

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2008 年 11 月 6 日 (06.11.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/133273 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 239/14 (2006.01) C07D 277/18 (2006.01)
 A61K 31/426 (2006.01) C07D 279/06 (2006.01)
 A61K 31/505 (2006.01) C07D 281/02 (2006.01)
 A61K 31/535 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01)
 A61K 31/54 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)
 A61K 31/541 (2006.01) C07D 417/10 (2006.01)
 A61K 31/554 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
 A61P 25/28 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
 C07D 265/08 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/057842

(22) 国際出願日: 2008 年 4 月 23 日 (23.04.2008)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2007-114764 2007 年 4 月 24 日 (24.04.2007) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小林 尚武 (KOBAYASHI, Naotake) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 上田 和生 (UEDA, Kazuo) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 伊藤 尚弘 (ITO, Naohiro) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

Naohiro) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 鈴木 慎司 (SUZUKI, Shinji) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 阪口 岳 (SAKAGUCHI, Gaku) [JP/JP]; 〒5203423 滋賀県甲賀市甲賀町五反田 1 4 0 5 番地 塩野義製薬株式会社内 Shiga (JP). 加藤 晃 (KATO, Akira) [JP/JP]; 〒5203423 滋賀県甲賀市甲賀町五反田 1 4 0 5 番地 塩野義製薬株式会社内 Shiga (JP). 行正 顕 (YUKIMASA, Akira) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 堀 章洋 (HORI, Akihiro) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 郡山 雄二 (KOORIYAMA, Yuji) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 原口 英和 (HARAGUCHI, Hidekazu) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 安井 健 (YASUI, Ken) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 神田 泰彦 (KANDA, Yasuhiko) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

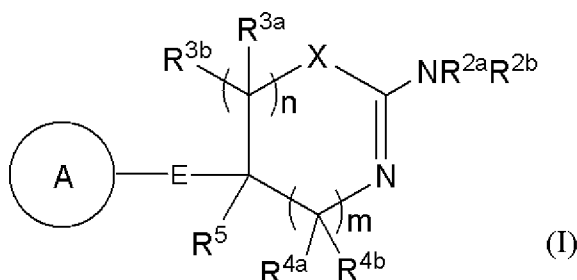
(74) 代理人: 高山 裕貢, 外(TAKAYAMA, Hirotsugu et al.); 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,

[続葉有]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

(54) 発明の名称: アルツハイマー症治療用医薬組成物



(57) Abstract: Disclosed is a pharmaceutical composition for treatment of Alzheimer's disease, which contains a compound represented by the formula (I) below, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate of any of them as an active ingredient. (I) (In the formula, ring A represents an optionally substituted carbocyclic group or an optionally substituted heterocyclic group; E represents a lower alkylene or the like; X represents S, O or NR¹ wherein R¹ represents a hydrogen or a lower alkyl; R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} and R^{4b} independently represent a hydrogen, a halogen, a hydroxy or the like; n and m independently represent an integer of 0-3 and n + m is within the range of 1-3; and R⁵ represents a hydrogen, an optionally substituted lower alkyl or the like.)

(57) 要約: 式 (I): (式中、環 A は置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり、E は低級アルキレン等であり、X は S、O または NR¹ であり、R¹ は水素または低級アルキルであり、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a} および R^{4b} は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ等であり、n および m は各々独立して 0 ~ 3 の整数であり、n + m は 1 ~ 3 であり、R⁵ は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル等である) で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、アルツハイマー症治療用医薬組成物。

WO 2008/133273 A1



DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

アルツハイマー症治療用医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、アミロイド β 産生抑制作用を有し、アミロイド β タンパク質の産生、分泌および／または沈着により誘発される疾患、特にアルツハイマー症の治療用医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] アルツハイマー症患者の脳内には、アミロイド β タンパク質と呼ばれる約40個のアミノ酸からなるペプチドが神経細胞外に蓄積した不溶性の斑点(老人斑)が広範に認められる。この老人斑が神経細胞を死滅させることによりアルツハイマー症が発症すると考えられており、アルツハイマー症治療用医薬組成物としてアミロイド β タンパク質の分解促進剤、アミロイド β ワクチンなどが研究されている。

セクレターゼはアミロイド β 前駆体タンパク質(APP)と呼ばれるタンパク質を細胞内で切断しアミロイド β タンパク質を生成させる酵素である。アミロイド β タンパク質のN末端の生成をつかさどる酵素はBACE1 (beta-site APP-cleaving enzyme 1、 β セクレターゼ)と呼ばれており、この酵素を阻害することによりアミロイド β タンパク質生成が抑制され、アルツハイマー症治療用医薬組成物になり得ると考えられる。

特許文献1には本発明の医薬組成物に含まれる化合物と構造が類似した化合物が記載されており、NO合成酵素阻害活性を有し、痴呆に有効である旨開示されている。

BACE-1阻害剤として特許文献2～10等が知られているが、いずれも本発明の医薬組成物に含まれる化合物とは異なる骨格を有するものである。

特許文献1:国際公開第96/014842号パンフレット

特許文献2:国際公開第02/96897号パンフレット

特許文献3:国際公開第04/043916号パンフレット

特許文献4:国際公開第2005/058311号パンフレット

特許文献5:国際公開第2005/097767号パンフレット

特許文献6:国際公開第2006/041404号パンフレット

特許文献7:国際公開第2006/041405号パンフレット

特許文献8:米国出願公開第2007/0004786号

特許文献9:米国出願公開第2007/0004730号

特許文献10:米国出願公開第2007/27199号

特許文献11:国際公開第2007/049532号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

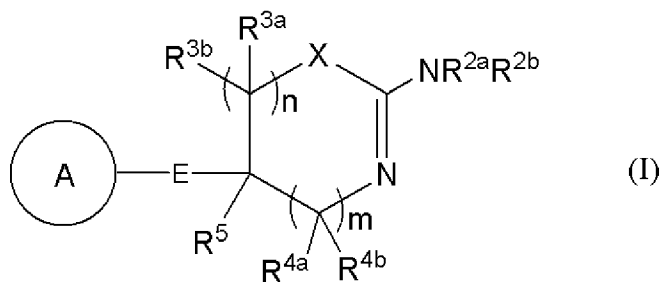
[0003] アミロイド β 産生抑制作用、特にBACE1阻害作用を有し、アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療剤を提供する。

課題を解決するための手段

[0004] 本発明は、

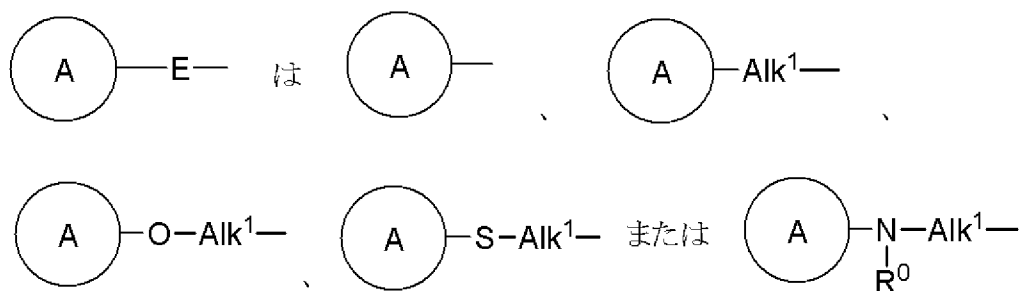
(a)式(I):

[化1]



(式中、環Aは置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり、

[化2]



であり、Alk¹は低級アルキレンまたは低級アルケニレンであり、R⁰は水素、低級アル

キルまたはアシルであり、XはS、Oまたは NR^1 であり、

R^1 は水素または低級アルキルであり、

R^{2a} および R^{2b} は各々独立して水素、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアミジノ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよいカルバモイルカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいアリールスルホニル、置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり、

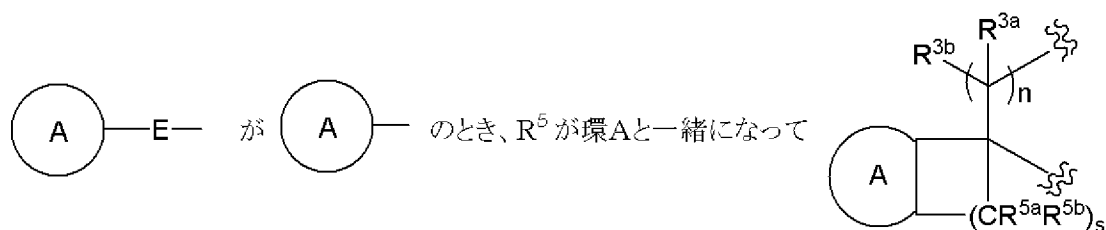
R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} および R^{4b} は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアシル、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり、

nおよびmは各々独立して0～3の整数であり、 $n+m$ は1～3であり、

各々の R^{3a} 、各々の R^{3b} 、各々の R^{4a} 、各々の R^{4b} は異なってもよく、

R^5 は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり、

[化3]



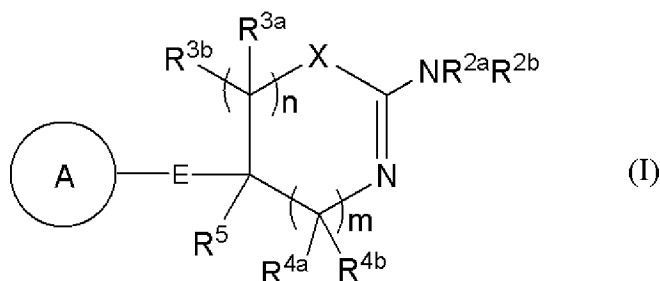
(R^{5a} および R^{5b} は各々独立して水素または低級アルキルであり、sは1～4の整数であり、各々の R^{5a} 、各々の R^{5b} は異なってもよい)を形成してもよい。

ただし、 $n+m$ が2であり、 R^5 が水素であり、環Aが無置換フェニルである化合物を除く

。)で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、アルツハイマー症治療用医薬組成物、

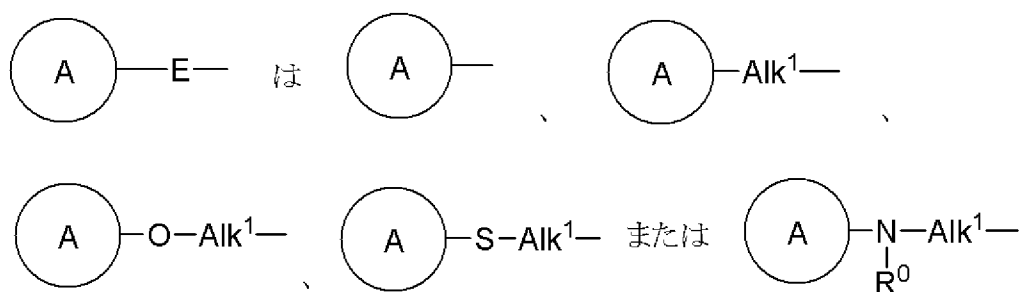
(a1)式(I):

[化4]



(式中、環Aは置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり、

[化5]



であり、 Alk^1 は低級アルキレンであり、 R^0 は水素、低級アルキルまたはアシルであり、 X はS、Oまたは NR^1 であり、

R^1 は水素または低級アルキルであり、

R^{2a} および R^{2b} は各々独立して水素、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアミジノ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいアリールスルホニル、置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり、

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} および R^{4b} は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有し

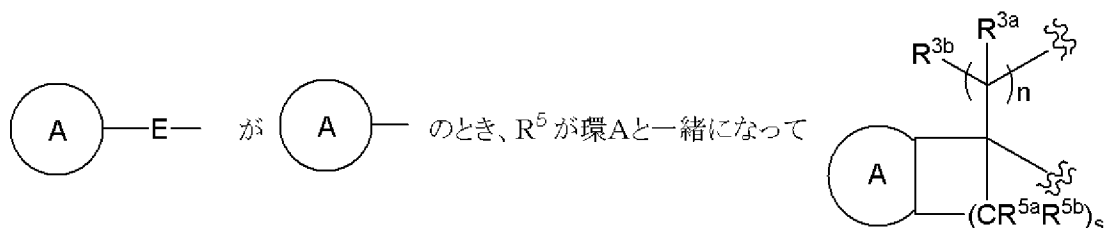
ていてもよいアシル、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり、

nおよびmは各々独立して0～3の整数であり、 $n+m$ は1～3であり、

各々の R^{3a} 、各々の R^{3b} 、各々の R^{4a} 、各々の R^{4b} は異なってもよく、

R^5 は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり、

[化6]



(R^{5a} および R^{5b} は各々独立して水素または低級アルキルであり、 s は1～4の整数であり、各々の R^{5a} 、各々の R^{5b} は異なってもよい)を形成してもよい。

ただし、 $n+m$ が2であり、 R^5 が水素であり、環Aが無置換フェニルである化合物を除く。)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、アルツハイマー症治療用医薬組成物。

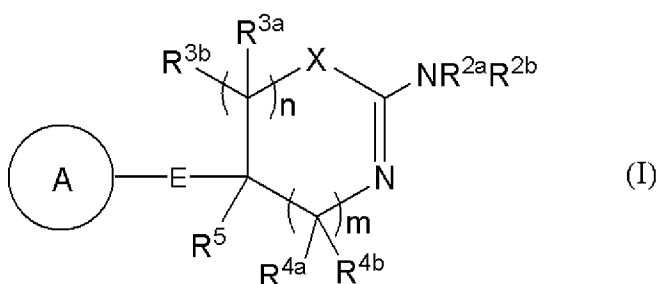
[0005] (b) XがSである、(a)記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物、

(c) n が2であり、 m が0である、(a)記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物、

(d) Eが単結合である、(a)記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物、

(e) 式(I)：

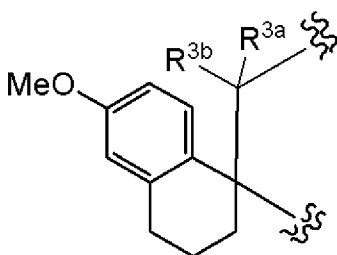
[化7]



(式中、各記号は(a)と同義である。ただし、以下の化合物を除く。

- i) $n+m$ が2であり、 R^5 が水素であり、環Aが無置換のフェニルである化合物、
- ii) n が2であり、 m が0であり、 R^{2a} が水素であり、 R^{2b} が水素またはアセチルであり、 R^5 がメチルであり、環Aがフェニルまたは4-メトキシフェニルである化合物、
- iii) n が2であり、 m が0であり、 R^{2a} が水素であり、 R^{2b} が水素またはアセチルであり、 R^5 がエチルであり、環Aが3, 4-ジメトキシフェニルである化合物、
- iv) n が2であり、 m が0であり、 R^{2a} が水素であり、 R^{2b} が水素またはアセチルであり、 R^5 および環Aがフェニルである化合物、
- v) n が2であり、 m が0であり、 R^{2a} および R^{2b} が水素であり、 R^5 および環Aが一緒になって

[化8]



(式中、Meはメチルであり、各記号は前記と同義)

- を形成する化合物、
 - vi) $n+m$ が2であり、 R^5 が水素であり、環Aがヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオおよびカルバモイルから選択される1～2個の置換基のみで置換されたフェニル、無置換フェニルまたは無置換ナフチルである化合物)
- で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、アルツハイマー症治療用医薬組成物、

(f) XがSである、(e)記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物。

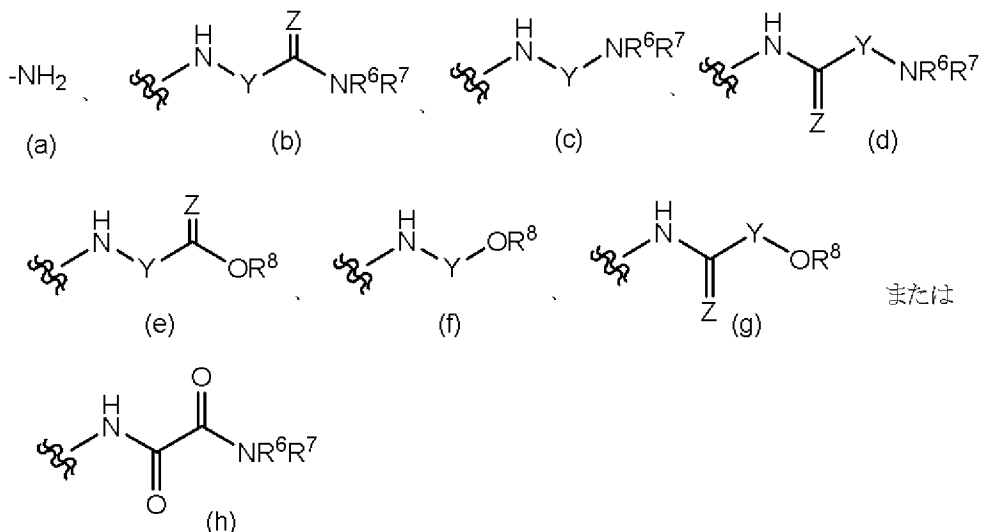
(g) nが2であり、mが0である、(e)または(f)記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物、

[0006] (h) R^5 が置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基である、(e)～(g)のいずれかに記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物、

(i) R^{2a} が水素であり、 R^{2b} が水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいアミジノである、(e)～(h)のいずれかに記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物、

(j) $NR^{2a}R^{2b}$ が

[化9]



であり、

R^6 、 R^7 および R^8 は各々独立して水素、低級アルキルまたはアシルであり、

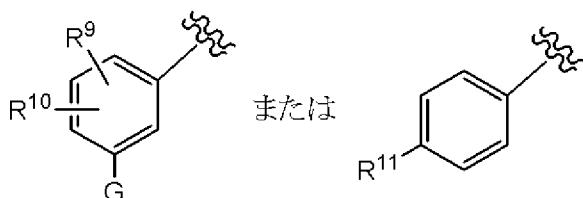
Yは置換基を有していてもよい低級アルキレン、置換基を有していてもよい低級アルケニレンまたは置換基を有していてもよい低級アルキニレンであり、

ZはOまたはSである、(e)～(h)のいずれかに記載の化合物アルツハイマー症治療用医薬組成物、

[0007] (k) 環Aが置換されたフェニルである、(e)～(j)のいずれかに記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物、

(l) 環Aが

[化10]

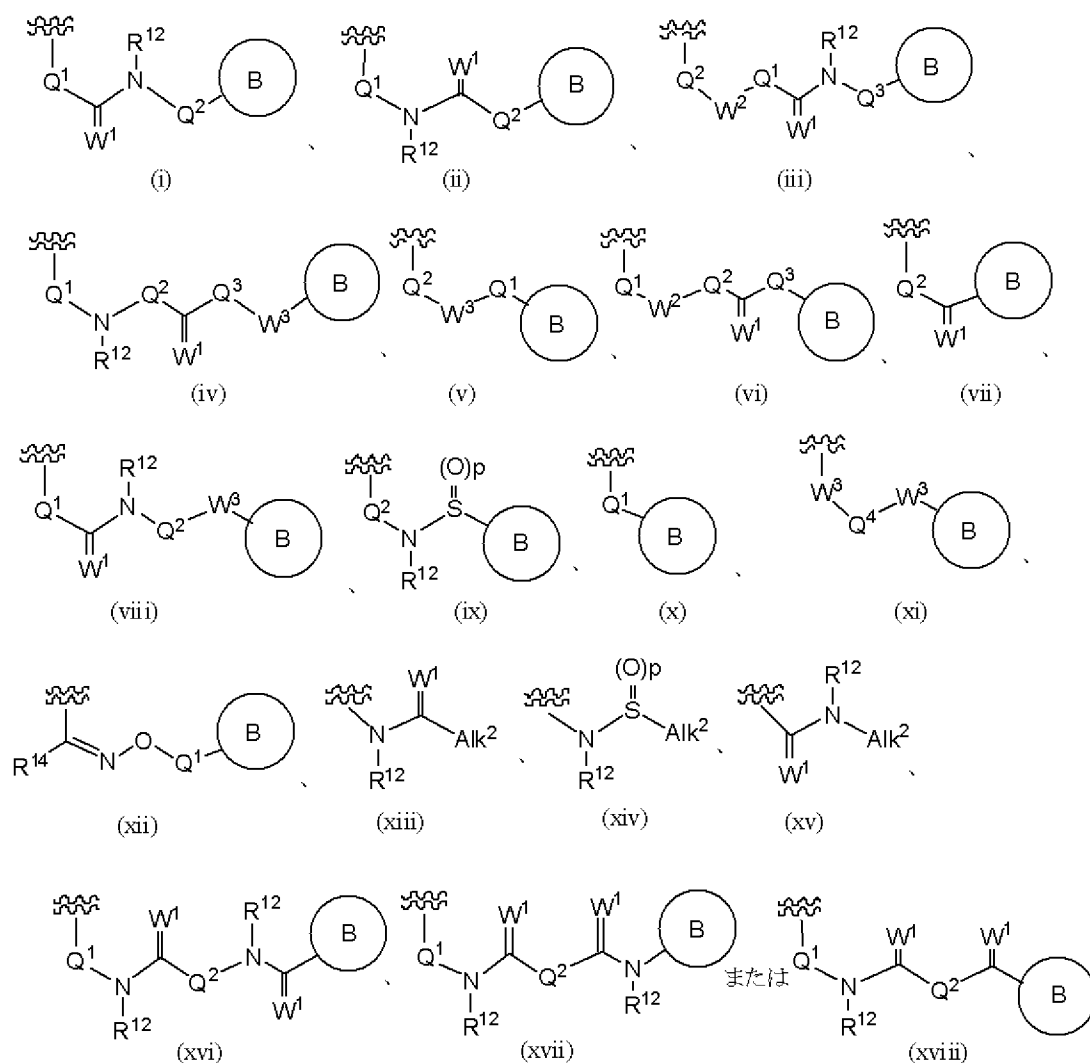


(R^9 、 R^{10} および R^{11} は水素またはGであり、Gはハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、メルカプト、置換基を有してもよい低級アルキル、置換基を有してもよい低級アルコキシ、置換基を有してもよい低級アルケニル、置換基を有してもよい低級アルキニル、置換基を有してもよいアシル、置換基を有してもよいアシルオキシ、カルボキシ、置換基を有してもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有してもよい低級アルコキシカルボニルオキシ、置換基を有してもよいアリールオキシカルボニルオキシ、置換基を有してもよいアミノ、置換基を有してもよいカルバモイル、置換基を有してもよいカルバモイルオキシ、置換基を有してもよい低級アルキルチオ、置換基を有してもよいアリールチオ、置換基を有してもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有してもよいアリールスルホニル、置換基を有してもよい低級アルキルスルフィニル、置換基を有してもよいアリールスルフィニル、置換基を有してもよい低級アルキルスルホニルオキシ、置換基を有してもよいアリールスルホニルオキシ、置換基を有してもよい炭素環式基、置換基を有してもよい炭素環オキシ、置換基を有してもよい複素環式基または置換基を有してもよい複素環オキシであり、各々のGは異なってもよい)

である、(e)～(j)のいずれかに記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物、

(m) Gが

[化11]



であり、 Q^1 、 Q^2 および Q^3 が各々独立して単結合、置換基を有していてもよい低級アルキレンまたは置換基を有していてもよい低級アルケニレンであり、

Q^4 は置換基を有していてもよい低級アルキレンまたは置換基を有していてもよい低級アルケニレンであり、

W^1 および W^2 は各々独立してOまたはSであり、

W^3 はO、Sまたは NR^{12} であり、

R^{12} は水素、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、低級アルコキシカルボニル低級アルキル、炭素環低級アルキルまたはアシルであり、

R^{14} は水素または低級アルキルであり、

環Bが置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり

Alk²が置換基を有していてもよい低級アルキルであり、

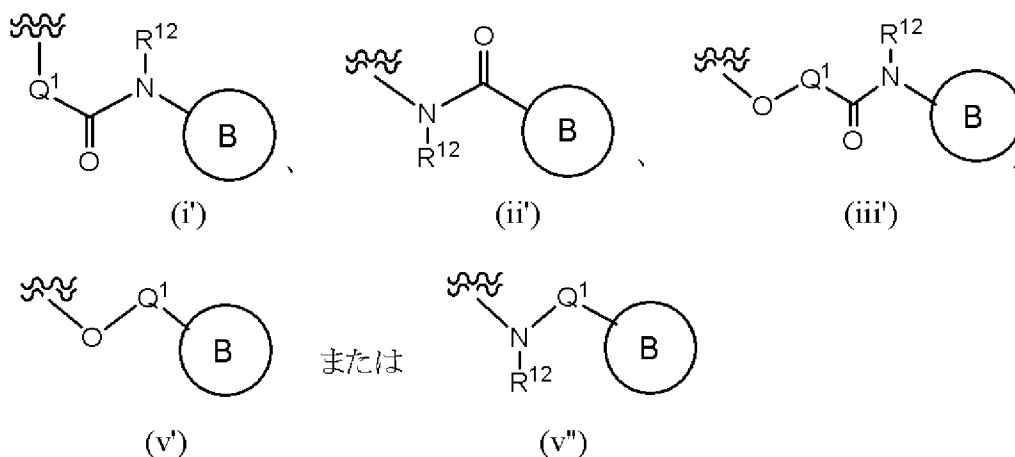
pが1または2であり、

複数のW¹、複数のW³、複数のR¹²が存在する場合には、各々独立して異なっており、
もよく、(xii)において酸素原子は置換基R¹⁴に対してシスまたはトランスの関係であつてよい、(l)記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物、

[0008] (n)環Bがハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、シアノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよい炭素環式基、置換基を有していてもよい炭素環オキシまたは置換基を有していてもよい複素環式基から選択される1以上の基でそれぞれ置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールである、(m)記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物、

(o)Gが

[化12]



(式中、各記号は前記と同義)

である、(m)記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物、

(p)R⁵がC1～C3アルキルである、(e)～(o)のいずれかに記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物、

(q)R⁵がメチルである、(e)～(o)のいずれかに記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物、

(r)R^{3a}およびR^{3b}が各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していても

よい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシまたは置換基を有していてもよいアリールである、(e)～(q)のいずれかに記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物、

(s) R^{3a} および R^{3b} が全て水素である、(e)～(q)のいずれかに記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物、

(t) アミロイド β 産生抑制剤である、(a)～(d)のいずれかに記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物、

(u) アミロイド β タンパク質の産生、分泌および／または沈着により誘発される疾患の治療剤である、(a)～(d)または(t)のいずれかに記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物、

を提供する。

また、

(v) 上記(a)記載の式(I)で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患(例えばアルツハイマー症)の治療方法、

(w) アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患(例えばアルツハイマー症)の治療のための医薬を製造するための、上記(a)記載の式(I)で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用

(x) 上記(a)記載の式(I)で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、アルツハイマー症の治療方法、

(y) アルツハイマー症の治療のための医薬を製造するための、上記(a)記載の式(I)で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用を提供する。

発明の効果

[0009] 本発明に係る医薬組成物はアミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患(アルツハイマー症等)の治療剤として有用である。

また、本発明に係る医薬組成物は、BACE-1に対する阻害活性が高い、他の酵素に対する選択性が高い等の効果を有する化合物を有効成分とすることから、副作

用が軽減された医薬品となりうる。また、本発明に係る医薬組成物は、適切な立体化学を有する光学活性体を有効成分とすることで、副作用に対してより安全マージンの広い医薬品となりうる。さらに、本発明に係る医薬組成物は、代謝安定性が高い、溶解度が高い、経口吸収性が高い、良好なバイオアベイラビリティを示す、良好なクリアランスを示す、脳移行性が高い、半減期が長い、非タンパク結合率が高い、hERGチャネル阻害が低い、CYP阻害が低い、および／またはAmes試験で陰性を示す等の利点を有する化合物を有効成分とすることから、優れた医薬品となりうる。

発明を実施するための最良の形態

[0010] 本明細書中、「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。

「ハロゲノ低級アルキル」、「ハロゲノ低級アルコキシ」、「ハロゲノアシル」、「ハロゲノ低級アルキルチオ」および「ハロゲノ低級アルコキシカルボニル」のハロゲン部分は上記「ハロゲン」と同様である。

「低級アルキル」とは、炭素数1～15、好ましくは炭素数1～10、より好ましくは炭素数1～6、さらに好ましくは炭素数1～3の直鎖または分枝状のアルキルを包含し、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチル、n-オクチル、イソオクチル、n-ノニルおよびn-デシル等が挙げられる。

「炭素環低級アルキル」、「低級アルコキシ」、「ハロゲノ低級アルキル」、「ハロゲノ低級アルコキシ」、「ハロゲノ低級アルキルチオ」、「ヒドロキシ低級アルキル」、「低級アルコキシカルボニル」、「ハロゲノ低級アルコキシカルボニル」、「低級アルコキシカルボニル低級アルキル」、「低級アルコキシカルボニルオキシ」、「低級アルキルアミノ」、「低級アルキルカルボニルアミノ」、「低級アルコキシカルボニルアミノ」、「低級アルコキシ低級アルキル」、「低級アルキルカルバモイル」、「ヒドロキシ低級アルキルカルバモイル」、「アミノ低級アルキル」、「ヒドロキシイミノ低級アルキル」、「低級アルコキシイミノ低級アルキル」、「低級アルキルチオ」、「低級アルキルスルホニル」、「低級アルキルスルファモイル」、「低級アルキルスルフィニル」、「低級アルキルスルホニルオキシ」、「低級アルコキシカルボニル低級アルキニル」、「低級アルキルチオ低級アルキル」

、「アリアル低級アルキル」、「アリアル低級アルキルアミノ」、「アリアル低級アルコキシカルボニル」、「アリアル低級アルキルカルバモイル」、「複素環低級アルキルアミノ」および「複素環低級アルキルカルバモイル」の低級アルキル部分も上記「低級アルキル」と同様である。

環Aの置換基としての「置換基を有していてもよい低級アルキル」とは、置換基群 α 、ヒドロキシイミノおよび低級アルコキシイミノからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルキル、上記(i)、(ii)、(iv)、(vi)、(viii)、(x)で示される基(それぞれ Q^1 は置換基を有していてもよい低級アルキレン)、(iii)、(v)、(vii)、(ix)(それぞれ Q^2 は置換基を有していてもよい低級アルキレン)、(xii)で示される基が挙げられる。

それ以外の場合における「置換基を有していてもよい低級アルキル」は置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0011] ここで置換基群 α とは、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキルチオ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、ヒドロキシ低級アルキルカルバモイル、スルファモイル、低級アルキルスルファモイル、低級アルキルスルフィニル、シアノ、ニトロ、アリアルおよび複素環式基からなる群である。

特に Alk^2 における「置換基を有していてもよい低級アルキル」の置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、低級アルキルアミノおよび／または低級アルキルチオ等が好ましい。

環Aの置換基としての「置換基を有していてもよい低級アルコキシ」としては、上記置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルコキシ、および上記(iii)(Q^1 は置換基を有していてもよい低級アルキレンであり、 Q^2 は単結合であり、 W^2 はO)、(v)(Q^1 は置換基を有していてもよい低級アルキレンであり、 Q^2 は単結合であり、 W^3 はO)、(vi)(Q^1 は単結合であり、 Q^2 は置換基を有していてもよい低級アルキレンであり、 W^2 はO)または(xi)(Q^4 は置換基を有していてもよい低級アルキレン

であり、 W^2 はO)で示される基が挙げられる。

それ以外の場合における「置換基を有していてもよい低級アルコキシ」並びに「置換基を有していてもよい低級アルコシカルボニル」、「置換基を有していてもよい低級アルコシカルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル」、「置換基を有していてもよい低級アルキルスルフィニル」、「置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシ」および「置換基を有していてもよい低級アルキルチオ」の置換基としては上記置換基群 α から選択される1以上の基が挙げられる。

[0012] 「低級アルケニル」とは、任意の位置に1以上の二重結合を有する炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、より好ましくは炭素数2～6、さらに好ましくは炭素数2～4の直鎖または分枝状のアルケニルを包含する。具体的にはビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル等を包含する。

「低級アルキニル」とは、任意の位置に1以上の三重結合を有する炭素数2～10、好ましくは炭素数2～8、さらに好ましくは炭素数3～6の直鎖または分枝状のアルキニルを包含する。具体的には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等を包含する。これらはさらに任意の位置に二重結合を有していてもよい。

「低級アルコシカルボニル低級アルキニル」の低級アルキニル部分も上記「低級アルキニル」と同様である。

環Aの置換基としての「置換基を有していてもよい低級アルケニル」とは、置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルケニル、上記(i)、(ii)、(i v)、(vi)、(viii)または(x) (Q^1 は置換基を有していてもよい低級アルケニレン)で示される基、(iii)、(v)、(vii)または(ix) (Q^2 は置換基を有していてもよい低級アルケニレン)で示される基が挙げられる。

それ以外の場合における「置換基を有していてもよい低級アルケニル」および「置換基を有していてもよい低級アルキニル」の置換基としては上記置換基群 α から選

択される1以上の基が挙げられる。

[0013] 環Aの置換基としての「置換基を有していてもよいアミノ」とは、低級アルキル、アシル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、炭素環式基および複素環式基からなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいアミノおよび上記(ii)(Q^1 は単結合)、(iv)(Q^1 は単結合)、(v)(Q^2 は単結合であり、 W^3 は NR^{12})、(ix)(Q^2 は単結合)、(xiii)または(xiv)で示される基が挙げられる。

環Aの置換基としての「置換基を有していてもよいカルバモイル」とは、低級アルキル、アシル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、炭素環式基および複素環式基からなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいカルバモイルおよび上記(i)、(viii)(それぞれ Q^1 は単結合)または(xv)で示される基が挙げられる。

それ以外の場合における「置換基を有していてもよいアミノ」、「置換基を有していてもよいアミジノ」、「置換基を有していてもよいカルバモイル」、「置換基を有していてもよいカルバモイルカルボニル」、および「置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ」の置換基としては、低級アルキル、アシル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、炭素環式基および複素環式基等から選択される1～2個の基が挙げられる。

「アシル」とは、炭素数1～10の脂肪族アシル、炭素環カルボニルおよび複素環カルボニルを包含する。具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、ベンゾイル、シクロヘキサンカルボニル、ピリジンカルボニル、フランカルボニル、チオフェンカルボニル、ベンゾチアゾールカルボニル、ピラジンカルボニル、ピペリジンカルボニル、チオモルホリノ等が例示される。

「ハロゲノアシル」、「アシルアミノ」および「アシルオキシ」のアシル部分も上記と同様である。

「置換基を有していてもよいアシル」および「置換基を有していてもよいアシルオキシ」の置換基としては、置換基群 α から選択される1以上の基が挙げられる。また、炭素環カルボニルおよび複素環カルボニルの環部分は、低級アルキル、置換基群 α 、

および置換基群 α から選択される1以上の基により置換された低級アルキルから選択される1以上の基により置換されていてもよい。

[0014] 「炭素環式基」としては、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよび非芳香族縮合炭素環式基等包含する。

「シクロアルキル」とは炭素数3~10、好ましくは炭素数3~8、より好ましくは炭素数4~8の炭素環式基であり、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、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルおよびシクロデシル等を包含する。

「シクロアルケニル」とは、上記シクロアルキルの環中の任意の位置に1以上の二重結合を有しているものを包含し、具体的にはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプチニル、シクロオクチニルおよびシクロヘキサジエニル等が挙げられる。

「アリール」とは、フェニル、ナフチル、アントリルおよびフェナントリル等を包含し、特にフェニルが好ましい。

「非芳香族縮合炭素環式基」とは、上記「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」および「アリール」から選択される2個以上の環状基が縮合した基を包含し、具体的にはインダニル、インデニル、テトラヒドロナフチルおよびフルオレニル等が挙げられる。

「炭素環オキシ」、「炭素環低級アルキル」および「炭素環低級アルキル」の炭素環部分も「炭素環式基」と同様である。

「アリール低級アルキル」、「アリールオキシ」、「アリールオキシカルボニル」、「アリールオキシカルボニルオキシ」、「アリール低級アルコキシカルボニル」、「アリールチオ」、「アリールアミノ」、「アリール低級アルキルアミノ」、「アリールスルホニル」、「アリールスルホニルオキシ」、「アリールスルフィニル」、「アリールスルファモイル」、「アリールカルバモイル」および「アリール低級アルキルカルバモイル」のアリール部分も上記「アリール」と同様である。

[0015] 「複素環式基」としては、O、SおよびNから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1以上有する複素環式基を包含し、具体的にはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル

、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チア
ジアゾリル、フリルおよびチエニル等の5～6員のヘテロアリール；インドリル、イソイン
ドリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、キノリル、イソキノ
リル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリ
ニル、プテリジニル、ベンゾピラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズ
イソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリ
ル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾ
チエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジン、トリアゾロピリジニル、
イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、キナゾリニル、キノリル、イソキノリル、ナフ
チリジニル、ジヒドロベンゾフリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロ
ベンズオキサジン、テトラヒドロベンゾチエニル等の2環の縮合複素環式基；カルバゾ
リル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサ
ジニル、ジベンゾフリル、イミダゾキノリル等の3環の縮合複素環式基；ジオキサニル、
チイラニル、オキシラニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、チアゾリジン
、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリ
ニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオ
モルホリノ、ジヒドロピリジニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒ
ドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、ジ
ヒドロオキサジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、テトラヒドロジアゼピニル等の非芳香族
複素環式基を包含する。好ましくは5～6員のヘテロアリールまたは非芳香族複素環
式基である。

「複素環オキシ」、「複素環チオ」、「複素環カルボニル」、「複素環アミノ」、「複素環
カルボニルアミノ」、「複素環スルファモイル」、「複素環スルホニル」、「複素環カルバ
モイル」、「複素環オキシカルボニル」、「複素環低級アルキルアミノ」および「複素環
低級アルキルカルバモイル」の複素環部分も上記「複素環式基」と同様である。

[0016] 環Aにおける「置換基を有していてもよい炭素環式基」および「置換基を有していてもよい複素環式基」の置換基としては、

置換基群 α (好ましくはハロゲン、ヒドロキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、低

級アルコキシカルボニル、カルバモイル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキルチオ等)、

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルキル(ここで置換基としては好ましくはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル等)、

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアミノ低級アルキル(ここで置換基としてはアシル、低級アルキルおよび/または低級アルコキシ等)、

ヒドロキシイミノ低級アルキル、低級アルコキシイミノ低級アルキル、

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルケニル(置換基としては好ましくは低級アルコキシカルボニル、ハロゲンおよび/またはハロゲノ低級アルコキシカルボニル等)、

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルキニル(置換基としては好ましくは低級アルコキシカルボニル等)、

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルコキシ(置換基としては好ましくは低級アルキルカルバモイルおよび/またはヒドロキシ低級アルキルカルバモイル等)、

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルキルチオ、

置換基群 α から選択される1以上の基で置換された低級アルキルアミノ、

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリール低級アルコキシカルボニル、

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアシル、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいシクロアルキル、

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルキルスルフィニル、

スルファモイル、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリール、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい複素環式基、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリールオキシ、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい複素環オキシ、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリールチオ、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい複素環チオ、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリールアミノ、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい複素環アミノ、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリール低級アルキルアミノ、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい複素環低級アルキルアミノ、

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルキルスルファモイル、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリールスルファモイル、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい複素環スルファモイル、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリールスルホニル、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい複素環スルホニル、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリールカルバモイル、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい複素環カルバモイル、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリール低級アルキルカルバモイル、

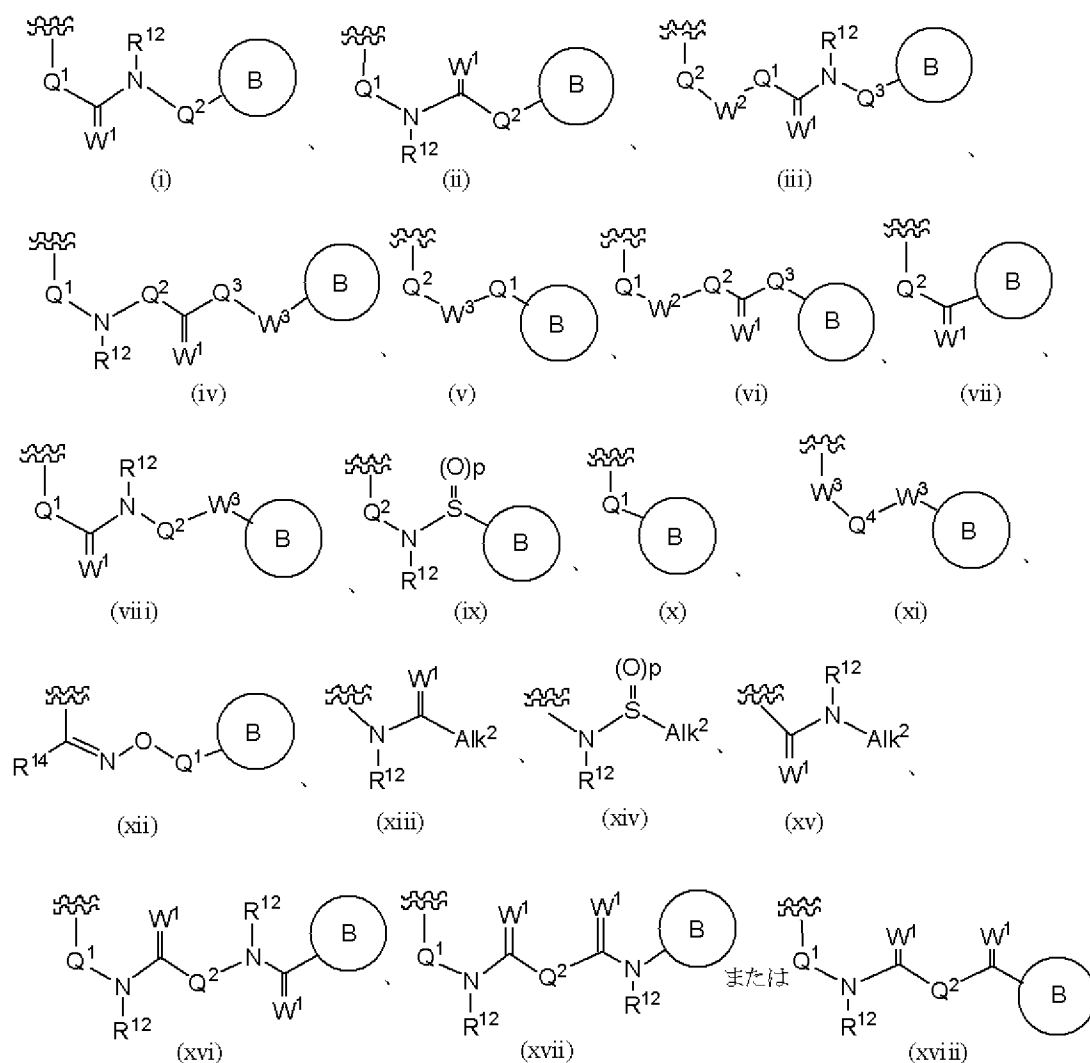
置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい複素環低級アルキルカルバモイル、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリールオキシカルボニル、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキレンジオキシ、オキソ、アジド、

[化13]



(Q^1 、 Q^2 および Q^3 が各々独立して単結合、置換基を有していてもよい低級アルキレンまたは置換基を有していてもよい低級アルケニレンであり、

Q^4 は置換基を有していてもよい低級アルキレンまたは置換基を有していてもよい低級アルケニレンであり、

W^1 および W^2 は各々独立してOまたはSであり、

W^3 はO、Sまたは NR^{12} であり、

R^{12} は水素、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、低級アルコキシカルボニル低級アルキル、炭素環低級アルキルまたはアシルであり、

R^{14} は水素または低級アルキルであり、

環Bが置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり、

Alk²が置換基を有していてもよい低級アルキルである)

で示される基等が挙げられ、これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。複数のW¹、複数のW³、複数のR¹²等が存在する場合には、各々独立して異なってもよい。

また、(xii)において酸素原子は置換基R¹⁴に対してシスまたはトランスの関係であつてよい。

「置換されたフェニル」の置換基も上記と同様であり、好ましくは置換基群 α および(i)～(xv)で示される基から選択される1～2個の基で置換されたフェニルである。

- [0017] 環Bにおける「置換基を有していてもよい炭素環式基」または「置換基を有していてもよい複素環式基」の置換基としては、例えば
- 置換基群 α (好ましくはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アシル、アミノ、低級アルキルアミノ、アシルアミノ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、シアノ、ニトロ等)
- 置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルキル(ここで置換基として好ましくはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ等)、
- 置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアミノ低級アルキル、
- ヒドロキシイミノ低級アルキル、低級アルコキシイミノ低級アルキル、
- 置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルケニル、
- 置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルキニル、
- 置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルコキシ(置換基として好ましくはハロゲン、ヒドロキシ等)、
- 置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルキルチオ(置換基として好ましくはハロゲン)、
- 置換基群 α から選択される1以上の基で置換された低級アルキルアミノ(置換基として好ましくはアミノ)、
- 置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、
- 置換基群 α および低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されて

いてもよいアリール低級アルコキシカルボニル、

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアシル(置換基として好ましくはハロゲン)、

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、

スルファモイル、

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルキルスルファモイル、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいシクロアルキル、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリール、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい複素環式基(置換基としては好ましくはハロゲン、低級アルキル等)

、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリールオキシ、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい複素環オキシ、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリールチオ(置換基としては好ましくはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アシル等)、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい複素環チオ、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリールアミノ(置換基としては好ましくはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アシル等)、

置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換

されていてもよい複素環アミノ、
置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリール低級アルキルアミノ(置換基としては好ましくはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アシル等)、
置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい複素環低級アルキルアミノ、
置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリールスルファモイル、
置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい複素環スルファモイル、
置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリールスルホニル、
置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい複素環スルホニル、
置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリールカルバモイル、
置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい複素環カルバモイル、
置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリール低級アルキルカルバモイル、
置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい複素環低級アルキルカルバモイル、
置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリールオキシカルボニル、
置換基群 α 、アジドおよび低級アルキルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、
ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキレンジオキシ、オキソ等が挙げられ、これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0018] 上記の場合以外において「置換基を有していてもよい炭素環式基」、「置換基を有していてもよい複素環式基」、「置換基を有していてもよい炭素環オキシ」、「置換基を有していてもよいアリアルスルホニル」、「置換基を有していてもよいアリアルオキシカルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよい複素環オキシ」、「置換基を有していてもよいアリアルスルフィニル」、「置換基を有していてもよいアリアルスルホニルオキシ」、「置換基を有していてもよいアリアルチオ」の置換基としては、低級アルキルおよび置換基群 α からなる群から選択される1以上の基が挙げられる。

「ヘテロアリアル」とは、上記「複素環式基」のうち、芳香族環式基であるものを包含する。

「置換基を有していてもよい5～6員のヘテロアリアル」の置換基としては、上記「環Bにおける置換基を有していてもよい複素環式基」の置換基と同様である。好ましくは低級アルキルおよび置換基群 α からなる群から選択される1以上の基である。

[0019] 「低級アルキレン」とは、炭素数1～10、好ましくは炭素数1～6、より好ましくは炭素数1～3の直鎖状または分枝状の2価の炭素鎖を包含する。具体的にはメチレン、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレン、メチルトリメチレン等である。

「低級アルキレンジオキシ」の低級アルキレン部分も上記「低級アルキレン」と同様である。

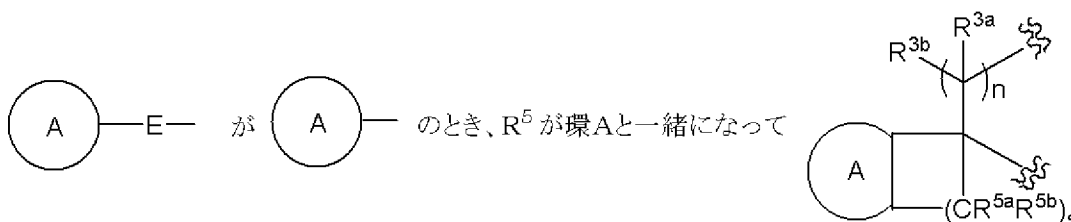
「低級アルケニレン」とは、任意の位置に二重結合を有する直鎖または分枝状の炭素数2～10、好ましくは炭素数2～6、より好ましくは炭素数2～4の2価の炭素鎖を包含する。具体的にはビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、メチルプロペニレン、ペンテニレンおよびヘキセニレン等が挙げられる。

「低級アルキニレン」とは、任意の位置に三重結合を有し、さらに二重結合を有していてもよい、直鎖または分枝状の炭素数2～10、より好ましくは炭素数2～6、より好ましくは炭素数2～4の2価の炭素鎖を包含する。具体的にはエチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレンおよびヘキシニレン等が挙げられる。

「置換基を有していてもよい低級アルキレン」、「置換基を有していてもよい低級アルケニレン」、「置換基を有していてもよい低級アルキニレン」の置換基としては置換基群 α が挙げられ、好ましくはハロゲン、ヒドロキシ等である。

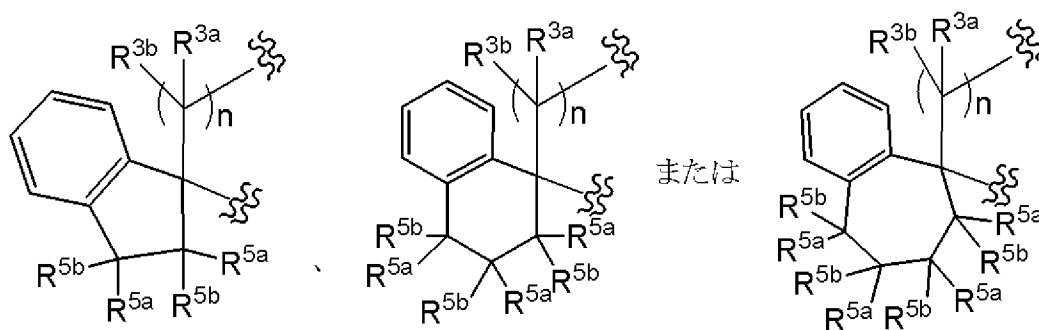
[0020] 「各々の R^{3a} 、各々の R^{3b} 、各々の R^{4a} 、各々の R^{4b} は異なってもよく」とは、 n が2または3である場合、2または3個の R^{3a} がそれぞれ異なってもよく、2または3個の R^{3b} がそれぞれ異なってもよいことを意味する。同様に m が2または3である場合、2または3個の R^{4a} がそれぞれ異なってもよく、2または3個の R^{4b} がそれぞれ異なってもよい。

[0021] [化14]



を形成する場合とは、例えば以下のような場合を包含する。

[化15]



(各記号は前記と同義)

好ましくは R^{5a} 、 R^{5b} が全て水素である基である。

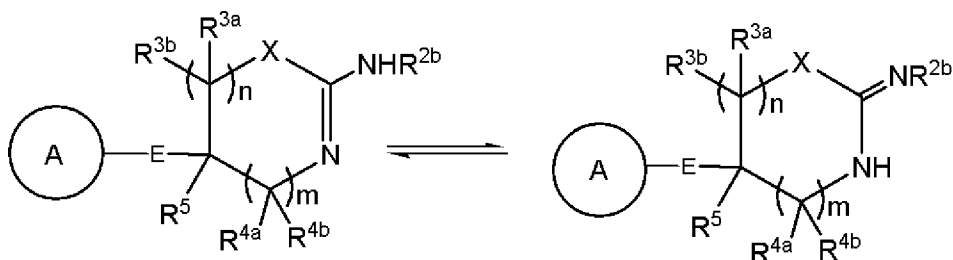
[0022] 本明細書中、「溶媒和物」とは、例えば有機溶媒との溶媒和物、水和物等を包含する。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。

化合物(I)は製薬上許容される塩を包含する。例えば、アルカリ金属(リチウム、ナトリウムまたはカリウム等)、アルカリ土類金属(マグネシウムまたはカルシウム等)、アンモニウム、有機塩基およびアミノ酸との塩、または無機酸(塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸またはヨウ化水素酸等)、および有機酸(酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸またはエタンスルホン酸等)との塩が挙げられる。特に塩酸、リン酸、酒石酸また

はメタンスルホン酸等が好ましい。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

また、化合物(I)は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体(ケト-エノール異性体、イミン-エナミン異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体および回転異性体等)やラセミ体を含むものである。例えば R^{2a} が水素である化合物(I)は以下のような互変異性体を包含する。

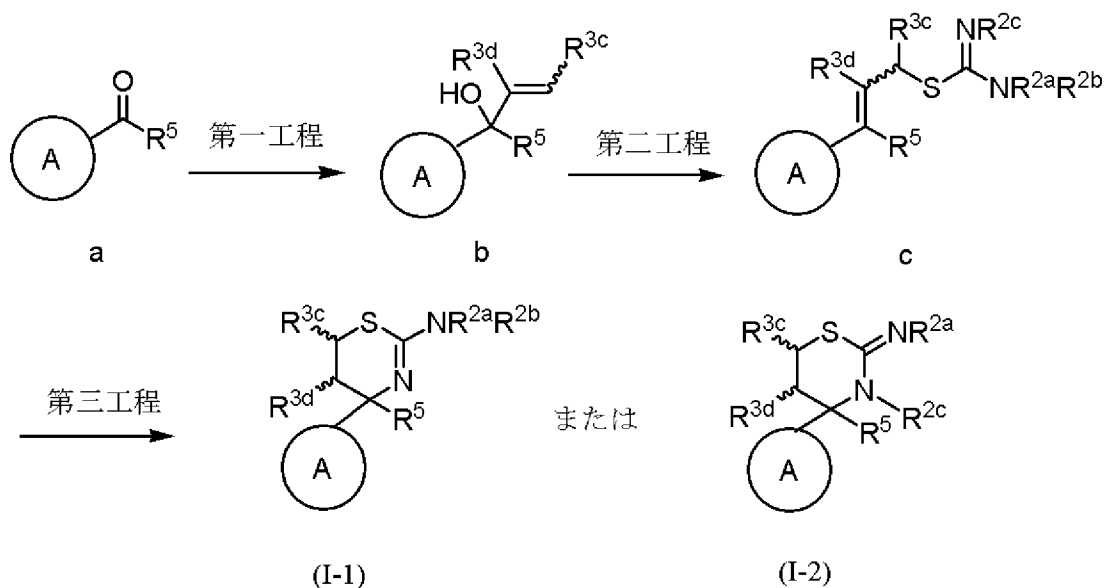
[化16]



[0023] 本発明の医薬組成物に係る化合物(I)は例えば非特許文献1に記載の方法に準じて、または下記方法により製造することができる。

[0024] アミノジヒドロチアジン環の合成 A法

[化17]



(式中、 R^{2b} および R^{2c} の少なくとも一方は水素であり、 R^{3c} および R^{3d} は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアシル、カルボキシ、置換

基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり、その他の各記号は前記と同義)

第一工程

市販または公知の方法により調製できる化合物aをエーテル、テトラヒドロフラン等の溶媒またはエーテルーテトラヒドロフラン等の混合溶媒中、 -100°C ～ 50°C 、好ましくは -80°C ～ 0°C にてビニルマグネシウムクロリド、ビニルマグネシウムブロミド、プロペニルマグネシウムブロミド等の目的とする化合物に対応する置換基を有するグリニア試薬を加えて0.2時間～24時間、好ましくは0.5時間～5時間反応させることにより、化合物bを得ることができる。

第二工程

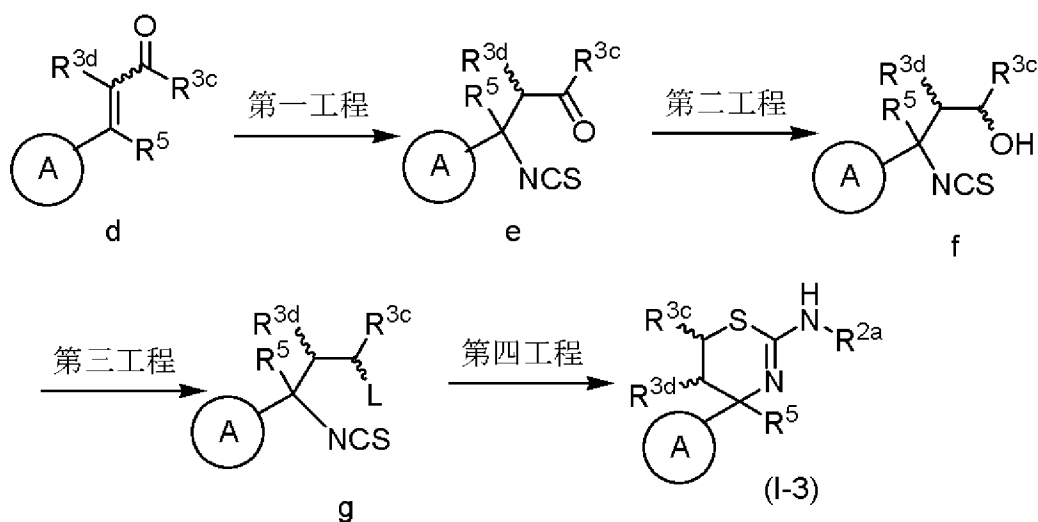
化合物bにトルエン等の溶媒の存在下または非存在下に酢酸、トリフルオロ酢酸、塩化水素、硫酸等の酸またはそれらの混合物中、チオ尿素またはN-メチルチオ尿素、N, N'-ジメチルチオ尿素等の目的とする化合物に対応する置換基を有する置換チオ尿素を加え、 -20°C ～ 100°C 好ましくは 0°C ～ 50°C で0.5時間～120時間、好ましくは1時間～72時間反応させることにより、化合物cを得ることができる。

第三工程

化合物cにトルエン等の溶媒の存在下または非存在下にトリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の酸またはそれらの混合物を加え、 -20°C ～ 100°C 好ましくは 0°C ～ 50°C で0.5～120時間好ましくは1時間～72時間反応させることにより、 R^{2b} が水素である場合(I-2)を、 R^{2c} が水素である場合(I-1)をそれぞれ得ることができる。

[0025] アミノジヒドロチアジン環の合成 B法

[化18]



(式中、Lはハロゲンまたはアルキルスルホニルオキシ基等の脱離基であり、その他の記号は前記と同義)

第一工程

市販または公知の方法により調製できる化合物dをトルエン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の溶媒中、水および塩酸、硫酸等の酸の存在下にチオシアン酸ナトリウム、チオシアン酸アンモニウム等のチオシアン酸塩を0℃～150℃好ましくは20℃～100℃で0.5時間～24時間、好ましくは1時間～12時間反応させることにより、化合物eを得ることができる。

第二工程

化合物eにテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、水などの溶媒中またはエタノール-水等の混合溶媒中、燐酸二水素ナトリウム等の緩衝剤存在下または非存在下、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を加え、-80℃～50℃、好ましくは-20℃～20℃で0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させることにより、化合物fを得ることができる。

第三工程

化合物fをトルエン、ジクロロメタン等の溶媒の存在下または非存在下に、塩化チオニル、オキシ塩化燐、四臭化炭素-トリフェニルホスフィン等のハロゲン化剤と-80℃～50℃、好ましくは-20℃～20℃で0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させるか、化合物fにトルエン、ジクロロメタン等の溶媒中、トリエチルアミン等の塩基の存在下にメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等の

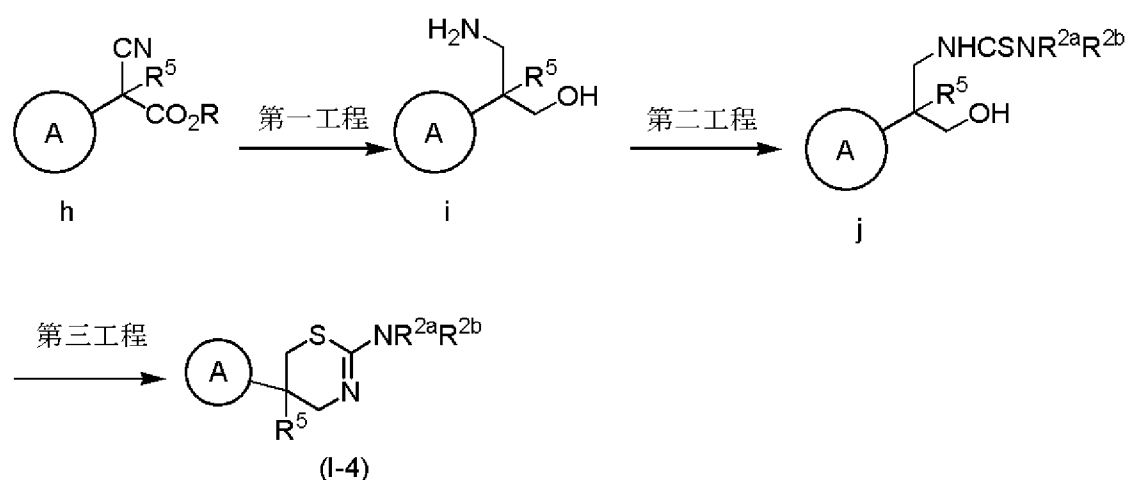
スルホン化剤を -80°C ～ 50°C 、好ましくは -20°C ～ 20°C で0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させることにより化合物gを得ることができる。

第四工程

化合物gにメタノール、エタノール、水等の溶媒中またはメタノールー水等の混合溶媒中アンモニアまたはメチルアミン等の第一アミンを、 -20°C ～ 80°C 、好ましくは 0°C ～ 40°C で0.5時間～48時間、好ましくは1時間～24時間反応させることにより、化合物(I-3)を得ることができる。

[0026] アミノジヒドロチアジン環の合成 C法

[化19]



(式中、Rは水素またはカルボキシ基の保護基であり、その他の記号は前記と同義)

第一工程

市販または公知の方法により調製できる化合物hと、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソプロピルアルミニウム等の還元剤を、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどの溶媒中、 -80°C ～ 150°C 、好ましくは 25°C ～ 100°C で0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させることにより、化合物iを得ることができる。

第二工程

化合物iにトルエン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下または非存在下に、4-メトキシベンジルイソチオシアナート、t-ブチルイソチオシアナート

などの目的とする化合物に対応するイソチオシアナート、あるいは、N, N-ジメチルチオカルバモイルクロリド、N, N-ジエチルチオカルバモイルクロリドなどの目的とする化合物に対応するチオカルバモイルハライドを0℃～150℃好ましくは20℃～100℃で0.5時間～120時間、好ましくは1時間～72時間反応させることにより、化合物jを得ることができる。

第三工程

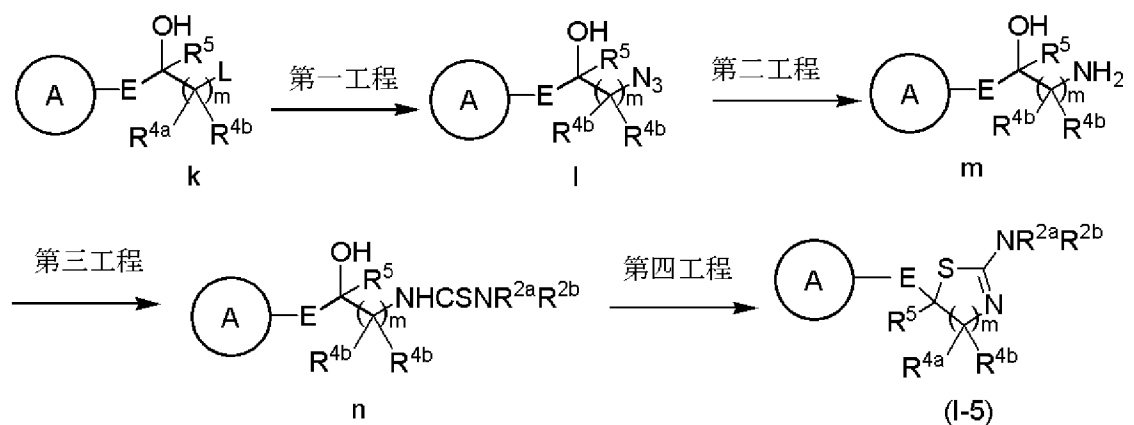
化合物jをアセトニトリル、トルエン、ジクロロメタン等の溶媒中に、塩化チオニル、オキシ塩化リン、四臭化炭素-トリフェニルホスフィン等のハロゲン化剤と-80℃～50℃、好ましくは-20℃～20℃で0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させるか、化合物jにトルエン、ジクロロメタン等の溶媒中、トリエチルアミン等の塩基の存在下にメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等のスルホン化剤を-80℃～50℃、好ましくは-20℃～20℃で0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させる。得られたハロゲン化物、またはスルホニル化合物に、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基を、0℃～150℃好ましくは20℃～100℃で0.5時間～120時間、好ましくは1時間～72時間反応させることにより、化合物(I-4)を得ることができる。

[0027] アミノジヒドロチアジン環の合成 D法

アミノチアゾリン環の合成 A法

アミノテトラヒドロチアゼピン環の合成 A法

[化20]



(式中、Lはハロゲンまたはアルキルスルホニルオキシ基等の脱離基であり、mは1～3の整数であり、その他の記号は前記と同義)

第一工程

市販または公知の方法により調製できる化合物kに、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、アジ化ナトリウム等のアジド化剤を加え、0℃～200℃、好ましくは40℃～150℃で0.5時間～24時間、好ましくは1時間～12時間反応させることにより、化合物lを得ることができる。

第二工程

化合物lと、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどの溶媒中、-80℃～150℃、好ましくは25℃～100℃で0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させることにより、化合物mを得ることができる。

第三工程

化合物mにトルエン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の溶媒中、メチルイソチオシアナート、エチルイソチオシアナートなどの目的とする化合物に対応するイソチオシアナートあるいは、N, N-ジメチルチオカルバモイルクロリド、N, N-ジエチルチオカルバモイルクロリドなどの目的とする化合物に対応するチオカルバモイルハライドを0℃～150℃好ましくは20℃～100℃で0.5時間～120時間、好ましくは1時間～72時間反応させることにより、化合物nを得ることができる。

第四工程

化合物nをアセトニトリル、トルエン、ジクロロメタン等の溶媒中に、塩化チオニル、オキシ塩化リン、四臭化炭素-トリフェニルホスフィン等のハロゲン化剤と-80℃～50℃、好ましくは-20℃～20℃で0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させるか、化合物nにトルエン、ジクロロメタン等の溶媒中、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の塩基の存在下にメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等のスルホニル化剤を-80℃～50℃、好ましくは-20℃～20℃で0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させる。得られたハロゲン化合物、またはスルホン酸エステル誘導体に、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化

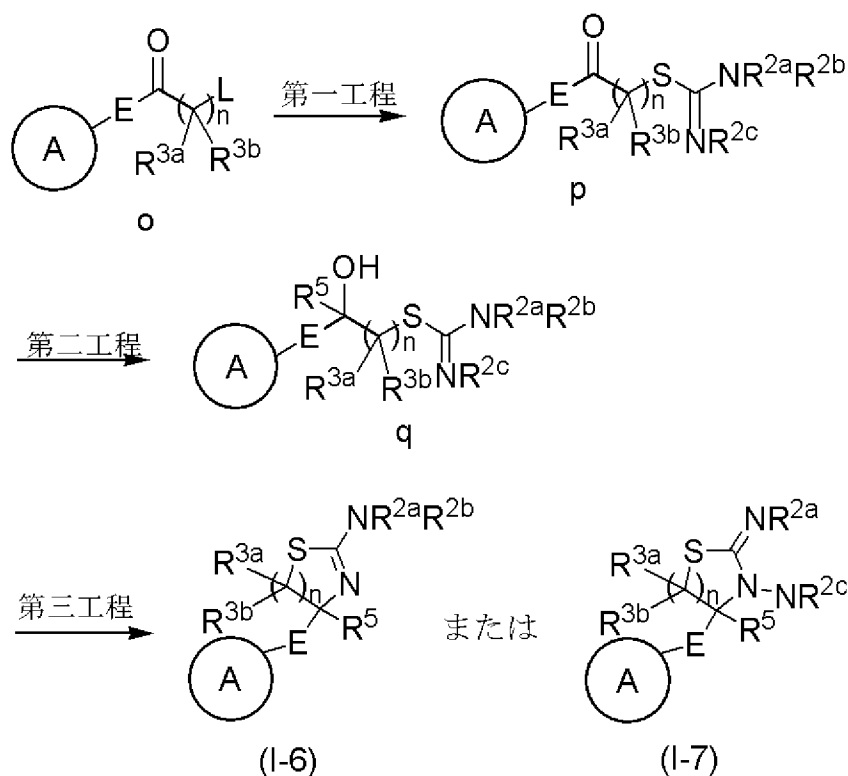
ナトリウム、水酸化ナトリウム等の塩基を、0℃～150℃好ましくは20℃～100℃で0.5時間～120時間、好ましくは1時間～72時間反応させることにより、化合物(I-5)を得ることができる。

[0028] アミノジヒドロチアジン環の合成 E法

アミノチアゾリン環の合成 B法

アミノテトラヒドロチアゼピン環の合成 B法

[化21]



(式中、R^{2b}およびR^{2c}の少なくとも一方は水素であり、nは1～3の整数であり、その他の各記号は前記と同義)

第一工程

市販または公知の方法により調製できる化合物oに、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、トルエンなどの溶媒中、チオ尿素またはN-メチルチオ尿素、N, N-ジメチルチオ尿素、N, N'-ジメチルチオ尿素等の目的とする化合物に対応する置換チオ尿素と、-20℃～200℃好ましくは0℃～150℃で0.5時間～200時間、好ましくは1時間～120時間反応させることにより、化合物pを得ることができる。

第二工程

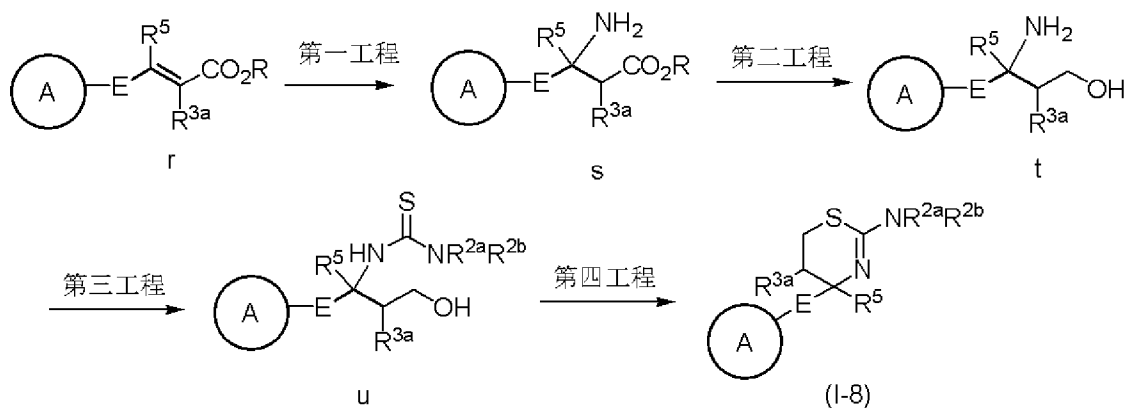
化合物pをエーテル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、 $-100^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-80^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ にてメチルマグネシウムクロリド、エチルマグネシウムブロミド、ベンジルマグネシウムブロミド等の目的とする化合物に対応するグリニア試薬を加えて0.2時間～24時間、好ましくは0.5時間～5時間反応させることにより、化合物qを得ることができる。

第三工程

化合物qにトルエン等の溶媒の存在下または非存在下にトリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の酸またはそれらの混合物を加え、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ で0.5時間～200時間、好ましくは1時間～150時間反応させることにより、化合物(I-6) ($\text{R}^{2c}=\text{H}$)または(I-7) ($\text{R}^{2b}=\text{H}$)を得ることができる。

[0029] アミノジヒドロチアジン環の合成 F法

[化22]



(式中、各記号は前記と同義)

第一工程

公知の方法により調製できる化合物rに、酢酸等の溶媒中、塩化アンモニウムを $0^{\circ}\text{C}\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $10^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ で0.1時間～100時間、好ましくは0.5時間～24時間反応させることにより、化合物sを得ることができる。

第二工程

化合物sと水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の溶媒中、 $-80^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは

0°C～100°Cで0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させることにより、化合物tを得ることができる。

第三工程

化合物tに、トルエン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下または非存在下、4-メキシベンジルイソチオシアナート、t-ブチルイソチオシアナートなどの目的とする化合物に対応するイソチオシアナートあるいは、N, N-ジメチルチオカルバモイルクロリド、N, N-ジエチルチオカルバモイルクロリドなどの目的とする化合物に対応するカルバモイルハライドを0°C～150°C好ましくは20°C～100°Cで0.5時間～120時間、好ましくは1時間～72時間反応させることにより、化合物uを得ることができる。

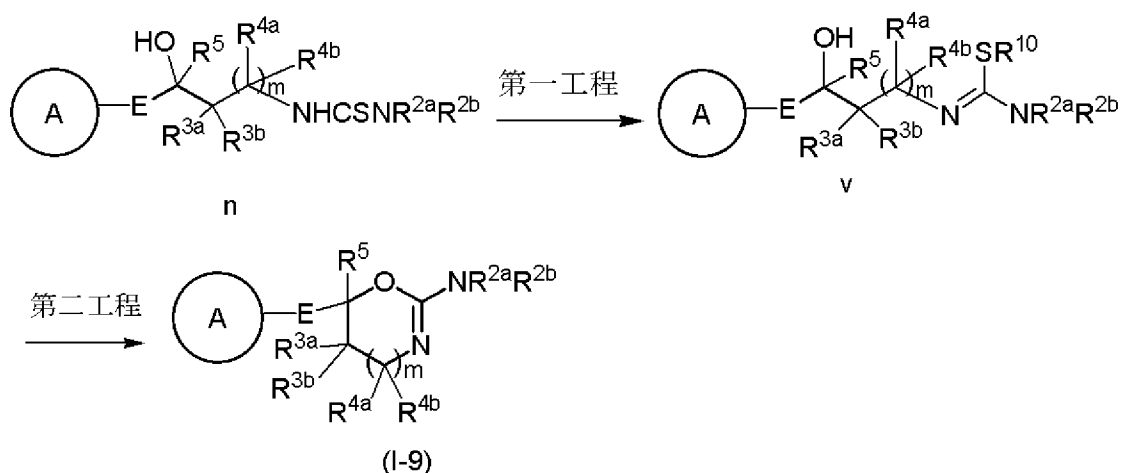
第四工程

化合物uをアセトニトリル、トルエン、ジクロロメタン等の溶媒中に、塩化チオニル、オキシ塩化リン、四臭化炭素-トリフェニルホスフィン等のハロゲン化剤と-80°C～50°C、好ましくは-20°C～20°Cで0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させるか、化合物uにトルエン、ジクロロメタン等の溶媒中、トリエチルアミン等の塩基の存在下にメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等のスルホニル化剤を-80°C～50°C、好ましくは-20°C～20°Cで0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させる。得られたハロゲン化物、またはスルホン酸エステル誘導体に、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基を、0°C～150°C好ましくは20°C～100°Cで0.5時間～120時間、好ましくは1時間～72時間反応させることにより、化合物(I-8)を得ることができる。

[0030] アミノジヒドロオキサジン環の合成 A法

アミノテトラヒドロオキサゼピン環の合成 A法

[化23]



(式中、各記号は前記と同義)

第一工程

アミノジヒドロチアジン環の合成D法の第三工程(mからn)で得られた化合物nに、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下または非存在下に、ヨウ化メチル、ジエチル硫酸、ベンジルブロミド等のアルキル化剤を、0℃～200℃、好ましくは40℃～150℃で0.1時間～48時間、好ましくは0.5時間～24時間反応させることにより、化合物vを得ることができる。

第二工程

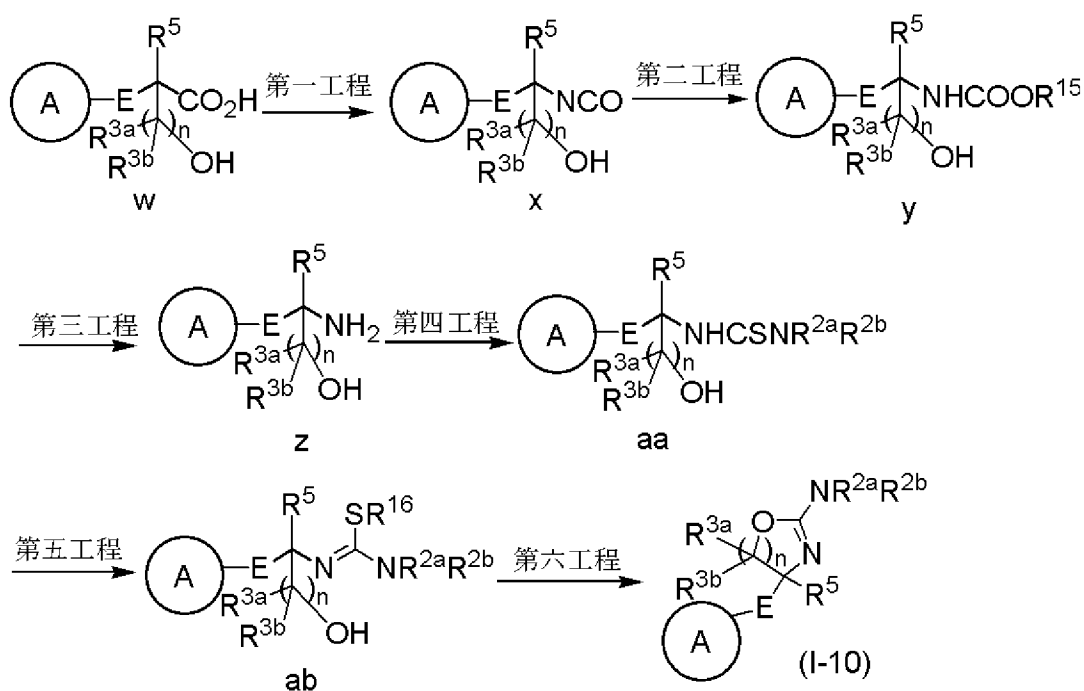
化合物vに、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等の溶媒中、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下または非存在下に酸化銀、酸化水銀、二酸化マンガンを等の金属酸化物を、0℃～200℃、好ましくは10℃～150℃で1時間～120時間、好ましくは0.5時間～100時間反応させることにより、化合物(I-9)を得ることができる。

[0031] アミノジヒドロオキサジン環の合成 B法

アミノオキサゾリン環の合成

アミノテトラヒドロオキサゼピン環の合成 B法

[化24]



(式中、 R^{15} は置換基を有していてもよい低級アルキル(ｵｰﾌﾞﾁﾙ、ﾍﾞﾝｼﾞﾙ等)であり、 R^{16} は水素または低級アルキルであり、 n は1～3の整数であり、その他の記号は前記と同義)

第一工程

市販または公知の方法により調製できる化合物wにトルエン、ｵｰﾌﾞﾁﾙアルコール、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジンなどの塩基の存在下、アジ化ジフェニルホスホリル等のアジド化剤を、0℃～200℃、好ましくは40℃～150℃で1時間～48時間、好ましくは0.5時間～24時間反応させることにより、化合物xを得ることができる。

第二工程

化合物xに、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ｵｰﾌﾞﾁﾙアルコール、3,4-ジメトキシベンジルアルコール、4-メトキシベンジルアルコール等のアルコールを、0℃～300℃、好ましくは50℃～200℃で1時間～800時間、好ましくは5時間～500時間反応させることにより、化合物yを得ることができる。

第三工程

化合物yを水、トルエン、ジクロロメタン、メタノール、1,4-ジオキサン、酢酸、酢酸

エチル等の溶媒の存在下または非存在下に、塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸等の酸の存在下で0℃～200℃、好ましくは25℃～150℃で0.1時間～48時間、好ましくは0.5時間～24時間反応させることにより化合物zを得ることができる。

第四工程

化合物zにトルエン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下、メチルイソチオシアナート、エチルイソチオシアナート等の目的とする化合物に対応するイソチオシアナートあるいは、N, N-ジメチルチオカルバモイルクロリド、N, N-ジエチルチオカルバモイルクロリド等の目的とする化合物に対応するチオカルバモイルハライドを0℃～150℃好ましくは20℃～100℃で0.5時間～120時間、好ましくは1時間～72時間反応させることにより、化合物aaを得ることができる。

第五工程

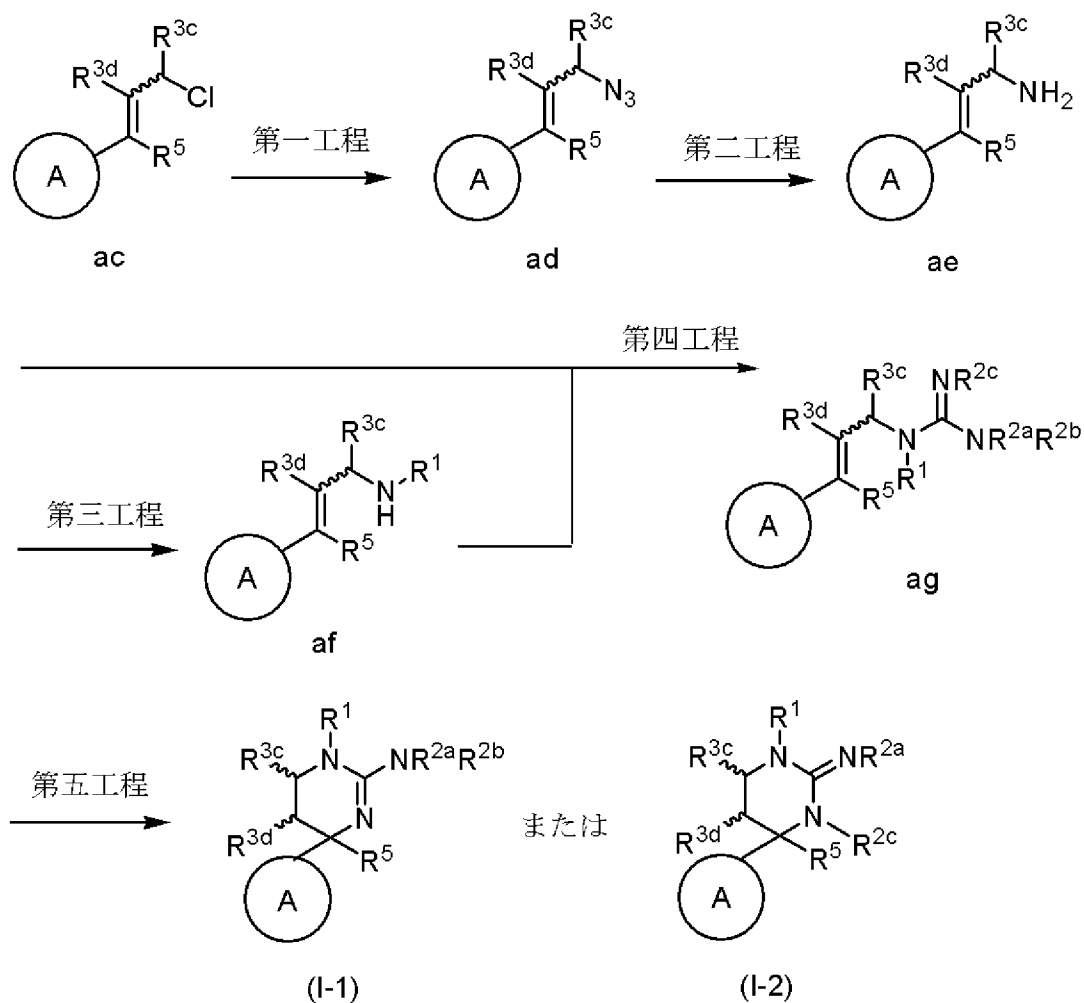
化合物aaに、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下または非存在下、ヨウ化メチル、ジエチル硫酸、ベンジルブロミド等のアルキル化剤を、0℃～200℃、好ましくは40℃～150℃で1時間～48時間、好ましくは0.5時間～24時間反応させることにより、化合物abを得ることができる。

第六工程

化合物abに、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等の溶媒中、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下、酸化銀、酸化水銀、二酸化マンガン等の金属酸化物を、0℃～200℃、好ましくは10℃～150℃で1時間～120時間、好ましくは0.5時間～100時間反応させることにより、化合物(I-10)を得ることができる。

[0032] アミノテトラヒドロピリミジン環の合成

[化25]



(式中、各記号は前記と同義)

第一工程

公知の方法により調製できる化合物acをジメチルホルムアミド、メタノール等の溶媒中、アジ化ナトリウム、アジ化リチウム等のアジド化剤を加え、 $20^{\circ}C \sim 150^{\circ}C$ 好ましくは $50^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$ で0.5時間～120時間、好ましくは1時間～72時間反応させることにより化合物adを得ることができる。

第二工程

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウムをテトラヒドロフランまたはジエチルエーテル等の溶媒に懸濁させ、 $-80^{\circ}C \sim 20^{\circ}C$ 好ましくは $-30^{\circ}C \sim 0^{\circ}C$ で化合物adをテトラヒドロフランまたはジエチルエーテル等の溶媒に溶解させた溶液を加え、1分間～10時間好ましくは10分間～1時間反応させることによるか、もしくは化合物adをエタノール、イソプロパノール、n-ブタノール等の溶媒中、 $10^{\circ}C \sim 110^{\circ}C$ 好ましくは $50^{\circ}C \sim$

80°Cでラネーニッケルを加え1分間～10時間好ましくは10分間～1時間反応させることにより化合物aeを得ることができる。

第三工程

化合物aeをテトラヒドロフラン、ジクロロメタン等の溶媒中、酢酸、プロピオン酸等の酸存在下、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤と-50°C～100°C好ましくは0°C～50°Cで0.1時間～48時間好ましくは0.5時間～24時間反応させることによるか、または化合物aeをテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド-N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、カルボニルジイミダゾール等の脱水縮合剤存在下、またトリエチルアミン、炭酸カリウムなどの塩基の存在下または非存在下に蟻酸、酢酸等のカルボン酸と-50°C～100°C好ましくは0°C～50°Cで0.1時間～48時間好ましくは0.5時間～16時間反応させることによりアミド誘導体を得ることができる。次いで、窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウムをテトラヒドロフランまたはジエチルエーテル等の溶媒に懸濁させ、-50°C～60°C好ましくは0°C～50°Cで上述のアミド誘導体をテトラヒドロフランまたはジエチルエーテル等の溶媒に溶解させた溶液を加え、1分間～48時間好ましくは10分間～10時間反応させることにより化合物afを得ることができる。

第四工程

化合物aeまたはafをアセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、3,5-ジメチルピラゾール-1-カルボキシアミジンまたはS-メチルチオ尿素等と0°C～150°C好ましくは20°C～100°Cで0.5時間～120時間好ましくは1時間～24時間反応させることにより化合物agを得ることができる。

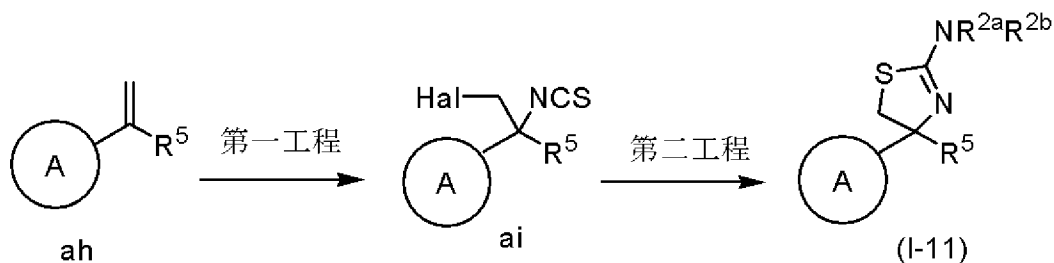
第五工程

化合物ag (R^{2b} および R^{2c} のうち少なくとも一方は水素である)にトルエンなどの溶媒の存在下または非存在下にトリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の酸またはそれらの混合物を加え、-20°C～100°C好ましくは0°C～50°Cで0.5～120時間好ましくは1時間～72時間反応させることにより、 R^{2b} が水素である場合(I-2)を、また R^{2c} が水素である場合(I-1)をそれぞれ得ることができる。た

ただし R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} が α -ブチルオキシカルボニル等の酸性条件下で分解しやすい構造を有する場合、化合物(I-1)、(I-2)中の R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} は水素へ変換されることがある。

[0033] アミノチアゾリン環の合成 C法

[化26]



(式中、Halはハロゲンであり、その他の各記号は前記と同義)

第一工程

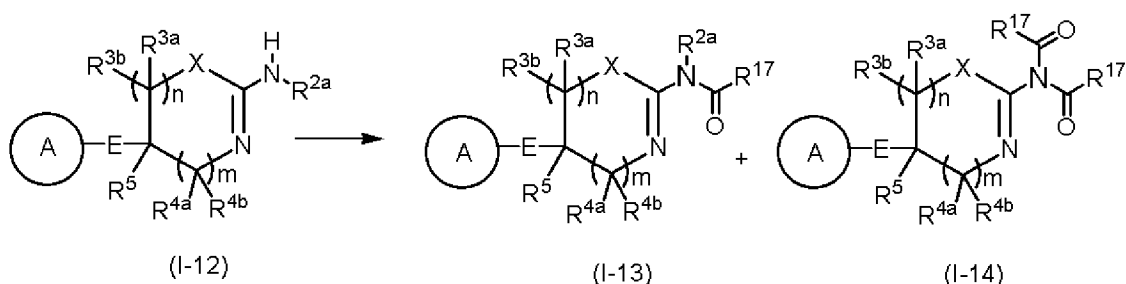
市販または公知の方法により調製できる化合物ahをトルエン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の溶媒中、またはクロロホルム－水等の混合溶媒中、ヨウ素、臭素、塩素などのハロゲンとチオシアン酸ナトリウム、チオシアン酸アンモニウム等のチオシアン酸塩、必要に応じてテトラブチルアンモニウムブロミドなどの相間移動触媒存在下、0℃～150℃好ましくは20℃～100℃で0.5時間～48時間、好ましくは1時間～24時間反応させることにより、化合物aiを得ることができる。

第二工程

化合物aiをトルエン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の溶媒中、アンモニアまたはメチルアミン、ジエチルアミン等の目的とする化合物に対応する置換基を有するアミンを加え、0℃～150℃好ましくは20℃～100℃で0.5時間～48時間、好ましくは1時間～24時間反応させることにより、化合物(I-11)を得ることができる。

[0034] アシルアミノ誘導体－1

[化27]

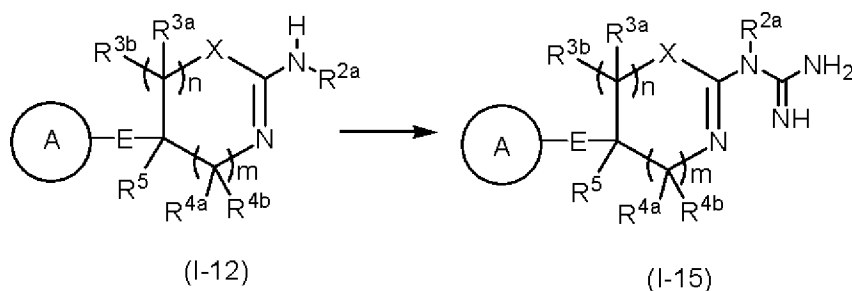


(式中、 R^{17} は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい炭化水素環または置換基を有していてもよい複素環式基等であり、その他の記号は前記と同義)

R^{2b} が水素である化合物(I-12)をテトラヒドロフラン、ジクロロメタン等の溶媒の存在下または非存在下に、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下または非存在下、ベンゾイルクロリド、2-フロイルクロリド、無水酢酸等の目的とする化合物に対応する置換基を有するアシル化剤と $-80^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 好ましくは $-20^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$ で0.1時間 $\sim$ 24時間、好ましくは1時間 $\sim$ 12時間反応させるか、あるいは化合物(I-12)を、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等の溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール等の脱水縮合剤存在下にアミノ酸、グリコール酸等の目的とする化合物に対応する置換基を有するカルボン酸と $-80^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$ で0.1時間 $\sim$ 24時間、好ましくは1時間 $\sim$ 12時間反応させることにより、化合物(I-13)および／または(I-14) (R^{2a} が水素の場合)を得ることができる。

[0035] グアニジノ誘導体

[化28]



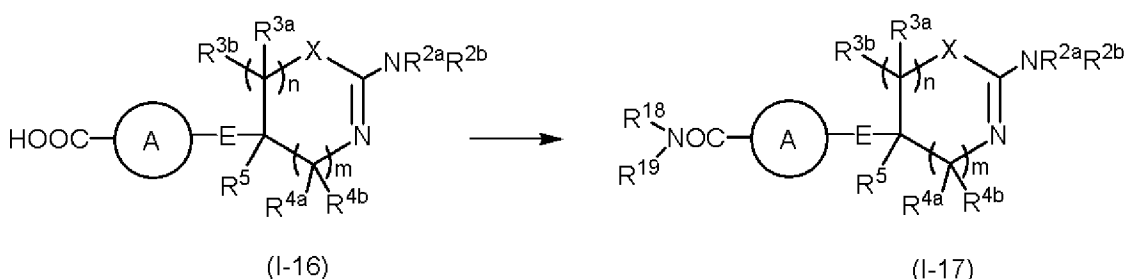
(式中、各記号は前記と同義)

R^{2b} が水素である化合物(I-12)をアセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホル

ムアミド等の溶媒中、トリエチルアミン、炭酸水素ナトリウム等の塩基存在下または非存在下に3, 5-ジメチルピラゾール-1-カルボキシアミジンまたはS-メチルイソチオ尿素等と0℃～150℃、好ましくは20℃～100℃で0.5時間～120時間、好ましくは1時間～24時間反応させることにより、化合物(I-15)を得ることができる。

[0036] カルバモイル誘導体

[化29]

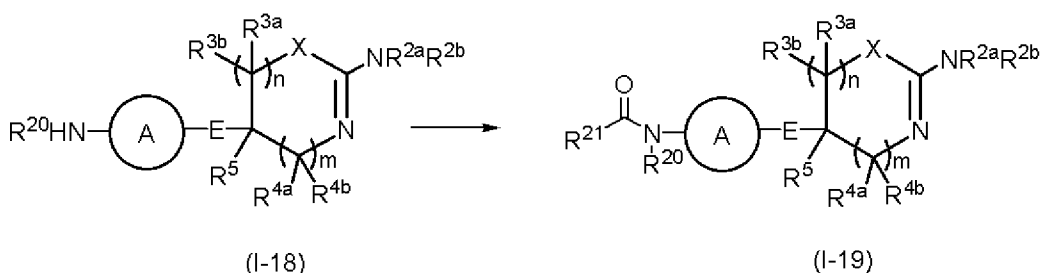


(式中、CONR¹⁸R¹⁹は置換基を有していてもよいカルバモイルであり、その他の記号は前記と同義)

環Aの置換基としてカルボキシル基を有する化合物(I-16)を、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等の溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド-N-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の脱水縮合剤存在下に目的とする化合物に対応する置換基を有する第一アミンまたは第二アミン(アニリン、2-アミノピリジン、ジメチルアミン等)と、-80℃～100℃、好ましくは-20℃～40℃で0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間反応させることにより、化合物(I-17)を得ることができる。

[0037] アシルアミノ誘導体-2

[化30]



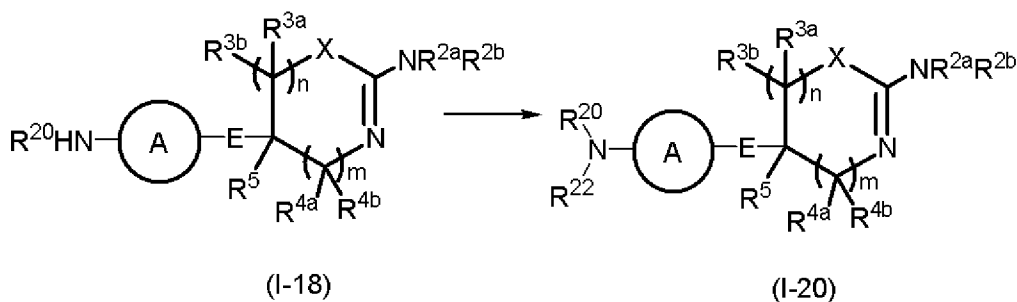
(式中、NHR²⁰は置換基を有していてもよいアミノであり、NR²⁰COR²¹は置換基を有していてもよいアシルアミノ、置換基を有していてもよいウレイド、酸素上に置換基を

有するカルボキシアミノであり、その他の各記号は前記と同義)

環Aに置換基を有していてもよいアミノ基を有する化合物(I-18)をテトラヒドロフラン、ジクロロメタン等の溶媒の存在下または非存在下に、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下または非存在下、目的とする化合物に対応する置換基を有する酸クロリド類、酸無水もの、クロロ炭酸エステル類、イソシアナート類等の反応剤(ベンゾイルクロリド、2-フロイルクロリド、無水酢酸、クロロ炭酸ベンジル、二炭酸-ジ-*t*-ブチル、フェニルイソシアナート等)と -80°C ~ 100°C 、好ましくは -20°C ~ 40°C で0.1時間~24時間、好ましくは1時間~12時間反応させるか、あるいは化合物(I-18)を、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等の溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド-N-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の脱水縮合剤存在下に安息香酸、2-ピリジンカルボン酸等の目的とする化合物に対応する置換基を有するカルボン酸と -80°C ~ 100°C 、好ましくは -20°C ~ 40°C で0.1時間~24時間、好ましくは1時間~12時間反応させることにより、化合物(I-19)を得ることができる。

[0038] アルキルアミノ誘導体

[化31]

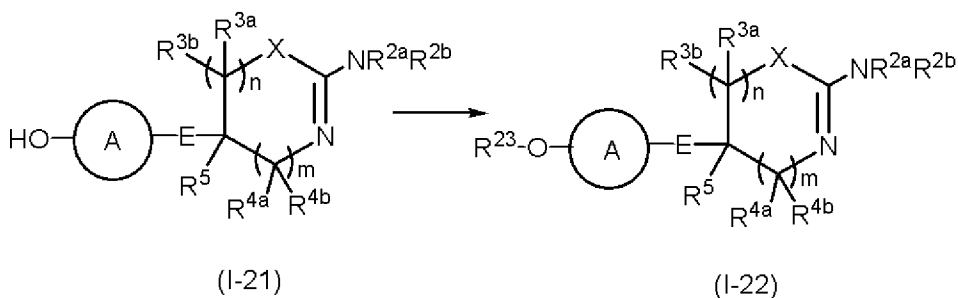


(式中、 NHR^{20} は置換基を有していてもよいアミノであり、 R^{22} は低級アルキルである)

環Aにアミノ基を有する化合物(I-18)をジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、酢酸等の酸の存在下または非存在下に、ベンズアルデヒド、ピリジン-2-カルボアルデヒド等の目的とする化合物に対応する置換基を有するアルデヒドおよびシアノトリヒドロほう酸ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤と -80°C ~ 100°C 、好ましくは 0°C ~ 40°C で0.5時間~150時間、好ましくは1時間~24時間反応させることにより、化合物(I-20)を得ることができる。

[0039] 置換アルコキシ誘導体

[化32]

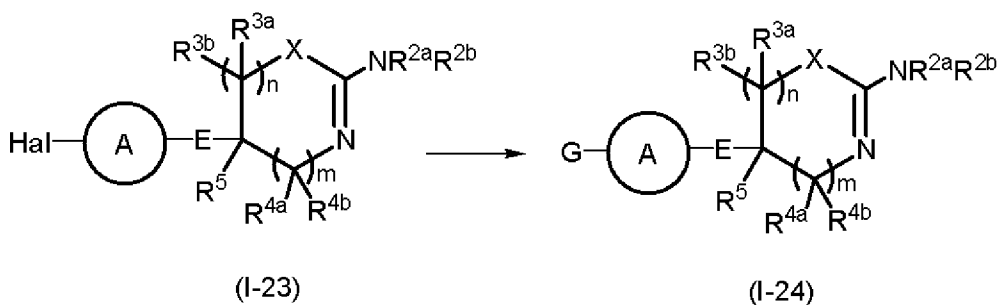


(式中、 R^{23} は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基等であり、その他の記号は前記と同義)

A環の置換基としてヒドロキシ基を有する化合物(I-21)をジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下に、ベンジルクロリド、ヨウ化メチル等の目的とする化合物に対応する置換基を有するアルキル化剤と -80°C ～ 100°C 、好ましくは 0°C ～ 40°C で0.5時間～150時間、好ましくは1時間～24時間反応させるか、または、化合物(I-18)をジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、トリフェニルホスフィン-アゾジカルボン酸ジエチル等のMitsunobu反応試薬の存在下に2-アミノエタノール等のアルコール類と -80°C ～ 100°C 、好ましくは 0°C ～ 40°C で0.5時間～72時間、好ましくは1時間～24時間反応させることにより、化合物(I-22)を得ることができる。

[0040] パラジウムカップリングによる置換基の導入

[化33]



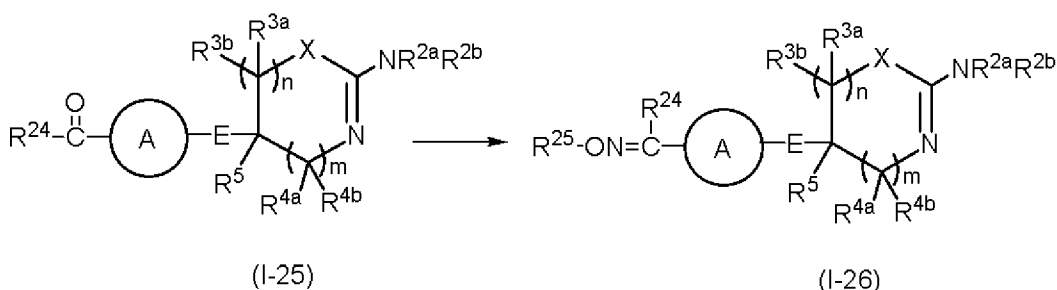
(式中、Halはハロゲンであり、Gは置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカ

ルボニル、置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基等であり、その他の記号は前記と同義)

環Aの置換基としてハロゲンを有する化合物(I-23)をテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、メタノール等の溶媒中、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム等の塩基、酢酸パラジウム、塩化パラジウム等のパラジウム触媒およびトリフェニルホスフィン等の配位子存在下に、目的とする化合物の置換基に対応する化合物(スチレン、プロパルギルアルコール、アリールボロン酸、一酸化炭素等)と、マイクロ波の照射下または非照射下において、 $-80^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ で0.5時間~72時間、好ましくは1時間~24時間反応させることにより、化合物(I-24)を得ることができる。

[0041] オキシム誘導体

[化34]



(式中、 R^{24} は水素または置換基を有していてもよい低級アルキル等であり、 R^{25} は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニルまたは置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基等であり、その他の記号は前記と同義)

環Aの置換基としてアシル基を有する化合物(I-25)をメタノールまたはエタノール等の溶媒中、酢酸カリウム等の添加剤の存在下または非存在下に目的化合物に対応する置換基を有するヒドロキシルアミン類(ヒドロキシルアミン、メトキシルアミン、O-ベンジルヒドロキシルアミン等)またはその塩と $-80^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ で0.5時間~150時間、好ましくは1時間~72時間反応させることにより、化合物(I-26)を得ることができる。

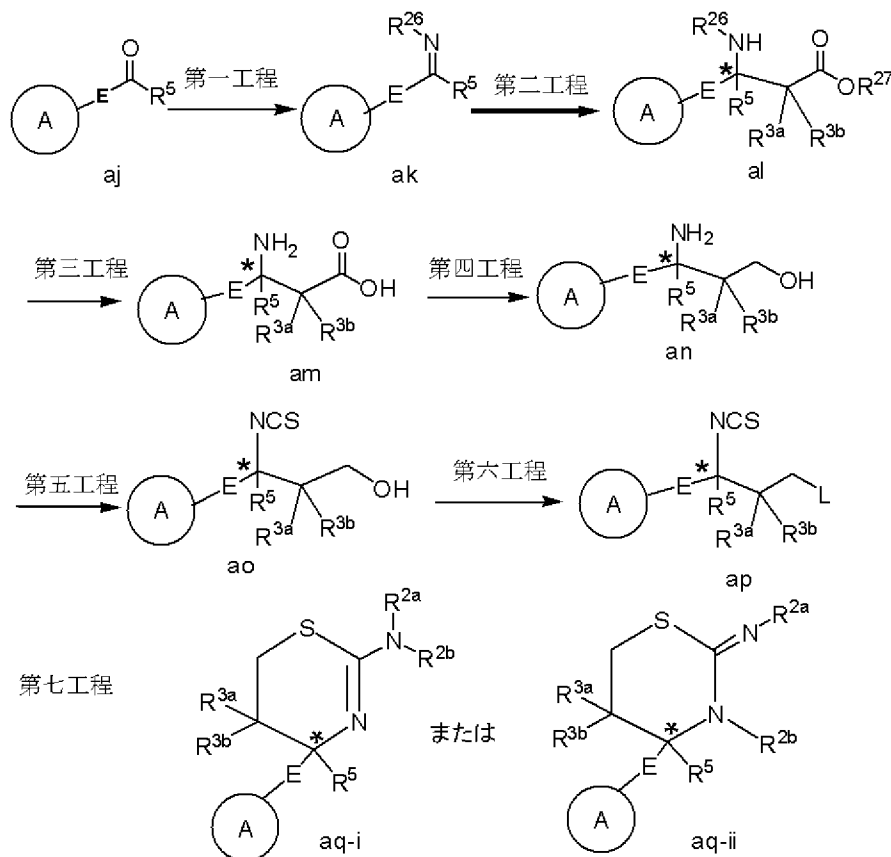
[0042] 光学活性体の製造

例えば、本発明の医薬組成物の一態様である光学活性体aqは以下の方法により合成することができる。

1) $n=2$ の場合

1-1) $X=S$ の場合

[化35]



(式中、R⁵は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり、R²⁶は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基を持つキラルなスルホキンド、R^{3a}およびR^{3b}は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいカルバモイ

ル、置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基、置換基を有していてもよいアシル、カルボキシまたは置換基を有していてもよいアミノであり、 R^{27} は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニルであり、 R^{2a} および R^{2b} は各々独立して水素、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアミジノ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよいカルバモイルカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいアリールスルホニル、置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり、Lは脱離基(例えばハロゲン、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等)であり、その他の各記号は前記と同義)

上記化合物akおよびalは例えば(1)T. Fujisawa et al., *Tetrahedron Lett.*, 37, 3881-3884 (1996), (2)D. H. Hua et al, *Sulfur Reports*, vol. 21, pp. 211-239 (1999), (3)Y. Koriyama et al., *Tetrahedron*, 58, 9621-9628 (2002), (4)T. Vilavan et al, *Cuuent Organic Chemistry*, 9, 1315-1392 (2005)に記載の方法に準じて、または各中間体および最終物の光学分割または下記方法により製造することができる。光学分割の手法としては、光学活性カラムを用いて光学異性体を分離する方法、酵素反応などを利用した速度論的光学分割、キラルな酸、キラルな塩基を用いての塩形成によるジアステレオマーの晶析分割、優先晶出法などがある。

第一工程

市販または公知の方法により調製できる化合物ajをエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン等の溶媒またはエーテル-テトラヒドロフラン等の混合溶媒中、60℃～120℃、好ましくは80℃～100℃にて、モレキュラーシーブスまたは硫酸マグネシウム等の存在下、またはディーンスタークを用いて連続的に脱水を行いながら、または上記文献に記載の方法に準じてpara-トルエン、tert-ブチルスルフィニアミド等の目的とする化合物に対応する置換基を有するキラルな試薬を加えて0.5時間～24時間、好ましくは0.5時間～5時間反応させることにより、化合物akを得ることがで

きる。

第二工程

市販または公知の方法により調製できる酢酸エステル等の目的とする化合物に対応する置換基を有する試薬のリチウム、アルミ、亜鉛、チタン等のエノラート、または酢酸エステル等の目的とする化合物に対応する置換基を有する試薬から調整されるケテンシリルアセテートをエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、塩化メチレン等の溶媒またはエーテルーテトラヒドロフラン等の混合溶媒中、 -100°C ～ 0°C 、好ましくは -80°C ～ -50°C にて化合物akと0.5時間～24時間、好ましくは0.5時間～5時間反応させる、または、上記文献(1), (3)に記載の方法に準じて、ジアステレオ選択的に、化合物alを得ることができる。

第三工程

化合物alを塩化水素、トリフルオロ酢酸等を含むメタノール、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、酢酸エチル等の溶媒中、または、無溶媒下、トリフルオロ酢酸中、 -30°C ～ 100°C 、好ましくは -10°C ～ 90°C にて、0.5時間～12時間、好ましくは0.5時間～5時間反応させることにより、化合物amを得ることができる。

第四工程

化合物amをエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒またはエーテルーテトラヒドロフラン等の混合溶媒中、 -30°C ～ 30°C 、好ましくは -10°C ～ 20°C にて、ボランーテトラヒドロフラン錯体、ボランージメチルスルフィド錯体、ボランートリエチルアミン錯体、ボランーピリジン錯体等の還元剤、またはそれらのエーテル、テトラヒドロフラン溶液を加え、0.5時間～12時間、好ましくは0.5時間～5時間反応させることにより、化合物anを得ることができる。

第五工程

化合物anの塩化メチレン、トルエン等の溶媒中、または塩化メチレンー水等の混合溶媒中、炭酸カルシウム、炭酸カリウム等を加え、 -30°C ～ 50°C 、好ましくは -10°C ～ 25°C にて、チオホスゲンを加え、0.5時間～12時間、好ましくは0.5時間～5時間反応させることにより、化合物aoを得ることができる。

第六工程

化合物aoの塩化メチレン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、 -30°C ～ 50°C 、好ましくは -10°C ～ 20°C にてオギサルクロライド、チオニルクロライド等と触媒量のN、N-ジメチルホルムアミドを加え、 0°C ～ 100°C 、好ましくは 20°C ～ 90°C にて、0.5時間～12時間、好ましくは0.5時間～5時間反応させることにより、または、Comprehensive Organic Transformations, Richard C Larock (Mcgraw-Hill)記載の方法でハロゲン化を行うか、化合物aoにトルエン、ジクロロメタン等の溶媒中、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の塩基の存在下にメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等のスルホニル化剤を -80°C ～ 50°C 、好ましくは -20°C ～ 20°C で0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させることにより化合物apを得ることができる。

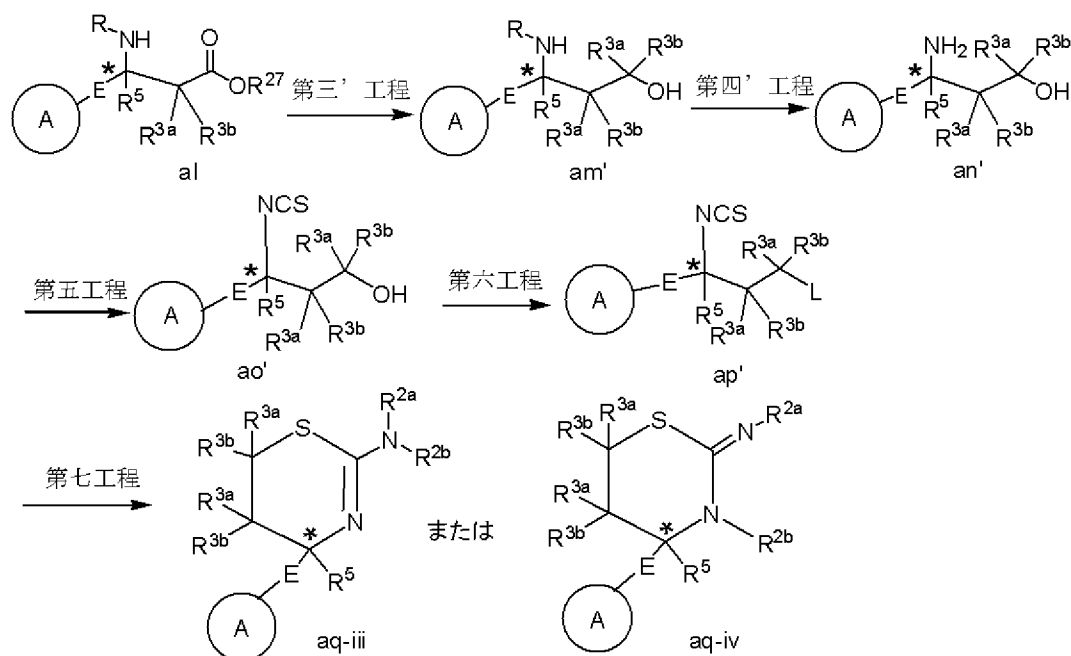
第七工程

化合物apの酢酸エチル、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、 -30°C ～ 50°C 、好ましくは -10°C ～ 30°C にて15～30%アンモニア水またはtert-ブチルアミン等の目的とする化合物に対応する置換基を有する試薬を加え、 -10°C ～ 30°C にて 0°C ～ 30°C にて、0.5時間～72時間、反応させることにより、化合物aq-iまたは化合物aq-iiを得ることができる。

こうして得られた化合物aq-iまたは化合物aq-iiが R^{2a} および／または R^{2b} が水素である場合には、必要であれば常法により目的とする置換基 R^{2a} および R^{2b} を導入すればよい。

[0043] 1-2) R^{3a} , R^{3b} の導入

[化36]



(式中、各記号は前記と同義)

Xの隣接位の炭素原子に置換基^{3a}Rおよび^{3b}Rが置換する化合物aq-iiiまたはaq-ivを得る場合には、上記1-1)の方法の第三工程および第四工程に変えて以下の第三'工程および第四'工程に付し、あらかじめ置換基^{3a}Rおよび^{3b}Rを導入すればよい。

第三'工程

化合物alをエーテル、テトラヒドロフラン等の溶媒またはエーテル-テトラヒドロフラン等の混合溶媒中、 -100°C ～ 50°C 、好ましくは -80°C ～ 30°C にてメチルマグネシウムクロリド、エチルマグネシウムブロミド等の目的とする化合物に対応する置換基を有するグリニア試薬を加える、または化合物alからWeinreb Amideを経由して、^{3a}R^{3a}MgBr、^{3b}R^{3b}MgBr等の目的とする化合物に対応する置換基を有するグリニア試薬を順次作用させて、0.2時間～24時間、好ましくは0.2時間～5時間反応させることにより、化合物am'を得ることができる。

第四'工程

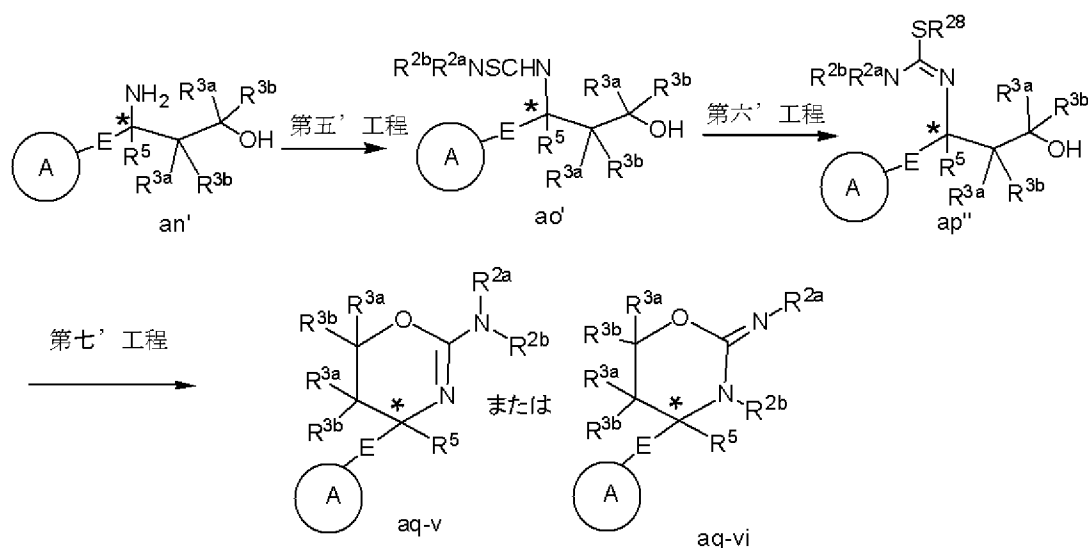
前述の第三工程に準じて化合物an'を合成できる。化合物am'を塩化水素、トリフルオロ酢酸等を含むメタノール、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、酢酸エチル等の溶媒中、または、無溶媒下、トリフルオロ酢

酸中、 $-30^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10^{\circ}\text{C}\sim 90^{\circ}\text{C}$ にて、0.5時間～12時間、好ましくは0.5時間～5時間反応させることにより、化合物anを得ることができる。

以下、上記1-1)の第五～第七工程と同様の反応に付せば目的とする化合物aq-iiiまたはaq-ivが得られる。

[0044] 1-3) $\text{X}=\text{O}$ の場合

[化37]



(式中、 R^{28} はアルキルまたは置換基を有していてもよいアルキルスルホニル、置換基を有していてもよい炭素環スルホニルまたは置換基を有していてもよいヘテロ環スルホニルであり、その他の各記号は前記と同義)

上記1-1)の方法の第五～第七工程に変えて以下の工程に付すことにより、目的化合物が得られる。

第五' 工程

化合物an'にトルエン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の溶媒中、アリルイソチオシアナート、tert-ブチルイソチオシアナートなどの目的とする化合物に対応するイソチオシアナートあるいは、N, N-ジメチルチオカルバモイルクロリド、N, N-ジエチルチオカルバモイルクロリドなどの目的とする化合物に対応するチオカルバモイルハライドを $0^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ 好ましくは $20^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ で0.5時間～120時間、好ましくは1時間～72時間反応させることにより、化合物ao'を得ることができる。

第六' 工程

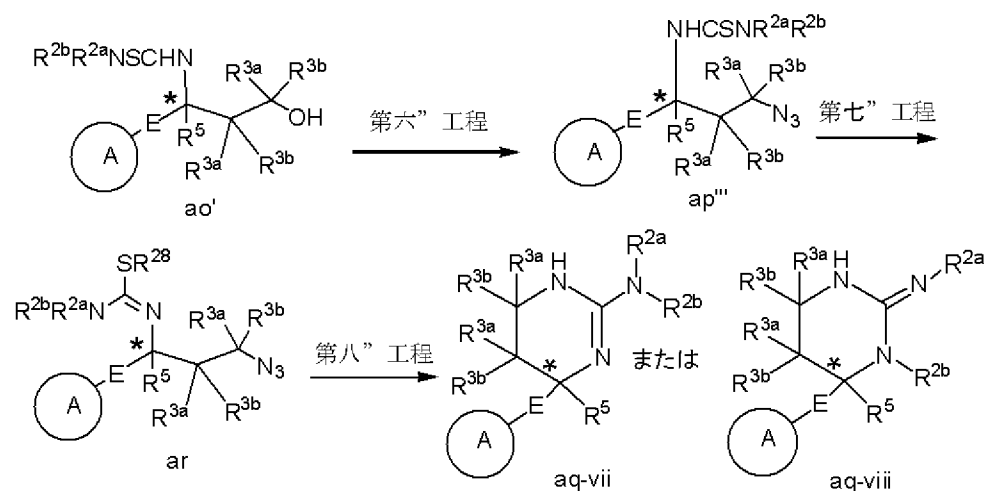
化合物 ao' に、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下または非存在下に、ヨウ化メチル、ジエチル硫酸、ベンジルブロミド等のアルキル化剤または p -トルエンスルホンクロリド等のスルホン化剤を、 $0^{\circ}\text{C}\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $40^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ で0.1時間～48時間、好ましくは0.5時間～24時間反応させることにより、化合物 ap'' を得ることができる。

第七'工程

化合物 ap' に、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等の溶媒中、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下または非存在下に酸化銀、酸化水銀、二酸化マンガン等の金属酸化物存在下または非存在化で、 $0^{\circ}\text{C}\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $10^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ で1時間～120時間、好ましくは0.5時間～100時間反応させることにより、化合物 $aq-v$ または $aq-vi$ を得ることができる。

[0045] 1-4) $X=N$ の場合

[化38]



(式中、各記号は前記と同義)

第六''工程

化合物 ao' にクロロホルム、テトラヒドロフラン等の溶媒中、トリフルオロ酢酸等の酸の存在下または非存在下、アジ化ナトリウム、トリメチルシリルアジド等のアジド化剤と $-10^{\circ}\text{C}\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ で0.1時間～48時間、好ましくは0.5時

間～24時間反応させることにより、化合物ap'''を得ることができる。

第七''工程

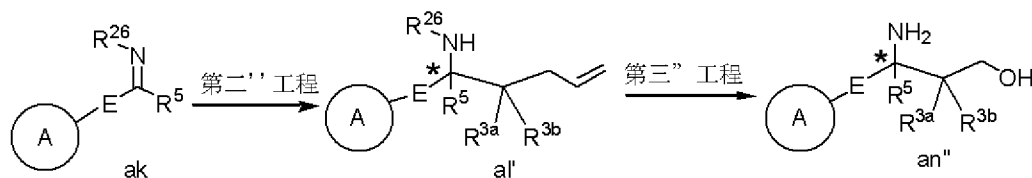
化合物ap'''に、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下または非存在下に、ヨウ化メチル、ジエチル硫酸、ベンジルブロミド等のアルキル化剤またはp-トルエンスルホンクロリド等のスルホン化剤を、0℃～200℃、好ましくは40℃～150℃で0.1時間～48時間、好ましくは0.5時間～24時間反応させることにより、化合物arを得ることができる。

第八''工程

化合物arのテトラヒドロフラン、酢酸エチル、メタノール等の溶媒中、10%パラジウム／炭素等の接触還元触媒を加え、常圧～5気圧、好ましくは常圧～2気圧の水素雰囲気下、10℃～100℃、好ましくは20℃～80℃で0.5時間～48時間、好ましくは6時間～20時間反応させる、または、Comprehensive Organic Transformations, Richard C Larock (Mcgraw-Hill)記載の方法でアジド基を還元することにより、環化まで進行した化合物aq-viiまたはaq-viiiを得ることができる。必要であれば還元後、トリエチルアミン、水酸化ナトリウム等の塩基を作用させることで化合物aq-viiまたはaq-viiiを得ることができる。

[0046] 2)n=3の場合

[化39]



(式中、各記号は前記と同義)

第二''工程

化合物akをエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒またはエーテル－テトラヒドロフラン等の混合溶媒中、－80℃～50℃、好ましくは－40℃～30℃にて、アリルグリニャ試薬などの目的とする化合物に対応する置換基を有するグリニャ試薬と0.5時間～12時間、好ましくは0.5時間～8時間反応させることにより、化合物al'を得

ることができる。

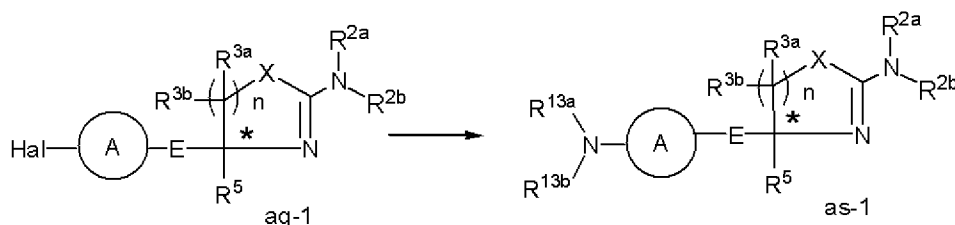
第三''工程

化合物al'をエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒またはエーテルーテトラヒドロフラン等の混合溶媒中、 $-30^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-15^{\circ}\text{C}\sim 20^{\circ}\text{C}$ にて、ボランーテトラヒドロフラン錯体、ボランージメチルスルフィド錯体、ボランートリエチルアミン錯体、ボランーピリジン錯体等の還元剤、またはそれらのエーテル、テトラヒドロフラン溶液を0.5時間~12時間、好ましくは0.5時間~5時間反応させることにより、ヒドロホウ素化することで化合物an''を得ることができる。

得られた化合物an''は上記1-2)の方法に順じ、置換基 R^{3a} および R^{3b} を導入することも可能である。

[0047] 3) 置換基の変換(1)

[化40]



(式中、 R^{13a} および R^{13b} はアミノ保護基、その他の各記号は前記と同義)

化合物as-1の合成

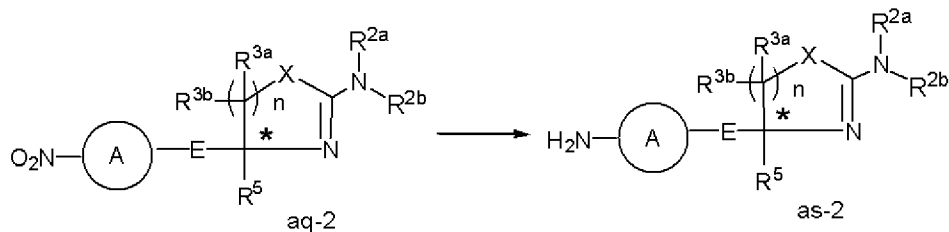
化合物aq-1のテトラヒドロフラン、トルエン、キシレン等の溶媒中、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム、酢酸パラジウム、または系内で調製されるパラジウム(0)等とトリtert-ブチルホスフィン、ジシクロヘキシルビフェニルホスフィン等のホスフィン配位子を加え、 $-10^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ にてリチウムヘキサメチルジシラジド、ベンゾフェノンイミン等の目的とする化合物に対応する置換基を有する試薬を加え、 $30^{\circ}\text{C}\sim 120^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $50^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ で0.5時間~48時間、好ましくは3時間~20時間、反応させることにより化合物as-1を得ることが出来る。

アミノ保護基としてはProtective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)等に記載の方法で脱保護できる置換基であればよく、例えば低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル、トリアルキシルシリル、アシ

ル、メタンスルホニル、トリフルオロエタンスルホニル、トルエンスルホニル等が挙げられる。

[0048] 4) 置換基の変換(2)

[化41]

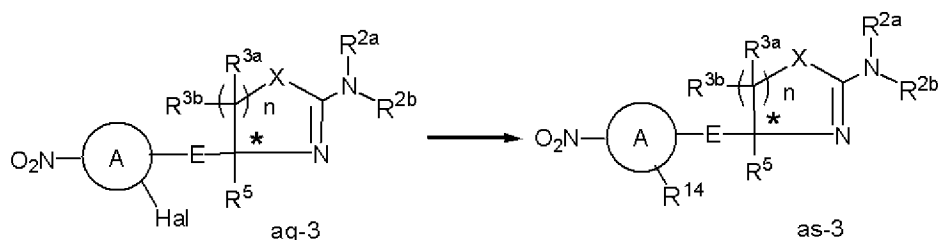


化合物as-2の合成

化合物aq-2のテトラヒドロフラン、酢酸エチル、メタノール等の溶媒中、10%パラジウム／炭素等の接触還元触媒を加え、常圧～5気圧、好ましくは常圧～2気圧の水素雰囲気下、10℃～100℃、好ましくは20℃～80℃で0.5時間～48時間、好ましくは6時間～20時間反応させる、または、Comprehensive Organic Transformations, Richard C Larock (Mcgraw-Hill)記載の方法で化合物as-2を得ることが出来る。

[0049] 5) 置換基の変換(3)

[化42]



(式中、 R^{14} はヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよい低級アミノ、置換基を有していてもよい芳香族炭素環オキシまたは複素環オキシ、置換基を有していてもよい芳香族炭素環アミノまたは複素環式アミノ、置換基を有していてもよい芳香族炭素環チオまたは複素環式チオ、シアノ、アジド、置換基を有していてもよい炭素環式基、置換基を有していてもよい複素環式基、置換基を有していてもよいカルバモイル等であり、その他の各記号は前記と同義)

化合物as-3の合成

化合物aq-3のテトラヒドロフラン、エタノール等の溶媒中、エタノール、メタンチオール、ジメチルアミン等の目的とする化合物に対応する置換基を有する試薬を、 -10°C ～ 30°C にて加え、0.5時間～12時間、好ましくは1時間～8時間、反応させることにより化合物as-3を得ることが出来る。

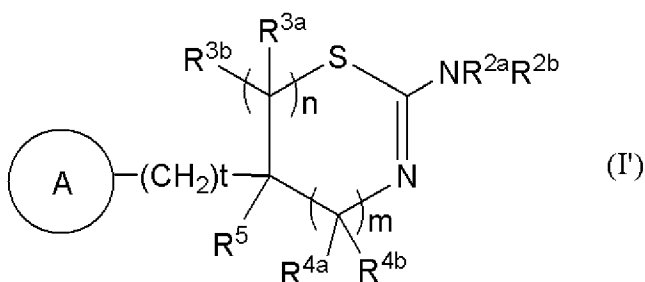
以下、上述の4)置換基の変換(2)記載の方法と同様に反応させ、必要であれば上述の化合物(I-19)を製造する方法と同様にカップリング反応を行えばよい。

[0050] 上記すべての工程において、反応の障害となる置換基(例えば、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、ホルミル、カルボニル、カルボキシル等)を有する場合には、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)等に記載の方法で予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去すればよい。

[0051] 本発明の医薬組成物に係る化合物(I)のうち、特にXがSであり、Eが単結合またはメチレンである、以下の化合物が好ましい。

1)式(I')で示される化合物、

[化43]

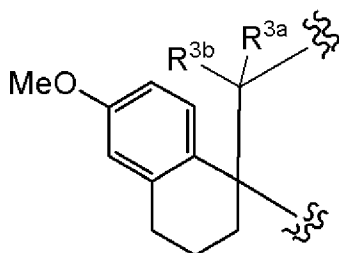


(式中、tは0または1であり、その他の各記号は上記(a)と同義であり、ただし以下の化合物を除く。

- i) $n+m$ が2であり、 R^5 が水素であり、環Aが無置換のフェニルである化合物、
- ii) n が2であり、 m が0であり、 R^{2a} が水素であり、 R^{2b} が水素またはアセチルであり、 R^5 がメチルであり、環Aがフェニルまたは4-メトキシフェニルである化合物、
- iii) n が2であり、 m が0であり、 R^{2a} が水素であり、 R^{2b} が水素またはアセチルであり、 R^5 がエチルであり、環Aが3, 4-ジメトキシフェニルである化合物、
- iv) n が2であり、 m が0であり、 R^{2a} が水素であり、 R^{2b} が水素またはアセチルであり、 R^5 および環Aがフェニルである化合物、

v) n が2であり、 m が0であり、 R^{2a} および R^{2b} が水素であり、 R^5 および環Aが一緒になっ
て

[化44]



を形成する化合物、

vi) $n+m$ が1または2であり、 R^5 が水素であり、環Aがヒドロキシ、ハロゲン、低級アル
キル、低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、メルカプト、低
級アルキルチオ、カルバモイル、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルバモイルお
よび低級アルコキシカルボニルから選択される1～2個の置換基のみで置換されたフェ
ニル、無置換フェニルまたは無置換ナフチルである化合物)

[0052] また、式(I')において、以下の化合物が好ましい。

2) n が1であり、 m が0である化合物(以下、 $nm-1$ である化合物とする)、

3) n が2であり、 m が0である化合物(以下、 $nm-2$ である化合物とする)、

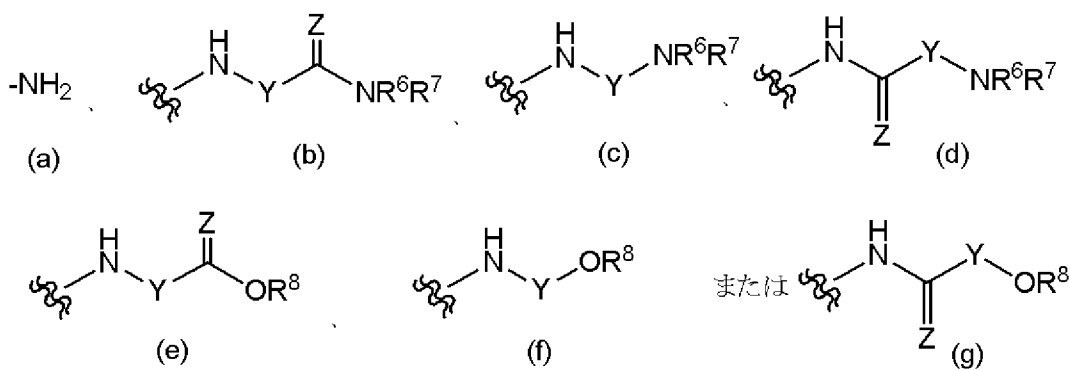
4) n が3であり、 m が0である化合物(以下、 $nm-3$ である化合物とする)、

5) R^{2a} が水素であり、 R^{2b} が水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を
有していてもよいアシル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換
基を有していてもよいアミジノである化合物、(以下、 $R2-1$ である化合物とする)

6) R^{2a} が水素であり、 R^{2b} が水素、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換
基を有していてもよいアシルである化合物、(以下、 $R2-2$ である化合物とする)

7) $NR^{2a}R^{2b}$ が

[化45]



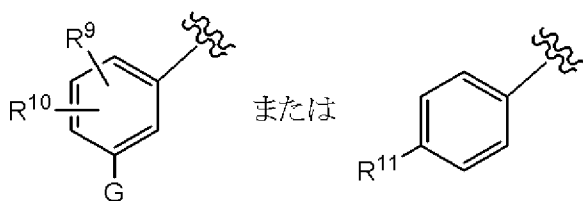
(各記号は前記と同義)

であり、 R^6 、 R^7 および R^8 は各々独立して水素、低級アルキルまたはアシルであり、
 Y は置換基を有していてもよい低級アルキレン、置換基を有していてもよい低級アルケニレンまたは置換基を有していてもよい低級アルキニレンであり、
 Z はOまたはSである化合物(以下、R2-3である化合物とする)、
 8) $NR^{2a}R^{2b}$ が NH_2 である化合物(以下、R2-4である化合物とする)、

[0053] 9) 環Aが置換されたフェニルまたは置換されたピリジルである化合物(以下、A-1である化合物とする)、

10) 環Aが

[化46]



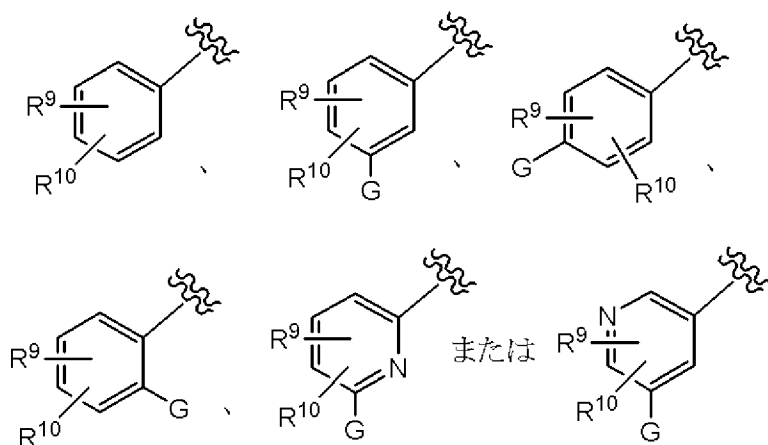
(R^9 、 R^{10} および R^{11} は水素またはGであり、

Gはハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、メルカプト、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアシルオキシ、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルオキシ、置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニルオキシ、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有して

いてもよいカルバモイルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよいアリアルチオ、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいアリアルスルホニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルフィニル、置換基を有していてもよいアリアルスルフィニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいアリアルスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいスルファモイル、置換基を有していてもよい炭素環式基、置換基を有していてもよい炭素環オキシ、置換基を有していてもよい複素環式基または置換基を有していてもよい複素環オキシであり、各々のGは異なってもよい(以下、A-2であるとする)

[0054] 11) 環Aが

[化47]

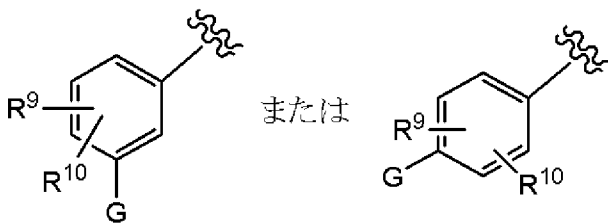


(R^9 および R^{10} は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、シアノ、ニトロ、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいアリアルスルホニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいアリアルスルホニルオキシ、置換基を有していてもよい炭素環式基、置換基を有していてもよい炭素環オキシ、置換基を有していてもよい複素環式基または置換基を有していてもよい複素環オキシであり、Gは上記10)と同義)

である化合物(以下、A-3である化合物とする)、

12) 環Aが

[化48]



(R^9 および R^{10} は11)と同義であり、Gは上記10)と同義)である化合物(以下、A-4である化合物とする)、

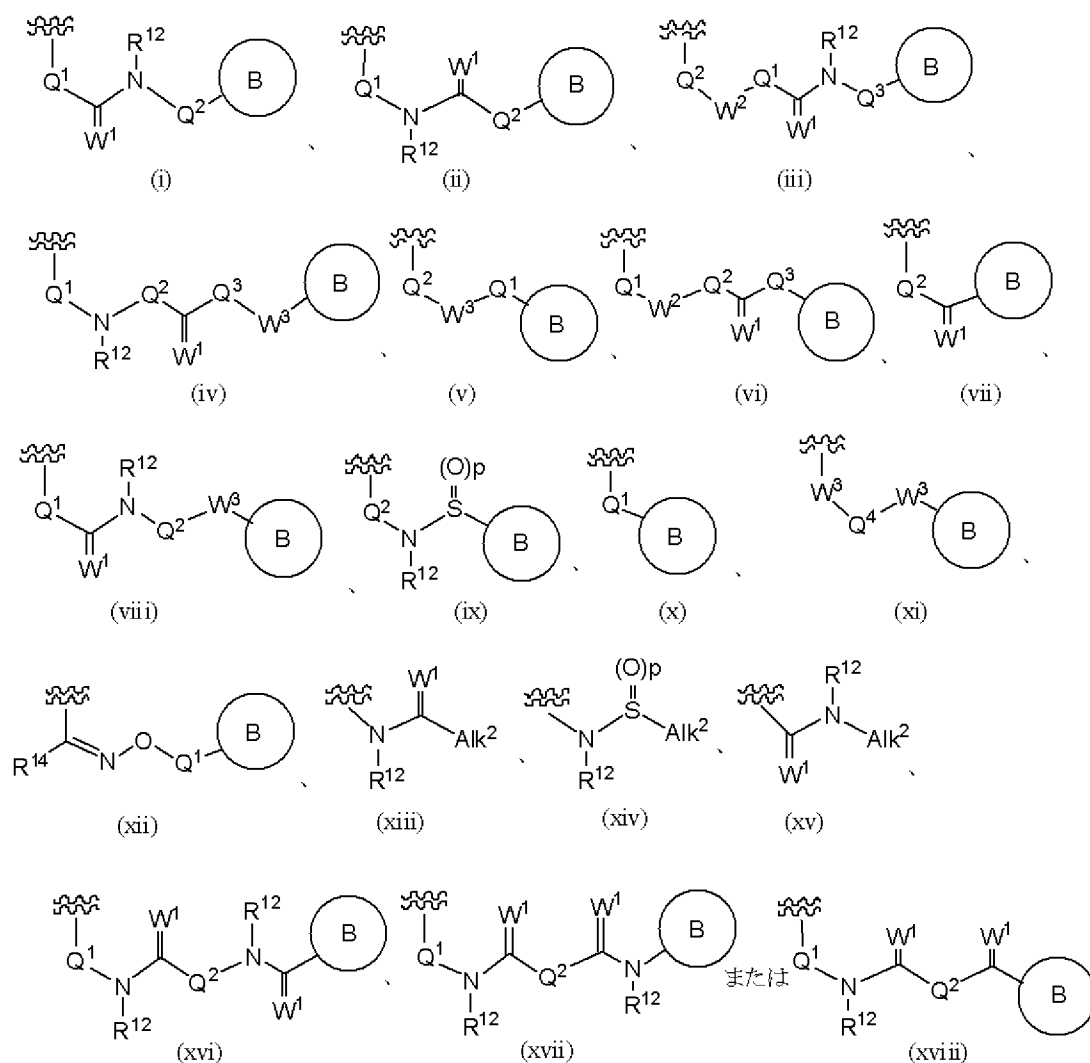
[0055] 13) 環A、 R^9 および R^{10} が11)で定義された基であり、Gが置換基を有していてもよいアミノである化合物(以下、A-5である化合物とする)、

14) 環A、 R^9 および R^{10} が11)で定義された基であり、Gが置換基を有していてもよいアリアルカルボニルアミノまたは置換基を有していてもよい複素環カルボニルアミノである化合物、

15) 環A、 R^9 および R^{10} が11)で定義された基であり、Gが置換基を有していてもよい複素環カルボニルアミノである化合物(以下、A-6である化合物とする)

[0056] 16) 環Aが11)で定義された基であり、Gが

[化49]



(Q^1 、 Q^2 および Q^3 が各々独立して単結合、置換基を有していてもよい低級アルキレンまたは置換基を有していてもよい低級アルケニレンであり、

Q^4 は置換基を有していてもよい低級アルキレンまたは置換基を有していてもよい低級アルケニレンであり、

W^1 および W^2 は各々独立してOまたはSであり、

W^3 はO、Sまたは NR^{12} であり、

R^{12} は水素、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、低級アルコキシカルボニル低級アルキル、炭素環低級アルキルまたはアシルであり、

R^{14} は水素または低級アルキルであり、

環Bが置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり

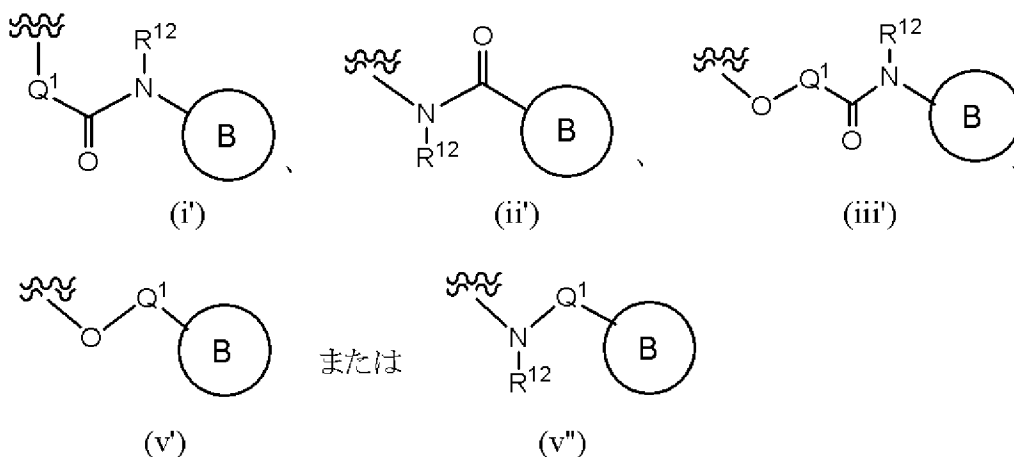
Alk²が置換基を有していてもよい低級アルキルである)

であり、R⁹およびR¹⁰は11)と同義である化合物(以下、A-7である化合物とする)、

[0057] 17) 環A、R⁹およびR¹⁰が11)で定義された基であり、Gが16)で定義された基であり、環Bがハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、シアノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよい炭素環式基、置換基を有していてもよい炭素環オキシまたは置換基を有していてもよい複素環式基から選択される1以上の基でそれぞれ置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールであり、その他の記号は16)と同義である化合物(以下、A-8である化合物とする)、

[0058] 18) 環A、R⁹およびR¹⁰が11)で定義された基であり、Gが

[化50]

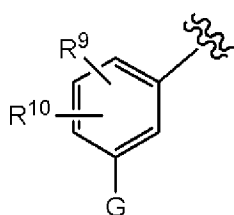


(式中、各記号は16)と同義)

である化合物(以下、A-9である化合物とする)

19) 環Aが

[化51]

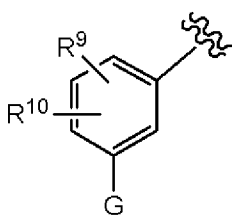


であり、Gが16)で定義された基であり、環Bが置換基を有していてもよいアリールま

たは置換基を有していてもよいヘテロアリールであり、 R^9 および R^{10} の一方が水素であり、他方が水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、シアノ、ニトロ、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基である化合物(以下、A-10である化合物とする)、

[0059] 20) 環Aが

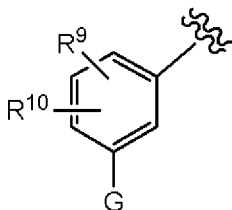
[化52]



であり、 G が18)で定義された基であり、その他の記号が19)と同義である化合物(以下、A-11である化合物とする)、

21) 環Aが

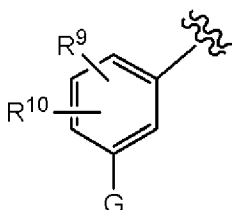
[化53]



であり、 G が16)で定義された基であり、環Bがそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル、5～6員のヘテロアリール、ベンゾチアジアゾリルまたはベンゾチエニルであり、 R^9 および R^{10} が19)と同義である化合物(以下、A-12である化合物とする)、

[0060] 22) 環Aが

[化54]



であり、Gが18)で定義された基であり、環Bが21)と同義であり、 R^9 および R^{10} が19)と同義である化合物(以下、A-13である化合物とする)、

23) 環Aが

[化55]



(式中、 R^9 が水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、シアノ、ニトロ、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり、環Bが21)と同義であり、 R^{12} は水素または低級アルキルである)である化合物(以下、A-14である化合物とする)

[0061] 24) R^5 が水素またはC1～C3アルキルである化合物(以下、R5-1である化合物とする)、

25) R^5 がC1～C3アルキルである化合物(以下、R5-2である化合物とする)、

26) R^5 がメチルである化合物(以下、R5-3である化合物とする)、

27) R^{3a} および R^{3b} が各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシまたは置換基を有していてもよいアリールである化合物(以下、R3-1である化合物とする)、

28) R^{3a} が水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシまたは置換基を有していてもよいアリールであり、 R^{3b} が水素であり、nが2であるとき1個の R^{3a} が水素であり、nが3であるとき1～2個の R^{2a} が水素である化合物(以下、R3-2である化合物とする)

29) R^{3a} および R^{3b} が全て水素である化合物(以下、R3-3である化合物とする)、

[0062] 式(I')において、n、m、 R^{2a} 、 R^{2b} 、環A、 R^5 、 R^{3a} および R^{3b} の組み合わせ(nm 、 R^2

、 A 、 R^5 、 R^3)が以下のものである化合物。

$(nm, R^2, A, R^5, R^3) =$

$(nm-1, R2-1, A-1, R5-1, R3-1), (nm-1, R2-1, A-1, R5-1, R3-2), (nm-1, R2-1, A-1, R5-2, R3-1), (nm-1, R2-1, A-1, R5-2, R3-2), (nm-1, R2-1, A-1, R5-3, R3-1), (nm-1, R2-1, A-1, R5-3, R3-2), (nm-1, R2-1, A-2, R5-1, R3-1), (nm-1, R2-1, A-2, R5-1, R3-2), (nm-1, R2-1, A-2, R5-2, R3-1), (nm-1, R2-1, A-2, R5-2, R3-2), (nm-1, R2-1, A-2, R5-3, R3-1), (nm-1, R2-1, A-2, R5-3, R3-2), (nm-1, R2-1, A-3, R5-1, R3-1), (nm-1, R2-1, A-3, R5-1, R3-2), (nm-1, R2-1, A-3, R5-2, R3-1), (nm-1, R2-1, A-3, R5-2, R3-2), (nm-1, R2-1, A-3, R5-3, R3-1), (nm-1, R2-1, A-3, R5-3, R3-2), (nm-1, R2-1, A-4, R5-1, R3-1), (nm-1, R2-1, A-4, R5-1, R3-2), (nm-1, R2-1, A-4, R5-2, R3-1), (nm-1, R2-1, A-4, R5-2, R3-2), (nm-1, R2-1, A-4, R5-3, R3-1), (nm-1, R2-1, A-4, R5-3, R3-2), (nm-1, R2-1, A-5, R5-1, R3-1), (nm-1, R2-1, A-5, R5-1, R3-2), (nm-1, R2-1, A-5, R5-2, R3-1), (nm-1, R2-1, A-5, R5-2, R3-2), (nm-1, R2-1, A-5, R5-3, R3-1), (nm-1, R2-1, A-5, R5-3, R3-2), (nm-1, R2-1, A-6, R5-1, R3-1), (nm-1, R2-1, A-6, R5-1, R3-2), (nm-1, R2-1, A-6, R5-2, R3-1), (nm-1, R2-1, A-6, R5-2, R3-2), (nm-1, R2-1, A-6, R5-3, R3-1), (nm-1, R2-1, A-6, R5-3, R3-2), (nm-1, R2-1, A-7, R5-1, R3-1), (nm-1, R2-1, A-7, R5-1, R3-2), (nm-1, R2-1, A-7, R5-2, R3-1), (nm-1, R2-1, A-7, R5-2, R3-2), (nm-1, R2-1, A-7, R5-3, R3-1), (nm-1, R2-1, A-7, R5-3, R3-2), (nm-1, R2-1, A-8, R5-1, R3-1), (nm-1, R2-1, A-8, R5-1, R3-2), (nm-1, R2-1, A-8, R5-2, R3-1), (nm-1, R2-1, A-8, R5-2, R3-2), (nm-1, R2-1, A-8, R5-3, R3-1), (nm-1, R2-1, A-8, R5-3, R3-2), (nm-1, R2-1, A-9, R5-1, R3-1), (nm-1, R2-1, A-9, R5-1, R3-2), (nm-1, R2-1, A-9, R5-2, R3-1), (nm-1, R2-1, A-9, R5-2, R3-2), (nm-1, R2-1, A-9, R5-3, R3-1), (nm-1, R2-1, A-9, R5-3, R3-2), (nm-1, R2-1, A-10, R5-1, R3-1), (nm-1, R2-1, A-10, R5-1, R3-2), (nm-1, R2-1, A-10, R5-2, R3-1), (nm-1, R2-1, A-10, R5-2, R3-2), (nm-1, R2-1, A-10, R5-3, R3-1), (nm-1, R2-1, A-10, R5-3, R3-2), (nm-1, R2-1, A-11, R5-1, R3-1), (nm-1, R2-1, A-11, R5-1, R3-2), (nm-1, R2-1, A-11, R5-2, R3-1), (nm-1, R2-1, A-11, R5-2, R3-2), (nm-1, R2-1, A-11, R5-3, R3-1), (nm-1, R2-1, A-11, R5-3, R3-2), (nm-1, R2-1, A-12, R5-1, R3-1), (nm-1, R2-1, A-12, R5-1, R3-2), (nm-1, R2-1, A-12, R5-2, R3-1), (nm-1, R2-1, A-12, R5-2, R3-2), (nm-1, R2-1, A-12, R5-3, R3-1), (nm-1, R2-1, A-12, R5-3, R3-2), (nm-1, R2-1,$

A-13,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-1,A-13,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-1,A-13,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-1,A-13,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-1,A-13,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-1,A-13,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-1,A-14,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-1,A-14,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-1,A-14,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-1,A-14,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-1,A-14,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-1,A-14,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-2,A-1,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-2,A-1,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-2,A-1,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-2,A-1,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-2,A-1,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-2,A-1,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-2,A-2,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-2,A-2,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-2,A-2,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-2,A-2,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-2,A-2,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-2,A-2,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-2,A-3,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-2,A-3,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-2,A-3,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-2,A-3,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-2,A-3,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-2,A-3,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-2,A-4,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-2,A-4,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-2,A-4,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-2,A-4,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-2,A-4,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-2,A-4,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-2,A-5,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-2,A-5,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-2,A-5,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-2,A-5,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-2,A-5,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-2,A-5,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-2,A-6,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-2,A-6,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-2,A-6,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-2,A-6,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-2,A-6,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-2,A-6,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-2,A-7,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-2,A-7,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-2,A-7,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-2,A-7,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-2,A-7,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-2,A-7,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-2,A-8,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-2,A-8,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-2,A-8,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-2,A-8,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-2,A-8,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-2,A-8,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-2,A-9,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-2,A-9,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-2,A-9,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-2,A-9,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-2,A-9,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-2,A-9,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-2,A-10,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-2,A-10,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-2,A-10,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-2,A-10,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-2,A-10,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-2,A-10,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-2,A-11,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-2,A-11,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-2,A-11,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-2,A-11,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-2,A-11,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-2,A-11,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-2,

A-12,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-2,A-12,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-2,A-12,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-2,A-12,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-2,A-12,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-2,A-12,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-2,A-13,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-2,A-13,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-2,A-13,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-2,A-13,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-2,A-13,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-2,A-13,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-2,A-14,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-2,A-14,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-2,A-14,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-2,A-14,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-2,A-14,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-2,A-14,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-3,A-1,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-3,A-1,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-3,A-1,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-3,A-1,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-3,A-1,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-3,A-1,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-3,A-2,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-3,A-2,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-3,A-2,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-3,A-2,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-3,A-2,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-3,A-2,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-3,A-3,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-3,A-3,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-3,A-3,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-3,A-3,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-3,A-3,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-3,A-3,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-3,A-4,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-3,A-4,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-3,A-4,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-3,A-4,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-3,A-4,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-3,A-4,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-3,A-5,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-3,A-5,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-3,A-5,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-3,A-5,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-3,A-5,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-3,A-5,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-3,A-6,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-3,A-6,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-3,A-6,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-3,A-6,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-3,A-6,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-3,A-6,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-3,A-7,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-3,A-7,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-3,A-7,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-3,A-7,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-3,A-7,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-3,A-7,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-3,A-8,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-3,A-8,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-3,A-8,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-3,A-8,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-3,A-8,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-3,A-8,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-3,A-9,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-3,A-9,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-3,A-9,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-3,A-9,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-3,A-9,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-3,A-9,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-3,A-10,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-3,A-10,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-3,A-10,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-3,A-10,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-3,A-10,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-3,A-10,R5-3,R3-2),(nm-1,R2

-3,A-11,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-3,A-11,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-3,A-11,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-3,A-11,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-3,A-11,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-3,A-11,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-3,A-12,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-3,A-12,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-3,A-12,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-3,A-12,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-3,A-12,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-3,A-12,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-3,A-13,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-3,A-13,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-3,A-13,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-3,A-13,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-3,A-13,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-3,A-13,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-3,A-14,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-3,A-14,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-3,A-14,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-3,A-14,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-3,A-14,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-3,A-14,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-4,A-1,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-4,A-1,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-4,A-1,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-4,A-1,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-4,A-1,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-4,A-1,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-4,A-2,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-4,A-2,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-4,A-2,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-4,A-2,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-4,A-2,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-4,A-2,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-4,A-3,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-4,A-3,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-4,A-3,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-4,A-3,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-4,A-3,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-4,A-3,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-4,A-4,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-4,A-4,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-4,A-4,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-4,A-4,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-4,A-4,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-4,A-4,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-4,A-5,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-4,A-5,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-4,A-5,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-4,A-5,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-4,A-5,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-4,A-5,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-4,A-6,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-4,A-6,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-4,A-6,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-4,A-6,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-4,A-6,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-4,A-6,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-4,A-7,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-4,A-7,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-4,A-7,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-4,A-7,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-4,A-7,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-4,A-7,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-4,A-8,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-4,A-8,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-4,A-8,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-4,A-8,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-4,A-8,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-4,A-8,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-4,A-9,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-4,A-9,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-4,A-9,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-4,A-9,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-4,A-9,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-4,A-9,R5-3,R3-2),(nm-1,

R2-4,A-10,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-4,A-10,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-4,A-10,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-4,A-10,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-4,A-10,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-4,A-10,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-4,A-11,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-4,A-11,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-4,A-11,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-4,A-11,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-4,A-11,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-4,A-11,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-4,A-12,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-4,A-12,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-4,A-12,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-4,A-12,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-4,A-12,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-4,A-12,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-4,A-13,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-4,A-13,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-4,A-13,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-4,A-13,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-4,A-13,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-4,A-13,R5-3,R3-2),(nm-1,R2-4,A-14,R5-1,R3-1),(nm-1,R2-4,A-14,R5-1,R3-2),(nm-1,R2-4,A-14,R5-2,R3-1),(nm-1,R2-4,A-14,R5-2,R3-2),(nm-1,R2-4,A-14,R5-3,R3-1),(nm-1,R2-4,A-14,R5-3,R3-2),

[0063] (nm-2,R2-1,A-1,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-1,A-1,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-1,A-1,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-1,A-1,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-1,A-1,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-1,A-1,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-1,A-2,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-1,A-2,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-1,A-2,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-1,A-2,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-1,A-2,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-1,A-2,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-1,A-3,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-1,A-3,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-1,A-3,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-1,A-3,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-1,A-3,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-1,A-3,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-1,A-4,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-1,A-4,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-1,A-4,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-1,A-4,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-1,A-4,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-1,A-4,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-1,A-5,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-1,A-5,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-1,A-5,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-1,A-5,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-1,A-5,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-1,A-5,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-1,A-6,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-1,A-6,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-1,A-6,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-1,A-6,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-1,A-6,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-1,A-6,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-1,A-7,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-1,A-7,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-1,A-7,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-1,A-7,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-1,A-7,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-1,A-7,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-1,A-8,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-1,A-8,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-1,A-8,R5-2,R3-1),(n

[illegible]

-2,R3-1),(nm-2,R2-2,A-7,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-2,A-7,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-2,A-7,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-2,A-8,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-2,A-8,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-2,A-8,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-2,A-8,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-2,A-8,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-2,A-8,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-2,A-9,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-2,A-9,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-2,A-9,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-2,A-9,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-2,A-9,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-2,A-9,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-2,A-10,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-2,A-10,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-2,A-10,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-2,A-10,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-2,A-10,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-2,A-10,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-2,A-11,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-2,A-11,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-2,A-11,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-2,A-11,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-2,A-11,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-2,A-11,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-2,A-12,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-2,A-12,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-2,A-12,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-2,A-12,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-2,A-12,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-2,A-12,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-2,A-13,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-2,A-13,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-2,A-13,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-2,A-13,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-2,A-13,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-2,A-13,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-2,A-14,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-2,A-14,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-2,A-14,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-2,A-14,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-2,A-14,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-2,A-14,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-3,A-1,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-3,A-1,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-3,A-1,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-3,A-1,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-3,A-1,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-3,A-1,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-3,A-2,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-3,A-2,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-3,A-2,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-3,A-2,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-3,A-2,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-3,A-2,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-3,A-3,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-3,A-3,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-3,A-3,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-3,A-3,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-3,A-3,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-3,A-3,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-3,A-4,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-3,A-4,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-3,A-4,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-3,A-4,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-3,A-4,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-3,A-4,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-3,A-5,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-3,A-5,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-3,A-5,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-3,A-5,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-3,A-5,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-3,A-5,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-3,A-6,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-3,A-6,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-3,

A-6,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-3,A-6,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-3,A-6,R5-3,R3-1),(nm-2,
 R2-3,A-6,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-3,A-7,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-3,A-7,R5-1,R3-2),(n
 m-2,R2-3,A-7,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-3,A-7,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-3,A-7,R5-3,R3
 -1),(nm-2,R2-3,A-7,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-3,A-8,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-3,A-8,R5
 -1,R3-2),(nm-2,R2-3,A-8,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-3,A-8,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-3,A
 -8,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-3,A-8,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-3,A-9,R5-1,R3-1),(nm-2,R2
 -3,A-9,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-3,A-9,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-3,A-9,R5-2,R3-2),(nm
 -2,R2-3,A-9,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-3,A-9,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-3,A-10,R5-1,R3-
 1),(nm-2,R2-3,A-10,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-3,A-10,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-3,A-10,
 R5-2,R3-2),(nm-2,R2-3,A-10,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-3,A-10,R5-3,R3-2),(nm-2,R2
 -3,A-11,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-3,A-11,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-3,A-11,R5-2,R3-1),(
 nm-2,R2-3,A-11,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-3,A-11,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-3,A-11,R5-
 3,R3-2),(nm-2,R2-3,A-12,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-3,A-12,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-3,
 A-12,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-3,A-12,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-3,A-12,R5-3,R3-1),(nm
 -2,R2-3,A-12,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-3,A-13,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-3,A-13,R5-1,R
 3-2),(nm-2,R2-3,A-13,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-3,A-13,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-3,A-1
 3,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-3,A-13,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-3,A-14,R5-1,R3-1),(nm-2,R
 2-3,A-14,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-3,A-14,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-3,A-14,R5-2,R3-2)
 ,(nm-2,R2-3,A-14,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-3,A-14,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-4,A-1,R5-
 1,R3-1),(nm-2,R2-4,A-1,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-4,A-1,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-4,A-
 1,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-4,A-1,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-4,A-1,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-
 4,A-2,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-4,A-2,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-4,A-2,R5-2,R3-1),(nm-
 2,R2-4,A-2,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-4,A-2,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-4,A-2,R5-3,R3-2),
 (nm-2,R2-4,A-3,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-4,A-3,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-4,A-3,R5-2,R
 3-1),(nm-2,R2-4,A-3,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-4,A-3,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-4,A-3,R
 5-3,R3-2),(nm-2,R2-4,A-4,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-4,A-4,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-4,
 A-4,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-4,A-4,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-4,A-4,R5-3,R3-1),(nm-2,
 R2-4,A-4,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-4,A-5,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-4,A-5,R5-1,R3-2),(n

m-2,R2-4,A-5,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-4,A-5,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-4,A-5,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-4,A-5,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-4,A-6,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-4,A-6,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-4,A-6,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-4,A-6,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-4,A-6,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-4,A-6,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-4,A-7,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-4,A-7,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-4,A-7,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-4,A-7,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-4,A-7,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-4,A-7,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-4,A-8,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-4,A-8,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-4,A-8,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-4,A-8,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-4,A-8,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-4,A-8,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-4,A-9,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-4,A-9,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-4,A-9,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-4,A-9,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-4,A-9,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-4,A-9,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-4,A-10,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-4,A-10,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-4,A-10,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-4,A-10,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-4,A-10,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-4,A-10,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-4,A-11,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-4,A-11,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-4,A-11,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-4,A-11,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-4,A-11,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-4,A-11,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-4,A-12,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-4,A-12,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-4,A-12,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-4,A-12,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-4,A-12,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-4,A-12,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-4,A-13,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-4,A-13,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-4,A-13,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-4,A-13,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-4,A-13,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-4,A-13,R5-3,R3-2),(nm-2,R2-4,A-14,R5-1,R3-1),(nm-2,R2-4,A-14,R5-1,R3-2),(nm-2,R2-4,A-14,R5-2,R3-1),(nm-2,R2-4,A-14,R5-2,R3-2),(nm-2,R2-4,A-14,R5-3,R3-1),(nm-2,R2-4,A-14,R5-3,R3-2),

[0064] (nm-3,R2-1,A-1,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-1,A-1,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-1,A-1,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-1,A-1,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-1,A-1,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-1,A-1,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-1,A-2,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-1,A-2,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-1,A-2,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-1,A-2,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-1,A-2,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-1,A-2,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-1,A-3,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-1,A-3,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-1,A-3,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-1,A-3,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-1,A-3,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-1,A-3,R5-3,R3-2),

-1),(nm-3,R2-1,A-3,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-1,A-4,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-1,A-4,R5-
 -1,R3-2),(nm-3,R2-1,A-4,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-1,A-4,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-1,A-
 -4,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-1,A-4,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-1,A-5,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-
 -1,A-5,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-1,A-5,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-1,A-5,R5-2,R3-2),(nm-
 -3,R2-1,A-5,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-1,A-5,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-1,A-6,R5-1,R3-1
),(nm-3,R2-1,A-6,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-1,A-6,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-1,A-6,R5-2,
 R3-2),(nm-3,R2-1,A-6,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-1,A-6,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-1,A-7,
 R5-1,R3-1),(nm-3,R2-1,A-7,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-1,A-7,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-1,
 A-7,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-1,A-7,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-1,A-7,R5-3,R3-2),(nm-3,
 R2-1,A-8,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-1,A-8,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-1,A-8,R5-2,R3-1),(n
 m-3,R2-1,A-8,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-1,A-8,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-1,A-8,R5-3,R3-
 -2),(nm-3,R2-1,A-9,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-1,A-9,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-1,A-9,R5-
 -2,R3-1),(nm-3,R2-1,A-9,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-1,A-9,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-1,A-
 -9,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-1,A-10,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-1,A-10,R5-1,R3-2),(nm-3,
 R2-1,A-10,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-1,A-10,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-1,A-10,R5-3,R3-
 1),(nm-3,R2-1,A-10,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-1,A-11,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-1,A-11,
 R5-1,R3-2),(nm-3,R2-1,A-11,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-1,A-11,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-
 -1,A-11,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-1,A-11,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-1,A-12,R5-1,R3-1),(
 nm-3,R2-1,A-12,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-1,A-12,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-1,A-12,R5-
 2,R3-2),(nm-3,R2-1,A-12,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-1,A-12,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-1,
 A-13,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-1,A-13,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-1,A-13,R5-2,R3-1),(nm-
 -3,R2-1,A-13,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-1,A-13,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-1,A-13,R5-3,R
 3-2),(nm-3,R2-1,A-14,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-1,A-14,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-1,A-1
 4,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-1,A-14,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-1,A-14,R5-3,R3-1),(nm-3,R
 2-1,A-14,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-2,A-1,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-2,A-1,R5-1,R3-2),(n
 m-3,R2-2,A-1,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-2,A-1,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-2,A-1,R5-3,R3-
 -1),(nm-3,R2-2,A-1,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-2,A-2,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-2,A-2,R5-
 -1,R3-2),(nm-3,R2-2,A-2,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-2,A-2,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-2,A

-2,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-2,A-2,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-2,A-3,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-2,A-3,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-2,A-3,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-2,A-3,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-2,A-3,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-2,A-3,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-2,A-4,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-2,A-4,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-2,A-4,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-2,A-4,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-2,A-4,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-2,A-4,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-2,A-5,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-2,A-5,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-2,A-5,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-2,A-5,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-2,A-5,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-2,A-5,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-2,A-6,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-2,A-6,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-2,A-6,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-2,A-6,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-2,A-6,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-2,A-6,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-2,A-7,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-2,A-7,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-2,A-7,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-2,A-7,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-2,A-7,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-2,A-7,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-2,A-8,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-2,A-8,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-2,A-8,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-2,A-8,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-2,A-8,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-2,A-8,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-2,A-9,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-2,A-9,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-2,A-9,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-2,A-9,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-2,A-9,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-2,A-9,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-2,A-10,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-2,A-10,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-2,A-10,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-2,A-10,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-2,A-10,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-2,A-10,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-2,A-11,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-2,A-11,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-2,A-11,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-2,A-11,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-2,A-11,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-2,A-11,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-2,A-12,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-2,A-12,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-2,A-12,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-2,A-12,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-2,A-12,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-2,A-12,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-2,A-13,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-2,A-13,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-2,A-13,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-2,A-13,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-2,A-13,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-2,A-13,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-2,A-14,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-2,A-14,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-2,A-14,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-2,A-14,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-2,A-14,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-2,A-14,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-3,A-1,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-3,A-1,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-3,A-1,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-3,A-1,R5-2,R3-2),(nm-3,

R2-3,A-1,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-3,A-1,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-3,A-2,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-3,A-2,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-3,A-2,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-3,A-2,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-3,A-2,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-3,A-2,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-3,A-3,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-3,A-3,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-3,A-3,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-3,A-3,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-3,A-3,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-3,A-3,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-3,A-4,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-3,A-4,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-3,A-4,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-3,A-4,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-3,A-4,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-3,A-4,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-3,A-5,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-3,A-5,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-3,A-5,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-3,A-5,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-3,A-5,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-3,A-5,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-3,A-6,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-3,A-6,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-3,A-6,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-3,A-6,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-3,A-6,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-3,A-6,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-3,A-7,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-3,A-7,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-3,A-7,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-3,A-7,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-3,A-7,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-3,A-7,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-3,A-8,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-3,A-8,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-3,A-8,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-3,A-8,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-3,A-8,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-3,A-8,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-3,A-9,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-3,A-9,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-3,A-9,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-3,A-9,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-3,A-9,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-3,A-9,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-3,A-10,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-3,A-10,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-3,A-10,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-3,A-10,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-3,A-10,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-3,A-10,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-3,A-11,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-3,A-11,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-3,A-11,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-3,A-11,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-3,A-11,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-3,A-11,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-3,A-12,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-3,A-12,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-3,A-12,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-3,A-12,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-3,A-12,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-3,A-12,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-3,A-13,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-3,A-13,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-3,A-13,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-3,A-13,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-3,A-13,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-3,A-13,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-3,A-14,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-3,A-14,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-3,A-14,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-3,A-14,R5-2,R3-2)

, (nm-3, R2-3, A-14, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-3, A-14, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-4, A-1, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-1, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-1, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-1, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-1, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-1, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-4, A-2, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-2, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-2, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-2, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-2, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-2, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-4, A-3, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-3, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-3, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-3, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-3, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-3, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-4, A-4, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-4, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-4, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-4, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-4, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-4, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-4, A-5, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-5, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-5, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-5, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-5, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-5, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-4, A-6, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-6, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-6, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-6, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-6, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-6, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-4, A-7, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-7, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-7, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-7, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-7, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-7, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-4, A-8, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-8, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-8, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-8, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-8, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-8, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-4, A-9, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-9, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-9, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-9, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-9, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-9, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-4, A-10, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-10, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-10, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-10, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-10, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-10, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-4, A-11, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-11, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-11, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-11, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-11, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-11, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-4, A-12, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-12, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-12, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-12, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-12, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-12, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-4, A-13, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-13, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-13, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-13, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-13, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-13, R5-3, R3-2).

3-2),(nm-3,R2-4,A-13,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-4,A-13,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-4,A-14,R5-1,R3-1),(nm-3,R2-4,A-14,R5-1,R3-2),(nm-3,R2-4,A-14,R5-2,R3-1),(nm-3,R2-4,A-14,R5-2,R3-2),(nm-3,R2-4,A-14,R5-3,R3-1),(nm-3,R2-4,A-14,R5-3,R3-2),(nm-3,R2-4,A-14,R5-3,R3-3)。

[0065] 式(I')において、 n 、 m 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、環 A 、 R^5 、 R^{3a} および R^{3b} の組み合わせ(nm 、 R^2 、 A 、 R^5 、 R^3)が上記のいずれかであり、 E が単結合である化合物。

[0066] 本発明に係る医薬組成物は、アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患に有用であり、例えばアルツハイマー型痴呆(アルツハイマー症、アルツハイマー型老年痴呆等)、ダウン症、記憶障害、プリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病等)、軽度認知障害(MCI)、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血、脳アミロイド血管障害、他の変性痴呆、血管性変性混合型痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆、びまん性レビー小体型アルツハイマー病、加齢黄斑変性症、パーキンソン病、アミロイドアンジオパシー等の治療および／または予防、症状改善に対して有効である。

[0067] 本発明に係る医薬組成物を投与する場合、他の医薬(例えばアセチルコリンエステラーゼ等の他のアルツハイマー症治療用医薬組成物等)と併用してもよい。例えば、塩酸ドネペジル、タクリン、ガランタミン、リバスチグミン、ザナペジル、メマンチン、ビンポセチン等の抗痴呆薬等との併用が可能である。

本発明に係る医薬組成物をヒトに投与する場合は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本医薬組成物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。

投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なるが、成人に経口で投与する場合、通常 $0.1 \mu\text{g} \sim 1\text{g}/\text{日}$ であり、好ましくは $0.01 \sim 200 \text{mg}/\text{日}$ であり、非経口投与の場合には通常 $1 \mu\text{g} \sim 10\text{g}/\text{日}$ であり、好ましくは $0.1 \sim 2\text{g}/\text{日}$ である。

[0068] 以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明は

これらにより限定されるものではない。

実施例中、各略号の意味は以下の通りである。

Me メチル

Et エチル

iPr、Prⁱ イソプロピル

Ph フェニル

Bn ベンジル

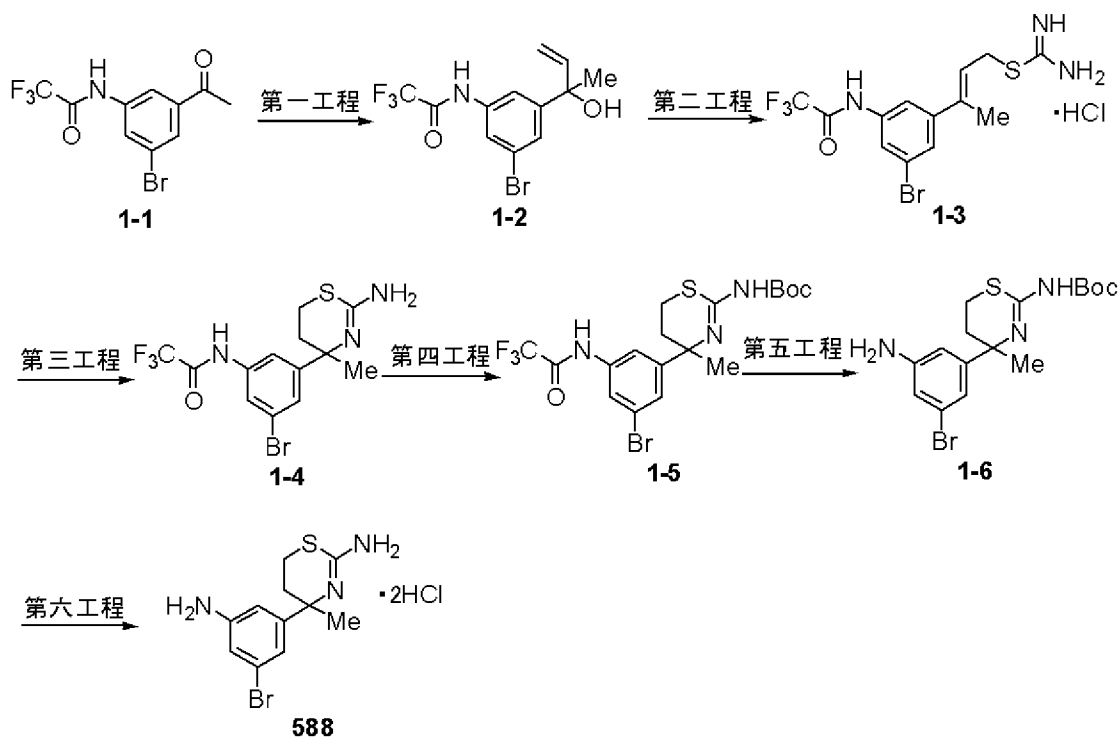
Boc *t*-ブトキシカルボニル

TBDPS *t*-ブチルジフェニルシリル

実施例

[0069] 参考例1 化合物588の合成

[化56]



第一工程

化合物(1-1) (7.98g)を窒素雰囲気下ジエチルエーテル(330ml)–テトラヒドロフラン(36ml)混合溶媒に溶解し、ドライアイス–アセトン浴で冷却しながらビニルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液(1.32mol/L, 44.8ml)を加え、20分

間攪拌した。その後反応液を氷冷下で30分間、室温で35分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物(1-2) (6.00g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.63(3H, s), 2.08(1H, br), 5.20(1H, dd, $J=10.6, 1.6$ Hz), 5.31(1H, dd, $J=17.1, 1.6$ Hz), 6.09(1H, m), 7.46(1H, m), 7.52(1H, dd, $J=3.4, 2.6$ Hz), 7.80(1H, dd, $J=3.9, 2.6$ Hz), 8.06(1H, br)

第二工程

化合物(1-2) (6.36g)を酢酸(30ml)に溶解し、チオ尿素(1.50g)、1mol/L塩酸酢酸溶液(20.7ml)を加え、室温で3時間、40°Cで3時間攪拌し、さらに室温で66時間、40°Cで19時間攪拌した。チオ尿素(0.450g)、1mol/L塩酸酢酸溶液(7.53ml)を追加し、40°Cで23時間攪拌した。化合物(1-2)の消失を確認した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をメタノール/ジエチルエーテルから結晶化して化合物(1-3) (5.23g)を結晶として得た。また、母液を減圧下濃縮乾固して化合物(1-3) (3.00g)を固体の粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.09(3H, s), 4.10(2H, d, $J=7.3$ Hz), 5.94(1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.50(1H, s), 7.75(1H, s), 7.87(1H, s), 9.17(3H, br), 11.46(1H, s)

第三工程

化合物(1-3) (5.23g)をトリフルオロ酢酸(25ml)に溶解し、氷冷下攪拌しながらトリフルオロメタンスルホン酸(2.14ml)を滴下した。滴下終了後、反応液を室温に昇温して3.5時間攪拌し、化合物(1-3)の消失を確認した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に水と炭酸ナトリウムを加え、酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮乾固して化合物(1-4) (4.90g)を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.53(3H, s), 1.90(1H, m), 2.09(1H, m), 2.74(1H, m), 2.97(1H, m), 4.32(2H, br), 7.34(1H, t, $J=1.6$ Hz), 7.37(1H, t, $J=1.8$ Hz), 7.86(1H, t, $J=1.8$ Hz)

第四工程

化合物(1-4) (4.90g)を窒素雰囲気下テトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、氷冷下撹拌しながら二炭酸ジ-*t*-ブチル(2.97g)、トリエチルアミン(1.89ml)を加えて2時間撹拌した。反応液を室温に昇温してさらに3時間撹拌した後、水を加え、酢酸エチルにより抽出した。有機層を水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル/ジエチルエーテルから結晶化して化合物(1-5) (4.62g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.36(9H, s), 1.72(3H, s), 2.10(1H, m), 2.41(1H, m), 2.62(1H, m), 2.75(1H, m), 7.22(1H, s), 7.48(1H, s), 8.29(1H, s)

第五工程

化合物(1-5) (1.00g)をテトラヒドロフラン(8.7ml)に溶解し、1mol/L水酸化リチウム水溶液(4.43ml)を加えて50°Cで4時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにより抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(1-6) (0.668g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.51(9H, s), 1.63(3H, s), 2.06(1H, m), 2.40(1H, m), 2.68-2.74(2H, m), 3.83(2H, br), 6.51(1H, t, $J=1.8$ Hz), 6.72-6.74(2H, m)

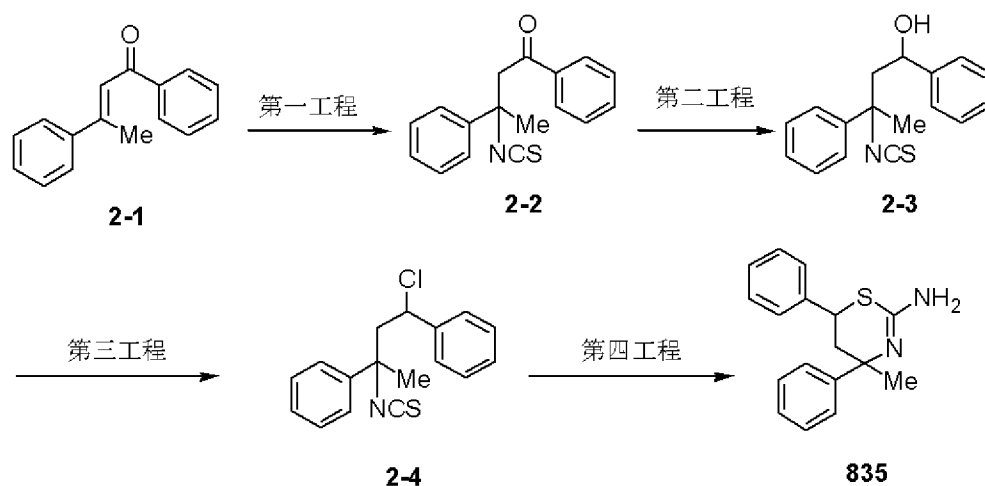
第六工程

化合物(1-6) (20.0mg)を4mol/L塩酸1,4-ジオキサン溶液に溶解し、16時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をメタノール/ジエチルエーテルから結晶化することにより、化合物(588) (14.7mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.59(3H, s), 2.09-2.76(4H, m), 6.44(1H, t, $J=1.6$ Hz), 6.60(1H, t, $J=1.9$ Hz), 6.71(1H, t, $J=2.0$ Hz), 10.4(1H, s)

[0070] 参考例2 化合物835の合成

[化57]



第一工程

化合物(2-1) (2020mg)をクロロホルム(20ml)に溶解し、室温下攪拌しながら水(4ml)、チオシアン酸ナトリウム(1470mg)を加えた後、氷冷下にて硫酸(1.94ml)を滴下した。滴下終了後反応液を室温に昇温して345分間攪拌した後、60℃で一晩攪拌した。TLCにより化合物(2-1)の残存を確認したため、反応液を室温まで冷却した後、チオシアン酸ナトリウム(1470mg)、水(5ml)、硫酸(1.94ml)を順次加えた。反応液を60℃に昇温した後、1日間攪拌した。氷冷下にて飽和重曹水を加え反応液を塩基性にした後に、酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(2-2) (968mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270 \text{ MHz})$: 1.99 (3H, s), 3.55 (1H, d, $J = 16.1 \text{ Hz}$), 3.69 (1H, d, $J = 16.1 \text{ Hz}$), 7.12–7.64 (8H, m), 7.82–7.95 (2H, m)

第二工程

化合物(2-2) (842mg)をエタノール(8.4ml)に溶解し、氷冷下攪拌しながら磷酸ニ水素ナトリウム(1600mg)、水素化ホウ素ナトリウム(113.2mg)の水(2.8ml)溶液を順次加えた後、同温にて30分間攪拌した。TLCにより化合物(2-2)の消失を確認した後、氷冷下酢酸エチルと水を加え数分間攪拌した後、酢酸エチルにより抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、化合物(2-3) (904.8mg)を粗生成物として得た。

第三工程

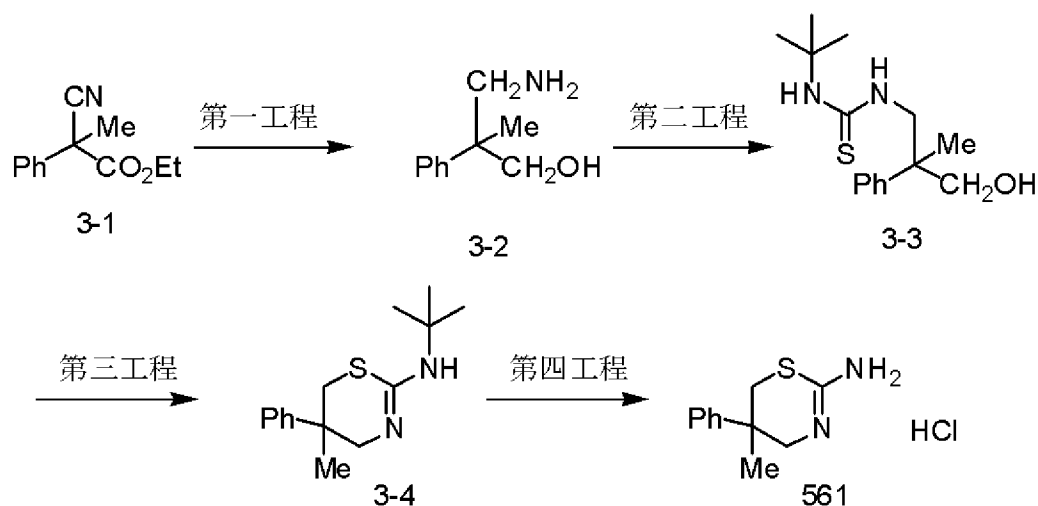
化合物(2-3) (900mg)をトルエン(10ml)に溶解し、氷冷下攪拌しながら塩化チオニル(0.7ml)のトルエン(5ml)溶液を加えた後、同温にて1時間攪拌した。TLCにより化合物(2-3)の消失を確認した後、減圧下で反応液を濃縮し化合物(2-4) (1076.8mg)を粗生成物として得た。

第四工程

化合物(2-4) (1070mg)を室温下にて約7mol/Lのアンモニアのメタノール溶液(20ml)に溶解し、同温にて1日間攪拌した。TLCにより化合物(2-4)の消失を確認した後、減圧下で反応液を濃縮し化合物(835) (2633mg)を粗生成物として得た。

[0071] 参考例3 化合物561の合成

[化58]



第一工程

氷冷攪拌下、テトラヒドロフラン(30ml)中に水素化リチウムアルミニウム(0.63g)を少しずつ加えた後、化合物(3-1) (1.94g)のテトラヒドロフラン(40ml)溶液を滴下した。室温で20分間、加熱還流下で3時間反応させた後、氷冷攪拌下で氷を少しずつ加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(3-2) (0.90g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.22(3H, s), 3.08(1H, d, $J=12.5$ Hz), 3.34(1H, d, $J=12.5$ Hz), 3.85(1H, d, $J=11.0$ Hz), 4.11(1H, d, $J=11.0$ Hz), 7.21-7.25(1H, m), 7.34-7.40(2H, m), 7.46-7.50(2H, m).

第二工程

化合物(3-2) (0.90g)をテトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、氷冷攪拌下、*t*-ブチルイソチオシアナート(0.69g)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を加えた。室温で3日間攪拌後、水を加え、ジクロロメタンにより抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(3-3) (1.33g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.12(9H, s), 1.34(3H, s), 3.15(1H, br), 3.76(1H, d, $J=11.2$ Hz), 3.87(1H, dd, $J=14.2, 4.6$ Hz), 4.13(1H, d, $J=11.2$ Hz), 4.23(1H, dd, $J=14.2, 6.6$ Hz), 5.18(1H, br), 6.01(1H, br), 7.23-7.28(1H, m), 7.34-7.41(4H, m).

第三工程

化合物(3-3) (315mg)をアセトニトリル(3ml)に溶解し、氷冷攪拌下、トリフェニルホスフィン(440mg)および、四塩化炭素(520mg)のアセトニトリル(3ml)溶液を加えた。室温で1時間攪拌後、氷冷攪拌下、炭酸カリウム(460mg)を加え、室温で2日間攪拌を行った後、水を加え、ジクロロメタンにより抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(3-4) (0.23g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.30(9H, s), 1.36(3H, s), 3.13(1H, d, $J=12.2$ Hz), 3.24(1H, dd, $J=12.2, 2.3$ Hz), 3.51(1H, br), 3.53(1H, d, $J=15.2$ Hz), 3.99(1H, dd, $J=15.2, 2.3$ Hz), 7.20-7.25(1H, m), 7.30-7.36(2H, m), 7.39-7.43(2H, m).

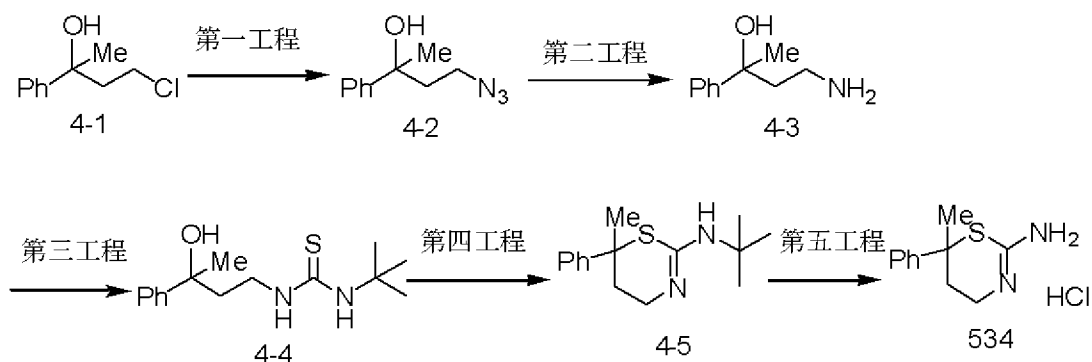
第四工程

化合物(3-4) (0.22g)に、濃塩酸(4.5ml)を加え、加熱還流下、2時間攪拌を行った後、減圧下にて反応液を留去した。残渣をメタノール/ジエチルエーテルにより結晶化し、化合物561 (0.16g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.33(3H, s), 3.33-3.49(2H, m), 3.65-3.96(2H, m), 7.29(1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.40(2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.48(2H, t, $J=7.6$ Hz).

[0072] 参考例4 化合物534の合成

[化59]



第一工程

化合物(4-1) (0.72g)をN, N-ジメチルホルムアミド(15ml)に溶解し、アジ化ナトリウム(0.31g)を加えた。100℃で13時間攪拌後、水を加え、ジエチルエーテルにより抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去し、粗生成物として化合物(4-2) (0.71g)を得た。

第二工程

化合物(4-2) (0.71g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、氷冷攪拌下、水素化リチウムアルミニウム(0.14g)を少しずつ加えた後、室温で2時間攪拌した。反応終了後、氷冷攪拌下で水を少しずつ加え、室温で18時間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を減圧下留去し、粗生成物として化合物(4-3) (0.89g)を得た。

第三工程

化合物(4-3) (0.89g)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解し、氷冷攪拌下、t-ブチルイソチオシアナート(0.56g)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を加えた。室温で4時間攪拌後、水を加え、ジクロロメタンにより抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(4-4) (0.72g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.39(9H, s), 2.08(3H, s), 2.09-2.15(2H, m), 3.37-3.44(1H, m), 3.80-3.87(1H, m), 5.97(1H, br.), 6.86(1H, br.), 7.28-7.43(5H, m).

第四工程

化合物(4-4) (120mg)をアセトニトリル(2ml)に溶解し、氷冷攪拌下、トリフェニルホスフィン(170mg)および、四塩化炭素(200mg)のアセトニトリル(1ml)溶液を加えた。室温で5時間攪拌後、氷冷攪拌下、炭酸カリウム(177mg)を加え、室温で5

日間攪拌を行った後、水を加え、ジクロロメタンにより抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(4-5) (0.06g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.35(9H, s), 1.59(3H, s), 1.91(1H, ddd, $J=13.5, 8.8, 5.0$ Hz), 2.06(1H, dt, $J=13.5, 5.0$ Hz), 3.00(1H, ddd, $J=15.1, 8.8, 5.0$ Hz), 3.30(1H, dt, $J=15.1, 5.0$ Hz), 7.24-7.38(5H, m).

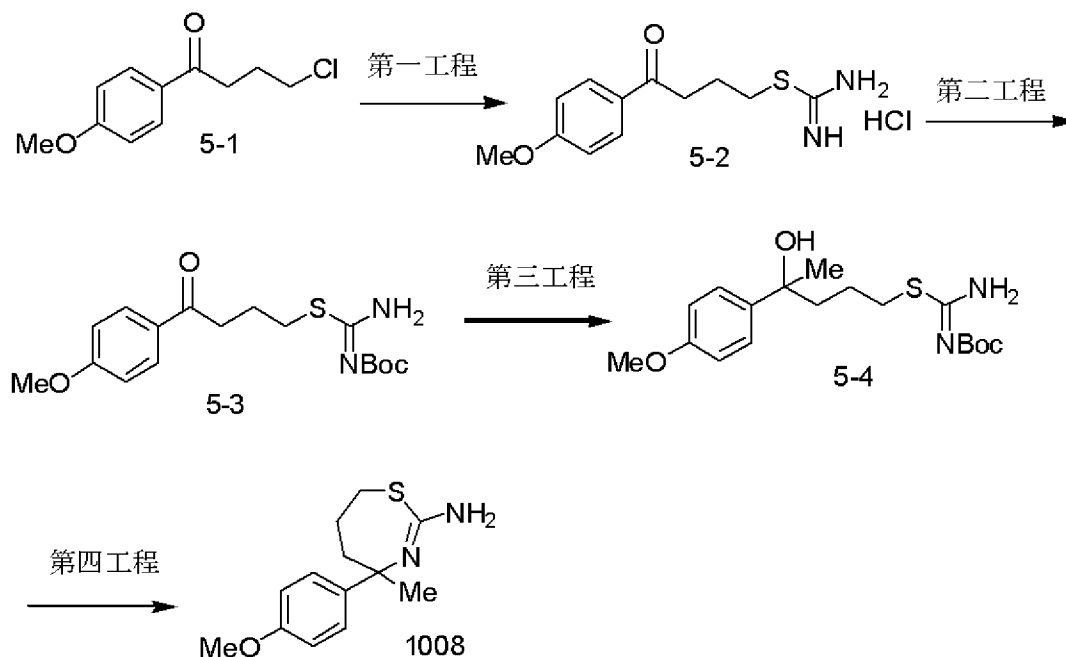
第五工程

化合物(4-5) (0.06g)に、濃塩酸(3ml)を加え、加熱還流下、1時間攪拌を行った後、減圧下にて反応液を留去した。残渣をメタノール／水により結晶化し、化合物534(0.02g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.43(3H, s), 1.77(1H, dt, $J=8.4, 3.4$ Hz), 2.11(1H, d, $J=9.2$ Hz), 2.48-2.50(1H, m), 2.83-2.99(1H, m), 6.12(1H, br), 6.65(1H, br), 7.21-7.24(1H, m), 7.31-7.37(4H, m).

[0073] 参考例5 化合物1008の合成

[化60]



第一工程

化合物(5-1) (3.00g)をエタノール(30ml)に溶解し、チオ尿素(1.13g)を加え

、26時間加熱還流を行った後、減圧下にて反応液を留去した。残渣を酢酸エチル／ヘキサンにて結晶化し化合物(5-2) (4.03g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.95(2H, quint, $J=6.8$ Hz), 3.13(2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.21(2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.85(3H, s), 7.06(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.95(2H, d, $J=8.8$ Hz), 9.18(4H, br).

第二工程

化合物(5-2) (1.00g)をテトラヒドロフラン(25ml)に溶解し、二炭酸-ジ-*t*-ブチル(1.74g)、およびトリエチルアミン(0.88g)を加え、室温で3時間攪拌を行った後、水を加え、ジクロロメタンにより抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(5-3) (1.24g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.50(9H, s), 2.07-2.17(2H, m), 2.98(2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.09(2H, t, $J=6.3$ Hz), 6.95(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.95(2H, d, $J=8.9$ Hz).

第三工程

化合物(5-3) (1.18g)をテトラヒドロフラン(12ml)に溶解し、アセトニトリル／ドライアイス浴にて冷却、攪拌下、0.9mol/Lメチルマグネシウムブロミド／テトラヒドロフラン溶液(10.1ml)を加え、1時間攪拌を行った後、室温下で、30分間攪拌を行った。反応後、氷冷攪拌下で、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルにより抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(5-4) (0.39g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.51(9H, s), 1.63(3H, s), 1.55-1.65(2H, m), 1.87-1.91(2H, m), 2.96-3.12(2H, m), 6.86(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.36(2H, d, $J=8.9$ Hz).

第四工程

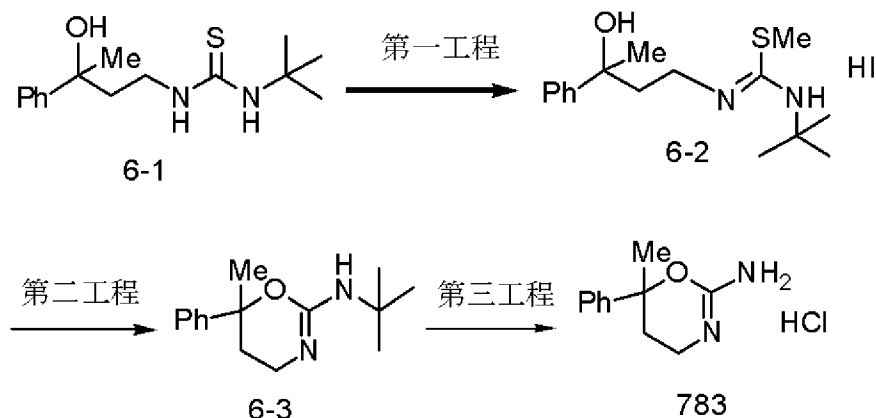
化合物(5-4) (0.24g)をトリフルオロ酢酸(6ml)に溶解し、室温で20時間攪拌後、減圧下にて反応液を留去した。残渣に水、および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにより抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物1008 (0.06g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.54(3H, s), 1.77-1.87(1H, m), 1.90-1.97(1H, m), 2.20-2.36(2H,

m), 2.67-2.79(2H, m), 3.81(3H, s), 5.30(2H, br), 6.87(2H, d, J=9.0 Hz), 7.33(2H, d, J=9.0 Hz).

[0074] 参考例6 化合物783の合成

[化61]



第一工程

化合物(6-1)(0.55g)をメタノール(7ml)に溶解し、室温攪拌下、ヨウ化メチル(0.36g)を加えた。室温で18時間攪拌後、減圧下にて反応液を留去し、粗生成物として化合物(6-2)(0.92g)を得た。

第二工程

化合物(6-2)(0.92g)をテトラヒドロフラン(7ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.24g)および、酸化銀(1.1g)を加えた。室温で3日間攪拌後、不溶物を濾別し、濾液を減圧下にて濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(6-3)(0.31g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.35(9H, s), 1.60(3H, s), 1.92(1H, ddd, J=9.2, 5.8, 3.4 Hz), 2.07(1H, dt, J=9.2, 3.4 Hz), 3.00(1H, ddd, J=9.2, 5.8, 3.4 Hz), 3.30(1H, dt, J=9.2, 3.4 Hz), 7.24-7.38(5H, m).

第三工程

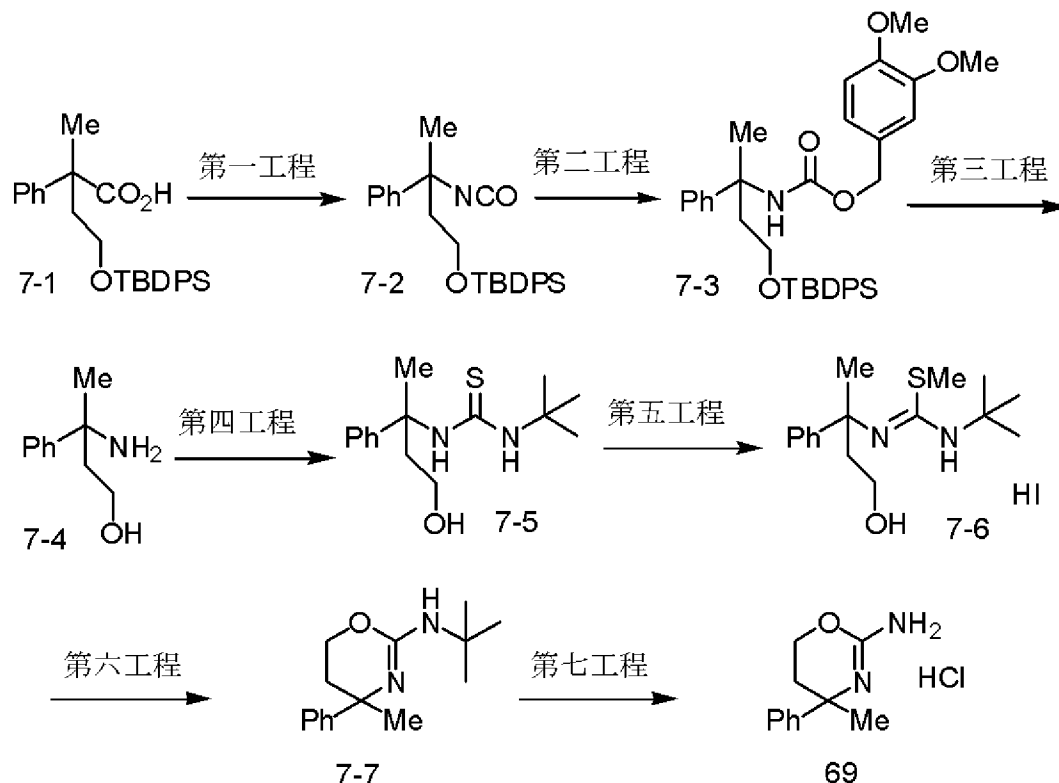
化合物(6-3)(0.29g)に、濃塩酸(3ml)を加え、加熱還流下、1時間攪拌を行った後、減圧下にて反応液を留去した。残渣に水を加え結晶化を行い、化合物783(0.13g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.44(3H, s), 1.78(1H, dt, J=12.4, 4.2 Hz), 2.12(1H, d, J=8.9

Hz), 2.51-2.52(1H, m), 2.96(1H, d, J=4.2 Hz), 6.12(1H, br), 6.66(1H, br), 7.21-7.24(1H, m), 7.32-7.37(4H, m).

[0075] 参考例7 化合物69の合成

[化62]



第一工程

化合物(7-1)(1.93g)、アジ化ジフェニルホスホリル(1.60g)、トリエチルアミン(0.59g)のトルエン(20ml)溶液を、80℃で3時間攪拌後、水を加え、ジエチルエーテルにより抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(7-2)(1.69g)を得た。
¹H-NMR(CDCl₃): 1.00(9H, s), 1.72(3H, s), 2.17-2.22(2H, m), 3.49-3.58(1H, m), 3.70-3.80(1H, m), 7.20-7.42(10H, m), 7.58-7.63(5H, m).

第二工程

化合物(7-2)(1.68g)をトルエン(9ml)に溶解し、3,4-ジメトキシベンジルアルコール(0.79g)を加え、8日間加熱還流を行った後、水を加え、ジクロロメタンにより抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(7-3) (2.09g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.03(9H, s), 1.87(3H, s), 2.04(2H, m), 3.48(1H, m), 3.51(1H, m), 3.62(3H, s), 3.65(3H, s), 4.95(1H, d, $J=12.2$ Hz), 5.03(1H, d, $J=12.2$ Hz), 6.80-7.09 (3H, m), 7.22-7.42(10H, m), 7.56-7.64(5H, m).

第三工程

化合物(7-3) (2.09g)を1, 4-ジオキサン(15ml)に溶解し、4mol/L-塩酸/1, 4-ジオキサン溶液(15ml)を加え、室温下で、24時間攪拌を行った後、水および1mol/L-水酸化ナトリウム溶液を加え、ジクロロメタンにより抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(7-4) (0.45g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.57(3H, s), 1.07-1.98(2H, m), 3.48-3.56(1H, m), 3.72-3.86(1H, m), 7.23-7.45(15H, m).

第四工程

化合物(7-4) (0.44g)をテトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、*t*-ブチルイソチオシアナート(0.41g)および、ジイソプロピルエチルアミン(0.46g)を加えた。室温で3日間攪拌後、水を加え、ジクロロメタンにより抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(7-5) (0.17g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.79(3H, s), 1.82-2.20(2H, m), 3.71-3.81(2H, m), 5.09(1H, br), 7.30-7.52(5H, m).

第五工程

化合物(7-5) (0.17g)をテトラヒドロフラン(3.4ml)に溶解し、室温攪拌下、ヨウ化メチル(0.11g)を加えた。室温で23時間攪拌後、減圧下にて反応液を留去し、粗生成物として化合物(7-6) (0.28g)を得た。

第六工程

化合物(7-6) (0.28g)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(74mg)および、酸化銀(0.34g)を加えた。室温で20時間攪拌後、不溶物を濾別し、濾液を減圧下にて濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(7

－7) (0.14g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.36(9H, s), 1.49(3H, s), 1.96–2.09(2H, m), 2.77–3.83(1H, m), 4.05–4.10(1H, m), 7.19(1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.31(2H, t, $J=7.3$ Hz), 7.44(2H, d, $J=7.3$ Hz).

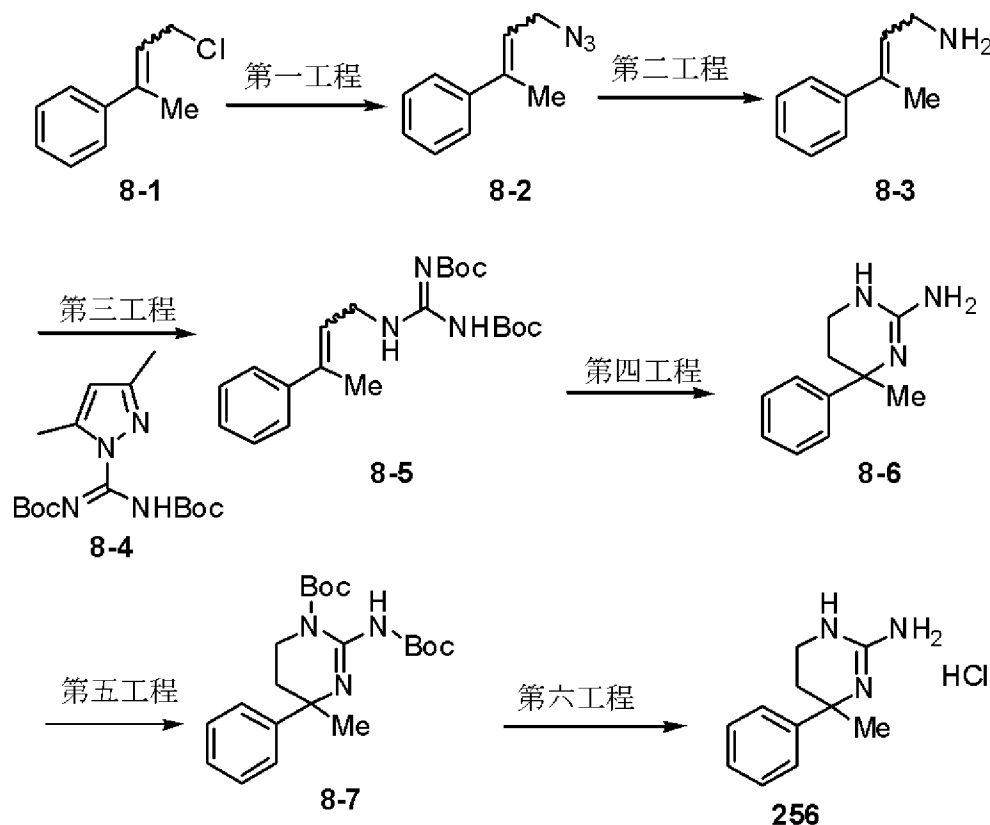
第七工程

化合物(7－7) (0.12g)に、濃塩酸(9ml)を加え、加熱還流下、1時間攪拌を行った後、減圧下にて反応液を留去した。残渣をメタノール／水により結晶化し、化合物69(0.10g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.65(3H, s), 2.28–2.35(1H, m), 2.39–2.44(1H, m), 3.97(1H, dt, $J=7.8, 3.0$ Hz), 4.53(1H, dt, $J=7.8, 3.0$ Hz), 7.32–7.44(5H, m), 8.44(2H, br), 10.33(1H, s).

[0076] 参考例8 化合物256の合成

[化63]



第一工程

化合物(8－1) (4890mg)をジメチルホルムアミド(100ml)に溶解し、室温下攪拌

しながらアジ化ナトリウム(5720mg)を加えた後、反応液を80℃に昇温して12時間攪拌した。TLCにより化合物(8-1)の消失を確認した後、反応液を室温まで冷却し、ジエチルエーテルと水を加え、ジエチルエーテルにより抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、化合物(8-2)(4940mg)を粗生成物として得た。

第二工程

窒素雰囲気下、氷冷下で水素化リチウムアルミニウム(1080mg)のテトラヒドロフラン(90ml)懸濁液に化合物(8-2)(4940mg)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液を加えた後、同温にて30分攪拌した。TLCにより化合物(8-2)の消失を確認した後、氷冷下で1mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液を加え、しばらく攪拌した。生じたゲルを濾別し、母液をジエチルエーテルにより抽出した。有機層を飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、化合物(8-3)(4219.1mg)を粗生成物として得た。

第三工程

化合物(8-3)(800mg)をアセトニトリル(16ml)に溶解し、室温下攪拌しながら化合物(8-4)(1840mg)を加えた後、同温にて13時間攪拌した。TLCにより化合物(8-3)の消失を確認した後、減圧下で反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(8-5)(1550.7mg)を得た。

8-5-(Z) : $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270 \text{ MHz})$: 1.49 (18H, s), 2.06 (3H, d, $J = 1.4 \text{ Hz}$), 3.91-4.00 (2H, m), 5.54 (1H, td, $J = 7.1, 1.4 \text{ Hz}$), 7.12-7.41 (5H, m), 8.17-8.25 (1H, m), 11.47 (1H, s)

8-5-(E) : $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270 \text{ MHz})$: 1.49 (9H, s), 1.52 (9H, s), 2.09 (3H, d, $J = 1.5 \text{ Hz}$), 4.24 (2H, dd, $J = 6.6, 5.3 \text{ Hz}$), 5.80 (1H, td, $J = 6.6, 1.5 \text{ Hz}$), 7.21-7.48 (5H, m), 8.28-8.38 (1H, m), 11.51 (1H, s)

第四工程

化合物(8-5)(474.1mg)を氷冷下にてトリフルオロ酢酸(4.5ml)に溶解し、室温に昇温した後4時間攪拌した。NMRにより化合物(8-5)の消失を確認した後、反応液を氷を浮かべた1mol/L水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ中和を行い、酢酸エチ

ルにより抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し化合物(8-6) (326.4mg)を粗生成物として得た。

第五工程

化合物(8-6) (326.4mg)を1,4-ジオキサン(2.4ml)に溶解し、室温下攪拌しながら水酸化ナトリウム(195mg)、水(1.2ml)を順次加えた後、氷冷下にて二炭酸-ジ-*t*-ブチル(0.84ml)を加えた。室温に昇温し15時間攪拌した後、LC-MSにより化合物(8-6)の消失を確認した。水を加えた後に反応液を酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(8-7) (113.6mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$: 1.46 (9H, s), 1.51 (9H, s), 1.64 (3H, s), 2.06 (1H, ddd, $J = 13.4, 11.4, 5.0 \text{ Hz}$), 2.27 (1H, dt, $J = 13.4, 4.6 \text{ Hz}$), 3.15 (1H, ddd, $J = 12.9, 11.3, 4.6 \text{ Hz}$), 3.70 (1H, dt, $J = 12.9, 4.7 \text{ Hz}$), 7.23-7.29 (1H, m), 7.33-7.38 (4H, m)

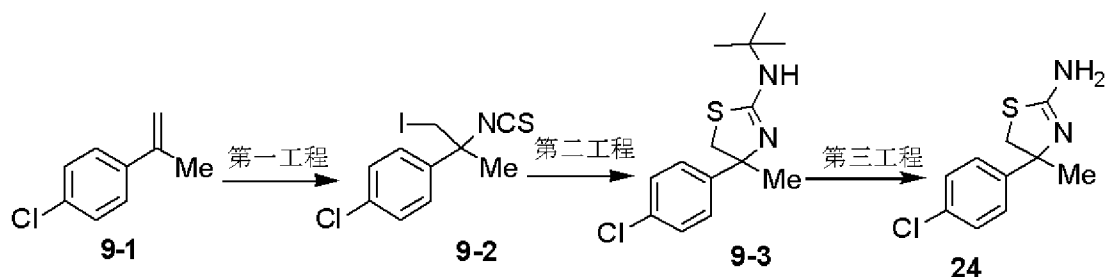
第六工程

化合物(8-7) (110mg)を氷冷下にて4mol/Lの塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(1ml)に溶解し、室温まで昇温後2日間攪拌した。LC-MSにより化合物(8-7)の消失を確認した後、室温下で反応液にジエチルエーテルと水を加えた。ジエチルエーテル層を分離した後、水層を減圧下で濃縮した。得られた残渣にメタノールを加えて、生じた結晶を濾別した。母液のメタノールを減圧留去することで、化合物(256) (69mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400 \text{ MHz})$: 1.57 (3H, s), 1.87-1.96 (1H, m), 2.30 (1H, dt, $J = 13.6, 3.8 \text{ Hz}$), 2.60 (1H, td, $J = 12.0, 3.7 \text{ Hz}$), 3.25 (1H, ddd, $J = 12.8, 8.2, 4.4 \text{ Hz}$), 6.93 (2H, s), 7.27-7.44 (5H, m), 7.94 (1H, s), 8.63 (1H, s)

[0077] 参考例9 化合物24の合成

[化64]



第一工程

化合物(9-1) (0.39g)をクロロホルム(20ml)に溶解し、室温攪拌下、ヨウ素(1.53g)、チオシアン酸カリウム(1.25g)、触媒量のテトラブチルアンモニウムクロリドおよび、水(1ml)を加え、15時間攪拌した。反応後、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、および水を加え、ジクロロメタンにより抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(9-2) (0.56g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.95(3H, s), 3.62(2H, s), 7.30-7.40(4H, m).

第二工程

化合物(9-2) (0.56g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液にt-ブチルアミン(0.24g)を加え、室温で18時間攪拌した後、反応液を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(9-3) (190mg)を得た。

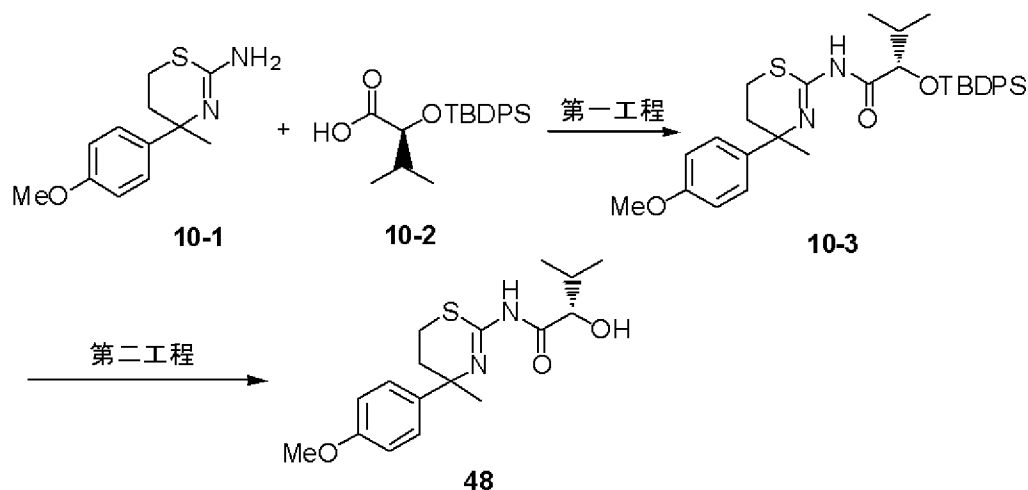
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.43(9H, s), 1.56(3H, s), 3.27(1H, d, $J=10.6$ Hz), 3.36(1H, d, $J=10.6$ Hz), 7.28(2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.43(2H, d, $J=8.2$ Hz).

第三工程

化合物(9-3) (190mg)に、濃塩酸(3ml)を加え、100℃で、7時間攪拌を行った後、氷冷攪拌下で6mol/L-水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、ジクロロメタンにより抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した後、ジクロロメタン/ノルマルヘキサンより結晶化を行い、化合物24 (110mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.62(3H, s), 3.47(1H, d, $J=10.6$ Hz), 3.52(1H, d, $J=10.6$ Hz), 4.59(2H, br), 7.29(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.39(2H, d, $J=8.6$ Hz).

[化65]



第一工程

化合物(10-1) (79.6mg)及び(10-2) (120mg)をジメチルホルムアミド(3ml)に溶解し、室温にて攪拌しながら1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(54.6mg)、及び、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.063ml)を加えた。その後、反応液を室温にて一晩攪拌し、化合物(10-1)の消失を確認した後、水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、化合物(10-3) (110.2mg)をジアステレオマーの混合物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.78-1.00 (6H, m), 1.14 (9/2H, s), 1.16 (9/2H, s) 1.52 (3/2H, s), 1.54 (3/2H, s) 1.86-2.28 (3H, m), 2.56-2.89 (2H, m), 3.80 (3/2H, s), 3.81 (3/2H, s) 4.04-4.14 (1H, m), 6.80-6.91 (2H, m), 7.08-7.22 (2H, m), 7.30-7.51 (6H, m), 7.61-7.76 (4H, m)

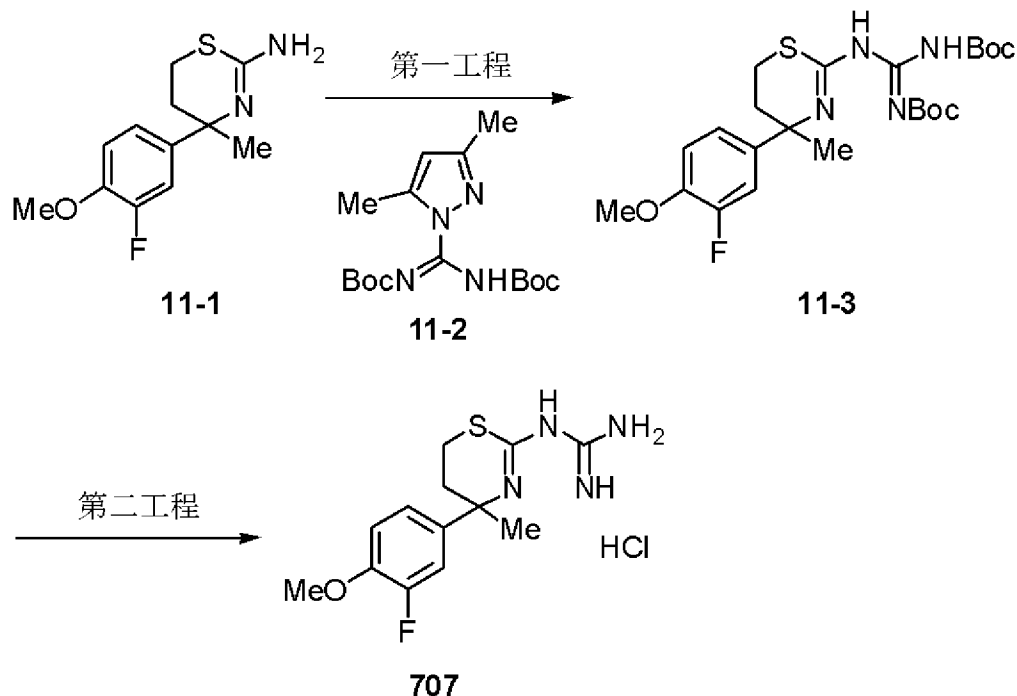
第二工程

窒素気流下、化合物(10-3) (100mg)を、テトラヒドロフラン(3ml)に溶解し、0°Cにて攪拌しながらテトラブチルアンモニウムフルオリドの1mol/Lテトラヒドロフラン溶液(0.18ml)を加えた。その後、反応液を0°Cにて5分間攪拌し、化合物(10-3)の消失を確認した後、水を加え、酢酸エチルにて抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、化合物48 (40.7mg)をジアステレオマーの混合物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.80–0.90 (3H, m), 1.01–1.12 (3H, m), 1.70 (3H, m), 2.02–2.31 (2H, m), 2.39–2.55 (1H, m), 2.61–2.90 (2H, m), 3.53–3.70 (1H, m), 3.81 (3H, m), 3.96–4.08 (1H, m), 6.87–6.96 (2H, m), 7.13–7.22 (2H, m)

[0079] 参考例11 化合物707の合成

[化66]



第一工程

化合物(11-1) (150mg)をアセトニトリル(5ml)に溶解し、室温下攪拌しながら化合物(11-2) (219.6mg)を加えた後、反応液を60℃に昇温して25時間攪拌した。TLCにより化合物(11-1)の残存が確認された。減圧下で反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(11-3) (211.4mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$: 1.46 (9H, s), 1.50 (9H, s), 1.57 (3H, s), 1.90 (1H, ddd, $J = 13.7, 10.0, 3.8 \text{ Hz}$), 2.11 (1H, ddd, $J = 13.7, 6.5, 3.7 \text{ Hz}$), 2.68–2.76 (1H, m), 2.86–2.93 (1H, m), 3.88 (3H, s), 6.91 (1H, t, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 6.99–7.03 (1H, m), 7.06 (1H, dd, $J = 13.0, 2.2 \text{ Hz}$), 10.14 (1H, s), 13.93 (1H, s)

第二工程

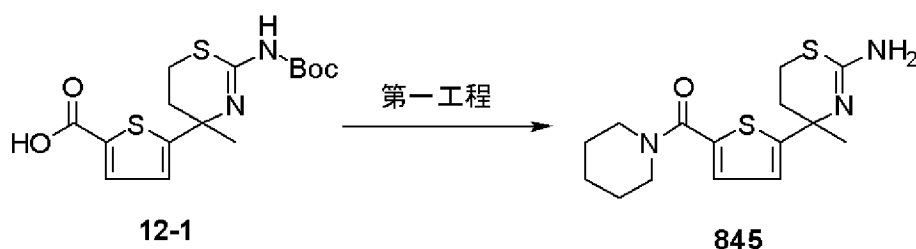
化合物(11-3) (210mg)を氷冷下にて4mol/Lの塩化水素の1, 4-ジオキサン

溶液(4ml)に溶解し、室温まで昇温後67時間攪拌した。LC-MSにより化合物(11-3)の消失を確認した後、減圧下で反応液を濃縮した。得られた残渣をメタノール-ジエチルエーテルを用いて結晶化した後、結晶を濾取してジエチルエーテルで洗浄し、化合物(707)(140.2mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 1.56 (3H, s), 1.90-2.01 (1H, m), 2.43-2.62 (2H, m), 2.95-3.03 (1H, m), 3.84 (3H, s), 7.10-7.27 (3H, m), 7.76 (3H, br s), 8.26 (1H, br s), 9.42 (1H, s)

[0080] 参考例12 化合物845の合成

[化67]



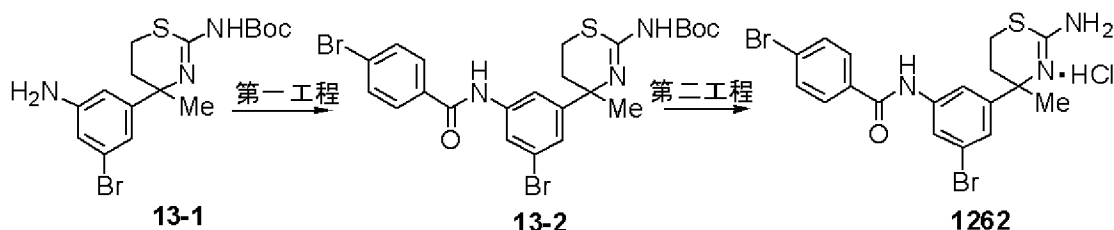
第一工程

化合物(12-1)(50mg)及びピペリジン(17.9mg)をジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、室温にて攪拌しながらO-(7-アザベンゾトリアゾ-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(79.8mg)を加えた。その後、反応液を室温にて40時間攪拌し、化合物(12-1)の消失を確認した後、加熱減圧下溶媒を留去した。残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、化合物845(30.7mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$): 1.60 (3H, s), 1.51-1.82 (6H, m), 1.87-1.98 (1H, m), 2.09-2.19 (1H, m), 2.91-2.97 (2H, m), 3.64-3.68 (4H, m), 6.73 (1H, d, J=4.05 Hz), 7.14 (1H, d, J=4.05 Hz)

[0081] 参考例13 化合物1262の合成

[化68]



第一工程

化合物(13-1) (50.0mg)を窒素雰囲気下テトラヒドロフラン(1ml)に溶解し、氷冷下トリエチルアミン(19 μ l)、4-ブロモベンゾイルクロリド(30.1mg)を加え、40分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧濃縮した。析出した結晶を濾取して化合物(13-2) (57.2mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.48(9H, s), 1.68(3H, s), 2.08(1H, m), 2.44(1H, m), 2.65(1H, m), 2.76(1H, m), 7.18(1H, s), 7.32(1H, s), 7.64(2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.78(2H, d, $J=8.2$ Hz), 8.15(1H, s), 8.25(1H, br)

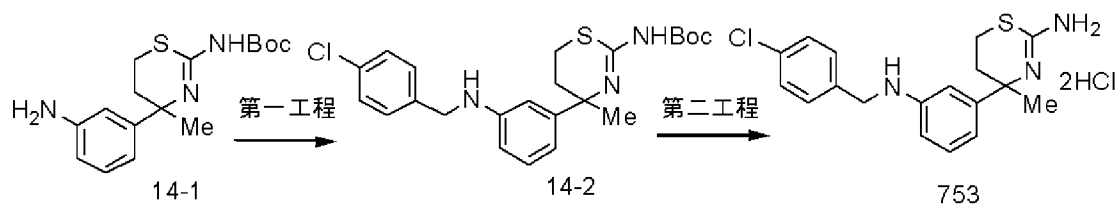
第二工程

化合物(13-2) (62.3mg)を4mol/L塩酸1, 4-ジオキサン溶液に溶解し、24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をメタノール/ジエチルエーテルから結晶化し、化合物(1262) (44.7mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.67(3H, s), 2.10(1H, m), 2.50-2.61(3H, m), 7.33(1H, s), 7.74(1H, s), 7.77(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.91(2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.08(1H, s), 10.6(1H, s)

[0082] 参考例14 化合物753の合成

[化69]



第一工程

化合物(14-1) (46mg)をジクロロメタン(2ml)に溶解し、4-クロロベンズアルデヒド(20mg)および、酢酸(17mg)を加え、室温で20分間攪拌後、氷冷下攪拌しな

がらトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(45mg)を加えた。室温で、14時間攪拌した後、水を加えジクロロメタンにより抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(14-2)(52mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.50(9H, s), 1.64(3H, s), 2.02-2.10(1H, m), 2.40(1H, dt, $J=14.0$, 4.1 Hz), 2.62-2.74(2H, m), 4.30(2H, s), 6.49(1H, ddd, $J=$, 7.8, 2.0, 0.8 Hz), 6.52(1H, t, $J=2.0$ Hz), 6.60(1H, ddd, $J=$, 7.8, 2.0, 0.8 Hz), 7.16(1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.18-7.33(4H, m).

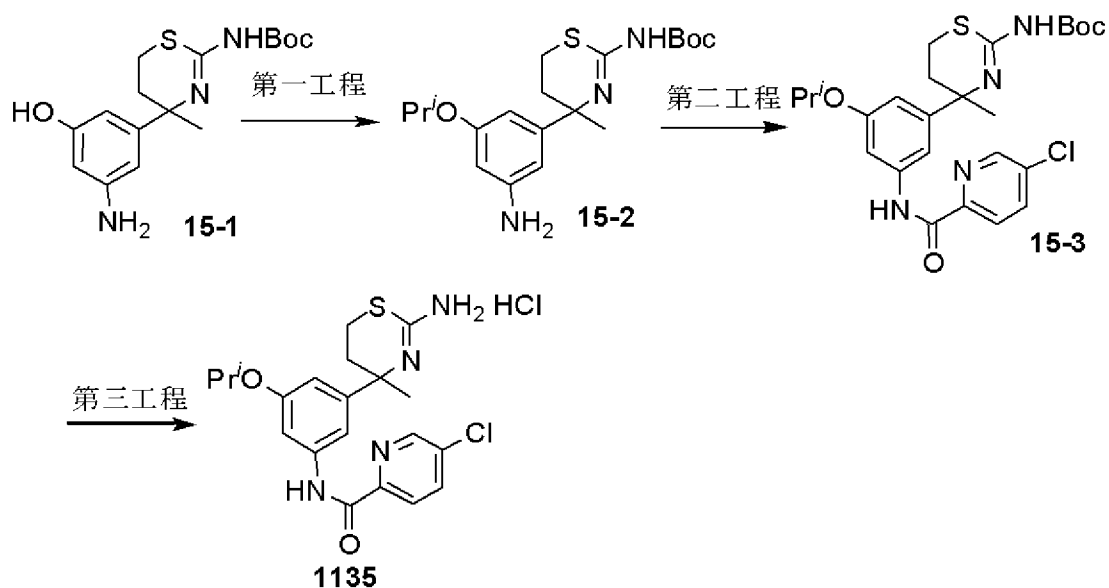
第二工程

化合物(14-2)(52mg)に、4mol/L-塩酸/1,4-ジオキサン溶液(4ml)を加え、室温下で、4日間攪拌を行った後、減圧下にて反応液を留去した。残渣をメタノール/ジエチルエーテルにより結晶化し、化合物753(42mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.58(3H, s), 2.00(1H, ddd, $J=$, 14.3, 11.3, 3.3 Hz), 2.49-2.57(2H, m), 3.07(1H, dt, $J=12.7$, 3.3 Hz), 4.27(2H, s), 6.47(1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.51-6.53(2H, m), 7.08(1H, t, $J=8.2$ Hz), 7.37(4H, s), 8.80(2H, br).

[0083] 参考例15 化合物1135の合成

[化70]



第一工程

化合物(15-1)(101mg)、2-プロパノール(56 μ l)、トリフェニルホスフィン(189 mg)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液にアゾジカルボン酸ジエチルの2.2mol/Lトルエン溶液(328 μ l)を滴下した。滴下終了後、室温にて1時間攪拌し、化合物(15-1)の消失を確認した後、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、化合物(15-2)をトリフェニルホスフィンオキサイド及びヒドラゾジカルボン酸ジエチルとの混合物(280mg)として得た。

第二工程

5-クロロピリジン-2-カルボン酸(47mg)のトルエン(1ml)懸濁液に、ジメチルホルムアミド(1滴)及び塩化チオニル(91 μ l)を加え、100°Cで1時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去し、残渣をテトラヒドロフラン(1ml)に溶解し、0°Cで化合物(15-2)の混合物(280mg)及びピリジン(194 μ l)のテトラヒドロフラン(0.5ml)溶液を滴下した。室温で10分間攪拌し、化合物(15-2)の消失を確認した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、化合物(15-3)をヒドラゾジカルボン酸ジエチルとの混合物(68mg)として得た。

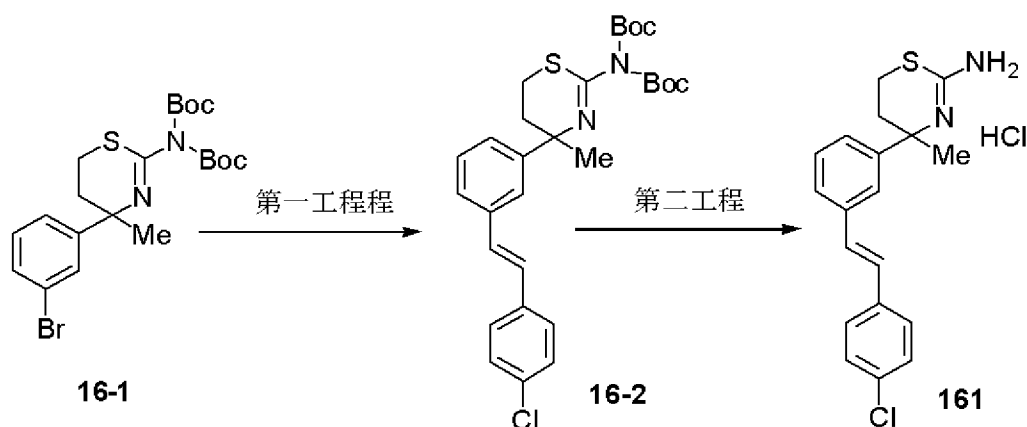
第三工程

化合物(15-3)とヒドラゾジカルボン酸ジエチルの混合物(68mg)に4mol/L-塩酸/1,4-ジオキサン溶液(1ml)を加え、室温下で、16時間攪拌し、化合物(44)の消失を確認した後、減圧下にて反応液を留去した。残渣を2-プロパノール/エーテルにより結晶化し、化合物1135(36mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.30(3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.31(3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.65(3H, s), 2.04-2.11(1H, m), 2.50-2.64(2H, m), 3.12-3.16(1H, m), 4.61(1H, sep, $J=6.4$ Hz), 6.66(1H, t, $J=2.0$ Hz), 7.48(1H, t, $J=2.0$ Hz), 7.60(1H, t, $J=2.0$ Hz), 8.16(1H, dd, $J=8.4, 0.8$ Hz), 8.22(1H, dd, $J=8.4, 2.4$ Hz), 8.79(1H, dd, $J=2.4, 0.8$ Hz), 10.33(1H, s), 10.72(1H, s).

[0084] 参考例16 化合物161の合成

[化71]



第一工程

窒素雰囲気下、化合物(16-1) (200mg)、酢酸パラジウム(4.7mg)、トリ-*o*-トリアルホスフィン(12.5mg)をジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、室温下攪拌しながら n -ブチルアミン(0.196ml)、 p -クロロスチレン(0.074ml)を加えた後、反応液を80℃に昇温して3時間攪拌した。TLCにより化合物(16-1)の消失を確認した後、室温まで冷却し飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。酢酸エチルにより抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(16-2) (213.1mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.54 (18H, s), 1.64 (3H, s), 1.96 (1H, ddd, $J = 13.7, 9.1, 4.0$ Hz) 2.10 (1H, ddd, $J = 13.7, 8.1, 3.4$ Hz) 2.86 (1H, ddd, $J = 12.3, 9.1, 3.4$ Hz), 3.03 (1H, ddd, $J = 12.3, 8.1, 4.0$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 16.4$ Hz) 7.15 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 7.27-7.40 (5H, m) 7.44 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.58 (1H, s)

第二工程

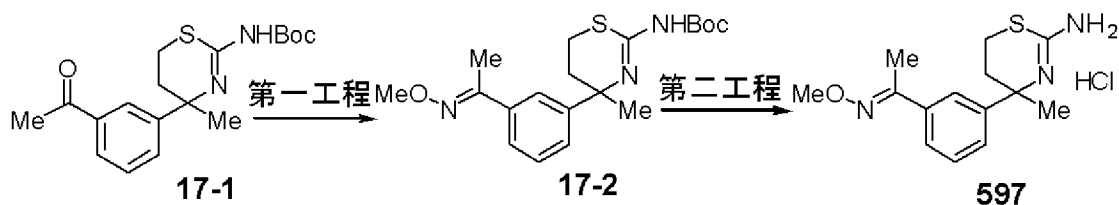
化合物(16-2) (213mg)を氷冷下にて4mol/Lの塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(5ml)に溶解し、室温まで昇温後63時間攪拌した。LC-MSにより化合物(16-2)の消失を確認した後、反応液をジエチルエーテルで希釈した。析出している結晶を濾取してジエチルエーテルで洗浄し、化合物(161) (108.6mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : 1.69 (3H, s), 2.08-2.18 (1H, m), 2.56-2.70 (2H, m), 3.13-3.20 (1H, m), 7.23 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.46 (1H, t, 7.6 Hz), 7.59 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

Hz), 7.61–7.64 (1H, m), 7.64 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.53–9.50 (2H, br), 10.67 (1H, br s)

[0085] 参考例17 化合物597の合成

[化72]



第一工程

化合物(17-1) (135mg)、塩酸メキシルアミン(39mg)、酢酸カリウム(27mg)のメタノール(3ml)溶液を室温で16時間攪拌した後、水を加えジクロロメタンにより抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(17-2) (110mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.51(9H, s), 1.70(3H, s), 2.14(1H, ddd, $J=14.4, 11.4, 3.4$ Hz), 2.22(3H, s), 2.48(1H, m), 2.65(1H, dt, $J=12.6, 11.4$ Hz), 2.78(1H, ddd, $J=12.6, 5.6, 3.4$ Hz), 4.00(3H, s), 7.30(1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.38(1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.54–7.57(2H, m).

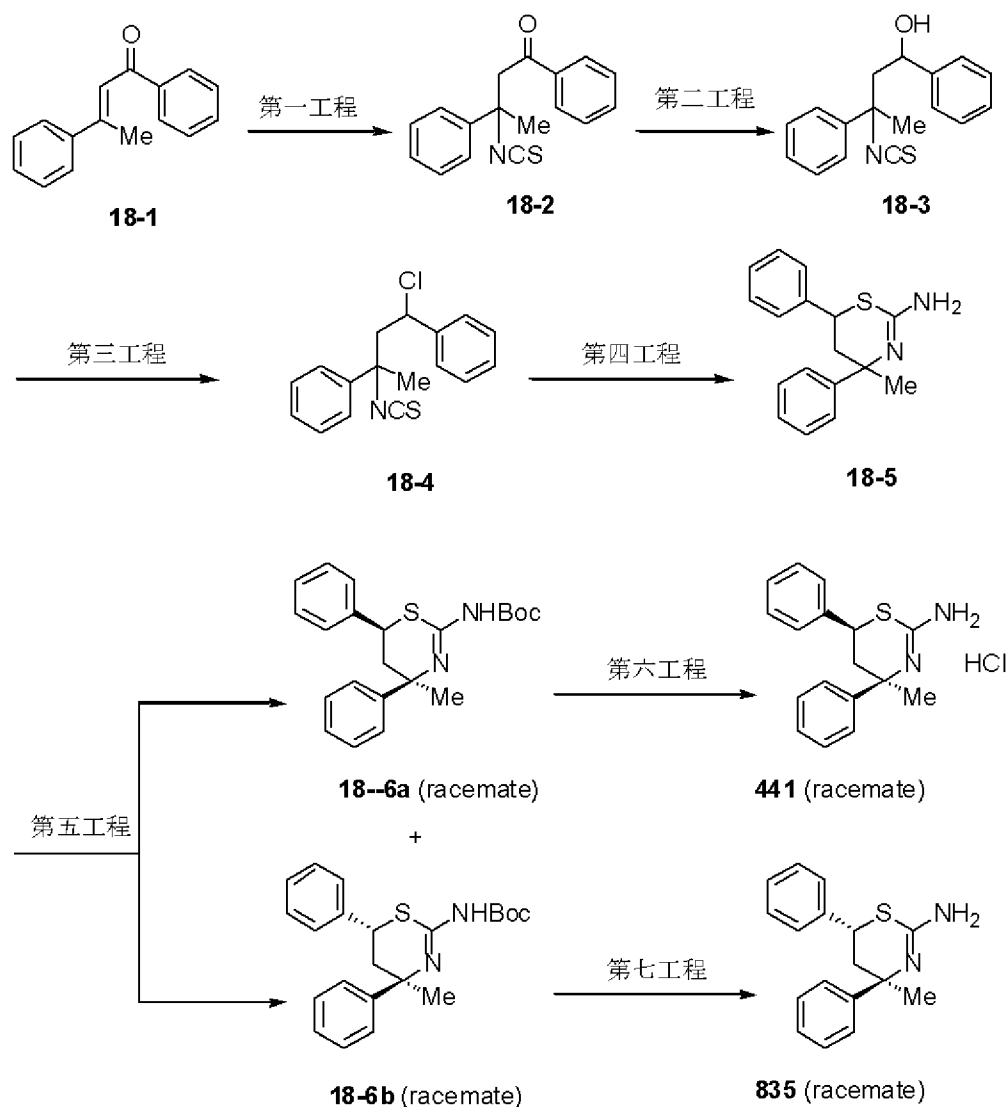
第二工程

化合物(17-2) (110mg)に、4mol/L-塩酸/1, 4-ジオキサン溶液(4. 5ml)を加え、室温下で、4日間攪拌を行った後、減圧下にて反応液を留去した。残渣をメタノール/ジエチルエーテルにより結晶化し、化合物597 (65mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.67(3H, s), 2.08–2.15(1H, m), 2.20(3H, s), 2.56–2.64(2H, m), 3.14–3.17(1H, m), 3.92(3H, s), 7.37(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.48(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.56(1H, s), 7.62(1H, d, $J=8.0$ Hz).

[0086] 参考例18 化合物134、135の合成

[化73]



第一工程

化合物(18-1) (2020mg)をクロロホルム(20ml)に溶解し、室温下攪拌しながら水(4ml)、チオシアン酸ナトリウム(1470mg)を加えた後、氷冷下にて硫酸(1.94ml)を滴下した。滴下終了後反応液を室温に昇温して345分間攪拌した後、60℃で一晩攪拌した。TLCにより化合物(18-1)の残存を確認したため、反応液を室温まで冷却した後、チオシアン酸ナトリウム(1470mg)、水(5ml)、硫酸(1.94ml)を順次加えた。反応液を60℃に昇温した後、1日間攪拌した。氷冷下にて飽和重曹水を加え反応液を塩基性にした後に、酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(18-2) (968mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270 \text{ MHz}) : 1.99 (3\text{H}, \text{s}), 3.55 (1\text{H}, \text{d}, J = 16.1 \text{ Hz}), 3.69 (1\text{H}, \text{d}, J = 16.1 \text{ Hz}), 7.12\text{--}7.64 (8\text{H}, \text{m}), 7.82\text{--}7.95 (2\text{H}, \text{m})$

第二工程

化合物(18-2) (842mg)をエタノール(8.4ml)に溶解し、氷冷下攪拌しながら燐酸ニ水素ナトリウム(1600mg)、水素化ホウ素ナトリウム(113.2mg)の水(2.8ml)溶液を順次加えた後、同温にて30分間攪拌した。TLCにより化合物(18-2)の消失を確認した後、氷冷下酢酸エチルと水を加え数分間攪拌した後、酢酸エチルにより抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、化合物(18-3) (904.8mg)を粗生成物として得た。

第三工程

化合物(18-3) (900mg)をトルエン(10ml)に溶解し、氷冷下攪拌しながら塩化チオニル(0.7ml)のトルエン(5ml)溶液を加えた後、同温にて1時間攪拌した。TLCにより化合物(18-3)の消失を確認した後、減圧下で反応液を濃縮し化合物(18-4) (1076.8mg)を粗生成物として得た。

第四工程

化合物(18-4) (1070mg)を室温下にて約7mol/Lのアンモニアのメタノール溶液(20ml)に溶解し、同温にて1日間攪拌した。TLCにより化合物(18-4)の消失を確認した後、減圧下で反応液を濃縮し化合物(18-5) (2633mg)を粗生成物として得た。

第五工程

化合物(18-5) (2633mg)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解し、氷冷下攪拌しながら4-ジメチルアミノピリジン(43.2mg)、二炭酸-ジ-*t*-ブチル(0.976ml)を順次加えた後、室温に昇温し260分間攪拌した。TLCにより化合物(18-5)の残存が示唆されたため、室温にて二炭酸-ジ-*t*-ブチル(0.488ml)を追加した後、同温にてさらに一晚攪拌した。水を加えた後に反応液を酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(18-6a) (99.6mg)、(18-6b) (183.2mg)を得た。

18-6a : $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$: 1.49 (9H, s), 1.80 (3H, s), 2.22 (1H, t, $J = 13.6 \text{ Hz}$), 2.36 (1H, dd, $J = 14.2, 3.4 \text{ Hz}$), 4.63 (1H, dd, $J = 12.6, 3.4 \text{ Hz}$), 7.27-7.47 (10H, m)

18-6b : $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$: 1.53 (9H, s), 1.72 (3H, s), 2.34 (1H, t, $J = 13.0 \text{ Hz}$), 2.66 (1H, dd, $J = 14.0, 2.5 \text{ Hz}$), 3.86 (1H, dd, $J = 12.4, 2.5 \text{ Hz}$), 7.20-7.45 (10H, m)

第六工程

化合物(18-6a) (99.6mg)を氷冷下にて4mol/Lの塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(4ml)に溶解し、室温まで昇温後6日間攪拌した。LC-MSにより化合物(18-6a)の消失を確認した後、減圧下で反応液を濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン-酢酸エチルを用いて結晶化した後、結晶を濾取して酢酸エチルで洗浄し、化合物(441) (52.4mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400 \text{ MHz})$: 1.83 (3H, s), 2.43 (1H, t, $J = 13.2 \text{ Hz}$), 2.55 (1H, dd, $J = 14.0, 2.8 \text{ Hz}$), 5.10 (1H, dd, $J = 12.4, 2.8 \text{ Hz}$), 7.34-7.48 (6H, m), 7.53-7.57 (4H, m), 8.35-8.90 (0.5H, br), 8.95-9.55 (0.5H, br), 10.7 (1H, s)

第七工程

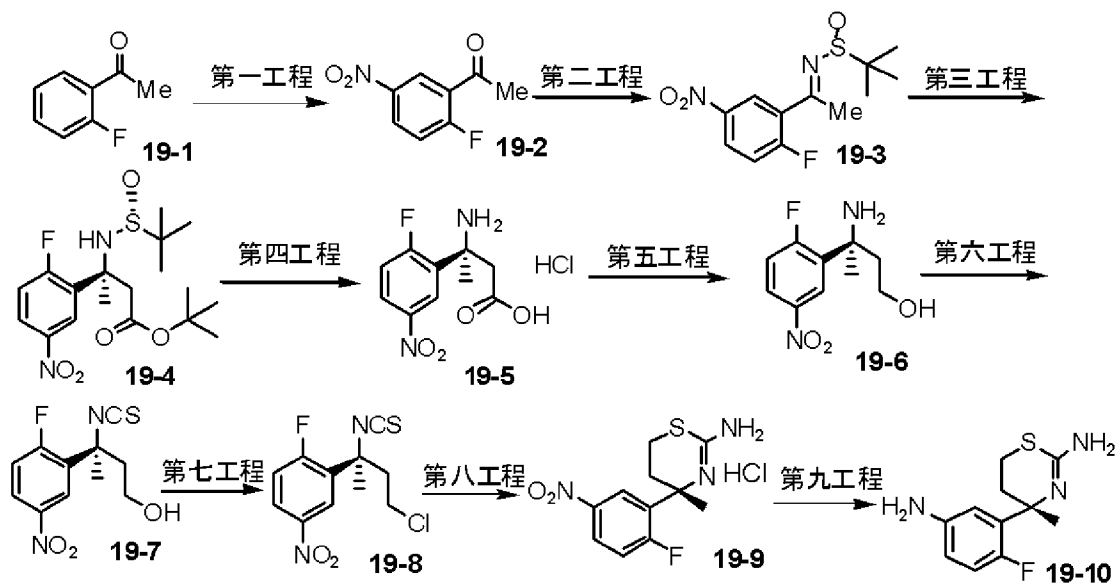
化合物(18-6b) (183mg)を氷冷下にて4mol/Lの塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(8ml)に溶解し、室温まで昇温後6日間攪拌した。LC-MSにより化合物(18-6b)の残存を確認したため、室温下にて4mol/Lの塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(2ml)を加えた後、40°Cで一晩攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、飽和重曹水で塩基性にし、酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した後、ジクロロメタン-ジイソプロピルエーテルを用いて結晶化した。結晶を濾取してジイソプロピルエーテルで洗浄し、化合物(835) (32.2mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$: 1.64 (3H, s), 1.95 (1H, t, $J = 13.2 \text{ Hz}$), 2.52 (1H, dd, $J = 13.8, 3.0 \text{ Hz}$), 3.84 (1H, dd, $J = 12.6, 3.0 \text{ Hz}$), 4.16-4.76 (2

H, br), 7.20–7.39 (10H, m)

[0087] 参考例19

[化74]



第一工程

濃硫酸(279ml)をアセトニトリル／ドライアイス浴にて冷却、攪拌下、化合物(19-1)(70.00g)を滴下後、発煙硝酸(42ml)と、濃硫酸(98ml)の混合物を滴下した。16分間攪拌後、氷に少量ずつ加え、析出した結晶をろ取、乾燥し、化合物(19-2)(77.79g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.71 (3H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.34 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 8.40 (1H, d, dd, $J = 9.3, 6.2, 3.0$ Hz), 8.78 (1H, dd, $J = 6.2, 3.0$ Hz).

第二工程

化合物(19-2)(73.94g)、(R)-(+) -2-メチルー2-プロパンスルフィンアミド(53.82g)および、オルトチタン酸テトラエチル(230.20g)のテトラヒドロフラン(500ml)溶液を、加熱還流下で2時間半反応した後、氷に少量ずつ加え、生じた不溶物をろ別した。酢酸エチルにより抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチル／ノルマルヘキサンにより結晶化し、化合物(19-3)(85.44g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (9H, s), 2.81 (3H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.29 (1H, t, $J = 8.9$ Hz)

, 8.31 (1H, dt, J = 8.9, 2.9 Hz), 8.55 (1H, dd, J = 6.3, 2.9 Hz).

第三工程

2M-リチウムジイソプロピルアミド／テトラヒドロフラン／ノルマルヘプタン／エチルベンゼン溶液(27.9ml)をアセトン／ドライアイス浴にて冷却、攪拌下、酢酸t-ブチル(6.08g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を滴下した。20分間攪拌後、クロロチタニウムトリイソプロポキシド(17.5ml)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を滴下し、1時間攪拌後、化合物(19-3)(5.00g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を滴下した。1時間反応した後、氷冷攪拌下、塩化アンモニウム水溶液中へ少量ずつ加え、生じた不溶物をろ別した。酢酸エチルにより抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(19-4)(5.49g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 1.35 (9H, s), 1.86 (3H, s), 3.11 (1H, dd, J = 16.2, 2.1 Hz), 3.26 (1H, dd, J = 16.2, 2.1 Hz), 5.55 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J = 11.1, 8.9 Hz), 8.18 (1H, ddd, J = 8.9, 4.0, 2.9 Hz), 8.53 (1H, dd, J = 7.0, 2.9 Hz).

ジアステレオ比 : S:R97/3, HPLC Column : AS-RH, Detection : 254nm : Column temp. : 25°C, Mobile phase : 40%MeCNaq., Flow rate : 0.5ml/min.

※得られた化合物(19-4)の立体化学については、文献A等に記載のとおりS体を優先して与えることは公知であり、また、用いる金属種や反応条件を適切に選択することにより両ジアステレオマーを任意に作り分けることが出来る。

文献A

(1) T. Fujisawa et al., Tetrahedron Lett., 37, 3881-3884 (1996), (2) D. H. Hua et al., Sulfur Reports, vol. 21, pp. 211-239 (1999), (3) Y. Koriyama et al., Tetrahedron, 58, 9621-9628 (2002), (4) Yong Qin et al., J. Org. Chem., 71, 1588-1591 (2006)

第四工程

化合物(19-4)(12.74g)に、4M-塩酸／1,4-ジオキサン溶液(50ml)を加え、80度で1時間攪拌を行った後、ジエチルエーテル(50ml)を加え、析出した結晶をろ取、乾燥し、化合物(19-5)(7.67g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.76 (3H, s), 3.25 (2H, s), 7.62 (1H, dd, J = 11.4, 9.4 Hz),

8.33-8.48 (2H, m).

第五工程

化合物(19-5) (141.32g)のテトラヒドロフラン(707ml)溶液に、氷冷攪拌下、1M-テトラヒドロフラン-ボラン／テトラヒドロフラン溶液(2029ml)を滴下し、3時間6分間反応した後、室温攪拌下、炭酸水素ナトリウム(511g)、氷(1500g)、酢酸エチル(3000ml)の混合物中へ加えた。酢酸エチルにより抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、粗生成物として化合物(19-6) (115.46g)を得た。

第六工程

第五工程で得られた化合物(19-6) (3.76g)にトルエン(25ml)および、水(12.5ml)を加え、氷冷攪拌下、炭酸カリウム(7.97g)を添加後、チオホスゲン(2.85g)を滴下した。3時間反応した後、水を加え、トルエンにより抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を一部留去し、粗生成物として化合物(19-7)を得た。

第七工程

第六工程で得られた化合物(19-7)をトルエン(17.4ml)に溶解し、室温攪拌下、塩化チオニル(6.67g)、および、およびN、N-ジメチルホルムアミド(0.128ml)を加えた。80度で、2時間攪拌を行った後、水を加え、トルエンにより抽出し、減圧下溶媒を留去し、粗生成物として化合物(19-8) (4.03g)を得た。

第八工程

第七工程で得られた化合物(19-8) (4.03g)をテトラヒドロフラン(23.8ml)に溶解し氷冷攪拌下、28%アンモニア水(23.8ml)を加え、室温で3日間攪拌した後、反応液を減圧下留去し、酢酸エチルを加えた。氷冷攪拌下、濃塩酸(6ml)を加え、析出した結晶を酢酸エチルおよび、水で洗浄後、乾燥して、化合物(19-9) (2.14g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.76 (3H, s), 2.13-2.24 (1H, m), 2.68-2.74 (2H, m), 3.19-3.25 (1H, m), 7.63 (1H, dd, $J = 11.4, 8.9$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 7.0, 3.5$ Hz), 8.36 (1H, dt, $J = 8.9, 3.5$ Hz), 11.22 (1H, s).

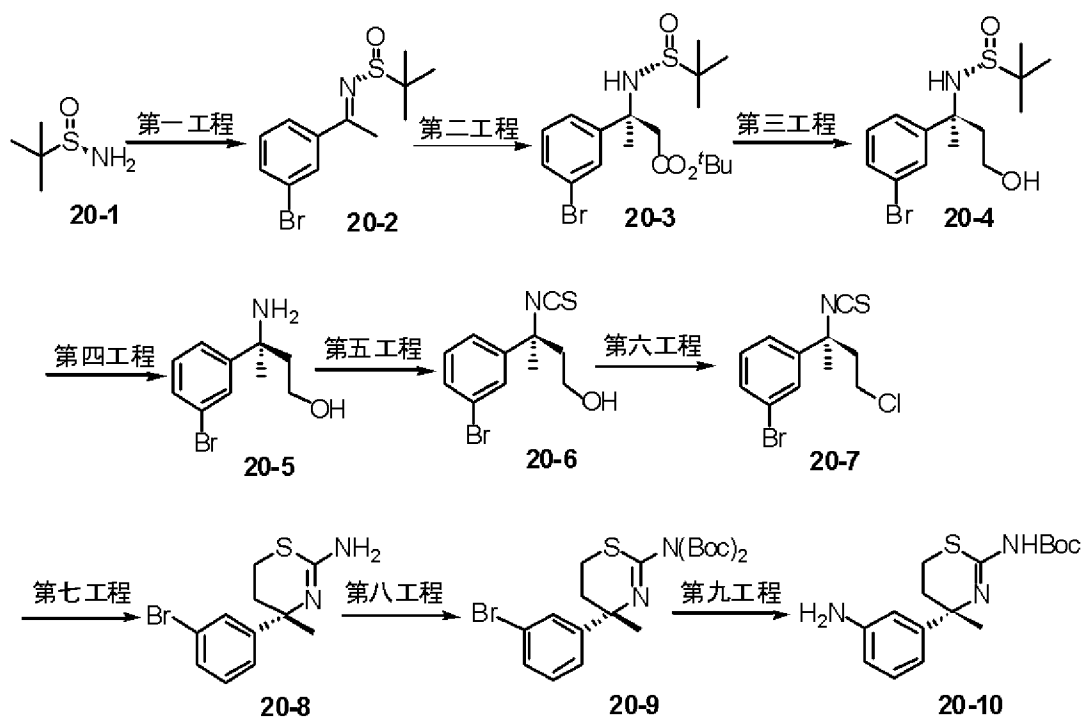
第九工程

化合物(19-9) (100mg)をメタノール(2ml)に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(50mg)を加え、室温下にて18時間攪拌を行った。不溶物をろ別後、ろ液を減圧下留去し、炭酸ナトリウムおよび、水を加え、酢酸エチルにより抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、化合物(19-10) (68mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59 (3H, s), 1.81 (1H, ddd, $J = 14.1, 10.9, 3.5$ Hz), 2.47 (1H, ddd, $J = 14.1, 5.9, 3.5$ Hz), 2.71 (1H, td, $J = 10.9, 3.5$ Hz), 2.89 (1H, ddd, $J = 10.9, 5.9, 3.5$ Hz), 3.57 (2H, br s), 6.49 (1H, dt, $J = 8.5, 3.3$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 6.9, 3.3$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 11.8, 8.5$ Hz).

[0088] 参考例20

[化75]



第一工程

3'-ブロモアセトフェノン(15.0g)及び化合物(20-1) (9.13g)をテトラヒドロフラン(250ml)に溶解し、室温にて攪拌しながらテトラエトキシチタン(39.5ml)を加えた。その後、反応液を75度にて5時間攪拌し、化合物(20-1)の消失を確認した後、飽和食塩水を加えた。生じた酸化チタンをろ過により除き、母液を酢酸エチルにて

抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、化合物(20-2) (20.1g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.33 (9H, s), 2.75 (3H, s), 7.30 (1H, t, $J=7.8$) 7.59-7.63 (1H, m), 7.79 (1H, d, $J=7.8$) 8.0 (1H, s)

第二工程

窒素気流下、 -78°C にて、ジイソプロピルアミン(42.1ml)のテトラヒドロフラン溶液(100ml)に、ノルマルブチルリチウムの2.64Mヘキサン溶液(79.5ml)を滴下した。反応液を0度にて30分攪拌した後、再び -78°C にし、テトラヒドロフラン(100ml)に溶解させた酢酸t-ブチル(26.9ml)、を滴下した。 -78°C にて30分攪拌した後、テトラヒドロフラン(150ml)に溶解させたクロロトリイソプロポキシチタンを滴下した。その後、同温にて70分攪拌後、テトラヒドロフラン(100ml)に溶解させた化合物(2) (20.1g)を滴下した。その後、反応液を -78°C にて3時間攪拌し、化合物(20-2)の消失を確認した後、塩化アンモニウム水溶液を加えた。生じた酸化チタンをろ過により除き、母液を酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去し、化合物(20-3)の粗製成物(26.4g)を得た。

第三工程

化合物(20-3)の粗製生物(26.4g)をトルエン(80ml)に溶解させ、水素化ジイソブチルアルミニウムの1.0Mトルエン溶液(253ml)に0度にて攪拌しながら滴下した。その後、反応液を室温にて1.5時間攪拌し、化合物(20-3)の消失を確認した後、1M塩酸水溶液を加えた。酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。残渣を結晶化にて精製し、化合物(20-4) (18.1g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.28 (9H, s,), 1.71 (3H, s), 2.19-2.24 (2H, m), 3.27-3.32 (1H, m), 3.54-3.66 (1H, m), 3.87-3.97 (1H, m), 5.10-5.11 (1H, m), 7.22 (1H, t, $J=8.1$) 7.32-7.41 (2H, m), 7.56-7.58 (1H, m)

第四工程

化合物(20-4) (18.1g)をメタノール(130ml)に溶解させ、攪拌しながら10%の

塩酸メタノール溶液(130ml)を室温にて滴下した。その後、反応液を室温にて4時間攪拌し、化合物(20-4)の消失を確認した後、1M塩酸水溶液を加えた。酢酸エチルにて洗浄し、水層を2M水酸化ナトリウム水溶液にて中和した後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去し、化合物(20-5)の粗製生物(14.1g)を得た。

第五工程

化合物(20-5)の粗製生物(32.8g)および炭酸カリウム(37.1g)をトルエン(450ml)と水(225ml)の混合溶媒に溶解させ、攪拌しながらチオホスゲン(15.3ml)を0度にて滴下した。その後、反応液を0度にて1時間攪拌し、化合物(20-5)の消失を確認した後、水を加えた。酢酸エチルにて抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、化合物(20-6)の粗製生物(38.4g)を得た。

第六工程

化合物(20-6)の粗製生物(38.4g)をトルエン(384ml)に溶解させ、攪拌しながらチオニルクロライド(29.4ml)と、N,N-ジメチルホルミアミド(1.04ml)を0度にて滴下した。その後、反応液を80度にて5時間攪拌し、化合物(6)の消失を確認した後、減圧下溶媒を留去し、化合物(20-7)の粗製生物(40.9g)を得た。

第七工程

化合物(20-7)の粗製生物(40.9g)をテトラヒドロフラン(250ml)に溶解させ、攪拌しながら25%アンモニア水(250ml)を0度にて滴下した。その後、反応液を室温にて16時間攪拌し、化合物(6)の消失を確認した後、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を加えた。有機層を分取後、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、化合物(20-8)の粗製生物(38.3g)を得た。

第八工程

化合物(20-8)の粗製生物(38.3g)をテトラヒドロフラン(383ml)に溶解し、二炭酸-ジ-t-ブチル(61.5g)、およびN,N-ジメチルアミノピリジン(1.64g)を加え、室温で72時間攪拌する。化合物(20-8)の消失を確認した後、減圧下溶媒を留

去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(20-9) (45. 3g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.54 (9H, s,), 1.57 (3H, s), 1.96 (2H, t, $J=6.0$), 2.80-2.92(1H, m), 3.00-3.13 (1H, m), 7.21 (1H, t, $J=8.1$) 7.28-7.41 (2H, m), 7.52-7.55 (1H, m)

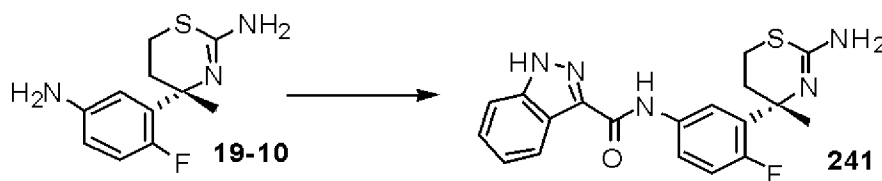
第九工程

窒素雰囲気下、化合物(20-9) (12. 1g)、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム(1. 14g)、ジシクロヘキシルビフェニルホスフィン(0. 88g)をトルエン(125ml)に溶解し、室温下攪拌しながら、リチウムヘキサメチルジシラジドの1. 6Mテトラヒドロフラン溶液(46. 9ml)を加えた。反応液を80℃に昇温して16時間攪拌し、化合物(20-9)の消失を確認した後、0度に冷却し、ジエチルエーテル、1M塩酸水溶液を加えた。0度にて10分攪拌した後、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて中和した。酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(20-10) (6. 84g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.51 (9H, s,), 1.69 (3H, s), 2.01-2.12 (1H, m), 2.40-2.51(1H, m), 2.67-2.76 (2H, m), 6.55-6.67 (3H, m), 7.15 (1H, t, $J=8.1$)

[0089] 参考例21 化合物241の合成

[化76]

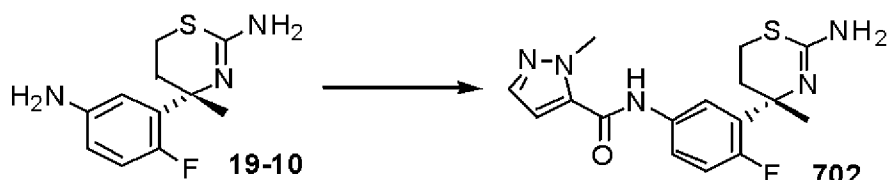


インダゾール-3-カルボン酸(71mg)と化合物(19-10) (100mg)をメタノール(5 ml)に溶解し、室温攪拌下、4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジネ-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド(173mg)を加え5時間攪拌した。飽和食塩水を加え反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し阻生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH_2 -silicagel、2-8% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$)を用いて精製し、化合物(241) (66mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.49 (3H, s), 1.78–1.86 (1H, m), 2.13–2.21 (1H, m), 2.59–2.67 (1H, m), 2.96–3.02 (1H, m), 7.11 (1H, t, $J = 10.7$ Hz), 7.29 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.45 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.74–7.78 (1H, m), 7.80–7.83 (1H, m), 8.21 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 10.25 (1H, s).

[0090] 参考例22 化合物702の合成

[化77]

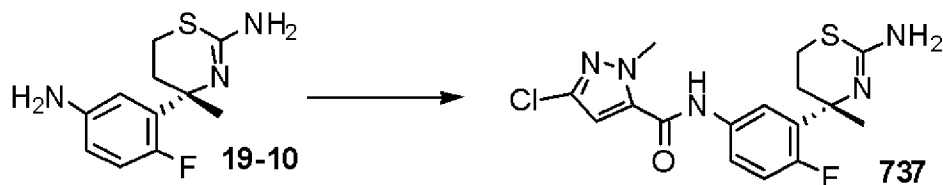


1-メチルピラゾール-5-カルボン酸(80mg)と化合物(19-10)(145mg)をメタノール(3ml)に溶解し、室温攪拌下、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド(251mg)を加え5時間攪拌した。飽和食塩水を加え反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し阻生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH_2 -silicage 1, 0–4% MeOH/ CHCl_3)を用いて精製し、化合物(702)(146mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65 (3H, s), 1.91–1.98 (1H, m), 2.57–2.62 (1H, m), 2.68–2.75 (1H, m), 2.92–2.97 (1H, m), 4.18 (3H, s), 6.82 (1H, br s), 7.02–7.08 (1H, m), 7.28–7.32 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.92–7.96 (1H, m).

[0091] 参考例23 化合物737の合成

[化78]



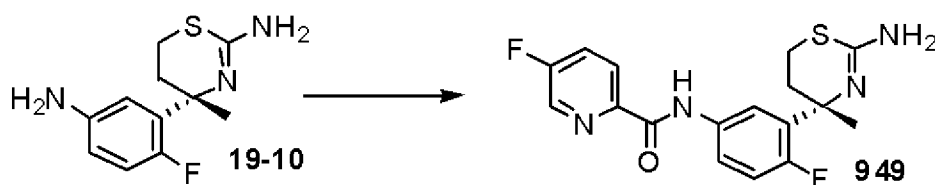
3-クロル-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸(102mg)と化合物(19-10)(145mg)をメタノール(3ml)に溶解し、室温攪拌下、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド(251mg)を加え5時間攪

拌した。飽和食塩水を加え反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し阻生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₂-silicagel、33-78%AcOEt/Hexane)を用いて精製し、化合物(737) (51mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.59 (3H, s), 1.87-1.94 (1H, m), 2.47-2.53 (1H, m), 2.67-2.73 (1H, m), 2.93-2.99 (1H, m), 4.10 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.04 (1H, t, J = 10.2 Hz), 7.33 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.85 (1H, br s).

[0092] 参考例24 化合物949の合成

[化79]

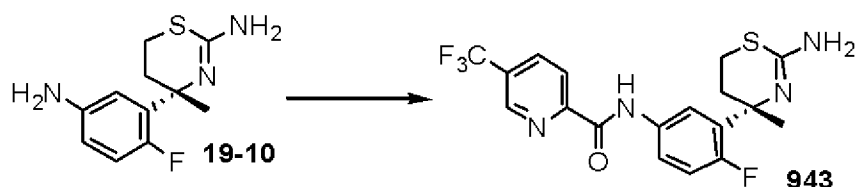


5-F-2-ピリジンカルボン酸(70.7mg)をメタノール(2ml)に溶解し、室温攪拌下、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド(180.1mg)を加えた。5分間攪拌後、氷冷攪拌下にて、化合物(19-10) (119.9mg)のメタノール(2ml)溶液を加えた。3時間攪拌後、氷冷攪拌下、0.5M水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(949) (149.4mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.63 (3H, s), 1.82-2.00 (1H, m), 2.43-2.58 (1H, m), 2.72-2.82 (1H, m), 2.95-3.02 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J = 11.7, 9.0 Hz), 7.43-7.48 (1H, m), 7.97-8.03 (1H, m), 8.15-8.18 (1H, m), 8.42 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.72 (1H, s), 9.91 (1H, br s)

[0093] 参考例25 化合物943の合成

[化80]

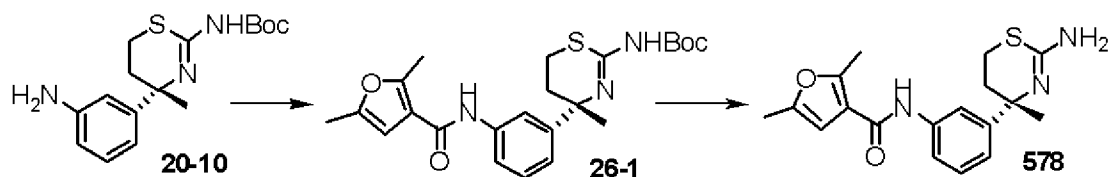


5- CF_3 -2-ピリジンカルボン酸(95.7mg)をメタノール(2ml)に溶解し、室温攪拌下、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド(180.1mg)を加えた。5分間攪拌後、氷冷攪拌下にて、化合物(19-10)(119.9mg)のメタノール(2ml)溶液を加えた。3時間攪拌後、氷冷攪拌下、0.5N水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(943)(174.5mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.63 (3H, s), 1.82-2.00 (1H, m), 2.36-2.52 (1H, m), 2.72-2.82 (1H, m), 2.95-3.02 (1H, m), 7.07 (1H, dd, $J = 11.7, 8.1$ Hz), 7.39-7.42 (1H, m), 7.55-7.63 (1H, m), 7.96-8.02 (1H, m), 8.33 (1H, dd, $J = 4.8, 9.0$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 9.78 (1H, br s).

[0094] 参考例26 化合物578の合成

[化81]



第一工程

2,5-ジメチルフランカルボン酸(115mg)及び化合物(20-10)(290mg)をメタノール(2ml)に溶解し、室温攪拌下、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド(273mg)を加えた。2時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮し粗生成物(300mg)を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(silicagel、50-66%AcOEt/hexane)を用いて精製し、化合物(26-1)(221mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.64–7.60 (1.0H, m), 7.43–7.41 (2.0H, m), 7.35 (1.0H, t, $J = 7.93$ Hz), 7.04–7.02 (1.0H, m), 6.17 (1.0H, s), 2.80–2.61 (2.0H, m), 2.59 (3.0H, s), 2.56–2.52 (1.0H, m), 2.30 (3.0H, s), 2.19–2.06 (1.0H, m), 1.71 (3.0H, s), 1.52 (9.0H, s).

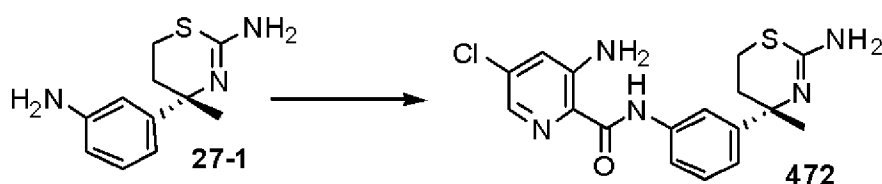
第二工程

化合物(26-1) (221mg)をジクロロメタン(1ml)に溶解し、室温攪拌下、トリフルオロ酢酸(1ml)を加えた。1時間10分攪拌後、溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル及び炭酸ナトリウム水溶液を加えて1時間攪拌した。酢酸エチルにて抽出後、炭酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮して粗生成物(154mg)を得た。再結晶(hexane/AcOEt)により精製し、化合物(578) (24mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.79 (1.0H, br s), 7.65–7.64 (1.0H, m), 7.48–7.41 (1.0H, m), 7.31 (1.0H, t, $J = 8.01$ Hz), 7.04–7.01 (1.0H, m), 6.23 (1.0H, br s), 2.93–2.65 (2.0H, m), 2.57 (3.0H, br s), 2.40 (1.0H, ddd, $J = 14.11, 5.34, 3.43$ Hz), 2.27 (3.0H, br s), 2.09–1.92 (1.0H, m), 1.67 (3.0H, s).

[0095] 参考例27 化合物472の合成

[化82]



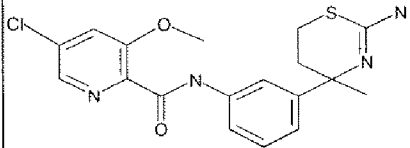
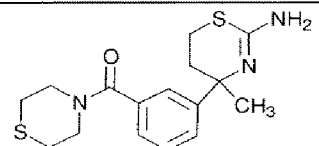
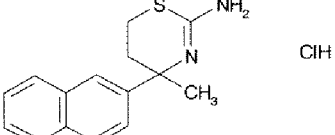
化合物(27-1) (256mg)および3-アミノ-5-クロロピコリン酸塩酸塩(266mg)をメタノール(2.6ml)に懸濁し、N-メチルモルホリン(153 μl)を加えて室温で攪拌した。6分攪拌後、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド(385mg)を加えた。1時間10分間攪拌し、13時間20分静置した。溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル、メタノール、および炭酸ナトリウム水溶液を加えて40分攪拌した。水相を除き有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ去し、減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善HI-FLASHcolumnNH2-40W-M, 酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製した。得られた画分を

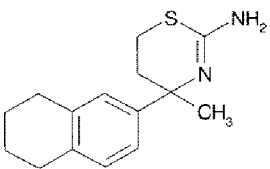
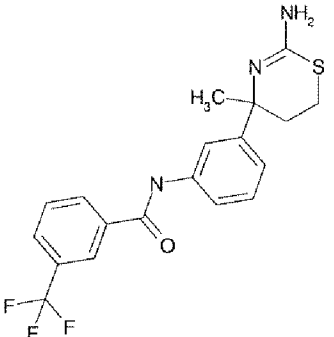
濃縮し、残渣を酢酸エチルから結晶化した。結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して化合物(472) (82. 0mg)を得た。

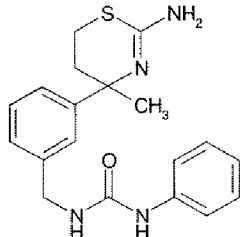
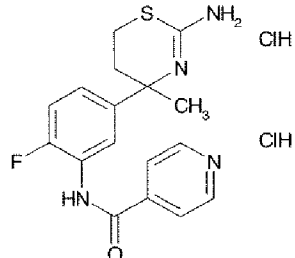
^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.41 (3H, s), 1.72 (1H, ddd, $J = 13.7, 10.2, 3.6$ Hz), 2.02 (1H, m), 2.58 (1H, m), 2.90 (1H, ddd, $J = 11.9, 6.6, 3.6$ Hz), 5.77 (2H, brs), 7.09 (1H, dt, $J = 7.9, 1.3$ Hz), 7.13 (2H, brs), 7.27 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.68–7.72 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 10.23 (1H, s).

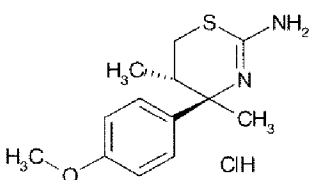
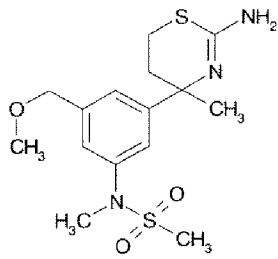
[0096] 同様にしてその他の化合物を合成する。以下に構造式および物理恒数を示す。

[0097] [表1]

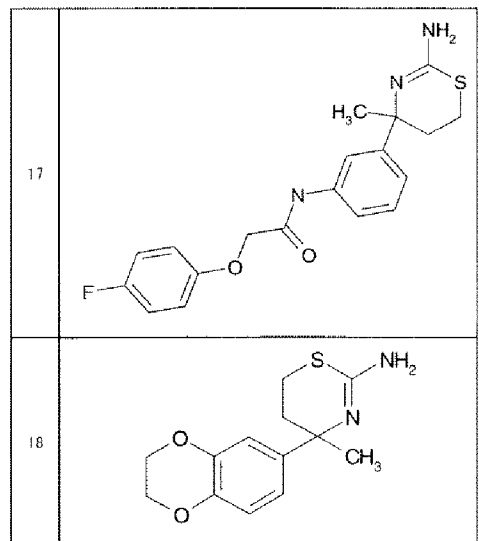
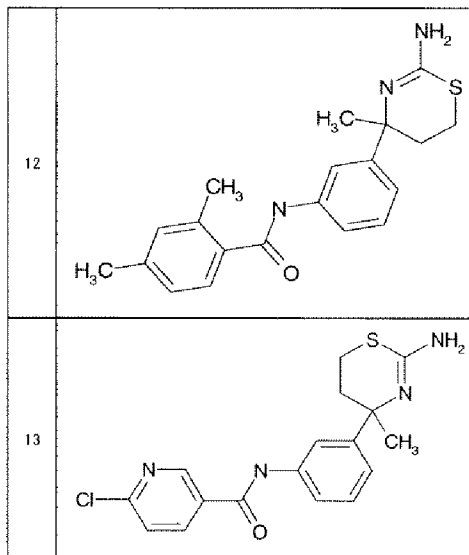
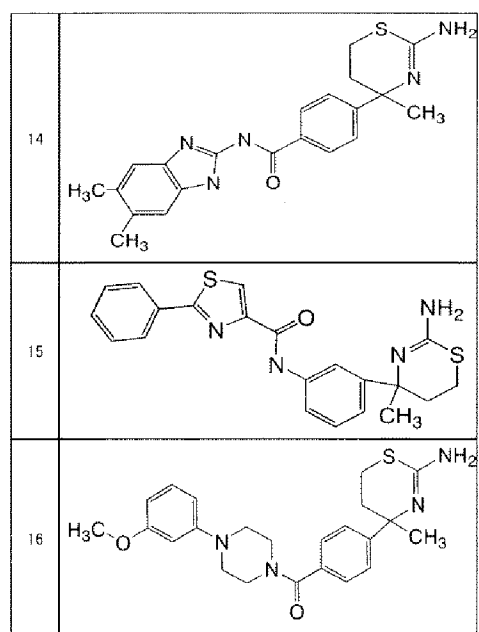
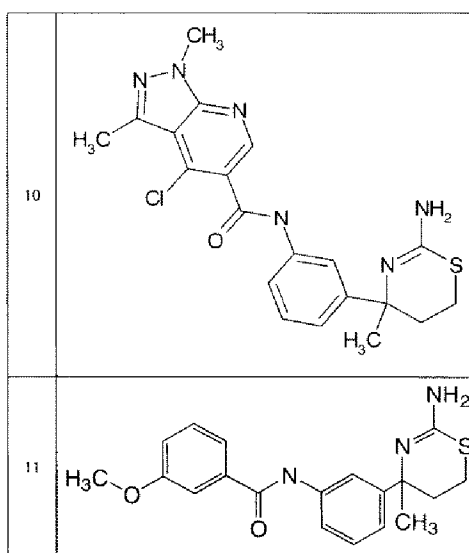
化合物 番号	構造式
1	
2	
3	

6	
7	

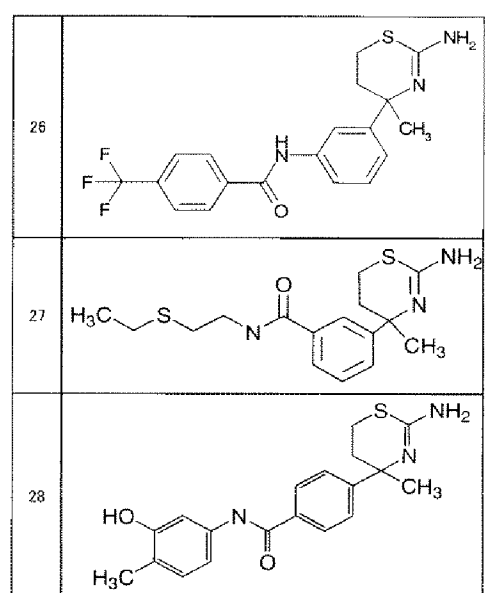
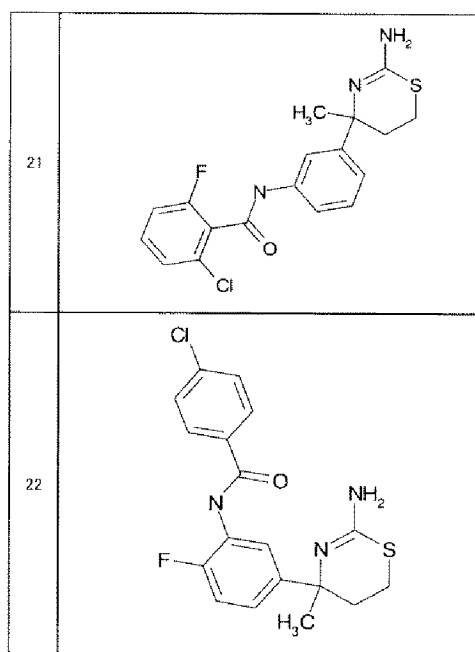
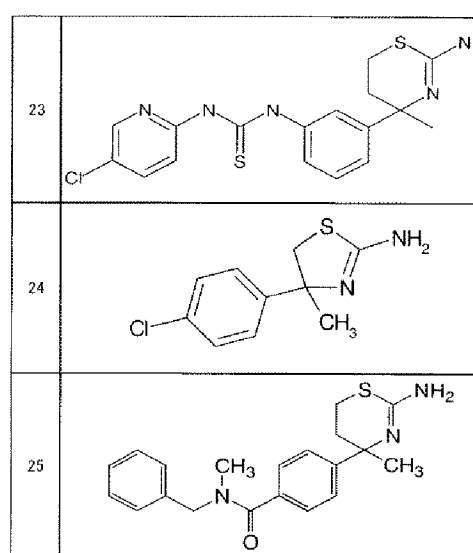
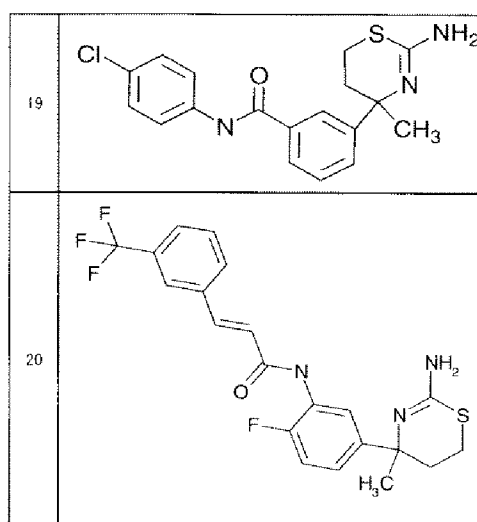
4	
5	

8	
9	

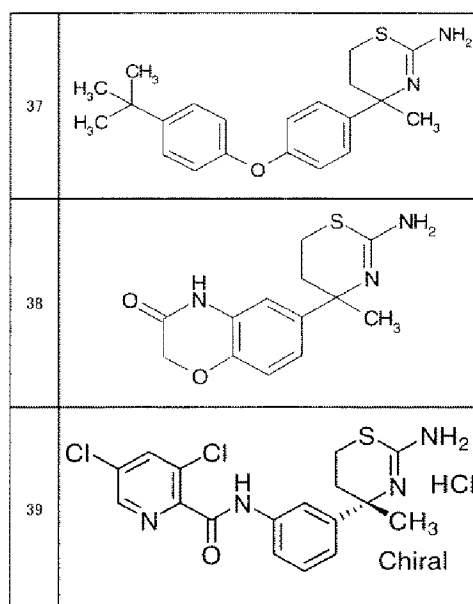
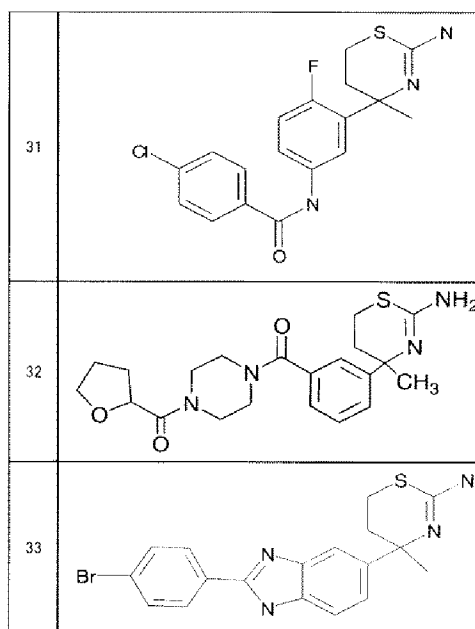
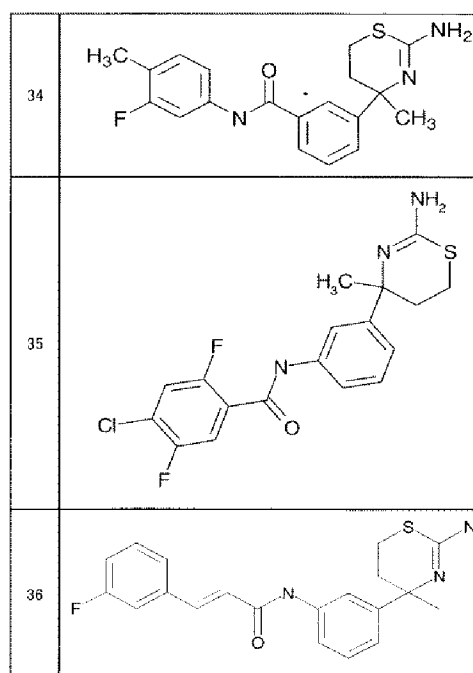
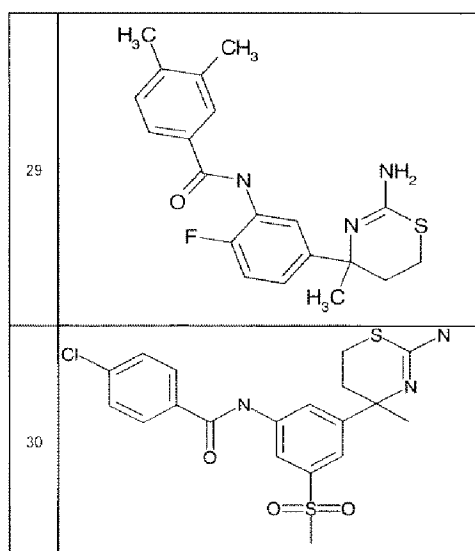
[0098] [表2]



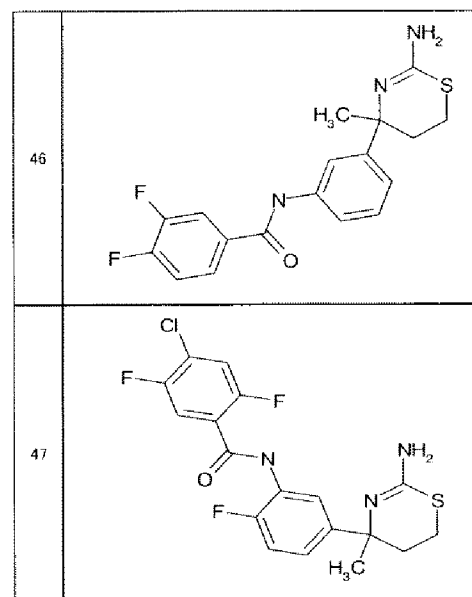
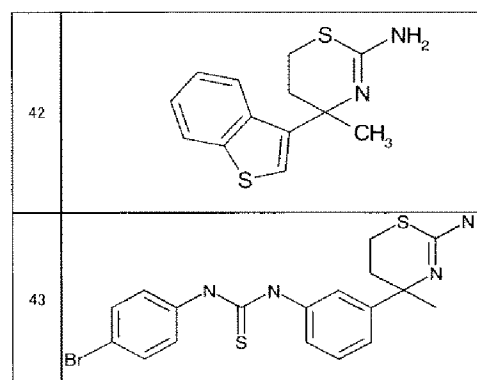
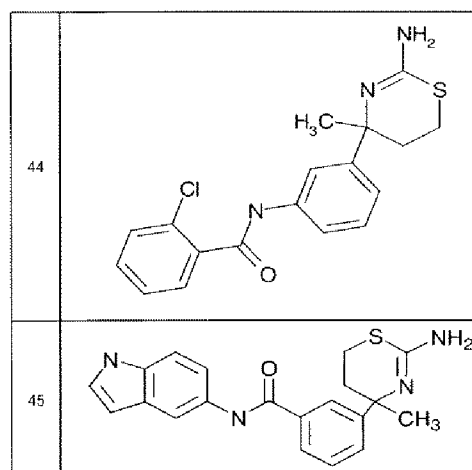
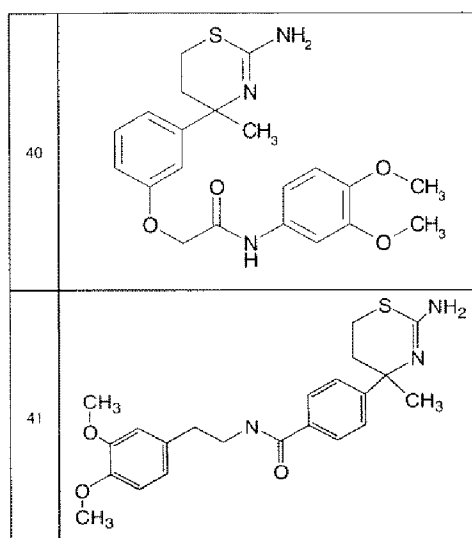
[0099] [表3]



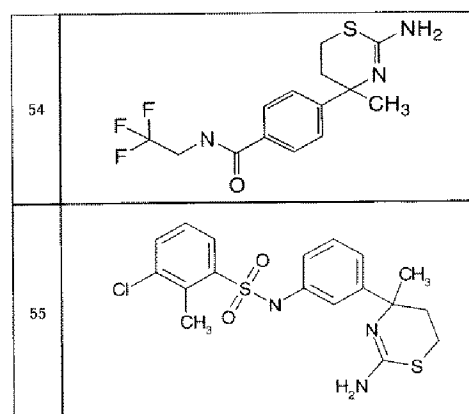
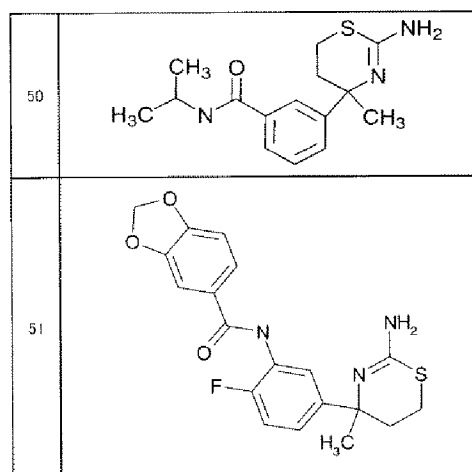
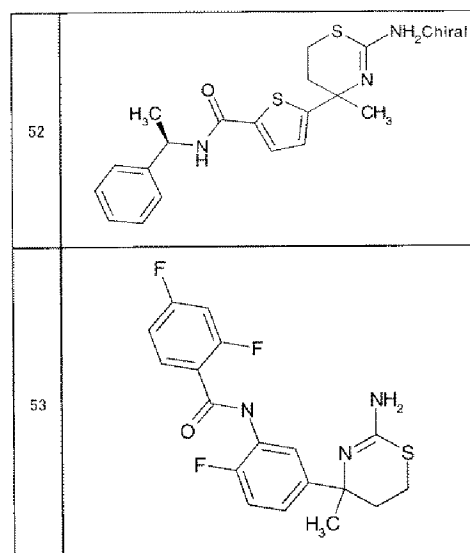
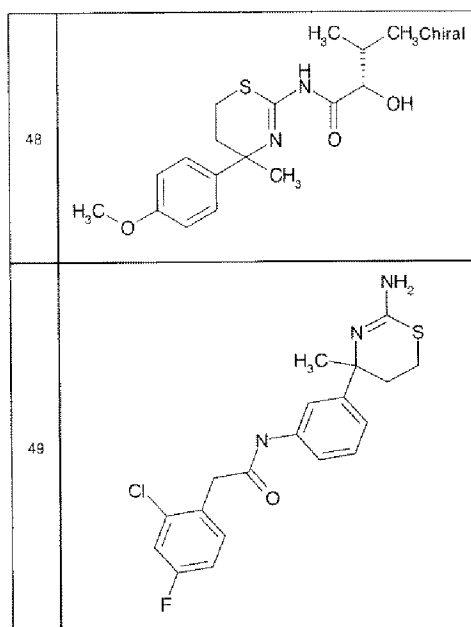
[0100] [表4]



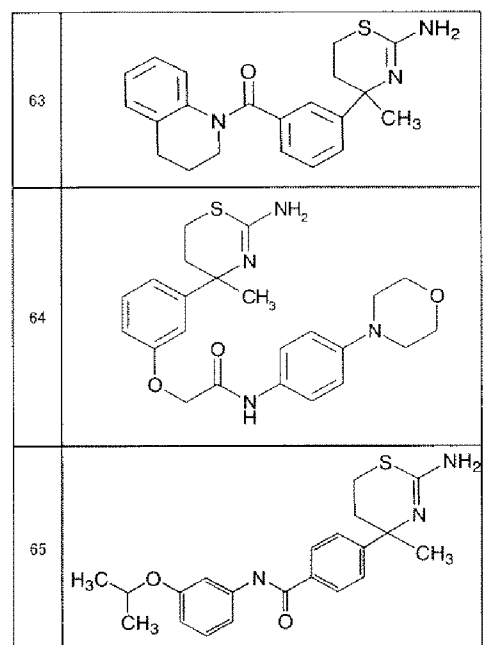
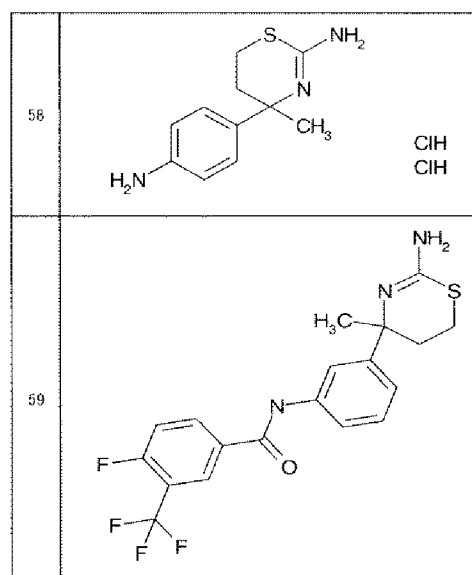
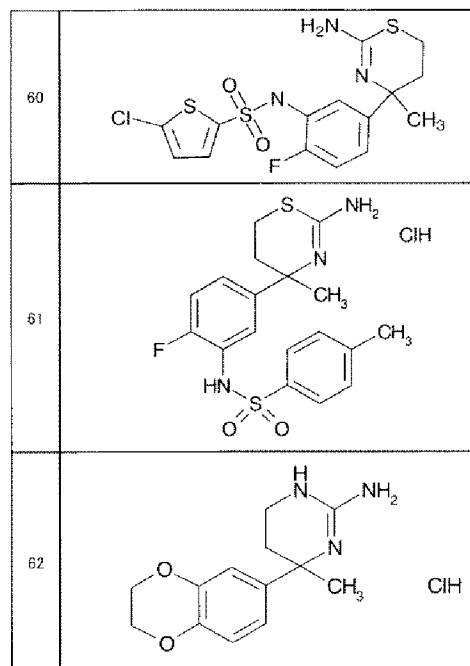
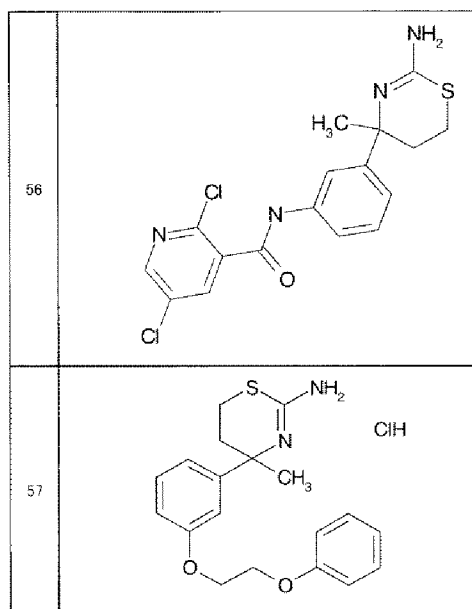
[0101] [表5]



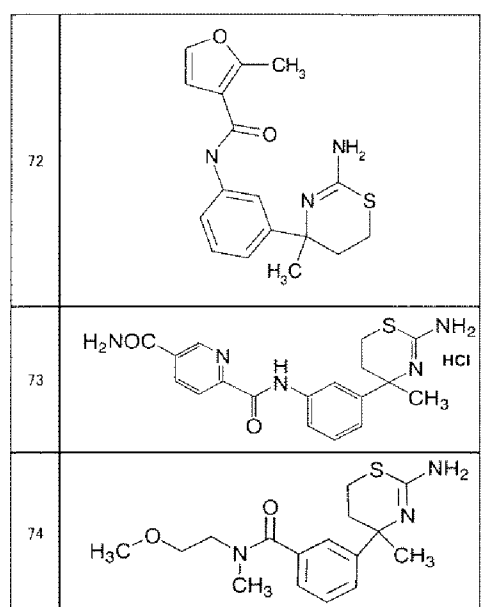
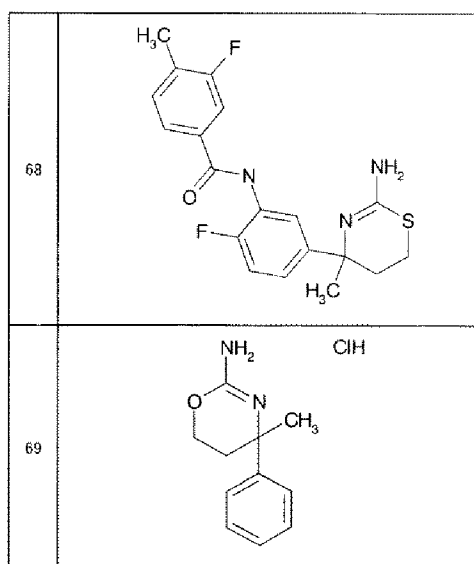
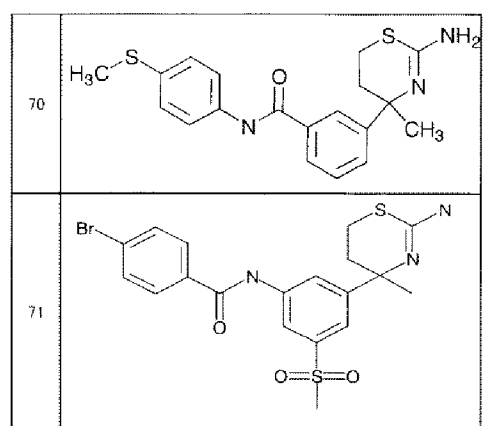
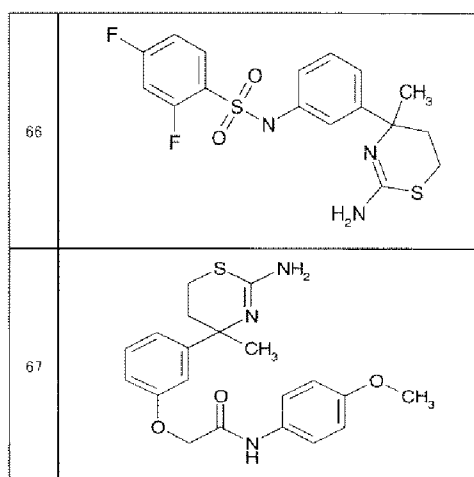
[0102] [表6]



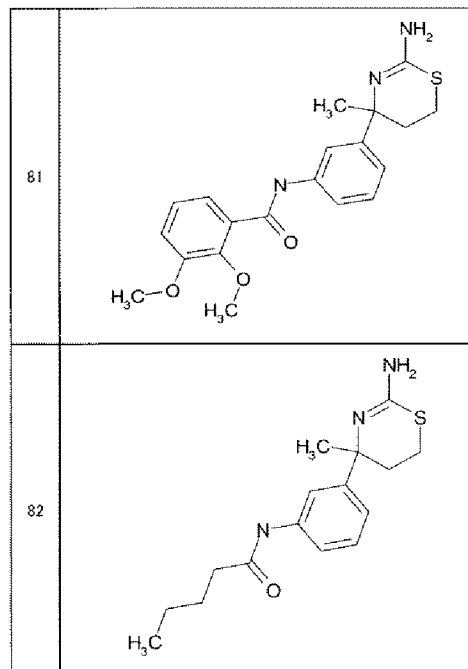
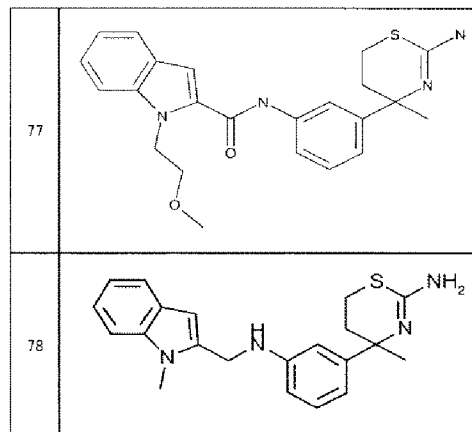
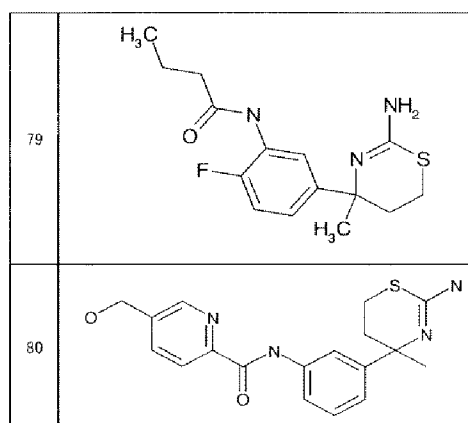
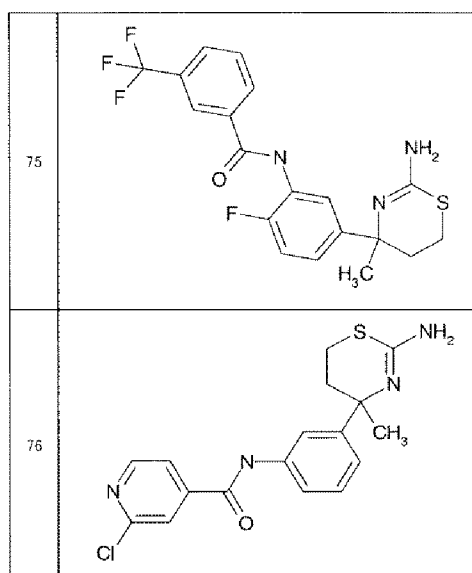
[0103] [表7]

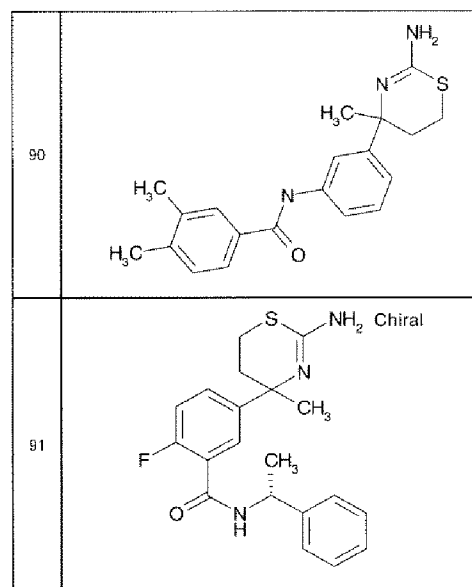
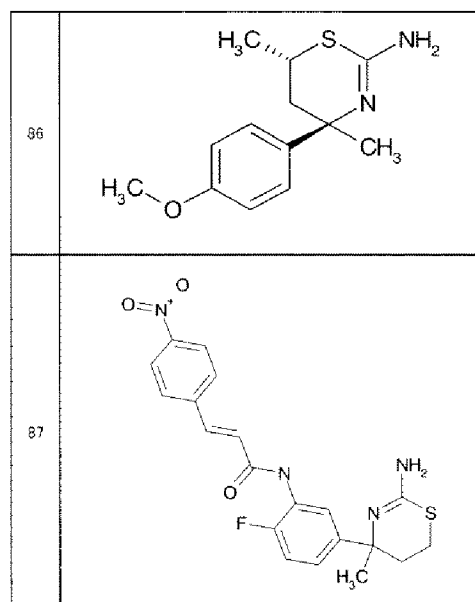
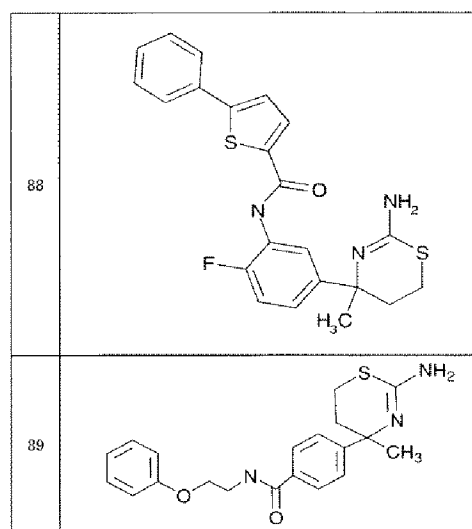
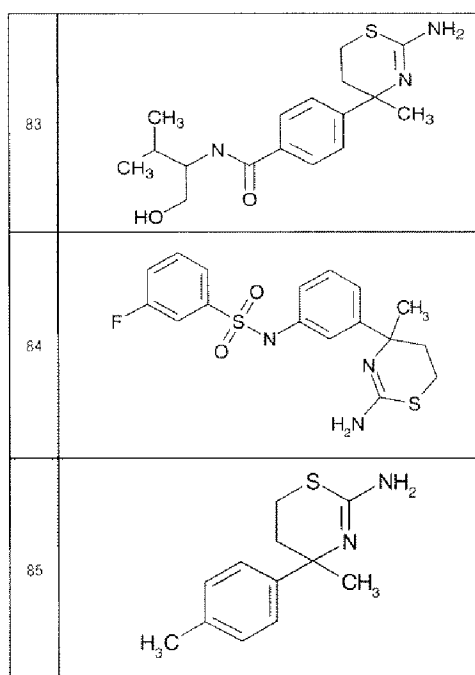


[0104] [表8]

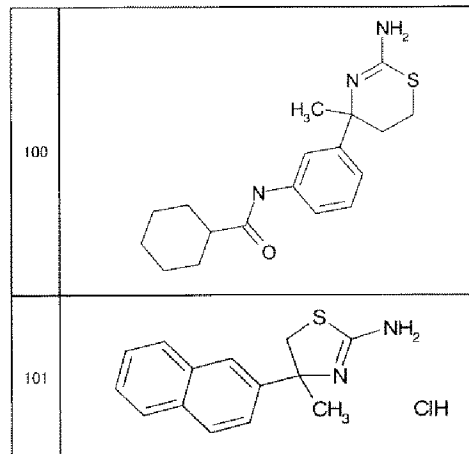
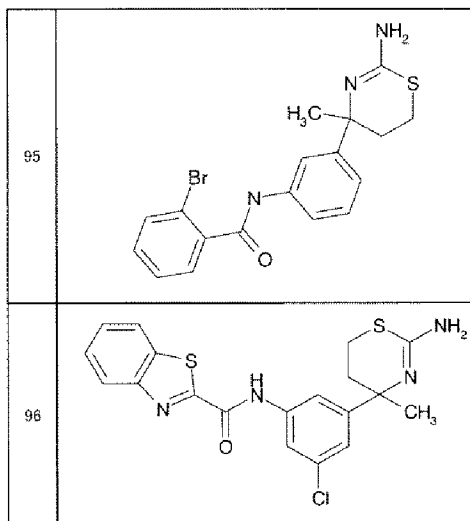
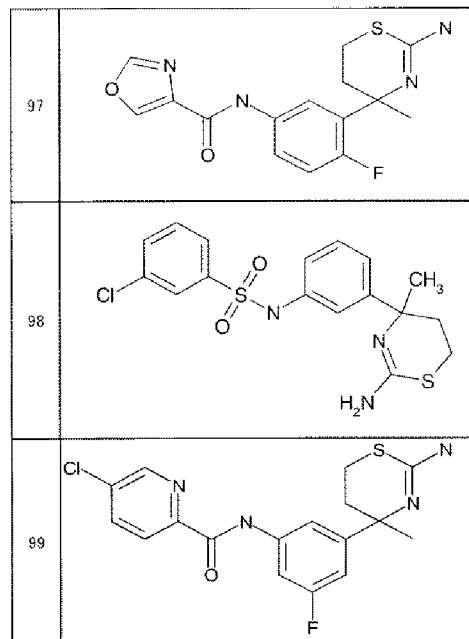
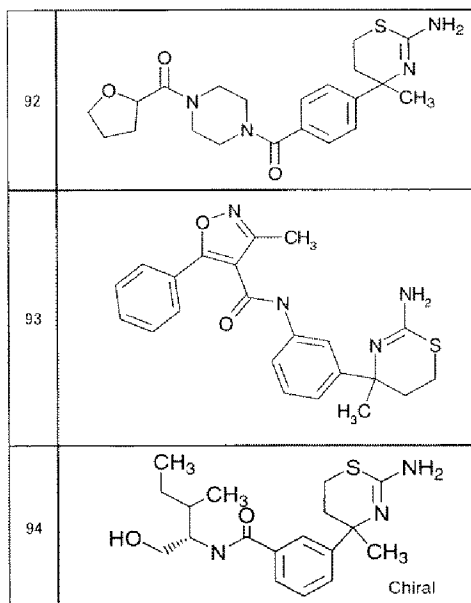


[0105] [表9]

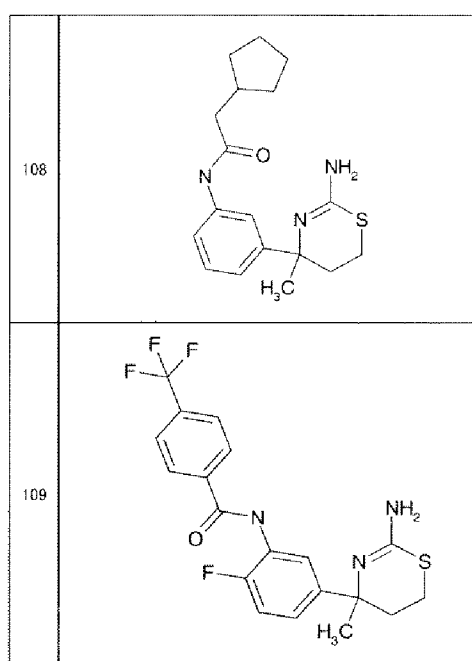
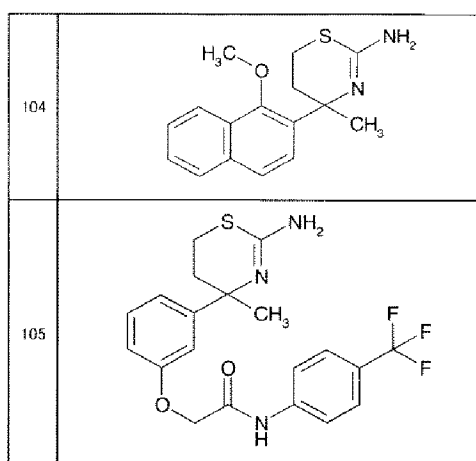
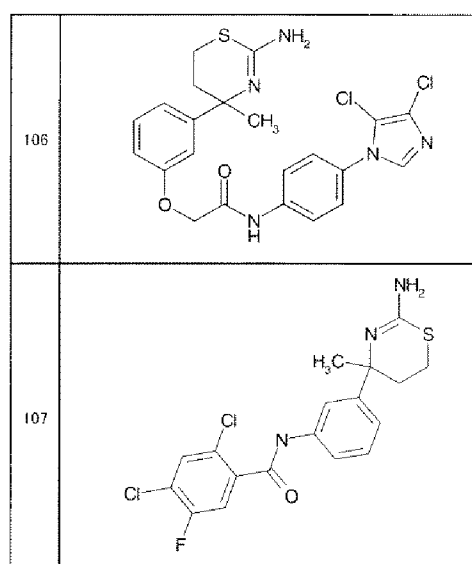
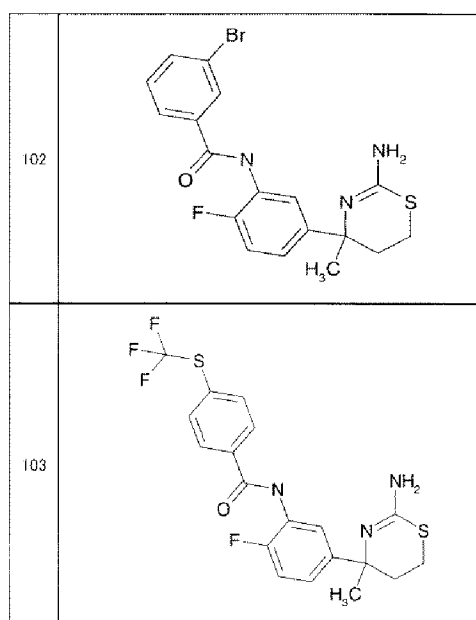




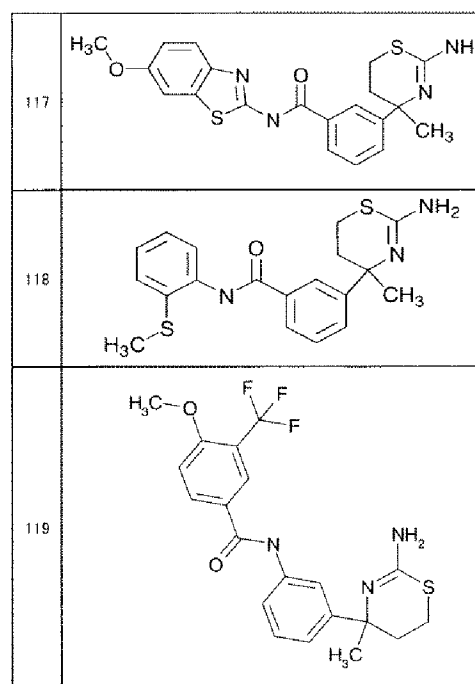
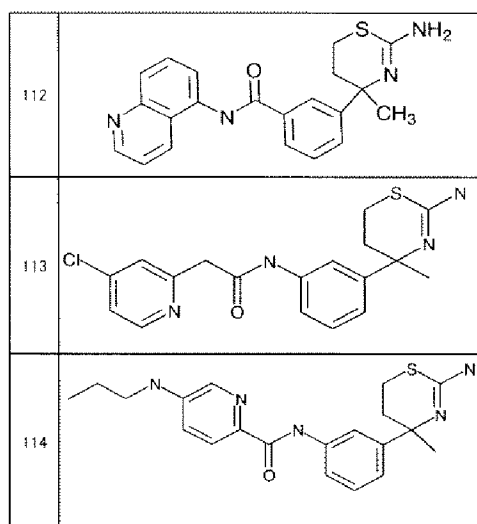
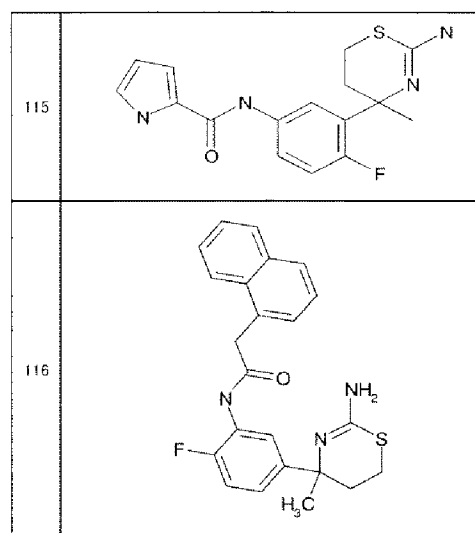
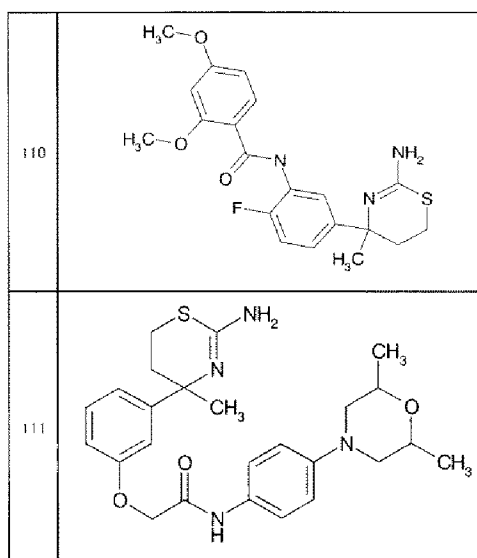
[0107] [表11]

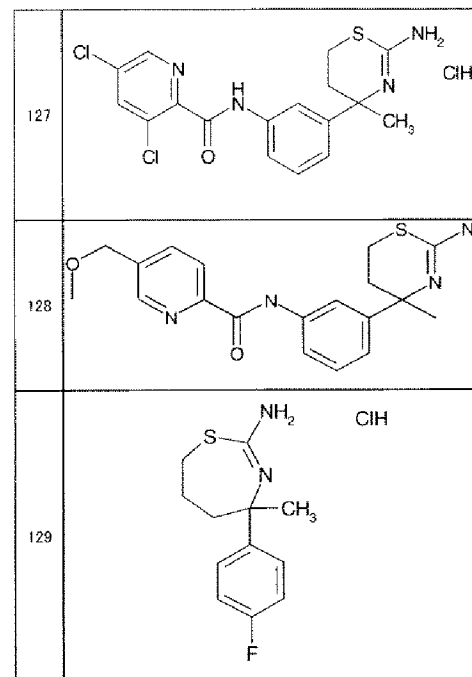
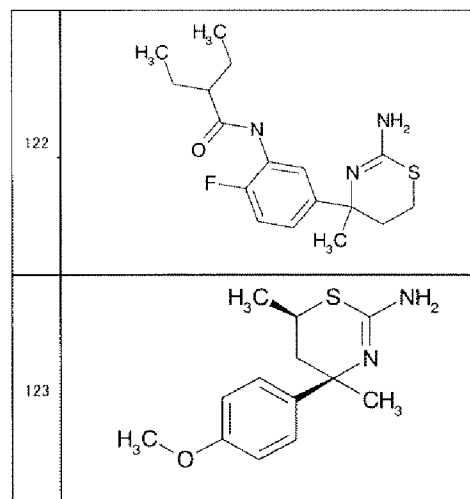
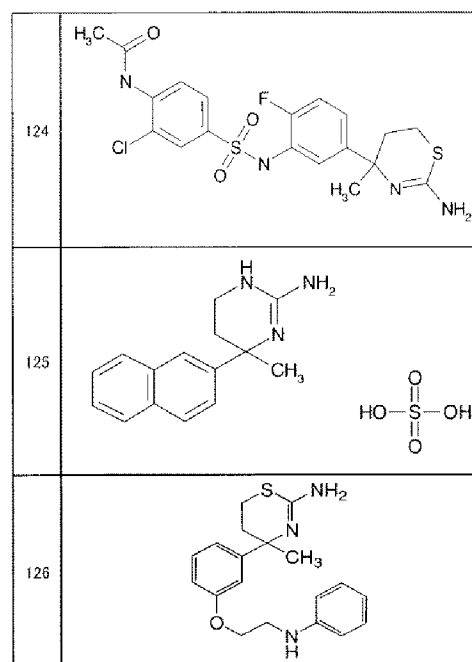
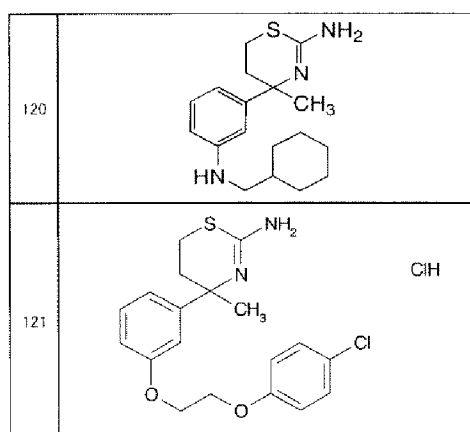


[0108] [表12]

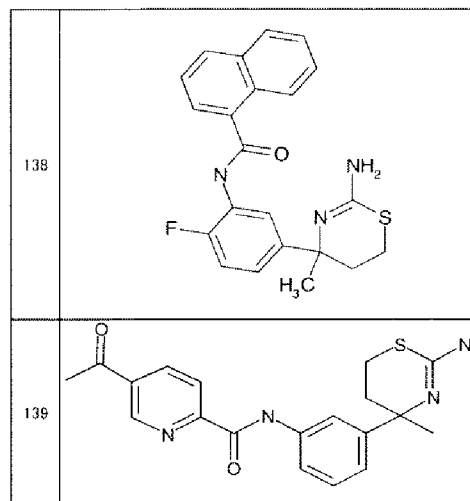
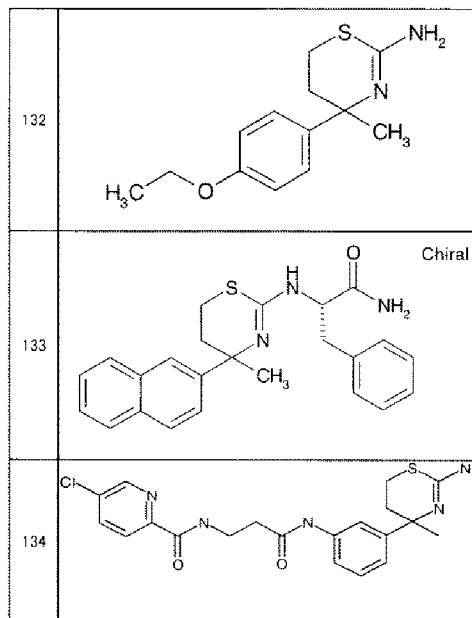
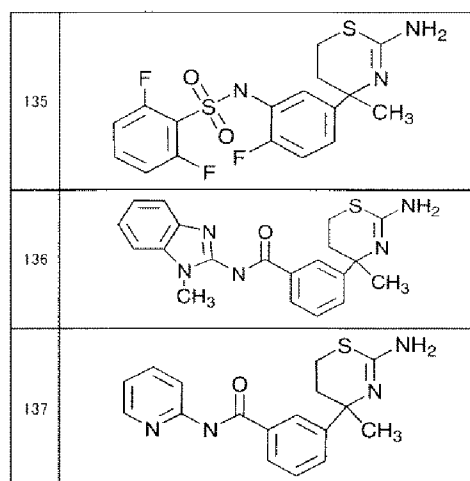
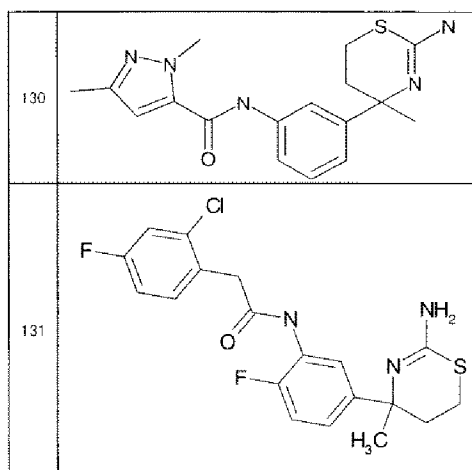


[0109] [表13]

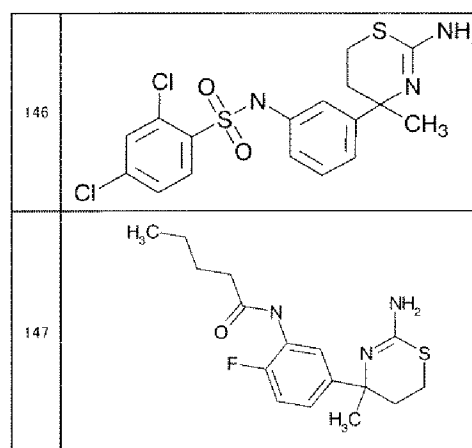
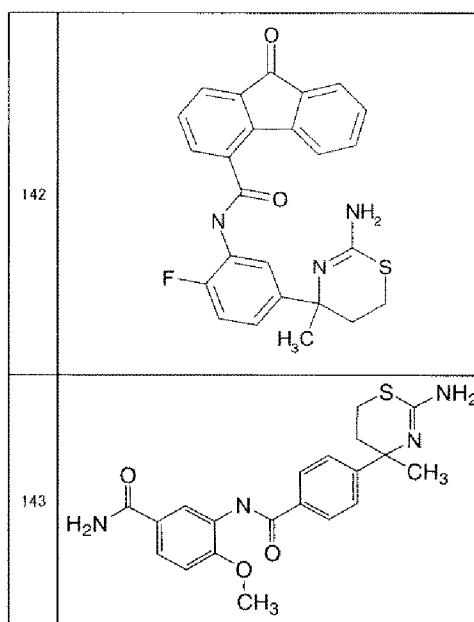
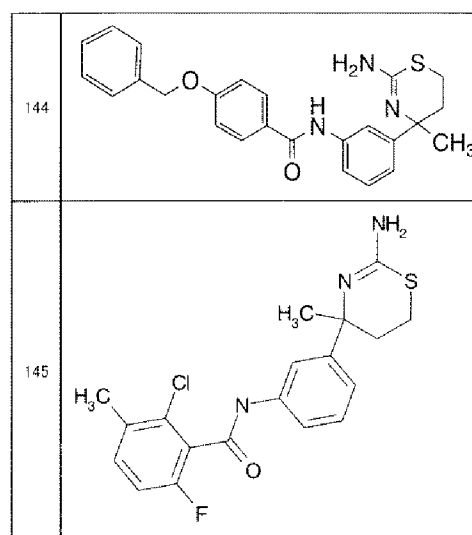
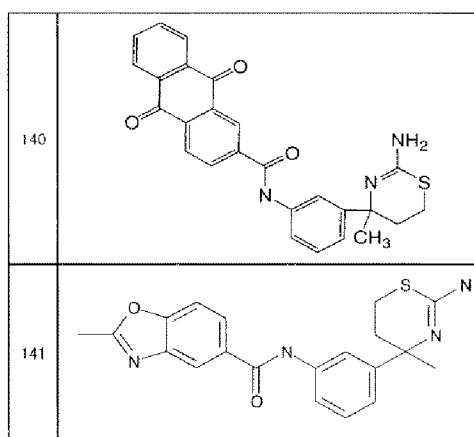




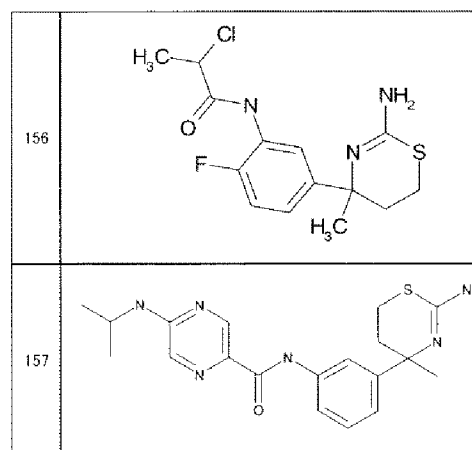
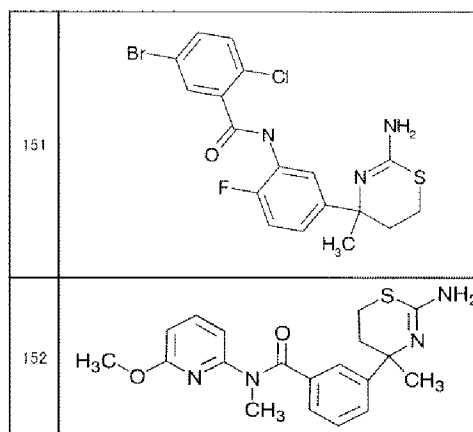
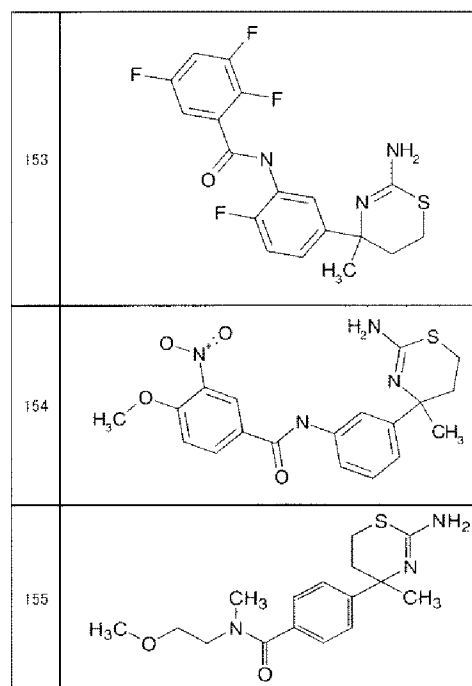
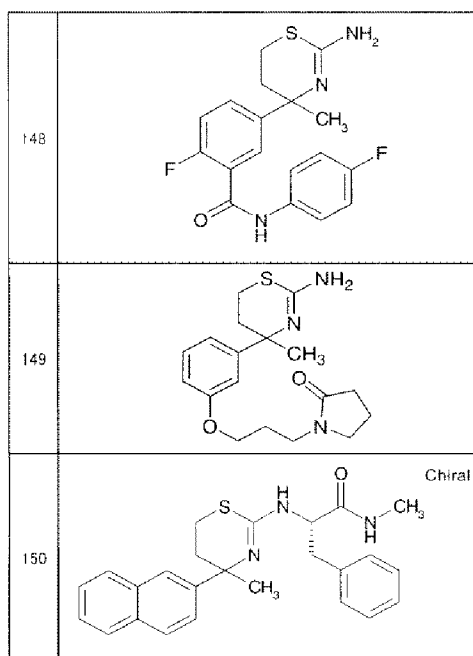
[0111] [表15]



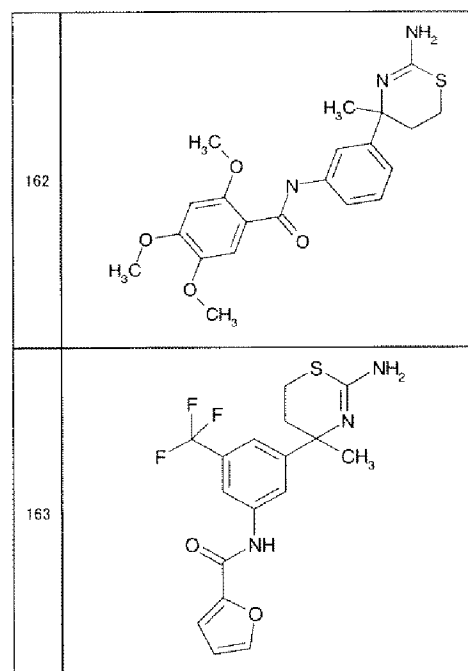
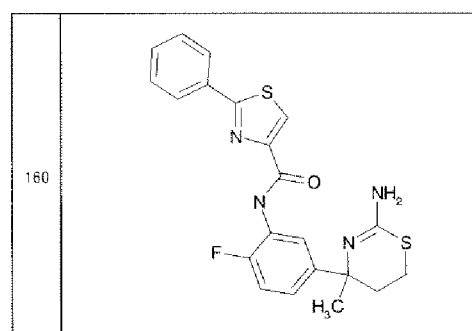
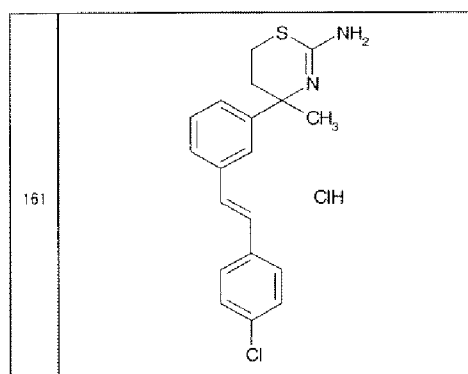
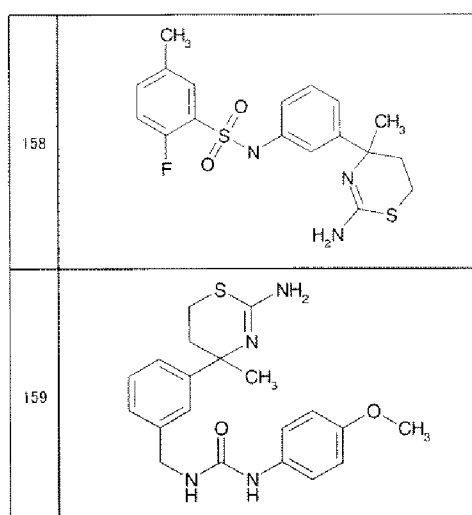
[0112] [表16]

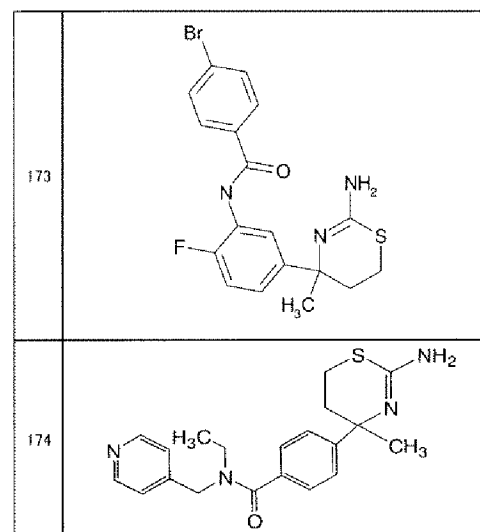
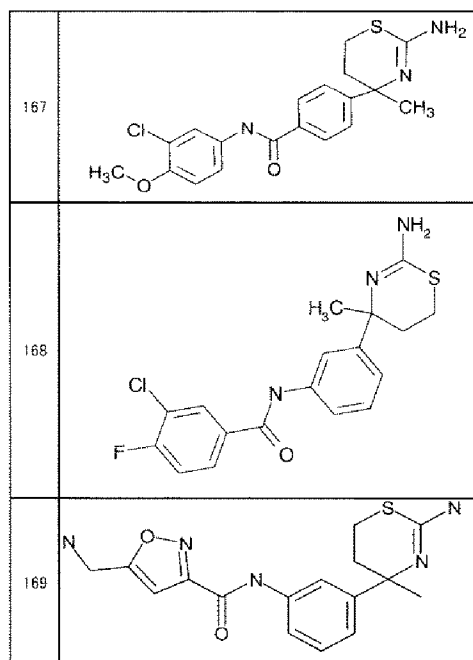
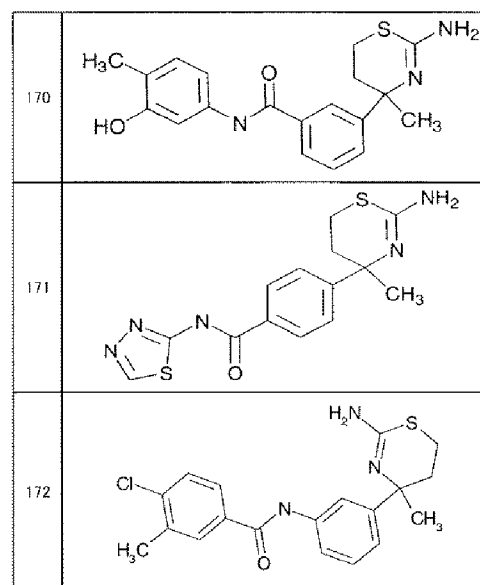
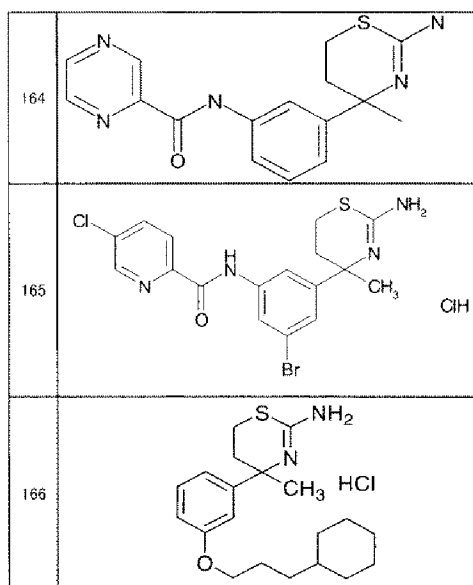


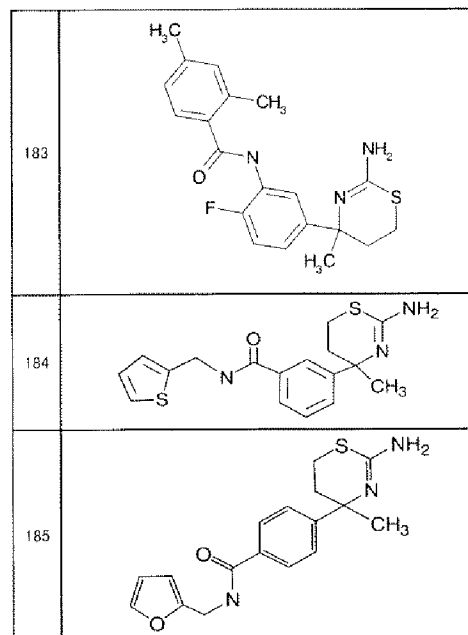
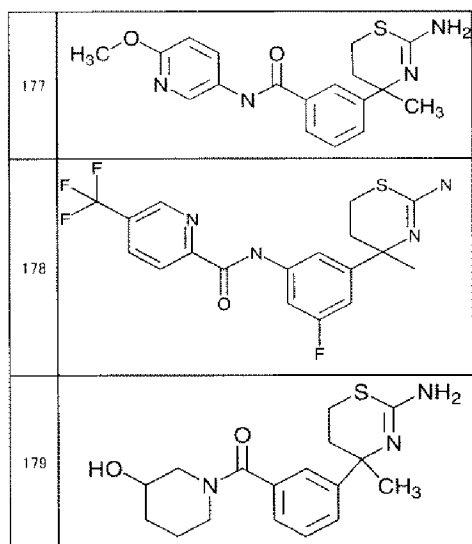
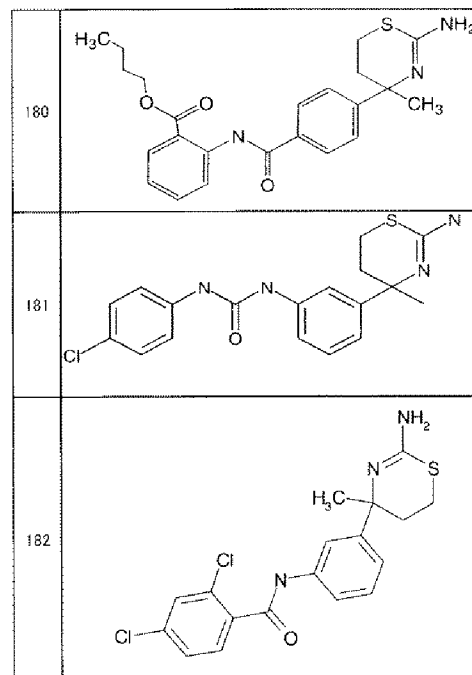
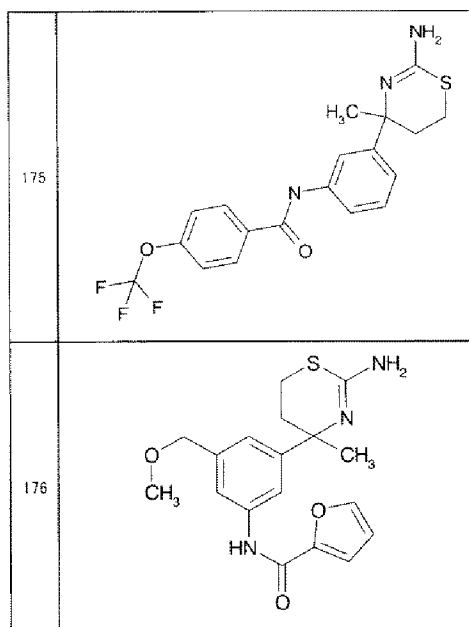
[0113] [表17]



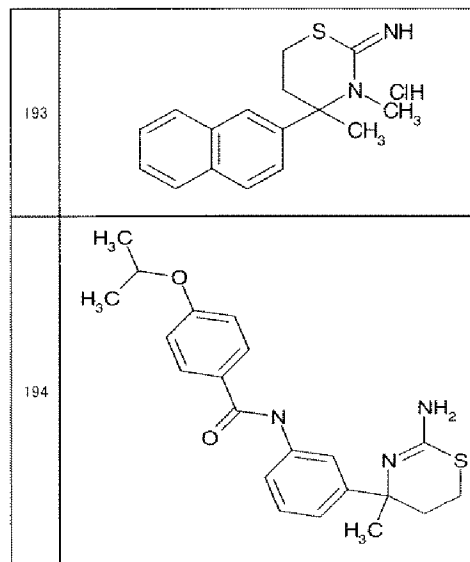
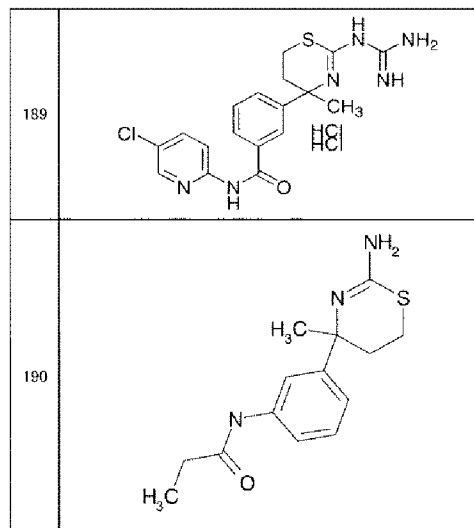
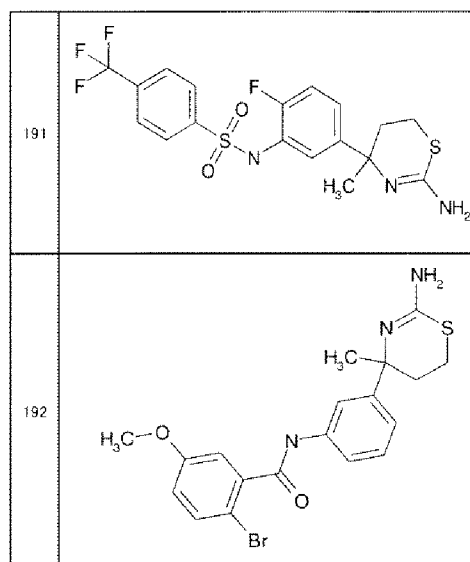
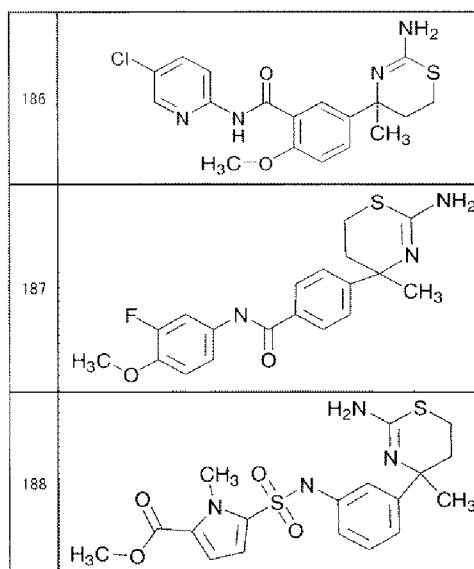
[0114] [表18]



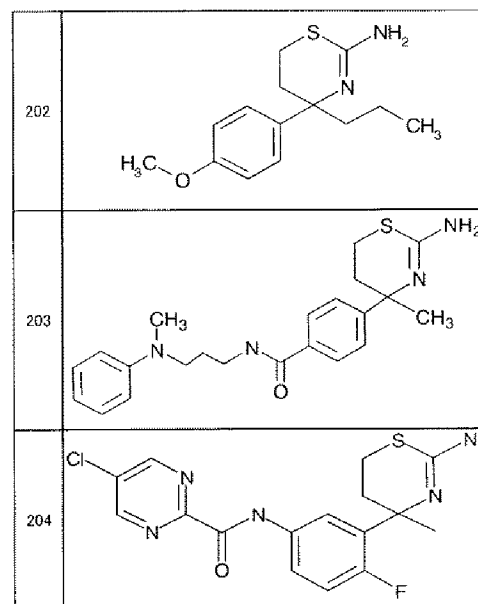
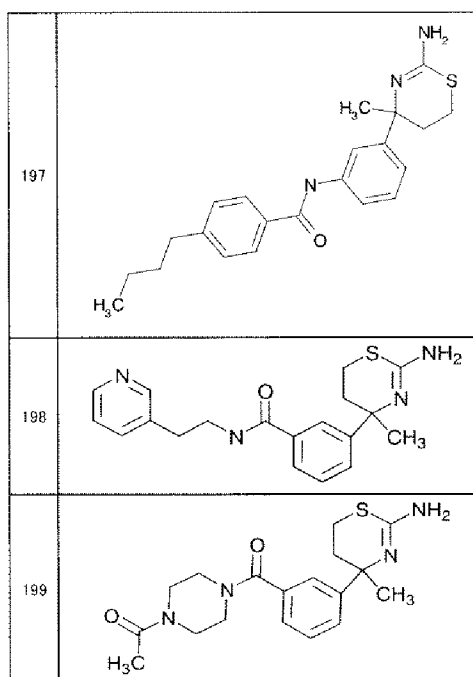
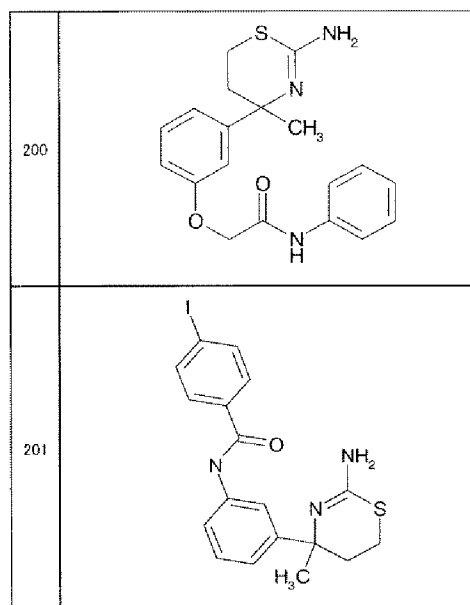
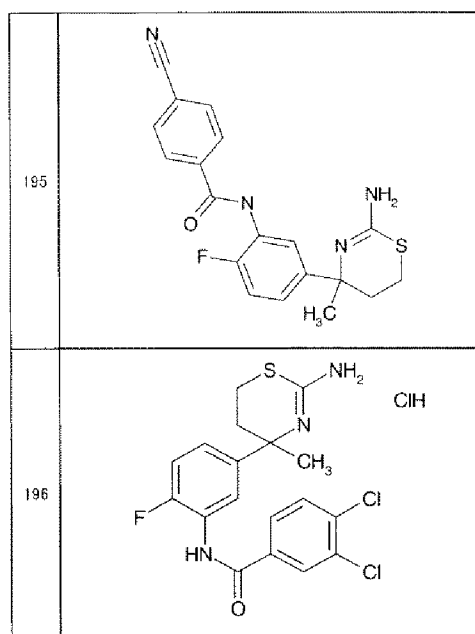




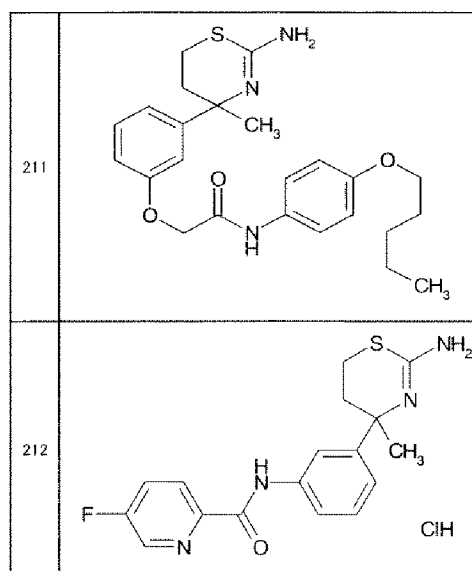
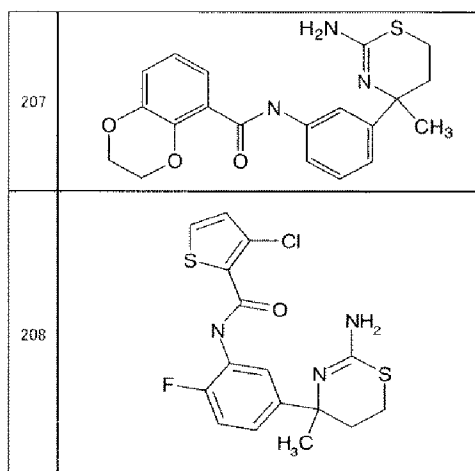
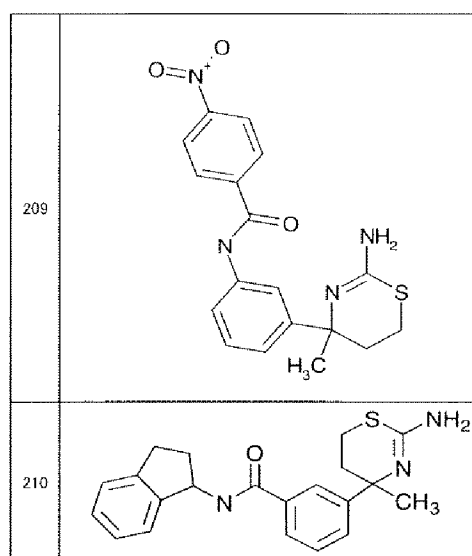
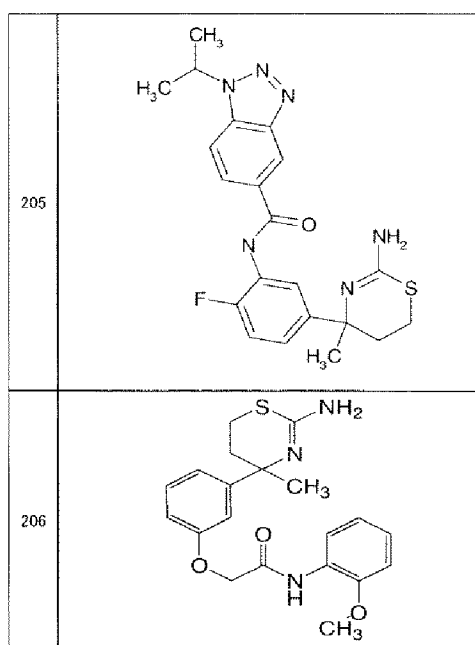
[0117] [表21]



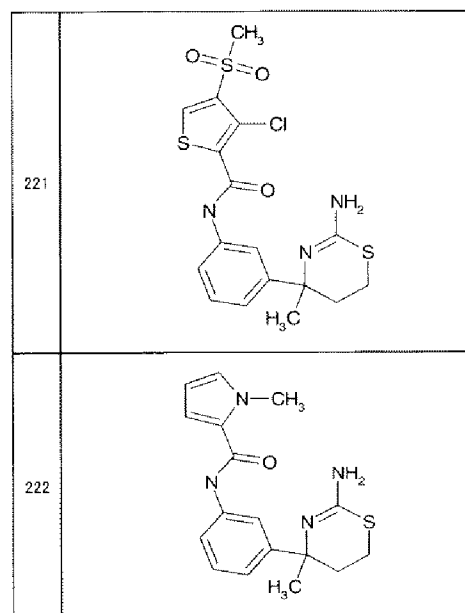
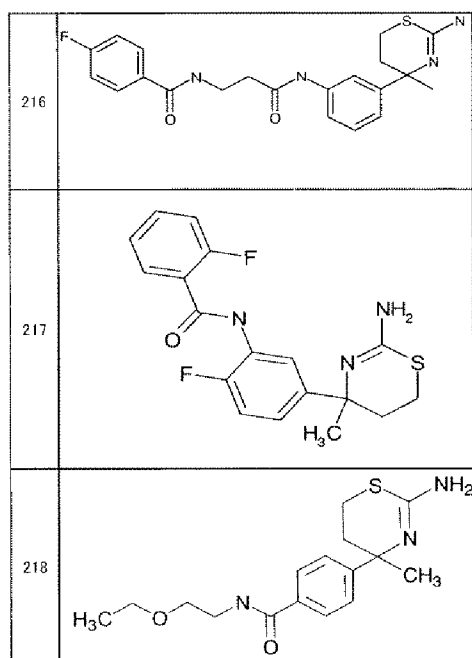
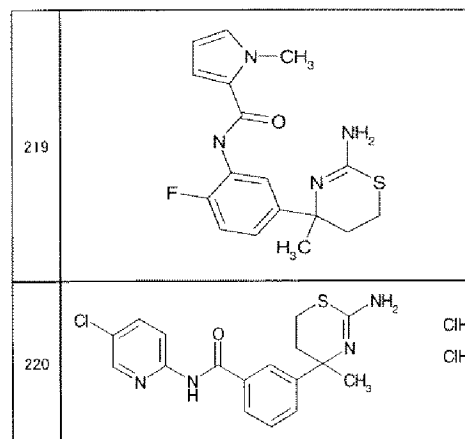
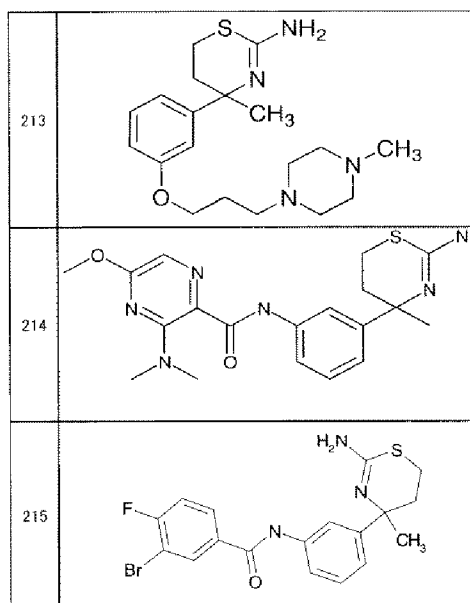
[0118] [表22]



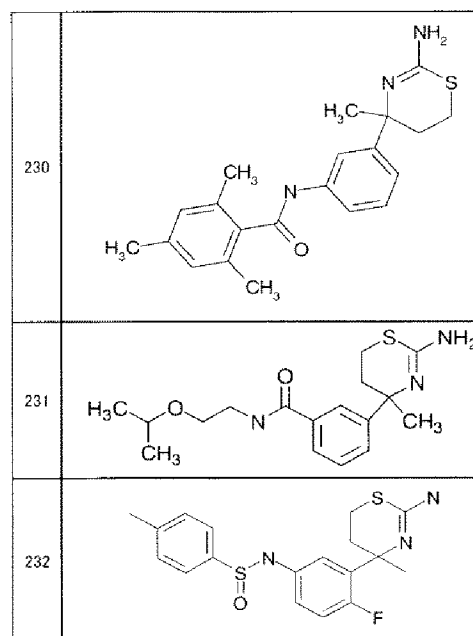
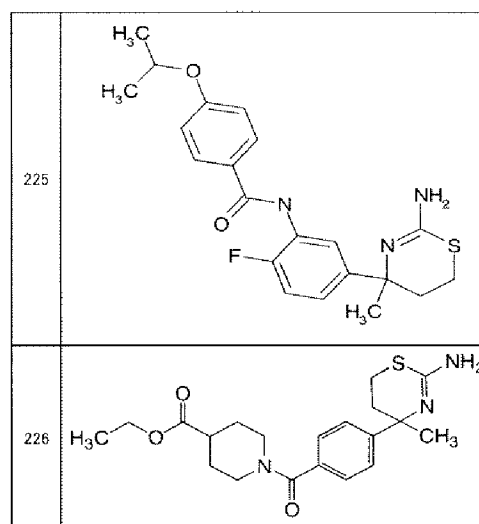
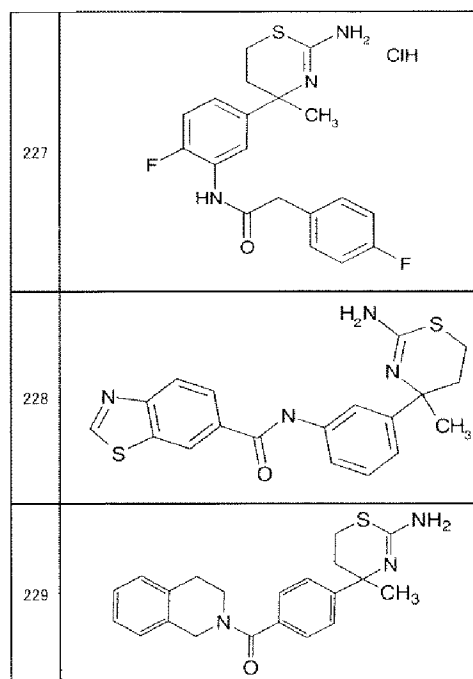
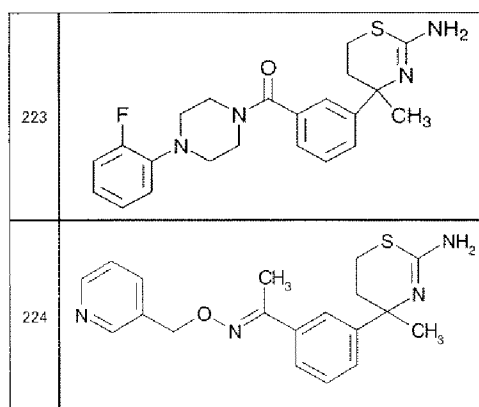
[0119] [表23]



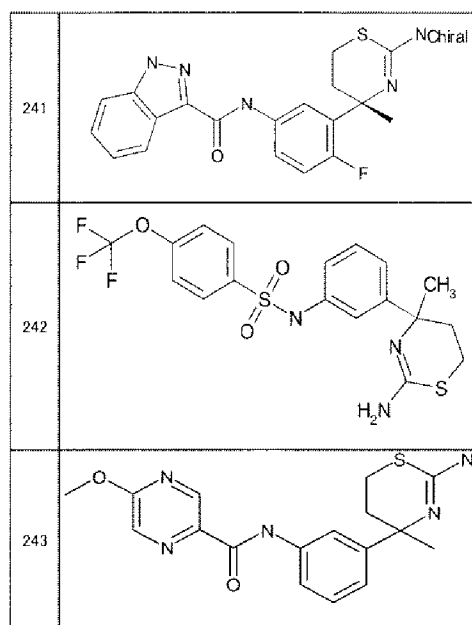
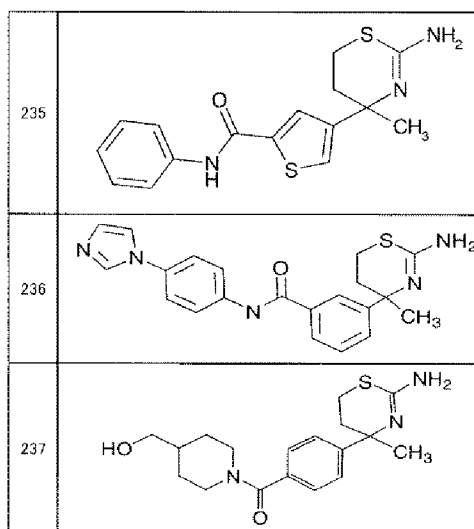
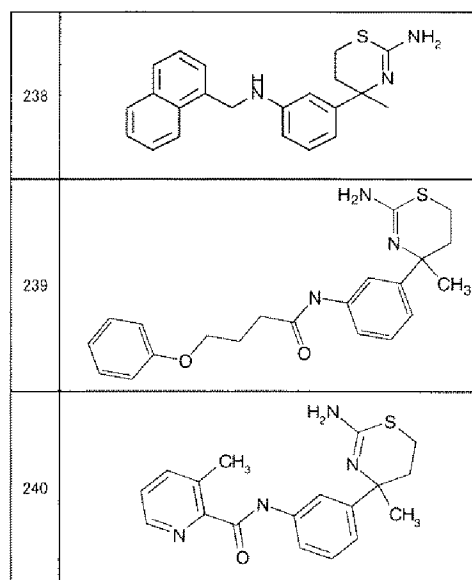
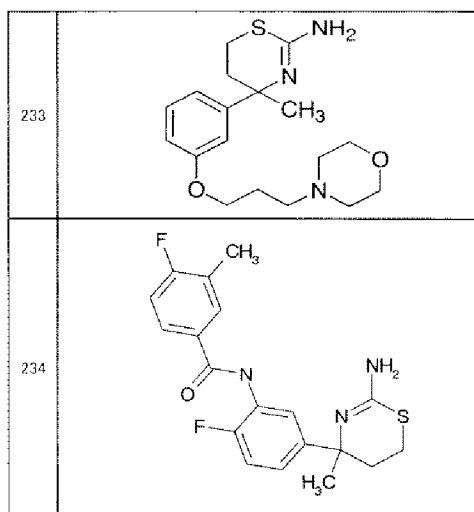
[0120] [表24]



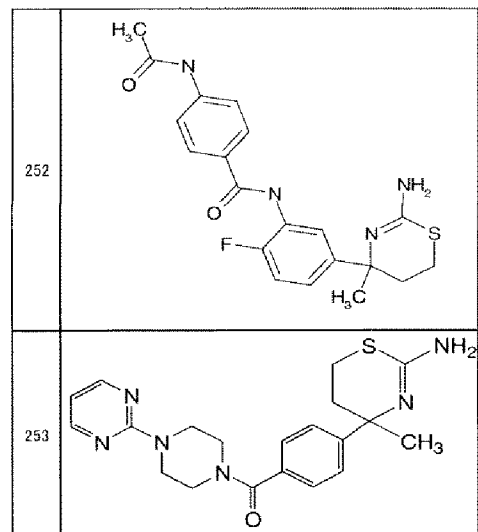
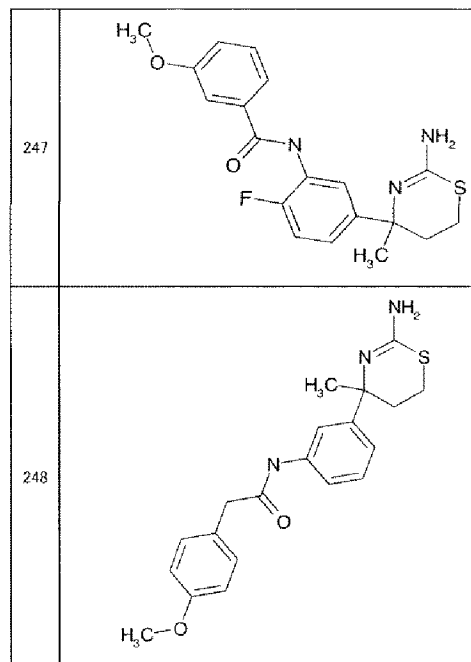
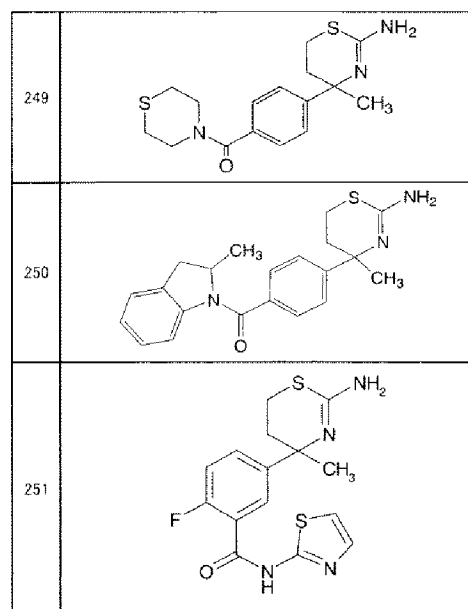
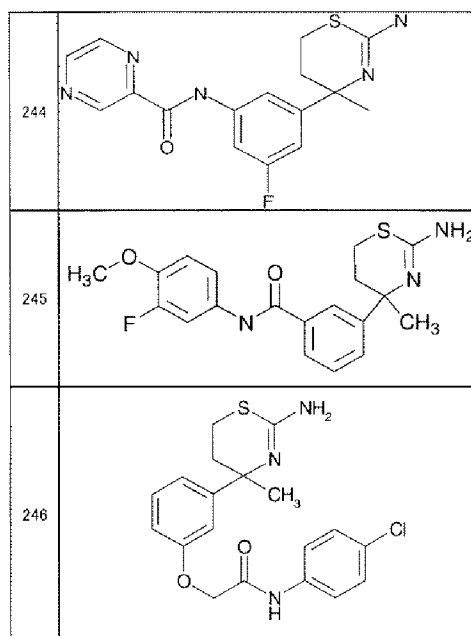
[0121] [表25]

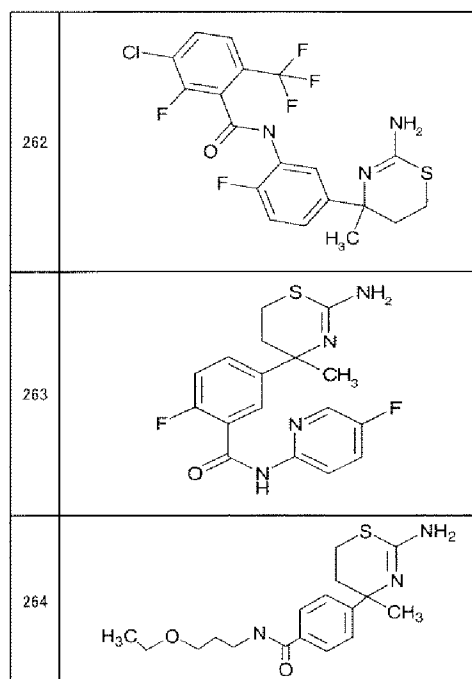
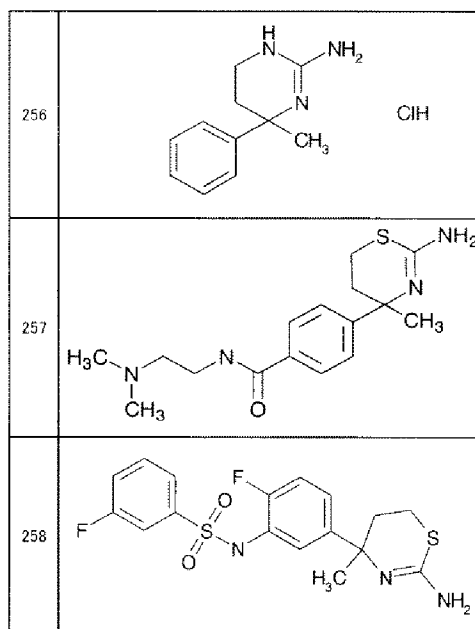
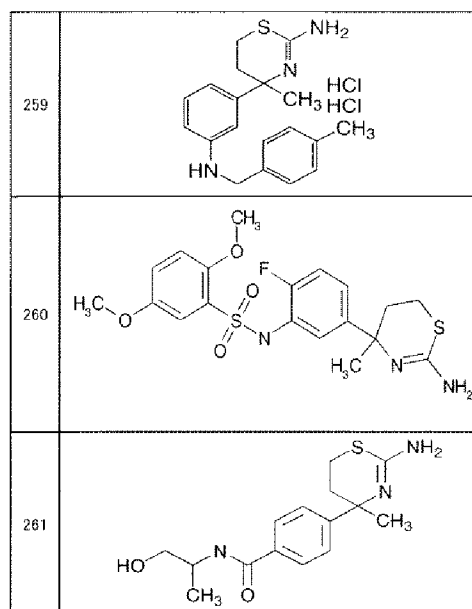
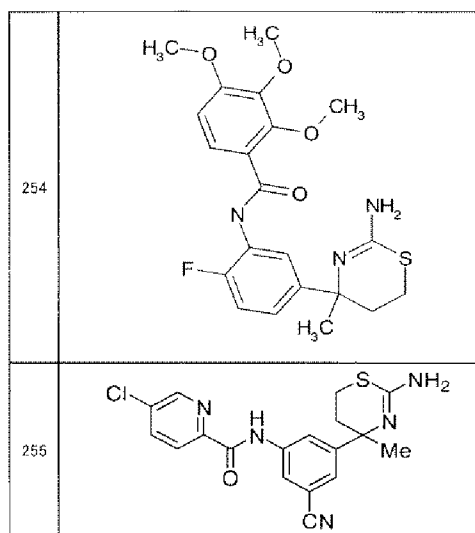


[0122] [表26]

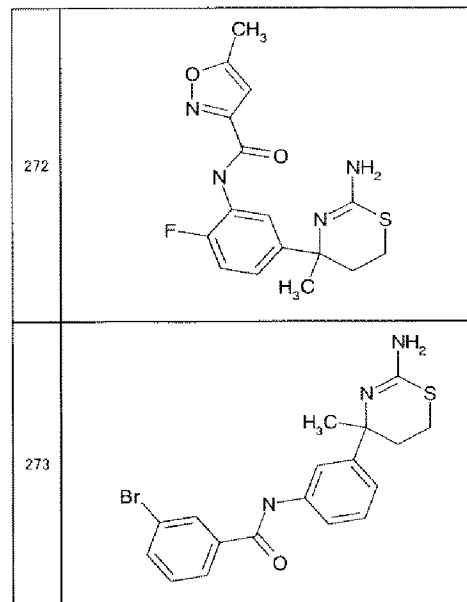
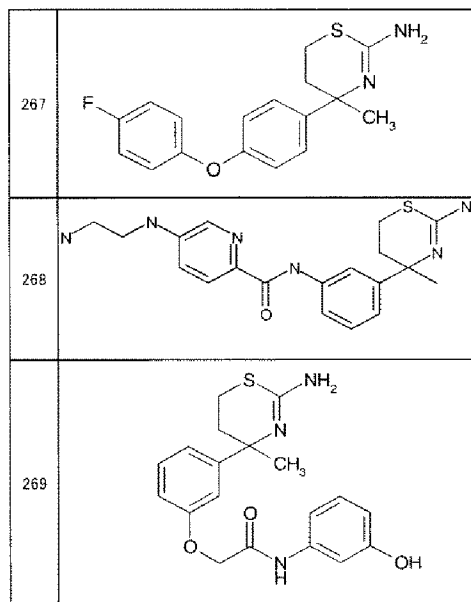
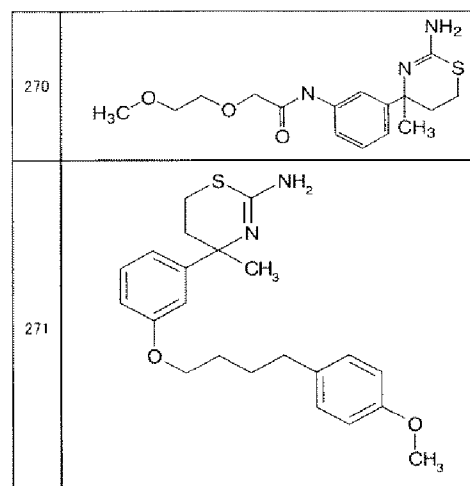
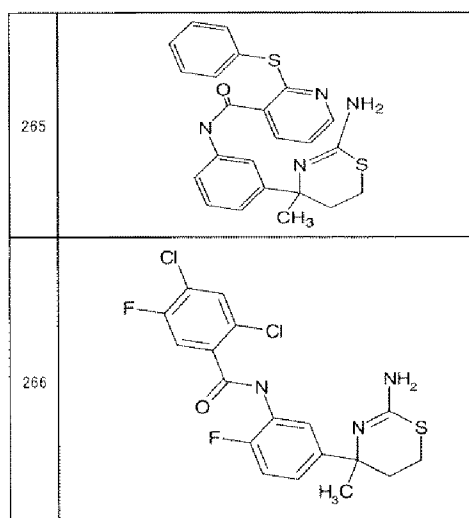


[0123] [表27]

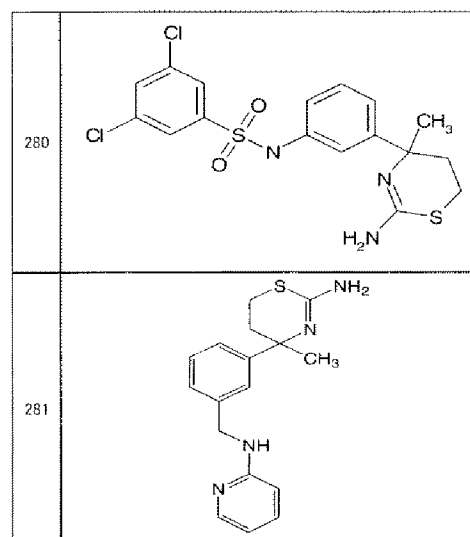
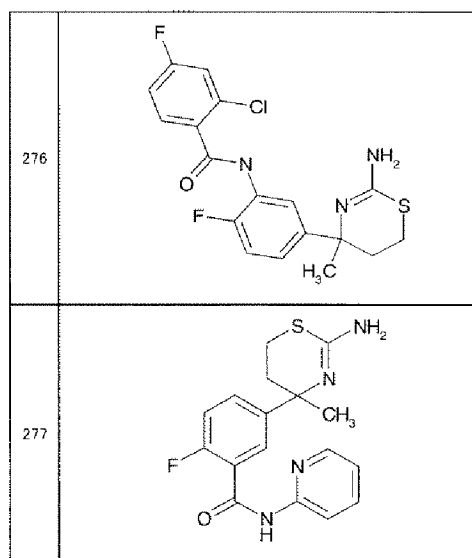
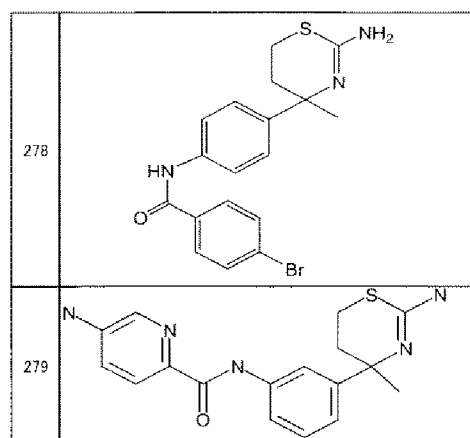
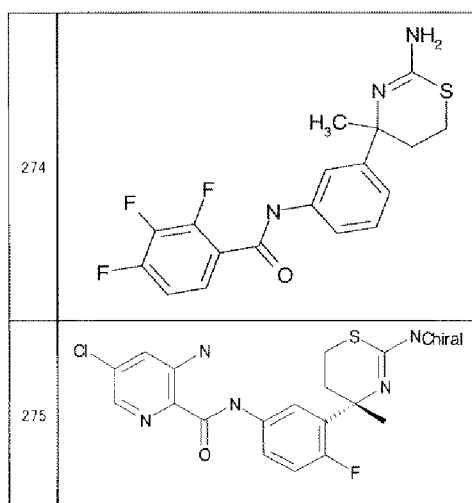




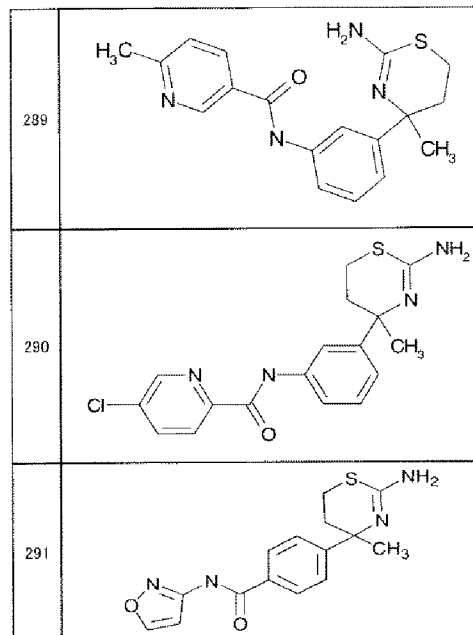
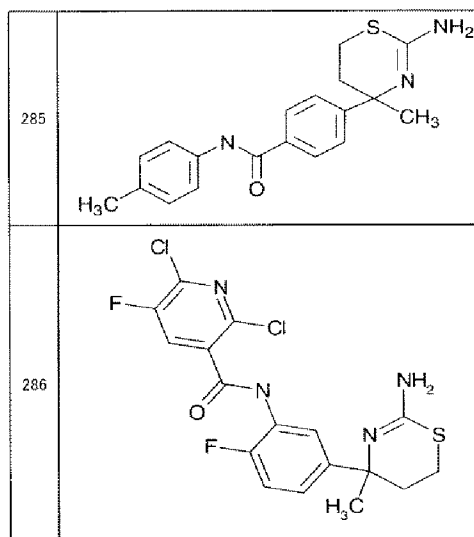
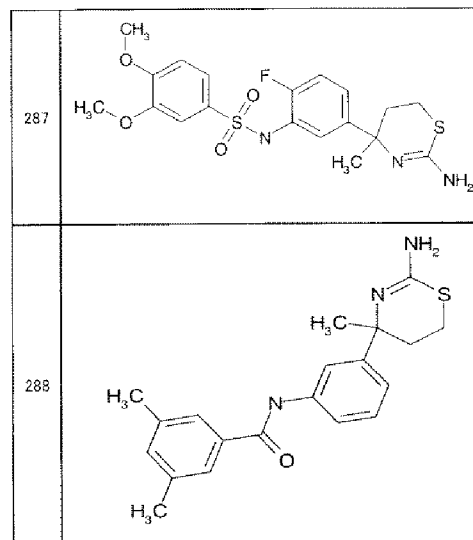
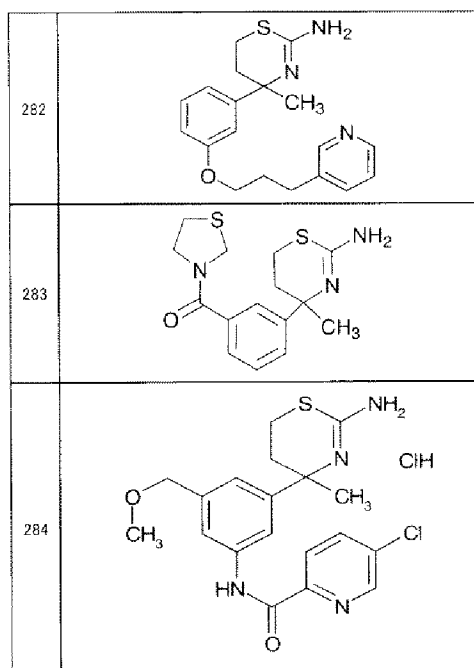
[0125] [表29]



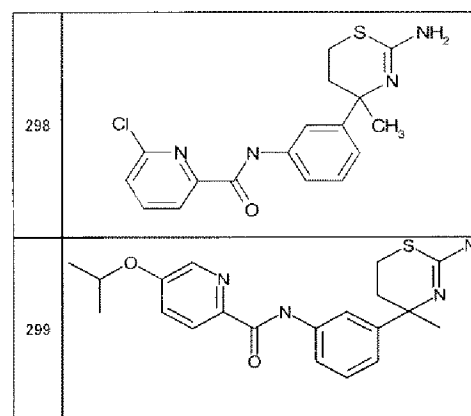
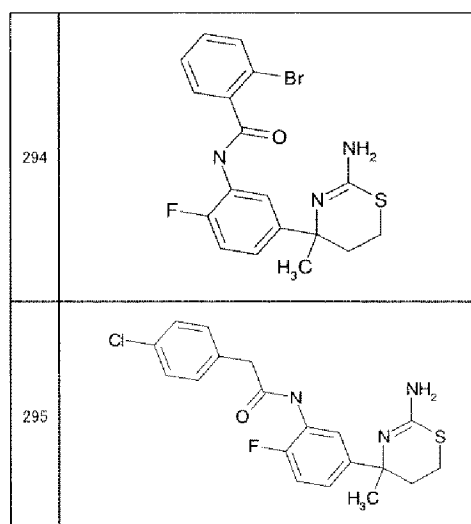
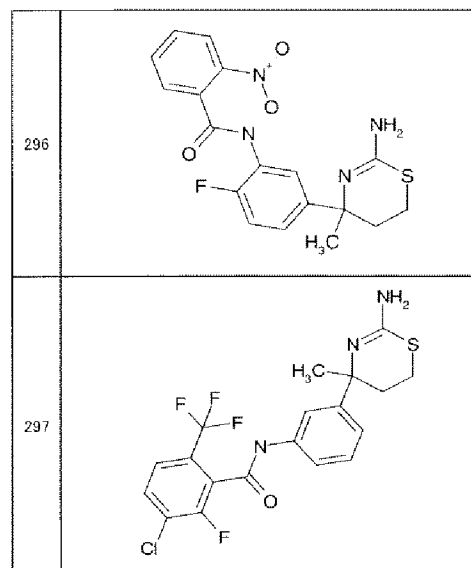
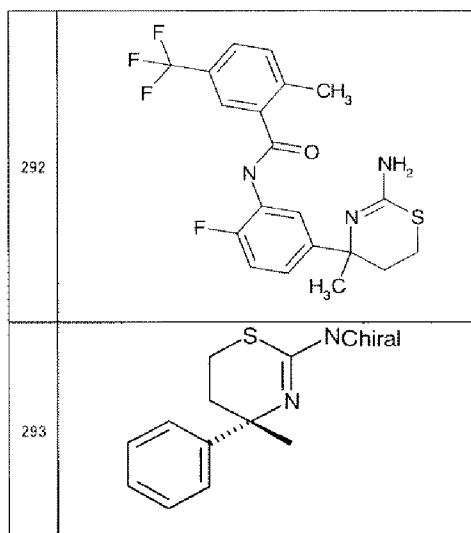
[0126] [表30]

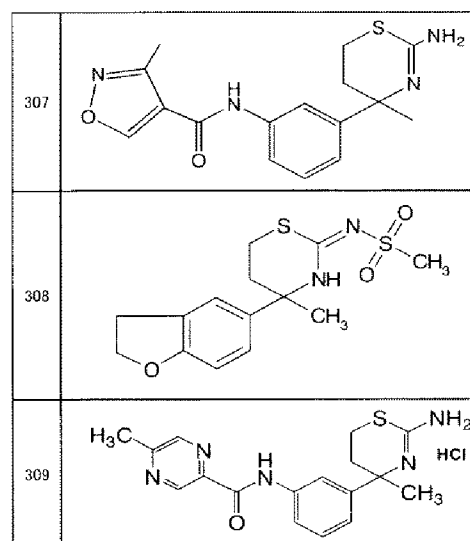
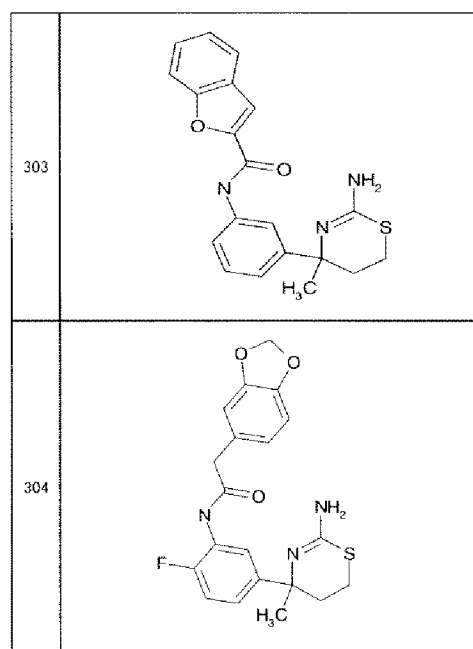
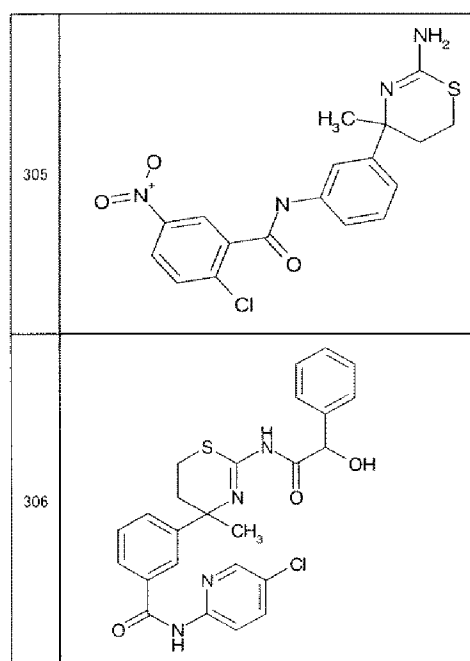
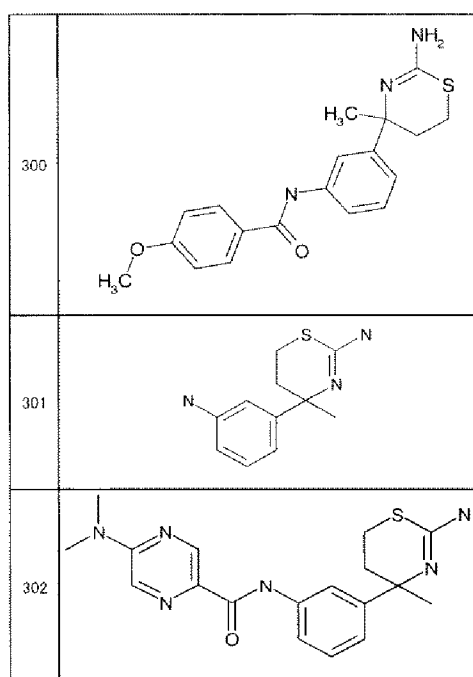


[0127] [表31]

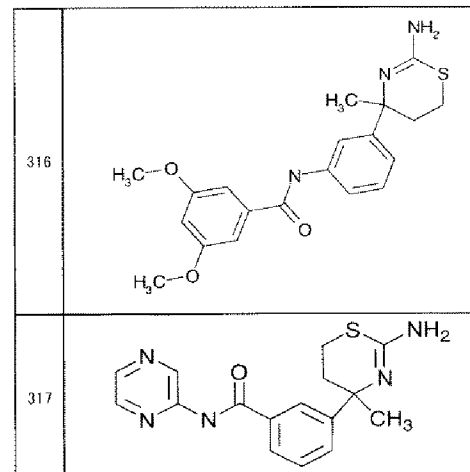
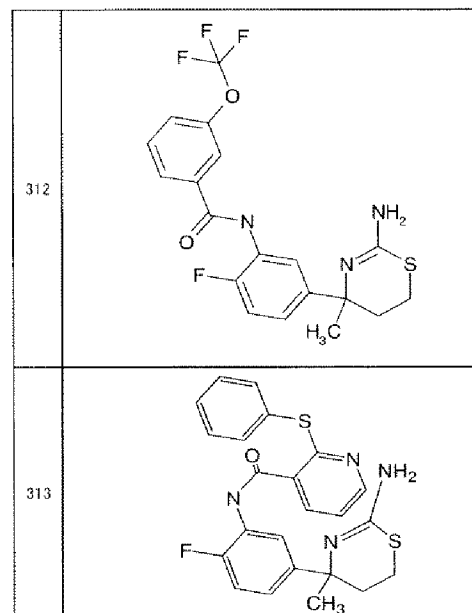
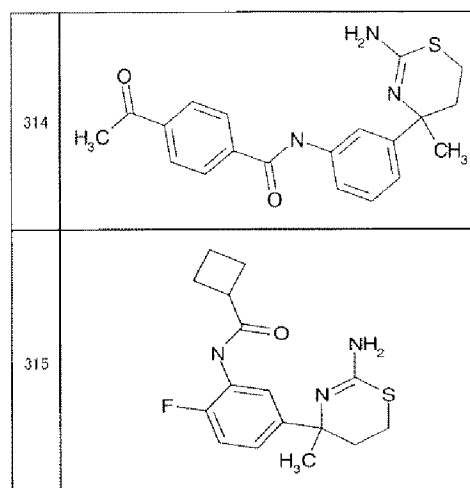
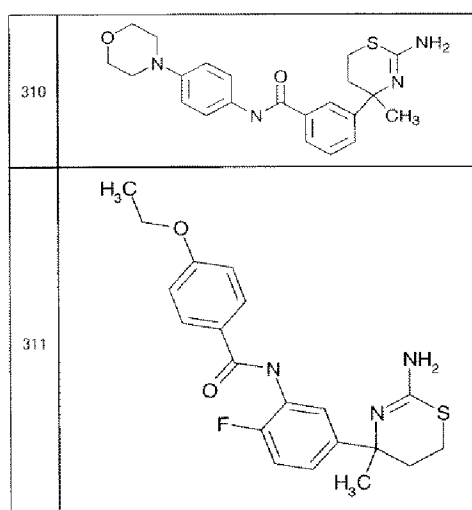


[0128] [表32]

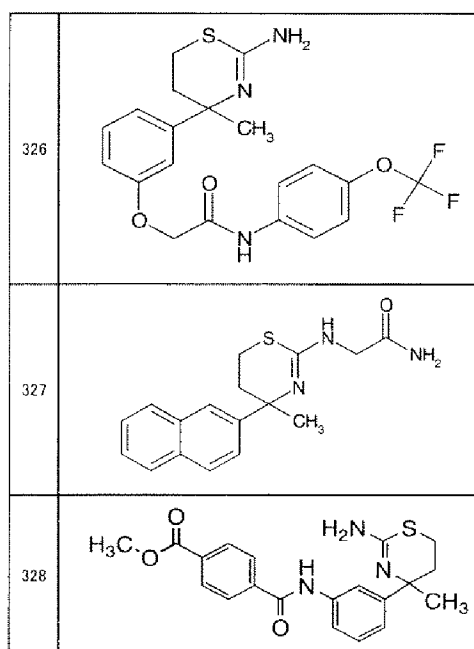
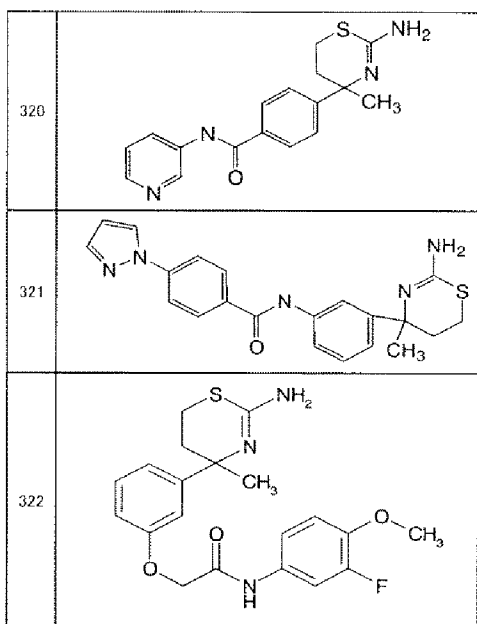
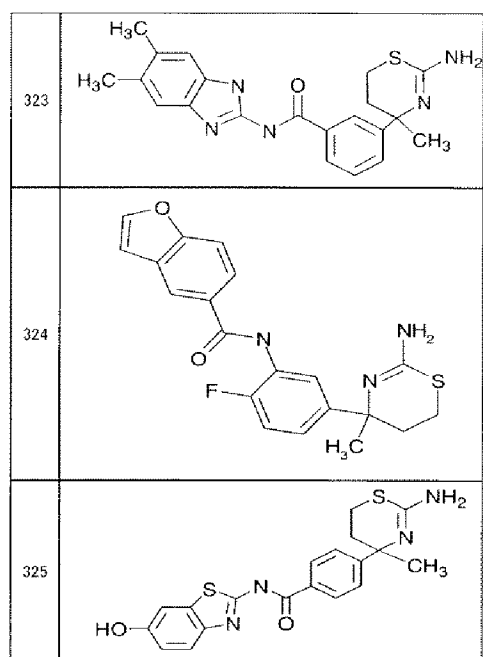
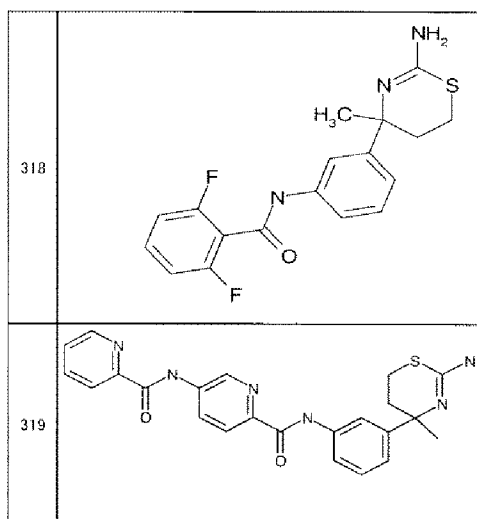




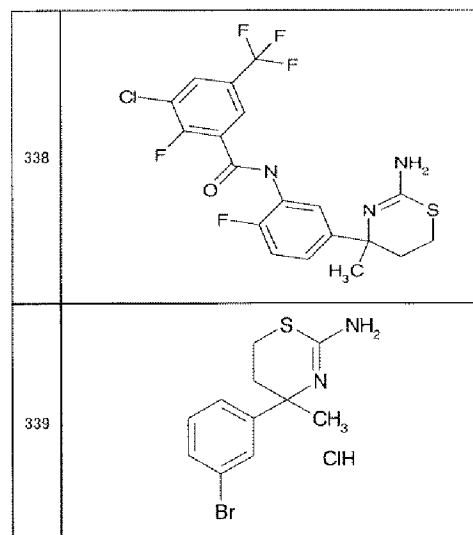
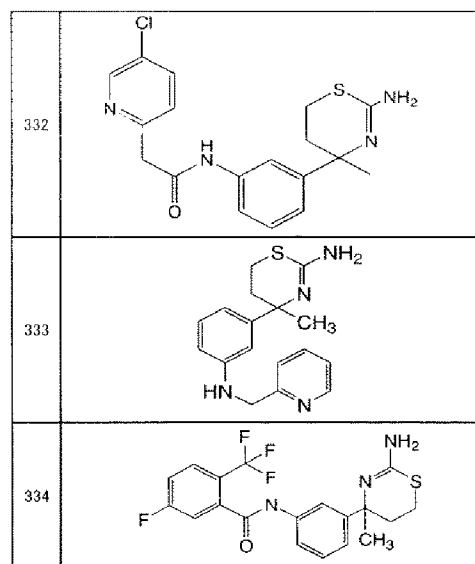
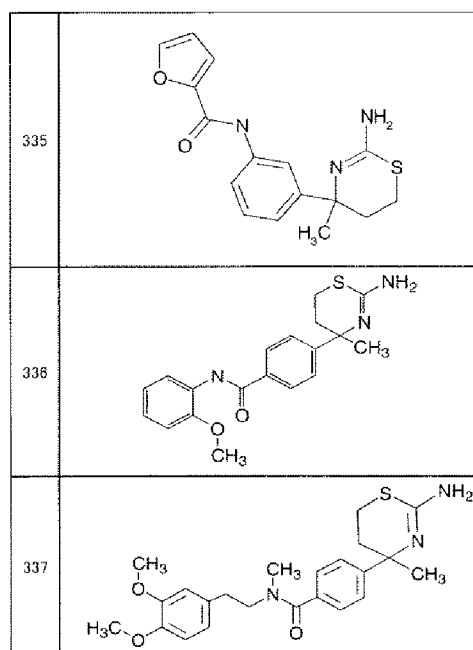
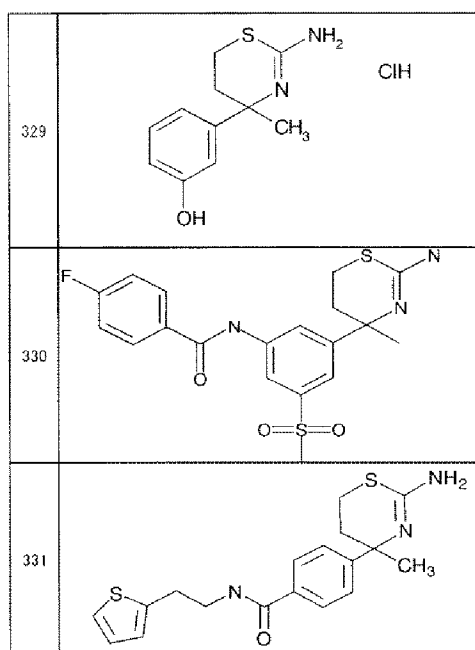
[0130] [表34]



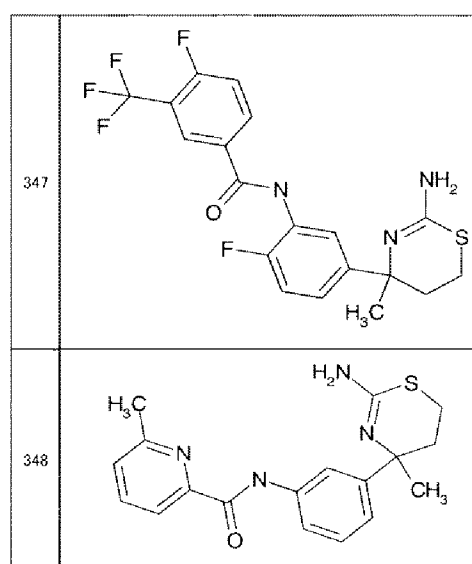
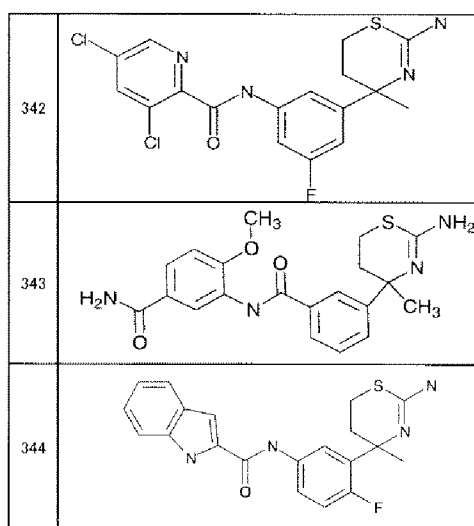
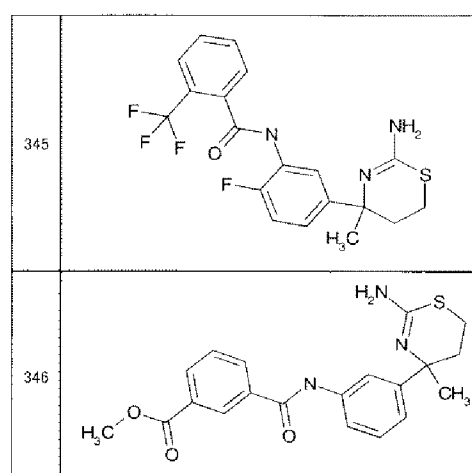
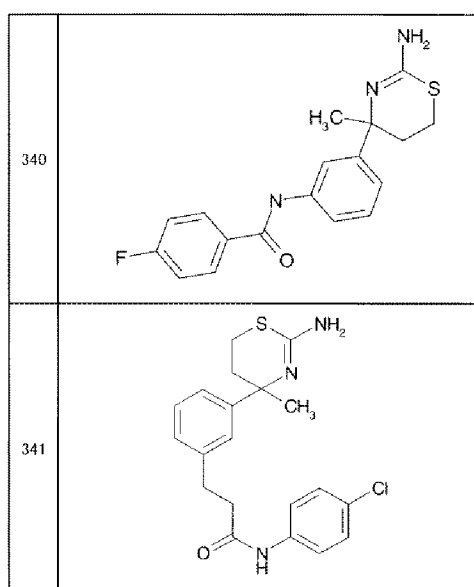
[0131] [表35]



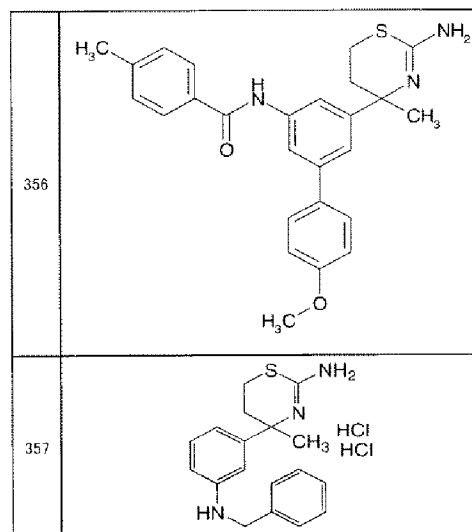
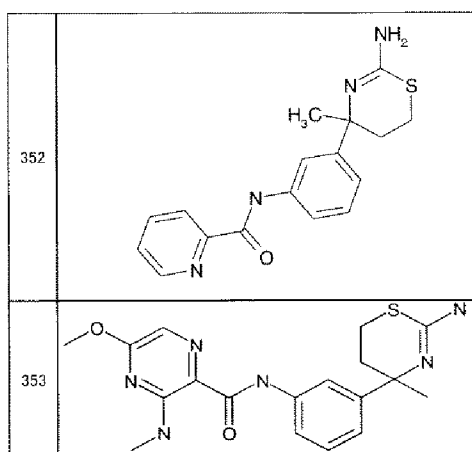
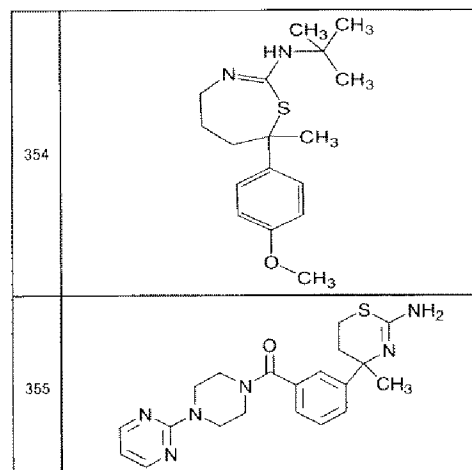
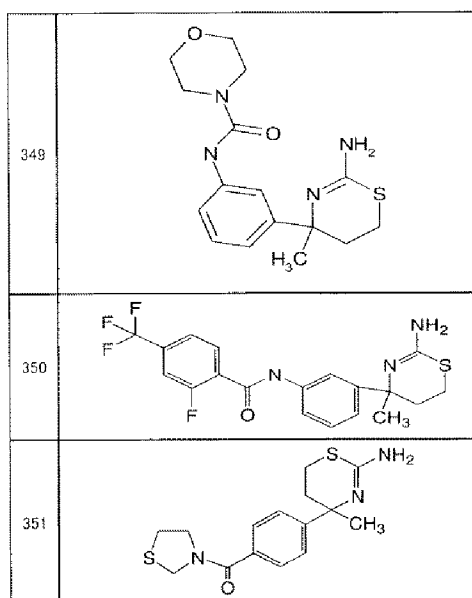
[0132] [表36]



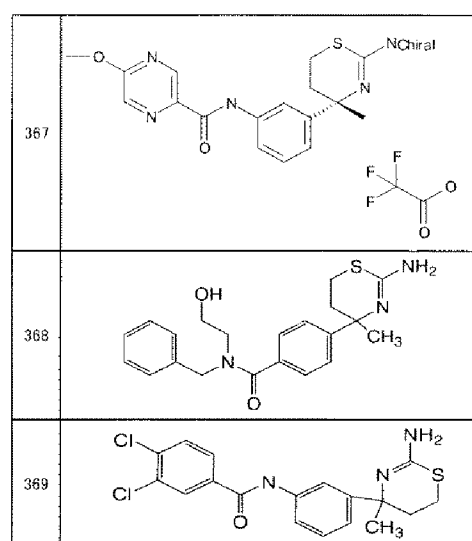
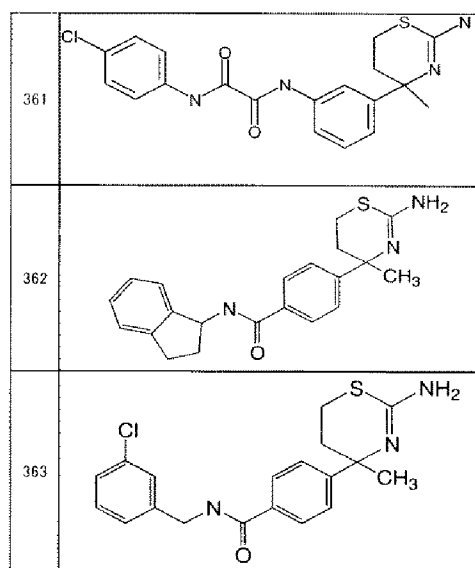
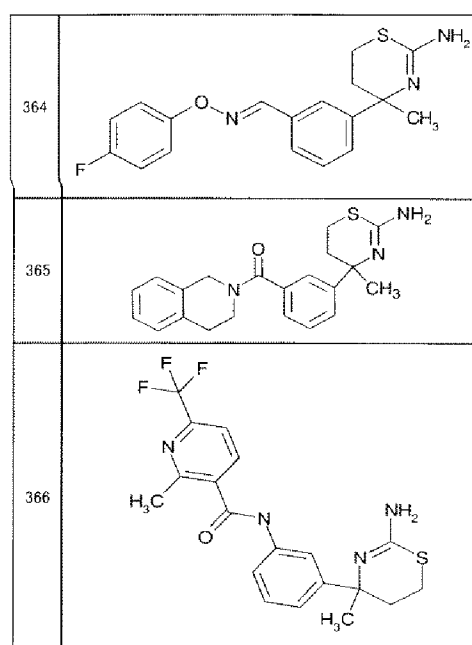
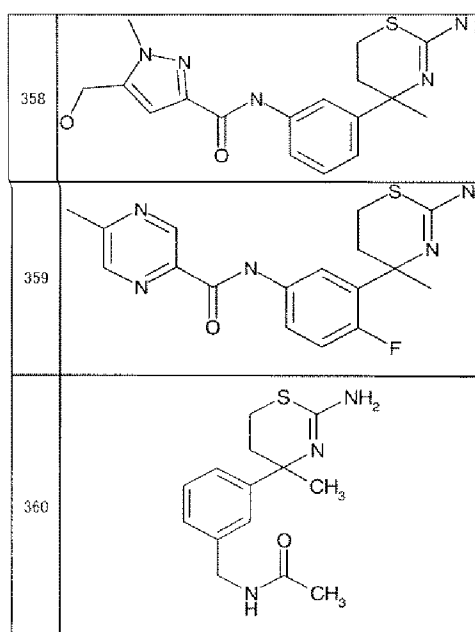
[0133] [表37]



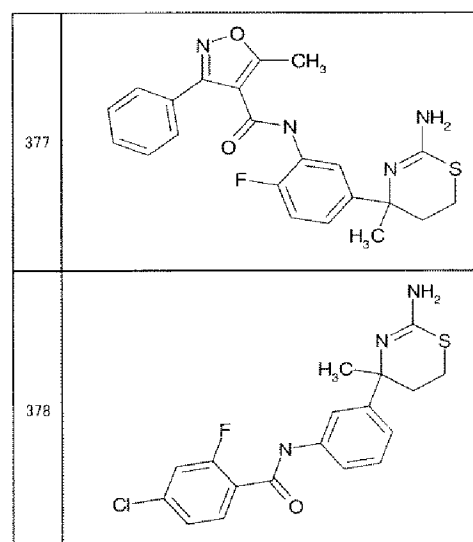
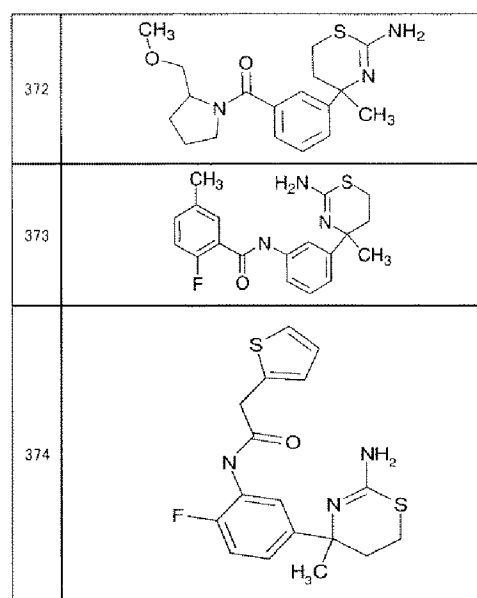
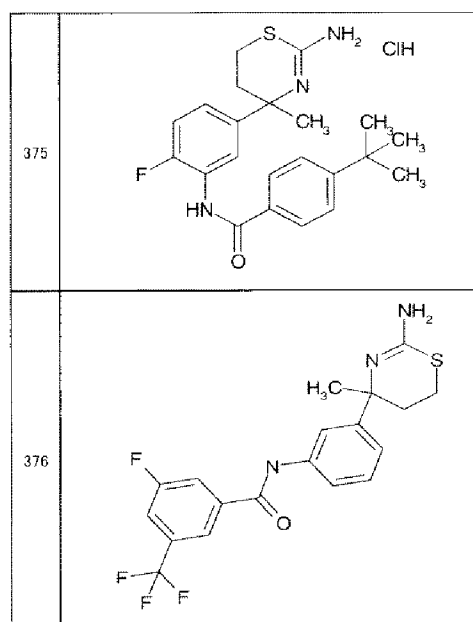
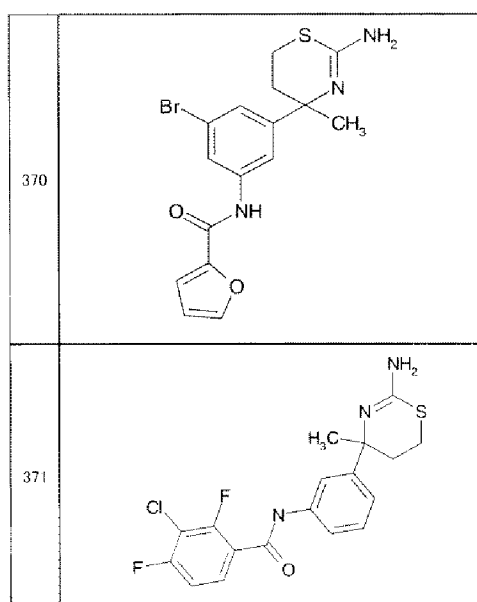
[0134] [表38]



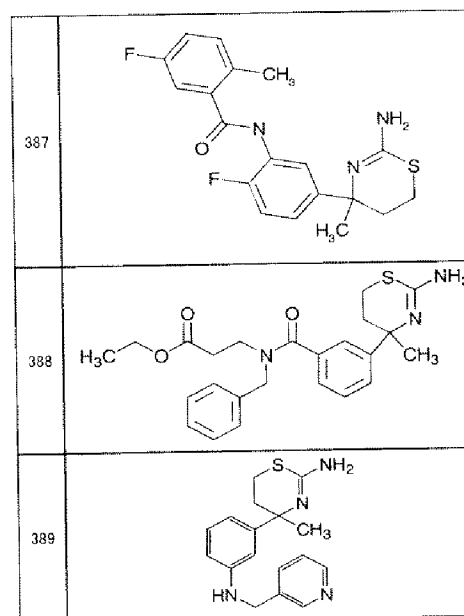
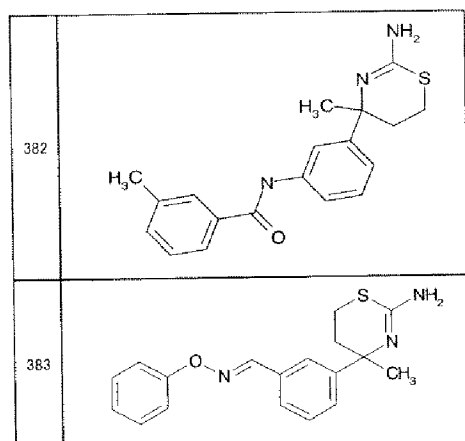
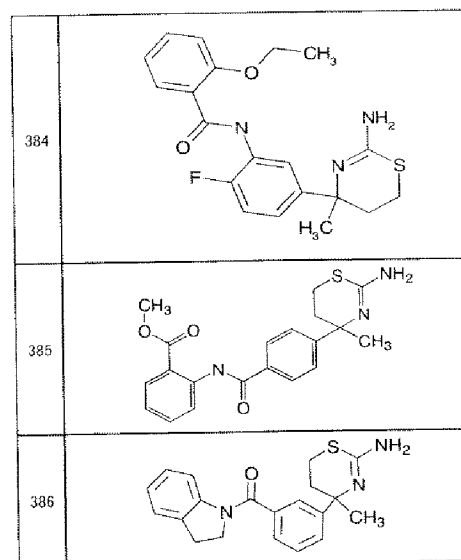
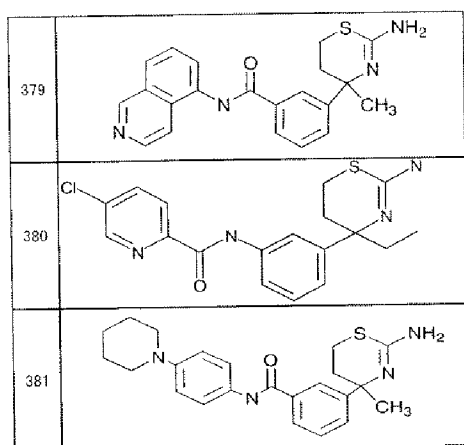
[0135] [表39]



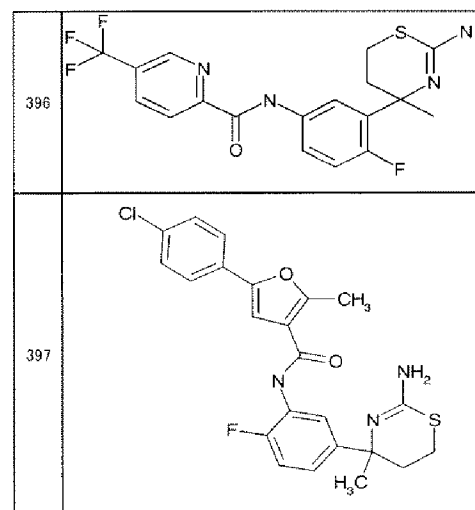
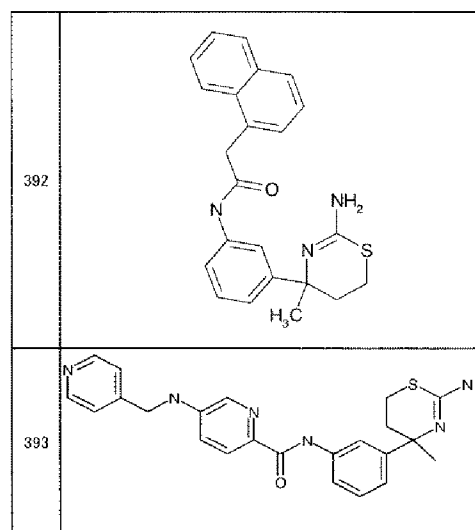
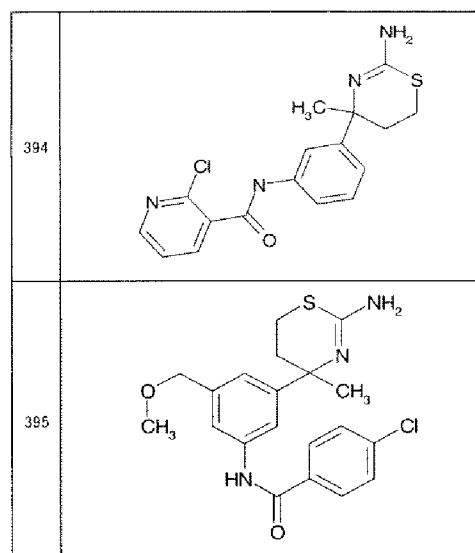
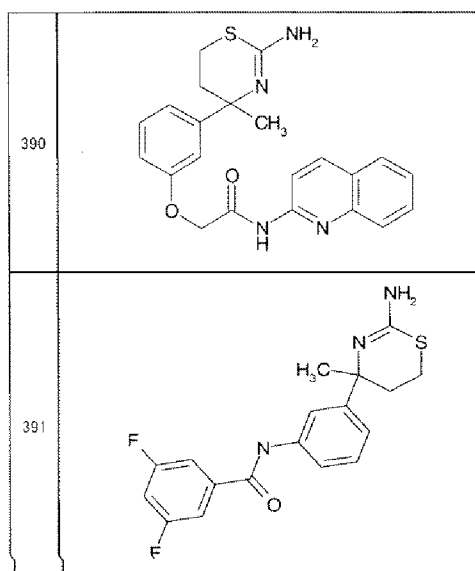
[0136] [表40]



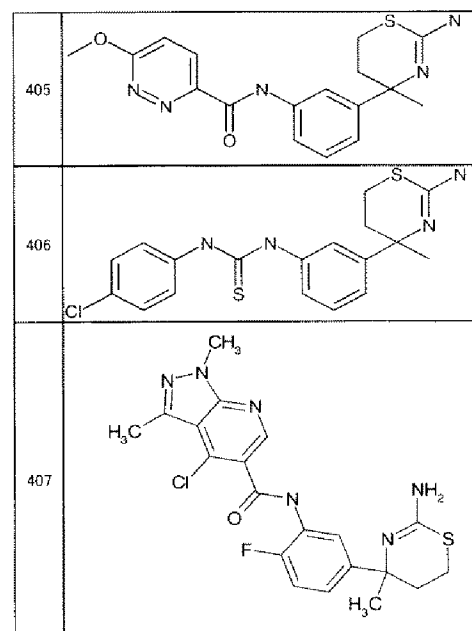
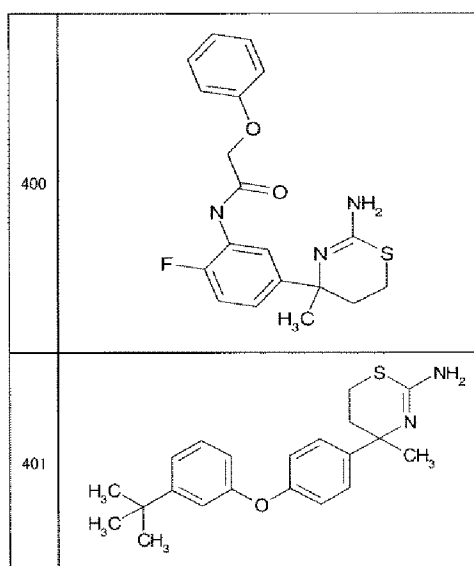
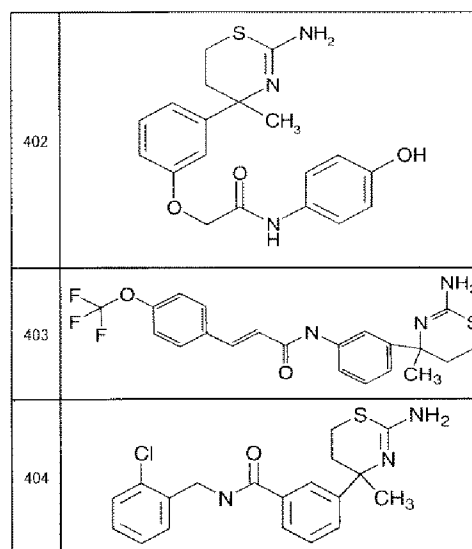
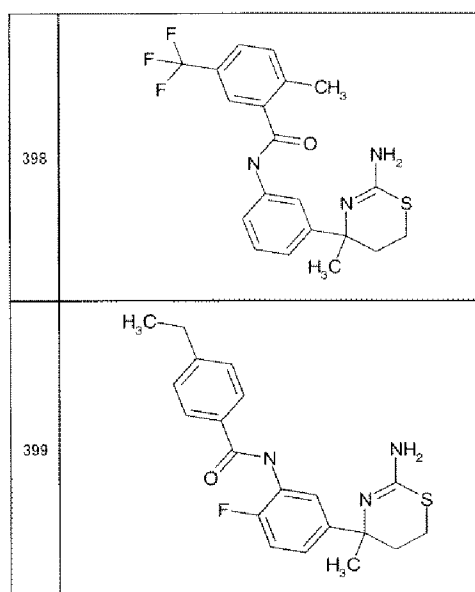
[0137] [表41]



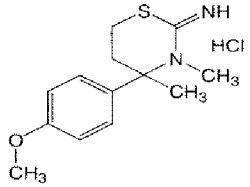
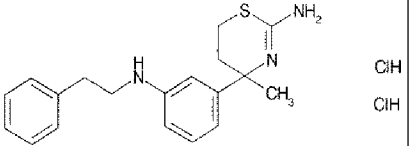
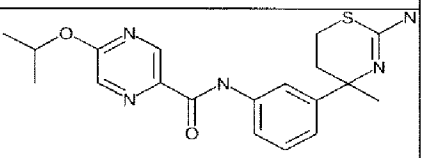
[0138] [表42]

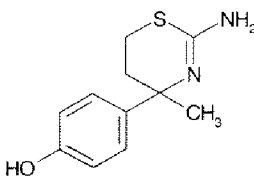
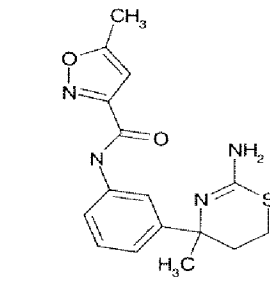


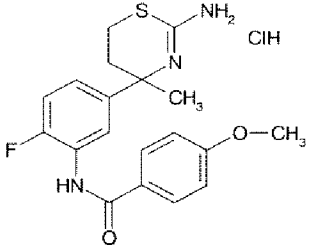
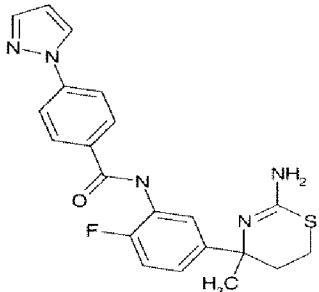
[0139] [表43]

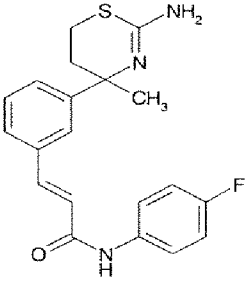
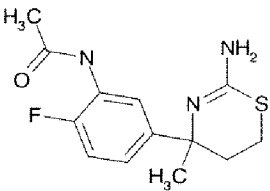


[0140] [表44]

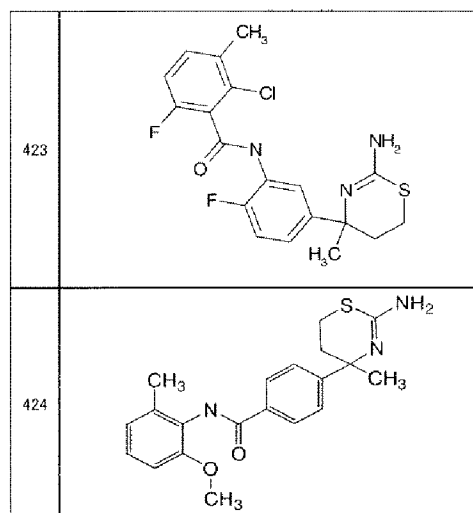
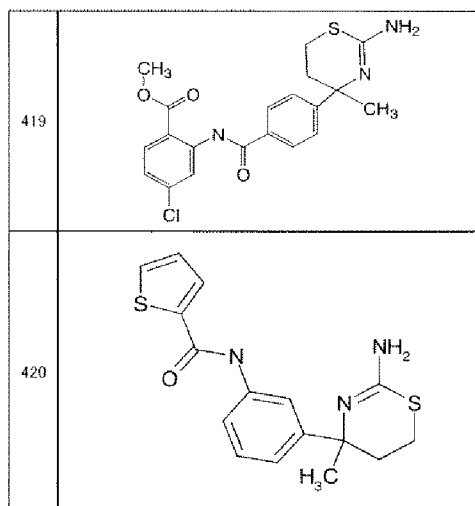
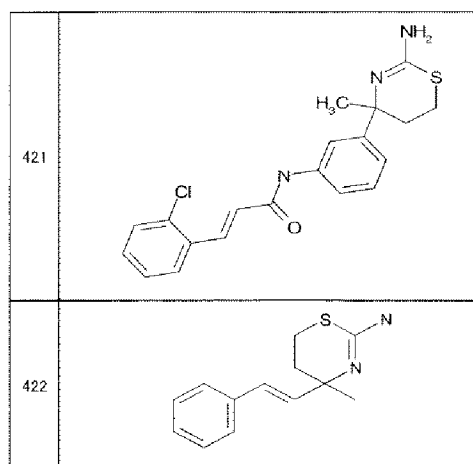
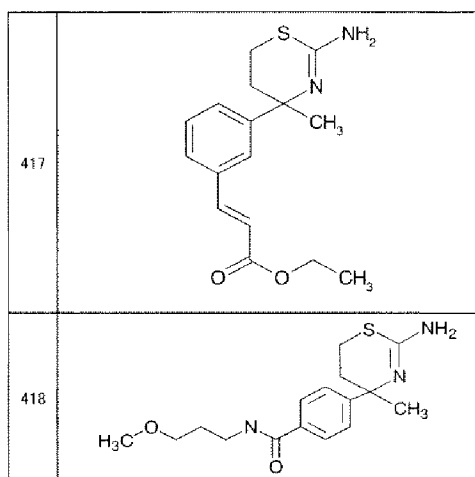
408	
409	
410	

413	
414	

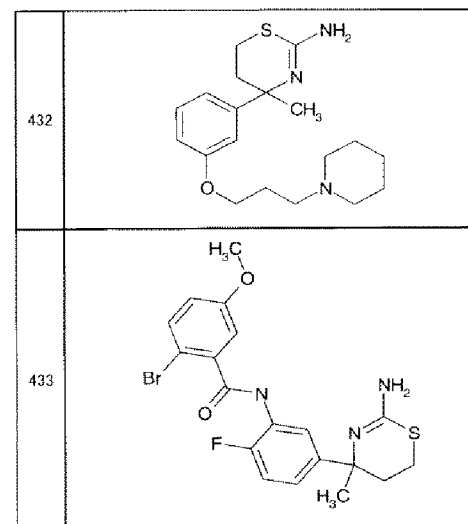
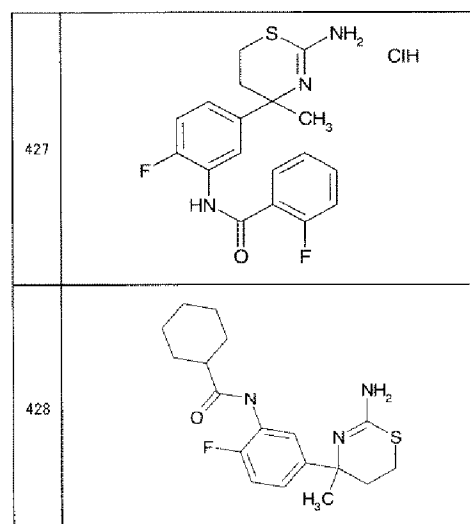
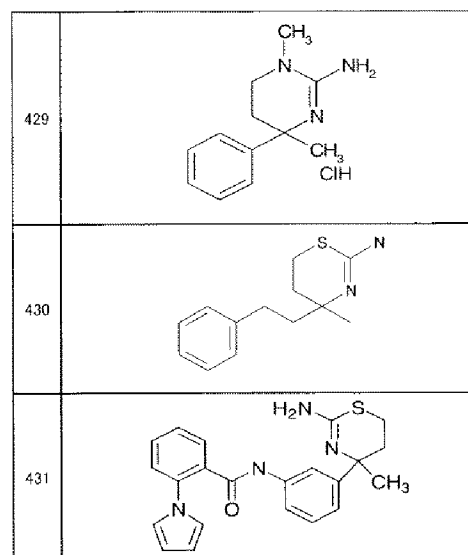
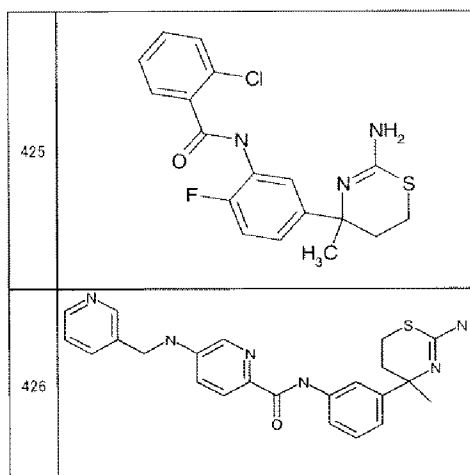
411	
412	

415	
416	

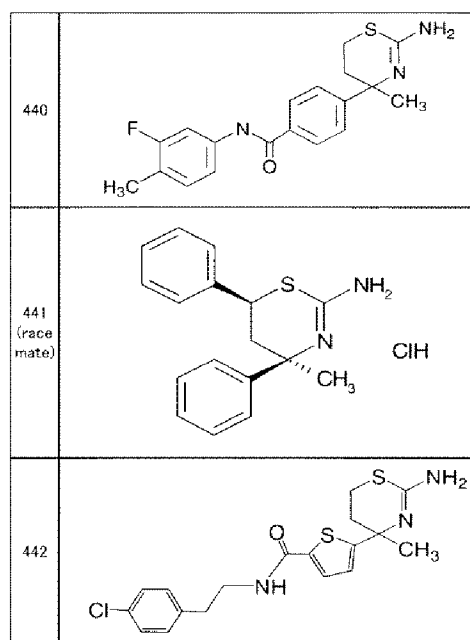
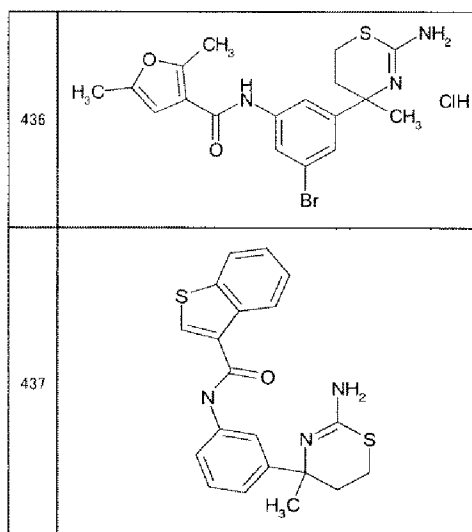
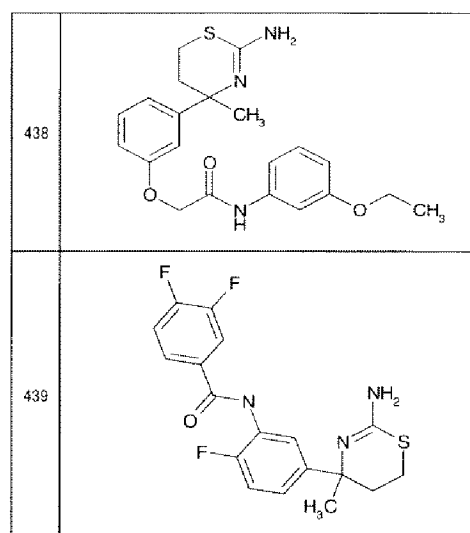
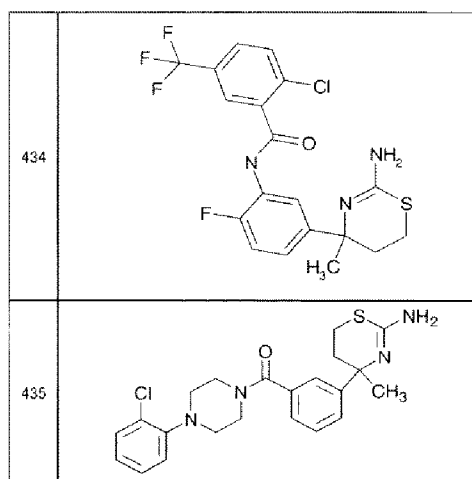
[0141] [表45]



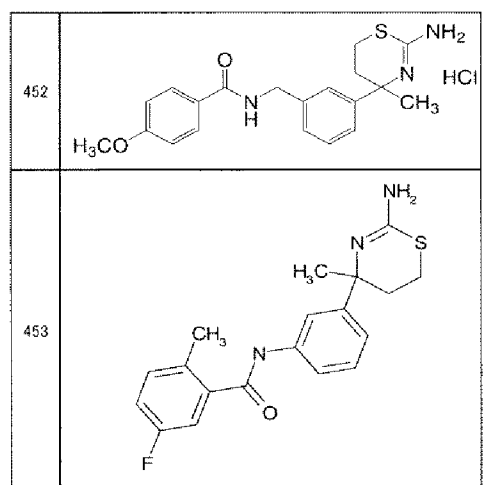
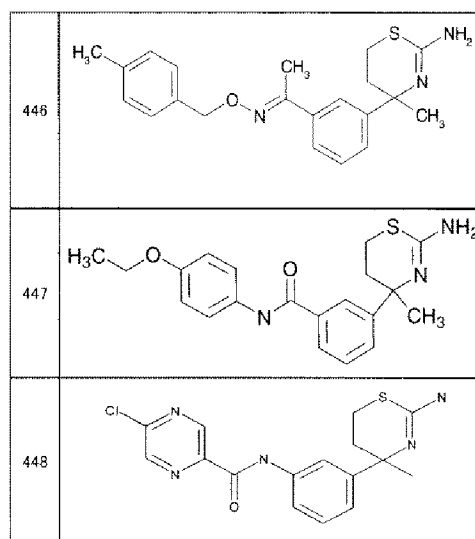
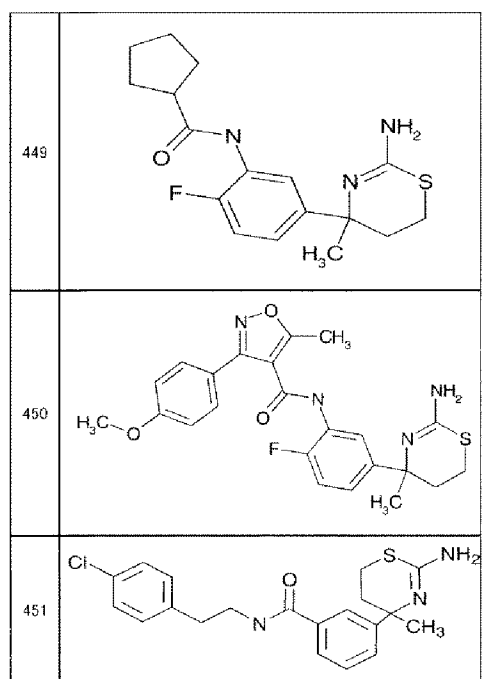
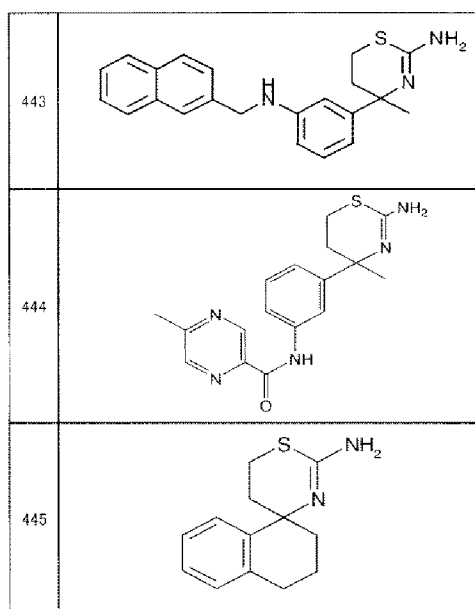
[0142] [表46]



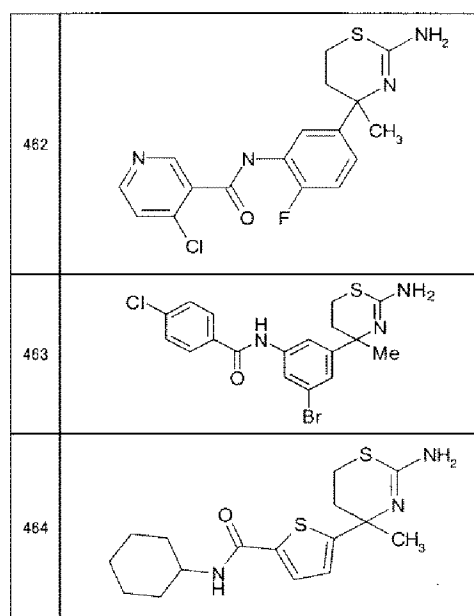
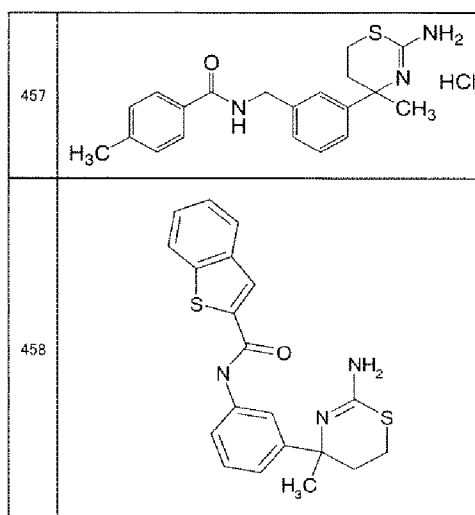
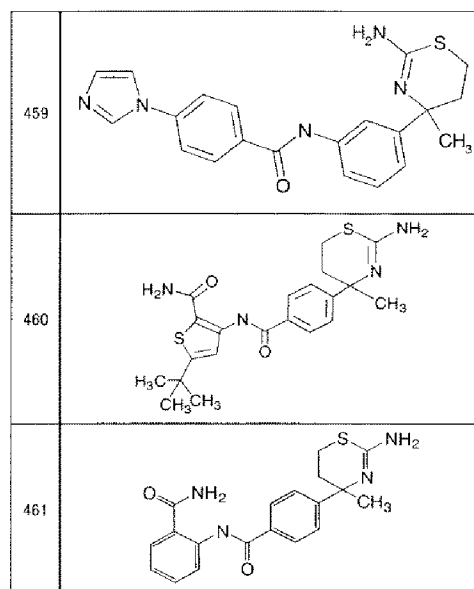
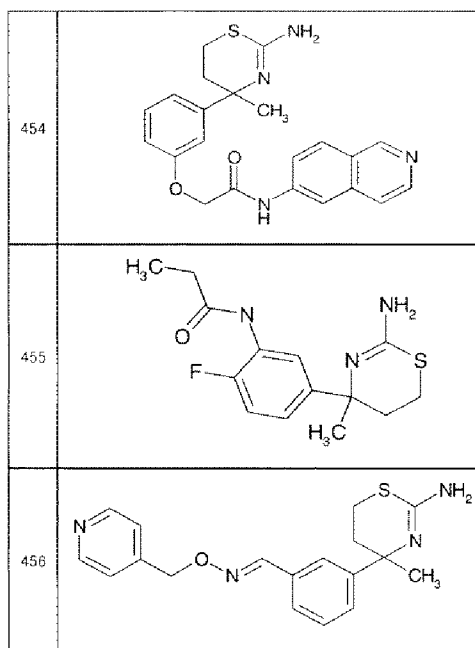
[0143] [表47]



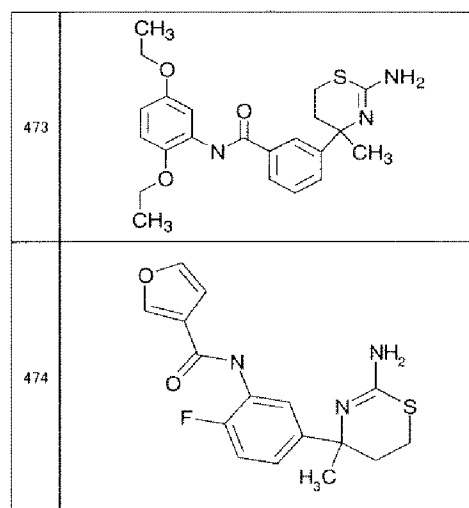
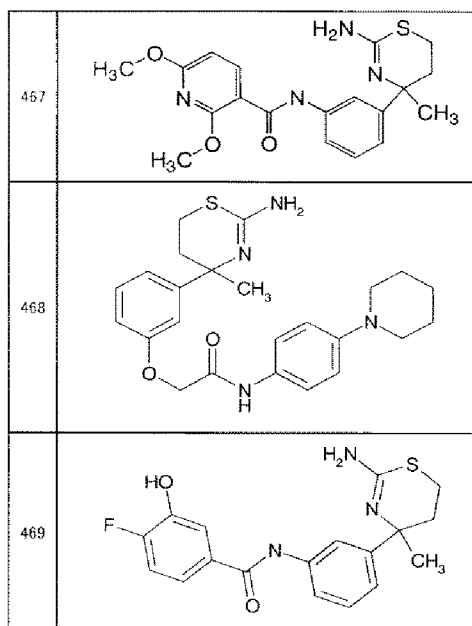
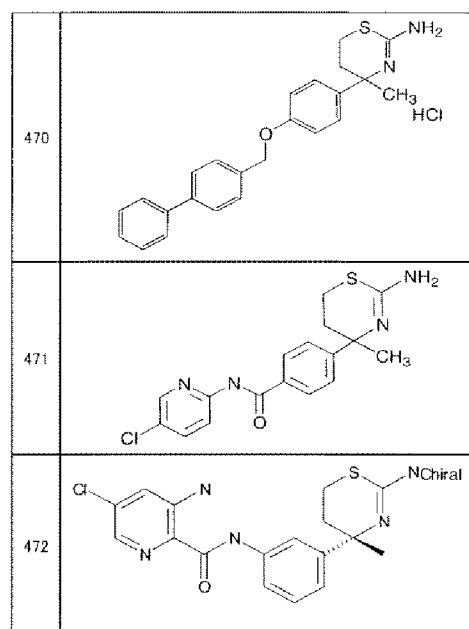
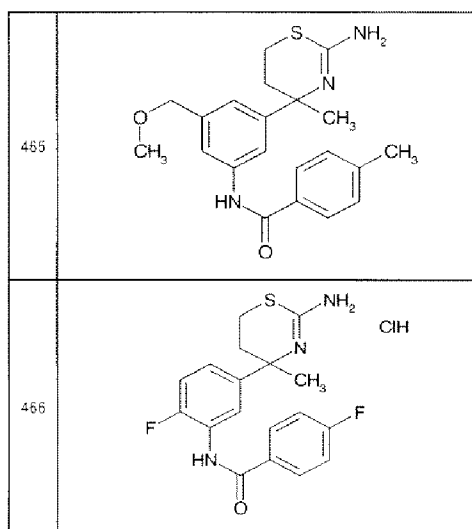
[0144] [表48]



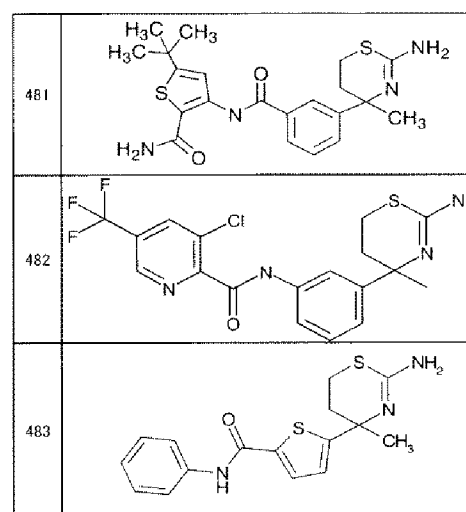
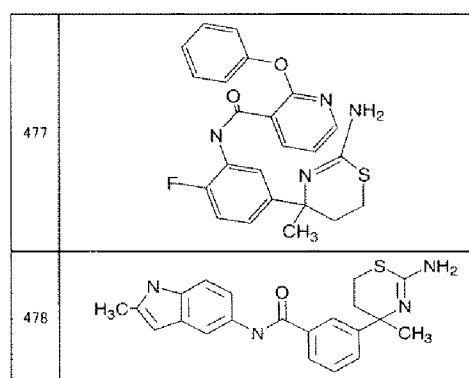
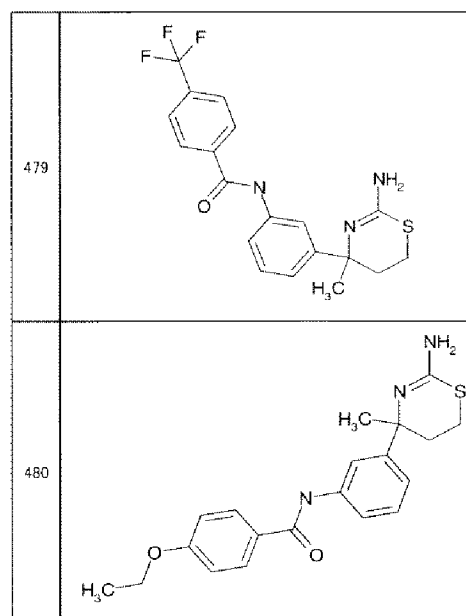
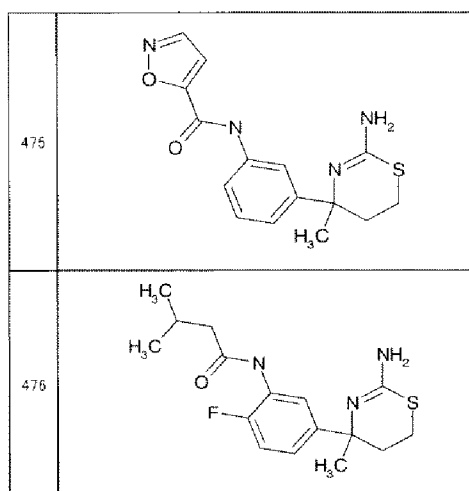
[0145] [表49]



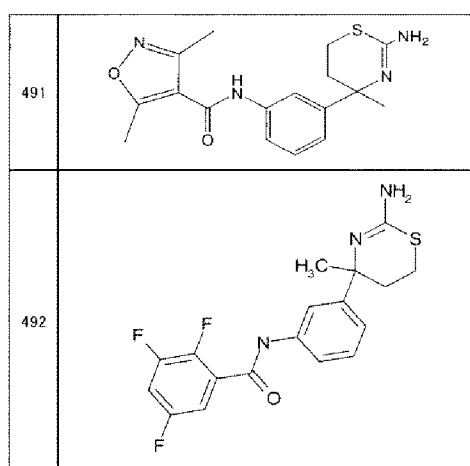
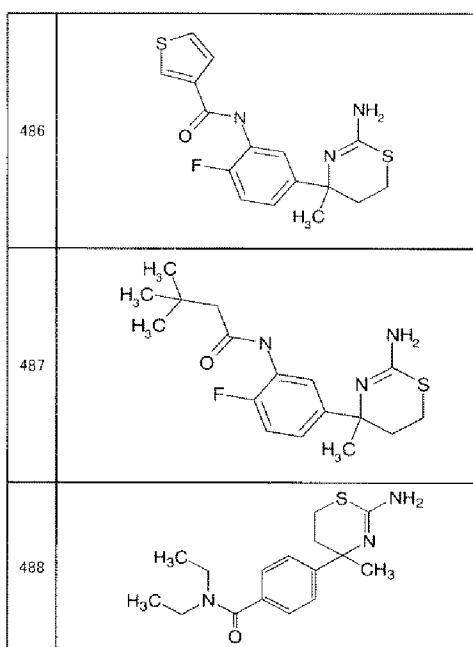
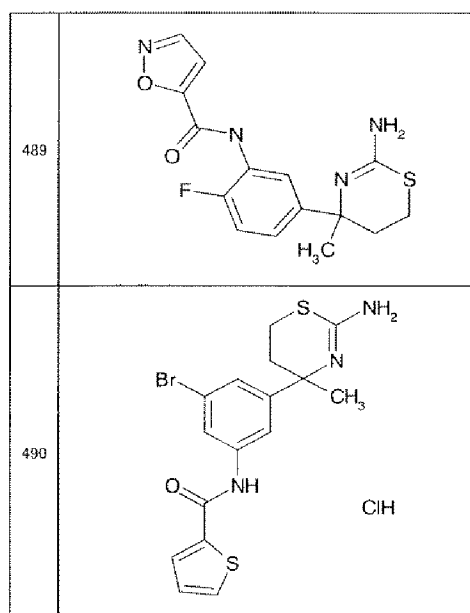
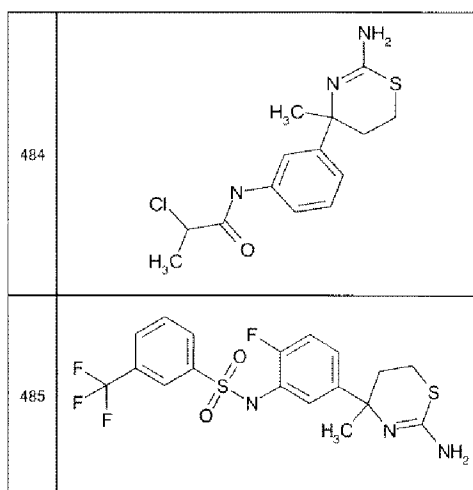
[0146] [表50]



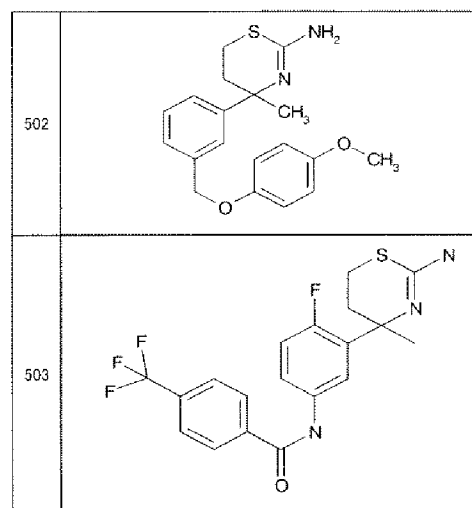
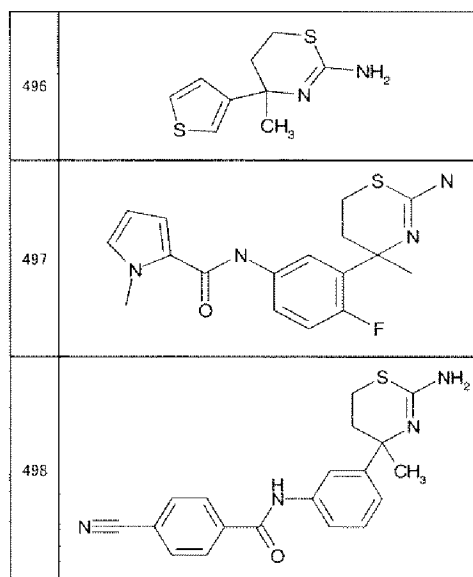
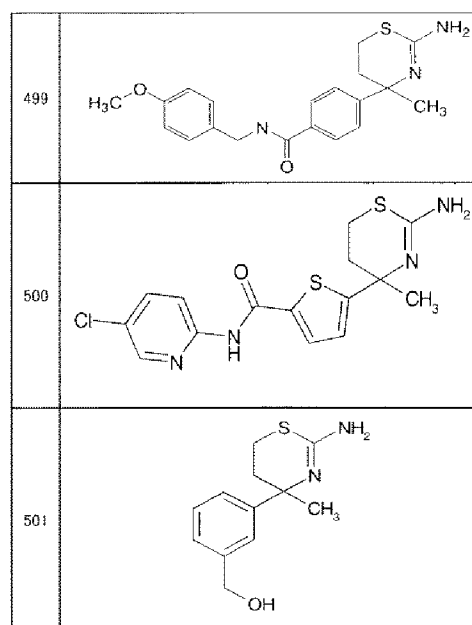
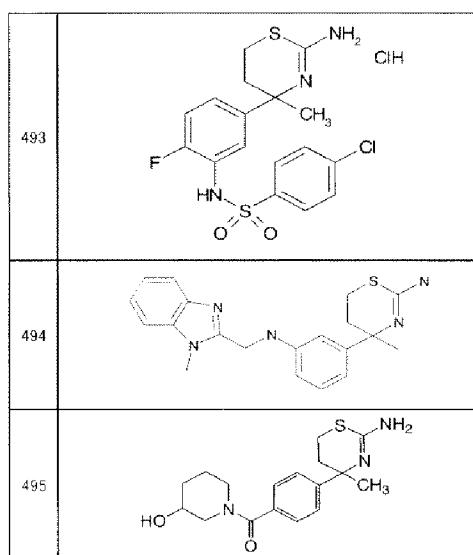
[0147] [表51]



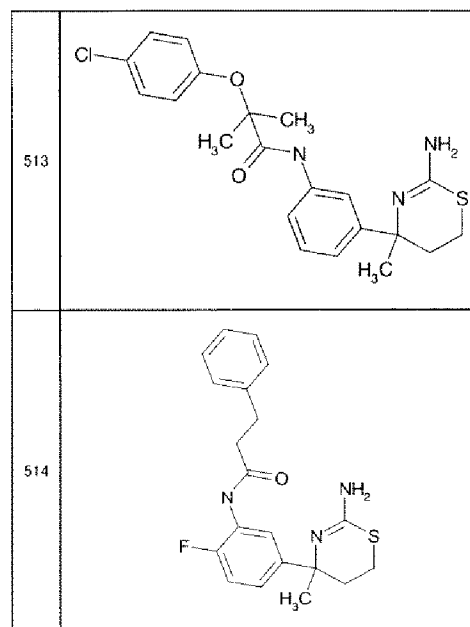
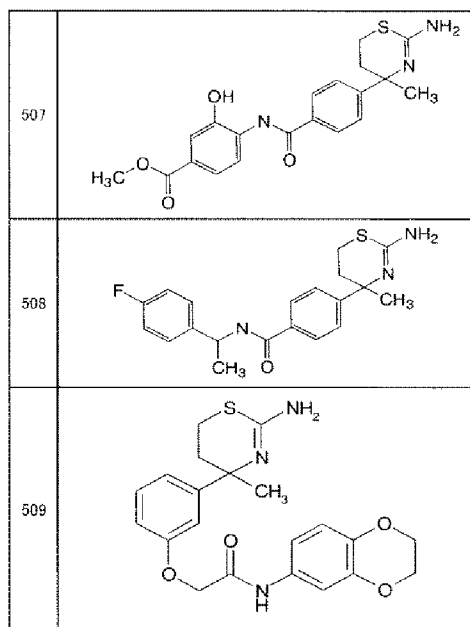
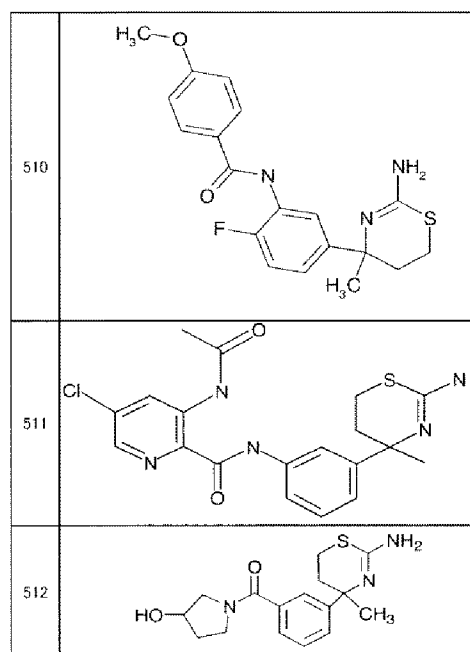
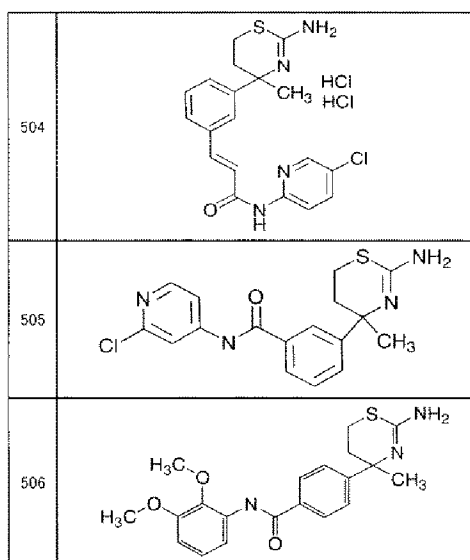
[0148] [表52]



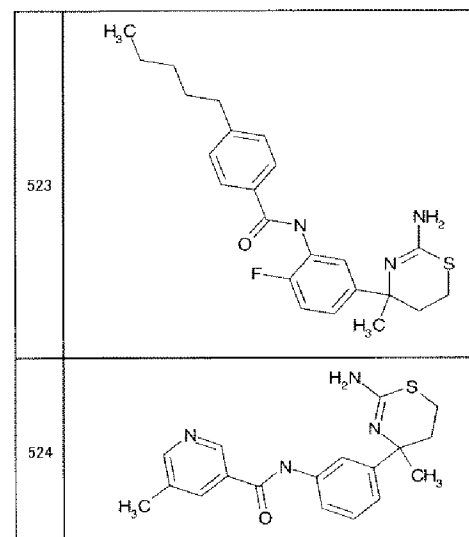
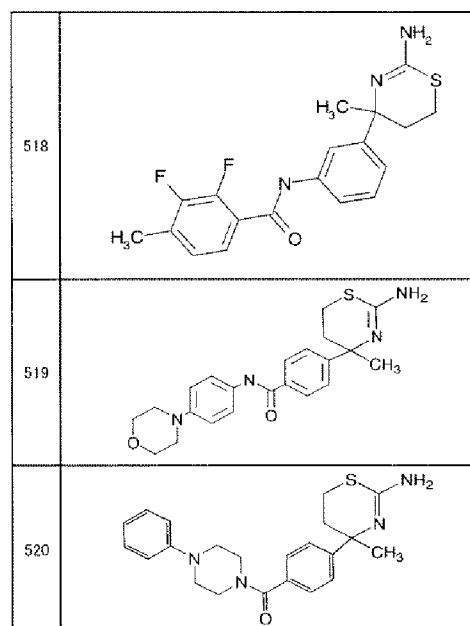
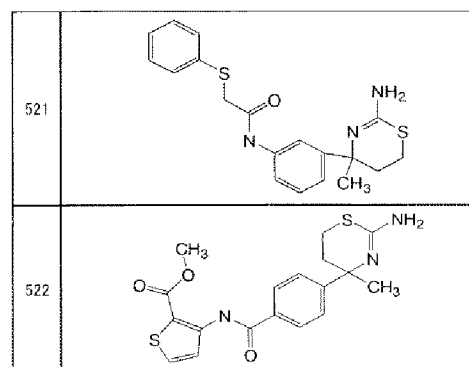
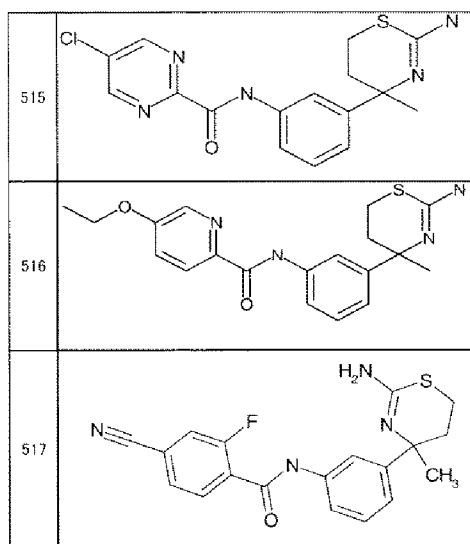
[0149] [表53]



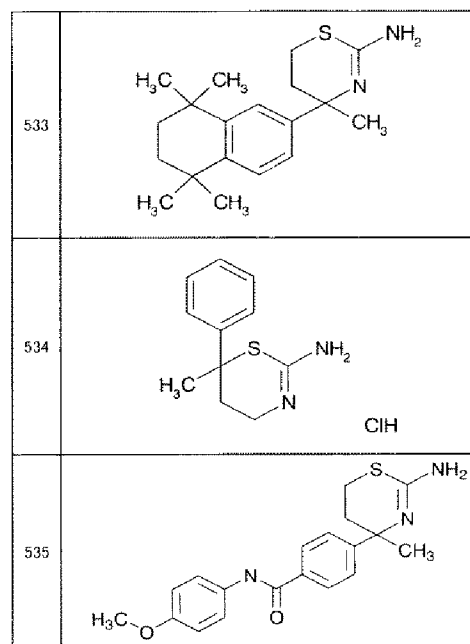
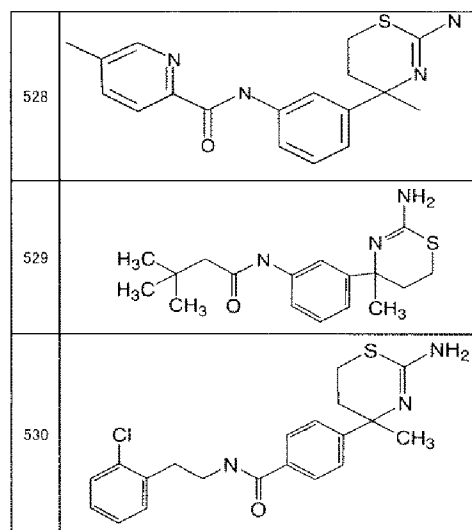
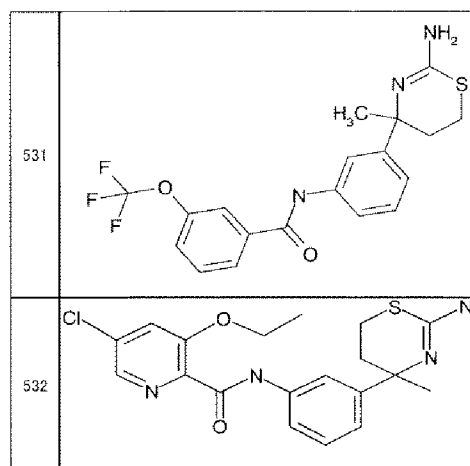
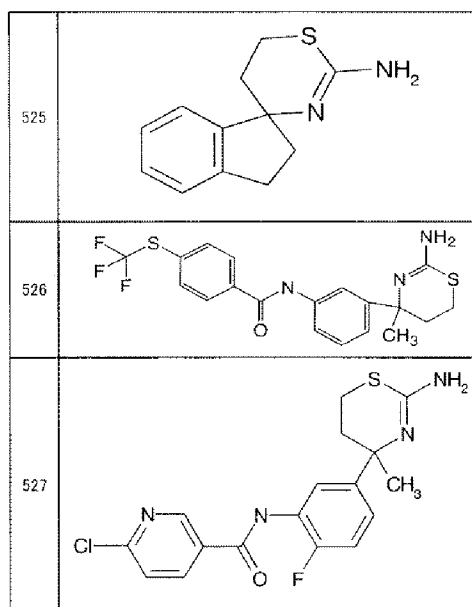
[0150] [表54]



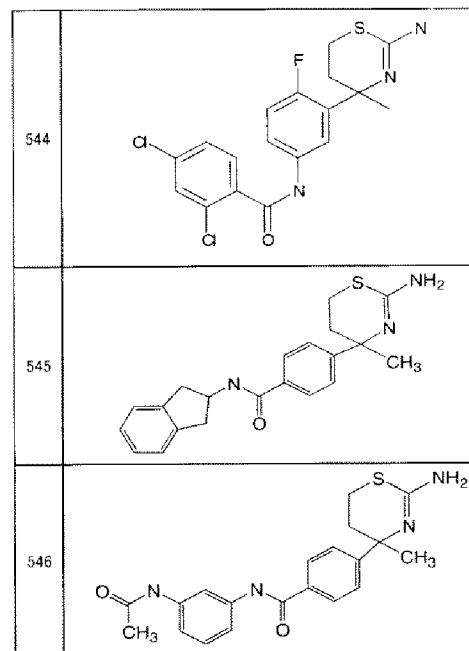
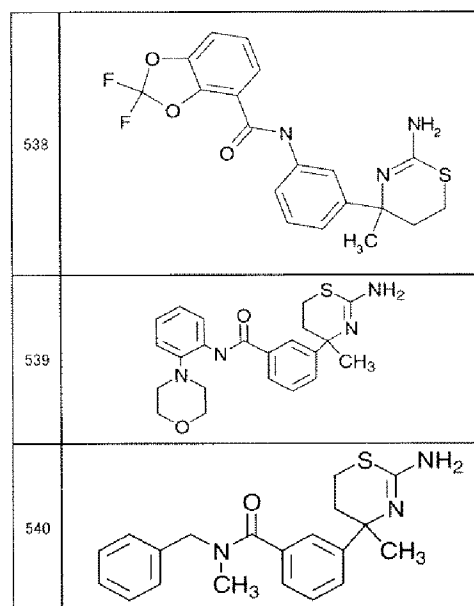
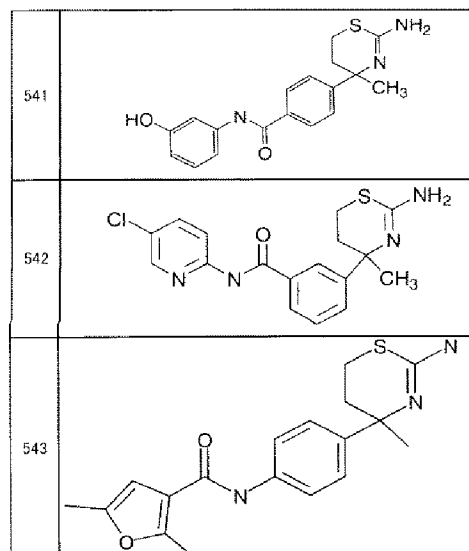
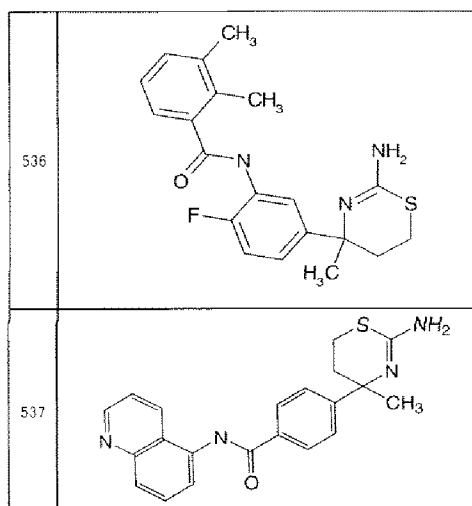
[0151] [表55]



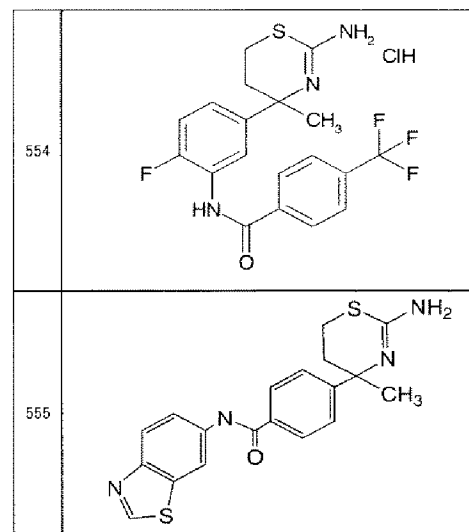
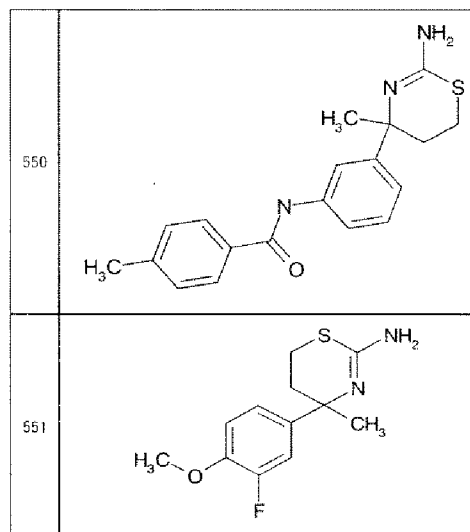
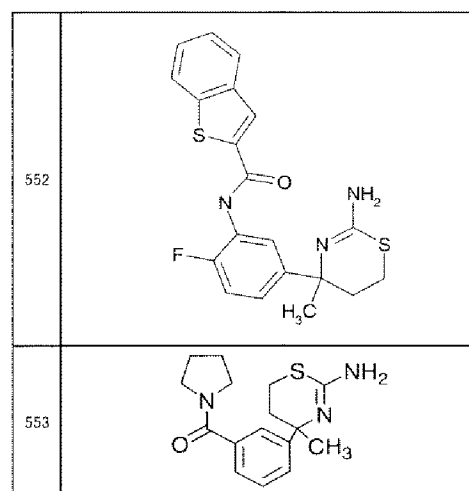
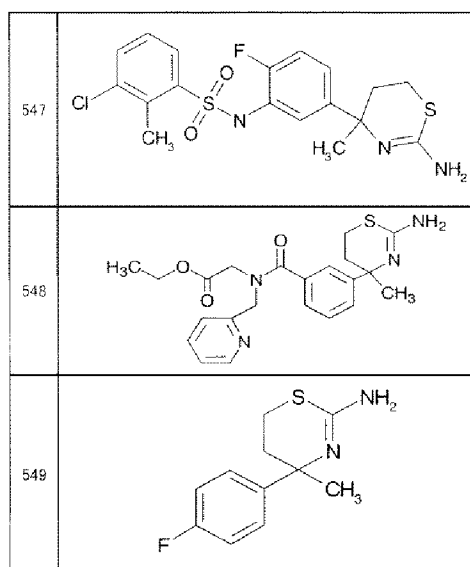
[0152] [表56]



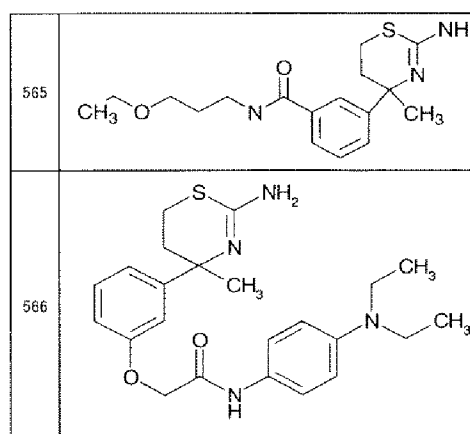
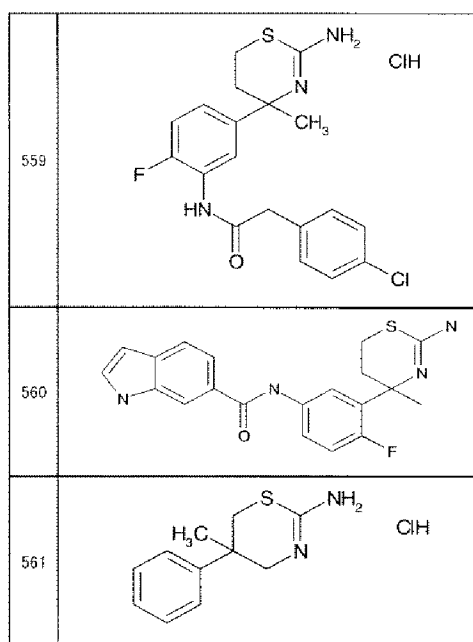
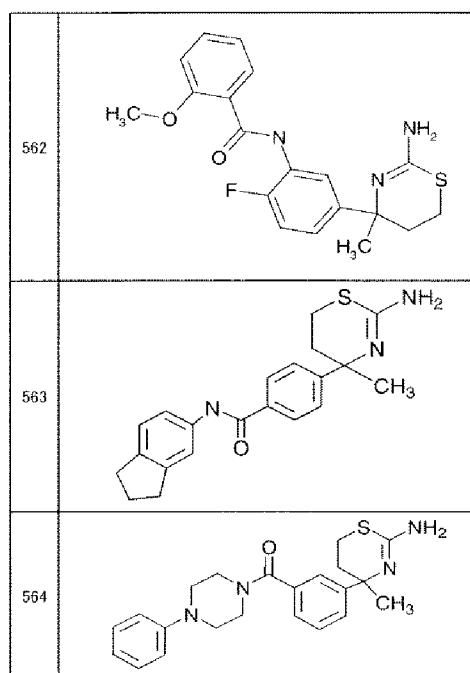
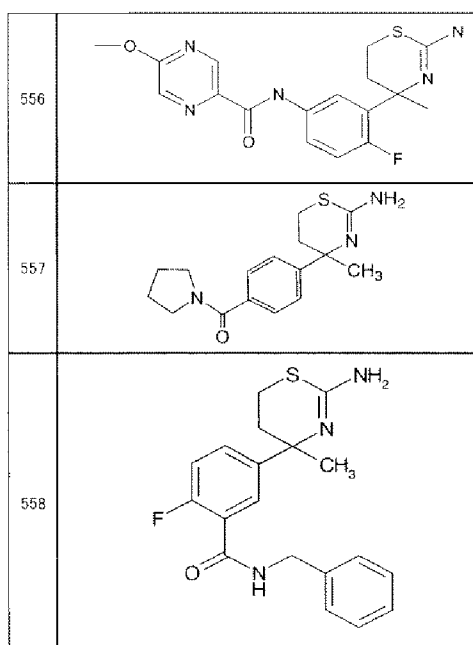
[0153] [表57]



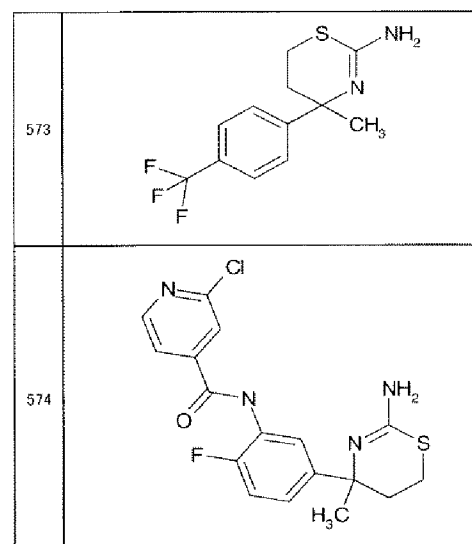
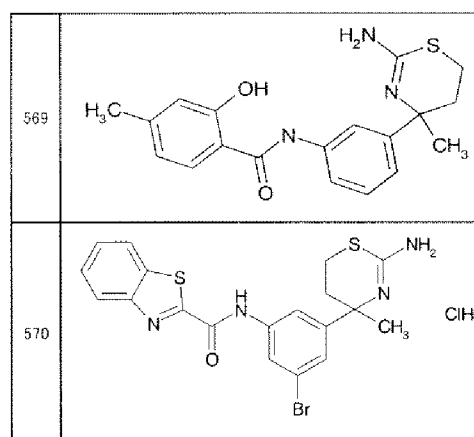
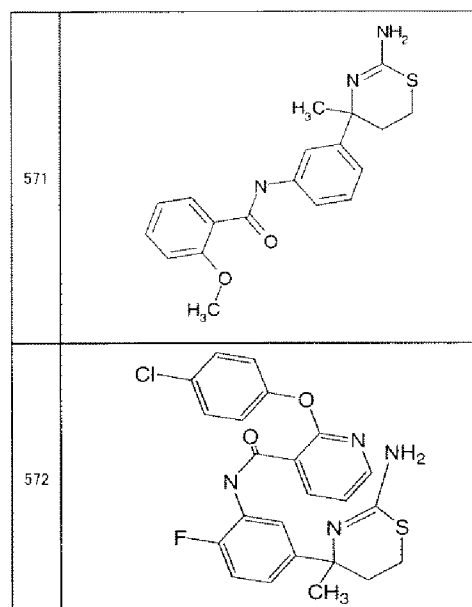
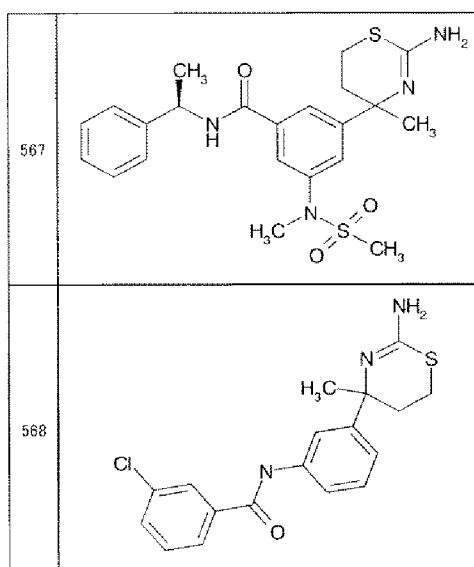
[0154] [表58]



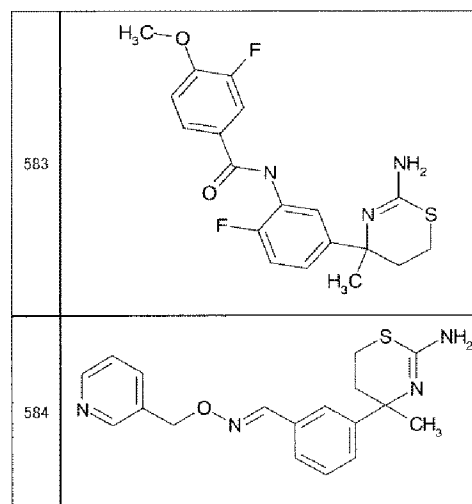
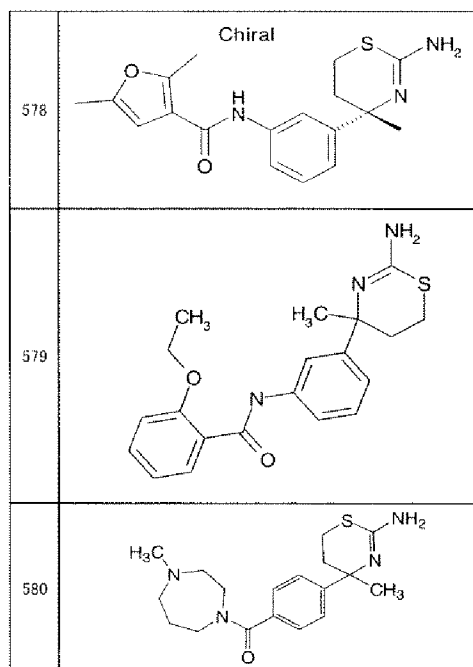
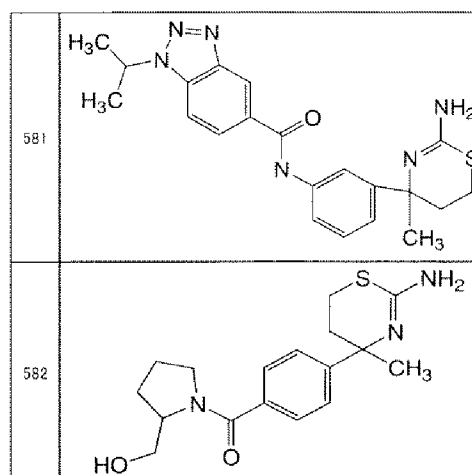
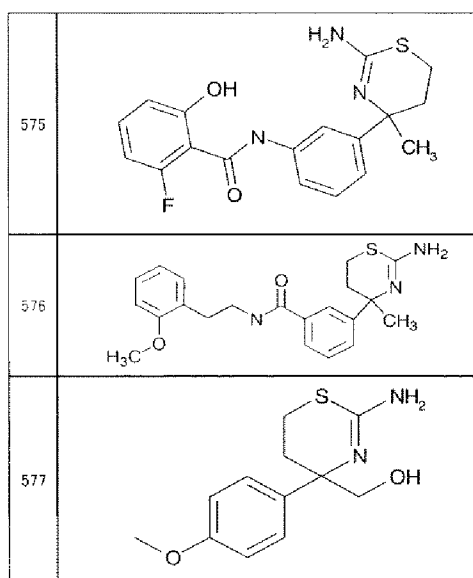
[0155] [表59]



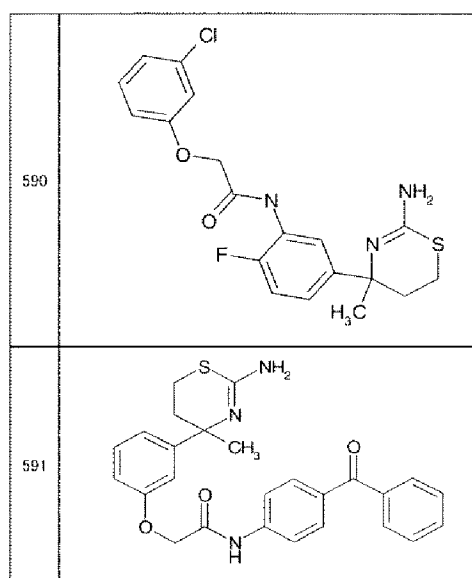
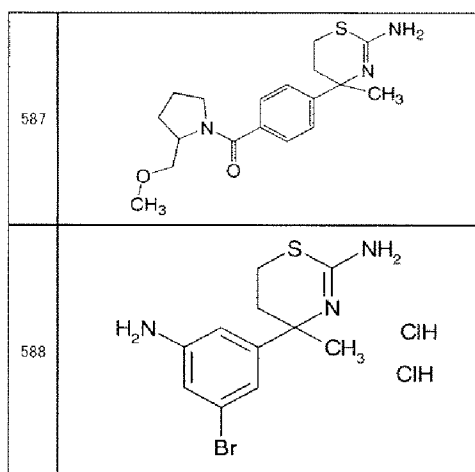
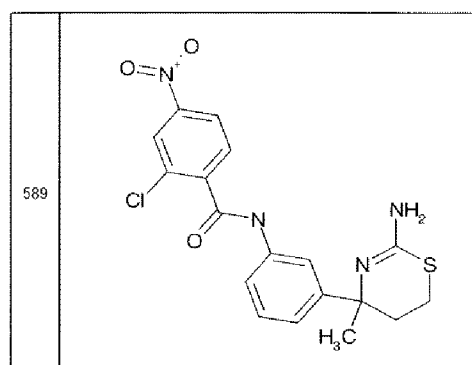
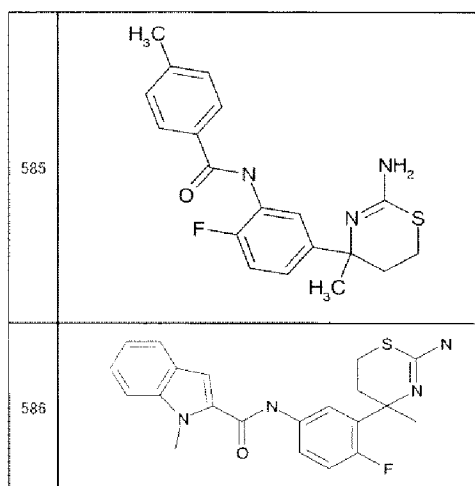
[0156] [表60]



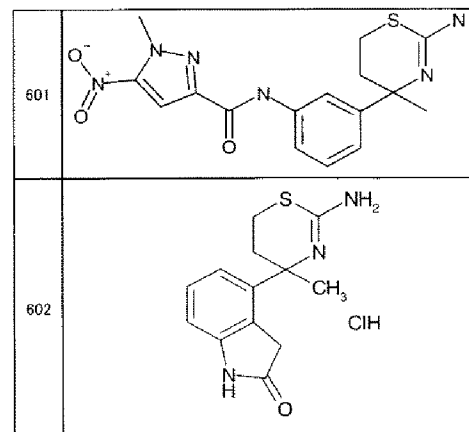
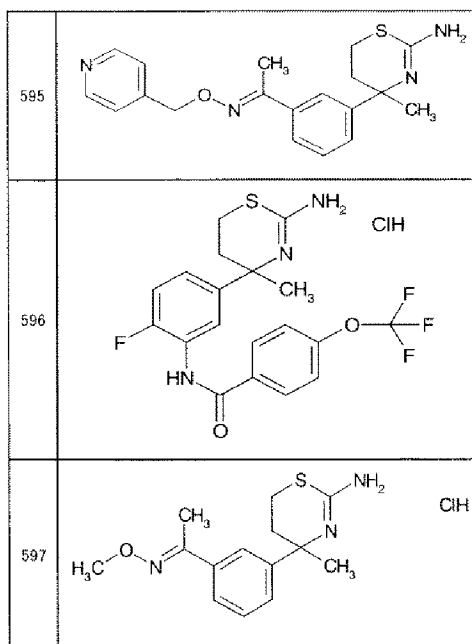
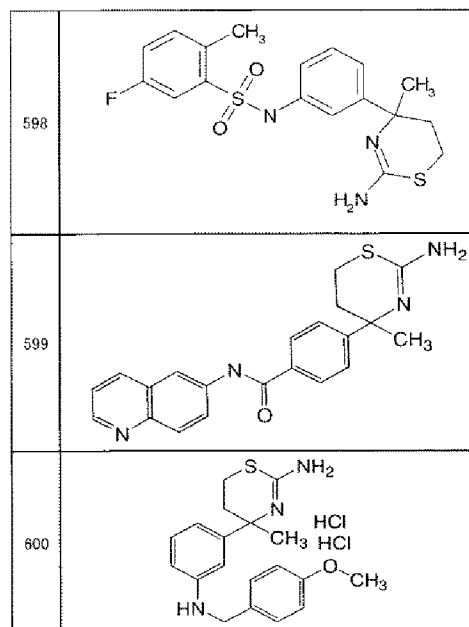
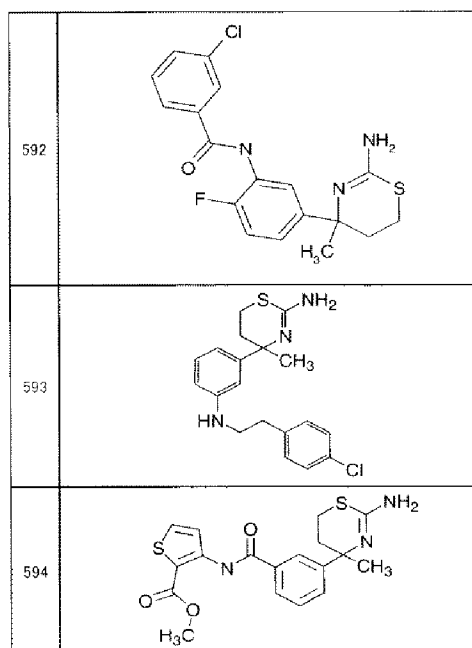
[0157] [表61]



[0158] [表62]



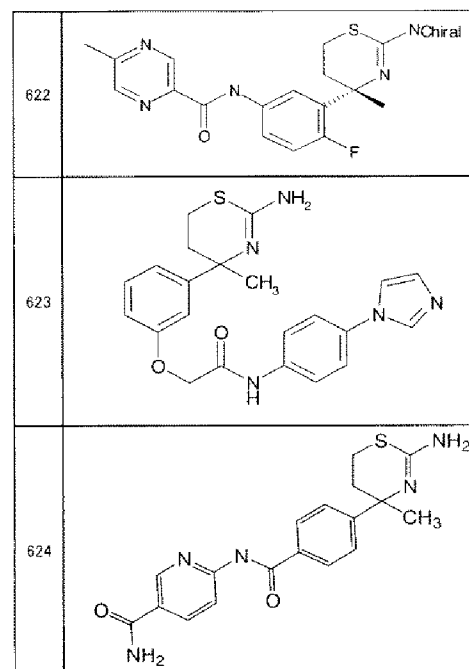
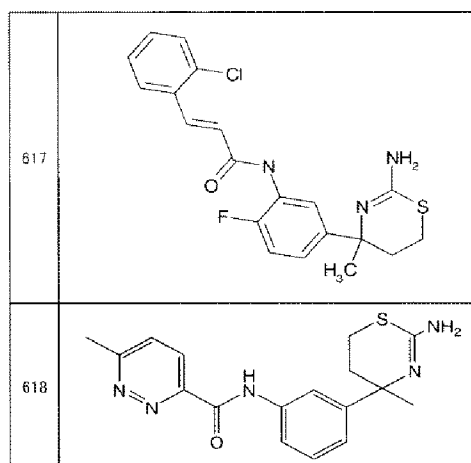
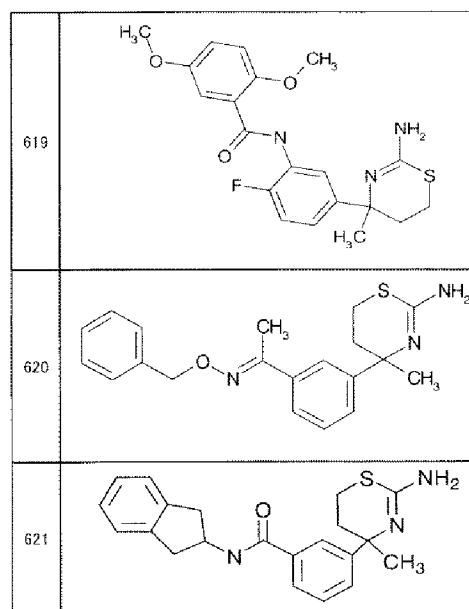
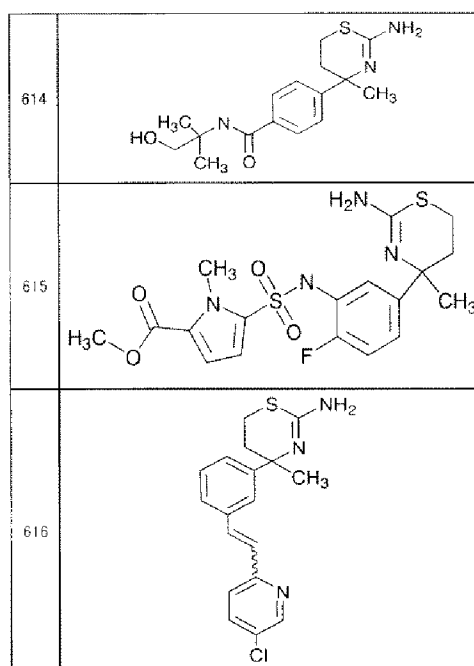
[0159] [表63]



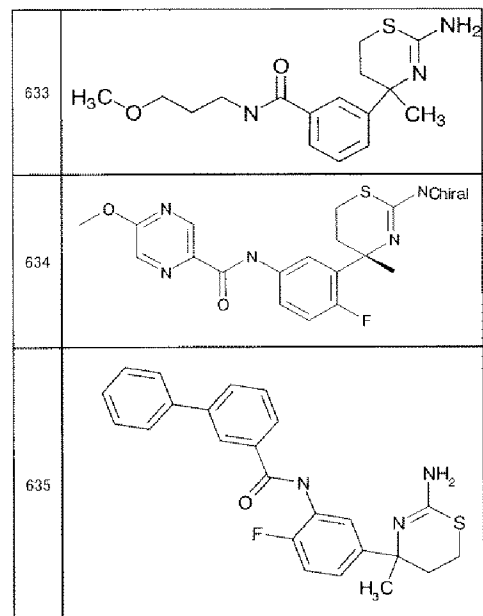
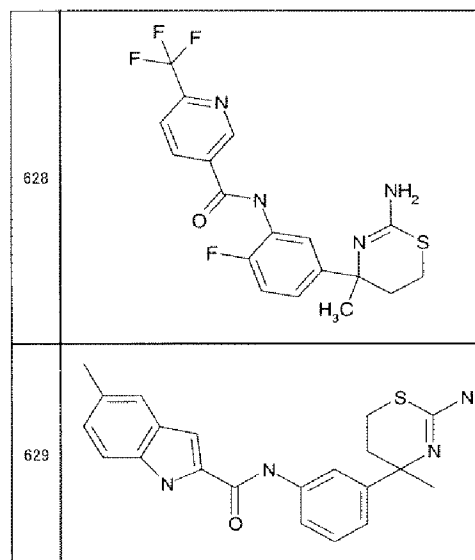
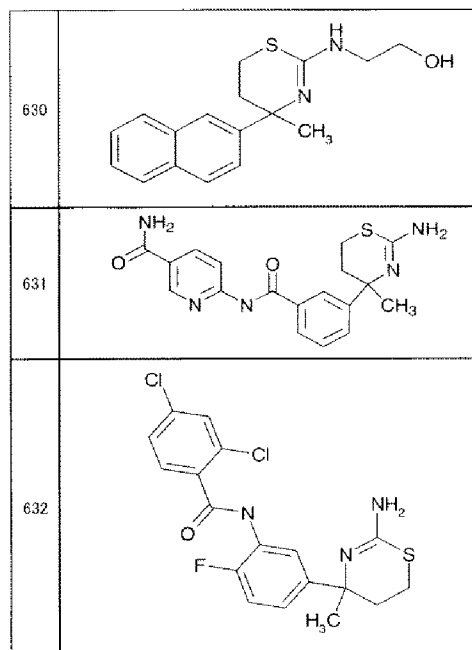
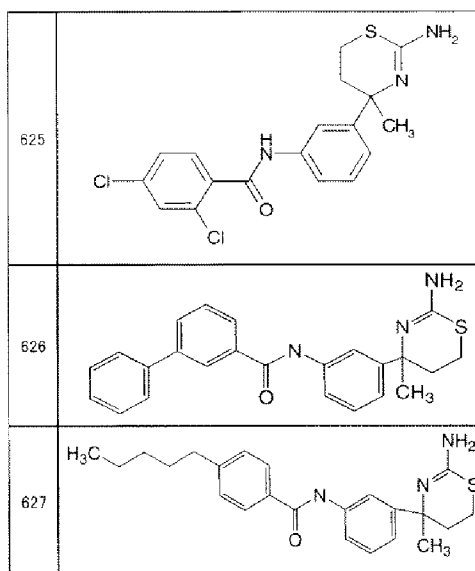
[0160] [表64]

603	
604	
605	
606	
607	
608	
609	
610	
611	
612	
613	

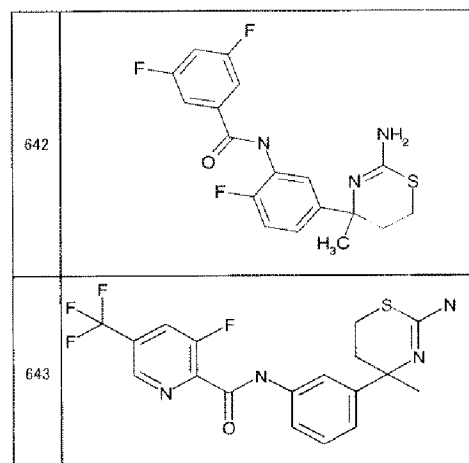
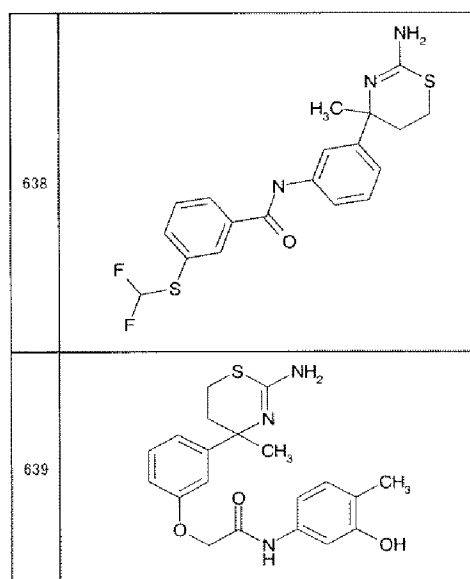
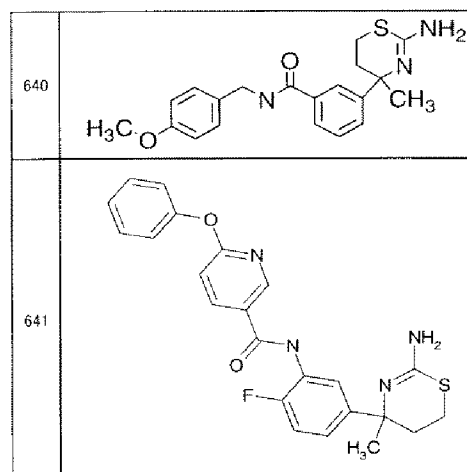
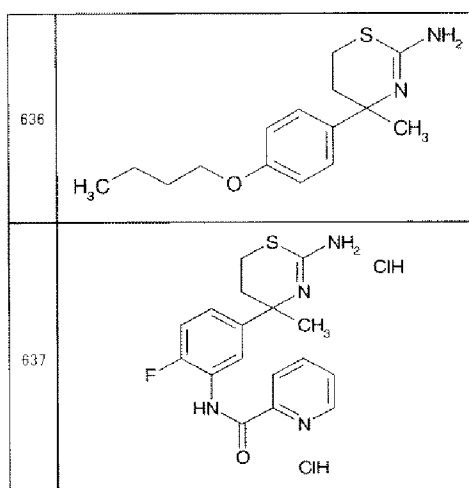
[0161] [表65]



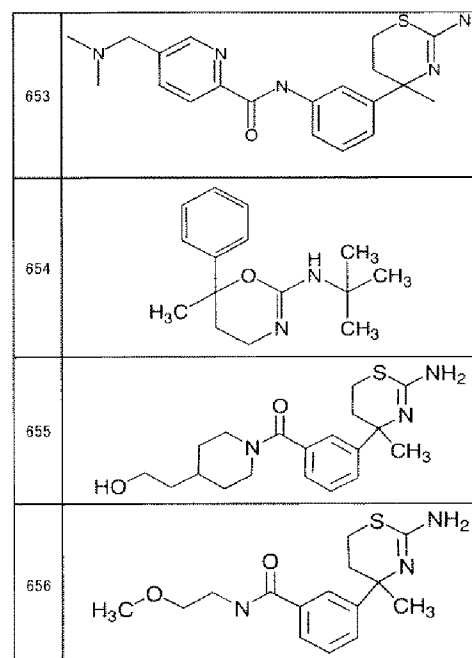
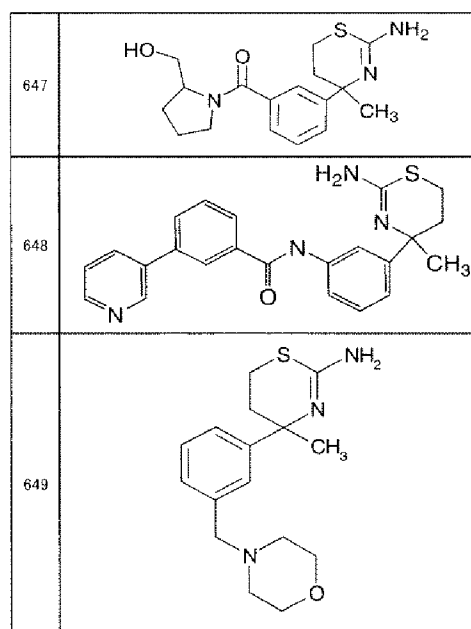
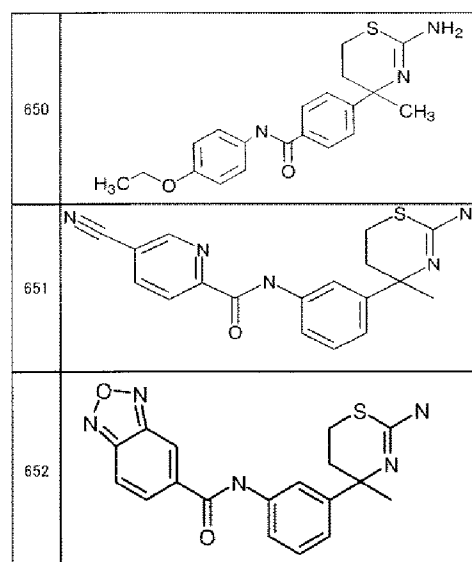
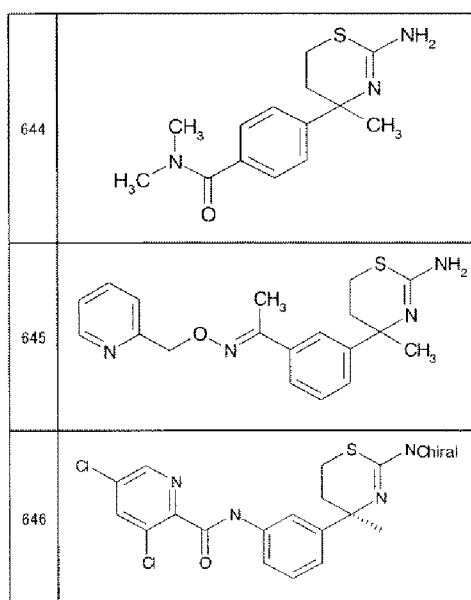
[0162] [表66]



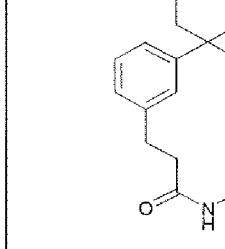
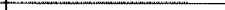
[0163] [表67]

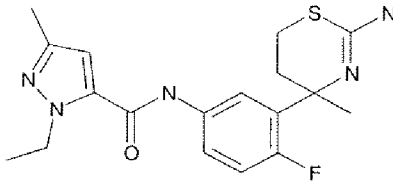
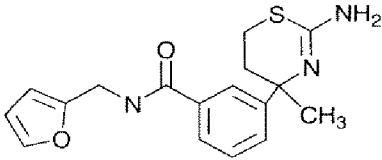
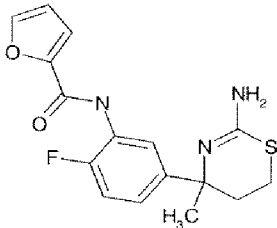


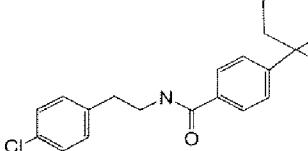
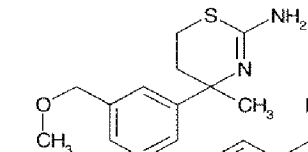
[0164] [表68]



[0165] [表69]

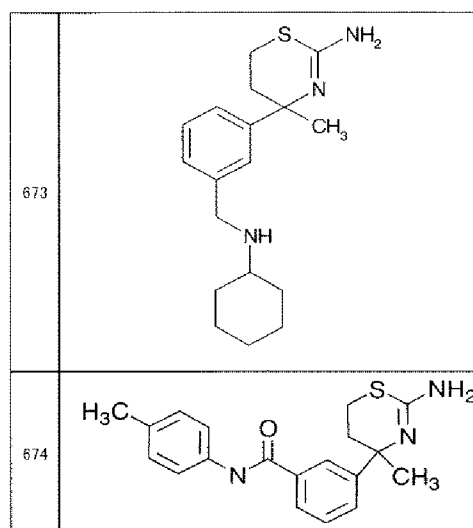
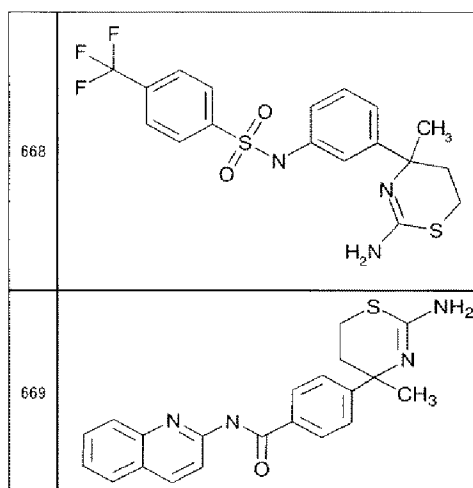
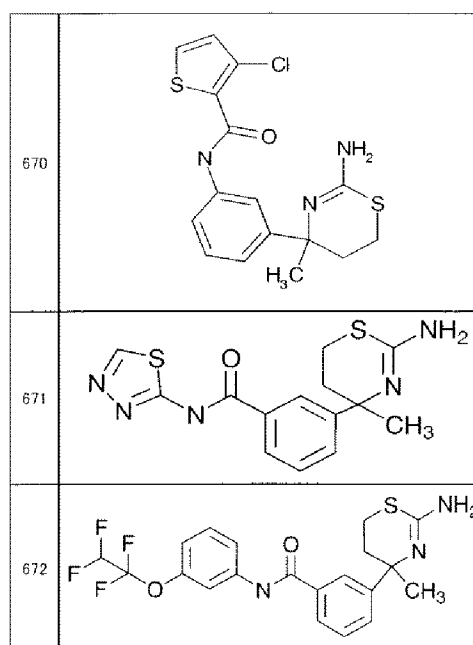
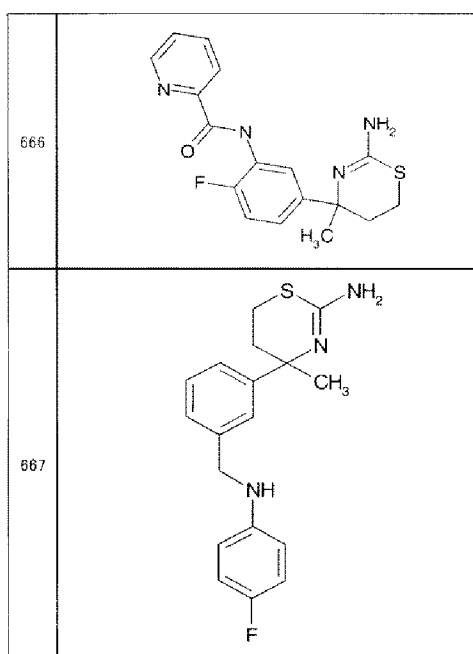
557	
558	

661	
662	
663	

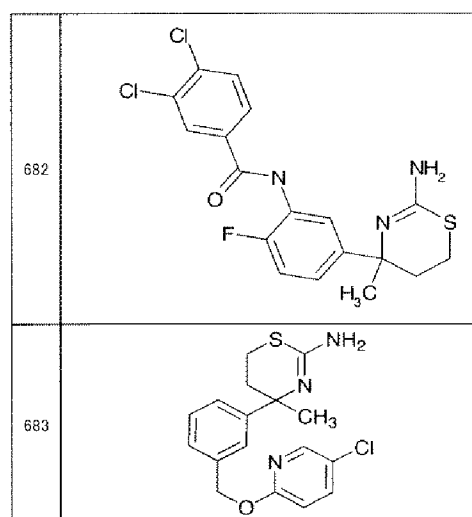
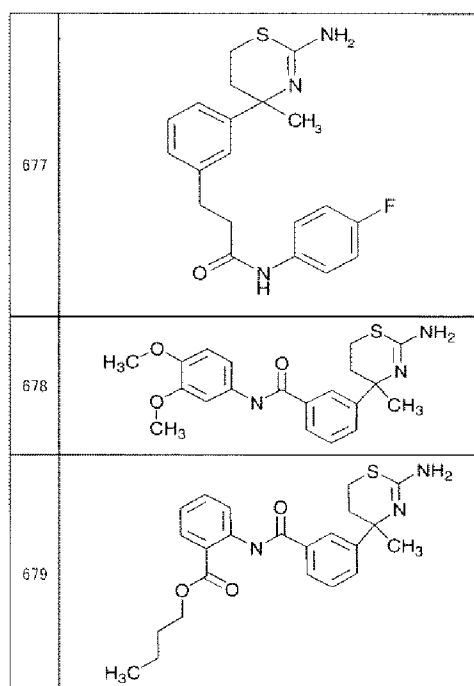
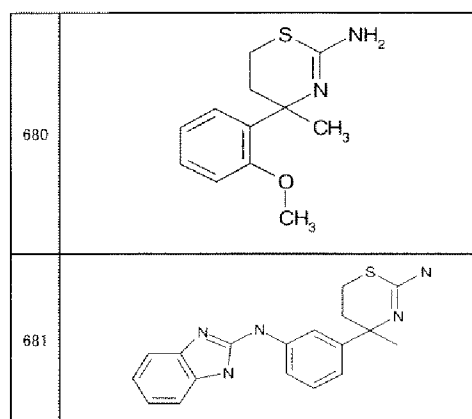
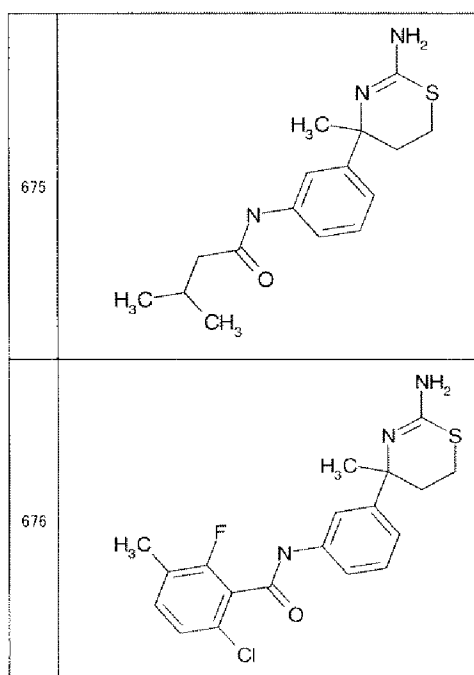
659	
660	

664	
665	

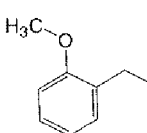
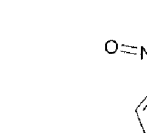
[0166] [表70]



[0167] [表71]



[0168] [表72]

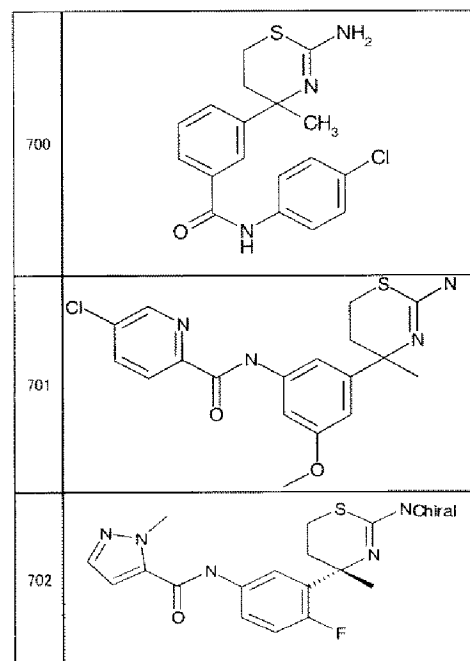
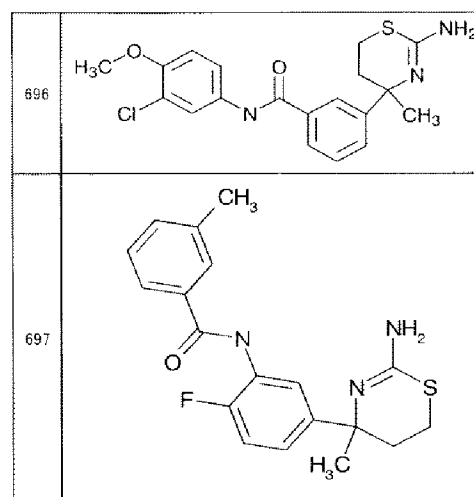
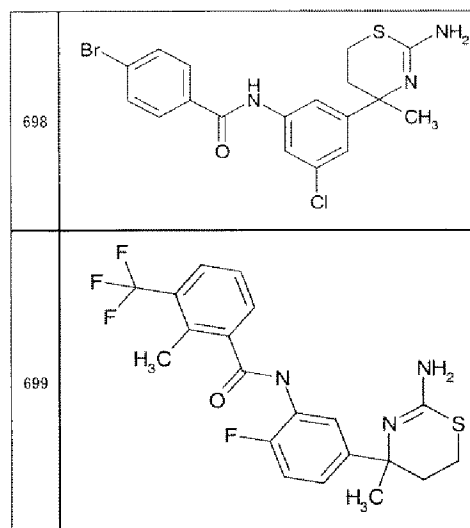
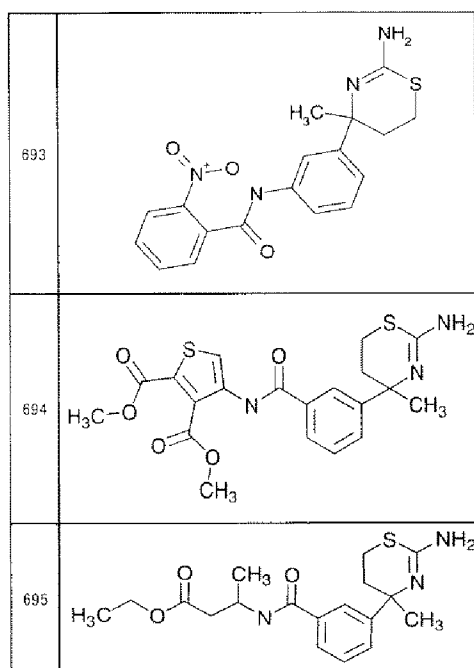
684	
685	

688	
689	

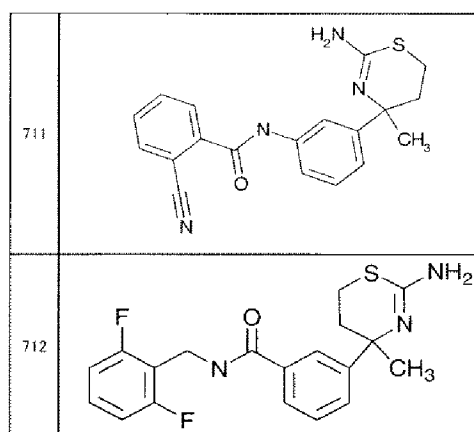
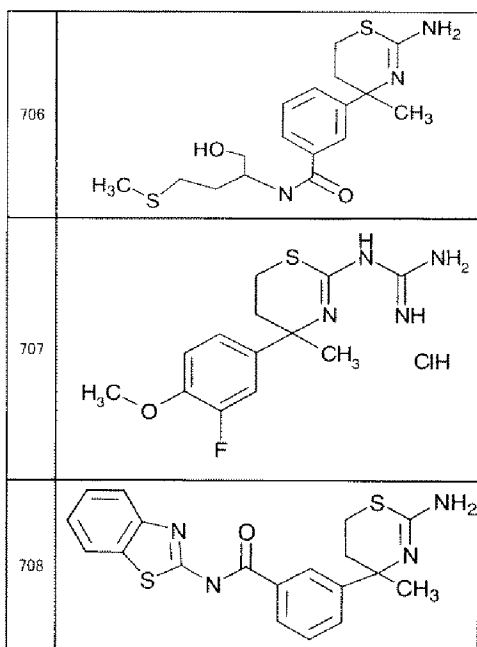
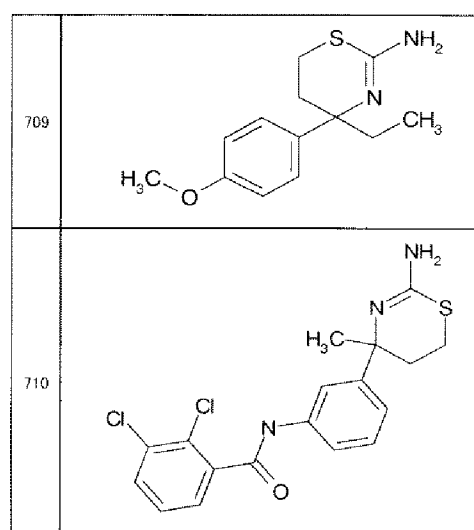
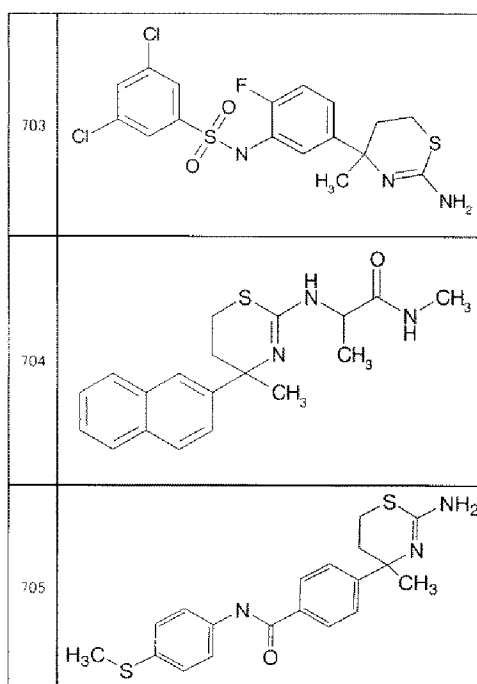
686	
687	

690	
691	
692	

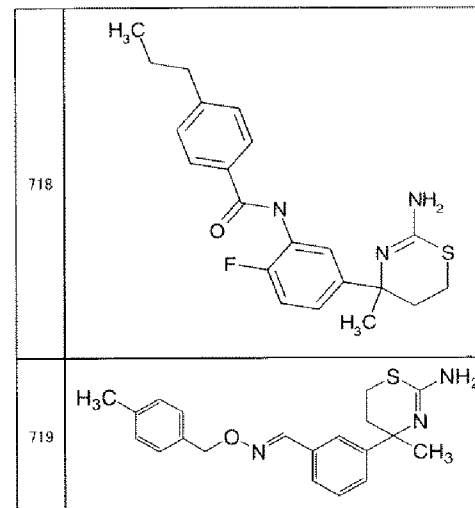
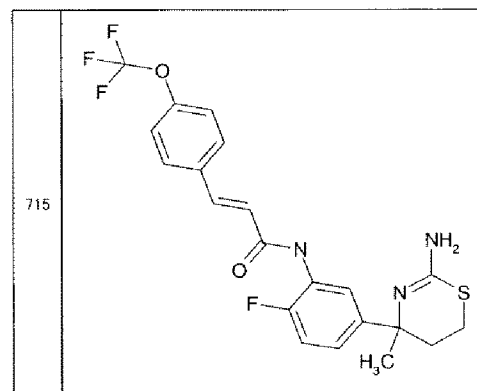
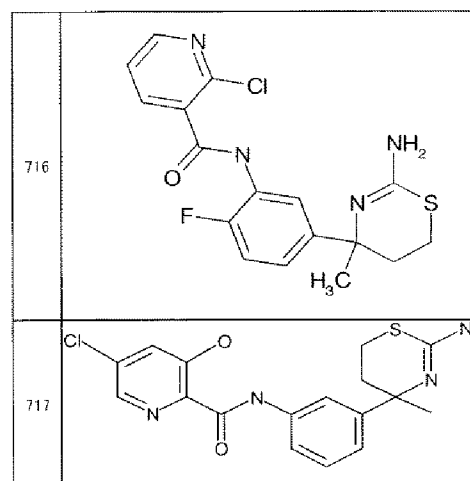
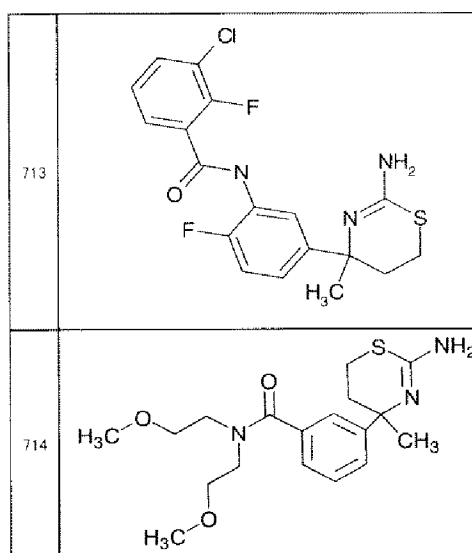
[0169] [表73]



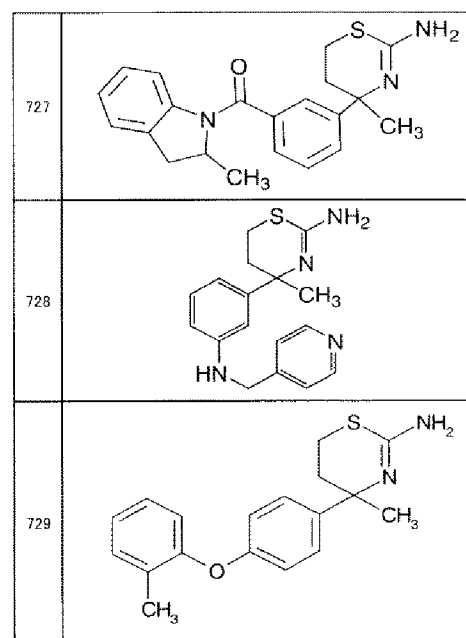
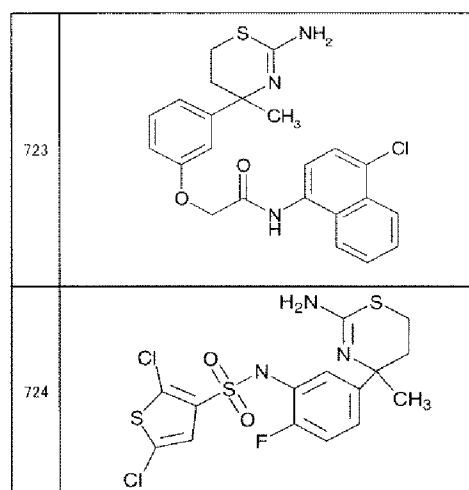
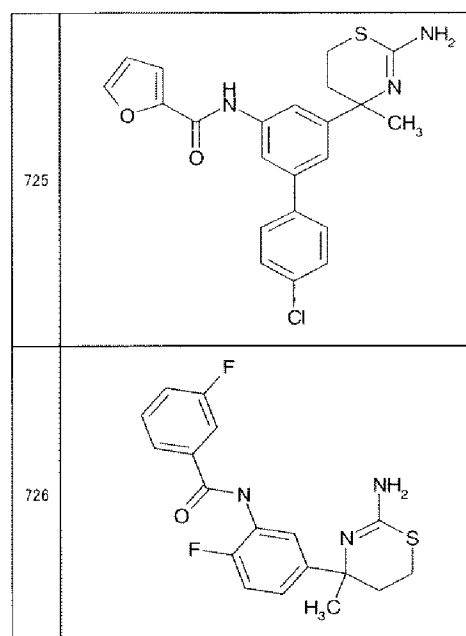
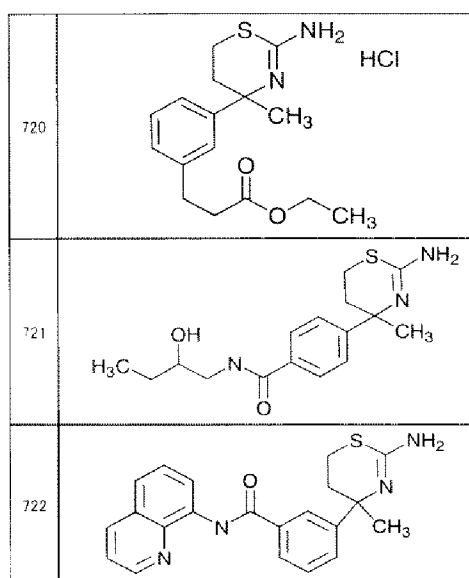
[0170] [表74]



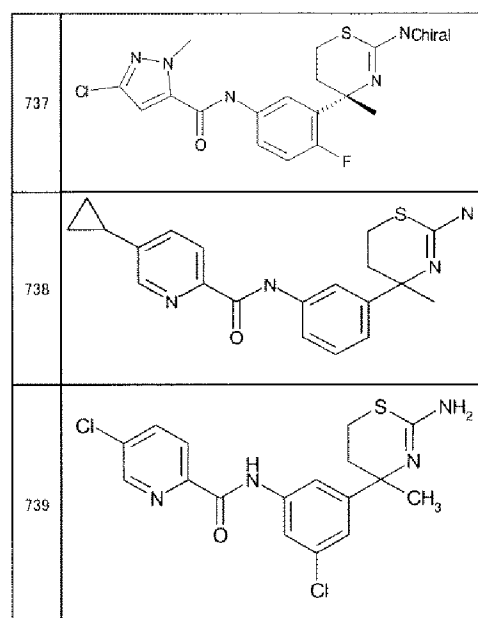
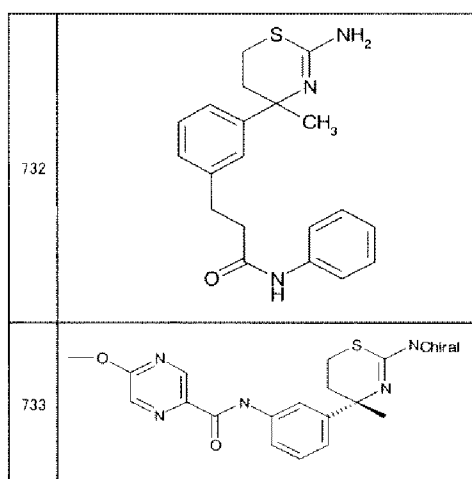
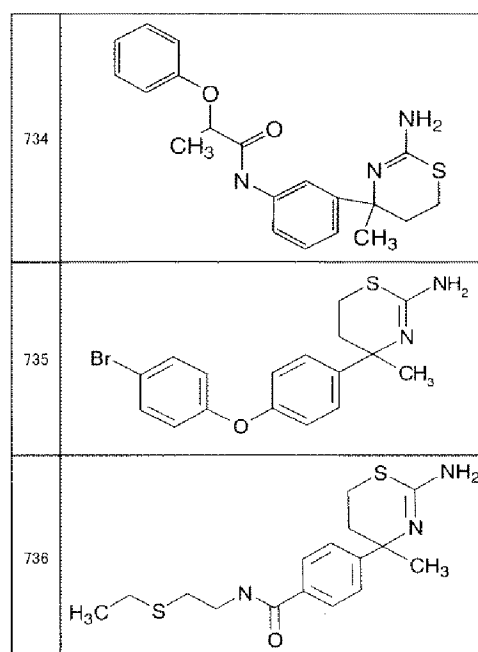
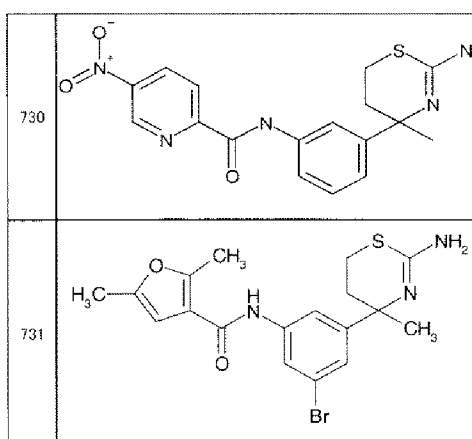
[0171] [表75]



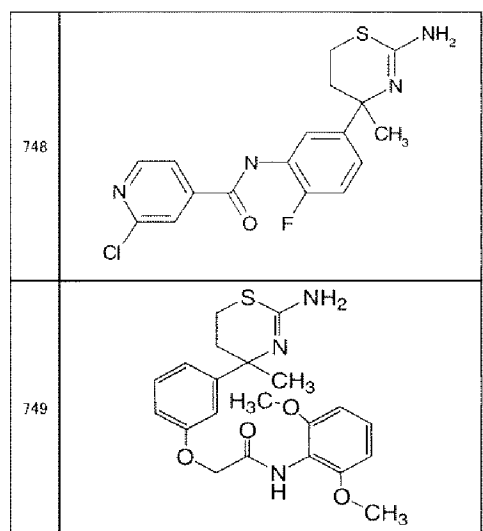
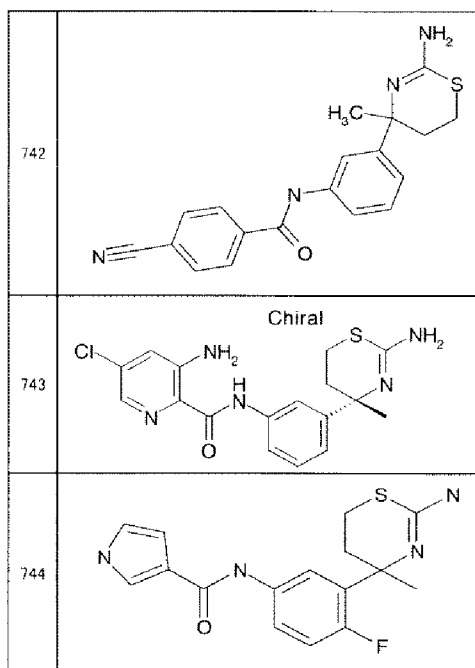
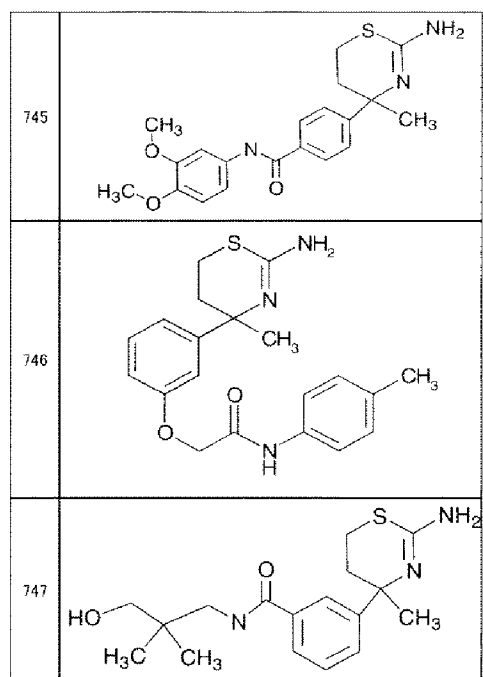
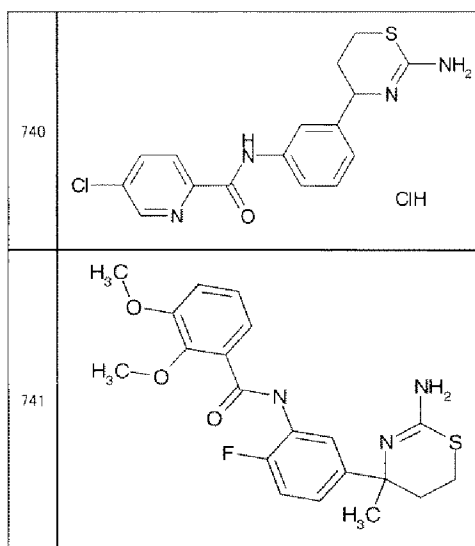
[0172] [表76]



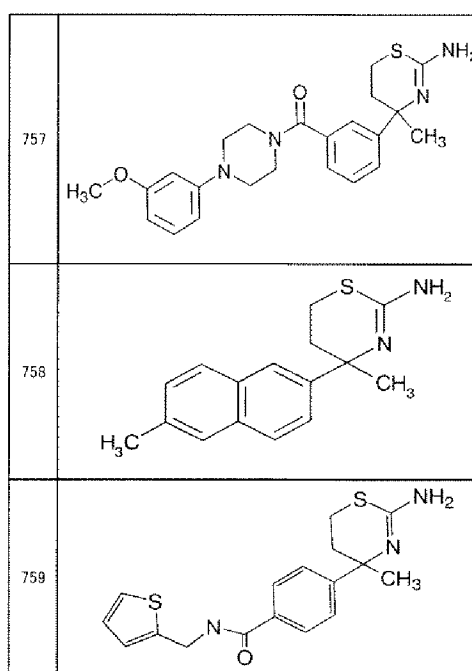
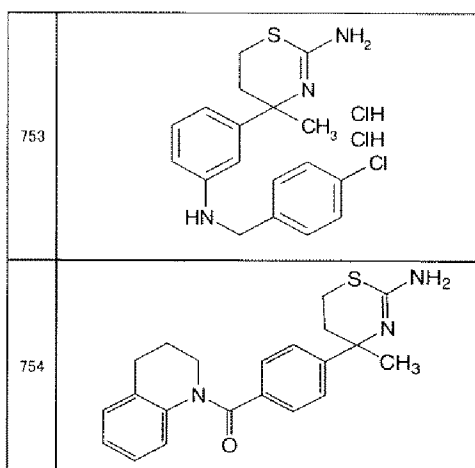
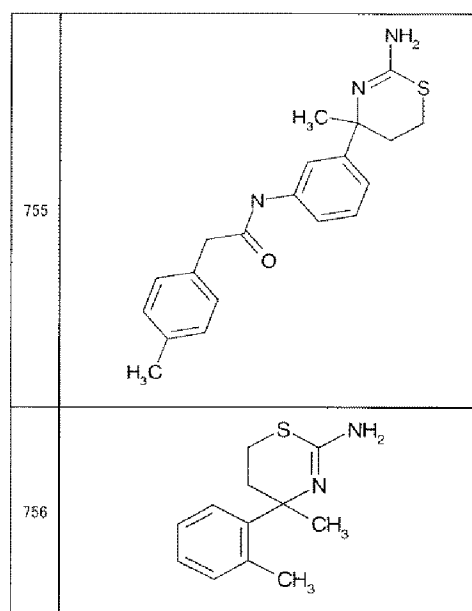
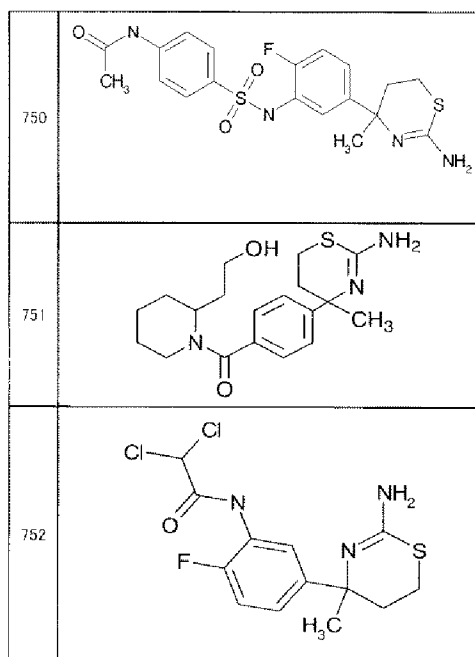
[0173] [表77]



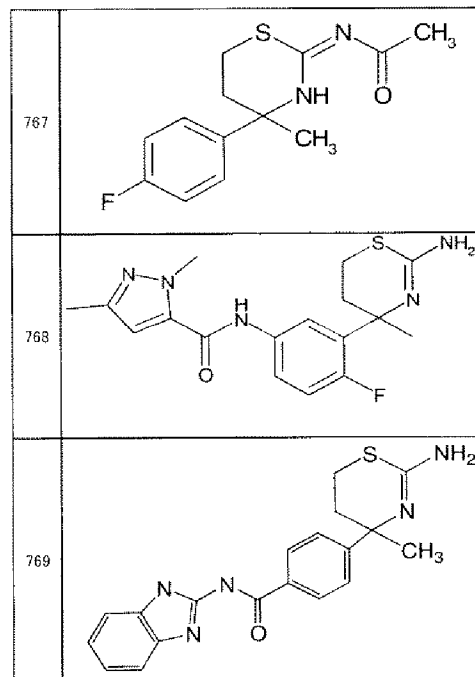
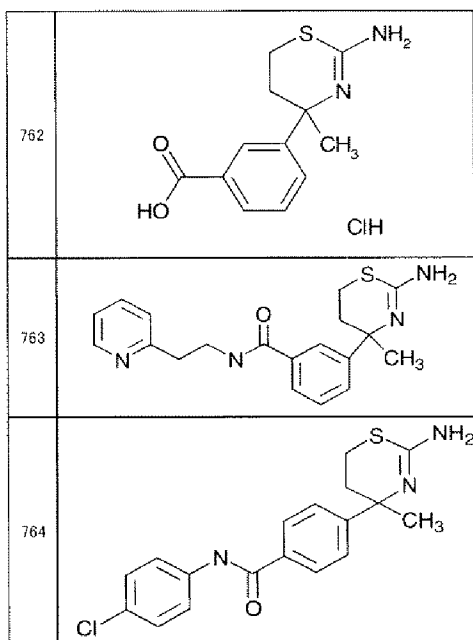
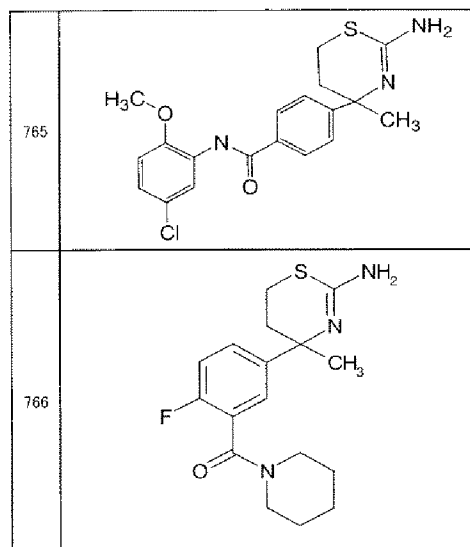
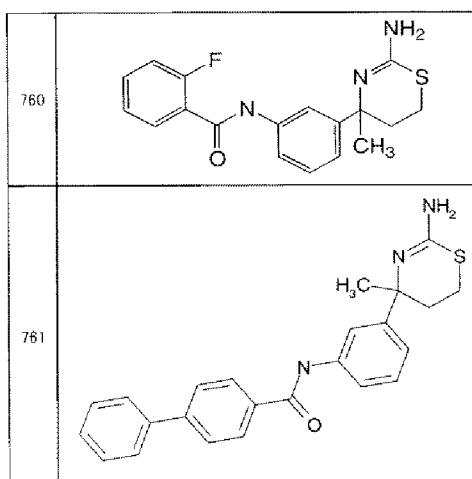
[0174] [表78]



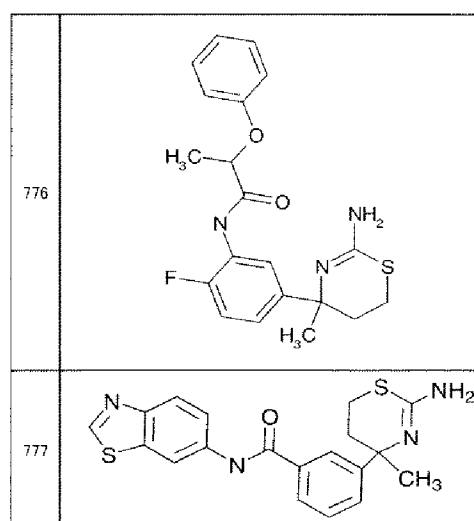
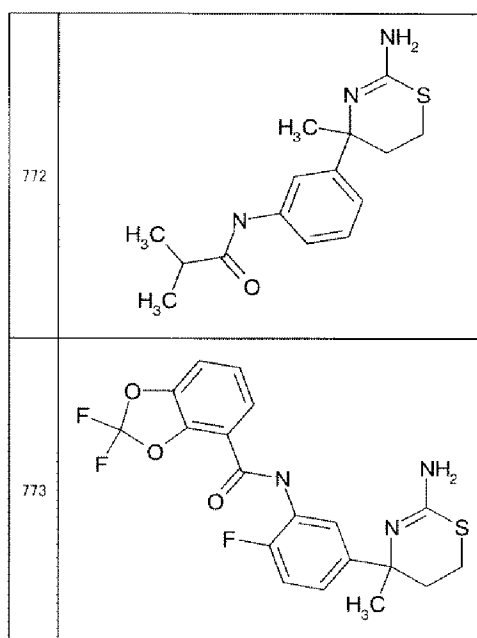
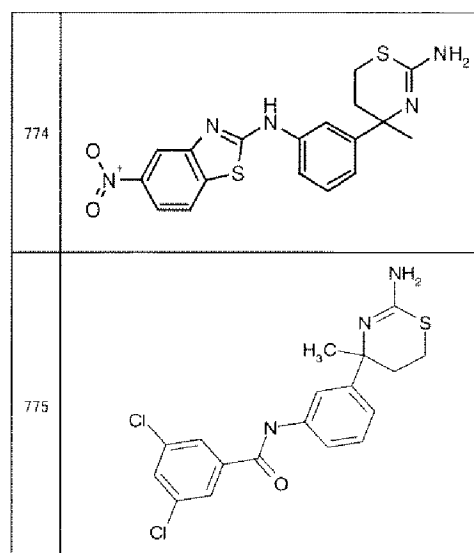
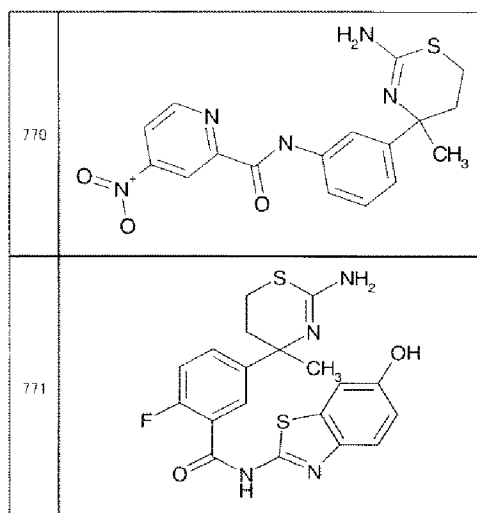
[0175] [表79]



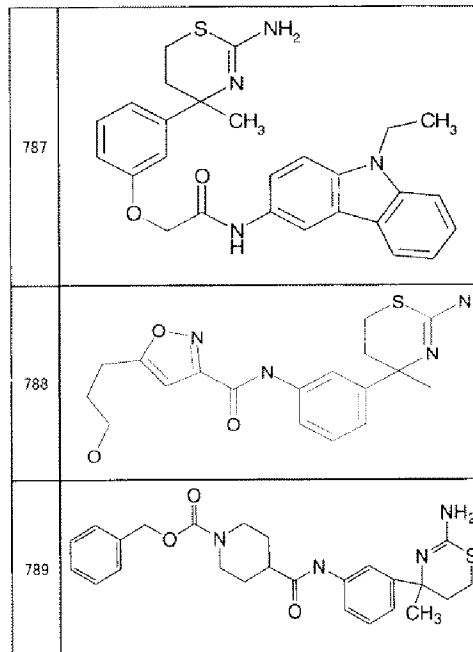
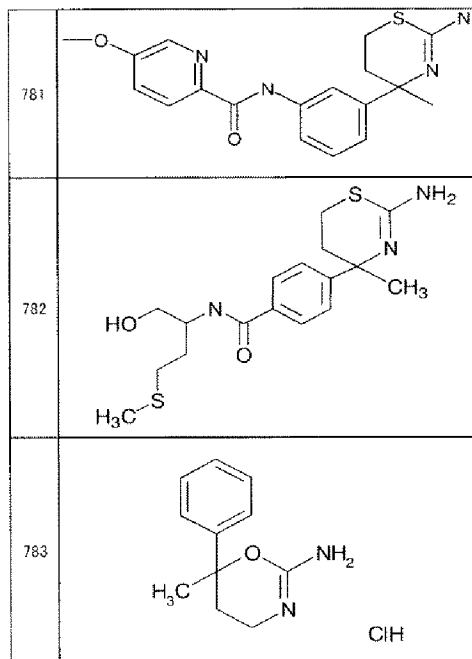
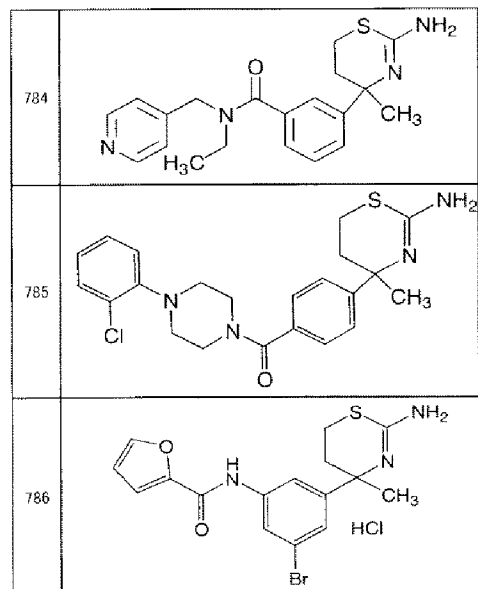
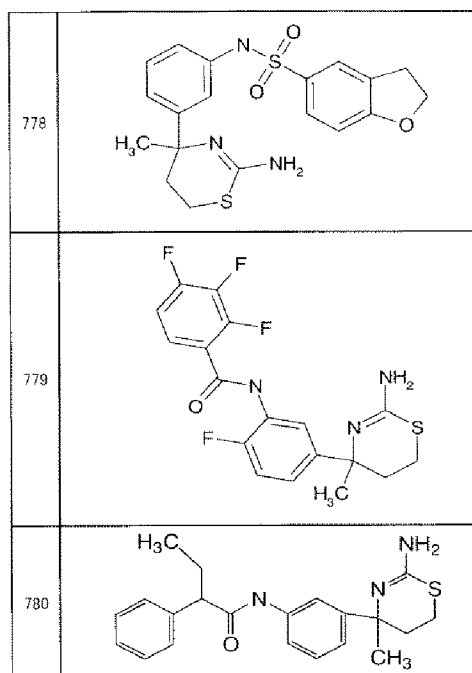
[0176] [表80]



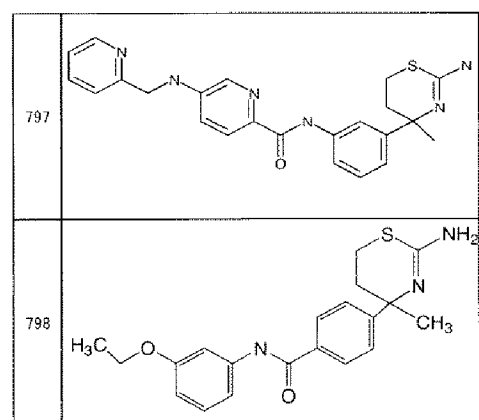
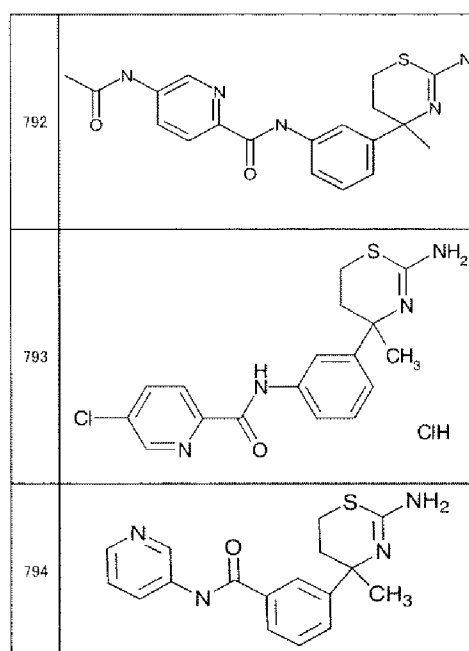
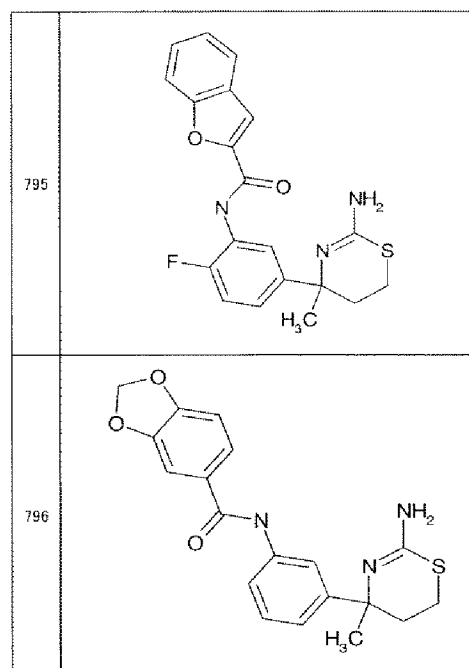
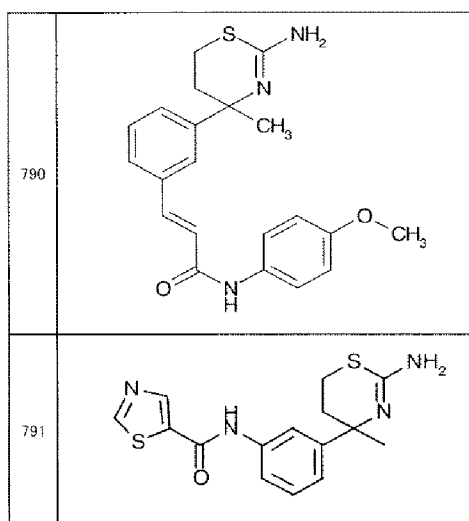
[0177] [表81]



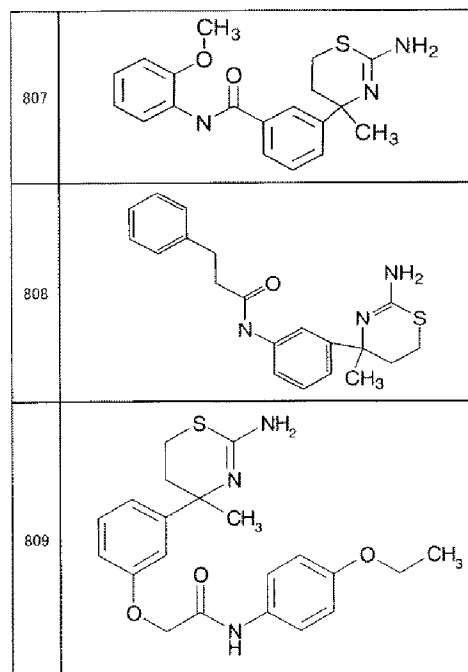
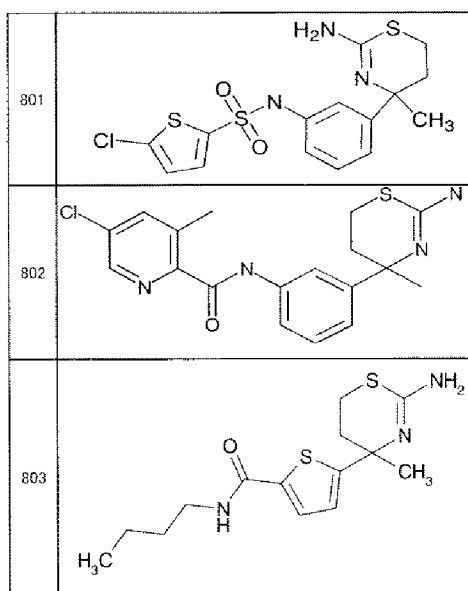
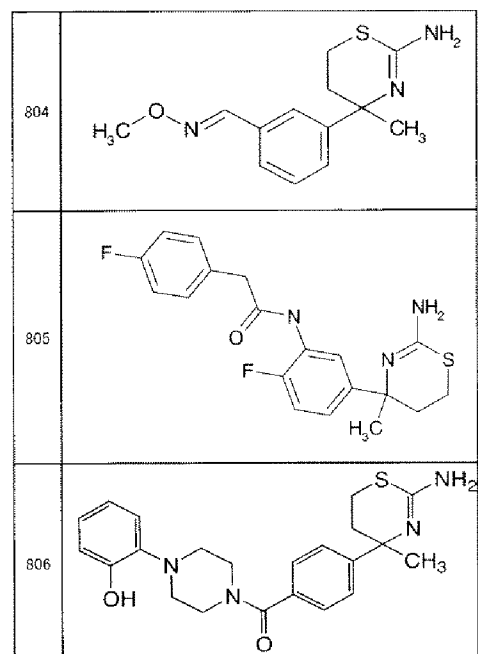
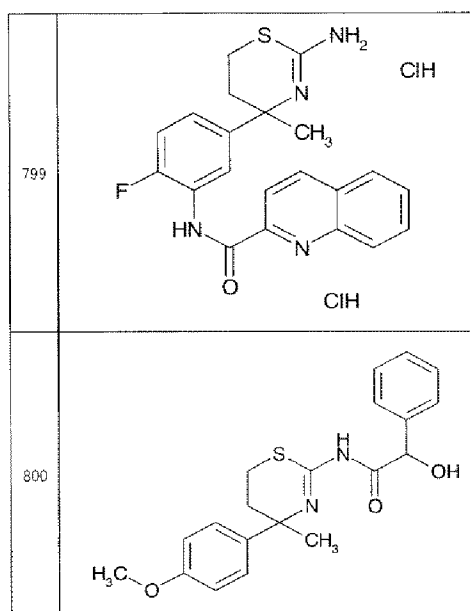
[0178] [表82]



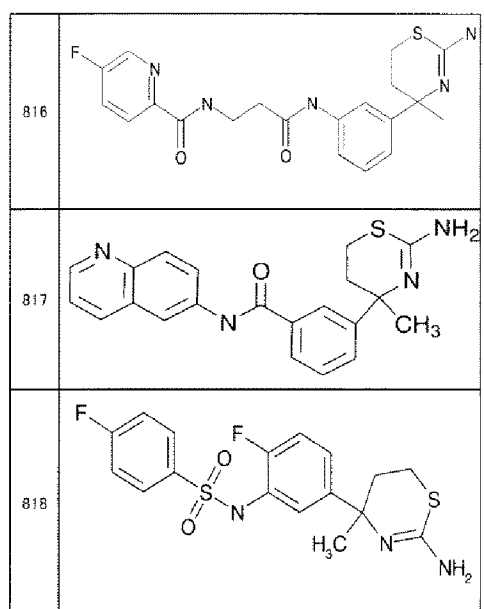
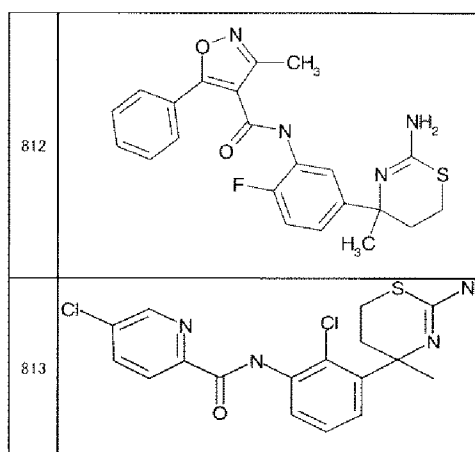
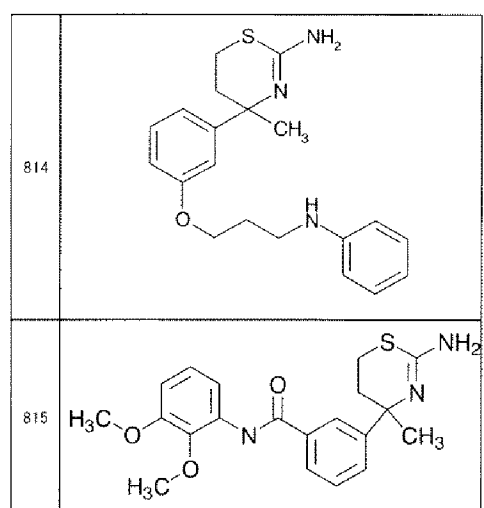
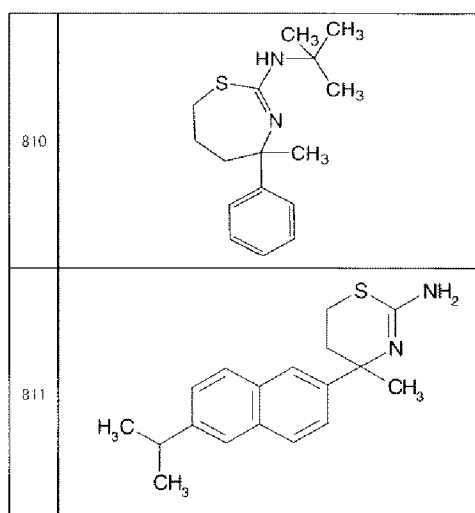
[0179] [表83]



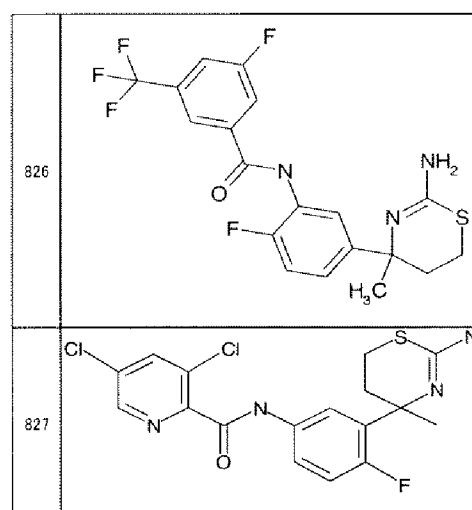
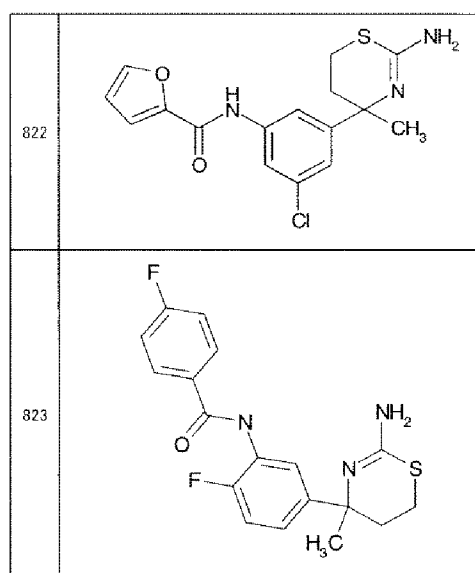
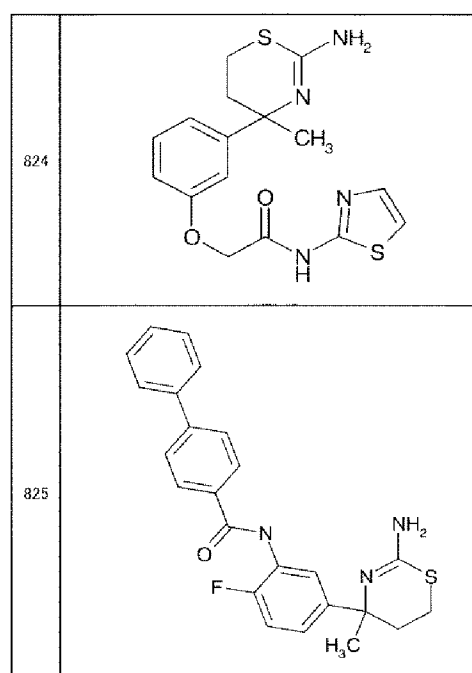
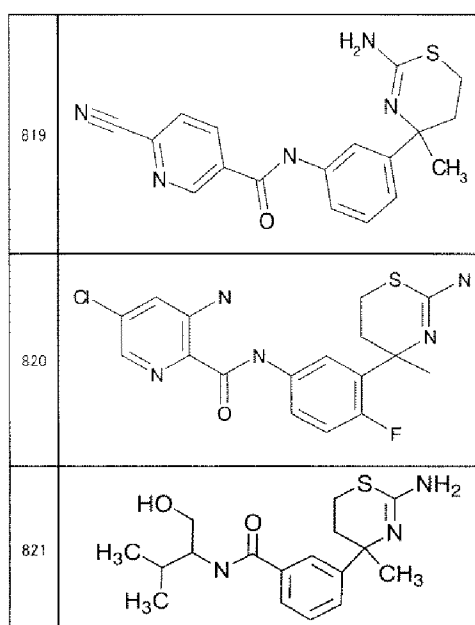
[0180] [表84]



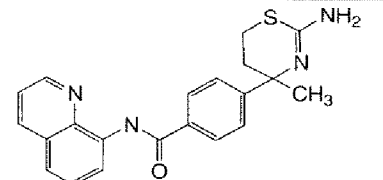
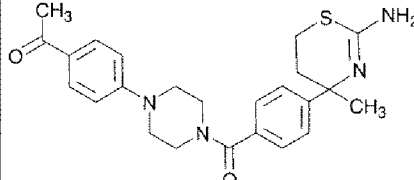
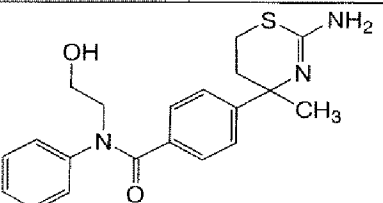
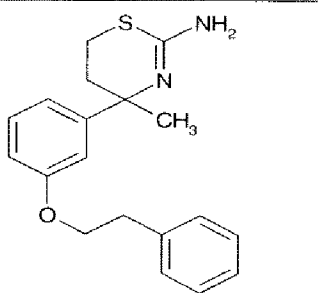
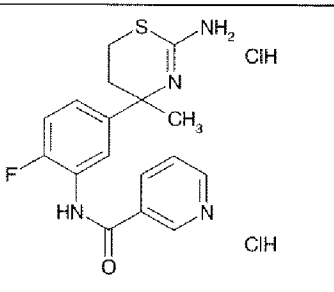
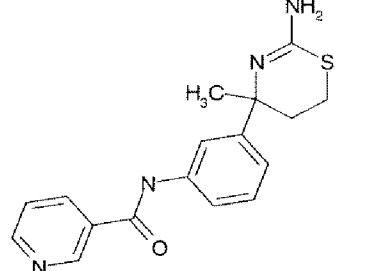
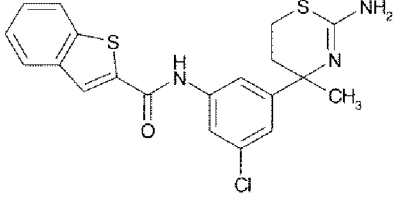
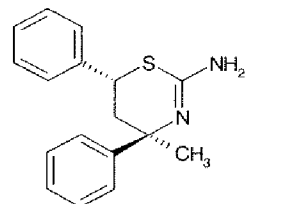
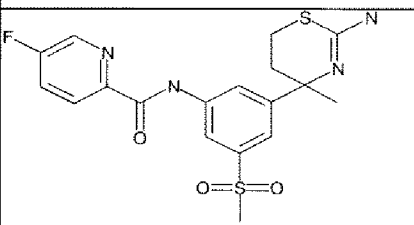
[0181] [表85]



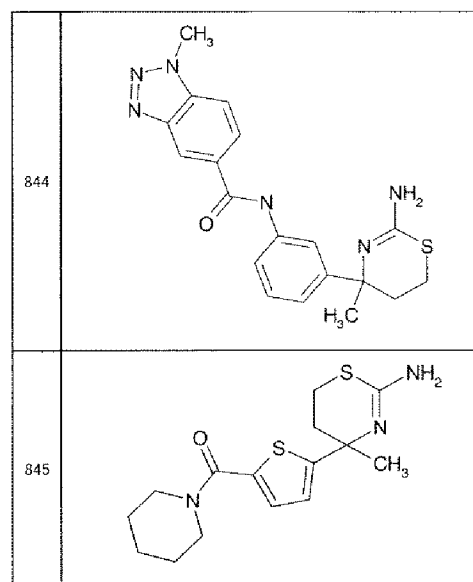
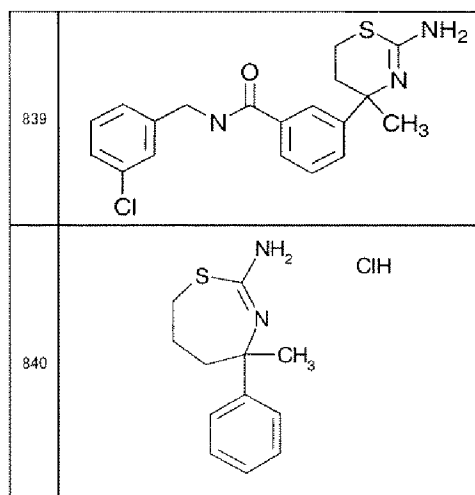
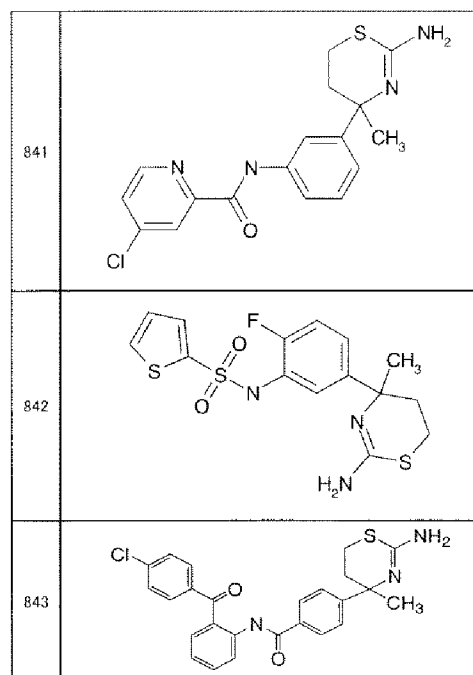
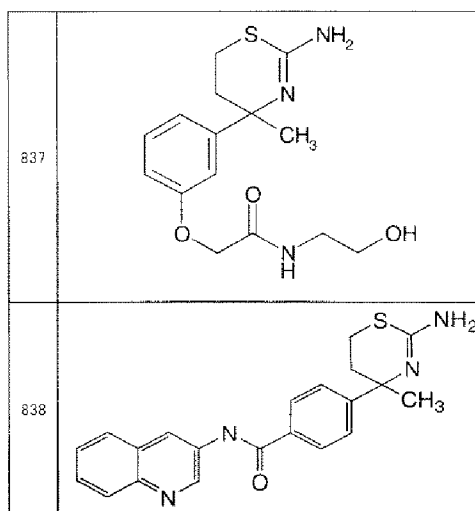
[0182] [表86]



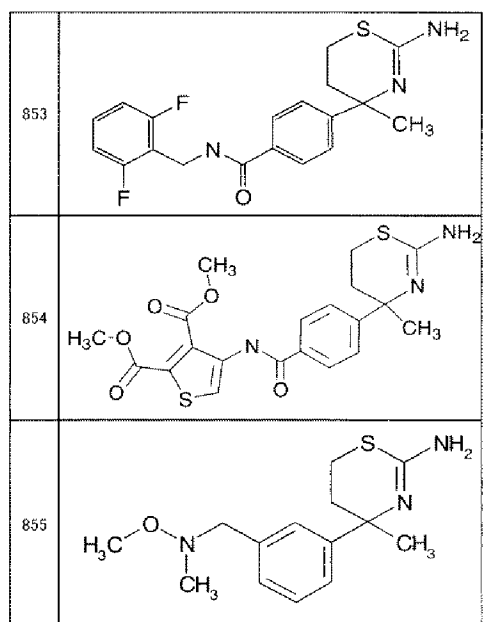
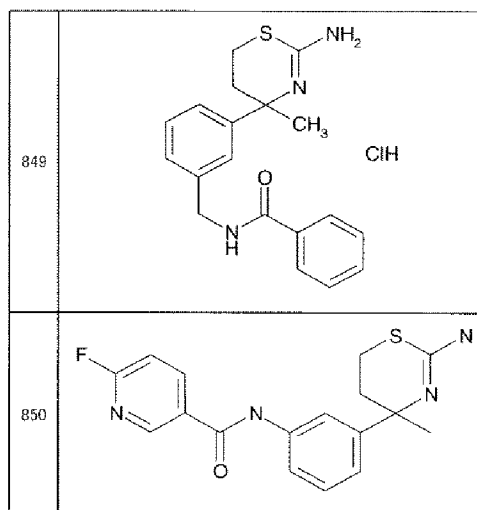
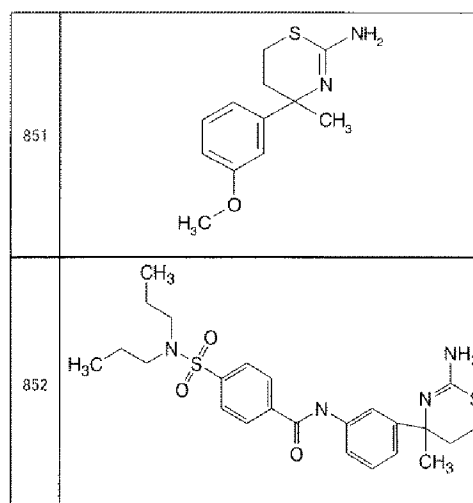
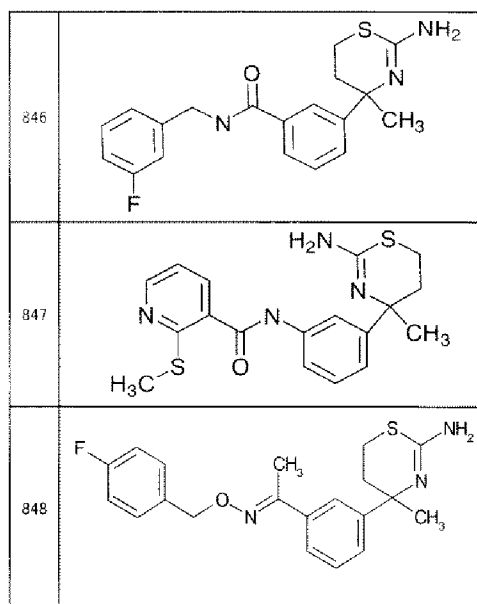
[0183] [表87]

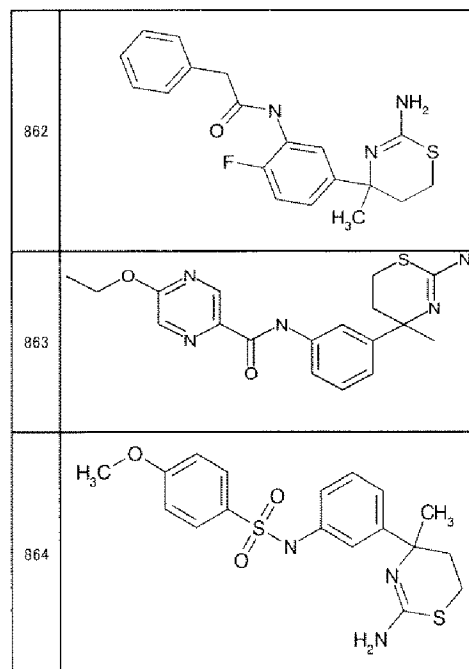
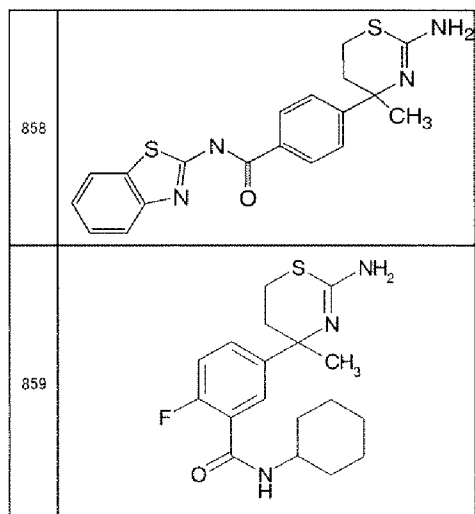
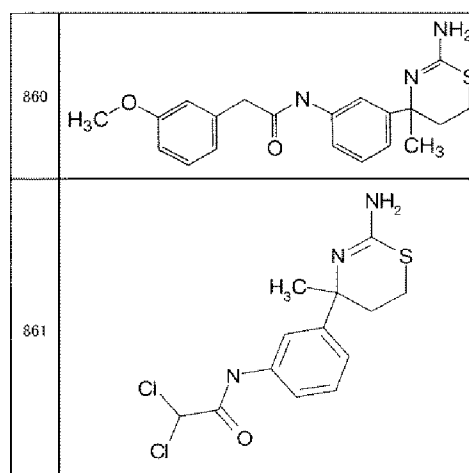
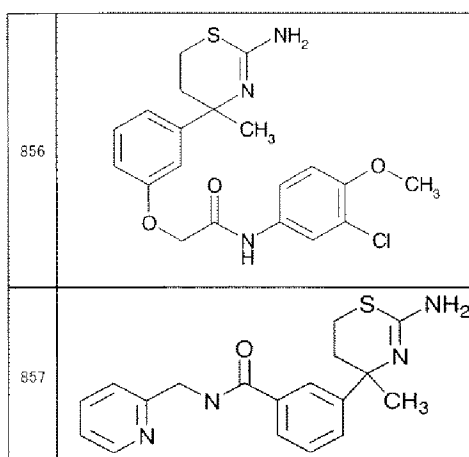
828	
829	
830	
833	
834	
831	
832	
835 (racemate)	
836	

[0184] [表88]

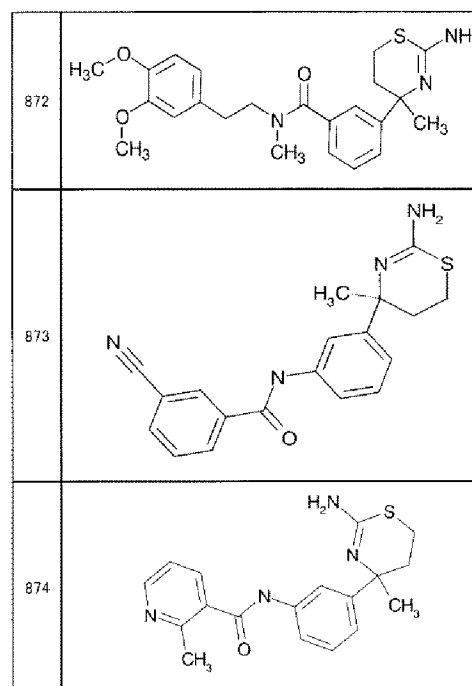
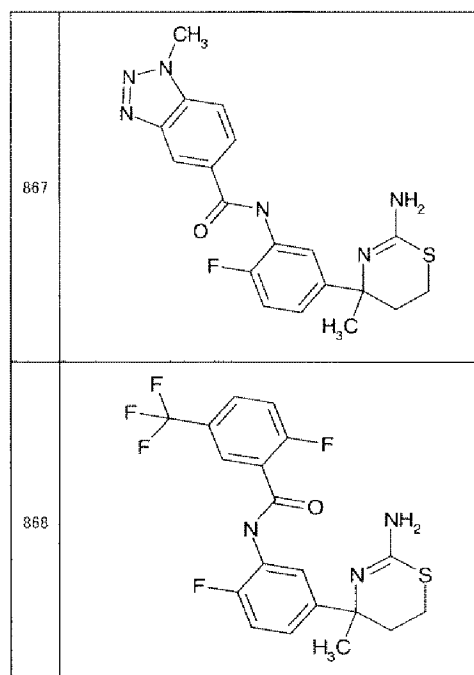
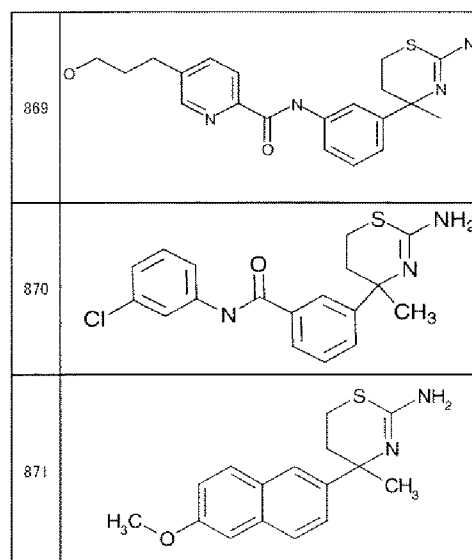
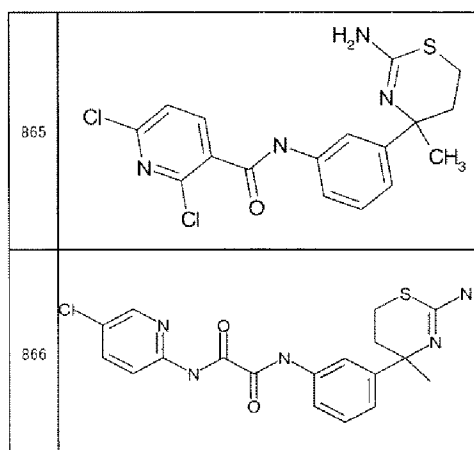


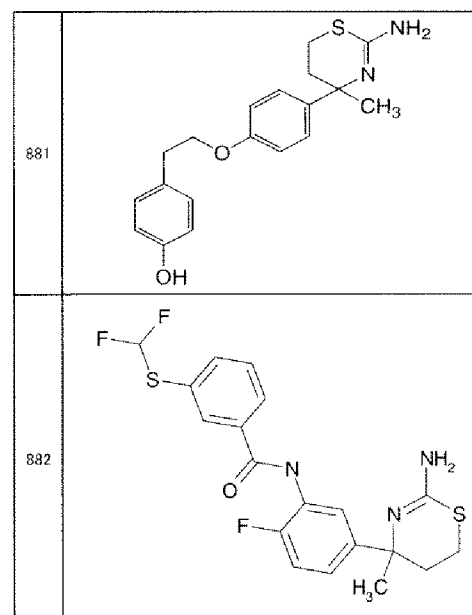
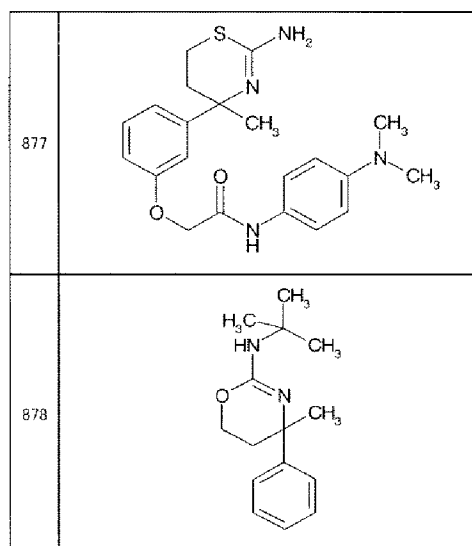
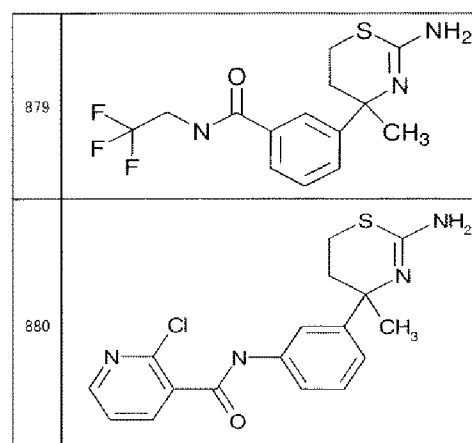
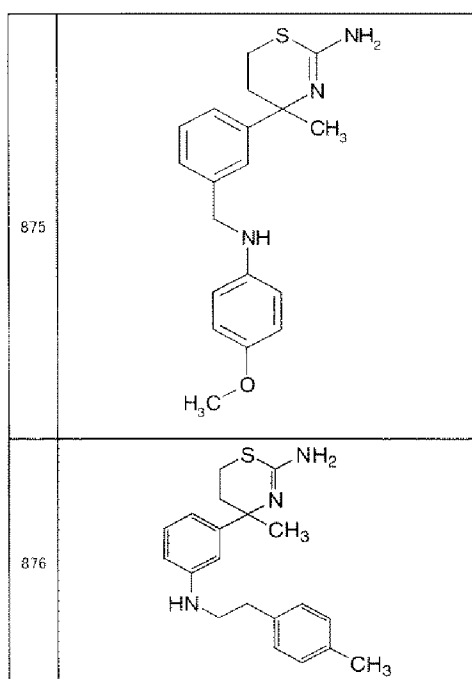
[0185] [表89]

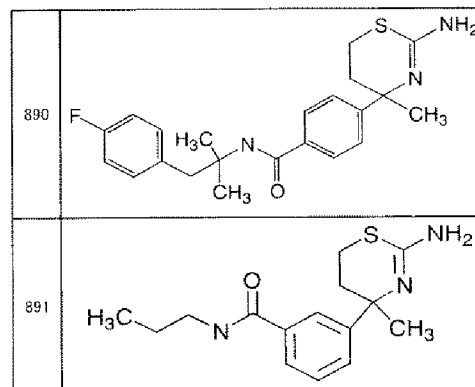
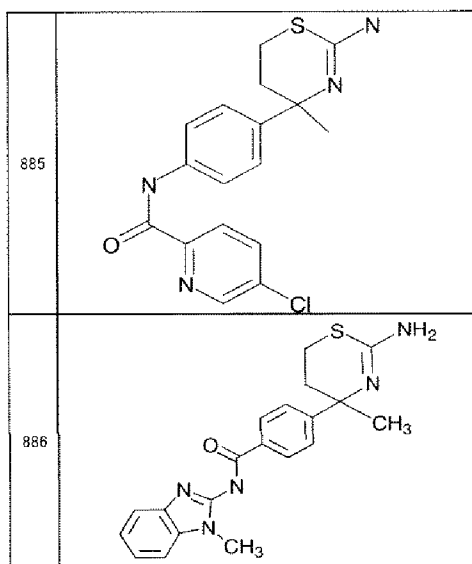
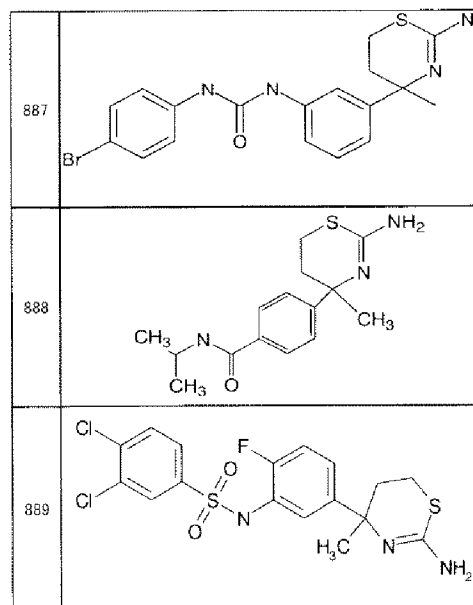
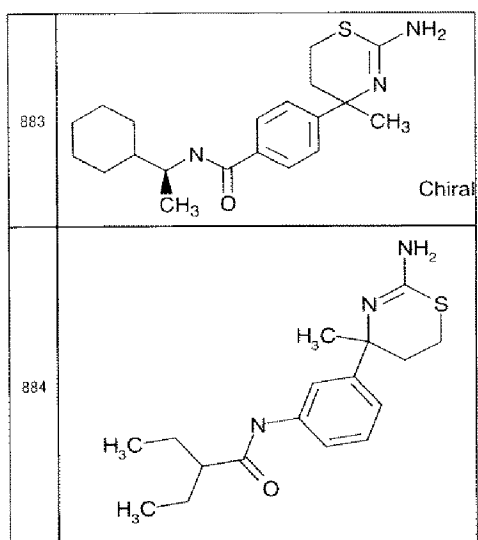


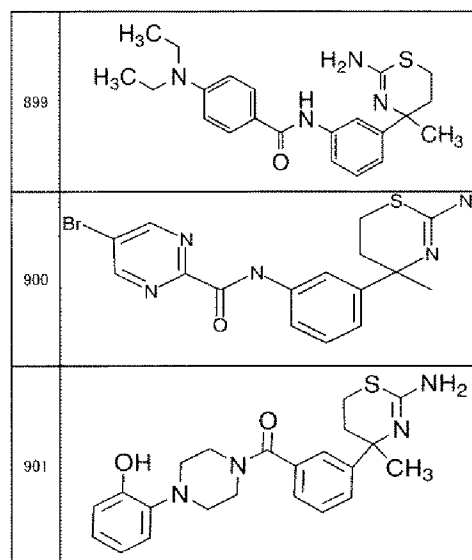
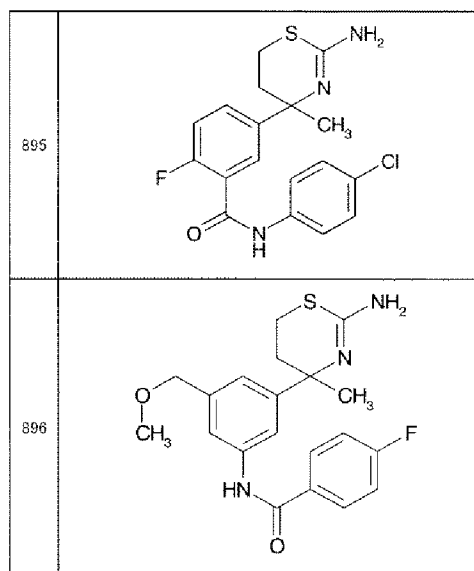
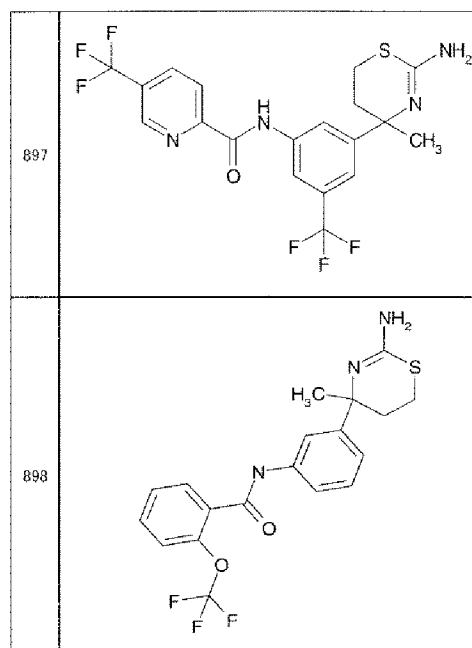
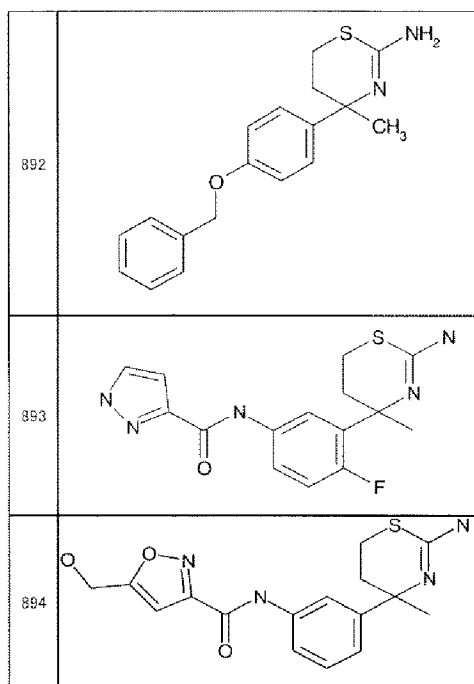


[0187] [表91]

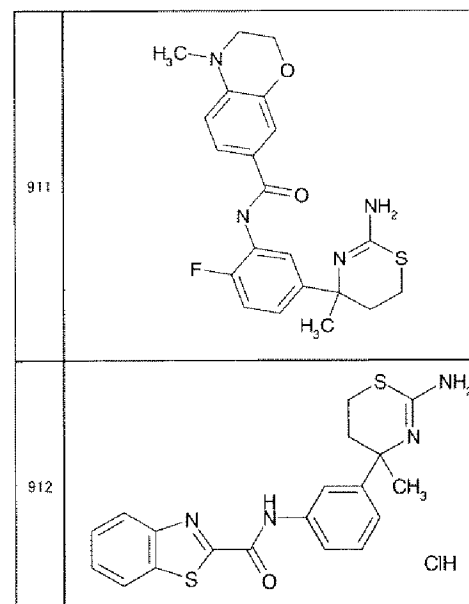
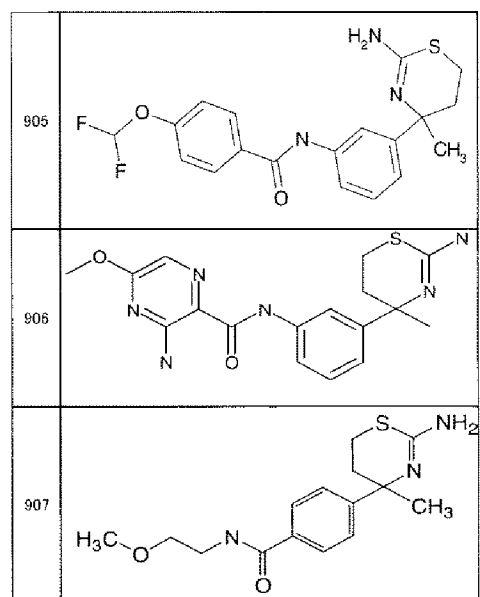
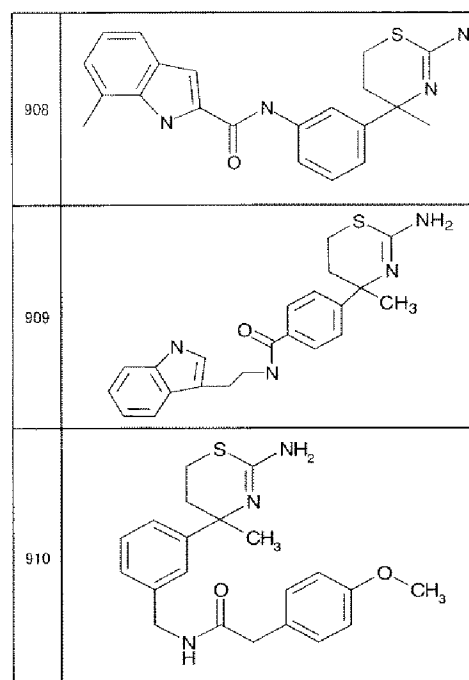
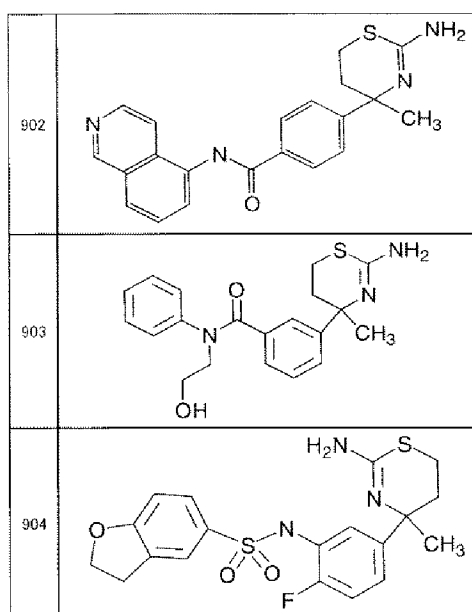




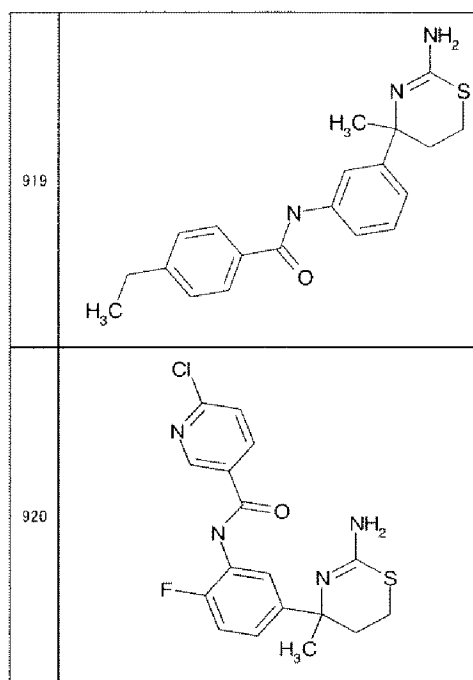
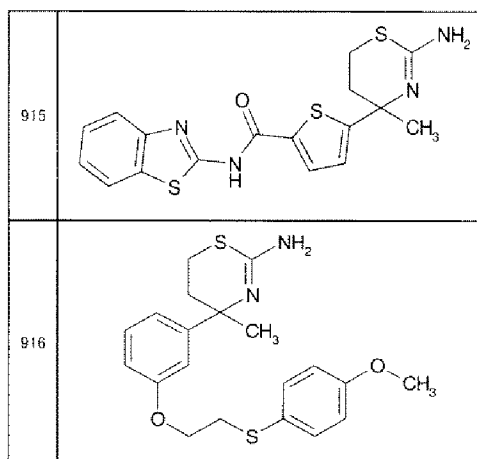
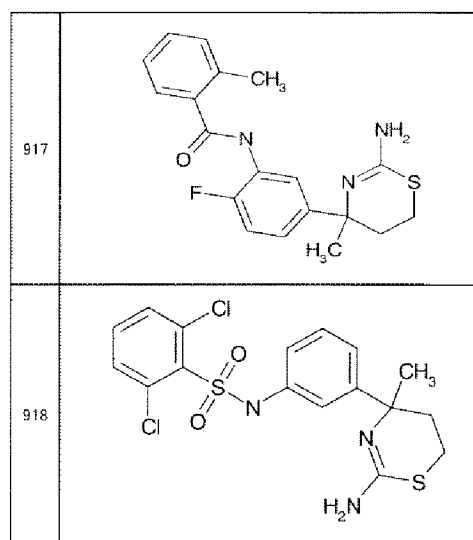
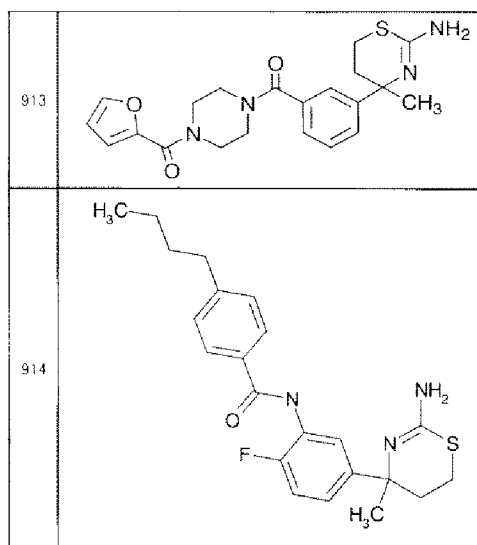




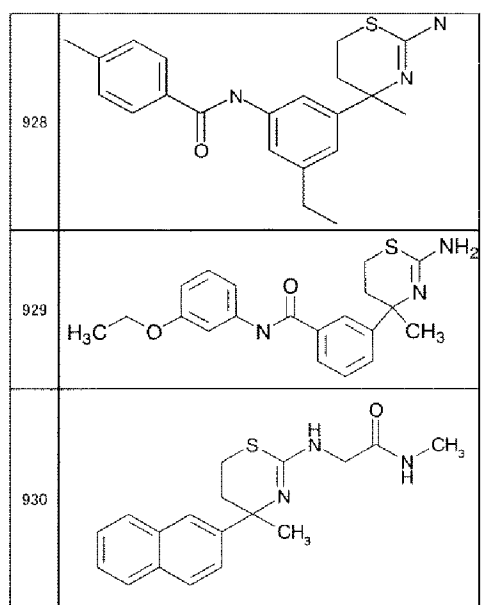
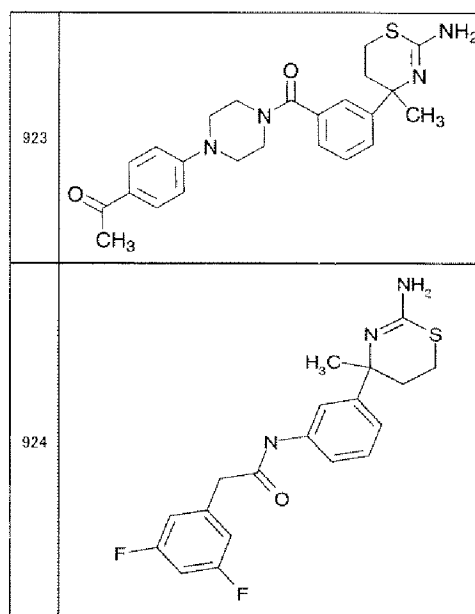
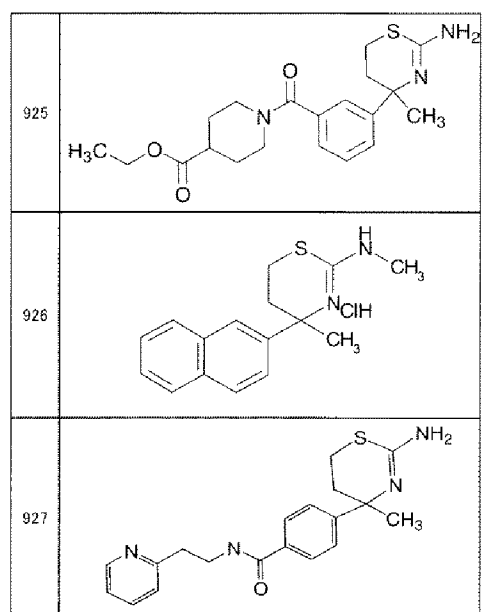
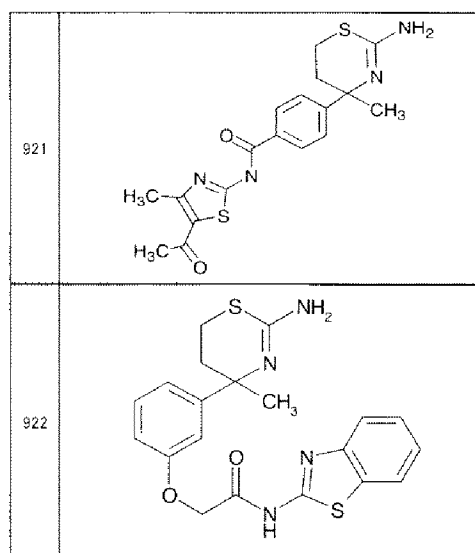
[0191] [表95]



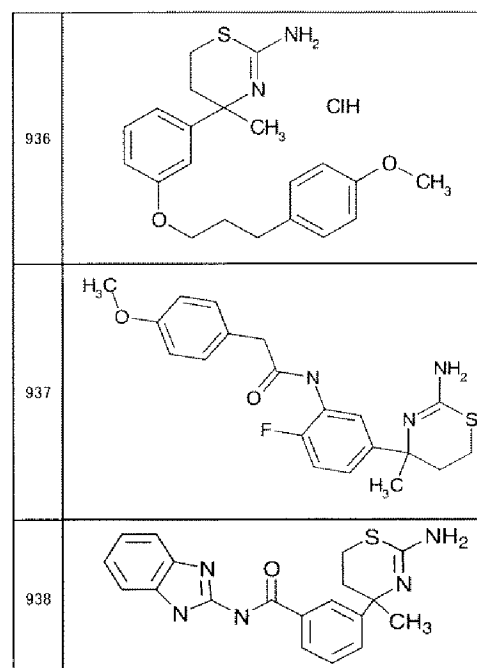
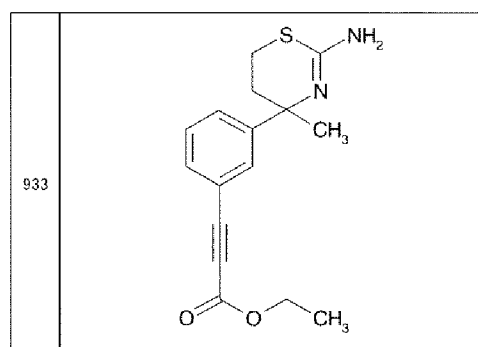
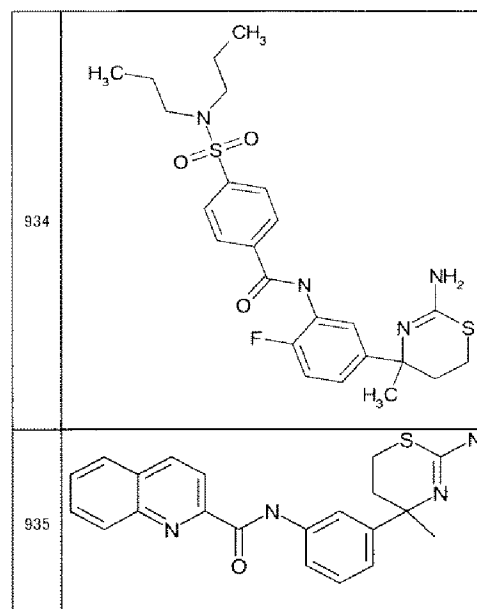
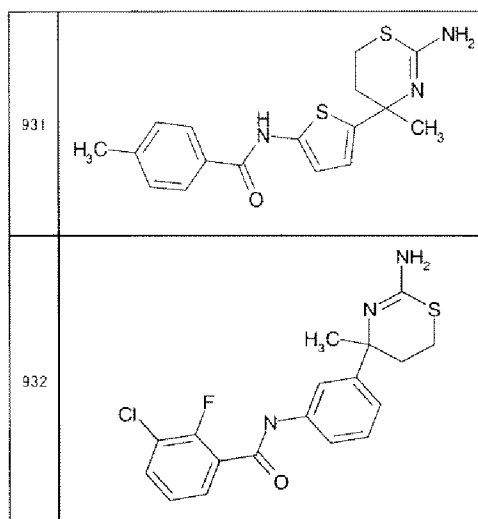
[0192] [表96]

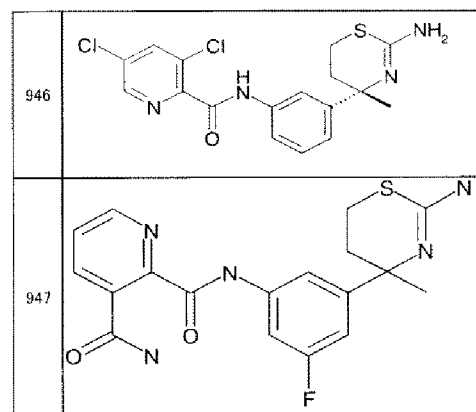
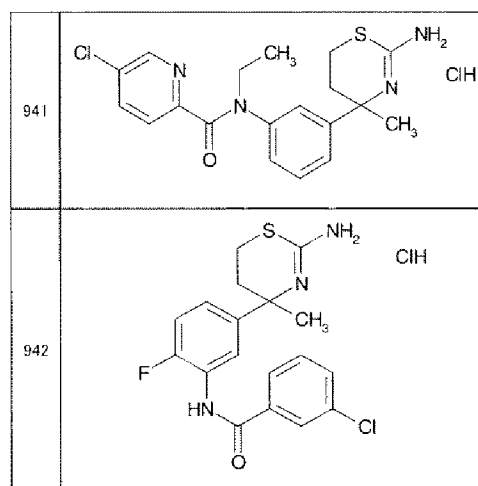
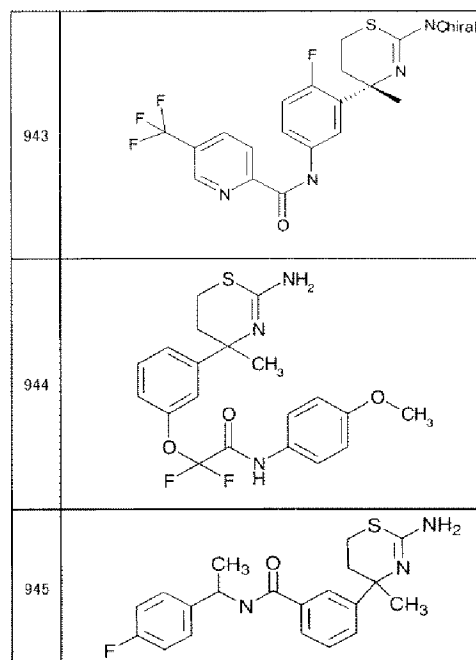
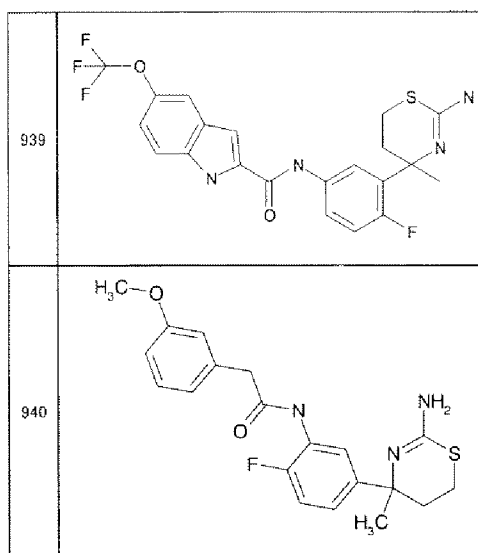


[0193] [表97]

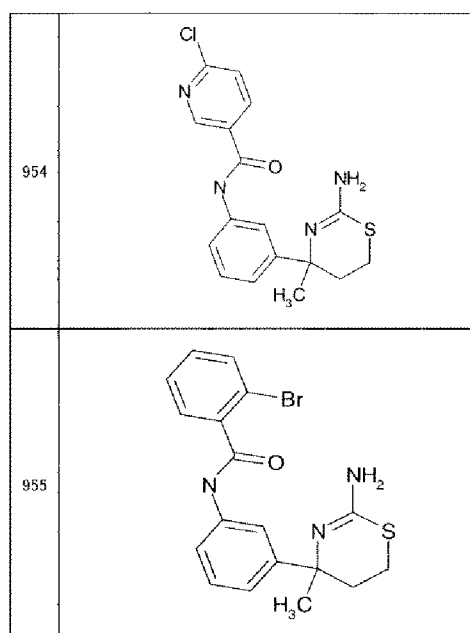
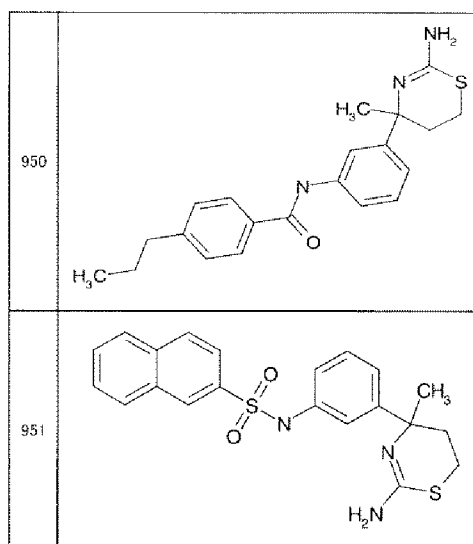
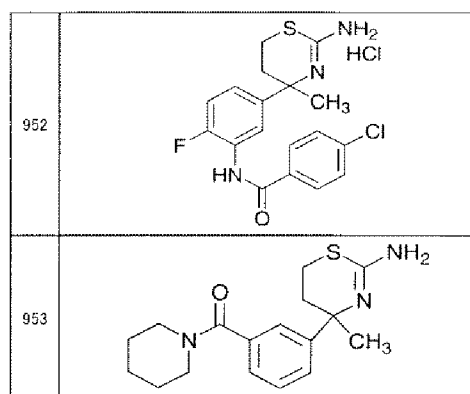
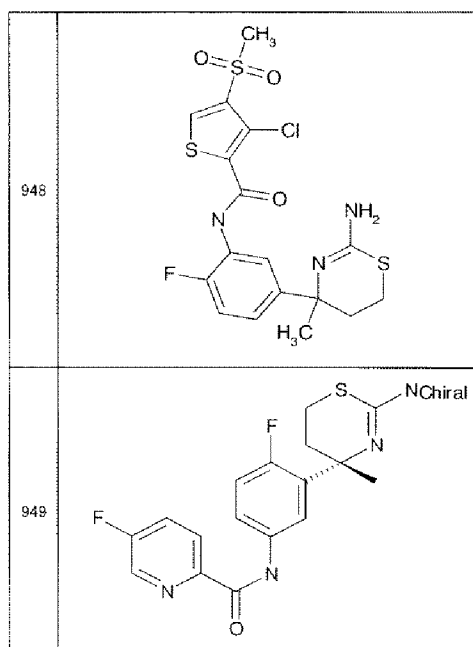


[0194] [表98]

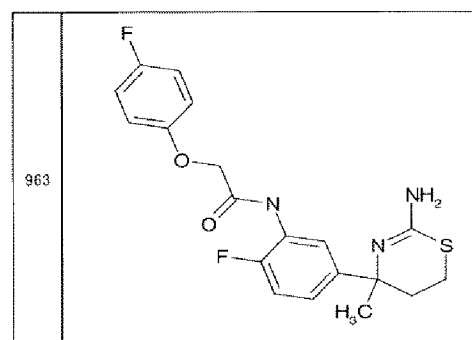
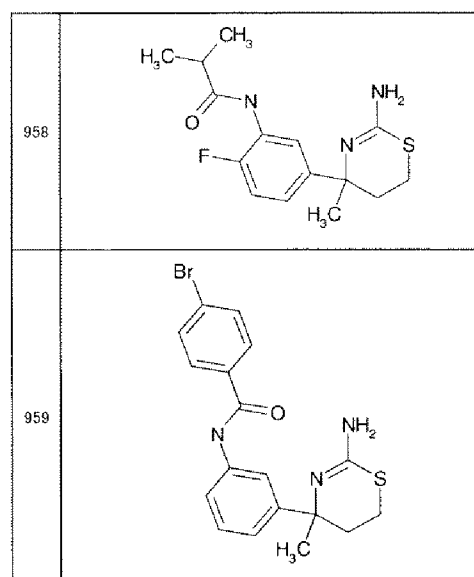
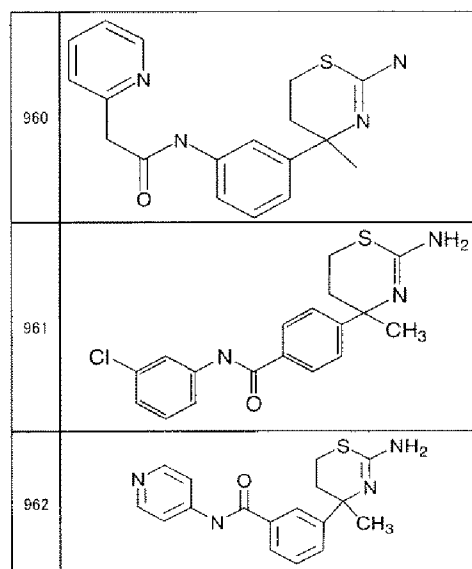
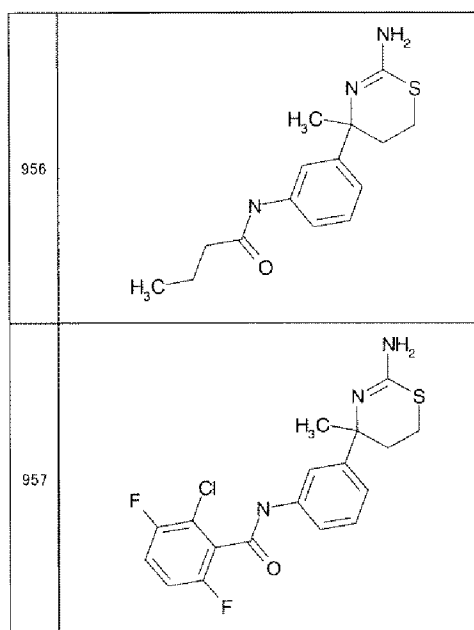


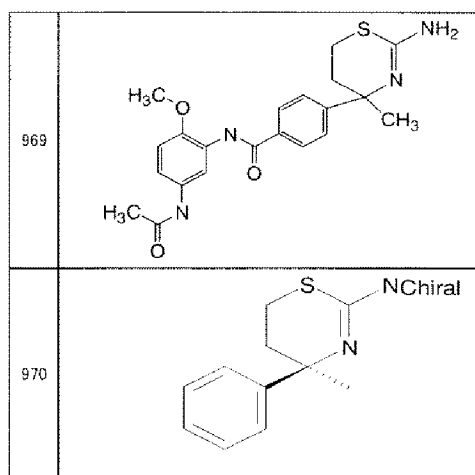
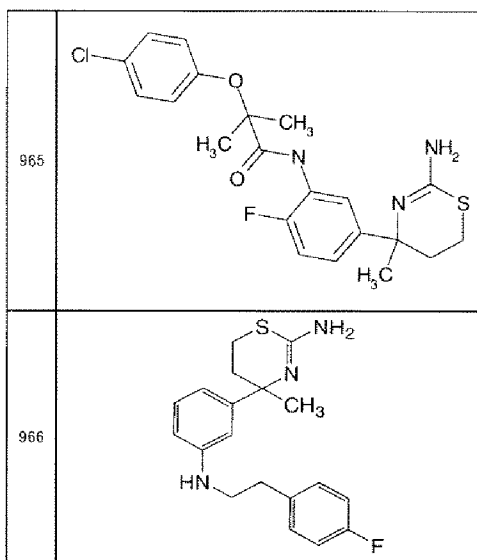
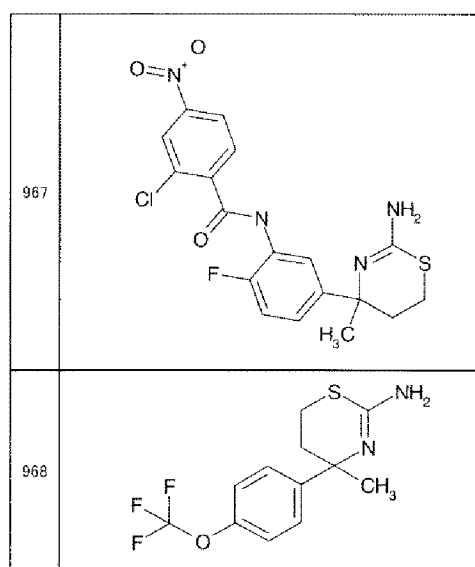
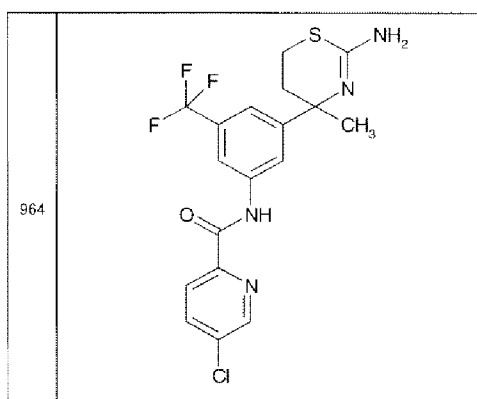


[0196] [表100]

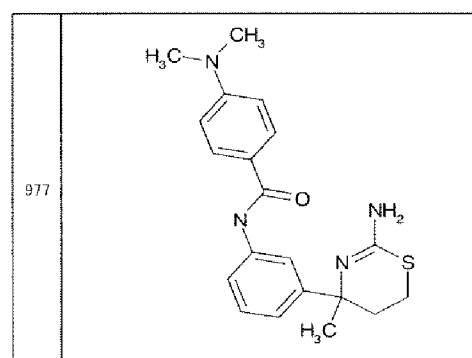
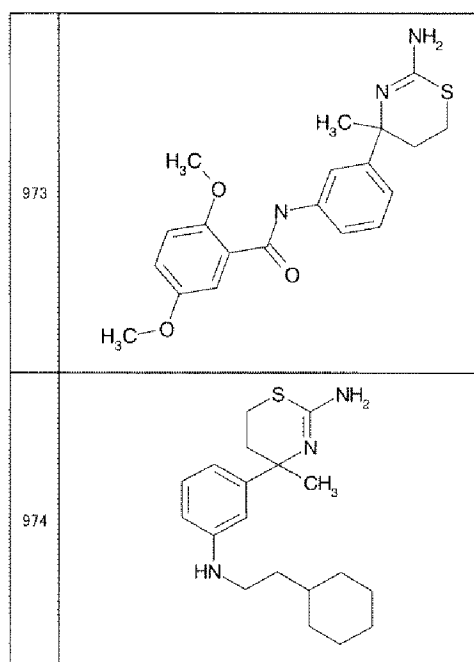
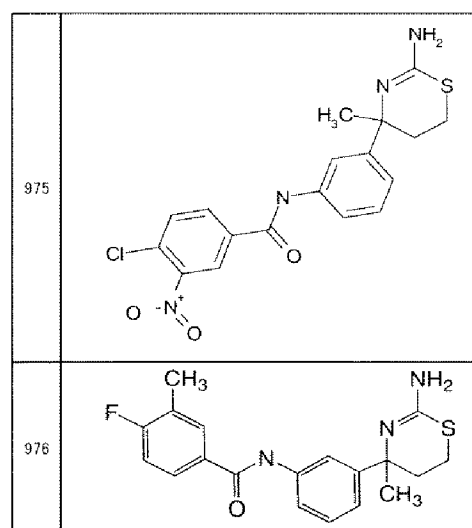
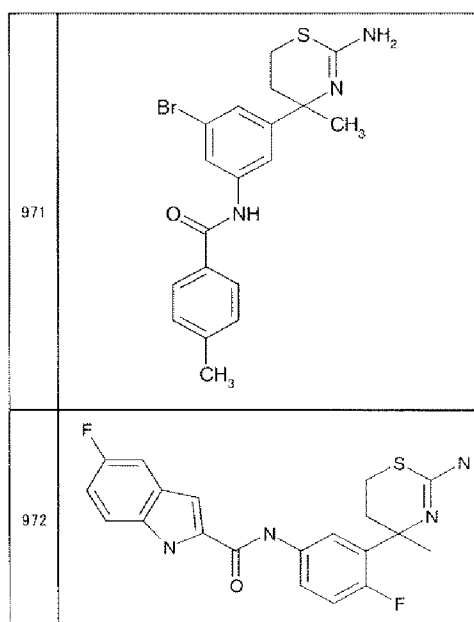


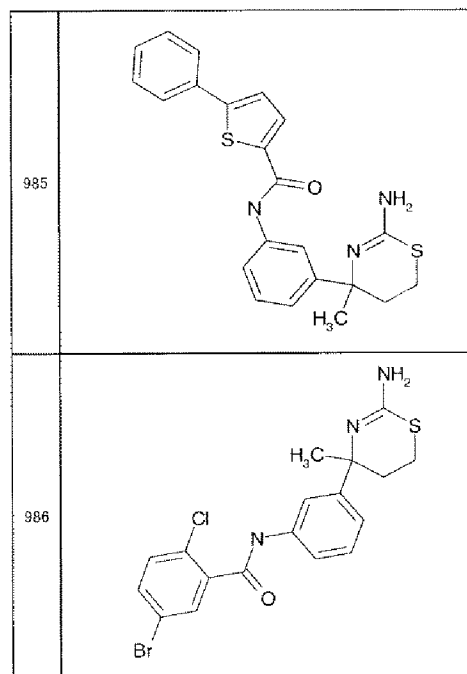
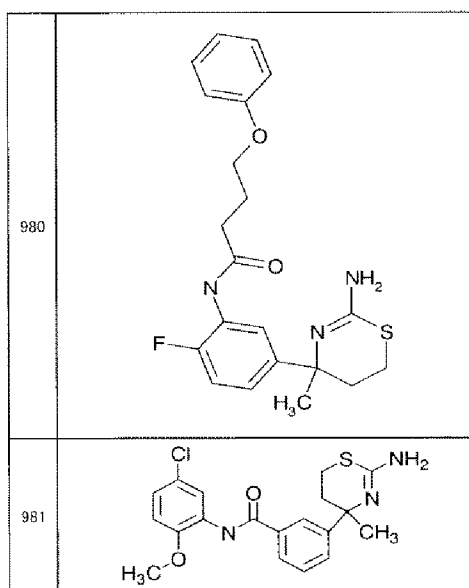
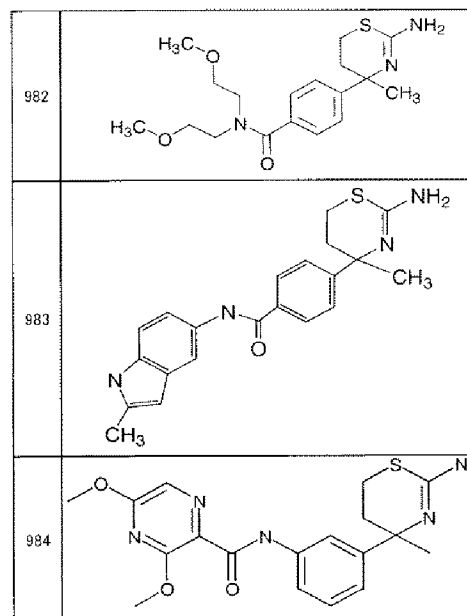
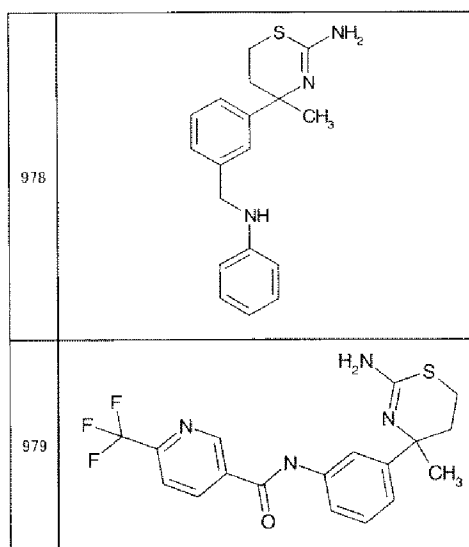
[0197] [表101]



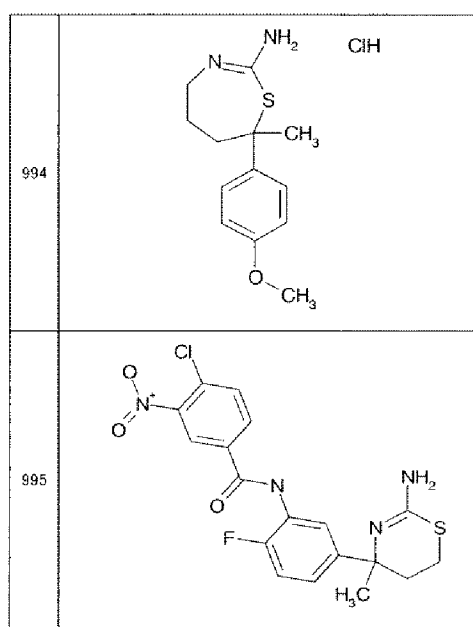
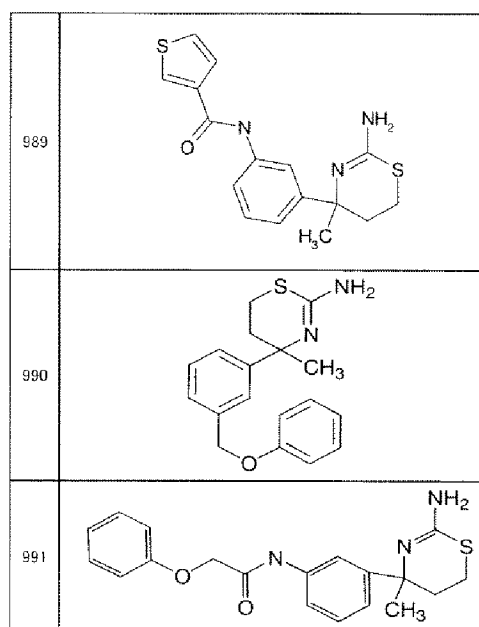
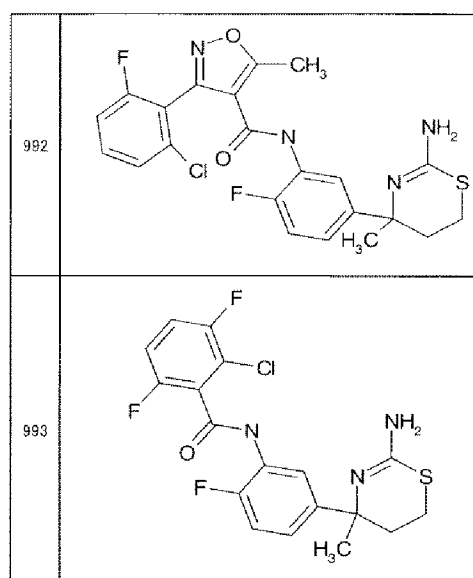
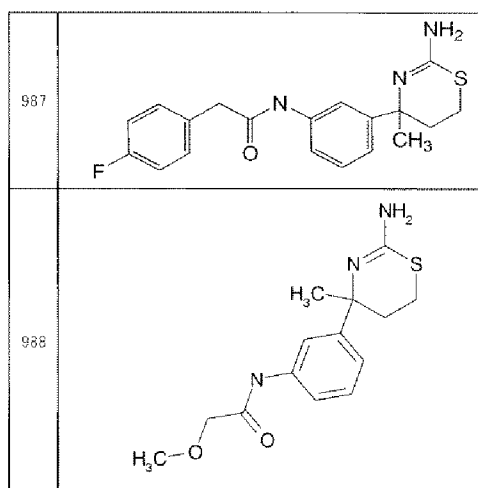


[0199] [表103]

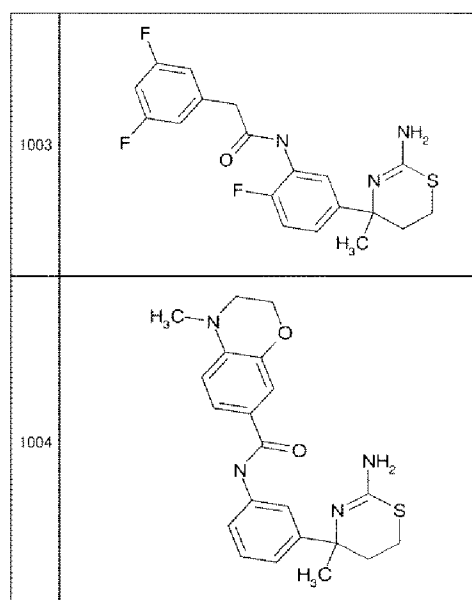
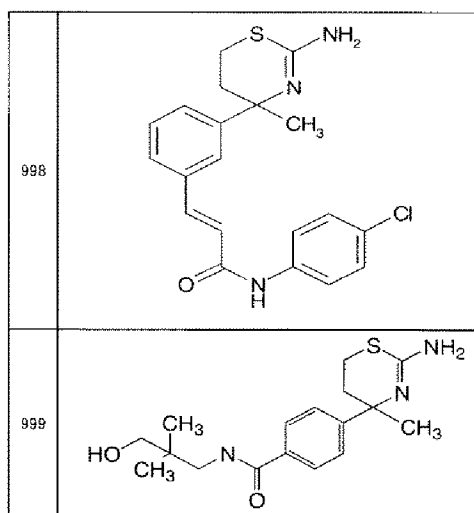
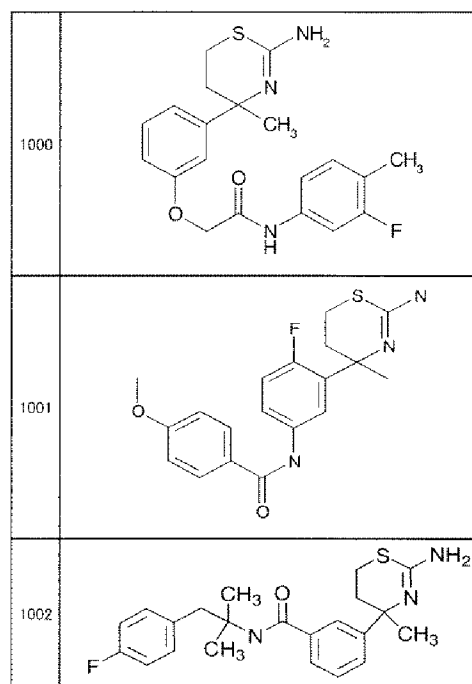
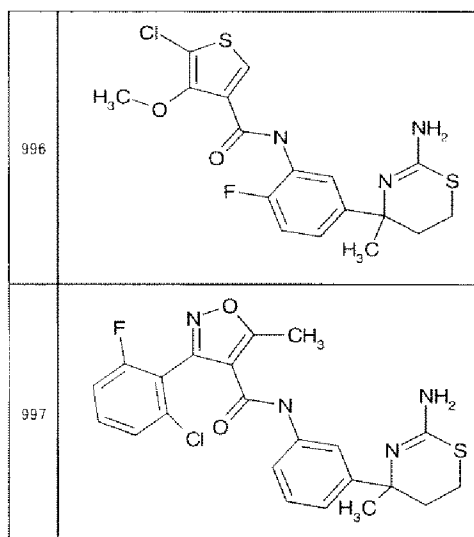




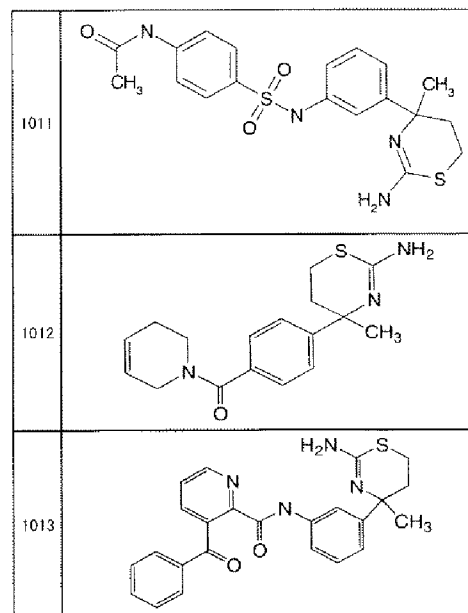
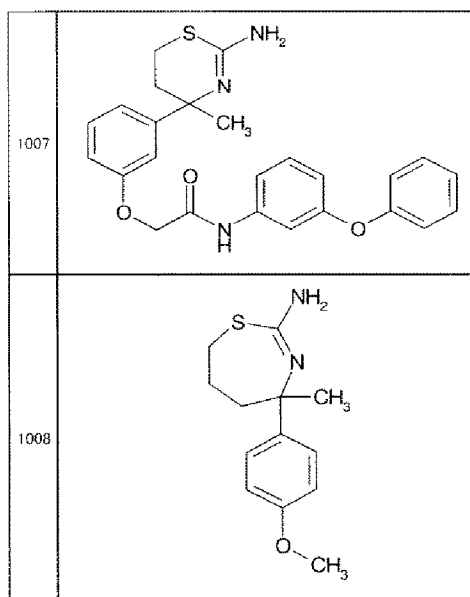
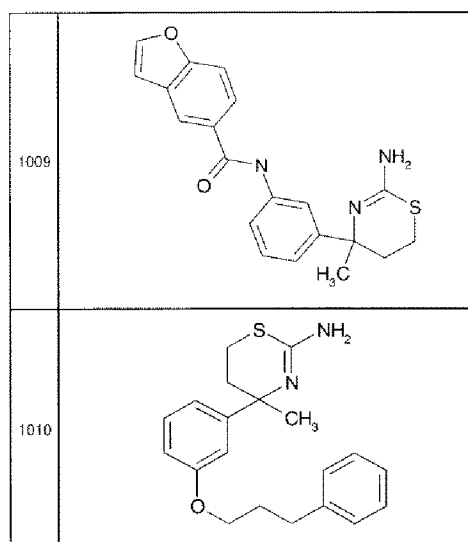
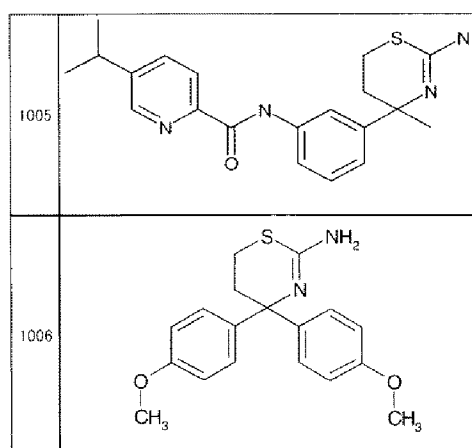
[0201] [表105]



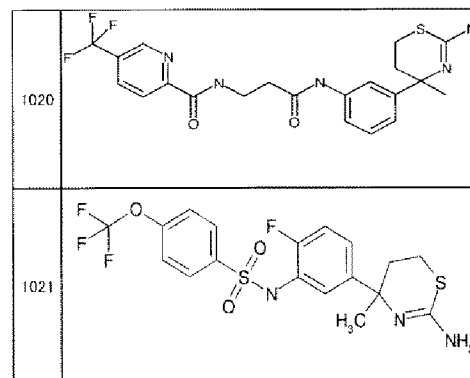
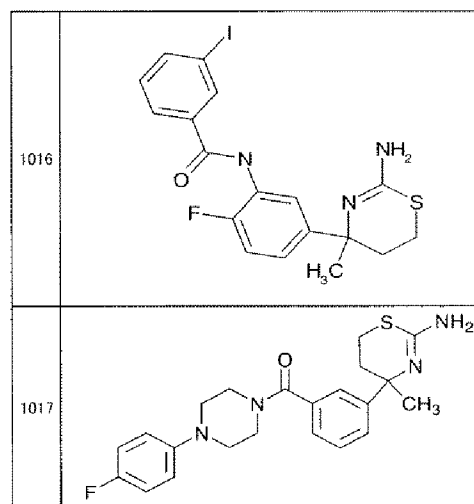
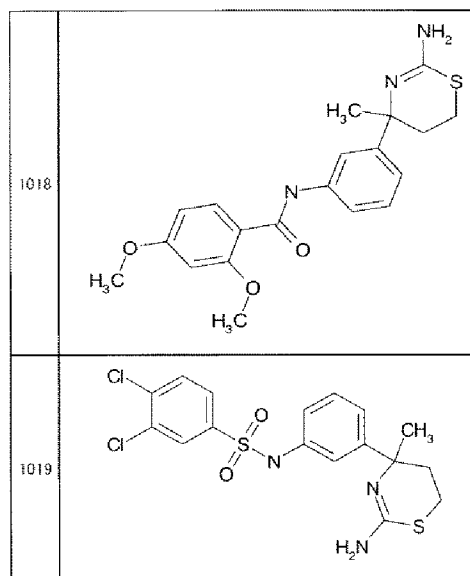
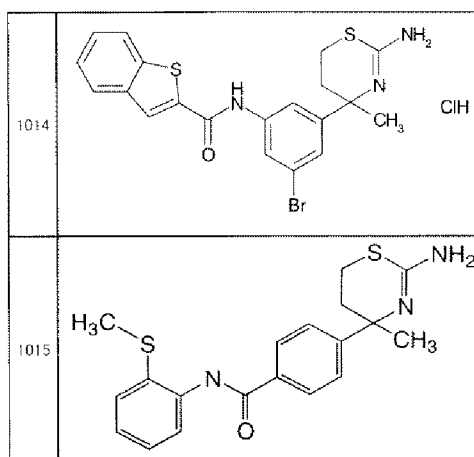
[0202] [表106]



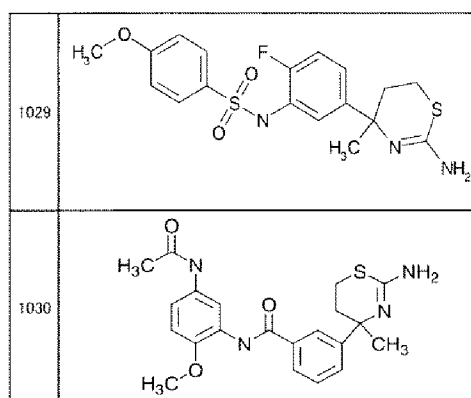
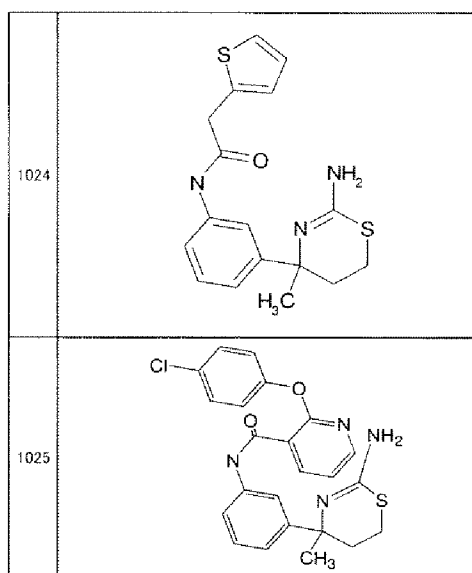
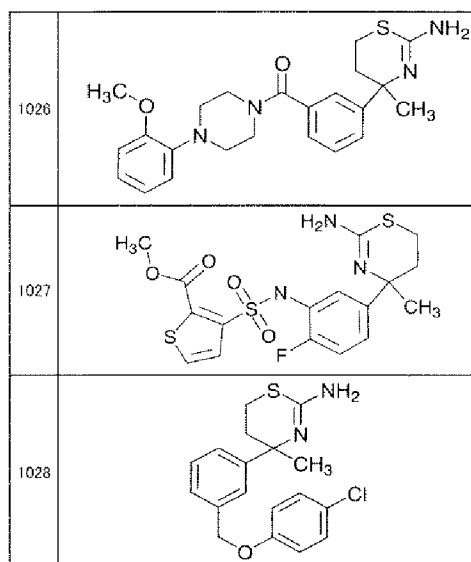
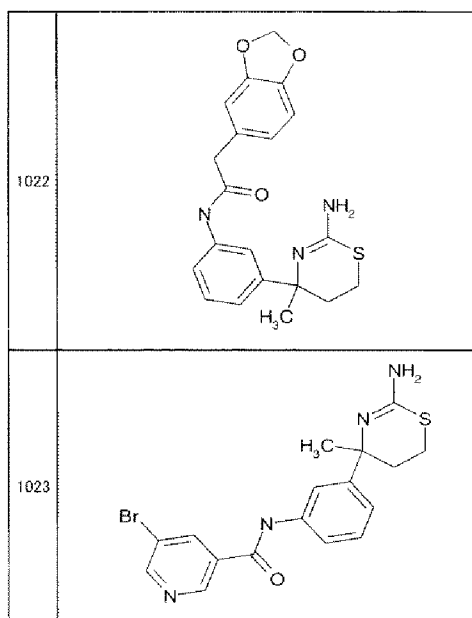
[0203] [表107]



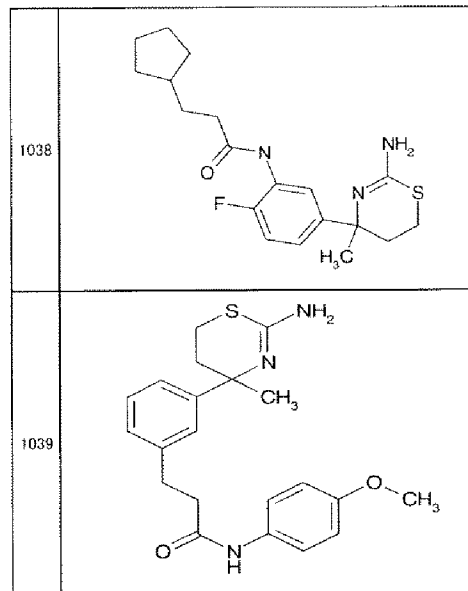
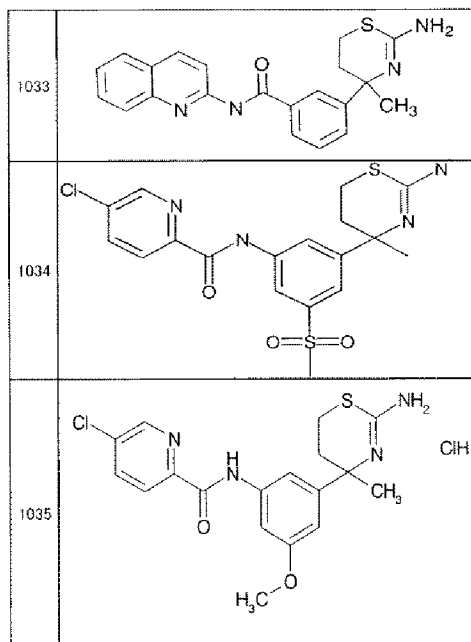
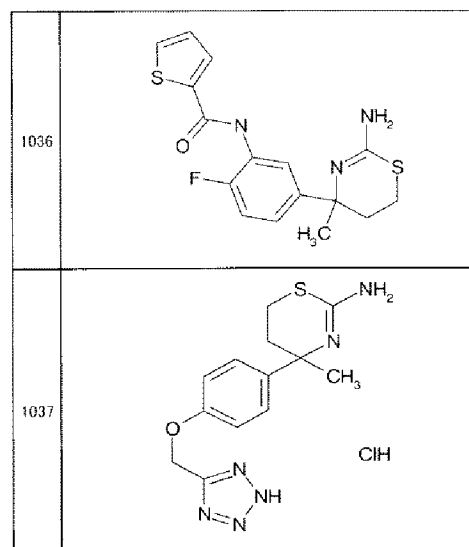
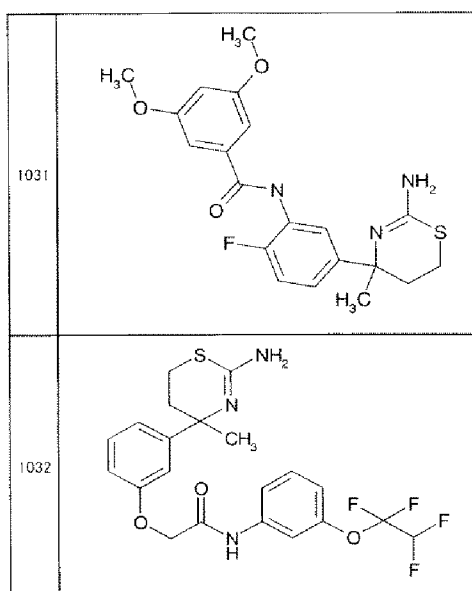
[0204] [表108]



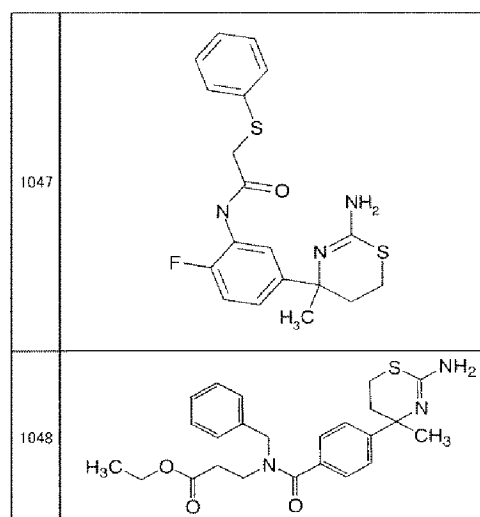
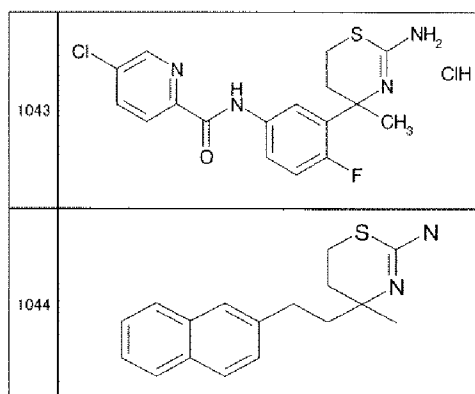
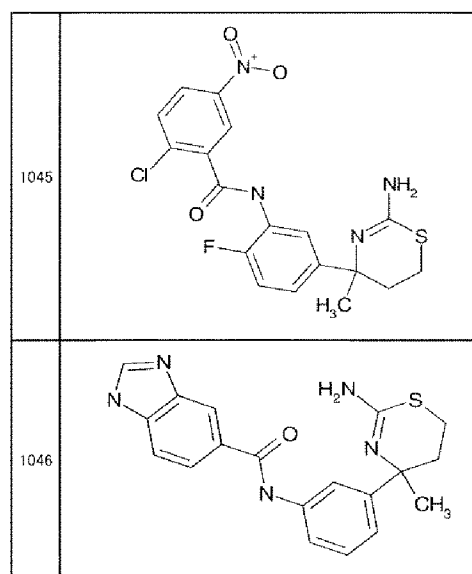
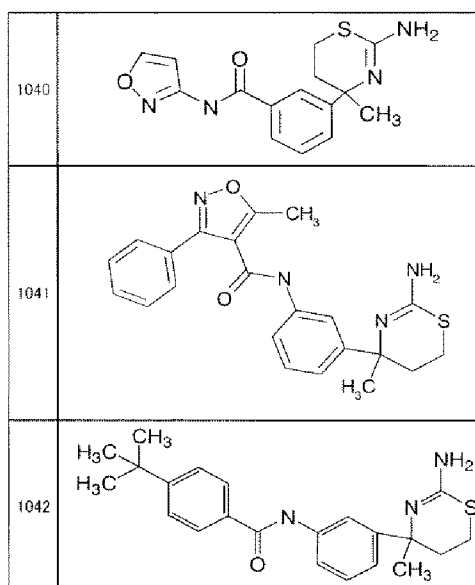
[0205] [表109]



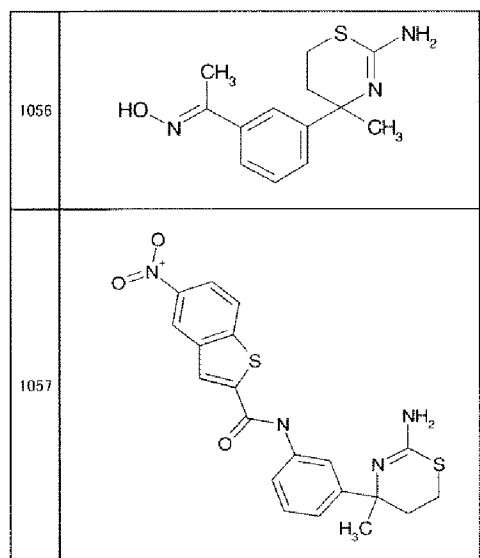
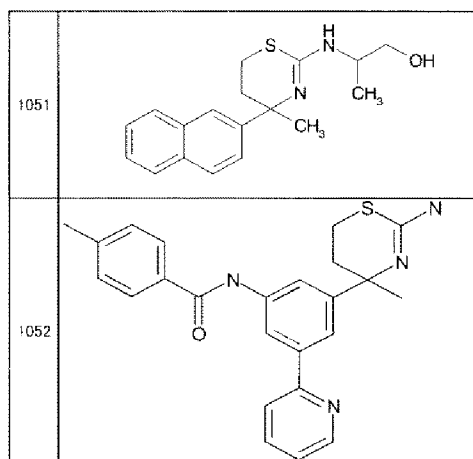
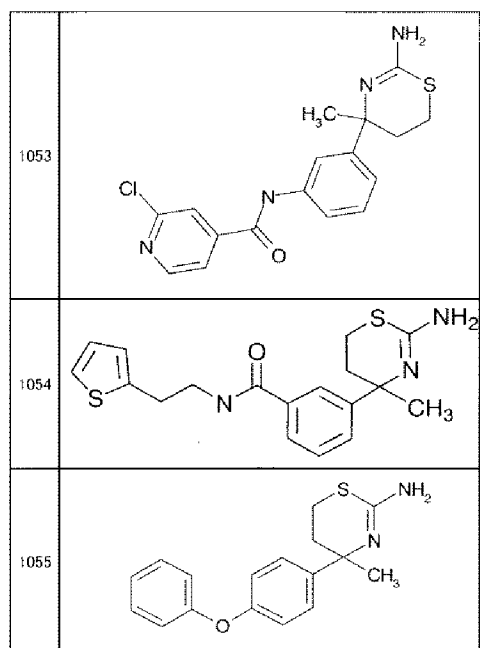
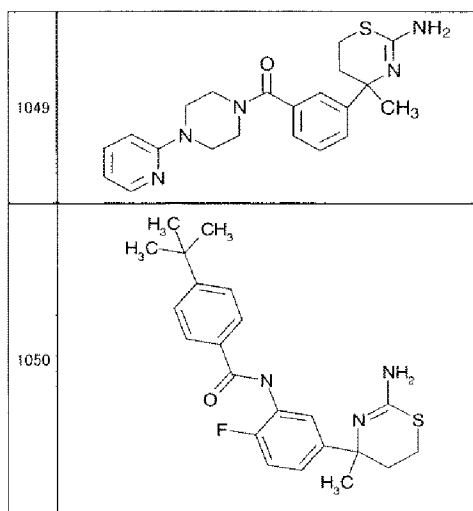
[0206] [表110]



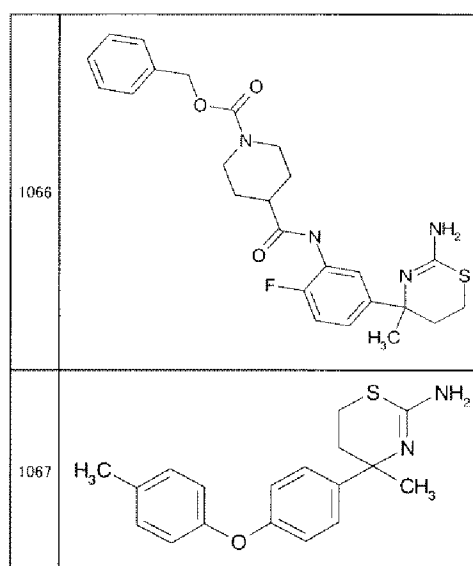
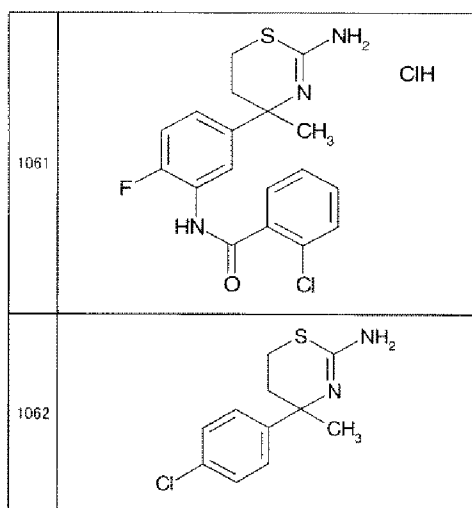
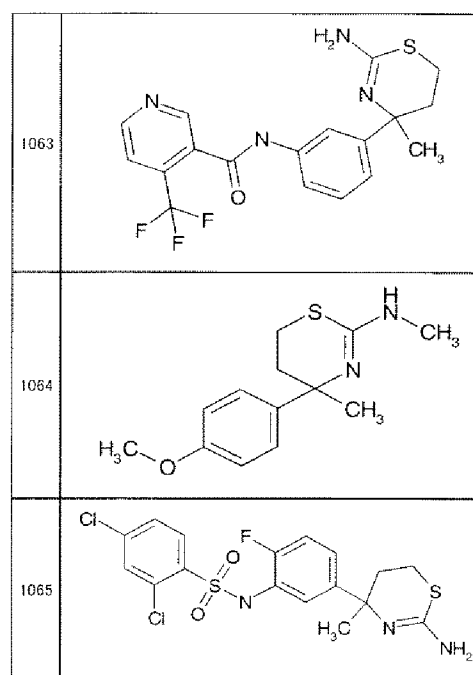
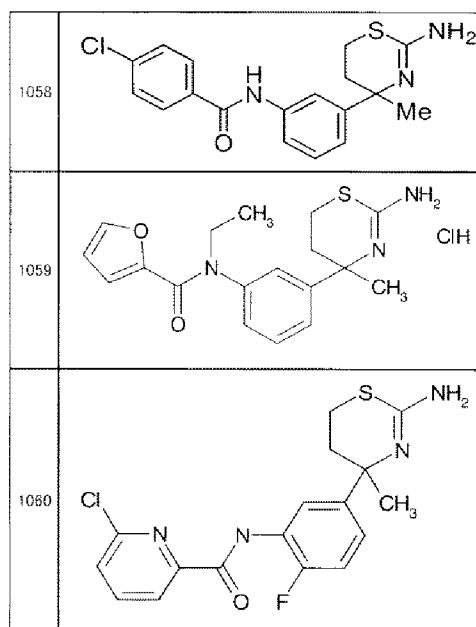
[0207] [表111]



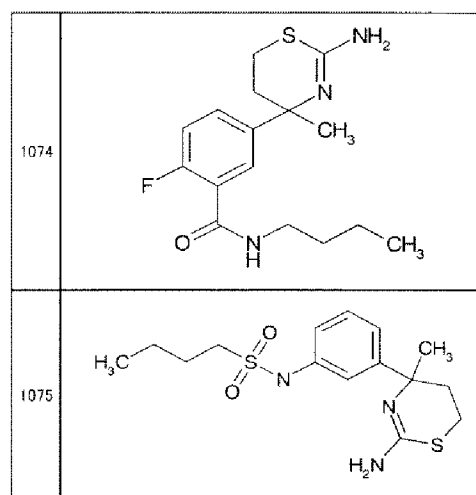
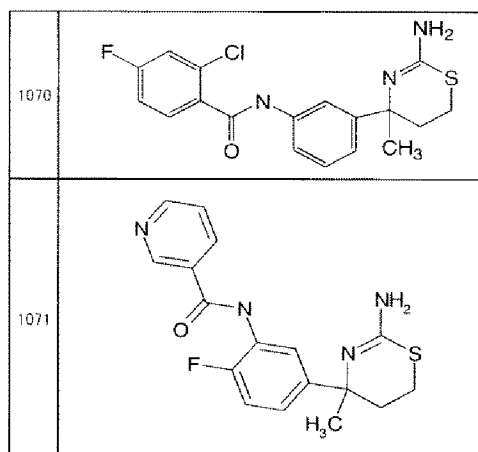
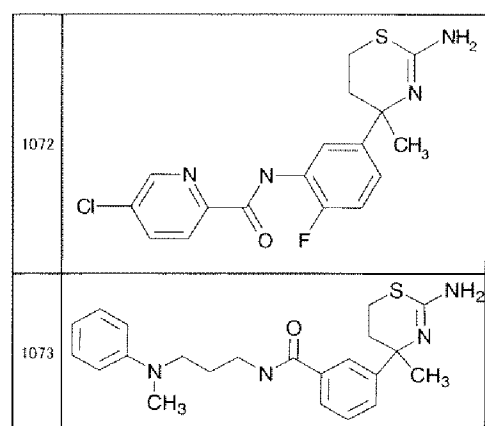
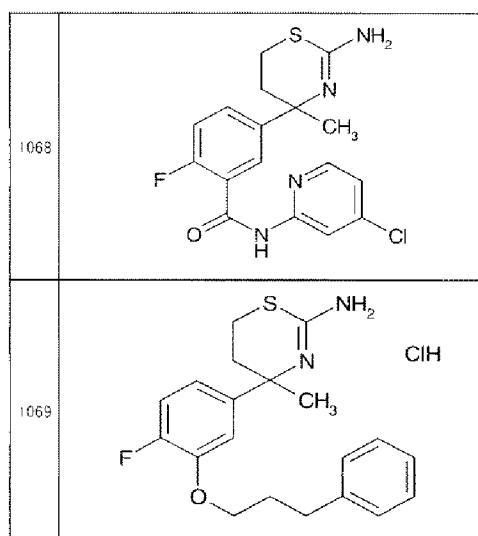
[0208] [表112]



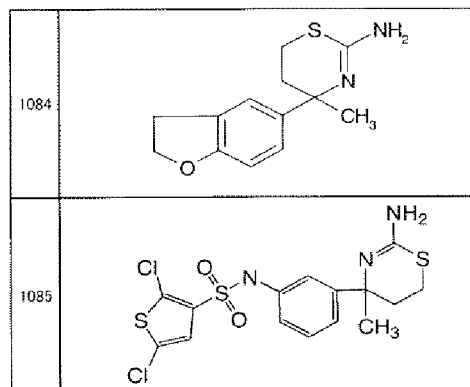
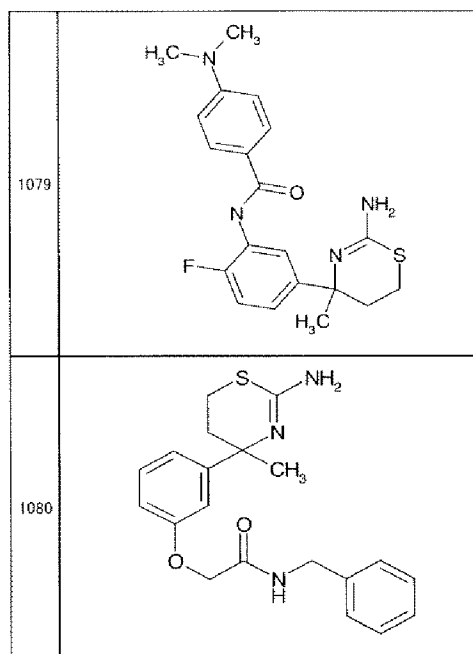
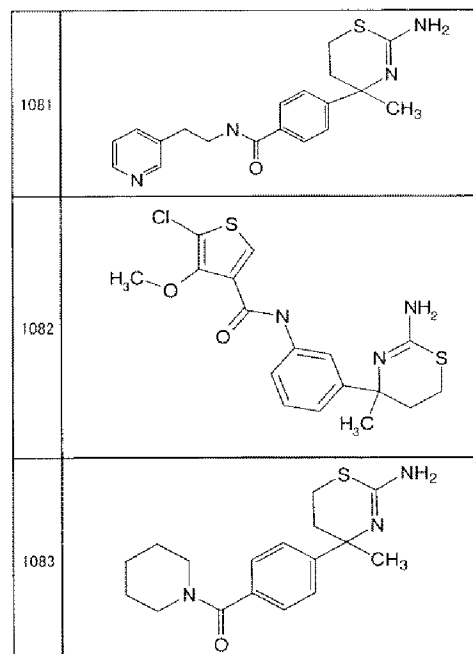
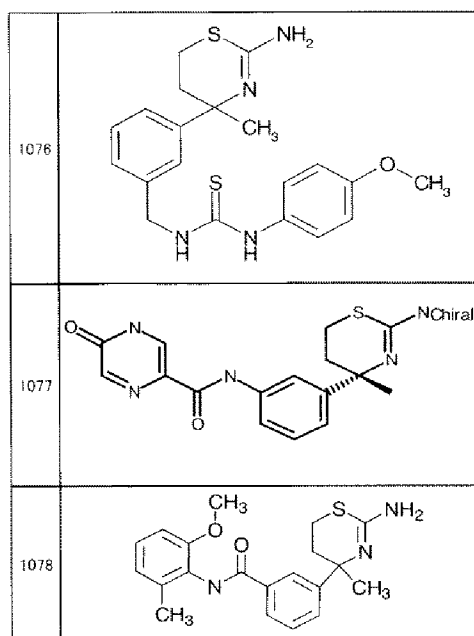
[0209] [表113]



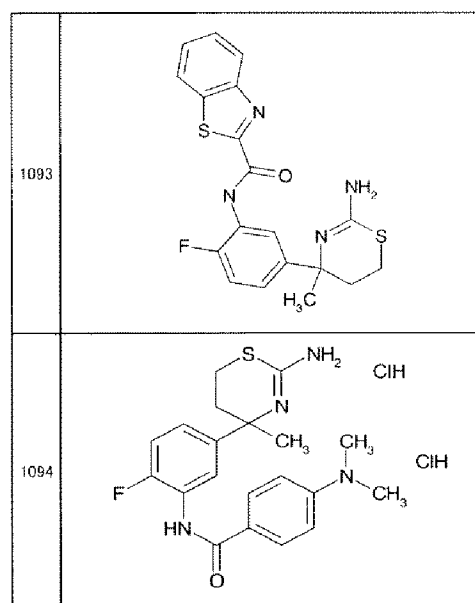
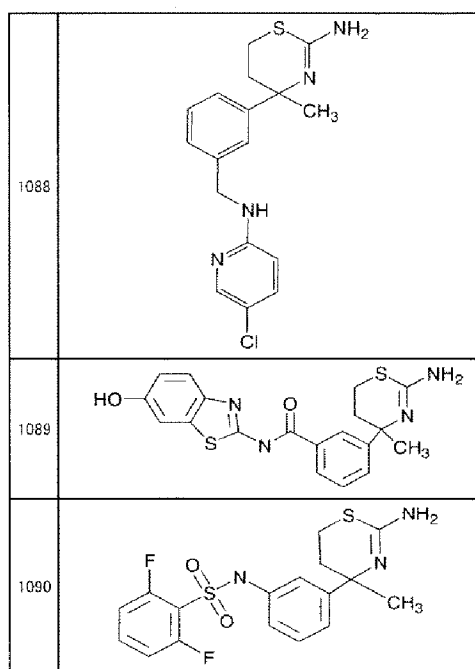
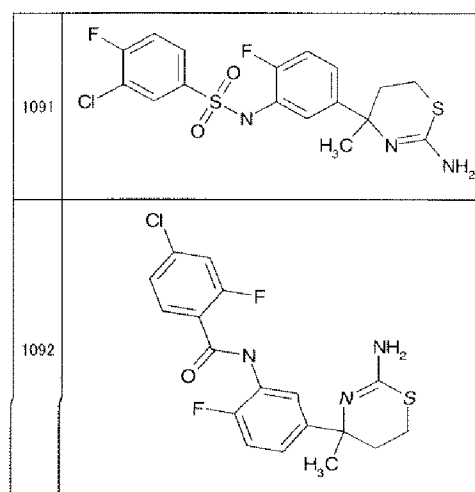
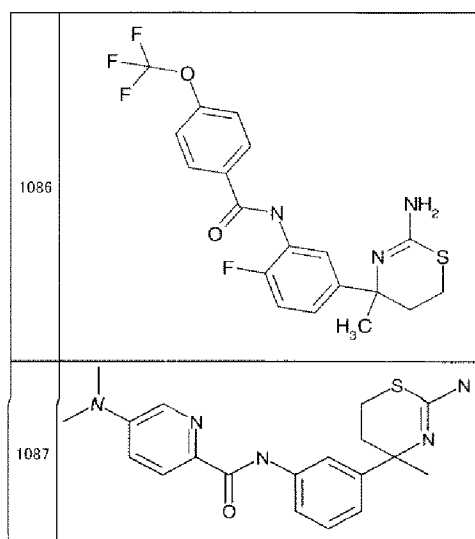
[0210] [表114]



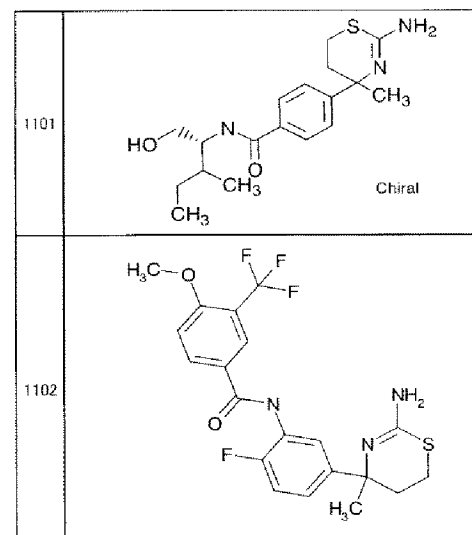
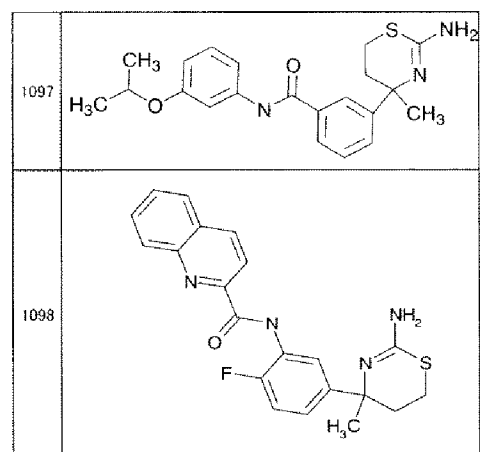
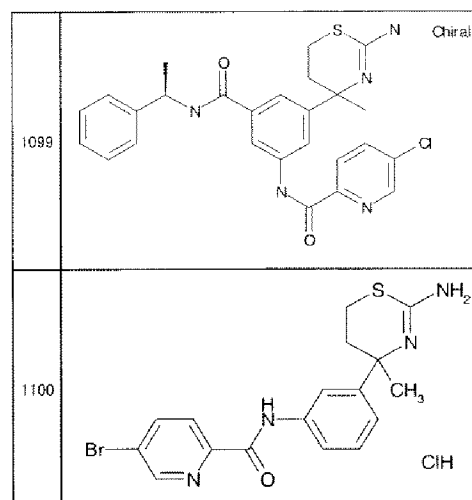
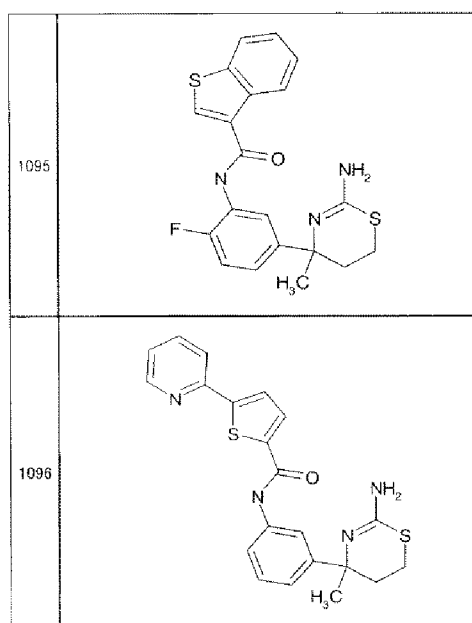
[0211] [表115]



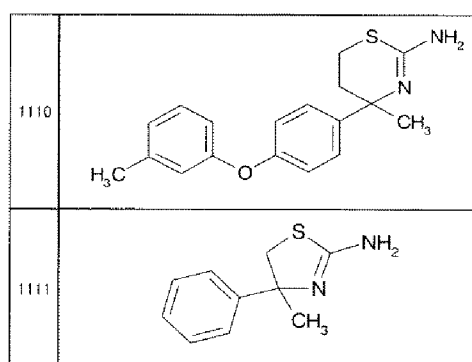
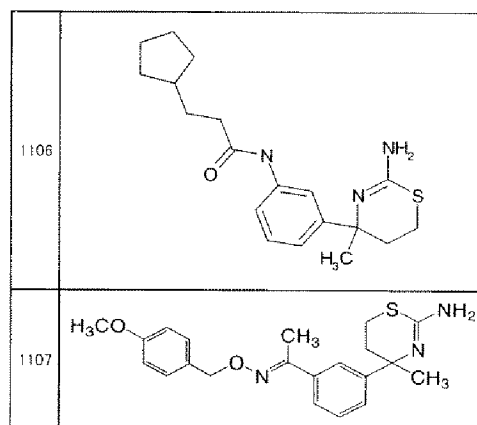
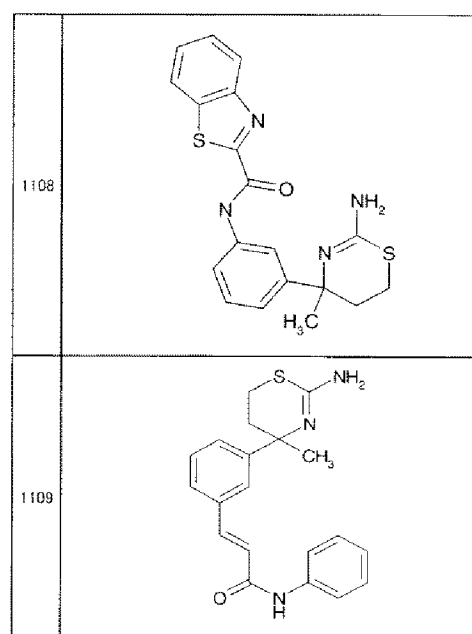
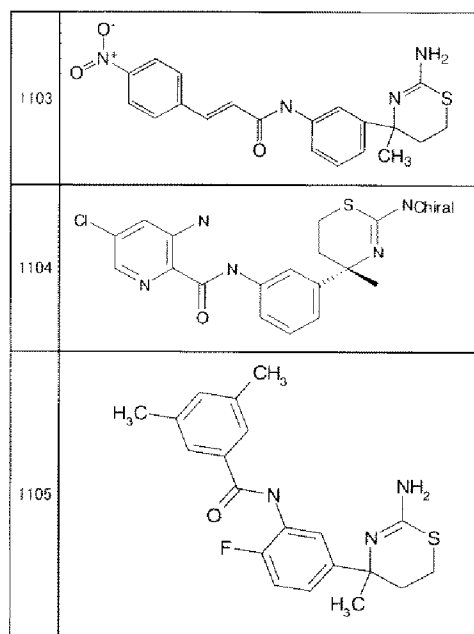
[0212] [表116]



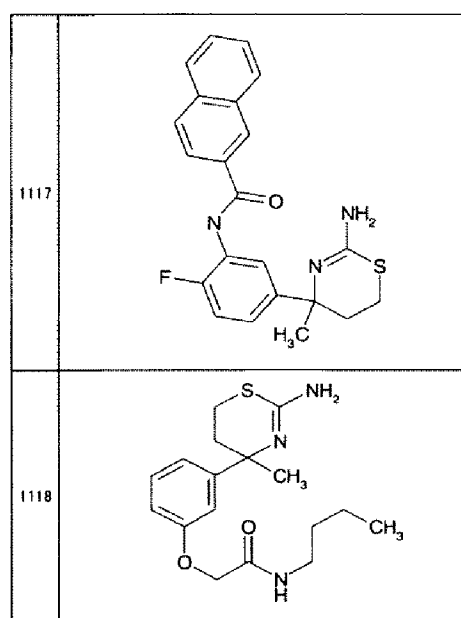
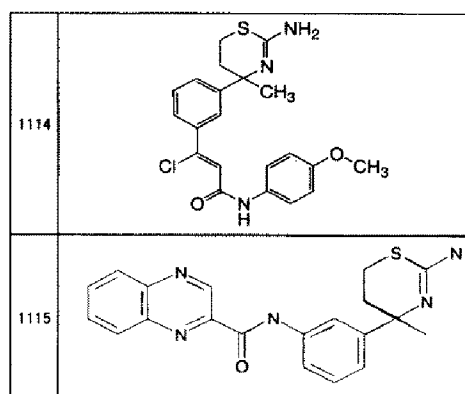
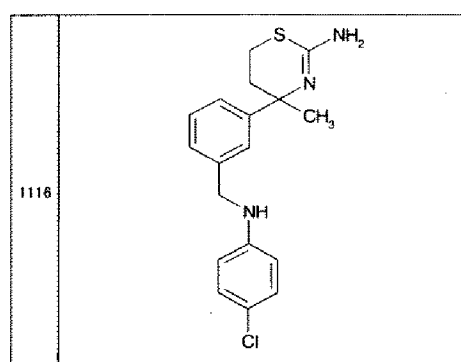
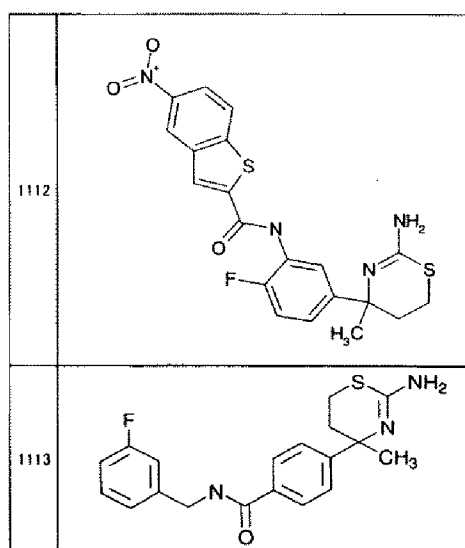
[0213] [表117]

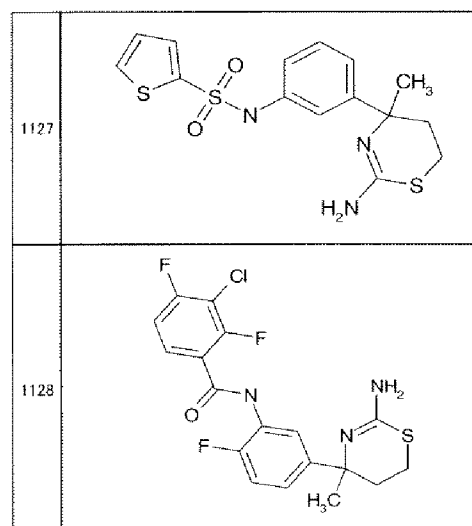
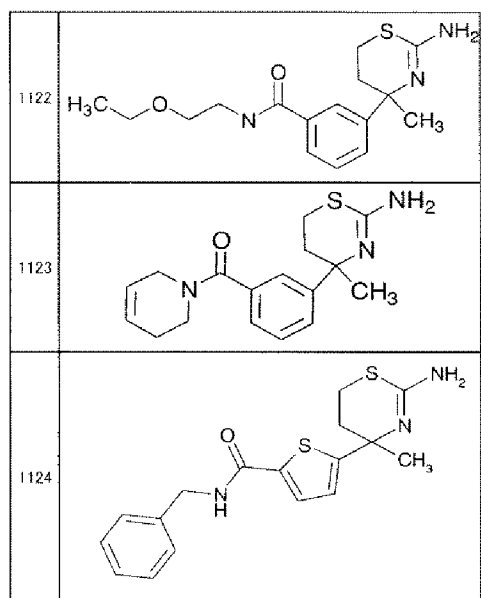
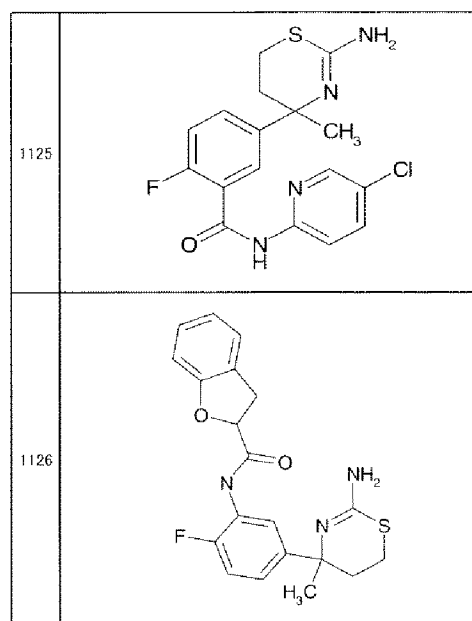
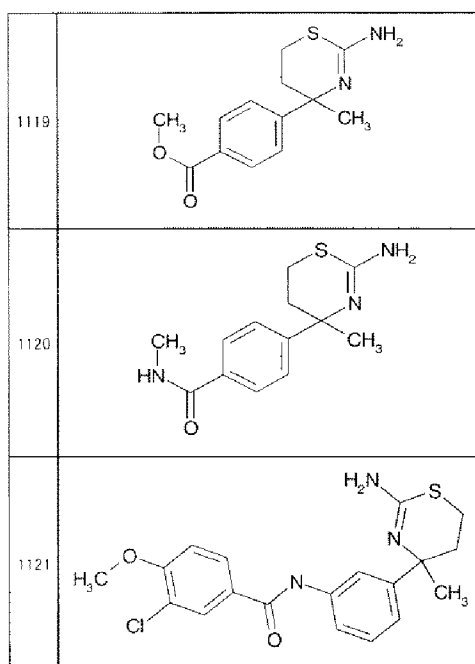


[0214] [表118]

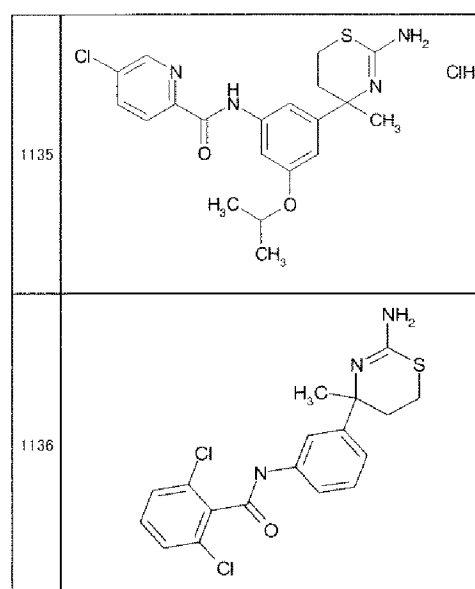
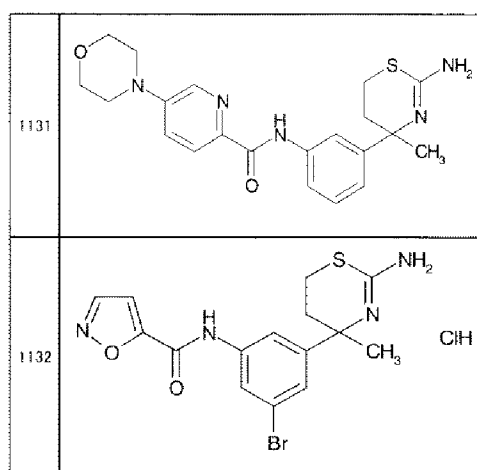
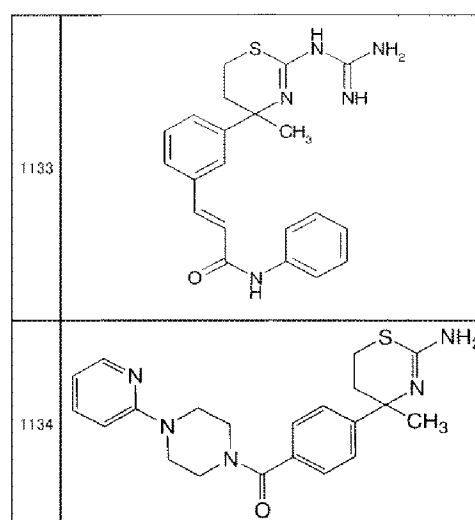
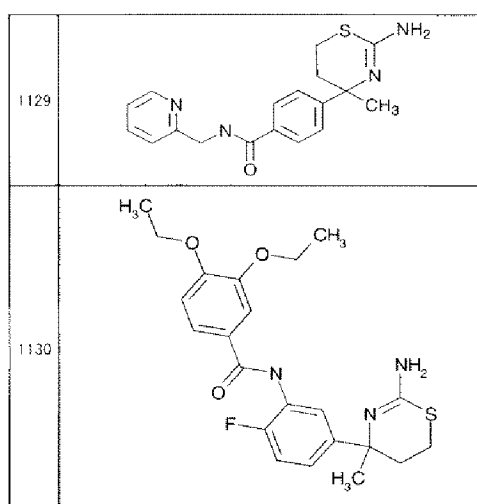


[0215] [表119]

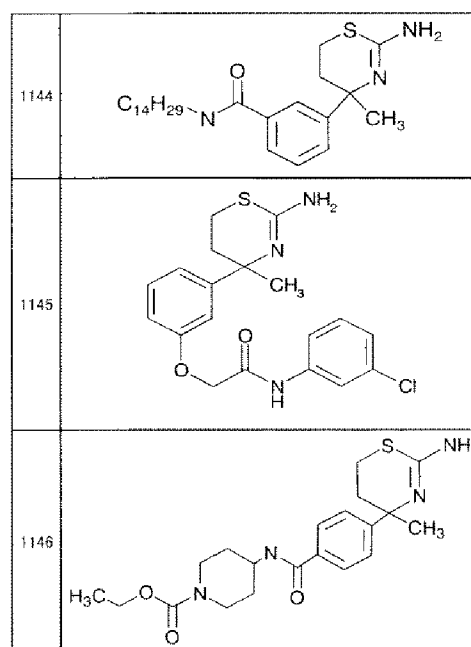
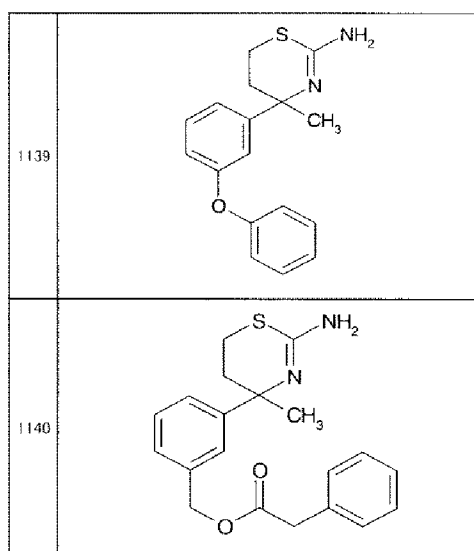
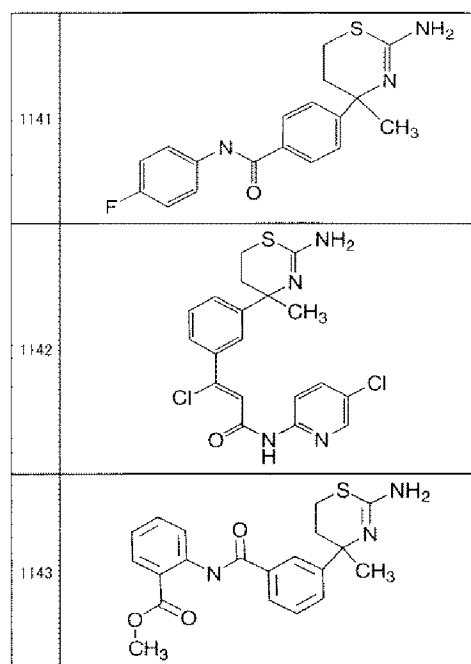
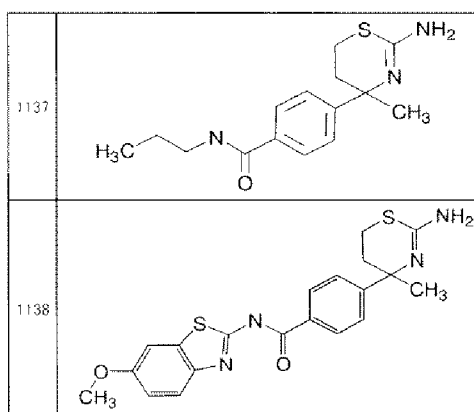




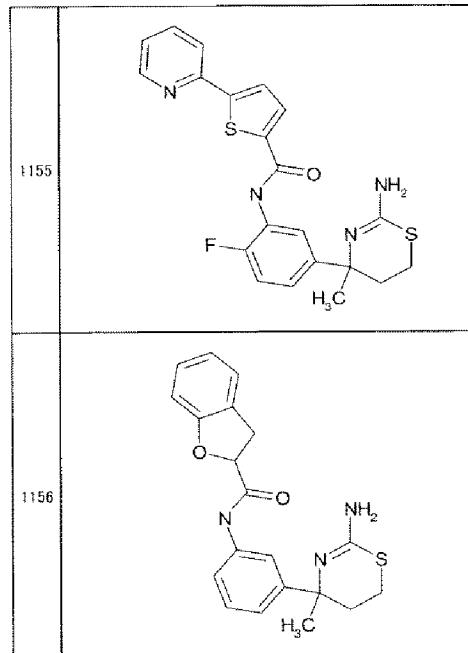
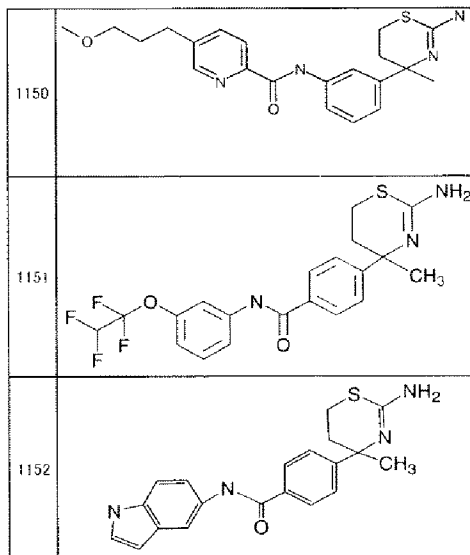
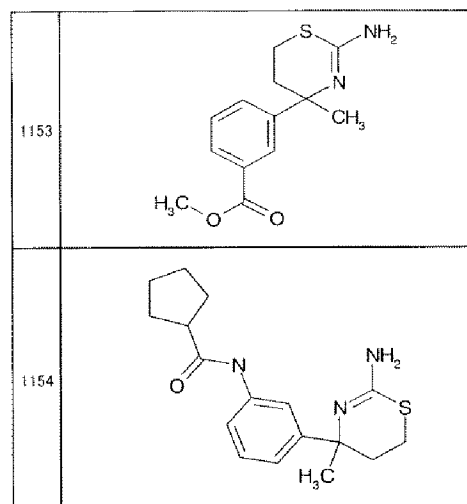
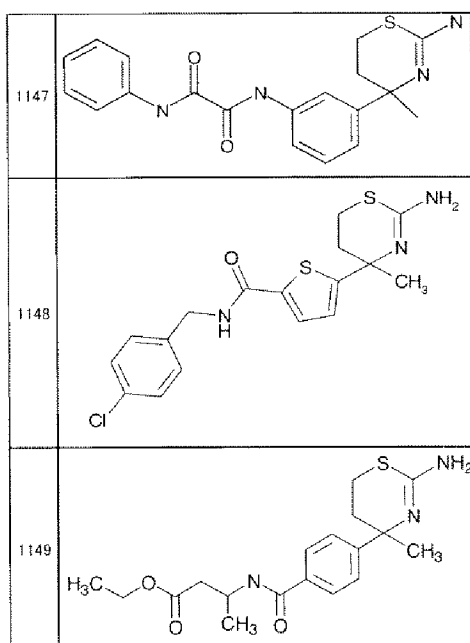
[0217] [表121]



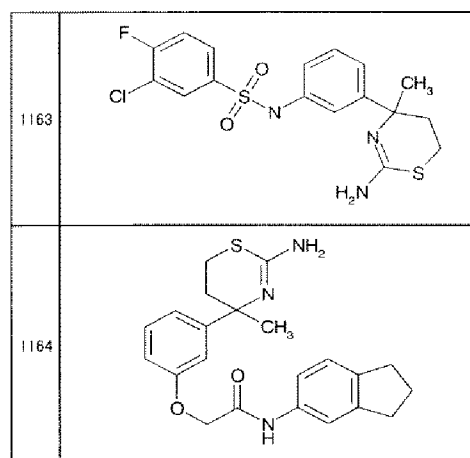
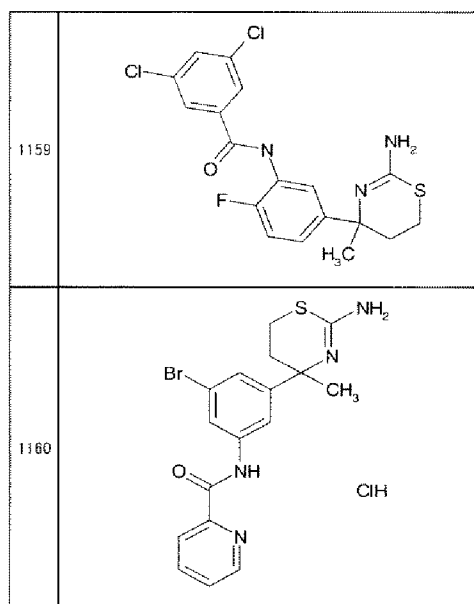
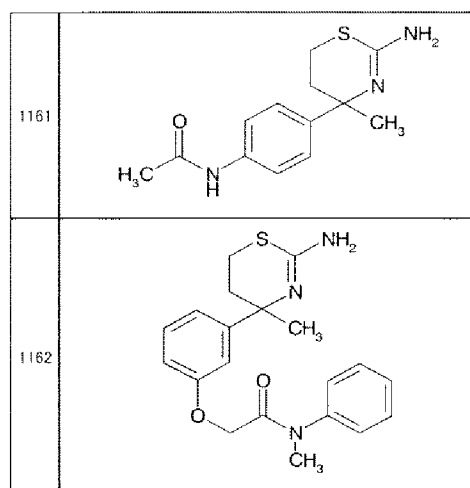
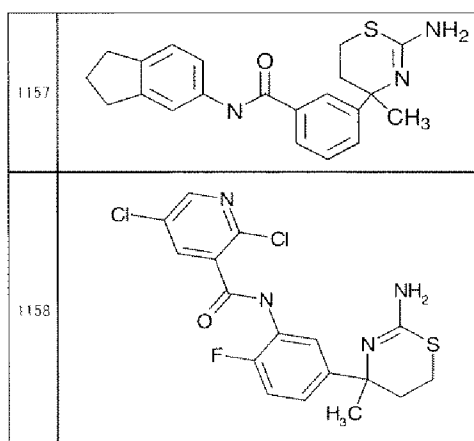
[0218] [表122]



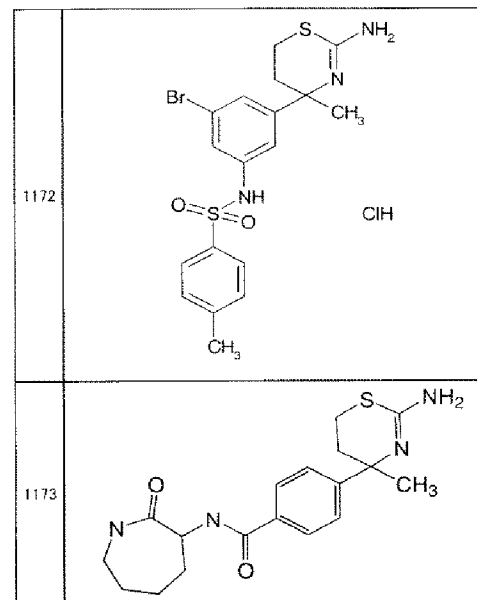
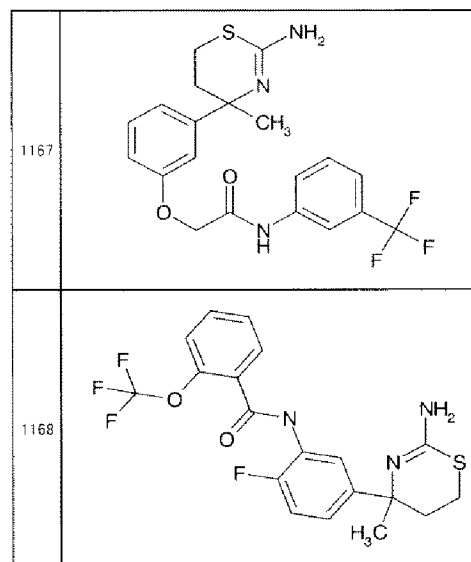
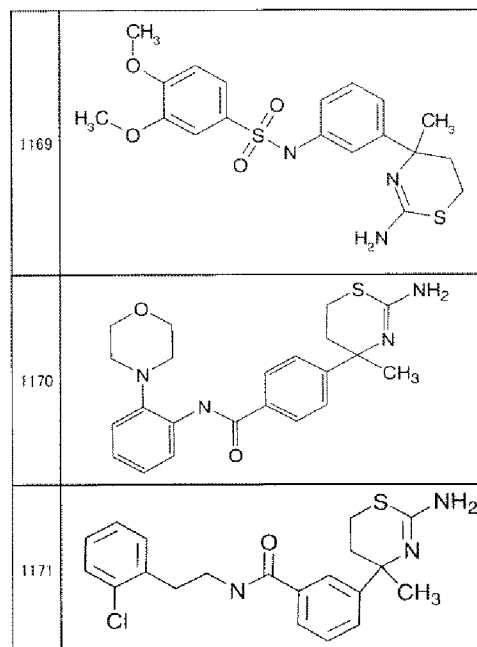
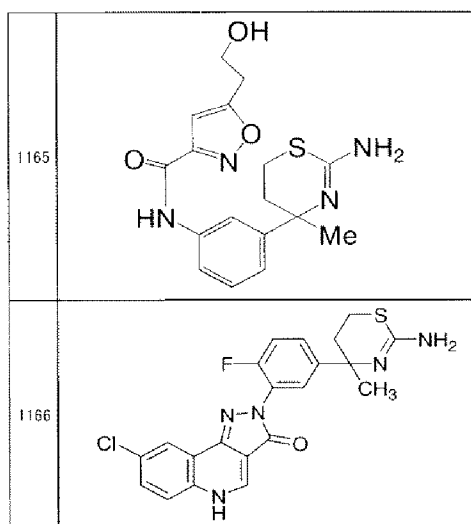
[0219] [表123]



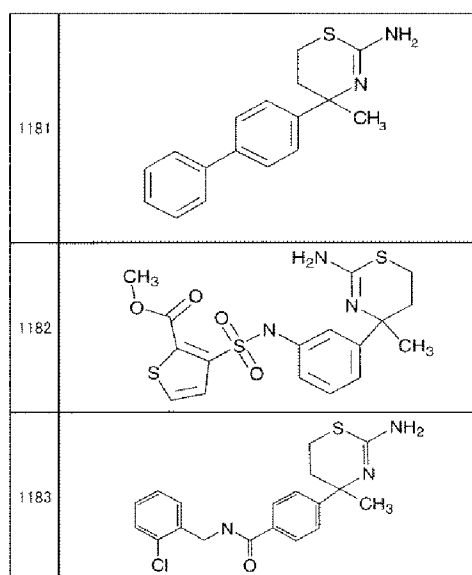
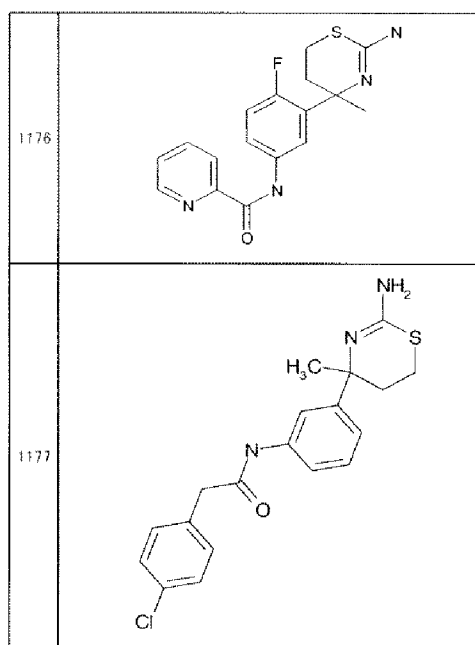
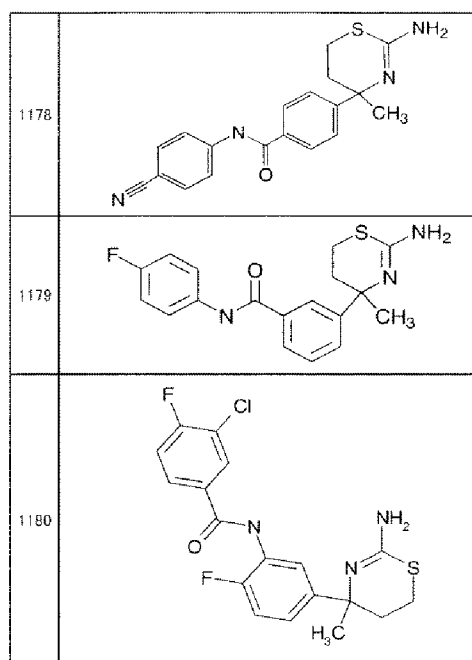
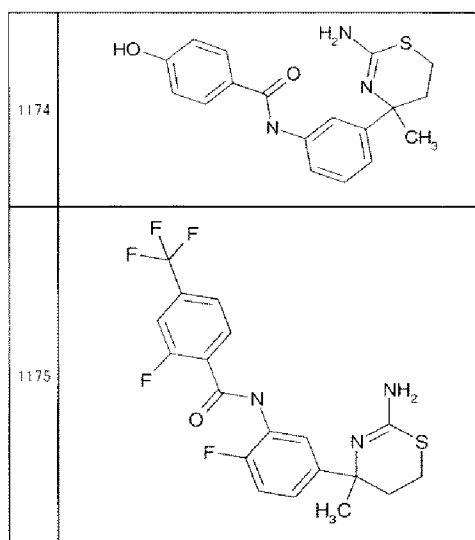
[0220] [表124]



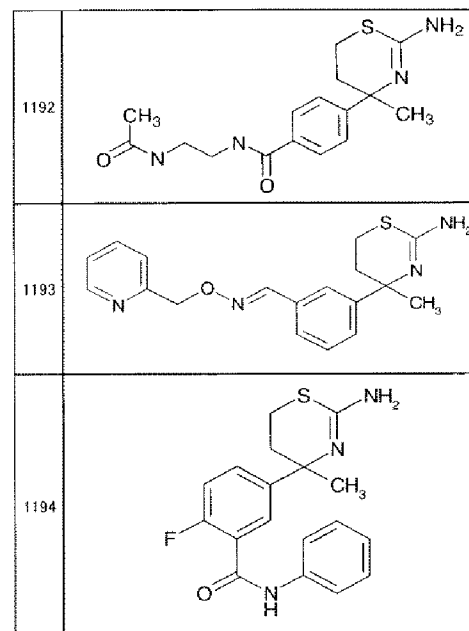
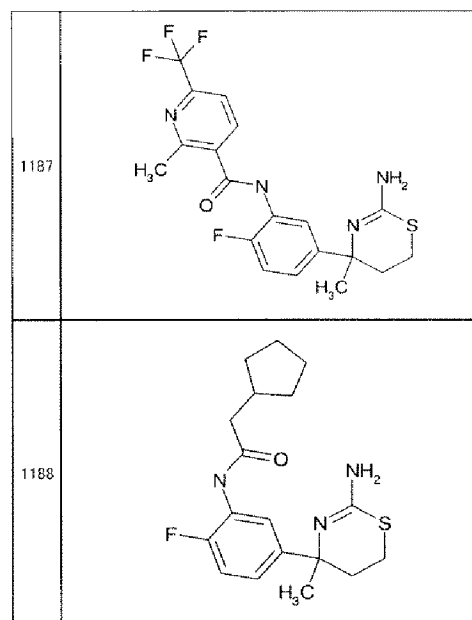
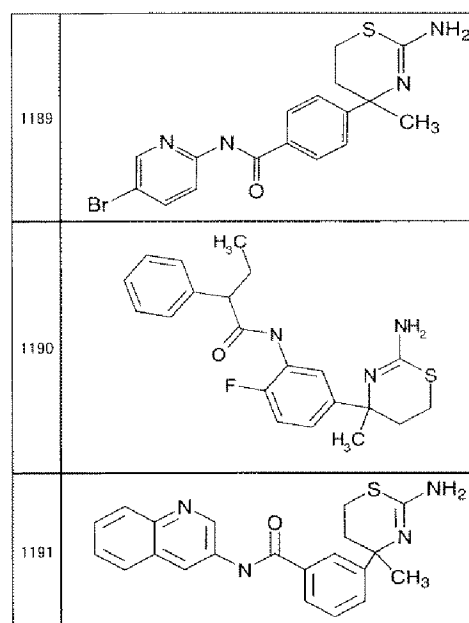
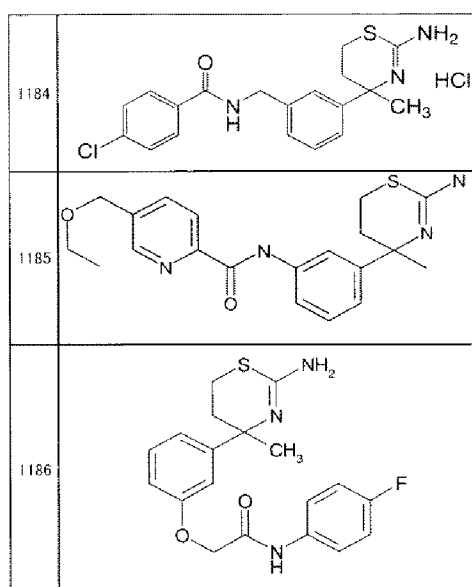
[0221] [表125]



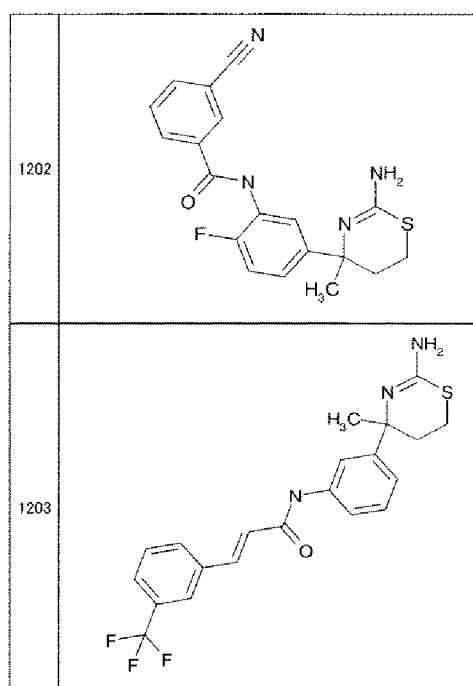
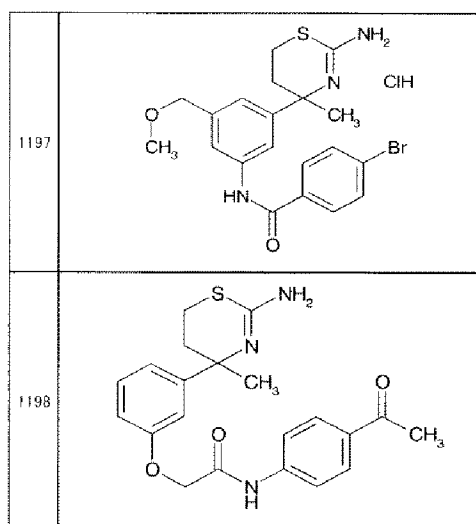
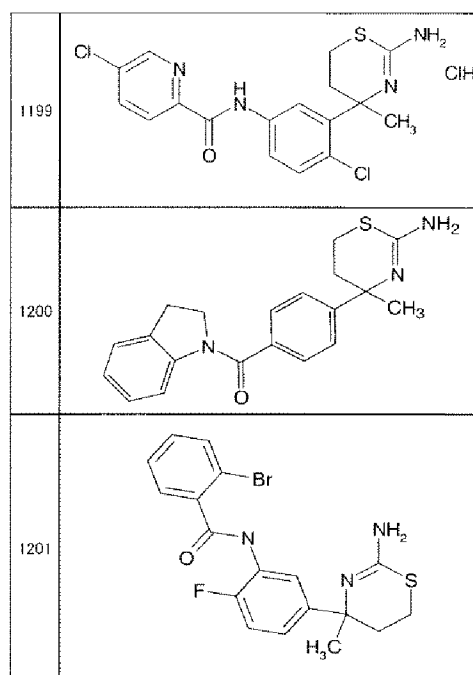
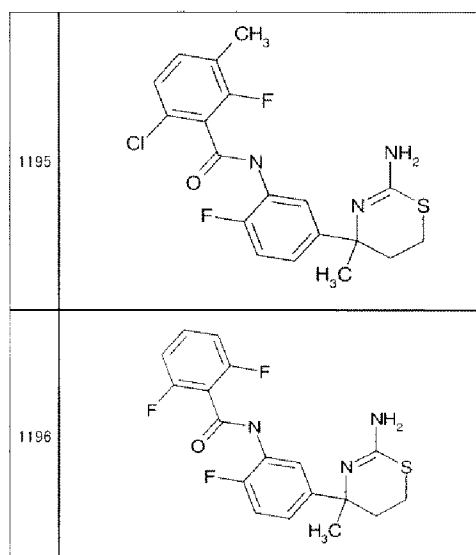
[0222] [表126]

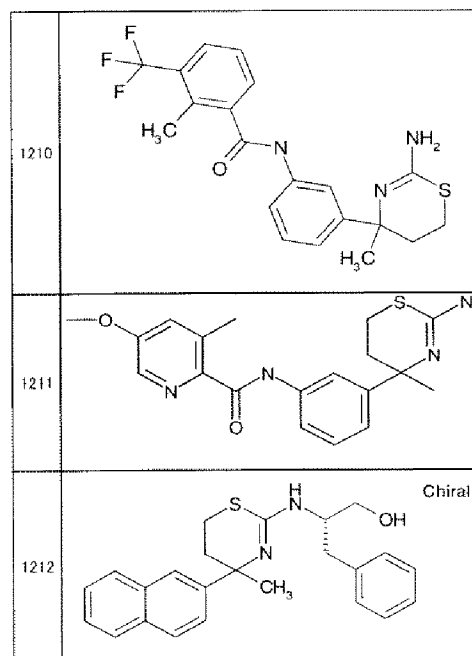
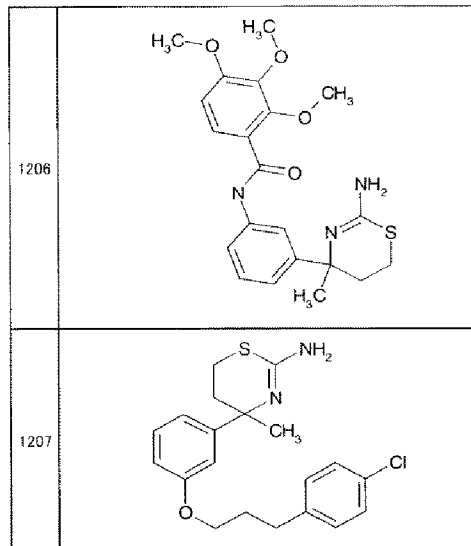
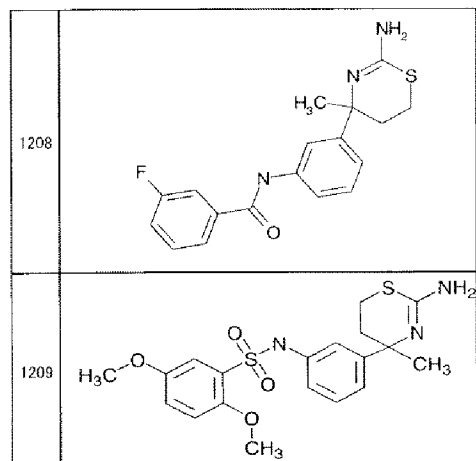
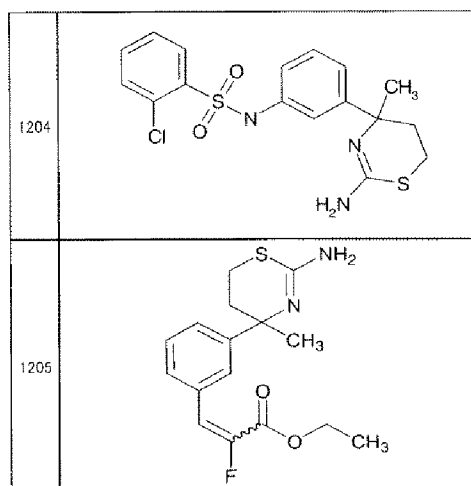


[0223] [表127]

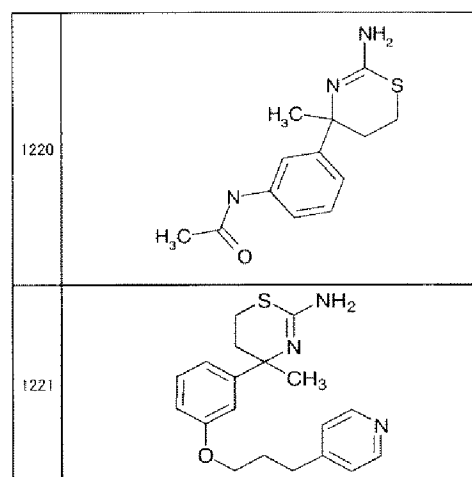
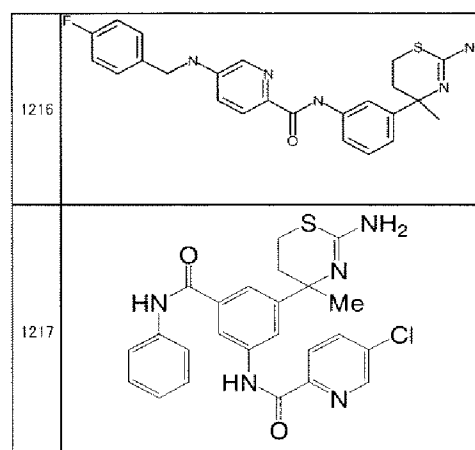
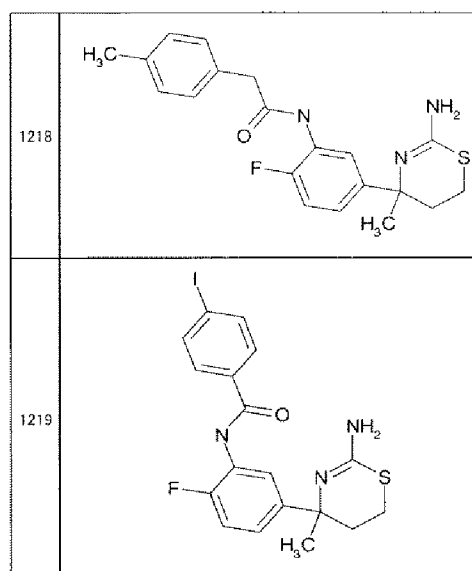
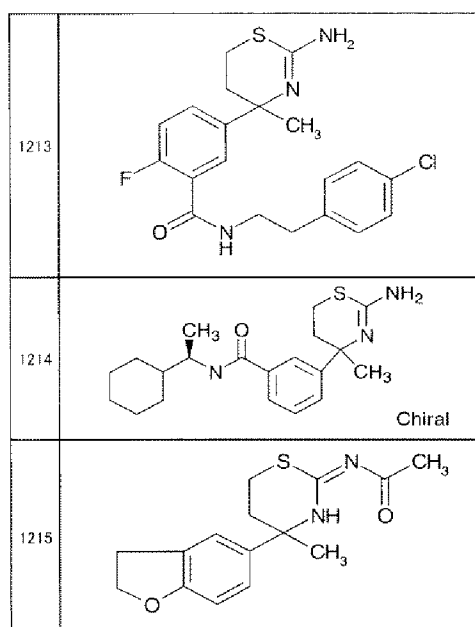


[0224] [表128]

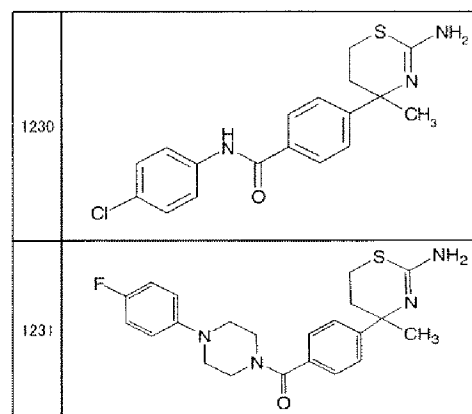
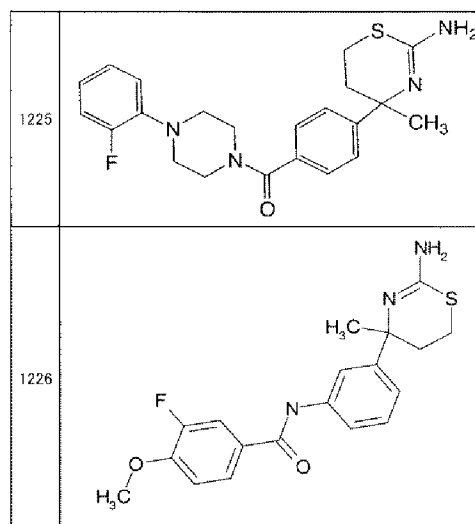
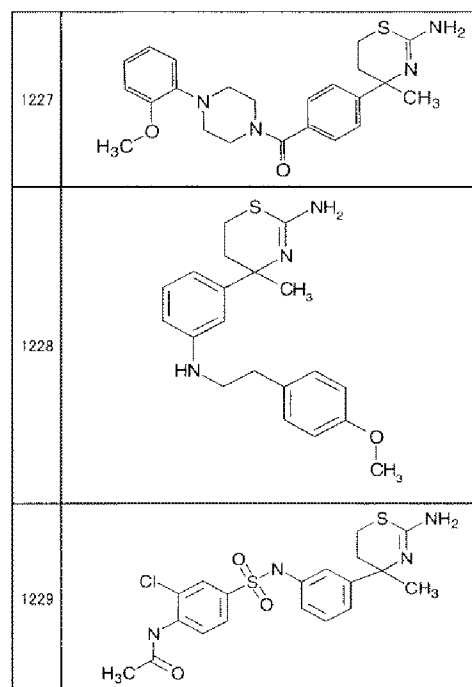
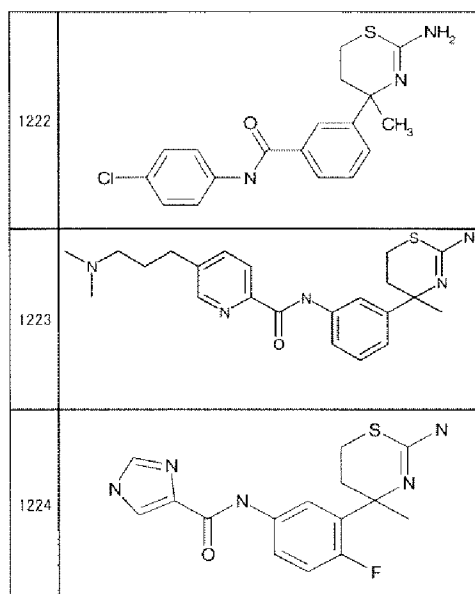




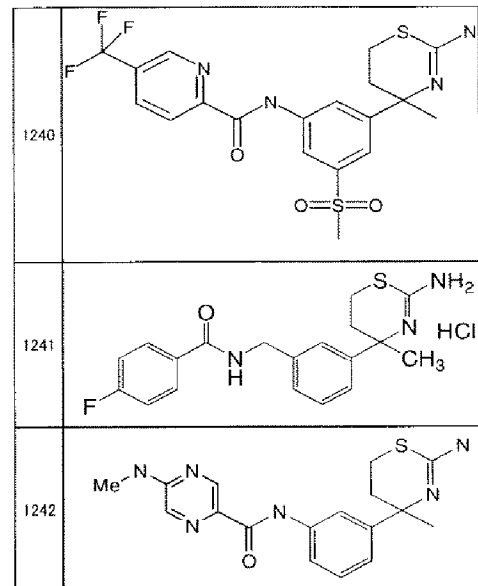
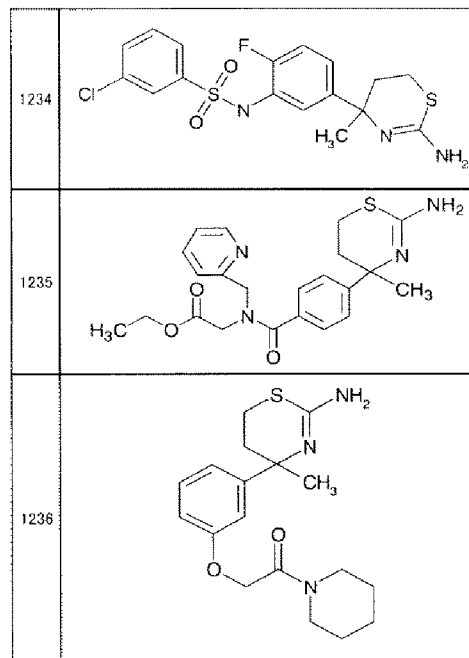
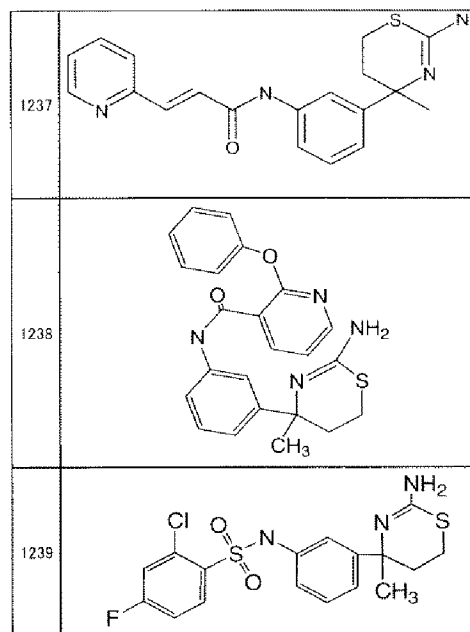
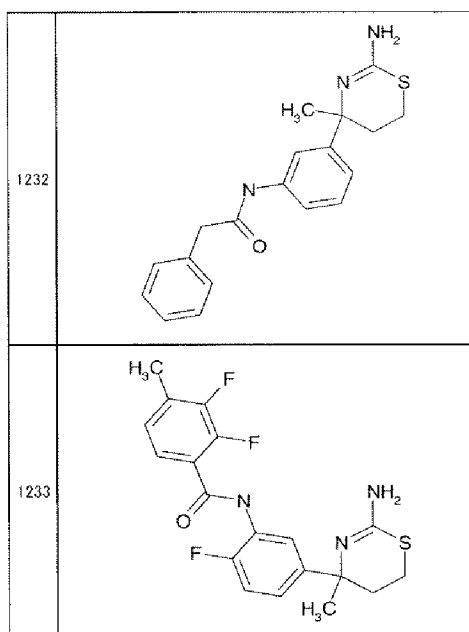
[0226] [表130]

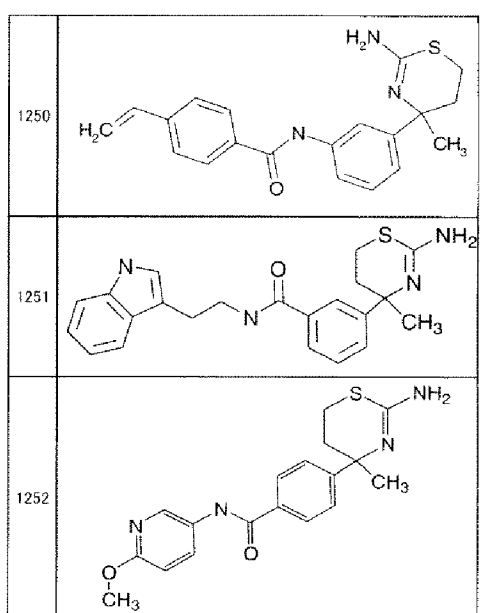
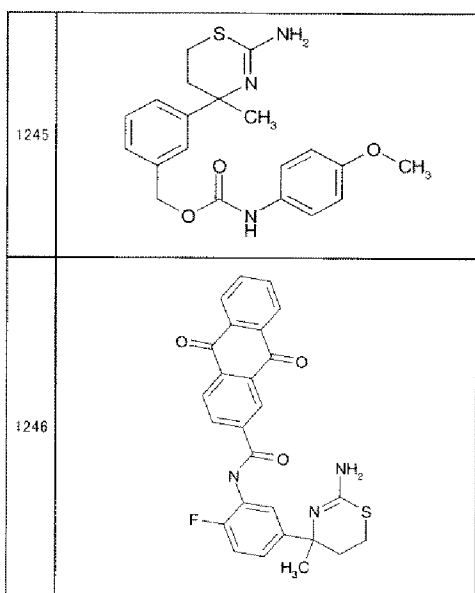
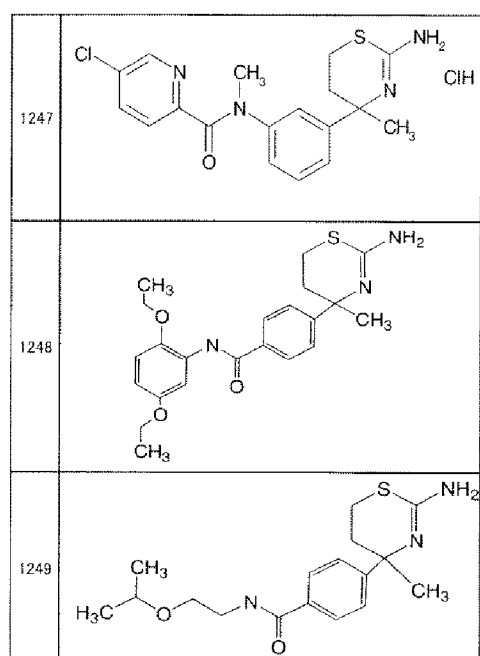
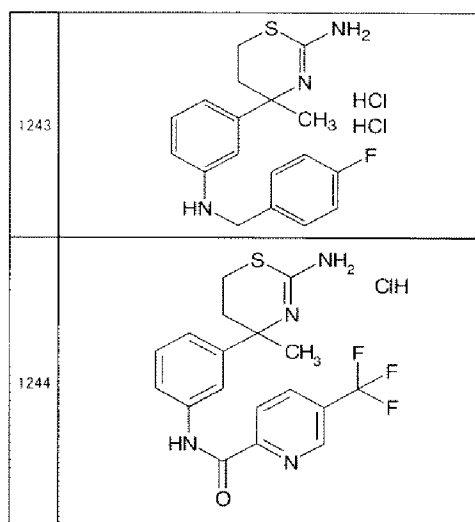


[0227] [表131]

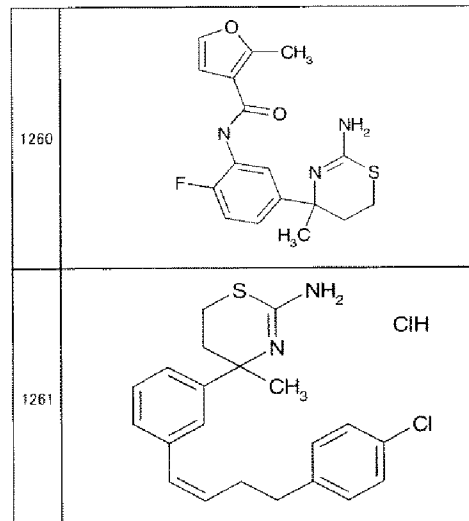
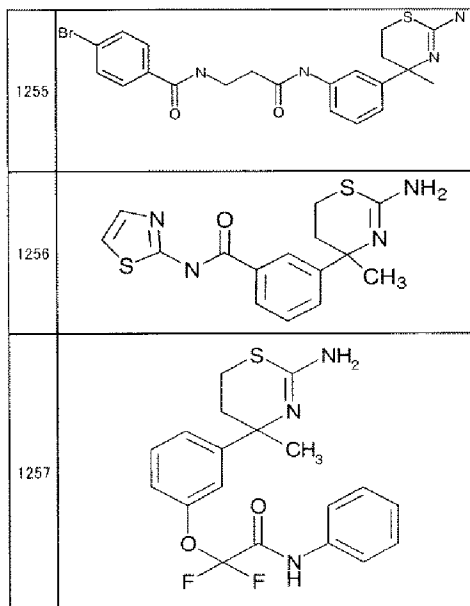
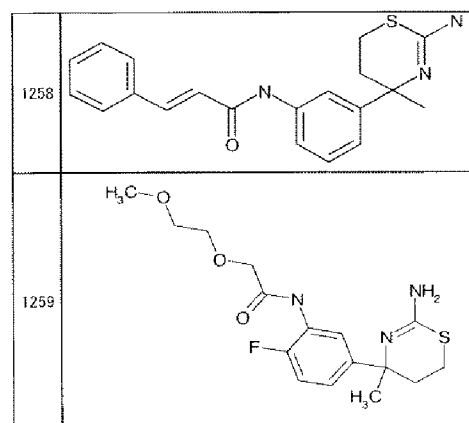
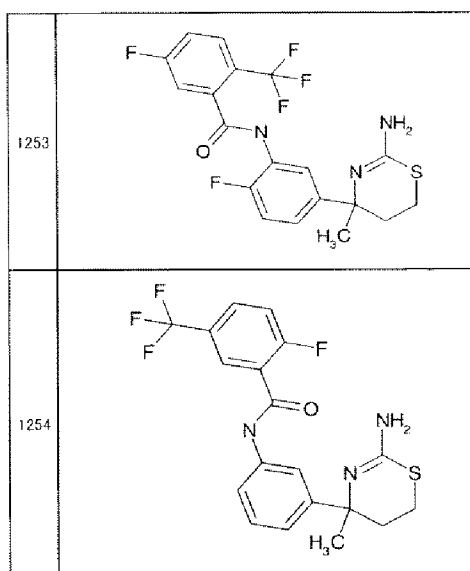


[0228] [表132]

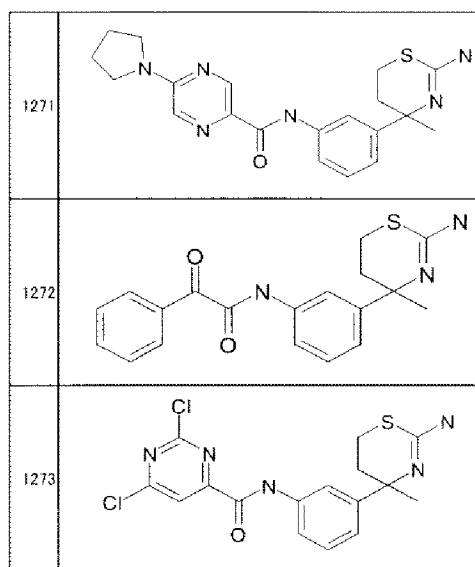
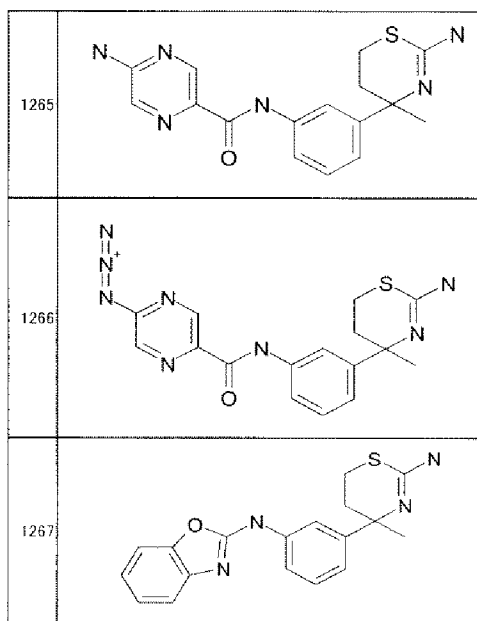
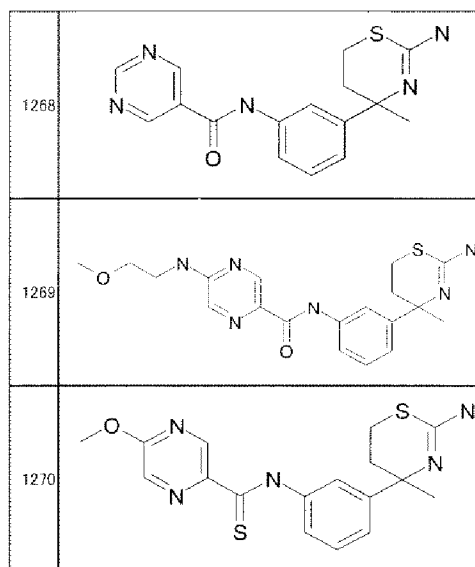
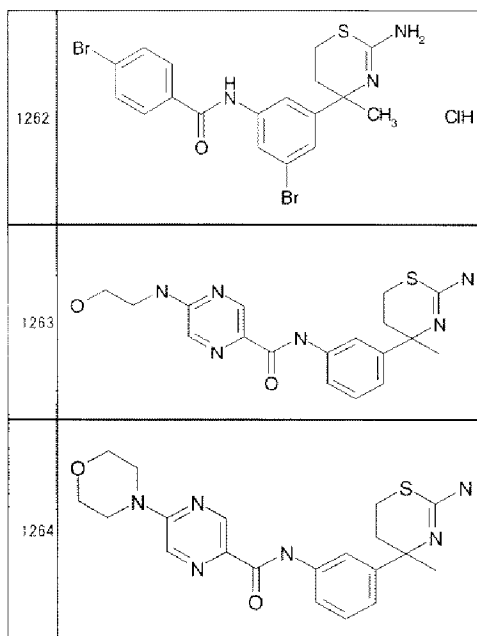




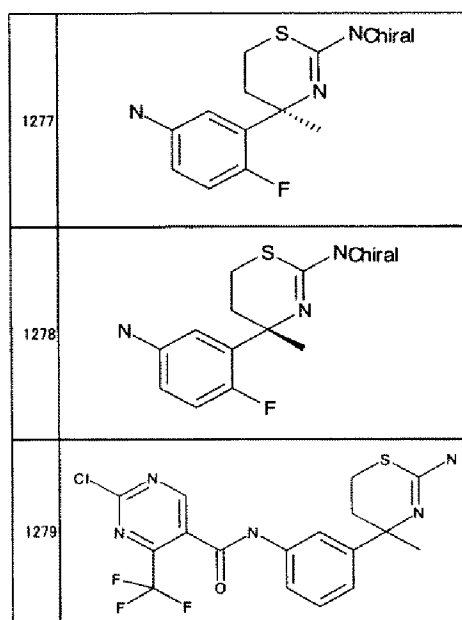
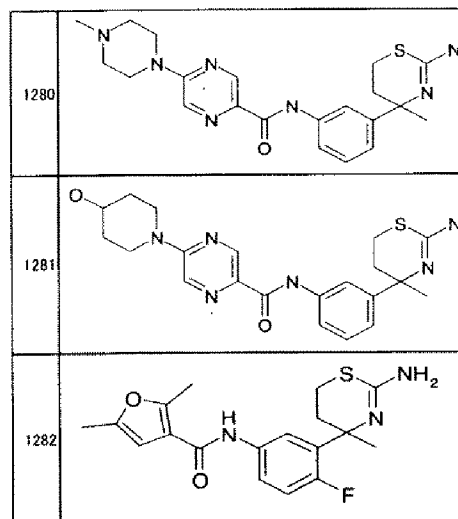
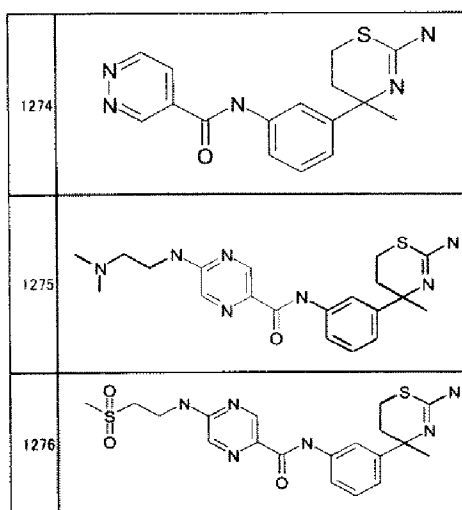
[0230] [表134]



[0231] [表135]



[0232] [表136]



[0233] [化83]

表中、-N- は -N-, -N- は -NH₂, -O- は -OH を意味する。

[0234] [表137]

化合物 番号	融点(°C)	¹ H-NMR(δ)	MS (m/z)	UV (λ max : nm)
1				213.4 305.3
3	285 (dec.)			
4	amorphous			219
5				215, 262
6	147-148			
8	214-217			
9	oil			220
18	181-183			
23				213.4 272.2 305.3
24	116-117			
26	182 - 184			
30				267.4
33				253.3 305.3
37	amorphous			219, 275
38	240-244 (dec.)			
39				285.2
42	187-188			
43				218.1 275.7
48				230 275
57	197-198			
58	234-240			
62	198-201			
69	194-195			
71				216.9 268.6
73	266-269			
77		δ in d20-DMSO: 1.67(3H, s), 2.13-2.06(1H, m), 2.63-2.55(2H, m), 3.16-3.13(4H, m), 3.65-3.63(2H, m), 4.76-4.73(2H, m), 7.15-7.08(2H, m), 7.30(1H, t, J = 8.0Hz), 7.35(1H, s), 7.42(1H, t, J = 8.0Hz), 7.60(1H, d, J = 8.0Hz), 7.69(1H, d, J = 8.0Hz), 7.73(1H, brs), 7.86(1H, d, J = 8.0Hz), 10.52(1H, s)		422.543
78		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.76 (3H, s), 2.02 (1H, s), 2.58 (1H, d, J = 14.1 Hz), 2.78 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.80 (3H, d, J = 13.1 Hz), 4.54 (2H, s), 6.45 (1H, s), 6.55-6.57 (2H, m), 6.66 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.22 (2H, td, J = 7.7, 1.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.7 Hz).	365[M+1]	
80				220.4 280.4

[0235] [表138]

化合物 番号	融点(°C)	¹ H-NMR(δ)	MS (m/z)	UV (λ max : nm)
85	147-148	1.54(3H, s), 1.75-1.86(1H, m), 2.08-2.18(1H, m), 2.33(3H, s), 2.63-2.74(1H, m), 2.81-2.90(1H, m), 4.36(2H, br), 7.13(2H, d, J = 8.6Hz), 7.20(2H, d, J = 8.6Hz)(solvent : CDCl ₃)		
86	141-142			
91			372[M+1] 296	201 206 216
96				309
97		δ in d13-DMSO:1.64(3H, s), 2.03-1.97(1H, m), 2.63-2.57(2H, m), 3.28-3.25(1H, m), 7.22(1H, q, J = 12.4, 9.0Hz), 7.82-7.77(2H, m), 8.60(1H, s), 8.79(1H, s), 10.37(1H, s)		
99	221-224			
101	264-265			
104	amorphous			229, 280
113		1.58 (s, 3H), 1.88 (ddd, J=14.1, 10.9, 3.7Hz, 1H), 2.24 (ddd, J=14.1, 5.9, 3.5Hz, 1H), 2.73 (ddd, J=12.3, 10.9, 3.5Hz, 1H), 2.88 (ddd, J=12.3, 5.9, 3.7Hz, 1H), 3.83 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.87 (d, J=15.4Hz, 1H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.36 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 8.52 (d, J=5.2Hz, 1H), 9.43 (s, 1H) (solvent:CDCl ₃)		
114				214.5 306.5
115		δ in d6-DMSO:1.47(3H, s), 1.80-1.74(1H, m), 2.22-2.18(1H, m), 2.60-2.55(1H, m), 2.96-2.93(1H, m), 6.14(1H, s), 6.93(1H, s), 7.09-7.04(2H, m), 7.63-7.61(1H, m), 7.68-7.66(1H, m), 9.85(1H, s), 11.63(1H, brs)		
120	amorphous			213
121	166-167			
125	>300			
126	amorphous			229, 271
127	280-285			
128	159-163			
129	219-222			
130	128-131	1.56 (3H, s), 1.83-1.93 (1H, m), 2.16 (1H, dq, J = 13.85, 3.41 Hz), 2.29 (3H, s), 2.72-2.77 (1H, m), 2.90-2.94 (1H, m), 4.13 (3H, s), 6.42 (1H, s), 7.10-7.14 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.91 Hz), 7.37-7.38 (1H, m), 7.60-7.63 (1H, m). (solvent : CDCl ₃)	344[M+1]	
132	147-150			
134				228.5

[0236] [表139]

化合物 番号	融点(°C)	¹ H-NMR(δ)	MS (m/z)	UV (λ max : nm)
139	287-290	1.77 (s, 3H), 2.10 (ddd, J = 14.0, 10.8, 3.6 Hz, 1H), 2.64-2.70 (4H, m), 2.76 (td, J = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 2.90 (dt, J = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69-7.72 (m, 2H), 8.32 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 9.14 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H) (solvent : CDCl ₃ +CD ₃ OD)		
141		δ in d17-DMSO: 1.41(3H, s), 1.75-1.70(1H, m), 2.03-1.99(1H, m), 2.62-2.56(1H, m), 2.94-2.89(1H, m), 3.89(3H, s), 6.88(1H, d, J = 8.8Hz), 7.05(1H, d, J = 7.6Hz), 7.24(1H, t, J = 8.0Hz), 7.66-7.63(3H, m), 8.45-8.44(1H, m), 9.90(1H, s)		
148			362[M+] 286	200 208 212 218 262
149	143-145			
157		δ in d6-DMSO : 1.20(6H, d, J=6.6Hz), 1.41(3H, s), 1.65-1.77(1H, m), 1.96-2.07(1H, m), 2.55-2.63(1H, m), 2.85-2.95(1H, m), 4.04-4.16(1H, m), 5.79(2H, bs), 7.07(1H, d, J=8.1Hz), 7.25(1H, t, J=8.1Hz), 7.72-7.78(3H, m), 7.93(1H, s), 8.64(1H, s), 9.96(1H, s).		
159	amorphous			285
161	247-251			
163	amorphous			
164	91-96	1.68(s, 3H), 2.07-2.15(m, 1H), 3.13-3.20(m, 1H), 7.12(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90-7.94(m, 2H), 8.83(br s, 1H), 8.96(br s, 1H), 9.31(br s, 1H), 10.36(s, 1H), 10.86(s, 1H)		
165	246-248			
166	amorphous			220, 275
176	amorphous			217, 278
178	224-225			
181				261.5
189				259
193	266-268			
196				212
202	117-118	0.85(3H, t, J = 7.3Hz), 1.02-1.19(1H, m), 1.34-1.54(1H, m), 1.72-1.89(3H, m), 2.04-2.15(1H, m), 2.61-2.82(2H, m), 3.80(3H, s), 4.32(2H, br), 6.85(2H, d, J = 8.9Hz), 7.18(2H, d, J = 8.9Hz) (solvent : CDCl ₃)		

[0237] [表140]

化合物 番号	融点(°C)	¹ H-NMR(δ)	MS (m/z)	UV (λ max : nm)
204	205-208	1.64 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.95 (ddd, J = 14.0, 10.8, 3.6 Hz, 1H), 2.45 (ddd, J = 14.0, 6.4, 3.6 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J = 12.4, 10.8, 3.6 Hz, 1H), 2.99 (ddd, J = 12.4, 6.4, 3.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.6, 8.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 8.03 (ddd, J = 8.8, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 8.89 (s, 2H), 9.75 (s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
213	oil			216, 272
214				212.2 292.3 356.5
216				242.7
220	191-193		363[M+3] 361[M+1] 287 285	
224	oil	1.58(3H, s), 1.87(1H, ddd, J = 13.9, 10.5, 3.7), 2.13(1H, ddd, J = 13.9, 6.3, 3.7), 2.25(3H, s), 2.68(1H, ddd, J = 12.1, 10.5, 6.2), 2.89(1H, ddd, J = 12.1, 6.3, 3.7), 5.23(2H, s), 7.28-7.48(4H, m), 7.60(1H, s), 7.75(1H, d, J = 8.0), 8.56(1H, dd, J = 5.0, 1.4), 8.70(1H, d, J = 1.4) (solvent : CDCl ₃)		222
227				213
232		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.59 (3H, s), 1.83-1.90 (1H, m), 2.35-2.47 (4H, m), 2.60-2.67 (1H, m), 2.87-2.92 (1H, m), 4.70 (2H, br s), 6.87-6.98 (2H, m), 7.16 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.1 Hz).	378[M+1]	
233	oil			224, 272
235	196-200			
238		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.68 (3H, s), 1.97-2.00 (1H, m), 2.53 (1H, dt, J = 14.4, 3.7 Hz), 2.63-2.79 (2H, m), 4.52 (2H, s), 6.56-6.66 (3H, m), 7.17 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.43-7.52 (3H, m), 7.81 (4H, dd, J = 11.6, 5.7 Hz).	362[M+1]	
241	187-190	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.49 (3H, s), 1.78-1.86 (1H, m), 2.13-2.21 (1H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 2.96-3.02 (1H, m), 7.11 (1H, t, J = 10.7 Hz), 7.29 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.74-7.78 (1H, m), 7.80-7.83 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.25 (1H, s).		
243	182-184	1.46(s, 3H), 1.75-1.83(m, 1H), 2.08-2.16(m, 1H), 2.55-2.63(m, 1H), 2.92-2.98(m, 1H), 4.02(s, 3H), 7.11(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82(br s, 1H), 8.41(d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.90(d, J = 1.2 Hz, 1H), 10.38(s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		

化合物 番号	融点(°C)	¹ H-NMR(δ)	MS (m/z)	UV (λ max : nm)
244	222-224			
251			351[M+1] 311 275	200 204 215 285
255	238-239			
256	oil			215, 257
259	amorphous	1.58(3H, s), 2.01(1H, ddd, J = 15.2, 12.2, 3.4), 2.46-2.56(2H, m), 3.07(1H, ddd, J = 13.3, 5.7, 3.5), 4.24(2H, s), 6.53(1H, d, J = 7.6), 6.59-6.61(2H, m), 7.09-7.12(1H, m), 7.11(2H, d, J = 7.6), 7.24(2H, d, J = 7.6), 8.82(2H, br) (solvent : DMSO-d ₆)		229 298
263			363[M+1] 287	200 284
267	114-115			
268				214.5 298.2
271	oil			229, 276
275		(CDCl ₃) 1.66(3H, d, J=1.2Hz), 1.98(1H, ddd, J=14.0, 10.4, 3.7 Hz), 2.47(1H, ddd, J=14.0, 6.7, 3.5 Hz), 2.79(1H, ddd, J=12.0, 10.4, 3.5 Hz), 3.02(1H, ddd, J=12.0, 6.7, 3.7 Hz), 4.45(2H, br), 6.16(2H, br), 7.04-7.11(2H, m), 7.38(1H, dd, J=7.2, 2.9 Hz), 7.88(1H, d, J=2.0 Hz), 7.96(1H, ddd, J=8.9, 4.2, 2.9 Hz), 9.88(1H, s)		
277				216 228 281
279				214.5 292.3
281	amorphous	1.55(3H, s), 1.83(1H, ddd, J = 13.9, 10.6, 3.9), 2.10(1H, ddd, J = 13.9, 6.5, 3.6), 2.67(1H, ddd, J = 12.2, 10.6, 3.6), 2.87(1H, ddd, J = 12.2, 6.5, 3.9), 4.49(2H, d, J = 5.6), 4.85(1H, br), 6.38(1H, dt, J = 8.5, 0.9), 6.59(1H, ddd, J = 7.2, 5.2, 0.9), 7.21-7.24(2H, m), 7.28-7.32(2H, m), 7.40(1H, ddd, J = 8.5, 7.2, 1.8), 8.11(1H, ddd, J = 5.2, 1.8, 0.8) (solvent : CDCl ₃)		233 301
282	146-147			
284	181.5			
293		1.57 (s, 3H), 1.78-1.89 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.69 (ddd, J = 11.9, 10.8, 3.5 Hz, 1H), 2.83-2.91 (m, 1H), 7.15-7.35 (m, 5H) (solvent : CDCl ₃)		
299				293.5

[0239] [表142]

化合物 番号	融点(°C)	¹ H-NMR(δ)	MS (m/z)	UV (λ max : nm)
301		(CDCl ₃) 1.53(3H, s), 1.80(1H, ddd, J=14.0, 10.4, 3.6 Hz), 2.12(1H, ddd, J=14.0, 6.0, 3.6 Hz), 2.75(1H, ddd, J=12.0, 10.4, 3.6 Hz), 2.85(1H, ddd, J=12.0, 6.0, 3.6 Hz), 3.64(2H, s), 4.32(2H, br), 6.55(1H, ddd, J=8.0, 2.0, 0.8 Hz), 6.66(1H, t, J=2.0 Hz), 6.70(1H, ddd, J=8.0, 2.0, 0.8 Hz), 7.11(1H, t, J=8.0 Hz)		
302	122-126	1.41(s, 3H), 1.67-1.76(m, 1H), 1.98-2.06(m, 1H), 2.55-2.63(m, 1H), 2.86-2.94(m, 1H), 3.19(s, 6H), 5.75(s, 2H), 7.08(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76(br s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.73(s, 1H), 10.00(s, 1H)(solvent : CDCl ₃)		
306				231, 258, 289
307		1.83 (ddd, J = 13.9, 10.3, 3.6 Hz, 1H), 2.13 (ddd, J = 13.6, 6.2, 3.5 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.66-2.75 (m, 1H), 2.90 (ddd, J = 12.2, 6.3, 3.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
308	167-168			
309	241-244			
319				308.9
329	238-239			
330				213.4 263.9
332				212.2
333	154-158			
339	217-218			
341	amorphous			216 249
342	184-187			
344		(DMSO) 1.49(3H, s), 1.73-1.85(1H, m), 2.15-2.28(1H, m), 2.54-2.66(1H, m), 2.92-3.04(1H, m), 5.86(2H, s), 7.03-7.25(3H, m), 7.40-7.48(2H, m), 7.64-7.78(3H, m), 10.31(1H, s), 11.74(1H, s)		
353				279.3 364.5
354	102-103			
356	amorphous	1.73 (s, 3H), 2.09-2.17 (m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.65-2.73 (m, 2H), 3.15-3.23 (m, 1H), 3.81(s, 3H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.29 (br s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (br s, 1H), 7.90 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.00 (br s, 1H), 10.32 (s, 1H)(solvent : DMSO-d ₆)		267
357	amorphous			224, 298

[0240] [表143]

化合物 番号	融点(°C)	¹ H-NMR(δ)	MS (m/z)	UV (λ max : nm)
358		1.57 (3H, s), 1.80-1.91 (1H, m), 2.15-2.18 (1H, m), 2.70-2.94 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.67 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.05-7.08 (1H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.91 Hz), 7.53 (1H, t, J = 1.98 Hz), 7.64-7.67 (1H, m), 8.64 (1H, s).(solvent : CDCl ₃)	360[M+1]	
359	212-214	1.46(s, 3H), 1.73-1.83(m, 1H), 2.13-2.20(m, 1H), 2.54-2.61(m, 1H), 2.62(s, 3H), 2.93-3.00(m, 1H), 5.84(br s, 2H), 7.12(dd, J = 12.0, 8.8 Hz, 1H), 7.73-7.78(m, 1H), 7.81(dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 8.68(s, 1H), 9.13(s, 1H), 10.59(s, 1H)(solvent : CDCl ₃)		
360	amorphous			222
361				280.4
364	oil		344[M+1]	227, 271
367		(CDCl ₃) 1.78(3H, s), 2.07(1H, ddd, J=14.0, 12.4, 3.6 Hz), 2.61(1H, br d, J=14.0 Hz), 2.84(1H, td, J=12.4, 3.2 Hz), 2.94(1H, td, J=12.4, 3.6 Hz), 4.08(3H, s), 7.07(1H, ddd, J=8.0, 2.0, 0.8 Hz), 7.40(1H, t, J=8.0 Hz), 7.63(1H, ddd, J=8.0, 2.0, 0.8 Hz), 7.74(1H, t, J=2.0 Hz), 8.18(1H, d, J=1.2 Hz), 9.02(1H, d, J=1.2 Hz), 9.56(1H, s)		
375				217
380	181-182	0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.82-1.98 (m, 3H), 2.24 (br, 1H), 2.74 (td, J = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.84 (dt, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 7.76 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 9.84 (s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
383	oil			225, 269, 288
389	amorphous			292
393				213.4 316.0
395	amorphous			217, 269
396	211-213	1.64 (s, 3H), 1.96 (ddd, J = 14.0, 10.4, 4.0 Hz, 1H), 2.44 (ddd, J = 14.0, 6.8, 3.6 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J = 12.4, 10.4, 3.6 Hz, 1H), 2.99 (ddd, J = 12.4, 6.8, 4.0 Hz, 1H), 4.50 (2H, br), 7.08 (dd, J = 11.6, 8.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 8.01 (ddd, J = 8.8, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 8.16 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.89 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 9.91 (s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
401	106-107			

化合物 番号	融点(°C)	¹ H-NMR(δ)	MS (m/z)	UV (λ max : nm)
405	192-194	1.41(s, 3H), 1.68-1.77(m, 1H), 1.96-2.05(m, 1H), 2.55-2.63(m, 1H), 2.88-2.95(m, 1H), 4.15(s, 3H), 5.74(s, 2H), 7.13(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86(br s, 1H), 8.20(d, J = 8.8 Hz, 1H), 10.73(s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
406				276.9
408	221-224	1.74(3H, s), 2.28(2H, m), 2.67(2H, m), 2.91(3H, s), 3.82(3H, s), 6.90(2H, d, J=9.0), 7.19(2H, d, J=9.0) (solvent : CDCl ₃)		
409	oil			215
410	178-182	1.37(d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.42(s, 3H), 1.70-1.78(m, 1H), 2.00-2.08(m, 1H), 2.53-2.61(m, 1H), 2.88-2.95(m, 1H), 5.36(quintet, J = 6.0 Hz, 1H), 7.11(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80(br s, 1H), 8.32(d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.87(d, J = 1.2 Hz, 1H), 10.32(s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
411				218, 264
413	251-254			
415	amorphous			226, 290
417	137-139			
422		(CDCl ₃) 1.45(3H, s), 1.70-1.84(1H, m), 1.96-2.04(1H, m), 2.88-2.96(1H, m), 3.04-3.14(1H, m), 6.86(1H, d, J=15.9Hz), 6.42(1H, d, J=15.9Hz), 7.22-7.41(5H, m)		
426				211.0 312.4
427				216
429	oil			211 259
430		(DMSO) 1.07(3H, s), 1.53-1.66(4H, m), 2.50-2.70(2H, m), 2.92-3.10(2H, m), 5.48(1H, s), 7.11-7.21(3H, m), 7.23-7.29(2H, m)		
432	oil			216, 272
436	254-256			
441	161-165			
443		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.55 (4H, s), 1.74-1.80 (1H, m), 2.13-2.17 (1H, m), 2.68-2.73 (2H, m), 4.33 (1H, br s), 4.48 (2H, d, J = 4.0 Hz), 4.76 (2H, t, J = 20.1 Hz), 6.52 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.63-6.65 (2H, m), 7.13 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.45-7.51 (2H, m), 7.79-7.82 (4H, m).	362[M+1]	

[0242] [表145]

化合物 番号	融点(°C)	¹ H-NMR(δ)	MS (m/z)	UV (λ max : nm)
444	214-215	1.41(s, 3H), 1.66-1.76(m, 1H), 1.97-2.05(m, 1H), 2.53-2.62(m, 1H), 2.62(s, 3H), 2.86-2.93(m, 1H), 5.79(br s, 2H), 7.12(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81(br s, 1H), 8.68(s, 1H), 9.14(s, 1H), 10.52(s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
445	92-93			
446	oil	1.57(3H, s), 1.86(1H, ddd, J = 13.9, 10.4, 3.7), 2.13(1H, ddd, J = 13.9, 6.5, 3.6), 2.25(3H, s), 2.35(3H, s), 2.70(1H, ddd, J = 12.2, 10.4, 3.6), 2.89(1H, ddd, J = 12.2, 6.5, 3.7), 4.35(2H, br), 5.19(2H, s), 7.17(2H, d, J = 8.0), 7.31-7.34(4H, m), 7.50(1H, ddd, J = 5.8, 3.0, 1.8), 7.55-7.60(1H, m) (solvent : CDCl ₃)		219 252
448		δ in d6-DMSO : 1.41(3H, s), 1.67-1.75(1H, m), 1.98-2.05(1H, m), 2.52-2.61(1H, m), 2.86-2.94(1H, m), 5.79(2H, bs), 7.14(1H, d, J=7.8Hz), 7.30(1H, t, J=7.8Hz), 7.73(1H, bd, J=7.8Hz), 7.81(1H, t, J=1.8Hz), 8.94(1H, m), 9.11(1H, m), 10.63(1H, bs).		
452	132-134			
456	147-149			
457	153-155			
465	194.6			
466				211
470	281 (dec.)			
482		1.60 (s, 3H), 1.91 (ddd, J = 14.0, 10.8, 4.0 Hz, 1H), 2.23 (ddd, J = 14.0, 6.4, 3.6 Hz, 1H), 2.77 (ddd, J = 12.0, 10.8, 3.6 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 12.0, 6.4, 4.0 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.79 (s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
483	224-227			211, 289
490		1.64 (3H, s) 2.03-2.12 (1H, m) 2.49-2.62 (m) 3.12-3.16 (1H m) 7.22 (1H, dd, J = 4.2Hz) 7.27 (1H, bs) 7.75 (1H bs) 7.87 (1H, dd, J = 4.2 Hz) 8.04 (1H, s) 8.12 (1H, dd, J = 4.2Hz) 10.64 (1H, s) 10.72 (1H, s)(solvent : DMSO-d6)		
491		1.58 (s, 3H), 1.85-1.96 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.71-2.81 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 7.13 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
493				216

[0243] [表146]

化合物 番号	融点(°C)	¹ H-NMR(δ)	MS (m/z)	UV (λ max : nm)
494		δ in d6-DMSO : 1.37(3H, s), 1.62-1.70(1H, m), 2.0-2.12(1H, m), 2.40-2.50(1H, m), 2.79-2.83(1H, m), 3.82(3H, s), 4.52(2H, d, J=5.4Hz), 6.19(1H, m), 6.54(1H, d, J=7.8Hz), 6.62(1H, d, J=8.1Hz), 6.75(1H, s), 7.01(1H, t, J=8.1Hz), 7.14-7.25(2H, m), 7.51(1H, d, J=8.1Hz), 7.60(1H, d, J=7.5Hz).	366[M+1]	
496	152-154			
497		δ in d6-DMSO:1.48(3H, s), 1.83-1.77(1H, m), 2.61-2.56(1H, m), 2.99-2.95(1H, m), 3.86(3H, s), 6.07(1H, s), 6.95(1H, s), 7.03-7.02(1H, m), 7.09-7.06(1H, m), 7.58-7.57(1H, m), 7.64-7.62(1H, m), 9.83(1H, s)		
498	122 - 125			
500	181-184			
501	155-156			
502	137-138			
504	209-219			
511	211-214	1.58 (s, 3H), 1.90 (ddd, J = 14.0, 10.0, 3.6 Hz, 1H), 2.15 (ddd, J = 14.0, 6.8, 3.6 Hz, 1H), 2.77 (ddd, J = 12.4, 10.0, 3.6 Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 12.4, 6.8, 3.6 Hz, 1H), 4.34 (2H, br), 7.17 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (td, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz), 9.70 (s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
515	204-206	1.61 (s, 3H), 1.90 (ddd, J = 14.0, 10.8, 3.6 Hz, 1H), 2.22 (ddd, J = 14.0, 6.0, 3.6 Hz, 1H), 2.77 (ddd, J = 12.4, 10.8, 3.6 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 12.4, 6.0, 3.6 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.89 (s, 2H), 9.77 (s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
516				292.3
525	105-106			
528	173-174	1.60 (s, 3H), 1.89 (ddd, J = 14.0, 10.8, 3.6 Hz, 1H), 2.22 (ddd, J = 14.0, 6.4, 3.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.77 (ddd, J = 12.4, 10.8, 3.2 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 12.4, 6.4, 3.6 Hz, 1H), 4.50 (br, 2H), 7.11 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67-7.71 (m, 2H), 7.74 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.44(d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.98 (s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
532				305.3
533	180-181			
534	201-204			
549	100-101			
551	139-141			
554				216

[0244] [表147]

化合物 番号	融点(°C)	¹ H-NMR(δ)	MS (m/z)	UV (λ max : nm)
556		(CDCl ₃) 1.67(3H, d, J=1.2Hz), 1.98(1H, ddd, J=14.0, 10.4, 3.7 Hz), 2.47(1H, ddd, J=14.0, 6.7, 3.5 Hz), 2.79(1H, ddd, J=12.0, 10.4, 3.5 Hz), 3.02(1H, ddd, J=12.0, 6.7, 3.7 Hz), 4.11(3H, s), 4.45(2H, br), 7.10(1H, dd, J=11.7, 8.8 Hz), 7.41(1H, dd, J=6.9, 2.8 Hz), 8.04(1H, ddd, J=8.8, 4.0, 2.8 Hz), 8.20(1H, d, J=1.4 Hz), 9.06(1H, d, J=1.4 Hz), 9.51(1H, s)		
558			358[M+1] 282	200
559				224
560		δ in d10-DMSO:1.72(3H, s), 2.12-2.05(1H, m), 2.71-2.61(2H, m), 3.22-3.19(1H, m), 6.52(1H, s), 7.26(1H, q, J = 11.6, 9.2Hz), 7.55(1H, s), 7.66-7.62(2H, m), 7.79-7.77(1H, m), 7.90-7.88(1H, m), 8.07(1H, s), 10.42(1H, s), 11.55(1H, s)		
561	235-240			
567	oil			212
570	186-187			
573	112-114			
577		δ in d19-DMSO:2.14-2.07(1H, m), 2.88-2.70(3H, m), 3.07, 3.26(2H, abq, J = 12.0Hz), 3.73(3H, s), 5.40(2H, s), 6.51(1H, s), 6.85(1H, d, J = 12.0Hz), 7.34(1H, d, J = 8.0Hz)		
584	152-153			
586		δ in d7-DMSO:1.71(3H, s), 2.10-2.04(1H, m), 2.69-2.59(2H, m), 3.20-3.17(1H, m), 4.00(3H, s), 7.13(1H, d, J = 7.4Hz), 7.33-7.23(3H, m), 7.55(1H, d, J = 8.4Hz), 7.72-7.68(1H, m), 7.92-7.90(1H, m), 10.60(1H, s)		
588	155-156			
593	oil			226
595	oil	1.56(3H, s), 1.86(1H, ddd, J = 13.9, 10.1, 3.7), 2.11(1H, ddd, J = 13.9, 6.6, 3.6), 2.32(3H, s), 2.70(1H, ddd, J = 12.3, 10.1, 3.6), 2.90(1H, ddd, J = 12.3, 6.6, 3.7), 5.25(2H, s), 7.29-7.35(4H, m), 7.47(1H, dt, J = 6.8, 2.0), 7.56-7.58(1H, m), 8.59(2H, d, J = 6.0) (solvent : CDCl ₃)		220
596				215
597	192-194			
600	178-180			
601	181-192	1.59 (3H, s), 1.85-1.95 (1H, m), 2.15-2.22 (1H, m), 2.72-2.78 (1H, m), 2.88-2.96 (1H, m), 4.31 (3H, s), 7.13 (1H, d, J = 7.25 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.91 Hz), 7.59 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 7.91 Hz), 7.75 (1H, s)(solvent : CDCl ₃)	375[M+1]	
602	272-285 (dec.)			

化合物 番号	融点(°C)	¹ H-NMR(δ)	MS (m/z)	UV (λ max : nm)
605	230-233	1.63 (s, 3H), 1.94 (ddd, J = 14.0, 10.4, 3.6 Hz, 1H), 2.44 (ddd, J = 14.0, 6.4, 3.6 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J = 12.4, 10.4, 3.6 Hz, 1H), 2.98 (ddd, J = 12.4, 6.4, 3.6 Hz, 1H), 4.50 (2H, br), 7.06 (dd, J = 11.6, 8.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 8.8, 8.0, 2.8 Hz, 1H), 7.99 (ddd, J = 8.8, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 9.78 (s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
608				213.4 304.1
611	200-202			
613				238
618		1.74(s, 3H), 1.97-2.07(m, 1H), 2.45-2.55(m, 1H), 2.77-2.85(m, 1H), 2.84(s, 3H), 2.90-2.96(m, 1H), 7.11(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74(br s, 1H), 8.29(d, J = 8.8 Hz, 1H), 10.12(s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
620				212, 253
625	107 - 109			
629		δ in d14-DMSO:1.66(3H, s), 2.11-2.05(1H, m), 2.37(3H, s), 2.63-2.53(2H, m), 3.14-3.11(1H, m), 7.08-7.04(2H, t, J = 7.0Hz), 7.43-7.35(4H, m), 7.83-7.80(2H, m), 10.39(1H, s), 11.69(1H, s)		
630		1.28 (3H, t, J=7.7Hz), 1.96 (1H, ddd, J=3.8, 9.9, 13.7Hz), 2.19 (1H, ddd, J= 3.5, 7.0, 13.7Hz), 2.74 (1H, ddd, J=3.6, 9.9, 12.2Hz), 2.93 (1H, ddd, J=3.8, 7.0, 12.1Hz), 4.05-4.49 (4H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 7.77-7.86 (1H, m) (solvent : CDCl ₃)	301[M+1]	
634		(CDCl ₃) 1.67(3H, d, J=1.2Hz), 1.98(1H, ddd, J=14.0, 10.4, 3.7 Hz), 2.47(1H, ddd, J=14.0, 6.7, 3.5 Hz), 2.79(1H, ddd, J=12.0, 10.4, 3.5 Hz), 3.02(1H, ddd, J=12.0, 6.7, 3.7 Hz), 4.11(3H, s), 4.45(2H, br), 7.10(1H, dd, J=11.7, 8.8 Hz), 7.41(1H, dd, J=6.9, 2.8 Hz), 8.04(1H, ddd, J=8.8, 4.0, 2.8 Hz), 8.20(1H, d, J=1.4 Hz), 9.06(1H, d, J=1.4 Hz), 9.51(1H, s)		
636	118-119			
637				229, 275
643	155-157	1.60 (s, 3H), 1.90 (ddd, J = 14.0, 10.4, 3.6 Hz, 1H), 2.20 (ddd, J = 14.0, 6.8, 3.6 Hz, 1H), 2.77 (ddd, J = 12.0, 10.4, 3.6 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 12.0, 6.8, 3.6 Hz, 1H), 4.59 (brs, 1H), 7.16 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 10.0, 1.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.74 (s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
644	201-203			

化合物 番号	融点(°C)	¹ H-NMR(δ)	MS (m/z)	UV (λ max : nm)
645	oil	1.58(3H, s), 1.87(1H, ddd, J = 14.0, 10.4, 3.6), 2.16(1H, ddd, J = 14.0, 6.3, 3.5), 2.34(3H, s), 2.70(1H, ddd, J = 12.3, 10.4, 3.5), 2.90(1H, ddd, J = 12.3, 6.3, 3.6), 5.38(2H, s), 7.18-7.33(3H, m), 7.43(1H, d, J = 8.0), 7.49-7.60(2H, m), 7.69(1H, dt, J = 7.7, 1.9), 8.59(1H, ddd, J = 4.9, 1.9, 1.1) (solvent : CDCl ₃)		222
649	161-162			
651	193-196	1.59 (s, 3H), 1.90 (ddd, J = 14.0, 10.4, 3.6 Hz, 1H), 2.18 (ddd, J = 14.0, 6.4, 3.6 Hz, 1H), 2.76 (ddd, J = 12.4, 10.4, 3.6 Hz, 1H),, 2.93 (ddd, J = 12.4, 6.4, 3.6 Hz, 1H), 4.42 (br, 2 H), 7.17 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 8.91 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 9.87 (s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
652		δ in d ₂ O-DMSO:1.67(3H, s), 2.14-2.07(1H, m), 2.62-2.57(2H, m), 3.17-3.14(1H, m), 5.74(1H, s), 7.14(1H, d, J = 8.0Hz), 7.44(1H, t, J = 8.0Hz), 7.85- 7.81(2H, m), 8.01(1H, d, J = 12.0Hz), 8.16(1H, d, J = 8.0Hz), 8.77(1H, s), 10.95(1H, s)		
653	193-194			
654	oil			257
657	199-203			
660	amorphous			223, 266
661		δ in d ₉ -DMSO:1.30(3H, t, J = 7.0Hz), 1.69(3H, s), 2.10-2.04(1H, m), 2.20(3H, s), 2.67-2.62(2H, m), 3.20-3.17(1H, m), 4.40(2H, q, J = 14.0, 7.0Hz), 6.83(1H, s), 7.25(1H, q, J = 12.0, 9.0Hz), 7.62- 7.61(1H, m), 7.85-7.83(1H, m), 10.42(1H, s)		
664	amorphous			225,267
667	amorphous			226
673	oil			224
677	amorphous			216
680	159-160	1.63(3H, s), 1.65-1.80(1H, m), 2.53-2.64(1H, m), 2.75-2.88(2H, m), 3.83(3H, s), 4.32(2H, br), 6.87- 6.96(2H, m), 7.19-7.33(2H, m) (solvent : CDCl ₃)		
681		δ in d ₆ -DMSO : 1.43(3H, s), 1.66-1.74(1H, m), 2.02-2.07(1H, m), 2.56-2.63(1H, m), 2.85-2.90(1H, m), 5.80(2H, bs), 6.91(1H, d, J=7.8Hz), 6.96- 6.98(2H, m), 7.25(1H, t, J=7.8Hz), 7.2-7.36(2H, m), 7.40(1H, m), 7.89-7.92(1H, m), 9.42(1H, bs), 10.78(1H, bs).	338[M+1]	
683	166-168			

[0247] [表150]

化合物 番号	融点(°C)	¹ H-NMR(δ)	MS (m/z)	UV (λ max : nm)
687	164-167	1.60 (3H, s), 1.84-1.95 (1H, m), 2.21-2.26 (1H, m), 2.73-2.94 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.25 (3H, s), 7.10 (1H, d, J = 7.58 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.91 Hz), 7.40 (1H, s), 7.57 (1H, br s), 7.66 (1H, d, J = 7.91 Hz), 8.67 (1H, s). (solvent : CDCl ₃)	388[M+1]	
692		(CDCl ₃) 1.50(3H, s), 1.75-1.88(1H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.91-2.99(1H, m), 3.08-3.18(1H, m), 6.21(1H, d, J=15.9Hz), 6.59(1H, d, J=15.9Hz), 7.42-7.47(3H, m), 7.59(1H, dd, J=8.6, 2.0Hz), 7.74-7.83(4H, m)		
698				269
700	177-178			
701		1.61(s, 3H), 1.90(m, 1H), 2.25(m, 1H), 2.81(m, 1H), 2.92(m, 1H), 3.86(s, 3H), 6.71(t-like, J = 1.8Hz, 1H), 7.12(t-like, J = 1.8Hz, 1H), 7.53(t-like, J = 1.8Hz, 1H), 7.89(dd, J = 8.3Hz, 2.4Hz, 1H), 8.24(d, J = 8.3Hz, 1H), 8.58(d, J = 2.4Hz, 1H), 9.85(br, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
702		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 1.91-1.98 (1H, m), 2.57-2.62 (1H, m), 2.68-2.75 (1H, m), 2.92-2.97 (1H, m), 4.18 (3H, s), 6.82 (1H, br s), 7.02-7.08 (1H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.92-7.96 (1H, m).		
707	167-174			
709	99-100	0.82(3H, t, J = 7.3Hz), 1.72-1.90(3H, m), 2.06-2.15(1H, m), 2.61-2.82(2H, m), 3.80(3H, s), 4.36(2H, br), 6.86(2H, d, J = 8.9Hz), 7.17(2H, d, J = 8.9Hz) (solvent : CDCl ₃)		
717	157-162	1.58 (s, 3H), 1.90 (ddd, J = 14.0, 10.4, 3.6 Hz, 1H), 2.15 (ddd, J = 14.0, 6.8, 3.6 Hz, 1H), 2.76 (ddd, J = 12.4, 10.4, 3.6 Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 12.4, 6.8, 3.6 Hz, 1H), 3.49 (1H, s), 3.76 (2H, br), 7.17 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz), 9.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 10.12 (s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
719	oil			226 254
720	133-138			
725	amorphous	1.62 (s, 3H), 1.96-2.03(m, 1H), 2.38-2.49 (m, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 3.05-3.12 (m, 1H), 6.73 (dd, J = 3.2, 1.6 Hz, 2H), 7.35(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (br s, 1H), 7.96(br s, 1H), 8.01(br s, 1H), 10.35 (s, 1H) (solvent : DMSO-d ₆)		265
728	179-182			
729	167-169			

化合物 番号	融点(°C)	¹ H-NMR(δ)	MS (m/z)	UV (λ max : nm)
730				211.0 289.9
731	91-94			
732	amorphous			211
735	166-168			
737		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.59 (3H, s), 1.87-1.94 (1H, m), 2.47-2.53 (1H, m), 2.67-2.73 (1H, m), 2.93-2.99 (1H, m), 4.10 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.04 (1H, t, J = 10.2 Hz), 7.33 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.85 (1H, br s).		
738	181-183			
739				285
740	250 (dec.)			
743	148-150	1.60 (s, 3H), 1.79- 2.93 (m, 4H), 4.46 (2H, br), 7.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 7.6, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.6, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21(d, J = 2.0 Hz) (solvent : CDCl ₃)		
744		δ in d8-DMSO:1.47(3H, s), 1.82-1.78(1H, m), 2.22-2.18(1H, m), 2.62-2.56(1H, m), 3.00-2.96(1H, m), 6.79(1H, s), 6.63(1H, s), 7.08-7.03(1H, m), 7.51(1H, s), 7.64-7.57(2H, m), 9.57(1H, s), 11.25(1H, s)		
753	amorphous			225, 299
756	110-111	1.55(3H, s), 1.76-1.87(1H, m), 2.08-2.17(1H, m), 2.35(3H, s), 2.65-2.76(1H, m), 2.82-2.92(1H, m), 4.35(2H, br), 7.01-7.25(4H, m) (solvent : CDCl ₃)		
758	156-157			
766			336[M+1] 260	203 212
767	98-100			
768		1.60 (3H, d, J = 1.3 Hz), 1.89-1.99 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.37-2.42 (1H, m), 2.70-2.75 (1H, m), 2.96-3.00 (1H, m), 4.12 (3H, s), 6.39 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J = 11.5, 8.9 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 6.9, 2.6 Hz), 7.60 (1H, s), 7.82-7.86 (1H, m). (solvent : CDCl ₃)	362[M+1]	213 263
771			417[M+1] 341	201
774		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.77 (3H, s), 2.11-2.21 (1H, m), 2.71-2.80 (1H, m), 2.87-2.99 (2H, m), 6.91 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.28 (2H, s), 7.47 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.75 (1H, t, J = 8.6 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.2 Hz).	400[M+1]	

[0249] [表151]

化合物 番号	融点(°C)	¹ H-NMR(δ)	MS (m/z)	UV (λ max : nm)
781		1.63 (s, 3H), 1.92 (ddd, J = 14.0, 10.8, 4.0 Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.78 (ddd, J = 12.4, 10.8, 3.6 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 12.4, 6.4, 4.0 Hz, 1H), 3.94 (3H, s), 7.09 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 9.86 (s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
783	205-206			
786		1.66(3H, s), 2.10(1H, m), 2.57-2.64(2H, m), 3.16(1H, m), 6.74(1H, s), 7.30(1H, s), 7.36(1H, s), 7.74(1H, s), 7.98(1H, s), 8.06(1H, s), 10.33(1H, s), 10.47(1H, s) (solvent : DMSO-d ₆)		
790	amorphous			223, 290
791		δ in d18-DMSO: 1.41(3H, s), 1.76-1.69(1H, m), 2.02-1.98(1H, m), 2.62-2.55(1H, m), 2.92-2.89(1H, m), 7.13(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.29(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.62-7.59(2H, m), 8.71(1H, s), 9.28(1H, s), 10.46(1H, brs)		
792				299.4
793	269 (dec.)			
797				213.4 312.4
799				215, 240
800				225, 275
802		1.63 (s, 3H), 1.92 (ddd, J = 14.0, 11.2, 3.6 Hz, 1H), 2.28 (br, 1H), 2.78 (ddd, J = 12.4, 11.2, 3.6 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.92 (ddd, J = 12.4, 6.4, 4.0 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 10.03 (s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
803				271
804	135-136			
810	47-48			
811	138-139			
813	204-205	1.82 (s, 3H), 1.89-1.94 (m, 1H), 2.78 (ddd, J = 12.4, 6.4, 3.6 Hz, 1H), 4.50 (2H, br), 7.06 (dd, J = 11.6, 8.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 8.8, 8.0, 2.8 Hz, 1H), 7.99 (ddd, J = 8.8, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 9.78 (s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
814	oil			218, 272
816				214.5

[0250] [表152]

化合物 番号	融点(°C)	¹ H-NMR(δ)	MS (m/z)	UV (λ max : nm)
820		(CDCl ₃) 1.66(3H, d, J=1.2Hz), 1.98(1H, ddd, J=14.0, 10.4, 3.7 Hz), 2.47(1H, ddd, J=14.0, 6.7, 3.5 Hz), 2.79(1H, ddd, J=12.0, 10.4, 3.5 Hz), 3.02(1H, ddd, J=12.0, 6.7, 3.7 Hz), 4.45(2H, br), 6.16(2H, br), 7.04-7.11(2H, m), 7.38(1H, dd, J=7.2, 2.9 Hz), 7.88(1H, d, J=2.0 Hz), 7.96(1H, ddd, J=8.9, 4.2, 2.9 Hz), 9.88(1H, s)		
822				279
827	134-137			214.5 284.0
832				212, 299
833	oil			212, 273
834				217, 267
835	139-140			
836				221.6 279.3
840	223-225			
848	oil			223, 254
849	143-145			
850		δ in d16-DMSO:1.41(3H, s), 1.75-1.70(1H, m), 2.02-1.99(1H, m), 2.61-2.56(1H, m), 2.93-2.88(1H, m), 7.13(1H, d, J = 8.0), 7.29(1H, t, J = 7.8Hz), 7.35(1H, q, J = 8.4, 2.4Hz), 7.66-7.63(2H, m), 8.52-8.47(1H, m), 8.81(1H, s), 10.44(1H, s)		
851	82-83	1.55(3H, s), 1.76-1.88(1H, m), 2.10-2.18(1H, m), 2.66-2.77(1H, m), 2.82-2.91(1H, m), 3.81(3H, s), 6.73-6.78(1H, m), 6.88-6.92(2H, m), 7.21-7.29(1H, m) (solvent : CDCl ₃)		
855	oil			219
859			350[M+1] 274	200 208 254
863	192-194	1.39(t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.42(s, 3H), 1.71-1.79(m, 1H), 2.02-2.10(m, 1H), 2.55-2.62(m, 1H), 2.88-2.96(m, 1H), 4.47(q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.70-6.20(br s, 2H), 7.11(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80(br s, 1H), 8.38(d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.87(d, J = 1.2 Hz, 1H), 10.34(s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
866				293.5
869		1.65 (s, 3H), 1.90-2.01 (m, 3H), 2.32 (br, 1H), 2.80 (td, J = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.92 (ddd, J = 12.0, 5.6, 3.6, 1H), 3.75 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73-7.76 (m, 2H), 8.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 10.00 (s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
871	212-213			

化合物 番号	融点(°C)	¹ H-NMR(δ)	MS (m/z)	UV (λ max : nm)
875	oil			222, 271
876	oil			222
878	oil			211
881	141-144			
887				262.7
892	251 (dec.)			
893		δ in d12-DMSO:1.70(3H, s), 2.10-2.04(1H, m), 2.69-2.59(2H, m), 3.20-3.17(1H, m), 6.80(1H, brs), 7.26-7.20(1H, m), 7.88-7.81(3H, m), 10.35(1H, s)13.53(1H, brs)		
895			378[M+1] 302	202 208 216 221 265
896	amorphous			219, 264
897	212-214			
900	205-207	1.61 (s, 3H), 1.91 (ddd, J = 14.0, 10.8, 4.0 Hz, 1H), 2.23 (ddd, J = 14.0, 6.4, 3.6 Hz, 1H), 2.77 (ddd, J = 12.4, 10.8, 3.6 Hz, 1H), 2.92 (ddd, J = 12.4, 6.4, 4.0 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.99 (s, 2H), 9.78 (s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
906				212.2 273.4 350.5
908		δ in d15-DMSO:1.66(3H, s), 2.11-2.05(1H, m), 2.37(3H, s), 2.63-2.54(2H, m), 3.16-3.11(1H, m), 3.16(3H, s), 7.08-6.96(3H, m), 7.49-7.41(3H, m), 7.85-7.81(2H, m), 10.52(1H, s)11.69(1H, s)		
910	oil			211, 276
916	131-132			
926		1.89(3H, s), 2.15(1H, m), 2.71-2.82(2H, m), 2.96(1H, m), 3.04(3H, d, J=4.9), 7.35(1H, dd, J=8.7, 1.8), 7.50-7.55(2H, m), 7.74(1H, s), 7.82-7.90(3H, s), 10.40(1H, br), 11.36(1H, Br) (solvent : CDCl ₃)		
928		1.20(t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.53(br s, 3H), 1.82-1.97(m, 1H), 2.39(s, 3H), 2.61(q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.99-3.07(m, 1H), 6.93(br s, 1H), 7.33(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54-7.58(m, 2H), 7.87(d, J = 8.4 Hz, 2H), 10.13(s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
930	132.1-134.4		328[M+1]	
931				299
933	amorphous			212, 259

[0252] [表154]

化合物 番号	融点(°C)	¹ H-NMR(δ)	MS (m/z)	UV (λ max : nm)
935	161-165	1.62 (s, 3H), 1.91 (ddd, J = 14.0, 10.4, 4.0 Hz, 1H), 2.24 (ddd, J = 14.0, 6.4, 3.6 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J = 12.0, 10.4, 3.6 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 12.0, 6.4, 4.0 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80-7.84 (m, 2H), 7.93 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.2 Hz), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 10.25 (s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
936	169-170			
939		δ in d ₆ -DMSO: 1.72(3H, s), 2.11-2.05(1H, m), 2.70-2.60(2H, m), 3.21-3.18(1H, m), 7.20(1H, d, J = 9.2Hz), 7.28(1H, q, J = 11.6, 9.2Hz), 8.56-7.54(2H, m), 7.69(1H, s), 7.90-7.85(2H, m), 10.69(1H, s), 12.17(1H, brs)		
941				220
944	amorphous			219, 256
946		1.61 (s, 3H), 1.91 (ddd, J = 14.0, 10.8, 3.6 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J = 14.0, 6.4, 3.6 Hz, 1H), 2.77 (ddd, J = 12.4, 10.8, 3.6 Hz, 1H), 2.92 (ddd, J = 12.4, 6.4, 3.6 Hz, 1H), 7.13 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.75 (s, 1H)(solvent : CDCl ₃)		
947				215.7 276.9
960				261.5
964	185-187			
966	oil			216
968	107-109			
970		1.57 (s, 3H), 1.78-1.89 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.69 (ddd, J = 11.9, 10.8, 3.5 Hz, 1H), 2.83-2.91 (m, 1H), 7.15-7.35 (m, 5H) (solvent : CDCl ₃)		
971		(DMSO) 1.49(3H, s), 1.73-1.86(1H, m), 2.16-2.30(1H, m), 2.54-2.65(1H, m), 2.92-3.03(1H, m), 5.86(2H, s), 7.04-7.18(2H, m), 7.38-7.50(3H, m), 7.66-7.78(2H, m), 10.35(1H, s), 11.84(1H, s)		
972		1.51 (3H, s) 1.91-1.95 (1H, m) 2.37 (3H,s) 3.00-3.05 (1H, m) 7.24 (1H s) 7.33 (2H, d J = 9.0Hz) 7.66 (1H,s) 7.85 (2H, d J= 9.0Hz) 8.03 (1H, s) 10.37 (1H, s) (solvent : DMSO-d ₆)		
974	amorphous			219
978	oil			222
984				255.7 318.4
990	126-129			
994	130-131			

化合物 番号	融点(°C)	¹ H-NMR(δ)	MS (m/z)	UV (λ max : nm)
998	amorphous			229, 290
1005	191-193			
1006	88-90	2.42-2.47(2H, m), 2.80-2.86(2H, m), 7.78(6H, s), 6.83(4H, d, J = 8.9Hz), 7.22(4H, d, J = 8.9Hz) (solvent : CDCl ₃)		
1008	125-126			
1010	90-91			
1014	206-210			
1020				216.9 245.1
1028	105-106			
1034				212.2 286.4
1035	247-251 (dec.)			
1037	amorphous			224, 272
1039	amorphous			217 249
1043	277-281			
1044		(DMSO) 1.12(3H, s), 1.60(2H, d, J=6.2Hz), 1.73(2H, d, J=8.6Hz), 2.65-2.90(2H, m), 2.93-3.13(2H, m), 5.55(1H, s), 7.34-7.52(3H, m), 7.68(1H, s), 7.79- 7.90(3H, m)		
1052		1.75(s, 3H), 2.12-2.21(m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.65- 2.73(m, 2H), 3.17-3.23(m, 1H), 7.37(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.44(m, 1H), 7.77(br s, 1H), 7.92-7.99(m, 5H), 8.47(br s, 1H), 8.70(d, J = 4.8 Hz, 1H), 10.37(s, 1H), 10.41(s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
1055	169-170	1.56(3H, s), 1.78-1.89(1H, m), 2.04-2.15(1H, m), 2.68-2.79(1H, m), 2.86-2.95(1H, m), 4.32(2H, br), 6.94-7.02(4H, m), 7.05-7.12(1H, m), 7.25-7.37(4H, m)(solvent : CDCl ₃)		
1056				219
1059	262-267			
1061				216
1062	136-137	1.53(3H, s), 1.76-1.88(1H, m), 2.03-2.13(1H, m), 2.63-2.73(1H, m), 2.85-2.94(1H, m), 4.35(2H, br), 7.23-7.32(4H, m) (solvent : CDCl ₃)		
1064	84-85	1.52(3H, s), 1.73-1.89(1H, m), 1.97-2.07(1H, m), 2.64-2.81(1H, m), 2.82-2.91(1H, m), 2.87(3H, s), 3.77(3H, s), 4.10(1H, brs), 6.84(2H, d, J = 8.9Hz), 7.28(2H, d, J = 8.6Hz) (solvent : CDCl ₃)		
1067	162-165			
1068	132-134			230
1069	194-196			
1074			324[M+] 248	200 207
1076	amorphous			217

化合物 番号	融点(°C)	¹ H-NMR(δ)	MS (m/z)	UV (λ max : nm)
1084	146-149			
1087				311.2
1088	amorphous	1.55(3H, s), 1.83(1H, ddd, J = 13.9, 10.5, 3.7), 2.09(1H, ddd, J = 13.9, 6.6, 3.6), 2.67(1H, ddd, J = 12.3, 10.5, 3.6), 2.88(1H, ddd, J = 12.3, 6.6, 3.7), 4.48(2H, d, J = 6.0), 4.91(1H, br), 6.33(1H, dd, J = 8.8, 0.8), 7.19(1H, d, J = 7.3, 7.23-7.30(2H, m), 7.35(1H, dd, J = 8.8, 2.8), 8.05(1H, dd, J = 2.8, 0.8) (solvent : CDCl ₃)		229 318
1094				216, 322
1100	278 (dec.)			
1107	oil	1.58(3H, s), 1.90(1H, ddd, J = 13.9, 10.1, 3.7), 2.14(1H, ddd, J = 13.9, 6.8, 3.6), 2.69(1H, ddd, J = 12.2, 10.1, 3.6), 2.94(1H, ddd, J = 12.2, 6.8, 3.7), 3.81(3H, s), 4.62(2H, s), 6.90(2H, d, J = 8.8), 7.30(2H, d, J = 8.8), 7.43(1H, t, J = 7.4), 7.57(1H, ddd, J = 7.4, 1.6, 1.2), 7.81(1H, ddd, J = 7.6, 1.6, 1.2), 7.95(1H, t, J = 1.6) (solvent : CDCl ₃)		226 284
1109	134-140			
1110	109-110			
1111	118-119			
1114	121-124			
1115	167-170	1.63 (s, 3H), 1.93 (ddd, J = 14.0, 10.4, 4.0 Hz, 1H), 2.24 (ddd, J = 14.0, 6.4, 3.6 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 12.4, 10.4, 3.6 Hz, 1H), 2.96 (ddd, J = 12.4, 6.4, 4.0 Hz, 1H), 4.49 (br, 2 H), 7.19 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.88-7.95 (m, 2H), 8.22-8.26 (m, 2H), 9.80 (s, 1H), 9.89 (s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
1116	oil			220, 255, 307
1119	153-157			
1120	213-214			
1124	169-172			225
1125	195-198			222 256 289
1131	189-191			
1132	175-180 (dec)			
1133	amorphous			219, 292
1135	255-260 (dec.)			
1139	140-141			
1140	oil			218
1142	182-186 (dec.)			

化合物 番号	融点(°C)	¹ H-NMR(δ)	MS (m/z)	UV (λ max : nm)
1147				214.5 275.7
1150				221.6 279.3
1153	156-159			
1160		1.64 (3H, s) 2.02-2.12 (1H, m) 2.54-2.63 (1H, m) 3.11-3.16 (1H, m) 7.28 (1H, s) 7.70 (1H, dd J = 8.1Hz) 7.85 (1H, s) 8.04-8.17 (2H, m) 8.28 (1H, s) 8.74 (1H, d J = 5.1Hz) 10.81 (1H, s) 10.96 (1H, s) (solvent : DMSO-d ₆)		
1161	192-193			
1166	290-295		444[M+3] 442[M+1] 368 366	
1172		1.55 (3H, s) 1.94-2.03 (1H, m) 2.18-2.27 (1H, m) 2.32 (3H, s) 3.03-3.07 (1H, m) 7.05 (1H, s) 7.09 (1H, s) 7.14 (1H, s) 7.37 (2H, d J = 9.0Hz) 7.66 (2H, d J = 9.0Hz) 10.65 (1H, s) 10.70 (1H, s) (solvent : DMSO-d ₆)		
1181	194-195	1.60(3H, s), 1.81-1.93(1H, m), 2.13-2.22(1H, m), 2.70-2.81(1H, m), 2.86-2.96(1H, m), 4.36(2H, br), 7.29-7.46(5H, m), 7.53-7.61(4H, m) (solvent : CDCl ₃)		
1184	149-150			
1185				225.1 280.4
1193	182-183			
1194			344[M+1] 268	209 214 261
1197	250-255 (dec.)			
1199	274-283			
1205	oil			E 213, 273 Z 219, 275
1207	106-108			
1211		1.77 (s, 3H), 1.98- 2.54 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.81- 2.94 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 7.03 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 10.13 (s, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
1213			406[M+1] 330	20 209 213

[0256] [表158]

化合物 番号	融点(°C)	¹ H-NMR(δ)	MS (m/z)	UV (λ max : nm)
1215	amorphous	1.64 (s, 3H), 2.07 (ddd, J = 14.1, 11.5, 3.8Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.39 (ddd, J = 14.1, 5.3, 3.5Hz, 1H), 2.72 (ddd, J = 12.6, 11.5, 3.5Hz, 1H), 2.80 (ddd, J = 12.6, 5.3, 3.8Hz, 1H), 3.21 (t, J = 8.9Hz, 2H), 4.58 (t, J = 8.9Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.97-7.02 (m, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H) (solvent : CDCl ₃)		
1216				305.3
1217	263-266			
1221	amorphous			220, 253
1223				226.3 280.4
1224		δ in d11-DMSO:1.46(3H, s), 1.83-1.77(1H, m), 2.18-2.15(1H, m), 2.61-2.56(1H, m), 2.99-2.95(1H, m), 7.08(1H, q, J = 12.0, 8.4Hz), 7.72-7.66(2H, m), 7.79(2H, d, J = 9.2)9.67(1H, s)		
1228	oil			224
1230	232-234			
1240				216.9 285.2
1241	194-195			
1242		δ in d21-DMSO:1.41(3H, m), 1.75-1.68(1H, m), 2.04-1.99(1H, m), 2.61-2.56(1H, m), 2.89(4H, s), 5.75(2H, brs), 7.07(1H, d, J = 4.0Hz), 7.25(1H, t, J = 8.0Hz), 7.72(1H, d, J = 8.0Hz), 7.75(1H, s), 7.83(1H, brs), 7.96(1H, s), 8.67(1H, s), 9.96(1H, s)		
1243	amorphous	1.58(3H, s), 2.00(1H, ddd, J = 14.3, 11.5, 3.1), 2.53(1H, m), 2.56(1H, m), 3.07(1H, dt, J = 12.5, 3.1), 4.26(2H, s), 6.47-6.56(3H, m), 7.07-7.15(1H, m), 7.12(2H, t, J = 8.8), 7.39(2H, dd, J = 8.8, 5.6), 8.76(2H, br) (solvent : DMSO-d ₆)		223 299
1244	268-288	1.68 (s, 3H), 2.11 (ddd, J = 15.2, 12.0, 4.0Hz, 1H), 2.57-2.64 (m, 2H), 3.16 (dt, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 7.13 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.89 (t, J = 2.0Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 8.0, 2.4Hz, 1H), 9.12 (d, J = 2.4Hz, 1H), 10.68 (s, 1H), 10.92 (s, 1H) (solvent : DMSO-d ₆)		219 288
1245	oil			286
1247				211
1255				242.7
1257	amorphous			211
1258			352[M+1]	228 276 301
1261	179-180			
1262	278-281			

[0257] [表159]

化合物 番号	融点(°C)	¹ H-NMR(δ)	MS (m/z)	UV (λ max : nm)
1263		¹ H-NMR(δ in d6-DMSO) : 1.41(3H, s), 1.65–1.77(1H, m), 1.95–2.07(1H, m), 2.54–2.63(1H, m), 2.84–2.94(1H, m), 3.39–3.46(2H, m), 3.53–3.61(2H, m), 4.83(1H, t, J=5.4Hz), 5.79(2H, bs), 7.07(1H, d, J=7.5Hz), 7.25(1H, t, J=7.8Hz), 7.73(1H, d, J=7.8Hz), 7.76(1H, m), 7.87–7.93(1H, m), 8.02(1H, d, J=1.2Hz), 8.63(1H, d, J=1.2Hz), 9.97(1H, s).	387[M+1]	
1264		¹ H-NMR(δ in d6-DMSO) : 1.41(3H, s), 1.65–1.77(1H, m), 1.95–2.07(1H, m), 2.53–2.63(1H, m), 2.84–2.95(1H, m), 3.73(8H, s), 5.79(2H, bs), 7.09(1H, d, J=7.8Hz), 7.26(1H, t, J=7.8Hz), 7.72(1H, d, J=7.8Hz), 7.75–7.78(1H, m), 8.34(1H, d, J=1.2Hz), 8.76(1H, d, J=1.2Hz), 10.08(1H, bs).	413[M+1]	
1265		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.42 (3H, s), 1.70–1.76 (1H, m), 2.02–2.05 (1H, m), 2.56–2.59 (1H, m), 2.87–2.93 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.23–7.26 (3H, m), 7.72–7.74 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.60 (1H, s), 9.99 (1H, s).		
1266		¹ H-NMR(δ in d6-DMSO) : 1.43(3H, s), 1.70–1.81(1H, m), 1.97–2.10(1H, m), 2.55–2.64(1H, m), 2.89–2.95(1H, m), 5.84(2H, bs), 7.17(1H, d, J=7.8Hz), 7.33(1H, t, J=7.8Hz), 9.98(1H, d, J=1.2Hz), 10.01(1H, d, J=1.2Hz), 10.74(1H, bs).	369[M+1]	
1267		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.82–1.91 (1H, m), 2.04 (3H, s), 2.22 (1H, ddd, J = 13.8, 5.2, 3.6 Hz), 2.67 (1H, dt, J = 16.7, 5.8 Hz), 2.80 (1H, dt, J = 12.4, 4.7 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.06 (2H, td, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.18 (1H, td, J = 7.6, 1.1 Hz), 7.27 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.42–7.44 (2H, m), 7.80 (1H, dd, J = 8.0, 1.9 Hz).	338[M+1]	
1268		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.62 (3H, s), 1.89 (1H, t, J = 12.3 Hz), 2.27–2.30 (1H, m), 2.69–2.76 (1H, m), 2.85–2.88 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J = 11.4, 7.7 Hz), 7.30–7.53 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 6.9 Hz).	327[M+1]	
1269		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.40 (3H, s), 1.70–1.73 (1H, m), 1.99–2.02 (1H, m), 2.57–2.60 (1H, m), 2.88–2.90 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.52 (4H, s), 5.75 (2H, br s), 7.07 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.75 (1H, s), 7.92 (1H, br s), 8.03 (1H, s), 8.64 (1H, s), 9.96 (1H, s).		
1271		¹ H-NMR(δ in d6-DMSO) : 1.41(3H, s), 1.65–1.75(1H, m), 1.99–2.06(5H, m), 2.52–2.61(1H, m), 2.85–2.93(1H, m), 3.55(4H, t, J=6.6Hz), 5.79(2H, bs), 7.05(1H, d, J=7.8Hz), 7.25(1H, t, J=7.8Hz), 7.70–7.75(1H, m), 7.73–7.77(1H, m), 7.97(1H, d, J=1.2Hz), 8.72(1H, d, J=1.2Hz), 10.00(1H, s).	397[M+1]	

化合物 番号	融点(°C)	¹ H-NMR(δ)	MS (m/z)	UV (λ max : nm)
1272		(CDCl ₃) 1.61(3H, s), 1.85–1.96(1H, m), 2.17–2.27(1H, m), 2.69–2.79(1H, m), 2.87–2.97(1H, m), 7.17 (1H, d, J=8.1Hz), 7.38 (1H, t, J=8.1Hz), 7.48–7.74(5H, m), 8.40(2H, d, J=7.5Hz)		
1273		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.58 (3H, s), 1.89 (1H, t, J = 11.2 Hz), 2.27 (1H, s), 2.75–2.82 (2H, m), 6.61 (1H, dd, J = 20.3, 8.4 Hz), 7.10 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 15.0, 8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.10 (1H, d, J = 3.2 Hz), 9.37 (1H, d, J = 4.9 Hz), 9.69 (1H, s).	395[M+1]	
1274		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.61 (3H, s), 1.84–1.93 (1H, m), 2.30 (1H, t, J = 13.1 Hz), 2.77–2.86 (2H, m), 6.64 (1H, dd, J = 20.6, 8.6 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.38–7.43 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.13 (1H, s), 9.40 (1H, d, J = 4.9 Hz), 9.72 (1H, s).	327[M+1]	
1275		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.40 (3H, s), 1.70–1.72 (1H, m), 2.01–2.04 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.44 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.56–2.59 (1H, m), 2.86–2.92 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.71–7.73 (3H, m), 8.02 (1H, s), 8.64 (1H, s), 9.95 (1H, s).		
1276		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.70–1.73 (1H, m), 1.99–2.02 (1H, m), 2.57–2.60 (1H, m), 2.88–2.91 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.43 (3H, t, J = 6.3 Hz), 3.79–3.81 (2H, m), 5.75 (3H, br s), 7.08 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.76 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.09 (1H, br s), 8.70 (1H, s), 10.01 (1H, s).		
1279		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.73 (3H, s), 2.04 (1H, dt, J = 18.2, 6.5 Hz), 2.45 (1H, d, J = 13.6 Hz), 2.78 (2H, t, J = 11.8 Hz), 2.89 (2H, t, J = 11.5 Hz), 6.60 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.34 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.48 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 8.2 Hz).	328[M+1]	
1280		¹ H-NMR(δ in d ₆ -DMSO): 1.42(3H, s), 1.68–1.82(1H, m), 2.02–2.09(1H, m), 2.23(3H, s), 2.43(4H, t, J=5.1Hz), 2.53–2.61(1H, m), 2.87–2.95(1H, m), 3.73(4H, t, J=5.1Hz), 6.01(2H, bs), 7.07(1H, d, J=7.8Hz), 7.26(1H, t, J=7.8Hz), 7.73(1H, d, J=7.8Hz), 7.73–7.78(1H, m), 8.33(1H, d, J=1.2Hz), 8.72(1H, d, J=1.2Hz), 10.06(1H, s).	426[M+1]	
1281		¹ H-NMR(δ in d ₆ -DMSO): 1.40(3H, s), 1.30–1.50(2H, m), 1.69–1.76(1H, m), 1.82–1.88(2H, m), 2.01–2.07(1H, m), 2.52–2.61(1H, m), 2.86–2.94(1H, m), 3.76–3.83(1H, m), 4.10–4.18(2H, m), 4.82(1H, d, J=4.2Hz), 5.91(2H, bs), 7.07(1H, d, J=7.8Hz), 7.26(1H, t, J=7.8Hz), 7.70–7.77(2H, m), 8.33(1H, d, J=1.2Hz), 8.70(1H, d, J=1.2Hz), 10.02(1H, s).	427[M+1]	

化合物番号	MS(m/z)
2	336[M+1]
7	394[M+1]
10	431[M+3] 429[M+1]
11	356[M+1]
12	354[M+1]
13	363[M+3] 361[M+1]
14	394[M+1]
15	409[M+1]
16	425[M+1]
17	374[M+1]
19	362[M+3] 360[M+1]
20	438[M+1]
21	380[M+3] 378[M+1]
22	380[M+3] 378[M+1]
25	354[M+1]
27	338[M+1]
28	356[M+1]
29	372[M+1]
31	378[M+1]
32	417[M+1]
34	358[M+1]
35	398[M+3] 396[M+1]
36	370[M+1]
40	416[M+1] 340
41	414[M+1]

76	363[M+3] 361[M+1]
79	310[M+1]
81	386[M+1]
82	306[M+1]
83	336[M+1]
84	380[M+1]
87	415[M+1]
88	426[M+1]
89	370[M+1]
90	354[M+1]
92	417[M+1]
93	407[M+1]
94	350[M+1]
95	406[M+3] 404[M+1]
98	398[M+3] 396[M+1]
100	332[M+1]
102	424[M+3] 422[M+1]
103	444[M+1]
105	424[M+1] 348
106	490[M+1] 414
107	414[M+3] 412[M+1]
108	332[M+1]
109	412[M+1]
110	404[M+1]
111	469[M+1] 393

44	362[M+3] 360[M+1]
45	365[M+1]
46	362[M+1]
47	416[M+3] 414[M+1]
49	394[M+3] 392[M+1]
50	292[M+1]
51	388[M+1]
52	360[M+1] 284
53	380[M+1]
54	332[M+1]
55	412[M+3] 410[M+1]
56	397[M+1] 395[M+1]
59	412[M+1]
60	422[M+1] 420[M+1]
61	394[M+1]
63	366[M+1]
64	441[M+1] 365
65	384[M+1]
66	398[M+1]
67	386[M+1] 310
68	376[M+1]
70	372[M+1]
72	330[M+1]
74	322[M+1]
75	412[M+1]

112	377[M+1]
116	408[M+1]
117	413[M+1]
118	372[M+1]
119	424[M+1]
122	338[M+1]
124	471[M+1]
131	412[M+3] 410[M+1]
133	404[M+1]
135	416[M+1]
136	380[M+1]
137	327[M+1]
138	394[M+1]
140	456[M+1]
142	446[M+1]
143	399[M+1]
144	432[M+1]
145	394[M+3] 392[M+1]
146	433[M+3] 431[M+1]
147	324[M+1]
150	418[M+1]
151	458[M+3] 456[M+1]
152	371[M+1]
153	398[M+1]
154	401[M+1]
155	322[M+1]
156	332[M+3] 330[M+1]
158	394[M+1]

[0260] [表162]

160	427[M+1]
	416[M+3]
162	414[M+1]
	392[M+3]
167	390[M+1]
	380[M+3]
168	378[M+1]
169	346[M+1]
170	356[M+1]
171	334[M+1]
172	376[M+3]
	374[M+1]
173	424[M+3]
	422[M+1]
174	369[M+1]
175	410[M+1]
177	357[M+1]
179	334[M+1]
180	426[M+1]
	396[M+3]
182	394[M+1]
183	372[M+1]
184	346[M+1]
185	330[M+1]
	393[M+3]
186	391[M+1]
187	374[M+1]
188	423[M+1]
190	278[M+1]
191	448[M+1]
	436[M+3]
192	434[M+1]
194	384[M+1]

230	368[M+1]
231	336[M+1]
234	376[M+1]
236	392[M+1]
237	348[M+1]
239	384[M+1]
240	341[M+1]
242	446[M+1]
245	374[M+1]
246	390[M+1]
	314
247	374[M+1]
248	370[M+1]
249	336[M+1]
250	366[M+1]
252	401[M+1]
253	397[M+1]
254	434[M+1]
257	321[M+1]
258	398[M+1]
260	440[M+1]
261	308[M+1]
	466[M+3]
262	464[M+1]
264	336[M+1]
265	435[M+1]
	432[M+3]
266	430[M+1]
269	372[M+1]
	296
270	338[M+1]
272	349[M+1]

195	369[M+1]
197	382[M+1]
198	355[M+1]
199	361[M+1]
	356[M+1]
200	280
201	452[M+1]
203	397[M+1]
205	427[M+1]
	386[M+1]
206	310
207	384[M+1]
	386[M+3]
208	384[M+1]
209	371[M+1]
210	366[M+1]
211	442[M+1]
	366
212	345[M+1]
	425[M+3]
215	423[M+1]
217	362[M+1]
218	322[M+1]
219	347[M+1]
221	444[M+1]
222	329[M+1]
223	413[M+1]
225	402[M+1]
226	390[M+1]
228	383[M+1]
229	366[M+1]

273	406[M+3]
	404[M+1]
274	380[M+1]
	398[M+3]
276	396[M+1]
278	404[M+1]
	433[M+3]
280	431[M+1]
283	322[M+1]
285	340[M+1]
	433[M+3]
286	431[M+1]
287	440[M+1]
288	354[M+1]
289	341[M+1]
	363[M+3]
290	361[M+1]
291	317[M+1]
292	426[M+1]
	424[M+3]
294	422[M+1]
	394[M+3]
295	392[M+1]
296	389[M+1]
	448[M+3]
297	446[M+1]
	363[M+3]
298	361[M+1]
300	356[M+1]
303	366[M+1]
304	402[M+1]
	407[M+3]
305	405[M+1]
310	411[M+1]

[0261] [表163]

311	388[M+1]
312	428[M+1]
313	453[M+1]
314	368[M+1]
315	322[M+1]
316	386[M+1]
317	328[M+1]
318	362[M+1]
320	327[M+1]
321	392[M+1]
322	404[M+1] 328
323	394[M+1]
324	384[M+1]
325	399[M+1]
326	440[M+1] 364
327	314[M+1]
328	384[M+1]
331	360[M+1]
334	412[M+1]
335	316[M+1]
336	358[M+1]
337	428[M+1]
338	466[M+3] 464[M+1]
340	344[M+1]
343	399[M+1]
345	412[M+1]
346	384[M+1]
347	430[M+1]
348	341[M+1]
349	335[M+1]

394	363[M+3] 361[M+1]
397	460[M+3] 458[M+1]
398	408[M+1]
399	372[M+1]
400	374[M+1]
402	372[M+1] 296
403	436[M+1]
404	376[M+3] 374[M+1]
407	449[M+3] 447[M+1]
412	410[M+1]
414	331[M+1]
416	282[M+1]
418	322[M+1]
419	420[M+3] 418[M+1]
420	332[M+1]
421	388[M+3] 386[M+1]
423	412[M+3] 410[M+1]
424	370[M+1]
425	380[M+3] 378[M+1]
428	350[M+1]
431	391[M+1]
433	454[M+3] 452[M+1]
434	448[M+3] 446[M+1]

350	412[M+1]
351	322[M+1]
352	327[M+1]
355	397[M+1]
362	366[M+1]
363	376[M+3] 374[M+1]
365	366[M+1]
366	409[M+1]
368	384[M+1]
369	396[M+3] 394[M+1]
371	398[M+3] 396[M+1]
372	348[M+1]
373	358[M+1]
374	364[M+1]
376	412[M+1]
377	425[M+1]
378	380[M+3] 378[M+1]
379	377[M+1]
381	409[M+1]
382	340[M+1]
384	388[M+1]
385	384[M+1]
386	352[M+1]
387	376[M+1]
388	440[M+1]
390	407[M+1] 331
391	362[M+1]
392	390[M+1]

435	431[M+3] 429[M+1]
437	382[M+1]
438	400[M+1] 324
439	380[M+1]
440	358[M+1]
442	394[M+1] 318
447	370[M+1]
449	336[M+1]
450	455[M+1]
451	390[M+3] 388[M+1]
453	358[M+1]
454	407[M+1] 331
455	296[M+1]
458	382[M+1]
459	392[M+1]
460	431[M+1]
461	369[M+1]
462	381[M+3] 379[M+1]
463	440[M+3] 438[M+1]
464	338[M+1] 262
467	387[M+1]
468	439[M+1] 363
469	360[M+1]
471	363[M+3] 361[M+1]

[0262] [表164]

472	376[M+1]
473	414[M+1]
474	334[M+1]
475	317[M+1]
476	324[M+1]
477	437[M+1]
478	379[M+1]
479	394[M+1]
480	370[M+1]
481	431[M+1]
484	314[M+3]
	312[M+1]
485	448[M+1]
486	350[M+1]
487	338[M+1]
488	306[M+1]
489	335[M+1]
492	380[M+1]
495	334[M+1]
499	370[M+1]
503	412[M+1]
505	363[M+3]
	361[M+1]
506	386[M+1]
507	400[M+1]
508	372[M+1]
509	414[M+1]
	338
510	374[M+1]
512	320[M+1]
513	420[M+3]
	418[M+1]
514	372[M+1]

555	383[M+1]
557	304[M+1]
562	374[M+1]
563	366[M+1]
564	395[M+1]
565	336[M+1]
566	427[M+1]
	351
568	362[M+3]
	360[M+1]
569	356[M+1]
571	356[M+1]
572	473[M+3]
	471[M+1]
574	381[M+3]
	379[M+1]
575	360[M+1]
576	384[M+1]
578	344[M+1]
579	370[M+1]
580	347[M+1]
581	409[M+1]
582	334[M+1]
583	392[M+1]
585	358[M+1]
587	348[M+1]
589	407[M+3]
	405[M+1]
590	410[M+3]
	408[M+1]
591	460[M+1]
	384

517	369[M+1]
518	376[M+1]
519	411[M+1]
520	395[M+1]
521	372[M+1]
522	390[M+1]
523	414[M+1]
524	341[M+1]
526	426[M+1]
527	381[M+3]
	379[M+1]
529	320[M+1]
530	390[M+3]
	388[M+1]
531	410[M+1]
535	356[M+1]
536	372[M+1]
537	377[M+1]
538	406[M+1]
539	411[M+1]
540	354[M+1]
541	342[M+1]
542	361[M+1]
543	344[M+1]
544	412[M+1]
545	366[M+1]
546	383[M+1]
547	430[M+1]
	428[M+1]
548	427[M+1]
550	340[M+1]
552	400[M+1]
553	304[M+1]

592	380[M+3]
	378[M+1]
594	390[M+1]
598	394[M+1]
599	377[M+1]
603	398[M+3]
	396[M+1]
604	395[M+1]
606	358[M+1]
607	362[M+1]
609	413[M+1]
610	409[M+1]
612	385[M+1]
614	322[M+1]
615	441[M+1]
616	346[M+3]
	344[M+1]
	270
	268
617	406[M+3]
	404[M+1]
619	404[M+1]
621	366[M+1]
623	422[M+1]
	346
624	370[M+1]
626	402[M+1]
627	398[M+3]
	396[M+1]
628	413[M+1]
631	370[M+1]
632	414[M+3]
	412[M+1]

[0263] [表165]

633	322[M+1]
635	420[M+1]
638	408[M+1]
639	386[M+1] 310
640	370[M+1]
641	437[M+1]
642	380[M+1]
646	395[M+1]
647	334[M+1]
648	403[M+1]
650	370[M+1]
655	362[M+1]
656	308[M+1]
658	430[M+1]
659	340[M+3] 388[M+1]
662	330[M+1]
663	334[M+1]
665	316[M+1]
666	345[M+1]
668	430[M+1]
669	377[M+1]
670	368[M+3] 366[M+1]
671	334[M+1]
672	442[M+1]
674	340[M+1]
675	306[M+1]
676	392[M+1]
678	386[M+1]
679	426[M+1]

721	322[M+1]
722	377[M+1]
723	440[M+1] 364
724	457[M+3] 455[M+1]
726	362[M+1]
727	366[M+1]
734	370[M+1]
736	338[M+1]
741	404[M+1]
742	351[M+1]
745	386[M+1]
746	370[M+1] 294
747	336[M+1]
748	381[M+3] 379[M+1]
749	416[M+1] 340
750	437[M+1]
751	362[M+1]
752	352[M+3] 350[M+1]
754	366[M+1]
755	354[M+1]
757	425[M+1]
759	346[M+1]
760	344[M+1]
761	402[M+1] 251[M+1]
762	

682	414[M+3] 412[M+1]
684	384[M+1]
685	389[M+1]
686	446[M+1]
688	414[M+1]
689	306[M+1]
690	348[M+1]
691	452[M+1]
693	371[M+1]
694	448[M+1]
695	364[M+1]
696	392[M+3] 390[M+1]
697	358[M+1]
699	426[M+1]
703	451[M+3] 449[M+1]
704	342[M+1]
705	372[M+1]
706	368[M+1]
708	383[M+1]
710	396[M+3] 394[M+1]
711	351[M+1]
712	376[M+1]
713	398[M+3] 396[M+1]
714	366[M+1]
715	454[M+1]
716	381[M+3] 379[M+1]
718	386[M+1]

763	355[M+1]
764	362[M+3] 360[M+1]
765	392[M+3] 390[M+1]
769	366[M+1]
770	372[M+1]
772	292[M+1]
773	424[M+1]
775	396[M+3] 394[M+1]
776	388[M+1]
777	383[M+1]
778	404[M+1]
779	398[M+1]
780	368[M+1]
782	368[M+1]
784	369[M+1]
785	431[M+3] 429[M+1]
787	473[M+1] 397
788	375[M+1]
789	467[M+1]
794	327[M+1]
795	384[M+1]
796	370[M+1]
798	370[M+1]
801	404[M+3] 402[M+1]
805	376[M+1]
806	411[M+1]
807	356[M+1]

[0264] [表166]

808	354[M+1]
809	400[M+1] 324
812	425[M+1]
815	386[M+1]
817	377[M+1]
818	398[M+1]
819	352[M+1]
821	336[M+1]
823	362[M+1]
824	363[M+1] 287
825	420[M+1]
826	430[M+1]
828	377[M+1]
829	437[M+1]
830	370[M+1]
831	327[M+1]
837	324[M+1] 248
838	377[M+1]
839	376[M+3] 374[M+1]
841	363[M+3] 361[M+1]
842	386[M+1]
843	466[M+3] 464[M+1]
844	381[M+1]
845	324[M+1] 248
846	358[M+1]
847	373[M+1]

889	451[M+1] 449[M+1]
890	400[M+1]
891	292[M+1]
894	347[M+1]
898	412[M+3] 410[M+1]
899	397[M+1]
901	411[M+1]
902	377[M+1]
903	370[M+1]
904	422[M+1]
905	392[M+1]
907	308[M+1]
909	393[M+1]
911	415[M+1]
912	383[M+1]
913	413[M+1]
914	400[M+1]
915	389[M+1] 313
917	358[M+1]
918	433[M+3] 431[M+1]
919	354[M+1]
920	381[M+3] 379[M+1]
921	389[M+1]
922	413[M+1] 337
923	437[M+1]

852	489[M+1]
853	376[M+1]
854	448[M+1]
856	420[M+1] 344
857	341[M+1]
858	383[M+1]
860	370[M+1]
861	334[M+3] 332[M+1]
862	358[M+1]
864	392[M+1]
865	398[M+3] 396[M+1]
867	399[M+1]
868	430[M+1]
870	362[M+3] 360[M+1]
872	428[M+1]
873	351[M+1]
874	341[M+1]
877	399[M+1] 323
879	332[M+1]
880	363[M+3] 361[M+1]
882	426[M+1]
883	360[M+1]
884	320[M+1]
885	361[M+1]
886	380[M+1]
888	292[M+1]

924	376[M+1]
925	390[M+1]
927	355[M+1]
929	370[M+1]
932	380[M+3] 378[M+1]
934	507[M+1]
937	388[M+1]
938	366[M+1]
940	388[M+1]
942	378[M+1]
943	413[M+1]
945	372[M+1]
948	462[M+1]
949	363[M+1]
950	368[M+1]
951	412[M+1]
952	378[M+1]
953	318[M+1]
954	363[M+3] 361[M+1]
955	406[M+3] 404[M+1]
956	292[M+1]
957	398[M+3] 396[M+1]
958	310[M+1]
959	406[M+3] 404[M+1]
961	362[M+3] 360[M+1]
962	327[M+1]
963	392[M+1]

[0265] [表167]

965	438[M+3] 436[M+1]
967	425[M+3] 423[M+1]
969	413[M+1]
973	386[M+1]
975	407[M+3] 405[M+1]
976	358[M+1]
977	369[M+1]
979	395[M+1]
980	402[M+1]
981	392[M+3] 390[M+1]
982	366[M+1]
983	379[M+1]
985	408[M+1]
986	440[M+3] 438[M+1]
987	358[M+1]
988	294[M+1]
989	332[M+1]
991	356[M+1]
992	477[M+1]
993	416[M+3] 414[M+1]
995	425[M+3] 423[M+1]
996	416[M+3] 414[M+1]
997	363[M+3] 361[M+1]
999	336[M+1]

1036	350[M+1]
1038	364[M+1]
1040	317[M+1]
1041	407[M+1]
1042	382[M+1]
1045	425[M+3] 423[M+1]
1046	366[M+1]
1047	390[M+1]
1048	440[M+1]
1049	396[M+1]
1050	400[M+1]
1051	315[M+1]
1053	363[M+3] 361[M+1]
1054	360[M+1]
1057	427[M+1]
1058	360[M+1]
1060	381[M+3] 379[M+1]
1063	395[M+1]
1065	451[M+1] 449[M+1]
1066	485[M+1]
1070	380[M+3] 378[M+1]
1071	345[M+1]
1072	381[M+3] 379[M+1]
1073	397[M+1]
1075	342[M+1]
1077	344[M+1]
1078	370[M+1]

1000	388[M+1] 312
1001	374[M+1]
1002	400[M+1]
1003	394[M+1]
1004	397[M+1]
1007	448[M+1] 372
1009	366[M+1]
1011	419[M+1]
1012	316[M+1]
1013	431[M+1]
1015	372[M+1]
1016	470[M+1]
1017	413[M+1]
1018	386[M+1]
1019	433[M+3] 431[M+1]
1021	464[M+1]
1022	384[M+1]
1023	407[M+3] 405[M+1]
1024	346[M+1]
1025	455[M+3] 453[M+1]
1026	425[M+1]
1027	444[M+1]
1029	410[M+1]
1030	413[M+1]
1031	404[M+1]
1032	472[M+1] 396
1033	377[M+1]

1079	387[M+1]
1080	370[M+1] 294
1081	355[M+1]
1082	398[M+3] 396[M+1]
1083	318[M+1]
1085	439[M+3] 437[M+1]
1086	428[M+1]
1089	399[M+1]
1090	398[M+1]
1091	434[M+3] 432[M+1]
1092	398[M+3] 396[M+1]
1093	401[M+1]
1095	400[M+1]
1096	409[M+1]
1097	384[M+1]
1098	395[M+1]
1099	511[M+4] 510[M+3] 509[M+2] 508[M+1]
1101	350[M+1]
1102	442[M+1]
1103	397[M+1]
1105	372[M+1]
1106	346[M+1]
1108	383[M+1]
1112	445[M+1]

[0266] [表168]

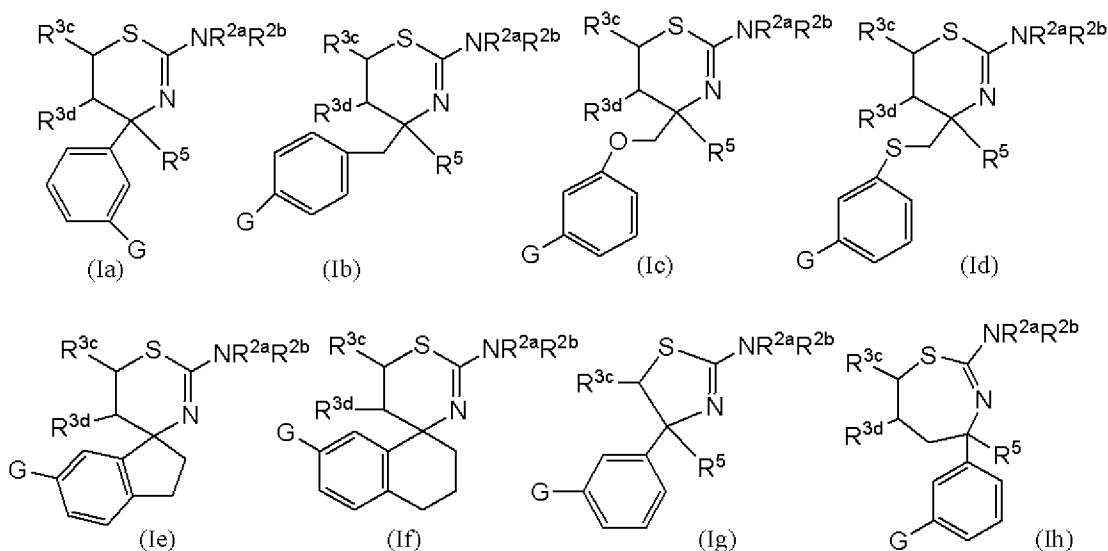
1113	358[M+1]
1117	394[M+1]
1118	336[M+1] 260
1121	392[M+3] 390[M+1]
1122	322[M+1]
1123	316[M+1]
1126	386[M+1]
1127	368[M+1]
1128	416[M+3] 414[M+1]
1129	341[M+1]
1130	432[M+1]
1134	396[M+1]
1136	396[M+3] 394[M+1]
1137	292[M+1]
1138	413[M+1]
1141	344[M+1]
1143	384[M+1]
1144	446[M+1]
1145	390[M+1] 314
1146	405[M+1]
1148	380[M+1] 304
1149	364[M+1]
1151	442[M+1]
1152	365[M+1]
1154	318[M+1]
1155	427[M+1]
1156	368[M+1]

1187	427[M+1]
1188	350[M+1]
1189	408[M+3] 406[M+1]
1190	386[M+1]
1191	377[M+1]
1192	335[M+1]
1195	412[M+3] 410[M+1]
1196	380[M+1]
1198	398[M+1] 322
1200	352[M+1]
1201	424[M+3] 422[M+1]
1202	369[M+1]
1203	420[M+1]
1204	398[M+3] 396[M+1]
1206	416[M+1]
1208	344[M+1]
1209	422[M+1]
1210	408[M+1]
1212	391[M+1]
1214	360[M+1]
1218	372[M+1]
1219	470[M+1]
1220	264[M+1]
1222	362[M+3] 360[M+1]
1225	413[M+1]
1226	374[M+1]
1227	425[M+1]

1157	366[M+1]
1158	415[M+3] 413[M+1]
1159	414[M+3] 412[M+1]
1162	370[M+1] 294
1163	416[M+3] 414[M+1]
1164	396[M+1] 320
1165	361[M+1]
1167	424[M+1] 348
1168	428[M+1]
1169	422[M+1]
1170	411[M+1]
1171	390[M+3] 388[M+1]
1173	361[M+1]
1174	342[M+1]
1175	430[M+1]
1176	345[M+1]
1177	376[M+3] 374[M+1]
1178	351[M+1]
1179	344[M+1]
1180	398[M+3] 396[M+1]
1182	426[M+1]
1183	376[M+3] 374[M+1]
1186	374[M+1] 298

1229	455[M+3] 453[M+1]
1231	413[M+1]
1232	340[M+1]
1233	394[M+1]
1234	416[M+3] 414[M+1]
1235	427[M+1]
1236	348[M+1] 272
1237	353[M+1]
1238	419[M+1]
1239	416[M+3] 414[M+1]
1246	474[M+1]
1248	414[M+1]
1249	336[M+1]
1250	352[M+1]
1251	393[M+1]
1252	357[M+1]
1253	430[M+1]
1254	412[M+1]
1256	333[M+1]
1259	356[M+1]
1260	346[M+1]
1270	374[M+1]
1282	362[M+1]

[0267] [化84]



[0268] 上記式 (Ia) ~ (Ih) において、 $NR^{2a}R^{2b}$ 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^5 および G の組み合わせ ($NR^{2a}R^{2b}$ 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^5 、 G) が以下のものである化合物。

[0269] (NHMe, H, H, Me, CONHPh), (NHMe, H, H, Me, CONH-3-pyridyl), (NHMe, H, H, Me, NHCOPh), (NHMe, H, H, Me, NHCO-2-furyl), (NHMe, H, H, Me, NHCONHPh), (NHMe, H, H, Me, NHCOCOCONHPh), (NHMe, H, H, Et, CONHPh), (NHMe, H, H, Et, CONH-3-pyridyl), (NHMe, H, H, Et, NHCOPh), (NHMe, H, H, Et, NHCO-2-furyl), (NHMe, H, H, Et, NHCONHPh), (NHMe, H, H, Et, NHCOCOCONHPh), (NHMe, H, H, CH₂OH, CONHPh), (NHMe, H, H, CH₂OH, CONH-3-pyridyl), (NHMe, H, H, CH₂OH, NHCOPh), (NHMe, H, H, CH₂OH, NHCO-2-furyl), (NHMe, H, H, CH₂OH, NHCONHPh), (NHMe, H, H, CH₂OH, NHCOCOCONHPh), (NHMe, H, Me, Me, CONHPh), (NHMe, H, Me, Me, CONH-3-pyridyl), (NHMe, H, Me, Me, NHCOPh), (NHMe, H, Me, Me, NHCO-2-furyl), (NHMe, H, Me, Me, NHCONHPh), (NHMe, H, Me, Me, NHCOCOCONHPh), (NHMe, H, Me, Et, CONHPh), (NHMe, H, Me, Et, CONH-3-pyridyl), (NHMe, H, Me, Et, NHCOPh), (NHMe, H, Me, Et, NHCO-2-furyl), (NHMe, H, Me, Et, NHCONHPh), (NHMe, H, Me, Et, NHCOCOCONHPh), (NHMe, H, Me, CH₂OH, CONHPh), (NHMe, H, Me, CH₂OH, CONH-3-pyridyl), (NHMe, H, Me, CH₂OH, NHCOPh), (NHMe, H, Me, CH₂OH, NHCO-2-furyl), (NHMe, H, Me, CH₂OH, NHCONHPh), (NHMe, H, Me, CH₂OH, NHCOCOCONHPh), (NHMe, H, Ph, Me, CONHPh), (NHMe, H, Ph, Me, CONH-3-pyridyl), (NHMe, H, Ph, Me, NHCOPh), (NHMe, H, Ph, Me, NHCO-2-furyl), (

NHMe,H,Ph,Me,NHCONHPh),(NHMe,H,Ph,Me,NHCOCONHPh),(NHMe,H,Ph,Et,CONHPh),(NHMe,H,Ph,Et,CONH-3-pyridyl),(NHMe,H,Ph,Et,NHCOPh),(NHMe,H,Ph,Et,NHCO-2-furyl),(NHMe,H,Ph,Et,NHCONHPh),(NHMe,H,Ph,Et,NHCOCONHPh),(NHMe,H,Ph,CH₂OH,CONHPh),(NHMe,H,Ph,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHMe,H,Ph,CH₂OH,NHCOPh),(NHMe,H,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHMe,H,Ph,CH₂OH,NHCONHPh),(NHMe,H,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHMe,H,OH,Me,CONHPh),(NHMe,H,OH,Me,CONH-3-pyridyl),(NHMe,H,OH,Me,NHCOPh),(NHMe,H,OH,Me,NHCO-2-furyl),(NHMe,H,OH,Me,NHCONHPh),(NHMe,H,OH,Me,NHCOCONHPh),(NHMe,H,OH,Et,CONHPh),(NHMe,H,OH,Et,CONH-3-pyridyl),(NHMe,H,OH,Et,NHCOPh),(NHMe,H,OH,Et,NHCO-2-furyl),(NHMe,H,OH,Et,NHCONHPh),(NHMe,H,OH,Et,NHCOCONHPh),(NHMe,H,OH,CH₂OH,CONHPh),(NHMe,H,OH,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHMe,H,OH,CH₂OH,NHCOPh),(NHMe,H,OH,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHMe,H,OH,CH₂OH,NHCONHPh),(NHMe,H,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHMe,Me,H,Me,CONHPh),(NHMe,Me,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NHMe,Me,H,Me,NHCOPh),(NHMe,Me,H,Me,NHCO-2-furyl),(NHMe,Me,H,Me,NHCONHPh),(NHMe,Me,H,Me,NHCOCONHPh),(NHMe,Me,H,Et,CONHPh),(NHMe,Me,H,Et,CONH-3-pyridyl),(NHMe,Me,H,Et,NHCOPh),(NHMe,Me,H,Et,NHCO-2-furyl),(NHMe,Me,H,Et,NHCONHPh),(NHMe,Me,H,Et,NHCOCONHPh),(NHMe,Me,H,CH₂OH,CONHPh),(NHMe,Me,H,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHMe,Me,H,CH₂OH,NHCOPh),(NHMe,Me,H,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHMe,Me,H,CH₂OH,NHCONHPh),(NHMe,Me,H,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHMe,Me,Me,Me,CONHPh),(NHMe,Me,Me,Me,CONH-3-pyridyl),(NHMe,Me,Me,Me,NHCOPh),(NHMe,Me,Me,Me,NHCO-2-furyl),(NHMe,Me,Me,Me,NHCONHPh),(NHMe,Me,Me,Me,NHCOCONHPh),(NHMe,Me,Me,Et,CONHPh),(NHMe,Me,Me,Et,CONH-3-pyridyl),(NHMe,Me,Me,Et,NHCOPh),(NHMe,Me,Me,Et,NHCO-2-furyl),(NHMe,Me,Me,Et,NHCONHPh),(NHMe,Me,Me,Et,NHCOCONHPh),(NHMe,Me,Me,CH₂OH,CONHPh),(NHMe,Me,Me,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHMe,Me,Me,CH₂OH,NHCOPh),(NHMe,Me,Me,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHMe,Me,Me,CH₂OH,NHCONHPh),(NHMe,Me,Me,CH₂OH,

NHCOCONHPh),(NHMe,Me,Ph,Me,CONHPh),(NHMe,Me,Ph,Me,CONH-3-pyridyl),
(NHMe,Me,Ph,Me,NHCOPh),(NHMe,Me,Ph,Me,NHCO-2-furyl),(NHMe,Me,Ph,Me,
,NHCONHPh),(NHMe,Me,Ph,Me,NHCOCONHPh),(NHMe,Me,Ph,Et,CONHPh),(N
HMe,Me,Ph,Et,CONH-3-pyridyl),(NHMe,Me,Ph,Et,NHCOPh),(NHMe,Me,Ph,Et,N
HCO-2-furyl),(NHMe,Me,Ph,Et,NHCONHPh),(NHMe,Me,Ph,Et,NHCOCONHPh),(
NHMe,Me,Ph,CH₂OH,CONHPh),(NHMe,Me,Ph,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHMe
,Me,Ph,CH₂OH,NHCOPh),(NHMe,Me,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHMe,Me,Ph,
CH₂OH,NHCONHPh),(NHMe,Me,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHMe,Me,OH,Me
,CONHPh),(NHMe,Me,OH,Me,CONH-3-pyridyl),(NHMe,Me,OH,Me,NHCOPh),(N
HMe,Me,OH,Me,NHCO-2-furyl),(NHMe,Me,OH,Me,NHCONHPh),(NHMe,Me,OH,
Me,NHCOCONHPh),(NHMe,Me,OH,Et,CONHPh),(NHMe,Me,OH,Et,CONH-3-pyr
idyl),(NHMe,Me,OH,Et,NHCOPh),(NHMe,Me,OH,Et,NHCO-2-furyl),(NHMe,Me,O
H,Et,NHCONHPh),(NHMe,Me,OH,Et,NHCOCONHPh),(NHMe,Me,OH,CH₂OH,C
ONHPh),(NHMe,Me,OH,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHMe,Me,OH,CH₂OH,NHC
OPh),(NHMe,Me,OH,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHMe,Me,OH,CH₂OH,NHCONHP
h),(NHMe,Me,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHMe,Ph,H,Me,CONHPh),(NHMe,Ph
,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NHMe,Ph,H,Me,NHCOPh),(NHMe,Ph,H,Me,NHCO-2-fu
ryl),(NHMe,Ph,H,Me,NHCONHPh),(NHMe,Ph,H,Me,NHCOCONHPh),(NHMe,Ph,H
,Et,CONHPh),(NHMe,Ph,H,Et,CONH-3-pyridyl),(NHMe,Ph,H,Et,NHCOPh),(NHM
e,Ph,H,Et,NHCO-2-furyl),(NHMe,Ph,H,Et,NHCONHPh),(NHMe,Ph,H,Et,NHCOC
ONHPh),(NHMe,Ph,H,CH₂OH,CONHPh),(NHMe,Ph,H,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),
(NHMe,Ph,H,CH₂OH,NHCOPh),(NHMe,Ph,H,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHMe,Ph,
H,CH₂OH,NHCONHPh),(NHMe,Ph,H,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHMe,Ph,Me,Me
,CONHPh),(NHMe,Ph,Me,Me,CONH-3-pyridyl),(NHMe,Ph,Me,Me,NHCOPh),(NH
Me,Ph,Me,Me,NHCO-2-furyl),(NHMe,Ph,Me,Me,NHCONHPh),(NHMe,Ph,Me,Me,
NHCOCONHPh),(NHMe,Ph,Me,Et,CONHPh),(NHMe,Ph,Me,Et,CONH-3-pyridyl),(
NHMe,Ph,Me,Et,NHCOPh),(NHMe,Ph,Me,Et,NHCO-2-furyl),(NHMe,Ph,Me,Et,NH
CONHPh),(NHMe,Ph,Me,Et,NHCOCONHPh),(NHMe,Ph,Me,CH₂OH,CONHPh),(N

HMe, Ph, Me, CH₂OH, CONH-3-pyridyl), (NHMe, Ph, Me, CH₂OH, NHCOPh), (NHMe, Ph, Me, CH₂OH, NHCO-2-furyl), (NHMe, Ph, Me, CH₂OH, NHCONHPh), (NHMe, Ph, Me, CH₂OH, NHCOCOCONHPh), (NHMe, Ph, Ph, Me, CONHPh), (NHMe, Ph, Ph, Me, CONH-3-pyridyl), (NHMe, Ph, Ph, Me, NHCOPh), (NHMe, Ph, Ph, Me, NHCO-2-furyl), (NHMe, Ph, Ph, Me, NHCONHPh), (NHMe, Ph, Ph, Me, NHCOCOCONHPh), (NHMe, Ph, Ph, Et, CONHPh), (NHMe, Ph, Ph, Et, CONH-3-pyridyl), (NHMe, Ph, Ph, Et, NHCOPh), (NHMe, Ph, Ph, Et, NHCO-2-furyl), (NHMe, Ph, Ph, Et, NHCONHPh), (NHMe, Ph, Ph, Et, NHCOCOCONHPh), (NHMe, Ph, Ph, CH₂OH, CONHPh), (NHMe, Ph, Ph, CH₂OH, CONH-3-pyridyl), (NHMe, Ph, Ph, CH₂OH, NHCOPh), (NHMe, Ph, Ph, CH₂OH, NHCO-2-furyl), (NHMe, Ph, Ph, CH₂OH, NHCONHPh), (NHMe, Ph, Ph, CH₂OH, NHCOCOCONHPh), (NHMe, Ph, OH, Me, CONHPh), (NHMe, Ph, OH, Me, CONH-3-pyridyl), (NHMe, Ph, OH, Me, NHCOPh), (NHMe, Ph, OH, Me, NHCO-2-furyl), (NHMe, Ph, OH, Me, NHCONHPh), (NHMe, Ph, OH, Me, NHCOCOCONHPh), (NHMe, Ph, OH, Et, CONHPh), (NHMe, Ph, OH, Et, CONH-3-pyridyl), (NHMe, Ph, OH, Et, NHCOPh), (NHMe, Ph, OH, Et, NHCO-2-furyl), (NHMe, Ph, OH, Et, NHCONHPh), (NHMe, Ph, OH, Et, NHCOCOCONHPh), (NHMe, Ph, OH, CH₂OH, CONHPh), (NHMe, Ph, OH, CH₂OH, CONH-3-pyridyl), (NHMe, Ph, OH, CH₂OH, NHCOPh), (NHMe, Ph, OH, CH₂OH, NHCO-2-furyl), (NHMe, Ph, OH, CH₂OH, NHCONHPh), (NHMe, Ph, OH, CH₂OH, NHCOCOCONHPh),

[0270] (NHCH₂CH₂OH, H, H, Me, CONHPh), (NHCH₂CH₂OH, H, H, Me, CONH-3-pyridyl), (NHCH₂CH₂OH, H, H, Me, NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH, H, H, Me, NHCO-2-furyl), (NHCH₂CH₂OH, H, H, Me, NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH, H, H, Me, NHCOCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH, H, H, Et, CONHPh), (NHCH₂CH₂OH, H, H, Et, CONH-3-pyridyl), (NHCH₂CH₂OH, H, H, Et, NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH, H, H, Et, NHCO-2-furyl), (NHCH₂CH₂OH, H, H, Et, NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH, H, H, Et, NHCOCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH, H, H, CH₂OH, CONHPh), (NHCH₂CH₂OH, H, H, CH₂OH, CONH-3-pyridyl), (NHCH₂CH₂OH, H, H, CH₂OH, NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH, H, H, CH₂OH, NHCO-2-furyl), (NHCH₂CH₂OH, H, H, CH₂OH, NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH, H, H, CH₂OH, NHCOCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH, H, Me, Me, CONHPh), (NHCH₂CH₂OH, H, Me, Me,

CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH₂OH,H,Me,Me,NHCOPh),(NHCH₂CH₂OH,H,Me,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH₂OH,H,Me,Me,NHCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,H,Me,Me,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,H,Me,Et,CONHPh),(NHCH₂CH₂OH,H,Me,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH₂OH,H,Me,Et,NHCOPh),(NHCH₂CH₂OH,H,Me,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH₂OH,H,Me,Et,NHCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,H,Me,Et,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,H,Me,CH₂OH,CONHPh),(NHCH₂CH₂OH,H,Me,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH₂OH,H,Me,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH₂CH₂OH,H,Me,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH₂OH,H,Me,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,H,Me,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,H,Ph,Me,CONHPh),(NHCH₂CH₂OH,H,Ph,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH₂OH,H,Ph,Me,NHCOPh),(NHCH₂CH₂OH,H,Ph,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH₂OH,H,Ph,Me,NHCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,H,Ph,Me,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,H,Ph,Et,CONHPh),(NHCH₂CH₂OH,H,Ph,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH₂OH,H,Ph,Et,NHCOPh),(NHCH₂CH₂OH,H,Ph,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH₂OH,H,Ph,Et,NHCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,H,Ph,Et,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,H,Ph,CH₂OH,CONHPh),(NHCH₂CH₂OH,H,Ph,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH₂OH,H,Ph,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH₂CH₂OH,H,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH₂OH,H,Ph,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,H,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,H,OH,Me,CONHPh),(NHCH₂CH₂OH,H,OH,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH₂OH,H,OH,Me,NHCOPh),(NHCH₂CH₂OH,H,OH,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH₂OH,H,OH,Me,NHCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,H,OH,Me,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,H,OH,Et,CONHPh),(NHCH₂CH₂OH,H,OH,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH₂OH,H,OH,Et,NHCOPh),(NHCH₂CH₂OH,H,OH,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH₂OH,H,OH,Et,NHCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,H,OH,Et,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,H,OH,CH₂OH,CONHPh),(NHCH₂CH₂OH,H,OH,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH₂OH,H,OH,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH₂CH₂OH,H,OH,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH₂OH,H,OH,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,H,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,H,Me,CO

NHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH₂OH,Me,H,Me,NHCOPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,H,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH₂OH,Me,H,Me,NHCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,H,Me,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,H,Et,CONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,H,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH₂OH,Me,H,Et,NHCOPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,H,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH₂OH,Me,H,Et,NHCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,H,Et,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,H,CH₂OH,CONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,H,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH₂OH,Me,H,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,H,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH₂OH,Me,H,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,H,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,Me,Me,CONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,Me,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH₂OH,Me,Me,Me,NHCOPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,Me,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH₂OH,Me,Me,Me,NHCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,Me,Me,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,Me,Et,CONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,Me,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH₂OH,Me,Me,Et,NHCOPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,Me,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH₂OH,Me,Me,Et,NHCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,Me,Et,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,Me,CH₂OH,CONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,Me,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH₂OH,Me,Me,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,Me,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH₂OH,Me,Me,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,Me,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,Me,CONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,Me,NHCOPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,Me,NHCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,Me,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,Et,CONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,Et,NHCOPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,Et,NHCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,Et,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,CH₂OH,CONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,CH₂OH,NHCONHPh),(

NHCH₂CH₂OH, Me, Ph, CH₂OH, NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH, Me, OH, Me, CO
NHPh), (NHCH₂CH₂OH, Me, OH, Me, CONH-3-pyridyl), (NHCH₂CH₂OH, Me, OH, M
e, NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH, Me, OH, Me, NHCO-2-furyl), (NHCH₂CH₂OH, Me, OH
, Me, NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH, Me, OH, Me, NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,
Me, OH, Et, CONHPh), (NHCH₂CH₂OH, Me, OH, Et, CONH-3-pyridyl), (NHCH₂CH₂
OH, Me, OH, Et, NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH, Me, OH, Et, NHCO-2-furyl), (NHCH₂CH
2OH, Me, OH, Et, NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH, Me, OH, Et, NHCOCONHPh), (NHC
H₂CH₂OH, Me, OH, CH₂OH, CONHPh), (NHCH₂CH₂OH, Me, OH, CH₂OH, CONH-3
-pyridyl), (NHCH₂CH₂OH, Me, OH, CH₂OH, NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH, Me, OH, CH
2OH, NHCO-2-furyl), (NHCH₂CH₂OH, Me, OH, CH₂OH, NHCONHPh), (NHCH₂CH₂
OH, Me, OH, CH₂OH, NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH, Ph, H, Me, CONHPh), (NHC
H₂CH₂OH, Ph, H, Me, CONH-3-pyridyl), (NHCH₂CH₂OH, Ph, H, Me, NHCOPh), (NHC
H₂CH₂OH, Ph, H, Me, NHCO-2-furyl), (NHCH₂CH₂OH, Ph, H, Me, NHCONHPh), (NH
CH₂CH₂OH, Ph, H, Me, NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH, Ph, H, Et, CONHPh), (NHC
H₂CH₂OH, Ph, H, Et, CONH-3-pyridyl), (NHCH₂CH₂OH, Ph, H, Et, NHCOPh), (NHCH
2CH₂OH, Ph, H, Et, NHCO-2-furyl), (NHCH₂CH₂OH, Ph, H, Et, NHCONHPh), (NHCH
2CH₂OH, Ph, H, Et, NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH, Ph, H, CH₂OH, CONHPh), (NH
CH₂CH₂OH, Ph, H, CH₂OH, CONH-3-pyridyl), (NHCH₂CH₂OH, Ph, H, CH₂OH, NH
COPh), (NHCH₂CH₂OH, Ph, H, CH₂OH, NHCO-2-furyl), (NHCH₂CH₂OH, Ph, H, CH
2OH, NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH, Ph, H, CH₂OH, NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂
OH, Ph, Me, Me, CONHPh), (NHCH₂CH₂OH, Ph, Me, Me, CONH-3-pyridyl), (NHCH₂C
H₂OH, Ph, Me, Me, NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH, Ph, Me, Me, NHCO-2-furyl), (NHCH₂
CH₂OH, Ph, Me, Me, NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH, Ph, Me, Me, NHCOCONHPh), (N
HCH₂CH₂OH, Ph, Me, Et, CONHPh), (NHCH₂CH₂OH, Ph, Me, Et, CONH-3-pyridyl), (
NHCH₂CH₂OH, Ph, Me, Et, NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH, Ph, Me, Et, NHCO-2-furyl), (
NHCH₂CH₂OH, Ph, Me, Et, NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH, Ph, Me, Et, NHCOCONHP
h), (NHCH₂CH₂OH, Ph, Me, CH₂OH, CONHPh), (NHCH₂CH₂OH, Ph, Me, CH₂OH, C
ONH-3-pyridyl), (NHCH₂CH₂OH, Ph, Me, CH₂OH, NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH, Ph,

Me,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH₂OH,Ph,Me,CH₂OH,NHCONHPh),(NHC
H₂CH₂OH,Ph,Me,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,Me,CONHPh)
,(NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,Me,NHCOP
h),(NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,Me,NHCON
HPh),(NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,Me,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,Et,CON
HPh),(NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,Et,NHC
OPh),(NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,Et,NHCO
NHPh),(NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,Et,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,CH₂O
H,CONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH₂OH,P
h,Ph,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH₂
CH₂OH,Ph,Ph,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,CH₂OH,NHCOCON
HPh),(NHCH₂CH₂OH,Ph,OH,Me,CONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Ph,OH,Me,CONH-3
-pyridyl),(NHCH₂CH₂OH,Ph,OH,Me,NHCOPh),(NHCH₂CH₂OH,Ph,OH,Me,NHC
O-2-furyl),(NHCH₂CH₂OH,Ph,OH,Me,NHCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Ph,OH,Me,
NHCOCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Ph,OH,Et,CONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Ph,OH,E
t,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH₂OH,Ph,OH,Et,NHCOPh),(NHCH₂CH₂OH,Ph,OH
,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH₂OH,Ph,OH,Et,NHCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Ph,
OH,Et,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Ph,OH,CH₂OH,CONHPh),(NHCH₂CH₂
OH,Ph,OH,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH₂OH,Ph,OH,CH₂OH,NHCOPh)
,(NHCH₂CH₂OH,Ph,OH,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH₂OH,Ph,OH,CH₂O
H,NHCONHPh),(NHCH₂CH₂OH,Ph,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh),
[0271] (NHCH₂CONH₂,H,H,Me,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,H,Me,CONH-3-pyridyl),(
NHCH₂CONH₂,H,H,Me,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,H,H,Me,NHCO-2-furyl),(NH
CH₂CONH₂,H,H,Me,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,H,Me,NHCOCONHPh),(N
HCH₂CONH₂,H,H,Et,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,H,Et,CONH-3-pyridyl),(NHC
H₂CONH₂,H,H,Et,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,H,H,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH₂C
ONH₂,H,H,Et,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,H,Et,NHCOCONHPh),(NHCH₂C
ONH₂,H,H,CH₂OH,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,H,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(

NHCH₂CONH₂,H,H,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,H,H,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,H,H,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,H,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,Me,Me,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,Me,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,H,Me,Me,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,H,Me,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,H,Me,Me,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,Me,Me,NHCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,Me,Et,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,Me,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,H,Me,Et,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,H,Me,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,H,Me,Et,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,Me,Et,NHCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,Me,CH₂OH,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,Me,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,H,Me,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,H,Me,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,H,Me,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,Me,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,Ph,Me,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,Ph,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,H,Ph,Me,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,H,Ph,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,H,Ph,Me,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,Ph,Me,NHCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,Ph,Et,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,Ph,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,H,Ph,Et,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,H,Ph,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,H,Ph,Et,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,Ph,Et,NHCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,Ph,CH₂OH,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,Ph,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,H,Ph,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,H,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,H,Ph,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,OH,Me,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,OH,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,H,OH,Me,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,H,OH,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,H,OH,Me,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,OH,Me,NHCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,OH,Et,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,OH,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,H,OH,Et,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,H,OH,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,H,OH,Et,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,OH,Et,NHCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,OH,CH₂OH,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,H,OH,CH₂OH,C

ONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,H,OH,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,H,O
H,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,H,OH,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH₂
CONH₂,H,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Me,H,Me,CONHPh),(N
HCH₂CONH₂,Me,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,Me,H,Me,NHCOPh),(
NHCH₂CONH₂,Me,H,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,Me,H,Me,NHCONHPh
) ,(NHCH₂CONH₂,Me,H,Me,NHCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Me,H,Et,CONHPh)
,(NHCH₂CONH₂,Me,H,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,Me,H,Et,NHCOPh),
(NHCH₂CONH₂,Me,H,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,Me,H,Et,NHCONHPh),
(NHCH₂CONH₂,Me,H,Et,NHCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Me,H,CH₂OH,CONH
Ph),(NHCH₂CONH₂,Me,H,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,Me,H,CH₂
OH,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,Me,H,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,M
e,H,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Me,H,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHC
H₂CONH₂,Me,Me,Me,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,Me,Me,Me,CONH-3-pyridyl),(N
HCH₂CONH₂,Me,Me,Me,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,Me,Me,Me,NHCO-2-furyl),(
NHCH₂CONH₂,Me,Me,Me,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Me,Me,Me,NHCOCON
HPh),(NHCH₂CONH₂,Me,Me,Et,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,Me,Me,Et,CONH-3-
pyridyl),(NHCH₂CONH₂,Me,Me,Et,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,Me,Me,Et,NHCO-
2-furyl),(NHCH₂CONH₂,Me,Me,Et,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Me,Me,Et,NHC
OCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Me,Me,CH₂OH,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,Me,Me,
CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,Me,Me,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH₂C
ONH₂,Me,Me,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,Me,Me,CH₂OH,NHCON
HPh),(NHCH₂CONH₂,Me,Me,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Me,Ph,M
e,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,Me,Ph,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,Me,Ph
,Me,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,Me,Ph,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,Me,Ph
,Me,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Me,Ph,Me,NHCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂,
Me,Ph,Et,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,Me,Ph,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂
,Me,Ph,Et,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,Me,Ph,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,
Me,Ph,Et,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Me,Ph,Et,NHCOCONHPh),(NHCH₂CON

H₂,Me,Ph,CH₂OH,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,Me,Ph,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,Me,Ph,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,Me,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,Me,Ph,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Me,Ph,C
H₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Me,OH,Me,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,
Me,OH,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,Me,OH,Me,NHCOPh),(NHCH₂CO
NH₂,Me,OH,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,Me,OH,Me,NHCONHPh),(NHC
H₂CONH₂,Me,OH,Me,NHCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Me,OH,Et,CONHPh),(N
HCH₂CONH₂,Me,OH,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,Me,OH,Et,NHCOPh)
,(NHCH₂CONH₂,Me,OH,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,Me,OH,Et,NHCON
HPh),(NHCH₂CONH₂,Me,OH,Et,NHCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Me,OH,CH₂
OH,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,Me,OH,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH
2,Me,OH,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,Me,OH,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(N
HCH₂CONH₂,Me,OH,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Me,OH,CH₂OH,N
HCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,H,Me,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,H,Me,C
ONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,Ph,H,Me,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,H,Me,N
HCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,Ph,H,Me,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,H,Me,
NHCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,H,Et,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,H,Et,C
ONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,Ph,H,Et,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,H,Et,NH
CO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,Ph,H,Et,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,H,Et,NH
COCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,H,CH₂OH,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,H,CH
2OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,Ph,H,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂
,Ph,H,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,Ph,H,CH₂OH,NHCONHPh),(NHC
H₂CONH₂,Ph,H,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,Me,Me,CONHPh),(
NHCH₂CONH₂,Ph,Me,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,Ph,Me,Me,NHCOPh
,)(NHCH₂CONH₂,Ph,Me,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,Ph,Me,Me,NHCON
HPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,Me,Me,NHCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,Me,Et,CO
NHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,Me,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,Ph,Me,Et,N
HCOPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,Me,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,Ph,Me,Et,NH

CONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,Me,Et,NHCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,Me,C
H₂OH,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,Me,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CON
H₂,Ph,Me,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,Me,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(N
HCH₂CONH₂,Ph,Me,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,Me,CH₂OH,NHC
OCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,Me,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,Me,CO
NH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,Me,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,Me,N
HCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,Me,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,Me
,NHCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,Et,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,Et,
CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,Et,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,Et,
NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,Et,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,Et
,NHCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,CH₂OH,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,
Ph,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH₂
CONH₂,Ph,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,CH₂OH,NHCONH
Ph),(NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,OH,Me,
CONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,OH,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CONH₂,Ph,OH,
Me,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,OH,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,Ph,O
H,Me,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,OH,Me,NHCOCONHPh),(NHCH₂CONH₂
,Ph,OH,Et,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,OH,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CON
H₂,Ph,OH,Et,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,OH,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CON
H₂,Ph,OH,Et,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,OH,Et,NHCOCONHPh),(NHCH₂
CONH₂,Ph,OH,CH₂OH,CONHPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,OH,CH₂OH,CONH-3-pyr
idyl),(NHCH₂CONH₂,Ph,OH,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH₂CONH₂,Ph,OH,CH₂OH,
NHCO-2-furyl),(NHCH₂CONH₂,Ph,OH,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH₂CONH₂,P
h,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh),

[0272] (NHCH(Bn)CONH₂,H,H,Me,CONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,H,Me,CONH-3-pyri
dyl),(NHCH(Bn)CONH₂,H,H,Me,NHCOPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,H,Me,NHCO-2-
furyl),(NHCH(Bn)CONH₂,H,H,Me,NHCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,H,Me,NHC
OCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,H,Et,CONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,H,Et,CO

NH-3-pyridyl),(NHCH(Bn)CONH₂,H,H,Et,NHCOPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,H,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH(Bn)CONH₂,H,H,Et,NHCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,H,Et,NHCOCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,H,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,H,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Bn)CONH₂,H,H,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,H,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH(Bn)CONH₂,H,H,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,H,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Me,Me,CONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Me,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Me,Me,NHCOPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Me,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Me,Me,NHCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Me,Me,NHCOCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Me,Et,CONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Me,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Me,Et,NHCOPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Me,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Me,Et,NHCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Me,Et,NHCOCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Me,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Me,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Me,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Me,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Me,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Me,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Ph,Me,CONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Ph,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Ph,Me,NHCOPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Ph,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Ph,Me,NHCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Ph,Me,NHCOCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Ph,Et,CONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Ph,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Ph,Et,NHCOPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Ph,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Ph,Et,NHCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Ph,Et,NHCOCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Ph,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Ph,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Ph,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Ph,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,OH,Me,CONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,OH,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Bn)CONH₂,H,OH,Me,NHCOPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,OH,Me,NHCO-2-f

uryl),(NHCH(Bn)CONH₂,H,OH,Me,NHCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,OH,Me,NHCOCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,OH,Et,CONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,OH,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Bn)CONH₂,H,OH,Et,NHCOPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,OH,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH(Bn)CONH₂,H,OH,Et,NHCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,OH,Et,NHCOCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,OH,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,OH,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Bn)CONH₂,H,OH,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,OH,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH(Bn)CONH₂,H,OH,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,H,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,H,Me,CONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,H,Me,NHCOPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,H,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,H,Me,NHCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,H,Me,NHCOCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,H,Et,CONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,H,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,H,Et,NHCOPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,H,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,H,Et,NHCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,H,Et,NHCOCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,H,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,H,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,H,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,H,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,H,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,H,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,Me,Me,CONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,Me,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,Me,Me,NHCOPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,Me,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,Me,Me,NHCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,Me,Me,NHCOCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,Me,Et,CONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,Me,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,Me,Et,NHCOPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,Me,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,Me,Et,NHCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,Me,Et,NHCOCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,Me,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,Me,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,Me,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,Me,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH(Bn)CONH₂,Me,Me,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH

(Bn)CONH₂, Me, Me, CH₂OH, NHCOCONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, Ph, Me, CONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, Ph, Me, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, Ph, Me, NHCOPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, Ph, Me, NHCO-2-furyl), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, Ph, Me, NHCONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, Ph, Me, NHCOCONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, Ph, Et, CONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, Ph, Et, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, Ph, Et, NHCOPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, Ph, Et, NHCO-2-furyl), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, Ph, Et, NHCONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, Ph, Et, NHCOCONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, Ph, CH₂OH, CONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, Ph, CH₂OH, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, Ph, CH₂OH, NHCOPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, Ph, CH₂OH, NHCO-2-furyl), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, Ph, CH₂OH, NHCONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, Ph, CH₂OH, NHCOCONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, OH, Me, CONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, OH, Me, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, OH, Me, NHCOPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, OH, Me, NHCO-2-furyl), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, OH, Me, NHCONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, OH, Me, NHCOCONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, OH, Et, CONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, OH, Et, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, OH, Et, NHCOPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, OH, Et, NHCO-2-furyl), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, OH, Et, NHCONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, OH, Et, NHCOCONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, OH, CH₂OH, CONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, OH, CH₂OH, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, OH, CH₂OH, NHCOPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, OH, CH₂OH, NHCO-2-furyl), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, OH, CH₂OH, NHCONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Me, OH, CH₂OH, NHCOCONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Ph, H, Me, CONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Ph, H, Me, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Bn)CONH₂, Ph, H, Me, NHCOPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Ph, H, Me, NHCO-2-furyl), (NHCH(Bn)CONH₂, Ph, H, Me, NHCONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Ph, H, Me, NHCOCONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Ph, H, Et, CONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Ph, H, Et, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Bn)CONH₂, Ph, H, Et, NHCOPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Ph, H, Et, NHCO-2-furyl), (NHCH(Bn)CONH₂, Ph, H, Et, NHCONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Ph, H, Et, NHCOCONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, P

h,H,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,H,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHC
H(Bn)CONH₂,Ph,H,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,H,CH₂OH,NHCO-
2-furyl),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,H,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,H,
CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,Me,Me,CONHPh),(NHCH(Bn)CO
NH₂,Ph,Me,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,Me,Me,NHCOPh),(NHC
H(Bn)CONH₂,Ph,Me,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,Me,Me,NHCONH
Ph),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,Me,Me,NHCOCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,Me,Et,
CONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,Me,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,
Me,Et,NHCOPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,Me,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH(Bn)CONH
2,Ph,Me,Et,NHCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,Me,Et,NHCOCONHPh),(NHCH(
Bn)CONH₂,Ph,Me,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,Me,CH₂OH,CONH-
3-pyridyl),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,Me,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,M
e,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,Me,CH₂OH,NHCONHPh),(NHC
H(Bn)CONH₂,Ph,Me,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,Ph,Me,CO
NHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,Ph,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,Ph,
Me,NHCOPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,Ph,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH(Bn)CONH₂,P
h,Ph,Me,NHCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,Ph,Me,NHCOCONHPh),(NHCH(Bn)
CONH₂,Ph,Ph,Et,CONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,Ph,Et,CONH-3-pyridyl),(NHC
H(Bn)CONH₂,Ph,Ph,Et,NHCOPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,Ph,Et,NHCO-2-furyl),(N
HCH(Bn)CONH₂,Ph,Ph,Et,NHCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,Ph,Et,NHCOCON
HPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,Ph,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,Ph,CH
2OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,Ph,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Bn)
CONH₂,Ph,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,Ph,CH₂OH,NHCO
NHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph
,OH,Me,CONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,OH,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Bn)C
ONH₂,Ph,OH,Me,NHCOPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,OH,Me,NHCO-2-furyl),(NHC
H(Bn)CONH₂,Ph,OH,Me,NHCONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,OH,Me,NHCOCON
HPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,OH,Et,CONHPh),(NHCH(Bn)CONH₂,Ph,OH,Et,CON

H-3-pyridyl), (NHCH(Bn)CONH₂, Ph, OH, Et, NHCOPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Ph, OH, Et, NHCO-2-furyl), (NHCH(Bn)CONH₂, Ph, OH, Et, NHCONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Ph, OH, Et, NHCOCONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Ph, OH, CH₂OH, CONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Ph, OH, CH₂OH, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Bn)CONH₂, Ph, OH, CH₂OH, NHCOPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Ph, OH, CH₂OH, NHCO-2-furyl), (NHCH(Bn)CONH₂, Ph, OH, CH₂OH, NHCONHPh), (NHCH(Bn)CONH₂, Ph, OH, CH₂OH, NHCOCO NHPh),

[0273] (NHCH(Me)CH₂OH, H, H, Me, CONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, H, H, Me, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Me)CH₂OH, H, H, Me, NHCOPh), (NHCH(Me)CH₂OH, H, H, Me, NHCO-2-furyl), (NHCH(Me)CH₂OH, H, H, Me, NHCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, H, H, Me, NHCOCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, H, H, Et, CONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, H, H, Et, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Me)CH₂OH, H, H, Et, NHCOPh), (NHCH(Me)CH₂OH, H, H, Et, NHCO-2-furyl), (NHCH(Me)CH₂OH, H, H, Et, NHCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, H, H, Et, NHCOCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, H, H, CH₂OH, CONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, H, H, CH₂OH, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Me)CH₂OH, H, H, CH₂OH, NHCOPh), (NHCH(Me)CH₂OH, H, H, CH₂OH, NHCO-2-furyl), (NHCH(Me)CH₂OH, H, H, CH₂OH, NHCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, H, H, CH₂OH, NHCOCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, H, Me, Me, CONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, H, Me, Me, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Me)CH₂OH, H, Me, Me, NHCOPh), (NHCH(Me)CH₂OH, H, Me, Me, NHCO-2-furyl), (NHCH(Me)CH₂OH, H, Me, Me, NHCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, H, Me, Me, NHCOCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, H, Me, Et, CONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, H, Me, Et, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Me)CH₂OH, H, Me, Et, NHCOPh), (NHCH(Me)CH₂OH, H, Me, Et, NHCO-2-furyl), (NHCH(Me)CH₂OH, H, Me, Et, NHCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, H, Me, Et, NHCOCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, H, Me, CH₂OH, CONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, H, Me, CH₂OH, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Me)CH₂OH, H, Me, CH₂OH, NHCOPh), (NHCH(Me)CH₂OH, H, Me, CH₂OH, NHCO-2-furyl), (NHCH(Me)CH₂OH, H, Me, CH₂OH, NHCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, H, Me, CH₂OH, NHCOCO NHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, H, Ph, Me, CONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, H, Ph, Me, C

ONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CH₂OH,H,Ph,Me,NHCOPh),(NHCH(Me)CH₂OH,H,Ph,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CH₂OH,H,Ph,Me,NHCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,H,Ph,Me,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,H,Ph,Et,CONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,H,Ph,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CH₂OH,H,Ph,Et,NHCOPh),(NHCH(Me)CH₂OH,H,Ph,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CH₂OH,H,Ph,Et,NHCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,H,Ph,Et,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,H,Ph,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,H,Ph,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CH₂OH,H,Ph,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Me)CH₂OH,H,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CH₂OH,H,Ph,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,H,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,H,OH,Me,CONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,H,OH,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CH₂OH,H,OH,Me,NHCOPh),(NHCH(Me)CH₂OH,H,OH,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CH₂OH,H,OH,Me,NHCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,H,OH,Me,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,H,OH,Et,CONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,H,OH,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CH₂OH,H,OH,Et,NHCOPh),(NHCH(Me)CH₂OH,H,OH,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CH₂OH,H,OH,Et,NHCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,H,OH,Et,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,H,OH,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,H,OH,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CH₂OH,H,OH,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Me)CH₂OH,H,OH,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CH₂OH,H,OH,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,H,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Me,H,Me,CONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Me,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Me,H,Me,NHCOPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Me,H,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Me,H,Me,NHCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Me,H,Me,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Me,H,Et,CONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Me,H,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Me,H,Et,NHCOPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Me,H,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Me,H,Et,NHCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Me,H,Et,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Me,H,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Me,H,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Me,H,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Me)CH

2OH, Me, H, CH₂OH, NHCO-2-furyl), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, H, CH₂OH, NHCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, H, CH₂OH, NHCOCOCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Me, Me, CONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Me, Me, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Me, Me, NHCOPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Me, Me, NHCO-2-furyl), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Me, Me, NHCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Me, Me, NHCOCOCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Me, Et, CONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Me, Et, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Me, Et, NHCOPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Me, Et, NHCO-2-furyl), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Me, Et, NHCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Me, Et, NHCOCOCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Me, CH₂OH, CONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Me, CH₂OH, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Me, CH₂OH, NHCOPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Me, CH₂OH, NHCO-2-furyl), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Me, CH₂OH, NHCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Me, CH₂OH, NHCOCOCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Ph, Me, CONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Ph, Me, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Ph, Me, NHCOPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Ph, Me, NHCO-2-furyl), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Ph, Me, NHCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Ph, Me, NHCOCOCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Ph, Et, CONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Ph, Et, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Ph, Et, NHCOPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Ph, Et, NHCO-2-furyl), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Ph, Et, NHCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Ph, Et, NHCOCOCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Ph, CH₂OH, CONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Ph, CH₂OH, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Ph, CH₂OH, NHCOPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Ph, CH₂OH, NHCO-2-furyl), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Ph, CH₂OH, NHCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, Ph, CH₂OH, NHCOCOCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, OH, Me, CONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, OH, Me, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, OH, Me, NHCOPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, OH, Me, NHCO-2-furyl), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, OH, Me, NHCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, OH, Me, NHCOCOCONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, OH, Et, CONHPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, OH, Et, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, OH, Et, NHCOPh), (NHCH(Me)CH₂OH, Me, OH, Et,

,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Me,OH,Et,NHCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Me,OH,Et,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Me,OH,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Me,OH,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Me,OH,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Me,OH,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Me,OH,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Me,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,H,Me,CONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,H,Me,NHCOPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,H,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,H,Me,NHCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,H,Me,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,H,Et,CONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,H,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,H,Et,NHCOPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,H,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,H,Et,NHCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,H,Et,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,H,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,H,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,H,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,H,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,H,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,H,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Me,Me,CONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Me,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Me,Me,NHCOPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Me,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Me,Me,NHCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Me,Me,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Me,Et,CONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Me,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Me,Et,NHCOPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Me,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Me,Et,NHCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Me,Et,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Me,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Me,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Me,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Me,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Me,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Me,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Ph,Me,CONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Ph,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Ph,Me,NHCOPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Ph,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CH₂OH,

Ph,Ph,Me,NHCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Ph,Me,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Ph,Et,CONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Ph,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Ph,Et,NHCOPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Ph,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Ph,Et,NHCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Ph,Et,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Ph,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Ph,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Ph,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Ph,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,OH,Me,CONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,OH,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,OH,Me,NHCOPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,OH,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,OH,Me,NHCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,OH,Me,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,OH,Et,CONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,OH,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,OH,Et,NHCOPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,OH,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,OH,Et,NHCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,OH,Et,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,OH,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,OH,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,OH,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,OH,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,OH,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH(Me)CH₂OH,Ph,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh),

[0274] (NHCH(Me)CONHMe,H,H,Me,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,H,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,H,H,Me,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,H,H,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,H,H,Me,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,H,H,Me,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,H,H,Et,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,H,H,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,H,H,Et,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,H,H,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,H,H,Et,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,H,H,Et,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,H,H,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,H,H,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,H,H,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,H,H,CH₂OH,NHCO-2-furyl)

, (NHCH(Me)CONHMe, H, H, CH₂OH, NHCONHPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, H, CH₂OH, NHCOCONHPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, Me, Me, CONHPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, Me, Me, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Me)CONHMe, H, Me, Me, NHCOPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, Me, Me, NHCO-2-furyl), (NHCH(Me)CONHMe, H, Me, Me, NHCONHPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, Me, Me, NHCOCONHPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, Me, Et, CONHPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, Me, Et, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Me)CONHMe, H, Me, Et, NHCOPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, Me, Et, NHCO-2-furyl), (NHCH(Me)CONHMe, H, Me, Et, NHCONHPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, Me, Et, NHCOCONHPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, Me, CH₂OH, CONHPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, Me, CH₂OH, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Me)CONHMe, H, Me, CH₂OH, NHCOPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, Me, CH₂OH, NHCO-2-furyl), (NHCH(Me)CONHMe, H, Me, CH₂OH, NHCONHPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, Me, CH₂OH, NHCOCONHPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, Ph, Me, CONHPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, Ph, Me, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Me)CONHMe, H, Ph, Me, NHCOPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, Ph, Me, NHCO-2-furyl), (NHCH(Me)CONHMe, H, Ph, Me, NHCONHPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, Ph, Me, NHCOCONHPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, Ph, Et, CONHPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, Ph, Et, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Me)CONHMe, H, Ph, Et, NHCOPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, Ph, Et, NHCO-2-furyl), (NHCH(Me)CONHMe, H, Ph, Et, NHCONHPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, Ph, Et, NHCOCONHPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, Ph, CH₂OH, CONHPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, Ph, CH₂OH, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Me)CONHMe, H, Ph, CH₂OH, NHCOPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, Ph, CH₂OH, NHCO-2-furyl), (NHCH(Me)CONHMe, H, Ph, CH₂OH, NHCONHPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, Ph, CH₂OH, NHCOCONHPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, OH, Me, CONHPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, OH, Me, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Me)CONHMe, H, OH, Me, NHCOPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, OH, Me, NHCO-2-furyl), (NHCH(Me)CONHMe, H, OH, Me, NHCONHPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, OH, Me, NHCOCONHPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, OH, Et, CONHPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, OH, Et, CONH-3-pyridyl), (NHCH(Me)CONHMe, H, OH, Et, NHCOPh), (NHCH(Me)CONHMe, H, OH, Et, NHCO-2-furyl),

(NHCH(Me)CONHMe,H,OH,Et,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,H,OH,Et,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,H,OH,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,H,OH,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,H,OH,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,H,OH,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,H,OH,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,H,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,H,Me,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,Me,H,Me,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,H,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,Me,H,Me,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,H,Me,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,H,Et,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,H,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,Me,H,Et,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,H,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,Me,H,Et,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,H,Et,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,H,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,H,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,Me,H,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,H,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,Me,H,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,H,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Me,Me,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Me,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Me,Me,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Me,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Me,Me,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Me,Me,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Me,Et,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Me,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Me,Et,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Me,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Me,Et,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Me,Et,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Me,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Me,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Me,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Me,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Me,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Me,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Ph,Me,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Ph,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Ph,Me,N

HCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Ph,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Ph,Me,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Ph,Me,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Ph,Et,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Ph,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Ph,Et,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Ph,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Ph,Et,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Ph,Et,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Ph,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Ph,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Ph,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Ph,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,OH,Me,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,OH,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,Me,OH,Me,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,OH,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,Me,OH,Me,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,OH,Me,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,OH,Et,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,OH,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,Me,OH,Et,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,OH,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,Me,OH,Et,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,OH,Et,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,OH,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,OH,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,Me,OH,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,OH,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,Me,OH,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Me,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,H,Me,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,H,Me,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,H,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,H,Me,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,H,Me,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,H,Et,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,H,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,H,Et,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,H,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,H,Et,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,H,Et,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,H,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,H,CH₂OH,CONH-3-

pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,H,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,H,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,H,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,H,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Me,Me,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Me,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Me,Me,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Me,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Me,Me,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Me,Me,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Me,Et,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Me,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Me,Et,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Me,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Me,Et,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Me,Et,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Me,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Me,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Me,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Me,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Me,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Me,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Ph,Me,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Ph,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Ph,Me,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Ph,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Ph,Me,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Ph,Me,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Ph,Et,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Ph,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Ph,Et,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Ph,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Ph,Et,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Ph,Et,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Ph,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Ph,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Ph,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Ph,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,OH,Me,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,OH,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,OH,Me,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,OH,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,OH,Me,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,OH,Me,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,OH,Et,CONHPh),

(NHCH(Me)CONHMe,Ph,OH,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,OH,Et,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,OH,Et,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,OH,Et,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,OH,Et,NHCOCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,OH,CH₂OH,CONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,OH,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,OH,CH₂OH,NHCOPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,OH,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,OH,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCH(Me)CONHMe,Ph,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh),

[0275] (NHCOCH(iPr)OH,H,H,Me,CONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCOCH(iPr)OH,H,H,Me,NHCOPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,H,Me,NHCO-2-furyl),(NHCOCH(iPr)OH,H,H,Me,NHCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,H,Me,NHCOCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,H,Et,CONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,H,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCOCH(iPr)OH,H,H,Et,NHCOPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,H,Et,NHCO-2-furyl),(NHCOCH(iPr)OH,H,H,Et,NHCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,H,Et,NHCOCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,H,CH₂OH,CONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,H,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCOCH(iPr)OH,H,H,CH₂OH,NHCOPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,H,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCOCH(iPr)OH,H,H,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,H,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,Me,Me,CONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,Me,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCOCH(iPr)OH,H,Me,Me,NHCOPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,Me,Me,NHCO-2-furyl),(NHCOCH(iPr)OH,H,Me,Me,NHCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,Me,Me,NHCOCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,Me,Et,CONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,Me,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCOCH(iPr)OH,H,Me,Et,NHCOPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,Me,Et,NHCO-2-furyl),(NHCOCH(iPr)OH,H,Me,Et,NHCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,Me,Et,NHCOCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,Me,CH₂OH,CONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,Me,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCOCH(iPr)OH,H,Me,CH₂OH,NHCOPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,Me,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCOCH(iPr)OH,H,Me,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,Me,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,Ph,Me,CONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,Ph,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCOCH(iPr)OH,H,Ph,Me,NHC

OPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,Ph,Me,NHCO-2-furyl),(NHCOCH(iPr)OH,H,Ph,Me,NHCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,Ph,Me,NHCOCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,Ph,Et,CONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,Ph,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCOCH(iPr)OH,H,Ph,Et,NHCOPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,Ph,Et,NHCO-2-furyl),(NHCOCH(iPr)OH,H,Ph,Et,NHCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,Ph,Et,NHCOCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,Ph,CH₂OH,CONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,Ph,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCOCH(iPr)OH,H,Ph,CH₂OH,NHCOPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCOCH(iPr)OH,H,Ph,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,OH,Me,CONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,OH,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCOCH(iPr)OH,H,OH,Me,NHCOPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,OH,Me,NHCO-2-furyl),(NHCOCH(iPr)OH,H,OH,Me,NHCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,OH,Me,NHCOCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,OH,Et,CONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,OH,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCOCH(iPr)OH,H,OH,Et,NHCOPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,OH,Et,NHCO-2-furyl),(NHCOCH(iPr)OH,H,OH,Et,NHCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,OH,Et,NHCOCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,OH,CH₂OH,CONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,OH,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCOCH(iPr)OH,H,OH,CH₂OH,NHCOPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,OH,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCOCH(iPr)OH,H,OH,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,H,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,H,Me,CONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCOCH(iPr)OH,Me,H,Me,NHCOPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,H,Me,NHCO-2-furyl),(NHCOCH(iPr)OH,Me,H,Me,NHCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,H,Me,NHCOCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,H,Et,CONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,H,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCOCH(iPr)OH,Me,H,Et,NHCOPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,H,Et,NHCO-2-furyl),(NHCOCH(iPr)OH,Me,H,Et,NHCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,H,Et,NHCOCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,H,CH₂OH,CONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,H,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCOCH(iPr)OH,Me,H,CH₂OH,NHCOPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,H,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCOCH(iPr)OH,Me,H,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,H,CH₂OH

,NHCOCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Me,Me,CONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Me,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Me,Me,NHCOPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Me,Me,NHCO-2-furyl),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Me,Me,NHCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Me,Me,NHCOCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Me,Et,CONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Me,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Me,Et,NHCOPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Me,Et,NHCO-2-furyl),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Me,Et,NHCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Me,Et,NHCOCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Me,CH₂OH,CONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Me,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Me,CH₂OH,NHCOPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Me,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Me,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Me,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Ph,Me,CONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Ph,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Ph,Me,NHCOPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Ph,Me,NHCO-2-furyl),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Ph,Me,NHCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Ph,Me,NHCOCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Ph,Et,CONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Ph,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Ph,Et,NHCOPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Ph,Et,NHCO-2-furyl),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Ph,Et,NHCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Ph,Et,NHCOCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Ph,CH₂OH,CONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Ph,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Ph,CH₂OH,NHCOPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Ph,CH₂OH,NHCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,OH,Me,CONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,OH,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCOCH(iPr)OH,Me,OH,Me,NHCOPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,OH,Me,NHCO-2-furyl),(NHCOCH(iPr)OH,Me,OH,Me,NHCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,OH,Me,NHCOCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,OH,Et,CONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,OH,Et,CONH-3-pyridyl),(NHCOCH(iPr)OH,Me,OH,Et,NHCOPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,OH,Et,NHCO-2-furyl),(NHCOCH(iPr)OH,Me,OH,Et,NHCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,OH,Et,NHCOCONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,OH,CH₂OH,CONHPh),(NHCOCH(iPr)OH,Me,OH,

CH₂OH, CONH-3-pyridyl), (NHCOCH(iPr)OH, Me, OH, CH₂OH, NHCOPh), (NHCOCH(iPr)OH, Me, OH, CH₂OH, NHCO-2-furyl), (NHCOCH(iPr)OH, Me, OH, CH₂OH, NHCONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Me, OH, CH₂OH, NHCOCONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, H, Me, CONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, H, Me, CONH-3-pyridyl), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, H, Me, NHCOPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, H, Me, NHCO-2-furyl), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, H, Me, NHCONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, H, Me, NHCOCONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, H, Et, CONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, H, Et, CONH-3-pyridyl), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, H, Et, NHCOPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, H, Et, NHCO-2-furyl), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, H, Et, NHCONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, H, Et, NHCOCONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, H, CH₂OH, CONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, H, CH₂OH, CONH-3-pyridyl), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, H, CH₂OH, NHCOPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, H, CH₂OH, NHCO-2-furyl), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, H, CH₂OH, NHCONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, H, CH₂OH, NHCOCONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Me, Me, CONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Me, Me, CONH-3-pyridyl), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Me, Me, NHCOPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Me, Me, NHCO-2-furyl), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Me, Me, NHCONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Me, Me, NHCOCONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Me, Et, CONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Me, Et, CONH-3-pyridyl), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Me, Et, NHCOPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Me, Et, NHCO-2-furyl), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Me, Et, NHCONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Me, Et, NHCOCONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Me, CH₂OH, CONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Me, CH₂OH, CONH-3-pyridyl), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Me, CH₂OH, NHCOPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Me, CH₂OH, NHCO-2-furyl), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Me, CH₂OH, NHCONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Me, CH₂OH, NHCOCONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Ph, Me, CONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Ph, Me, CONH-3-pyridyl), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Ph, Me, NHCOPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Ph, Me, NHCO-2-furyl), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Ph, Me, NHCONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Ph, Me, NHCOCONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Ph, Et, CONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Ph, Et, CONH-3-pyridyl), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Ph, Et, NHCOPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Ph, Et, NHCO-2-furyl)

), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Ph, Et, NHCONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Ph, Et, NHCOC ONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Ph, CH₂OH, CONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Ph, C H₂OH, CONH-3-pyridyl), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Ph, CH₂OH, NHCOPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Ph, CH₂OH, NHCO-2-furyl), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Ph, CH₂OH, NHCON HPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, Ph, CH₂OH, NHCOCOCONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, O H, Me, CONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, OH, Me, CONH-3-pyridyl), (NHCOCH(iPr)O H, Ph, OH, Me, NHCOPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, OH, Me, NHCO-2-furyl), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, OH, Me, NHCONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, OH, Me, NHCOCOCONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, OH, Et, CONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, OH, Et, CONH-3-py ridyl), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, OH, Et, NHCOPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, OH, Et, NHCO -2-furyl), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, OH, Et, NHCONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, OH, Et, NHCOCOCONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, OH, CH₂OH, CONHPh), (NHCOCH(iPr)OH , Ph, OH, CH₂OH, CONH-3-pyridyl), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, OH, CH₂OH, NHCOPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, OH, CH₂OH, NHCO-2-furyl), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, OH, CH₂ OH, NHCONHPh), (NHCOCH(iPr)OH, Ph, OH, CH₂OH, NHCOCOCONHPh),

[0276] (NHSO₂Me, H, H, Me, CONHPh), (NHSO₂Me, H, H, Me, CONH-3-pyridyl), (NHSO₂Me, H, H, Me, NHCOPh), (NHSO₂Me, H, H, Me, NHCO-2-furyl), (NHSO₂Me, H, H, Me, NHC ONHPh), (NHSO₂Me, H, H, Me, NHCOCOCONHPh), (NHSO₂Me, H, H, Et, CONHPh), (NHS O₂Me, H, H, Et, CONH-3-pyridyl), (NHSO₂Me, H, H, Et, NHCOPh), (NHSO₂Me, H, H, Et , NHCO-2-furyl), (NHSO₂Me, H, H, Et, NHCONHPh), (NHSO₂Me, H, H, Et, NHCOCOCON HPh), (NHSO₂Me, H, H, CH₂OH, CONHPh), (NHSO₂Me, H, H, CH₂OH, CONH-3-pyrid yl), (NHSO₂Me, H, H, CH₂OH, NHCOPh), (NHSO₂Me, H, H, CH₂OH, NHCO-2-furyl), (NHSO₂Me, H, H, CH₂OH, NHCONHPh), (NHSO₂Me, H, H, CH₂OH, NHCOCOCONHPh), (NHSO₂Me, H, Me, Me, CONHPh), (NHSO₂Me, H, Me, Me, CONH-3-pyridyl), (NHSO₂M e, H, Me, Me, NHCOPh), (NHSO₂Me, H, Me, Me, NHCO-2-furyl), (NHSO₂Me, H, Me, Me, NHCONHPh), (NHSO₂Me, H, Me, Me, NHCOCOCONHPh), (NHSO₂Me, H, Me, Et, CONHP h), (NHSO₂Me, H, Me, Et, CONH-3-pyridyl), (NHSO₂Me, H, Me, Et, NHCOPh), (NHSO₂ Me, H, Me, Et, NHCO-2-furyl), (NHSO₂Me, H, Me, Et, NHCONHPh), (NHSO₂Me, H, Me,

Et,NHCOCONHPh),(NH₂SO₂Me,H,Me,CH₂OH,CONHPh),(NH₂SO₂Me,H,Me,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NH₂SO₂Me,H,Me,CH₂OH,NHCOPh),(NH₂SO₂Me,H,Me,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NH₂SO₂Me,H,Me,CH₂OH,NHCONHPh),(NH₂SO₂Me,H,Me,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NH₂SO₂Me,H,Ph,Me,CONHPh),(NH₂SO₂Me,H,Ph,Me,CONH-3-pyridyl),(NH₂SO₂Me,H,Ph,Me,NHCOPh),(NH₂SO₂Me,H,Ph,Me,NHCO-2-furyl),(NH₂SO₂Me,H,Ph,Me,NHCONHPh),(NH₂SO₂Me,H,Ph,Me,NHCOCONHPh),(NH₂SO₂Me,H,Ph,Et,CONHPh),(NH₂SO₂Me,H,Ph,Et,CONH-3-pyridyl),(NH₂SO₂Me,H,Ph,Et,NHCOPh),(NH₂SO₂Me,H,Ph,Et,NHCO-2-furyl),(NH₂SO₂Me,H,Ph,Et,NHCONHPh),(NH₂SO₂Me,H,Ph,Et,NHCOCONHPh),(NH₂SO₂Me,H,Ph,CH₂OH,CONHPh),(NH₂SO₂Me,H,Ph,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NH₂SO₂Me,H,Ph,CH₂OH,NHCOPh),(NH₂SO₂Me,H,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NH₂SO₂Me,H,Ph,CH₂OH,NHCONHPh),(NH₂SO₂Me,H,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NH₂SO₂Me,H,OH,Me,CONHPh),(NH₂SO₂Me,H,OH,Me,CONH-3-pyridyl),(NH₂SO₂Me,H,OH,Me,NHCOPh),(NH₂SO₂Me,H,OH,Me,NHCO-2-furyl),(NH₂SO₂Me,H,OH,Me,NHCONHPh),(NH₂SO₂Me,H,OH,Me,NHCOCONHPh),(NH₂SO₂Me,H,OH,Et,CONHPh),(NH₂SO₂Me,H,OH,Et,CONH-3-pyridyl),(NH₂SO₂Me,H,OH,Et,NHCOPh),(NH₂SO₂Me,H,OH,Et,NHCO-2-furyl),(NH₂SO₂Me,H,OH,Et,NHCONHPh),(NH₂SO₂Me,H,OH,Et,NHCOCONHPh),(NH₂SO₂Me,H,OH,CH₂OH,CONHPh),(NH₂SO₂Me,H,OH,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NH₂SO₂Me,H,OH,CH₂OH,NHCOPh),(NH₂SO₂Me,H,OH,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NH₂SO₂Me,H,OH,CH₂OH,NHCONHPh),(NH₂SO₂Me,H,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,H,Me,CONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NH₂SO₂Me,Me,H,Me,NHCOPh),(NH₂SO₂Me,Me,H,Me,NHCO-2-furyl),(NH₂SO₂Me,Me,H,Me,NHCONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,H,Me,NHCOCONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,H,Et,CONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,H,Et,CONH-3-pyridyl),(NH₂SO₂Me,Me,H,Et,NHCOPh),(NH₂SO₂Me,Me,H,Et,NHCO-2-furyl),(NH₂SO₂Me,Me,H,Et,NHCONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,H,Et,NHCOCONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,H,CH₂OH,CONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,H,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NH₂SO₂Me,Me,H,CH₂OH,NHCOPh),(NH₂SO₂Me,Me,H,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NH₂SO₂Me,Me,H,CH₂OH,NHCONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,H,CH₂OH,NHCO

CONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,Me,Me,CONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,Me,Me,CONH-3-pyridyl),(NH₂SO₂Me,Me,Me,Me,NHCOPh),(NH₂SO₂Me,Me,Me,Me,NHCO-2-furyl),(NH₂SO₂Me,Me,Me,Me,NHCONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,Me,Me,NHCOCONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,Me,Et,CONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,Me,Et,CONH-3-pyridyl),(NH₂SO₂Me,Me,Me,Et,NHCOPh),(NH₂SO₂Me,Me,Me,Et,NHCO-2-furyl),(NH₂SO₂Me,Me,Me,Et,NHCONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,Me,Et,NHCOCONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,Me,CH₂OH,CONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,Me,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NH₂SO₂Me,Me,Me,CH₂OH,NHCOPh),(NH₂SO₂Me,Me,Me,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NH₂SO₂Me,Me,Me,CH₂OH,NHCONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,Me,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,Ph,Me,CONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,Ph,Me,CONH-3-pyridyl),(NH₂SO₂Me,Me,Ph,Me,NHCOPh),(NH₂SO₂Me,Me,Ph,Me,NHCO-2-furyl),(NH₂SO₂Me,Me,Ph,Me,NHCONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,Ph,Me,NHCOCONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,Ph,Et,CONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,Ph,Et,CONH-3-pyridyl),(NH₂SO₂Me,Me,Ph,Et,NHCOPh),(NH₂SO₂Me,Me,Ph,Et,NHCO-2-furyl),(NH₂SO₂Me,Me,Ph,Et,NHCONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,Ph,Et,NHCOCONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,Ph,CH₂OH,CONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,Ph,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NH₂SO₂Me,Me,Ph,CH₂OH,NHCOPh),(NH₂SO₂Me,Me,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NH₂SO₂Me,Me,Ph,CH₂OH,NHCONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,OH,Me,CONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,OH,Me,CONH-3-pyridyl),(NH₂SO₂Me,Me,OH,Me,NHCOPh),(NH₂SO₂Me,Me,OH,Me,NHCO-2-furyl),(NH₂SO₂Me,Me,OH,Me,NHCONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,OH,Me,NHCOCONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,OH,Et,CONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,OH,Et,CONH-3-pyridyl),(NH₂SO₂Me,Me,OH,Et,NHCOPh),(NH₂SO₂Me,Me,OH,Et,NHCO-2-furyl),(NH₂SO₂Me,Me,OH,Et,NHCONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,OH,Et,NHCOCONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,OH,CH₂OH,CONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,OH,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NH₂SO₂Me,Me,OH,CH₂OH,NHCOPh),(NH₂SO₂Me,Me,OH,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NH₂SO₂Me,Me,OH,CH₂OH,NHCONHPh),(NH₂SO₂Me,Me,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NH₂SO₂Me,Ph,H,Me,CONHPh),(NH₂SO₂Me,Ph,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NH₂SO₂Me,Ph,H,Me,NHCOPh),(NH₂SO₂Me,Ph,H,Me,NHCO-2-furyl),(NH₂SO₂Me,Ph,H,Me,NHCONHPh),(

NHSO₂Me,Ph,H,Me,NHCOCONHPh),(NHSO₂Me,Ph,H,Et,CONHPh),(NHSO₂Me,Ph,H,H,Et,CONH-3-pyridyl),(NHSO₂Me,Ph,H,Et,NHCOPh),(NHSO₂Me,Ph,H,Et,NHCO-2-furyl),(NHSO₂Me,Ph,H,Et,NHCONHPh),(NHSO₂Me,Ph,H,Et,NHCOCONHPh),(NHSO₂Me,Ph,H,CH₂OH,CONHPh),(NHSO₂Me,Ph,H,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHSO₂Me,Ph,H,CH₂OH,NHCOPh),(NHSO₂Me,Ph,H,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHSO₂Me,Ph,H,CH₂OH,NHCONHPh),(NHSO₂Me,Ph,H,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHSO₂Me,Ph,Me,Me,CONHPh),(NHSO₂Me,Ph,Me,Me,CONH-3-pyridyl),(NHSO₂Me,Ph,Me,Me,NHCOPh),(NHSO₂Me,Ph,Me,Me,NHCO-2-furyl),(NHSO₂Me,Ph,Me,Me,NHCONHPh),(NHSO₂Me,Ph,Me,Me,NHCOCONHPh),(NHSO₂Me,Ph,Me,Et,CONHPh),(NHSO₂Me,Ph,Me,Et,CONH-3-pyridyl),(NHSO₂Me,Ph,Me,Et,NHCOPh),(NHSO₂Me,Ph,Me,Et,NHCO-2-furyl),(NHSO₂Me,Ph,Me,Et,NHCONHPh),(NHSO₂Me,Ph,Me,Et,NHCOCONHPh),(NHSO₂Me,Ph,Me,CH₂OH,CONHPh),(NHSO₂Me,Ph,Me,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHSO₂Me,Ph,Me,CH₂OH,NHCOPh),(NHSO₂Me,Ph,Me,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHSO₂Me,Ph,Me,CH₂OH,NHCONHPh),(NHSO₂Me,Ph,Me,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHSO₂Me,Ph,Ph,Me,CONHPh),(NHSO₂Me,Ph,Ph,Me,CONH-3-pyridyl),(NHSO₂Me,Ph,Ph,Me,NHCOPh),(NHSO₂Me,Ph,Ph,Me,NHCO-2-furyl),(NHSO₂Me,Ph,Ph,Me,NHCONHPh),(NHSO₂Me,Ph,Ph,Me,NHCOCONHPh),(NHSO₂Me,Ph,Ph,Et,CONHPh),(NHSO₂Me,Ph,Ph,Et,CONH-3-pyridyl),(NHSO₂Me,Ph,Ph,Et,NHCOPh),(NHSO₂Me,Ph,Ph,Et,NHCO-2-furyl),(NHSO₂Me,Ph,Ph,Et,NHCONHPh),(NHSO₂Me,Ph,Ph,Et,NHCOCONHPh),(NHSO₂Me,Ph,Ph,CH₂OH,CONHPh),(NHSO₂Me,Ph,Ph,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NHSO₂Me,Ph,Ph,CH₂OH,NHCOPh),(NHSO₂Me,Ph,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NHSO₂Me,Ph,Ph,CH₂OH,NHCONHPh),(NHSO₂Me,Ph,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NHSO₂Me,Ph,OH,Me,CONHPh),(NHSO₂Me,Ph,OH,Me,CONH-3-pyridyl),(NHSO₂Me,Ph,OH,Me,NHCOPh),(NHSO₂Me,Ph,OH,Me,NHCO-2-furyl),(NHSO₂Me,Ph,OH,Me,NHCONHPh),(NHSO₂Me,Ph,OH,Me,NHCOCONHPh),(NHSO₂Me,Ph,OH,Et,CONHPh),(NHSO₂Me,Ph,OH,Et,CONH-3-pyridyl),(NHSO₂Me,Ph,OH,Et,NHCOPh),(NHSO₂Me,Ph,OH,Et,NHCO-2-furyl),(NHSO₂Me,Ph,OH,Et,NHCONHPh),(NHSO₂Me,Ph,OH

,Et,NHCOCONHPh),(NH₂SO₂Me,Ph,OH,CH₂OH,CONHPh),(NH₂SO₂Me,Ph,OH,C
H₂OH,CONH-3-pyridyl),(NH₂SO₂Me,Ph,OH,CH₂OH,NHCOPh),(NH₂SO₂Me,Ph,O
H,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NH₂SO₂Me,Ph,OH,CH₂OH,NHCONHPh),(NH₂SO₂Me,P
h,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh),

[0277] (NH₂,H,H,Me,CONHPh),(NH₂,H,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NH₂,H,H,Me,NHCOPh)
,(NH₂,H,H,Me,NHCO-2-furyl),(NH₂,H,H,Me,NHCONHPh),(NH₂,H,H,Me,NHCOC
ONHPh),(NH₂,H,H,Et,CONHPh),(NH₂,H,H,Et,CONH-3-pyridyl),(NH₂,H,H,Et,NH
COPh),(NH₂,H,H,Et,NHCO-2-furyl),(NH₂,H,H,Et,NHCONHPh),(NH₂,H,H,Et,NH
COCONHPh),(NH₂,H,H,CH₂OH,CONHPh),(NH₂,H,H,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),
(NH₂,H,H,CH₂OH,NHCONHPh),(NH₂,H,H,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NH₂,H,Me,
Me,CONHPh),(NH₂,H,Me,Me,CONH-3-pyridyl),(NH₂,H,Me,Me,NHCONHPh),(NH
2,H,Me,Me,NHCOCONHPh),(NH₂,H,Me,Et,CONHPh),(NH₂,H,Me,Et,CONH-3-py
ridyl),(NH₂,H,Me,Et,NHCOPh),(NH₂,H,Me,Et,NHCO-2-furyl),(NH₂,H,Me,Et,NHC
ONHPh),(NH₂,H,Me,Et,NHCOCONHPh),(NH₂,H,Me,CH₂OH,CONHPh),(NH₂,H,
Me,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NH₂,H,Me,CH₂OH,NHCONHPh),(NH₂,H,Me,CH₂
OH,NHCOCONHPh),(NH₂,H,Ph,Me,CONHPh),(NH₂,H,Ph,Me,CONH-3-pyridyl),(
NH₂,H,Ph,Me,NHCONHPh),(NH₂,H,Ph,Me,NHCOCONHPh),(NH₂,H,Ph,Et,CONH
Ph),(NH₂,H,Ph,Et,CONH-3-pyridyl),(NH₂,H,Ph,Et,NHCOPh),(NH₂,H,Ph,Et,NHC
O-2-furyl),(NH₂,H,Ph,Et,NHCONHPh),(NH₂,H,Ph,Et,NHCOCONHPh),(NH₂,H,Ph
,CH₂OH,CONHPh),(NH₂,H,Ph,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NH₂,H,Ph,CH₂OH,NH
CONHPh),(NH₂,H,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NH₂,H,OH,Me,CONHPh),(NH₂,
H,OH,Me,CONH-3-pyridyl),(NH₂,H,OH,Me,NHCONHPh),(NH₂,H,OH,Me,NHCO
CONHPh),(NH₂,H,OH,Et,CONHPh),(NH₂,H,OH,Et,CONH-3-pyridyl),(NH₂,H,OH
,Et,NHCOPh),(NH₂,H,OH,Et,NHCO-2-furyl),(NH₂,H,OH,Et,NHCONHPh),(NH₂,
H,OH,Et,NHCOCONHPh),(NH₂,H,OH,CH₂OH,CONHPh),(NH₂,H,OH,CH₂OH,C
ONH-3-pyridyl),(NH₂,H,OH,CH₂OH,NHCONHPh),(NH₂,H,OH,CH₂OH,NHCOC
ONHPh),(NH₂,Me,H,Me,CONHPh),(NH₂,Me,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NH₂,Me,H,
Me,NHCONHPh),(NH₂,Me,H,Me,NHCOCONHPh),(NH₂,Me,H,Et,CONHPh),(NH₂,

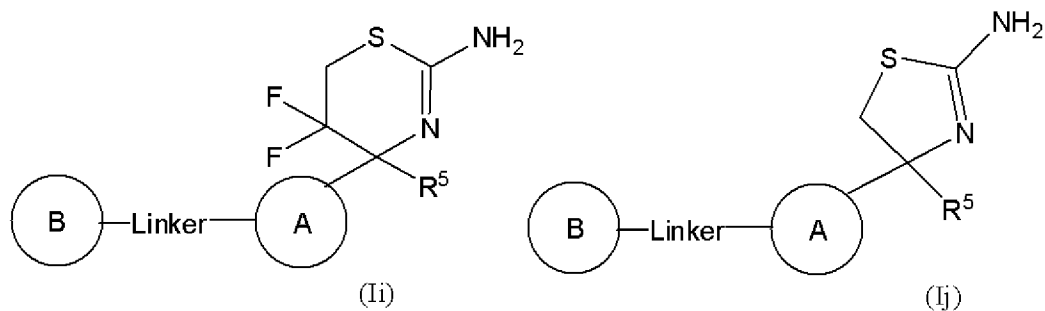
Me,H,Et,CONH-3-pyridyl),(NH₂,Me,H,Et,NHCOPh),(NH₂,Me,H,Et,NHCO-2-furyl),(NH₂,Me,H,Et,NHCONHPh),(NH₂,Me,H,Et,NHCOCONHPh),(NH₂,Me,H,CH₂OH,CONHPh),(NH₂,Me,H,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NH₂,Me,H,CH₂OH,NHCONHPh),(NH₂,Me,H,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NH₂,Me,Me,Me,CONHPh),(NH₂,Me,Me,Me,CONH-3-pyridyl),(NH₂,Me,Me,Me,NHCONHPh),(NH₂,Me,Me,Me,NHCOC ONHPh),(NH₂,Me,Me,Et,CONHPh),(NH₂,Me,Me,Et,CONH-3-pyridyl),(NH₂,Me,Me,Et,NHCOPh),(NH₂,Me,Me,Et,NHCO-2-furyl),(NH₂,Me,Me,Et,NHCONHPh),(NH₂,Me,Me,Et,NHCOCONHPh),(NH₂,Me,Me,CH₂OH,CONHPh),(NH₂,Me,Me,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NH₂,Me,Me,CH₂OH,NHCONHPh),(NH₂,Me,Me,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NH₂,Me,Ph,Me,CONHPh),(NH₂,Me,Ph,Me,CONH-3-pyridyl),(NH₂,Me,Ph,Me,NHCOPh),(NH₂,Me,Ph,Me,NHCO-2-furyl),(NH₂,Me,Ph,Me,NHCONHPh),(NH₂,Me,Ph,Me,NHCOCONHPh),(NH₂,Me,Ph,Et,CONHPh),(NH₂,Me,Ph,Et,CONH-3-pyridyl),(NH₂,Me,Ph,Et,NHCOPh),(NH₂,Me,Ph,Et,NHCO-2-furyl),(NH₂,Me,Ph,Et,NHCONHPh),(NH₂,Me,Ph,Et,NHCOCONHPh),(NH₂,Me,Ph,CH₂OH,CONHPh),(NH₂,Me,Ph,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NH₂,Me,Ph,CH₂OH,NHCONHPh),(NH₂,Me,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NH₂,Me,OH,Me,CONHPh),(NH₂,Me,OH,Me,CONH-3-pyridyl),(NH₂,Me,OH,Me,NHCONHPh),(NH₂,Me,OH,Me,NHCOCONHPh),(NH₂,Me,OH,Et,CONHPh),(NH₂,Me,OH,Et,CONH-3-pyridyl),(NH₂,Me,OH,Et,NHCOPh),(NH₂,Me,OH,Et,NHCO-2-furyl),(NH₂,Me,OH,Et,NHCONHPh),(NH₂,Me,OH,Et,NHCOCONHPh),(NH₂,Me,OH,CH₂OH,CONHPh),(NH₂,Me,OH,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NH₂,Me,OH,CH₂OH,NHCONHPh),(NH₂,Me,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NH₂,Ph,H,Me,CONHPh),(NH₂,Ph,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NH₂,Ph,H,Me,NHCONHPh),(NH₂,Ph,H,Me,NHCOCONHPh),(NH₂,Ph,H,Et,CONHPh),(NH₂,Ph,H,Et,CONH-3-pyridyl),(NH₂,Ph,H,Et,NHCOPh),(NH₂,Ph,H,Et,NHCO-2-furyl),(NH₂,Ph,H,Et,NHCONHPh),(NH₂,Ph,H,Et,NHCOCONHPh),(NH₂,Ph,H,CH₂OH,CONHPh),(NH₂,Ph,H,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NH₂,Ph,H,CH₂OH,NHCONHPh),(NH₂,Ph,H,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NH₂,Ph,Me,Me,CONHPh),(NH₂,Ph,Me,Me,CONH-3-pyridyl),(NH₂,Ph,Me,Me,NHCONHPh),(NH₂,Ph,Me,Me,NHCOCONH

HPh),(NH₂,Ph,Me,Et,CONHPh),(NH₂,Ph,Me,Et,CONH-3-pyridyl),(NH₂,Ph,Me,Et,NHCOPh),(NH₂,Ph,Me,Et,NHCO-2-furyl),(NH₂,Ph,Me,Et,NHCONHPh),(NH₂,Ph,Me,Et,NHCOCONHPh),(NH₂,Ph,Me,CH₂OH,CONHPh),(NH₂,Ph,Me,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NH₂,Ph,Me,CH₂OH,NHCONHPh),(NH₂,Ph,Me,CH₂OH,NHCOCOCONHPh),(NH₂,Ph,Ph,Me,CONHPh),(NH₂,Ph,Ph,Me,CONH-3-pyridyl),(NH₂,Ph,Ph,Me,NHCOPh),(NH₂,Ph,Ph,Me,NHCO-2-furyl),(NH₂,Ph,Ph,Me,NHCONHPh),(NH₂,Ph,Ph,Me,NHCOCONHPh),(NH₂,Ph,Ph,Et,CONHPh),(NH₂,Ph,Ph,Et,CONH-3-pyridyl),(NH₂,Ph,Ph,Et,NHCOPh),(NH₂,Ph,Ph,Et,NHCO-2-furyl),(NH₂,Ph,Ph,Et,NHCONHPh),(NH₂,Ph,Ph,Et,NHCOCONHPh),(NH₂,Ph,Ph,CH₂OH,CONHPh),(NH₂,Ph,Ph,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NH₂,Ph,Ph,CH₂OH,NHCOPh),(NH₂,Ph,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NH₂,Ph,Ph,CH₂OH,NHCONHPh),(NH₂,Ph,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh),(NH₂,Ph,OH,Me,CONHPh),(NH₂,Ph,OH,Me,CONH-3-pyridyl),(NH₂,Ph,OH,Me,NHCONHPh),(NH₂,Ph,OH,Me,NHCOCONHPh),(NH₂,Ph,OH,Et,CONHPh),(NH₂,Ph,OH,Et,CONH-3-pyridyl),(NH₂,Ph,OH,Et,NHCOPh),(NH₂,Ph,OH,Et,NHCO-2-furyl),(NH₂,Ph,OH,Et,NHCONHPh),(NH₂,Ph,OH,Et,NHCOCONHPh),(NH₂,Ph,OH,CH₂OH,CONHPh),(NH₂,Ph,OH,CH₂OH,CONH-3-pyridyl),(NH₂,Ph,OH,CH₂OH,NHCOPh),(NH₂,Ph,OH,CH₂OH,NHCO-2-furyl),(NH₂,Ph,OH,CH₂OH,NHCONHPh),(NH₂,Ph,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh),

[0278] (NHCH₂CH(OH)CH₂OH,H,H,Me,CONHPh),(NHCH₂CH(OH)CH₂OH,H,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH(OH)CH₂OH,H,H,Me,NHCOPh),(NHCH₂CH(OH)CH₂OH,H,H,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH(OH)CH₂OH,H,H,Me,NHCONHPh),(NHCH₂CH(OH)CH₂OH,H,H,Me,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH(OH)CH₂OMe,H,H,Me,CONHPh),(NHCH₂CH(OH)CH₂OMe,H,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH(OH)CH₂OMe,H,H,Me,NHCOPh),(NHCH₂CH(OH)CH₂OMe,H,H,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH(OH)CH₂OMe,H,H,Me,NHCONHPh),(NHCH₂CH(OH)CH₂OMe,H,H,Me,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH(OH)CH₂NH₂,H,H,Me,CONHPh),(NHCH₂CH(OH)CH₂NH₂,H,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH(OH)CH₂NH₂,H,H,Me,NHCOPh),(NHCH₂CH(OH)CH₂NH₂,H,H,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH(OH)CH₂NH₂,H,H,

Me,NHCONHPh),(NHCH₂CH(OH)CH₂NH₂,H,H,Me,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH(OH)CH₂NHMe,H,H,Me,CONHPh),(NHCH₂CH(OH)CH₂NHMe,H,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH(OH)CH₂NHMe,H,H,Me,NHCOPh),(NHCH₂CH(OH)CH₂NHMe,H,H,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH(OH)CH₂NHMe,H,H,Me,NHCONHPh),(NHCH₂CH(OH)CH₂NHMe,H,H,Me,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH(OH)CH₂NHCOMe,H,H,Me,CONHPh),(NHCH₂CH(OH)CH₂NHCOMe,H,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH(OH)CH₂NHCOMe,H,H,Me,NHCOPh),(NHCH₂CH(OH)CH₂NHCOMe,H,H,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH(OH)CH₂NHCOMe,H,H,Me,NHCONHPh),(NHCH₂CH(OH)CH₂NHCOMe,H,H,Me,NHCOCONHPh),(NHCH₂CH(OH)CH₂N(Me)Me,H,H,Me,CONHPh),(NHCH₂CH(OH)CH₂N(Me)Me,H,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NHCH₂CH(OH)CH₂N(Me)Me,H,H,Me,NHCOPh),(NHCH₂CH(OH)CH₂N(Me)Me,H,H,Me,NHCO-2-furyl),(NHCH₂CH(OH)CH₂N(Me)Me,H,H,Me,NHCONHPh),(NHCH₂CH(OH)CH₂N(Me)Me,H,H,Me,NHCOCONHPh),(NHC(O)C(O)NH₂,H,H,Me,CONHPh),(NHC(O)C(O)NH₂,H,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NHC(O)C(O)NH₂,H,H,Me,NHCOPh),(NHC(O)C(O)NH₂,H,H,Me,NHCO-2-furyl),(NHC(O)C(O)NH₂,H,H,Me,NHCONHPh),(NHC(O)C(O)NH₂,H,H,Me,NHCOCONHPh),(NHC(O)C(O)NHMe,H,H,Me,CONHPh),(NHC(O)C(O)NHMe,H,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NHC(O)C(O)NHMe,H,H,Me,NHCOPh),(NHC(O)C(O)NHMe,H,H,Me,NHCO-2-furyl),(NHC(O)C(O)NHMe,H,H,Me,NHCONHPh),(NHC(O)C(O)NHMe,H,H,Me,NHCOCONHPh),(NHC(O)C(O)N(Me)Me,H,H,Me,CONHPh),(NHC(O)C(O)N(Me)Me,H,H,Me,CONH-3-pyridyl),(NHC(O)C(O)N(Me)Me,H,H,Me,NHCOPh),(NHC(O)C(O)N(Me)Me,H,H,Me,NHCO-2-furyl),(NHC(O)C(O)N(Me)Me,H,H,Me,NHCONHPh),(NHC(O)C(O)N(Me)Me,H,H,Me,NHCOCONHPh)。

[0279] [化85]



[0280] 上記式(Ii)または(Ij)において、B、Linker、A、 R^5 の組み合わせ(B、Linker、A、 R^5)が以下のものである化合物。

[0281] [表169]

B		Linker		A		R5	
B1	Ph-	L1		A1		R51	-CN
B2	2-pyridyl-	L2		A2		R52	-C≡CH
B3	4-Me-Ph-	L3		A3		R53	-C≡CMe
B4	cHex-	L4		A4		R54	-CF3
B5	cHex-CH2-	L5		A5		R55	-CH2Cl
						R56	CHCl2

[0282] (B、Linker、A、 R^5)=(B1,L1,A1,R51),(B1,L1,A1,R52),(B1,L1,A1,R53),(B1,L1,A1,R54),(B1,L1,A1,R55),(B1,L1,A1,R56),(B1,L1,A2,R51),(B1,L1,A2,R52),(B1,L1,A2,R53),(B1,L1,A2,R54),(B1,L1,A2,R55),(B1,L1,A2,R56),(B1,L1,A3,R51),(B1,L1,A3,R52),(B1,L1,A3,R53),(B1,L1,A3,R54),(B1,L1,A3,R55),(B1,L1,A3,R56),(B1,L1,A4,R51),(B1,L1,A4,R52),(B1,L1,A4,R53),(B1,L1,A4,R54),(B1,L1,A4,R55),(B1,L1,A4,R56),(B1,L1,A5,R51),(B1,L1,A5,R52),(B1,L1,A5,R53),(B1,L1,A5,R54),(B1,L1,A5,R55),(B1,L1,A5,R56)

1,L1,A5,R56),(B1,L2,A1,R51),(B1,L2,A1,R52),(B1,L2,A1,R53),(B1,L2,A1,R54),(B1,L2,A1,R55),(B1,L2,A1,R56),(B1,L2,A2,R51),(B1,L2,A2,R52),(B1,L2,A2,R53),(B1,L2,A2,R54),(B1,L2,A2,R55),(B1,L2,A2,R56),(B1,L2,A3,R51),(B1,L2,A3,R52),(B1,L2,A3,R53),(B1,L2,A3,R54),(B1,L2,A3,R55),(B1,L2,A3,R56),(B1,L2,A4,R51),(B1,L2,A4,R52),(B1,L2,A4,R53),(B1,L2,A4,R54),(B1,L2,A4,R55),(B1,L2,A4,R56),(B1,L2,A5,R51),(B1,L2,A5,R52),(B1,L2,A5,R53),(B1,L2,A5,R54),(B1,L2,A5,R55),(B1,L2,A5,R56),(B1,L3,A1,R51),(B1,L3,A1,R52),(B1,L3,A1,R53),(B1,L3,A1,R54),(B1,L3,A1,R55),(B1,L3,A1,R56),(B1,L3,A2,R51),(B1,L3,A2,R52),(B1,L3,A2,R53),(B1,L3,A2,R54),(B1,L3,A2,R55),(B1,L3,A2,R56),(B1,L3,A3,R51),(B1,L3,A3,R52),(B1,L3,A3,R53),(B1,L3,A3,R54),(B1,L3,A3,R55),(B1,L3,A3,R56),(B1,L3,A4,R51),(B1,L3,A4,R52),(B1,L3,A4,R53),(B1,L3,A4,R54),(B1,L3,A4,R55),(B1,L3,A4,R56),(B1,L3,A5,R51),(B1,L3,A5,R52),(B1,L3,A5,R53),(B1,L3,A5,R54),(B1,L3,A5,R55),(B1,L3,A5,R56),(B1,L4,A1,R51),(B1,L4,A1,R52),(B1,L4,A1,R53),(B1,L4,A1,R54),(B1,L4,A1,R55),(B1,L4,A1,R56),(B1,L4,A2,R51),(B1,L4,A2,R52),(B1,L4,A2,R53),(B1,L4,A2,R54),(B1,L4,A2,R55),(B1,L4,A2,R56),(B1,L4,A3,R51),(B1,L4,A3,R52),(B1,L4,A3,R53),(B1,L4,A3,R54),(B1,L4,A3,R55),(B1,L4,A3,R56),(B1,L4,A4,R51),(B1,L4,A4,R52),(B1,L4,A4,R53),(B1,L4,A4,R54),(B1,L4,A4,R55),(B1,L4,A4,R56),(B1,L4,A5,R51),(B1,L4,A5,R52),(B1,L4,A5,R53),(B1,L4,A5,R54),(B1,L4,A5,R55),(B1,L4,A5,R56),(B1,L5,A1,R51),(B1,L5,A1,R52),(B1,L5,A1,R53),(B1,L5,A1,R54),(B1,L5,A1,R55),(B1,L5,A1,R56),(B1,L5,A2,R51),(B1,L5,A2,R52),(B1,L5,A2,R53),(B1,L5,A2,R54),(B1,L5,A2,R55),(B1,L5,A2,R56),(B1,L5,A3,R51),(B1,L5,A3,R52),(B1,L5,A3,R53),(B1,L5,A3,R54),(B1,L5,A3,R55),(B1,L5,A3,R56),(B1,L5,A4,R51),(B1,L5,A4,R52),(B1,L5,A4,R53),(B1,L5,A4,R54),(B1,L5,A4,R55),(B1,L5,A4,R56),(B1,L5,A5,R51),(B1,L5,A5,R52),(B1,L5,A5,R53),(B1,L5,A5,R54),(B1,L5,A5,R55),(B1,L5,A5,R56),(B2,L1,A1,R51),(B2,L1,A1,R52),(B2,L1,A1,R53),(B2,L1,A1,R54),(B2,L1,A1,R55),(B2,L1,A1,R56),(B2,L1,A2,R51),(B2,L1,A2,R52),(B2,L1,A2,R53),(B2,L1,A2,R54),(B2,L1,A2,R55),(B2,L1,A2,R56),(B2,L1,A3,R51),(B2,L1,A3,R52),(B2,L1,A3,R53),(B2,L1,A3,R54),(B2,L1,A3,R55),(B2,L1,A3,R56),(B2,L1,A4,R51),(B2,L1,A4,R52),(B2,L1,A4,R53),(B2,L1,A4,R54)

[illegible]

53),(B3,L1,A3,R54),(B3,L1,A3,R55),(B3,L1,A3,R56),(B3,L1,A4,R51),(B3,L1,A4,R52),(B3,L1,A4,R53),(B3,L1,A4,R54),(B3,L1,A4,R55),(B3,L1,A4,R56),(B3,L1,A5,R51),(B3,L1,A5,R52),(B3,L1,A5,R53),(B3,L1,A5,R54),(B3,L1,A5,R55),(B3,L1,A5,R56),(B3,L2,A1,R51),(B3,L2,A1,R52),(B3,L2,A1,R53),(B3,L2,A1,R54),(B3,L2,A1,R55),(B3,L2,A1,R56),(B3,L2,A2,R51),(B3,L2,A2,R52),(B3,L2,A2,R53),(B3,L2,A2,R54),(B3,L2,A2,R55),(B3,L2,A2,R56),(B3,L2,A3,R51),(B3,L2,A3,R52),(B3,L2,A3,R53),(B3,L2,A3,R54),(B3,L2,A3,R55),(B3,L2,A3,R56),(B3,L2,A4,R51),(B3,L2,A4,R52),(B3,L2,A4,R53),(B3,L2,A4,R54),(B3,L2,A4,R55),(B3,L2,A4,R56),(B3,L2,A5,R51),(B3,L2,A5,R52),(B3,L2,A5,R53),(B3,L2,A5,R54),(B3,L2,A5,R55),(B3,L2,A5,R56),(B3,L3,A1,R51),(B3,L3,A1,R52),(B3,L3,A1,R53),(B3,L3,A1,R54),(B3,L3,A1,R55),(B3,L3,A1,R56),(B3,L3,A2,R51),(B3,L3,A2,R52),(B3,L3,A2,R53),(B3,L3,A2,R54),(B3,L3,A2,R55),(B3,L3,A2,R56),(B3,L3,A3,R51),(B3,L3,A3,R52),(B3,L3,A3,R53),(B3,L3,A3,R54),(B3,L3,A3,R55),(B3,L3,A3,R56),(B3,L3,A4,R51),(B3,L3,A4,R52),(B3,L3,A4,R53),(B3,L3,A4,R54),(B3,L3,A4,R55),(B3,L3,A4,R56),(B3,L3,A5,R51),(B3,L3,A5,R52),(B3,L3,A5,R53),(B3,L3,A5,R54),(B3,L3,A5,R55),(B3,L3,A5,R56),(B3,L4,A1,R51),(B3,L4,A1,R52),(B3,L4,A1,R53),(B3,L4,A1,R54),(B3,L4,A1,R55),(B3,L4,A1,R56),(B3,L4,A2,R51),(B3,L4,A2,R52),(B3,L4,A2,R53),(B3,L4,A2,R54),(B3,L4,A2,R55),(B3,L4,A2,R56),(B3,L4,A3,R51),(B3,L4,A3,R52),(B3,L4,A3,R53),(B3,L4,A3,R54),(B3,L4,A3,R55),(B3,L4,A3,R56),(B3,L4,A4,R51),(B3,L4,A4,R52),(B3,L4,A4,R53),(B3,L4,A4,R54),(B3,L4,A4,R55),(B3,L4,A4,R56),(B3,L4,A5,R51),(B3,L4,A5,R52),(B3,L4,A5,R53),(B3,L4,A5,R54),(B3,L4,A5,R55),(B3,L4,A5,R56),(B3,L5,A1,R51),(B3,L5,A1,R52),(B3,L5,A1,R53),(B3,L5,A1,R54),(B3,L5,A1,R55),(B3,L5,A1,R56),(B3,L5,A2,R51),(B3,L5,A2,R52),(B3,L5,A2,R53),(B3,L5,A2,R54),(B3,L5,A2,R55),(B3,L5,A2,R56),(B3,L5,A3,R51),(B3,L5,A3,R52),(B3,L5,A3,R53),(B3,L5,A3,R54),(B3,L5,A3,R55),(B3,L5,A3,R56),(B3,L5,A4,R51),(B3,L5,A4,R52),(B3,L5,A4,R53),(B3,L5,A4,R54),(B3,L5,A4,R55),(B3,L5,A4,R56),(B3,L5,A5,R51),(B3,L5,A5,R52),(B3,L5,A5,R53),(B3,L5,A5,R54),(B3,L5,A5,R55),(B3,L5,A5,R56),(B4,L1,A1,R51),(B4,L1,A1,R52),(B4,L1,A1,R53),(B4,L1,A1,R54),(B4,L1,A1,R55),(B4,L1,A1,R56),(B4,L1,A2,R51),(B4,L1,A

2,R52),(B4,L1,A2,R53),(B4,L1,A2,R54),(B4,L1,A2,R55),(B4,L1,A2,R56),(B4,L1,A3,R51),(B4,L1,A3,R52),(B4,L1,A3,R53),(B4,L1,A3,R54),(B4,L1,A3,R55),(B4,L1,A3,R56),(B4,L1,A4,R51),(B4,L1,A4,R52),(B4,L1,A4,R53),(B4,L1,A4,R54),(B4,L1,A4,R55),(B4,L1,A4,R56),(B4,L1,A5,R51),(B4,L1,A5,R52),(B4,L1,A5,R53),(B4,L1,A5,R54),(B4,L1,A5,R55),(B4,L1,A5,R56),(B4,L2,A1,R51),(B4,L2,A1,R52),(B4,L2,A1,R53),(B4,L2,A1,R54),(B4,L2,A1,R55),(B4,L2,A1,R56),(B4,L2,A2,R51),(B4,L2,A2,R52),(B4,L2,A2,R53),(B4,L2,A2,R54),(B4,L2,A2,R55),(B4,L2,A2,R56),(B4,L2,A3,R51),(B4,L2,A3,R52),(B4,L2,A3,R53),(B4,L2,A3,R54),(B4,L2,A3,R55),(B4,L2,A3,R56),(B4,L2,A4,R51),(B4,L2,A4,R52),(B4,L2,A4,R53),(B4,L2,A4,R54),(B4,L2,A4,R55),(B4,L2,A4,R56),(B4,L2,A5,R51),(B4,L2,A5,R52),(B4,L2,A5,R53),(B4,L2,A5,R54),(B4,L2,A5,R55),(B4,L2,A5,R56),(B4,L3,A1,R51),(B4,L3,A1,R52),(B4,L3,A1,R53),(B4,L3,A1,R54),(B4,L3,A1,R55),(B4,L3,A1,R56),(B4,L3,A2,R51),(B4,L3,A2,R52),(B4,L3,A2,R53),(B4,L3,A2,R54),(B4,L3,A2,R55),(B4,L3,A2,R56),(B4,L3,A3,R51),(B4,L3,A3,R52),(B4,L3,A3,R53),(B4,L3,A3,R54),(B4,L3,A3,R55),(B4,L3,A3,R56),(B4,L3,A4,R51),(B4,L3,A4,R52),(B4,L3,A4,R53),(B4,L3,A4,R54),(B4,L3,A4,R55),(B4,L3,A4,R56),(B4,L3,A5,R51),(B4,L3,A5,R52),(B4,L3,A5,R53),(B4,L3,A5,R54),(B4,L3,A5,R55),(B4,L3,A5,R56),(B4,L4,A1,R51),(B4,L4,A1,R52),(B4,L4,A1,R53),(B4,L4,A1,R54),(B4,L4,A1,R55),(B4,L4,A1,R56),(B4,L4,A2,R51),(B4,L4,A2,R52),(B4,L4,A2,R53),(B4,L4,A2,R54),(B4,L4,A2,R55),(B4,L4,A2,R56),(B4,L4,A3,R51),(B4,L4,A3,R52),(B4,L4,A3,R53),(B4,L4,A3,R54),(B4,L4,A3,R55),(B4,L4,A3,R56),(B4,L4,A4,R51),(B4,L4,A4,R52),(B4,L4,A4,R53),(B4,L4,A4,R54),(B4,L4,A4,R55),(B4,L4,A4,R56),(B4,L4,A5,R51),(B4,L4,A5,R52),(B4,L4,A5,R53),(B4,L4,A5,R54),(B4,L4,A5,R55),(B4,L4,A5,R56),(B4,L5,A1,R51),(B4,L5,A1,R52),(B4,L5,A1,R53),(B4,L5,A1,R54),(B4,L5,A1,R55),(B4,L5,A1,R56),(B4,L5,A2,R51),(B4,L5,A2,R52),(B4,L5,A2,R53),(B4,L5,A2,R54),(B4,L5,A2,R55),(B4,L5,A2,R56),(B4,L5,A3,R51),(B4,L5,A3,R52),(B4,L5,A3,R53),(B4,L5,A3,R54),(B4,L5,A3,R55),(B4,L5,A3,R56),(B4,L5,A4,R51),(B4,L5,A4,R52),(B4,L5,A4,R53),(B4,L5,A4,R54),(B4,L5,A4,R55),(B4,L5,A4,R56),(B4,L5,A5,R51),(B4,L5,A5,R52),(B4,L5,A5,R53),(B4,L5,A5,R54),(B4,L5,A5,R55),(B4,L5,A5,R56),(B5,L

1,A1,R51),(B5,L1,A1,R52),(B5,L1,A1,R53),(B5,L1,A1,R54),(B5,L1,A1,R55),(B5,L1,A1,R56),(B5,L1,A2,R51),(B5,L1,A2,R52),(B5,L1,A2,R53),(B5,L1,A2,R54),(B5,L1,A2,R55),(B5,L1,A2,R56),(B5,L1,A3,R51),(B5,L1,A3,R52),(B5,L1,A3,R53),(B5,L1,A3,R54),(B5,L1,A3,R55),(B5,L1,A3,R56),(B5,L1,A4,R51),(B5,L1,A4,R52),(B5,L1,A4,R53),(B5,L1,A4,R54),(B5,L1,A4,R55),(B5,L1,A4,R56),(B5,L1,A5,R51),(B5,L1,A5,R52),(B5,L1,A5,R53),(B5,L1,A5,R54),(B5,L1,A5,R55),(B5,L1,A5,R56),(B5,L2,A1,R51),(B5,L2,A1,R52),(B5,L2,A1,R53),(B5,L2,A1,R54),(B5,L2,A1,R55),(B5,L2,A1,R56),(B5,L2,A2,R51),(B5,L2,A2,R52),(B5,L2,A2,R53),(B5,L2,A2,R54),(B5,L2,A2,R55),(B5,L2,A2,R56),(B5,L2,A3,R51),(B5,L2,A3,R52),(B5,L2,A3,R53),(B5,L2,A3,R54),(B5,L2,A3,R55),(B5,L2,A3,R56),(B5,L2,A4,R51),(B5,L2,A4,R52),(B5,L2,A4,R53),(B5,L2,A4,R54),(B5,L2,A4,R55),(B5,L2,A4,R56),(B5,L2,A5,R51),(B5,L2,A5,R52),(B5,L2,A5,R53),(B5,L2,A5,R54),(B5,L2,A5,R55),(B5,L2,A5,R56),(B5,L3,A1,R51),(B5,L3,A1,R52),(B5,L3,A1,R53),(B5,L3,A1,R54),(B5,L3,A1,R55),(B5,L3,A1,R56),(B5,L3,A2,R51),(B5,L3,A2,R52),(B5,L3,A2,R53),(B5,L3,A2,R54),(B5,L3,A2,R55),(B5,L3,A2,R56),(B5,L3,A3,R51),(B5,L3,A3,R52),(B5,L3,A3,R53),(B5,L3,A3,R54),(B5,L3,A3,R55),(B5,L3,A3,R56),(B5,L3,A4,R51),(B5,L3,A4,R52),(B5,L3,A4,R53),(B5,L3,A4,R54),(B5,L3,A4,R55),(B5,L3,A4,R56),(B5,L3,A5,R51),(B5,L3,A5,R52),(B5,L3,A5,R53),(B5,L3,A5,R54),(B5,L3,A5,R55),(B5,L3,A5,R56),(B5,L4,A1,R51),(B5,L4,A1,R52),(B5,L4,A1,R53),(B5,L4,A1,R54),(B5,L4,A1,R55),(B5,L4,A1,R56),(B5,L4,A2,R51),(B5,L4,A2,R52),(B5,L4,A2,R53),(B5,L4,A2,R54),(B5,L4,A2,R55),(B5,L4,A2,R56),(B5,L4,A3,R51),(B5,L4,A3,R52),(B5,L4,A3,R53),(B5,L4,A3,R54),(B5,L4,A3,R55),(B5,L4,A3,R56),(B5,L4,A4,R51),(B5,L4,A4,R52),(B5,L4,A4,R53),(B5,L4,A4,R54),(B5,L4,A4,R55),(B5,L4,A4,R56),(B5,L4,A5,R51),(B5,L4,A5,R52),(B5,L4,A5,R53),(B5,L4,A5,R54),(B5,L4,A5,R55),(B5,L4,A5,R56),(B5,L5,A1,R51),(B5,L5,A1,R52),(B5,L5,A1,R53),(B5,L5,A1,R54),(B5,L5,A1,R55),(B5,L5,A1,R56),(B5,L5,A2,R51),(B5,L5,A2,R52),(B5,L5,A2,R53),(B5,L5,A2,R54),(B5,L5,A2,R55),(B5,L5,A2,R56),(B5,L5,A3,R51),(B5,L5,A3,R52),(B5,L5,A3,R53),(B5,L5,A3,R54),(B5,L5,A3,R55),(B5,L5,A3,R56),(B5,L5,A4,R51),(B5,L5,A4,R52),(B5,L5,A4,R53),(B5,L5,A4,R54),(B5,L5,A4,R55),(B5,L5,A4,R56),(B5,L5,A5,R51),(B5,L5,A5,R52),(B5,L5,A5,R53),(B5,L5,A5,R54),(B5,L5,A5,R55),(B5,L5,A5,R56)

5,L5,A4,R54),(B5,L5,A4,R55),(B5,L5,A4,R56),(B5,L5,A5,R51),(B5,L5,A5,R52),(B5,L5,A5,R53),(B5,L5,A5,R54),(B5,L5,A5,R55),(B5,L5,A5,R56)。

[0283] 試験例1 ラット脳内 β アミロイド減少作用

被験化合物を0.5%メチルセルロースに懸濁させ、最終濃度2 mg/mLとなるように調製し、雄性Crj:SDラット(7~9週齢)に対し、10 mg/kg となるように経口投与した。Vehicle対照群は0.5%メチルセルロースのみを投与し、各群3~8匹で投与試験を実施した。投与3時間後に脳を摘出し、大脳半球を単離し、重量を測定した後、速やかに液体窒素中にて凍結させ、抽出日まで -80°C にて保存した。凍結した大脳半球を氷冷下テフロン(登録商標)製ホモゲナイザーに移し、重量の5倍容量の抽出バッファー(1%CHAPS($\{3-[(3\text{-Cholamidopropyl})\text{dimethylammonio}]-1\text{-propanesulfonate}\}$), 20 mM Tris-HCl(pH8.0)、150 mM NaCl、Complete(Roche社製)プロテアーゼ阻害剤含有)を加え、上下動を繰り返し2分間ホモゲナイズし可溶化した。懸濁液を遠心用のチューブに移し、3時間以上氷上にて放置し、その後、100,000 $\times g$ 、 4°C 、20分遠心した。遠心後直ちに、上清を β アミロイド1-40測定用のELISAプレート(免疫生物研究所製、製品番号27730)に移した。ELISA測定は添付の説明書に従って行った。減少作用は各試験のVehicle対照群の脳内 β アミロイド1-40に対する割合として算出した。

[表170]

化合物番号	% Vehicle対照群
634	21.1
622	50.1

また、733、359、39、212、793、204、243、482および1282もVehicle対照群に対して脳内 β アミロイド1-40が約60~約90%に減少した。

したがって、化合物(I)はラットにおいて一連の化合物で脳内 β アミロイドを減少させることが示された。

[0284] 試験例2 マウス脳内 β アミロイド減少作用

被験化合物を0.5%メチルセルロースに懸濁させ、最終濃度10 mg/mLとなるように調製し、雄性Crj:CD-1(ICR)マウス(7~8週齢)に対し、100 mg/kg となるように背部皮下投与した。0.5%メチルセルロースのみを投与した群をVehicle対照群とした。

各群4～8匹で投与を実施した。投与3時間後に脳を摘出した。これ以降の操作は上述のラットにおける測定と同様に実施した。

[表171]

化合物番号	% Vehicle対照群
1199	14.1
1043	15.0
1100	20.2
127	25.2
605	36.5
396	38.4
1244	50.1
651*	52.3

(* 30 mg/kg皮下投与後、3時間)

また、309、165、739、1266、900、220、964、1262および1014もVehicle対照群に対して脳内 β アミロイド1-40が約60～約90%に減少した。

したがって、化合物(I)はマウスにおいて一連の化合物で脳内 β アミロイドを減少させることが示された。

[0285] 製剤例1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

成分	式(I)で表わされる化合物	10mg
	乳糖	700mg
	コーンスターチ	274mg
	HPC-L	16mg
		1000mg

式(I)で表わされる化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末にHPC-L(低粘度ヒドロキシプロピルセルロース)水溶液を添加し、練合、造粒(押し出し造粒 孔径0.5～1mm)、乾燥工程する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい(12/60メッシュ)で櫛過し顆粒剤を得る。

[0286] 製剤例2

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式(I)で表わされる化合物	15mg

乳糖	90mg
コーンスターチ	42mg
HPC-L	3mg
	150mg

式(I)で表わされる化合物、乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらを混合し、混合末にHPC-L溶液を添加して練合、造粒、乾燥する。得られた乾燥顆粒を整粒後、その150mgを4号硬ゼラチンカプセルに充填する。

[0287] 製剤例3

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式(I)で表わされる化合物	10mg
	乳糖	90mg
	微結晶セルロース	30mg
	CMC-Na	15mg
	ステアリン酸マグネシウム	5mg
		150mg

式(I)で表わされる化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC-Na(カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩)を60メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合末を直打し、150mgの錠剤を得る。

[0288] 製剤例4

以下の成分を加温混合後、滅菌して注射剤とした。

成分	式(I)で示される化合物	3 mg
	非イオン界面活性剤	15 mg
	注射用精製水	1 ml

産業上の利用可能性

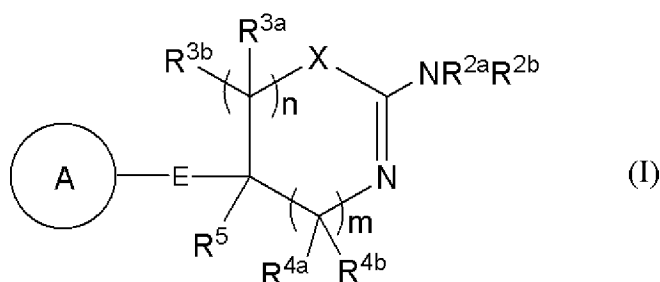
[0289] 本発明に係る医薬組成物は、アミロイド β タンパク質の産生、分泌および／または沈着により誘発される疾患、特にアルツハイマー病の治療剤として有用な医薬となり

得る。

請求の範囲

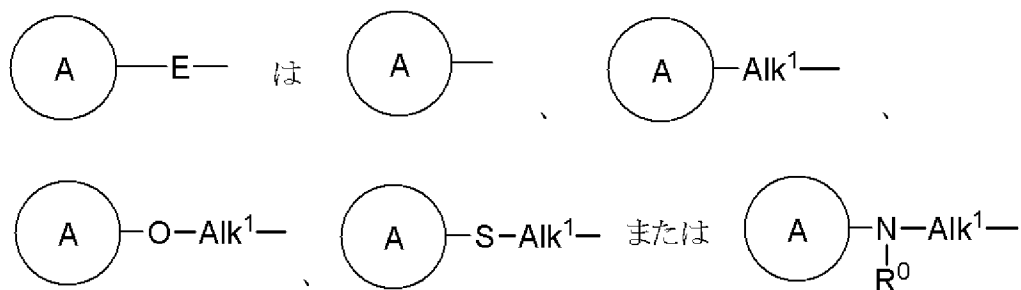
[1] 式(I):

[化1]



(式中、環Aは置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり、

[化2]



であり、Alk¹は低級アルキレンまたは低級アルケニレンであり、R⁰は水素、低級アルキルまたはアシルであり、XはS、OまたはNR¹であり、

R¹は水素または低級アルキルであり、

R^{2a}およびR^{2b}は各々独立して水素、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアミジノ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよいカルバモイルカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいアリールスルホニル、置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり、

R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}およびR^{4b}は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有し

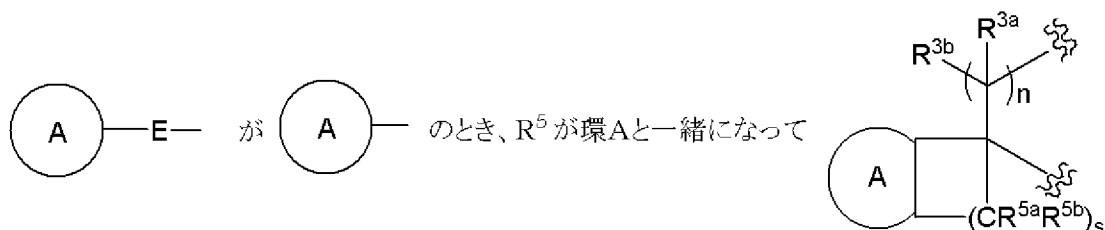
ていてもよいアシル、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり、

nおよびmは各々独立して0～3の整数であり、 $n+m$ は1～3であり、

各々の R^{3a} 、各々の R^{3b} 、各々の R^{4a} 、各々の R^{4b} は異なってもよく、

R^5 は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり、

[化3]



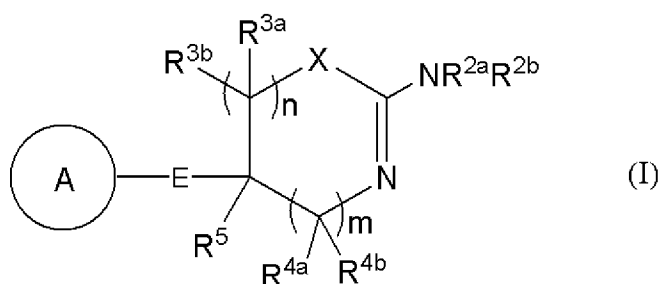
(R^{5a} および R^{5b} は各々独立して水素または低級アルキルであり、 s は1～4の整数であり、各々の R^{5a} 、各々の R^{5b} は異なってもよい)を形成してもよい。

ただし、 $n+m$ が2であり、 R^5 が水素であり、環Aが無置換フェニルである化合物を除く。)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、アルツハイマー症治療用医薬組成物。

- [2] XがSである、請求項1記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物。
- [3] n が2であり、 m が0である、請求項1記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物。
- [4] Eが単結合である、請求項1記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物。
- [5] 式(I)：

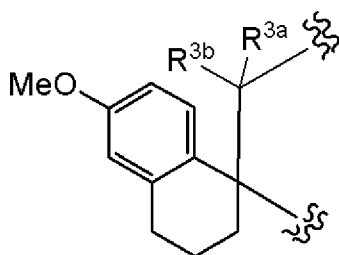
[化4]



(式中、各記号は請求項1と同義である。ただし、以下の化合物を除く。)

- i) $n+m$ が2であり、 R^5 が水素であり、環Aが無置換のフェニルである化合物、
- ii) n が2であり、 m が0であり、 R^{2a} が水素であり、 R^{2b} が水素、アセチルまたはフェニルであり、 R^5 がメチルであり、環Aがフェニルまたは4-メトキシフェニルである化合物、
- iii) n が2であり、 m が0であり、 R^{2a} が水素であり、 R^{2b} が水素、アセチルまたはフェニルであり、 R^5 がエチルであり、環Aが3, 4-ジメトキシフェニルである化合物、
- iv) n が2であり、 m が0であり、 R^{2a} が水素であり、 R^{2b} が水素またはアセチルであり、 R^5 および環Aがフェニルである化合物、
- v) n が2であり、 m が0であり、 R^{2a} および R^{2b} が水素であり、 R^5 および環Aが一緒になって

[化5]



(式中、Meはメチルであり、各記号は前記と同義)

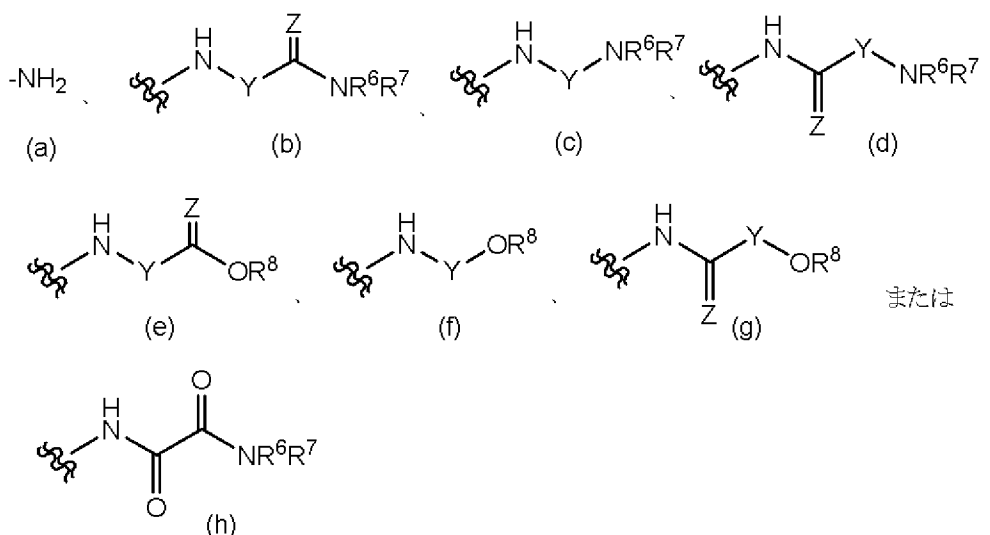
を形成する化合物、

- vi) $n+m$ が2であり、 R^5 が水素であり、環Aがヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオおよびカルバモイルから選択される1～2個の置換基のみで置換されたフェニル、無置換フェニルまたは無置換ナフチルである化合物)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、アルツハイマー症治療用医薬組成物。

- [6] XがSである、請求項5記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物。
- [7] nが2であり、mが0である、請求項5または6記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物。
- [8] R⁵は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基である、請求項5～7のいずれかに記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物。
- [9] R^{2a}が水素であり、R^{2b}が水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいアミノである、請求項5～8のいずれかに記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物。
- [10] NR^{2a}R^{2b}が

[化6]



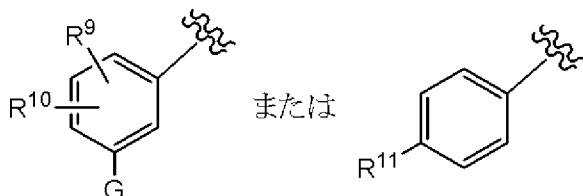
であり、

R⁶、R⁷およびR⁸は各々独立して水素、低級アルキルまたはアシルであり、
 Yは置換基を有していてもよい低級アルキレン、置換基を有していてもよい低級アルケニレンまたは置換基を有していてもよい低級アルキニレンであり、
 ZはOまたはSである、請求項5～8のいずれかに記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物。

[11] 環Aが置換されたフェニルである、請求項5～10のいずれかに記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物。

[12] 環Aが

[化7]



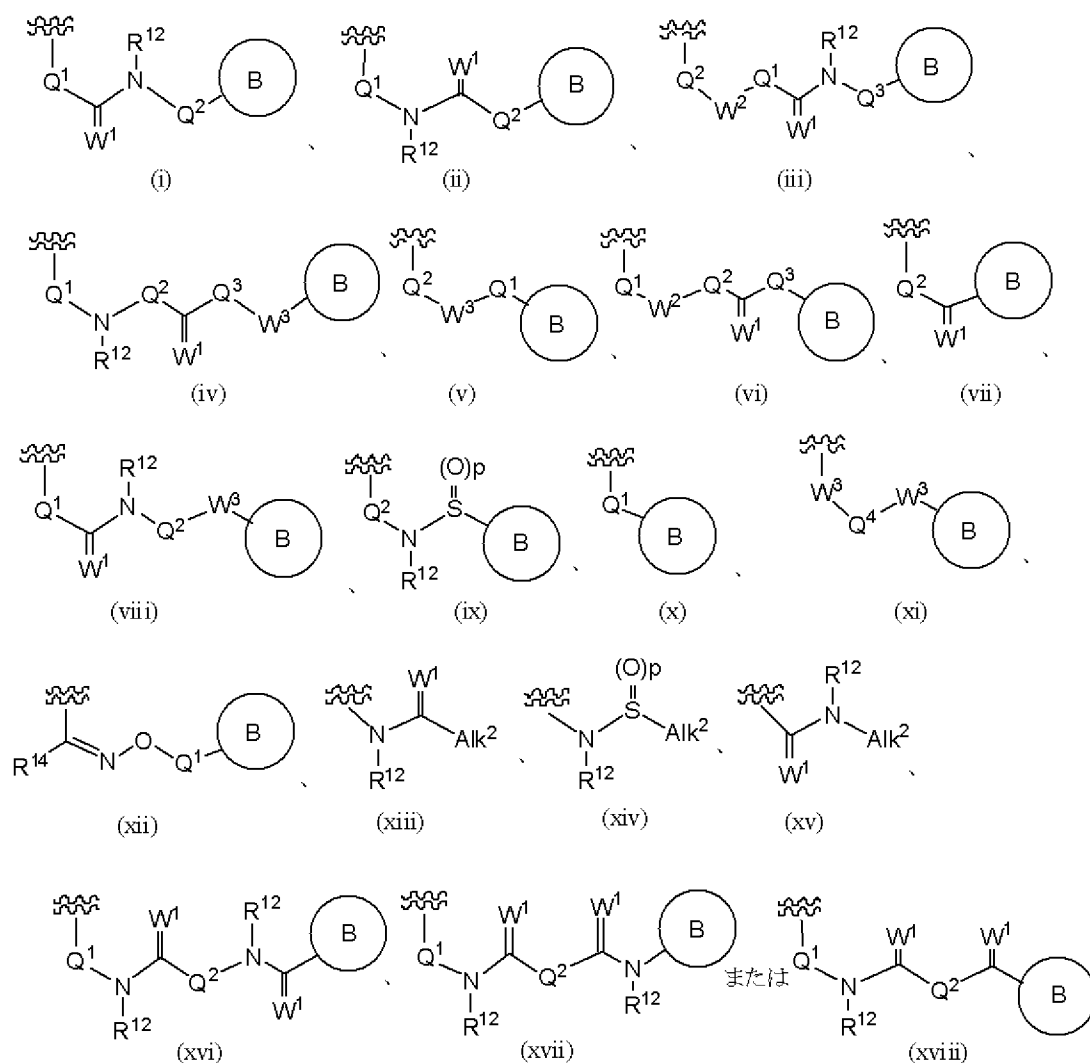
(R^9 、 R^{10} および R^{11} は水素またはGであり、

Gはハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、メルカプト、置換基を有してもよい低級アルキル、置換基を有してもよい低級アルコキシ、置換基を有してもよい低級アルケニル、置換基を有してもよい低級アルキニル、置換基を有してもよいアシル、置換基を有してもよいアシルオキシ、カルボキシ、置換基を有してもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有してもよい低級アルコキシカルボニルオキシ、置換基を有してもよいアリールオキシカルボニルオキシ、置換基を有してもよいアミノ、置換基を有してもよいカルバモイル、置換基を有してもよいカルバモイルオキシ、置換基を有してもよい低級アルキルチオ、置換基を有してもよいアリールチオ、置換基を有してもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有してもよいアリールスルホニル、置換基を有してもよい低級アルキルスルフィニル、置換基を有してもよいアリールスルフィニル、置換基を有してもよい低級アルキルスルホニルオキシ、置換基を有してもよいアリールスルホニルオキシ、置換基を有してもよいスルファモイル、置換基を有してもよい炭素環式基、置換基を有してもよい炭素環オキシ、置換基を有してもよい複素環式基または置換基を有してもよい複素環オキシであり、各々のGは異なってもよい)

である、請求項5～10のいずれかに記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物。

[13] Gが

[化8]



であり、 Q^1 、 Q^2 および Q^3 が各々独立して単結合、置換基を有していてもよい低級アルキレンまたは置換基を有していてもよい低級アルケニレンであり、

Q^4 は置換基を有していてもよい低級アルキレンまたは置換基を有していてもよい低級アルケニレンであり、

W^1 および W^2 は各々独立してOまたはSであり、

W^3 はO、Sまたは NR^{12} であり、

R^{12} は水素、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、低級アルコキシカルボニル低級アルキル、炭素環低級アルキルまたはアシルであり、

R^{14} は水素または低級アルキルであり、

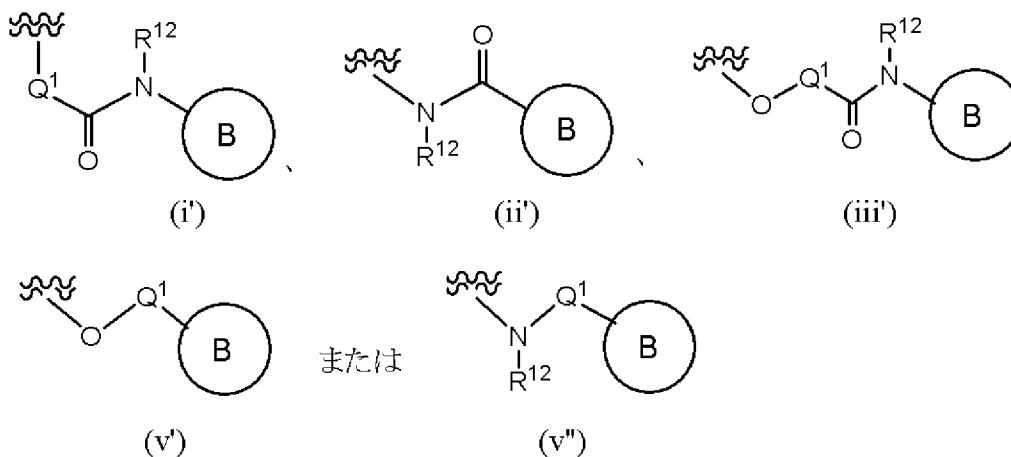
環Bが置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり

Alk²が置換基を有していてもよい低級アルキルであり、
pが1または2であり、複数のW¹、複数のW³、複数のR¹²等が存在する場合には、各々独立して異なってもよい、請求項12記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物。

- [14] 環Bがハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、シアノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよい炭素環式基、置換基を有していてもよい炭素環オキシまたは置換基を有していてもよい複素環式基から選択される1以上の基でそれぞれ置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールである、請求項13記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物。

- [15] Gが

[化9]



である、請求項13記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物。

- [16] R⁵がC1～C3アルキルである、請求項5～15のいずれかに記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物。
- [17] R⁵がメチルである、請求項5～15のいずれかに記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物。
- [18] R^{3a}およびR^{3b}が各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシまたは置換基を有していてもよいアリールである、請求項5～17のいずれかに記載のアルツハイマー症治療用

医薬組成物。

- [19] R^{3a} および R^{3b} が全て水素である、請求項5～17のいずれかに記載のアルツハイマー症治療用医薬組成物。
- [20] アルツハイマー症の治療のための医薬を製造するための請求項1～19のいずれかに記載の化合物の使用。
- [21] 請求項1～19のいずれかに記載の化合物を投与することを特徴とするアルツハイマー症の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/057842

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D239/14, A61K31/426, A61K31/505, A61K31/535, A61K31/54, A61K31/541, A61K31/554, A61P25/28, C07D265/08, C07D277/18, C07D279/06, C07D281/02, C07D405/04, C07D417/04, C07D417/10, C07D417/12, C07D471/04

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

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2007/049532 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 03 May, 2007 (03.05.07), Full text (Family: none)	1-20
X	JP 8-231521 A (Hoechst AG.), 10 September, 1996 (10.09.96),	1, 2, 4-6, 9, 10, 18-20
A	Particularly, example 3 & EP 718294 A1 & DE 4444930 A & CA 2165386 A	3, 7
X	JP 8-239369 A (Hoechst AG.), 17 September, 1996 (17.09.96),	1, 2, 4-6, 9, 10, 18-20
A	Particularly, example 2 & EP 713704 A1 & DE 4442116 A & CA 2163724 A	3, 7

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

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

Date of the actual completion of the international search
16 May, 2008 (16.05.08)

Date of mailing of the international search report
27 May, 2008 (27.05.08)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/057842

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 2005/0165080 A1 (CROWELL & MORING LLP), 28 July, 2005 (28.07.05), Full text & EP 1517688 A & WO 2004/000312 A2 & CA 2487541 A & PL 372695 A	1, 5, 9-15, 18-20 3, 7
X A	WO 2005/014555 A1 (AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.), 17 February, 2005 (17.02.05), Full text & JP 2006-528178 A & US 2005/0026916 A1 & GB 324498 D & EP 1651613 A & CA 2532910 A & KR 10-2006-0041255 A & CN 1826325 A & AR 55212 A	1, 4, 5, 8, 9, 11-20 3, 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/057842

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D239/14(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i, A61K31/505(2006.01)i,
A61K31/535(2006.01)i, A61K31/54(2006.01)i, A61K31/541(2006.01)i,
A61K31/554(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, C07D265/08(2006.01)i,
C07D277/18(2006.01)i, C07D279/06(2006.01)i, C07D281/02(2006.01)i,
C07D405/04(2006.01)i, C07D417/04(2006.01)i, C07D417/10(2006.01)i,
C07D417/12(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/057842

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 21 pertains to a method for treatment of a human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/057842

Although the formula (I) of claims 1 and 5 includes a very large number of compounds, only those compounds having a combination of specific substituents mentioned in examples are disclosed within the meaning of PCT Article 5. Consequently, claims 1 and 5 are not fully supported within the meaning of PCT Article 6.

This international search report therefore covers those disclosed and supported by the description, namely a group of compounds mentioned in examples.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D239/14, A61K31/426, A61K31/505, A61K31/535, A61K31/54, A61K31/541, A61K31/554, A61P25/28, C07D265/08, C07D277/18, C07D279/06, C07D281/02, C07D405/04, C07D417/04, C07D417/10, C07D417/12, C07D471/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 8 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 8 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 8 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO 2007/049532 A1 (塩野義製薬株式会社) 2007. 05. 03, 全文 (ファミリーなし)	1-20
X A	JP 8-231521 A (ヘキスト・アクチェンゲゼルシャフト) 1996. 09. 10, 特に[例 3] & EP 718294 A1 & DE 4444930 A & CA 2165386 A	1, 2, 4-6, 9, 10, 18-20 3, 7
X	JP 8-239369 A (ヘキスト・アクチェンゲゼルシャフト) 1996. 09. 17,	1, 2, 4-6, 9,

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 6 . 0 5 . 2 0 0 8

国際調査報告の発送日

2 7 . 0 5 . 2 0 0 8

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

4 P

9 4 5 0

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	特に[例 2] & EP 713704 A1 & DE 4442116 A & CA 2163724 A	10, 18-20 3, 7
X A	US 2005/0165080 A1 (CROWELL & MORING LLP) 2005.07.28, 全文 & EP 1517688 A & WO 2004/000312 A2 & CA 2487541 A & PL 372695 A	1, 5, 9-15, 18-20 3, 7
X A	WO 2005/014555 A1 (AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.) 2005.02.17, 全 文 & JP 2006-528178 A & US 2005/0026916 A1 & GB 324498 D & EP 1651613 A & CA 2532910 A & KR 10-2006-0041255 A & CN 1826325 A & AR 55212 A	1, 4, 5, 8, 9, 11-20 3, 7

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲21 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲21は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

発明の属する分野の分類

C07D239/14(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i, A61K31/505(2006.01)i,
A61K31/535(2006.01)i, A61K31/54(2006.01)i, A61K31/541(2006.01)i,
A61K31/554(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, C07D265/08(2006.01)i,
C07D277/18(2006.01)i, C07D279/06(2006.01)i, C07D281/02(2006.01)i,
C07D405/04(2006.01)i, C07D417/04(2006.01)i, C07D417/10(2006.01)i,
C07D417/12(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i

クレーム1及び5の式(I)は非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT第5条の意味において開示されているのはクレームされた化合物のうち実施例にある特定の置換基の組み合わせの場合に過ぎず、PCT第6条の意味で十分に裏付けられていない。

よって、調査は、明細書に開示され、裏付けられている部分である実施例から把握される化合物群について行った。