軟膏基剤と共に使用してよい。或いは、活性成分は水中油クリーム基剤と共にクリーム中に製剤してよい。

【0502】

20

所望により、クリーム基剤の水相は、例えば少なくとも30重量%の多価アルコール、即ち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、グリセロール及びポリエチレングリコール（例えばPEG400）及びこれらの混合物を包含してよい。局所用製剤は望ましくは皮膚又は他の罹患領域を通過する活性成分の吸収又は貫通を増強する化合物を包含してよい。そのような皮膚貫通増強剤の例はジメチルスルホキシド及び関連の類縁体を包含する。

【0503】

本発明のエマルジョンの油相は既知の態様において既知の成分から構成してよい。相は単に乳化剤（エマルジェントとも称する）を含むのみであってよいが、望ましくは少なくとも1つの乳化剤と脂肪又は油脂との、又は脂肪及び油脂の両方との混合物を含む。好ましくは、親水性乳化剤を安定化剤として作用する親油性乳化剤と共に包含させる。油脂及び脂肪の両方を包含することも好ましい。これらと共に、乳化剤は、安定化剤を伴うか伴うことなく、いわゆる乳化ワックスを構成し、そしてワックスは油脂及び脂肪と共にいわゆる乳化軟膏基剤を構成し、これがクリーム製剤の油性の分散相を形成する。

30

【0504】

本発明の製剤における使用に適するエマルジェント及びエマルジョン安定化剤は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、グリセリルモノステアレート及びラウリル硫酸ナトリウムを包含する。

40

【0505】

製剤のための適当な油脂又は脂肪の選択は所望の化粧品特性を達成することに基づいている。クリームは好ましくはチューブ又は他の容器からの漏出を回避するための適当なコンシステンシーを有する非脂性、非着色性及び洗浄可能な製品とする。直鎖又は分枝鎖の、1又は2塩基性のアルキルエステル、例えばジイソアジペート、イソセチルスステアレート、ココナツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、イソプロピルミリステート、デシルオレエート、イソプロピルパルミテート、ブチルスステアレート、2-エチルヘキシルパルミテート又はCrodamol CAPとして知られている分枝鎖エステルのブレンド物を使用してよく、最後の3種が好ましいエステルである。これらは必要な特性に応じて単独で、又は組み合わせにおいて使用してよい。或いは、高融点の脂質、例えば白色軟

50

質パラフィン及び／又は流動パラフィン又は他の鉱物油を使用してよい。

【0506】

本発明の医薬品製剤は本発明の化合物1つ以上を、製薬上許容しうる担体又は賦形剤1つ以上、そして場合により他の治療薬と共に含む。活性成分を含有する医薬品製剤は意図する投与方法に適する何れかの形態であってよい。例えば経口用途のために使用する場合、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性又は油性の懸濁液、分散性粉末又は顆粒、エマルジョン、ハード又はソフトカプセル、シロップ又はエリキシルを製造してよい。経口用途を意図する組成物は医薬組成物の製造に関する何れかの当該分野で知られた方法に従って製造してよく、そしてそのような組成物は服用しやすい調製品を与えるための甘味剤、フレーバー剤、着色剤及び保存料を包含する添加剤1つ以上を含有してよい。錠剤の製造に適する非毒性の製薬上許容しうる賦形剤との混合物中に活性成分を含有する錠剤が許容される。これらの賦形剤は例えば不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム又は炭酸ナトリウム、乳糖、乳糖1水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム；顆粒化剤及び錠剤崩壊剤、例えばトウモロコシ澱粉、又はアルギン酸；結合剤、例えばセルロース、微結晶セルロース、澱粉、ゼラチン又はアカシア；及び潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであってよい。錠剤は未コーティングであってよく、或いは知られた手法、例えば胃腸管内の崩壊及び吸収を遅延させることにより長時間に渡って持続性の作用をもたらすマイクロカプセル化によりコーティングしてよい。例えばグリセリルモノステアレート又はグリセリルジステアレートのような遅延化物質を単独又はワックスと共に使用してよい。

10

20

【0507】

経口用途のための製剤はまた、活性成分が不活性の固体希釈剤、例えばリン酸カルシウム又はカオリンと混合されるハードゼラチンカプセルとして、又は活性成分が水又は油脂の媒体、例えばピーナツ油、流動パラフィン又はオリーブ油と混合されるソフトゼラチンカプセルとして提供してよい。

【0508】

本発明の水性懸濁液は水性懸濁液の製造に適する賦形剤との混合物中に活性物質を含有する。そのような賦形剤は懸濁剤、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、トラガカントガム及びアカシアガム、及び分散又は湿潤剤、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の縮合生成物（例えばポリオキシエチレンステアレート）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物（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及び無水ヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合生成物（例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）を包含する。水性懸濁液は又、1つ以上の保存料、例えばエチル又はn-プロピルp-ヒドロキシベンゾエート、又は1つ以上の着色剤、1つ以上のフレーバー剤及び1つ以上の甘味剤、例えばスクロース又はサッカリンも含有してよい。

30

【0509】

油脂懸濁液は活性成分を植物油、例えばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油又はココナツ油中に、又は鉱物油、例えば流動パラフィン中に懸濁することにより製剤してよい。経口用懸濁液は濃厚化剤、例えば蜜蝋、ハードパラフィン又はセチルアルコールを含有してよい。甘味剤、例えば本明細書に記載したもの、及びフレーバー剤を添加することにより服用し易い経口用調製品を提供してよい。これらの組成物はアスコルビン酸のような抗酸化剤を添加することにより保存してよい。

40

【0510】

水の添加による水性懸濁液の製造に適する本発明の分散性粉末及び顆粒は、活性成分を分散又は湿潤剤、懸濁剤、及び1つ以上の保存料との混合物中に提供する。適当な分散又は湿潤剤及び懸濁剤は上記開示したものにより例示される。追加的な賦形剤、例えば甘味剤、フレーバー剤及び着色剤も存在してよい。

50

【0511】

本発明の医薬組成物は又、水中油エマルジョンの形態であってよい。油相は植物油、例えばオリーブ油又はラッカセイ油、鉱物油、例えば流動パラフィン、又はこれらの混合物であってよい。適当な乳化剤は、天然に存在するガム、例えばアカシアガム及びトラガカントガム、天然に存在するホスファチド、例えば大豆レシチン、脂肪酸と無水ヘキシトールから誘導されたエステル又は部分エステル、例えばソルビタンモノオレエート、及びこれらの部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートを包含する。エマルジョンは又、甘味剤及びフレーバー剤も含有してよい。シロップ及びエリキシルはグリセロール、ソルビトール又はスクロースのような甘味剤と共に製剤してよい。そのような製剤は又、鎮痛剤、保存料、フレーバー剤又は着色剤を含有してよい。

10

【0512】

本発明の医薬組成物は滅菌注射用調製品、例えば滅菌された注射用の水性又は油性の懸濁液の形態であってよい。この懸濁液は本明細書において言及した適当な分散又は湿潤剤及び懸濁剤を用いながら当該分野で知られる通り製剤してよい。滅菌注射用調製品は又非毒性の非経口許容性の希釈剤又は溶媒中の滅菌された注射用の溶液又は懸濁液、例えば1, 3-ブタンジオール中の溶液であってよく、或いは、凍結乾燥粉末として製造してよい。使用してよい許容されるベヒクル及び溶媒に包含されるものは水、リンゲル液及び等張性塩化ナトリウム溶液である。更に又、滅菌された固定油が溶媒又は懸濁媒体として従来より使用されている。この目的のためには、何れかの銘柄の固定油を使用してよく、例えば合成のモノ又はジグリセリドが包含される。更に又、オレイン酸のような脂肪酸も同様に注射用調製品中に使用してよい。

20

【0513】

単一の剤型を製造するために担体物質と組み合わせてよい活性成分の量は治療される宿主及び特定の投与様式に応じて変動することになる。例えば、ヒトへの経口投与を意図した時限放出製剤は総組成物の約5～約95%（重量：重量）で変動してよい担体物質の適切で好都合な量と共に複合化された活性物質約1～1000mgを含有してよい。医薬組成物は投与のために容易に計測可能な量を与えるように製造できる。例えば、静脈内注入を意図する水溶液は約30mL／時の速度で適当な容量の注入が行えるように、溶液のミリリットル当たり活性成分約3～500μgを含有してよい。

30

【0514】

眼への投与に適する製剤は、活性成分が適当な担体、特に活性成分用の水性溶媒中に溶解又は懸濁された点眼液を包含する。活性成分は好ましくは0.5～20%、好都合には0.5～10%、特に約1.5%w/wの濃度でそのような製剤中に存在する。

【0515】

口中の局所適用に適する製剤はフレーバー添加基剤、通常はスクロース及びアカシア又はトラガカント中に活性成分を含むロゼンジ剤；不活性基剤、例えばゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアカシア中に活性成分を含む香錠製剤；及び適当な液体担体中に活性成分を含む洗口剤を包含する。

【0516】

直腸投与用の製剤は例えばカカオ脂又はサリシレートを含む適当な基剤と共に座薬として提供してよい。

40

【0517】

肺内又は鼻内投与に適する製剤は例えば0.1～500μmの範囲の粒径（0.1～500μmの範囲で漸増する粒径、0.5μm、1μm、30μm、35μm、等を包含）を有し、これは鼻腔を通過する急速な吸引により、又は肺胞嚢に到達するように口腔を通過する吸引により投与される。適当な製剤は活性成分の水性又は油性の溶液を包含する。エアロゾル又は乾燥粉末の投与に適する製剤は従来の方法に従って製造してよく、そして本明細書に記載した感染の治療又は予防において使用される従来化合物のような他の治療薬と共に送達してよい。

50

【0518】

腔内投与に適する製剤は活性成分の外に当該分野で適切なものとして知られている担体を含むペサリー剤、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡状物又はスプレー製剤として提供してよい。

【0519】

非経口投与に適する製剤は抗酸化剤、緩衝剤、殺菌剤及び製剤を意図するレシピエントの血液と等張性とする溶質を含むよい水性及び非水性の滅菌注射用溶液；及び懸濁剤及び濃厚化剤を包含してよい水性及び非水性の滅菌懸濁液を包含する。

【0520】

製剤は単位用量又は多用量の容器、例えば密封されたアンプル及びバイアル中に提供され、そして使用直前の滅菌液体担体、例えば注射用水の添加のみを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存してよい。必要時調製用の注射用の溶液及び懸濁液は、前記した種類の滅菌粉末、顆粒及び錠剤から製造する。好ましい単位用量製剤は活性成分の上記した一日当たり用量又は単位一日当たりサブ用量、又は適切なその分割量を含むものである。

10

【0521】

当然ながら、本発明により提供される成分の外に、本発明の製剤は該当する製剤の型に関連する当該分野で従来より使用されている他の物質を包含してよく、例えば経口投与に適するものはフレーバー剤を包含してよい。

【0522】

20

本発明は更に少なくとも1つの活性成分、例えば本発明の化合物を獣医科用の担体と共に含む獣医科用の組成物を提供する。

【0523】

獣医科用の担体は組成物を投与する目的のために適する物質であり、そして獣医科分野において別様には不活性であるか、許容され、そして活性成分と適合する固体、液体又は気体の物質であってよい。これらの獣医科用組成物は経口、非経口又は何れかの他の所望の経路により投与してよい。

【0524】

本発明の化合物は又、投薬頻度を低下させるため、又は活性成分の薬物動態又は毒性のプロファイルを向上するために、活性成分の制御された放出をもたらすように製剤することができる。従って、本発明は又、持続又は制御放出のために製剤された本発明の化合物1つ以上を含む組成物を提供する。

30

【0525】

活性成分の有効用量は少なくとも治療すべき状態の性質、毒性、化合物を予防的に使用（より低用量）するか活動性の疾患又は状態に対抗すべく使用するか、送達方法、及び医薬品製剤により変動し、そして従来の用量上昇試験を用いて医師が決定することになる。有効用量は一日当たり約0.0001～約100mg/kg体重と推定できる。典型的には、一日当たり約0.01～約10mg/kg体重である。より典型的には、一日当たり約0.01～約5mg/kg体重である。より典型的には、一日当たり約0.05～約0.5mg/kg体重である。例えば、体重約70kgの成人に対する一日当たり候補用量は1mg～1000mg、又は5mg～500mgの範囲となり、そして単用量又は多用量の形態を取ってよい。

40

【0526】

又別の実施形態において、本出願は本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステル、及び製薬上許容しうる担体又は賦形剤を含む医薬組成物を開示する。

【0527】

又別の実施形態において、本出願は追加的治療薬少なくとも1つと組み合わせた本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステル、及び製薬上許容しうる担体又は賦形剤を含む医薬組成物を開示する。

50

【0528】

本発明によれば、本発明の化合物と組み合わせて使用される治療薬は本発明の化合物と組み合わせて使用した場合に治療効果を有する如何なる剤であることもできる。例えば、本発明の化合物と組み合わせて使用される治療薬はチトクロム P 4 5 0 酵素、特にチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ、例えば 1 A 2、2 B 6、2 C 8、2 C 1 9、2 C 9、2 D 6、2 E 1、3 A 4、5、7、等による酸化的代謝に介入できる如何なる剤であることもできる。

【0529】

別の実施形態においては、本発明の化合物と組み合わせて使用される治療薬は何れかの抗ウィルス剤、例えば抗 H I V、抗 H C V、等、抗細菌剤、抗カビ剤、免疫調節剤、例えば免疫抑制剤、抗新生物性剤、化学療法剤、心臓血管状態、神経学的状態を治療するための剤等であることができる。

10

【0530】

又別の実施形態において、本発明の化合物と組み合わせて使用される治療薬は何れかのプロトンポンプ阻害剤、抗癲癇剤、N S A I D、経口血糖降下剤、アンジオテンシン I I、スルホニル尿素、ベータブロッカー、抗鬱剤、抗精神病薬、又は麻酔剤、又はこれらの組み合わせであることができる。

【0531】

又別の実施形態において、本発明の化合物と組み合わせて使用される治療薬は何れかの
1) マクロリド抗生物質、例えばクラリスロマイシン、エリスロマイシン、テリスロマイシン、
2) 抗不整脈剤、例えばキニジン→3-OH、3) ベンゾジアゼピン類、例えばアルプラゾラム、
ジアゼパム→3-OH、ミダゾラム、トリアゾラム、4) 免疫調節剤、例えばシクロスポリン、
タクロリムス (F K 5 0 6)、5) H I V 抗ウィルス剤、例えばインジナビル、ネルフィナビル、
リトナビル、サキナビル、6) 消化管運動改善薬、例えばシサプリド、7) 抗ヒスタミン類、
例えばアステミゾール、クロルフェニラミン、テルフェニジン、8) カルシウムチャンネルブロッカー、
例えばアムロジピン、ジルチアゼム、フェロジピン、レルカニジピン、ニフェジピン、
ニソルジピン、ニトレンジピン、ペラパミル、9) H M G C o A 還元酵素阻害剤、
例えばアトロバスタチン、セリバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、又は 1 0) ステロイド
6 ベーター-OH、例えばエストラジオール、ヒドロコルチゾン、プロゲステロン、
テストステロンであることができる。

20

30

【0532】

更に又別の実施形態において、本発明の化合物と組み合わせて使用される治療薬は何れかのアルフェンタニル、アプレピタント、アリピプラゾール、ブスピロン、カフェルゴット、
カフェイン、T M U、シロスタゾール、コカイン、コデイン、N-脱メチル化、ダブゾン、
デキストロメトルファン、ドセタキセル、ドンペリドン、エブレレノン、フェンタニル、
フィナステリド、グリーベック、ハロペリドール、イリノテカン、L A A M、リドカイン、
メタドン、ナテグリニド、オンダンセトロン、ピモジド、プロプラノロール、ケチアピン、
キニン、サルメテロール、シルデナフィル、シロリムス、タモキシフェン、タクソール、
テルフェナジン、トラゾドン、ピンクリスチン、ザレプロン、又はゾルピデム又はこれらの
組み合わせであることができる。

40

【0533】

1つの実施形態において、本出願は、H I V プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、H C V の非ヌクレオシド阻害剤、C C R 5 阻害剤、及びこれらの組み合わせよりなる群から選択される追加的治療薬少なくとも1つと組み合わせた本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステル、及び製薬上許容しうる担体又は賦形剤を含む医薬組成物を開示する。

【0534】

別の実施形態においては、アンブレナビル、アタザナビル、フォサムプレナビル (f o s a m p r e n a v i r)、インジナビル、ロブリナビル、リトナビル、ネルフィナビル

50

、サキナビル、チプラナビル、ブレカナビル (brecanavir)、ダルナビル、TMC-126、TMC-114、モゼナビル (mozonavir) (DMP-450)、JE-2147 (AG1776)、L-756423、RO0334649、KNI-272、DPC-681、DPC-684、GW640385X、DG17、PPL-100、DG35、AG1859、カプラビリン、エミビリン (emivirine)、デラビリジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+)カラノリド (calanolide) A、エトラビリン、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、TMC-120、TMC-278 (リルピビレン)、BILR355BS、VRX840773、UK-453061、RDEA806、ジドブジン、エムトリシタビン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタビン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタビン、アロブジン、MIV-210、ラシビル (Racivir) (±-FTC)、D-d4FC、ホスファジド、ホジブジンチドキシル (fozivudine tidoxil)、アプリシチビンAVX754、アムドキシビル (amdoxovir)、KP-1461、及びホサルブジンチドキシル (fosalvudine tidoxil) (以前のHDP99.0003)、フマル酸テノホビルジソプロキシル、アデホビルジピボキシル、GS-9131、クルクミン、クルクミンの誘導体、チコリ酸 (chicoric acid)、チコリ酸の誘導体、3, 5-ジカフェオイルキニン酸 (dicaffeoylquinic acid)、3, 5-ジカフェオイルキニン酸の誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸の誘導体、カフェイン酸フェネチルエステル、カフェイン酸フェネチルエステル誘導体、チルホスチン、チルホスチン誘導体、ケルセチン、ケルセチン誘導体、S-1360、ジンテビル (zintevir) (AR-177)、L-870812、L-870810、MK-0518 (ラルテグラビル)、エルビテグラビル (elvitegravir)、BMS-538158、GSK364735C、BMS-707035、MK-2048、BA011、エンフビルチド、シフビルチド (sifuvirtide)、FB006M、TRI-1144、AMD-070、SP01A、BMS-488043、BlockAide/CR、イムニチン、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、アプラビロク、ピクリビロク、及びマラビロク、シクロスポリン、FK-506、ラパマイシン、タクソール、タキソテル、クラリスロマイシン、A-77003、A-80987、MK-639、サキナビル、VX-478、AG1343、DMP-323、XM-450、BILA2011BS、BILA1096BS、BILA2185BS、BMS186, 318、LB71262、SC-52151、SC-629 (N, N-ジメチルグリシル-N-(2-ヒドロキシ-3-((4-メトキシフェニル)スルホニル)-(2-メチルプロピル)アミノ)-1-(フェニルメチル)プロピル)-3-メチル-L-バリナミド)、KNI-272、CGP53437、CGP57813及びU-103017よりなる群から選択される追加的治療薬少なくとも1つと組み合わせた本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステル、及び製薬上許容しうる担体又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0535】

更に別の実施形態において、本発明は追加的治療薬2つ又は3つと組み合わせた本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルを含む医薬組成物を提供する。例えば、本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルはHIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオチド阻害剤、及びHIVインテグラーゼ阻害剤のクラスから選択される追加的治療薬2つ又は3つと組み合わせる。追加的治療薬2つ又は3つは治療薬の同じクラスから選択される異なる治療薬であることができ、又はそれらは治療薬の異なるクラスから選択することもできる。そのような3元又は4元の組み合わせにおける本発明の化合物は本明細書に開示した式Iの化合物の何れか、例えば式IIA~D又は式IVの化合物を包含できる。特定の実施形態においては、本発明の医薬組成物は、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌ

10

20

30

40

50

クレオシド阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオチド阻害剤、及びH I Vインテグラーゼ阻害剤のクラスから選択される追加的治療薬2つ又は3つと組み合わせた式I Vの化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルを含む。更に別の特定の実施形態において、本発明の医薬組成物は、H I Vプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のH I V非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオチド阻害剤、及びH I Vインテグラーゼ阻害剤のクラスから選択される追加的治療薬2つ又は3つと組み合わせた実施例P、S、又はX、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルを含む。例えば、そのような組み合わせはフマル酸テノホビルジソプロキシル、GS-9131、エムトリシタビン、エルビテグラビル、エファブレンツ、アタザナビル、ダルナビル、ラルテグラビル、及びリルピビリン（又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステル）よりなる群から選択される追加的治療薬2つ又は3つと組み合わせた実施例P、S、又はX、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルを含む。

【0536】

3元複合体の特定の実施形態は、例えば、実施例P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／GS-9131、実施例P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／エムトリシタビン、実施例P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／エルビテグラビル、実施例P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／エファブレンツ、実施例P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／アタザナビル、実施例P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／ダルナビル、実施例P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／ラルテグラビル、実施例P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／リルピビリン、実施例P／GS-9131／エムトリシタビン、実施例P／GS-9131／エルビテグラビル、実施例P／GS-9131／エファブレンツ、実施例P／GS-9131／アタザナビル、実施例P／GS-9131／ダルナビル、実施例P／GS-9131／ラルテグラビル、実施例P／GS-9131／リルピビリン、実施例P／エムトリシタビン／エルビテグラビル、実施例P／エムトリシタビン／エファブレンツ、実施例P／エムトリシタビン／アタザナビル、実施例P／エムトリシタビン／ダルナビル、実施例P／エムトリシタビン／ラルテグラビル、実施例P／エムトリシタビン／リルピビリン、実施例P／エルビテグラビル／エファブレンツ、実施例P／エルビテグラビル／アタザナビル、実施例P／エルビテグラビル／ダルナビル、実施例P／エルビテグラビル／ラルテグラビル、実施例P／エルビテグラビル／リルピビリン、実施例P／エファブレンツ／アタザナビル、実施例P／エファブレンツ／ダルナビル、実施例P／エファブレンツ／ラルテグラビル、実施例P／エファブレンツ／リルピビリン、実施例P／アタザナビル／ダルナビル、実施例P／アタザナビル／ラルテグラビル、実施例P／アタザナビル／リルピビリン、実施例P／ダルナビル／ラルテグラビル、実施例P／ダルナビル／リルピビリン、実施例P／ラルテグラビル／リルピビリン、実施例S／フマル酸テノホビルジソプロキシル／GS-9131、実施例S／フマル酸テノホビルジソプロキシル／エムトリシタビン、実施例S／フマル酸テノホビルジソプロキシル／エルビテグラビル、実施例S／フマル酸テノホビルジソプロキシル／エファブレンツ、実施例S／フマル酸テノホビルジソプロキシル／アタザナビル、実施例S／フマル酸テノホビルジソプロキシル／ダルナビル、実施例S／フマル酸テノホビルジソプロキシル／ラルテグラビル、実施例S／フマル酸テノホビルジソプロキシル／リルピビリン、実施例S／GS-9131／エムトリシタビン、実施例S／GS-9131／エルビテグラビル、実施例S／GS-9131／エファブレンツ、実施例S／GS-9131／アタザナビル、実施例S／GS-9131／ダルナビル、実施例S／GS-9131／ラルテグラビル、実施例S／GS-9131／リルピビリン、実施例S／エムトリシタビン／エルビテグラビル、実施例S／エムトリシタビン／エファブレンツ、実施例S／エムトリシタビン／アタザナビル、実施例S／エムトリシタビン／ダルナビル、実施例S／エムトリシタビン／ラルテグラビル、実施例S／エムトリシタビン／リルピビリン、実施例S／エルビテグラビル／エファブレンツ、実施例S／エルビテグラビル／アタザナビル、実施例S／エルビテグラビル／ダルナビル、実施例S／エルビテグラビル／ラルテグラビル、実施例S／エルビテグラ

10

20

30

40

50

ビル／リルピビリン、実施例 S／エファブレンツ／アタザナビル、実施例 S／エファブレンツ／ダルナビル、実施例 S／エファブレンツ／ラルテグラビル、実施例 S／エファブレンツ／リルピビリン、実施例 S／アタザナビル／ダルナビル、実施例 S／アタザナビル／ラルテグラビル、実施例 S／アタザナビル／リルピビリン、実施例 S／ダルナビル／ラルテグラビル、実施例 S／ダルナビル／リルピビリン、実施例 S／ラルテグラビル／リルピビリン、実施例 X／フマル酸テノホビルジソプロキシル／GS-9131、実施例 X／フマル酸テノホビルジソプロキシル／エムトリシタビン、実施例 X／フマル酸テノホビルジソプロキシル／エルビテグラビル、実施例 X／フマル酸テノホビルジソプロキシル／エファブレンツ、実施例 X／フマル酸テノホビルジソプロキシル／アタザナビル、実施例 X／フマル酸テノホビルジソプロキシル／ダルナビル、実施例 X／フマル酸テノホビルジソプロキシル／ラルテグラビル、実施例 X／フマル酸テノホビルジソプロキシル／リルピビリン、実施例 X／GS-9131／エムトリシタビン、実施例 X／GS-9131／エルビテグラビル、実施例 X／GS-9131／エファブレンツ、実施例 X／GS-9131／アタザナビル、実施例 X／GS-9131／ダルナビル、実施例 X／GS-9131／ラルテグラビル、実施例 X／GS-9131／リルピビリン、実施例 X／エムトリシタビン／エルビテグラビル、実施例 X／エムトリシタビン／エファブレンツ、実施例 X／エムトリシタビン／アタザナビル、実施例 X／エムトリシタビン／ダルナビル、実施例 X／エムトリシタビン／ラルテグラビル、実施例 X／エムトリシタビン／リルピビリン、実施例 X／エルビテグラビル／エファブレンツ、実施例 X／エルビテグラビル／アタザナビル、実施例 X／エルビテグラビル／ダルナビル、実施例 X／エルビテグラビル／ラルテグラビル、実施例 X／エルビテグラビル／リルピビリン、実施例 X／エファブレンツ／アタザナビル、実施例 X／エファブレンツ／ダルナビル、実施例 X／エファブレンツ／ラルテグラビル、実施例 X／エファブレンツ／リルピビリン、実施例 X／アタザナビル／ダルナビル、実施例 X／アタザナビル／ラルテグラビル、実施例 X／アタザナビル／リルピビリン、実施例 X／ダルナビル／ラルテグラビル、実施例 X／ダルナビル／リルピビリン、及び実施例 X／ラルテグラビル／リルピビリン（上記何れかの製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルを包含する）を含む。

【0537】

4元複合体の特定の実施形態は、例えば、実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／GS-9131／エムトリシタビン、実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／GS-9131／エルビテグラビル、実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／GS-9131／エファブレンツ、実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／GS-9131／アタザナビル、実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／GS-9131／ダルナビル、実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／GS-9131／ラルテグラビル、実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／GS-9131／リルピビリン、実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／エムトリシタビン／エルビテグラビル、実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／エムトリシタビン／エファブレンツ、実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／エムトリシタビン／アタザナビル、実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／エムトリシタビン／ダルナビル、実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／エムトリシタビン／ラルテグラビル、実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／エムトリシタビン／リルピビリン、実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／エルビテグラビル／エファブレンツ、実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／エルビテグラビル／アタザナビル、実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／エルビテグラビル／ダルナビル、実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／エルビテグラビル／ラルテグラビル、実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／エルビテグラビル／リルピビリン、実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／エファブレンツ／アタザナビル、実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／エファブレンツ／ダルナビル、実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／エファブレンツ／ラルテグラビル、実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／エファブレンツ／リルピビリン、実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／アタザナ

10

20

30

40

50

ビル／ダルナビル、実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／アタザナビル／ラル
テグラビル、実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／アタザナビル／リルピビリン、
実施例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／ダルナビル／ラルテグラビル、実施
例 P／フマル酸テノホビルジソプロキシル／ダルナビル／リルピビリン、実施例 P／フマ
ル酸テノホビルジソプロキシル／ラルテグラビル／リルピビリン、実施例 P／GS－9 1
3 1／エムトリシタビン／エルビテグラビル、実施例 P／GS－9 1 3 1／エムトリシタ
ビン／エファブレンツ、実施例 P／GS－9 1 3 1／エムトリシタビン／アタザナビル、
実施例 P／GS－9 1 3 1／エムトリシタビン／ダルナビル、実施例 P／GS－9 1 3 1
／エムトリシタビン／ラルテグラビル、実施例 P／GS－9 1 3 1／エムトリシタビン／
リルピビリン、実施例 P／GS－9 1 3 1／エルビテグラビル／エファブレンツ、実施例
P／GS－9 1 3 1／エルビテグラビル／アタザナビル、実施例 P／GS－9 1 3 1／エル
ビテグラビル／ダルナビル、実施例 P／GS－9 1 3 1／エルビテグラビル／ラルテグ
ラビル、実施例 P／GS－9 1 3 1／エルビテグラビル／リルピビリン、実施例 P／GS
－9 1 3 1／エファブレンツ／アタザナビル、実施例 P／GS－9 1 3 1／エファブレン
ツ／ダルナビル、実施例 P／GS－9 1 3 1／エファブレンツ／ラルテグラビル、実施例
P／GS－9 1 3 1／エファブレンツ／リルピビリン、実施例 P／GS－9 1 3 1／アタ
ザナビル／ダルナビル、実施例 P／GS－9 1 3 1／アタザナビル／ラルテグラビル、実
施例 P／GS－9 1 3 1／アタザナビル／リルピビリン、実施例 P／GS－9 1 3 1／ダ
ルナビル／ラルテグラビル、実施例 P／GS－9 1 3 1／ダルナビル／リルピビリン、実
施例 P／GS－9 1 3 1／ラルテグラビル／リルピビリン、実施例 P／エムトリシタビン
／エルビテグラビル／エファブレンツ、実施例 P／エムトリシタビン／エルビテグラビル
／アタザナビル、実施例 P／エムトリシタビン／エルビテグラビル／ダルナビル、実施例
P／エムトリシタビン／エルビテグラビル／ラルテグラビル、実施例 P／エムトリシタビ
ン／エルビテグラビル／リルピビリン、実施例 P／エムトリシタビン／エファブレンツ／
アタザナビル、実施例 P／エムトリシタビン／エファブレンツ／ダルナビル、実施例 P／
エムトリシタビン／エファブレンツ／ラルテグラビル、実施例 P／エムトリシタビン／エ
ファブレンツ／リルピビリン、実施例 P／エムトリシタビン／アタザナビル／ダルナビル
、実施例 P／エムトリシタビン／アタザナビル／ラルテグラビル、実施例 P／エムトリシ
タビン／アタザナビル／リルピビリン、実施例 P／エムトリシタビン／ダルナビル／ラル
テグラビル、実施例 P／エムトリシタビン／ダルナビル／リルピビリン、実施例 P／エム
トリシタビン／ラルテグラビル／リルピビリン、実施例 P／エルビテグラビル／エファブ
レンツ／アタザナビル、実施例 P／エルビテグラビル／エファブレンツ／ダルナビル、実
施例 P／エルビテグラビル／エファブレンツ／ラルテグラビル、実施例 P／エルビテグラ
ビル／エファブレンツ／リルピビリン、実施例 P／エルビテグラビル／アタザナビル／ダ
ルナビル、実施例 P／エルビテグラビル／アタザナビル／ラルテグラビル、実施例 P／エ
ルビテグラビル／アタザナビル／リルピビリン、実施例 P／エルビテグラビル／ダルナビ
ル／ラルテグラビル、実施例 P／エルビテグラビル／ダルナビル／リルピビリン、実施例
P／エルビテグラビル／ラルテグラビル／リルピビリン、実施例 P／エファブレンツ／ア
タザナビル／ダルナビル、実施例 P／エファブレンツ／アタザナビル／ラルテグラビル、
実施例 P／エファブレンツ／アタザナビル／リルピビリン、実施例 P／エファブレンツ／
ダルナビル／ラルテグラビル、実施例 P／エファブレンツ／ダルナビル／リルピビリン、
実施例 P／エファブレンツ／ラルテグラビル／リルピビリン、実施例 P／アタザナビル／
ダルナビル／ラルテグラビル、実施例 P／アタザナビル／ダルナビル／リルピビリン、実
施例 P／ダルナビル／ラルテグラビル／リルピビリン、実施例 S／フマル酸テノホビルジ
ソプロキシル／GS－9 1 3 1／エムトリシタビン、実施例 S／フマル酸テノホビルジソ
プロキシル／GS－9 1 3 1／エルビテグラビル、実施例 S／フマル酸テノホビルジソプ
ロキシル／GS－9 1 3 1／エファブレンツ、実施例 S／フマル酸テノホビルジソプロキ
シル／GS－9 1 3 1／アタザナビル、実施例 S／フマル酸テノホビルジソプロキシル／
GS－9 1 3 1／ダルナビル、実施例 S／フマル酸テノホビルジソプロキシル／GS－9
1 3 1／ラルテグラビル、実施例 S／フマル酸テノホビルジソプロキシル／GS－9 1 3

10

20

30

40

50

1 / リルピピリン、実施例 S / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エムトリシタビン /
エルビテグラビル、実施例 S / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エムトリシタビン /
エファブレンツ、実施例 S / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エムトリシタビン / ア
タザナビル、実施例 S / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エムトリシタビン / ダルナ
ビル、実施例 S / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エムトリシタビン / ラルテグラビ
ル、実施例 S / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エムトリシタビン / リルピピリン、
実施例 S / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エルビテグラビル / エファブレンツ、実
施例 S / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エルビテグラビル / アタザナビル、実施例
S / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エルビテグラビル / ダルナビル、実施例 S / フ
マル酸テノホビルジソプロキシル / エルビテグラビル / ラルテグラビル、実施例 S / フマ
ル酸テノホビルジソプロキシル / エルビテグラビル / リルピピリン、実施例 S / フマル酸
テノホビルジソプロキシル / エファブレンツ / アタザナビル、実施例 S / フマル酸テノホ
ビルジソプロキシル / エファブレンツ / ダルナビル、実施例 S / フマル酸テノホビルジソ
プロキシル / エファブレンツ / ラルテグラビル、実施例 S / フマル酸テノホビルジソプロ
キシル / エファブレンツ / リルピピリン、実施例 S / フマル酸テノホビルジソプロキシル
/ アタザナビル / ダルナビル、実施例 S / フマル酸テノホビルジソプロキシル / アタザナ
ビル / ラルテグラビル、実施例 S / フマル酸テノホビルジソプロキシル / アタザナビル /
リルピピリン、実施例 S / フマル酸テノホビルジソプロキシル / ダルナビル / ラルテグラ
ビル、実施例 S / フマル酸テノホビルジソプロキシル / ダルナビル / リルピピリン、実施
例 S / フマル酸テノホビルジソプロキシル / ラルテグラビル / リルピピリン、実施例 S /
GS-9131 / エムトリシタビン / エルビテグラビル、実施例 S / GS-9131 / エ
ムトリシタビン / エファブレンツ、実施例 S / GS-9131 / エムトリシタビン / アタ
ザナビル、実施例 S / GS-9131 / エムトリシタビン / ダルナビル、実施例 S / GS
-9131 / エムトリシタビン / ラルテグラビル、実施例 S / GS-9131 / エムトリ
シタビン / リルピピリン、実施例 S / GS-9131 / エルビテグラビル / エファブレン
ツ、実施例 S / GS-9131 / エルビテグラビル / アタザナビル、実施例 S / GS-9
131 / エルビテグラビル / ダルナビル、実施例 S / GS-9131 / エルビテグラビル
/ ラルテグラビル、実施例 S / GS-9131 / エルビテグラビル / リルピピリン、実施
例 S / GS-9131 / エファブレンツ / アタザナビル、実施例 S / GS-9131 / エ
ファブレンツ / ダルナビル、実施例 S / GS-9131 / エファブレンツ / ラルテグラビ
ル、実施例 S / GS-9131 / エファブレンツ / リルピピリン、実施例 S / GS-91
31 / アタザナビル / ダルナビル、実施例 S / GS-9131 / アタザナビル / ラルテグ
ラビル、実施例 S / GS-9131 / アタザナビル / リルピピリン、実施例 S / GS-9
131 / ダルナビル / ラルテグラビル、実施例 S / GS-9131 / ダルナビル / リルピ
ピリン、実施例 S / GS-9131 / ラルテグラビル / リルピピリン、実施例 S / エムト
リシタビン / エルビテグラビル / エファブレンツ、実施例 S / エムトリシタビン / エルビ
テグラビル / アタザナビル、実施例 S / エムトリシタビン / エルビテグラビル / ダルナビ
ル、実施例 S / エムトリシタビン / エルビテグラビル / ラルテグラビル、実施例 S / エム
トリシタビン / エルビテグラビル / リルピピリン、実施例 S / エムトリシタビン / エファ
ブレンツ / アタザナビル、実施例 S / エムトリシタビン / エファブレンツ / ダルナビル、
実施例 S / エムトリシタビン / エファブレンツ / ラルテグラビル、実施例 S / エムトリシ
タビン / エファブレンツ / リルピピリン、実施例 S / エムトリシタビン / アタザナビル /
ダルナビル、実施例 S / エムトリシタビン / アタザナビル / ラルテグラビル、実施例 S /
エムトリシタビン / アタザナビル / リルピピリン、実施例 S / エムトリシタビン / ダルナ
ビル / ラルテグラビル、実施例 S / エムトリシタビン / ダルナビル / リルピピリン、実施
例 S / エムトリシタビン / ラルテグラビル / リルピピリン、実施例 S / エルビテグラビル
/ エファブレンツ / アタザナビル、実施例 S / エルビテグラビル / エファブレンツ / ダル
ナビル、実施例 S / エルビテグラビル / エファブレンツ / ラルテグラビル、実施例 S / エ
ルビテグラビル / エファブレンツ / リルピピリン、実施例 S / エルビテグラビル / アタザ
ナビル / ダルナビル、実施例 S / エルビテグラビル / アタザナビル / ラルテグラビル、実

10

20

30

40

50

10

50

テグラビル、実施例X/GS-9131/エファブレンツ/リルピビリン、実施例X/GS-9131/アタザナビル/ダルナビル、実施例X/GS-9131/アタザナビル/ラルテグラビル、実施例X/GS-9131/アタザナビル/リルピビリン、実施例X/GS-9131/ダルナビル/ラルテグラビル、実施例X/GS-9131/ダルナビル/リルピビリン、実施例X/GS-9131/ラルテグラビル/リルピビリン、実施例X/エムトリシタビン/エルビテグラビル/エファブレンツ、実施例X/エムトリシタビン/エルビテグラビル/アタザナビル、実施例X/エムトリシタビン/エルビテグラビル/ダルナビル、実施例X/エムトリシタビン/エルビテグラビル/ラルテグラビル、実施例X/エムトリシタビン/エルビテグラビル/リルピビリン、実施例X/エムトリシタビン/エファブレンツ/アタザナビル、実施例X/エムトリシタビン/エファブレンツ/ダルナビル、実施例X/エムトリシタビン/エファブレンツ/ラルテグラビル、実施例X/エムトリシタビン/エファブレンツ/リルピビリン、実施例X/エムトリシタビン/アタザナビル/ダルナビル、実施例X/エムトリシタビン/アタザナビル/ラルテグラビル、実施例X/エムトリシタビン/アタザナビル/リルピビリン、実施例X/エムトリシタビン/ダルナビル/ラルテグラビル、実施例X/エムトリシタビン/ダルナビル/リルピビリン、実施例X/エムトリシタビン/ラルテグラビル/リルピビリン、実施例X/エルビテグラビル/エファブレンツ/アタザナビル、実施例X/エルビテグラビル/エファブレンツ/ダルナビル、実施例X/エルビテグラビル/エファブレンツ/ラルテグラビル、実施例X/エルビテグラビル/エファブレンツ/リルピビリン、実施例X/エルビテグラビル/アタザナビル/ダルナビル、実施例X/エルビテグラビル/アタザナビル/ラルテグラビル、実施例X/エルビテグラビル/アタザナビル/リルピビリン、実施例X/エルビテグラビル/ダルナビル/ラルテグラビル、実施例X/エルビテグラビル/ダルナビル/リルピビリン、実施例X/エルビテグラビル/ラルテグラビル/リルピビリン、実施例X/エファブレンツ/アタザナビル/ダルナビル、実施例X/エファブレンツ/アタザナビル/ラルテグラビル、実施例X/エファブレンツ/アタザナビル/リルピビリン、実施例X/エファブレンツ/ダルナビル/ラルテグラビル、実施例X/エファブレンツ/ダルナビル/リルピビリン、実施例X/エファブレンツ/ラルテグラビル/リルピビリン、実施例X/アタザナビル/ダルナビル/ラルテグラビル、実施例X/アタザナビル/ダルナビル/リルピビリン、及び実施例X/ダルナビル/ラルテグラビル/リルピビリン（上記何れかの製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルを包含する）を含む。

10

20

30

【0538】

又別の実施形態において、本出願は下記成分：

a) 本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルを含む第1の医薬組成物；及び、

b) HIVプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、gp41阻害剤、CXCR4阻害剤、gp120阻害剤、CCR5阻害剤、インターフェロン、リバビリン類縁体、NS3プロテアーゼ阻害剤、アルファグルコシダーゼ1阻害剤、肝保護剤、HCVの非ヌクレオシド阻害剤、及びHCVを治療するための他の薬物よりなる群から選択される追加的治療薬少なくとも1つを含む第2の医薬組成物；

40

を含む複合医薬組成物を提供する。

【0539】

投与経路

本発明の化合物（本明細書においては活性成分とも称する）1つ以上は、治療すべき状態に対して適切である何れかの経路により投与する。適当な経路は経口、直腸、経鼻、局所（口内及び舌下を包含）、腔内及び非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、髄腔内及び硬膜外を包含）、等を包含する。当然ながら好ましい経路は例えばレシピエントの状態に応じて変動してよい。本発明の化合物の利点は経口生体利用性であり、そして経口投与できることである。

50

【0540】

複合療法

1つの実施形態において、本発明の化合物は例えばチトクロムP450モノオキシゲナーゼを阻害するために単独で使用できる。別の実施形態においては、本発明の化合物は他の活性な治療用成分又は剤と組み合わせて使用される。好ましくは他の活性な治療用成分又は剤は、チトクロムP450酵素、例えばモノオキシゲナーゼ酵素、例えば1A2、2B6、2C8、2C19、2C9、2D6、2E1、3A4、5、7、等による酸化的代謝により代謝されるか、それらに介入する。

【0541】

本発明の化合物の組み合わせは典型的には治療すべき状態、成分の交差反応性及び組み合わせの薬理学的特性に基づいて選択される。例えば、感染（例えばHIV又はHCV）を治療する場合、本発明の組成物は抗感染剤（例えば本明細書に記載したもの）と組み合わせる。

10

【0542】

1つの実施形態において、適当な組み合わせの限定しない例は、本発明の化合物1つ以上の、抗ウィルス剤、例えば抗HIV、抗HCV、等、抗細菌剤、抗カビ剤、免疫調節剤、例えば免疫抑制剤、抗新生物性剤、化学療法剤、心臓血管状態、神経学的状態を治療するための剤等1つ以上との組み合わせを包含する。

【0543】

別の実施形態においては、適当な組み合わせの限定しない例は、本発明の化合物1つ以上の、プロトンポンプ阻害剤、抗癲癇剤、NSAID、経口血糖降下剤、アンジオテンシンII、スルホニル尿素、ベータブロッカー、抗鬱剤、抗精神病薬、又は麻酔剤、又はこれらの組み合わせ1つ以上との組み合わせを包含する。

20

【0544】

又別の実施形態において、適当な組み合わせの限定しない例は、本発明の化合物1つ以上の、1)マクロリド抗生物質、例えばクラリスロマイシン、エリスロマイシン、テリスロマイシン、2)抗不整脈剤、例えばキニジン→3-OH、3)ベンゾジアゼピン類、例えばアルプラゾラム、ジアゼパム→3-OH、ミダゾラム、トリアゾラム、4)免疫調節剤、例えばシクロスポリン、タクロリムス(FK506)、5)HIV抗ウィルス剤、例えばインジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、6)消化管運動改善薬、例えばシサブリド、7)抗ヒスタミン類、例えばアステミゾール、クロルフェニラミン、テルフェニジン、8)カルシウムチャンネルブロッカー、例えばアムロジピン、ジルチアゼム、フェロジピン、レルカニジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ベラパミル、9)HMGCoA還元酵素阻害剤、例えばアトロバスタチン、セリバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、又は10)ステロイド6ベータ-OH、例えばエストラジオール、ヒドロコルチゾン、プロゲステロン、テストステロン1つ以上との組み合わせを包含する。

30

【0545】

更に又別の実施形態において、適当な組み合わせの限定しない例は、本発明の化合物1つ以上の、アルフェンタニル、アプレピタント、アリピプラゾール、ブスピロン、カフェルゴット、カフェイン→TMU、シロスタゾール、コカイン、コデイン、N-脱メチル化、ダブソン、デキストロメトルファン、ドセタキセル、ドンペリドン、エプレレノン、フェンタニル、フィナステリド、グリーベック、ハロペリドール、イリノテカン、LAAM、リドカイン、メタドン、ナテグリニド、オンダンセトロン、ピモジド、プロプラノロール、ケチアピン、キニン、サルメテロール、シルデナフィル、シロリムス、タモキシフェン、タクソール、テルフェナジン、トラゾドン、ピンクリスチン、ザレプロン、及びゾルピデム又はこれらの組み合わせよりなる群から選択される1つ以上の化合物との組み合わせを包含する。

40

【0546】

更に又別の実施形態において、適当な組み合わせの限定しない例は、本発明の化合物1

50

つ以上の、H I Vプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のH I V非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオチド阻害剤、H I Vインテグラーゼ阻害剤、g p 4 1阻害剤、C X C R 4阻害剤、g p 1 2 0阻害剤、C C R 5阻害剤、及びH I Vを治療するための他の薬物、インターフェロン、リバビリン類縁体、H C V N S 3プロテアーゼ阻害剤、アルファグルコシダーゼ1阻害剤、肝保護剤、H C Vのヌクレオシド又はヌクレオチド阻害剤、H C Vの非ヌクレオシド阻害剤、及びH C Vを治療するための他の薬物1つ以上との組み合わせを包含する。

【0547】

より具体的には、本発明の化合物1つ以上は、1) アンプレナビル、アタザナビル、フォサムプレナビル、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル、ブレカナビル、ダルナビル、TMC-126、TMC-114、モゼナビル(DMP-450)、JE-2147(AG1776)、L-756423、RO0334649、KNI-272、DPC-681、DPC-684、GW640385X、DG17、GS-8374、PPL-100、DG35、及びAG1859、2) 逆転写酵素のH I V非ヌクレオシド阻害剤、例えばカプラビリン、エミビリン、デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+)カラノリドA、エトラビリン、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、及びTMC-120、TMC-278(リルピビレン)、エファビレンツ、BILR355BS、VRX840773、UK-453061、及びRDEA806、3) 逆転写酵素のH I Vヌクレオシド阻害剤、例えばジドブジン、エムトリシタビン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタビン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタビン、アロブジン、MIV-210、ラシビル(±FTC)、D-d4FC、エムトリシタビン、ホスファジド、ホジブジンチドキシル、アプリーシチビン(AVX754)、GS-7340、KP-1461、及びホサルブジンチドキシル(以前のHDP99.0003)、4) 逆転写酵素のH I Vヌクレオチド阻害剤、例えばフマル酸テノホビルジソプロキシル及びアデホビルジピボキシル、5) H I Vインテグラーゼ阻害剤、例えばクルクミン、クルクミン誘導体、チコリ酸、チコリ酸誘導体、3,5-ジカフェオイルキニン酸、3,5-ジカフェオイルキニン酸誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸誘導体、カフェイン酸フェネチルエステル、カフェイン酸フェネチルエステル誘導体、チルホスチン、チルホスチン誘導体、ケルセチン、ケルセチン誘導体、S-1360、ジンテビル(AR-177)、L-870812、及びL-870810、MK-0518(ラルテグラビル)、エルビテグラビル、BMS-538158、GSK364735C、BMS-707035、MK-2048、及びBA011、6) gp41阻害剤、例えばエンフビルチド、スフビルチド、FB006M、及びTRI-1144、7) CXCR4阻害剤、例えばAMD-070、8) エントリー阻害剤、例えばSP01A、9) gp120阻害剤、例えばBMS-488043又はBlockAide/CR、10) G6PD及びNADH-オキシダーゼ阻害剤、例えばイムニチン、11) CCR5阻害剤、例えばアプラビロク、ビクリビロク、マラビロク、PRO-140、INCB15050、PF-232798(Pfizer)、及びCCR5mAb004、12) H I V治療のための他の薬物、例えばBAS-100、SPI-452、REP9、SP-01A、TNX-355、DES6、ODN-93、ODN-112、VGV-1、PA-457(ベビリマット)、アンプリゲン、HRG214、シトリン、VGX-410、KD-247、AMZ0026、CYT99007A-221HIV、DEBIO-025、BAY50-4798、MDX010(イピリムマブ)、PBS119、ALG889、及びPA-1050040(PA-040)、13) インターフェロン、例えばPEG化rIFN-アルファ2b、PEG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(インファージェン)、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、r-IFN-ベータ、インファージェン+アクチムン、IFN-オメガ+DUROS、アルブフェロン、ロクテロン、アルブフェロン(Albupheron)、レビフ(Rebif)、経口インターフェロンアルファ、IFNアルファ-2bXL、A

10

20

30

40

50

VI-005、PEG-インファージェン、及びPEG化IFN-ベータ、14) リバビリン類縁体、例えばレベトール、コペグス (copegus)、ピラミジン (タリバビリン)、15) NS5bポリメラーゼ阻害剤、例えば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、及びGSK625433、16) NS3プロテアーゼ阻害剤、例えばSCH-503034 (SCH-7)、VX-950 (テラプレビル)、BILN-2065、BMS-605339、及びITMN-191、17) アルファグルコシダーゼ阻害剤、例えばMX-3253 (セルゴシビル)、UT-231B、18) 肝保護剤、例えばIDN-6556、ME3738、LB-84451、及びMitOQ、19) HCVの非ヌクレオシド阻害剤、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、A-831、GS-9190、及びA-689；及び20) HCVを治療するための別の薬物、例えばザダキシン、ニタゾキサニド (アリネア (alineia))、BIVN-401 (ビロスタット (virostat))、PYN-17 (アルチレックス (altirex))、KPE02003002、アクチロン (CPG-10101)、KRN-7000、シバシール (civacir)、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 (Bavituximab)、オグルファニド (Oglufanide)、及びVX-497 (メリメポジブ) よりなる群から選択される化合物1つ以上と組み合わせてよい。

10

20

【0548】

本発明の化合物はチトクロムP450モノオキシゲナーゼ酵素、例えばチトクロムP450モノオキシゲナーゼ3Aにより優先的に代謝される何れかの他の活性な治療薬又は成分と共に用いることにより、他の活性な治療薬又は成分が代謝される量又は速度を低減することができ、これにより他の活性な治療薬又は成分の薬物動態を向上させることも意図している。そのような向上は、本発明の化合物を用いることなく投与された他の治療薬又は成分の血漿中濃度と比較して、他の治療薬又は成分の血漿中濃度を上昇させること又は他の活性な治療薬又は成分のより治療有効な血漿中濃度を維持することを包含できる。

【0549】

患者への同時又は逐次的投与のための単位剤型中に1つ以上の他の活性な治療薬に本発明の何れかの化合物を組み合わせることもできる。複合療法剤は同時又は逐次的な投薬法として投与してよい。逐次的に投与する場合は、複合療法剤は2回以上の投薬において投与してよい。

30

【0550】

本発明の化合物の1つ以上の別の活性な治療薬との同時投与は一般的に、本発明の化合物及び他の活性な治療薬1つ以上の治療有効量が両方とも患者の身体内に存在するような、本発明の化合物及び他の活性な治療薬1つ以上の同時又は逐次的投与を指す。同時投与は別の活性な治療薬1つ以上の単位用量の投与の前又は後の本発明の化合物の単位用量の投与、例えば別の活性な治療薬1つ以上の投与の数秒、数分、又は数時間以内の本発明の化合物の投与を包含する。例えば、本発明の化合物の単位用量を先ず投与し、その後、数秒又は数分以内に、別の活性な治療薬1つ以上の単位用量の投与を行うことができる。或いは、別の活性な治療薬1つ以上の単位用量を先ず投与し、その後、数秒又は数分以内に本発明の化合物の単位用量を投与することができる。一部の場合においては、本発明の化合物の単位用量を先ず投与し、その後、数時間 (例えば1~12時間) の後に、別の活性な治療薬1つ以上の単位用量を投与することが望ましい場合がある。別の場合においては、別の活性な治療薬1つ以上の単位用量を先ず投与し、その後、数時間 (例えば1~12時間) の後に、本発明の化合物の単位用量を投与することが望ましい場合がある。

40

【0551】

複合療法は「相乗性」及び「相乗作用」を与える場合があり、即ち、活性成分を共に使

50

用した場合に達成される作用が、別個に化合物を使用することで得られる作用の合計より高値となる。相乗作用は活性成分が（１）複合製剤中で同時製剤及び投与又は送達されるか；（２）別個の製剤として交互又は並行して送達されるか；又は（３）何らかの他の投薬法による場合に、達成される場合がある。交互療法により送達される場合、相乗作用は、化合物を、例えば別個の錠剤、丸薬又はカプセル中で、又は別個のシリンジにおける異なる注射により、逐次的に投与又は送達する場合に達成される場合がある。一般的に、交互療法の間は、各活性成分の有効用量を逐次的に、即ち順次投与するのに対し、複合療法においては、２種以上の活性成分の有効用量を共に投与する。

【０５５２】

又別の実施形態において、本出願はチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物の薬物動態を向上させるための方法を提供し、これは該薬物を投与する患者に対し、本発明の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルの治療有効量を投与することを含む。

10

【０５５３】

又別の実施形態において、本出願はチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物の薬物動態を向上させるための方法を提供し、これは該薬物を投与する患者に対し、該薬物及び本発明の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルを含む組み合わせの治療有効量を投与することを含む。

【０５５４】

又別の実施形態において、本出願はチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ 3 A により代謝される薬物の薬物動態を向上させるための方法を提供し、これは該薬物を投与する患者に対し、本発明の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルの治療有効量を投与することを含む。

20

【０５５５】

又別の実施形態において、本出願はチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物の血漿中レベルを上昇させるための方法を提供し、これは該薬物を投与する患者に対し、本発明の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルの治療有効量を投与することを含む。

【０５５６】

又別の実施形態において、本出願はチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物の血漿中レベルを上昇させるための方法を提供し、これは該薬物を投与する患者に対し、該薬物及び本発明の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルを含む組み合わせの治療有効量を投与することを含む。

30

【０５５７】

又別の実施形態において、本出願はチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ 3 A により代謝される薬物の血漿中レベルを上昇させるための方法を提供し、これは該薬物を投与する患者に対し、本発明の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルの治療有効量を投与することを含む。

【０５５８】

又別の実施形態において、本出願はチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物の血漿中レベルを上昇させるための方法を提供し、これは該薬物を投与する患者に対し、本発明の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルの治療有効量を投与することを含み、そしてここで、投与される本発明の化合物の量はチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するために有効である。

40

【０５５９】

又別の実施形態において、本出願は患者におけるチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するための方法を提供し、これは上記阻害を必要とする患者に対し、チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するために有効な本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルのある量を投与することを含む。

【０５６０】

50

又別の実施形態において、本出願は患者におけるチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ 3 A を阻害するための方法を提供し、これは上記阻害を必要とする患者に対し、チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ 3 A を阻害するために有効な本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルのある量を投与することを含む。

【0561】

又別の実施形態において、本出願はチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するために有効な本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルのある量に、チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを接触させることを含む、チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するための方法を提供する。

【0562】

又別の実施形態において、本出願はチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ 3 A を阻害するために有効な本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルのある量に、チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ 3 A を接触させることを含む、チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ 3 A を阻害するための方法を提供する。

【0563】

又別の実施形態において、本出願は、H I V プロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、及び C C R 5 阻害剤よりなる群から選択される 1 つ以上の追加的治療薬の治療有効量と組み合わせた本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルの治療有効量を、H I V 感染の治療を必要とする患者に投与することを含む、そのような治療のための方法を提供する。

【0564】

又別の実施形態において、本出願は、アンブレナビル、アタザナビル、フォサムプレナビル、インジナビル、ロブリナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル、ブレカナビル、ダルナビル、TMC-126、TMC-114、モゼナビル (DMP-450)、JE-2147 (AG1776)、L-756423、RO0334649、KNI-272、DPC-681、DPC-684、GW640385X、DG17、PPL-100、DG35、AG1859、カブラビリン、エミビリン、デラビリジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+)カラノリドA、エトラビリン、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、TMC-120、TMC-278 (リルピビレン)、エファビレンツ、BILR355BS、VRX840773、UK-453061、RDEA806、ジドブジン、エムトリシタビン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタビン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタビン、アロブジン、MIV-210、ラシビル (±FTC)、D-d4FC、エムトラシタビン、ホスファジド、ホジブジンチドキシル、アプリシチビン (AVX754)、アムドキシビル、KP-1461、ホサルブジンチドキシル (以前のHDP99.0003)、フマル酸テノホビルジソプロキシル、アデホビルジピボキシル、クルクミン、クルクミンの誘導体、チコリ酸、チコリ酸の誘導体、3, 5-ジカフェオイルキニン酸、3, 5-ジカフェオイルキニン酸の誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸の誘導体、カフェイン酸フェネチルエステル、カフェイン酸フェネチルエステル誘導体、チルホスチン、チルホスチン誘導体、ケルセチン、ケルセチン誘導体、S-1360、ジンテビル (zintevir) (AR-177)、L-870812、L-870810、MK-0518 (ラルテグラビル)、エルビテグラビル、BMS-538158、GSK364735C、BMS-707035、MK-2048、BA011、エンフビルチド、シフビルチド、FB006M、TRI-1144、AMD-070、エントリー阻害剤、SP01A、BMS-488043、BlockAide/CR、G6PD、NADH-オキシダーゼ阻害剤、イムニチン、アブラビロク、ビクリビロク、マラビロク、PRO-140、INCB15050、PF-232798 (Pfizer)、CCR5mAb004、BAS-100、SPI-452、REP9、SP-01A、TNX-355、DES6、ODN-93、ODN-112、VGV-1、PA-457 (ベビリマッ

10

20

30

40

50

ト)、アンプリゲン、HRG214、シトリン、VGX-410、KD-247、AMZ0026、CYT99007A-221HIV、DEBIO-025、BAY50-4798、MDX010(イピリムマブ)、PBS119、ALG889、及びPA-1050040(PA-040)よりなる群から選択される1つ以上の追加的治療薬の治療有効量と組み合わせた本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルの治療有効量を、HIV感染の治療を必要とする患者に投与することを含む、そのような治療のための方法を提供する。

【0565】

又別の実施形態において、本出願は、PEG化rIFN-アルファ2b、PEG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(インファージェン)、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、r-IFN-ベータ、インファージェン+アクチミュン、IFN-オメガ+DUROS、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-2bXL、AVI-005、PEG-インファージェン、及びPEG化IFN-ベータ、レベトール、コペグス、ピラミジン(タリバピリン)、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、GSK625433、SCH-503034(SCH-7)、VX-950(テラプレビル)、BILN-2065、BMS-605339、ITMN-191、MX-3253(セルゴシビル)、UT-231B、IDN-6556、ME3738、LB-84451、MitOQ、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、A-831、A-689、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(アルチレックス)、KPE02003002、アクチロン(CPG-10101)、KRN-7000、シバシール、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、及びVX-497(メリメポジブ)よりなる群から選択される1つ以上の追加的治療薬の治療有効量と組み合わせた本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルの治療有効量を、HCV感染の治療を必要とする患者に投与することを含む、そのような治療のための方法を提供する。

【0566】

更に又別の実施形態において、本出願は患者におけるチトクロムP450モノオキシゲナーゼを阻害するための医薬の製造のための本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルの使用を可能にする。

【0567】

更に又別の実施形態において、本出願はHIV感染を治療するための医薬の製造のための本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルの使用を可能にする。

【0568】

更に又別の実施形態において、本出願はチトクロムP450モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物の血漿中レベルを上昇させるための医薬の製造のための本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルの使用を可能にする。

【0569】

更に又別の実施形態において、本出願はチトクロムP450モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物の薬物動態を向上させるための医薬の製造のための本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルの使用を可能にする。

【実施例】

【0570】

実施例Aの製造

10

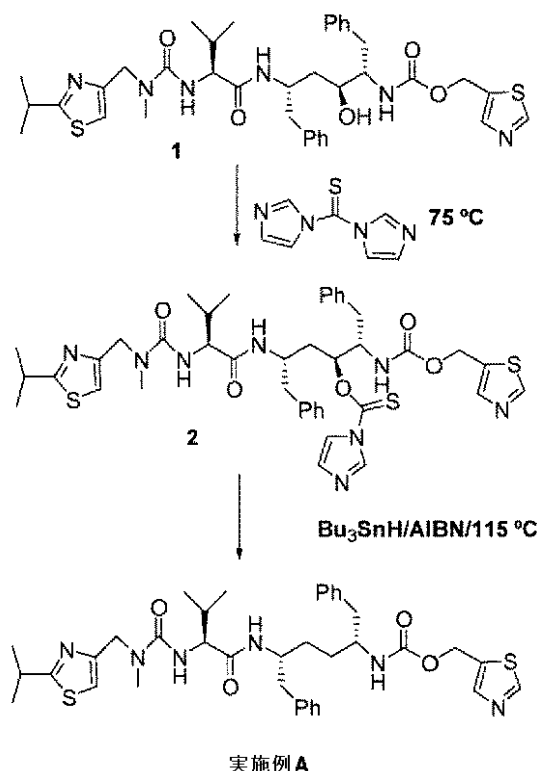
20

30

40

50

スキーム 1
【0571】
【化64】



10

20

化合物 2

1, 2-ジクロロエタン (15 mL) 中の化合物 1 (リトナビル) (1.8 g、2.5 ミリモル) の溶液に、1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール (890 mg、5.0 ミリモル) を添加した。混合物を 6 時間 75 °C で加熱し、そして 25 °C に冷却した。減圧下に蒸発させ白色固体を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (固定相: シリカゲル、溶離剤: EtOAc) による精製により、化合物 2 (1.6 g) を得た。m/z: 831.1 (M+H)⁺。

30

【0572】

実施例 A

トルエン (130 mL) 中の水素化トリブチルスズ (0.78 mL、2.9 ミリモル) の還流溶液に、30 分間かけてトルエン (30 mL) 中の化合物 2 (1.6 g、1.9 ミリモル) 及び 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (31 mg、0.19 ミリモル) の溶液を添加した。混合物を 6 時間 115 °C で加熱し、そして 25 °C に冷却した。トルエンを減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (固定相: シリカゲル、溶離剤: ヘキサン/EtOAc = 1/10) による精製により実施例 A (560 mg) を得た。m/z: 705.2 (M+H)⁺。

40

【0573】

【数1】

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.79 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 7.26-7.05

(10 H, m), 6.98 (1 H, s), 6.28 (1 H, m), 6.03 (1 H, m), 5.27 (1 H, m), 5.23 (2 H, s),

4.45-4.22 (2 H, m), 4.17 (1 H, m), 3.98 (1 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.25 (1 H, m), 2.91 (3

H, s), 2.67 (4 H, m), 2.36 (1 H, m), 1.6-1.2 (10 H, m), 0.85 (6 H, m).

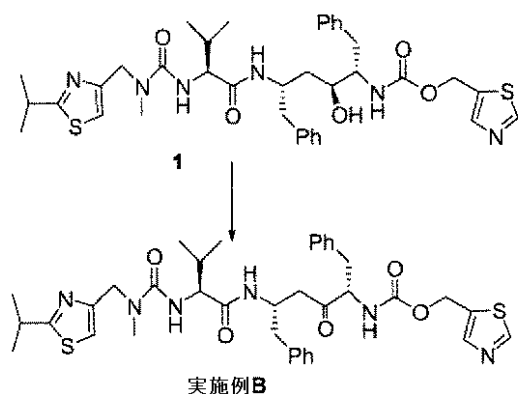
50

実施例 B の製造

スキーム 2

【0574】

【化65】



10

実施例 B

ジクロロメタン (4 mL) 中の化合物 1 (リトナビル) (98 mg、0.136 ミリモル) の溶液にデスマーチンペルヨージンアン (61 mg、0.143 ミリモル) を添加した。混合物を 6 時間室温で攪拌した。次に混合物をジクロロメタンと食塩水との間に分配し、ジクロロメタン層を分離し、乾燥し、蒸発乾固させた。CombiFlash (登録商標) (固定相: シリカゲル; 溶離剤: 40~80% EtOAc/ヘキサン勾配) による精製により白色固体として実施例 B を得た。実施例 B を MeOH/ヘキサンを用いた磨砕により更に精製し、白色固体 83 mg を得た。m/z: 719 (M+H)⁺。

20

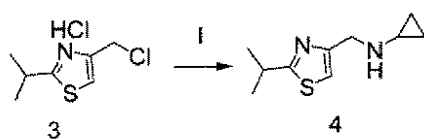
【0575】

実施例 C の製造

スキーム 3

【0576】

【化66】



I. シクロプロピルアミン, MeCN, rt

化合物 3

化合物 3 は全ての目的のために参照により全体が本明細書に組み込まれる J. Med. Chem. 1998, 41, 602 の操作法に従って製造した。

【0577】

化合物 4

フラスコに室温でシクロプロピルアミン (8.2 mL、117.8 ミリモル) を添加した。MeCN (8.5 mL) 中の化合物 3 (1 g、4.71 ミリモル) の溶液を 5 分間かけて滴下することにより得られた透明の黄色溶液を一夜室温で放置した。揮発性物質を真空下に除去し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配溶離、0~50% EtOAc/ヘキサン) により精製し、黄色液体として 0.65 g (70%) の 4 を得た (LC/MS m/z 197 (M+H)⁺; 218 (M+Na)⁺)。

【0578】

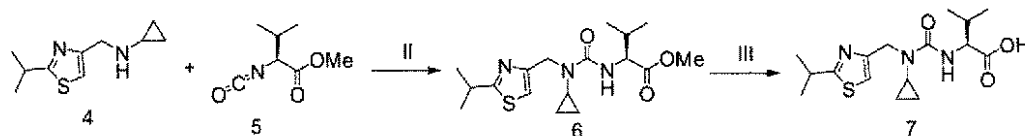
スキーム 4

【0579】

30

40

【化 6 7】

II. rt, DCM; III. 1M LiOH, THF/H₂O

化合物 5

化合物 5 は A l d r i c h から購入するか、又は全ての目的のために参照により全体が本明細書に組み込まれる J. O r g. C h e m. 1 9 9 4, 5 9, 1 9 3 7 の操作法に従って製造した。

10

【0 5 8 0】

化合物 6

室温の D C M (3 m L) 中の化合物 4 の溶液に 5 (0. 1 m L、0. 6 9 5 ミリモル) を添加した。得られた透明の溶液を 2 時間室温で放置した。溶媒を真空下に除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配溶離、0 ~ 5 0 % E t O A c / ヘキサン) を用いて直接クロマトグラフィーに付し、無色ガラス状物として 0. 2 1 8 g (8 9 %) の 6 を得た (L C / M S m / z 3 5 4 (M + H) ⁺ ; 7 2 9 (2 M + N a) ⁺)。

【0 5 8 1】

化合物 7

化合物 6 を室温で T H F (5 m L) 中に溶解し、L i O H (H ₂ O 中 1 M) を添加した。次に得られた反応混合物を 1. 5 時間激しく攪拌した。反応混合物を 1 M H C l で p H 3 まで酸性化した (p H 試験紙を用いてモニタリング) 。次に酸性化した反応混合物を E t O A c で数回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ 上に乾燥し、真空下に濃縮し、無色フィルム状物として 0. 2 0 g (定量的収率) の 7 を生成した (L C / M S m / z 3 4 0 (M + H) ⁺)。この物質は更に精製することなく使用した。

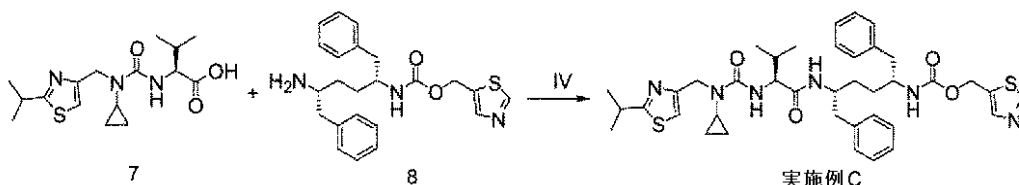
20

【0 5 8 2】

スキーム 5

【0 5 8 3】

【化 6 8】



実施例 C

IV. EDC, HOBT, DIPEA, THF

実施例 C

化合物 7 (0. 0 3 4 g、0. 1 0 0 ミリモル) 及び 8 (0. 0 3 4 g、0. 0 8 3 ミリモル) を室温で T H F (2 m L) 中に希釈した。得られた溶液に N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0. 0 2 2 m L、0. 1 2 5 ミリモル) 、E D C (0. 0 1 8 m L、0. 0 9 9 ミリモル) 及び H O B t (0. 0 1 3 g、0. 0 9 9 ミリモル) を添加した。次に溶液を室温で一夜放置した。溶媒を真空下に除去し、残留物を M e C N (0. 5 m L) に溶解し、A c r o d i s c L C 1 3 P V D F フィルター (0. 4 5 μ M) を通過させた後に分取 H P L C により精製し、羽毛状の白色固体として実施例 C 0. 0 4 3 g (7 1 %) を得た。

40

【0 5 8 4】

【数 2】

(¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.27-7.02 (m, 10 H); 6.81 (s, 1H); 5.97 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H); 5.76 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H); 5.21 (dt, *J* = 7.5, 12.6 Hz, 2H); 5.02, br d, *J* = 8.4 Hz, 1H); 4.58 (s, 2H); 4.16 (m, 1H); 3.99 (br t, *J* = 6.6 Hz, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.27 (pent, *J* = 6.6 Hz, 1H); 2.85-2.50 (m, 3H); 2.23 (m, 1H); 1.82 (br s, 2H); 1.60-1.22 (m, 4H); 1.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); 0.90-0.7 (m, 4H); 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H);

LC/MS *m/z* 731 (M⁺).

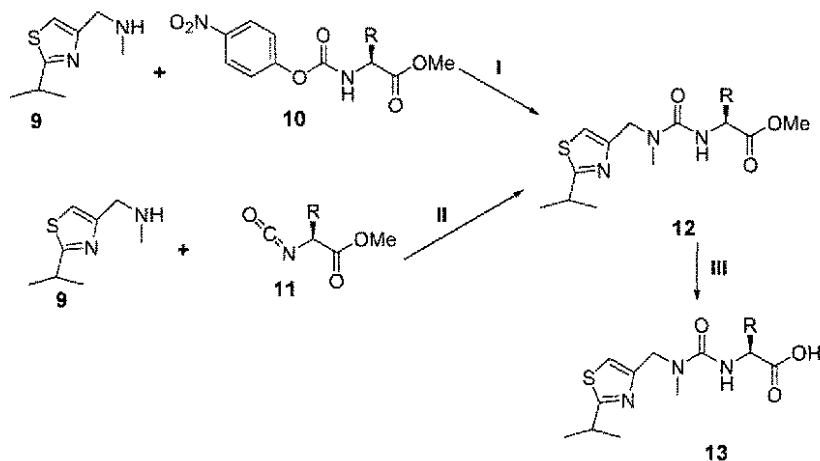
10

実施例 D - I の製造

スキーム 6

【0585】

【化69】



20

I. Et₃N/DMAP/THF/65 °C; II. CH₂Cl₂/25 °C; III.
a. NaOH/ジオキサン/H₂O;
b. HCl

a: R = H
b: R = CH₃
c: R = CH₂CH₃
d: R = CH₂OBn
e: R = CH(O-t-Bu)CH₃
f: R = CH(OH)CH₃

30

化合物 9

化合物 9 は J. Med. Chem. 1998, 41, 602 の操作法に従って製造した。

【0586】

化合物 10

化合物 10 の構造は J. Med. Chem. 1998, 41, 602 の操作法に従って製造した。

40

【0587】

化合物 11

化合物 11 は Aldrich から購入するか、J. Org. Chem. 1994, 59, 1937 の操作法に従って製造した。

【0588】

化合物 12

方法 1: THF (2 mL) 中の化合物 9 (0.8 ミリモル) の溶液に化合物 10 のカーバメート (0.6 ミリモル)、次いで DMAP (16 mg) 及びトリエチルアミン (0.25 mL) を添加した。得られた混合物を 2 時間 70 °C で加熱し、そして EtOAc で希釈した。有機層を分離し、飽和水性 Na₂CO₃、水、及び食塩水で順次洗浄し、次に減

50

圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、1／1～1／3ヘキサン／EtOAc勾配）により残留物を精製することにより構造12の化合物を得た。

【0589】

方法2：CH₂Cl₂（2mL）中の化合物9（2.4ミリモル）の溶液に化合物11のイソシアネート（2ミリモル）を添加した。得られた混合物を4時間攪拌し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン／EtOAc 1／1～1／3）により残留物を精製することにより化合物12の構造を得た。

【0590】

化合物13

ジオキサン（8mL）及び水（8mL）中の化合物12（1.8ミリモル）の構造の溶液に、水酸化ナトリウム（3.6ミリモル）を添加した。得られた反応混合物を1時間攪拌し、ジオキサン中HCl（3.6ミリモル）で酸性化した。反応混合物をEtOAcで抽出し、有機層を無水MgSO₄で乾燥した。乾燥した有機層を濃縮することにより化合物13の構造を得た。

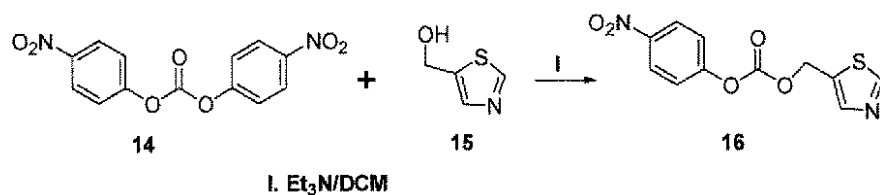
10

【0591】

スキーム7

【0592】

【化70】



20

化合物16

DCM（40mL）中の化合物15（Molekulaより入手）（17ミリモル）の溶液に化合物14（19ミリモル）、次いでトリエチルアミン（26ミリモル）を添加した。得られた反応混合物を12時間攪拌し、減圧下に濃縮した。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和水性Na₂CO₃、水、及び食塩水で順次洗浄した。溶媒を減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離剤：ヘキサン／EtOAc = 1／1）により残留物を精製することにより化合物16（4.7g）を得た。

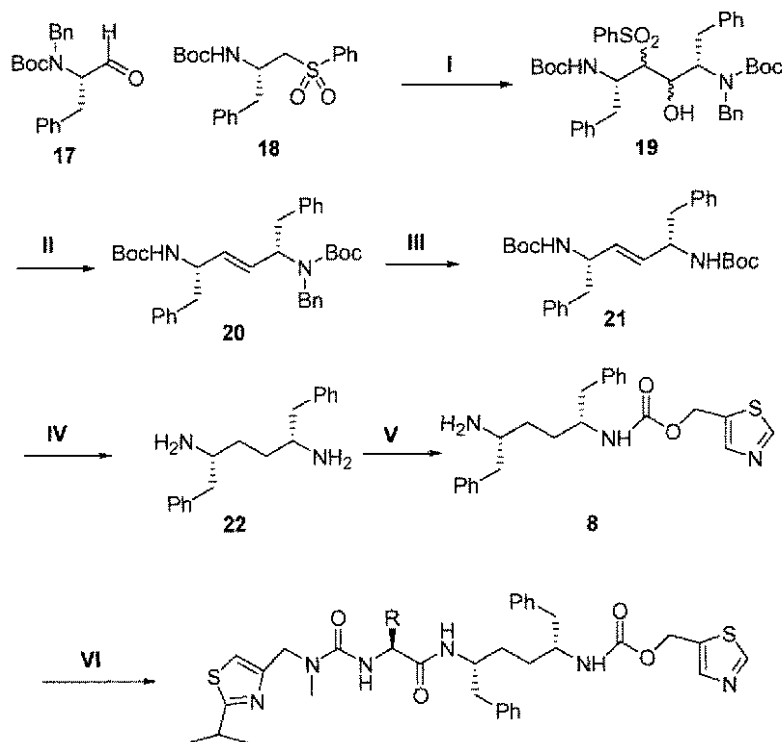
30

【0593】

スキーム8

【0594】

【化 7 1】



実施例:

D: R = H

E: R = CH₃F: R = CH₂CH₃G: R = CH₂OBnH: R = CH(O-t-Bu)CH₃I: R = CH(OH)CH₃I. a. n-BuLi/-78 °C; b. i-Bu₂Al(OMe); II. a. Ac₂O/ピリジン ; b. Na-Hg/MeOH/THF; III. Na/NH₃/-33 °C;IV. a. H₂/10%Pd/C; b. TFA/DCM; V. 16/Et₃N; VI. 構造13の酸/EDC/HOBt

化合物 1 7

化合物 1 7 は全ての目的のために参照により全体が本明細書に組み込まれる Tetrahedron 1997, 53, 4769 の操作法に従って製造した。

【0595】

化合物 1 8

化合物 1 8 は全ての目的のために参照により全体が本明細書に組み込まれる J. Org. Chem. 1987, 52, 3759 の操作法に従って製造した。

【0596】

化合物 1 9

THF (200 mL) 中の化合物 1 8 (7.4 ミリモル) の懸濁液を透明な溶液が得られるまで還流下に加熱した。溶液を -78 °C に冷却し、そして n-ブチルリチウム (14.8 ミリモル) を滴下することによりスルホン 1 8 のジアニオンの溶液を得た。

【0597】

0 °C の DI BAL-H 溶液 (7.8 ミリモル) に、THF (5 mL) 中の MeOH (7.8 ミリモル) の溶液を添加した。混合物を 5 分間攪拌し、そして -78 °C に冷却した。THF (5 mL) 中の化合物 1 7 (6.6 ミリモル) の溶液を上記 DI BAL-H/MeOH 溶液に添加し、得られた反応混合物を更に 5 分間攪拌した。得られたアルデヒド複体の溶液をスルホン 1 8 のジアニオンの溶液に移した。得られた混合物を -78 °C で 30 分間攪拌し、NH₄Cl の水溶液でクエンチングし、そして 25 °C に加温した。次に混合物を EtOAc で抽出し、濃縮し、ジアステレオマーの混合物として化合物 1 9 を得た (

10

20

30

40

50

m/z 737.3 ($M+Na$)⁺.

【0598】

実施例 20

DCM (20 mL) 中の化合物 19 の溶液に、Ac₂O (1.5 mL)、次いでピリジン (3 mL) を添加した。得られた混合物を 12 時間攪拌し、そして濃縮した。濃縮物を MeOH (30 mL) に溶解し、0℃に冷却した。NaH₂PO₄ (4.9 g)、次いで新しく調製した Na-Hg (6%、6 g) を溶液に添加した。得られた混合物を 25℃に加温し、そして 12 時間攪拌した。次に水 (50 mL) を添加し、混合物を濾過し、そして濃縮した。濃縮液を EtOAc で希釈し、食塩水で洗浄した。有機層を濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤：ヘキサン/EtOAc = 10/1) により精製し、化合物 20 (1.4 g) を得た。

10

【0599】

化合物 21

-33℃の液体アンモニア (25 mL) に、THF (25 mL) 中の化合物 20 (1.4 g) の溶液を添加した。溶液の青色が持続するようになるまでナトリウムを緩徐に添加した。得られた混合物を 1 時間攪拌した。次に固体の NH₄Cl (6 g) を緩徐に添加し、混合物を 25℃に加温し、そしてアンモニアを蒸発させた。混合物を EtOAc で希釈し、水及び食塩水で順次洗浄した。溶媒を減圧下に除去した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤：ヘキサン/EtOAc = 5/1) で精製することにより化合物 21 (1.15 g) を得た。

20

【0600】

化合物 22

MeOH (20 mL) 中の化合物 21 (1.15 g) 及び 10% Pd/C (160 mg) の混合物を 12 時間水素化した。セライトを添加し、得られた混合物を 5 分間攪拌した。次に混合物を濾過し、濃縮して、中間体 (1 g) を得た。中間体 (700 mg) を DCM (20 mL) 及び TFA (4 mL) に溶解し、得られた混合物を 4 時間攪拌し、次に減圧下に濃縮した。濃縮した混合物を EtOAc で希釈し、そして飽和水性 Na₂CO₃、水、及び食塩水で順次洗浄した。洗浄した EtOAc 混合物を濃縮することにより化合物 22 (420 mg) を得た。

30

【0601】

化合物 8

CH₃CN (16 mL) 中の化合物 22 (1.57 ミリモル) の溶液に化合物 16 (1.57 ミリモル)、次いでジイソプロピルエチルアミン (3.14 ミリモル) を添加した。得られた混合物を 12 時間攪拌した。次に混合物を EtOAc で希釈し、そして飽和水性 Na₂CO₃、水、及び食塩水で順次洗浄した。逆相 HPLC (Phenomenex Synergi (登録商標) Comb-HTS カラム、溶離剤：水中 25%~100% CH₃CN) による精製により、化合物 8 (460 mg) を得た。

【0602】

実施例 D

THF (1 mL) 中の化合物 13a (R=H; 0.08 ミリモル) 及び化合物 8 (0.06 ミリモル) の溶液に、HOBt (15 mg)、EDC (26 mg) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.25 mL) を添加した。混合物を 12 時間攪拌し、そして濃縮した。逆相 HPLC (Phenomenex Synergi (登録商標) Comb-HTS カラム、溶離剤：水中 25%~100% CH₃CN) による精製により、実施例 D (27 mg) を得た。 m/z 663.1 ($M+H$)⁺。

40

【0603】

【数 3】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.79 (1 H, s), 7.83 (1 H, s), 7.25-7.04 (10 H, m),
6.98 (1 H, s), 6.25 (1 H, m), 5.25 (3 H, m), 4.40 (2 H, s), 4.12 (1 H, m), 3.8 (3 H, m),
3.22 (1 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.70 (4 H, m), 1.60 (4 H, m), 1.26 (6 H, d, $J = 7$ Hz).

実施例 E

実施例 E は、化合物 1 3 a の代わりに化合物 1 3 b を使用した以外は実施例 D (30 mg) に関する操作法に従って製造した。 m/z 677. 1 ($M+H$)⁺。

【0604】

10

実施例 F

実施例 F は、化合物 1 3 a の代わりに化合物 1 3 c を使用した以外は実施例 D (40 mg) に関する操作法に従って製造した。 m/z 691. 2 ($M+H$)⁺。

【0605】

【数 4】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.80 (1 H, s), 7.83 (1 H, s), 7.25-7.06 (10 H, m), 6.98 (1
H, s), 6.35 (1 H, m), 6.23 (1 H, m), 5.24 (2 H, s), 5.12 (1 H, m), 4.34 (2 H, s), 4.10 (2
H, m), 3.78 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 2.90 (3 H, s), 2.68 (4 H, m), 1.90 (2 H, m), 1.7-1.4
(4 H, m), 1.36 (6 H, d, $J = 7.0$ Hz), 0.90 (3 H, t, $J = 7.3$ Hz)

20

実施例 G

実施例 G は、化合物 1 3 a の代わりに化合物 1 3 d を使用した以外は実施例 D (84 mg) に関する操作法に従って製造した。 m/z 783. 2 ($M+H$)⁺。

【0606】

実施例 H

実施例 H は、化合物 1 3 a の代わりに化合物 1 3 e を使用した以外は実施例 D (90 mg) に関する操作法に従って製造した。 m/z 763. 2 ($M+H$)⁺。

【0607】

実施例 I

実施例 H (24 mg) を TFA (2 mL) に溶解し、混合物を 12 時間攪拌し、次に濃縮した。逆相 HPLC (Phenomenex Synergi (登録商標) Comb-H TS カラム、溶離剤：水中 25% ~ 100% CH_3CN) による精製により、実施例 I (14 mg) を得た。 m/z 707. 2 ($M+H$)⁺。

30

【0608】

【数 5】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.82 (1 H, s), 7.85
(1 H, s), 7.26-7.04 (10 H, m), 7.0 (1 H, s), 5.25 (2 H, s), 4.86 (1 H, m), 4.56 (1 H, m),
4.37 (2 H, m), 4.13 (1 H, m), 4.06 (1 H, m), 3.86 (1 H, m), 3.32 (1 H, m), 2.99 (3 H, s),
2.8-2.6 (4 H, m), 1.6-1.4 (4 H, m), 1.37 (6 H, m), 1.15 (3 H, m).

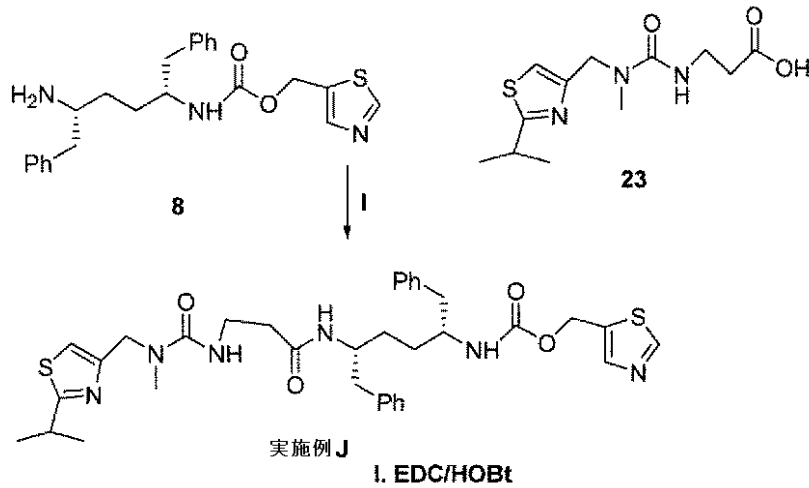
40

実施例 I の製造

スキーム 9

【0609】

【化 7 2】



10

実施例 J

化合物 23 は化合物 11 の代わりにメチル 3-イソシアナトプロピオネートを使用した以外は化合物 13 に関する操作法に従って製造した。

【0610】

実施例 J は化合物 13a の代わりに化合物 23 を使用した以外は実施例 D (37 mg) に関する操作法に従って製造した。m/z 677.2 (M+H)⁺。

20

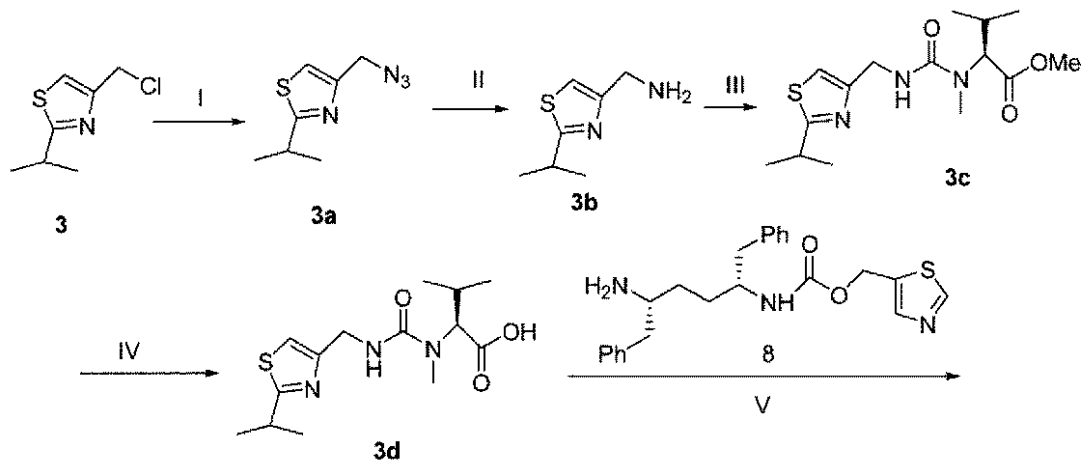
【0611】

実施例 K の製造

スキーム 10

【0612】

【化 7 3】



30

40

I. NaN_3/DMF ; II. $\text{PPh}_3/\text{H}_2\text{O}$; III. a. $\text{Cl}_3\text{COCOCCl}_3$; b. $\text{HCl-NH}_2\text{CHiPrCO}_2\text{Et}$;
IV. a. NaOH ; b. HCl ; V. EDC/HOBt /化合物 8

実施例 K

化合物 3a

化合物 5a は全ての目的のために参照により全体が本明細書に組み込まれる Synthesis

50

e s i s 8 2 3, 1 9 7 6 の文献操作法に従って製造した。

【0613】

化合物 3 b

THF (10 mL) 中の化合物 3 a (700 mg、3.9 ミリモル) の溶液に、水 (69 μ L、3.9 ミリモル)、次いでトリフェニルホスフィン (1.06 g、4.0 ミリモル) を添加した。混合物を12時間攪拌した。溶媒を除去し、混合物を乾燥し、得られた化合物 3 b を更に精製することなく次の工程に使用した。

【0614】

化合物 3 c

0 °C の CH_2Cl_2 (2 mL) 中のトリホスゲン (110 mg、0.37 ミリモル) の溶液に、30 分間かけて CH_2Cl_2 (3.5 mL) 中の化合物 3 b (1 ミリモル) 及び $i\text{PrNEt}_2$ (0.38 mL、2.2 ミリモル) の溶液を添加した。混合物を30分間攪拌し、 CH_2Cl_2 (2 mL) 中のアミノ N-メチルロイシンメチルエステル塩酸塩 (182 mg、1 ミリモル) 及び $i\text{PrNEt}_2$ (0.34 mL、2.2 ミリモル) の溶液を添加した。混合物を12時間攪拌し、EtOAc で希釈した。溶液を飽和 Na_2CO_3 (2 x)、水 (2 x)、及び食塩水で洗浄し、そして Na_2SO_4 上に乾燥した。濃縮し、そしてシリカゲルフラッシュカラムを用いた精製により、化合物 5 c (300 mg) を得た。

【0615】

化合物 3 d

化合物 3 d は化合物 1 2 の代わりに化合物 3 c を使用した以外は化合物 1 3 に関する操作法に従って製造した。

【0616】

実施例 K

実施例 K は、化合物 1 3 a の代わりに化合物 3 d を使用した以外は実施例 D (7 mg) に関する操作法に従って製造した。m/z 705.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0617】

【数 6】

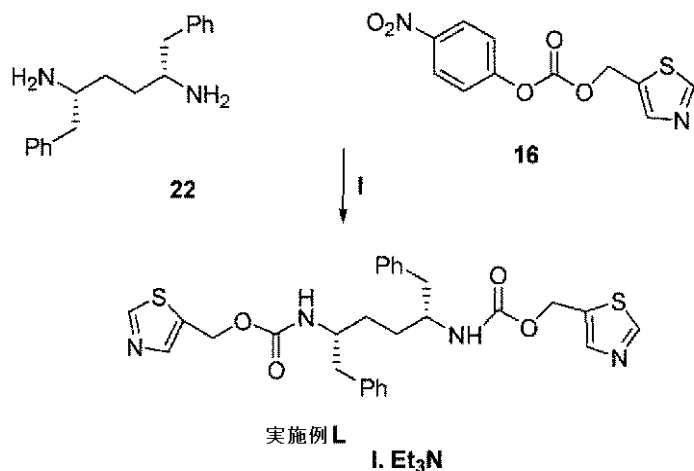
¹H-NMR (CDCl_3) δ 8.8 (1 H, m), 7.86 (1 H, s), 7.26-6.8 (11 H, m), 6.10 (1 H, m), 5.5-5.10 (4 H, m), 4.46 (2 H, m), 4.2-3.75 (3 H, m), 3.25 (1 H, m), 2.82/2.4 (3 H), 2.8-2.5 (4 H, m), 2.17 (1 H, m), 1.7-1.2 (10 H, m), 0.8 (6 H, m).

実施例 L の製造

スキーム 11

【0618】

【化 7 4】



10

実施例 L

CH₃CN (16 mL) 中の化合物 22 (1.57 ミリモル) の溶液に化合物 16 (3.14 ミリモル)、次いでトリエチルアミン (4.71 ミリモル) を添加した。得られた混合物を 12 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、そして飽和水性 Na₂CO₃、水、及び食塩水で順次洗浄した。溶媒を減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマト

20

【0619】

【数 7】

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.81 (2 H, s), 7.85 (2 H, s), 7.26-7.0

(10 H, m), 5.24 (4 H, s), 4.50 (2 H, m), 3.87 (2 H, m), 2.73 (4 H, m), 1.4-1.2 (4 H, m).

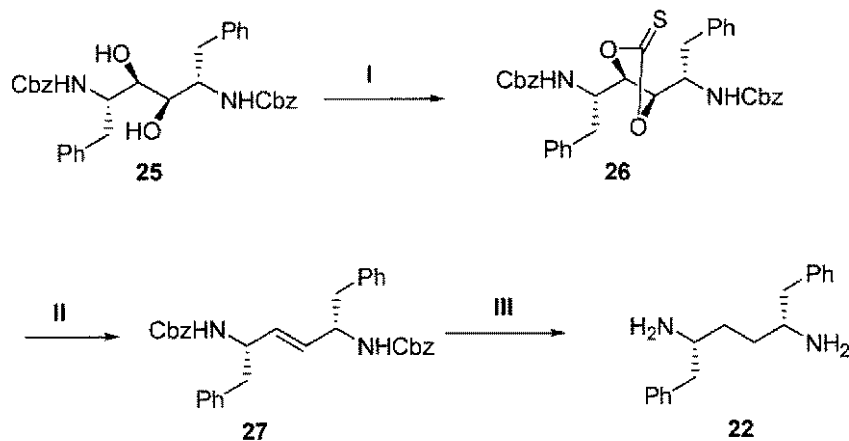
化合物 22 の別法による製造

スキーム 12

30

【0620】

【化 7 5】



40

化合物 25

化合物 25 は D 異性体の代わりに L 異性体を製造した以外は J. Org. Chem. 1996, 61, 444 (参照により全体が本明細書に組み込まれる) に記載された文献操作法に従って製造した。

50

【0621】

化合物26

THF (260 mL) 中の化合物25 (7.4 g) 及び1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール (4.5 g) の混合物を54時間65℃で加熱した。溶媒を減圧下に混合物より除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/EtOAc = 1/1) による精製により化合物26 (7.33 g) を得た。

【0622】

化合物27

化合物26 (7.3 g) 及びトリエチルフホスファイト (100 mL) の混合物を4時間160℃で加熱した。過剰な試薬を減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/EtOAc = 3/1) による精製により化合物27 (5 g) を得た。

【0623】

化合物22

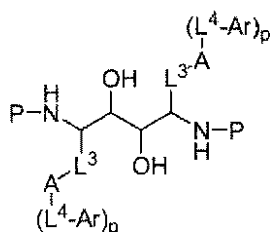
i-PrOH/EtOAc (5 mL/5 mL) 中の化合物27 (250 mg) の混合物を10% Pd/C (75 mg) の存在下に14時間水素化した。セライトを混合物に添加し、そして混合物を5分間攪拌した。溶媒の濾過及び蒸発により化合物22 (116 mg) を得た。

【0624】

当業者の知る通り、スキーム12に示した操作法を用いることにより化合物22に類似した種々の1, 4-置換1, 4-ジアミンを製造できる。例えば、化合物25に類似したアミン保護2, 3-ジヒドロキシー1, 4-ジアミン:

【0625】

【化76】

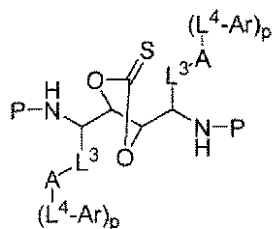


化合物25の類縁体

[式中、 L^3 、A、Ar、及びPは本明細書に定義する通りであり、そして保護基「P」は全ての目的のために参照により全体が本明細書に組み込まれるProtective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene及びPeter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) に記載された何れかのアミン保護基である] を製造することができる。次に化合物25の類縁体をスキーム12に示した方法に従って変換することにより化合物26の類縁体:

【0626】

【化 7 7】



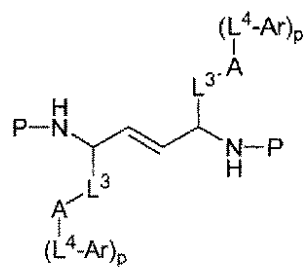
化合物26の類縁体;

10

、化合物 27 の類縁体：

【 0 6 2 7 】

【化 7 8】



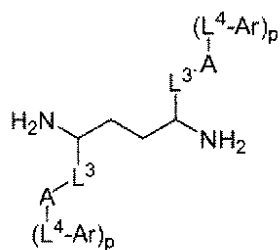
20

化合物27の類縁体;

、及び化合物 22 の類縁体；

【 0 6 2 8 】

【化 7 9】



30

化合物22の類縁体

を形成できる。

【 0 6 2 9 】

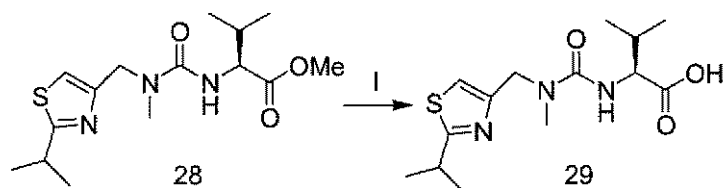
実施例M及びNの製造

スキーム 13

【 0 6 3 0 】

【化 8 0】

40



1. a. LiOH, THF/H₂O, 25 °C; b. HCl

化合物 29

50

化合物 28 は化合物 4 の代わりに化合物 9 を使用した以外は化合物 6 を製造するために使用した操作法（スキーム 4 に記載）と同様にして製造した。

【0631】

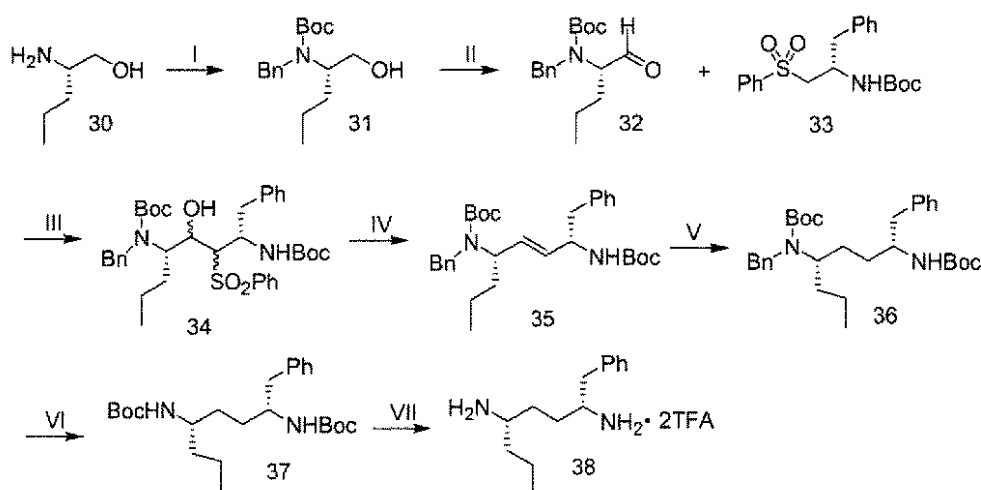
室温の THF（9 mL）中の化合物 28（0.757 g、2.31 ミリモル）の溶液に新しく製造した 1 M LiOH（4.6 mL、4.6 ミリモル）を添加した。1.5 時間の後、1 M HCl（7 mL、7 ミリモル）を添加し、反応混合物を EtOAc（5 x 15 mL）で十分に抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ 上に乾燥し、そして揮発性物質を真空下に除去することにより無色ガラス状固体として得られた 0.677 g（93%）の化合物 29（LC/MSm/z 314.0（M+H）⁺）を更に精製することなくその後の操作法において使用した。

【0632】

スキーム 14

【0633】

【化 81】



I. a. PhCHO, MeOH; b. NaBH₄; c. Boc₂O, THF/H₂O. II. Pyr·SO₃, Et₃N, DMSO 0 °C. III. *n*-BuLi, MeOAl(*i*-Bu)₂, THF, -78 °C. IV. a. Ac₂O, pyr, CH₂Cl₂, b. 6% Na/Hg, Na₂HPO₄, MeOH. V. H₂, 10% Pd/C, MeOH. VI. Na/NH₃, THF, -35 °C. VII. 20% TFA/DCM.

化合物 30

化合物 30 は Aldrich Chemical Co. から購入し、更に精製することなく使用した。

【0634】

化合物 31

MeOH（50 mL）中の化合物 30（8.25 g、80 ミリモル）の溶液に、ベンズアルデヒド（8.1 mL、80 ミリモル）を添加し、得られた溶液を室温で攪拌した。2 時間の後、反応混合物を 0 °C に冷却し、そして NaBH₄（3.33 g、88 ミリモル）を少しずつ添加した。2 時間かけて反応混合物を室温に戻した後、氷酢酸（2 mL）を添加した。得られた粘稠な溶液を真空下に濃縮した。EtOAc 及び H₂O を（各々 50 mL）を添加し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液、食塩水で洗浄し、真空下に濃縮した。得られた物質を室温において THF（25 mL）及び H₂O（25 mL）に溶解し、そして Boc₂O（15.1 g、69.2 ミリモル）を添加することにより得られた不透明の懸濁液を室温で 2 時間激しく攪拌した。THF を真空下に除去し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ 上に乾燥し、真空下に濃縮した。SiO₂ 上のクロマトグラフィー（3/1 Hex/EtOAc）により無色油状物として 18.5 g（79%）の化合物 31 を得た（LC/MSm/z 293.9（M+H）⁺）。

【0635】

10

20

30

40

50

化合物 3 2

化合物 3 1 (5.95 g、20.3 ミリモル) 及び Et_3N (9.9 mL、71 ミリモル) を DMSO (65 mL) 中に希釈し、30 分間室温においてエージングした後、 0°C に冷却した。ピリジン・ SO_3 を一回で添加し、反応混合物を 5°C に維持することにより凍結を防止した。45 分後、反応混合物を氷水に注ぎ込み、 EtOAc で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 、 H_2O で洗浄し、無水 MgSO_4 上に乾燥した後、真空下に濃縮 (バス温度 25°C) することにより透明黄色油状物として得られた 4.39 g (74%) の化合物 3 2 を更に精製することなく使用した。

【0636】

【数 8】

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (多い方の回転異性体) 9.36 (br s, 1H); 5.01 (d, $J = 15$ Hz, 1H); 4.12 (d, $J = 15$ Hz, 1H); 3.45 (m, 1H); 2.04-1.88 (m, 1H); 1.80-1.58 (m, 1H); 1.54-1.20 (m, 2H); 1.47 (s, 9H); 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). (少ない方の回転異性体) 9.46 (br s, 1H); 4.71 (d, $J = 15$ Hz, 1H); 4.20 (d, $J = 15$ Hz, 1H); 3.78 (m, 1H); 2.04-1.88 (m, 1H); 1.80-1.58 (m, 1H); 1.54-1.20 (m, 2H); 1.47 (s, 9H); 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

化合物 3 4

THF (500 mL) 中の化合物 3 3 (6.23 g、16.6 ミリモル) の懸濁液を均質な溶液が得られるまで還流下に加熱した。溶液を -78°C に冷却し、1.6 Mn-BuLi (19.7 mL、31.5 ミリモル) を導入することにより、透明黄色溶液を生成した。その間、 THF (8 mL) 中に DIBAL-H (ヘキサン中 1 M、18.1 mL、18.1 ミリモル) を希釈し、そして 0°C に冷却した後 MeOH (0.73 mL、18.1 ミリモル) を添加することにより DIBAL-OMe を製造した。この溶液をエージングする間、化合物 3 2 (4.39 g、15.1 ミリモル) を THF (15 mL) 中に希釈し、そして -78°C に冷却した。 DIBAL-OMe 溶液を化合物 3 2 の溶液に挿管し、そして 5 分間エージングした後イオウジアニオン溶液に挿管した。得られた透明黄色溶液を 1 時間 -78°C でエージングさせた。反応は -78°C の飽和 NH_4Cl (100 mL) の添加によりクエンチングし、そして室温に戻した。全ての沈澱固体が溶解するまで水を添加し、層を分離させた。 THF 層を真空下に濃縮しながら、水層を EtOAc で抽出した。再結合した有機層を食塩水で洗浄し、得られた乳液を均質な二層が形成されるまで固体 NaOH で処理した。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機物を無水 Na_2SO_4 上に乾燥した。真空下に濃縮することにより不定形白色固体として得られた 9.57 g (95%) の化合物 3 4 (LC/MSm/z : 689.3 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$) を更に精製することなくその後の操作法において使用した。

【0637】

化合物 3 5

粗製の化合物 3 4 を CH_2Cl_2 (65 mL) に懸濁し、その後ピリジン (6.7 mL、83 ミリモル) 及び無水酢酸 (3.5 mL、36.5 ミリモル) を添加した。得られた溶液を一夜室温でエージングした。 MeOH (6 mL) を添加し、そして 10 分後、反応系を食塩水に注ぎ込んだ。水を添加することにより形成された二層を分離し、水層を CH_2Cl_2 で反復して抽出した。合わせた有機層を無水 MgSO_4 上に乾燥し、真空下に濃縮し、得られた白色固体 8.95 g (88%) を即座に MeOH (100 mL) 中に溶解した。 Na_2HPO_4 (11.4 g、80.3 ミリモル) を添加し、得られたスラリーを 0°C に冷却した後、 Na-Hg (6%, 14.5 g、37.8 ミリモル) を少しずつ添加した。一夜室温でエージングした後、 H_2O (30 mL) を添加し、反応系をセライトパッドで濾過した。 MeOH を真空下に除去し、水性の残留物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 上に乾燥し、そして真空下に濃縮することにより得られた黄色油状物を SiO_2 上のクロマトグラフィー (0~15% EtOAc

20

30

40

50

／ヘキサン）で精製することにより無色油状物として2.14 g（34％）の化合物35を得た（LC／MSm／z：531.2（M+Na）⁺）。

【0638】

化合物36

化合物35（1.73 g、3.4ミリモル）をMeOH（7.5 mL）中に希釈し、10％Pd／C（0.36 g、0.34ミリモル）を添加した。雰囲気をH₂バルーンに交換し、反応混合物を室温でエージングさせた。2時間後、反応混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を数回MeOHで洗浄し、そして合わせた有機層を真空下に濃縮し、無色油状物として得られた1.45 g（83％）の化合物36（LC／MSm／z：533.2（M+Na）⁺）を更に精製することなくその後の操作法において使用した。

10

【0639】

化合物37

化合物36（0.528 g、1.03ミリモル）をTHF（3 mL）に希釈し、液体アンモニア（約20 mL）に−35℃で添加した。青色が持続するようになるまでNa小片を添加した。1.5時間の後、残存するNaが破壊されるまで少しずつ固体のNH₄Clを添加し、そしてアンモニアを雰囲気温度において散逸させた。水及びEtOAc（各々20 mL）を添加し、そして、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上に乾燥し、真空下に濃縮し、不定形白色固体として得られた0.395 g（91％）の化合物37を更に精製することなくその後の操作法において使用した（LC／MSm／z：421.1（M+H）⁺；443.2（M+Na）⁺）。

20

【0640】

化合物38

化合物37（0.362 g、0.861ミリモル）をCH₂Cl₂（3.2 mL）中に希釈した。トリフルオロ酢酸（0.8 mL）を添加し、透明な溶液を一夜エージングさせた。真空下に濃縮した後、残留物を数回トルエンと共沸し、残存するTFAを除去した。無色油状物として収集された化合物38のビストリフルオロアセテート塩0.382 g（99％）を更に精製することなく使用した（LC／MSm／z：221.1（M+H）⁺）。

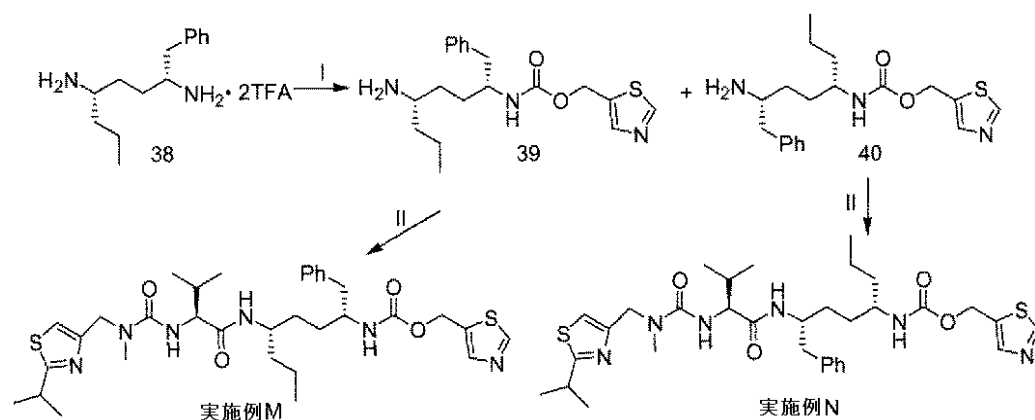
【0641】

スキーム15

30

【0642】

【化82】



40

I. カーボネート16, DIPEA, MeCN; II. 酸29, EDC, HOBT, DIPEA, THF

化合物39及び40

化合物38（0.382 g、0.852ミリモル）をMeCN（10 mL）中に希釈し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.60 mL、3.41ミリモル）、次いでMeCN（1.5 mL）中の化合物16の溶液を添加した。透明黄色溶液を4時間室温でエ

50

ージングさせ、揮発性物質を真空下に除去した。残留物を 3 / 1 CHCl₃ / IPA (v / v、13 mL) 中に溶解し、飽和 Na₂CO₃ (3 mL) で処理した。得られた懸濁液を H₂O (3 mL) で希釈し、水層を 3 / 1 CHCl₃ / IPA で十分に抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ / 無水 Na₂CO₃ の 3 / 2 (w / w) 混合物上に乾燥し、真空下に濃縮した。SiO₂ 上のクロマトグラフィー (0 ~ 20 % MeOH / CH₂Cl₂) により無色フィルム状物としての 0.043 g (14 %) の化合物 39 (LC / MS m / z : 362.1 (M + H)⁺) 及び無色フィルム状物としての 0.105 g (34 %) の化合物 40 (LC / MS m / z : 362.1 (M + H)⁺) を得た。

【0643】

実施例 M

10

フラスコに化合物 39 (0.048 g、0.133 ミリモル) を入れ、そして化合物 29 を THF 中の 0.2 M 溶液 (0.8 mL、0.160 ミリモル) として添加した。THF (1 mL)、次いで DIPEA (0.026 mL、0.145 ミリモル)、HOBT (0.022 g、0.160 ミリモル) そして最後に EDC (0.028 mL、0.160 ミリモル) を添加した。透明な無色の溶液を一夜エージングさせた。揮発性物質を真空下に除去し、残留物を SiO₂ 上のクロマトグラフィー (0 ~ 20 % MeOH / CH₂Cl₂) に付した。所望の化合物を含有する画分を真空下に濃縮し、そして分取用 LC / MS 精製に付し、無色フィルム状物として実施例 M 0.018 g (20 %) を得た (LC / MS m / z : 657.2 (M + H)⁺)。

【0644】

20

【数 9】

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.95 (s, 1H); 7.88 (br s, 1H); 7.27-7.04 (m, 5H); 7.04 (s, 1H); 6.60-6.20 (m, 2H); 5.22 (m, 2H); 5.12 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 4.50 (m, 2H); 4.01 (br s, 1H); 3.83 (m, 2H); 3.38 (m, 1H); 3.10-2.94 (m, 3H); 2.74 (m, 2H); 2.23 (m, 1H); 1.64-1.15 (m, 8H); 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 6H); 0.96 (m, 6H); 0.83 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

実施例 N

30

実施例 N は以下の試薬、即ち：化合物 40 (0.055 g、0.152 ミリモル)；化合物 29 (0.92 mL の 0.2 M THF 溶液、0.183 ミリモル)；THF (1 mL)；DIPEA (0.040 mL、0.228 ミリモル)；HOBT (0.025 g、0.182 ミリモル)；EDC (0.032 mL、0.182 ミリモル) を用いながら、実施例 M を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。実施例 N 0.087 g (87 %) を無色フィルムとして単離した (LC / MS m / z : 657.2 (M + H)⁺)。

【0645】

【数 10】

¹H-NMR CDCl₃, 300 MHz) δ 8.84 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.27-7.04 (m, 5H); 7.04 (s, 1H); 6.28 (br s, 1H); 6.12 (br s, 1H); 5.25 (m, 2H); 5.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 4.62-4.32 (m, 2H); 4.19 (m, 1H); 4.01 (br s, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.10-2.90 (m, 3H); 2.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H); 2.29 (m, 1H); 1.65-1.18 (m, 8H); 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 6H); 1.00-0.78 (m, 9H).

40

実施例 O 及び P の製造

スキーム 16

【0646】

50

10

化合物 41 は J. Org. Chem. 1996, 61, 444-450 に記載の操作法に従って製造した。

20

THF (60 mL) 中の化合物 41 (1.73 g、3 ミリモル) 及び 1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール (1.14 g、6.1 ミリモル) の混合物を 72 時間 65 °C に加熱した。溶媒を減圧下に除去した。混合物を EtOAc で希釈し、順次 1 N HCl、水、及び食塩水で洗浄し、そして MgSO₄ 上に乾燥した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/EtOAc = 1/1) による精製により化合物 42 (980 mg) を得た。m/z : 611.1 (M+H)⁺。

化合物 42 (980 mg) 及びトリエチルホスファイト (10 mL) の混合物を 14 時間 160 °C で加熱した。過剰な試薬を減圧下に除去した。ヘキサン (11 mL) 及び EtOAc (3.6 mL) の混合物から再結晶させることにより化合物 57 (580 mg) を得た。m/z : 557.3 (M+N a)⁺。

30

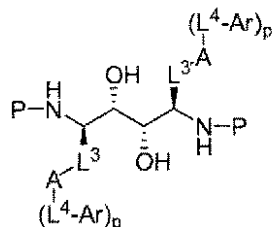
i-PrOH/EtOAc (12 mL/12 mL) 中の化合物 43 (580 mg) の混合物を 10% Pd/C (200 mg) の存在下に 24 時間高圧 (100 psi) 下に水素化した。セライトを添加し、混合物を 5 分間攪拌した。濾過及び蒸発により化合物 44 (285 mg) を得た。m/z : 269.1 (M+H)⁺。

40

当業者の知る通り、スキーム 16 に示した操作法を用いることにより化合物 44 に類似した種々の 1, 4-置換 1, 4-ジアミンを製造できる。例えば、化合物 41 に類似したアミン保護 2, 3-ジヒドロキシー-1, 4-ジアミン：

【 0 6 5 1 】

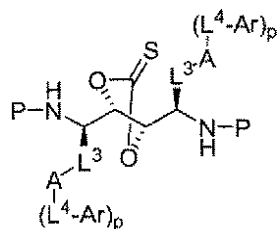
【化 8 4】

**化合物41の類縁体**

〔式中、 L^3 、 A 、 Ar 、及び P は本明細書に定義する通りであり、そして保護基「 P 」はProtective Groups in Organic Synthesis、Theodora W. Greene及びPeter G. M. Wuts (John Wiley & Sons、Inc.、New York、1999、ISBN0-471-16019-9)に記載された何れかのアミン保護基である〕を製造することができる。次に化合物41の類縁体をスキーム16に示した方法に従って変換することにより化合物42の類縁体：

【0652】

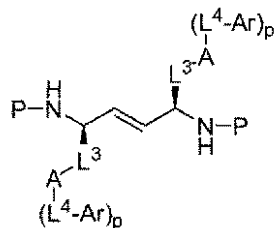
【化 8 5】

**化合物42の類縁体；**

、化合物43の類縁体：

【0653】

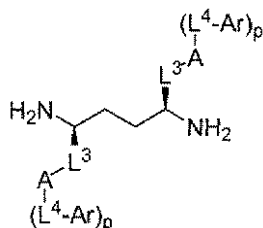
【化 8 6】

**化合物43の類縁体；**

、及び化合物44の類縁体；

【0654】

【化 8 7】

**化合物44の類縁体**

を形成できる。

10

20

30

40

50

【0655】

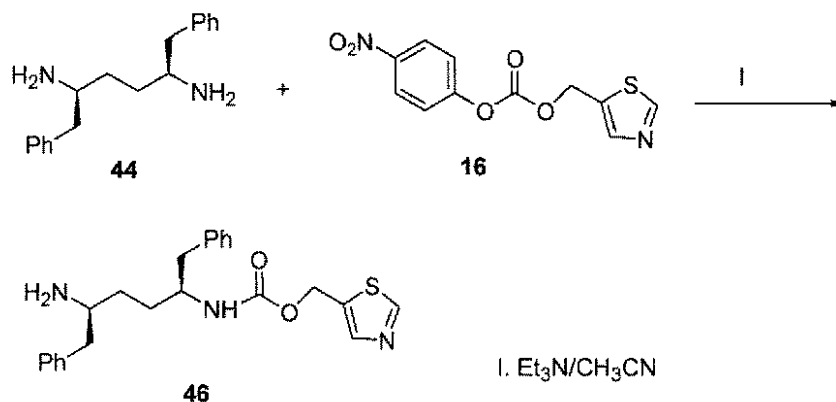
やはり当然ながら、示したものの以外の立体化学的配置（即ちエナンチオマー又はジアステレオマー）も、キラル中心における適切な立体化学的配置を有する化合物41の類縁体の選択により、製造することができる。

【0656】

スキーム17

【0657】

【化88】



10

化合物46

0℃のCH₃CN（36mL）中の化合物45（950mg、3.5ミリモル）の溶液に化合物16（892mg、3.2ミリモル）、次いでジイソプロピルエチルアミン（1.2mL、7ミリモル）を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、そして飽和Na₂CO₃、水、及び食塩水で順次洗浄した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100%EtOAc～CH₂Cl₂/MeOH＝4/1）による精製により化合物46（770mg）を得た。m/z：410.1（M+H）⁺。

20

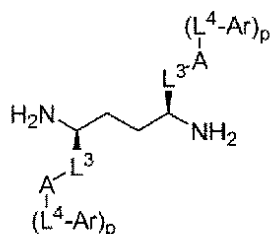
【0658】

当業者の知る通り、スキーム17に示した操作法を用いることにより化合物46に類似した種々の化合物を製造できる。例えば、化合物44に類似した1,4-ジアミン：

30

【0659】

【化89】



化合物44の類縁体

40

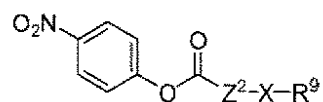
を上記考察した通り製造することができる。

【0660】

次に化合物44の類縁体を化合物16の類縁体：

【0661】

【化 9 0】



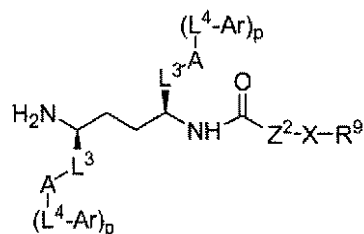
化合物16の類縁体

〔式中 Z^2 、 X 、及び R^9 は本明細書に定義した通りである〕と反応させることにより、化合物の類縁体：

【0 6 6 2】

10

【化 9 1】



を形成することができる。

20

【0 6 6 3】

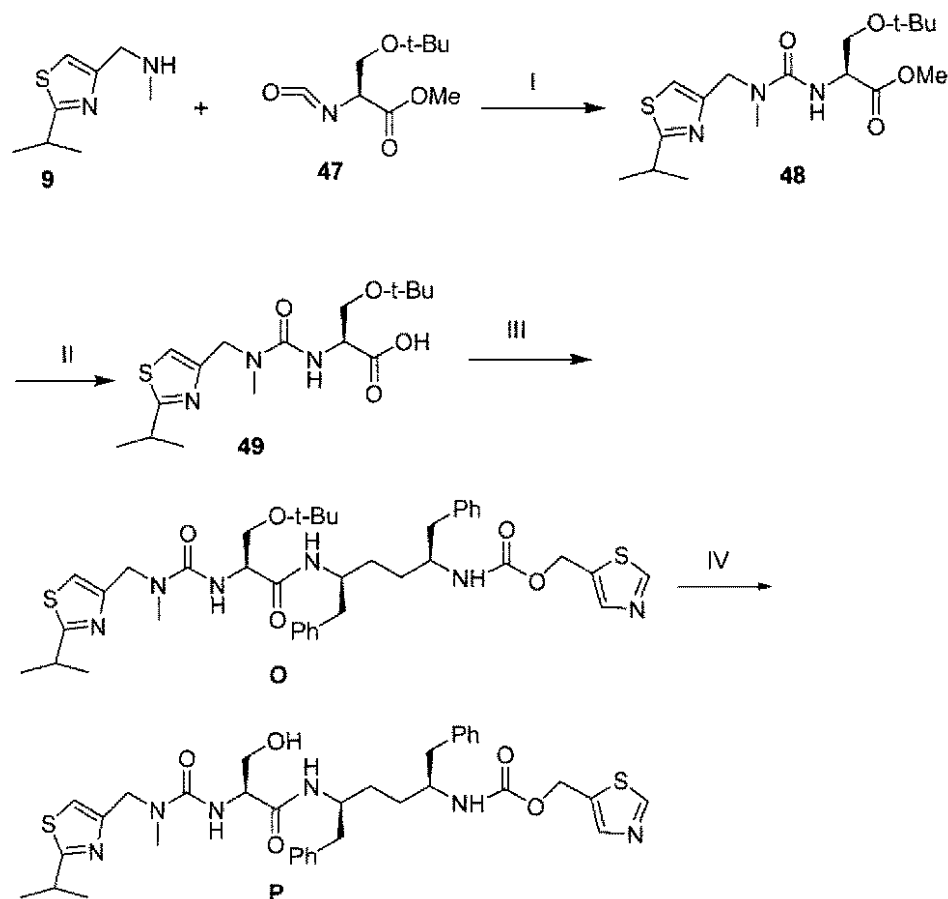
やはり当然ながら、示したもの以外の立体化学的配置（即ちエナンチオマー又はジアステレオマー）も、キラル中心における適切な立体化学的配置を有する化合物 4 4 の類縁体の選択により、製造することができる。

【0 6 6 4】

スキーム 1 8

【0 6 6 5】

【化 9 2】



化合物 47

化合物 47 は T C I から販売されている。

【0666】

化合物 48

CH_2Cl_2 (3 mL) 中の化合物 9 (500 mg、3 ミリモル) の溶液を化合物 47 (500 mg、2.5 ミリモル) に添加した。混合物を 14 時間攪拌した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ EtOAc = 1/5) による精製により化合物 48 (242 mg) を得た。m/z : 372.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0667】

化合物 49

ジオキサン (4 mL) 及び水 (4 mL) 中の化合物 48 (240 mg、0.65 ミリモル) の溶液に水酸化ナトリウム (40 mg、1 ミリモル) を添加した。混合物を 1 時間攪拌し、そしてジオキサン中 4 N の HCl (0.25 mL、1 ミリモル) で酸性化した。混合物を EtOAc で抽出し、有機層を MgSO_4 上に乾燥した。濃縮して化合物 49 (200 mg) を得た。m/z : 356.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0668】

実施例 O

THF (1 mL) 中の相当する酸 49 (30 mg、0.08 ミリモル) 及び化合物 46 (22 mg、0.05 ミリモル) の溶液に、HOBt (15 mg、0.11 ミリモル)、EDC (20 μL 、0.11 ミリモル)、及びジイソプロピルエチルアミン (0.2 mL) を添加した。混合物を 12 時間攪拌し、そして濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ EtOAc = 1/5 ~ 0/100) による精製により実施例 O (1

10

20

30

40

50

7 mg) を得た。m/z : 749.3 (M+H)⁺。

【0669】

実施例 P

実施例 O (17 mg) に TFA (2 mL) を添加した。混合物を 3 時間攪拌し、そして濃縮した。混合物を THF (2 mL) で希釈し、そして pH 11 となるまで 1.0 N の NaOH 溶液を添加した。混合物を 10 分間攪拌し、そして EtOAc で抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc) による精製により、実施例 P (12 mg) を得た。

【0670】

【数 11】

10

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.76 (1 H, s), 7.79 (1 H, s), 7.25-6.9 (11 H, m), 6.51 (1 H, ブロード), 5.42 (1 H, m), 5.18 (2 H, m), 4.42 (2 H, m), 4.22 (1 H, m), 4.10 (1 H, m), 3.95 (1 H, m), 3.79 (1 H, m), 3.58 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 2.93 (3 H, s), 2.9-2.5 (4 H, m), 1.6-1.2 (10 H, m); m/z: 693.2 (M+H)⁺。

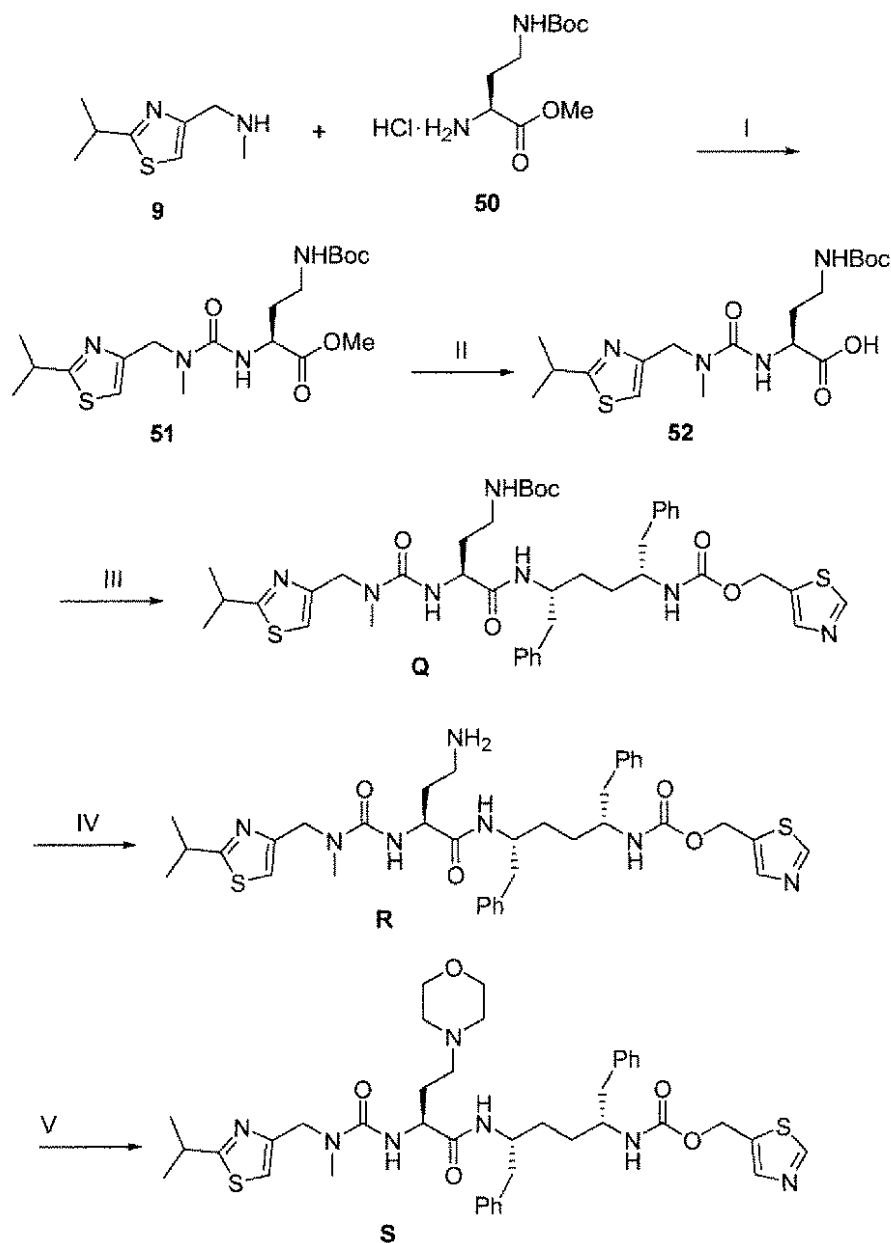
実施例 Q、R 及び S の製造

スキーム 19

【0671】

20

【化 9 3】



I. CDI, DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH, THF/ H_2O ;
 III. 化合物8, DIPEA, EDC, HOBT, THF;
 IV.a. HCl/ジオキサン; b. Na_2CO_3 ; V.
 $(\text{BrCH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$, NaHCO_3 , DMF

化合物 5 0

化合物 5 0 は Chem Impex International から販売されており、そして更に精製することなく使用した。

【0 6 7 2】

化合物 5 1

化合物 5 0 (7.0 g、26.0 ミリモル) を CH_2Cl_2 (330 mL) に溶解し、そして 1, 1-カルボニルジイミダゾール (4.22 g、26.0 ミリモル)、次いで i-Pr₂NEt (19 mL、104 ミリモル) を添加した。溶液を 12 時間 25℃ で攪拌した。化合物 9 (4.44 g、26.0 ミリモル) を CH_2Cl_2 20 mL に溶解し、そして反応混合物に添加した。溶液を 7 時間 25℃ で攪拌した。溶媒を真空下に除去し、残留物を酢酸エチルで希釈し、水及び食塩水で洗浄した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、そして蒸発させた。Combi flash (登録商標) (固定相: シリカゲル

；溶離剤：66～100% EtOAc／ヘキサン勾配）による精製により、化合物51（7.34g）を得た。 m/z ：429.0（M+H）⁺。

【0673】

化合物52

化合物51（7.34g、17.13ミリモル）をTHF（90mL）に溶解し、1M水性LiOH（35mL）を添加した。混合物を0.5時間25℃で攪拌した。反応を1MHCl（51mL）でクエンチングし、混合物をpH2に調節した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させることにより化合物52（7.00g）を得た。回収した化合物52は更に精製することなく次の工程に使用した。 m/z ：415.0（M+H）⁺。

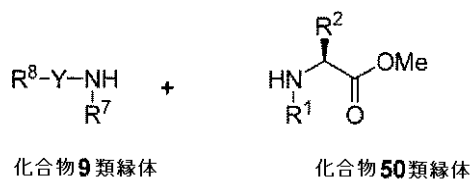
10

【0674】

当業者の知る通り、スキーム19に示した操作法を用いることにより化合物51及び52に類似した種々の化合物を製造できる。例えば、化合物9に類似したアミンは化合物50に類似した適切なアミノエステルとの反応：

【0675】

【化94】

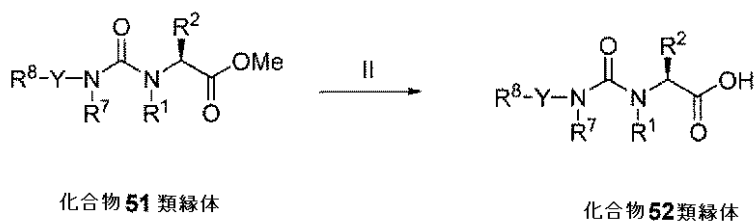


20

により化合物51に類似した化合物を形成することができ、そしてこれを更に反応させることにより化合物52に類似した化合物：

【0676】

【化95】



30

〔式中、R¹、R²、R⁷、R⁸及びYは本明細書に定義する通りである〕を形成する。

【0677】

やはり当然ながら、示したものの以外の立体化学的配置（即ちエナンチオマー又はジアステレオマー）も、キラル中心における適切な立体化学的配置を有する化合物50の類縁体の選択により、製造することができる。

【0678】

実施例Q

化合物52（2.57g、6.21ミリモル）をTHF（67mL）に溶解した。化合物8（2.10g、5.13ミリモル）、次いでHOBt（1.04g、7.70ミリモル）、i-Pr₂NEt（3.67mL、20.52ミリモル）、及びEDC（1.82mL、10.26ミリモル）を添加した。混合物を12時間25℃で攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和水性Na₂CO₃、水、及び食塩水で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー（固定相：シリカゲル；溶離剤：5% i-PrOH／CH₂Cl₂）により精製することにより実施例Q（3.02g）を得た。 m/z ：806.2（M+H）⁺。

40

50

【0679】

実施例 R

実施例 Q (3.02 g、3.74 ミリモル) を 4.0 N HCl / ジオキサン 溶液 (30 mL) に懸濁し、3 時間 25 °C で攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、そして Et₂O を反応混合物に注ぎ込んだ。得られた懸濁液を 1.5 時間激しく攪拌した。固体を沈殿させ、エーテル層を傾斜した。Et₂O による沈殿の洗浄を更に 2 回反復した。生成物を真空中に乾燥し、白色固体 (3.18 g、定量的収率) を得た。飽和水性 Na₂CO₃ 溶液を上記固体 (3.18 g) に攪拌しながら固体が消失するまで添加した。水溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させ、黄色泡状物として実施例 R を得た (2.44 g、81%)。回収した実施例 R は更に精製することなく次の工程において使用した。m/z : 706.1 (M+H)⁺。

10

【0680】

実施例 S

方法 I :

実施例 R (1.00 g、1.42 ミリモル) を DMF (20 mL) に溶解し、そしてブロモエチルエーテル (196 μL、1.56 ミリモル) を滴下し、次に NaHCO₃ (0.239 g、2.84 ミリモル) を添加した。反応混合物を 2 時間 25 °C で攪拌した。溶液を 65 °C に加熱し、12 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残基を EtOAc で希釈し、水及び食塩水で順次洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。逆相 HPLC (Phenomenex Synergi (登録商標) Comb-HTS カラム、溶離剤 : 5~95 % CH₃CN / 水) による精製により、化合物 70 (580 mg、53%) を得た。

20

【0681】

【数 12】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.98 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.75 (m, 1H); 7.40-7.00

(m, 11H), 6.55 (br s, 1H); 5.58 (m, 1H); 5.28, 5.19 (d_{AB}, J=14 Hz, 2H); 4.70-4.37 (m,

【0682】

【数 13】

3H); 3.99 (m, 5H); 3.76 (br s, 1H); 3.65-3.30 (m, 3H); 2.97 (m, 5H); 2.90-2.60 (m, 6H);

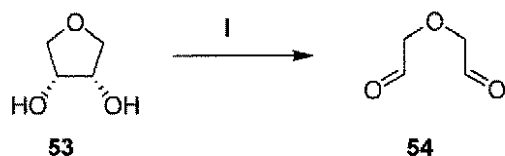
2.28 (br s, 1H); 1.91 (br s, 1H); 1.60-1.30 (m, 10H). m/z: 776.2 (M+H)⁺

方法 I I :

スキーム 20

【0683】

【化 96】



I. NaIO₄, H₂O

40

化合物 54

化合物 54 は J. Med. Chem. 1993, 36, 1384 (全ての目的のために参照により全体が本明細書に組み込まれる) に記載された操作法に従って製造した。

【0684】

0 °C の H₂O (8.8 mL) 中の化合物 53 (0.550 g、5.28 ミリモル) (Sigma-Aldrich) の溶液に、NaIO₄ (1.016 g、4.75 ミリモル)

50

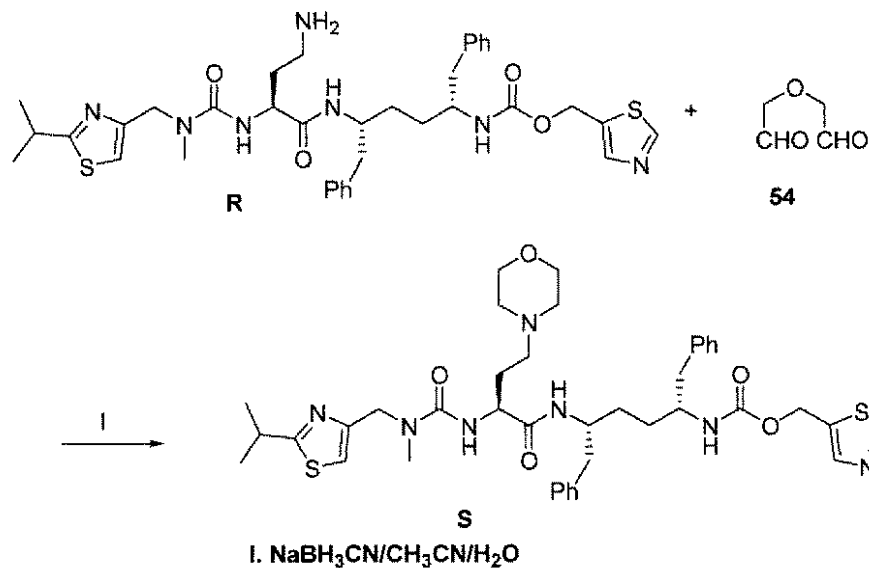
を添加した。混合物を緩徐に 25℃まで戻し、そして 12 時間攪拌した。固体の NaHCO_3 を pH 7 となるまで反応混合物に添加した。 CHCl_3 (16 mL) を添加し、混合物を 5 分間攪拌した。混合物を濾過し、固体を CHCl_3 (6 mL) で洗浄した。合わせた $\text{H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$ 溶液を更に精製することなく次の工程に直接使用した。

【0685】

スキーム 21

【0686】

【化97】



実施例 S

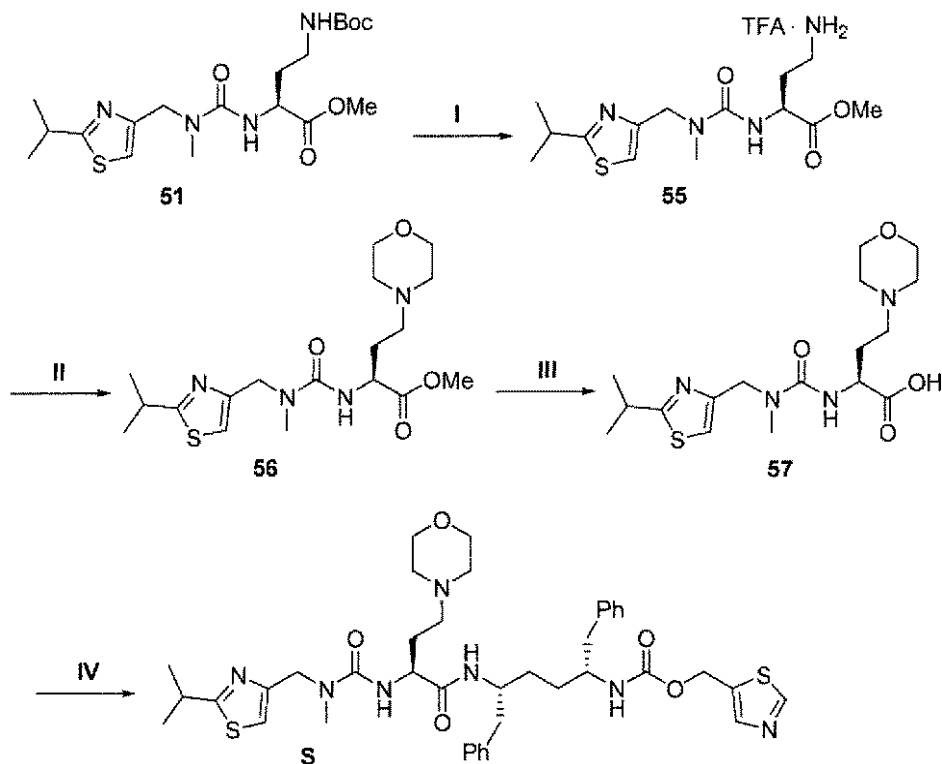
CH_3CN (5 mL) 中の実施例 R (70 mg、0.1 ミリモル) の溶液に、水 (5 mL) 中のナトリウムシアノボロハイドライド (50 mg) を添加した。上記混合物に $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ (4 mL/1 mL) 中の化合物 54 のジアルデヒド (0.6 ミリモル) の溶液を添加した。混合物を 12 時間攪拌し、飽和 Na_2CO_3 溶液で塩基性化した。混合物を EtOAc で抽出し、有機層を水及び食塩水で洗浄し、そして Na_2SO_4 上に乾燥した。逆相 HPLC (Phenomenex Synergi (登録商標) Comb-H T S カラム) による精製により、実施例 S (57 mg) を得た。

方法 I I I

スキーム 22

【0687】

【化 9 8】



I. TFA, CH_2Cl_2 ; II. 化合物54, NaBH_3CN , $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$; III. LiOH , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; IV.
アミン化合物8, DIPEA, EDC, HOBt, THF

化合物 5 5

化合物 5 1 (0.28 g、0.66 ミリモル) を CH_2Cl_2 (4 mL) に溶解し、TFA (1 mL) を滴下した。反応系を 1 時間 25 °C で攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、化合物 5 5 (0.39 g) を得た。 m/z : 329.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0688】

化合物 5 6

CH_3CN (45 mL) 中の化合物 5 5 (0.39 g、0.89 ミリモル) の溶液に、 NaBH_3CN (0.45 g、7.12 ミリモル) 及び H_2O (45 mL) を添加した。 $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ (40 mL) 中の化合物 5 4 (0.55 g、5.34 ミリモル) の溶液を添加した。混合物を 12 時間 25 °C で攪拌した。飽和水性 Na_2CO_3 で反応混合物を塩基性化し、酢酸エチル及びジクロロメタンで順次抽出した。合わせた有機層を H_2O 及び食塩水で順次洗浄し、 Na_2SO_4 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。Combiflash (登録商標) (固定相: シリカゲル; 溶離剤: 0~10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 勾配) による精製により化合物 5 6 (0.17 g) を得た。 m/z : 399.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0689】

化合物 5 7

化合物 5 6 (377 mg、0.95 ミリモル) を THF (4 mL) に溶解し、1 M 水性 LiOH (1.90 mL) を添加した。混合物を 1 時間 25 °C で攪拌した。反応系を 1 M HCl で中和した。THF を減圧下に除去し、水溶液を凍結乾燥して化合物 5 7 (365 mg) を得た。物質は更に精製することなく次の工程に直接使用した。 m/z : 385.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0690】

実施例 S

実施例 S (185 mg、57%) は化合物 5 2 の代わりに化合物 5 7 (160 mg、0.42 ミリモル) を使用した以外は実施例 Q に関わる操作法と同様にして製造した。 m/z :

10

20

30

40

50

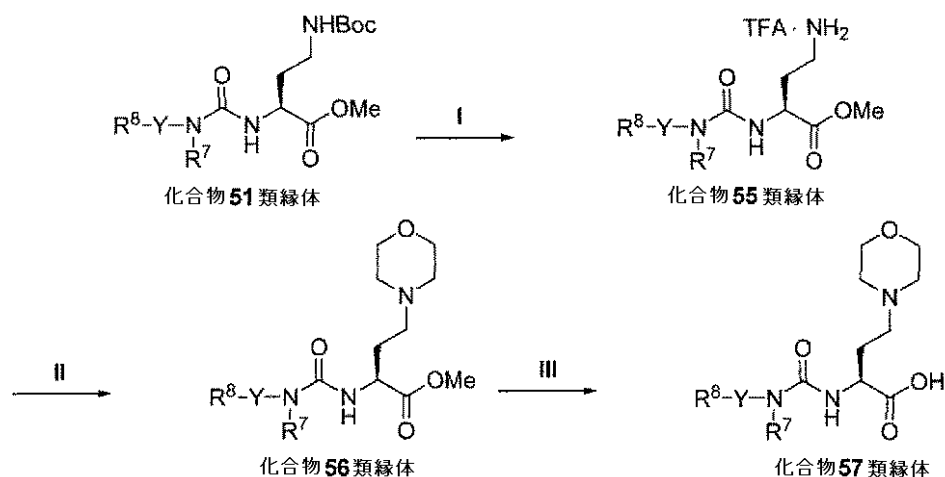
z : 776. 2 (M+H)⁺.

【0691】

当業者の知る通り、スキーム22に示した操作法を用いることにより化合物55～57に類似した種々の化合物：

【0692】

【化99】



I. TFA, CH₂Cl₂; II. Ex. R, NaBH₃CN, H₂O/CH₃CN; III. LiOH, THF/H₂O

〔式中、R⁷、R⁸及びYは本明細書に定義する通りである〕を製造できる。

【0693】

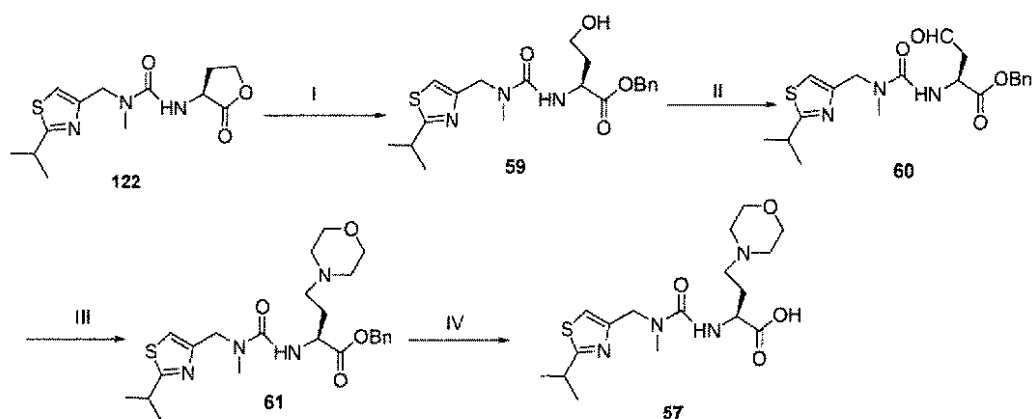
やはり当然ながら、示したものの以外の立体化学的配置（即ちエナンチオマー又はジアステレオマー）も、キラル中心における適切な立体化学的配置を有する化合物51の類縁体の選択により、製造することができる。

方法IV

スキーム23

【0694】

【化100】



I. a. NaOH/H₂O; b. BnBr; II. SO₃/ピリジン; III. モルホリン/NaBH(OAc)₃; IV. a. NaOH; b. HCl

化合物59

0℃のエタノール（366 mL）中の化合物122（33 g、112ミリモル）（スキーム69参照）の溶液に、水（62 mL）中の水酸化ナトリウム（4.7 g、117ミリモル）の溶液を添加した。混合物を25℃で1時間攪拌し、溶媒を減圧下に除去した。混合物をエタノール（3 x 400 mL）と共に同時蒸発させ、高真空下に2時間60℃で乾燥し、白色固体を得た。DMF（180 mL）中の上記固体の溶液にベンジルブロミド（16.2 mL、136ミリモル）を添加した。混合物を暗所16時間攪拌し、そして水（300 mL）でクエンチングした。混合物をEtOAc（4 x 300 mL）で抽出した。合わせた有機層を水（5 x）及び食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上に乾燥した。濃縮により得られた化合物59（48 g）を更に精製することなく次の工程に使用した。

【0695】

10

化合物60

DMSO（225 mL）及びEt₃N（36 mL）中の化合物59（33 g、74ミリモル）の混合物を30分間攪拌した。混合物を0～10℃に冷却し、SO₃-ピリジン（45 g）を添加し、攪拌を60分間継続した。水（300 g）を添加し、混合物を30分間攪拌した。EtOAc（300 mL）を添加し、pHが9～10となるまで飽和Na₂CO₃を添加した。有機層を水層から分離し、そして水層をEtOAc（2 x 300 mL）で抽出した。合わせた有機層を飽和Na₂CO₃（2 x）、水（3 x）、及び食塩水で洗浄した。混合物をNa₂SO₄上に乾燥し、濃縮し、得られた化合物60（32 g）を更に精製することなく次の工程に直接使用した。

【0696】

20

化合物61

CH₃CN（325 mL）中の化合物60（32 g）の溶液に、反応容器周囲にウォーターバスを使用しながらモルホリン（12.9 mL、148ミリモル）、次いでHOAc（8.9 mL、148ミリモル）、及びNaBH（OAc）₃（47 g、222ミリモル）を添加した。混合物を12時間攪拌した。CH₃CNを減圧下に除去し、混合物をEtOAc（300 mL）で希釈した。pHが9～10になるまで飽和Na₂CO₃を添加した。有機層を水層から分離し、そして水層をEtOAc（2 x 300 mL）で抽出した。合わせた有機層を飽和Na₂CO₃（2 x）、水（1 x）、及び食塩水（1 x）で洗浄した。混合物をNa₂SO₄上に乾燥した。得られた残留物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（EtOAc～DCM/iPrOH=10/1）で精製し、化合物61（30 g）を得た。

30

【0697】

化合物57

0℃のエタノール（160 mL）中の化合物61（26.5 g、56ミリモル）の溶液に水（30 mL）中の水酸化ナトリウム（2.5 g、62ミリモル）の溶液を添加した。混合物を25℃で1時間攪拌し、溶媒を減圧下に除去した。混合物を水（200 mL）で希釈し、CH₂Cl₂（6 x 100 mL）で洗浄した。水層を12NHCl（5.2 mL）で酸性化し、減圧下に乾燥して化合物57（22 g）を得た。

【0698】

実施例S

40

化合物57は上記方法IIIに記載した操作法を使用して実施例Sに変換した。

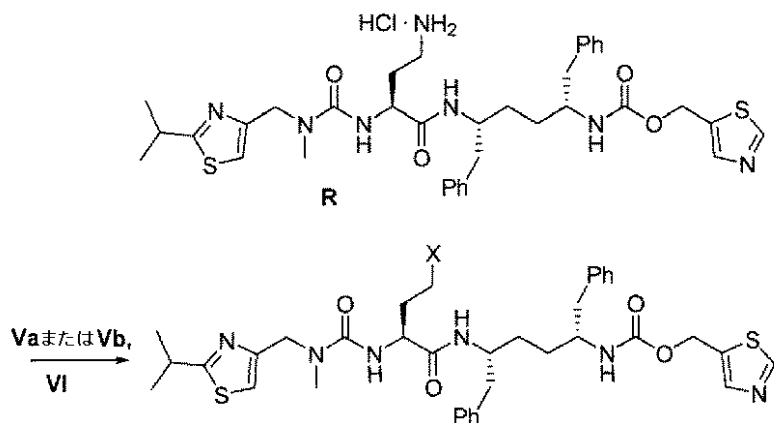
【0699】

化合物T及びUの製造

スキーム24

【0700】

【化 1 0 1】



Va. CH_3COCl , DIPEA, CH_2Cl_2 ; Vb.
 CH_3COOH , DIPEA, EDC, HOBT, THF; VI.
 MsCl , DIPEA, CH_2Cl_2 ;

化合物:
 Ex. T: $\text{X}=\text{NHAc}$
 Ex. U: $\text{X}=\text{NHMs}$

実施例 T

方法 I

実施例 R の塩酸塩 (100 mg、0.13 ミリモル) を CH_2Cl_2 (2 mL) 中に懸濁し、そして $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (69 μL) を添加することにより溶解した。アセチルクロリド (11 μL) を滴下し、混合物を 4 時間 25 $^\circ\text{C}$ で攪拌した。溶媒を真空下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (固定相: シリカゲル; 溶離剤: 8% $i\text{PrOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) により残留物を精製することにより、実施例 T (39 mg、40%) を得た。m/z: 748.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0701】

【数 14】

¹H NMR (CDCl_3) δ 8.85 (s, 1H); 7.87(s, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 13H); 6.45 (br s, 1H); 5.70 (m, 1H); 5.32, 5.22 (d_{AB},

J=13 Hz, 2H); 4.51 (s, 2H); 4.20-3.90 (m, 4H); 3.78 (m, 1H); 3.38 (m, 2H); 3.20-2.50

(m, 8H); 1.95 (s, 4H); 1.82 (m, 2H); 1.41 (m, 6H).

方法 I I

飽和水性 Na_2CO_3 溶液を固体が消失するまで攪拌しながら実施例 R の塩酸塩 (3.18 g、3.46 ミリモル) に添加した。水溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させることにより黄色泡状物として実施例 R (2.44 g、81%) を得た。この物質は更に精製することなく次の工程に使用した。m/z: 706.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0702】

実施例 R (300 mg、0.43 ミリモル) を THF (5.5 mL) に溶解した。酢酸 (37 μL 、0.64 ミリモル)、次いで HOBT (85 mg、0.64 ミリモル)、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (304 μL 、1.70 ミリモル)、及び EDC (151 μL 、0.85 ミリモル) を添加した。反応混合物を 12 時間 25 $^\circ\text{C}$ で攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を EtOAc で希釈し、そして飽和水性 Na_2CO_3 、水、及び食塩水で順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。Combiflash (登録商標) (固定相: シリカゲル; 溶離剤: 10% MeOH/ CH_2Cl_2) による精製により実施例 T (249 mg、77%) を得た。m/z: 748.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0703】

10

20

30

40

50

実施例 U

実施例 R (100 mg、0.13 ミリモル) を CH_2Cl_2 (2 mL) 中に懸濁し、そして $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (69 μL) を添加した。メタンスルホニルクロリド (12 μL) を滴下し、混合物を 4 時間 25 °C で攪拌した。溶媒を真空下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (固定相: シリカゲル; 溶離剤: 8% $i\text{PrOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) により残留物を精製することにより、実施例 U (55 mg、54%) を得た。 m/z : 784.2 ($M+H$)⁺。

【0704】

【数15】

¹H NMR (CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H); 7.88

10

(s, 1H); 7.40-7.00 (m, 12H); 6.54 (br s, 1H); 6.19 (br s, 1H); 5.25 (s, 2H); 4.53 (s, 2H);

4.38 (m, 1H); 4.12 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.48 (m, 1H); 2.99 (s, 3H);

2.90 (m, 3H); 2.73 (m, 6H); 2.00 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.60-1.18 (m, 10H).

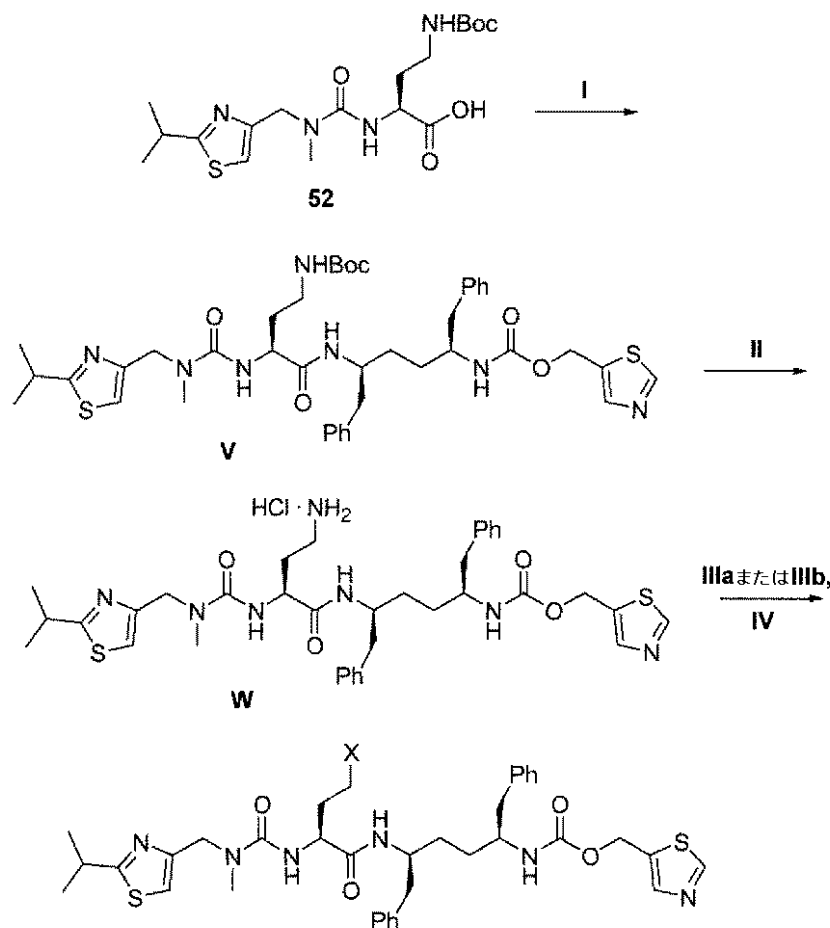
実施例 V、W、X 及び Y の製造

スキーム 25

【0705】

【化102】

20



30

40

I. 化合物 46, DIPEA, EDC, HOBT, THF;
 II. HCl/ジオキサン; IIIa. CH_3COCl , DIPEA,
 CH_2Cl_2 ; IIIb. CH_3COOH , DIPEA, EDC,
 HOBT, THF; IV. MsCl , DIPEA, CH_2Cl_2

化合物:

Ex. X: X=NHAc

Ex. Y: X=NHMs

実施例 V

50

実施例 V (692 mg) は化合物 8 の代わりに化合物 46 を用いた以外は実施例 Q を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。m/z : 806.2 (M+H)⁺。

【0706】

実施例 W

実施例 W (770 mg、定量的収率) は実施例 Q の代わりに実施例 V を使用した以外は実施例 R に関する操作法と同様にして製造した。m/z : 706.2 (M+H)⁺。

【0707】

【数16】

¹H NMR (CD₃OD) δ 9.86 (s, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.66 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 5.29, 5.17 (d_{AB}, J=13 Hz, 2H); 4.80-4.60 (m, 2H); 4.18 (s, 2H); 4.26 (m, 2H); 3.67 (br s, 1H); 3.55 (m, 2H); 3.03 (m, 3H); 2.90-2.60 (m, 8H); 2.53 (s, 2H); 2.00-1.80 (m, 2H); 1.85-1.30 (m, 10H).

10

実施例 X

方法 I

実施例 X (107 mg、55%) は実施例 R の代わりに実施例 W を使用した以外は実施例 T に関する方法 I の操作法に従って製造した。m/z : 748.2 (M+H)⁺。

【0708】

【数17】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.40 (m, 1H); 7.38-7.00 (m, 10H); 6.94 (s, 1H); 6.30 (m, 2H); 5.75 (m, 1H); 5.30, 5.23 (d_{AB}, J=13 Hz, 2H); 4.54, 4.46 (d_{AB}, J=8 Hz, 2H); 4.20-3.90 (m, 2H); 3.74 (br s, 1H); 3.46 (br s, 1H); 3.28 (m, 1H); 2.98 (s, 3H); 2.83 (m, 3H); 2.72 (m, 1H); 2.62 (m, 1H); 2.05-1.20 (m, 15H).

20

方法 I I

実施例 X (205 mg、65%) は実施例 R の代わりに実施例 W を使用した以外は実施例 T に関する方法 I I の操作法に従って製造した。m/z : 748.2 (M+H)⁺。

30

【0709】

実施例 Y

実施例 Y (106 mg、50%) は実施例 R の代わりに実施例 W を使用した以外は実施例 U に関する操作法と同様にして製造した。m/z : 784.2 (M+H)⁺。

【0710】

【数18】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.81 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.40-7.05 (m, 10H); 6.98 (s, 1H); 6.22 (br s, 1H); 5.78 (s, 1H); 5.25 (m, 4H); 4.29 (m, 2H); 4.33 (br s, 1H); 4.12 (br s, 1H); 3.77 (br s, 1H); 3.10 (br s, 1H); 2.98 (s, 3H); 2.90 (s, 3H); 2.73 (m, 6H); 2.00-1.20 (m, 12H).

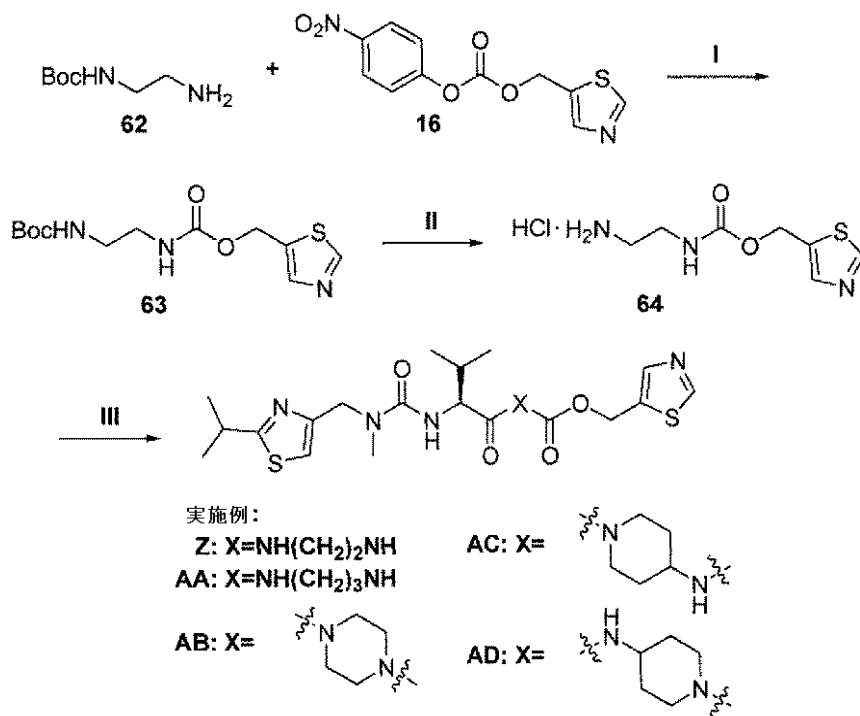
40

実施例 Z ~ A D の製造

スキーム 26

【0711】

【化 1 0 3】



10

20

I. DIPEA, CH₃CN; II. HCl/ジオキサン, EtOAc; III. 酸29, DIPEA, EDC, HOBT, THF

化合物 6 2

トープチル 2-アミノエチルカーバメート (6 2) は Aldrich から販売されており、そして更に精製することなく使用した。

【0 7 1 2】

化合物 6 3

CH₃CN (15 mL) 中の化合物 6 2 (2.0 ミリモル) の溶液に化合物 1 6 (1.82 ミリモル) を添加し、次に N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.61 ミリモル) を添加した。混合物を 12 時間 25 °C で攪拌した。溶媒を真空下に除去し、残留物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和水性 Na₂CO₃、水、及び食塩水で順次洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。Combiflash (登録商標) (固定相: シリカゲル; 溶離剤: 25~100% EtOAc/ヘキサン勾配) による精製により化合物 6 3 を得た。m/z: 301.9 (M+H)⁺。

30

【0 7 1 3】

化合物 6 4

EtOAc (3 mL) 中の化合物 6 3 (1.05 ミリモル) の溶液に 4NHCl/ジオキサン溶液 (1.1 mL) を添加した。混合物を 12 時間 25 °C で攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、化合物 6 4 を白色粉末として得た。この物質は更に精製することなく次の工程に使用した。m/z: 216.0 (M+H)⁺。

40

【0 7 1 4】

実施例 Z

化合物 6 4 (70 mg, 0.29 ミリモル) を THF (2.2 mL) に溶解した。化合物 2 9 (91 mg, 0.29 ミリモル) を THF 中の 1.0 M 溶液として反応フラスコに添加し、次に HOBT (59 mg, 0.44 ミリモル)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (207 μL, 1.16 ミリモル)、及び EDC (103 μL, 0.58 ミリモル) を添加した。反応物を 25 °C で 12 時間攪拌し、そして減圧下に濃縮した。残基を EtOAc で希釈し、そして飽和水性 Na₂CO₃、水、及び食塩水で順次洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。Combiflash (登録商標) (固定相: シリカゲル; 溶離剤: 1~10% MeOH/CH₂Cl₂ 勾配) による精

50

製により実施例 Z (54 mg、38%) を得た。m/z : 497.1 (M+H)⁺。

【0715】

【数19】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 6.99 (s, 1H); 6.80

(br s, 1H); 6.22 (br s, 1H); 5.87 (br s, 1H); 5.25 (s, 2H); 4.43 (s, 2H); 3.97 (m, 1H); 3.34

(m, 4H); 2.95 (s, 3H); 2.22 (m, 2H); 1.38 (d, J=7 Hz, 6H); 0.97 (d, J=7 Hz, 6H).

実施例 A A

実施例 A A は t-ブチル 2-アミノエチルカーバメート (化合物 62) の代わりに t-ブチル 3-アミノプロピルカーバメートを使用した以外は実施例 Z に関する工程 I ~ I I I (スキーム 20) に関する操作法に従って製造した。Combiflash (登録商標) 精製の後、実施例 A A 38 mg (34%) を得た。m/z : 511.1 (M+H)⁺。

【0716】

【数20】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 6.96 (s,

2H); 6.17 (br s, 1H); 5.80 (m, 1H); 5.26 (m, 2H); 4.44 (s, 2H); 4.09 (m, 1H); 3.40-3.10

【0717】

【数21】

(m, 5H); 2.97 (s, 3H); 2.20 (m, 1H); 1.60 (m, 2H); 1.36 (d, J=7 Hz, 6H); 0.96 (d, J=7

Hz, 6H).

実施例 A B

実施例 A B は t-ブチル 2-アミノエチルカーバメート (化合物 62) の代わりに t-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレートを使用した以外は実施例 Z に関する工程 I ~ I I I (スキーム 20) に関する操作法に従って製造した。Combiflash (登録商標) 精製の後、実施例 A B 64 mg (45%) を得た。m/z : 523.1 (M+H)⁺。

【0718】

【数22】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 6.96 (s, 1H); 5.93 (br s, 1H);

5.35 (s, 2H); 4.62 (m, 1H); 4.50 (m, 2H); 3.80-3.40 (m, 8H); 3.34 (m, 1H); 3.00 (s, 3H);

1.97 (m, 1H); 1.40 (d, J=7 Hz, 6H); 0.96, 0.93 (d, J=7 Hz, 6H).

実施例 A C

実施例 A C は t-ブチル 2-アミノエチルカーバメート (化合物 62) の代わりに t-ブチル 4-アミノ-1-ピペラジンカルボキシレートを使用した以外は実施例 Z に関する工程 I ~ I I I (スキーム 20) に関する操作法に従って製造した。Combiflash (登録商標) 精製の後、実施例 A C 60 mg (44%) を得た。m/z : 537.1 (M+H)⁺。

【0719】

【数23】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 6.97 (s,

1H); 5.82 (br s, 1H); 5.30 (m, 3H); 4.80-4.40 (m, 5H); 4.03 (m, 1H); 3.72 (br s, 1H);

3.34 (m, 1H); 3.18 (m, 1H); 3.01 (s, 3H); 2.79 (m, 1H); 2.20-1.90 (m, 4H); 1.40 (d, J=7

Hz, 6H); 0.97, 0.90 (d, J=7 Hz, 6H).

10

20

30

40

50

実施例 A D

実施例 A D は t-ブチル 2-アミノエチルカーバメート（化合物 6 2）の代わりに t-ブチル 4-ピペリジニルカーバメートを使用した以外は実施例 Z に関する操作法 I ~ I I I に従って製造した。C o m b i f l a s h（登録商標）精製の後、実施例 A D 4 9 m g（3 6 %）を得た。m/z : 5 3 7 . 1 (M+H)⁺。

【 0 7 2 0 】

【数 2 4】

¹H NMR (CDCl₃) δ

8.82 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.01 (s, 1H); 6.33 (br s, 1H); 6.11 (br s, 1H); 5.32 (s, 2H);
4.47 (s, 2H); 4.20-3.80 (m, 4H); 3.35 (m, 1H); 3.10-2.80 (m, 6H); 2.21 (m, 2H); 1.90
(m, 2H); 1.40 (d, J=7 Hz, 6H); 0.97 (d, J=7 Hz, 6H).

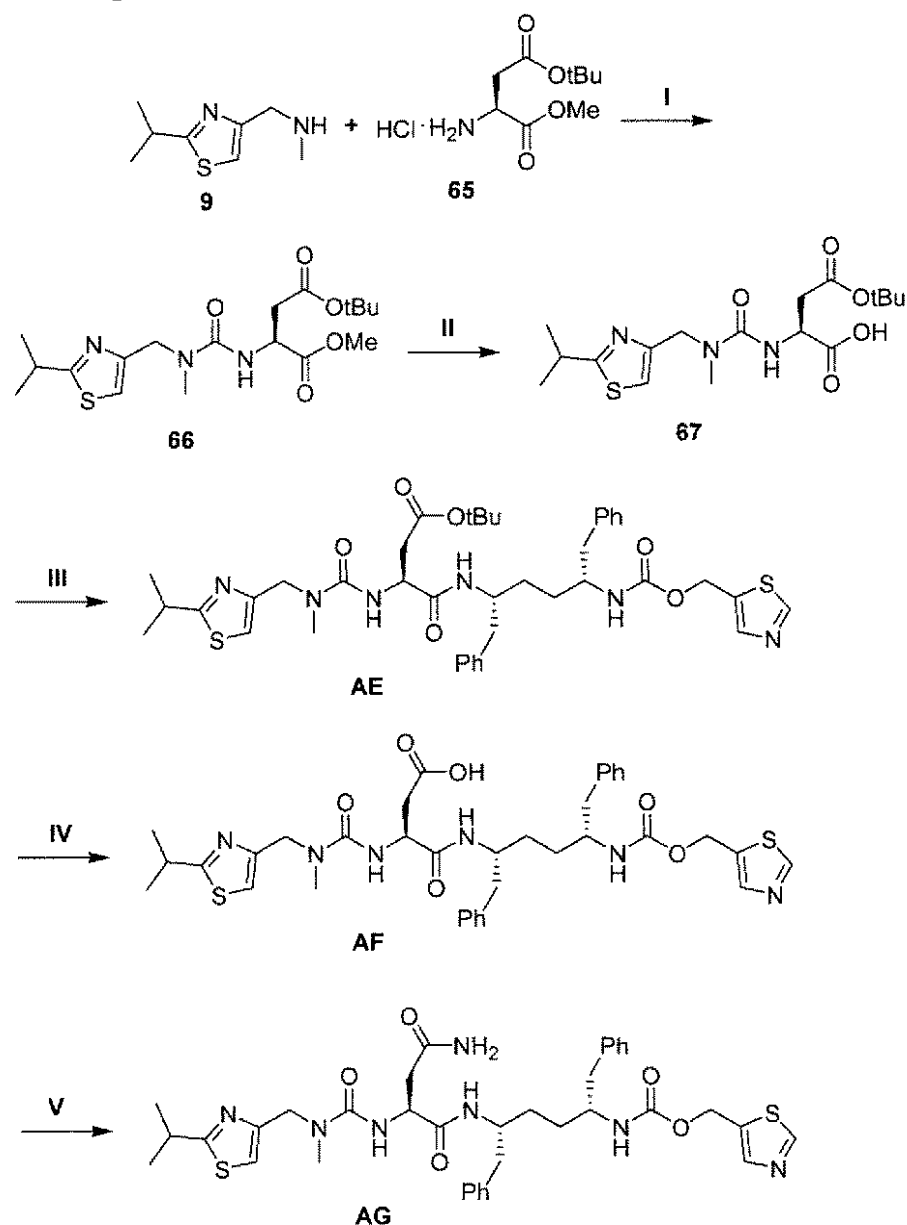
10

実施例 A E ~ A G の製造

スキーム 2 7

【 0 7 2 1 】

【化 1 0 4】



I. CDI, DIPEA, CH₂Cl₂; II. NaOH, THF/H₂O; III. 化合物 8, DIPEA, EDC, HOBT, THF; IV. 未希釈 TFA; V. (Boc)₂O, NH₄HCO₃, ピリジン、ジオキサン, DMF

化合物 6 5

化合物 6 5 は Chem Impex International から販売されており、そして更に精製することなく使用した。

【0 7 2 2】

化合物 6 6

化合物 6 5 (956 mg、4.0 ミリモル) を CH₂Cl₂ (45 mL) に溶解し、そして 1, 1-カルボニルジイミダゾール (648 mg、4.0 ミリモル) を添加し、次いで i-Pr₂NEt (2.8 mL、16 ミリモル) を添加した。溶液を 12 時間 25 °C で攪拌した。化合物 9 (679 mg、4.0 ミリモル) を CH₂Cl₂ (5 mL) に溶解し、そして反応系に添加した。混合物を 5 時間攪拌した。次に溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチルで希釈し、そしてセライトで濾過した。次に酢酸エチルを真空下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (固定相: シリカゲル; 溶離剤: EtOAc) による精製により、化合物 6 6 (841 mg) を得た。m/z: 400.0 (M+H)⁺。

【0723】

化合物67

化合物66 (841 mg、2.11ミリモル)をTHF (9 mL)に溶解し、そして2 N水性NaOHを添加した。溶液を2時間25℃で攪拌した。1 N HClで反応系をpH 2に合わせた。混合物を酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。化合物67 (772 mg)は更に精製することなく次の工程に直接使用した。m/z: 386.0 (M+H)⁺。

【0724】

実施例AE

化合物67 (569 mg、1.48ミリモル)をTHF (17 mL)に溶解した。化合物8 (970 mg、2.37ミリモル)を添加し、次にHOBt (300 mg、2.22ミリモル)、i-Pr₂NEt (1.06 mL、5.92ミリモル)、及びEDC (0.52 mL、2.96ミリモル)を添加した。混合物を36時間25℃で攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。得られた残留物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和水性Na₂CO₃、水、及び食塩水で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (固定相: シリカゲル; 溶離剤: 8% i-PrOH/CH₂Cl₂)により精製することにより実施例AE (3.02 g)を得た。m/z: 777.2 (M+H)⁺。

【0725】

実施例AF

実施例AEを (100 mg、0.13ミリモル)を未希釈TFA (3 mL)に溶解した。混合物を2時間25℃で攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。逆相HPLC (Phenomenex Synergi (登録商標) Comb-HTSカラム、溶離剤: 5~95% CH₃CN/H₂O 勾配)による精製により、実施例AF (20 mg、21%)を得た。m/z: 721.2 (M+H)⁺。

【0726】

【数25】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 11H);

6.41 (br s, 1H); 6.12 (br s, 1H); 5.40-5.00 (m, 3H); 4.70-4.50 (m, 3H); 4.05 (br s, 1H);

3.81 (br s, 1H); 3.51 (br s, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.90-2.60 (m, 6H); 1.41 (d, J=7 Hz, 10H).

実施例AG

実施例AF (70 mg、0.10ミリモル)をジオキサン (0.5 mL)に溶解した。DMF (83 μL)、ピリジン (25 μL、0.29ミリモル)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (27 mg、0.13ミリモル)、及び重炭酸アンモニウム (15 mg、0.19ミリモル)を添加した。混合物を48時間25℃で攪拌し、酢酸エチルで希釈し、そして水及び食塩水で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。逆相HPLC (Phenomenex Synergi (登録商標) Comb-HTSカラム、溶離剤: 5~95% CH₃CN/H₂O 勾配)による精製により、実施例AG (35 mg、50%)を得た。

【0727】

【数26】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H);

7.08 (s, 1H); 6.83 (m, 1H); 6.65 (m, 1H); 5.40-5.10 (m, 4H); 4.60-4.40 (m, 3H); 4.06

(m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.36 (m, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.90-2.60 (m, 6H); 2.45 (m, 1H);

1.70-1.20 (m, 10H).

10

20

30

40

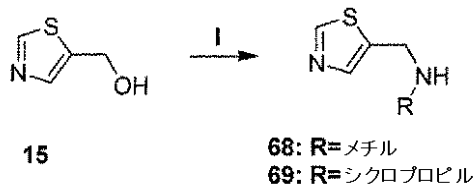
50

化合物 68 及び 69 の製造

スキーム 28

【0728】

【化105】



10

I. a. MsCl, TEA, CH₃CN; b. MeNH₂/H₂O; c. シクロプロピル
アミン

化合物 15

化合物 15 は M o l e k u l a から販売されており、そして更に精製することなく使用した。

【0729】

化合物 68

化合物 15 (6.81 g、59.1 ミリモル) を CH₃CN (340 mL) に溶解し、そしてメタンスルホニルクロリド (7.03 mL、65.1 ミリモル)、次いでトリエチルアミン (9.03 mL、65.1 ミリモル) を添加した。混合物を 20 分間攪拌した後、40 重量%のメチルアミン/水 (516 mL) を反応混合物に添加した。溶液を 25℃で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を飽和水性 Na₂CO₃ と CH₂Cl₂ との間に分配した。有機層を分離し、Na₂SO₄ 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (固定相: シリカゲル; 溶離剤: 0~10% MeOH/CH₂Cl₂ 勾配) による精製により化合物 68 (5.07 g) を得た。m/z: 128.9 (M+H)⁺。

20

【0730】

化合物 69

化合物 15 (10.0 g、80 ミリモル) を CH₃CN (500 mL) に溶解し、そしてメタンスルホニルクロリド (7.0 mL、88 ミリモル)、次いでトリエチルアミン (12.3 mL、88 ミリモル) を添加した。混合物を 2 時間攪拌した後、CH₃CN (500 mL) 中のシクロプロピルアミン (140 mL、2000 ミリモル) を反応混合物に添加した。溶液を 25℃で 36 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、スラリーを飽和水性 Na₂CO₃ と 3:1 CH₂Cl₂: i-PrOH との間に分配した。有機層を分離し、Na₂SO₄ 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。化合物 69 (12.81 g) は更に精製することなく次の工程に使用した。m/z: 155.0 (M+H)⁺。

30

【0731】

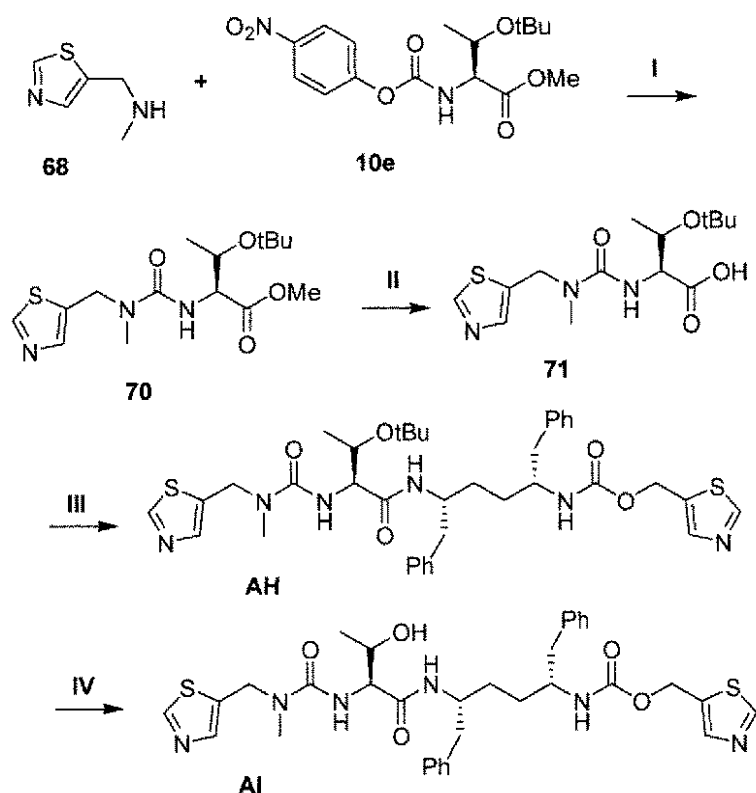
実施例 AH 及び AI の製造

スキーム 29

【0732】

40

【化 106】



I. DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH, THF/ H_2O ;
 III. 化合物 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
 IV. a. 未希釈TFA; b. NaOH, THF, H_2O

化合物 70

化合物 68 (1.00 g、7.80 ミリモル) を THF (25 mL) に溶解し、そして化合物 10e (2.51 g、7.09 ミリモル)、次いで N,N-ジメタミノピリジン (200 mg、1.63 ミリモル)、及びトリエチルアミン (4.34 mL、31.2 ミリモル) を添加した。混合物を 6 時間 60℃ で攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和水性 Na_2CO_3 、 H_2O 、及び食塩水で順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。得られた残留物を Combiflash (登録商標) (固定相：シリカゲル；溶離剤：20～100% EtOAc／ヘキサン勾配) により精製し、化合物 70 (2.14 g) を得た。m/z : 343.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0733】

化合物 71

化合物 70 (2.14 g、6.23 ミリモル) を THF (25 mL) に溶解し、1 M の水性 LiOH (12.5 mL) を添加した。混合物を 2 時間 25℃ で攪拌した。反応系を 1 M HCl (15 mL) でクエンチングし、混合物を pH 2 とした。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させ、化合物 71 (1.96 g) を得た。この物質は更に精製することなく次の工程に使用した。m/z : 330.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0734】

実施例 AH

化合物 71 (43 mg、0.13 ミリモル) を THF (1.5 mL) に溶解した。化合物 8 (50 mg、0.12 ミリモル)、次いで HOBt (24 mg、0.18 ミリモル)、i-Pr₂NEt (86 μL、0.48 ミリモル)、及び EDC (42 μL、0.24

ミリモル)を添加した。混合物を12時間25℃で攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、得られた残留物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和水性Na₂CO₃、水、及び食塩水で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー(固定相:シリカゲル;溶離剤:1~10%MeOH/CH₂Cl₂)により精製することにより実施例AH(66mg)を得た。m/z:721.2 (M+H)⁺。

【0735】

化合物AI

実施例AH(66mg、0.09ミリモル)をTFAに溶解し、3時間25℃で攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をTHF(3mL)で希釈し、そして2Nの水性NaOHをpH12となるまで添加した。混合物を20分間攪拌し、そしてEtOAcで抽出した。有機層を水及び食塩水で順次洗浄し、Na₂SO₄上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー(固定相:シリカゲル;溶離剤:0~20%iPrOH/CH₂Cl₂勾配)により精製することにより実施例AI(71mg、97%)を得た。m/z:665.2 (M+H)⁺。

10

【0736】

【数27】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.79 (s,

1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.69 (m, 1H); 5.34 (m, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.86 (m, 2H); 4.73,

20

【0737】

【数28】

4.59 (d_{AB}, J=16 Hz, 2H); 4.30 (s, 1H); 4.15 (m, 2H); 3.86 (br s, 1H); 2.88 (s, 3H); 2.85-

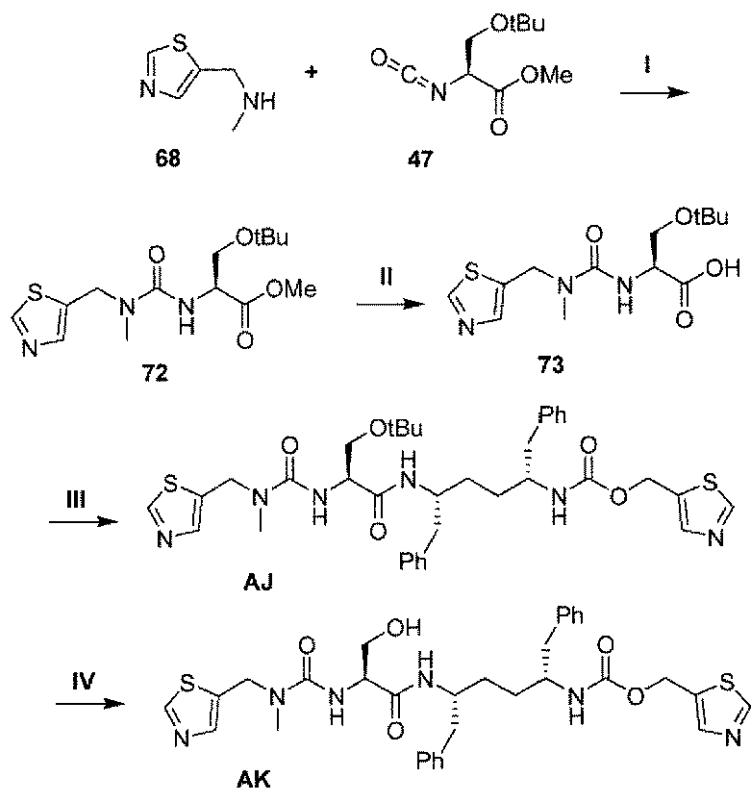
2.60 (m, 4H); 2.01 (s, 1H); 1.58 (s, 2H); 1.44 (s, 2H); 1.09 (d, J=6 Hz, 3H).

実施例AJ及びAKの製造

スキーム30

【0738】

【化 1 0 7】



I. DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH, THF/ H_2O ;
 III. 化合物8, HOBT, EDC, DIPEA, THF;
 IV. a. 未希釈 TFA; b. NaOH, THF, H_2O

化合物 4 7

化合物 4 7 は T C I America から販売されており、そして更に精製することなく使用した。

【 0 7 3 9】

化合物 7 2

化合物 7 2 は化合物 9 の代わりに化合物 6 8 を使用した以外は化合物 4 8 に関する操作法（方法 I I）に従って製造した。

【 0 7 4 0】

化合物 7 3

化合物 7 3 は化合物 4 8 の代わりに化合物 7 2 を使用した以外は化合物 4 9 に関する操作法に従って製造した。

【 0 7 4 1】

実施例 A J

実施例 A J（70 mg）は化合物 7 1 の代わりに化合物 7 3（41 mg、0.13 ミリモル）を使用した以外は実施例 A H を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。 m/z : 707.2 ($M+H$)⁺。

【 0 7 4 2】

実施例 A K

実施例 A K（43 mg、67%）は実施例 A H の代わりに実施例 A J（70 mg、0.10 ミリモル）を使用した以外は実施例 A I を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。 m/z : 651.2 ($M+H$)⁺。

【 0 7 4 3】

【数 2 9】

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ

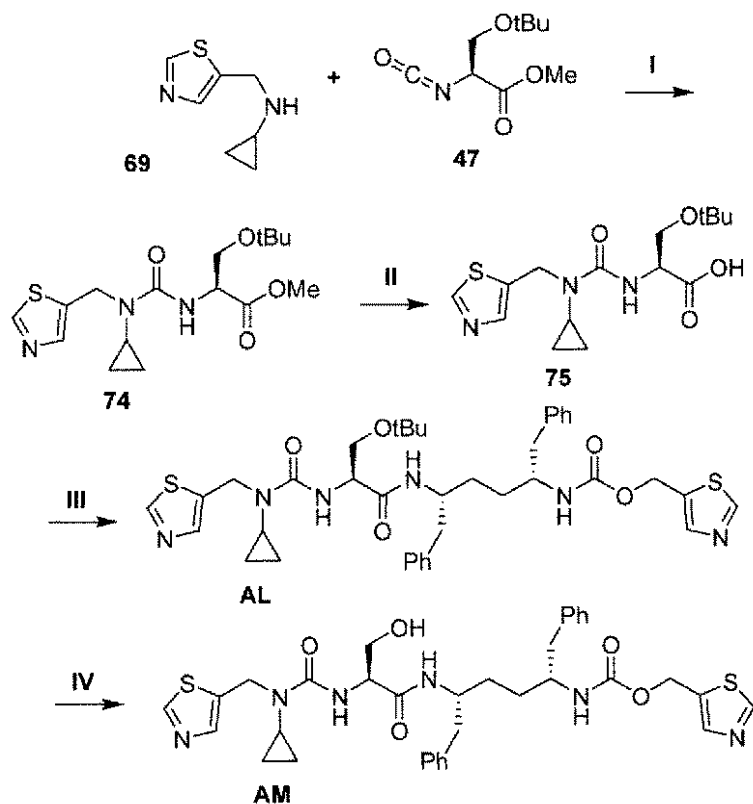
8.83 (s, 2H); 7.84 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.65 (br s, 1H); 5.47 (br s, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.90 (m, 1H); 4.82-4.50 (m, 2H); 4.30-4.00 (m, 3H); 3.84 (br s, 1H); 3.49 (m, 1H); 2.87 (s, 3H); 2.75 (br s, 5H); 1.60-1.20 (m, 4H).

実施例 A L 及び A M の製造

スキーム 3 1

【0 7 4 4】

【化 1 0 8】



I. DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH, THF/ H_2O ;
 III. 化合物 8, HOBT, EDC, DIPEA, THF;
 IV. a. 未希釈 TFA; b. NaOH, THF, H_2O

化合物 7 4

化合物 6 9 (1. 5 6 g、1 0. 1 ミリモル) を CH_2Cl_2 (1 0 mL) に溶解した。 CH_2Cl_2 (2 0 mL) 中の化合物 4 7 (1. 7 g、8. 5 ミリモル)、次いで $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (3. 0 2 mL、1 6. 9 ミリモル) を添加した。反応系を 1 2 時間 2 5 $^\circ\text{C}$ で攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチルで希釈し、そして水及び食塩水で順次洗浄し、 Na_2SO_4 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。Combiflash (登録商標) (固定相: シリカゲル; 溶離剤: 5 0 ~ 1 0 0 % EtOAc / ヘキサン勾配) による精製により、化合物 7 4 (2. 9 2 g) を得た。 m/z : 3 5 6. 0 ($M+H$) $^+$ 。

【0 7 4 5】

化合物 7 5

化合物 7 4 (0. 9 7 ミリモル) を THF (3 mL) に溶解し、新しく製造した 1 M LiOH (2 ミリモル) で処理し、そして 1 時間激しく攪拌した。反応を 1 M HCl (2. 50

5 ミリモル) でクエンチングし、そして EtOAc (3 x 15 mL) で抽出した。合わせた有機物を食塩水 (25 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上に乾燥し、真空下に濃縮し、無色のフィルム状物として 0.331 g (定量的) の化合物 75 を生成した (m/z 342.0 ($M+H$)⁺)。

【0746】

実施例 AL

実施例 AL (2.20 g) は化合物 71 の代わりに化合物 75 (2.00 g、4.88 ミリモル) を使用した以外は実施例 AH を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。 m/z : 733.2 ($M+H$)⁺。

【0747】

実施例 AM

実施例 AM (1.88 g、92%) は実施例 AH の代わりに実施例 AL (2.20 g、3.01 ミリモル) を使用した以外は実施例 AI を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。 m/z : 677.2 ($M+H$)⁺。

【0748】

【数30】

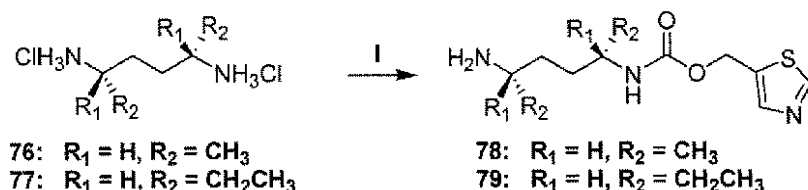
¹H NMR (CDCl₃) δ

8.79 (s, 1H); 8.72 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.59 (m, 1H);
6.31 (m, 1H); 5.23 (s, 2H); 5.00 (m, 1H); 4.72, 4.60 (d_{AB}, $J=15$ Hz, 2H); 4.18 (s, 2H);
4.03 (m, 1H); 3.84 (br s, 1H); 3.48 (m, 1H); 2.85-2.60 (m, 4H); 2.37 (br s, 2H); 1.58 (s,
2H); 1.41 (s, 2H); 0.93 (m, 2H); 0.76 (m, 2H).

スキーム 32

【0749】

【化109】



I. 化合物16, DIPEA, MeCN

化合物 76

化合物 76 (ジアミンの m/z 117.0 ($M+H$)⁺) は CBZ-L-フェニルアリニノールの代わりに CBZ-L-アリニノールを使用し、そして工程 III は 1MHC1 を添加しながら実施した以外は化合物 22 を製造するために使用した操作法 (スキーム 12 に記載) と同様のものを用いながら製造した。

【0750】

化合物 77

化合物 77 (ジアミンの m/z 145.0 ($M+H$)⁺) は CBZ-L-アリニノールの代わりに (S)-(+)-2-CBZ-アミノ-1-ブタノールを使用した以外は化合物 76 を製造するために使用した操作法と同様のものを用いながら製造した。

【0751】

化合物 78

化合物 76 (7.93 ミリモル) を 0℃ に冷却した H₂O (5 mL) 中の NaOH (16.7 ミリモル) の溶液に添加し、MeCN (40 mL) で希釈する。DIPEA を添加

10

20

30

40

50

する (2.1 mL、11.9 ミリモル)。化合物 16 (7.9 ミリモル) を MeCN (40 mL) に溶解し、1 時間かけて添加漏斗を用いながら反応溶液に滴下する。得られた溶液を一夜室温に戻す。溶媒を真空下に除去し、残留物を 3/1 CHCl₃/IPA (50 mL) に溶解する。得られた溶液を飽和 Na₂CO₃ (50 mL) で洗浄し、そして水層が均質となるまで水を添加する。水層を 3/1 CHCl₃/IPA (3 x 25 mL) で抽出する。合わせた有機物を飽和 Na₂CO₃ (50 mL)、水 (50 mL) 及び食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上に乾燥する。溶媒を真空下に除去し、残留物を SiO₂ 上のカラムクロマトグラフィー (100% EtOAc、次に 1~20% MeOH/DCM) により精製し、オフホワイトの固体として 0.63 g (31%) の 78 を得る (m/z 258.0 (M+H)⁺)。

10

【0752】

化合物 79

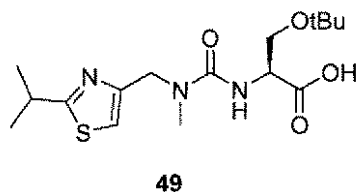
化合物 79 (m/z 286.1 (M+H)⁺) は化合物 76 の代わりに化合物 77 を使用した以外は化合物 78 に関する操作法に従って製造した。

【0753】

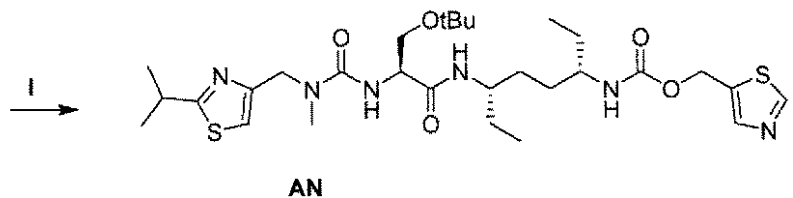
スキーム 33

【0754】

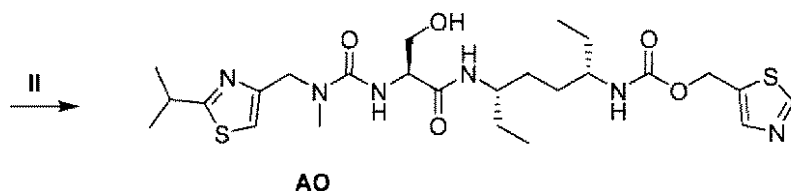
【化110】



20



30



I. 化合物 79, HOBT, EDC, DIPEA, THF;

II. a. 希釈 TFA; b. NaOH, THF, H₂O

40

実施例 AN

実施例 AN (68 mg) は、化合物 71 の代わりに化合物 49 (68 mg、0.19 ミリモル) を使用し、そして化合物 8 の代わりに化合物 79 (50 mg、0.18 ミリモル) を使用した以外は、実施例 AH を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。m/z : 625.2 (M+H)⁺。

【0755】

実施例 AO

実施例 AO (66 mg、76%) は実施例 AH の代わりに実施例 AN (43 mg、0.13 ミリモル) を使用した以外は実施例 AI を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。m/z : 569.2 (M+H)⁺。

50

【 0 7 5 6 】

【数 3 1】

 ^1H NMR (CDCl_3) δ

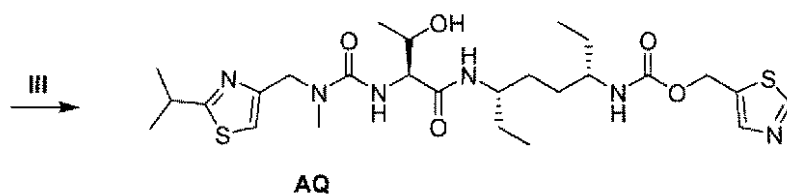
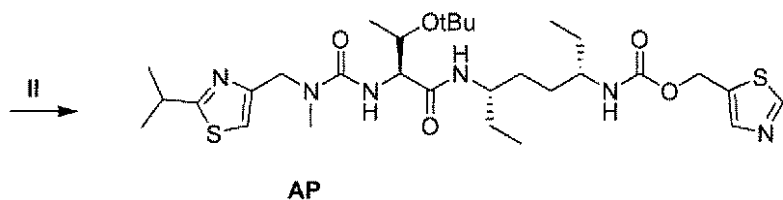
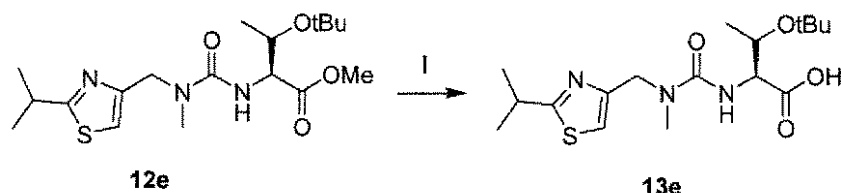
8.85 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.08 (s, 1H); 6.81 (m, 1H); 5.29 (s, 2H); 4.87 (m, 1H); 4.63, 4.48 (d_{AB} , $J=16$ Hz, 2H); 4.31 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 3.76 (m, 2H); 3.44 (m, 2H); 3.02 (m, 4H); 1.60-1.20 (m, 14H); 1.00-0.70 (m, 6H).

実施例 A P 及び A Q の製造

スキーム 3 4

【 0 7 5 7 】

【化 1 1 1】



I. LiOH, THF/ H_2O ; **II.** 化合物 79, HOBT, EDC, DIPEA, THF;
III. a. 未希釈 TFA; b. NaOH, THF, H_2O

化合物 1 3 e

化合物 1 3 e (1.39 g) は化合物 7 0 の代わりに化合物 1 2 e (1.53 g、3.97 ミリモル) を使用した以外は、化合物 7 1 を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。 m/z : 372.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【 0 7 5 8 】

実施例 A P

実施例 A P (87 mg) は、化合物 7 1 の代わりに化合物 1 3 e (71 mg、0.19 ミリモル) を使用し、そして化合物 8 の代わりに化合物 7 9 (50 mg、0.18 ミリモル) を使用した以外は、実施例 A H を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。 m/z : 639.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【 0 7 5 9 】

実施例 A Q

実施例 A Q (61 mg、76%) は実施例 A H の代わりに実施例 A P (87 mg、0.14 ミリモル) を使用した以外は実施例 A I を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。 m/z : 583.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0760】

【数32】

¹H NMR (CDCl₃) δ

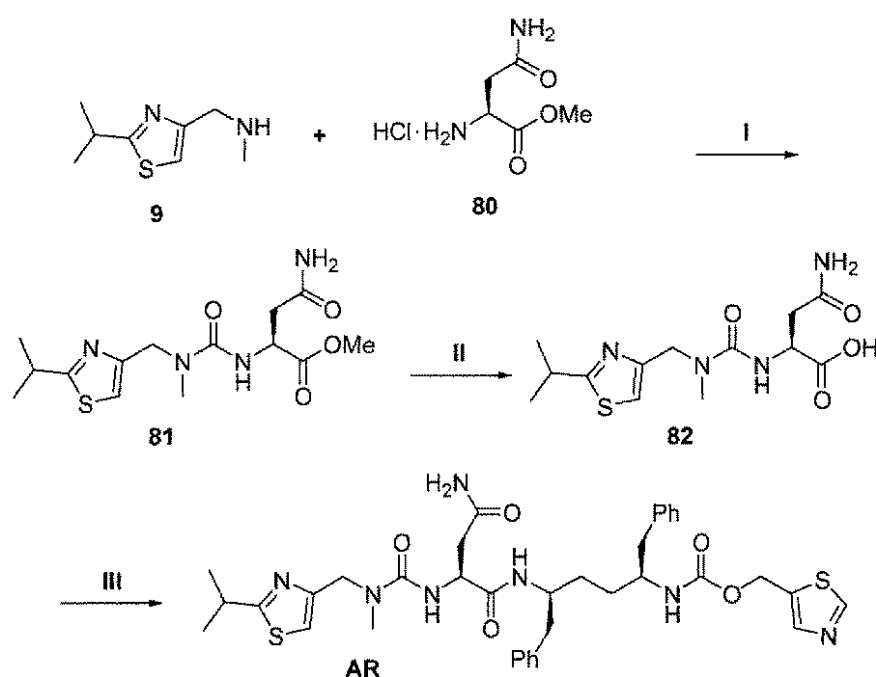
8.81 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.01 (s, 1H); 6.87 (m, 1H); 6.52 (s, 1H); 5.28 (m, 2H); 4.47 (m, 1H); 4.59, 4.43 (d_{AB}, J=16 Hz, 2H); 4.45 (m, 1H); 4.17 (br s, 1H); 3.75 (br s, 1H); 3.52 (br s, 1H); 3.35 (br s, 1H); 3.01 (m, 3H); 2.07 (br s, 1H); 1.60-1.10 (m, 17H); 1.00-0.70 (m, 6H).

実施例 A R の製造

スキーム 35

【0761】

【化112】



I. CDI, DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
III. 化合物 46, DIPEA, EDC, HOBT, THF

化合物 80

化合物 80 は Chem Impex International から販売されており、そして更に精製することなく使用した。

【0762】

化合物 81

化合物 80 (2.0 g, 11.0 ミリモル) を CH₂Cl₂ (170 mL) に溶解し、そして 1, 1-カルボニルジイミダゾール (1.78 g, 11.0 ミリモル)、次いで iPr₂NEt (7.83 mL, 43.8 ミリモル) を添加した。溶液を 12 時間 25 °C で攪拌した。化合物 9 (1.86 g, 11.0 ミリモル) を CH₂Cl₂ 20 mL に溶解し、そして反応混合物に添加した。溶液を 12 時間 25 °C で攪拌した。溶媒を真空下に除去し、残留物を酢酸エチルで希釈し、水及び食塩水で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。CombiFlash (登録商標) (固定相: シリカゲル; 溶離剤: 66~100% EtOAc/ヘキサン勾配) による精製により、化合物 81 (0.252 mg) を得た。m/z: 343.0 (M+H)⁺。

【0763】

10

20

30

40

50

化合物 8 2

化合物 8 2 (0.252 g、0.74 ミリモル) を THF (4 mL) に溶解し、1 M 水性 LiOH (1.48 mL) を添加した。混合物を 3 時間 25 °C で攪拌した。反応を 1 M HCl (2 mL) でクエンチングし、混合物を pH 2 に調節した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させることにより化合物 8 2 (0.18 g) を得た。この物質は更に精製することなく次の工程に使用した。m/z: 329.1 (M+H)⁺。

【0764】

実施例 A R

化合物 8 2 (182 mg、0.55 ミリモル) を THF (7.15 mL) に溶解した。化合物 4 6 (225 mg、0.55 ミリモル) を添加し、次に HOBt (112 mg、0.83 ミリモル)、iPr₂NEt (393 μL、2.20 ミリモル)、及び EDC (194 μL、1.10 ミリモル) を添加した。混合物を 12 時間 25 °C で攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和水性 Na₂CO₃、水、及び食塩水で順次洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (固定相: シリカゲル; 溶離剤: 5~10% MeOH/CH₂Cl₂ 勾配) により精製することにより実施例 A R (208 mg、53%) を得た。m/z: 720.2 (M+H)⁺。

【0765】

【数 3 3】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H); 7.84 (s, 1H);

7.40-7.00 (m, 10H); 6.97 (s, 1H); 6.83 (m, 1H); 6.65 (br s, 1H); 5.99 (m, 1H); 5.40-5.10

(m, 4H); 4.52 (m, 3H); 4.06 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.90-

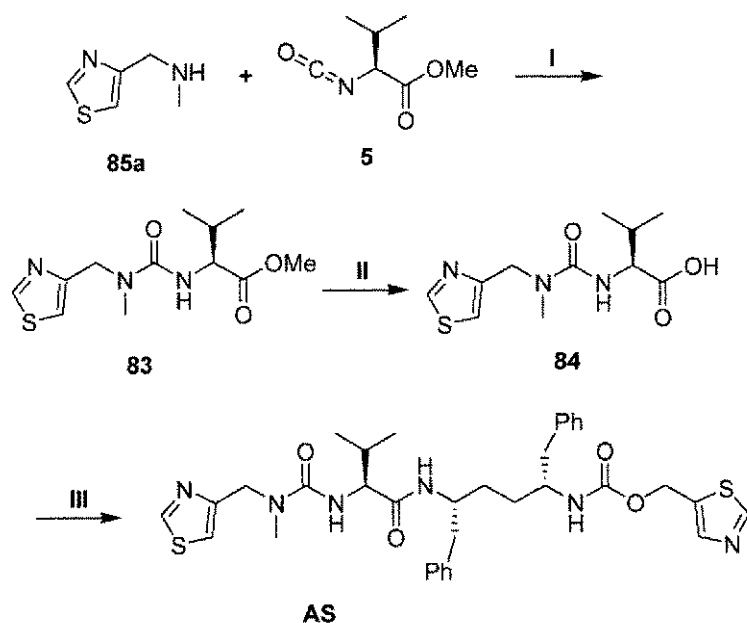
2.60 (m, 5H); 2.50-2.40 (br s, 1H); 1.80-1.20 (m, 10H).

実施例 A S の製造

スキーム 3 6

【0766】

【化 1 1 3】

I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O; III. 化合物 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

10

20

30

40

50

化合物 85a

化合物 85a は化合物 3 の代わりに 4-クロロメチルチアゾール (TCI America から購入) を使用し、そしてイソプロピルアミンの代わりにメチルアミンを使用した以外は、化合物 4 と同様の操作法に従って製造した。

【0767】

化合物 83

CH₂Cl₂ (9 mL) 中の化合物 85a (0.40 g、3.12 ミリモル) に N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.04 mL、5.85 ミリモル)、次いで化合物 5 (280 μL、1.95 ミリモル) を添加した。反応混合物を 25 °C で 3.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。Combiflash (登録商標) (固定相: シリカゲル; 溶離剤: 90~100% EtOAc/ヘキサン勾配) による精製により、化合物 83 (0.51 g) を得た。m/z: 286.0 (M+H)⁺。

10

【0768】

化合物 84

化合物 83 (0.51 g、1.77 ミリモル) を THF (10 mL) に溶解し、1 M 水性 LiOH (3.54 mL) を添加した。混合物を 2 時間 25 °C で攪拌した。反応物を 1 M HCl (4.8 mL) でクエンチングし、混合物を pH 2 に調節した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させることにより化合物 84 (0.430 g) を得た。この物質は更に精製することなく次の工程に使用した。m/z: 272.0 (M+H)⁺。

20

【0769】

実施例 AS

化合物 84 (150 mg、0.55 ミリモル) を THF (7.15 mL) に溶解した。化合物 8 (225 mg、0.55 ミリモル)、次いで HOBt (112 mg、0.83 ミリモル)、iPr₂NEt (393 μL、2.20 ミリモル)、及び EDC (198 μL、1.11 ミリモル) を添加した。混合物を 12 時間 25 °C で攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和水性 Na₂CO₃、水、及び食塩水で順次洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (固定相: シリカゲル; 溶離剤: 7% i-PrOH/CH₂Cl₂) により精製することにより実施例 AS (219 mg、60%) を得た。m/z: 663.1 (M+H)⁺。

30

【0770】

【数 34】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.87 (s, 1H); 8.76 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.22 (br s, 1H); 5.73 (br s, 1H); 5.22 (m, 2H); 4.50 (m, 2H); 4.16 (br s, 1H); 4.05 (br s, 1H); 3.75 (m, 1H); 2.93 (s, 3H); 2.90-2.60 (m, 5H); 2.90 (m, 1H); 2.31 (m, 1H); 1.60-1.30 (m, 4H); 1.00-0.80 (m, 6H).

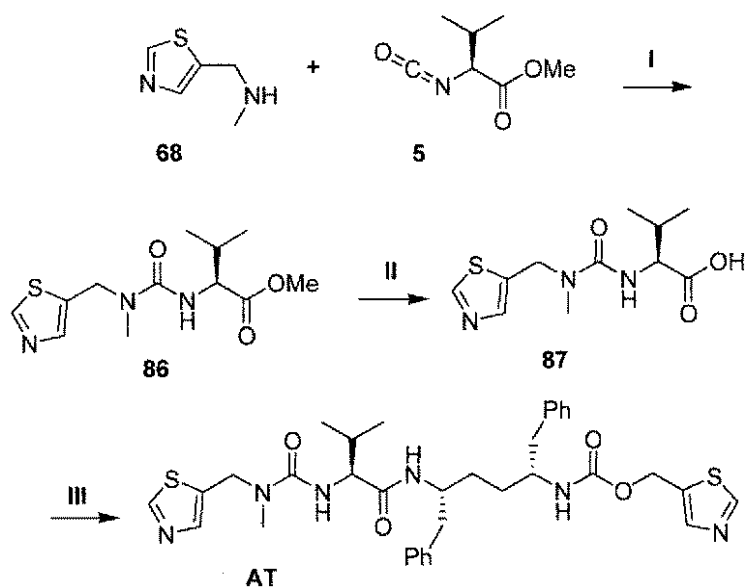
実施例 AT の製造

40

スキーム 37

【0771】

【化 1 1 4】



I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
III. 化合物 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

化合物 8 7

化合物 8 7 (386 mg) は化合物 4 の代わりに化合物 6 8 を使用した以外は化合物 6 から化合物 7 を製造するために使用した操作法と同様にして化合物 8 6 から製造した。m/z : 286.0 (M+H)⁺。

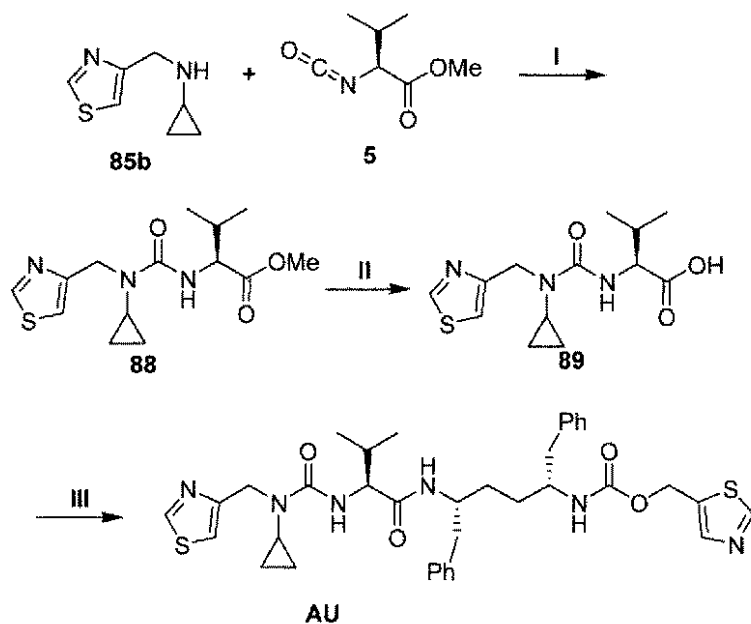
【0 7 7 2】

実施例 A U の製造

スキーム 3 8

【0 7 7 3】

【化 1 1 5】



化合物 8 5 b

化合物 8 5 b は化合物 3 の代わりに 4-クロロメチルチアゾール (TCI America から購入) を使用した以外は、化合物 4 と同様の操作法に従って製造した。

【0774】

化合物88

化合物88 (341 mg) は化合物85aの代わりに化合物85b (300 mg、1.95ミリモル) を使用した以外は、化合物83を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。 m/z : 312.0 ($M+H$)⁺。

【0775】

化合物89

化合物89 (341 mg) は化合物83の代わりに化合物88 (293 mg、0.99ミリモル) を使用した以外は、84に関する操作法と同様にして製造した。 m/z : 298.0 ($M+H$)⁺。

10

【0776】

実施例AU

実施例AU (226 mg、64%) は、化合物84の代わりに化合物89 (150 mg、0.51ミリモル) を使用した以外は、実施例ASを製造するために使用した操作法と同様にして製造した。 m/z : 689.1 ($M+H$)⁺。

【0777】

【数35】

¹H NMR (CDCl₃) δ

8.87 (s, 1H); 8.74 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.21 (m, 1H); 5.73 (m, 1H); 5.29 (m, 1H); 5.17 (m, 2H); 4.88 (d, $J=16$ Hz, 1H); 4.47 (d, $J=16$ Hz, 1H); 4.18 (m, 1H); 3.75 (br s, 1H); 2.90-2.60 (m, 6H); 2.51 (br s, 1H); 2.31 (m, 1H); 1.60-1.30 (m, 4H); 1.00-0.80 (m, 10H).

20

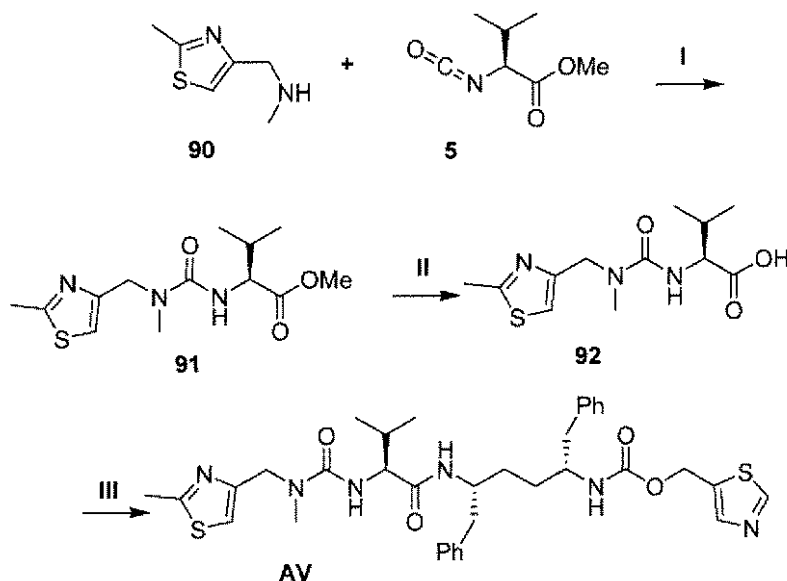
実施例AVの製造

スキーム39

【0778】

【化116】

30



40

I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
III. 化合物8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

化合物90

化合物90 (190 mg) は化合物3の代わりに4-(クロロメチル)-2-メチルチ

50

アゾールを使用した以外は化合物 4 を製造するために使用した操作法に従って製造した。
 m/z : 141. 1 ($M-H$)。

【0779】

化合物 91

化合物 91 (400 mg) は化合物 4 の代わりに化合物 90 を使用した以外は化合物 6 を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。 m/z : 300. 0 ($M+H$)⁺。

【0780】

化合物 92

化合物 92 (188 mg) は化合物 6 の代わりに化合物 91 を使用した以外は化合物 7 と同様の操作法により製造した。 m/z : 284. 0 ($M-H$)⁻。 10

【0781】

実施例 A V

実施例 A V (107 mg) は化合物 7 の代わりに化合物 92 を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【0782】

【数36】

¹H

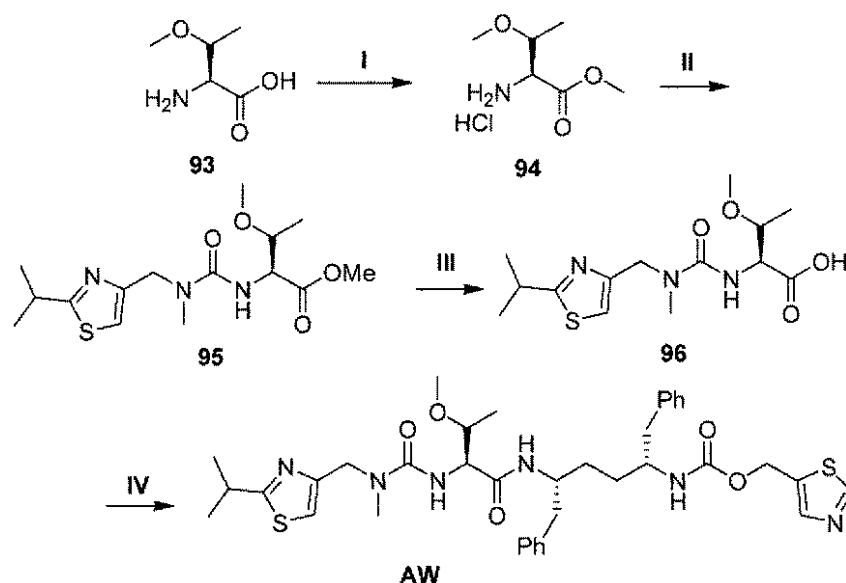
NMR (CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.27-7.07 (m, 10H), 6.93 (s, 1H), 6.25 (m, 2H), 5.39 (m, 1H), 5.19 (m, 2H), 4.37-4.32 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.81 (br s, 1H), 2.83 (m, 4H), 2.65 (br s, 7H), 2.28-2.22 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 4H), 0.82 (m, 6 H): m/z 677.2 ($M+H$)⁻ 20

実施例 A W の製造

スキーム 40

【0783】

【化117】



I. SOCl₂/MeOH; II. DIPEA, CH₂Cl₂; III. LiOH, THF/H₂O;
 IV. 化合物8, HOBt, EDC, IPEA, THF

化合物 93

化合物 93 は T C I から販売されており、そして更に精製することなく使用した。 50

【0784】

化合物94

メタノール（20 mL）中の化合物93（500 mg、3.76ミリモル）の溶液にチオニルクロリド（0.5 mL、6.6ミリモル）を滴下した。混合物を20分間60℃で加熱し、そして真空下に濃縮して化合物94を得た。

【0785】

化合物95

ジクロロメタン（50 mL）中の化合物94（3.7ミリモル）及びジイソプロピルエチルアミン（1.4 mL、8.3ミリモル）の攪拌溶液にCDI（609 mg、3.7ミリモル）を添加した。混合物を12時間攪拌した。化合物9を添加し、混合物を更に12時間攪拌した。濃縮及びフラッシュカラムクロマトグラフィー（0～100%：EtOAc／ヘキサン）により精製により、化合物95（100 mg）を得た。 m/z 344.3 (M+H)⁺。

10

【0786】

化合物96

化合物96（39 mg）は化合物6の代わりに化合物95を使用した以外は化合物7を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。 m/z 328.3 (M-H)⁻。

【0787】

実施例AW

実施例AW（107 mg）は化合物7の代わりに化合物96を使用した以外は実施例Cに関する操作法に従って製造した。

20

【0788】

【数37】

¹H NMR (CDCl₃)

δ 8.79 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.27-7.09 (m, 10H), 6.95 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.22 (s, 3H), 4.45 (m, 2H), 4.35-4.0 (m, 3H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.8-2.6 (m, 4H), 2.0-1.4 (m, 4H), 1.25 (m, 4H), 1.05 (m, 4H); m/z 721.3 (M+H)⁺

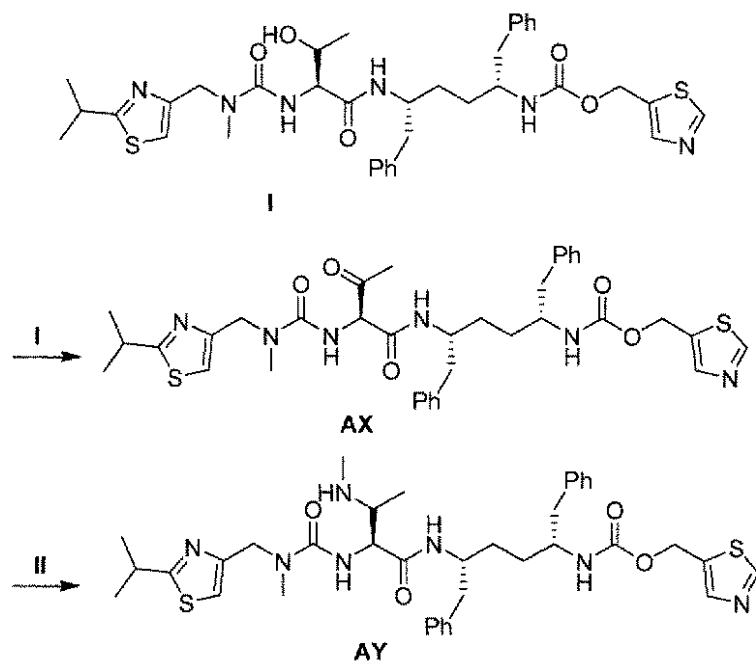
30

実施例AX及びAYの製造

スキーム41

【0789】

【化 1 1 8】

I. DMSO, Et₃N, SO₃ ピリジン:II. NaBH(OAc)₃, AcOH, メチルアミン/MeOH

実施例 A X

DMSO (3.5 mL) 中の実施例 I (650 mg、1.00 ミリモル) の溶液にトリエチルアミン (0.5 mL) を添加した。混合物を 30 分間攪拌した。ピリジン SO₃ を 5 °C において混合物に添加し、次に 60 分間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ込み、次に 30 分間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、そして水、飽和 NaHCO₃、及び食塩水で洗浄した。濃縮により実施例 A X を得た。m/z 705.2 (M+H)⁺。

【0790】

実施例 A Y

MeOH (1.5 mL) 中の実施例 A X (70 mg、0.099 ミリモル) 及びメチルアミン (1.5 mL、2 M) の攪拌溶液に AcOH (119 mg、1.99 ミリモル) を添加した。混合物を 2 時間攪拌した。NaBH(OAc)₃ (94 mg) を添加し、そして混合物を 2 時間攪拌した。濃縮及び分取用 HPLC による精製により、実施例 A Y (30 mg) を得た。

【0791】

【数 3 8】

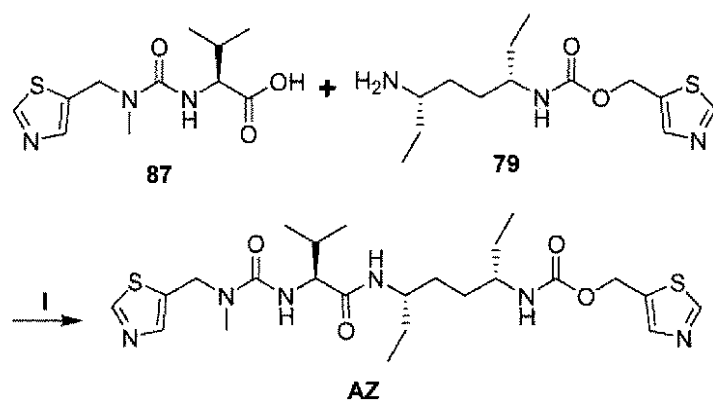
¹H NMR (CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.27-7.09 (m, 10H), 6.95 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.35-4.0 (m, 4H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.8-2.6 (m, 4H), 2.0-1.4 (m, 4H), 1.25 (m, 4H), 1.05 (m, 4H): m/z 720.3 (M+H)⁺

実施例 A Z の製造

スキーム 4 2

【0792】

【化 1 1 9】



I. HOBt, EDC, DIPEA, THF

実施例 A Z

実施例 A Z (61 mg) は化合物 7 の代わりに化合物 87 を使用し、そして化合物 8 の代わりに化合物 79 を使用した以外は実施例 C に関する操作法に従って製造した。

【0793】

【数 39】

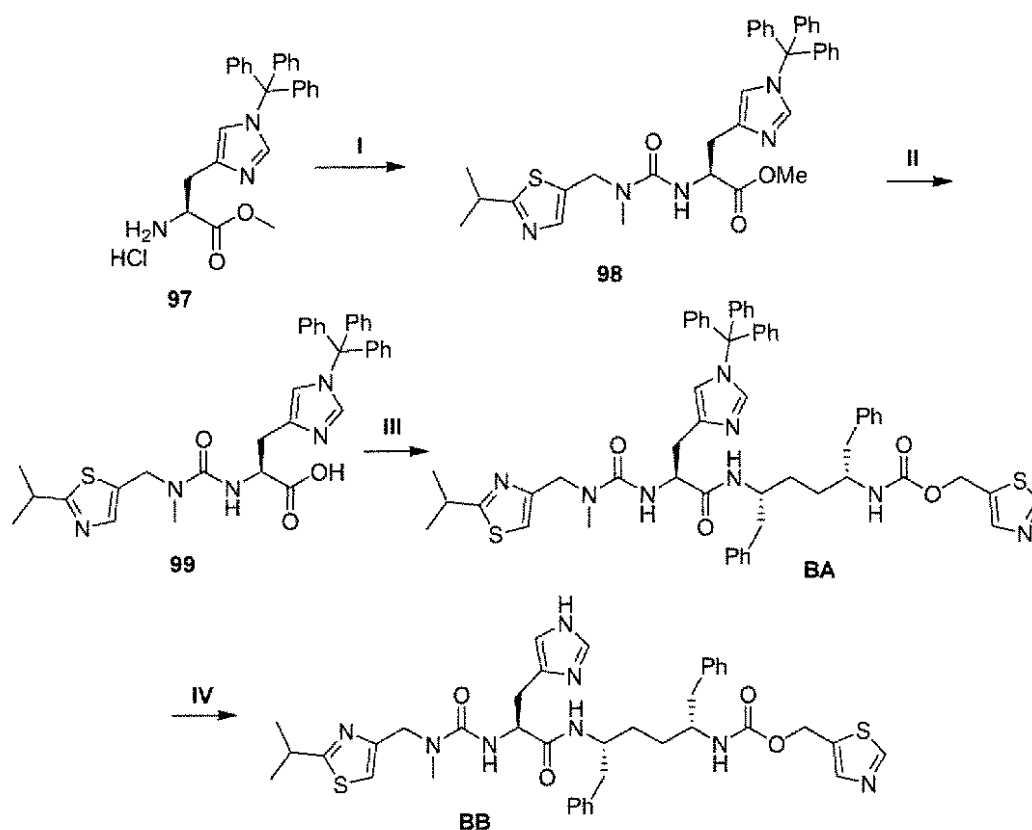
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.77 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.28-5.24 (m, 2H), 4.85 (d, 1H), 4.71-4.57 (m, 2H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.51 (br s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.33 (br s, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.49-1.33 (m, 8H), 0.93-0.80 (m, 12H); m/z 539.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

実施例 B A 及び B B の製造

スキーム 43

【0794】

【化 1 2 0】



I. a. CDI/ iPr_2NEt ; b. 化合物9; II.a. NaOH/THF/ H_2O ; b. HCl;
 III. 化合物8/EDC/HOBt, IPEA, THF; IV. Et_3SiH , TFA

化合物 9 7

化合物 9 7 は T C I から販売されており、そして入手状態で使用した。

【0 7 9 5】

化合物 9 8

ジクロロメタン (26 mL) 中の化合物 9 7 (1 g、2.2 ミリモル) 及びジイソプロピルエチルアミン (1.6 mL、8.9 ミリモル) の攪拌溶液に C D I (362 mg、2.2 ミリモル) を添加した。混合物を 12 時間攪拌した。化合物 9 を添加し、混合物を更に 12 時間攪拌した。濃縮及びフラッシュカラムクロマトグラフィー (0~8% : MeOH/DCM) による精製により、化合物 9 8 (1.2 g) を得た。 m/z 608.1 ($M+H$)⁺。

【0 7 9 6】

化合物 9 9

化合物 9 9 (1.2 g) は化合物 6 6 の代わりに化合物 9 8 を使用した以外は化合物 6 7 を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。 m/z 592.2 ($M-H$)⁻。

【0 7 9 7】

実施例 B A

実施例 B A (111 mg) は化合物 7 の代わりに化合物 9 9 を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z 986.1 ($M+H$)⁺。

【0 7 9 8】

実施例 B B

実施例 B A (111 mg、0.113 ミリモル) 及び T F A (1.4 mL) の攪拌溶液に Et_3SiH (0.1 mL) を添加した。混合物を 60 分間攪拌し、次に濃縮し、そして EtOAc と飽和 NaHCO_3 との間に分配し、その後 EtOAc (2x) で抽出し、

10

20

30

40

50

そして Na_2SO_4 上に乾燥した。濃縮及びフラッシュカラムクロマトグラフィー（0～15%： MeOH/DCM ）による精製により実施例 B B（50 mg）を得た。

【0799】

【数40】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.75 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.22-7.12 (m, 9H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.71 (m, 2H), 5.51 (br s, 1 H), 5.17 (m, 2H), 4.57-4.52 (m, 1 H), 4.39-4.35 (m, 2 H), 4.07 (m, 1 H), 3.74 (br s, 1 H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.09-2.76 (m, 6 H), 3.65-2.58 (m, 3 H), 1.49 (m, 2 H), 1.36-1.20 (m, 8 H); m/z 743.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

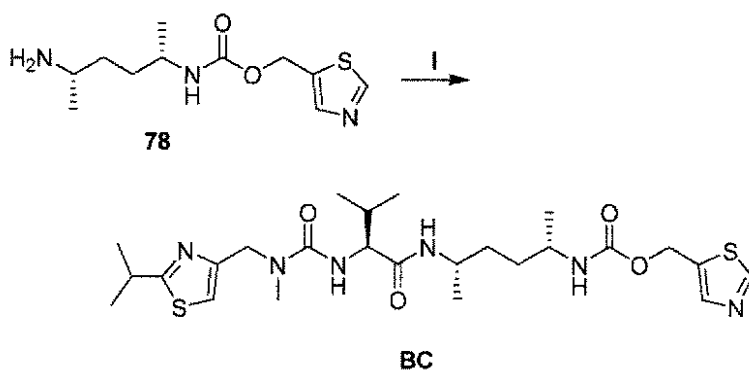
10

実施例 B C の製造

スキーム 4 4

【0800】

【化121】



20

I. HOBt, EDC, DIPEA, THF, 化合物 29

実施例 B C

実施例 B C（95 mg）は化合物 7 の代わりに化合物 29 を使用し、そして化合物 8 の代わりに化合物 78 を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。

30

【0801】

【数41】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.75 (s,

1H), 7.80 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.18 (m, 1H), 5.26-5.21 (m, 3H), 4.47-4.30 (m, 2H), 4.11-4.00 (m, 1H), 3.91 (br s, 1H), 3.59 (br s, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.39-1.24 (m, 10H), 1.09-1.01 (m, 6 H), 0.94-0.86 (m, 6 H); m/z 553.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

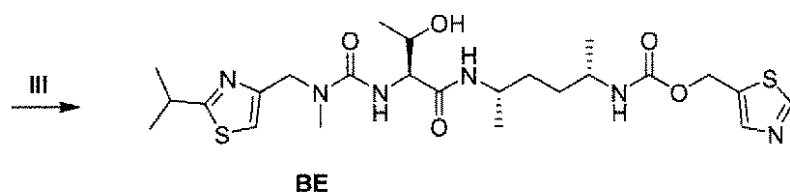
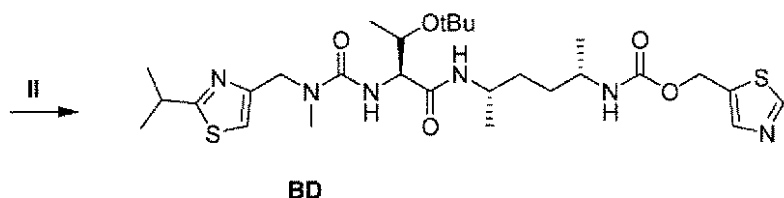
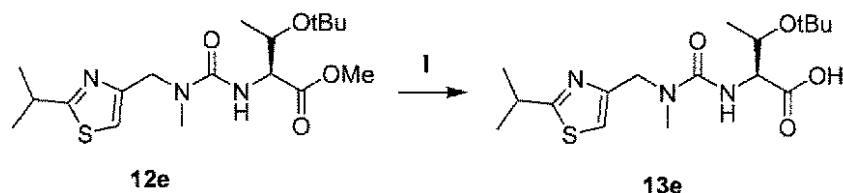
40

実施例 B D 及び B E の製造

スキーム 4 5

【0802】

【化 1 2 2】



i. LiOH, THF/H₂O; ii. 化合物78, HOBT, EDC, DIPEA, THF;
iii. a. 未希釈TFA; b. NaOH, THF, H₂O

実施例 B D

実施例 B D (148 mg) は化合物 7 の代わりに化合物 13 e を使用し、そしてアミン 8 の代わりに化合物 78 を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z 611.1 (M+H)⁺。

【0803】

実施例 B E

実施例 B D (148 mg、0.242 ミリモル) を TFA (3 mL) に溶解し、3 時間 25 °C で攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を THF (3 mL) で希釈し、そして 2 N の水性 NaOH を pH 10 となるまで添加した。混合物を 20 分間攪拌し、EtOAc で抽出した。有機層を水及び食塩水で順次洗浄し、Na₂SO₄ 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (1~10% MeOH/CH₂Cl₂) で精製することにより実施例 B E (109 mg) を得た。

【0804】

【数 4 2】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H),

7.80 (s, 1H), 6.97-6.94 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.32 (br s, 1H), 5.26-5.22 (m, 2H), 5.12

(d, 1H), 4.51-4.39 (m, 3H), 4.25-4.22 (m, 2H), 3.87 (br s, 1H), 3.62 (br s, 1H), 3.27-

3.18 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.41-1.31 (m, 10H), 1.13-1.00 (m, 9H). m/z: 555.1

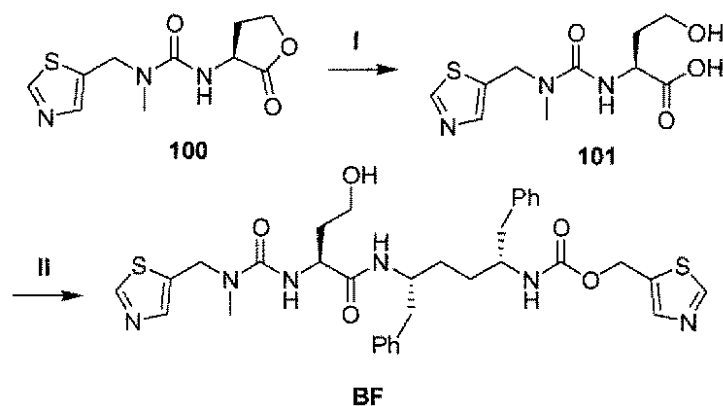
(M+H)⁺.

実施例 B F の製造

スキーム 4 6

【0805】

【化 1 2 3】



10

I. LiOH, THF/H₂O; II. 化合物8, HOBt,
EDC, DIPEA, THF

化合物 1 0 0

化合物 1 0 0 は化合物 9 を化合物 6 8 で置き換えた以外は化合物 1 2 2 を製造するために使用した方法と同様にして製造した（スキーム 7 0 参照）。

【0 8 0 6】

化合物 1 0 1

20

化合物 1 0 0（1 0 8 m g、0. 4 2 3 ミリモル）を T H F（2 m L）に溶解し、次に 1 M L i O H / H₂ O を 8 4 7 μ L 添加した。一夜攪拌した後、8 4 3 μ L の 1 N H C l を添加した。濃縮により化合物 1 0 1 を得た。

【0 8 0 7】

実施例 B F

実施例 B F（2 4 m g）は化合物 7 の代わりに化合物 1 0 1 を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【0 8 0 8】

【数 4 3】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.27-7.10 (m, 10H), 6.55-6.52 (d, 1H), 5.84 (d, 1H), 5.21-5.19 (m, 3H), 4.77-4.53 (m, 2H), 4.39 (br s, 1H), 4.11-3.99 (m, 2H), 3.81 (br s, 1H), 3.58 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.81-1.72 (m, 5H), 2.04 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.66-1.37 (m, 6H); m/z 665.2 (M+H)⁺

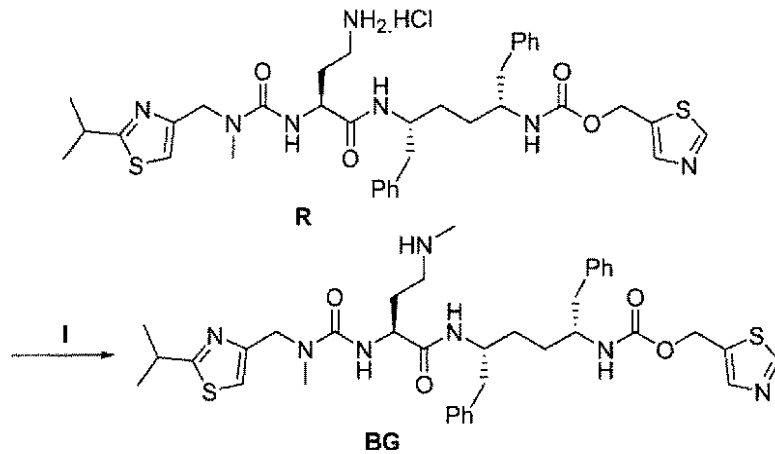
30

実施例 B G の製造

スキーム 4 7

【0 8 0 9】

【化 1 2 4】



I. エチルトリフルオロアセテート, MeI, Cs₂CO₃, THF

実施例 B G

実施例 R (102 mg、0.137 ミリモル) を THF (2 mL) に溶解し、次にエチルトリフルオロアセテート 2 mL を添加した。1.3 当量の MeI 及び過剰量の Cs₂CO₃ を添加した。1 日間攪拌した後、混合物を EtOAc と飽和 Na₂CO₃ との間に分配し、EtOAc (2 x) で抽出し、Na₂SO₄ 上に乾燥した。フラッシュクロマトグラフィー (0~20% MeOH/CH₂Cl₂) による精製により実施例 BG (6.5 g) を得た。

【0 8 1 0】

【数 4 4】

¹H NMR

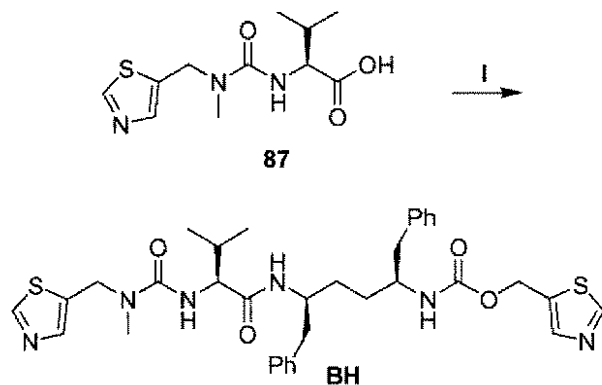
(CD₃OD) δ 9.94 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 10H), 5.29, 5.17 (d 2H), 4.72 (s, 3H), 4.29 (m, 1H), 4.15 (br s, 1H), 3.83 (br s, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 2.82-2.70 (m, 4H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 10H). m/z: 720.2 (M+H)⁺.

実施例 B H の製造

スキーム 4 8

【0 8 1 1】

【化 1 2 5】



10

I. アミン**59**, HOBt, EDC, DIPEA, THF

実施例 B H

実施例 B H (78 mg) は化合物 7 の代わりに化合物 87 を使用し、そして化合物 8 の代わりに化合物 46 を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【0 8 1 2】

20

【数 4 5】

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.73 (s,

1H), 8.68 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.18-7.09 (m, 10H), 6.26 (m, 1H), 5.76 (m,

1H), 5.22-5.18 (m, 4H), 4.71-4.65 (d, 1H), 4.46-4.40 (d, 1H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.81

(br s, 1H), 3.14 (br s, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.76-2.52 (m, 4H), 1.88 (m, 1H), 1.51-1.37 (m,

2H), 0.73-0.69 (m, 6 H) m/z 663.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

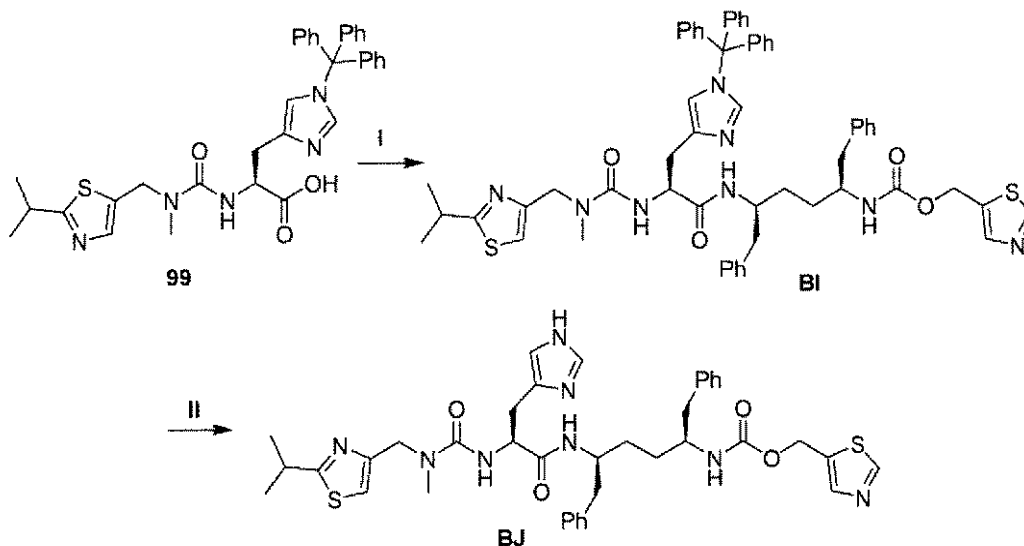
実施例 B I 及び B J の製造

30

スキーム 4 9

【0 8 1 3】

【化 1 2 6】



40

I. 化合物**46**/EDC/HOBt, IPEA, THF; II. Et_3SiH , TFA

50

実施例 B I

実施例 B I (1.78 g) は化合物 7 の代わりに化合物 99 を使用し、そして化合物 8 の代わりに化合物 46 を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z 986.1 (M+H)⁺。

【0814】

実施例 B J

実施例 B J (728 mg) は実施例 B A の代わりに実施例 B I を使用した以外は実施例 B B を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【0815】

【数46】

10

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.22-7.12 (m, 9H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.71 (m, 2H), 5.51 (br s, 1H), 5.17 (m, 2H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.39-4.35 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.74 (br s, 1H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.09-2.76 (m, 6H), 3.65-2.58 (m, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.36-1.20 (m, 8H); m/z 743.2 (M+H)⁺

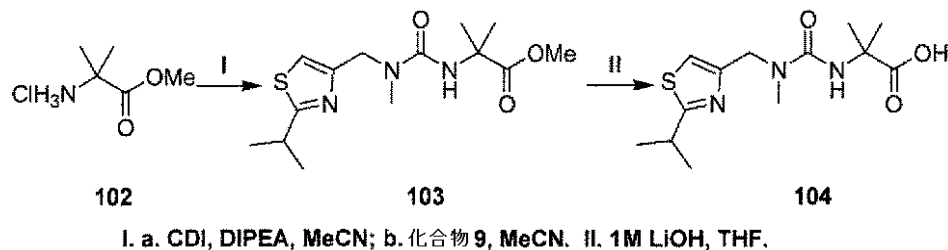
化合物 104 ~ 115 の製造

スキーム 50

【0816】

20

【化127】



化合物 102

化合物 102 は Aldrich Chemical Co. から販売されており、更に精製することなく使用した。

30

【0817】

化合物 103

化合物 102 (5.5 mmol) を MeCN (55 mL) に懸濁し、そして DIPEA (8.25 mmol) を添加した。カルボニルジイミダゾール (5.5 mmol) を MeCN (20 mL) 中に希釈し、そして溶液を 45 分間かけて反応混合物に緩徐に添加した。得られた混合物を一夜エージングさせた。化合物 9 (5.5 mmol) を MeCN (10 mL) 中に希釈し、そして DIPEA (8.25 mmol) で処理した後、反応混合物に添加し、次にこれを一夜エージングさせた。揮発性物質を真空下に除去し、残留物を EtOAc (50 mL) 中に溶解し、そして 1M HCl (50 mL) で洗浄した。層を分離させ、水層を EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を洗浄液の pH が ~ pH 8 となるまで飽和 Na₂CO₃ で洗浄した。食塩水洗浄 (30 mL) 次いで無水 MgSO₄ 上の乾燥を行った。真空下に濃縮した後、残留物を SiO₂ (0~65% EtOAc/ヘキサン) 上で精製し、無色白色固体として 0.340 g (20%) の化合物 103 を得た (m/z 314.0 (M+H)⁺)。

40

【0818】

化合物 104

化合物 103 (1.1 mmol) を THF (5 mL) 中に希釈し、新しく製造した 1M LiOH (2.2 mmol) で処理した。二層の反応系を 2 時間激しく攪拌した後 1M HCl (3 mmol) でクエンチングした。反応系を EtOAc (5 x 15 mL) で抽出

50

し、合わせた有機物を食塩水（30 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上に乾燥し、そして濃縮することにより不定形白色粉末として得られた0.282 g（86%）の化合物104を更に精製することなく使用した。

【0819】

【数47】

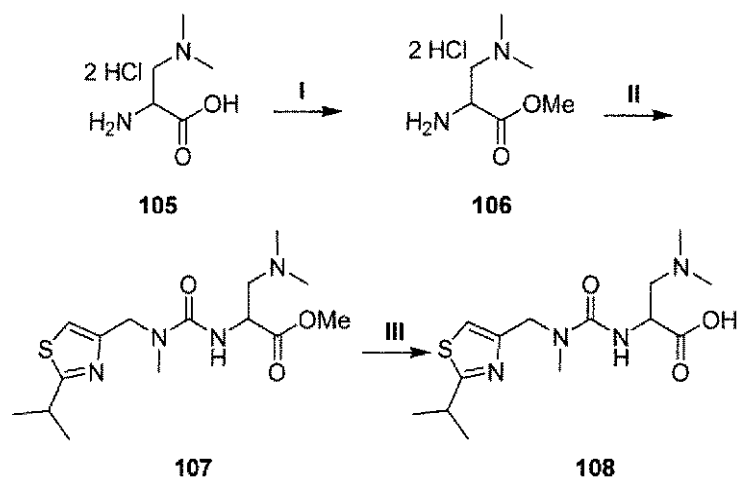
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 7.06 (s, 1H); 4.37 (s, 1H); 3.28

(p, $J = 6.9$ Hz, 1H); 3.00 (s, 3H); 1.62 (s, 6H); 1.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

スキーム 51

【0820】

【化128】



I. HCl, MeOH; II. a. CDI, DIPEA, MeCN; b. 化合物9, MeCN. III. 1M LiOH, THF.

化合物105

化合物105はAldrich Chemical Co. から販売されており、そして更に精製することなく使用した。

【0821】

化合物106

ラセミ化合物105（12.2ミリモル）をMeOH（100 mL）中に希釈した。HCl／ジオキサン溶液（4 M、25ミリモル）を添加し、そして溶液を一夜還流した。揮発性物質を真空下に除去し、ラセミ混合物として2.60 g（97%）の化合物106を得た。泡状の白色固体は更に精製することなく使用した（ m/z 147.0 ($\text{M}+\text{H})^+$ ）。

【0822】

化合物107

化合物106（5ミリモル）をMeCN（65 mL）中に希釈し、DIPEA（25ミリモル）で処理した。得られた溶液を添加漏斗を用いながらMeCN（30 mL）中のCDI（5ミリモル）の溶液に添加し、一夜エージングさせた。化合物9（5ミリモル）及びDIPEA（3ミリモル）を反応溶液に添加し、これを一夜エージングさせた。揮発性物質を真空下に除去し、残留物をEtOAc及び飽和 Na_2CO_3 （各々30 mL）に溶解した。水層をEtOAc（3 x 25 mL）で抽出し、合わせた有機物を食塩水（50 mL）で洗浄し、無水 MgSO_4 上に乾燥した。真空下に濃縮した後、 SiO_2 上のカラムクロマトグラフィー（0～10% MeOH／DCM）による精製により、黄色油状物として0.36 g（21%）のラセミ化合物107を得た（ m/z 343.1 ($\text{M}+\text{H})^+$ ）。

【0823】

10

20

30

40

50

化合物 108

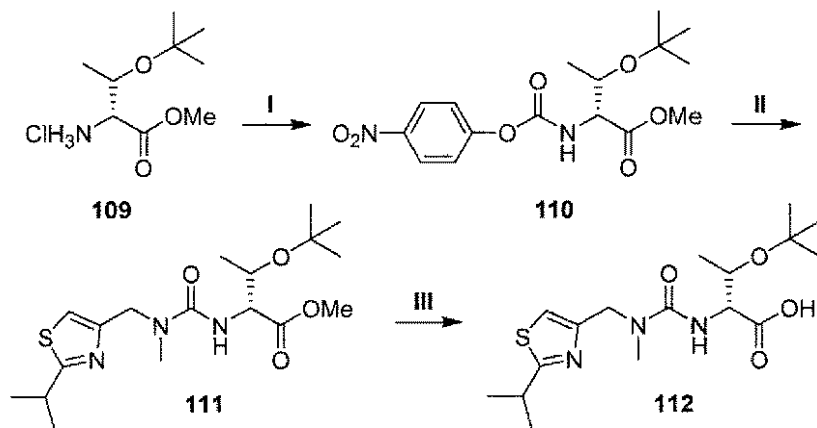
化合物 107 (1.05 ミリモル) を THF (5 mL) に溶解し、新しく製造した 1 M LiOH 溶液 (2.1 ミリモル) で処理した。溶液を 2 時間激しく攪拌し、そして 1 M HCl (2.1 ミリモル) でクエンチングした。揮発性物質を真空下に除去し、得られた油状物のトルエンとの共沸を、ラセミ化合物 108 が定量的収率で生成するまで行い、得られた不定形の白色固体は更に精製することなく使用した (m/z 329.1 ($M+H$)⁺)。

【0824】

スキーム 52

【0825】

【化129】



I. $p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{O}(\text{CO})\text{Cl}$, NMM, DCM, 0 °C ~ rt; II. 化合物 9, Et_3N , DMAP, THF, 70 °C; III. 1M LiOH, THF

化合物 109

化合物 109 は Bachem から販売されており、入手状態において使用した。

【0826】

化合物 110

化合物 109 (4.1 ミリモル) を DCM (5 mL) に溶解し、そして N-メチルホルリン (8.2 ミリモル) で処理した。この溶液を 0 °C の 4-ニトロフェニルクロロホルメート (4.1 ミリモル) の DCM (5 mL) 溶液に緩徐に添加した。次に反応系を一夜室温に戻した。揮発性物質を真空下に除去し、そして残留物を EtOAc 及び飽和 Na_2CO_3 に溶解した。水層を EtOAc (3 x 10 mL) で抽出し、合わせた有機物を食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上に乾燥した。真空下に濃縮した後、残留物を SiO_2 上のカラムクロマトグラフィー (0 ~ 25 % EtOAc / ヘキサン) により精製し、不定形白色固体として 0.75 g (51 %) の化合物 110 を得た (m/z 354.8 ($M+H$)⁺)。

【0827】

化合物 111

化合物 110 (1.1 ミリモル) を THF (3.5 mL) 中に希釈した。化合物 9 (1.4 ミリモル) を THF (3 mL) 中に希釈し、 Et_3N (2.8 ミリモル) で処理し、そして反応溶液に移した。DMAP (0.11 ミリモル) を添加し、そして反応系を 2 時間 70 °C に加熱した。室温に冷却した後、EtOAc (10 mL) 及び飽和 Na_2CO_3 を添加した。水層を EtOAc (3 x 10 mL) で抽出し、合わせた有機物を飽和 Na_2CO_3 、 H_2O 、及び食塩水 (各々 15 mL) で洗浄した。無水 MgSO_4 上に乾燥した後、揮発性物質を真空下に除去し、残留物を SiO_2 上のカラムクロマトグラフィー (0 ~ 50 % EA / ヘキサン) により精製し、0.346 g (82 %) の化合物 111 を得た (m/z 386.0 ($M+H$)⁺)。

【0828】

化合物 112

化合物 111 (0.88ミリモル) を THF (4 mL) 中に溶解し、新しく製造した 1 M LiOH (1.8ミリモル) で処理した。反応混合物を 1.5 時間激しく攪拌し、1 M HCl (2.5ミリモル) でクエンチングした。反応混合物を EtOAc (3 x 10 mL) で抽出し、合わせた有機物を食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上に乾燥した。真空下に濃縮し、無色のフィルム状物として得られた 0.300 g (92%) の化合物 112 は更に精製することなく使用した (m/z 372.0 (M+H)⁺)。

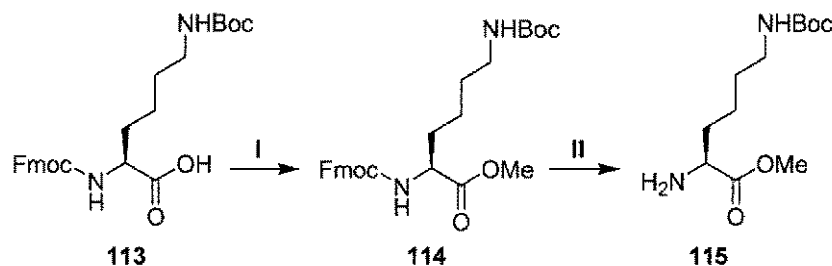
【0829】

スキーム 53

【0830】

10

【化130】

I. TMSCHN₂, THF/MeOH; II. ピペリジン, DMF

20

化合物 113

化合物 113 は Chem-Impex から販売されており、そして更に精製することなく使用した。

【0831】

化合物 114

化合物 113 (3.2ミリモル) を THF (15 mL) 中に希釈した。TMSCHN₂ (3.2ミリモル) を緩徐に添加し、次に MeOH (5 mL) を添加した。溶液は急速に無色となり、旺盛な気体発生が観察された。一夜エージングさせた後、揮発性物質を真空下に除去し、残留物を SiO₂ 上のカラムクロマトグラフィー (0~50% EtOAc/ヘキサン) により精製し、0.805 g (52%) の化合物 114 を得た (m/z 505.2 (M+Na)⁺)。

30

【0832】

化合物 115

化合物 114 (1.7ミリモル) を DMF (4 mL) 中に希釈し、そしてピペリジン (1 mL) を添加した。30分後、揮発性物質を真空下に除去し、残留物を SiO₂ 上のカラムクロマトグラフィー (0~5% MeOH/DCM) により精製し、不定形の白色固体として 0.414 g (94%) の化合物 115 を得た (m/z 261.0 (M+H)⁺)。

【0833】

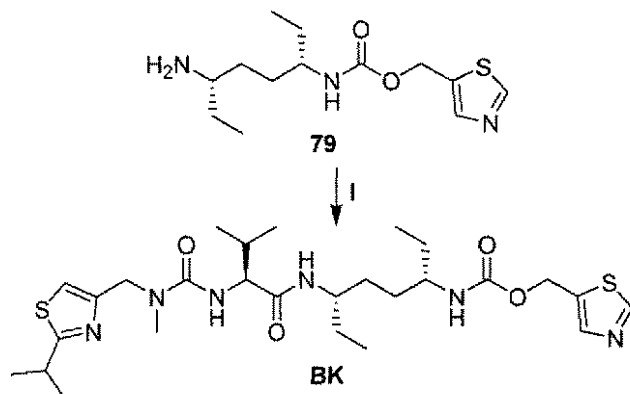
40

実施例 B K の製造

スキーム 54

【0834】

【化 1 3 1】



10

I. 化合物 29/EDC/HOBt/DIPEA/THF.

化合物 BK

化合物 79 (0.70 ミリモル) 及び化合物 29 (0.91 ミリモル) を THF (7 mL) 中で混合した。HOBt (0.91 ミリモル)、DIPEA (1.05 ミリモル) 及び EDC (0.91 ミリモル) を室温で連続して添加し、そして反応系を一夜エージングさせた。揮発性物質を真空下に除去し、残留物を 3/1 CHCl₃/IPA 及び飽和 Na₂CO₃ (各 15 mL) 中に溶解した。水層を 3/1 CHCl₃/IPA (3 x 10 mL) で抽出し、合わせた有機物を飽和 Na₂CO₃、水、及び食塩水 (各々 15 mL) で洗浄した。無水 MgSO₄ 上に乾燥した後、揮発性物質を真空下に除去し、残留物を SiO₂ 上のカラムクロマトグラフィー (0~10% MeOH/DCM) により精製し、8.5 mg (2%) の化合物 BK m/z 581.2 (M+H)⁺ を得た。

20

【0 8 3 5】

【数 4 8 - 1】

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.91 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.15 (s, 1H); 6.52-6.0 (br m, 2H); 5.26 (s, 2H); 5.18 (br d, J = 8.1 Hz, 1H); 4.55 (s, 2H); 4.06 (br s, 1H); 3.79 (br s, 1H); 3.48 (m, 2H); 3.09 (s, 3H, 少ない方の回転異性体); 3.01 (s, 3H, 多い方の回転異性体); 2.34 (m, 1H); 1.60-1.30 (m, 8H); 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 6H); 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 6H); 0.86 (m, 6H).

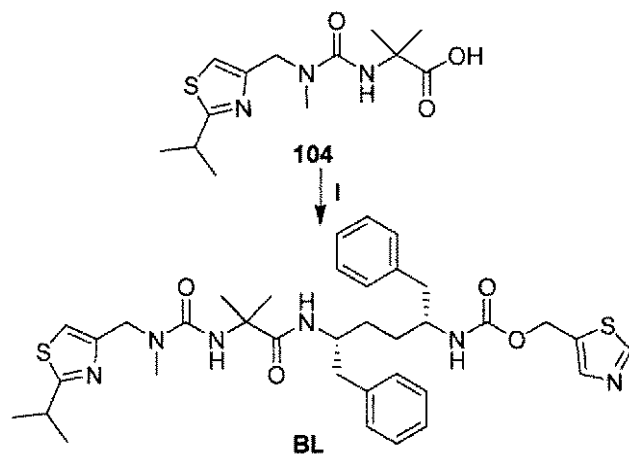
30

実施例 BL の製造

スキーム 55

【0 8 3 6】

【化 1 3 2】



I. 化合物 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF.

実施例 B L

実施例 B L は化合物 1 0 4 (0 . 2 6 ミリモル) 及び化合物 8 (0 . 2 9 ミリモル) を用いながら実施例 B K と同様の態様において製造し、不定形の白色固体として 0 . 0 8 7 g (6 4 %) の実施例 B L を得た。 m/z 6 9 1 . 3 ($M+H$) $^{+}$ 。

【 0 8 3 7 】

【数 4 8 - 2】

 $^1\text{H-NMR}$

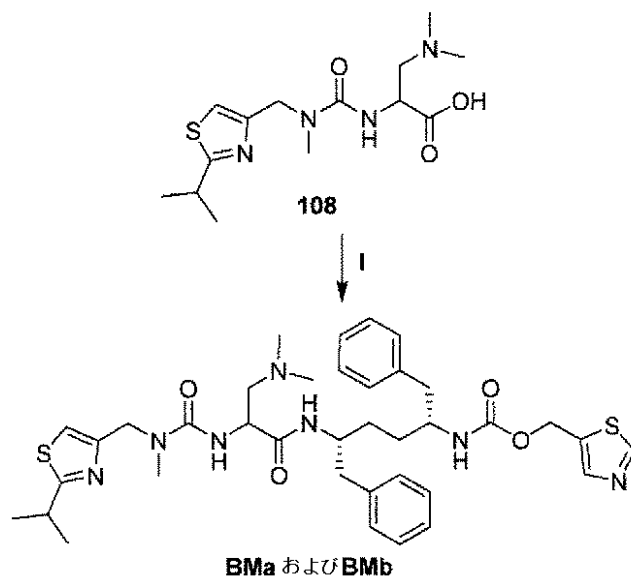
(CDCl_3 , 300 MHz): 8.82 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.30-7.10 (m, 11H); 7.06 (s, 1H); 6.54 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H); 5.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); 5.22 (s, 1H); 5.07 (m, 1H); 4.45 (AB d, $J = 16.5$ Hz, 1H); 4.37 (AB d, $J = 15.6$ Hz, 1H); 4.07 (m, 1 H); 3.68 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.06 (s, 3H, 少ない方の回転異性体); 2.89 (s, 3H, 多い方の回転異性体); 2.90-2.54 (m, 4H); 1.60-1.25 (m, 16H).

実施例 B M a 及び B M b の製造

スキーム 5 6

【 0 8 3 8 】

【化 1 3 3】



I. 化合物 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF.

実施例 BMa 及び BMb

実施例 BMa 及び BMb はラセミ化合物 108 (0.36 ミリモル) 及び化合物 8 (0.28 ミリモル) を用いながら化合物 BK と同様の態様において製造した。エナンチオマー生成物は分取用 HPLC (Chiralcel OD-H (250 x 4.6 mm、70 : 30 ヘプタン / IPA、30 分) により分離することにより 0.008 g (4%) のエナンチオマー BMa (HPLC R_T = 11.71 分) ; m/z 720.3 ($M+H$)⁺ ;

【0839】

【数 49】

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.73 (s,

1H); 7.78 (s, 1H); 7.41 (br s, 1H); 7.30-7.00 (m, 11H); 6.94 (s, 1H); 5.40 (br s, 1H);

5.18 (br s, 2H); 4.56 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4.48 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4.39 (br s, 1H);

4.05 (br s, 1H); 3.73 (br s, 1H); 3.25 (s, 3H, 少ない方の回転異性体); 3.23 (m, 1H); 2.98 (s, 3H,

多い方の回転異性体); 2.82-2.30 (m, 10H); 1.60-1.20 (m, 6H); 1.32 (d, J = 7 Hz, 6H)

及び 0.010 g (5%) のエナンチオマー BMb (HPLC R_T = 15.41 分) ; (m/z 720.3 ($M+H$)⁺ ;

【0840】

【数 50】

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.78 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 7.38 (br d, J = 8 Hz, 1H); 7.30-7.7.05 (m, 11H); 7.02 (s, 1H); 5.52 (d, J = 9 Hz, 1H); 5.25 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 5.21(AB d, J = 13 Hz, 1H); 4.85-4.62 (m, 2H); 4.44 (d, J = 16 Hz, 1H); 3.99 (br s, 1H); 3.78

【0841】

【数 51】

(br s, 1H); 3.37 (br s, 3H, 少ない方の回転異性体); 3.26 (m, 1H); 3.07 (s, 3H, 多い方の回転異性体);

2.77 (s, 6H); 2.86-2.60 (m, 4H); 1.6-1.3 (m, 6H); 1.35 (d, J = 7 Hz, 6H).

を得た。

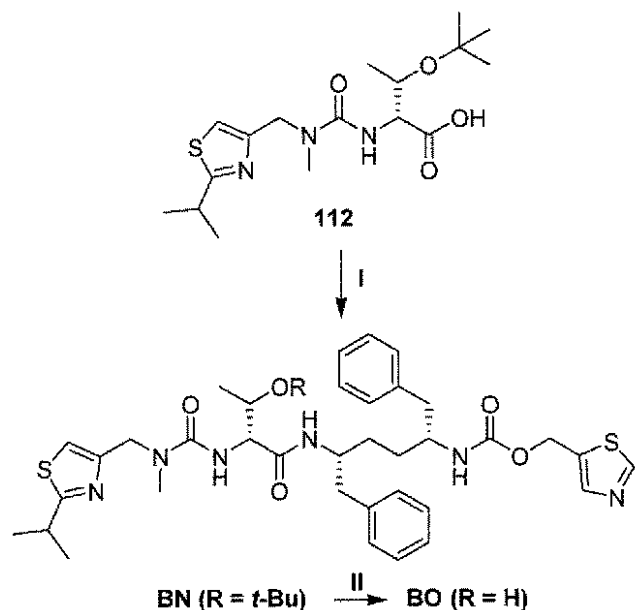
【0842】

実施例BN及びBOの製造

スキーム57

【0843】

【化134】



I. 化合物8/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. TFA, 1M NaOH.

実施例BN

実施例BNは化合物112（0.78ミリモル）及び化合物8（0.60ミリモル）を用いながら実施例BKと同様の態様において製造し、無色フィルム状物として0.227g（50％）の化合物BNを得た（ m/z 763.3（ $M+H$ ）⁺）。

【0844】

実施例BO

実施例BOは実施例BN（0.29ミリモル）を用いながら実施例AMと同様の態様において製造し、不定形白色固体として0.149g（72％）の実施例BOを得た。（ m/z 707.3（ $M+H$ ）⁺）；

【0845】

【数52】

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.82 (s,

1H); 7.84 (s, 1H); 7.26-7.03 (m, 11H); 6.99 (s, 1H); 6.69 (d, J = 9.6, 1H); 6.42 (br s,

1H); 5.47 (br d, J = 8.7 Hz, 1H); 5.27 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 5.22 (AB d, J = 13 Hz,

1H); 4.55 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4.43 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4.18 (m, 1H); 4.00 (m,

【0846】

【数53】

2H); 3.72 (br s, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.99 (s, 3H); 2.84-2.60 (m, 3H); 2.54-2.42 (m, 1H);

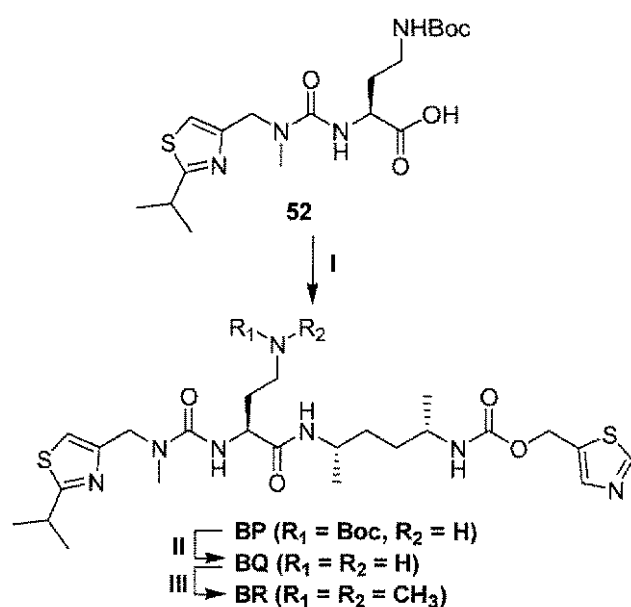
1.64-1.12 (m, 4H); 1.37 (d, J = 7 Hz, 6H); 1.11 (d, J = 6 Hz, 3H).

実施例BP～BRの製造

スキーム58

【 0 8 4 7 】

【 化 1 3 5 】



I. 化合物 78/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. 4M
HCl/ジオキサン; III. HCHO, NaHB(OAc)₃, MeOH

実施例 B P

実施例 B P は化合物 5 2 (0 . 2 2 ミリモル) 及び化合物 7 8 (0 . 2 0 ミリモル) を
用いながら実施例 B K と同様の態様において製造し、無色フィルム状物として 0 . 0 9 1
g (7 1 %) の実施例 B P を得た (m / z 6 5 4 . 2 (M + H) ⁺) 。

【 0 8 4 8 】

実施例 B Q

実施例 B P (0 . 1 4 ミリモル) をジオキサン (2 m l) 中 4 M H C l で処理すること
により 5 分以内で白色沈殿を生じさせた。溶媒を除去し、固体を M e O H に溶解した。真
空下に濃縮することにより無色のフィルム状物として実施例 B Q の H C l 塩 0 . 0 8 3 g
(9 9 %) を得た。 (m / z 5 5 4 . 1 (M + H) ⁺) ；

【 0 8 4 9 】

【 数 5 4 】

¹H-NMR (CD₃OD,

300 MHz): 10.03 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 7.81 (s, 1H); 5.48 (s, 2H, 少ない方の回転異性体); 5.35

(s, 2H, 多い方の回転異性体); 4.74 (s, 2H); 4.34 (br s, 1H); 3.90 (br s, 1H); 3.78-3.54 (m,

【 0 8 5 0 】

【 数 5 5 】

2H); 3.20-2.98 (m, 5H); 2.20 (br s, 1H); 2.07 (br s, 1H); 1.60-1.4 (m, 10H); 1.12 (m,

6H).

実施例 B R

実施例 B Q (0 . 1 1 ミリモル) を M e O H (1 . 5 m l) に溶解した。ホルムアルデ
ヒド (H ₂ O 中 3 7 % , 1 3 . 4 ミリモル) を添加し、 1 0 分間エージングした。 N a H
B (O A c) ₃ (0 . 3 2 4 ミリモル) を添加し、そして反応混合物を一夜室温でエー
ジングさせた。更にホルムアルデヒド (1 3 . 4 ミリモル) 及び N a H B (O A c) ₃ (0

． 3 2 4 ミリモル）を添加し、室温で更に 6 時間エージングさせた。溶媒を真空下に除去し、分取用 H P L C で単離することにより不定形の固体として実施例 B R の T F A 塩 0 . 0 5 8 g （ 7 7 % ） を得た。 m/z 5 8 2 . 3 (M+H)⁺ ；

【 0 8 5 1 】

【数 5 6】

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz): 9.07 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.25 (s, 1H);

5.47 (s, 2H, 少ない方の回転異性体); 5.28 (s, 2H, 多い方の回転異性体); 4.59 (AB d, J = 16 Hz, 1H);

4.53 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4.31 (dd, J = 9.2, 5 Hz, 1H); 3.88 (m, 1H); 3.59 (m, 1H);

3.32 (m, 1H); 3.20 (m, 2H); 2.98 (s, 3H); 2.89 (br s, 6H); 2.23 (m, 1H); 2.00 (m, 1H);

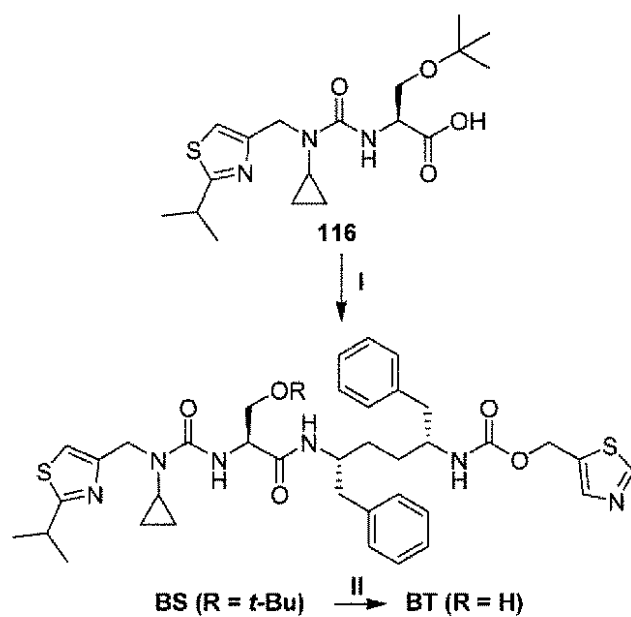
1.44 (m, 4H); 1.37 (d, J = 7 Hz, 6H); 1.10 (m, 6H).

実施例 B S 及び B T の製造

スキーム 5 9

【 0 8 5 2 】

【化 1 3 6】



I. 化合物 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. TFA, 1M NaOH.

化合物 1 1 6

化合物 1 1 6 は化合物 4 （ 0 . 7 6 ミリモル）及び化合物 4 7 （ 0 . 6 4 ミリモル）を用いながら化合物 7 5 と同様の態様において製造し、泡状の白色固体として 0 . 2 1 8 g （ 9 0 % ） の化合物 1 1 6 を得た（ m/z 3 8 4 . 1 (M+H)⁺ ）。

【 0 8 5 3 】

実施例 B S

実施例 B S は化合物 1 1 6 （ 0 . 2 8 ミリモル）及び化合物 8 （ 0 . 2 5 ミリモル）を用いながら実施例 B K と同様の態様において製造し、無色フィルム状物として 0 . 1 3 9 g （ 7 2 % ） の実施例 B S を得た（ m/z 7 7 5 . 3 (M+H)⁺ ）。

【 0 8 5 4 】

実施例 B T

実施例 B T は実施例 B S （ 0 . 1 8 ミリモル）を用いながら実施例 A M と同様の態様において製造し、不定形白色固体として 0 . 0 8 0 g （ 6 2 % ） の実施例 B T を得た。 m/z 7 1 9 . 3 (M+H)⁺ ；

【 0 8 5 5 】

【数 5 7】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 8.79 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.27-7.0 (m, 10H); 6.98-6.82 (m, 1H); 6.85 (s, 1H); 6.44 (br s, 1H); 5.30 (s, 2H, 少ない方の回転異性体); 5.22 (s, 2H, 多い方の回転異性体); 5.04 (br s, 1H); 4.62 (AB d,

【0 8 5 6】

【数 5 8】

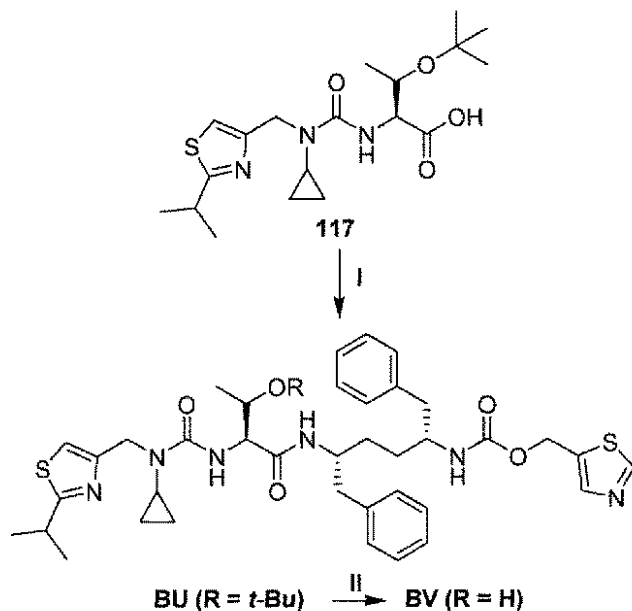
$J = 15$ Hz, 1H); 4.54 (AB d, $J = 15$ Hz, 1H); 4.27 (br s, 1H); 4.11 (br s, 1H); 3.97 (br d, $J = 10$ Hz, 1H); 3.82, br s, 1H); 3.57 (br s, 1H); 3.40-3.10 (m, 2H); 2.80-2.60 (m, 4H); 2.55 (m, 1H); 1.54 (m, 2H); 1.46-1.30 (m, 2H); 1.35 (d, $J = 7$ Hz, 6H); 0.94-0.72 (m, 4H).

実施例 B U 及び B V の製造

スキーム 6 0

【0 8 5 7】

【化 1 3 7】



I. 化合物 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. TFA, 1M NaOH.

化合物 1 1 7

化合物 1 1 7 は、化合物 4 (1.5 ミリモル) 及び化合物 1 0 d の L-エナンチオマー (1.15 ミリモル) を使用しながら最終的に泡状の白色固体として 0.328 g (88%) の化合物 1 9 0 を生成した以外は、化合物 1 3 d と同様の態様において製造した (m/z 398.1 ($M+H$) $^+$)。

【0 8 5 8】

実施例 B U

実施例 B U は化合物 1 1 7 (0.33 ミリモル) 及び化合物 8 (0.30 ミリモル) を用いながら実施例 A L と同様の態様において製造し、不定形白色固体として 0.196 g (84%) の実施例 B U を得た (m/z 789.3 ($M+H$) $^+$)。

【0 8 5 9】

実施例 B V

実施例 B V は実施例 B U (0.29 ミリモル) を用いながら実施例 A M と同様の態様に

10

20

30

40

50

において製造し、不定形白色固体として0.140 g (77%)の実施例BVを得た。 m/z 733.3 ($M+H$)⁺;

【0860】

【数59】

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.80 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.27-7.10 (m, 10H); 6.70-6.10 (m, 1H); 6.86 (s, 1H); 6.20 (br d, J = 7 Hz, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.81 (br d, J = 7 Hz, 1H); 4.82 (s, 2H); 4.34 (br d, J = 7 Hz, 1H); 4.16 (br s, 1H); 4.07 (br d, J = 6 Hz, 1H); 3.86 (br s, 1H); 3.38 (br s, 1H); 2.69 (m, 6H); 1.62-1.50 (m, 2H); 1.50-1.34 (m, 2H); 1.38 (m, 6H); 1.13 (d, J = 6 Hz, 3H); 0.98-0.76 (m, 4H).

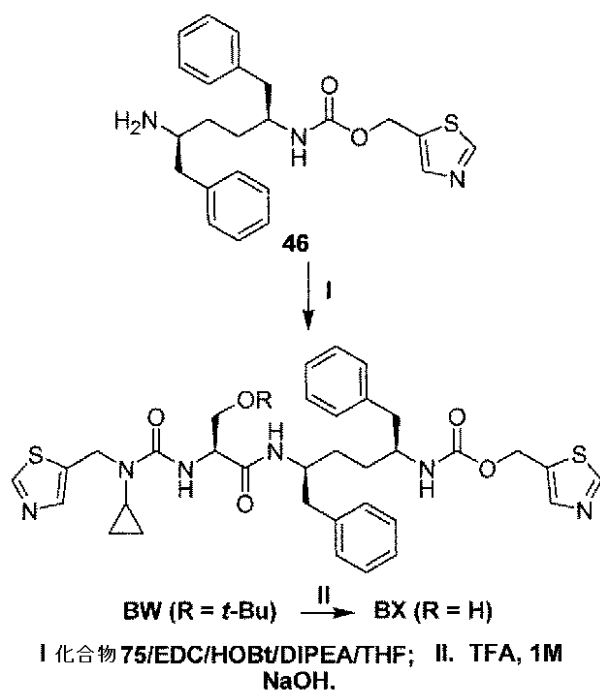
10

実施例BW及びBXの製造

スキーム61

【0861】

【化138】



20

30

実施例BW

実施例BWは化合物75 (0.27ミリモル) 及び化合物46 (0.24ミリモル) を用いながら実施例BKと同様の態様において製造し、不定形白色固体として0.154 g (86%)の実施例BWを得た (m/z 733.3 ($M+H$)⁺)。

40

【0862】

実施例BX

実施例BXは実施例BW (0.21ミリモル) を用いながら実施例AMと同様の態様において製造し、不定形白色固体として0.091 g (98%)の実施例BXのTFA塩を得た。 m/z 677.5 ($M+H$)⁺;

【0863】

【数 6 0】

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 8.83

(s, 1H); 8.77 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.27-7.00 (m, 10H); 6.62 (d, $J = 9$ Hz, 1H); 6.44 (d, $J = 6$ Hz, 1H); 5.35 (d, $J = 10$ Hz, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.69 (AB d, $J = 15$ Hz, 1H); 4.62 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4.14 (br m, 2H); 3.96-3.78 (m, 2H); 3.51 (dd, $J = 11$, 4.5 Hz, 1H); 3.38 (br s, 1H); 2.82-2.58 (m, 4H); 2.41 (m, 1H); 1.70-1.24 (m, 4H); 1.20-0.88 (m, 2H); 0.88-0.54 (m, 2H).

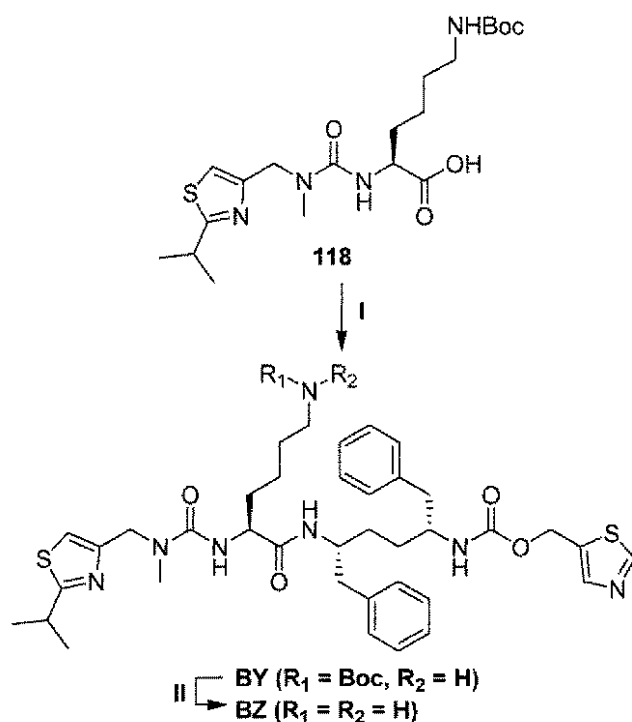
10

実施例 B Y 及び B Z の製造

スキーム 6 2

【0 8 6 4】

【化 1 3 9】



20

30

I. 化合物 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. 4M HCl/ジオキサン.

化合物 1 1 8

化合物 1 1 8 は、化合物 1 1 5 (0.40 ミリモル) を化合物 1 0 2 の代わりに使用し、これを化合物 9 (0.48 ミリモル) と反応させて最終的に泡状の白色固体として 0.075 g (89%) の化合物 1 1 8 を得た以外は、化合物 1 0 4 と同様の態様において製造した。

40

【0 8 6 5】

実施例 B Y

実施例 B Y は化合物 1 1 8 (0.17 ミリモル) 及び化合物 8 (0.15 ミリモル) を用いながら実施例 B M と同様の態様において製造し、不定形白色固体として 0.079 g (62%) の実施例 B Y を得た (m/z 834.3 ($\text{M} + \text{H}$)⁺).

【0 8 6 6】

実施例 B Z

実施例 B Z は実施例 B Y (0.095 ミリモル) を用いながら実施例 B Q と同様の態様において製造し、不定形白色固体として 0.082 g (99%) の実施例 B Z の HCl 塩を得た。 m/z 734.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺;

50

【 0 8 6 7 】

【数 6 1】

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

8.08 (s, 1H); 7.86 (br m, 3H); 7.58 (d, *J* = 9 Hz, 1H); 7.25-7.00 (m, 11H); 6.32 (br s, 1H); 5.16 (s, 2H); 4.99 (br m, 4H); 4.48 (AB d, *J* = 15 Hz, 1H); 4.43 (AB d, *J* = 15 Hz, 1H); 4.02 (m, 1H); 3.89 (m, 1H); 3.63 (m, 1H); 3.22 (hep, *J* = 7 Hz, 1H); 2.87 (s, 3H); 2.76-2.56 (m, 4H); 1.58-1.15 (m, 10H); 1.29 (d, *J* = 7 Hz, 6H).

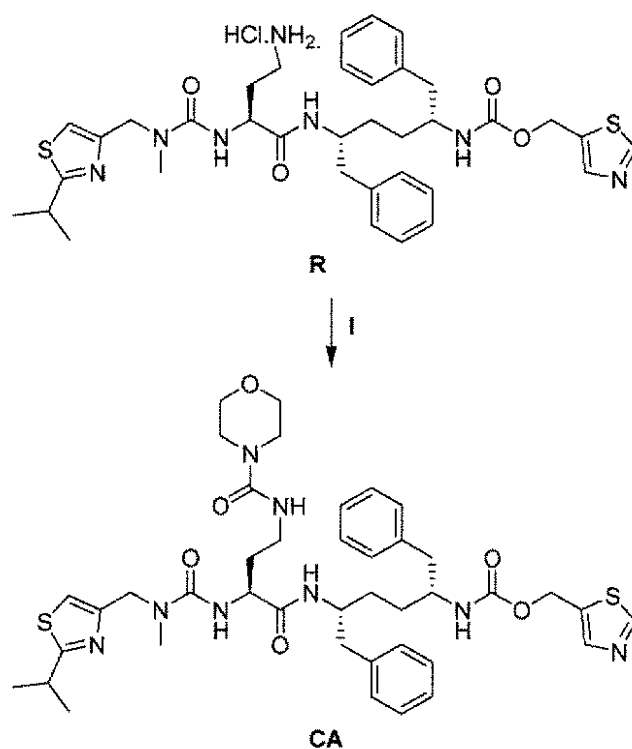
10

実施例 C A の製造

スキーム 6 3

【 0 8 6 8 】

【化 1 4 0】



I. 4-モルホリンカルボニルクロリド, DIPEA, DCM.

実施例 C A

実施例 R (0.11ミリモル)をDCM(1mL)中に希釈し、4-モルホリンカルボニルクロリド(0.13ミリモル)及びDIPEA(0.16ミリモル)で処理した。2時間後、揮発性物質を真空下に除去し、残留物をSiO₂上のカラムクロマトグラフィー(0~20%MeOH/DCM)により精製し、不定形の白色固体として0.068g(76%)の実施例CAを得た。*m/z* 819.1 (M+H)⁺;

【 0 8 6 9 】

40

【数 6 2】

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

8.82 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.27-7.07 (m, 12H); 6.94 (s, 1H); 6.26 (br s, 1H); 5.73 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 5.28 (AB d, *J* = 13 Hz, 1H); 5.22 (AB d, *J* = 13 Hz, 1H); 4.50 (AB d, *J* = 16 Hz, 1H); 4.44 (AB d, *J* = 16 Hz, 1H); 4.17 (m, 1H); 3.98 (br s, 1H) 3.76 (br s, 1H); 3.68 (br s, 1H); 3.60 (m, 4H); 3.40 (m, 2H), 3.32 (m, 4H); 2.97 (s, 3H); 2.87 (dd, *J* = 13, 5 Hz, 2H); 2.73, (m, 2H); 2.57 (m, 2H); 1.79 (m, 2H); 1.60-1.20 (m, 6H); 1.37 (d, *J* = 7 Hz, 6H).

10

を得た。

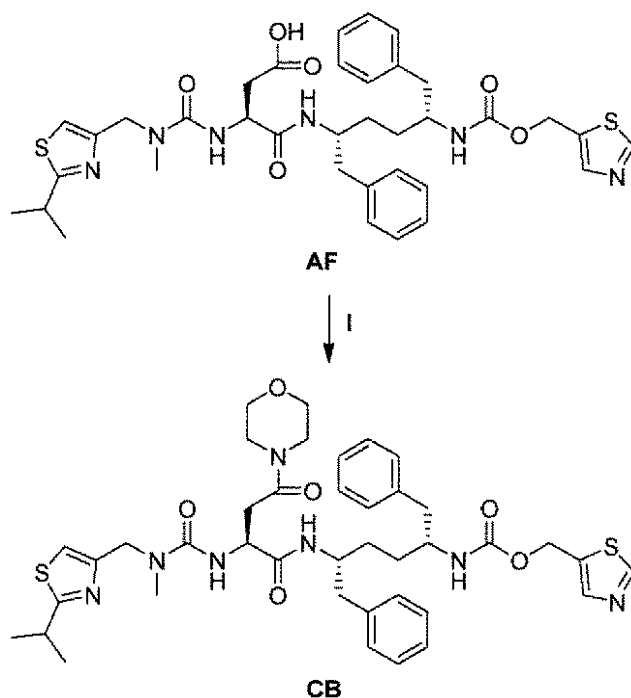
【0 8 7 0】

実施例 C B の製造

スキーム 6 4

【0 8 7 1】

【化 1 4 1】



I. モルホリン, EDC, HOBT, THF.

実施例 C B

実施例 A F (0.15 ミリモル) を T H F (1 m L) に溶解し、そしてモルホリン (0.61 ミリモル)、H O B t (0.18 ミリモル) そして最後に E D C (0.18 ミリモル) で処理した。反応混合物を一夜エージングさせた。次に反応混合物を E t O A c 及び飽和 N a₂ C O₃ 中に希釈した。水層を E t O A c で抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 M g S O₄ 上に乾燥し、真空下に濃縮した。得られた残留物を分取用 H P L C で精製することにより、不定形の白色固体として 0.024 g (20%) の実施例 C B を得た。m/z 790.4 (M+H)⁺;

【0 8 7 2】

40

【数 6 3】

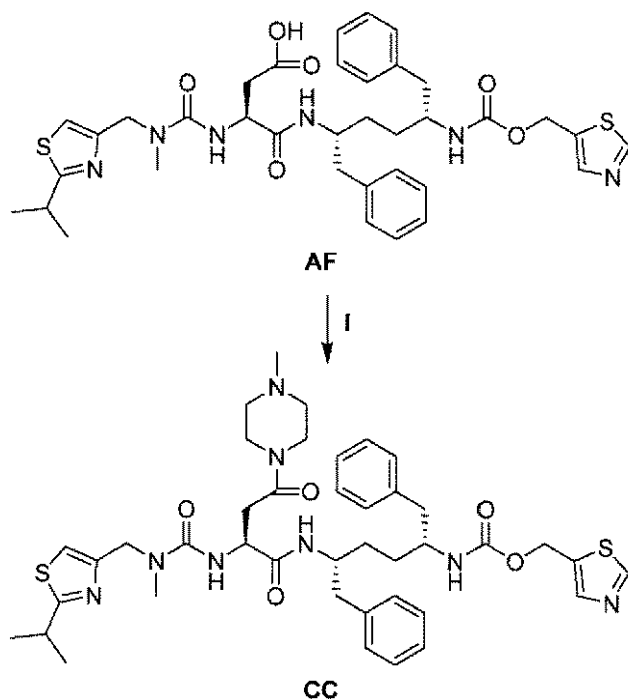
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 8.81 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.27-7.10 (m, 10H); 6.96 (s, 1H); 6.78 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 6.67 (s, 1H); 5.36 (d, $J = 9$ Hz, 1H); 5.27 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 5.20 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 4.59 (s, 1H); 4.51 (s, 2H); 4.02 (m, 1H); 3.80-3.30 (m, 10H); 2.98 (s, 3H); 2.90-2.45 (m, 6H); 1.52 (m, 2H); 1.39 (d, $J = 7$ Hz, 6H); 1.32 (m, 2H).

実施例 C C の製造

スキーム 6 5

【0 8 7 3】

【化 1 4 2】



I. N-メチルピペラジン, EDC, HOBT, DIPEA, THF.

実施例 C C

実施例 C C は N-メチルピペラジン (0.16 ミリモル) をモルホリンの代わりに化合物 A F (0.10 ミリモル) と反応させ、そして D I P E A (0.19 ミリモル) を添加した以外は実施例 C B と同様の態様において製造し、不定形白色固体として 0.009 g (11%) の実施例 C C を得た。m/z 803.4 ($\text{M} + \text{H}$)⁺;

【0 8 7 4】

【数 6 4】

 $^1\text{H-NMR}$

(CDCl_3 , 300 MHz): 8.80 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.27-7.10 (m, 11H); 6.91 (s, 1H); 6.78 (m, 2H); 5.27 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 5.21 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 4.59 (m, 1H); 4.49 (AB d, $J = 16$ Hz, 4.44 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4.01 (m, 1H); 3.90-3.40 (m, 4H); 3.27 (hep, $J = 7$ Hz, 1H); 3.10-2.90 (m, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.90-2.30 (m, 11H); 1.60-1.25 (m, 6H); 1.37 (d, $J = 7$ Hz, 6H).

実施例 C D の製造

10

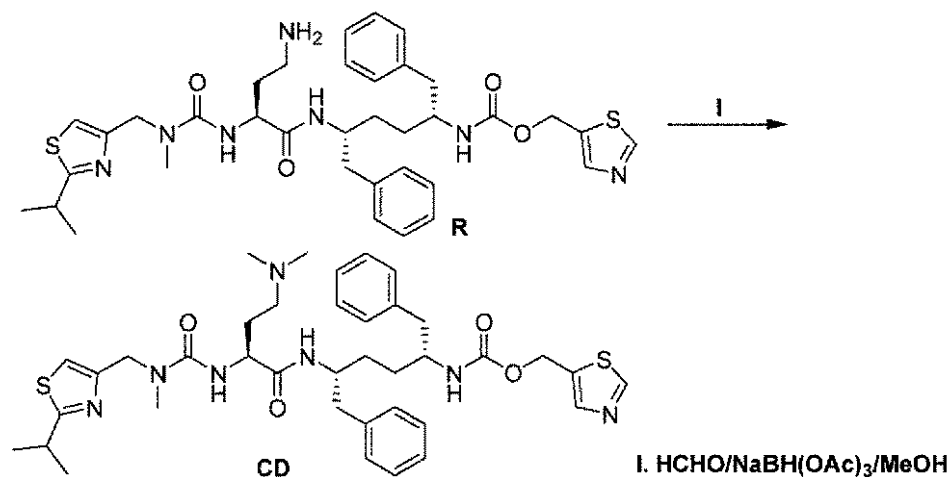
20

30

40

50

スキーム 6 6
 【0875】
 【化143】



10

実施例 C D

メタノール（1.5 mL）中の実施例 R（30.5 mg、0.043 ミリモル）の溶液にホルムアルデヒド（1 mL、H₂O 中 37%）を添加した。10 分間攪拌した後、NaBH(OAc)₃（49 mg、0.23 ミリモル）を添加し、そして得られた混合物を 10 時間攪拌した。反応は LC/MS でモニタリングした。LC/MS が出発物質実施例 R の非存在を示した時点で、反応混合物を蒸発乾固させ、綿花充填物を通過させて濾過した。次に粗生成物を Combiflash（10% MeOH/CH₂Cl₂）を介して精製することにより、29.7 mg の実施例 C D、

20

【0876】
 【数65】

¹H-

NMR (CDCl₃, 500 MHz): 8.78 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.12-7.22 (m, 10H); 6.85 (s, 1H); 5.83 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 5.23 (d_{AB}, 2H, J = 13.1 Hz); 4.49 (d_{AB}, 2H, J = 16.5 Hz); 4.29 (m, 1H); 4.15 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.30 (m, 1H); 2.93 (s, 3H); 2.87 (dd, 1H, J₁ = 5.5 Hz, J₂ = 13.5 Hz); 2.72 (m, 2H); 2.66 (dd, J₁ = 7.3 Hz, J₂ = 13.3 Hz); 2.47 (br s, 1H); 2.36 (br s, 1H); 2.23 (s, 6H); 1.91 (m, 2H); 1.56 (m, 2H); 1.40 (m, 2H); 1.40 (d, 6H, J = 6.8 Hz). *m/z* 734 (M+H)⁺; 756 (M+Na)⁺;

30

を得た。

【0877】

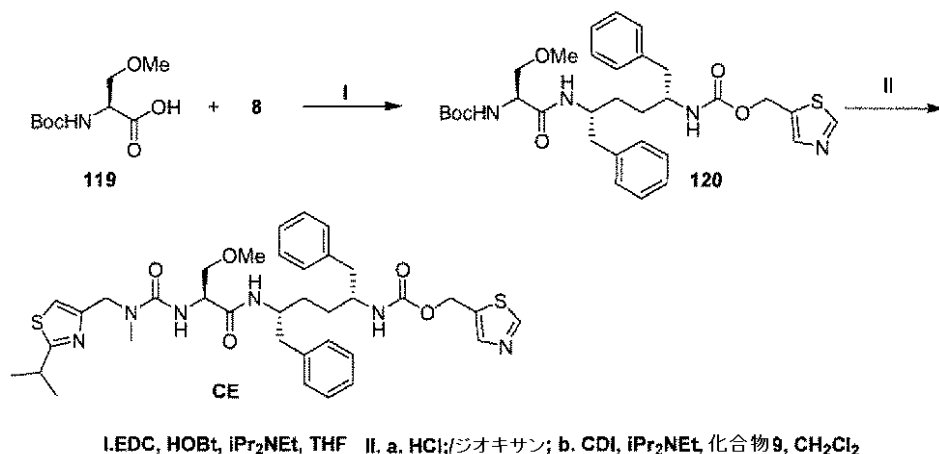
40

実施例 C E の製造

スキーム 6 7

【0878】

【化 1 4 4】



化合物 1 1 9

化合物 1 1 9 は Aldrich から販売されており、入手状態で使用した。

【0 8 7 9】

化合物 1 2 0

THF 中の化合物 1 1 9 (200 mg、0.91 ミリモル)、化合物 8 (373.7 mg、0.91 ミリモル)、EDC (212 mg、1.37 ミリモル)、HOBT (160.3 mg、1.19 ミリモル) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (794.7 μL 、4.56 ミリモル) の混合物を室温で 10 時間攪拌した。次に混合物を蒸発させて少量とし、そして Combiflash (溶離剤 1~10% MeOH/ CH_2Cl_2) により精製した。標的化合物を含有する画分を収集し、Combiflash (40~100% EtOAc/ヘキサン) により再度精製することにより、油状物として 449 mg の化合物 1 2 0 を得た。(m/z 611.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺)。 20

【0 8 8 0】

実施例 C E

化合物 1 2 0 (449 mg、0.74 ミリモル) を HCl/ジオキサン (3 mL) で処理した。得られた混合物を蒸発乾固させ、凍結乾燥することにより、白色固体 373.6 mg を得た。 30

【0 8 8 1】

CH_2Cl_2 (10 mL) 中の上記白色化合物 (52.5 mg、0.096 ミリモル) の溶液に、化合物 9 (19.8 mg、0.096 ミリモル)、CDI (15.6 mg、0.096 ミリモル)、次いで $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (33.4 μL 、0.192 ミリモル) を添加した。混合物を 20 時間攪拌した後、これを蒸発乾固させた。混合物に CH_2Cl_2 を添加し、次に綿花充填物を通して濾過した。濾液を蒸発乾固させ、Combiflash で精製した。実施例 C E を有する画分を収集し、TLC 上で再度精製することにより実施例 C E 15.1 mg を得た。

【0 8 8 2】

【数 6 6】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

8.79 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.09-7.27 (m, 10H), 6.94 (s, 1H); 6.25 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz); 5.23 (s, 2H); 5.17 (br s, 1H); 4.43 (d_{AB} , 2H, $J = 16.5$ Hz); 4.29 (m, 1H); 4.13 (m, 1H), 3.76 (m, 2H); 3.48 (m, 1H); 3.29 (s, 3H); 3.25 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.65-2.82 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.39 (d, 5H, $J = 6.9$ Hz). m/z 707 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 729 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

実施例 C F の製造

10

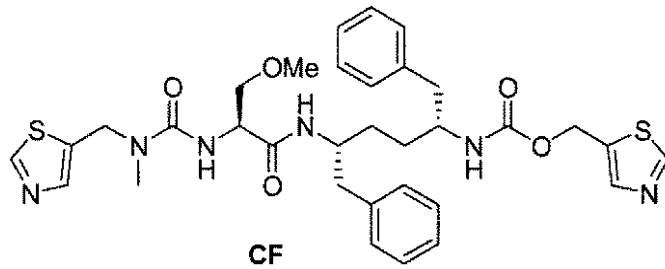
20

30

40

50

スキーム 6 8
【 0 8 8 3 】
【 化 1 4 5 】



10

実施例 C F

実施例 C F は、化合物 9 を化合物 6 8 で置き換えた以外は実施例 C E と同様の方法を用いて製造した。

【 0 8 8 4 】
【 数 6 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

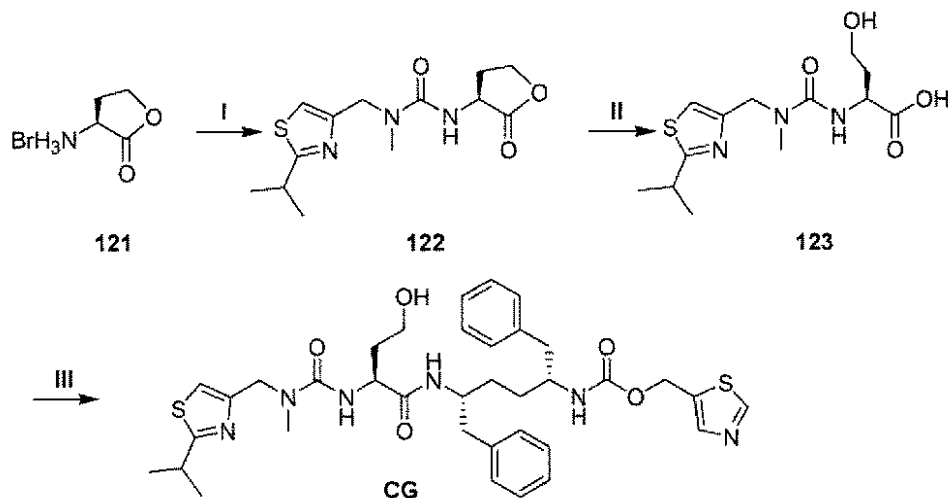
8.79 (s, 1H); 8.74 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (s, 1H); 7.12-7.27 (m, 10H); 6.15 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 5.39 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz); 5.21 (s, 2H), 5.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H); 4.64 (d_{AB} , 2H, $J = 15.5$ Hz); 4.28 (m, 1H); 4.134 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.70 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 3.28 (s, 3H); 2.87 (s, 3H); 2.72 (m, 4H); 1.57 (m, 2H); 1.50 (m, 2H). (m/z 665.2 ($M+H$) $^+$; 687.3 ($M+Na$) $^+$).

20

実施例 C G の製造

スキーム 6 9
【 0 8 8 5 】
【 化 1 4 6 】

30



40

I. a. CDI, DIPEA, MeCN; b. 化合物 9, MeCN. II. 1M LiOH, THF.
III. EDCI, HOBT, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, 化合物 8

化合物 1 2 1

化合物 1 2 1 は A l d r i c h から販売されており、入手状態で使用した。

【 0 8 8 6 】

50

化合物 1 2 2

CH₂Cl₂ (40 mL) 中の化合物 1 2 1 (2.05 g, 11.3 ミリモル) の懸濁液に、iPr₂NEt (5.87 mL, 33.9 ミリモル)、次いで CDI (1.86 g, 11.3 ミリモル) を添加した。得られた混合物を 6 時間室温で攪拌し、次に化合物 9 (2.33 g, 11.3 ミリモル) を添加した。得られた混合物を更に 10 時間攪拌した後、これを蒸発乾固させた。混合物を CH₂Cl₂ に再溶解し、固体を濾去した。濾液を蒸発乾固させ、そして Comb i F l a s h (溶離剤: 20~80% EtOAc/ヘキサン) で精製することにより淡黄色油状物として 3.2 g の化合物 2 0 7 を得た。m/z 298.0 (M+H)⁺。

【0887】

10

化合物 1 2 3

THF (100 mL) 中の化合物 1 2 2 (3.2 g, 10.8 ミリモル) の溶液に新しく製造した 1 M LiOH (10.8 ミリモル) を添加した。二層の反応系を 16 時間室温で激しく攪拌した後、1 M HCl でクエンチングした。混合物の pH を 2.5~3 に合わせ、次に蒸発させて少量とした。混合物を CH₂Cl₂ と食塩水 (50 mL) との間に分配し、水層を分離し、CH₂Cl₂ で 2 回抽出した。合わせた CH₂Cl₂ 層を無水 Na₂SO₄ 上に乾燥し、そして濃縮することにより淡黄色油状物として得られた 3.37 g の化合物 1 2 3 を更に精製し使用した。m/z 316.0 (M+H)⁺、338 (M+Na)⁺;

実施例 C G

20

実施例 C G は化合物 7 の代わりに化合物 1 2 3 を使用した以外は実施例 C に関する操作法と同様にして製造した。

【0888】

【数 6 8】

¹H-NMR (CDCl₃,

500 MHz): 8.80 (s, 1H); 7.83 (s, 1H), 7.11-7.26 (m, 10H), 6.96 (s, 1H); 7.12-7.27 (m, 10H); 6.52 (br s, 1H), 6.40 (br s, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.20 (m, 1H), 4.44 (d_{AB}, 2H, J = 15.5 Hz), 4.39 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.28 (sep, 1H, J = 7.0 Hz); 2.94 (s, 3H), 2.79 (dd, 1H, J₁ = 6.1 Hz, J₂ = 13.4 Hz); 2.71 (m, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.38 (d, 6H, J = 7.0 Hz) 1.37 (m, 1H). (·)⁺; m/z 707.3 (M+H)⁺, 729.2 (M+Na)⁺.

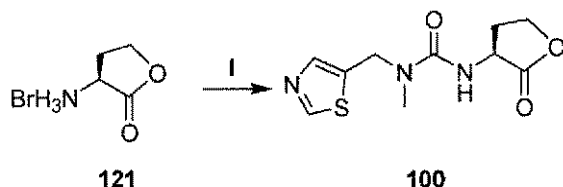
30

化合物 1 0 0 の製造

スキーム 7 0

【0889】

【化 1 4 7】



40

I. a. CDI, DIPEA, MeCN;

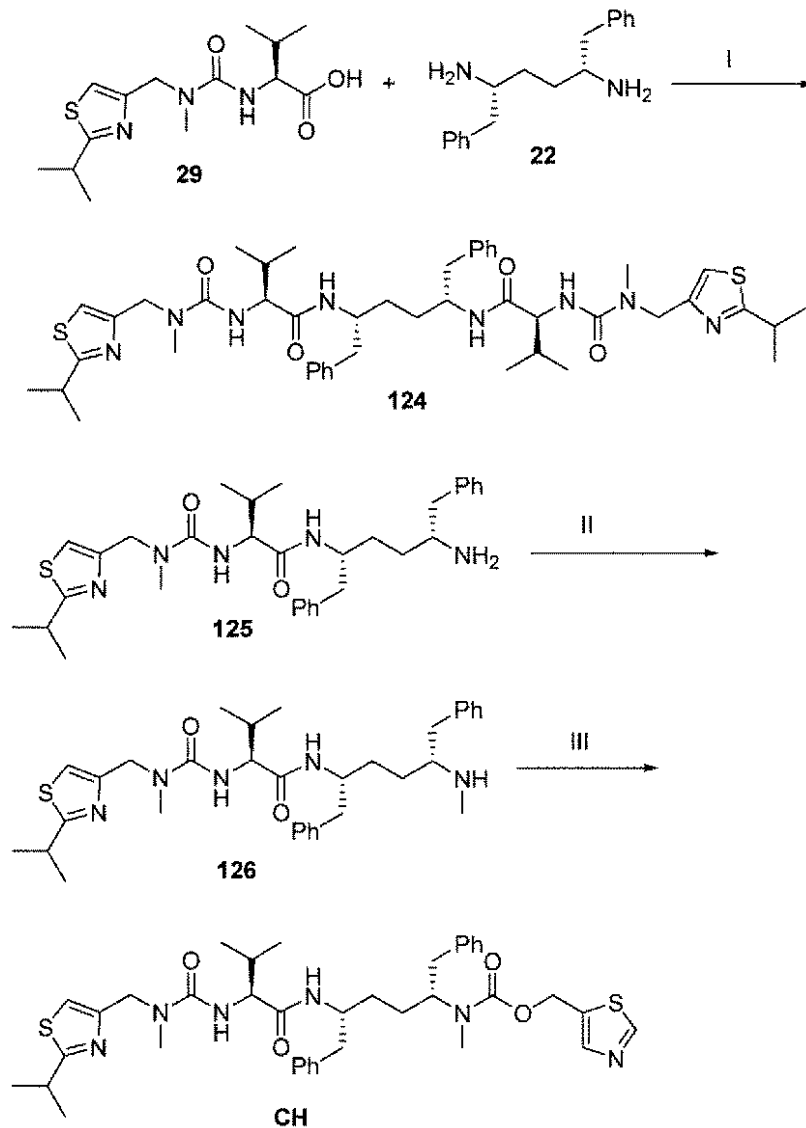
化合物 1 0 0 は、化合物 9 を化合物 6 8 で置き換えた以外は化合物 1 2 2 を製造するために使用した方法と同様のものを用いながら製造した。

【0890】

実施例 C H の製造

50

スキーム 7 1
 【0891】
 【化148】



I. EDCI/HOBt/*i*Pr₂NEt/THF; II. HCHO/NaBH(OAc)₃/HOAc/CH₃CN;
 III. 化合物16/*i*Pr₂NEt/CH₃CN

化合物124及び125

THF (5 mL) 中の化合物29 (135 mg、0.43ミリモル) 及び化合物22 (116 mg、0.43ミリモル) の溶液に、HOBt (70 mg、0.52ミリモル)、EDC (94 µL、0.52ミリモル)、及びジイソプロピルエチルアミン (150 µL、0.83ミリモル) を添加した。混合物を12時間攪拌し、そして濃縮した。逆相HPLCによる精製により化合物124 (70 mg) 及び化合物125 (120 mg) を得た。化合物124:

【0892】

【数 6 9】

¹H-NMR

(CDCl₃) δ 7.2-7.1 (10 H, m), 7.0 (2 H, s), 6.45 (2 H, m), 6.15 (2 H, m), 4.45 (4 H, s), 4.1 (2 H, m), 3.96 (2 H, m), 3.3 (2 H, m), 2.98 (6 H, s), 2.7 (4 H, m), 2.1 (2 H, m), 1.6-1.3 (16 H, m), 0.90 (12 H, m).

。 m/z 859.3 (M+H)⁺; 化合物 125: m/z 564.3 (M+H)⁺
化合物 126

CH₃CN (1 mL) 中の化合物 125 (120 mg、0.21 ミリモル) の溶液に 3% ホルムアルデヒド溶液 (17 μL、0.23 ミリモル)、次いで HOAc (24 μL、0.42 ミリモル) を添加した。混合物を 2 時間攪拌し、そして NaBH(OAc)₃ (140 mg、0.63 ミリモル) を添加した。混合物を更に 2 時間攪拌し、そして EtOAc で希釈した。有機層を飽和 Na₂CO₃ 溶液、水、及び食塩水で洗浄し、そして Na₂SO₄ 上に乾燥した。濃縮により得られた化合物 126 は更に精製することなく次の工程に使用した。 m/z 578.3 (M+H)⁺

実施例 C H

実施例 C H (26 mg) は化合物 22 の代わりに化合物 126 を使用した以外は実施例 L を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【0893】

【数 7 0】

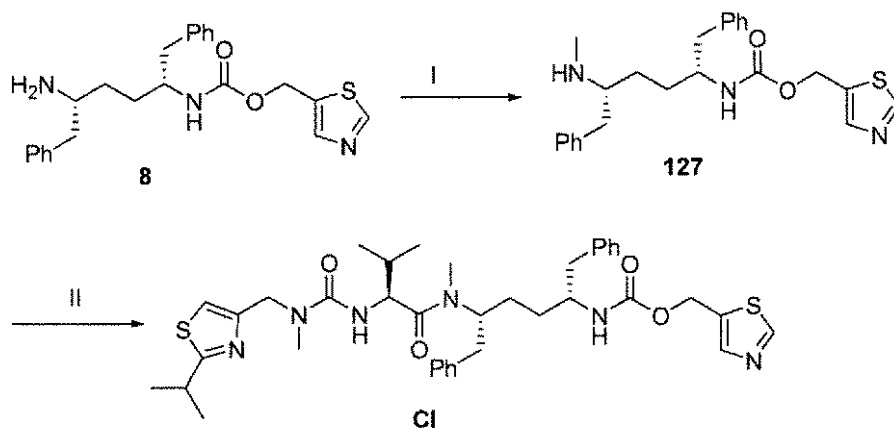
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.91 (1 H, m), 7.82 (1 H, m), 7.2-7.0 (11 H, m), 6.4 (1 H, m), 6.2 (1 H, m), 5.23-5.05 (2 H, m), 4.44 (2 H, s), 4.44 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 3.95 (1 H, m), 3.32 (1 H, m), 2.98 (3 H, s), 2.8-2.5 (7 H, m), 2.15 (1 H, m), 1.7-1.2 (10 H, m), 0.88 (6 H, m). m/z 719.3 (M+H)⁺

実施例 C I の製造

スキーム 7 2

【0894】

【化 1 4 9】



I. HCHO/NaBH(OAc)₃/HOAc/CH₃CN; II. 化合物 29/EDCI/HOBT/Pr₂NEt/THF

化合物 127

化合物 127 (110 mg) は化合物 125 の代わりに化合物 8 を使用した以外は化合物 126 を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z 424. 4 (M+H)⁺

実施例 C I

実施例 C I (7 mg) は化合物 8 及び 7 の代わりに化合物 127 及び 29 を使用した以外は化合物 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【0895】

【数71】

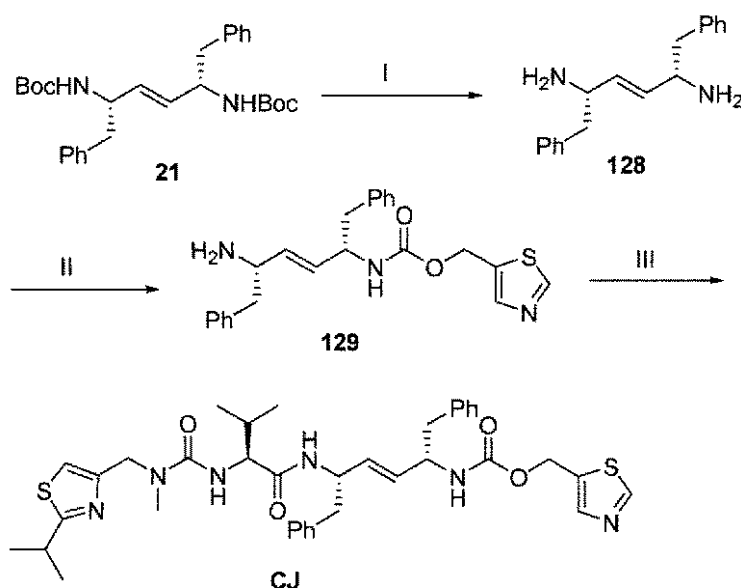
¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.0 (1 H, s), 8.92 (1 H, s), 7.4-7.0 (11 H, m), 5.25 (2 H, m), 4.6-4.0 (5 H, m), 3.4 (1 H, m), 3.1-2.6 (10 H, m), 1.9 (1 H, m), 1.8 (10 H, m), 0.9 (6 H, m); m/z 719.2 (M+H)⁺

化合物 C J の製造

スキーム 7 3

【0896】

【化150】



I. a. TFA/CH₂Cl₂; b. Na₂CO₃; II. 化合物 16/iPr₂NEt/CH₃CN;
III. 化合物 29/EDCI/HOBt/iPr₂NEt/THF

化合物 128

ジクロロメタン (5 mL) 中の化合物 21 (100 mg) の溶液に TFA (1 mL) を添加した。混合物を 3 時間攪拌し、過剰な試薬を蒸発させた。油状物を EtOAc で希釈し、次に飽和 Na₂CO₃ 溶液 (2 x)、水 (2 x)、及び食塩水で洗浄し、そして Na₂SO₄ 上に乾燥した。濃縮により化合物 128 (46 mg) を得た。m/z 267. 1 (M+H)⁺

化合物 129

化合物 129 (44 mg) は化合物 22 の代わりに化合物 128 を使用した以外は化合物 8 に関する操作法に従って製造した。m/z 408. 10 (M+H)⁺

実施例 C J

実施例 C J (55 mg) は化合物 8 及び 7 の代わりに化合物 129 及び 29 を使用した以外は実施例 C に関する操作法に従って製造した。

【0897】

10

20

30

40

50

【数 7 2】

¹H-

NMR (CDCl₃) δ 8.81 (1 H, s), 7.85 (1 H, s), 7.2-7.0 (11 H, m), 6.4 (1 H, m), 6.12 (1 H, m), 5.44 (2 H, m), 5.26 (2 H, s), 4.85 (1 H, m), 4.70 (1 H, m), 4.4 (3 H, m), 4.06 (1 H, m), 3.25 (1 H, m), 2.98 (3 H, s), 2.78 (4 H, m), 2.21 (1 H, m), 1.38 (6 H, m), 0.88 (6 H, m); m/z 703.2 (M+H)⁺

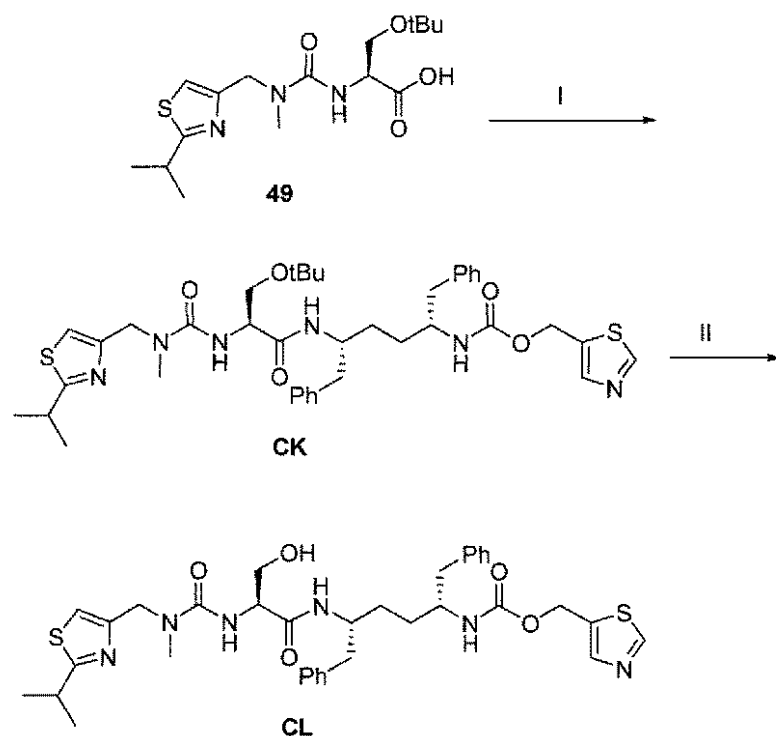
化合物 C K 及び C L の製造

スキーム 7 4

【 0 8 9 8 】

【 化 1 5 1 】

10



20

30

I. 化合物 8/EDC/HOBt; II. a. TFA; b. NaOH/THF

実施例 C K

実施例 C K (88 mg) は化合物 7 の代わりに化合物 4 9 を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。m/z 749.2 (M+H)⁺。

【 0 8 9 9 】

実施例 C L

実施例 C K (85 mg) 及び TFA (5 mL) の混合物を 3 時間攪拌した。過剰な TFA を蒸発させ、混合物を高真空下に乾燥した。混合物を THF (5 mL) に溶解し、そして 1.0 N の水酸化ナトリウム溶液を pH 11 となるまで添加した。溶液を 10 分間攪拌し、そして EtOAc で抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、そして Na₂SO₄ 上に乾燥した。濃縮及びフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc) による精製により実施例 C L (66 mg) を得た。

【 0 9 0 0 】

40

【数 7 3】

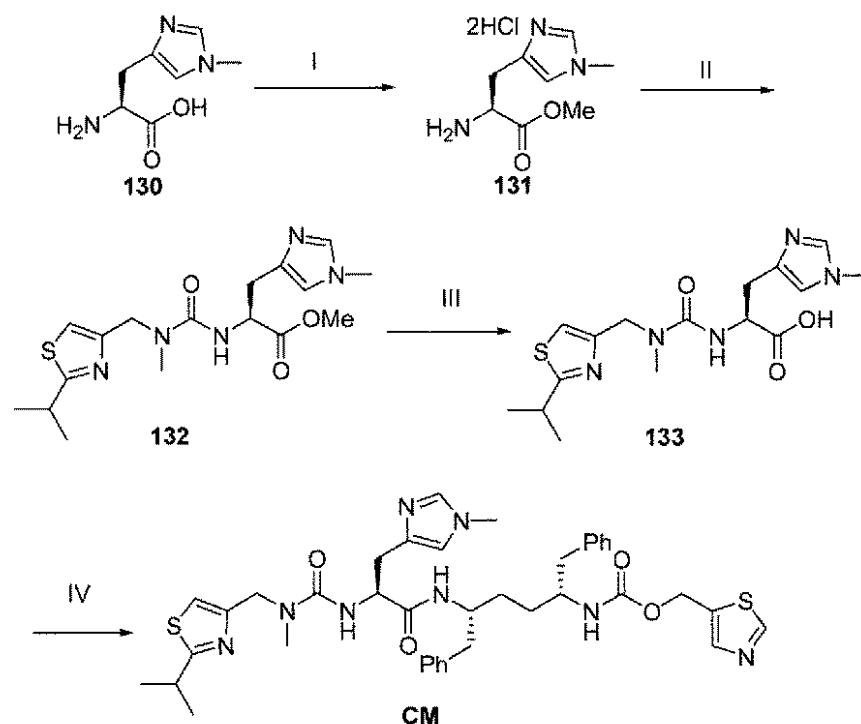
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.81 (1 H, s), 7.84 (1 H, s), 7.30-6.96 (11 H, m), 5.22 (2 H, s), 4.90 (1 H, m), 4.45 (1 H, m), 4.35-4.0 (4 H, m), 3.8 (1 H, m), 3.6 (1 H, m), 3.21 (1 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.8-2.6 (4 H, m), 2.0-1.4 (4 H, m), 1.25 (6H, m).
 m/z 693.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 C M の製造

スキーム 7 5

【0 9 0 1】

【化 1 5 2】



I. $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$; II. a. $\text{CDI}/i\text{Pr}_2\text{NEt}$; b. 化合物 9; III. a. $\text{NaOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; b. HCl ;
 IV. 化合物 8/ EDC/HOBt ;

化合物 1 3 0

化合物 1 3 0 は (T C I) から販売されており、そして入手状態で使用した。

【0 9 0 2】

化合物 1 3 1

0℃のメタノール (12 mL) 中の化合物 1 3 0 (510 mg、3 ミリモル) の溶液に
 チオニルクロリド (0.5 mL、6.6 ミリモル) を滴下した。混合物を 30 分間 0℃で
 攪拌し、そして 3 時間還流させた。濃縮により白色固体として化合物 1 3 1 を得た。

【0 9 0 3】

化合物 1 3 2

ジクロロメタン (35 mL) 中の化合物 1 3 1 (3 ミリモル) 及びジイソプロピルエチル
 ルアミン (2 mL、12 ミリモル) の溶液に C D I (486 mg、3 ミリモル) を添加し
 た。混合物を 12 時間攪拌した。化合物 9 を添加し、混合物を更に 12 時間攪拌した。濃
 縮及びフラッシュカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{PrOH}=10/1$) に
 よる精製により化合物 1 3 2 (414 mg) を得た。 m/z 380.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0 9 0 4】

10

20

30

40

50

化合物 1 3 3

化合物 1 3 3 は化合物 6 6 の代わりに化合物 1 3 2 を使用した以外は化合物 6 7 に関する操作法に従って製造した。m/z 364.0 (M-H)⁻。

【0905】

実施例 C M

実施例 C M (600 mg) は化合物 7 の代わりに化合物 1 3 3 を使用した以外は実施例 C に関する操作法に従って製造した。

【0906】

【数74】

¹H-NMR (CDCl₃) δ

10

9.18 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 7.95 (1 H, s), 7.6 (1 H, m), 7.3-7.0 (11 H, m), 5.22 (2 H, m),

4.70 (1 H, m), 4.50 (2 H, m), 4.05 (1 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.80 (2 H, m), 3.55 (1 H, m),

3.10 (1 H, m), 2.90 (3 H, s), 2.70 (4 H, m), 1.45 (10 H, m); m/z 757.3 (M+H)⁺

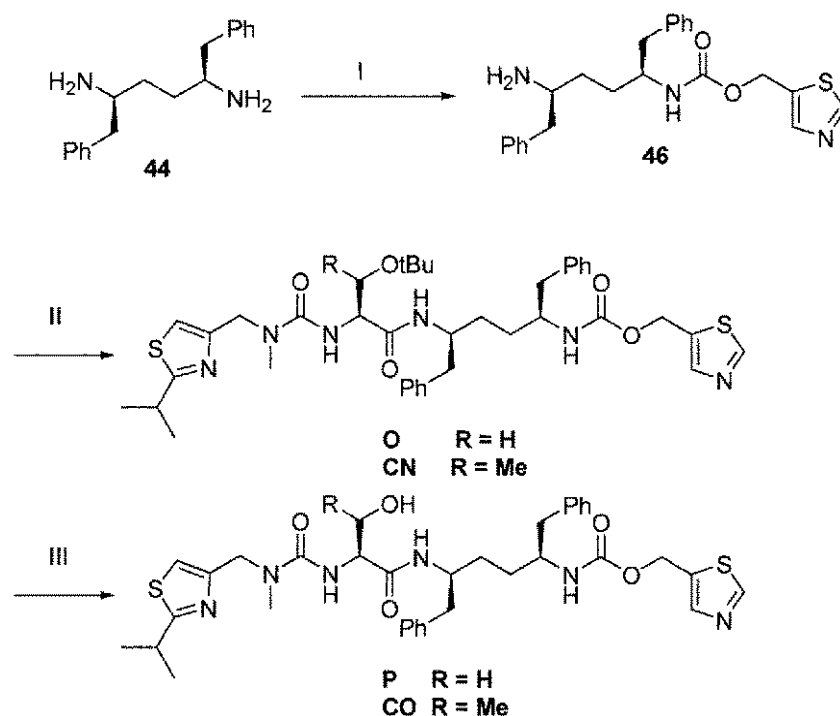
実施例 O、P、C N 及び C O の製造

スキーム 7 6

【0907】

【化153】

20



30

I. 化合物16/iPr₂NEt; II. 化合物13dまたは化合物49/EDC/HOBt; III. a. TFA; b. NaOH/THF

40

実施例 O

実施例 O (17 mg) は化合物 8 及び 7 の代わりに化合物 4 6 及び 4 9 を使用した以外は実施例 C に関する操作法に従って製造した。m/z 749.3 (M+H)⁺

実施例 C N

実施例 C N (22 mg) は化合物 8 及び 7 の代わりに化合物 4 6 及び 1 3 e を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z 763.2 (M+H)⁺

実施例 P

50

実施例 P (12 mg) は実施例 C K の代わりに実施例 O を使用した以外は実施例 C L を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【0908】

【数75】

¹H-NMR

(CDCl₃) δ 8.76 (1 H, s), 7.79 (1 H, s), 7.25-6.9 (11 H, m), 6.51 (1 H, ブロード), 5.42 (1 H,

【0909】

【数76】

m), 5.18 (2 H, m), 4.42 (2 H, m), 4.22 (1 H, m), 4.10 (1 H, m), 3.95 (1 H, m), 3.79 (1 H, m), 3.58 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 2.93 (3 H, s), 2.9-2.5 (4 H, m), 1.6-1.2 (10 H, m);
m/z: 693.2 (M+H)⁺.

実施例 C O

実施例 C O (13 mg) は実施例 C K の代わりに実施例 C N を使用した以外は実施例 C L を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【0910】

【数77】

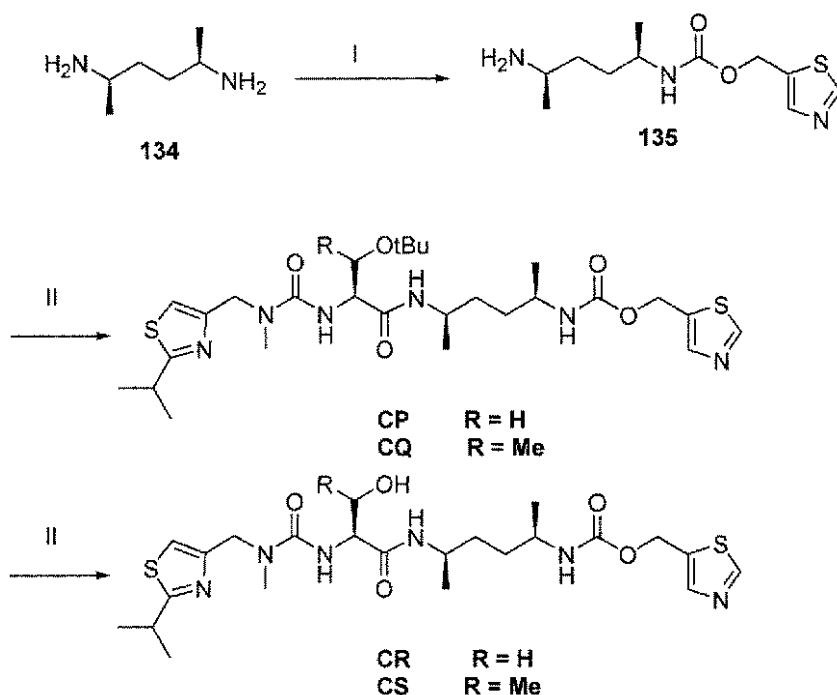
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.85 (1 H, m), 7.88 (1 H, m), 7.3-7.0 (11 H, m), 6.55 (1 H, m), 6.24 (1 H, m), 5.45 (1 H, m), 5.23 (2 H, m), 4.6 (2 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.0 (2 H, m), 3.7 (1 H, m), 3.5 (1 H, m), 3.02 (3 H, s), 2.70 (4 H, m), 1.6-1.0 (13 H, m); m/z: 707.3 (M+H)⁺.

実施例 C P ~ C S の製造

スキーム 77

【0911】

【化154】



I. 化合物16/iPr₂NEt; II. 化合物13dまたは49/EDC/HOBt; III. a. TFA; b. NaOH/THF

10

20

30

40

50

化合物 1 3 4

化合物 1 3 4 は C B Z-L-アラニノールの代わりに C B Z-D-アラニノールを使用した以外は化合物 7 6 に関して記載した操作法を用いて製造した。

【0 9 1 2】

化合物 1 3 5

化合物 1 3 5 は化合物 2 2 の代わりに化合物 1 3 4 を使用した以外は化合物 8 を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【0 9 1 3】

実施例 C P

実施例 C P (1 2 m g) は化合物 8 及び 7 の代わりに化合物 1 3 5 及び 4 9 を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z 5 9 7. 2 (M+H)⁺。 10

【0 9 1 4】

実施例 C Q

実施例 C Q (1 1 m g) は化合物 8 及び 7 の代わりに化合物 1 3 5 及び 1 3 d を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z 6 1 1. 2 (M+H)⁺。

【0 9 1 5】

実施例 C R

実施例 C R (7 m g) は実施例 O の代わりに実施例 C P を使用した以外は実施例 P を製造するために使用した操作法に従って製造した。 20

【0 9 1 6】

【数 7 8】

¹H-NMR

(CDCl₃) δ 8.82 (1 H, s), 7.88 (1 H, s), 7.02 (1 H, s), 6.92 (1 H, m), 5.28 (2 H, s), 5.10 (1 H, m), 4.5 (2 H, m), 4.15 (2 H, m), 3.88 (1 H, m), 3.8-3.5 (2 H, m), 3.35 (1 H, m), 3.0 (3 H, s), 1.5-1.0 (16 H, m); m/z: 541.1 (M+H)⁺。 30

実施例 C S

実施例 C S (8 m g) は実施例 C N の代わりに実施例 C Q を使用した以外は実施例 C O を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【0 9 1 7】

【数 7 9】

¹H-

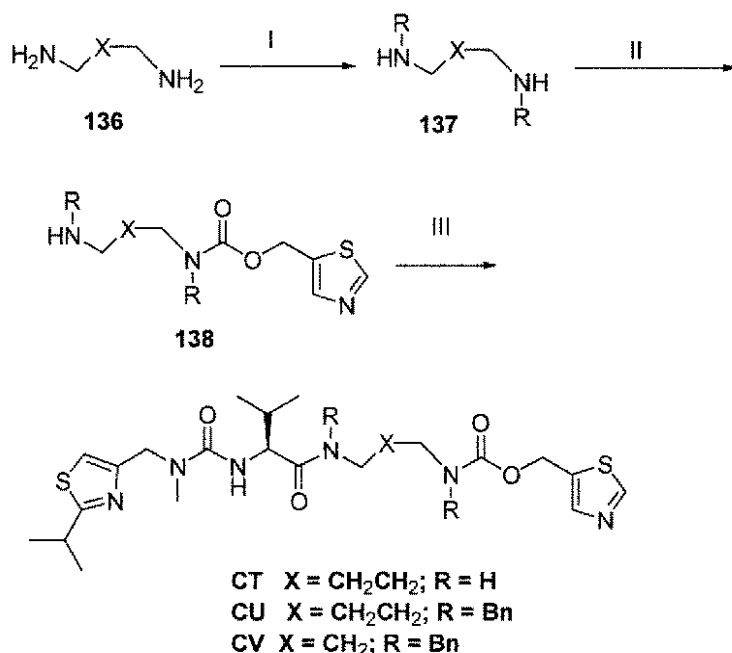
NMR (CDCl₃) δ 8.83 (1 H, s), 7.88 (1 H, s), 6.98 (1 H, s), 6.81 (1 H, m), 6.58 (1 H, m), 5.28 (2 H, s), 5.18 (1 H, m), 4.4-4.3 (2 H, m), 4.03 (1 H, m), 3.85 (1 H, m), 3.58 (2 H, m), 3.3 (1 H, m), 2.99 (3 H, s), 1.5-0.98 (19 H, m); m/z: 555.2 (M+H)⁺。 40

実施例 C T ~ C V の製造

スキーム 7 8

【0 9 1 8】

【化 1 5 5】

I. PhCHO/NaBH₄; II. 化合物 16/iPr₂NEt; III. 化合物 13d/EDC/HOBt;

化合物 1 3 6

化合物 1 3 6 a - c は販売されている (Sigma-Aldrich)。

【0 9 1 9】

化合物 1 3 7

メタノール (25 mL) 中の化合物 1 3 6 (20 ミリモル) の溶液にベンズアルデヒド (40 ミリモル) を滴下した。混合物を 2 時間攪拌し、そして 0 °C に冷却した。ナトリウムボロハイドライド (44 ミリモル) を少しずつ添加した。混合物を 25 °C に加温し、そして 2 時間攪拌した。酢酸 (10 mL) を添加し、混合物を 10 分攪拌した。メタノールを除去し、混合物を EtOAc と 3 N NaOH 溶液との間に分配した。有機層を分離し、水層を EtOAc (2 x) で抽出した。合わせた有機層を水、食塩水で洗浄し、そして Na₂SO₄ 上に乾燥した。濃縮することにより化合物 1 3 7 を得た。

【0 9 2 0】

化合物 1 3 8

化合物 1 3 8 は化合物 2 2 の代わりに化合物 1 3 7 を使用した以外は化合物 8 を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【0 9 2 1】

実施例 C T

実施例 C T (70 mg) は化合物 7 及び 8 の代わりに化合物 2 9 及び 1 3 8 a を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【0 9 2 2】

【数 8 0】

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.79 (1 H, s), 7.86 (1 H, s), 6.97 (1 H, s), 6.49 (1 H, m), 6.15 (1 H, m), 5.28 (2 H, s), 5.20 (1 H, m), 4.44 (2 H, m), 4.05 (1 H, m), 3.25 (5 H, m), 3.0 (3 H, s), 2.24 (1 H, m), 1.8-1.45 (4 H, m), 1.38 (6 H, m), 0.97 (6 H, m); m/z: 525.2 (M+H)⁺.

実施例 C U

実施例 C U (140 mg) は化合物 7 及び 8 の代わりに化合物 2 9 及び 1 3 8 b を使用

10

20

30

40

50

した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【0923】

【数81】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.78 (1 H, s), 7.85 (1 H, m), 7.4-7.05 (10 H, m), 6.93 (1 H, s), 5.90 (1 H, m), 5.35 (2 H, s), 4.9-4.6 (2 H, m), 4.6-4.4 (4 H, m), 4.2 (1 H, m), 3.4-3.05 (5 H, m), 3.0 (3 H, s), 2.0 (1 H, m), 1.8-1.3 (10 H, m), 0.90 (6 H, m);
m/z: 705.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

実施例 C V

実施例 C V (145 mg) は化合物 7 及び 8 の代わりに化合物 29 及び 138c を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【0924】

【数82】

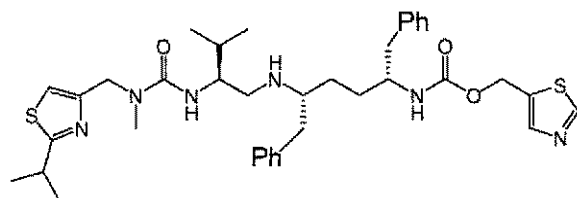
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.76 (1 H, m), 7.86 (1 H, m), 7.4-7.02 (10 H, m), 6.97 (1 H, m), 5.75 (1 H, m), 5.38 (2 H, m), 4.95-4.3 (6 H, m), 4.15 (1 H, m), 3.4-3.0 (5 H, m), , 3.0 (3 H, s), 2.2-1.6 (3 H, m), 1.4 (6 H, m), 0.88 (6 H, m); m/z: 691.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

化合物 CW の製造

【0925】

【化156】



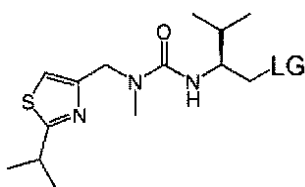
CW

30

実施例 CW は例えば化合物 8 を下記構造：

【0926】

【化157】



40

〔式中「LG」は脱離基、例えばハロゲンである〕を有する化合物と反応させることにより製造できる。このような化合物はHunsdieker 反応又はKochi 反応又は同様の方法のような知られた方法による相当するカルボン酸又はエステル（例えば化合物 28 又は 29）の 1 炭素分解により製造できる。

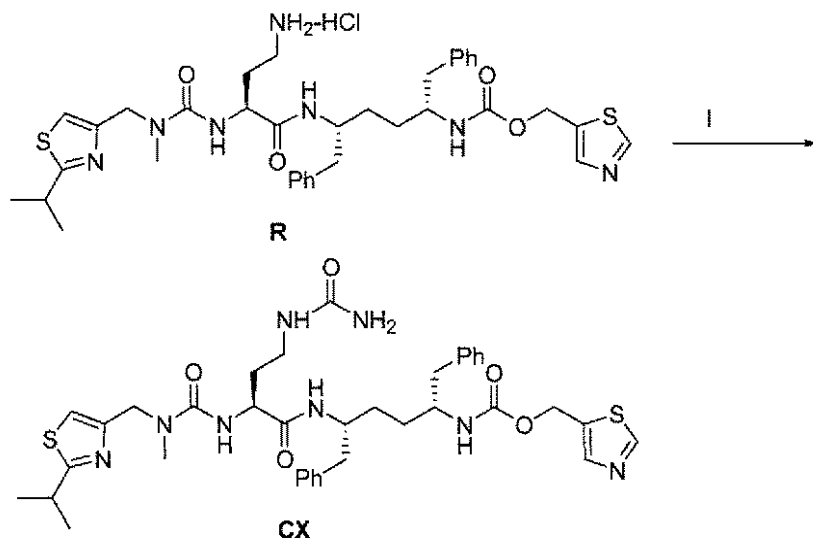
【0927】

実施例 CX の製造

スキーム 79

【0928】

【化 1 5 8】

I. a. TMSNCO/*i*Pr₂NEt/THF; b. MeOH

実施例 R

実施例 R（塩酸塩）は WO 2 0 0 8 / 0 1 0 9 2 1 A 2（全ての目的のために参照により全体が本明細書に組み込まれる）に記載されている、又は上記した操作法に従って合成した。

【 0 9 2 9 】

実施例 C X

THF（2 mL）中の実施例 R（塩酸塩）（150 mg、0.2 ミリモル）の懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン（70 μ L、0.4 ミリモル）を添加した。透明な溶液が得られるまで混合物を攪拌した。この溶液にトリメチルシリルイソシアネート（30 μ L、0.22 ミリモル）を滴下し、そして混合物を 12 時間攪拌した。溶媒を除去し、混合物を MeOH 5 mL と共に 2 回同時蒸発させた。分取用薄層クロマトグラフィー（分取 TLC）による精製により実施例 CX（86 mg）を得た。m/z：749.2（M+H）⁺。

【 0 9 3 0 】

【数 8 3】

¹H NMR

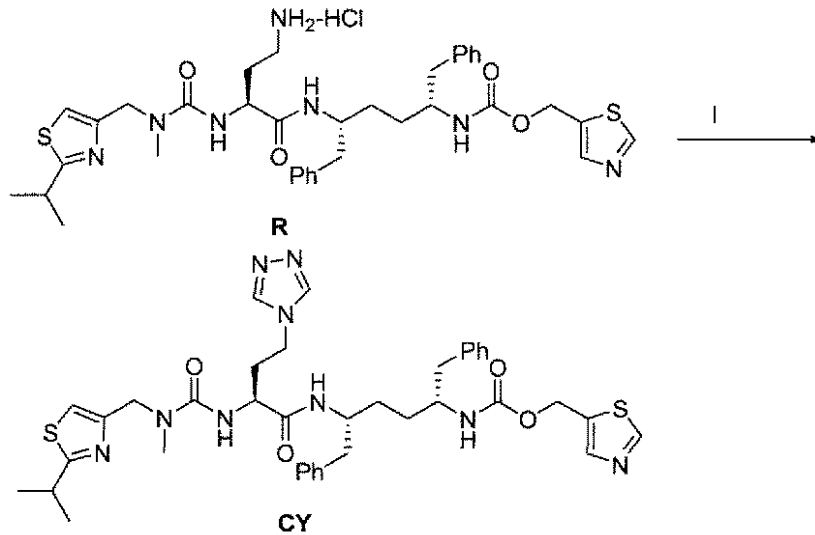
(CD₃OD) δ 8.99 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.72 (m, 1H); 7.30-7.00 (m, 11H); 5.22 (s, 2H); 4.54 (s, 2H); 4.19 (s, 1H); 4.07 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 3.30-2.90 (m, 2H); 2.97 (s, 3H); 2.71 (m, 4H); 1.79 (m, 2H); 1.50 (m, 4H); 1.38 (d, 6H, *J*=7 Hz).

実施例 C Y の製造

スキーム 8 0

【 0 9 3 1 】

【化 1 5 9】



10

I. ジホルミルヒドラジン/ピリジン/ Et_3N /TMSCl/100 °C

実施例 C Y

ピリジン (3 mL) 中の実施例 R (塩酸塩) (269 mg、0.36 ミリモル) の溶液にジホルミルヒドラジン (95 mg、1.1 ミリモル)、次いでクロロトリメチルシラン (2.7 mL) 及びトリエチルアミン (0.34 mL) を添加した。混合物を14時間100 °Cで加熱し、そして溶媒を除去した。混合物を水でクエンチングし、そしてEtOAcで3回抽出した。有機層を Na_2SO_4 上に乾燥し、そして濃縮して白色固体を得た。HPLC及び分取用TLC (ジクロロメタン中5% MeOH) による精製により、実施例CY (5 mg) を得た。 m/z : 758.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

20

【0932】

【数84】

 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H); 8.50 (s, 2H); 7.83 (s, 1H);

7.30-7.00 (m, 11H); 5.21 (s, 2H); 4.54 (m, 2H); 4.11 (m, 4H); 3.76 (m, 1H); 3.28 (m,

1H); 2.95 (s, 3H); 2.69 (m, 4H); 2.04 (m, 2H); 1.70-1.20 (m, 10H).

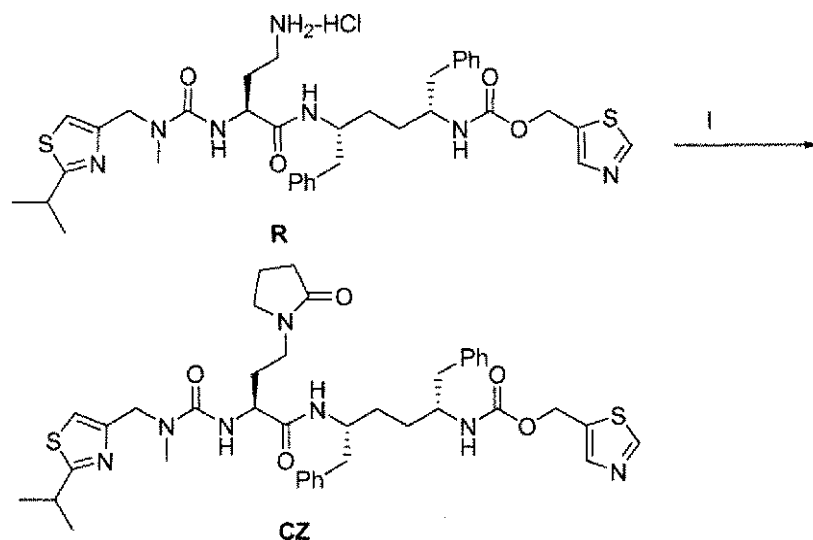
30

実施例 C Z の製造

スキーム 8 1

【0933】

【化 1 6 0】

I, メチル4-ブロモブチレート/NaHCO₃/DMF/60℃

実施例 C Z

DMF (2 mL) 中の実施例 R (塩酸塩) (200 mg、0.27 ミリモル) 及び重炭酸ナトリウム (92 mg、1.1 ミリモル) の懸濁液に DMF (1 mL) 中のメチル 4-ブロモブチレート (74 μl、0.54 ミリモル) の溶液を添加した。混合物を 20 時間 65℃ で加熱し、そして溶媒を減圧下に除去した。混合物を水でクエンチングし、そして EtOAc で抽出した。有機層を水で 3 回、炭酸ナトリウム溶液で 2 回、そして食塩水で 1 回洗浄し、そして Na₂SO₄ 上に乾燥した。濃縮、次いで HPLC を用いた精製により、白色固体として実施例 CZ を得た (23 mg)。m/z : 774.3 (M+H)⁺。

【0934】

【数 8 5】

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.99 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.30-7.00 (m, 11H); 5.22 (s, 2H); 4.55 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 3.90-3.60 (m, 1H); 3.55-3.10 (m, 5H); 2.98 (s, 3H); 2.71 (m, 4H); 2.37 (m, 2H); 2.04 (m, 2H); 1.81 (m, 2H); 1.70-1.20 (m, 10H).

実施例 D A の製造

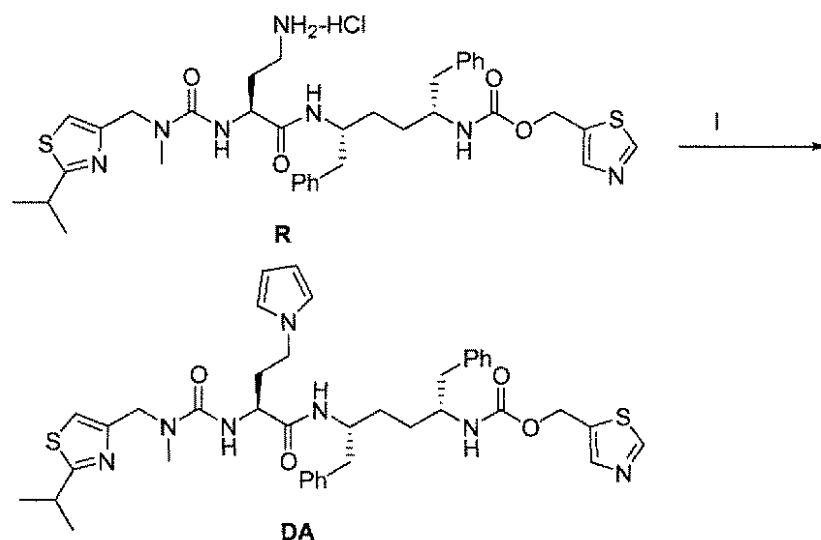
スキーム 8 2

【0935】

10

30

【化 1 6 1】



I. 2,5-ジメトキシTHF/NaOAc/HOAc/125 C

実施例 D A

酢酸（0.73 mL）中の実施例 R（塩酸塩）（250 mg、0.34 ミリモル）の懸濁液に酢酸ナトリウム（153 mg、1.9 ミリモル）、次いで 2,5-ジメトキシTHF（44 μ l、0.34 ミリモル）を添加した。混合物を 90 分 125 $^{\circ}$ C で加熱し、そして溶媒を減圧下に除去した。残留物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチングし、そして EtOAc で抽出した。有機層を順次、飽和 NaHCO₃ 溶液、水、そして食塩水で洗浄し、そして Na₂SO₄ 上に乾燥した。濃縮及び HPLC による精製により得られた白色固体を分取用 TLC で更に精製することにより実施例 DA（25 mg）を得た。m/z : 756.3 (M+H)⁺。

【0 9 3 6】

【数 8 6】

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.96 (s, 1H); 7.82 (s,

1H); 7.30-7.00 (m, 11H); 6.62 (s, 2H); 6.02 (s, 2H); 5.20 (s, 2H); 4.51 (s, 2H); 4.20-3.95

【0 9 3 7】

【数 8 7】

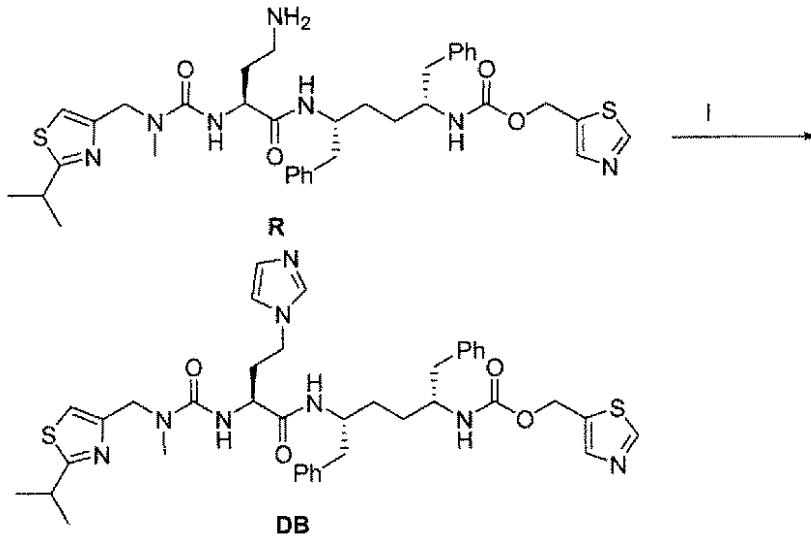
(m, 2H); 3.88 (m, 2H); 3.75 (m, 1H); 3.26 (m, 1H); 2.93 (s, 3H); 2.70 (m, 4H); 2.01 (m, 2H); 1.70-1.20 (m, 10H).

実施例 D B の製造

スキーム 8 3

【0 9 3 8】

【化 1 6 2】

I. $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ /ホルムアルデヒド/グリオキサール/ $n\text{-PrOH}$ /80 °C

実施例 D B

プロパノール（1.9 mL）中の実施例 R（220 mg、0.34 ミリモル）に水性アンモニア（39 mg、0.34 ミリモル、28～30%）を添加した。混合物を5分間攪拌した。上記混合物に、プロパノール（3.7 mL）中のグリオキサール（53 mg、0.37 ミリモル、40 重量%）及びホルムアルデヒド（30 mg、0.37 ミリモル、37 重量%）の溶液を滴下した。混合物を5時間80 °Cで加熱した。溶媒を減圧下に除去し、そして残留物を EtOAc で希釈した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、そして Na_2SO_4 上に乾燥した。有機層を濃縮し、そして HPLC により精製することにより白色固体として実施例 DB（101 mg）を得た。 m/z : 757.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0939】

【数88】

¹H NMR (CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H);

7.82 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.30-7.00 (m, 12H); 6.96 (s, 1H); 5.20 (s, 2H); 4.53 (m, 2H);

4.20-3.90 (m, 4H); 3.76 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 2.95 (s, 3H); 2.70 (m, 4H); 2.02 (m,

2H); 1.70-1.20 (m, 10H).

実施例 D C の製造

スキーム 8 4

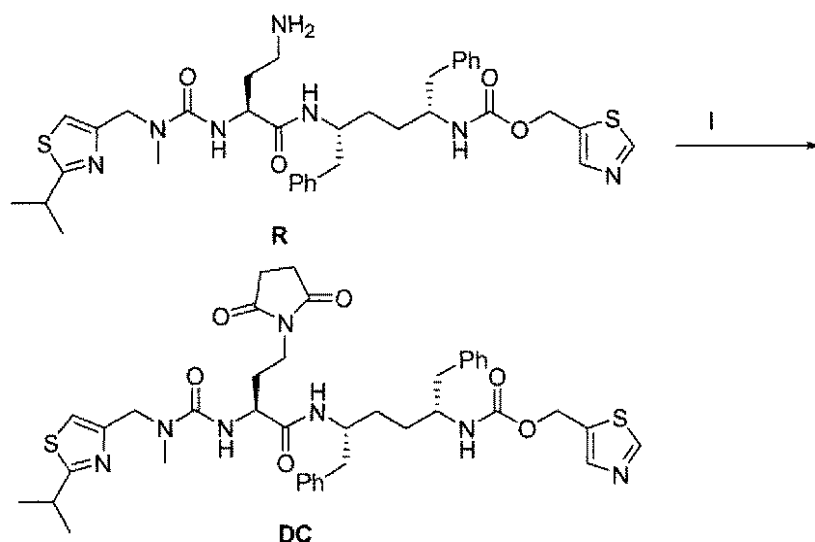
【0940】

10

20

30

【化 1 6 3】

I. a. 無水コハク酸/CH₂Cl₂; b. Ac₂O/NaOAc

実施例 D C

ジクロロメタン (1.5 mL) 中の実施例 R (220 mg、0.34 ミリモル) の溶液に無水コハク酸 (41 mg、0.41 ミリモル) を添加した。混合物を 12 時間 45℃ で加熱した。溶媒を除去し、白色固体を高真空下に乾燥した。この固体に酢酸ナトリウム (10 mg、0.12 ミリモル)、次いで無水酢酸 (1.5 mL) を添加した。混合物を 1 時間 85℃ で加熱し、そして溶媒を減圧下に除去した。残留物を EtOAc で希釈し、そして順次、水、飽和 NaHCO₃、水、及び食塩水で洗浄し、そして Na₂SO₄ 上に乾燥した。濃縮により実施例 DC (190 mg) を得た。m/z : 788.2 (M+H)⁺。

【0 9 4 1】

【数 8 9】

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.99 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.30-7.00

(m, 11H); 5.22 (s, 2H); 4.70-4.40 (m, 2H); 4.20-3.90 (m, 2H); 3.75 (m, 1H); 3.54 (m, 1H); 3.42 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 2.98 (s, 3H); 2.67 (m, 8H); 2.00 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.70-1.20 (m, 10H).

実施例 D D の製造

スキーム 8 5

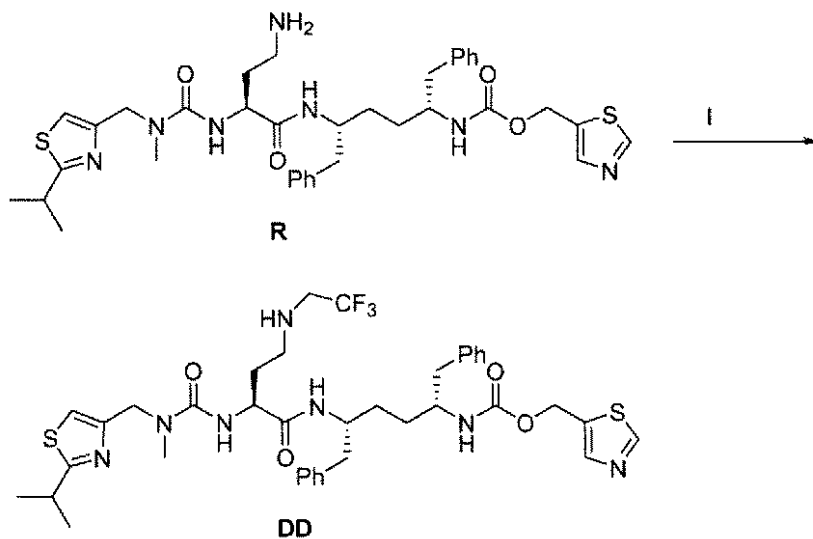
【0 9 4 2】

10

20

30

【化 1 6 4】

I. $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CCl}_3/\text{NaHCO}_3/\text{DMF}$

実施例 D D

DMF (3 mL) 中の実施例 R (220 mg、0.34 ミリモル) の溶液に、炭酸ナトリウム (100 mg)、次いで 2, 2, 2-トリフルオロエチルトリクロロメタンスルホネート (112 μl 、0.68 ミリモル) を添加した。混合物を 3 日間攪拌し、そして溶媒を減圧下に除去した。残基を酢酸エチルで希釈した。有機層を順次、飽和炭酸ナトリウム溶液で 2 回、水で 1 回、そして食塩水で 1 回洗浄し、そして Na_2SO_4 上に乾燥した。濃縮及びフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 9% MeOH) により実施例 DD (109 mg) を得た。m/z: 788.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0943】

【数90】

¹H

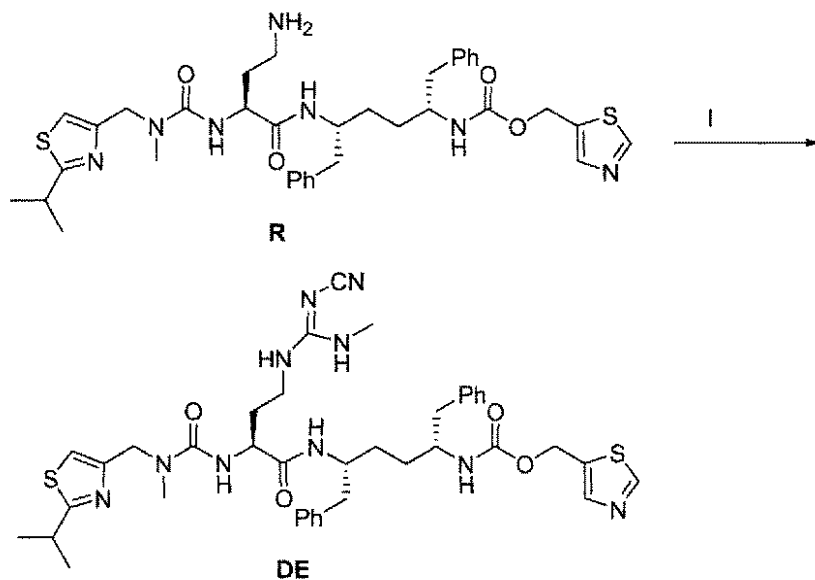
NMR (CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.62 (d, 1H, $J=9$ Hz); 7.30-7.00 (m, 11H); 6.85 (d, 1H, $J=9$ Hz); 5.20 (m, 2H); 4.54 (s, 2H); 4.23 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 3.77 (m, 1H); 3.31 (m, 2H); 3.12 (q, 2H, $J=10$ Hz); 2.95 (m, 3H); 3.80-2.50 (m, 6H); 1.77 (m, 2H); 1.70-1.20 (m, 10H). ¹⁹F NMR (CD_3OD) • -73.28 (t, 1H, $J=10$ Hz).

実施例 D E の製造

スキーム 86

【0944】

【化 1 6 5】

I. a. (MeS)₂C=NCN/EtOH; b. MeNH₂/EtOH

実施例 D E

エタノール（0.5 mL）中のジメチル N-シアノジチオイミノカーボネート（50 mg、0.34 ミリモル）の透明溶液に、エタノール（2.5 mL）中の実施例 R（220 mg、0.34 ミリモル）の溶液を緩徐に添加した。混合物を 12 時間攪拌した。上記混合物に EtOH 中のメチルアミンの溶液（1.6 mL、33 重量%）を添加した。混合物を 6 時間攪拌し、そして溶媒を減圧下に除去した。HPLC で精製することにより実施例 DE（92 mg）を得た。m/z：787.3 (M+H)⁺。

【0945】

【数91】

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.98 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.30-7.00 (m, 11H); 5.21 (s, 2H); 4.51

(s, 2H); 4.18 (m, 1H); 4.09 (m, 1H); 3.77 (m, 1H); 3.28 (m, 2H); 3.16 (m, 1H); 2.97 (s,

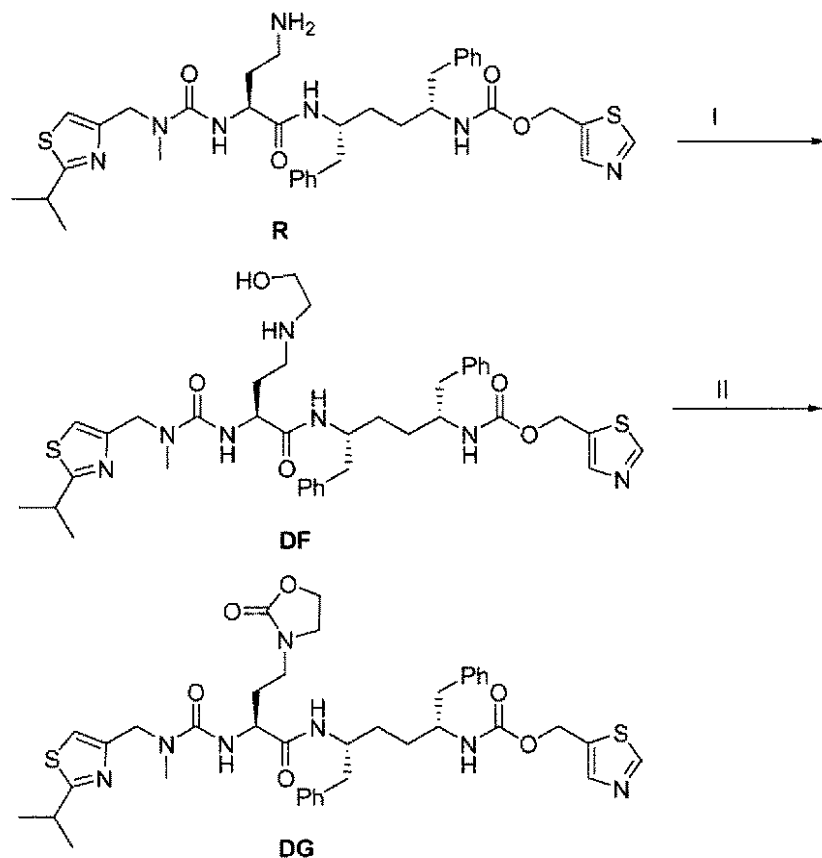
3H); 2.80 (s, 3H); 2.715 (m, 4H); 1.84 (m, 1H); 1.70 (m, 1H); 1.65-1.20 (m, 10H).

実施例 D F ~ D G の製造

スキーム 87

【0946】

【化 1 6 6】



10

20

I. $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OH}/\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{DMF}/70^\circ\text{C}$; II. $\text{CDI}/\text{DMAP}/\text{THF}/70^\circ\text{C}$

実施例 D F

DMF (1 mL) 中の実施例 R (220 mg、0.34 ミリモル) の溶液に、炭酸ナトリウム (72 mg、0.68 ミリモル)、次いで DMF (0.4 mL) 中の 2-ブロモエタノール (24 μl 、0.34 ミリモル) の溶液を添加した。混合物を 12 時間 70°C で加熱した。高真空下に濃縮することにより実施例 D F を得た。m/z: 750.2。

30

【0947】

実施例 D G

THF (3.4 mL) 中の実施例 D F (0.34 ミリモル) の懸濁液にカルボニルジイミダゾール (CDI) (83 mg、0.51 ミリモル)、次いで DMAP (4 mg) を添加した。混合物を 3 時間 70°C で加熱し、そして溶媒を除去した。残留物を EtOAc で希釈し、そして水及び食塩水で洗浄し、そして Na_2SO_4 上に乾燥した。濃縮及び分取用 TLC による精製により、実施例 D G (83 mg) を得た。m/z: 776.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

40

【0948】

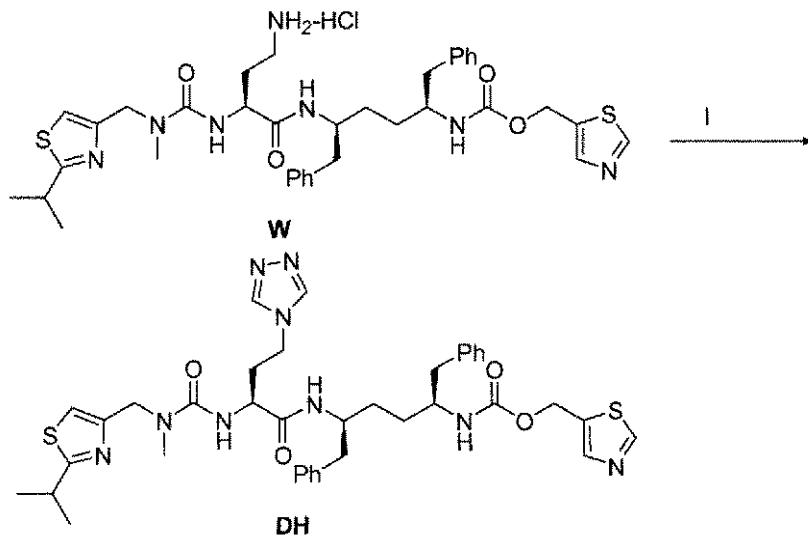
【数 9 2】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.67 (m, 1H); 7.30-7.00 (m, 11H); 6.87 (m, 1H); 6.49 (m, 1H); 5.21 (s, 2H); 4.70-4.40 (m, 2H); 4.34 (t, 2H, $J=8$ Hz); 4.18 (m, 1H); 4.06 (m, 1H); 3.76 (m, 1H); 3.60 (t, 2H, $J=8$ Hz); 3.24 (m, 3H); 2.97 (s, 3H); 2.71 (m, 4H); 1.86 (m, 2H); 1.70-1.20 (m, 10H).

実施例 D H の製造

50

スキーム 88
 【0949】
 【化167】



10

1. ジホルミルヒドラジン/ピリジン/ Et_3N /TMSCl/100°C

実施例 W

20

実施例 W は WO 2008/010921 A2 に記載されている、又はスキーム 25 において上記した操作法に従って合成した。

【0950】

実施例 DH

実施例 DH (100 mg) は実施例 R の代わりに実施例 W を使用した以外は実施例 CY を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【0951】

【数93】

^1H

30

NMR (CD_3OD): δ 8.97 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.15 (m, 10H), 5.20 (s, 2H),

4.54 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.87 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.95 (s, 3H),

2.85 (m, 1H), 2.60 (m, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.60-1.43 (m, 4H), 1.33 (d, $J=7.2$ Hz, 6H).

質量スペクトル (m/e): ($M+H$)⁺ 758.2、($M-H$)⁻ 755.9。

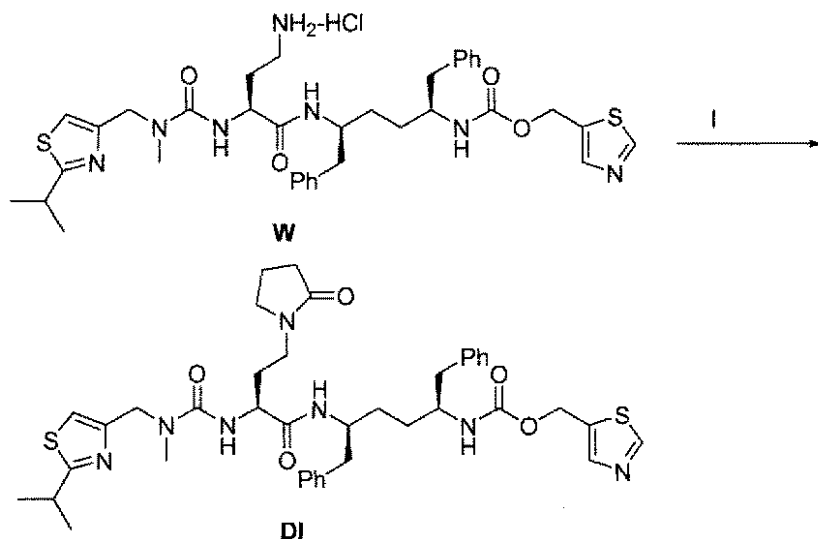
【0952】

実施例 DI の製造

スキーム 89

【0953】

【化 1 6 8】

I. メチル4-ブロモブチレート/NaHCO₃/DMF/60 C

実施例 D I

実施例 D I (28 mg) は実施例 R の代わりに化合物 W (160 mg) を使用した以外は実施例 C Z を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 774. 2 (M+H)⁺。

【0 9 5 4】

【数 9 4】

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.97 (1 H, s), 7.81 (1 H, s),

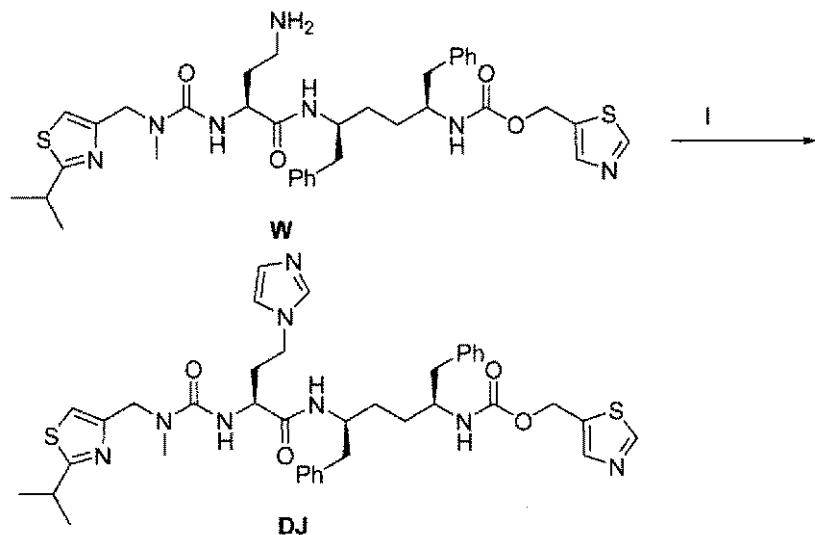
7.24-7.02 (11 H, m), 5.20 (2 H, s), 4.54 (2 H, m), 4.18 (1 H, m), 4.0 (1 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.20 (4 H, m), 3.01 (1 H, m), 2.99 (3 H, s), 2.8-2.5 (4 H, m), 2.38 (2 H, m), 2.04 (2 H, m), 1.62-1.40 (6 H, m), 1.31 (6 H, m).

実施例 D J の製造

スキーム 9 0

【0 9 5 5】

【化 1 6 9】

I. NH₃-H₂O/ホルムアルデヒド/グリオキサール/n-PrOH/80 C

実施例 D J

実施例 D J (44 mg) は実施例 R の代わりに実施例 W (160 mg) を使用した以外は実施例 D B を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 757.3 (M+H)⁺。

【0956】

【数95】

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.97 (1 H, s), 7.83 (1 H, s),
7.50 (1 H, s), 7.25-7.04 (11 H, m), 6.99-6.96 (2 H, m), 5.20 (2 H, s), 4.52 (2 H, m), 4.20
(1 H, m), 4.03 (1 H, m), 3.78 (3 H, m), 3.22 (1 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.9-2.4 (4 H, m),
1.8 (2 H, m), 1.7-1.4 (4 H, m), 1.31 (6 H, m).

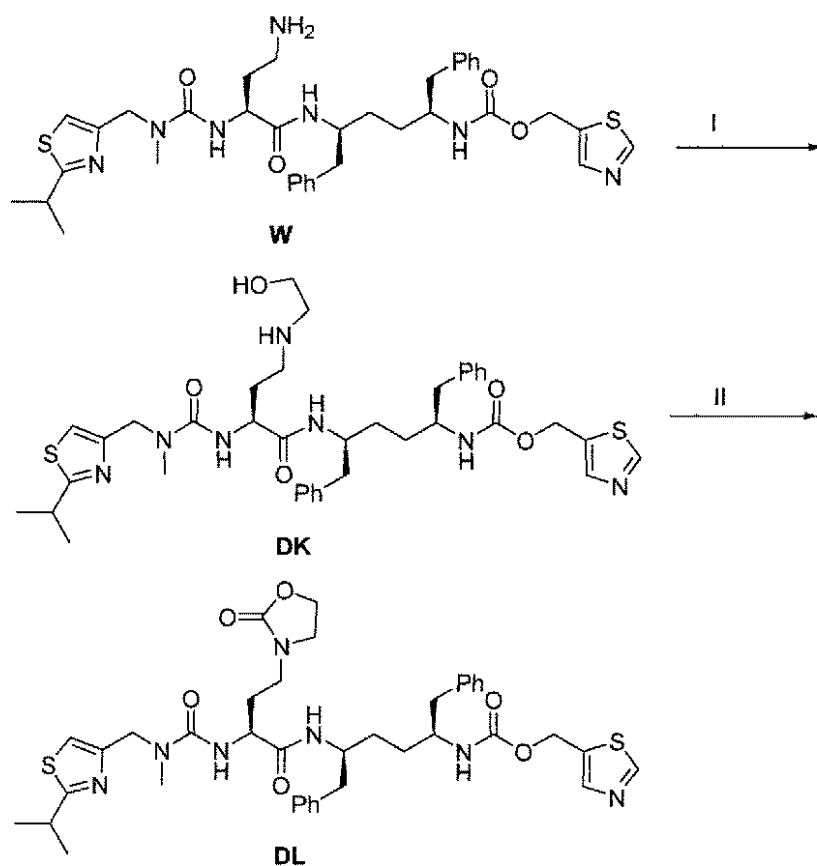
10

実施例 D K ~ D L の製造

スキーム 9 1

【0957】

【化170】



20

30

I. BrCH₂CH₂OH/Na₂CO₃/DMF/70 °C; II. CDI/DMAP/THF/70 °C

40

実施例 D K

実施例 D K は実施例 R の代わりに実施例 W (160 mg) を使用した以外は実施例 D F を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【0958】

実施例 D L

実施例 D L (28 mg) は実施例 D F の代わりに実施例 D K を使用した以外は実施例 D G を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 776.2 (M+H)⁺。

【0959】

50

【数 9 6】

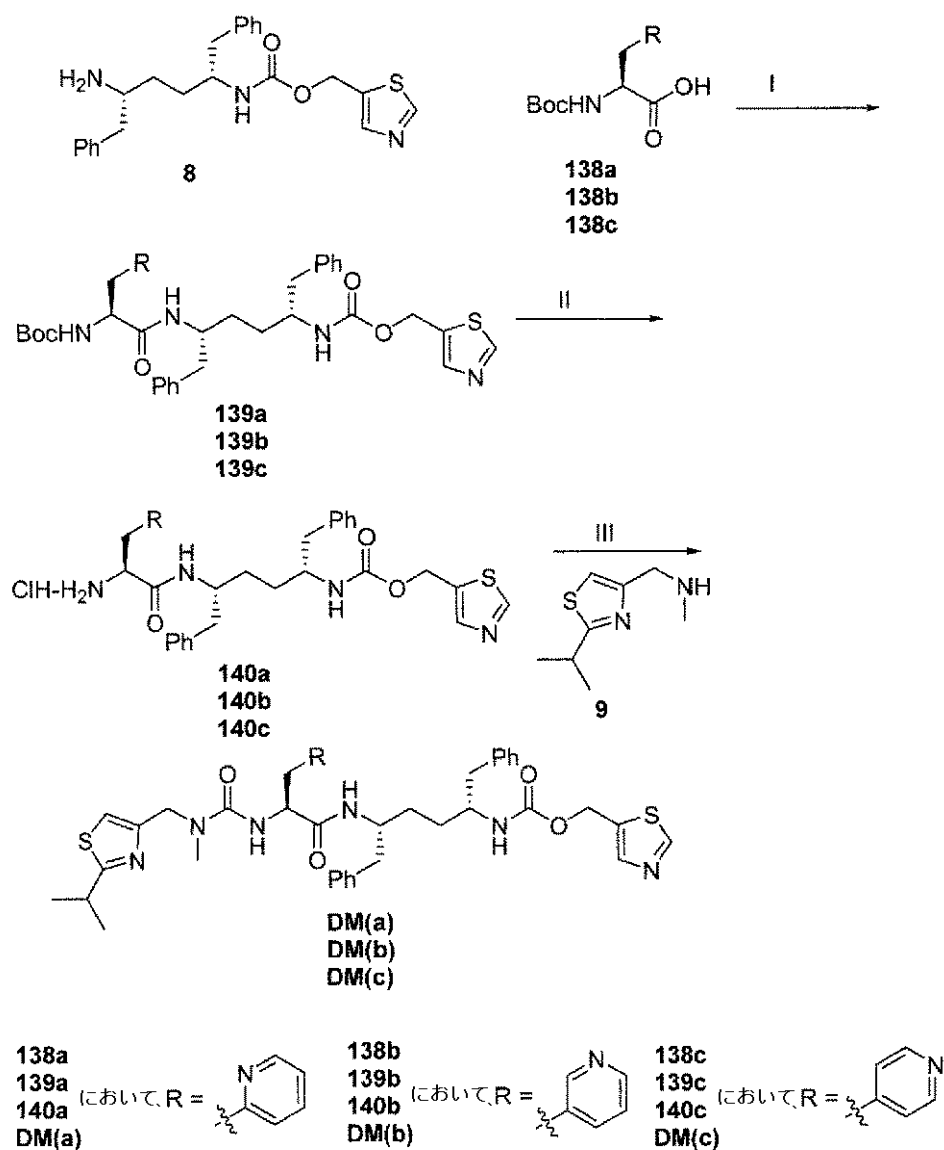
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.97 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.25-7.05 (11 H, m), 5.20 (2 H, s), 4.55 (2 H, m), 4.31 (2 H, m), 4.2-4.0 (2 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.44 (2 H, m), 3.3-3.0 (3 H, m), 2.98 (3 H, s), 2.8-2.4 (4 H, m), 1.7-1.4 (6 H, m), 1.32 (6 H, m).

実施例 D M (a ~ c) の製造

スキーム 9 2

【 0 9 6 0 】

【 化 1 7 1 】



I. EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. HCl/ジオキサン; III. a. CDI/DIPEA; b. 化合物 9/DIPEA

化合物 8

化合物 8 は WO 2 0 0 8 / 0 1 0 9 2 1 A 2 に記載されている、そして上記した操作法に従って合成した。

【 0 9 6 1 】

化合物 1 3 8 a / 1 3 8 b / 1 3 8 c

化合物 1 3 8 a、1 3 8 b、及び 1 3 8 c は A l d r i c h から入手した。

【 0 9 6 2 】

化合物 1 3 9 a

THF (10 mL) 中の酸 138a (266 mg、1.0 ミリモル) 及びアミン 8 (409 mg、1.0 ミリモル) の溶液に、HOBt (203 mg、1.5 ミリモル)、EDC (294 μ l、2.0 ミリモル)、及びジイソプロピルエチルアミン (0.835 mL、4.0 ミリモル) を添加した。混合物を 12 時間攪拌し、溶媒を除去した。残留物を EtOAc で希釈した。有機層を飽和 Na₂CO₃ 溶液で 3 回、水で 2 回、そして食塩水で 1 回洗浄し、Na₂SO₄ 上に乾燥した。濃縮及びフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0%~10% MeOH) による精製により化合物 139a (509 mg) を得た。m/z : 658.1 (M+H)⁺。

【0963】

化合物 139b

10

化合物 139b (543 mg) は化合物 138a の代わりに化合物 138b を使用した以外は化合物 139a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 658.1 (M+H)⁺。

【0964】

化合物 139c

化合物 139c (587 mg) は化合物 138a の代わりに化合物 138c を使用した以外は化合物 139a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 658.2 (M+H)⁺。

【0965】

化合物 140a

20

化合物 139a (500 mg) に HCl / ジオキサン 溶液 10 mL (4 N、40 ミリモル) を添加した。混合物を 1 時間攪拌した後、溶媒を除去した。残留物をジエチルエーテルで希釈し、そして 1 時間攪拌した。ジエチルエーテル層を傾瀉した。固体をジエチルエーテル (2 x) で洗浄し、真空下に乾燥した。得られた化合物 140a は茶色粉末であった (520 mg)。m/z : 558.3 (M+H)⁺。

【0966】

化合物 140b

化合物 140b (476 mg) は化合物 139a の代わりに化合物 139b を使用した以外は化合物 140a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 558.2 (M+H)⁺。

30

【0967】

化合物 140c

化合物 140c (536 mg) は化合物 139a の代わりに化合物 139c を使用した以外は化合物 140a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 558.3 (M+H)⁺。

【0968】

化合物 9

化合物 9 は WO 2008 / 010921 A2 に記載されている操作法に従って合成した。

【0969】

40

実施例 DM (a)

ジクロロメタン (6 mL) 中の化合物 140a (520 mg、0.75 ミリモル) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.52 mL、3.0 ミリモル) の攪拌溶液に、CDI (122 mg、0.75 ミリモル) を添加した。混合物を 12 時間攪拌した。この混合物にジクロロメタン (2 mL) 中の化合物 9 (128 mg、0.75 ミリモル) の溶液を添加し、混合物を更に 5 時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物を EtOAc で希釈した。有機層を水で 2 回、そして食塩水で 1 回洗浄し、そして Na₂SO₄ 上に乾燥した。濃縮及び HPLC による精製により、実施例 DM (a) (270 mg) を得た。m/z : 754.3 (M+H)⁺。

【0970】

50

【数 9 7】

¹H

NMR (CD₃OD) δ 8.97 (s, 1H); 8.41 (m, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.70 (m, 2H); 7.30-7.00 (m, 11H); 6.99 (s, 1H); 5.21 (s, 2H); 4.56 (m, 1H); 4.48 (s, 2H); 4.02 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 3.15-2.90 (m, 2H); 2.93 (s, 3H); 2.68 (m, 4H); 1.60-1.30 (m, 10H).

実施例 D M (b)

実施例 D M (b) (3 6 m g) は化合物 1 4 0 a の代わりに化合物 1 4 0 b を使用した以外は実施例 D M (a) を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 7 5 4 . 3 (M + H) ⁺。 10

【 0 9 7 1 】

【数 9 8】

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.97 (s, 1H); 8.38 (m, 2H); 7.83 (s, 1H); 7.68 (m, 1H); 7.33 (m, 1H); 7.30-7.00 (m, 10H); 6.96 (s, 1H); 5.21 (s, 2H); 4.45 (m, 3H); 4.01 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 3.15-2.90 (m, 2H); 2.90 (s, 3H); 2.68 (m, 4H); 1.60-1.30 (m, 10H).

実施例 D M (c)

実施例 D M (c) (2 8 3 m g) は化合物 1 4 0 a の代わりに化合物 1 4 0 c を使用した以外は実施例 D M (a) を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 7 5 4 . 3 (M + H) ⁺。 20

【 0 9 7 2 】

【数 9 9】

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.97 (s, 1H); 8.39 (d, 2H,

【 0 9 7 3 】

【数 1 0 0】

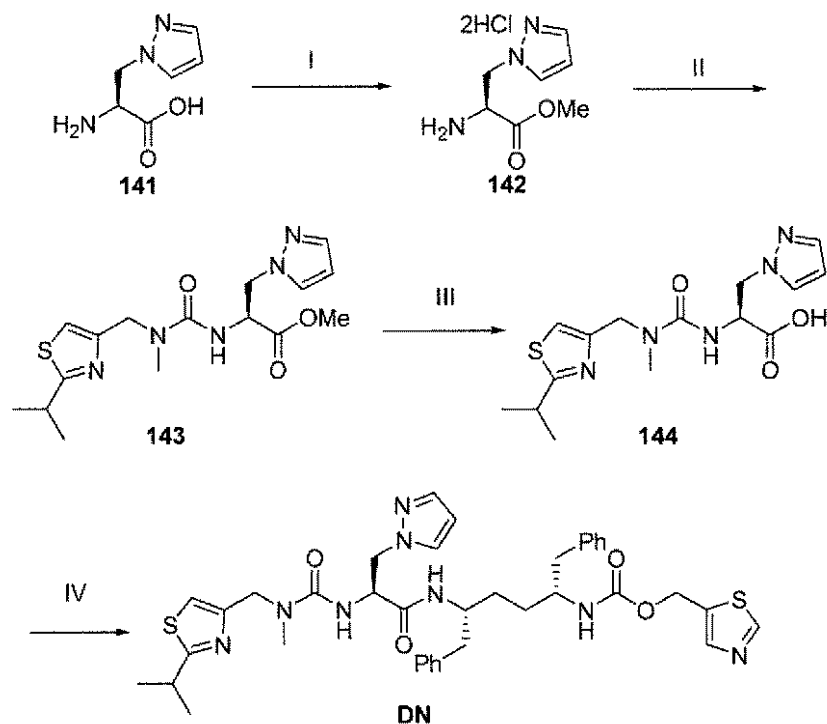
J=6 Hz); 7.82 (s, 1H); 7.27 (d, 2H, J=6 Hz); 7.30-7.00 (m, 10H); 6.94 (s, 1H); 5.21 (s, 2H); 4.53 (m, 1H); 4.45 (s, 2H); 4.03 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 3.32 (m, 1H); 3.10-2.90 (m, 2H); 2.90 (s, 3H); 2.72 (m, 4H); 1.60-1.30 (m, 10H). 30

実施例 D N の製造

スキーム 9 3

【 0 9 7 4 】

【化 1 7 2】



10

20

I. $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$; II. a. $\text{CDI}/\text{Pr}_2\text{NEt}$; b. 化合物9; III. a. $\text{NaOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; b. HCl ;
IV. 化合物8/EDC/HOBt;

化合物 1 4 1

化合物 1 4 1 は T C I から入手した。

【0 9 7 5】

化合物 1 4 2

0℃のメタノール(20 mL)中の化合物 1 4 1 (1.0 g、6.4 ミリモル)の溶液にチオニルクロリド(1.0 mL、14.2 ミリモル)を滴下した。混合物を30分間0℃で攪拌し、そして3時間還流させた。濃縮により白色固体として化合物 1 4 2 を得た。

30

【0 9 7 6】

化合物 1 4 3

化合物 1 4 3 (1.68 g)は化合物 1 4 0 a の代わりに化合物 1 4 2 を使用した以外は実施例 DM (a) を製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z : 366.0 ($M+H$)⁺。

【0 9 7 7】

化合物 1 4 4

0℃の $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (20 mL / 20 mL) 中の化合物 1 4 3 (1.68 g、4.8 ミリモル)の溶液に水酸化ナトリウム(229 mg、5.74 ミリモル)を添加した。混合物を1時間攪拌し、そして溶媒を減圧下に除去した。ジオキサン中の塩酸(1.5 mL、4 N、6 ミリモル)を添加し、混合物を蒸発させ、そして高真空下に乾燥した。化合物 1 4 4 は白色固体として得られた(1.8 g)。

40

【0 9 7 8】

実施例 DN

実施例 DN (260 mg)は化合物 1 3 8 a の代わりに化合物 1 4 4 を使用した以外は化合物 1 3 9 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z : 743.2 ($M+H$)⁺。

【0 9 7 9】

【数 1 0 1】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.78 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.44 (1 H, s), 7.39 (1 H, s), 7.3-7.0 (10 H, m), 6.95 (2 H, m), 6.7 (1 H, br), 6.2 (1 H, m), 5.3 (1 H, m), 5.2 (2 H, m), 4.5-4.2 (5 H, m), 4.1 (1 H, m), 3.70 (1 H, m), 3.22 (1 H, m), 2.96 (3 H, s), 2.8-2.5 (4 H, m), 1.5-1.2 (10 H, m).

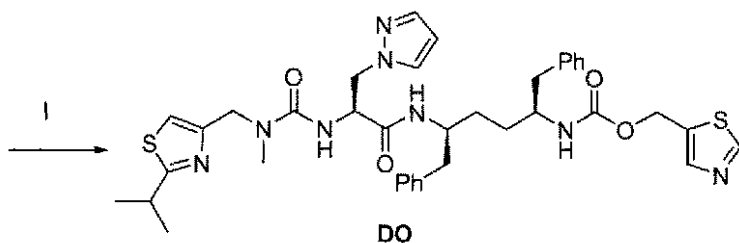
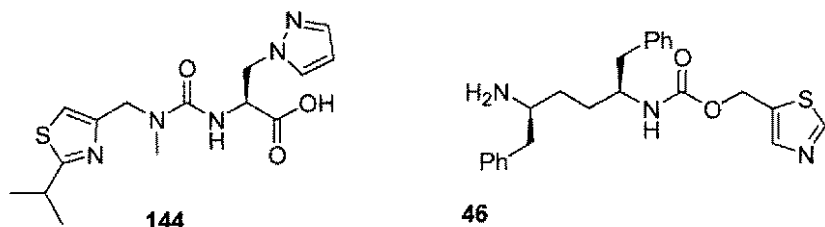
実施例 D O の製造

スキーム 9 4

【 0 9 8 0 】

10

【化 1 7 3】



20

I. EDC/HOBt;

化合物 4 6

化合物 4 6 は WO 2 0 0 8 / 0 1 0 9 2 1 A 2 に記載されている操作法に従って合成した。

30

【 0 9 8 1 】

実施例 D O

実施例 D O (215 mg) は化合物 8 及び 138 a の代わりに化合物 144 及び 46 を使用した以外は化合物 139 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 743.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【 0 9 8 2 】

【数 1 0 2】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H);

7.82 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.30-7.00 (m, 13H); 6.19 (s, 1H); 5.20 (s, 2H); 4.60-4.40 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 4.09 (m, 1H); 3.25 (m, 1H); 2.93 (s, 3H); 2.90-2.50 (m, 5H); 1.70-1.20 (m, 10H).

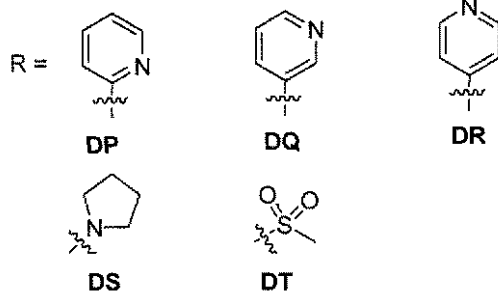
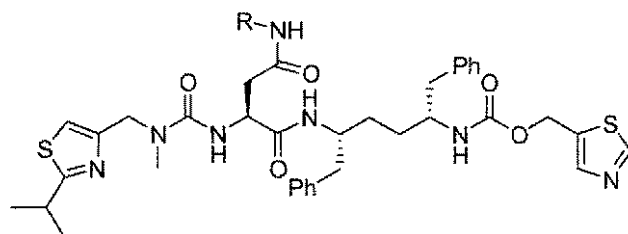
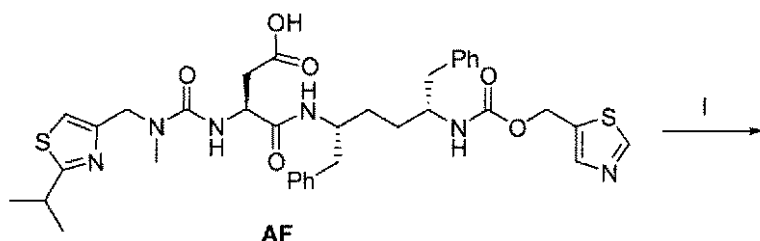
40

実施例 D P ~ D T の製造

スキーム 9 5

【 0 9 8 3 】

【化 1 7 4】

I. RNH₂/EDC/HOBt;

実施例 A F

実施例 A FはWO 2 0 0 8 / 0 1 0 9 2 1 A 2に記載されている、そしてスキーム 2 7において上記した操作法に従って合成した。

【0 9 8 4】

実施例 D P

実施例 D P (2 3 m g) は化合物 8 及び 1 3 8 a の代わりに実施例 A F 及び 2 - アミノピリジンを使用した以外は化合物 1 3 9 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m / z : 7 9 7 . 2 (M + H) ⁺。

【0 9 8 5】

【数 1 0 3】

¹H NMR (DMSO-d₆)

δ 10.45 (1H, s), 9.06 (1 H, s), 8.31 (1 H, m), 8.04 (1 H, m), 7.85 (1 H, m), 7.75 (1 H, m), 7.55 (1 H, m); 7.2-7.0 (13 H, m), 6.54 (1 H, m), 5.12 (2 H, s), 4.52 (1 H, m), 4.43 (2 H, s), 3.93 (1 H, m), 3.58 (1 H, m), 3.17 (1 H, m), 2.85 (3 H, s), 2.8-2.4 (6 H, m), 1.36 (4 H, m), 1.25 (6 H, m).

実施例 D Q

実施例 D Q (3 2 m g) は化合物 8 及び 1 3 8 a の代わりに実施例 A F 及び 3 - アミノピリジンを使用した以外は化合物 1 3 9 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m / z : 7 9 7 . 2 (M + H) ⁺。

【0 9 8 6】

【数 1 0 4】

¹H NMR (DMSO-d₆)

δ 10.39 (1H, s), 9.06 (1 H, s), 8.88 (1 H, s), 8.36 (1 H, m), 8.18 (1 H, m), 7.85 (1 H, s),
7.54 (2 H, m), 7.2-7.0 (12 H, m), 6.60 (1 H, m), 5.14 (2 H, s), 4.55 (1 H, m), 4.45 (2 H,
s), 4.0-3.5 (2 H, m), 3.19 (1 H, m), 2.86 (3 H, s), 2.8-2.4 (6 H, m), 1.37 (4 H, m), 1.26
(6 H, m).

実施例 D R

10

実施例 D R (30 mg) は化合物 8 及び 1 3 8 a の代わりに実施例 A F 及び 4-アミノ
ピリジンを使用した以外は化合物 1 3 9 a を製造するために使用した操作法に従って製造
した。m/z : 797. 3 (M+H)⁺。

【0 9 8 7】

【数 1 0 5】

¹H NMR (DMSO-d₆)

δ 11.24 (1 H, s), 9.05 (1 H, s), 8.61 (2 H, d, J = 6.3 Hz), 7.96 (2 H, d, J = 6.3 Hz), 7.84
(1 H, s), 7.58 (1 H, m), 7.2-7.0 (12 H, m), 6.65 (1 H, m), 5.14 (2 H, s), 4.6 (1 H, m),
4.46 (2 H, s), 3.9 (1 H, m), 3.4 (1 H, m), 3.20 (1 H, m), 2.87 (3 H, s), 2.7-2.4 (6 H, m),
1.37 (4 H, m), 1.25 (6 H, m).

20

実施例 D S

実施例 D S (50 mg) は化合物 8 及び 1 3 8 a の代わりに実施例 A F 及び 1-アミノ
ピロリジンを使用した以外は化合物 1 3 9 a を製造するために使用した操作法に従って製
造した。m/z : 789. 2 (M+H)⁺。

【0 9 8 8】

【数 1 0 6】

¹H NMR (DMSO-d₆)

30

δ 9.06 (1 H, s), 8.63 (1 H, s), 8.26 (1 H, s), 7.85 (1 H, s), 7.55 (1 H, m), 7.35 (1 H, m),
7.2-7.0 (10 H, m); 6.40 (1 H, m), 5.15 (2 H, s), 4.55-4.30 (3 H, m), 3.85 (1 H, m), 3.63
(1 H, m), 3.4-3.1 (5 H, m), 2.86 (3 H, s), 2.8-2.4 (6 H, m), 1.66 (4 H, m), 1.4-1.2 (10 H,
m).

実施例 D T

実施例 D T (50 mg) は化合物 8 及び 1 3 8 a の代わりに実施例 A F 及びメタンスル
ホンアミドを使用した以外は化合物 1 3 9 a を製造するために使用した操作法に従って製
造した。m/z : 798. 2 (M+H)⁺。

40

【0 9 8 9】

【数 1 0 7】

¹H NMR (DMSO-d₆)

δ 11.65 (1 H, s), 9.10 (1 H, s), 7.88 (1 H, s), 7.50 (1 H, m), 7.2-7.0 (12 H, m), 6.6 (1 H,
m), 5.15 (2 H, s), 4.5-4.4 (3 H, m), 4.0-3.4 (2 H, m), 3.20 (1 H, m), 3.15 (3 H, s), 2.85
(3 H, s), 2.7-2.4 (6 H, m), 1.4-1.2 (10 H, m).

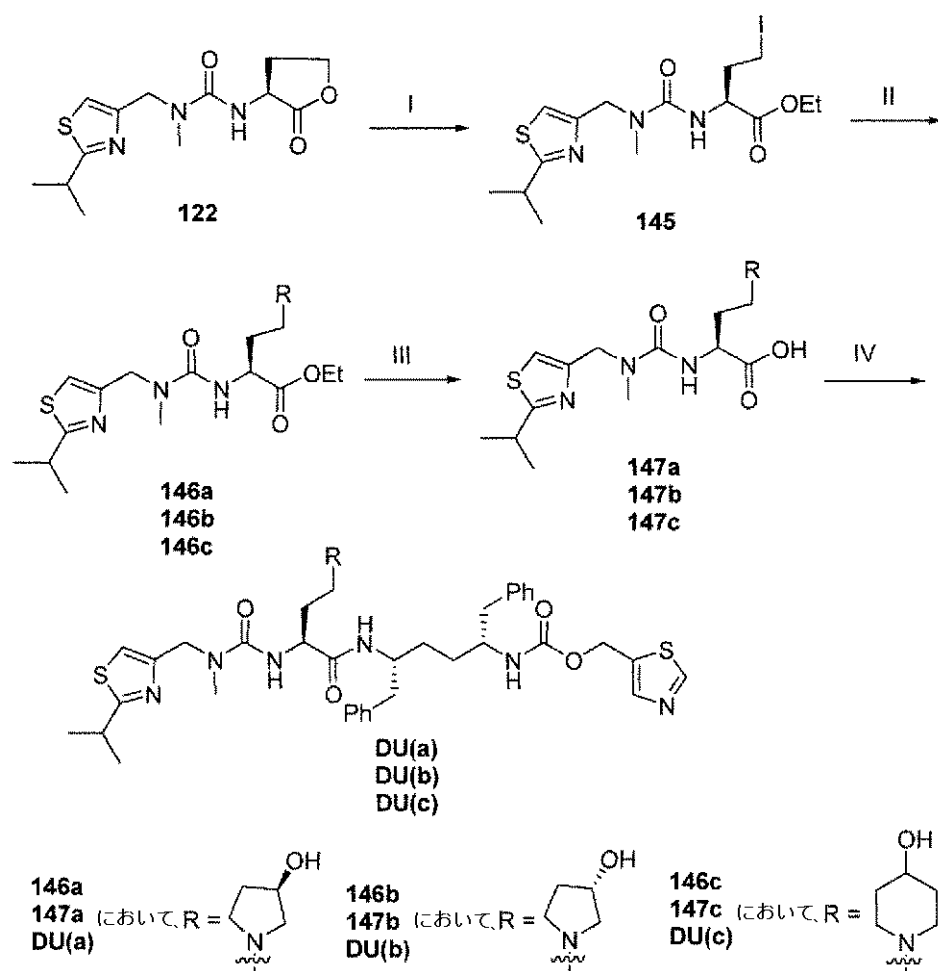
実施例 D U (a ~ c) の製造

スキーム 9 6

50

【0990】

【化175】



I. TMSI/EtOH/DCM; II. アミノアルコール/DCM; III. a. NaOH/THF/H₂O; b. HCl;
IV. 化合物8/EDC/HOBt/DIPEA/DMF

化合物 1 2 2

化合物 1 2 2 は WO 2 0 0 8 / 0 1 0 9 2 1 A 2 に記載されている、そしてスキーム 6 9 において上記した操作法に従って合成した。

【0991】

化合物 1 4 5

ジクロロメタン (5 mL) 中の化合物 1 2 2 (1.0 g、4 ミリモル) の溶液に、エチルアルコール (1.5 mL、25.6 ミリモル)、次いでヨードトリメチルシラン (2 mL、14.3 ミリモル) を添加した。混合物を 6 時間攪拌し、そして混合物は直接次の工程に使用した。m/z : 453.9 (M+H)⁺。

【0992】

化合物 1 4 6 a

ジクロロメタン (2 mL) 中の化合物 1 4 5 (1 ミリモル) の溶液にジクロロメタン (1 mL) 中の (R) - 3 - ヒドロキシピロリジン (435 mg、5 ミリモル) の溶液を添加した。混合物を 12 時間攪拌し、そして溶媒を減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0 ~ 20 % MeOH) による精製により化合物 1 4 6 a (230 mg) を得た。m/z : 413.1 (M+H)⁺。

【0993】

化合物 1 4 6 b

化合物 1 4 6 b (200 mg) は化合物 (R) - 3 - ヒドロキシピロリジンの代わりに化合物 (S) - 3 - ヒドロキシピロリジンを使用した以外は化合物 1 4 6 a を製造するた

10

20

30

40

50

めに使用した操作法に従って製造した。 $m/z : 413.1 (M+H)^+$ 。

【0994】

化合物146c

化合物146c (380mg) は化合物(R)-3-ヒドロキシピロリジンの代わりに化合物4-ヒドロキシピペリジンを使用した以外は化合物146aを製造するために使用した操作法に従って製造した。 $m/z : 427.1 (M+H)^+$ 。

【0995】

化合物147a

化合物147a (250mg) は化合物143の代わりに化合物146aを使用した以外は化合物144を製造するために使用した操作法に従って製造した。

10

【0996】

化合物147b

化合物147b (210mg) は化合物143の代わりに化合物146bを使用した以外は化合物144を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【0997】

化合物147c

化合物147c (400mg) は化合物143の代わりに化合物146cを使用した以外は化合物144を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【0998】

実施例DU (a)

20

実施例DU (a) (250mg) は化合物138aの代わりに化合物147aを使用した以外は化合物139aを製造するために使用した操作法に従って製造した。 $m/z : 776.3 (M+H)^+$ 。

【0999】

【数108】

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)}$ δ 8.97 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.25-7.05 (11 H, m), 5.19 (2 H, m), 4.54 (2 H, m), 4.25 (1 H, m), 4.2-4.1 (2 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.22 (1 H, m), 2.94 (3 H, s), 2.8-2.7 (6 H, m), 2.5-2.3 (4 H, m), 2.1-1.8 (2 H, m), 1.7-1.4 (6 H, m), 1.37 (6 H, m).

30

実施例DU (b)

実施例DU (b) (253mg) は化合物138aの代わりに化合物147bを使用した以外は化合物139aを製造するために使用した操作法に従って製造した。 $m/z : 776.3 (M+H)^+$ 。

【1000】

【数109】

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)}$ δ 8.97 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.22-7.05 (11 H, m), 5.18 (2 H, m), 4.5 (2 H, m), 4.25 (1 H, m), 4.2-4.1 (2 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.25 (1 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.8-2.6 (6 H, m), 2.6-2.3 (4 H, m), 2.1-1.8 (2 H, m), 1.8-1.4 (6 H, m), 1.37 (6 H, m).

40

実施例DU (c)

実施例DU (c) (450mg) は化合物138aの代わりに化合物147cを使用した以外は化合物139aを製造するために使用した操作法に従って製造した。 $m/z : 790.3 (M+H)^+$ 。

【1001】

【数 1 1 0】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.97 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.25-7.05 (11 H, m), 5.20 (2 H, m), 4.54 (2 H, m), 4.2-4.0 (2 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.58 (1 H, m), 3.25 (1 H, m), 2.97 (3 H, s), 2.8-2.6 (6 H, m), 2.25 (2 H, m), 2.08 (2 H, m), 1.9-1.6 (4 H, m), 1.6-1.4 (6 H, m), 1.38 (6 H, m).

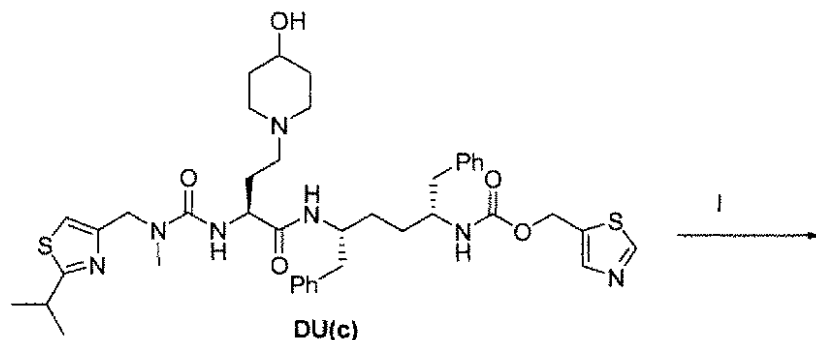
実施例 D V の製造

スキーム 9 7

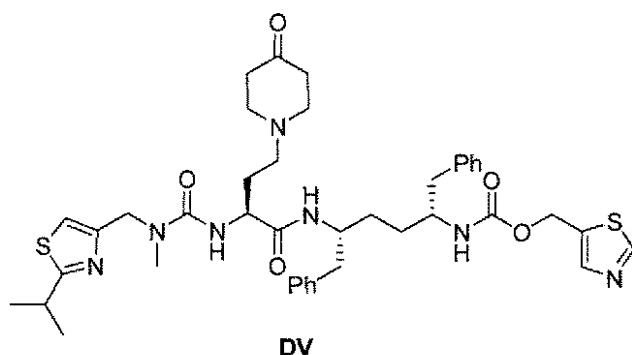
【 1 0 0 2 】

10

【化 1 7 6】



20



30

I. SO_3 -ピリジン/ Et_3N /DMSO

実施例 D V

DMSO (1 mL) 中の実施例 DU (c) (230 mg、0.29 ミリモル) 及びトリエチルアミン (0.14 mL) の混合物を 30 分間 25℃ で攪拌し、そして次に 5～10℃ に冷却した。イオウ 3 酸化物ピリジン複合体 (0.17 g) を上記反応混合物に添加し、そして混合物を 5～10℃ で 1 時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ込み、20 分間攪拌し、そして EtOAc で抽出した。有機層を水で 2 回、飽和 NaHCO_3 溶液で 2 回、水で 2 回、そして食塩水で 1 回洗浄し、そして Na_2SO_4 上に乾燥した。濃縮及びフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0～20% MeOH) による精製により、実施例 DV (67 mg) を得た。m/z : 788.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

40

【 1 0 0 3 】

【数 1 1 1】

 ^1H NMR

(CDCl_3) δ 8.78 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.3-7.1 (10 H, m), 6.90 (1 H, s), 6.5 (1 H, br),
5.35 (1 H, m), 5.22 (2 H, s), 4.4-4.0 (4 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 2.93 (3 H,
s), 2.8-2.5 (8 H, m), 2.4-2.2 (6 H, m), 2.0-1.4 (6 H, m), 1.32 (6 H, m).

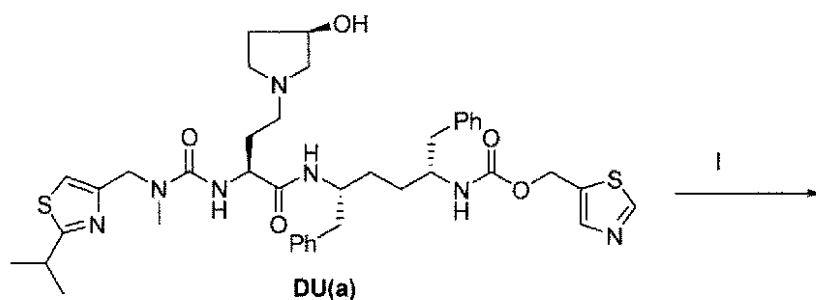
実施例 DW の製造

スキーム 9 8

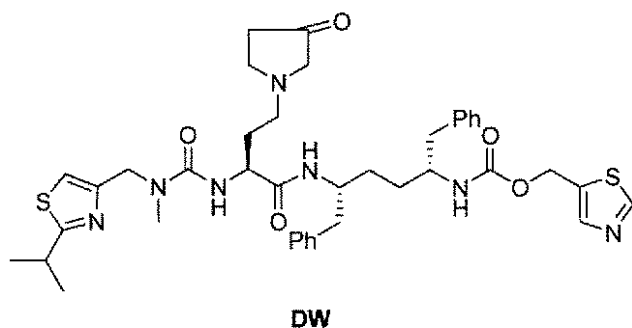
10

【1 0 0 4】

【化 1 7 7】



20



30

I. SO_3 -ピリジン/ Et_3N /DMSO

実施例 DW

実施例 DW (78 mg) は実施例 DU (c) の代わりに実施例 DU (a) を使用した以外は実施例 DV を製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z : 774.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【1 0 0 5】

【数 1 1 2】

 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.78 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 7.3-7.0

40

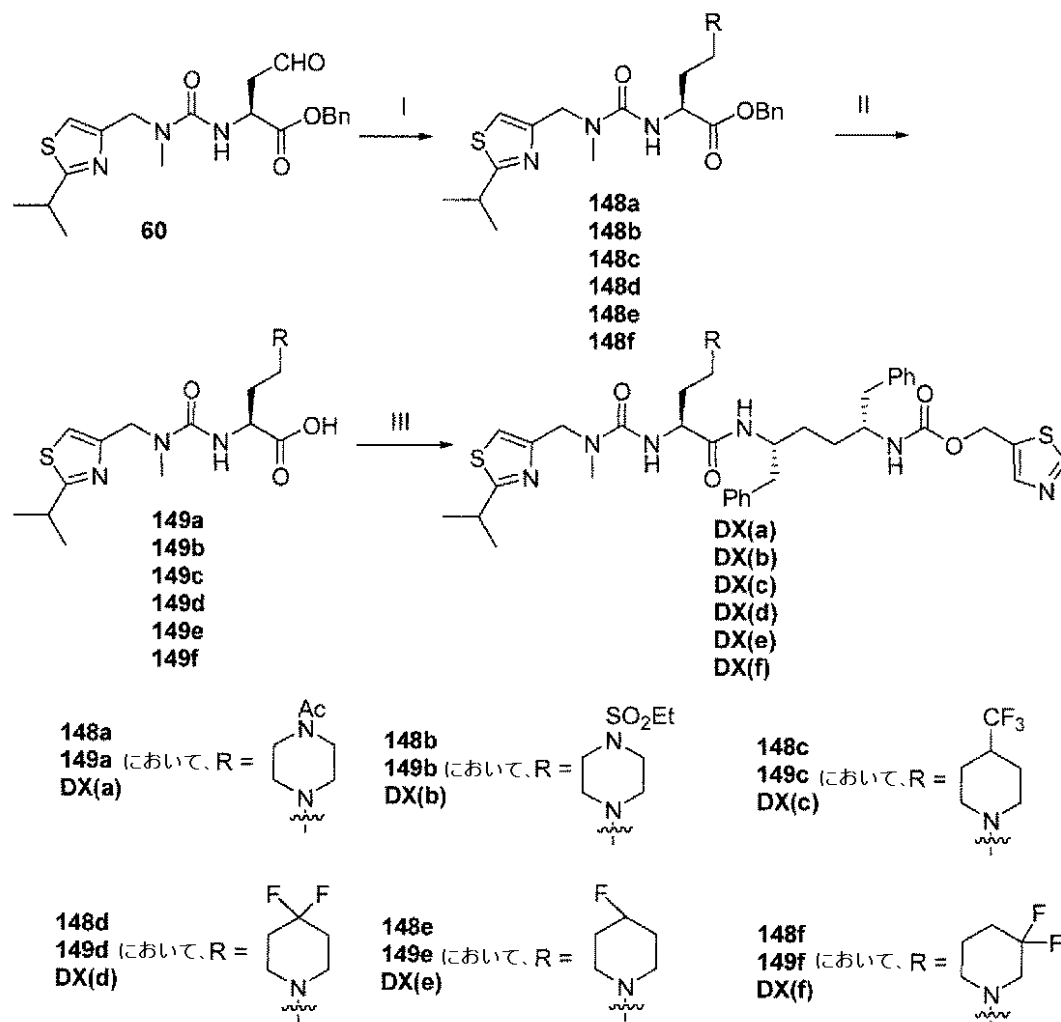
(10 H, m), 6.89 (1 H, s), 6.55 (1 H, br), 5.40 (1 H, m), 5.21 (2 H, s), 4.5-4.2 (3 H, m),
4.15 (1 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 3.1-2.9 (4 H, m), 2.9 (3 H, s), 2.8-2.5 (6 H,
m), 2.40 (2 H, m), 1.90 (2 H, m), 1.55 (2 H, m), 1.38 (8 H, m).

実施例 DX (a ~ f) の製造

スキーム 9 9

【1 0 0 6】

【化 1 7 8】



I. アミン/ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{AcOH}/\text{CH}_3\text{CN}$; II. a. $\text{NaOH}/\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$; b. HCl ;
III. 化合物 8/ $\text{EDC}/\text{HOBt}/\text{DIPEA}$

化合物 6 0

化合物 6 0 は WO 2 0 0 8 / 0 1 0 9 2 1 A 2 に記載されている、そしてスキーム 2 3 において上記した操作法に従って合成した。

【1 0 0 7】

化合物 1 4 8 a

CH_3CN (8 mL) 中の化合物 6 0 (800 mg、2 ミリモル) の溶液に CH_3CN (1 mL) 中の 1-アセチルピペラジン (512 mg、4 ミリモル) の溶液、次いで HOAc (240 μl 、4 ミリモル) 及び $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.33 g、6 ミリモル) を添加した。混合物を 12 時間攪拌し、そして EtOAc で希釈した。有機層を飽和 Na_2CO_3 溶液、水、及び食塩水で洗浄し、そして Na_2SO_4 上に乾燥した。濃縮及びフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0~12% $i\text{PrOH}$) で精製することにより化合物 1 4 8 a (250 mg) を得た。m/z : 516.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【1 0 0 8】

化合物 1 4 8 b

化合物 1 4 8 b (530 mg) は 1-アセチルピペラジンの代わりに 1-エチルスルホニルピペラジンを使用した以外は化合物 1 4 8 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 566.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【1 0 0 9】

化合物 1 4 8 c

10

20

30

40

50

化合物 148c (384 mg) は 1-アセチルピペラジンの代わりに 4-トリフルオロメチルピペリジンを使用した以外は化合物 148a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 541. 2 (M+H)⁺。

【1010】

化合物 148d

化合物 148d (342 mg) は 1-アセチルピペラジンの代わりに 4, 4-ジフルオロピペリジンを使用した以外は化合物 148a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 509. 1 (M+H)⁺。

【1011】

化合物 148e

化合物 148e (320 mg) は 1-アセチルピペラジンの代わりに 4-フルオロピペリジンを使用した以外は化合物 148a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 491. 1 (M+H)⁺。

【1012】

化合物 148f

化合物 148f (389 mg) は 1-アセチルピペラジンの代わりに 3, 3-ジフルオロピペリジンを使用した以外は化合物 148a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 509. 1 (M+H)⁺。

【1013】

化合物 149a

エチルアルコール (3 mL) 中の化合物 148a (250 mg、0. 48 ミリモル) の溶液に 1. 0 N の水酸化ナトリウム溶液 (0. 53 mL、0. 53 ミリモル) を添加した。混合物を 1 時間攪拌し、そして溶媒を減圧下に除去した。ジオキサン中 4. 0 N 塩酸 (0. 13 mL、0. 52 ミリモル) を添加し、そして混合物を蒸発させた。DMF (2 x 100 mL) と共に同時蒸発させることにより得られた化合物 149a は更に精製することなく次の工程で使用した。

【1014】

実施例 149b

化合物 149b は化合物 148a の代わりに化合物 148b を使用した以外は化合物 149a を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【1015】

実施例 149c

化合物 149c は化合物 148a の代わりに化合物 148c を使用した以外は化合物 149a を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【1016】

実施例 149d

化合物 149d は化合物 148a の代わりに化合物 148d を使用した以外は化合物 149a を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【1017】

実施例 149e

化合物 149e は化合物 148a の代わりに化合物 148e を使用した以外は化合物 149a を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【1018】

実施例 149f

化合物 149f は化合物 148a の代わりに化合物 148f を使用した以外は化合物 149a を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【1019】

実施例 DX (a)

実施例 DX (a) (90 mg) は化合物 138a の代わりに化合物 149a を使用した以外は化合物 139a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 81

10

20

30

40

50

7. 3 (M+H)⁺。

【1 0 2 0】

【数 1 1 3】

¹H NMR (CDCl₃) • 8.78 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.3-7.0 (10 H, m), 6.90 (1 H, s), 6.40 (1 H, m), 5.40 (1 H, m), 5.22 (2 H, s), 4.6-4.3 (2 H, m), 4.3-4.1 (2 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.5-3.2 (5 H, m), 2.92 (3 H, s), 2.9-2.6 (4 H, m), 2.4-2.2 (6 H, m), 2.07 (3 H, s), 1.9 (2 H, m), 1.6-1.3 (10 H, m).

実施例 D X (b)

10

実施例 D X (b) (150 mg) は化合物 138 a の代わりに化合物 149 b を使用した以外は化合物 139 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 867. 3 (M+H)⁺。

【1 0 2 1】

【数 1 1 4】

¹H NMR (CDCl₃) • 8.78 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.3-7.0 (10 H, m), 6.92 (1 H, s), 6.4 (1 H, br), 5.35 (1 H, br), 5.2 (2 H, s), 4.6-4.0 (4 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.3-3.1 (5 H, m), 2.92 (5 H, m), 2.8-2.6 (4 H, m), 2.5-2.2 (6 H, m), 1.90 (2 H, m), 1.6-1.3 (13 H, m).

20

実施例 D X (c)

実施例 D X (c) (427 mg) は化合物 138 a の代わりに化合物 149 c を使用した以外は化合物 139 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 842. 2 (M+H)⁺。

【1 0 2 2】

【数 1 1 5】

¹H NMR (CDCl₃) • 8.77 (1 H, s), 7.80 (1 H, s), 7.3-7.0 (10 H, m), 6.88 (1 H, s), 6.40 (1 H, br), 5.50 (1 H, br), 5.20 (2 H, m), 4.7-4.3 (2 H, m), 4.18 (2 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 3.05-2.8 (4 H, m), 2.8-2.6 (4 H, m), 2.25 (2 H, m), 2.0-1.65 (6 H, m), 1.6-1.2 (14 H, m).

30

実施例 D X (d)

実施例 D X (d) (390 mg) は化合物 138 a の代わりに化合物 149 d を使用した以外は化合物 139 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 810. 2 (M+H)⁺。

【1 0 2 3】

【数 1 1 6】

¹H NMR (CDCl₃) • 8.78 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.4-7.0 (10 H, m), 6.89 (1 H, s), 6.40 (1 H, br), 5.40 (1 H, br), 5.22 (2 H, m), 4.6-4.3 (2 H, m), 4.22 (2 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.24 (1 H, m), 3.0-2.6 (7 H, m), 2.5-2.2 (6 H, m), 2.0-1.7 (6 H, m), 1.6-1.2 (10 H, m).

40

実施例 D X (e)

実施例 D X (e) (160 mg) は化合物 138 a の代わりに化合物 149 e を使用した以外は化合物 139 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 792. 3 (M+H)⁺。

【1 0 2 4】

50

【数 1 1 7】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) • 8.77 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.3-7.0 (10 H, m), 6.87 (1 H, s), 6.45 (1 H, br), 5.55 (1 H, br), 5.20 (2 H, m), 4.9-4.3 (3 H, m), 4.3-4.1 (2 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.25 (1 H, m), 3.1-2.8 (5 H, m), 2.8-2.6 (4 H, m), 2.6-2.1 (6 H, m), 2.0-1.4 (8 H, m), 1.37 (6 H, m).

実施例 D X (f)

実施例 D X (f) (4 8 0 m g) は化合物 1 3 8 a の代わりに化合物 1 4 9 f を使用した以外は化合物 1 3 9 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 8 1 0 . 2 (M + H) $^{+}$ 。

10

【 1 0 2 5 】

【数 1 1 8】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) • 8.77 (1 H, s), 7.80 (1 H, s), 7.3-7.0 (10 H, m), 6.93 (1 H, br), 6.84 (1 H, s), 6.40 (1 H, br), 5.50 (1 H, br), 5.20 (2 H, m), 4.5-4.3 (2 H, m), 4.3-4.1 (2 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.24 (1 H, m), 3.05-2.8 (5 H, m), 2.8-2.6 (4 H, m), 2.5-2.2 (6 H, m), 2.0-1.75 (4 H, m), 1.7-1.37 (10 H, m).

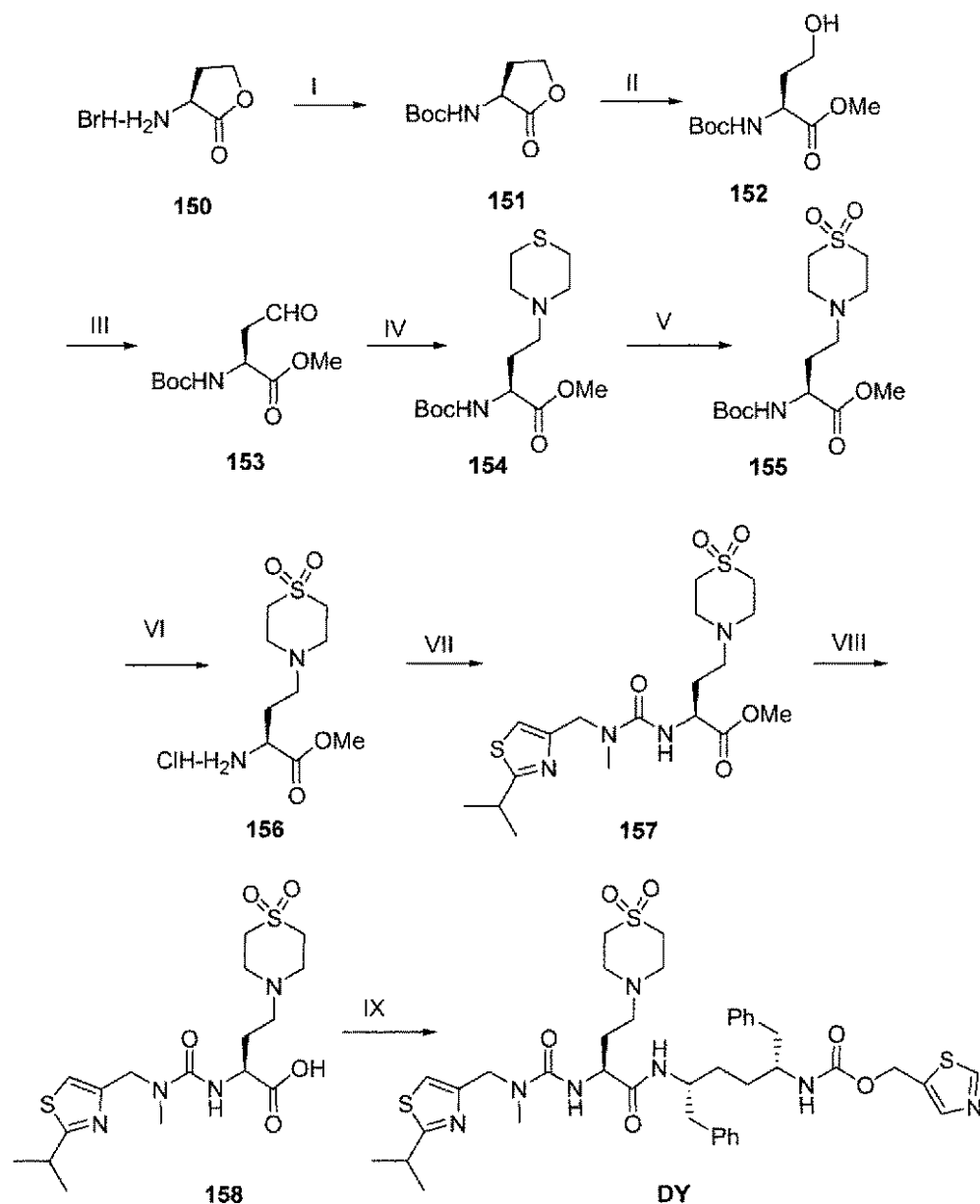
20

実施例 D Y の製造

スキーム 1 0 0

【 1 0 2 6 】

【化 1 7 9】



1. $\text{Boc}_2\text{O}/\text{THF}$; II. NaOMe/MeOH ; III. SO_3 -ピリジン/ $\text{DMSO}/\text{Et}_3\text{N}$;
 IV. チオモルホリン/ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{HOAc}$; V. 4-メチルモルホリン *N*-オキシド/ OsO_4 ;
 VI. HCl ; VII. a. CDI ; b. 化合物 **9**; VIII. a. NaOH ; b. HCl ;
 IX. EDC/HOBt /化合物 **8**

化合物 **150**

化合物 **150** は **Aldrich** から入手した。

【1027】

化合物 **151**

THF (400 mL) 中の化合物 **150** (25 g、137 ミリモル) の懸濁液にトリエチルアミン (21 mL、151 ミリモル)、次いで Boc_2O (31.5 g、144 ミリモル) を添加した。混合物を 48 時間攪拌し、溶媒を除去した。残留物を EtOAc で希釈し、飽和炭酸ナトリウム溶液で 2 回、水で 1 回、そして食塩水で 1 回洗浄し、そして Na_2SO_4 上に乾燥した。濃縮して化合物 **151** (25 g) を得た。

【1028】

化合物 **152**

0 °C の MeOH (20 mL) 中の化合物 **151** (2.0 g、10 ミリモル) の溶液にメ

タノール（0.46 mL、2ミリモル）中4.4 Nのナトリウムメトキシド溶液を添加した。混合物を45分間攪拌し、そして飽和NH₄Cl溶液でクエンチングした。溶媒を蒸発させ、そして残留物をEtOAcで希釈した。有機層を飽和NH₄Cl溶液、水、及び食塩水で洗浄し、そしてNa₂SO₄上に乾燥した。濃縮により化合物152（2.6 g）を得た。

【1029】

化合物153

化合物153（1.9 g）は実施例DU（c）の代わりに化合物152を使用した以外は実施例DVを製造するために使用した操作法に従って製造した。

【1030】

化合物154

化合物154（1.65 g）は化合物60及び1-アセチルピペラジンの代わりに化合物153および4-チオモルホリンを使用した以外は化合物148aを製造するために使用した操作法に従って製造した。

【1031】

化合物155

アセトン／水（270 mL／70 mL）中の化合物154（1.55 g、4.86ミリモル）の溶液に4-メチルモルホリンN-オキシド（1.25 g、10ミリモル）、次いでOSO₄/tBuOH溶液（6.8 mL、2.5%）を添加した。混合物を12時間攪拌し、そして溶媒を減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中60～100% EtOAc）による精製により化合物155（1.44 g）を得た。

【1032】

化合物156

化合物156は化合物139aの代わりに化合物155を使用した以外は化合物140aを製造するために使用した操作法に従って製造した。

【1033】

化合物157

化合物157（660 mg）は化合物140aの代わりに化合物156を使用した以外は実施例DM（a）を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z：447.0（M+H）⁺。

【1034】

化合物158

化合物158は化合物143の代わりに化合物157を使用した以外は化合物144を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z：433.1（M+H）⁺。

【1035】

実施例DY

実施例DY（350 mg）は化合物138aの代わりに化合物158を使用した以外は化合物139aを製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z：824.2（M+H）⁺。

【1036】

【数119】

¹H NMR (CDCl₃) • 8.80 (1 H, s), 7.82 (1 H, s),

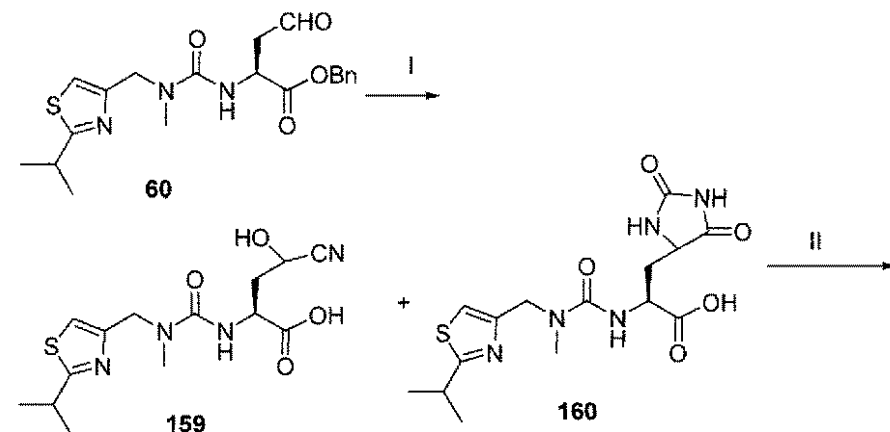
7.2-7.0 (10 H, m), 6.96 (1 H, s), 6.71 (1 H, br), 6.4 (1 H, br), 5.21 (2 H, m), 5.15 (1 H, br), 4.5-4.1 (4 H, m), 3.80 (1 H, m), 3.22 (1 H, m), 3.0-2.8 (11 H, m), 2.8-2.6 (4 H, m), 2.47 (2 H, m), 2.0-1.7 (2 H, m), 1.6-1.3 (10 H, m).

実施例DZ～EAの製造

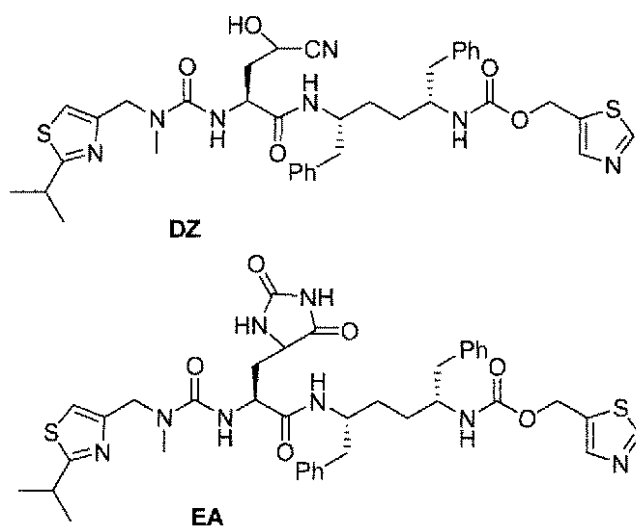
スキーム101

【1037】

【化 1 8 0】



10



20

I. NaCN/(NH₄)₂CO₃/EtOH/H₂O/90 °C; II. EDC/HOBt/化合物8

30

化合物 1 5 9 / 1 6 0

EtOH/H₂O (1.6 mL/1.6 mL) 中の化合物 60 (1.6 ミリモル) の溶液に炭酸アンモニウム (600 mg、6.4 ミリモル)、次いでシアン化ナトリウム (158 mg) を添加した。混合物を 16 時間 90 °C で加熱し、そして 25 °C に冷却した。pH 3~4 となるまで 1 N 塩酸を添加した。残留物を EtOAc で希釈し、そして水及び食塩水で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上に乾燥し、そして濃縮することにより得られた化合物 159 及び 160 を更に精製することなく次の工程に使用した。

【1 0 3 8】

実施例 D Z / E A

40

実施例 D Z (80 mg) 及び E A (60 mg) は化合物 1 3 8 a の代わりに化合物 1 5 9 および 1 6 0 を使用した以外は化合物 1 3 9 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。実施例 D Z : m/z : 732.3 (M+H)⁺。

【1 0 3 9】

【数 1 2 0】

 ^1H NMR

(CDCl_3) • 8.75 (1 H, m), 7.80 (1 H, m), 7.3-7.0 (10 H, m), 6.95 (1 H, m), 6.8 (1 H, br), 6.40 (1 H, br), 5.8 (1 H, br), 5.20 (2 H, m), 4.40 (2 H, m), 4.2-3.8 (3 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 2.95 (3 H, m), 2.8-2.3 (6 H, m), 1.6-1.3 (10 H, m).

実施例 E A : m/z : 755.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【1 0 4 0】

【数 1 2 1】

10

^1H NMR (CDCl_3) • 8.81 (1 H, s), 8.02 (1 H, br), 7.9 (1 H, s), 7.85 (1 H, br), 7.3-7.0 (11 H, m), 6.3 (1 H, br), 5.4-5.1 (3 H, m), 4.6-4.3 (2 H, m), 4.2-3.8 (2 H, m), 3.8-3.4 (1 H, m), 3.3 (1 H, m), 3.1-2.9 (3 H, m), 2.8-2.4 (4 H, m), 2.15 (2 H, m), 1.7-1.2 (10 H, m).

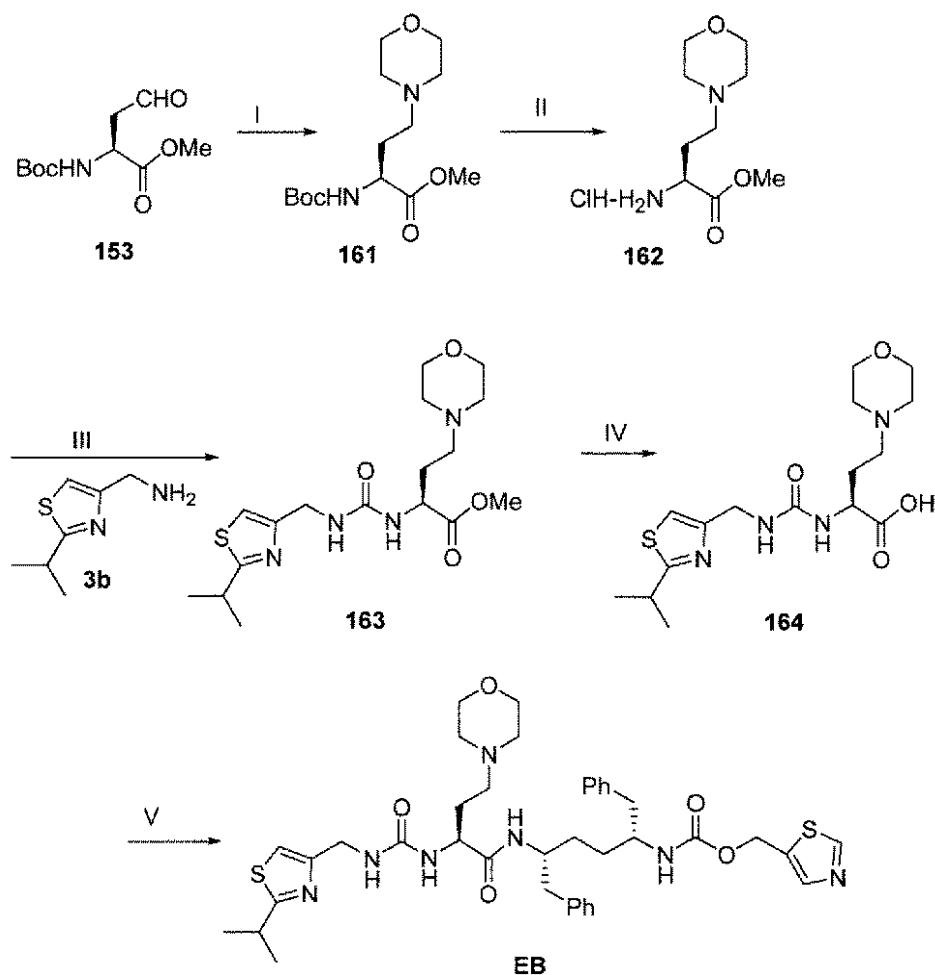
実施例 E B の製造

スキーム 1 0 2

【1 0 4 1】

【化 1 8 1】

20



30

40

I. モルホリン/ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{HOAc}$; II. HCl ; III. a. CDI ; b. 化合物 3b; IV. a. NaOH ; b. HCl ; V. EDC/HOBT /化合物 8

化合物 1 6 1

化合物 1 6 1 (11 g) は化合物 6 0 及び 1-アセチルピペラジンの代わりに化合物 1

50

53およびモルホリンを使用した以外は化合物148aを製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z : 303.0 ($M+H$)⁺。

【1042】

化合物162

化合物162 (10.4 g) は化合物139aの代わりに化合物161を使用した以外は化合物140aを製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z : 203.1 ($M+H$)⁺。

【1043】

実施例3b

化合物3bはWO2008/010921A2に記載されている、そしてスキーム10において上記した操作法に従って合成した。 10

【1044】

実施例163

化合物163 (540 mg) は化合物140a及び9の代わりに化合物162及び36を使用した以外は実施例DM(a)を製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z : 385.1 ($M+H$)⁺。

【1045】

実施例164

化合物164 (780 mg) は化合物143の代わりに化合物163を使用した以外は化合物144を製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z : 371.0 ($M+H$)⁺。 20

【1046】

実施例EB

実施例EB (210 mg) は化合物138aの代わりに化合物164を使用した以外は化合物139aを製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z : 762.2 ($M+H$)⁺。

【1047】

【数122】

¹H NMR (DMSO-d₆) • 9.06 (1 H, s), 7.85 (1

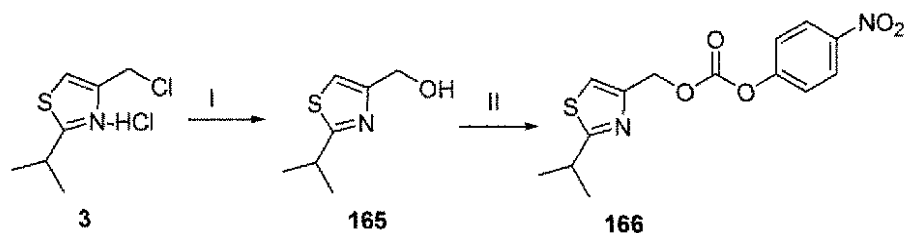
H, s), 7.7 (1 H, br), 7.2-7.0 (12 H, m), 6.55 (1 H, br), 6.20 (1 H, br), 5.18 (2 H, s), 4.23 (2 H, m), 4.15-3.8 (2 H, m), 3.65 (1 H, m), 3.55 (4 H, m), 3.2 (1 H, m), 2.7-2.4 (6 H, m), 2.3-2.0 (6 H, m), 1.5-1.2 (10 H, m). 30

化合物166の製造

スキーム103

【1048】

【化182】



I. NaOH/H₂O; II. ビス(4-ニトロフェニル)カーボネート/Et₃N

化合物3

化合物3はWO2008/010921A2に記載されている操作法に従って合成した。 50

【1049】

化合物165

水(10 mL)中の化合物3(2.65 g、12.5ミリモル)の懸濁液に、水酸化ナトリウム(1.5 g、38ミリモル)を添加した。混合物を12時間90℃で加熱し、そして25℃に冷却した。混合物をEtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、そしてNa₂SO₄上に乾燥した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中50% EtOAc)による精製により、化合物165(810 mg)を得た。

【1050】

化合物166

DCM(12 mL)中の化合物165(810 mg、5.2ミリモル)の溶液に、ビス(4-ニトロフェニル)カーボネート(1.73 g、5.7ミリモル)、次いでトリエチルアミン(1.1 mL、7.8ミリモル)を添加した。混合物を14時間攪拌し、そして溶媒を除去した。残留物をEtOAcで希釈し、2回飽和炭酸ナトリウムで、その後水、次いで食塩水で洗浄し、そしてNa₂SO₄上に乾燥した。濃縮及びフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中20% EtOAc)による精製により化合物166(1.4 g)を得た。

10

【1051】

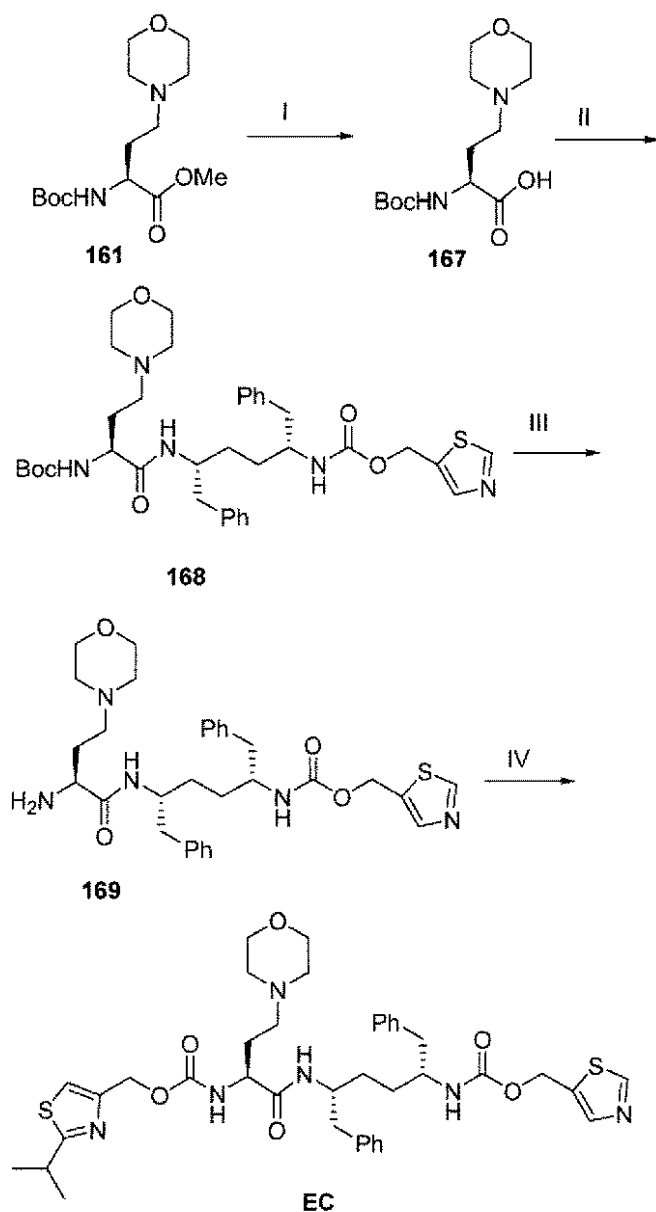
実施例ECの製造

スキーム104

【1052】

20

【化 1 8 3】



I. a. NaOH; b. HCl; V. EDC/HOBt/化合物8; III. a. HCl; b. NaOH;

IV. 化合物166/ Pr_2NEt

化合物 1 6 7

化合物 1 6 7 は化合物 1 4 3 の代わりに化合物 1 6 1 を使用した以外は化合物 1 4 4 を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【1 0 5 3】

化合物 1 6 8

化合物 1 6 8 (1.2 g) は化合物 1 3 8 a の代わりに化合物 1 6 7 を使用した以外は化合物 1 3 9 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z : 680.3 ($M+H$)⁺。

【1 0 5 4】

化合物 1 6 9

MeOH (10 mL) 中の化合物 1 6 8 (1.2 g、1.8 ミリモル) の溶液に 4 N の塩酸 (4.4 mL、17.6 ミリモル) を添加した。混合物を 6 時間攪拌し、そして溶媒を除去した。残留物を 2 N 水酸化ナトリウム溶液で塩基性化 (pH = 11) し、そして EtOAc で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、そして Na_2SO_4 上に乾燥した。濃縮により化合物 1 6 9 (1.0 g) を得た。

【1055】

実施例 E C

CH₃CN (2 mL) 中の化合物 169 (116 mg、0.2 ミリモル) の溶液に化合物 166 (71 mg、0.22 ミリモル)、次いでトリエチルアミン (71 μL、0.4 ミリモル) を添加した。混合物を 48 時間攪拌し、そして EtOAc で希釈した。有機層を飽和炭酸ナトリウム溶液、水、及び食塩水で洗浄し、そして Na₂SO₄ 上に乾燥した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中 0~15% iPrOH) による精製により化合物 1073 (130 mg) を得た。m/z : 763.3 (M+H)⁺。

【1056】

【数123】

10

¹H

NMR (CDCl₃) • 8.75 (1 H, s), 7.78 (1 H, s), 7.67 (1 H, br), 7.3-7.0 (11 H, m), 6.22 (1 H, m), 5.24 (2 H, s), 5.16 (2 H, s), 5.10 (1 H, br), 4.28-4.10 (2 H, m), 3.8 (1 H, m), 3.6 (4 H, m), 3.32 (1 H, m), 2.9-2.6 (4 H, m), 2.4-2.1 (6 H, m), 1.8 (2 H, m), 1.6 (2 H, m), 1.4 (8 H, m).

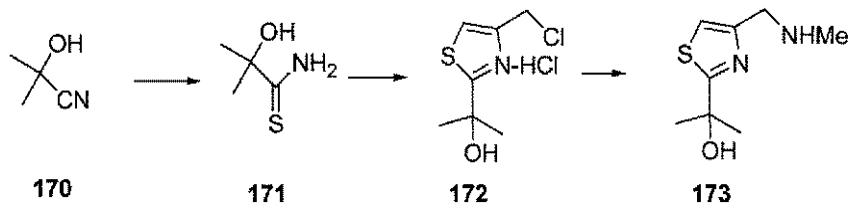
化合物 173 の製造

スキーム 105

20

【1057】

【化184】



化合物 170

化合物 170 は Aldrich から入手した。

30

【1058】

化合物 171

硫化水素ガスを 5 時間ピリジン (100 mL) 及びトリエチルアミン (4.4 mL) 中の化合物 170 (1.8 mL、20 ミリモル) の溶液に通した。溶液を 10 分間窒素でページし、そして溶媒を除去した。残留物をエチルアルコール 10 mL と共に 3 回同時蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中 10% iPrOH) で精製することにより化合物 171 (2.0 g) を得た。

【1059】

化合物 172

アセトン (30 mL) 中の化合物 171 (2 g、17 ミリモル) の溶液に 1,3-ジクロロアセトン (2.1 g、17 ミリモル)、次いで MgSO₄ (2.0 g、17 ミリモル) を添加した。混合物を 12 時間還流し、25°C に冷却させた。混合物を濾過した。濃縮し、化合物 172 を得た。m/z : 191.9 (M+H)⁺。

40

【1060】

化合物 173

水中 40% メチルアミンの溶液 (36 mL) に水 (10 mL) 中の化合物 172 (17 ミリモル) の溶液を添加した。混合物を 1 時間攪拌し、そして減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中 10% MeOH) による精製により化合物 173 を得た。m/z : 187.0 (M+H)⁺。

【1061】

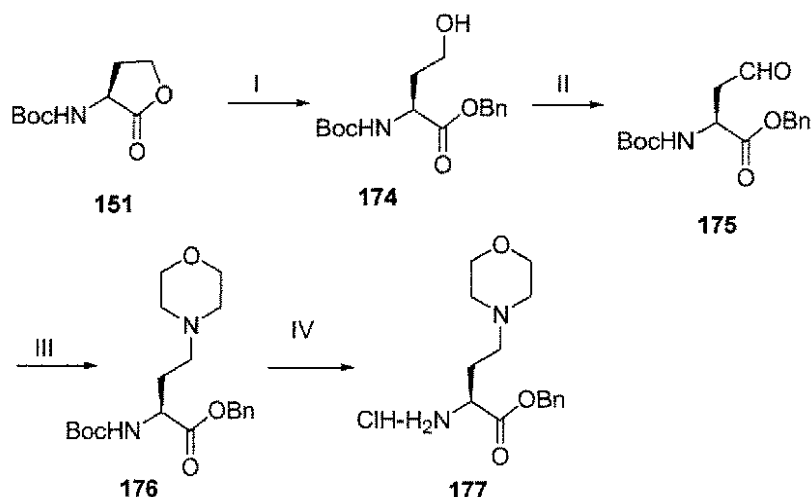
50

化合物 177 の製造

スキーム 106

【1062】

【化185】



I. a. NaOH/EtOH/H₂O; b. BnBr/DMF; II. SO₃-ピリジン;
III. モルホリン/NaBH(OAc)₃/HOAc; IV. HCl

化合物 174

エチルアルコール (160 mL) 中の化合物 151 (10.5 g、50 ミリモル) 溶液に水酸化ナトリウム溶液 (2.1 g、52.5 ミリモル、30 mL) を添加した。混合物を 1 時間攪拌し、そして溶媒を減圧下に除去した。残留物をエチルアルコール 200 mL と共に 3 回同時蒸発させた。白色固体を高真空下に 2 時間 60 °C で乾燥した。この固体に DMF (80 mL)、次いでベンジルブロミド (7.3 mL、61 ミリモル) を添加した。混合物を暗所で 12 時間攪拌し、そして EtOAc で希釈した。有機層を水で 5 回、次いで食塩水で 1 回洗浄し、そして次に Na₂SO₄ 上に乾燥した。濃縮により化合物 174 (15 g) を得た。

【1063】

化合物 175

化合物 175 は実施例 DU (c) の代わりに化合物 174 を使用した以外は実施例 DV を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【1064】

化合物 176

化合物 176 は化合物 60 及び 1-アセチルピペラジンの代わりに化合物 175 及びモルホリンを使用した以外は化合物 148a を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【1065】

化合物 177

化合物 177 (3.4 g) は化合物 139a の代わりに化合物 176 を使用した以外は実施例 140a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z: 279.1 (M+H)⁺。

【1066】

実施例 ED の製造

スキーム 107

【1067】

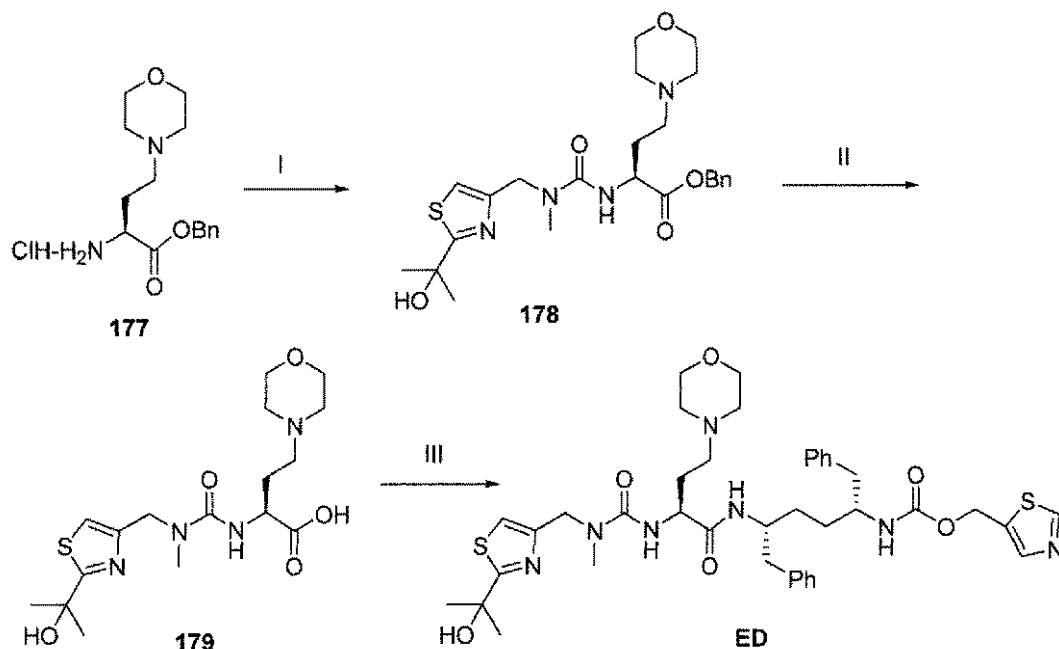
10

20

30

40

【化 1 8 6】



I. a. CDI/DIPEA; b. 化合物173; II. a. NaOH; b. HCl; III. 化合物8/EDC/HOBt

化合物 1 7 8

化合物 1 7 8 (300 mg) は化合物 1 4 0 a 及び 9 の代わりに化合物 1 7 3 及び 1 7 7 を使用した以外は実施例 DM (a) を製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z : 491.3 ($M+H$)⁺。

【1 0 6 8】

化合物 1 7 9

化合物 1 7 9 は化合物 1 4 8 a の代わりに化合物 1 7 8 を使用した以外は化合物 1 4 9 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【1 0 6 9】

実施例 ED

実施例 ED (370 mg) は化合物 1 3 8 a の代わりに化合物 1 7 9 を使用した以外は化合物 1 3 9 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z : 792.3 ($M+H$)⁺。

【1 0 7 0】

【数 1 2 4】

¹H NMR (CD₃OD) • 8.98 (1 H, s), 7.83 (1 H,

s), 7.20-7.08 (11 H, m), 5.20 (2 H, m), 4.55 (2 H, m), 4.3-4.0 (4 H, m), 3.75 (3 H, m),

【1 0 7 1】

【数 1 2 5】

3.4 (2 H, m), 3.2-3.0 (4 H, m), 2.99 (3 H, s), 2.70 (4 H, m), 2.1-1.8 (2 H, m), 1.7-1.4 (10

H, m).

実施例 EE の製造

スキーム 1 0 8

【1 0 7 2】

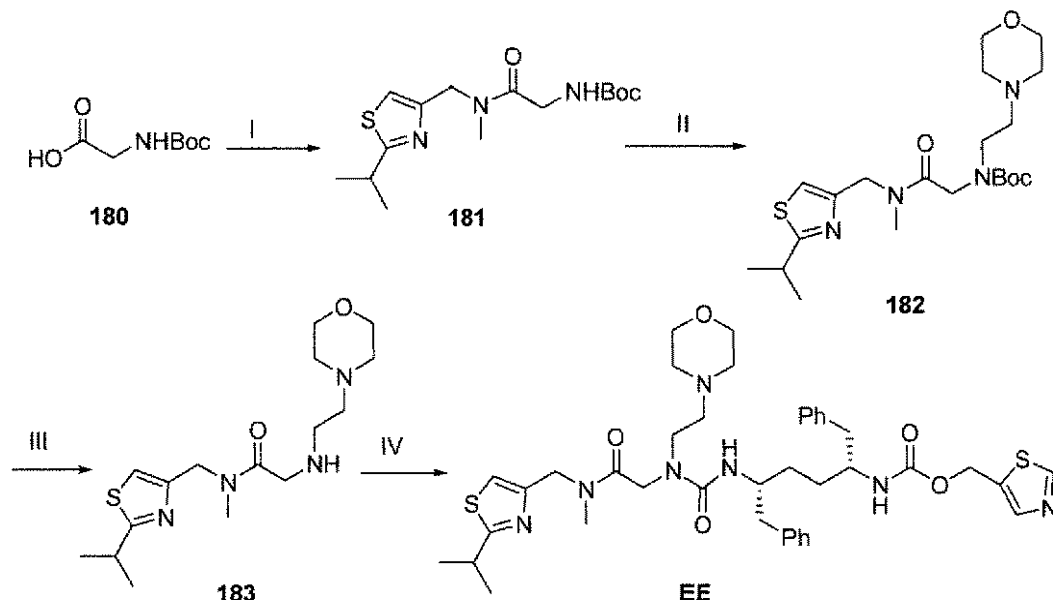
10

20

30

40

【化 1 8 7】



I. 化合物 9/EDC/HOBt; II. a. NaH/DMF; b. 2-モルホリンエチルブロミド;
 III. a. TFA/DCM; b. NaOH; IV. a. トリホスゲン/DIPEA; b. 化合物 8/DIPEA

化合物 1 8 0

化合物 1 8 0 は Aldrich から入手した。

【1 0 7 3】

化合物 1 8 1

化合物 1 8 1 (1.6 g) は化合物 8 及び 1 3 8 a の代わりに化合物 1 8 0 及び 9 を使用した以外は化合物 1 3 9 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 327.9 (M+H)⁺。

【1 0 7 4】

化合物 1 8 2

DMF (4 mL) 中の水素化ナトリウム (52 mg、60%、1.3 ミリモル) の懸濁液に DMF (1 mL) 中の化合物 1 8 1 (327 mg、1 ミリモル) の溶液を添加した。混合物を 90 分間攪拌し、そして DMF (1 mL) 中の 2-モルホリンエチルブロミド (212 mg、1.1 ミリモル) の溶液を滴下した。混合物を 12 時間攪拌し、そして水でクエンチングした。水層を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を水で 5 回、そして食塩水で 1 回洗浄し、そして Na₂SO₄ 上に乾燥した。乾燥した有機層を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中 0~10% MeOH) で精製することにより、化合物 1 8 2 (267 mg) を得た。m/z : 441.1 (M+H)⁺。

【1 0 7 5】

化合物 1 8 3

化合物 1 8 3 (175 mg) は化合物 1 6 8 の代わりに化合物 1 8 2 を使用した以外は化合物 1 6 9 を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 341.2 (M+H)⁺。

【1 0 7 6】

実施例 E E

0℃の DCM (1 mL) 中のトリホスゲン (56 mg、0.19 ミリモル) の溶液に DCM (1.8 mL) 中の化合物 8 (210 mg、0.51 ミリモル) 及び DIPEA (194 µl) の溶液を添加した。混合物を 30 分間攪拌し、そして DCM (1 mL) 中の化合物 1 8 3 (175 mg、0.51 ミリモル) 及び DIPEA (194 µl) の溶液を添加した。混合物を 25℃に加熱し、そして 12 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、飽和炭酸ナトリウムで 2 回、水で 1 回、そして食塩水で 1 回洗浄し、そして Na₂S

O₄上に乾燥した。乾燥した有機層を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM中15% iPrOH）で精製することにより、実施例EE（150mg）を得た。m/z：776.3（M+H）⁺。

【1077】

【数126】

¹H NMR

(CD₃OD) • 8.97 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 7.25-7.05 (11 H, m), 5.21 (2 H, s), 4.6 (2 H, m), 4.3-4.1 (2 H, m), 3.95 (1 H, m), 3.75 (1 H, s), 3.47 (4 H, m), 3.3 (5 H, m), 3.06/2.94 (3 H, s), 2.7 (4 H, m), 2.30 (4 H, m), 1.6-1.2 (10 H, m).

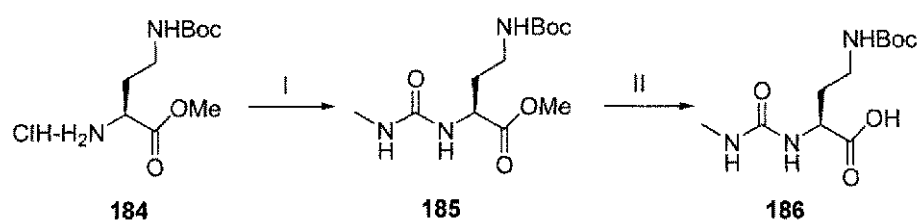
10

実施例EF～EHの製造

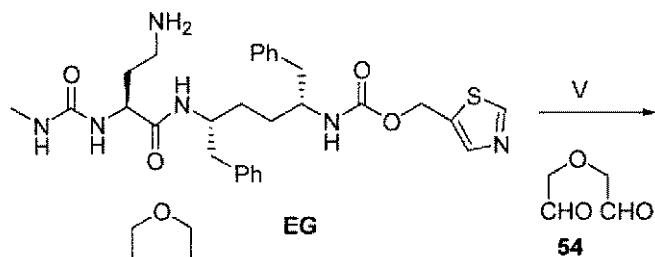
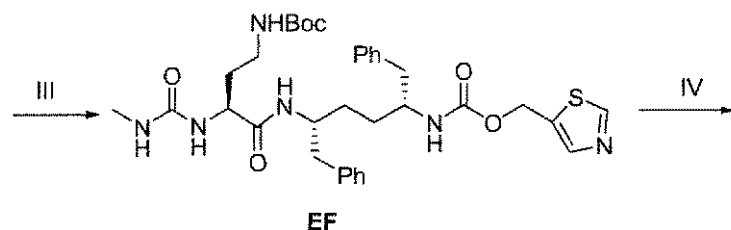
スキーム109

【1078】

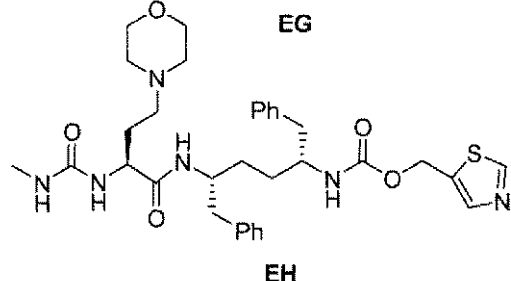
【化188】



20



30



40

1. a. CDI/DIPEA; b. MeNH₂; II. a. NaOH/THF/H₂O; b. HCl;
III. 化合物8/EDC/HOBt/DIPEA; IV. a. TFA/DCM; b. NaOH;
V. NaBH(OAc)₃/HOAc

化合物184

化合物184はAldrichから入手した。

【1079】

化合物185

化合物185（291mg）は化合物140a及び9の代わりに化合物184及びメチルアミンを使用した以外は実施例DM（a）を製造するために使用した操作法に従って製

50

造した。 m/z : 289.9 ($M+H$)⁺。

【1080】

化合物186

化合物186は化合物143の代わりに化合物185を使用した以外は化合物144を製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z : 275.9 ($M+H$)⁺。

【1081】

実施例EF

実施例EF (102 mg) は化合物138aの代わりに化合物186を使用した以外は化合物139aを製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z : 667.1 ($M+H$)⁺。

10

【1082】

実施例EG

実施例EG (144 mg) は化合物168の代わりに実施例EFを使用した以外は化合物169を製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z : 567.2 ($M+H$)⁺。

【1083】

化合物54

化合物54はWO2008/010921A2に記載されている操作法に従って合成した。

【1084】

20

実施例EH

実施例EH (25 mg) は化合物60及び1-アセチルピペラジンの代わりに実施例EG及び化合物54を使用した以外は化合物148aを製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z : 637.3 ($M+H$)⁺。

【1085】

【数127】

¹H NMR

(CDCl₃) • 9.00 (br s, 1H); 7.94 (br s, 1H); 7.72 (br s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 5.49 (m, 1H); 5.25 (s, 2H); 4.47 (m, 1H); 4.30 (m, 1H); 4.02 (br s, 1H); 3.65 (m, 2H); 3.41 (m, 2H); 2.76 (m, 9H); 2.25-1.70 (m, 4H); 1.70-1.40 (m, 6H).

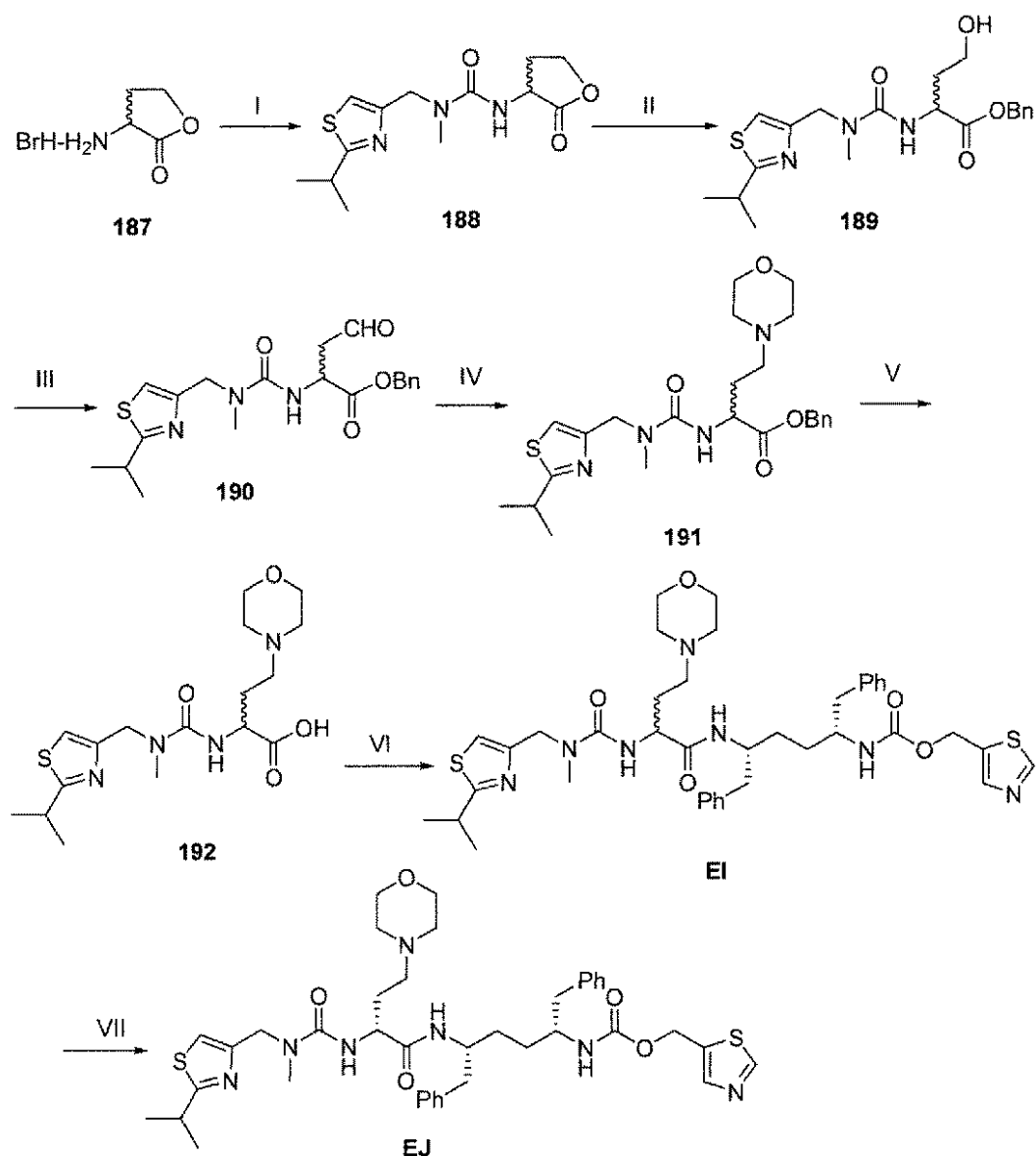
30

実施例EI～EJの製造

スキーム110

【1086】

【化 1 8 9】



I. a. CDI/DIPEA; b. 化合物9; II. a. NaOH/EtOH; b. BnBr/DMF; III. SO₃-ピリジン/Et₃N; IV.

モルホリン/NaBH(OAc)₃/AcOH/CH₃CN; V. a. NaOH/EtOH/H₂O; b. HCl; IV. 化合物8/EDC/HOBt/DIPEA;
VII. キラルカラム分離

化合物 1 8 7

化合物 1 8 7 は Aldrich から入手した。

【1 0 8 7】

化合物 1 8 8

化合物 1 8 8 (897 mg) は化合物 1 4 0 a の代わりに化合物 1 8 7 を使用した以外は実施例 DM (a) を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 298 . 0 (M+H)⁺。

【1 0 8 8】

化合物 1 8 9

化合物 1 8 9 (1. 24 g) は化合物 1 5 1 の代わりに化合物 1 8 8 を使用した以外は化合物 1 7 4 を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 406 . 1 (M+H)⁺。

【1 0 8 9】

化合物 1 9 0

化合物 1 9 0 (712 mg) は実施例 DU (c) の代わりに化合物 1 8 9 を使用した以

10

20

30

40

50

外は実施例 D V を製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z : 40. 4.
0 (M+H)⁺。

【1090】

化合物 191

化合物 191 (384 mg) は化合物 60 及び 1-アセチルピペラジンの代わりに化合物 190 及びモルホリンを使用した以外は化合物 148a を製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z : 475. 1 (M+H)⁺。

【1091】

化合物 192

化合物 192 (900 mg) は化合物 148a の代わりに化合物 191 を使用した以外は化合物 149a を製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z : 385. 0 (M+H)⁺。 10

【1092】

実施例 E I

実施例 E I (151 mg) は化合物 138a の代わりに化合物 192 を使用した以外は化合物 139a を製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z : 776. 2 (M+H)⁺。

【1093】

【数128】

¹H NMR (CD₃OD) • 8.97 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 7.3-7.1 (11 H, m), 5.2 (2 H, s), 4.5 (2 H, m), 4.18 (2 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.59 (4 H, m), 3.23 (1 H, m), 2.97 (3 H, s), 2.8-2.5 (4 H, m), 2.5-2.1 (6 H, m), 1.9-1.6 (2 H, m), 1.6-1.3 (10 H, m). 20

実施例 E J

実施例 E I を HPLC (Chiral Technologies Inc. 製のキラルセル OD-H カラム、ヘプタン/iPrOH = 70/30) で精製することにより実施例 E J を得た。 m/z : 776. 2 (M+H)⁺。

【1094】

【数129】

¹H NMR (CDCl₃) • 8.98 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.75 (m, 1H); 7.40-7.00 (m, 30

【1095】

【数130】

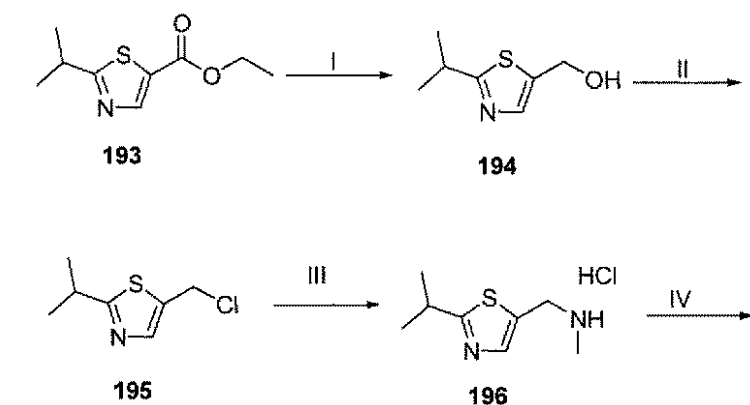
15H), 6.55 (br s, 1H); 5.92 (br s, 1H); 7.75 (d, 1H); 5.28, 5.19 (d_{AB}, J=14 Hz, 2H); 4.70-4.37 (m, 3H); 3.99 (m, 5H); 3.76 (br s, 1H); 3.65-3.30 (m, 3H); 2.97 (m, 5H); 2.90-2.60 (m, 7H); 2.28 (br s, 2H); 1.91 (br s, 2H); 1.6-1.3 (m, 12H). 40

実施例 E K の製造

スキーム 111

【1096】

【化 1 9 0】



I. LiAlH_4 , THF; II. PCl_5 , トルエン; III. MeOH中 MeNH_2 ;
IV.a. CDI/DIPEA; b. 化合物 169

化合物 1 9 3

化合物 1 9 3 は J. Med. Chem., 41 (4), 1998, 602-617 (全ての目的のために参照により全体が本明細書に組み込まれる) 記載の操作法に従って合成した。

【1 0 9 7】

化合物 1 9 4

化合物 1 9 3 (1.4 g、7 ミリモル) を無水 THF (7 mL) 中に溶解し、そして窒素下 0°C で攪拌しながら THF 中 1 M の LiAlH_4 溶液中に 1 時間かけて滴下した。次に反応混合物を室温に戻し、1 時間攪拌し、この時点で HPLC は反応終了を示していた。反応混合物をアイスバスで冷却し、メタノールを緩徐に添加した。次に水性の酒石酸ナトリウムカリウム溶液を添加した。有機性の溶液を酢酸エチルで抽出し、そして次に無水硫酸ナトリウム上に乾燥し、減圧下に濃縮して得られた化合物 1 9 4 (1 g、91%) を更に精製することなく次の反応で使用了。

【1 0 9 8】

化合物 1 9 5

化合物 1 9 4 (1 g、6.37 ミリモル) を無水トルエン (6 mL) に溶解した。得られた溶液に PCl_5 (1.3 g、6.37 ミリモル) を添加した。反応混合物を 1 時間攪拌した後、反応が終了した。固体の重炭酸ナトリウムを反応混合物に添加し、次にこれを酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上に乾燥し、そして減圧下に濃縮することにより、化合物 1 9 5 (0.91 g、81%) を得た。

【1 0 9 9】

化合物 1 9 6

化合物 1 9 5 (0.91 g、5.2 ミリモル) をメタノール中 2 M のメチルアミン (15 mL) に溶解した。反応混合物を 15 時間攪拌し、次に減圧下に濃縮した。得られた油状物を稀塩酸水溶液に溶解することにより pH 2 の溶液を形成した。次に溶液を酢酸エチ

ルで洗浄した。水層を減圧下に濃縮した。残基を分取用HPLCで精製することにより化合物196(0.6g、56%)を得た。

【1100】

実施例EK

実施例EK(14mg)は化合物140a及び9の代わりに化合物169及び196を使用した以外は実施例DM(a)を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【1101】

【数131】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): • 8.98 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.19 (m, 10H), 5.21 (m, 2H), 4.68 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.25 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.73 (m, 4H), 2.23-2.40 (m, 6H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.51 (m, 4H), 1.36 (d, $J=6.9$ Hz, 6H).

10

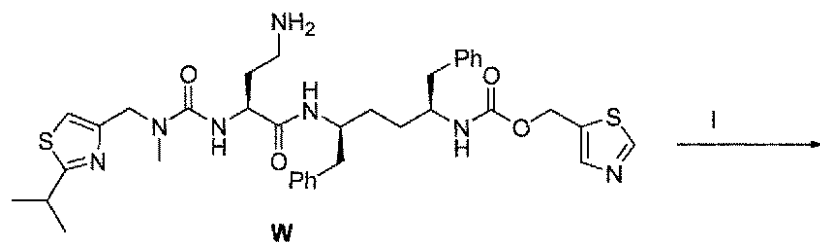
質量スペクトル (m/e) : ($M+H$)⁺ 776.3、($M-H$)⁻ 773.9

実施例ELの製造

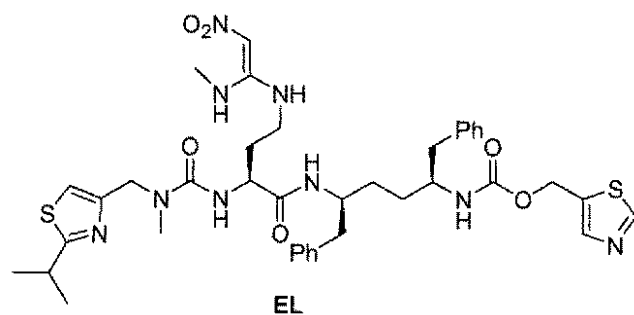
スキーム112

【1102】

【化191】



20



30

I. a. 1,1-ビス(メチルチオ)-2-ニトロエチレン/DMF; b. $\text{MeNH}_2/\text{MeOH}$

実施例EL

実施例W(71mg、0.1ミリモル)及び1,1-ビス(メチルチオ)-2-ニトロエチレン(17mg、0.1ミリモル)を無水DMF(2mL)に溶解した。得られた混合物を90分間室温で、次に40℃で更に16時間攪拌した。更に10%の1,1-ビス(メチルチオ)-2-ニトロエチレンを添加し、そして混合物を8時間60℃で攪拌した。メタノール中2Mのメチルアミンの溶液(1.2mL、2.4ミリモル)を添加し、そして混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、そして重炭酸ナトリウム飽和水溶液及び塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上に乾燥し、そして減圧下に濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中3~10%MeOH)により精製した。C₁₈-逆相分取用HPLCによる最終精製により実施例EL(55mg、68%)を得た。

40

【1103】

【数 1 3 2】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): • 8.97 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.16 (m, 10H), 6.66 (s, 1H),
5.20 (s, 2H), 4.54 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.23 (m, 1H),

【 1 1 0 4】

【数 1 3 3】

3.00-2.80 (m, 9H), 2.63 (m, 3H), 1.60-1.43 (m, 6H), 1.33 (d, $J=7.2$ Hz, 6H).

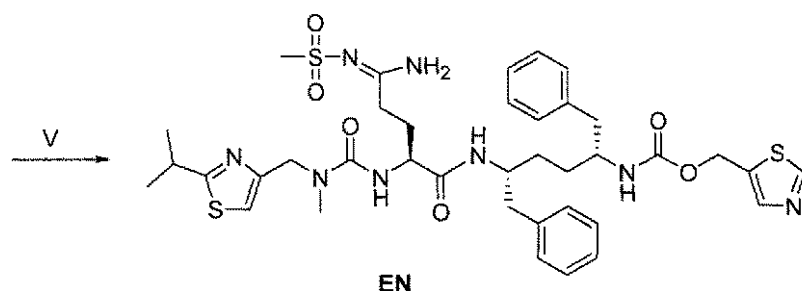
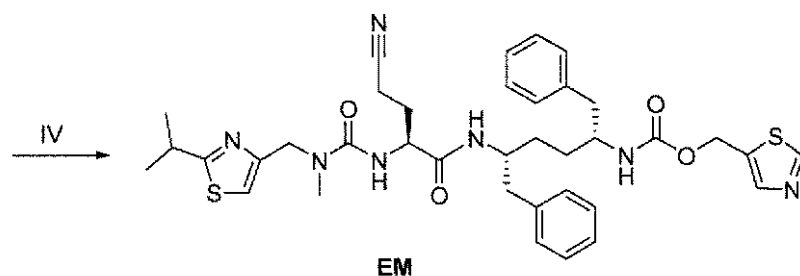
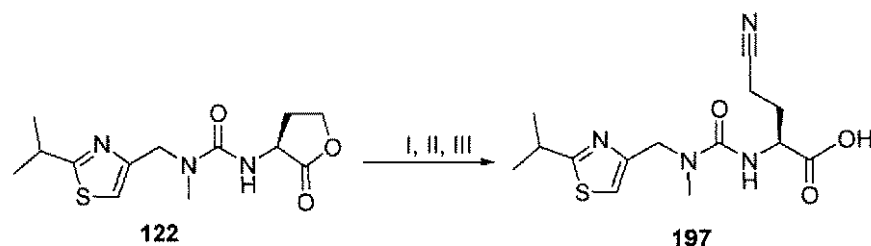
質量スペクトル (m/e) : ($M+H$)⁺ 806.3、($M-H$)⁻ 804.1.

実施例 E M ~ E N の製造

スキーム 1 1 3

【 1 1 0 5】

【化 1 9 2】



I. TMS-I/EtOH; II. KCN/DMSO; III. NaOH/H₂O/EtOH; IV. EDCI/HOBt/TEA/THF;
V.a. HCl/MeOH; b. H₂NSO₂NH₂

化合物 1 9 7

化合物 1 2 2 (460 mg、1.5 mmol) を無水 DCM に溶解した。形成した溶液に EtOH (540 μ L、9.28 mmol)、次いで TMS-I (663 μ L、4.6 mmol) を滴下した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。更に TMS-I (200 μ L) を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物を EtOH に溶解し、減圧下に濃縮した。残基を再度、追加分の EtOH に溶解した。形成した油状物を無水 DMSO (5 mL) に溶解した。KCN を添加し、そして得られた混合物を 16 時間室温で攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、そして順次、重炭酸ナトリウム飽和水溶液及び塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上に乾燥し、そして減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー

10

20

30

40

50

(EtOAc)により精製した。生成物(260mg、0.74ミリモル)をEtOHに溶解し、そしてアイスバス中で攪拌した。NaOH(33mg、0.82ミリモル)を水に溶解し、そしてEtOH溶液に少しずつ添加した。反応混合物を10%クエン酸でpH 2~3まで酸性化し、そしてEtOAcで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上に乾燥し、そして減圧下に濃縮した。得られた化合物197(228mg、47%)は更に精製することなく次の工程に使用した。

【1106】

実施例EM

化合物197(228mg、0.7ミリモル)を無水THF(5mL)に溶解した。EDC(202mg、1.05ミリモル)及びHOBT(162mg、1.05ミリモル)を溶液に添加し、そして得られた混合物を30分間攪拌した。化合物8(214mg、0.7ミリモル)を無水DMF(3mL)及びTEA(294μL、2.11ミリモル)と共に反応混合物に添加した。混合物を90分間攪拌し、次にEtOAcで希釈し、そして順次重炭酸ナトリウム飽和水溶液及び塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上に乾燥し、そして減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM中0~10%MeOH)で精製した。C₁₈-逆相分取用HPLCによる最終精製により実施例EM(291mg、58%)を得た。

【1107】

【数134】

¹H NMR (CD₃OD): • 8.97 (s,

1H), 7.83 (s, 1H), 7.17 (m, 10H), 5.22 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.06 (m, 1H),

3.77 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.72 (m, 4H), 2.37 (m, 2H), 1.88 (m, 2H),

1.52 (m, 4H), 1.38 (d, J=7.2 Hz, 6H).

質量スペクトル (m/e) : (M+H)⁺ 716.2、(M-H)⁻ 713.9。

【1108】

実施例EN

実施例EM(120mg、0.168ミリモル)を無水MeOH(5mL)に溶解し、減圧下に濃縮した。この過程を新しい分量のMeOHを用いながら2回反復した。残留物をMeOH(5mL)に溶解し、そして窒素ガス下にアイスバス中で攪拌した。HClガスを5~10分間MeOH溶液中にバブリングすることにより溶液を飽和させた。反応容器を密封し、反応混合物を8時間0℃で攪拌した。次に反応混合物を室温で減圧下に濃縮した。残留物をEtOAcに溶解し、2回10%炭酸ナトリウム水溶液、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上に乾燥し、減圧下に濃縮した。残留物を2-メトキシエタノール(5mL)中に溶解した。スルファミド(161mg、1.68ミリモル)を溶液に添加し、これを8時間80℃で、そして次に16時間室温で攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物をEtOAcに溶解し、そして重炭酸ナトリウム飽和水溶液、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上に乾燥し、そして減圧下に濃縮した。粗製の物質をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM中0~10%MeOH)で精製した。C₁₈-逆相分取用HPLCによる最終精製により実施例EN(16mg、12%)を得た。

【1109】

【数135】

¹H NMR (CD₃OD): • 8.98 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.16 (m,

10H), 6.82 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.53 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.28 (m,

1H), 2.96 (s, 3H), 2.68 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.45 (m, 4H), 1.35 (d,

J=7.2 Hz, 6H).

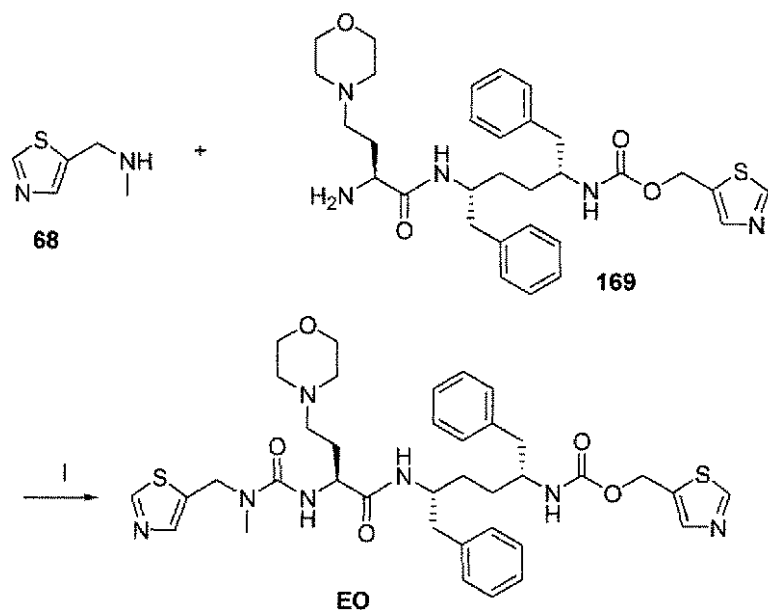
質量スペクトル (m/e) : $(M+H)^+ 812.1$ 、 $(M-H)^- 810.0$.

実施例 E O の製造

スキーム 114

【1110】

【化193】



I. a. 化合物 **169**/CDI/DIPEA; b. 化合物 **68**

化合物 68

化合物 68 は WO 2008/010921 A2 に記載されている操作法に従って合成した。

【1111】

実施例 E O

実施例 E O (39 mg) は化合物 140 a 及び 9 の代わりに化合物 68 及び 169 を使用した以外は実施例 D M (a) を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【1112】

【数136】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\bullet$ 8.98 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.19 (m, 10H), 5.21 (s, 2H), 4.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.64 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.74 (m, 4H), 2.38-2.28 (m, 6H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.50 (m, 4H).

質量スペクトル (m/e) : $(M+H)^+ 734.3$ 、 $(M-H)^- 731.9$

実施例 E P ~ E Q の製造

スキーム 115

【1113】

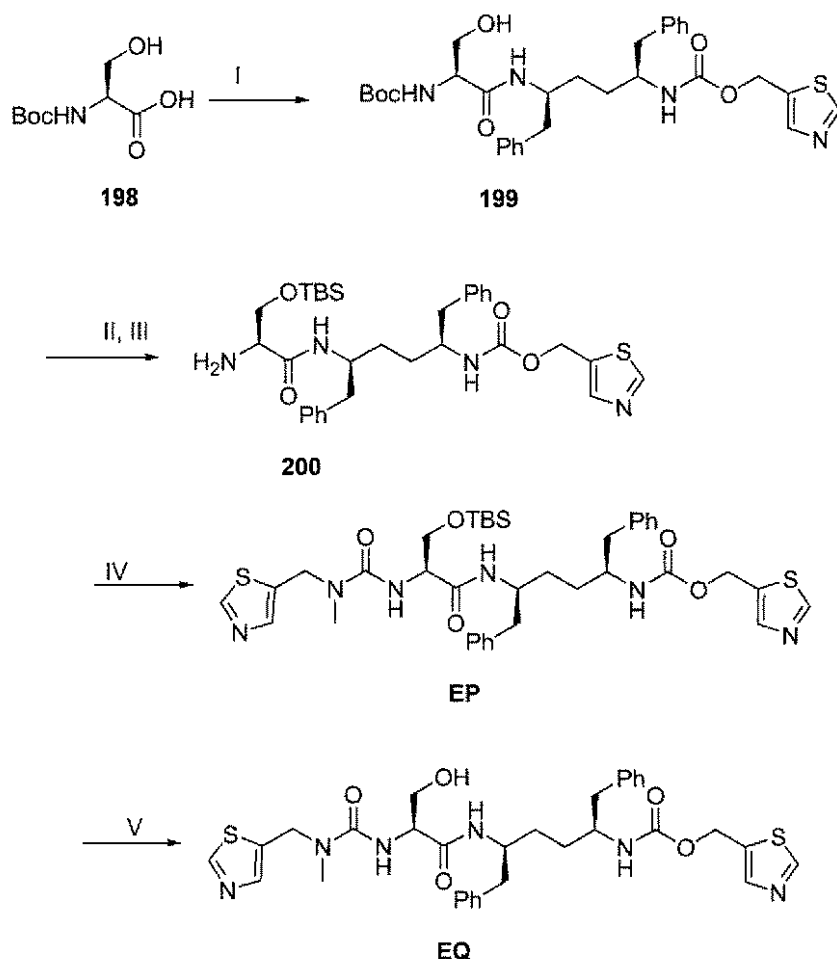
10

20

30

40

【化 1 9 4】



I. 化合物**46**/EDC/HOBt/DIPEA; II. HCl/ジオキサン; III. TBSCl/ピリジン;
 IV. a. CDI/DIPEA; b. 化合物**68**; V. HCl/ジオキサン

化合物 1 9 8

化合物 1 9 8 は A l d r i c h から入手した。

【 1 1 1 4】

化合物 1 9 9

化合物 1 9 8 (205 mg、1 ミリモル) を無水 DMF (5 mL) 中の化合物 4 6 (46 mg、1 ミリモル) 及び HOBt (230 mg、1.5 ミリモル) と混合した。次に EDC (230 mg、1.2 ミリモル) を添加した。得られた混合物を 30 分間攪拌した。DIPEA (348 μ L、2 ミリモル) を添加した。混合物を 2 時間攪拌し、次に EtOAc で希釈し、順次、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上に乾燥し、そして減圧下に濃縮した。粗製の物質をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中 0 ~ 100 % EtOAc) で精製し、化合物 1 9 9 (345 mg、58 %) を得た。

【 1 1 1 5】

化合物 2 0 0

化合物 1 9 9 (345 mg、0.58 ミリモル) を少量の MeOH に溶解した。ジオキサン中 4 N の HCl 溶液 (5 mL) を添加した。得られた混合物を 1 時間攪拌し、そして減圧下に濃縮した。残留物を EtOAc に溶解し、順次、重炭酸ナトリウム飽和水溶液及び塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上に乾燥し、そして減圧下に濃縮した。残留物を無水 DCM (10 mL) に溶解した。ピリジン (163 μ L、2 ミリモル) 及び *t*-ブチルジメチルシリルクロリド (166 mg、1.1 ミリモル) を添加した。得られた混合物を 15 時間攪拌した。更にピリジン (163 μ L) 及び T

B S - C 1 (6 0 m g) を添加した。得られた混合物を更に 2 4 時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残留物を E t O A c に溶解し、順次、重炭酸ナトリウム飽和水溶液及び塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上に乾燥し、そして減圧下に濃縮した。粗製の物質をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (D C M 中 0 ~ 5 % M e O H) で精製することにより化合物 2 0 0 (2 4 8 m g 、 6 9 %) を得た。

【 1 1 1 6 】

実施例 E P

実施例 E P は化合物 1 4 0 a 及び 9 の代わりに化合物 2 0 0 及び 6 8 を使用した以外は実施例 D M (a) を製造するために使用した操作法に従って製造した。

10

【 1 1 1 7 】

実施例 E Q

実施例 E P をジオキサン中 4 N の H C l (4 m l) に添加した。混合物を 1 時間攪拌し、そして溶媒を蒸発させた。残留物を E t O A c で希釈し、順次飽和水性炭酸ナトリウム、水、及び食塩水で洗浄した。有機層を N a ₂ S O ₄ 上に乾燥し、次に濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (D C M 中 1 0 % i P r O H) で精製することにより実施例 E Q (3 5 m g) を得た。

【 1 1 1 8 】

【数 1 3 7】

¹H NMR (CD₃OD): δ 8.97 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.81

20

(s, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.19 (m, 10H), 6.92 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.73 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.56 (d, J=5.4Hz, 2H), 3.31 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.67 (m, 4H), 1.45 (m, 4H).

質量スペクトル (m / e) : (M + H) ⁺ 6 5 1 . 2 、 (M - H) ⁻ 6 4 8 . 8 。

【 1 1 1 9 】

ヒト肝チトクロム P 4 5 0 に関する I C ₅₀ の測定

材料及び一般的方法

プールした (n ³ 1 5 ドナー) ヒト肝ミクロソーム画分はヒドロキシーテルフェナジン、4'-ヒドロキシジクロフェナック及び N A D P H 再生系も供給している B D - G e n t e s t (W o b u r n , M A) から入手した。リトナビルは市販の N o r v i r (登録商標) 経口溶液 (A b b o t t L a b o r a t o r i e s , A b b o t t P a r k , I L) から製造した。他の試薬は S i g m a - A l d r i c h (S t . L o u i s , M O) から入手し、それにはテルフェナジン、フェキソフェナジン、B R L 1 5 5 7 2 、ジクロフェナック及びメフェナミン酸が包含されていた。

30

【 1 1 2 0 】

インキュベーションは製造元による説明に従って使用した N A D P H 再生系を含有する 5 0 m M のリン酸カリウム緩衝液、p H 7 . 4 中で 2 連で行った。最終ミクロソーム蛋白濃度は予め活性の直線範囲内であることが測定されており、そしてインキュベーションの過程を通じて 2 0 % 未満の基質消費をもたらしていた。使用した最終基質濃度は同じ条件下に測定した活性の見かけの K m 値と等しかった。阻害剤は D M S O に溶解し、そして基質及び阻害剤ベヒクルの両方からの D M S O の終濃度は、1 % (v / v) とした。インキュベーションは振とうしながら 3 7 ° C で実施し、そして基質の添加により開始した。次に小分量ずつを 0 、 7 及び 1 5 分に採取した。試料は内標準を含有するアセトニトリル、ギ酸、水 (9 4 . 8 % / 0 . 2 % / 5 % 、 v / v / v) の混合物で処理することによりクエンチングした。沈殿した蛋白は 1 0 分間 3 0 0 0 r p m で遠心分離することにより除去し、そして次に上澄みの小分量ずつを L C - M S 分析に付した。

40

【 1 1 2 1 】

L C - M S 系は電子スプレーイオン化モードにおいて作動する M i c r o m a s s Q

50

uattro Premier タンデム質量スペクトル分析機にインターフェイス接続した二元溶媒マネージャー及び冷蔵 (8℃) 試料オーガナイザー及び試料マネージャー付きの Waters Acquity UPLC よりなるものであった。カラムは Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ 2.1 x 50 mm、1.7 μM 孔径とした。移動相はアセトニトリル、ギ酸、水の混合物よりなるものであり、移動相 A の組成は 1% / 0.2% / 98.8% (v/v/v) であり、移動相 B の組成は 94.8% / 0.2% / 5% (v/v/v) とした。注入量は 5 μL とし、流量は 0.8 mL / 分とした。代謝産物の濃度はインキュベーションと同じ条件下の真正分析対象を用いて作成した標準曲線を参照することにより求めた。

【1122】

10

IC₅₀ 値 (CYP3A 活性を 50% 低減する阻害剤の濃度) は GraphPad Prism 4.0 ソフトウェア及びシグモイドモデルを用いながら非直線回帰により計算した。

【1123】

CYP3A 阻害試験

CYP3A サブファミリー (特に CYP3A4) のヒト肝チトクロム P450 の阻害剤としての化合物の能力は Ling, K.-H. J. 等、Drug Metab. Dispos. 23, 631-636, (1995) 及び Jurima-Romet 等、Drug Metab. Dispos. 22, 849-857, (1994) に記載されている十分特性化された CYP3A 選択的活性であるテルフェナジンオキシダーゼを用いて試験した。ミクロソーム蛋白及びテルフェナジン基質の終濃度はそれぞれ 0.25 mg/ml 及び 3 μM であった。代謝反応は内標準として 0.1 μM の BRL15572 を含有するクエンチ溶液の 7 容量による処理により停止させた。更に 8 容量の水を添加した後、遠心分離し、そして上澄みの小分量ずつを分析用に採取した。

20

【1124】

LC-MS 分析のために、20% B で開始し、0.1 分間保持し、次に 1.5 分間かけて 80% B まで上昇させ、0.4 分間保持し、そして次に 0.05 分間出発条件に戻るという一連の直線勾配によりクロマトグラフィー溶離を実施した。系を少なくとも 0.25 分間再平衡化させた後に、次の注入を行った。質量スペクトロメータは陽イオンモードで操作し、そして以下の前駆体 ([M+H]⁺) / 生成物イオン対、即ち：ヒドロキシテルフェナジン 488.7 / 452.4、フェキソフェナジン 502.7 / 466.4 及び BRL15572 407.5 / 209.1 をモニタリングし、そして Mass Lynx 4.0 (SP4, 525) ソフトウェアを用いながら定量した。テルフェナジンオキシダーゼ活性はヒドロキシテルフェナジン及びカルボキシテルフェナジン (フェキソフェナジン) 代謝産物の合計から求めた。

30

【1125】

CYP2C9 阻害試験

ヒト肝 CYP2C9 の阻害剤としての化合物の能力は、Leeman, T., 等 Life Sci. 52, 29-34, (1992) に記載の通り、この酵素に対して特異的な活性であるジクロフェナック 4'-ヒドロキシラーゼを用いながら試験した。ミクロソーム蛋白及びジクロフェナック基質の終濃度はそれぞれ 0.08 mg/ml 及び 4 μM であった。代謝反応は内標準として 1 μM のメフェナミン酸を含有するクエンチ溶液の 3 容量による処理により停止させた。遠心分離した後、更に 4 容量の水を添加した。次に上澄みの小分量ずつを LC-MS 分析に付した。

40

【1126】

LC-MS 分析のために、20% B で開始し、0.3 分間保持し、次に 1.2 分間かけて 99% B まで上昇させ、0.5 分間保持し、そして次に 0.25 分間出発条件に戻るという一連の直線勾配によりクロマトグラフィー溶離を実施した。系を少なくとも 0.25 分間再平衡化させた後に、次の注入を行った。質量スペクトロメータは陰イオンモードで操作し、そして以下の前駆体 ([M-H]⁻) / 生成物イオン対、即ち：4'-ヒドロキ

50

シージクロフェナック 312.4/294.2 及びメフェナミン酸 242.4/224.2 モニタリングし、そして定量した。

【1127】

HIV プロテアーゼ阻害剤の特性化のために使用した生物学的試験

HIV-1 プロテアーゼ酵素試験 (K_i)

試験は M. V. Toth 及び G. R. Marshall, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 544 (1990) (全ての目的のために参照により全体が本明細書に組み込まれる) により最初に報告された完全合成反応緩衝液中における HIV-1 プロテアーゼによる合成ヘキサペプチド基質切断の蛍光検出に基づいている。

【1128】

試験では基質としての (2-アミノベンゾイル) Thr-Ile-Nle- (p-ニトロ) Phe-Gln-Arg 及び酵素としての E・コリ中で発現された組み換え HIV-1 プロテアーゼを用いた。両方の試薬は Bachem California, Inc. (Torrance, CA; カタログ番号 H-2992) より入手した。この反応のための緩衝液は 100 mM 酢酸アンモニウム、pH 5.3、1 M 塩化ナトリウム、1 mM エチレンジアミン 4 酢酸、1 mM ジチオスレイトール、及び 10% ジメチルスルホキシドとした。

【1129】

阻害定数 K_i を求めるために、反応緩衝液中に同一量の酵素 (1~2.5 nM) 及び異なる濃度における試験すべき阻害剤を含有する一連の溶液を製造した。その後溶液を白色の 96 穴プレート (各々 190 μ l) に移し、そして 37°C で 15 分間予備インキュベートした。基質を 800 μ M の濃度において 100% ジメチルスルホキシド中に可溶化し、そして 800 μ M の基質 10 μ l を各ウェルに添加することにより 40 μ M の最終基質濃度を達成した。リアルタイムの反応の動態は、 λ (Ex) = 330 nm 及び λ (Em) = 420 nm において、Gemini 96 穴プレート蛍光光度計 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) を用いながら 37°C で計測した。異なる阻害剤濃度による反応の初期速度を求め、そして K_i 値 (ピコモル濃度単位) は Ermolief J., Lin X., 及び Tang J., Biochemistry 36, 12364 (1997) により報告された堅固な結合の競合的阻害に関するアルゴリズムに従って Enzfitter のプログラム (Biosoft, Cambridge, U.K.) を用いながら計算した。

【1130】

HIV-1 プロテアーゼ酵素試験 (IC_{50})

上記 K_i 試験に関する場合と同様、 IC_{50} 試験は M. V. Toth 及び G. R. Marshall, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 544 (1990) により最初に報告された完全合成反応緩衝液中における HIV-1 プロテアーゼによる合成ヘキサペプチド基質切断の蛍光検出に基づいている。

【1131】

試験では基質としての (2-アミノベンゾイル) Thr-Ile-Nle- (p-ニトロ) Phe-Gln-Arg 及び酵素としての E・コリ中で発現された組み換え HIV-1 プロテアーゼを用いた。両方の試薬は Bachem California, Inc. (Torrance, CA; カタログ番号はそれぞれ H-2992 及び H-9040) より入手した。この反応のための緩衝液は 100 mM 酢酸アンモニウム、pH 5.5、1 M 塩化ナトリウム、1 mM エチレンジアミン 4 酢酸、1 mM ジチオスレイトール、及び 10% ジメチルスルホキシドとした。

【1132】

IC_{50} 値を求めるために反応緩衝液 170 μ L を白色 96 穴マイクロプレートのウェルに移した。試験すべき阻害剤の DMSO 中の 3 倍連続希釈物を製造し、得られた希釈物 10 μ L をマイクロプレートのウェルに移した。反応緩衝液中 20~50 nM の酵素保存溶液 10 μ L を 96 穴プレートの各ウェルに添加し、最終酵素濃度 1~2.5 nM とした

10

20

30

40

50

。次にプレートを37℃で10分間予備インキュベートした。基質を400 μMの濃度において100%ジメチルスルホキシド中に可溶化し、そして400 μMの基質10 μlを各ウェルに添加することにより20 μMの最終基質濃度を達成した。リアルタイムの反応の動態は、 λ (Ex) = 330 nm及び λ (Em) = 420 nmにおいて、Gemini 96穴プレート蛍光光度計 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) を用いながら計測した。異なる阻害剤濃度による反応の初期速度を求め、そしてIC₅₀ 値 (ナノモル濃度単位) は非直線回帰曲線にフィットさせるためにGraphPad PrismTM ソフトウェアを用いながら計算した。

【1133】

抗HIV-1細胞培養試験 (EC₅₀)

10

試験は被験阻害剤の存在下又は非存在下におけるウィルス感染細胞の生存性の比色検出によるHIV-1関連細胞障害作用の定量に基づいている。HIV-1誘導細胞死はWeislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH及びBoyd MR, J. Natl. Cancer Inst. 81, 577 (1989) (全ての目的のために参照により全体が本明細書に組み込まれる) に記載されている通り、未損傷の細胞によってのみ特異的な吸収特性を有する生成物に返還される代謝基質2, 3-ビス (2-メトキシ-4-ニトロ-5-スルホフェニル) -2H-テトラゾリウム-5-カルボキサニリド (XTT) を用いて測定した。

【1134】

5%ウシ胎児血清及び抗生物質を添加したRPMI-1640培地中に維持されたMT2細胞 (NIH AIDS試薬プログラム、カタログ番号237) に0.01に等しい感染多重度に相当するウィルス接種物を用いながら37℃で3時間、野生型HIV-1系統IIIB (Advanced Biotechnologies, Columbia, MD) を感染させた。細胞培養物中の感染細胞を96穴プレート中に分配させ (100 μl/ウェル中20, 000個の細胞)、そして37℃で5日間被験阻害剤 (100 μL/ウェル) の5倍連続希釈物を含有する溶液のセットの存在下においてインキュベートした。未投与感染及び未投与擬似感染の対照細胞を有する試料も又、96穴プレートに分配し、そして同じ条件下にインキュベートした。

20

【1135】

被験阻害剤の抗ウィルス活性を測定するためにリン酸塩緩衝食塩水pH7.4中2 mg/mlの濃度の基質XTT溶液 (試験プレート当たり6 mL) を55℃で5分間ウォーターバス中で加熱した後、XTT溶液6 mL当たり50 μLのN-メチルフェナゾニウムメタスルフェート (5 μg/ml) を添加した。試験プレート上の各ウェルから培地100 μLを除去した後、XTT基質溶液100 μlを各ウェルに添加した。細胞及びXTT溶液をCO₂ インキュベーター中45~60分間37℃でインキュベートした。ウィルスを不活性化するために、20 μLの2% Triton X-100を各ウェルに添加した。生成したXTT代謝産物の量により測定した場合の生存性は、450 nmの吸光度 (650 nmのバックグラウンド吸光度を差し引く) によりスペクトル分析的に定量した。試験から得られたデータは未投与の対照と相対比較した場合のパーセント吸光度として表示し、そして50パーセント有効濃度 (EC₅₀) は、感染した化合物投与細胞におけるXTT代謝産物生産のパーセンテージの、未感染の化合物非含有細胞により生産された量の50%までの増大をもたらした化合物の濃度として計算した。

30

40

40%ヒト血清又はヒト血清蛋白の存在下における抗HIV-1細胞培養試験 (EC₅₀)

本試験は上記抗HIV-1細胞培養試験とほぼ同一であるが、ただし相違点として、ここでは感染は、生理学的濃度における40%ヒト血清 (AB型男性、Cambrex 14-498E) 又はヒト血清蛋白 (ヒトα-酸糖蛋白、Sigma G-9885; ヒト血清アルブミン、Sigma A1653, 96~99%) の存在下又は非存在下において実施した。HIV-1誘導細胞死は、96穴プレート中に分配した感染細胞を培地中ではなく80%ヒト血清 (2x濃度) 中、又は2 mg/mlヒトα-酸糖蛋白+70 mg/m

50

1 H S A (2 x 濃度) 中でインキュベートした以外は上記した通り測定した。

【1136】

細胞毒性細胞培養試験 (C C ₅₀)

試験はWeislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH及びBoyd MR, J. Natl. Cancer Inst. 81, 577 (1989)に記載されている通り、代謝基質2, 3-ビス(2-メトキシ-4-ニトロ-5-スルホフェニル)-2H-テトラゾリウム-5-カルボキサニリド(XTT)を用いた被験化合物の細胞毒性作用の評価に基づいている。この試験は細胞を感染させなかったことを除き、記載した前述の試験(抗HIV-1細胞培養試験)とほぼ同一である。化合物誘導細胞死(又は成長の低減)は前述の通り測定した。

10

【1137】

5%ウシ胎児血清及び抗生物質を添加したRPMI-1640培地中に維持されたMT2細胞を96穴プレート内に分配し(100μL/ウェル中20,000個の細胞)、そして37℃で5日間被験阻害剤(100μL/ウェル)の5倍連続希釈物の存在下又は非存在下においてインキュベートした。対照は未投与の感染細胞及び1μMのP4405(ポドフィロトキシン、Sigmaカタログ番号P4405)で保護された感染細胞とした。

【1138】

細胞毒性を測定するために、リン酸塩緩衝食塩水pH7.4中2mg/mlの濃度のXTT溶液(試験プレート当たり6mL)を55℃で5分間ウォーターバス中暗所で加熱した後、XTT溶液6mL当たり50μLのN-メチルフエナゾニウムメタスルフェート(5μg/ml)を添加した。試験プレート上の各ウェルから培地100μLを除去した後、XTT基質溶液100μLを各ウェルに添加した。細胞及びXTT溶液をCO₂インキュベーター中45~60分間37℃でインキュベートした。ウィルスを不活性化するために、20μLの2%Triton X-100を各ウェルに添加した。生成したXTT代謝産物の量により測定した場合の生存性は、450nmの吸光度(650nmのバックグラウンド吸光度を差し引く)によりスペクトル分析的に定量した。試験から得られたデータは未投与の対照と相対比較した場合のパーセント吸光度として表示し、そして50パーセント細胞毒性濃度(EC₅₀)は、化合物投与細胞における細胞成長のパーセンテージの、未感染の化合物非含有細胞によりもたらされた細胞成長の50%までの増大をもたらした化合物の濃度として計算した。

20

30

【1139】

代表的な実施例A~EQに基づく実験データは、本発明の式(IV)の化合物が約100nM~約4700nMのIC₅₀により表される範囲のCYP4503A4阻害活性、及び約100nM~約10,000nMのIC₅₀により表される範囲のCYP4502C9阻害活性を有する場合があることを示している。

【1140】

代表的な実施例A~EQに基づく実験データは、本発明の式(IV)の化合物が約140nM~約30,000nM超のHIVEC₅₀により表される範囲のプロテアーゼ阻害活性を有する場合があることを示している。

40

【1141】

代表的な実施例P、S及びTに基づく実験データは、約80~150nMのIC₅₀により表される範囲のCYP4503A4阻害活性、約1000~10,000nMのIC₅₀により表される範囲のCYP4502C9阻害活性、及び約30,000nM超のHIVEC₅₀により表される範囲のプロテアーゼ阻害活性を有する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 31/18 (2006.01) A 6 1 P 31/18

- (72)発明者 マノイ シー. デサイ
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 アレン ワイ. ホン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 1 0 6, パサデナ, デル マー ブールバード 1 0
3 6 ナンバー 3 0 3 エー
- (72)発明者 ホン シー. ホイ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 1, サン マテオ, ウッドサイド ウェイ 8 5
3, ナンバー 2 2 9
- (72)発明者 リュウ ホンタオ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 0 1 4, クパチーノ, オレンジ アベニュー 1 0 3
2 0
- (72)発明者 ラダール ダブリュー. ビビアン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, サン マテオ, ビア ビスタ 1 4 3 0
- (72)発明者 リャンホン スー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 3, パロ アルト, ブレアー コート 9 7 0

審査官 光本 美奈子

- (56)参考文献 特許第 4 8 8 1 4 3 3 (J P, B 2)
特許第 4 8 8 1 4 4 6 (J P, B 2)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 3 1 / 0 0 ~ 3 1 / 8 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)