【公報種別】特許公報の訂正
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和4年12月20日(2022.12.20)

【特許番号】特許第7184756号(P7184756)
【登録日】令和4年11月28日(2022.11.28)
【特許公報発行日】令和4年12月6日(2022.12.6)
【年通号数】登録公報(特許)2022-222
【出願番号】特願2019-511658(P2019-511658)
【訂正要旨】特許権者の住所の誤載により、下記のとおり全文を訂正する。
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　31/65(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/02(2006.01)
Ａ６１Ｋ　45/00(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/7068(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/7076(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/704(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　31/65
Ａ６１Ｐ　35/02
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｋ　31/7068
Ａ６１Ｋ　31/7076
Ａ６１Ｋ　31/704
【記】別紙のとおり

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7184756号
(P7184756)

(45)発行日 令和4年12月6日(2022.12.6)

(24)登録日 令和4年11月28日(2022.11.28)

(51)国際特許分類		FI	
A61K	*31/65 (2006.01)*	A61K	31/65
A61P	*35/02 (2006.01)*	A61P	35/02
A61K	*45/00 (2006.01)*	A61K	45/00
A61K	*31/7068(2006.01)*	A61K	31/7068
A61K	*31/7076(2006.01)*	A61K	31/7076

請求項の数 8 （全411頁） 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-511658(P2019-511658)
(86)(22)出願日 平成29年8月30日(2017.8.30)
(65)公表番号 特表2019-532031(P2019-532031A)
(43)公表日 令和1年11月7日(2019.11.7)
(86)国際出願番号 PCT/US2017/049462
(87)国際公開番号 WO2018/045084
(87)国際公開日 平成30年3月8日(2018.3.8)
審査請求日 令和2年8月28日(2020.8.28)
(31)優先権主張番号 62/381,383
(32)優先日 平成28年8月30日(2016.8.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)
(31)優先権主張番号 62/437,533
(32)優先日 平成28年12月21日(2016.12.21)
最終頁に続く

(73)特許権者 511032017
テトラフェース 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 ０２４５１ ウォルサム，スイート ４００，ジョーンズ ロード ２０１
(74)代理人 100095832
弁理士 細田 芳徳
(74)代理人 100187850
弁理士 細田 芳弘
(72)発明者 シアオ，シアオ－イー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４２１ レキシントン，スティムソン アベニュー １５
(72)発明者 デュマ，ジェイクス，ピー．
最終頁に続く

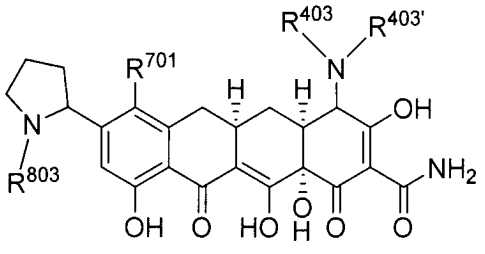
(54)【発明の名称】 テトラサイクリン化合物および処置方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

急性骨髄性白血病を治療する方法において使用するための医薬組成物であって、該医薬組成物は、以下の構造式（ＸＸ）を有する化合物またはその薬学的に許容できる塩を含み、該方法は、治療を必要とする対象に、構造式（ＸＸ）：

【化１】



(XX)

を有する化合物、またはその薬学的に許容できる塩の有効量を投与することを含み、式中、

R^{803}が、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{3\sim12}$カルボシクリル－（$C_{0\sim3}$）アルキレニル、アミノ－（C_{1}～C_{4}）アルキル、モノ－もしくはジ－（C_{1}～C_{4}アルキル）アミノ－（$C_{1\sim4}$）アルキル、または（４～１３員）ヘテロシクリル－（C_{0}～C_{3}）アルキレニルであり、ここで、ヘテロシクリル部分が、$C_{1\sim3}$アルキルで任意に置換され；

R^{701}が、H、$C_{1\sim4}$アルキルオキシ、－OH、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$ヒドロキシアルキル、または$C_{1\sim4}$ハロアルコキシであり；

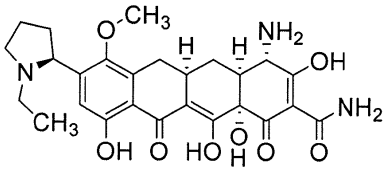
R^{403}および$R^{403'}$が、それぞれ独立して、H；$C_{1\sim4}$アルキル；C_{1}～C_{4}ハロアルキル；カルボシクリル部分がヒドロキシル基で任意に置換される$C_{3\sim12}$カルボシクリル－（C_{0}～C_{3}）アルキレニル－；またはH_2NC（O）－（C_{1}～C_{3}）アルキレニル－である；

医薬組成物。

【請求項２】

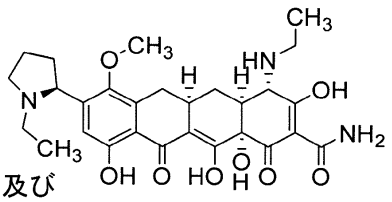
前記化合物またはその薬学的に許容できる塩が、

【化２】



化合物 3A/K4

, 及び

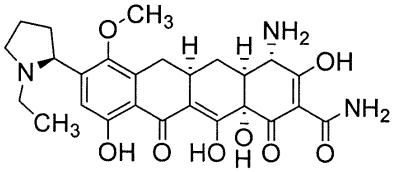


またはその薬学的に許容できる塩から選択される、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項３】

前記化合物またはその薬学的に許容できる塩が、

【化３】



化合物 3A/K4

またはその薬学的に許容できる塩から選択される、請求項１または２に記載の医薬組成物。

【請求項４】

(a) R^{701}が－OCH_3であり、R^{803}がエチルである、

(b) R^{701}が－OCH_3であり、R^{403}および$R^{403'}$の各々が水素である、

(c) R^{803}がエチルであり、R^{403}および$R^{403'}$の各々が水素である、

(d) R^{701}が－OCF_3であり、R^{803}がメチルである、又は

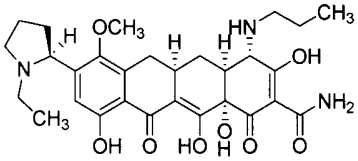
(e) R^{701}が－CF_3であり、R^{803}が、$C_{1\sim4}$アルキルまたは（C_{3}～C_{6}）カルボシクリル－（C_{0}～C_{3}）アルキレニルである、

請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項５】

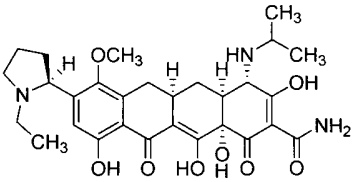
前記化合物またはその薬学的に許容できる塩が、以下の構造式：

【化４】



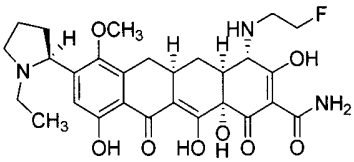
S1-5-1

,



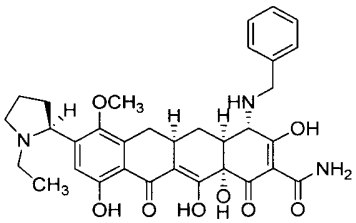
S1-5-2

,



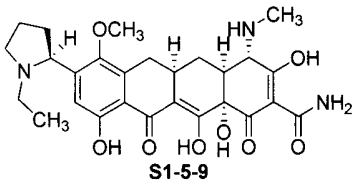
S1-5-5

,



S1-5-8

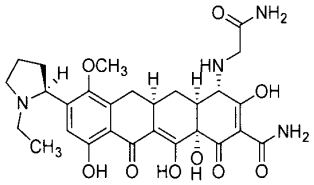
,

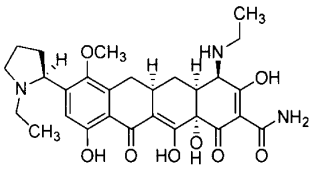


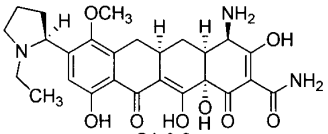
S1-5-9

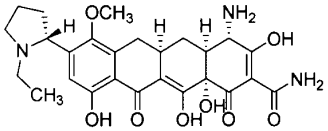
,

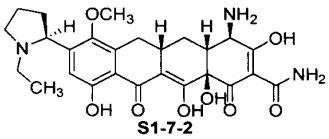
【化５】

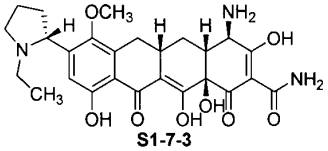

S1-5-17 ,

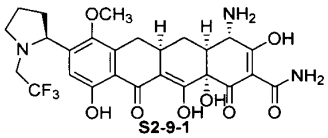

S1-6-1 ,

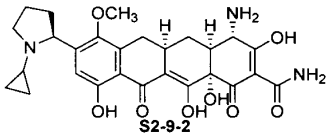

S1-6-2 ,

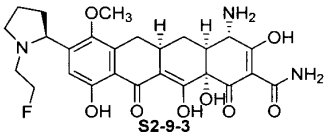

S1-7-1 ,

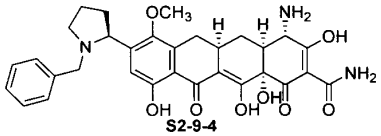

S1-7-2 ,

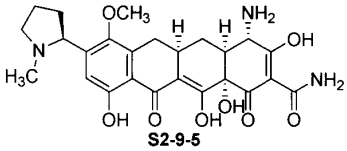

S1-7-3 ,

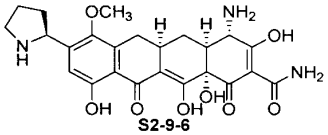

S2-9-1 ,

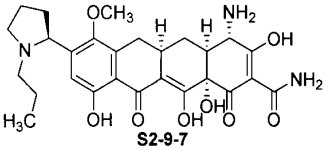

S2-9-2 ,

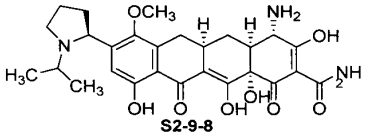

S2-9-3 ,

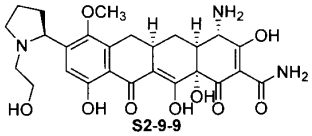

S2-9-4 ,

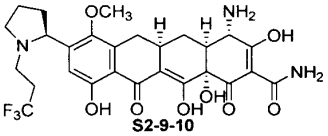

S2-9-5 ,

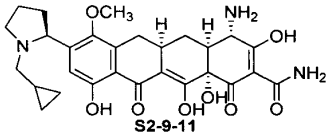

S2-9-6 ,

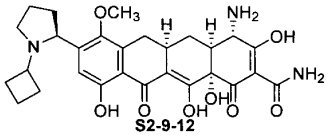

S2-9-7 ,

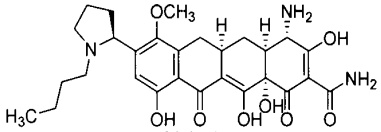

S2-9-8 ,

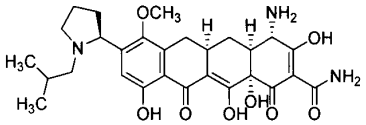

S2-9-9 ,

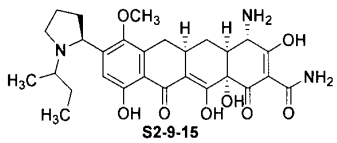

S2-9-10 ,

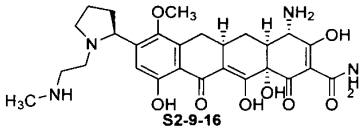

S2-9-11 ,

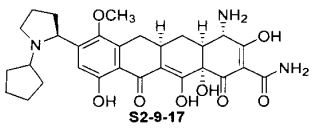

S2-9-12 ,

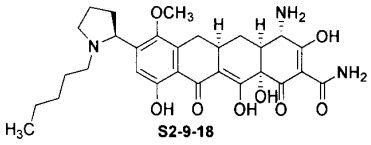

S2-9-13 ,


S2-9-14 ,

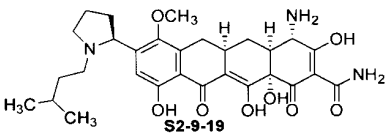

S2-9-15 ,

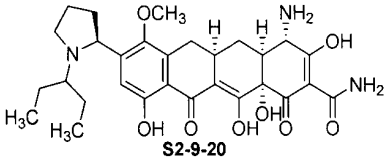

S2-9-16 ,

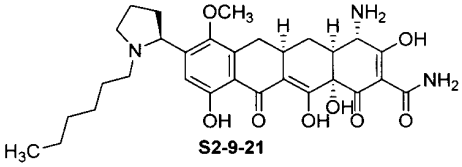

S2-9-17 ,

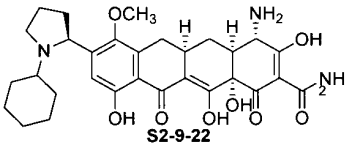

S2-9-18 ,

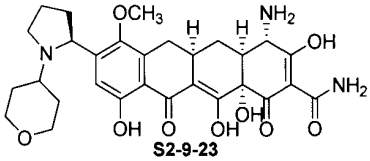
【化６】

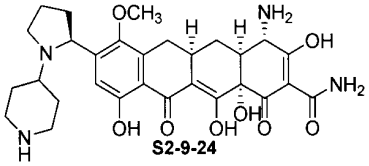

S2-9-19

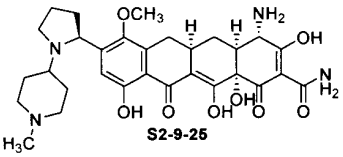

S2-9-20

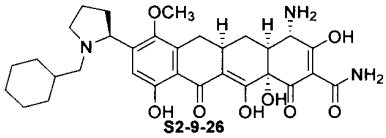

S2-9-21

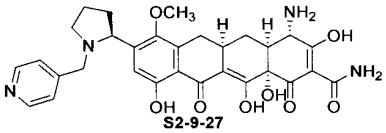

S2-9-22

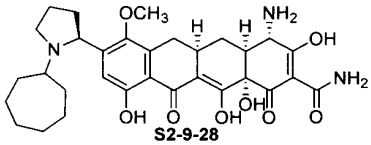

S2-9-23

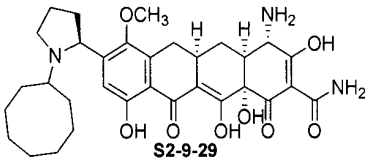

S2-9-24

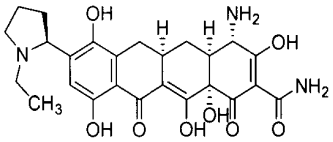

S2-9-25

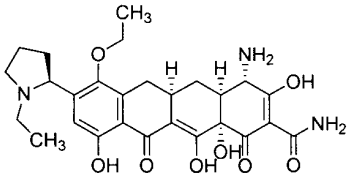

S2-9-26

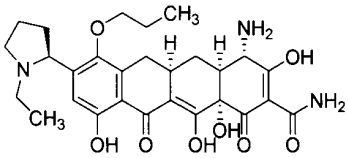

S2-9-27

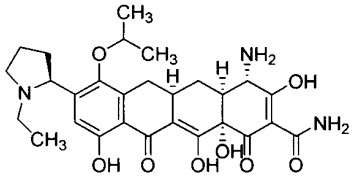

S2-9-28

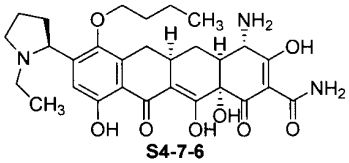

S2-9-29

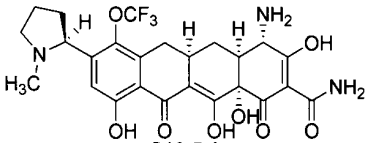

S4-7-1

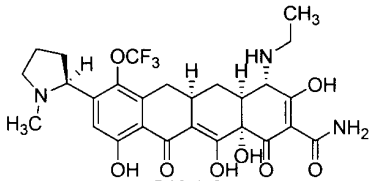

S4-7-3

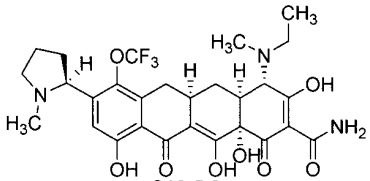

S4-7-4

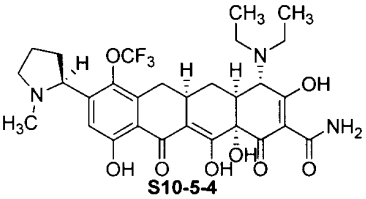

S4-7-5


S4-7-6

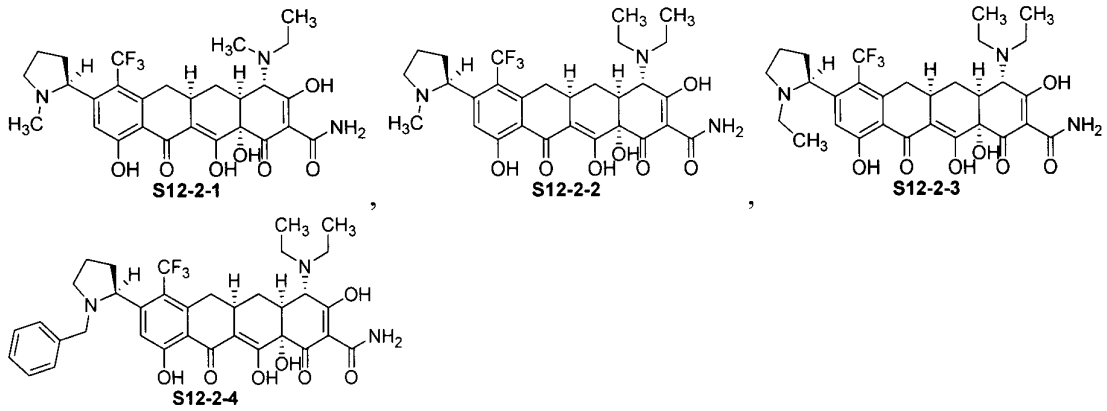

S10-5-1


S10-5-2


S10-5-3


S10-5-4

【化７】

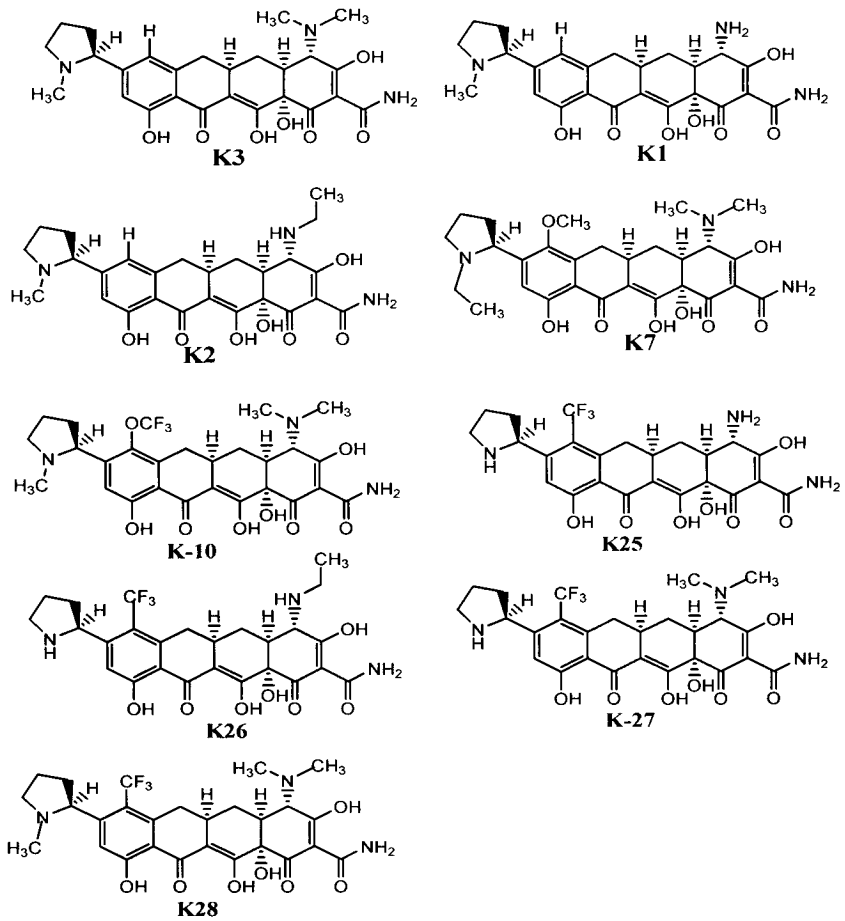


のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である、請求項１又は４に記載の医薬組成物。

【請求項６】

前記化合物またはその薬学的に許容できる塩が、以下の構造式：

【化８】



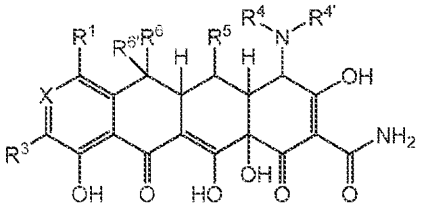
のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項７】

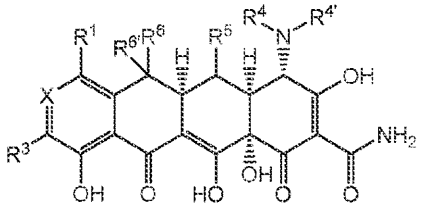
前記方法が、１つ以上のさらなる治療剤の投与を含む、請求項１～６のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項８】
(a)前記さらなる治療剤が、シタラビンおよびアンスラサイクリン薬物であり、例えば、前記アンスラサイクリン薬物が、ダウノルビシンまたはイダルビシンから選択され、または
(b)前記方法はクラドリビンの投与をさらに含む、
請求項７に記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、２０１６年８月３０日に出願された米国仮特許出願第６２／３８１，３８３号明細書および２０１６年１２月２１日に出願された米国仮特許出願第６２／４３７，５３３号明細書の利益を主張するものである。上記出願の全教示内容が参照により本明細書に援用される。
【背景技術】
【０００２】
血液悪性腫瘍は、血液系およびリンパ系を襲う癌である。血液悪性腫瘍の一部のタイプとして、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫および白血病が挙げられる。癌は、造血組織（例えば、骨髄）または免疫系の細胞から始まり得る。例えば、白血病は、造血組織から始まる。白血病は、骨髄における血球、通常、白血球の制御不能な増殖によって特徴付けられる。白血球は、体の免疫応答の基本的な構成要素である。白血病細胞は、正常な血液および骨髄細胞を押し退けて、これらに取って代わる。
【０００３】
４つの主要なタイプの白血病：急性脊髄性白血病（ＡＭＬ）；慢性脊髄性白血病（ＣＭＬ）；急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）；および慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）がある。４つの主要なタイプの白血病の主な差異は、進行速度および癌が発症する場所と関係がある。急性脊髄性白血病（ＡＭＬ）（急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、急性顆粒球性白血病または急性非リンパ球性白血病としても知られている）は、血液および骨髄の癌の増殖の早い形態である。ＡＭＬは、急性白血病の最も一般的なタイプである。これは、骨髄が芽球（依然として完全に成熟していない細胞）を形成し始めたときに起こる。これらの芽球は、通常、白血球に発達する。しかしながら、ＡＭＬにおいて、これらの細胞は、発達せず、伝染を防ぐことはできない。ＡＭＬにおいて、骨髄は、異常な赤血球および血小板も形成し得る。これらの異常な細胞の数は、迅速に増大して、異常な（白血病）細胞は、体が必要とする正常な白血球、赤血球および血小板を押し退け始める。
【０００４】
ＡＭＬの標準的な処置として、化学療法剤シタラビンおよびダウノルビシン（７＋３）の投与からなる寛解－誘導処置が挙げられる。この処置は、数十年間、治療基準であった。悪性疾患のための他のごく少数の治療アプローチも、そのような長い期間にわたって不変のままであった。また、共罹患率および処置関連毒性に対する高い感受性がなお処置の奏功を制限している。血液癌に対する処置ストラテジの進歩にもかかわらず、特に白血病、例えばＡＭＬの処置のための新規の強力で良好な忍容性のある単剤として、または他の抗悪性腫瘍薬と組み合わせて用いられるテトラサイクリンを同定する必要があり、かつ治療利益を最大にし、かつ処置関連毒性を最小にする必要がある。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００５】
本発明の第１の実施形態は、血液癌の処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、構造式（Ｉ）もしくは（Ｉ’）：

【化１】



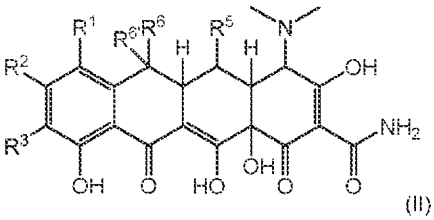
(I)



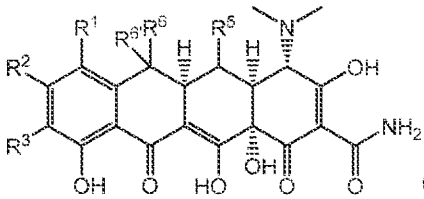
(I')

構造式（ＩＩ）もしくは（ＩＩ’）：

【化２】



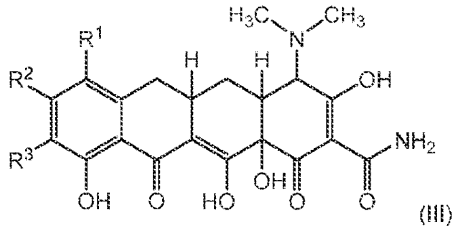
(II)



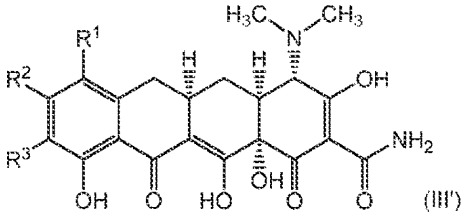
(II')

または構造式（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩ’）：

【化３】



(III)



(III')

によって表される化合物あるいはその薬学的に許容できる塩の有効量を投与することを含み、式中、変数は、本明細書中で規定かつ記載されるとおりである、方法に関する。

【０００６】

本発明の別の実施形態は、血液癌を処置するための医薬の製造のための、構造式（Ｉ）、（Ｉ’）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩ’）によって表される化合物またはその薬学的に許容できる塩の使用である。一態様において、血液悪性腫瘍は、白血病である。特定の態様において、白血病は、ＡＭＬである。

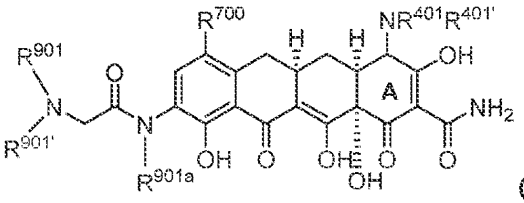
【０００７】

本発明の別の実施形態は、血液癌の処置に用いられる、構造式（Ｉ）、（Ｉ’）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩ’）によって表される化合物またはその薬学的に許容できる塩である。一態様において、血液悪性腫瘍は、白血病である。特定の態様において、白血病は、ＡＭＬである。

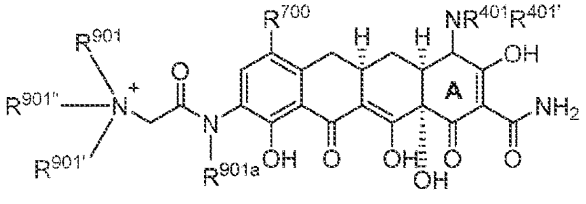
【０００８】

本発明の別の実施形態は、血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、構造式（Ｘ）もしくは（Ｘ－１）

【化４】



(X),



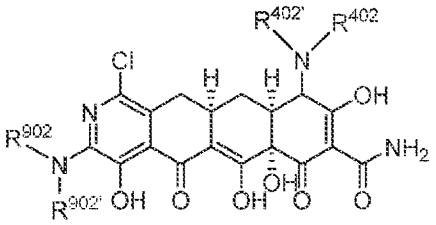
(X-1)

のいずれか１つによって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む方法である。

【０００９】

本発明の別の実施形態は、血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、構造式（ＸＩ）

【化５】



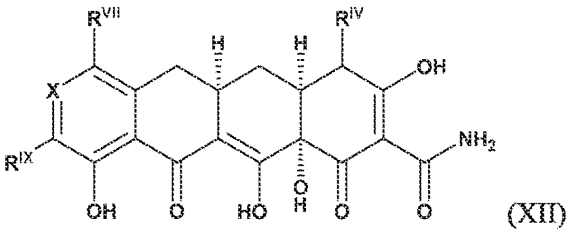
(XI)

のいずれか１つによって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む方法である。

【００１０】

本発明の別の実施形態は、構造式（ＸＩＩ）

【化６】



(XII)

によって表される化合物またはその薬学的に許容できる塩である。

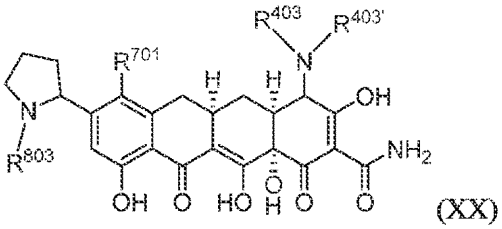
【００１１】

本発明の別の実施形態は、血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、構造式（ＸＩＩ）によって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む方法である。

【００１２】

本発明の別の実施形態は、血液癌であり、処置を必要とする対象に、以下の構造式

【化７】



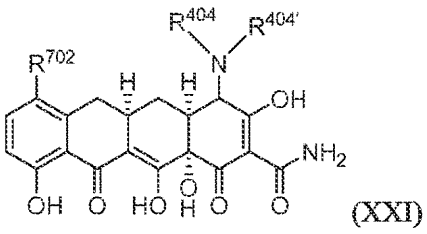
(XX)

によって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む。

【００１３】

本発明の別の実施形態は、血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、以下の構造式：

【化８】



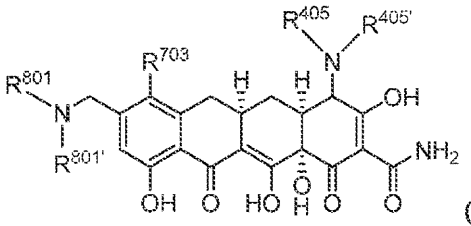
(XXI)

によって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む方法である。

【００１４】

本発明の別の実施形態は、血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、構造式

【化９】



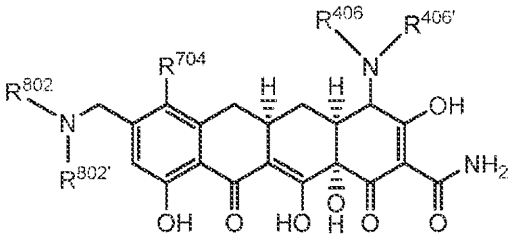
(XXII)

のいずれか１つによって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む方法である。

【００１５】

本発明の別の実施形態は、血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、以下の構造式

【化１０】



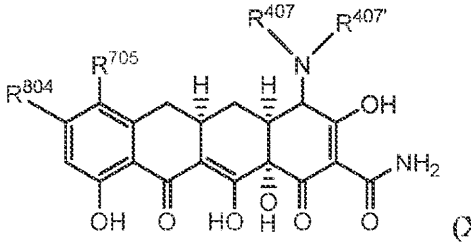
(XXIII)

によって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む方法である。

【００１６】

本発明の別の実施形態は、血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、以下の構造式

【化１１】



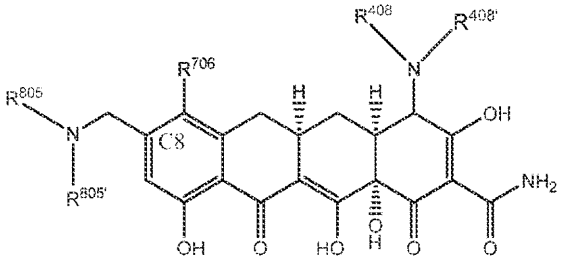
(XXIV)

によって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む方法である。

【００１７】

本発明の別の実施形態は、血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、以下の構造式

【化１２】

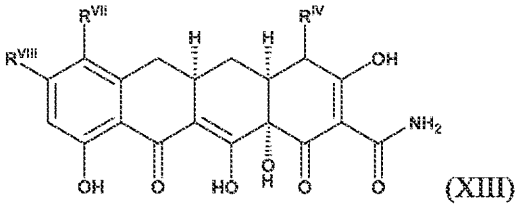


によって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む方法である。

【００１８】

本発明の別の実施形態は、構造式（ＸＩＩＩ）：

【化１３】



によって表される任意の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物である。

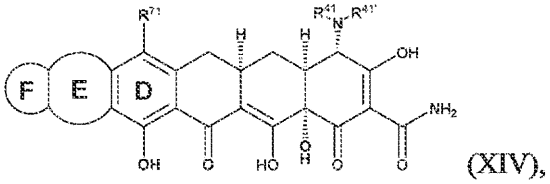
【００１９】

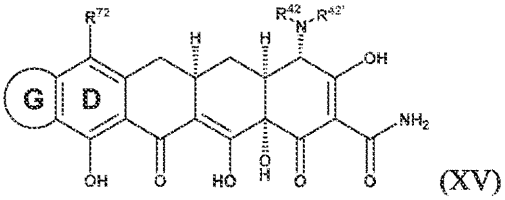
本発明の別の実施形態は、血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、構造式（ＸＩＩＩ）によって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む。

【００２０】

本発明の別の実施形態は、構造式（ＸＩＶ）もしくは（ＸＶ）：

【化１４】





のいずれか１つによって表される化合物またはその薬学的に許容できる塩である。

【００２１】

本発明の別の実施形態は、薬学的に許容できるキャリアまたは希釈剤と、上述の実施形態のいずれかの化合物とを含む医薬組成物である。

【００２２】

本発明の別の実施形態は、血液腫瘍を患う対象を処置する方法であって、対象に、上述

の実施形態の医薬組成物のいずれかの化合物の治療的に有効な量を投与することを含む方法である。

【００２３】

本発明の別の実施形態は、細菌感染の処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、構造式ＸＩＶもしくはＸＶのいずれか１つによって表される化合物または式ＸＩＩＩもしくはＸＩＩの化合物の治療的に有効な量を投与すること含む方法である。

【図面の簡単な説明】

【００２４】

【図１】実施例２に記載する化合物１で処理したＭＶ４－１１細胞における、ＣＯＸ１、ＣＯＸ４およびアクチンのレベルを示すウエスタンブロットを示す。

【図２】実施例２に記載する化合物２で処理したＭＶ４－１１細胞における、ＣＯＸ１、ＣＯＸ４およびアクチンのレベルを示すウエスタンブロットを示す。

【図３】実施例２に記載する化合物３ａで処理したＭＶ４－１１細胞における、ＣＯＸ１、ＣＯＸ４およびアクチンのレベルを示すウエスタンブロットを示す。

【図４】実施例２に記載する化合物４ａで処理したＭＶ４－１１細胞における、ＣＯＸ１、ＣＯＸ４およびアクチンのレベルを示すウエスタンブロットを示す。

【図５】実施例２に記載する化合物５で処理したＭＶ４－１１細胞における、ＣＯＸ１、ＣＯＸ４およびアクチンのレベルを示すウエスタンブロットを示す。

【図６】シタラビン（上部パネル）および化合物３ａ（下部パネル）についての用量反応あてはめ関数を示すグラフである。Ｘ軸は、試験した化合物の濃度であり、Ｙ軸は、標準化した作用－生存％（数／Ｅ０）である。標準化は、推定した基礎（Ｅ０）パラメータに関するモデル化後に行った。

【図７Ａ】ＭＶ４－１１白血病モデルを用いた、異種移植片モデルにおけるＣＢ１７　ＳＣＩＤマウス試験の、腫瘍容量対処理（表１Ｃの用量１および用量２の化合物３ａ）の開始後の日数のグラフである。

【図７Ｂ】ＭＶ４－１１白血病モデルを用いた、異種移植片モデルにおけるＣＢ１７　ＳＣＩＤマウス試験の、体重変化（％）対処理（表１Ｃの用量１および用量２の化合物３ａ）の開始後の日数のグラフである。

【図７Ｃ】ＭＶ４－１１白血病モデルを用いた、異種移植片モデルにおけるＣＢ１７　ＳＣＩＤマウス試験の、腫瘍容量対処理（表１Ｃの用量１および用量２の化合物４ａ）の開始後の日数のグラフである。

【図７Ｄ】ＭＶ４－１１白血病モデルを用いた、異種移植片モデルにおけるＣＢ１７　ＳＣＩＤマウス試験の、体重変化（％）対処理（表１Ｃの用量１および用量２の化合物４ａ）の開始後の日数のグラフである。

【図７Ｅ】ＭＶ４－１１白血病モデルを用いた、異種移植片モデルにおけるＣＢ１７　ＳＣＩＤマウス試験の、腫瘍容量対処理（表１Ｃの用量１および用量２の化合物５）の開始後の日数のグラフである。

【図７Ｆ】ＭＶ４－１１白血病モデルを用いた、異種移植片モデルにおけるＣＢ１７　ＳＣＩＤマウス試験の、体重変化（％）対処理（表１Ｃの用量１および用量２の化合物５）の開始後の日数のグラフである。

【図８】ラット心臓のミトコンドリア翻訳アッセイにおける化合物３ａについての用量－反応結果を示す。

【図９】ＭＶ４１１　ＭＴ－ＣＯＸ１発現（シトクロムオキシダーゼサブユニット１、ミトコンドリアにおいて発現される）についての結果を示す。Ｘ軸（薬物濃度）は、ページ上で左から右に以下の結果を示す：化合物３ａ、チゲサイクリンおよびシタラビン。

【図１０】ＭＶ４１１　ＣＯＸ－ＩＶ発現（シトクロムオキシダーゼサブユニット４、核内で発現される）についての結果を示す。Ｘ軸（薬物濃度）は、ページ上で左から右に以下の結果を示す：化合物３ａ、チゲサイクリンおよびシタラビン。

【図１１】ＭＶ４１１　ＰＩＧ３発現（ＴＰ$_{53}$Ｉ$_{3}$－ａ　ｐ５３応答タンパク質、ｐ５３

活性化に応じて誘導される発現、酸化ストレスに対する応答に関連した役割）についての結果を示す。Ｘ軸（薬物濃度）は、ページ上で左から右に以下の結果を示す：化合物３ａ、チゲサイクリンおよびシタラビン。

【図１２】ＭＶ４１１　ＢＡＸ発現（ｐ５３活性化によるアポトーシス促進性タンパク質発現誘導、ＢＣＬ２とヘテロダイマーを形成してアポトーシスを誘導する）についての結果を示す。Ｘ軸（薬物濃度）は、ページ上で左から右に以下の結果を示す：化合物３ａ、チゲサイクリンおよびシタラビン。

【図１３】ＣＤＫＮ２Ａ発現（ｐ１４^{ARF}またはＡＲＦ－核遺伝子としても知られており、翻訳がｃＭｙｃによって調節され、Ｍｄｍ２に結合してこれを封鎖することにより、ｐ５３を安定化／活性化するように機能する）の結果を示す。Ｘ軸（薬物濃度）は、ページ上で左から右に以下の結果を示す：化合物３ａ、チゲサイクリンおよびシタラビン。

【図１４Ａ－Ｅ】本出願で開示した例示の化合物の最小阻止濃度（ＭＩＣ）の値をμｇ／ｍＬで図１４Ａ～図１４Ｅの表にまとめて示す。

【図１５Ａ－Ｍ】本出願で開示した例示の化合物の、示した血液癌細胞株に対して測定した「阻止濃度５０％」（ＩＣ$_{50}$）の値を図１５Ａ～図１５Ｍの表にまとめて示す。

【図１６Ａ－Ｆ】本出願で開示した例示の化合物の、示した血液癌細胞株に対して測定した「阻止濃度５０％」（ＩＣ$_{50}$）の値を図１６Ａ～図１６Ｆの表にまとめて示す。

【図１７Ａ－Ｄ】本出願で開示した例示の化合物の、示した血液癌細胞株に対して測定した「阻止濃度５０％」（ＩＣ$_{50}$）の値を図１７Ａ～図１７Ｄの表にまとめて示す。

【発明を実施するための形態】

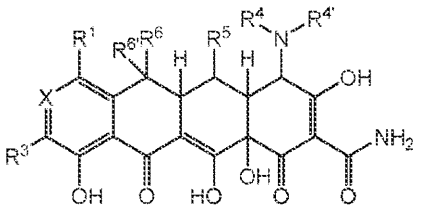
【００２５】

本発明は、血液癌の処置を、それを必要とする対象において行う方法に関する。本方法は、構造式（Ｉ）、（Ｉ’）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩ’）のいずれか１つによって表される化合物またはその薬学的に許容できる塩の有効量を対象に投与することを含む。構造式（Ｉ）、（Ｉ’）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩＩ）または（ＩＩＩ’）の変数は、本明細書中で以下の段落において記載される。本発明が、本明細書中で定義される置換基変数（すなわちＲ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、その他）の全ての組合せを包含することが理解される。

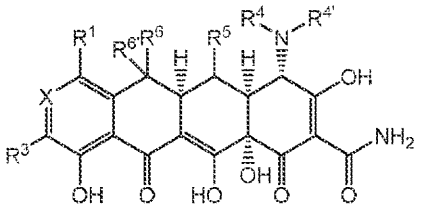
【００２６】

本発明の第１の実施形態において、血液癌を処置する方法において投与される化合物は、構造式（Ｉ）または（Ｉ’）：

【化１５】



(I)



(I')

で表される化合物またはその薬学的に許容できる塩であり、式中、

Ｘが、ＮおよびＣ（Ｒ^{2}）から選択され；

R^1、R^2、R^3、R^5およびR^6の各々が、独立して、水素、ハロ、－（C_1～C_6アルキル）、－OR^A、－C（O）$NR^BR^{B'}$、$NR^BR^{B'}$、S（O）$_{0～2}R^C$、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリルから選択され；または

R^1およびR^2が、それらが結合される原子と任意選択的に一緒になって、カルボシクリルまたはヘテロシクリル環を形成し；または

R^2およびR^3が、それらが結合される原子と任意選択的に一緒になって、カルボシクリルまたはヘテロシクリル環を形成し；

R^4が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリルから選択され；

$R^{4'}$が、水素、－（C_2～C_6アルキル）、S（O）$_{1～2}R^C$、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、－C（O）－（C_1～C_6アルキル）、および－C（O）－（C_1～C_6アルキル）－NR^DR^Eから選択され；または

R^4および$R^{4'}$が、それらが共通して結合される窒素原子と任意選択的に一緒になって、N、OおよびSから独立して選択される１～２つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に含む４～８員環を形成し；

$R^{6'}$が、水素、－（C_1～C_6アルキル）および－（C_3～C_6シクロアルキル）から選択され；

各R^Aが、独立して、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、－C（O）－（C_1～C_6アルキル）、－C（O）－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－C（O）－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、および－C（O）N（R^D）（R^E）から選択され；

各R^Bおよび各$R^{B'}$が、独立して、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_1～C_6ハロアルキル）、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、－S（O）$_{1～2}$－（C_1～C_6アルキル）、－S（O）$_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－S（O）$_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、－C（O）－（C_1～C_6アルキル）、－C（O）－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－C（O）H、－C（O）－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、および－C（O）－（C_0～C_6アルキレン）－N（R^D）（R^E）から選択され；

各R^Cが、独立して、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリルおよび－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリルから選択され；

各R^Dおよび各R^Eが、独立して、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリルから選択され、

ここで、R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、R^6、$R^{6'}$、R^A、R^B、$R^{B'}$、R^C、R^D、またはR^Eの任意のアルキル、アルキレン、カルボシクリルまたはヘテロシクリル部分、あるいはR^1およびR^2、R^2およびR^3、またはR^4および$R^{4'}$を合わせることによって形成されるものが、任意選択的かつ独立して置換される。

【００２７】

第１の実施形態の第１の態様において、

R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、R^6の任意のアルキル、またはアルキレン部分が、ハロ、＝O、OR^A、$NR^BR^{B'}$、およびS（O）$_{0～2}R^C$から独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的かつ独立して置換され；

$R^{6'}$、R^A、またはR^Cの任意のアルキルまたはアルキレン部分が、１つ以上のフルオロで任意選択的かつ独立して置換され；

R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、R^6のいずれかの任意のカルボシクリルまたはヘテロシクリル部分、あるいはR^1およびR^2、R^2およびR^3またはR^4および$R^{4'}$を合わ

せることによって形成される任意の環が、ハロ、＝Ｏ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、－（C_0～C_6アルキレン）－（C_3～C_{10}カルボシクリル）、－（C_0～C_6アルキレン）－（４～１３員ヘテロシクリル）、OR^A、－（C_0～C_6アルキレン）－$NR^BR^{B'}$、および$S(O)_{0\sim2}R^C$から独立して選択される１つ以上の置換基で炭素原子において任意選択的かつ独立して置換され；

R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、R^6のいずれかの任意のヘテロシクリル部分、あるいはR^1およびR^2、R^2およびR^3またはR^4および$R^{4'}$を合わせることによって形成される任意の環が、R^Fで置換可能な窒素原子において任意選択的かつ独立して置換され；

各R^Fが、独立して、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_1～C_6ハロアルキル）、－（C_1～C_6ヒドロキシアルキル）、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、－$S(O)_{1\sim2}$－（C_1～C_6アルキル）、－$S(O)_{1\sim2}$－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－$S(O)_{1\sim2}$－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、－C（O）－（C_1～C_6アルキル）、－C（O）－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－C（O）H、－C（O）－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、－（C_0～C_6アルキレン）－$C(O)_2$－（C_1～C_6アルキル）、－（C_1～C_6アルキレン）－$NR^BR^{B'}$および－C（O）N（R^D）（R^E）から選択され；

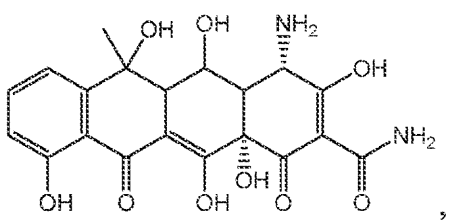
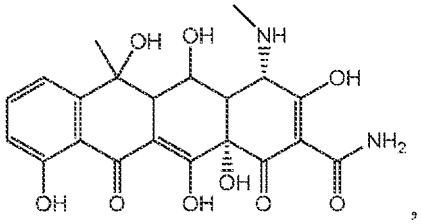
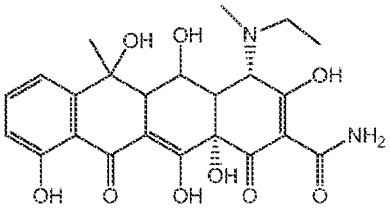
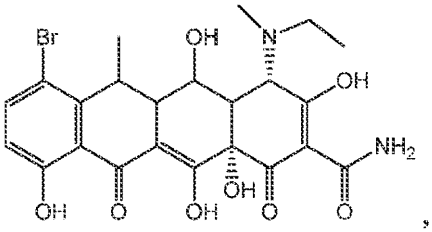
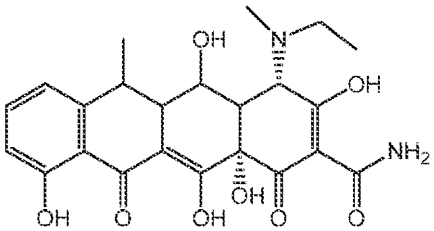
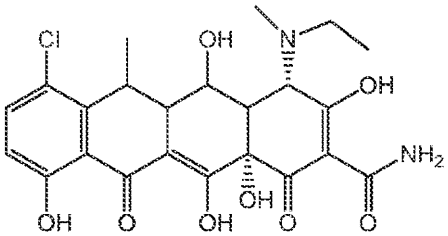
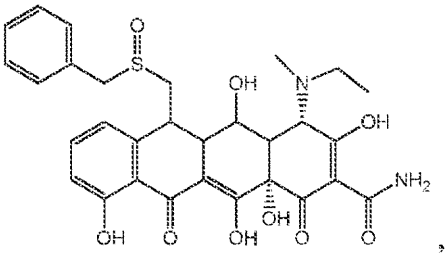
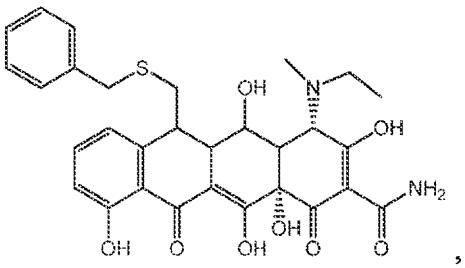
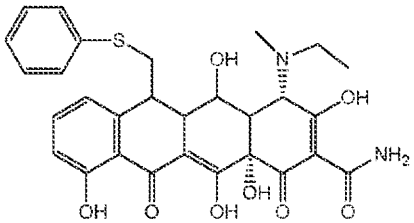
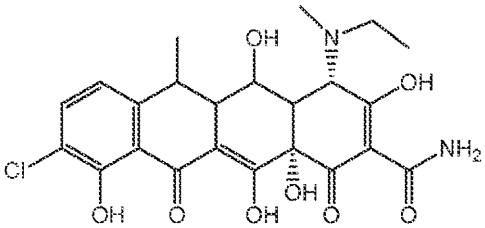
R^A、R^B、$R^{B'}$、R^C、R^D、R^E、R^Fの任意のカルボシクリルまたはヘテロシクリル部分、$R^{6'}$の任意のシクロアルキル部分、またはR^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、R^6の任意の置換基が、フルオロ、クロロ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4フルオロアルキル、－O－C_1～C_4アルキル、－O－C_1～C_4フルオロアルキル、＝O、－OH、－NH_2、－NH（C_1～C_4アルキル）、および－N（C_1～C_4アルキル）$_2$から独立して選択される１つ以上の置換基で炭素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

R^A、R^B、$R^{B'}$、R^C、R^D、R^E、R^Fの任意のヘテロシクリル部分、あるいはR^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、またはR^6の任意のヘテロシクリル置換基が、－C_1～C_4アルキル、または－$S(O)_{1\sim2}$－（C_1～C_4アルキル）で置換可能な窒素原子において任意選択的に置換される。残りの変数は、第１の実施形態に記載され、規定されるとおりである。

【００２８】

第１の実施形態の第２の態様において、化合物は、

【化１６】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

または上記のいずれかの塩以外である。残りの変数は、第１の実施形態またはその第１の態様に記載され、規定されるとおりである。

【００２９】

第１の実施形態の第３の態様において、R^5、R^6および$R^{6'}$の各々が水素である。残りの変数は、第１の実施形態またはその第１または第２の態様に記載され、規定されるとおりである。

【００３０】

第１の実施形態の第４の態様において、ＸがＣ（R^2）である。残りの変数は、第１の実施形態またはその第１、第２または第３の態様に記載され、規定されるとおりである。

【００３１】

第１の実施形態の第５の態様において、

Ｘが、ＮおよびＣ（R^2）から選択され；

R^1、R^2、R^3、R^5およびR^6の各々が、独立して、水素、ハロ、－（C_1～C_6ア

ルキル）、－OR^A、$NR^BR^{B'}$、－C（O）$NR^BR^{B'}$、S（O）$_{0\sim2}R^C$、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリルから選択され；または

R^1およびR^2が、それらが結合される原子と任意選択的に一緒になって、カルボシクリルまたはヘテロシクリル環を形成し；または

R^2およびR^3が、それらが結合される原子と任意選択的に一緒になって、カルボシクリルまたはヘテロシクリル環を形成し；

R^4が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリルから選択され；

$R^{4'}$が、水素、－（C_2～C_6アルキル）、S（O）$_{1\sim2}R^C$、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、－C（O）－（C_1～C_6アルキル）、および－C（O）－（C_1～C_6アルキル）－NR^DR^Eから選択され；または

R^4および$R^{4'}$が、それらが共通して結合される窒素原子と任意選択的に一緒になって、N、OおよびSから独立して選択される１～２つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に含む４～８員環を形成し；

$R^{6'}$が、水素、－（C_1～C_6アルキル）および－（C_3～C_6シクロアルキル）から選択され；

各R^Aが、独立して、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、－C（O）－（C_1～C_6アルキル）、－C（O）－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－C（O）－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、および－C（O）N（R^D）（R^E）から選択され；

各R^Bおよび各$R^{B'}$が、独立して、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、－S（O）$_{1\sim2}$－（C_1～C_6アルキル）、－S（O）$_{1\sim2}$－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－S（O）$_{1\sim2}$－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、－C（O）－（C_1～C_6アルキル）、－C（O）－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－C（O）H、－C（O）－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、および－C（O）N（R^D）（R^E）から選択され；

各R^Cが、独立して、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリルおよび－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリルから選択され；

各R^Dおよび各R^Eが、独立して、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリルから選択され；

ここで、R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、R^6、$R^{6'}$、R^A、R^B、$R^{B'}$、R^C、R^D、またはR^Eの任意のアルキル、アルキレン、カルボシクリルまたはヘテロシクリル部分、あるいはR^1およびR^2、R^2およびR^3、またはR^4および$R^{4'}$を合わせることによって形成されるものが、任意選択的かつ独立して置換される。残りの変数は、第１の実施形態またはその第１、第２、第３または第４の態様に記載され、規定されるとおりである。

【００３２】

第１の実施形態の第６の態様において、

R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、またはR^6の任意のアルキルまたはアルキレン部分が、ハロ、＝O、OR^A、$NR^BR^{B'}$、およびS（O）$_{0\sim2}R^C$から独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的かつ独立して置換され；

$R^{6'}$、R^A、またはR^Cの任意のアルキルまたはアルキレン部分が、１つ以上のフルオロで任意選択的かつ独立して置換され；

R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、またはR^6のいずれかの任意のカルボシクリルまたはヘテロシクリル部分、あるいはR^1およびR^2、R^2およびR^3、またはR^4およびR

$R^{4'}$を合わせることによって形成される任意の環が、ハロ、＝Ｏ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、C_3～C_{10}カルボシクリル、４～１３員ヘテロシクリル、OR^A、$NR^BR^{B'}$、および$S(O)_{0\sim2}R^C$から独立して選択される１つ以上の置換基で炭素原子において任意選択的かつ独立して置換され；

R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、またはR^6のいずれかの任意のヘテロシクリル部分、あるいはR^1およびR^2、R^2およびR^3、またはR^4および$R^{4'}$を合わせることによって形成される任意の環が、R^Fで置換可能な窒素原子において任意選択的かつ独立して置換され；

各R^Fが、独立して、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、－$S(O)_{1\sim2}$－（C_1～C_6アルキル）、－$S(O)_{1\sim2}$－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－$S(O)_{1\sim2}$－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、および－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）（R^E）から選択され；

R^A、R^B、$R^{B'}$、R^C、R^D、R^E、R^Fの任意のカルボシクリルまたはヘテロシクリル部分、R^6の任意のシクロアルキル部分、あるいはR^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、または$R^{6'}$の任意の置換基が、ハロ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4フルオロアルキル、－Ｏ－C_1～C_4アルキル、－Ｏ－C_1～C_4フルオロアルキル、＝Ｏ、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_1～C_4アルキル）、および－Ｎ（C_1～C_4アルキル）$_2$から独立して選択される１つ以上の置換基で炭素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

R^A、R^B、$R^{B'}$、R^C、R^D、R^E、R^Fの任意のヘテロシクリル部分、あるいはR^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、またはR^6の任意のヘテロシクリル置換基が、－C_1～C_4アルキル、または－$S(O)_{1\sim2}$－（C_1～C_4アルキル）で置換可能な窒素原子において任意選択的に置換される。残りの変数は、第１の実施形態またはその第１、第２、第３、第４または第５の態様に記載され、規定されるとおりである。

【００３３】

第１の実施形態の第７の態様において、ＸがＮである。残りの変数は、第１の実施形態またはその第１、第２、第３、第４、第５または第６の態様に記載され、規定されるとおりである。

【００３４】

第１の実施形態の第８の態様において、R^1が、水素、ハロ、１つ以上のハロ、－$NR^BR^{B'}$、－Ｃ（Ｏ）$NR^BR^{B'}$、－OR^A、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリルで任意選択的に置換される－（C_1～C_6アルキル）から選択され、ここで、R^Aが、１つ以上のフルオロで任意選択的に置換されるC_1～C_6アルキルである。残りの変数は、第１の実施形態またはその第１、第２、第３、第４、第５、第６または第７の態様に記載され、規定されるとおりである。

【００３５】

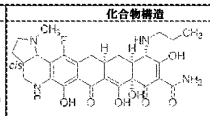
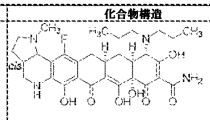
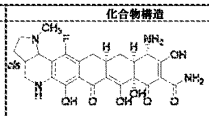
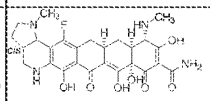
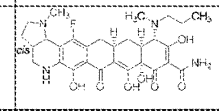
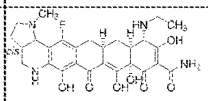
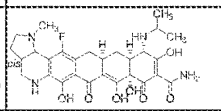
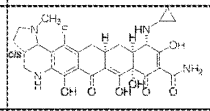
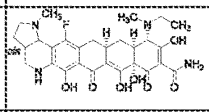
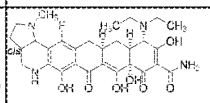
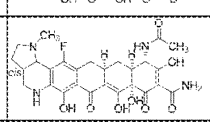
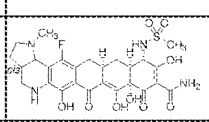
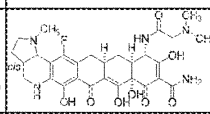
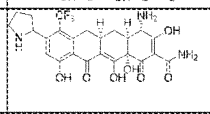
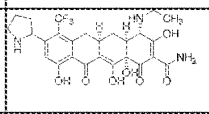
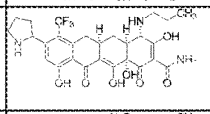
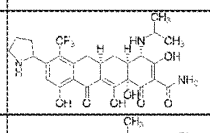
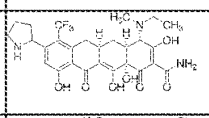
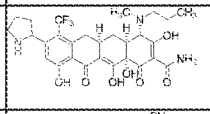
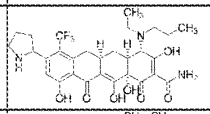
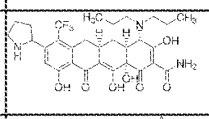
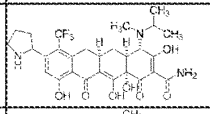
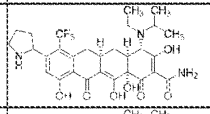
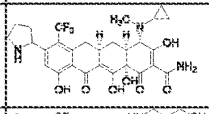
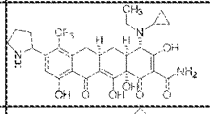
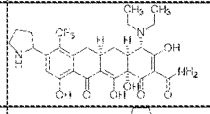
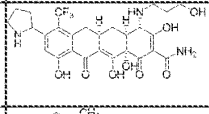
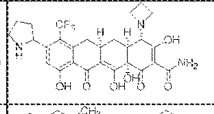
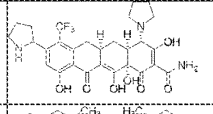
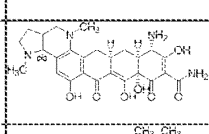
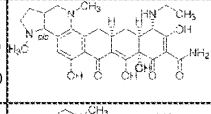
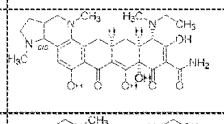
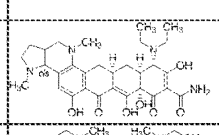
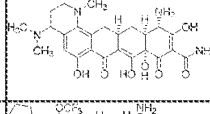
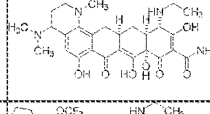
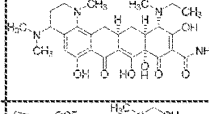
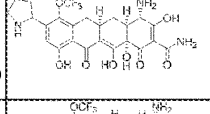
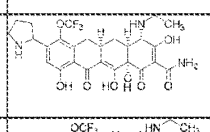
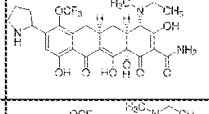
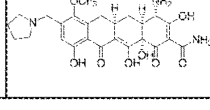
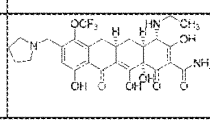
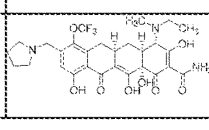
第１の実施形態の第９の態様において、R^3が、水素および－Ｎ（R^B）（$R^{B'}$）から選択され、ここで、R^Bが水素である。残りの変数は、第１の実施形態またはその第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７または第８の態様に記載され、規定されるとおりである。

【００３６】

第１の実施形態の第１０の態様において、血液癌を処置するのに用いられる化合物は、以下の表中の化合物のいずれかまたはその薬学的に許容できる塩から選択される。

【００３７】

【表１】

化合物No.	化合物構造	化合物No.	化合物構造	化合物No.	化合物構造
S3-7-1-A (ジアステレオマーA) S3-7-1-B (ジアステレオマーB)		S3-7-2		S3-7-3-A (ジアステレオマーA) S3-7-3-B (ジアステレオマーB)	
S3-7-4-A (ジアステレオマーA) S3-7-4-B (ジアステレオマーB)		S3-7-5		S3-7-6-A (ジアステレオマーA) S3-7-6-B (ジアステレオマーB)	
S3-7-7-A (ジアステレオマーA) S3-7-7-B (ジアステレオマーB)		S3-7-8-A (ジアステレオマーA) S3-7-8-B (ジアステレオマーB)		S3-7-9-A (ジアステレオマーA) S3-7-9-B (ジアステレオマーB)	
S3-7-10-A (ジアステレオマーA) S3-7-10-B (ジアステレオマーB)		S3-7-11		S3-7-12	
S3-7-13-A (ジアステレオマーA) S3-7-13-B (ジアステレオマーB)		S4-14-1 (ジアステレオマーA)		S4-14-2 (ジアステレオマーA)	
S4-14-3 (ジアステレオマーA)		S4-14-4 (ジアステレオマーA)		S4-14-5-A (ジアステレオマーA) S4-14-5-B (ジアステレオマーB)	
S4-14-7 (ジアステレオマーA)		S4-14-8 (ジアステレオマーA)		S4-14-9 (ジアステレオマーA)	
S4-14-10 (ジアステレオマーA)		S4-14-11 (ジアステレオマーA)		S4-14-12 (ジアステレオマーA)	
S4-14-15 (ジアステレオマーA)		S4-14-16-A (ジアステレオマーA) S4-14-16-B (ジアステレオマーB)		S4-14-18 (ジアステレオマーA)	
S4-14-17 (ジアステレオマーA)		S4-14-18 (ジアステレオマーA)		S5-10-1-A (ジアステレオマーA) S5-10-1-B (ジアステレオマーB)	
S5-10-2-2-A (ジアステレオマーA) S5-10-2-2-B (ジアステレオマーB)		S5-10-3-A (ジアステレオマーA) S5-10-3-B (ジアステレオマーB)		S5-10-4-A (ジアステレオマーA) S5-10-4-B (ジアステレオマーB)	
S5-5-1 (単一のジアステレオマー)		S5-5-2 (単一のジアステレオマー)		S5-5-3 (単一のジアステレオマー)	
S7-14-1-A (ジアステレオマーA) S7-14-1-B (ジアステレオマーB)		S7-14-2-A (ジアステレオマーA)		S7-14-3-A (ジアステレオマーA)	
S8-4-1		S8-4-2		S8-4-3	

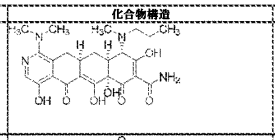
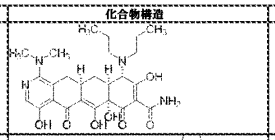
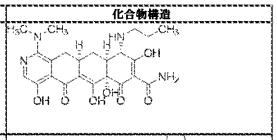
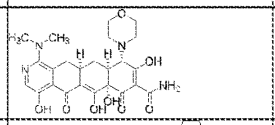
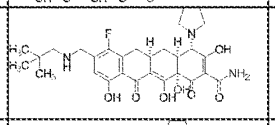
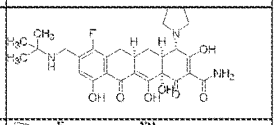
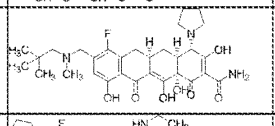
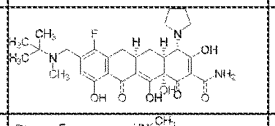
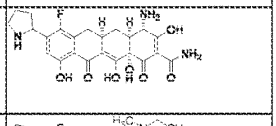
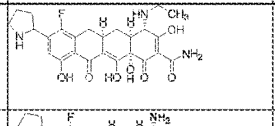
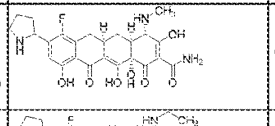
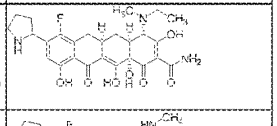
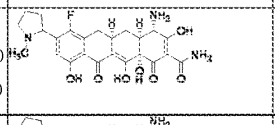
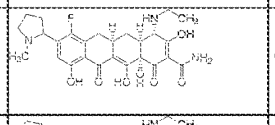
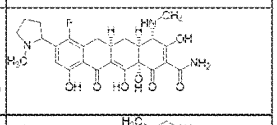
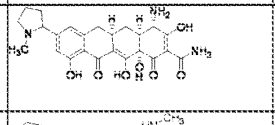
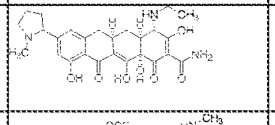
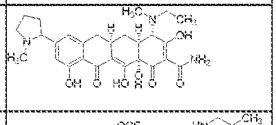
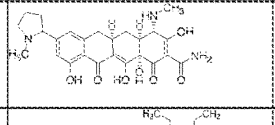
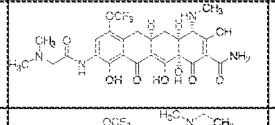
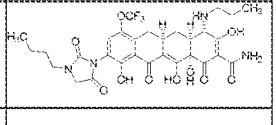
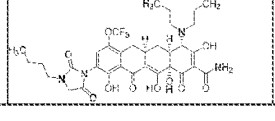
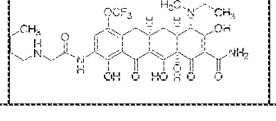
【００３８】

【表２】

化合物No.	化合物構造	化合物No.	化合物構造	化合物No.	化合物構造
S9-4-1		S9-5-1		S9-5-2	
S9-5-3		S9-5-4		S9-5-5	
S9-5-6		S10-4-1 (単一のジアステレオマー)		S10-4-2 (単一のジアステレオマー)	
S10-4-3 (単一のジアステレオマー)		S11-3-1		S11-3-2	
S11-3-3		S12-8-1-A (ジアステレオマーA) S12-8-1-B (ジアステレオマーB)		S12-8-2-A (ジアステレオマーA)	
S12-8-3-A (ジアステレオマーA) S12-8-3-B (ジアステレオマーB)		S12-8-4-A (ジアステレオマーA)		S12-8-5-A (ジアステレオマーA)	
S12-8-6-A (ジアステレオマーA) S12-8-6-B (ジアステレオマーB)		S12-8-7-A (ジアステレオマーA)		S12-8-8-A (ジアステレオマーA)	
S13-5-1		S13-5-2		S14-8-1	
S14-8-2		S14-8-3-A (ジアステレオマーA) S14-8-3-B (ジアステレオマーB)		S15-10-1	
S15-10-2		S15-10-3-A (ジアステレオマーA) S15-10-3-B (ジアステレオマーB)		S16-7-1 (単一のジアステレオマー)	
S16-7-2 (単一のジアステレオマー)		S16-7-3 (単一のジアステレオマー)		S16-7-4 (単一のジアステレオマー)	
S16-7-5 (単一のジアステレオマー)		S16-7-6 (単一のジアステレオマー)		S17-3-1	
S17-3-2		S17-3-3		S17-3-4	
S17-3-5		S17-3-6		S17-3-7	

【００３９】

【表３】

化合物No.	化合物構造	化合物No.	化合物構造	化合物No.	化合物構造
S17-3-8		S17-3-9		S17-3-10	
S17-3-55		S18-5-1-1		S18-5-1-2	
S18-5-3-1		S18-3-2-2		S19-7-3-B (ジアステレオマーB)	
S19-7-2		S19-7-3-A (ジアステレオマーA) S19-7-3-B (ジアステレオマーB)		S19-7-4-A (ジアステレオマーA) S19-7-4-B (ジアステレオマーB)	
S19-7-5-A (ジアステレオマーA) S19-7-5-B (ジアステレオマーB)		S19-7-6		S19-7-7-A (ジアステレオマーA) S19-7-7-B (ジアステレオマーB)	
S20-6-3 (単一のジアステレオマー)		S20-6-2 (単一のジアステレオマー)		S20-6-5 (単一のジアステレオマー)	
S20-6-4 (単一のジアステレオマー)		S21-5-1		S21-5-2	
S21-5-3		S21-5-4			

【００４０】

上述の表中に示される化合物は、国際公開第２０１４／０３６５０２号に記載される合成手順に従って調製しており、この出願の全教示内容が参照により本明細書に援用される。国際公開第２０１４／０３６５０号における上述の参照合成スキームに示される表中の化合物番号は、全て米国特許第９，５７３，８９５号に見出され、この出願の全教示内容が参照により本明細書に援用される。

【００４１】

本発明の第２の実施形態において、血液癌を処置する方法において投与される化合物は、構造式（Ｉ）または（Ｉ’）の化合物であり、式中、R^4が、水素および－（C_1～C_6アルキル）から選択され；$R^{4'}$が、水素；ヒドロキシおよびハロから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換される－（C_2～C_6アルキル）、－（C_3～C_6シクロアルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキレン）－Ｎ（R^D）（R^E）、およびＳ（Ｏ）$_{1～2}$$R^C$から選択され；または$R^4$および$R^{4'}$が、それらが共通して結合される窒素原子と一緒になって、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１～２つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に含む４～６員環を形成し；R^Cが－（C_1～C_6アルキル）であり；R^DおよびR^Eの各々が、独立して、水素および－（C_1～C_6アルキル）から選択される。残りの変数は、第１の実施形態、またはそれらの任意の態様に記載され、規定されるとおりである。

【００４２】

第２の実施形態の第１の態様において、R^4が、水素、メチル、エチルおよびプロピルから選択され；$R^{4'}$が、水素、エチル、プロピル、シクロプロピル、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）$CH_2N(CH_3)_2$、および－Ｓ（Ｏ）$_2CH_3$から選択される。残りの変数は、第１の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第２の実施形態に記載され、規定されるとおりである。

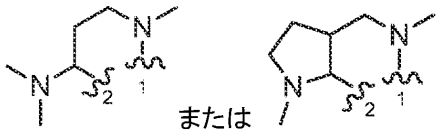
【００４３】
第２の実施形態の第２の態様において、R^4が、水素および－（C_1～C_6アルキル）から選択され；$R^{4'}$が、水素、－（C_2～C_6アルキル）、－（C_3～C_6シクロアルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキレン）－Ｎ（R^D）（R^E）、およびＳ（Ｏ）$_{1～2}$$R^C$から選択され；$R^C$が－（$C_1$～$C_6$アルキル）であり；$R^D$および$R^E$の各々が、独立して、水素および－（$C_1$～$C_6$アルキル）から選択される。残りの変数は、第１の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第２の実施形態またはその第１の態様に記載され、規定されるとおりである。
【００４４】
第２の実施形態の第３の態様において、R^4および$R^{4'}$が両方とも水素である。
【００４５】
第２の実施形態の第４の態様において、R^4が－（C_1～C_6アルキル）であり、$R^{4'}$が－（C_2～C_6アルキル）である。
【００４６】
第２の実施形態の第５の態様において、R^4が水素であり、$R^{4'}$が－（C_2～C_6アルキル）である。
【００４７】
本発明の第３の実施形態において、血液癌を処置する方法において投与される化合物は、構造式（Ｉ）または（Ｉ’）の化合物であり、式中、R^1が、水素、ハロ、ならびにハロ、－Ｎ$R^B$$R^{B'}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ$R^B$$R^{B'}$、－Ｏ$R^A$、－（$C_0$～$C_6$アルキレン）－カルボシクリル、および－（$C_0$～$C_6$アルキレン）－ヘテロシクリルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換される－（C_1～C_6アルキル）から選択され、ここで、R^Aが、１つ以上のフルオロで任意選択的に置換されるC_1～C_6アルキルである。残りの変数は、第１または第２の実施形態、またはそれらの任意の態様に記載され、規定されるとおりである。
【００４８】
第３の実施形態の第１の態様において、ＸがＣ（R^2）である。残りの変数は、第１または第２の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第３の実施形態に記載され、規定されるとおりである。
【００４９】
第３の実施形態の第２の態様において、R^1が、水素、フルオロ、クロロ、CF_3およびOCF_3から選択される。残りの変数は、第１または第２の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第３の実施形態またはその第１の態様に記載され、規定されるとおりである。
【００５０】
第３の実施形態の第３の態様において、R^1が、水素、ハロ、ならびにハロおよび－ＯR^Aから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換される－（C_1～C_6アルキル）から選択され、ここで、R^Aが、１つ以上のフルオロで任意選択的に置換されるC_1～C_6アルキルである。残りの変数は、第１または第２の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第３の実施形態またはその第１または第２の態様に記載され、規定されるとおりである。
【００５１】
第３の実施形態の第４の態様において、R^1が、水素、フルオロ、クロロ、－CF_3、－OCH_3、－OCF_3、－Ｎ（CH_3）$_2$および－$NHCH_3$から選択される。残りの変数は、第１または第２の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第３の実施形態またはその第１、第２または第３の態様に記載され、規定されるとおりである。
【００５２】
本発明の第４の実施形態において、血液癌を処置する方法において投与される化合物は、構造式（Ｉ）または（Ｉ’）の化合物であり、式中、R^1およびR^2が、それらが結合される原子と一緒になって、窒素含有ヘテロシクリル環を形成し、ここで、R^1およびR^2

を含む環が、C_1～C_4アルキルで任意の置換可能な窒素原子において任意選択的に置換され；$NR^BR^{B'}$で炭素原子において任意選択的に置換され、R^Bおよび$R^{B'}$の各々が、独立して、水素およびC_1～C_6アルキルから選択される。残りの変数は、第１、第２または第３の実施形態、またはそれらの任意の態様に記載され、規定されるとおりである。

【００５３】

第４の実施形態の第１の態様において、R^1およびR^2が、それらが結合される炭素原子と一緒になって：

【化１７】



を形成し、ここで、

【化１８】

“∿1”

が、R^1に結合される炭素原子の結合点を表し、

【化１９】

“∿2”

が、R^2に結合される炭素原子の結合点を表す。残りの変数は、第１、第２または第３の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第４の実施形態に記載され、規定されるとおりである。

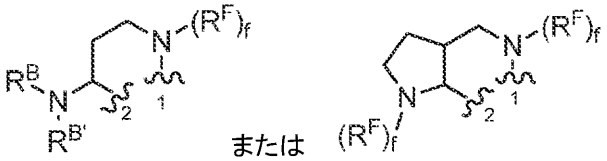
【００５４】

第４の実施形態の第２の態様において、ＸがＣ（R^2）である。残りの変数は、第１、第２または第３の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第４の実施形態またはその第１の態様に記載され、規定されるとおりである。

【００５５】

第４の実施形態の第３の態様において、ＸがＣ（R^2）であり；R^1およびR^2が、それらが結合される炭素原子と一緒になって：

【化２０】



を形成し、ここで、

【化２１】

“∿1”

が、R^1に結合される炭素原子の結合点を表し；

【化２２】

“∿2”

が、R^2に結合される炭素原子の結合点を表し；ｆが、０または１である。残りの変数は、第１、第２または第３の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第４の実施形態またはその第１または第２の態様に記載され、規定されるとおりである。

【００５６】

本発明の第５の実施形態において、血液癌を処置する方法において投与される化合物は、構造式（Ｉ）または（Ｉ’）の化合物であり、式中、R^2が、存在する場合、－（C_1～C_6アルキル）で窒素原子において任意選択的に置換される－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル；－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル；または$NR^BR^{B'}$で置換される－（C_1～C_6）アルキルである。残りの変数は、第１、第２、第３または第４の実施形態、またはそれらの任意の態様に記載され、規定されるとおりである。

【００５７】

第５の実施形態の第１の態様において、R^2が、C_1～C_4アルキルまたはベンジルで窒素原子において任意選択的に置換されるピロリジニルである。残りの変数は、第１、第２、第３または第４の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第５の実施形態に記載され、規定されるとおりである。

【００５８】

第５の実施形態の第３の態様において、R^2が、存在する場合、窒素原子において、－（C_1～C_6アルキル）または－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリルで任意選択的に置換される－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリルである。残りの変数は、第１、第２、第３もしくは第４の実施形態またはそのいずれかの態様、あるいは第５の実施形態またはその第１もしくは第２の態様に記載され、規定されるとおりである。

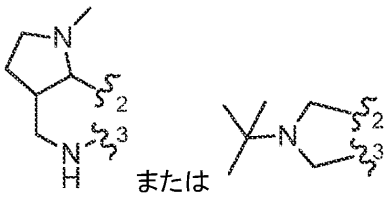
【００５９】

本発明の第６の実施形態において、血液癌を処置する方法において投与される化合物は、構造式（Ｉ）または（Ｉ’）の化合物であり、式中、R^2およびR^3が、それらが結合される原子と一緒になって、ヘテロシクリル、例えば、窒素含有ヘテロシクリル環を形成し、ここで、R^2およびR^3を含む環が、C_1～C_4アルキルで任意の置換可能な窒素原子において任意選択的にかつ独立して置換される。残りの変数は、第１、第２、第３、第４または第５の実施形態、またはそれらの任意の態様に記載され、規定されるとおりである。

【００６０】

第６の実施形態の第１の態様において、R^2およびR^3が、それらが結合される原子と一緒になって、

【化２３】



を形成し、ここで、

【化２４】

“∿2”

が、R^2に結合される炭素原子の結合点を表し、

【化２５】

“∿3”

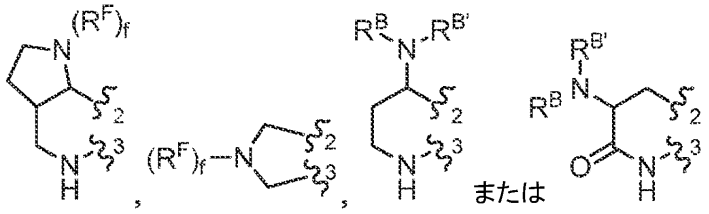
が、R^3に結合される炭素原子の結合点を表す。残りの変数は、第１、第２、第３、第４

または第５の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第６の実施形態に記載され、規定されるとおりである。

【００６１】

第６の実施形態の第２の態様において、R^2およびR^3が、それらが結合される原子と一緒になって、

【化２６】



を形成し、ここで、

【化２７】

“∿2”

が、R^2に結合される炭素原子の結合点を表し；

【化２８】

“∿3”

が、R^3に結合される炭素原子の結合点を表し；ｆが、０または１である。残りの変数は、第１、第２、第３、第４または第５の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第６の実施形態またはその第１の態様に記載され、規定されるとおりである。

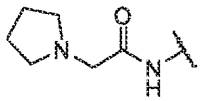
【００６２】

本発明の第７の実施形態において、血液癌を処置する方法において投与される化合物は、構造式（Ｉ）または（Ｉ’）の化合物であり、式中、R^3が、水素および－Ｎ（R^B）（$R^{B'}$）から選択され、ここで、R^Bが水素であり、$R^{B'}$が、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリルまたは－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレン）－Ｎ（R^D）（R^E）である。残りの変数は、第１、第２、第３、第４、第５または第６の実施形態、またはそれらの任意の態様に記載され、規定されるとおりである。

【００６３】

第７の実施形態の第１の態様において、R^3が、水素および

【化２９】



から選択される。残りの変数は、第１、第２、第３、第４、第５または第６の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第７の実施形態に記載され、規定されるとおりである。

【００６４】

第７の実施形態の第２の態様において、ＸがＣ（R^2）である。残りの変数は、第１、第２、第３、第４、第５または第６の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第７の実施形態またはその第１の態様に記載され、規定されるとおりである。

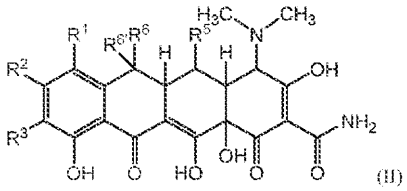
【００６５】

第７の実施形態の第３の態様において、R^3が、水素および－Ｎ（R^B）（$R^{B'}$）から選択され、ここで、R^Bが水素であり、$R^{B'}$が、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリルである。残りの変数は、第１、第２、第３、第４、第５または第６の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第７の実施形態またはその第１または第２の態様に記載され、規定されるとおりである。

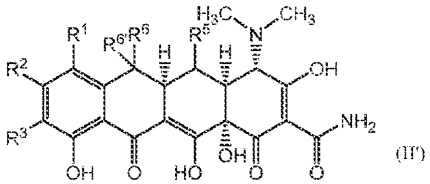
【００６６】

本発明の第８の実施形態において、血液癌を処置する方法において投与される化合物は、式ＩＩ：

【化３０】



(II)



(II') (II)

の化合物またはその薬学的に許容できる塩であり、式中、

R^1およびR^2が、それらが結合される原子と一緒になって、カルボシクリルまたはヘテロシクリル環を形成し、R^3が、水素、ハロ、－（C_1～C_6アルキル）、－OR^A、－Ｃ（Ｏ）$NR^BR^{B'}$、$NR^BR^{B'}$、Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}R^C$、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリルから選択され；または

R^2およびR^3が、それらが結合される原子と一緒になって、カルボシクリルまたはヘテロシクリル環を形成し、R^1が、水素、ハロ、－（C_1～C_6アルキル）、－OR^A、－Ｃ（Ｏ）$NR^BR^{B'}$、$NR^BR^{B'}$、Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}R^C$、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリルから選択され；

R^5およびR^6の各々が、独立して、水素、ハロ、－（C_1～C_6アルキル）、－OR^A、－Ｃ（Ｏ）$NR^BR^{B'}$、$NR^BR^{B'}$、Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}R^C$、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリルから選択され；

$R^{6'}$が、水素、－（C_1～C_6アルキル）および－（C_3～C_6シクロアルキル）から選択され；

各R^Aが、独立して、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、および－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）（R^E）から選択され；

各R^Bおよび各$R^{B'}$が、独立して、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$－（C_1～C_6アルキル）、－Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、および－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレン）－Ｎ（R^D）（R^E）から選択され；

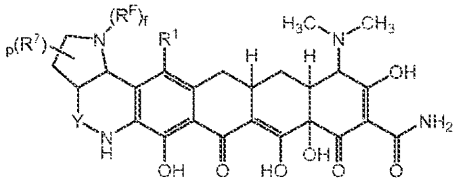
各R^Cが、独立して、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリルおよび－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリルから選択され；

各R^Dおよび各R^Eが、独立して、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリルから選択され、ここで、R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、$R^{6'}$、R^A、R^B、$R^{B'}$、R^C、R^D、あるいはR^Eの任意のアルキル、アルキレン、カルボシクリルまたはヘテロシクリル部分またはR^1およびR^2またはR^2およびR^3を合わせることによって形成されるものが、任意選択的にかつ独立して置換される。式ＩＩ中の変数の代替値は、第１～第７の実施形態、またはそれらの任意の態様に記載され、規定されるとおりである。

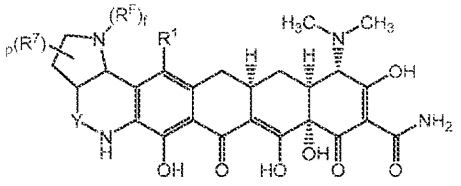
【００６７】

第８の実施形態の第１の態様において、化合物は、式ＩＩａ：

【化３１】



(IIa)



(IIa')

によって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩であり、式中、

各R^7が、存在する場合、独立して、ハロ、＝Ｏ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、－（C_0～C_6アルキレン）－（C_3～C_{10}カルボシクリル）、－（C_0～C_6アルキレン）－（４～１３員ヘテロシクリル）、OR^A、－（C_0～C_6アルキレン）－$NR^BR^{B'}$、および$S(O)_{0\sim2}R^C$から選択され；

ｐが、０、１、２、３または４であり；

Ｙが、Ｃ（Ｏ）または$C(R^8)_2$であり、ここで、各R^8が、独立して、水素、－（C_1～C_6）アルキルおよび－（C_3～C_6シクロアルキル）から選択され；

ｆが、０または１である。残りの変数は、第１～第７の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第８の実施形態に記載され、規定されるとおりである。

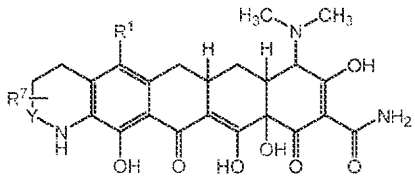
【００６８】

第８の実施形態の第１の態様のさらなる態様において、ｐが０である。残りの変数は、第１～第７の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第８の実施形態またはその第１の態様に記載され、規定されるとおりである。

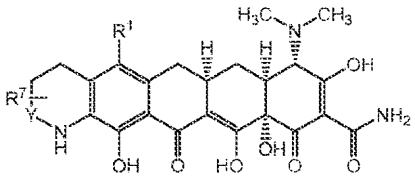
【００６９】

第８の実施形態の第２の態様において、化合物は、式ＩＩｂ：

【化３２】



(IIb)



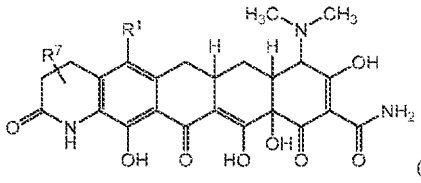
(IIb') (IIb)

によって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩であり、式中、R^7が、ハロ、＝Ｏ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、－（C_0～C_6アルキレン）－（C_3～C_{10}カルボシクリル）、－（C_0～C_6アルキレン）－（４～１３員ヘテロシクリル）、OR^A、－（C_0～C_6アルキレン）－$NR^BR^{B'}$、および$S(O)_{0\sim2}R^C$から選択され；Ｙが、Ｃ（Ｏ）またはＣ（R^8）$_2$であり、ここで、各R^8が、独立して、水素、－（C_1～C_6）アルキルおよび－（C_3～C_6シクロアルキル）から選択される。残りの変数は、第１～第７の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第８の実施形態またはその第１の態様に記載され、規定されるとおりである。

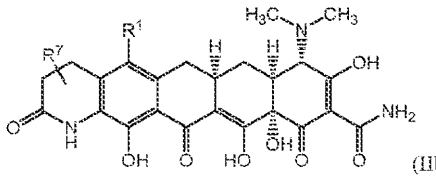
【００７０】

第８の実施形態の第３の態様において、化合物は、式ＩＩｂ－１：

【化３３】



(IIb-1)



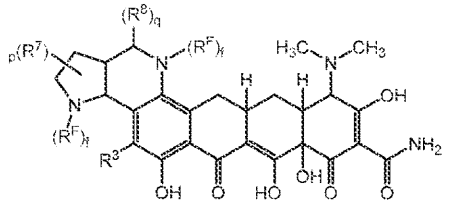
(IIb'-1)

によって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩であり、式中、R^7が、ハロ、＝Ｏ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、－（C_0～C_6アルキレン）－（C_3～C_{10}カルボシクリル）、－（C_0～C_6アルキレン）－（４～１３員ヘテロシクリル）、OR^A、－（C_0～C_6アルキレン）－$NR^BR^{B'}$、および$S(O)_{0\sim2}R^C$から選択される。残りの変数は、第１～第７の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第８の実施形態またはその第１または第２の態様に記載され、規定されるとおりである。

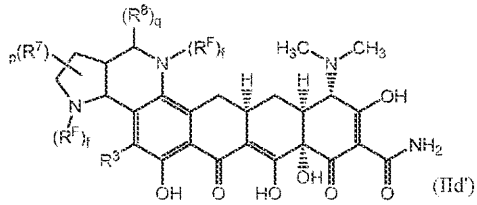
【００７１】

第８の実施形態の第４の態様において、化合物は、式ＩＩｄ：

【化３４】



(IId)



(IId')

によって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩であり、式中、

各R^7およびR^8が、存在する場合、独立して、ハロ、＝Ｏ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、C_3～C_{10}カルボシクリル、４～１３員ヘテロシクリル、OR^A、－（C_0～C_6アルキレン）－$NR^BR^{B'}$、および$S(O)_{0\sim2}R^C$から選択され；

ｐが、０、１、２、３または４であり；

ｑが、０、１または２であり；

各ｆが、独立して、０または１である。残りの変数は、第１～第７の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第８の実施形態またはその第１～第３の態様に記載され、規定されるとおりである。

【００７２】

第８の実施形態の第４の態様のさらなる態様において、ｐおよびｑがそれぞれ０である。残りの変数は、第１～第７の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第８の実施形態またはその第１～第４の態様に記載され、規定されるとおりである。

【００７３】

第８の実施形態の第５の態様において、各R^Fが、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_1～C_6ハロアルキル）、－（C_1～C_6ヒドロキシアルキル）、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、－（C_0～C_6アルキレン）－$C(O)_2$－（C_1～C_6アルキル）、および－（C_1～C_6アルキレン）－$NR^BR^{B'}$から独立して選択される。残りの変数は、第１～第７の実施形態もしくはそのいずれかの態様、または第８の実施形態もしくはその第１～第４の態様に記載され、規定されるとおりである。

【００７４】

第８の実施形態の第６の態様において、各ｆが０である。残りの変数は、第１～第７の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第８の実施形態またはその第１～第５の態様に記載され、規定されるとおりである。

【００７５】

第８の実施形態の第７の態様において、各ｆが１である。残りの変数は、第１～第７の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第８の実施形態またはその第１～第６の態様に記載され、規定されるとおりである。

【００７６】

第８の実施形態の第８の態様において、R^1およびR^2またはR^2およびR^3が、それらが結合される原子と一緒に形成する環は、Ｎ、ＳおよびＯから独立して選択される１～２つのヘテロ原子を任意選択的に含有する４～７員非芳香族複素環である。残りの変数は、第１～第７の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第８の実施形態またはその

第１～第７の態様に記載され、規定されるとおりである。

【００７７】

第８の実施形態の第９の態様において、

R^1、R^2、R^3、R^5、R^6の任意のアルキル、またはアルキレン部分が、ハロ、＝Ｏ、OR^A、$NR^BR^{B'}$、および$S(O)_{0\sim2}R^C$から独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的にかつ独立して置換され；

$R^{6'}$、R^A、またはR^Cの任意のアルキルまたはアルキレン部分が、１つ以上のフルオロで任意選択的かつ独立して置換され；

R^1、R^2、R^3、R^5、R^6のいずれかの任意のカルボシクリルまたはヘテロシクリル部分、あるいはR^1およびR^2またはR^2およびR^3を合わせることによって形成される任意の環が、ハロ、＝Ｏ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、－（C_0～C_6アルキレン）－（C_3～C_{10}カルボシクリル）、－（C_0～C_6アルキレン）－（４～１３員ヘテロシクリル）、OR^A、－（C_0～C_6アルキレン）－$NR^BR^{B'}$、および$S(O)_{0\sim2}R^C$から独立して選択される１つ以上の置換基で炭素原子において任意選択的かつ独立して置換され；

R^1、R^2、R^3、R^5、R^6のいずれかの任意のヘテロシクリル部分、あるいはR^1およびR^2またはR^2およびR^3を合わせることによって形成される任意の環が、R^Fで置換可能な窒素原子において任意選択的かつ独立して置換され；

各R^Fが、独立して、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_1～C_6ハロアルキル）、－（C_1～C_6ヒドロキシアルキル）、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、－$S(O)_{1\sim2}$－（C_1～C_6アルキル）、－$S(O)_{1\sim2}$－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－$S(O)_{1\sim2}$－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、－（C_0～C_6アルキレン）－$C(O)_2$－（C_1～C_6アルキル）、－（C_1～C_6アルキレン）－$NR^BR^{B'}$および－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）（R^E）から選択され；

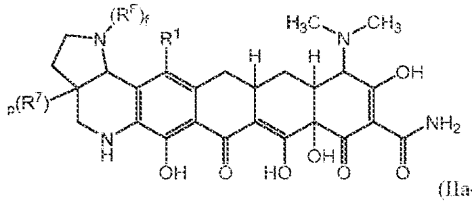
R^A、R^B、$R^{B'}$、R^C、R^D、R^E、R^Fの任意のカルボシクリルまたはヘテロシクリル部分、$R^{6'}$の任意のシクロアルキル部分、またはR^1、R^2、R^3、R^5、R^6の任意の置換基が、フルオロ、クロロ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4フルオロアルキル、－Ｏ－C_1～C_4アルキル、－Ｏ－C_1～C_4フルオロアルキル、＝Ｏ、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_1～C_4アルキル）、および－Ｎ（C_1～C_4アルキル）$_2$から独立して選択される１つ以上の置換基で炭素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

R^A、R^B、$R^{B'}$、R^C、R^D、R^E、R^Fの任意のヘテロシクリル部分、あるいはR^1、R^2、R^3、R^5、またはR^6の任意のヘテロシクリル置換基が、－C_1～C_4アルキル、または－$S(O)_{1\sim2}$－（C_1～C_4アルキル）で置換可能な窒素原子において任意選択的に置換される。残りの変数は、第１～第７の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第８の実施形態またはその第１～第８の態様に記載され、規定されるとおりである。

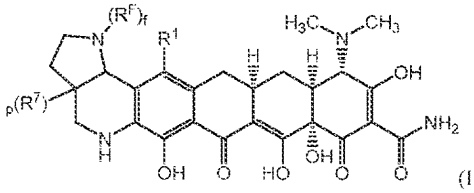
【００７８】

第８の実施形態の第１０の態様において、化合物は、式ＩＩａ－１：

【化３５】



(IIa-1)



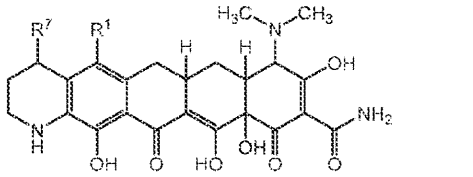
(IIa'-1)

によって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩であり、式中、ｐが、０または１であり、R^7が、存在する場合、－C_1～C_6アルキルである。残りの変数は、第１～第７の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第８の実施形態またはその第１～第９の態様に記載され、規定されるとおりである。

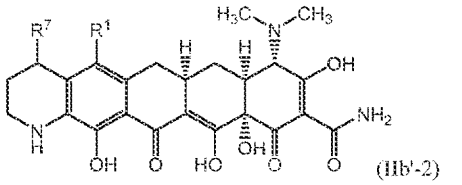
【００７９】

第８の実施形態の第１１の態様において、化合物は、式ＩＩｂ－２：

【化３６】



(IIb-2)



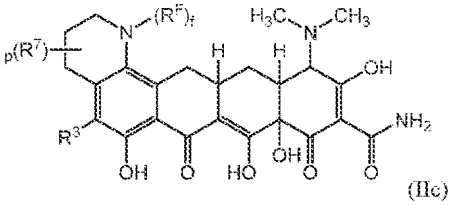
(IIb'-2)

によって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩であり、式中、R^7が、ハロ、＝Ｏ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、－（C_0～C_6アルキレン）－（C_3～C_{10}カルボシクリル）、－（C_0～C_6アルキレン）－（４～１３員ヘテロシクリル）、OR^A、－（C_0～C_6アルキレン）－$NR^BR^{B'}$、および$S(O)_{0\sim2}R^C$から選択される。残りの変数は、第１～第７の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第８の実施形態またはその第１～第１０の態様に記載され、規定されるとおりである。

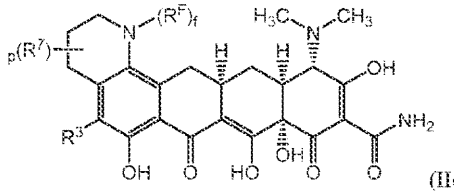
【００８０】

第８の実施形態の第１２の態様において、R^1およびR^2またはR^2およびR^3を合わせることによって形成される任意の環の任意のカルボシクリルまたはヘテロシクリル部分が、ハロ、＝Ｏ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、－（C_0～C_6アルキレン）－（C_3～C_{10}カルボシクリル）、－（C_0～C_6アルキレン）－（４～１３員ヘテロシクリル）および－（C_0～C_6アルキレン）－$NR^BR^{B'}$から独立して選択される１つ以上の置換基で炭素原子において任意選択的にかつ独立して置換される。残りの変数は、第１～第７の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第８の実施形態またはその第１～第１１の態様に記載され、規定されるとおりである。

【００８１】
本発明の第９の実施形態において、血液癌を処置する方法において投与される化合物は、式ＩＩｃ：
【化３７】

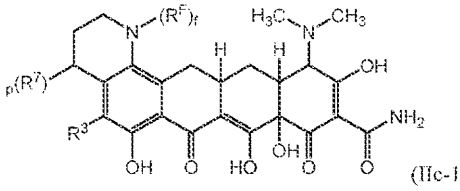


(IIc)

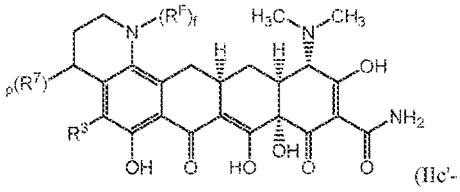


(IIc')

によって表される化合物またはその薬学的に許容できる塩であり、式中、R^7が、存在する場合、ハロ、＝Ｏ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、－（C_0～C_6アルキレン）－（C_3～C_{10}カルボシクリル）、－（C_0～C_6アルキレン）－（４～１３員ヘテロシクリル）、OR^A、－（C_0～C_6アルキレン）－$NR^BR^{B'}$、および$S(O)_{0\sim2}R^C$から選択され；ｐが、０または１であり；ｆが、０または１である。残りの変数の値および代替値は、第１～第８の実施形態、またはそれらの任意の態様に記載され、規定されるとおりである。
【００８２】
第９の実施形態の第１の態様において、ｐが１である。残りの変数は、第１～第８の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第９の実施形態に記載され、規定されるとおりである。
【００８３】
第９の実施形態の第２の態様において、化合物は、式ＩＩｃ－１：
【化３８】



(IIc-1)



(IIc'-1)

によって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である。変数は、第１～第８の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第９の実施形態またはその第１の態様に記載され、規定されるとおりである。
【００８４】

第９の実施形態の第３の態様において、R^7が、存在する場合、－（C_0～C_6アルキレン）－（C_3～C_{10}カルボシクリル）、－（C_0～C_6アルキレン）－（４～１３員ヘテロシクリル）および－（C_0～C_6アルキレン）－$NR^BR^{B'}$から選択される。残りの変数は、第１～第８の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第９の実施形態またはその第１または第２の態様に記載され、規定されるとおりである。

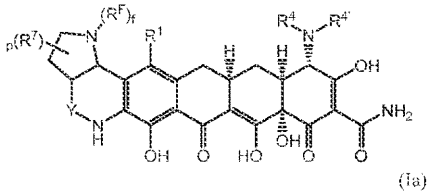
【００８５】

第９の実施形態の第４の態様において、R^7が、存在する場合、－$NR^BR^{B'}$である。残りの変数は、第１～第８の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第９の実施形態またはその第１～第３の態様に記載され、規定されるとおりである。

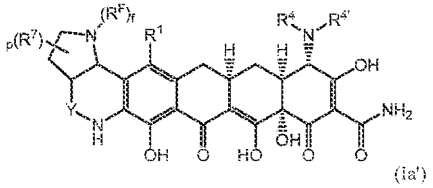
【００８６】

本発明の第１０の実施形態において、血液癌を処置する方法において投与される化合物は、式Ｉａ：

【化３９】



(Ia)



(Ia')

の化合物またはその薬学的に許容できる塩であり、式中、

各R^7が、存在する場合、独立して、ハロ、＝Ｏ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、－（C_0～C_6アルキレン）－（C_3～C_{10}カルボシクリル）、－（C_0～C_6アルキレン）－（４～１３員ヘテロシクリル）、OR^A、－（C_0～C_6アルキレン）－$NR^BR^{B'}$、およびＳ（Ｏ）$_{0～2}R^C$から選択され；

ｐが、０、１、２、３または４であり；

Ｙが、Ｃ（Ｏ）またはＣ（R^8）$_2$であり、ここで、各R^8が、独立して、水素、－（C_1～C_6）アルキルおよび－（C_3～C_6シクロアルキル）から選択され；

ｆが、０または１である。変数の値および代替値は、第１～第９の実施形態、またはそれらの任意の態様に記載され、規定されるとおりである。

【００８７】

第１０の実施形態の第１の態様において、ｐが０である。残りの変数は、第１～第９の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第１０の実施形態に記載され、規定されるとおりである。

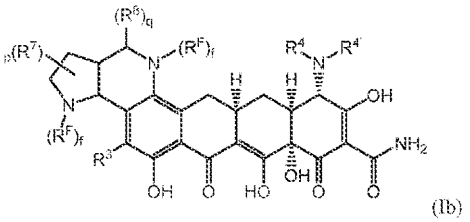
【００８８】

第１０の実施形態の第２の態様において、各R^8が水素である。残りの変数は、第１～第９の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第１０の実施形態またはその第１の態様に記載され、規定されるとおりである。

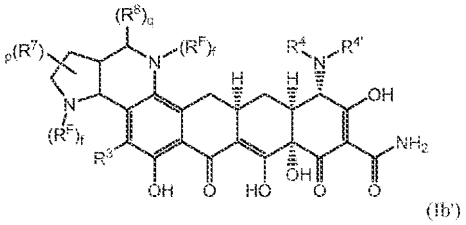
【００８９】

本発明の第１１の実施形態において、血液癌を処置する方法において投与される化合物は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容できる塩であり、式中、ＸがＣ（R^2）であり；R^2が、任意選択的に置換される－（C_0～C_1アルキレン）－（４～６員ヘテロシクリル）である。変数の値および代替値は、第１～第１０の実施形態、またはそれらの任意の態様に記載され、規定されるとおりである。

【００９０】
第１１の実施形態の第１の態様において、R^3が水素である。残りの変数は、第１～第１０の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第１１の実施形態に記載され、規定されるとおりである。
【００９１】
第１１の実施形態の第２の態様において、R^2が、任意選択的に置換される－（C_0～C_1アルキレン）－ピロリジニルである。残りの変数は、第１～第１０の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第１１の実施形態またはその第１の態様に記載され、規定されるとおりである。
【００９２】
第１１の実施形態の第３の態様において、R^2が、任意選択的に置換されるピロリジン－２－イルである。残りの変数は、第１～第１０の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第１１の実施形態またはその第１または第２の態様に記載され、規定されるとおりである。
【００９３】
第１１の実施形態の第４の態様において、R^2が、任意選択的に置換される－（C_1アルキレン）－（ピロリジン－１－イル）である。残りの変数は、第１～第１０の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第１１の実施形態またはその第１～第３の態様に記載され、規定されるとおりである。
【００９４】
本発明の第１２の実施形態において、血液を処置する方法において投与される化合物は、式Ｉｂ：
【化４０】



(Ib)



(Ib')

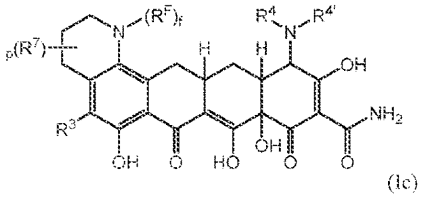
の化合物またはその薬学的に許容できる塩であり、式中、
各R^7およびR^8が、存在する場合、独立して、ハロ、＝Ｏ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、C_3～C_{10}カルボシクリル、４～１３員ヘテロシクリル、OR^A、－（C_0～C_6アルキレン）－$NR^BR^{B'}$、および$S(O)_{0\sim2}R^C$から選択され；
ｐが、０、１、２、３または４であり；
ｑが、０、１または２であり；
各ｆが、独立して、０または１である。変数の値および代替値は、第１～第１１の実施形態、またはそれらの任意の態様に記載され、規定されるとおりである。
【００９５】
第１２の実施形態の第１の態様において、ｐおよびｑがそれぞれ０である。残りの変数は、第１～第１１の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第１２の実施形態に記載され、規定されるとおりである。
【００９６】

第１２の実施形態の第２の態様において、R^3が水素である。残りの変数は、第１～第１１の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第１２の実施形態またはその第１の態様に記載され、規定されるとおりである。

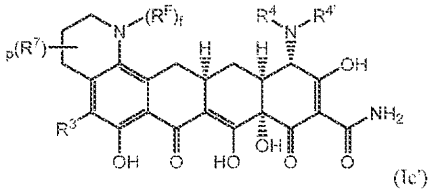
【００９７】

本発明の第１３の実施形態において、血液癌を処置する方法において投与される化合物は、式Ｉｃ：

【化４１】



(Ic)



(Ic')

によって表される化合物またはその薬学的に許容できる塩であり、式中、R^7が、存在する場合、ハロ、＝Ｏ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、－（C_0～C_6アルキレン）－（C_3～C_{10}カルボシクリル）、－（C_0～C_6アルキレン）－（４～１３員ヘテロシクリル）、OR^A、－（C_0～C_6アルキレン）－$NR^BR^{B'}$、および$S(O)_{0\sim2}R^C$から選択され；ｐが、０または１であり；ｆが、０または１である。残りの変数の値および代替値は、第１～第１２の実施形態、またはそれらの任意の態様に記載され、規定されるとおりである。

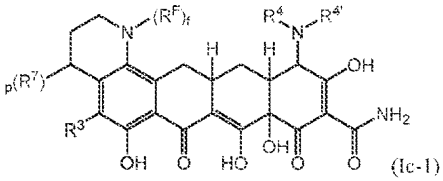
【００９８】

第１３の実施形態の第１の態様において、ｐが１である。残りの変数は、第１～第１２の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第１３の実施形態に記載され、規定されるとおりである。

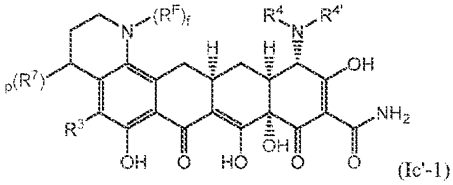
【００９９】

第１３の実施形態の第２の態様において、化合物は、式Ｉｃ－１：

【化４２】



(Ic-1)



(Ic'-1)

によって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である。変数は、第１～第１２の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第１３の実施形態またはその第１の態様に記載され、規定されるとおりである。

【０１００】

第１３の実施形態の第３の態様において、R^7が、存在する場合、－（C_0～C_6アルキレン）－（C_3～C_{10}カルボシクリル）、－（C_0～C_6アルキレン）－（４～１３員ヘテロシクリル）および－（C_0～C_6アルキレン）－$NR^BR^{B'}$から選択される。残りの変数は、第１～第１２の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第１３の実施形態またはその第１または第２の態様に記載され、規定されるとおりである。

【０１０１】

第１３の実施形態の第４の態様において、R^7が、存在する場合、－$NR^BR^{B'}$である。残りの変数は、第１～第１２の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第１３の実施形態またはその第１～第３の態様に記載され、規定されるとおりである。

【０１０２】

本発明の第１４の実施形態において、血液癌を処置する方法において投与される化合物は、式Ｉによって表される化合物またはその薬学的に許容できる塩であり、式中、ＸがＮであり、R^3が水素である。残りの変数の値および代替値は、第１～第１３の実施形態、またはそれらの任意の態様に記載され、規定されるとおりである。

【０１０３】

第１４の実施形態の第１の態様において、R^1が、水素および$NR^BR^{B'}$から選択される。残りの変数は、第１～第１３の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第１４の実施形態に記載され、規定されるとおりである。

【０１０４】

本発明の第１５の実施形態において、血液癌を処置する方法において投与される化合物は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容できる塩であり、式中、ＸがＣ（R^2）であり、R^2が（C_1アルキレン）－$NR^BR^{B'}$である。残りの変数の値および代替値は、第１～第１４の実施形態、またはそれらの任意の態様に記載され、規定されるとおりである。

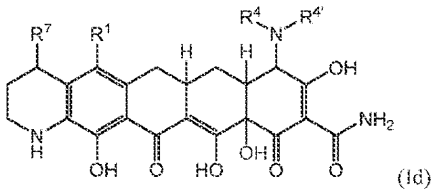
【０１０５】

第１５の実施形態の第１の態様において、R^Bおよび$R^{B'}$がそれぞれ、独立して、水素および－（C_1～C_6アルキル）から選択される。残りの変数は、第１～第１４の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第１５の実施形態に記載され、規定されるとおりである。

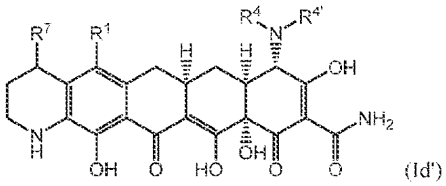
【０１０６】

本発明の第１６の実施形態において、血液癌を処置する方法において投与される化合物は、式Ｉｄ：

【化４３】



(Id)



(Id')

によって表される化合物またはその薬学的に許容できる塩であり、式中、R^7が、ハロ、＝Ｏ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、－（C_0～C_6アルキレン）－（C_3～C_{10}カルボシクリル）、－（C_0～C_6アルキレン）－（４～１３員ヘテロシクリル）、OR^A、－（C_0～C_6アルキレン）－$NR^BR^{B'}$、および$S(O)_{0\sim2}R^C$から選択される。変数の値および代替値は、第１～第１５の実施形態、またはそれらの任意

の態様において規定されるとおりである。

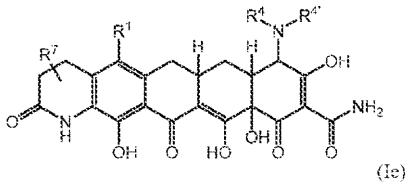
【０１０７】

第１６の実施形態の第１の態様において、R^7が、４～６員ヘテロシクリルまたは－N$R^BR^{B'}$である。残りの変数は、第１～第１５の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第１６の実施形態に記載され、規定されるとおりである。

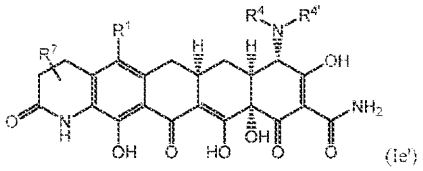
【０１０８】

本発明の第１７の実施形態において、血液癌を処置する方法において投与される化合物は、式Ｉｅ：

【化４４】



(Ie)



(Ie')

によって表される化合物またはその薬学的に許容できる塩であり、式中、R^7が、ハロ、＝Ｏ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、－（C_0～C_6アルキレン）－（C_3～C_{10}カルボシクリル）、－（C_0～C_6アルキレン）－（４～１３員ヘテロシクリル）、OR^A、－（C_0～C_6アルキレン）－N$R^BR^{B'}$、およびS（O）$_{0\sim2}R^C$から選択される。変数の値および代替値は、第１～第１６の実施形態、またはそれらの任意の態様において規定されるとおりである。

【０１０９】

第１７の実施形態の第１の態様において、R^7が、４～６員ヘテロシクリルまたは－N$R^BR^{B'}$である。残りの変数は、第１～第１６の実施形態、またはそれらの任意の態様、あるいは第１７の実施形態に記載され、規定されるとおりである。

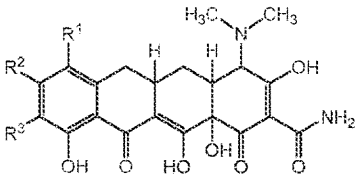
【０１１０】

上記の実施形態、またはそれらの任意の態様のいずれかのさらなる態様において、各R^Aが、独立して、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、－S－（C_1～C_6アルキル）、－S－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－S－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、－C（O）－（C_1～C_6アルキル）、－C（O）－（C_0～C_6アルキレン）－カルボシクリル、－C（O）－（C_0～C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、および－C（O）N（R^D）（R^E）から選択される。－N（R^F）$_f$－中のｆが、本明細書中に記載される構造式中で０であるときに示される化学部分は、－N（H）－である。同様に、－（R^8）$_q$中のｑが０であるとき、それは、－（R^8）$_q$に結合される炭素原子が２つの水素原子に結合されることを意味する。

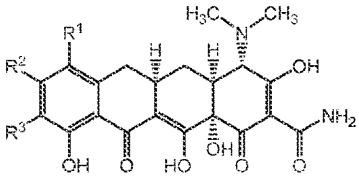
【０１１１】

本発明の第１８の実施形態は、式（ＩＩＩ）：

【化４５】



(III)



(III')

の化合物またはその薬学的に許容できる塩であり、式中、

R^1が、水素、ブロモ、フルオロ、クロロ、C_1～C_6アルキル、－Ｏ－C_1～C_6アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_m$－C_1～C_6アルキル、C_3～C_7シクロアルキル、－Ｏ－C_3～C_7シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_m$－C_3～C_7シクロアルキル、－ＣＮ、－$NR^GR^{G'}$、および－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキレン）－$NR^GR^{G'}$から選択され、ここで、R^1によって表される基中のアルキル、アルキレン、またはシクロアルキルの各々が、フルオロで任意選択的に置換され；

R^2が、フルオロ、－C_1～C_6アルキル、および－［Ｃ（R^H）（R^H）］$_m$－$NR^IR^{I'}$から選択され；

R^3が、水素、フルオロ、ブロモ、－ＣＮ、－［Ｃ（R^H）（R^H）］$_n$－$NR^IR^{I'}$、－$NR^GR^{G'}$、NO_2、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－C_1～C_4アルキレン－$NR^GR^{G'}$、C_1～C_6アルキル、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－C_1～C_6アルキル、－ＮＨ－Ｓ（Ｏ）$_m$－C_1～C_6アルキル、－ＮＨ－Ｓ（Ｏ）$_m$－C_3～C_{10}カルボシクリル、－ＮＨ－Ｓ（Ｏ）$_m$－（４～１３員）ヘテロシクリルから選択され；

R^Gおよび$R^{G'}$の各々が、水素およびC_1～C_4アルキルから独立して選択され；または

R^Gおよび$R^{G'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、およびＳから選択される１つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に含む（４～７員）複素環を形成し、ここで、（４～７員）複素環は、フルオロ、クロロ、－ＯＨ、フルオロ置換C_1～C_4アルキル、－C_1～C_4アルキルもしくは－C_1～C_4アルキレン－Ｏ－C_1～C_4アルキルで任意選択的に置換され、かつ任意選択的にベンゾ縮合され；

R^Hおよび$R^{H'}$の各々が、水素、C_1～C_4アルキル、およびC_3～C_{10}カルボシクリルから独立して選択され；

R^Iの各々が、水素、C_1～C_{12}アルキル、－C_0～C_6アルキレン－C_3～C_{10}カルボシクリル、および－C_0～C_6アルキレン（４～１３員）ヘテロシクリルから選択され；

$R^{I'}$の各々が、水素、C_1～C_8アルキル、－C_0～C_6アルキレン－C_3～C_{10}カルボシクリル、－C_0～C_6アルキレン－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－C_1～C_6アルキル、－C_0～C_6アルキレン－Ｃ（Ｏ）－$NR^GR^{G'}$、－Ｃ（Ｏ）－C_1～C_6アルキレン－$NR^GR^{G'}$、－C_2～C_6アルキレン－$NR^GR^{G'}$、－Ｓ（Ｏ）$_m$－C_1～C_6アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_m$－C_3～C_{10}カルボシクリル、および－Ｓ（Ｏ）$_m$－（４～１３員）ヘテロシクリルから選択され、ここで、R^Iまたは$R^{I'}$によって表される基中のアルキル、カルボシクリル、アルキレン、またはヘテロシクリルの各々が、フルオロ、クロロ、－ＯＨ、－Ｏ－C_1～C_4アルキル、C_1～C_4アルキル、フルオロ置換－C_1～C_4アルキル、－$NR^GR^{G'}$、C_3～C_{10}カルボシクリル、および（４～１３員）ヘテロシクリルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的にかつ独立して置換され；あるいは

R^Iおよび$R^{I'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、（４～７員）単環式複素環、または（６～１３員）二環、スピロ環もしくは架橋複素環を形成し、ここで、（４～７員）単環式複素環、または（６～１３員）二環、スピロ環もしくは架橋複素環が、Ｎ、Ｓ、およびＯから独立して選択される１～４つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に含み；（４～７員）単環式複素環、または（６～１３員）二環、スピロ環もしくは架橋複素環が、C_3～C_{10}カルボシクリル、（４～１３員）ヘテロシクリル、フルオロ、クロロ、－ＯＨ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、－Ｏ－C_3～C_{10}カルボシクリル、－Ｏ－（４～１３員）ヘテロシクリル、－C_0～C_4アルキル－Ｏ－C_1～C_4アルキル、－C_0～C_4アルキル－Ｏ－C_1～C_4フルオロアルキル、＝Ｏ、－Ｃ（Ｏ）－C_1～C_4アルキル、－Ｃ（Ｏ）$NR^GR^{G'}$、－Ｎ（R^G）－Ｃ（Ｏ）－C_1～C_4アルキル、および－C_0～C_4アルキレン－$NR^GR^{G'}$から独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換され、カルボシクリルまたはヘテロシクリル置換基が各々、フルオロ、クロロ、－ＯＨ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、－Ｏ－C_1～C_4アルキル、－Ｏ－C_1～C_4フルオロアルキル、－NH_2、－ＮＨ（C_1～C_4アルキル）、または－Ｎ（C_1～C_4アルキル）$_2$で任意選択的に置換され；

ｍが、０、１、または２であり；

ｎが、１または２である。

【０１１２】

第１８の実施形態の第１の態様において、R^1が、水素、ブロモ、フルオロ、クロロ、C_1～C_6アルキル、－Ｏ－C_1～C_6アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_m$－C_1～C_6アルキル、C_3～C_7シクロアルキル、－Ｏ－C_3～C_7シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_m$－C_3～C_7シクロアルキル、－ＣＮ、－$NR^GR^{G'}$、または－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキレン）－$NR^GR^{G'}$である。一部の実施形態において、R^1によって表される基中のアルキル、アルキレン、またはシクロアルキルの各々が、フルオロで任意選択的に置換される。他の実施形態において、R^1が、フルオロ、クロロ、－ＣＮ、または－Ｎ（CH_3）$_2$である。他の実施形態において、R^1が、フルオロ、クロロ、または－Ｎ（CH_3）$_2$である。他の実施形態において、R^1がフルオロである。他の実施形態において、R^1がクロロである。他の実施形態において、R^1が－Ｎ（CH_3）$_2$である。他の実施形態において、R^1が水素である。残りの変数は、第１８の実施形態に記載され、規定されるとおりである。

【０１１３】

第１８の実施形態の第２の態様において、R^2が、フルオロ、－C_1～C_6アルキル、または－［Ｃ（R^H）（$R^{H'}$）］$_m$－Ｎ（R^I）（$R^{I'}$）である。他の実施形態において、R^2が、フルオロ、メチル、－ＣＨ（R^H）－Ｎ（R^I）（$R^{I'}$）、－（CH_2）$_2$－Ｎ（R^I）（$R^{I'}$）、－ＮＨ（ピリジル）、－ＮＨ（C_1～C_8アルキル）、－ＮＨＣ（Ｏ）－C_1～C_3アルキレンピペリジン、－ＮＨＣ（Ｏ）－C_1～C_3アルキレンピロリジン、または－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$－フェニルであり、ここで、R^2によって表される基中のピペリジンの各々およびピロリジンの各々が、１つ以上の－C_1～C_6アルキルで任意選択的に置換される。他の実施形態において、R^2が、フルオロ、メチル、または－ＣＨ（R^H）－Ｎ（R^I）（$R^{I'}$）である。他の実施形態において、R^2が－ＣＨ（R^H）－Ｎ（R^I）（$R^{I'}$）である。他の実施形態において、R^2がフルオロである。他の実施形態において、R^2が－$NHR^{I'}$である。残りの変数は、第１８の実施形態またはその第１の態様に記載され、規定されるとおりである。

【０１１４】

第１８の実施形態の第３の態様において、R^3が、水素、フルオロ、ブロモ、－ＣＮ、－［Ｃ（R^H）（R^H）］$_n$－Ｎ（R^I）（$R^{I'}$）、－$NR^GR^{G'}$、NO_2、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－C_1～C_4アルキレン－Ｎ（R^I）（$R^{I'}$）、C_1～C_6アルキル、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－C_1～C_6アルキル、－ＮＨ－Ｓ（Ｏ）$_m$－C_1～C_6アルキル、－ＮＨ－Ｓ（Ｏ）$_m$－C_3～C_{10}カルボシクリル、または－ＮＨ－Ｓ（Ｏ）$_m$（４～１３員）ヘテロシクリルである。他の実施形態において、R^3が、水素、NH_2、または－CH_2－ＮＨ－CH_2－Ｃ（CH_3）$_3$である。他の実施形態において、R^3が水素である。他の実施形態において

、R^3が、－［C（R^H）（R^H）］$_n$－N（R^I）（$R^{I'}$）または－N$R^G R^{G'}$である。残りの変数は、第１８の実施形態またはその第１もしくは第２の態様に記載され、規定されるとおりである。

【０１１５】

第１８の実施形態の第４の態様において、R^Hおよび$R^{H'}$の各々が、水素、C_1～C_4アルキル、およびC_3～C_{10}カルボシクリルから独立して選択される。他の実施形態において、R^Hが、水素またはメチルである。残りの変数は、第１８の実施形態またはその第１、第２もしくは第３の態様に記載され、規定されるとおりである。

【０１１６】

第１８の実施形態の第５の態様において、R^Iが、水素、C_1～C_{12}アルキル、－C_0～C_6アルキレン－C_3～C_{10}カルボシクリル、または－C_0～C_6アルキレン（４～１３員）ヘテロシクリルである。一部の実施形態において、R^Iによって表される基中のアルキル、カルボシクリル、アルキレン、またはヘテロシクリルの各々が、フルオロ、クロロ、－OH、－O－C_1～C_4アルキル、C_1～C_4アルキル、フルオロ置換－C_1～C_4アルキル、－N$R^G R^{G'}$、C_3～C_{10}カルボシクリル、および（４～１３員）ヘテロシクリルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的にかつ独立して置換される。他の実施形態において、R^Iが、水素、C_1～C_3直鎖状アルキル、C_1～C_3直鎖状フルオロアルキル、シクロプロピル、または－CH_2－シクロプロピルである。他の実施形態において、R^Iが、水素、C_1～C_3直鎖状アルキル、または－CH_2－シクロプロピルである。残りの変数は、第１８の実施形態またはその第１～第４の態様に記載され、規定されるとおりである。

【０１１７】

第１８の実施形態の第６の態様において、$R^{I'}$が、水素、C_1～C_8アルキル、－C_0～C_6アルキレン－C_3～C_{10}カルボシクリル、－C_0～C_6アルキレン－（４～１３員）ヘテロシクリル、－C（O）－C_1～C_6アルキル、－C_0～C_6アルキレン－C（O）N$R^G R^{G'}$、－C（O）－C_1～C_6アルキレン－N$R^G R^{G'}$、－C_2～C_6アルキレン－N$R^G R^{G'}$、－S（O）$_m$－C_1～C_6アルキル、－S（O）$_m$－C_3～C_{10}カルボシクリル、または－S（O）$_m$（４～１３員）ヘテロシクリルである。一部の実施形態において、R^2が、水素またはC_1～C_2アルキルであるとき、R^3がさらにベンジルである。他の実施形態において、$R^{I'}$によって表される基中のアルキル、カルボシクリル、アルキレン、またはヘテロシクリルの各々が、フルオロ、クロロ、－OH、－O－C_1～C_4アルキル、C_1～C_4アルキル、フルオロ置換－C_1～C_4アルキル、－N$R^G R^{G'}$、C_3～C_{10}カルボシクリル、および（４～１３員）ヘテロシクリルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的にかつ独立して置換される。他の実施形態において、$R^{I'}$が、水素、C_1～C_8アルキル、－CH_2－CHF_2、－C_2～C_6アルキレン－O－C_1～C_3アルキル、－C_3～C_{10}シクロアルキル、－C_3～C_{10}シクロアルキル置換C_1～C_3アルキル、シクロプロピル置換シクロプロピル、－（CH_2）$_2$－フェニル、または－S（O）$_2$－フェニルである。他の実施形態において、$R^{I'}$が、水素、C_1～C_8アルキル、－CH_2－CHF_2、－C_1～C_6アルキレン－O－C_1～C_3アルキル、C_3～C_{10}シクロアルキル、C_3～C_{10}シクロアルキル置換C_1～C_3アルキル、または－（CH_2）$_2$－フェニルであり、ここで、R^Iが、水素または－C_1～C_2アルキルであるとき、$R^{I'}$がさらにベンジルである。他の実施形態において、$R^{I'}$が、水素、C_1～C_8アルキル、－CH_2－CHF_2、－C_1～C_6アルキレン－O－C_1～C_3アルキル、C_3～C_{10}シクロアルキル、－（CH_2）$_2$－フェニル、およびC_3～C_{10}シクロアルキル置換C_1～C_3アルキルから選択され、ここで、$R^{I'}$によって表される基中のシクロアルキルの各々が、－C_1～C_3アルキルで任意選択的に置換され、または任意選択的にベンゾ縮合される。残りの変数は、第１８の実施形態またはその第１～第５の態様に記載され、規定されるとおりである。

【０１１８】

第１８の実施形態の第７の態様において、R^Iおよび$R^{I'}$が、それらが結合される窒素

原子と一緒になって、（４～７員）単環式複素環、または（６～１３員）二環、スピロ環もしくは架橋複素環を形成し、ここで、（４～７員）単環式複素環、または（６～１３員）二環、スピロ環もしくは架橋複素環が、Ｎ、Ｓ、およびＯから独立して選択される１～４つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に含む。一部の実施形態において、（４～７員）単環式複素環、または（６～１３員）二環、スピロ環もしくは架橋複素環が、C_3～C_{10}カルボシクリル、（４～１３員）ヘテロシクリル、フルオロ、クロロ、－ＯＨ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、－Ｏ－C_3～C_{10}カルボシクリル、－Ｏ－（４～１３員）ヘテロシクリル、－C_0～C_4アルキル－Ｏ－C_1～C_4アルキル、－C_0～C_4アルキル－Ｏ－C_1～C_4フルオロアルキル、＝Ｏ、－Ｃ（Ｏ）－C_1～C_4アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ　$R^GR^{G'}$、－Ｎ（R^G）－Ｃ（Ｏ）－C_1～C_4アルキル、および－C_0～C_4アルキレン－Ｎ　$R^GR^{G'}$から独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換され、ここで、カルボシクリルまたはヘテロシクリル置換基の各々が、フルオロ、クロロ、－ＯＨ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、－Ｏ－C_1～C_4アルキル、－Ｏ－C_1～C_4フルオロアルキル、－NH_2、－ＮＨ（C_1～C_4アルキル）、または－Ｎ（C_1～C_4アルキル）$_2$で任意選択的に置換される。他の実施形態において、R^Iおよび$R^{I'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、およびモルホリンから選択される環を形成し、ここで、環が、－ＯＨ、－C_1～C_3アルキル、および－C_1～C_3アルキレン－Ｏ－C_1～C_3アルキルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換され、環が、シクロプロピルに任意選択的にベンゾ縮合またはスピロ縮合される。他の実施形態において、R^Iおよび$R^{I'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、ピロリジンおよびピペリジンから選択される環を形成し、環が、フルオロ、C_1～C_3アルキル、および－C_1～C_3アルキレン－Ｏ－C_1～C_3アルキルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換され、環が、シクロプロピルに任意選択的にベンゾ縮合またはスピロ縮合される。残りの変数は、第１８の実施形態またはその第１～第６の態様に記載され、規定されるとおりである。

【０１１９】

第１８の実施形態の第８の態様において、R^Gおよび$R^{G'}$が、独立して、水素またはC_1～C_4アルキルである。他の実施形態において、R^Gおよび$R^{G'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｓ、およびＯから選択される１つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に含む（４～７員）複素環を形成し、ここで、（４～７員）複素環が、フルオロ、クロロ、－ＯＨ、フルオロ置換C_1～C_4アルキル、－C_1～C_4アルキル、または－C_1～C_4アルキレン－Ｏ－C_1～C_4アルキルで任意選択的に置換され、かつ任意選択的にベンゾ縮合される。残りの変数は、第１８の実施形態またはその第１～第７の態様に記載され、規定されるとおりである。

【０１２０】

本発明の第１９の実施形態は、構造式（ＩＩＩ）または（ＩＩＩ’）の化合物であり、式中、R^2が、フルオロ、メチル、－ＣＨ（R^H）－Ｎ（R^I）（$R^{I'}$）、－（CH_2）$_2$－Ｎ（R^I）（$R^{I'}$）、－ＮＨ（ピリジル）、－ＮＨ（C_1～C_8アルキル）、－ＮＨＣ（Ｏ）－C_1～C_3アルキレン－ピペリジン、－ＮＨＣ（Ｏ）－C_1～C_3アルキレン－ピロリジン、または－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$－フェニルであり、R^2によって表される基中のピペリジンの各々およびピロリジンの各々が、１つ以上の－C_1～C_6アルキルで任意選択的に置換され；R^Hが、水素またはメチルであり；R^Iが、水素、C_1～C_3直鎖状アルキル、C_1～C_3直鎖状フルオロアルキル、シクロプロピルもしくは－CH_2－シクロプロピルであり；$R^{I'}$が、水素、C_1～C_8アルキル、－CH_2－CHF_2、－C_2～C_6アルキレン－Ｏ－C_1～C_3アルキル、－C_3～C_{10}シクロアルキル、－C_3～C_{10}シクロアルキル置換C_1～C_3アルキル、シクロプロピル置換シクロプロピル、－（CH_2）$_2$－フェニルもしくは－Ｓ（Ｏ）$_2$－フェニルであり、R^Iが水素もしくはC_1～C_2アルキルであるとき、$R^{I'}$がさらにベンジルであり；またはR^Iおよび$R^{I'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンもしくはモルホリンから選択される環を形成し、ここで、環が、－ＯＨ、－C_1～C_3アルキル、および－C_1～C_3ア

ルキレン－Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換され、環が、シクロプロピルに任意選択的にベンゾ縮合またはスピロ縮合される。残りの変数は、第１８の実施形態またはそのいずれかの態様に記載され、規定されるとおりである。

【０１２１】

本発明の第２０の実施形態は、構造式（ＩＩＩ）または（ＩＩＩ’）の化合物であり、式中、Ｒ^{2}が、フルオロ、メチル、または－ＣＨ（Ｒ^H）－Ｎ（Ｒ^I）（Ｒ$^{I'}$）であり；Ｒ^{H}が、水素またはメチルであり；Ｒ^{I}が、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$直鎖状アルキルもしくは－ＣＨ$_2$－シクロプロピルであり；Ｒ$^{I'}$が、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、－ＣＨ$_2$－ＣＨＦ$_2$、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキルもしくはＣ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル置換Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキルであり、ここで、Ｒ$^{I'}$によって表される基中のシクロアルキルの各々が、－Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキルで任意選択的に置換されるか、もしくは任意選択的にベンゾ縮合されるか、もしくは－（ＣＨ$_2$）$_2$－フェニルであり；Ｒ^{I}が水素もしくは－Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキルであるとき、Ｒ$^{I'}$がさらにベンジルであり；またはＲ^{I}およびＲ$^{I'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、ピロリジンおよびピペリジンから選択される環を形成し、ここで、環が、フルオロ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、および－Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換され、環が、シクロプロピルに任意選択的にベンゾ縮合またはスピロ縮合される。残りの変数は、第１８もしくは第１９の実施形態またはそのいずれかの態様に記載され、規定されるとおりである。

【０１２２】

本発明の第２１の実施形態は、構造式（ＩＩＩ）または（ＩＩＩ’）の化合物であり、式中、Ｘが、フルオロ、クロロ、－ＣＮ、または－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$であり；Ｚが、水素、ＮＨ$_2$、または－ＣＨ$_2$－ＮＨ－ＣＨ$_2$－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$である。残りの変数は、第１８～第２０の実施形態またはそのいずれかの態様に記載され、規定されるとおりである。

【０１２３】

本発明の第２２の実施形態は、構造式（ＩＩＩ）または（ＩＩＩ’）の化合物であり、式中、

Ｒ^{1}が、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、Ｃｌ、Ｆ、および－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$から選択され；

Ｚが水素であり、Ｒ^{1}がＦであるとき、Ｚが、水素、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキル）、および－Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキル）$_2$からさらに選択され；

Ｒ^{2}が－ＣＨ$_2$－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$であり；

ここで、

Ｒ^{I}が、水素およびＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルから選択され；

Ｒ$^{I'}$が、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_0$～Ｃ$_6$アルキレンＣ$_3$～Ｃ$_{10}$カルボシクリル、Ｃ$_0$～Ｃ$_6$アルキレン－（４～１３員）ヘテロシクリル、およびＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキレン－Ｎ（Ｒ^G）（Ｒ$^{G'}$）から選択され、ここで、Ｒ$^{I'}$によって表される基中のカルボシクリルまたはヘテロシクリルの各々が、フルオロ、－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、フルオロ置換Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、－Ｎ（Ｒ^G）（Ｒ$^{G'}$）、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$カルボシクリル、または（４～１３員）ヘテロシクリルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的にかつ独立して置換され；あるいは

Ｒ^{I}およびＲ$^{I'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、（４～７員）飽和単環式複素環、または（６～１３員）飽和二環、スピロ環もしくは架橋複素環を形成し、ここで、（４～７員）単環式複素環、または（６～１３員）二環、スピロ環もしくは架橋複素環が、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$カルボシクリル、（４～１３員）ヘテロシクリル、フルオロ、－ＯＨ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_3$フルオロアルキル、－Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$カルボシクリル、－Ｏ－（４～１３員）ヘテロシクリル、Ｃ$_0$～Ｃ$_2$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_0$～Ｃ$_2$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_3$フルオロアルキル、＝Ｏ、およびＣ$_0$～Ｃ$_4$アルキレン－Ｎ（Ｒ^G）（Ｒ$^{G'}$）から独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換され、カルボシクリルまたはヘテロシクリル置換基の各々が、フルオロ、－ＯＨ、

C_1～C_3フルオロアルキル、C_1～C_3アルキル、－O－C_1～C_3アルキル、－O－C_1～C_3フルオロアルキル、－NH_2 －NH（C_1～C_4アルキル）、または－N（C_1～C_4アルキル）$_2$で任意選択的に置換され；

R^Gおよび$R^{G'}$の各々が、水素およびC_1～C_4アルキルから独立して選択される。残りの変数は、第１８～第２１の実施形態またはそのいずれかの態様に記載され、規定されるとおりである。

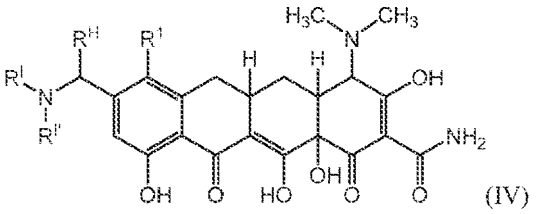
【０１２４】

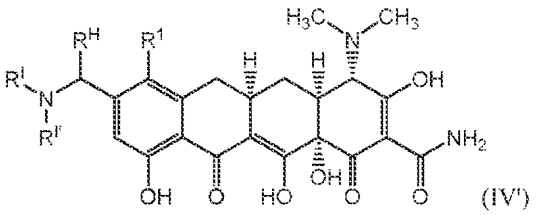
本発明の第２３の実施形態は、構造式（ＩＩＩ）または（ＩＩＩ’）の化合物であり、式中、R^1が－OCH_3である。他の実施形態において、R^1が－CF_3である。他の実施形態において、R^1が－Ｃｌである。他の実施形態において、R^1が－Ｆであり、R^3が水素である。他の実施形態において、R^1が－Ｆであり、R^3が、－NH_2、－NH（C_1～C_2アルキル）、および－N（C_1～C_2アルキル）$_2$から選択される。他の実施形態において、R^1が－N（CH_3）$_2$である。他の実施形態において、R^2が－$NH^{I'}$であり；$R^{I'}$が、ピリジル、C_1～C_8アルキル、－C（O）－C_1～C_3アルキレン－ピペリジン、または－C（O）－C_1～C_3アルキレン－ピロリジンである。$R^{I'}$によって表される基中のピペリジンまたはピロリジンの各々が、１つ以上のC_1～C_3アルキルで任意選択的に置換される。残りの変数は、第１８～第２２の実施形態またはそのいずれかの態様に記載され、規定されるとおりである。

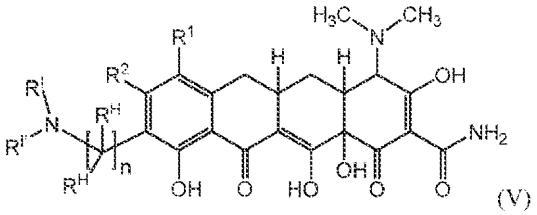
【０１２５】

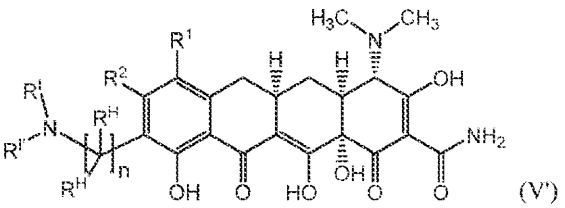
本発明の第２４の実施形態は、構造式（ＩＶ）、（ＩＶ’）、（Ｖ）、（Ｖ’）、（Ｖａ）、（Ｖａ’）、（ＶＩ）、（ＶＩ’）、（ＶＩＩ）もしくは（ＶＩＩ’）：

【化４６】

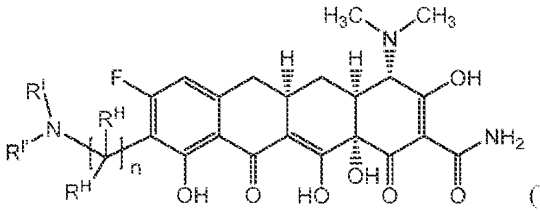

(IV)


(IV')

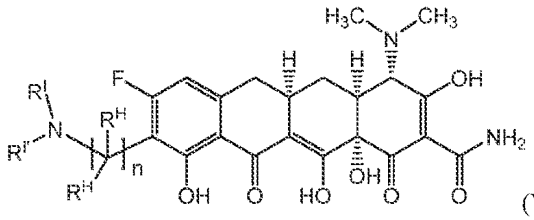

(V)


(V')

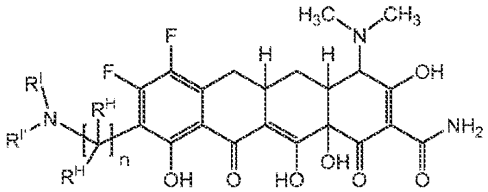
【化４７】



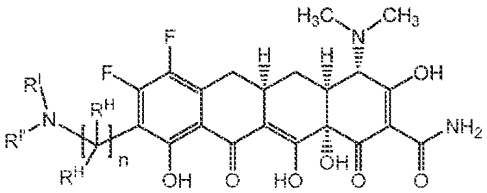
(Va)



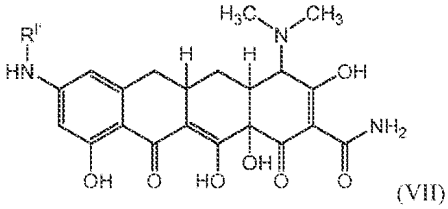
(Va'),



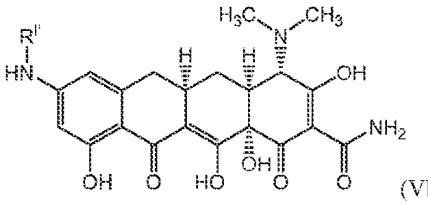
(VI)



(VI'), または



(VII)



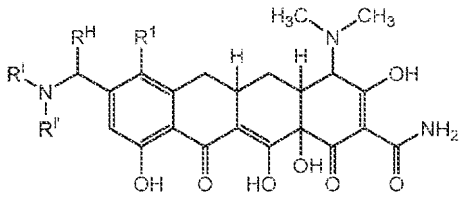
(VII')

の化合物またはその薬学的に許容できる塩であり、変数の値および代替値は、本発明の第１８～第２３の実施形態中に見出される。

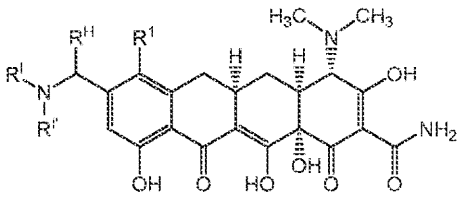
【０１２６】

本発明の第２５の実施形態は、構造式（ＩＶ）もしくは（ＩＶ’）

【化４８】



(IV)



(IV')

の化合物またはその薬学的に許容できる塩であり、式中、

R^1が、ブロモ、フルオロ、クロロ、C_1～C_6フルオロアルキル、－Ｏ－C_1～C_6アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_m$－C_1～C_6アルキル、C_3～C_7シクロアルキル、－Ｏ－C_3～C_7シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_m$－C_3～C_7シクロアルキル、－ＣＮ、および－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキレン）－$NR^GR^{G'}$から選択され、ここで、R^1によって表される基中のアルキル、アルキレン、またはシクロアルキルの各々が、フルオロで任意選択的に置換され；

R^Gおよび$R^{G'}$の各々が、水素およびC_1～C_4アルキルから独立して選択され；または

R^Gおよび$R^{G'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｓ、およびＯから選択される１つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に含む（４～７員）複素環を形成し、ここで、（４～７員）複素環は、フルオロ、クロロ、－ＯＨ、フルオロ置換C_1～C_4アルキル、－C_1～C_4アルキルもしくは－C_1～C_4アルキレン－Ｏ－C_1～C_4アルキルで任意選択的に置換され、かつ任意選択的にベンゾ縮合され；

R^Hおよび$R^{H'}$の各々が、水素、C_1～C_4アルキル、およびC_3～C_{10}カルボシクリルから独立して選択され；

R^Iの各々が、水素、C_1～C_{12}アルキル、－C_0～C_6アルキレン－C_3～C_{10}カルボシクリル、および－C_0～C_6アルキレン（４～１３員）ヘテロシクリルから選択され；

$R^{I'}$の各々が、水素、C_1～C_8アルキル、－C_0～C_6アルキレン－C_3～C_{10}カルボシクリル、－C_0～C_6アルキレン－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－C_1～C_6アルキル、－C_0～C_6アルキレン－Ｃ（Ｏ）－$NR^GR^{G'}$、－Ｃ（Ｏ）－C_1～C_6アルキレン－$NR^GR^{G'}$、－C_2～C_6アルキレン－$NR^GR^{G'}$、－Ｓ（Ｏ）$_m$－C_1～C_6アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_m$－C_3～C_{10}カルボシクリル、および－Ｓ（Ｏ）$_m$－（４～１３員）ヘテロシクリルから選択され、ここで、R^Iまたは$R^{I'}$によって表される基中のアルキル、カルボシクリル、アルキレン、またはヘテロシクリルの各々が、フルオロ、クロロ、－ＯＨ、－Ｏ－C_1～C_4アルキル、C_1～C_4アルキル、フルオロ置換－C_1～C_4アルキル、－$NR^GR^{G'}$、C_3～C_{10}カルボシクリル、および（４～１３員）ヘテロシクリルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的にかつ独立して置換され；あるいは

R^Iおよび$R^{I'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、（４～７員）単環式複素環、または（６～１３員）二環、スピロ環もしくは架橋複素環を形成し、ここで、（４～７員）単環式複素環、または（６～１３員）二環、スピロ環もしくは架橋複素環が、Ｎ、Ｓ、およびＯから独立して選択される１～４つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に

含み；（４～７員）単環式複素環、または（６～１３員）二環、スピロ環もしくは架橋複素環が、C_3～C_{10}カルボシクリル、（４～１３員）ヘテロシクリル、フルオロ、クロロ、－ＯＨ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、－Ｏ－C_3～C_{10}カルボシクリル、－Ｏ－（４～１３員）ヘテロシクリル、－C_0～C_4アルキル－Ｏ－C_1～C_4アルキル、－C_0～C_4アルキル－Ｏ－C_1～C_4フルオロアルキル、＝Ｏ、－Ｃ（Ｏ）－C_1～C_4アルキル、－Ｃ（Ｏ）$NR^GR^{G'}$、－Ｎ（R^G）－Ｃ（Ｏ）－C_1～C_4アルキル、および－C_0～C_4アルキレン－$NR^GR^{G'}$から独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換され、カルボシクリルまたはヘテロシクリル置換基が各々、フルオロ、クロロ、－ＯＨ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、－Ｏ－C_1～C_4アルキル、－Ｏ－C_1～C_4フルオロアルキル、－NH_2、－ＮＨ（C_1～C_4アルキル）、または－Ｎ（C_1～C_4アルキル）$_2$で任意選択的に置換され；

ｍが、０、１、または２である。

【０１２７】

第２５の実施形態の第１の態様において、

R^Hが、水素およびメチルから選択され；

R^Iが、水素、C_1～C_3直鎖状アルキル、C_1～C_3直鎖状フルオロアルキル、シクロプロピル、および－CH_2－シクロプロピルから選択され；

$R^{I'}$が、水素、C_1～C_8アルキル、－CH_2－CHF_2、－C_2～C_6アルキレン－Ｏ－C_1～C_3アルキル、－C_3～C_{10}シクロアルキル、－C_3～C_{10}シクロアルキル置換C_1～C_3アルキル、シクロプロピル置換シクロプロピル、－（CH_2）$_2$－フェニル、および－Ｓ（Ｏ）$_2$－フェニルから選択され、R^2が、水素もしくはC_1～C_2アルキルであるとき、R^3がベンジルからさらに選択され；または

R^Iおよび$R^{I'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンもしくはモルホリンから選択される環を形成し、ここで、環が、－ＯＨ、－C_1～C_3アルキル、および－C_1～C_3アルキレン－Ｏ－C_1～C_3アルキルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換され、環が、任意選択的に、フェニルに縮合されるかもしくはシクロプロピルにスピロ縮合される。

【０１２８】

第２５の実施形態の第２の態様において、

R^Hが、水素およびメチルから選択され；

R^Iが、水素、C_1～C_3直鎖状アルキル、および－CH_2－シクロプロピルから選択され；

$R^{I'}$が、水素、C_1～C_8アルキル、－CH_2－CHF_2、－C_1～C_6アルキレン－Ｏ－C_1～C_3アルキル、C_3～C_{10}シクロアルキル、－（CH_2）$_2$－フェニル、およびC_3～C_{10}シクロアルキル置換C_1～C_3アルキルから選択され、ここで、R^3によって表される基中のシクロアルキルの各々が、－C_1～C_3アルキルで任意選択的に置換されるかもしくは任意選択的にベンゾ縮合され、R^2が水素もしくは－C_1～C_2アルキルであるとき、R^3がベンジルからさらに選択され；または

R^Iおよび$R^{I'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、ピロリジンおよびピペリジンから選択される環を形成し、ここで、環が、フルオロ、－C_1～C_3アルキル、および－C_1～C_3アルキレン－Ｏ－C_1～C_3アルキルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換され、環が、任意選択的に、フェニルに縮合されるかもしくはシクロプロピルにスピロ縮合される。

【０１２９】

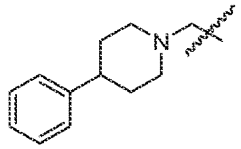
第２５の実施形態の第３の態様において、R^1が、フルオロまたはクロロである。

【０１３０】

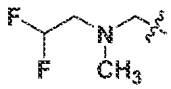
第２５の実施形態の第４の態様において、血液悪性腫瘍を処置する方法に用いられる化合物が、以下のいずれか１つから選択される。

R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－$NR^IR^{I'}$が、

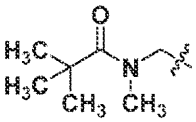
【化４９】



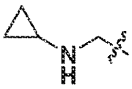
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化５０】



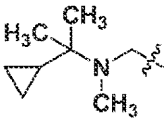
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化５１】



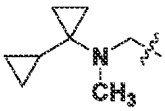
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化５２】



であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化５３】

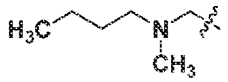


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化５４】

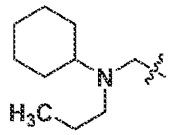


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

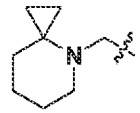
【化５５】



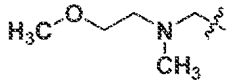
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化５６】



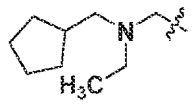
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化５７】



であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化５８】



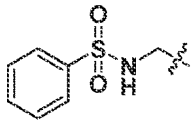
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化５９】



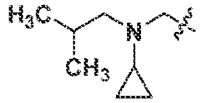
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化６０】

であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

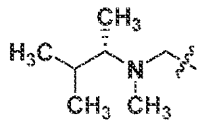
【化６１】



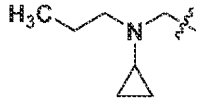
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化６２】



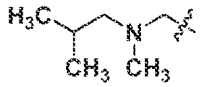
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化６３】



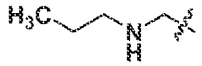
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化６４】



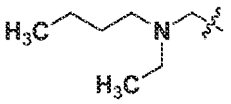
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化６５】



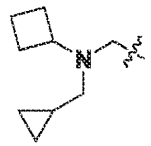
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化６６】



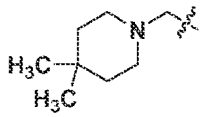
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化６７】



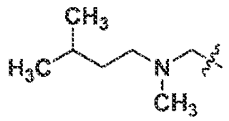
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化６８】



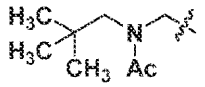
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化６９】



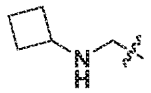
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化７０】



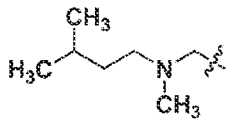
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化７１】



であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化７２】

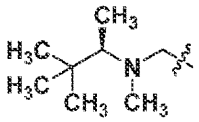


であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化７３】

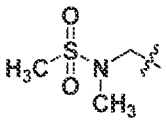


であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、

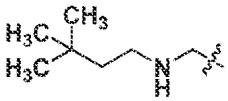
【化７４】



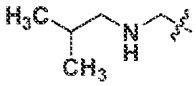
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化７５】



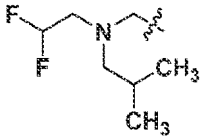
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化７６】



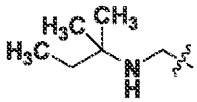
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化７７】



であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化７８】

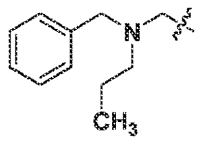


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化７９】

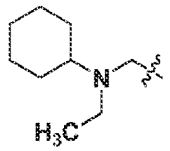


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

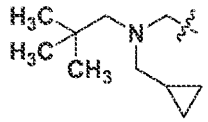
【化８０】



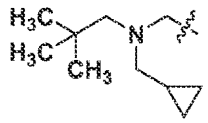
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化８１】



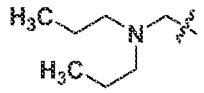
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化８２】



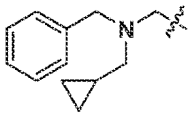
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化８３】



であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化８４】

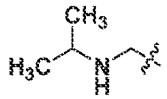


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化８５】

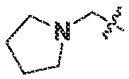


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

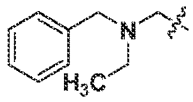
【化８６】



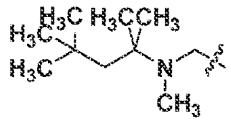
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化８７】



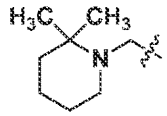
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化８８】



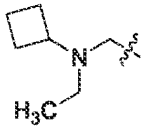
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化８９】



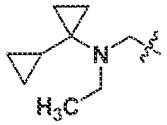
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化９０】



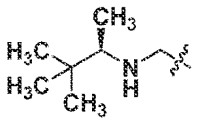
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化９１】



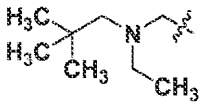
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化９２】



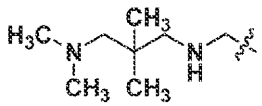
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化９３】



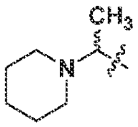
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化９４】



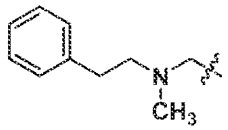
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化９５】



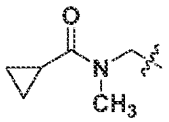
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化９６】



であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化９７】

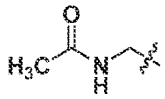


であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化９８】

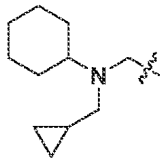


であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、

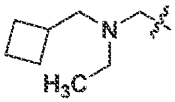
【化９９】



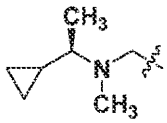
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１００】



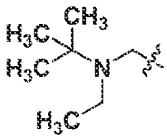
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１０１】



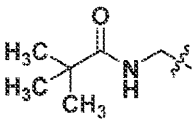
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１０２】



であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１０３】

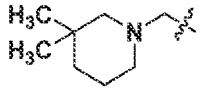


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１０４】

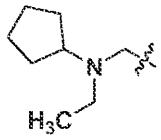


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

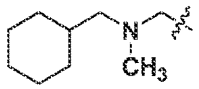
【化１０５】



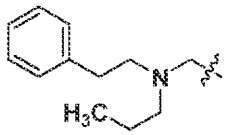
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１０６】



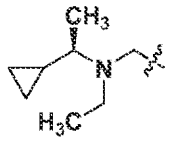
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１０７】



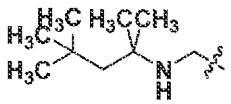
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１０８】



であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１０９】

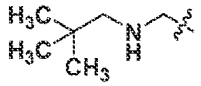


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１１０】

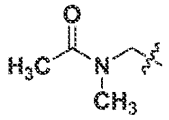


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

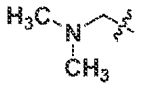
【化１１１】



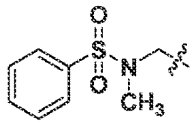
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１１２】



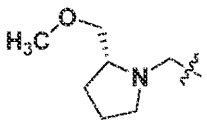
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１１３】



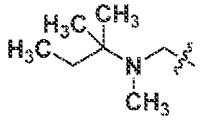
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１１４】



であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１１５】

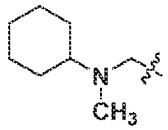


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１１６】

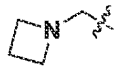


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

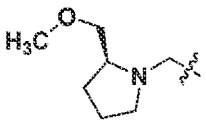
【化１１７】



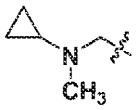
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１１８】



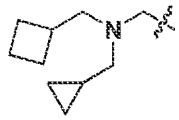
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１１９】



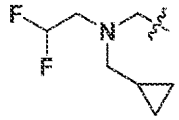
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１２０】



であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１２１】

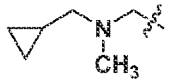


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１２２】

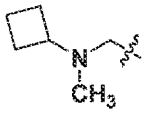


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

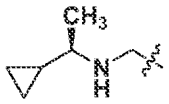
【化１２３】



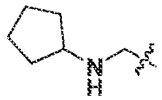
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１２４】



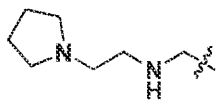
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１２５】



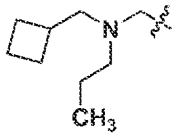
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１２６】



であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１２７】

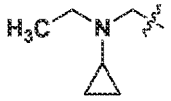


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１２８】

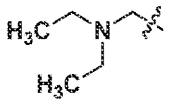


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

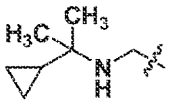
【化１２９】



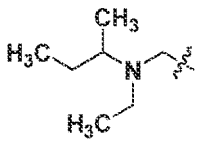
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１３０】



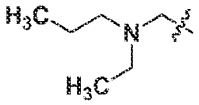
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１３１】



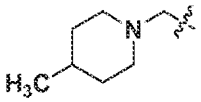
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１３２】



であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１３３】

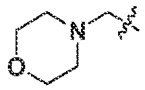


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１３４】

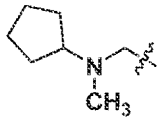


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

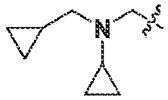
【化１３５】



であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１３６】

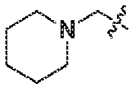


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１３７】

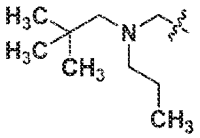


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１３８】

であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１３９】

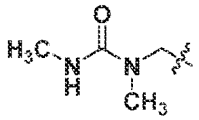


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１４０】

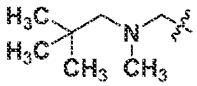


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

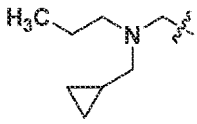
【化１４１】



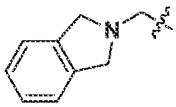
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１４２】



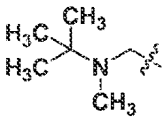
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１４３】



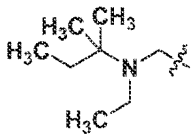
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１４４】



であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１４５】

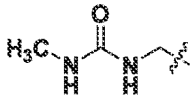


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１４６】

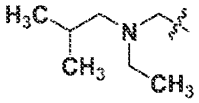


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

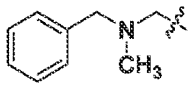
【化１４７】



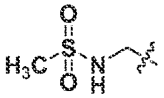
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１４８】



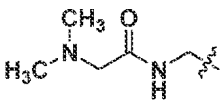
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１４９】



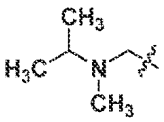
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１５０】



であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１５１】

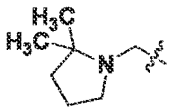


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１５２】

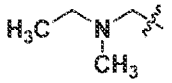


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

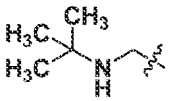
【化１５３】



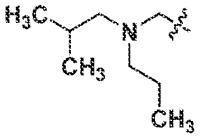
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１５４】



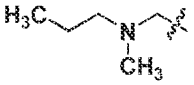
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１５５】



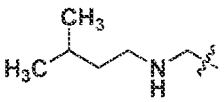
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１５６】



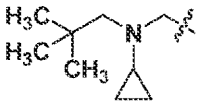
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１５７】



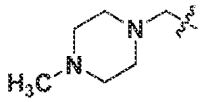
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１５８】



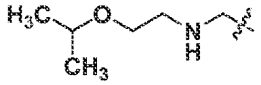
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１５９】



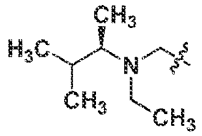
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化１６０】



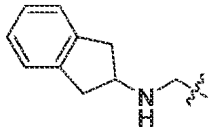
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化１６１】



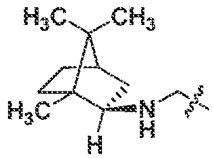
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化１６２】



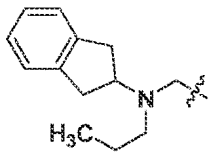
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化１６３】



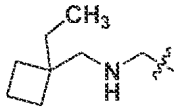
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化１６４】



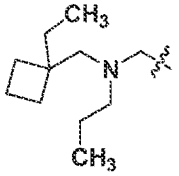
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化１６５】



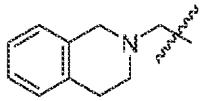
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化１６６】



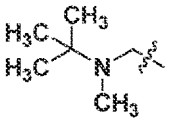
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化１６７】



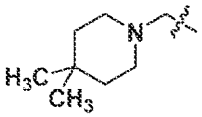
であり；
R^1がクロロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化１６８】



であり；
R^1がクロロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化１６９】



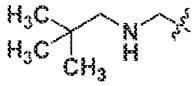
であり；
R^1がクロロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化１７０】



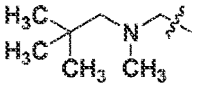
であり；
R^1がクロロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化１７１】

であり；

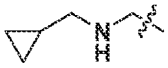
Ｒ^{1}がクロロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１７２】



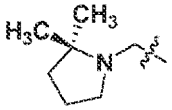
であり；
Ｒ^{1}がクロロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１７３】



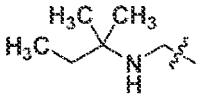
であり；
Ｒ^{1}がクロロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１７４】



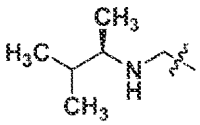
であり；
Ｒ^{1}がクロロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１７５】



であり；
Ｒ^{1}がクロロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１７６】

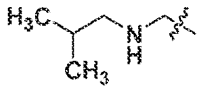


であり；
Ｒ^{1}がクロロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化１７７】

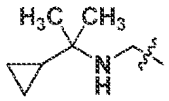


であり；
Ｒ^{1}がクロロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

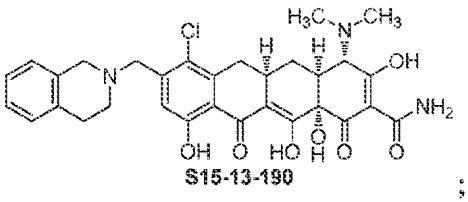
【化１７８】



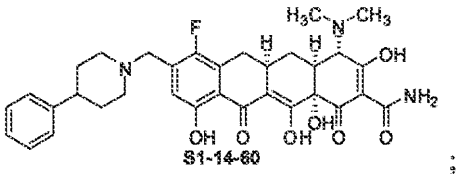
であり；
R^1がクロロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化１７９】



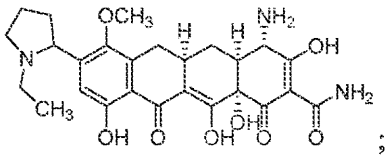
であり、または前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩である。上述の一覧にされた化合物は、米国特許第９，３１５，４５１号に詳述される合成手順に従って調製され、この出願の全教示内容が参照により本明細書に援用される。
【０１３１】
第２５の実施形態の第５の態様において、R^1が、－OCH_3、－CF_3、Ｃｌ、またはＦである。
【０１３２】
本発明の第２６の実施形態は、
【化１８０】

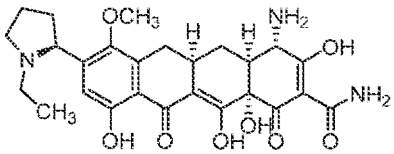
化合物 1: 

;

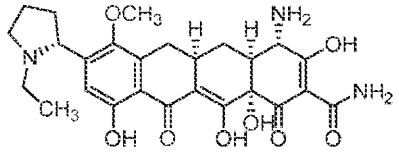
化合物 2: 

;

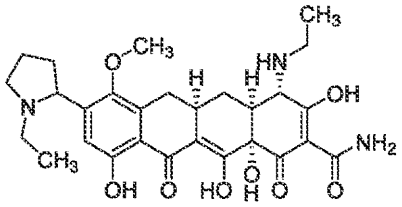
化合物 3 
;

化合物 3a 

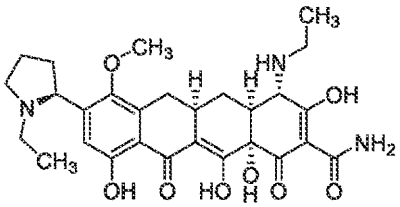
【化１８１】



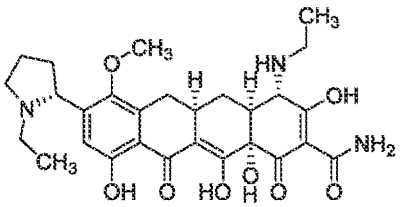
化合物 3b



化合物 4

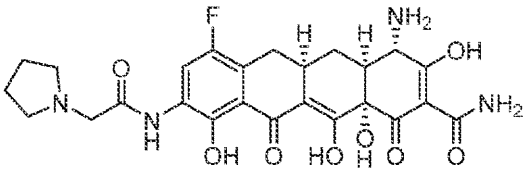


化合物 4a



化合物 4b

; および



S9-5-4

化合物 5

から選択される化合物またはその薬学的に許容できる塩である。

【０１３３】

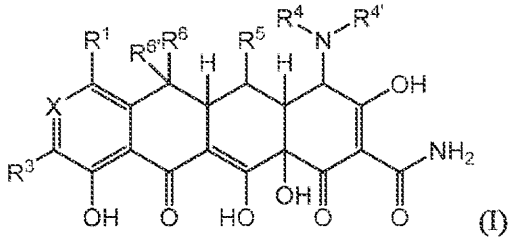
更なる実施形態

更なる実施形態において、本発明は、血液癌の処置を、それを必要とする対象において行う方法およびそのような癌を処置するのに用いられる化合物に関する。本方法は、対象に、以下に記載される構造式のいずれか１つによって表される化合物またはその薬学的に許容できる塩の有効量を投与することを含む。

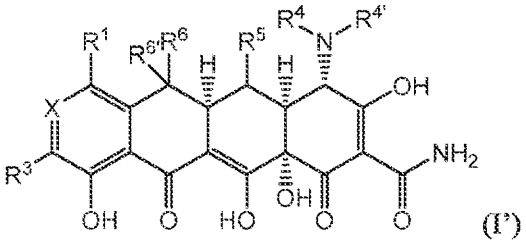
【０１３４】

第２７の実施形態において、本発明は、血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、構造式（Ｉ）もしくは（Ｉ’）：

【化１８２】



(I)



(I')

を有する化合物またはその薬学的に許容できる塩またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む方法である。第２６の実施形態の第１の態様において、

Ｘが、Ｃ（Ｒ^{2}）およびＮから選択され；

Ｒ^{1}が、－ＯＲ^{A}、水素、ハロ、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{B}Ｒ$^{B'}$、－ＮＲ^{B}Ｒ$^{B'}$、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$Ｒ^{C}、（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（Ｃ$_{3～12}$）カルボシクリル、および－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルであり；

Ｒ^{2}が、－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、水素、ハロ、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）、－ＯＲ^{A}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{B}Ｒ$^{B'}$、－ＮＲ^{B}Ｒ$^{B'}$、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$Ｒ^{C}もしくは（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（Ｃ$_{3～12}$）カルボシクリルであり；または

Ｒ^{1}およびＲ^{2}が、それらが結合される原子と任意選択的に一緒になって、Ｃ$_{3～12}$カルボシクリルもしくは４～１３員ヘテロシクリル環を形成し；

Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}の各々が、水素、ハロ、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）、－ＯＲ^{A}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{B}Ｒ$^{B'}$、ＮＲ^{B}Ｒ$^{B'}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$Ｒ^{C}、－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（Ｃ$_{3～12}$）カルボシクリル、および－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルから独立して選択され；または

Ｒ^{2}およびＲ^{3}が、それらが結合される原子と任意選択的に一緒になって、Ｃ$_{3～12}$カルボシクリルもしくは４～１３員ヘテロシクリル環を形成し；

Ｒ^{4}が、水素、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）、－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（Ｃ$_{3～12}$）カルボシクリル、および－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルから選択され；

Ｒ$^{4'}$が、水素、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｒ^{C}、－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（Ｃ$_{3～12}$）カルボシクリル、－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）、および－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）－ＮＲ^{D}Ｒ^{E}、－Ｃ（ＮＲ＊）ＮＲ＊＊Ｒ＊＊＊から選択され、ここで、Ｒ＊、Ｒ＊＊、およびＲ＊＊＊の各々が、独立して、ＨもしくはＣ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{3～12}$）カルボシクリルであり；または

Ｒ^{4}およびＲ$^{4'}$が、それらが共通して結合される窒素原子と任意選択的に一緒になって、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に含む４～８員環を形成し；

Ｒ$^{6'}$が、水素、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）および－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル）から選択され；

Ｒ^{A}の各々が、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）、水素、－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（Ｃ$_{3～12}$）カルボシクリル、－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリ

ル、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（Ｃ$_{3}$～$_{12}$）カルボシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、および－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{D}）（Ｒ^{E}）から独立して選択され；

Ｒ^{B}の各々およびＲ$^{B'}$の各々が、水素、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル）、－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（Ｃ$_{3}$～$_{12}$）カルボシクリル、－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_{1}$～$_{2}$－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｓ（Ｏ）$_{1}$～$_{2}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（Ｃ$_{3}$～$_{12}$）カルボシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_{1}$～$_{2}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（Ｃ$_{3}$～$_{12}$）カルボシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－Ｎ（Ｒ^{D}）（Ｒ^{E}）、および－Ｎ$^{+}$（Ｒ^{F}）$_{3}$から独立して選択され、ここで、Ｒ^{F}が、各々の存在について独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～$_{6}$ハロアルキル、（Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルコキシ）－（Ｃ$_{1}$～$_{6}$）アルキル、アミノ（Ｃ$_{1}$～$_{6}$）アルキル、モノ－もしくはジ（Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル）アミノ－（Ｃ$_{1}$～$_{6}$）アルキル、（Ｃ$_{3}$～$_{12}$）カルボシクリル－（Ｃ$_{0}$～$_{3}$）アルキレニル、または４～１３員ヘテロシクリルについて、Ｏ、ＮもしくはＳから選択される１つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に含む任意の２つのＲ^{F}であって、それらが結合される窒素原子と一緒にされる任意の２つのＲ^{F}であり；

Ｒ^{C}の各々が、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）、－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（Ｃ$_{3}$～$_{12}$）カルボシクリル、および－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルから独立して選択され；

Ｒ^{D}の各々およびＲ^{E}の各々が、水素、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）、－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（Ｃ$_{3}$～$_{12}$）、カルボシクリル、および－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルから独立して選択され、

ここで、

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ$^{4'}$、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}の任意のアルキルまたはアルキレニル部分が、ハロ、＝Ｏ、ＯＲ^{A}、ＮＲ^{B}Ｒ$^{B'}$、およびＳ（Ｏ）$_{0}$～$_{2}$Ｒ^{C}から独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的にかつ独立して置換され；

Ｒ$^{6'}$、Ｒ^{A}、またはＲ^{C}の任意のアルキルまたはアルキレニル部分が、１つ以上のフルオロで任意選択的にかつ独立して置換され；

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ$^{4'}$、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}のいずれかの任意のカルボシクリルもしくはヘテロシクリル部分、またはＲ^{1}およびＲ^{2}、Ｒ^{2}およびＲ^{3}もしくはＲ^{4}およびＲ$^{4'}$を一緒にすることによって形成される任意の環が、ハロ、＝Ｏ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$フルオロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$カルボシクリル）、－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（４～１３員ヘテロシクリル）、ＯＲ^{A}、－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－ＮＲ^{B}Ｒ$^{B'}$、およびＳ（Ｏ）$_{0}$～$_{2}$Ｒ^{C}から独立して選択される１つ以上の置換基で炭素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ$^{4'}$、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}のいずれかの任意のヘテロシクリル部分、またはＲ^{1}およびＲ^{2}、Ｒ^{2}およびＲ^{3}もしくはＲ^{4}およびＲ$^{4'}$を一緒にすることによって形成される任意の環が、Ｒ^{F}で置換可能な窒素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

Ｒ^{F}の各々が、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル）、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル）、－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（Ｃ$_{3}$～$_{12}$）カルボシクリル、－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_{1}$～$_{2}$－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｓ（Ｏ）$_{1}$～$_{2}$－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（Ｃ$_{3}$～$_{12}$）カルボシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_{1}$～$_{2}$－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（Ｃ$_{3}$～$_{12}$）カルボシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－Ｃ（Ｏ）$_{2}$－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－ＮＲ^{B}Ｒ$^{B'}$、および－Ｃ（Ｏ）Ｎ（

R^D）（R^E）から独立して選択され；

R^A、R^B、$R^{B'}$、R^C、R^D、R^E、R^Fの任意のカルボシクリルもしくはヘテロシクリル部分、$R^{6'}$の任意のシクロアルキル部分、またはR^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、R^6の任意の置換基が、フルオロ、クロロ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4フルオロアルキル、－O－C_1～C_4アルキル、－O－C_1～C_4フルオロアルキル、＝O、－OH、－NH_2、－NH（C_1～C_4アルキル）、および－N（C_1～C_4アルキル）$_2$から独立して選択される１つ以上の置換基で炭素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

R^A、R^B、$R^{B'}$、R^C、R^D、R^E、R^Fの任意のヘテロシクリル部分、またはR^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5もしくはR^6の任意のヘテロシクリル置換基が、－C_1～C_4アルキルまたは－S（O）$_{1～2}$－（C_1～C_4アルキル）で置換可能な窒素原子において任意選択的に置換される。

【０１３５】

第２６の実施形態の第２の態様において、

Ｘが、ＮおよびＣ（R^2）から選択され；

R^1、R^2、R^3、R^5、およびR^6の各々が、水素、ハロ、－（C_1～C_6アルキル）、－OR^A、－C（O）N$R^B R^{B'}$、N$R^B R^{B'}$、S（O）$_{0～2}R^C$、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルから独立して選択され；または

R^1およびR^2が、それらが結合される原子と任意選択的に一緒になって、C_3～$_{12}$カルボシクリルもしくは４～１３員ヘテロシクリル環を形成し；または

R^2およびR^3が、それらが結合される原子と任意選択的に一緒になって、C_3～$_{12}$カルボシクリルもしくは４～１３員ヘテロシクリル環を形成し；

R^4が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルから選択され；

$R^{4'}$が、水素、－（C_2～C_6アルキル）、S（O）$_{1～2}R^C$、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－C（O）－（C_1～C_6アルキル）、および－C（O）－（C_1～C_6アルキル）－N$R^D R^E$から選択され；または

R^4および$R^{4'}$が、それらが共通して結合される窒素原子と任意選択的に一緒になって、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に含む４～８員環を形成し；

$R^{6'}$が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、および－（C_3～C_6シクロアルキル）から選択され；

R^Aの各々が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－C（O）－（C_1～C_6アルキル）、－C（O）－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、－C（O）－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、および－C（O）N（R^D）（R^E）から独立して選択され；

R^Bの各々および$R^{B'}$の各々が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－S（O）$_{1～2}$－（C_1～C_6アルキル）、－S（O）$_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、－S（O）$_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－C（O）－（C_1～C_6アルキル）、－C（O）－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、－C（O）H、－C（O）－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、および－C（O）N（R^D）（R^E）から独立して選択され；

R^Cの各々が、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルから独立して選択され；

R^Dの各々およびR^Eの各々が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルから独立して選択され、

ここで、

R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、R^6の任意のアルキルまたはアルキレニル部分が、ハロ、＝Ｏ、OR^A、$NR^BR^{B'}$、および$S(O)_{0～2}R^C$から独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的にかつ独立して置換され；

$R^{6'}$、R^A、またはR^Cの任意のアルキルまたはアルキレニル部分が、１つ以上のフルオロで任意選択的にかつ独立して置換され；

R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、R^6のいずれかの任意のカルボシクリルもしくはヘテロシクリル部分、またはR^1およびR^2、R^2およびR^3もしくはR^4および$R^{4'}$を一緒にすることによって形成される任意の環が、ハロ、＝Ｏ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、C_3～C_{10}カルボシクリル、４～１３員ヘテロシクリル、OR^A、$NR^BR^{B'}$、および$S(O)_{0～2}R^C$から独立して選択される１つ以上の置換基で炭素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、R^6のいずれかの任意のヘテロシクリル部分、またはR^1およびR^2、R^2およびR^3もしくはR^4および$R^{4'}$を一緒にすることによって形成される任意の環が、R^Fで置換可能な窒素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

R^Fの各々が、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－$S(O)_{1～2}$－（C_1～C_6アルキル）、－$S(O)_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、－$S(O)_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、および－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）（R^E）から独立して選択され；

R^A、R^B、$R^{B'}$、R^C、R^D、R^E、R^Fの任意のカルボシクリルもしくはヘテロシクリル部分、$R^{6'}$の任意のシクロアルキル部分、またはR^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、R^6の任意の置換基が、フルオロ、クロロ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4フルオロアルキル、－Ｏ－C_1～C_4アルキル、－Ｏ－C_1～C_4フルオロアルキル、＝Ｏ、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_1～C_4アルキル）、および－Ｎ（C_1～C_4アルキル）$_2$から独立して選択される１つ以上の置換基で炭素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

R^A、R^B、$R^{B'}$、R^C、R^D、R^E、R^Fの任意のヘテロシクリル部分、またはR^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5もしくはR^6の任意のヘテロシクリル置換基が、－C_1～C_4アルキルまたは－$S(O)_{1～2}$－（C_1～C_4アルキル）で置換可能な窒素原子において任意選択的に置換される。第２６の実施形態の構造式（Ｉ）および（Ｉ’）中の残りの値、および変数の値の例は、第２６の実施形態の第１の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０１３６】

第２６の実施形態の第３の態様において、R^5、R^6、および$R^{6'}$の各々が水素である。第２６の実施形態の構造式（Ｉ）および（Ｉ’）中の残りの値、および変数の値の例は、第２６の実施形態の第１および第２の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０１３７】

第２６の実施形態の第４の態様において、R^4が、水素および－（C_1～C_6アルキル）から選択され；$R^{4'}$が、水素、ヒドロキシおよびハロから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換される－（C_2～C_6アルキル）、－（C_3～C_6シクロアルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキレニル）－Ｎ（R^D）（R^E）、および$S(O)_{1～2}R^C$から選択され；またはR^4および$R^{4'}$が、それらが共通して結合される窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選

択される１～２つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に含む４～６員環を形成し；R^Cが－（C_1～C_6アルキル）であり；R^DおよびR^Eの各々が、水素および－（C_1～C_6アルキル）から独立して選択される。第２６の実施形態の構造式（Ｉ）および（Ｉ’）中の残りの値、および変数の値の例は、第２６の実施形態の第１～第３の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０１３８】

第２６の実施形態の第５の態様において、R^4が、水素および－（C_1～C_6アルキル）から選択され；$R^{4'}$が、水素、－（C_2～C_6アルキル）、－（C_3～C_6シクロアルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキレニル）－Ｎ（R^D）（R^E）、およびＳ（Ｏ）$_{1～2}$$R^C$から選択され；$R^C$が－（$C_1$～$C_6$アルキル）であり；$R^D$および$R^E$の各々が、水素および－（$C_1$～$C_6$アルキル）から独立して選択される。第２６の実施形態の構造式（Ｉ）および（Ｉ’）中の残りの値、および変数の値の例は、第２６の実施形態の第１～第４の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０１３９】

第２６の実施形態の第６の態様において、R^4が、水素、メチル、エチル、およびプロピルから選択され；$R^{4'}$が、水素、エチル、プロピル、シクロプロピル、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）$CH_2N(CH_3)_2$、および－Ｓ（Ｏ）$_2CH_3$から選択される。第２６の実施形態の構造式（Ｉ）および（Ｉ’）中の残りの値、および変数の値の例は、第２６の実施形態の第１～第５の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０１４０】

第２６の実施形態の第７の態様において、R^1が、水素、ハロ、ハロ、－$NR^BR^{B'}$、－Ｃ（Ｏ）$NR^BR^{B'}$、－OR^A、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換される－（C_1～C_6アルキル）から選択され、ここで、R^Aが、１つ以上のフルオロで任意選択的に置換されるC_1～C_6アルキルである。第２６の実施形態の構造式（Ｉ）および（Ｉ’）中の残りの値、および変数の値の例は、第２６の実施形態の第１～第６の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０１４１】

第２６の実施形態の第８の態様において、R^3が、水素および－Ｎ（R^B）（$R^{B'}$）から選択され、ここで、R^Bが水素である。第２６の実施形態の構造式（Ｉ）および（Ｉ’）中の残りの値、および変数の値の例は、第２６の実施形態の第１～第７の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０１４２】

第２６の実施形態の第９の態様において、ＸがＣ（R^2）である。第２６の実施形態の構造式（Ｉ）および（Ｉ’）中の残りの値、および変数の値の例は、第２６の実施形態の第１～第８の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０１４３】

第２６の実施形態の第１０の態様において、ＸがＣ（R^2）であり；R^1が、水素、ハロ、ハロ、－$NR^BR^{B'}$、－Ｃ（Ｏ）$NR^BR^{B'}$、－OR^A、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換される－（C_1～C_6アルキル）から選択され、ここで、R^Aが、１つ以上のフルオロで任意選択的に置換されるC_1～C_6アルキルである。第２６の実施形態の構造式（Ｉ）および（Ｉ’）中の残りの値、および変数の値の例は、第２６の実施形態の第１～第８の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０１４４】

第２６の実施形態の第１０の態様において、R^1が、水素、ハロ、ハロおよびOR^Aから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換される－（C_1～C_6アルキル）から選択され、ここで、R^Aが、１つ以上のフルオロで任意選択的に置換されるC_1

～C_6アルキルである。第２６の実施形態の構造式（Ｉ）および（Ｉ’）中の残りの値、および変数の値の例は、第２６の実施形態の第１～第９の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０１４５】

第２６の実施形態の第１１の態様において、R^1が、水素、フルオロ、クロロ、CF_3、OCH_3、OCF_3、$N(CH_3)_2$、および$NHCH_3$から選択され、例えば、R^1が、水素、フルオロ、クロロ、CF_3、およびOCF_3から選択される。第２６の実施形態の構造式（Ｉ）および（Ｉ’）中の残りの値、および変数の値の例は、第２６の実施形態の第１～第１０の態様に関して先に規定されるとおりである。

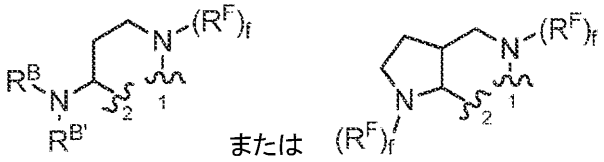
【０１４６】

第２６の実施形態の第１２の態様において、ＸがＣ（R^2）であり；R^1およびR^2が、それらが結合される原子と一緒になって、４～１３員の窒素含有ヘテロシクリル環を形成し、ここで、R^1およびR^2を含む環が、C_1～C_4アルキルで任意の置換可能な窒素原子において任意選択的に置換され、かつ$NR^BR^{B'}$で炭素原子において任意選択的に置換され、R^Bおよび$R^{B'}$の各々が、水素およびC_1～C_6アルキルから独立して選択される。第２６の実施形態の構造式（Ｉ）および（Ｉ’）中の残りの値、および変数の値の例は、第２６の実施形態の第１～第１１の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０１４７】

第２６の実施形態の第１３の態様において、ＸがＣ（R^2）であり；R^1およびR^2が、それらが結合される炭素原子と一緒になって：

【化１８３】



を形成し、式中、

【化１８４】

“∿1”

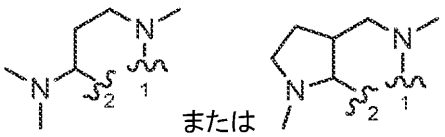
が、R^1に結合される炭素原子への結合点を表し；

【化１８５】

“∿2”

が、R^2に結合される炭素原子への結合点を表し；ｆが０または１である。例えば、R^1およびR^2が、それらが結合される炭素原子と一緒になって：

【化１８６】



を形成し、式中、

【化１８７】

“∿1”

が、R^1に結合される炭素原子への結合点を表し、

【化１８８】

“∿2”

が、R^2に結合される炭素原子への結合点を表す。第２６の実施形態の構造式（Ｉ）および（Ｉ’）中の残りの値、および変数の値の例は、第２６の実施形態の第１～第１２の態様に関して先に規定されるとおりである。

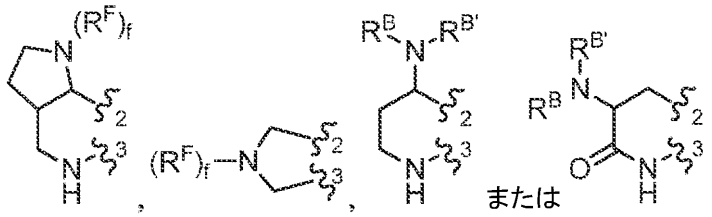
【０１４８】

第２６の実施形態の第１４の態様において、ＸがＣ（R^2）であり；R^2が、－（C_1～C_6アルキル）で窒素原子において任意選択的に置換される－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル；－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル；または$NR^BR^{B'}$で置換される－（C_1～C_6）アルキルである。例えば、R^2が、C_1～C_4アルキルまたはベンジルで窒素原子において任意選択的に置換されるピロリジニルである。第２６の実施形態の構造式（Ｉ）および（Ｉ’）中の残りの値、および変数の値の例は、第２６の実施形態の第１～第１１の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０１４９】

第２６の実施形態の第１５の態様において、ＸがＣ（R^2）であり；R^2およびR^3が、それらが結合される原子と一緒になって、窒素含有４～１３員ヘテロシクリルを形成する。例えば、R^2およびR^3が、それらが結合される原子と一緒になって、

【化１８９】



を形成し、式中、

【化１９０】

“∿2”

が、R^2に結合される炭素原子への結合点を表し；

【化１９１】

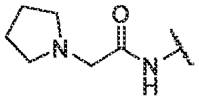
“∿3”

が、R^3に結合される炭素原子への結合点を表し；ｆが０または１である。第２６の実施形態の構造式（Ｉ）および（Ｉ’）中の残りの値、および変数の値の例は、第２６の実施形態の第１～第１１の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０１５０】

第２６の実施形態の第１６の態様において、ＸがＣ（R^2）であり；R^3が、水素および－Ｎ（R^B）（$R^{B'}$）から選択され、ここで、R^Bが水素であり、$R^{B'}$が、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルまたは－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレニル）－Ｎ（R^D）（R^E）である。例えば、R^3が、水素および

【化１９２】



から選択される。第２６の実施形態の構造式（Ｉ）および（Ｉ’）中の残りの値、および変数の値の例は、第２６の実施形態の第１～第１４の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０１５１】

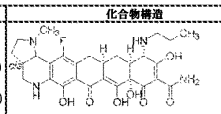
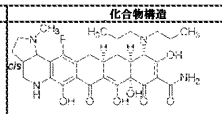
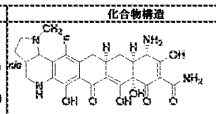
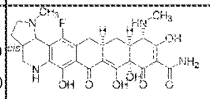
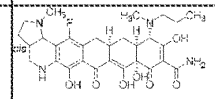
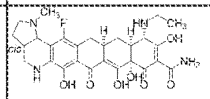
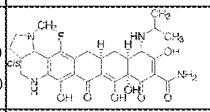
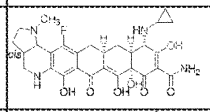
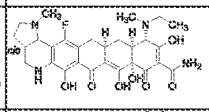
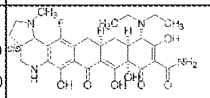
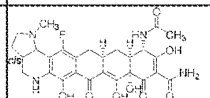
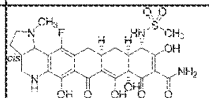
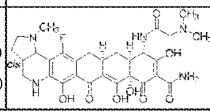
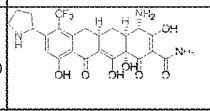
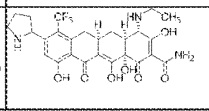
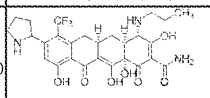
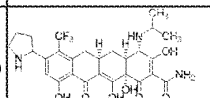
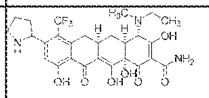
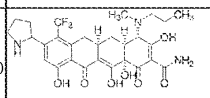
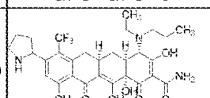
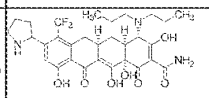
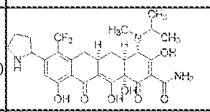
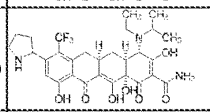
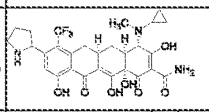
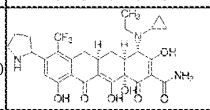
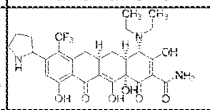
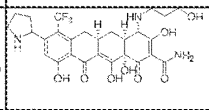
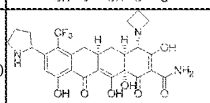
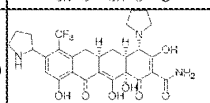
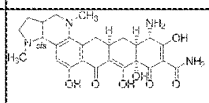
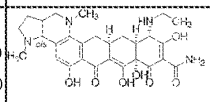
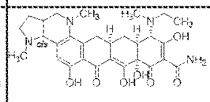
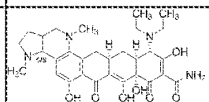
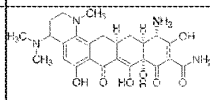
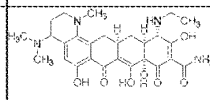
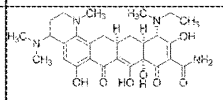
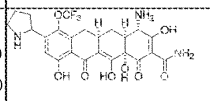
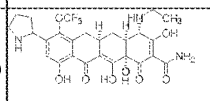
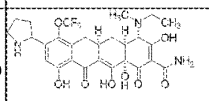
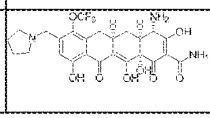
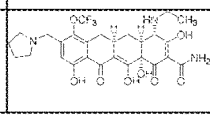
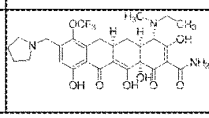
第２６の実施形態の第１７の態様において、ＸがＣ（Ｒ^{2}）である。第２６の実施形態の構造式（Ｉ）および（Ｉ’）中の残りの値、および変数の値の例は、第２６の実施形態の第１～第９の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０１５２】

第２６の実施形態の第１８の態様において、化合物が、以下の構造式のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である。

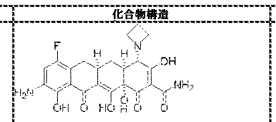
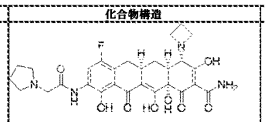
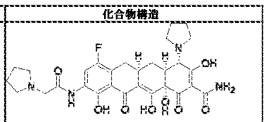
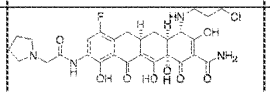
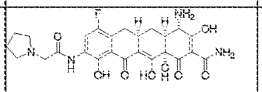
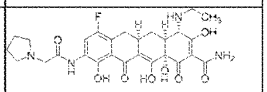
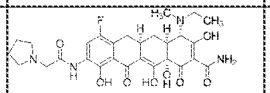
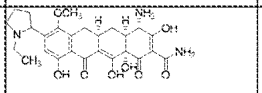
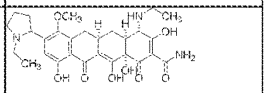
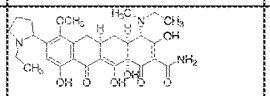
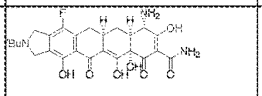
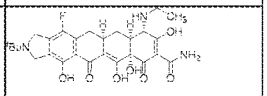
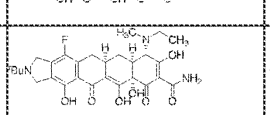
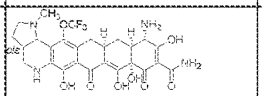
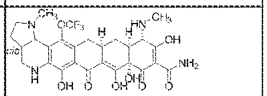
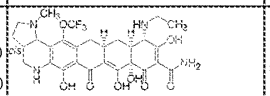
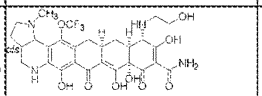
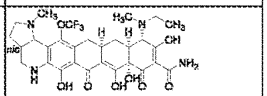
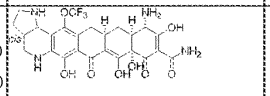
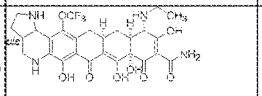
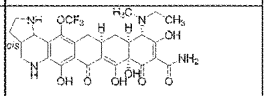
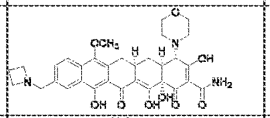
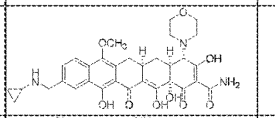
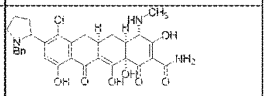
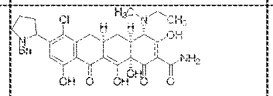
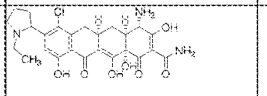
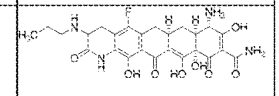
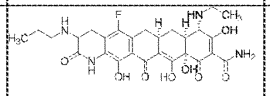
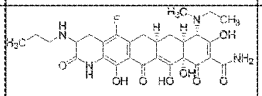
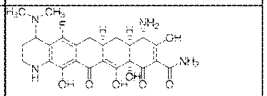
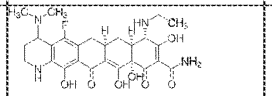
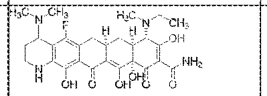
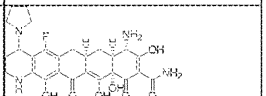
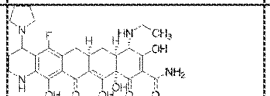
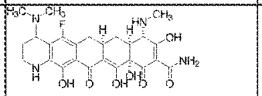
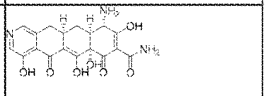
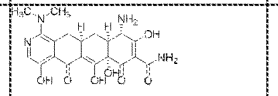
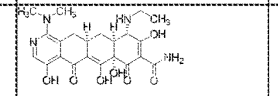
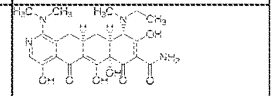
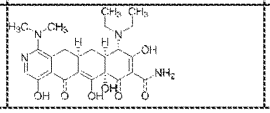
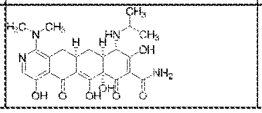
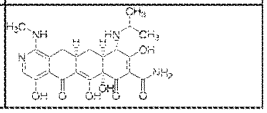
【０１５３】

【表４】

化合物No.	化合物構造	化合物No.	化合物構造	化合物No.	化合物構造
S3-7-3-A (ジアステレオマーA) S3-7-3-B (ジアステレオマーB)		S3-7-3		S3-7-3-A (ジアステレオマーA) S3-7-3-B (ジアステレオマーB)	
S3-7-4-A (ジアステレオマーA) S3-7-4-B (ジアステレオマーB)		S3-7-5		S3-7-6-A (ジアステレオマーA) S3-7-6-B (ジアステレオマーB)	
S3-7-7-A (ジアステレオマーA) S3-7-7-B (ジアステレオマーB)		S3-7-8-A (ジアステレオマーA) S3-7-8-B (ジアステレオマーB)		S3-7-9-A (ジアステレオマーA) S3-7-9-B (ジアステレオマーB)	
S3-7-10-A (ジアステレオマーA) S3-7-10-B (ジアステレオマーB)		S3-7-11		S3-7-12	
S3-7-13-A (ジアステレオマーA) S3-7-13-B (ジアステレオマーB)		S4-14-1 (ジアステレオマーA)		S4-14-2 (ジアステレオマーA)	
S4-14-3 (ジアステレオマーA)		S4-14-4 (ジアステレオマーA)		S4-14-5-A (ジアステレオマーA) S4-14-5-B (ジアステレオマーB)	
S4-14-7 (ジアステレオマーA)		S4-14-8 (ジアステレオマーA)		S4-14-9 (ジアステレオマーA)	
S4-14-10 (ジアステレオマーA)		S4-14-11 (ジアステレオマーA)		S4-14-12 (ジアステレオマーA)	
S4-14-13 (ジアステレオマーA)		S4-14-14-A (ジアステレオマーA) S4-14-14-B (ジアステレオマーB)		S4-14-15 (ジアステレオマーA)	
S4-14-17 (ジアステレオマーA)		S4-14-18 (ジアステレオマーA)		S5-10-1-A (ジアステレオマーA) S5-10-1-B (ジアステレオマーB)	
S5-10-1-2-A (ジアステレオマーA) S5-10-1-2-B (ジアステレオマーB)		S5-10-2-A (ジアステレオマーA) S5-10-2-B (ジアステレオマーB)		S5-10-4-A (ジアステレオマーA) S5-10-4-B (ジアステレオマーB)	
S6-6-1 (単一のジアステレオマー)		S6-6-2 (単一のジアステレオマー)		S6-6-3 (単一のジアステレオマー)	
S7-14-1-A (ジアステレオマーA) S7-14-1-B (ジアステレオマーB)		S7-14-2-A (ジアステレオマーA)		S7-14-3-A (ジアステレオマーA)	
S8-4-1		S8-4-2		S8-4-3	

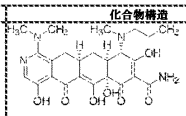
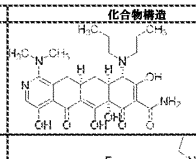
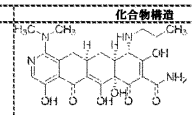
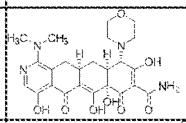
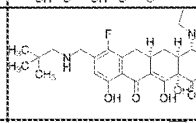
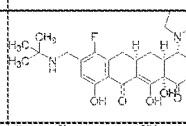
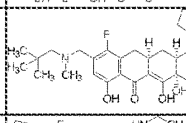
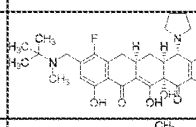
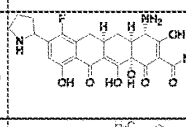
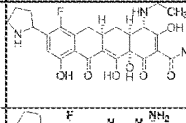
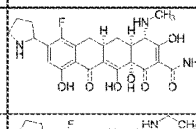
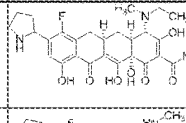
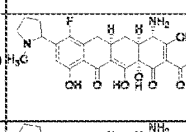
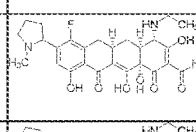
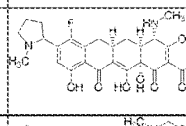
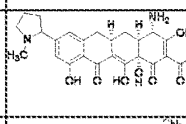
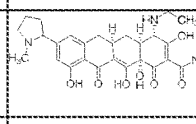
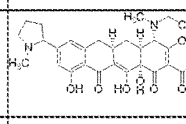
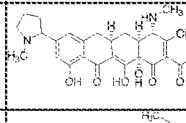
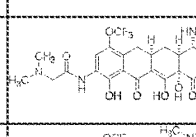
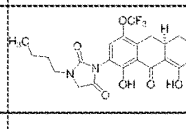
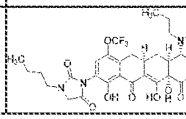
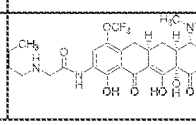
【０１５４】

【表５】

化合物No.	化合物構造	化合物No.	化合物構造	化合物No.	化合物構造
S9-5-1		S9-5-3		S9-5-2	
S9-5-3		S9-5-4		S9-5-5	
S9-5-6		S10-4-1(単一のジアステレオマー)		S10-4-2(単一のジアステレオマー)	
S10-4-3(単一のジアステレオマー)		S11-3-1		S11-3-2	
S11-3-3		S12-8-5-A(ジアステレオマーA) S12-8-5-B(ジアステレオマーB)		S12-8-2-A(ジアステレオマーA)	
S12-8-5-A(ジアステレオマーA) S12-8-5-B(ジアステレオマーB)		S12-8-6-A(ジアステレオマーA)		S12-8-5-A(ジアステレオマーA)	
S12-8-5-A(ジアステレオマーA) S12-8-5-B(ジアステレオマーB)		S12-8-7-A(ジアステレオマーA)		S12-8-8-A(ジアステレオマーA)	
S13-5-1		S13-5-2		S14-8-1	
S14-8-2		S14-8-3-A(ジアステレオマーA) S14-8-3-B(ジアステレオマーB)		S15-10-1	
S15-10-2		S15-10-3-A(ジアステレオマーA) S15-10-3-B(ジアステレオマーB)		S16-7-1(単一のジアステレオマー)	
S16-7-2(単一のジアステレオマー)		S16-7-3(単一のジアステレオマー)		S16-7-4(単一のジアステレオマー)	
S16-7-5(単一のジアステレオマー)		S16-7-6(単一のジアステレオマー)		S17-3-1	
S17-3-2		S17-3-3		S17-3-4	
S17-3-5		S17-3-6		S17-3-7	

【０１５５】

【表６】

化合物No.	化合物構造	化合物No.	化合物構造	化合物No.	化合物構造
S17-3-8		S17-3-9		S17-3-10	
S17-3-11		S18-5-3-1		S18-5-3-2	
S18-5-3-3		S18-5-2-3		S19-7-3-B (ジアステレオマーB)	
S19-7-2		S19-7-3-A (ジアステレオマーA) S19-7-3-B (ジアステレオマーB)		S19-7-4-A (ジアステレオマーA) S19-7-4-B (ジアステレオマーB)	
S19-7-5-A (ジアステレオマーA) S19-7-5-B (ジアステレオマーB)		S19-7-6		S19-7-7-A (ジアステレオマーA) S19-7-7-B (ジアステレオマーB)	
S20-4-5 (単一のジアステレオマー)		S20-4-2 (単一のジアステレオマー)		S20-4-3 (単一のジアステレオマー)	
S20-4-8 (単一のジアステレオマー)		S21-5-1		S21-5-2	
S21-5-3		S21-5-4			

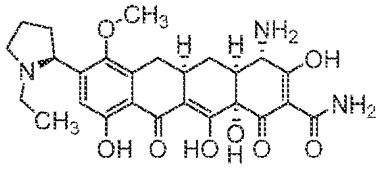
【０１５６】

国際公開第２０１４／０３６５０号における上述の参照合成スキームに示される表中の化合物番号は、全て米国特許第９，５７３，８９５号に見出され、これらの出願の全教示内容が参照により本明細書に援用される。

【０１５７】

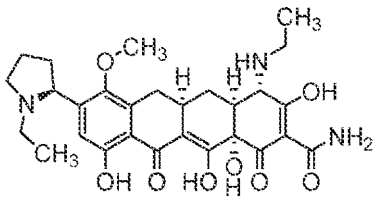
第２６の実施形態の第１９の態様において、化合物が、以下の構造式：

【化１９３】

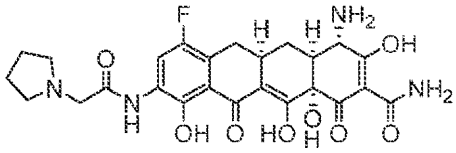


化合物3A/K4

，



，および

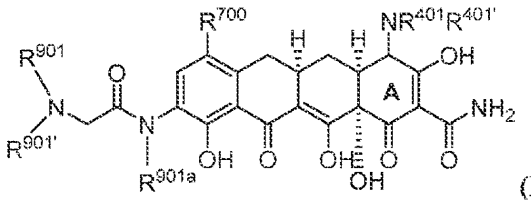


のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である。

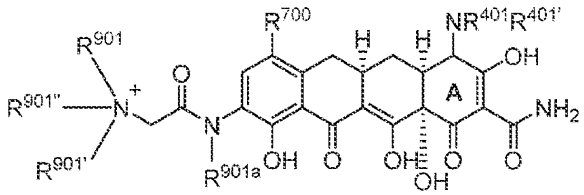
【０１５８】

第２７の実施形態において、本発明は、血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、構造式（Ｘ）もしくは（Ｘ－１）

【化１９４】



(X),



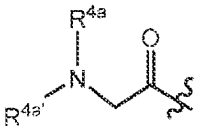
(X-1)

のいずれか１つによって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む方法である。

【０１５９】

第２７の実施形態の第１の態様において、R^{700}が、各々の存在について独立して、ハロゲンであり；R^{901a}が、各々の存在について独立して、ＨまたはC_1～C_4アルキルであり；R^{401}および$R^{401'}$が、各々の存在について独立して、ＨまたはC_1～C_4アルキル、C_1～C_4ヒドロキシアルキル、（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｃ（Ｏ）－、$C_{3\sim12}$カルボシクリル－Ｃ（Ｏ）－であり、ここで、カルボシクリル部分が、ヒドロキシル基、（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$－、（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキレニル）－、（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキレニル）－、または以下の構造式：

【化１９５】



によって表される部分で任意選択的に置換され、式中、

【化１９６】

“∿∿”

が、窒素原子への結合点を表し、R^{4a}および$R^{4a'}$が、各々の存在について独立して、ＨもしくはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルであり、またはそれらが結合される窒素原子と一緒になって、４～１３員ヘテロシクリルを形成し；R^{901}、$R^{901'}$、および$R^{901''}$が、各々の存在について独立して、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、（C_1～C_4アルコキシ）－（$C_{1\sim6}$）アルキル、アミノ－（C_1～C_6）アルキル、モノ－もしくはジ－（C_1～C_4アルキル）アミノ－（$C_{1\sim6}$）アルキル、$C_{3\sim12}$カルボシクリル－（C_0～C_3）アルキレニル、（４～１３員）ヘテロシクリル－（C_0～C_3）アルキレニル、またはR^{901}、$R^{901'}$、および$R^{901''}$のいずれか２つであって、それらが結合される窒素原子と一緒になって、４～１３員ヘテロシクリルを形成するいずれか２つである。

【０１６０】

第２７の実施形態の第２の態様において、R^{700}がＦであり；R^{901}、$R^{901'}$、および$R^{901''}$が、各々の存在について独立して、Ｈ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、（C_1～C_4アルコキシ）－（$C_{1\sim6}$）アルキル、アミノ－（C_1～C_6）アルキル、モノ－またはジ－（C_1～C_4アルキル）アミノ

－（$C_{1\sim6}$）アルキル、$C_{3\sim12}$カルボシクリル－（C_0～C_3）アルキレニル、（４～１３員）ヘテロシクリル－（C_0～C_3）アルキレニルである。第２７の実施形態の構造式（Ｘ）および（Ｘ－１）中の残りの値、および変数の値の例は、第２７の実施形態の第１の態様に関して先に規定されるとおりである。

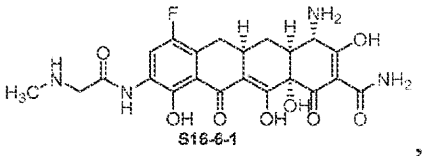
【０１６１】

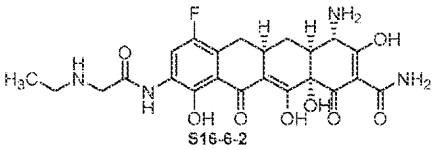
第２７の実施形態の第３の態様において、化合物が、構造式（Ｘ）によって表され；R^{700}がＦであり；R^{901}および$R^{901'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、４～１３員ヘテロシクリルを形成する。第２７の実施形態の構造式（Ｘ）および（Ｘ－１）中の残りの値、および変数の値の例は、第２７の実施形態の第１～第２の態様に関して先に規定されるとおりである。

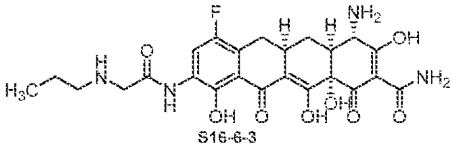
【０１６２】

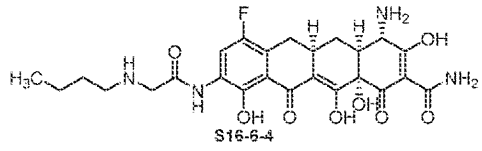
第２７の実施形態の第４の態様において、化合物が、以下の構造式

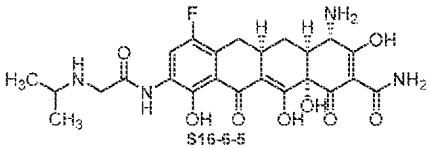
【化１９７】

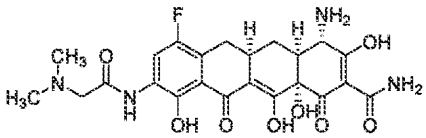

S16-6-1

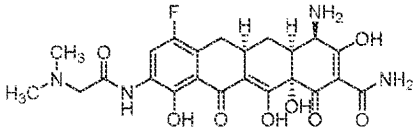

S16-6-2

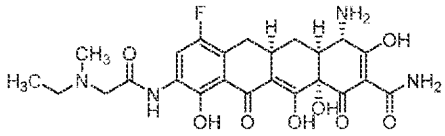

S16-6-3

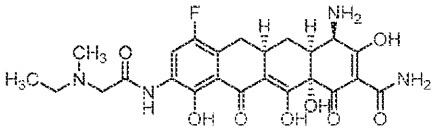

S16-6-4

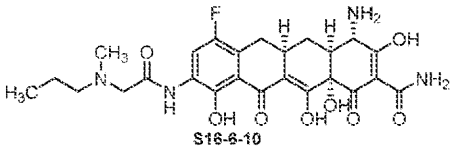

S16-6-5


S16-6-6

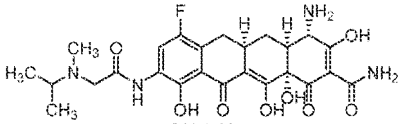

S16-6-7

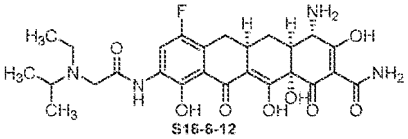

S16-6-8

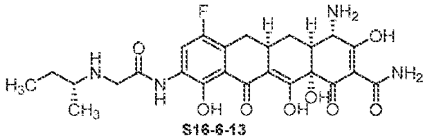

S16-6-9

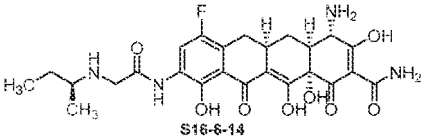

S16-6-10

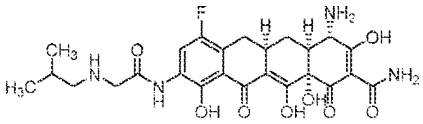
【化１９８】

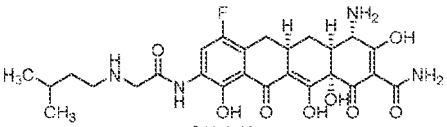

S16-6-11 ,

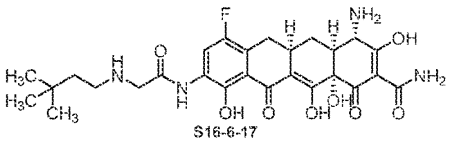

S16-6-12 ,

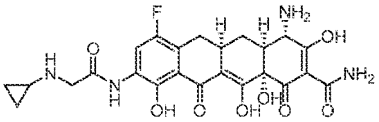

S16-6-13 ,

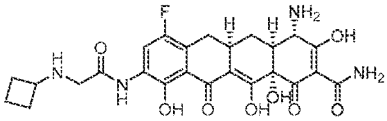

S16-6-14 ,

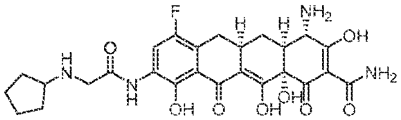

S16-6-15 ,

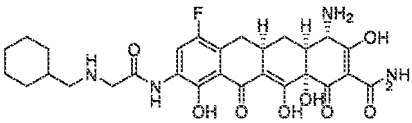

S16-6-16 ,

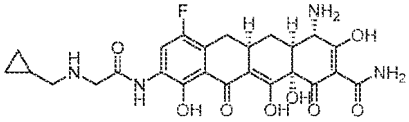

S16-6-17 ,

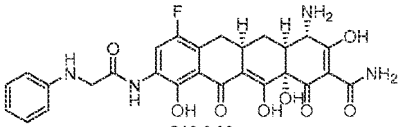

S16-6-23 ,

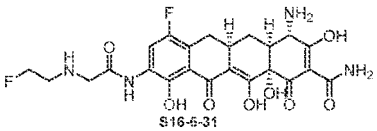

S16-6-24 ,

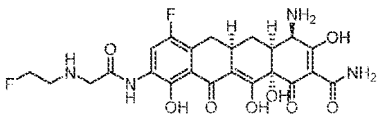

S16-6-25 ,

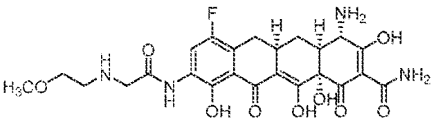

S16-6-26 ,

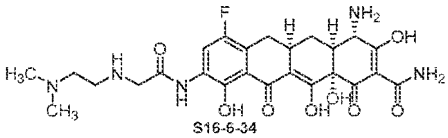

S16-6-27 ,

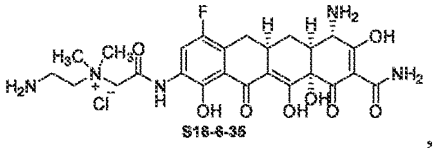

S16-6-30 ,


S16-6-31 ,

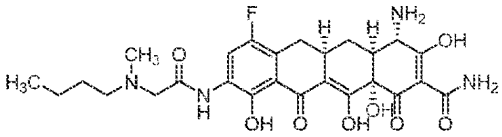

S16-6-32 ,


S16-6-33 ,

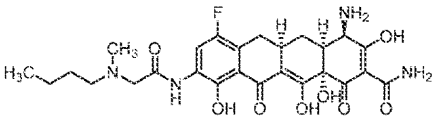

S16-6-34 ,


S16-6-35 ,

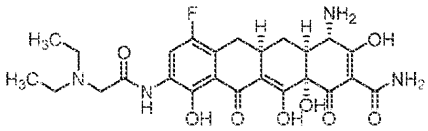
【化１９９】


S16-6-36

,


S16-6-37

, および

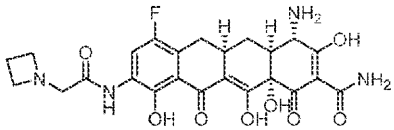

S16-6-38

のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である。

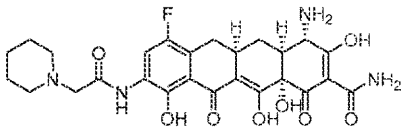
【０１６３】

第２７の実施形態の第５の態様において、化合物が、以下の構造式

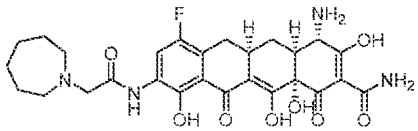
【化２００】


S16-6-18

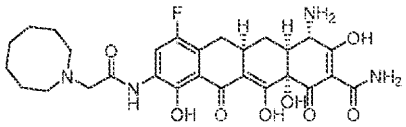
,


S16-6-19

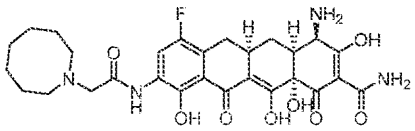
,


S16-6-20

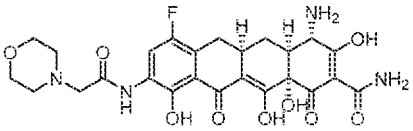
,


S16-6-21

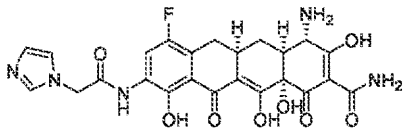
,


S16-6-22

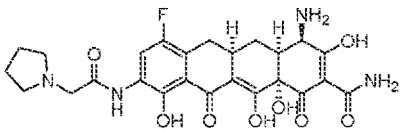
,


S16-6-28

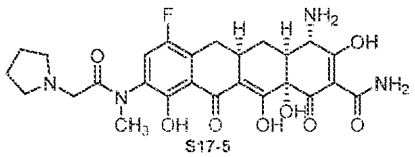
,


S16-6-29

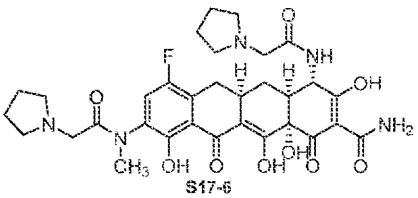
,


S16-6-39

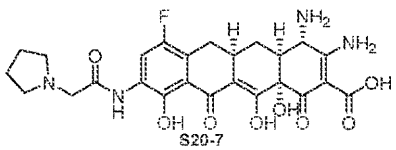
,


S17-5

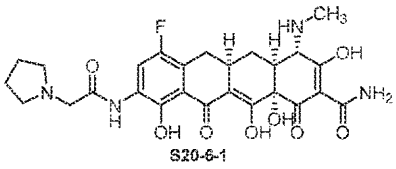
,


S17-6

,

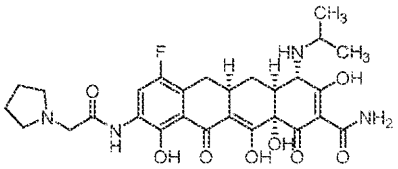

S20-7

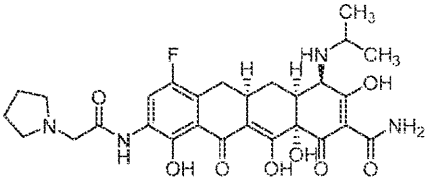
,

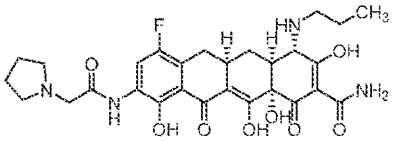

S20-6-1

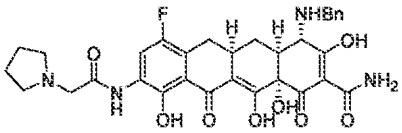
,

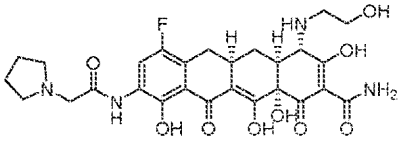
【化２０１】

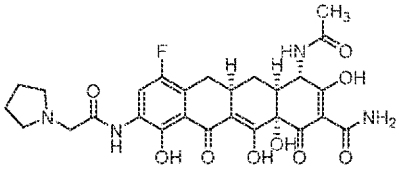

S20-6-2 ,

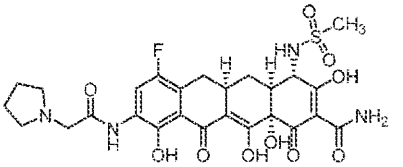

S20-6-3 ,

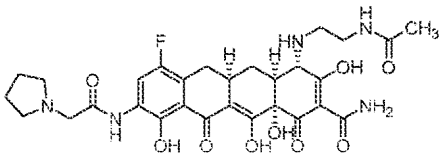

S20-6-4 ,

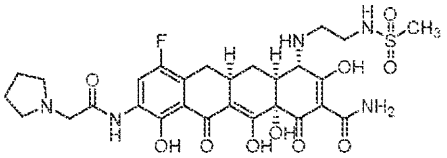

S20-6-5 ,

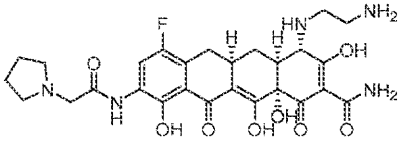

S20-6-6 ,

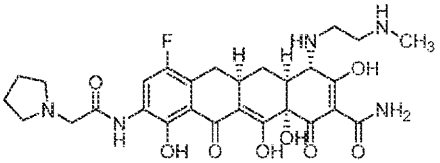

S20-6-7 ,


S20-6-8 ,

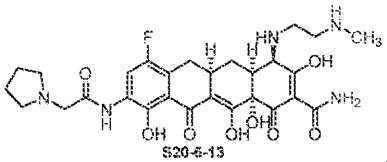

S20-6-9 ,

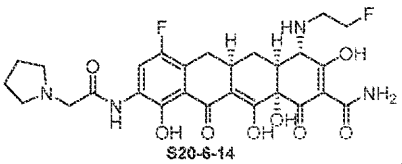

S20-6-10 ,

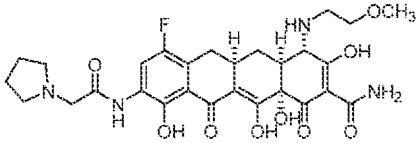

S20-6-11 ,

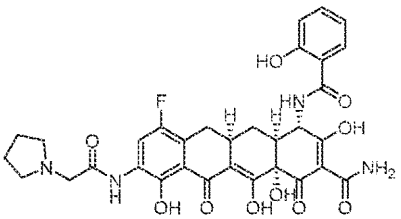

S20-6-12 ,

【化２０２】


S20-6-13 ,

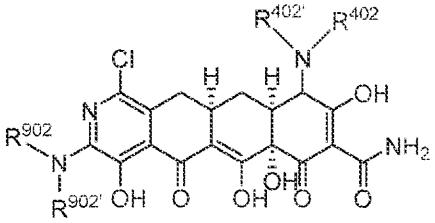

S20-6-14 ,


S20-6-15 ,および


S20-6-16

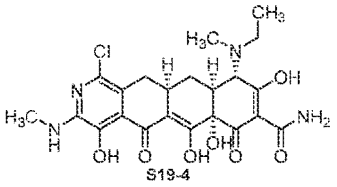
のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である。

【０１６４】
　第２８の実施形態において、本発明は、血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、構造式（ＸＩ）
【化２０３】



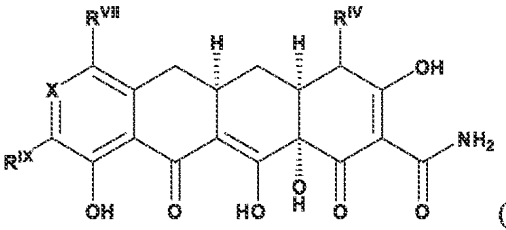
(XI)

のいずれか１つによって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含み、式中、R^{902}、$R^{902'}$、R^{402}、および$R^{402'}$が、各々の存在について独立して、ＨまたはC_1～C_6アルキルである。例えば、構造式（ＸＩ）の化合物が、以下の構造式
【化２０４】



S19-4

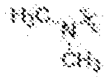
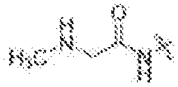
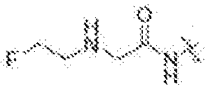
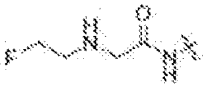
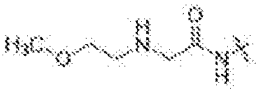
によって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である方法である。
【０１６５】
　第２９の実施形態において、本発明は、構造式（ＸＩＩ）：
【化２０５】



(XII)

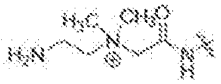
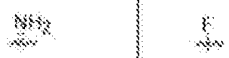
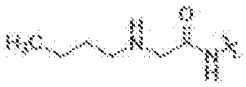
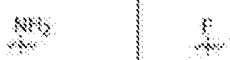
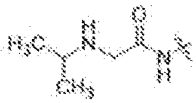
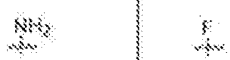
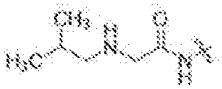
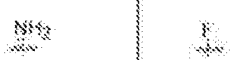
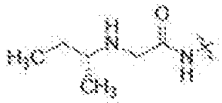
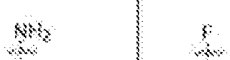
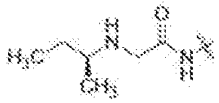
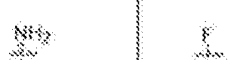
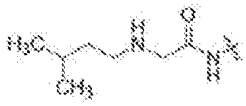
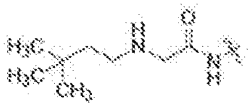
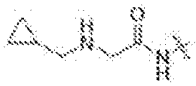
によって表される化合物またはその薬学的に許容できる塩であり、式中、以下のとおりである。
【０１６６】

【表７】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{IX}	X
S16-5				CH
S17-3				CH
S16-6-4				CH
S16-6-2				CH
S16-6-31				CH
S16-6-32				CH
S16-6-33				CH
S16-6-34				CH

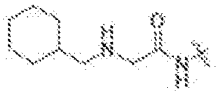
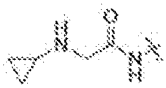
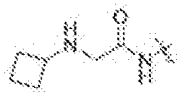
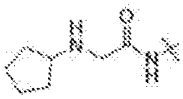
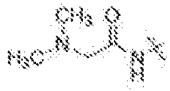
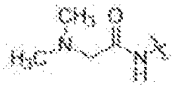
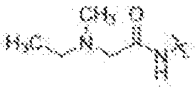
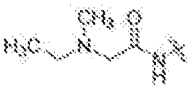
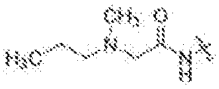
【０１６７】

【表８】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{IX}	X
S16-6-35				CH
S16-6-3				CH
S16-6-4				CH
S16-6-5				CH
S16-6-15				CH
S16-6-13				CH
S16-6-14				CH
S16-6-16				CH
S16-6-17				CH
S16-6-27				CH

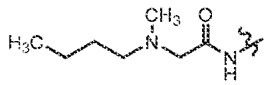
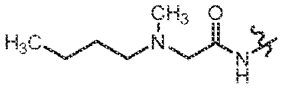
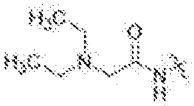
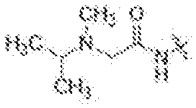
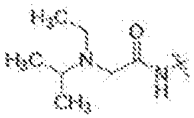
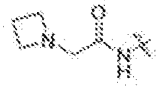
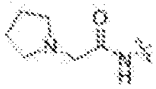
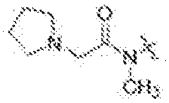
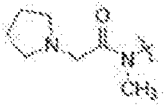
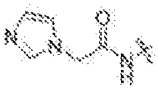
【０１６８】

【表９】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{IX}	X
S16-6-29				CH
S16-6-23				CH
S16-6-24				CH
S16-6-25				CH
S16-6-30				CH
S16-6-6				CH
S16-6-7				CH
S16-6-8				CH
S16-6-9				CH
S16-6-10				CH

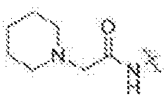
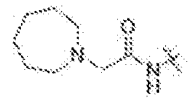
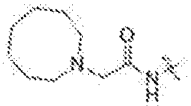
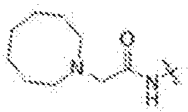
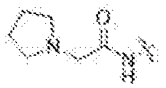
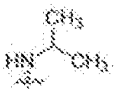
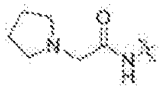
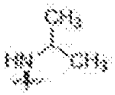
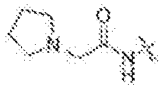
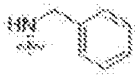
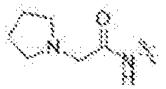
【０１６９】

【表１０】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{IX}	X
S16-6-36				CH
S16-6-37				CH
S16-6-38				CH
S16-6-11				CH
S16-6-12				CH
S16-6-18				CH
S16-6-39				CH
S17-5				CH
S17-6				CH
S16-6-29				CH

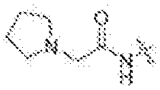
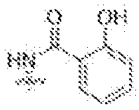
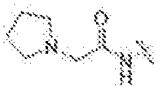
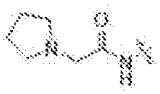
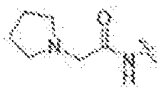
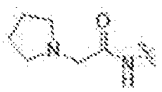
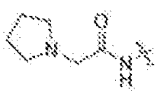
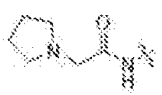
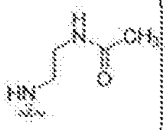
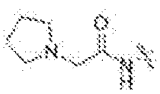
【０１７０】

【表１１】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{IX}	X
S16-6-19				CH
S16-6-28				CH
S16-6-20				CH
S16-6-21				CH
S16-6-22				CH
S20-6-1				CH
S20-6-4				CH
S20-6-2				CH
S20-6-3				CH
S20-6-5				CH

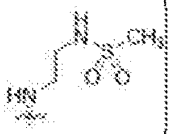
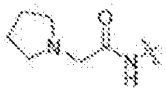
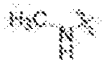
【０１７１】

【表１２】

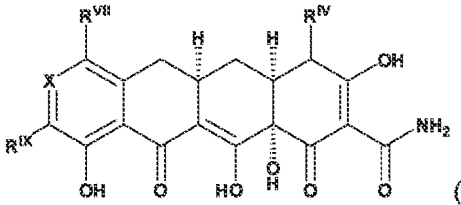
化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{IX}	X
S20-6-7				CH
S20-6-16				CH
S20-6-8				CH
S20-6-14				CH
S20-6-6				CH
S20-6-15				CH
S20-6-11				CH
S20-6-12				CH
S20-6-13				CH
S20-6-9				CH

【０１７２】

【表１３】

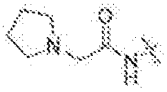
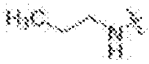
化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{IX}	X
S20-6-10				CH
S19-4				N

【０１７３】
第３０の実施形態において、本発明は、血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、以下の構造式
【化２０６】



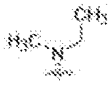
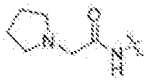
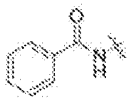
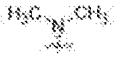
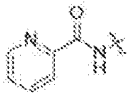
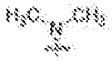
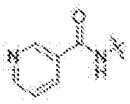
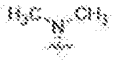
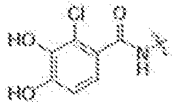
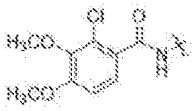
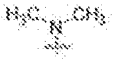
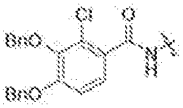
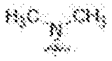
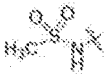
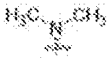
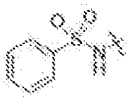
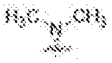
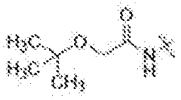
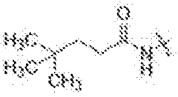
(XII)

によって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含み、式中、以下のとおりである方法である。
【０１７４】
【表１４】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{IX}	X
K43				CH
K44				CH
K45				N
K46				N

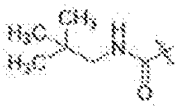
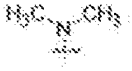
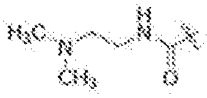
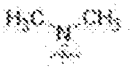
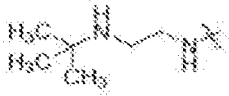
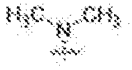
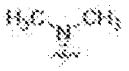
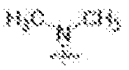
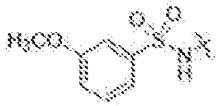
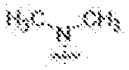
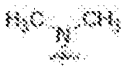
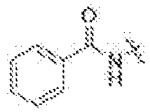
【０１７５】

【表１５】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{IX}	X
K47				CH
K48				CH
K49				CH
K50				CH
K51				CH
K52				CH
K53				CH
K54				CH
K55				CH
K56				CH
K57				CH

【０１７６】

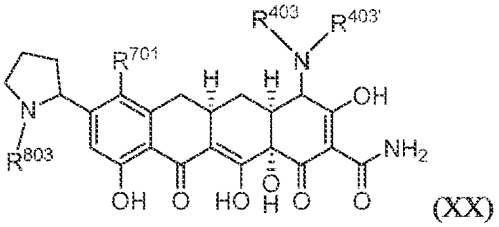
【表１６】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{IX}	X
K58				CH
K59				CH
K60				CH
K61				CH
K62				CH
K63				CH
K64				CH
K65				CH

【０１７７】

第３１の実施形態において、本発明は、血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、以下の構造式

【化２０７】



(XX)

によって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む方法である。

【０１７８】

第３１の実施形態の第１の態様において、R^{803}が、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{3\sim12}$カルボシクリル－（$C_{0\sim3}$）アルキレニル、アミノ－（C_1～C_4）アルキル、モノ－またはジ－（C_1～C_4アルキル）アミノ－（$C_{1\sim4}$）アルキル、（４～１３員）ヘテロシクリル－（C_0～C_3）アルキレニルであり、ここで、ヘテロシクリル部分が、$C_{1\sim3}$アルキルで任意選択的に置換され；R^{701}が、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキルオキシ、－ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシであり；R^{403}および$R^{403'}$が、それぞれ独立して、Ｈ；$C_{1\sim4}$アルキル；C_1～C_4ハロアルキル；C_1～C_4ヒドロキシアルキル；（C_1～C_4アルコキシ）－（$C_{1\sim4}$）アルキル；アミノ－（C_1～C_4）アルキル；モノ－またはジ－（C_1～C_4アルキル）アミノ－（$C_{1\sim4}$）アルキル；$C_{3\sim12}$カルボシクリル－（C_0～C_3）アルキレニル（カルボシクリル部分がヒドロキシル基で任意選択的に置換される）；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｃ（Ｏ）－、（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキレニル）－；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキレニル）－；ＨＯＣ（Ｏ）－（C_1～C_3）アルキレニル；H_2NC（Ｏ）－（C_1～C_3）アルキレニル；（$C_{1\sim4}$アルキルオキシ）Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_3）アルキレニルである。

【０１７９】

第３１の実施形態の第２の態様において、R^{701}が－OCH_3であり、R^{803}がエチルである。第３１の実施形態の構造式（ＸＸ）中の残りの値、および変数の値の例は、第３１の実施形態の第１の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０１８０】

第３１の実施形態の第３の態様において、R^{701}が－OCH_3であり、R^{403}および$R^{403'}$の各々が水素である。第３１の実施形態の構造式（ＸＸ）中の残りの値、および変数の値の例は、第３１の実施形態の第１または第２の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０１８１】

第３１の実施形態の第４の態様において、R^{803}がエチルであり、R^{403}および$R^{403'}$の各々が水素である。第３１の実施形態の構造式（ＸＸ）中の残りの値、および変数の値の例は、第３１の実施形態の第１～第３の態様に関して先に規定されるとおりである。

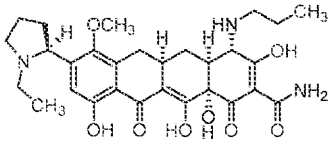
【０１８２】

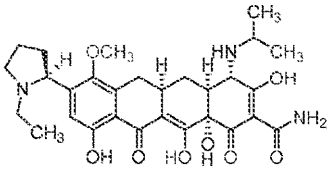
第３１の実施形態の第５の態様において、R^{701}が－OCF_3であり、R^{803}がメチルである。第３１の実施形態の構造式（ＸＸ）中の残りの値、および変数の値の例は、第３１の実施形態の第１～第４の態様に関して先に規定されるとおりである。

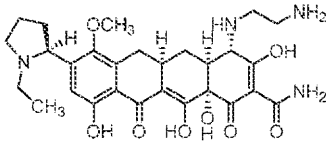
【０１８３】

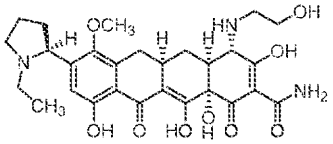
第３１の実施形態の第６の態様において、化合物が、以下の構造式

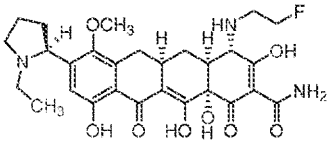
【化２０８】

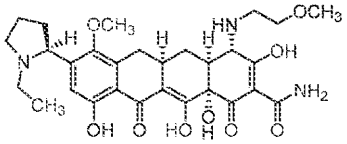

S1-5-1 ,

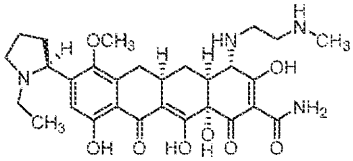

S1-5-2 ,

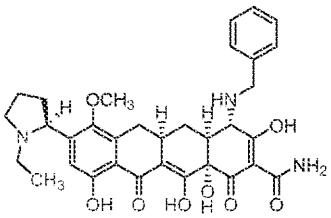

S1-5-3 ,

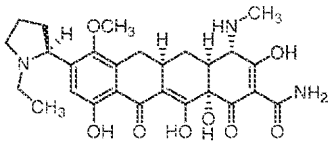

S1-5-4 ,


S1-5-5 ,

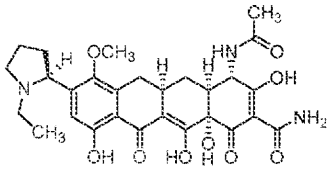

S1-5-6 ,

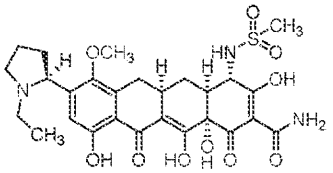

S1-5-7 ,

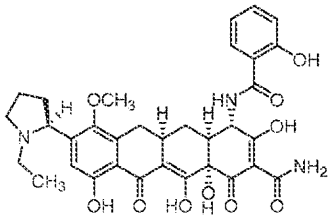

S1-5-8 ,

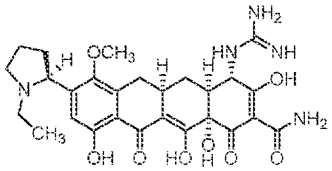

S1-5-9 ,

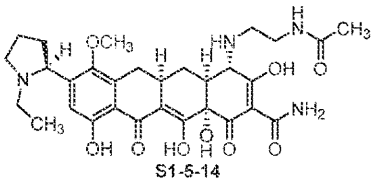
【化２０９】

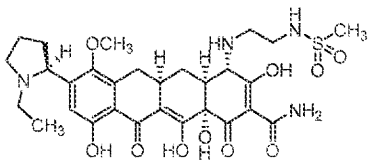

S1-5-10

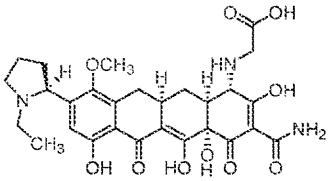

S1-5-11

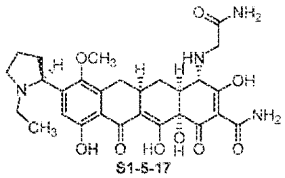

S1-5-12

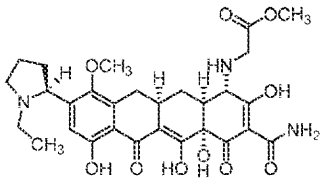

S1-5-13

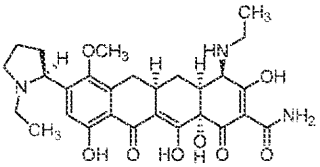

S1-5-14

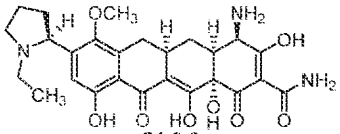

S1-5-15

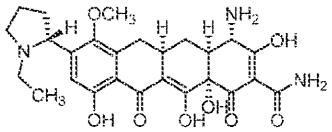

S1-5-16

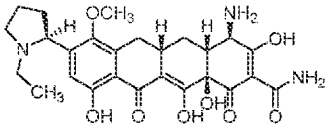

S1-5-17

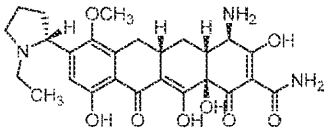

S1-5-18


S1-6-1


S1-6-2


S1-7-1


S1-7-2

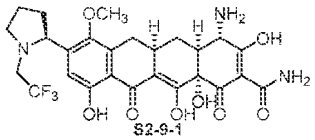

S1-7-3

のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である。

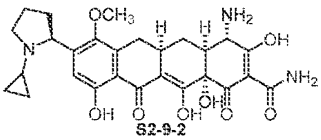
【０１８４】

第３１の実施形態の第７の態様において、化合物が、以下の構造式

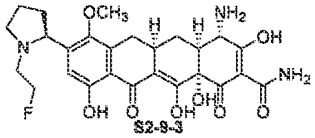
【化２１０】


S2-9-1

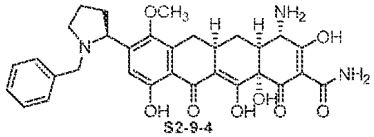
,


S2-9-2

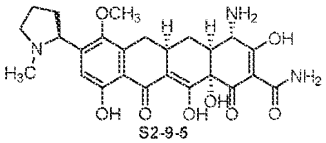
,


S2-9-3

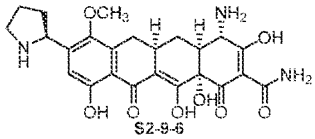
,


S2-9-4

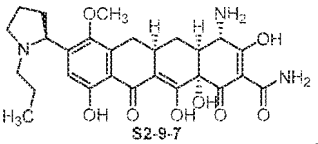
,


S2-9-5

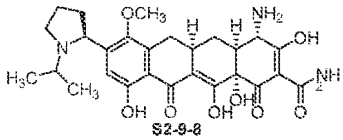
,


S2-9-6

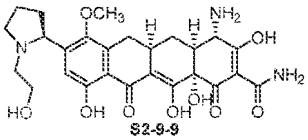
,


S2-9-7

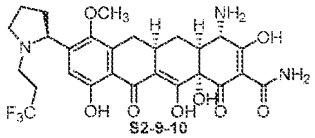
,


S2-9-8

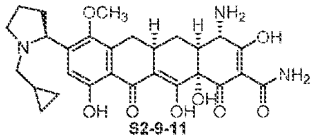
,


S2-9-9

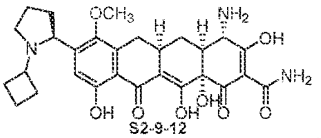
,


S2-9-10

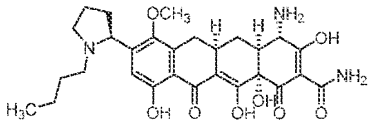
,


S2-9-11

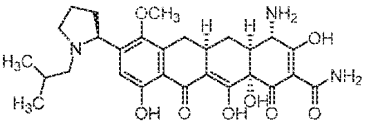
,


S2-9-12

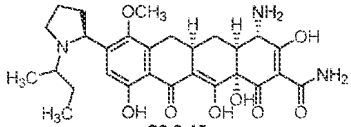
,


S2-9-13

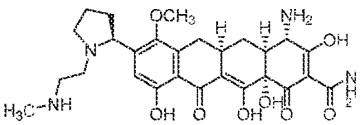
,


S2-9-14

,

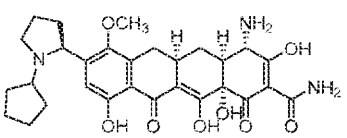

S2-9-15

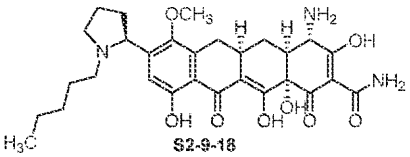
,

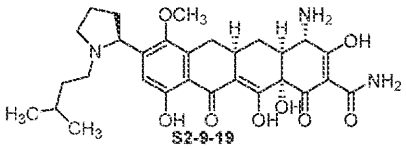

S2-9-16

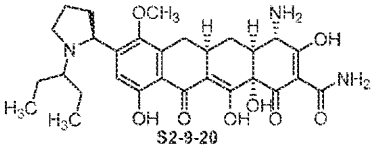
,

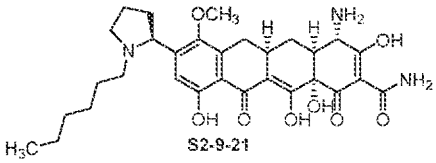
【化２１１】

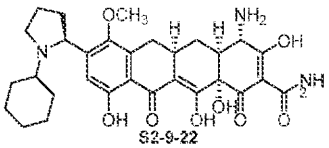

S2-9-17

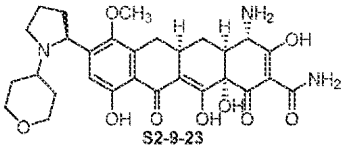

S2-9-18

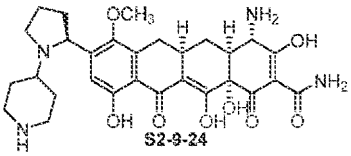

S2-9-19

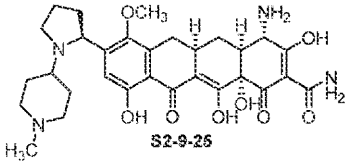

S2-9-20

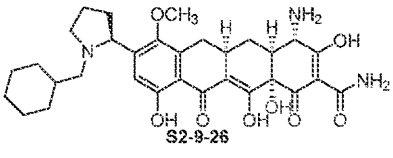

S2-9-21

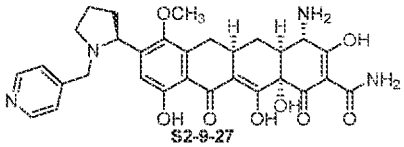

S2-9-22

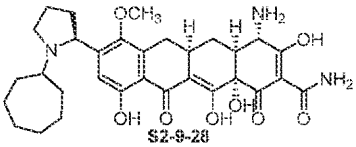

S2-9-23

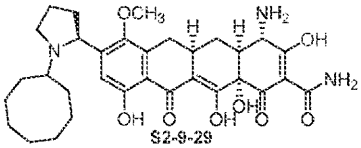

S2-9-24


S2-9-25


S2-9-26


S2-9-27


S2-9-28

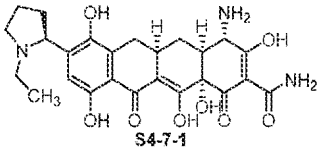

S2-9-29

のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である。

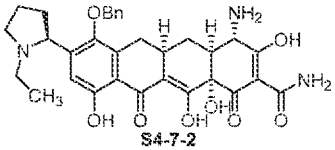
【０１８５】

第３１の実施形態の第８の態様において、化合物が、以下の構造式

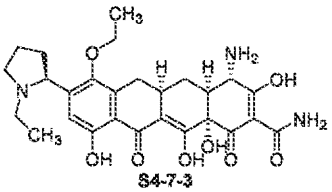
【化２１２】


S4-7-1

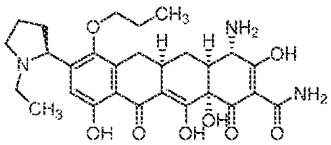
,


S4-7-2

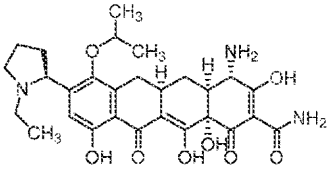
,


S4-7-3

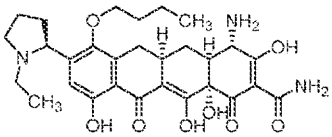
,


S4-7-4

,


S4-7-5

,

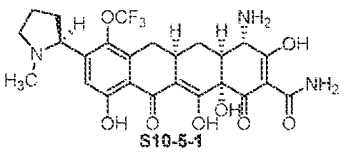

S4-7-6

のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である。

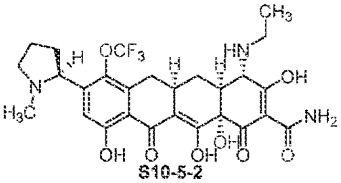
【０１８６】

第３１の実施形態の第９の態様において、化合物が、以下の構造式

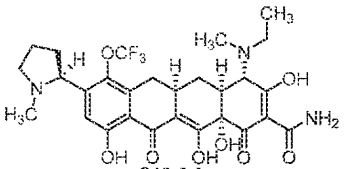
【化２１３】


S10-5-1

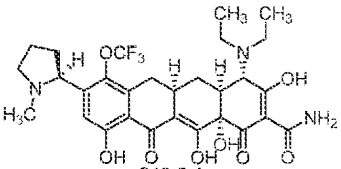
,


S10-5-2

,


S10-5-3

,

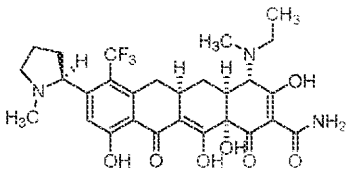

S10-5-4

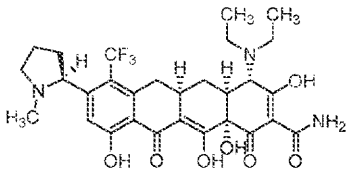
のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である。

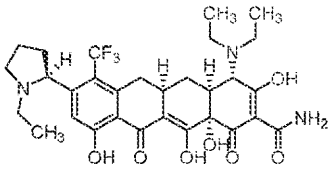
【０１８７】

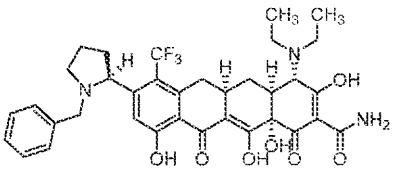
第３１の実施形態の第１０の態様において、化合物が、以下の構造式

【化２１４】


S12-2-1


S12-2-2


S12-2-3

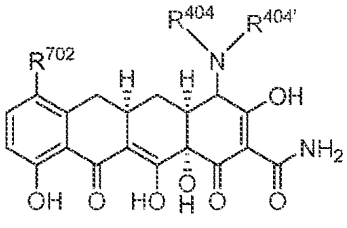

S12-2-4

のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である。

【０１８８】

第３２の実施形態において、本発明は、血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、以下の構造式：

【化２１５】


(XXI)

によって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む方法である。第３２の実施形態の第１の態様において、R^{702}が、Ｈ、ハロゲン、$C_{1\sim4}$アルキルオキシ、－ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシであり；R^{404}および$R^{404'}$が、それぞれ独立して、Ｈ；$C_{1\sim4}$アルキル；C_1～C_4ハロアルキル；C_1～C_4ヒドロキシアルキル；（C_1～C_4アルコキシ）－（$C_{1\sim4}$）アルキル；アミノ－（C_1～C_4）アルキル；モノ－またはジ－（C_1～C_4アルキル）アミノ－（$C_{1\sim4}$）アルキル；$C_{3\sim12}$カルボシクリル－（C_0～C_3）アルキレニル（カルボシクリル部分がヒドロキシル基で任意選択的に置換される）；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｃ（Ｏ）－、（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$－；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$C_{1\sim4}$アルキレニル；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$ＮＨ－$C_{1\sim4}$アルキレニル；ＨＯＣ（Ｏ）－（C_1～C_3）アルキレニル；H_2ＮＣ（Ｏ）－（C_1～C_3）アルキレニル；（$C_{1\sim4}$アルキルオキシ）Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_3）アルキレニルである。

【０１８９】

第３２の実施形態の第２の態様において、R^{702}が$C_{1\sim4}$ハロアルキルである。第３２の実施形態の構造式（ＸＸＩ）中の残りの値、および変数の値の例は、第３２の実施形態の第１の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０１９０】

第３２の実施形態の第３の態様において、Ｒ^{702}が、Ｈまたはハロゲンである。第３２の実施形態の構造式（ＸＸＩ）中の残りの値、および変数の値の例は、第３２の実施形態の第１または第２の態様に関して先に規定されるとおりである。

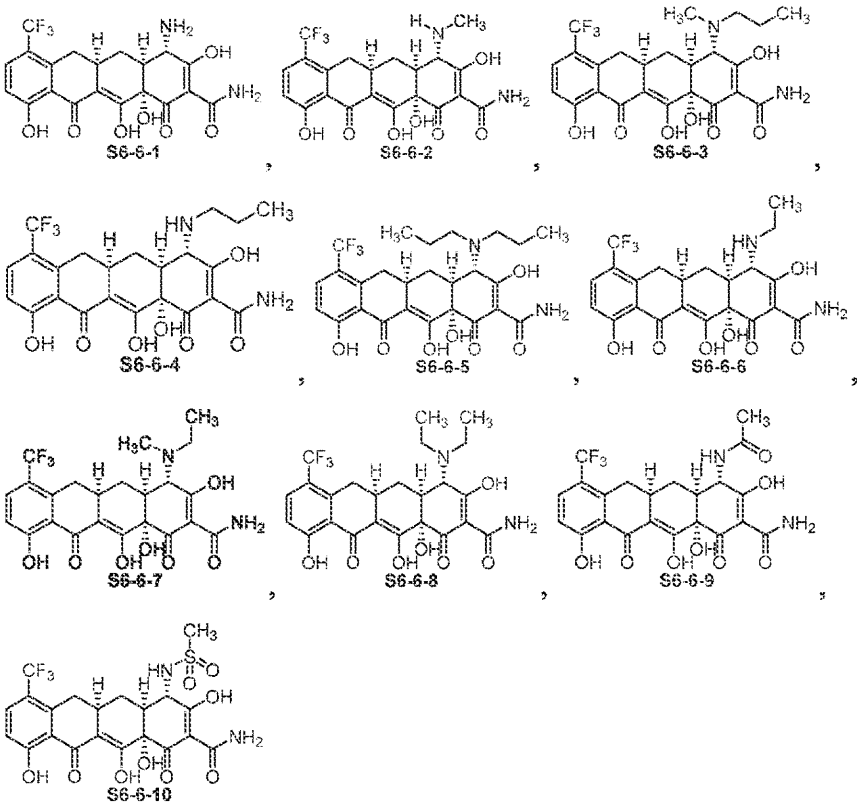
【０１９１】

第３２の実施形態の第４の態様において、Ｒ^{702}が－ＯＣＨ$_3$である。第３２の実施形態の構造式（ＸＸＩ）中の残りの値、および変数の値の例は、第３２の実施形態の第１～第３の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０１９２】

第３２の実施形態の第５の態様において、化合物が、以下の構造式

【化２１６】

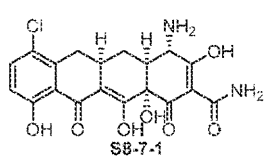


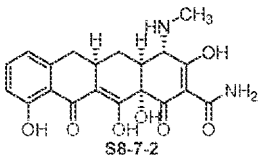
のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である。

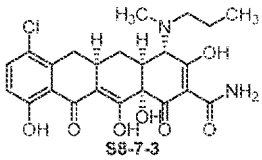
【０１９３】

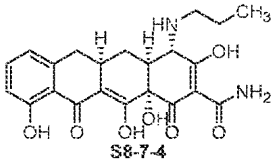
第３２の実施形態の第６の態様において、化合物が、以下の構造式

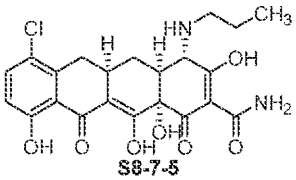
【化２１７】

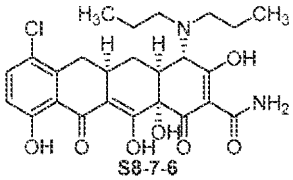

S8-7-1

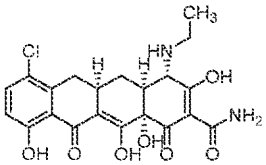

S8-7-2

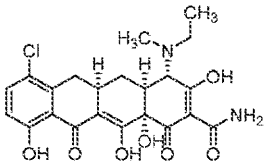

S8-7-3

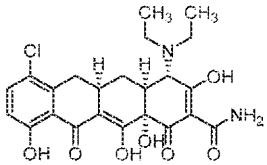

S8-7-4

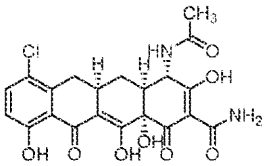

S8-7-5

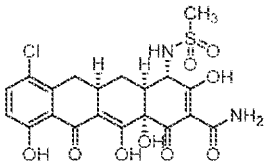

S8-7-6

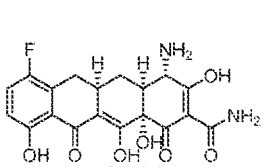

S8-7-7

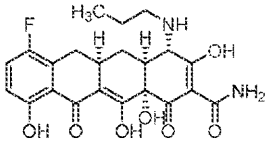

S8-7-8

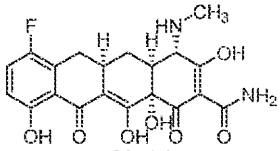

S8-7-9

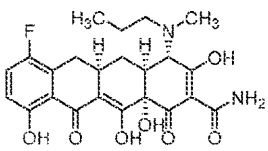

S8-7-10

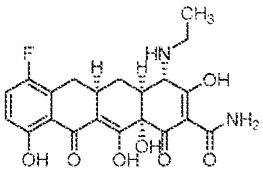

S8-7-11

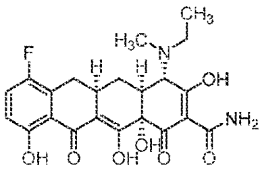

S14-6-1

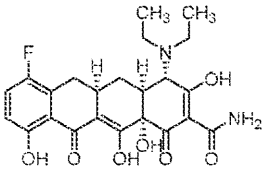

S14-6-2

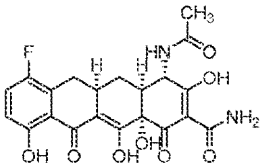

S14-6-3

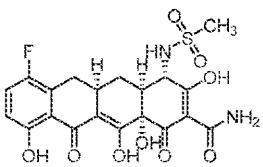

S14-6-4


S14-6-5


S14-6-6


S14-6-7


S14-6-8

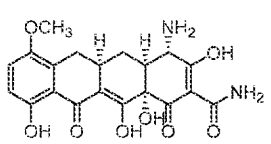

S14-6-9

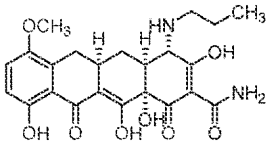
のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である。

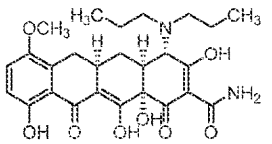
【０１９４】

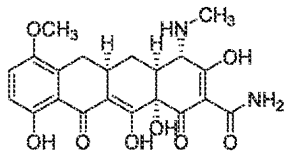
第３２の実施形態の第７の態様において、化合物が、以下の構造式

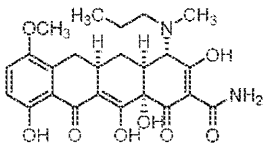
【化２１８】

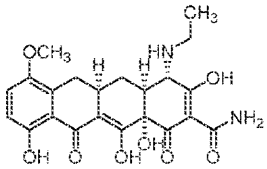

S15-6-1

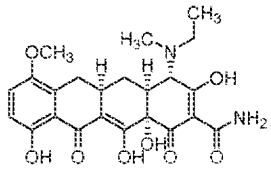

S15-6-2

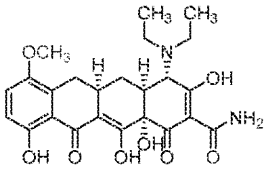

S15-6-3

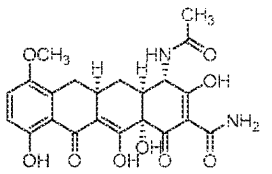

S15-6-4

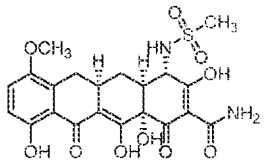

S15-6-5


S15-6-6


S15-6-7


S15-6-8


S15-6-9

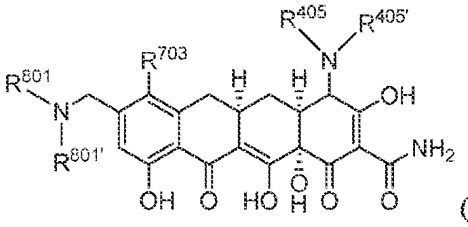

S15-6-10

のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である。

【０１９５】

第３３の実施形態において、本発明は、血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、構造式

【化２１９】


(XXII)

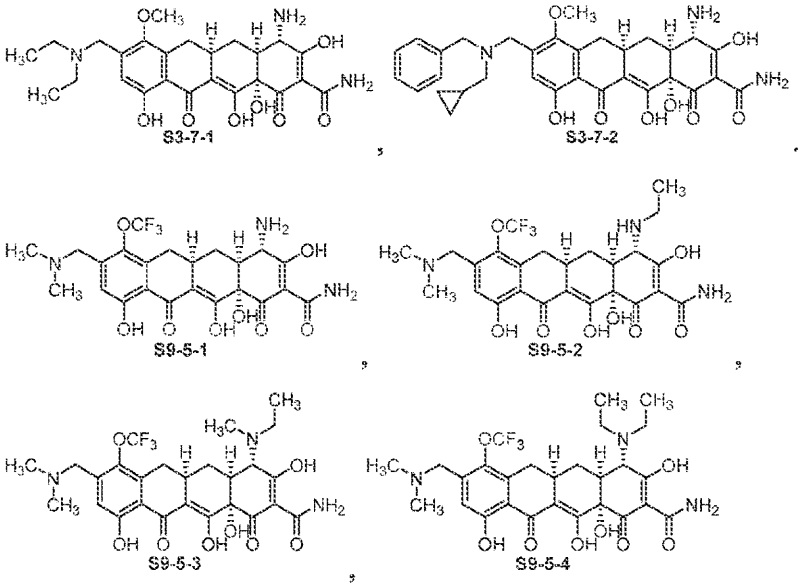
のいずれか１つによって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む方法である。第３３の実施形態の第１の態様において、R^{703}が、Ｈ、ハロゲン、$C_{1\sim4}$アルキルオキシ、－ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシであり、R^{801}および$R^{801'}$が、それぞれ独立して、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim12}$カルボシクリル－（$C_{0\sim3}$）アルキレニルであり；R^{405}および$R^{405'}$が、それぞれ独立して、Ｈ；$C_{1\sim4}$アルキル；$C_{1}\sim C_{4}$ハロアルキル；$C_{1}\sim C_{4}$ヒドロキシアルキル；（$C_{1}\sim C_{4}$アルコキシ）－（$C_{1\sim4}$）アルキル；アミノ－（$C_{1}\sim C_{4}$）アルキル；モノ－またはジ－（$C_{1}\sim C_{4}$アルキル）アミノ－（$C_{1\sim4}$）アルキル；$C_{3\sim12}$カルボシクリル－（$C_{0}\sim C_{3}$）アルキレニル（カルボシクリル部分がヒドロキシル基で任意選択的に置換される）；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｃ（Ｏ）－、（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$－；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキレニル）－；（$C_{1\sim}$

$_4$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$ＮＨ（Ｃ$_{1\sim4}$アルキレニル）－；ＨＯＣ（Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキレニル；Ｈ$_2$ＮＣ（Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキレニル；（Ｃ$_{1\sim4}$アルキルオキシ）Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキレニルである。

【０１９６】

第３３の実施形態の第２の態様において、Ｒ^{703}がＣ$_{1\sim4}$アルキルオキシであり、Ｒ^{405}およびＲ$^{405'}$が、それぞれ独立して、ＨまたはＣ$_{1\sim4}$アルキルである。第３３の実施形態の構造式（ＸＸＩＩ）中の残りの値、および変数の値の例は、第３３の実施形態の第１の態様に関して先に規定されるとおりである。第３３の実施形態の化合物の例として、以下の構造式：

【化２２０】

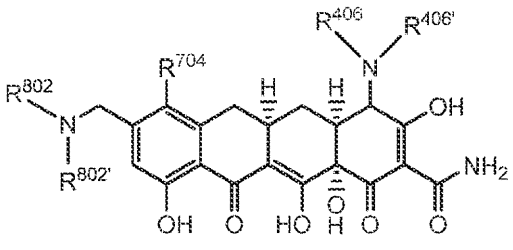


のいずれか１つによって表される化合物またはその薬学的に許容できる塩が挙げられる。

【０１９７】

第３４の実施形態において、本発明は、血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、以下の構造式

【化２２１】



によって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む方法である。第３４の実施形態の第１の態様において、Ｒ^{704}が、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_{1\sim4}$アルキルオキシ、－ＯＨ、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、Ｃ$_{1\sim4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1\sim4}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1\sim4}$ハロアルコキシであり；Ｒ^{802}およびＲ$^{802'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、４～１３員単環式または７～１３員二環式ヘテロシクリルを形成し；Ｒ^{406}およびＲ$^{406'}$が、それぞれ独立して、Ｈ；Ｃ$_{1\sim4}$アルキル；Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル；Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ヒドロキシアルキル；（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルコキシ）－（Ｃ$_{1\sim4}$）アルキル；アミノ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル；モノ－またはジ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）アミノ－（Ｃ$_{1\sim4}$）アルキル；Ｃ$_{3\sim12}$カルボシクリル－（Ｃ$_0$～Ｃ$_3$）アルキレニル（カルボシクリル部分がヒドロキシル基で任意

選択的に置換される）；（$C_{1\sim4}$アルキル）C（O）－、（$C_{1\sim4}$アルキル）S（O）$_{1\sim2}$－；（$C_{1\sim4}$アルキル）C（O）NH（$C_{1\sim4}$アルキレニル）－；（$C_{1\sim4}$アルキル）S（O）$_{1\sim2}$NH（$C_{1\sim4}$アルキレニル）－；HOC（O）－（C_1～C_3）アルキレニル；H_2NC（O）－（C_1～C_3）アルキレニル；（$C_{1\sim4}$アルキルオキシ）C（O）－（C_1～C_3）アルキレニルである。

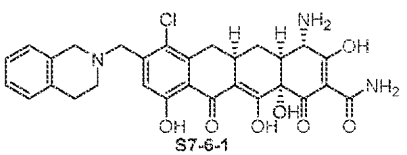
【０１９８】

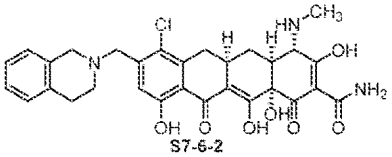
第３４の実施形態の第２の態様において、R^{704}がハロゲンであり；R^{802}および$R^{802'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを形成する。第３４の実施形態の構造式（ＸＸＩＩＩ）中の残りの値、および変数の値の例は、第３４の実施形態の第１の態様に関して先に規定されるとおりである。

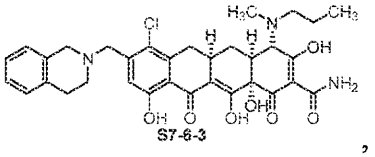
【０１９９】

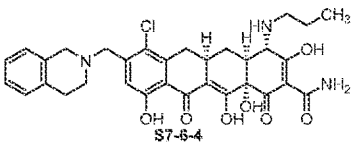
第３４の実施形態の化合物の例として、以下の構造式：

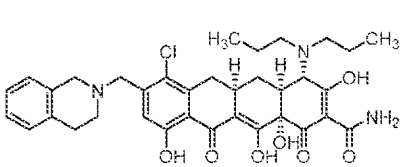
【化２２２】

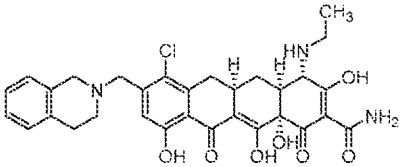

S7-6-1

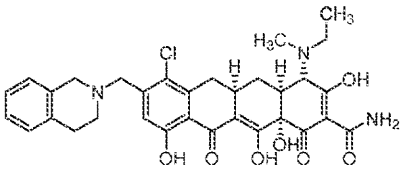

S7-6-2

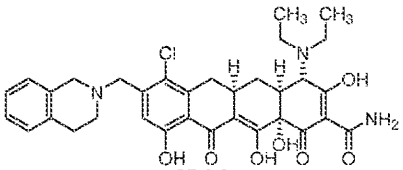

S7-6-3

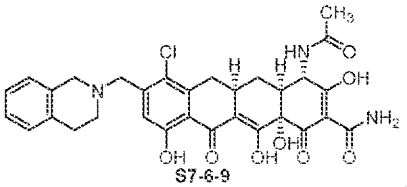

S7-6-4

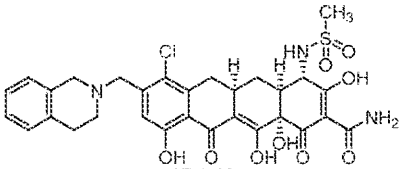

S7-6-5


S7-6-6


S7-6-7


S7-6-8


S7-6-9

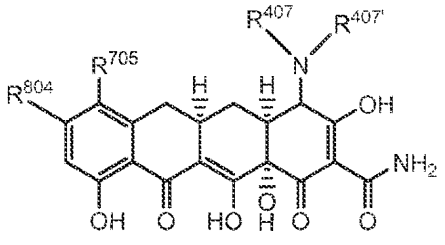

S7-6-10

のいずれか１つによって表される化合物またはその薬学的に許容できる塩が挙げられる。

【０２００】

第３５の実施形態において、本発明は、血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、以下の構造式

【化２２３】



(XXIV)

によって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む方法である。第３５の実施形態の第１の態様において、R^{705}が、Ｈ、ハロゲン、$C_{1\sim4}$アルキルオキシ、－ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$ヒドロキシアルキル、または$C_{1\sim4}$ハロアルコキシであり；R^{804}が、アミノ－$C_{1\sim6}$アルキル、モノ－もしくはジ－（C_1～C_4アルキル）アミノ（$C_{1\sim6}$）アルキル、またはＣ結合４～１３単環式ヘテロシクリル（ヘテロシクリルが任意選択的に$C_{1\sim4}$アルキルでＮ置換される）であり、；R^{407}および$R^{407'}$が、それぞれ独立して、Ｈ；$C_{1\sim4}$アルキル；C_1～C_4ハロアルキル；C_1～C_4ヒドロキシアルキル；（C_1～C_4アルコキシ）－（$C_{1\sim4}$）アルキル；アミノ－（C_1～C_4）アルキル；モノ－またはジ－（C_1～C_4アルキル）アミノ－（$C_{1\sim4}$）アルキル；$C_{3\sim12}$カルボシクリル－（C_0～C_3）アルキレニル（カルボシクリル部分がヒドロキシル基で任意選択的に置換される）；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｃ（Ｏ）－、（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$－；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキレニル）－；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキレニル）－；ＨＯＣ（Ｏ）－（C_1～C_3）アルキレニル；H_2ＮＣ（Ｏ）－（C_1～C_3）アルキレニル；（$C_{1\sim4}$アルキルオキシ）Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_3）アルキレニルである。

【０２０１】

第３５の実施形態の第２の態様において、R^{705}が$C_{1\sim4}$ハロアルキルであり；R^{804}が、モノ－またはジ－（C_1～C_2アルキル）アミノ（$C_{1\sim6}$）アルキルである。第３５の実施形態の構造式（ＸＸＩＶ）中の残りの値、および変数の値の例は、第３５の実施形態の第１の態様に関して先に規定されるとおりである。

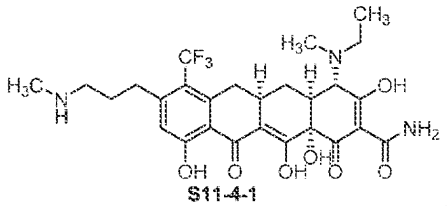
【０２０２】

第３５の実施形態の第３の態様において、R^{705}が$C_{1\sim4}$ハロアルキルであり；R^{804}が、メチルまたはエチルでＮ置換される４～５単環式ヘテロシクリルである。第３５の実施形態の構造式（ＸＸＩＶ）中の残りの値、および変数の値の例は、第３５の実施形態の第１の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０２０３】

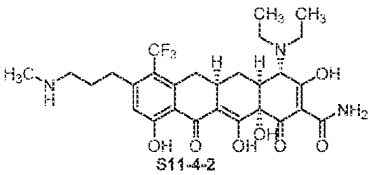
第３５の実施形態の第４の態様において、化合物が、以下の構造式

【化２２４】



S11-4-1

,



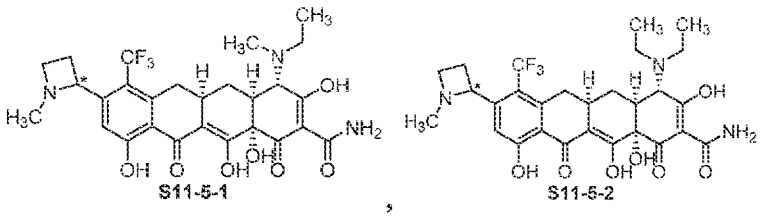
S11-4-2

のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である。

【０２０４】

第３５の実施形態の第５の態様において、化合物が、以下の構造式

【化２２５】

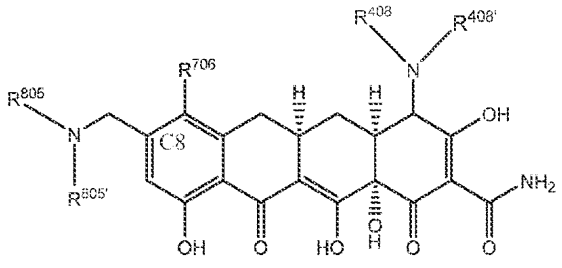


のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である。

【０２０５】

第３６の実施形態において、本発明は、血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、以下の構造式

【化２２６】



によって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む方法である。第３６の実施形態の第１の態様において、R^{706}が、Ｈ、ハロゲン、$C_{1\sim4}$アルキルオキシ、－ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$ヒドロキシアルキル、または$C_{1\sim4}$ハロアルコキシであり；R^{805}および$R^{805'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、$C_{3\sim12}$カルボシクリルで任意選択的に置換される４～１３単環式ヘテロシクリルを形成し；R^{408}および$R^{408'}$が、それぞれ独立して、Ｈ；$C_{1\sim4}$アルキル；C_{1}～C_{4}ハロアルキル；C_{1}～C_{4}ヒドロキシアルキル；（C_{1}～C_{4}アルコキシ）－（$C_{1\sim4}$）アルキル；アミノ－（C_{1}～C_{4}）アルキル；モノ－またはジ－（C_{1}～C_{4}アルキル）アミノ－（$C_{1\sim4}$）アルキル；$C_{3\sim12}$カルボシクリル－（C_{0}～C_{3}）アルキレニル（カルボシクリル部分がヒドロキシル基で任意選択的に置換される）；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｃ（Ｏ）－、（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$－；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキレニル）－；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキレニル）－；ＨＯＣ（Ｏ）－（C_{1}～C_{3}）アルキレニル；H_2ＮＣ（Ｏ）－（C_{1}～C_{3}）アルキレニル；（$C_{1\sim4}$アルキルオキシ）Ｃ（Ｏ）－（C_{1}～C_{3}）アルキレニルである。

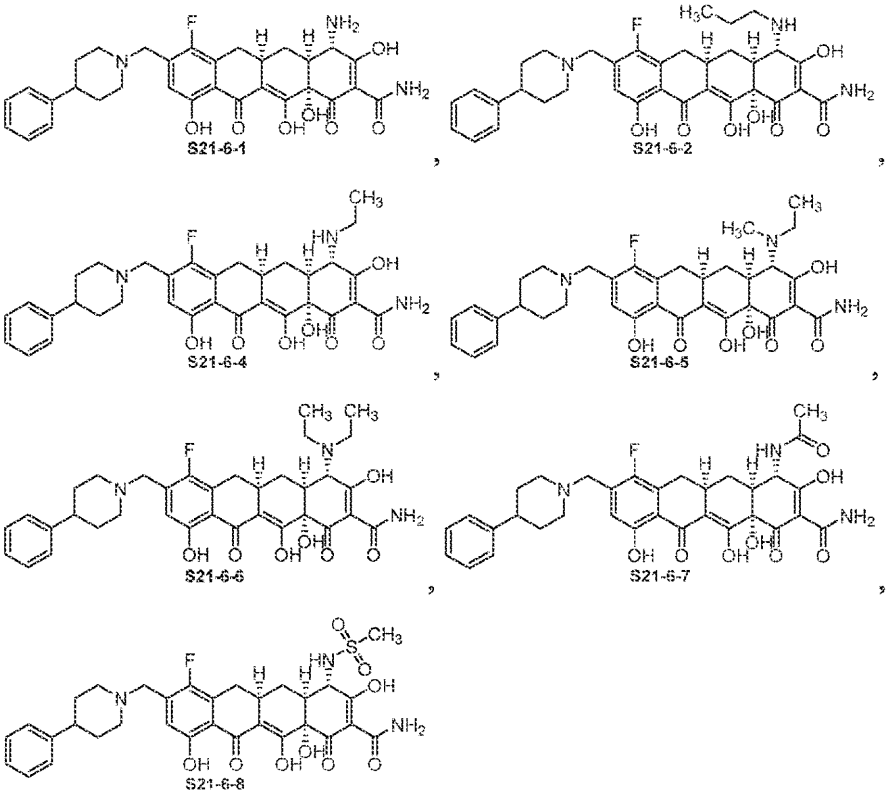
【０２０６】

第３６の実施形態の第２の態様において、R^{706}がハロゲンであり、R^{805}および$R^{805'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、フェニルで任意選択的に置換される５～６単環式ヘテロシクリルを形成する。第３６の実施形態の構造式（ＸＸＶ）中の残りの値、および変数の値の例は、第３６の実施形態の第１の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０２０７】

第３６の実施形態の化合物の例として、以下の構造式：

【化２２７】

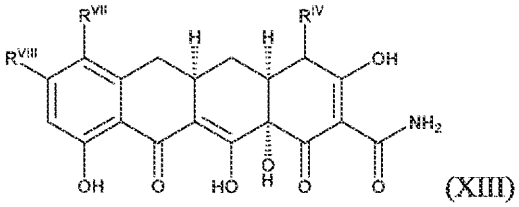


のいずれか１つによって表される化合物またはその薬学的に許容できる塩が挙げられる。

【０２０８】

第３７の実施形態において、本発明は、構造式（ＸＩＩＩ）

【化２２８】

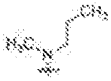
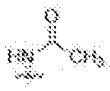


(XIII)

によって表される任意の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物である。第３７の実施形態の第１の態様において、以下のとおりである。

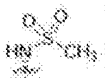
【０２０９】

【表１７】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
S8-7-2			
S8-7-4			
S15-6-1			
S15-6-4			
S15-6-6			
S15-6-2			
S15-6-7			
S15-6-8			
S15-6-5			
S15-6-3			
S15-6-9			

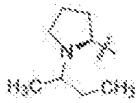
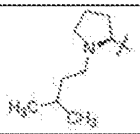
【０２１０】

【表１８】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
S15-6-10			
S2-9-6			
S2-9-5			
S1-7-3			
S1-7-1			
S1-7-2			
S1-6-2			
S2-9-3			
S2-9-1			
S2-9-9			
S2-9-16			

【０２１１】

【表１９】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
S2-9-7			
S2-9-10			
S2-9-8			
S2-9-13			
S2-9-14			
S2-9-11			
S2-9-15			
S2-9-18			
S2-9-19			
S2-9-20			

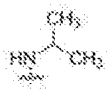
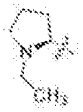
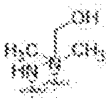
【０２１２】

【表２０】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
S2-9-21			
S2-9-2			
S2-9-12			
S2-9-17			
S2-9-22			
S2-9-28			
S2-9-29			
S2-9-23			
S2-9-24			
S2-9-25			
S2-9-26			

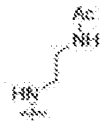
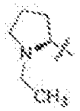
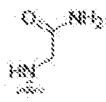
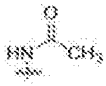
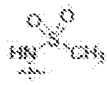
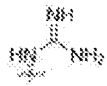
【０２１３】

【表２１】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
S2-9-4			
S2-9-27			
S1-5-9			
S1-6-1			
S1-5-1			
S1-5-2			
S1-5-8			
S1-5-4			
S1-5-6			
S1-5-5			
S1-5-3			

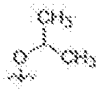
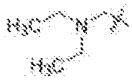
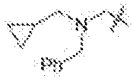
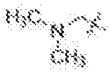
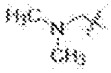
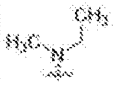
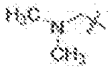
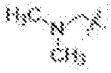
【０２１４】

【表２２】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
S1-5-7			
S1-5-14			
S1-5-15			
S1-5-18			
S1-5-17			
S1-5-16			
S1-5-10			
S1-5-12			
S1-5-11			
S1-5-13			
S4-7-1			

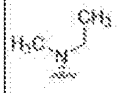
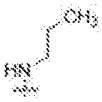
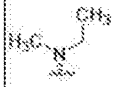
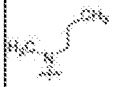
【０２１５】

【表２３】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
S4-7-3			
S4-7-4			
S4-7-5			
S4-7-6			
S4-7-2			
S3-7-1			
S3-7-2			
S9-5-1			
S9-5-2			
S9-5-3			
S9-5-4			

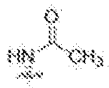
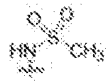
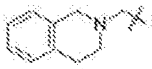
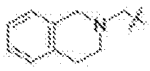
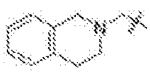
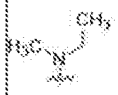
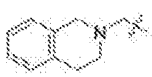
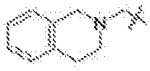
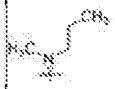
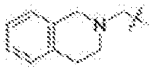
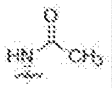
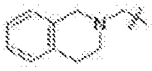
【０２１６】

【表２４】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
S10-5-1			
S10-5-2			
S10-5-3			
S10-5-4			
S8-7-1			
S8-7-7			
S8-7-5			
S8-7-8			
S8-7-9			
S8-7-3			
S8-7-6			

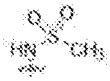
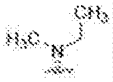
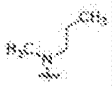
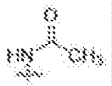
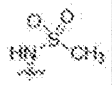
【０２１７】

【表２５】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
S8-7-10			
S8-7-11			
S7-6-1			
S7-6-2			
S7-6-6			
S7-6-4			
S7-6-7			
S7-6-8			
S7-6-3			
S7-6-5			
S7-6-9			

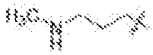
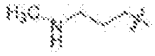
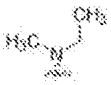
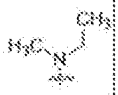
【０２１８】

【表２６】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
S7-6-10			
S6-6-1			
S6-6-2			
S6-6-6			
S6-6-7			
S6-6-3			
S6-6-8			
S6-6-5			
S6-6-4			
S6-6-9			
S6-6-10			

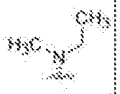
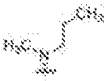
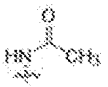
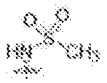
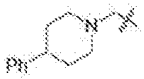
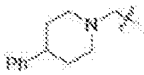
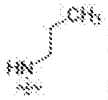
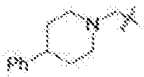
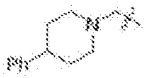
【０２１９】

【表２７】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
S11-4-1			
S11-4-2			
S11-5-1			ジアステレオマーA
S11-5-2			ジアステレオマーA
S12-2-1			
S12-2-2			
S12-2-3			
S12-2-4			
S14-6-1			
S14-6-3			
S14-6-5			

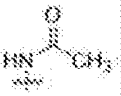
【０２２０】

【表２８】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
S14-6-2			
S14-6-6			
S14-6-4			
S14-6-7			
S14-6-8			
S14-6-9			
S21-6-1			
S21-6-3			
S21-6-4			
S21-6-2			
S21-6-5			

【０２２１】

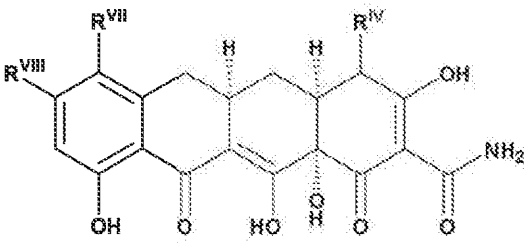
【表２９】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
S21-6-6			
S21-6-7			
S21-6-8			

【０２２２】

第３８の実施形態において、本発明は、血液癌を処置する方法であり、処置を必要とする対象に、構造式：

【化２２９】

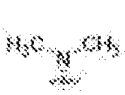


(XIII)

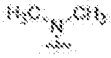
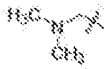
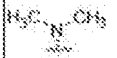
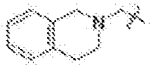
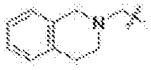
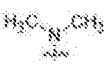
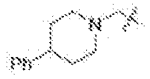
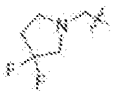
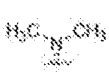
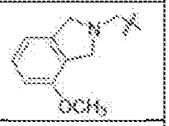
のいずれか１つによって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含み、式中、以下のとおりである方法である。

【０２２３】

【表３０】

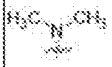
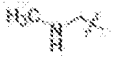
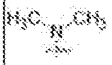
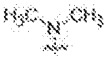
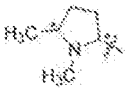
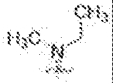
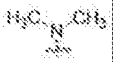
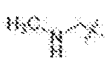
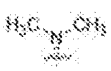
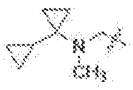
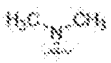
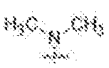
化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
K1			
K2			
K3			
K4 (化合物3A)			

【０２２４】
【表３１】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
K5			
K6			
K7			
K8			
K9			
K10			
K11			
K12			
K13			
K14			
K15			
K16			

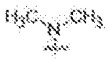
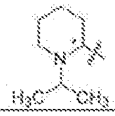
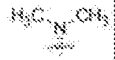
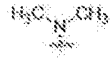
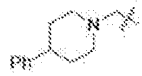
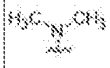
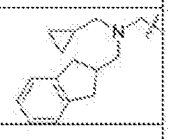
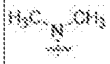
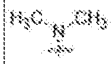
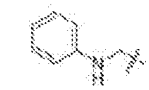
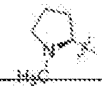
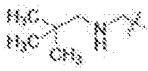
【０２２５】

【表３２】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
K17			
K18			
K19			
K20			
K21			
K22			
K23			
K24			
K25			
K26			
K27			
K28			

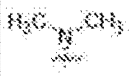
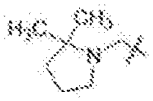
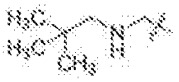
【０２２６】

【表３３】

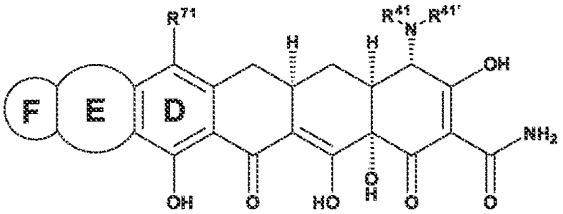
化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
K29			
K30			
K31			
K32			
K33			
K34			
K35			
K36			
K37			
K38			
K39			
K40			

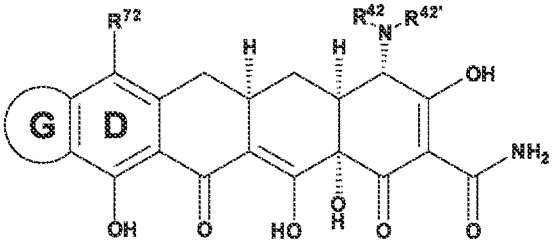
【０２２７】

【表３４】

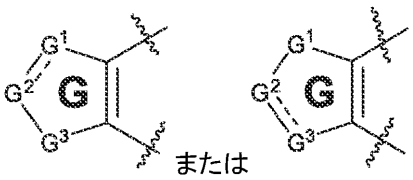
化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
K41			
K42			

【０２２８】
第４０の実施形態において、本発明は、構造式（ＸＩＶ）もしくは（ＸＶ）：
【化２３０】


(XIV),


(XV)

のいずれか１つによって表される化合物またはその薬学的に許容できる塩である。第４０の実施形態の第１の態様において、環Ｅが、４または５員カルボシクリルであり；環Ｆが、少なくとも１つの窒素原子を含む５または６員ヘテロシクリルであり；環Ｇが、以下の構造式
【化２３１】



のいずれか１つによって表され、式中、
【化２３２】

“〰〰”

が、環Ｇの環Ｄへの結合点を表し、

【化２３３】

“”

が、単結合または二重結合であり、G^1、G^2、およびG^3が、それぞれ独立して、原子価が許容するように、－ＣＨ＝、－CH_2、－Ｎ＝、または－ＮＨ－であるが、

【化２３４】

“”

が単結合であるとき、G^1、G^2、およびG^3の少なくとも２つが－ＮＨ－である場合に限り；

R^{71}およびR^{72}が、それぞれ独立して、水素、ハロ、－（C_1～C_6アルキル）、－OR^A、－（Ｃ）（Ｏ）$NR^BR^{B'}$、$NR^BR^{B'}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}R^C$、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルから選択され；

R^{41}、$R^{41'}$、R^{42}、および$R^{42'}$が、それぞれ独立して、水素、－（C_1～C_6アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}R^C$、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）、および－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）－NR^DR^Eから選択され；または

R^{41}および$R^{41'}$、ならびに別々にR^{42}および$R^{42'}$が、それらが共通して結合される窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に含む４～８員環を形成し；

R^Aの各々が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、および－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）（R^E）から独立して選択され；

R^Bの各々および$R^{B'}$の各々が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_1～C_6ハロアルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$－（C_1～C_6アルキル）、－Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、および－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレニル）－Ｎ（R^D）（R^E）から独立して選択され；

R^Cの各々が、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルから独立して選択され；

R^Dの各々およびR^Eの各々が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルから独立して選択され；

ここで、

R^{71}、R^{72}、R^{41}、$R^{41'}$、R^{42}、または$R^{42'}$の任意のアルキルまたはアルキレニル部分が、ハロ、＝Ｏ、OR^A、$NR^BR^{B'}$、および$S(O)_{0～2}R^C$から独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的にかつ独立して置換され；

R^AまたはR^Cの任意のアルキルまたはアルキレニル部分が、１つ以上のフルオロで任意選択的にかつ独立して置換され；

環Ｅ、Ｆ、およびＧ、またはR^{71}、R^{72}、R^{41}、$R^{41'}$、R^{42}もしくは$R^{42'}$のいずれかの任意のカルボシクリルもしくはヘテロシクリル部分、またはR^{41}および$R^{41'}$もしくはR^{42}および$R^{42'}$を一緒にすることによって形成される任意の環が、ハロ、＝Ｏ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_{3}～$_{12}$カルボシクリル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員ヘテロシクリル）、OR^A、－（C_0～C_6アルキレニル）－$NR^BR^{B'}$、および$S(O)_{0}$～$_{2}R^C$から独立して選択される１つ以上の置換基で炭素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

環ＦおよびＧ、またはR^{71}、R^{72}、R^{41}、$R^{41'}$、R^{42}もしくは$R^{42'}$のいずれかの任意のヘテロシクリル部分、またはR^{41}および$R^{41'}$もしくはR^{42}および$R^{42'}$を一緒にすることによって形成される任意の環が、R^Fで置換可能な窒素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

R^Fの各々が、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_1～C_6ハロアルキル）、－（C_1～C_6ヒドロキシアルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_{3}～$_{12}$）カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－$S(O)_{1}$～$_{2}$（C_1～C_6アルキル）、－$S(O)_{1}$～$_{2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_{3}～$_{12}$）カルボシクリル、－$S(O)_{1}$～$_{2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－C（O）－（C_1～C_6アルキル）、－C（O）－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_{3}～$_{12}$）カルボシクリル、－C（O）H、－C（O）－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－C（O）$_2$－（C_1～C_6アルキル）、－（C_1～C_6アルキレニル）－$NR^BR^{B'}$、および－C（O）N（R^D）（R^E）から独立して選択され；

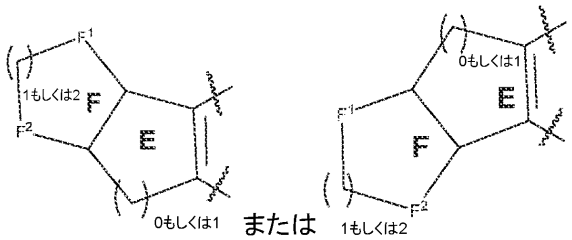
R^A、R^B、$R^{B'}$、R^C、R^D、R^E、R^Fの任意のカルボシクリルもしくはヘテロシクリル部分、またはR^{71}、R^{72}、R^{41}、$R^{41'}$、R^{42}もしくは$R^{42'}$の任意の置換基が、フルオロ、クロロ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4フルオロアルキル、－O－C_1～C_4アルキル、－O－C_1～C_4フルオロアルキル、＝O、－OH、－NH_2、－NH（C_1～C_4アルキル）、および－N（C_1～C_4アルキル）$_2$から独立して選択される１つ以上の置換基で炭素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

R^A、R^B、$R^{B'}$、R^C、R^D、R^E、R^Fの任意のヘテロシクリル部分、またはR^{71}、R^{72}、R^{41}、$R^{41'}$、R^{42}もしくは$R^{42'}$の任意のヘテロシクリル置換基が、－C_1～C_4アルキルまたは－$S(O)_{1}$～$_{2}$－（C_1～C_4アルキル）で置換可能な窒素原子において任意選択的に置換される。

【０２２９】

第４０の実施形態の第２の態様において、環Ｅおよび環Ｆが、一緒に、以下の構造式：

【化２３５】



のいずれか１つによって表され、式中、F^1およびF^2が、各々の存在について独立して、－CH_2－または－NR^0－から選択され、ここで、R^0が、各々の存在について独立して、ＨまたはC$_1$～C$_4$アルキルであり、

【化２３６】

“〰〰”

が、環Ｅの環Ｄへの結合点を表す。第４０の実施形態の構造式（ＸＩＶ）および（ＸＶ）中の残りの値、および変数の値の例は、第４０の実施形態の第１の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０２３０】

第４０の実施形態の第３の態様において、R^{41}、$R^{41'}$、R^{42}もしくは$R^{42'}$が、それぞれ独立して、水素；ヒドロキシおよびハロから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換される－（C_1～C_6アルキル）；－（C_3～C_6シクロアルキル）；－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）；－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキレニル）－Ｎ（R^D）（R^E）；ならびにＳ（Ｏ）$_{1～2}R^C$から選択され；またはR^{41}および$R^{41'}$もしくはR^{42}および$R^{42'}$が、それらが共通して結合される窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に含む４～６員環を形成し；R^Cが－（C_1～C_6アルキル）であり；R^DおよびR^Eの各々が、水素および－（C_1～C_6アルキル）から独立して選択される。第４０の実施形態の構造式（ＸＩＶ）および（ＸＶ）中の残りの値、および変数の値の例は、第４０の実施形態の第１および第２の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０２３１】

第４０の実施形態の第４の態様において、R^{41}、$R^{41'}$、R^{42}、または$R^{42'}$が、それぞれ独立して、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_3～C_6シクロアルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキレニル）－Ｎ（R^D）（R^E）、およびＳ（Ｏ）$_{1～2}R^C$から選択され；R^Cが－（C_1～C_6アルキル）であり；R^DおよびR^Eの各々が、水素および－（C_1～C_6アルキル）から独立して選択される。第４０の実施形態の構造式（ＸＩＶ）および（ＸＶ）中の残りの値、および変数の値の例は、第４０の実施形態の第１～第３の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０２３２】

第４０の実施形態の第５の態様において、R^{41}、$R^{41'}$、R^{42}、または$R^{42'}$が、それぞれ独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）$CH_2N(CH_3)_2$、および－Ｓ（Ｏ）$_2CH_3$から選択される。第４０の実施形態の構造式（ＸＩＶ）および（ＸＶ）中の残りの値、および変数の値の例は、第４０の実施形態の第１～第４の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０２３３】

第４０の実施形態の第６の態様において、R^{71}およびR^{72}が、それぞれ独立して、水素；ハロ；ヒドロキシル、ハロ、および－$NR^BR^{B'}$から独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換される－（C_1～C_6アルキル）；－$NR^BR^{B'}$；－Ｃ（Ｏ）$NR^BR^{B'}$、－OR^A、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～C_8）カルボシクリル、ならびに－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～８員）ヘテロシクリルから選択され、ここで、R^Aが、１つ以上のフルオロで任意選択的に置換されるC_1～C_6アルキルである。例えば、R^{71}およびR^{72}が、それぞれ独立して、水素；ハロ；１つ以上のハロで任意選択的に置換される－（C_1～C_6アルキル）；および－OR^Aから選択され、ここで、R^Aが、１つ以上のフルオロで任意選択的に置換されるC_1～C_6アルキルである。第４０の実施形態の構造式（ＸＩＶ）および（ＸＶ）中の残りの値、および変数の値の例は、第４０の実施形態の第１～第５の態様に関して先に規定されるとおりである。

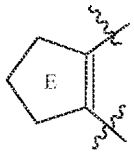
【０２３４】

第４０の実施形態の第７の態様において、R^{71}およびR^{72}が、それぞれ独立して、水素、フルオロ、クロロ、－CF_3、－OCH_3、－OCF_3、－Ｎ（CH_3）$_2$、および－$NHCH_3$から選択される。第４０の実施形態の構造式（ＸＩＶ）および（ＸＶ）中の残りの値、および変数の値の例は、第４０の実施形態の第１～第７の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０２３５】

第４０の実施形態の第８の態様において、環Ｅが、以下の構造式

【化２３７】



によって表され、式中、

【化２３８】

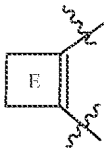
“∿∿”

の各々が、環Ｅの環Ｄへの結合点を表す。第４０の実施形態の構造式（ＸＩＶ）および（ＸＶ）中の残りの値、および変数の値の例は、第４０の実施形態の第１～第７の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０２３６】

第４０の実施形態の第９の態様において、環Ｅが、以下の構造式

【化２３９】



によって表され、式中、

【化２４０】

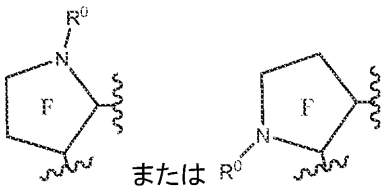
“∿∿”

の各々が、環Ｅの環Ｄへの結合点を表す。第４０の実施形態の構造式（ＸＩＶ）および（ＸＶ）中の残りの値、および変数の値の例は、第４０の実施形態の第１～第８の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０２３７】

第４０の実施形態の第１０の態様において、環Ｆが、以下の構造式

【化２４１】



のいずれか１つによって表され、式中、

【化２４２】

“∿∿”

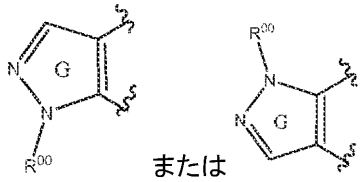
の各々が、環Ｆの環Ｅへの結合点を表し、R^0が、各々の存在について独立して、ＨまたはC_1～C_4アルキルである。第４０の実施形態の構造式（ＸＩＶ）および（ＸＶ）中の残りの値、および変数の値の例は、第４０の実施形態の第１～第９の態様に関して先に規

定されるとおりである。

【０２３８】

第４０の実施形態の第１１の態様において、環Ｇが、以下の構造式

【化２４３】



のいずれか１つによって表され、式中、

【化２４４】

“∿∿”

の各々が、環Ｇの環Ｄへの結合点を表し、R^{00}が、各々の存在について独立して、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルである。第４０の実施形態の構造式（ＸＩＶ）および（ＸＶ）中の残りの値、および変数の値の例は、第４０の実施形態の第１～第１０の態様に関して先に規定されるとおりである。

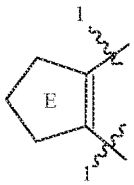
【０２３９】

第４０の実施形態の第１２の態様において、R^{41}、$R^{41'}$、R^{42}、または$R^{42'}$が、それぞれ独立して、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルであり；R^{71}およびR^{72}が、それぞれ独立して、Ｆまたは－ＣＦ$_3$である。第４０の実施形態の構造式（ＸＩＶ）および（ＸＶ）中の残りの値、および変数の値の例は、第４０の実施形態の第１～第１１の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０２４０】

第４０の実施形態の第１３の態様において、環Ｅが、以下の構造式

【化２４５】



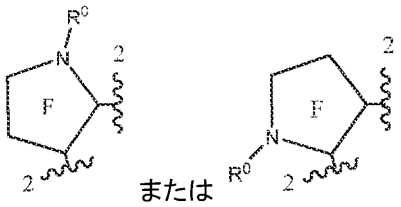
によって表され、式中、

【化２４６】

“1∿∿”

の各々が、環Ｅの環Ｄへの結合点を表し、環Ｆが、以下の構造式

【化２４７】



のいずれか１つによって表され、式中、

【化２４８】

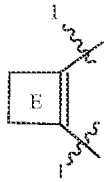
“2 ∿”

の各々が、環Ｆの環Ｅへの結合点を表し、R^0が、各々の存在について独立して、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルであり；R^{41}、$R^{41'}$、R^{42}、または$R^{42'}$が、それぞれ独立して、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルであり；R^{71}およびR^{72}が、それぞれ独立して、Ｆまたは－ＣＦ$_3$である。第４０の実施形態の構造式（ＸＩＶ）および（ＸＶ）中の残りの値、および変数の値の例は、第４０の実施形態の第１～第１２の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０２４１】

第４０の実施形態の第１４の態様において、環Ｅが、以下の構造式

【化２４９】



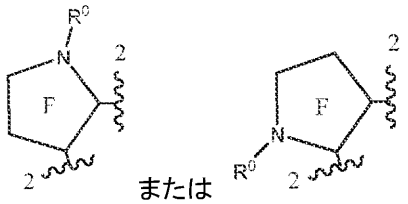
によって表され、式中、

【化２５０】

“1 ∿”

の各々が、環Ｅの環Ｄへの結合点を表し、環Ｆが、以下の構造式

【化２５１】



のいずれか１つによって表され、式中、

【化２５２】

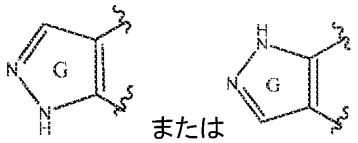
“2 ∿”

の各々が、環Ｆの環Ｅへの結合点を表し、R^0が、各々の存在について独立して、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルであり；R^{41}、$R^{41'}$、R^{42}、または$R^{42'}$が、それぞれ独立して、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルであり；R^{71}およびR^{72}が、それぞれ独立して、Ｆまたは－ＣＦ$_3$である。第４０の実施形態の構造式（ＸＩＶ）および（ＸＶ）中の残りの値、および変数の値の例は、第４０の実施形態の第１～第１３の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０２４２】

第４０の実施形態の第１５の態様において、環Ｇが、以下の構造式：

【化２５３】



のいずれか１つによって表され、式中、

【化２５４】

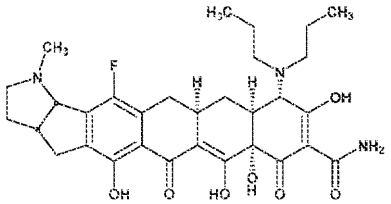
“∿∿”

の各々が、環Ｇの環Ｄへの結合点を表し；R^{41}、$R^{41'}$、R^{42}、または$R^{42'}$が、それぞれ独立して、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルであり；R^{71}およびR^{72}が、それぞれ独立して、Ｆまたは－ＣＦ$_3$である。第４０の実施形態の構造式（ＸＩＶ）および（ＸＶ）中の残りの値、および変数の値の例は、第４０の実施形態の第１～第１５の態様に関して先に規定されるとおりである。

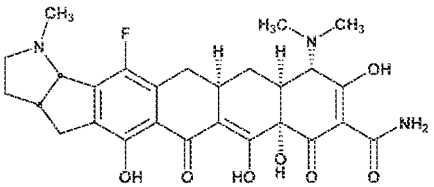
【０２４３】

第４０の実施形態の第１６の態様において、化合物が、以下の構造式：

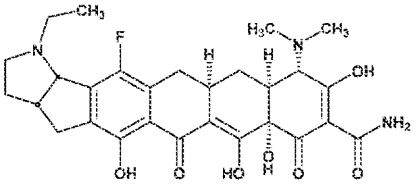
【化２５５】



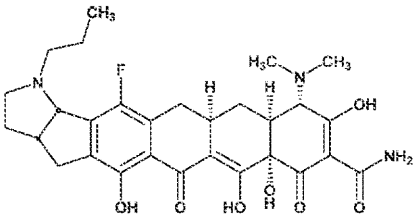
S5-9-7



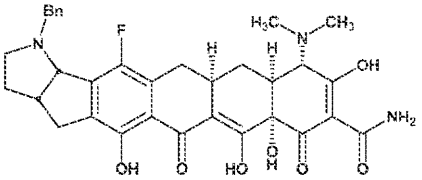
S5-9-2,ジアステレオマーAおよびB



S5-9-3,ジアステレオマーAおよびB

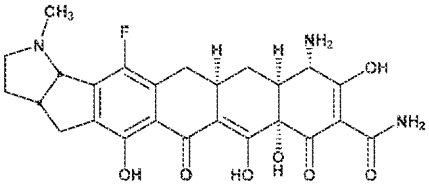


S5-9-4,ジアステレオマーAおよびB

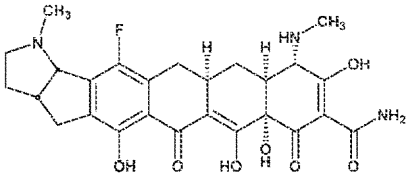


S5-9-5,ジアステレオマーAおよびB

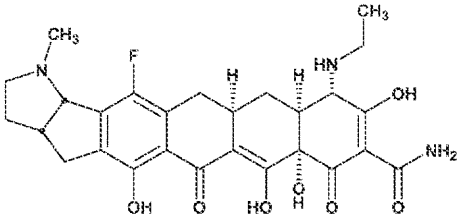
【化２５６】



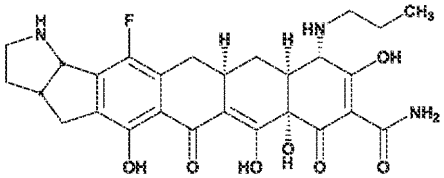
S5-9-10,ジアステレオマーAおよびB



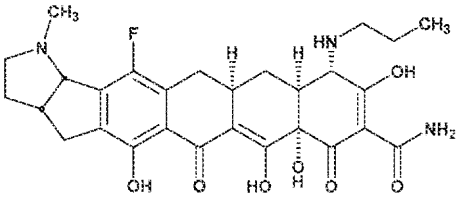
S5-9-9,ジアステレオマーAおよびB



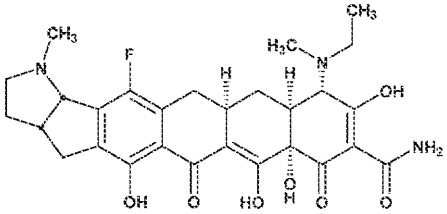
S5-9-11,ジアステレオマーAおよびB



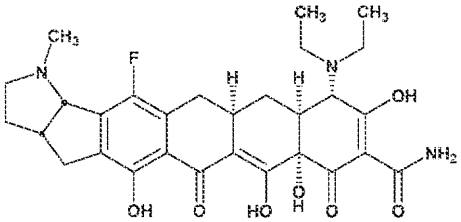
S5-9-8,ジアステレオマーB



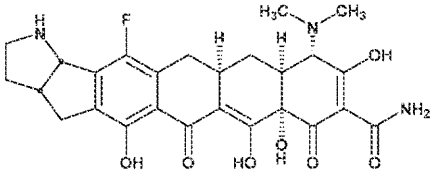
S5-9-6,ジアステレオマーAおよびB



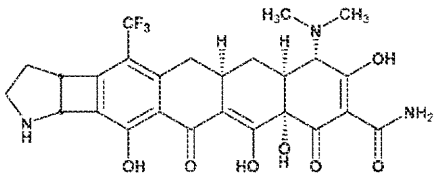
S5-9-12,ジアステレオマーAおよびB



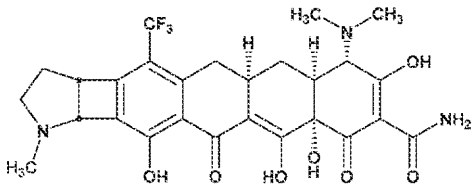
S5-9-13,ジアステレオマーAおよびB



S5-9-1,ジアステレオマーAおよびB

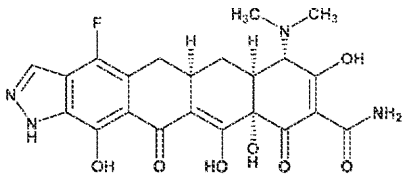


S13-9-1,ジアステレオマーAおよびB

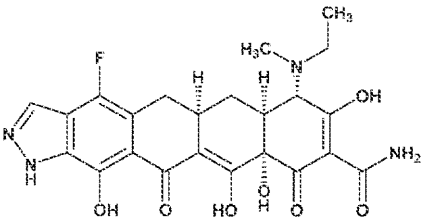


S13-9-2,ジアステレオマーAおよびB

【化２５７】



S18-3-1



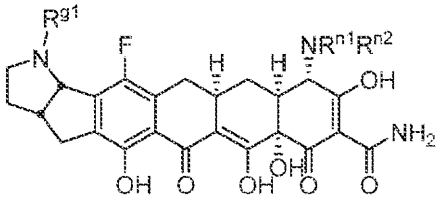
S18-3-2

のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩であるか、または前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩である。

【０２４４】

第４０の実施形態の第１７の態様において、化合物が、以下の構造式

【化２５８】

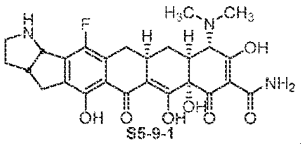


によって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩であり、式中、R^{g1}、R^{n1}、およびR^{n2}が、それぞれ独立して、フェニルで任意選択的に置換されるＨまたはC_1～C_4アルキルである。第４０の実施形態の構造式（ＸＩＶ）および（ＸＶ）中の残りの値、および変数の値の例は、第４０の実施形態の第１～第１５の態様に関して先に規定されるとおりである。

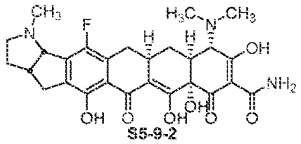
【０２４５】

第４０の実施形態の第１８の態様において、化合物は、以下の構造式：

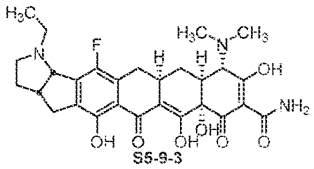
【化２５９】


S5-9-1

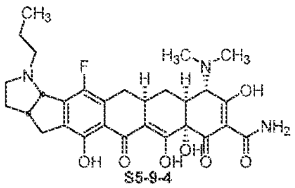
,


S5-9-2

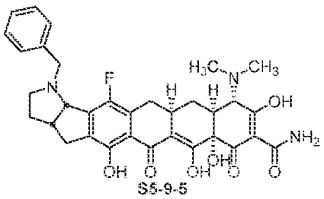
,


S5-9-3

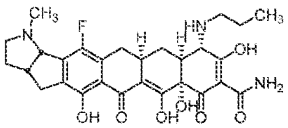
,


S5-9-4

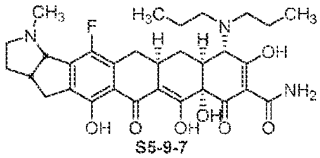
,


S5-9-5

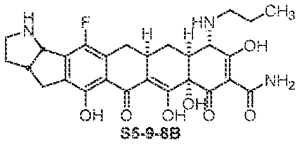
,


S5-9-6

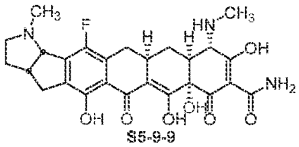
,


S5-9-7

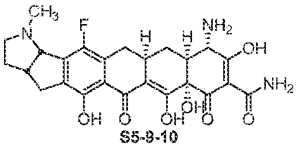
,


S5-9-8B

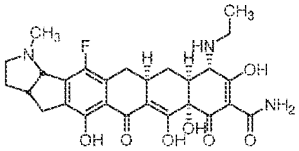
,


S5-9-9

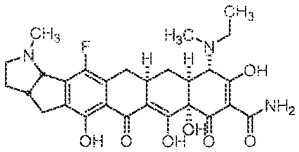
,


S5-9-10

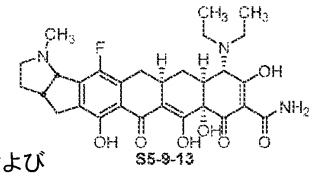
,


S5-9-11

,


S5-9-12

,および

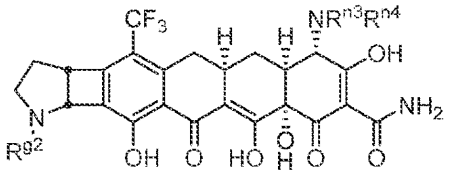

S5-9-13

のいずれか１つによって表されるか、または前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩である。

【０２４６】

第４０の実施形態の第１９の態様において、化合物が、以下の構造式

【化２６０】

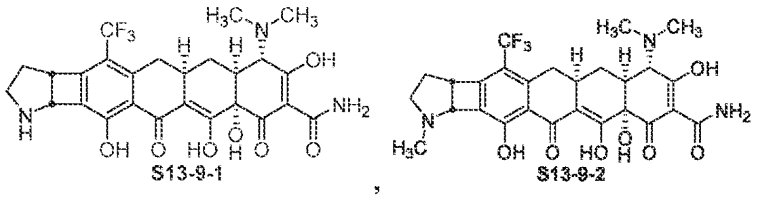


によって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩であり、式中、R^{g2}、R^{n3}、およびR^{n4}が、それぞれ独立して、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルである。第４０の実施形態の構造式（ＸＩＶ）および（ＸＶ）中の残りの値、および変数の値の例は、第４０の実施形態の第１～第１５の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０２４７】

第４０の実施形態の第２０の態様において、化合物が、以下の構造式：

【化２６１】

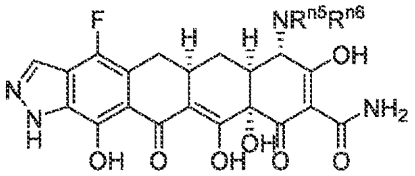


のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である。

【０２４８】

第４０の実施形態の第２１の態様において、化合物が、以下の構造式

【化２６２】

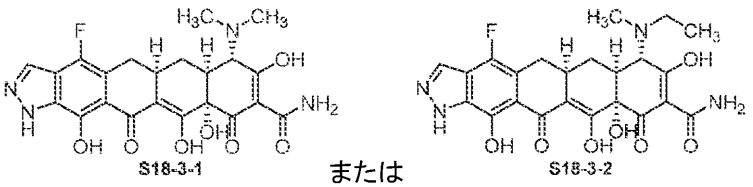


によって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩であり、式中、R^{n5}およびR^{n6}が、それぞれ独立して、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルである。第４０の実施形態の構造式（ＸＩＶ）および（ＸＶ）中の残りの値、および変数の値の例は、第４０の実施形態の第１～第１５の態様に関して先に規定されるとおりである。

【０２４９】

第４０の実施形態の第２２の態様において、化合物が、以下の構造式：

【化２６３】



のいずれか１つによって表されるか、または前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩である。

【０２５０】

第４１の実施形態において、本発明は、薬学的に許容できるキャリアまたは希釈剤、ならびに実施形態１～４０、特に実施形態３７～４０、およびそれらの種々の態様に関して本明細書中に記載される任意の化合物の化合物を含む医薬組成物である。

【０２５１】

第４２の実施形態において、本発明は、血液腫瘍を患う対象を処置する方法であって、対象に、実施形態１～４０、およびそれらの種々の態様に関して本明細書中に記載される任意の化合物もしくはその薬学的に許容できる塩、または実施形態４１の医薬組成物の治療的に有効な量を投与することを含む方法である。

【０２５２】

第４２の実施形態の第１の態様において、血液癌は白血病である。白血病の例として、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性単球白血病が挙げられる。

【０２５３】

第４２の実施形態の第２の態様において、白血病は急性骨髄性白血病である。

【０２５４】

第４２の実施形態の第３の態様において、血液癌はリンパ腫である。リンパ腫の例として、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群または脊髄増殖性症候群、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、バーキットリンパ腫／白血病、およびＢ細胞リンパ腫が挙げられる。

【０２５５】

第４２の実施形態の第４の態様において、方法は１つ以上のさらなる治療剤の投与を含む。さらなる治療剤の例として、シタラビン薬物およびアンスラサイクリン薬物が挙げられる。アンスラサイクリン薬物の例として、ダウノルビシンまたはイダルビシンが挙げられる。

【０２５６】

第４２の実施形態の第５の態様において、方法は、クラドリビンの投与をさらに含む。

【０２５７】

第４２の実施形態の種々の態様において、対象はヒトである。

【０２５８】

第４３の実施形態において、本発明は、細菌感染の処置を、それを必要とする対象において行う（対象において感染またはコロニー形成を予防することを含む）方法であって、対象に、実施形態１～４０、特に実施形態３７～４０、およびそれらの種々の態様に関して本明細書中に記載される任意の化合物、およびそれらの種々の態様に関して本明細書中に記載される任意の化合物もしくはその薬学的に許容できる塩、または実施形態４１の医薬組成物の治療的に有効な量を投与することを含む方法である。

【０２５９】

第４３の実施形態の第１の態様において、感染は、グラム陽性菌によって引き起こされる。グラム陽性菌の例として、バシラス（Ｂａｃｉｌｌｉ）綱；アクチノバクテリア（Ａｃｔｉｎｏｂａｃｔｅｒｉａ）門；およびクロストリジウム（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉａ）綱から選択される生物が挙げられる。

【０２６０】

第４３の実施形態の第２の態様において、感染は、グラム陰性菌によって引き起こされる。グラム陰性菌の例として、腸内細菌（Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ）科、バクテロイデス（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｔｅｓ）門、ビブリオ（Ｖｉｂｒｉｏｎａｃｅａｅ）科、パスツレラ（Ｐａｓｔｅｕｒｅｌｌａｃｅａｅ）科、シュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｄａｃｅａｅ）科、ナイセリア（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａｃｅａｅ）科、リケッチア（Ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａｅ）属、モラクセラ（Ｍｏｒａｘｅｌｌａｃｅａｅ）科、プロテアエ（Ｐｒｏｔｅｅａｅ）族のあらゆる種、アシネトバクター（Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ）属種、ヘリコバクター（Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ）属種、およびカンピロバクター（Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ）属種からなる群から選択される生物が挙げられる。

【０２６１】
第４３の実施形態の第３の態様において、感染は、リケッチア（Ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａｌｅｓ）目およびクラミジア（Ｃｈｌａｍｙｄｉａｌｅｓ）目から選択される生物によって引き起こされる。
【０２６２】
第４３の実施形態の第４の態様において、感染は、クラミジア（Ｃｈｌａｍｙｄｉａｅ）門およびスピロヘータ門（Ｓｐｉｒｏｃｈａｅｔｅｓ）門から選択される生物によって引き起こされる。
【０２６３】
第４３の実施形態の第５の態様において、感染は、モリクト（Ｍｏｌｌｉｃｕｔｅｓ）綱から選択される生物によって引き起こされる。
【０２６４】
第４３の実施形態の第６の態様において、感染は、複数の生物によって引き起こされる。
【０２６５】
第４３の実施形態の第７の態様において、感染は、複数の抗生物質に対して耐性を示す生物によって引き起こされる。
【０２６６】
第４３の実施形態の第８の態様において、感染は、グラム陽性菌によって引き起こされ、グラム陽性菌は、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）、ＣｏＮＳ、肺炎球菌（Ｓ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）、化膿連鎖球菌（Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ）、Ｓ．アガラクティアエ（Ｓ．ａｇａｌａｃｔｉａｅ）、Ｅ．フェカーリス（Ｅ．ｆａｅｃａｌｉｓ）、およびＥ．フェシウム（Ｅ．ｆａｅｃｉｕｍ）から選択される。
【０２６７】
第４３の実施形態の第９の態様において、感染は、グラム陰性菌によって引き起こされ、グラム陰性菌は、インフルエンザ菌（Ｈ．ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ）、Ｍ．カタラーリス（Ｍ．ｃａｔａｒｒｈａｌｉｓ）、およびレジオネラ・ニューモフィラ（Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｐｈｉｌａ）から選択される。
【０２６８】
定義
「アルキル」は、指定数の炭素原子を有する任意選択的に置換される飽和脂肪族の分枝状または直鎖状の一価炭化水素基を意味する。したがって、「（C_1～C_6）アルキル」は、直鎖状または分枝状の配置で１～６つの炭素原子を有する基を意味する。「（C_1～C_6）アルキル」には、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルおよびヘキシルが含まれる。「（C_1～C_{12}）アルキル」として、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、およびドデシルが挙げられる。特に明記しない限り、「置換アルキル」に適した置換基として、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－C_1～C_4アルキル、C_1～C_4アルキル、フルオロ置換－C_1～C_4アルキル、－Ｏ－C_1～C_4フルオロアルキル、－NH_2、－ＮＨ（C_1～C_4アルキル）、－Ｎ（C_1～C_4アルキル）$_2$、C_3～C_{12}カルボシクリル（例えば、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、フェニル、またはナフタレニル）、（４～１３員）ヘテロシクリル（例えば、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、またはモルホリン）、または－Ｎ（R^X）（$R^{X'}$）が挙げられ、式中、R^Xおよび$R^{X'}$が、独立して、水素もしくはC_1～C_4アルキルであり、またはそれらが結合される窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｓ、およびＯから選択される１つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に含む（４～７員）複素環を形成し、（４～７員）複素環が、フルオロ、クロロ、－ＯＨ、フルオロ置換C_1～C_4アルキル、－C_1～C_4アルキル、または－C_0～C_4アルキレン－Ｏ－C_1～C_4アルキルで任意選択的に置換され、かつ任意選択的にベンゾ縮合される。
【０２６９】
環系を指すときの「ベンゾ縮合される」は、フェニル環に縮合されて、縮合二環が形成

されることを意味する。

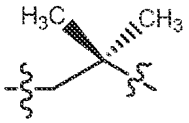
【０２７０】

「アルキレン」または「アルキレニル」（互換的に用いられる）は、指定数の炭素原子を有する任意選択的に置換される飽和脂肪族の分枝状または直鎖状の二価炭化水素ラジカルを意味する。アルキレン基のアルキル部分は、より大きい部分の一部、例えばアルコキシ、アルキルアンモニウムであり得る。したがって、「（C_1～C_6）アルキレン」は、直鎖状の配置で１～６つの炭素原子を有する二価の飽和脂肪族ラジカル、例えば、－［（CH_2）$_n$］－を意味し、式中、ｎは１～６の整数である。「（C_1～C_6）アルキレン」として、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、およびヘキシレンが挙げられる。あるいは、「（C_1～C_6）アルキレン」は、分枝状の配置で１～６つの炭素原子を有する二価の飽和ラジカル、例えば：－［（$CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)$］－、－［（$CH_2CH_2CH_2CH_2C(CH_3)_2$］－、－［（$CH_2C(CH_3)_2CH(CH_3)$）］－などを意味する。「（$C_1$～$C_{12}$）アルキレン」として、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、またはオクチルが挙げられる。具体的な分枝状のC_3－アルキレンとして、

【化２６４】

があり、具体的なC_4－アルキレンとして、

【化２６５】



がある。二価$C_{1～6}$アルキル基の他の例として、メチレン基、エチレン基、エチリデン基、ｎ－プロピレン基、イソプロピレン基、イソブチレン基、ｓ－ブチレン基、ｎ－ブチレン基、およびｔ－ブチレン基が挙げられる。

【０２７１】

「C_0アルキレニル」は、共有結合である。

【０２７２】

「アルコキシ」は、酸素連結原子を介して結合されたアルキルラジカルを意味する。「（C_1～C_4）－アルコキシ」として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびブトキシが挙げられる。

【０２７３】

「アルキルチオ」は、硫黄連結原子を介して結合されたアルキルラジカルを意味する。「（C_1～C_4）アルキルチオ」として、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、およびブチルチオが挙げられる。

【０２７４】

「アルキルスルフィニル」は、－Ｓ（Ｏ）－連結基を介して結合されたアルキルラジカルを意味する。「（C_1～C_4）アルキルスルフィニル」として、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、およびブチルスルフィニルが挙げられる。

【０２７５】

「アルキルスルホニル」は、－Ｓ（Ｏ）$_2$－連結基を介して結合されたアルキルラジカ

ルを意味する。「（C_1～C_4）アルキルスルホニル」として、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、およびブチルスルホニルが挙げられる。

【０２７６】

「アリール」または「芳香族」は、芳香族の６～１８員単環式または多環式（例えば、二環式または三環式）炭素環系を意味する。一実施形態において、「アリール」は、６～１８員の単環系または二環系である。アリール系には、以下に限定はされないが、フェニル、ナフタレニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、およびアントラセニルが含まれる。

【０２７７】

「アリールオキシ」は、酸素連結原子を介して結合されたアリール部分を意味する。アリールオキシとして、以下に限定されないが、フェノキシが挙げられる。

【０２７８】

「アリールチオ」は、硫黄連結原子を介して結合されたアリール部分を意味する。アリールチオとして、以下に限定されないが、フェニルチオが挙げられる。

【０２７９】

「アリールスルフィニル」は、－Ｓ（Ｏ）－連結基を介して結合されたアリール部分を意味する。アリールスルフィニルとして、以下に限定されないが、フェニルスルフィニルが挙げられる。

【０２８０】

「アリールスルホニル」は、－Ｓ（Ｏ）$_2$－連結基を介して結合されたアリール部分を意味する。アリールスルホニルとして、以下に限定されないが、フェニルスルホニルが挙げられる。

【０２８１】

「アミン」はH_2N－を意味し、アミニウム基H_3N^+－を指すのに用いられ得る。

【０２８２】

用語「アルキルアミン」は、モノ－、ジアルキルアミンを含み、アミニウム（正電荷を帯びている）を指すのに用いられ得る。「モノアルキルアミン」は、Ｈ（アルキル）Ｎ－を意味し、「ジアルキルアミン」は、（アルキル）（アルキル）Ｎ－を意味し、「アミニウム」は、（アルキル）（アルキル）（アルキル）N^+－、Ｈ（アルキル）（アルキル）N^+－、またはH_2（アルキル）N^+－を意味し、ここで、「アルキル」の各々の例が、独立して、指定数の原子を有するアルキルを指す。

【０２８３】

「カルボシクリル」は、指定数の原子を有する環状の基を意味し、ここで、残りの化合物に結合される環（「第１の環」としても知られている）中の全ての環原子が炭素原子である。「カルボシクリル」の例として、３～１８（例えば、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１２、１、１４、１５、１６、１７もしくは１７、またはそれらの中の任意の範囲、例えば３～１２もしくは３～１０）員の飽和または不飽和の脂肪族環状炭化水素環、または６～１８員のアリール環が挙げられる。カルボシクリル部分は、単環式、縮合二環式、架橋二環式、スピロ二環式、または多環式であり得る。

【０２８４】

「シクロアルキル」は、完全飽和カルボシクリルの例である。

【０２８５】

単環式カルボシクリルは、指定数の炭素原子、例えば３～７つの炭素原子を有する飽和または不飽和の脂肪族環状炭化水素環または芳香族炭化水素環である。単環式カルボシクリルとして、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、シクロヘプチル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、およびフェニルが挙げられる。

【０２８６】

縮合二環式カルボシクリルは、２つの隣接する環原子を共有する２つの環を有し、例えば、（６～１３員）縮合二環であり得る。親分子群に結合される第１の環は、単環式カルボシクリルであり、第１の環に縮合される環（「第２の環」としても知られている）も単

環式カルボシクリルである。

【０２８７】

架橋二環式カルボシクリルは、３つ以上の隣接する環原子を共有する２つの環を有し、例えば、（４～１３員）架橋二環または（６～１３員）架橋三環、例えばアダマンチルであり得る。親分子群に結合される第１の環は、単環式カルボシクリルであり、第２の環も単環式カルボシクリルである。

【０２８８】

スピロ二環式カルボシクリルは、１つの環原子のみを共有する２つの環を有し、例えば、（６～１３員）スピロ二環であり得る。親分子群に結合される第１の環は、単環式カルボシクリルであり、第２の環も単環式カルボシクリルである。

【０２８９】

多環式カルボシクリルは、３つ以上の環（例えば、三環系をもたらす３つの環）を有し、隣接する環は、少なくとも１つの環原子を共有する。第１の環は、単環式カルボシクリルであり、環構造の残りが、単環式カルボシクリルである。多環系には、縮合環系、架橋環系およびスピロ環系が含まれる。縮合多環系は、２つの隣接する環原子を共有する少なくとも２つの環を有する。スピロ多環系は、１つのみの環原子を共有する少なくとも２つの環を有する。架橋多環系は、３つ以上の隣接する環原子を共有する少なくとも２つの環を有する。

【０２９０】

「置換カルボシクリル」に適した置換基として、以下に限定されないが、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－C_1～C_4アルキル、C_1～C_4アルキル、フルオロ置換－C_1～C_4アルキル、C_3～C_{18}カルボシクリル（例えば、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）フェニル、ナフタレニル、（４～１３員）ヘテロシクリル（例えば、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、またはモルホリン）、または－Ｎ（R^X）（$R^{X'}$）が挙げられ、式中、R^Xおよび$R^{X'}$は、先に記載されるとおりである。

【０２９１】

「シクロアルコキシ」は、酸素連結原子を介して結合されたシクロアルキルラジカルを意味する。「（C_3～C_6）シクロアルコキシ」として、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、およびシクロヘキシルオキシが挙げられる。

【０２９２】

「シクロアルケン」は、環中に１つ以上の二重結合を有する脂肪族環状炭化水素環を意味する。

【０２９３】

「シクロアルキン」は、環中に１つ以上の三重結合を有する脂肪族環状炭化水素環を意味する。

【０２９４】

「ヘテロ」は、環系における少なくとも１つの炭素原子員が、Ｎ、Ｓ、およびＯから選択される少なくとも１つのヘテロ原子で置換されていることを指す。「ヘテロ」は、非環系における少なくとも１つの炭素原子員の置換も指す。１つのヘテロ原子がＳである場合、それは任意選択的に一酸素化状態または二酸素化状態であり得る（すなわち－Ｓ（Ｏ）－または－Ｓ（Ｏ）$_2$－）。ヘテロ環系またはヘテロ非環系は、ヘテロ原子で置換された１つ、２つ、３つまたは４つの炭素原子を有し得る。

【０２９５】

「ヘテロシクリル」は、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１つ、２つ、３つ、４つ、または５つのヘテロ原子を含有する環状の３～１８員、例えば３～１３、３～１５、５～１８、５～１２、３～１２、５～６、または５～７員の飽和または不飽和の脂肪族環系または芳香環系を意味する。１つのヘテロ原子がＳであるとき、それは任意選択的に一酸素化状態または二酸素化状態であり得る（すなわち、－Ｓ（Ｏ）－または－Ｓ（Ｏ）$_2$－）。ヘテロシクリルは、単環式、縮合二環式、架橋二環式、スピロ二環式、または多

環式であり得る。非限定的な例として、（４～７員）単環式、（６～１３員）縮合二環式、（６～１３員）架橋二環式、または（６～１３員）スピロ二環式が挙げられる。

【０２９６】

「飽和ヘテロシクリル」は、いかなる程度の不飽和も含まない（すなわち、二重結合または三重結合がない）脂肪族ヘテロシクリル基を意味する。飽和ヘテロシクリルは、単環式、縮合二環式、架橋二環式、スピロ二環式または多環式であり得る。

【０２９７】

単環式飽和ヘテロシクリルの例には、以下に限定はされないが、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、アゼパン、ヘキサヒドロピリミジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン１，１－ジオキシド、テトラヒドロ－２Ｈ－１，２－チアジン、テトラヒドロ－２Ｈ－１，２－チアジン１，１－ジオキシド、イソチアゾリジン、イソチアゾリジン１，１－ジオキシドが含まれる。

【０２９８】

「ヘテロシクリル」の一タイプは「ヘテロアリール」または「芳香族複素環」であり、これは、５～１８員の一価の複素環式芳香族の単環ラジカルまたは二環ラジカルを指す。ヘテロアリールは、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１つ、２つ、３つ、または４つのヘテロ原子を含有する。

【０２９９】

縮合二環式ヘテロシクリルは、２つの隣接する環原子を共有する２つの環を有する。第１の環は、単環式ヘテロシクリルであり、第２の環は、単環式炭素環または単環式ヘテロシクリルである。例えば、第２の環は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどの（C_3～C_6）シクロアルキルである。縮合二環式ヘテロシクリルの例には、以下に限定はされないが、オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロリル、インドリン、イソインドリン、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール、２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］オキサゾール、２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］チアゾール、オクタヒドロベンゾ［ｄ］オキサゾール、オクタヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール、オクタヒドロベンゾ［ｄ］チアゾール、オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン、および３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタンが含まれる。

【０３００】

スピロ二環式ヘテロシクリルは、１つのみの環原子を共有する２つの環を有する。第１の環は、単環式ヘテロシクリルであり、第２の環は、単環式炭素環または単環式ヘテロシクリルである。例えば、第２の環は、（C_3～C_6）シクロアルキルである。スピロ二環式ヘテロシクリルの例には、以下に限定はされないが、アザスピロ［４．４］ノナン、７－アザスピロ［４．４］ノナン、アザスピロ［４．５］デカン、８－アザスピロ［４．５］デカン、アザスピロ［５．５］ウンデカン、３－アザスピロ［５．５］ウンデカンおよび３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカンが含まれる。

【０３０１】

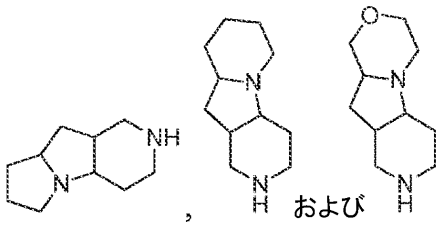
架橋二環式ヘテロシクリルは、３つ以上の隣接する環原子を共有する２つの環を有する。第１の環は、単環式ヘテロシクリルであり、他方の環は、単環式炭素環または単環式ヘテロシクリルである。架橋二環式ヘテロシクリルの例には、以下に限定はされないが、アザビシクロ［３．３．１］ノナン、３－アザビシクロ［３．３．１］ノナン、アザビシクロ［３．２．１］オクタン、３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン、６－アザビシクロ［３．２．１］オクタンおよびアザビシクロ［２．２．２］オクタン、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタンが含まれる。

【０３０２】

多環式ヘテロシクリルは、３つ以上の環を有し、第１の環は、ヘテロシクリル（例えば、三環系をもたらす３つの環）であり得、隣接する環は、少なくとも１つの環原子を共有し、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルである。多環系には、縮合環系、架橋環系およびスピロ環系が含まれる。縮合多環系は、２つの隣接する環原子を共有する少なくとも２

つの環を有する。スピロ多環系は、１つのみの環原子を共有する少なくとも２つの環を有する。架橋多環系は、３つ以上の隣接する環原子を共有する少なくとも２つの環を有する。多環式ヘテロシクリルの例には、以下のものが含まれる。

【化２６６】



【０３０３】

「ヘテロアリール」または「複素芳香環」は、５～１８員の一価の複素環式芳香族単環基または二環基を意味する。ヘテロアリールは、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１つ、２つ、３つまたは４つのヘテロ原子を含有する。ヘテロアリールには、以下に限定はされないが、フラン、オキサゾール、チオフェン、１，２，３－トリアゾール、１，２，４－トリアジン、１，２，４－トリアゾール、１，２，５－チアジアゾール１，１－ジオキシド、１，２，５－チアジアゾール１－オキシド、１，２，５－チアジアゾール、１，３，４－オキサジアゾール、１，３，４－チアジアゾール、１，３，５－トリアジン、イミダゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリジン－Ｎ－オキシド、ピラジン、ピリミジン、ピロール、テトラゾール、およびチアゾールが含まれる。二環式ヘテロアリール環には、以下に限定はされないが、インドリジン、インドール、イソインドール、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンズチアゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、１，８－ナフチリジン、およびプテリジンなどの、ビシクロ［４．４．０］およびビシクロ［４．３．０］縮合環系が含まれる。

【０３０４】

「ハロゲン」および「ハロ」は、本明細書中で互換的に用いられ、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を指す。

【０３０５】

「ハロアルキル」および「ハロシクロアルキル」として、モノ、ポリ、およびパーハロアルキル基が挙げられ、ハロゲンの各々が、フッ素、塩素、および臭素から独立して選択される。

【０３０６】

「フルオロ」は、－Ｆを意味する。

【０３０７】

「クロロ」は、－Ｃｌを意味する。

【０３０８】

本明細書中で用いられる「フルオロ置換アルキル」または「フルオロアルキル」は、指定数の原子を有し、かつ１つ以上の－Ｆ基で置換されたアルキルを意味する。フルオロ置換アルキルの例として、以下に限定されないが、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CF_2H$、$-CH_2CH_2F$、および$-CH_2CH_2CF_3$が挙げられる。

【０３０９】

本明細書中で用いられる「ヒドロキシアルキル」は、１つ以上のヒドロキシルで置換されたアルキル基を指す。ヒドロキシアルキルとして、モノ、ポリ、およびパーヒドロキシアルキル基が挙げられる。ヒドロキシアルキルの例として、$-CH_2CH_2OH$および$-CH_2CH(OH)CH_2OH$が挙げられる。

【０３１０】

「オキソ」は、＝Ｏで置換されたものを意味する。

【０３１１】
本明細書に記載される際、本発明の化合物は、「任意選択的に置換される」部分を含有し得る。一般に、「置換される」という用語は、「任意選択的に」という用語が前にあるか否かにかかわらず、指定された部分の１つ以上の水素が好適な置換基で置換されることを意味する。特に示されない限り、「任意選択的に置換される」基は、基の各置換可能な位置における好適な置換基を有し得、所与の構造中の２つ以上の位置が、特定の基から選択される２つ以上の置換基で置換され得る場合、置換基は、全ての位置で同じであるかまたは異なり得る。本発明によって想定される置換基の組合せは、好ましくは、安定したまたは化学的に実現可能な化合物を形成するものである。本明細書において使用される際の「安定した」という用語は、化合物の生成、検出、および特定の実施形態において、それらの回収、精製、および本明細書に開示される目的の１つ以上のための使用を可能にする条件に曝されるときに実質的に変化されない化合物を指す。

【０３１２】
以下の段落において、「Ｐｈ」はフェニルである。

【０３１３】
「任意選択的に置換される」基の置換可能な炭素原子における好適な一価の置換基は、独立して、ハロゲン；－（CH_2）$_{0\sim4}$Ｒ°；－（CH_2）$_{0\sim4}$ＯＲ°；－Ｏ（CH_2）$_{0\sim4}$Ｒ°、－Ｏ－（CH_2）$_{0\sim4}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ°；－（CH_2）$_{0\sim4}$ＣＨ（ＯＲ°）$_2$；－（CH_2）$_{0\sim4}$ＳＲ°；Ｒ°で置換され得る－（CH_2）$_{0\sim4}$Ｐｈ；Ｒ°で置換され得る－（CH_2）$_{0\sim4}$Ｏ（CH_2）$_{0\sim1}$Ｐｈ；Ｒ°で置換され得る－ＣＨ＝ＣＨＰｈ；Ｒ°で置換され得る－（CH_2）$_{0\sim4}$Ｏ（CH_2）$_{0\sim1}$－ピリジル；－NO_2；－ＣＮ；－N_3；－（CH_2）$_{0\sim4}$Ｎ（Ｒ°）$_2$；－（CH_2）$_{0\sim4}$Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）Ｒ°；－Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｓ）Ｒ°；－（CH_2）$_{0\sim4}$Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）ＮＲ°$_2$；－Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｓ）ＮＲ°$_2$；－（CH_2）$_{0\sim4}$Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）ＯＲ°；－Ｎ（Ｒ°）Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）Ｒ°；－Ｎ（Ｒ°）Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）ＮＲ°$_2$；－Ｎ（Ｒ°）Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）ＯＲ°；－（CH_2）$_{0\sim4}$Ｃ（Ｏ）Ｒ°；－Ｃ（Ｓ）Ｒ°；－（CH_2）$_{0\sim4}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ°；－（CH_2）$_{0\sim4}$Ｃ（Ｏ）ＳＲ°；－（CH_2）$_{0\sim4}$Ｃ（Ｏ）ＯＳｉＲ°$_3$；－（CH_2）$_{0\sim4}$ＯＣ（Ｏ）Ｒ°；－ＯＣ（Ｏ）（CH_2）$_{0\sim4}$ＳＲ－、ＳＣ（Ｓ）ＳＲ°；－（CH_2）$_{0\sim4}$ＳＣ（Ｏ）Ｒ°；－（CH_2）$_{0\sim4}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ°$_2$；－Ｃ（Ｓ）ＮＲ°$_2$；－Ｃ（Ｓ）ＳＲ°；－ＳＣ（Ｓ）ＳＲ°、－（CH_2）$_{0\sim4}$ＯＣ（Ｏ）ＮＲ°$_2$；－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＲ°）Ｒ°；－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ°；－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｒ°；－Ｃ（ＮＯＲ°）Ｒ°；－（CH_2）$_{0\sim4}$ＳＳＲ°；－（CH_2）$_{0\sim4}$Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ°；－（CH_2）$_{0\sim4}$Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＲ°；－（CH_2）$_{0\sim4}$ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｒ°；－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ°$_2$；－（CH_2）$_{0\sim4}$Ｓ（Ｏ）Ｒ°；－Ｎ（Ｒ°）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ°$_2$；－Ｎ（Ｒ°）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ°；－Ｎ（ＯＲ°）Ｒ°；－Ｃ（ＮＨ）ＮＲ°$_2$；－Ｐ（Ｏ）$_2$Ｒ°；－Ｐ（Ｏ）Ｒ°$_2$；－ＯＰ（Ｏ）Ｒ°$_2$；－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ°）$_2$；ＳｉＲ°$_3$；－（$C_{1\sim4}$の直鎖状または分枝状アルキレン）Ｏ－Ｎ（Ｒ°）$_2$；または－（$C_{1\sim4}$の直鎖状または分枝状アルキレン）Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｎ（Ｒ°）$_2$であり、ここで、各Ｒ°が、以下に規定されるように置換され得、独立して、水素、$C_{1\sim6}$脂肪族、－CH_2Ｐｈ、－Ｏ（CH_2）$_{0\sim1}$Ｐｈ、－CH_2－（５～６員ヘテロアリール環）、または５～６員の飽和、部分的に不飽和の、または窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される０～４つのヘテロ原子を有するアリール環であり、または上記の定義にかかわらず、Ｒ°の２つの独立した出現が、それらの介在原子と一緒になって、以下に定義されるように置換され得る、３～１２員の飽和、部分的に不飽和の、または窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される０～４つのヘテロ原子を有するアリール単環または二環を形成する。

【０３１４】
Ｒ°（またはＲ°の２つの独立した出現をそれらの介在原子と合わせることによって形成される環）における好適な一価の置換基は、独立して、ハロゲン、－（CH_2）$_{0\sim2}$Ｒ●、－（ハロＲ●）、－（CH_2）$_{0\sim2}$ＯＨ、－（CH_2）$_{0\sim2}$ＯＲ●、－（CH_2）$_0$

～$_2$ＣＨ（ＯＲ●）$_2$；－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$ＳＲ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$ＳＨ、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$ＮＨ$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$ＮＨＲ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$ＮＲ●$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＳｉＲ●$_3$、－ＯＳｉＲ●$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＳＲ●、－（Ｃ$_{1～4}$の直鎖状または分枝状アルキレン）Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、または－ＳＳＲ●であり、ここで、各Ｒ●が、非置換であるか、または「ハロ」が前にある場合、１つ以上のハロゲンのみで置換され、独立して、Ｃ$_{1～4}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0～1}$Ｐｈ、または５～６員の飽和、部分的に不飽和の、または窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される０～４つのヘテロ原子を有するアリール環から選択される。Ｒ°の飽和炭素原子における好適な二価の置換基は、＝Ｏおよび＝Ｓを含む。

【０３１５】

「任意選択的に置換される」基の飽和炭素原子における好適な二価の置換基には、以下のもの：＝Ｏ、＝Ｓ、＝ＮＮＲ＊$_2$、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）Ｒ＊、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）ＯＲ＊、＝ＮＮＨＳ（Ｏ）$_2$Ｒ＊、＝ＮＲ＊、＝ＮＯＲ＊、－Ｏ（Ｃ（Ｒ＊$_2$））$_{2～3}$Ｏ－、または－Ｓ（Ｃ（Ｒ＊$_2$））$_{2～3}$Ｓ－が含まれ、ここで、Ｒ＊の各独立した出現が、水素、以下に定義されるように置換され得るＣ$_{1～6}$脂肪族、または非置換の５～６員の飽和、部分的に不飽和の、または窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される０～４つのヘテロ原子を有するアリール環から選択される。「任意選択的に置換される」基の隣接する置換可能な炭素に結合される好適な二価の置換基には、－Ｏ（ＣＲ＊$_2$）$_{2～3}$Ｏ－が含まれ、ここで、Ｒ＊の各独立した出現が、水素、以下に定義されるように置換され得るＣ$_{1～6}$脂肪族、または非置換の５～６員の飽和、部分的に不飽和の、または窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される０～４つのヘテロ原子を有するアリール環から選択される。

【０３１６】

Ｒ＊の脂肪族基における好適な置換基には、ハロゲン、－Ｒ●、－（ハロＲ●）、－ＯＨ、－ＯＲ●、－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ●、－ＮＲ●$_2$、または－ＮＯ$_2$が含まれ、ここで、各Ｒ●が、非置換であるか、または「ハロ」が前にある場合、１つ以上のハロゲンのみで置換され、独立して、Ｃ$_{1～4}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0～1}$Ｐｈ、または５～６員の飽和、部分的に不飽和の、または窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される０～４つのヘテロ原子を有するアリール環である。

【０３１７】

「任意選択的に置換される」基の置換可能な窒素における好適な置換基には、－Ｒ†、－ＮＲ†$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ†、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ†、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ†$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＲ†$_2$、－Ｃ（ＮＨ）ＮＲ†$_2$、または－Ｎ（Ｒ†）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ†が含まれ；ここで、各Ｒ†が、独立して、水素、以下に定義されるように置換され得るＣ$_{1～6}$脂肪族、非置換の－ＯＰｈ、または非置換の５～６員の飽和、部分的に不飽和の、または窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される０～４つのヘテロ原子を有するアリール環であり、または上記の定義にかかわらず、Ｒ†の２つの独立した出現が、それらの介在原子と一緒になって、非置換の３～１２員の飽和、部分的に不飽和の、または窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される０～４つのヘテロ原子を有するアリール単環または二環を形成する。

【０３１８】

Ｒ†の脂肪族基における好適な置換基は、独立して、ハロゲン、－Ｒ●、－（ハロＲ●）、－ＯＨ、－ＯＲ●、－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ●、－ＮＲ●$_2$、または－ＮＯ$_2$であり、ここで、各Ｒ●が、非置換であるか、または「ハロ」が前にある場合、１つ以上のハロゲンのみで置換され、独立して、Ｃ$_{1～4}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0～1}$Ｐｈ、または５～６員の飽和、部分的に不飽和の、または窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される０～４つのヘテロ原子を有するアリール環である。

【０３１９】

本発明の別の実施形態は、１種以上の薬学的に許容できる担体および／または希釈剤と、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容できる塩とを含む医薬組成物である。

【０３２０】

「薬学的に許容できる担体」および「薬学的に許容できる希釈剤」は、動物またはヒトに適切に投与されるとき、通常、有害反応を生じず、薬剤物質（すなわち、本発明の化合物）の媒体として用いられる、本発明の組成物の製剤に使用するのに十分な純度および品質を有する非治療的成分を意味する。

【０３２１】

本発明の化合物の薬学的に許容できる塩も含まれる。例えば、アミンまたは他の塩基性基を含む本発明の化合物の酸塩は、本化合物を好適な有機または無機酸と反応させ、薬学的に許容できる陰イオン塩形態をもたらすことによって得ることができる。陰イオン塩の例には、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストル酸塩（ｅｓｔｏｌａｔｅ）、エシル酸塩（ｅｓｙｌａｔｅ）、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩（ｇｌｙｃｏｌｌｙｌａｒｓａｎｉｌａｔｅ）、ヘキシルレゾルシン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、硫酸メチル、ムチン酸塩（ｍｕｃａｔｅ）、ナプシル酸塩（ｎａｐｓｙｌａｔｅ）、硝酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／二リン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、およびトリエチオジド（ｔｒｉｅｔｈｉｏｄｉｄｅ）塩が含まれる。

【０３２２】

カルボン酸または他の酸性官能基を含む本発明の化合物の塩は、好適な塩基と反応させることによって調製することができる。このような薬学的に許容できる塩は、薬学的に許容できる陽イオンを与える塩基で作製され得、アルカリ金属塩（特にナトリウムおよびカリウム）、アルカリ土類金属塩（特にカルシウムおよびマグネシウム）、アルミニウム塩およびアンモニウム塩、ならびにトリメチルアミン、トリエチルアミン、モルホリン、ピリジン、ピペリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、２－ヒドロキシエチルアミン、ビス－（２－ヒドロキシエチル）アミン、トリ－（２－ヒドロキシエチル）アミン、プロカイン、ジベンジルピペリジン、デヒドロアビエチルアミン、Ｎ，Ｎ’－ビスデヒドロアビエチルアミン、グルカミン、Ｎ－メチルグルカミン、コリジン、キニーネ、キノリン、ならびにリジンおよびアルギニンなどの塩基性アミノ酸などの生理学的に許容できる有機塩基から作製される塩を含む。

【０３２３】

本発明は、様々な異性体およびその混合物も含む。本発明の特定の化合物は、様々な立体異性体で存在し得る。立体異性体は、その空間配置のみが異なる化合物である。エナンチオマーは、最も一般的にはキラル中心として機能する非対称に置換された炭素原子を含有することにより、鏡像が重なり合わない立体異性体対である。「エナンチオマー」は、互いに鏡像であり、重なり合わない分子対の１つを意味する。ジアステレオマーは、最も一般的には２つ以上の非対称に置換された炭素原子を含有することにより、鏡像として関連しない立体異性体である。「Ｒ」および「Ｓ」は、１つ以上のキラル炭素原子の周りの置換基の配置を表す。キラル中心がＲまたはＳと定義されていないとき、純粋なエナンチオマーまたは両方の配置が混ざったもののいずれかが存在する。

【０３２４】

「ラセミ化合物」または「ラセミ混合物」は、等モル量の２つのエナンチオマーの化合物を意味し、このような混合物は、光学活性を示さない；すなわち、偏光面を回転しない。

【０３２５】

本発明の化合物は、異性体に特異的な合成により個々の異性体として調製されるか、ま

たは異性体混合物から分解され得る。従来の分解技術は、光学活性酸を用いて、異性体対の各異性体の遊離塩基の塩を形成し（その後、分別結晶化および遊離塩基の再生が続く）、光学活性アミンを用いて、異性体対の各異性体の酸形態の塩を形成し（その後、分別結晶化および遊離酸の再生が続く）、光学的に純粋な酸、アミンまたはアルコールを用いて、異性体対の異性体の各々のエステルまたはアミドを形成し（その後、クロマトグラフィー分離およびキラル補助基の除去が続く）、あるいは様々な周知のクロマトグラフィー法を用いて、出発材料または最終生成物のいずれかの異性体混合物を分解することを含む。

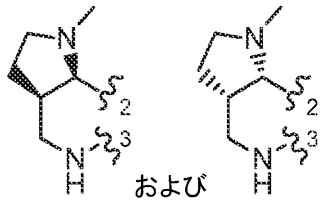
【０３２６】

開示される化合物の立体化学が、構造によって命名または表現されるとき、命名または表現される立体異性体は、他の立体異性体に対して、少なくとも約６０重量％、約７０重量％、約８０重量％、約９０重量％、約９９重量％または約９９．９重量％の純度である。単一のエナンチオマーが、構造によって命名または表現されるとき、命名または表現されるエナンチオマーは、少なくとも約６０重量％、約７０重量％、約８０重量％、約９０重量％、約９９重量％または約９９．９重量％光学的に純粋である。重量基準での光学純度パーセントは、存在するエナンチオマーの重量を、存在するエナンチオマーとその光学異性体の重量を合わせた重量で除算した比率である。

【０３２７】

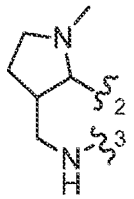
「シス」は、同じ側を意味する。「トランス」は、反対側を意味する。「シス」という表記は、２つの置換基が、「上－上（ｕｐ－ｕｐ）」または「下－下（ｄｏｗｎ－ｄｏｗｎ）」の関係を有する場合に使用される。「トランス」という表記は、２つの置換基が、「上－下（ｕｐ－ｄｏｗｎ）」または「下－上（ｄｏｗｎ－ｕｐ）」の関係を有する場合に使用される。通常、互いに「シス」である２つの置換基は、分子の同じ側に配置される。「シス」という用語が、縮合、飽和または部分的に飽和した環系に関して使用される場合、この用語は、共通の環原子に結合される２つの原子がシス置換基であることを示すことが意図される。例えば、

【化２６７】



は、以下の構造式

【化２６８】



で表される部分のシスジアステレオマーである。

【０３２８】

本明細書中で用いられる用語「対象」は、処置または予防が必要な哺乳類、例えば、ヒト、ペット（例えば、イヌおよびネコ）、家畜（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、およびヤギ）、およびラボ動物（例えば、ラット、マウス、およびモルモット）を意味する。典型例として、対象は、特定の処置を必要とするヒトである。

【０３２９】

本明細書中で用いられる用語「処置すること」または「処置」は、所望の薬理学的効果および／または生理学的効果を得ることを指す。効果として、以下の結果の１つ以上を部分的に、または実質的に達成することが挙げられ得る：疾患、障害、または症候群の程度を部分的に、または全体として減軽すること；障害と関連した臨床の徴候または指標を改善し、または向上させること；疾患、障害、または症候群の進行の可能性を遅延させ、阻害し、または引き下げること。

【０３３０】

本明細書中で用いられる「予防すること」または「予防」は、疾患、障害、または症候群の発症または進行の可能性を引き下げることを指す。

【０３３１】

「有効量」は、対象において所望の生物反応を誘発する活性化合物剤の量を意味する。一実施形態において、本発明の化合物の有効量は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ／日から約１０００ｍｇ／ｋｇ／日、約０．１ｍｇ／ｋｇ／日から約１００ｍｇ／ｋｇ／日、または約０．５ｍｇ／ｋｇ／日から約５０ｍｇ／ｋｇ／日である。

【０３３２】

本明細書中で用いられる用語「血液悪性腫瘍」および「血液癌」は、互換的に用いられ、血液の癌（白血病）またはリンパ系の癌（リンパ腫）を指す。白血病として、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）（急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、急性顆粒球性白血病、または急性非リンパ球性白血病としても知られている）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）、急性単球白血病（ＡＭｏＬ）が挙げられ得る。リンパ腫として、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群または脊髄増殖性症候群、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、バーキットリンパ腫／白血病、およびＢ細胞リンパ腫が挙げられ得る。

【０３３３】

指標

血液悪性腫瘍は、血液系およびリンパ系を襲う癌である。血液悪性腫瘍の一部のタイプとして、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、および白血病が挙げられる。癌は、造血組織（例えば、骨髄）、または免疫系の細胞から始まり得る。例えば、白血病は、造血組織から始まる。白血病は、骨髄における血球、通常白血球の制御不能な増殖によって特徴付けられる。白血球は、体の免疫応答の基本的な構成要素である。白血病細胞は、正常な血液および骨髄細胞を押し退けて、これらに取って代わる。

【０３３４】

４つの主要なタイプの白血病：急性脊髄性白血病（ＡＭＬ）；慢性脊髄性白血病（ＣＭＬ）；急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）；および慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）がある。４つの主要なタイプの白血病の主な差異は、進行速度および癌が発症する場所と関係がある。急性脊髄性白血病（ＡＭＬ）（急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、急性顆粒球性白血病または急性非リンパ球性白血病としても知られている）は、血液および骨髄の癌の増殖の早い形態である。ＡＭＬは、急性白血病の最も一般的なタイプである。これは、骨髄が芽球（依然として完全に成熟していない細胞）を形成し始めたときに起こる。これらの芽球は、通常、白血球に発達する。しかしながら、ＡＭＬにおいて、これらの細胞は、発達せず、伝染を防ぐことはできない。ＡＭＬにおいて、骨髄は、異常な赤血球および血小板も形成し得る。これらの異常な細胞の数は迅速に増大して、異常な（白血病）細胞は、体が必要とする正常な白血球、赤血球および血小板を押し退け始める。

【０３３５】

特定の実施形態において、本明細書中で提供されるのは、血液癌の処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、処置を必要とする対象に、式（Ｉ）、式（Ｉ’）、式（ＩＩ）、式（ＩＩ’）、式（ＩＩＩ）、式（ＩＩＩ’）、式（ＩＶ）、式（ＩＶ’）、式（Ｖ）、式（Ｖ’）、式（ＶＩ）、式（ＶＩ’）、式（ＶＩＩ）もしくは式（ＶＩＩ’）の化合物が挙げられる、本明細書中で開示されるいずれかの化合物、またはその薬学的に許容

できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む方法である。更なる実施形態において、本明細書中で提供されるのは、処置を必要とする対象において血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、式（Ｘ）、（Ｘ－１）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、（ＸＸ）、（ＸＸＩ）、（ＸＸＩＩ）、（ＸＸＩＩＩ）、（ＸＸＩＶ）、（ＸＸＶ）、（ＸＩＩＩ）、（ＸＩＶ）、または（ＸＶ）の化合物が挙げられる、本明細書中で開示されるいずれかの化合物の有効量を投与することを含む方法である。

【０３３６】

一態様において、血液癌は、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、および白血病から選択される。

【０３３７】

特定の実施形態において、本明細書中で提供されるのは、白血病の処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、処置を必要とする対象に、式（Ｉ）、式（Ｉ’）、式（ＩＩ）、式（ＩＩ’）、式（ＩＩＩ）、式（ＩＩＩ’）、式（ＩＶ）、式（ＩＶ’）、式（Ｖ）、式（Ｖ’）、式（ＶＩ）、式（ＶＩ’）、式（ＶＩＩ）もしくは式（ＶＩＩ’）の化合物が挙げられる、本明細書中で開示されるいずれかの化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む方法である。更なる実施形態において、本明細書中で提供されるのは、処置を必要とする対象において白血病を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、式（Ｘ）、（Ｘ－１）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、（ＸＸ）、（ＸＸＩ）、（ＸＸＩＩ）、（ＸＸＩＩＩ）、（ＸＸＩＶ）、（ＸＸＶ）、（ＸＩＩＩ）、（ＸＩＶ）、または（ＸＶ）の化合物が挙げられる、本明細書中で開示されるいずれかの化合物の有効量を投与することを含む方法である。

【０３３８】

一部の実施形態において、本明細書中で提供されるのは、急性脊髄性白血病の処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、式（Ｉ）、式（Ｉ’）、式（ＩＩ）、式（ＩＩ’）、式（ＩＩＩ）、式（ＩＩＩ’）、式（ＩＶ）、式（ＩＶ’）、式（Ｖ）、式（Ｖ’）、式（ＶＩ）、式（ＶＩ’）、式（ＶＩＩ）もしくは式（ＶＩＩ’）の化合物が挙げられる、本明細書中で開示されるいずれかの化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む方法である。一部の実施形態において、本明細書中で提供されるのは、急性脊髄性白血病の処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、式（Ｘ）、（Ｘ－１）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、（ＸＸ）、（ＸＸＩ）、（ＸＸＩＩ）、（ＸＸＩＩＩ）、（ＸＸＩＶ）、（ＸＸＶ）、（ＸＩＩＩ）、（ＸＩＶ）、または（ＸＶ）の化合物が挙げられる、本明細書中で開示されるいずれかの化合物の有効量を投与することを含む方法である。

【０３３９】

特定の実施形態において、本明細書中で提供されるのは、急性脊髄性白血病を処置する方法であって、対象に、式（Ｉ）、式（Ｉ’）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む方法である。この実施形態の一態様において、化合物は、本明細書中で規定される化合物３、化合物３ａ、化合物３ｂ、化合物４、化合物４ａ、化合物４ｂ、および化合物５、またはそれらの薬学的に許容できる塩から選択される。特定の態様において、化合物は化合物３ａである。

【０３４０】

特定の実施形態において、本明細書中で提供されるのは、急性脊髄性白血病の処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、式（ＩＩ）、式（ＩＩ’）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む。

【０３４１】

特定の実施形態において、本明細書中で提供されるのは、急性脊髄性白血病の処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、式（ＩＩＩ）、式（ＩＩＩ’）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む方法である。この実施形態の一態様において、化合物は、本明

細書中に記載される化合物１および化合物２、またはそれらの薬学的に許容できる塩から選択される。

【０３４２】

特定の実施形態において、本明細書中で提供されるのは、急性脊髄性白血病の処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、式（ＩＶ）、式（ＩＶ’）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む方法である。

【０３４３】

他の実施形態において、本明細書中で提供されるのは、急性脊髄性白血病の処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、式（Ｖ）、式（Ｖ’）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む方法である。

【０３４４】

特定の実施形態において、本明細書中で提供されるのは、急性脊髄性白血病の処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、式（ＶＩ）、式（ＶＩ’）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む方法である。

【０３４５】

特定の実施形態において、本明細書中で提供されるのは、急性脊髄性白血病の処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、式（ＶＩＩ）、式（ＶＩＩ’）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含む方法である。

【０３４６】

一部の実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉａ）、（Ｉａ’）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ’）、（Ｉｃ）、（Ｉｃ’）、（Ｉｃ－１）、（Ｉｃ’－１）、（Ｉｄ）、（Ｉｄ’）、（Ｉｅ）、および（Ｉｅ’）から選択される化合物である。一部の実施形態において、式（ＩＩ）の化合物は、式（ＩＩａ）、（ＩＩａ’）、（ＩＩａ－１）、（ＩＩａ’－１）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｂ’）、（ＩＩｂ－１）、（ＩＩｂ’－１）、（ＩＩｂ－２）、（ＩＩｂ’－２）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｃ’）、（ＩＩｃ－１）、（ＩＩｃ’－１）、（ＩＩｄ）、および（ＩＩｄ’）から選択される化合物である。一部の実施形態において、化合物は、式（ＩＩＩ）、式（ＩＩＩ’）、式（ＩＶ）、式（ＩＶ’）、式（Ｖ）、式（Ｖ’）、式（ＶＩ）、式（ＶＩ’）、式（ＶＩＩ）、および式（ＶＩＩ’）から選択される。

【０３４７】

一部の実施形態において、本明細書中に記載される方法は、処置を必要とする対象に、化合物１、化合物２、化合物３、化合物３ａ、化合物３ｂ、化合物４、化合物４ａ、化合物４ｂ、および化合物５から選択される化合物の有効量を投与することを含む。

【０３４８】

特定の実施形態において、化合物は化合物１である。特定の実施形態において、化合物は化合物２である。特定の実施形態において、化合物は化合物３ａである。特定の実施形態において、化合物は化合物４ａである。特定の実施形態において、化合物は化合物５である。

【０３４９】

他の実施形態において、本明細書中で提供されるのは、血液癌の処置のための医薬の製造における、式（Ｉ）、式（Ｉ’）、式（ＩＩ）、式（ＩＩ’）、式（ＩＩＩ）、式（ＩＩＩ’）、式（ＩＶ）、式（ＩＶ’）、式（Ｖ）、式（Ｖ’）、式（ＶＩ）、式（ＶＩ’）、式（ＶＩＩ）もしくは式（ＶＩＩ’）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量での使用である。一態様において、血液癌は、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、および白血病である。特定の態様において、血液癌は白血病である。より特定の態様において、白血病は急性脊髄性白血病である。先に記載される全ての化合物および式の実施形態が、これらの使用に意図される。

【０３５０】
　他の実施形態において、本明細書中で提供されるのは、血液癌の処置のための、式（Ｉ）、式（Ｉ’）、式（ＩＩ）、式（ＩＩ’）、式（ＩＩＩ）、式（ＩＩＩ’）、式（ＩＶ）、式（ＩＶ’）、式（Ｖ）、式（Ｖ’）、式（ＶＩ）、式（ＶＩ’）、式（ＶＩＩ）、式（ＶＩＩ’）、式（Ｘ）、式（Ｘ－１）、式（ＸＩ）、式（ＸＩＩ）、式（ＸＸ）、式（ＸＸＩ）、式（ＸＸＩＩ）、式（ＸＸＩＩＩ）、式（ＸＸＩＶ）、式（ＸＸＶ）、式（ＸＩＩＩ）、式（ＸＩＶ）もしくは式（ＸＶ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量での使用である。一態様において、血液癌は、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、および白血病である。特定の態様において、血液癌は白血病である。より特定の態様において、白血病は急性脊髄性白血病である。

【０３５１】
　先に記載される全ての化合物および式がこれらの使用に意図される。

【０３５２】
細菌感染
　本発明の化合物、特に構造式ＸＶもしくはＸＩＶのいずれか１つによって表される化合物、または式ＸＩＩＩもしくはＸＩＩの化合物が、重要な哺乳類疾患および獣医学的疾患、例えば下痢、尿路感染症、皮膚および皮膚構造の感染症（創傷、蜂巣炎、および膿瘍が挙げられる）、耳、鼻、および喉の感染症、ならびに乳腺炎を予防または処置するのに用いられ得る。さらに、本発明のテトラサイクリン化合物を用いて腫瘍を治療するための方法も含まれる（ｖａｎ　ｄｅｒ　Ｂｏｚｅｒｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．，４８：６６８６－６６９０（１９８８））。

【０３５３】
　本発明の化合物またはその薬学的に許容できる塩を用いて治療可能な感染症には、以下に限定はされないが、皮膚感染症、胃腸感染症、尿路感染症、泌尿生殖器感染症、呼吸器感染症、鼻腔感染症、中耳炎、全身感染症、腹腔内感染症、腎盂腎炎、肺炎、細菌性膣炎、連鎖球菌性咽喉痛、慢性細菌性前立腺炎、婦人科感染症および骨盤内感染症、細菌性の性感染症、眼および耳の感染症、コレラ、インフルエンザ、気管支炎、にきび、乾癬、酒さ、膿痂疹、マラリヤ、梅毒および淋病を含む性感染症、レジオネラ症、ライム病、ロッキー山紅斑熱、Ｑ熱、発疹チフス、腺ペスト、ガス壊疽、院内感染、レプトスピラ症、百日咳、鼠径リンパ肉芽腫に関与する薬剤により引き起こされる炭疽および感染症、封入体結膜炎、またはオウム病が含まれる。感染症は、細菌性、真菌性、寄生性およびウイルス性感染症（他のテトラサイクリン化合物に耐性があるものを含む）であり得る。

【０３５４】
　一実施形態において、感染症は、呼吸器感染症である。特定の態様において、呼吸器感染症は、市中細菌性肺炎（ＣＡＢＰ）である。より特定の実施形態において、呼吸器感染症、例えば、ＣＡＢＰは、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）、肺炎連鎖球菌（Ｓ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）、化膿連鎖球菌（Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ）、インフルエンザ菌（Ｈ．ｉｎｆｌｕｅｎｚａ）、Ｍ．カタラーリス（Ｍ．ｃａｔａｒｒｈａｌｉｓ）およびレジオネラ・ニューモフィラ（Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ　ｐｎｅｕｍｏｐｈｉｌａ）から選択される細菌によって引き起こされる。

【０３５５】
　別の実施形態において、感染症は、皮膚感染症である。特定の態様において、皮膚感染症は、急性細菌性皮膚および皮膚組織感染症（ＡＢＳＳＳＩ）である。より特定の実施形態において、皮膚感染症、例えばＡＢＳＳＳＩは、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌（ＣｏＮＳ）、化膿連鎖球菌（Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ）、Ｓ．アガラクチア（Ｓ．ａｇａｌａｃｔｉａｅ）、大便連鎖球菌（Ｅ．ｆａｅｃａｌｉｓ）およびフェシウム菌（Ｅ．ｆａｅｃｉｕｍ）から選択される細菌によって引き起こされる。

【０３５６】

一実施形態において、感染症は、細菌（例えば、嫌気性菌または好気性菌）によって引き起こされ得る。

【０３５７】

別の実施形態において、感染症は、グラム陽性菌によって引き起こされる。この実施形態の特定の態様において、感染症は、以下に限定はされないが、ブドウ球菌属（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐｐ．）、連鎖球菌属（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐｐ．）、腸球菌属（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐｐ．）、バチルス属（Ｂａｃｉｌｌｕｓ ｓｐｐ．）、リステリア属（Ｌｉｓｔｅｒｉａ ｓｐｐ．）を含むバチルス綱（Ｂａｃｉｌｌｉ）；以下に限定はされないが、プロピオニバクテリウム属（Ｐｒｏｐｉｏｎｉｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｓｐｐ．）、コリネバクテリウム属（Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｓｐｐ．）、ノカルジア属（Ｎｏｃａｒｄｉａ ｓｐｐ．）、アクチノバクテリア属（Ａｃｔｉｎｏｂａｃｔｅｒｉａ ｓｐｐ．）を含むアクチノバクテリア門（Ａｃｔｉｎｏｂａｃｔｅｒｉａ）、および以下に限定はされないが、クロストリジウム属（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｓｐｐ．）を含むクロストリジウム綱（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉａ）から選択されるグラム陽性菌によって引き起こされる。

【０３５８】

別の実施形態において、感染症は、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌（ＣｏＮＳ）、肺炎連鎖球菌（Ｓ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）、化膿連鎖球菌（Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ）、Ｓ．アガラクチア（Ｓ．ａｇａｌａｃｔｉａｅ）、大便連鎖球菌（Ｅ．ｆａｅｃａｌｉｓ）およびフェシウム菌（Ｅ．ｆａｅｃｉｕｍ）から選択されるグラム陽性菌によって引き起こされる。

【０３５９】

別の実施形態において、感染症は、グラム陰性菌によって引き起こされる。この実施形態の一態様において、感染症は、大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ）、サルモネラ（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ）、赤痢菌（Ｓｈｉｇｅｌｌａ）、他の腸内細菌科（Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ）、シュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）、モラクセラ（Ｍｏｒａｘｅｌｌａ）、ヘリコバクター（Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ）、ステノトロフォモナス（Ｓｔｅｎｏｔｒｏｐｈｏｍｏｎａｓ）、ブデロビブリオ（Ｂｄｅｌｌｏｖｉｂｒｉｏ）、酢酸菌、レジオネラ（Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ）またはボルバキア（Ｗｏｌｂａｃｈｉａ）などのアルファ－プロテオバクテリアを含む、プロテオバクテリア門（Ｐｒｏｔｅｏｂａｃｔｅｒｉａ）（例えば、ベータプロテオバクテリア（Ｂｅｔａｐｒｏｔｅｏｂａｃｔｅｒｉａ）およびガンマプロテオバクテリア（Ｇａｍｍａｐｒｏｔｅｏｂａｃｔｅｒｉａ））によって引き起こされる。別の態様において、感染症は、シアノバクテリア、スピロヘータ、緑色硫黄細菌または緑色非硫黄細菌から選択されるグラム陰性菌によって引き起こされる。この実施形態の特定の態様において、感染症は、腸内細菌科（Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉｃｅａｅ）（例えば、広域スペクトルβ－ラクタマーゼおよび／またはカルバペネマーゼを含むものを含む、大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）、肺炎桿菌（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ））、バクテロイデス門（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｔｅｓ）（例えば、バクテロイデス・フラギリス（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｆｒａｇｉｌｉｓ））、ビブリオ科（Ｖｉｂｒｉｏｎａｃｅａｅ）（コレラ菌（Ｖｉｂｒｉｏ ｃｈｏｌｅｒａｅ））、パスツレラ科（Ｐａｓｔｅｕｒｅｌｌａｃｅａｅ）（例えば、インフルエンザ菌（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ））、シュードモナス科（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｄａｃｅａｅ）（例えば、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））、ナイセリア科（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａｃｅａｅ）（例えば、髄膜炎菌（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ））、リケッチア（Ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａｅ）、モラクセラ科（Ｍｏｒａｘｅｌｌａｃｅａｅ）（例えば、モラクセラ・カタラーリス（Ｍｏｒａｘｅｌｌａ ｃａｔａｒｒｈａｌｉｓ））、プロテアエ（Ｐｒｏｔｅｅａｅ）の任意の種、アシネトバクター属（Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｓｐｐ．）、ヘリコバクター属（Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｓｐｐ．）、およびカンピロバクター属（Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ ｓｐｐ．）から選択されるグラム陰性菌によって引

き起こされる。特定の実施形態において、感染症は、腸内細菌科（Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ）（例えば、大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）、肺炎桿菌（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ））、シュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）、およびアシネトバクター属（Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｓｐｐ．）からなる群から選択されるグラム陰性菌によって引き起こされる。別の実施形態において、感染症は、肺炎桿菌（Ｋ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）、サルモネラ（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ）、腸内連鎖球菌（Ｅ．ｈｉｒａｅ）、Ａ．バウマニ（Ａ．ｂａｕｍａｎｉｉ）、Ｍ．カタラーリス（Ｍ．ｃａｔａｒｒｈａｌｉｓ）、インフルエンザ菌（Ｈ．ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ）、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）、フェシウム菌（Ｅ．ｆａｅｃｉｕｍ）、大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）、および大便連鎖球菌（Ｅ．ｆａｅｃａｌｉｓ）からなる群から選択される生物によって引き起こされる。

【０３６０】

別の実施形態において、感染症は、インフルエンザ菌（Ｈ．ｉｎｆｌｕｅｎｚａ）、Ｍ．カタラーリス（Ｍ．ｃａｔａｒｒｈａｌｉｓ）およびレジオネラ・ニューモフィラ（Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｐｈｉｌａ）から選択されるグラム陰性菌によって引き起こされる。

【０３６１】

一実施形態において、感染症は、その感染過程の一環として細胞内に増殖する生物によって引き起こされる。

【０３６２】

別の実施形態において、感染症は、リケッチア目（Ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａｌｅｓ）；クラミジア門（Ｃｈｌａｍｙｄｉａｅ）；クラミジア目（Ｃｈｌａｍｙｄｉａｌｅｓ）；レジオネラ属（Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ ｓｐｐ．）；以下に限定はされないが、マイコプラズマ属（Ｍｙｃｏｐｌａｓｍａ ｓｐｐ．）（例えば、肺炎マイコプラズマ（Ｍｙｃｏｐｌａｓｍａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ））；マイコバクテリウム属（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｓｐｐ．）（例えば、結核菌（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ））を含むモリクテス綱（Ｍｏｌｌｉｃｕｔｅｓ）；およびスピロヘータ門（Ｓｐｒｉｏｃｈａｅｔａｌｅｓ）（例えば、ボレリア属（Ｂｏｒｒｅｌｉａ ｓｐｐ．）およびトレポネマ属（Ｔｒｅｐｏｎｅｍａ ｓｐｐ．））からなる群から選択される生物によって引き起こされる。

【０３６３】

別の実施形態において、感染症は、全教示内容が参照により本明細書に援用されるｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｂｔ．ｃｄｃ．ｇｏｖ／ａｇｅｎｔ／ａｇｅｎｔｌｉｓｔ－ｃａｔｅｇｏｒｙ．ａｓｐに記載される生物兵器防衛カテゴリーＡ（Ｃａｔｅｇｏｒｙ Ａ Ｂｉｏｄｅｆｅｎｓｅ）の生物によって引き起こされる。カテゴリーＡの生物の例には、以下に限定はされないが、炭疽菌（Ｂａｃｉｌｌｕｓ ａｎｔｈｒａｃｉｓ）（炭疽）、ペスト菌（Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｐｅｓｔｉｓ）（ペスト）、ボツリヌス菌（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｏｔｕｌｉｎｕｍ）（ボツリヌス中毒症）または野兎病菌（Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ ｔｕｌａｒｅｎｓｉｓ）（野兎病）が含まれる。別の実施形態において、感染症は、炭疽菌（Ｂａｃｉｌｌｕｓ ａｎｔｈｒａｃｉｓ）感染症である。「炭疽菌（Ｂａｃｉｌｌｕｓ ａｎｔｈｒａｃｉｓ）感染症」には、炭疽菌（Ｂａｃｉｌｌｕｓ ａｎｔｈｒａｃｉｓ）またはセレウス菌（Ｂａｃｉｌｌｕｓ ｃｅｒｅｕｓ）群の細菌の他のメンバーへの露出または露出の疑いから引き起こされるかまたはそれから生じる任意の状態、疾病、または疾患が含まれる。

【０３６４】

本発明の化合物またはその薬学的に許容できる塩を用いて治療可能なさらなる感染症には、以下に限定はされないが、炭疽、ボツリヌス中毒症、腺ペスト、および野兎病が含まれる。

【０３６５】

別の実施形態において、感染症は、全教示内容が参照により本明細書に援用されるｈｔ

ｔｐ：／／ｗｗｗ．ｂｔ．ｃｄｃ．ｇｏｖ／ａｇｅｎｔ／ａｇｅｎｔｌｉｓｔ－ｃａｔｅｇｏｒｙ．ａｓｐに記載される生物兵器防衛カテゴリーＢ（Ｃａｔｅｇｏｒｙ Ｂ Ｂｉｏｄｅｆｅｎｓｅ）の生物によって引き起こされる。カテゴリーＢの生物の例には、以下に限定はされないが、ブルセラ属（Ｂｒｕｃｅｌｌａ ｓｐｐ）、ウェルシュ菌（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｐｅｒｆｒｉｎｇｅｎｓ）、サルモネラ属（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｓｐｐ．）、大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ）Ｏ１５７：Ｈ７、赤痢菌属（Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｓｐｐ．）、鼻疽菌（Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ ｍａｌｌｅｉ）、類鼻疽菌（Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ ｐｓｅｕｄｏｍａｌｌｅｉ）、オウム病クラミジア（Ｃｈｌａｍｙｄｉａ ｐｓｉｔｔａｃｉ）、コクシエラ・バーネッティ（Ｃｏｘｉｅｌｌａ ｂｕｒｎｅｔｉｉ）、ブドウ球菌エンテロトキシン（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃａｌ ｅｎｔｅｒｏｔｏｘｉｎ）Ｂ、リケッチア・プロワツェキイ（Ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａ ｐｒｏｗａｚｅｋｉｉ）、コレラ菌（Ｖｉｂｒｉｏ ｃｈｏｌｅｒａｅ）、およびクリプトスポリジウム・パルバム（Ｃｒｙｐｔｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ ｐａｒｖｕｍ）が含まれる。

【０３６６】

本発明の化合物またはその薬学的に許容できる塩を用いて治療可能なさらなる感染症には、以下に限定はされないが、ブルセラ症、ウェルシュ菌（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｐｅｒｆｒｉｎｇｅｎｓ）、食中毒、鼻疽、類鼻疽、オウム病、Ｑ熱、および水系感染症が含まれる。

【０３６７】

さらに別の実施形態において、感染症は、上記の１種または２種以上の生物によって引き起こされ得る。このような感染症の例には、以下に限定はされないが、腹腔内感染症（大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）のようなグラム陰性種とＢ．フラギリス（Ｂ．ｆｒａｇｉｌｉｓ）のような嫌気性菌との混合物であることが多い）、糖尿病足病変（連鎖球菌属（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）、セラシア属（Ｓｅｒｒａｔｉａ）、ブドウ球菌属（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）および腸球菌属（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐｐ．）、嫌気性菌の様々な組合せ）（Ｓ．Ｅ．Ｄｏｗｄ，ｅｔ ａｌ．，ＰｌｏＳ ｏｎｅ ２００８；３：ｅ３３２６、その全教示内容が参照により本明細書に援用される）および呼吸器疾患（特に、嚢胞性線維症のような慢性的感染症の患者－例えば、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）プラス緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）またはインフルエンザ菌（Ｈ．ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ）、非定型病原体）、創傷および膿瘍（様々なグラム陰性およびグラム陽性菌、特にＭＳＳＡ／ＭＲＳＡ、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌、腸球菌（ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｉ）、アシネトバクター（Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ）、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）、大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）、Ｂ．フラギリス（Ｂ．ｆｒａｇｉｌｉｓ））、および血流感染症（１３％が多菌性であった（Ｈ．Ｗｉｓｐｌｉｎｇｈｏｆｆ，ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｉｎｆｅｃｔ．Ｄｉｓ．２００４；３９：３１１－３１７、全教示内容が参照により本明細書に援用される））が含まれる。

【０３６８】

一実施形態において、感染症は、１種以上の抗生物質に耐性がある生物によって引き起こされる。

【０３６９】

別の実施形態において、感染症は、テトラサイクリンまたは第１および第２世代のテトラサイクリン抗生物質（例えば、ドキシサイクリンまたはミノサイクリン）の任意のメンバーに耐性がある生物によって引き起こされる。

【０３７０】

別の実施形態において、感染症は、メチシリンに耐性がある生物によって引き起こされる。

【０３７１】

別の実施形態において、感染症は、バンコマイシンに耐性がある生物によって引き起こされる。

【０３７２】

別の実施形態において、感染症は、キノロンまたはフルオロキノロンに耐性がある生物によって引き起こされる。

【０３７３】

別の実施形態において、感染症は、チゲサイクリンまたは任意の他のテトラサイクリン誘導体に耐性がある生物によって引き起こされる。特定の実施形態において、感染症は、チゲサイクリンに耐性がある生物によって引き起こされる。

【０３７４】

別の実施形態において、感染症は、β－ラクタムまたはセファロスポリン抗生物質に耐性がある生物あるいはペネムまたはカルバペネムに耐性がある生物によって引き起こされる。

【０３７５】

別の実施形態において、感染症は、抗菌ペプチドまたはバイオシミラー治療処置に耐性がある生物によって引き起こされる。抗菌ペプチド（宿主防御ペプチドとも呼ばれる）は、自然免疫応答の進化的に保存された要素であり、全ての生物種に見られる。この場合、抗菌ペプチドは、陰イオン性ペプチド、直鎖陽イオン性α－ヘリカルペプチド、特定のアミノ酸に富んだ（すなわち、プロリン、アルギニン、フェニルアラニン、グリシン、トリプトファンに富んだ）陽イオン性ペプチド、ならびにシステインを含有し、ジスルフィド結合を形成する陰イオン性および陽イオン性ペプチドの類似体である任意の天然分子または任意の半／合成分子を指す。

【０３７６】

別の実施形態において、感染症は、マクロライド、リンコサミド、ストレプトグラミン抗生物質、オキサゾリジノン、およびプレウロムチリンに耐性がある生物によって引き起こされる。

【０３７７】

別の実施形態において、感染症は、ＰＴＫ０７９６（７－ジメチルアミノ、９－（２，２－ジメチル－プロピル）－アミノメチルサイクリン）に耐性がある生物によって引き起こされる。

【０３７８】

別の実施形態において、感染症は、多剤耐性病原体（任意の２種以上の抗生物質に対して中程度または完全耐性を有する）によって引き起こされる。

【０３７９】

癌併用療法

一部の実施形態において、本明細書中に記載される化合物が、さらなる癌処置と一緒に施される。例示的な癌処置として、例えば、化学療法、標的療法、例えば抗体療法、キナーゼインヒビタ、免疫療法、およびホルモン療法、ならびに抗血管形成療法が挙げられる。これらの処置の各々の例が、以下に記載される。

【０３８０】

本明細書中で用いられる用語「併用」、「併用される」、および関連用語は、本発明に従う治療剤の同時投与または逐次的投与を指す。例えば、本発明の化合物は、別の治療剤と、別個の単位剤形で同時にもしくは逐次的に、または単一の単位剤形で一緒に投与され得る。したがって、本発明は、本発明の化合物、さらなる治療剤、および薬学的に許容できるキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む単一の単位剤形を提供する。

【０３８１】

単一の剤形を作製するためにキャリア材料と組み合わされ得る本発明の化合物およびさらなる治療剤（先に記載されるように、さらなる治療剤を含む組成物）の両方の量は、処置される宿主および特定の投与様式に応じて変わることとなる。例えば、本発明の組成物は、本発明の化合物の０．０１～１００ｍｇ／体重ｋｇ／日の投薬量が投与され得るように製剤化されるべきである。

【０３８２】

化学療法

一部の実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、化学療法と共に施される。化学療法は、癌細胞を破壊することができる薬物による癌の処置である。「化学療法」は通常、標的療法と対照的に、一般に、迅速に分割する細胞に作用する細胞毒性薬物を指す。化学療法薬物は、可能性のある種々の方法で細胞分裂に、例えば、ＤＮＡの重複または新たに形成される染色体の分離に干渉する。化学療法のほとんどの形態は、迅速に分割する全細胞を標的化し、癌細胞に特異的でないが、ある程度の特異性が、正常な細胞が概して可能である、多くの癌細胞のＤＮＡ損傷修復の能力欠如に由来し得る。

【０３８３】

癌療法に用いられる化学療法剤の例として、代謝拮抗薬（例えば、葉酸誘導体、プリン誘導体、およびピリミジン誘導体）およびアルキル化剤（例えば、窒素マスタード、ニトロソウレア、白金、アルキルスルホナート、ヒドラジン、トリアゼン、アジリジン、紡錘体毒、細胞毒性剤、トポイソメラーゼインヒビタその他）が挙げられる。例示的な剤として、アクラルビシン、アクチノマイシン、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミノプテリン、アミノレブリン酸、アムルビシン、アムサクリン、アナグレリド、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アトラセンタン、ベロテカン、ベキサロテン、ベンダムスチン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カンプトセシン、カペシタビン、カルボプラチン、カルボコン、カルモフール、カルムスチン、セレコキシブ、クロラムブシル、クロルメチン、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、クリサンタスパーゼ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デシタビン、デメコルシン、ドセタキセル、ドキソルビシン、エファプロキシラール、エレスクロモル、エルサミトルシン、エノシタビン、エピルビシン、エストラムスチン、エトグルシド、エトポシド、フロキシウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル（５ＦＵ）、ホテムスチン、ゲムシタビン、ギリアデルインプラント、ヒドロキシカルバミド、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イリノテカン、イロフルベン、イクサベピロン、ラロタキセル、ロイコボリン、リポソームドキソルビシン、リポソームダウノルビシン、ロニダミン、ロムスチン、ルカントン、マンノスルファン、マソプロコール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、メチルアミノレブリン酸、ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトタン、マイトマイシン、ミトキサントロン、ネダプラチン、ニムスチン、オブリメルセン、オマセタキシン、オルタタキセル、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペガスパルガーゼ、ペメトレキセド、ペントスタチン、ピラルビシン、ピキサントロン、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、プレドニマスチン、プロカルバジン、ラルチトレキセド、ラニムスチン、ルビテカン、サパシタビン、セムスチン、シチマジーンセラデノベック、ストラタプラチン、ストレプトゾシン、タラポルフィン、テガフール・ウラシル、テモポルフィン、テモゾロミド、テニポシド、テセタキセル、テストラクトン、テトラニトラート、チオテパ、チアゾフリン、チオグアニン、チピファルニブ、トポテカン、トラベクテジン、トリアジクオン、トリエチレンメラミン、トリプラチン、トレチノイン、トレオスルファン、トロホスファミド、ウラムスチン、バルルビシン、ベルテポルフィン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン、ビノレルビン、ボリノスタット、ゾルビシン、および本明細書中で記載される他の細胞増殖抑制剤または細胞毒性剤が挙げられる。

【０３８４】

一部の薬物は、単独よりも一緒の方が適切に作用するため、多くの場合、２つ以上の薬物が同時に与えられる。多くの場合、２つ以上の化学療法剤が、併用化学療法として用いられる。一部の実施形態において、化学療法剤（併用化学療法が挙げられる）は、本明細書中で記載される化合物と併用され得る。

【０３８５】

特定の実施形態において、本発明の化合物と併用される２つのさらなる治療剤として、シタラビン（ａｒａ－Ｃ）およびアントラサイクリン薬物、例えばダウノルビシン（ダウノマイシン）またはイダルビシンが挙げられる。特定の例において、第３のさらなる剤、クラドリビンが用いられる。

【０３８６】
標的療法
　標的療法は、癌細胞の脱調節タンパク質に特異的な剤の使用を構成する。小分子標的療法薬物は、一般に、癌細胞内の突然変異した、過剰発現された、または普通であれば重要なタンパク質上の酵素ドメインのインヒビタである。顕著な例として、チロシンキナーゼインヒビタ、例えば、アキシチニブ、ボスチニブ、セジラニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、レストールチニブ、ニロチニブ、セマキサニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、およびバンデタニブ、ならびにサイクリン依存性キナーゼインヒビタ、例えばアルボシジブおよびセリシクリブがある。治療剤が、癌細胞の表面上のタンパク質に特異的に結合する抗体であるモノクローナル抗体療法が、別のストラテジである。例として、乳癌に典型的に用いられる抗ＨＥＲ２／ｎｅｕ抗体トラスツズマブ（ハーセプチン（登録商標））、ならびに種々のＢ細胞悪性腫瘍に典型的に用いられる抗ＣＤ２０抗体リツキシマブおよびトシツモマブが挙げられる。他の例示的な抗体として、セツキシマブ、パニツムマブ、トラスツズマブ、アレムツズマブ、ベバシズマブ、エドレコロマブ、およびゲムツズマブが挙げられる。例示的な融合タンパク質として、アフリベルセプトおよびデニロイキンディフィトックスが挙げられる。一部の実施形態において、標的療法は、本明細書中で記載される化合物、例えばグリベックと併用され得る（Ｖｉｇｎａｒｉ ａｎｄ Ｗａｎｇ ２００１）。
【０３８７】
　標的療法は、細胞表面受容体または腫瘍を取り囲む罹患細胞外マトリックスに結合することができる「ホーミング装置」として小ペプチドも含み得る。これらのペプチド（例えば、ＲＧＤ）に取り付けられる放射性核種が、最終的に、核種が細胞の近くで崩壊すれば、癌細胞を死滅させる。そのような療法の例として、ＢＥＸＸＡＲ（登録商標）が挙げられる。
【０３８８】
医薬製剤
　本発明の組成物は、閉塞、静脈内（ボーラスと注入の両方）、吸入、および注射（腹腔内、皮下、筋肉内、腫瘍内、または非経口）を用いるかまたは用いない眼内、経口、経鼻、経皮、局所製剤を含む。本組成物は、眼内、経口、鼻腔内、舌下、非経口、または直腸内、あるいは吸入または吹送投与のための錠剤、丸薬、カプセル、粉末、顆粒、リポソーム、イオン交換樹脂、滅菌点眼剤、または眼内送達器具（即時放出、徐放、または持続放出を促進するコンタクトレンズなど）、非経口溶液または懸濁液、計量エアロゾルまたは液体スプレー、点滴薬、アンプル、自動注入器具、または坐薬などの投薬単位であり得る。
【０３８９】
　経口投与に好適な本発明の組成物には、丸薬、錠剤、カプレット、カプセル（それぞれ即時放出、徐放、および持続放出製剤を含む）、顆粒および粉末などの固体形態；ならびに溶液、シロップ、エリキシル剤、乳剤、および懸濁液などの液体形態が含まれる。眼内投与に有用な形態には、滅菌溶液または眼内送達器具が含まれる。非経口投与に有用な形態には、滅菌溶液、乳剤、および懸濁液が含まれる。
【０３９０】
　本発明の組成物は、１週間に１回または１カ月に１回の投与に好適な形態で投与され得る。例えば、活性化合物の不溶性塩を、筋肉内注射のためのデポー製剤（例えば、デカン酸塩）を提供するかまたは点眼投与用溶液を提供するように適合され得る。
【０３９１】
　本発明の組成物を含有する剤形は、治療効果を与えるのに必要な有効量の活性成分を含有する。本組成物は、約５，０００ｍｇ～約０．５ｍｇ（好ましくは、約１，０００ｍｇ～約０．５ｍｇ）の本発明の化合物またはその塩形態を含有し得、選択される投与形態に好適な任意の形態へと構成され得る。本組成物は、１日あたり約１～約５回投与され得る。連日投与または後の周期的投与（ｐｏｓｔ－ｐｅｒｉｏｄｉｃ ｄｏｓｉｎｇ）が用いられ得る。

【０３９２】
経口投与について、本組成物は、例えば、約５００～約０．５ミリグラムの活性化合物を含有する錠剤またはカプセルの形態であるのが好ましい。用量は、治療される特定の患者に関連する因子（例えば、年齢、体重、食事、および投与時間）、治療される病態の重症度、用いられる化合物、投与形態、および製剤の濃度に応じて異なる。
【０３９３】
経口組成物は、均質な組成物として配合されるのが好ましく、活性成分は、混合物全体に均一に分散され、等量の本発明の化合物を含有する投薬単位へと容易に細かく分けることができる。好ましくは、本組成物は、本発明の化合物（またはその薬学的に許容できる塩）を、１種以上の任意選択的に存在する医薬担体（でんぷん、糖、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、流動促進剤、結合剤、および崩壊剤など）、１種以上の任意選択的に存在する不活性医薬賦形剤（水、グリコール、油、アルコール、香料添加剤、防腐剤、着色剤、およびシロップなど）、１種以上の任意選択的に存在する従来の錠剤化成分（コーンスターチ、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、および様々なゴムのいずれかなど）、および任意選択の希釈剤（水など）と混合することによって調製される。
【０３９４】
結合剤には、でんぷん、ゼラチン、天然糖（例えば、グルコースおよびベーターラクトース）、コーンシロップならびに天然および合成ゴム（例えば、アカシアおよびトラガカント）が含まれる。崩壊剤には、でんぷん、メチルセルロース、寒天、およびベントナイトが含まれる。
【０３９５】
錠剤およびカプセルは、有利な経口投薬単位形態である。錠剤は、標準的な技術を用いて、糖衣をかけられるかまたはフィルムコートされ得る。錠剤は、長期間の制御放出治療効果を与えるためにコートまたは他の方法で複合され得る。剤形は、内側投薬および外側投薬成分を含み得、外側成分は、内側成分を覆う外皮の形態である。２つの成分は、胃中での分解に耐性があり（例えば、腸溶性層）、内側成分が十二指腸中に無傷で通過することが可能な層あるいは放出を遅延または持続させる層によってさらに分離され得る。様々な腸溶性および非腸溶性層またはコーティング材料（ポリマー酸、シェラック、アセチルアルコール、および酢酸セルロースまたはそれらの組合せなど）が用いられ得る。
【０３９６】
本発明の化合物は、徐放組成物を介して投与され得；本組成物は、本発明の化合物および生物分解性徐放担体（例えば、ポリマー担体）または薬学的に許容できる非生物分解性徐放担体（例えば、イオン交換担体）を含む。
【０３９７】
生物分解性および非生物分解性徐放担体は、当該技術分野において周知である。生物分解性担体を用いて、活性剤を保持し、好適な環境（例えば、水性、酸性、塩基性など）において徐々に分解／溶解して、活性剤を放出する粒子またはマトリックスを形成する。このような粒子は、体液中で分解／溶解して、活性化合物を中に放出する。粒子は、好ましくは、ナノ粒子またはナノ乳剤（例えば、直径が約１～約５００ｎｍの範囲、好ましくは直径が約５０～約２００ｎｍ、最も好ましくは直径が約１００ｎｍ）である。徐放組成物を調製する方法において、徐放担体および本発明の化合物をまず有機溶媒に溶解または分散させる。得られた混合物を、任意選択の表面活性剤を含有する水溶液に添加して、乳剤を生成する。次に、有機溶媒を乳剤から蒸発させて、徐放担体と本発明の化合物とを含有する粒子のコロイド懸濁液を得る。
【０３９８】
本明細書に開示される化合物は、水溶液、好適に風味付けしたシロップ、水性または油懸濁液、綿実油、ゴマ油、ヤシ油またはラッカセイ油などの食用油により風味付けした乳剤などの液体形態、あるいはエリキシル剤または同様の医薬品媒体で、経口投与または注射のために組み込まれ得る。水性懸濁液のための好適な分散剤または懸濁化剤には、トラ

ガカント、アカシア、アルギン酸塩、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニル－ピロリドン、およびゼラチンなどの合成および天然ゴムが含まれる。好適に風味付けした懸濁化剤または分散剤の液体形態には、合成および天然ゴムも含まれ得る。非経口投与について、滅菌懸濁液および溶液が望ましい。静脈内投与が望ましいとき、一般に好適な防腐剤を含有する等張製剤が用いられる。

【０３９９】

化合物は、注射によって非経口投与され得る。非経口製剤は、適切な不活性液体担体に溶解されるかまたはそれと混合された活性成分からなり得る。許容できる液体担体は、通常、水性溶媒および溶解または防腐を助けるための他の任意選択の成分を含む。このような水性溶媒には、滅菌水、リンゲル液、または等張食塩水が含まれる。他の任意選択の成分には、植物油（ラッカセイ油、綿実油、およびゴマ油など）、および有機溶媒（ソルケタール、グリセロール、およびホルミルなど）が含まれる。滅菌不揮発性油が、溶媒または懸濁化剤として用いられ得る。非経口製剤は、活性成分を液体担体に溶解または懸濁させることによって調製され、それにより、最終的な投薬単位が約０．００５～約１０重量％の活性成分を含有する。他の添加剤には、防腐剤、等張化剤、可溶化剤、安定剤、および鎮痛剤が含まれる。注射可能な懸濁液が調製され得、その場合、適切な液体担体、懸濁化剤などが用いられ得る。

【０４００】

本発明の化合物は、好適な鼻腔内媒体を用いて鼻腔内投与され得る。

【０４０１】

別の実施形態において、本発明の化合物は、吸入によって肺に直接投与され得る。

【０４０２】

本発明の化合物は、好適な局所経皮媒体または経皮パッチを用いることによって局所投与または強化され得る。

【０４０３】

眼内投与について、本組成物は、眼科用組成物の形態であるのが好ましい。眼科用組成物は、好ましくは、点眼製剤として配合され、眼への投与を容易にするために適切な容器（例えば、好適なピペットを備えたスポイト）に充填される。好ましくは、本組成物は、精製水を用いて、滅菌されており、かつ水性である。本発明の化合物に加えて、眼科用組成物は、ａ）ポリオキシエチレン脂肪酸エステルなどの界面活性剤；ｂ）通常、約０．０５～約５．０％（重量／体積）の範囲の濃度の、セルロース、セルロース誘導体などの増粘剤、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルポリマー、およびポリビニルピロリドン；ｃ）（窒素を含み、かつＦｅなどの酸素を含まない吸収剤を任意選択的に含む容器に本組成物を貯蔵する代わりにまたはそれに加えて）、約０．００００５～約０．１％（重量／体積）の濃度の、ブチル化ヒドロキシアニソール、アスコルビン酸、チオ硫酸ナトリウム、またはブチル化ヒドロキシトルエンなどの酸化防止剤；ｄ）約０．０１～０．５％（重量／体積）の濃度のエタノール；およびｅ）等張剤、緩衝液、防腐剤、および／またはｐＨ調整剤などの他の賦形剤のうちの１つ以上を含有し得る。眼科用組成物のｐＨは、４～８の範囲内であるのが望ましい。

【０４０４】

本発明を、その実施形態の例を参照して特に示し説明してきたが、当業者には、添付の特許請求の範囲に包含される本発明の範囲から逸脱せずに、形態および詳細の様々な変更を行うことができることが理解されよう。

【実施例】

【０４０５】

例示

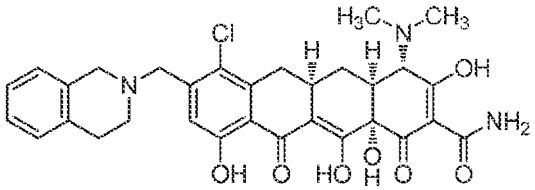
本明細書中に記載される化合物およびその合成前駆体を合成するさらなる方法は、当業者の手段の範囲内である。応用可能な化合物を合成するのに有用な合成化学の変換操作および保護基の方法論（保護および脱保護）が当該技術分野において知られており、例として、Ｌａｒｏｃｋ Ｒ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒ

mations，VCH Publishers（1989）；Greene，TW et al.，Protective Groups in Organic Synthesis，3rd Ed.，John Wiley and Sons（1999）；Fieser，L et al.，Fieser and Fieser’s Reagents for Organic Synthesis，John Wiley and Sons（1994）；およびPaquette，L，ed.，Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis，John Wiley and Sons（1995）、ならびにそれらの後続版に記載されるものが挙げられる。

【０４０６】

実施例１：化合物１～５の合成

【化２６９】

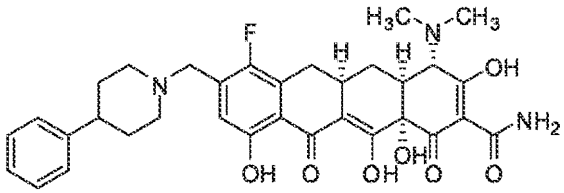


化合物1:

化合物１を、国際公開第２０１０／１２９０５７号第６９～７０頁に記載される合成（Ｓ１５－１３－１９０）に従って調製した。この出願の全教示内容が参照により本明細書に援用される。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ７．３４－７．２４（comp，４Ｈ），７．２１－７．１７（m，１Ｈ），４．６９（s，２Ｈ），４．５４（s，２Ｈ），４．１１（s，１Ｈ），３．９０－３．５３（m，２Ｈ），３．４７－３．３９（m，２Ｈ），３．０４（s，３Ｈ），２．９６（s，３Ｈ），３．２８－２．９４（comp，３Ｈ），２．５０－２．４０（m，１Ｈ），２．２９－２．２２（m，１Ｈ），１．７２－１．６１（m，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）m／z ５９４．１５（Ｍ＋Ｈ）．

【化２７０】

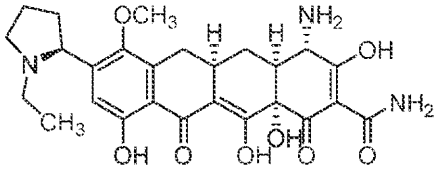


化合物2:

化合物２を、国際公開第２０１０／１２９０５７号第２４８～２４９頁に記載される合成（Ｓ１－１４－６０）に従って調製した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ７．２４－７．１１（m，５Ｈ），７．０７（d，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（s，２Ｈ），４．０４（s，１Ｈ），３．６０－３．５７（m，３Ｈ），３．１６－２．８０（m，１１Ｈ），２．３１－２．１７（m，２Ｈ），２．０６－１．９６（s，４Ｈ），１．６３－１．５２（m，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）m／z ６０６．２（Ｍ＋Ｈ）．

【化２７１】

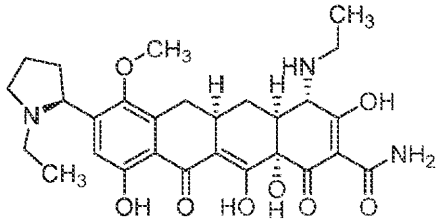


化合物3a

化合物３ａを、国際公開第２０１４／０３６５０２号第１４２頁に記載される合成（Ｓ１０－４－１）に従って調製した。この出願の全教示内容が参照により本明細書に援用される。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ ７．０９（ｓ，１Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．８６－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．３７－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．０７（ｍ，３Ｈ），３．００－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．４１（ｔ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３４－２．２１（ｍ，５Ｈ），１．６６－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５１４．２８（Ｍ＋Ｈ）．

【化２７２】

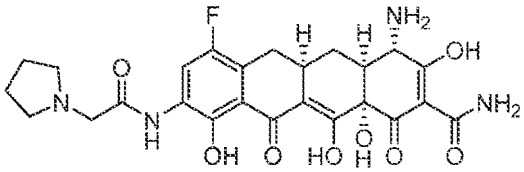


化合物4a

化合物４ａを、国際公開第２０１４／０３６５０２号第１４２～１４３頁に記載される合成（Ｓ１０－４－２）に従って調製した。

（単一のジアステレオマー）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ ７．１０（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．８５－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．４６－３．３１（ｍ，３Ｈ），３．２７－３．０７（ｍ，３Ｈ），３．０１－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．８６－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．３９（ｔ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３４－２．２２（ｍ，５Ｈ），１．６４－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５４２．３５（Ｍ＋Ｈ）．

【化２７３】



化合物5

化合物５を、国際公開第２０１４／０３６５０２号第１４０頁に記載される合成（Ｓ９－５－４）に従って調製した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ ８．２２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．８２－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．１２（ｍ，３Ｈ），３．０２－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．１４（ｍ，４Ｈ），２．１２－２．０２（ｍ，２

Ｈ），１．６３－１．５４（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５３１．３１（Ｍ＋Ｈ）．

化合物１、２、３ａ、４ａ、および５を本明細書中で化合物Ｋ１１、Ｋ３１、Ｋ４、Ｋ５、およびＫ４３とも呼ぶ。

【０４０７】

実施例２：化合物１～５の抗癌活性

化合物１、２、３ａ、４ａ、および５、ならびに図１５Ａ～図１５Ｍ、図１６Ａ～図１６Ｆ、および図１７Ａ～図１７Ｄの化合物を、ＡＭＬ癌細胞株ＴＨＰ－１およびＭＶ４－１１を用いて腫瘍細胞増殖についてアッセイした。ＭＶ４－１１細胞におけるシトクロムオキシダーゼ１（ＣＯＸ－１）発現の阻害を化合物１、２、３ａ、４ａ、および５についても測定した。

【０４０８】

Ａ．ＴＨＰ－１抗増殖アッセイ

真核細胞培養増殖の阻害を、ＴＨＰ－１細胞（ＡＴＣＣ　Ｃａｔ．＃ＴＩＢ－２０２）（ヒト急性単球白血病細胞株）を用いて確立した。これは、懸濁液細胞である。真核生物培養増殖阻害についてのこれらの細胞ベースのアッセイを３８４ウェルプレートフォーマットで実行して、試験化合物のインビトロ細胞毒性を判定した。

【０４０９】

化合物を水中に可溶化した。化合物をアッセイ培地中に１：２に希釈して、１：２の連続希釈を５０：５０の培地：水混合液中で実行した。高用量は、４０μＭ、最終１０％水であった。最終濃度の５×の化合物５μＬを３８４アッセイプレートに分配した。２０μＬのＴＨＰ－１細胞を加えた。

【０４１０】

化合物を用量応答フォーマット（１０％の水最終濃度）で入れてから細胞を加えた。細胞をＲＰＭＩ－１６４０培地／ｐｅｎ／ｓｔｒｅｐ／Ｌ－グルタミン／１０％ＦＢＳ／２－メルカプトエタノール中で化合物と共に５％CO_2で３７℃において７２時間、増殖させてインキュベートした。インキュベーション時間の終わりに、細胞を、Ｃｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　ＧＬＯ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を用いて生存度についてアッセイした。細胞毒性であると考えられる化合物は、発光シグナルを引き下げた。

【０４１１】

Ｂ．ＭＶ４－１１抗増殖アッセイ

ＭＶ４－１１細胞株（ＭＶ－４－１１、ＣＲＬ－９５９１（商標））をＡｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ）から得た。細胞を、加湿した５％CO_2インキュベータ内で３７℃において、Ｔ－７５フラスコ内の１０％胎仔ウシ血清（ＡＴＣＣ、カタログＮｏ．３０－２０２０）およびペニシリン－ストレプトマイシン（ＡＴＣＣ、カタログＮｏ．３０－２３００）を含有するＲＰＭＩ培地（ＧＩＢＣＯ、カタログＮｏ．１１８７５－０９３）中で増殖させた。

【０４１２】

５０μＬの細胞（１０，０００細胞／ウェル）を９６ウェルプレート内に入れて、加湿した５％CO_2インキュベータ内で３７℃において一晩インキュベートした。その翌日、３倍で連続希釈した化合物を２反復で含有する培地５０μＬをウェルに加えて、ウェルの第１の対における化合物の出発濃度が１０μＭとなるようにした。化合物との７２時間のインキュベーション後、細胞生存度を、メーカーによって推奨される１００μＬ／ウェルＣｅｌｌＴｉｔｅｒＧｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ）の付加後、ルミノメータで測定した。化合物のIC_{50}値を、ＳｏｆｔＭａｘソフトウェアを用いて算出した。

【０４１３】

Ｃ．抗増殖作用

表１Ａ中のデータが示すように、化合物１、２、３ａ、４ａ、および５は、強力な抗増殖活性を実証し、IC_{50}値が、２つのＡＭＬ癌細胞株、ＴＨＰ－１およびＭＶ４－１１に対して、０．１０～１．０５μＭであった。

【０４１４】
【表３５】

表1A

化合物 ID	IC50 (μM)	
	THP-1	MV4-11
1	0.57	0.22
2	1.05	0.41
3a	0.75	0.10
4a	0.90	0.13
5	0.64	0.17
チゲサイクリン	29.13	4.64

【０４１５】
ＴＨＰ－１細胞株およびＭＶ４－１１細胞株における、本明細書中に記載される特定の化合物の試験のさらなる結果を図１５Ａ～図１５Ｍ、図１６Ａ～図１６Ｆ、および図１７Ａ～図１７Ｄ中に報告する。
【０４１６】
Ｄ－１．さらなる細胞株における化合物の抗増殖活性
化合物１、２、３ａ、４ａ、および５、ならびに図１５Ａ～図１５Ｍ、図１６Ａ～図１６Ｆ、および図１７Ａ～図１７Ｄに上げられる特定の化合物を以下の細胞株：ＭＯＬＴ４およびＫ５６２において試験した。化合物１、２、３ａ、４ａ、および５は、細胞株ＨＬ６０においても試験した。
【０４１７】
細胞株および培養：
ＭＯＬＴ４細胞株（ＣＲＬ－１５８２（商標））およびＫ５６２細胞株（ＣＣＬ－２４３（商標））をＡｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ）から得た。これらを、加湿した５％$ＣＯ_2$インキュベータ内で３７℃において、Ｔ－７５フラスコ内の１０％胎仔ウシ血清（ＡＴＣＣ、カタログＮｏ．３０－２０２０）およびペニシリン－ストレプトマイシン（ＡＴＣＣ、カタログＮｏ．３０－２３００）を含有するＲＰＭＩ培地（ＧＩＢＣＯ、カタログＮｏ．１１８７５－０９３）中で増殖させた。ＨＬ６０細胞株（ＣＣＬ－２４０（商標））をＡｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ）から得た。これらを、加湿した５％$ＣＯ_2$インキュベータ内で３７℃において、Ｔ－７５フラスコ内の２０％胎仔ウシ血清（ＡＴＣＣ、カタログＮｏ．３０－２０２０）およびペニシリン－ストレプトマイシン（ＡＴＣＣ、カタログＮｏ．３０－２３００）を含有するＤＭＥＭ培地（ＧＩＢＣＯ、カタログＮｏ．１１９６５－０９２）中で増殖させた。
【０４１８】
増殖アッセイ：
５０μＬの細胞（８，５００細胞／ウェル）を９６ウェルプレート内に入れて、加湿した５％$ＣＯ_2$インキュベータ内で３７℃において一晩インキュベートした。その翌日、３倍で連続希釈した化合物を２反復で含有する培地５０μＬをウェルに加えて、ウェルの第１の対における化合物の出発濃度が１０μＭとなるようにした。化合物との７２時間のインキュベーション後、細胞生存度を、メーカーによって推奨される１００μＬ／ウェルＣｅｌｌＴｉｔｅｒＧｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ）の付加後、ルミノメータで測定した。化合物の$ＩＣ_{50}$値を、ＳｏｆｔＭａｘソフトウェアを用いて算出した。

【０４１９】
【表３６】

表1B

化合物 ID	IC50 (μM)		
	MOLT4	K562	HL60
1	0.19	0.43	0.36
2	0.31	0.48	不活性
3a	0.12	0.11	0.37
4a	0.13	0.13	0.41
5	0.13	0.16	0.51
チゲサイクリン	5.1	7.2	15.4

【０４２０】
ＭＯＬＴ４細胞株およびＫ５６２細胞株における、本明細書中に記載されるさらなる化合物の試験結果を図１５Ａ～図１５Ｍ、図１６Ａ～図１６Ｆ、および図１７Ａ～図１７Ｄ中に報告する。
【０４２１】
Ｄ－２．ＫＧ－１、ＫＵ８１２、およびＭＥＧ－０１細胞株における化合物の抗増殖活性
化合物を以下の細胞株：ＫＧ－１急性骨髄性白血病ＡＴＣＣ　ＣＣＬ－２４６、ＫＵ８１２ヒト慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－２０９９、およびＭＥＧ－０１ヒト慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－２０２１において、以下の条件および手順：
増殖培地：ＲＰＭＩ培地１６４０　Ｇｉｂｃｏ＃１１８７５－０９３
補助剤：胎仔ウシ血清（ＦＢ）Ｇｉｂｃｏ＃１０４３７－０２８
に従って試験した。
【０４２２】
５０ｍＬ　ＦＢＳ（１０％の最終濃度）をＲＰＭＩ培地１６４０（ＲＰＭＩ）の各５００ｍＬボトルに加えることによって完全細胞培地を調製した。培地は、使用前、水浴内で３７℃に平衡させた。
【０４２３】
完全細胞培地中の初期濃度（２０μＭまたは１００μＭ）の２×の１ミリメートル容量を、試験する各化合物用に調製した。５０μｌを、３反復で、５０μｌの完全細胞培地を希釈剤として含有する９６ウェルプレートのレーン２のウェルおよびレーン３のウェルに加えた。化合物の２倍連続希釈を４～１０レーンにおいて続けた。最終容量は５０μｌであった。化合物なしの５０μｌ培地を１１レーンに加えて、１００μｌ培地をレーン１、１２、および行Ａ、Ｈに加えて、実験ウェル中での熱勾配の形成を防止し、または最小にした。
【０４２４】
１～４×１０^{5}／ｍＬに増殖した細胞を遠心分離して、フレッシュな培地中に２×１０^{5}／ｍＬにおいて再懸濁し、５０μｌ（１０，０００細胞）を、化合物を含有する各ウェル（レーン２～１０）および培地のみを含有する６ウェル（レーン１１）に加えた。細胞を加えて、化合物を、意図した１×濃度に希釈した。
【０４２５】
プレートを５％CO_2中で３７℃において７２時間インキュベートした。
【０４２６】

７２時間のインキュベーション後、プレートを３０分間室温に平衡させて、ＡＴＰを間接的に測定するＰｒｏｍｅｇａ ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏキット（Ｐｒｏｍｅｇａ ＃Ｇ７５７２）を用いて、細胞増殖についてアッセイした。ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏバッファで再構成したＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ基質１００μｌを、細胞を含有する各ウェル、および培地のみを含有する６ウェルに加えた。プレートを光から保護して室温において１０分間インキュベートして、発光シグナルを安定化させた。ＭＡＲＳデータ分析ソフトウェア（ＢＭＧ ＬＡＢＴＥＣＨ）を用いるＬＵＭＩｓｔａｒ ＯＰＴＩＭＡ発光マイクロプレートリーダで発光を読んで、記録した。

【０４２７】

化合物含有ウェルの発光値（３反復）を、Ｐｒｉｓｍ ＧｒａｐｈＰａｄを用いて、化合物なし対照対濃度の平均％としてプロットした。IC_{50}（化合物が増殖を（ＡＴＰで測定して）５０％引き下げた濃度）をグラフから得た。

【数１】

$$\%\text{化合物なし対照} = \frac{\text{蛍光値(細胞プラス化合物)}\times 100}{\text{蛍光値(細胞、化合物なし)、平均}}$$

【０４２８】

【表３７】

プレートフォーマット

培地	培地	培地	培地	培地	培地	培地	培地	培地	培地	培地	培地
培地	TP-化合物(10 μM)	5	2.5	1.25	0.63	0.31	0.16	0.08	0.04	細胞	培地
培地	TP-化合物(10 μM)	5	2.5	1.25	0.63	0.31	0.16	0.08	0.04	細胞	培地
培地	TP-化合物(10 μM)	5	2.5	1.25	0.63	0.31	0.16	0.08	0.04	細胞	培地
培地	チゲサイクリン(50 μM)	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.20	細胞	培地
培地	チゲサイクリン(50 μM)	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.20	細胞	培地
培地	チゲサイクリン(50 μM)	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.20	細胞	培地
培地	培地	培地	培地	培地	培地	培地	培地	培地	培地	培地	培地

上述の表中のTP-化合物は、試験した、本明細書中に記載する化合物を指す。

【０４２９】

ＫＧ－１細胞株、ＫＵ８１２細胞株、およびＭＥＧ－０１細胞株における試験結果を表１５Ａ～表１５Ｍ、表１６Ａ～表１６Ｆ、および表１７Ａ～表１７Ｄ中に報告する。

【０４３０】

Ｅ．１５ＡＭＬエキソビボ骨髄サンプルに対する抗増殖活性

化合物３ａおよびシタラビンの抗増殖活性を１５ＡＭＬエキソビボ骨髄サンプル（２つのシタラビン耐性サンプルを含む）に対して測定した。用いたアッセイは、Ｖｉｖｉａ’ｓ Ｎａｔｉｖｅ Ｅｎｖｉｒｏｎｍｅｎｔ細胞枯渇アッセイであった。研究の概略は、以下のとおりである。

－ 各薬物を５つの異なる濃度で単剤療法として用いた

－ 測定のインキュベーション時点は、薬物曝露後４８時間であった

【０４３１】

結果を図６に視覚的に示す。化合物３ａは、ＡＭＬ患者の凍結骨髄由来の腫瘍細胞に対して、強力なイクスビボ活性をもたらした。化合物Ｃ３ａの活性は、シタラビンよりも良好であり、効力がより強く、かつ有効性がより高かった。観察した活性プロフィールに従えば、化合物３ａは、平均ＥＣ５０値が１７０ｎＭであった。

【０４３２】

Ｆ．ＭＶ４－１１異種移植片

ＣＢ１７ ＳＣＩＤマウスの皮下ＭＶ４－１１白血病モデルにおける化合物３ａ、４ａ、および５のインビボ抗腫瘍有効性を試験した。

【０４３３】

細胞培養：
　ＭＶ４－１１細胞（ＡＴＣＣ－ＣＲＬ－９５９１）を１０％熱不活化胎仔ウシ血清、１００Ｕ／ｍｌペニシリン、および１００μｇ／ｍｌストレプトマイシンを補充したＲＰＭＩ１６４０培地中での０．２～１．５×１０^{6}細胞／ｍｌの密度の懸濁培養体として、空気中５％CO_2の雰囲気内で３７℃においてインビトロで維持した。腫瘍細胞を週に２回、ルーチン的に継代培養した。指数増殖相で増殖している細胞を収穫して、腫瘍接種をカウントした。
【０４３４】
動物：
　ＣＢ１７　ＳＣＩＤ、雌、６～８週、秤量およそ１８～２２ｇ。
【０４３５】
腫瘍接種：
　各マウスに０．２ｍｌのＰＢＳ（マトリゲル１：１入り）中ＭＶ４－１１腫瘍細胞（１０×１０^{6}個）を右側腹部において皮下接種して、腫瘍を発生させた。動物を無作為化して、平均腫瘍容量が有効性研究用におよそ１５０～２００ｍｍ^{3}に達したときに処置を始めた。被験物質投与および各群の動物数を以下に示す。
【０４３６】
【表３８】

表 1C: 群および処置

群	N[a]	処置	用量 (mg/kg)	投薬経路	スケジュール
1	10	ビヒクル対照	--	I.P.	QD[b], 4 日オン, 6 日オフ, 0-14 日
2	10	シタラビン	100	I.P.	QD, 5 日オン, 2 日オフ, 0-14 日
3	10	チゲサイクリン	50	I.P.	BID[c], 0-14 日
4	10	化合物 3a –用量 1	12.5	I.P.	QD, 4 日オン, 6 日オフ, 0-14 日
5	10	化合物 3a -用量 2	12.5	I.P.	QD, 2 日オン, 6 日オフ, 0-14 日
6	10	化合物 4a -用量 1	12.5	I.P.	QD, 4 日オン, 6 日オフ, 0-14 日
7	10	化合物 4a –用量 2	12.5	I.P.	QD, 2 日オン, 6 日オフ, 0-14 日
8	10	化合物 5 -用量 1	12.5	I.P.	QD, 4 日オン, 6 日オフ, 0-14 日
9	10	化合物 5 -用量 2	12.5	I.P.	QD, 2 日オン, 6 日オフ, 0-14 日

注釈:
a. N: 群あたりの動物数;
b. QD: 1 日あたり 1 回;
c. BID: 1 日あたり 2 回。BID 投薬は、8 時間間隔をあける。

【０４３７】
エンドポイント：
　監視した主なエンドポイントは、腫瘍増殖の遅滞または治癒であった。腫瘍サイズを、キャリパを用いて週に２回、二次元で測定して、容量を、式：Ｖ＝０．５ａ×ｂ^{2}を用いて、ｍｍ^{3}で表した。式中、ａおよびｂは、それぞれ腫瘍の長径および短径である。次に、腫瘍サイズをＴ－Ｃ値およびＴ／Ｃ値の両方の計算に用いた。Ｔ－Ｃは、Ｔを、処置群の腫瘍が所定のサイズ（例えば、１，０００ｍｍ^{3}）に達するのに必要とされる時間の中央値（日）として、およびＣを、対照群腫瘍が同サイズに達する時間の中央値（日）として算出する。Ｔ／Ｃ値（パーセント）は、抗腫瘍有効性の指標であり、ＴおよびＣは、そ

れぞれ処置した群および対照群の所定の日の平均容量である。

【０４３８】

ＴＧＩを、式：ＴＧＩ（％）＝［１－（ＴｉＴ０）／（ＶｉＶ０）］×１００を用いて各群について算出した；Ｔｉは、所定の日の処置群の平均腫瘍容量であり、Ｔ０は、処置の第１日目の処置群の平均腫瘍容量であり、Ｖｉは、Ｔｉと同じ日のビヒクル対照群の平均腫瘍容量であり、Ｖ０は、処置の第１日目のビヒクル群の平均腫瘍容量である。

【０４３９】

腫瘍容量対処置開始後の時間、および体重対処置開始後の日数の結果を図７Ａ～図７Ｆに示す。図７から分かるように、化合物３ａで処置した全動物は、≧７０％の腫瘍縮小を達成した。最大耐量（ＭＴＤ）において投薬したシタラビン（標準治療）およびチゲサイクリンのみが、いずれの群においても中程度の作用（腫瘍なし応答）を実証した。

【０４４０】

Ｇ．化合物３ａの、ラット心臓のミトコンドリアタンパク質合成に及ぼす作用

化合物３ａの、ミトコンドリアタンパク質合成に及ぼす作用を、以前に記載した［以下の１、２参照］、単離した無傷ラット心臓のミトコンドリアタンパク質合成アッセイを用いて、判定した。正常なラット心臓から単離した無傷の、高度に結合したミトコンドリア（ｈｉｇｈｌｙ ｃｏｕｐｌｅｄ ｍｉｔｏｃｈｏｎｄｒｉａ）を、［Ｓ^{35}］－メチオニンを含有するインキュベーション培地中でインキュベートした。化合物を希釈して、０．１５から４０μＭの最終用量反応曲線を作成した。タンパク質中への［Ｓ^{35}］－メチオニンの組込みの速度を、各サンプルについて、濾紙ディスクアッセイを用いて、インキュベーションの２０、４０および６０分時点において測定して、記載されるように［以下の１、２、３］、ミトコンドリアタンパク質１ｍｇあたりの組み込まれたメチオニンｐｍｏｌとして表した。対照および全ての薬物濃度についての時間経過データは、ほぼ直線的であった。各時間経過データプロットの傾きを、各サンプルについて、ゼロおよび３時点を通る最小二乗最適合直線として算出する。タンパク質合成の速度は、各ミトコンドリア調製物によってやや変動する（平均およびＳＥＭ＝２０．３＋／－２．４ｐｍ／タンパク質ｍｇ）。この変動に対して標準化するために、速度を、ミトコンドリアの各調製物について、対照線（ｃｏｎｔｒｏｌ ｌｉｎｅ）の速度のパーセントとして表した。各実験を３回反復した。

【０４４１】

化合物３ａの濃度に対して、化合物３ａの各濃度について得た対照のパーセントを表すことにより、用量－反応曲線を得た。全３実験の用量－反応曲線を一緒にプロットして、式ｙ＝ａｂ／（ｂ＋ｘ）（Ｓｉｇｍａ Ｐｌｏｔ １０．０）を用いて適合させて、５０％最大阻止濃度（IC_{50}）を各薬物について報告する。

【０４４２】

結果の要約：

図８は、化合物３ａについての用量－反応結果を示す。用量－反応曲線IC_{50}は、０．７μＭであった。したがって、データは、化合物３ａの、ミトコンドリア膜を横切る能力、およびミトコンドリア翻訳を阻害する能力の両方を表す。

【０４４３】

１．McKee, E. E., Ferguson, M., Bentlye, At. T. and Marks, T. A.（２００６）Inhibition of mammalian mitochondrial protein synthesis by oxazolidinones. Antimicrob Agents Cehmother ５０, ２０４２－２０４９.

２．McKee, E. E., Grier, B. L., Thompson, G. S. and McCourt, J. D.（１９９０）Isolaton and incubation conditions to study heart mitochrondrial protein synthesis. Am J Physiol ２５８, E４９２－５０２.

３．Ｆｌａｎａｇａｎ，Ｓ．，ＭｃＫｅｅ，Ｅ．ｅ．，Ｄａｓ，Ｄ．，Ｔｕｌｋｅｎｓ，Ｐ．Ｍ．，Ｈｏｓａｋｏ，Ｈ．，Ｆｉｅｄｌｅｒ－Ｋｅｌｌｙ，Ｊ．，Ｐａｓｓａｒｅｌｌ，Ｊ．，Ｒｏｄｏｖｓｋｙ，Ａ．，ａｎｄ Ｐｒｏｋｏｃｉｍｅｒ，Ｐ．Ｎｏｎｃｌｉｎｉｃａｌ ａｎｄ ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃ ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔｓ ｔｏ ｅｖａｌｕａｔｅ ｔｈｅ ｐｏｔｅｎｔｉａｌ ｏｆ ｔｅｄｉｚｏｌｉｄ ａｎｄ ｌｉｎｅｚｏｌｉｄ ｔｏ ａｆｆｅｃｔ ｍｉｔｏｃｈｏｎｄｒｉａｌ ｆｕｎｃｔｉｏｎ（２０１４）Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂｉａｌ Ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｃｈｅｍｏ ５９：１７８－１８５，ｄｏｉ １０．１１２８／ＡＡＣ０３６８４，ＰＭＩＤ ２５３３１７０３．

【０４４４】

Ｈ．ＭＶ４－１１細胞中のＣＯＸ１およびＣＯＸ４タンパク質レベル

材料：

１）ＭＶ４－１１細胞株：ＭＶ４１１細胞株（ＭＶ－４－１１、ＣＲＬ－９５９１（商標））をＡｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ）から得た。

２）抗体：以下の抗体を、表２において以下に示すように購入して、希釈物を、メーカーによって推奨されるようにウエスタンブロット分析に用いた。

【０４４５】

【表３９】

表 2

抗体	会社	カタログ番号
ウサギの抗ヒトCOX1	BosterBio	PA1317
マウスの抗ヒトCOX4	Santa Cruz Laboratories	SC376831
HRP 結合抗マウス	Bio-Rad	170-5047
HRP 結合抗ウサギ	Bio-Rad	170-5046
HRP 抗ヒトβ-アクチン	Cell Signal Technologies	12262S

【０４４６】

方法：

１）細胞株および培養条件：ＭＶ４－１１細胞を、加湿した５％CO_2インキュベータ内で３７℃において、Ｔ－７５フラスコ内の１０％胎仔ウシ血清（ＡＴＣＣ、カタログＮｏ．３０－２０２０）およびペニシリン－ストレプトマイシン（ＡＴＣＣ、カタログＮｏ．３０－２３００）を含有するＲＰＭＩ培地（ＧＩＢＣＯ、カタログＮｏ．１１８７５－０９３）中で増殖させた。

２）化合物処理：２ｍＬの細胞（５００，０００細胞）を６ウェルプレートの各ウェル内に入れて、加湿した５％CO_2インキュベータ内で３７℃においてインキュベートした。その翌日、４００μＭの化合物の２．５μＬ、６．２５μＬ、１２．５μＬ、２５μＬ、および５０μＬを各ウェルに加えた。これらの付加により、化合物の０．５μＭ、１．２５μＭ、２．５μＭ、５μＭ、および１０μＭの最終濃度となった。一ウェルには、いかなる化合物も入れず、未処理の対照として用いた。化合物との１８時間のインキュベーション後、細胞を２０００ｇにおいて１分間の遠心分離によって収集して、１ｍＬのＰＢＳで洗浄した。細胞ペレットを５０μＬの溶解バッファ中で溶解して、さらなる使用まで－２０℃において保管した。

３）タンパク質の評価：細胞溶解液を１２，０００ｒｐｍにおいて１分間スピンして、

上清３μＬを用いて、推奨されるプロトコルに従ってクーマシーブルー試薬を用いて、タンパク質濃度をチェックした。電気泳動について、等量のタンパク質抽出物を各化合物に用いた。ロードするタンパク質抽出物の量をそれぞれの化合物について１サンプルあたり７．５から１５μｇまで変えた。

４）ウェスタンブロッティング：

サンプル調製

ｘμＬの細胞溶解液（等しいタンパク質濃度に調整した容量）

０．１μＬ　ＤＴＴ（１Ｍ）

１５－ｘμＬの溶解バッファ

５μＬの４×Ｌａｅｍｍｌｅサンプルバッファ

サンプルを９５℃において５分間加熱した。

【０４４７】

ゲル電気泳動：

ａ）ＮｕＰＡＧＥ　４－１２％　Ｂｉｓ－Ｔｒｉｓゲル（Ｎｏｖｅｘ、カタログｎｏ．ＮＰ０３２２ＢＯＸ）をＸＣｅｌｌ　ＩＩブロットモジュール（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カタログｎｏ．ＥＩ９０５１）内にアセンブルして、ランニングバッファを加えた。

ｂ）２０μＬのサンプルおよび５μＬのプレ染色した分子量マーカーをウェル内に別々にロードした。

ｃ）ゲルを、青色色素が底部に達するまで１５０Ｖにおいて約１．５時間ランした。

【０４４８】

ゲルからニトロセルロース膜へのタンパク質転写：

ａ）ラン後、ゲルを取り出して、タンパク質転写を、メーカーの推奨に従ってｉＢｌｏｔ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カタログＮｏ．ＩＢ３０１００２）を用いて実行した。

【０４４９】

主な抗体インキュベーション：

ａ）ニトロセルロース膜を取り出して、２０ｍＬのブロッキング溶液（５％乳を含有する５％ＴＢＳＴ）中に室温において１時間置いた。

ｂ）ブロットをＴＢＳＴで３回、５分間洗浄した。

ｃ）ブロットを、０．５％ＢＳＡ、０．０２％アジ化ナトリウム、および１５μＬの抗ＣＯＸ１抗体または３７．５μＬの抗ＣＯＸ４抗体を含有する１５ｍＬのＴＢＳＴ中で、室温において一晩インキュベートした。

ｄ）ブロットをＴＢＳＴで３回、各々５分間洗浄した。

【０４５０】

二次抗体インキュベーション：

ａ）ブロットを、０．５％ＢＳＡおよび１．５μＬのＨＲＰ結合二次抗ウサギ抗体（ＣＯＸ１ブロット用）溶液または抗マウス抗体（ＣＯＸ４ブロット用）溶液を含有する１５ｍＬのＴＢＳＴ中で、室温において１時間インキュベートした。

ｂ）ブロットをＴＢＳＴで３回、各々５分間洗浄した。

【０４５１】

撮像

ａ）ブロットをプラスチックラップ上に置いた。

ｂ）基質Ａおよび基質Ｂを４０：１の比率で混合することにより、基質の使用液を調製して（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、カタログＮｏ．３２１３２）、１ｍＬ／ブロットを加えて、ブロットが基質溶液で均等に覆われるようにした。これを室温において４分間インキュベートした。

ｃ）ブロットを別のプラスチックラップ層で覆って、カセット内に入れて、安全な明暗室内でＸ線フィルムに曝露した。

ｄ）１分後にフィルムをカセットから取り出して、現像した。

【０４５２】

ベータアクチンのプロービング：

ａ）ベータアクチンレベルを監視するために、ブロットをＴＢＳＴ中で３回、各々５分間洗浄して、０．５％ＢＳＡおよび３μＬのＨＲＰ結合ベータアクチン抗体を含有する１５ｍＬのＴＢＳＴ中で、室温において１時間インキュベートした。

ｂ）ブロットを１５ｍＬのＴＢＳＴで３回、各々５分間洗浄して、先に記載するように撮像した。

【０４５３】

試薬およびバッファ：

・１×細胞溶解／タンパク質抽出試薬（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、Ｃａｔ．ｎｏ：９８０３）

・２０ｍＭトリスＨＣｌ（ｐＨ７．５）

・１５０ｍＭ ＮａＣｌ

・１ｍＭ Na_2ＥＤＴＡ

・１ｍＭ ＥＧＴＡ

・１％トリトン

・２．５ｍＭピロリン酸ナトリウム

・１ｍＭ ｂ－グリセロホスファート

・１ｍＭ Na_3VO_4

・１μｇ／ｍＬロイペプチン

・プロテアーゼインヒビタ（Ｒｏｃｈｅ、カタログｎｏ．１１８７３５８０００１）

・タンパク質評価：クーマシータンパク質アッセイ試薬（ＴｈｅｒｍｏＳｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ｃａｔ．Ｎｏ．１８５６２０９）

・電気泳動のためのサンプルローディングバッファ

・４×Ｌａｅｍｍｌｉサンプルバッファ（Ｎｏｖｅｘ、カタログＮｏ．ＮＰ０００７）

・電気泳動ランニングバッファ

・ＮｕＰＡＧＥ ＭＯＰＳ／ＳＤＳランニングバッファ（Ｎｏｖｅｘ、カタログｎｏ．ＮＰ０００１）

・ウエスタンブロット用洗浄バッファ

・Ｔｗｅｅｎ ２０入りトリス緩衝生理食塩水（ＴＢＳＴバッファ）

・２０ｍＭトリス－ＨＣｌ（ｐＨ７．５）

・１５０ｍＭ ＮａＣｌ

・０．１％Ｔｗｅｅｎ２０

・ウエスタンブロット用ブロッキングバッファ

・ＴＢＳＴ中５％脱脂粉乳

・シグナル検出キット：Ｐｉｅｒｃｅ ＥＣＬ Ｐｌｕｓ Ｓｕｂｓｔｒａｔｅ（Ｔｈｅｒｍｏｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、カタログｎｏ．３２１３２）

・電気泳動ゲル：ＮｕＰＡＧＥ ４－１２％ Ｂｉｓ－Ｔｒｉｓゲル（Ｎｏｖｅｘ、カタログｎｏ．ＮＰ０３２２ＢＯＸ）

【０４５４】

５）ＭＶ４－１１細胞中のＣＯＸ１およびＣＯＸ４タンパク質レベルに及ぼす影響

図１～図５中のウエスタンブロットにおいて示すように、５つの化合物の全ては、化合物濃度が増大するにつれ、ミトコンドリア翻訳されるＣＯＸ１タンパク質の発現を引き下げた一方、ＣＯＸ４およびアクチンレベルは、比較的不変のままであった。

【０４５５】

化合物３ａ、チゲサイクリン、およびシタラビンで処理したときの、ＭＶ４－１１の遺伝子発現変化

ＭＶ４１１細胞を２４ウェルプレート内に約１×１０^5／ｍｌにおいて入れて、ＲＰＭＩ １６４０／１０％ＦＢＳ中で３７℃／５％CO_2において一晩増殖させて、ウェルから、Ｑｉａｇｅｎ ＲＮｅａｓｙキットを用いて、ＲＮＡ調製用に収穫した。サンプルを３反復でプレップして、約１００ｎｇの全インプットＲＮＡを用いて、ｃＤＮＡを作製した。ｑＰＣＲアッセイを、市販のプライマー／プローブ設計を用いて、Ａｐｐｌｉｃａｅ

ｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ Ｓｔｅｐ Ｏｎｅ Ｐｌｕｓ機器でランした。ＭＶ４１１ ＭＴ－ＣＯＸ１発現（シトクロムオキシダーゼサブユニット１、ミトコンドリア内で発現される）についての結果を図９に示す。ＭＶ４１１ ＣＯＸ－ＩＶ発現（シトクロムオキシダーゼサブユニット４、核内で発現される）についての結果を図１０に示す。ＭＶ４１１ ＰＩＧ３発現（ＴＰ$_{53}$Ｉ$_{3}$－ａ ｐ５３応答タンパク質、ｐ５３活性化に応じて誘導される発現、酸化ストレスに対する応答に関連した役割）についての結果を図１１に示す。ＭＶ４１１ ＢＡＸ発現（ｐ５３活性化によるアポトーシス促進性タンパク質発現誘導、ＢＣＬ２とヘテロダイマーを形成してアポトーシスを誘導する）についての結果を図１２に示す。ＣＤＫＮ２Ａ発現（ｐ１４^{ARF}またはＡＲＦ－核遺伝子としても知られており、翻訳が、ｃＭｙｃによって調節され、Ｍｄｍ２に結合してこれを封鎖することにより、ｐ５３を安定化／活性化するように機能する）の結果を図１３に示す。

【０４５６】

実施例３：実施例の化合物の合成

以下の略語を以下の段落で用いる。

Ａｃ　アセチル
ａｑ　水溶液
９－ＢＢＮ　９－ボラビシクロ［３．３．１］ノナン
ＢＨＴ　ｔ－ブチルヒドロキシルトルエン
Ｂｎ　ベンジル
Ｂｏｃ　ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル
Ｂｕ　ブチル
ｄｂａ　ジベンジリデンアセトン
ＤＣＥ　１，２－ジクロロエタン
ＤＣＭ　ジクロロメタン
ＤＥＭ　ジエトキシメタン
ＤＩＢＡＬ－Ｈ　水素化ジイソブチルアルミニウム
ＤＩＥＡ　ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＡＰ　４－（ジメチルアミノ）ピリジン
ＤＭＥ　ジメトキシエタン
ＤＭＦ　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＰＵ　１，３－ジメチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－２（１Ｈ）－ピリミドン
ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド
ＤＰＰＢ　１，４－ビス（ジフェニルホスフィンブタン）
ＥＳＩ　ＥＳＩイオン化
Ｅｔ　エチル
ｅｑ　当量
ｈ　時間
ＨＰＬＣ　高性能液体クロマトグラフィー
ｉ　イソ
ＩＢＸ　２－ヨードキシ安息香酸
ＬＤＡ　リチウムジイソプロピルアミド
ＬＨＭＤＳ　リチウムビス（トリメチルシリル）アミド
Ｍ－Ｄ　Ｍｉｃｈａｅｌ－Ｄｉｅｃｋｍａｎｎアンヌレーション
ＭＨｚ　メガヘルツ
Ｍｓ　メチルスルホニル
ＭＳ　質量分析法
ＭＴＢＥ　メチルｔ－ブチルエーテル
ｍ／ｚ　質量／電荷比
ＭＷ　分子量
ＮＣＳ　Ｎ－クロロスクシンイミド

ＮＤＭＢＡ　１，３－ジメチルバルビツール酸
ＮＭＯ　Ｎ－メチルモルホリンＮ－オキシド
ＮＭＲ　核磁気共鳴分析法
Ｐｈ　フェニル
Ｐｒ　プロピル
ｓ　第２級
ｔ　第３級
ＴＢＡＦ　テトラブチルアンモニウムフルオリド
ＴＥＡ　トリエチルアミン
Ｔｆ　トリフルオロメタンスルホニル
ＴＦＡ　トリフルオロ酢酸
ＴＦＡＡ　無水トリフルオロ酢酸
ＴＨＦ　テトラヒドロフラン
ＴＬＣ　薄層クロマトグラフィー
ＴＭＥＤＡ　Ｎ，Ｎ，Ｎ’Ｎ’－テトラメチルエチレンジアミン
ＴＭＰ　２，２，６，６－テトラメチルピペリジン
ＳＴＡＢ　ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド

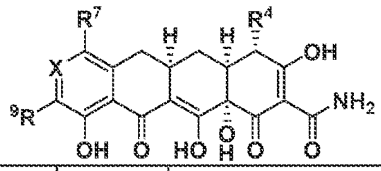
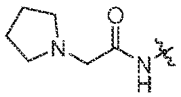
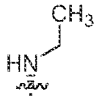
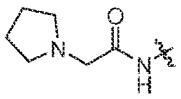
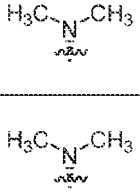
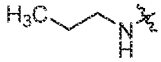
【０４５７】

本明細書中で「Ｋ－数字」（例えば、Ｋ１、Ｋ２、Ｋ４３、Ｋ４４その他）と呼ぶ化合物は、以下の表３Ａおよび表３Ｂに記載する手順に従って調製したものである。

【０４５８】

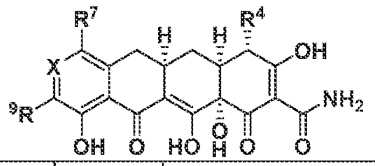
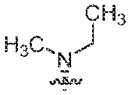
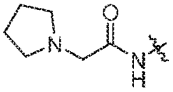
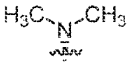
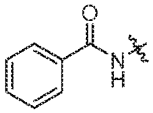
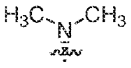
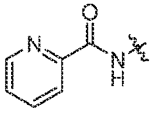
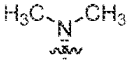
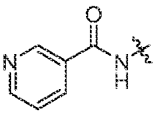
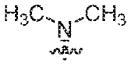
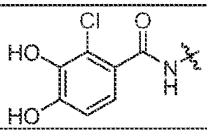
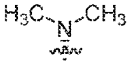
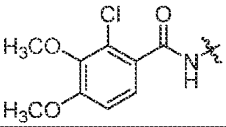
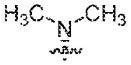
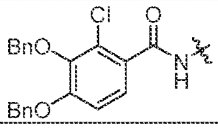
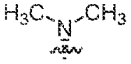
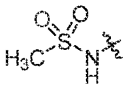
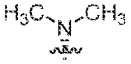
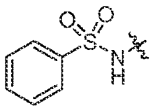
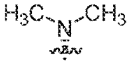
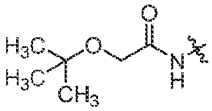
【表４０】

表3A

化合物番号					合成手順
	R^4	R^7	R^9	X	
K43				CH	脚注1参照
K44				CH	脚注1参照
K45				N	脚注3参照
K46				N	脚注3参照

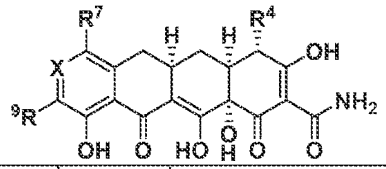
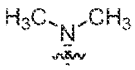
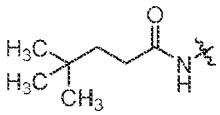
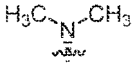
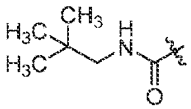
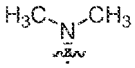
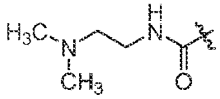
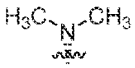
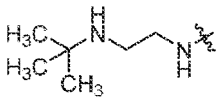
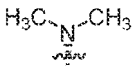
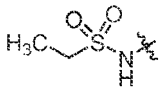
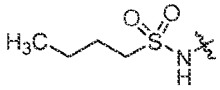
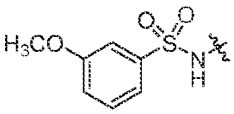
【０４５９】

【表４１】

化合物番号					合成手順
	R^4	R^7	R^9	X	
K47				CH	脚注1参照
K48				CH	脚注4参照
K49				CH	脚注4参照
K50				CH	脚注4参照
K51				CH	脚注4参照
K52				CH	脚注4参照
K53				CH	脚注4参照
K54				CH	脚注4参照
K55				CH	脚注4参照
K56				CH	脚注3参照

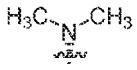
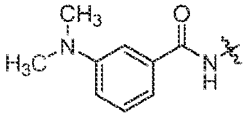
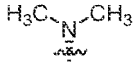
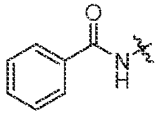
【０４６０】

【表４２】

化合物番号					合成手順
	R^4	R^7	R^9	X	
K57				CH	脚注3参照
K58				CH	脚注3参照
K59				CH	脚注3参照
K60				CH	脚注3参照
K61				CH	脚注3参照
K62				CH	脚注3参照
K63				CH	脚注3参照

【０４６１】

【表４３】

K64				CH	脚注3参照
K65				CH	脚注3参照

[1] 米国特許第9,573,895B2号明細書に記載される手順に従って製造される化合物であり、この出願の全教示内容が、参照により本明細書に援用される。

[2] 米国特許第9,315,451B2号明細書に記載される手順に従って製造される化合物であり、この出願の全教示内容が、参照により本明細書に援用される。

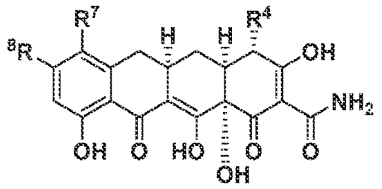
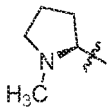
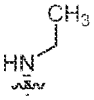
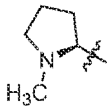
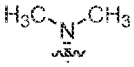
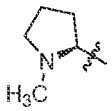
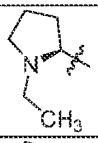
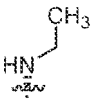
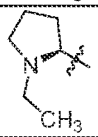
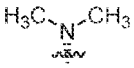
[3] 米国特許第9,624,166B2号明細書に記載される手順に従って製造される化合物であり、この出願の全教示内容が、参照により本明細書に援用される。

[4] 米国特許第8,906,887B2号明細書に記載される手順に従って製造される化合物であり、この出願の全教示内容が、参照により本明細書に援用される。

【０４６２】

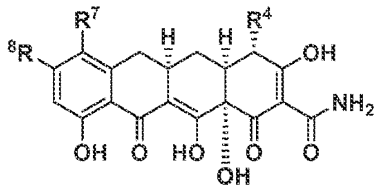
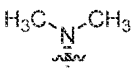
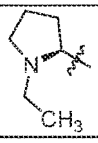
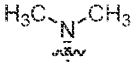
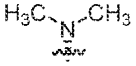
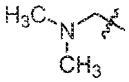
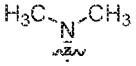
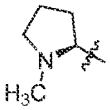
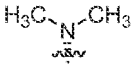
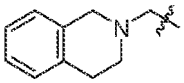
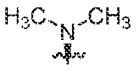
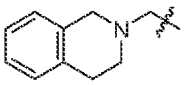
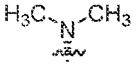
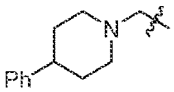
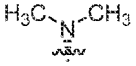
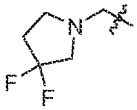
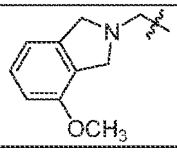
【表４４】

表3B

化合物No.				合成法
	R^4	R^7	R^8	
K1				脚注5参照
K2				脚注5参照
K3				脚注6参照
K4				脚注5参照
K5				脚注5参照
K6				脚注7参照

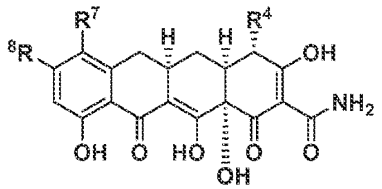
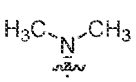
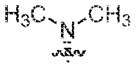
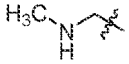
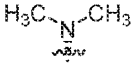
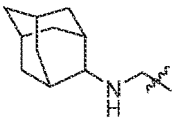
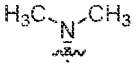
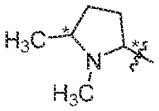
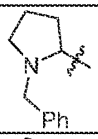
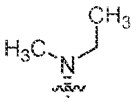
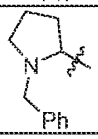
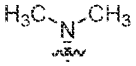
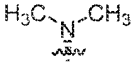
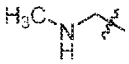
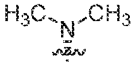
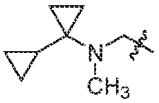
【０４６３】

【表４５】

化合物No.				合成法
	R^4	R^7	R^8	
K7				脚注6参照
K8				脚注7参照
K9				脚注6参照
K10				脚注6参照
K11				脚注6参照
K12				脚注6参照
K13				脚注6参照
K14				脚注6参照
K15				脚注6参照

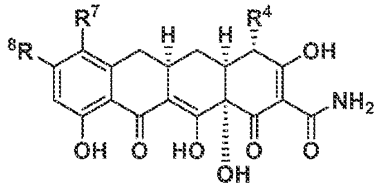
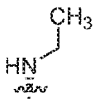
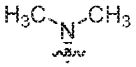
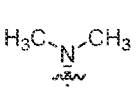
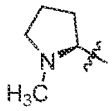
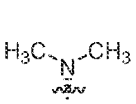
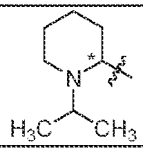
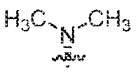
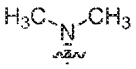
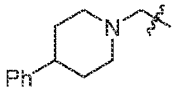
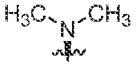
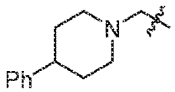
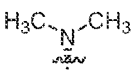
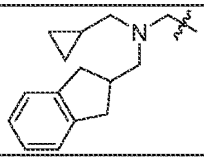
【０４６４】

【表４６】

化合物No.				合成法
	R^4	R^7	R^8	
K16				脚注6参照
K17				脚注6参照
K18				脚注6参照
K19				脚注6参照
K20				脚注5参照
K21				脚注5参照
K22				脚注7参照
K23				脚注6参照
K24				脚注6参照

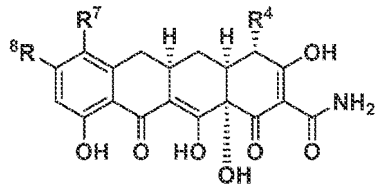
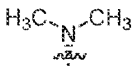
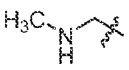
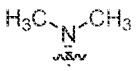
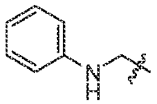
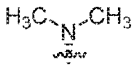
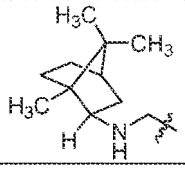
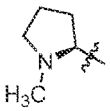
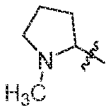
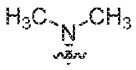
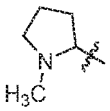
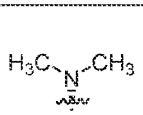
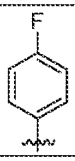
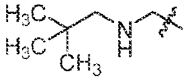
【０４６５】

【表４７】

化合物No.				合成法
	R^4	R^7	R^8	
K25				脚注5参照
K26				脚注5参照
K27				脚注6参照
K28				脚注6参照
K29				脚注6参照
K30				脚注8参照
K31				脚注6参照
K32				脚注6参照
K33				脚注6参照

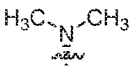
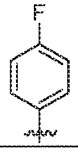
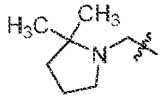
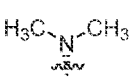
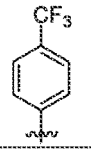
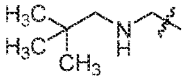
【０４６６】

【表４８】

化合物No.				合成法
	R^4	R^7	R^8	
K34				脚注6参照
K35				脚注6参照
K36				脚注6参照
K37				脚注5参照
K38				脚注5参照
K39				脚注6参照
K40				脚注6参照

【０４６７】

【表４９】

K41				脚注6参照
K42				脚注6参照

[5] 米国特許第9,573,895B2号明細書に記載される手順に従って製造される化合物であり、この出願の全教示内容が、参照により本明細書に援用される。

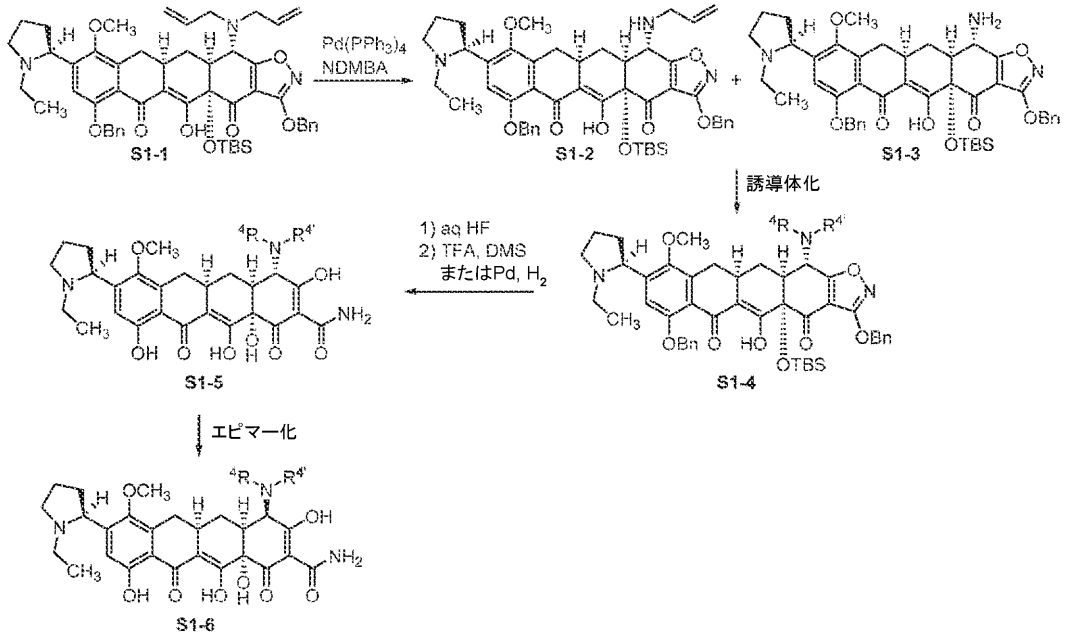
[6] 米国特許第9,315,451号明細書に記載される手順に従って製造される化合物であり、この出願の全教示内容が、参照により本明細書に援用される。

[7] 米国特許第9,624,166号明細書に記載される手順に従って製造される化合物であり、この出願の全教示内容が、参照により本明細書に援用される。

[8] 米国特許第8,906,887号明細書に記載される手順に従って製造される化合物であり、この出願の全教示内容が、参照により本明細書に援用される。

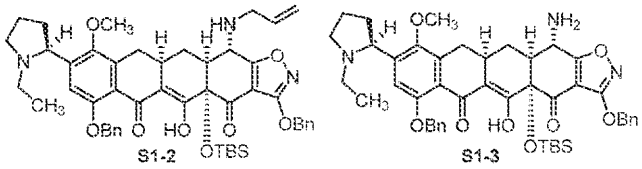
【０４６８】
本明細書中で開示するさらなる実施例の化合物を以下に記載するスキーム１～スキーム２１に従って調製した。
【０４６９】
【化２７４】

スキーム1



以下の化合物をスキーム１に従って調製した。

【化２７５】

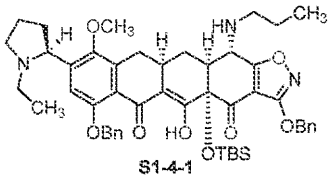


一般的な手順Ａ（脱アリル化）：化合物Ｓ１－１（４９８ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、１当量、国際公開第２０１４／０３６５０２号が挙げられる文献の手順に従って調製した）、１，３－ジメチルバルビツール酸（４３９ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ、５当量）、および$Pd(PPh_3)_4$（３２ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ、０．０５当量）の混合物にＤＣＭ（５ｍＬ）を窒素下で加えた。生じた反応溶液を室温において５時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（バブリング）でクエンチした。得られた反応混合物を室温で１０分間撹拌し、ジクロロメタン（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。１０％→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンを用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製したところ、所望の生成物Ｓ１－２（８２ｍｇ、１７％、ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８４６．４７（Ｍ＋Ｈ））およびＳ１－３（３０７ｍｇ、６８％）が得られた。

Ｓ１－３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　１６．５４（ｓ，１Ｈ），７．４２－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．１５（ｍ，７Ｈ），５．２９，５．２５（ＡＢｑ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，２Ｈ），５．１６，５．０７（ＡＢｑ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．６１（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），３．４８（ｓ，３Ｈ），３．３２－３．２８（ｍ，１Ｈ），２．９５（ｄｄ，Ｊ＝４．３，１５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６９－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．５２－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．１８－１．９８（ｍ，５Ｈ），１．８８－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．３８（ｍ，２Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），０．６３（ｓ，９Ｈ），０．１１（ｓ，３Ｈ），０．００（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８０６．５１（Ｍ＋Ｈ）．

【０４７０】

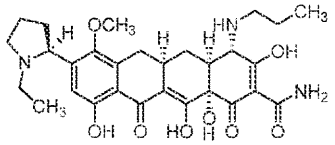
【化２７６】



一般的な手順Ｂ－１（還元的アルキル化）：ＤＣＭ（１ｍＬ）中のアミンＳ１－３（４０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液にＨＯＡｃ（５．７μＬ、０．１ｍｍｏｌ、２当量）およびＳＴＡＢ（１６ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃において加えた。次に、プロピオンアルデヒド（３．６μＬ、０．０５ｍｍｏｌ、１．０当量）を加えた。生じた反応混合物を０℃において２時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$を加えた。生じた混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で抽出した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。生じた粗生成物Ｓ１－４－１を次の反応に直接用いた：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８４８．４８（Ｍ＋Ｈ）。

【０４７１】

【化２７７】



S1-5-1

一般的な手順Ｃ（ＨＦ脱シリル化）：ＨＦ水溶液（４８～５０％、０．１ｍＬ）を室温において、ポリプロピレン反応容器中のCH_3CN（１ｍＬ）中の化合物Ｓ１－４－１（０．０５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に添加した。混合物を室温で一晩激しく撹拌し、飽和$NaHCO_3$水溶液（３ｍＬ）（激しくバブリング）にゆっくりと注いだ。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で抽出した。有機相を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をさらに精製せずに次の工程にそのまま用いた（ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７３４．４０（Ｍ＋Ｈ））。

【０４７２】

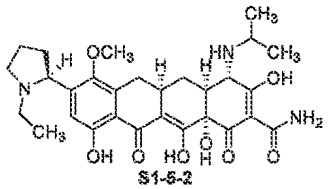
一般的な手順Ｄ－１（包括的脱保護（ｇｌｏｂａｌ　ｄｅｐｒｏｔｅｃｔｉｏｎ））：ＴＦＡ（１ｍＬ）中の上述の中間体の溶液にジメチルスルフィド（０．１ｍＬ）を加えた。生じた反応溶液を室温において一晩撹拌した。反応液を蒸発させて、残留物を水中０．０５Ｎ　ＨＣｌ中に溶解した。生じた溶液を、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｐｏｌｙｍｅｒｘ　１０μ　ＲＰ－γ　１００Ａカラムを用いて、Ｗａｔｅｒｓ　Ａｕｔｏｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ系の分取逆相ＨＰＬＣによって精製した［１０μｍ、１５０×２１．２０ｍｍ；流量、２０ｍＬ／分；溶媒Ａ：０．０５Ｎ　ＨＣｌ／水；溶媒Ｂ：CH_3CN；注入容量：２．０ｍＬ（０．０５Ｎ　ＨＣｌ／水）；勾配：２０分にわたるＡ中１０→２５％のＢ；質量による分別捕集（ｍａｓｓ－ｄｉｒｅｃｔｅｄ　ｆｒａｃｔｉｏｎ　ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ）］。所望の生成物を含有する画分を収集して、凍結乾燥すると、化合物Ｓ１－５－１（１４．３ｍｇ、３工程で４６％）が得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　７．１４（ｓ，１Ｈ），４．８７－４．８４（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．８７－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．３７－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．０７（ｍ，４Ｈ），３．０１－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．６２－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．２４（ｍ，５Ｈ），１．８３－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５５６．３０（Ｍ＋Ｈ）．

【０４７３】

以下の化合物を、一般的な手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ－１を用いることによって調製した。

【０４７４】

【化２７８】



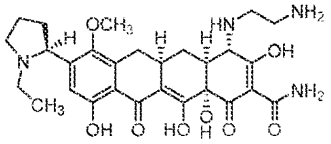
S1-5-2

化合物Ｓ１－５－２を化合物Ｓ１－３およびアセトンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　７．１５（ｓ，１Ｈ），４．９０－４．８５（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，１Ｈ），３．８８－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．３８－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．２５（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２０－３．０８（ｍ，２Ｈ），３．０２－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．８

７（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６２－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．３７（ｍ，５Ｈ），１．６５－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５５６．３１（Ｍ＋Ｈ）．

【０４７５】

【化２７９】

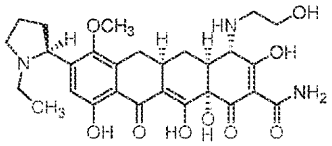


S1-5-3

化合物Ｓ１－５－３を化合物Ｓ１－３およびＢｏｃＮＨＣＨ$_2$ＣＨＯから調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，三塩酸塩）δ　７．１１（ｓ，１Ｈ），４．０９（ｓ，１Ｈ），３．７８－３．８７（ｍ，３Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．６０－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．４３（ｍ，２Ｈ），２．９３－３．２４（ｍ，５Ｈ），２．５５－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．４０（ｍ，６Ｈ），１．５２－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５５７．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０４７６】

【化２８０】

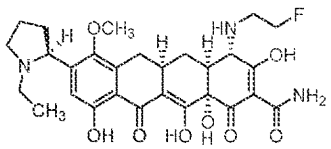


S1-5-4

化合物Ｓ１－５－４を化合物Ｓ１－３およびＴＢＳＯＣＨ$_2$ＣＨＯから調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．１２（ｓ，１Ｈ），４．０１（ｓ，１Ｈ），３．８０－３．９１（ｍ，４Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），３．３９－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．０５－３．２４（ｍ，４Ｈ），２．８８－３．００（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．４０（ｍ，５Ｈ），１．５５－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５５８．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０４７７】

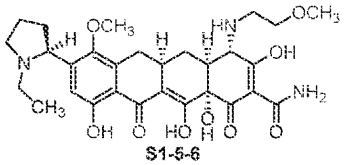
【化２８１】



S1-5-5

化合物Ｓ１－５－５を化合物Ｓ１－３およびＦＣＨ$_2$ＣＨＯ（国際公開第２０１１／１４６０８９Ａ１号の文献の手順に従い、対応するアルコールから調製した）から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．１３（ｓ，１Ｈ），４．０３（ｓ，１Ｈ），３．６９－３．８８（ｍ，４Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．２５－３．３８（ｍ，３Ｈ），３．０５－３．２３（ｍ，２Ｈ），２．８９－３．００（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．４２（ｍ，６Ｈ），１．５６－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５６０．３（Ｍ＋Ｈ）．

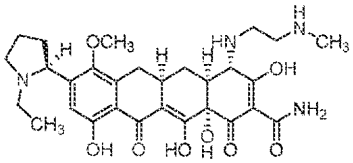
【０４７８】
【化２８２】



S1-5-6

化合物Ｓ１－５－６を化合物Ｓ１－３およびCH_3OCH_2CHO（国際公開第２０１１／１４６０８９Ａ１号の文献の手順に従い、対応するアルコールから調製した）から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ ７．０３（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．６９－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），３．３８－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．３０（ｓ，３Ｈ），３．１８－３．２５（ｍ，３Ｈ），２．９５－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．４５－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．３１（ｍ，５Ｈ），１．４４－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．１２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５７２．３（Ｍ＋Ｈ）．

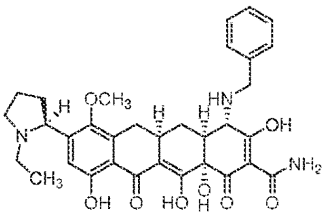
【０４７９】
【化２８３】



S1-5-7

化合物Ｓ１－５－７を化合物Ｓ１－３およびＢｏｃＮ（CH_3）CH_2ＣＨＯから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，三塩酸塩）δ ７．１１（ｓ，１Ｈ），４．０９（ｓ，１Ｈ），３．７９－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），３．５５－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．３０（ｓ，３Ｈ），２．９５－３．１８（ｍ，４Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），２．５５－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．３１（ｍ，６Ｈ），１．５６－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５７１．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０４８０】
【化２８４】



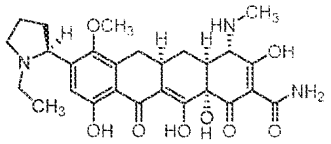
S1-5-8

化合物Ｓ１－５－８を化合物Ｓ１－３およびＰｈＣＨＯから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ ７．５５－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．５１（ｍ，３Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），４．４７－４．５２（ｍ，２Ｈ），３．８０－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），３．０９－３．２３（ｍ，４Ｈ），２．８３－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．４０（ｍ，５Ｈ），２．００－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ６０４．３（Ｍ＋

Ｈ）．

【０４８１】

【化２８５】



S1-5-9

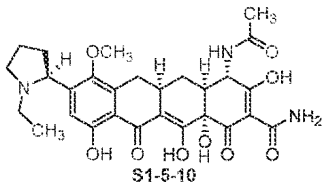
一般的な手順Ｂ－１およびＣ、続いて以下の一般的な手順Ｄ－２を用いることにより、化合物Ｓ１－５－９を化合物Ｓ１－２（４４ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ、１当量）およびＨＣＨＯから調製した。

【０４８２】

一般的な手順Ｄ－２：Ｐｄ－Ｃ（１０重量％、５ｍｇ）を部分的に室温においてCH_3OH（１ｍＬ）およびＨＣｌ／水（１Ｎ、１３０μＬ、０．１３ｍｍｏｌ、２．５当量）の混合物中の上述の粗生成物の溶液中に加えた。反応器をシールし、およびフラスコを短時間真空にしてから水素ガス（１気圧）でフラッシュすることによって水素でパージした。反応混合物を水素雰囲気（１気圧）下で室温において１時間３０分間撹拌した。さらにＰｄ－Ｃ（１０重量％、５ｍｇ）を加えて、生じた反応混合物を水素雰囲気（１気圧）下で室温において１時間撹拌した。反応液を小さいセライトパッドで濾過した。ケーキをCH_3OHで洗浄した。濾液を濃縮した。残留物を、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｐｏｌｙｍｅｒｘ １０μ ＲＰ－γ １００Ａカラムを用いて、Ｗａｔｅｒｓ Ａｕｔｏｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ系の分取逆相ＨＰＬＣによって精製した［１０μｍ、１５０×２１．２０ｍｍ；流量、２０ｍＬ／分；溶媒Ａ：０．０５Ｎ ＨＣｌ／水；溶媒Ｂ：CH_3CN；注入容量：３．０ｍＬ（０．０５Ｎ ＨＣｌ／水）；勾配：１５分にわたるＡ中５→２５％のＢ；質量による分別捕集］。所望の生成物を含有する画分を収集して、凍結乾燥すると、化合物Ｓ１－５－９（１２．３ｍｇ）が得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ ７．１５（ｓ，１Ｈ），４．９６－４．８９（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．３６－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．２７－２．９９（ｍ，５Ｈ），２．９３（ｓ，３Ｈ），２．８８－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．２４（ｍ，４Ｈ），１．６３－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５２８．２３（Ｍ＋Ｈ）．

【０４８３】

【化２８６】



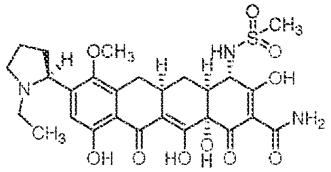
S1-5-10

一般的な手順Ｂ－２（アシル化／スルホニル化）：ＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物Ｓ１－３（４３ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ、１当量）およびＴＥＡ（３０μＬ、０．２１ｍｍｏｌ、４当量）の溶液に無水酢酸（１６μＬ、０．１６ｍｍｏｌ、３当量）を０℃において加えた。生じた反応混合物を０℃において撹拌して、一晩で室温まで温めた。反応液をＤＣＭで希釈して、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄した。生じた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。粗生成物を５０℃でのＨＦ脱シリル化のための一般的な手順Ｃ、および一般的な手順Ｄ－１に供して、Ｓ１－５－１０（１１．２ｍｇ、３工程で３６％）が得られた。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ ７．０４（ｓ，１Ｈ），３．７９－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．０５－３．２１（ｍ，４Ｈ），２．９０－３．００（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．４５（ｍ，６Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．５１－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５５６．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０４８４】

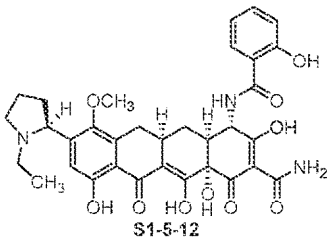
【化２８７】



化合物Ｓ１－５－１１を化合物Ｓ１－５－１０と同じ手順に従って化合物Ｓ１－３およびＭｓ$_{2}$Ｏから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ ７．０１（ｓ，１Ｈ），４．１５（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．１６－３．４０（ｍ，４Ｈ），２．９２－３．１１（ｍ，３Ｈ），２．４１－２．６１（ｍ，３Ｈ），２．２２－２．３８（ｍ，５Ｈ），１．７５－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５９２．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０４８５】

【化２８８】

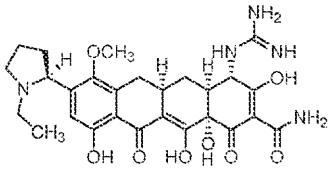


１０ｍＬ ＲＢＦ中のアミンＳ１－３（４８ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＨＯＢｔ（１２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、１．５当量）、およびＥＤＣ（１７ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物にＤＣＭ（１ｍＬ）を窒素下で加えた。その後、ＥｔＮ^{i}Ｐ$_{r2}$（２１μＬ、０．１２ｍｍｏｌ、２当量）およびサリチル酸（９ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、１．１当量）を加えた。生じた反応混合物を室温において５目間撹拌した。生じた暗色の反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で抽出した。有機相をブラインで洗浄して、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１０ｇシリカゲルカラム、１０～８０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物（１３ｍｇ、２３％）が得られた：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ９２６．５３（Ｍ＋Ｈ）。

【０４８６】

上述の生成物を一般的な手順ＣおよびＤ－１に供して、化合物Ｓ１－５－１２が得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ ７．８３（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），６．９４－６．９０（ｍ，２Ｈ），５．０７－５．０６（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），３．２１－３．０６（ｍ，４Ｈ），２．９８－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．４５－２．２２（ｍ，５Ｈ），１．７４－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ６３４．３９（Ｍ＋Ｈ）．

【０４８７】
【化２８９】

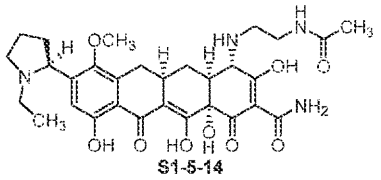


S1-5-13

アミンＳ１－３（８２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を一般的な手順Ｃに供して、脱シリル化された生成物７４ｍｇが得られた。ＤＣＭ（１ｍＬ）中のこの中間体（４２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液にＨｇＣｌ$_2$（３３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、２．２当量）およびＴＥＡ（３０μＬ、０．２１ｍｍｏｌ、３．５当量）を０℃において加えた。次に、１，３－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－メチルイソチオ尿素（３９ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、２．２当量）を加えた。生じた反応混合物を一晩撹拌しながら室温まで温めた。生じた反応混合物を濾過して、ＤＣＭ（１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１０ｇシリカゲルカラム、１０％ＣＨ$_3$ＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、所望の生成物（２０ｍｇ、３５％）が得られた：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９３４．５７（Ｍ＋Ｈ）。

【０４８８】
上述の生成物を一般的な手順Ｄ－１に供して、化合物Ｓ１－５－１３が得られた。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．０６（ｓ，１Ｈ），４．３０（ｓ，１Ｈ），３．７８－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．３２－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．０８－３．１７（ｍ，３Ｈ），２．９０－３．００（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．６０（ｍ，３Ｈ），２．２１－２．３９（ｍ，５Ｈ），１．５８－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５５６．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０４８９】
【化２９０】

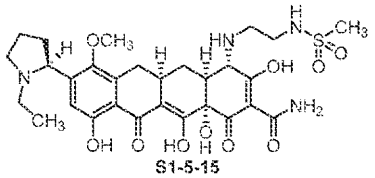


S1-5-14

一般的な手順Ｂ－１を用いることにより、化合物Ｓ１－５－１４を化合物Ｓ１－３およびＢｏｃＮＨＣＨ$_2$ＣＨＯから調製した。次に、生じた生成物をジオキサン（１ｍＬ）中４Ｎ　ＨＣｌで３０分間処理して、濃縮した。残留物を一般的な手順Ｂ－２、Ｃ、およびＤ－１に供して、所望の生成物Ｓ１－５－１４が得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．１０（ｓ，１Ｈ），３．９９（ｓ，１Ｈ），３．７９－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），３．５５－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．５１（ｍ，３Ｈ），３．３１－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．０５－３．２７（ｍ，４Ｈ），２．９２－３．００（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．４０（ｍ，５Ｈ），１．９８（ｓ，３Ｈ），１．５２－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５９９．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０４９０】

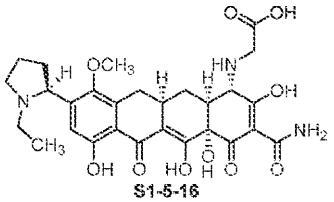
【化２９１】



化合物Ｓ１－５－１５を化合物Ｓ１－５－１４と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　７．０８（ｓ，１Ｈ），４．０５（ｓ，１Ｈ），３．７８－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．６８（ｍ，５Ｈ），３．４５－３．５２（ｍ，６Ｈ），３．０９－３．２０（ｍ，２Ｈ），２．８９－３．００（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．５１（ｍ，６Ｈ），１．５３－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６３５．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０４９１】

【化２９２】



一般的な手順Ｂ－３（置換）：ＤＭＦ（０．７ｍＬ）中のアミンＳ１－３（４２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に$BrCH_2CO_2{}^{t}Bu$（８μＬ、０．０５ｍｍｏｌ、１当量）および$^{i}Pr_2NEt$（４５μＬ、０．２５ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。生じた反応混合物を室温において一晩撹拌して、５０℃に６時間加熱した。生じた反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈して、ブラインで洗浄して、Na_2SO_4上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を次の反応に直接用いた。

【０４９２】

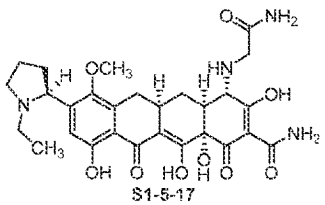
次に、粗生成物を一般的な手順ＣおよびＤ－１に供して、所望の生成物Ｓ１－５－１６が得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　７．０８（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｓ，１Ｈ），３．７８－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．０５－３．２２（ｍ，３Ｈ），２．８３－３．００（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．４０（ｍ，５Ｈ），１．５６－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５７２．２（Ｍ＋Ｈ）．

【０４９３】

以下の化合物を一般的な手順Ｂ－３、Ｃ、およびＤ－１を用いることによって調製した。

【０４９４】

【化２９３】

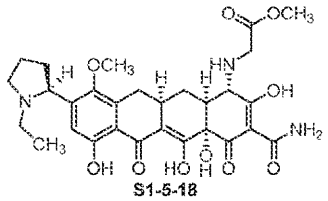


化合物Ｓ１－５－１７を化合物Ｓ１－３および$BrCH_2CONH_2$から調製した。^{1}Ｈ

ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．１１（ｓ，１Ｈ），４．１５（ｓ，２Ｈ），３．９８（ｓ，１Ｈ），３．７９－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．０９－３．２４（ｍ，３Ｈ），２．８３－３．００（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．４０（ｍ，５Ｈ），１．５５－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５７１．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０４９５】

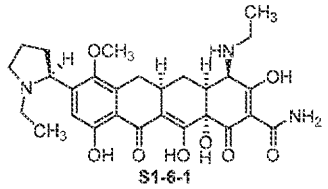
【化２９４】



化合物Ｓ１－５－１８を化合物Ｓ１－３およびＢｒＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｍｅから調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．１１（ｓ，１Ｈ），４．２６（ｓ，２Ｈ），４．０３（ｓ，１Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），３．７９－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．０９－３．２４（ｍ，３Ｈ），２．８７－３．００（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．５０（ｍ，５Ｈ），１．５５－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５８６．３（Ｍ＋Ｈ）．

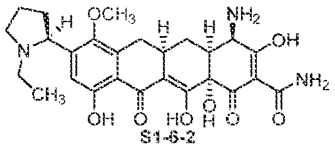
【０４９６】

【化２９５】



ＣＨ$_3$ＯＨ（１ｍＬ）中の対応するＣ－４エピマー（７１ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、１当量、国際公開第２０１４／０３６５０２号が挙げられる文献の手順に従って調製した）の溶液にピリジン（３８μＬ、０．４７ｍｍｏｌ、４当量）を室温において加えた。生じた反応溶液を室温において３日間撹拌した。反応液を濃縮して、黄色の固体が得られ、これを水中０．０５Ｎ　ＨＣｌ中に溶解した。生じた反応溶液を、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｐｏｌｙｍｅｒｘ　１０μ　ＲＰ－γ　１００Ａカラムを用いて、Ｗａｔｅｒｓ　Ａｕｔｏｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ系の分取逆相ＨＰＬＣによって精製した［１０μｍ、１５０×２１．２０ｍｍ；流量、２０ｍＬ／分；溶媒Ａ：０．０５Ｎ　ＨＣｌ／水；溶媒Ｂ：ＣＨ$_3$ＣＮ；注入容量：２．０ｍＬ（０．０５Ｎ　ＨＣｌ／水）；勾配：２０分にわたるＡ中１０→２５％のＢ；質量による分別捕集］。所望の生成物を含有する画分を収集して、凍結乾燥すると、化合物Ｓ１－６－１（２７．２ｍｇ、３８％）が得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．１８（ｓ，１Ｈ），４．８８－４．８４（ｍ，１Ｈ），４．７２（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８８－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），３．４１－３．３０（ｍ，３Ｈ），３．２７－３．２２（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．０６（ｍ，２Ｈ），３．０３－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．６１－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３６－２．２３（ｍ，３Ｈ），２．１８－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．４６（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５４１．４（Ｍ＋Ｈ）．

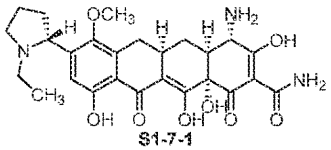
【０４９７】
【化２９６】



ＤＭＦ（４．４ｍＬ）中の７－メトキシ－８－［（２Ｓ）－１－エチル－２－ピロリジニル］－６－デメチル－６－デオキシテトラサイクリン（５５０ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ、１当量、Ｏｒｇ．Ｐｒｏｃｅｓｓ　Ｒｅｓ．Ｄｅｖ．，２０１６，２０（２），２８４－２９６が挙げられる文献の手順に従って調製した）の懸濁液に水（１０９μＬ）中のNH_2OH（１０９μＬ、１．７８ｍｍｏｌ、２当量）の溶液を室温において加えた。生じた反応混合物を８０℃において一晩撹拌し、セプタム内の針で空気開放した。生じた暗褐色の反応溶液を室温に冷却して、撹拌しているＭＴＢＥ（２２０ｍＬ）中に滴下して、懸濁液が得られた。

【０４９８】
固体を濾過によって収集して、ＭＴＢＥで洗浄した。次に、固体を真空下で乾燥させた。次に、固体をＴＦＡ（４ｍＬ）中に溶解した。Ｐｄ／Ｃ（１０ｗｔ％、８０ｍｇ）を加えた。反応器をシールし、およびフラスコを短時間真空にしてから水素ガス（１気圧）でフラッシュすることによって水素でパージした。反応混合物を水素雰囲気（１気圧）下で室温において一晩撹拌した。さらにＰｄ－Ｃ（１０重量％、８０ｍｇ）を加えて、生じた反応混合物を水素雰囲気（１気圧）下で室温において一晩撹拌した。反応液を濃縮して、CH_3OHで希釈した。混合物を小さいセライトパッドで濾過した。ケーキを洗浄した。濾液を濃縮した。残留物を、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｐｏｌｙｍｅｒｘ　１０μ　ＲＰ－γ１００Ａカラムを用いて、Ｗａｔｅｒｓ　Ａｕｔｏｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ系の分取逆相ＨＰＬＣ　CH_3OHによって精製した［１０μｍ、１５０×２１．２０ｍｍ；流量、２０ｍＬ／分；溶媒Ａ：０．０５Ｎ　ＨＣｌ／水；溶媒Ｂ：CH_3CN；注入容量：３．０ｍＬ（０．０５Ｎ　ＨＣｌ／水）；勾配：１５分にわたるＡ中１０→２０％のＢ；質量による分別捕集］。所望の生成物を含有する画分を収集して、凍結乾燥すると、化合物Ｓ１－６－２（９１ｍｇ）が得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　７．１２（ｓ，１Ｈ），４．９３－４．８５（ｍ，１Ｈ），４．７６（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８６－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），３．３７－３．３１（ｍ，１Ｈ），３．２５（ｄｄ，Ｊ＝１５．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．２０－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．６２－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４３（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３６－２．２３（ｍ，３Ｈ），２．１６－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．４３（ｍ，１Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５１４．３６（Ｍ＋Ｈ）．

【０４９９】
【化２９７】

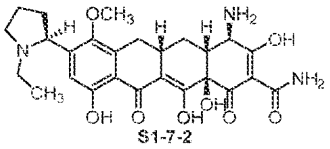


化合物Ｓ１－７－１を、国際公開第２０１４／０３６５０２号が挙げられる文献の手順に従って左手側（ＬＨＳ）のエナンチオマーおよびジアリルエノンＳ２－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　７．１１（ｓ，１Ｈ），４．７７（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９２－３．８６（ｍ，２Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．３７－３．２９（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１０（ｍ，３Ｈ

），３．０１－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．６８（ｄｔ，Ｊ＝１２．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６３－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．３８（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３２－２．２４（ｍ，３Ｈ），２．１７－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５１４．３６（Ｍ＋Ｈ）．

【０５００】

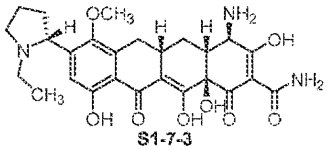
【化２９８】



化合物Ｓ１－７－２を、国際公開第２０１４／０３６５０２号が挙げられる文献の手順に従って標準的なＬＨＳおよびジアリルエノンのエナンチオマーから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．０６（ｓ，１Ｈ），４．７６（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９１－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．３７－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．０９（ｍ，３Ｈ），３．００－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．３９（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３４－２．２４（ｍ，３Ｈ），２．１７－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５１４．３６（Ｍ＋Ｈ）．

【０５０１】

【化２９９】

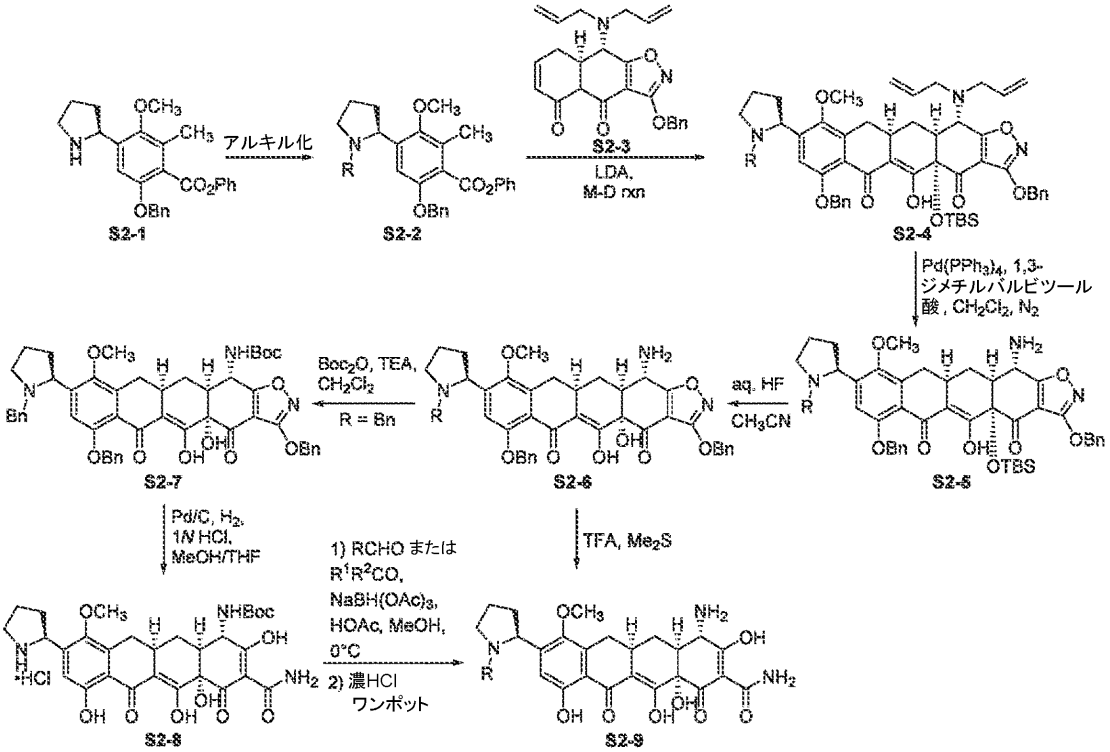


化合物Ｓ１－７－３を、国際公開第２０１４／０３６５０２号が挙げられる文献の手順に従ってＬＨＳのエナンチオマーおよびジアリルエノンのエナンチオマーから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．１５（ｓ，１Ｈ），４．９４－４．８５（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｓ，１Ｈ），３．８０－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．３７－３．０７（ｍ，４Ｈ），３．００－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．２３（ｍ，５Ｈ），１．６５－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５１４．３６（Ｍ＋Ｈ）．

【０５０２】

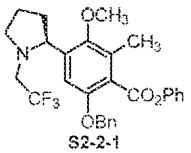
【化３００】

スキーム2



以下の化合物をスキーム２に従って調製した。

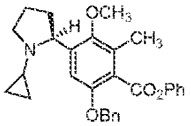
【化３０１】



【０５０３】

化合物Ｓ２－１（１２５ｍｇ、０．２９９ｍｍｏｌ、１当量、文献：Ｏｒｇ．Ｐｒｏｃｅｓｓ Ｒｅｓ．Ｄｅｖ．，２０１６，２０（２），２８４－２９６の手順に従って調製した）およびＮａＢＨ$_3$ＣＮ（７６ｍｇ、１．２０９ｍｍｏｌ、４当量）をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$およびＣＨ$_3$ＣＮ（０．８＋０．８ｍＬ）の混合物に加えた。フラスコを０℃に冷却してからトリフルオロ酢酸（０．０９２ｍＬ、１．２０２ｍｍｏｌ、４当量）およびトリフルオロアセトアルデヒド一水和物（Ｈ$_2$Ｏ中７５％、０．２４０ｍＬ、１．５０ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。冷浴を取り外して、生じた混合物を室温において２時間撹拌した。ＥｔＯＡｃを加えて、混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液で洗浄した。有機相をロトバプによって濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、無色の油として所望の生成物Ｓ２－２－１（５９ｍｇ、４０％、未反応ＳＭも回収され得る）が得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．０８－７．５０（ｍ，１１Ｈ），５．０９－５．１７（ｍ，２Ｈ），３．９２－４．００（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．５１－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．０８－３．２０（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．２８（ｍ，１Ｈ），１．８８－２．００（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．２１－１．３０（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５００．３（Ｍ＋Ｈ）．

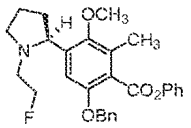
【０５０４】
【化３０２】



S2-2-2

火力乾燥した丸底フラスコに化合物Ｓ２－１（１２５ｍｇ、０．２９９ｍｍｏｌ、１当量）、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（５７ｍｇ、０．９０７ｍｍｏｌ、３当量）、および４Å分子篩（１００ｍｇ）を加えて、フラスコを減圧して、Ｎ$_2$で再び満たした。次に、無水ＣＨ$_3$ＯＨ（２ｍＬ）、（１－エトキシシクロプロピル）トリメチルシラン（０．２４０ｍＬ、１．１９３ｍｍｏｌ、４当量）、およびＨＯＡｃ（０．０８６ｍＬ、１．５００ｍｍｏｌ、５当量）を加えて、生じた混合物を５５℃において１６時間撹拌した。ＥｔＯＡｃを加えて、混合物をセライトで濾過した。濾液を飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液で洗浄した。有機相をロトバプによって濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、無色の油として所望の生成物Ｓ２－２－２（８９ｍｇ、６５％）が得られた。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．１０－７．５８（ｍ，１０Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），５．１１（ｓ，２Ｈ），３．９５－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．２１－３．３０（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．３０（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．７０（ｍ，２Ｈ），０．２７－０．３５（ｍ，２Ｈ），０．００－０．１６（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４５８．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０５０５】
【化３０３】

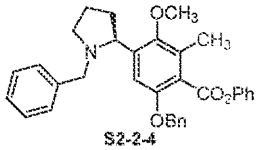


S2-2-3

化合物Ｓ２－１（１２５ｍｇ、０．２９９ｍｍｏｌ、１当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ、０．１０５ｍＬ、０．６０２ｍｍｏｌ、２当量）、およびＮａＩ（５ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ、０．１当量）をＤＭＦ（１ｍＬ）中に加えてから２－フルオロエチルブロミド（０．０４５ｍＬ、０．６０４ｍｍｏｌ、２当量）を加えて、生じた混合物を室温において２１時間撹拌した。ＥｔＯＡｃを加えて、ブライン溶液で洗浄した。有機相をロトバプによって濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、無色の油として所望の生成物Ｓ２－２－３（７９ｍｇ、５７％）が得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．０９－７．５０（ｍ，１１Ｈ），５．１０－５．１５（ｍ，２Ｈ），４．３０－４．５１（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．４０－３．５０（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．２６（ｍ，１Ｈ），１．８２－２．００（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．２１－１．３０（ｍ，１Ｈ），０．８２－０．９１（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４６４．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０５０６】

【化３０４】

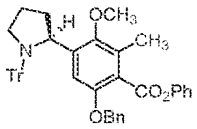


S2-2-4

ピロリジンＳ２－１（８．７４mmｏｌ、１当量、原料）にＮａＩ（１０mg）、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ、１０mＬ）、およびトリエチルアミン（ＴＥＡ、２．８２mＬ、２０．２３１mmｏｌ）を加えて、０℃に冷却した。ＤＭＦ（５mＬ）中の臭化ベンジル（１．６５０mＬ、１３．８６７mmｏｌ）の溶液を加えた。反応混合物を室温において３時間撹拌した。CH_2Cl_2（１００mＬ）を加えて、生じた混合物をブライン溶液で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色の固体として所望の生成物Ｓ２－２－４（３．８３g、３工程で８６％）が得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００MHz，$CDCl_3$）δ ７．０９－７．５９（m，１６Ｈ），５．１２－５．２０（m，２Ｈ），３．８０－３．９０（m，２Ｈ），３．７４（s，３Ｈ），３．０３－３．１２（m，１Ｈ），２．４１（s，３Ｈ），２．２０－２．３０（m，２Ｈ），１．８０－１．９４（m，２Ｈ），１．６０－１．７０（m，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）m／z ５０８．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０５０７】

【化３０５】

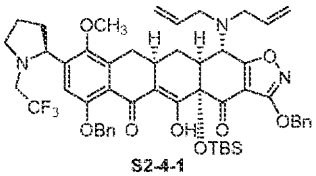


S2-2-5

ＴｒＣｌ（８７mg、０．３１mmｏｌ、１．０当量）およびＴＥＡ（４８μＬ、０．３４mmｏｌ、１．１当量）をCH_2Cl_2（３mＬ）中Ｓ２－１（１３０mg、０．３１mmｏｌ、１当量）に室温において加えた。反応混合物を室温において３日間撹拌して、ＤＣＭで希釈した。生じた溶液を飽和$NaHCO_3$およびブラインで洗浄して、$MgSO_4$上で乾燥させて、減圧下で濃縮して、黄色の固体として所望の生成物Ｓ２－２－５が得られた。この粗生成物をさらなる精製なしでその後の反応に用いた。

【０５０８】

【化３０６】



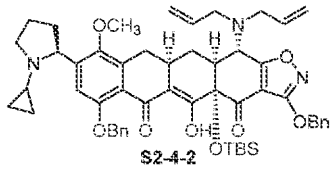
S2-4-1

一般的な手順Ｅ（Ｍｉｃｈａｅｌ－Ｄｉｅｃｋｍａｎｎアンヌレーション）：ｎ－ＢｕＬｉ（７０μＬ、ヘキサン中２．５Ｍ、０．１７mmｏｌ、１．４当量）をＴＨＦ（１mＬ）中のジイソプロピルアミン（２３μＬ、０．１７mmｏｌ、１．４当量）およびＴＥＡ・ＨＣｌ（１mg、０．００５当量）の溶液に－５０℃において滴加した。反応混合物を－２０℃まで温めて、－７０℃未満に再冷却した。ＴＨＦ（１mＬ）中のＳ２－２－１（５９mg、０．１２mmｏｌ、１当量）の溶液を、カニューレを介して、－７３℃未満において１０分にわたって滴加した。生じた赤オレンジ色の溶液を－７８℃において１時間撹拌して、ＥｔＯＨ／液体N_2バスを用いて－１００℃に冷却した。ＴＨＦ（１mＬ）中のエノンＳ２－３の溶液（６４mg、０．１２mmｏｌ、１当量、国際公開第２０１４／０３６５０２号が挙げられる文献の手順に従って調製した）を反応混合物に加えてから

ＬＨＭＤＳ（１２０μＬ、ＴＨＦ中１．０Ｍ、０．１２ｍｍｏｌ、１当量）を続けた。反応混合物を－１５℃まで徐々に温めて、その温度において４５分間撹拌した。飽和水性NH_4Cl（２０ｍＬ）溶液を反応液に加えた。反応混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で抽出した。有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄して、Na_2SO_4上で乾燥させて、減圧下で濃縮した。０％→５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより、黄色の固体として所望の生成物Ｓ２－４－１（５９ｍｇ、５３％）が得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ １６．２（ｓ，１Ｈ），７．２８－７．５１（ｍ，８Ｈ），６．８３－６．９５（ｍ，３Ｈ），５．７９－５．９０（ｍ，２Ｈ），５．１０－５．２７（ｍ，７Ｈ），３．９９－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．０３－３．６７（ｍ，７Ｈ），２．５７－２．８０（ｍ，６Ｈ），１．１９－１．２６（ｍ，６Ｈ），０．８５（ｓ，９Ｈ），０．２７（ｓ，３Ｈ），０．１５（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ９４０．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０５０９】

【化３０７】

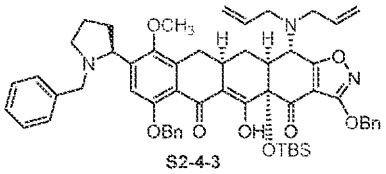


S2-4-2

一般的な手順Ａを用いることにより、化合物Ｓ２－４－２をＳ２－２－２およびＳ２－３から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ １６．１（ｓ，１Ｈ），７．０９－７．５０（ｍ，９Ｈ），６．７０－７．００（ｍ，２Ｈ），５．６０－５．７５（ｍ，２Ｈ），４．９５－５．１３（ｍ，７Ｈ），３．９８－４．０８（ｍ，５Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），３．０７－３．２１（ｍ，４Ｈ），２．１５－２．５０（ｍ，４Ｈ），１．５５－１．７５（ｍ，６Ｈ），１．１３－１．２１（ｍ，５Ｈ），０．７７（ｓ，９Ｈ），０．１７（ｓ，３Ｈ），０．０４（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ８９８．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０５１０】

【化３０８】

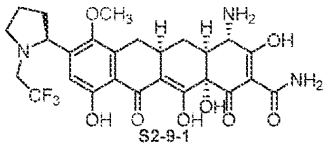


S2-4-3

一般的な手順Ａを用いることにより、化合物Ｓ２－４－３をＳ２－２－４およびＳ２－３から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ １６．１（ｓ，１Ｈ），７．１０－７．４１（ｍ，１４Ｈ），６．７１－６．８９（ｍ，２Ｈ），５．６９－５．７１（ｍ，２Ｈ），４．９８－５．１８（ｍ，９Ｈ），３．９８－４．０７（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），３．００－３．２８（ｍ，４Ｈ），２．３０－２．５７（ｍ，４Ｈ），２．１０－２．２１（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．８２（ｍ，３Ｈ），１．１０－１．２０（ｍ，３Ｈ），０．７３（ｓ，９Ｈ），０．１７（ｓ，３Ｈ），０．０４（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ９４８．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０５１１】

【化３０９】

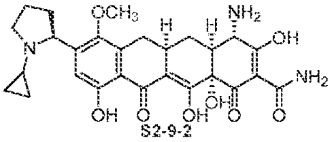


一般的な手順Ａ、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、化合物Ｓ２－９－１をＳ２－４－１から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ ７．０８（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．７０－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．５５－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．１０－３．２５（ｍ，２Ｈ），２．９０－３．００（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．５０（ｍ，３Ｈ），２．１５－２．２５（ｍ，３Ｈ），２．００－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．６４（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５６８．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０５１２】

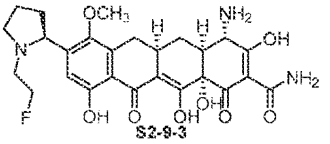
以下の化合物を化合物Ｓ２－９－１と同様に調製した。

【化３１０】



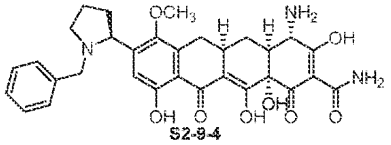
Ｓ２－９－２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ ７．１１（ｓ，１Ｈ），３．９１（ｓ，１Ｈ），３．７７－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．５０－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．２７（ｍ，１Ｈ），２．８７－３．００（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．４４（ｍ，６Ｈ），１．５８－１．６５（ｍ，１Ｈ），０．８５－０．９１（ｍ，２Ｈ），０．６３－０．７０（ｍ，１Ｈ），０．３０－０．４０（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５２６．３（Ｍ＋Ｈ）．

【化３１１】



Ｓ２－９－３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ ７．１２（ｓ，１Ｈ），３．９２－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），３．４０－３．５１（ｍ，４Ｈ），３．２１－３．２６（ｍ，１Ｈ），２．９０－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．４５（ｍ，６Ｈ），１．５５－１．８２（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５３２．３（Ｍ＋Ｈ）．

【化３１２】

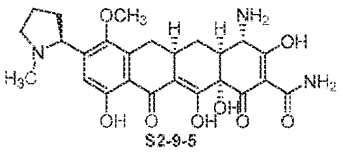


Ｓ２－９－４：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ ７．３１－７．４２（ｍ，５Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），４．２１－４．３６（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），３．５６－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．４２－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．１８－３．２２（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．９７（ｍ，１

Ｈ），２．５５－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．４９（ｍ，６Ｈ），１．５５－１．６５（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５７６．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０５１３】

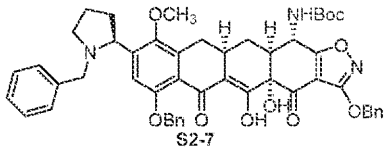
【化３１３】



一般的な手順Ｅを用いることにより、化合物Ｓ２－９－５をＳ２－２－５およびＳ２－３から調製した。生じた生成物をＴＨＦ中の０．５Ｎ　ＨＣｌ（８３μＬの６Ｎ　ＨＣｌ水溶液を９１７μＬのＴＨＦに加えた）で室温において４５分間処理した。次に、飽和ＮａＨＣＯ$_3$をゆっくり加えて、ＥｔＯＡｃで抽出した。次に、有機溶液をブラインで洗浄して、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。一般的な手順Ｂ－１に続いて、一般的な手順Ａ、Ｃ、Ｄ－１を用いることにより、残留物をＨＣＨＯでメチル化して、化合物Ｓ２－９－５が得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．１０（ｓ，１Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．７８－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．３２－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．２８（ｍ，１Ｈ），２．９０－３．００（ｍ，１Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），２．５５－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．４１（ｍ，６Ｈ），１．５５－１．６５（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５００．２（Ｍ＋Ｈ）．

【０５１４】

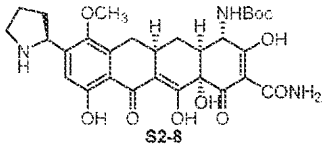
【化３１４】



一般的な手順ＡおよびＣに続いて、Ｃ－４アミノ基のＢｏｃ保護を用いることにより、化合物Ｓ２－７をＳ２－４－３（３．４７ｇ、３．９２ｍｍｏｌ）から製造した。したがって、Ｓ２－６（Ｒ＝Ｂｎ）が、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中のＢｏｃ$_2$Ｏ（６５５ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．６ｍＬ）と室温において４時間反応した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（５０ｇシリカゲル、０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって濃縮して、精製して、黄色の油として所望の生成物Ｓ２－７（１．１４ｇ、４工程で３３％）が得られた。

【０５１５】

【化３１５】



化合物２－７（１．１４ｇ、１．３４ｍｍｏｌ）を１Ｎ　ＨＣｌ水溶液（１．３４ｍＬ、１当量）、ＴＨＦ（６ｍＬ）、およびＣＨ$_3$ＯＨ（６ｍＬ）の混合物中に溶解した。Ｐｄ－Ｃ（１０重量％、１１０ｍｇ）を一部加えた。反応器をシールし、およびフラスコを短時間真空にしてから水素ガス（１気圧）でフラッシュすることによって水素でパージした。反応混合物を水素雰囲気（１気圧）下で室温において二晩撹拌した。反応液を小さいセライトパッドで濾過した。ケーキをＣＨ$_3$ＯＨで洗浄した。濾液を濃縮した。残留物を

ＭＴＢＥから再スラリー化して、黄色の固体として生成物Ｓ２－８が得られた。これをさらなる精製なしで以下の還元的アルキル化反応に用いた：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５８６．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０５１６】

一般的な手順Ｆ（還元的アルキル化）：０℃のCH_3OH（１ｍＬ）中のピロリジンＳ２－８（１当量）の溶液にアルデヒド／ケトン（４当量）、ＨＯＡｃ（４当量）、および$NaBH(OAc)_3$（４当量）を加えた。生じた反応混合物を０℃において１時間以上撹拌し、これをＬＣ－ＭＳによって監視した。

【０５１７】

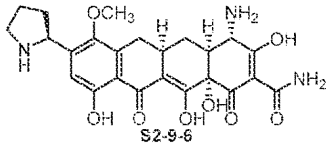
一般的な手順Ｇ（Ｂｏｃの脱保護）：還元的アミノ化の完了後、濃ＨＣｌ（０．５ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温において０．５時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で除去して、分取ＨＰＬＣにより、黄色の固体として所望の生成物が得られた。

【０５１８】

注釈：ケトンおよび４－ピリジンカルボキシアルデヒドは、還元的アミノ化に非常に長い時間を必要とした。

【０５１９】

【化３１６】

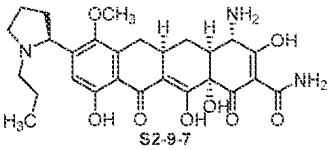


一般的な手順Ｇを用いることにより、化合物Ｓ２－９－６を化合物Ｓ２－８から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　６．９６（ｓ，１Ｈ），３．９１（ｓ，１Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．４０－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．２５（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．５０（ｍ，２Ｈ），２．１５－２．３０（ｍ，５Ｈ），１．５８－１．６５（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４８６．２（Ｍ＋Ｈ）．

【０５２０】

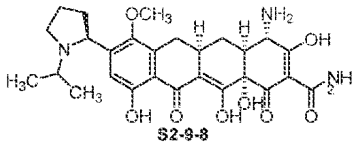
以下の化合物を、一般的な手順ＦおよびＧを用いることにより、化合物Ｓ２－８から調製した。

【化３１７】



Ｓ２－９－７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　７．０９（ｓ，１Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．７８－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），３．３４－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．２２－３．２８（ｍ，１Ｈ），２．９４－３．０５（ｍ，４Ｈ），２．５５－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．４９（ｍ，５Ｈ），１．５５－１．８２（ｍ，３Ｈ），０．８８－０．９４（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５２８．２（Ｍ＋Ｈ）．

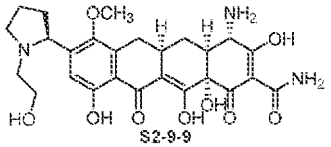
【化３１８】



S2-9-8

Ｓ２－９－８：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ ７．１９（ｓ，１Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．３９－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．１１（ｍ，４Ｈ），２．８９－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．３１（ｍ，３Ｈ），１．５５－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５２８．３（Ｍ＋Ｈ）．

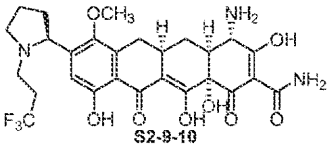
【化３１９】



S2-9-9

Ｓ２－９－９：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ ７．１３（ｓ，１Ｈ），３．９２－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．７２－３．８０（ｍ，３Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．３７－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．２０（ｍ，３Ｈ），２．９０－３．００（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．４１（ｍ，５Ｈ），１．５７－１．６７（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５３０．２（Ｍ＋Ｈ）．

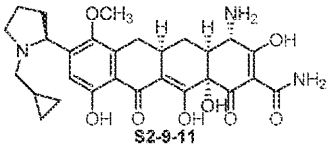
【化３２０】



S2-9-10

Ｓ２－９－１０：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ ７．１１（ｓ，１Ｈ），３．８５－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．３８－３．４８（ｍ，４Ｈ），２．９０－３．００（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．７８（ｍ，３Ｈ），２．２３－２．４１（ｍ，５Ｈ），１．５８－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．２６－１．３１（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５８２．３（Ｍ＋Ｈ）．

【化３２１】

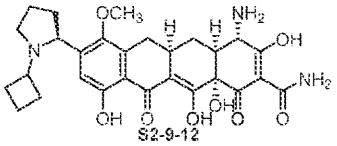


S2-9-11

Ｓ２－９－１１：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ ７．１５（ｓ，１Ｈ），３．９１－４．００（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．４０－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．４１（ｍ，４Ｈ），２．９３－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．５１（ｍ，５Ｈ），１．５４－１．６５（ｍ，１Ｈ），０．９８－１．０７（ｍ，１Ｈ），０．５８

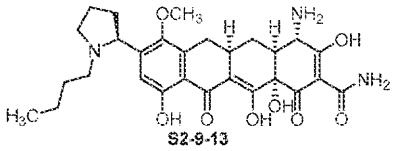
－０．７７（ｍ，２Ｈ），０．３２－０．４０（ｍ，１Ｈ），０．２０－０．２７（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５４０．３（Ｍ＋Ｈ）．

【化３２２】



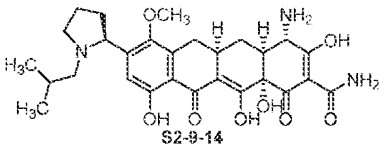
Ｓ２－９－１２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．１７（ｓ，１Ｈ），３．８３－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．２０－３．２４（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．４２（ｍ，８Ｈ），１．８４－２．９３（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．８０（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５４０．３（Ｍ＋Ｈ）．

【化３２３】



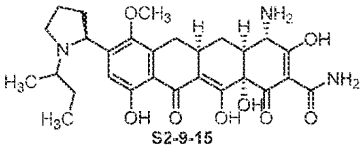
Ｓ２－９－１３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．１３（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｓ，１Ｈ），３．８２－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．５０－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．０３－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．９１－３．００（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．７１（ｍ，３Ｈ），２．２１－２．４５（ｍ，５Ｈ），１．５５－１．７１（ｍ，３Ｈ），１．２５－１．３７（ｍ，３Ｈ），０．８８－０．９３（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５４２．３（Ｍ＋Ｈ）．

【化３２４】



Ｓ２－９－１４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．１７（ｓ，１Ｈ），３．８８－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．４５－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．３０（ｍ，４Ｈ），２．８２－３．０５（ｍ，３Ｈ），２．５５－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．４５（ｍ，３Ｈ），１．９３－２．００（ｍ，１Ｈ），１．５７－１．６３（ｍ，１Ｈ），０．８９－０．９５（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５４２．３（Ｍ＋Ｈ）．

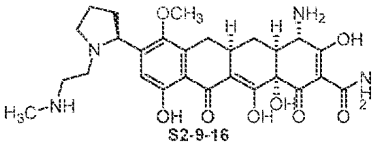
【化３２５】



Ｓ２－９－１５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩，ｔｗｏ　ｉｓｏｍｅｒｓ）δ　７．１１＋７．１３（ｓ，１Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．４０－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．１０－３．１８（ｍ，１Ｈ），２．９０－３．００（ｍ，１Ｈ），２．５２－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．４８（ｍ

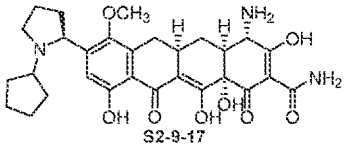
，１Ｈ），２．２０－２．３１（ｍ，５Ｈ），１．８０－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．２５－１．３０（ｍ，５Ｈ），０．８８－０．９３（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５８３．３（Ｍ＋Ｈ）．

【化３２６】



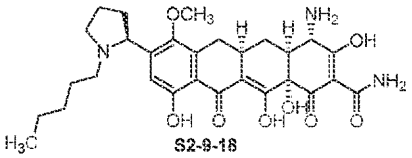
Ｓ２－９－１６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，三塩酸塩）δ　７．３０（ｓ，１Ｈ），３．９５－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．３９－３．５１（ｍ，５Ｈ），３．２１－３．２５（ｍ，１Ｈ），２．９４－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．６９（ｍ，５Ｈ），２．３１－２．４３（ｍ，５Ｈ），２．２０－２．２７（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．６５（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５４３．３（Ｍ＋Ｈ）．

【化３２７】



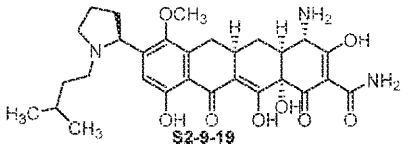
Ｓ２－９－１７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．１７（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｓ，１Ｈ），３．７５－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．４１－３．５０（ｍ，１Ｈ），２．９０－３．００（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．４２（ｍ，６Ｈ），２．０７－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．９０（ｍ，８Ｈ），１．２７－１．４０（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５５４．３（Ｍ＋Ｈ）．

【化３２８】



Ｓ２－９－１８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．１２（ｓ，１Ｈ），３．８５－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．７２－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．３９－３．４３（ｍ，５Ｈ），２．７５－３．００（ｍ，３Ｈ），２．５８－２．６９（ｍ，４Ｈ），２．２１－２．４５（ｍ，６Ｈ），１．５８－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．２７－１．３１（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５５６．３（Ｍ＋Ｈ）．

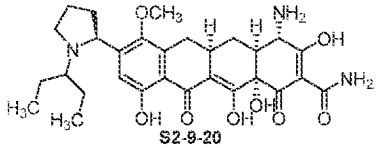
【化３２９】



Ｓ２－９－１９：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．１４（ｓ，１Ｈ），３．９１（ｓ，１Ｈ），３．８１－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．２５－３．５０（ｍ，３Ｈ），３．０５－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．９０

－３．００（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．２２－２．５８（ｍ，５Ｈ），１．４７－１．７０（ｍ，４Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５５６．３（Ｍ＋Ｈ）．

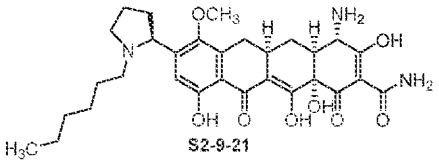
【化３３０】



S2-9-20

Ｓ２－９－２０：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．１３（ｓ，１Ｈ），３．７８（ｓ，１Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．４１－３．５０（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．９２（ｍ，３Ｈ），２．５０－２．６１（ｍ，３Ｈ），２．１８－２．３３（ｍ，５Ｈ），１．６１－１．８８（ｍ，４Ｈ），１．２７－１．３１（ｍ，１Ｈ），０．８５－０．９７（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５５６．３（Ｍ＋Ｈ）．

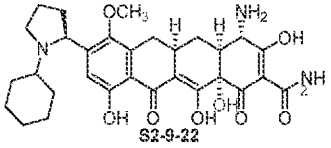
【化３３１】



S2-9-21

Ｓ２－９－２１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．１１（ｓ，１Ｈ），３．９１（ｓ，１Ｈ），３．８２－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．０２－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．９０－３．００（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．４５（ｍ，６Ｈ），１．５５－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．１８－１．３１（ｍ，７Ｈ），０．８３－０．９１（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５７０．４（Ｍ＋Ｈ）．

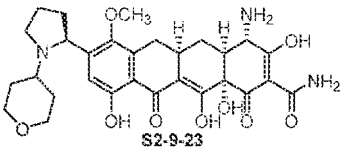
【化３３２】



S2-9-22

Ｓ２－９－２２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．１１（ｓ，１Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．４５－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．９０－３．００（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．３１（ｍ，５Ｈ），２．０５－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．８８－２．００（ｍ，３Ｈ），１．５９－１．６７（ｍ，３Ｈ），１．１１－１．４２（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５６８．３（Ｍ＋Ｈ）．

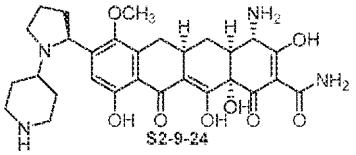
【化３３３】



S2-9-23

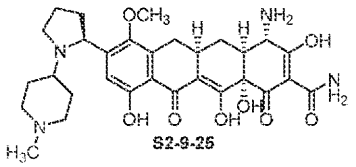
Ｓ２－９－２３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ ７．１８（ｓ，１Ｈ），３．８８－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．４０－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．３８（ｍ，２Ｈ），２．９０－３．００（ｍ，１Ｈ），２．５９－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．４２（ｍ，６Ｈ），１．９６－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．７８（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５７０．３（Ｍ＋Ｈ）．

【化３３４】



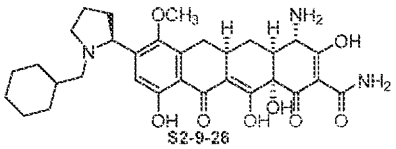
Ｓ２－９－２４：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，三塩酸塩）δ ７．２５（ｓ，１Ｈ），３．９１（ｓ，１Ｈ），３．７３－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．４５－３．６１（ｍ，５Ｈ），２．９８－３．１１（ｍ，３Ｈ），２．６９－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．４２（ｍ，８Ｈ），１．８３－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．５７－１．６５（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５６９．３（Ｍ＋Ｈ）．

【化３３５】



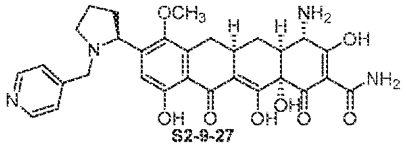
Ｓ２－９－２５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，三塩酸塩）δ ７．２０（ｓ，１Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．７２－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．５３－３．６１（ｍ，５Ｈ），３．０５－３．１８（ｍ，３Ｈ），２．８３（ｓ，３Ｈ），２．６０－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．４１（ｍ，８Ｈ），１．９３－２．１５（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．６３（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５８３．３（Ｍ＋Ｈ）．

【化３３６】



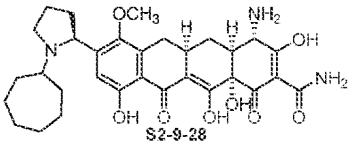
Ｓ２－９－２６：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ ７．１６（ｓ，１Ｈ），３．９１（ｓ，１Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．２１－３．５１（ｍ，５Ｈ），２．８８－３．０６（ｍ，３Ｈ），２．５２－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．４５（ｍ，５Ｈ），１．７７－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．７２（ｍ，５Ｈ），１．０５－１．３０（ｍ，３Ｈ），０．７８－０．９６（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５８２．４（Ｍ＋Ｈ）．

【化３３７】



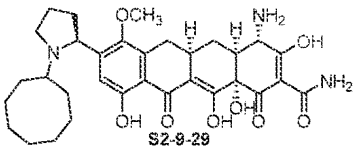
Ｓ２－９－２７：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，三塩酸塩）δ ８．８０－８．８９（ｍ，２Ｈ），８．１２－８．２０（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），４．５８－４．６３（ｍ，２Ｈ），３．８８－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），３．４７－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．０３－３．１１（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．４１（ｍ，５Ｈ），１．５０－１．６１（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５７７．３（Ｍ＋Ｈ）．

【化３３８】



Ｓ２－９－２８：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ ７．１１（ｓ，１Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．３９－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．２０（ｍ，１Ｈ），２．９３－３．００（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．６１（ｍ，４Ｈ），２．２０－２．３１（ｍ，５Ｈ），１．９５－２．０１（ｍ，３Ｈ），１．６０－１．８０（ｍ，５Ｈ），１．３７－１．５１（ｍ，７Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５８２．３（Ｍ＋Ｈ）．

【化３３９】

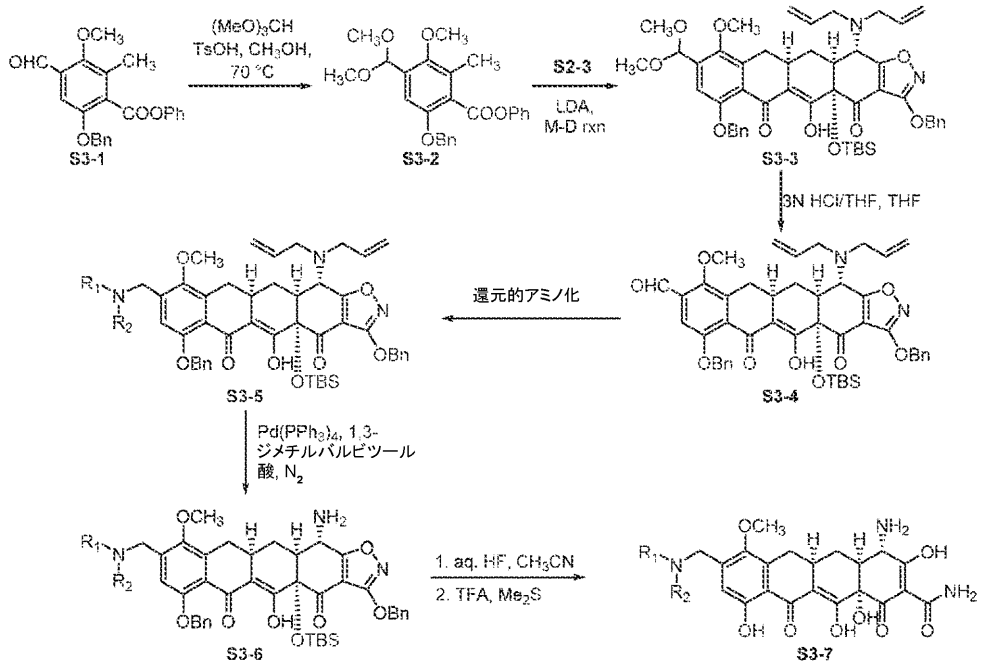


Ｓ２－９－２９：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ ７．１２（ｓ，１Ｈ），３．７３－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），２．７８－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．５５（ｍ，３Ｈ），２．２５－２．３１（ｍ，６Ｈ），２．１１－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．９５－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．８０（ｍ，４Ｈ），１．４５－１．５２（ｍ，８Ｈ），１．２５－１．３０（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５９６．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０５２１】

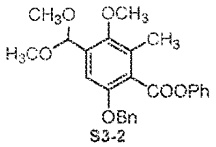
【化３４０】

スキーム3



以下の化合物をスキーム３に従って調製した。

【化３４１】



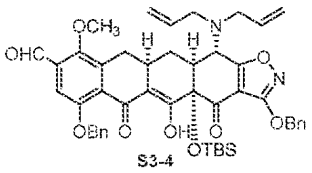
【０５２２】

化合物Ｓ３－１（１．８８ｇ、５．０mmｏｌ、１当量、文献：Ｏｒｇ．Ｐｒｏｃｅｓｓ　Ｒｅｓ．Ｄｅｖ．，２０１６，２０（２），２８４－２９６の手順に従って調製した）をＣＨ$_3$ＯＨ（１０ｍＬ）中に溶解して、オルトギ酸トリメチル（１．１０ｍＬ、１０．０５mmｏｌ、２当量）およびｐ－トルエンスルホン酸一水和物（２９ｍｇ、０．１５２mmｏｌ、０．０３当量）を加えた。反応混合物を７０℃において２４時間撹拌した。飽和ＮａＨＣＯ$_3$およびＥｔＯＡｃを加えた。有機相を分離して、ロトバプによって濃縮して、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色の油として所望の生成物Ｓ３－２（２．０３ｇ、９６％）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．２３－７．４５（ｍ，８Ｈ），７．０５－７．１１（ｍ，３Ｈ），５．６１（ｓ，１Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．３６（ｓ，６Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４２３．２（Ｍ＋Ｈ）．

【０５２３】

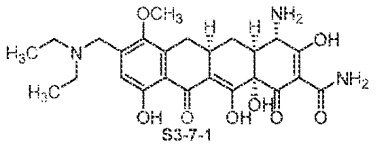
【化３４２】



一般的な手順Ｅに続いて酸処理を用いることにより、エノンＳ２－３によって化合物Ｓ３－４をＳ３－２から調製した。Ｍ－Ｄ生成物Ｓ３－３（１．３０ｇ、１．５１ｍｍｏｌ、１当量）をＴＨＦ（２０ｍＬ）中に溶解した。次に、３Ｎ　ＨＣｌ／ＴＨＦ（４ｍＬ）を加えて、最終の水性ＨＣｌ濃度を０．５Ｍにした。反応混合物を室温において２時間撹拌した。飽和ＮａＨＣＯ$_3$およびＥｔＯＡｃを加えた。有機相をロトバプによって濃縮して、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色の油として所望の生成物Ｓ３－４（１．１５ｇ、２工程で４７％）が得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　１５．８９（ｓ，１Ｈ），１０．３５（ｓ，１Ｈ），７．３１－７．５２（ｍ，１１Ｈ），５．７８－５．８５（ｍ，２Ｈ），５．３５（ｓ，２Ｈ），５．０８－５．２５（ｍ，５Ｈ），４．０６－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．１８－３．３８（ｍ，５Ｈ），２．４１－２．６３（ｍ，４Ｈ），０．８１（ｓ，９Ｈ），０．２５（ｓ，３Ｈ），０．１２（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８１７．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０５２４】

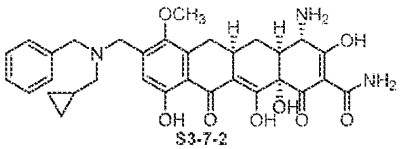
【化３４３】



一般的な手順Ｂ－１に続いて、一般的な手順Ａ、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、化合物Ｓ３－７－１をアルデヒドＳ３－４およびジエチルアミンから調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．０１（ｓ，１Ｈ），４．３４（ｄ，Ｊ＝８．０，１Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝８．０，１Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．１３－３．２７（ｍ，５Ｈ），２．９０－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．２８（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．４２（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５０２．４（Ｍ＋Ｈ）．

【０５２５】

【化３４４】

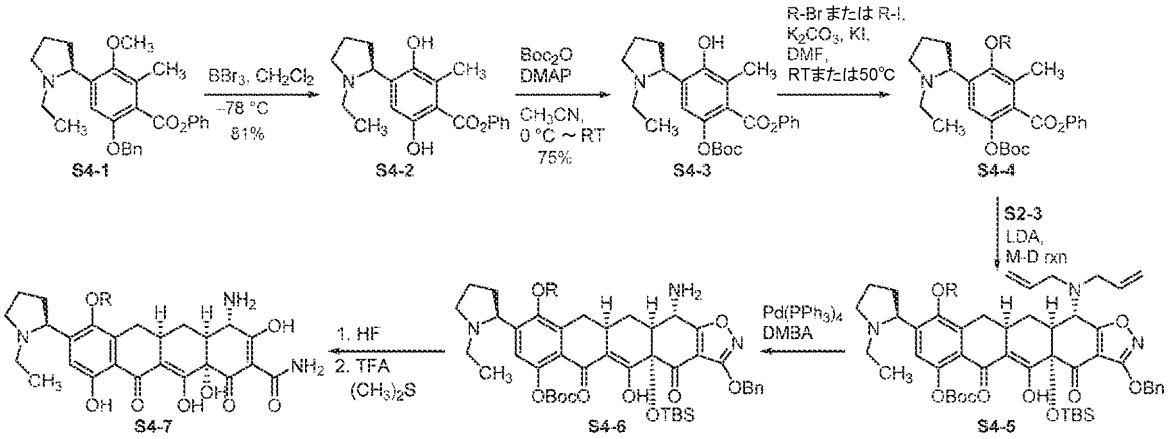


一般的な手順Ｂ－１を用いてから、再度一般的な手順Ｂ－１を用いてシクロプロパンカルボキサルデヒドと反応させ、次いでＡ、Ｃ、およびＤ－１により、化合物Ｓ３－７－２をアルデヒドＳ３－４およびベンジルアミンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，２塩酸塩，２回転異性体）δ　７．４０－７．６０（ｍ，５Ｈ），６．８３＋６．９３（ｓ，１Ｈ），４．４８－４．６８（ｍ，２Ｈ），４．２１－４．４９（ｍ，２Ｈ），３．８８＋３．５３（ｓ，３Ｈ），３．０２－３．１８（ｍ，３Ｈ），２．８８－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．３８（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．１８－１．２７（ｍ，１Ｈ），０．７０－０．８５（ｍ，２Ｈ），０．３８－０．４５（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５９０．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０５２６】

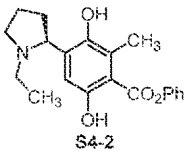
【化３４５】

スキーム4



以下の化合物をスキーム４に従って調製した。

【化３４６】

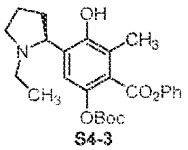


【０５２７】

化合物Ｓ４－１（５０４ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、１当量、文献：Ｏｒｇ．Ｐｒｏｃｅｓｓ　Ｒｅｓ．Ｄｅｖ．，２０１６，２０（２），２８４－２９６の手順に従って調製した）をCH_2Cl_2（３ｍＬ）中に溶解して、N_2下で－７８℃まで冷却してからBBr_3溶液（CH_2Cl_2中１．０Ｍ、３．４ｍＬ、３．４ｍｍｏｌ、３当量）を５分間滴加した。生じた黄色の混合物を－７８℃において４．５時間撹拌して、CH_3OH（２ｍＬ）によって注意深くクエンチした。CH_2Cl_2（４０ｍＬ）を暗色の溶液に加えて、飽和$NaHCO_3$で洗浄した。有機相をロトバプによって濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０→５５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、黄色の油として所望の生成物Ｓ４－２（３１２ｍｇ、８１％）が得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　１１．６５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．２５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．３９－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．３０（ｍ，３Ｈ），６．６６（ｓ，１Ｈ），３．３９－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．８８（ｍ，１Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．４３（ｍ，３Ｈ），１．９０－２．１１（ｍ，３Ｈ），１．１０－１．２３（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３４２．２（Ｍ＋Ｈ）．

【０５２８】

【化３４７】



化合物Ｓ４－２（１４１ｍｇ、０．４１３ｍｍｏｌ、１当量）および４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ、８ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ、０．１６当量）をCH_3CN（１ｍＬ）中に溶解して、生じた溶液を０℃まで冷却した。CH_3CN（１．０ｍＬ）中の二

炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（Ｂｏｃ$_2$Ｏ、９０ｍｇ、０．４１３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液をゆっくり加えた。反応混合物を室温まで温めると、白色の沈殿物が出現した。一晩撹拌した後、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１００ｍＬ）を加えて、飽和ＮａＨＣＯ$_3$によって洗浄した。有機相をロトバプによって濃縮して、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０→５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、白色の固体として所望の生成物Ｓ４－３（１３６ｍｇ、７５％）が得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ １１．６２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．３８－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．３０（ｍ，３Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），３．５０－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．４２（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．１７－２．３１（ｍ，３Ｈ），１．８６－２．００（ｍ，３Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．０８－１．１４（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４４２．２（Ｍ＋Ｈ）．

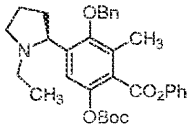
［注釈：この生成物は、ＤＣＭ、ＥｔＯＡｃ、およびＣＨ$_3$ＯＨ中で溶解性が低く、簡単な再結晶から精製することができるはずである。］

【０５２９】

一般的な手順Ｈ（Ｃ７－ＯＨアルキル化）：フェノールＳ４－３およびＫ$_2$ＣＯ$_3$をＤＭＦ中に加えてからＲ－Ｂｒ／ＫＩまたはＲ－Ｉを加えて、生じた混合物を室温または５０℃において、示した時間撹拌した。ＥｔＯＡｃを加えて、ブライン溶液で洗浄した。有機相をロトバプによって濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、無色の油として所望の生成物Ｓ４－４－１～Ｓ４－４－５が得られた。

【０５３０】

【化３４８】

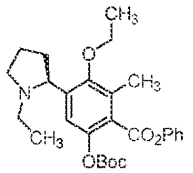


S4-4-1

フェノールＳ４－３（１２５ｍｇ、０．２８３ｍｍｏｌ、１当量）をＤＭＦ（２ｍＬ）中のＫ$_2$ＣＯ$_3$（６０ｍｇ、０．４３４ｍｍｏｌ、１．５当量）、ＫＩ（５ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ、０．１当量）、およびＢｎＢｒ（０．０３１ｍＬ、０．２８６ｍｍｏｌ、１当量）で室温において１８時間処理して、生成物Ｓ４－４－１（１１１ｍｇ、７４％）が得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．２１－７．５１（ｍ，１１Ｈ），４．８１（ｓ，２Ｈ），３．６５－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．３９（ｍ，１Ｈ），２．５９－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．０５－２．２１（ｍ，２Ｈ），１．５７－１．９５（ｍ，３Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．２０－１．２５（ｍ，１Ｈ），１．００－１．０９（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５３２．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０５３１】

【化３４９】



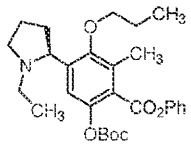
S4-4-2

フェノールＳ４－３（８８ｍｇ、０．１９９ｍｍｏｌ、１当量）をＤＭＦ（２ｍＬ）中のＫ$_2$ＣＯ$_3$（４１ｍｇ、０．２９７ｍｍｏｌ、１．５当量）、ＫＩ（３ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、０．１当量）、およびＣ$_2$Ｈ$_5$Ｂｒ（０．０３０ｍＬ、０．４０２ｍｍｏｌ、２当量）で５０℃において２３時間処理して、生成物Ｓ４－４－２（８１ｍｇ、８６％

）が得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．３５－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．３０（ｍ，４Ｈ），４．０６－４．１２（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．５７－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．３８（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．２５（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．２０－１．２５（ｍ，２Ｈ），０．９７－１．０５（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４７０．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０５３２】

【化３５０】

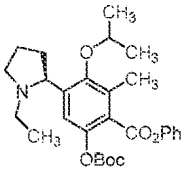


S4-4-3

フェノールＳ４－３（８９ｍｇ、０．２０２ｍｍｏｌ、１当量）をＤＭＦ（２ｍＬ）中のＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（４１ｍｇ、０．２９７ｍｍｏｌ、１．５当量）およびｎ－Ｃ$_{3}$Ｈ$_{7}$Ｉ（０．０３９ｍＬ、０．４０１ｍｍｏｌ）で５０℃において２４時間処理して、生成物Ｓ４－４－３（９８ｍｇ、９０％）が得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．３８－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．２８（ｍ，４Ｈ），４．０５－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．３７（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．２０－１．２７（ｍ，２Ｈ），１．００－１．１５（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４８４．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０５３３】

【化３５１】

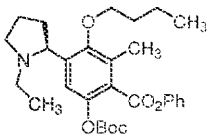


S4-4-4

フェノールＳ４－３（２２０ｍｇ、０．４９９ｍｍｏｌ、１当量）をＤＭＦ中のＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１０４ｍｇ、０．７５３ｍｍｏｌ、１．５当量）、ＫＩ（９ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ、０．１当量）、および（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＨＢｒ（０．４７０ｍＬ、５．００ｍｍｏｌ、１０当量）で５０℃において４０時間処理して、生成物Ｓ４－４－４（１３３ｍｇ、５５％）が得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．３８－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．２８（ｍ，４Ｈ），４．０７－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．４０（ｍ，１Ｈ），２．５２－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．２６（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．２０－１．３５（ｍ，５Ｈ），０．９８－１．０５（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４８４．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０５３４】

【化３５２】



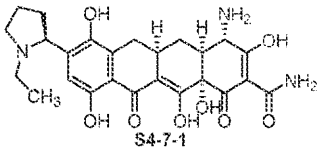
S4-4-5

フェノールＳ４－３（８９ｍｇ、０．２０２ｍｍｏｌ、１当量）をＤＭＦ（２ｍＬ）中のK_2CO_3（４１ｍｇ、０．２９７ｍｍｏｌ、１．５当量）、ＫＩ（３ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、０．１当量）、および$n-C_4H_9Br$（０．１９３ｍＬ、１．７９ｍｍｏｌ、９当量）で５０℃において５３時間処理して、生成物Ｓ４－４－５（７５ｍｇ、７５％）が得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ７．２１－７．４３（ｍ，６Ｈ），４．０８－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．３６（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．２０－１．２７（ｍ，３Ｈ），０．９７－１．０５（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４９８．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０５３５】

以下の化合物を、一般的な手順Ｅ、Ａ、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、対応する左手側Ｓ４－４およびエノンＳ２－３から調製した。

【化３５３】

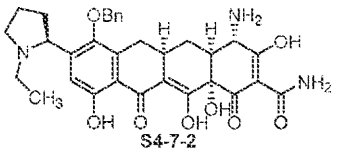


S4-7-1

【０５３６】

Ｓ４－４－１を左手側として用いたときに、最終工程において、化合物Ｓ４－７－１がＳ４－７－２と一緒に副生成物として単離された。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ ７．４７－７．５１（ｍ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），４．６９－４．７６（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．１１－３．２０（ｍ，３Ｈ），２．９０－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．３０（ｍ，５Ｈ），１．５５－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５００．３（Ｍ＋Ｈ）．

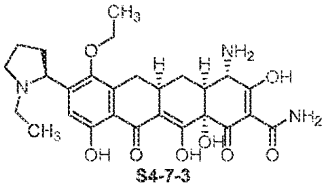
【化３５４】



S4-7-2

Ｓ４－７－２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ ７．３２－７．４０（ｍ，５Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），４．６８－４．７２（ｍ，２Ｈ），４．４７－４．５１（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．６７－３．７２（ｍ，１Ｈ），２．９２－３．１１（ｍ，４Ｈ），２．６１－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．００－２．２５（ｍ，５Ｈ），１．７５－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５９０．３（Ｍ＋Ｈ）．

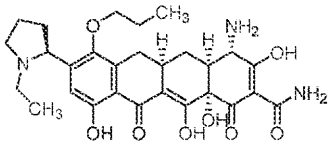
【化３５５】



S4-7-3

Ｓ４－７－３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ ７．０９（ｓ，１Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．７８－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．０５－３．２２（ｍ，３Ｈ），２．９０－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．４０（ｍ，５Ｈ），１．５５－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ）；１．２５（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５２８．２（Ｍ＋Ｈ）．

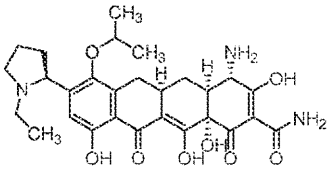
【化３５６】



S4-7-4

Ｓ４－７－４：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ ７．０９（ｓ，１Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．７９－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．０６－３．２２（ｍ，３Ｈ），２．８９－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．４０（ｍ，６Ｈ），１．７９－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ）；１．０５（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５４２．３（Ｍ＋Ｈ）．

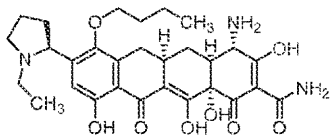
【化３５７】



S4-7-5

Ｓ４－７－５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ ７．１１（ｓ，１Ｈ），３．９９－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．７５－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．０２－３．２１（ｍ，３Ｈ），２．８８－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．３８（ｍ，６Ｈ），１．５５－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）；１．１２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５４２．３（Ｍ＋Ｈ）．

【化３５８】



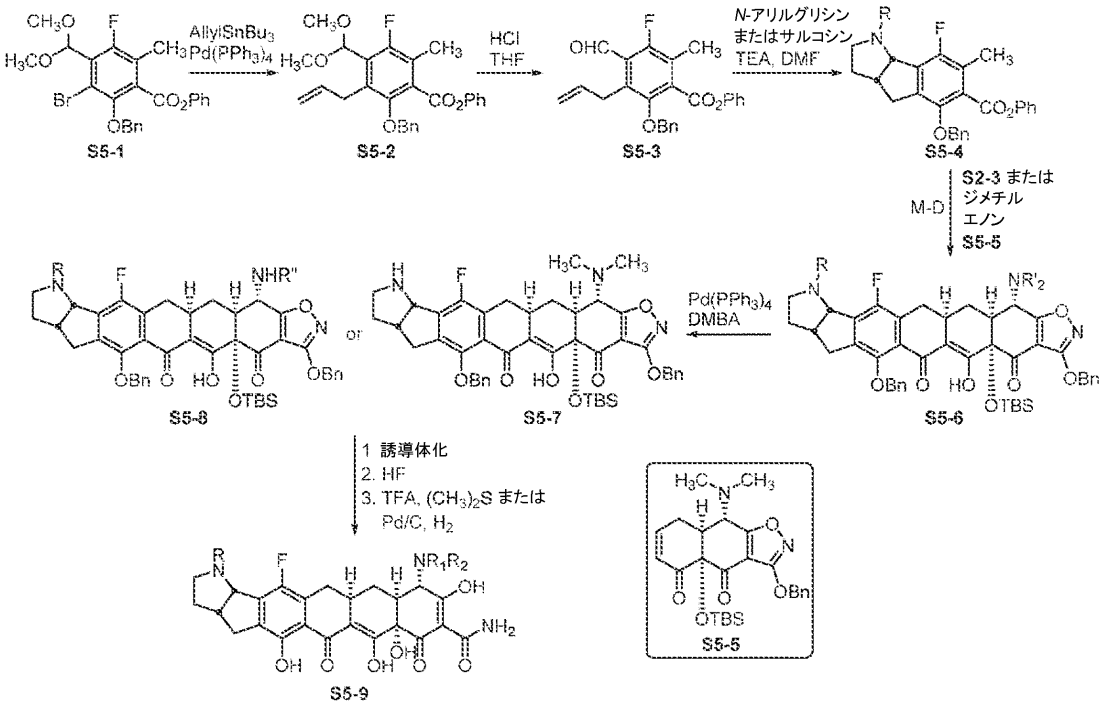
S4-7-6

Ｓ４－７－６：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ ７．０９（ｓ，１Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．７３－３．８６（ｍ，２Ｈ），３．５９－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．０６－３．２５（ｍ，３Ｈ），２．８９－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．３８（ｍ，５Ｈ），１．７５－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．２４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ）；０．９８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５５６．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０５３７】

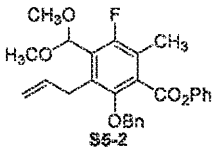
【化３５９】

スキーム5



以下の化合物をスキーム５に従って調製した。

【化３６０】



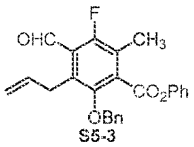
【０５３８】

トルエン（１５ｍＬ）中の化合物Ｓ５－１（１．７１ｇ、３．５０ｍｍｏｌ、１当量、文献：Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２０１３，５６，８１１２－８１３８の手順に従って調製した）およびＰｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（４０４ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ、０．１当量）の溶液にアリルトリブチルスズ（１．２９ｍＬ、４．２ｍｍｏｌ、１．２当量）を窒素下で加えた。生じた反応混合物を、上部に冷水コンデンサを備える、予熱した油浴中で還流させた。反応液は、加熱して直ぐに澄明な溶液に変わった。反応液を２０時間加熱して、室温まで冷却した。反応液をロトバプによって濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（５０ｇシリカゲル、１→１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物Ｓ５－２（１．５５ｇ、９７％）が得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．４２－７．３３（ｍ，７Ｈ），７．２６－７．２４（ｍ，１Ｈ）

，７．０５－７．０３（ｍ，２Ｈ），６．０６－６．００（ｍ，１Ｈ），５．５３（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０６－４．９８（ｍ，４Ｈ），３．７１－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．４４（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，６Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４９９．２９（M-H）．

【０５３９】

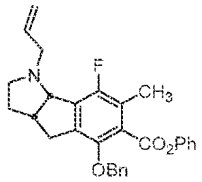
【化３６１】



化合物Ｓ５－２（１．５５ｇ、３．４ｍｍｏｌ、１当量）をＴＨＦ（９．１７ｍＬ）および６Ｎ　ＨＣｌ水溶液（０．８３ｍＬ）の予備混合溶液中に溶解した。生じた反応溶液を室温において１時間撹拌した。飽和ＮａＨＣＯ$_3$およびＥｔＯＡｃを加えた。有機相を分離して、ロトバプによって濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（５０ｇシリカゲル、１→１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、白色の固体として所望の生成物Ｓ５－３（１．２４ｇ、９０％）が得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　１０．４６（ｓ，１Ｈ），７．４１－７．３４（ｍ，７Ｈ），７．２７－７．２４（ｍ，１Ｈ），７．０５－７．０３（ｍ，２Ｈ），６．０５－５．９６（ｍ，１Ｈ），５．０６－５．０３（ｍ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．９８－４．９１（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．８６（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４０３．２７（Ｍ－Ｈ）．

【０５４０】

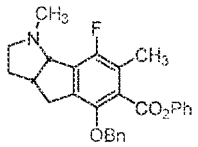
【化３６２】



化合物Ｓ５－３（７０２ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ、１当量）およびＮ－アリルグリシン・ＨＣｌ（４３９ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ、１．７当量）の混合物にＤＭＦ（８ｍＬ）を窒素下で加えてからＴＥＡ（４０８μＬ、２．８９ｍｍｏｌ、１．７当量）を続けた。生じた反応混合物を８０℃において１時間４５分間撹拌して、室温に冷却した。次に、生じた反応混合物をＥｔＯＡｃと水に分配した。有機相を分離して、ブラインで洗浄して、減圧下で濃縮した。１０％→４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより、白色の固体として所望の生成物Ｓ５－４－１（６５０ｍｇ、８２％）が得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．４１－７．３４（ｍ，７Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．０７－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．０１－５．９７（ｍ，１Ｈ），５．２６－５．１４（ｍ，２Ｈ），５．０１（ｓ，２Ｈ），４．３０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．７９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．２１－３．０９（ｍ，４Ｈ），２．８７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１５．９Ｈｚ，１Ｈ），２．５２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．１３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．６６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４５８．３０（Ｍ＋Ｈ）．

【０５４１】

【化３６３】

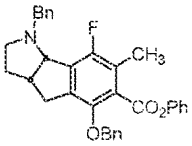


S5-4-2

化合物Ｓ５－３（２９０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ、１当量）およびサルコシン（７６ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物にＤＭＦ（３ｍＬ）を窒素下で加えた。生じた反応混合物を８０℃において２時間３０分間撹拌して、室温に冷却した。次に、生じた反応混合物をＥｔＯＡｃと水に分配した。有機相を分離して、ブラインで洗浄して、減圧下で濃縮した。１０％→１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより、白色の固体として所望の生成物Ｓ５－４－２（２５０ｍｇ、８１％）が得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．４１－７．３４（ｍ，７Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．０６－７．０４（ｍ，２Ｈ），５．０４，５．００（ＡＢｑ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，２Ｈ），４．０９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．２４－３．１２（ｍ，３Ｈ），２．８８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．５６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．３５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，３Ｈ），２．２１－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６９（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４３２．２４（Ｍ＋Ｈ）．

【０５４２】

【化３６４】

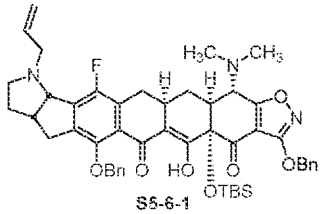


S5-4-3

化合物Ｓ５－３（５７５ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ、１当量）およびＮ－ベンジルグリシン・ＨＣｌ（３４４ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物にＤＭＦ（６ｍＬ）を窒素下で加えてからＴＥＡ（３０２μＬ、２．１３ｍｍｏｌ、１．５当量）を続けた。生じた反応混合物を８０℃において２時間３０分間撹拌して、室温に冷却した。次に、生じた反応混合物をＥｔＯＡｃと水に分配した。有機相を分離して、ブラインで洗浄して、減圧下で濃縮した。１％→２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより、白色の固体として所望の生成物Ｓ５－４－３（６００ｍｇ、８３％）が得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．４２－７．３０（ｍ，１２Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．０８－７．０５（ｍ，２Ｈ），５．０３（ｓ，２Ｈ），４．３９（ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．６３－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．８９－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．３８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，３Ｈ），２．０８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．６０－１．５６（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５０８．２７（Ｍ＋Ｈ）．

【０５４３】

【化３６５】

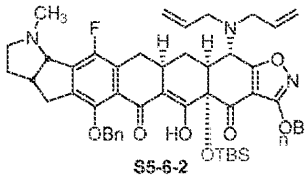


S5-6-1

一般的な手順Ｅを用いることにより、化合物Ｓ５－６－１をＳ５－４－１（６５０ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ、１当量）およびＣ－４ジメチルアミノエノンＳ５－５（６９０ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ、１当量）から調製した。生成物Ｓ５－６－１（９５７ｍｇ、ジアステレオマーの混合物、８０％）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ １６．０８（ｓ，０．５Ｈ），１６．０５（ｓ，０．５Ｈ），７．５０－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３０（ｍ，８Ｈ），６．０２－５．９４（ｍ，１Ｈ），５．３６（ｓ，２Ｈ），５．２２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９３－４．８５（ｍ，２Ｈ），４．３３－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．２２（ｍ，２Ｈ），３．０６－２．９２（ｍ ４Ｈ），２．８０－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．４１（ｍ，９Ｈ），２．１４－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．４９（ｍ，１Ｈ），０．８２（ｓ，４．５Ｈ），０．８１（ｓ，４．５Ｈ），０．２７（ｓ，３Ｈ），０．１２（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ８４６．６２（Ｍ＋Ｈ）．

【０５４４】

【化３６６】

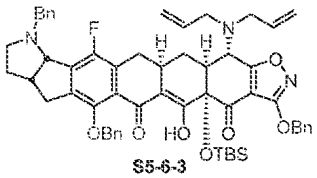


S5-6-2

一般的な手順Ｅを用いることにより、化合物Ｓ５－６－２をＳ５－４－２（２５０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ、１当量）およびＣ－４ジアリルアミノエノンＳ２－３（３１０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ、１当量）から調製した。生成物Ｓ５－６－２（４２１ｍｇ、ジアステレオマーの混合物、８３％）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ １５．８４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．４１－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２３（ｍ，８Ｈ），５．７５－５．６５（ｍ，１Ｈ），５．２６（ｓ，２Ｈ），５．１３－５．０９（ｍ，２Ｈ），５．０２－５．００（ｍ，２Ｈ），４．８２－４．６８（ｍ，２Ｈ），３．９７－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．２４－２．８８（ｍ，１０Ｈ），２．５５－２．３４（ｍ，７Ｈ），２．０９－２．０１（ｍ，２Ｈ），０．７１（ｓ，４．５Ｈ），０．６９（ｓ，４．５Ｈ），０．１６（ｓ，１．５Ｈ），０．１５（ｓ，１．５Ｈ），０．００（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ８７２．５６（Ｍ＋Ｈ）．

【０５４５】

【化３６７】



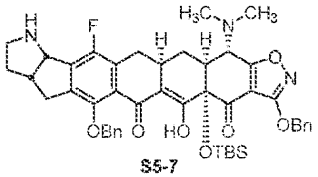
S5-6-3

一般的な手順Ｅを用いることにより、化合物Ｓ５－６－３をＳ５－４－３（６００ｍｇ

、１．１８ｍｍｏｌ、１当量）およびＣ－４ジアリルアミノエノンＳ２－３（６３１ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、１当量）から調製した。生成物Ｓ５－６－３のジアステレオマーＢ（Ｓ５－６－３Ｂ、４０５ｍｇ、３６％）をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって単離した。しかし、ジアステレオマーＡ（Ｓ５－６－３Ａ、５７０ｍｇ、５１％）を少量のジアステレオマーと混合した。Ｓ５－６－３Ａ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ １６．０３（ｓ，１Ｈ），７．５３－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．３１（ｍ，１２Ｈ），７．２８－７．２４（ｍ，１Ｈ），５．８８－５．７８（ｍ，２Ｈ），５．３９（ｓ，２Ｈ），５．２４（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，２Ｈ），５．１４（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，２Ｈ），４．８９－４．８２（ｍ，２Ｈ），４．４６－４．４０（ｍ，２Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３６－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．２１（ｍ，３Ｈ），３．１０－３．０２（ｍ，３Ｈ），２．８５－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．４３（ｍ，４Ｈ），２．１６（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．４５（ｍ，２Ｈ），０．８５（ｓ，９Ｈ），０．２８（ｓ，３Ｈ），０．１４（ｓ，３Ｈ）．Ｓ５－６－３Ｂ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ １６．０３（ｓ，１Ｈ），７．５３－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．３０（ｍ，１２Ｈ），７．２６－７．２４（ｍ，１Ｈ），５．８８－５．７８（ｍ，２Ｈ），５．３９（ｓ，２Ｈ），５．２４（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，２Ｈ），５．１７（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，２Ｈ），４．９１，４．８７（ＡＢｑ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３９－３．１９（ｍ，５Ｈ），３．０２－２．７８（ｍ，４Ｈ），２．６７－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．５１－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．１７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１０－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．５５（ｍ，２Ｈ），０．８３（ｓ，９Ｈ），０．２８（ｓ，３Ｈ），０．１３（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ９４８．５６（Ｍ＋Ｈ）．

【０５４６】

【化３６８】

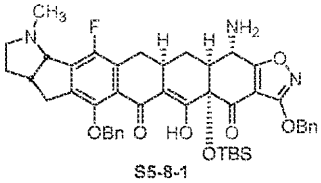


S5-7

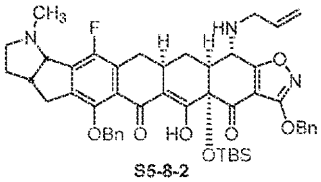
一般的な手順Ａを用いることにより、化合物Ｓ５－７をＳ５－６－１（２０５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、１当量）から調製した（１６８ｍｇ、ジアステレオマーの混合物、８６％）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．６６－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．４４（ｍ，３Ｈ），７．３８－７．３２（ｍ，６Ｈ），５．３６（ｓ，２Ｈ），４．９８－４．８２（ｍ，３Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２５－３．２２（ｍ，１Ｈ），３．１４－３．００（ｍ，４Ｈ），２．７７－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．３７（ｍ，９Ｈ），２．１３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，１Ｈ），１．９８－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．４４（ｍ，１Ｈ），０．８２（ｓ，４．５Ｈ），０．８１（ｓ，４．５Ｈ），０．２７（ｓ，３Ｈ），０．１２（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ８０６．５５（Ｍ＋Ｈ）．

【０５４７】

【化３６９】



S5-8-1

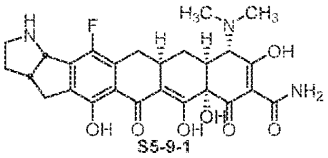


S5-8-2

一般的な手順Ａを用いることにより、化合物Ｓ５－８－１およびＳ５－８－２をＳ５－６－２（３７７ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ、１当量）から調製した。Ｓ５－８－１（１９８ｍｇ、ジアステレオマーの混合物、５８％）：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７９２．４６（Ｍ＋Ｈ）。Ｓ５－８－２（５８ｍｇ、ジアステレオマーの混合物、１６％）：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８３２．４９（Ｍ＋Ｈ）。

【０５４８】

【化３７０】

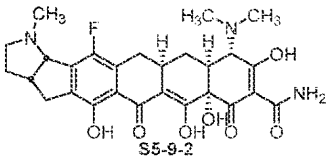


S5-9-1

一般的な手順ＣおよびＤ－１を用いることにより、化合物Ｓ５－９－１をＳ５－７（４２ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ、１当量）から調製した。Ｓ５－９－１の２つのジアステレオマーを分取逆相ＨＰＬＣによって分離した。Ｓ５－９－１Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　５．３６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｓ，１Ｈ），３．５０－３．４５（ｍ，１Ｈ），３．３６－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．１８（ｍ，２Ｈ），３．１２－２．８９（ｍ，９Ｈ），２．５０－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５８（ｍ，１Ｈ）．Ｓ５－９－１Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　５．３６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｓ，１Ｈ），３．５１－３．４３（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．１７（ｍ，２Ｈ），３．１２－２．８７（ｍ，９Ｈ），２．５０－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５８（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５１４．３２（Ｍ＋Ｈ）．

【０５４９】

【化３７１】



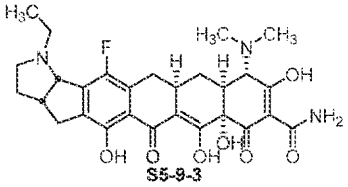
S5-9-2

一般的な手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、化合物Ｓ５－９－２をＳ５－７（２１ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ、１当量）およびＨＣＨＯから調製した。Ｓ５－９－２の２つのジアステレオマーを分取逆相ＨＰＬＣによって分離した。Ｓ５－９－２Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　５．２２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｓ，１Ｈ），３．７２－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．３６－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．１８（ｍ，５Ｈ），３．１３－３．０５（ｍ，４Ｈ），３．００－２．９２（ｍ，５Ｈ），２．６０－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２４（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６０（ｍ，１Ｈ）．Ｓ５－９－２Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ

$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　５．２１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｓ，１Ｈ），３．７２－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．２０（ｍ，５Ｈ），３．１３－３．０５（ｍ，４Ｈ），３．０１－２．８９（ｍ，５Ｈ），２．６２－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２３（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．５９（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５２８．２７（Ｍ＋Ｈ）．

【０５５０】

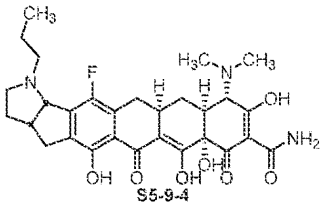
【化３７２】



一般的な手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、化合物Ｓ５－９－３をＳ５－７（４２ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ、１当量）およびＣＨ$_3$ＣＨＯから調製した。Ｓ５－９－３の２つのジアステレオマーを分取逆相ＨＰＬＣによって分離した。Ｓ５－９－３Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　５．２９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｓ，１Ｈ），３．８６－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．４２－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．２８－２．９２（ｍ，１２Ｈ），２．６０－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２５（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．Ｓ５－９－３Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　５．２７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｓ，１Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．４２－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．１９（ｍ，２Ｈ），３．１４－２．９０（ｍ，１０Ｈ），２．６０－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．２５（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５４２．３７（Ｍ＋Ｈ）．

【０５５１】

【化３７３】

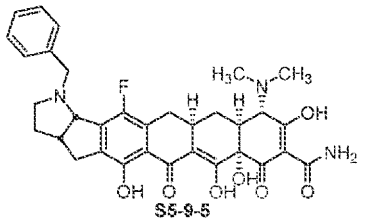


一般的な手順ＣおよびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ５－９－４をＳ５－６－１（４６ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ、１当量）から調製した。Ｓ５－９－４の２つのジアステレオマーを分取逆相ＨＰＬＣによって分離した。Ｓ５－９－４Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　５．３０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｓ，１Ｈ），３．７４－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．５７－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．２９（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．１７（ｍ，２Ｈ），３．１２－２．９２（ｍ，１０Ｈ），２．６０－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２５（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．７６（ｍ，３Ｈ），１．６９－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．０６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．Ｓ５－９－４Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　５．２８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｓ，１Ｈ），３．７４－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．３４－３．２９（ｍ，

１Ｈ），３．２７－３．１８（ｍ，２Ｈ），３．１２－２．９２（ｍ，１０Ｈ），２．５９－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．２５（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．７６（ｍ，３Ｈ），１．６７－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．０６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５５６．３３（Ｍ＋Ｈ）．

【０５５２】

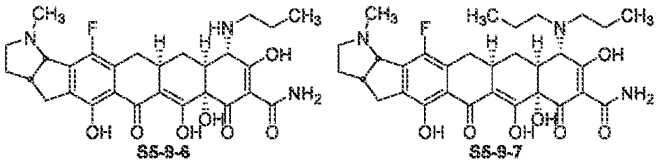
【化３７４】



一般的な手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、化合物Ｓ５－９－５をＳ５－７（４２ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ、１当量）およびＰｈＣＨＯから調製した。Ｓ５－９－５の２つのジアステレオマーを分取逆相ＨＰＬＣによって分離した。Ｓ５－９－５Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．５６－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４９（ｍ，３Ｈ），５．４４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９４（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｓ，１Ｈ），３．６１－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．３４－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．２８－２．９１（ｍ，１０Ｈ），２．５８－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．２３（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．６４（ｍ，２Ｈ）．Ｓ５－９－５Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．５８－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．４９（ｍ，３Ｈ），５．４３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９４（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｓ，１Ｈ），３．６２－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．３４－３．２０（ｍ，３Ｈ），３．１５－２．９１（ｍ，９Ｈ），２．５８－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２６（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６４（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６０４．４１（Ｍ＋Ｈ）．

【０５５３】

【化３７５】



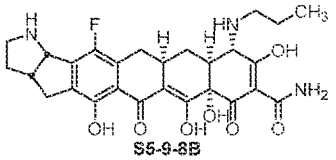
一般的な手順ＣおよびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ５－９－６およびＳ５－９－７をＳ５－６－２（４４ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ、１当量）から調製した。Ｓ５－９－６の２つのジアステレオマーを分取逆相ＨＰＬＣによって分離した一方、Ｓ５－９－７をジアステレオマーの混合物として単離した。Ｓ５－９－６Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　５．２１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．７０－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．３４－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．２６－３．１６（ｍ，６Ｈ），３．０４－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．６１－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７２（ｍ，３Ｈ），１．６１－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．Ｓ５－９－６Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　５．２１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．７２－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．２６－３．１９（ｍ，６Ｈ），３．０６－２

．９８（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．６１－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７３（ｍ，３Ｈ），１．６１－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５４２．３０（Ｍ＋Ｈ）．

Ｓ５－９－７：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩，ジアステレオマーの混合物）δ ５．２３－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．２３（ｓ，１Ｈ），３．７３－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．２６－３．２０（ｍ，７Ｈ），３．１０－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．９９－２．８９（ｍ，３Ｈ），２．３６－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．７６（ｍ，５Ｈ），１．６９－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．０５－０．９８（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５８４．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０５５４】

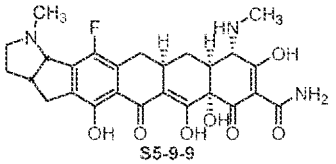
【化３７６】



一般的な手順ＣおよびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ５－９－８ＢをＳ５－６－３Ｂ（２０ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ、１当量）から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ ５．３４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．４８－３．４３（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．３２（ｍ，３Ｈ），３．２６－３．１６（ｍ，３Ｈ），３．０５－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．２１（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７２（ｍ，３Ｈ），１．６０－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５２８．２９（Ｍ＋Ｈ）．

【０５５５】

【化３７７】

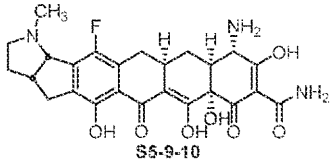


一般的な手順Ｂ－１およびＡを用いることにより、化合物Ｓ５－９－９をＳ５－８－２（５８ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、１当量）およびＨＣＨＯから調製した。材料の半分を一般的な手順ＣおよびＤ－１に従って処理して、生成物Ｓ５－９－９が得られた。Ｓ５－９－９の２つのジアステレオマーを分取逆相ＨＰＬＣによって分離した。Ｓ５－９－９Ａ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ ５．２１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｓ，１Ｈ），３．７１－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．３１（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．１６（ｍ，５Ｈ），３．０６－２．９１（ｍ，５Ｈ），２．８３－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．２１（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．５２（ｍ，１Ｈ）．Ｓ５－９－９Ｂ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ ５．２０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｓ，１Ｈ），３．７２－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．１８（ｍ，５Ｈ），３．０６－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．８９（ｍ，４Ｈ），２．８３－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２８（ｍ，１Ｈ），

２．２５－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５３（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５１４．２７（Ｍ＋Ｈ）．

【０５５６】

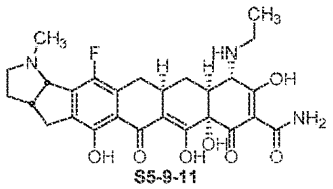
【化３７８】



一般的な手順ＣおよびＤ－１を用いることにより、化合物Ｓ５－９－１０をＳ５－８－１（３０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ、１当量）から調製して、生成物Ｓ５－９－１０が得られた。Ｓ５－９－１０の２つのジアステレオマーを分取逆相ＨＰＬＣによって分離した。Ｓ５－９－１０Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　５．２２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．７２－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．２８（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．１７（ｍ，５Ｈ），３．０４－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．７２－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．２３（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５４（ｍ，１Ｈ）．Ｓ５－９－１０Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　５．２１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．７２－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．２９（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１９（ｍ，５Ｈ），３．０４－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２３（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５４（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５００．２６（Ｍ＋Ｈ）．

【０５５７】

【化３７９】

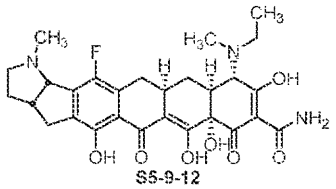


一般的な手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、化合物Ｓ５－９－１１をＳ５－８－１およびＣＨ$_{3}$ＣＨＯから調製して、生成物Ｓ５－９－１１が得られた。Ｓ５－９－１１の２つのジアステレオマーを分取逆相ＨＰＬＣによって分離した。Ｓ５－９－１１Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　５．２２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．７１－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．２８（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．１７（ｍ，５Ｈ），３．０５－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２３（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．Ｓ５－９－１１Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　５．２１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．７２－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．２８（ｍ，２Ｈ），３．２６－３．１８（ｍ，５Ｈ），３．０７－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．６２－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２２（ｍ，２Ｈ），

１．８４－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５２８．２３（Ｍ＋Ｈ）．

【０５５８】

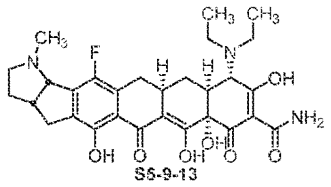
【化３８０】



一般的な手順Ｂ－１を用いることにより、および再度Ｂ－１をＨＣＨＯにより用いることにより、続いて一般的な手順ＣおよびＤ－１により、化合物Ｓ５－９－１２をＳ５－８－１およびCH_3CHOから調製して、生成物Ｓ５－９－１２が得られた。Ｓ５－９－１２の２つのジアステレオマーを分取逆相ＨＰＬＣによって分離した。Ｓ５－９－１２Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　５．２２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｓ，０．５Ｈ），４．１４（ｓ，０．５Ｈ），３．７１－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．２４－３．１７（ｍ，５Ｈ），３．１０－３．０２（ｍ，２．５Ｈ），２．９５－２．９１（ｍ，３．５Ｈ），２．６２－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．３９（ｍ，３Ｈ）．Ｓ５－９－１２Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　５．２１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｓ，０．５Ｈ），４．１４（ｓ，０．５Ｈ），３．７３－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．２６－３．２０（ｍ，５Ｈ），３．０９－２．８８（ｍ，６Ｈ），２．６１－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．３９（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５４２．３０（Ｍ＋Ｈ）．

【０５５９】

【化３８１】



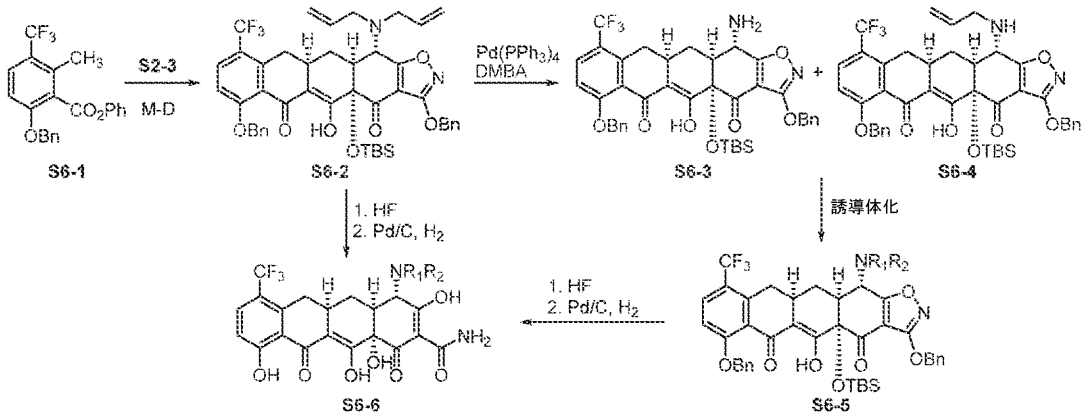
一般的な手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、化合物Ｓ５－９－１３をＳ５－８－１およびCH_3CHOから調製して、生成物Ｓ５－９－１３が得られた。Ｓ５－９－１３の２つのジアステレオマーを分取逆相ＨＰＬＣによって分離した。Ｓ５－９－１３Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　５．２２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｓ，１Ｈ），３．７２－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．４８－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．３５－３．２８（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１７（ｍ，５Ｈ），３．０９－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２６（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）．Ｓ５－９－１３Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　５．２１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｓ，１Ｈ），３．７３－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．４

２（ｍ，２Ｈ），３．３６－３．２８（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１９（ｍ，５Ｈ），３．１２－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．２３（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５５６．２９（Ｍ＋Ｈ）．

【０５６０】

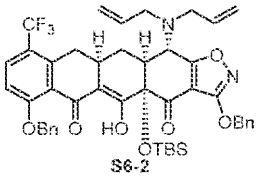
【化３８２】

スキーム6



以下の化合物をスキーム６に従って調製した。

【化３８３】



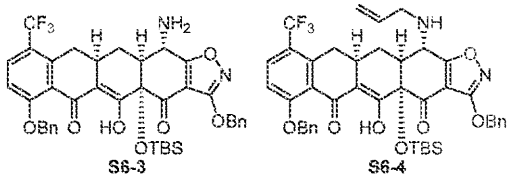
【０５６１】

一般的な手順Ｅを用いることにより、化合物Ｓ６－２を化合物Ｓ６－１（国際公開第２０１１／０２５９８２Ａ２号が挙げられる文献の手順に従って調製した）およびジアリルエノンＳ２－３から調製した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１５．９１（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４４（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．２７（ｍ，６Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．８５－５．７５（ｍ，２Ｈ），５．３６（ｓ，２Ｈ），５．３０－５．１９（ｍ，４Ｈ），５．１１（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３５－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．１２（ｍ，３Ｈ），２．９６－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．１４－２．１０（ｍ，１Ｈ），０．８２（ｓ，９Ｈ），０．２８（ｓ，３Ｈ），０．１４（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８２７．６０（Ｍ＋Ｈ）．

【０５６２】

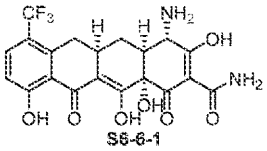
【化３８４】



一般的な手順Ａを用いることにより、化合物Ｓ６－３およびＳ６－４を化合物Ｓ６－２から調製した。Ｓ６－３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ １６．４１（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４６（ｍ，４Ｈ），７．４２－７．３０（ｍ，６Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４５，５．３５（ＡＢｑ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），５．３１，５．２４（ＡＢｑ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），４．００（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．０７－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．４２（ｔ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１７－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．３８（ｍ，１Ｈ），０．７４（ｓ，９Ｈ），０．２３（ｓ，３Ｈ），０．１０（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ７４７．５０（Ｍ＋Ｈ）．Ｓ６－４：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ７８７．５５（Ｍ＋Ｈ）．

【０５６３】

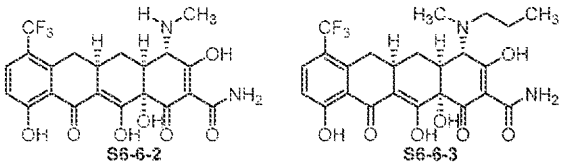
【化３８５】



一般的な手順ＣおよびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ６－６－１を化合物Ｓ６－３から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ ７．７５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．２２－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．６３（ｄｔ，Ｊ＝１２．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５４（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２２（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．６３－１．５４（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４５５．３０（Ｍ＋Ｈ）．

【０５６４】

【化３８６】

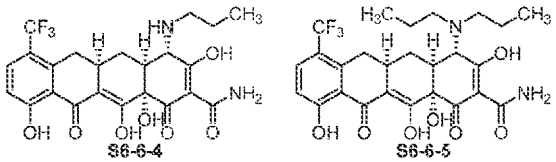


一般的な手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ－２を用いることにより、ＨＣＨＯにより、化合物Ｓ６－６－２およびＳ６－６－３を化合物Ｓ６－４から調製した。Ｓ６－６－２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ ７．７５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．１９－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．０６－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．９１（ｓ，３Ｈ），２．８２－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．５１（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２０（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．６０－１．５１（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４６９．３０（Ｍ＋Ｈ）．Ｓ６－６－３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ ７．７７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ

，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｂｒ　ｓ，０．５Ｈ），４．１４（ｂｒ　ｓ，０．５Ｈ），３．４０－３．２９（ｍ，１Ｈ），３．２２－２．９４（ｍ，７Ｈ），２．５３（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２６－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．０６－０．９８（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５１１．３６（Ｍ＋Ｈ）．

【０５６５】

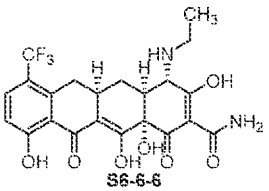
【化３８７】



一般的な手順ＣおよびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ６－６－４およびＳ６－６－５を化合物Ｓ６－２から調製した。Ｓ６－６－４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ　７．７５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．３４－３．１５（ｍ，３Ｈ），３．０６－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５０（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２１（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．０，５．２，２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．８２－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４９７．２９（Ｍ＋Ｈ）．Ｓ６－６－５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ　７．７７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｓ，１Ｈ），３．５１－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．４１－３．２６（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．０３（ｍ，３Ｈ），２．９５－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２０（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．８９－１．７９（ｍ，４Ｈ），１．６８－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５３９．３８（Ｍ＋Ｈ）．

【０５６６】

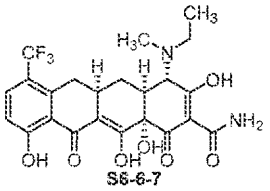
【化３８８】



一般的な手順Ｂ－１（０℃）、Ｃ、およびＤ－２を用いることにより、ＣＨ$_{3}$ＣＨＯによって化合物Ｓ６－６－６を化合物Ｓ６－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ　７．７５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．４７－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．２９（ｍ，１Ｈ），３．１９－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５１（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２１（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６，４．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．６０－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４８３．２９（Ｍ＋Ｈ）．

【０５６７】

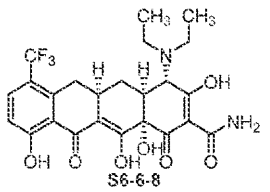
【化３８９】



一般的な手順Ｂ－１（０℃）を用いることによってＣＨ$_3$ＣＨＯにより、次いで再度ＨＣＨＯによるＢ－１、Ｃ、およびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ６－６－７を化合物Ｓ６－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，塩酸塩）δ　７．７６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｂｒ　ｓ，０．５Ｈ），４．１６（ｂｒ　ｓ，０．５Ｈ），３．５２－３．４３（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．３１（ｍ，１Ｈ），３．２２－３．１８（ｍ，５Ｈ），２．５３（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２７－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．３６（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４９７．３２（Ｍ＋Ｈ）．

【０５６８】

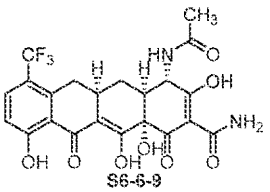
【化３９０】



一般的な手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ－２を用いることにより、ＣＨ$_3$ＣＨＯによって化合物Ｓ６－６－８を化合物Ｓ６－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，塩酸塩）δ　７．７６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｓ，１Ｈ），３．６４－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３６－３．２９（ｍ，１Ｈ），３．２２－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．１１－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２２（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６，５．２，２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．６８－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５１１．３４（Ｍ＋Ｈ）．

【０５６９】

【化３９１】

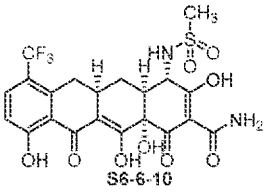


一般的な手順Ｂ－２、Ｃ、およびＤ－２を用いることにより、Ａｃ$_2$Ｏによって化合物Ｓ６－６－９を化合物Ｓ６－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　７．７４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１４－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．７２（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．４７－２．４２

（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．６２－１．５５（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４９７．２９（Ｍ＋Ｈ）．

【０５７０】

【化３９２】

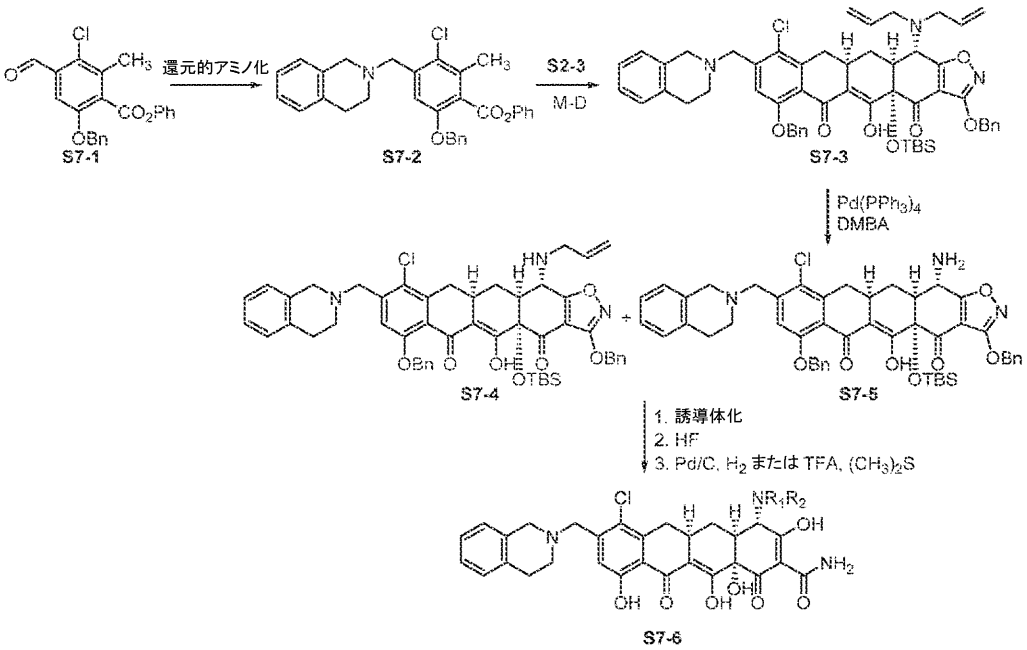


一般的な手順Ｂ－２、ＣおよびＤ－２を用いることにより、Ms_2Oによって化合物Ｓ６－６－１０を化合物Ｓ６－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．７３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１９－３．１４（ｍ，１Ｈ），３．１４（ｓ，３Ｈ），３．０４－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．７０（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．５１（ｄｔ，Ｊ＝１４．０，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２７（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．０，６．４，３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．６９－１．６１（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５３３．３２（Ｍ＋Ｈ）．

【０５７１】

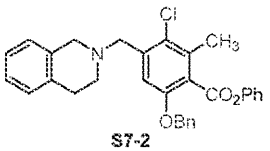
【化３９３】

スキーム7



以下の化合物をスキーム７に従って調製した。

【化３９４】

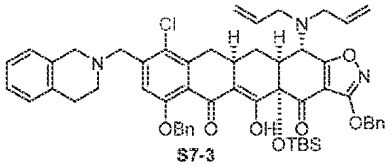


【０５７２】

一般的な手順Ｂ－１を用いることにより、化合物Ｓ７－２を化合物Ｓ７－１（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２０１３，５６，８１１２－８１３８が挙げられる文献の手順に従って調製した）およびイソキノリンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．３８－７．２２（ｍ，９Ｈ），７．１４－７．０８（ｍ，５Ｈ），７．００－６．９９（ｍ，１Ｈ），５．１３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．７８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．７０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．８７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．７４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４９８．５（Ｍ＋Ｈ）．

【０５７３】

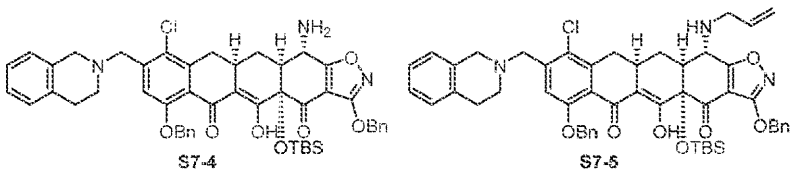
【化３９５】



一般的な手順Ｅを用いることにより、化合物Ｓ７－３を化合物Ｓ７－２およびジアリルエノンＳ２－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１５．９６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．５１－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，５Ｈ），７．２７－７．２０（ｍ，４Ｈ），７．１６－７．１２（ｍ，３Ｈ），６．９８－６．９６（ｍ，１Ｈ），５．８６－５．７６（ｍ，２Ｈ），５．３６（ｓ，２Ｈ），５．２３－５．１６（ｍ，４Ｈ），５．１２－５．１０（ｍ，２Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７４－３．６５（ｍ，４Ｈ），３．３７－３．３１（ｍ，４Ｈ），３．２３－３．１７（ｍ，２Ｈ），３．０２－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．８４－２．７０（ｍ，４Ｈ），２．５２－２．４２（ｍ，２Ｈ），２．１５－２．１２（ｍ，１Ｈ），０．８３（ｓ，９Ｈ），０．２６（ｓ，３Ｈ），０．１４（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９３８．７０（Ｍ＋Ｈ）．

【０５７４】

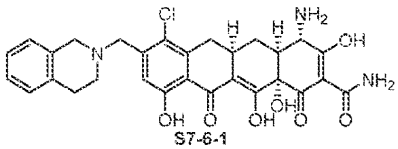
【化３９６】



一般的な手順Ａを用いることにより、化合物Ｓ７－４およびＳ７－５を化合物Ｓ７－３から調製した。Ｓ７－４：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８５８．５９（Ｍ＋Ｈ）。Ｓ７－５：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８９８．７１（Ｍ＋Ｈ）。

【０５７５】

【化３９７】

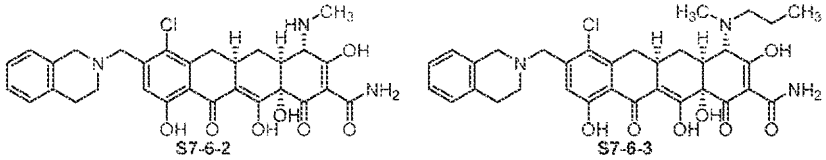


一般的な手順ＣおよびＤ－１を用いることにより、化合物Ｓ７－６－１を化合物Ｓ７－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．３３－７．２５（ｍ，４Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７３，４．６８（ＡＢｑ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｓ，１Ｈ），３．

８４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．６２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．４２（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．１８（ｍ，２Ｈ），３．０９－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．４２（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２９（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．０，５．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．６５－１．５５（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５６６．３５（Ｍ＋Ｈ）．

【０５７６】

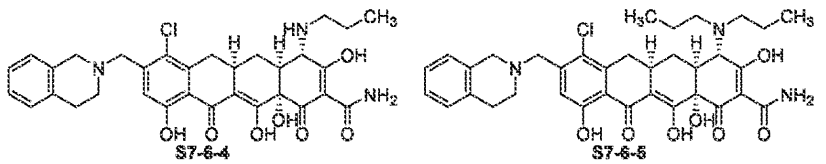
【化３９８】



一般的な手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ－２を用いることにより、ＨＣＨＯによって化合物Ｓ７－６－２およびＳ７－６－３を化合物Ｓ７－５から調製した。Ｓ７－６－２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　７．３３－７．２６（ｍ，４Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７２，４．６７（ＡＢｑ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），３．８５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．６３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．４２（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．２２（ｍ，２Ｈ），３．１０－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４３（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２９－２．２３（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５４（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５８０．４（Ｍ＋Ｈ）．Ｓ７－６－３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　７．３３－７．２６（ｍ，４Ｈ），７．２１－７．１９（ｍ，１Ｈ），４．７２，４．６８（ＡＢｑ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），４．２４（ｓ，０．５Ｈ），４．１７（ｓ，０．５Ｈ），３．８４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．６２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．４６－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．３２－２．９６（ｍ，８Ｈ），２．４４（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８６－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．０５－０．９９（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６２２．４（Ｍ＋Ｈ）．

【０５７７】

【化３９９】

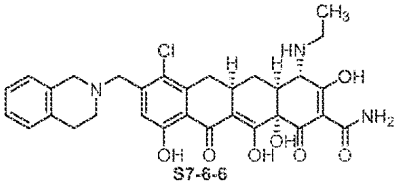


一般的な手順ＣおよびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ７－６－４およびＳ７－６－５を化合物Ｓ７－３から調製した。Ｓ７－６－４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　７．３１－７．１８（ｍ，５Ｈ），４．７１（ｑ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｓ，１Ｈ），３．８４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．６３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．４２－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．１７（ｍ，４Ｈ），３．０７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３９（ｔ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．２９（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８３－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６０８．４３（Ｍ＋Ｈ）．Ｓ７－６－５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　７．３４－７．１９（ｍ，５Ｈ），４．７０（ｓ，２Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），４．２６（ｓ，１Ｈ），３．８７－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．５４－３．３７（ｍ，

３Ｈ），３．２９－３．１３（ｍ，５Ｈ），２．９９（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４４（ｔ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．２７（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．９０－１．８０（ｍ，４Ｈ），１．７１－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．０５－０．９８（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６５０．４５（Ｍ＋Ｈ）．

【０５７８】

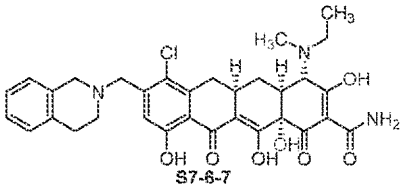
【化４００】



一般的な手順Ｂ－１（０℃）、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、CH_3CHOによって化合物Ｓ７－６－６を化合物Ｓ７－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　７．３３－７．１８（ｍ，５Ｈ），４．７３，４．６７（ＡＢｑ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．８４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．６２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．４８－３．３２（ｍ，３Ｈ），３．２９－３．２１（ｍ，２Ｈ），３．１０－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．４１（ｔ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３０－２．２６（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５９４．４０（Ｍ＋Ｈ）．

【０５７９】

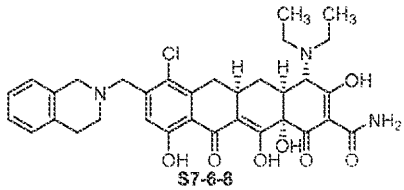
【化４０１】



一般的な手順Ｂ－１（０℃）を用いることによってCH_3CHOにより、次いで再度ＨＣＨＯによるＢ－１、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、化合物Ｓ７－６－７を化合物Ｓ７－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　７．３３－７．２６（ｍ，４Ｈ），７．２１－７．１９（ｍ，１Ｈ），４．７３，４．６８（ＡＢｑ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），４．２６（ｓ，０．５Ｈ），４．１８（ｓ，０．５Ｈ），３．８５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．６２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．５６－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．３０－３．１４（ｍ，３Ｈ），３．０４－２．９５（ｍ，４Ｈ），２．４２（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３０（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），１．７３－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．３７（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６０８．４３（Ｍ＋Ｈ）．

【０５８０】

【化４０２】

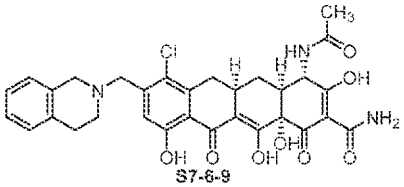


一般的な手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、CH_3CHOによって化

合物Ｓ７－６－８を化合物Ｓ７－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．３４－７．２５（ｍ，４Ｈ），７．２０－７．１８（ｍ，１Ｈ），４．７４，４．６８（ＡＢｑ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），４．２８（ｓ，１Ｈ），３．８４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．６５－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．５３－３．３４（ｍ，４Ｈ），３．２９－３．１０（ｍ，３Ｈ），２．９８（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４１（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３０（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．７１－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．４２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６２２．４２（Ｍ＋Ｈ）．

【０５８１】

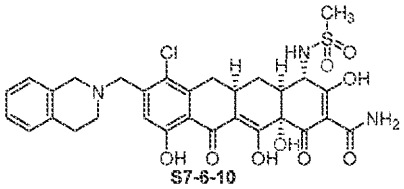
【化４０３】



一般的な手順Ｂ－２、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、Ａｃ$_{2}$Ｏによって化合物Ｓ７－６－９を化合物Ｓ７－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ　７．３３－７．２４（ｍ，４Ｈ），７．２１－７．１９（ｍ，１Ｈ），４．７２－４．６５（ｍ，３Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．６１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．３７－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．０５－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．６３（ｔ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４６－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．６６－１．５９（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６０８．４２（Ｍ＋Ｈ）．

【０５８２】

【化４０４】

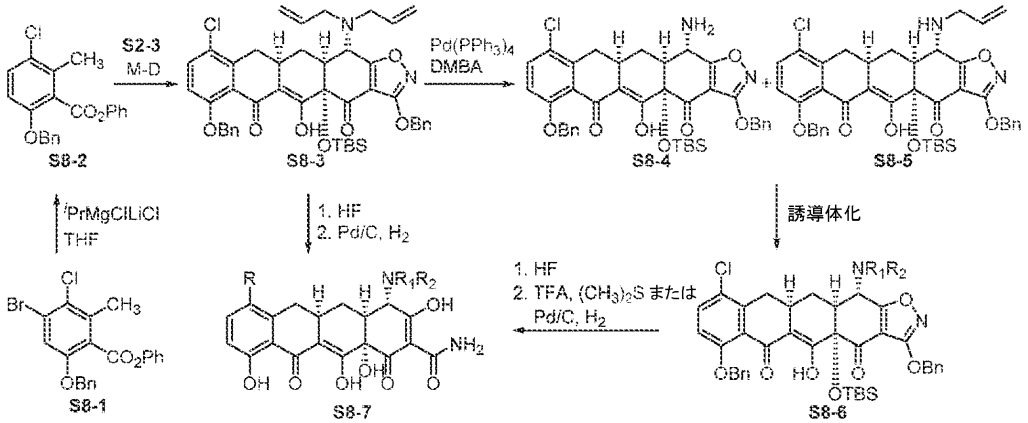


一般的な手順Ｂ－２、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、Ｍｓ$_{2}$Ｏによって化合物Ｓ７－６－１０を化合物Ｓ７－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ　７．３２－７．２３（ｍ，４Ｈ），７．２０－７．１８（ｍ，１Ｈ），４．６９（ｓ，２Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．６３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．３８（ｄｄ，Ｊ＝１６．８，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２８－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｓ，３Ｈ），２．９９－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｔ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．４８－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．２６（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．６４（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６４４．３６（Ｍ＋Ｈ）．

【０５８３】

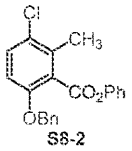
【化４０５】

スキーム8



以下の化合物をスキーム８に従って調製した。

【化４０６】

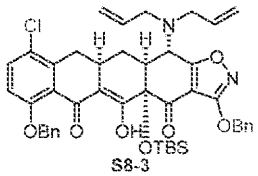


【０５８４】

化合物Ｓ８－１（１．６２ｇ、３．７６ｍｍｏｌ、１当量、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２０１３，５６，８１１２－８１３８が挙げられる文献の手順に従って調製した）をＴＨＦ（１６ｍＬ）中に溶解した。生じた反応溶液を－７８℃に冷却した。^{i}ＰｒＭｇＣｌ・ＬｉＣｌ（１．３Ｍ、４．８９ｍＬ、４．８９ｍｍｏｌ、１．３当量）の溶液を加えた。次に、生じた反応溶液を氷／水浴内で２時間撹拌して、飽和NH_4Cl溶液を加えた。生じた反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機相を分離して、ブラインで洗浄して、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００ｇシリカゲル、２→８％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、白色の固体として化合物Ｓ８－２（１．１ｇ、８３％）が得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ７．４３－７．３４（ｍ，８Ｈ），７．２６－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．０８（ｍ，２Ｈ），６．８３－６．８０（ｍ，１Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ）．

【０５８５】

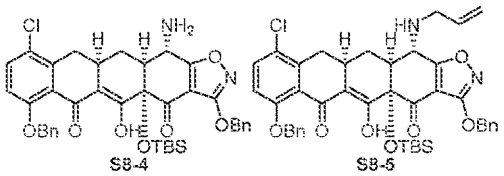
【化４０７】



一般的な手順Ｅを用いることにより、化合物Ｓ８－３を化合物Ｓ８－２およびジアリルエノンＳ２－３から調製した：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ７９３．６０（Ｍ＋Ｈ）。

【０５８６】

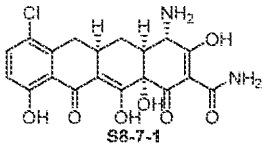
【化４０８】



一般的な手順Ａを用いることにより、化合物Ｓ８－４およびＳ８－５を化合物Ｓ８－３から調製した。Ｓ８－４：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７１３．４５（Ｍ＋Ｈ）。Ｓ８－５：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７５３．５１（Ｍ＋Ｈ）。

【０５８７】

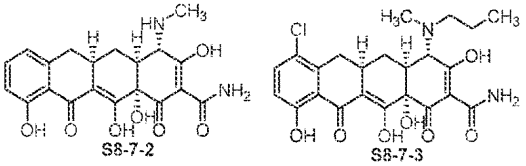
【化４０９】



一般的な手順ＣおよびＤ－１を用いることにより、化合物Ｓ８－７－１を化合物Ｓ８－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，塩酸塩）δ　７．４９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．３２－３．２７（ｓ，１Ｈ），３．１０－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｔ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２３（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６，５．２，２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．６３－１．５４（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４２１．２４（Ｍ＋Ｈ）．

【０５８８】

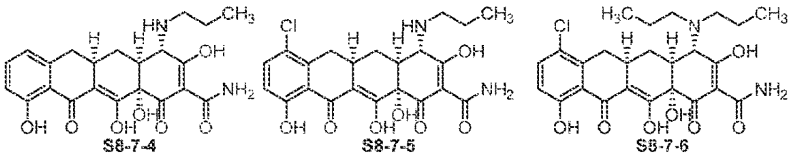
【化４１０】



一般的な手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ－２を用いることにより、ＨＣＨＯによって化合物Ｓ８－７－２およびＳ８－７－３を化合物Ｓ８－５から調製した。Ｓ８－７－２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，塩酸塩）δ　７．４０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｓ，１Ｈ），３．０４－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ），２．８７－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．１５（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．８，２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．５６－１．４７（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４０１．２９（Ｍ＋Ｈ）．Ｓ８－７－３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，塩酸塩）δ　７．５０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｓ，０．５Ｈ），４．１３（ｓ，０．５Ｈ），３．４１－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．０９－２．９１（ｍ，５Ｈ），２．３４（ｔ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２６－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．０６－０．９９（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４７７．３３（Ｍ＋Ｈ）．

【０５８９】

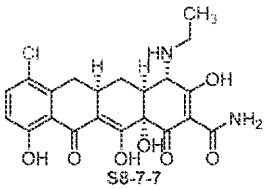
【化４１１】



一般的な手順ＣおよびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ８－７－４、Ｓ８－７－５、およびＳ８－７－６を化合物Ｓ８－３から調製した。Ｓ８－７－４：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，塩酸塩）δ ７．４０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，１Ｈ），３．３３－３．１７（ｍ，２Ｈ），３．０３－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｔ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１７（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．８２－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．４７（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４２９．３４（Ｍ＋Ｈ）．Ｓ８－７－５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，塩酸塩）δ ７．４８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．３４－３．１８（ｍ，２Ｈ），３．０３－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３０（ｔ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２４－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４６３．３１（Ｍ＋Ｈ）．Ｓ８－７－６：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，塩酸塩）δ ７．５０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｓ，１Ｈ），３．５３－３．４５（ｍ，１Ｈ），３．４１－３．２５（ｍ，３Ｈ），３．２２－３．１６（ｍ，１Ｈ），３．０９－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２１（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．４，２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．８９－１．７４（ｍ，４Ｈ），１．６８－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），０．９９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５０５．３５（Ｍ＋Ｈ）．

【０５９０】

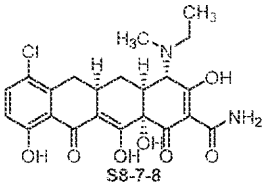
【化４１２】



一般的な手順Ｂ－１（０℃）、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、CH_3CHOによって化合物Ｓ８－７－７を化合物Ｓ８－４から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，塩酸塩）δ ７．４８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．４６－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２５（ｍ，１Ｈ），３．０３－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｔ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２４－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４４９．２６（Ｍ＋Ｈ）．

【０５９１】

【化４１３】

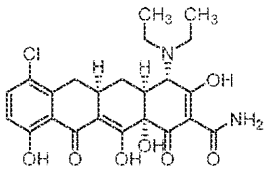


S8-7-8

一般的な手順Ｂ－１（０℃）を用いることによってＣＨ$_3$ＣＨＯにより、次いで再度ＨＣＨＯによるＢ－１、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、化合物Ｓ８－７－８を化合物Ｓ８－４から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，塩酸塩）δ ７．５０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｓ，０．５Ｈ），４．１４（ｓ，０．５Ｈ），３．５１－３．４３（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．０８－２．８９（ｍ，５Ｈ），２．３４（ｔ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２８－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１．５Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１．５Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４６３．２８（Ｍ＋Ｈ）．

【０５９２】

【化４１４】

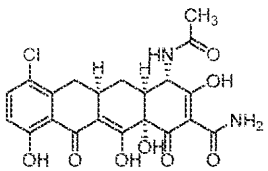


S8-7-9

一般的な手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、ＣＨ$_3$ＣＨＯによって化合物Ｓ８－７－９を化合物Ｓ８－４から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，塩酸塩）δ ７．５０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｓ，１Ｈ），３．６５－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．３６－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．０８－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２３（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，６Ｈ），０．９９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４７７．３０（Ｍ＋Ｈ）．

【０５９３】

【化４１５】



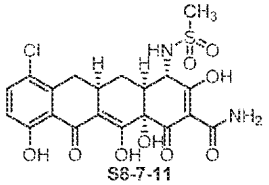
S8-7-10

一般的な手順Ｂ－２、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、Ａｃ$_2$Ｏによって化合物Ｓ８－７－１０を化合物Ｓ８－４から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ７．４７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２２（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．０１－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．５２（ｔ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４６－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．６４－１．５６（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４６３．２７（Ｍ＋

Ｈ）．

【０５９４】

【化４１６】

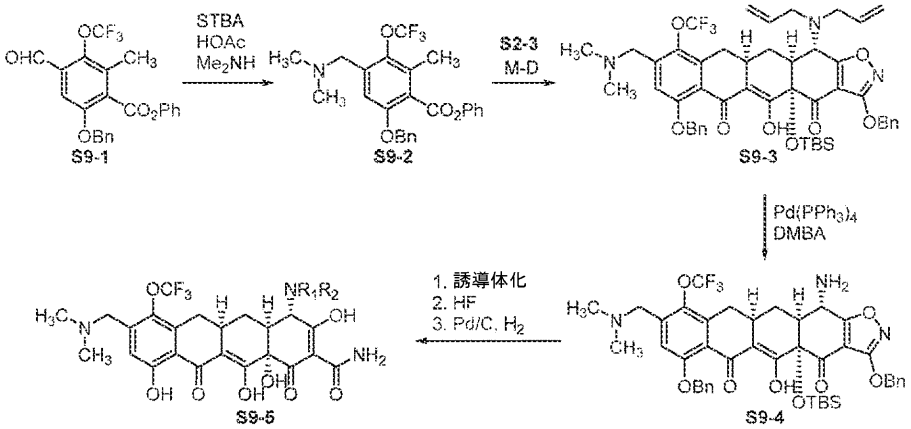


一般的な手順Ｂ－２、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、Ms_2Oによって化合物Ｓ８－７－１１を化合物Ｓ８－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．４６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２５（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１４（ｓ，３Ｈ），３．０１－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．２４（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６１（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４９９．２２（Ｍ＋Ｈ）．

【０５９５】

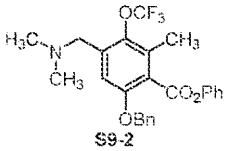
【化４１７】

スキーム9



以下の化合物をスキーム９に従って調製した。

【化４１８】



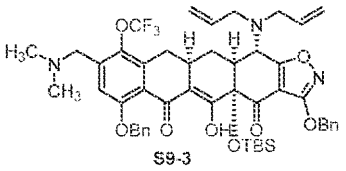
【０５９６】

化合物Ｓ９－１（０．１５ｇ、０．３５ｍｍｏｌ、１．０当量、国際公開第２０１４／０３６５０２Ａ２号が挙げられる文献の手順に従って調製した）をＤＣＭ（２ｍＬ）中に溶解した。ジメチルアミン（０．１２ｍＬ、ＥｔＯＨ中５．６Ｍ、０．７０ｍｍｏｌ、２．０当量）および酢酸（６０μＬ、１．１４ｍｍｏｌ、３．０当量）を窒素雰囲気下で加えた。次に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（１４８ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ、２．０当量）を加えた。１０分後、ＬＣ／ＭＳにより、出発材料が消費されていることが示された。飽和$NaHCO_3$溶液を加えて、ＤＣＭで抽出した。有機相を減圧下で濃縮し

た。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ　１０ｇシリカゲルカラム、ヘキサン中１０％→３０％ＥｔＯＡｃ勾配）によって精製して、無色の油として１００ｍｇ（６２％）の化合物Ｓ９－２が得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．４５－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３４（ｍ，５Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），７．０９－７．０６（ｍ，２Ｈ），５．１７（ｓ，２Ｈ），３．４９（ｓ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｓ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４６０．２３（Ｍ＋Ｈ）．

【０５９７】

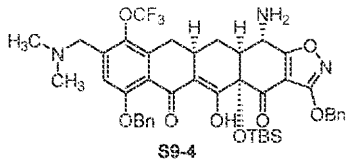
【化４１９】



一般的な手順Ｅを用いることにより、化合物Ｓ９－３を化合物Ｓ９－２およびジアリルエノンＳ２－３から調製した：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９００．４１（Ｍ＋Ｈ）。

【０５９８】

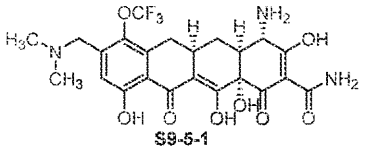
【化４２０】



一般的な手順Ａを用いることにより、化合物Ｓ９－４を化合物Ｓ９－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１６．５２（ｓ，１Ｈ），７．４９－７．４４（ｍ，６Ｈ），７．４１－７．２９（ｍ，６Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），５．４０，５．３６（ＡＢｑ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），５．３１，５．２２（ＡＢｑ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４９，３．４３（ＡＢｑ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７９－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．２０（ｓ，６Ｈ），２．１３－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．４９（ｍ，１Ｈ），０．７４（ｓ，９Ｈ），０．２２（ｓ，３Ｈ），０．１０（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８２０．３３（Ｍ＋Ｈ）．

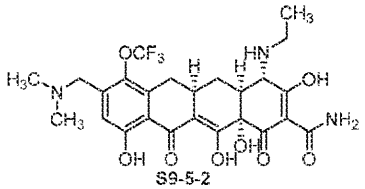
【０５９９】

【化４２１】



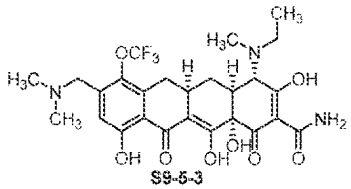
一般的な手順ＣおよびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ９－５－１を化合物Ｓ９－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．２４（ｓ，１Ｈ），４．４５（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．１９（ｄｄ，Ｊ＝１５．６，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０４－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．４１（ｔ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．２７－２．２４（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５４（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５２８．１８（Ｍ＋Ｈ）．

【０６００】
【化４２２】



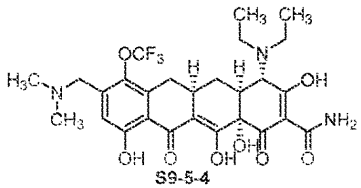
一般的な手順Ｂ－１（０℃）、Ｃ、およびＤ－２を用いることにより、ＣＨ$_3$ＣＨＯによって化合物Ｓ９－５－２を化合物Ｓ９－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．２０（ｓ，１Ｈ），４．４５（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．４６－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．１８（ｄｄ，Ｊ＝１５．６，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．０５－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），２．８６－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２４（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．０，５．６，２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．６４－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５５６．２（Ｍ＋Ｈ）．

【０６０１】
【化４２３】



一般的な手順Ｂ－１（０℃）を用いることによってＣＨ$_3$ＣＨＯにより、再度ＨＣＨＯによるＢ－１、Ｃ、およびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ９－５－３を化合物Ｓ９－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．２２（ｓ，１Ｈ），４．４６（ｓ，２Ｈ），４．２４（ｓ，０．５Ｈ），４．１５（ｓ，０．５Ｈ），３．５３－３．４４（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．２２－３．１８（ｍ，１Ｈ），３．１１－２．９４（ｍ，８Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），２．４２（ｔ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．２９－２．２３（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．３４（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５７０．２（Ｍ＋Ｈ）．

【０６０２】
【化４２４】



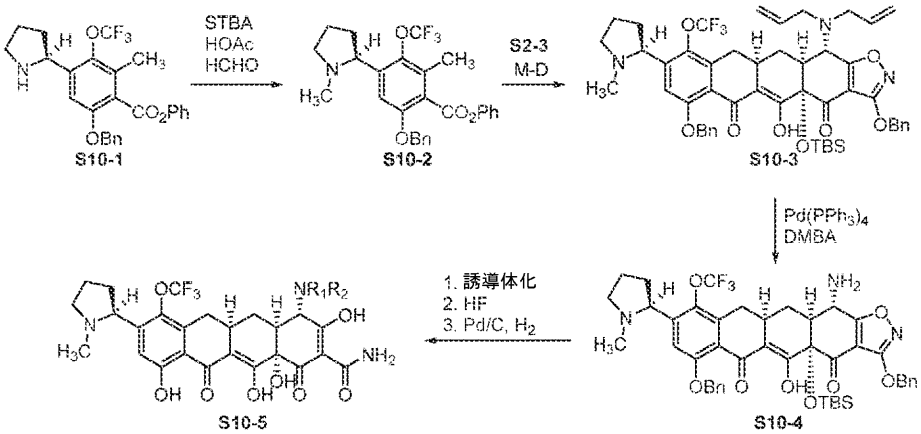
一般的な手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ－２を用いることにより、ＣＨ$_3$ＣＨＯによって化合物Ｓ９－５－４を化合物Ｓ９－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．２８（ｓ，１Ｈ），４．４７（ｓ，２Ｈ），４．２８（ｓ，１Ｈ），３．６５－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．３４（ｍ，１Ｈ），３．２１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１３－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．９９－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．９６（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），２．４１（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１

２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．６９－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５８４．２０（Ｍ＋Ｈ）．

【０６０３】

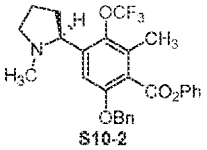
【化４２５】

スキーム10



以下の化合物をスキーム１０に従って調製した。

【化４２６】

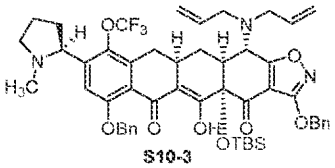


【０６０４】

一般的な手順Ｂ－１を用いることにより、ＨＣＨＯによって化合物Ｓ１０－２をＳ１０－１（国際公開第２０１４／０３６５０２Ａ２号が挙げられる文献の手順に従って調製した）から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．４６－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３３（ｍ，５Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．０９－７．０６（ｍ，２Ｈ），５．１９，５．１５（ＡＢｑ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．４９（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２６－３．２１（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｑ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２９－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），１．９７－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４８６．１５（Ｍ＋Ｈ）．

【０６０５】

【化４２７】

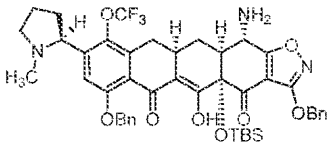


一般的な手順Ｅを用いることにより、化合物Ｓ１０－３を化合物Ｓ１０－２およびジアリルエノンＳ２－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１５．９９（ｓ，１Ｈ），７．５１－７．４７（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，５Ｈ），７．２８－７．２６（ｍ，２Ｈ），５．８３－５．７３（ｍ，２Ｈ），５．３６（ｓ，

２Ｈ），５．２３（ｓ，２Ｈ），５．２３－５．１８（ｍ，２Ｈ），５．０９（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３５－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．１６（ｍ，３Ｈ），３．１２（ｄｄ，Ｊ＝１５．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９５－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｔ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．５２－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｑ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．２３－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），１．９６－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．５１（ｍ，１Ｈ），０．８２（ｓ，９Ｈ），０．２５（ｓ，３Ｈ），０．１３（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９２６．３７（Ｍ＋Ｈ）．

【０６０６】

【化４２８】

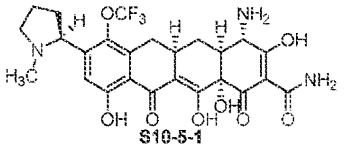


S10-4

一般的な手順Ａを用いることにより、化合物Ｓ１０－４を化合物Ｓ１０－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１６．５１（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．２８（ｍ，７Ｈ），５．４０，５．３６（ＡＢｑ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），５．２８，５．２２（ＡＢｑ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．２３－３．１９（ｍ，１Ｈ），３．０２（ｄｄ，Ｊ＝１５．２，３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８０－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．１０（ｍ，３Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），１．９６－１．７９（ｍ，３Ｈ），１．５８－１．４９（ｍ，２Ｈ），０．７４（ｓ，９Ｈ），０．２２（ｓ，３Ｈ），０．１０（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８４６．３７（Ｍ＋Ｈ）．

【０６０７】

【化４２９】

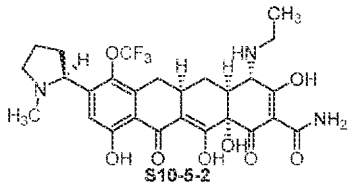


S10-5-1

一般的な手順ＣおよびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ１０－５－１を化合物Ｓ１０－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．２７（ｓ，１Ｈ），４．８５－４．７４（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．８８－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．４２－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．２１（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０３－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．６６－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．５４－２．２３（ｍ，５Ｈ），１．６５－１．５５（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５５４．１４（Ｍ＋Ｈ）．

【０６０８】

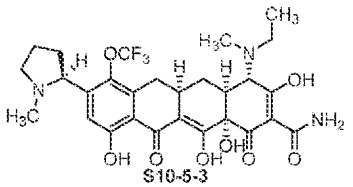
【化４３０】



一般的な手順Ｂ－１（０℃）、Ｃ、およびＤ－２を用いることにより、CH_3CHOによって化合物Ｓ１０－５－２を化合物Ｓ１０－４から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ ７．３３（ｓ，１Ｈ），４．８２－４．７５（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．８９－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．２１（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０６－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．６１－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．４４（ｍ，５Ｈ），１．６４－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５８２．１６（Ｍ＋Ｈ）．

【０６０９】

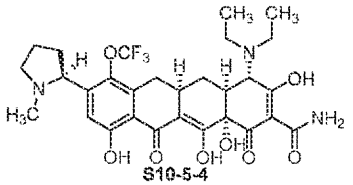
【化４３１】



一般的な手順Ｂ－１（０℃）を用いることによってCH_3CHOにより、再度ＨＣＨＯによるＢ－１、Ｃ、およびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ９－５－３を化合物Ｓ９－４から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ ７．３８（ｓ，１Ｈ），４．８０－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．２６（ｓ，０．５Ｈ），４．１８（ｓ，０．５Ｈ），３．８９－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．２３（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１３－２．９５（ｍ，５Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．６２－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．２６（ｍ，５Ｈ），１．７０－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．３７（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５９６．１８（Ｍ＋Ｈ）．

【０６１０】

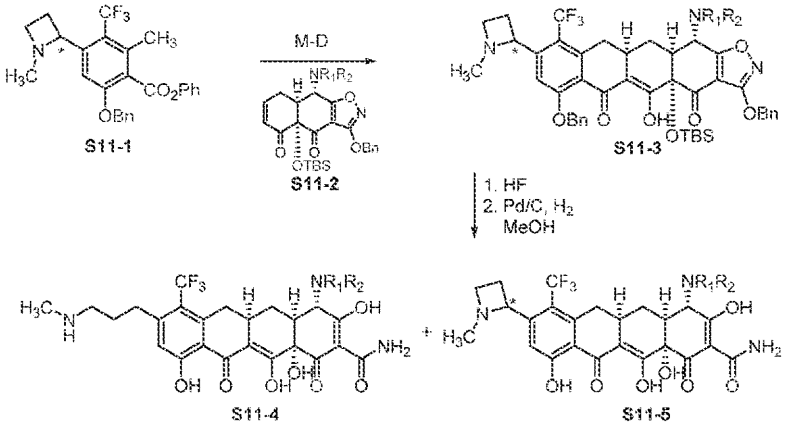
【化４３２】



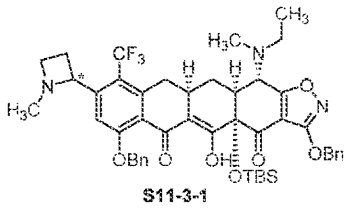
一般的な手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ－２を用いることにより、CH_3CHOによって化合物Ｓ９－５－４を化合物Ｓ９－４から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ ７．４０（ｓ，１Ｈ），４．７９－４．７７（ｍ，１Ｈ），４．２７（ｓ，１Ｈ），３．８９－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．３５（ｍ，４Ｈ），３．２３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．９７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．６０－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．２７（ｍ，５Ｈ），１．６８－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ６１０．１９（Ｍ＋Ｈ）．

【０６１１】
【化４３３】

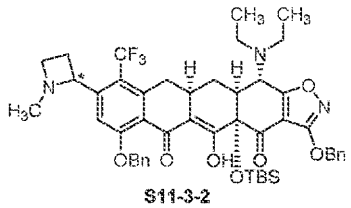
スキーム11



以下の化合物をスキーム１１に従って調製した。
【化４３４】



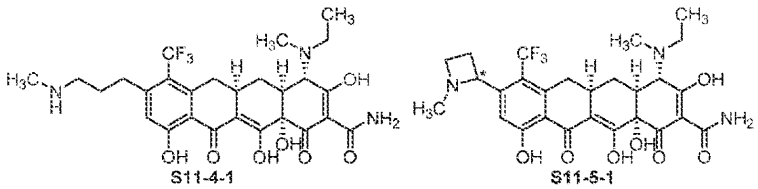
【０６１２】
一般的な手順Ｅを用いることにより、化合物Ｓ１１－３－１をＳ１１－１（国際公開第２０１２／０２１７１２Ａ１号が挙げられる文献の手順に従って調製した）およびＣ－４メチルエチルアミノエノンＳ１１－２－１（国際公開第２０１４／０３６５０２Ａ２号が挙げられる文献の手順に従って調製した）から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１５．８４（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５１－７．４９（ｍ，４Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，５Ｈ），７．２８－７．２４（ｍ，１Ｈ），５．３９，５．３４（ＡＢｑ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），５．３６（ｓ，２Ｈ），４．２４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．０２（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４３－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．２０（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９４－２．８０（ｍ，３Ｈ），２．７４－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．４４（ｍ，３Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），１．９７－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８４（ｓ，９Ｈ），０．２８（ｓ，３Ｈ），０．１６（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８５８．３（Ｍ＋Ｈ）．
【０６１３】
【化４３５】



一般的な手順Ｅを用いることにより、化合物Ｓ１１－３－２をＳ１１－１およびＣ－４ジエチルアミノエノンＳ１１－２－２（国際公開第２０１４／０３６５０２Ａ２号が挙げられる文献の手順に従って調製した）から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１５．８３（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．５１－７．４７（ｍ，４Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，５Ｈ），７．２８－７．２４（ｍ，１Ｈ），５．４２－５．３０（ｍ，４Ｈ），４．２４－４．１９（ｍ，１Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４２－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．１９（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．６８（ｍ，５Ｈ），２．５１－２．４４（ｍ，３Ｈ），２．２３－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），１．９７－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８４（ｓ，９Ｈ），０．２８（ｓ，３Ｈ），０．１６（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８７２．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０６１４】

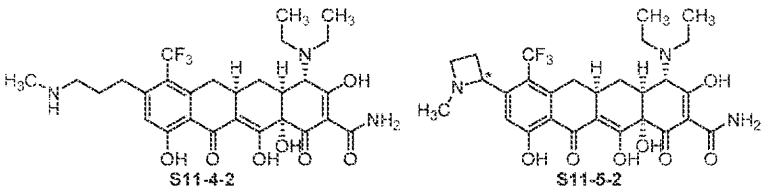
【化４３６】



一般的な手順ＣおよびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ１１－４－１およびＳ１１－５－１を化合物Ｓ１１－３－１から調製した。Ｓ１１－４－１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　６．８９（ｓ，１Ｈ），４．１６（ｓ，１Ｈ），３．３９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．２９－３．２２（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．８６（ｍ，９Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．５３（ｔ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ，１Ｈ），２．２１－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５６８．１８（Ｍ＋Ｈ）．Ｓ１１－５－１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．０５（ｓ，１Ｈ），５．９４（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１７－４．１０（ｍ，３Ｈ），３．４０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．２２－３．１８（ｍ，１Ｈ），３．１２－２．９０（ｍ，８Ｈ），２．７２－２．５８（ｍ，３Ｈ），２．２４－２．２１（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５６６．１６（Ｍ＋Ｈ）．

【０６１５】

【化４３７】



一般的な手順ＣおよびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ１１－４－２およびＳ１１－５－２を化合物Ｓ１１－３－１から調製した。Ｓ１１－４－２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　６．８９（ｓ，１Ｈ），４．２４（ｓ，１Ｈ），３．５３－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．２２（ｍ，１Ｈ），３．０８－３．０４（ｍ，２Ｈ），２．９９－２．８６（ｍ，４Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．５３（ｔ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２０（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．０，５．２，２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．００－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．６７

－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５８２．２（Ｍ＋Ｈ）．Ｓ１１－５－２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　７．０５（ｓ，１Ｈ），５．９４（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．１０（ｍ，３Ｈ），３．５１（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．４０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．２３－３．１９（ｍ，１Ｈ），３．１２－２．８９（ｍ，６Ｈ），２．７２－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．７，４．６，２．７Ｈｚ，１Ｈ），１．６８－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５８０．２（Ｍ＋Ｈ）．

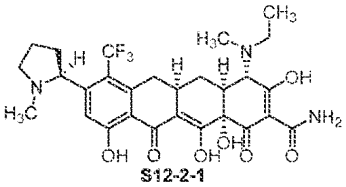
【０６１６】

【化４３８】

スキーム12

以下の化合物をスキーム１２に従って調製した。

【化４３９】

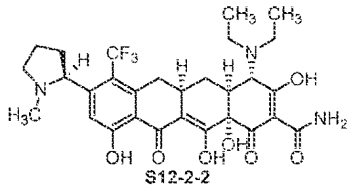


【０６１７】

CH_3OH（１ｍＬ）中の化合物Ｓ１２－１－１（R_1，R_2＝CH_3，CH_3CH_2、２６ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ、１当量、国際公開第２０１４／０３６５０２Ａ２号が挙げられる文献の手順に従って調製した）の溶液にＨＣＨＯ溶液（９μＬ、０．１２ｍｍｏｌ、３．０当量）を加えた。Ｐｄ－Ｃ（１０重量％、１０ｍｇ）を窒素下で加えた。反応器をシールし、およびフラスコを短時間真空にしてから水素ガス（１気圧）でフラッシュすることによって水素でパージした。反応混合物を水素雰囲気（１気圧）下で室温において一晩撹拌した。反応液を小さいセライトパッドで濾過した。ケーキをCH_3OHで洗浄した。濾液を濃縮した。残留物を、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｐｏｌｙｍｅｒｘ　１０μ　ＲＰ－γ　１００Ａカラムを用いて、Ｗａｔｅｒｓ　Ａｕｔｏｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ系の分取逆相ＨＰＬＣによって精製した［１０μｍ、１５０×２１．２０ｍｍ；流量、２０ｍＬ／分；溶媒Ａ：０．０５Ｎ　ＨＣｌ／水；溶媒Ｂ：CH_3CN；注入容量：３．０ｍＬ（０．０５Ｎ　ＨＣｌ／水）；勾配：２０分にわたるＡ中５→３５％のＢ；質量による分別捕集］。所望の生成物を含有する画分を収集して、凍結乾燥すると、化合物Ｓ１２－２－１（１５．６ｍｇ）が得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　７．４９（ｓ，１Ｈ），４．７５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｓ，０．５Ｈ），４．１８（ｓ，０．５Ｈ），３．９４－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．２６（ｍ，３Ｈ），３．０４－２．９５（ｍ，５Ｈ），２．７５－２．６１（ｍ，５Ｈ），２．３６－２．２４（ｍ，４Ｈ），１．７０－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．４２－１．３８９（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５８０．２３（Ｍ＋Ｈ）．

【０６１８】

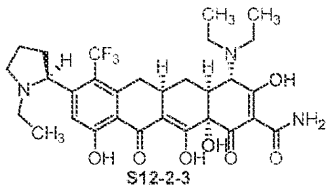
【化４４０】



化合物Ｓ１２－２－２を、化合物Ｓ１２－２－１についての類似の手順を用いることにより、化合物Ｓ１２－１－２（R_1R_2＝Et_2、国際公開第２０１４／０３６５０２Ａ２号が挙げられる文献の手順に従って調製した）から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　７．５０（ｓ，１Ｈ），４．７４（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｓ，１Ｈ），３．９４－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．０６－２．９６（ｍ，２Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．７１－２．６１（ｍ，５Ｈ），２．３６－２．２２（ｍ，４Ｈ），１．６９－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５９４．０６（Ｍ＋Ｈ）．

【０６１９】

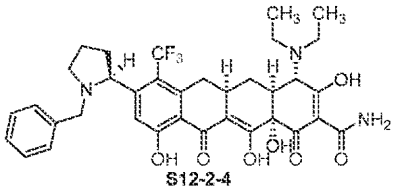
【化４４１】



化合物Ｓ１２－２－３を、化合物Ｓ１２－２－１についての類似の手順を用いることにより、化合物Ｓ１２－１－２（R_1R_2＝Et_2）およびCH_3CHOから調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　７．５６（ｓ，１Ｈ），４．７５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｓ，１Ｈ），３．９９－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．３９－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．２５（ｍ，１Ｈ），３．１０－２．９５（ｍ，４Ｈ），２．７０－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．２０（ｍ，４Ｈ），１．６９－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ），１．２４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６０８．０７（Ｍ＋Ｈ）．

【０６２０】

【化４４２】



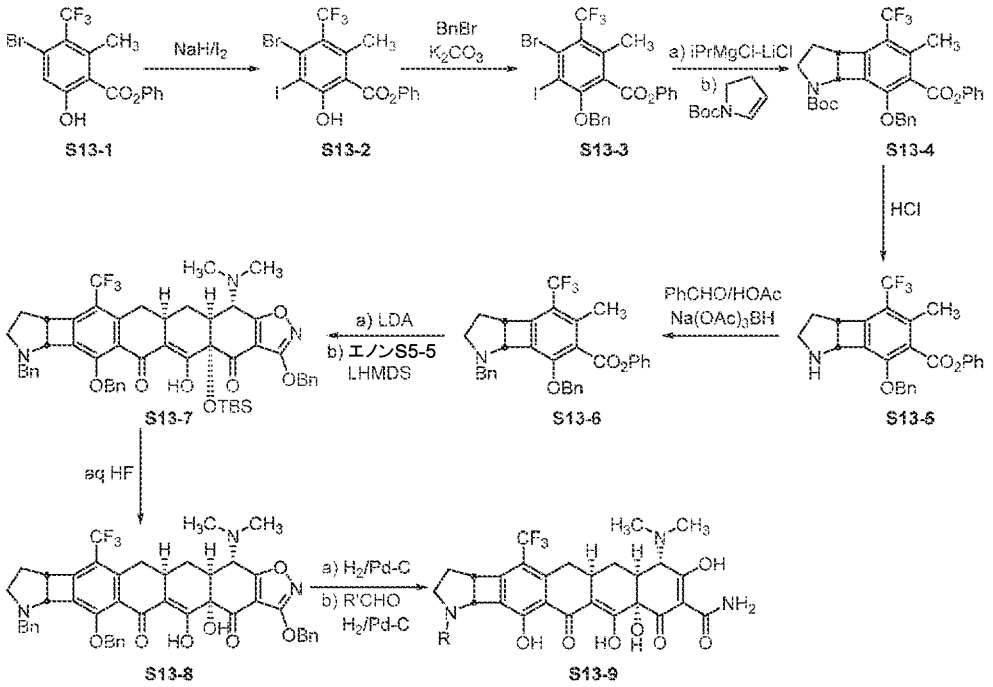
CH_3OH（３ｍＬ）中の化合物Ｓ１２－１－２（R_1R_2＝Et_2、２６６ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液にＰｈＣＨＯ（１００μＬ、０．９９ｍｍｏｌ、２．４当量）および$NaBH(OAc)_3$（１１０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ、１．３当量）を０℃において加えた。生じた反応混合物を０℃において１５分間撹拌した。次に、低温を取り除いて、反応液を室温において１５分間撹拌した。濃ＨＣｌ（４滴）を加えて、生じた反

応液を約２ｍＬに濃縮した。残留物を、撹拌しているＭＴＢＥ（７０ｍＬ）中に滴下して、懸濁液が得られた。固体を濾過によって収集して、減圧下で乾燥させた。次に、固体を０．０５Ｎ ＨＣｌ／水中に溶解した。生じた溶液を、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｐｏｌｙｍｅｒｘ １０μ ＲＰ－γ １００Ａカラムを用いて、Ｗａｔｅｒｓ Ａｕｔｏｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ系の分取逆相ＨＰＬＣによって精製した［１０μｍ、１５０×２１．２０ｍｍ；流量、２０ｍＬ／分；溶媒Ａ：０．０５Ｎ ＨＣｌ／水；溶媒Ｂ：CH_3CN；注入容量：３．０ｍＬ（０．０５Ｎ ＨＣｌ／水）；勾配：２０分にわたるＡ中１０→６０％のＢ；質量による分別捕集］。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ ７．３２－７．３１（ｍ，６Ｈ），４．８９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｓ，１Ｈ），４．２２（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８８－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．３７（ｍ，５Ｈ），３．１９－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．０３－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．７７－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．５７（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２４－２．１２（ｍ，４Ｈ），１．６７－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ６７０．３２（Ｍ＋Ｈ）．

【０６２１】

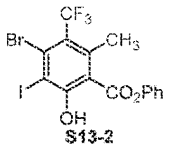
【化４４３】

スキーム13



以下の化合物をスキーム１３に従って調製した。

【化４４４】



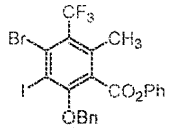
【０６２２】

トルエン（８ｍＬ）中の化合物Ｓ１３－１（１．０４ｇ、２．７７ｍｍｏｌ、１当量）にＮａＨ（４４４ｍｇ、鉱油中６０％、１１．０９ｍｍｏｌ、４当量）を加えた。白色の

懸濁液を室温において８分間撹拌した。ヨウ素（２．８１ｇ、１１．０９ｍｍｏｌ、４当量）を加えた。反応混合物を室温において一晩撹拌した。水および１Ｎ　ＨＣｌ（１１ｍＬ）を加えてから１０％水性Na_2SO_3を加えた。混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機相をブラインで洗浄して、減圧下で濃縮して、所望の生成物Ｓ１３－２が得られた：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４９８．９（Ｍ－Ｈ）。

【０６２３】

【化４４５】

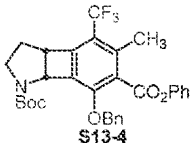


S13-3

上記の生成物Ｓ１３－２（２．７７ｍｍｏｌ、粗化合物、１当量）をＤＭＦ（５ｍＬ）中に溶解した。ＢｎＢｒ（０．４０ｍＬ、３．３２ｍｍｏｌ、１．２当量）およびK_2CO_3（０．５７ｇ、４．１６ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。懸濁液を室温において一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈して、水（５０ｍＬ×２）およびブライン（３０ｍＬ×１）で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮して、残留物をシリカゲル上において０から３％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで精製して、所望の生成物Ｓ１３－３が得られた：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５８９．０（Ｍ－Ｈ）。

【０６２４】

【化４４６】

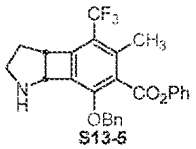


S13-4

－７８℃に冷却したＴＨＦ（５ｍＬ）中の化合物Ｓ１３－３（６３２ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、１当量）にｉＰｒＭｇＣｌ－ＬｉＣｌ（１．０７ｍＬ、１．３Ｍ／ＴＨＦ、１．３９ｍｍｏｌ、１．３当量）を滴加しながら、反応液の内部温度を－７２から－７５℃の間で維持した。反応液を－７８℃において３０分間撹拌した。１－Ｎ－Ｂｏｃ－２，３－ジヒドロピロール（０．９２ｍＬ、５．３３ｍｍｏｌ、５当量）を滴加した。反応液を撹拌しながら２時間にわたって－７８℃から室温まで徐々に温めた。反応液をさらに室温において４８時間撹拌した。ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を加えた。反応混合物を飽和水性塩化アンモニウム（５０ｍＬ×２）およびブライン（５０ｍＬ×１）で洗浄して、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮した。０から８％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンによるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより、淡い色の油として所望の生成物Ｓ１３－４（２２４ｍｇ、３８％）が得られた：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５７６．４（Ｍ＋Ｎａ）。

【０６２５】

【化４４７】



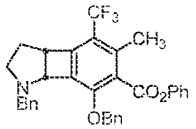
S13-5

化合物Ｓ１３－４（２２４ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を室温において１時間、ジオキサン中の４Ｎ　ＨＣｌで処理した。飽和水性重炭酸ナトリウム（５０ｍＬ）を加えて、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせたＥｔＯＡｃ抽出物を硫酸

マグネシウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮して、淡い色の固体として化合物Ｓ１３－５（１６５ｍｇ、９０％）が得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．２０－７．６０（ｍ，８Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），５．５６（ＡＢｑ，Ｊ＝１２．２，２８．１Ｈｚ，２Ｈ），４．７６（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１０－３．２０（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），１．９０－２．００（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．７０（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４５４．４（Ｍ＋Ｈ）．

【０６２６】

【化４４８】

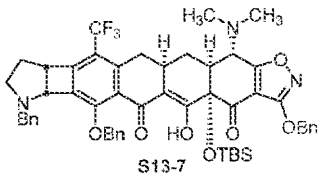


S13-6

１，２－ジクロロエタン（４ｍＬ）中の化合物Ｓ１３－５（１６５ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ、１当量）にＨＯＡｃ（０．０３３ｍＬ、０．５５ｍｍｏｌ、１．５当量）、ベンズアルデヒド（０．０５５ｍＬ、０．５４ｍｍｏｌ、１．５当量）、およびＮａ（ＯＡｃ）$_{3}$ＢＨ（１１６ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ、１．５当量）を室温において加えた。反応混合物を室温において一晩撹拌して、水性重炭酸ナトリウム（５０ｍＬ）を加えて、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせたＥｔＯＡｃ抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮した。０～８％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンによるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより、淡い色の油として所望の生成物Ｓ１３－６（１７８ｍｇ、９１％）が得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．２０－７．７０（ｍ，１３Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），５．４８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．２３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．８５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．６４（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．８２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．８７（ｂｒ ｓ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５４４．４（Ｍ＋Ｈ）．

【０６２７】

【化４４９】



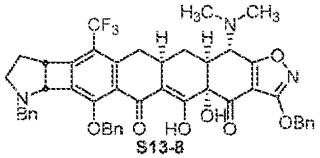
S13-7

－７８℃のＴＨＦ（２ｍＬ）中のジイソプロピルアミン（０．０５８ｍＬ、０．４１ｍｍｏｌ、１．２５当量）にｎＢｕＬｉ（０．１６４ｍＬ、２．５Ｍ／ヘキサン、０．４１ｍｍｏｌ、１．２５当量）を滴加した。反応液を０℃において１０分間撹拌して、－７８℃に冷却した。化合物Ｓ１３－６（１７８ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、４ｍＬ ＴＨＦ中）を滴加しながら、反応液の内部温度を－７０から－７８℃の間で維持した。生じた濃い赤色の溶液を－７８℃において３０分間撹拌した。ＬＨＭＤＳ（０．４１ｍＬ、１Ｍ／ＴＨＦ、０．４１ｍｍｏｌ、１．２５当量）およびエノンＳ５－５（１９８ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ、２ｍＬ ＴＨＦ中）を滴加しながら、反応液の内部温度を－７０から－７８℃の間で維持した。反応液を撹拌しながら２時間にわたり、－７８℃から０℃まで徐々に温めた。飽和水性重炭酸ナトリウム（５０ｍＬ）を加えた。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせたＥｔＯＡｃ抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させた。０から２５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンによるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーに

より、黄色の泡として所望の生成物の２つのジアステレオマーが得られた。Ｓ１３－７Ａ、ジアステレオマーＡ（１２５ｍｇ、４１％）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ １６．０１（ｓ，１Ｈ），７．１８－７．５０（ｍ，１１Ｈ），６．８０－６．９０（ｍ，４Ｈ），５．４９（ｂｒ ｓ，２Ｈ），５．３６（ｓ，２Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．５０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．１３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．９４（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．６２（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ，１Ｈ），２．９０－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．４０－３．８０（ｍ，４Ｈ），２．４８（ｓ，６Ｈ），２．１１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ，１Ｈ），０．８５（ｓ，９Ｈ），０．２８（ｓ，３Ｈ），０．１６（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ９３２．６（Ｍ＋Ｈ）．Ｓ１３－７Ｂ，ジアステレオマーＢ（１３６ ｍｇ，４４％）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ １５．８７（ｓ，１Ｈ），６．８５－７．４５（ｍ，１５Ｈ），６．０５（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．２５－５．３５（ｍ，１Ｈ），５．３０（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．０７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７０－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５５－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．０８－３．１８（ｍ，１Ｈ），２．００－２．９５（ｍ，６Ｈ），２．４０（ｓ，６Ｈ），０．８０（ｓ，９Ｈ），０．００－０．２５（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ９３２．６（Ｍ＋Ｈ）．

【０６２８】

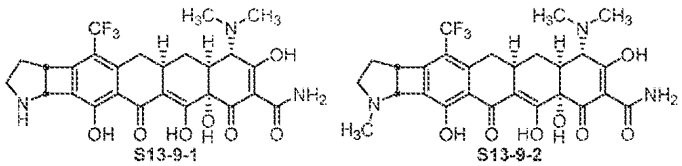
【化４５０】



ジオキサン（４ｍＬ）中の化合物Ｓ１３－７Ａ（１２５ｍｇ、０．１３４ｍｍｏｌ）を室温において一晩、４８％水性ＨＦ（４ｍＬ）で処理した。反応混合物を、激しく撹拌している飽和水性Ｋ$_{2}$ＨＰＯ$_{4}$溶液（１６０ｍＬ）中にゆっくり加えた。混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。ＥｔＯＡｃ抽出物を組み合わせて、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮して、黄色の泡として粗生成物Ｓ１３－８Ａが得られた：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ８１８．５（Ｍ＋Ｈ）。同様に化合物Ｓ１３－７Ｂ（１３６ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）を脱シリル化して、黄色の泡として化合物Ｓ１３－８Ｂが得られた：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ８１８．５（Ｍ＋Ｈ）。

【０６２９】

【化４５１】



化合物Ｓ１３－８Ａ（０．１３４ｍｍｏｌ、粗化合物）をジオキサン：メタノール（３：１、ｖ／ｖ、４ｍＬ）中に溶解した。ＨＣｌ（０．５Ｍ／水性メタノール、１ｍＬ）および１０％Ｐｄ－Ｃ（２９ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。次に、反応混合物をＨ$_{2}$（１気圧）下で４時間撹拌した。反応混合物の半分（２．５ｍＬ）を反応器から取り出して、小さいセライトパッドで濾過した。セライトパッドをメタノール（２ｍＬ×３）で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、２０分にわたる、５％アセトニトリル／０．０５Ｎ ＨＣｌから４０％アセトニトリル／０．０５Ｎ

ＨＣｌの勾配による分取ＨＰＬＣによって精製して、凍結乾燥後に黄色の固体として所望の生成物Ｓ１３－９－１Ａ（２２ｍｇ、ビス－ＨＣｌ塩、５３％）が得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ５．３１（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｓ，１Ｈ），３．６４（ｄｄ，Ｊ＝６．７，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９０－３．２０（ｍ，４Ｈ），３．０５（ｓ，３Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．５０－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．３０（ｍ３Ｈ），１．５５－１．７０（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５５０．４（Ｍ＋Ｈ）．

【０６３０】

上述の反応混合物のもう半分（２．５ｍＬ）にホルムアルデヒド（０．１０ｍＬ、水中３７％、１．３３ｍｍｏｌ、２０当量）を加えた。反応混合物をＨ$_{2}$（１気圧）下で室温において７２時間撹拌して、小さいセライトパッドで濾過した。セライトパッドをメタノール（２ｍＬ×３）で洗浄して、組み合わせた濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、２０分にわたる、５％アセトニトリル／０．０５Ｎ ＨＣｌから４０％アセトニトリル／０．０５Ｎ ＨＣｌの勾配による分取ＨＰＬＣによって精製して、凍結乾燥後にオレンジ色の固体として所望の生成物Ｓ１３－９－２Ａ（１６ｍｇ、ビス－ＨＣｌ塩、３８％）が得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ５．４２（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．１３（ｓ，１Ｈ），３．７０－３．８０（ｍ，１Ｈ），２．９４－３．１５（ｍ，４Ｈ），３．０８（ｓ，３Ｈ），３．０５（ｓ，３Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．５５－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．３５（ｍ，３Ｈ），１．５８－１．７０（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５６４．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０６３１】

化合物Ｓ１３－８Ｂ（０．１４６ｍｍｏｌ、粗化合物）をＳ１３－８Ａと同様に処理して、以下の所望の化合物が得られた。

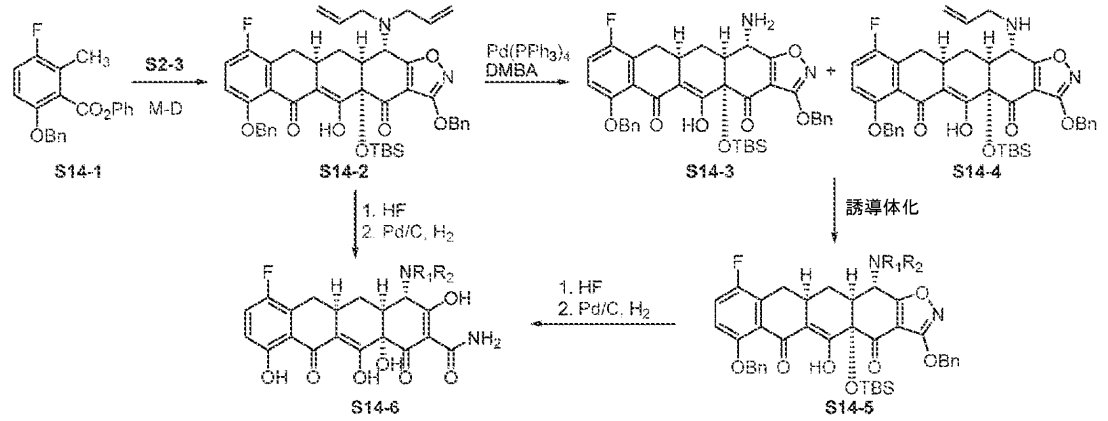
Ｓ１３－９－１Ｂ（１９ｍｇ、ビス－ＨＣｌ塩、黄色の固体、４２％）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ５．３０（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｓ，１Ｈ），３．６３（ｄｄ，Ｊ＝６．３，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９０－３．２２（ｍ，４Ｈ），３．０４（ｓ，３Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．５２－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．０８－２．３０（ｍ，３Ｈ），１．５６－１．６８（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５５０．４（Ｍ＋Ｈ）．

Ｓ１３－９－２ｂ（１８ｍｇ、ビス－ＨＣｌ塩、黄色の固体、３９％）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ５．４１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．１４（ｓ，１Ｈ），３．７０－３．７８（ｍ，１Ｈ），２．９０－３．２５（ｍ，４Ｈ），３．１１（ｓ，３Ｈ），３．０４（ｓ，３Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．５４－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．３５（ｍ，３Ｈ），１．５８－１．６９（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５６４．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０６３２】

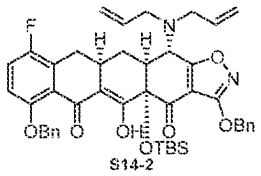
【化４５２】

スキーム14



以下の化合物をスキーム１４に従って調製した。

【化４５３】

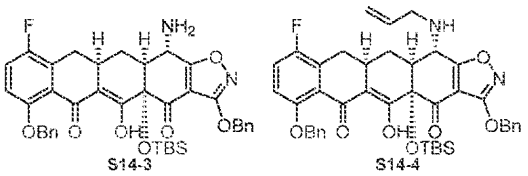


【０６３３】

一般的な手順Ｅを用いることにより、化合物Ｓ１４－２を化合物Ｓ１４－１（国際公開第２０１２／０２１７１２Ａ１号が挙げられる文献の手順に従って調製した、対応するフェノールの標準的なベンジル化を介して得た）およびジアリルエノンＳ２－３から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ １６．０５（ｓ，１Ｈ），７．５２－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．４１－７．２５（ｍ，６Ｈ），７．１３－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．８３（ｄｄ，Ｊ＝９．４，４．１Ｈｚ，１Ｈ），５．８５－５．７３（ｍ，２Ｈ），５．３６（ｓ，２Ｈ），５．２４－５．０７（ｍ，６Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），３．３６－３．２７（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１０（ｍ，３Ｈ），３．０４－２．９（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．３９（ｍ，２Ｈ），２．１５－２．０８（ｍ，１Ｈ），０．８１６（ｓ，９Ｈ），０．２５（ｓ，３Ｈ），０．１２（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ７７７．５８（Ｍ＋Ｈ）．

【０６３４】

【化４５４】

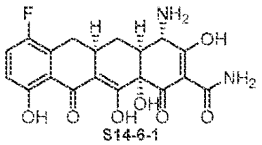


一般的な手順Ａを用いることにより、化合物Ｓ１４－３およびＳ１４－４を化合物Ｓ１４－２から調製した。Ｓ１４－３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ １６．６１（ｓ，１Ｈ），７．５４－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．４２－７．２６（ｍ，６Ｈ），７．０８（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄｄ，Ｊ＝９．０，４．０Ｈｚ，１Ｈ），５．３９，５．３５（ＡＢｑ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，２Ｈ），５．２３，５．１４（ＡＢｑ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．０

２（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８７－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．１９（ｔ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１５－２．０５（ｍ，２Ｈ），０．７３（ｓ，９Ｈ），０．２０（ｓ，３Ｈ），０．０９（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）６９７．５３　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）．Ｓ１４－４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１６．６６（ｓ，１Ｈ），７．５４－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．４２－７．２５（ｍ，６Ｈ），７．１０－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．８３（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．５Ｈｚ，１Ｈ），５．９３－５．７８（ｍ，１Ｈ），５．４１－５．３４（ｍ，２Ｈ），５．３０－５．０８（ｍ，４Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７６－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．８３－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．１５（ｔ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０６－１．９８（ｍ，１Ｈ），０．７２（ｓ，９Ｈ），０．２０（ｓ，３Ｈ），０．０７（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７３７．５１（Ｍ＋Ｈ）．

【０６３５】

【化４５５】

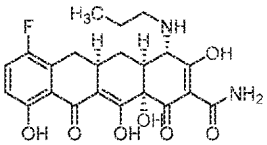


S14-6-1

一般的な手順ＣおよびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ１４－６－１を化合物Ｓ１４－３から調製した。Ｓ１４－６－１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ　７．２６（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄｄ，Ｊ＝９．２　４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，１Ｈ），３．１５（ｄｄ，Ｊ＝１５．３，４．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｑｄ，Ｊ＝９．８，４．９Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｄｔ，Ｊ＝１２．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．２９（ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），（ｑｄ，Ｊ＝１３．７，２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．５９（ｔｄ，Ｊ＝１３．３，１０．６Ｈｚ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４０５．２５（Ｍ＋Ｈ）．

【０６３６】

【化４５６】

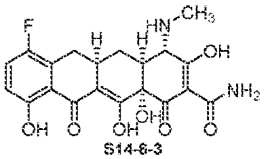


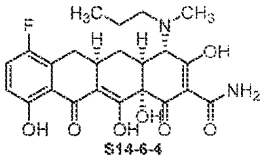
S14-6-2

一般的な手順ＣおよびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ１４－６－２を化合物Ｓ１４－２から調製した。Ｓ１４－６－２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ　７．２６（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，１Ｈ），３．２７－３．１７（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２７（ｔ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１９（ｄｑ，Ｊ＝１３．６，２．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７６（ｔｄ，Ｊ＝１５．６，７．７Ｈｚ，２Ｈ），１．５７（ｔｄ，Ｊ＝１３．４，１１．０Ｈｚ，１Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４４７．３３（Ｍ＋Ｈ）．

【０６３７】

【化４５７】

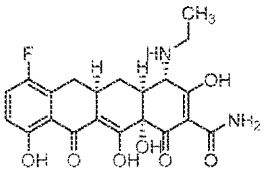

S14-6-3


S14-6-4

一般的な手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ２を用いることにより、ＨＣＨＯによって化合物Ｓ１４－６－３およびＳ１４－６－４を化合物Ｓ１４－４から調製した。Ｓ１４－６－３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ ７．２７（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｓ，１Ｈ），３．１４（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０４－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ），２．８０－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｔ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１８（ｄｑ，Ｊ＝１３．６，２．６Ｈｚ，１Ｈ），１．６２－１．５０（ｍ，１Ｈ），ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４１９．３２（Ｍ＋Ｈ）．Ｓ１４－６－４：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ ７．２７（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｓ，０．５Ｈ），４．０９（ｓ，０．５Ｈ），３．３９－３．３１（ｍ，１Ｈ）３．２２－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．０８－２．８６（ｍ，５Ｈ），２．３４－２．１３（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．５６（ｍ，３Ｈ），１．０８－０．９５（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４６１．３２（Ｍ＋Ｈ）．

【０６３８】

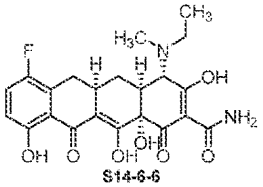
【化４５８】


S14-6-5

一般的な手順Ｂ－１（０℃）、Ｃ、およびＤ２を用いることにより、ＣＨ$_{3}$ＣＨＯによって化合物Ｓ１４－６－５を化合物Ｓ１４－３から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ ７．２６（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｓ，１Ｈ），３．４８－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，４．３Ｈｚ，１Ｈ），３．０３－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．７９（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２７（ｔ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１９（ｑｄ，Ｊ＝１１．２，３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．６２－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４３３．３１（Ｍ＋Ｈ）．

【０６３９】

【化４５９】

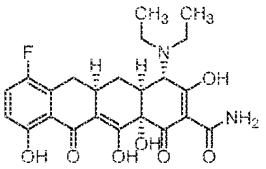

S14-6-6

一般的な手順Ｂ－１（０℃）を用いることによってＣＨ$_{3}$ＣＨＯにより、次いで再度ＨＣＨＯによるＢ－１、Ｃ、およびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ１４－６－６を化合物Ｓ１４－３から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ ７

．２７（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｓ，０．５Ｈ）．４．１０（ｓ，０．５Ｈ），３．５２－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．２９（ｍ，１ｈ），３．１９－３．１１（ｍ，１Ｈ），３．０９－２．８５（ｍ，５Ｈ），２．３４－２．１５（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．３３（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４４７．２９（Ｍ＋Ｈ）．

【０６４０】

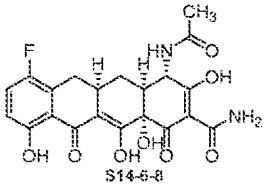
【化４６０】



一般的な手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ２を用いることにより、CH_3CHOによって化合物Ｓ１４－６－７を化合物Ｓ１４－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，塩酸塩）δ　７．２７（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｓ，１Ｈ），３．６３－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．３５－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．１９－３．１１（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．８８（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３２－２．１６（ｍ，２），１．６９－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４６１．３２（Ｍ＋Ｈ）．

【０６４１】

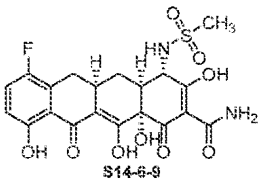
【化４６１】



一般的な手順Ｂ－２、Ｃ、およびＤ－２を用いて、Ac_2Oにより、化合物Ｓ１４－６－８を化合物Ｓ１４－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，塩酸塩）δ　７．２３（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄｄ，Ｊ＝９．２，３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．７０－４．５９（ｍ，１Ｈ），３．１０－３．０３（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．６５－１．５６（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４４７．２４（Ｍ＋Ｈ）．

【０６４２】

【化４６２】



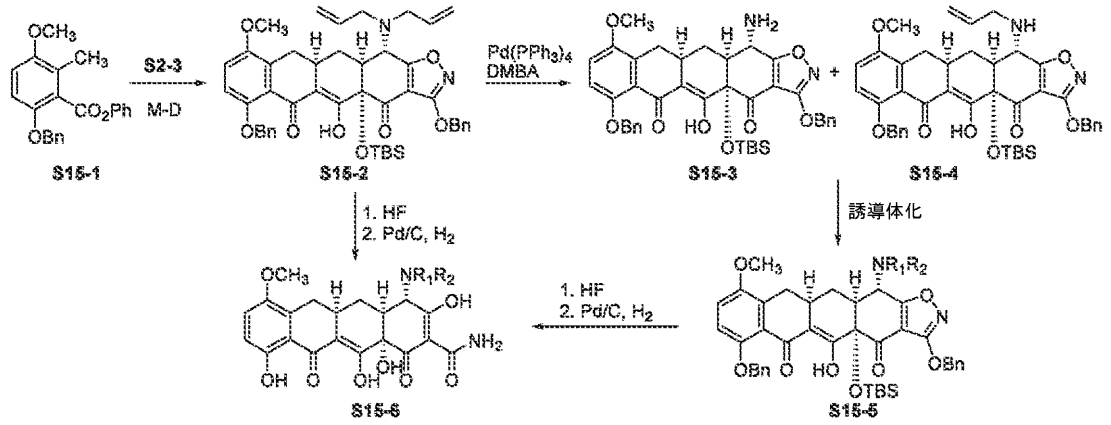
一般的な手順Ｂ－２、Ｃ、およびＤ－２を用いて、Ms_2Oにより、化合物Ｓ１４－６－９を化合物Ｓ１４－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，塩酸塩）δ　７．２４（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．９，４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），３．１６－３．０８（ｍ，４Ｈ）

，３．０４－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．２３（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．６１（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４８３．１（Ｍ＋Ｈ）．

【０６４３】

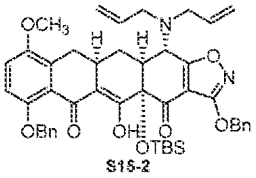
【化４６３】

スキーム15



以下の化合物をスキーム１５に従って調製した。

【化４６４】

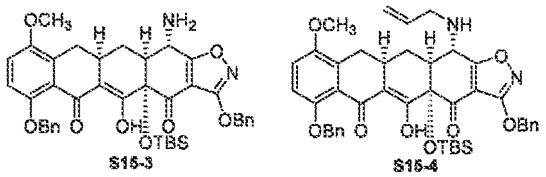


【０６４４】

一般的な手順Ｅを用いることにより、化合物Ｓ１５－２を化合物Ｓ１５－１（国際公開第２０１１／０２５９８２Ａ２号が挙げられる文献の手順に従って調製した）およびジアリルエノンＳ２－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１６．０７（ｓ，１Ｈ），７．５１－７．４３（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．２５（ｍ，６Ｈ），６．９２，６．８２（ＡＢｑ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），５．８８－５．７３（ｍ，２Ｈ），５．３５（ｓ，２Ｈ），５．２３－５．０６（ｍ，６Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．３６－３．１５（ｍ，５Ｈ），３．００－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．３４（ｍ，３Ｈ），２．１５－２．０８（ｍ，１Ｈ），０．８１（ｓ，９Ｈ），０．２５（ｓ，３Ｈ），０．１２（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７８９．５５（Ｍ＋Ｈ）．

【０６４５】

【化４６５】

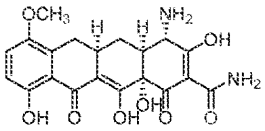


一般的な手順Ａを用いることにより、化合物Ｓ１５－３およびＳ１５－４を化合物Ｓ１５－２から調製した。Ｓ１５－３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１６．

６３（ｓ，１Ｈ），７．５３－７．４６（ｍ，４Ｈ），７．４１－７．２７（ｍ，６Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４１，５．３６（ＡＢｑ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），５．２２，５．１２（ＡＢｑ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），３．９６－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．１６（ｄｄ，Ｊ＝１５．９，４．３Ｈｚ，１Ｈ），２．８４－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０６（ｍ，３Ｈ），０．７５（ｓ，９Ｈ），０．２２（ｓ，３Ｈ），０．１２（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７０９．４９（Ｍ＋Ｈ）．Ｓ１５－３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１６．７０（ｓ，１Ｈ），７．５４－７．４６（ｍ，４Ｈ），７．４１－７．２８（ｍ，６Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝９．２，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．９５－５．８４（ｍ，１Ｈ），５．４２，５．３７（ＡＢｑ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，２Ｈ），５．３２－５．０８（ｍ，４Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．５６（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４７－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１５．９，４．９Ｈｚ，１Ｈ），２．８０－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．６１－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．３９（ｍ，１Ｈ），０．７３（ｓ，９Ｈ），０．２２（ｓ，３Ｈ），０．１０（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７４９．４８（Ｍ＋Ｈ）．

【０６４６】

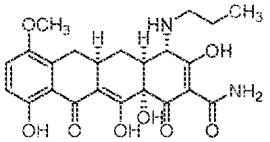
【化４６６】

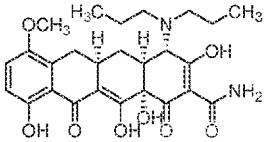


一般的な手順ＣおよびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ１５－６－１を化合物Ｓ１５－３から調製した。Ｓ１５－６－１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ　７．２１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．９３－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．５０（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４１７．２５（Ｍ＋Ｈ）．

【０６４７】

【化４６７】



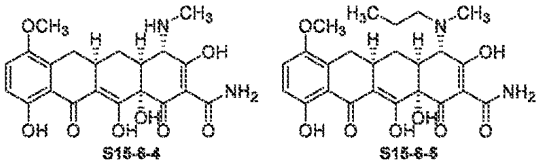


一般的な手順ＣおよびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ１５－６－２およびＳ１５－６－３を化合物Ｓ１５－２から調製した。Ｓ１５－６－２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ　７．２１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．２８－３．１４（ｍ，３Ｈ），２．９６－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２０－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．０２（ｔ．Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４５９．４（Ｍ＋Ｈ）．Ｓ１５－６－３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ　７．２２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．３９－３．１４（ｍ，５Ｈ），３．０４－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．９０

－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．０８－０．９８（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５０１．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０６４８】

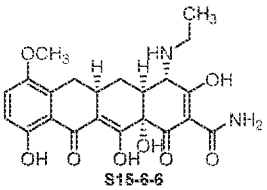
【化４６８】



一般的な手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ２を用いることにより、ＨＣＨＯによって化合物Ｓ１４－６－４およびＳ１４－６－５を化合物Ｓ１５－４から調製した。Ｓ１５－６－４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ　７．２１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８０－３．７６（ｍ，４Ｈ），３．２６－３．２０（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．８４（ｍ，４Ｈ），２．７８－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．４７（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４３１．２（Ｍ＋Ｈ）．Ｓ１５－６－５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，，塩酸塩，回転異性体）δ　７．２１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｓ，０．５Ｈ），４．０８（ｓ，０．５Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．４０－３．２３（ｍ，３Ｈ），３．２２－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．８５（ｍ，４Ｈ），２．２３－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．０７－０．９６（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４７３．２（Ｍ＋Ｈ）．

【０６４９】

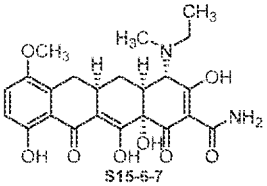
【化４６９】



一般的な手順Ｂ－１（０℃）、Ｃ、およびＤ２を用いることにより、ＣＨ$_{3}$ＣＨＯによって化合物Ｓ１５－６－６を化合物Ｓ１５－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ　７．２１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．４５－３．２０（ｍ，２Ｈ），２．９６－２．８３（ｍ．１Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２１－２．００（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．４６（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４４５．２（Ｍ＋Ｈ）．

【０６５０】

【化４７０】

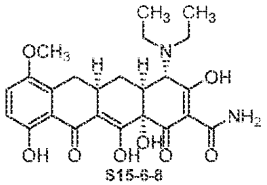


一般的な手順Ｂ－１（０℃）を用いることによってＣＨ$_{3}$ＣＨＯにより、次いで再度ＨＣＨＯによるＢ－１、Ｃ、およびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ１５－６－７を化

合物Ｓ１５－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩，回転異性体）δ　７．２２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｓ，０．５Ｈ），４．０９（ｓ，０．５Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．５２－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．２２（ｍ，２Ｈ），３．０４－２．８３（ｍ，５Ｈ），２．２３－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．３３（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４５９．２（Ｍ＋Ｈ）．

【０６５１】

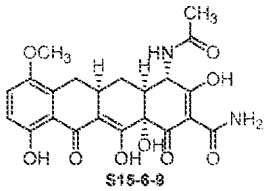
【化４７１】



一般的な手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ２を用いることにより、ＣＨ$_{3}$ＣＨＯによって化合物Ｓ１５－６－８を化合物Ｓ１５－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩）δ　７．２１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．６４－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．２３（ｍ，２Ｈ），３．０１－２．８１（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４７３．２（Ｍ＋Ｈ）．

【０６５２】

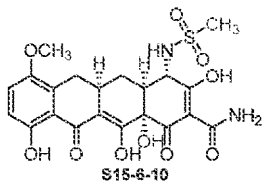
【化４７２】



一般的な手順Ｂ－２、Ｃ、およびＤ－２を用いて、Ａｃ$_{2}$Ｏにより、化合物Ｓ１５－６－９を化合物Ｓ１５－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸塩，回転異性体）δ　７．１８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７１－４．６４（ｍ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．２０（ｄｄ，Ｊ＝１６．５，４．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９４－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．２２（ｍ，３Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．６３－１．５２（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４５９．２（Ｍ＋Ｈ）．

【０６５３】

【化４７３】



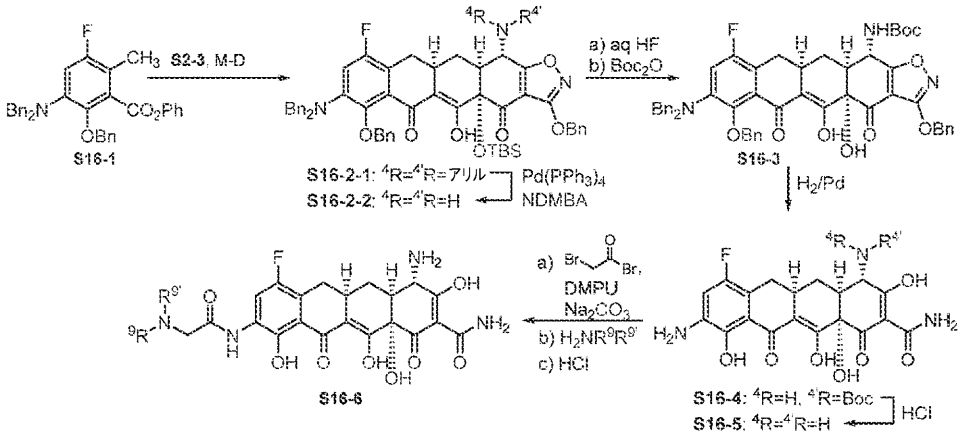
一般的な手順Ｂ－２、Ｃ、およびＤ－２を用いて、Ｍｓ$_{2}$Ｏにより、化合物Ｓ１５－６－１０を化合物Ｓ１５－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，塩酸

塩，回転異性体）δ　７．１８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７１－４．６４（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．２３（ｄｄ，Ｊ＝１５．９，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｓ，３Ｈ），２．９５－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．４８（ｔｄ，Ｊ＝７．２，３．５Ｈｚ，１Ｈ），２．３３－２．１８（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．５８（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４９５．１８（Ｍ＋Ｈ）．

【０６５４】

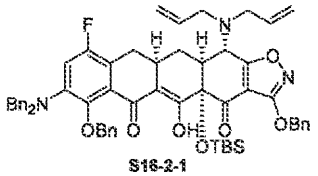
【化４７４】

スキーム16



以下の化合物をスキーム１６に従って調製した。

【化４７５】

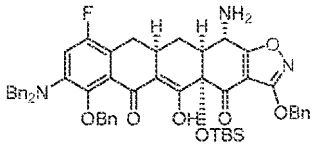


【０６５５】

一般的な手順Ｅを用いることにより、化合物Ｓ１６－２－１をＳ１６－１（６．５７４ｇ、１２．３６ｍｍｏｌ、２．１当量）およびＣ－４エチルメチルアミノエノンＳ２－３（３．１４９ｇ、５．８９ｍｍｏｌ、１当量）から調製した。生成物Ｓ１６－２－１（１．３２１ｇ、２３％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１６．１７（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．５０（ｍ，４Ｈ），７．４１－７．３０（ｍ，８Ｈ），７．２９－７．２２（ｍ，４Ｈ），７．１８－７．１１（ｍ，４Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），５．８８－５．７６（ｍ，２Ｈ），５．３７（ｓ，２Ｈ），５．２７－５．１０（ｍ，５Ｈ），５．００（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｄ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，２Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３８－３．１９（ｍ，４Ｈ），３．１３－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．１０（ｍ，１Ｈ），０．８３（ｓ，９Ｈ），０．２６（ｓ，３Ｈ），０．１５（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９７２．５５（Ｍ＋Ｈ）．

【０６５６】

【化４７６】

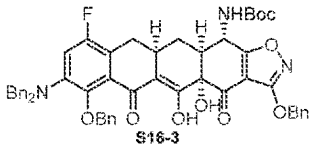


S16-2-2

一般的な手順Ａを用いることにより、化合物Ｓ１６－２－２を化合物Ｓ１６－２－１（１．３２１ｇ、１．３６ｍｍｏｌ、１当量）から調製した。Ｓ１６－２－２（８８４ｍｇ、７２％）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ １６．５２（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，４Ｈ），７．３０－７．２０（ｍ，６Ｈ），７．２０－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．０９－７．０２（ｍ，４Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３１，５．２６（ＡＢｑ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，２Ｈ），５．１７，５．０４（ＡＢｑ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），４．２６，４．１１（ＡＢｑ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８２（ｓ，１Ｈ），２．８２（ｄｄ，Ｊ＝１５．３，４．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６４－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．５２－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９２（ｍ，４Ｈ），０．６７（ｓ，９Ｈ），０．１２（ｓ，３Ｈ），０．００（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ８９２．５６（Ｍ＋Ｈ）．

【０６５７】

【化４７７】

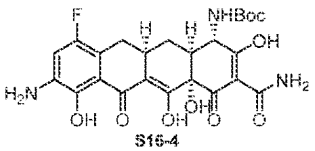


S16-3

一般的な手順Ｃに続いて、０℃のＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＢｏｃ$_{2}$Ｏ（２２７ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ、１．０５当量）での処理、その後の周囲温度への加温を用いて、ＬＣＭＳ分析による完了まで、化合物Ｓ１６－３を化合物Ｓ１６－２－２（８８４ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ、１当量）から調製した。反応溶液を飽和水性塩化アンモニウム（３０ｍＬ）で希釈して、ＥｔＯＡｃ（２×３５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄して、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。生じた粗生成物を、８％～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを用いるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、所望の生成物Ｓ１６－３（７５０ｍｇ、８６％）が得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ １６．０３（ｓ，１Ｈ），７．５０－７．２１（ｍ，１５Ｈ），７．１８－７．１１（ｍ，５Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），５．８３－５．７７（ｍ，１Ｈ），５．３５（ｓ，２Ｈ），５．２３（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），５．１３－５．０３（ｍ，２Ｈ），４．５７（ｓ，１Ｈ），４．３３（ｄ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，２Ｈ），４．２２（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９２－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．５７（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ８７８．６１（Ｍ＋Ｈ）．

【０６５８】

【化４７８】

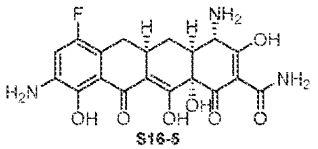


S16-4

１Ｎ水性ＨＣｌ（８５４μＬ、１当量）を有するメタノール：ジオキサン（１：１、８ｍＬ）中にＳ１６－３（７５０ｍｇ、０．８５４ｍｍｏｌ、１当量）を溶解することによって化合物Ｓ１６－４を調製した。Ｐｄ－Ｃ（１０重量％、１０６ｍｇ）を一部加えて、反応器をシールし、およびフラスコを短時間真空にしてから水素ガス（１気圧）でフラッシュすることによって水素でパージした。反応混合物を水素雰囲気（１気圧）下で室温において６．５時間撹拌した。反応液を小さいセライトパッドで濾過した。ケーキをCH_3OHで洗浄した。濾液を濃縮して、生じたオレンジ色の泡をさらなる精製なしで用いた。Ｓ１６－４：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５１８．２６（Ｍ－Ｈ）。

【０６５９】

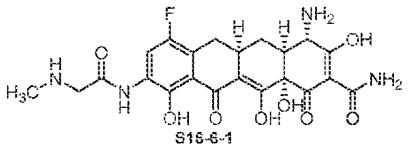
【化４７９】



CH_3OH（７５０μＬ）中のＳ１６－４（２０ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に濃ＨＣｌ（１２Ｎ、２００μＬ）を加えた。反応液を室温において４時間撹拌した。溶液を減圧下で濃縮して、残留物を水中の０．０５Ｎ　ＨＣｌ中に溶解して、生じた溶液を、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｐｏｌｙｍｅｒｘ　１０μ　ＲＰ－γ　１００Ａカラムを用いて、Ｗａｔｅｒｓ　Ａｕｔｏｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ系の分取逆相ＨＰＬＣによって精製した［１０μｍ、１５０×２１．２０ｍｍ；流量、２０ｍＬ／分；溶媒Ａ：０．０５Ｎ　ＨＣｌ／水；溶媒Ｂ：CH_3CN；注入容量：２．０ｍＬ（０．０５Ｎ　ＨＣｌ／水）；勾配：２０分にわたるＡ中５→３０％のＢ；質量による分別捕集］。所望の生成物を含有する画分を収集して、凍結乾燥すると、化合物Ｓ１６－５が得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　７．３８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．２３－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０９－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．６４（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４２－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．４５（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４２０．２（Ｍ＋Ｈ）．

【０６６０】

【化４８０】

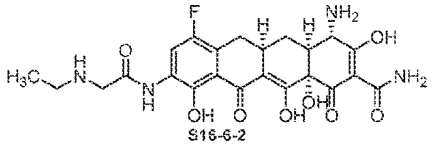


一般的な手順Ｈ（アシル化／アミン付加）：ＤＭＰＵ：CH_3CN（４００μＬ：１．６ｍＬ）中のＳ１６－４（３２ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液にNa_2CO_3（３２ｍｇ、０．３０２ｍｍｏｌ、５当量）および臭化ブロモアセチル（６．５μＬ、０．７２ｍｍｏｌ、１．２当量）を加えた。この混合物を窒素雰囲気下で１．５時間撹拌した。メチルアミンの溶液（ＴＨＦ中２．０Ｍ、３３５μＬ、０．６２ｍｍｏｌ、１０当量）を加えて、反応液を室温において１７時間撹拌した。反応溶液を減圧下で濃縮してからCH_3OH（４００μＬ）中に溶解して、迅速に撹拌しているＭＴＢＥ（１５ｍＬ）に滴下した。生じた緑色の沈殿物をセライトパッドで濾別して、ＭＴＢＥで洗浄した。固体を、数滴の濃ＨＣｌを含有するCH_3OHでセライトパッドから洗浄した。生じたオレンジ色の溶液を真空中で濃縮した。粗残留物をCH_3OH（１ｍＬ）中に溶解し、ここに水中０．０５Ｎ　ＨＣｌ（３００μＬ）および濃ＨＣｌ（２００μＬ）を加えた。反応溶液を室温において１．５時間撹拌した。溶液を減圧下で濃縮して、生じた残留物をCH_3OH（８００μＬ）中に溶解して、迅速に撹拌しているＭＴＢＥ（１５ｍＬ）に加えた。生じ

たオレンジ色の沈殿物をすでに述べたようにセライトパッドで濾過して洗浄してから、CH_3OHでセライトパッドから洗浄した。溶液を減圧下で濃縮した。残留物を水中０．０５Ｎ ＨＣｌ中に溶解して、生じた溶液をＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｐｏｌｙｍｅｒｘ １０μ ＲＰ－γ １００Ａカラムを用いて、Ｗａｔｅｒｓ Ａｕｔｏｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ系の分取逆相ＨＰＬＣによって精製した［１０μｍ、１５０×２１．２０ｍｍ；流量、２０ｍＬ／分；溶媒Ａ：０．０５Ｎ ＨＣｌ／水；溶媒Ｂ：CH_3CN；注入容量：２．０ｍＬ（０．０５Ｎ ＨＣｌ／水）；勾配：２０分にわたるＡ中５→３０％のＢ；質量による分別捕集］。所望の生成物を含有する画分を収集して、凍結乾燥すると、化合物Ｓ１６－６－１（４．９ｍｇ、４％）が得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ ８．２２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．１８－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．７７（ｓ．３Ｈ），２．６２（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３３－２．１８（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５６（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４９１．２１（Ｍ＋Ｈ）．

【０６６１】

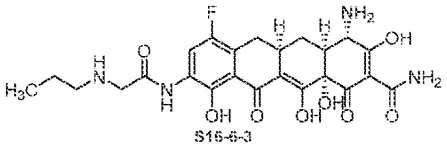
【化４８１】



一般的な手順Ｈを用いて、エチルアミンにより、化合物Ｓ１６－６－２を化合物Ｓ１６－４から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ ８．２２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．１８－３．１０（ｍ，３Ｈ），３．０７－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．６０（ｍ．１Ｈ），２．３３－２．２０（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５６（ｍ，１Ｈ）１．３５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５６５．１９（Ｍ＋Ｈ）．

【０６６２】

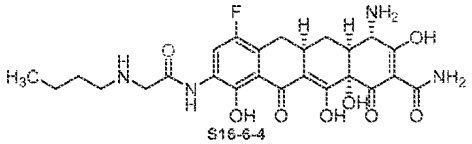
【化４８２】



一般的な手順Ｈを用いて、プロピルアミンにより、化合物Ｓ１６－６－３を化合物Ｓ１６－４から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ ８．２２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．１７－２．９２（ｍ，４Ｈ），２．６６（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３３－２．２０（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．０４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５１９．２６（Ｍ＋Ｈ）．

【０６６３】

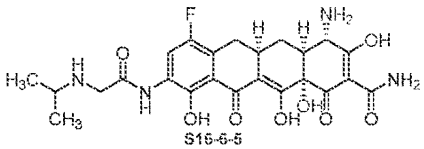
【化４８３】



一般的な手順Ｈを用いて、ブチルアミンにより、化合物Ｓ１６－６－４を化合物Ｓ１６－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．１８－２．９４（ｍ，４Ｈ），２．６６（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３３－２．２０（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３８（ｍ，２Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５３３．３２（Ｍ＋Ｈ）．

【０６６４】

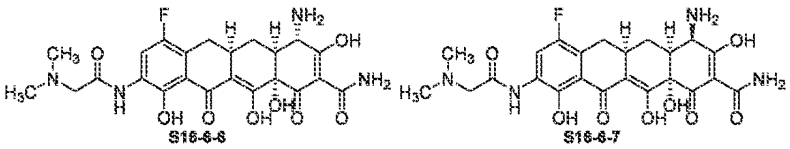
【化４８４】



一般的な手順Ｈを用いて、イソプロピルアミンにより、化合物Ｓ１６－６－５を化合物Ｓ１６－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．５２－３．４３（ｍ，１Ｈ），３．１８－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．６３（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３５－２．２０（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５１９．１９（Ｍ＋Ｈ）．

【０６６５】

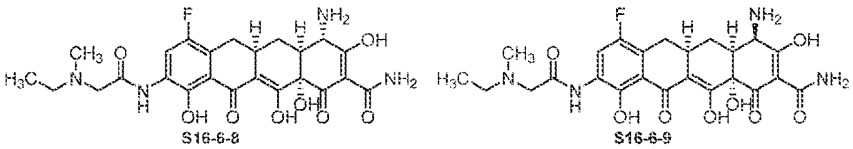
【化４８５】



一般的な手順Ｈを用いて、ジメチルアミンにより、化合物Ｓ１６－６－６およびＳ１６－６－７を化合物Ｓ１６－４から調製した。Ｓ１６－６－６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，１Ｈ），３．１８－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９３（ｍ，７Ｈ），２．７７（ｓ．３Ｈ），２．６４－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．１８（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５６（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）５０５．２７　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）．Ｓ１６－６－７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７８－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．２２（ｓ，２Ｈ），３．１８－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．９９（ｓ，６Ｈ），２．９２－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．２７（ｓ．１Ｈ），２．１４－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．４２（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５０５．２７（Ｍ＋Ｈ）．

【０６６６】

【化４８６】

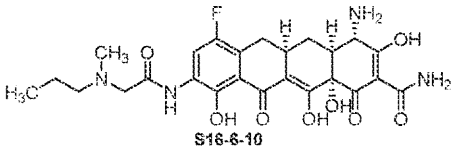


一般的な手順Ｈを用いて、ジメチルアミンにより、化合物Ｓ１６－６－８およびＳ１６－６－９を化合物Ｓ１６－４から調製した。Ｓ１６－６－８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨ

ｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．５０－３．２３（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０３－２．９４（ｍ．４Ｈ），２．６４－２．６０（ｍ，１Ｈ）２．３６－２．１９（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５１９．２６（Ｍ＋Ｈ）．Ｓ１６－６－９：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７８－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－３．２３（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０３－３．７３（ｍ，６Ｈ），２．３７－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．３５（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５１９．２６（Ｍ＋Ｈ）．

【０６６７】

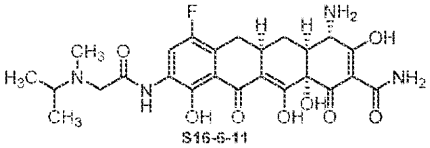
【化４８７】



一般的な手順Ｈを用いて、Ｎ－メチルプロピルアミンにより、化合物Ｓ１６－６－１０を化合物Ｓ１６－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｄ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝１８．９Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．１５－２．９２（ｍ，４Ｈ），（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３６－２．２０（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５３３．２３（Ｍ＋Ｈ）．

【０６６８】

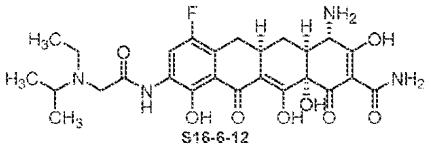
【化４８８】



一般的な手順Ｈを用いて、Ｎ－メチルイソプロピルアミンにより、化合物Ｓ１６－６－１１を化合物Ｓ１６－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝１５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝１５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．７２－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．１８－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ），２．６６－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．１８（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．３２（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５３３．２５（Ｍ＋Ｈ）．

【０６６９】

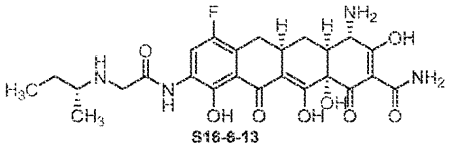
【化４８９】



一般的な手順Ｈを用いて、Ｎ－エチルイソプロピルアミンにより、化合物Ｓ１６－６－１２を化合物Ｓ１６－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．８２－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．４１－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．１７－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．１８（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．３０（ｍ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５４７．２６（Ｍ＋Ｈ）．

【０６７０】

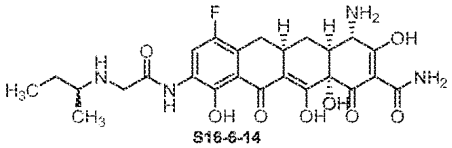
【化４９０】



一般的な手順Ｈを用いて、Ｒ－（－）－ｓｅｃ－ブチルアミンにより、化合物Ｓ１６－６－１３を化合物Ｓ１６－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２４（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．７２－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２５（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ），２．６６－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．１８（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．３８－１．２５（ｍ，３Ｈ），１．０４（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５３３．２３（Ｍ＋Ｈ）．

【０６７１】

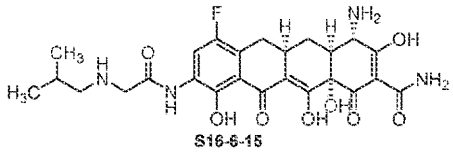
【化４９１】



一般的な手順Ｈを用いて、Ｓ－（＋）－ｓｅｃ－ブチルアミンにより、化合物Ｓ１６－６－１４を化合物Ｓ１６－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，１Ｈ），３．１８－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．１８（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５３３．２３（Ｍ＋Ｈ）．

【０６７２】

【化４９２】

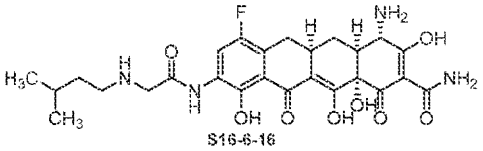


一般的な手順Ｈを用いて、イソブチルアミンにより、化合物Ｓ１６－６－１５を化合物Ｓ１６－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．

２４（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．１８－３．１０（ｍ，１），３．１５－２．９２（ｍ，３Ｈ），２．６７－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．１３－２．００（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５３３．３２（Ｍ＋Ｈ）．

【０６７３】

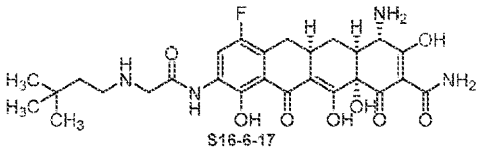
【化４９３】



一般的な手順Ｈを用いて、イソアミルアミンにより、化合物Ｓ１６－６－１６を化合物Ｓ１６－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　８．２３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．２０－３．０８（ｍ，３Ｈ），３．１５－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２０（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．５２．（ｍ，３Ｈ），０．９９（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５４７．２５（Ｍ＋Ｈ）．

【０６７４】

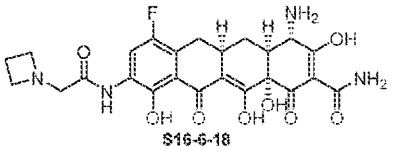
【化４９４】



一般的な手順Ｈを用いて、３，３－ジメチルブチルアミンにより、化合物Ｓ１６－６－１７を化合物Ｓ１６－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　８．２３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．１９－３．０９（ｍ，３Ｈ），３．１５－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２０（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．５６（ｍ，３Ｈ），０．９９（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５６１．２７（Ｍ＋Ｈ）．

【０６７５】

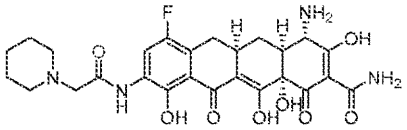
【化４９５】



一般的な手順Ｈを用いて、アゼチジンにより、化合物Ｓ１６－６－１８を化合物Ｓ１６－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　８．１８（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４２－４．３０（ｍ，４Ｈ），４．２７－４．１０（ｍ，２Ｈ），３．８７（ｓ，１Ｈ），３．１９－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．５３－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５２（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５１７．２７（Ｍ＋Ｈ）．

【０６７６】

【化４９６】

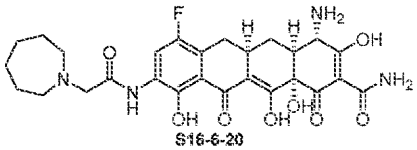


S16-6-19

一般的な手順Ｈを用いて、ピペリジンにより、化合物Ｓ１６－６－１９を化合物Ｓ１６－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．７７－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．０８（ｍ，３Ｈ），３．０７－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２０（ｍ，２Ｈ），２．００－１．８２（ｍ，５Ｈ），１．６５－１．５２（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５４５．２５（Ｍ＋Ｈ）．

【０６７７】

【化４９７】

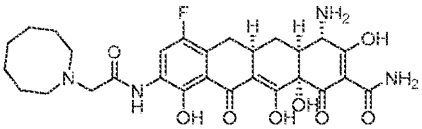


S16-6-20

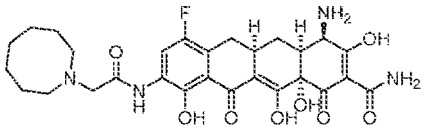
一般的な手順Ｈを用いて、ヘキサメチレンイミンにより、化合物Ｓ１６－６－２０を化合物Ｓ１６－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２４（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．６１－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２０（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．９０（ｍ，４Ｈ），１．８６－１．６９（ｍ，４Ｈ），１．６７－１．５３（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５５９．５６（Ｍ＋Ｈ）．

【０６７８】

【化４９８】



S16-6-21



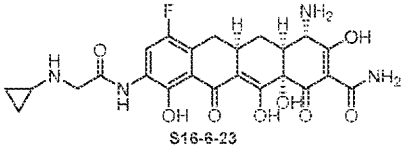
S16-6-22

一般的な手順Ｈを用いて、ヘプタメチレンイミンにより、化合物Ｓ１６－６－２１およびＳ１６－６－２２を化合物Ｓ１６－４から調製した。Ｓ１６－６－２１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．５８－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．４３－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．１０－１．９０（ｍ，４Ｈ），１．８８－１．５２（ｍ，７Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５７３．５９（Ｍ＋Ｈ）．Ｓ１６－６－２２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｓ，２Ｈ），３．５６－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．９２－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１２－１．８９（ｍ，５Ｈ），１．８６－

１．６１（ｍ，５Ｈ），１．５１－１．４０（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５７３．５９（Ｍ＋Ｈ）．

【０６７９】

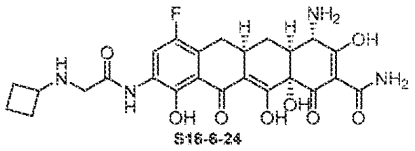
【化４９９】



一般的な手順Ｈを用いて、シクロプロピルアミンにより、化合物Ｓ１６－６－２３を化合物Ｓ１６－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２１（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．１８－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．９０－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．１９（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５３（ｍ，１Ｈ），０．９８－０．８９（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５１７．２７（Ｍ＋Ｈ）．

【０６８０】

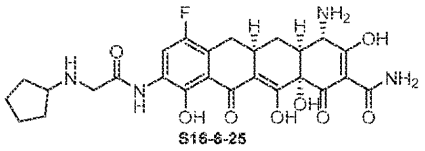
【化５００】



一般的な手順Ｈを用いて、シクロブチルアミンにより、化合物Ｓ１６－６－２４を化合物Ｓ１６－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．９１－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．１９（ｍ，６Ｈ），２．００－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５３（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５３１．３７（Ｍ＋Ｈ）．

【０６８１】

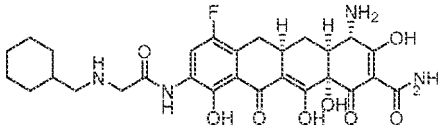
【化５０１】



一般的な手順Ｈを用いて、シクロペンチルアミンにより、化合物Ｓ１６－６－２５を化合物Ｓ１６－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２５（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．１９－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．１２（ｍ，４Ｈ），１．９１－１．５４（ｍ，７Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５４５．２３（Ｍ＋Ｈ）．

【０６８２】

【化５０２】

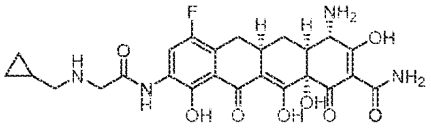


S16-6-26

一般的な手順Ｈを用いて、シクロヘキサンメチルアミンにより、化合物Ｓ１６－６－２６を化合物Ｓ１６－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０３－２．９０（ｍ，３Ｈ），２．６８－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．２０（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．７１（ｍ，６Ｈ），１．６５－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．４２－１．２０（ｍ，３Ｈ），１．１３－１．００（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５７３．２６（Ｍ＋Ｈ）．

【０６８３】

【化５０３】

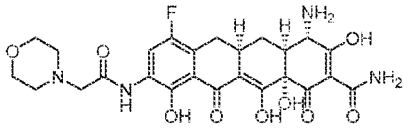


S16-6-27

一般的な手順Ｈを用いて、シクロプロパンメチルアミンにより、化合物Ｓ１６－６－２７を化合物Ｓ１６－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．９２（ｍ，３Ｈ），２．６５－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３４－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．１６－１．０８（ｍ，１Ｈ），０．７８－０．７０（ｍ，２Ｈ），０．４６－０．４０（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５３１．２１（Ｍ＋Ｈ）．

【０６８４】

【化５０４】

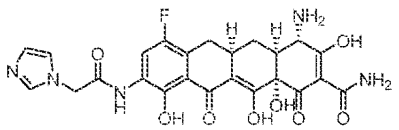


S16-6-28

一般的な手順Ｈを用いて、モルホリンにより、化合物Ｓ１６－６－２８を化合物Ｓ１６－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２１（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｓ，２Ｈ），４．１３－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．９５－３．８１（ｍ，３Ｈ），３．６７－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．３８－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．９２（ｍ，３Ｈ），２．６５－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．３４－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５５（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５４７．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０６８５】

【化５０５】



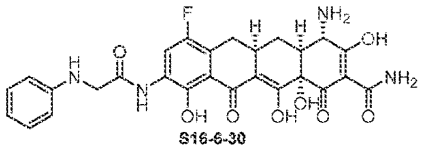
S16-6-29

一般的な手順Ｈを用いて、イミダゾールにより、化合物Ｓ１６－６－２９を化合物Ｓ１

６－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．９９（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），５．３２（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，１Ｈ），３．１７－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．１５（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５２（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５２８．１５（Ｍ＋Ｈ）．

【０６８６】

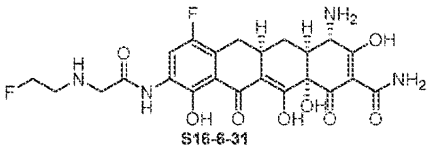
【化５０６】

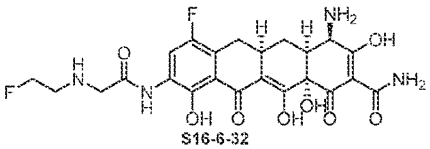


一般的な手順Ｈを用いて、アニリンにより、化合物Ｓ１６－６－３０を化合物Ｓ１６－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２９（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１１－７．００（ｍ，３Ｈ），４．１４（ｓ，２Ｈ），３．８６（ｓ，１Ｈ），３．１９－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．１６（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．５２（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５５１．２１（Ｍ－Ｈ）．

【０６８７】

【化５０７】

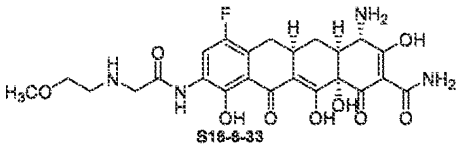




一般的な手順Ｈを用いて、２－フルオロエチルアミンヒドロクロリド（４当量）により、化合物Ｓ１６－６－３１およびＳ１６－６－３２を化合物Ｓ１６－４から調製した。Ｓ１６－６－３１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８８－４．８３（ｍ，１Ｈ），４．７６－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，１Ｈ），３．５６－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０６－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．１６（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．５２（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）５２３．２７　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）．Ｓ１６－６－３２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２５（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８９－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．７２（ｍ，２Ｈ），４．１７（ｓ，２Ｈ），３．５６－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．９８－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．２４－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．４２（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５２３．２７（Ｍ＋Ｈ）．

【０６８８】

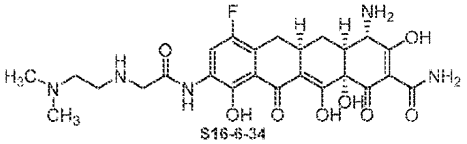
【化５０８】



一般的な手順Ｈを用いて、２－メトキシエチルアミンにより、化合物Ｓ１６－６－３３を化合物Ｓ１６－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，１Ｈ），３．７２－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．４２（ｓ，３Ｈ），３．３５－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．１８（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５２（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５３５．２４（Ｍ＋Ｈ）．

【０６８９】

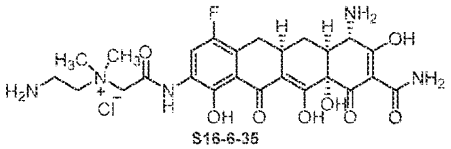
【化５０９】



一般的な手順Ｈを用いて、Ｎ，Ｎ－ジメチルエチレンジアミンにより、化合物Ｓ１６－６－３４を化合物Ｓ１６－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，三塩酸塩）δ　８．２３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，１Ｈ），３．６７－３．５５（ｍ，４Ｈ），３．１９－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９２（ｍ，７Ｈ），２．６５－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．１８（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５２（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５４８．２４（Ｍ＋Ｈ）．

【０６９０】

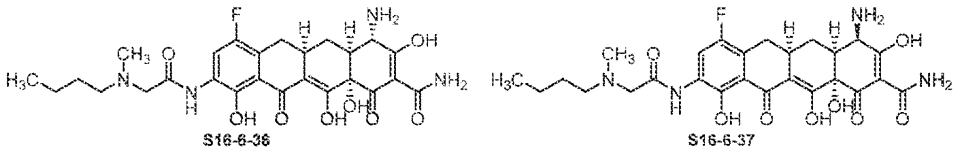
【化５１０】



また、Ｓ１６－６－３４を生成する反応から副産物Ｓ１６－６－３５も得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．１８（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），４．１０－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．８７（ｓ，１Ｈ），３．６０－６．５２（ｍ，２Ｈ），３．４６（ｓ，６Ｈ），３．１９－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．４３（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５４８．５（Ｍ＋Ｈ）．

【０６９１】

【化５１１】

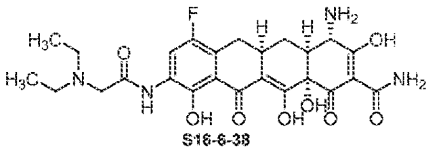


一般的な手順Ｈを用いて、Ｎ－メチルブチルアミンにより、化合物Ｓ１６－６－３６およびＳ１６－６－３７を化合物Ｓ１６－４から調製した。Ｓ１６－６－３６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３１，４．１９（ＡＢｑ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ，２Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．３４－３．２５（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．１１（ｍ，２Ｈ），３．０５－２．９４（ｍ，４Ｈ），２．６７－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．１８（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．３

９（ｍ，２Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５４７．２６（Ｍ＋Ｈ）．Ｓ１６－６－３７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２４（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２９，４．１９（ＡＢｑ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．４１－３．２４（ｍ，２Ｈ），３．２１－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．９９（ｓ，３Ｈ），２．９４－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．３９（ｍ，３Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５４７．２６（Ｍ＋Ｈ）．

【０６９２】

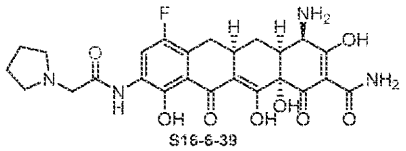
【化５１２】



一般的な手順Ｈを用いて、ジエチルアミンにより、化合物Ｓ１６－６－３８を化合物Ｓ１６－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２１（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．３９－３．３０（ｍ，４Ｈ），３．１４（ｄｄ，Ｊ＝１５．３，４．３Ｈｚ，１Ｈ），３．０５－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．６４（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３５－２．１８（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５３３．３６（Ｍ＋Ｈ）．

【０６９３】

【化５１３】

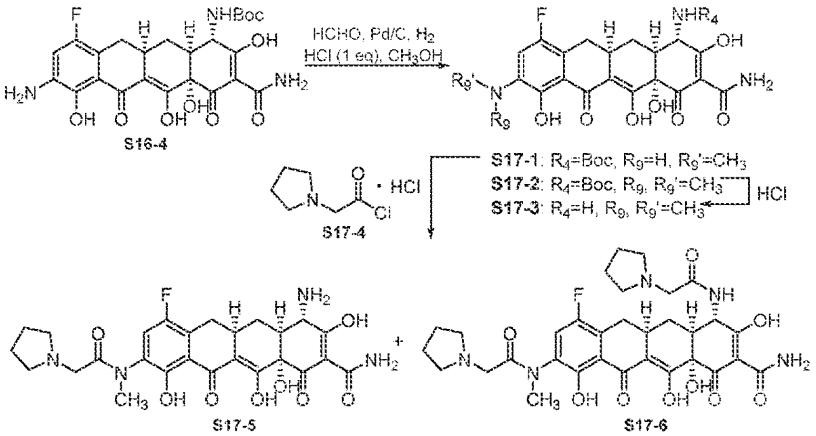


Ｓ１－６－２と類似の方法で化合物Ｓ１６－６－３９を７－フルオロ－９－ピロリジノアセトアミド－６－デメチル－６－デオキシテトラサイクリン（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２０１２，５９７－６０５）から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｓ，２Ｈ），３．８２－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．０６（ｍ，３Ｈ），２．９４－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．２３－１．９９（ｍ，５Ｈ），１．５２－１．３９（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５３１．３５（Ｍ＋Ｈ）．

【０６９４】

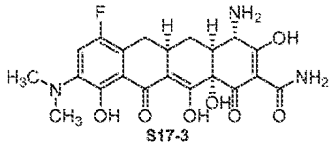
【化５１４】

スキーム17



以下の化合物をスキーム１７に従って調製した。

【化５１５】

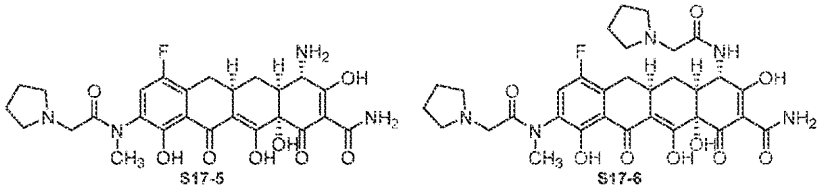


【０６９５】

CH_3OH（１ｍＬ）中のＳ１６－４（２６．７ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に１Ｎ水性ＨＣｌ（５１μＬ、０．０５１ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＣＨＯ（水性、３７重量％、５．７μＬ、０．７７ｍｍｏｌ、１．５当量）、およびＰｄ－Ｃ（１０重量％、１５ｍｇ）を加えた。反応器をシールし、およびフラスコを短時間真空にしてから水素ガス（１気圧）でフラッシュすることによって水素でパージした。反応混合物を水素雰囲気（１気圧）下で室温において２時間３０分撹拌した。反応液を小さいセライトパッドで濾過した。ケーキをCH_3OHで洗浄した。濾液を濃縮して、粗残留物をCH_3OH（１ｍＬ）中に溶解し、ここに水中０．０５Ｎ ＨＣｌ（３００μＬ）および濃ＨＣｌ（２００μＬ）を加えた。反応溶液を室温において１．５時間撹拌した。溶液を減圧下で濃縮して、生じた残留物を、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｐｏｌｙｍｅｒｘ １０μ ＲＰ－γ １００Ａカラムを用いて、Ｗａｔｅｒｓ Ａｕｔｏｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ系の分取逆相ＨＰＬＣによって精製した［１０μｍ、１５０×２１．２０ｍｍ；流量、２０ｍＬ／分；溶媒Ａ：０．０５Ｎ ＨＣｌ／水；溶媒Ｂ：CH_3CN；注入容量：３．０ｍＬ（０．０５Ｎ ＨＣｌ／水）；勾配：１５分にわたるＡ中５→３０％のＢ；質量による分別捕集］。所望の生成物を含有する画分を収集して、凍結乾燥すると、化合物Ｓ１７－３（１０．８ｍｇ、４０％）が得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ ７．９１（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｓ，１Ｈ），３．３１－３．３０（ｍ，６Ｈ）．３．２６－３．１８（ｍ，１Ｈ），３．１２－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．６９（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４５－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．２３（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．５５（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４４８．２５（Ｍ＋Ｈ）．

【０６９６】

【化５１６】

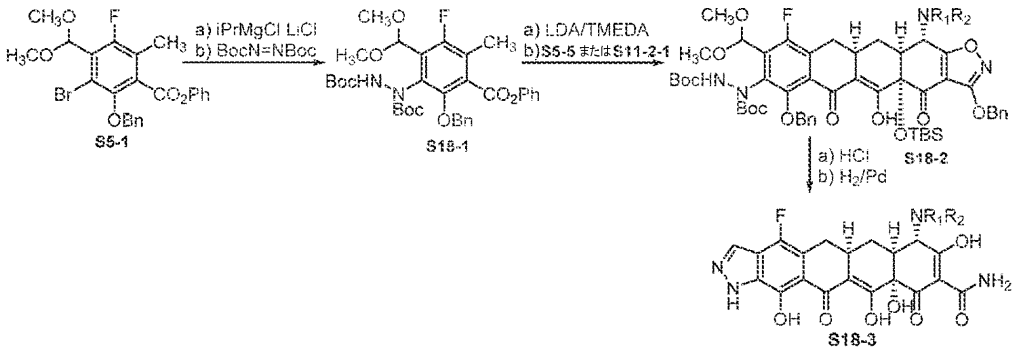


ＣＨ$_3$ＯＨ（１ｍＬ）中のＳ１６－４（１７．６ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に１Ｎ水性ＨＣｌ（３４μＬ、０．０３４ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＣＨＯ（水性、３７重量％、ＣＨ$_3$ＯＨ中の１０％容量の２５μＬの溶液、０．０３４ｍｍｏｌ、１当量）、およびＰｄ－Ｃ（１０重量％、１０ｍｇ）を加えた。反応器をシールし、およびフラスコを短時間真空にしてから水素ガス（１気圧）でフラッシュすることによって水素でパージした。反応混合物を水素雰囲気（１気圧）下で室温において１時間３０分撹拌した。反応液を小さいセライトパッドで濾過した。ケーキをＣＨ$_3$ＯＨで洗浄した。濾液を濃縮した。粗残留物を窒素雰囲気下でＮＭＰ中に溶解して、Ｓ１７－４（文献Ｏｒｇ．Ｐｒｏｃｅｓｓ Ｒｅｓ．Ｄｅｖ．，２０１３，１７，８３８－８４５の手順に従って調製した；１０当量）をチャージした。反応溶液を、迅速に撹拌しているＭＴＢＥ（１５ｍＬ）に滴下した。生じた黄褐色の沈殿物をセライトパッドで濾別して、ＭＴＢＥで洗浄した。固体をＣＨ$_3$ＯＨでセライトパッドから洗浄した。生じたオレンジ色の溶液を真空中で濃縮した。粗残留物をＣＨ$_3$ＯＨ（１ｍＬ）中に溶解し、ここに水中０．０５Ｎ ＨＣｌ（３００μＬ）および濃ＨＣｌ（２００μＬ）を加えた。反応溶液を室温において１５時間撹拌した。溶液を減圧下で濃縮して、生じた残留物をＣＨ$_3$ＯＨ（８００μＬ）中に溶解して、迅速に撹拌しているＭＴＢＥ（１５ｍＬ）に加えた。生じたオレンジ色の沈殿物をすでに述べたようにセライトパッドで濾過して洗浄してから、ＣＨ$_3$ＯＨでセライトパッドから洗浄した。溶液を減圧下で濃縮した。残留物を水中０．０５Ｎ ＨＣｌ中に溶解して、生じた溶液を、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｐｏｌｙｍｅｒｘ １０μ ＲＰ－γ １００Ａカラムを用いて、Ｗａｔｅｒｓ Ａｕｔｏｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ系の分取逆相ＨＰＬＣによって精製した［１０μｍ、１５０×２１．２０ｍｍ；流量、２０ｍＬ／分；溶媒Ａ：０．０５Ｎ ＨＣｌ／水；溶媒Ｂ：ＣＨ$_3$ＣＮ；注入容量：２．０ｍＬ（０．０５Ｎ ＨＣｌ／水）；勾配：２０分にわたるＡ中５→３０％のＢ；質量による分別捕集］。所望の生成物を含有する画分および対応するジアシル化化合物を含有する画分を収集して、凍結乾燥すると、化合物Ｓ１７－５（５ｍｇ、２４％）およびＳ１７－６（３ｍｇ、１２％）が得られた。Ｓ１７－５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ ７．５３－７．４８（ｍ，１Ｈ），４．１０，４．０５（ＡＢｑ，１０．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９３－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．１３（ｍ，４Ｈ），３．１０－２．９３（ｍ，３Ｈ），２．７０－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．４３－１．９１（ｍ，６Ｈ），１．６８－１．５２（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５４５．３３（Ｍ＋Ｈ）．Ｓ１７－６：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ ８．７２（ａｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７８－４．６８（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．８９，３．８４（ＡＢｑ，８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８１－３．６１（ｍ，４Ｈ），３．２３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），３．２１－３．１０（ｍ，３Ｈ），３．１０－２．９２（ｍ，３Ｈ），２．６１－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．２２－１．９２（ｍ，９Ｈ），１．７３－１．５２（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ６５６．３０（Ｍ＋Ｈ）．

【０６９７】

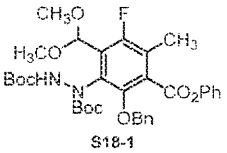
【化５１７】

スキーム18



以下の化合物をスキーム１８に従って調製した。

【化５１８】

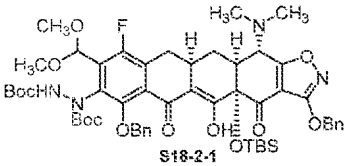


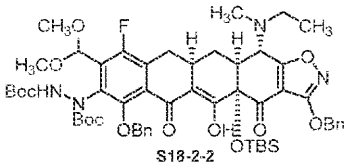
【０６９８】

火力乾燥したフラスコにN_2下でＳ５－１（７４８ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ、１当量）をチャージして、ＴＨＦ（２４ｍＬ）中に溶解して、－７８℃に冷却した。イソプロピルマグネシウムクロリド塩化リチウム錯体（ＴＨＦ中１．３Ｎ、５．８８ｍＬ、７．６４ｍｍｏｌ、５当量）を反応溶液に１５分にわたって滴下し、内部温度を－７０℃未満に維持した。アニオン混合物を１時間にわたって０℃にゆっくり温めてから－７８℃に再冷却した。火力乾燥したフラスコにジ－ｔｅｒｔ－ブチルアゾジカルボキシラート（１．７６ｇ、７．６３ｍｍｏｌ、５当量）をチャージして、真空にして、N_2でバックフィルしてからＴＨＦ（５ｍＬ）中に溶解した。この溶液を３０分にわたり、低温アニオン溶液にＴＨＦ（１ｍＬ）で順次リンスしながら滴加し、内部温度を－７０℃未満に維持した。生じた反応混合物を一晩室温にゆっくり温めた。飽和水性塩化アンモニウム（１２ｍＬ）、次に水（１０ｍＬ）を加えて、混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ、２×２０ｍＬ）で３回抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。生じた残留物を溶離液としてのヘキサン中の２％～２５％のＥｔＯＡｃによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、所望の化合物Ｓ１８－１（７４６ｍｇ、７６％）が得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$，回転異性体）δ ７．４４－７．２３（ｍ，８Ｈ），７．０９－６．７６（ｍ，２Ｈ），５．９９（ｍ，０．５Ｈ），５．８８（ｍ，０．５Ｈ），５．１０－５．９４（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．４３（ｍ，６Ｈ），２．４０－２．３３（ｍ，３Ｈ），１．５７－１．３８（ｍ，１８Ｈ）；）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ６４１．２６（Ｍ＋Ｈ）．

【０６９９】

【化５１９】

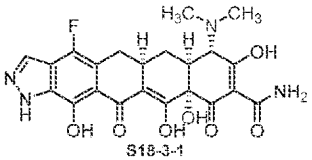




一般的な手順Ｅを用いることにより、化合物Ｓ１８－２－１およびＳ１８－２－２を化合物Ｓ１８－１、ならびにジメチルエノンＳ５－５およびエチルメチルエノンＳ１１－２－１からそれぞれ調製した。Ｓ１８－２－１：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０２９．２２（Ｍ＋Ｈ）。Ｓ１８－２－２：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０４３．４１（Ｍ＋Ｈ）。

【０７００】

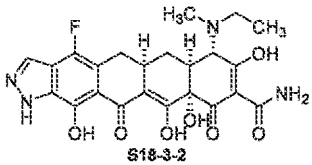
【化５２０】



ＴＨＦ（５００μＬ）および４Ｎ水性ＨＣｌ（５００μＬ）中のＳ１８－２－１（３３ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を室温において一晩撹拌してから５０℃において３．５時間加熱した。溶液を、ｐＨ７のリン酸バッファの付加を介して中和して、溶液をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。粗残留物を、一般的な手順Ｄ－２を用いて脱保護して、所望の化合物Ｓ１８－３－１が得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　８．０５（ｓ，１Ｈ），４．０８（ｓ，１Ｈ），３．３９－３．２２（ｍ，１Ｈ），３．０９－２．９１（ｍ，８Ｈ），２．３４－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．５７（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４７２．９８（Ｍ＋Ｈ）．

【０７０１】

【化５２１】

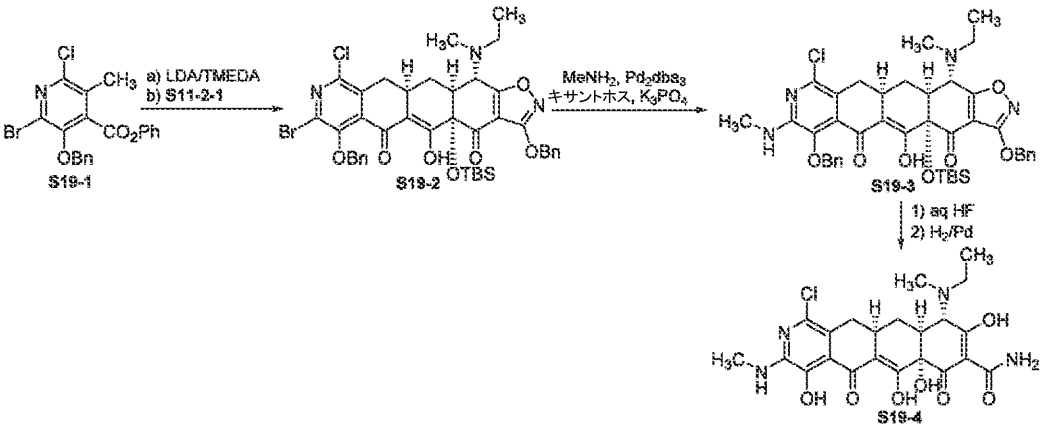


ＴＨＦ（３ｍＬ）および４Ｎ水性ＨＣｌ（３ｍＬ）中のＳ１８－２－２（２０７ｍｇ、０．１９８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を５０℃において３時間、撹拌して加熱した。溶液を、６Ｎ水性ＮａＯＨの注意深い付加を介して中和して、溶液をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。粗残留物を、一般的な手順Ｄ－２を用いて脱保護して、所望の化合物Ｓ１８－３－２が得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，回転異性体，二塩酸塩）δ　８．０６（ｓ，１Ｈ），４．２２（ｓ，０．５Ｈ），４．１２（ｓ，０．５Ｈ），３．５４－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．１９（ｍ，２Ｈ），３．０８－２．８７（ｍ，５Ｈ），２．３４－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．３４（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４８７．０９（Ｍ＋Ｈ）．

【０７０２】

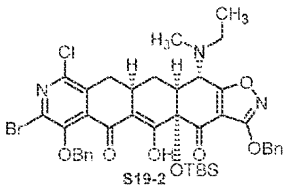
【化５２２】

スキーム19



以下の化合物をスキーム１９に従って調製した。

【化５２３】

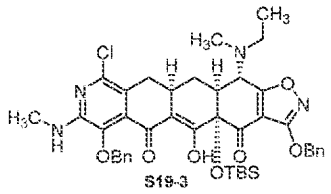


【０７０３】

化合物Ｓ１９－１（国際公開第２０１０／１２９０５５Ａ１号が挙げられる文献の手順に従って調製した；５１８ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、１当量）およびエチルメチルエノンＳ１１－２－１（６００ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ、１当量）をN_2下で入れて、ＴＨＦ（１２ｍＬ）中に溶解して、－７３℃に冷却した。ＬＨＭＤＳ（ＴＨＦ中１．０Ｍ、３．６ｍＬ、３．６ｍｍｏｌ、３当量）を２６分にわたって滴加し、内部温度を－７０℃未満に維持した。反応溶液を１時間にわたって０℃に温めた。溶液を、ｐＨ７のリン酸バッファ（２０ｍＬ）の付加を介して中和して、溶液を室温に温めた。溶液をＤＣＭ（３×４０ｍＬ）で抽出して、組み合わせた有機層を１Ｎ　ＮａＯＨ（２×２５ｍＬ）およびブラインで洗浄してからNa_2SO_4上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。生じた残留物を、溶離液としてのヘキサン中の２％～２５％ＥｔＯＡｃによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、所望の化合物Ｓ１９－２（８１２ｍｇ、８１％）が得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$，回転異性体）δ　１５．４５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．５４－７．４５（ｍ，４Ｈ），７．４３　７．３０（ｍ，６Ｈ），５．４０－５．３０（ｍ，２Ｈ），５．０３（ａｑ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９７－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．２４（ｄｄ，Ｊ＝１６．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．１２－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．９０－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．３２（ｍ，５Ｈ），２．２３－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．１９－１．０６（ｍ，３Ｈ），０．８１（ｓ，９Ｈ），０．２８８－０．２０（ｂｒｍ，３Ｈ），０．１３（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８３６．１６（Ｍ＋Ｈ）．

【０７０４】

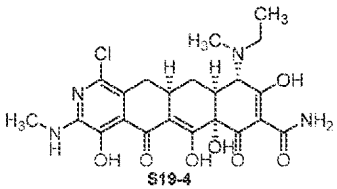
【化５２４】



シール可能な容器にＳ１９－２（２９０ｍｇ、０．３１７ｍｍｏｌ、１当量）、Pd_2dba_3（１３．５ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ、０．０５当量）、キサントホス（３０．３ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ、０．１５当量）、K_3PO_4（２０２ｍｇ、０．９５２ｍｍｏｌ、３当量）をチャージした。容器をキャッピングかつシールしてから真空にして、N_2（ｇ）で３回バックフィルした。容器に１，４－ジオキサン（３．２ｍＬ）およびメチルアミン溶液（ＴＨＦ中２．０Ｍ、４７５μＬ、０．９５１ｍｍｏｌ、３当量）をチャージしてから１００℃のバス内に２時間入れた。生じた混合物をセライトパッドで濾過して、ＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。生じた残留物を、Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤカラムを用いて、Ｗａｔｅｒｓ Ａｕｔｏｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ系の分取逆相ＨＰＬＣによって精製した［５μｍ、１９×５０ｍｍ；流量、２０ｍＬ／分；溶媒Ａ：０．１％ HCO_2Hを有するH_2O；溶媒Ｂ：０．１％ HCO_2Hを有するCH_3CN；勾配：２０分にわたるＡ中５→１００％のＢ；質量による分別捕集］。所望のＭＷの画分は、出発材料も含有した。これらの画分の凍結乾燥により、Ｓ１９－２およびＳ１９－３の混合物が、１：０．４３の比率で提供された（比率は、$CDCl_3$中での^1H ＮＭＲを介して判定した；合計９９ｍｇ、２８．５ｍｇの所望の生成物、１１％）。この混合物をさらなる精製なしで用いた。Ｓ１９－３：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ７８５．１８（Ｍ＋Ｈ）。

【０７０５】

【化５２５】

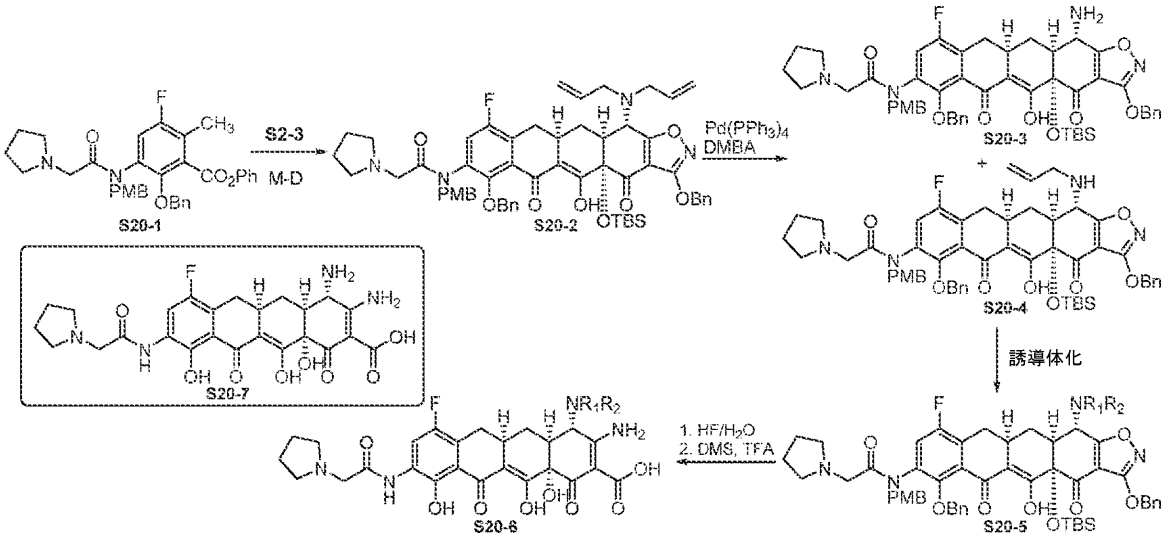


一般的な手順ＣおよびＤ－２（CH_3OH：ジオキサン１：１中、ＨＣｌ／水なし）を用いて、化合物Ｓ１９－４をＳ１９－３から調製した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，回転異性体，二塩酸塩）δ ４．２２（ｓ，０．５Ｈ），４．１２（ｓ，０．５Ｈ），３．５３－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．２９（ｍ，１Ｈ），３．１０－２．８７（ｍ，９Ｈ），２．３１－２．１５（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．３３（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４９３．０５（Ｍ＋Ｈ）．

【０７０６】

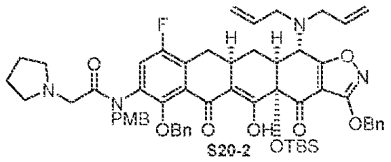
【化５２６】

スキーム20



以下の化合物をスキーム２０に従って調製した。

【化５２７】

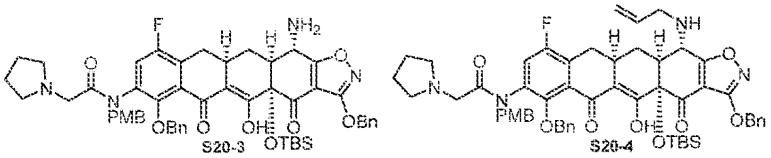


【０７０７】

一般的な手順Ｅを用いて、化合物Ｓ２０－２を既知のＤ環前駆体Ｓ２０－１（文献：Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２０１７，８２，９３６－９４３の手順に従って調製した）およびＳ２－３（ＣＤＣｌ$_3$中での^{1}ＨＮＭＲスペクトル分析を介した回転異性体の混合物として観察される）から調製した。Ｓ２０－２：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０２３．７４（Ｍ＋Ｈ）。

【０７０８】

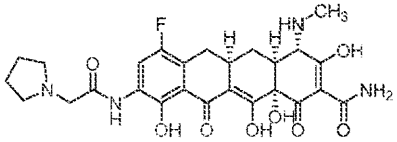
【化５２８】



一般的な手順Ａを用いることにより、化合物Ｓ２０－３およびＳ２０－４を化合物Ｓ２０－２から調製した。Ｓ２０－３：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９４３．６７（Ｍ＋Ｈ）。Ｓ２０－４：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９８３．６７（Ｍ＋Ｈ）。

【０７０９】

【化５２９】

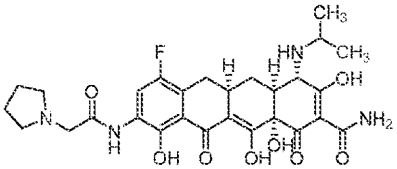


S20-6-1

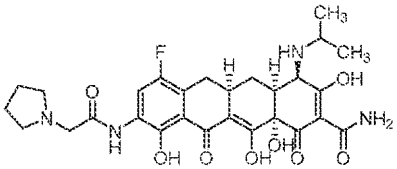
一般的なＨＣＨＯによる手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、化合物Ｓ２０－６－１を化合物Ｓ２０－３から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ ８．２１（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｓ，２Ｈ），３．７５－３．８３（ｍ，３Ｈ），３．１０－３．２５（ｍ，４Ｈ），２．９５－３．０４（ｍ，２Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ），２．０５－２．３０（ｍ，５Ｈ），１．６３－１．７１（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５４５．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０７１０】

【化５３０】



S20-6-2

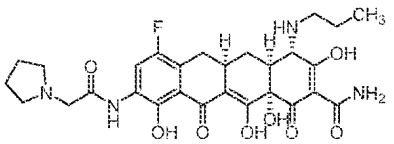


S20-6-3

一般的なアセトンによる手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、化合物Ｓ２０－６－２およびＳ２０－６－３を化合物Ｓ２０－３から調製した。Ｓ２０－６－２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ ８．２１（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｓ，２Ｈ），３．７５－３．８５（ｍ，３Ｈ），３．１０－３．２５（ｍ，３Ｈ），２．９５－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．０５－２．２７（ｍ，５Ｈ），１．８０－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．４５（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５７３．３（Ｍ＋Ｈ）．Ｓ２０－６－３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ ８．２１（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｓ，２Ｈ），３．７５－３．８２（ｍ，３Ｈ），３．６３－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．０８－３．２２（ｍ，３Ｈ），２．８１－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．０５－２．２１（ｍ，７Ｈ），１．４０－１．４６（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５７３．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０７１１】

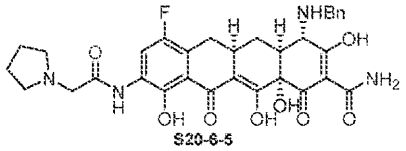
【化５３１】



S20-6-4

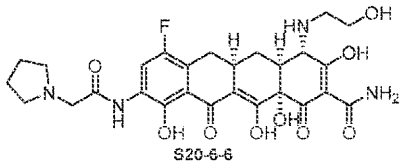
一般的なプロピオンアルデヒドによる手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、化合物Ｓ２０－６－４を化合物Ｓ２０－３から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ ８．２０（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｓ，２Ｈ），３．７２－３．８１（ｍ，３Ｈ），３．１０－３．２５（ｍ，３Ｈ），２．９５－３．０４（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．０５－２．２５（ｍ，６Ｈ），１．８０－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．６０（ｍ，１Ｈ），０．９８－１．０５（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５７３．２（Ｍ＋Ｈ）．

【０７１２】
【化５３２】



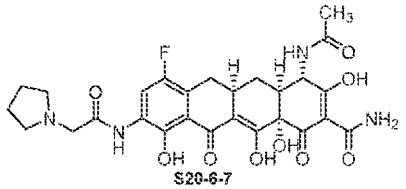
一般的なベンズアルデヒドによる手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、化合物Ｓ２０－６－５を化合物Ｓ２０－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　８．２１（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．５１（ｍ，３Ｈ），４．４６－４．５１（ｍ，１Ｈ），４．３１（ｓ，２Ｈ），３．７２－３．８３（ｍ，５Ｈ），２．９０－３．２０（ｍ，３Ｈ），１．９７－２．２５（ｍ，７Ｈ），１．２５－１．３０（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６２１．２（Ｍ＋Ｈ）．

【０７１３】
【化５３３】



一般的な２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）アセトアルデヒドによる手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、化合物Ｓ２０－６－６を化合物Ｓ２０－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　８．２０（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｓ，２Ｈ），３．７５－３．９５（ｍ，５Ｈ），３．４０－３．４５（ｍ，１Ｈ），２．９５－３．２５（ｍ，５Ｈ），２．８０－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．０３－２．３０（ｍ，６Ｈ），１．５３－１．６２（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５７５．２（Ｍ＋Ｈ）．

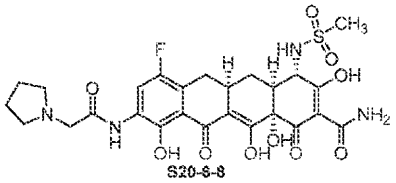
【０７１４】
【化５３４】



一般的なＡｃ$_2$Ｏによる手順Ｂ－２、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、化合物Ｓ２０－６－７を化合物Ｓ２０－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，塩酸塩）δ　８．２０（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６９－４．７２（ｍ，１Ｈ），４．４１（ｓ，２Ｈ），３．７５－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．２１（ｍ，３Ｈ），２．９０－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．４５（ｍ，３Ｈ），２．０５－２．２０（ｍ，３Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ），１．５５－１．６３（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５７３．２（Ｍ＋Ｈ）．

【０７１５】

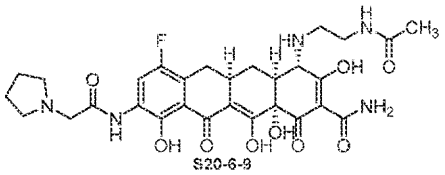
【化５３５】



一般的なＭｓ$_2$Ｏによる手順Ｂ－２、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、化合物Ｓ２０－６－８を化合物Ｓ２０－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，塩酸塩）δ　８．２０（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｓ，２Ｈ），４．０８－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．８２（ｍ，３Ｈ），３．０９－３．２１（ｍ，４Ｈ），２．９５－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．６１（ｍ，３Ｈ），２．０２－２．３０（ｍ，５Ｈ），１．６６－１．７２（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ６０９．２（Ｍ＋Ｈ）．

【０７１６】

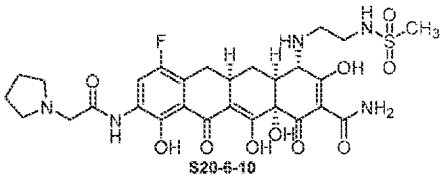
【化５３６】



一般的なＮ－Ｂｏｃ－２－アミノアセトアルデヒドによる手順Ｂ－１、ジオキサン中でのＨＣｌ（４Ｎ水性）による処理、Ａｃ$_2$ＯによるＢ－２、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、化合物Ｓ２０－６－９を化合物Ｓ２０－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｓ，２Ｈ），３．９６（ｓ，１Ｈ），３．８３－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．２４－３．０８（ｍ，３Ｈ），３．０６－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．８２－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．３２－１．９６（ｍ，１０Ｈ），１．６３－１．５０（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ６１６．５（Ｍ＋Ｈ）．

【０７１７】

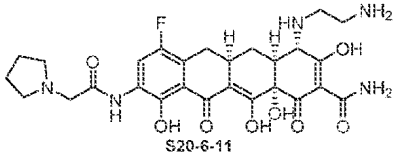
【化５３７】



一般的なＮ－Ｂｏｃ－２－アミノアセトアルデヒドによる手順Ｂ－１、ジオキサン中でのＨＣｌ（４Ｎ水性）による処理、Ｍｓ$_2$ＯによるＢ－２、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、化合物Ｓ２０－６－１０を化合物Ｓ２０－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｓ，２Ｈ），４．３０（ｓ，２Ｈ），４．０２（ｓ，１Ｈ），３．８３－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．４３（ｍ，３Ｈ），３．２８－３．１１（ｍ，４Ｈ），３．１２（ｓ，３Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．８７－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．００（ｍ，５Ｈ），１．６３－１．５０（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ６５２．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０７１８】

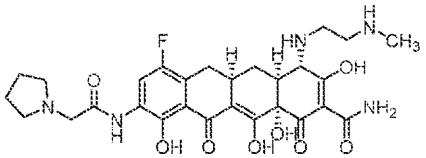
【化５３８】

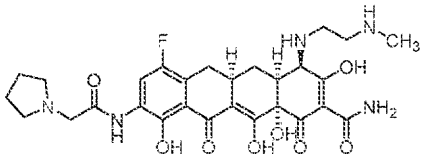


一般的なＮ－Ｂｏｃ－２－アミノアセトアルデヒドによる手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、化合物Ｓ２０－６－１１を化合物Ｓ２０－３から調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，三塩酸塩）δ　８．２４（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｓ，２Ｈ），４．０１（ｓ，１Ｈ），３．８３－３．７１（ｍ，３Ｈ），３．６６－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．３４－３．２８（ｍ，１Ｈ），３．３４－２．９１（ｍ，７Ｈ），２．３４－２．０３（ｍ，７Ｈ），１．６５－１．５０（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５７４．２（Ｍ＋Ｈ）．

【０７１９】

【化５３９】

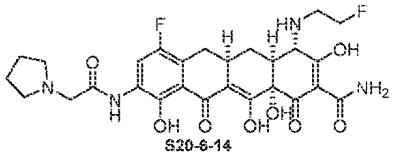




一般的なＮ－Ｂｏｃ－２－メチルアミノアセトアルデヒドによる手順Ｂ－１、ジオキサン中でのＨＣｌ（４Ｎ水性）による処理、および一般的な手順Ｄ－１に記載する逆相分取ＨＰＬＣを介した精製を用いることにより、化合物Ｓ２０－６－１２およびＳ２０－６－１３を既知の化合物Ｓ２０－７（国際公開第２０１４／０３６５０２Ａ２号が挙げられる文献の手順を用いて調製した）から調製した。Ｓ２０－６－１２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，三塩酸塩）δ　８．２３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｓ，２Ｈ），４．０３（ｓ，１Ｈ），３．８６－３．７２（ｍ，３Ｈ），３．７２－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．２４－３．０９（ｍ，５Ｈ），２．７９（ｍ，３Ｈ），２．３２－２．０１（ｍ，６Ｈ），１．６３－１．５０（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５８８．４（Ｍ＋Ｈ）．Ｓ２０－６－１３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，三塩酸塩）δ　８．２２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８３（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｓ，２Ｈ），３．８７－３．７２（ｍ，３Ｈ），３．７０－３．５９（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．２４－３．０９（ｍ，３Ｈ），３０９－３．０１（ｍ，１Ｈ），３．０１－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），２．３６－１．９９（ｍ，６Ｈ），１．５６－１．４３（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５８８．４（Ｍ＋Ｈ）．

【０７２０】

【化５４０】

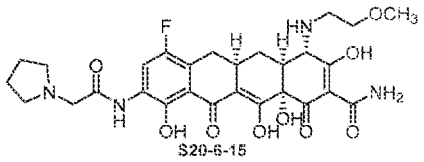


一般的なＦCH_2ＣＨＯ（国際公開第２０１１／１４６０８９Ａ１号の文献の手順に従い、対応するアルコールから調製した）による手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、化合物Ｓ２０－６－１４を化合物Ｓ２０－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD，二塩酸塩）δ　８．２３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４

．８８－４．７２（ｍ，２Ｈ），４．３２（ｓ，２Ｈ），４．００（ｓ，１Ｈ），３．８５－３．５８（ｍ，４Ｈ），３．２７－３．０８（ｍ，３Ｈ），３．０７－２．９４（ｍ，４Ｈ），２．８９（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３４－１．９９（ｍ，６Ｈ），１．６５－１．５１（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５７７．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０７２１】

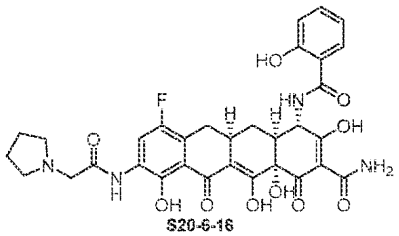
【化５４１】



一般的なＣＨ$_3$ＯＣＨ$_2$ＣＨＯ（国際公開第２０１１／１４６０８９Ａ１号の文献の手順に従い、対応するアルコールから調製した）による手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ－１を用いることにより、化合物Ｓ２０－６－１５を化合物Ｓ２０－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．２３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｓ，２Ｈ），３．９６（ｓ，１Ｈ），３．８３－３．６２（ｍ，４Ｈ），３．５４－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．４０（ｓ，３Ｈ），３．２４－３．０９（ｍ，３Ｈ），３．０５－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．８５（ａｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３３－２．００（ｍ，６Ｈ），１．６５－１．５２（ｍ，１Ｈ）．

【０７２２】

【化５４２】

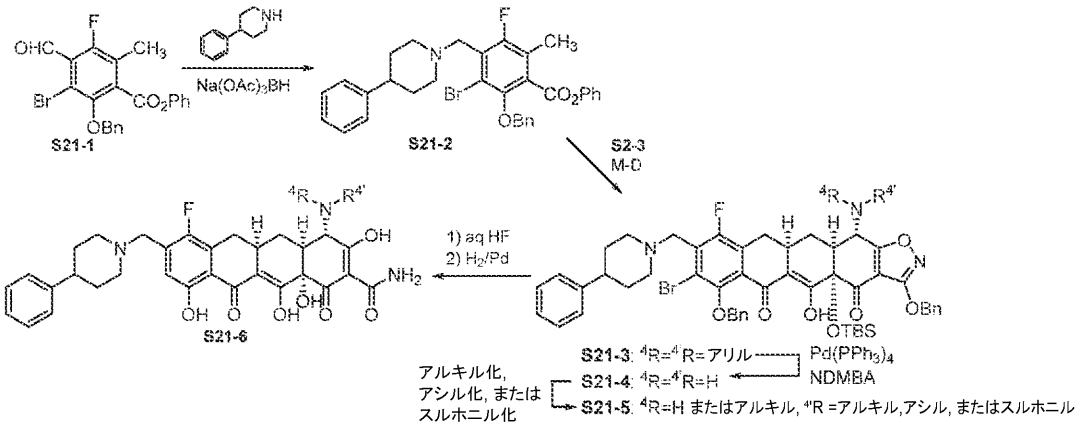


フラスコにＳ２０－７（５１ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量（国際公開第２０１４／０３６５０２Ａ２号が挙げられる文献の手順を用いて調製した））、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミドヒドロクロリド（２９．８ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、１．１当量）、および１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（１９．７ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１．５当量）をチャージして、Ｎ$_2$下に置いた。容器にＤＭＦ（２ｍＬ）およびＤＩＥＡ（２６．６μＬ、０．１５ｍｍｏｌ、１．６当量）を加えた。混合物を室温において１時間撹拌してから、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｐｏｌｙｍｅｒｘ　１０μＲＰ－γ　１００Ａカラムを用いて、Ｗａｔｅｒｓ　Ａｕｔｏｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ系の分取逆相ＨＰＬＣによって精製した［１０μｍ、１５０×２１．２０ｍｍ；流量、２０ｍＬ／分；溶媒Ａ：０．０５Ｎ　ＨＣｌ／水；溶媒Ｂ：ＣＨ$_3$ＣＮ；注入容量：２．０ｍＬ（０．０５Ｎ　ＨＣｌ／水）；勾配：３０分にわたるＡ中０→８５％のＢ；質量による分別捕集］。所望の生成物を含有する画分を収集して、凍結乾燥すると、化合物Ｓ２０－６－１６が得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，塩酸塩）δ　８．１８（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３５（ｍ，１Ｈ），６．９６－６．８８（ｍ，２Ｈ），５．６９－５．６０（ｍ，１Ｈ），４．２９（ｓ，２Ｈ），３．９１－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．１２－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．００（ｍ，７Ｈ），１．４９－１．３５（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６５１．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０７２３】

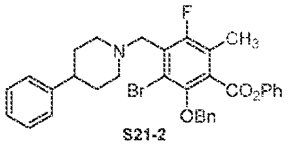
【化５４３】

スキーム21



以下の化合物をスキーム２１に従って調製した。

【化５４４】

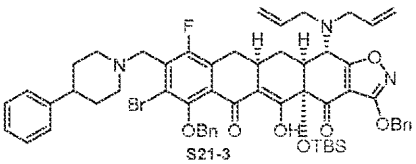


【０７２４】

ＤＣＭ（３７ｍＬ）中のＳ２１－１（１．６５ｇ、３．７２ｍｍｏｌ、１当量、文献：Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２０１３，５６，８１１２－８１３８の手順に従って調製した）の溶液に４－フェニルピペリジン（２．９９ｇ、１８．６ｍｍｏｌ、５当量）に続いて、ＨＯＡｃ（１ｍＬ、１８．６ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。１時間後、ＳＴＡＢ（２．３７ｇ、１１．１８ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。１時間後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）で希釈して、飽和水性$NaHCO_3$（２×９０ｍＬ）、１Ｎ　ＮａＯＨ（３０ｍＬ）、およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。生じた残留物を、ＤＣＭ中のCH_3OH、０．５％～３％によるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、Ｓ２１－２（１．４２ｇ、６５％）が得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ １３．３５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．５３－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．１８（ｍ，１１Ｈ），７．０９－７．０２（ｍ，２Ｈ），５．１４（ｓ，２Ｈ），４．６０（ｓ，２Ｈ），３．８５－３．７５（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．５５（ｍ，４Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．９４（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５８８．３７（Ｍ＋Ｈ）．

【０７２５】

【化５４５】

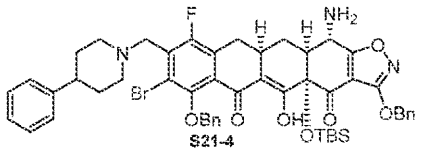


一般的な手順Ｅを用いて、化合物Ｓ２１－３をＳ２１－２およびＳ２－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　１５．９２（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．４８（ｍ，４Ｈ），７．４３－７．１４（ｍ，１１Ｈ），５．８９－５．７６（ｍ，２

Ｈ），５．３８（ｓ，２Ｈ），５．２３（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，２Ｈ），５．１５（ｄ，Ｊ＝９．５８Ｈｚ，２Ｈ），５．０４－４．９４（ｍ，２Ｈ），４．０７（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｂｒｓ，１Ｈ），３．３９－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．１４（ｍ，３Ｈ），３．１３－２．９８（ｍ，２Ｈ），５．６７－２．４２（ｍ，４Ｈ），２．３９－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１５（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），１．８（ｂｒｓ，１Ｈ），０．８３（ｓ，９Ｈ），０．２７（ｓ，３Ｈ），０．１３（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０２８．６９（Ｍ＋Ｈ）．

【０７２６】

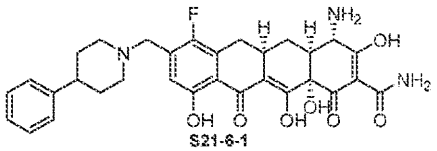
【化５４６】



一般的な手順Ａを用いることにより、化合物Ｓ２１－４を化合物Ｓ２１－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，回転異性体，全てのピークがブロード化）δ　１６．１９（ｍ，１Ｈ），１３．１９（ｂｒｓ，１Ｈ），７．５４－７．１７（ｍ，１５Ｈ），５．４２－４．９１（ｍ，５Ｈ），４．６１－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．０９－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．９０－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．２９－２．４４（ｍ，７Ｈ），２．３６－１．８２（ｍ，４Ｈ），０．８７－０．５９（ｍ，９Ｈ），０．２２－　－０．０４（ｍ，６Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９４８．６０（Ｍ＋Ｈ）．

【０７２７】

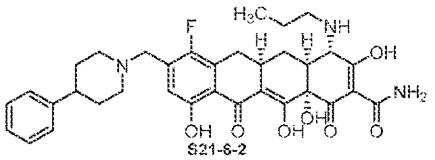
【化５４７】



一般的な手順ＣおよびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ２１－６－１を化合物Ｓ２１－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．３５－７．１８（ｍ，５Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，１Ｈ），３．６９－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．１７（ｍ，３Ｈ），３．０７－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．６３（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．４３－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９１（ｍ，４Ｈ），１．６７－１．５４（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５７８．４６（Ｍ＋Ｈ）．

【０７２８】

【化５４８】

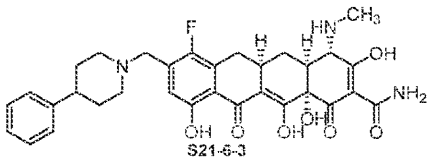


一般的な手順ＣおよびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ２１－６－２を化合物Ｓ２１－３から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．３６－７．１９（ｍ，５Ｈ），７．１３－７．０７（ｍ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），３．８６（ｓ，１Ｈ），３．６９－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．１４（ｍ，５Ｈ

），３．０９－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．８１（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．．３１（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９１（ｍ，４Ｈ），１．８３－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６２０．５０（Ｍ＋Ｈ）．

【０７２９】

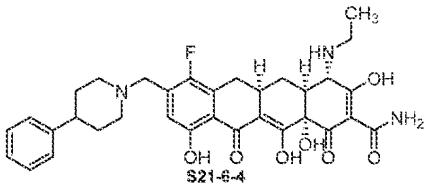
【化５４９】



ＴＨＦ中のＳ２１－４の溶液に臭化アリル（４当量）、炭酸カリウム（８当量）、および触媒量のＮａＩを加えた。この混合物を４０℃において５時間加熱した。溶液をブラインで希釈して、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を減圧下で濃縮して、生じた残留物をヘキサン中の１０％～８０％ＥｔＯＡｃによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。生じた生成物を一般的な手順Ｂ－１、Ｃ、およびＤ－２に供して、Ｓ２１－６－３が得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．３８－７．２０（ｍ，５Ｈ），７．１５－７．０７（ｍ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，１Ｈ），３．７０－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．１５（ｍ，３Ｈ），３００９－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．７３（ｍ，５Ｈ），２．４２－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．９１（ｍ，４Ｈ），１．６７－１．５４（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５９２．４（Ｍ＋Ｈ）．

【０７３０】

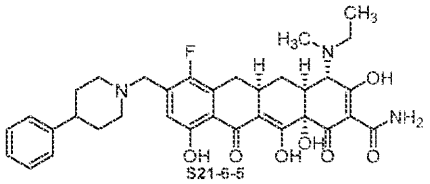
【化５５０】



一般的な手順Ｂ－１（０℃）、Ｃ、およびＤ２を用いることにより、ＣＨ$_{3}$ＣＨＯによって化合物Ｓ２１－６－４を化合物Ｓ２１－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ　二塩酸塩）δ　７．３９－７．１９（ｍ，５Ｈ），７．１３－７．０６（ｍ，１Ｈ），４．４１（ｓ，２Ｈ），３．８５（ｓ，１Ｈ），３．７０－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．１４（ｍ，３Ｈ），３．０７－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．７１（ｍ，４Ｈ），２．４１－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．８９（ｍ，４Ｈ），１．６４－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６０６．４７（Ｍ＋Ｈ）．

【０７３１】

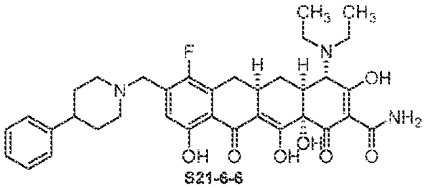
【化５５１】



一般的な手順Ｂ－１（０℃）を用いることによってＣＨ$_3$ＣＨＯにより、ＨＣＨＯによるＢ－１、Ｃ、およびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ２１－６－５を化合物Ｓ２１－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．３８－７．１７（ｍ，５Ｈ），７．１４－７．０９（ｍ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），４．２２（ｓ，０．５Ｈ），４．１３（ｓ，０．５Ｈ），３．７１－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．１７（ｍ，２Ｈ），３．１６－２．８３（ｍ，６Ｈ），２．４１－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９４（ｍ，４Ｈ），１．７３－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．３３（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６２０．５０（Ｍ＋Ｈ）．

【０７３２】

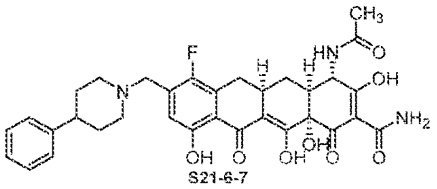
【化５５２】



一般的な手順Ｂ－１（０℃）を用いることによってＣＨ$_3$ＣＨＯにより、再度ＣＨ$_3$ＣＨＯによるＢ－１、Ｃ、およびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ２１－６－６を化合物Ｓ２１－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　７．３８－７．１８（ｍ，５Ｈ），７．１３－７．０８（ｍ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），４．２４（ｓ，１Ｈ），３．７０－３．５３（ｍ，３Ｈ），３．５０－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．１７（ｍ，４Ｈ），３．１４－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９２（ｍ，４Ｈ），１．７２－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６３４．４９（Ｍ＋Ｈ）．

【０７３３】

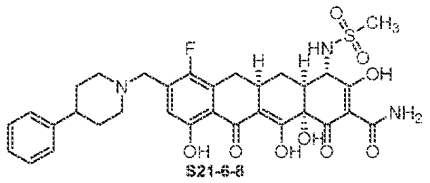
【化５５３】



一般的なＡｃ$_2$Ｏによる手順Ｂ－２、Ｃ、およびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ２１－６－７を化合物Ｓ２１－４から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ　８．３９－８．３１（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．１９（ｍ，５Ｈ），７．０９－７．０３（ｍ，１Ｈ），４．７６－４．６９（ｍ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），３．７１－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．２１（ｍ，１Ｈ），３．１９－３．１１（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３４（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１８－１．９１（ｍ，７Ｈ），１．６８－１．５８（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６２０．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０７３４】

【化５５４】



一般的なＭｓ$_2$Ｏによる手順Ｂ－２、Ｃ、およびＤ－２を用いることにより、化合物Ｓ２１－６－８を化合物Ｓ２１－４から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ，二塩酸塩）δ ７．３５－７．１７（ｍ，５Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｓ，２Ｈ），４．１４－４．０９（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．０９（ｍ，６Ｈ），３．０８－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．９２－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．８８（ｍ，４Ｈ），１．７９－１．６９（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ６５６．３（Ｍ＋Ｈ）．

【０７３５】

実施例４：抗菌活性

本発明の化合物の抗菌活性を以下のプロトコルに従って調べた。

【０７３６】

最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）アッセイ

臨床検査標準協会（ｔｈｅ Ｃｌｉｎｉｃａｌ ａｎｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｓｔａｎｄａｒｄｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ）（ＣＬＳＩ）のガイダンス（例えば、ＣＬＳＩ．Ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ ｓｔａｎｄａｒｄｓ ｆｏｒ ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂｉａｌ ｓｕｓｃｅｐｔｉｂｉｌｉｔｙ ｔｅｓｔｉｎｇ；ｎｉｎｅｔｅｅｎｔｈ ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ．ＣＬＳＩ ｄｏｃｕｍｅｎｔ Ｍ１００－Ｓ１９，ＣＬＳＩ，９４０ Ｗｅｓｔ Ｖａｌｌｅｙ Ｒｏａｄ，Ｓｕｉｔｅ １４００，Ｗａｙｎｅ，Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ １９０８７－１８９８，ＵＳＡ，２００９）に従ってＭＩＣを測定した。簡潔に説明すると、凍結した菌株を解凍し、ミューラー・ヒントンブロス（ＭＨＢ）または他の適切な培地（連鎖球菌属（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）には血液が必要であり、ヘモフィルス属（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ）にはヘミンおよびＮＡＤが必要である）で継代培養した。一晩培養した後、菌株をミューラー・ヒントン寒天で継代培養し、再び一晩培養した。コロニー形態が適切かおよび汚染がないかどうか、コロニーを観察した。０．５マクファーランド標準に等しい出発接種材料を調製するように、単離されたコロニーを選択した。出発接種材料を、さらなる使用のために、ＭＨＢを用いて１：１２５で希釈した（これが使用接種材料である）。５．１２８ｍｇ／ｍＬの最終濃度まで滅菌水で希釈することによって試験化合物を調製した。抗生物質（冷凍貯蔵し、解凍し、解凍から３時間以内に使用する）および化合物を所望の使用濃度までさらに希釈した。

【０７３７】

アッセイを以下のように行った。５０μＬのＭＨＢを９６ウェルプレートのウェル２～１２に添加した。１００μＬの適切に希釈した抗生物質をウェル１に添加した。５０μＬの抗生物質をウェル１から取り出し、ウェル２に添加し、ウェル２の内容物を上下に５回ピペット操作することによって混合した。ウェル２中の５０μＬの混合物を取り出し、ウェル３に添加し、上記のように混合した。連続希釈を同じようにウェル１２まで続けた。全てが５０μＬを含有するように、５０μＬをウェル１２から取り出した。次に、５０μＬの使用接種材料を全ての試験ウェルに添加した。５０μＬの使用接種材料および５０μＬのＭＨＢを空のウェルに添加することにより、増殖対照ウェルを作製した。次に、プレートを３７℃で一晩培養し、培養器から取り出し、各ウェルをプレート読み取りミラーで読み取った。細菌の増殖を阻害した試験化合物の最小濃度（ＭＩＣ）を記録した。

【０７３８】

【表５０】

例:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[Abt]	32	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	0.06	0.03	0.015
増殖	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+

[abt] =ウェル内の抗生物質濃度 μg/ml　　増殖=細菌増殖(混濁)

【０７３９】
解釈：ＭＩＣ＝２μｇ／ｍＬ。
【０７４０】
接種濃度（生菌数）を測定するためのプロトコル
　５０μｌの接種材料をウェル１にピペットで入れた。９０μｌの滅菌した０．９％のＮａＣｌを９６ウェルマイクロタイタープレートのウェル２～６にピペットで入れた。１０μＬをウェル１から取り出し、それをウェル２に添加してから混合した。１０μＬをウェル２から取り出し、ウェル３以降の内容物と混合し、ウェル６まで連続希釈を行った。１０μＬを各ウェルから取り出し、適切な寒天プレート上に塗布した。プレートを一晩培養器に入れた。明らかなコロニーを含むスポット状のコロニーを数えた。コロニーの数に希釈係数を掛けることによって生菌数を計算した。
【０７４１】
【表５１】

ウェルからのスポット	1	2	3	4	5	6
希釈係数	10^2	10^3	10^4	10^5	10^6	10^7

【０７４２】
菌株
　以下の菌株（以下で一覧にしている）を最小阻止濃度（ＭＩＣ）アッセイで調査した。
【０７４３】

【表５２】

生物	株表示	基本性質
黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)	SA100	ATCC 13709, MSSA, Smith 株
黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)	SA101	ATCC 29213, CLSI 品質対照株, MSSA
黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)	SA191	HA-MRSA,テトラサイクリン耐性,肺感染モデル分離株
黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)	SA161	HA-MRSA,テトラサイクリン耐性, *tet*(M)
黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)	SA158	テトラサイクリン耐性 *tet*(K)
表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)	SE164	ATCC 12228, CLSI 品質対照株, テトラサイクリン耐性
大便連鎖球菌 (*Enterococcus faecalis*)	EF103	ATCC 29212, tet-I/R,対照株
大便連鎖球菌 (*Enterococcus faecalis*)	EF159	テトラサイクリン耐性, *tet*(M)
大便連鎖球菌 (*Enterococcus faecalis*)	EF327	創傷分離株(US) *tet*(M)
エンテロコッカス・フェシウム (*Enterococcus faecium*)	EF404	血液分離株(US) *tet*(M)
肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)	SP106	ATCC 49619, CLSI 品質対照株
肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)	SP160	テトラサイクリン耐性, *tet*(M)
化膿連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*)	SP312	2009 臨床分離株, *tet*(M)
化膿連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*)	SP193	有効性モデル用の化膿連鎖球菌 (*S. pyogenes*); tetS;スルホンアミド感受性
インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)	HI262	テトラサイクリン耐性,アンピシリン耐性
モラクセラ・カタラーリス (*Moraxella catarrhalis*)	MC205	ATCC 8176, CLSI 品質対照株
大腸菌(*Escherichia coli*)	EC107	ATCC 25922, CLSI 品質対照株
大腸菌(*Escherichia coli*)	EC155	テトラサイクリン耐性, *tet*(A)
エンテロバクター・クロアカエ (*Enterobacter cloacae*)	EC108	ATCC 13047, wt
エンテロバクター・クロアカエ (*Enterobacter cloacae*)	EC603	尿分離株(スペイン)
大腸菌(*Escherichia coli*)	EC878	MG1655 *tolC::kan*

【０７４４】

【表５３】

生物	株表示	基本性質
肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)	KP109	ATCC 13883, wt
肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)	KP153	テトラサイクリン耐性, *tet*(A), MDR, ESBL^{+}
肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)	KP457	2009 ESBL^{+}, CTX-M, OXA
プロテウス・ミラビリス (*Proteus mirabilis*)	PM112	ATCC 35659
プロテウス・ミラビリス (*Proteus mirabilis*)	PM385	尿 ESBL+分離株
緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)	PA111	ATCC 27853, wt,対照株
緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)	PA169	Wt, PA170-173 の親
緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)	PA173	PA170 Δ*mexX*; MexXY-(機能的排出ポンプ欠損)
緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)	PA555	ATCC BAA-47,野生株 PAO1
緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)	PA556	Multiple-Mex 排出ポンプノックアウト株
緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)	PA673	米国の北東中部の男性の導尿管からの尿分離株 2009
緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)	PA669	気管吸引物からの臨床分離株 2009
緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)	PA693	米国の太平洋岸の女性の角膜剥離物からの分離株 2009
緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)	PA1145	マウス肺炎モデルに用いられる株
アシネトバクター・バウマニ (*Acinetobacter baumannii*)	AB110	ATCC 19606, wt
アシネトバクター・バウマニ (*Acinetobacter baumannii*)	AB250	嚢胞性線維症分離株, MDR
ステノトロホモナス・マルトフィリア(*Stenotrophomonas maltophilia*)	SM256	嚢胞性線維症分離株, MDR
バークホルデリア・セノセパシア (*Burkholderia cenocepacia*)	BC240	嚢胞性線維症分離株, MDR

*MDR,多剤耐性; MRSA,メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(*S. aureus*); MSSA, メチシリン感受性黄色ブドウ球菌(*S. aureus*); HA-MRSA,院内感染型 MRSA; *tet*(K),主要グラム陽性菌のテトラサイクリン排出機構; *tet*(M),主要グラム陽性菌のテトラサイクリンリボソーム保護機構; ESBL^{+},基質拡張型 β-ラクタマーゼ

【０７４５】

結果

本発明の試験した化合物の最小阻止濃度（ＭＩＣ）の値を図１４Ａ～図１４Ｅ中に示した表中にまとめて記載する。ＭＩＣ値をμｇ／ｍｌで報告する。

【０７４６】

本明細書中で引用した全ての特許、公開された出願、および参考文献の関連する教示は、その全体が参照により援用される。

【０７４７】

本発明を、例となる実施形態を参照して詳細に示し、かつ記載してきたが、当業者であ

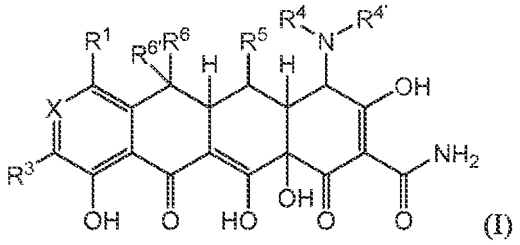
れば、形態の種々の変更形態および詳細が、添付の特許請求の範囲によって包含される本発明の要旨を逸脱しない範囲でなされ得ることを理解するであろう。

本発明の態様として以下のものが挙げられる。

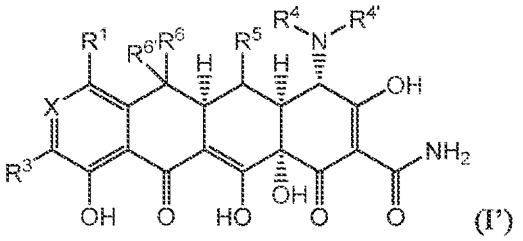
項１

血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、構造式（Ｉ）もしくは（Ｉ’）：

【化Ａ－１】



(I)



(I')

を有する化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含み、式中、

Ｘが、Ｃ（R^2）およびＮから選択され；

R^1が、－OR^A、水素、ハロ、－（C_1～C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）$NR^BR^{B'}$、－$NR^BR^{B'}$、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}R^C$、（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルであり；

R^2が、－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、水素、ハロ、－（C_1～C_6アルキル）、－OR^A、－Ｃ（Ｏ）$NR^BR^{B'}$、－$NR^BR^{B'}$、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}R^C$もしくは（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリルであり；

または

R^1およびR^2が、それらが結合される原子と任意選択的に一緒になって、$C_{3～12}$カルボシクリルもしくは４～１３員ヘテロシクリル環を形成し；

R^3、R^5、およびR^6の各々が、水素、ハロ、－（C_1～C_6アルキル）、－OR^A、－Ｃ（Ｏ）$NR^BR^{B'}$、$NR^BR^{B'}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}R^C$、－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルから独立して選択され；または

R^2およびR^3が、それらが結合される原子と任意選択的に一緒になって、$C_{3～12}$カルボシクリルもしくは４～１３員ヘテロシクリル環を形成し；

R^4が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルから選択され；

$R^{4'}$が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}R^C$、－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）、および－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）－NR^DR^E、－Ｃ（NR^*）$NR^{**}R^{***}$から選択され、ここで、R^*、R^{**}、およびR^{***}の各々が、独立して、ＨもしくはＣ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－（$C_{3～12}$）カルボシクリルであり；または

R^4および$R^{4'}$が、それらが共通して結合される窒素原子と任意選択的に一緒になって、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に含む４～８員環を形成し；

$R^{6'}$が、水素、－（C_1～C_6アルキル）および－（C_3～C_6シクロアルキル）から選択され；

R^Aの各々が、－（C_1～C_6アルキル）、水素、－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、および－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）（R^E）から独立して選択され；

R^Bの各々および$R^{B'}$の各々が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_1～C_6ハロアルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$－（C_1～C_6アルキル）、－Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレニル）－Ｎ（R^D）（R^E）、および－N^+（R^F）$_3$から独立して選択され、ここで、R^Fが、各々の存在について独立して、Ｈ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、（$C_{1～4}$アルコキシ）－（$C_{1～6}$）アルキル、アミノ（$C_{1～6}$）アルキル、モノ－もしくはジ（$C_{1～4}$アルキル）アミノ－（$C_{1～6}$）アルキル、（$C_{3～12}$）カルボシクリル－（$C_{0～3}$）アルキレニル、または４～１３員ヘテロシクリルについて、Ｏ、ＮもしくはＳから選択される１つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に含む任意の２つのR^Fであって、それらが結合される窒素原子と一緒にされる任意の２つのR^Fであり；

R^Cの各々が、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルから独立して選択され；

R^Dの各々およびR^Eの各々が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）、カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルから独立して選択され、

ここで、

R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、R^6の任意のアルキルまたはアルキレニル部分が、ハロ、＝Ｏ、OR^A、$NR^BR^{B'}$、および$S(O)_{0～2}R^C$から独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的にかつ独立して置換され；

$R^{6'}$、R^A、またはR^Cの任意のアルキルまたはアルキレニル部分が、１つ以上のフルオロで任意選択的にかつ独立して置換され；

R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、R^6のいずれかの任意のカルボシクリルもしくはヘテロシクリル部分、またはR^1およびR^2、R^2およびR^3もしくはR^4および$R^{4'}$を一緒にすることによって形成される任意の環が、ハロ、＝Ｏ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～C_{10}カルボシクリル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員ヘテロシクリル）、OR^A、－（C_0～C_6アルキレニル）－$NR^BR^{B'}$、および$S(O)_{0～2}R^C$から独立して選択される１つ以上の置換基で炭素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、R^6のいずれかの任意のヘテロシクリル部分、またはR^1およびR^2、R^2およびR^3もしくはR^4および$R^{4'}$を一緒にすることによって形成される任意の環が、R^Fで置換可能な窒素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

R^Fの各々が、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_1～C_6ハロアルキル）、－（C_1～C_6ヒドロキシアルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリ

ル、－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（C_1～C_6アルキル）、－Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－Ｃ（Ｏ）$_2$－（C_1～C_6アルキル）、－（C_1～C_6アルキレニル）－ＮＲ^{B}Ｒ$^{B'}$、および－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^D）（Ｒ^E）から独立して選択され；

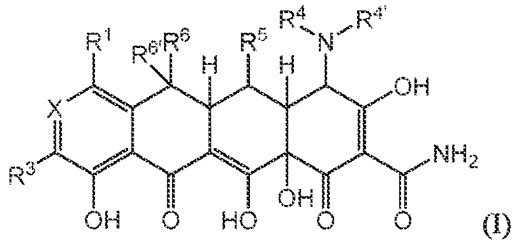
Ｒ^A、Ｒ^B、Ｒ$^{B'}$、Ｒ^C、Ｒ^D、Ｒ^E、Ｒ^{F}の任意のカルボシクリルもしくはヘテロシクリル部分、Ｒ$^{6'}$の任意のシクロアルキル部分、またはＲ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^4、Ｒ$^{4'}$、Ｒ^5、Ｒ^{6}の任意の置換基が、フルオロ、クロロ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4フルオロアルキル、－Ｏ－C_1～C_4アルキル、－Ｏ－C_1～C_4フルオロアルキル、＝Ｏ、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_1～C_4アルキル）、および－Ｎ（C_1～C_4アルキル）$_2$から独立して選択される１つ以上の置換基で炭素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

Ｒ^A、Ｒ^B、Ｒ$^{B'}$、Ｒ^C、Ｒ^D、Ｒ^E、Ｒ^{F}の任意のヘテロシクリル部分、またはＲ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^4、Ｒ$^{4'}$、Ｒ^{5}もしくはＲ^{6}の任意のヘテロシクリル置換基が、－C_1～C_4アルキルまたは－Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$－（C_1～C_4アルキル）で置換可能な窒素原子において任意選択的に置換される、方法。

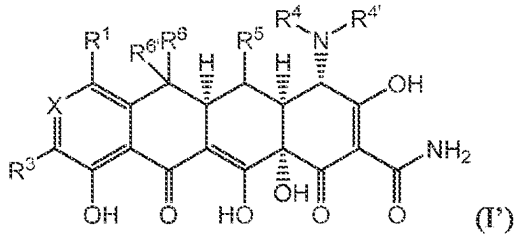
項２

血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、構造式（Ｉ）もしくは（Ｉ’）：

【化Ａ－２】



(I)



(I')

を有する化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含み、式中、

Ｘが、ＮおよびＣ（Ｒ^2）から選択され；

Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^5、およびＲ^{6}の各々が、水素、ハロ、－（C_1～C_6アルキル）、－ＯＲ^A、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{B}Ｒ$^{B'}$、ＮＲ^{B}Ｒ$^{B'}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$Ｒ^C、－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリルから独立して選択され；または

Ｒ^{1}およびＲ^{2}が、それらが結合される原子と任意選択的に一緒になって、カルボシクリルもしくはヘテロシクリル環を形成し；または

Ｒ^{2}およびＲ^{3}が、それらが結合される原子と任意選択的に一緒になって、カルボシクリルもしくはヘテロシクリル環を形成し；

Ｒ^{4}が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリルから選択され；

$R^{4'}$が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、S（O）$_{1～2}R^C$、－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリル、－C（O）－（C_1～C_6アルキル）、および－C（O）－（C_1～C_6アルキル）－N$R^D R^E$から選択され；または

R^4および$R^{4'}$が、それらが共通して結合される窒素原子と任意選択的に一緒になって、N、O、およびSから独立して選択される１～２つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に含む４～８員環を形成し；

$R^{6'}$が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、および－（C_3～C_6シクロアルキル）から選択され；

R^Aの各々が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリル、－C（O）－（C_1～C_6アルキル）、－C（O）－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、－C（O）－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリル、および－C（O）N（R^D）（R^E）から独立して選択され；

R^Bの各々および$R^{B'}$の各々が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_1～C_6ハロアルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリル、－S（O）$_{1～2}$－（C_1～C_6アルキル）、－S（O）$_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、－S（O）$_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリル、－C（O）－（C_1～C_6アルキル）、－C（O）－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、－C（O）H、－C（O）－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリル、および－C（O）－（C_0～C_6アルキレニル）－N（R^D）（R^E）から独立して選択され；

R^Cの各々が、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリルから独立して選択され；

R^Dの各々およびR^Eの各々が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリルから独立して選択され、

ここで、

R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、R^6の任意のアルキルまたはアルキレニル部分が、ハロ、＝O、OR^A、N$R^B R^{B'}$、およびS（O）$_{0～2}R^C$から独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的にかつ独立して置換され；

$R^{6'}$、R^A、またはR^Cの任意のアルキルまたはアルキレニル部分が、１つ以上のフルオロで任意選択的にかつ独立して置換され；

R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、R^6のいずれかの任意のカルボシクリルもしくはヘテロシクリル部分、またはR^1およびR^2、R^2およびR^3もしくはR^4および$R^{4'}$を一緒にすることによって形成される任意の環が、ハロ、＝O、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～C_{10}カルボシクリル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員ヘテロシクリル）、OR^A、－（C_0～C_6アルキレニル）－N$R^B R^{B'}$、およびS（O）$_{0～2}R^C$から独立して選択される１つ以上の置換基で炭素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、R^6のいずれかの任意のヘテロシクリル部分、またはR^1およびR^2、R^2およびR^3もしくはR^4および$R^{4'}$を一緒にすることによって形成される任意の環が、R^Fで置換可能な窒素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

R^Fの各々が、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_1～C_6ハロアルキル）、－（C_1～C_6ヒドロキシアルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリル、－S（O）$_{1～2}$－（C_1～C_6アルキル）、－S（O）$_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、－S（O）$_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリル、－C（O）－（C_1～C_6アルキル）、－C（O）－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、－C（O）H、－C（O）－（C_0～

C_6アルキレニル）－ヘテロシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－C（O）$_2$－（C_1～C_6アルキル）、－（C_1～C_6アルキレニル）－N$R^B$$R^{B'}$、および－C（O）N（$R^D$）（$R^E$）から独立して選択され；

R^A、R^B、$R^{B'}$、R^C、R^D、R^E、R^Fの任意のカルボシクリルもしくはヘテロシクリル部分、$R^{6'}$の任意のシクロアルキル部分、またはR^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、R^6の任意の置換基が、フルオロ、クロロ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4フルオロアルキル、－O－C_1～C_4アルキル、－O－C_1～C_4フルオロアルキル、＝O、－OH、－NH_2、－NH（C_1～C_4アルキル）、および－N（C_1～C_4アルキル）$_2$から独立して選択される１つ以上の置換基で炭素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

R^A、R^B、$R^{B'}$、R^C、R^D、R^E、R^Fの任意のヘテロシクリル部分、またはR^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5もしくはR^6の任意のヘテロシクリル置換基が、－C_1～C_4アルキルまたは－S（O）$_{1～2}$－（C_1～C_4アルキル）で置換可能な窒素原子において任意選択的に置換される、方法。

項３

Xが、NおよびC（R^2）から選択され；

R^1、R^2、R^3、R^5、およびR^6の各々が、水素、ハロ、－（C_1～C_6アルキル）、－OR^A、－C（O）N$R^B$$R^{B'}$、N$R^B$$R^{B'}$、S（O）$_{0～2}$$R^C$、－（$C_0$～$C_6$アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、および－（$C_0$～$C_6$アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルから独立して選択され；または

R^1およびR^2が、それらが結合される原子と任意選択的に一緒になって、$C_{3～12}$カルボシクリルもしくは４～１３員ヘテロシクリル環を形成し；または

R^2およびR^3が、それらが結合される原子と任意選択的に一緒になって、$C_{3～12}$カルボシクリルもしくは４～１３員ヘテロシクリル環を形成し；

R^4が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルから選択され；

$R^{4'}$が、水素、－（C_2～C_6アルキル）、S（O）$_{1～2}$$R^C$、－（$C_0$～$C_6$アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、－（$C_0$～$C_6$アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－C（O）－（C_1～C_6アルキル）、および－C（O）－（C_1～C_6アルキル）－N$R^D$$R^E$から選択され；または

R^4および$R^{4'}$が、それらが共通して結合される窒素原子と任意選択的に一緒になって、N、O、およびSから独立して選択される１～２つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に含む４～８員環を形成し；

$R^{6'}$が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、および－（C_3～C_6シクロアルキル）から選択され；

R^Aの各々が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－C（O）－（C_1～C_6アルキル）、－C（O）－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、－C（O）－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、および－C（O）N（R^D）（R^E）から独立して選択され；

R^Bの各々および$R^{B'}$の各々が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－S（O）$_{1～2}$－（C_1～C_6アルキル）、－S（O）$_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、－S（O）$_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－C（O）－（C_1～C_6アルキル）、－C（O）－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、－C（O）H、－C（O）－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、および－C（O）N（R^D）（R^E）から独立して選択され；

R^Cの各々が、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリ

ルから独立して選択され；

R^Dの各々およびR^Eの各々が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルから独立して選択され、

ここで、

R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、R^6の任意のアルキルまたはアルキレニル部分が、ハロ、＝Ｏ、OR^A、$NR^BR^{B'}$、および$S(O)_{0～2}R^C$から独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的にかつ独立して置換され；

$R^{6'}$、R^A、またはR^Cの任意のアルキルまたはアルキレニル部分が、１つ以上のフルオロで任意選択的にかつ独立して置換され；

R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、R^6のいずれかの任意のカルボシクリルもしくはヘテロシクリル部分、またはR^1およびR^2、R^2およびR^3もしくはR^4および$R^{4'}$を一緒にすることによって形成される任意の環が、ハロ、＝Ｏ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、C_3～C_{10}カルボシクリル、４～１３員ヘテロシクリル、OR^A、$NR^BR^{B'}$、および$S(O)_{0～2}R^C$から独立して選択される１つ以上の置換基で炭素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、R^6のいずれかの任意のヘテロシクリル部分、またはR^1およびR^2、R^2およびR^3もしくはR^4および$R^{4'}$を一緒にすることによって形成される任意の環が、R^Fで置換可能な窒素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

R^Fの各々が、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－$S(O)_{1～2}$－（C_1～C_6アルキル）、－$S(O)_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、－$S(O)_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、および－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）（R^E）から独立して選択され；

R^A、R^B、$R^{B'}$、R^C、R^D、R^E、R^Fの任意のカルボシクリルもしくはヘテロシクリル部分、$R^{6'}$の任意のシクロアルキル部分、またはR^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、R^6の任意の置換基が、フルオロ、クロロ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4フルオロアルキル、－Ｏ－C_1～C_4アルキル、－Ｏ－C_1～C_4フルオロアルキル、＝Ｏ、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_1～C_4アルキル）、および－Ｎ（C_1～C_4アルキル）$_2$から独立して選択される１つ以上の置換基で炭素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

R^A、R^B、$R^{B'}$、R^C、R^D、R^E、R^Fの任意のヘテロシクリル部分、またはR^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5もしくはR^6の任意のヘテロシクリル置換基が、－C_1～C_4アルキルまたは－$S(O)_{1～2}$－（C_1～C_4アルキル）で置換可能な窒素原子において任意選択的に置換される、項１に記載の方法またはその薬学的に許容できる塩。

項４

Ｘが、ＮおよびＣ（R^2）から選択され；

R^1、R^2、R^3、R^5、およびR^6の各々が、水素、ハロ、－（C_1～C_6アルキル）、－OR^A、－Ｃ（Ｏ）$NR^BR^{B'}$、$NR^BR^{B'}$、$S(O)_{0～2}R^C$、－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリルから独立して選択され；または

R^1およびR^2が、それらが結合される原子と任意選択的に一緒になって、カルボシクリルもしくはヘテロシクリル環を形成し；または

R^2およびR^3が、それらが結合される原子と任意選択的に一緒になって、カルボシクリルもしくはヘテロシクリル環を形成し；

R^4が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリルから選択され；

$R^{4'}$が、水素、－（C_2～C_6アルキル）、S（O）$_{1～2}R^C$、－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリル、－C（O）－（C_1～C_6アルキル）、および－C（O）－（C_1～C_6アルキル）－N$R^D R^E$から選択され；または

R^4および$R^{4'}$が、それらが共通して結合される窒素原子と任意選択的に一緒になって、N、O、およびSから独立して選択される１～２つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に含む４～８員環を形成し；

$R^{6'}$が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、および－（C_3～C_6シクロアルキル）から選択され；

R^Aの各々が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリル、－C（O）－（C_1～C_6アルキル）、－C（O）－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、－C（O）－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリル、および－C（O）N（R^D）（R^E）から独立して選択され；

R^Bの各々および$R^{B'}$の各々が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリル、－S（O）$_{1～2}$－（C_1～C_6アルキル）、－S（O）$_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、－S（O）$_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリル、－C（O）－（C_1～C_6アルキル）、－C（O）－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、－C（O）H、－C（O）－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリル、および－C（O）N（R^D）（R^E）から独立して選択され；

R^Cの各々が、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリルから独立して選択され；

R^Dの各々およびR^Eの各々が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリルから独立して選択され、

ここで、

R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、R^6の任意のアルキルまたはアルキレニル部分が、ハロ、＝O、OR^A、N$R^B R^{B'}$、およびS（O）$_{0～2}R^C$から独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的にかつ独立して置換され；

$R^{6'}$、R^A、またはR^Cの任意のアルキルまたはアルキレニル部分が、１つ以上のフルオロで任意選択的にかつ独立して置換され；

R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、R^6のいずれかの任意のカルボシクリルもしくはヘテロシクリル部分、またはR^1およびR^2、R^2およびR^3もしくはR^4および$R^{4'}$を一緒にすることによって形成される任意の環が、ハロ、＝O、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、C_3～C_{10}カルボシクリル、４～１３員ヘテロシクリル、OR^A、N$R^B R^{B'}$、およびS（O）$_{0～2}R^C$から独立して選択される１つ以上の置換基で炭素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{4'}$、R^5、R^6のいずれかの任意のヘテロシクリル部分、またはR^1およびR^2、R^2およびR^3もしくはR^4および$R^{4'}$を一緒にすることによって形成される任意の環が、R^Fで置換可能な窒素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

R^Fの各々が、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリル、－S（O）$_{1～2}$－（C_1～C_6アルキル）、－S（O）$_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、－S（O）$_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリル、－C（O）－（C_1～C_6アルキル）、－C（O）－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、－C（O）H、－C（O）－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリル、および－C（O）N（R^D）（R^E）から独立して選択され；

R^A、R^B、$R^{B'}$、R^C、R^D、R^E、R^Fの任意のカルボシクリルもしくはヘテロシク

リル部分、$R^{6'}$の任意のシクロアルキル部分、またはR^{1}、R^{2}、R^{3}、R^{4}、$R^{4'}$、R^{5}、R^{6}の任意の置換基が、フルオロ、クロロ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4フルオロアルキル、－O－C_1～C_4アルキル、－O－C_1～C_4フルオロアルキル、＝O、－OH、－NH_2、－NH（C_1～C_4アルキル）、および－N（C_1～C_4アルキル）$_2$から独立して選択される１つ以上の置換基で炭素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

R^{A}、R^{B}、$R^{B'}$、R^{C}、R^{D}、R^{E}、R^{F}の任意のヘテロシクリル部分、またはR^{1}、R^{2}、R^{3}、R^{4}、$R^{4'}$、R^{5}もしくはR^{6}の任意のヘテロシクリル置換基が、－C_1～C_4アルキルまたは－S（O）$_{1～2}$－（C_1～C_4アルキル）で置換可能な窒素原子において任意選択的に置換される、項２に記載の方法またはその薬学的に許容できる塩。

項５

R^{5}、R^{6}、および$R^{6'}$の各々が水素である、項１～４のいずれか一項に記載の方法。

項６

R^{4}が、水素および－（C_1～C_6アルキル）から選択され；

$R^{4'}$が、水素、ヒドロキシおよびハロから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換される－（C_2～C_6アルキル）、－（C_3～C_6シクロアルキル）、－C（O）－（C_1～C_6アルキル）、－C（O）－（C_1～C_6アルキレニル）－N（R^{D}）（R^{E}）、およびS（O）$_{1～2}$$R^{C}$から選択され；または

R^{4}および$R^{4'}$が、それらが共通して結合される窒素原子と一緒になって、N、O、およびSから独立して選択される１～２つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に含む４～６員環を形成し；

R^{C}が－（C_1～C_6アルキル）であり；

R^{D}およびR^{E}の各々が、水素および－（C_1～C_6アルキル）から独立して選択される、項１～５のいずれか一項に記載の方法。

項７

R^{4}が、水素および－（C_1～C_6アルキル）から選択され；

$R^{4'}$が、水素、－（C_2～C_6アルキル）、－（C_3～C_6シクロアルキル）、－C（O）－（C_1～C_6アルキル）、－C（O）－（C_1～C_6アルキレニル）－N（R^{D}）（R^{E}）、およびS（O）$_{1～2}$$R^{C}$から選択され；

R^{C}が－（C_1～C_6アルキル）であり；

R^{D}およびR^{E}の各々が、独立して、水素および－（C_1～C_6アルキル）から選択される、項６に記載の方法。

項８

R^{4}が、水素、メチル、エチルおよびプロピルから選択され；

$R^{4'}$が、水素、エチル、プロピル、シクロプロピル、－C（O）CH_3、－C（O）$CH_2N(CH_3)_2$、および－S（O）$_2CH_3$から選択される、項７に記載の方法。

項９

R^{1}が、水素、ハロ、ハロ、－N$R^{B}R^{B'}$、－C（O）N$R^{B}R^{B'}$、－OR^{A}、－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換される－（C_1～C_6アルキル）から選択され、ここで、R^{A}が、１つ以上のフルオロで任意選択的に置換されるC_1～C_6アルキルである、項１～８のいずれか一項に記載の方法。

項９

R^{1}が、水素、ハロ、ハロ、－N$R^{B}R^{B'}$、－C（O）N$R^{B}R^{B'}$、－OR^{A}、－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換される－（C_1～C_6アルキル）から選択され、ここで、R^{A}が、１つ以上のフルオロで任意選択的に置換されるC_1～C_6アルキルである、項１～８のいずれか一項に記載の方法。

項１０

R^{3}が、水素および－N（R^{B}）（$R^{B'}$）から選択され、ここで、R^{B}が水素である、項

１～９のいずれか一項に記載の方法。

項１１

ＸがＣ（R^2）である、項１～１０のいずれか一項に記載の方法。

項１２

ＸがＣ（R^2）であり；

R^1が、水素、ハロ、ハロ、－$NR^BR^{B'}$、－Ｃ（Ｏ）$NR^BR^{B'}$、－OR^A、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換される－（C_1～C_6アルキル）から選択され、ここで、R^Aが、１つ以上のフルオロで任意選択的に置換されるC_1～C_6アルキルである、項１～１１のいずれか一項に記載の方法。

項１３

ＸがＣ（R^2）であり；

R^1が、水素、ハロ、ハロ、－$NR^BR^{B'}$、－Ｃ（Ｏ）$NR^BR^{B'}$、－OR^A、－（C_0～C_6アルキレニル）－カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－ヘテロシクリルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換される－（C_1～C_6アルキル）から選択され、ここで、R^Aが、１つ以上のフルオロで任意選択的に置換されるC_1～C_6アルキルである、項１～１１のいずれか一項に記載の方法。

項１４

R^1が、水素、ハロ、ハロおよびOR^Aから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換される－（C_1～C_6アルキル）から選択され、ここで、R^Aが、１つ以上のフルオロで任意選択的に置換されるC_1～C_6アルキルである、項１２または１３に記載の方法。

項１５

R^1が、水素、フルオロ、クロロ、CF_3、OCH_3、OCF_3、$N(CH_3)_2$、および$NHCH_3$から選択される、項１４に記載の方法。

項１６

R^1が、水素、フルオロ、クロロ、CF_3およびOCF_3から選択される、項１５に記載の方法。

項１７

ＸがＣ（R^2）であり；

R^1およびR^2が、それらが結合される原子と一緒になって、４～１３員窒素含有ヘテロシクリル環を形成し、ここで、R^1およびR^2を含む前記環が、C_1～C_4アルキルで任意の置換可能な窒素原子において任意選択的に置換され；$NR^BR^{B'}$で炭素原子において任意選択的に置換され、R^Bおよび$R^{B'}$の各々が、独立して、水素およびC_1～C_6アルキルから選択される、項１～１１のいずれか一項に記載の方法。

項１８

ＸがＣ（R^2）であり；

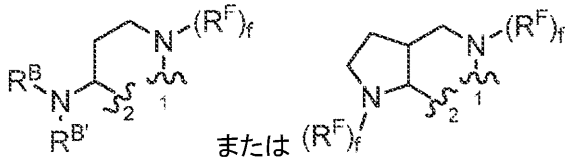
R^1およびR^2が、それらが結合される原子と一緒になって、窒素含有ヘテロシクリル環を形成し、ここで、R^1およびR^2を含む前記環が、C_1～C_4アルキルで任意の置換可能な窒素原子において任意選択的に置換され、かつ$NR^BR^{B'}$で炭素原子において任意選択的に置換され、R^Bおよび$R^{B'}$の各々が、水素およびC_1～C_6アルキルから独立して選択される、項１～１１のいずれか一項に記載の方法。

項１９

ＸがＣ（R^2）であり；

R^1およびR^2が、それらが結合される炭素原子と一緒になって、

【化Ａ－３】



を形成し、式中、

【化Ａ－４】

“∿ 1”

が、Ｒ^{1}に結合される炭素原子への結合点を表し；

【化Ａ－５】

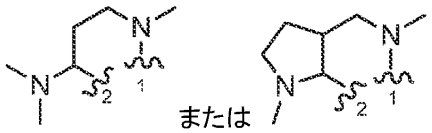
“∿ 2”

が、Ｒ^{2}に結合される炭素原子への結合点を表し；ｆが０または１である、項１～１１のいずれか一項に記載の方法。

項２０

Ｒ^{1}およびＲ^{2}が、それらが結合される炭素原子と一緒になって、

【化Ａ－６】



を形成し、式中、

【化Ａ－７】

“∿ 1”

が、Ｒ^{1}に結合される炭素原子の結合点を表し、

【化Ａ－８】

“∿ 2”

が、Ｒ^{2}に結合される炭素原子の結合点を表す、項１７～１９のいずれか一項に記載の方法。

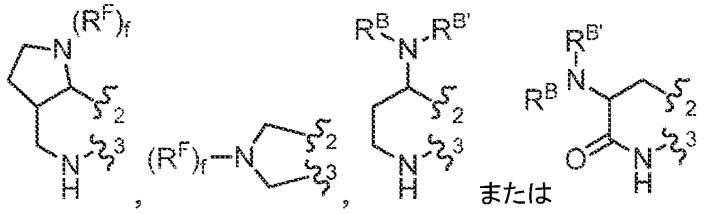
項２１

ＸがＣ（Ｒ^{2}）であり；

Ｒ^{2}が、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）で窒素原子において任意選択的に置換される－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル；－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（Ｃ$_{3}$～$_{12}$）カルボシクリル；またはＮＲ^{B}Ｒ$^{B'}$で置換される－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルである、項１～１６のいずれか一項に記載の方法。

項２２

Ｘが Ｃ（Ｒ^{2}）であり；
Ｒ^{2}が、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）で窒素原子において任意選択的に置換される－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－ヘテロシクリル；－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－カルボシクリル；またはＮＲ^{B}Ｒ$^{B'}$で置換される－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルである、項１～１６のいずれか一項に記載の方法。
項２３
Ｒ^{2}が、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルまたはベンジルで窒素原子において任意選択的に置換されるピロリジニルである、項２２に記載の方法。
項２４
Ｘが Ｃ（Ｒ^{2}）であり；
Ｒ^{2}およびＲ^{3}が、それらが結合される原子と一緒になって、窒素含有４～１３員ヘテロシクリルを形成する、項１～１６のいずれか一項に記載の方法。
項２５
Ｘが Ｃ（Ｒ^{2}）であり；
Ｒ^{2}およびＲ^{3}が、それらが結合される原子と一緒になって、窒素含有ヘテロシクリルを形成する、項１～１６のいずれか一項に記載の方法。
項２６
Ｒ^{2}およびＲ^{3}が、それらが結合される原子と一緒になって、
【化Ａ－９】



を形成し、式中、
【化Ａ－１０】

“∿2”

が、Ｒ^{2}に結合される炭素原子への結合点を表し；
【化Ａ－１１】

“∿3”

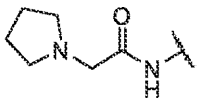
が、Ｒ^{3}に結合される炭素原子への結合点を表し；ｆが０または１である、項２５に記載の方法。
項２７
Ｘが Ｃ（Ｒ^{2}）であり；
Ｒ^{3}が、水素および－Ｎ（Ｒ^{B}）（Ｒ$^{B'}$）から選択され、ここで、Ｒ^{B}が水素であり、Ｒ$^{B'}$が、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルまたは－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－Ｎ（Ｒ^{D}）（Ｒ^{E}）である、項１～２３のいずれか一項に記載の方法。
項２８
Ｘが Ｃ（Ｒ^{2}）であり；

Ｒ^{3}が、水素および－Ｎ（Ｒ^{B}）（Ｒ$^{B'}$）から選択され、ここで、Ｒ^{B}が水素であり、Ｒ$^{B'}$が、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルまたは－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－Ｎ（Ｒ^{D}）（Ｒ^{E}）である、項１～２３のいずれか一項に記載の方法。

項２９

Ｒ^{3}が、水素および

【化Ａ－１２】



から選択される、項２７または２８に記載の方法。

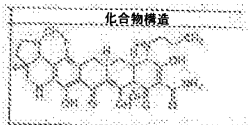
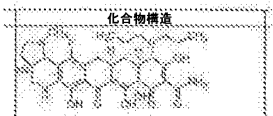
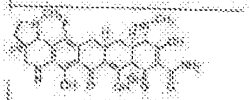
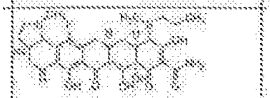
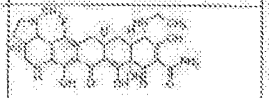
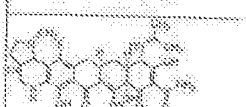
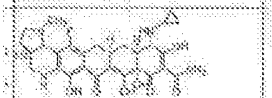
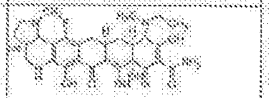
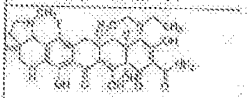
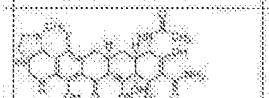
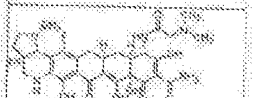
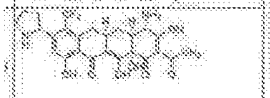
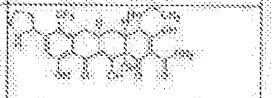
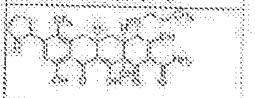
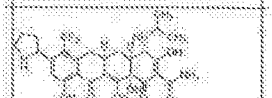
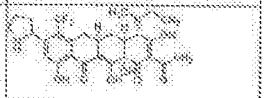
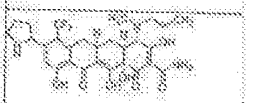
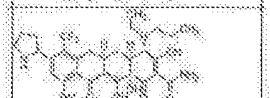
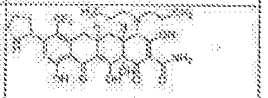
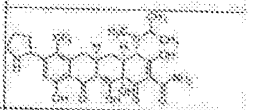
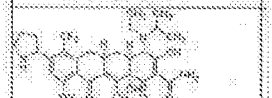
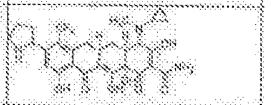
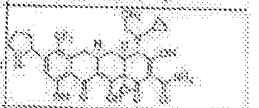
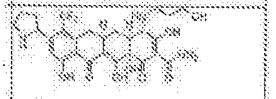
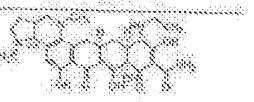
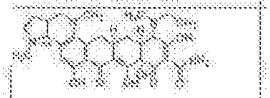
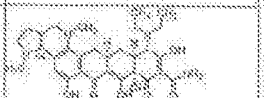
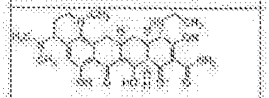
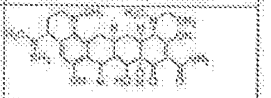
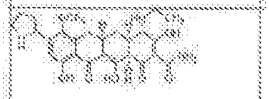
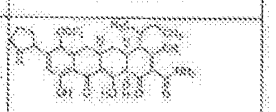
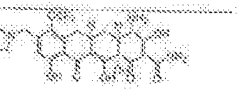
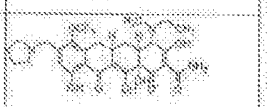
項３０

ＸがＮである、項１～１０のいずれか一項に記載の方法。

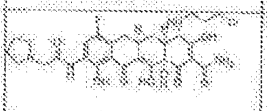
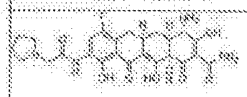
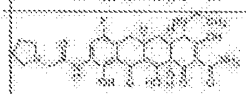
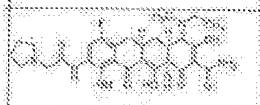
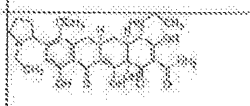
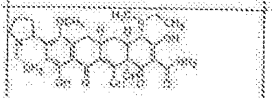
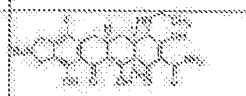
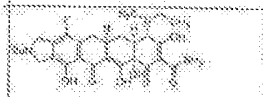
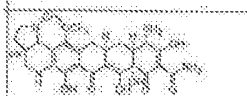
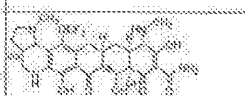
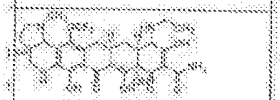
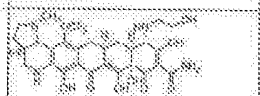
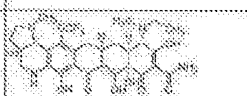
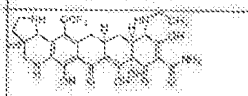
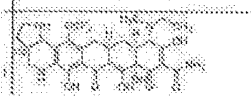
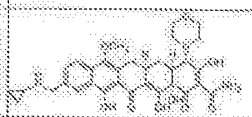
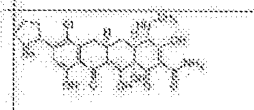
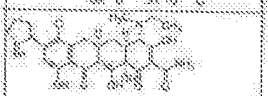
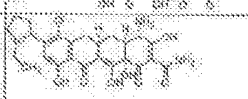
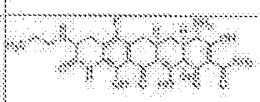
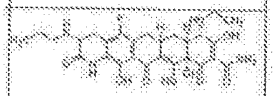
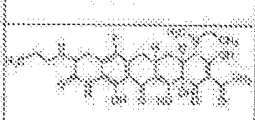
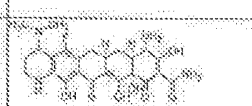
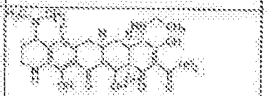
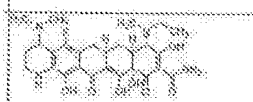
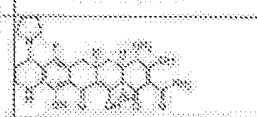
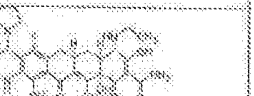
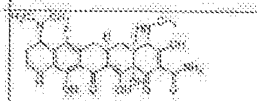
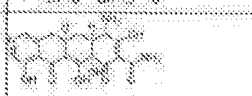
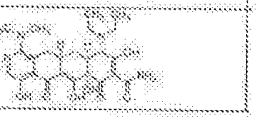
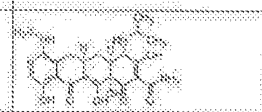
項３１

前記化合物が、以下またはその薬学的に許容できる塩の１つから選択される、項１に記載の方法。

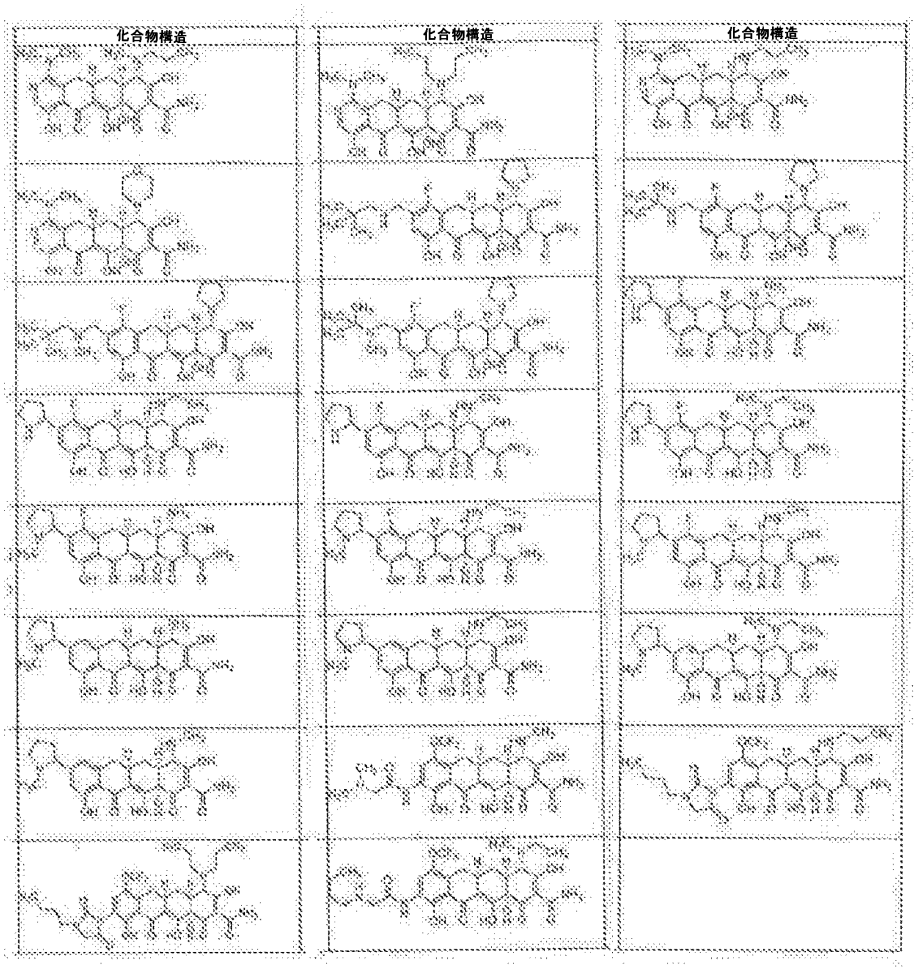
【表Ａ－１】

化合物構造	化合物構造	化合物構造
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

【表Ａ－２】

化合物構造	化合物構造	化合物構造
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

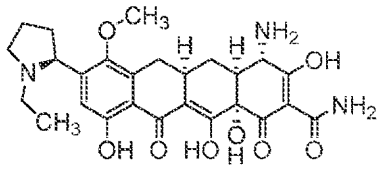
【表Ａ－３】



項３２

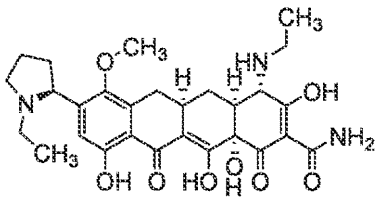
前記化合物が、

【化Ａ－１３】

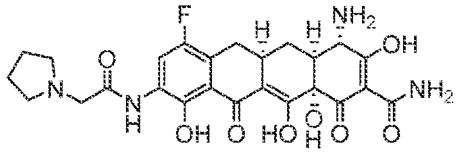


化合物 3A/K4

,



,および

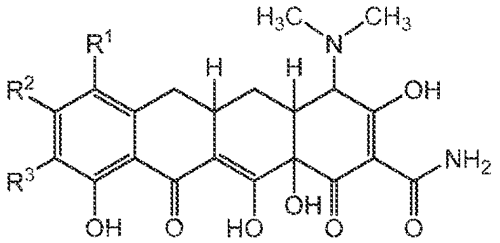


またはその薬学的に許容できる塩から選択される、項１～３１のいずれか一項に記載の方法。

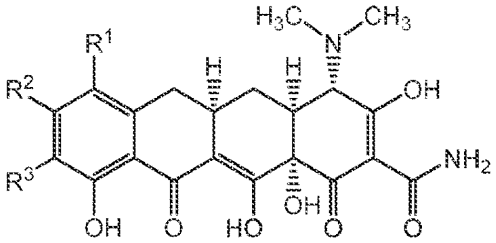
項３３

血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、構造式（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩ’）：

【化Ａ－１４】



(III),



(III')

を有する化合物またはその薬学的に許容できる塩の有効量を投与することを含み、式中、

R^1が、水素、ブロモ、フルオロ、クロロ、C_1～C_6アルキル、－Ｏ－C_1～C_6アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_m$－C_1～C_6アルキル、C_3～C_7シクロアルキル、－Ｏ－C_3～C_7シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_m$－C_3～C_7シクロアルキル、－ＣＮ、－$NR^GR^{G'}$、および－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキレニル）－$NR^GR^{G'}$から選択され、ここで、R^1によって表される基中のアルキル、アルキレニル、またはシクロアルキルの各々が、フルオロで任意選択的に置換され；

R^2が、フルオロ、－C_1～C_6アルキル、および－［Ｃ（R^H）（R^H）］$_m$－$NR^IR^{I'}$から選択され；

R^3が、水素、フルオロ、ブロモ、－ＣＮ、－［Ｃ（R^H）（R^H）］$_n$－$NR^IR^{I'}$、－$NR^GR^{G'}$、NO_2、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－C_1～C_4アルキレニル－$NR^GR^{G'}$、C_1～C_6アルキル、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－C_1～C_6アルキル、－ＮＨ－Ｓ（Ｏ）$_m$－C_1～C_6アルキル、－ＮＨ－Ｓ（Ｏ）$_m$－C_3～C_{10}カルボシクリル、－ＮＨ－Ｓ（Ｏ）$_m$－（４～１３員）ヘテロシクリルから選択され；

R^Gおよび$R^{G'}$の各々が、水素およびC_1～C_4アルキルから独立して選択され；または

R^Gおよび$R^{G'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｓ、およびＯから選択される１つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に含む（４～７員）複素環を形成し、ここで、（４～７員）複素環は、フルオロ、クロロ、－ＯＨ、フルオロ置換C_1～C_4アルキル、－C_1～C_4アルキルもしくは－C_1～C_4アルキレニル－Ｏ－C_1～C_4アルキルで任意選択的に置換され、かつ任意選択的にベンゾ縮合され；

R^Hおよび$R^{H'}$の各々が、水素、C_1～C_4アルキル、およびC_3～C_{10}カルボシクリルから独立して選択され；

R^Iの各々が、水素、C_1～C_{12}アルキル、－C_0～C_6アルキレニル－C_3～C_{10}カルボシクリル、および－C_0～C_6アルキレニル（４～１３員）ヘテロシクリルから選択され；

$R^{I'}$の各々が、水素、C_1～C_8アルキル、－C_0～C_6アルキレニル－C_3～C_{10}カルボシクリル、－C_0～C_6アルキレニル－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－C_1～C_6アルキル、－C_0～C_6アルキレニル－Ｃ（Ｏ）－$NR^GR^{G'}$、－Ｃ（Ｏ）－C_1～C_6アルキレニル－$NR^GR^{G'}$、－C_2～C_6アルキレニル－$NR^GR^{G'}$、－Ｓ（Ｏ）$_m$－C_1～C_6アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_m$－C_3～C_{10}カルボシクリル、および－Ｓ（Ｏ）$_m$－（４～１３員）ヘテロシクリルから選択され、ここで、R^Iまたは$R^{I'}$によって表される基中のアルキル、カルボシクリル、アルキレニル、またはヘテロシクリルの各々が

、フルオロ、クロロ、－ＯＨ、－Ｏ－$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルキル、$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルキル、フルオロ置換－$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルキル、－ＮＲ^{G}R$^{G'}$、$Ｃ_3$～$Ｃ_{10}$カルボシクリル、および（４～１３員）ヘテロシクリルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的にかつ独立して置換され；あるいは

R^{I}およびR$^{I'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、（４～７員）単環式複素環、または（６～１３員）二環、スピロ環もしくは架橋複素環を形成し、ここで、前記（４～７員）単環式複素環、または前記（６～１３員）二環、スピロ環もしくは架橋複素環が、Ｎ、Ｓ、およびＯから独立して選択される１～４つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に含み；前記（４～７員）単環式複素環、または前記（６～１３員）二環、スピロ環もしくは架橋複素環が、$Ｃ_3$～$Ｃ_{10}$カルボシクリル、（４～１３員）ヘテロシクリル、フルオロ、クロロ、－ＯＨ、$Ｃ_1$～$Ｃ_4$フルオロアルキル、$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルキル、－Ｏ－$Ｃ_3$～$Ｃ_{10}$カルボシクリル、－Ｏ－（４～１３員）ヘテロシクリル、－$Ｃ_0$～$Ｃ_4$アルキル－Ｏ－$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルキル、－$Ｃ_0$～$Ｃ_4$アルキル－Ｏ－$Ｃ_1$～$Ｃ_4$フルオロアルキル、＝Ｏ、－Ｃ（Ｏ）－$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{G}R$^{G'}$、－Ｎ（Ｒ^G）－Ｃ（Ｏ）－$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルキル、および－$Ｃ_0$～$Ｃ_4$アルキレニル－ＮＲ^{G}R$^{G'}$から独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換され、カルボシクリルまたはヘテロシクリル置換基が各々、フルオロ、クロロ、－ＯＨ、$Ｃ_1$～$Ｃ_4$フルオロアルキル、$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルキル、－Ｏ－$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルキル、－Ｏ－$Ｃ_1$～$Ｃ_4$フルオロアルキル、－$ＮＨ_2$、－ＮＨ（$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルキル）、または－Ｎ（$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルキル）$_2$で任意選択的に置換され；

ｍが、０、１、または２であり；

ｎが、１または２である、方法。

項３４

R^{2}が、フルオロ、メチル、－ＣＨ（R^H）－Ｎ（R^I）（R$^{I'}$）、－（$ＣＨ_2$）$_2$－Ｎ（R^I）（R$^{I'}$）、－ＮＨ（ピリジル）、－ＮＨ（$Ｃ_1$～$Ｃ_8$アルキル）、－ＮＨＣ（Ｏ）－$Ｃ_1$～$Ｃ_3$アルキレニル－ピペリジン、－ＮＨＣ（Ｏ）－$Ｃ_1$～$Ｃ_3$アルキレニル－ピロリジン、または－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$－フェニルであり、ここで、R^{2}によって表される基中のピペリジンの各々およびピロリジンの各々が、１つ以上の－$Ｃ_1$～$Ｃ_6$アルキルで任意選択的に置換され；

R^{H}が、水素もしくはメチルであり；

R^{I}が、水素、$Ｃ_1$～$Ｃ_3$直鎖状アルキル、$Ｃ_1$～$Ｃ_3$直鎖状フルオロアルキル、シクロプロピルもしくは－$ＣＨ_2$－シクロプロピルであり；

R$^{I'}$が、水素、$Ｃ_1$～$Ｃ_8$アルキル、－$ＣＨ_2$－$ＣＨＦ_2$、－$Ｃ_2$～$Ｃ_6$アルキレニル－Ｏ－$Ｃ_1$～$Ｃ_3$アルキル、－$Ｃ_3$～$Ｃ_{10}$シクロアルキル、－$Ｃ_3$～$Ｃ_{10}$シクロアルキル置換$Ｃ_1$～$Ｃ_3$アルキル、シクロプロピル置換シクロプロピル、－（$ＣＨ_2$）$_2$－フェニルもしくは－Ｓ（Ｏ）$_2$－フェニルであり、ここで、R^{2}が、水素もしくは$Ｃ_1$～$Ｃ_2$アルキルであるとき、R^{3}がさらにベンジルであり；または

R^{I}およびR$^{I'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、およびモルホリンから選択される環を形成し、ここで、前記環が、－ＯＨ、－$Ｃ_1$～$Ｃ_3$アルキル、および－$Ｃ_1$～$Ｃ_3$アルキレニル－Ｏ－$Ｃ_1$～$Ｃ_3$アルキルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換され、前記環が、シクロプロピルに任意選択的にベンゾ縮合もしくはスピロ縮合される、項３３に記載の方法。

項３５

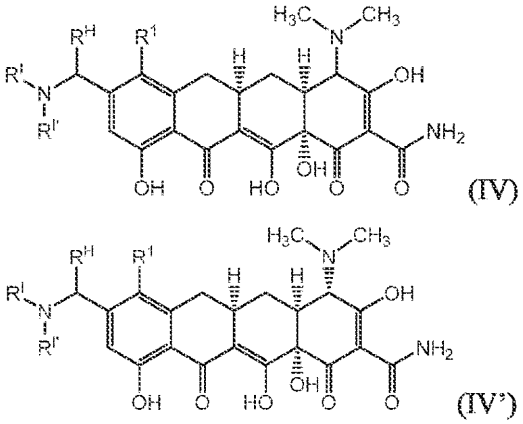
R^{2}が、フルオロ、メチル、または－ＣＨ（R^H）－Ｎ（R^I）（R$^{I'}$）であり；

R^{H}が、水素またはメチルであり；

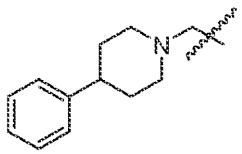
R^{I}が、水素、$Ｃ_1$～$Ｃ_3$直鎖状アルキルもしくは－$ＣＨ_2$－シクロプロピルであり；

R$^{I'}$が、水素、$Ｃ_1$～$Ｃ_8$アルキル、－$ＣＨ_2$－$ＣＨＦ_2$、－$Ｃ_1$～$Ｃ_6$アルキレニル－Ｏ－$Ｃ_1$～$Ｃ_3$アルキル、$Ｃ_3$～$Ｃ_{10}$シクロアルキル、－（$ＣＨ_2$）$_2$－フェニル、および$Ｃ_3$～$Ｃ_{10}$シクロアルキル置換$Ｃ_1$～$Ｃ_3$アルキルから選択され、ここで、R$^{I'}$によって表される基中のシクロアルキルの各々が、－$Ｃ_1$～$Ｃ_3$アルキルで任意選択的に置換されるかもしくは任意選択的にベンゾ縮合され、R^{2}が、水素もしくは$Ｃ_1$～$Ｃ_2$アルキルで

あるとき、R^3がさらにベンジルであり；または
R^Iおよび$R^{I'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、ピロリジンおよびピペリジンから選択される環を形成し、ここで、前記環が、フルオロ、C_1～C_3アルキル、および－C_1～C_3アルキレン－Ｏ－C_1～C_3アルキルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換され、前記環が、シクロプロピルに任意選択的にベンゾ縮合もしくはスピロ縮合される、項３３に記載の方法。
項３６
R^2およびR^3の少なくとも１つが、水素以外である、項３３～３５のいずれか一項に記載の方法。
項３７
R^2およびR^3の両方が、水素以外である、項３６に記載の方法。
項３８
R^1が、フルオロ、クロロ、－ＣＮ、および－Ｎ（CH_3）$_2$から選択され；
R^3が、NH_2、または－CH_2－ＮＨ－CH_2－ＣＣH_3）$_3$である、項３７に記載の方法。
項３９
前記化合物が、構造式（ＩＶ）もしくは（ＩＶ’）：
【化Ａ－１５】

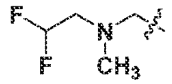


によって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である、項３３に記載の方法。
項４０
R^1が、－ＯＣH_3、－ＣＦ$_3$、Ｃｌ、Ｆ、および－Ｎ（CH_3）$_2$から選択される、項３９に記載の方法。
項４１
前記化合物が、
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－１６】

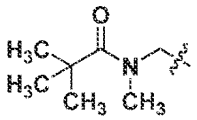


であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、

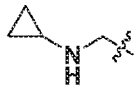
【化Ａ－１７】



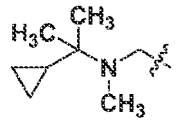
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－１８】



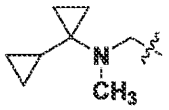
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－１９】



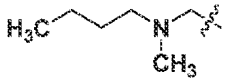
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－２０】



であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－２１】

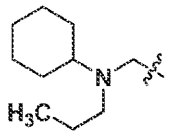


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－２２】

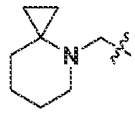


であり；

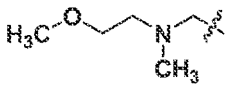
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－２３】



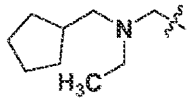
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－２４】



であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－２５】

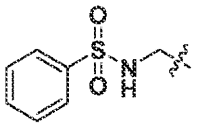


であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－２６】

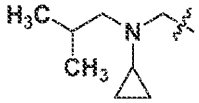


であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－２７】

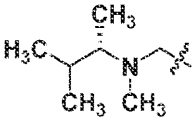
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－２８】



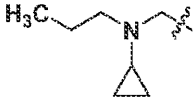
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－２９】



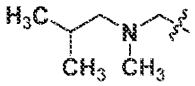
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－３０】



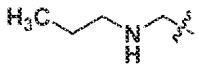
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－３１】



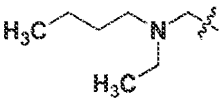
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－３２】



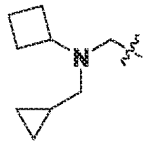
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－３３】



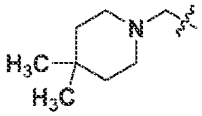
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－３４】



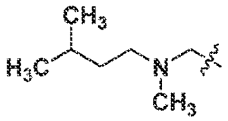
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－３５】



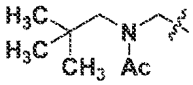
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－３６】



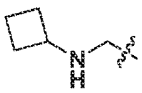
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－３７】



であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－３８】

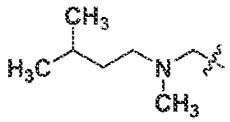


であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－３９】

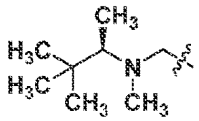


であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

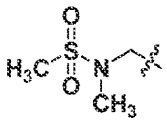
【化Ａ－４０】



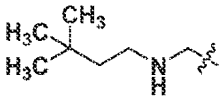
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－４１】



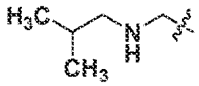
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－４２】



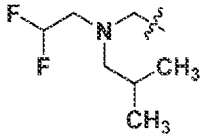
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－４３】



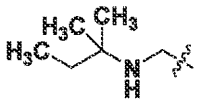
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－４４】



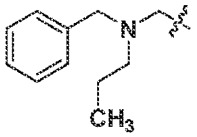
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－４５】



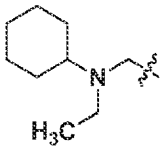
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－４６】



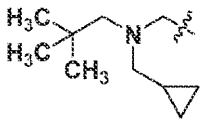
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－４７】



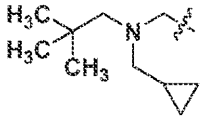
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－４８】



であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－４９】

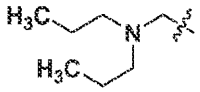


であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－５０】

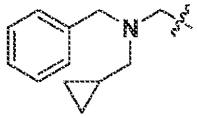


であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

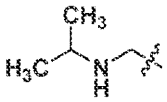
【化Ａ－５１】



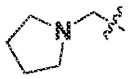
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－５２】



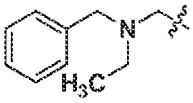
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－５３】



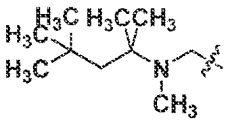
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－５４】



であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－５５】

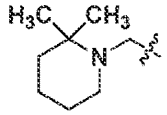


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－５６】

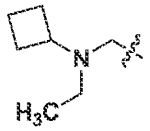


であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

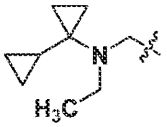
【化Ａ－５７】



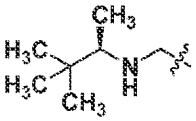
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－５８】



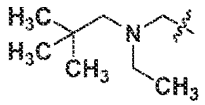
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－５９】



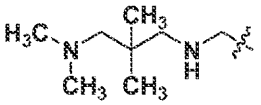
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－６０】



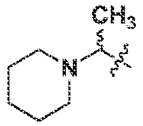
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－６１】



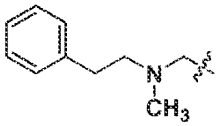
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－６２】



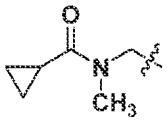
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－６３】



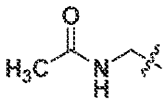
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－６４】



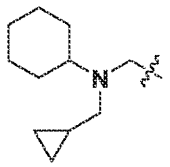
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－６５】



であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－６６】

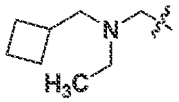


であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－６７】

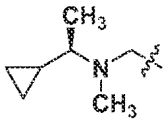


であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

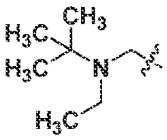
【化Ａ－６８】



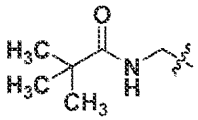
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－６９】



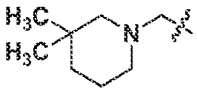
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－７０】



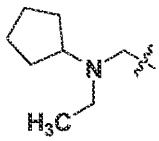
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－７１】



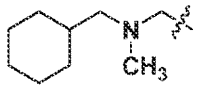
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－７２】



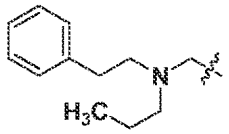
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－７３】



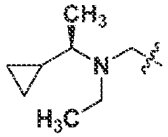
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－７４】



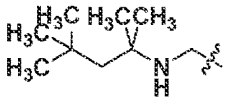
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－７５】



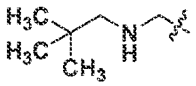
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－７６】



であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－７７】

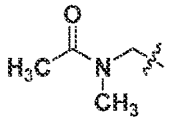


であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－７８】

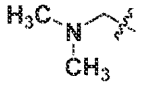


であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

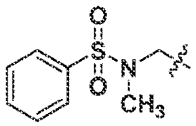
【化Ａ－７９】



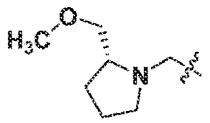
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－８０】



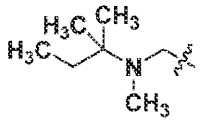
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－８１】



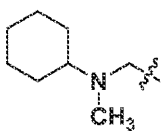
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－８２】



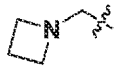
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－８３】



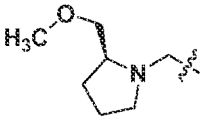
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－８４】



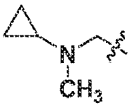
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－８５】



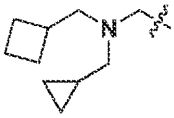
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－８６】



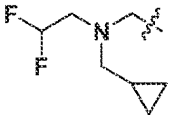
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－８７】



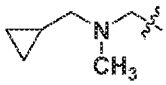
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－８８】



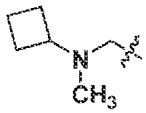
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－８９】



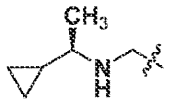
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－９０】



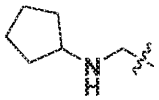
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－９１】



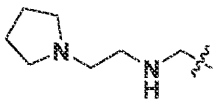
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－９２】



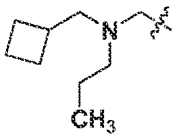
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－９３】



であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－９４】

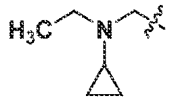


であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－９５】

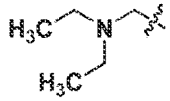


であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

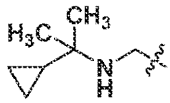
【化Ａ－９６】



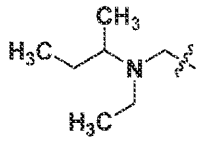
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－９７】



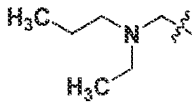
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－９８】



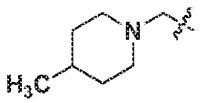
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－９９】



であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－１００】

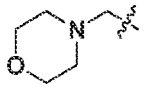


であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－１０１】

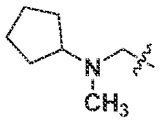


であり；

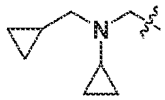
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－１０２】



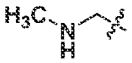
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－１０３】



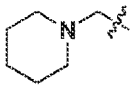
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－１０４】



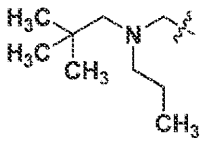
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－１０５】



であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－１０６】

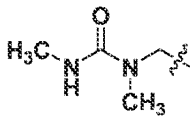


であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－１０７】

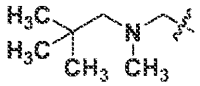


であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、

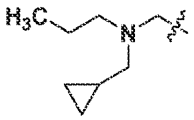
【化Ａ－１０８】



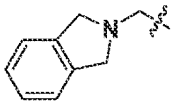
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－１０９】



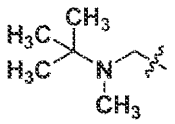
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－１１０】



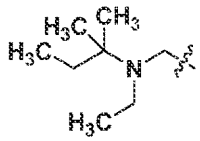
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－１１１】



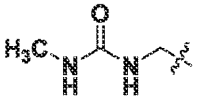
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－１１２】



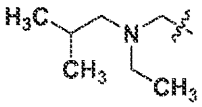
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－１１３】



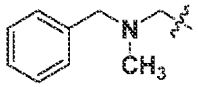
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－１１４】



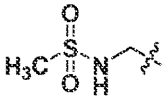
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－１１５】



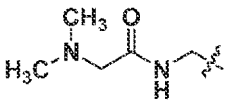
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－１１６】



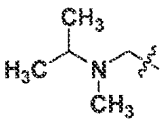
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－１１７】



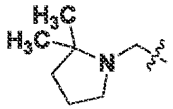
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－１１８】



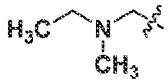
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－１１９】



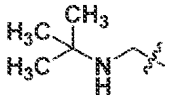
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－１２０】



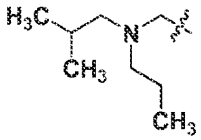
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－１２１】



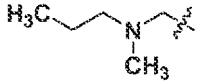
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－１２２】



であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－１２３】

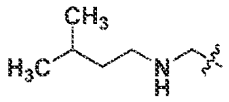


であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、
【化Ａ－１２４】

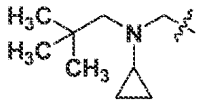


であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－Ｎ$R^I$$R^{I'}$が、

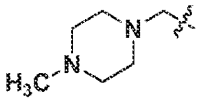
【化Ａ－１２５】



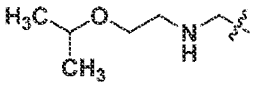
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－１２６】



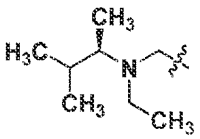
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－１２７】



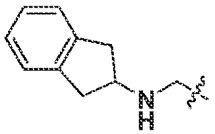
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－１２８】



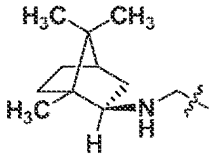
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－１２９】



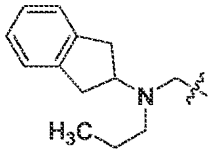
であり；
Ｒ^{1}がフルオロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－１３０】



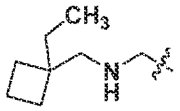
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－１３１】



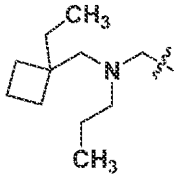
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－１３２】



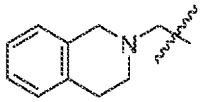
であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－１３３】



であり；
R^1がフルオロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－１３４】



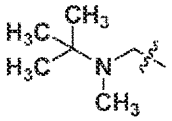
であり；
R^1がクロロであり、－ＣＨ（R^H）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－１３５】



であり；

Ｒ^{1}がクロロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

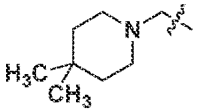
【化Ａ－１３６】



であり；

Ｒ^{1}がクロロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

【化Ａ－１３７】



であり；

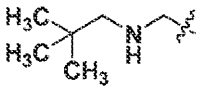
Ｒ^{1}がクロロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

【化Ａ－１３８】

であり；

Ｒ^{1}がクロロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

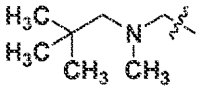
【化Ａ－１３９】



であり；

Ｒ^{1}がクロロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

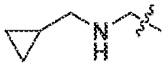
【化Ａ－１４０】



であり；

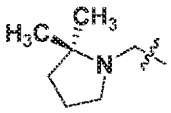
Ｒ^{1}がクロロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、

【化Ａ－１４１】

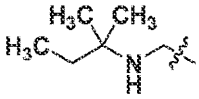


であり；

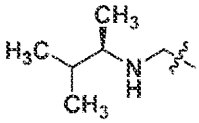
Ｒ^{1}がクロロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－１４２】



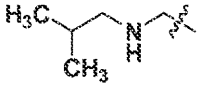
であり；
Ｒ^{1}がクロロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－１４３】



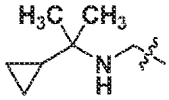
であり；
Ｒ^{1}がクロロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－１４４】



であり；
Ｒ^{1}がクロロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－１４５】

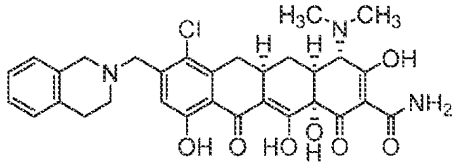


であり；
Ｒ^{1}がクロロであり、－ＣＨ（Ｒ^{H}）－ＮＲ^{I}Ｒ$^{I'}$が、
【化Ａ－１４６】

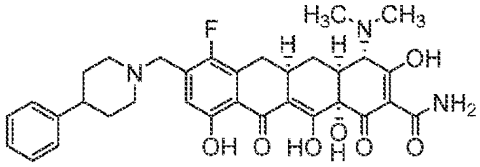


である化合物または前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩から選択される、項４０に記載の方法。
項４２
前記化合物が、

【化Ａ－１４７】



および

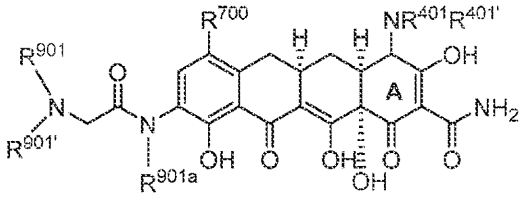


またはその薬学的に許容できる塩から選択される、項４１に記載の方法。

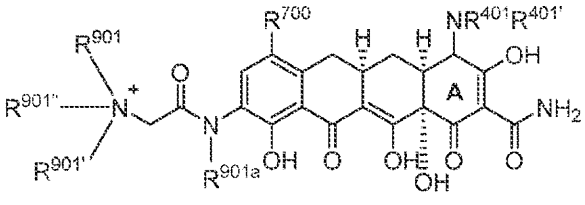
項４３

血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、構造式（Ｘ）もしくは（Ｘ－１）

【化Ａ－１４８】



(X),



(X-1)

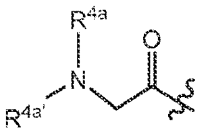
のいずれか１つによって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含み、式中、

R^{700}が、各々の存在について独立して、ハロゲンであり；

R^{901a}が、各々の存在について独立して、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルであり；

R^{401}および$R^{401'}$が、各々の存在について独立して、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ヒドロキシアルキル、（Ｃ$_{1～4}$アルキル）Ｃ（Ｏ）－、Ｃ$_{3～12}$カルボシクリル－Ｃ（Ｏ）－であり、ここで、カルボシクリル部分が、ヒドロキシル基、（Ｃ$_{1～4}$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$－、（Ｃ$_{1～4}$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1～4}$アルキレニル）－、（Ｃ$_{1～4}$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$ＮＨ（Ｃ$_{1～4}$アルキレニル）－、または以下の構造式：

【化Ａ－１４９】



（式中、

【化Ａ－１５０】

“∿∿”

が、窒素原子への結合点を表し、R^{4a}および$R^{4a'}$が、各々の存在について独立して、ＨもしくはC_1～C_4アルキルであり、またはそれらが結合される窒素原子と一緒になって、４～１３員ヘテロシクリルを形成する）
によって表される部分で任意選択的に置換され；
R^{901}、$R^{901'}$、および$R^{901''}$が、各々の存在について独立して、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、（C_1～C_4アルコキシ）－（$C_{1\sim6}$）アルキル、アミノ－（C_1～C_6）アルキル、モノ－もしくはジ－（C_1～C_4アルキル）アミノ－（$C_{1\sim6}$）アルキル、$C_{3\sim12}$カルボシクリル－（C_0～C_3）アルキレニル、（４～１３員）ヘテロシクリル－（C_0～C_3）アルキレニル、またはR^{901}、$R^{901'}$、および$R^{901''}$のいずれか２つであって、それらが結合される窒素原子と一緒になって、４～１３員ヘテロシクリルを形成するいずれか２つである、方法。

項４４

R^{700}がＦであり；
R^{901}、$R^{901'}$、および$R^{901''}$が、各々の存在について独立して、Ｈ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、（C_1～C_4アルコキシ）－（$C_{1\sim6}$）アルキル、アミノ－（C_1～C_6）アルキル、モノ－もしくはジ－（C_1～C_4アルキル）アミノ－（$C_{1\sim6}$）アルキル、$C_{3\sim12}$カルボシクリル－（C_0～C_3）アルキレニル、（４～１３員）ヘテロシクリル－（C_0～C_3）アルキレニル－である、項４３に記載の方法。

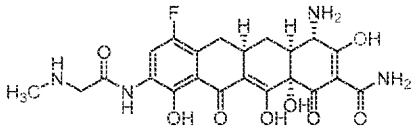
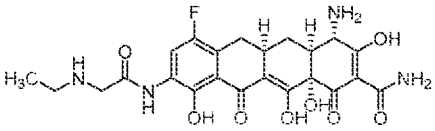
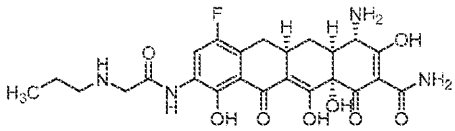
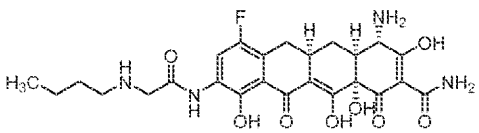
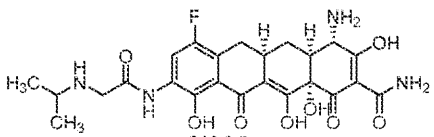
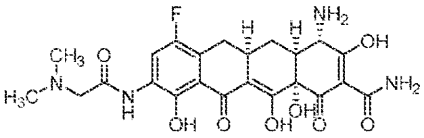
項４５

前記化合物が、構造式（Ｘ）によって表され；
R^{700}がＦであり；
R^{901}および$R^{901'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、４～１３員ヘテロシクリルを形成する、項４３に記載の方法。

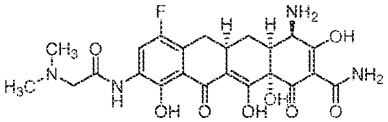
項４６

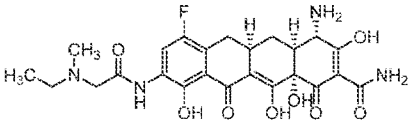
前記化合物が、以下の構造式：

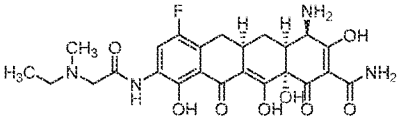
【化Ａ－１５１】

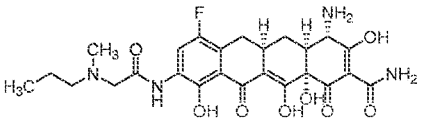

S16-6-1
,

S16-6-2
,

S16-6-3
,

S16-6-4
,

S16-6-5
,

S16-6-6
,

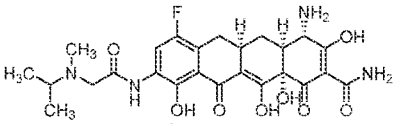
【化Ａ－１５２】

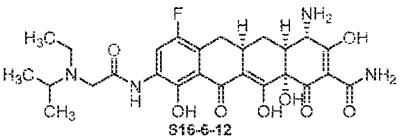

S16-6-7 ,

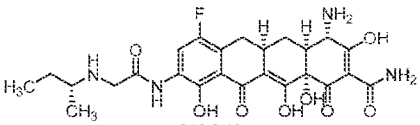

S16-6-8 ,

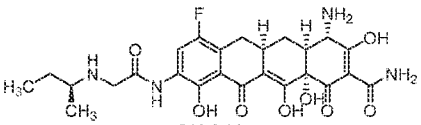

S16-6-9 ,

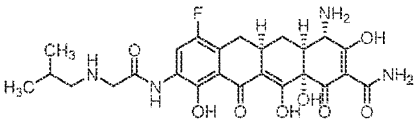

S16-6-10 ,

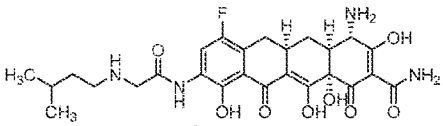

S16-6-11 ,

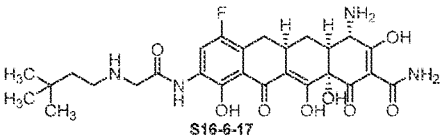

S16-6-12 ,

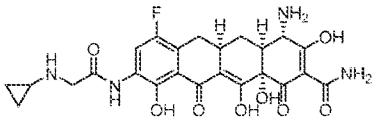

S16-6-13 ,

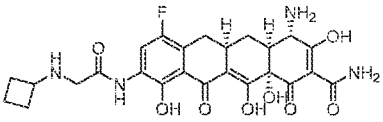

S16-6-14 ,

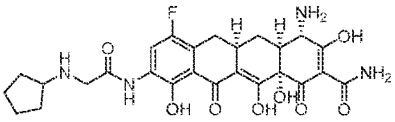

S16-6-15 ,

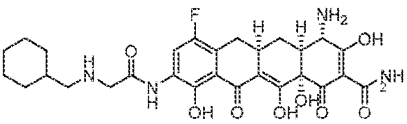

S16-6-16 ,

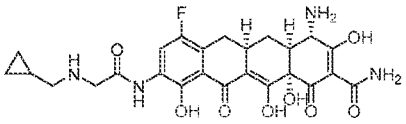

S16-6-17 ,

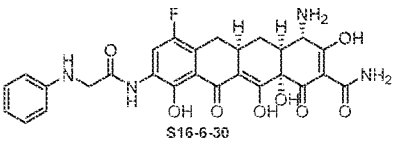

S15-6-23 ,

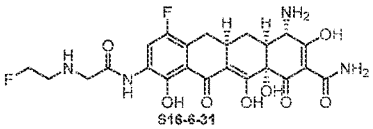

S16-6-24 ,


S16-6-25 ,

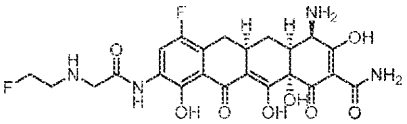

S16-6-26 ,

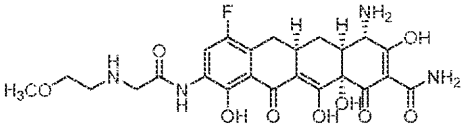

S16-6-27 ,

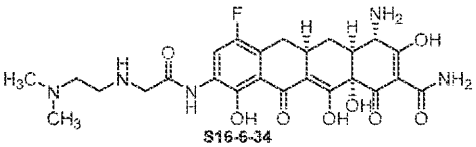

S16-6-30 ,

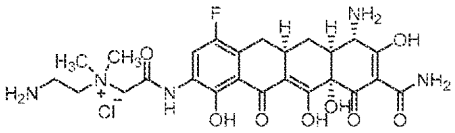

S16-6-31 ,

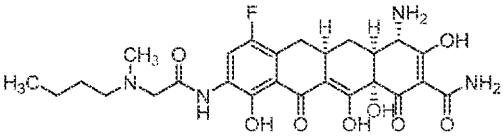
【化Ａ－１５３】

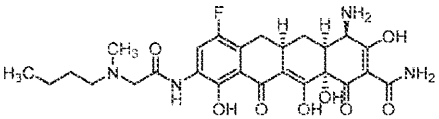

S16-6-32 ,

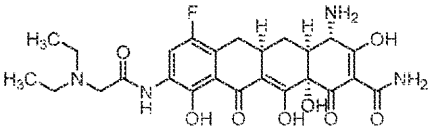

S16-6-33 ,


S16-6-34 ,


S16-6-35 ,


S16-6-36 ,


S16-6-37 , および

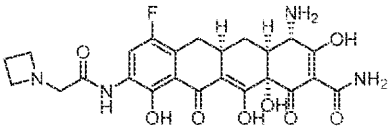

S16-6-38

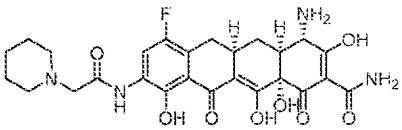
のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である、項４３または４４に記載の方法。

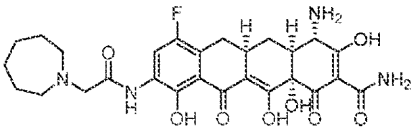
項４７

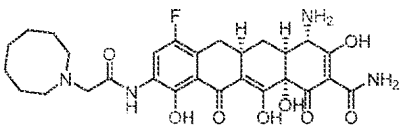
前記化合物が、以下の構造式：

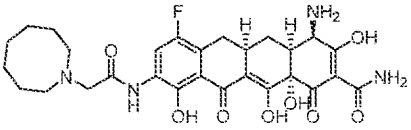
【化Ａ－１５４】

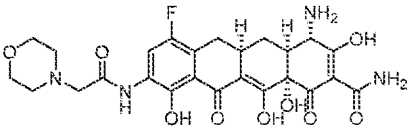

S16-6-18 ,


S16-6-19 ,

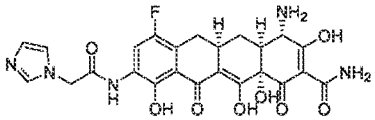

S16-6-20 ,

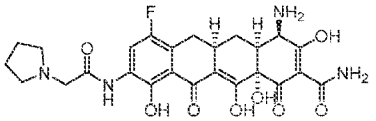

S16-6-21 ,

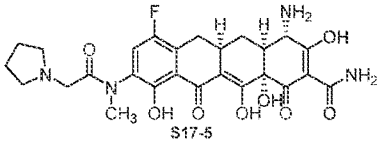

S16-6-22 ,

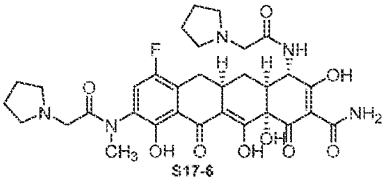

S16-6-23 ,

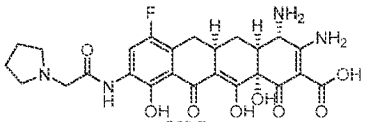
【化Ａ－１５５】

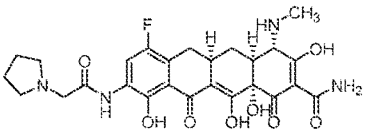

S16-6-29 ,

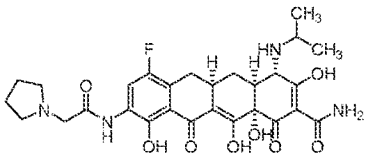

S16-6-39 ,

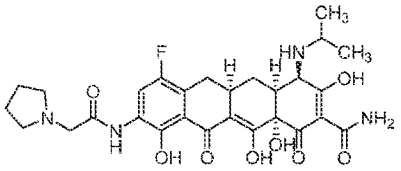

S17-5 ,

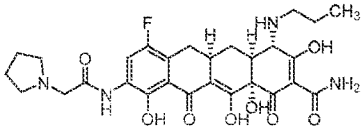

S17-6 ,

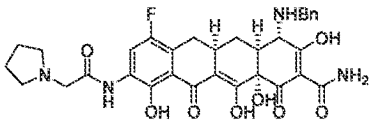

S20-7 ,

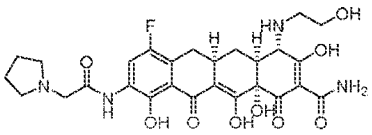

S20-6-1 ,

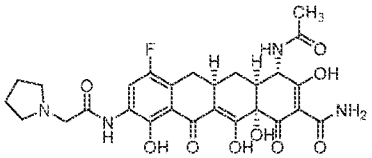

S20-6-2 ,

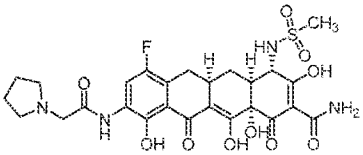

S20-6-3 ,

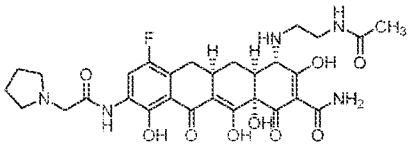

S20-6-4 ,

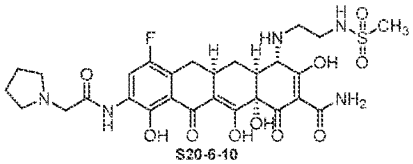

S20-6-5 ,


S20-6-6 ,

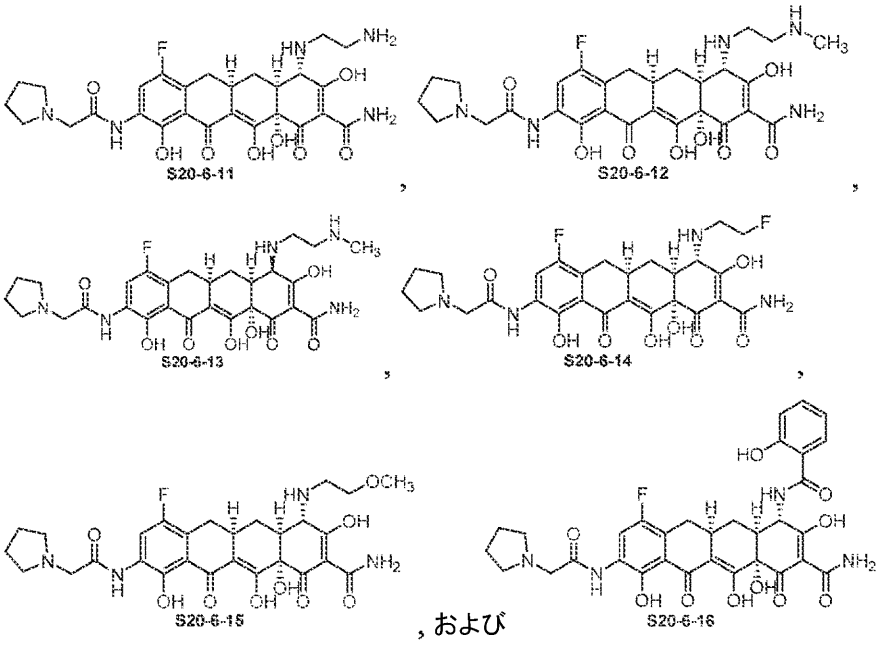

S20-6-7 ,


S20-6-8 ,


S20-6-9 ,


S20-6-10 ,

【化Ａ－１５６】



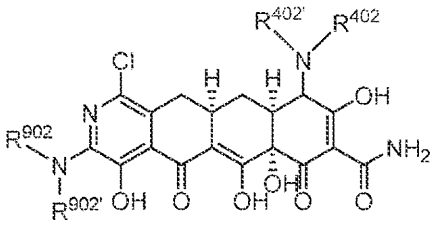
, および

のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である、項４３または４５に記載の方法。

項４８

血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、構造式（ＸＩ）

【化Ａ－１５７】



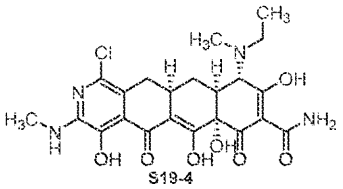
のいずれか１つによって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含み、式中、

R^{902}、$R^{902'}$、R^{402}、および$R^{402'}$が、各々の存在について独立して、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである、方法。

項４９

前記化合物が、以下の構造式：

【化Ａ－１５８】

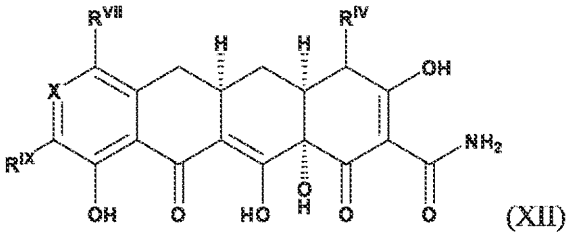


によって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である、項４８に記載の方法。

項５０

構造式（ＸＩＩ）

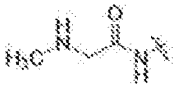
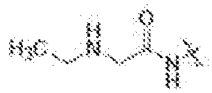
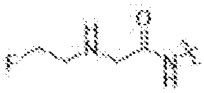
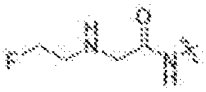
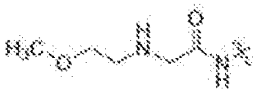
【化Ａ－１５９】



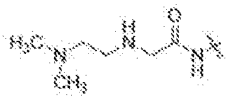
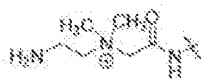
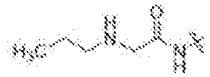
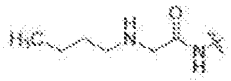
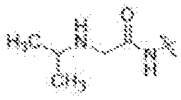
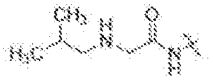
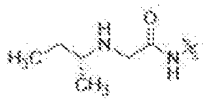
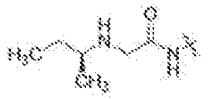
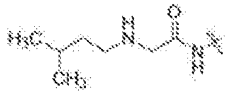
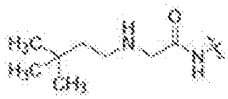
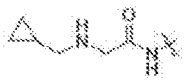
(XII)

によって表される化合物またはその薬学的に許容できる塩であって、式中、以下のとおりである、化合物またはその薬学的に許容できる塩。

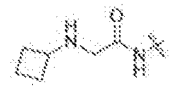
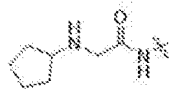
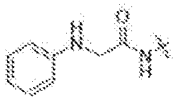
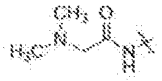
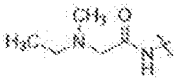
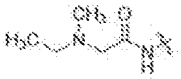
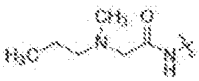
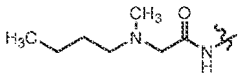
【表Ａ－４】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{IX}	X
S16-5				CH
S17-3				CH
S16-6-4				CH
S16-6-2				CH
S16-6-31				CH
S16-6-32				CH
S16-6-33				CH

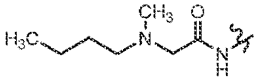
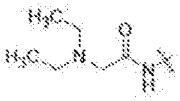
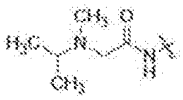
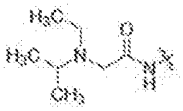
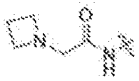
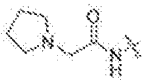
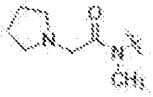
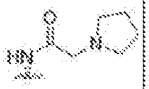
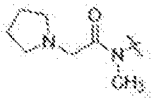
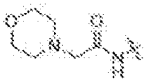
【表Ａ－５】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{IX}	X
S16-6-34				CH
S16-6-35				CH
S16-6-3				CH
S16-6-4				CH
S16-6-5				CH
S16-6-15				CH
S16-6-13				CH
S16-6-14				CH
S16-6-16				CH
S16-6-17				CH
S16-6-27				CH

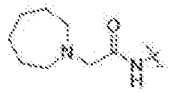
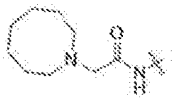
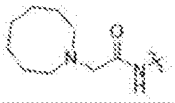
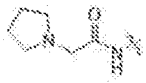
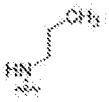
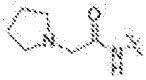
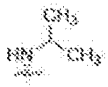
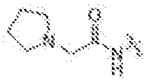
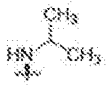
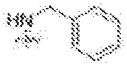
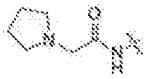
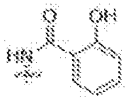
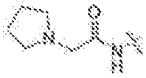
【表Ａ－６】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{IX}	X
S16-6-29				CH
S16-6-23				CH
S16-6-24				CH
S16-6-25				CH
S16-6-30				CH
S16-6-6				CH
S16-6-7				CH
S16-6-8				CH
S16-6-9				CH
S16-6-10				CH
S16-6-36				CH

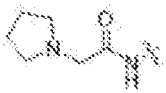
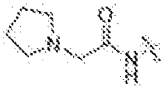
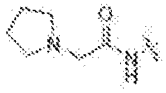
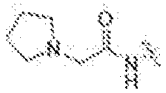
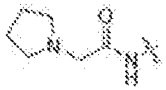
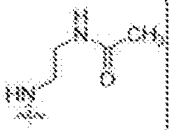
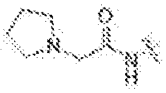
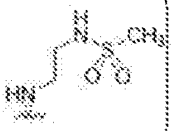
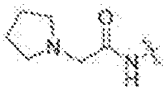
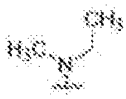
【表Ａ－７】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{IX}	X
S16-6-37				CH
S16-6-38				CH
S16-6-11				CH
S16-6-12				CH
S16-6-18				CH
S16-6-39				CH
S17-5				CH
S17-6				CH
S16-6-29				CH
S16-6-19				CH
S16-6-28				CH

【表Ａ－８】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{IX}	X
S16-6-20				CH
S16-6-21				CH
S16-6-22				CH
S20-6-1				CH
S20-6-4				CH
S20-6-2				CH
S20-6-3				CH
S20-6-5				CH
S20-6-7				CH
S20-6-16				CH
S20-6-8				CH

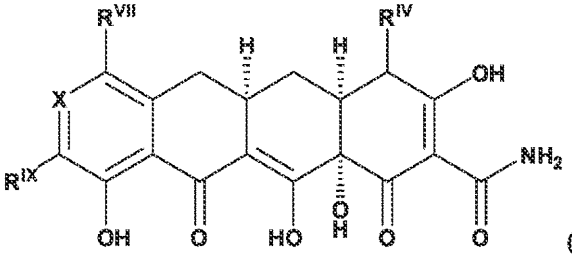
【表Ａ－９】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{IX}	X
S20-6-14				CH
S20-6-6				CH
S20-6-15				CH
S20-6-11				CH
S20-6-12				CH
S20-6-13				CH
S20-6-9				CH
S20-6-10				CH
S19-4				N

項５１

血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、以下の構造式：

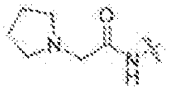
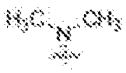
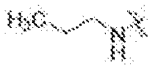
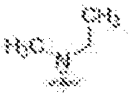
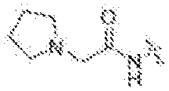
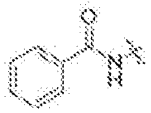
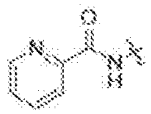
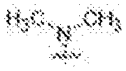
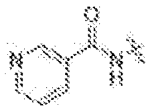
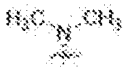
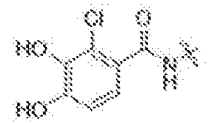
【化Ａ－１６０】



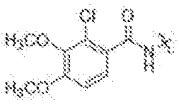
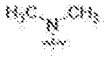
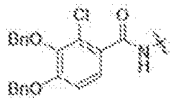
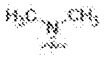
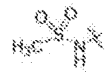
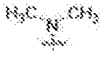
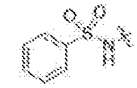
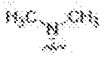
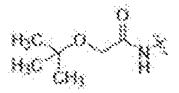
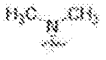
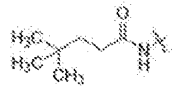
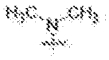
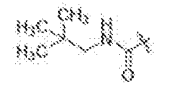
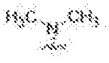
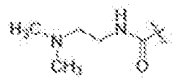
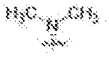
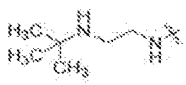
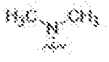
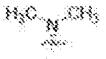
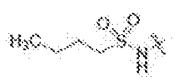
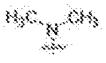
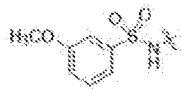
(XII)

によって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含み、式中、以下のとおりである、方法。

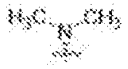
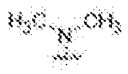
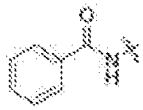
【表Ａ－１０】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{IX}	X
K43				CH
K44				CH
K45				N
K46				N
K47				CH
K48				CH
K49				CH
K50				CH
K51				CH

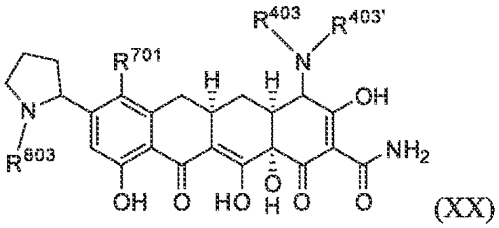
【表Ａ－１１】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{IX}	X
K52				CH
K53				CH
K54				CH
K55				CH
K56				CH
K57				CH
K58				CH
K59				CH
K60				CH
K61				CH
K62				CH
K63				CH

【表Ａ－１２】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{IX}	X
K64				CH
K65				CH

項５２
　血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、以下の構造式
【化Ａ－１６１】



(XX)

によって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含み、式中、
　R^{803}が、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{3\sim12}$カルボシクリル－（$C_{0\sim3}$）アルキレニル、アミノ－（C_1～C_4）アルキル、モノ－もしくはジ－（C_1～C_4アルキル）アミノ－（$C_{1\sim4}$）アルキル、または（４～１３員）ヘテロシクリル－（C_0～C_3）アルキレニルであり、ここで、ヘテロシクリル部分が、$C_{1\sim3}$アルキルで任意選択的に置換され；
　R^{701}が、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキルオキシ、－ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$ヒドロキシアルキル、または$C_{1\sim4}$ハロアルコキシであり；
　R^{403}および$R^{403'}$が、それぞれ独立して、Ｈ；$C_{1\sim4}$アルキル；C_1～C_4ハロアルキル；C_1～C_4ヒドロキシアルキル；（C_1～C_4アルコキシ）－（$C_{1\sim4}$）アルキル；アミノ－（C_1～C_4）アルキル；モノ－もしくはジ－（C_1～C_4アルキル）アミノ－（$C_{1\sim4}$）アルキル；カルボシクリル部分がヒドロキシル基で任意選択的に置換される$C_{3\sim12}$カルボシクリル－（C_0～C_3）アルキレニル－；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｃ（Ｏ）－、（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキレニル）－；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキレニル）－；ＨＯＣ（Ｏ）－（C_1～C_3）アルキレニル－；H_2ＮＣ（Ｏ）－（C_1～C_3）アルキレニル；または（$C_{1\sim4}$アルキルオキシ）Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_3）アルキレニルである、方法。
項５３
　R^{701}が－ＯＣＨ$_3$であり、R^{803}がエチルである、項５２に記載の方法。
項５４
　R^{701}が－ＯＣＨ$_3$であり、R^{403}および$R^{403'}$の各々が水素である、項５２に記載の方法。
項５５

Ｒ^{803}がエチルであり、Ｒ^{403}およびＲ$^{403'}$の各々が水素である、項５２に記載の方法。

項５６

Ｒ^{701}が－ＯＣＦ$_3$であり、Ｒ^{803}がメチルである、項５２に記載の方法。

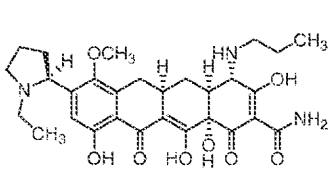
項５７

Ｒ^{701}が－ＣＦ$_3$であり、Ｒ^{903}が、Ｃ$_{1\sim4}$アルキルまたは（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$）カルボシクリル－（Ｃ$_0$～Ｃ$_3$）アルキレニルである、項５２に記載の方法。

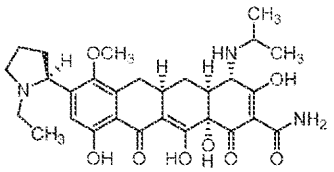
項５８

前記化合物が、以下の構造式：

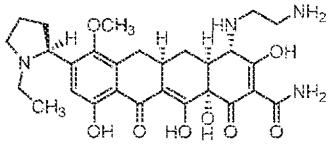
【化Ａ－１６２】


S1-5-1

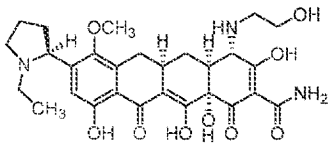
,


S1-5-2

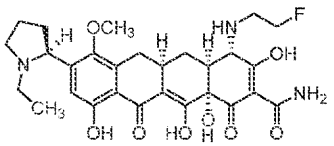
,


S1-5-3

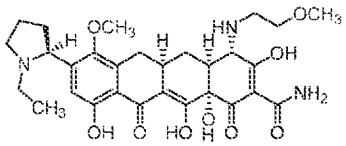
,


S1-5-4

,

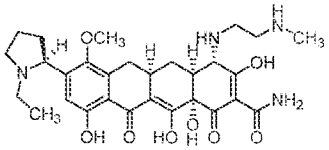

S1-5-5

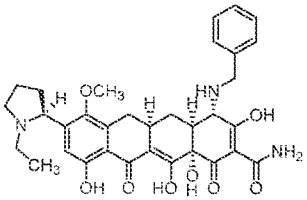
,

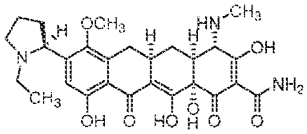

S1-5-6

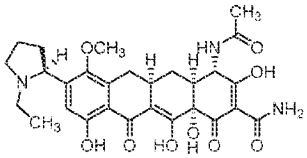
,

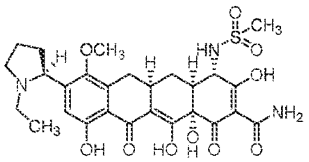
【化Ａ－１６３】

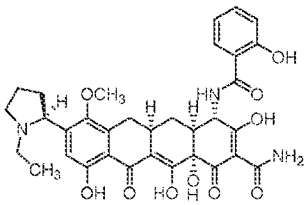

S1-5-7

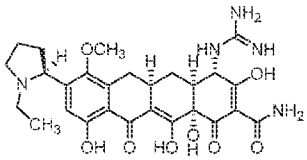

S1-5-8

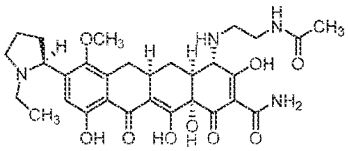

S1-5-9

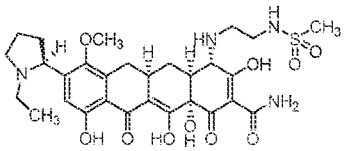

S1-5-10

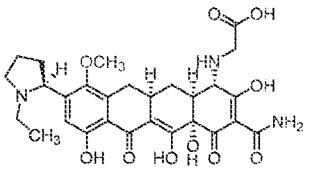

S1-5-11

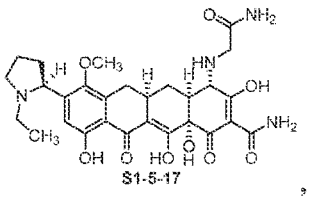

S1-5-12


S1-5-13

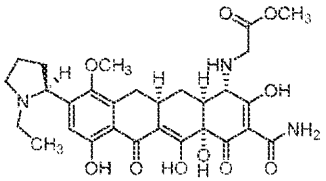

S1-5-14

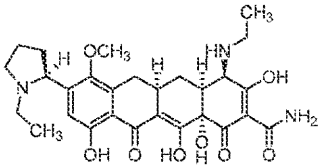

S1-5-15

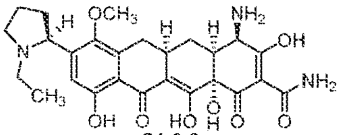

S1-5-16

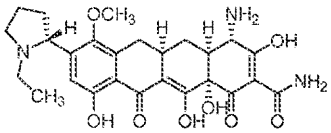

S1-5-17

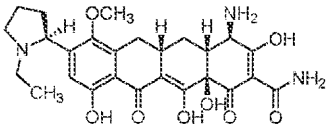
【化Ａ－１６４】

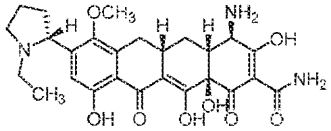

S1-5-18


S1-6-1


S1-6-2


S1-7-1


S1-7-2

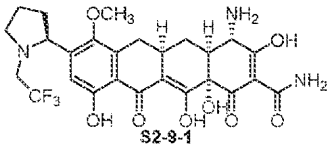

S1-7-3

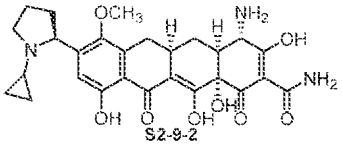
のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である、項５２または５３に記載の方法。

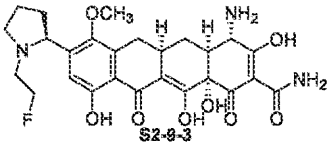
項５９

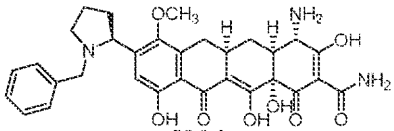
前記化合物が、以下の構造式：

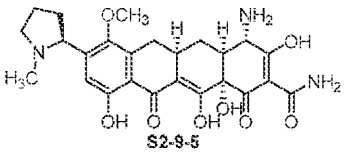
【化Ａ－１６５】

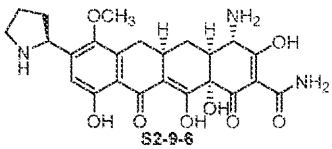

S2-9-1

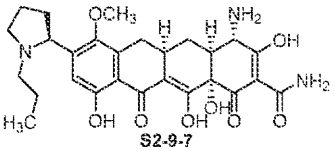

S2-9-2


S2-9-3

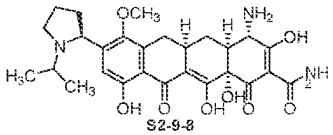

S2-9-4

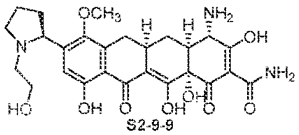

S2-9-5

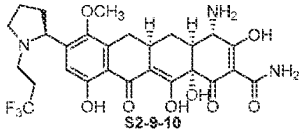

S2-9-6

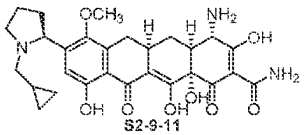

S2-9-7

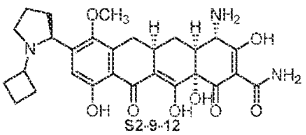
【化Ａ－１６６】

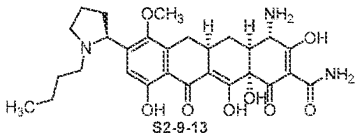

S2-9-8 ,

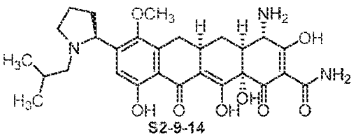

S2-9-9 ,

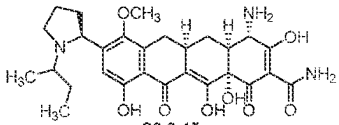

S2-9-10 ,

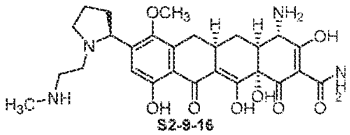

S2-9-11 ,

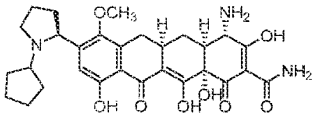

S2-9-12 ,

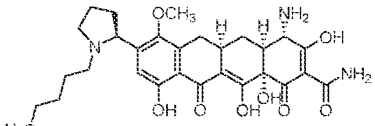

S2-9-13 ,

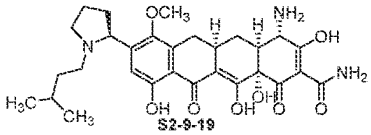

S2-9-14 ,

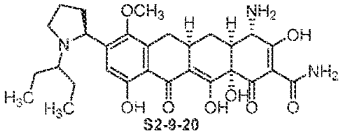

S2-9-15 ,

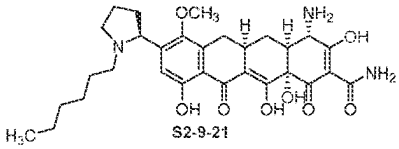

S2-9-16 ,

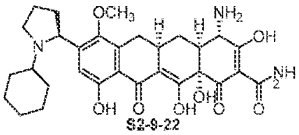

S2-9-17 ,

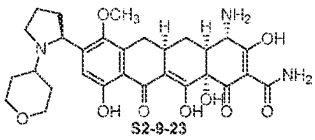

S2-9-18 ,

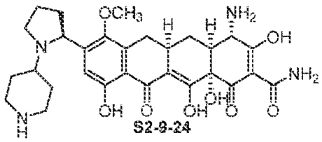

S2-9-19 ,


S2-9-20 ,

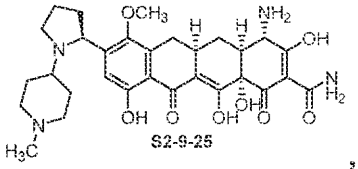

S2-9-21 ,

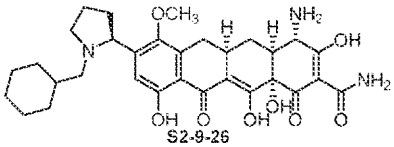

S2-9-22 ,

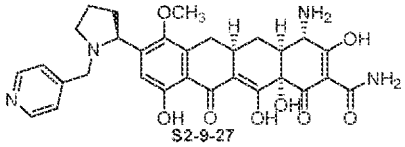

S2-9-23 ,

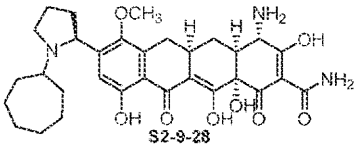

S2-9-24 ,

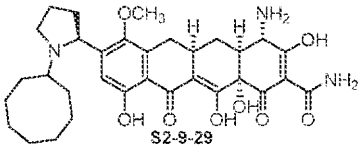
【化Ａ－１６７】


S2-9-25


S2-9-26


S2-9-27


S2-9-28

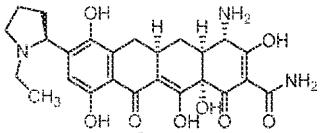

S2-9-29

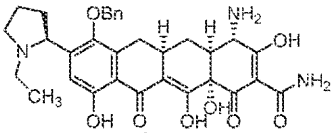
のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である、項５２または５４に記載の方法。

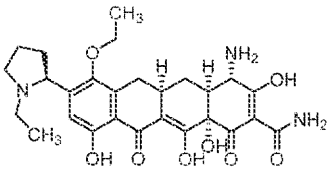
項６０

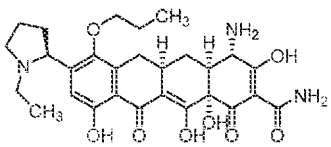
前記化合物が、以下の構造式：

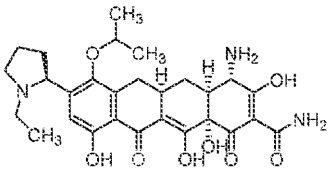
【化Ａ－１６８】

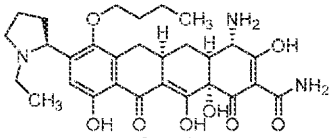

S4-7-1


S4-7-2


S4-7-3


S4-7-4


S4-7-5

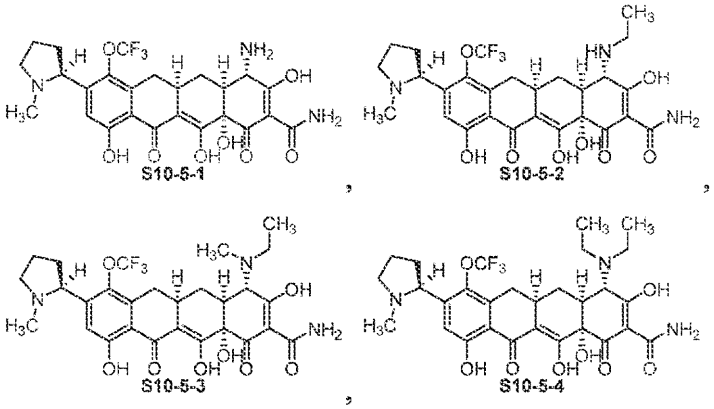

S4-7-6

のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である、項５２または５５に記載の方法。

項６１

前記化合物が、以下の構造式：

【化Ａ－１６９】

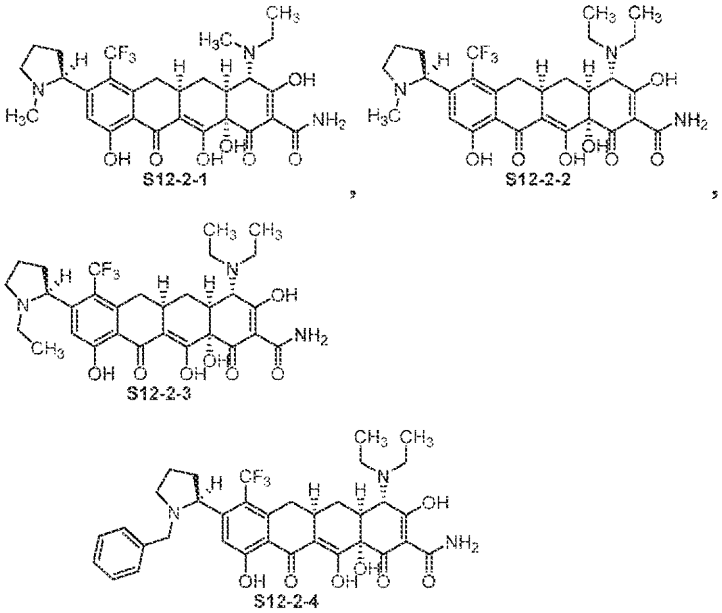


のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である、項５２または５６に記載の方法。

項６２

前記化合物が、以下の構造式：

【化Ａ－１７０】

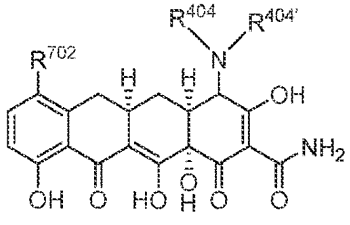


のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である、項５２または５７に記載の方法。

項６３

血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、以下の構造式：

【化Ａ－１７１】



(XXI)

によって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含み、式中、

R^{702}が、Ｈ、ハロゲン、$C_{1\sim4}$アルキルオキシ、－ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$ヒドロキシアルキル、または$C_{1\sim4}$ハロアルコキシであり；

R^{404}および$R^{404'}$が、それぞれ独立して、Ｈ；$C_{1\sim4}$アルキル；C_{1}～C_{4}ハロアルキル；C_{1}～C_{4}ヒドロキシアルキル；（C_{1}～C_{4}アルコキシ）－（$C_{1\sim4}$）アルキル；アミノ－（C_{1}～C_{4}）アルキル；モノ－もしくはジ－（C_{1}～C_{4}アルキル）アミノ－（$C_{1\sim4}$）アルキル；カルボシクリル部分がヒドロキシル基で任意選択的に置換される$C_{3\sim12}$カルボシクリル－（C_{0}～C_{3}）アルキレニル；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｃ（Ｏ）－、（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$－；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$C_{1\sim4}$アルキレニル；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$ＮＨ－$C_{1\sim4}$アルキレニル；ＨＯＣ（Ｏ）－（C_{1}～C_{3}）アルキレニル－；H_2ＮＣ（Ｏ）－（C_{1}～C_{3}）アルキレニル－；または（$C_{1\sim4}$アルキルオキシ）Ｃ（Ｏ）－（C_{1}～C_{3}）アルキレニル－である、方法。

項６４

R^{702}が$C_{1\sim4}$ハロアルキルである、項６３に記載の方法。

項６５

R^{702}が、ＨまたはハロゲンＦである、項６３に記載の方法。

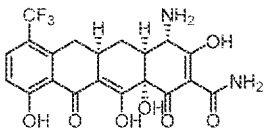
項６６

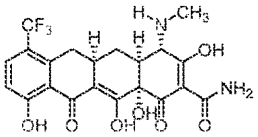
R^{702}が－ＯＣＨ$_3$である、項６３に記載の方法。

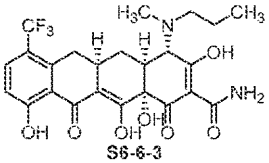
項６７

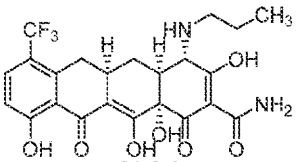
前記化合物が、以下の構造式：

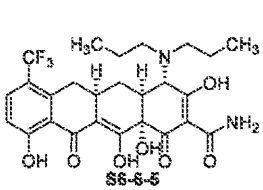
【化Ａ－１７２】

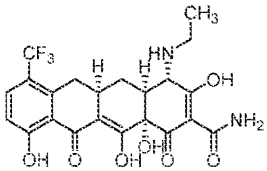

S6-6-1

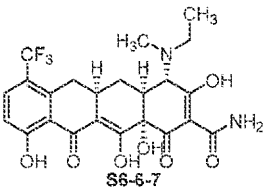

S6-6-2

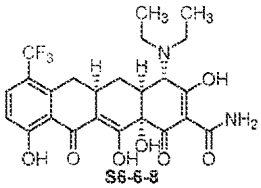

S6-6-3

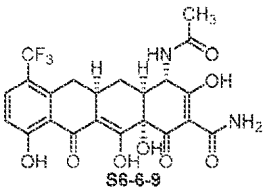

S6-6-4

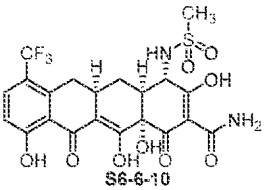

S6-6-5


S6-6-6


S6-6-7


S6-6-8


S6-6-9

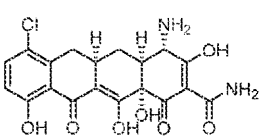

S6-6-10

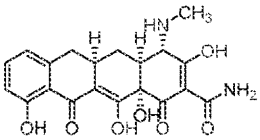
のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である、項６３または６４に記載の方法。

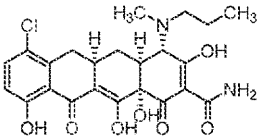
項６８

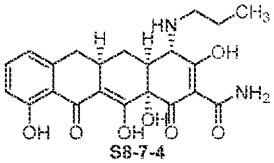
前記化合物が、以下の構造式：

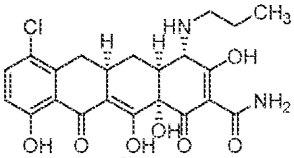
【化Ａ－１７３】

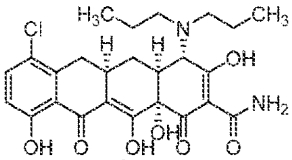

S8-7-1

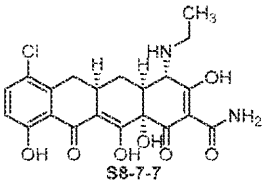

S8-7-2

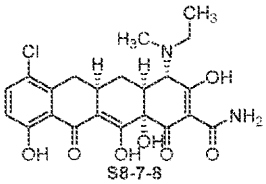

S8-7-3

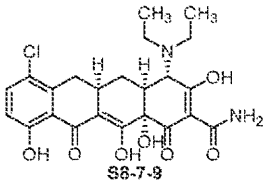

S8-7-4

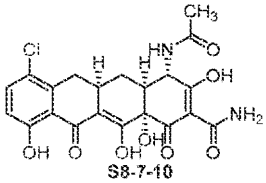

S8-7-5

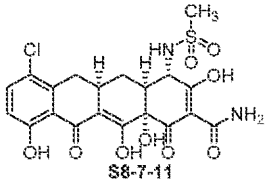

S8-7-6

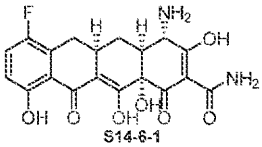

S8-7-7

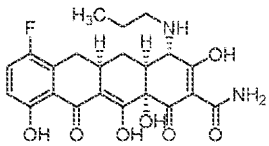

S8-7-8

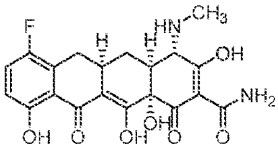

S8-7-9

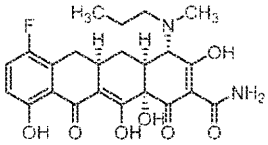

S8-7-10

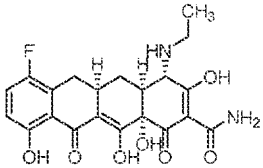

S8-7-11

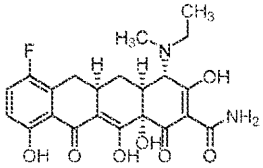

S14-6-1

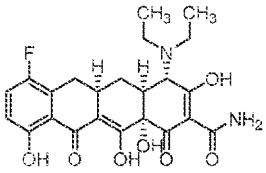

S14-6-2

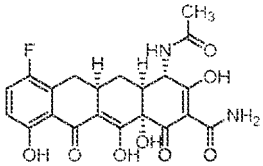

S14-6-3

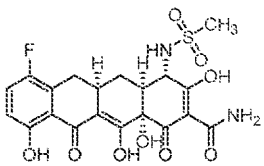

S14-6-4


S14-6-5


S14-6-6


S14-6-7


S14-6-8

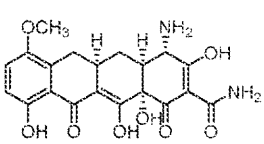

S14-6-9

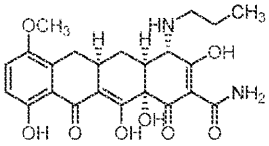
のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である、項６３または６５に記載の方法。

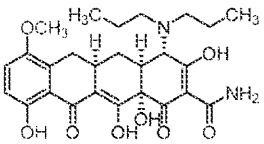
項６９

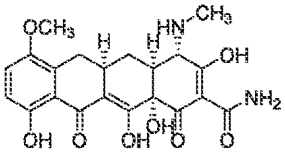
前記化合物が、以下の構造式：

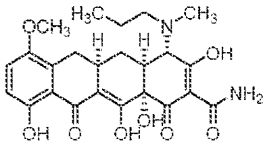
【化Ａ－１７４】

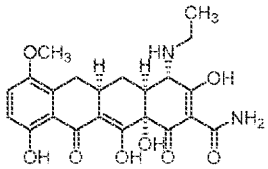

S15-6-1

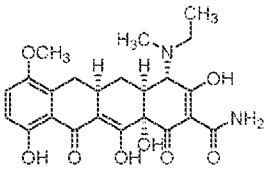

S15-6-2

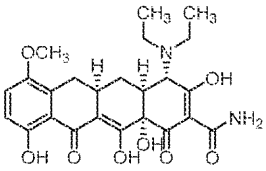

S15-6-3

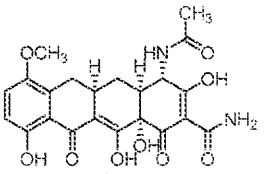

S15-6-4

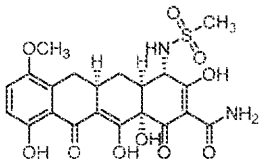

S15-6-5


S15-6-6


S15-6-7


S15-6-8


S15-6-9

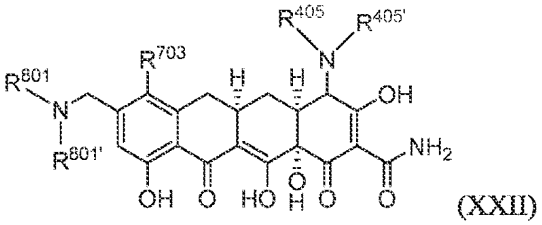

S15-6-10

のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である、項６３または６６に記載の方法。

項７０

血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、以下の構造式

【化Ａ－１７５】


(XXII)

によって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含み、式中、

R^{703}が、Ｈ、ハロゲン、$C_{1\sim4}$アルキルオキシ、－ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$ヒドロキシアルキル、または$C_{1\sim4}$ハロアルコキシであり；

R^{801}および$R^{801'}$が、それぞれ独立して、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、または$C_{3\sim12}$カルボシクリル－（$C_{0\sim3}$）アルキレニルであり；

R^{405}および$R^{405'}$が、それぞれ独立して、Ｈ；$C_{1\sim4}$アルキル；C_{1}～C_{4}ハロアルキル；C_{1}～C_{4}ヒドロキシアルキル；（C_{1}～C_{4}アルコキシ）－（$C_{1\sim4}$）アルキル；アミノ－（C_{1}～C_{4}）アルキル；モノ－もしくはジ－（C_{1}～C_{4}アルキル）アミノ－（$C_{1\sim4}$）アルキル；カルボシクリル部分がヒドロキシル基で任意選択的に置換される$C_{3\sim12}$カルボシクリル－（C_{0}～C_{3}）アルキレニル；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｃ（Ｏ）－、（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$－；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（$C_{1\sim4}$

アルキレニル）－；（$C_{1\sim4}$アルキル）S（O）$_{1\sim2}$NH（$C_{1\sim4}$アルキレニル）－；HOC（O）－（C_1～C_3）アルキレニル；H_2NC（O）－（C_1～C_3）アルキレニル；または（$C_{1\sim4}$アルキルオキシ）C（O）－（C_1～C_3）アルキレニルである、方法。

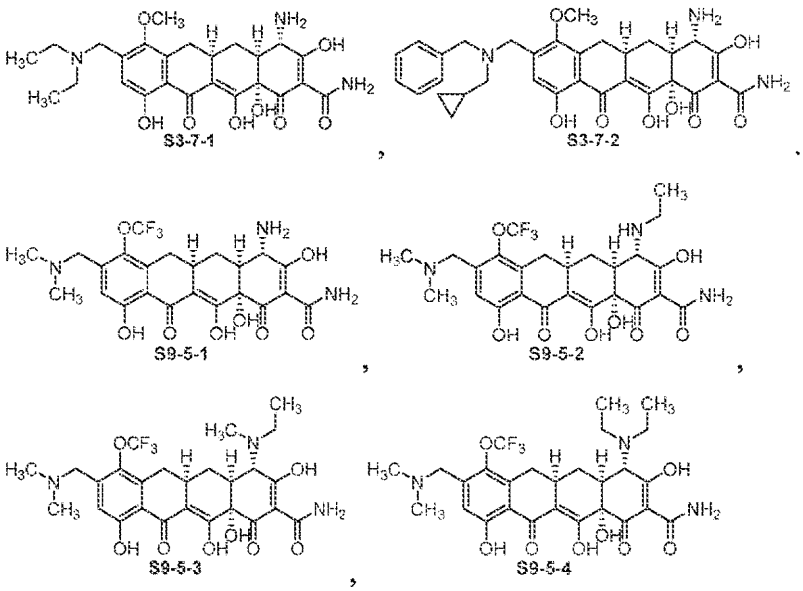
項７１

R^{703}が$C_{1\sim4}$アルキルオキシであり、R^{405}および$R^{405'}$が、それぞれ独立して、Hまたは$C_{1\sim4}$アルキルである、項７０に記載の方法。

項７２

前記化合物が、以下の構造式：

【化Ａ－１７６】

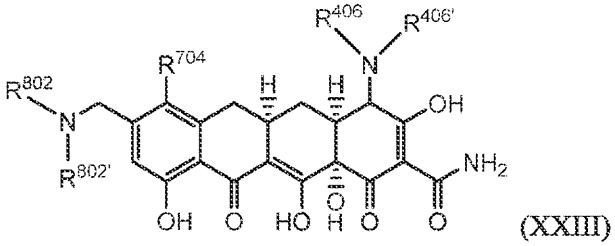


のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である、項７０または７１に記載の方法。

項７３

血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、以下の構造式

【化Ａ－１７７】



(XXIII)

によって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含み、式中、

R^{704}が、H、ハロゲン、$C_{1\sim4}$アルキルオキシ、－OH、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$ヒドロキシアルキル、または$C_{1\sim4}$ハロアルコキシであり；

R^{802}および$R^{802'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、４～１３員単環式または７～１３員二環式ヘテロシクリルを形成し；

R^{406}および$R^{406'}$が、それぞれ独立して、H；$C_{1\sim4}$アルキル；C_1～C_4ハロアルキル；C_1～C_4ヒドロキシアルキル；（C_1～C_4アルコキシ）－（$C_{1\sim4}$）アルキ

ル；アミノ－（C_1～C_4）アルキル；モノ－もしくはジ－（C_1～C_4アルキル）アミノ－（$C_{1～4}$）アルキル；カルボシクリル部分がヒドロキシル基で任意選択的に置換される$C_{3～12}$カルボシクリル－（C_0～C_3）アルキレニル；（$C_{1～4}$アルキル）C（O）－、（$C_{1～4}$アルキル）S（O）$_{1～2}$－；（$C_{1～4}$アルキル）C（O）NH（$C_{1～4}$アルキレニル）－；（$C_{1～4}$アルキル）S（O）$_{1～2}$NH（$C_{1～4}$アルキレニル）－；HOC（O）－（C_1～C_3）アルキレニル－；H_2NC（O）－（C_1～C_3）アルキレニル－；または（$C_{1～4}$アルキルオキシ）C（O）－（C_1～C_3）アルキレニル－である、方法。

項７４

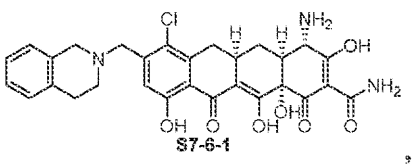
R^{704}がハロゲンであり；

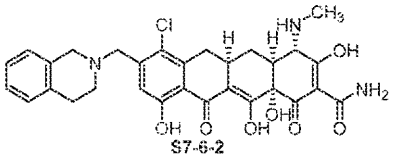
R^{802}および$R^{802'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを形成する、項７３に記載の方法。

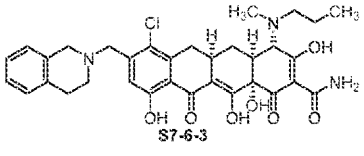
項７５

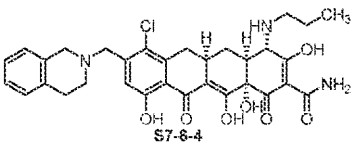
前記化合物が、以下の構造式：

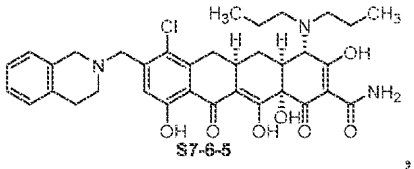
【化Ａ－１７８】

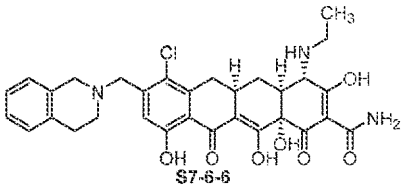

S7-6-1

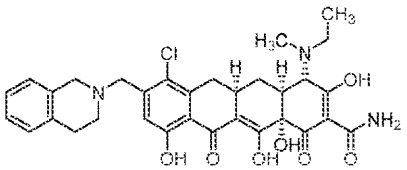

S7-6-2

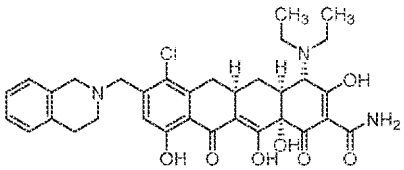

S7-6-3

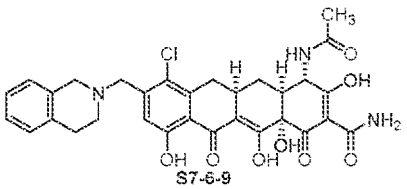

S7-6-4

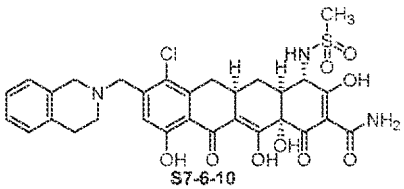

S7-6-5


S7-6-6


S7-6-7


S7-6-8


S7-6-9

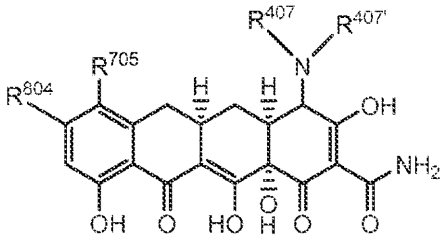

S7-6-10

のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である、項７３または７４に記載の方法。

項７６

血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、以下の構造式

【化Ａ－１７９】



(XXIV)

によって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含み、式中、

R^{705}が、Ｈ、ハロゲン、$C_{1\sim4}$アルキルオキシ、－ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$ヒドロキシアルキル、または$C_{1\sim4}$ハロアルコキシであり；

R^{804}が、アミノ－$C_{1\sim6}$アルキル、モノ－もしくはジ－（C_1～C_4アルキル）アミノ（$C_{1\sim6}$）アルキル、またはＣ結合４～１３単環式ヘテロシクリルであり、ここで、前記ヘテロシクリルが窒素を含有するとき、前記窒素が任意選択的に$C_{1\sim4}$アルキルを有するものであり；

R^{407}および$R^{407'}$が、それぞれ独立して、Ｈ；$C_{1\sim4}$アルキル；C_1～C_4ハロアルキル；C_1～C_4ヒドロキシアルキル；（C_1～C_4アルコキシ）－（$C_{1\sim4}$）アルキル；アミノ－（C_1～C_4）アルキル；モノ－もしくはジ－（C_1～C_4アルキル）アミノ－（$C_{1\sim4}$）アルキル；カルボシクリル部分がヒドロキシル基で任意選択的に置換される$C_{3\sim12}$カルボシクリル－（C_0～C_3）アルキレニル；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｃ（Ｏ）－、（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$－；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキレニル）－；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキレニル）－；ＨＯＣ（Ｏ）－（C_1～C_3）アルキレニル－；H_2ＮＣ（Ｏ）－（C_1～C_3）アルキレニル－；または（$C_{1\sim4}$アルキルオキシ）Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_3）アルキレニル－である、方法。

項７７

R^{705}が$C_{1\sim4}$ハロアルキルであり；

R^{804}が、モノ－またはジ－（C_1～C_2アルキル）アミノ（$C_{1\sim6}$）アルキルである、項７６に記載の方法。

項７８

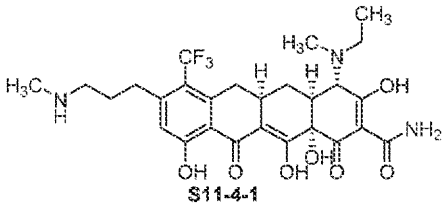
R^{705}が$C_{1\sim4}$ハロアルキルであり；

R^{804}が、メチルまたはエチルでＮ置換される４～５単環式ヘテロシクリルである、項７６に記載の方法。

項７９

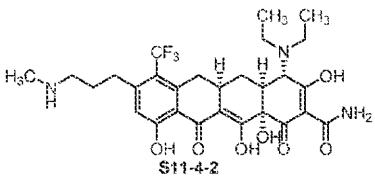
前記化合物が、以下の構造式：

【化Ａ－１８０】



S11-4-1

,



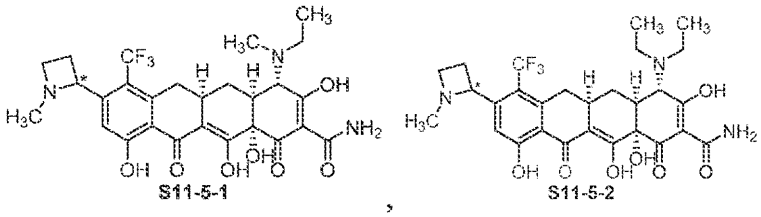
S11-4-2

のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である、項７６または７７に記載の方法。

項８０

前記化合物が、以下の構造式：

【化Ａ－１８１】

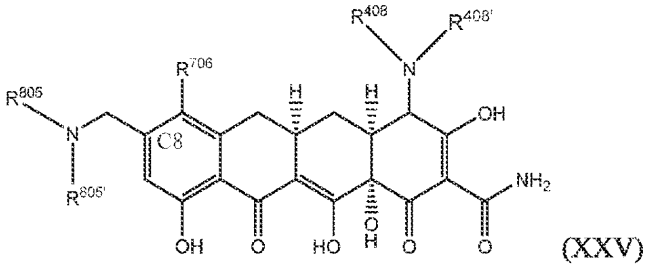


のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である、項７６または７８に記載の方法。

項８１

血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、以下の構造式

【化Ａ－１８２】



によって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含み、式中、

R^{706}が、Ｈ、ハロゲン、$C_{1\sim4}$アルキルオキシ、－ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$ヒドロキシアルキル、または$C_{1\sim4}$ハロアルコキシであり；

R^{805}および$R^{805'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、$C_{3\sim12}$カルボシクリルで任意選択的に置換される４～１３単環式ヘテロシクリルを形成し；

R^{408}および$R^{408'}$が、それぞれ独立して、Ｈ；$C_{1\sim4}$アルキル；C_1～C_4ハロアルキル；C_1～C_4ヒドロキシアルキル；（C_1～C_4アルコキシ）－（$C_{1\sim4}$）アルキル；アミノ－（C_1～C_4）アルキル；モノ－またはジ－（C_1～C_4アルキル）アミノ－（$C_{1\sim4}$）アルキル；カルボシクリル部分がヒドロキシル基で任意選択的に置換される$C_{3\sim12}$カルボシクリル－（C_0～C_3）アルキレニル；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｃ（Ｏ）－、（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$－；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキレニル）－；（$C_{1\sim4}$アルキル）Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキレニル）－；ＨＯＣ（Ｏ）－（C_1～C_3）アルキレニル；H_2ＮＣ（Ｏ）－（C_1～C_3）アルキレニル；（$C_{1\sim4}$アルキルオキシ）Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_3）アルキレニルである、方法。

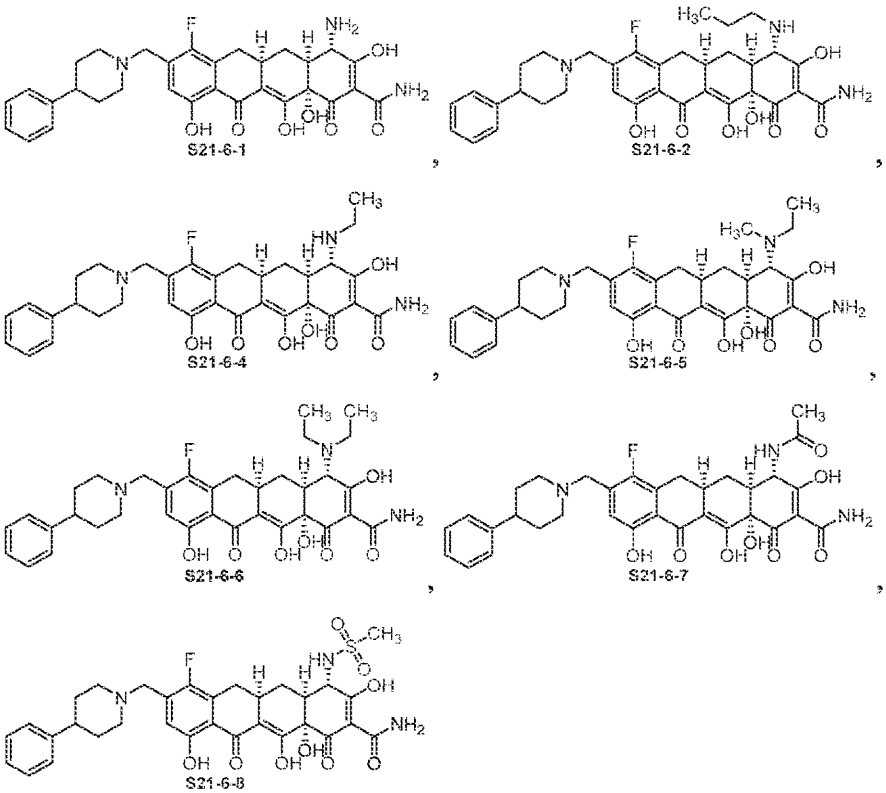
項８２

R^{706}がハロゲンであり、R^{805}および$R^{805'}$が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、フェニルで任意選択的に置換される５～６単環式ヘテロシクリルを形成する、項８１に記載の方法。

項８３

前記化合物が、以下の構造式：

【化Ａ－１８３】

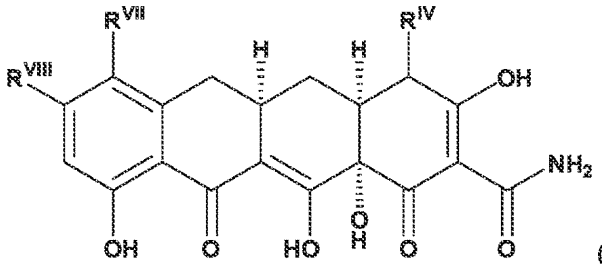


のいずれか１つによって表され、またはその薬学的に許容できる塩である、項８１または８２に記載の方法。

項８４

構造式（ＸＩＩＩ）

【化Ａ－１８４】



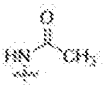
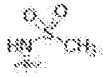
(XIII)

によって表される任意の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物であって、式中、以下のとおりである、化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物。

【表Ａ－１３】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
S8-7-2			
S8-7-4			
S15-6-1			
S15-6-4			
S15-6-6			
S15-6-2			
S15-6-7			
S15-6-8			
S15-6-5			

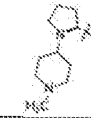
【表Ａ－１４】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
S15-6-3			
S15-6-9			
S15-6-10			
S2-9-6			
S2-9-5			
S1-7-3			
S1-7-1			
S1-7-2			
S1-6-2			
S2-9-3			
S2-9-1			

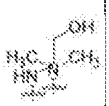
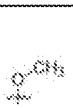
【表Ａ－１５】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
S2-9-9			
S2-9-16			
S2-9-7			
S2-9-10			
S2-9-8			
S2-9-13			
S2-9-14			
S2-9-11			
S2-9-15			
S2-9-18			

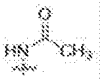
【表Ａ－１６】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
S2-9-19			
S2-9-20			
S2-9-21			
S2-9-2			
S2-9-12			
S2-9-17			
S2-9-22			
S2-9-28			
S2-9-29			
S2-9-23			
S2-9-24			
S2-9-25			

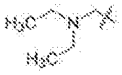
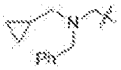
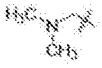
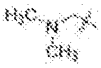
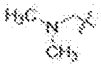
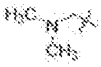
【表Ａ－１７】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
S2-9-26			
S2-9-4			
S2-9-27			
S1-5-9			
S1-6-1			
S1-5-1			
S1-5-2			
S1-5-8			
S1-5-4			
S1-5-6			
S1-5-5			
S1-5-3			

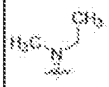
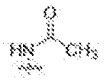
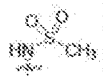
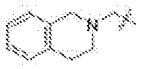
【表Ａ－１８】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
S1-5-7			
S1-5-14			
S1-5-15			
S1-5-18			
S1-5-17			
S1-5-16			
S1-5-10			
S1-5-12			
S1-5-11			
S1-5-13			
S4-7-1			
S4-7-3			

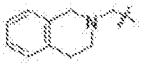
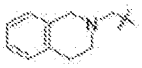
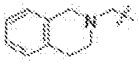
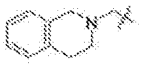
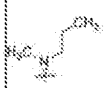
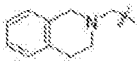
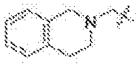
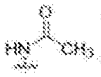
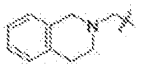
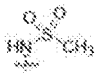
【表Ａ－１９】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
S4-7-4			
S4-7-5			
S4-7-6			
S4-7-2			
S3-7-1			
S3-7-2			
S9-5-1			
S9-5-2			
S9-5-3			
S9-5-4			
S10-5-1			
S10-5-2			

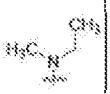
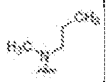
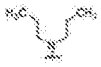
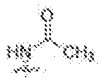
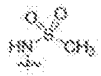
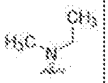
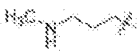
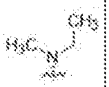
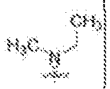
【表Ａ－２０】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
S10-5-3			
S10-5-4			
S8-7-1			
S8-7-7			
S8-7-5			
S8-7-8			
S8-7-9			
S8-7-3			
S8-7-6			
S8-7-10			
S8-7-11			
S7-6-1			

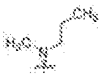
【表Ａ－２１】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
S7-6-2			
S7-6-6			
S7-6-4			
S7-6-7			
S7-6-8			
S7-6-3			
S7-6-5			
S7-6-9			
S7-6-10			
S6-6-1			
S6-6-2			
S6-6-6			

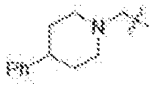
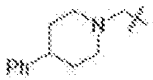
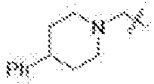
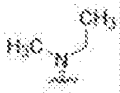
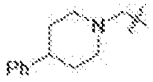
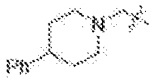
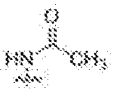
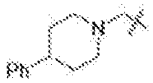
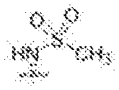
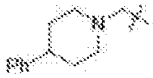
【表Ａ－２２】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
S6-6-7			
S6-6-3			
S6-6-8			
S6-6-5			
S6-6-4			
S6-6-9			
S6-6-10			
S11-4-1			
S11-4-2			
S11-5-1			ジアステレオマーA
S11-5-2			ジアステレオマーA
S12-2-1			

【表Ａ－２３】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
S12-2-2			
S12-2-3			
S12-2-4			
S14-6-1			
S14-6-3			
S14-6-5			
S14-6-2			
S14-6-6			
S14-6-4			
S14-6-7			
S14-6-8			
S14-6-9			

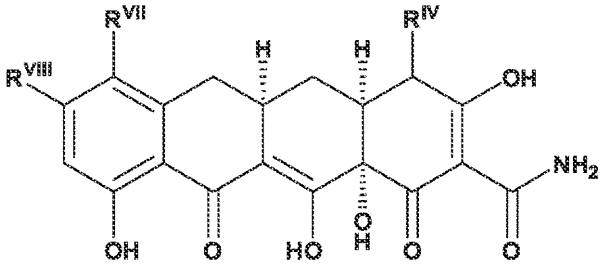
【表Ａ－２４】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
S21-6-1			
S21-6-3			
S21-6-4			
S21-6-2			
S21-6-5			
S21-6-6			
S21-6-7			
S21-6-8			

項８５

血液癌を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、構造式：

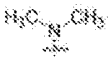
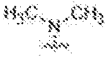
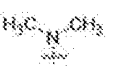
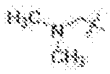
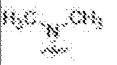
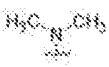
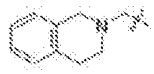
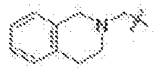
【化Ａ－１８５】



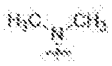
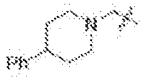
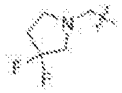
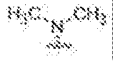
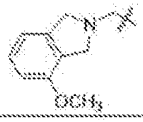
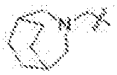
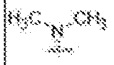
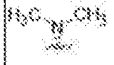
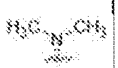
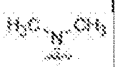
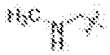
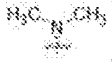
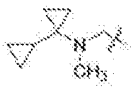
(XIII)

のいずれか１つによって表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその薬学的に許容できる組成物の有効量を投与することを含み、式中、以下のとおりである、方法。

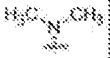
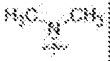
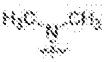
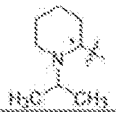
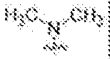
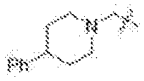
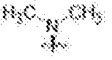
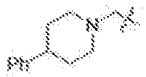
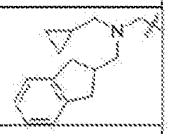
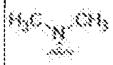
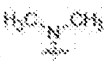
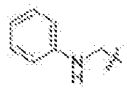
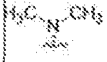
【表Ａ－２５】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
K1			
K2			
K3			
K4 (化合物3A)			
K5			
K6			
K7			
K8			
K9			
K10			
K11			
K12			

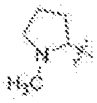
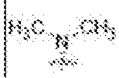
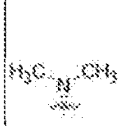
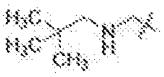
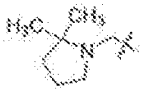
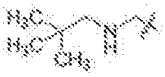
【表Ａ－２６】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
K13			
K14			
K15			
K16			
K17			
K18			
K19			
K20			
K21			
K22			
K23			
K24			

【表Ａ－２７】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
K25			
K26			
K27			
K28			
K29			
K30			
K31			
K32			
K33			
K34			
K35			
K36			

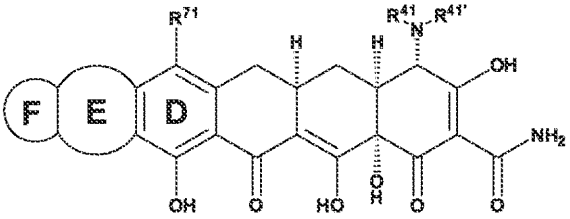
【表Ａ－２８】

化合物番号	R^{IV}	R^{VII}	R^{VIII}
K37			
K38			
K39			
K40			
K41			
K42			

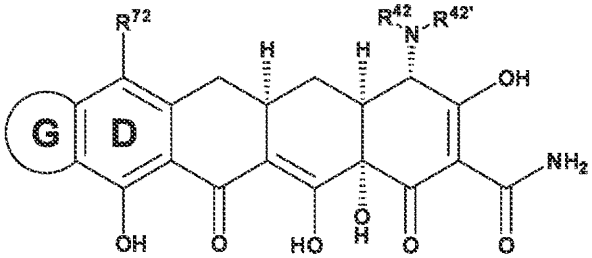
項８６

構造式（ＸＩＶ）もしくは（ＸＶ）：

【化Ａ－１８６】



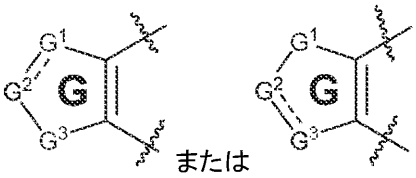
(XIV),



(XV)

のいずれか１つによって表される化合物またはその薬学的に許容できる塩であって、

環Ｅが、４または５員カルボシクリルであり；
環Ｆが、少なくとも１つの窒素原子を含む５または６員ヘテロシクリルであり；
環Ｇが、以下の構造式
【化Ａ－１８７】



のいずれか１つによって表され、式中、
【化Ａ－１８８】

“〰〰”

が、環Ｇの環Ｄへの結合点を表し、
【化Ａ－１８９】

“〰〰”

が、単結合または二重結合であり、G^1、G^2、およびG^3が、それぞれ独立して、原子価が許容するように、－ＣＨ＝、－CH_2、－Ｎ＝、または－ＮＨ－であるが、
【化Ａ－１９０】

“〰〰”

が単結合であるとき、G^1、G^2、およびG^3の少なくとも２つが－ＮＨ－であることを条件とし；
R^{71}およびR^{72}が、それぞれ独立して、水素、ハロ、－（C_1～C_6アルキル）、－OR^A、－（Ｃ）（Ｏ）$NR^BR^{B'}$、$NR^BR^{B'}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}R^C$、－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルから選択され；
R^{41}、$R^{41'}$、R^{42}、および$R^{42'}$が、それぞれ独立して、水素、－（C_1～C_6アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}R^C$、－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）、および－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）－NR^DR^Eから選択され；または
R^{41}および$R^{41'}$、ならびに別々にR^{42}および$R^{42'}$が、それらが共通して結合される窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に含む４～８員環を形成し；
R^Aの各々が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレニル）－（$C_{3～12}$）カルボシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、および－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）（R^E）から独立して選択され；
R^Bの各々および$R^{B'}$の各々が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_1～C_6ハロ

アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$－（C_1～C_6アルキル）、－Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、および－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレニル）－Ｎ（R^D）（R^E）から独立して選択され；

R^Cの各々が、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルから独立して選択され；

R^Dの各々およびR^Eの各々が、水素、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、および－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリルから独立して選択され；

ここで、

R^{71}、R^{72}、R^{41}、$R^{41'}$、R^{42}、または$R^{42'}$の任意のアルキルまたはアルキレニル部分が、ハロ、＝Ｏ、ＯR^A、Ｎ$R^B R^{B'}$、およびＳ（Ｏ）$_{0～2}R^C$から独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的にかつ独立して置換され；

R^AまたはR^Cの任意のアルキルまたはアルキレニル部分が、１つ以上のフルオロで任意選択的にかつ独立して置換され；

環Ｅ、Ｆ、およびＧ、またはR^{71}、R^{72}、R^{41}、$R^{41'}$、R^{42}もしくは$R^{42'}$のいずれかの任意のカルボシクリルもしくはヘテロシクリル部分、またはR^{41}および$R^{41'}$もしくはR^{42}および$R^{42'}$を一緒にすることによって形成される任意の環が、ハロ、＝Ｏ、C_1～C_4フルオロアルキル、C_1～C_4アルキル、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$カルボシクリル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員ヘテロシクリル）、ＯR^A、－（C_0～C_6アルキレニル）－Ｎ$R^B R^{B'}$、およびＳ（Ｏ）$_{0～2}R^C$から独立して選択される１つ以上の置換基で炭素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

環ＦおよびＧ、またはR^{71}、R^{72}、R^{41}、$R^{41'}$、R^{42}もしくは$R^{42'}$のいずれかの任意のヘテロシクリル部分、またはR^{41}および$R^{41'}$もしくはR^{42}および$R^{42'}$を一緒にすることによって形成される任意の環が、R^Fで置換可能な窒素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

R^Fの各々が、－（C_1～C_6アルキル）、－（C_1～C_6ハロアルキル）、－（C_1～C_6ヒドロキシアルキル）、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（C_1～C_6アルキル）、－Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～$_{12}$）カルボシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～１３員）ヘテロシクリル、－（C_0～C_6アルキレニル）－Ｃ（Ｏ）$_2$－（C_1～C_6アルキル）、－（C_1～C_6アルキレニル）－Ｎ$R^B R^{B'}$、および－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）（R^E）から独立して選択され；

R^A、R^B、$R^{B'}$、R^C、R^D、R^E、R^Fの任意のカルボシクリルもしくはヘテロシクリル部分、またはR^{71}、R^{72}、R^{41}、$R^{41'}$、R^{42}もしくは$R^{42'}$の任意の置換基が、フルオロ、クロロ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4フルオロアルキル、－Ｏ－C_1～C_4アルキル、－Ｏ－C_1～C_4フルオロアルキル、＝Ｏ、－ＯＨ、－ＮH_2、－ＮＨ（C_1～C_4アルキル）、および－Ｎ（C_1～C_4アルキル）$_2$から独立して選択される１つ以上の置換基で炭素原子において任意選択的にかつ独立して置換され；

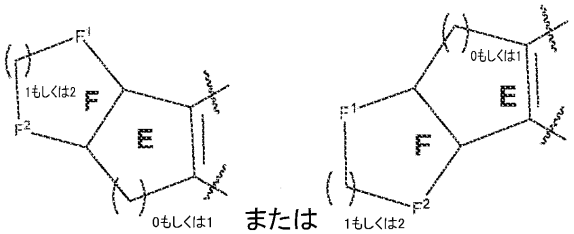
R^A、R^B、$R^{B'}$、R^C、R^D、R^E、R^Fの任意のヘテロシクリル部分、またはR^{71}、R^{72}、R^{41}、$R^{41'}$、R^{42}もしくは$R^{42'}$の任意のヘテロシクリル置換基が、－Ｃ

$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルまたは－Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）で置換可能な窒素原子において任意選択的に置換される、化合物またはその薬学的に許容できる塩。

項８７

環Ｅおよび環Ｆが、一緒に、以下の構造式：

【化Ａ－１９１】



のいずれか１つによって表され、式中、Ｆ^{1}およびＦ^{2}が、各々の存在について独立して、－ＣＨ$_{2}$－または－ＮＲ^{0}－から選択され、ここで、Ｒ^{0}が、各々の存在について独立して、ＨまたはＣ１～Ｃ４アルキルであり、

【化Ａ－１９２】

“〰〰”

が、環Ｅの環Ｄへの結合点を表す、項８６に記載の化合物。

項８８

Ｒ^{41}、Ｒ$^{41'}$、Ｒ^{42}もしくはＲ$^{42'}$が、それぞれ独立して、水素；ヒドロキシおよびハロから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換される－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）；－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル）；－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）；－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－Ｎ（Ｒ^{D}）（Ｒ^{E}）；ならびにＳ（Ｏ）$_{1～2}$Ｒ^{C}から選択され；または

Ｒ^{41}およびＲ$^{41'}$もしくはＲ^{42}およびＲ$^{42'}$が、それらが共通して結合される窒素原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２つのさらなるヘテロ原子を任意選択的に含む４～６員環を形成し；

Ｒ^{C}が－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）であり；

Ｒ^{D}およびＲ^{E}の各々が、水素および－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）から独立して選択される、項８６に記載の化合物。

項８９

Ｒ^{41}、Ｒ$^{41'}$、Ｒ^{42}、またはＲ$^{42'}$が、それぞれ独立して、水素、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）、－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレニル）－Ｎ（Ｒ^{D}）（Ｒ^{E}）、およびＳ（Ｏ）$_{1～2}$Ｒ^{C}から選択され；

Ｒ^{C}が－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）であり；

Ｒ^{D}およびＲ^{E}の各々が、水素および－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）から独立して選択される、項８６～８８のいずれか一項に記載の化合物。

項９０

Ｒ^{41}、Ｒ$^{41'}$、Ｒ^{42}、またはＲ$^{42'}$が、それぞれ独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、および－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$から選択される、項８６～８９のいずれか一項に記載の化合物。

項９１

Ｒ^{71}およびＲ^{72}が、それぞれ独立して、水素；ハロ；ヒドロキシル、ハロ、および－ＮＲ^{B}Ｒ$^{B'}$から独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換される－（Ｃ$_{1}$

～C_6アルキル）；－$NR^BR^{B'}$；－C（O）$NR^BR^{B'}$、－OR^A、－（C_0～C_6アルキレニル）－（C_3～C_8）カルボシクリル、ならびに－（C_0～C_6アルキレニル）－（４～８員）ヘテロシクリルから選択され、ここで、R^Aが、１つ以上のフルオロで任意選択的に置換されるC_1～C_6アルキルである、項８６～９０のいずれか一項に記載の化合物。

項９２

R^{71}およびR^{72}が、それぞれ独立して、水素；ハロ；１つ以上のハロで任意選択的に置換される－（C_1～C_6アルキル）；および－OR^Aから選択され、ここで、R^Aが、１つ以上のフルオロで任意選択的に置換されるC_1～C_6アルキルである、項９１に記載の化合物。

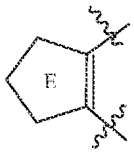
項９３

R^{71}およびR^{72}が、それぞれ独立して、水素、フルオロ、クロロ、－CF_3、－OCH_3、－OCF_3、－N（CH_3）$_2$、および－$NHCH_3$から選択される、項８６～９１のいずれか一項に記載の化合物。

項９４

環Ｅが、以下の構造式

【化Ａ－１９３】



によって表され、式中、

【化Ａ－１９４】

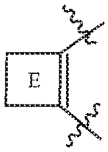
“∿∿”

の各々が、前記環Ｅの前記環Ｄへの結合点を表す、項８６～９３のいずれか一項に記載の化合物。

項９５

環Ｅが、以下の構造式

【化Ａ－１９５】



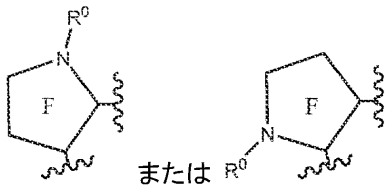
によって表され、式中、

【化Ａ－１９６】

“∿∿”

の各々が、前記環Ｅの前記環Ｄへの結合点を表す、項８６～９３のいずれか一項に記載の化合物。

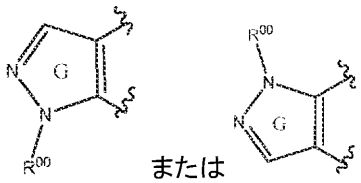
項９６
　環Ｆが、以下の構造式
【化Ａ－１９７】



のいずれか１つによって表され、式中、
【化Ａ－１９８】

“∿”

の各々が、前記環Ｆの前記環Ｅへの結合点を表し、ここで、R^0が、各々の存在について独立して、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルである、項８６～９５のいずれか一項に記載の化合物。
項９７
　環Ｇが、以下の構造式
【化Ａ－１９９】

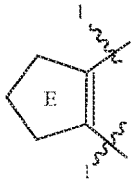


のいずれか１つによって表され、式中、
【化Ａ－２００】

“∿”

の各々が、前記環Ｇの前記環Ｄへの結合点を表し、ここで、R^{00}が、各々の存在について独立して、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルである、項８６～９３のいずれか一項に記載の化合物。
項９８
　R^{41}、$R^{41'}$、R^{42}、または$R^{42'}$が、それぞれ独立して、ＨまたはＣ１～Ｃ４アルキルであり；
　R^{71}およびR^{72}が、それぞれ独立して、Ｆまたは－ＣＦ$_3$である、項８６～９６のいずれか一項に記載の化合物。
項９９
　環Ｅが、以下の構造式

【化Ａ－２０１】



によって表され、式中、

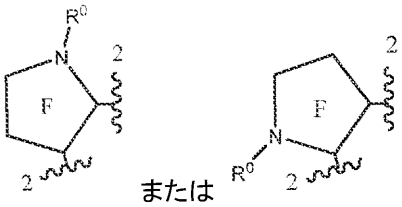
【化Ａ－２０２】

“1 ∿”

の各々が、前記環Ｅの前記環Ｄへの結合点を表し、

環Ｆが、以下の構造式

【化Ａ－２０３】



のいずれか１つによって表され、式中、

【化Ａ－２０４】

“2 ∿”

の各々が、前記環Ｆの前記環Ｅへの結合点を表し、

R^0が、各々の存在について独立して、ＨまたはＣ１～Ｃ４アルキルであり；

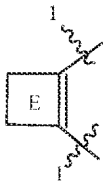
R^{41}、$R^{41'}$、R^{42}、または$R^{42'}$が、それぞれ独立して、ＨまたはＣ１～Ｃ４アルキルであり；

R^{71}およびR^{72}が、それぞれ独立して、Ｆまたは$-CF_3$である、項８６に記載の化合物。

項１００

環Ｅが、以下の構造式

【化Ａ－２０５】

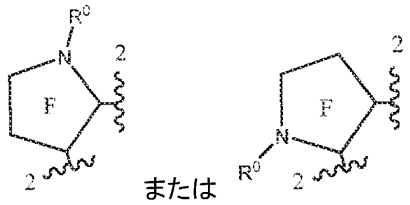


によって表され、式中、

【化Ａ－２０６】

“1 ∿”

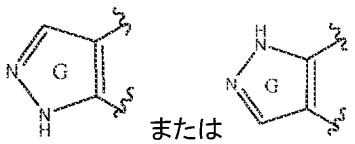
の各々が、前記環Ｅの前記環Ｄへの結合点を表し、
環Ｆが、以下の構造式
【化Ａ－２０７】



のいずれか１つによって表され、式中、
【化Ａ－２０８】

“2 ∿”

の各々が、前記環Ｆの前記環Ｅへの結合点を表し、
R^0が、各々の存在について独立して、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルであり；
R^{41}、$R^{41'}$、R^{42}、または$R^{42'}$が、それぞれ独立して、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルであり；
R^{71}およびR^{72}が、それぞれ独立して、Ｆまたは－ＣＦ$_3$である、項８６に記載の化合物。
項１０１
環Ｇが、以下の構造式
【化Ａ－２０９】

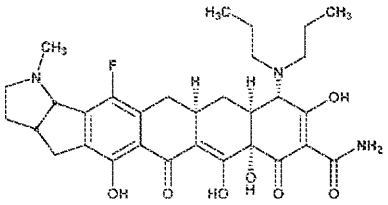


のいずれか１つによって表され、式中、
【化Ａ－２１０】

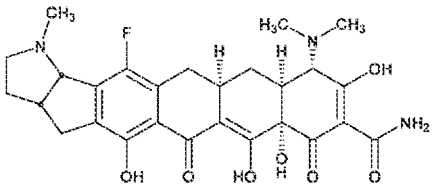
“∿”

の各々が、前記環Ｇの前記環Ｄへの結合点を表し；
R^{41}、$R^{41'}$、R^{42}、または$R^{42'}$が、それぞれ独立して、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルであり；
R^{71}およびR^{72}が、それぞれ独立して、Ｆまたは－ＣＦ$_3$である、項８６に記載の化合物。
項１０２
以下の構造式：

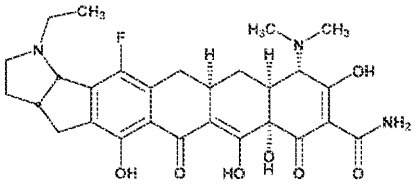
【化Ａ－２１１】



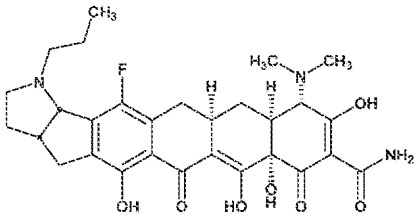
S5-9-7



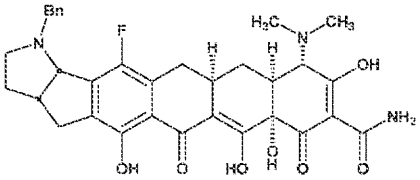
S5-9-2,ジアステレオマーAおよびB



S5-9-3,ジアステレオマーAおよびB

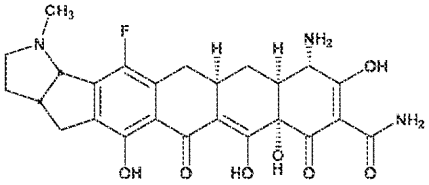


S5-9-4,ジアステレオマーAおよびB

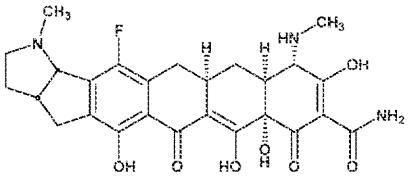


S5-9-5,ジアステレオマーAおよびB

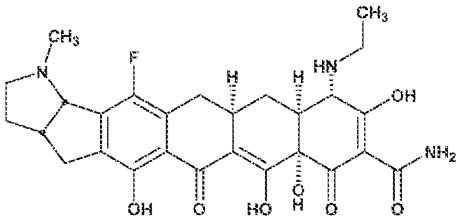
【化Ａ－２１２】



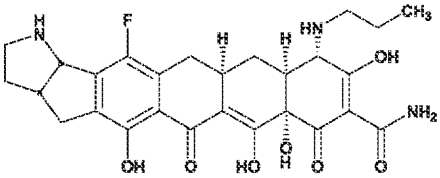
S5-9-10,ジアステレオマーAおよびB



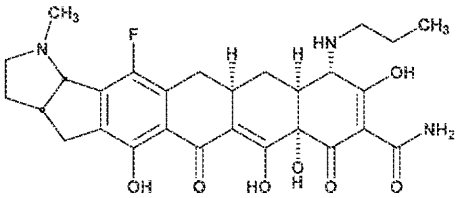
S5-9-9,ジアステレオマーAおよびB



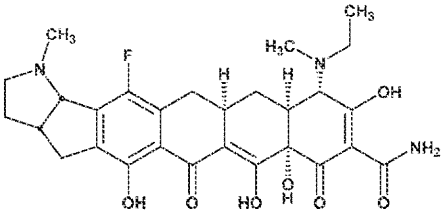
S5-9-11,ジアステレオマーAおよびB



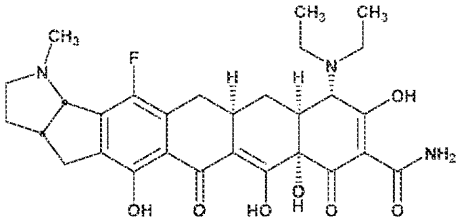
S5-9-8,ジアステレオマーB



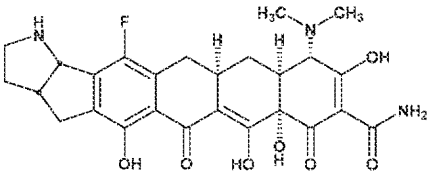
S5-9-6,ジアステレオマーAおよびB



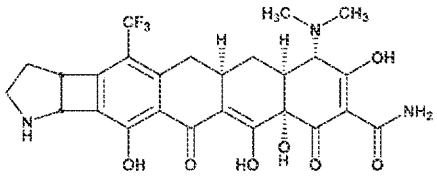
S5-9-12,ジアステレオマーAおよびB



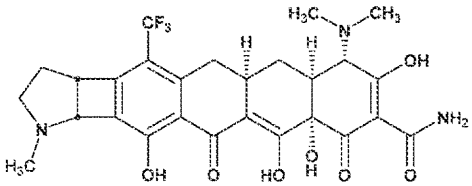
S5-9-13,ジアステレオマーAおよびB



S5-9-1,ジアステレオマーAおよびB

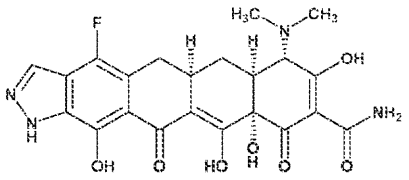


S13-9-1,ジアステレオマーAおよびB

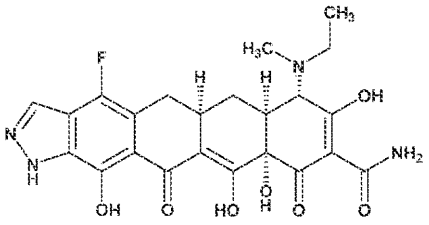


S13-9-2,ジアステレオマーAおよびB

【化Ａ－２１３】



S18-3-1



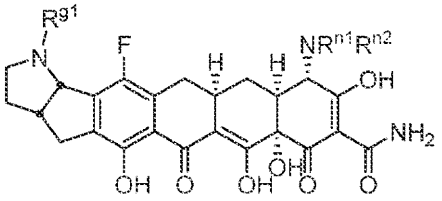
S18-3-2

のいずれか１つによって表される、項８６～１０１のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

項１０３

以下の構造式

【化Ａ－２１４】

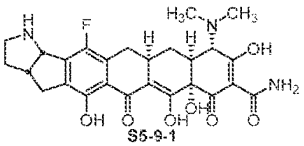
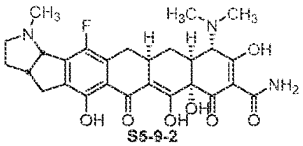
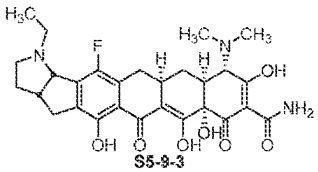
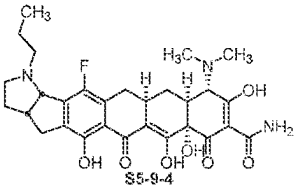
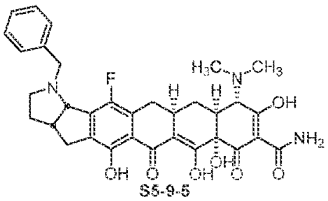
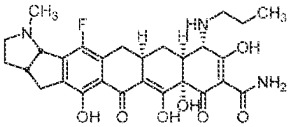
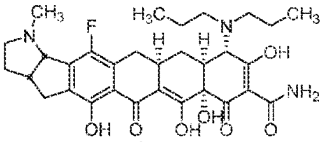
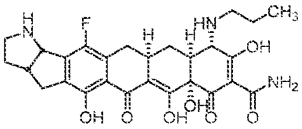
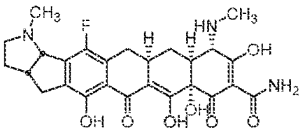
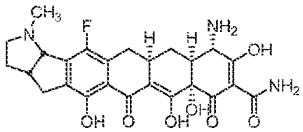
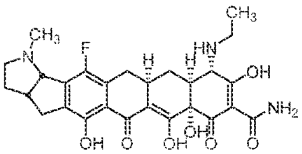
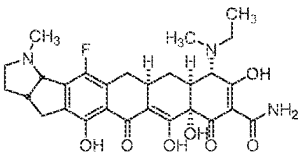
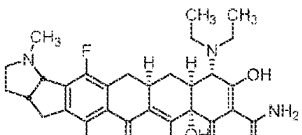


によって表され、式中、R^{g1}、R^{n1}、およびR^{n2}が、それぞれ独立して、フェニルで任意選択的に置換されるＨまたはC_1～C_4アルキルである、項８６に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

項１０４

前記化合物が、以下の構造式：

【化Ａ－２１５】

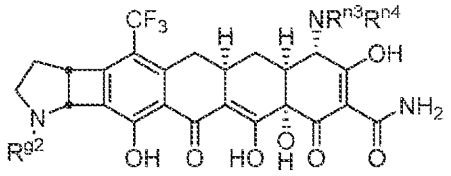

S5-9-1
,

S5-9-2
,

S5-9-3
,

S5-9-4
,

S5-9-5
,

S5-9-6
,

S5-9-7
,

S5-9-8B
,

S5-9-9
,

S5-9-10
,

S5-9-11
,

S5-9-12
,および

S5-9-13

のいずれか１つによって表されるか、または前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩である、項１０３に記載の化合物。

項１０５

以下の構造式

【化Ａ－２１６】

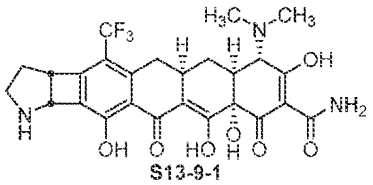


によって表され、式中、R^{g2}、R^{n3}、およびR^{n4}が、それぞれ独立して、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルである、項８６に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

項１０６

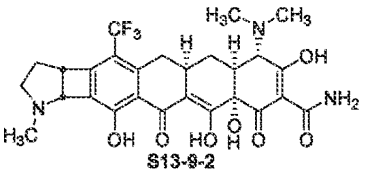
以下の構造式：

【化Ａ－２１７】



S13-9-1

,



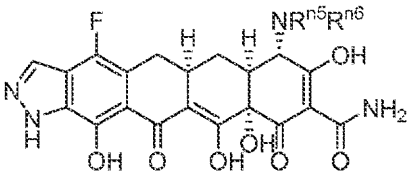
S13-9-2

のいずれか１つによって表される、項１０５に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

項１０７

以下の構造式

【化Ａ－２１８】

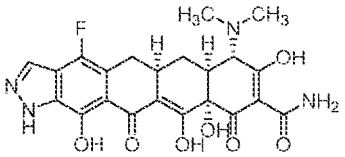


によって表され、式中、R^{n5}およびR^{n6}が、それぞれ独立して、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルである、項８６に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

項１０８

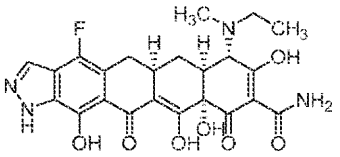
以下の構造式：

【化Ａ－２１９】



S18-3-1

または



S18-3-2

のいずれか１つによって表される、項１０５に記載の化合物または前述のもののいずれかの薬学的に許容できる塩。

項１０９

薬学的に許容できるキャリアまたは希釈剤と、項５０、８４または８６～１０８のいずれか一項に記載の化合物とを含む医薬組成物。

項１１０

血液癌を患う対象を処置する方法であって、前記対象に、項５０、８４もしくは８６～１０８のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容できる塩、または項１０９に記載の医薬組成物の治療的に有効な量を投与することを含む方法。

項１１１

前記血液癌が白血病である、項１～４９、５１～８３、８５または１１０のいずれか一項に記載の方法。

項１１２

前記白血病が、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性単球白血病から選択される、項１１１に記載の方法。

項１１３

前記白血病が急性骨髄性白血病である、項１１２に記載の方法。

項１１４

前記血液癌がリンパ腫である、項１～４９、５１～８３、８５または１１０のいずれか一項に記載の方法。

項１１５

前記リンパ腫が、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群または脊髄増殖性症候群、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、バーキットリンパ腫／白血病、およびＢ細胞リンパ腫から選択される、項１１４に記載の方法。

項１１６

１つ以上のさらなる治療剤の投与を含む、項１～４９、５１～８３、８５または１１０のいずれか一項に記載の方法。

項１１７

前記さらなる治療剤が、シタラビンおよびアンスラサイクリン薬物である、項１１６に記載の方法。

項１１８

前記アンスラサイクリン薬物が、ダウノルビシンまたはイダルビシンから選択される、項１１６に記載の方法。

項１１９

クラドリビンの投与をさらに含む、項１１６または１１８に記載の方法。

項１２０

前記対象がヒトである、項４９、５１～８３、８５または１１０のいずれか一項に記載の方法。

項１２１

細菌感染の処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、項５０、８４もしくは８６～１０８のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容できる塩、または項１０９に記載の医薬組成物の治療的に有効な量を投与することを含む方法。

項１２２

前記感染症が、グラム陽性生物によって引き起こされる、項１２１に記載の方法。

項１２３

前記グラム陽性生物が、バチルス綱（Ｂａｃｉｌｌｉ）；アクチノバクテリア門（Ａｃｔｉｎｏｂａｃｔｅｒｉａ）；およびクロストリジウム綱（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉａ）から選択される、項１２２に記載の方法。

項１２４

前記感染症が、グラム陰性生物によって引き起こされる、項１２１に記載の方法。

項１２５
前記グラム陰性生物が、腸内細菌科（Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉｃｅａｅ）、バクテロイデス門（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｔｅｓ）、ビブリオ科（Ｖｉｂｒｉｏｎａｃｅａｅ）、パスツレラ科（Ｐａｓｔｅｕｒｅｌｌａｃｅａｅ）、シュードモナス科（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｄａｃｅａｅ）、ナイセリア科（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａｃｅａｅ）、リケッチア（Ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａｅ）、モラクセラ科（Ｍｏｒａｘｅｌｌａｃｅａｅ）、プロテアエ（Ｐｒｏｔｅｅａｅ）の任意の種、アシネトバクター属（Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｓｐｐ．）、ヘリコバクター属（Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｓｐｐ．）、およびカンピロバクター属（Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ ｓｐｐ．）からなる群から選択される、項１２４に記載の方法。
項１２６
前記感染症が、リケッチア目（Ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａｌｅｓ）およびクラミジア目（Ｃｈｌａｍｙｄｉａｌｅｓ）から選択される生物によって引き起こされる、項１２１に記載の方法。
項１２７
前記感染症が、クラミジア門（Ｃｈｌａｍｙｄｉａｅ）およびスピロヘータ門（Ｓｐｒｉｏｃｈａｅｔａｌｅｓ）から選択される生物によって引き起こされる、項１２１に記載の方法。
項１２８
前記感染が、モリクト（Ｍｏｌｌｉｃｕｔｅｓ）綱から選択される生物によって引き起こされる、項１２１に記載の方法。
項１２９
前記感染が、複数の生物によって引き起こされる、項１２１に記載の方法。
項１３０
前記感染が、１つ以上の抗生物質に対して耐性を示す生物によって引き起こされる、項１２１に記載の方法。
項１３１
前記グラム陽性菌が、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）、ＣｏＮＳ、肺炎球菌（Ｓ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）、化膿連鎖球菌（Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ）、Ｓ．アガラクティアエ（Ｓ．ａｇａｌａｃｔｉａｅ）、Ｅ．フェカーリス（Ｅ．ｆａｅｃａｌｉｓ）、およびＥ．フェシウム（Ｅ．ｆａｅｃｉｕｍ）から選択される、項１２２に記載の方法。
項１３２
前記グラム陰性菌が、インフルエンザ菌（Ｈ．ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ）、Ｍ．カタラーリス（Ｍ．ｃａｔａｒｒｈａｌｉｓ）、およびレジオネラ・ニューモフィラ（Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｐｈｉｌａ）から選択される、項１２４に記載の方法。
【図面】
【図１】

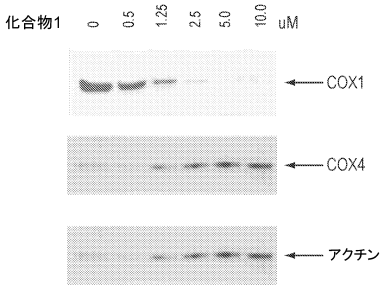


図１

【図２】

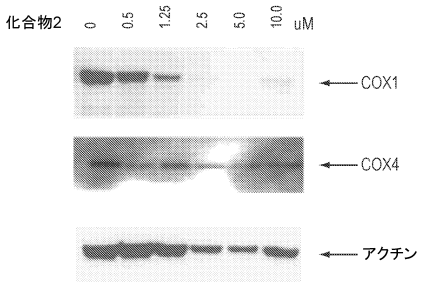


図２

【図３】

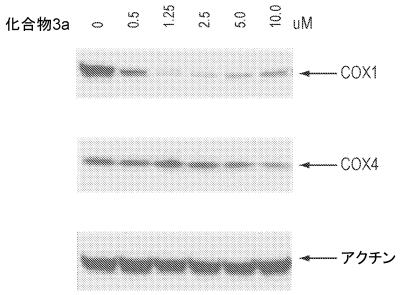


図３

【図４】

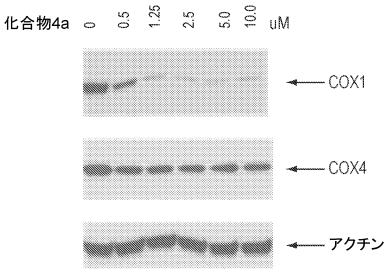


図４

【図５】

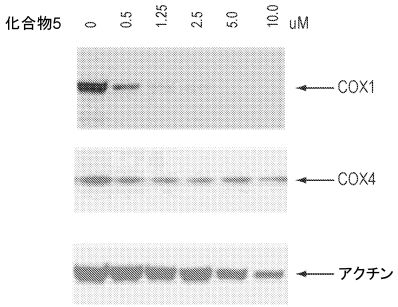


図５

【図６】

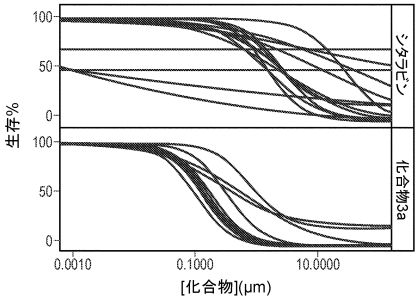


図６

【図７Ａ】

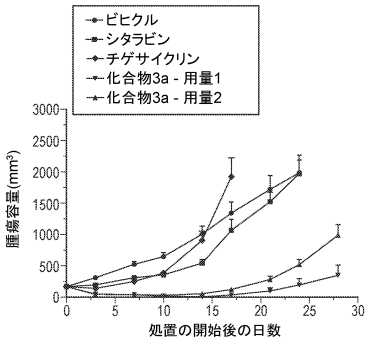


図7A

【図７Ｂ】

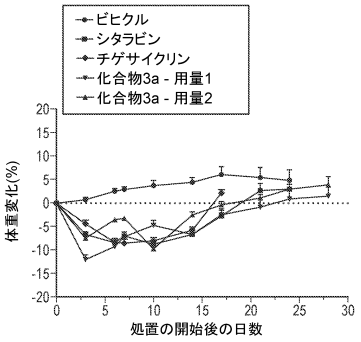


図7B

【図７Ｃ－Ｄ】

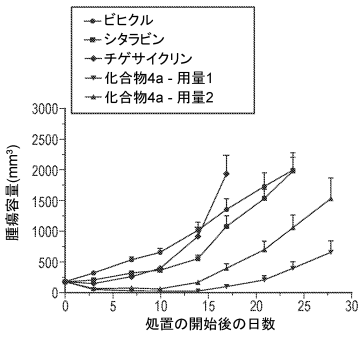


図7C

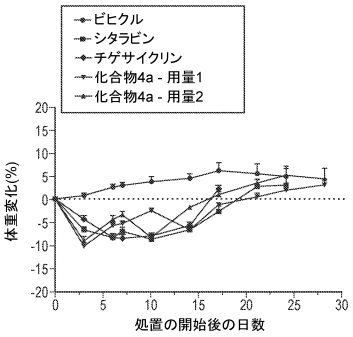


図7D

【図７Ｅ】

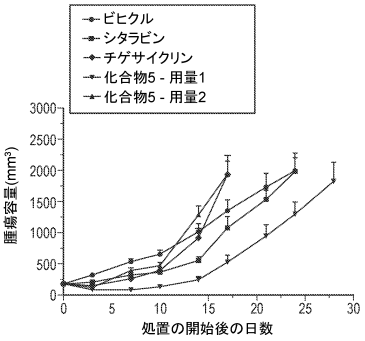


図7E

【図７Ｆ】

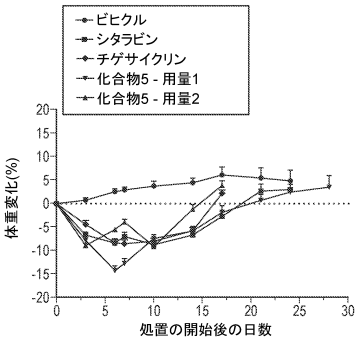


図7F

【図８】

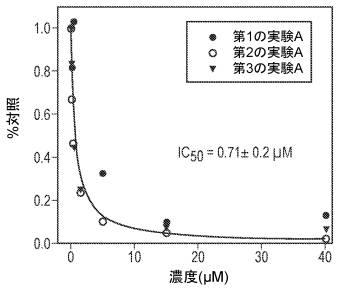


図8

【図９】

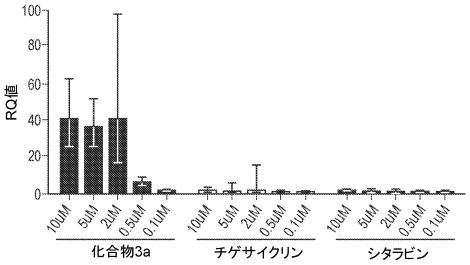


図9

【図１０】

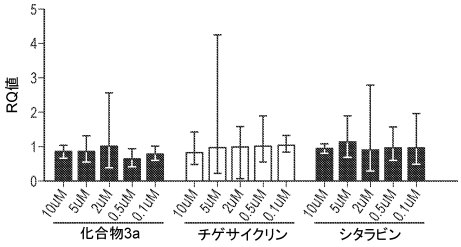


図10

【図１１】

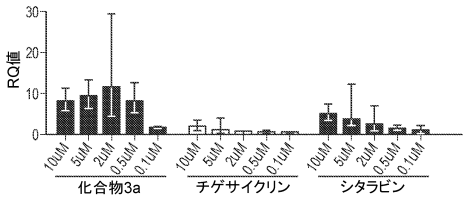


図11

【図１２】

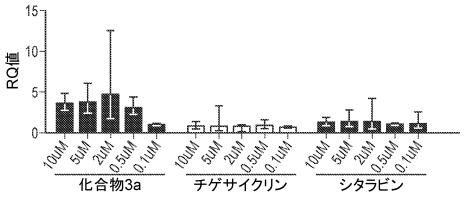


図12

【図１３】

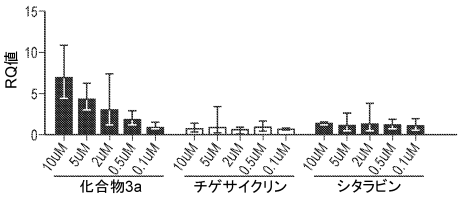


図13

【図１４Ａ－１】

化合物番号	MIC(ug/mL)																											
	SA101	SA161	SA158	EF327	EF404	SP160	EC107	EC155	EC378	KP457	PM385	PA555	PA556	PA1145	PA669	PA673	PA693	EC603	AB250	SM256	BC240
	29213	IetM	IetK	IetM	IetM	IetM	25922	IetA	IdC	CTX-M-15	3AA-47	Vivisource					IetA				
S12-2-3	1	2	0.125	0.5	0.625	≤0.0156	0.6625	0.25	0.25	2	4	32	4	32	>32	>32	>32	4	1	1	6
S12-2-2	0.5	2	0.0312	1	0.25	≤0.0156	≤0.0156	0.125	0.0312	2	2	32	2	32	32	32	32	4	0.5	0.25	4
S12-2-1	0.125	2	≤0.0156	2	0.25	≤0.0156	≤0.0156	0.0625	≤0.0156	1	2	16	1	16	32	32	32	2	0.25	0.125	8
S9-5-1	4	32	0.125	16	8	2	0.6625	16	0.0312	1	1	4	0.125	4	8	8	8	16	4	2	8
S9-5-3	0.25	16	≤0.0156	8	4	0.125	≤0.0156	0.5	≤0.0156	1	1	4	0.25	16	32	32	>32	4	0.5	0.125	8
S9-5-2	2	16	0.25	8	8	1	≤0.0156	8	≤0.0156	1	4	16	0.25	16	32	32	32	8	1	2	8
S9-5-4	1	8	0.25	8	4	0.5	≤0.0156	0.5	≤0.0156	2	4	32	0.5	32	>32	>32	>32	4	1	0.5	16
S10-5-1	2	16	0.125	4	2	≤0.0156	≤0.0156	8	0.0312	2	2	16	1	8	16	16	16	4	0.5	2	4
S10-5-2	1	4	0.0312	4	1	≤0.0156	≤0.0156	2	≤0.0156	1	2	16	1	16	32	32	32	4	0.125	0.125	4
S10-5-3	0.125	4	≤0.0156	2	0.5	≤0.0156	≤0.0156	0.5	≤0.0156	2	4	16	2	16	32	32	>32	2	0.5	0.0625	6
S10-5-4	1	4	0.0625	4	1	≤0.0156	≤0.0156	0.5	≤0.0156	2	4	32	4	32	>32	>32	>32	4	1	0.5	6
S11-5-1	0.5	4	≤0.0156	4	4	0.25	≤0.0156	2	≤0.0156	4	8	32	2	32	>32	>32	>32	4	0.25	0.125	8
S11-4-1	4	>32	1	>32	32	8	1	32	0.25	8	16	>32	0.5	>32	>32	>32	>32	32	16	16	>32
S11-5-2	0.5	2	0.0625	2	2	0.25	0.0312	1	0.0312	2	4	32	2	32	>32	>32	>32	4	0.25	0.5	8
S11-4-2	8	32	1	32	16	4	0.5	16	0.0625	4	16	>32	1	32	>32	>32	>32	32	16	8	>32
S16-3-2	0.0625	1	0.5	2	0.5	0.25	0.125	16	≤0.0156	2	1	8	0.25	16	>32	32	>32	>32	0.5	0.25	1
S19-4	≤0.0156	0.5	0.125	2	0.25	0.25	0.0625	16	0.0312	1	8	16	0.25	16	16	16	16	>32	2	0.125	0.5
S1-6-2	16	>32	8	32	32	2	2	>32	1	8	32	32	0.5	32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32
S16-5-38	>32	>32	>32	>32	>32	16	8	>32	8	>32	>32	>32	2	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-6-1	32	>32	4	16	16	4	0.5	8	1	2	16	>32	1	>32	>32	>32	>32	4	>32	16	>32
S6-6-5	4	2	1	2	2	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S6-6-4	0.5	0.5	1	0.5	0.5	2	8	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	2	>32
S21-6-2	8	2	1	0.5	0.5	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	>32

図14A-2へ

図14A-1

【図１４Ａ－２】

図14A-1から

S21-6-1	16	16	4	2	2	8	16	16	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	1	>32
S6-6-6	1	2	2	1	0.5	4	2	4	4	16	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	16	16	2	4
S6-6-7	0.125	1	0.125	2	1	2	1	4	2	8	16	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	4	2	2
S6-6-8	0.5	1	0.5	2	1	4	1	4	4	32	16	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	4	2	4
S6-6-1	2	2	2	2	1	8	2	2	2	8	>32	8	8	8	16	16	8	4	32	0.25	2
S6-6-2	1	2	2	1	0.5	4	2	4	2	4	>32	32	8	16	16	32	16	8	32	0.25	2
S6-6-3	1	1	0.5	2	2	8	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	8	>32
S14-6-2	0.5	1	1	0.5	0.5	2	1	8	2	8	>32	>32	16	>32	>32	>32	>32	16	8	1	4
S14-6-3	2	4	4	2	2	4	1	16	0.5	2	>32	8	2	8	8	16	8	32	>32	2	4
S14-6-4	1	2	0.5	4	4	8	4	>32	2	>32	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	8	8	16
S14-6-1	4	4	4	2	1	8	1	4	1	8	8	2	1	2	2	4	2	16	>32	0.25	2
S14-6-5	1	2	4	0.5	0.5	2	0.5	16	0.5	4	>32	32	4	32	32	32	32	32	32	4	4
S7-6-7	1	8	1	16	1	4	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S7-6-4	16	32	4	8	1	1	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S7-6-5	32	32	32	32	16	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S7-6-8	8	16	1	8	4	2	32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S7-6-1	32	32	2	16	2	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	2	>32
S7-6-6	16	16	1	2	0.5	1	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32
S7-6-2	8	16	2	2	1	4	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	2	>32
S7-6-3	16	32	8	32	2	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S6-6-9	16	16	16	16	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32
S14-6-6	0.5	1	0.5	2	2	4	0.5	8	0.125	4	16	>32	2	>32	>32	>32	>32	>32	8	1	2
S14-6-7	0.5	1	1	2	2	4	0.5	8	0.125	8	16	>32	2	>32	>32	>32	>32	>32	4	1	2
S6-6-10	4	4	4	8	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8	>32
S7-6-10	32	>32	32	32	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	1	>32

図14A-2

【図１４Ｂ－１】

化合物番号	MIC(ug/mL)																						
	SA101	SA161	SA158	EF327	EF404	SP160	EC107	EC155	EC876	KP457	PM385	PA555	PA556	PA1145	PA669	PA673	PA693	EC603	AB250	SM256	BC240
	29213	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	25922	tetA	tolC	CTX-M-15		BAA-47	Vivisource					tetA			
S8-7-5	0.25	0.5	2	0.125	0.25	1	4	8	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32	8
S8-7-6	1	2	1	2	1	>32	0.5	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S8-7-2	4	8	8	4	4	32	>32	32	2	16	32	16	4	16	16	32	16	32	>32	8	8
S8-7-3	0.5	0.5	0.25	1	1	4	4	>32	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8	4	32
S8-7-1	2	2	2	0.5	0.5	4	1	2	1	4	32	2	2	4	4	8	4	4	32	0.0625	2
S8-7-7	0.5	1	2	0.25	0.25	2	2	8	2	4	>32	32	8	>32	>32	>32	>32	8	8	2	4
S8-7-9	0.25	0.5	4	0.5	0.5	4	1	8	1	8	16	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	2	2	4
S8-7-8	0.5	0.5	1	0.5	0.5	2	1	8	1	8	32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	4	1	4
S8-7-10	16	16	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S8-7-11	4	8	4	32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32
S7-6-9	8	32	8	16	8	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S8-7-4	2	2	4	2	2	4	2	8	2	8	32	>32	8	>32	>32	>32	>32	16	32	2	8
S21-6-4	8	4	4	2	2	4	32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8	>32
S21-6-5	1	2	0.5	1	1	2	4	8	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8	8
S21-6-6	2	1	0.5	1	1	1	4	8	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	4
S21-6-3	16	16	16	8	8	16	32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8	>32
S14-6-8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S5-9-1A	4	16	1	16	4	2	2	>32	0.5	4	2	32	0.25	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S5-9-1B	1	4	0.25	2	1	0.5	0.5	>32	0.25	2	0.5	32	0.125	>32	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32
S5-9-2A	2	32	0.5	16	8	1	2	32	1	8	16	32	0.5	32	>32	>32	>32	>32	32	16	>32
S5-9-2B	2	4	0.125	0.5	0.5	0.0312	1	16	0.25	4	8	32	0.25	32	>32	>32	>32	16	16	32	>32
S5-9-3A	1	16	0.25	8	4	1	0.5	4	0.5	4	16	32	0.25	32	>32	>32	>32	8	16	8	>32
S5-9-3B	0.25	0.5	0.5	0.25	0.125	0.0312	0.5	8	0.125	4	16	32	0.125	8	>32	>32	>32	8	16	16	>32

図14B-2へ

図14B-1

【図１４Ｂ－２】

図14B-1から

S5-9-4A	0.5	8	0.25	8	4	1	1	4	0.5	8	16	>32	1	>32	>32	>32	>32	16	16	4	32
S5-9-4B	0.25	1	0.125	0.125	0.125	≥0.0156	0.5	8	0.25	8	32	>32	0.5	>32	>32	>32	>32	16	8	4	>32
S5-9-5A	4	>32	1	4	2	2	8	16	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	>32
S5-9-5B	2	>32	0.5	1	0.5	0.125	8	16	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	>32
S1-5-12	32	0.25	8	8	4	16	>32	>32	32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S6-6-2	2	8	1	4	4	4	0.5	16	0.0625	2	16	8	0.5	32	4	8	4	32	32	0.5	2
S15-6-3	4	8	2	4	4	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S15-6-2	1	8	1	2	2	4	2	32	0.5	16	32	>32	4	32	>32	>32	>32	>32	16	2	8
S15-6-4	2	16	4	8	16	16	1	32	0.25	8	>32	32	0.5	32	32	32	32	>32	>32	4	4
S15-6-5	2	8	0.5	8	8	16	4	>32	0.5	>32	>32	>32	2	>32	>32	>32	>32	>32	16	8	16
S15-6-6	2	4	4	2	4	16	1	32	0.125	8	>32	>32	0.5	>32	>32	>32	>32	32	>32	4	8
S15-6-7	0.5	8	0.25	8	8	8	0.5	32	0.0625	8	>32	>32	1	>32	>32	>32	>32	>32	16	2	4
S14-6-9	16	32	32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32
S15-6-9	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S15-6-10	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S21-6-7	>32	>32	32	8	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S21-6-8	>32	>32	8	4	2	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S20-6-16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S15-6-8	2	8	0.5	8	8	8	0.5	16	0.0625	16	32	>32	1	>32	>32	>32	>32	>32	8	2	8
S5-9-6A	32	>32	16	32	16	8	2	16	2	8	16	>32	1	>32	>32	>32	>32	32	>32	32	>32
S5-9-6B	32	32	8	8	8	1	2	16	0.5	8	16	32	>32	>32	32	>32	2	>32	>32	>32	>32
S5-9-7	16	32	16	16	16	4	16	>32	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32
S5-9-8B	>32	>32	32	>32	>32	32	4	>32	1	32	>32	>32	>32	>32	4	>32	1	>32	>32	>32	>32
S5-9-9A	8	>32	4	>32	16	4	4	>32	0.5	16	8	>32	0.25	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S5-9-9B	32	>32	8	8	8	2	4	>32	0.5	16	8	>32	0.5	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32

図14B-2

【図１４Ｃ－１】

化合物番号	MIC(ug/mL)																						
	SA101	SA161	SA158	EF327	EF404	SP160	EC107	EC155	EC878	KP457	PM385	PA555	PA556	PA1145	PA669	PA673	PA693	EC603	AB250	SM256	BC240
	29213	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	25922	tetA	tolC	CTX-M-15		BAA-47	Vivisource					tetA			
S5-9-10A	16	>32	4	32	32	8	4	>32	0.5	8	4	>32	0.5	>32	>32	32	>32	4	>32	32	>32
S5-9-10B	32	32	8	8	8	2	4	32	0.25	8	4	32	0.25	32	32	8	32	4	>32	16	>32
S5-9-11A	16	>32	4	32	16	2	2	>32	0.25	4	8	>32	0.25	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S5-9-11B	16	>32	8	8	8	1	2	32	0.25	8	16	>32	0.5	>32	>32	>32	>32	>32	32	32	>32
S5-9-12A	2	32	2	16	8	2	2	2	1	8	32	>32	0.5	>32	>32	>32	>32	>32	32	16	>32
S5-9-12B	0.5	2	0.5	0.5	0.25	0.0312	0.5	4	0.125	4	8	>32	0.125	>32	>32	>32	>32	4	8	8	32
S5-9-13A	8	32	4	16	8	2	1	16	0.5	8	32	>32	1	>32	>32	>32	>32	>32	16	16	>32
S5-9-13B	4	8	2	1	1	0.125	0.5	2	0.125	4	16	>32	0.25	>32	>32	>32	>32	8	4	4	32
S1-5-1	0.5	32	0.25	8	2	0.25	0.0312	0.0625	0.0312	0.25	2	32	0.25	>32	>32	>32	>32	0.5	2	1	16
S1-5-2	0.5	32	0.25	4	1	0.0625	0.0312	0.125	0.0312	0.25	2	16	0.25	32	>32	>32	>32	0.5	4	1	16
S1-5-9	0.25	8	0.125	4	1	0.125	0.125	2	0.0625	0.5	2	8	0.125	16	32	32	32	2	8	4	32
S2-9-5	0.5	>32	0.25	32	8	2	0.25	2	0.125	1	1	8	0.0625	16	32	32	32	4	32	16	>32
S20-6-1	0.25	0.5	0.25	0.125	0.0625	≤0.0156	0.125	4	≤0.0156	1	2	8	0.0625	8	16	16	16	8	8	8	16
S20-6-4	4	4	2	1	0.5	≤0.0156	0.0312	1	≤0.0156	1	4	32	0.5	32	>32	>32	>32	2	4	4	16
S20-6-7	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S20-6-8	32	>32	32	32	32	32	>32	>32	2	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S20-6-5	8	4	2	2	2	0.125	8	16	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	0.5
S20-6-4	4	8	4	1	0.5	0.0312	0.0625	1	≤0.0156	2	4	8	4	32	4	>32	0.5	>32	>32	>32	>32
S20-6-4	8	8	8	4	4	0.25	0.5	8	0.5	4	8	32	16	>32	32	32	1	32	>32	32	>32
S20-6-6	>32	>32	32	32	32	8	16	>32	4	>32	>32	>32	2	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-5-10	32	>32	8	>32	>32	32	8	16	1	32	>32	>32	1	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-5-11	16	>32	2	>32	>32	16	2	4	0.25	16	32	>32	1	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-5-8	2	2	0.5	2	2	0.25	0.125	1	0.25	4	16	>32	2	>32	>32	>32	>32	8	4	4	>32

図14C-2へ

図14C-1

【図１４Ｃ－２】

図14C-1から

S1-5-4	4	>32	2	>32	16	2	2	32	0.5	4	16	>32	0.5	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32
S1-5-7	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	16	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-5-18	8	>32	2	>32	32	8	1	8	0.5	8	>32	>32	2	>32	>32	>32	>32	32	>32	8	>32
S1-5-16	16	>32	8	>32	>32	16	8	16	2	16	>32	>32	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-5-17	4	>32	2	>32	16	4	1	4	0.5	4	8	>32	0.5	>32	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32
S1-5-14	>32	>32	32	>32	>32	32	8	32	4	32	>32	>32	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-5-15	>32	>32	32	>32	>32	32	16	>32	4	>32	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-5-3	>32	>32	32	>32	>32	32	32	>32	16	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-5-5	2	32	0.25	16	4	0.25	0.0312	0.25	0.0625	1	4	>32	2	>32	>32	>32	>32	2	2	4	32
S1-5-6	2	>32	0.25	32	8	0.5	0.0625	0.25	0.0625	1	4	>32	2	>32	>32	>32	>32	2	8	4	>32
S20-6-9	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S20-6-10	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S20-6-11	>32	>32	32	32	32	4	32	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S20-6-13	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S20-6-14	8	16	8	8	8	0.0625	0.25	2	0.0625	4	16	>32	1	>32	>32	>32	>32	16	8	4	16
S2-9-3	4	16	0.5	8	4	1	0.25	8	0.0625	2	4	8	1	8	16	16	8	8	4	4	8
S2-9-4	2	4	0.5	2	0.5	2	0.5	2	1	4	16	32	16	>32	>32	>32	>32	4	2	4	8
S20-6-15	16	32	16	16	2	0.125	0.25	2	0.125	4	16	>32	1	>32	>32	>32	>32	16	32	16	32
S20-6-12	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32	>32	32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S2-9-7	2	16	0.125	8	2	0.125	0.0312	0.125	0.0312	0.5	2	16	0.0625	16	32	32	32	1	8	4	16
S2-9-8	0.5	8	0.125	4	2	0.125	0.125	0.25	0.125	0.5	2	8	0.125	8	32	16	32	1	16	16	>32
S2-9-11	1	32	0.125	8	4	0.25	0.0625	0.25	0.0625	0.5	2	8	0.125	8	16	16	16	2	8	8	16
S2-9-14	1	3	0.0625	2	1	0.0625	≤0.0156	0.125	0.0625	1	2	16	1	16	16	16	16	1	1	1	8
S2-9-17	0.5	8	0.0625	2	1	0.0312	≤0.0156	0.0625	0.0312	0.5	2	8	0.125	8	32	16	16	1	4	4	16
S2-9-13	1	16	0.125	4	2	0.125	≤0.0156	0.125	0.0312	1	2	8	0.5	8	16	16	16	1	4	4	8

図14C-2

【図１４Ｄ－１】

化合物番号	MIC(ug/mL)																					
	SA101	SA161	SA158	EF327	EF404	SP160	EC107	EC155	EC878	KP457	PM385	PA555	PA556	PA1145	PA669	PA673	PA693	EC603	AB250	SM256	BC240
	29213	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	25922	tetA	tolC	CTX-M-15		BAA-47	Vivisource					tetA			
S2-9-19	2	4	0.25	4	2	0.125	0.0312	0.25	0.125	2	4	16	4	16	32	32	16	2	2	4	16
S2-9-26	2	2	1	2	2	0.5	0.5	1	2	8	8	32	16	32	16	32	32	8	4	2	16
S2-9-27	8	>32	4	16	16	4	2	16	0.5	8	>32	>32	4	>32	>32	>32	>32	16	8	16	>32
S2-9-6	32	>32	16	>32	>32	32	8	>32	8	32	16	>32	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S2-9-21	2	4	1	4	2	1	0.25	0.5	0.5	4	8	>32	8	16	32	32	32	2	4	2	8
S16-6-28	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8	>32
S2-9-2	2	8	0.25	2	1	0.125	0.0312	1	0.0625	1	4	8	1	8	16	16	16	2	1	2	8
S2-9-22	0.5	8	0.125	2	0.5	0.0312	≤0.0156	0.0312	0.0312	0.5	2	8	0.5	16	32	32	32	1	2	2	16
S2-9-12	0.5	8	0.125	2	1	0.0625	0.0312	0.0625	0.0312	0.25	1	16	0.0625	8	16	16	16	0.5	4	8	16
S2-9-24	2	>32	1	>32	>32	32	0.25	0.25	1	8	16	>32	16	>32	>32	>32	>32	0.25	>32	16	8
S2-9-23	1	32	0.25	4	2	0.125	0.25	0.5	0.0312	2	8	16	0.125	16	32	32	32	4	16	16	32
S1-6-5	8	32	16	16	8	8	1	>32	0.25	32	8	16	0.25	16	16	8	16	>32	>32	2	8
S3-7-2	8	8	2	4	4	4	8	8	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	>32
S2-9-10	4	4	2	2	2	1	2	4	1	8	32	32	2	>32	>32	>32	>32	16	8	4	>32
S2-9-18	2	8	0.25	4	2	0.0625	0.0312	0.25	0.0625	2	4	8	2	>32	16	32	16	2	2	4	8
S2-9-1	4	4	2	2	1	2	8	8	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	4	>32
S2-9-28	1	4	0.125	2	1	≤0.0156	≤0.0156	0.125	0.0312	2	4	16	1	16	32	32	32	2	4	4	16
S2-9-15	0.5	8	0.0625	2	1	≤0.0156	≤0.0156	0.0625	≤0.0156	0.25	2	16	0.125	16	32	32	32	0.5	4	4	16
S2-9-25	32	>32	8	>32	>32	8	16	32	2	>32	>32	>32	1	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S2-9-29	16	32	8	16	8	2	1	8	1	8	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32	16	32	16	>32
S2-9-16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S2-9-20	32	32	16	32	32	4	2	8	2	8	32	>32	8	>32	>32	>32	>32	8	32	32	>32
S2-9-9	16	>32	4	>32	>32	16	16	32	2	>32	>32	>32	1	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32

図14D-2へ

図14D-1

【図１４Ｄ－２】

図14D-1から

S16-6-30	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	1	>32
S16-6-8	8	16	4	2	8	0.0625	0.25	4	≤0.0156	2	2	4	0.25	8	8	8	8	4	16	8	16
S16-6-9	>32	>32	>32	>32	>32	16	16	>32	2	>32	>32	>32	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S16-6-19	4	8	4	4	4	0.125	0.5	1	0.25	8	4	8	2	8	8	8	8	2	8	4	8
S16-6-33	>32	>32	>32	>32	>32	8	16	32	0.5	>32	>32	>32	0.5	>32	>32	32	>32	>32	>32	32	>32
S16-6-5	32	32	8	8	8	1	2	4	0.125	8	4	32	0.125	32	32	16	32	16	>32	>32	>32
S1-5-13	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S16-6-38	8	8	2	2	4	0.0625	0.25	2	0.0625	2	4	8	1	4	8	16	8	2	8	4	8
S16-6-11	8	8	2	2	4	0.0312	0.125	1	0.0312	1	4	8	0.5	4	8	16	8	2	8	4	8
S16-6-23	32	>32	>32	>32	32	8	8	16	0.5	>32	>32	16	1	16	16	16	16	32	>32	16	>32
S4-7-1	8	32	4	16	16	16	4	8	2	16	8	16	2	16	32	16	16	16	8	8	16
S16-6-18	4	16	4	2	4	0.5	0.5	4	0.125	2	2	32	0.0625	32	32	32	32	8	>32	32	>32
S4-7-2	0.5	16	0.125	1	0.5	0.0312	0.25	1	0.5	0.25	4	32	0.5	32	32	>32	32	1	8	8	32
S16-6-1	8	>32	32	8	8	8	4	8	2	16	8	32	0.5	32	32	32	32	16	>32	>32	>32
S16-6-3	8	32	16	4	2	1	1	2	0.125	4	4	16	0.0625	16	16	8	16	8	>32	16	>32
S16-6-4	16	16	8	2	2	1	0.5	1	0.0625	2	4	8	0.125	8	8	4	8	8	32	8	32
S16-6-6	2	16	4	1	0.5	0.25	0.25	8	0.0312	2	1	8	0.0312	16	32	16	16	8	32	32	32
S16-6-7	>32	>32	>32	>32	>32	16	16	>32	4	>32	32	>32	2	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32
S16-6-15	16	16	8	4	2	1	0.5	2	0.125	2	4	8	0.5	8	8	8	8	4	32	4	16
S16-6-31	>32	>32	>32	>32	>32	16	16	>32	1	>32	32	>32	1	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32
S16-6-32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-7-1	1	>32	0.25	16	16	2	0.25	1	0.125	1	2	16	0.125	16	32	16	32	4	32	16	>32
S1-7-2	32	>32	16	32	32	8	16	32	8	32	>32	32	4	32	32	32	>32	>32	>32	>32	>32
S3-7-1	1	>32	0.5	>32	32	4	0.5	1	0.25	2	4	32	0.125	32	>32	>32	>32	16	>32	32	>32
S4-7-3	0.5	32	0.125	8	2	0.25	0.125	0.25	0.0625	0.5	2	8	0.125	8	16	16	16	2	16	8	32

図14D-2

【図１４Ｅ－１】

化合物番号	MIC(ug/mL)																					
	SA101	SA161	SA158	EF327	EF404	SP160	EC107	EC155	EC878	KP457	PM385	PA555	PA556	PA1145	PA669	PA673	PA693	EC603	AB250	SM256	BC240
	29213	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	25922	tetA	tolC	CTX-M-15		BAA-47	Vivisource					tetA			
S16-6-24	16	32	>32	8	4	1	1	4	0.0625	4	4	16	0.125	16	16	8	16	8	>32	16	>32
S16-6-25	0.5	32	0.25	8	2	0.25	0.125	0.25	≤0.0156	0.5	2	8	0.125	8	16	32	32	1	16	8	32
S16-6-27	1	>32	0.5	>32	>32	4	1	1	0.125	4	4	32	0.125	32	>32	>32	>32	8	>32	32	>32
S2-9-6	8	8	4	4	4	1	1	1	0.25	8	8	8	4	8	8	8	4	4	32	4	8
S16-6-34	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32
S16-6-16	16	16	8	4	4	1	0.5	1	0.0312	4	4	4	1	4	8	8	8	4	>32	8	16
S4-7-4	0.5	16	0.125	4	1	0.0625	0.0312	0.25	≤0.0156	2	4	16	2	16	32	32	32	2	2	4	16
S4-7-6	0.5	32	0.125	4	2	0.125	0.0312	0.125	≤0.0156	1	2	16	0.25	16	32	32	32	1	4	4	16
S16-6-2	8	>32	32	8	4	4	1	4	0.125	>32	4	32	0.125	32	32	16	32	16	>32	32	>32
S16-6-13	32	32	8	8	4	1	2	4	0.0312	8	4	16	0.25	16	16	8	16	8	>32	16	>32
S16-6-14	32	32	8	4	4	0.5	1	4	0.0312	4	4	16	0.25	16	16	8	16	8	>32	16	>32
S4-7-5	0.5	8	0.125	4	1	0.0625	0.125	0.25	0.0312	0.5	2	16	0.125	16	32	32	32	2	32	16	32
S16-6-35	32	32	32	32	32	32	4	>32	1	>32	32	32	1	32	32	16	32	32	>32	16	16
S16-6-26	8	8	4	4	4	2	2	4	4	32	16	16	8	16	16	>32	32	32	>32	2	4
S16-6-20	4	8	4	2	2	0.5	1	4	1	8	8	32	8	16	16	>32	16	8	32	4	4
S16-6-22	16	16	8	16	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	>32
S16-6-21	4	4	2	2	2	4	32	8	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	2	>32
S1-7-3	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	16	>32	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S16-6-29	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	4	>32	>32	>32	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S17-3	16	16	8	8	4	16	8	16	8	32	>32	16	8	16	16	32	16	32	>32	4	
S16-6-10	4	8	4	2	1	0.125	0.25	2	0.125	2	4	8	2	8	8	16	8	2	8	8	
S16-6-12	4	8	4	2	1	0.125	0.5	1	0.5	4	16	32	4	32	32	>32	32	4	16	4	
S17-5	>32	>32	>32	>32	>32	32	16	>32	4	>32	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	

図14E-2へ

図14E-1

【図１４Ｅ－２】

図14E-1から

S17-6	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S19-9-1A	1	4	32	1	0.125	0.5	0.125	0.25	0.0312	2	4	16	4	2	16	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
S19-9-1B	32	>32	32	32	32	0.5	32	32	4	2	4	16	16	8	16	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
S13-9-2A	4	2	0.5	0.5	0.125	0.5	0.125	0.5	0.5	1	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S13-9-2B	16	16	8	8	8	16	16	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S18-3-1	0.5625	2	1	1	2	0.5	0.5	0.0625	32	1	2	16	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
S12-2-4																																		
S16-6-36																																		
S16-6-37																																		
サンサイクリン	0.5	2	4	0.0312	4	4	8	0.5	2	8	8	32	32	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
ミノサイクリン	0.0625	8	0.0312	32	0.125	8	2	8	1	8	16	16	1	8	16	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
チゲサイクリン	0.0625	0.125	0.0625	0.0625	0.0625	0.0312	0.0312	0.0312	≤0.0156	1	2	16	0.125	2	2	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16

図14E-2

【図１５Ａ】

化合物番号	R4	R7	R8	IC50 (μM) 液性腫瘍 MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S8-7-2	HN-CH3	H	H	4.2						
S8-7-4	HN CH3	H	H	2.1						
K1	NH2	H	H3C	0.23		1.96				
K2	HN CH3	H	H3C	0.60		2.70				
K3	H3C N CH3	H	H3C	1.3		13.75				
S15-6-1	NH2	O-CH3	H	1.6						
S15-6-4	HN-CH3	O-CH3	H	5.5						
S15-6-6	HN CH3	O-CH3	H	3.8						
S15-6-2	HN CH3	O-CH3	H	1.9						
S15-6-7	H3C N CH3	O-CH3	H	4.2						
S15-6-8	CH3 N CH3	O-CH3	H	4.0						
S15-6-5	H3C N CH3	O-CH3	H	3.8						
S15-6-3	H3C N CH3	O-CH3	H	2.0						
S15-6-9	HN O CH3	O-CH3	H	15						

図15A

【図１５Ｂ】

化合物番号	R4	R7	R8	IC50 (μM) 液性腫瘍 MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S15-6-10	H3C S O O CH3	O-CH3	H	8.0						
S2-9-6	NH2	O-CH3	N H	1.6						
K2-9-5	NH2	O-CH3	N H3C	0.11	0.14	0.38	0.24			
K4	NH2	O-CH3	N CH3	0.07	0.11	0.5	0.21	0.13	0.11	0.15
S1-7-3	O-CH3 H NH2 OH N CH3 OH O HO O O NH2			>5						
S1-7-1	NH2	O-CH3	N CH3	0.09	0.23	0.83	0.92	0.25	0.20	0.37
S1-7-2	O-CH3 H NH2 OH N CH3 OH O HO O O NH2			3.5						
S1-6-2	NH2	O-CH3	N CH3	3.1						
S2-9-3	NH2	O-CH3	N F	0.12	0.29	0.57	0.48			
S2-9-1	NH2	O-CH3	N CF3	3.2						
S2-9-9	NH2	O-CH3	N OH	0.88						
S2-9-16	NH2	O-CH3	N N-CH3	20						
S2-9-7	NH2	O-CH3	N CH3	0.10	0.24	0.28	0.6			
S2-9-10	NH2	O-CH3	N CF3	0.47						

図15B

【図１５Ｃ】

化合物番号	R4	R7	R8	IC50 (μM) 液性腫瘍 MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S2-9-8	NH2	O-CH3	N H3C CH3	0.04	0.09	0.28	0.2	0.11	0.07	0.12
S2-9-13	NH2	O-CH3	N CH3	0.10	0.15	0.48	0.31			
S2-9-14	NH2	O-CH3	N H3C CH3	0.11	0.14	0.09	0.31			
S2-9-11	NH2	O-CH3	N	0.13	0.17	0.27	0.38			
S2-9-15	NH2	O-CH3	N H3C CH3	0.07	0.16	0.44	0.30			
S2-9-18	NH2	O-CH3	H3C N	0.09	0.17	0.55	1.4			
S2-9-19	NH2	O-CH3	N H3C CH3	0.13	0.18	0.39	0.60			
S2-9-20	NH2	O-CH3	N H3C CH3	0.76						
S2-9-21	NH2	O-CH3	N CH3	0.14	0.34	0.51	0.38			
S2-9-2	NH2	O-CH3	N	0.10	0.19	0.35	0.22			
S2-9-12	NH2	O-CH3	N	0.10	0.08	0.29	0.19	0.12	0.01	0.11
S2-9-17	NH2	O-CH3	N	0.06	0.09	0.39	0.21			
S2-9-22	NH2	O-CH3	N	0.07	0.11	0.34	0.12	0.07	0.06	0.09
S2-9-28	NH2	O-CH3	N	0.07	0.11	0.32	0.30			

図15C

【図１５Ｄ】

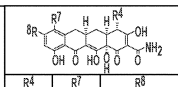
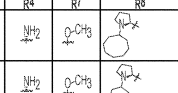
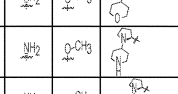
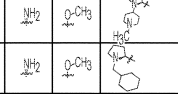
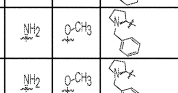
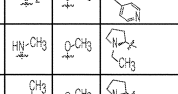
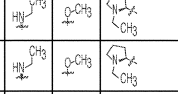
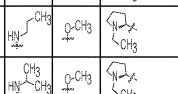
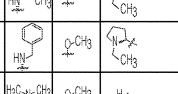
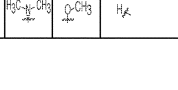
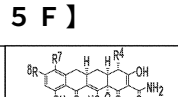
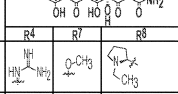
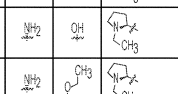
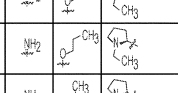
化合物番号				IC50 (μM)						
				液性腫瘍						
	R4	R7	R8	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S2-9-29				2.8						
S2-9-23				0.11	0.15	0.29	0.15	0.24	0.15	0.15
S2-9-24				3.7						
S2-9-25				1.9						
S2-9-26				0.14	0.33	0.55	0.62			
S2-9-4				0.25						
S2-9-27				0.95						
S1-5-9				0.17	0.19	0.48	0.26			
K5				0.15	0.18	0.54	0.68			
S1-6-1				0.91						
S1-5-1				2.2						
S1-5-2				0.10	0.19	0.28	0.23			
S1-5-8				0.44						
K6				6.5						

図15D

【図１５Ｅ】

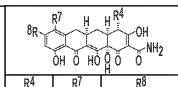
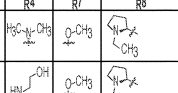
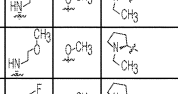
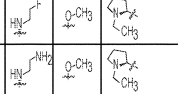
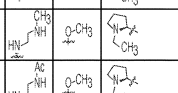
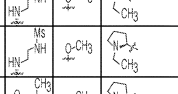
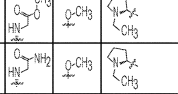
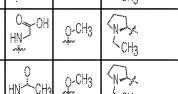
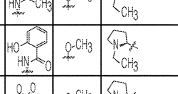
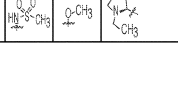
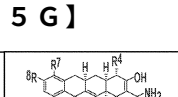
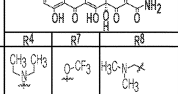
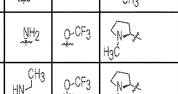
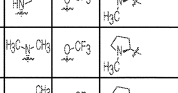
化合物番号				IC50 (μM)						
				液性腫瘍						
	R4	R7	R8	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
K7				0.55		5.45				
S1-5-4				7.2						
S1-5-6				2.5						
S1-5-5				0.93						
S1-5-3				3.6						
S1-5-7				>20						
S1-5-14				2.6						
S1-5-15				4.6						
S1-5-18				7						
S1-5-17				0.28						
S1-5-16				2.9						
S1-5-10				18						
S1-5-12				1.2						
S1-5-11				15						

図15E

【図１５Ｆ】

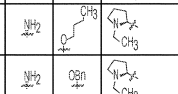
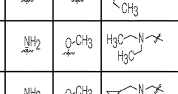
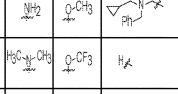
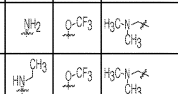
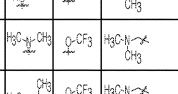
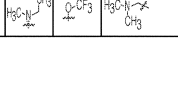
化合物番号				IC50 (μM)						
				液性腫瘍						
	R4	R7	R8	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S1-5-13				>5						
S4-7-1				3.0						
S4-7-3				0.05	0.21	0.87	0.72			
S4-7-4				0.09	0.16	0.46	0.55	0.17	0.12	0.14
S4-7-5				0.04	0.35	0.72	1.1			
S4-7-6				0.05	0.19	0.56	0.83			
S4-7-2				0.04	0.12	0.77	0.51			
S3-7-1				0.10	0.28	0.9				
S3-7-2				0.90						
K8				3.2		15.68				
S9-5-1				0.22		0.87				
S9-5-2				0.23		3.00				
K9				1.6		12.64				
S9-5-3						7.23				

図15F

【図１５Ｇ】

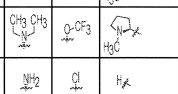
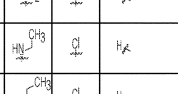
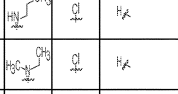
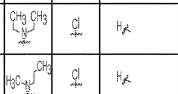
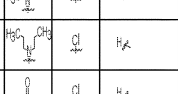
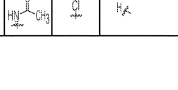
化合物番号				IC50 (μM)						
				液性腫瘍						
	R4	R7	R8	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S9-5-4						9.36				
S10-5-1				0.21		1.33				
S10-5-2				0.09	0.22	0.44	0.29			
K10				0.40		3.69				
S10-5-3						2.69				
S10-5-4						3.34				
S8-7-1				1.4						
S8-7-7				1.0						
S8-7-5				0.52						
S8-7-8				0.93						
S8-7-9				0.86						
S8-7-3				1.1						
S8-7-6				1.2						
S8-7-10				20						

図15G

【図１５Ｈ】

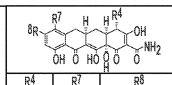
化合物番号				IC50 (μM) 液性腫瘍						
	R4	R7	R8	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S8-7-11				15						
S7-6-1				1.0						
S7-6-2				1.8						
S7-6-6				0.45						
S7-6-4				0.15						
K11				0.30		0.45				
K12				0.4						
K13				0.45		0.92				
K14				0.40		0.64				
K15				0.58		0.87				
K16				0.27		0.40				
K17				1.6		12.28				
K18				0.39		0.84				
K19				0.39		0.75				

図15H

【図１５Ｉ】

化合物番号				IC50 (μM) 液性腫瘍						
	R4	R7	R8	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S7-6-7				0.34						
S7-6-8				0.28						
S7-6-3				0.25						
S7-6-5				0.40						
S7-6-9				>10						
S7-6-10				>10						
K20				0.43		0.55				
K21				0.38		0.51				
S6-6-1				1.7						
S6-6-2				1.2						
S6-6-6				0.96						
S6-6-7				0.97						
S6-6-3				1.8						
S6-6-8				0.90						

図15I

【図１５Ｊ】

化合物番号				IC50 (μM) 液性腫瘍						
	R4	R7	R8	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S6-6-5				0.91						
S6-6-4				0.31						
S6-6-9				>20						
S6-6-10				25						
K22				3.6						
S11-4-1				2.8						
S11-4-2				4.9						
K23				1.6		19.18				
K24				0.24		1.66				
S11-5-1			ジアステレオマーA	0.62						
S11-5-2			ジアステレオマーA	0.57						
K25				0.25		3.02				
K26				0.22		1.16				
K27				0.56		6.89				

図15J

【図１５Ｋ】

化合物番号				IC50 (μM) 液性腫瘍						
	R4	R7	R8	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
K28				0.41		2.63				
S12-2-1				1.1		2.05				
S12-2-2						4.18				
S12-2-3						3.47				
S12-2-4				0.96						
K29				0.50		2.05				
S14-6-1				1.0						
S14-6-3				2.1						
S14-6-5				1.1						
S14-6-2				1.1						
K30				2.0		2.71				
S14-6-6				2.0						
S14-6-4				2.7						
S14-6-7				1.7						

図15K

【図１５Ｌ】

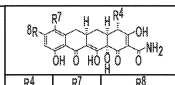
化合物番号				IC50 (μM) 液性腫瘍						
	R4	R7	R8	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S14-6-8				21						
S14-6-9				19						
S21-6-1				0.34						
S21-6-3				2.8						
S21-6-4				0.8						
S21-6-2				0.26						
S21-6-5				0.4						
S21-6-6				0.39						
S21-6-7				4.0						
S21-6-8				16						
K31				0.32		0.94				
K32				0.78						
K33				0.50		0.71				
K34				2.1		26.26				

図15L

【図１５Ｍ】

化合物番号				IC50 (μM) 液性腫瘍						
	R4	R7	R8	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
K35				0.65		0.57				
K36				0.52		0.87				
K37				0.19		0.90				
K38				0.38		1.36				
K39				1.2		6.58				
K40				0.57		1.54				
K41				6.0		9.92				
K42				0.51		2.33				
サンサイクリン				不活性		4.94				
ミノサイクリン				6.44		30.88				

図15M

【図１６Ａ】

化合物番号					IC50 (μM) 液性腫瘍細胞株						
	R4	R7	R9	X	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S16-5				CH	2.3						
S17-3				CH	3.3						
S16-6-1				CH	0.63						
S16-6-2				CH	0.45						
S16-6-31				CH	6.8						
S16-6-32				CH	>20						
S16-6-33				CH	1.1	1.9	>10				
S16-6-34				CH	>20						
S16-6-35				CH	2.2						
S16-6-3				CH	0.26						
S16-6-4				CH	0.28						
S16-6-5				CH	0.12	0.33	2.5	2.5			
S16-6-15				CH	0.26						
S16-6-13				CH	0.22						

図16A

【図１６Ｂ】

化合物番号					IC50 (μM) 液性腫瘍細胞株						
	R4	R7	R9	X	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S16-6-14				CH	0.22						
S16-6-16				CH	0.55						
S16-6-17				CH	0.45						
S16-6-27				CH	0.32						
S16-6-26				CH	0.45						
S16-6-23				CH	1.0						
S16-6-24				CH	0.27						
S16-6-25				CH	0.22						
S16-6-30				CH	>20						
S16-6-6				CH	0.07	0.20	0.68	2.4	0.17	0.24	0.22
S16-6-7				CH	4.2						
S16-6-8				CH	0.12	0.28	1.9	1.3			
S16-6-9				CH	4.1						
S16-6-10				CH	0.16						

図16B

【図１６Ｃ】

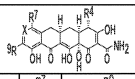
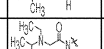
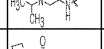
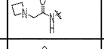
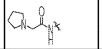
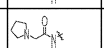
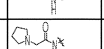
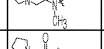
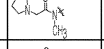
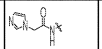
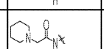
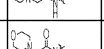
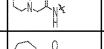
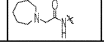
化合物番号					IC50 (μM) 液性腫瘍細胞株						
	R4	R7	R9	X	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S16-6-36				CH							
S16-6-37											
S16-6-38				CH	0.07	0.23	0.89	1.2	0.28	0.14	0.16
S16-6-11				CH	0.05	0.11	0.70	0.80	0.15	0.17	0.28
S16-6-12				CH	0.21						
S16-6-18				CH	0.08	0.21	1.0	0.75	0.20	0.41	0.39
K43				CH	0.10	0.13	0.54	0.53	0.10	0.15	0.25
S16-6-39				CH	>10						
S17-5				CH	6.0						
S17-6				CH	>20						
S16-6-29				CH	3.9						
S16-6-19				CH	0.04	0.13	0.95	1.6	0.28	0.40	0.52
S16-6-28				CH	>20						
S16-6-20				CH	0.13	0.48	1.5				

図16C

【図１６Ｄ】

化合物番号					IC50 (μM) 液性腫瘍細胞株						
	R4	R7	R9	X	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S16-6-21				CH	0.47						
S16-6-22				CH	3.1						
S20-6-1				CH	0.21	0.48	1.4	0.94	0.32	0.31	0.80
K44				CH	0.26		1.44				
S20-6-4				CH	0.14						
S20-6-2				CH	0.55						
S20-6-3				CH	8.9						
S20-6-5				CH	0.93						
S20-6-7				CH	>25						
S20-6-16				CH	3.4						
S20-6-8				CH	>25						
S20-6-14				CH	1.9						
S20-6-6				CH	7.4						
S20-6-15				CH	0.59						

図16D

【図１６Ｅ】

化合物番号					IC50 (μM) 液性腫瘍細胞株						
	R4	R7	R9	X	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S20-6-11				CH	>5						
S20-6-12				CH	>20						
S20-6-13				CH	>20						
S20-6-9				CH	≥20						
S20-6-10				CH	>5						
S19-4				N	>5						
K45				N			>40				
K46				N			2.88				
K47				CH	0.91		5.81				
K48				CH	不活性		16.83				
K49				CH	0.51		1.71				
K50				CH	8.9		37.24				
K51				CH	不活性		>40				
K52				CH	0.55		1.06				

図16E

【図１６Ｆ】

化合物番号					IC50 (μM) 液性腫瘍細胞株						
	R4	R7	R9	X	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
K53				CH	不活性		>40				
K54				CH	不活性		>40				
K55				CH	1.1		1.11				
K56				CH	8.3		4.01				
K57				CH	0.84		1.00				
K58				CH	0.34		3.04				
K59				CH	不活性		>40				
K60				CH	不活性		>40				
K61				CH	3.5		10.71				
K62				CH	1.3		0.75				
K63				CH	1.2		0.67				
K64				CH	0.40		0.83				
K65				CH	不活性		4.09				
チゲサイクリン				CH	1.7	2.3	6.5	3.2	2.7		

図16F

【図１７Ａ】

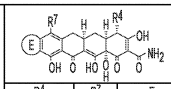
化合物番号				IC50 (μM)	
	R4	R7	E	MV4-11	THP-1
S5-9-1A			ジアステレオマーA	11	
S5-9-1B			ジアステレオマーB	7.3	
S5-9-2A			ジアステレオマーA	7.0	
S5-9-2B			ジアステレオマーB	3.6	
S5-9-3A			ジアステレオマーA	11	
S5-9-3B			ジアステレオマーB	5.5	
S5-9-4A			ジアステレオマーA	8.1	
S5-9-4B			ジアステレオマーB	2.4	
S5-9-5A			ジアステレオマーA	0.94	

図17A

【図１７Ｂ】

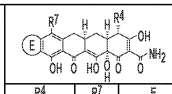
化合物番号				IC50 (μM)	
	R4	R7	E	MV4-11	THP-1
S5-9-5B			ジアステレオマーB	0.40	
S5-9-10A			ジアステレオマーA	1.0	
S5-9-10B			ジアステレオマーB	0.90	
S5-9-9A			ジアステレオマーA	2.3	
S5-9-9B			ジアステレオマーB	7.9	
S5-9-11A			ジアステレオマーA	2.8	
S5-9-11B			ジアステレオマーB	1.7	
S5-9-8B			ジアステレオマーB	6.9	
S5-9-6A			ジアステレオマーA	2.4	

図17B

【図１７Ｃ】

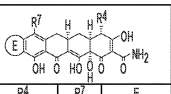
化合物番号				IC50 (μM)	
	R4	R7	E	MV4-11	THP-1
S5-9-6B			ジアステレオマーB	1.4	
S5-9-12A			ジアステレオマーA	6.5	
S5-9-12B			ジアステレオマーB	3.4	
S5-9-13A			ジアステレオマーA	7.2	
S5-9-13B			ジアステレオマーB	2.2	
S5-9-7				4.4	
S13-9-1A			ジアステレオマーA	2.8	
S13-9-1B			ジアステレオマーB	18	
S13-9-2A			ジアステレオマーA	5.0	

図17C

【図１７Ｄ】

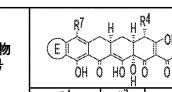
化合物番号				IC50 (μM)	
	R4	R7	E	MV4-11	THP-1
S13-9-2B			ジアステレオマーB	3.0	
S18-3-1					>40
S18-3-2				2.4	

図17D

フロントページの続き

(51)国際特許分類 ＦＩ
Ａ６１Ｋ 31/704(2006.01) Ａ６１Ｋ 31/704

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０１７４１－１８３９ カーライル，サフォーク レーン ３２
(72)発明者 ハント，ダイアナ，ケイ．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９ ケンブリッジ，ナンバー２，パール ストリート ２５２
(72)発明者 スン，ツイシアン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４７４ アーリントン，ワシントン ストリート ３３３
(72)発明者 チャオ，ペン
アメリカ合衆国 ニュージャージー ０８８２３ フランクリン パーク，グレゴリー レーン ５５
審査官 福山 則明

(56)参考文献 特表２０１５－５２８４６８（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１２／０２１７１２（ＷＯ，Ａ１）
Org. Process Res. Dev.，2015年12月28日，2016, Vol. 20，pp. 284-296

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３１／００－３１／８０
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）