(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-529476
(P2024-529476A)
(43)公表日　令和6年8月6日(2024.8.6)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ０７Ｋ	*5/078(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	5/078		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*31/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/14		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ	*11/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/06		
Ａ６１Ｐ	*11/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00		

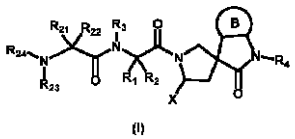
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全201頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-505183(P2024-505183)
(86)(22)出願日　令和4年4月14日(2022.4.14)
(85)翻訳文提出日　令和6年3月26日(2024.3.26)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/024772
(87)国際公開番号　WO2023/009187
(87)国際公開日　令和5年2月2日(2023.2.2)
(31)優先権主張番号　17/479,248
(32)優先日　令和3年9月20日(2021.9.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/324,367
(32)優先日　令和4年3月28日(2022.3.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/227,206
最終頁に続く

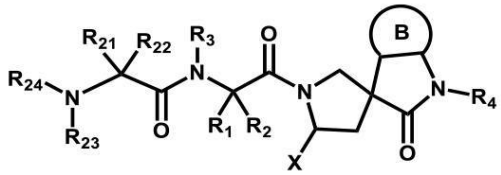
(71)出願人　503323970
エナンタ ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウォータータウン アーセナル ストリート ５００
(74)代理人　110000855
弁理士法人浅村特許事務所
(72)発明者　シェン、ルイチャオ
アメリカ合衆国 ０２４７８ マサチューセッツ、ベルモント、ディーン ストリート １５１
(72)発明者　ヘ、ヨン
アメリカ合衆国 ０２４２０ マサチューセッツ、レキシントン、カルビン スト
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　新規スピロピロリジン誘導抗ウイルス剤

(57)【要約】
本発明は、コロナウイルス複製活性を阻害する、式（Ｉ）の化合物及びその薬学的に許容される塩を開示する。

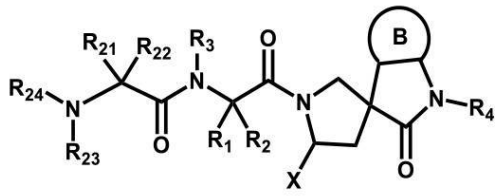

(I)

【化１】


(I)

本発明はさらに、式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、及びコロナウイルス感染の治療又は予防を必要とする対象においてコロナウイルス感染を治療又は予防する方法であって、治療有効量の式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、方法に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）によって表され、
【化１】



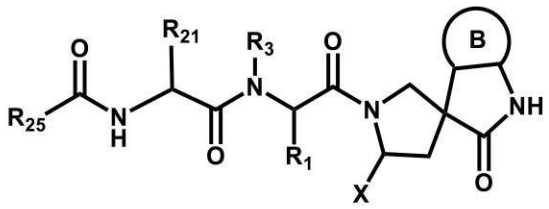
(I)

,

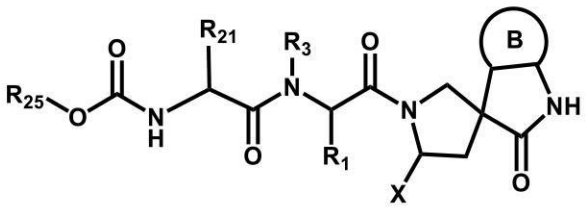
式中：
Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ２１、Ｒ２２、及びＲ２３が、それぞれ独立して以下から選択され：
１）水素；
２）置換されていてもよい－Ｃ１－Ｃ８アルキル；
３）置換されていてもよい－Ｃ２－Ｃ８アルケニル；
４）置換されていてもよい－Ｃ２－Ｃ８アルキニル；
５）置換されていてもよい－Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル；
６）置換されていてもよい３～８員ヘテロシクロアルキル；
７）置換されていてもよいアリール；
８）置換されていてもよいアリールアルキル；
９）置換されていてもよいヘテロアリール；及び
１０）置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；
あるいは、Ｒ１及びＲ２が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、置換されていてもよい３～８員炭素環式環又は置換されていてもよい３～８員複素環式環を形成し；
あるいは、Ｒ１及びＲ３が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい３～８員複素環式環を形成し；
あるいは、Ｒ２１及びＲ３が、介在原子と一緒になって、置換されていてもよい４～８員複素環式環を形成し；
あるいは、Ｒ２２が存在せず、Ｒ２１及びＲ３が、介在原子と一緒になって、置換されていてもよい４～８員部分不飽和複素環式環又は置換されていてもよい５～６員複素環式環を形成し；
あるいは、Ｒ２１及びＲ２２が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、置換されていてもよい３～８員炭素環式環又は置換されていてもよい３～８員ヘテロアリール環を形成し；
Ｒ２４が、以下から選択され：
１）－Ｃ（Ｏ）Ｒ２５；
２）－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２５；
３）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１３Ｒ１４；
４）－Ｓ（Ｏ）２Ｒ２５；
５）水素；
６）置換されていてもよい－Ｃ１－Ｃ８アルキル；
７）置換されていてもよい－Ｃ２－Ｃ８アルケニル；
８）置換されていてもよい－Ｃ２－Ｃ８アルキニル；
９）置換されていてもよい－Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル；
１０）置換されていてもよい３～１２員ヘテロシクロアルキル；
１１）置換されていてもよいアリール；

１２）置換されていてもよいアリールアルキル；
１３）置換されていてもよいヘテロアリール；
１４）置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；
１５）－（ＣＯ）（ＣＯ）ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$；
１６）－（ＣＯ）（ＣＯ）Ｒ$_{25}$；
１７）－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$；
１８）－Ｃ（Ｓ）Ｒ$_{25}$；及び
１９）－Ｃ（Ｓ）ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$；
あるいは、Ｒ$_{23}$及びＲ$_{24}$が、それらが結合する窒素原子と一緒になって、置換されていてもよい３～１２員複素環式環又は置換されていてもよい５～１２員ヘテロアリール環を形成し；
Ｒ$_{25}$が、以下から選択され：
１）置換されていてもよい－Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル；
２）置換されていてもよい－Ｃ$_2$－Ｃ$_8$アルケニル；
３）置換されていてもよい－Ｃ$_2$－Ｃ$_8$アルキニル；
４）置換されていてもよい－Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル；
５）置換されていてもよい３～１２員ヘテロシクロアルキル；
６）置換されていてもよいアリール；
７）置換されていてもよいアリールアルキル；
８）置換されていてもよいヘテロアリール；及び
９）置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；
Ｒ$_4$が水素、置換されていてもよい－Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、置換されていてもよい－Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル、置換されていてもよい－Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、又はプロドラッグ部分であり；
Ｂが、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールであり；
あるいは、Ｒ$_{21}$及びＲ$_{24}$の１つがＬ－であり、Ｌが、Ｂに結合された長さ４～２０原子の飽和又は不飽和リンカーであり；
Ｘが、以下から選択され：
１）－ＣＮ；
２）－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{15}$；
３）－ＣＨ（ＯＨ）ＳＯ$_3$Ｒ$_{16}$；
４）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$；
５）－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$；
６）－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{25}$，
７）－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$，
８）－ＣＨ＝ＣＨ－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$，
９）－Ｂ（ＯＲ$_{13}$）$_2$；
１０）－Ｃ≡ＣＲ$_{13}$；
１１）－Ｃ≡Ｃ－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{25}$；
１２）－Ｃ≡Ｃ－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$；
１３）－Ｃ≡Ｃ－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$；
１４）－（ＣＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$）$_w$－ＣＮ；及び
１５）－（ＣＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$）$_w$－（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ$_{25}$；
ｗが１、２、３、４又は５であり；
Ｒ$_{13}$及びＲ$_{14}$が、それぞれ独立して以下から選択され：
１）水素；
２）置換されていてもよい－Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル；
３）置換されていてもよい－Ｃ$_2$－Ｃ$_8$アルケニル；

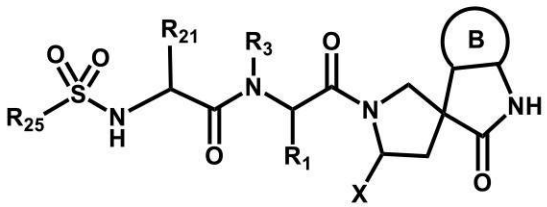
４）置換されていてもよい－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルキニル；
５）置換されていてもよい－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル；
６）置換されていてもよい３～８員ヘテロシクロアルキル；
７）置換されていてもよいアリール；
８）置換されていてもよいアリールアルキル；
９）置換されていてもよいヘテロアリール；及び
１０）置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；
あるいは、Ｒ$_{13}$及びＲ$_{14}$が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、置換されていてもよい３～８員複素環式環を形成し；
Ｒ$_{15}$が、水素、ヒドロキシ、置換されていてもよい－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアリールアルキル又はヘテロアリールアルキルであり；
Ｒ$_{16}$が、水素又はＮａ$^{+}$である、
化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
式（ＩＶ－１）～（ＩＶ－４）の１つによって表され、
【化２】



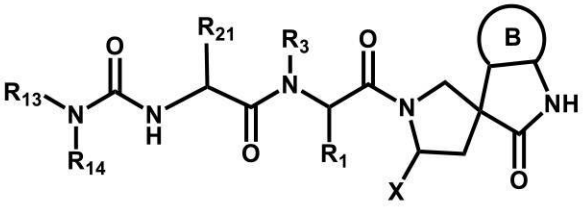
(IV-1)



(IV-2)

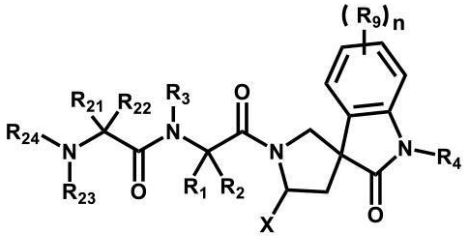


(IV-3)



(IV-4)

式中、Ｂ、Ｘ、Ｒ$_{1}$、Ｒ$_{3}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{21}$、及びＲ$_{25}$が、請求項１に定義される通りである、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項３】
式（Ｖ）の１つによって表され：
【化３】

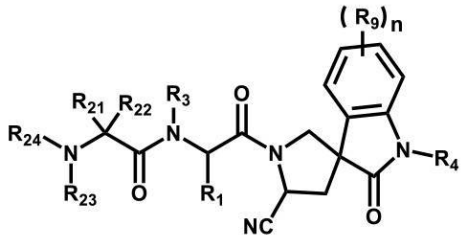


(V)

各Ｒ$_{9}$が、独立して以下から選択され：
１）ハロゲン；
２）－ＣＮ；
３）－ＯＲ$_{13}$；

４）－ＳＲ１３；
５）－ＮＲ１３Ｒ１４；
６）－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ１３Ｒ１４；
７）置換されていてもよい－Ｃ１－Ｃ６アルキル；
８）置換されていてもよい－Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル；
９）置換されていてもよい３～８員ヘテロシクロアルキル；
１０）置換されていてもよいアリール；
１１）置換されていてもよいヘテロアリール
１２）－ＯＣ（Ｏ）Ｒ２５；
１３）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１３Ｒ１４；
１４）－Ｓ（Ｏ）Ｒ２５；
１５）－Ｓ（Ｏ）２－Ｒ２５；
１６）－Ｓ（Ｏ）（ＮＨ）Ｒ２５；
１７）－Ｓ（Ｏ）２－ＮＲ１３Ｒ１４；
１８）－ＮＲ１３（Ｃ＝Ｏ）Ｒ２５；
１９）－ＮＲ１３（Ｃ＝Ｏ）ＯＲ２５；
２０）－ＮＲ１３（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ１３Ｒ１４；
２１）－ＮＲ１３－Ｓ（Ｏ）２－Ｒ２５；及び
２２）－ＮＲ１３－Ｓ（Ｏ）２－ＮＲ１３Ｒ１４；
ｎが０、１、２、３、又は４であり；Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ２１、Ｒ２２、Ｒ２３、Ｒ２４、Ｒ２５及びＸが請求項１に定義した通りである、
請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項４】
式（ＸＩＸ）によって表され：
【化４】

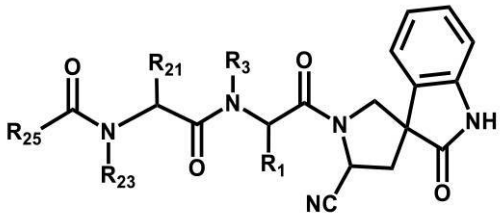


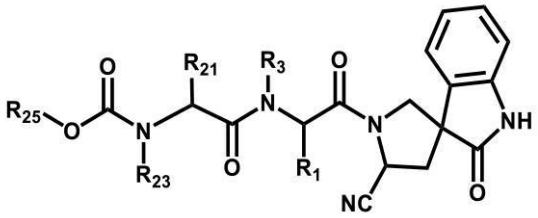
(XIX)

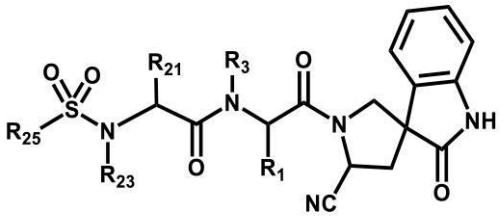
各Ｒ９が、独立して以下から選択され：
１）ハロゲン；
２）－ＣＮ；
３）－ＯＲ１３；
４）－ＳＲ１３；
５）－ＮＲ１３Ｒ１４；
６）－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ１３Ｒ１４；
７）置換されていてもよい－Ｃ１－Ｃ６アルキル；
８）置換されていてもよい－Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル；
９）置換されていてもよい３～８員ヘテロシクロアルキル；
１０）置換されていてもよいアリール；
１１）置換されていてもよいヘテロアリール
１２）－ＯＣ（Ｏ）Ｒ２５；
１３）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１３Ｒ１４；
１４）－Ｓ（Ｏ）Ｒ２５；
１５）－Ｓ（Ｏ）２－Ｒ２５；

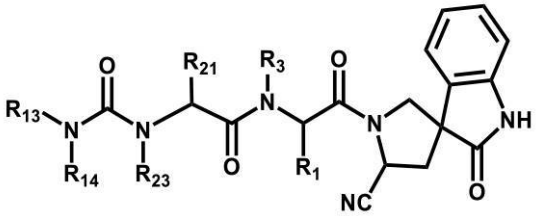
１６）－Ｓ（Ｏ）（ＮＨ）Ｒ２５；
１７）－Ｓ（Ｏ）２－ＮＲ１３Ｒ１４；
１８）－ＮＲ１３（Ｃ＝Ｏ）Ｒ２５；
１９）－ＮＲ１３（Ｃ＝Ｏ）ＯＲ２５；
２０）－ＮＲ１３（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ１３Ｒ１４；
２１）－ＮＲ１３－Ｓ（Ｏ）２Ｒ２５；及び
２２）－ＮＲ１３－Ｓ（Ｏ）２ＮＲ１３Ｒ１４；
ｎが０、１、２、３、又は４であり；Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ２１、Ｒ２２、Ｒ２３、及びＲ２４が請求項１に定義した通りである、
請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

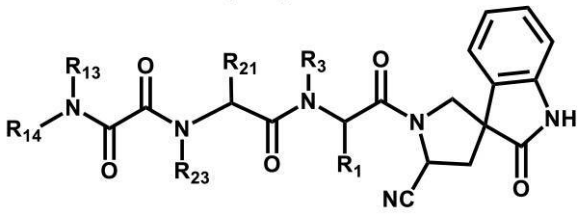
【請求項５】
式（ＶＩＩ－１）～（ＶＩＩ－５）の１つによって表され、
【化５】


(VII-1)


(VII-2)

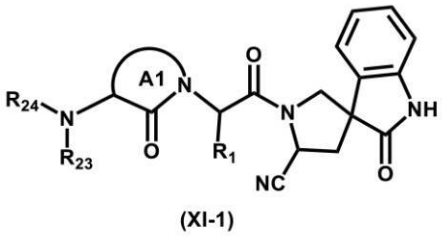

(VII-3)

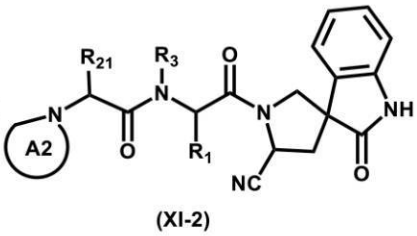

(VII-4)

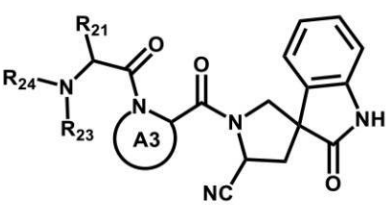

(VII-5)

式中、Ｒ１、Ｒ３、Ｒ２１、Ｒ２３、Ｒ２５、Ｒ１３、及びＲ１４が、請求項１に定義される通りである、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項６】
式（ＸＩ－１）～（ＸＩ－３）の１つによって表され、
【化６】


(XI-1)


(XI-2)


(XI-3)

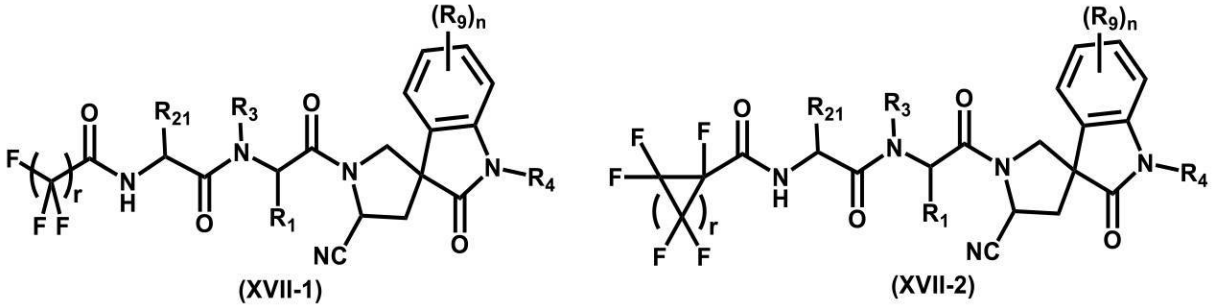
式中、Ａ１が置換されていてもよい４～８員ラクタム又は置換されていてもよい２－ピリドンであり；Ａ２が置換されていてもよい３～１２員複素環式環又は置換されていても

よい５～１２員ヘテロアリール環であり；Ａ３が３～８員複素環式環であり；Ｒ１、Ｒ３、Ｒ２１、Ｒ２３、及びＲ２４が、請求項１に定義される通りである、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項７】

式（ＸＶＩＩ－１）～（ＸＶＩＩ－２）の１つによって表され、

【化７】



式中、各Ｒ９が、独立して以下から選択され：

１）ハロゲン；

２）－ＣＮ；

３）－ＯＲ１３；

４）－ＳＲ１３；

５）－ＮＲ１３Ｒ１４；

６）－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ１３Ｒ１４；

７）置換されていてもよい－Ｃ１－Ｃ６アルキル；

８）置換されていてもよい－Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル；

９）置換されていてもよい３～８員ヘテロシクロアルキル；

１０）置換されていてもよいアリール；

１１）置換されていてもよいヘテロアリール

１２）－ＯＣ（Ｏ）Ｒ２５；

１３）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１３Ｒ１４；

１４）－Ｓ（Ｏ）Ｒ２５；

１５）－Ｓ（Ｏ）２－Ｒ２５；

１６）－Ｓ（Ｏ）（ＮＨ）Ｒ２５；

１７）－Ｓ（Ｏ）２－ＮＲ１３Ｒ１４；

１８）－ＮＲ１３（Ｃ＝Ｏ）Ｒ２５；

１９）－ＮＲ１３（Ｃ＝Ｏ）ＯＲ２５；

２０）－ＮＲ１３（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ１３Ｒ１４；

２１）－ＮＲ１３－Ｓ（Ｏ）２Ｒ２５；及び

２２）－ＮＲ１３－Ｓ（Ｏ）２ＮＲ１３Ｒ１４；

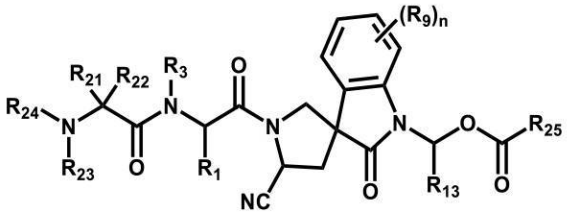
ｎが０、１、２、３、又は４であり；ｒが１、２、３、又は４であり、Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４、及びＲ２１が請求項１に定義した通りである、

請求項１に記載の化合物。

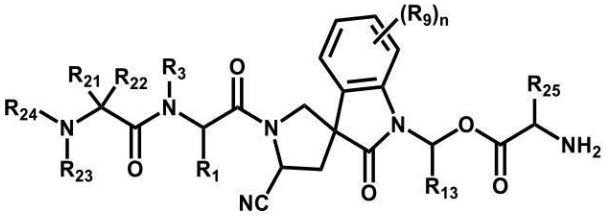
【請求項８】

式（ＸＶＩＩＩ－１）～（ＸＶＩＩＩ－４）の１つによって表され、

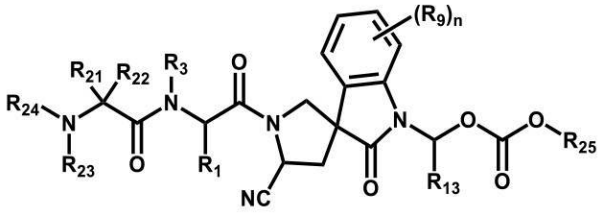
【化８】



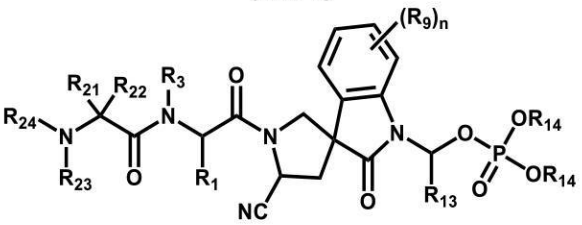
(XVIII-1)



(XVIII-2)



(XVIII-3)

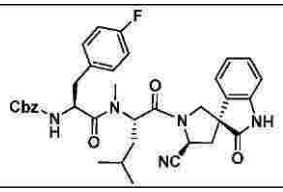
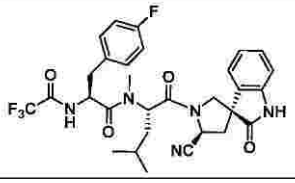
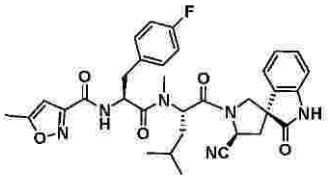
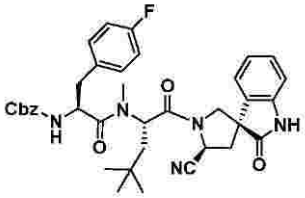
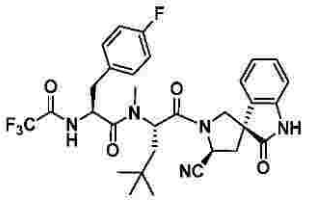
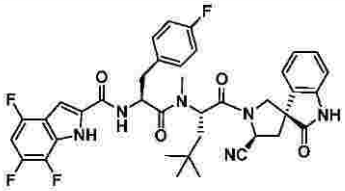
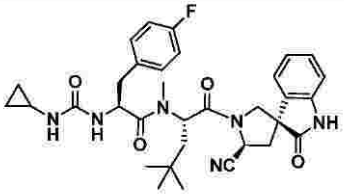
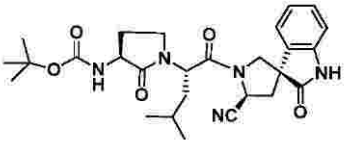
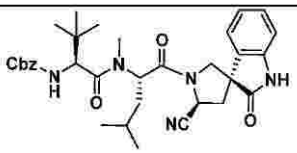
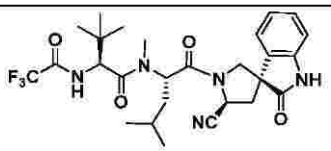
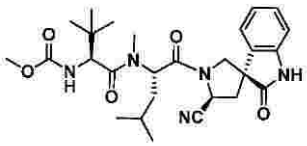
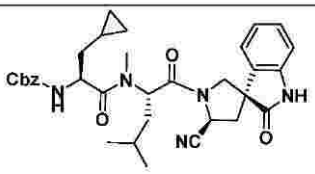


(XVIII-4)

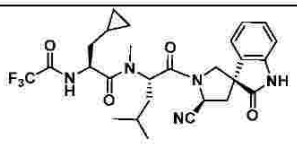
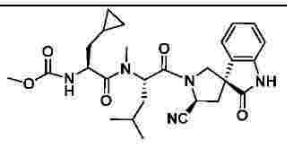
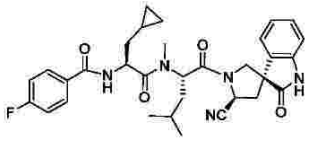
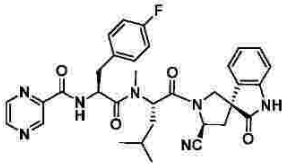
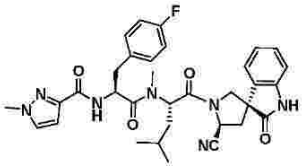
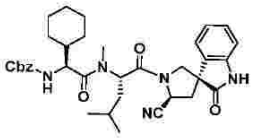
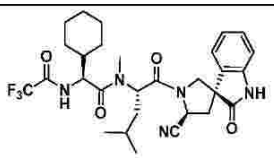
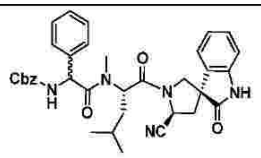
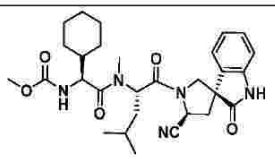
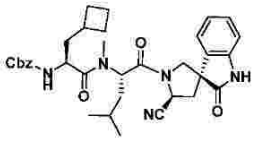
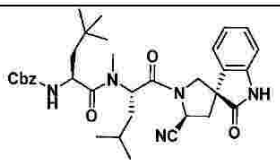
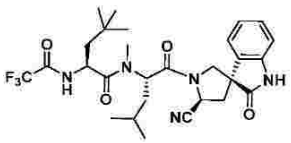
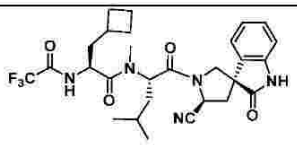
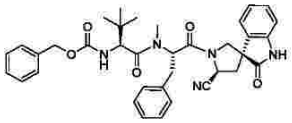
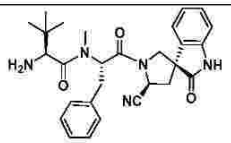
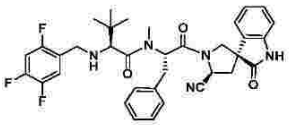
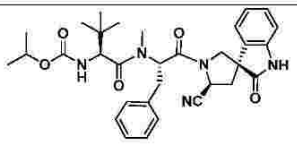
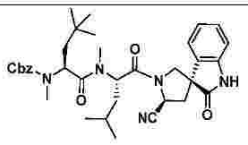
式中、各Ｒ９が、独立して以下から選択され：
１）ハロゲン；
２）－ＣＮ；
３）－ＯＲ１３；
４）－ＳＲ１３；
５）－ＮＲ１３Ｒ１４；
６）－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ１３Ｒ１４；
７）置換されていてもよい－Ｃ１－Ｃ６アルキル；
８）置換されていてもよい－Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル；
９）置換されていてもよい３～８員ヘテロシクロアルキル；
１０）置換されていてもよいアリール；
１１）置換されていてもよいヘテロアリール
１２）－ＯＣ（Ｏ）Ｒ２５；
１３）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１３Ｒ１４；
１４）－Ｓ（Ｏ）Ｒ２５；
１５）－Ｓ（Ｏ）２－Ｒ２５；
１６）－Ｓ（Ｏ）（ＮＨ）Ｒ２５；
１７）－Ｓ（Ｏ）２－ＮＲ１３Ｒ１４；
１８）－ＮＲ１３（Ｃ＝Ｏ）Ｒ２５；
１９）－ＮＲ１３（Ｃ＝Ｏ）ＯＲ２５；
２０）－ＮＲ１３（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ１３Ｒ１４；
２１）－ＮＲ１３－Ｓ（Ｏ）２Ｒ２５；及び
２２）－ＮＲ１３－Ｓ（Ｏ）２ＮＲ１３Ｒ１４；
ｎが０、１、２、３、又は４であり；Ｒ１、Ｒ３、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ２１、Ｒ２２、Ｒ２３、Ｒ２４及びＲ２５が請求項１に定義した通りである、
請求項１に記載の化合物。

【請求項９】
以下に示される化合物から選択される、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩：

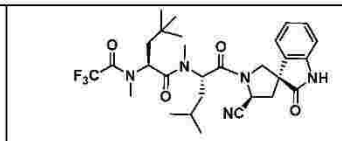
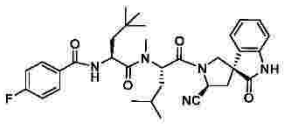
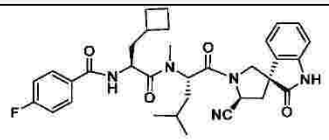
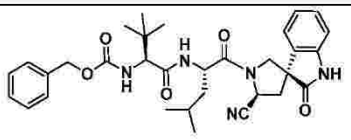
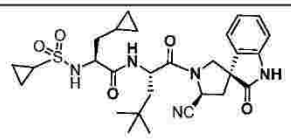
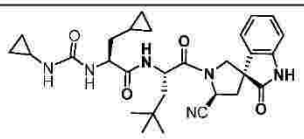
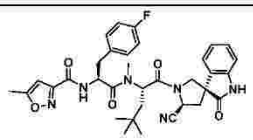
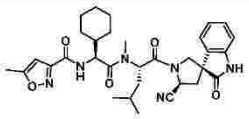
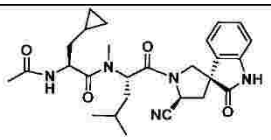
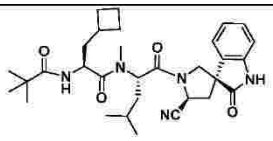
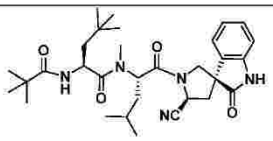
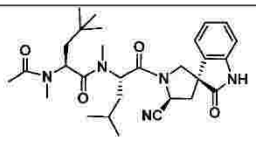
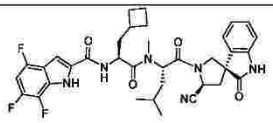
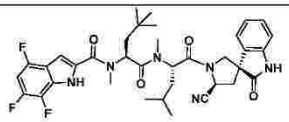
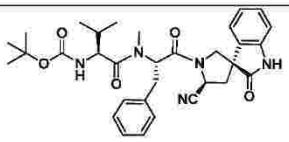
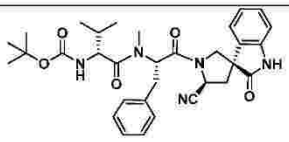
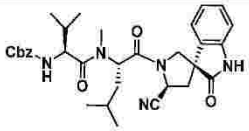
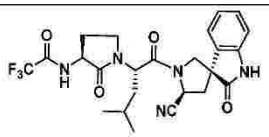
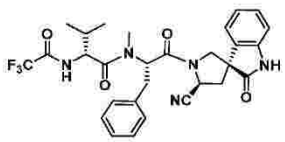
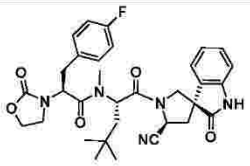
【表１－１】

化合物	構造	化合物	構造
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

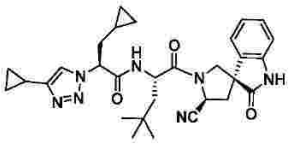
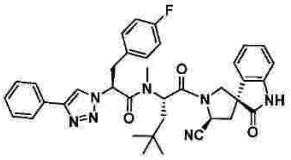
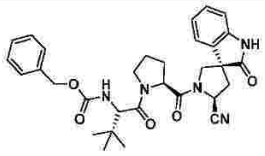
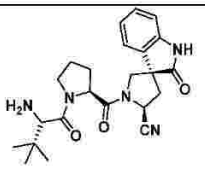
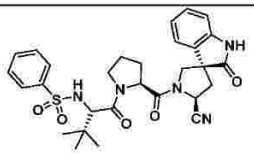
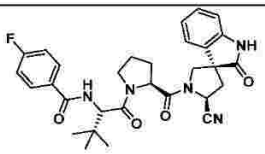
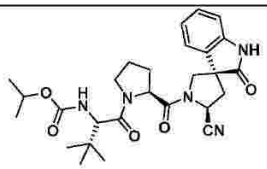
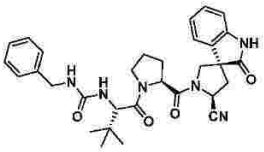
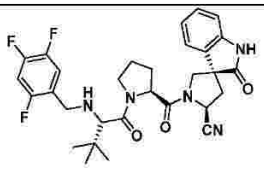
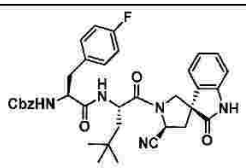
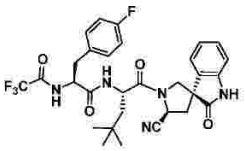
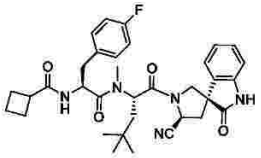
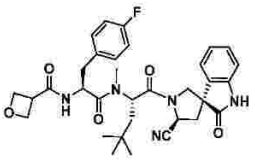
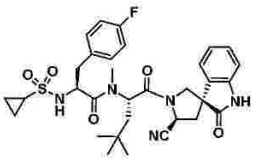
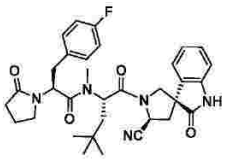
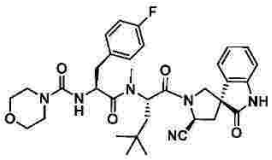
【表１－２】

15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

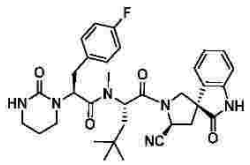
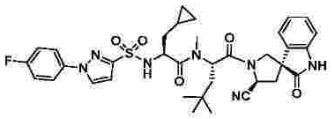
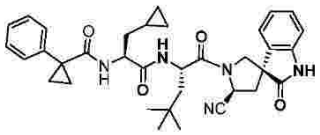
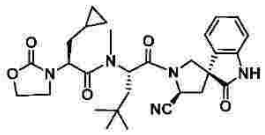
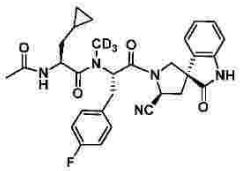
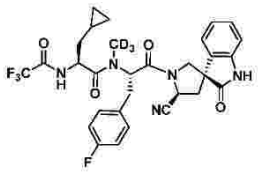
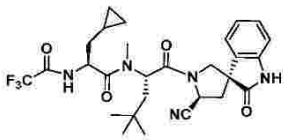
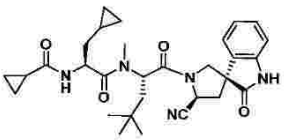
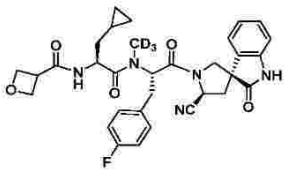
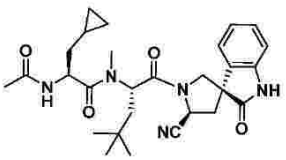
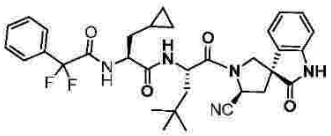
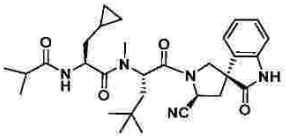
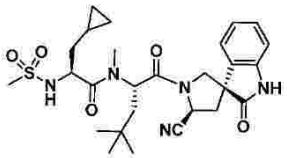
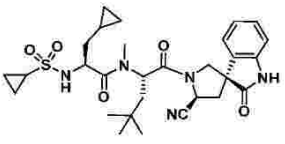
【表１－３】

33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

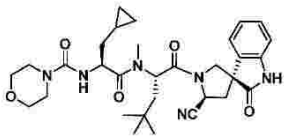
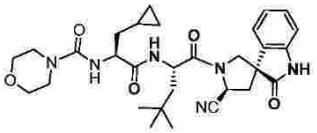
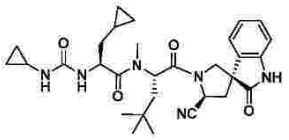
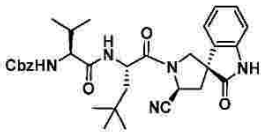
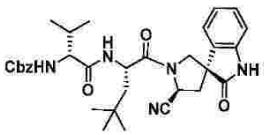
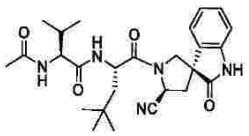
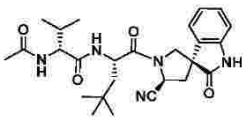
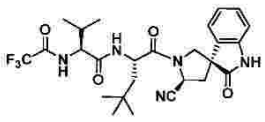
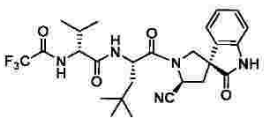
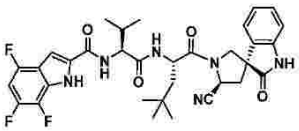
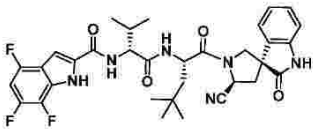
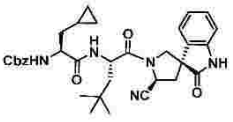
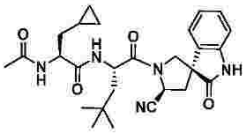
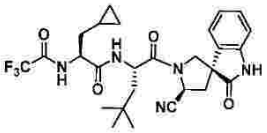
【表１－４】

53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	

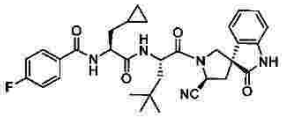
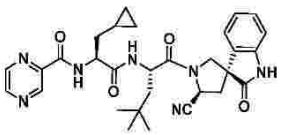
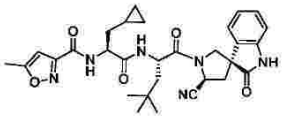
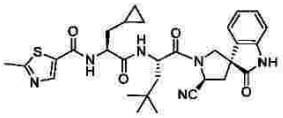
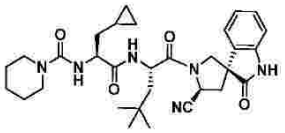
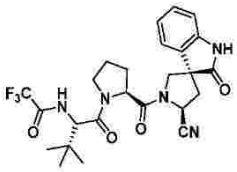
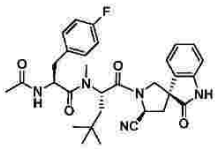
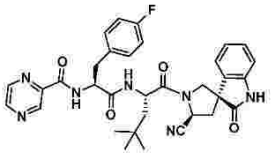
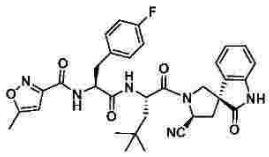
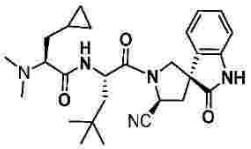
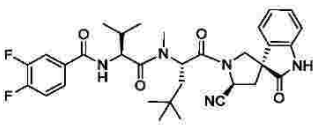
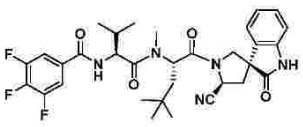
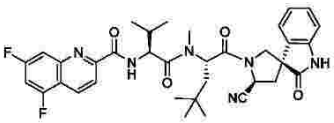
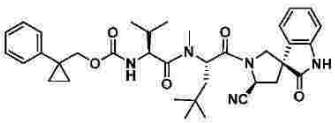
【表１－５】

69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	

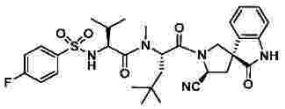
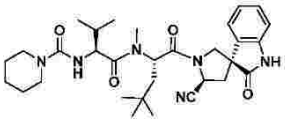
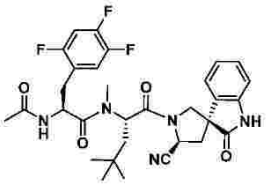
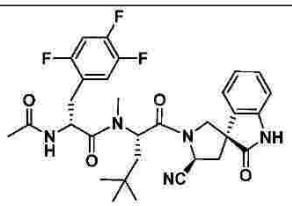
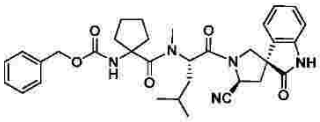
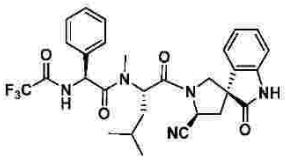
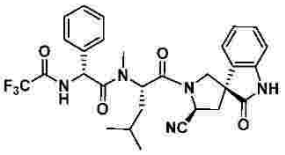
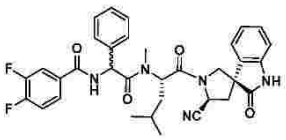
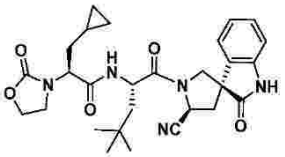
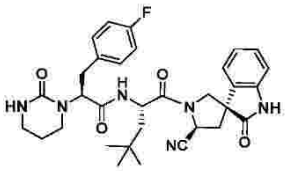
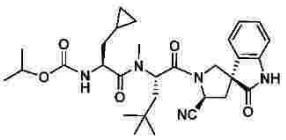
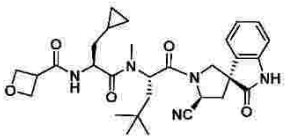
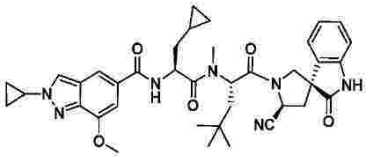
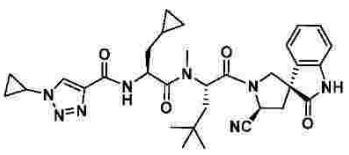
【表１－６】

83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	

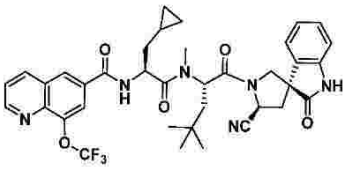
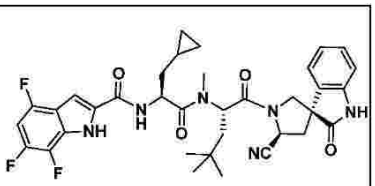
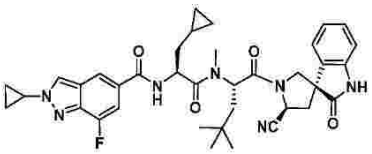
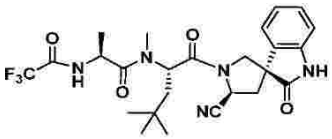
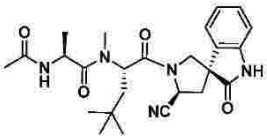
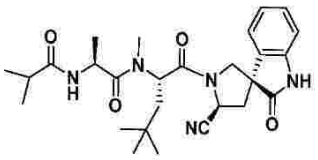
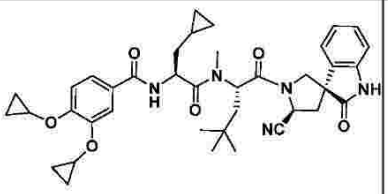
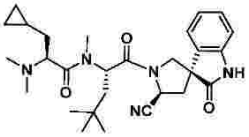
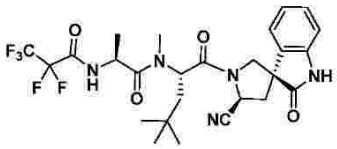
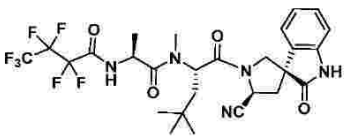
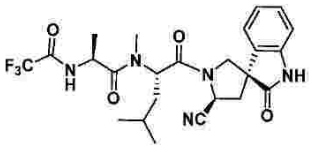
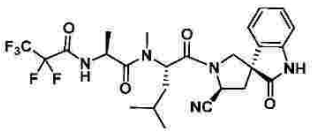
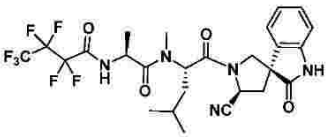
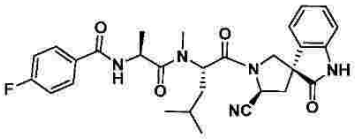
【表１－７】

97		98	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	

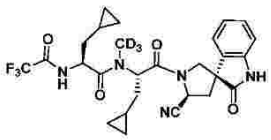
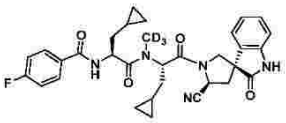
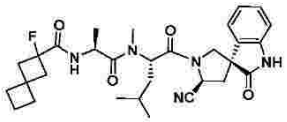
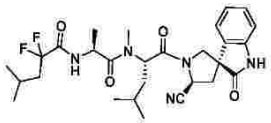
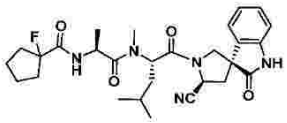
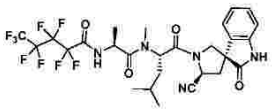
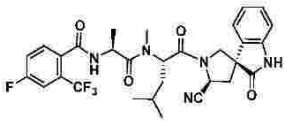
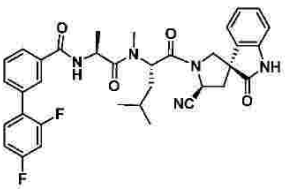
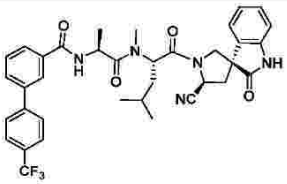
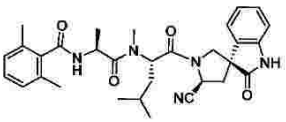
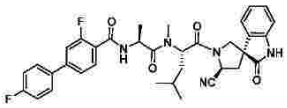
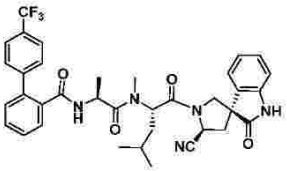
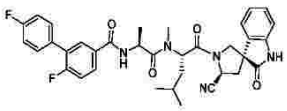
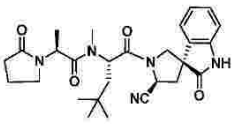
【表１－８】

111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	

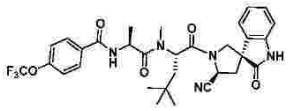
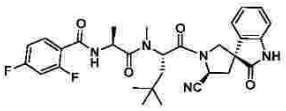
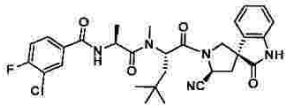
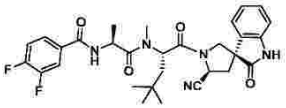
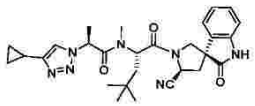
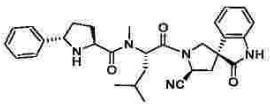
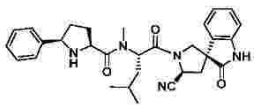
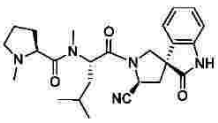
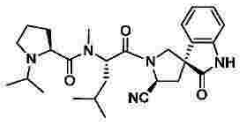
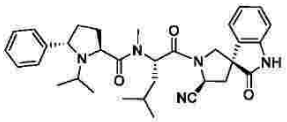
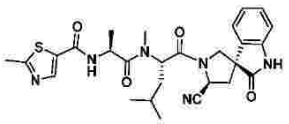
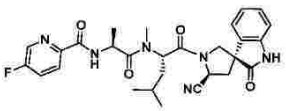
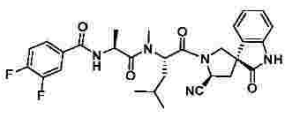
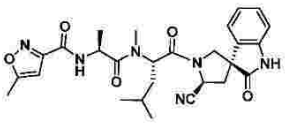
【表１－９】

125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	

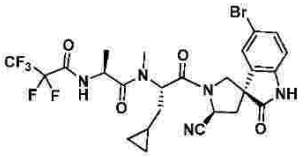
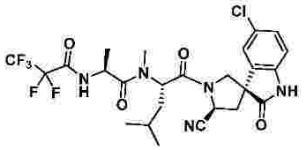
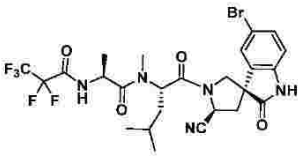
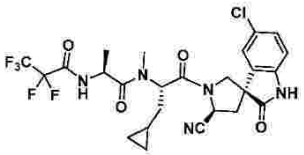
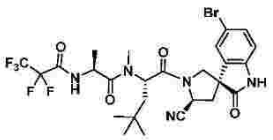
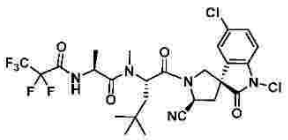
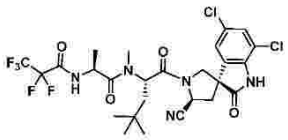
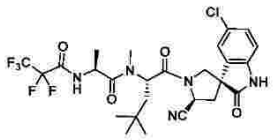
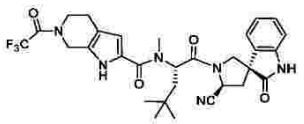
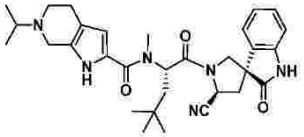
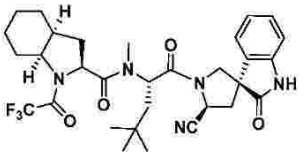
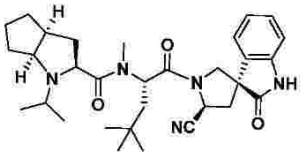
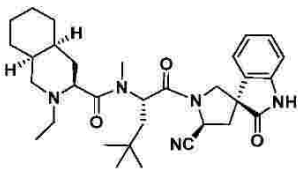
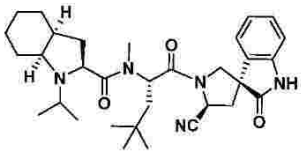
【表１－１０】

139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	

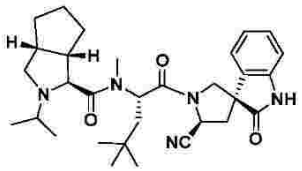
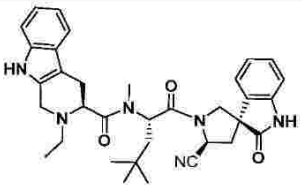
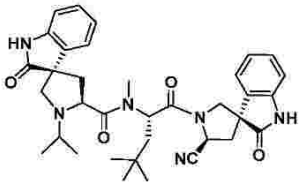
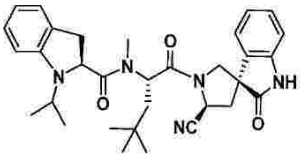
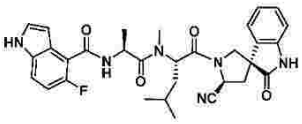
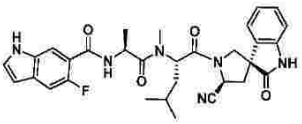
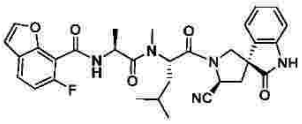
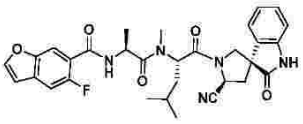
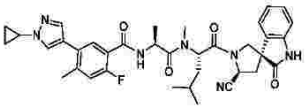
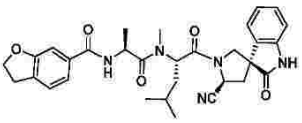
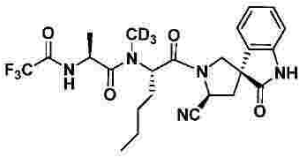
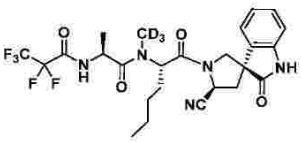
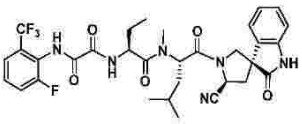
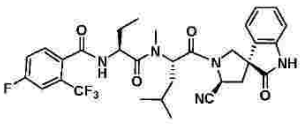
【表１－１１】

153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	

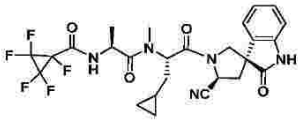
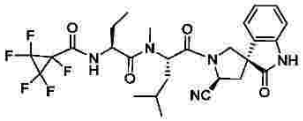
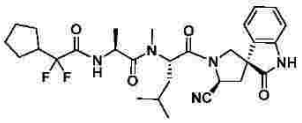
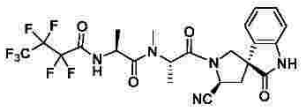
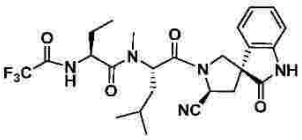
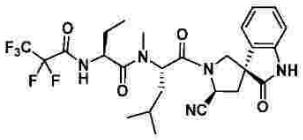
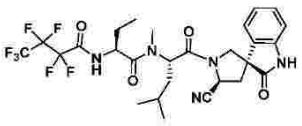
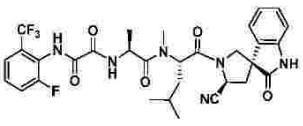
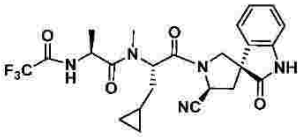
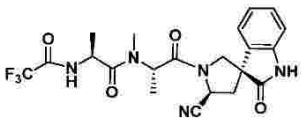
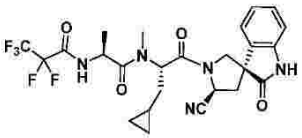
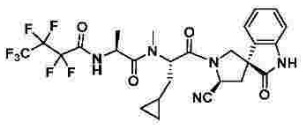
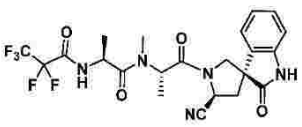
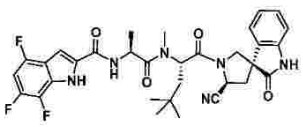
【表１－１２】

167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	
179		180	

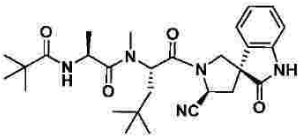
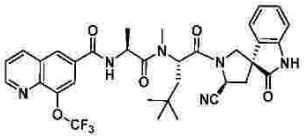
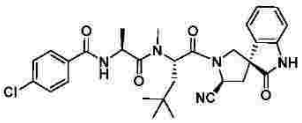
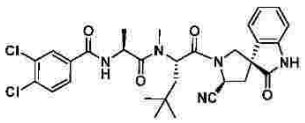
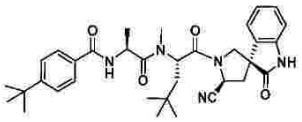
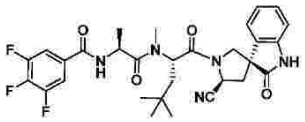
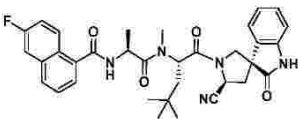
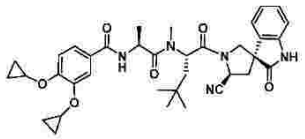
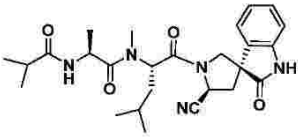
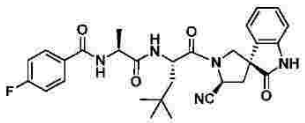
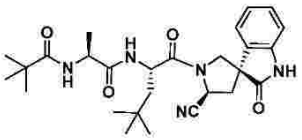
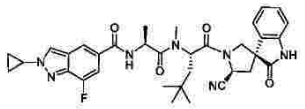
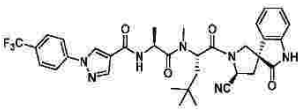
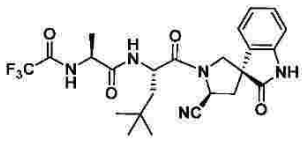
【表１－１３】

181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	
193		194	

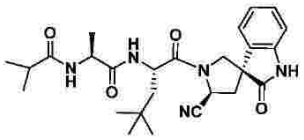
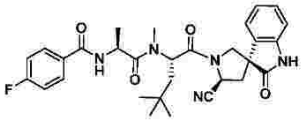
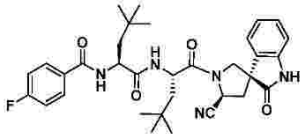
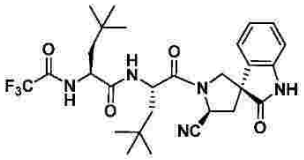
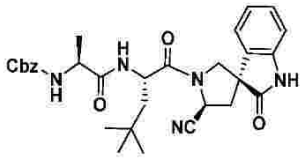
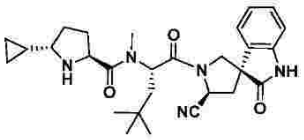
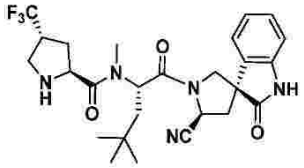
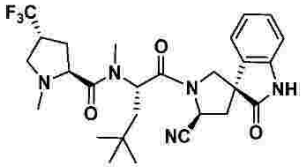
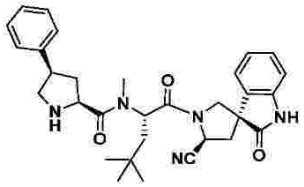
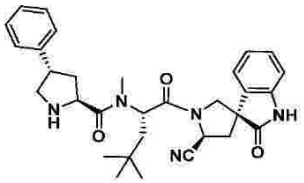
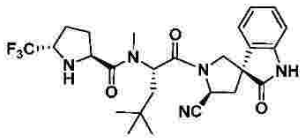
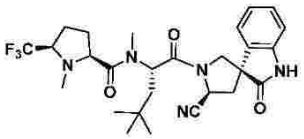
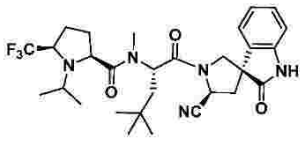
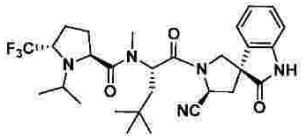
【表１－１４】

195		196	
197		198	
199		200	
201		202	
203		204	
205		206	
207		208	

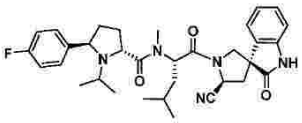
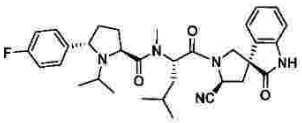
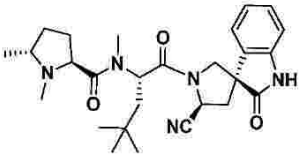
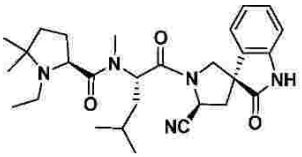
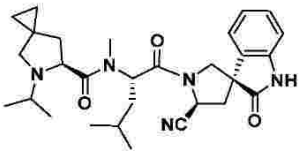
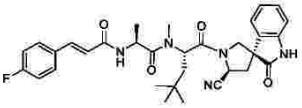
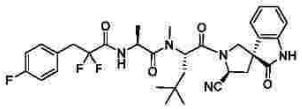
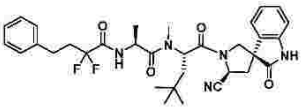
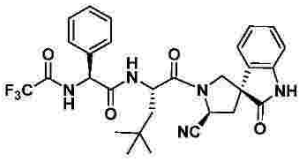
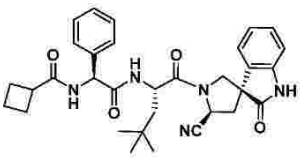
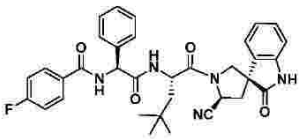
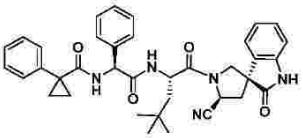
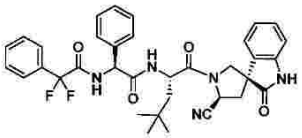
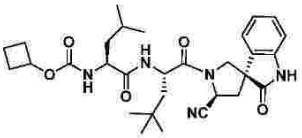
【表１－１５】

209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	

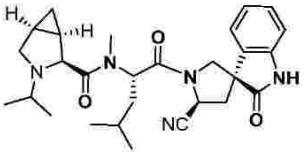
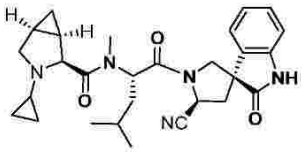
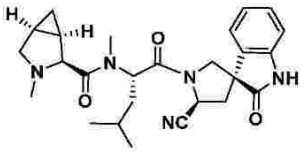
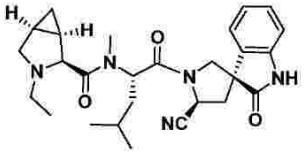
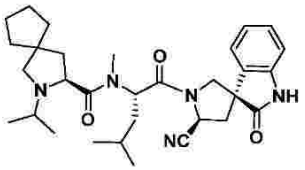
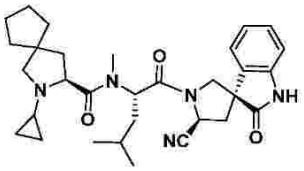
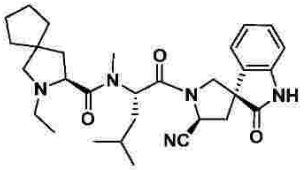
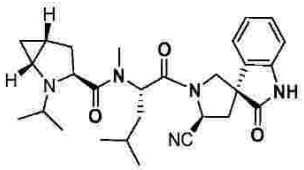
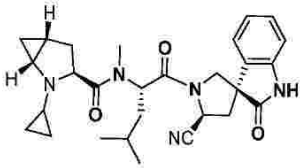
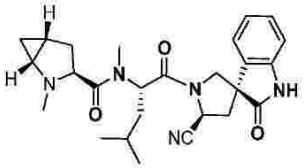
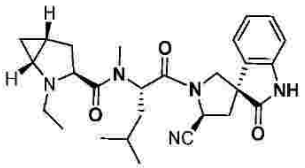
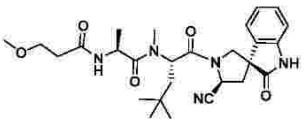
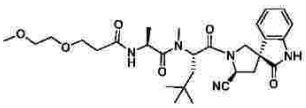
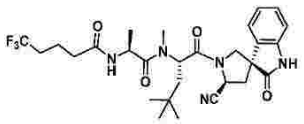
【表１－１６】

223		224	
225		226	
227		228	
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	

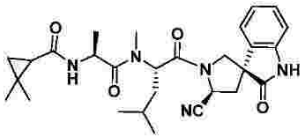
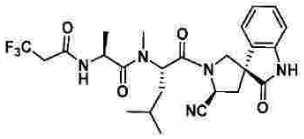
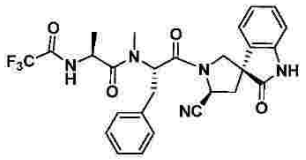
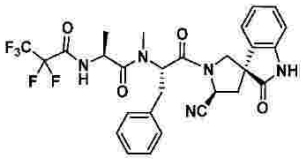
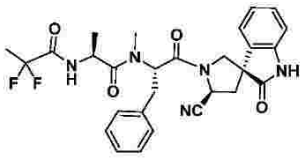
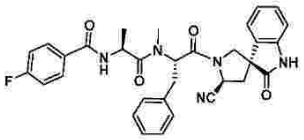
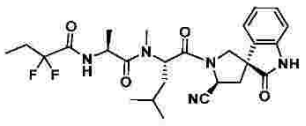
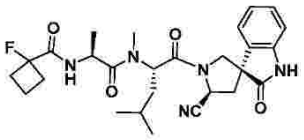
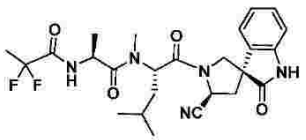
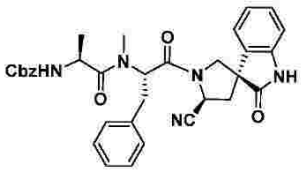
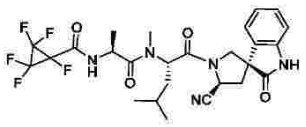
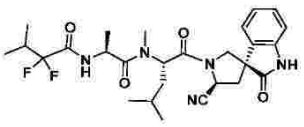
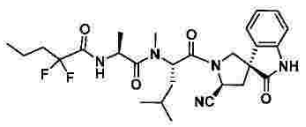
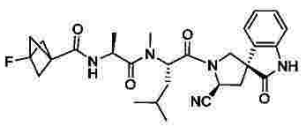
【表１－１７】

237		238	
239		240	
241		242	
243		244	
245		246	
247		248	
249		250	

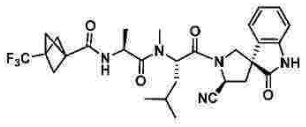
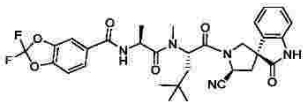
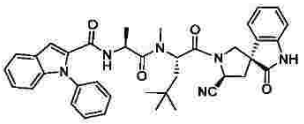
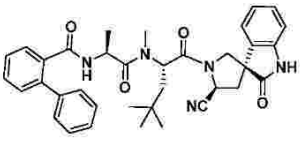
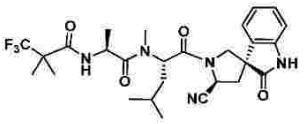
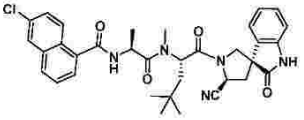
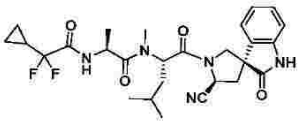
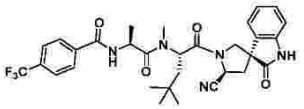
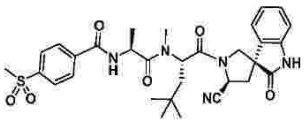
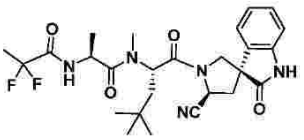
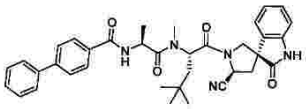
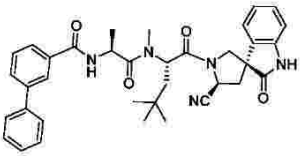
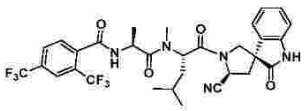
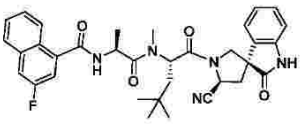
【表１－１８】

251		252	
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	
261		262	
263		264	

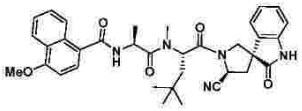
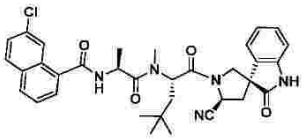
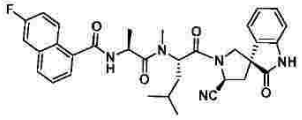
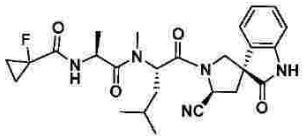
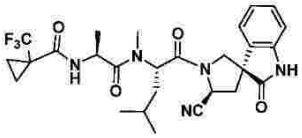
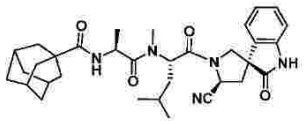
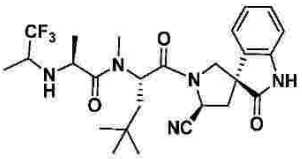
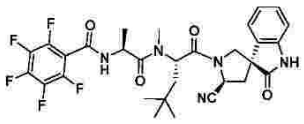
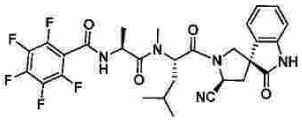
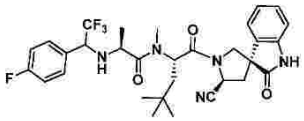
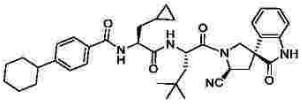
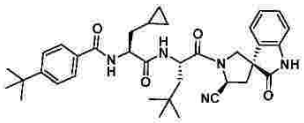
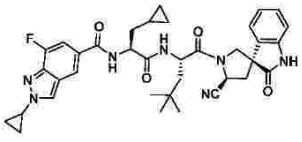
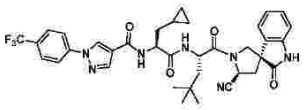
【表１－１９】

265		266	
267		268	
269		270	
271		272	
273		274	
275		276	
277		278	

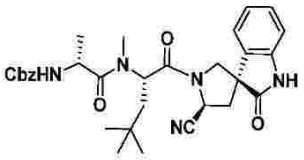
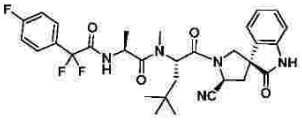
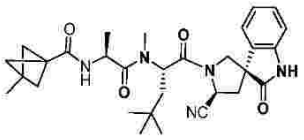
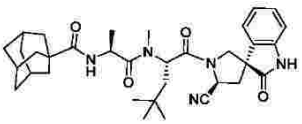
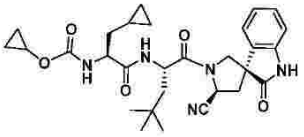
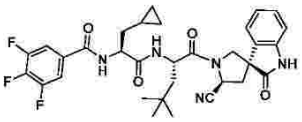
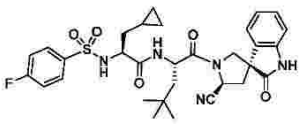
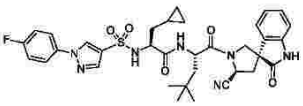
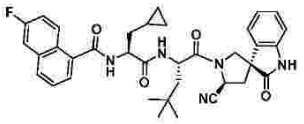
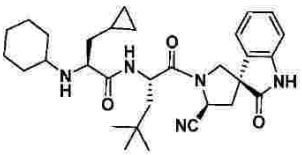
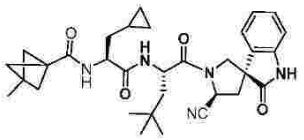
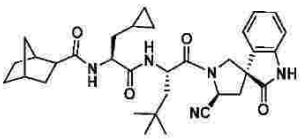
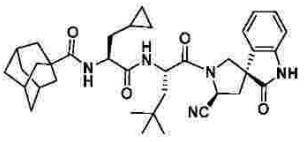
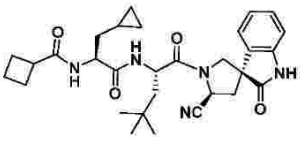
【表１－２０】

279		280	
281		282	
283		284	
285		286	
287		288	
289		290	
291		292	

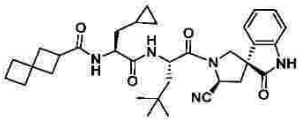
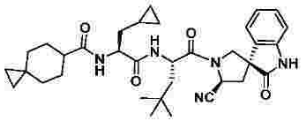
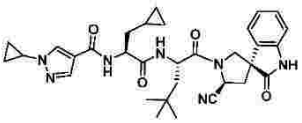
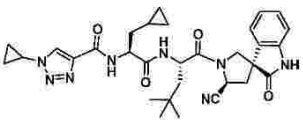
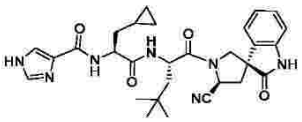
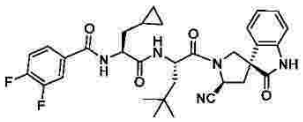
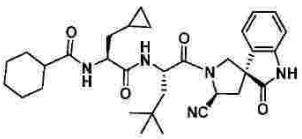
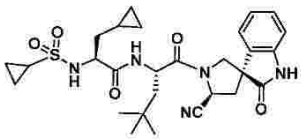
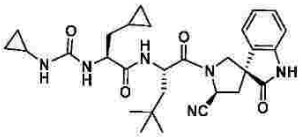
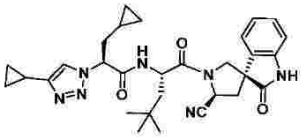
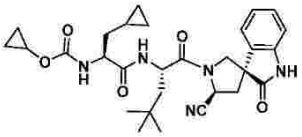
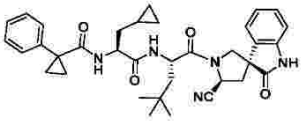
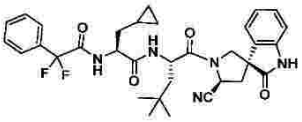
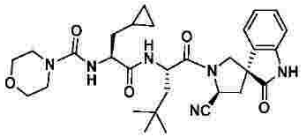
【表１－２１】

293		294	
295		296	
297		298	
299		300	
301		302	
303		304	
305		306	

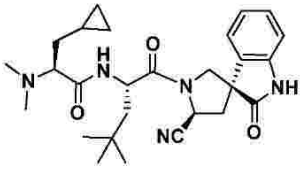
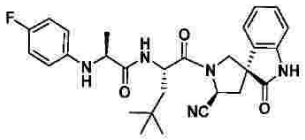
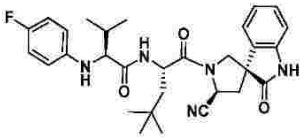
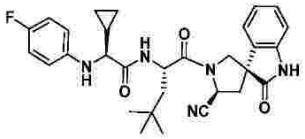
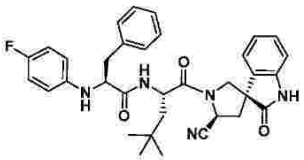
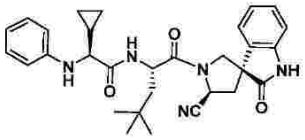
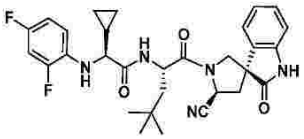
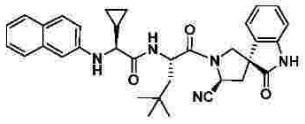
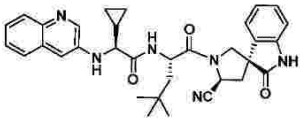
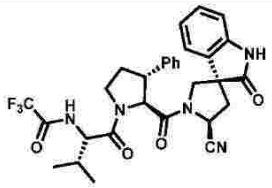
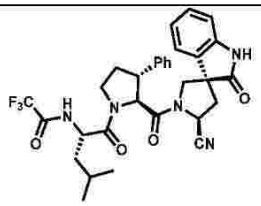
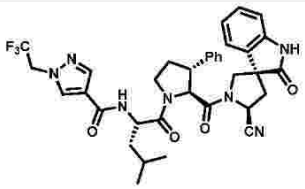
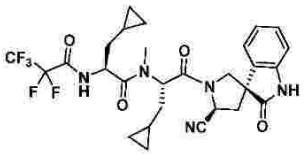
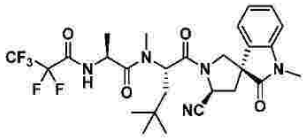
【表１－２２】

307		308	
309		310	
311		312	
313		314	
315		316	
317		318	
319		320	

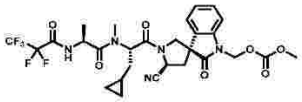
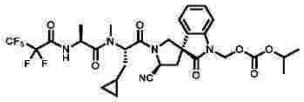
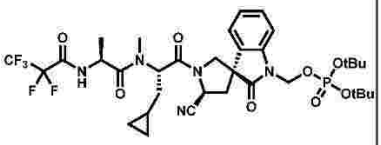
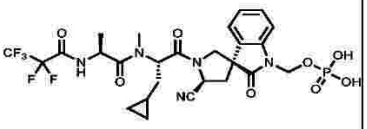
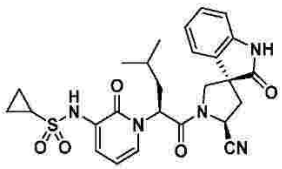
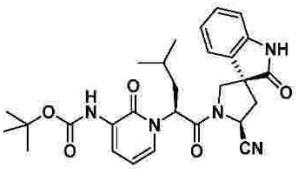
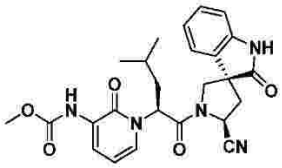
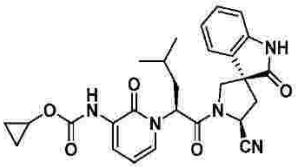
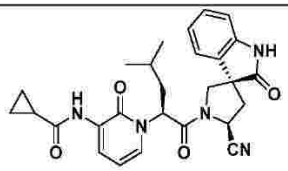
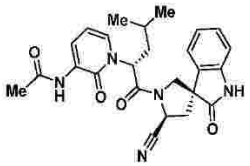
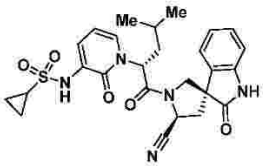
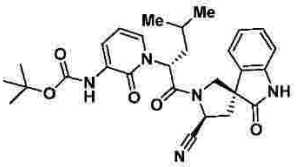
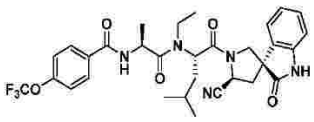
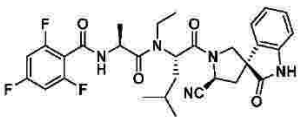
【表１－２３】

321		322	
323		324	
325		326	
327		328	
329		330	
331		332	
333		334	

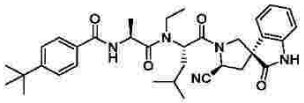
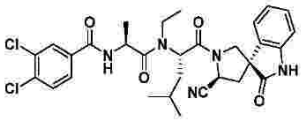
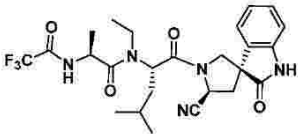
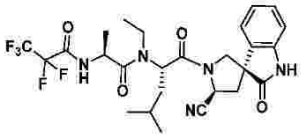
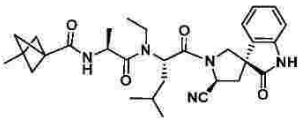
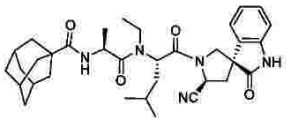
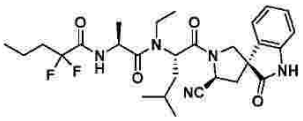
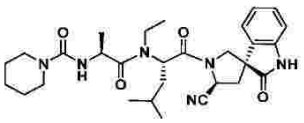
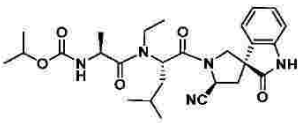
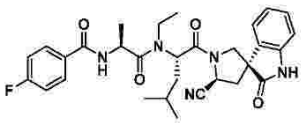
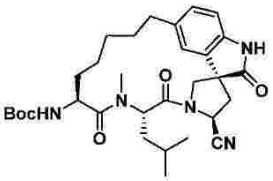
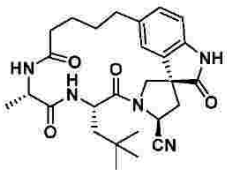
【表１－２４】

335		336	
337		338	
339		340	
341		342	
343		344	
345		346	
347		348	

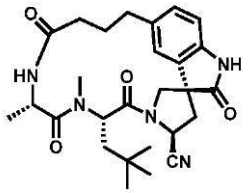
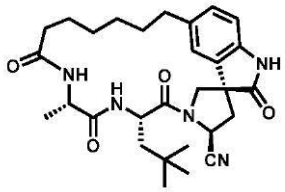
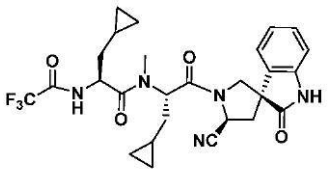
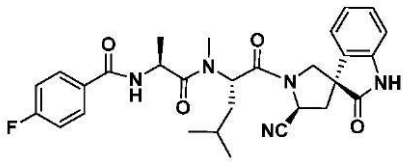
【表１－２５】

349		350	
351		352	
353		354	
355		356	
357		358	
359		360	
361		362	

【表１－２６】

363		364	
365		366	
367		368	
369		370	
371		372	
373		374	
375		376	

【表１－２７】

377		378	
379		380	
381			

【請求項１０】
請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体又は賦形剤とを含む、医薬組成物。
【請求項１１】
ＲＮＡベースのウイルス、コロナウイルス、ライノウイルス及びノロウイルスからのウイルス感染を、前記ウイルス感染に罹患しやすい又は罹患している対象において治療又は予防する方法であって、有効量の請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む、方法。
【請求項１２】
コロナウイルス感染の治療又は予防を必要とする対象においてコロナウイルス感染を治療又は予防する方法であって、治療有効量の請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物又は化合物の組み合わせ、又はその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む、方法。
【請求項１３】
前記コロナウイルスが、２２９Ｅ、ＮＬ６３、ＯＣ４３、ＨＫＵ１、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ又はＭＥＲＳコロナウイルスである、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
ウイルス感染を、前記ウイルス感染に罹患しやすい又は罹患している対象において治療又は予防する方法であって、有効量の請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む、方法。
【請求項１５】
対象においてウイルス３Ｃプロテアーゼ又はウイルス３ＣＬプロテアーゼを阻害する方法であって、有効量の請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む、方法。
【請求項１６】
急性喘息、環境曝露に起因する肺疾患、急性肺感染症、慢性肺感染症を含む呼吸器疾患の治療を必要とする対象において、前記呼吸器疾患を治療する方法であって、治療有効量の請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項１７】
前記化合物又はその薬学的に許容される塩が、経口、皮下、静脈内又は吸入によって投与される、請求項１７に記載の方法。
【請求項１８】
前記対象がヒトである、請求項１１～１７のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、２０２１年７月２９日に出願された米国仮特許出願第６３／２２７，２０６号の利益を主張する、２０２１年９月２０日に出願された米国特許出願第１７／４７９，２４８号の一部継続出願である。本出願はまた、２０２２年３月２８日に出願された米国仮出願第６３／３２４，３６７号の利益を主張する。上記出願の全教示は、参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本発明は、３Ｃ様プロテアーゼ（「３ＣＬｐｒｏ」、「メインプロテアーゼ」、又は「Ｍｐｒｏ」と呼ばれることもある）を治療有効量の３Ｃ様プロテアーゼ阻害剤と接触させることによって、コロナウイルス複製活性を阻害する化合物及び方法に関する。本発明はさらに、有効量のそのようなコロナウイルス３Ｃ様プロテアーゼ阻害剤を投与することによる、哺乳動物におけるコロナウイルス３Ｃ様プロテアーゼ阻害剤を含有する医薬組成物に関する。
【背景技術】
【０００３】
コロナウイルスは、ニドウイルス目に分類される、ウイルスエンベロープを有する一本鎖正鎖ＲＮＡウイルスのファミリーである。コロナウイルスファミリーは、ヒト、ならびにウマ、ウシ、ブタ、鳥類、ネコ及びサルを含む多くの動物種の病原体を含み、６０年余りにわたって知られている。例えば、プロトタイプマウスのコロナウイルス株ＪＨＭの単離は、１９４９年に報告された。コロナウイルスは、一般にヒトにおいて軽度から中程度の上気道疾患を引き起こす一般的なウイルスであり、それらのエンベロープ表面上のクラウン様スパイクから名付けられている。アルファ、ベータ、ガンマ及びデルタコロナウイルスとして知られる４つの主要な亜群があり、最初のコロナウイルスは１９６０年代半ばに確認された。ヒトに感染することが知られているコロナウイルスには、アルファコロナウイルス２２９Ｅ及びＮＬ６３；ならびにベータコロナウイルスＯＣ４３、ＨＫＵ１、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ（重症急性呼吸器症候群又はＳＡＲＳを引き起こすコロナウイルス）及びＭＥＲＳ－ＣｏＶ（中東呼吸器症候群又はＭＥＲＳを引き起こすコロナウイルス）が含まれる。ヒトコロナウイルス２２９Ｅ、ＮＬ６３、０Ｃ４３及びＨＫＵ１は、一般的に感染し、症状としては通常、軽度から中等度の短期間の上気道疾患、例えば鼻水、咳、喉の痛み及び発熱が挙げられる。時折、ヒトコロナウイルスは、肺炎などの下気道疾患をもたらすが、これは、心肺疾患もしくは易感染性免疫系を有する人々、又は高齢者においてより一般的である。一般的なヒトコロナウイルスの伝染は、完全には理解されていない。しかしながら、ヒトのコロナウイルスは、感染者から、咳やくしゃみによって空気を介して、接触又は握手などの密接な個人的接触を介して他者に伝播する可能性が高い。これらのウイルスはまた、汚染された物体又は表面に触れ、次いで口、鼻、又は目に触れることによって伝播し得る。
【０００４】
コロナウイルスは、エンベロープ型の陽方向一本鎖ＲＮＡウイルスである。ＣｏＶのゲノムＲＮＡは、５’キャップ構造及び３’ポリＡテールを有し、少なくとも６個のオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）を含む。第１のＯＲＦ（ＯＲＦ　１ａ／ｂ）は、２つのポリタンパク質：ｐｐ１ａ及びｐｐ１ａｂを直接翻訳する。これらのポリタンパク質は、パパイン様プロテアーゼ、及びメインプロテアーゼ（Ｍｐｒｏ）としても知られる３Ｃ様

プロテアーゼ（３ＣＬｐｒｏ）によって１６個の非構造タンパク質にプロセシングされる。これらの非構造タンパク質は、４つの構造タンパク質、すなわちエンベロープ、膜、スパイク及びヌクレオカプシドタンパク質、とりわけアクセサリータンパク質をコードするサブゲノムＲＮＡの産生に関与する。その結果、３Ｃ様プロテアーゼがコロナウイルスのライフサイクルにおいて重要な役割を果たすことが理解される。

【０００５】

３ＣＬｐｒｏは、前駆体ポリタンパク質内のほとんどのクリベージ事象に関与するシステインプロテアーゼである。活性３ＣＬｐｒｏは、２つのプロトマーを含有するホモ二量体であり、ドメインＩとＩＩとの間に位置するＣｙｓ－Ｈｉｓ二分子を特徴とする。３ＣＬｐｒｏはコロナウイルス間で保存されており、いくつかの共通する特徴が、種々のコロナウイルスにおける３ＣＬｐｒｏの基質の中で共有されている。３ＣＬｐｒｏのヒトホモログが存在しないため、それは理想的な抗ウイルス標的である。化合物は３ＣＬｐｒｏ活性を阻害することが報告されているが、それらはコロナウイルス療法として承認されていない。（国際公開第２００４１０１７４２　Ａ２号、米国特許第２００５／０１４３３２０　Ａ１号、米国特許第２００６／００１４８２１　Ａ１号、米国特許第２００９／０１３７８１８　Ａ１号明細書、国際公開第２０１３／０４９３８２　Ａ２号、国際公開第２０１３／１６６３１９　Ａ１号、国際公開第２０１８０４２３４３号、国際公開第２０１８０２３０５４号、国際公開第２００５１１３５８０号及び国際公開第２００６０６１７１４号を参照されたい）。

【０００６】

コロナウイルス感染症に対するより効果的な療法は、この満たされない医療ニーズが高いので、必要とされている。本発明は、コロナウイルスのライフサイクルを阻害する化合物、ならびにこれらの化合物の調製及び使用方法を提供する。これらの化合物は、コロナウイルス感染症を治療又は予防し、臓器不全又は死亡などの疾患合併症の発生を減少させるのに有用である。

【発明の概要】

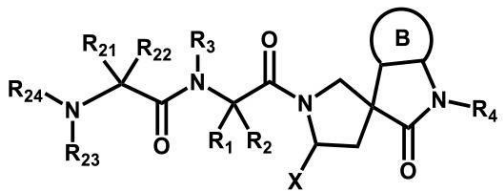
【０００７】

本発明は、新規な抗ウイルス化合物、そのような化合物を含む医薬組成物、ならびに前記化合物によるそのような治療を必要とする対象におけるウイルス（特にコロナウイルス）感染性を治療又は予防する方法に関する。本発明の化合物は、コロナウイルスによってコードされるタンパク質を阻害するか、又はコロナウイルスのライフサイクルを妨害し、抗ウイルス剤として有用でもある。さらに、本発明は、前記化合物の調製方法を提供する。

【０００８】

本発明は、式（Ｉ）によって表される化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、エステル及びプロドラッグを提供し、

【化１】



(I)

式中

Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ２１、Ｒ２２及びＲ２３は、それぞれ独立して、

１）水素；

２）置換されていてもよい－Ｃ１－Ｃ８アルキル；

３）置換されていてもよい－Ｃ２－Ｃ８アルケニル；

４）置換されていてもよい－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルキニル；
５）置換されていてもよい－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル；
６）置換されていてもよい３～８員ヘテロシクロアルキル；
７）置換されていてもよいアリール；
８）置換されていてもよいアリールアルキル；
９）置換されていてもよいヘテロアリール；及び
１０）置換されていてもよいヘテロアリールアルキル
から選択される。

【０００９】

あるいは、Ｒ$_{1}$及びＲ$_{2}$は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、置換されていてもよい３～８員炭素環式環又は置換されていてもよい３～８員複素環式環を形成する。

【００１０】

あるいは、Ｒ$_{1}$及びＲ$_{3}$は、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい３～８員複素環式環を形成する。

【００１１】

あるいは、Ｒ$_{21}$及びＲ$_{3}$は、介在原子と一緒になって、置換されていてもよい４～８員複素環式環を形成する。

【００１２】

あるいは、Ｒ$_{22}$は存在せず、Ｒ$_{21}$及びＲ$_{3}$は介在原子と一緒になって、置換されていてもよい４～８員の部分不飽和複素環式環又は置換されていてもよい５～６員のヘテロアリール環を形成する。

【００１３】

あるいは、Ｒ$_{21}$及びＲ$_{22}$は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、置換されていてもよい３～８員炭素環式環又は置換されていてもよい３～８員複素環式環を形成する。

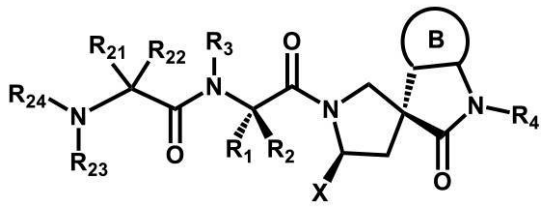
【００１４】

Ｒ$_{24}$は、以下から選択され：
１）－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{25}$；
２）－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{25}$；
３）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$；
４）－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ$_{25}$；
５）水素；
６）置換されていてもよい－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル；
７）置換されていてもよい－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルケニル；
８）置換されていてもよい－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルキニル；
９）置換されていてもよい－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル；
１０）置換されていてもよい３～１２員ヘテロシクロアルキル；
１１）置換されていてもよいアリール；
１２）置換されていてもよいアリールアルキル；
１３）置換されていてもよいヘテロアリール；
１４）置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；
１５）－（ＣＯ）（ＣＯ）ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$；
１６）－（ＣＯ）（ＣＯ）Ｒ$_{25}$；
１７）－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$；
１８）－Ｃ（Ｓ）Ｒ$_{25}$；及び
１９）－Ｃ（Ｓ）ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$；
あるいは、Ｒ$_{23}$及びＲ$_{24}$は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、置換されていてもよい３～１２員複素環式環又は置換されていてもよい５～１２員ヘテロアリール環を形成し；

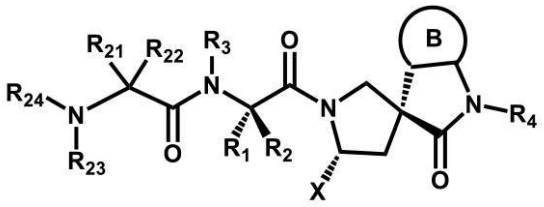
R_{25}は、以下から選択され：
１）置換されていてもよい－C_1－C_8アルキル；
２）置換されていてもよい－C_2－C_8アルケニル；
３）置換されていてもよい－C_2－C_8アルキニル；
４）置換されていてもよい－C_3－C_{12}シクロアルキル；
５）置換されていてもよい３～１２員ヘテロシクロアルキル；
６）置換されていてもよいアリール；
７）置換されていてもよいアリールアルキル；
８）置換されていてもよいヘテロアリール；及び
９）置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；
R_4は水素、置換されていてもよい－C_1－C_4アルキル、置換されていてもよい－C_2－C_4アルケニル、置換されていてもよい－C_3－C_6シクロアルキル、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、又はプロドラッグ部分であり；
Ｂは、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールであり；
あるいは、R_{21}及びR_{24}の１つはＬ－であり、Ｌは、Ｂに結合された長さ４～２０原子の飽和又は不飽和リンカーであり；
Ｘは、以下から選択され：
１）－ＣＮ；
２）－Ｃ（Ｏ）R_{15}；
３）－ＣＨ（ＯＨ）SO_3R_{16}；
４）－Ｃ（Ｏ）$NR_{13}R_{14}$；
５）－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）$NR_{13}R_{14}$；
６）－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（Ｏ）OR_{25}，
７）－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ（Ｏ）$NR_{13}R_{14}$，
８）－ＣＨ＝ＣＨ－Ｓ（Ｏ）$_2NR_{13}R_{14}$，
９）－Ｂ（OR_{13}）$_2$；
１０）－Ｃ≡ＣR_{13}；
１１）－Ｃ≡Ｃ－Ｃ（Ｏ）OR_{25}；
１２）－Ｃ≡Ｃ－Ｃ（Ｏ）$NR_{13}R_{14}$；
１３）－Ｃ≡Ｃ－Ｓ（Ｏ）$_2NR_{13}R_{14}$；
１４）－（$CR_{13}R_{14}$）$_w$－ＣＮ；及び
１５）－（$CR_{13}R_{14}$）$_w$－（Ｃ＝Ｏ）－R_{25}；
ｗは１、２、３、４又は５であり；
R_{13}及びR_{14}は、それぞれ独立して以下から選択され：
１）水素；
２）置換されていてもよい－C_1－C_8アルキル；
３）置換されていてもよい－C_2－C_8アルケニル；
４）置換されていてもよい－C_2－C_8アルキニル；
５）置換されていてもよい－C_3－C_8シクロアルキル；
６）置換されていてもよい３～８員ヘテロシクロアルキル；
７）置換されていてもよいアリール；
８）置換されていてもよいアリールアルキル；
９）置換されていてもよいヘテロアリール；及び
１０）置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；
あるいは、R_{13}及びR_{14}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、置換されていてもよい３～８員複素環式環を形成し；
R_{15}は、水素、ヒドロキシ、置換されていてもよい－C_1－C_8アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいア

リールアルキル又は置換されていてもよいヘテロアリールアルキルであり；
R_{16}は、水素又はNa^+である。
【発明を実施するための形態】
【００１５】
本発明の一実施形態では、上記の式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩である。
【００１６】
式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、R_4は、水素、置換されていてもよい－C_1－C_4アルキル、置換されていてもよい－C_2－C_4アルケニル、又は置換されていてもよい－C_3－C_6シクロアルキルであり；Ｘは、以下から選択され：
１）－ＣＮ；
２）－Ｃ（Ｏ）R_{15}；
３）－ＣＨ（ＯＨ）SO_3R_{16}；
４）－Ｃ（Ｏ）$NR_{13}R_{14}$；及び
５）－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）$NR_{13}R_{14}$；
R_{24}は、以下から選択され：
１）－Ｃ（Ｏ）R_{25}；
２）－Ｃ（Ｏ）OR_{25}；
３）－Ｃ（Ｏ）$NR_{13}R_{14}$；
４）－Ｓ（Ｏ）$_2R_{25}$；
５）水素；
６）置換されていてもよい－C_1－C_8アルキル；
７）置換されていてもよい－C_2－C_8アルケニル；
８）置換されていてもよい－C_2－C_8アルキニル；
９）置換されていてもよい－C_3－C_8シクロアルキル；
１０）置換されていてもよい３～８員ヘテロシクロアルキル；
１１）置換されていてもよいアリール；
１２）置換されていてもよいアリールアルキル；
１３）置換されていてもよいヘテロアリール；及び
１４）置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；
R_{25}は、以下から選択され：
１）置換されていてもよい－C_1－C_8アルキル；
２）置換されていてもよい－C_2－C_8アルケニル；
３）置換されていてもよい－C_2－C_8アルキニル；
４）置換されていてもよい－C_3－C_8シクロアルキル；
５）置換されていてもよい３～８員ヘテロシクロアルキル；
６）置換されていてもよいアリール；
７）置換されていてもよいアリールアルキル；
８）置換されていてもよいヘテロアリール；及び
９）置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；
R_{15}は水素、ヒドロキシ、又は置換されていてもよい－C_1－C_8アルキルである。
【００１７】
本発明の一実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ａ）もしくは式（Ｉ－Ｂ）によって表されるか、又はその薬学的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグであり、

【化２】



(I-A)



(I-B)

式中、Ｂ、Ｘ、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ２１、Ｒ２２、Ｒ２３及びＲ２４は、先に定義した通りである。

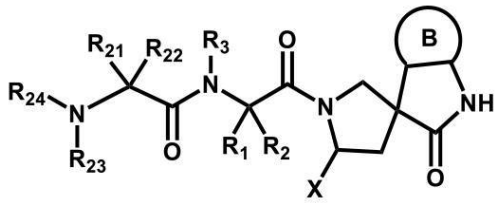
【００１８】

好ましい実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ａ）に示される立体化学を有する。

【００１９】

本発明の一実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ）によって表されるか、又はその薬学的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグであり、

【化３】



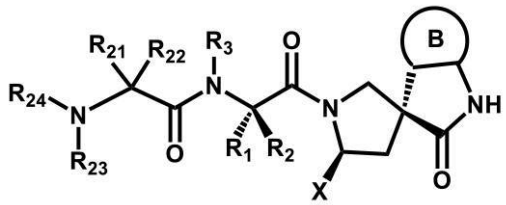
(II)

式中、Ｂ、Ｘ、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ２１、Ｒ２２、Ｒ２３及びＲ２４は、先に定義した通りである。

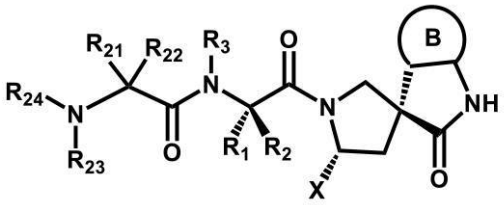
【００２０】

本発明の一実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ－Ａ）もしくは式（ＩＩ－Ｂ）によって表されるか、又はその薬学的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグであり、

【化４】



(II-A)



(II-B)

式中、Ｂ、Ｘ、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ２１、Ｒ２２、Ｒ２３及びＲ２４は、先に定義した通りである。

【００２１】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態において、Ｒ１は、水素、置換されていてもよい－Ｃ１－Ｃ６アルキル；置換されていてもよい－Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル；置換されていてもよいアリール；置換されていてもよいアリールアルキル；又は置換されていてもよいヘテロアリールアルキルである。

【００２２】

特定の実施形態では、Ｒ１は、－Ｃ１－Ｃ６－アルキル、好ましくは分岐－Ｃ３－Ｃ６

－アルキル、例えばイソブチル又はネオペンチルである。特定の実施形態では、R_1は、置換されていてもよいベンジルである。

【００２３】

特定の実施形態では、R_1は、置換されていてもよい－C_1－C_6－アルキルであり、好ましくは、R_1は、２－フルオロ－２－メチルプロピル又はシクロプロピルメチルである。

【００２４】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態において、R_2は、水素又は置換されていてもよい－C_1－C_4アルキル；置換されていてもよい－C_3－C_6シクロアルキル；置換されていてもよいアリール；置換されていてもよいアリールアルキル；又は置換されていてもよいヘテロアリールアルキルである。特定の実施形態では、R_2は水素である。

【００２５】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、R_3は、水素又は置換されていてもよい－C_1－C_4アルキルであり、R_4は、水素又は置換されていてもよい－C_1－C_4アルキルである。

【００２６】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、R_3は、水素、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－ｉ－Ｐｒ、－アリル、－CF_3、－CD_3又はシクロプロピルである。

【００２７】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、R_4は、水素、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－ｉ－Ｐｒ、－アリル、－CF_3又はシクロプロピルである。

【００２８】

特定の実施形態では、R_3及びR_4は、それぞれ独立して水素又はメチルである。

【００２９】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、Ｘは－ＣＮである。

【００３０】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、Ｘは－Ｃ（Ｏ）Ｈである。

【００３１】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、Ｘは、－Ｃ（Ｏ）CH_2OH、－Ｃ（Ｏ）CH_2Cl又は－Ｃ（Ｏ）CH_2Fである。

【００３２】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、Ｘは－Ｃ（Ｏ）ＣＨＦＣｌである。

【００３３】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、Ｘは－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）$NR_{13}R_{14}$であり、式中、R_{13}及びR_{14}は、先に定義された通りである。

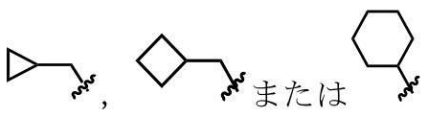
【００３４】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、Ｘは－Ｃ≡CR_{13}であり、式中、R_{13}は、先に定義された通りである。好ましくは、R_{13}は水素である。

【００３５】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態において、R_{21}は、水素、置換されていてもよい－C_1－C_4アルキル；置換されていてもよい－C_3－C_6シクロアルキル；置換されていてもよいアリール；置換されていてもよいヘテロアリール；置換されていてもよいアリールアルキル；又は置換されていてもよいヘテロアリールアルキルである。特定の実施形態において、R_{21}は、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいメチル、ｔ－ブチル、イソプロピル、ネオペンチル、

【化５】



である。

【００３６】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態において、Ｒ$_{22}$は、水素又は置換されていてもよいＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル；置換されていてもよいＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル；置換されていてもよいアリール；置換されていてもよいヘテロアリール；置換されていてもよいアリールアルキル；置換されていてもよいヘテロアリールアルキルである。特定の実施形態では、Ｒ$_{22}$は水素である。

【００３７】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態において、Ｒ$_1$及びＲ$_{21}$は、それぞれ独立して１つ以上のフッ素原子で置換されたＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル；１つ以上のフッ素原子で置換されたＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル；１つ以上のフッ素原子で置換されたアリール；１つ以上のフッ素原子で置換されたヘテロアリール；１つ以上のフッ素原子で置換されたアリールアルキル；又は１つ以上のフッ素原子で置換されたヘテロアリールアルキルである。前述の基の各々は、１から可能な最大数までの範囲の数のフッ素原子で置換することができ、すなわち、全ての水素原子をフッ素原子で置き換えることができる。ある特定の実施形態において、Ｒ$_1$及びＲ$_{21}$は、それぞれ独立して、－ＣＦ$_3$、－ＣＦ$_2$－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＦ$_3$）$_2$、

【化６】



であり、式中、ｍは、１、２、３、４又は５である。

【００３８】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、Ｒ$_{23}$は、水素又は置換されていてもよいＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルである。特定の実施形態では、Ｒ$_{23}$は水素である。

【００３９】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、Ｒ$_{24}$は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{25}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{25}$又は－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$であり、式中、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$及びＲ$_{25}$は、先に定義された通りである。

【００４０】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、Ｒ$_2$は水素であり、Ｒ$_3$は水素であり、Ｒ$_4$は水素であり、Ｒ$_{22}$は水素である。

【００４１】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、Ｒ$_4$は、水素又は置換されていてもよいＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、例えば、メチルであり；Ｒ$_{23}$は、水素又は置換されていてもよいＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、例えばメチルであり；Ｒ$_{24}$は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{25}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{25}$又は－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$であり、式中、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$及びＲ$_{25}$は、先に定義した通りである。

【００４２】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、Ｒ$_4$はシアノ－Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、シアノ－Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、又は置換されていてもよいヒドロキシ－Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキルであり、上記の各々はさらに置換されていてもよい。

【００４３】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、Ｒ$_4$はプロドラッグ部分であり、前記プロドラッグ部分はアミノ酸残基、好ましくは天然に存在するＬ－アミノ酸残基である。

【００４４】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、Ｒ$_4$は、以下からなる群から選択されるプロドラッグ部分であり：

１）－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{25}$；
２）－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ$_{25}$；
３）－Ｐ（Ｏ）（Ｒ$_{25}$）$_{2}$；
４）－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{25}$；
５）－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＯＲ$_{25}$；及び
６）－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ$_{25}$）$_{2}$、
式中、各Ｒ$_{25}$は同じであるか、又は異なる。

【００４５】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、Ｒ$_{4}$は、以下からなる群から選択されるプロドラッグ部分であり：
１）－ＣＨＲ$_{13}$Ｏ（ＣＯ）Ｒ$_{25}$；
２）－ＣＨＲ$_{13}$Ｏ（ＣＯ）ＣＨ（ＮＨ$_{2}$）Ｒ$_{25}$；
３）－ＣＨＲ$_{13}$Ｏ（ＣＯ）ＯＲ$_{25}$；及び
４）－ＣＨＲ$_{13}$Ｏ（ＰＯ）（ＯＲ$_{14}$）$_{2}$、
式中、各Ｒ$_{14}$は同じであるか、又は異なる。

【００４６】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、Ｒ$_{2}$は水素であり、Ｒ$_{3}$はメチルであり、Ｒ$_{4}$は水素又はプロドラッグ部分であり、Ｒ$_{22}$は水素であり、Ｒ$_{23}$は水素であり、Ｒ$_{24}$は－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{25}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{25}$又は－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$であり、式中、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$及びＲ$_{25}$は、先に定義した通りである。

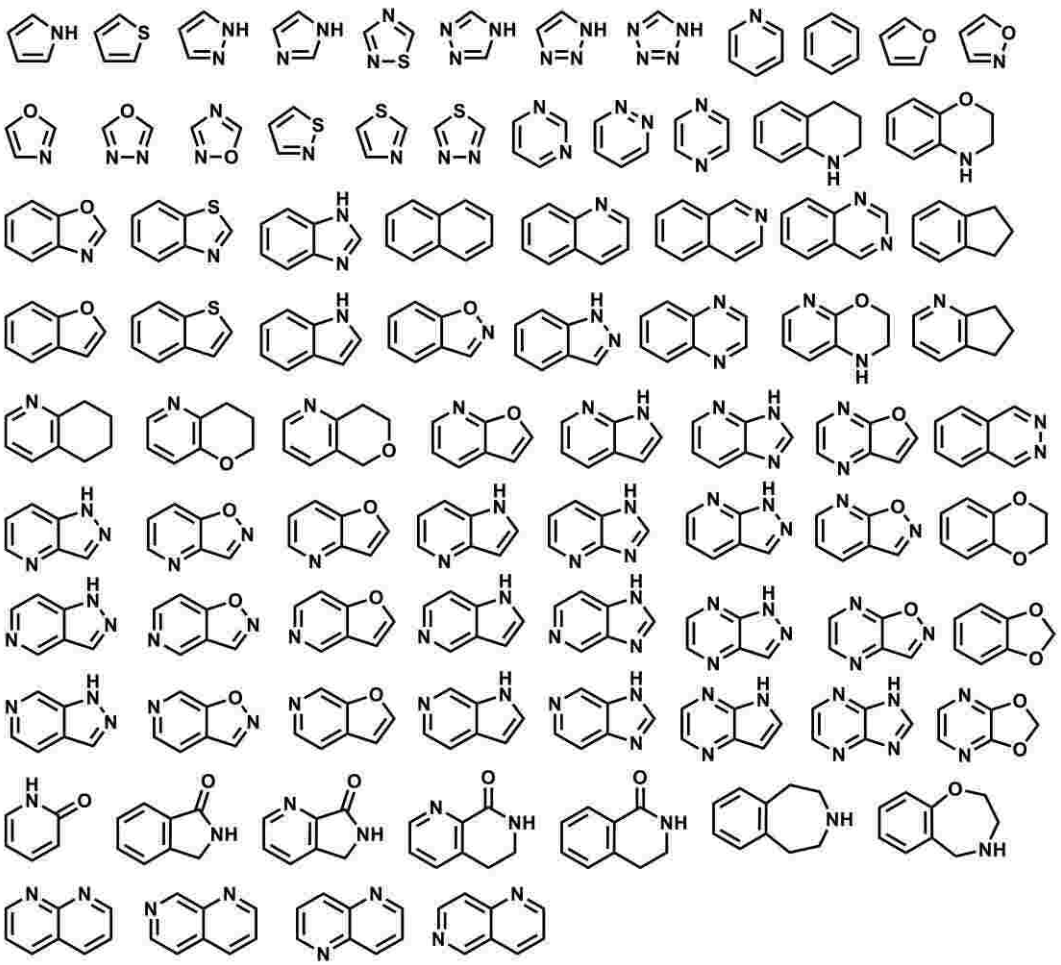
【００４７】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、Ｒ$_{2}$は水素であり、Ｒ$_{3}$及びＲ$_{4}$は、独立して水素又は置換されていてもよい－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、例えば、メチルであり；Ｒ$_{23}$は水素であり；Ｒ$_{24}$は－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{25}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{25}$又は－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$であり、式中、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$及びＲ$_{25}$は、先に定義した通りである。

【００４８】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、Ｒ$_{24}$は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{25}$；Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{25}$；又は－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ$_{25}$であり；Ｒ$_{25}$は、水素原子の除去によって以下の基から選択され、Ｒ$_{25}$は置換されていてもよい。

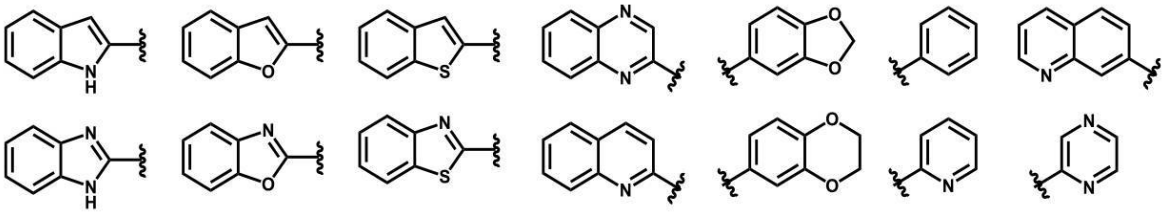
【化７】



【００４９】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、Ｒ$_{24}$は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{25}$；Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{25}$；又は－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ$_{25}$であり；Ｒ$_{25}$は以下の基から選択され、Ｒ$_{25}$は置換されていてもよい。

【化８】



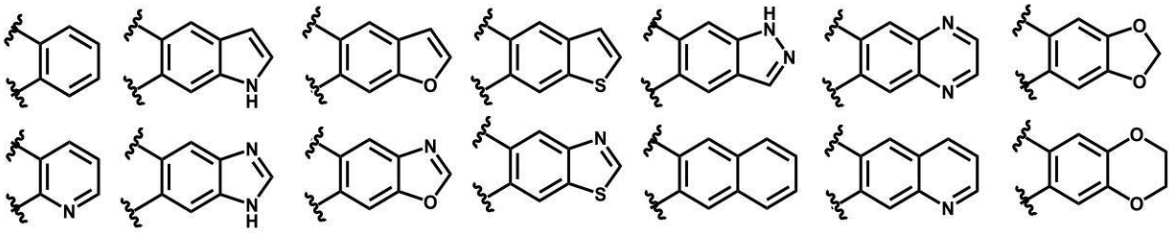
【００５０】

好ましくは、置換基は、独立して、ハロゲン、ＣＮ、ＮＨ$_{2}$、置換されていてもよい－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルコキシ、置換されていてもよい－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、置換されていてもよい－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、及び置換されていてもよいヘテロアリールから選択される。好ましくは、置換基の数は０～３である。

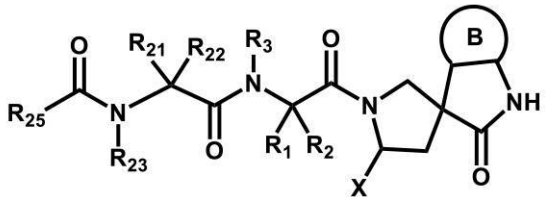
【００５１】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、Ｒ$_{24}$は置換されていてもよい－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、置換されていてもよい－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{25}$、Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{25}$又は－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ$_{25}$であり；Ｒ$_{25}$は置換されていてもよい－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル又は置換されていてもよい－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$シクロアルキルであり；好ましくは、Ｒ$_{25}$は置換されていてもよい－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルである。

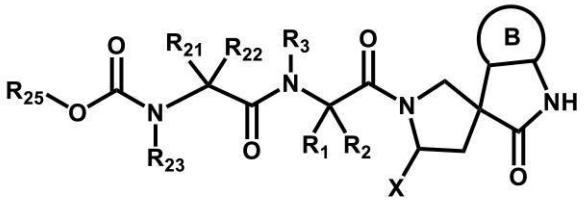
【００５２】
式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、Ｂは以下の基から選択され、Ｂは置換されていてもよい。
【化９】



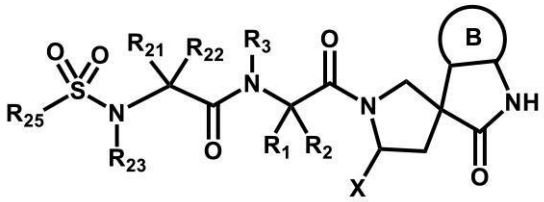
【００５３】
本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ－１）～（ＩＩＩ－４）のうちの１つによって表されるか、又はその薬学的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグであり、
【化１０】



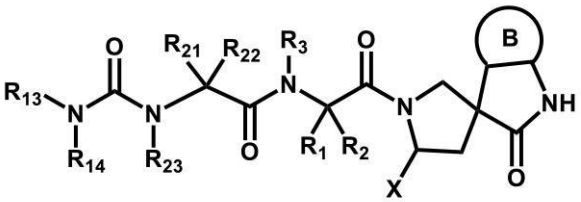
(III-1)



(III-2)

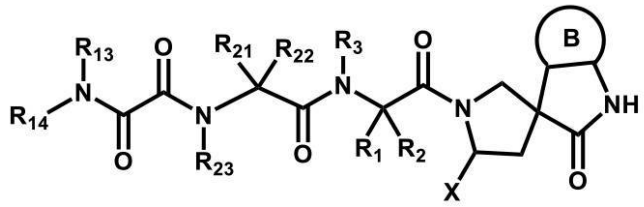


(III-3)



(III-4)

式中、Ｂ、Ｘ、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ２１、Ｒ２２、Ｒ２３及びＲ２５は、先に定義した通りである。
【００５４】
本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ－５）によって表されるか、又はその薬学的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグであり、
【化１１】

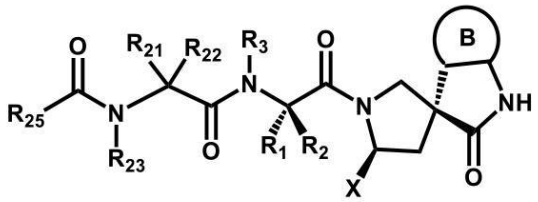


(III-5)

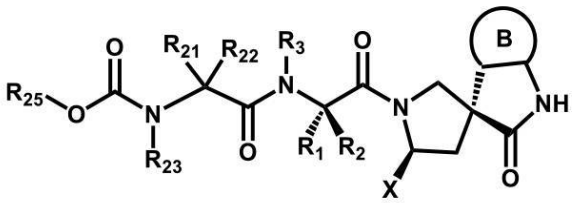
式中、Ｂ、Ｘ、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ２１、Ｒ２２、及びＲ２３は、先に定義した通りである。
【００５５】
本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ－１Ａ）～（ＩＩＩ－４Ａ）のうちの１つによって表されるか、又はその薬学的に許容される塩、エステルもし

くはプロドラッグであり、

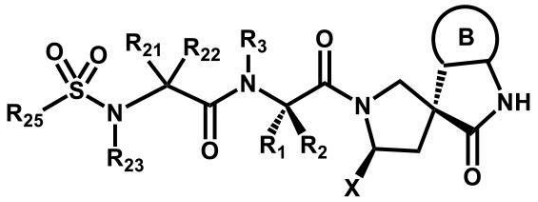
【化１２】



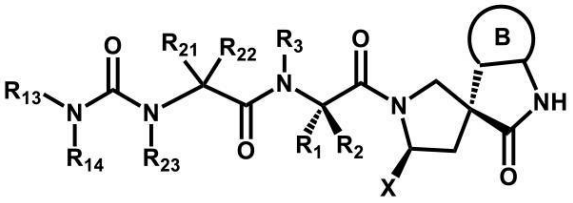
(III-1A)



(III-2A)



(III-3A)



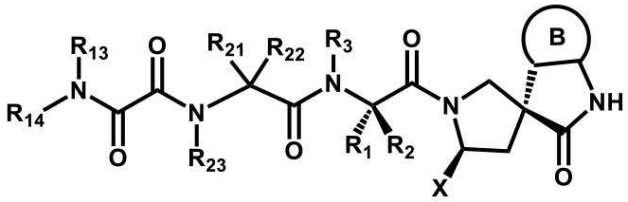
(III-4A)

式中、Ｂ、Ｘ、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ２１、Ｒ２２、Ｒ２３及びＲ２５は、先に定義した通りである。

【００５６】

本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ－５Ａ）によって表されるか、又はその薬学的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグであり、

【化１３】



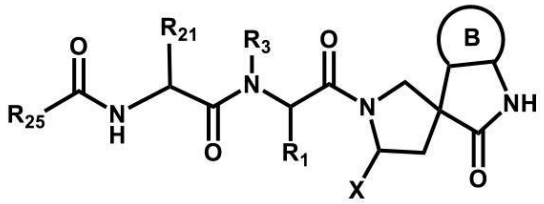
(III-5A)

式中、Ｂ、Ｘ、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ２１、Ｒ２２、及びＲ２３は、先に定義した通りである。

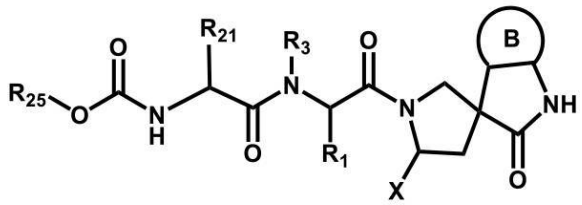
【００５７】

本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＶ－１）～（ＩＶ－４）のうちの１つによって表されるか、又はその薬学的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグであり、

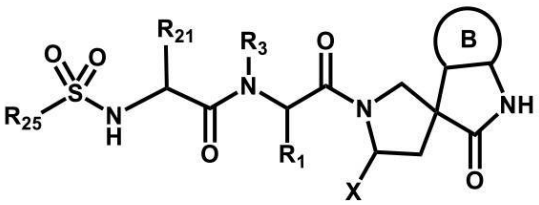
【化１４】



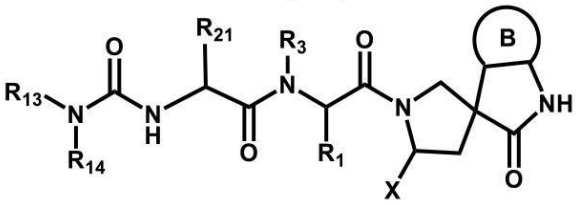
(IV-1)



(IV-2)



(IV-3)



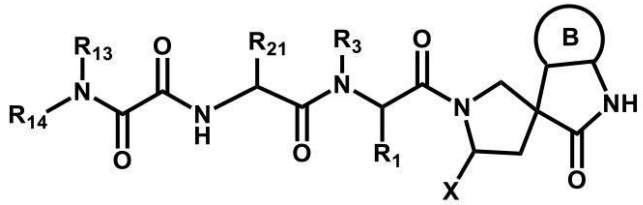
(IV-4)

式中、Ｂ、Ｘ、Ｒ１、Ｒ３、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ２１、及びＲ２５は、先に定義した通りである。

【００５８】

本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＶ－５）によって表されるか、又はその薬学的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグであり、

【化１５】



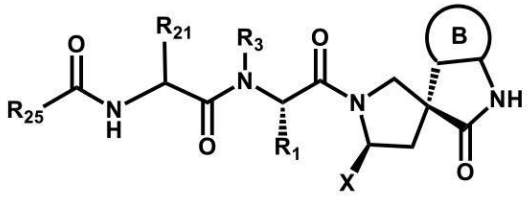
(IV-5)

式中、Ｂ、Ｘ、Ｒ１、Ｒ３、Ｒ１３、Ｒ１４、及びＲ２１は、先に定義した通りである。

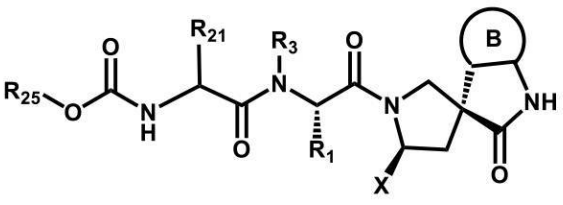
【００５９】

本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＶ－１Ａ）～（ＩＶ－４Ａ）のうちの１つによって表されるか、又はその薬学的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグであり、

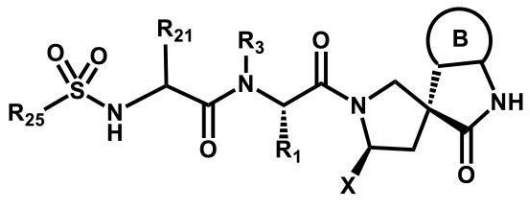
【化１６】



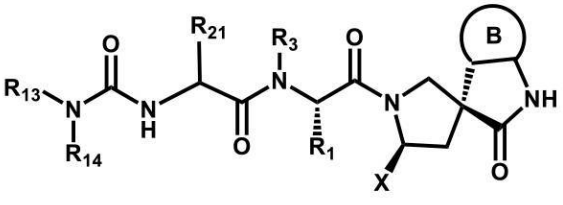
(IV-1A)



(IV-2A)



(IV-3A)



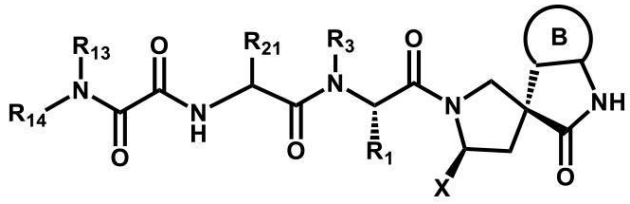
(IV-4A)

式中、Ｂ、Ｘ、Ｒ１、Ｒ３、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ２１、及びＲ２５は、先に定義した通りである。

【００６０】

本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＶ－５Ａ）によって表されるか、又はその薬学的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグであり、

【化１７】



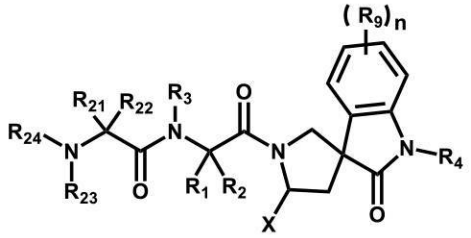
(IV-5A)

式中、Ｂ、Ｘ、Ｒ１、Ｒ３、Ｒ１３、Ｒ１４、及びＲ２１は、先に定義した通りである。

【００６１】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は式（Ｖ）：

【化１８】



(V)

で表され、式中、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ２１、Ｒ２２、Ｒ２３、Ｒ２４及びＸは先に定義した通りであり、好ましくは、Ｒ４は水素であり、各Ｒ９は、

１）ハロゲン；
２）－ＣＮ；
３）－ＯＲ１３；
４）－ＳＲ１３；
５）－ＮＲ１３Ｒ１４；
６）－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ１３Ｒ１４；
７）置換されていてもよい－Ｃ１－Ｃ６アルキル；
８）置換されていてもよい－Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル；
９）置換されていてもよい３～８員ヘテロシクロアルキル；
１０）置換されていてもよいアリール；及び
１１）置換されていてもよいヘテロアリール

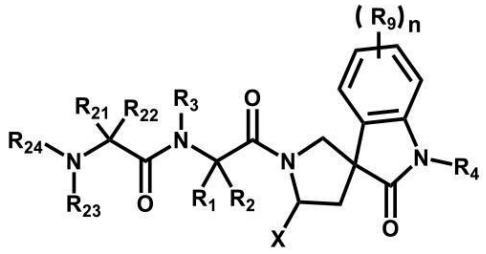
から独立して選択され、

ｎは０、１、２、３、又は４である。

【００６２】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｖ）：

【化１９】



(V)

で表され、式中、ｎ、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ２１、Ｒ２２、Ｒ２３、Ｒ２４及びＸは先に定義した通りであり、好ましくは、Ｒ４は水素であり；各Ｒ９は、

１）－ＯＣ（Ｏ）Ｒ２５；

２）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１３Ｒ１４；

３）－Ｓ（Ｏ）Ｒ２５；

４）－Ｓ（Ｏ）２Ｒ２５；

５）－Ｓ（Ｏ）（ＮＨ）Ｒ２５；

６）－Ｓ（Ｏ）２－ＮＲ１３Ｒ１４；

７）－ＮＲ１３（Ｃ＝Ｏ）Ｒ２５；

８）－ＮＲ１３（Ｃ＝Ｏ）ＯＲ２５；

９）－ＮＲ１３（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ１３Ｒ１４；

１０）－ＮＲ１３－Ｓ（Ｏ）２－Ｒ２５；及び

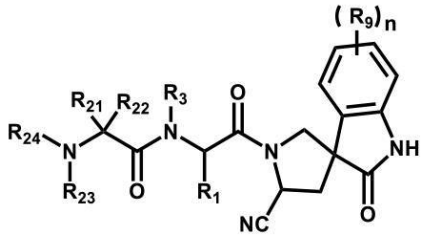
１１）－ＮＲ１３－Ｓ（Ｏ）２－ＮＲ１３Ｒ１４；

から独立して選択され、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ２５は先に定義した通りである。

【００６３】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＶＩ）：

【化２０】



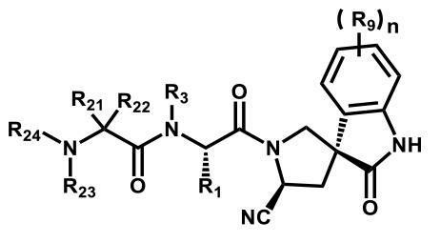
(VI)

で表され、式中、Ｒ１、Ｒ３、Ｒ９、Ｒ２１、Ｒ２２、Ｒ２３、Ｒ２４及びｎは先に定義した通りである。好ましくは、ｎは０又は１である。

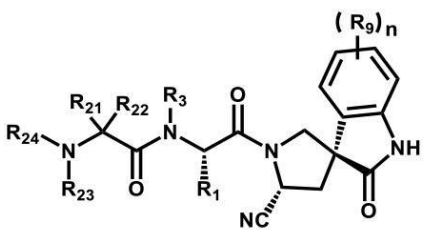
【００６４】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＶＩ－Ａ）又は式（ＶＩ－Ｂ）：

【化２１】



(VI-A)



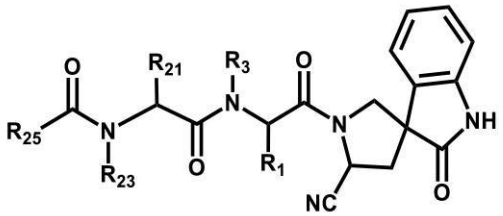
(VI-B)

で表され、式中、R_1、R_3、R_9、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}及びｎは先に定義した通りである。好ましくは、ｎは０、又は１である。

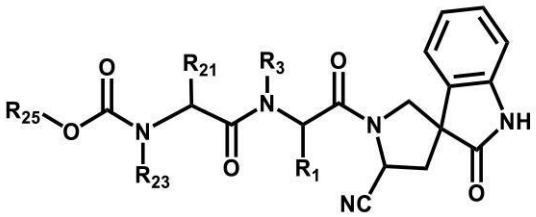
【００６５】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＶＩＩ－１）～（ＶＩＩ－４）：

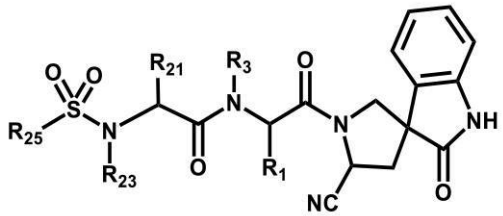
【化２２】



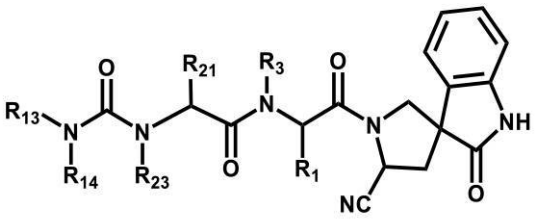
(VII-1)



(VII-2)



(VII-3)



(VII-4)

の１つで表され、式中、R_1、R_3、R_{21}、R_{23}、R_{25}、R_{13}及びR_{14}は、先に定義した通りである。好ましくは、R_3は水素、Ｍｅである。

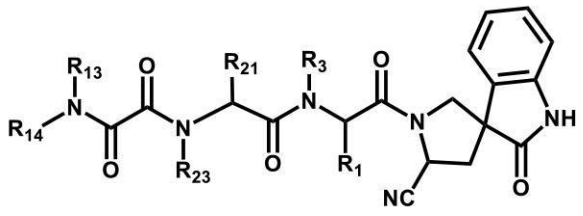
【００６６】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＶＩＩ－１）～（ＶＩＩ－４）の１つで表され、式中、R_1、R_{21}、R_{23}、R_{25}、R_{13}及びR_{14}は、先に定義した通りであり、R_3はCD_3である。

【００６７】

本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＶＩＩ－５）によって表されるか、又はその薬学的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグであり、

【化２３】



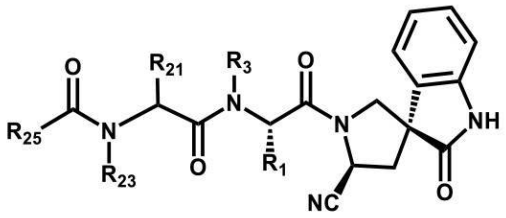
(VII-5)

式中、R_1、R_3、R_{21}、R_{23}、R_{25}、R_{13}及びR_{14}は、先に定義した通りである。好ましくは、R_3は水素、Ｍｅ又はCD_3である。

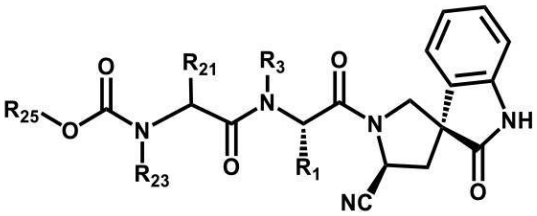
【００６８】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＶＩＩ－１Ａ）～（ＶＩＩ－４Ａ）：

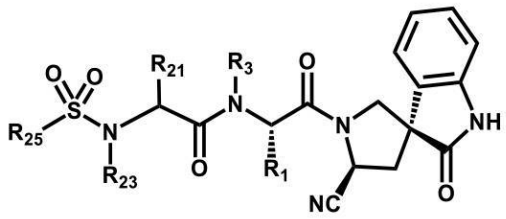
【化２４】



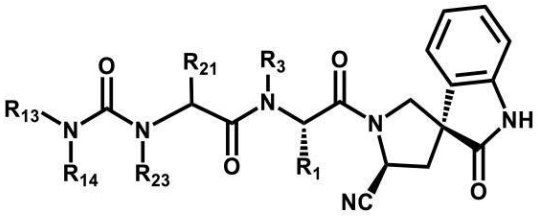
(VII-1A)



(VII-2A)



(VII-3A)



(VII-4A)

の１つで表され、式中、Ｒ１、Ｒ３、Ｒ２１、Ｒ２３、Ｒ２５、Ｒ１３及びＲ１４は、先に定義した通りである。好ましくは、Ｒ３は水素、Ｍｅである。

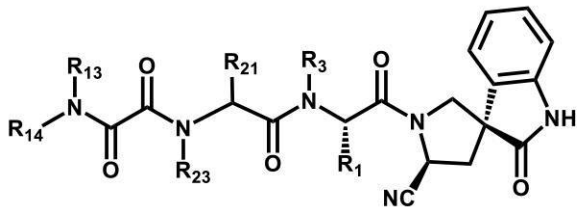
【００６９】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＶＩＩ－１Ａ）～（ＶＩＩ－４Ａ）の１つで表され、式中、Ｒ１、Ｒ２１、Ｒ２３、Ｒ２５、Ｒ１３及びＲ１４は、先に定義した通りであり、Ｒ３はＣＤ３である。

【００７０】

本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＶＩＩ－５Ａ）によって表されるか、又はその薬学的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグであり、

【化２５】



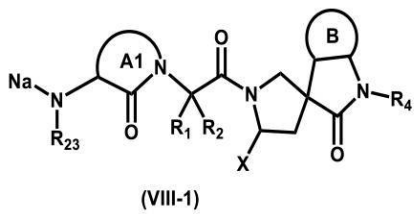
(VII-5A)

式中、Ｒ１、Ｒ３、Ｒ２１、Ｒ２３、Ｒ２５、Ｒ１３及びＲ１４は、先に定義した通りである。好ましくは、Ｒ３は水素、Ｍｅ又はＣＤ３である。

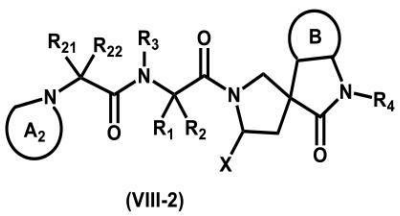
【００７１】

本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＶＩＩＩ－１）～（ＶＩＩＩ－３）の１つよって表されるか、又はその薬学的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグであり、

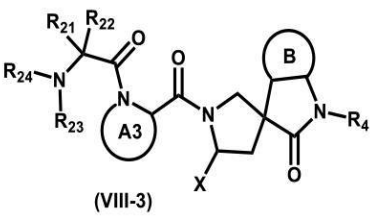
【化２６】



(VIII-1)



(VIII-2)



(VIII-3)

式中、Ａ１は置換されていてもよい４～８員ラクタムであり；Ａ２は置換されていても

よい３～１２員複素環式環、又は置換されていてもよい５～１２員ヘテロアリール環であり；Ａ３は置換されていてもよい３～８員複素環式環であり；Ｂ、Ｘ、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ２１、Ｒ２２、Ｒ２３、及びＲ２４は、先に定義した通りである。

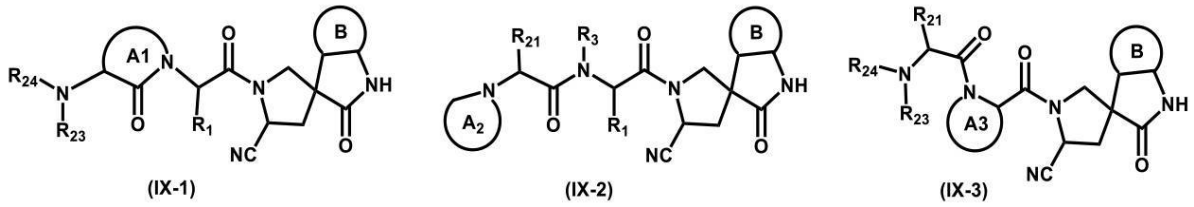
【００７２】

本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＶＩＩＩ－１）～（ＶＩＩＩ－３）の１つよって表されるか、又はその薬学的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグであり、式中、Ａ１は２－ピリドンであり；Ａ２は置換されていてもよい３～１２員複素環式環、又は置換されていてもよい５～１２員ヘテロアリール環であり；Ａ３は置換されていてもよい３～８員複素環式環であり；Ｂ、Ｘ、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ２１、Ｒ２２、Ｒ２３、及びＲ２４は、先に定義した通りである。

【００７３】

本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＸ－１）～（ＩＸ－３）のうちの１つによって表されるか、又はその薬学的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグであり、

【化２７】



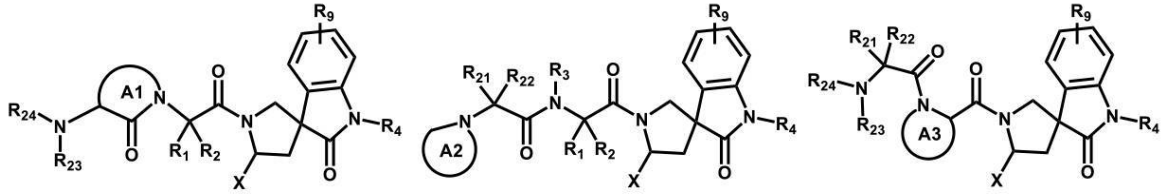
(IX-1) (IX-2) (IX-3)

式中、Ａ１、Ａ２、Ａ３、Ｂ、Ｒ１、Ｒ３、Ｒ２１、Ｒ２３、及びＲ２４は、先に定義した通りである。

【００７４】

本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｘ－１）～（Ｘ－３）のうちの１つによって表されるか、又はその薬学的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグであり、

【化２８】



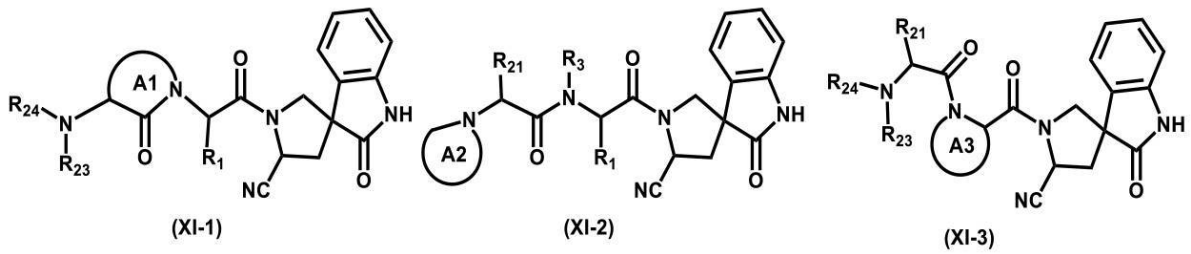
(X-1) (X-2) (X-3)

式中、Ａ１、Ａ２、Ａ３、Ｘ、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ９、Ｒ２１、Ｒ２２、Ｒ２３、及びＲ２４は、先に定義した通りである。

【００７５】

本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＸＩ－１）～（ＸＩ－３）のうちの１つによって表されるか、又はその薬学的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグであり、

【化２９】



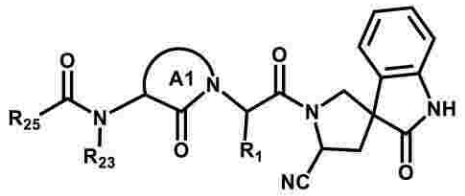
(XI-1) (XI-2) (XI-3)

式中、Ａ１、Ａ２、Ａ３、Ｒ１、Ｒ３、Ｒ２１、Ｒ２３、及びＲ２４は、先に定義した通りである。

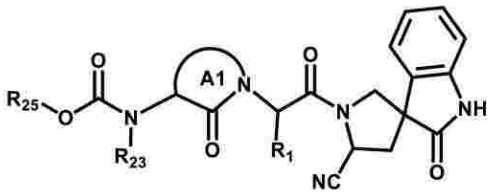
【００７６】

本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＸＩＩ－１）～（ＸＩＩ－１０）の１つにより表されるか、又はその薬学的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグであり：

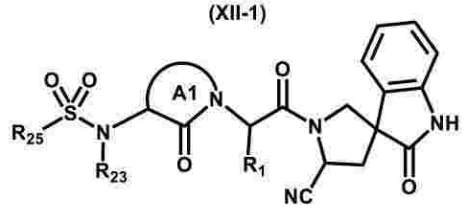
【化３０】



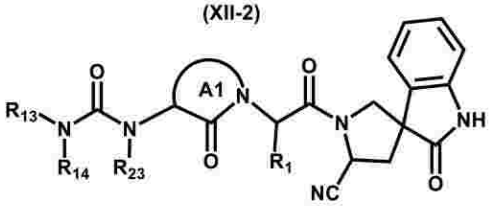
(XII-1)



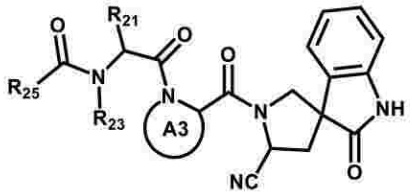
(XII-2)



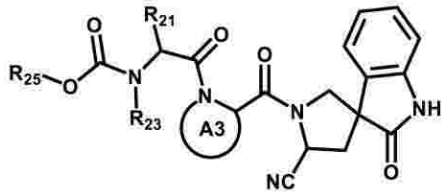
(XII-3)



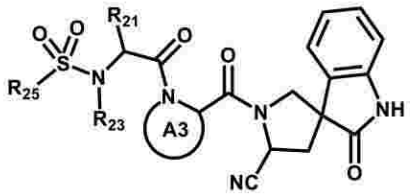
(XII-4)



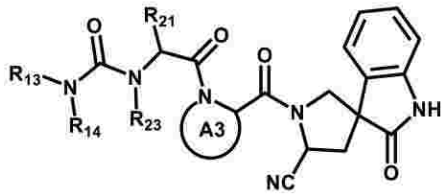
(XII-5)



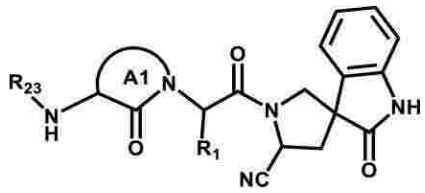
(XII-6)



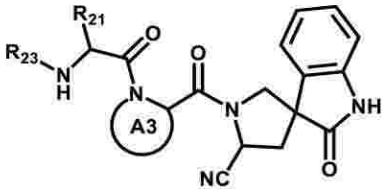
(XII-7)



(XII-8)



(XII-9)



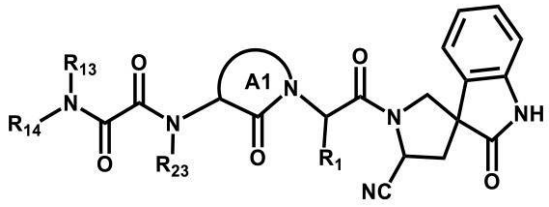
(XII-10)

式中、Ａ１、Ａ３、Ｒ１、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ２１、Ｒ２３、及びＲ２５は先に定義した通りである。

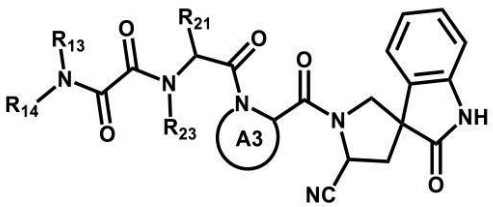
【００７７】

本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＸＩＩ－１１）～（ＸＩＩ－１２）の１つによって表されるか、又はその薬学的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグであり；

【化３１】



(XII-11)



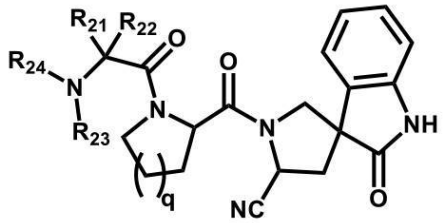
(XII-12)

式中、Ａ１、Ａ３、Ｒ１、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ２１、及びＲ２３は、先に定義した通りである。

【００７８】

本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＸＩＩＩ）で表され、

【化３２】



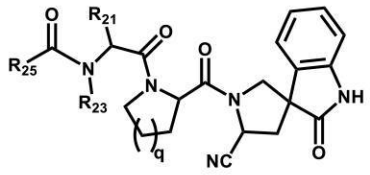
(XIII)

式中、ｑは１又は２であり、Ｒ２１、Ｒ２２、Ｒ２３及びＲ２４は、先に定義した通りである。

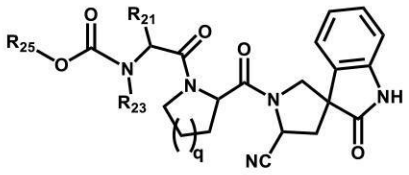
【００７９】

本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＸＩＶ－１）～（ＸＩＶ－５）の１つで表され、

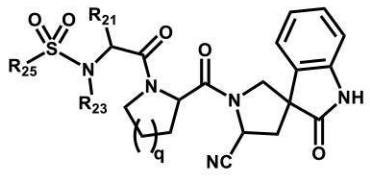
【化３３】



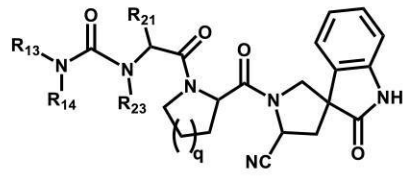
(XIV-1)



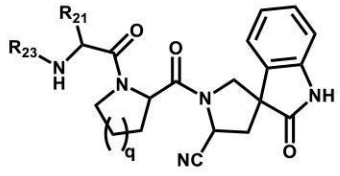
(XIV-2)



(XIV-3)



(XIV-4)



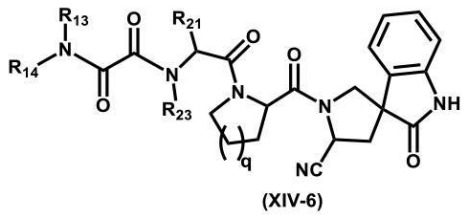
(XIV-5)

式中、ｑ、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ２１、Ｒ２３及びＲ２５は、先に定義した通りである。

【００８０】

本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＸＩＶ－６）で表され、

【化３４】



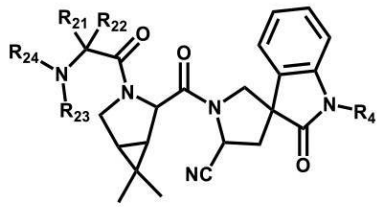
(XIV-6)

式中、ｑ、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ２１、及びＲ２３は、先に定義した通りである。

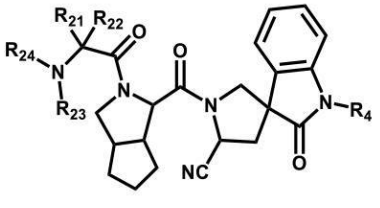
【００８１】

本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＸＶ－１）～（ＸＶ－４）の１つで表され、

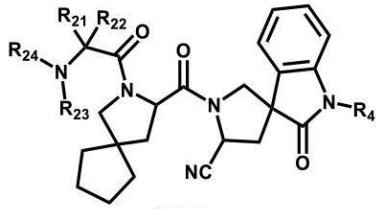
【化３５】



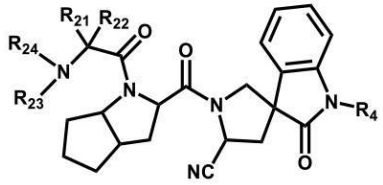
(XV-1)



(XV-2)



(XV-3)



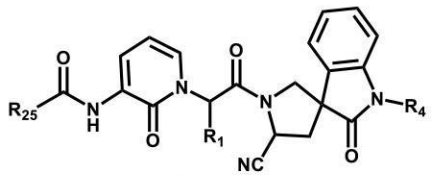
(XV-4)

式中、Ｒ２１、Ｒ２２、Ｒ２３、Ｒ２４及びＲ４は、先に定義した通りであり；好ましくは、Ｒ４は、水素又はプロドラッグ部分である。

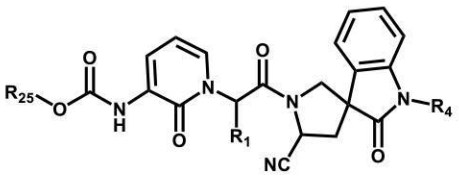
【００８２】

本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＸＶＩ－１）～（ＸＶＩ－６）の１つで表され、

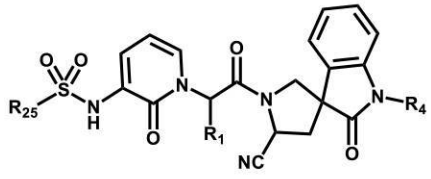
【化３６】



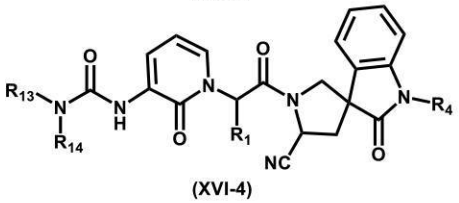
(XVI-1)



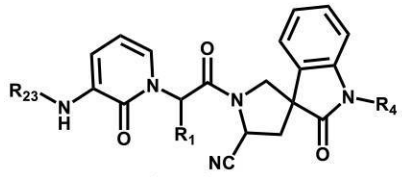
(XVI-2)



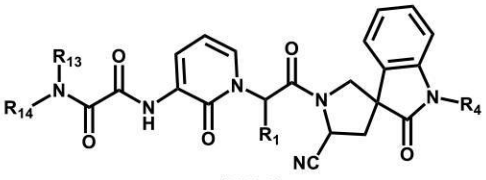
(XVI-3)



(XVI-4)



(XVI-5)



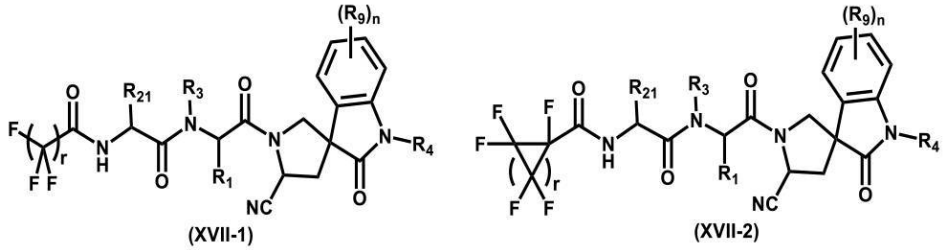
(XVI-6)

式中、Ｒ１、Ｒ４、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ２３及びＲ２５は、先に定義した通りであり；好ましくは、Ｒ４は、水素又はプロドラッグ部分である。

【００８３】

本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＸＶＩＩ－１）～（ＸＶＩＩ－２）の１つで表され、

【化３７】

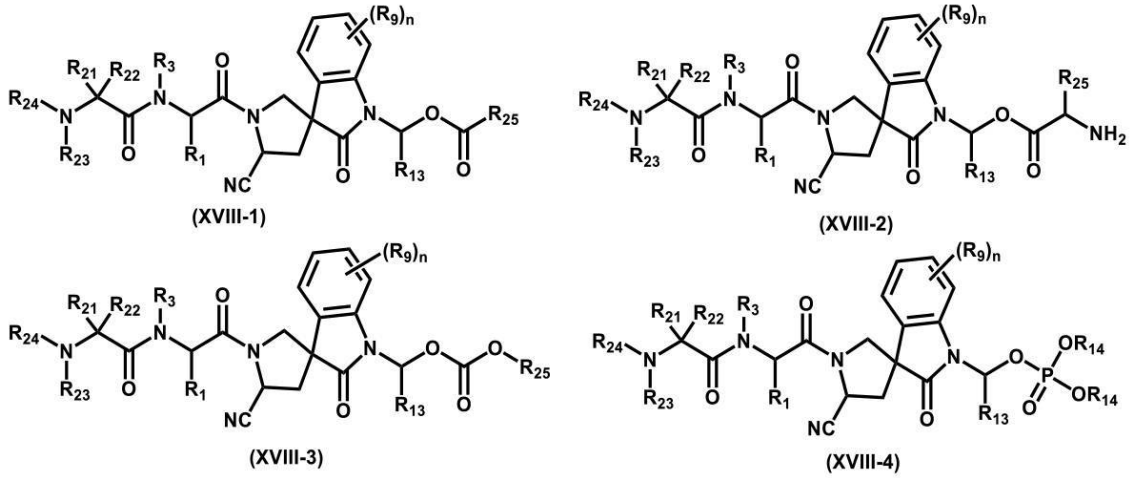


式中、ｒは１、２、３又は４であり、ｎ、Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ９及びＲ２１は、先に定義した通りであり；好ましくは、Ｒ４は、水素又はプロドラッグ部分である。

【００８４】

本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＸＶＩＩＩ－１）～（ＸＶＩＩＩ－４）の１つで表され、

【化３８】

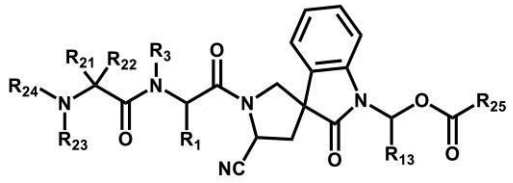


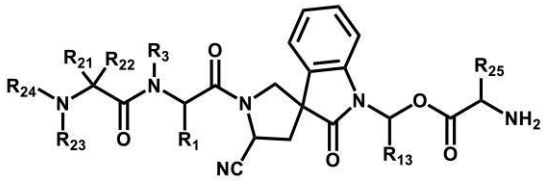
式中、ｎ、Ｒ１、Ｒ３、Ｒ９、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ２１、Ｒ２２、Ｒ２３、Ｒ２４及びＲ２５は、先に定義した通りである。

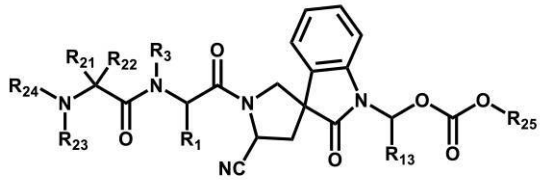
【００８５】

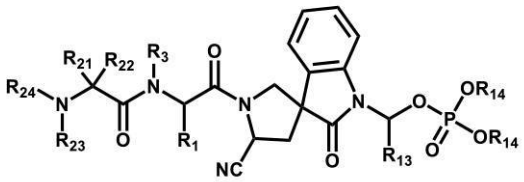
本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＸＶＩＩＩ－１ａ）～（ＸＶＩＩＩ－４ａ）の１つで表され、

【化３９】


(XVIII-1a)


(XVIII-2a)


(XVIII-3a)

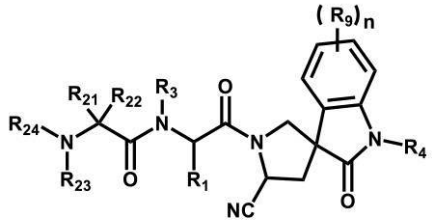

(XVIII-4a)

式中、R_1、R_3、R_{13}、R_{14}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}及びR_{25}は、先に定義した通りである。

【００８６】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＸＩＸ）：

【化４０】

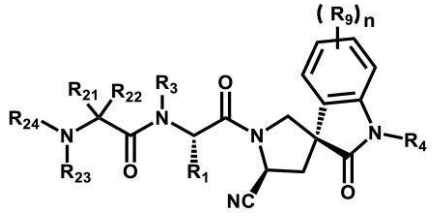

(XIX)

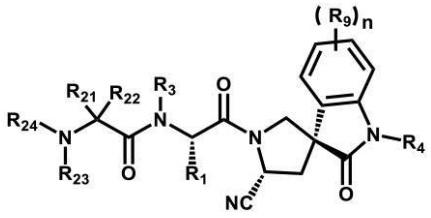
で表され、式中、R_1、R_3、R_4、R_9、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}及びｎは先に定義した通りである。好ましくは、ｎは０又は１であり、R_4は水素又はプロドラッグ部分である。

【００８７】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＸＩＸ－Ａ）又は式（ＸＩＸ－Ｂ）で表され：

【化４１】


(XIX-A)

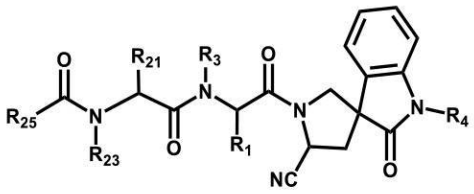

(XIX-B)

式中、R_1、R_3、R_4、R_9、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}及びｎは先に定義した通りである。好ましくは、ｎは０又は１であり、R_4は水素又はプロドラッグ部分である。

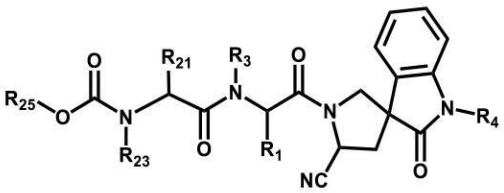
【００８８】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＸＸ－１）～（ＸＸ－５）の１つで表され：

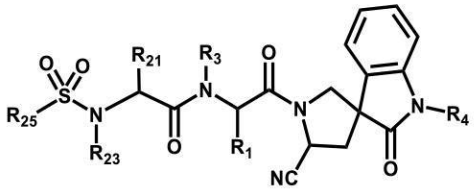
【化４２】



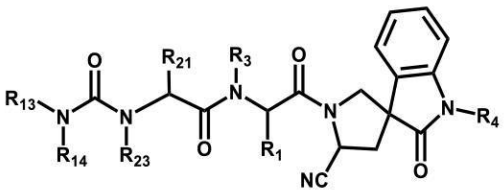
(XX-1)



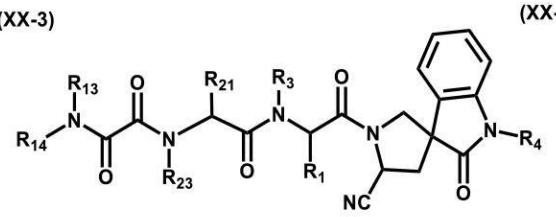
(XX-2)



(XX-3)



(XX-4)



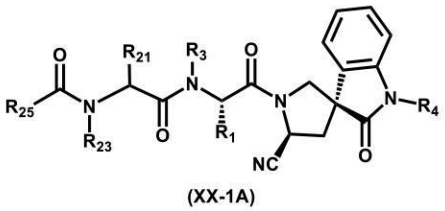
(XX-5)

式中、R_1、R_3、R_4、R_{21}、R_{23}、R_{25}、R_{13}及びR_{14}は、先に定義した通りである。好ましくは、R_3は水素又はＭｅ又はCD_3であり、R_4は水素又はプロドラッグ部分である。

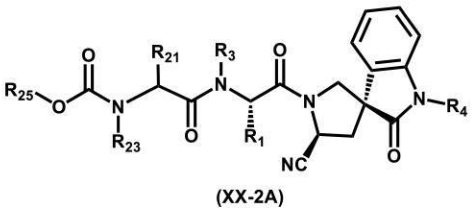
【００８９】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＸＸ－１Ａ）～（ＸＸ－５Ａ）：

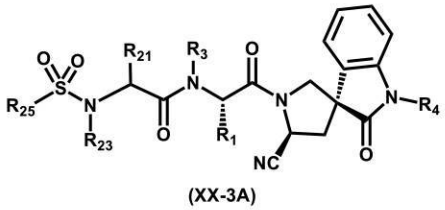
【化４３】



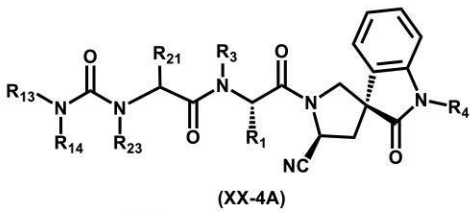
(XX-1A)



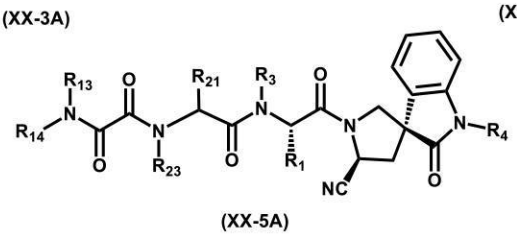
(XX-2A)



(XX-3A)



(XX-4A)



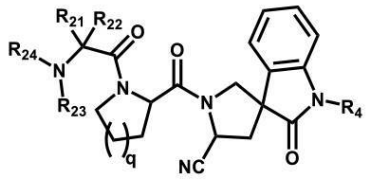
(XX-5A)

の１つで表され、式中、R_1、R_3、R_{21}、R_{23}、R_{25}、R_{13}及びR_{14}は、先に定義した通りである。好ましくは、R_3は水素、Ｍｅ又はCD_3であり、R_4は水素又はプロドラッグ部分である。

【００９０】

本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＸＸＩ）で表され、

【化４４】



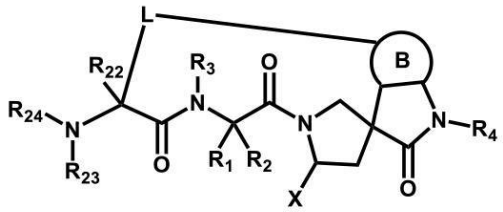
(XXI)

式中、ｑは１又は２であり、Ｒ４、Ｒ２１、Ｒ２２、Ｒ２３及びＲ２４は、先に定義した通りである。好ましくは、Ｒ４は水素又はプロドラッグ部分である。

【００９１】

本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＸＸＩＩ）で表され、

【化４５】



(XXII)

式中、Ｂ、Ｘ、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ２２、Ｒ２３、及びＲ２４は、先に定義した通りであり、Ｌは、－Ｒａ－Ｑ－Ｒｂ－であり、式中、Ｒａが存在する場合、ＲａはＢに連結され、Ｒａが存在しない場合、ＱはＢに連結され；

Ｒａは、非存在、置換されていてもよい－Ｃ１－Ｃ８アルキル、置換されていてもよい－Ｃ２－Ｃ８アルケニル、置換されていてもよい－Ｃ２－Ｃ８アルキニル、置換されていてもよい－Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、置換されていてもよい３～８員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、及び置換されていてもよいヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；いくつかの実施形態では、Ｒａは非存在であり；

Ｒｂは、置換されていてもよい－Ｃ１－Ｃ８アルキル、置換されていてもよい－Ｃ２－Ｃ８アルケニル、置換されていてもよい－Ｃ２－Ｃ８アルキニル、置換されていてもよい－Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、置換されていてもよい３～８員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、及び置換されていてもよいヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；

Ｑは、－ＣＲ３１＝ＣＲ３２－、－ＣＲ３１Ｒ３３－ＣＲ３２Ｒ３４－、－ＣＲ３１Ｒ３３Ｃ（Ｏ）－、－ＣＲ３１Ｒ３３－Ｏ－、－ＣＲ３１Ｒ３３－Ｓ－、－ＣＲ３１Ｒ３３Ｎ（Ｒ１７）－、－ＮＲ１３Ｃ（Ｏ）－、－ＮＲ１３Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ１３Ｃ（Ｏ）ＮＲ１４－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）２－、－Ｓ（Ｏ）（ＮＨ）－、－Ｎ（Ｒ１７）－、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい－Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、及び置換されていてもよい３～８員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される。

【００９２】

特定の実施形態では、Ｌは、置換されていてもよいＣ４－Ｃ１０アルキレン又は置換されていてもよいＣ４－Ｃ１０アルケニレンであり、前記Ｃ４－Ｃ１０アルキレン又はＣ４－Ｃ１０アルケニレンにおいて１つのＣＨ２基は、酸素原子又はＮＨ基で置換されていてもよく；好ましくはＬは、Ｃ４－Ｃ８アルキレン又はＣ４－Ｃ８アルケニレンであり、前記Ｃ４－Ｃ８－アルキレン又はＣ４－Ｃ８－アルケニレンは、オキソで置換されていても

よく；

R_{31}及びR_{32}は、各存在において水素、ハロゲン、置換されていてもよい－C_1－C_8アルキル、置換されていてもよい－C_2－C_8アルケニル、置換されていてもよい－C_2－C_8アルキニル、置換されていてもよい－C_3－C_8シクロアルキル、置換されていてもよい３～８員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、及び置換されていてもよいヘテロアリールアルキルからなる群から各々独立して選択され；特定の実施形態では、R_{31}及びR_{32}は、両方とも水素であり；

R_{33}及びR_{34}は、各存在において水素、ハロゲン、－OH、－OR_{12}、－OC（O）R_{11}、－OC（O）OR_{12}、－OC（O）$NR_{13}R_{14}$、－$NR_{13}R_{17}$、－N_3、－CN、置換されていてもよい－C_1－C_8アルキル、置換されていてもよい－C_2－C_8アルケニル、置換されていてもよい－C_2－C_8アルキニル、置換されていてもよい－C_3－C_8シクロアルキル、置換されていてもよい３～８員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、及び置換されていてもよいヘテロアリールアルキルからなる群から各々独立して選択され；特定の実施形態では、R_{33}及びR_{34}は、両方とも水素であり；

R_{11}及びR_{12}は、置換されていてもよい－C_1－C_8アルキル、置換されていてもよい－C_2－C_8アルケニル、置換されていてもよい－C_2－C_8アルキニル、置換されていてもよい－C_3－C_8シクロアルキル、置換されていてもよい３～８員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリールアルキルからなる群から各々独立して選択され；

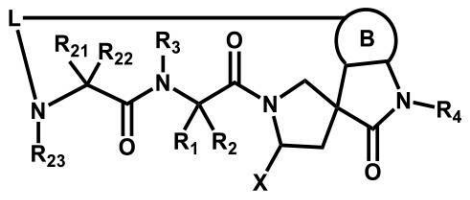
R_{13}及びR_{14}は、各存在において水素、置換されていてもよい－C_1－C_8アルキル、置換されていてもよい－C_2－C_8アルケニル、置換されていてもよい－C_2－C_8アルキニル、置換されていてもよい－C_3－C_8シクロアルキル、置換されていてもよい３～８員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、及び置換されていてもよいヘテロアリールアルキルからなる群から独立して選択され；あるいはR_{13}及びR_{14}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、置換されていてもよい３～８員複素環式環を形成し；

R_{17}は、水素、置換されていてもよい－C_1－C_8アルキル、置換されていてもよい－C_2－C_8アルケニル、置換されていてもよい－C_2－C_8アルキニル、置換されていてもよい－C_3－C_8シクロアルキル、置換されていてもよい３～８員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、－C（O）R_{11}、－C（O）OR_{12}、－C（O）$NR_{13}R_{14}$、－C（O）C（O）$NR_{13}R_{14}$、－S（O）$_2R_{11}$、及び－S（O）$_2NR_{13}R_{14}$からなる群から選択される。

【００９３】

本発明の特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＸＸＩＩＩ）で表され、

【化４６】



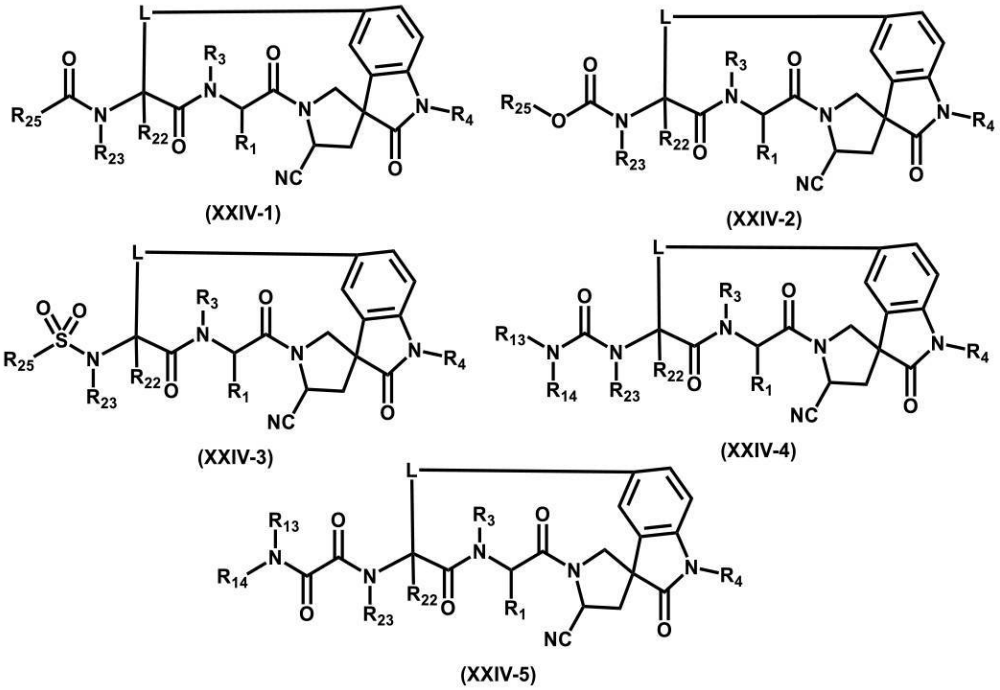
(XXIII)

式中、Ｂ、Ｘ、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ２１、Ｒ２２、Ｒ２３及びＬは、先に定義した通りである。

【００９４】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＸＸＩＶ－１）～（ＸＸＩＶ－５）の１つで表され：

【化４７】

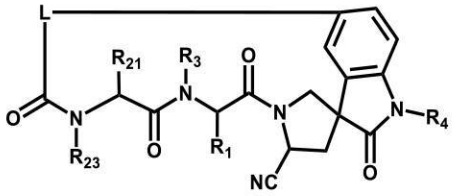


式中、Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ２２、Ｒ２３、Ｒ２５、Ｒ１３及びＲ１４は、先に定義した通りである。好ましくは、Ｒ３は水素又はＭｅ又はＣＤ３であり、Ｒ４は水素又はプロドラッグ部分である。

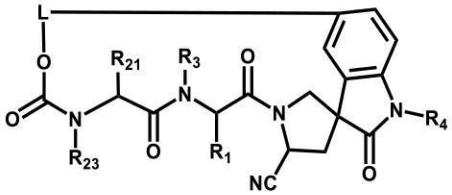
【００９５】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＸＸＶ－１）～（ＸＸＶ－５）の１つで表され：

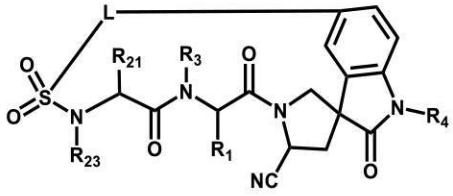
【化４８】



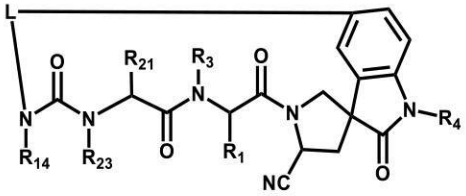
(XXV-1)



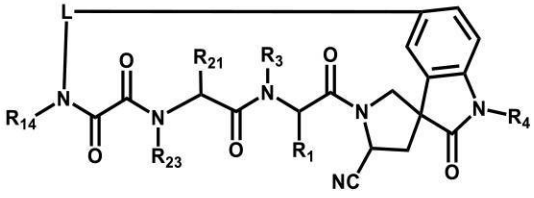
(XXV-2)



(XXV-3)



(XXV-4)



(XXV-5)

式中、R_1、R_3、R_4、R_{21}、R_{23}、及びR_{14}は、先に定義した通りである。好ましくは、R_3は水素又はＭｅ又はCD_3であり、R_4は水素又はプロドラッグ部分である。

【００９６】

本明細書における本発明の説明は、化学結合の法則及び原理と一致して解釈されるべきであることが理解されよう。場合によっては、任意の所与の位置に置換基を収容するために水素原子を除去することが必要な場合がある。

【００９７】

分子内の特定の位置における任意の置換基又は変数（例えば、R_1、R_2等）の定義は、その分子内の他の場所におけるその定義とは無関係であることが意図される。例えば、ｎが２である場合の式（Ｖ）において、２つのR_9基はそれぞれ同一であっても異なっていてもよい。

【００９８】

本発明の化合物は、１つ以上の不斉炭素原子を含有してもよく、ラセミ体、ジアステレオ異性体及び光学活性形態で存在してもよいことがさらに理解されるであろう。本発明の特定の化合物は、異なる互変異性形態で存在し得ることが依然として理解されるであろう。全ての互変異性体が本発明の範囲内であることが企図される。

【００９９】

定義

以下に、本発明を説明するために使用される様々な用語の定義を列挙する。これらの定義は、個々に又はより大きな群の一部として、特定の場合に特に限定されない限り、本明細書及び特許請求の範囲を通して使用される用語に適用される。

【０１００】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、少なくとも１つの芳香環を含む単環式又は多環式炭素環式環系を指し、これらに限定されないが、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、及びインデニルを含む。多環式アリールは、少なくとも１つの芳香環を含む多環式環系である。多環式アリールは、縮合環、共有結合した環又はそれらの組み合わせを含むことができる。

【０１０１】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、Ｓ、Ｏ及びＮから選択される１つ以上の環原子を有し、残りの環原子が炭素であり、環内に含まれる任意のＮ又はＳが場合により酸化されていてもよい、単環式又は多環式芳香族ラジカルを指す。ヘテロアリールには、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、キノキサリニルが含まれるが、これらに限定されない。多環式ヘテロアリールは、縮合環、共有結合した環又はそれらの組み合わせを含むことができる。

【０１０２】

本発明によれば、芳香族基は置換又は非置換であり得る。

【０１０３】

「二環式アリール」又は「二環式ヘテロアリール」という用語は、少なくとも１つの環が芳香族である２つの環からなる環系を指し、２つの環は縮合されても、又は共有結合していてもよい。

【０１０４】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、直鎖又は分岐鎖炭化水素ラジカルを指す。「Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル」、「Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル」、「Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル」、「Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキル」、「Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{4}$アルキル」、又は「Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$アルキル」は、それぞれ１～４個、１～６個、１～８個、１～１２個、２～４個、及び３～６個の炭素原子を含むアルキル基を指す。Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキルラジカルの例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ネオペンチル、ｎ－ヘキシル、ヘプチル、及びオクチル基が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１０５】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、単一の水素原子の除去による少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を有する、直鎖又は分岐鎖炭化水素ラジカルを指す。「Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルケニル」、「Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$アルケニル」、「Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{4}$アルケニル」、「Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{4}$アルケニル」又は「Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$アルケニル」は、それぞれ２～８個、２～１２個、２～４個、３～４個又は３～６個の炭素原子を含むアルケニル基を指す。アルケニル基としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、２－メチル－２－ブテン－２－イル、ヘプテニル、オクテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１０６】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、単一の水素原子の除去による少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を有する、直鎖又は分岐鎖炭化水素ラジカルを指す。「Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルキニル」、「Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$アルキニル」、「Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{4}$アルキニル」、「Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{4}$アルキニル」又は「Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$アルキニル」は、それぞれ２～８個、２～１２個、２～４個、３～４個又は３～６個の炭素原子を含むアルキニル基を指す。代表的なアルキニル基としては、例えば、エチニル、２－プロピニル、２－ブチニル、ヘプチニル、オクチニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１０７】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、単環式もしくは多環式飽和炭素環式環、又は二環式もしくは三環式基縮合、架橋又はスピロ系を指し、炭素原子はオキソ置換されていてもよく、又は環外オレフィン二重結合で置換されていてもよい。好ましいシクロアルキル基としては、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル及びＣ$_{4}$－Ｃ$_{7}$シクロアルキルが挙げられる。Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロオクチル、４－メチレン－シクロヘキシル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［３．１．０］ヘキシル、スピロ［２．５］オクチル、３－メチレンビシクロ［３．２．１］オクチル、スピロ［４．４］ノナニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１０８】

本明細書で使用される「シクロアルケニル」という用語は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を有する単環式もしくは多環式炭素環式環、又は二環式もしくは三環式基縮合、架橋又はスピロ系を指し、炭素原子はオキソ置換されていてもよく、又は環外オレフィン二重結合で置換されていてもよい。好ましいシクロアルケニル基としては、C_3－C_{12}シクロアルケニル、C_3－C_8シクロアルケニル又はC_5－C_7シクロアルケニル基が挙げられる。C_3－C_{12}シクロアルケニルの例としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ビシクロ［２．２．１］ヘプタ－２－エニル、ビシクロ［３．１．０］ヘキサ－２－エニル、スピロ［２．５］オクタ－４－エニル、スピロ［４．４］ノナ－２－エニル、ビシクロ［４．２．１］ノナ－３－エン－１２－イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１０９】

本明細書で使用される「アリールアルキル」という用語は、アルキレン鎖がアリール基に結合している官能基、例えば－CH_2CH_2－フェニルを意味する。「置換アリールアルキル」という用語は、アリール基が置換されているアリールアルキル官能基を意味する。同様に、「ヘテロアリールアルキル」という用語は、アルキレン鎖がヘテロアリール基に結合している官能基を意味する。「置換ヘテロアリールアルキル」という用語は、ヘテロアリール基が置換されているヘテロアリールアルキル官能基を意味する。好ましくは、本明細書で使用される場合、アリールアルキルは、アリール－C_1－C_6アルキルであり、ヘテロアリールアルキルは、ヘテロアリール－C_1－C_6アルキルである。

【０１１０】

本明細書で使用される場合、単独で又は他の用語と組み合わせて使用される「アルコキシ」という用語は、特に明記しない限り、酸素原子を介して分子の残りに結合した指定数の炭素原子を有するアルキル基、例えば、メトキシ、エトキシ、２－プロポキシ、２－プロポキシ（イソプロポキシ）ならびに高級同族体及び異性体を意味する。好ましいアルコキシは、（C_2－C_3）アルコキシである。

【０１１１】

本明細書に記載の任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式及びシクロアルケニル部分はまた、脂肪族基又は脂環式基であり得ることが理解される。

【０１１２】

「脂肪族」基は、炭素原子、水素原子、ハロゲン原子、酸素、窒素又は他の原子の任意の組み合わせから構成される非芳香族部分であり、１つ以上の不飽和単位、例えば二重結合及び／又は三重結合を含んでいてもよい。脂肪族基の例は、アルキル、アルケニル、アルキニル、Ｏ、ＯＨ、ＮＨ、NH_2、Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（Ｏ）NH_2、Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ、Ｓ（Ｏ）$_2NH_2$、ＮＨＣ（Ｏ）NH_2、ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＨ、ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＮＨ、ＮＨＳ（Ｏ）$_2NH_2$、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳ（Ｏ）$_2$、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳ（Ｏ）$_2$ＮＨ又はＣ（Ｏ）ＮＨＳ（Ｏ）$_2NH_2$等の官能基、１つ以上の官能基を含む基、非芳香族炭化水素（置換されていてもよい）、及び非芳香族炭化水素（置換されていてもよい）の１つ以上の炭素が官能基によって置き換えられている基を含む。脂肪族基の炭素原子は、オキソ置換されていてもよい。脂肪族基は、直鎖、分岐、環状、又はそれらの組み合わせであってもよく、好ましくは約１～約２４個の炭素原子、より典型的には約１～約１２個の炭素原子を含む。脂肪族炭化水素基に加えて、本明細書で使用される場合、脂肪族基は、例えば、アルコキシアルキル、ポリアルコキシアルキル、例えば、ポリアルキレングリコール、ポリアミン、及びポリイミンを明示的に含む。脂肪族基は、任意に置換される。

【０１１３】

「複素環式」又は「ヘテロシクロアルキル」という用語は互換的に使用することができ、非芳香族環又は二環式もしくは三環式基縮合、架橋又はスピロ系を指し、（ｉ）各環系は酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される少なくとも１つのヘテロ原子を含み、（ｉ

ｉ）各環系は飽和又は不飽和であり得、（ｉｉｉ）窒素及び硫黄ヘテロ原子は場合により酸化されていてもよく、（ｉｖ）窒素ヘテロ原子は場合により四級化されていてもよく、（ｖ）上記の環のいずれも芳香族環に縮合していてもよく、（ｖｉ）残りの環原子は、場合によりオキソ置換されていても、又は場合により環外オレフィン二重結合で置換されていてもよい炭素原子である。代表的なヘテロシクロアルキル基には、１，３－ジオキソラン、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、キノザリニル、ピリダジノニル、２－アザビシクロ［２．２．１］－ヘプチル、８－アザビシクロ［３．２．１］オクチル、５－アザスピロ［２．５］オクチル、２－オキサ－７－アザスピロ［４．４］ノナニル、７－オキソオキセパン－４－イル、及びテトラヒドロフリルが含まれるが、これらに限定されない。このような複素環式基は、さらに置換されていてもよい。ヘテロアリール又は複素環基は、Ｃ結合又はＮ結合（可能な場合）であり得る。

【０１１４】

本明細書に記載される任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環式、脂肪族部分などは、同じ原子又は異なる原子に存在することができる２つ以上の基又は置換基を連結するための結合として使用される場合、二価又は多価の基でもあり得ることが理解される。当業者は、任意のそのような基の価数を、それが生じる状況から容易に決定することができる。

【０１１５】

「置換された」という用語は、１、２、又は３個以上の水素原子を、これらに限定されないが、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{12}$－アルキル；$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{12}$－アルケニル、$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{12}$－アルキニル、－$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{12}$－シクロアルキル、保護ヒドロキシ、－$ＮＯ_{2}$、－$Ｎ_{3}$、－ＣＮ、－$ＮＨ_{2}$、保護アミノ、オキソ、チオ、－ＮＨ－$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{12}$－アルキル、－ＮＨ－$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{8}$－アルケニル、－ＮＨ－$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{8}$－アルキニル、－ＮＨ－$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{12}$－シクロアルキル、－ＮＨ－アリール、－ＮＨ－ヘテロアリール、－ＮＨ－ヘテロシクロアルキル、－ジアルキルアミノ、－ジアリールアミノ、－ジヘテロアリールアミノ、－Ｏ－$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{12}$－アルキル、－Ｏ－$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{8}$－アルケニル、－Ｏ－$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{8}$－アルキニル、－Ｏ－$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{12}$－シクロアルキル、－Ｏ－アリール、－Ｏ－ヘテロアリール、－Ｏ－ヘテロシクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{12}$－アルキル、－Ｃ（Ｏ）－$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{8}$－アルケニル、－Ｃ（Ｏ）－$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{8}$－アルキニル、－Ｃ（Ｏ）－$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{12}$－シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－アリール、－Ｃ（Ｏ）－ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）－ヘテロシクロアルキル、－$ＣＯＮＨ_{2}$、－ＣＯＮＨ－$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{12}$－アルキル、－ＣＯＮＨ－$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{8}$－アルケニル、－ＣＯＮＨ－$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{8}$－アルキニル、－ＣＯＮＨ－$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{12}$－シクロアルキル、－ＣＯＮＨ－アリール、－ＣＯＮＨ－ヘテロアリール、－ＣＯＮＨ－ヘテロシクロアルキル、－$ＯＣＯ_{2}$－$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{12}$－アルキル、－$ＯＣＯ_{2}$－$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{8}$－アルケニル、－$ＯＣＯ_{2}$－$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{8}$－アルキニル、－$ＯＣＯ_{2}$－$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{12}$－シクロアルキル、－$ＯＣＯ_{2}$－アリール、－$ＯＣＯ_{2}$－ヘテロアリール、－$ＯＣＯ_{2}$－ヘテロシクロアルキル、－$ＣＯ_{2}$－$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{12}$アルキル、－$ＣＯ_{2}$－$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{8}$アルケニル、－$ＣＯ_{2}$－$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{8}$アルキニル、$ＣＯ_{2}$－$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{12}$－シクロアルキル、－$ＣＯ_{2}$－アリール、$ＣＯ_{2}$－ヘテロアリール、$ＣＯ_{2}$－ヘテロシクロアルキル、－$ＯＣＯＮＨ_{2}$、－ＯＣＯＮＨ－$Ｃ_{1}Ｃ_{12}$－アルキル、－ＯＣＯＮＨ－$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{8}$－アルケニル、－ＯＣＯＮＨ－$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{8}$－アルキニル、－ＯＣＯＮＨ－$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{12}$－シクロアルキル、－ＯＣＯＮＨ－アリール、－ＯＣＯＮＨ－ヘテロアリール、－ＯＣＯＮＨ－ヘテロシクロ－アルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）－$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{12}$－アルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）－$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{8}$－アルケニル、－ＮＨＣ（Ｏ）－$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{8}$－アルキニル、－ＮＨＣ（Ｏ）－$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{12}$－シクロアルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）－アリール、－ＮＨＣ（Ｏ）－ヘテロアリール、－ＮＨＣ（Ｏ）－ヘテロシクロ－アルキル、－$ＮＨＣＯ_{2}$－$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{12}$－アルキル、－$ＮＨＣＯ_{2}$－$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{8}$－アルケニル、－$ＮＨＣＯ_{2}$－$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{8}$－アルキニル、－$ＮＨＣＯ_{2}$－$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{12}$－シクロアルキル、－Ｎ

ＨＣＯ$_2$－アリール、－ＮＨＣＯ$_2$－ヘテロアリール、－ＮＨＣＯ$_2$－ヘテロシクロアルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$－アルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－Ｃ$_2$－Ｃ$_8$－アルケニル、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－Ｃ$_2$－Ｃ$_8$－アルキニル、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－アリール、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－ヘテロアリール、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－ヘテロシクロアルキル、ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ－Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$－アルキル、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ－Ｃ$_2$－Ｃ$_8$－アルケニル、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ－Ｃ$_2$－Ｃ$_8$－アルキニル、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ－Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ－アリール、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ－ヘテロアリール、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ－ヘテロシクロアルキル、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$－アルキル、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－Ｃ$_2$－Ｃ$_8$－アルケニル、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－Ｃ$_2$－Ｃ$_8$－アルキニル、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－アリール、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－ヘテロアリール、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－ヘテロシクロアルキル、－ＮＨＣ（ＮＨ）－Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$－アルキル、－ＮＨＣ（ＮＨ）－Ｃ$_2$－Ｃ$_8$－アルケニル、－ＮＨＣ（ＮＨ）－Ｃ$_2$－Ｃ$_8$－アルキニル、－ＮＨＣ（ＮＨ）－Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、－ＮＨＣ（ＮＨ）－アリール、－ＮＨＣ（ＮＨ）－ヘテロアリール、－ＮＨＣ（ＮＨ）－ヘテロシクロアルキル、－Ｃ（ＮＨ）ＮＨ－Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$－アルキル、－Ｃ（ＮＨ）ＮＨ－Ｃ$_2$－Ｃ$_8$－アルケニル、－Ｃ（ＮＨ）ＮＨ－Ｃ$_2$－Ｃ$_8$－アルキニル、－Ｃ（ＮＨ）ＮＨ－Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、－Ｃ（ＮＨ）ＮＨ－アリール、－Ｃ（ＮＨ）ＮＨ－ヘテロアリール、－Ｃ（ＮＨ）ＮＨ－ヘテロシクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）－Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$－アルキル、－Ｓ（Ｏ）－Ｃ$_2$－Ｃ$_8$－アルケニル、－Ｓ（Ｏ）－Ｃ$_2$－Ｃ$_8$－アルキニル、－Ｓ（Ｏ）－Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）－アリール、－Ｓ（Ｏ）－ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）－ヘテロシクロアルキル、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ－Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$－アルキル、－ＳＯ$_2$ＮＨ－Ｃ$_2$－Ｃ$_8$－アルケニル、－ＳＯ$_2$ＮＨ－Ｃ$_2$－Ｃ$_8$－アルキニル、－ＳＯ$_2$ＮＨ－Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、－ＳＯ$_2$ＮＨ－アリール、－ＳＯ$_2$ＮＨ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$ＮＨ－ヘテロシクロアルキル、－ＮＨＳＯ$_2$－Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$－アルキル、－ＮＨＳＯ$_2$－Ｃ$_2$－Ｃ$_8$－アルケニル、－ＮＨＳＯ$_2$－Ｃ$_2$－Ｃ$_8$－アルキニル、－ＮＨＳＯ$_2$－Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、－ＮＨＳＯ$_2$－アリール、－ＮＨＳＯ$_2$－ヘテロアリール、－ＮＨＳＯ$_2$－ヘテロシクロアルキル、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－アリール、－アリールアルキル、－ヘテロアリール、－ヘテロアリールアルキル、－ヘテロシクロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、ポリアルコキシアルキル、ポリアルコキシ、－メトキシメトキシ、－メトキシエトキシ、－ＳＨ、－Ｓ－Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$－アルキル、－Ｓ－Ｃ$_2$－Ｃ$_8$－アルケニル、－Ｓ－Ｃ$_2$－Ｃ$_8$－アルキニル、－Ｓ－Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$－シクロアルキル、－Ｓ－アリール、－Ｓ－ヘテロアリール、－Ｓ－ヘテロシクロアルキル、又はメチルチオ－メチルを含む置換基で独立して置き換えることによる置換を指す。特定の実施形態では、置換基は、ハロ、好ましくはＣｌ及びＦ；Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－アルキル、好ましくはメチル及びエチル；ハロ－Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－アルキル、例えばフルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチル；Ｃ$_2$－Ｃ$_4$－アルケニル；ハロ－Ｃ$_2$－Ｃ$_4$－アルケニル；Ｃ$_3$－Ｃ$_6$－シクロアルキル、例えばシクロプロピル；Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－アルコキシ、例えばメトキシ及びエトキシ；ハロ－Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－アルコキシ、例えばフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、及びトリフルオロメトキシ；アセチル；－ＣＮ；－ＯＨ；ＮＨ$_2$；Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－アルキルアミノ；ジ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－アルキル）アミノ；及びＮＯ$_2$から独立して選択される。アリール、ヘテロアリール、アルキルなどは、さらに置換され得ることが理解される。いくつかのケースでは、置換部分中の各置換基は、１つ以上の基でさらに置換されてもよく、各基は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－アルキル－ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ及び－ＮＨ$_2$から独立して選択される。好ましくは、置換アルキル基は、１つ以上のハロゲン原子、より好ましくは１つ以上のフッ素原子又は塩素原子で置換されている。「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、単独で、又は別の置換基の一部として、本明細書で使用される場合、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原

子を指す。
【０１１６】
本明細書で使用される「置換されていてもよい」という用語は、言及される基が置換又は非置換であり得ることを意味する。一実施形態では、言及される基は、０個の置換基で置換されていてもよい、すなわち、言及される基は非置換である。別の実施形態において、言及される基は、本明細書中に記載される基から個別かつ独立して選択される１つ以上のさらなる基で置換されていてもよい。
【０１１７】
「水素」という用語は、水素及び重水素を含む。さらに、原子の列挙は、得られる化合物が薬学的に許容される限り、その原子の他の同位体を含む。
【０１１８】
本明細書で使用される場合、「ヒドロキシ活性化基」という用語は不安定な化学部分を指し、それは、置換又は脱離反応などの合成手順中に脱離するようにヒドロキシル基を活性化することが、当技術分野で知られている。ヒドロキシル活性化基の例としては、メシラート、トシラート、トリフラート、ｐ－ニトロベンゾアート、ホスホナートなどが挙げられるが、これらに限定されない。
【０１１９】
本明細書で使用される「活性化ヒドロキシル」という用語は、例えば、メシラート、トシラート、トリフラート、ｐ－ニトロベンゾアート、ホスホナート基を含む、上で定義したヒドロキシル活性化基で活性化されたヒドロキシ基を指す。
【０１２０】
本明細書で使用される「ヒドロキシ保護基」という用語は、不安定な化学部分を指し、それは、合成手順中の望ましくない反応からヒドロキシル基を保護することが当技術分野で知られている。前記合成手順の後、本明細書に記載のヒドロキシ保護基を選択的に除去することができる。当技術分野で公知のヒドロキシ保護基は、Ｔ．Ｈ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９９９）に一般的に記載されている。ヒドロキシル保護基の例としては、ベンジルオキシカルボニル、４－メトキシベンジルオキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシ－カルボニル、イソプロポキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、アセチル、ホルミル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチル、ベンゾイル、メチル、ｔ－ブチル、２，２，２－トリクロロエチル、２－トリメチルシリルエチル、アリル、ベンジル、トリフェニル－メチル（トリチル）、メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、２－（トリメチルシリル）－エトキシメチル、メタンスルホニル、トリメチルシリル、トリイソプロピルシリル等が挙げられる。
【０１２１】
本明細書で使用される「保護ヒドロキシ」という用語は、例えばベンゾイル、アセチル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、メトキシメチル基を含む、上で定義したヒドロキシ保護基で保護されたヒドロキシ基を指す。
【０１２２】
本明細書で使用される「ヒドロキシプロドラッグ基」という用語は、プロモイエティ（ｐｒｏｍｏｉｅｔｙ）基を指し、それはヒドロキシ基を被覆又はマスキングすることによって、親薬物の物理化学的特性、したがって生物学的特性を一時的に変化させることが当技術分野で知られている。当該合成手順の後、本明細書に記載のヒドロキシプロドラッグ基は、インビボでヒドロキシ基に戻ることができなければならない。当技術分野で公知のヒドロキシプロドラッグ基は、Ｋｅｎｎｅｔｈ Ｂ．Ｓｌｏａｎ，Ｐｒｏｄｒｕｇｓ，Ｔｏｐｉｃａｌ ａｎｄ Ｏｃｕｌａｒ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ，（Ｄｒｕｇｓ ａｎｄ ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ；Ｖｏｌｕｍｅ ５３），Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９９２）に一般的に

記載されている。好ましくは、ヒドロキシプロドラッグ基は、ホスファート、スルファマート、又はアミノ酸、好ましくはα－アミノ酸に由来するアシル基である。

【０１２３】

本明細書で使用される「アミノ保護基」という用語は、不安定な化学部分を指し、それは、合成手順中の望ましくない反応からアミノ基を保護することが当技術分野で知られている。前記合成手順の後、本明細書に記載のアミノ保護基を選択的に除去することができる。当技術分野で公知のアミノ保護基は、Ｔ．Ｈ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９９９）に一般的に記載されている。アミノ保護基の例としては、メトキシカルボニル、ｔ－ブトキシカルボニル、１２－フルオレニル－メトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１２４】

本明細書で使用される「保護アミノ」という用語は、上で定義したアミノ保護基で保護されたアミノ基を指す。

【０１２５】

「脱離基」という用語は、求核置換反応などの置換反応において、別の官能基又は原子によって置換され得る官能基又は原子を意味する。例として、代表的な脱離基としては、クロロ、ブロモ及びヨード基；スルホン酸エステル基、例えばメシラート、トシラート、ブロシラート、ノシラート；及びアシルオキシ基、例えばアセトキシ、トリフルオロアセトキシなどが挙げられる。

【０１２６】

本明細書で使用される「非プロトン性溶媒」という用語は、プロトン活性に対して比較的不活性である、すなわちプロトン供与体として作用しない溶媒を指す。例としては、ヘキサン及びトルエン等の炭化水素、例えば塩化メチレン、塩化エチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、複素環式化合物、例えばテトラヒドロフラン及びＮ－メチルピロリジノン、ならびにエーテル、例えばジエチルエーテル、ビス－メトキシメチルエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。そのような化合物は当業者に周知であり、例えば、試薬の溶解度、試薬の反応性及び好ましい温度範囲などの要因に応じて、個々の溶媒又はそれらの混合物が特定の化合物及び反応条件に好ましい場合があることは当業者には明らかであろう。非プロトン性溶媒のさらなる議論は、有機化学の教科書又は専門のモノグラフ、例えば、Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｓｅｒｉｅｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，ＮＹ，１９８６における、Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｏｌｖｅｎｔｓ Ｐｈｙｓｉｃａｌ Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ ａｎｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ，４ ｔｈ ｅｄ．（Ｊｏｈｎ Ａ．Ｒｉｄｄｉｃｋ ｅｔ ａｌ．編）、Ｖｏｌ．ＩＩに見出すことができる。

【０１２７】

本明細書で使用される「プロトン性溶媒」という用語は、アルコール等、プロトンを提供する傾向がある溶媒、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ｔ－ブタノール等を指す。そのような溶媒は当業者に周知であり、例えば、試薬の溶解度、試薬の反応性及び好ましい温度範囲などの要因に応じて、個々の溶媒又はそれらの混合物が特定の化合物及び反応条件に好ましい場合があることは当業者には明らかであろう。プロトジェニック溶媒の更なる議論は、有機化学の教科書又は専門のモノグラフ、例えば、Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｓｅｒｉｅｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，ＮＹ，１９８６における、Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｏｌｖｅｎｔｓ Ｐｈｙｓｉｃａｌ Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ ａｎｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ，４ｔｈ ｅｄ（Ｊｏｈｎ Ａ．Ｒｉｄｄｉｃｋ ｅｔ ａｌ．編）、Ｖｏｌ．ＩＩに見出すことができる。

【０１２８】

本発明によって想定される置換基及び変数の組み合わせは、単に安定な化合物の形成を

もたらすものである。本明細書で使用される「安定な」という用語は、製造を可能にするのに十分な安定性を有し、十分な期間にわたって化合物の完全性を維持して、本明細書に詳述される目的（例えば、対象への治療的又は予防的投与）に役立つ化合物を指す。

【０１２９】

合成した化合物を反応混合物から分離し、カラムクロマトグラフィ、高圧液体クロマトグラフィ、又は再結晶などの方法によりさらに精製することができる。当業者によって理解され得るように、本明細書の式の化合物を合成する更なる方法は、当業者には明らかであろう。さらに、様々な合成工程を代替の順番又は順序で実施して、所望の化合物を得ることができる。本明細書に記載の化合物を合成するのに有用な合成化学変換及び保護基方法論（保護及び脱保護）は当技術分野で公知であり、例えば、Ｒ．Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，２ｎｄ　Ｅｄ．Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ（１９９９）；Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ　ａｎｄ　Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ　Ｅｄ．，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　ａｎｄ　Ｓｏｎｓ（１９９９）；Ｌ．Ｆｉｅｓｅｒ　ａｎｄ　Ｍ．Ｆｉｅｓｅｒ，Ｆｉｅｓｅｒ　ａｎｄ　Ｆｉｅｓｅｒ’ｓ　Ｒｅａｇｅｎｔｓ　ｆｏｒ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　ａｎｄ　Ｓｏｎｓ（１９９４）；及びＬ．Ｐａｑｕｅｔｔｅ，ｅｄ．，Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ　ｏｆ　Ｒｅａｇｅｎｔｓ　ｆｏｒ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　ａｎｄ　Ｓｏｎｓ（１９９５）、ならびにその後続版に記載されているものが含まれる。

【０１３０】

本明細書で使用される「対象」という用語は、動物を指す。好ましくは、動物は哺乳動物である。より好ましくは、哺乳動物はヒトである。対象はまた、例えば、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、モルモット、魚類、鳥類等を指す。

【０１３１】

本発明の化合物を適切な官能基を付加することによって修飾して、選択的な生物学的特性を強化することができる。そのような修飾は当技術分野で公知であり、所与の生物系（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）への生物学的浸透を増加させるもの、経口利用可能性を高めるもの、溶解度を上げて注射による投与を可能にするもの、代謝を変更するもの、及び排泄速度を変更するものを含み得る。

【０１３２】

本明細書中に記載される化合物は、１つ以上の不斉中心を含有し、したがって、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生じさせ、それらは、絶対立体化学の観点から、（Ｒ）－もしくは（Ｓ）－として、又はアミノ酸について（Ｄ）－もしくは（Ｌ）－として定義され得る。本発明は、全てのそのような可能な異性体を、それらのラセミ体及び光学的に純粋な形態と同様に含むことを意味する。光学異性体は、上記の手順によって、又はラセミ混合物を分割することによって、それぞれの光学活性前駆体から調製され得る。分割は、分割剤の存在下で、クロマトグラフィによって、又は繰り返し結晶化によって、又は当業者に公知のこれらの技術のいくつかの組み合わせによって行うことができる。分割に関する更なる詳細は、Ｊａｃｑｕｅｓ，ｅｔ　ａｌ．，Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ，Ｒａｃｅｍａｔｅｓ，ａｎｄ　Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ（Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，１９８１）に見出すことができる。本明細書に記載の化合物がオレフィン二重結合、他の不飽和、又は他の幾何学的不斉中心を含む場合、特に明記しない限り、化合物はＥ及びＺ幾何異性体又はシス及びトランス異性体の両方を含むことが意図される。同様に、全ての互変異性形態も含まれることが意図されている。互変異性体は、環式又は非環式であり得る。本明細書に現れる任意の炭素－炭素二重結合の構成は、便宜上選択されているにすぎず、本文にそのように記載されていない限り、特定の構成を指定することを意図するものではない。したがって、本明細書でトランスとして任意に示される炭素－炭素二重結合又は炭素－ヘテロ原子二重結合は、シス、トランス、又は任意の割合の２つの混合物であってもよい。

【０１３３】
本発明の特定の化合物はまた、分離可能であり得る異なる安定な配座形態で存在し得る。不斉単結合の周りの制限された回転に起因する、例えば立体障害又は環歪みによるねじれ不斉性は、異なる配座異性体の分離を可能にし得る。本発明は、これらの化合物の各立体配座異性体及びそれらの混合物を含む。
【０１３４】
本明細書で使用する用語「薬学的に許容される塩」は、健全な医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、アレルギー反応等なく、ヒト及び下等動物の組織と接触させて使用するのに適しており、合理的なベネフィット／リスク比に見合う塩を指す。薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知である。例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．は、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，６６：２－１９（１９７７）において薬学的に許容される塩を詳細に記載している。塩は、本発明の化合物の最終的な単離及び精製中にインサイチュで、又は遊離塩基官能基を適切な有機酸と反応させることによって別途調製することができる。薬学的に許容される塩の例は、限定されないが、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸、又は有機酸、例えば酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸で、又はイオン交換等の当技術分野で使用される他の方法を使用することによって形成されるアミノ基の塩である非毒性の酸付加塩を含む。他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタン－プロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、ピクリン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等が挙げられるが、これらに限定されない。代表的なアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれる。さらなる薬学的に許容される塩としては、適切な場合、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、及び対イオンを使用して形成されるアミンカチオン、例えばハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、１～６個の炭素原子を有するアルキル、スルホン酸塩及びアリールスルホン酸塩が挙げられる。
【０１３５】
本明細書で使用される「薬学的に許容されるエステル」という用語は、インビボで加水分解するエステルを指し、人体で容易に分解して親化合物又はその塩を残すものを含む。適切なエステル基には、例えば、薬学的に許容される脂肪族カルボン酸、特にアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸及びアルカン二酸から誘導されるものが含まれ、各アルキル又はアルケニル部分は、有利には６個以下の炭素原子を有する。特定のエステルの例としては、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオンエステル、酪酸エステル、アクリル酸エステル及びエチルコハク酸エステルが挙げられるが、これらに限定されない。
【０１３６】
本明細書で使用される「薬学的に許容されるプロドラッグ」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等を有するヒト及び下等動物の組織と接触して使用するのに適しており、合理的な利益／リスク比に見合っており、それらの意図する使用に有効である本発明の化合物のプロドラッグ、ならびに可能であれば本発明の化合物の双性イオン形態を指す。
【０１３７】
本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は、代謝手段によって（例えば、水

分解によって）インビボで式Ｉの化合物に転換可能な化合物を意味する。様々な形態のプロドラッグが当技術分野で公知であり、例えば、Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，（ｅｄ．），Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ（１９８５）；Ｗｉｄｄｅｒ，ｅｔ ａｌ．（ｅｄ．），Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，ｖｏｌ．４，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ（１９８５）；Ｋｒｏｇｓｇａａｒｄ－Ｌａｒｓｅｎ，ｅｔ ａｌ．，（ｅｄ．）．“Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ，Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，Ｃｈａｐｔｅｒ ５，１１３－１９１（１９９１）；Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒ Ｒｅｖｉｅｗｓ，８：１－３８（１９９２）；Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｊ．ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，７７：２８５ ｅｔ ｓｅｑ．（１９８８）；Ｈｉｇｕｃｈｉ ａｎｄ Ｓｔｅｌｌａ（ｅｄｓ．）Ｐｒｏｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ（１９７５）；及びＢｅｒｎａｒｄ Ｔｅｓｔａ＆Ｊｏａｃｈｉｍ Ｍａｙｅｒ，“Ｈｙｄｒｏｌｙｓｉｓ Ｉｎ Ｄｒｕｇ Ａｎｄ Ｐｒｏｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ：Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ａｎｄ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，” Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｌｔｄ．（２００２）において議論されている。例えば、遊離アミノ、アミド、ヒドロキシ又はカルボン酸基を有する式（Ｉ）の化合物をプロドラッグに変換することができる。プロドラッグには、アミノ酸残基、又は２つ以上（例えば、２、３又は４つ）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が、式（Ｉ）の化合物の遊離アミノ、ヒドロキシ又はカルボン酸基にアミド又はエステル結合を介して共有結合している化合物が含まれる。アミノ酸残基には、これらに限らないが、一般に三文字記号で称される２０個の天然アミノ酸が含まれ、４－ヒドロキシプロリン、ヒドロキシイシン、デモシン、イソデモシン、３－メチルヒスチジン、ノルバリン、β－アラニン、γ－アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン及びメチオニンスルホンも含まれる。追加のタイプのプロドラッグも包含される。例えば、遊離カルボキシル基は、アミド又はアルキルエステルとして誘導体化することができる。遊離ヒドロキシ基は、Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ，１９９６，１９，１１５に概説されているように、ヘミスクシナート、エチルスクシナート、リン酸エステル、ジメチルアミノアセタート及びホスホリルオキシメチルオキシカルボニルを含むがこれらに限定されない基を使用して誘導体化され得る。ヒドロキシ基及びアミノ基のカルバマートプロドラッグも含まれ、ヒドロキシ基のカルボナートプロドラッグ、スルホン酸エステル及び硫酸エステルも含まれる。（アシルオキシ）メチル及び（アシルオキシ）エチルエーテルとしてのヒドロキシ基の誘導体化であって、アシル基がアルキルエステルであってもよく、エーテル、アミン及びカルボン酸官能基を含むがこれらに限定されない基で任意に置換されるか、又はアシル基が上記のアミノ酸エステルである誘導体化も包含される。このタイプのプロドラッグは、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９９６，３９，１０に記載されている。遊離アミンは、アミド、スルホンアミド又はホスホンアミドとして誘導体化することもできる。これらのプロドラッグ部分は全て、エーテル、アミン及びカルボン酸官能基を含むがこれらに限定されない基を組み込んでもよい。

【０１３８】

「アミノ酸」という用語は、天然及び合成のα、β、γ又はδアミノ酸を指し、タンパク質、又はアミノ酸もしくはタンパク質の代謝における中間体に見られるアミノ酸、すなわちグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファン、プロリン、セリン、トレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、グルタミン、アスパルタート、グルタメート、リジン、シトルリン、アルギニン及びヒスチジンが含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、アミノ酸はＬ配置である。特定の実施形態では、アミノ酸はＤ配置である。特定の実施形態では、アミノ酸は、本明細書に記載の化合物の置換基として提供され、ここでアミノ酸は、アラニル、バリニル、ロイシニル、イソロイシニル、プロリニル、フェニルアラニニル、トリプ

トファニル、メチオニニル、グリシニル、セリニル、トレオニル、システイニル、チロシニル、アスパラギニル、グルタミニル、アスパルトイル、グルタロイル、リジニル、アルギニニル、ヒスチジニル、β－アラニル、β－バリニル、β－ロイシニル、β－イソロイシニル、β－プロリニル、β－フェニルアラニニル、β－トリプトファニル、β－メチオニニル、β－グリシニル、β－セリニル、β－トレオニニル、β－システイニル、β－チロシニル、β－アスパラギニル、β－グルタミニル、β－アスパルトイル、β－グルタロイル、β－リジニル、β－アルギニル及びβ－ヒスチジニルからなる群から選択される残基である。

【０１３９】

「アミノ酸誘導体」という用語は、本明細書に記載及び例示されるように、天然又は非天然アミノ酸から誘導可能な基を指す。アミノ酸誘導体は当業者に明らかであり、限定されないが、天然及び非天然アミノ酸のエステル、アミノアルコール、アミノアルデヒド、アミノラクトン及びＮ－メチル誘導体が挙げられる。一実施形態では、本明細書に記載の化合物の置換基としてアミノ酸誘導体が提供され、置換基は－ＮＲ^{u}－Ｇ（Ｓ$_{c}$）－Ｃ（Ｏ）－Ｑ^{1}であり、Ｑ^{1}は－ＳＲ^{v}、－ＮＲ^{v}Ｒ^{v}又はアルコキシルであり、Ｒ^{v}は水素又はアルキルであり、Ｓ$_{c}$は天然又は非天然アミノ酸の側鎖であり、ＧはＣ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキルであり、Ｒ^{u}は水素であるか、又はＲ^{u}及びＳ$_{c}$は、それらが結合している原子と一緒になって５員複素環式環を形成する。一実施形態では、アミノ酸誘導体が本明細書に記載の化合物の置換基として提供され、置換基は－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｇ（Ｓ$_{c}$）－ＮＨ－Ｑ^{2}であり、Ｑ^{2}は水素又はアルコキシルであり、Ｓ$_{c}$は天然又は非天然アミノ酸の側鎖であり、ＧはＣ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキルである。特定の実施形態では、Ｑ^{2}及びＳ$_{c}$は、それらが結合している原子と一緒になって、５員複素環式環を形成する。特定の実施形態では、Ｇは、置換されていてもよいメチレンであり、Ｓ$_{c}$は、水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロアリールアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシルアルキル、アミノイミノアミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、スルファニルアルキル、カルバモイルアルキル、アルキルスルファニルアルキル及びヒドロキシアリールアルキルからなる群から選択される。一実施形態では、本明細書に記載の化合物の置換基としてアミノ酸誘導体が提供され、アミノ酸誘導体はＤ配置にある。一実施形態では、本明細書に記載の化合物の置換基としてアミノ酸誘導体が提供され、アミノ酸誘導体はＬ配置にある。

【０１４０】

医薬組成物

本発明の医薬組成物は、１つ以上の薬学的に許容される担体又は賦形剤と共に製剤化された治療有効量の本発明の化合物を含む。

【０１４１】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体又は賦形剤」という用語は、任意の種類の非毒性の不活性固体、半固体又は液体充填剤、希釈剤、カプセル化材料又は製剤補助剤を意味する。薬学的に許容される担体として役立ち得る材料のいくつかの例は、糖、例えばラクトース、グルコース及びスクロース；デンプン、例えばトウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン；セルロース及びその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース；トラガント粉末；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えばカカオバター及び坐剤ワックス；油、例えば落花生油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、大豆油；グリコール類、例えばプロピレングリコール；エステル類、例えばオレイン酸エチル、ラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコールであり、リン酸緩衝液、ならびに他の非毒性の適合性潤滑剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤及び芳香剤、保存剤及び酸化防止剤も、配合者の判断に従って組成物中に存在することができる。

【０１４２】

本発明の医薬組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、直腸的に、経鼻的に、頬側に、膣的に、又は埋め込まれたリザーバーを介して、好ましくは経口投与又は注射による投与によって投与され得る。本発明の医薬組成物は、任意の従来の非毒性の薬学的に許容される担体、アジュバント又はビヒクルを含有し得る。いくつかのケースでは、製剤化された化合物又はその送達形態の安定性を高めるために、薬学的に許容される酸、塩基又は緩衝剤で製剤のｐＨを調整することができる。本明細書で使用される非経口という用語は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、病巣内及び頭蓋内注射又は注入技術を含む。

【０１４３】

経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシル剤が含まれる。活性化合物に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば水又は他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含有し得る。不活性希釈剤に加えて、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味剤、香味剤及び芳香剤などのアジュバントも含むことができる。

【０１４４】

注射用調製物、例えば、滅菌注射用水性又は油性懸濁液は、適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を使用する公知の技術に従って製剤化され得る。滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液、懸濁液又はエマルジョン、例えば１，３－ブタンジオール中の溶液であってもよい。用いられ得る許容され得るビヒクル及び溶媒の中には、水、リンゲル液、Ｕ．Ｓ．Ｐ．及び等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌固定油は、溶媒又は懸濁媒体として従来から用いられている。この目的のために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む任意の無刺激性固定油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射用の調製物に使用される。

【０１４５】

注射用製剤は、例えば、細菌捕捉フィルターによる濾過によって、又は使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒体に溶解又は分散させることができる滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。

【０１４６】

薬物の効果を延長するために、皮下注射又は筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが、多くの場合に望ましい。これは、水溶性が低い結晶性又は非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成され得る。薬物の吸収速度はその溶解速度に依存し、それは、次に結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与された薬物形態の遅延吸収は、薬物を油性ビヒクルに溶解又は懸濁することによって達成される。注射用デポー形態は、ポリラクチド－ポリグリコリド等の生分解性ポリマー中に薬物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。薬物対ポリマーの比及び使用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤はまた、身体組織と適合するリポソーム又はマイクロエマルジョンに薬物を封入することによって調製される。

【０１４７】

直腸又は膣投与用の組成物は、好ましくは坐剤であり、それは本発明の化合物を、周囲温度では固体であるが体温では液体であり、したがって直腸又は膣腔で融解して活性化合物を放出する適切な非刺激性賦形剤又は担体、例えばカカオバター、ポリエチレングリコール又は坐剤ワックスと混合することによって調製することができる。

【０１４８】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤及び顆粒剤が挙げられる。そのような固体剤形では、活性化合物は、少なくとも１つの不活性な薬学的に許容され得る賦形剤もしくは担体、例えばクエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム及び／又は：ａ）充填剤もしくは増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及びケイ酸、ｂ）結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース及びアカシア、ｃ）湿潤剤、例えばグリセロール、ｄ）崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のシリケート及び炭酸ナトリウム、ｅ）溶解遅延剤（ｓｏｌｕｔｉｏｎ　ｒｅｔａｒｄｉｎｇ　ａｇｅｎｔ）、例えばパラフィン、ｆ）吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物、ｇ）湿潤剤、例えばセチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロール、ｈ）吸収剤、例えばカオリン及びベントナイトクレー、ならびにｉ）潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合、剤形は緩衝剤も含み得る。

【０１４９】

同様のタイプの固体組成物は、ラクトース又は乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用することもできる。

【０１５０】

錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤及び顆粒剤の固体剤形は、コーティング及びシェル、例えば腸溶コーティング及び医薬製剤分野で周知の他のコーティングを用いて調製することができる。それらは、場合により不透明化剤を含有してもよく、有効成分を単独で、又は優先的に、腸管の特定の部分において、場合により遅延様式で放出する組成物であってもよい。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。

【０１５１】

本発明の化合物の局所投与又は経皮投与用の剤形には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、散剤、溶液、スプレー、吸入剤又はパッチが含まれる。活性成分は、滅菌条件下で薬学的に許容される担体及び、必要に応じて、任意の必要な保存剤又は緩衝剤と混合される。眼病用製剤、点耳剤、眼軟膏、散剤及び溶液も、本発明の範囲内であると考えられる。

【０１５２】

軟膏、ペースト、クリーム及びゲルは、本発明の活性化合物に加えて、賦形剤、例えば動物性及び植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク及び酸化亜鉛、又はそれらの混合物を含有し得る。

【０１５３】

散剤及びスプレーは、本発明の化合物に加えて、賦形剤、例えばラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末、又はこれらの物質の混合物を含有することができる。スプレーは、クロロフルオロ炭化水素等の慣用的な噴霧剤をさらに含有することができる。

【０１５４】

経皮パッチは、身体への化合物の送達を制御するという、更なる利点を有する。そのような剤形は、化合物を適切な媒体に溶解又は分注することによって作製することができる。吸収促進剤を使用して、皮膚全体で化合物の流動を増加させることもできる。速度は、速度制御膜を提供することによって、又は化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させることによって制御することができる。

【０１５５】

肺送達のために、本発明の治療用組成物を製剤化し、直接投与、例えば呼吸器系への吸入によって固体又は液体粒子形態で患者に投与する。本発明を実施するために調製される

活性化合物の固体又は液体粒子形態には、呼吸可能なサイズの粒子、すなわち、吸入時に口及び喉頭を通過して肺の気管支及び肺胞に入るのに十分に小さいサイズの粒子が含まれる。エアロゾル化治療薬、特にエアロゾル化抗生物質の送達は、当技術分野で公知である（例えば、Ｖａｎ　Ｄｅｖａｎｔｅｒ　ｅｔ　ａｌ．による米国特許第５，７６７，０６８号、Ｓｍｉｔｈ　ｅｔ　ａｌ．による５，５０８，２６９号、及びＭｏｎｔｇｏｍｅｒｙによる国際公開第９８／４３６５０号を参照されたい。これらの全ては参照により本明細書に組み込まれる）。

【０１５６】

抗ウイルス活性

特定の実施形態では、本発明は、ウイルス感染の治療又は予防を必要とする対象においてウイルス感染を治療又は予防する方法であって、治療有効量の式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与する工程を含む、方法を提供する。ウイルス感染は、好ましくはコロナウイルス感染である。一定の実施形態では、コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２又はＭＥＲＳ－ＣｏＶである。好ましくは、コロナウイルスはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２である。

【０１５７】

本発明の化合物のウイルス抑制量又は用量は、約０．０１ｍｇ／Ｋｇ～約５００ｍｇ／Ｋｇ、あるいは約１～約５０ｍｇ／Ｋｇの範囲であり得る。抑制量又は用量はまた、投与経路、ならびに他の薬剤との併用の可能性に応じて変化する。

【０１５８】

本発明の治療方法によれば、ウイルス感染は、治療有効量の本発明の化合物を所望の結果を達成するために必要な量及び時間で患者に投与することによって、ヒト又は別の動物などの患者において治療又は予防される。

【０１５９】

本発明の化合物の「治療有効量」とは、治療された対象に、任意の医療処置に適用可能な合理的なベネフィット／リスク比で治療効果を付与する化合物の量を意味する。治療効果は、客観的（すなわち、いくつかの試験又はマーカーによって測定可能である）又は主観的（すなわち、対象が効果の指標を示す、又は効果を感じる）であり得る。上記の化合物の治療有効量は、例えば、約０．１ｍｇ／Ｋｇ～約５００ｍｇ／Ｋｇ、好ましくは約１～約５０ｍｇ／Ｋｇの範囲であり得る。有効用量はまた、投与経路、ならびに他の薬剤との併用の可能性に応じて変化する。しかしながら、本発明の化合物及び組成物の１日の総使用量は、健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることが理解されよう。任意の特定の患者に対する具体的な治療有効用量レベルは、治療される障害及び障害の重症度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成物；患者の年齢、体重、全体的な健康状態、性別及び食事；使用される特定の化合物の投与時間、投与経路、及び排泄速度；治療期間；使用される特定の化合物と組み合わせて又は同時に使用される薬物；ならびに医学分野で周知の類似の要因を含む、様々な因子に依存するであろう

【０１６０】

単回又は分割用量でヒト又は他の動物に投与される本発明の化合物の総１日用量は、例えば０．０１～５０ｍｇ／ｋｇ体重又はそれ以上、通常０．１～２５ｍｇ／ｋｇ体重の量であり得る。単回用量組成物は、そのような量、又は１日用量を構成するその約数を含有し得る。一般に、本発明による治療レジメンは、そのような治療を必要とする患者に、１日当たり約１０ｍｇ～約１０００ｍｇの本発明の化合物を単回又は複数回用量で投与することを含む。

【０１６１】

本明細書に記載される本発明の化合物は、例えば、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、もしくは皮下注射によって、又は経口的に、口腔的に、経鼻的に、経粘膜的に、局所的に、眼病用調製物中で、又は吸入によって、約０．１～約５００ｍｇ／体重ｋｇの範囲の投与量、あるいは１ｍｇ～１０００ｍｇ／投与の投与量で、４～１２０時間毎に、又は特定の薬物の要件に従って投与され得る。本明細書の方法は、有効量の化合物又は化合

物組成物を投与して、所望又は記載の効果を達成することを企図する。典型的には、本発明の医薬組成物は、１日当たり約１～約６回、又は代替え的に連続注入として投与される。そのような投与は、慢性又は急性療法として使用することができる。薬学的賦形剤又は担体と組み合わせて単一剤形を作製することができる有効成分の量は、治療される宿主及び特定の投与様式に応じて変化する。典型的な調製物は、約５％～約９５％の活性化合物（ｗ／ｗ）を含有する。あるいは、そのような調製物は、約２０％～約８０％の活性化合物を含有し得る。

【０１６２】

上に列挙した用量よりも低い用量又は高い用量を要する場合もある。任意の特定の患者のための具体的な投与量及び治療レジメンは、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、併用薬物、疾患、状態又は症状の重症度及び経過、疾患、状態又は症状に対する患者のディスポジション、及び治療する医師の判断を含む、様々な要因に依存する。

【０１６３】

患者の状態が改善すると、必要に応じて、本発明の化合物、組成物又は組み合わせの維持用量が投与され得る。その後、症状が所望のレベルまで緩和された、改善された状態が維持されるレベルまで、症状に応じて、投与量又は投与頻度又はその両方を減少させることができる。しかしながら、患者は、疾患症状のあらゆる再発に応じた長期ベースの断続的な治療を必要とする場合がある。

【０１６４】

併用療法及び代替療法

本発明の化合物は、ウイルス性疾患の予防もしくは治療又は関連する病態生理学に有用な、１つ以上の抗ウイルス治療剤又は抗炎症剤と組み合わせて使用され得る。したがって、本発明の化合物及びそれらの塩、溶媒和物又は他の薬学的に許容されるそれらの誘導体は、単独で、又は他の抗ウイルス又は抗炎症治療剤と組み合わせて使用され得る。本明細書の化合物及びその薬学的に許容される塩は、呼吸器疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患の予防又は治療に有用な１つ以上の他の薬剤、例えば；抗ヒスタミン薬、コルチコステロイド、（例えば、プロピオン酸フルチカゾン、フロ酸フルチカゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、フロ酸モメタゾン、トリアムシノロン、フルニソリド）、ＮＳＡＩＤ、ロイコトリエンモジュレーター（例えば、モンテルカスト、ザフィルルカスト、プランルカスト）、トリプターゼ阻害剤、ＩＫＫ２阻害剤、ｐ３８阻害剤、Ｓｙｋ阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、例えばエラステーゼ阻害剤、インテグリン拮抗剤（例えば、ベータ－２インテグリン拮抗剤）、アデノシンＡ２ａアゴニスト、メディエーター放出阻害剤、例えばクロモグリク酸ナトリウム、５－リポキシゲナーゼ阻害剤（ｚｙｆｌｏ）、ＤＰ１拮抗剤、ＤＰ２拮抗剤、ＰＩ３Ｋデルタ阻害剤、ＩＴＫ阻害剤、ＬＰ（リゾホスファチジック：Ｉｙｓｏｐｈｏｓｐｈａｔｉｄｉｃ）阻害剤又はＦＬＡＰ（５－リポキシゲナーゼ活性化タンパク質）阻害剤（例えば、ナトリウム３－（３－（ｔｅｒｔ－ブチルチオ）－１－（４－（６－エトキシピリジン－３－イル）ベンジル）－５－（（５－エチルピリジン－２－イル）メトキシ）－１Ｈ－インドール－２－イル）－２，２－ジメチルプロパノアート）、気管支拡張剤（例えば、ムスカリン拮抗剤、ベータ－２アゴニスト）、メトトレキサート、及び類似の薬剤；モノクローナル抗体療法、例えば抗ｌｇＥ、抗ＴＮＦ、抗ＩＬ－５、抗ＩＬ－６、抗ＩＬ－１２、抗ＩＬ－１及び類似の薬剤；サイトカイン受容体療法、例えばエタネルセプト及び類似の薬剤；抗原非特異的免疫療法（例えば、インターフェロン又は他のサイトカイン／ケモカイン、ケモカイン受容体モジュレーター、例えば、ＣＣＲ３、ＣＣＲ４又はＣＸＣＲ２拮抗剤、他のサイトカイン／ケモカインアゴニスト又は拮抗剤、ＴＬＲアゴニスト及び類似の薬剤）、ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｄｒｕｇｓ．ｃｏｍ／ｄｒｕｇ－ｃｌａｓｓ／ａｎｔｉ－ｉｎｆｅｃｔｉｖｅｓ．ｈｔｍｌに列挙されるものを含む、抗生物質、抗真菌剤、駆虫剤、抗マラリア剤、抗原虫剤、抗結核剤、及び抗ウイルス剤を含む抗感染症薬と組み合わせて使用され得る。一般に、併用療法は、ウイルスに対して複数の同時ストレスを誘導するので、典型的には交替療法

よりも好ましい。

【０１６５】

本発明の組成物が、本明細書中に記載される式の化合物と１つ以上のさらなる治療剤又は予防剤との組み合わせを含む場合、化合物及び追加の薬剤の両方は、単剤療法レジメンで通常投与される投薬量の約１～１００％、より好ましくは約５～９５％の投薬量レベルで存在すべきである。追加の薬剤は、複数回用量レジメンの一部として、本発明の化合物とは別個に投与され得る。あるいは、これらの薬剤は、単一組成物中で本発明の化合物と組み合わされた単一剤形の一部であり得る。

【０１６６】

「追加の治療剤又は予防剤」には、免疫療法（例えばインターフェロン）、治療ワクチン、抗線維化薬、抗炎症薬、例えばコルチコステロイド又はＮＳＡＩＤ、気管支拡張剤、例えばベーター２アドレナリンアゴニスト及びキサンチン（例えばテオフィリン）、粘液溶解薬、抗ムスカリン薬、抗ロイコトリエン薬、細胞接着阻害剤（例えば、ＩＣＡＭ拮抗剤）、抗酸化剤（例えばＮ－アセチルシステイン）、サイトカインアゴニスト、サイトカイン拮抗剤、肺界面活性剤ならびに／又は抗菌剤及び抗ウイルス剤（例えば、リバビリン及びアマンチジン）が含まれるが、これらに限定されない。本発明による組成物は、遺伝子置換療法と組み合わせて使用することもできる。

【０１６７】

略語

以下のスキーム及び例の説明で使用され得る略語は以下の通りである。Ａｃ、アセチル；ＡｃＯＨ、酢酸；Boc_2O、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル；Ｂｏｃ、ｔ－ブトキシカルボニル；Ｂｚ、ベンゾイル；Ｂｎ、ベンジル；ｔ－ＢｕＯＫ、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド；Ｂｒｉｎｅ、塩化ナトリウム水溶液；ＣＤＩ、カルボニルジイミダゾール；ＤＣＭ又はCH_2Cl_2、ジクロロメタン；CH_3、メチル；CH_3CN、アセトニトリル；Cs_2CO_3、炭酸セシウム；ＣｕＣｌ、塩化銅（Ｉ）；ＣｕＩ、ヨウ化銅（Ｉ）；ｄｂａ、ジベンジリデンアセトン；ＤＢＵ、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－ウンデカ－７－エン；ＤＥＡＤ、ジエチルアゾジカルボキシラート；ＤＩＡＤ、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート；ＤＩＰＥＡ又は$(i-Pr)_2EtN$、Ｎ，Ｎ，－ジイソプロピルエチルアミン；ＤＭＰ又はＤｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ ｐｅｒｉｏｄｉｎａｎｅ、１，１，２－トリス（アセチルオキシ）－１，２－ジヒドロ－１，２－ベンゾヨードキソール－３－（１Ｈ）－オン；ＤＭＡＰ、４－ジメチルアミノ－ピリジン；ＤＭＥ、１，２－ジメトキシエタン；ＤＭＦ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド；ＤＭＳＯ、ジメチルスルホキシド；ＥｔＯＡｃ、酢酸エチル；ＥｔＯＨ、エタノール；Et_2O、ジエチルエーテル；ＨＡＴＵ、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’，－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート；ＨＣｌ、塩化水素；K_2CO_3、炭酸カリウム；ｎ－ＢｕＬｉ、ｎ－ブチルリチウム；ＤＤＱ、２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－１，４－ベンゾキノン；ＬＤＡ、リチウムジイソプロピルアミド；ＬｉＴＭＰ、リチウム２，２，６，６－テトラメチル－ピペリジネート（ｐｉｐｅｒｉｄｉｎａｔｅ）；ＭｅＯＨ、メタノール；Ｍｇ、マグネシウム；ＭＯＭ、メトキシメチル；Ｍｓ、メシル又は$-SO_2-CH_3$；ＮａＨＭＤＳ、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド；ＮａＣｌ、塩化ナトリウム；ＮａＨ、水素化ナトリウム；$NaHCO_3$、重炭酸ナトリウム又は炭酸水素ナトリウム；Na_2CO_3、炭酸ナトリウム；ＮａＯＨ、水酸化ナトリウム；Na_2SO_4、硫酸ナトリウム；$NaHSO_3$、重亜硫酸ナトリウム又は亜硫酸水素ナトリウム；$Na_2S_2O_3$、チオ硫酸ナトリウム；NH_2NH_2、ヒドラジン；NH_4Cl、塩化アンモニウム；Ｎｉ、ニッケル；ＯＨ、ヒドロキシル；OsO_4、四酸化オスミウム；ＯＴｆ、トリフラート；ＰＰＡ、ポリリン酸；ＰＴＳＡ、ｐ－トルエンスルホン酸；ＰＰＴＳ、ｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム；ＴＢＡＦ、テトラブチルアンモニウムフルオリド；ＴＥＡ又はEt_3N、トリエチルアミン；ＴＥＳ、トリエチルシリル；ＴＥＳＣｌ、トリエチルシリルクロリド；ＴＥＳＯＴｆ、トリエチルシリルトリフルオロメタンスルホナート；ＴＦＡ、トリフルオロ酢酸；ＴＨＦ、テトラヒドロフラン；ＴＭＥＤ

Ａ、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルエチレン－ジアミン；ＴＰＰ又はＰＰｈ3、トリフェニル－ホスフィン；Ｔｏｓ又はＴｓ、トシル又は－ＳＯ$_2$－Ｃ$_6$Ｈ$_4$ＣＨ$_3$；Ｔｓ$_2$Ｏ、トリルスルホン酸無水物又はトシル無水物；ＴｓＯＨ、ｐ－トリルスルホン酸；Ｐｄ、パラジウム；Ｐｈ、フェニル；Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）；Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、テトラキス（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（０）；ＰｄＣｌ$_2$（ＰＰｈ$_3$）$_2$、ｔｒａｎｓ－ジクロロビス－（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）；Ｐｔ、白金；Ｒｈ、ロジウム；ｒｔ、室温；Ｒｕ、ルテニウム；ＴＢＳ、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル；ＴＭＳ、トリメチルシリル；及びＴＭＳＣｌ、トリメチルシリルクロリド。

【０１６８】

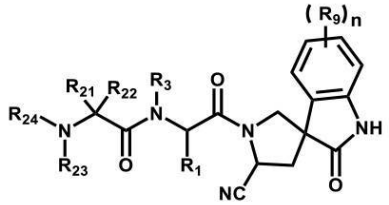
合成方法

本発明の化合物及びプロセスは、本発明の化合物を調製することができる方法を例示する以下の合成スキーム（例示としてのみ意図され、本発明の範囲を限定するものではない）に関連してよりよく理解される。開示される実施形態への様々な変更及び修正が当業者には明らかであり、本発明の化学構造、置換基、誘導体及び／又は方法に関するものを含むがこれらに限定されないそのような変更及び修正は、本発明の精神及び添付の特許請求の範囲から逸脱することなく行うことができる。

【０１６９】

スキーム１は、式（ＶＩ）の化合物を調製するための一般的な方法を例示し、

【化４９】



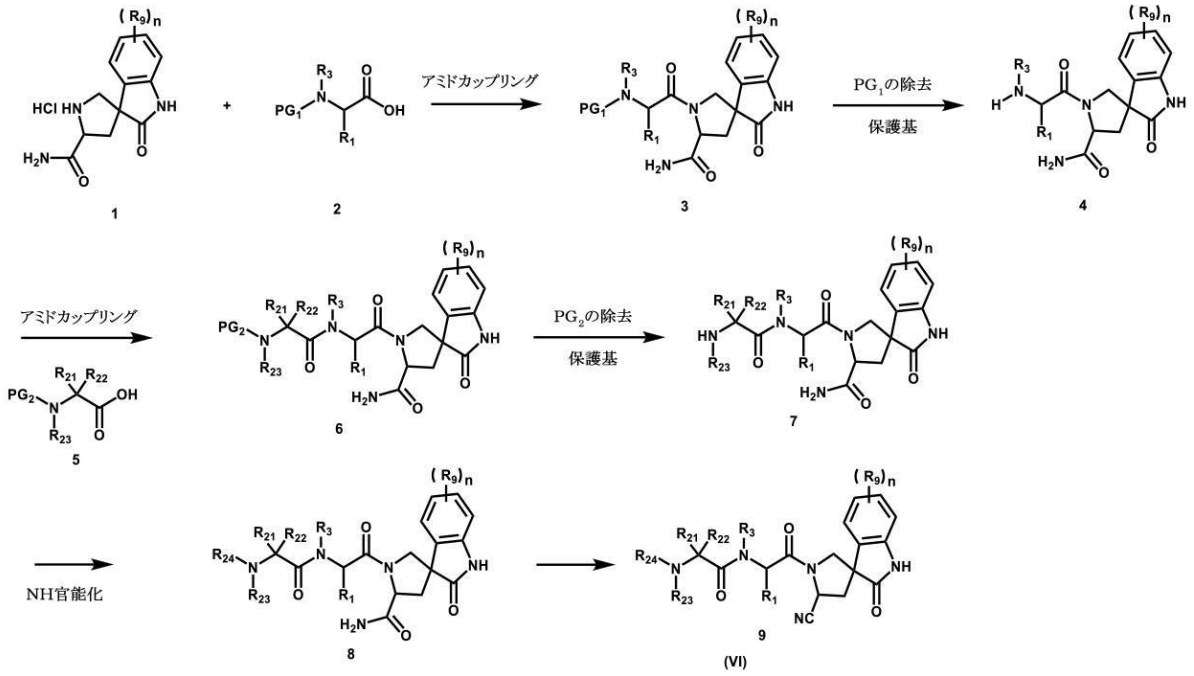
(VI)

式中、Ｒ$_1$、Ｒ$_3$、ｎ、Ｒ$_9$、Ｒ$_{21}$、Ｒ$_{22}$、Ｒ$_{23}$、及びＲ$_{24}$は先に定義した通りである。標準的なペプチドカップリング条件下での化合物１と化合物２とのアミドカップリングにより、化合物３が得られる。標準的なペプチドカップリング条件は、Ａｙｍａｎ Ｅｌ－Ｆａｈａｍ及びＦｅｒｎａｎｄｏ Ａｌｂｅｒｉｃｉｏによる Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．２０１１，１１１，１１，６５５７－６６０２に要約されている。ＰＧ$_1$及びＰＧ$_2$は通常の保護基、例えば、限定されないが、Ｃｂｚ、Ｂｏｃ又はＦｍｏｃである。ＰＧ$_1$及びＰＧ$_2$は、Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，５ ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｐｅｔｅｒ Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｗｉｌｅｙ ２０１４に要約されている標準的な脱保護条件で除去することができる。化合物３のＰＧ$_1$保護基を除去した後、化合物４を得て、標準的なペプチドカップリング化学を用いて化合物５と再びアミドカップリング反応に供して、化合物６を得る。ＰＧ$_2$保護基を除去すると、化合物７の窒素基の官能化により、様々なＲ$_{24}$置換を有する化合物８が得られる。限定されないが、ＴＦＡＡ／ＮＥｔ$_3$、Ｂｕｒｇｅｓｓ試薬及びＰｄ（ＯＣＯＣＦ$_3$）$_2$／Ｃｌ$_2$ＣＨＣＮなどの脱水条件下で化合物８中の第一級アミド基をＣＮ基へ最終変換すると、式（ＶＩ）を有する化合物９が得られる。

【０１７０】

スキーム１

【化５０】



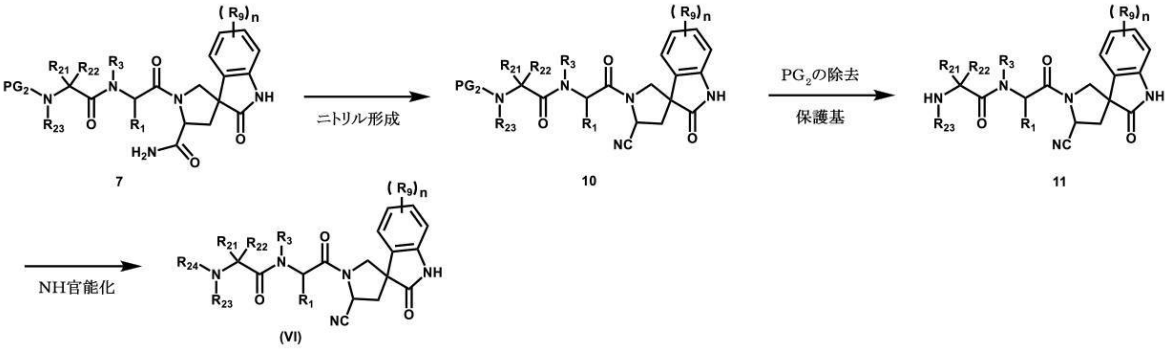
【０１７１】

あるいは、スキーム２に示すように、限定されないが、ＴＦＡＡ／ＮＥｔ３、Ｂｕｒｇｅｓｓ試薬及びＰｄ（ＯＣＯＣＦ３）２／Ｃｌ２ＣＨＣＮなどの標準的な脱水条件下で、化合物７を最初にニトリル化合物１０に変換することができる。その後のＰＧ２保護基の除去及びＮＨへのＲ２４の導入により、式（ＶＩ）を有する化合物９が形成される。

【０１７２】

スキーム２

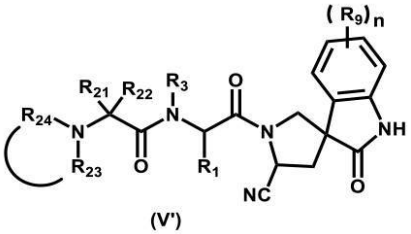
【化５１】



【０１７３】

スキーム３は、式（Ｖ’）の化合物を調製するための一般的な方法を例示する。

【化５２】



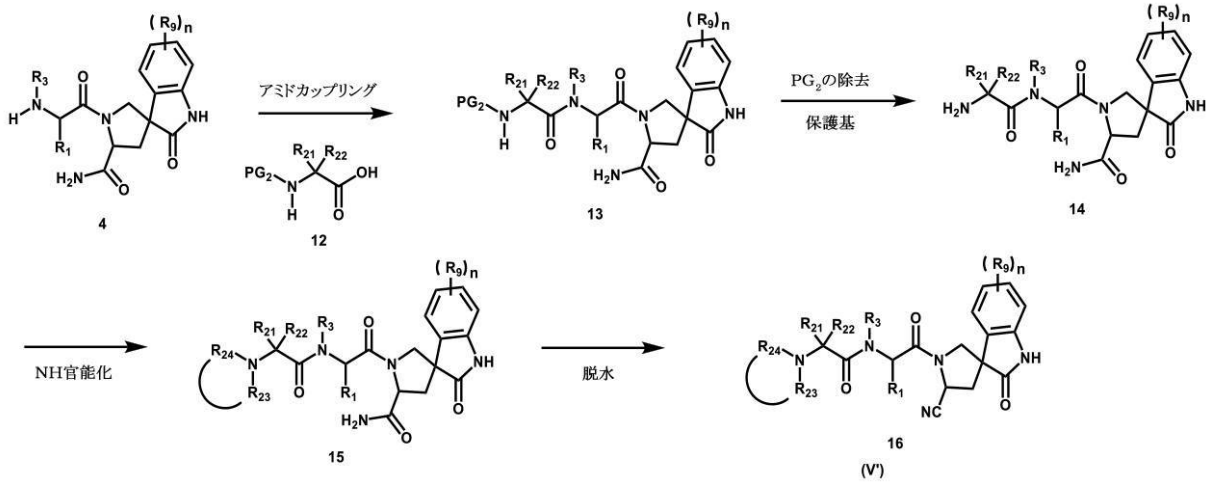
式中、Ｒ２３及びＲ２４は、それらが結合しているＮ原子と一緒になって、置換されていてもよい３～８員複素環式又はヘテロアリール環を形成する。化合物１４は、アミドカ

ップリング反応とそれに続くＰＧ$_2$保護基の除去によって、化合物４及び化合物１２から合成することができる。次いで、化合物１４の第一級アミン基を、文献の手順に従って様々な置換されていてもよい３～８員複素環式又はヘテロアリール環に変換して、化合物１５を形成し、その後、式（Ｖ’）を有する化合物１６に変換することができる。選択された文献の手順は、以下の参考文献に見出すことができる：Ｈｕａｎｇ，Ｐ．－Ｑ．；Ｆａｎ，Ｔ．，Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２０１７，４３，６３６９－６３７４；Ｄｈｉｎｇｒａ，Ｓ．Ｋ．；Ａｒｏｒａ，Ｓ．Ｋ．；Ｓｉｎｇｈ，Ｋ．；Ｐｒａｓａｄ，Ｍ．；Ｋｕｍａｒ，Ｙ．、国際公開第２００６０９０２６５；Ｍｏｃｈｉｚｕｋｉ，Ａ．；Ｋｉｓｈｉｄａ，Ｍ．；Ｋａｎｎｏ，Ｈ．、国際公開第２００８１１１３００号；Ｃｈｅｎ，Ｋ．Ｘ．；Ｎｊｏｒｏｇｅ，Ｆ．；Ｇｅｏｒｇｅ；Ｓ．；Ｍｏｕｓｕｍｉ；Ｎ；Ｌａｔｈａ Ｇ．；ｅｔ ａｌ．、国際公開第２００５０８５２４２号；Ｓｕｇｉｙａｍａ，Ｓ．；Ｍｏｒｉｓｈｉｔａ，Ｋ．；Ｃｈｉｂａ，Ｍ．；Ｉｓｈｉｉ，Ｋ．，Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅｓ ２００２，５７，６３７－６４８；Ｍｅｎｇ，Ｇ．，Ｇｕｏ，Ｔ．，Ｍａ，Ｔ．ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ２０１９，５７４，８６－８９。

【０１７４】

スキーム３

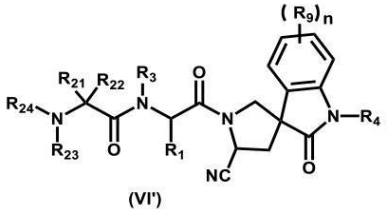
【化５３】



【０１７５】

式（ＶＩ’）を有する化合物は、

【化５４】

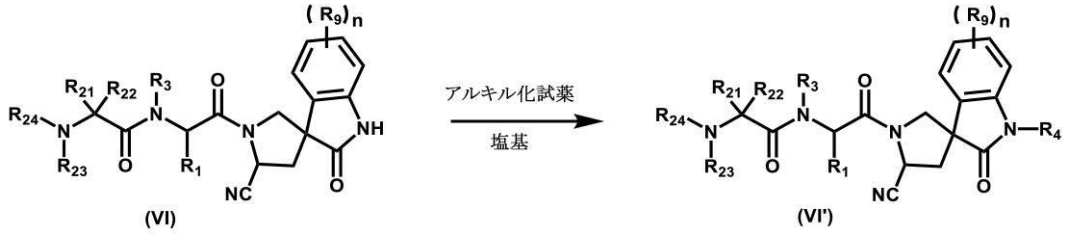


スキーム４に示されるように、適切な塩基、例えば、限定されないが、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ＮａＨ又はＫＯｔ－Ｂｕの存在下で、適切なアルキル化剤、例えば、限定されないが、Ｍｅ$_2$ＳＯ$_4$、ＭｅＩ、ヨウ化アルキル、臭化アルキル、臭化アリルと反応させることによって、式（ＶＩ’）を有する化合物から調製することができる。

【０１７６】

スキーム４

【化５５】



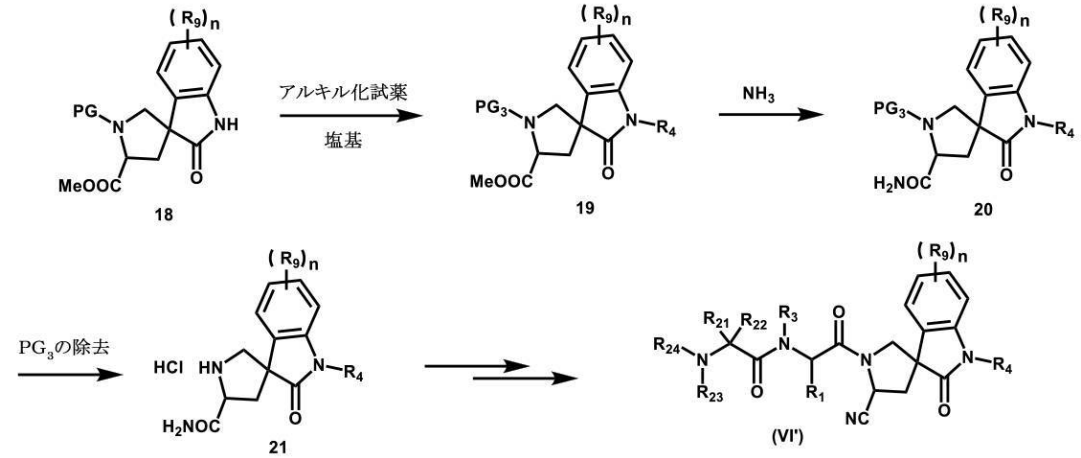
【０１７７】

あるいは、式（ＶＩ’）を有する化合物は、化合物９について以前に記載された類似の化学に従って化合物２１から調製することができる。化合物２１は、スキーム５に示すように、アルキル化、その後の官能基変換及びＰＧ$_3$保護基の除去によって化合物１８から得ることができる。

【０１７８】

スキーム５

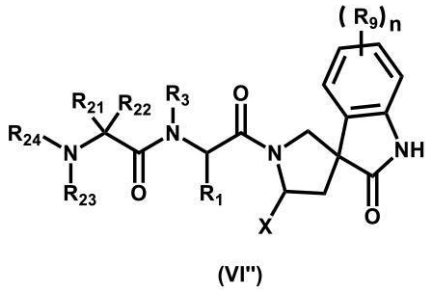
【化５６】



【０１７９】

式（ＶＩ”）を有する化合物は、

【化５７】



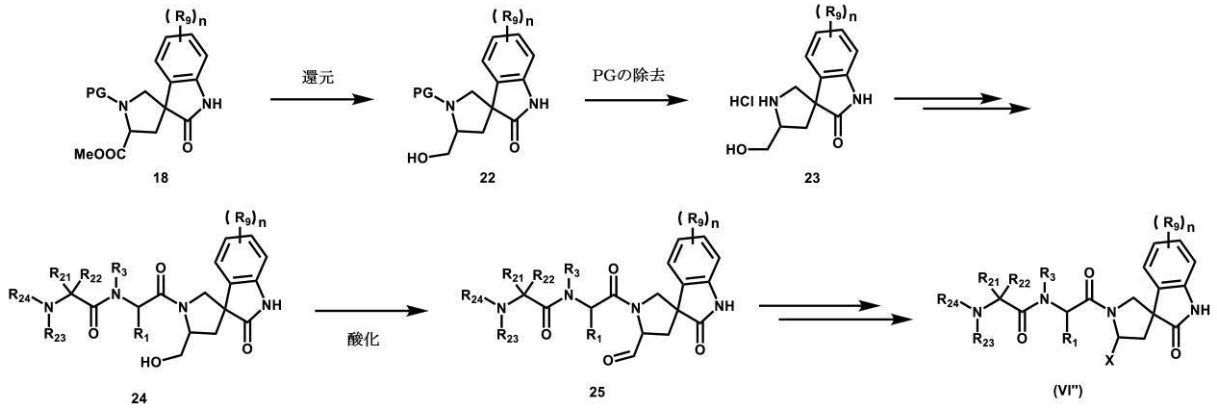
標準的な官能基変換を用いてアルデヒド中間体２５から調製することができ、Ｘは前述の通りである。化合物１８は、エステルの還元を介してアルコール化合物２２に変換される。還元剤は、ＬｉＢＨ$_4$、ＤＩＢＡＬ、ＮａＢＨ$_4$であってもよいが、これらに限定されない。化合物２２のＰＧ基を除去すると中間体２３が得られ、次いでこれを前述の同様の化学を用いて化合物２４に変換する。アルデヒド２５は、限定されないが、ＩＢＸ酸化、スワーン酸化、デス・マーチン酸化又はアルブライト・ゴールドマン酸化などの条件を使用して、ＯＨ基の酸化を介してアルコール中間体２４から調製される。次いで、式（ＶＩ”）を有する化合物２６を、Ｘの性質に応じた適切な化学を用いてアルデヒド中間体２５から合成することができる。選択された化学及び手順は、以下の参考文献に記載されて

いる：Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０２０，６３，４５６２－４５７８、国際公開第２０２０／０３０１４３号、及びＪ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０１５，５８，３１４４－３１５５。

【０１８０】

スキーム６

【化５８】



【０１８１】

例

本発明の化合物及びプロセスは、例示としてのみ意図され、本発明の範囲を限定するものではない以下の例に関連してよりよく理解される。出発材料は、商業ベンダーから入手可能であるか、又は当業者に周知の方法によって製造された。

【０１８２】

一般条件：

質量スペクトルは、エレクトロスプレーイオン化を使用してＬＣ－ＭＳシステムで実行した。これらは、Ａｇｉｌｅｎｔ １２９０ Ｑｕａｄｒｕｐｏｌｅ検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ ６１２０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙ ＩＩシステムであった。ＺＯＲＢＡＸ Ｅｃｌｉｐｓｅ ＸＤＢ－Ｃ１８カラム（４．６×３０ｍｍ、１．８ミクロン）を使用してスペクトルを得た。水中０．１％ギ酸（Ａ）及びアセトニトリル中０．１％ギ酸（Ｂ）の移動相を使用して２９８Ｋでスペクトルを得た。以下の溶媒勾配：０～１．５分で５％（Ｂ）、１．５～４．５分で５～９５％（Ｂ）、及び４．５～６分で９５％（Ｂ）を用いてスペクトルを得た。溶媒流量は１．２ｍＬ／分であった。化合物を２１０ｎｍ及び２５４ｎｍの波長で検出した。［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$は、モノアイソトピック分子量を指す。

【０１８３】

ＮＭＲスペクトルは、Ｂｒｕｋｅｒ ４００ ＭＨｚ分光計で実行した。スペクトルを２９８Ｋで測定し、溶媒ピークを用いて言及した。^{1}Ｈ ＮＭＲの化学シフトは百万分率（ｐｐｍ）で報告されている。

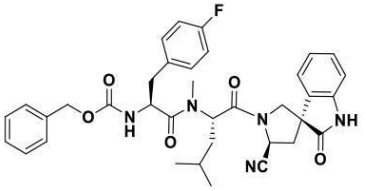
【０１８４】

Ｇｉｌｓｏｎ ＧＸ－２８１自動液体処理システムを使用して、逆相高速液体クロマトグラフィ（ＲＰＨＰＬＣ）によって化合物を精製した。特に明記しない限り、化合物をＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｋｉｎｅｔｅｘ ＥＶＯ Ｃ１８カラム（２５０×２１．２ｍｍ、５ミクロン）で精製した。特に明記しない限り、水（Ａ）及びアセトニトリル（Ｂ）の移動相を使用して、０％～１００％（Ｂ）の勾配溶出を使用して化合物を２９８Ｋで精製した。溶媒流量は２０ｍＬ／分であり、化合物は波長２５４ｎｍで検出した。

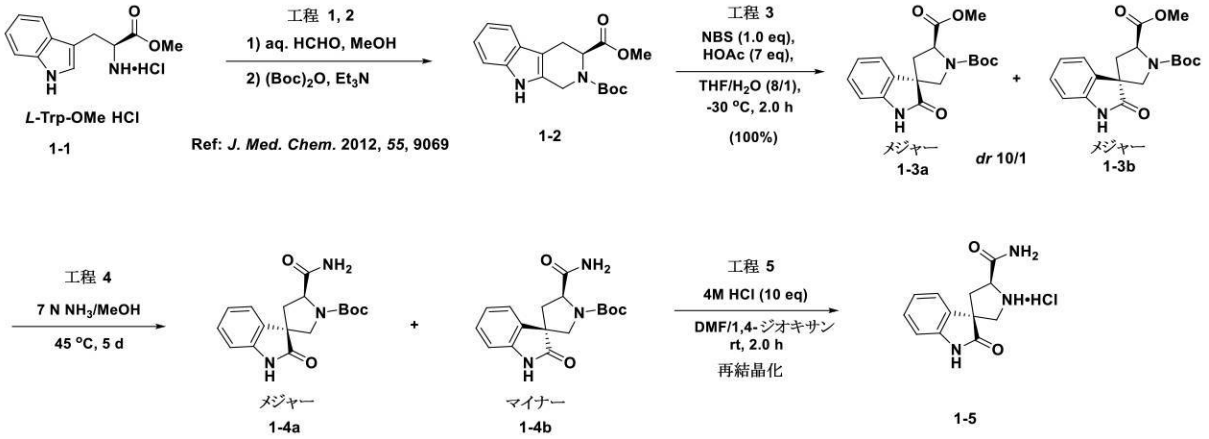
【０１８５】

あるいは、化合物を、Ｔｅｌｅｄｙｎｅ ＩＳＣＯ Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈ精製システムを用いて、順相液体クロマトグラフィ（ＮＰＬＣ）によって精製した。化合物をＲＥＤＩＳＥＰシリカゲルカートリッジで精製した。化合物を２９８Ｋで精製し、２５４ｎｍの波長で検出した。

【０１８６】
例１
【化５９】



工程１～３：（３Ｒ，５’Ｓ）－２－オキソスピロ［インドリン－３，３’－ピロリジン］－５’－カルボキサミド塩酸塩の合成
【化６０】



【０１８７】
工程１及び２：化合物１－２を、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０１２，５５，９０６９に記載されるような、文献に報告された手順に従って調製した。
【０１８８】
工程３：０℃の三口２０００ｍＬフラスコ中のＴＨＦ（７２０ｍＬ）中の化合物１－２（４５．０ｇ、１３６ｍｍｏｌ）の透明溶液に、水（９０ｍＬ）を一度で添加した。酢酸（５４．６ｍＬ、９５３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。濁った混合物を－３０℃に冷却した。ＮＢＳ（２４．２４ｇ、１３６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／H_2O（８／１、２０７ｍＬ）溶液を、内部温度を－３０℃未満に維持しながら３０分かけて滴下した。乳状混合物は黄色の濁った溶液になり、－３０℃（内部温度）で１．０時間撹拌された。濁った黄色溶液を－２０℃まで温め、撹拌しながら冷水（約３００ｍＬ）中の炭酸カリウム（６５．９ｇ、４７７ｍｍｏｌ）、飽和$NaHCO_3$溶液（約４００ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）の混合物に少しずつ注いだ。混合物をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）でさらに希釈した。水層をＥｔＯＡｃで抽出した（１ｘ）。合わせた有機層をブラインで洗浄し（１ｘ）、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を淡黄色の粘着性油として得た（５６．０ｇ）。粗生成物をＤＣＭ（６０ｍＬ）に溶解し、３３０ｇシリカゲルカラム（ＭＴＢＥ／シクロヘキサン）で濾過すると、所望の生成物１－３がオフホワイト発泡体として得られた（４８．２０ｇ、１０２％）。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）は、ｄｒ １０／１（１－３ａ／１－３ｂ）を示した。
【０１８９】
工程４：ＭｅＯＨ（４００ｍＬ）中の７Ｎアンモニア中の化合物１－３（４８．２０ｇ、１３９ｍｍｏｌ、ｄｒ １０／１）の無色透明溶液を密閉管中４５℃で４日間撹拌した。混合物を冷却し、濃縮した。固体を真空下で乾燥させて、所望の化合物１－４を黄色固体として得た（４２．８０ｇ、９３％）。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）は、ｄｒ １０／１（１－４ａ／１－４ｂ）を示した。

【０１９０】

工程５：室温で、ＤＭＦ（８５ｍＬ）中の化合物１－４（４２．８０ｇ、１２９ｍｍｏｌ、ｄｒ　１０／１）の透明な溶液に、１，４－ジオキサン（３２３ｍＬ、１２９２ｍｍｏｌ）中の４Ｍ　ＨＣｌを加えた。得られた透明な淡黄色溶液を室温で２．５時間撹拌し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。得られた透明な溶液を撹拌しながらＤＣＭ（１７００ｍＬ）に注ぎ、スラリーを形成した。沈殿した固体を濾過によって回収し、ＤＣＭですすいだ（ｘ２）。固体を真空下で乾燥させて、粗生成物１－５を淡黄色固体として得た（３５．２０ｇ、１０２％）。

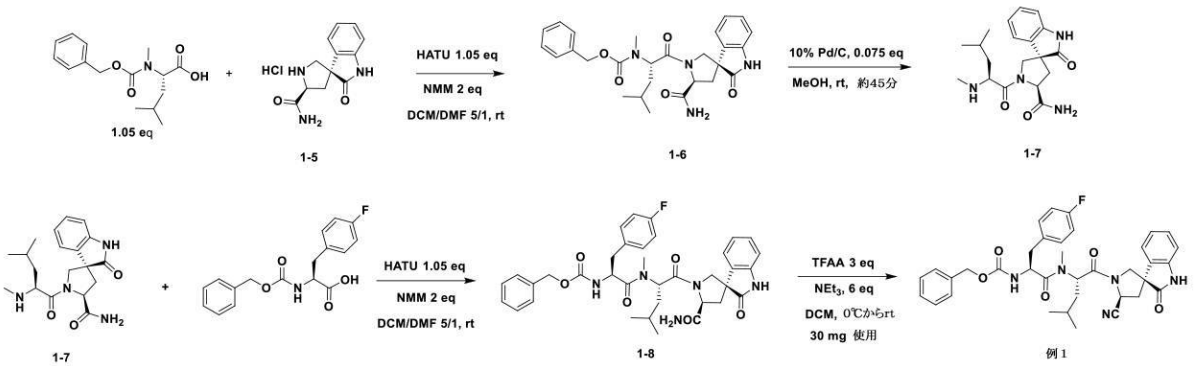
【０１９１】

再結晶：３ｇの上記粗化合物１－５をＤＭＦ（９ｍＬ）と混合し、加熱してほぼ透明な溶液を形成した。加熱中に固体が現れ始めた。混合物を室温まで冷却した。沈殿した固体を濾過によって回収し、ＤＭＦ（１ｍＬ）及びＤＣＭ（２ｘ）ですすいだ。固体を真空下で乾燥させて、所望の生成物、化合物１－５を白色固体として得た（２．１４ｇ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）は、約０．９当量のＤＭＦを有する清浄な生成物を示したが、マイナージアステレオマーは示さなかった。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_{6}$) δ 11.14 (brs, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.08 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 11.2, 7.1 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 12.9, 11.2 Hz, 1H), 2.22 (dd, J = 12.9, 11.2 Hz, 1H).

【０１９２】

工程６～９：例１の合成

【化６１】



【０１９３】

工程６：０℃の乾燥ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（６０ｍＬ）及びＤＭＦ（１０ｍＬ）中の化合物１－５（５ｇ、１４．９０ｍｍｏｌ）及びＮ－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－Ｎ－メチル－Ｌ－ロイシン（４．２９ｇ、１５．３５ｍｍｏｌ）の混合物に、４－メチルモルホリン（４．９２ｍＬ、４４．７ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（５．８４ｇ、１５．３５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を０℃で３０分間、次いで室温で１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、５％　ＮａＨＣＯ$_{3}$（１００ｍＬ）、水（１００ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で順次洗浄した。回収した有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（０～１０％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、所望の化合物１－６（５．３３ｇ、１０．８２ｍｍｏｌ、収率７２．６％）を白色固体として得た。LC-MS, ES+: 493.14 [M+1].

【０１９４】

工程７：ＭｅＯＨ（７６ｍＬ）中の化合物１－６（４．０ｇ、７．６３ｍｍｏｌ）の溶液に、１０％　Ｐｄ－Ｃ（０．４０６ｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をＨ$_{2}$バルーン下で６０分間撹拌した。次いで、混合物をセライトを通して濾過し、真空中で濃縮して化合物１－７（２．７ｇ、７．５３ｍｍｏｌ、収率９９％）を得、これをさらに

精製することなく次の工程に使用した。

【０１９５】

工程８：０℃の乾燥CH_2Cl_2（７ｍＬ）及びＤＭＦ（１．４ｍＬ）中の化合物１－７（３００ｍｇ、０．８３７ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－（４－フルオロフェニル）プロパン酸（２７９ｍｇ、０．８７９ｍｍｏｌ）の混合物に、４－メチルモルホリン（１８４μｌ、１．６７４ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（３５０ｍｇ、０．９２１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を０℃で３０分間、次いで、ＬＣ－ＭＳが反応が完了したことを示すまで室温で数時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、５％ $NaHCO_3$、水及びブラインで洗浄した。回収した有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（０～１０％ ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、所望の化合物１－８（４００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ、収率７３％）を白色固体として得た。LC-MS, ES^+: 658.26 [M+1].

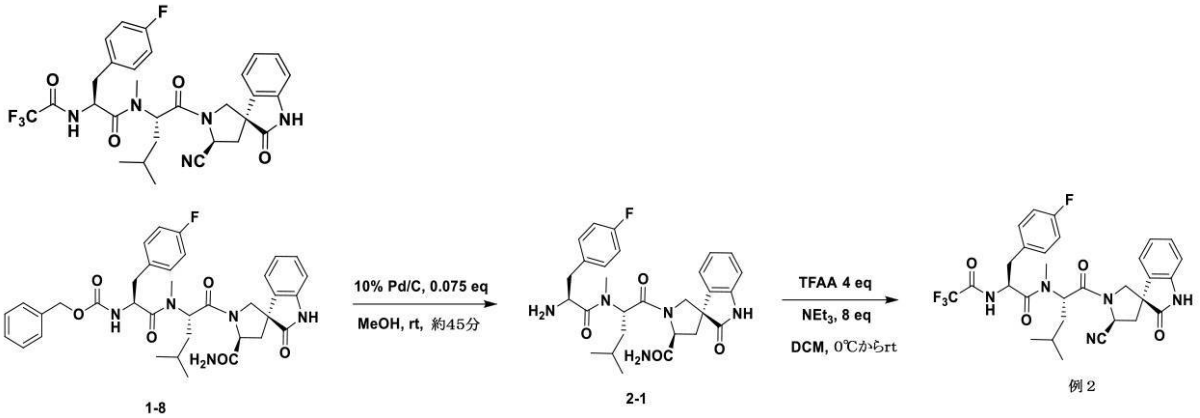
【０１９６】

工程９：０℃の乾燥CH_2Cl_2（１ｍＬ）中の化合物１－８（２８ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（３５．６μＬ、０．２５５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡＡ（１７．７５μＬ、０．１２８ｍｍｏｌ）を滴下した。次いで、ＬＣ－ＭＳが反応が完了したことを示すまで、混合物を０℃で３０～６０分間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、１０％ $NaHCO_3$水溶液、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ（０～４０％のアセトン／シクロヘキサン）によって残渣を精製して、例１（１８ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ、収率６６．１％）を得た。LC-MS, ES^-: 638.1 [M-H]. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.17 (dt, J = 7.9, 4.5 Hz, 1H), 7.10 - 6.92 (m, 3H), 6.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.63 (td, J = 9.7, 4.0 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.82 - 2.63 (m, 2H), 2.44 (dd, J = 14.2, 10.3 Hz, 1H), 2.31 (dd, J= 14.3, 4.1 Hz, 1H), 1.78 (ddd, J = 14.2, 9.3, 5.0 Hz, 1H), 1.66 (ddd, J= 14.1, 8.8, 5.8 Hz, 1H), 1.53 (dd, J = 13.3, 6.9 Hz, 1H), 0.95 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

【０１９７】

例２

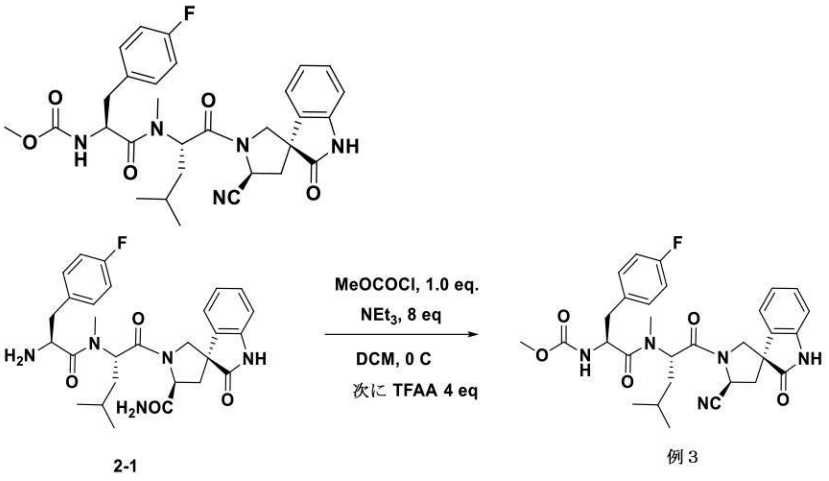
【化６２】



【０１９８】

工程１：ＭｅＯＨ（５．６３ｍＬ）中の化合物１－８（３７０ｍｇ、０．５６３ｍｍｏｌ）及び１０％Ｐｄ－Ｃ（２９．９ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）の混合物をH_2バルーン下で６０分間撹拌した。混合物をセライトを通して濾過し、真空中で濃縮して、化合物２－１（２９０ｍｇ、収率９８％）を得、これをさらに精製することなく直接使用した。LC-MS, ES^+: 524.13 [M+1].

【０１９９】
工程２：０℃のCH_2Cl_2（１．１４６ｍＬ）中の化合物２－１（３０ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（６３．９μＬ、０．４５８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡＡ（３１．９μＬ、０．２２９ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を０℃で約３０分間撹拌し、次いで室温で約６０分間撹拌した。
【０２００】
次いで反応混合物をＤＣＭで希釈し、１０％ $NaHCO_3$水溶液、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ（０～５０％のアセトン／シクロヘキサン）によって残渣を精製して、例２（２２ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ、収率６３．８％）を得た。LC-MS, ES^-: 600.0 [M-H]. 1H NMR (400 MHz, Acetone-d6) δ 9.77 (s, 1H), 8.41 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.19 (ddd, J = 7.7, 6.9, 2.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 4H), 6.97 (dt, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 9.3, 5.9 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.96 (td, J= 9.0, 4.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.80 - 2.64 (m, 2H), 2.64 - 2.47 (m, 2H), 1.80 (ddd, J= 14.4, 9.3, 5.2 Hz, 1H), 1.70 (ddd, J = 14.2, 8.6, 5.9 Hz, 1H), 1.58 - 1.43 (m, 1H), 0.92 (dd, J= 26.3, 6.6 Hz, 6H).
【０２０１】
例３
【化６３】



2-1　　例３

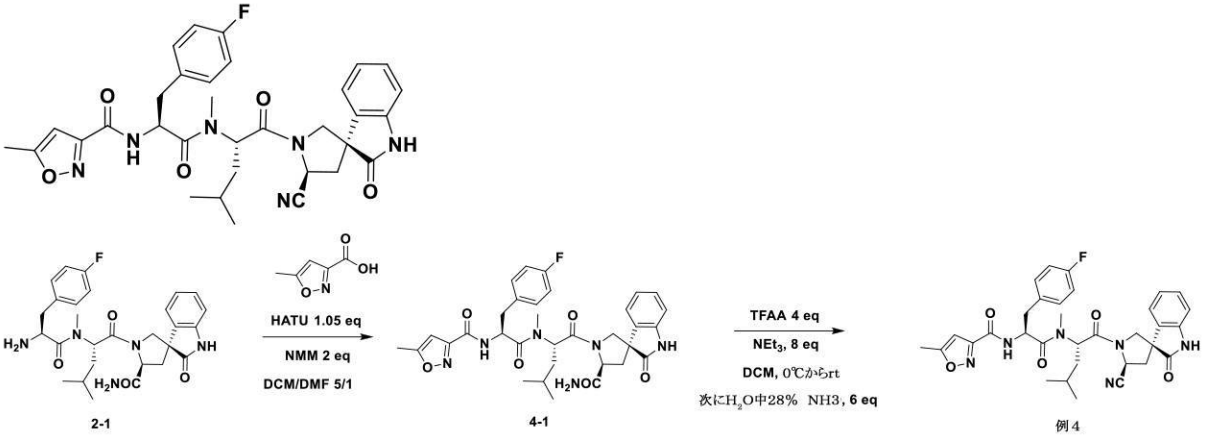
【０２０２】
０℃のCH_2Cl_2（１．１４６ｍＬ）中の化合物２－１（３０ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（６３．９μＬ、０．４５８ｍｍｏｌ）の溶液に、クロロギ酸メチル（４．４３μＬ、０．０５７ｍｍｏｌ）を添加した。０℃で４５分間撹拌した後、ＴＦＡＡ（３１．９μＬ、０．２２９ｍｍｏｌ）を滴下した。０℃で３０分間撹拌した後、反応物を室温で約６０分間撹拌した。
【０２０３】
ワークアップ：反応混合物をＤＣＭで希釈し、１０％ $NaHCO_3$水溶液、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ（０～５０％のアセトン／シクロヘキサン）によって残渣を精製して、例３（５ｍｇ、収率１５％）を得た。LC-MS, ES^-: 562.0 [M-H]. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 7.08 (dt, J = 12.9, 4.8 Hz, 2H), 7.01 (td, J = 5.2, 2.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 4H), 6.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.45 (td, J = 9.6, 4.1 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.63 - 2.45 (m, 2H), 2.27 (dd, J = 14.3, 10.1 Hz,

1H), 2.16 (dd, J = 14.2, 4.2 Hz, 1H), 1.61 (dt, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 1H), 0.78 (dd, J = 24.7, 6.5 Hz, 6H).

【０２０４】

例４

【化６４】



【０２０５】

工程１：化合物２－１（２５ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）及び５－メチルイソキサゾール－３－カルボン酸（６．３７ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（０．４０ｍＬ）及びＤＭＦ（０．１０ｍＬ）に溶解した。４－メチルモルホリン（１０．５０μｌ、０．０９５ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１９．９７ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。０℃で１時間撹拌した後、反応混合物をＤＣＭで希釈し、５％　ＮａＨＣＯ$_3$、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗化合物４－１を精製せずに次の工程に直接使用した。LC-MS, ES$^+$: 633.20 [M+H].

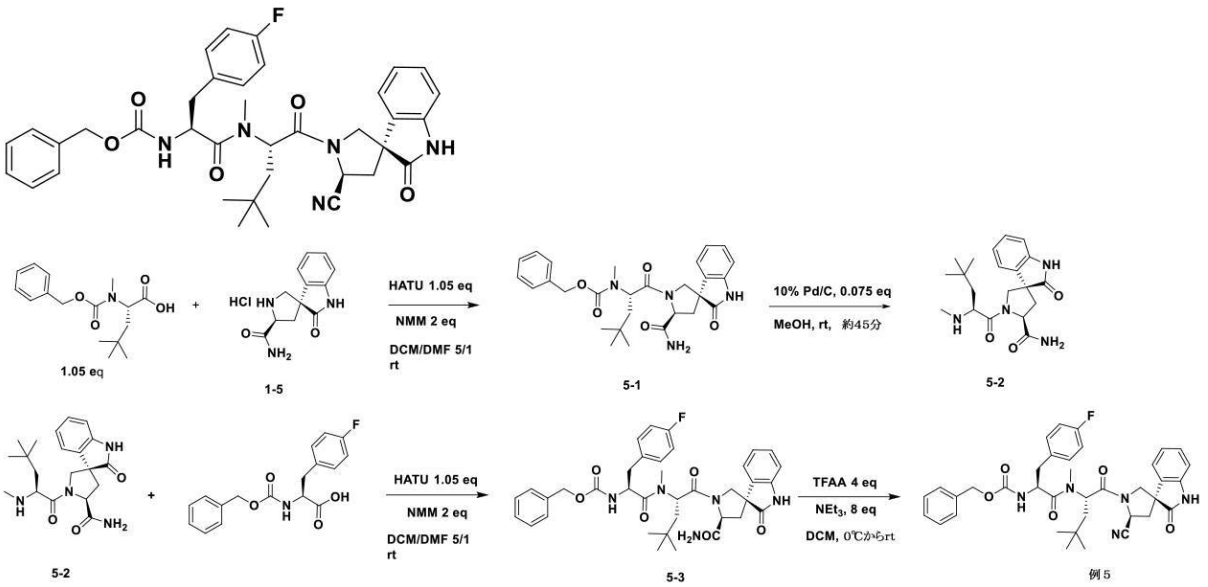
【０２０６】

工程２：化合物４－１（０．０３０ｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（０．９６ｍＬ）に溶解した。０℃でトリエチルアミン（０．０４０ｍＬ、０．２８８ｍｍｏｌ）及びＴＦＡＡ（０．０２０ｍＬ、０．１４４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で約３０分間撹拌し、次いで室温で約６０分間撹拌した。２８％アンモニア水溶液（１９ｕＬ、０．２９ｍｍｏｌ）を添加した。室温でさらに１時間撹拌した後、反応混合物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で希釈し、水、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ（０～５０％のアセトン／シクロヘキサン）によって残渣を精製して、例４（２２ｍｇ、２工程で収率７５％）を得た。LC-MS, ES$^+$: 615.2 [M+H]. 1H NMR (400 MHz, Acetone-d6) δ 9.76 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.18 (td, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.11 - 6.91 (m, 5H), 6.35 (s, 1H), 5.45 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 5.10 (td, J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.83 - 2.65 (m, 3H), 2.57 (dd, J = 14.2, 4.3 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.87 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.48 (m, 1H), 0.91 (dd, J = 25.8, 6.6 Hz, 6H).

【０２０７】

例５

【化６５】



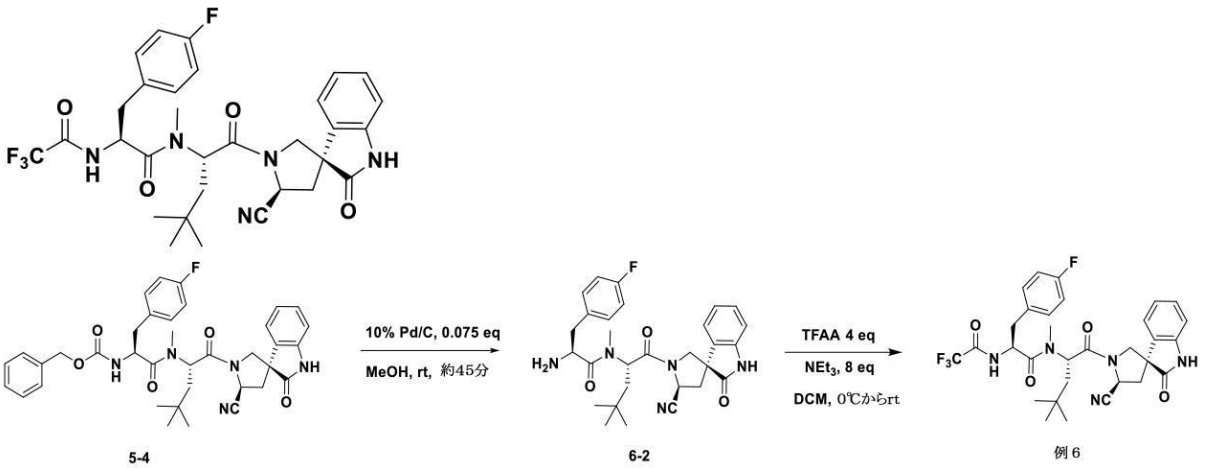
【０２０８】

工程１～４：例５を、例１に記載したのと同様の手順に従って調製した。ＥＳ－：６５１．９９　［Ｍ－Ｈ］。

【０２０９】

例６

【化６６】



【０２１０】

工程１：化合物５－４（２３７ｍｇ、０．３６３ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（４．５３ｍＬ）に溶解した。１０％Ｐｄ－Ｃ（１９．２９ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をH_2バルーン下で６０分間撹拌した。混合物をセライトを通して濾過し、真空中で濃縮して化合物６－２（１８７ｍｇ、０．３６０ｍｍｏｌ、収率９９％）を得、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。LC-MS, ES^+: 520.24 [M+H].

【０２１１】

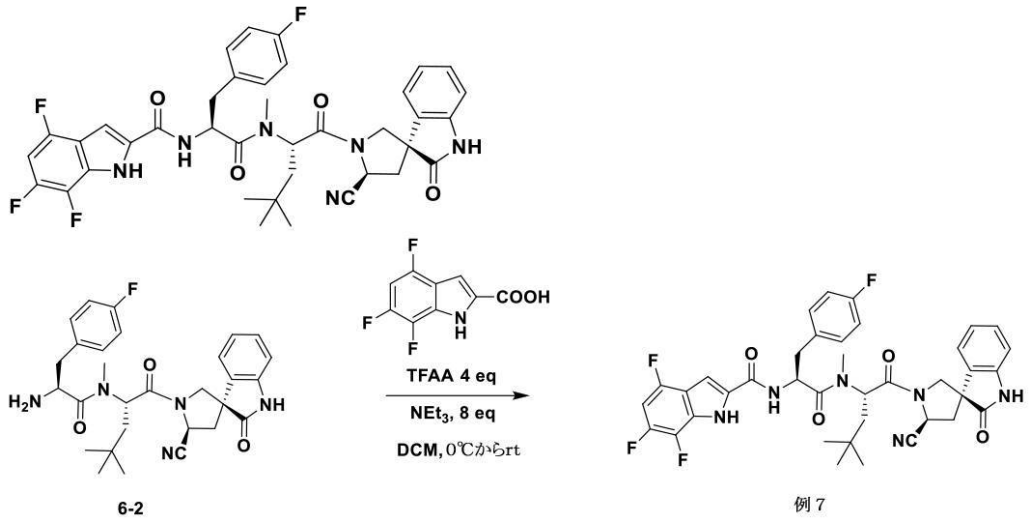
工程２：化合物６－２（２０ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）をCH_2Cl_2（０．７７ｍＬ）に溶解した。０℃でトリエチルアミン（１６．０９μＬ、０．１１５ｍｍｏｌ）及びＴＦＡＡ（８．０３μＬ、０．０５８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で約４５分間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、１０％　$NaHCO_3$水溶液、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ（０～５０％のアセトン／シクロヘキサン）によって残渣を精製して、例６を得た。LC-MS, ES^-: 614.06 [M-H]. 1H NMR (400 MHz, Acetone-d6) δ 9.78 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.

9 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J= 8.4, 5.3, 2.5 Hz, 2H), 7.18 (ddd, J = 7.7, 5.1, 3.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 4H), 6.98 (dt, J= 7.7, 0.9 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 6.8, 5.7 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.94 (td, J = 9.0, 5.6 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 1.56 (dd, J= 14.2, 5.7 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H).

【０２１２】

例７

【化６７】



6-2　　例７

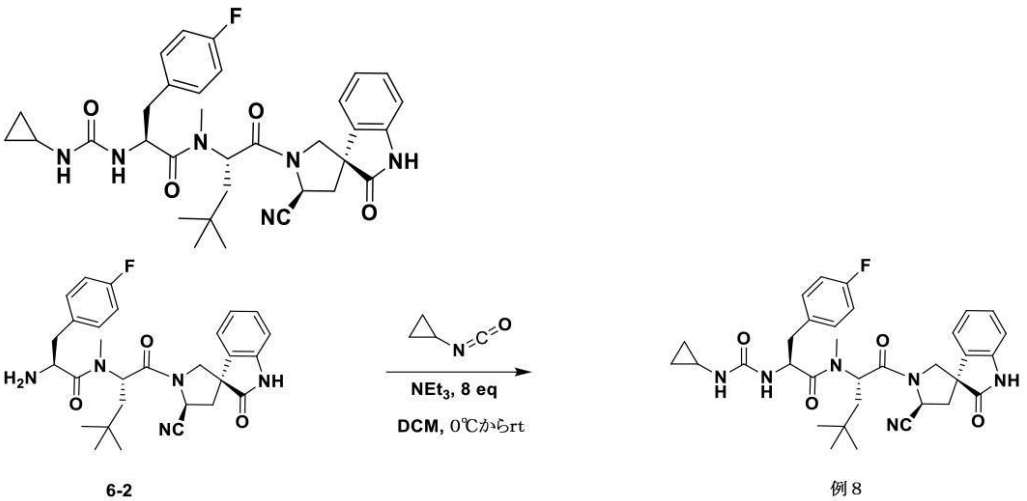
【０２１３】

化合物６－２（２０ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）及び４，６，７－トリフルオロ－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸（９．１１ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）をCH_2Cl_2（０．３２１ｍＬ）及びＤＭＦ（０．０６４ｍＬ）に溶解した。４－メチルモルホリン（８．４６μｌ、０．０７７ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１６．８３ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を０℃～室温で１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ（０～５０％のアセトン／シクロヘキサン）によって残渣を精製して、例７（２０ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ、収率７２．５％）を得た。LC-MS, ES^-: 715.09 [M-H]. 1H NMR (400 MHz, Acetone-d6) δ 11.41 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 5.6, 2.5 Hz, 3H), 7.20 (ddd, J = 7.7, 5.9, 3.1 Hz, 1H), 7.13 -7.08 (m, 2H), 7.03 - 6.96 (m, 3H), 6.90 (ddd, J= 11.3, 9.6, 5.2 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 7.0, 5.5 Hz, 1H), 5.23 (t, J= 8.6 Hz, 1H), 5.12 (ddd, J = 10.8, 9.0, 3.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J= 10.6 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.79 - 2.66 (m, 2H), 2.50 (dd, J = 14.2, 10.9 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 14.2, 3.9 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 1.52 (dd, J = 14.1, 5.5 Hz, 1H), 0.92 (s, 9H).

【０２１４】

例８

【化６８】



【０２１５】

０℃の乾燥CH_2Cl_2（０．７７ｍＬ）中の化合物６－２（２０ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（２１．４６μＬ、０．１５４ｍｍｏｌ）を加え、その後、イソシアナトシクロプロパン（３．４９μＬ、０．０５０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で１時間撹拌した。

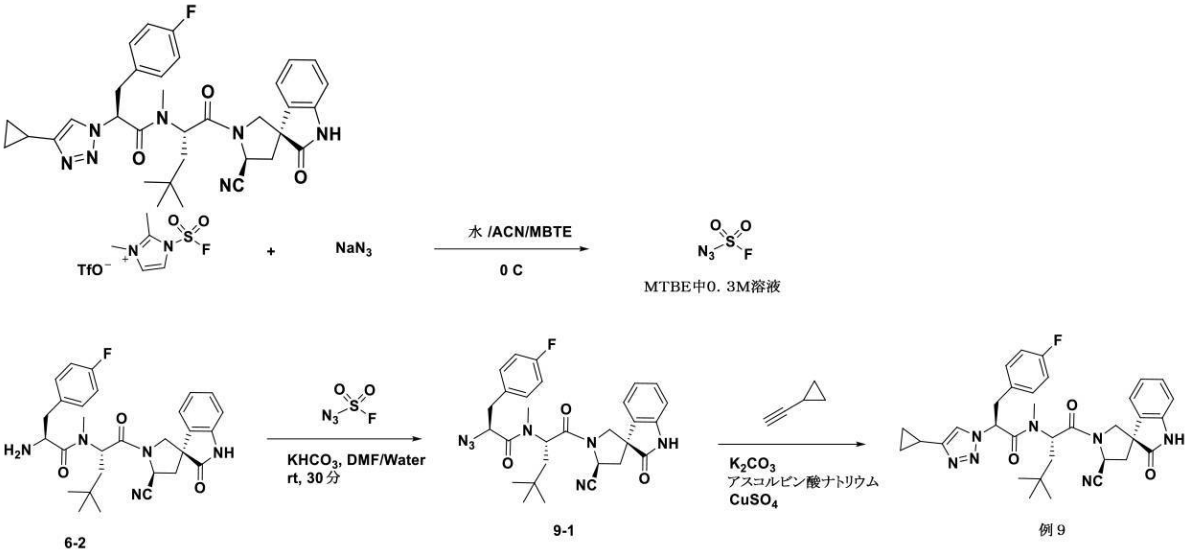
【０２１６】

反応混合物をＤＣＭで希釈し、５％　$NaHCO_3$で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ（０～５０％のアセトン／シクロヘキサン）によって残渣を精製して、例８（１６ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、収率６９．０％）を得た。LC-MS, ES^-: 601.13 [M-H]. 1H NMR (400 MHz, Acetone-d6) δ 9.79 (s, 1H), 7.20-7.12 (m, 3H), 7.08 - 6.92 (m, 5H), 5.63 (s, 1H), 5.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 7.0, 5.5 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.78 (td, J = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 4.06 (dd, J= 10.5, 1.2 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.79 - 2.63 (m, 2H), 2.39 -2.24 (m, 3H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 1.51 (dd, J= 14.2, 5.5 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.64 -0.46 (m, 2H), 0.29 (ddt, J = 5.9, 3.8, 2.2 Hz, 2H).

【０２１７】

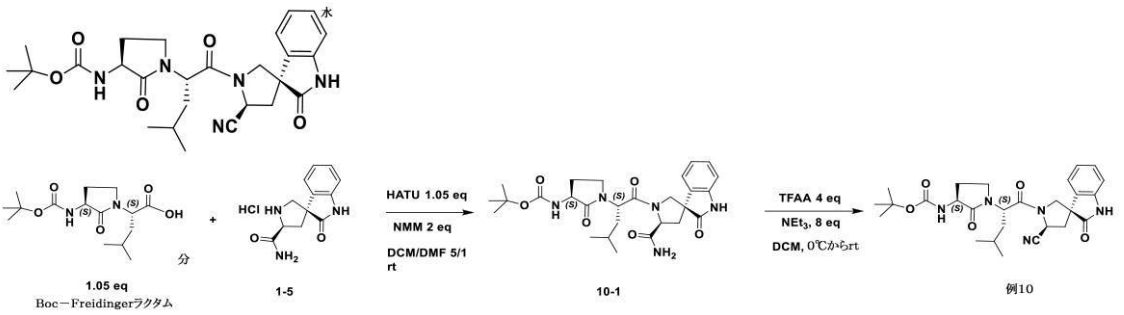
例９

【化６９】



【０２１８】
工程１：N_3SO_2F溶液を、Ｍｅｎｇ，Ｇ．，Ｇｕｏ，Ｔ．，Ｍａ，Ｔ．ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ ５７４，８６－８９（２０１９）によって報告された手順に従って調製した。
【０２１９】
プラスチックチューブ内で、０℃のH_2O（４．０５ｍＬ）及びＭＴＢＥ（４．０５ｍＬ）中のアジ化ナトリウム（１００ｍｇ、１．５３８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＡＣＮ（０．４ｍＬ、水分量１／１０）を添加し、続いて固体の１－（フルオロスルホニル）－２，３－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムトリフルオロメタンスルホナート（６０６ｍｇ、１．８４６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で１０～１５分間激しく撹拌した。室温で約３０分間静置した後、有機相を分離し、緩く封止したプラスチックボトルに室温で少なくとも１２時間保持した。１２時間を超えて静置した後、底部の赤みがかった水層を除去した。所望の生成物をＭＴＢＥで総体積５．１ｍＬまで希釈して０．３Ｍ N_3SO_2F溶液を作製し、光を避けて４℃で保存した。
【０２２０】
工程２：Ｍｅｎｇ，Ｇ．，Ｇｕｏ，Ｔ．，Ｍａ，Ｔ．ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ ５７４，８６－８９（２０１９）によって報告された手順に従って、アミンをアジドに変換した。
【０２２１】
室温で、ＤＭＦ（０．６１ｍＬ）中の化合物６－２（８５ｍｇ、０．１６４ｍｍｏｌ）の溶液に、上記で形成されたＭＴＢＥ中のｓｕｌｆｕｒａｚｉｄｉｃフッ化物の０．３Ｍ溶液（１０６３μＬ、０．２１３ｍｍｏｌ）を添加し、続いて$KHCO_3$（水中３．０Ｍ、２１８μＬ、０．６５４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた懸濁液を室温で約３０分間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和$NaHCO_3$、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して粗アジド化合物９－１（８２ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ、収率９２％）を得て、これを次の工程で直接使用した。LC-MS, ES^- (m/z): 544.1[M-H].
【０２２２】
工程３：水（０．３４ｍＬ）／ＤＭＦ（０．３４ｍＬ）中の炭酸カリウム（１５．１８ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）及びアスコルビン酸ナトリウム（６．１０ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）、$CuSO_4.5H_2O$（３．８４ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）及びシクロプロピルアセチレン（１４．８９μｌ、０．１７６ｍｍｏｌ）の混合物に、化合物９－１（２４ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を５５℃で６０分間加熱し、次いで、室温に冷却した。
【０２２３】
反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和$NaHCO_3$、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ（０～７０％のＥｔｏＡｃ／シクロヘキサン）によって残渣を精製して、例９（１２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、収率４５％）を得た。LC-MS, ES^-: 610.19 [M-H]. 1H NMR (400 MHz, Acetone-d6) δ 9.79 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.23 (dtd, J= 24.0, 7.6, 1.2 Hz, 2H), 7.13 - 6.87 (m, 6H), 5.73 (dd, J = 11.1, 4.4 Hz, 1H), 5.47 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.22 (t, J= 8.6 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.87 (ddd, J = 8.4, 6.8, 4.3 Hz, 1H), 1.48 (dd, J = 14.3, 6.2 Hz, 1H), 0.87 - 0.83 (m, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.70 - 0.60 (m, 2H).
【０２２４】
例１０

【化７０】



【０２２５】

工程１化合物１－５（４００ｍｇ、１．１９２ｍｍｏｌ）及びＢｏｃ－Ｆｒｅｉｄｉｎｇｅｒラクタム（３９４ｍｇ、１．２５２ｍｍｏｌ）を０℃でCH_2Cl_2（４．９７ｍＬ）及びＤＭＦ（０．９９４ｍＬ）中に溶解した。０℃で、４－メチルモルホリン（３９３μＬ、３．５８ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（４９９ｍｇ、１．３１２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を０℃で約３０分間撹拌し、次いで、室温に加温し、９０分間撹拌した。

【０２２６】

混合物をＤＣＭで希釈し、水及びブラインで洗浄した。回収した有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨ）によって精製して、所望の化合物１０－１（６００ｍｇ、１．１３７ｍｍｏｌ、収率９５％）を白色固体として得た。LC-MS, ES^+: 528.15 [M+H].

【０２２７】

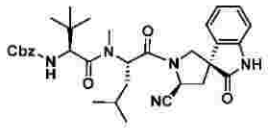
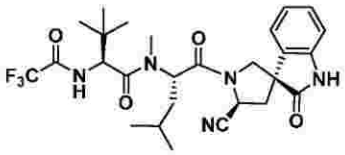
工程２：０℃のCH_2Cl_2（３．５６ｍＬ）中の化合物１０－１（１８８ｍｇ、０．３５６ｍｍｏｌ）の溶液にトリエチルアミン（２９８μＬ、２．１３８ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＴＦＡＡ（１４９μＬ、１．０６９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で約４５分間撹拌した。

【０２２８】

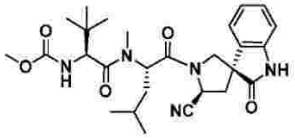
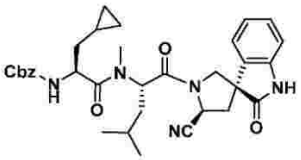
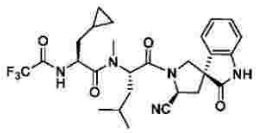
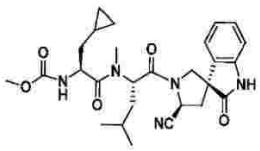
反応混合物をＤＣＭで希釈し、１０％ $NaHCO_3$水溶液、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ（０～４０％のアセトン／シクロヘキサン）によって残渣を精製して、所望の化合物例１０（８２ｍｇ収率４５％）を得た。LC-MS, ES^+: 510.12 [M+H].

【表１－１】

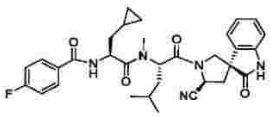
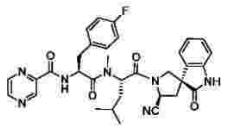
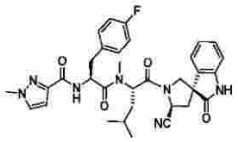
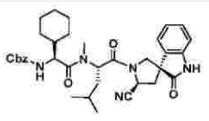
表１：以下の化合物を、上記と同様の手順に従って製造した。

例	構造	MS	NMR
11		586.0 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 7.30 - 7.40 (m, 5H), 7.28 (td, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.06 – 6.97 (m, 3H), 6.24 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 5.20 – 5.00 (m, 3H), 4.48 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.80 – 2.77 (m, 1H), 2.77 – 2.60 (m, 2H), 1.77 – 1.61 (m, 1H), 1.54 – 1.46 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H).
12		548.05 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-d6) δ 9.73 (s, 1H), 8.08 – 7.90 (m, 1H), 7.35 – 7.19 (m, 1H), 7.12 – 6.96 (m, 3H), 5.45 (dd, J = 9.5, 5.9 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.91 – 4.84 (m, 1H), 4.09 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.79 – 2.60

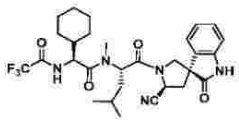
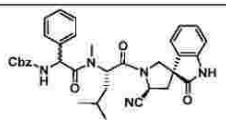
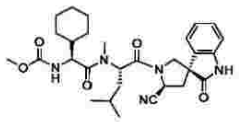
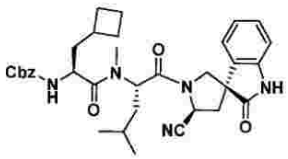
【表１－２】

			(m, 2H), 1.79 (ddd, *J* = 14.6, 9.5, 5.3 Hz, 1H), 1.70 (ddd, *J* = 14.2, 8.6, 5.8 Hz, 1H), 1.56 – 1.45 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (s, 8H), 0.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
13		510.0 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.72 (s, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 1H), 7.03 (dt, *J* = 8.5, 6.6 Hz, 3H), 6.02 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J* = 9.1, 6.2 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.78 – 2.62 (m, 2H), 1.81 – 1.62 (m, 2H), 1.59 – 1.46 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H).
14		684.1 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 6H), 7.14 – 7.03 (m, 3H), 6.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 5.22 – 5.09 (m, 1H), 5.07 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 4.57 (td, *J* = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.72 (qd, *J* = 13.1, 8.4 Hz, 2H), 1.74 (qdd, *J* = 14.1, 8.5, 5.7 Hz, 2H), 1.57 (dt, *J* = 13.7, 6.6 Hz, 1H), 1.24 (ddd, *J* = 14.9, 9.0, 6.6 Hz, 1H), 1.01 (dd, *J* = 23.8, 7.1 Hz, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.61 (s, 1H), 0.43 – 0.32 (m, 2H), 0.11 (dd, *J* = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 0.00 (m, 1H).
15		546.1 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.58 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.17 (ddd, *J* = 7.8, 6.8, 2.0 Hz, 1H), 6.96 – 6.86 (m, 3H), 5.28 (dd, *J* = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 5.00 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.63 – 2.46 (m, 2H), 1.67 – 1.49 (m, 2H), 1.37 (dq, *J* = 13.8, 6.8 Hz, 1H), 1.18 – 1.00 (m, 2H), 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.74 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.46 (m, 1H), 0.32 – 0.21 (m, 2H), 0.00 (m, 1H), -0.15 (dd, *J* = 8.8, 4.3 Hz, 1H).
16		508.1 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 1H), 7.13 – 7.03 (m, 3H), 6.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.50 – 5.42 (m, 1H), 5.17 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.59 – 174.49 (m, 1H), 4.00 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.72 (qd, *J* = 13.2, 8.5 Hz,

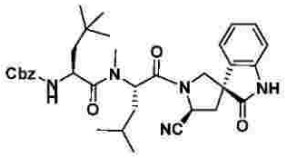
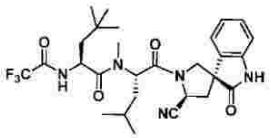
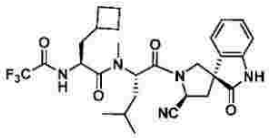
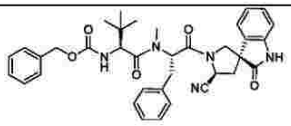
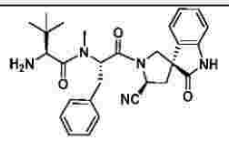
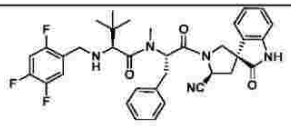
【表１－３】

			2H), 1.72 (dq, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 2H), 1.57 (dt, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.27 – 1.16 (m, 1H), 1.07 – 0.96 (m, 4H), 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.60 (s, 1H), 0.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.09 (s, 1H), 0.00 (m, 1H).
17		572.2 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 7.89 – 7.75 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 2H), 7.01 – 6.90 (m, 3H), 5.34 (dd, *J* = 8.8, 6.3 Hz, 1H), 5.04 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.85 (td, *J* = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 3.92 – 3.80 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.71 – 2.48 (m, 2H), 1.68 – 1.51 (m, 2H), 1.44 (dp, *J* = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 1.18 (ddd, *J* = 15.3, 9.0, 6.7 Hz, 1H), 1.05 – 0.89 (m, 1H), 0.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.74 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.50 (dq, *J* = 12.5, 7.3, 6.2 Hz, 1H), 0.30 – 0.21 (m, 1H), 0.25 (s, 1H), 0.00 (m, 1H), -0.08 – -0.18 (m, 1H).
18		612.08 [M+H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-d6) δ 9.76 (s, 1H), 9.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 7.11 – 6.91 (m, 5H), 5.45 (dd, J = 9.1, 6.2 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 5.23 – 5.14 (m, 1H), 4.09 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.81 – 2.66 (m, 4H), 1.85 – 1.68 (m, 2H), 1.61 – 1.48 (m, 1H), 0.90 (dd, J = 27.0, 6.6 Hz, 6H).
19		612.04 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.74 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 10.1, 6.2, 3.5 Hz, 3H), 7.10 – 6.92 (m, 5H), 6.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J* = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 5.24 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.14 (td, *J* = 8.6, 4.8 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.78 – 2.67 (m, 2H), 2.67 – 2.55 (m, 2H), 1.82 – 1.67 (m, 2H), 1.54 (dp, *J* = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 0.91 (dd, *J* = 24.5, 6.6 Hz, 6H).
20		612.15 [M-1]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.72 (s, 1H), 7.45 – 7.24 (m, 6H), 7.11 – 6.97 (m, 3H), 6.33 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.19 – 4.97 (m, 3H), 4.28 (dd, *J* = 9.4, 7.8 Hz,

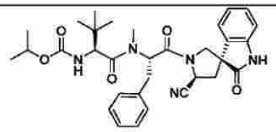
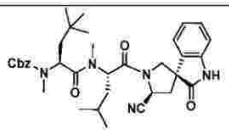
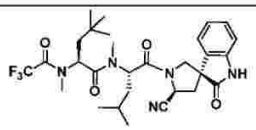
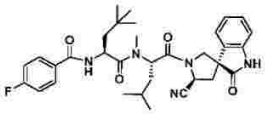
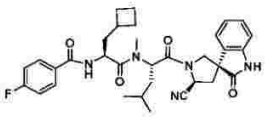
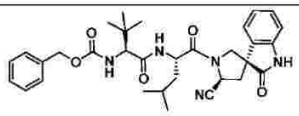
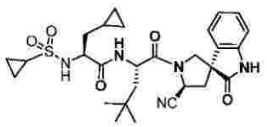
【表１－４】

			1H), 4.00 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.75-2.62 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.60 – 1.46 (m, 4H), 1.30 – 1.18 (m, 1H), 1.11 – 0.97 (m, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.69-0.62 (m, 1H).
21		574.14 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.74 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 7.8, 5.6, 3.3 Hz, 1H), 7.12 – 7.00 (m, 3H), 5.41 (dd, *J* = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 5.14 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.78 – 2.60 (m, 2H), 1.80 – 1.63 (m, 5H), 1.63 – 1.52 (m, 2H), 1.52 – 1.45 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.14 – 1.00 (m, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.70 (qd, *J* = 12.1, 3.9 Hz, 1H).
22		606.10 [M-H]	
23		538.19 [M+1]	1H NMR (400 MHz, Acetone-d6) δ 9.73 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.15 – 6.92 (m, 3H), 6.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.40 (dd, J = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 9.4, 7.7 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.5 Hz,, 1H), 3.93 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.78 – 2.59 (m, 2H), 1.76 – 1.59 (m, 4H), 1.58-1.50 (m, 4H), 1.25-1.22 (m 1H), 1.14 – 0.87 (m, 4H), 0.92 (dd, J = 21.1, 6.6 Hz, 6H), 0.68-0.59 (m, 1H).
24		598.1 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 4.3 Hz, 6H), 7.08 (dt, *J* = 22.1, 7.7 Hz, 3H), 6.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.47 – 5.39 (m, 1H), 5.15 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.11 – 4.98 (m, 2H), 4.35 (td, *J* = 9.6, 3.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.77 – 2.61 (m, 2H), 2.30 (dt, *J* = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 1.99 – 1.46 (m, 9H), 1.32 (ddd, *J* = 15.8, 10.1, 6.1 Hz, 1H), 1.16 (ddd, *J* = 13.5, 8.7, 3.9 Hz, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

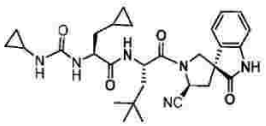
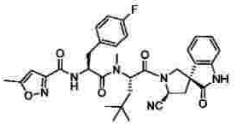
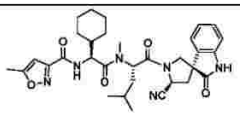
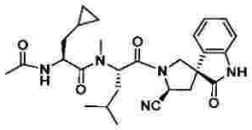
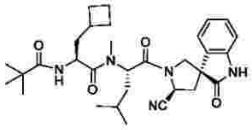
【表１－５】

25		600.1 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 6H), 7.05 (dd, J = 17.4, 6.1 Hz, 3H), 6.34 (s, 1H), 5.42 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 5.15 – 5.06 (m, 2H), 5.03 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 4.05 – 3.93 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.75 – 2.60 (m, 2H), 1.76 – 1.59 (m, 2H), 1.52 (dt, J = 14.0, 6.6 Hz, 1H), 1.33 (dd, J = 14.5, 10.1 Hz, 1H), 1.16 (dd, J = 14.6, 2.7 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
26		562.2 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 7.7, 6.3, 2.6 Hz, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 3H), 5.42 (dd, J = 9.5, 5.8 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 10.6, 8.3 Hz, 1H), 4.06 – 3.95 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.77 – 2.68 (m, 2H), 1.78 (ddd, J = 14.4, 9.5, 5.1 Hz, 1H), 1.66 (ddd, J = 14.3, 8.8, 5.8 Hz, 1H), 1.57 – 1.49 (m, 2H), 1.30 (dd, J = 14.9, 2.3 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3H) , 0.94 (s, 9H), 0.86 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
27		560.1 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.15 – 7.03 (m, 3H), 5.43 (dd, J = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.78 – 2.62 (m, 2H), 2.31 (dt, J = 15.6, 7.9 Hz, 1H), 2.04 – 1.28 (m, 12H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
28		644.3 [M+Na$^+$]	
29		488.3 [M+H]	
30		632.3 [M+H]	-

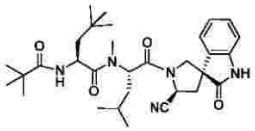
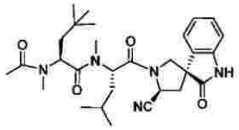
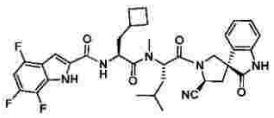
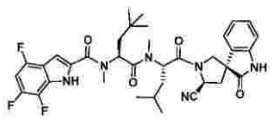
【表１－６】

31		596.3 [M+H]	-
32		614.2 [M-H]	-
33		575.5 [M-H]	-
34		587.9 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.06 – 7.90 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 7.8, 5.9, 2.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 2H), 7.14 – 7.01 (m, 3H), 5.43 (dd, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 5.17 – 5.03 (m, 2H), 4.04 (dd, J = 10.5, 1.1 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.82 – 2.60 (m, 2H), 1.81 – 1.43 (m, 6H), 1.28 – 1.19 (m, 1H), 0.98 – 0.90 (m, 11H), 0.84 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
35		586.2 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.06 – 7.91 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.27 – 7.04 (m, 5H), 5.45 (dd, J = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.80 (ddd, J = 10.2, 8.4, 3.8 Hz, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.78 – 2.60 (m, 2H), 2.34 (dt, J = 15.2, 7.8 Hz, 1H), 2.06 – 1.90 (m, 1H), 1.90 – 1.37 (m, 9H), 1.33 – 1.19 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
36		596.3 [M+Na$^+$]	-
37		554.28 [M-1]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 1H), 7.03 – 6.96 (m, 2H), 6.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.74 (td, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.31 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.73 – 2.64 (m, 2H), 2.56 – 2.47 (m, 1H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.60 (dd, J = 14.4, 7.4 Hz, 2H), 1.53 – 1.43 (m,

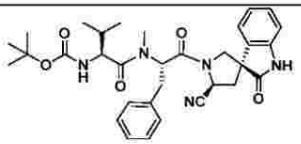
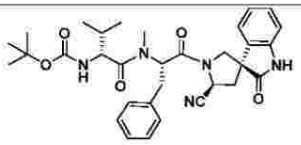
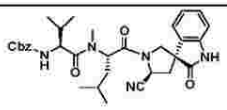
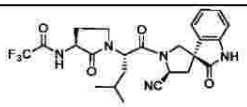
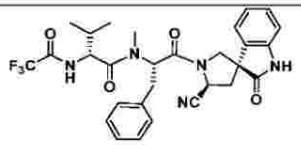
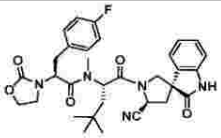
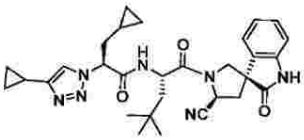
【表１－７】

			2H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 0.98 (d, *J* = 5.0 Hz, 9H), 0.51 – 0.44 (m, 1H), 0.16 (dt, *J* = 8.0, 4.3 Hz, 1H).
38		533.41 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.04 – 6.95 (m, 2H), 5.79 – 5.70 (m, 2H), 5.10 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.73 (td, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.98 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.66 (td, *J* = 12.9, 8.4 Hz, 2H), 2.50 (dd, *J* = 5.6, 3.3 Hz, 1H), 1.56 (dd, *J* = 14.3, 7.8 Hz, 1H), 1.47 (td, *J* = 6.9, 3.6 Hz, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.64 (dt, *J* = 6.7, 3.3 Hz, 2H), 0.47 – 0.42 (m, 2H), 0.42 – 0.36 (m, 1H), 0.07 (dd, *J* = 9.9, 5.1 Hz, 2H).
39		627.00 [M-1]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.79 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.14 (m, 3H), 7.08 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.04 – 6.94 (m, 3H), 6.31 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 7.1, 5.5 Hz, 1H), 5.23 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.07 (ddd, *J* = 10.0, 8.8, 4.1 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.78 – 2.68 (m, 2H), 2.63 – 2.55 (m, 1H), 2.49 – 2.44 (m, 1H), 2.19 – 2.12 (m, 1H), 1.54 (dd, *J* = 14.2, 5.5 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H).
40		587.10 [M-H]	-
41		492.1 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 7.28 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.09 – 6.99 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 5.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.12 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.75 (td, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 4.00 – 3.88 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.75 – 2.58 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.50 (dp, *J* = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.16 – 0.95 (m, 2H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.46 (m, 1H), 0.38 – 0.22 (m, 2H), 0.00 (m, 1H), -0.08 (dq, *J* = 9.5, 4.6 Hz, 1H).
42		548.2 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 7.35 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.12 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.10 – 7.02 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J* = 9.7, 5.4 Hz, 1H), 5.15 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.59 (ddd, *J* =

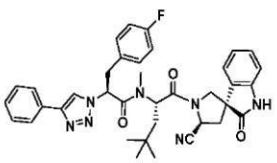
【表１－８】

			10.0, 8.5, 4.0 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 10.6, 1.2 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.82 – 2.60 (m, 2H), 2.21 (dq, *J* = 15.7, 7.8 Hz, 1H), 2.02 – 1.69 (m, 4H), 1.65 – 1.40 (m, 4H), 1.30 (ddd, *J* = 13.8, 10.1, 7.2 Hz, 1H), 1.13 (s, 9H), 1.14 – 1.03 (m, 2H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).
43		550.1 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 7.31 (dt, *J* = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 7.10 – 7.00 (m, 3H), 6.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J* = 10.1, 5.0 Hz, 1H), 5.11 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.87 (ddd, *J* = 10.2, 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.04 – 3.93 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.82 – 2.68 (m, 1H), 2.65 (dd, *J* = 13.2, 8.2 Hz, 1H), 1.81 (ddd, *J* = 13.9, 10.1, 4.0 Hz, 1H), 1.60 – 1.40 (m, 2H), 1.32 (dd, *J* = 14.6, 10.2 Hz, 1H), 1.12 (s, 9H), 1.12 – 1.01 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
44		522.1 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.11 – 6.96 (m, 3H), 5.44 (ddd, *J* = 10.9, 7.5, 6.4 Hz, 2H), 5.14 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 10.5, 1.2 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.78 – 2.61 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.69 (ddd, *J* = 8.4, 6.3, 1.8 Hz, 2H), 1.57 – 1.38 (m, 2H), 1.33 – 1.19 (m, 1H), 1.08 – 0.84 (m, 8H), 0.73 (s, 9H).
45		661.1 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 11.54 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.18 – 7.04 (m, 3H), 6.91 (ddd, *J* = 11.5, 9.6, 5.2 Hz, 1H), 5.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.17 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.05 – 3.92 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.75 (s, 1H), 2.68 (dd, *J* = 13.1, 8.5 Hz, 1H), 2.36 (dt, *J* = 15.9, 7.9 Hz, 1H), 2.05 – 1.38 (m, 10H), 1.36 – 1.24 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
46		677.3 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 11.49 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.33 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 7.6, 2.2 Hz, 3H), 6.94 (ddd, *J* = 11.3, 9.5, 5.1 Hz, 1H), 5.61 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 5.15 (t, *J* = 8.5 Hz,

【表１－９】

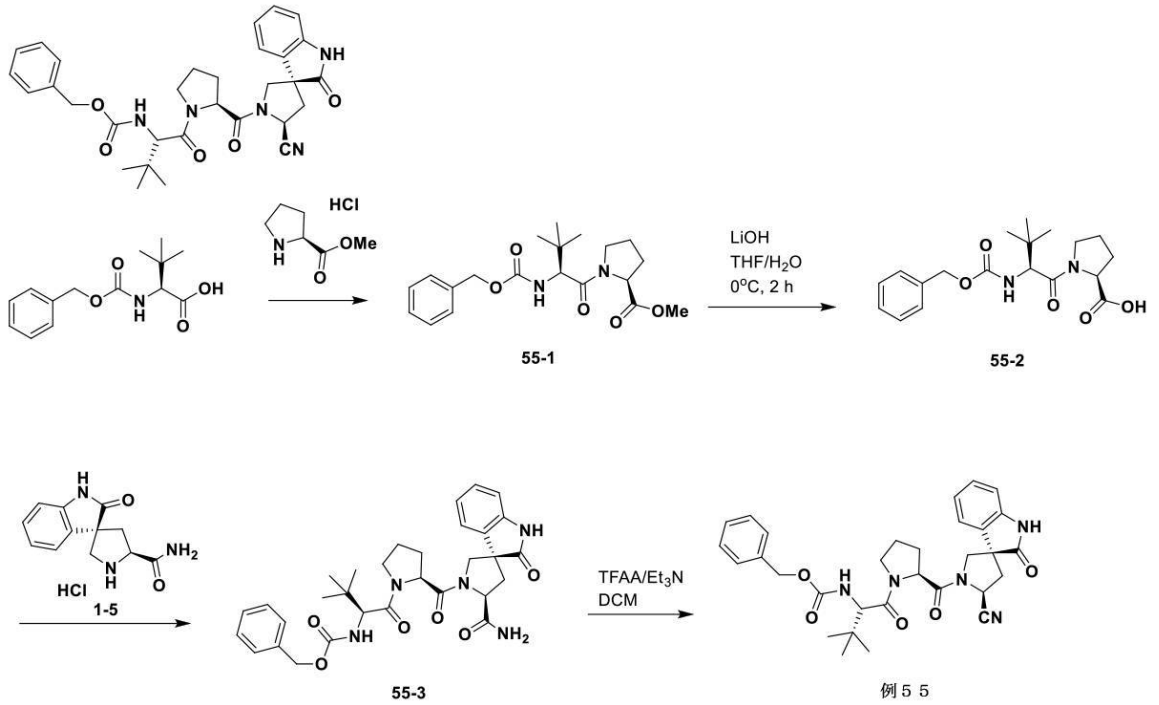
			1H), 4.07 (dd, *J* = 10.5, 1.2 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.77 – 2.62 (m, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.77 – 1.66 (m, 1H), 1.50 (dd, *J* = 14.0, 7.6 Hz, 2H), 0.93 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H), 0.81 (s, 9H).
47		596.3 [M+Na$^+$]	-
48		596.3 [M+Na$^+$]	-
49		572.3 [M-1]	
50		504.19 [M-1]	-
51		[M+Na$^+$] 592.2	-
52		588.28 [M-H]	-
53		542.4 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 7.06 – 6.98 (m, 2H), 5.35 (dd, *J* = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 5.13 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.68 (td, *J* = 8.1, 4.4 Hz, 1H), 4.27 – 4.21 (m, 1H), 4.00 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.75 – 2.61 (m, 2H), 1.97 – 1.89 (m, 2H), 1.89 – 1.85 (m, 1H), 1.84 – 1.77 (m, 1H), 1.58 (dd, *J* = 14.4, 8.1 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.74 (ddd, *J* = 6.4, 4.9, 3.3 Hz, 2H), 0.53 – 0.45 (m, 1H), 0.40 – 0.34 (m, 2H), 0.13 – 0.07 (m, 1H).

【表１－１０】

54		646.23 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.82 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.91 – 7.79 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.34 – 7.19 (m, 3H), 7.18 – 7.10 (m, 3H), 7.03 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 2H), 5.90 (dd, *J* = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 5.51 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.25 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 10.6, 1.3 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.15 (dd, *J* = 14.7, 11.3 Hz, 1H), 2.79 – 2.64 (m, 3H), 2.06 (dd, *J* = 14.3, 6.6 Hz, 1H), 1.52 (dd, *J* = 14.3, 6.1 Hz, 1H), 0.83 (s, 9H).

例５５

【化７１】



【０２２９】

工程１：（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３，３－ジメチルブタン酸（３０５ｍｇ、１．１５０ｍｍｏｌ）及びＬ－プロリン酸メチル塩酸塩（２０９ｍｇ、１．２６５ｍｍｏｌ）をCH_2Cl_2（５．７５ｍＬ）に溶解した。ＤＩＰＥＡ（５３１μＬ、２．８７ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（４８１ｍｇ、１．２６５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ、５％　$NaHCO_3$、及びブラインで順次洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。０～１００％のＥｔＯＡｃ／シクロヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィで残渣を精製して、化合物５５－１（３１６ｍｇ、０．８３９ｍｍｏｌ、収率７３．０％）を得た。

【０２３０】

工程２：化合物５５－１（３１６ｍｇ、０．８３９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５．６０ｍＬ）及び水（２．８０ｍＬ）に溶解した。０℃で水酸化リチウム水和物（８８ｍｇ、２．０９９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で２時間、及び室温で３０分間撹拌した。反応物を１Ｍ　ＨＣｌ（２ｍＬ）でクエンチし、ＭＴＢＥで抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮して、化合物５５－２（３０８ｍｇ、０．８５０ｍｍｏｌ、定量的収率）を得た。

【０２３１】

工程３：化合物５５－２（２５０ｍｇ、０．６９０ｍｍｏｌ）及び化合物１－５（２３１ｍｇ、０．６９０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）及びＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解した。４－メチルモルホリン（２８３μＬ、２．０６９ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２６２ｍｇ、０．６９０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で９０分間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ、５％　$NaHCO_3$、及びブラインで順次洗浄した。回収した有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。０～１００％のアセトン／シクロヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィで残渣を精製して、化合物５５－３（３０８ｍｇ、０．５３５ｍｍｏｌ、収率７８％）を得た。LC-MS, ES^+: 576.3 [M+H].

【０２３２】

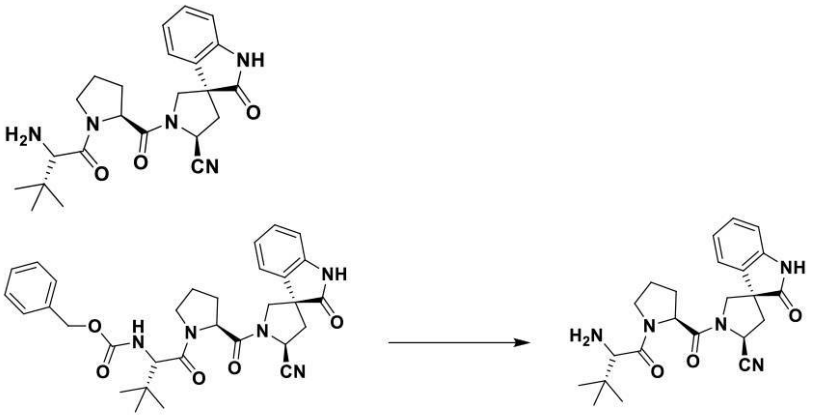
工程４：化合物５５－３（３０８ｍｇ、０．５３５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３ｍＬ）に溶解した。０℃でトリエチルアミン（４４７μＬ、３．２１ｍｍｏｌ）及びＴＦＡＡ（２２

７μＬ、１．６０５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で２０分間撹拌し、５％　ＮａＨＣＯ$_3$でクエンチした。有機層をシリカゲル上にロードし、０～５０％アセトン／シクロヘキサンで溶出すると、例５５（２８２ｍｇ、０．５０６ｍｍｏｌ、収率９５％）が得られた。LC-MS, ES+: 580.26 [M+Na$^+$]; ^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d$_6$) δ 9.67 (s, 1H), 7.51 - 7.34 (m, 2H), 7.34 (t, J= 0.9 Hz, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.08 - 6.96 (m, 2H), 6.17 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 5.09 (td, J = 9.7, 3.0 Hz, 2H), 5.03 - 4.93 (m, 1H), 4.63 (t, J= 6.9 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 2.78 - 2.58 (m, 2H), 2.32 (s, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.11 (s, 9H).

【０２３３】

例５６

【化７２】



例５５　　例５６

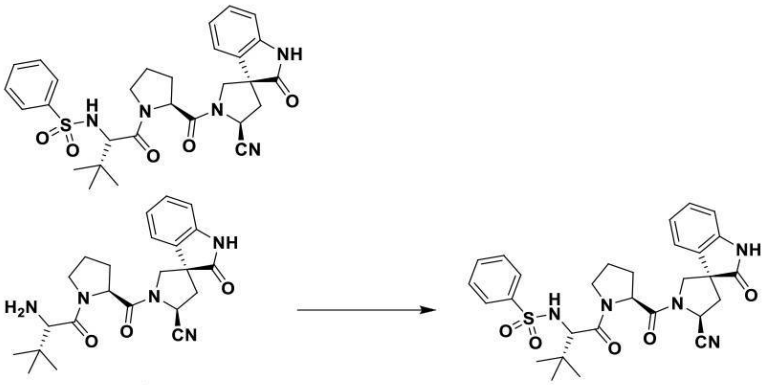
【０２３４】

例５５（２８２ｍｇ、０．５０６ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解した。１０％Ｐｄ－Ｃ（２６．９ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を水素（バルーン）下で１時間撹拌した。混合物をセライトで濾過し、真空中で濃縮して、例５６（１９９ｍｇ、０．４７０ｍｍｏｌ、収率９３％）を白色固体として得た。LC-MS, ES$^+$: 424.29 [M+H]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.68 (s, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 7.01 - 6.86 (m, 2H), 5.07 (dd, J= 8.5, 6.9 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 8.3, 5.2 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.83 - 3.66 (m, 1H), 3.56 (dt, J = 9.8, 6.9 Hz, 1H), 3.17 (m, 1 H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.47 (dd, J = 13.1, 6.9 Hz, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 1H), 2.00 (dt, J = 12.7, 6.7 Hz, 1H), 1.81 (dtd, J = 33.8, 12.2, 6.7 Hz, 2H), 0.95 (s, 9H).

【０２３５】

例５７

【化７３】



例５６ 例５７

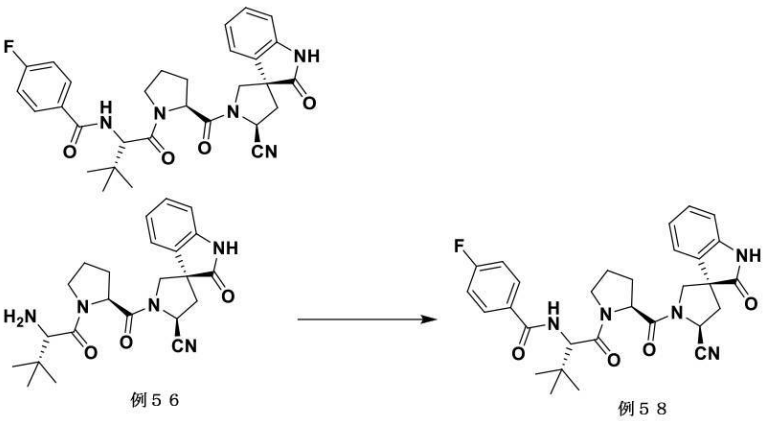
【０２３６】

例５６（２０ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．４７２ｍＬ）に溶解した。ヒューニッヒ塩基（２４．７４μＬ、０．１４２ｍｍｏｌ）及び塩化ベンゼンスルホニル（７．２５μＬ、０．０５７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１０分間撹拌し、５％ＮａＨＣＯ$_3$でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。有機層をシリカゲル上にロードし、０～５０％アセトン／シクロヘキサンで溶出すると、例５７（２４ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ、収率９０％）が得られた。LC-MS, ES$^+$: 586.23 [M+Na$^+$].

【０２３７】

例５８

【化７４】



例５６ 例５８

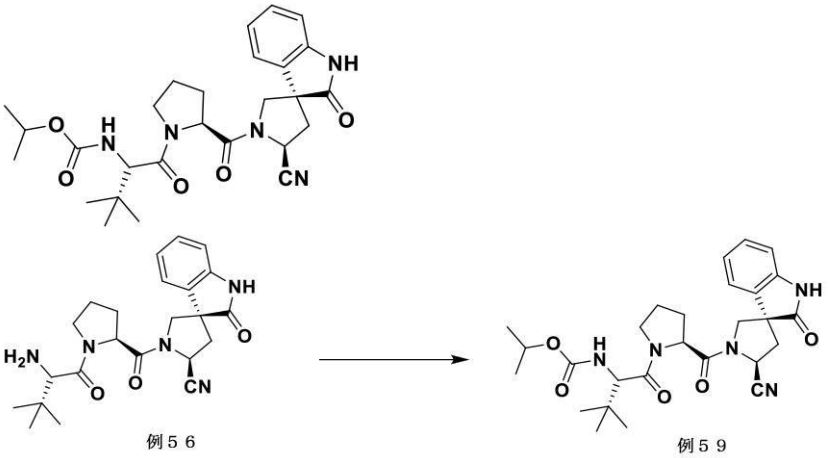
【０２３８】

例５６（２０ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．４７２ｍＬ）に溶解した。ヒューニッヒ塩基（２４．７４μＬ、０．１４２ｍｍｏｌ）及び４－フルオロベンゾイルクロリド（６．７０μＬ、０．０５７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１０分間撹拌し、５％　ＮａＨＣＯ３でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。有機層をシリカゲル上にロードし、０～５０％アセトン／シクロヘキサンで溶出すると、例５８（２２ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ、収率８５％）が得られた。LC-MS, ES$^+$: 568.24 [M+Na].

【０２３９】

例５９

【化７５】



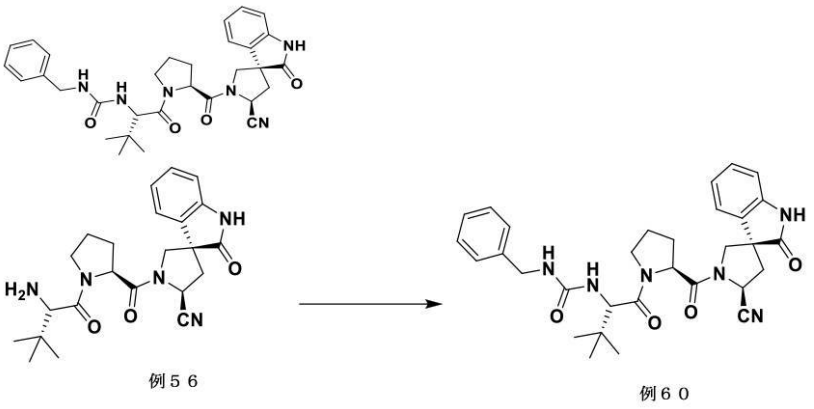
【０２４０】

例５６（２０ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．４７２ｍＬ）に溶解した。ヒューニッヒ塩基（２４．７４μＬ、０．１４２ｍｍｏｌ）、及びトルエン（５６．７μＬ、０．０５７ｍｍｏｌ）中のカルボノクロリド酸イソプロピルの１．０Ｍ溶液を添加した。混合物を室温で１０分間撹拌し、５％　ＮａＨＣＯ$_3$でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。有機層をシリカゲル上にロードし、０～５０％アセトン／シクロヘキサンで溶出すると、例５９（２２ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ、収率９１％）が得られた。ＬＣ-ＭＳ，ＥＳ$^+$：５３２.２５［Ｍ+Ｎａ］.

【０２４１】

例６０

【化７６】



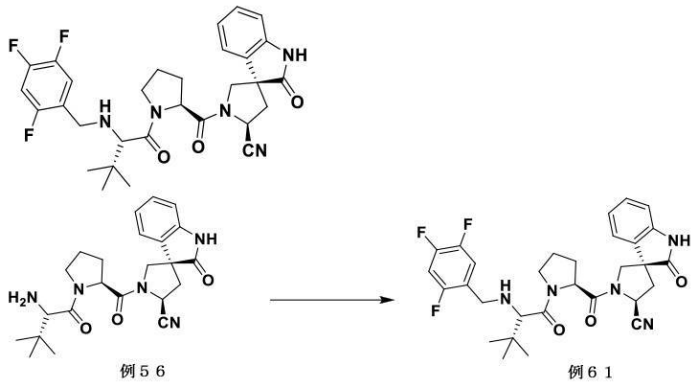
【０２４２】

例５６（２２ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．５１９ｍＬ）に溶解した。（イソシアナトメチル）ベンゼン（７．７０μＬ、０．０６２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０分間室温で撹拌し、シリカゲル上にロードし、０～５０％アセトン／シクロヘキサンで溶出すると、例６０（２８ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ、収率９７％）が得られた。ＬＣ-ＭＳ，ＥＳ$^+$：５７９.２７［Ｍ+Ｎａ$^+$］.

【０２４３】

例６１

【化７７】



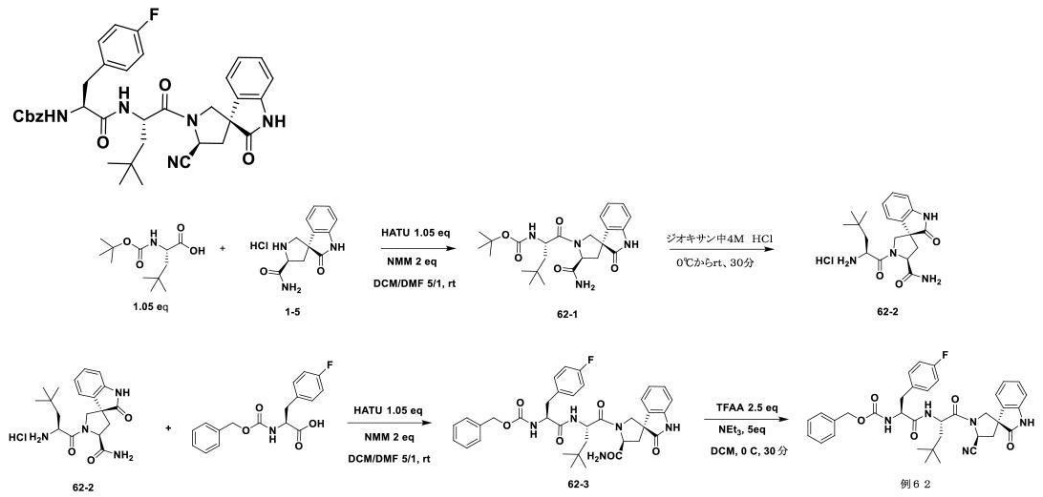
【０２４４】

例５６（２２ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．５１９ｍＬ）に溶解した。２，４，５－トリフルオロベンズアルデヒド（８．９１μＬ、０．０７８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（ＴＨＦ中１Ｍ）（５１．９μＬ、０．０５２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３０分間撹拌し、５％　ＮａＨＣＯ$_3$でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。有機層をシリカゲル上にロードし、０～５０％アセトン／シクロヘキサンで溶出すると、例６１（８．６ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ、収率２９．２％）が得られた。LC-MS, ES$^+$: 568.25 [M+H].

【０２４５】

例６２

【化７８】



【０２４６】

工程１：０℃の乾燥ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１７ｍＬ）及びＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物１－５（１．７ｇ、５．０７ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（１．３６７ｇ、５．５７ｍｍｏｌ）の混合物に、４－メチルモルホリン（１．６７ｍＬ、１５．２ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２．１１９ｇ、５．５７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を０℃で約３０分間、次いで、ＬＣ－ＭＳが反応が完了したことを示すまで室温で数時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、５％　ＮａＨＣＯ$_3$、水、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（０～１０％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、所望の化合物６２－１（１．７ｇ、３．７１ｍｍｏｌ、収率７３．２％）を白色固体として得た。LC-MS, ES+: 456.3 [M+1].

【０２４７】

工程２：化合物６２－１（１．０ｇ、２．１８１ｍｍｏｌ）を４Ｍ　ＨＣｌ（１０．９

０ｍｌ、４３．６ｍｍｏｌ）に０℃で添加した。１５分間撹拌した後、氷浴に移し、室温で１５分間撹拌した。

【０２４８】

ＭＴＢＥ（６０ｍＬ）を反応混合物に添加した。得られた白色沈殿物をN_2下での濾過によって回収し、ＭＴＢＥ（３ｘ）ですすいだ。回収した固体を高真空下でさらに乾燥させて、所望の化合物６２－２（８６０ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ、収率１００％）を良好な固体として得た。LC-MS, ES+: 359.49 [M+H].

【０２４９】

工程３：室温で、ＤＣＭ（１８．１７ｍｌ）及びＤＭＦ（３．６３ｍｌ）中の（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－（４－フルオロフェニル）プロパン酸（０．７２６ｇ、２．２８９ｍｍｏｌ）及び４－メチルモルホリン（０．９５９ｍｌ、８．７２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（０．９１２ｇ、２．３９８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で約２０分間撹拌し、次いで、０℃に冷却した。化合物６２－２（０．８６ｇ、２．１８ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を０℃で約１時間、次いで、ＬＣ－ＭＳが反応が完了したことを示すまで室温で数時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、５％ $NaHCO_3$、水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（０～１０％ ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、所望の化合物６２－３（９５８ｍｇ、１．４５６ｍｍｏｌ、収率６６．８％）を白色固体として得た。LC-MS, ES^+: 658.26 [M+1].

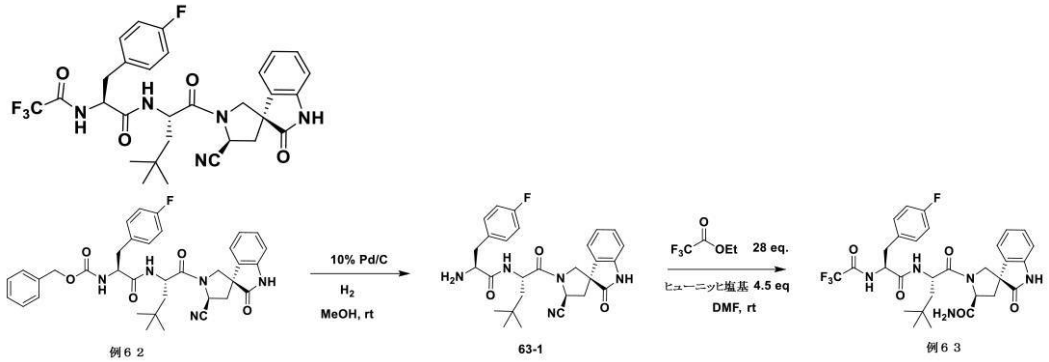
【０２５０】

工程４：化合物６２－３（４７３ｍｇ、０．７１９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（７．２ｍＬ）に溶解した。０℃でトリエチルアミン（５０１μＬ、３．６０ｍｍｏｌ）及びＴＦＡＡ（２２５μＬ、１．６１８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で約３０分間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、$NaHCO_3$飽和水溶液、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ（０～４０％のアセトン／シクロヘキサン）によって残渣を精製して、例６２（４００ｍｇ、０．７１９ｍｍｏｌ、収率８７％）を得た。LC-MS, ES-: 638.44 [M-H].

【０２５１】

例６３

【化７９】



【０２５２】

工程１：例６２（３７２ｍｇ、０．５８１ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（７．２７ｍＬ）に溶解した。１０％Ｐｄ－Ｃ（３０．９ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をH_2（バルーン）下で９０分間撹拌した。

混合物をセライトで濾過し、真空中で濃縮して、化合物６３－１（２８０ｍｇ、０．５５４ｍｍｏｌ、収率９５％）を固体として得た。LC-MS, ES-: 504.5 [M-H].

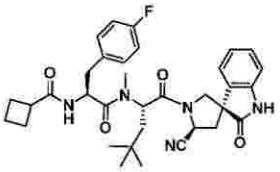
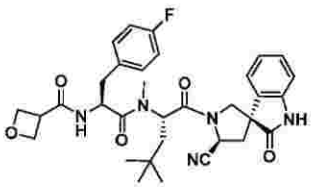
【０２５３】

工程２：化合物６３－１（３０ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）を室温でＤＭＦ（０．２ｍＬ）及びエチル２，２，２－トリフルオロアセタート（０．２ｍＬ、１．６６１ｍｍｏｌ

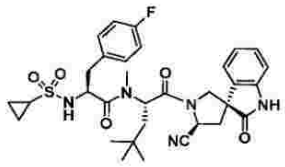
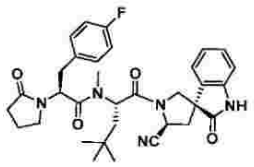
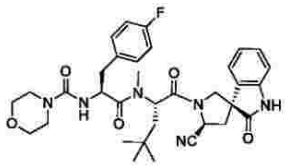
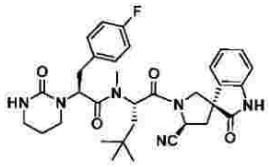
）に溶解した。ヒューニッヒ塩基（４６．６μＬ、０．２６７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、濃縮乾固した。シリカゲルクロマトグラフィ（０～４０％のアセトン／シクロヘキサン）によって残渣を精製して、例６３（２２ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ、収率６２％）を得た。LC-MS, ES-: 600.4 [M-H]. 1H NMR (400 MHz, Acetone-d6) δ 9.78 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.25 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 3H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 5.18 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.80 (dtd, J= 12.7, 8.7, 8.2, 4.4 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.04 (d, J= 10.2 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 14.2, 4.4 Hz, 1H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.75 - 2.69 (m, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.64 (dd, J= 14.4, 8.3 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H).

【表２－１】

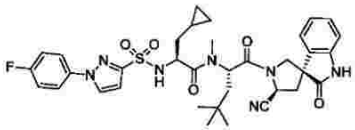
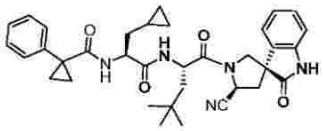
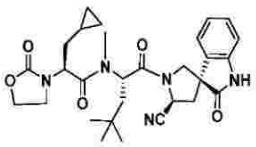
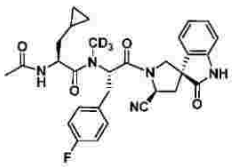
表２：以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

例	構造	MS	NMR
64		600.50 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.77 (s, 1H), 7.24 – 7.08 (m, 4H), 7.05 (dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.03 – 6.94 (m, 3H), 6.88 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.52 – 5.44 (m, 1H), 5.21 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.89 (ddd, *J* = 10.5, 9.1, 4.2 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 10.6, 1.3 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.93 (td, *J* = 8.6, 7.4 Hz, 1H), 2.81 (q, *J* = 1.2 Hz, 1H), 2.78 – 2.65 (m, 2H), 2.36 (dd, *J* = 14.2, 10.5 Hz, 1H), 2.21 (dd, *J* = 14.2, 4.2 Hz, 1H), 2.14 – 2.08 (m, 1H), 1.99 – 1.77 (m, 4H), 1.74 – 1.64 (m, 1H), 1.51 (dd, *J* = 14.2, 5.8 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H).
65		602.3 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.77 (s, 1H), 7.23 – 7.12 (m, 4H), 7.11 – 6.95 (m, 5H), 5.49 (dd, *J* = 6.9, 5.7 Hz, 1H), 5.21 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.96 (ddd, *J* = 10.2, 9.1, 4.5 Hz, 1H), 4.60 – 4.46 (m, 3H), 4.31 (dd, *J* = 6.6, 5.6 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.70 (tt, *J* = 8.5, 6.7 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.77 – 2.66 (m, 2H), 2.38 – 2.21 (m, 2H), 2.12 (dd, *J* = 14.2, 6.9

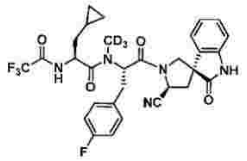
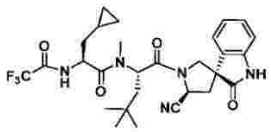
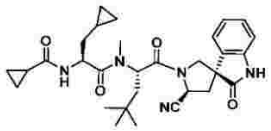
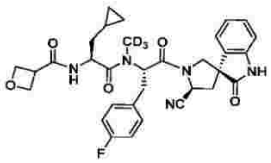
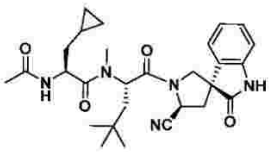
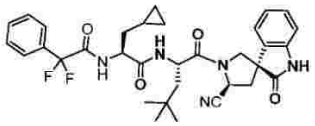
【表２－２】

			Hz, 1H), 1.51 (dd, *J* = 14.2, 5.6 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H).
66		622.3 M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.76 (s, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.15 – 6.99 (m, 6H), 6.97 – 6.91 (m, 1H), 6.09 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.49 (dd, *J* = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 5.21 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.35 (td, *J* = 10.3, 3.7 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.82 – 2.66 (m, 3H), 2.38 – 2.20 (m, 3H), 1.97 (tt, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 1.47 – 1.40 (m, 1H), 0.80 – 0.65 (m, 4H).
67		586.34 [M-H]	
68		631.4 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.80 (s, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 3H), 7.10 – 6.98 (m, 4H), 6.95 (dt, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.49 (dd, *J* = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 5.21 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.74 (ddd, *J* = 10.5, 9.0, 4.1 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 10.5, 1.2 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.47 (ddd, *J* = 5.5, 4.1, 1.6 Hz, 4H), 3.28 – 3.18 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 2.80 – 2.64 (m, 2H), 2.32 (dd, *J* = 14.1, 10.5 Hz, 1H), 2.25 – 2.12 (m, 2H), 1.51 – 1.45 (m, 1H), 0.94 (s, 9H).
69		601.3 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.69 (s, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (dq, *J* = 14.1, 7.6, 6.5 Hz, 3H), 6.82 (p, *J* = 8.8 Hz, 4H), 5.44 – 5.32 (m, 2H), 5.27 (dd, *J* = 10.2, 5.5 Hz, 1H), 5.05 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.03-2.92 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.66 – 2.47 (m, 3H), 2.15 – 1.96 (m, 2H), 1.67 – 1.43 (m, 2H), 1.25 (dd, *J* = 14.1, 4.8 Hz, 1H), 0.81 (s, 9H).

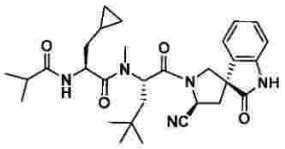
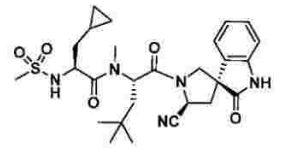
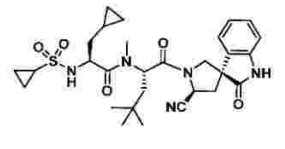
【表２－３】

70		688.3 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.76 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.04 – 7.96 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.43 – 7.28 (m, 3H), 7.08 – 6.94 (m, 3H), 6.44 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 9.3, 3.1 Hz, 1H), 5.11 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.25 (td, *J* = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 10.4, 1.1 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.76 – 2.61 (m, 2H), 2.15 (dd, *J* = 13.3, 9.2 Hz, 1H), 1.20 (ddd, *J* = 14.4, 9.4, 5.2 Hz, 1H), 0.90 – 0.80 (m, 2H), 0.77 (s, 9H), 0.75 – 0.70 (m, 1H), 0.49 – 0.32 (m, 2H), 0.15 – 0.06 (m, 1H), 0.01 (dq, *J* = 9.4, 4.7 Hz, 1H).
71		594.75 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 7.61 – 7.42 (m, 6H), 7.38 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.15 – 7.01 (m, 3H), 6.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.77 (td, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 4.57 – 4.51 (m, 1H), 4.30 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.81 – 2.73 (m, 2H), 1.93 (dd, *J* = 14.4, 4.2 Hz, 1H), 1.68 (dd, *J* = 14.4, 8.3 Hz, 1H), 1.63 – 1.47 (m, 4H), 1.07 (s, 9H), 0.68 – 0.57 (m, 1H), 0.46 – 0.38 (m, 1H), 0.38 – 0.30 (m, 1H), 0.05 (s, 2H).
72		534.5 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.75 (s, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.12 – 6.95 (m, 3H), 5.47 (dd, *J* = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J* = 9.4, 5.5 Hz, 1H), 4.27 (ddd, *J* = 8.8, 7.3, 4.1 Hz, 2H), 4.10 – 4.02 (m, 1H), 3.93 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.59 – 3.49 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.74 – 2.63 (m, 2H), 2.15 (dd, *J* = 14.1, 7.1 Hz, 1H), 1.44 (ddd, *J* = 20.7, 14.6, 5.4 Hz, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.90 – 0.79 (m, 1H), 0.36 (q, *J* = 7.9, 6.2 Hz, 2H), 0.32 – 0.24 (m, 1H), -0.01 (q, *J* = 5.2, 3.8 Hz, 2H).
73		547.2 [M-H]	

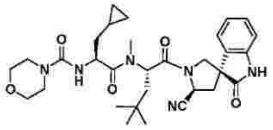
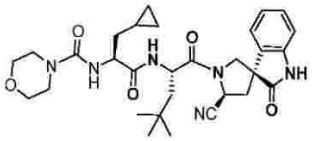
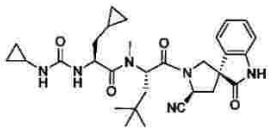
【表２－４】

74		601.3 [M-H]	
75		560.2 [M-H]	^{1}H NMR (500 MHz, Acetone-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.97 – 6.86 (m, 3H), 5.33 (dd, J = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.70 (td, J = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 13.2, 8.3 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.02 (dd, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 1.37 (dd, J = 14.1, 5.3 Hz, 1H), 1.11 – 0.97 (m, 2H), 0.80 (s, 9H), 0.44 (pd, J = 7.5, 3.7 Hz, 1H), 0.31 – 0.20 (m, 2H), -0.01 (m, 1H), -0.16 (dtd, J = 9.9, 5.0, 4.0, 2.6 Hz, 1H).
76		532.4 [M-H]	
77		589.4 [M-H]	
78		506.3 [M-H]	
79		604.30 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 7.27 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.08 – 6.94 (m, 3H), 5.10 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.73 (td, J = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 4.58 – 4.51 (m, 1H), 4.22 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.71 – 2.62 (m, 2H), 1.85 (dd, J = 14.4, 4.6 Hz, 1H), 1.61

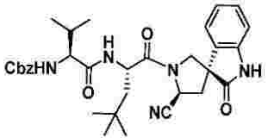
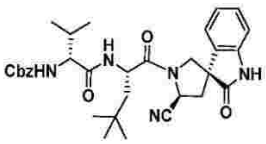
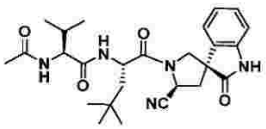
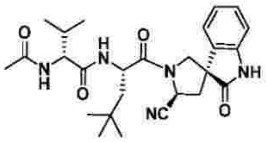
【表２－５】

			– 1.51 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.71 – 0.59 (m, 1H), 0.37 – 0.29 (m, 2H), 0.12 – 0.06 (m, 1H).
80		534.3 [M-H]	^{1}H NMR (500 MHz, Acetone-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 7.29 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 6.9, 5.5 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.74 (td, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 10.5, 1.3 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.71 (ddd, J = 13.1, 8.3, 1.2 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.43 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 1.46 (dd, J = 14.2, 5.5 Hz, 1H), 1.12 – 1.02 (m, 4H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.98 – 0.92 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.48 – 0.39 (m, 1H), 0.29 (ddddd, J = 18.1, 9.1, 7.9, 5.3, 3.9 Hz, 2H), 0.00 (m, 1H), -0.06 – -0.14 (m, 1H).
81		542.2 [M-H]	^{1}H NMR (500 MHz, Acetone-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 (td, J = 9.4, 4.3 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 10.4, 1.2 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.72 – 2.56 (m, 2H), 2.26 (dd, J = 13.9, 8.1 Hz, 1H), 1.42 – 1.35 (m, 1H), 1.17 (ddd, J = 14.7, 9.8, 5.8 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.91 – 0.83 (m, 2H), 0.69 (dtt, J = 10.6, 8.0, 5.2 Hz, 1H), 0.45 – 0.32 (m, 2H), 0.14 – 0.06 (m, 1H), 0.02 0.0 (m, 1H).
82		568.3 [M-H]	^{1}H NMR (500 MHz, Acetone-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 7.19 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.99 – 6.88 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 8.4, 3.8 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.19 – 4.11 (m, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.63 – 2.55 (m, 1H), 2.54 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H),

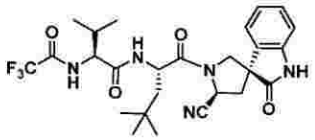
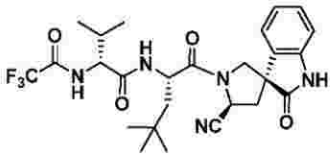
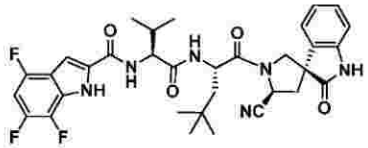
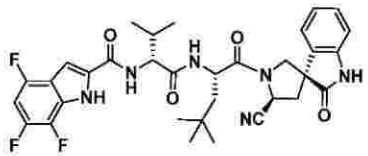
【表２－６】

			2.29 (tt, J = 7.9, 5.0 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 13.8, 8.4 Hz, 1H), 1.34 – 1.15 (m, 2H), 1.15 – 1.06 (m, 1H), 0.84 (s, 9H), 0.87 – 0.75 (m, 3H), 0.67 – 0.56 (m, 1H), 0.36 – 0.23 (m, 2H), 0.05 – 0.00 (m, 1H), -0.05 – -0.15 (m, 1H).
83		577.4 [M-H]	^{1}H NMR (500 MHz, Acetone-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.06 – 6.99 (m, 2H), 6.97 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (td, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 2H), 3.52 (dd, J = 5.5, 4.3 Hz, 4H), 3.29 (td, J = 4.5, 2.5 Hz, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.72 – 2.57 (m, 2H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.45 – 1.38 (m, 1H), 1.10 – 1.02 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.49 (p, J = 5.3 Hz, 1H), 0.34 – 0.24 (m, 2H), -0.06 – -0.14 (m, 1H).
84		563.45 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 – 6.94 (m, 2H), 5.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.72 (td, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 4.32 – 4.23 (m, 2H), 4.01 – 3.91 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 5.6, 4.1 Hz, 4H), 3.39 – 3.31 (m, 3H), 2.74 – 2.54 (m, 2H), 1.85 (dd, J = 14.4, 4.7 Hz, 1H), 1.55 (dd, J = 14.3, 7.9 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.76 – 0.62 (m, 1H), 0.46 – 0.28 (m, 2H), 0.12 – 0.05 (m, 1H).
85		547.4 [M-H]	^{1}H NMR (500 MHz, Acetone-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 3H), 5.73 (s, 1H), 5.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 7.4, 5.0 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.79 – 2.63 (m, 2H), 2.53 – 2.46 (m, 1H), 2.24 – 2.16 (m, 1H), 1.52 – 1.44 (m, 1H), 1.24 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 1.14 – 1.05 (m, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.99 – 0.91 (m, 1H), 0.68 – 0.61 (m, 2H), 0.50 (s, 1H), 0.46 – 0.38 (m, 2H), 0.38 – 0.31 (m, 2H), 0.04 -0.00 (m, 2H).

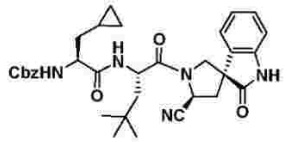
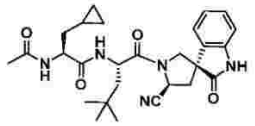
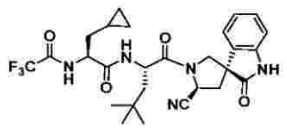
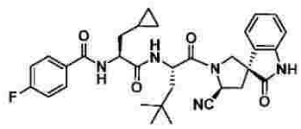
【表２－７】

86		572.43 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 – 7.14 (m, 7H), 7.06 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 11.1, 7.5 Hz, 2H), 6.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 15.3 Hz, 3H), 4.74 (td, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 9.1, 6.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.67 (dt, J = 8.5, 4.1 Hz, 2H), 1.87 (dd, J = 14.2, 4.7 Hz, 1H), 1.60 (dd, J = 14.3, 7.7 Hz, 2H), 1.42 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
87		573.4 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 4H), 7.26 – 7.15 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.08 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.72 – 4.60 (m, 1H), 4.32 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.07 (dt, J = 10.4, 6.8 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.85 (s, 4H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 1.85 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 1.60 (dd, J = 14.4, 8.2 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
88		480.08 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 3H), 7.10 – 6.92 (m, 6H), 5.10 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.70 (td, J = 8.0, 4.9 Hz, 2H), 4.32 – 4.19 (m, 3H), 4.00 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 3.88 – 3.75 (m, 1H), 2.70 – 2.62 (m, 2H), 1.89 – 1.80 (m, 3H), 1.59 (dd, J = 14.3, 7.8 Hz, 2H), 0.95 (d, J = 1.4 Hz, 9H), 0.85 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
89		480.3 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.02 – 6.89 (m, 3H), 5.08 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 4.33 – 4.24 (m, 2H), 3.98 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.71 – 2.63 (m, 2H), 1.93 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 1.58 (dd, J = 14.4, 8.1 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 1.9 Hz, 9H), 0.89 (dd, J = 6.9, 1.9 Hz, 3H), 0.84 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 3H).

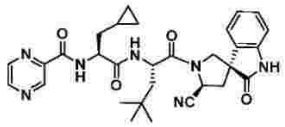
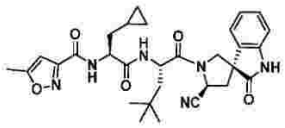
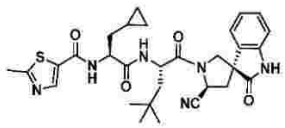
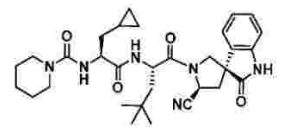
【表２－８】

90		534.4 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.70 (d, J = 25.7 Hz, 1H), 7.07 – 6.94 (m, 4H), 5.12 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.79 – 4.62 (m, 2H), 4.38 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.75 – 2.63 (m, 2H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.88 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 3H).
91		534.2 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.65 (d, J = 46.1 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.08 – 6.90 (m, 3H), 5.10 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.69 (dt, J = 8.0, 5.1 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.74 – 2.60 (m, 3H), 2.23 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 2H), 1.89 (dd, J = 14.4, 4.6 Hz, 2H), 1.61 (dd, J = 14.5, 8.1 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
92		635.6 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 11.56 (s, 1H), 7.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.02 – 6.92 (m, 1H), 6.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.79 – 6.72 (m, 1H), 5.02 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.63 – 2.51 (m, 2H), 1.81 – 1.68 (m, 1H), 1.60 – 1.40 (m, 1H), 0.84 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 1.6 Hz, 9H), 0.80 (s, 3H).
93		635.3 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 123.4, 8.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.94 (tdd, J = 7.9, 5.9, 4.5 Hz, 3H), 6.89 – 6.80 (m, 1H), 6.76 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.76 (dt, J = 7.6, 5.4 Hz, 1H), 4.63 – 4.55 (m, 1H), 4.39 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 2H), 2.22 (h, J = 6.8 Hz, 1H), 2.09 (s, 2H), 1.94 (dd, J = 14.3, 5.0 Hz, 1H), 1.63 (dd, J = 14.3, 7.6 Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (d, J = 2.2 Hz, 9H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

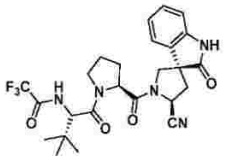
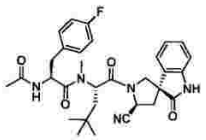
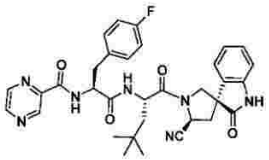
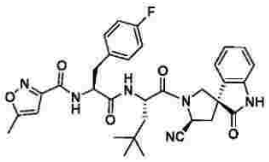
【表２－９】

94		584.2 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.20 (m, 4H), 7.09 – 6.94 (m, 2H), 6.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.79 – 4.61 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 15.1, 9.0 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.73 – 2.59 (m, 2H), 1.91 – 1.78 (m, 1H), 1.60 – 1.47 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.75 (s, 1H), 0.43 – 0.32 (m, 1H), 0.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H).
95		492.23 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 – 6.94 (m, 3H), 4.73 (td, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 4.41 (td, J = 8.0, 5.8 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.79 – 2.77 (m, 3H), 2.75 – 2.61 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.84 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 1.56 (dd, J = 14.3, 7.8 Hz, 1H), 1.52 – 1.35 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.76 – 0.62 (m, 1H), 0.46 – 0.30 (m, 2H), 0.09 (td, J = 8.9, 8.1, 4.8 Hz, 1H).
96		546.51 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.09 – 6.94 (m, 3H), 5.11 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.74 (ddd, J = 8.0, 6.3, 3.6 Hz, 1H), 4.63 – 4.52 (m, 1H), 4.22 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.80 – 2.76 (m, 3H), 2.75 – 2.58 (m, 2H), 1.90 – 1.82 (m, 1H), 1.60 (dtd, J = 20.7, 14.3, 7.7 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.81 – 0.68 (m, 1H), 0.51 – 0.33 (m, 2H), 0.21 – 0.12 (m, 1H), 0.08 (ddd, J = 9.7, 4.8, 3.3 Hz, 1H).
97		572.48 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 8.02 – 7.90 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 20.8, 8.2 Hz, 2H), 7.31 – 7.15 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 – 6.94 (m, 2H), 5.11 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.76 (td, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 4.66 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 1.1 Hz, 3H), 2.72 – 2.59 (m, 2H), 1.90 – 1.82 (m, 1H), 1.65 – 1.52 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.83 – 0.74 (m, 1H), 0.42 (hd, J = 9.1, 4.3 Hz, 2H), 0.17 (dd, J = 9.6, 4.5 Hz, 1H), 0.11 – 0.02 (m, 1H).

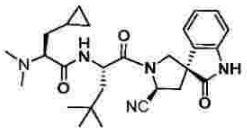
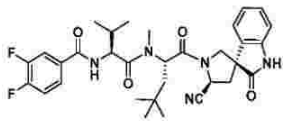
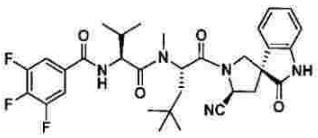
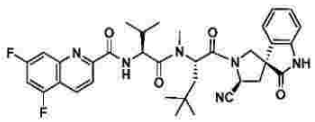
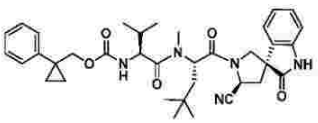
【表２－１０】

98		556.35 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 9.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 – 6.96 (m, 2H), 5.13 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.83 – 4.71 (m, 2H), 4.29 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.76 – 2.61 (m, 2H), 1.85 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 1.75 – 1.66 (m, 2H), 1.61 (dd, J = 14.3, 8.0 Hz, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.82 – 0.69 (m, 1H), 0.46 – 0.38 (m, 2H), 0.18 – 0.03 (m, 2H).
99		559.56 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 7.74 – 7.62 (m, 2H), 7.27 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.05 – 6.97 (m, 2H), 6.46 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.80 – 4.74 (m, 1H), 4.72 – 4.61 (m, 1H), 4.27 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.69 (qd, J = 13.2, 8.4 Hz, 3H), 2.48 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 1.69 – 1.55 (m, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.78 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 0.45 – 0.38 (m, 2H), 0.12 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 0.08 (d, J = 5.0 Hz, 1H).
100		575.21 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 24.6, 8.2 Hz, 2H), 7.28 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.14 – 6.93 (m, 3H), 5.10 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.75 (td, J = 8.2, 4.8 Hz, 1H), 4.61 (td, J = 8.2, 5.9 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.86 (dd, J = 14.3, 4.7 Hz, 1H), 1.56 (dq, J = 13.7, 7.4, 6.9 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.83 – 0.66 (m, 1H), 0.49 – 0.34 (m, 2H), 0.14 (dt, J = 10.8, 4.2 Hz, 1H), 0.07 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H).
101		561.68 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 – 6.97 (m, 2H), 5.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.72 (td, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 2H), 3.97 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.44 – 3.31 (m, 4H), 2.68 (qd, J = 13.1, 8.3 Hz, 2H), 1.92 – 1.78 (m, 2H),

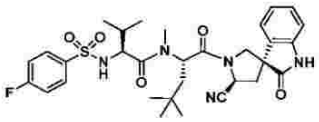
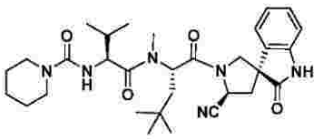
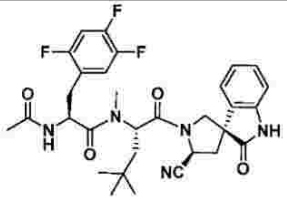
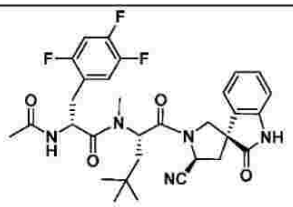
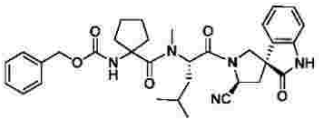
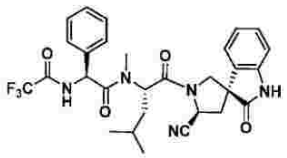
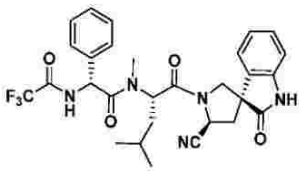
【表２－１１】

			1.57 (dd, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 2H), 1.53 – 1.40 (m, 5H), 0.95 (s, 9H), 0.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 0.45 – 0.31 (m, 2H), 0.08 (dt, *J* = 8.2, 4.4 Hz, 1H).
102		520.25 [M+H]	
103		560.35 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.77 (s, 1H), 7.21-7.13 (m, 4H), 7.11 – 6.93 (m, 5H), 5.49 (dd, *J* = 7.0, 5.5 Hz, 1H), 5.20 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.88 (ddd, *J* = 10.4, 9.0, 4.2 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 10.6, 1.3 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.77 – 2.66 (m, 2H), 2.35 (dd, *J* = 14.2, 10.4 Hz, 1H), 2.23 (dd, *J* = 14.2, 4.1 Hz, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.49 (dd, *J* = 14.2, 5.5 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H).
104		610.6 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.75 (s, 1H), 9.20 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.62 (dd, *J* = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 8.0, 5.1, 2.3 Hz, 2H), 7.25 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.06 – 6.98 (m, 4H), 6.95 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 5.22 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.00 (ddd, *J* = 8.3, 7.3, 4.8 Hz, 1H), 4.80 (td, *J* = 8.1, 4.4 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 14.1, 4.8 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 14.1, 7.3 Hz, 1H), 2.77 – 2.70 (m, 2H), 1.91 (dd, *J* = 14.4, 4.5 Hz, 1H), 1.66 (dd, *J* = 14.4, 8.2 Hz, 1H), 0.97 (s, 9H).
105		613.4 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.77 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 8.5, 5.4, 2.6 Hz, 2H), 7.24 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.09 – 6.87 (m, 5H), 6.41 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.21 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.93 (td, *J* = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 4.80 (td, *J* = 8.1, 4.5 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 14.2, 4.5 Hz, 1H), 3.06 (dd,

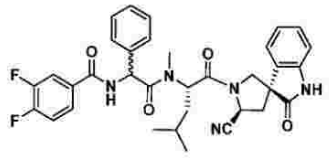
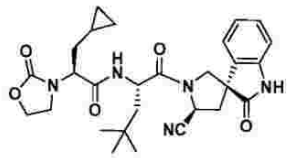
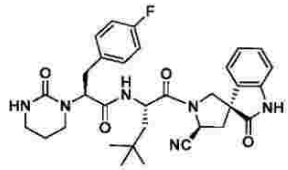
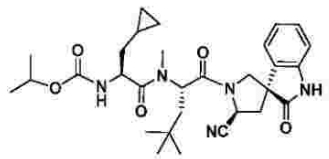
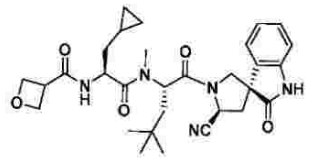
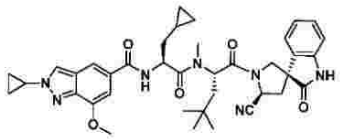
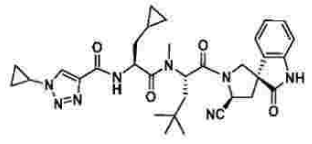
【表２－１２】

			J = 14.3, 8.0 Hz, 1H), 2.77 – 2.66 (m, 2H), 2.46 (m, 3H), 1.91 (dd, J = 14.4, 4.6 Hz, 1H), 1.65 (dd, J = 14.4, 8.2 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H).
106		478.50 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.10 – 7.00 (m, 1H), 6.98 (ddd, J = 7.6, 2.5, 1.2 Hz, 2H), 5.11 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.91 – 2.85 (m, 1H), 2.73 – 2.62 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.91 (dd, J = 14.3, 5.0 Hz, 1H), 1.64 – 1.55 (m, 2H), 1.25 (ddd, J = 19.1, 9.2, 5.3 Hz, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.75 – 0.60 (m, 1H), 0.42 – 0.28 (m, 2H), -0.06 (s, 1H).
107		616.3 [M+Na$^+$]	
108		634.3 [M+Na$^+$]	
109		667.3 [M+Na$^+$]	
110		650.3 [M+Na$^+$]	

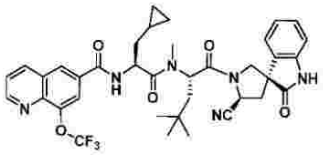
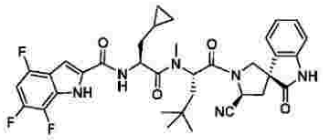
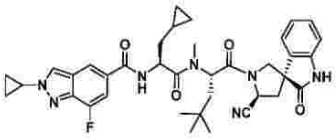
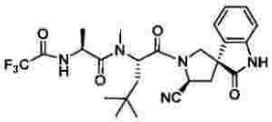
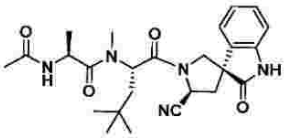
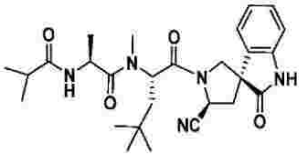
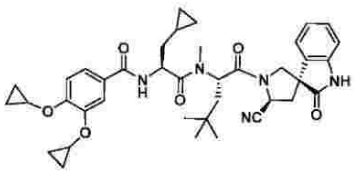
【表２－１３】

111		634.2 [M+Na$^+$]	
112		587.3 [M+Na$^+$]	
113		620.2 [M+Na$^+$]	
114		620.2 [M+Na$^+$]	
115		608.3 [M+Na$^+$]	
116		592.2 [M+Na$^+$]	
117		592.2 [M+Na$^+$]	

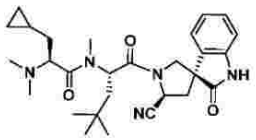
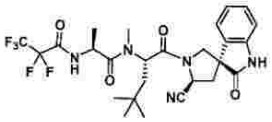
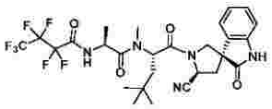
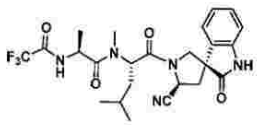
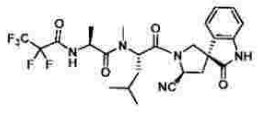
【表２－１４】

118		636.3 [M+Na$^+$]	
119		544.2 [M+Na$^+$]	
120		544.2 [M+Na$^+$]	
121		550.5 [M-H]	
122		548.4 [M-H]	
123		678.4 [M-H]	
124		599.6 [M-H]	

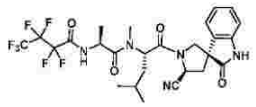
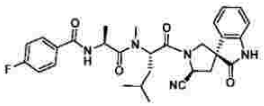
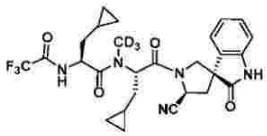
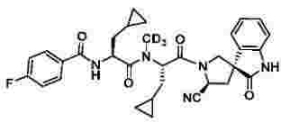
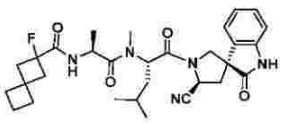
【表２－１５】

125		703.5 [M-H]	
126		661.5 [M-H]	
127		666.5 [M-H]	
128		520.3 [M-H]	
129		466.3 [M-H]	
130		494.4 [M-H]	
131		680.5 [M-H]	

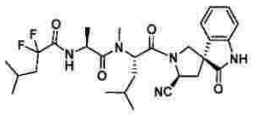
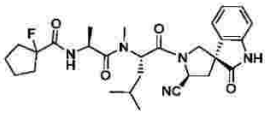
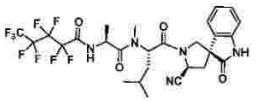
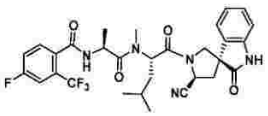
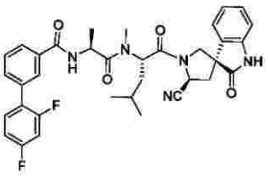
【表２－１６】

132		492.3 [M-H]	
133		570.3 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.77 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.12 – 6.95 (m, 3H), 5.46 (dd, *J* = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.18 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.75 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.80 – 2.62 (m, 2H), 2.20 (dd, *J* = 14.0, 7.5 Hz, 1H), 1.52 – 1.42 (m, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).
134		620.5 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-d6) δ 9.75 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.30 (td, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.11 – 6.97 (m, 3H), 5.49 – 5.42 (m, 1H), 5.18 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.77 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.11 (s, J = 1.8 Hz, 3H), 2.76 – 2.65 (m, 2H), 2.21 (dd, J = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 1.46 (dd, J = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
135		506.4 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-d6) δ 9.73 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.28 (ddd, J = 7.8, 5.4, 3.5 Hz, 1H), 7.11 – 6.90 (m, 3H), 5.41 (dd, J = 8.6, 6.5 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.71 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.00 – 3.87 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.74 – 2.59 (m, 2H), 1.79 – 1.62 (m, 2H), 1.51 (dp, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 0.92 (dd, J = 9.1, 6.8 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
136		556.3 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.71 (d, *J* = 25.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.37 – 7.22 (m, 1H), 7.12 – 6.92 (m, 3H), 5.43 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 5.17 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 3.99 – 3.88 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.79 – 2.63 (m, 2H), 1.77 (ddd, *J* = 14.3, 9.3, 5.2 Hz, 1H), 1.72 – 1.61 (m, 1H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 0.94 (dd, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 6H), 0.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

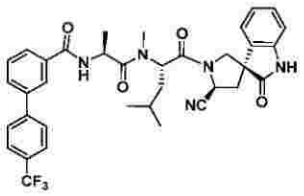
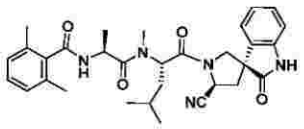
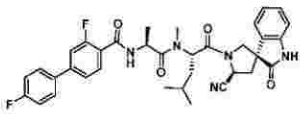
【表２－１７】

137		606.4 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.74 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 1H), 7.11 – 6.96 (m, 3H), 5.43 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 5.17 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.78 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.02 – 3.87 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.79 – 2.62 (m, 2H), 1.77 (ddd, *J* = 14.2, 9.1, 5.2 Hz, 1H), 1.67 (ddd, *J* = 14.2, 8.6, 5.9 Hz, 1H), 1.57 – 1.45 (m, 1H), 0.94 (dd, *J* = 7.9, 6.8 Hz, 6H), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
138		532.4 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.77 (s, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 7.8, 6.7, 2.1 Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 7.12 – 7.00 (m, 3H), 5.45 (dd, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 5.18 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 4.02 – 3.91 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.81 – 2.63 (m, 2H), 1.77 – 1.64 (m, 2H), 1.64 – 1.50 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).
139		547.3 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.73 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (dt, *J* = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 7.12 – 6.94 (m, 3H), 5.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.13 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.85 (td, *J* = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 4.02 – 3.89 (m, 2H), 2.75 – 2.61 (m, 2H), 1.73 (dq, *J* = 25.6, 7.0 Hz, 2H), 1.32 – 1.13 (m, 2H), 0.72 – 0.53 (m, 2H), 0.39 (dddd, *J* = 10.1, 6.7, 4.9, 3.3 Hz, 4H), 0.12 (dddd, *J* = 8.0, 6.5, 4.9, 2.9 Hz, 3H), 0.04 – -0.11 (m, 1H).
140		573.7 [M-H]	
141		550.3 [M-H]	

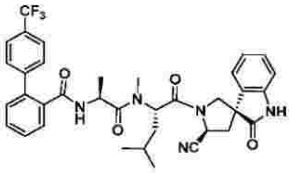
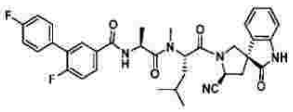
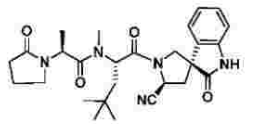
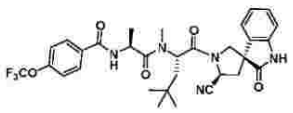
【表２－１８】

142		544.4 [M-H]	
143		524.3 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-d6) δ 9.72 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (ddd, J = 7.8, 6.3, 2.6 Hz, 1H), 7.10 – 6.98 (m, 3H), 5.43 (dd, J = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.65 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.69 (dq, J = 13.1, 8.4, 7.0 Hz, 2H), 2.02 – 1.63 (m, 10H), 1.52 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
144		656.4 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.74 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 8.0, 5.4, 3.7 Hz, 1H), 7.12 – 6.92 (m, 3H), 5.44 (dd, *J* = 9.2, 5.8 Hz, 1H), 5.17 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.78 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.04 – 3.84 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.80 – 2.62 (m, 2H), 1.77 (ddd, *J* = 14.3, 9.2, 5.1 Hz, 1H), 1.66 (ddd, *J* = 14.3, 8.7, 5.8 Hz, 1H), 1.59 – 1.44 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
145		600.3 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.78 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 2H), 7.48 (td, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.15 – 7.05 (m, 2H), 7.05 – 6.96 (m, 1H), 5.47 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.93 – 4.66 (m, 1H), 4.06 – 3.80 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.78 (ddd, *J* = 14.1, 9.1, 5.1 Hz, 1H), 1.67 (ddd, *J* = 14.1, 8.6, 5.9 Hz, 1H), 1.56 (dq, *J* = 13.8, 6.7 Hz, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).
146		626.6 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.80 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.65 – 7.52 (m, 2H), 7.30 (dddd, *J* = 7.6, 6.6, 2.2, 0.8 Hz, 1H), 7.22 – 7.04 (m, 4H), 7.02 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 5.46 (dd, *J* = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 5.19

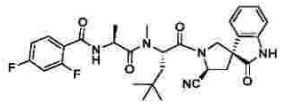
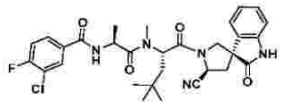
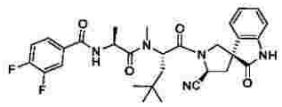
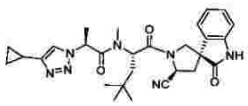
【表２－１９】

			(t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.88 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.06 – 3.85 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.74 – 2.64 (m, 2H), 1.81 – 1.64 (m, 2H), 1.58 (dp, *J* = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 0.94 (dd, *J* = 6.6, 0.8 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H).
147		658.5 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.79 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 – 7.78 (m, 7H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.36 – 7.23 (m, 1H), 7.16 – 7.05 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.46 (dd, *J* = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.90 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.98 (q, *J* = 10.6 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.79 – 2.62 (m, 2H), 1.79 – 1.65 (m, 2H), 1.57 (dh, *J* = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).
148		542.4 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.77 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 1H), 7.15 – 7.05 (m, 3H), 6.99 (dd, *J* = 15.3, 7.6 Hz, 3H), 5.50 (dd, *J* = 9.7, 4.6 Hz, 1H), 5.18 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.86 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.74 – 2.63 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.83 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 1.66 – 1.52 (m, 2H), 0.95 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 0.83 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).
149		626.4 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.77 (s, 1H), 7.95 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 2H), 7.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 13.0, 1.8 Hz, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 3H), 7.09 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 5.48 (dd, *J* = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 5.20 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.91 (pd, *J* = 6.8, 1.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.79 – 2.63 (m, 2H), 1.75 (ddd, *J* = 7.3, 6.4, 3.0 Hz, 2H), 1.58 (dp, *J* = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 0.96 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

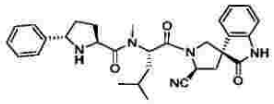
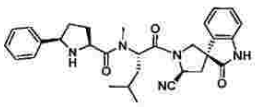
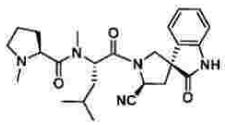
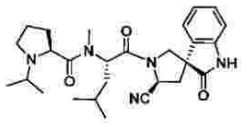
【表２－２０】

150		658.48 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-d6) δ 9.76 (s, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.58 – 7.41 (m, 4H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 7.7, 6.9, 1.9 Hz, 1H), 7.11 – 6.93 (m, 3H), 5.40 (dd, J = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.72 – 4.60 (m, 1H), 4.00 – 3.84 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.66 (dd, J = 13.2, 8.5 Hz, 2H), 1.75 – 1.60 (m, 2H), 1.58 – 1.47 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
151		628.4 [M+H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-d6) δ 9.78 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J = 8.6, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (ddt, J = 6.9, 5.3, 1.7 Hz, 2H), 7.37 – 7.21 (m, 4H), 7.13 – 7.04 (m, 2H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 8.6, 6.5 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.87 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.75 – 2.64 (m, 2H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 1.57 (dt, J = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 3.8 Hz, 3H).
152		492.4 [M-H]	-
153		612.4 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.80 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.31 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.50 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.20 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.86 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.06 – 3.92 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.83 – 2.65 (m, 2H), 2.21 (dd, *J* = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 1.49 (dd, *J* = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

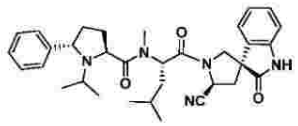
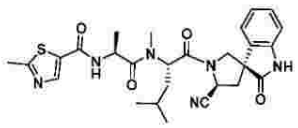
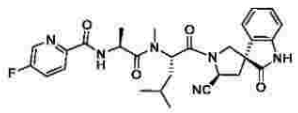
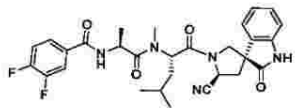
【表２－２１】

154		564.4 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.76 (s, 1H), 8.00 – 7.86 (m, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.20 (m, 1H), 7.16 – 6.99 (m, 5H), 5.49 (dd, *J* = 7.7, 4.6 Hz, 1H), 5.20 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.85 (pd, *J* = 6.8, 1.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.73 (qd, *J* = 13.2, 8.6 Hz, 2H), 2.24 (dd, *J* = 14.0, 7.7 Hz, 1H), 1.48 (dd, *J* = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).
155		581.5 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.78 (s, 1H), 8.01 (dd, *J* = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.88 (ddd, *J* = 9.0, 4.6, 2.1 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 1H), 7.19 – 6.83 (m, 3H), 5.48 (dd, *J* = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.84 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.99 (q, *J* = 10.6 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.79 – 2.66 (m, 2H), 2.20 (dd, *J* = 14.0, 7.5 Hz, 1H), 1.48 (dd, *J* = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).
156		564.5 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.78 (s, 1H), 7.82 (ddd, *J* = 11.5, 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.74 (ddt, *J* = 7.6, 5.8, 1.7 Hz, 2H), 7.40 (dt, *J* = 10.4, 8.3 Hz, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 1H), 7.07 – 6.99 (m, 2H), 5.49 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.20 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.84 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.99 (q, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.79 – 2.65 (m, 2H), 2.21 (dd, *J* = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 1.47 (dd, *J* = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).
157		516.4 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.80 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.34 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.15 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.9, Hz, 2H), 5.60 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J* = 6.9, 5.7 Hz, 1H), 5.21 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.78 – 2.67 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.49 – 1.44 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.91 – 0.81 (m, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.73 (ddt, *J* = 5.3, 4.4, 2.7 Hz, 2H).

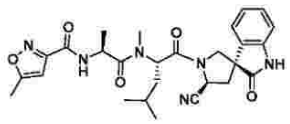
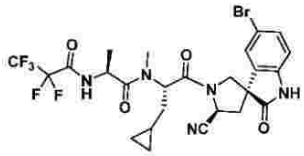
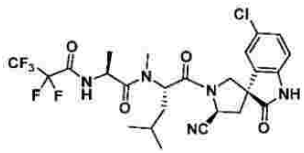
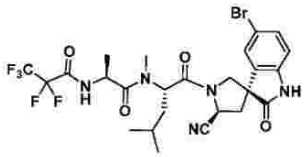
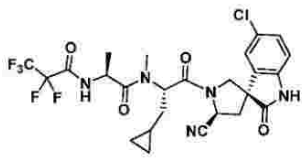
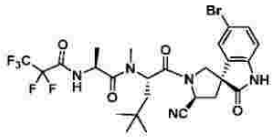
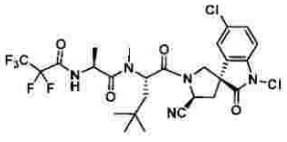
【表２－２２】

158		514.5 [M+H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.86 (s, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 3H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 7.10 – 6.97 (m, 3H), 5.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.18 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 8.0, 6.5 Hz, 1H), 4.11 – 4.02 (m, 2H), 3.98 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.88 (br s, 1H), 2.77 – 2.64 (m, 2H), 2.00 (dp, *J* = 12.5, 4.5, 4.1 Hz, 1H), 1.81 (dddd, *J* = 12.0, 7.6, 6.3, 4.4 Hz, 1H), 1.74 (dd, *J* = 8.0, 6.5 Hz, 2H), 1.59 – 1.41 (m, 2H), 1.15 (dtd, *J* = 12.5, 8.1, 6.3 Hz, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).
159		514.5 [M+H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 7.36 – 7.17 (m, 6H), 7.03 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.48 (dd, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.03 – 3.91 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.79 – 2.62 (m, 2H), 2.00 – 1.84 (m, 2H), 1.79 (ddd, *J* = 14.4, 9.1, 5.3 Hz, 1H), 1.70 (ddd, *J* = 14.2, 8.5, 6.0 Hz, 1H), 1.61 – 1.48 (m, 1H), 1.35 (dddd, *J* = 12.0, 7.0, 4.5, 2.4 Hz, 1H), 1.31 – 1.18 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
160		452.4 [M+H]	
161		478.4 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.84 (s, 1H), 7.28 (td, *J* = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.15 – 6.90 (m, 3H), 5.45 (dd, *J* = 9.5, 5.7 Hz, 1H), 5.15 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.76 – 2.62 (m, 3H), 1.77 (ddd, *J* = 14.3, 9.6, 5.0 Hz, 2H), 1.63 (ddd, *J* = 14.2, 8.9, 5.8 Hz, 1H), 1.51 (dddd, *J* = 13.4, 11.6, 6.5, 2.2 Hz, 2H), 1.39 (dq, *J* = 12.3, 8.6 Hz, 1H), 1.03 (tt, *J* = 8.8, 3.3 Hz, 1H), 0.94 (dd, *J* = 19.1, 6.5 Hz, 12H).

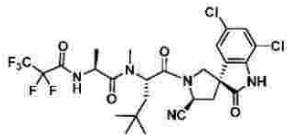
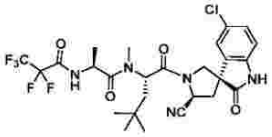
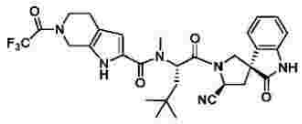
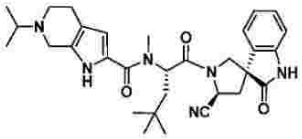
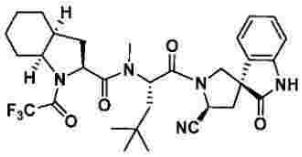
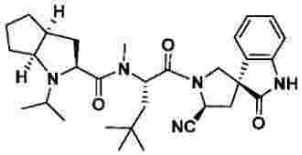
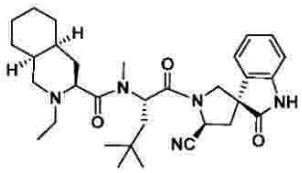
【表２－２３】

162		556.6 [M+H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.75 (s, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 3H), 7.18 – 7.10 (m, 1H), 7.06 – 7.01 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 9.6, 5.6 Hz, 1H), 5.17 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.27 – 4.13 (m, 1H), 4.07 (dd, *J* = 10.7, 1.3 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.14 (p, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.78 – 2.63 (m, 2H), 1.94 – 1.76 (m, 3H), 1.64 (ddd, *J* = 14.1, 9.1, 5.6 Hz, 1H), 1.53 (dtd, *J* = 9.1, 6.6, 4.7 Hz, 1H), 1.08 – 1.01 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.85 (q, *J* = 5.8, 5.1 Hz, 1H), 0.64 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
163		535.4 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.75 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 7.8, 6.6, 2.4 Hz, 1H), 7.10 – 6.98 (m, 3H), 5.41 (dd, *J* = 8.1, 6.9 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.78 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.00 – 3.87 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.79 – 2.67 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.69 (td, *J* = 6.7, 1.7 Hz, 2H), 1.53 (dt, *J* = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (dd, *J* = 10.9, 6.7 Hz, 6H).
164		533.4 [M-H]	-
165		550.4 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.78 (s, 1H), 7.85 – 7.71 (m, 3H), 7.40 (dt, *J* = 10.4, 8.2 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 7.8, 6.6, 2.3 Hz, 1H), 7.12 – 7.00 (m, 3H), 5.45 (dd, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 5.18 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.83 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.83 – 2.61 (m, 2H), 1.79 – 1.65 (m, 2H), 1.56 (dq, *J* = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (dd, *J* = 6.7, 1.7 Hz, 6H).

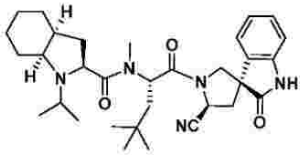
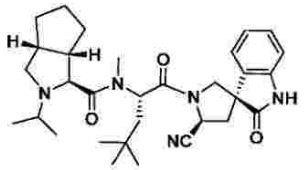
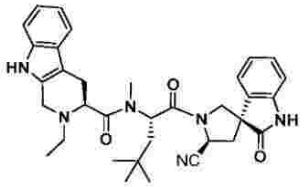
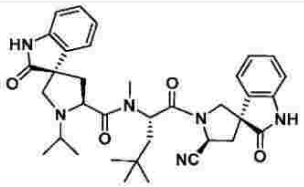
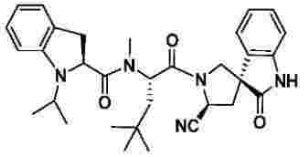
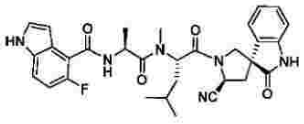
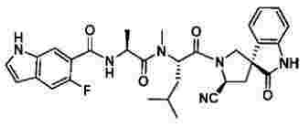
【表２－２４】

166		519.6 [M-H]	
167		632.1 [M-H]	
168		590.2 [M-H]	
169		634.2 [M-H]	
170		588.3 [M-H]	
171		648.1 [M-H]	
172		638.2 [M-H]	

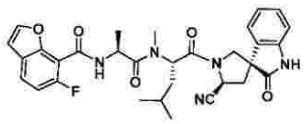
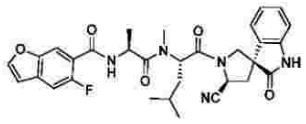
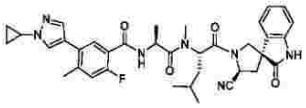
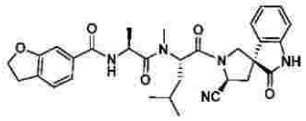
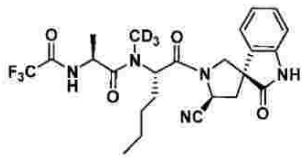
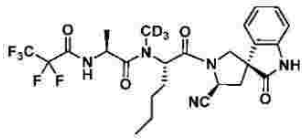
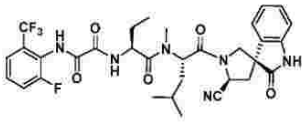
【表２－２５】

173		638.2 [M-H]	
174		604.1 [M-H]	
175		597.1 [M-H]	
176		543.2 [M-H]	
177		600.2 [M-H]	
178		532.3 [M-H]	
179		546.4 [M-H]	

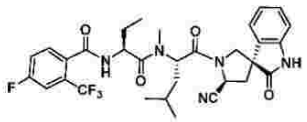
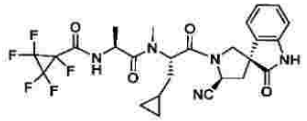
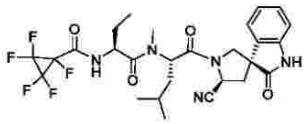
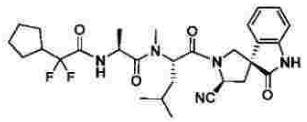
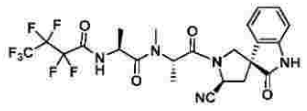
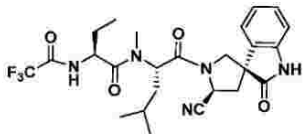
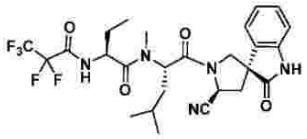
【表２－２６】

180		546.4 [M-H]	
181		532.4 [M-H]	
182		679.3 [M-H]	
183		609.3 [M-H]	
184		540.5 [M-H]	
185		571.2 [M-H]	
186		571.2 [M-H]	

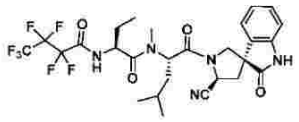
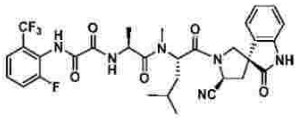
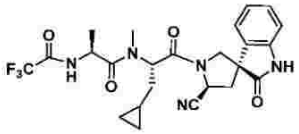
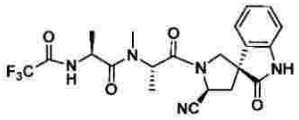
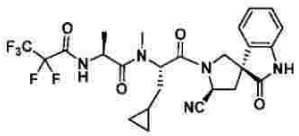
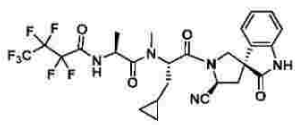
【表２－２７】

187		572.4 [M-H]	
188		572.3 [M-H]	
189		552.6 [M-H]	
190		556.2 [M-H]	
191		509.2 [M-H]	
192		559.4 [M-H]	
193		657.3 [M-H]	

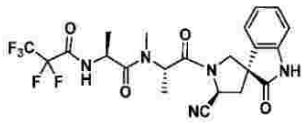
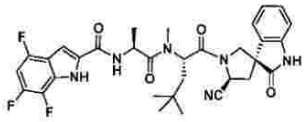
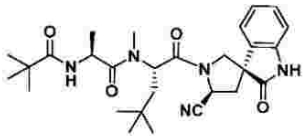
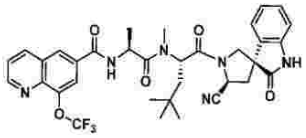
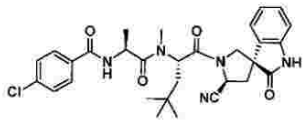
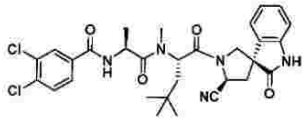
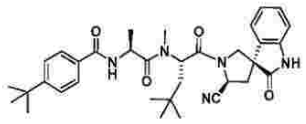
【表２－２８】

194		614.3 [M-H]	
195		566.5 [M-H]	
196		582.3 [M-H]	
197		556.4 [M-H]	
198		564.4 [M-H]	
199		520.3 [M-H]	
200		570.4 [M-H]	

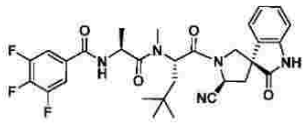
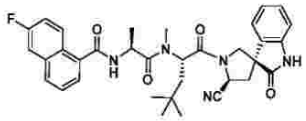
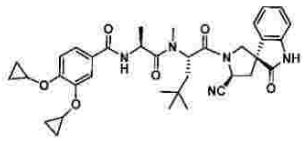
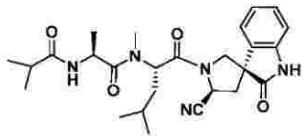
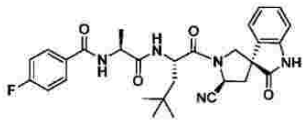
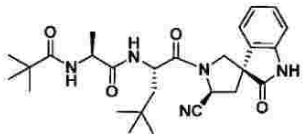
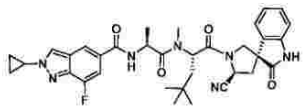
【表２－２９】

201		620.3 [M-H]	
202		643.4 [M-H]	
203		504.2 [M-H]	
204		464.2 [M-H]	
205		554.3 [M-H]	^{1}H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.73 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.07 – 6.92 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 9.3, 8.1 Hz, 1H), 4.77 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 10.3, 1.3 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.87 (dd, *J* = 13.2, 9.3 Hz, 1H), 2.54 (ddd, *J* = 13.2, 8.1, 1.3 Hz, 1H), 1.87 (dt, *J* = 13.7, 7.9 Hz, 1H), 1.72 (dt, *J* = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 2H), 1.36 – 1.22 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 0.93 – 0.82 (m, 1H), 0.71 – 0.61 (m, 1H), 0.53 (ttd, *J* = 12.9, 7.7, 6.5, 3.0 Hz, 2H), 0.26 – 0.09 (m, 2H).
206		604.5 [M-H]	

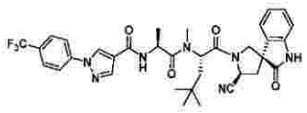
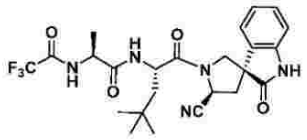
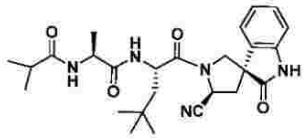
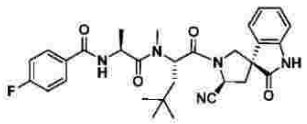
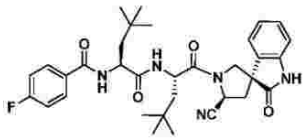
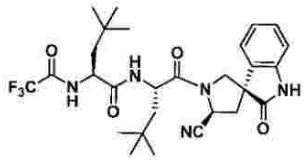
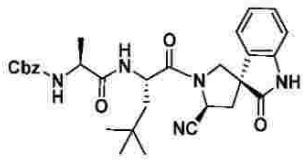
【表２－３０】

207		514.3 [M-H]	
208		621.3 [M-H]	
209		508.4 [M-H]	
210		663.3 [M-H]	
211		562.6 [M-H]	
212		596.2 [M-H]	
213		584.5 [M-H]	

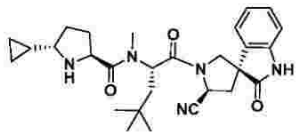
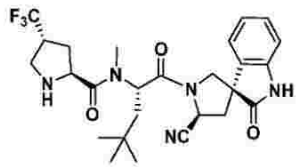
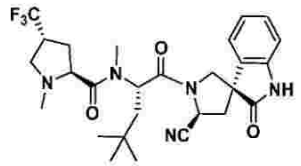
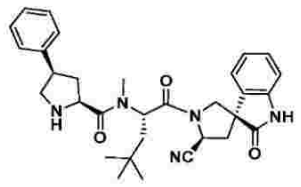
【表２－３１】

214		582.4 [M-H]	
215		596.3 [M-H]	
216		640.4 [M-H]	
217		480.4 [M-H]	
218		532.3 [M-H]	
219		494.3 [M-H]	
220		626.3 [M-H]	

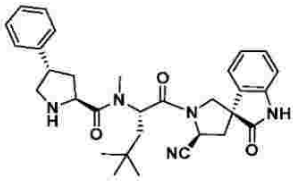
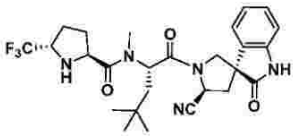
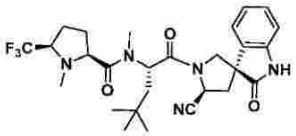
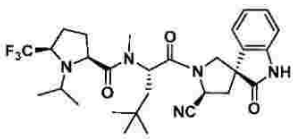
【表２－３２】

221		662.4 [M-H]	
222		506.2 [M-H]	
223		480.2 [M-H]	
224		546.6 [M-H]	
225		588.3 [M-H]	
226		562.4 [M-H]	
227		544.4 [M-H]	

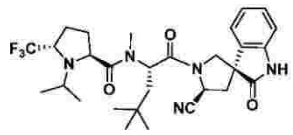
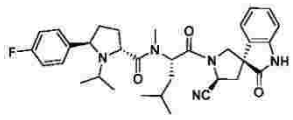
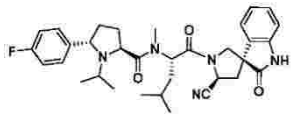
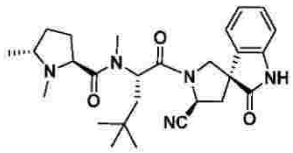
【表２－３３】

228		[M+H$^+$] 492.3	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7.32 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (dt, J = 26.2, 7.1 Hz, 3H), 5.41 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 5.20 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.84 – 2.54 (m, 3H), 2.32 (ddd, J = 22.1, 13.3, 8.1 Hz, 2H), 1.78 (tt, J = 13.1, 7.4 Hz, 1H), 1.49 (dd, J = 13.9, 4.2 Hz, 1H), 1.29 – 1.11 (m, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 0.51 – 0.20 (m, 2H).
229		[M+Na$^+$] 542.2	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 7.29 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.14 – 6.82 (m, 4H), 5.49 (dd, J = 7.2, 5.3 Hz, 1H), 5.18 (td, J = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 10.6, 1.3 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 7.9, 6.0 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 11.8, 8.0 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.84 – 2.58 (m, 4H), 2.13 (dd, J = 14.5, 7.6 Hz, 1H), 1.67 (ddd, J = 13.8, 7.9, 6.3 Hz, 1H), 1.50 (dd, J = 14.1, 5.3 Hz, 1H), 1.42 – 1.26 (m, 1H), 0.95 (m, 10H).
230		[M+H$^+$] 534.2	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 7.28 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.12 – 6.87 (m, 3H), 5.61 – 5.43 (m, 1H), 5.18 (td, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 4.24 – 4.04 (m, 1H), 4.01 – 3.86 (m, 1H), 3.50 (dd, J = 7.9, 5.2 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.81 – 2.61 (m, 3H), 2.57 – 2.43 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.23 – 2.14 (m, 1H), 1.75 (dt, J = 13.1, 7.4 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.34 – 1.18 (m, 1H), 0.96 (s, 9H).
231		[M+H$^+$] 528.3	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.11 – 7.03 (m, 2H), 6.92 – 6.75 (m, 3H), 6.55 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 9.8, 6.9 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 10.6, 1.2 Hz, 1H), 3.33 – 3.13 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.94 (dd, J = 10.6, 8.8 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 13.1, 8.9 Hz, 1H), 2.58 (ddd, J = 12.9, 8.3, 1.2 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 13.9, 8.2 Hz, 1H), 2.15 (dt, J = 12.5, 7.1 Hz, 1H), 1.44 (dd, J = 13.9, 4.1 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.92 – 0.82 (m, 1H).

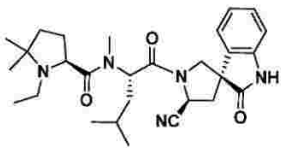
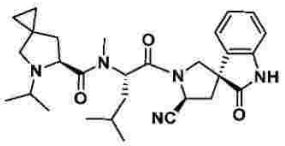
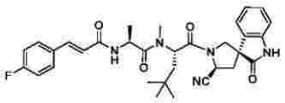
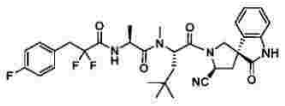
【表２－３４】

232		[M+H$^+$] 528.3	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7.35 (dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 2H), 7.31 – 7.21 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 2H), 6.99 – 6.80 (m, 3H), 6.78 – 6.69 (m, 1H), 5.53 – 5.43 (m, 1H), 5.18 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 9.8, 4.6 Hz, 1H), 3.97 – 3.89 (m, 3H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.80 – 2.55 (m, 4H), 2.27 (dd, J = 13.9, 8.0 Hz, 1H), 2.01 (dt, J = 12.9, 9.9 Hz, 1H), 1.50 – 1.41 (m, 1H), 1.32 (ddd, J = 13.1, 8.3, 4.6 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H).
233		[M+H$^+$] 520.2	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 7.33 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (dt, J = 20.3, 7.6 Hz, 4H), 5.47 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.04 – 3.91 (m, 2H), 3.86 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 0.95 (s, 9H).
234		[M+H$^+$] 534.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 7.29 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.09 – 6.94 (m, 3H), 5.53 (dd, J = 7.2, 5.1 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 10.6, 1.3 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 3.15 (ddd, J = 9.5, 7.6, 4.4 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.78 – 2.62 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.16 (dd, J = 14.1, 7.3 Hz, 1H), 1.76 (ddt, J = 12.7, 8.2, 4.2 Hz, 1H), 1.69 – 1.54 (m, 1H), 1.26 (dq, J = 11.6, 8.5 Hz, 1H), 0.96 (s, 9H).
235		[M+H$^+$] 562.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 7.29 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.09 – 6.99 (m, 2H), 6.96 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.52 (pd, J = 8.2, 3.4 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.13 – 2.99 (m, 1H), 2.77 – 2.63 (m, 2H), 2.25 (dd, J = 13.9, 7.9 Hz, 1H), 1.84 (dq, J = 12.9, 8.8 Hz, 1H), 1.70 (ddt, J = 12.5, 7.5, 3.9 Hz, 1H), 1.60 (dt, J = 12.5, 6.1 Hz, 1H), 1.35 (dd, J = 13.9, 4.1 Hz, 1H), 1.18 (q, J = 10.5, 9.2 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (s, 12H).

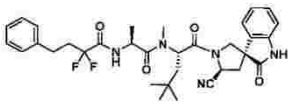
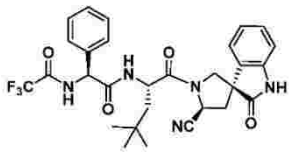
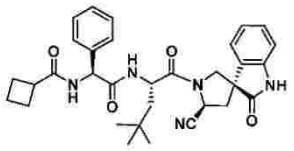
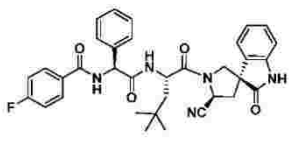
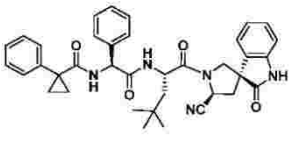
【表２－３５】

236		[M+H$^+$] 562.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 7.31 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.12 – 6.94 (m, 3H), 5.47 (dd, J = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.20 – 4.09 (m, 1H), 3.95 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.73 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.14 – 3.06 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.77 – 2.66 (m, 2H), 2.29 (dt, J = 13.9, 7.3 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 5.2 Hz, 12H).
237		[M+Na$^+$] 596.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.29 (td, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.11 – 6.96 (m, 5H), 5.50 (dd, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.89 – 2.79 (m, 1H), 2.71 (qd, J = 13.1, 8.4 Hz, 2H), 2.48 – 2.33 (m, 1H), 2.22 (tt, J = 12.4, 7.7 Hz, 1H), 1.82 – 1.59 (m, 2H), 1.49 (dq, J = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 1.43 – 1.34 (m, 1H), 0.97 (dd, J = 14.0, 6.6 Hz, 6H), 0.58 (dd, J = 10.6, 6.4 Hz, 6H).
238		[M+H$^+$] 574.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.32 – 7.19 (m, 1H), 7.08 – 6.94 (m, 5H), 5.51 (dd, J = 9.6, 5.6 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.26 – 4.18 (m, 1H), 4.06 (dd, J = 10.6, 1.3 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.11 (tt, J = 13.1, 6.8 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.76 – 2.61 (m, 2H), 1.97 – 1.75 (m, 3H), 1.64 (ddd, J = 14.2, 9.1, 5.6 Hz, 1H), 1.53 (dtd, J = 9.2, 6.7, 4.8 Hz, 1H), 1.00 – 0.89 (m, 9H), 0.89 – 0.78 (m, 1H), 0.63 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
239		[M+H$^+$] 480.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 7.31 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (dt, J = 12.8, 7.4 Hz, 3H), 5.48 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.05 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.72 (qd, J = 13.2, 8.6 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.21 (dd, J = 14.0, 7.5 Hz, 1H), 1.74 – 1.60 (m, 1H), 1.49 (dd, J = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 1.41 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.14 (m, 4H), 0.96 (s, 9H).

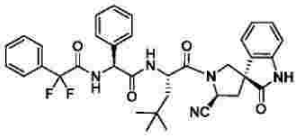
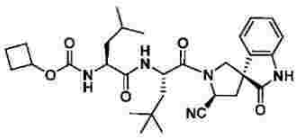
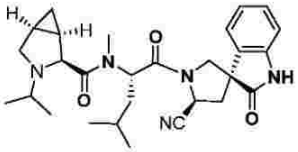
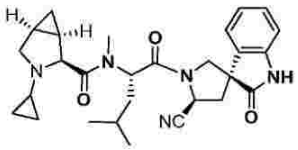
【表２－３６】

240		[M+H$^+$] 494.3	^{1}H NMR (500 MHz, Acetone-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 7.28 (ddd, J = 7.7, 6.6, 2.5 Hz, 1H), 7.02 (qd, J = 7.6, 4.0 Hz, 3H), 5.45 (dd, J = 9.5, 5.8 Hz, 1H), 5.15 (q, J = 9.4, 8.5 Hz, 1H), 4.12 – 4.03 (m, 1H), 3.94 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.71 (dt, J = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.76 – 2.60 (m, 3H), 2.34 (dq, J = 12.4, 7.2 Hz, 1H), 1.86 (ddd, J = 18.6, 9.2, 3.8 Hz, 1H), 1.76 (ddd, J = 14.4, 9.5, 5.0 Hz, 1H), 1.63 (ddd, J = 14.2, 8.9, 5.7 Hz, 1H), 1.56 – 1.47 (m, 1H), 1.43 – 1.26 (m, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.01 – 0.95 (m, 3H), 0.95 – 0.89 (m, 6H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
241		[M+H$^+$] 506.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 7.33 (td, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.14 – 7.02 (m, 3H), 5.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.20 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.10 – 3.98 (m, 2H), 3.91 (dd, J = 10.6, 1.2 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.82 – 2.66 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.58 (dp, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.08 – 0.92 (m, 12H), 0.75 (dd, J = 12.5, 4.4 Hz, 1H), 0.50 (ddd, J = 9.5, 5.7, 3.8 Hz, 1H), 0.43 (ddd, J = 9.5, 5.6, 3.8 Hz, 1H), 0.33 (ddd, J = 9.3, 5.7, 3.8 Hz, 1H), -0.00 (ddd, J = 9.7, 5.7, 3.8 Hz, 1H).
242		[M-H]$^-$ 572.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 2H), 7.49 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 7.22 – 7.00 (m, 5H), 6.71 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.83 – 4.72 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 10.5, 1.3 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.79 – 2.60 (m, 2H), 2.26 – 2.14 (m, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
243		[M-H]$^-$ 610.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 3H), 7.12 – 6.97 (m, 5H), 5.42 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.58 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.01 – 3.89 (m, 2H), 3.38 (t, J = 16.9 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.78 – 2.62 (m, 2H), 2.21 (dd, J = 13.9, 7.9 Hz, 1H), 1.46 – 1.37 (m, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.73 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

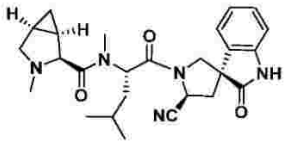
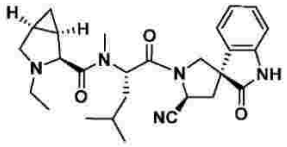
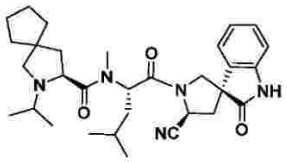
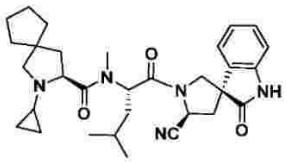
【表２－３７】

244		[M-H]⁻ 606.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 1H), 7.33 – 7.16 (m, 6H), 7.11 – 6.99 (m, 3H), 5.47 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.72 – 4.60 (m, 1H), 3.97 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.77 – 2.62 (m, 4H), 2.45 – 2.28 (m, 2H), 2.23 (dd, J = 13.9, 7.7 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 0.8 Hz, 9H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
245		[M+Na⁺] 592.2	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.32 (m, 5H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 7.04 – 6.94 (m, 3H), 5.68 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.77 (td, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.74 – 2.59 (m, 2H), 1.84 (dd, J = 14.5, 4.2 Hz, 1H), 1.65 (dd, J = 14.5, 8.4 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H).
246		[M+Na⁺] 578.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.22 (m, 7H), 7.03 – 6.91 (m, 3H), 5.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.76 (td, J = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.31 – 3.18 (m, 1H), 2.75 – 2.58 (m, 2H), 2.35 – 2.14 (m, 2H), 2.01 – 1.72 (m, 3H), 1.64 (dd, J = 14.4, 8.0 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H).
247		[M+Na⁺] 618.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.07 – 7.94 (m, 4H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.30 – 7.17 (m, 3H), 7.05 – 6.94 (m, 3H), 5.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.80 (td, J = 8.1, 4.4 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.74 – 2.59 (m, 2H), 1.87 (dd, J = 14.4, 4.5 Hz, 1H), 1.66 (dd, J = 14.4, 8.1 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H).
248		[M+H⁺] 618.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.17 (m, 11H), 7.01 – 6.94 (m, 1H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 6.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.73 – 2.52 (m, 2H), 1.80 (dd, J = 14.5, 4.1 Hz, 1H), 1.61

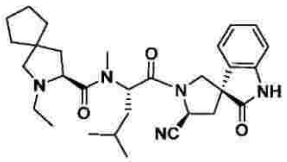
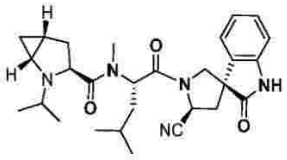
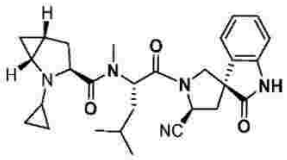
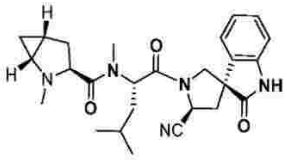
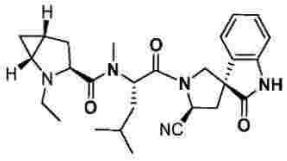
【表２－３８】

			(dd, *J* = 14.5, 8.4 Hz, 1H), 1.11 – 0.99 (m, 2H), 0.98 (s, 9H).
249		[M+Na$^+$] 650.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.52 (ddd, *J* = 14.8, 8.2, 6.4 Hz, 3H), 7.46 – 7.32 (m, 5H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 7.04 – 6.98 (m, 1H), 7.02 – 6.91 (m, 2H), 5.68 – 5.62 (m, 1H), 5.05 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.77 (td, *J* = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.74 – 2.59 (m, 2H), 1.88 – 1.79 (m, 1H), 1.63 (dd, *J* = 14.5, 8.3 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H).
250		[M+Na$^+$] 574.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 6.98 – 6.79 (m, 3H), 6.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.96 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.81 – 4.68 (m, 1H), 4.61 (td, *J* = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.00 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.63 – 2.44 (m, 2H), 2.19 – 2.04 (m, 2H), 1.89 – 1.79 (m, 1H), 1.78 – 1.66 (m, 1H), 1.64 – 1.38 (m, 3H), 1.36 – 1.30 (m, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.76 (dd, *J* = 8.1, 6.5 Hz, 6H).
251		[M-H$^+$] 490.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 7.18 (s, 1H), 6.97 – 6.83 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.28 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.06 – 4.90 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.62 – 2.50 (m, 2H), 1.90 (s, 25H), 1.22 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.88 – 0.75 (m, 3H).
252		[M-H$^+$] 488.2	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 7.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 2.95 (d, *J* = 14.3 Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.57 (s, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H), 0.88 – 0.75 (m, 10H), 0.30 (s, 2H)

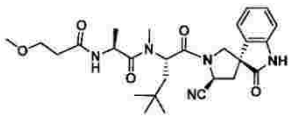
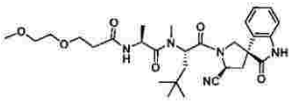
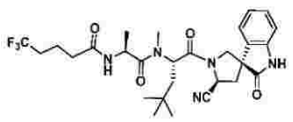
【表２－３９】

253		[M-H⁺] 462.1	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 7.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.09 – 6.81 (m, 3H), 5.30 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.17 – 4.98 (m, 3H), 3.95 – 3.84 (m, 1H), 3.78 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.43 (s, 1H), 2.66 (d, *J* = 13.6 Hz, 3H), 2.53 (td, *J* = 13.3, 8.5 Hz, 2H), 2.41 (s, 1H), 2.30 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 1.53 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 1.40 – 1.32 (m, 1H), 1.16 (s, 1H), 0.80 (ddd, *J* = 12.3, 6.6, 2.1 Hz, 5H), 0.42 (s, 1H), 0.32 (s, 1H).
254		[M-H⁺] 476.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.58 (s, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 18.7, 7.4 Hz, 3H), 5.61 (s, 1H), 5.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.00 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 2.70 – 2.58 (m, 6H), 2.58 (s, 1H), 2.56 – 2.47 (m, 2H), 1.54 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.46 (s, 1H), 1.41 – 1.33 (m, 2H), 1.20 (s, 1H), 0.80 (dd, *J* = 12.3, 6.5 Hz, 6H), 0.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.44 (s, 1H), 0.31 (s, 1H).
255		[M-H⁺] 532.2	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.67 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.92 (t, *J* = 5.9 Hz, 3H), 5.31 (dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 5.00 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.94 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.58 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.68 – 2.60 (m, 4H), 2.60 – 2.48 (m, 3H), 1.86 (s, 5H), 1.46 (s, 3H), 1.35 (s, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.21 – 1.13 (m, 3H), 0.79 (dd, *J* = 18.6, 6.6 Hz, 6H), 0.59 (s, 1H).
256		[M-H⁺] 530.1	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.75 (s, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 7.12 – 6.97 (m, 3H), 5.52 (dd, *J* = 9.7, 5.3 Hz, 1H), 5.14 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 2H), 3.70 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.85 – 2.77 (m, 3H), 2.69 (qd, *J* = 13.2, 8.7 Hz, 3H), 2.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.85 (s, 1H), 1.78 (ddd, *J* = 13.9, 9.7, 4.3 Hz, 2H), 1.65 – 1.48 (m, 6H), 1.47 (s, 2H), 1.44 (s, 1H), 1.32 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.06 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 0.96 (dd, *J* = 9.9, 6.4 Hz, 6H), 0.80 (dd, *J* = 12.5, 6.1 Hz, 2H), 0.37 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 0.24 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H).

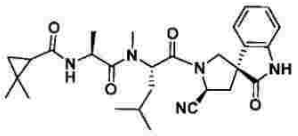
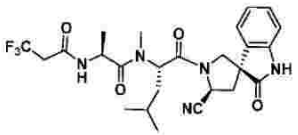
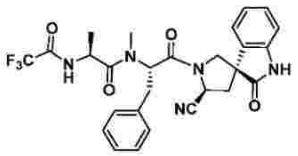
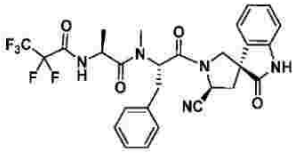
【表２－４０】

257		[M-H$^+$] 518.2	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.66 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 5.31 (dd, *J* = 9.5, 5.7 Hz, 1H), 5.00 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.64 (d, *J* = 13.5 Hz, 3H), 2.60 – 2.48 (m, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.48 (s, 2H), 1.11 (s, 1H), 0.79 (dd, *J* = 16.8, 6.6 Hz, 5H).
258		[M-H$^+$] 490.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 7.17 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.96 – 6.84 (m, 2H), 5.33 – 5.25 (m, 1H), 4.98 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.81 (q, *J* = 10.3 Hz, 2H), 2.70 – 2.62 (m, 5H), 2.59 – 2.49 (m, 2H), 1.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.53 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.16 (s, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 0.84 – 0.70 (m, 6H), 0.33 (s, 1H).
259		[M-H$^+$] 488.5	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.57 (s, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.4, 7.1 Hz, 1H), 6.97 – 6.82 (m, 2H), 5.49 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.37 – 5.22 (m, 1H), 4.99 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.78 (q, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.13 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H), 2.70 – 2.59 (m, 6H), 2.59 – 2.46 (m, 2H), 1.94 – 1.88 (m, 37H), 1.65 – 1.57 (m, 1H), 1.57 – 1.48 (m, 1H), 1.48 – 1.41 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.14 – 1.03 (m, 2H), 0.93 – 0.82 (m, 2H), 0.82 – 0.71 (m, 4H), 0.32 – 0.15 (m, 2H).
260		[M-H$^+$] 462.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 7.13 (dd, *J* = 25.2, 7.7 Hz, 1H), 7.04 – 6.85 (m, 2H), 5.36 – 5.26 (m, 1H), 5.13 (q, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.99 (td, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 1H), 2.85 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 13.5 Hz, 4H), 2.60 – 2.43 (m, 3H), 1.60 (ddd, *J* = 17.5, 8.5, 4.6 Hz, 2H), 1.55 – 1.46 (m, 1H), 1.30 (s, 1H), 1.16 (s, 1H), 1.04 (s, 1H), 0.79 (ddd, *J* = 13.8, 6.6, 1.9 Hz, 4H), 0.42 (s, 1H), -0.10 – -0.19 (m, 1H).
261		[M-H$^+$] 476.5	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.58 (s, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 13.6, 6.1 Hz, 1H), 6.89 – 6.85 (m, 1H), 5.31 (dd, *J* = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 4.98 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.85 – 3.73 (m, 2H), 2.81 (dd, *J* = 10.0, 7.6 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 13.6 Hz, 3H), 2.63 – 2.46 (m, 3H), 2.23 (dd, *J* = 11.3, 7.4 Hz, 1H), 1.64 (dd, *J* = 12.1, 7.7 Hz, 2H), 1.59 – 1.48

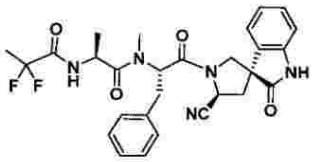
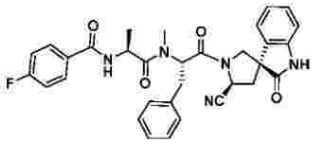
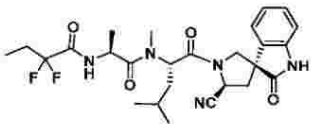
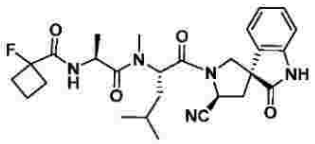
【表２－４１】

			(m, 2H), 1.36 – 1.28 (m, 1H), 1.18 – 1.07 (m, 2H), 1.06 (s, 1H), 0.89 (s, 1H), 0.87 – 0.80 (m, 3H), 0.80 – 0.74 (m, 3H), 0.39 (s, 1H), -0.07 – -0.17 (m, 1H).
262		[M-H$^+$] 510.2	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) 1H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.59 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (q, *J* = 8.3, 7.5 Hz, 2H), 6.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.31 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.03 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.48 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.41 (dtt, *J* = 12.4, 9.3, 6.2 Hz, 3H), 3.15 (s, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.66 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.60 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.58 – 2.48 (m, 2H), 2.21 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.03 (dd, *J* = 14.0, 7.5 Hz, 1H), 1.89 (s, 6H), 1.29 (dd, *J* = 13.9, 4.7 Hz, 1H), 0.79 (s, 8H), 0.75 (s, 1H), 0.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).
263		[M-H$^+$] 554.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.62 (s, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 6.97 – 6.91 (m, 1H), 6.91 – 6.84 (m, 2H), 5.31 (dd, *J* = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 5.04 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.56 – 4.44 (m, 1H), 3.86 (t, *J* = 4.7 Hz, 7H), 3.80 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.50 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.47 – 3.40 (m, 2H), 3.40 – 3.27 (m, 12H), 3.14 (d, *J* = 14.9 Hz, 5H), 2.96 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.68 – 2.48 (m, 2H), 2.40 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.24 (td, *J* = 6.1, 1.6 Hz, 2H), 2.05 (dd, *J* = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 1.29 (dd, *J* = 13.9, 4.7 Hz, 1H), 0.79 (s, 9H), 0.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).
264		[M-H$^+$] 562.7	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) 1H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.60 (s, 1H), 7.15 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.0, 7.0 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.31 (dd, *J* = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 5.03 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.48 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.70 – 2.48 (m, 4H), 2.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.09 – 1.98 (m, 3H), 1.94 – 1.89 (m, 23H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.29 (dd, *J* = 14.0, 4.8 Hz,

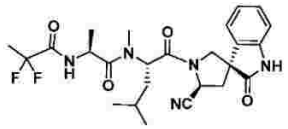
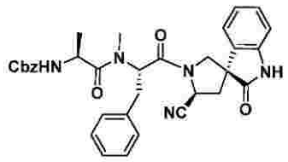
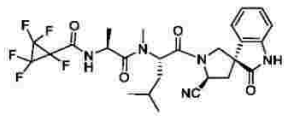
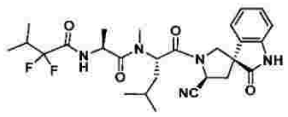
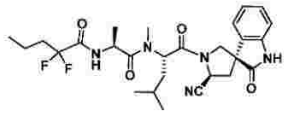
【表２－４２】

			1H), 0.78 (s, 7H), 0.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).
265		[M-H$^+$] 506.5	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.64 – 9.60 (m, 1H), 7.19 – 7.00 (m, 2H), 6.98 – 6.78 (m, 3H), 5.33 – 5.24 (m, 1H), 5.02 (td, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.51 (ddt, *J* = 13.3, 8.1, 6.7 Hz, 1H), 3.87 – 3.73 (m, 2H), 2.89 (dd, *J* = 2.4, 1.0 Hz, 3H), 2.70 – 2.47 (m, 4H), 1.67 – 1.49 (m, 2H), 1.49 – 1.34 (m, 2H), 1.32 (dd, *J* = 8.1, 5.4 Hz, 1H), 0.99 – 0.89 (m, 6H), 0.84 – 0.69 (m, 8H), 0.57 (ddd, *J* = 9.6, 6.8, 0.9 Hz, 3H), 0.47 (dd, *J* = 8.0, 3.8 Hz, 1H).
266		[M-H$^+$] 520.0	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.61 (s, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 7.9, 6.9, 2.0 Hz, 1H), 6.97 – 6.84 (m, 3H), 5.28 (dd, *J* = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 5.03 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.55 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.32 (q, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.11 (qd, *J* = 10.9, 2.9 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.65 – 2.48 (m, 2H), 1.64 – 1.47 (m, 2H), 1.43 – 1.28 (m, 1H), 0.79 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.74 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).
267		[M-H$^+$] 540.1	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.55 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.13 – 7.01 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.02 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 13.9, 7.3 Hz, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.88 (dd, *J* = 13.8, 8.1 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 13.1, 8.6 Hz, 1H), 1.16 (s, 2H), 0.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H).
268		[M-H$^+$] 590.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.55 (s, 1H), 7.14 – 7.01 (m, 3H), 6.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.41 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.02 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.46 (dd, *J* = 13.1, 8.5 Hz, 1H), 1.16 (s, 1H), 0.74 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H).

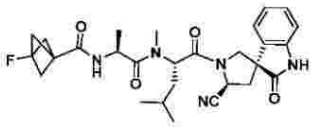
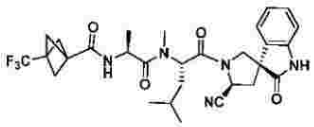
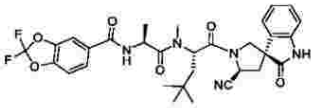
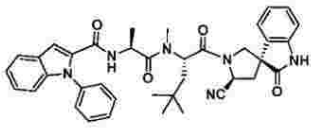
【表２－４３】

269		[M-H$^+$] 536.4	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.55 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (t, *J* = 6.1 Hz, 3H), 7.10 – 7.02 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.02 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 13.8, 7.3 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 2.89 (dd, *J* = 13.7, 7.9 Hz, 1H), 2.60 (s, 4H), 2.46 (dd, *J* = 13.3, 8.6 Hz, 1H), 1.60 (s, 1H), 1.52 (d, *J* = 19.4 Hz, 2H), 1.16 (s, 1H), 0.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H).
270		[M-H$^+$] 566.4	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.56 (s, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 1H), 7.15 – 6.99 (m, 5H), 6.95 (s, 2H), 6.86 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.03 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.71 – 4.63 (m, 1H), 3.80 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.60 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.56 (s, 2H), 2.52 – 2.44 (m, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.16 (s, 1H), 0.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H).
271		[M-H$^+$] 516.5	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.58 (s, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 1H), 6.97 – 6.81 (m, 3H), 5.29 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 5.02 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.53 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.85 – 3.74 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.67 – 1.46 (m, 3H), 1.37 (dq, *J* = 13.7, 6.7 Hz, 1H), 0.82 – 0.78 (m, 4H), 0.73 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
272		[M-H$^+$] 510.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.63 (s, 1H), 7.14 (ddd, *J* = 7.9, 6.0, 2.7 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 2H), 6.87 (dd, *J* = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 5.29 (ddd, *J* = 8.9, 6.1, 2.3 Hz, 1H), 5.03 (td, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 4.57 – 4.46 (m, 1H), 3.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 2.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.59 – 2.49 (m, 2H), 2.40 – 2.25 (m, 3H), 2.25 – 2.07 (m, 3H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.82 – 1.47 (m, 6H), 1.46 – 1.33 (m, 1H), 1.16 (s, 1H), 0.84 – 0.66 (m, 10H).

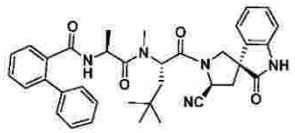
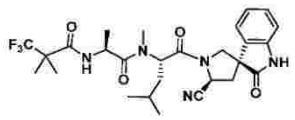
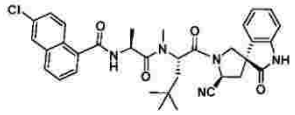
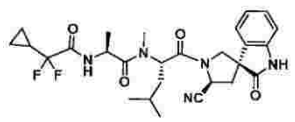
【表２－４４】

273		[M-H⁺] 502.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.59 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 8.0, 5.9, 3.1 Hz, 2H), 6.97 – 6.90 (m, 3H), 6.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.28 (dd, *J* = 8.5, 6.5 Hz, 2H), 5.03 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.51 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.86 – 3.75 (m, 4H), 2.93 (s, 5H), 2.68 – 2.63 (m, 15H), 2.60 (s, 7H), 2.53 (dd, *J* = 13.2, 8.5 Hz, 3H), 1.64 – 1.49 (m, 10H), 1.38 (dt, *J* = 13.7, 6.7 Hz, 3H), 1.16 (s, 2H), 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 5H), 0.74 (t, *J* = 6.8 Hz, 10H).
274		[M-H⁺] 578.4	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.53 (s, 1H), 7.25 – 6.99 (m, 11H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.99 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 13.8, 7.3 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.86 (dd, *J* = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 2.71 – 2.63 (m, 14H), 2.55 (dd, *J* = 13.3, 8.4 Hz, 2H), 2.44 (dd, *J* = 13.1, 8.4 Hz, 1H), 0.64 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H).
275		[M-H⁺] 568.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.59 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 5.29 (s, 1H), 5.07 – 4.96 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.88 – 3.66 (m, 3H), 2.94 (s, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.16 (s, 2H), 0.85 – 0.65 (m, 6H).
276		[M-H⁺] 530.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.73 (s, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 1H), 7.10 – 6.99 (m, 2H), 5.44 (dd, *J* = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 5.17 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.94 (q, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 1.75 (dd, *J* = 9.1, 5.0 Hz, 1H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 1.53 (s, 1H), 1.30 (s, 1H), 0.99 – 0.91 (m, 6H), 0.88 (dd, *J* = 9.3, 6.7 Hz, 4H).
277		[M-H⁺] 530.2	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.73 (s, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 1H), 7.12 – 6.94 (m, 4H), 5.43 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 5.17 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.71 – 4.63 (m, 1H), 4.00 – 3.82 (m, 3H), 3.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 2.78 – 2.62 (m, 5H), 1.78 – 1.61 (m, 3H), 1.56 – 1.48 (m, 2H), 1.41 (q, *J* = 7.7 Hz, 3H), 1.30 (s, 1H), 1.05 – 0.83 (m, 13H), 0.68 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H).

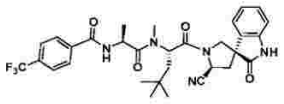
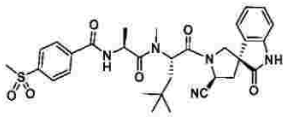
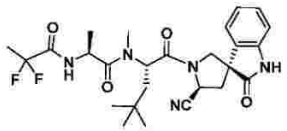
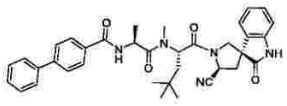
【表２－４５】

278		[M-H$^+$] 522.2	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.60 (s, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 1H), 6.92 (dd, *J* = 13.3, 5.8 Hz, 3H), 6.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.32 – 5.23 (m, 1H), 5.03 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.53 – 4.45 (m, 1H), 3.81 (q, *J* = 10.7 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.66 – 2.48 (m, 2H), 2.20 (d, *J* = 2.5 Hz, 4H), 2.11 (d, *J* = 2.6 Hz, 6H), 1.60 – 1.51 (m, 2H), 1.41 – 1.33 (m, 1H), 1.17 (s, 1H), 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.75 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.61 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).
279		[M-H$^+$] 572.5	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.74 (s, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 7.08 – 6.99 (m, 2H), 5.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.17 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.67 – 4.59 (m, 1H), 3.95 (q, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.27 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.55 – 1.47 (m, 1H), 1.30 (s, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 0.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H).
280		[M-H$^+$] 608.1	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.63 (s, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 – 7.12 (m, 2H), 6.99 – 6.90 (m, 2H), 6.90 – 6.86 (m, 1H), 5.34 (dd, *J* = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 5.05 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.69 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.67 – 2.51 (m, 6H), 2.06 (dd, *J* = 13.9, 7.6 Hz, 1H), 1.32 (dd, *J* = 14.0, 4.7 Hz, 1H), 0.79 (s, 9H), 0.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)
281		[M-H$^+$] 643.4	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.62 (s, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.20 – 7.11 (m, 2H), 7.05 – 6.96 (m, 3H), 6.96 – 6.83 (m, 3H), 5.31 (dd, *J* = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 5.03 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.52 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.99 – 3.70 (m, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.71 – 2.63 (m, 17H), 2.62 – 2.49 (m, 4H), 2.03 (dd, *J* = 13.9, 7.6 Hz, 1H), 1.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 38H), 1.26 (dd, *J* = 14.0, 4.7 Hz, 1H), 0.79 (s, 9H), 0.63 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H).

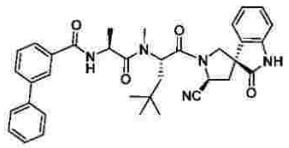
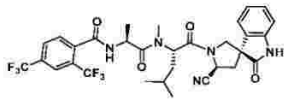
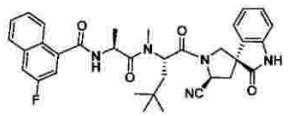
【表２－４６】

282		[M-H$^+$] 604.5	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.60 (s, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.23 – 7.19 (m, 4H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 6.95 – 6.86 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 5.02 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.46 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.82 – 3.71 (m, 2H), 2.71 – 2.47 (m, 19H), 2.02 (dd, *J* = 13.9, 7.8 Hz, 1H), 1.26 – 1.14 (m, 2H), 0.78 (s, 9H), 0.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H).
283		[M-H$^+$] 548.7	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.58 (s, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 6.97 – 6.84 (m, 3H), 5.28 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 5.02 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.50 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.61 (d, *J* = 27.8 Hz, 18H), 2.52 (dd, *J* = 13.2, 8.4 Hz, 2H), 1.59 (dd, *J* = 9.1, 5.1 Hz, 1H), 1.55 – 1.44 (m, 2H), 1.37 (s, 1H), 1.28 (s, 1H), 1.22 (d, *J* = 5.0 Hz, 4H), 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 0.74 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 0.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H).
284		[M-H$^+$] 613.8	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.61 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.01 – 6.85 (m, 3H), 5.39 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.07 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.76 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.81 (s, 1H), 2.67 – 2.50 (m, 9H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 1.39 (dd, *J* = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 1.16 (s, 1H), 0.83 (s, 9H), 0.75 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).
285		[M-H$^+$] 528.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.60 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.19 – 7.08 (m, 1H), 6.97 – 6.79 (m, 3H), 5.37 – 5.24 (m, 1H), 5.03 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.47 (dp, *J* = 37.1, 6.9 Hz, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 2H), 3.00 – 2.88 (m, 3H), 2.61 (s, 4H), 2.59 – 2.48 (m, 1H), 1.98 – 1.92 (m, 5H), 1.67 – 1.31 (m, 6H), 1.16 (s, 2H), 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.73 (dd, *J* = 13.0, 6.6 Hz, 6H).

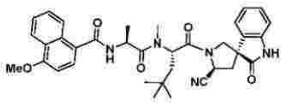
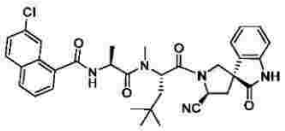
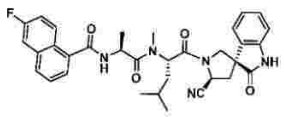
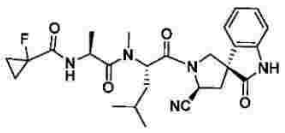
【表２－４７】

			0.60 – 0.56 (m, 2H), 0.56 – 0.45 (m, 6H).
286		[M-H$^+$] 597.4	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.62 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.77 – 7.62 (m, 3H), 7.16 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 1H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 5.35 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.05 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.72 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.67 – 2.49 (m, 9H), 2.11 – 2.01 (m, 1H), 1.33 (dd, *J* = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 0.79 (s, 9H), 0.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).
287		[M-H$^+$] 606.0	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.62 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.90 – 7.83 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.00 – 6.86 (m, 3H), 5.35 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.05 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.78 – 4.67 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 5H), 2.65 (t, *J* = 1.1 Hz, 4H), 2.65 – 2.49 (m, 3H), 2.11 – 2.01 (m, 1H), 1.34 (dd, *J* = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 0.79 (s, 9H), 0.73 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).
288		[M-H$^+$] 516.4	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.60 (s, 1H), 7.15 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 6.96 – 6.84 (m, 3H), 5.31 (dd, *J* = 7.7, 4.6 Hz, 1H), 5.04 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.49 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.71 – 2.62 (m, 18H), 2.62 – 2.49 (m, 3H), 1.61 (s, 1H), 1.54 (d, *J* = 19.3 Hz, 2H), 1.31 (dd, *J* = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 1.16 (s, 1H), 0.79 (s, 9H), 0.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H).
289		[M-H$^+$] 604.9	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.62 (s, 1H), 7.84 – 7.77 (m, 2H), 7.63 – 7.53 (m, 4H), 7.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 2H), 7.17 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.96 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 7.3, 6.0 Hz, 2H), 5.36 (dd, *J* = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 5.06 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.73 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 1H), 3.82

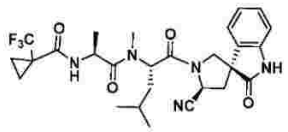
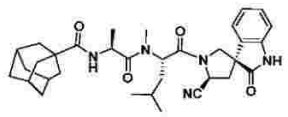
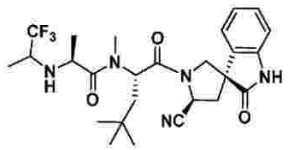
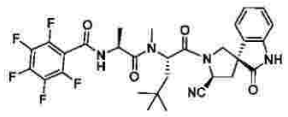
【表２－４８】

			(d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.71 – 2.60 (m, 12H), 2.60 (s, 2H), 2.55 (dd, *J* = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.34 (dd, *J* = 14.0, 4.7 Hz, 1H), 1.16 (s, 1H), 0.80 (s, 9H), 0.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).
290		[M-H⁺] 604.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.62 (s, 1H), 7.98 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.71 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.61 – 7.50 (m, 2H), 7.44 – 7.30 (m, 3H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 7.17 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.96 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.94 – 6.86 (m, 2H), 5.35 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.05 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.74 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.81 (s, 1H), 2.67 – 2.50 (m, 8H), 2.05 (dd, *J* = 14.0, 7.5 Hz, 1H), 1.34 (dd, *J* = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 0.79 (s, 9H), 0.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).
291		[M-H⁺] 650.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.59 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 6.99 – 6.90 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 5.04 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.77 – 4.67 (m, 1H), 3.87 – 3.77 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.68 – 2.63 (m, 7H), 2.60 (s, 3H), 2.53 (dd, *J* = 13.2, 8.4 Hz, 1H), 1.64 (ddd, *J* = 14.2, 9.1, 5.1 Hz, 1H), 1.53 (ddd, *J* = 14.2, 8.6, 5.9 Hz, 1H), 1.41 (dt, *J* = 14.2, 6.6 Hz, 1H), 1.16 (s, 1H), 0.84 – 0.71 (m, 7H).
292		[M-H⁺] 596.6	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.60 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.85 – 7.75 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.25 (m, 2H), 7.16 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.01 – 6.85 (m, 3H), 5.40 (dd, *J* = 7.5, 4.7 Hz, 1H), 5.07 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.77 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.71 – 2.50 (m, 13H), 2.10 (dd, *J* = 14.0, 7.5 Hz, 1H), 1.40 (dd, *J* = 14.0, 4.7 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 0.83 (s, 9H), 0.76 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

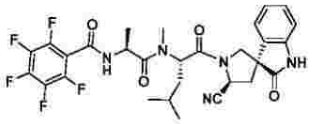
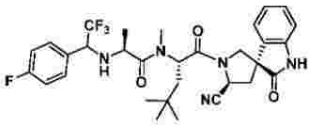
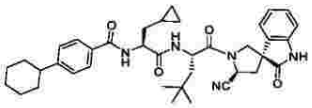
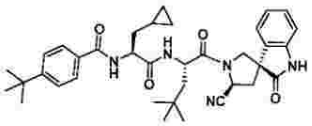
【表２－４９】

293		[M-H⁺] 608.1	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.75 (s, 1H), 8.44 – 8.37 (m, 1H), 8.25 (dt, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 3H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 12.1, 7.5 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 7.5, 4.7 Hz, 1H), 5.21 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.89 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 3.97 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.82 – 2.76 (m, 5H), 2.75 – 2.65 (m, 3H), 2.24 (dd, *J* = 13.9, 7.6 Hz, 1H), 1.53 (dd, *J* = 13.9, 4.7 Hz, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).
294		[M-H⁺] 612.1	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.75 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.06 – 7.95 (m, 2H), 7.76 – 7.67 (m, 2H), 7.53 (ddd, *J* = 8.0, 4.4, 2.2 Hz, 2H), 7.31 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 15.7, 7.5 Hz, 2H), 5.55 (dd, *J* = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.21 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.91 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.96 (s, 1H), 2.82 – 2.79 (m, 4H), 2.79 – 2.65 (m, 6H), 2.24 (dd, *J* = 14.1, 7.6 Hz, 1H), 1.56 (dd, *J* = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H), 0.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).
295		[M-H⁺] 582.5	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.74 (s, 1H), 8.41 (dd, *J* = 9.4, 5.8 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.68 – 7.55 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.26 (m, 2H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 5.20 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.90 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.03 – 3.92 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.75 (s, 5H), 2.68 (dd, *J* = 13.2, 8.4 Hz, 2H), 1.85 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.66 (dd, *J* = 9.8, 4.8 Hz, 2H), 1.30 (s, 1H), 1.01 – 0.88 (m, 8H).
296		[M-H⁺] 496.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.73 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.10 – 6.99 (m, 2H), 5.48 – 5.40 (m, 1H), 5.17 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.75 – 4.67 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.82 – 2.77 (m, 11H), 2.75 – 2.63 (m, 4H), 1.76 –

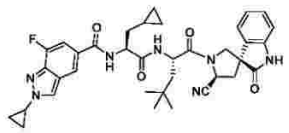
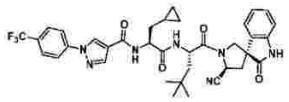
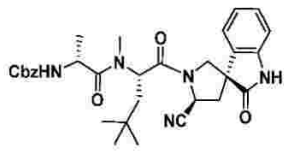
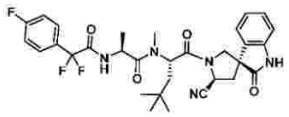
【表２－５０】

			1.67 (m, 2H), 1.59 – 1.49 (m, 1H), 1.23 – 1.13 (m, 2H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 0.89 (dd, *J* = 10.9, 6.7 Hz, 4H).
297		[M-H⁺] 546.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.72 (s, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 1H), 7.18 – 6.92 (m, 4H), 5.47 – 5.37 (m, 1H), 5.17 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.01 – 3.89 (m, 2H), 2.82 – 2.77 (m, 11H), 2.77 – 2.62 (m, 5H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 0.93 (dd, *J* = 21.4, 6.6 Hz, 4H), 0.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H).
298		[M-H⁺] 572.5	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.73 (s, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (dt, *J* = 16.6, 7.7 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.42 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 5.17 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.67 – 4.37 (m, 2H), 4.01 – 3.89 (m, 2H), 3.02 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 2.83 (s, 8H), 2.81 – 2.62 (m, 11H), 2.07 (p, *J* = 2.2 Hz, 38H), 1.97 (s, 2H), 1.83 – 1.78 (m, 3H), 1.73 (d, *J* = 9.3 Hz, 3H), 1.70 (s, 2H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 0.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 0.73 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H).
299		[M-H⁺] 520.5	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.59 (s, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93 – 6.80 (m, 2H), 5.37 (ddd, *J* = 17.1, 7.6, 4.2 Hz, 1H), 5.02 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.92 – 3.77 (m, 2H), 3.53 (s, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.65 (s, 6H), 2.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 13.0, 8.8 Hz, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.29 (ddd, *J* = 26.8, 13.9, 4.6 Hz, 2H), 1.16 (s, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 0.82 (d, *J* = 4.1 Hz, 8H), 0.53 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H).
300		[M-H⁺] 618.5	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.60 (s, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.98 – 6.85 (m, 3H), 5.34 (dd, *J* = 7.4, 5.0 Hz, 1H), 5.05 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.78 – 4.67 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.67 (d, *J* = 13.7 Hz, 7H), 2.60 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.54 (dd, *J* = 13.2, 8.7 Hz, 1H), 2.05 (dd, *J* = 14.1, 7.4 Hz, 1H), 1.35 (dd, *J* = 14.0, 5.0 Hz, 1H), 0.80 (s, 9H), 0.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H).

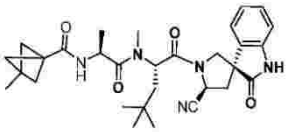
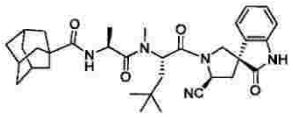
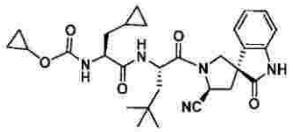
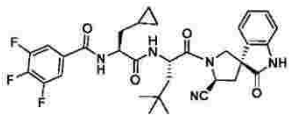
【表２－５１】

301		[M-H⁺] 604.9	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.58 (s, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.99 – 6.82 (m, 3H), 5.32 (dd, *J* = 9.2, 5.8 Hz, 1H), 5.04 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.78 – 4.70 (m, 1H), 3.88 – 3.76 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.67 – 2.58 (m, 6H), 2.53 (dd, *J* = 13.2, 8.4 Hz, 1H), 1.65 (ddd, *J* = 14.2, 9.4, 5.0 Hz, 2H), 1.52 (ddd, *J* = 14.2, 8.6, 5.8 Hz, 2H), 1.41 (dt, *J* = 13.8, 6.7 Hz, 1H), 1.16 (s, 1H), 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 0.75 (dd, *J* = 6.7, 2.3 Hz, 4H).
302		[M-H⁺] 600.8	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 7.34 – 7.26 (m, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.88 – 6.77 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.98 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.75 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.65 (d, *J* = 2.2 Hz, 9H), 2.58 – 2.47 (m, 2H), 1.16 (s, 2H), 0.84 (s, 1H), 0.78 (s, 5H), 0.54 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H).
303		[M-H⁺] 636.4	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.69 (s, 1H), 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.4, 5.5 Hz, 2H), 7.62 (dd, *J* = 25.0, 8.3 Hz, 2H), 7.39 – 7.24 (m, 4H), 7.14 – 6.95 (m, 3H), 5.11 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.76 (td, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.64 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.71 – 2.64 (m, 2H), 1.74 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.66 – 1.54 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.47 – 0.33 (m, 2H), 0.14 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.07 (dd, *J* = 8.3, 4.3 Hz, 1H).
304		[M-H⁺] 610.7	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.69 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.69 – 7.46 (m, 4H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 7.12 – 6.97 (m, 3H), 5.11 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.81 – 4.72 (m, 1H), 4.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 1.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.66 – 1.52 (m, 3H), 1.34 (d, *J* = 7.4 Hz, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.78 (s, 1H), 0.42 (tt, *J* = 8.1, 4.4 Hz, 2H), 0.20 – 0.14 (m, 1H), 0.09 – 0.00 (m, 1H).

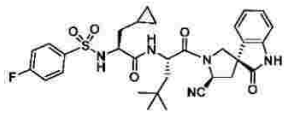
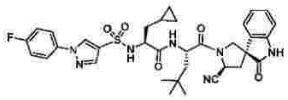
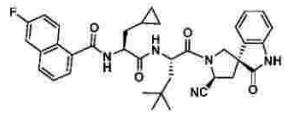
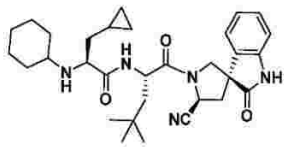
【表２－５２】

305		[M-H⁺] 652.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.69 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 14.2, 8.2 Hz, 2H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.28 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.14 – 6.97 (m, 3H), 5.11 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.76 (td, *J* = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 4.67 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.20 (tt, *J* = 7.5, 4.0 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.75 – 2.61 (m, 2H), 1.85 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 1.65 – 1.54 (m, 3H), 1.46 – 1.36 (m, 2H), 1.23 – 1.16 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.79 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 0.50 – 0.35 (m, 2H), 0.17 (dq, *J* = 7.8, 4.4, 4.0 Hz, 1H), 0.08 (dq, *J* = 9.7, 4.9, 4.4 Hz, 1H).
306		[M-H⁺] 688.4	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.72 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.24 – 8.13 (m, 3H), 7.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.13 – 6.93 (m, 3H), 5.13 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.83 – 4.69 (m, 2H), 4.31 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.73 – 2.61 (m, 2H), 1.89 (dd, *J* = 14.3, 5.0 Hz, 1H), 1.63 – 1.49 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.82 – 0.73 (m, 1H), 0.48 – 0.35 (m, 2H), 0.20 – 0.12 (m, 1H), 0.08 (dt, *J* = 9.3, 4.5 Hz, 1H).
307		[M-H⁺] 558.4	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.62 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 5.6 Hz, 5H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 7.02 – 6.78 (m, 3H), 5.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.45 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.07 – 4.89 (m, 2H), 4.40 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.72 (dd, *J* = 13.4, 8.6 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 13.3, 7.4 Hz, 1H), 2.12 (dd, *J* = 14.2, 6.7 Hz, 1H), 1.57 – 1.46 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 0.93 (s, 9H).
308		[M-H⁺] 596.5	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.73 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.32 – 7.17 (m, 4H), 7.10 – 6.89 (m, 4H), 5.43 (dd, *J* = 7.6, 4.6 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.69 – 4.61 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.03 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 2.72 – 2.58 (m, 2H), 2.23 – 2.12 (m, 2H), 1.40 (dd, *J* = 14.0, 4.7 Hz, 2H), 0.93 – 0.85 (m, 9H), 0.85 – 0.79 (m, 4H).

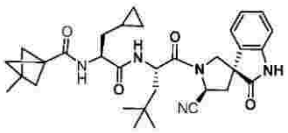
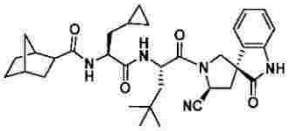
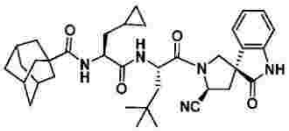
【表２－５３】

309		[M-H$^+$] 532.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.73 (s, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 1H), 7.07 – 6.96 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J* = 7.4, 5.2 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.60 – 4.53 (m, 1H), 4.00 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 31.5 Hz, 3H), 2.72 – 2.65 (m, 1H), 2.13 (dd, *J* = 14.0, 7.4 Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.45 (dd, *J* = 14.1, 5.1 Hz, 1H), 1.12 (s, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H).
310		[M-H$^+$] 586.6	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.73 (s, 1H), 7.28 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.12 – 6.96 (m, 3H), 6.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J* = 7.3, 5.1 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.58 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.02 – 3.87 (m, 2H), 2.73 (s, 5H), 2.71 – 2.62 (m, 2H), 2.14 (dd, *J* = 14.1, 7.3 Hz, 1H), 1.75 – 1.63 (m, 7H), 1.45 (dd, *J* = 14.1, 5.1 Hz, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).
311		[M-H$^+$] 534.1	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.68 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 12.5, 7.6 Hz, 2H), 6.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.10 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.74 (td, *J* = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.04 – 3.95 (m, 2H), 2.80 – 2.69 (m, 4H), 2.69 – 2.60 (m, 2H), 1.86 (dd, *J* = 14.4, 4.7 Hz, 1H), 1.58 (dd, *J* = 14.4, 7.9 Hz, 1H), 1.50 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.66 – 0.59 (m, 2H), 0.56 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 0.41 (s, 1H), 0.41 – 0.33 (m, 1H), 0.16 – 0.03 (m, 2H).
312		[M-H$^+$] 608.5	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.70 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.81 – 7.70 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 2H), 5.11 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.75 (td, *J* = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 4.66 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 1.85 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 1.62 – 1.58 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.49 – 0.35 (m, 2H), 0.21 – 0.12 (m, 1H), 0.08 (dt, *J* = 9.9, 4.8 Hz, 1H).

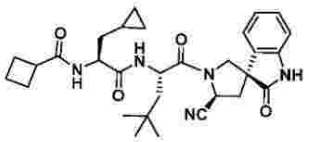
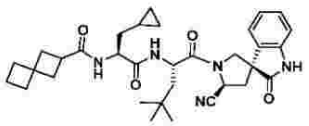
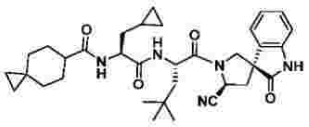
【表２－５４】

313		[M-H⁺] 608.4	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.69 (s, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 2H), 6.99 (dd, *J* = 6.8, 2.9 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.07 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.52 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.70 – 2.61 (m, 2H), 1.82 (dd, *J* = 14.2, 5.7 Hz, 1H), 1.46 (dt, *J* = 14.4, 7.5 Hz, 1H), 1.37 – 1.29 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.41 – 0.31 (m, 1H), 0.31 – 0.21 (m, 1H), 0.07 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H).
314		[M-H⁺] 674.5	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.69 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 2H), 7.05 – 6.95 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.06 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.53 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.04 – 3.96 (m, 1H), 3.93 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.69 – 2.60 (m, 2H), 1.78 (dd, *J* = 14.2, 5.3 Hz, 1H), 1.56 (dt, *J* = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 1.46 – 1.32 (m, 2H), 0.80 (s, 9H), 0.40 (tt, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 0.35 – 0.25 (m, 1H), 0.14 – -0.01 (m, 2H).
315		[M-H⁺] 622.6	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.70 (s, 1H), 8.49 (dd, *J* = 9.4, 5.7 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.78 – 7.62 (m, 4H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.47 – 7.32 (m, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.08 – 6.94 (m, 2H), 5.15 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.83 (td, *J* = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 4.76 (td, *J* = 8.0, 6.2 Hz, 1H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 4.02 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.71 – 2.65 (m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 1.71 – 1.60 (m, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.55 – 0.37 (m, 2H), 0.20 (dq, *J* = 7.7, 4.4 Hz, 1H), 0.16 – 0.07 (m, 1H).
316		[M-H⁺] 532.8	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.69 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.06 – 6.94 (m, 2H), 5.12 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.77 – 4.68 (m, 1H), 4.30 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.21 – 3.13 (m, 1H), 2.76 – 2.61 (m, 3H), 2.44 – 2.35 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.82 (dd, *J* = 14.4, 4.0 Hz, 2H), 1.73 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.59 (dd, *J* = 14.3,

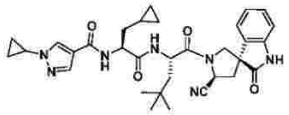
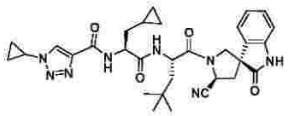
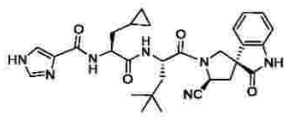
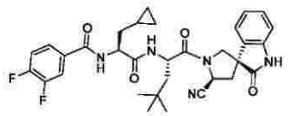
【表２－５５】

			8.7 Hz, 2H), 1.45 – 1.33 (m, 2H), 1.33 – 1.16 (m, 3H), 1.16 – 1.09 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.84 – 0.76 (m, 1H), 0.42 (ddd, *J* = 13.6, 8.0, 3.6 Hz, 2H), 0.15 – 0.03 (m, 2H).
317		[M-H⁺] 558.2	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.69 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.05 – 6.96 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.10 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 8.2, 4.5 Hz, 1H), 4.40 (td, *J* = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 4.29 – 4.22 (m, 1H), 3.98 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.81 – 2.76 (m, 4H), 2.75 – 2.60 (m, 2H), 1.84 (s, 6H), 1.60 – 1.46 (m, 2H), 1.40 (dt, *J* = 14.3, 7.5 Hz, 1H), 1.15 (s, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.66 (dq, *J* = 12.8, 6.8, 5.8 Hz, 1H), 0.45 – 0.30 (m, 2H), 0.15 – 0.04 (m, 1H).
318		[M-H⁺] 572.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.69 (s, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 7.11 – 6.96 (m, 4H), 5.13 – 5.07 (m, 1H), 4.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.48 – 4.33 (m, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 3.98 (dd, *J* = 10.3, 5.3 Hz, 1H), 2.80 – 2.75 (m, 6H), 2.74 – 2.60 (m, 5H), 2.34 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.96 – 1.81 (m, 2H), 1.69 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.59 – 1.41 (m, 6H), 1.39 (s, 1H), 1.29 (t, *J* = 16.5 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 0.94 (d, *J* = 4.8 Hz, 9H), 0.69 (s, 1H), 0.36 (tt, *J* = 8.2, 3.9 Hz, 2H), 0.15 – 0.03 (m, 2H).
319		[M-H⁺] 612.6	^{1}H NMR (500 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.67 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.03 – 6.94 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.08 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.70 (td, *J* = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 4.39 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.78 – 2.74 (m, 3H), 2.71 (s, 2H), 2.71 – 2.65 (m, 2H), 2.65 – 2.59 (m, 1H), 2.00 – 1.95 (m, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 5H), 1.76 – 1.65 (m, 5H), 1.56 – 1.49 (m, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.70 – 0.60 (m, 1H), 0.42 – 0.31 (m, 2H), 0.12 – 0.03 (m, 1H).

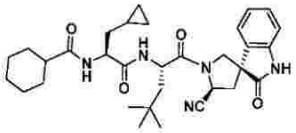
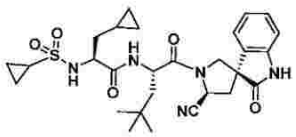
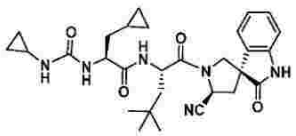
【表２－５６】

320		[M-H$^+$] 532.4	^{1}H NMR (500 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.61 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.97 – 6.89 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.02 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.65 (td, *J* = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 4.34 (td, *J* = 8.0, 5.7 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.11 – 2.99 (m, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 2.22 – 2.15 (m, 2H), 2.15 – 2.10 (m, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 2H), 1.96 – 1.67 (m, 6H), 1.51 – 1.29 (m, 4H), 1.21 (s, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.64 – 0.54 (m, 1H), 0.36 – 0.23 (m, 2H), -0.03 – -0.11 (m, 1H).
321		[M-H$^+$] 572.5	^{1}H NMR (500 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.67 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.04 – 6.96 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.09 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.71 (td, *J* = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 4.38 (td, *J* = 8.0, 5.7 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.93 (p, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.77 (t, *J* = 1.1 Hz, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.71 – 2.60 (m, 2H), 2.18 (q, *J* = 8.9 Hz, 2H), 2.13 – 2.06 (m, 2H), 2.03 – 1.97 (m, 7H), 1.86 (dt, *J* = 14.3, 5.8 Hz, 2H), 1.81 – 1.71 (m, 2H), 1.46 (dddd, *J* = 50.0, 21.7, 14.4, 7.6 Hz, 3H), 1.28 (s, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.70 – 0.62 (m, 1H), 0.36 (dtt, *J* = 22.2, 8.8, 4.6 Hz, 2H), 0.14 – 0.04 (m, 2H).
322		[M-H$^+$] 586.5	^{1}H NMR (500 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.69 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.11 – 6.96 (m, 3H), 5.10 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.74 (td, *J* = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.80 – 2.76 (m, 3H), 2.75 – 2.61 (m, 4H), 2.25 (tt, *J* = 11.3, 3.5 Hz, 1H), 1.87 (dd, *J* = 14.3, 4.8 Hz, 1H), 1.82 – 1.49 (m, 7H), 1.47 (td, *J* = 7.0, 2.2 Hz, 2H), 1.29 (s, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.75 – 0.64 (m, 1H), 0.45 – 0.32 (m, 2H), 0.15 – 0.06 (m, 1H), 0.06 – -0.02 (m, 1H).

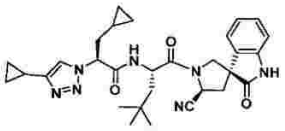
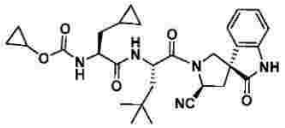
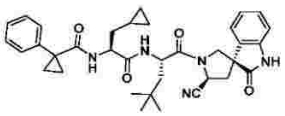
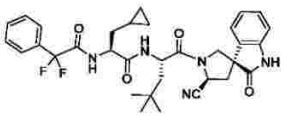
【表２－５７】

323		[M-H⁺] 584.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.69 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 2H), 5.10 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.74 (td, *J* = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 4.58 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.73 (tt, *J* = 7.5, 3.9 Hz, 1H), 3.60 – 3.52 (m, 1H), 2.75 – 2.60 (m, 2H), 1.85 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 1.54 (dt, *J* = 18.7, 7.4 Hz, 3H), 1.15 – 1.07 (m, 2H), 1.07 – 0.97 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.80 – 0.67 (m, 1H), 0.46 – 0.31 (m, 2H), 0.12 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 0.09 – -0.02 (m, 1H).
324		[M-H⁺] 585.5	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.69 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 15.5, 8.3 Hz, 2H), 7.27 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 7.06 – 6.90 (m, 2H), 5.12 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.78 (td, *J* = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 4.74 – 4.64 (m, 1H), 4.28 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 2H), 2.77 – 2.60 (m, 2H), 1.86 (dd, *J* = 14.4, 4.7 Hz, 1H), 1.73 – 1.63 (m, 2H), 1.60 (dd, *J* = 14.3, 7.9 Hz, 1H), 1.35 – 1.25 (m, 3H), 1.25 – 1.14 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.76 (ddd, *J* = 12.8, 8.4, 4.8 Hz, 1H), 0.41 (dq, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 2H), 0.16 – 0.10 (m, 1H), 0.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H).
325		[M-H⁺] 544.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.71 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 8.01 – 7.93 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 20.5 Hz, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 1H), 7.06 – 6.93 (m, 3H), 5.12 (td, *J* = 8.4, 3.5 Hz, 1H), 4.78 (tt, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 4.41 (td, *J* = 8.2, 4.5 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.72 – 2.62 (m, 2H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.70 – 1.53 (m, 3H), 0.96 (d, *J* = 9.5 Hz, 9H), 0.53 (dd, *J* = 7.5, 4.1 Hz, 1H), 0.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 0.26 – 0.14 (m, 2H).
326		[M-H⁺] 590.8	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d6*) δ 9.70 (s, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (dt, *J* = 10.4, 8.3 Hz, 1H), 7.28 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 7.05 – 6.97 (m, 2H), 5.11 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.75 (td, *J* = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 4.66 (q, *J* =

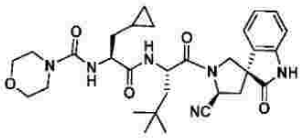
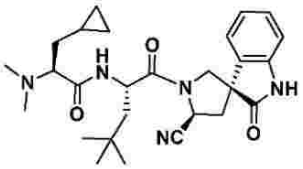
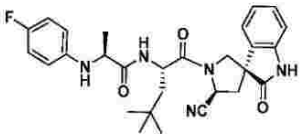
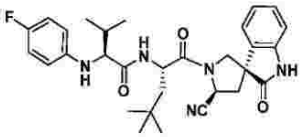
【表２－５８】

			7.2 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.71 – 2.57 (m, 2H), 1.92 – 1.81 (m, 1H), 1.65 – 1.53 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.81 – 0.75 (m, 1H), 0.49 – 0.35 (m, 2H), 0.20 – 0.12 (m, 2H), 0.10 – 0.03 (m, 1H).
327		[M-H⁺] 560.4	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.69 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 3H), 5.10 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.73 (td, *J* = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 4.39 (td, *J* = 7.8, 6.2 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.73 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.72 – 2.62 (m, 2H), 2.27 – 2.15 (m, 1H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 1.81 – 1.69 (m, 4H), 1.54 (dd, *J* = 14.3, 7.7 Hz, 1H), 1.48 – 1.36 (m, 4H), 0.95 (s, 9H), 0.76 – 0.63 (m, 1H), 0.49 – 0.29 (m, 2H), 0.10 (ddd, *J* = 12.7, 8.8, 4.5 Hz, 1H).
328		[M-H⁺] 554.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*$_6$) δ 9.69 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 1H), 7.03 – 6.96 (m, 2H), 6.19 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.11 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.74 (td, *J* = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.73 – 2.64 (m, 2H), 2.56 – 2.47 (m, 1H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.60 (dd, *J* = 14.4, 7.4 Hz, 2H), 1.53 – 1.43 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 0.98 (d, *J* = 5.0 Hz, 9H), 0.51 – 0.44 (m, 1H), 0.16 (dt, *J* = 8.0, 4.3 Hz, 1H).
329		[M-H⁺] 533.4	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*$_6$) δ 9.68 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.04 – 6.95 (m, 2H), 5.79 – 5.70 (m, 2H), 5.10 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.73 (td, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.98 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.66 (td, *J* = 12.9, 8.4 Hz, 2H), 2.50 (dd, *J* = 5.6, 3.3 Hz, 1H), 1.56 (dd, *J* = 14.3, 7.8 Hz, 1H), 1.47 (td, *J* = 6.9, 3.6 Hz, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.64 (dt, *J* = 6.7, 3.3 Hz, 2H), 0.47 – 0.42 (m, 2H), 0.42 – 0.36 (m, 1H), 0.07 (dd, *J* = 9.9, 5.1 Hz, 2H).

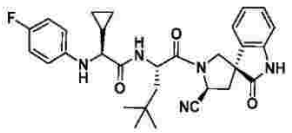
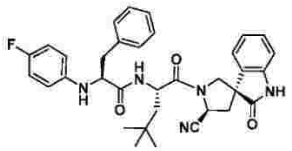
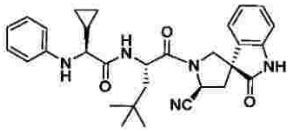
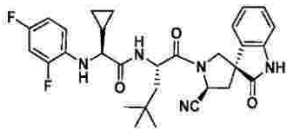
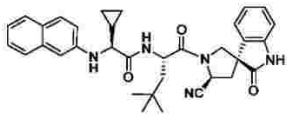
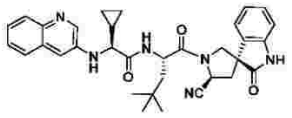
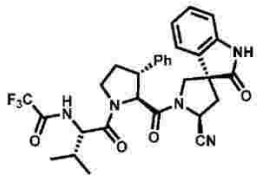
【表２－５９】

330		[M-H⁺] 542.4	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.29 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 7.06 – 6.98 (m, 2H), 5.35 (dd, J = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 8.1, 4.4 Hz, 1H), 4.27 – 4.21 (m, 1H), 4.00 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.75 – 2.61 (m, 2H), 1.97 – 1.89 (m, 2H), 1.89 – 1.85 (m, 1H), 1.84 – 1.77 (m, 1H), 1.58 (dd, J = 14.4, 8.1 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.74 (ddd, J = 6.4, 4.9, 3.3 Hz, 2H), 0.53 – 0.45 (m, 1H), 0.40 – 0.34 (m, 2H), 0.13 – 0.07 (m, 1H).
331		[M-H⁺] 534.1	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-$d6$) δ 9.68 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 12.5, 7.6 Hz, 2H), 6.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.74 (td, J = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 4.04 – 3.95 (m, 2H), 2.80 – 2.69 (m, 4H), 2.69 – 2.60 (m, 2H), 1.86 (dd, J = 14.4, 4.7 Hz, 1H), 1.58 (dd, J = 14.4, 7.9 Hz, 1H), 1.50 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.66 – 0.59 (m, 2H), 0.56 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 0.41 (s, 1H), 0.41 – 0.33 (m, 1H), 0.16 – 0.03 (m, 2H).
332		[M-H⁺] 594.8	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 7.61 – 7.42 (m, 6H), 7.38 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.15 – 7.01 (m, 3H), 6.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.77 (td, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 4.57 – 4.51 (m, 1H), 4.30 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.81 – 2.73 (m, 2H), 1.93 (dd, J = 14.4, 4.2 Hz, 1H), 1.68 (dd, J = 14.4, 8.3 Hz, 1H), 1.63 – 1.47 (m, 4H), 1.07 (s, 9H), 0.68 – 0.57 (m, 1H), 0.46 – 0.38 (m, 1H), 0.38 – 0.30 (m, 1H), 0.05 (s, 2H).
333		[M-H⁺] 604.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 7.27 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.08 – 6.94 (m, 3H), 5.10 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.73 (td, J = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 4.58 – 4.51 (m, 1H), 4.22 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.71 – 2.62 (m, 2H),

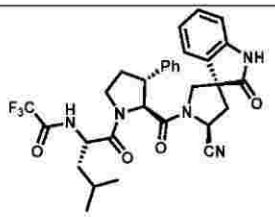
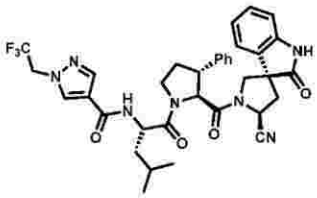
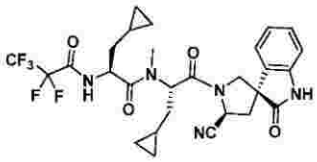
【表２－６０】

			1.85 (dd, *J* = 14.4, 4.6 Hz, 1H), 1.61 – 1.51 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.71 – 0.59 (m, 1H), 0.37 – 0.29 (m, 2H), 0.12 – 0.06 (m, 1H).
334		[M-H$^+$] 563.5	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.04 – 6.94 (m, 2H), 5.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.10 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.72 (td, *J* = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 4.32 – 4.23 (m, 2H), 4.01 – 3.91 (m, 1H), 3.58 (dd, *J* = 5.6, 4.1 Hz, 4H), 3.39 – 3.31 (m, 3H), 2.74 – 2.54 (m, 2H), 1.85 (dd, *J* = 14.4, 4.7 Hz, 1H), 1.55 (dd, *J* = 14.3, 7.9 Hz, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.76 – 0.62 (m, 1H), 0.46 – 0.28 (m, 2H), 0.12 – 0.05 (m, 1H).
335		[M-H$^+$] 478.5	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.10 – 7.00 (m, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 7.6, 2.5, 1.2 Hz, 2H), 5.11 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.69 (td, *J* = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.91 – 2.85 (m, 1H), 2.73 – 2.62 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.91 (dd, *J* = 14.3, 5.0 Hz, 1H), 1.64 – 1.55 (m, 2H), 1.25 (ddd, *J* = 19.1, 9.2, 5.3 Hz, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.75 – 0.60 (m, 1H), 0.42 – 0.28 (m, 2H), -0.06 (s, 1H).
336		[M+Na$^+$] 528.2	
337		[M+H] 534.3	

【表２－６１】

338		[M+H] 532.3	
339		[M+H] 582.3	
340		[M+H] 514.3	
341		[M+H] 550.3	
342		[M+H] 564.4	
343		[M+H] 565.3	
344		582.55 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 – 7.33 (m, 4H), 7.37 – 7.27 (m, 1H), 7.30 – 7.17 (m, 2H), 7.05 – 6.89 (m, 2H), 5.14 – 5.00 (m, 1H), 4.62 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.36 – 4.20 (m, 1H), 4.02 – 3.75 (m, 2H), 3.64 – 3.50 (m, 1H), 2.96 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 2.67 –

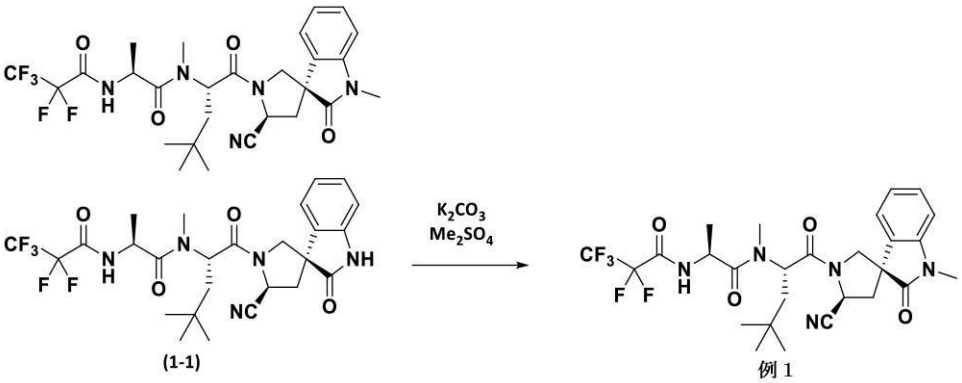
【表２－６２】

			2.55 (m, 1H), 2.54 – 2.21 (m, 4H), 2.10 (s, 1H), 1.25 – 0.97 (dd, 6H).
345		596.53 [M+H]	
346		676.58 [M+H]	
347		594.25 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.78 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 7.05 – 6.91 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 5.05 – 4.88 (m, 2H), 4.19 – 4.08 (m, 2H), 4.01 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.84 (dd, *J* = 13.1, 9.1 Hz, 1H), 2.59 – 2.47 (m, 1H), 2.17 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 1.86 (dt, *J* = 13.6, 7.9 Hz, 2H), 1.71 (dt, *J* = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 1.44 – 1.32 (m, 1H), 1.32 – 1.18 (m, 2H), 0.73 – 0.60 (m, 1H), 0.60 – 0.40 (m, 5H), 0.16 (tq, *J* = 9.6, 4.8, 4.4 Hz, 2H), 0.06 (dt, *J* = 9.0, 4.9 Hz, 1H), -0.02 (dt, *J* = 7.3, 3.5 Hz, 1H).

【０２５４】

例３４８

【化８０】



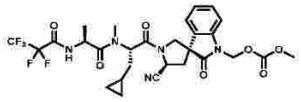
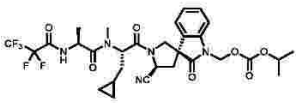
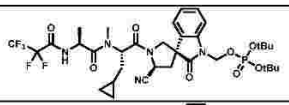
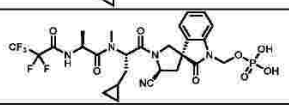
【０２５５】

アセトン（０．１３１ｍＬ）中の化合物１－１（１５ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｋ２ＣＯ３（５．４４ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）及び硫酸ジメチル（３．７３μ

Ｌ、０．０３９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。次いで、反応混合物を還流下で約３時間加熱し、ＬＣ－ＭＳによって監視した。混合物を濃縮してアセトンを除去し、次いで、ＥｔＯＡｃで希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物を０～５０％のアセトン／シクロヘキサンで溶出するシリカゲルカラムによって精製すると、例３４８（３．５ｍｇ、５．９８μｍｏｌ）が収率２２．８％で得られた。LC-MS, ES-: 584.09 [M-1]. 1H NMR (400 MHz, Acetone-d6) 1H NMR (400 MHz, Acetone-d6) δ 8.22 (s, 1H), 7.24 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 2H), 5.29 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.56 (dd, J = 8.3, 6.1 Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.77 (d, J = 14.3 Hz, 8H).

【表３】

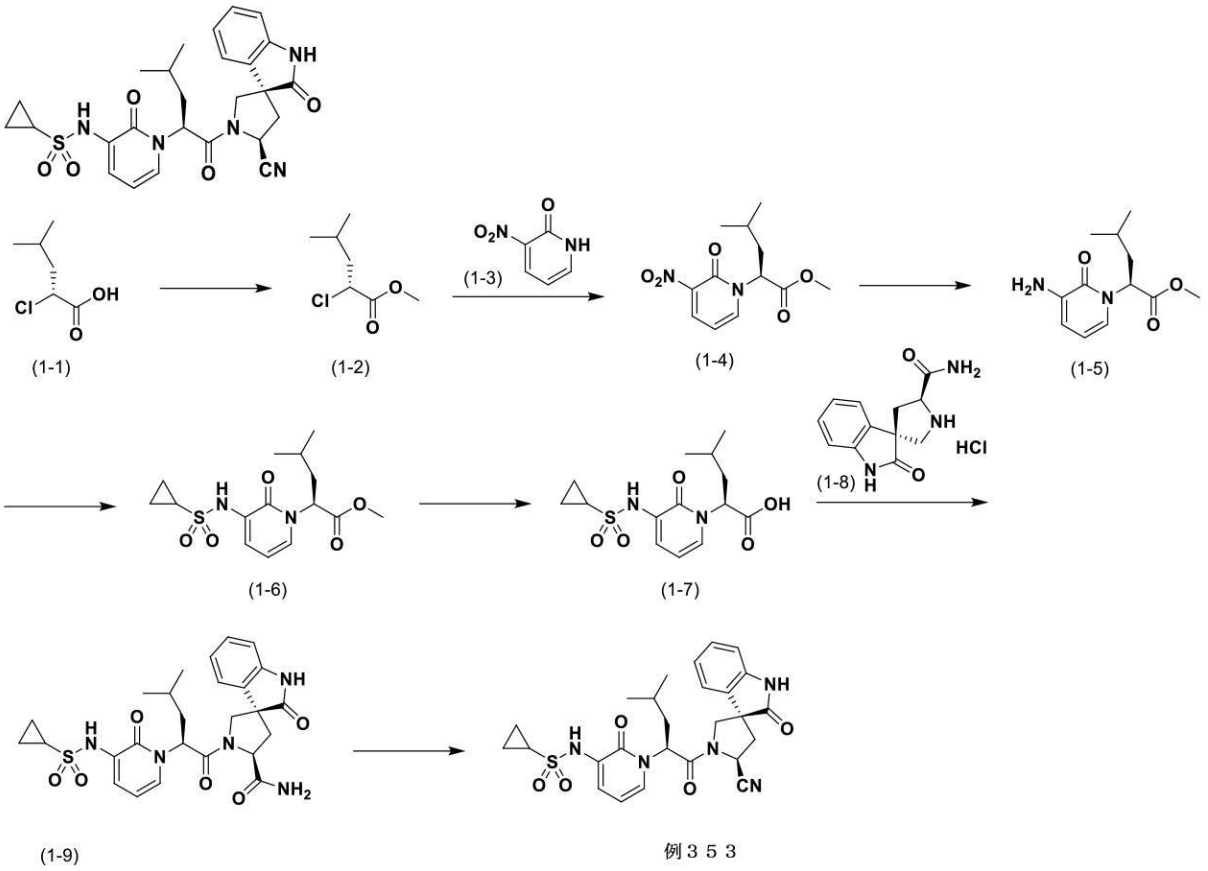
表３：以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

例	構造	MS	NMR
349		584.09 [M-H]	^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.43 – 7.29 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 5.17 (dd, *J* = 8.7, 6.6 Hz, 1H), 4.98 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.77 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.88 (dd, *J* = 13.2, 9.2 Hz, 1H), 2.53 (ddd, *J* = 13.2, 8.1, 1.2 Hz, 1H), 1.85 (ddd, *J* = 13.6, 8.7, 7.4 Hz, 1H), 1.73 (dt, *J* = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 1.60 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.72 – 0.60 (m, 1H), 0.54 (ddt, *J* = 12.8, 6.5, 2.6 Hz, 2H), 0.25 – 0.09 (m, 2H).
350		670.12 [M-H]	^{1}H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.48 – 7.32 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.07 (td, *J* = 8.6, 7.5, 3.5 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 5.34 – 5.13 (m, 1H), 5.13 – 4.89 (m, 2H), 4.88 – 4.75 (m, 1H), 4.20 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.16 – 3.99 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.00 – 2.84 (m, 1H), 2.53 (dt, *J* = 13.0, 7.4 Hz, 1H), 2.17 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 1.85 (dt, *J* = 15.8, 7.9 Hz, 1H), 1.73 (dt, *J* = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 1H), 1.45 – 1.29 (m, 6H), 1.29 – 1.23 (m, 1H), 0.74 – 0.64 (m, 1H), 0.63 – 0.48 (m, 2H), 0.13 – 0.21 (m, 2H).
351		776.04 [M-H]	
352		664.08 [M-H]	

【０２５６】

例３５３

【化８１】



【０２５７】

工程１－１

化合物（１－１）（６．２ｇ）をメタノール（２５０ｍｌ）に溶解した。塩化チオニル（１０ｍｌ）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、揮発性物質を除去して化合物（１－２）（６ｇ）を得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。

【０２５８】

工程１－２

化合物（１－３）（１．５ｇ）を０℃でＤＭＦ（１５ｍｌ）に溶解し、次いで、９０％ＮａＨ粉末（５００ｍｇ）を不活性窒素雰囲気下で添加した。１時間後、化合物（１－２）（２ｇ）のＤＭＦ（３０ｍｌ）中の溶液を０℃で添加した。混合物を室温に到達させ、次いで、８０℃に２０時間加熱した。揮発性物質を除去し、残渣をシリカゲルで精製して、生成物である化合物（１－４）（５０ｍｇ）を得た。

【０２５９】

工程１－３

化合物（１－４）（６９０ｍｇ）をＭｅＯＨ（５０ｍＬ）に溶解した。１０％Ｐｄ／Ｃ（５０ｍｇ）を添加し、混合物を水素雰囲気下にて室温で１２時間撹拌した。次いで、反応物を空気に開放し、セライトで濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲル上で精製して、化合物（１－５）（３００ｍｇ）を得た。

【０２６０】

工程１－４

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物（１－５）（１９０ｍｇ）及びEt_3N（１６１ｍｇ）の溶液に、シクロプロパンスルホニルクロリド（１２５ｍｇ）を０℃で添加した。次いで混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、水層をＤＣＭ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、（石油エーテル中０～４０％ＥｔＯＡｃ）で溶出するシリカカラムによって

精製して、化合物（１－６）（５０ｍｇ）を黄色油として得た。

【０２６１】

工程１－５

ＴＨＦ（２ｍＬ）、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）中の化合物（１－６）（１１０ｍｇ）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（６７ｍｇ）を加えた。次いで、混合物を５０℃で３時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、水性を２Ｎ　ＨＣｌでｐＨ２～３に酸性化した。ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して化合物（１－７）（１３０ｍｇ）を得、これをさらに精製することなく直接使用した。

【０２６２】

工程１－６

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物（１－７）（１３０ｍｇ）の溶液に、化合物（１－８）（９１ｍｇ）、ＥＤＣＩ（２２８ｍｇ）、ＨＯＢＴ（１０７ｍｇ）、ＤＩＥＡ（１０２ｍｇ）を添加し、次いで、反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ　ｘ　３）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で蒸発させた。残渣を、（ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨ）で溶出するシリカカラムによって精製して、化合物（１－９）（８８ｍｇ）を黄色固体として得た。

【０２６３】

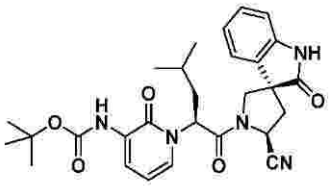
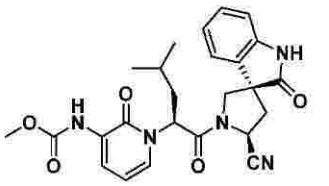
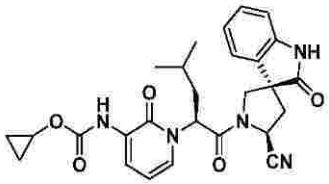
工程１－７

化合物（１－９）（８８ｍｇ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に、ＴＥＡ（４９ｍｇ）及びＴＦＡＡ（５１ｍｇ）を添加した。反応物を室温で１２時間撹拌し、次いで、これを水に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、例３５３（７．９ｍｇ）を対応するエピマー（７．５ｍｇ）と共に白色固体として得た。

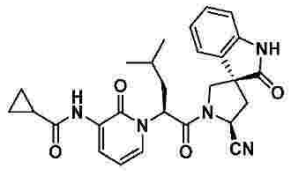
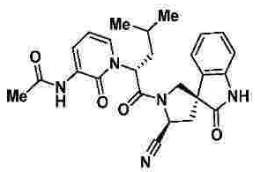
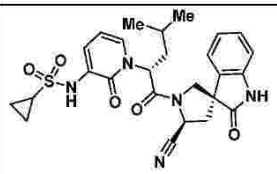
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75-7.53 (m, 2H), 7.46-7.30 (m, 2H), 7.22-6.88 (m, 4H), 6.37 (td, J= 7.2, 1.8 Hz, 1H), 6.08-4.98 (m, 2H), 4.02-3.68 (m, 2H), 3.00-2.47 (m, 3H), 2.23-1.97 (m, 2H), 1.65-1.43 (m, 2H), 1.22-1.09 (m, 1H), 1.04-0.86 (m, 8H). [M-H]$^-$ m/z 521.8.

【表４－１】

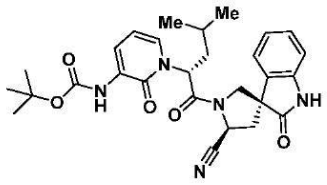
表４：以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

例	構造	MS	NMR
354		$[M-H]^-$ 518.2	**^{1}H NMR** (300 MHz, chloroform-*d*): δ 8.07 – 7.53 (m, 3H), 7.34 – 7.18 (m, 1H), 7.09 – 6.79 (m, 4H), 6.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.16 – 4.99 (m, 2H), 4.01 – 3.48 (m, 2H), 2.97 – 2.64 (m, 2H), 2.25 – 1.94 (m, 2H), 1.51 (d, *J* =8.5 Hz, 9H), 1.02-0.84 (m, 7H)
355		$[M-H]^+$ 462.2	(300 MHz, chloroform-*d*): δ 8.41 – 7.93 (m, 3H), 7.33 – 6.70 (m, 6H), 6.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.10 – 4.89 (m, 2H), 3.93 – 3.51 (m, 2H), 2.90 – 2.42 (m, 2H), 2.15 (d, *J* = 16.6 Hz, 3H),1.70 – 1.61 (m, 1H), 1.44 – 1.33 (m, 1H), 0.94 (dd, *J* = 6.6, 1.7 Hz, 3H), 0.82 (dd, *J* = 17.4, 6.5 Hz, 3H) ppm.
356		$[M+Na]^+$ m/z = 488.0	^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-*d*) δ 8.55 (d, *J* = 29.1 Hz, 1H), 8.45 – 8.37 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 6.98 – 6.60 (m, 3H), 6.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.19 – 5.92 (m, 1H), 5.90 – 5.00 (m, 1H), 4.01 – 3.58 (m, 2H), 2.98 – 2.67 (m, 2H), 2.21 – 1.97 (m, 2H), 1.78 – 1.40

【表４－２】

			(m, 1H), 1.14 – 1.07 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 0.90 (dd, *J* = 18.3, 8.3 Hz, 6H)
357		[M+Na]$^+$ m/z = 488.0	δ^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-*d*) δ 8.27 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.91 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.95 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 13.3, 8.7 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 13.4, 8.4 Hz, 1H), 2.05 – 1.90 (m, 2H), 1.44 (ddd, *J* = 12.5, 8.8, 6.0 Hz, 2H), 1.02 (dd, *J* = 8.2, 3.0 Hz, 2H), 0.95 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H), 0.85 (dd, *J* = 7.8, 6.3 Hz, 2H)
358		[M+Na]$^+$ m/z = 462.2	**^{1}H NMR** (300 MHz, chloroform-*d*): δ 8.29 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 1H), 6.92 – 6.85 (m, 1H), 6.75 (dd, *J* = 7.5, 6.8 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.95 – 5.83 (m, 1H), 4.94 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 13.3, 8.7 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 13.4, 7.5 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.05 – 1.91 (m, 2H), 1.51 – 1.41 (m, 1H), 0.95 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H)
359		[M-H]$^-$ m/z = 521.8.	

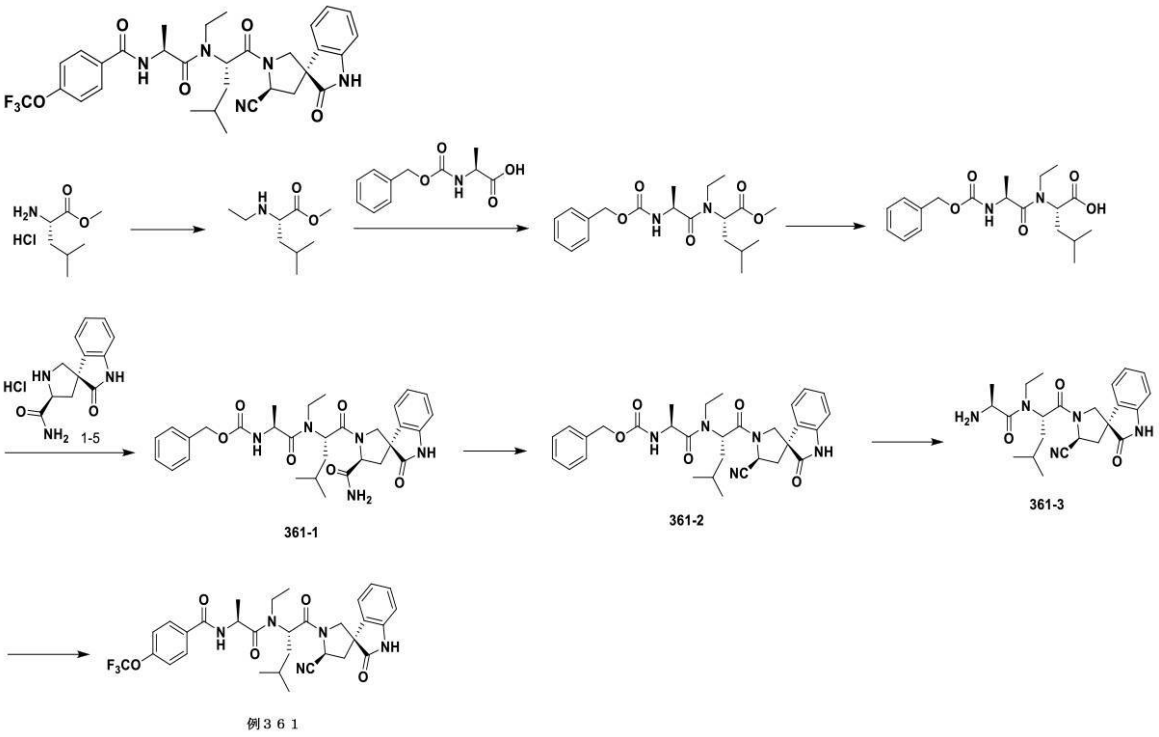
【表４－３】

360		$[M-H]^-$ m/z = 518.1	**^{1}H NMR** (300 MHz, chloroform-*d*): δ 7.95 – 7.84 (m, 2H), 7.30 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.90 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.94 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 13.3, 8.7 Hz, 1H), 2.50 (dd, *J* = 13.6, 8.1 Hz, 1H), 2.05 – 1.86 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 0.98 – 0.90 (m, 6H)

【０２６４】

例３６１

【化８２】



【０２６５】

工程１

メチルＬ－ロイシネート塩酸塩（１０３６ｍｇ、５．７０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２５ｍｌ）及びＭｅＯＨ（５．００ｍｌ）に溶解した。０℃で、トリエチルアミン（１５９０μｌ、１１．４１ｍｍｏｌ）、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム（２８７ｍｇ、４．５６ｍｍｏｌ）及びアセトアルデヒド（３８４μｌ、６．８４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で２時間撹拌し、室温に加温し、１８時間撹拌した。反応物を５％　ＮａＨＣＯ３でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、真空中で濃縮した。０～１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭを用いたシリカゲルでの残渣の精製により、メチルエチル－Ｌ－ロイシネート（７８７ｍｇ、４．５４ｍｍｏｌ、収

率８０％）を油として得た。^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 3.74 (s, 3H), 3.34 (td, J= 7.3, 1.3 Hz, 1H), 2.73 - 2.48 (m, 2H), 1.80 - 1.59 (m, 1H), 1.59 - 1.42 (m, 2H), 1.13 (td, J = 7.2, 1.3 Hz, 3H), 0.94 (ddd, J = 10.0, 6.6, 1.0 Hz, 6H).

【０２６６】

工程２

メチルエチル－Ｌ－ロイシネート（５８２ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（７ｍｌ）に溶解した。（（ベンジルオキシ）カルボニル）－Ｌ－アラニン（７５０ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ）、ヒューニッヒ塩基（５８７μｌ、３．３６ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１２７７ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で５分間撹拌し、８０℃に加熱し、７０分間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、ＭＴＢＥで希釈し、５％ ＮａＨＣＯ$_3$でクエンチした。有機層をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。０～５０％ＥｔＯＡｃ／シクロヘキサンを用いてシリカゲル上で残渣を精製して、メチルＮ－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）－Ｌ－アラニル）－Ｎ－エチル－Ｌ－ロイシネート（７７４ｍｇ、２．０４５ｍｍｏｌ、収率６０．９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.43 - 7.28 (m, 5H), 5.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.18 - 5.07 (m, 2H), 4.85 (dd, J = 9.7, 5.1 Hz, 1H), 4.67 (dt, J= 8.2, 6.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.51 (dq, J = 14.5, 7.1 Hz, 1H), 3.35 - 3.21 (m, 1H), 1.88 (ddd, J = 14.2, 9.2, 5.1 Hz, 1H), 1.71 (ddd, J = 14.3, 9.8, 4.6 Hz, 1H), 1.42 - 1.24 (m, 6H), 1.05 - 0.91 (m, 6H).

【０２６７】

工程３

メチルＮ－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）－Ｌ－アラニル）－Ｎ－エチル－Ｌ－ロイシネート（９６３ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１３ｍｌ）及び水（１３．００ｍｌ）に溶解した。０℃で水酸化リチウム水和物（２１４ｍｇ、５．０９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で２時間撹拌し、シクロヘキサン／水（それぞれ１０ｍＬ）で希釈した。集めた水層を１Ｍ ＨＣｌ（６ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２×）及びＥｔＯＡｃ（２×）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。Ｎ－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）－Ｌ－アラニル）－Ｎ－エチル－Ｌ－ロイシン（６４９ｍｇ、１．７８１ｍｍｏｌ、収率７０．０％）を無色油として得た。^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.42 - 7.28 (m, 5H), 5.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.18 - 5.06 (m, 2H), 4.77 - 4.60 (m, 2H), 3.54 (dq, J = 14.4, 7.1 Hz, 1H), 3.30 (dq, J = 14.8, 7.2 Hz, 1H), 1.92 (ddd, J = 14.3, 8.9, 5.5 Hz, 1H), 1.75 (ddd, J = 14.3, 9.4, 5.1 Hz, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.42 - 1.24 (m, 6H), 1.04 - 0.92 (m, 6H).

【０２６８】

工程４

化合物１－５（４９６ｍｇ、１．４８２ｍｍｏｌ）及びＮ－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）－Ｌ－アラニル）－Ｎ－エチル－Ｌ－ロイシン（５４０ｍｇ、１．４８２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍｌ）に溶解した。０℃で、ＨＯＡｔ（ＤＭＦ中０．６Ｍ）（４９４μｌ、０．２９６ｍｍｏｌ）、２，４，６－トリメチルピリジン（４３１μｌ、３．２６ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（６２０ｍｇ、１．６３０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で３．５時間撹拌し、室温に加温し、１時間撹拌した。反応物を０℃で５％ ＮａＨＣＯ$_3$でクエンチし、ＤＣＭ（２ｘ）で抽出した。有機層を１Ｍ ＨＣｌ、ブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。０～１００％のアセトン／シクロヘキサンを用いてシリカゲルで残渣を精製して、３６１－１（８２３ｍｇ、１．４２５ｍｍｏｌ、収率９６％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d$_6$) δ 9.67 (s, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 5H), 7.08 (m, 2H), 7.08 - 6.92 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 6.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.84 - 4.75 (m, 1H), 4.40 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 10.2

Hz, 1H), 3.67 (dq, J = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 3.36 (dt, J = 15.5, 7.2 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.55 (dq, J = 14.5, 6.5 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (dd, J= 13.8, 6.3 Hz, 6H), 0.65 (d, J = 6.8 Hz, 3H). [M+H$^+$] 578.3.

【０２６９】

工程５

化合物３６１－１（８２３ｍｇ、１．４２５ｍｍｏｌ）をCH_2Cl_2（７．１２ｍＬ）に溶解した。０℃で、トリエチルアミン（９９３μＬ、７．１２ｍｍｏｌ）及びＴＦＡＡ（４４３μＬ、３．１３ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を０℃で１５分間撹拌し、５％$NaHCO_3$でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。有機層をシリカゲル上にロードし、０～５０％アセトン／シクロヘキサンで溶出すると、３６１－２（５３０ｍｇ、０．９４７ｍｍｏｌ、収率６６．５％）が得られた。^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 6H), 7.12 - 6.93 (m, 3H), 6.33 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 5.46 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.46 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.66 (dq, J = 14.5, 7.1 Hz, 1H), 3.40 (dq, J = 14.7, 7.1 Hz, 1H), 2.82 - 2.63 (m, 2H), 1.80 (dt, J= 14.2, 7.5 Hz, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.94 (dd, J= 10.7, 6.5 Hz, 6H), 0.79 (d, J = 6.9 Hz, 3H). [M+Na$^+$] 582.2.

【０２７０】

工程６

化合物３６１－２（５３０ｍｇ、０．９４７ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（９．４７ｍＬ）に溶解した。１０％Ｐｄ－Ｃ（５０．４ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を水素（バルーン）下、室温で９０分間撹拌し、セライトを通して濾過し、真空中で濃縮した。３６１－３（４３０ｍｇ、１．０１０ｍｍｏｌ、定量的収率）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 7.23 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.51 - 2.43 (m, 1H), 1.71 (dt, J = 13.8, 7.3 Hz, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (dt, J = 9.4, 4.7 Hz, 6H), 0.55 (d, J = 6.5 Hz, 3H). [M+H$^+$] 426.3.

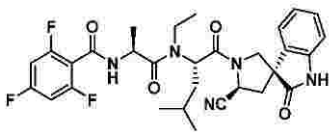
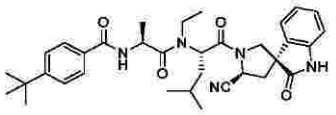
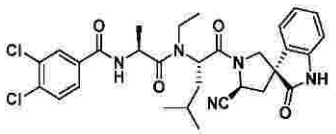
【０２７１】

工程７

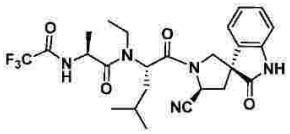
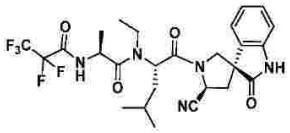
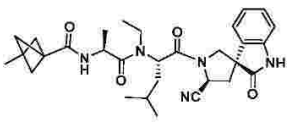
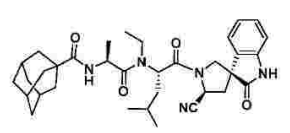
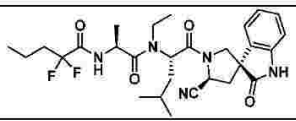
化合物３６１－３（１６ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）をCH_2Cl_2（０．３１３ｍＬ）及びＤＭＦ（０．０６３ｍｌ）に溶解した。４－（トリフルオロメトキシ）安息香酸（７．７５ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）、４－メチルモルホリン（８．２７μｌ、０．０７５ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１４．３０ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌し、５％ $NaHCO_3$でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。有機層をシリカゲル上にロードし、０～５０％アセトンで溶出すると、例３６１（２０ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ、収率８７％）が得られた。^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.48 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.88 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.98 (d, J= 10.5 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.74 (dq, J = 14.4, 7.1 Hz, 1H), 3.46 (dq, J = 14.6, 7.1 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 13.2, 8.4 Hz, 1H), 1.82 (dt, J = 14.7, 7.5 Hz, 1H), 1.72 - 1.53 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.97 - 0.87 (m, 9H). [M+Na$^+$] 636.2.

【表５－１】

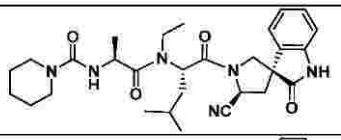
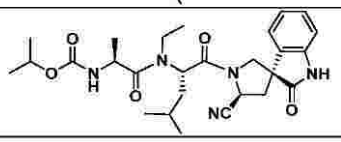
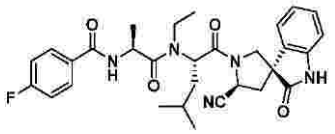
表５：以下の化合物を、上記と同様の化学および手順に従って製造した。

例	構造	MS	NMR
362		[M+Na$^+$] 606.2	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.16 – 7.04 (m, 2H), 7.04 – 6.90 (m, 3H), 5.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.99 – 4.82 (m, 1H), 3.97 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.75 (dq, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 3.48 (dq, J = 14.6, 7.1 Hz, 1H), 2.78 – 2.63 (m, 2H), 1.82 – 1.67 (m, 2H), 1.57 (dp, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.96-0.87 (m, 9H).
363		[M+Na$^+$] 608.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 7.91 – 7.74 (m, 2H), 7.58 – 7.42 (m, 3H), 7.30 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.18 – 6.95 (m, 3H), 5.48 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.90 (h, J = 7.0, 6.6 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.75 (dq, J = 14.5, 7.1 Hz, 1H), 3.46 (dq, J = 14.6, 7.1 Hz, 1H), 2.79 – 2.64 (m, 2H), 1.82 (dt, J = 13.5, 7.4 Hz, 1H), 1.71 – 1.50 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H), 0.99 – 0.79 (m, 9H).
364		[M+Na$^+$] 621.2	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.19 – 6.96 (m, 3H), 5.47 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.86 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.74 (dq, J = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 3.46 (dq, J = 14.7, 7.1 Hz, 1H), 2.78 – 2.61 (m, 2H), 1.83 (dt, J = 13.6, 7.4 Hz, 1H), 1.72 – 1.51 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.98 – 0.82 (m, 9H).

【表５－２】

365		[M-H$^+$] 520.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.59 (s, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 6.91 (dt, *J* = 23.0, 7.6 Hz, 3H), 5.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.02 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.58 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.52 (dt, *J* = 14.3, 7.3 Hz, 1H), 3.31 (dt, *J* = 15.8, 7.3 Hz, 1H), 2.64 – 2.58 (m, 2H), 2.53 (dd, *J* = 13.1, 8.3 Hz, 1H), 1.69 (dt, *J* = 14.3, 7.5 Hz, 2H), 1.57 – 1.46 (m, 1H), 1.41 (dt, *J* = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.84 – 0.75 (m, 7H).
366		[M-H$^+$] 570.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.59 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 15.5, 7.7 Hz, 2H), 5.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.02 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.65 – 4.57 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.53 (dq, *J* = 14.7, 7.2 Hz, 1H), 3.30 (dq, *J* = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 1.3 Hz, 4H), 2.63 – 2.58 (m, 1H), 2.53 (dd, *J* = 13.2, 8.3 Hz, 1H), 1.70 – 1.50 (m, 3H), 1.40 (dq, *J* = 13.6, 6.6 Hz, 1H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.79 (q, *J* = 6.6 Hz, 8H).
367		[M-H$^+$] 532.5	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.58 (s, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.96 – 6.83 (m, 3H), 5.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.01 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.50 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.52 (dt, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.22 (dq, *J* = 14.3, 7.0 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.53 (dd, *J* = 13.2, 8.5 Hz, 1H), 1.65 (s, 5H), 1.50 (td, *J* = 14.0, 7.6 Hz, 2H), 1.38 (dt, *J* = 13.0, 6.4 Hz, 1H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (s, 2H), 0.79 (dd, *J* = 12.6, 6.5 Hz, 5H), 0.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H).
368		[M-H$^+$] 586.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-*d*6) δ 9.58 (s, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 – 6.84 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 5.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.02 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.54 – 4.46 (m, 1H), 3.81 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 15.5, 7.3 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 15.4, 7.4 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 13.3, 8.4 Hz, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.66 (d, *J* = 2.9 Hz, 5H), 1.55 (t, *J* = 10.9 Hz, 7H), 1.43 – 1.35 (m, 1H), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (dd, *J* = 23.1, 7.2 Hz, 1H), 0.78 (dd, *J* = 13.0, 6.6 Hz, 5H), 0.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H).
369		[M+Na$^+$] 568.2	

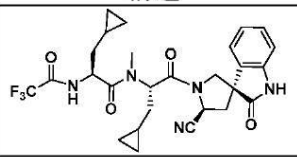
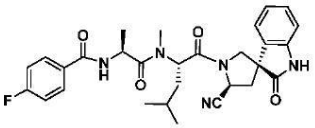
【表５－３】

370		[M+Na$^+$] 559.3	
371		[M+Na$^+$] 534.2	
372		[M+Na$^+$] 570.3	^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 7.99 – 7.90 (m, 2H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 2H), 7.14 – 6.99 (m, 3H), 5.48 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.87 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.74 (dq, J = 14.4, 7.1 Hz, 1H), 3.46 (dq, J = 14.6, 7.1 Hz, 1H), 2.83 – 2.64 (m, 2H), 1.82 (dt, J = 13.5, 7.4 Hz, 1H), 1.71 – 1.51 (m, 2H), 1.39 (m, 3H), 0.96 – 0.87 (m, 9H).

【０２７２】

以下の例は、上記と同様の手順を用いて調製される。

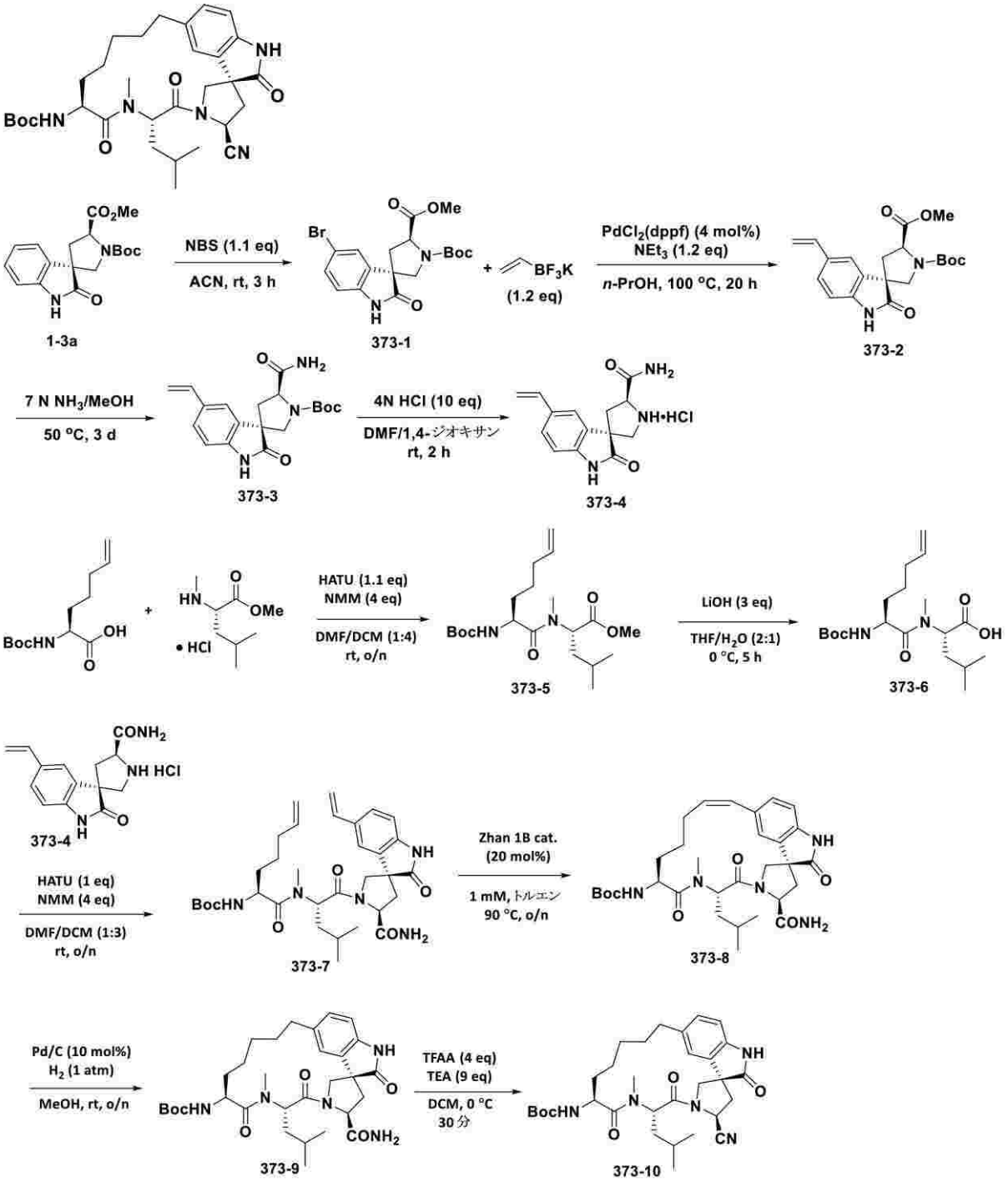
【表６】

エントリ	構造	エントリ	構造
380		381	

【０２７３】

例３７３

【化８３】



【０２７４】

工程３７３－１：

アセトニトリル（４０ｍＬ）中の工程１－３からの化合物の混合物（３．９４ｇ、１１．４ｍｍｏｌ、ｄｒ　１０／１）の無色透明溶液を、３回に分けたＮＢＳ（２．２３ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）で室温で処理した。反応物を室温で３時間撹拌した。それは淡黄色溶液になった。ＬＣＭＳは、ＳＭがないことを示した。反応物を$Na_2S_2O_3$水溶液でクエンチした。混合物を室温でさらに３０分間撹拌した。濁った混合物をＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）でさらに希釈した。水層をＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物をオフホワイト色の固体として得た。粗生成物をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、８０ｇシリカゲルパッド（ＭＴＢＥ）で濾過すると、白色固体として所望の生成物（ｄｒ　１０／１）が得られた。生成

物をＭＴＢＥ／ヘキサン（２：１）（３０ｍＬ）で処理した。混合物を１０分間にわたって超音波処理して、乳白色の懸濁液を形成し、これを濾過し、ＭＴＢＥ／ヘキサン（２：１）で洗浄して、所望の生成物を白色の固体として得た（４．２３ｇ、１０．０ｍｍｏｌ、ｄｒ＞１００／１）。ESI MS m/z = 422.74, 424.64 [M-H]-.

【０２７５】

工程３７３－２：工程３７３－１からの化合物（４．２ｇ、９．９ｍｍｏｌ）のｎ－ＰｒＯＨ（３５ｍＬ）中の無色透明溶液をN_2下、トリエチルアミン（１．７ｍＬ、１１．９ｍｍｏｌ）、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム（１．６ｇ、１１．９ｍｍｏｌ）及び$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（２９０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を脱気し、N_2を充填した（＊３）。得られたオレンジ色懸濁液を１０分間N_2でバブリングした。反応物を１００℃に加温し、２０分間撹拌した。暗赤色／褐色混合物になった。ＴＬＣ（ＣＨ／ＥｔＯＡｃ　２：１）はＳＭを示さなかった。反応物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、ＮａＨＣＯ３水溶液でクエンチした。水層を酢酸エチルで抽出した（＊２）。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を酢酸エチル（２０ｍＬ）に再溶解し、金属捕捉剤としてＳｉｌｉａＭｅｔＳ　ＤＭＴ（８ｇ）で処理した。混合物を室温で１６時間撹拌し、次いで、濾過し、ＭＴＢＥ／ＣＨ（２：１）（２００ｍＬ）ですすぎ、真空中で濃縮した。褐色がかった粗生成物を酢酸エチル（２０ｍＬ）に再溶解し、活性炭で処理し、６０℃に１時間加温した。混合物を冷却後に濾過して淡黄色溶液を得、これを真空中でさらに濃縮すると、所望の生成物（３．３ｇ、８．７ｍｍｏｌ、９０％）がオフホワイトの発泡体として得られた。ESI MS m/z = 370.79 [M-H]-.

【０２７６】

工程３７３－３：工程３７３－２からの化合物（３．３ｇ、８．９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（８０ｍｌ、５６０ｍｍｏｌ）中７Ｎアンモニア中の透明な淡黄色溶液を、密閉圧力容器内で週末にわたって５０℃で撹拌した（３ｄ）。ＬＣＭＳは、ＳＭがないことを示した。混合物を冷却し、真空中で濃縮して、黄色のゲル状固体を得た。固体を３０ｍＬのＭｅＯＨ／ジオキサン（１：１０）に再溶解し、真空中で共蒸発させて淡黄色固体を得た。粗生成物を高真空下で１時間乾燥させ、次いで小片に粉砕し、高真空下で一晩乾燥させて淡黄色粉末を得た。粉末を１０ｍＬのＤＣＭ／ＭＴＢＥ（１：２）で洗浄し、超音波処理し、濾過して、所望の生成物（３．０５ｇ、８．５ｍｍｏｌ、９６％）をオフホワイトの固体として得た。ESI MS m/z = 355.79 [M-H]-.

【０２７７】

工程３７３－４：室温で、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の工程３７３－３からの化合物（１．１５ｇ、３．２２ｍｍｏｌ）の透明な溶液に、１，４－ジオキサン（８ｍＬ、３２ｍｍｏｌ）中の４Ｍ　ＨＣｌを加えた。得られた透明な黄色溶液を室温で２時間撹拌した。混合物をｒｏｔａｖａｐｏｒで濃縮した。残留透明ＤＭＦ溶液を撹拌しながらＤＣＭ（１５０ｍｌ）に注ぎ入れて白色スラリーを得た。混合物を超音波処理して、濁った懸濁液を形成した。固体を濾過によって回収し、ＤＣＭ、次いでＭＴＢＥで洗浄した。固体を真空下で乾燥させて、所望の生成物をオフホワイト色の粉末として得た（８６２ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ、９１％）。上記生成物１ｇをＤＭＦ（２ｍｌ）と混合し、ヒートガンで加熱して、ほぼ透明な溶液を得た。加熱中に固体が現れ始めた。混合物を室温まで冷却した。固体を濾過によって回収し、ＤＭＦ（０．２ｍｌ）、ＤＣＭ及びＭＴＢＥで洗浄した。固体を真空下で乾燥させて、所望の生成物を白色固体として得た（７７１ｍｇ）。ESI MS m/z = 257.77 [M-H]-.

【０２７８】

工程３７３－５：

（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘプター６－エン酸（１ｇ、４．１１ｍｍｏｌ）及びメチルメチル－Ｌ－ロイシネート塩酸塩（０．８１ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（１２ｍｌ）及びＤＭＦ（３ｍｌ）中懸濁液を、Ｎ－メチルモルホリン（１．８ｍｌ、１６．３７ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１．７１ｇ、４．５０ｍ

ｍｏｌ）で室温にて処理した。反応物を室温で一晩撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液で反応物をクエンチした。混合物を室温でさらに３０分間撹拌し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水及びブラインで３回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を４０ｇシリカゲルカラムに添加し、０％～２５％酢酸エチル／シクロヘキサンによって溶出すると、所望の化合物（１．１２ｇ、２．９１ｍｍｏｌ、収率７１％）が無色シロップとして得られた。ESI MS m/z = 384.95 $[M+H]^+$.

【０２７９】

工程３７３－６：

ＴＨＦ（６ｍｌ）及び水（３ｍｌ）中の工程３７３－５からの化合物（１．１ｇ、２．８６ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃で水酸化リチウム（２００ｍｇ、８．３５ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を０℃で５時間撹拌し、６Ｎ　ＨＣｌでｐＨ＝２に中和した。水層を酢酸エチルで３回にわたって抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の化合物（１．０５ｇ、２．８３ｍｍｏｌ、収率９９％）を白色固体として得た。ESI MS m/z = 369.25 $[M-H]^-$.

【０２８０】

工程３７３－７：

ＤＭＦ（０．６ｍｌ）及びＤＣＭ（１．８ｍｌ）中の工程３７３－６からの化合物（２８５ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）及び工程３７３－４からの化合物（２２１ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の懸濁液をＮ－メチルモルホリン（３３０μｌ、３．００ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（３１８ｍｇ、０．８３６ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物を重炭酸ナトリウムの飽和溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。有機層をブラインで３回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を２４ｇシリカゲルカラムに添加し、０％～１００％ジクロロメタン／メタノールによって溶出すると、所望の生成物（７７ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ、収率１７％）が白色固体として得られた。ESI MS m/z = 608.33 $[M-H]^-$.

【０２８１】

工程３７３－８：

トルエン（１２５ｍｌ）中の工程３７３－７からの化合物（７７ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）の溶液を、Ｚｈａｎ　１Ｂ　ｃａｔ．（１７ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を脱気し、－７８℃での凍結脱気（ｆｒｅｅｚｅ－ｐｕｍｐ　ｔｈａｗ）によってN_2を充填した。反応物を９０℃に加温し、一晩撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗生成物を４ｇシリカゲルカラムに添加し、０％～１００％ジクロロメタン／メタノールによって溶出すると、所望の生成物（７ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、収率１０％）が黒色発泡体として得られた。ESI MS m/z = 580.19 $[M-H]^-$.

【０２８２】

工程３７３－９：

ＭｅＯＨ（０．５ｍｌ）中の工程３７３－８からの化合物（７ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）の溶液を、１気圧H_2（０．０２４ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）下でＰｄ－Ｃ（２．７ｍｇ、２．５４μｍｏｌ）で処理した。反応物を室温で一晩撹拌した。混合物をセライトを通して濾過し、メタノールですすいだ。濾液を真空中で濃縮して、所望の生成物（７ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、収率１００％）を黒色発泡体として得た。ESI MS m/z = 582.33 $[M-H]^-$.

【０２８３】

工程３７３－１０：

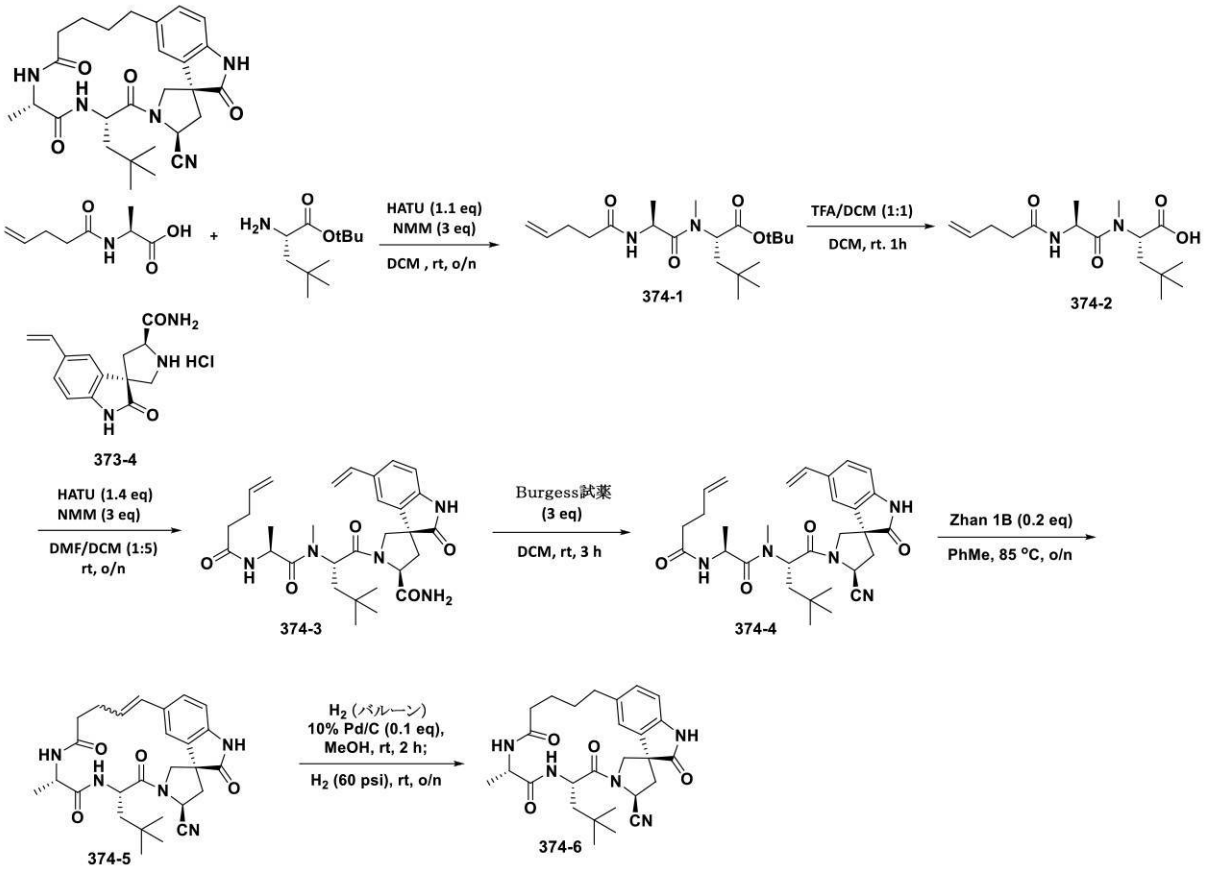
工程３７３－９からの化合物（７ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（０．３ｍｌ）溶液を、ＴＥＡ（１５μｌ、０．１０８ｍｍｏｌ）及びＴＦＡＡ（６μｌ、０．０４２ｍｍｏｌ）で０℃にて滴下処理した。反応物を０℃で３０分間撹拌し、次いで、水酸化アンモニウムでクエンチした。水層をジクロロメタンで３回にわたって抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を４ｇシ

リカゲルカラムに添加し、０％～１００％酢酸エチル／シクロヘキサンによって溶出すると、例３７３（１．７ｍｇ、３．０１μｍｏｌ、収率２５％）が白色固体として得られた。ESI MS m/z = 564.22 [M-H]-.

【０２８４】

例３７４

【化８４】



【０２８５】

工程３７４－１．０℃のＤＣＭ（３０ｍｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－４，４－ジメチルペンタノアート（０．９７４ｇ、４．８４ｍｍｏｌ）及びペンタ－４－エノイル－Ｌ－アラニン（０．７５３ｇ、４．４０ｍｍｏｌ）の溶液に、４－メチルモルホリン（１．４５１ｍｌ、１３．２０ｍｍｏｌ）、続いてＨＡＴＵ（１．８４０ｇ、４．８４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた黄色乳状溶液を０℃で５分間、次いで室温で２時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ及び飽和$NaHCO_3$溶液水で希釈した。有機層をブラインで洗浄し（＊１）、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（シリカ、シクロヘキサン／ＥｔＯＡｃ）によって精製して、所望の化合物を粘着性無色油として得た（１．２８０ｇ、８２％）。ESI MS m/z = 355.43 [M+H]+.

【０２８６】

工程３７４－２．室温で、工程３７４－１から得られた化合物（１．２８０ｇ、３．６１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６ｍｌ）溶液に、ＴＦＡ（５．５６ｍｌ、７２．２ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を室温で１時間撹拌した後、濃縮した。残渣をトルエン（＊２）、ＤＣＭ（＊１）と共蒸発させ、真空下で乾燥させると、所望の化合物が粘着性無色油（１．２４０ｇ、１００％）として得られ、これを次の工程に直接使用した。ESI MS m/z = 299.37 [M+H]+.

【０２８７】

工程３７４－３．０℃のＤＣＭ（１０ｍｌ）及びＤＭＦ（２．０００ｍｌ）中の３７３

－４からの化合物（１．０６０ｇ、３．６１ｍｍｏｌ）及び工程３７４－２からの化合物（１．０７７ｇ、３．６１ｍｍｏｌ）の懸濁液に、４－メチルモルホリン（１．１９１ｍｌ、１０．８３ｍｍｏｌ）、引き続いてＨＡＴＵ（１．９２２ｇ、５．０５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で５分間、次いで室温で一晩撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$溶液及びＥｔＯＡｃで希釈した。水層をＤＣＭ（＊１）で抽出した。合わせた有機層をブライン（＊１）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（シリカ、シクロヘキサン／アセトン）によって精製して、所望の化合物を白色固体として得た（０．２９０ｇ、１５％）。ESI MS m/z = 538.31 $[M+H]^+$.

【０２８８】

工程３７４－４．室温で、CH_2Cl_2（５ｍｌ）及びＤＭＦ（１．０００ｍｌ）中の工程３７４－３からの化合物（０．１２０ｇ、０．２２３ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｂｕｒｇｅｓｓ試薬（０．０６７ｇ、０．２６８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた透明な溶液を室温で１．５時間撹拌した。さらなるＢｕｒｇｅｓｓ試薬（０．０６７ｇ、０．２６８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。これを水でクエンチし、ＤＣＭ（＊２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、次いで、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（シリカ、シクロヘキサン／アセトン）によって精製して、所望の化合物を黄色固体として得た（４０．０ｍｇ、３５％）。ESI MS m/z = 520.29 $[M+H]^+$.

【０２８９】

工程３７４－５．トルエン（７７ｍｌ）中の工程３７４－４からの化合物（０．０４００ｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｚｈａｎ　１Ｂ　ｃａｔ．（０．０１１ｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2でパージし、次いで、８５℃で一晩加熱した。混合物を冷却し、濃縮した。残渣を室温でＤＣＭ（１０ｍｌ）に溶解した。２－メルカプトニコチン酸（０．０２４ｇ、０．１５４ｍｍｏｌ）及びEt_3N（０．０２１ｍｌ、０．１５４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を４０℃で３０分間撹拌した後、ＤＣＭの大部分を蒸発させた。残渣を１ｇシリカカラムに通して濾過し、アセトンで洗浄した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（シリカ、シクロヘキサン／アセトン）によって精製して、所望の化合物を黄色固体として得た（１９．０ｍｇ、５０％）。ESI MS m/z = 492.47 $[M+H]^+$.

【０２９０】

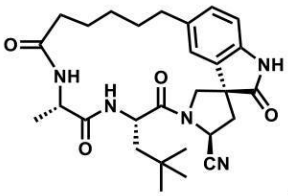
工程３７４－６．室温で、工程３７４－５から得られた化合物（１９．０ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２．０ｍｌ）溶液に、１０％　Ｐｄ／Ｃ（４．１１ｍｇ、３．８６μｍｏｌ）を添加した。混合物をH_2でパージし、次いで、水素バルーンを用いて室温で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、ほとんどＳＭ、微量ＤＰを示した。混合物をＤＣＭ（４ｍｌ）で希釈し、短いセライトパッドで濾過し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２／１）で洗浄した。濾液を濃縮した。残渣を６０ｐｓｉで一晩、上記の水素化条件に再度供した。混合物をＤＣＭ（４ｍｌ）で希釈し、短いセライトパッドで濾過し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２／１）で洗浄した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（シリカ、シクロヘキサン／アセトン）によって精製して、例３７４を白色固体として得た（６．０ｍｇ、３１％）。ESI MS m/z = 494.28 $[M+H]^+$.

【０２９１】

以下の化合物を、例３７４と同様の手順に従って調製した。

例３７５

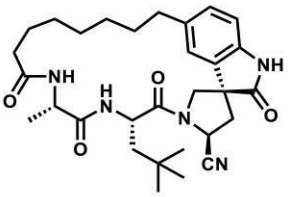
【化８５】



、 ESI MS m/z = 508.43 $[M+H]^+$.

例３７６

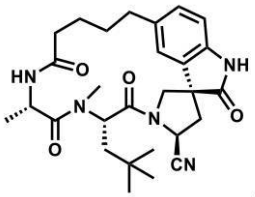
【化８６】



、 ESI MS m/z = 536.44 $[M+H]^+$.

例３７７

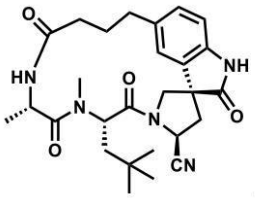
【化８７】



、 ESI MS m/z = 508.37 $[M+H]^+$.

例３７８

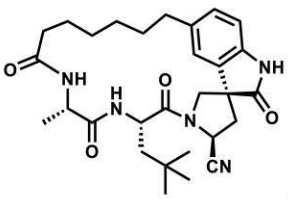
【化８８】



、 ESI MS m/z = 494.35 $[M+H]^+$.

例３７９

【化８９】



、 ESI MS m/z = 522.40 $[M+H]^+$.

【０２９２】

生物学的活性

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　３Ｃ様（３ＣＬ）プロテアーゼ蛍光アッセイ（ＦＲＥＴ）：組換えＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　３ＣＬプロテアーゼを発現させ、精製した。ＴＡＭＲＡ－ＳＩＴＳＡＶＬＱＳＧＦＲＫＭＫ－Ｄａｂｃｙｌ－ＯＨペプチド３ＣＬｐｒｏ基質を合成した。黒色、小容量、丸底、３８４ウェルマイクロプレートを使用した。典型的なアッセイ

では、０．８５μＬの試験化合物をＤＭＳＯに溶解し、次いで、１０μＬのアッセイ緩衝液（５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ［ｐＨ７．５］、１ｍＭ　ＤＴＴ、０．０１％　ＢＳＡ、０．０１％　Ｔｒｉｔｏｎ－Ｘ　１００）中のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　３ＣＬ－プロテアーゼ（１０ｎＭ）と共に室温で３０分間インキュベートした。次に、アッセイ緩衝液中の１０μＬの３ＣＬ－プロテアーゼ基質（４０μＭ）を添加し、室温で５４０ｎｍで励起し、５８０ｎｍで発光する蛍光動態モードで動作するＥｎｖｉｓｉｏｎマルチモードプレートリーダーでアッセイを１時間連続的に監視した。化合物なし（ＤＭＳＯのみ）対照及び酵素なし対照を慣例的に各プレートに含めた。全ての実験を重複して行った。

【０２９３】

データ分析：ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　３ＣＬ－プロテアーゼ酵素活性を線形位相の初期速度（ＲＦＵ／ｓ）として測定し、対照試料ＤＭＳＯ（１００％活性）及び酵素なし（０％活性）に対して正規化して、様々な濃度の試験化合物（０－１０μＭ）での残留活性パーセントを決定した。データを、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　７における正規化された活性（バリアブルスロープ）対濃度適合にフィッティングして、IC_{50}を決定した。全ての実験を重複して行い、IC_{50}範囲を以下：Ａ＜０．１μＭ；Ｂ　０．１～１μＭ；Ｃ＞１μＭ、と報告する。

【表７－１】

表６．活性の概要

例	IC_{50}	例	IC_{50}
1	A	2	A
3	A	4	A
5	A	6	A
7	A	8	A
9	A	10	B
11	A	12	A
13	A	14	A
15	A	16	A
17	A	18	A
19	A	20	A
21	A	22	A
23	A	24	A
25	A	26	A
27	A	28	A
29	A	30	A
31	A	32	A
33	A	34	A
35	A	36	A
37	A	38	A
39	A	40	A
41	A	42	A
43	A	44	A
45	A	46	A
47	A	48	A
49	A	50	B
51	A	52	A
53	A	54	A
55	B	56	C
57	C	58	C
59	C	60	C
61	C	62	A

【表７－２】

63	A	64	A
65	A	66	A
67	A	68	A
69	A	70	A
71	A	72	A
73	A	74	A
75	A	76	A
77	A	78	A
79	A	80	A
81	A	82	A
83	A	84	A
85	A	86	A
87	A	88	B
89	B	90	A
91	B	92	A
93	C	94	A
95	A	96	A
97	A	98	A
99	A	100	A
101	A	102	C
103	A	104	A
105	A	106	C
107	A	108	A
109	A	110	A
111	A	112	A
113	A	114	A
115	A	116	A
117	A	118	A
119	A	120	A
121	A	122	A
123	A	124	A
125	A	126	A
127	A	128	A
129	A	130	A
131	A	132	B
133	A	134	A
135	A	136	A
137	A	138	A
139	A	140	A
141	A	142	A
143	A	144	A
145	A	146	A
147	A	148	A
149	A	150	A
151	A	152	B
153	A	154	A

【表７－３】

155	A	156	A
157	A	158	A
159	A	160	A
161	A	162	A
163	A	164	A
165	A	166	A
167	A	168	A
169	A	170	A
171	A	172	A
173	A	174	A
175	B	176	A
177	B	178	A
179	A	180	A
181	A	182	A
183	B	184	A
185	A	186	A
187	A	188	A
189	A	190	A
191	A	192	A
193	A	194	A
195	A	196	A
197	A	198	A
199	A	200	A
201	A	202	A
203	A	204	A
205	A	206	A
207	A	208	A
209	A	210	A
211	A	212	A
213	A	214	A
215	A	216	A
217	A	218	A
219	A	220	A
221	A	222	A
223	A	224	A
225	A	226	A
227	A	228	A
229	A	230	B
231	A	232	A
233	A	234	A
235	B	236	B
237	A	238	A
239	A	240	A
241	A	242	A
243	A	244	A
245	A	246	A

【表７－４】

247	A	248	A
249	A	250	A
251	B	252	B
253	B	254	B
255	A	256	A
257	A	258	A
259	A	260	A
261	A	262	A
263	A	264	A
265	A	266	A
267	A	268	A
269	A	270	A
271	A	272	A
273	A	274	A
275	A	276	A
277	A	278	A
279	A	280	A
281	A	282	A
283	A	284	A
285	A	286	A
287	A	288	A
289	A	290	A
291	A	292	A
293	A	294	A
295	A	296	A
297	A	298	A
299	A	300	A
301	A	302	A
303	A	304	A
305	A	306	A
307	A	308	A
309	A	310	A
311	A	312	A
313	A	314	B
315	A	316	B
317	A	318	A
319	A	320	A
321	A	322	A
323	A	324	A
325	B	326	A
327	A	328	A
329	A	330	A
331	B	332	A
333	A	334	A
335	C	336	B
337	B	338	A

【表７－５】

339	A	340	A
341	A	342	A
343	A	344	A
345	A	346	A
347	A	348	A
349	B	350	B
351	A	352	A
353	A	354	B
355	C	356	C
357	A	358	A
359	B	360	A
361	A	362	A
363	A	364	A
365	A	366	A
367	A	368	A
369	A	370	A
371	A	372	A
373	A	374	B
375	C	376	C
377	A	378	A
379	C		

【０２９４】

２２９Ｅ　アッセイプロトコル

ウイルスストック調製：ＭＲＣ－５細胞（線維芽細胞で構成される２倍体細胞培養株であり、元は流産した１４週齢の白人男性胎児の肺組織から発達させた）を２２９Ｅヒトコロナウイルス（ｈＣｏＶ）の培養に使用した。フラスコにｈＣｏＶ－２２９Ｅを接種し、細胞変性効果（ＣＰＥ）が７０％を超えたらウイルスストックを回収した。グリセロールを５％加えた増殖培地（ＥＭＥＭ、Ｐｅｎｎ／Ｓｔｒｅｐ　１％、非必須アミノ酸１％、熱不活性化ＦＢＳ　１０％）中のウイルスストックを液体窒素を使用して急速凍結し、－８０℃で保存した。ウイルスストック力価を、他の箇所に記載されるように、$TCID_{50}$（５０％中央値組織培養感染量）アッセイによって定量した。

【０２９５】

２２９Ｅ生ウイルスアッセイ：３８４ウェル黒色細胞培養物処理プラスチック透明底プレートをこのアッセイで使用する。ＥＣＨＯ液体ディスペンサーを使用して、ＤＭＳＯに懸濁した対照及び試験化合物の３倍連続希釈を、ウェルあたり１２５ｎＬの総体積で２連でプレートウェルに添加する。継代数１７未満のＭＲＣ－５細胞を、増殖培地を使用して１２．５μＬの体積で３８４ウェルプレートの内側の２４０ウェルにウェルあたり１，５００細胞播種する。次いで、ウイルスストックを感染多重度（ＭＯＩ）０．０５でウェルあたり１２．５μＬで添加し、各ウェルの総体積を約２５μＬにする。各プレートは、ＤＭＳＯ及びウイルスを加えるが化合物を加えない細胞を含む２０ウェルの対照列（陽性対照、最大ＣＰＥ、最小ＡＴＰｌｉｔｅ信号）、ならびにＤＭＳＯを加えるが化合物又はウイルスを加えない細胞を含む列（陰性対照、最小ＣＰＥ、最大ＡＴＰｌｉｔｅシグナル）、ならびに細胞又はウイルス又は化合物を含まない列（バックグラウンドプレート／試薬対照）を有する。細胞を含むがウイルスを含まない対照ウェルには、培地及び体積条件を一定に保つために、ウイルスストックを受けるウェルと等しい量のグリセロールを含有する追加の増殖培地１２．５μＬが与えられる。外側の２列／段のウェルは、試験ウェルの周りの熱及び蒸発障壁として作用するように、３０μＬの堀培地（ｍｏａｔ　ｍｅｄｉａ）（ＤＭＥＭ、１％　Ｐｅｎｎ／Ｓｔｒｅｐ）で満たされる。全ての成分を添加した後、

プレートの側面を穏やかに手で軽く叩いて、ウェル全体の均一な細胞分布を促進する。細胞分布を確認したら、プレートをCO_2湿度制御インキュベーター中３４℃で６日間インキュベートする。６日間のインキュベーション期間の後、各ウェルに存在するＡＴＰの量（細胞健康の尺度）を定量するＡＴＰｌｉｔｅ（ウェルあたり１２．５μＬを添加）を使用してプレートを読み取る。アッセイプレートを、Ｅｎｖｉｓｉｏｎルミノメーターを使用して読み取る。これらのデータを使用して、陰性対照ウェルに対するウェルあたりの細胞健康パーセントを計算し、各化合物のEC_{50}を、ＥｘｃｅｌＦｉｔソフトウェア及び４パラメータロジスティック曲線フィッティング分析を使用して計算する。

【０２９６】

全ての実験を重複して行い、EC_{50}範囲を以下：Ａ＜０．１μＭ；Ｂ　０．１～１μＭ；Ｃ＞１μＭ、と報告する。

【表８－１】

表７．活性の概要

例	229E EC_{50}	例	229E EC_{50}
1	A	2	A
3	A	4	A
5	A	6	A
7	A	8	A
9	A	10	B
11	B	12	B
13	B	14	A
15	A	16	A
17	A	18	A
19	A	20	A
21	A	22	A
23	B	24	A
25	A	26	A
27	A	28	B
29	B	30	B
31	A	32	A
33	B	34	A
35	A	36	B
37	-	38	-

【表８－２】

39	A	40	B
41	A	42	A
43	A	44	B
45	B	46	B
47	A	48	A
49	A	50	C
51	B	52	A
53	-	54	A
55	C	56	C
57	C	58	C
59	C	60	C
61	C	62	C
63	A	64	A
65	A	66	A
67	A	68	A
69	B	70	A
71	-	72	A
73	A	74	A
75	A	76	A
77	B	78	A
79	-	80	A
81	A	82	A
83	A	84	-
85	A	86	B
87	C	88	B
89	B	90	B
91	B	92	B
93	C	94	A
95	-	96	-
97	-	98	-
99	-	100	-
101	-	102	-
103	-	104	-
105	-	106	-
107	B	108	B
109	B	110	B
111	B	112	B
113	A	114	A
115	B	116	-
117	-	118	-
119	-	120	-
121	A	122	A
123	B	124	A
125	-	126	-
127	-	128	-
129	-	130	-

【表８－３】

131	-	132	-
133	A	134	A
135	A	136	A
137	A	138	A
139	A	140	A
141	-	142	-
143	-	144	-
145	-	146	-
147	-	148	A
149	A	150	B
151	B	152	B
153	A	154	A
155	A	156	A
157	A	158	A
159	B	160	A
161	A	162	A
163	A	164	A
165	A	166	A
373	B		

【０２９７】

本発明は、その好ましい実施形態を参照して具体的に示され説明されてきたが、添付の特許請求の範囲によって包含される本発明の範囲から逸脱することなく、形態及び詳細における様々な変更がなされ得ることが当業者によって理解されるであろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/24772

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/404; C07D 487/10; A61P 31/14 (2022.01)
CPC - A61K 31/404; C07D 487/10; A61P 31/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2010/0272681 A1 (FARMER et al.) 28 October 2010 (28.10.2010) para [0002], [0455], compound 4; para [0497], Table 3	1-17
A	US 8,222,288 B2 (WANG et al.) 17 July 2012 (17.07.2012) col 3, ln 62-66; col 93, ln 20-40; col 106, ln 29-60, Table 2	1-17
A	WO 2006/061714 A2 (PFIZER, INC.) 15 June 2006 (15.06.2006) pg 1, ln 4-9; pg 37, ln 23-24; pg 39, Table	1-17
A	WO 2018/042343 A2 (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY (NO.2) LIMITED) 08 March 2018 (08.03.2018) para [0001]; pg 75, Table, compound 4; pg 91, Table 3	1-17
X,E	US 11,325,916 B1 (ENANTA PHARMACEUTICALS, INC) 10 May 2022 (10.05.2022) Entire Document	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
01 June 2022	JUN 30 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/24772

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 18
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/407(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/407	
Ａ６１Ｋ	*31/497(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/497	
Ａ６１Ｋ	*31/4155(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4155	
Ａ６１Ｋ	*31/422(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/422	
Ａ６１Ｋ	*31/421(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/421	
Ａ６１Ｋ	*31/4192(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4192	
Ａ６１Ｋ	*31/5377(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377	
Ａ６１Ｋ	*31/513(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/513	
Ａ６１Ｋ	*31/427(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/427	
Ａ６１Ｋ	*31/4709(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4709	
Ａ６１Ｋ	*31/416(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/416	
Ａ６１Ｋ	*31/4439(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4439	
Ａ６１Ｋ	*31/4375(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4375	
Ａ６１Ｋ	*31/4725(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4725	
Ａ６１Ｋ	*31/4178(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4178	
Ａ６１Ｋ	*38/05 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/05	
Ｃ０７Ｋ	*5/062(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	5/062	
Ｃ０７Ｋ	*5/065(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	5/065	
Ｃ１２Ｎ	*9/99 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	9/99	

(32)優先日　令和3年7月29日(2021.7.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＲＩＴＯＮ

リート ３４
(72)発明者　シン、シュエチャオ
アメリカ合衆国 ０１８８７ マサチューセッツ、ウィルミントン、シーダー ストリート ２０
(72)発明者　ローデス、マシュー、シー.
アメリカ合衆国 ０２１３４ マサチューセッツ、ボストン、オールストン ストリート １９２、アパートメント ２
(72)発明者　パナレーゼ、ジョゼフ、ディー.
アメリカ合衆国 ０２４６０ マサチューセッツ、ニュートン、ローウェル アベニュー ４４１
(72)発明者　バートレット、サミュエル
アメリカ合衆国 ０２１３５ マサチューセッツ、ブライトン、マーケット ストリート ４１０、アパートメント ４
(72)発明者　リ、ウェイ
アメリカ合衆国 ０２４２１ マサチューセッツ、レキシントン、プロスペクト ヒル ロード ６４
(72)発明者　カオ、ホイ
アメリカ合衆国 ０２４７８ マサチューセッツ、ベルモント、セイヤー ロード ４９
(72)発明者　チャン、ジャユン
アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ、ケンブリッジ、メープル アベニュー ４２、ナンバー２

(72)発明者　ペン、シャオウェン
アメリカ合衆国　０１７７６　マサチューセッツ、サドバリー、ホース　ポンド　ロード　８５
(72)発明者　ワン、グオチェン
アメリカ合衆国　０２４７８　マサチューセッツ、ベルモント、ベケット　ロード　６５
(72)発明者　オル、ヤット　サン
アメリカ合衆国　０２４５２　マサチューセッツ、ウォルサム、マイケルクリス　ドライブ　２９

Ｆターム（参考）　4C084　AA02 BA01 BA14 BA23 BA25 BA28 BA32 MA52 MA55 MA63
MA66 NA14 ZA591 ZA592 ZB331 ZB332 ZC201 ZC202
4C086　AA01 AA02 AA03 CB03 CB05 GA16 MA01 MA04 MA52 MA55
MA63 MA66 NA14 ZA59 ZB33 ZC20
4H045　AA10 AA30 BA11 DA56 EA20 EA29