

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012年8月30日(30.08.2012)



(10) 国際公開番号

WO 2012/115159 A1

- (51) 国際特許分類:
C07K 7/56 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/054301
- (22) 国際出願日: 2012年2月22日(22.02.2012)
- (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 2011-035450 2011年2月22日(22.02.2011) JP
PCT/JP2012/054172 2012年2月21日(21.02.2012) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社(Astellas Pharma Inc.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 茅切 奈津子(KAYAKIRI, Natsuko) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 荒木 威巨(ARAKI, Takanobu) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 牧野 拓也(MAKINO, Takuya) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 富島 昌紀(TOMISHIMA, Masaki) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 原山 悠(HARAYAMA, Yu) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 田名部 大輔(TANABE, Daisuke) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番

11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 東條 隆(TOJO, Takashi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 永井 康仁(NAGAI, Yasuhito) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 森田 拓, 外(MORITA, Hiroshi et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社 知的財産部内 Tokyo (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, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

添付公開書類:

— 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: POLYPEPTIDE COMPOUND

(54) 発明の名称: ポリペプチド化合物

(57) Abstract: [Problem] To provide an antibacterial agent, particularly a novel polypeptide compound having an antifungal activity or a salt thereof. [Solution] The present inventors considered a novel antibacterial agent and found that excellent antifungal activity can be achieved by introducing a benzoyl group having a cyclic substituent at the carbonyl ortho position, as a partial structure for a natural polypeptide compound, thereby completing the present invention. This polypeptide compound has excellent antifungal activity and can be used as a prophylactic and/or a therapeutic agent for various fungal infections.

(57) 要約: 【課題】抗菌剤、殊に抗真菌作用を有する新規なポリペプチド化合物又はその塩を提供する。【解決手段】本発明者らは、新規な抗菌剤について検討し、天然ポリペプチド化合物の部分構造として、カルボニルのオルト位に環状の置換基を有するベンゾイル基を導入することに、優れた抗真菌活性を有することを知見し、本発明を完成した。本発明のポリペプチド化合物は優れた抗真菌作用を有し、種々の真菌感染症の予防剤及び又は治療剤として使用しうる。



WO 2012/115159 A1

明 細 書

発明の名称：ポリペプチド化合物

技術分野

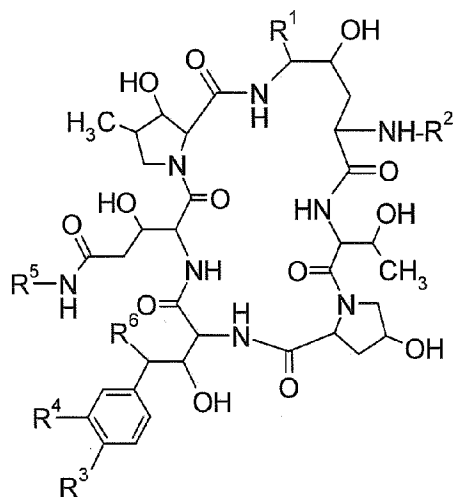
[0001] 本発明は、医薬、殊に抗真菌活性を有する新規なポリペプチド化合物又はその製薬学的に許容される塩に関する。

背景技術

[0002] 真菌による感染症は、皮膚からの感染による表在性皮膚真菌症(白癬菌等)及び呼吸器又は経口からの感染による深在性真菌症(カンジダ菌、アスペルギルス菌等)に大別される。深在性真菌症は免疫不全や抗癌剤投与など様々なりスクファクターを抱える患者に発症し、一度発症すると難治化、予後不良となることがしばしば見られる。特に侵襲性肺アスペルギルス症は発症するとその死亡率は全疾患を通して58%であり、特に骨髄移植患者においては87%にもなる。しかし、有効な治療手段や薬が少なく、標準薬であるポリコナゾールやアムビソームでも有効率は低く60%以下である。そのため、新たに強力な活性を有する抗真菌剤が求められている。

抗真菌化合物として、例えば特許文献1には下記式の化合物が開示されている。

[0003] [化1]



[0004] (式中、R¹はH、R²はアシル基、R³はOH等、R⁴はOH等、R⁵はH等、R⁶はH等を示す

)。

特許文献 2、3、5 及び 6 においても、特許文献 1 と同様に上記 R² に該当する基がアシルと定義されており、R² が種々のベンゾイル基である化合物が開示されている。しかしながら、当該ベンゾイル基の置換基として、カルボニルのオルト位に環基が置換した化合物は開示されていない。

特許文献 4 には、上記定義の R² に該当する基にベンゾイル基である化合物が開示されており、カルボニルのオルト位にメチル基である化合物が開示されているが、カルボニルのオルト位に環基が置換した化合物は開示されていない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献 1：米国特許 US5569646 号

特許文献 2：国際公開 W002/068456 号パンフレット

特許文献 3：国際公開 W003/068807 号パンフレット

特許文献 4：国際公開 W099/40108 号パンフレット

特許文献 5：国際公開 W098/236377 号パンフレット

特許文献 6：国際公開 W099/11210 号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

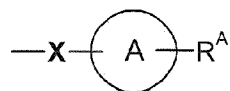
[0006] 医薬組成物、特に真菌症の予防用及び/又は治療用医薬組成物の有効成分として有用な化合物を提供する。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、優れた真菌症の予防及び/又は治療薬について鋭意検討した結果、式 (I) の化合物が優れた抗真菌活性を有することを知見して本発明を完成した。当該化合物は式 (I) の化合物中 B 環上の特定の炭素原子に下式

[0008]

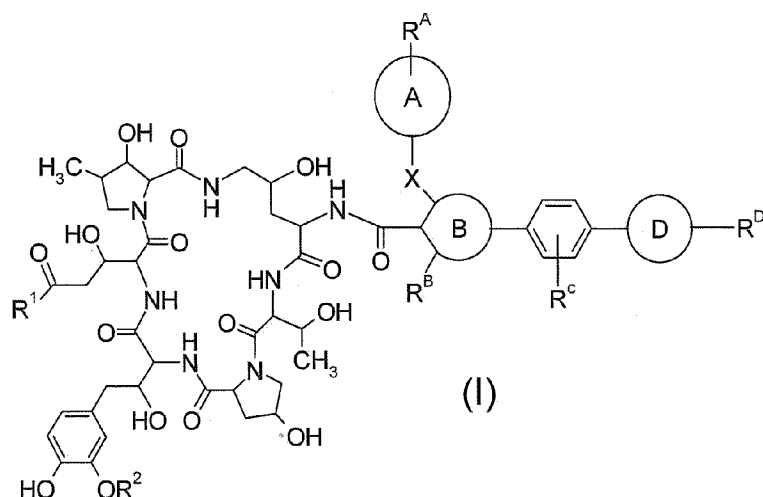
[化2]



[0009] で示される基が結合することを特徴とする化合物である。

即ち、本発明は、式(Ⅰ)の化合物又はその製薬学的に許容される塩、並びに、式(Ⅰ)の化合物又はその製薬学的に許容される塩、及び賦形剤を含有する医薬組成物に関する。

[0010] [化3]



[0011] (式中、 R^1 は、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}$ -低級アルキレン- NH_2 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{NH}$ -低級アルキル、 $-\text{低級アルキレン}-\text{N}(\text{低級アルキル})_2$ 、 $-\text{NH}$ -低級アルキレン- $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、又は、 $-\text{NHCH}(\text{OH})\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、

R^2 は、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、低級アルキル、又は、 H 、

A環は、含窒素ヘテロ環、アリール、又はシクロアルキル、

R^A は、 H 、低級アルキル、 $-\text{低級アルキレン}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{NH}$ -低級アルキル、 $-\text{低級アルキレン}-\text{N}(\text{低級アルキル})_2$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{OH}$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{O}$ -低級アルキル、 $-\text{低級アルキレン}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{S}(=\text{O})_2$ -低級アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -低級アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})$ -低級アルキレン- NH_2 、 $-\text{C}(=\text{O})$ -低級アルキレン- NH -低級アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})$

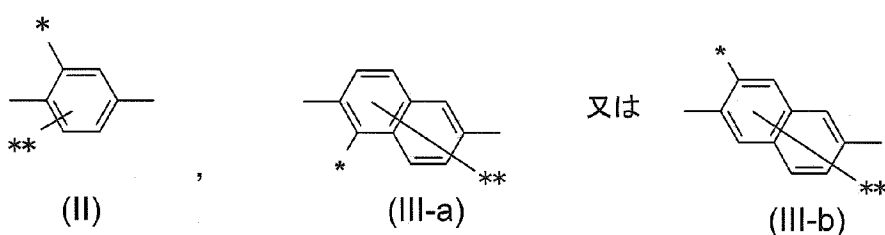
)-低級アルキレン-N(低級アルキル)₂、-C(=O)-NH₂で置換されていてもよい低級アルキレン-OH、-C(=NH)-NH₂、-CH(低級アルキレン-OH)₂、又は、シクロアルキル、

Xは、単結合、低級アルキレン、-NH-、又は、-N(低級アルキル)-

R^B及びR^Cは、それぞれ同一又は異なって、H又はハロゲン、

B環は、下記式(II)、式(III-a)、又は、式(III-b)

[0012] [化4]



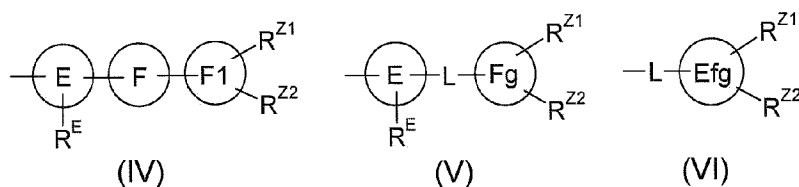
[0013] で示される基、

*は、式(I)におけるXと結合する位置を示し、**は、式(I)におけるR^Bと結合する位置を示し、

D環は、含窒素ヘテロアリール、又は、アリール、

R^Dは、下記式(IV)から(VI)

[0014] [化5]



[0015] で示される基、又は、-L-O-R¹⁰¹で示される基、

Lは、低級アルキレン、高級アルキレン、-O-、-O-低級アルキレン、又は、単結合、

E環は、ヘテロ環基、

F環及びF1環は、それぞれ同一又は異なって、シクロアルキル、

Fg環は、シクロアルキル、又は、アリール、

Efg環は、ヘテロ環基、シクロアルキル、又は、アリール、

R^Eは、H、低級アルキル、-O-低級アルキル、又は、ハロゲン、

R¹⁰¹は、低級アルキル、-低級アルキレン-シクロアルキル、又は、-高級アルキレン-シクロアルキル、

R^{Z1}又はR^{Z2}は、それぞれ同一又は異なって、H、ハロゲン、ハロゲン又は低級アルキルで置換されていてもよいアリール、低級アルキル、高級アルキル、-O-低級アルキル、-O-高級アルキル、-O-シクロアルキル、-O-アリール、-O-低級アルキレン-アリール、-高級アルキレン-O-低級アルキル、シクロアルキル、又は、-C(=O)-O-低級アルキレン-アリールである。)

[0016] また、本発明は、式(1)の化合物又はその塩を含有する真菌症の予防用及び/又は治療用医薬組成物、即ち、式(1)の化合物又はその塩を含有する真菌症の予防剤及び/又は治療剤に関する。

また、本発明は、真菌症の予防用及び/又は治療用医薬組成物の製造のための式(1)の化合物又はその塩の使用、真菌感染症の予防若しくは治療のための式(1)の化合物又はその塩の使用、並びに、式(1)の化合物又はその塩の有効量を患者に投与することからなる真菌症の予防方法及び/又は治療方法に関する。

また、本発明は、真菌症の治療における使用の為の式(1)の化合物に関する。

発明の効果

[0017] 式(I)の化合物又はその塩は、抗真菌活性を有し、真菌症等の予防剤又は治療剤として使用できる。

発明を実施するための形態

[0018] 以下、本明細書を詳細に説明する。

本明細書において、「低級アルキル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数が1から6(以後、C₁₋₆と略す)のアルキル、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、n-ヘキシル等である。別の態様としては、C₁₋₄アルキルで

ある。さらに別の態様としては、 C_{1-3} アルキルである。またさらに別の態様としては、メチル又はエチルである。

「低級アルキレン」は、上記「低級アルキル」の任意の水素原子1個を除き去してなる二価基(C_{1-6} アルキレン)を意味し、ある態様としては C_{1-4} アルキレンである。別の態様としてはメチレン又はエチレンである。

[0019] 「高級アルキル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数が7から12(以後、 C_{7-12} と略す)のアルキル、例えば、ヘプチル、1-プロピルブチル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシルである。別の態様としては、 C_{7-8} アルキルである。さらに別の態様としては、ヘプチル、オクチルである。

[0020] 「高級アルキレン」は、上記「高級アルキル」の任意の水素原子1個を除き去してなる二価基(C_{7-12} アルキレン)を意味し、ある態様としては C_{7-10} アルキレンである。別の態様としてはヘプタンジイル、オクタンジイルである。

[0021] 「ハロゲン」は、F、Cl、Br、Iを意味する。

「シクロアルキル」とは、 C_{3-10} の飽和炭化水素環基であり、架橋を有していてもよい。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、アダマンチル等である。別の態様としては、 C_{3-8} シクロアルキルである。さらに別の態様としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチルである。

「アリール」とは、 C_{6-14} の単環式～三環式芳香族炭化水素環基であり、例えばフェニル、ナフチルであり、別の態様としてはフェニルである。

[0022] 「ヘテロ環」基とは、i)酸素、硫黄及び窒素から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する3～8員の、別の態様としては5～7員の単環式ヘテロ環、並びに、ii)当該単環式ヘテロ環が、単環式ヘテロ環、ベンゼン環、 C_{5-10} シクロアルカン及び C_{5-10} シクロアルケンからなる群より選択される1又は2個の環と縮環し形成される、酸素、硫黄および窒素から選択されるヘテロ原子を1～5個含有する二から三環式ヘテロ環、から選択される環基を意味する。環原子である硫黄又は窒素が酸化されオキシドやジオキシドを形成しても

よい。

[0023] 「ヘテロ環」基として以下の態様が挙げられる。

(1) 単環式飽和ヘテロ環基

(a) 1～4個の窒素原子を含むもの、例えば、アゼパニル、ジアゼパニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、アゾカニル等；

(b) 1～3個の窒素原子、ならびに1～2個の硫黄原子および／または1～2個の酸素原子を含むもの、例えば、チオモルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、モルホリニル等；

(c) 1～2個の硫黄原子を含むもの、例えば、テトラヒドロチオピラニル等；

(d) 1～2個の硫黄原子および1～2個の酸素原子を含むもの、例えば、オキサチオラニル等；

(e) 1～2個の酸素原子を含むもの、例えば、オキシラニル、オキセタニル、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジオキサニル等；

[0024] (2) 単環式不飽和ヘテロ環基

(a) 1～4個の窒素原子を含むもの、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、ジヒドロトリアジニル、アゼピニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル等；

(b) 1～3個の窒素原子、ならびに1～2個の硫黄原子および／または1～2個の酸素原子を含むもの、例えば、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ジヒドロチアジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサジニル等；

(c) 1～2個の硫黄原子を含むもの、例えば、チエニル、チエピニル、ジヒドロジチオピラニル、ジヒドロジチオニル等；

(d) 1～2個の硫黄原子および1～2個の酸素原子を含むもの、具体的には、ジヒドロオキサチオピラニル等；

(e) 1～2個の酸素原子を含むもの、例えば、フリル、ピラニル、オキセピニル、ジオキソリル等；

[0025] (3) 縮合多環式飽和ヘテロ環基

(a) 1～5個の窒素原子を含むもの、例えば、キヌクリジニル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、3-アザビシクロ[3.2.2]ノナニル等；

(b) 1～4個の窒素原子、ならびに1～3個の硫黄原子および／または1～3個の酸素原子を含むもの、例えば、トリチアジアザインデニル、ジオキソロイミダゾリジニル等；

(c) 1～3個の硫黄原子および／または1～3個の酸素原子を含むもの、例えば、2,6-ジオキサビシクロ[3.2.2]オクト-7-イル等；

[0026] (4) 縮合多環式不飽和ヘテロ環基

(a) 1～5個の窒素原子を含むもの、例えば、インドリル、イソインドリル、インドリニル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、キノリル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、インダゾリル、イミダゾピリジル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル、カルバゾリル、アクリジニル、キノキサリニル、ジヒドロキノキサリニル、テトラヒドロキノキサリニル、フタラジニル、ジヒドロインダゾリル、ベンゾピリミジニル、ナフチリジニル、キナゾリニル、シンノリニル、；

(b) 1～4個の窒素原子、ならびに1～3個の硫黄原子および／または1～3個の酸素原子を含むもの、例えば、ベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イミダゾチアゾリル、イミダゾチアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾリル等；

(c) 1～3個の硫黄原子を含むもの、例えば、ベンゾチエニル、ベンゾジチ

オピラニル、ジベンゾ [b, d] チエニル等；

(d) 1～3個の硫黄原子および1～3個の酸素原子を含むもの、例えば、ベンゾオキサチオピラニル、フェノキサジニル等；

(e) 1～3個の酸素原子を含むもの、例えば、ベンゾジオキサリル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、クロメニル、ジベンゾ [b, d] フラニル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニル等；

など。

[0027] 「含窒素ヘテロ環」基とは、上記の「ヘテロ環」基のうち、(1)(a)、(1)(b)、(2)(a)、(2)(b)、(3)(a)、(3)(b)、(4)(a)及び(4)(b)等のように、少なくとも1個の窒素原子を含んでいるものをいう。

「ヘテロアリール」とは、上記の「ヘテロ環」基の(2)及び(4)のうち、芳香族性を有する単環式または縮合多環式ヘテロ環基である。

例えば、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チエニル、フリル等の単環式ヘテロアリール、インドリル、イソインドリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、イミダゾピリジル、ピラゾロピリジル、フタラジニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾリル、ベンゾチエニル、イミダゾチアジアゾリル、等の二環式ヘテロアリール、カルバゾリル、ジベンゾ[b,d]フラニル、ジベンゾ[b,d]チエニル等の三環式ヘテロアリールであり、別の態様としては、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾピリジル、ピラゾロピリジル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾチアゾリル、イミダゾチアジアゾリルであり

、さらに別の態様としては、ピリミジニル、オキサゾリル、イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾリル又は、イミダゾチアジアゾリルである。

[0028] 「含窒素ヘテロアリール」は、上記「ヘテロアリール」のうち、少なくとも1つの窒素原子を含んでいる単環式または縮合多環式ものをいう。例えば、ある態様として、イミダゾチアジアゾリル、ピリミジニル、又は、オキサジアゾリルがあげられる。また、別の態様として、イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾリル、ピリミジニル、1,2,4-オキサジアゾリルが挙げられる。

「5乃至6員の単環式含窒素ヘテロアリール」は、環を構成する原子数が5個又は6個の上記単環式の「含窒素ヘテロアリール」あり、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾール又は、オキサジアゾリル等が挙げられる。

「5員-5員縮合多環式含窒素ヘテロアリールまたは5員-6員縮合多環式含窒素ヘテロアリール」は、上記「含窒素ヘテロアリール」のうちベンズイミダゾール、イミダゾチアジアゾリル、インドール、ベンズオキサゾール、イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾリル等が挙げられる。

[0029] 「ヘテロシクロアルキル」とは、上記の「ヘテロ環」基の(1)(a)、(1)(b)、(3)(a)、(3)(b)又は、上記「ヘテロ環」基の(2)(a)、(2)(b)、(4)(a)、(4)(b)の内、芳香族性を有さないヘテロ環基をいう。例えば、アゼパニル、ジアゼパニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、アゾカニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、モルホリニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロトリアジニル、テトラヒドロピリジル等の単環ヘテロシクロアルキル、キヌクリジル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル等の二環ヘテロシクロアルキルが挙げられる。

[0030] 「含窒素ヘテロシクロアルキル」とは、上記「ヘテロシクロアルキル」のうち、少なくとも1つの窒素原子を含んでいるものをいう。ある態様としては、ピペリジル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジル等である。また別の態

様としては、1,2,3,6-テトラヒドロピリジルである。

「6員の含窒素ヘテロシクロアルキル」とは、上記「含窒素ヘテロアルキル」のうち、環を構成する原子数が6個のものをいう。ある態様としては、ピペリジル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジル等である。また別の態様としては、1,2,3,6-テトラヒドロピリジルである。

「6員の単環式ヘテロ環」基とは、上記（1）及び（2）のうち環を構成する原子数が6個のものをいう。ある態様としては、ピペリジル、ピペラジニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル等である。

[0031] 「環基」とは、上記定義のうち、含窒素ヘテロアリアル、含窒素ヘテロシクロアルキル、アリアル、又は、シクロアルキル等の環状の基を意味し、結合手が二本ある場合には、二価基を示す。

[0032] 本明細書において、「置換されていてもよい」とは、無置換、若しくは置換基を1～5個有していることを意味する。なお、複数個の置換基を有する場合、それらの置換基は同一であっても、互いに異なってもよい。

[0033] 式（I）で示される本発明化合物又はその製薬学的に許容される塩のある態様を以下に示す。

（1）A環が単環式飽和ヘテロ環基である化合物。

（2）A環が6員の単環式ヘテロ環基である化合物。

（3）A環が単環式不飽和ヘテロ環基または縮合多環式不飽和ヘテロ環基である化合物。

（4）A環が、含窒素ヘテロシクロアルキルである化合物。

（5）A環が、6員の含窒素ヘテロシクロアルキルである化合物。

（6）A環が、1,2,3,6-テトラヒドロピリジル、又は、ピペリジルで示される基である化合物。

（7）B環が、式(II)で示される基である化合物。

（8）B環が、式(III-a)または式(III-b)で示される基である化合物。

[0034] （9）D環が、含窒素ヘテロアリアルである化合物。

(10) D環が、単環式含窒素ヘテロアリールもしくは縮合多環式含窒素ヘテロアリールで選択される化合物。

(11) D環が、5乃至6員の単環式含窒素ヘテロアリールである化合物。

(12) D環が、5員-5員縮合多環式含窒素ヘテロアリールまたは5員-6員縮合多環式含窒素ヘテロアリールである化合物。

(13) D環が、イミダゾチアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、又は、オキサジアゾリルである化合物。

(14) D環がイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾリルである化合物。

(15) R^D が、式(V)または式(VI)で示される基である化合物。

(16) R^D 中のE環が、単環式飽和ヘテロ環基または単環式不飽和ヘテロ環基である化合物。

(17) R^D 中のE環が、含窒素ヘテロシクロアルキルである化合物。

(18) R^D 中のE環が、6員の含窒素ヘテロシクロアルキルである化合物。

(19) R^D 中のE環が、1,2,3,6-テトラヒドロピリジル、ピペラジニル又はピペリジルである化合物。

[0035] (20) R^D 中のEfg環が、含窒素ヘテロシクロアルキルである化合物。

(21) R^D 中のEfg環が、6員の含窒素ヘテロシクロアルキルである化合物。

(22) R^D 中のFg環が、シクロアルキルまたはアリールである化合物。

(23) R^1 が、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2C(=O)OH$ 、又は、 $-NHCH(OH)C(=O)OH$ である化合物。

(24) R^2 は、 $-S(=O)_2OH$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-CH_2C(=O)OH$ 、低級アルキル、又は、Hである化合物。

(25) R^A が、H、低級アルキル、-低級アルキレン- NH_2 、-低級アルキレン- OH 、-低級アルキレン- O -低級アルキル、-低級アルキレン- $C(=O)OH$ 、-低級アルキレン- $S(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O$ -低級アルキル、 $-C(=O)$ -低級アルキレン- NH_2 、 $-C(=O)CH(NH_2)CH_2OH$ 、 $-CH(CN)-NH_2$ 、 $-CH(-低級アルキレン-OH)_2$ 、又は、シクロアルキルである化合物。

(26) Xが、単結合である化合物。

(27) Lが、単結合、低級アルキレン、-O-、又は、-O-低級アルキレン-である化合物。

[0036] (28) Lが、単結合、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、-O-、又は、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ である化合物。

(29) R^A が、-低級アルキレン-OH、 $-\text{C}(=\text{O})$ -低級アルキレン- NH_2 、シクロアルキル、低級アルキル、又は、Hである化合物。

(30) R^A が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ である化合物。

(31) R^A が、メチルである化合物。

(32) R^1 が、 $-\text{NH}_2$ である化合物。

(33) R^2 が、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 又はメチルである化合物。

(34) R^2 が、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ である化合物。

(35) R^B が、Hである化合物。

(36) 上記(1)～(35)の化合物に示された基のうち二以上の組み合わせである化合物。

本発明に包含される具体的化合物の例として、以下の化合物(37)から(84)又はそれらの製薬学的に許容される塩が挙げられる。

[0037] (37) (3)の化合物に示された基、および(10)の化合物に示された基である化合物。

(38) (4)の化合物に示された基、および(10)の化合物に示された基である化合物。

(39) (5)の化合物に示された基、および(10)の化合物に示された基である化合物。

(40) (3)の化合物に示された基、および(11)の化合物に示された基である化合物。

(41) (4)の化合物に示された基、および(11)の化合物に示された基である化合物。

(42) (5)の化合物に示された基、および(11)の化合物に示された基である化合物。

(43) (3)の化合物に示された基、および(12)の化合物に示された

基である化合物。

(44) (4) の化合物に示された基、および (12) の化合物に示された基である化合物。

(45) (5) の化合物に示された基、および (12) の化合物に示された基である化合物。

(46) (3) の化合物に示された基、(7) の化合物に示された基、および (10) の化合物に示された基である化合物。

(47) (4) の化合物に示された基、(7) の化合物に示された基、および (10) の化合物に示された基である化合物。

(48) (5) の化合物に示された基、(7) の化合物に示された基、および (10) の化合物に示された基である化合物。

(49) (3) の化合物に示された基、(7) の化合物に示された基、および (11) の化合物に示された基である化合物。

(50) (4) の化合物に示された基、(7) の化合物に示された基、および (11) の化合物に示された基である化合物。

[0038] (51) (5) の化合物に示された基、(7) の化合物に示された基、および (11) の化合物に示された基である化合物。

(52) (3) の化合物に示された基、(7) の化合物に示された基、および (12) の化合物に示された基である化合物。

(53) (4) の化合物に示された基、(7) の化合物に示された基、および (12) の化合物に示された基である化合物。

(54) (5) の化合物に示された基、(7) の化合物に示された基、および (12) の化合物に示された基である化合物。

(55) (6) の化合物に示された基、および (10) の化合物に示された基である化合物。

(56) (6) の化合物に示された基、および (11) の化合物に示された基である化合物。

(57) (6) の化合物に示された基、および (12) の化合物に示された

基である化合物。

(58) (6) の化合物に示された基、(7) の化合物に示された基、および(10) の化合物に示された基である化合物。

(59) (6) の化合物に示された基、(7) の化合物に示された基、および(11) の化合物に示された基である化合物。

(60) (6) の化合物に示された基、(7) の化合物に示された基、および(12) の化合物に示された基である化合物。

(61) (7) の化合物に示された基、および(10) の化合物に示された基である化合物。

(62) (7) の化合物に示された基、および(11) の化合物に示された基である化合物。

[0039] (63) (7) の化合物に示された基、および(12) の化合物に示された基である化合物。

(64) (3) の化合物に示された基、および(15) の化合物に示された基である化合物。

(65) (4) の化合物に示された基、(7) の化合物に示された基、(11) の化合物に示された基、および(15) の化合物に示された基である化合物。

(66) (4) の化合物に示された基、(7) の化合物に示された基、(11) の化合物に示された基、および(18) の化合物に示された基である化合物。

(67) (4) の化合物に示された基、(7) の化合物に示された基、(11) の化合物に示された基、および(21) の化合物に示された基である化合物。

(68) (4) の化合物に示された基、(7) の化合物に示された基、(12) の化合物に示された基、および(15) の化合物に示された基である化合物。

(69) (4) の化合物に示された基、(7) の化合物に示された基、(1

2) の化合物に示された基、および (18) の化合物に示された基である化合物。

[0040] (70) (4) の化合物に示された基、(7) の化合物に示された基、(12) の化合物に示された基、および (21) の化合物に示された基である化合物。

(71) (4) の化合物に示された基、(7) の化合物に示された基、(13) の化合物に示された基、および (18) の化合物に示された基である化合物。

(72) (4) の化合物に示された基、(7) の化合物に示された基、(13) の化合物に示された基、および (21) の化合物に示された基である化合物。

(73) (4) の化合物に示された基、(7) の化合物に示された基、(14) の化合物に示された基、および (18) の化合物に示された基である化合物。

(74) (4) の化合物に示された基、(7) の化合物に示された基、(14) の化合物に示された基、および (21) の化合物に示された基である化合物。

(75) (6) の化合物に示された基、および (9) の化合物に示された基である化合物。。

[0041] (76) R^1 が $-NH_2$ であり、 R^2 が $-S(=O)_2OH$ であり、A環が1,2,3,6-テトラヒドロピリジル-4-イルであり、Xが単結合であり、B環が式(II)で示される基であり、 R^B がHであり、 R^C がHであり、D環がイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、又は、1,2,4-オキサジアゾリルであり、 R^D が式(V)で示される基であり、E環が、ピペラジニル又はピペリジルであり、Lが、 $-CH_2CH_2-$ であり、 F_g 環がフェニルである化合物。

(77) R^1 が $-NH_2$ であり、 R^2 が $-S(=O)_2OH$ であり、A環が1,2,3,6-テトラヒドロピリジル-4-イルであり、 R^A が $-CH_2CH_2-OH$ であり、Xが単結合であり、B環が式(I)で示される基であり、 R^B がHであり、 R^C がHであり、D環がイミダゾ[2,1-b][1

, 3, 4]チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、又は、1, 2, 4-オキサジアゾリルであり、 R^D が式(V)で示される基であり、E環が、ピペラジニル又はピペリジルであり、Lが、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり、Fg環がフェニルである化合物。

(78) R^1 が $-\text{NH}_2$ であり、 R^2 が $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ であり、A環が1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジル-4-イルであり、Xが単結合であり、B環が式(II)で示される基であり、 R^B がHであり、 R^C がHであり、 R^D が式(V)で示される基であり、E環がピペラジニルであり、Fg環がフェニルである化合物。

[0042] (79) R^1 が $-\text{NH}_2$ であり、 R^2 が $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ であり、A環が1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジル-4-イルであり、 R^A が $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ であり、Xが単結合であり、B環が式(I)で示される基であり、 R^B がHであり、 R^C がHであり、 R^D が式(V)で示される基であり、E環がピペリジルであり、Lが単結合であり、Fg環がシクロアルキルである化合物。

(80) R^1 が $-\text{NH}_2$ であり、 R^2 が $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ であり、A環が1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジル-4-イルであり、 R^A が $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ であり、Xが単結合であり、B環が式(I)で示される基であり、 R^B がHであり、 R^C がHであり、D環がオキサジアゾリルであり、 R^D が式(V)で示される基であり、E環がピペリジルであり、Lが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり、Fg環がシクロアルキルである化合物。

(81) R^1 が $-\text{NH}_2$ であり、 R^2 が $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ であり、A環が1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジル-4-イルであり、Xが単結合であり、B環が式(II)で示される基であり、 R^B がHであり、 R^C がHであり、D環がオキサジアゾリルであり、 R^D が式(V)で示される基であり、E環がピペリジルであり、Lが単結合であり、Efg環がピペラジンまたはピペリジンである化合物。

[0043] (82) R^1 が $-\text{NH}_2$ であり、 R^2 が $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ であり、A環が1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジル-4-イルであり、 R^A がメチルであり、Xが単結合であり、B環が式(II)で示される基であり、 R^B がHであり、 R^C がHであり、D環がピリミジニルであり、 R^D が式(VI)で示される基であり、Lが $-\text{O}-\text{CH}_2-$ であり、Efg環がフェニルである化合物。

(83) R^1 が $-\text{NH}_2$ であり、 R^2 がMeであり、A環が1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジ

ル-4-イルであり、Xが単結合であり、B環が式(II)で示される基であり、R^BがHであり、R^CがHであり、R^Dが式(V)で示される基であり、E環がピペリジニルであり、Lが単結合であり、Fg環がシクロアルキルである化合物。

(84) R¹が-NH₂であり、R²がMeであり、A環が1,2,3,6-テトラヒドロピリジル-4-イルであり、R^AがHであり、Xが単結合であり、B環が式(II)で示される基であり、R^BがHであり、R^CがHであり、D環がピリミジンであり、R^Dが式(V)で示される基であり、E環がピペラジニルであり、Lが-CH₂CH₂-であり、Fg環がフェニルである化合物。

本発明に包含される具体的化合物の例として、以下の(85)から(88)に示される群から選択される化合物又はその製薬学的に許容される塩が挙げられる。

[0044] (85) 硫酸水素5-{(2R)-2-[(2R, 6S, 9S, 11R, 14aS, 15S, 16S, 20S, 23S, 25aS)-20-[(1R)-3-アミノ-1-ヒドロキシ-3-オキソプロピル]-2,11,15-トリヒドロキシ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-9-(3-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-4'-{2-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド)-16-メチル-5,8,14,19,22,25-ヘキサオキソテトラコサヒドロ-1H-ジピロロ[2,1-c:2',1'-l][1,4,7,10,13,16]ヘキサアザシクロヘンイコシン-23-イル]-2-ヒドロキシエチル}-2-ヒドロキシフェニルエステル。

(86) 硫酸水素5-{(2R)-2-[(2R, 6S, 9S, 11R, 14aS, 15S, 16S, 20S, 23S, 25aS)-20-[(1R)-3-アミノ-1-ヒドロキシ-3-オキソプロピル]-2,11,15-トリヒドロキシ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-9-(3-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-4'-{5-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン-2-イル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド)-16-メチル-5,8,14,19,22,25-ヘキサオキソテトラコサヒドロ-1H-ジピロロ[2,1-c:2',1'-l][1,4,7,10,13,16]ヘキサアザシクロヘンイコシン-23-イル]-2-ヒドロキシエチル}-2-ヒドロキシフェニルエステル。

(87) 硫酸水素5-[(2R)-2-{(2R, 6S, 9S, 11R, 14aS, 15S, 16S, 20S, 23S, 25aS)-2

0-[(1R)-3-アミノ-1-ヒドロキシ-3-オキソプロピル]-9-{4'-(5-{4-[(4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ]ピペリジン-1-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド}-2,11,15-トリヒドロキシ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-16-メチル-5,8,14,19,22,25-ヘキサオキソテトラコサヒドロ-1H-ジピロロ[2,1-c:2',1'-l][1,4,7,10,13,16]ヘキサアザシクロヘンイコシン-23-イル}-2-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニルエステル。

(88) N-{(2R,6S,9S,11R,14aS,15S,16S,20S,23S,25aS)-20-[(1R)-3-アミノ-1-ヒドロキシ-3-オキソプロピル]-2,11,15-トリヒドロキシ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-23-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)エチル]-16-メチル-5,8,14,19,22,25-ヘキサオキソテトラコサヒドロ-1H-ジピロロ[2,1-c:2',1'-l][1,4,7,10,13,16]ヘキサアザシクロヘンイコシン-9-イル}-4'-(5-{4-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル}ピリミジン-2-イル)-3-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド。

[0045] 式(1)の化合物には、置換基の種類によって、幾何異性体が存在しうる。本明細書中、式(1)の化合物が異性体の一形態のみで記載されることがあるが、本発明は、それ以外の異性体も包含し、異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

また、式(1)の化合物には、不斉炭素原子や軸不斉を有する場合があります、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明は、式(1)の化合物の光学異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

[0046] さらに、本発明は、式(1)で示される化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグも包含する。製薬学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で、アミノ基、水酸基、カルボキシル基等に変換されうる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えば、Prog. Med., 5, 2157-2161(1985)や、「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

[0047] また、式(1)の化合物の塩とは、式(1)の化合物の製薬学的に許容される塩であり、置換基の種類によって、酸付加塩又は塩基との塩を形成する場合がある。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リシン、オルニチン等の有機塩基との塩、アセチルロイシン等の各種アミノ酸及びアミノ酸誘導体との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

[0048] さらに、本発明は、式(1)の化合物及びその塩の各種の水和物や溶媒和物、及び結晶多形の物質も包含する。また、本発明は、種々の放射性又は非放射性同位体でラベルされた化合物も包含する。

[0049] (製造法)

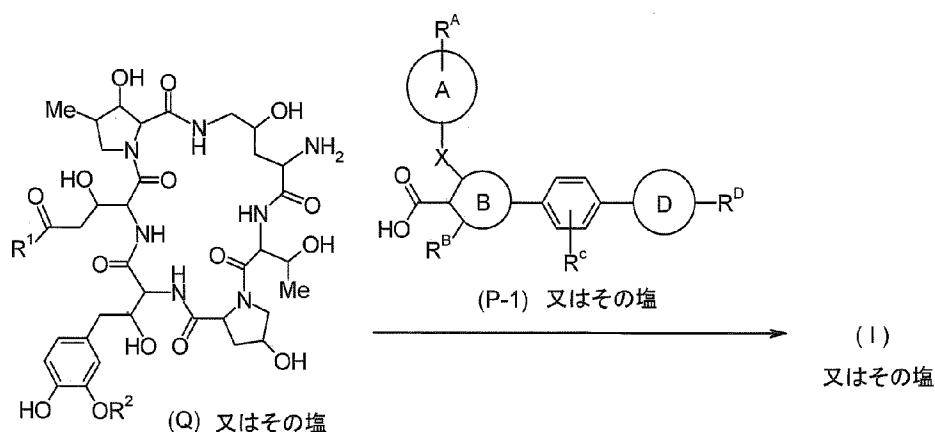
式(1)の化合物及びその塩は、その基本構造あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料から中間体へ至る段階で適当な保護基(容易に当該官能基に転化可能な基)に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような保護基としては、例えば、ウッツ(P. G. M. Wuts)及びグリーン(T. W. Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第4版、2006年)」に記載の保護基等を挙げることができ、これらの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行なったあと、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

また、式(1)の化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様、原料から中間体へ至る段階で特定の基を導入、あるいは得られた式(1)の化合物を用い

てさらに反応を行なうことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者に公知の方法を適用することにより行うことができる。

以下、式(1)の化合物の代表的な製造法を説明する。各製法は、当該説明に付した参考文献を参照して行うこともできる。なお、本発明の製造法は以下に示した例には限定されない。(一般的製法1)

[化6]



[0050] 本発明化合物(1)は、化合物(Q)と化合物(P-1)との反応により製造できる。本反応は、化合物(Q)のアミノ基と対応する(P-1)のカルボン酸との縮合反応である。本反応では、化合物(Q)と化合物(P-1)とを等量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を縮合剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは-20℃から60℃で、0.1時間から5日間攪拌する。溶媒の例としては、特に限定はされないが、芳香族炭化水素類(トルエンまたはキシレン等)、ハロゲン化炭化水素類(例えばDCM、DCE若しくはクロロホルム等)、エーテル類(例えば、ジエチルエーテル、THFまたはジオキサン等)、非プロトン性溶媒(例えば、DMF、DMSO、EtOAc、MeCN)、又は、水、及びこれらの混合溶媒が挙げられる。縮合剤の例としては、BOP、HBTU、EDCI、DPPA、オキシ塩化リンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。添加剤(例えばHOBt等)を用いることが反応に好ましい場合がある。有機塩基(例えばTEA、DIPEAまたはNMM等)、または無機塩基(例えば、K₂CO₃またはKOH等)の存在下で反応を行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0051] また、化合物(1)は、化合物(P-1)を反応性誘導体として一度単離した後に

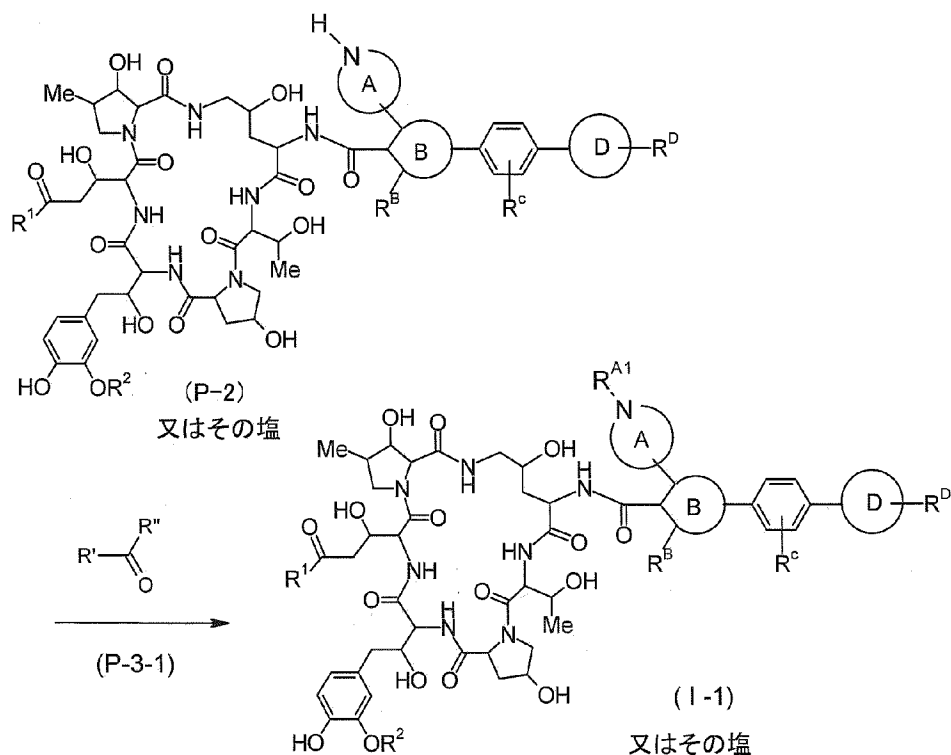
、化合物(Q)と反応させて得ることもできる。カルボン酸体(P-1)の反応性誘導体の例としては、ハロゲン化剤(例えばオキシ塩化リン、塩化チオニル等)と反応して得られる酸ハロゲン化物、クロロギ酸イソブチル等と反応して得られる混合酸無水物、又は、HOBt等と縮合して得られる活性エステル等が挙げられる。化合物(P-1)と反応性誘導体との反応は、DMF、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類等の反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは、 -20°C から 60°C で行うことができる。なお、反応に際して塩基(例えば、NMM、TEA、DIPEA、DMAP、ピリジン、ピコリン、ルチジン等)の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。また、ピリジンは溶媒を兼ねることもできる。

[文献]S. R. Sandler及びW. Karo著、「Organic Functional Group Preparations」、第2版、第1巻、Academic Press Inc.、1991年

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」16巻(2005年)(丸善)

(一般的製法2-1)

[0052] [化7]



[0053] (式中、 R^{A1} は $-\text{CH}(-R')-R''$ を意味する。 R' 又は R'' は、同一又は異なってH、または低級アルキルを意味する。但し R^{A1} は、 $-\text{CH}(-R')-R''$ 基中の合計炭素数は1から6個である。)

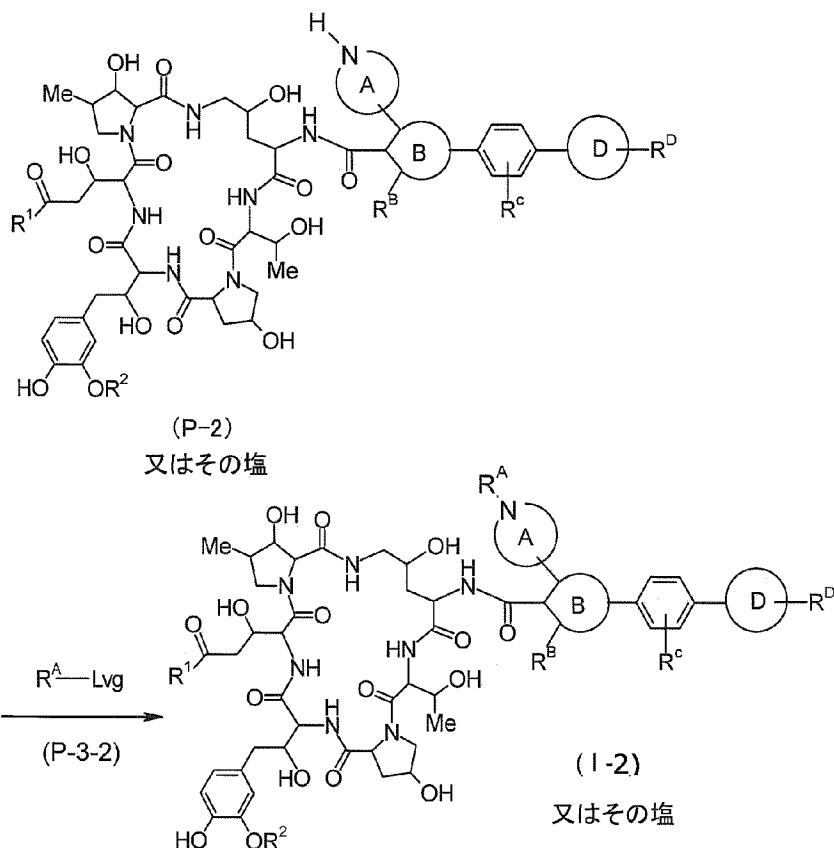
本発明化合物(I-1)は、化合物(P-2)と化合物(P-3-1)とを反応により得ることができる。

この反応では、化合物(P-2)と化合物(P-3-1)とを等量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、還元剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、 -45°C から加熱還流下、好ましくは 0°C ～室温において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、MeOH、EtOH等のアルコール類、ジエチルエーテル等のエーテル類、DMF、ハロゲン化炭化水素類及びこれらの混合物が挙げられる。還元剤としては、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 NaBH_3CN 、 NaBH_4 等が挙げられる。化合物(P-3-1)の例としては、一般式 $\text{O}=\text{C}(-R')-R''$ で表わされるアルデヒド又はケトンの他、1,4-ジオキサン-2,5-ジオール等も用いることができる。モレキュラーシーブス等の脱水剤、又はAcOH、塩酸、チタニウム(IV)イソプロポキシド錯体等の酸存在下で反応を行うことが好ましい場合がある。反応によっては、化合物(P-2)と化合物(P-3-1)との縮合によりイミンが生成し、安定な中間体として単離できる場合がある。そのような場合には、このイミン中間体の還元反応により化合物(I)を得ることができる。また、前記還元剤での処理の代わりに、MeOH、EtOH、EtOAc等の溶媒中、AcOH、塩酸等の酸の存在下又は非存在下で、還元触媒(例えば、パラジウム炭素、ラネーニッケル等)を用いて反応を行うこともできる。この場合、反応を常圧から50気圧の水素雰囲気下で、冷却下から加熱下で行うことが好ましい。

[文献]

A. R. Katritzky及びR. J. K. Taylor著、「Comprehensive Organic Functional Group Transformations II」、第2巻、Elsevier Pergamon、2005年
日本化学会編「実験化学講座(第5版)」14巻(2005年)(丸善)
(一般的製法2-2)

[0054] [化8]



[0055] (式中、Lvgは、脱離基を示す。)

なお、本発明化合物(I-2)は(P-2)の化合物を(P-3-2)の化合物でアルキル化することによっても得られる。ここで、脱離基Lvgの例には、ハロゲン、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ基等が含まれる。

この反応では、化合物(P-2)と化合物(P-3-2)とを等量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、又は無溶媒下、冷却下から加熱還流下、好ましくは0℃から80℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジオキサン、THF等のエーテル類、又はDCM、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、DMF、DMSO、EtOAc、MeCN及びこれらの混合物が挙げられる。Et₃N若しくはDIPEA等の有機塩基、又はK₂CO₃、Na₂CO₃若しくはKOH等の無機塩基の存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

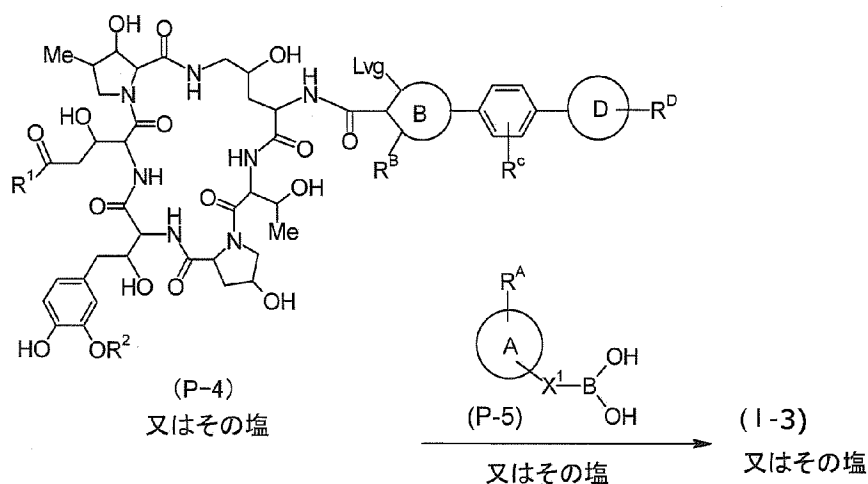
〔文献〕

S. R. Sandler及びW. Karo著、「Organic Functional Group Preparations」、第2版、第1巻、Academic Press Inc.、1991年

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」14巻(2005年)(丸善)

(一般的製法3)

[0056] [化9]

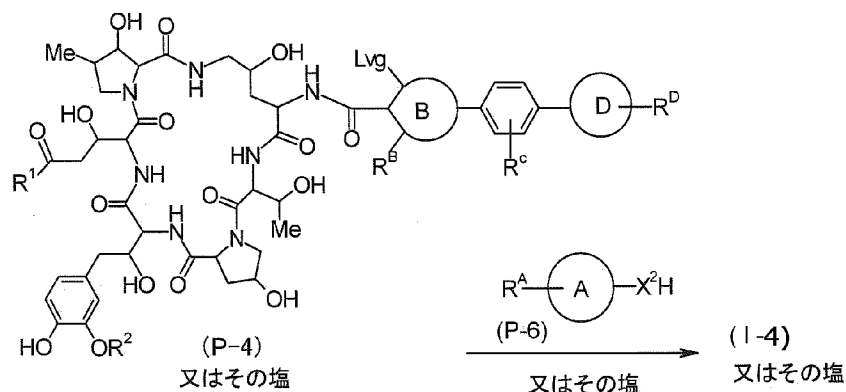


[0057] (式中、X¹は、単結合又は-CH₂-を示す。Lvgは前述の定義と同じである。)

化合物(I-3)は、化合物(I)のXがX¹の化合物である。化合物(I-1)は、化合物(P-4)と化合物(P-5)とから製造できる。本反応はアリール化合物(P-4)とホウ酸化合物(P-5)とを反応させる、いわゆる鈴木カップリングにより、化合物(I-1)を製造する方法である。反応は無溶媒中、芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、非プロトン性溶媒等、反応に不活性な溶媒中、室温から加熱還流下に行うことができる。反応は、パラジウム、ホスフィンリガンドおよび金属塩基共存下で行う。パラジウムとしては、Pd(OAc)₂等の2価パラジウムや、Pd₂(dba)₃等の0価パラジウムを使用することができる。ホスフィンリガンドとしては、BINAP、DPPF等の2座配位子、P(Bu^t)₃等の単座配位子、等を使用することができる。金属塩基としては、K₂CO₃、Cs₂CO₃、リン酸カリウム、NaOBu^t等を使用することができる。ここで脱離基Lvgとしては、ハロゲン、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等を含む。

(一般的製法4)

[0058] [化10]



[0059] (式中、X²はNH又はN(Me)を示す。)

化合物(I-4)は、化合物(I)のXがX²の化合物である。化合物(I-2)は、化合物(P-4)と化合物(P-6)との反応により得ることができる。この反応では、化合物(P-4)と化合物(P-6)とを等量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、又は無溶媒下、冷却下から加熱還流下、好ましくは0℃から80℃において、通常0.1時間～5日間撹拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、DME等のエーテル類、DCM、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、DMF、DMSO、EtOAc、MeCN及びこれらの混合物が挙げられる。Et₃N、DIPEA若しくはNMM等の有機塩基、又はK₂CO₃、Na₂CO₃若しくはKOH等の無機塩基の存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

〔文献〕

S. R. Sandler及びW. Karo著、「Organic Functional Group Preparations」、第2版、第1巻、Academic Press Inc.、1991年

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」14巻(2005年)(丸善)

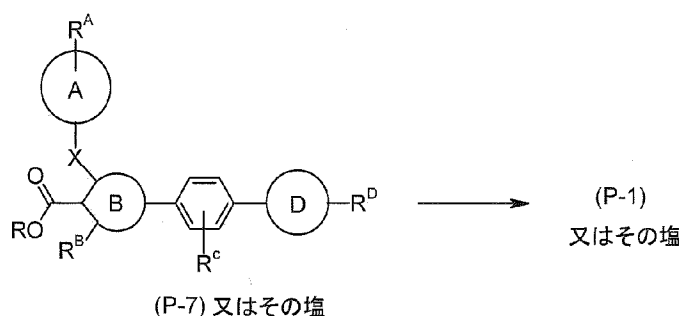
[0060] 式(I)の化合物中、A環の窒素原子が四級アンモニウム塩を形成した化合物は、本発明化合物の含窒素ヘテロシクロアルキル基をN-アルキル化反応させることにより製造できる。

N-アルキル化反応としては、常法のN-アルキル化反応によって行うことが

できるが、具体的には、本発明化合物を、A環のアミノ基のアルキル化を行うのに十分量のアルキル化剤とDMF、 CHCl_3 、MEK、MeCNまたはTHFなどの反応に不活性な溶媒中、氷冷下から室温下、または場合により加温下攪拌することにより行うことができる。アルキル化剤としては、アルキルハライド、または低級アルキルメタンサルホネート等が挙げられる。

(中間体製法1)

[0061] [化11]

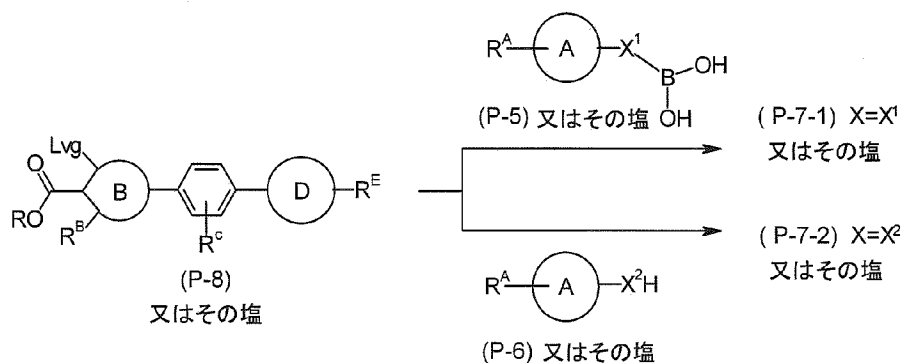


[0062] (式中、Rはカルボキシル基の保護基を意味する。)

化合物(P-1)は、化合物(P-7)からのカルボキシル基の脱保護することにより製造することができる。例えば、加水分解反応により脱保護することができる。

(中間体製法2)

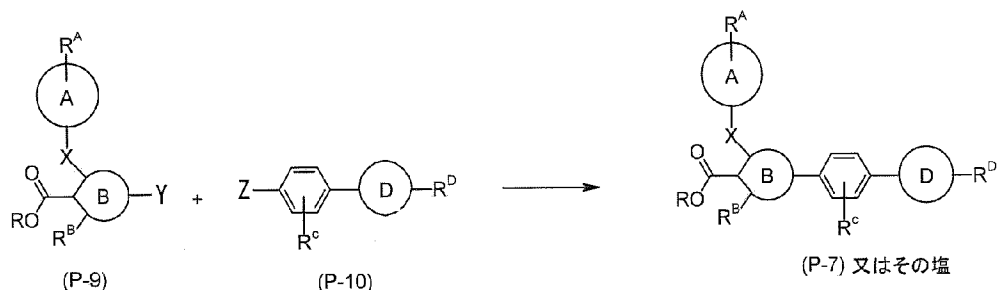
[0063] [化12]



[0064] 化合物(P-7-1)は化合物(P-7)のXが X^1 の化合物であり、化合物(P-7-2)は化合物(P-7)のXが X^2 の化合物である。本反応は化合物(P-8)を出発原料として、化合物(P-5)又は化合物(P-6)とをそれぞれ、反応させることにより、それぞれ

、化合物(P-7-1)、化合物(P-7-2)が製造できる。反応条件については、一般的製法3又は一般的製法4と同様の条件で求める化合物を製造することができる。

[0065] [化13]



[0066] また化合物(P-7)は化合物(P-9)と(P-10)を反応させることにより、製造できる。YとZはいずれか一方がLvg、他方がボロン酸、またはボロン酸エステルである。反応条件については、一般的製法3と同様の条件で求める化合物を製造することができる。

[0067] なお、上記の全ての反応は、本明細書の製造例若しくは実施例に記載の方法、またはそれに準じた方法を採用することもでき、化合物は、公知の方法、当業者にとって自明である方法、あるいは本明細書の製造例若しくは実施例に記載の方法、またはそれに準じた方法により製造することができる。

[0068] (原料の製造法)

本願実施例化合物を製造の際に用いられる一般式(Q)で示される原料化合物は、国際公開W097/32975号、国際公開W099/40108号、国際公開W02000/064927号、国際公開W02002/072621号、国際公開W02003/068807号、国際公開W02009/057568号に示される方法、又は、記載の方法と同様にして製造することができる。

[0069] 式(1)の化合物は、遊離化合物、その塩、水和物、溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。式(1)の化合物の塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等、通常の化学操作を適用して行なわれる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより製造でき、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、ラセミ体の一般的な光学分割法(例えば、光学活性な塩基又は酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化や、キラルカラム等を用いたクロマトグラフィー等)により得られ、また、適当な光学活性な原料化合物から製造することもできる。

[0070] 式(1)の化合物の薬理活性は、以下の試験により確認した。

試験例1 : *C. glabrata*; Echinocandin 耐性株、カンジダ・グラブラータ (*Candida glabrata*) FP2135株に対する感受性測定

20mM-HEPES緩衝液(pH 7.3)で緩衝したヒト血清を試験媒体として用いる微量液体希釈法によって、ヒト血清中のMIC(最小阻害濃度)を求めた。細胞数 10^6 個/mLの懸濁液を血球計算版で調製し、細胞約 $5 \times 10^3 \sim 2 \times 10^4$ 個/mLの接種サイズを得た。マイクロプレートに5%CO₂雰囲気下37°Cで24時間インキュベートした。本株に対するMICは増殖が完全に阻止されている試験化合物の最低濃度として定義した。上市されているEchinocandin類(Caspofungin、Anidulafungin及びMicafungin)の本株に対するMICは全て $>64 \mu\text{g/mL}$ であった。

試験例2 : アスペルギルス・フミガーツス(*Aspergillus fumigatus*)株に対する感受性測定

アスペルギルス・フミガーツスを用いて、試験例1と同様に測定した。

[0071] 本発明の幾つかの代表化合物について、上記試験例1の試験結果を下記表1に示した。表中、Exは実施例番号を示した。値は、カンジダ・グラブラータ (*C. glabrata*; Echinocandin 耐性株) に対するMIC、アスペルギルス・フミガーツス (*A. fumigatus*) は臨床分離株3株 (*A. fumigatus* 20030, 20024, 及び200293株) に対するMECの相乗平均値として示した。

[0072]

[表1]

Ex	C.glabrata FP2135 μg/mL	Aspergillus μg/mL
32	4	0.25
36	4	0.2
126	4	0.25
155	8	0.4
183	8	0.4
289	8	0.25

[0073] 試験例3：ヒト血清中の抗真菌剤感受性測定

20mM-HEPES緩衝液(pH 7.4)で緩衝したヒト血清を試験媒体として用いる微量液体希釈法によって、ヒト血清中のMIC(最小阻害濃度)を求めた。細胞数 10^7 個/mLの懸濁液を血球計算版で調製し、細胞約 $2.5 \times 10^3 \sim 2 \times 10^5$ 個/mLの接種サイズを得た。マイクロプレートに5%CO₂雰囲気下37℃で24時間インキュベートした。Candida属に対するMICは増殖が完全に阻止されている試験化合物の最低濃度、Aspergillus属に対するMECは発育コントロールに比べ十分に増殖が抑制されている試験化合物の最低濃度として定義した。

値は、カンジダ・グラブラータ (C. glabrata; Echinocandin 耐性株)、カンジダ・アルビカンス (C. albicans FP1943) とカンジダ・パラプシローシス (C. parapsilosis 20001) の臨床分離株1菌株に対するMIC、アスペルギルス・フミガーツス (A. fumigatus) は臨床分離株3株 (A. fumigatus 20030, 20024, 及び200293株) に対するMECの相乗平均値として示した。

[0074]

[表2]

Ex	C. glabrata FP2135 μg/ml	C. albicans μg/ml	C. parapsilosis μg/ml	A. fumigatus μg/ml
13	8	0.5	8	0.5
16	4	0.5	4	0.32
17	4	0.5	4	0.32
23	4	0.5	4	0.4
25	8	0.5	4	0.2
32	4	0.5	8	0.25
36	4	0.5	4	0.2
37	4	0.5	4	0.4
41	4	0.25	4	0.13
43	8	0.5	8	0.2
47	4	0.25	4	0.13
49	8	0.5	8	0.25
52	8	0.5	4	0.32
55	4	0.5	8	0.32
64	4	1	8	0.4
65	4	0.25	4	0.32
79	2	0.25	4	0.32
100	8	0.5	8	0.25
107	4	0.5	4	0.4
114	8	0.5	8	0.25
118	8	0.5	8	0.2
126	4	0.25	4	0.13
128	4	0.25	4	0.32
131	8	0.5	8	0.2
137	8	0.5	8	0.32
144	2	0.25	2	0.25
155	8	0.5	4	0.4
156	8	0.5	4	0.4
157	8	0.5	4	0.25
164	8	0.25	2	0.16
170	8	0.5	8	0.25
178	8	0.5	8	0.2

[0075]

[表3]

Ex	C. glabrata FP2135 μg/ml	C.albicans μg/ml	C.parapsilosis μg/ml	A.fumigatus μg/ml
183	8	1	8	0.4
186	8	0.5	8	0.25
187	8	1	8	0.5
190	4	0.5	8	0.25
193	8	0.5	2	0.25
206	8	1	8	0.32
217	8	0.5	8	0.5
218	8	0.5	8	0.63
222	8	0.5	8	0.4
224	8	0.5	8	0.32
230	4	1	4	0.32
231	8	1	4	0.32
233	8	0.5	8	0.2
239	4	0.5	4	0.4
240	4	1	8	0.63
242	8	1	8	0.25
248	8	1	8	0.5
263	8	1	8	0.4
272	8	0.5	8	0.32
273	8	0.5	8	0.4
275	8	0.5	8	0.32
285	8	0.5	8	0.2
289	8	0.5	8	0.25
290	8	0.5	8	0.16
化合物 A	>32	1	>32	2
化合物 B	>32	16	>32	32
化合物 C	>32	>32	>32	>32
化合物 D	>32	4	>32	3.18

[0076] 表中の化合物は以下のとおりである。

化合物 A は米国特許第5569646号の実施例19の化合物。

化合物 B は、W098/23637号の実施例8の化合物。

化合物 C は、W096/11210号の実施例100の化合物。

化合物 D は、W099/40108号の実施例94の化合物。

上記の各試験の結果、表に示された代表的な式(I)の化合物は抗真菌活性を有

することが認められた。また当該化合物は*C. albicans*、*A. fumigatus*だけでなく *C. parapsilosis*、更に*C. glabrata*; Echinocandin 耐性株に対しても抗真菌活性を有していた。

この結果から従来の化合物と比較して抗真菌活性が優れていることが確認された。このことから、式(I)の化合物は種々の真菌感染症、特に下記の真菌による感染症疾患の予防剤又は治療剤として有用しうる。

アクレモニウム；

アスペルギルス(例えばアスペルギルス・クラバタス、アスペルギルス・フラブス、アスペルギルス・フミガーツス、アスペルギルス・ニデュランス、アスペルギルス・ニガー、アスペルギルス・テレウス、アスペルギルス・ベジルコロール等)；

ブラストミセス(例えばブラストミセス・デルマチチジス等)；

カンジダ(例えばカンジダ・アルビカンズ、カンジダ・グラブラタ、カンジダ・ギリエルモンディ、カンジダ・ケフィール、カンジダ・クルセイ、カンジダ・パラシローシス、カンジダ・ステラトイデア、カンジダ・トロピカリス、カンジダ・ユチリス等)；

クラドスポリウム(例えばクラドスポリウム・トリコイデス等)；

コクシジオイデス(例えばコクシジオイデス・イミチス等)；

クニンギアメラ(例えばクニンギアメラ・エレガンス等)；

皮膚糸状菌；

エキソフィアラ(例えばエキソフィアラ・デルマチチジス、エキソフィアラ・スピニフェラ等)；

エピデルモフィトン(例えばエピデルモフィトン・フロッコーズム等)；

フォンセセア(例えばフォンセセア・ペドロソイ等)；

ゲオトリクム(例えばゲオトリクム・カンジドゥム等)；

ヒストプラスマ(例えばヒストプラスマ・カプスラーツム変異カプスラーツム等)；

マラセジア(例えばマラセジア・フルフル等)；

ミクロスポルム(例えばミクロスポルム・カニス、ミクロスポルム・ジプセウム等)；

パラコクシジオイデス(例えばパラコクシジオイデス・ブラジリエンシス等)

；

ペニシリウム(例えばペニシリウム・マーネフェイ等)；

フィアロフォラ；

ニューモシスチス(例えばニューモシスチス・ジロヴェチ等)；

プソイドアレシェリア(例えばプソイドアレシェリア・ボイジー等)；

サッカロミセス(例えばサッカロミセス・セレビジエ等)；

スコプラリオプシス；

スポロトリクス(例えばスポロトリクス・シェンキー等)；

トリコフィトン(例えばトリコフィトン・メンタグロフィテス、トリコフィトン・ルブルム等)。

別の態様として、式(I)の化合物は下記の真菌感染症、真菌による感染症疾患の予防剤又は治療剤として有用しうる。

アスペルギルス(例えばアスペルギルス・クラバタス、アスペルギルス・フラブス、アスペルギルス・フミガーツス、アスペルギルス・ニデュランス、アスペルギルス・ニガー、アスペルギルス・テレウス、アスペルギルス・ベジルコロール等)；

カンジダ(例えばカンジダ・アルビカンス、カンジダ・グラブラタ、カンジダ・ギリエルモンディ、カンジダ・ケフィール、カンジダ・クルセイ、カンジダ・パラシローシス、カンジダ・ステラトイデア、カンジダ・トロピカリス、カンジダ・ユチリス等)；

ニューモシスチス(例えばニューモシスチス・ジロヴェチ等)；

プソイドアレシェリア(例えばプソイドアレシェリア・ボイジー等)；

サッカロミセス(例えばサッカロミセス・セレビジエ等)。

[0077] 上記の真菌は、皮膚、眼、毛髪、爪、口腔粘膜、胃腸管、気管支、肺、心内膜、脳、髄膜、泌尿器、膣部、口腔、眼球、全身、腎臓、心臓、外耳孔、

骨、鼻腔、副鼻腔、脾臓、肝臓、皮下組織、リンパ管、胃腸、関節、筋肉、腱、肺内間質性形質細胞、血管等に種々の感染症を引き起こすことがよく知られている。

[0078] 従って、式(I)の化合物は、種々の感染症、例えば皮膚糸状菌症(例えば白癬症等)、でん風、カンジダ症、ゲオトリウム症、砂毛症、アスペルギルス症、ペニシリウム症、スポロトリクス症、クロモセス症、コクシジオイデス症、ヒストプラスマ症、ブラストミセス症、パラコクシジオイデス症、プソイドアレシェリアシス、足菌腫、真菌性角膜炎、耳真菌症、ニューモシスティス症、真菌血症等の予防及び/又は治療に有用である。

[0079] 式(I)の化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている賦形剤、即ち、薬剤用賦形剤や薬剤用担体等を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

[0080] 経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、及び/又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等のような崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な

希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

[0081] 非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール又はオリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、又はポリソルベート 80 (局方名) 等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

[0082] 外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を包含する。一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。例えば、軟膏又はローション基剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、白色ワセリン、サラシミツロウ、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、ステアリルアルコール、セチルアルコール、ラウロマクロゴール、セスキオレイン酸ソルビタン等が挙げられる。

[0083] 吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与する

ことができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

[0084] 特に真菌感染症の予防及び/又は治療の場合には、前述の非経口投与のための注射剤又は吸入剤や経鼻剤などの経粘膜剤が好ましい。

[0085] 通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001～100 mg/kg、好ましくは10～30 mg/kg、更に好ましくは0.1～10 mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2回～4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001～10 mg/kgが適当で、1日1回～複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001～100 mg/kgを1日1回～複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定される。

[0086] 式(1)の化合物は、前述の式(1)の化合物が有効性を示すと考えられる疾患の種々の予防剤又は治療剤と併用することができる。当該併用は、同時投与、或いは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。

実施例

[0087] 以下、実施例に基づき、式(1)の化合物の製造法をさらに詳細に説明する。なお、本発明は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また、原料化合物の製法を製造例に、それぞれ示す。また、式(1)の化合物の製造法は、以下に示される具体的実施例の製造法のみ限定されるものではなく、式(1)の化合物はこれらの製造法の組み合わせ、あるいは当業者に自明である方法によっても製造されうる。

[0088] また、本明細書、実施例、製造例及び後記表中において、以下の略号を用いることがある。

Ag₂O＝酸化銀、AgOTf＝銀トリフルオロメタンスルホネート、BINAP＝1,1'-ビ

ナフタレン-2,2'-ジイルビス(ジフェニルホスフィン)、BOC又はboc=tert-ブチルオキシカルボニル、BOP=ヘキサフルオリン酸ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム、Boc₂O=二炭酸ジtert-ブチル、Bn=ベンジル、DBU=1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、CH₂Cl₂又はDCM=ジクロロメタン、CO=一酸化炭素、DCE=ジクロロエタン、DIPEA=N,N-ジイソプロピルエチルアミン、DMAc=N,N-ジメチルアセトアミド、DMF=N,N-ジメチルホルムアミド、DMI=1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、DMSO=ジメチルスルホキシド、DPPA=ジフェニルリン酸アジド、DPPP=1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、EDCI、WSC=3-エチル-1-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、Et₃N=トリエチルアミン、EtOAc=酢酸エチル、EtOH=エタノール、FMOC=フルオレニルメチルオキシカルボニル、HBTU=o-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチルーウロニウム-ヘキサフルオロホスフェート、HOBt=1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、Hex=ヘキサン、K₃PO₄=トリポタシウムホスフェート、KOAc=酢酸カリウム、LHMDS=リチウムビストリメチルシリルアミド、MeI=メチルアイオダイド、MS3A=モレキュラーシーブス3オングストローム、MeCN=アセトニトリル、MgSO₄=無水硫酸マグネシウム、NIS=N-ヨードスクシンイミド、NMM=N-メチルモルホリン、NMP=N-メチルピロリドン、NaBH₃CN=シアン化水素化ホウ素ナトリウム、NaBH(OAc)₃=トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、NaBH₄=水素化ホウ素ナトリウム、Na₂S₂O₃=チオ硫酸ナトリウム、Na₂SO₄=無水硫酸ナトリウム、NaBH(OAc)₃=ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド、NaHCO₃=炭酸水素ナトリウム、NaOtBu=ナトリウムtertブトキシド、Pd/C=パラジウム炭素、Pd₂(dba)₃=トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(O)、PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂=1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタンコンプレックス、TBAI=テトラブチルアンモニウムアイオダイド、TEA又はEt₃N=トリエチルアミン、TFA=トリフルオロ酢酸、THF=テトラヒドロフラン、TfOH=トリフルオロメチルスルホン酸、AcOH=酢酸、brine=飽和食塩水、n-BuOH=ノルマルブタノール、n-=ノルマル、sat.=飽和、tert-=ターシ

ャリー。

[0089] また、特に構造式において、以下の略号を用いることがある。

BOC=ターシャリーブトキシカルボニル、Bn=ベンジル、Et=エチル、Fmoc=フルオレニルメチルオキシカルボニル、Me=メチル、OMe=メトキシ、OBn=ベンジルオキシ、OEt=エトキシ、OMe=メトキシ、OiPr=イソプロポキシ、OnBu=ノルマルブチルオキシ、OnPn=ノルマルペンチルオキシ、OnPr=ノルマルプロポキシ、OtBu=ターシャリーブチルオキシ、Tf=トリフルオロメタンスルホナート、Cbz=ベンジルオキシカルボニル、iPr=イソプロピル、nBu=ノルマルブチル、nHep=ノルマルヘプチル、nHex=ノルマルヘキシル、nOct=ノルマルオクチル、nPn=ノルマルペンチル、nPr=ノルマルプロピル、tBu=ターシャリーブチル。

下表中、(HCl)は塩酸塩として単離したことを示す。

[0090] 製造例 1

6-クロロ-2-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール(0.501 g)のトルエン(5 mL)溶液に、4-シクロヘキシル-4-メトキシピペリジン(343 mg)、Pd₂(dba)₃ (66.3 mg)、2'-(ジクロロヘキシルホスホノ)-N,N-ジメチルビフェニル-2-アミン(42.7 mg)及びNaOtBu (0.195 g)を加え、マイクロウェーブ中、160℃で1時間照射した。反応混合物中に、0.1 M HClを加えて数分間攪拌した。有機層は、brineで洗浄し、MgSO₄で乾燥した後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；Hexane : CHCl₃ = 50 : 50から30 : 70まで）で精製し、6-(4-シクロヘキシル-4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール(734 mg)を得た。

[0091] 製造例1の方法と同様にして、後記表に示す製造例1-1から製造例1-7の化合物を製造した。

[0092] 製造例 2

メチル 4'-{2-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル}-3-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)

ビフェニル-4-カルボキシレート (201 mg) を CH_2Cl_2 (4.26 mL) と MeOH (2.13 mL) の混合溶媒に溶解し、氷冷下で 1,4-ジオキサン-2,5-ジオール (79.8 mg)、NaBH(OAc)₃ (140 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に、0°C 下 sat. NaHCO₃ 水溶液を加え、 CHCl_3 で抽出した。有機層は brine で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣を MeCN で洗浄し、メチル 3-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-4'-[2-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル}ビフェニル-4-カルボキシレート (164 mg) を白色固体として得た。

[0093] 製造例2の方法と同様にして、後記表に示す製造例2-1から製造例2-48の化合物を製造した。

[0094] 製造例3

2-ブロモ-6-(4-ブロモフェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール (54 g) の DMAc (840 mL) 溶液に 1-(2-フェニルエチル)ピペラジン (34.3 g)、Et₃N (36.5 g) を添加し、バス温 90°C で 3 時間攪拌した。反応混合物を放冷した後、3 時間攪拌し、得られた析出物を水に懸濁してろ取し、析出物を水、少量の MeCN で洗浄し、6-(4-ブロモフェニル)-2-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール (64.7 g) を得た。

[0095] 製造例3の方法と同様にして、後記表に示す製造例3-1から製造例3-4の化合物を製造した。

[0096] 製造例4

3-ブロモ-5-(4-ブロモフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール (4.70 g) の NMP (70.5 mL) 溶液にピペラジン (2.66 g) を加え 130°C にて 3 時間攪拌した。反応液に水、EtOAc を加えて分配した。有機層を brine で洗浄し、減圧下濃縮して粗生成物を得た。残渣を CH_2Cl_2 に溶解し、Et₃N (2.58 mL)、Boc₂O (4.37 g) を加え室温で攪拌した。反応混合物に水、EtOAc を加えて抽出し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl_3 :EtOAc = 98:2) にて精製し、tert-ブチル 4-[5-(4-ブロモフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (3.3 g) を得た。

[0097] 製造例5A

6-(4-ブロモフェニル)-2-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール (20 g)、{3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-4-(メトキシカルボニル)フェニル}ボロン酸(23.1 g)のジオキサン(600 mL)及び水 (60 mL)混合溶液に K_3PO_4 (22.6g)、1,2,3,4,5-ペンタフェニル-1'-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン (1.58 g)の混合物を窒素で置換した。 $Pd_2(dba)_3$ (488.7 mg)を加え、再度系内を減圧にして窒素で置換した。窒素雰囲気下、混合物を100℃で24時間攪拌した。反応液を放冷し、析出物をろ過した。得られた析出物を水(500 mL)に懸濁させてろ過した。得られた白色粉末をMeCN(300 mL)に懸濁させ加熱還流下30分攪拌し、放冷した。析出物をろ過し、少量のアセトニトリルで洗浄し、tert-ブチル 4-[4-(メトキシカルボニル)-4'-{2-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル}ビフェニル-3-イル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(25.3 g)を得た。

[0098] 製造例5Aの方法と同様にして、後記表に示す製造例5A-1から製造例5A-47の化合物を製造した。

[0099] 製造例 5 B

4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン(1.2 g)、KOAc(750 mg)、tert-ブチル 4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(1.6 g)に、超音波で20分脱気したジオキサン(20 mL)を加えた。反応系内は、窒素で3回置換した。反応系内に、 $Pd_2(dba)_3$ (68 mg)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(245 mg)を加え、再度、反応系内を窒素で3回置換した。反応混合物は110℃(内温95℃)で3時間攪拌した。室温に戻し、メチル 2-クロロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ベンゾエート(1 g)、 K_3PO_4 (750 mg)、 H_2O (2 mL)を加え、110℃(内温95℃)で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈した後、水を加え洗浄した。有機層を分離し、brineで洗浄し

、MgSO₄で乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Hexane/EtOAc系）で精製し、tert-ブチル 4-[2-(メトキシカルボニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)フェニル]-3,6-ジヒドロキシピリジン-1(2H)-カルボキシレート(1.3 g)をオレンジ色油状物として得た。

[0100] 製造例5Bの方法と同様にして、後記表に示す製造例5B-1から製造例5B-15の化合物を製造した。

[0101] 製造例 5 C

1-[3-(4-ブロモフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4-[(4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ]ピペリジン (243 mg)、{3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-4-(メトキシカルボニル)フェニル}ボロン酸 (223 mg)、K₃PO₄(356 mg)、パラジウムアセテート(12.6 mg)、トリシクロヘキシルホスフィン(15.7 mg)のジオキサン(4.86 mL)-水(1.22 mL)混合溶液を室温で1時間攪拌した。反応液にEtOAcと水を加えた後、セライト濾過した。ろ液を分配して、有機層をbrineで洗浄した。有機層はMgSO₄で乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hexane/EtOAc系)で精製し、tert-ブチル 4-[4'-(5-{4-[(4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ]ピペリジン-1-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-4-(メトキシカルボニル)ビフェニル-3-イル]-3,6-ジヒドロキシピリジン-1(2H)-カルボキシレート (220 mg)を白色固体として得た。

[0102] 製造例5Cの方法と同様にして、後記表に示す製造例5C-1から製造例5C-27の化合物を製造した。

[0103] 製造例 5 D

tert-ブチル 4-[2-(メトキシカルボニル)-5-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}フェニル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(441 mg)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン(277 mg)、トリフェニルホスフィン(33.3 mg)、K₂OAc(279 mg)、ジオキサン(5 mL)の混合物を入れた反応容器の系内を減圧にして窒素置換した。PdCl₂(PP

$\text{h}_3)_2$ を加えて再度窒素置換し、バス温 100°C で20時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水を加えて、EtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製しtert-ブチル 4-[2-(メトキシカルボニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (480 mg)を得た。

[0104] 製造例5Dの方法と同様にして、後記表に示す製造例5D-1から製造例5D-6の化合物を製造した。

[0105] 製造例 5 E

4-{5-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン-2-イル}フェニル トリフルオロメタンスルホネート (2.1 g)、[3-クロロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]ボロン酸 (1.1 g)、2.0M Na_2CO_3 水溶液(5.4 mL)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、DME (21 mL)を混合し、窒素を吹き込んだ後、加熱還流下で2時間攪拌した。反応液を水にあげた後に、生じた固体をろ取り、水、MeCNで洗浄し、 40°C で減圧下乾燥してメチル 3-クロロ-4'-{5-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン-2-イル}ビフェニル-4-カルボキシレート (1.95 g)を得た。

[0106] 製造例 5 Eの方法と同様にして、後記表に示す製造例 5 E-1から製造例5E-29の化合物を製造した。

[0107] 製造例 5 F

4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン(0.125 g)、DIPEA (0.16 mL)および tert-ブチル 4-[3-(メトキシカルボニル)-7-{[(トリフルオロメチル)スルホニルオキシ]オキシ}-2-ナフチル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(0.228 g)に、超音波で20分脱気したジオキサン(2 mL)を加えた。反応系内は、窒素で3回置換した。反応系内に、ビフェニル-2-イル(ジシクロヘキシル)ホスフィン (0.032 g)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mg)を加え、再度、反応系内を窒素で3回置換した。反応混合物を 80°C で1時間攪拌した。室温に戻し、水 (0.8 mL)、 K_3PO_4 (0.28 g)、トリシクロヘキシルホ

スフィン(0.025 g)、Pd(OAc)₂ (5 mg)および 1-[3-(4-ブロモフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-4-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペラジン(0.19 g)を加え、80℃で終夜攪拌した。反応混合物をCHCl₃(30 mL)で希釈した後、水(20 mL)を加え洗浄した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH系)で精製し、tert-ブチル 4-{7-[4-(5-{4-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-3-(メトキシカルボニル)-2-ナフチル}-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(0.074 mg)を黄色固体として得た。

[0108] 製造例 5 G

窒素雰囲気下、tert-ブチル 4-メチレンピペリジン-1-カルボキシレート(240 mg)のTHF溶液(1.20 mL)に0.5M 9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンTHF溶液(5.00 mL)を加え1時間加熱還流した。反応液にメチル 4-クロロ-2-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ベンゾエート(323 mg)、K₃PO₄(538 mg)、PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂(62.0 mg)、水(0.845 mL)を加え80℃で12時間攪拌した。反応液に水を加えEtOAcで抽出した。brineで洗浄し、MgSO₄で乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hex : EtOAc系)で精製し、tert-ブチル 4-[5-クロロ-2-(メトキシカルボニル)ベンジル]ピペリジン-1-カルボキシレート(184 mg)を薄黄色油状物として得た。

[0109] 製造例 6

tert-ブチル 4-[5-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)フェニル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(5.33 g)、1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-[(トリフルオロメチル)スルホニル]メタンスルホンアミド(6.30 g)、及びDIPEA (d=0.742、8 mL)のDMF溶液(50 mL)を室温で5時間攪拌した。反応液にEtOAcを加えて抽出した。有機層は、水、brineで洗浄し、MgSO₄で乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hex/EtOAc系)で精製し、tert-ブチル 4-[2-(メトキシカルボニル)-5-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}フェニル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-

-カルボキシレート(6.7 g)を黄色油状物として得た。

[0110] 製造例6の方法と同様にして、後記表に示す製造例6-1から製造例6-26の化合物を製造した。

[0111] 製造例7

5-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]-1,3-チアゾール-2-アミン (475 mg) 及び2-ブromo-1-(4-ブromoフェニル)エタノン(460 mg) をn-BuOH(6 mL) 中90℃下撈拌1時間した。反応混合物を室温まで放冷した後、EtOH(5 mL) を加えて析出物をろ取し、得られた固体をEtOHで洗浄し、40℃で減圧下乾燥し、6-(4-ブromoフェニル)-2-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール(731mg)を紫色固体として得た。

[0112] 製造例8

5-フルオロ-2-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)フェニル]ピリミジン(7.20 g)のDMSO(72 mL)溶液に 1-(2-フェニルエチル)ピペラジン(9.93 mL)及び K₂CO₃(7.26 g)を加え140℃で20時間撈拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水(100 mL)を加え、生じた沈殿をろ取した。得られた粉末をIPEで洗浄した後に、減圧下40℃で一夜乾燥して、5-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]-2-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)フェニル]ピリミジン(10.06 g)を得た。

[0113] 製造例8の方法と同様にして、後記表に示す製造例8-1から製造例8-26 の化合物を製造した。

[0114] 製造例9

5-フルオロ-2-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)フェニル]ピリミジン(500 mg)のNMP(2.5 mL)溶液に(2R)-2-メチルピペラジン(547 mg)及びK₂CO₃ (1.26 g)を加え140℃で6時間撈拌した。さらに、(2R)-2-メチルピペラジン(547 mg)、K₂CO₃(1.26 g)を追加し、終夜撈拌した。反応液にbrine(10 mL)、水(10 mL)を加え、EtOAcで3回抽出した。有機層は、brineで4回洗浄し、MgSO₄で乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣のCH₂Cl₂溶液(3.5 mL)にフェニルアセトアルデヒド(245 µL)、NaBH(OAc)₃ (502 mg)を加えて、室温で1時間

撈拌した。反応液にsat. NaHCO₃水溶液をゆっくりと加え、CH₂Cl₂で2回抽出した。有機層はMgSO₄で乾燥し、得られた残渣を(Hexane : CHCl₃ : EtOAc=1 : 1 : 1から0 : 70 : 30まで)で精製し5-[(3R)-3-メチル-4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]-2-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)フェニル]ピリミジン(600 mg)を得た。

[0115] 製造例9の方法と同様にして、後記表に示す製造例9-1の化合物を製造した。

[0116] 製造例10

3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-4'-{2-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル}ビフェニル-4-カルボン酸(1 g)、BOP(768 mg)、DMF、DIPEA(d=0.742, 662 μL)の混合物を室温で1時間撈拌した。国際公開W099/40108号の実施例番号169の化合物(1.50 g)を加え、室温で終夜撈拌した。反応液にEtOAc(100 mL)を加え生じた析出物をろ取し、減圧下、3時間乾燥した。この粉末を溶媒(MeCN : H₂O=1 : 1)に溶解した後、1M NaOH水溶液を加えて撈拌しながら水で希釈した。この溶液をODS中圧カラムクロマトグラフィーを用いて精製した後、凍結乾燥し、製造例10の化合物(1.76 g)を得た。

[0117] 製造例10の方法と同様にして、後記表に示す製造例10-1から10-24及び製造例10-26から10-33の化合物を製造した。製造例10-25は、製造例10に準じた方法で縮合反応を行ったのち、次いで製造例18の方法に準じて環化させて得た。

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー(例えばODSカラムクロマトグラフィーやシリカゲルカラムクロマトグラフィー)等、通常の化学操作及び本明細書の製造例若しくは実施例に記載の方法、またはそれに準じた方法のうち、化合物に適した方法を適用して行なった。

[0118] 製造例11

製造例33-24の化合物(451 mg)、BOP(328 mg)、DMF(6.77 mL)、DIPEA(d=0.742, 282.0 μL)の混合物を室温で1時間撈拌した。反応混合物に国際公開W09

9/40108号の実施例番号169の化合物(642 mg)を加え室温で終夜攪拌した。反応液にEtOAc(300 mL)を加え生じた析出物をろ取した。ろ取物のMeOH-H₂O溶液にPd/C(225.5 mg)のMeOH溶液を加え、H₂雰囲気中で9時間攪拌した。さらに反応混合物にPd/C(90.0 mg)を追加して7時間攪拌した。反応液をセライトろ過(H₂O : MeCN = 1 : 1)で洗いこんだ。ろ液を軽く減圧下留去した後、得られた溶液にH₂O : MeCN=80 : 20と1M NaOH水溶液を加え、ODSカラムクロマトグラフィー(H₂O : MeCN=80 : 20から20 : 80まで)で精製し、製造例11の化合物(356 mg)を得た。

[0119] 製造例12

2-(4-ブロモピリジン-2-イル)-1-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)フェニル]エタノン オキシム (1.6 g)の CH₂Cl₂(16.0 mL)懸濁液にDIPEA(d=0.726, 1.71 mL)を加え、氷冷下TFAA(d=1.49, 865 μL)を滴下した。反応混合物を7℃～10℃で1時間、水冷下で2時間攪拌した。反応液を50 mLの水で洗浄した後、有機層を、MgSO₄で乾燥後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液 ; Hexane:EtOAc=80:20)で精製し、4-ブromo-2-{3-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)フェニル]-2H-アジレン-2-イル}ピリジン(1.38 g)を油状物質として得た。

[0120] 製造例13

窒素雰囲気下で、5-ブromo-2-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)フェニル]ピリジン(1.20 g)、4-シクロヘキシル-4-メトキシピペリジン塩酸塩 (1.26 g)、Cs₂CO₃(5.26 g)のトルエン溶液(12 mL)にPd(dba)₂ (413 mg)、BINAP (671 mg)を室温に加えた。反応溶液は、終夜還流した。室温まで冷却し、反応液にCHCl₃水を加えて分配した。有機層はbrineで洗浄し、MgSO₄で乾燥後、減圧下濃縮し、得られた固体はIPEに懸濁させ、30分間攪拌した。固体はIPEで洗浄及び粉末化し、5-(4-シクロヘキシル-4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)フェニル]ピリジン(632 mg)を橙色固体として得た。

[0121] 製造例14A

tert-ブチル4-{4-(メトキシカルボニル)-4'-[5-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル]ビフェニル-3-イル}-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(400 mg)、1-(2-ブロモエチル)-2-メチルベンゼン(215 mg)、K₂CO₃(199 mg)、NaI(162 mg)、DMI(13.3 mL)の混合物を140℃で20時間攪拌した。冷却後、EtOAcで希釈し、sat. NaHCO₃水溶液で洗浄後、MgSO₄で乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; CHCl₃: EtOAc=100:0から3:1まで)で精製し、tert-ブチル4-[4-(メトキシカルボニル)-4'-(5-{4-[2-(2-メチルフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル}ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-イル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(160 mg)を得た。

[0122] 製造例14Aの方法と同様にして、後記表に示す製造例14A-1から製造例14A-15の化合物を製造した。単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー(例えばODSカラムクロマトグラフィーやシリカゲルカラムクロマトグラフィー)等、通常の化学操作及び本明細書の製造例若しくは実施例に記載の方法、またはそれに準じた方法のうち、化合物に適した方法を適用して行なった。

[0123] 製造例14B

氷冷下、トランス-4-[3-(4-ブロモフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]シクロヘキサノール(200 mg)、CH₂Cl₂(2 mL)、AgOTf(310.06 mg)、2,6-ジtert-ブチルピリジン(d=0.870, 306.2 μL)の混合物中に1-ヨードプロパン(d=1.743, 109 μL)を加え、10分攪拌した。室温に戻し1時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過した後、ろ液を1M 塩酸水、sat. NaHCO₃水、水、brineで洗浄し、MgSO₄で乾燥後減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; EtOAc/Hexane)で精製し3-(4-ブロモフェニル)-5-(トランス-4-プロポキシシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール(168 mg)を白色固体として得た。

[0124] 製造例14Bの方法と同様にして、後記表に示す製造例14B-1から製造例14B-4の化合物を製造した。

[0125] 製造例14C

トランス-4-[3-(4-ブロモフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]シクロヘキサノール (200 mg)と1.0Mのトリエチルオキソニウム テトラフルオロボレートのジクロロメタン溶液(1 mL)の混合物を室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えEtOAcで抽出した。有機層を、水、brineで洗浄しMgSO₄で乾燥した後、減圧下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(溶出液; Hexane/EtOAc系)で精製し目的物3-(4-ブロモフェニル)-5-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール(173.2 mg)を白色固体として得た。

[0126] 製造例15

tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(300 mg)のTHF(3.0 mL)溶液に0℃でAg₂O(690 mg)を加え、6-ブロモ-3,3-ジメチルシクロヘキセン(640 mg)のTHF溶液を加えた。室温で終夜攪拌した後ろ過し、ろ液をEtOAcで洗浄した。有機層はbrineで洗浄し、MgSO₄で乾燥後、減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; Hexane/EtOAc系)で精製し、tert-ブチル 4-[(4,4-ジメチルシクロヘキシ-2-エン-1-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート(121 mg)を無色透明固体として得た。

[0127] 製造例16

tert-ブチル 4-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-4'-シアノビフェニル-3-イル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (3.2 g)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(1038 mg)、NaHCO₃ (1751 mg)及びMeOH(48 mL)の混合物を80℃で6時間攪拌した。反応液に水を加え、EtOAcで抽出した。有機層を、水、brineで洗浄しMgSO₄で乾燥した後、減圧下濃縮し、tert-ブチル 4-{4'-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]-4-(tert-ブトキシカルボニル)ビフェニル-3-イル}-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(3.2 g)を白色固体として得た。

[0128] 製造16の方法と同様にして、後記表に示す製造例16-1から製造例16-3の化合物を製造した。

[0129] 製造例17

1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ブロモエタン(2.48 g)、5-ブロモ-2-ピリジンアミン(155 g)、及び95% EtOH(20 mL)の反応混合物を3時間還流し、さらに60°Cで12時間攪拌した。放冷した後、析出物をろ取し、2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン(2.76 g)を固体として得た。

[0130] 製造例18

4-ブロモ-N'-([4-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル)カルボニル]オキシ)ベンゼンカルボキシイミダミド(862 mg)及びDMAc(8.62 mL)の混合物を120°Cで6時間攪拌した。反応液を室温に戻し水を加え30分攪拌した。析出物をろ取した後、減圧乾燥し、3-(4-ブロモフェニル)-5-[4-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]-1,2,4-オキサジアゾール(732.9 mg)をベージュ色の粉末として得た。

[0131] 製造例18の方法と同様にして、後記表に示す製造例18-1から製造例18-22の化合物を製造した。

[0132] 製造例19

窒素雰囲気下、4-ブロモ-2-{3-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)フェニル]-2H-アジレン-2-イル}ピリジン(1.36 g)のMeCN(13.6 mL)溶液に FeCl₂(46.1 g)を加え油浴(60°C)で2時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、MeCNを減圧下濃縮した。得られた残渣をCHCl₃(200 mL)に溶解し、水(100 mL)を加えた。セライトでろ過して、不溶物を除いた。ろ液の有機層を分離し、水層をCHCl₃(50 mL)で抽出した。抽出液をあわせ、MgSO₄で乾燥後、活性炭処理した。ろ過後、ろ液を溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; Hexane : CHCl₃ = 2:1)で精製し、5-ブロモ-2-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン (860 mg)得た。

[0133] 製造例20

4-ブロモ-N'-[(トランス-4-メチルシクロヘキシル)カルボニル]ベンゾヒド

ラジド (300 mg)、 P_2S_5 (216 mg) 及び THF (6 mL) の反応混合物を 50°C で 5 時間攪拌した。反応液に水、1M NaOH 水溶液 (420 μL) を順次加え、室温で 15 分攪拌した。生じた析出物をろ取し、減圧下乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; $\text{CHCl}_3 : \text{EtOAc} = 20 : 1$) で精製し、2-(4-ブロモフェニル)-5-(トランス-4-メチルシクロヘキシル)-1,3,4-チアジアゾール (223 mg) を白色固体として得た。

[0134] 製造例20の方法と同様にして、後記表に示す製造例20-1の化合物を製造した。

[0135] 製造例21

4-ブロモ-N-[2-(4-シクロヘキシル-4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]ベンズアミド (1.67 g)、ピリジン (16.7 mL)、 P_2S_5 (1.70 g) の混合物を 100°C で 6 時間攪拌した。反応液に水を加え、1M NaOH 水溶液で塩基性として、15 分間攪拌した。反応液を CHCl_3 で抽出し、1M HCl 水で 2 回、水、brine で順次洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣に MeOH を加え析出物をろ取した。残渣を MeOH で洗浄後、減圧下乾燥し、1-[2-(4-ブロモフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-4-シクロヘキシル-4-メトキシピペリジン (1.25 g) をベージュ色固体として得た。

[0136] 製造例22

グローブボックス中、窒素気流下で充填した三径コルベン中で無水 CeCl_3 (7.62 g) を細かく粉砕した。三径コルベンをグローブボックスから取り出し、系内をアルゴンで置換した。コルベン中に無水 THF を加え、反応混合物を、室温で終夜激しく攪拌した。反応系内に、n-ペンチルマグネシウムブロマイドの 2.0M のジエチルエーテル溶液 (15.5 mL) を 10 分かけて加えて、氷浴を用いて内温を 10°C 以下に保った。反応混合物は室温で 3 時間攪拌した。tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート の THF 溶液を反応混合物に 15 分かけて添加し、氷浴を用いて、内温を 10°C 以下に保った。反応混合物は、 4°C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物中に、10% 酢酸をゆっくり加え、反応混合物は EtOAc で 2 回抽出した。有機層は、水と brine で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。

ろ過後、を液を減圧下濃縮した。残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 120 g; 溶出液; Hexane : EtOAc = 95 : 5から75 : 25まで)で精製し tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-ペンチルピペリジン-1-カルボキシレート(5.16 g)を白色固体として得た。

[0137] 製造例22の方法と同様にして、後記表に示す製造例22-1から製造例22-4の化合物を製造した。

[0138] 製造例23

2-(4-ブロモフェニル)-1,3,4-オキサジアゾールの酢酸溶液に臭素(251.8 μ L)を室温で10分かけて加えた。室温で1.5時間攪拌した。反応液を、50°Cに昇温し1.5時間攪拌し、臭素を(114.5 μ L)追加し、50°Cで5時間攪拌した。反応液に臭素を(114.5 μ L)を加え50°Cで5時間攪拌した。反応液を室温に戻し、1 M NaOH水溶液(200 mL)、EtOAc(200 mL)を加えた。有機層を分離し、1 M NaOH水溶液(100 mL)で洗浄した。10%Na₂S₂O₃水溶液、水、brineで洗浄後、MgSO₄で乾燥し、減圧下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(Hexane:EtOAc系)で精製し、2-ブromo-5-(4-ブロモフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール(404 mg)を白色固体として得た。

[0139] 製造例23の方法と同様にして、後記表に示す製造例23-1から製造例23-2の化合物を製造した。

[0140] 製造例24

アルゴン雰囲気下、4-(4-ブロモフェニル)-1,3-オキサゾール(787 mg)とTHF(17.3 mL)の混合物に内温-65~-60°Cで LHMDs (4.7 mL)を8分かけて滴下した。反応混合物をMeCN/ドライアイスバス中、内温-43°Cで30分攪拌した。ヘキサクロロエタン(1.66 g)を加えて室温に昇温し終夜攪拌した。反応液にEtOAcと水を加えた。有機層を分離し、0.1M塩酸水、brineで洗浄した。MgSO₄で乾燥し濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(Hexane /EtOAc系) 4-(4-ブロモフェニル)-2-クロロ-1,3-オキサゾール (630 mg)を白色固体として得た。

[0141] 製造例25

0°Cにて1-ベンジル-4-[3-(4-ブロモフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド(1.24 g)のMeOH白色懸濁液にNaBH₄(198 mg)を少しずつ加えた。黄色の反応懸濁液を同温で1時間攪拌した。反応混合物中に固体のNH₄Clを加え、減圧下溶媒を留去した。残渣に水を加え、EtOAc:THF=4:1の溶液を用いて抽出操作を行った。有機層をbrineで洗浄し、MgSO₄で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;Hexane:EtOAc=80:20から60:40まで)で精製し、1-ベンジル-4-[3-(4-ブロモフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(0.39 g)を黄色油状物として得た。

[0142] 製造例26

5-ブロモ-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン(26 g)、2-ブロモ-1-(4-ブロモフェニル)エタノン(40.1 g)のn-BuOHの懸濁液(780 mL)を125°Cで20時間攪拌した。反応混合物は、放冷した後EtOH(1600 mL)に注ぎ、2時間攪拌した後、析出した固体をろ取した。固体をEtOHにて洗浄し2-ブロモ-6-(4-ブロモフェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾールを白色粉末(38.3 g)を得た。

[0143] 製造例27

窒素雰囲気下、2-[(6-ブロモ-1-クロロ-2-ナフチル)オキシ]テトラヒドロ-2H-ピラン (54.5 g、ホウ酸トリイソプロピル(44 mL)、THF(550 mL)を混合させた。2.76M n-BuLiのヘキサン溶液(69.4 mL)を内温-65~-60°Cで30分かけて滴下し、室温に昇温しながら1時間攪拌した。反応液にMeOH(30 mL)を加え1時間攪拌した。brine(400 mL)を加え、1M塩酸水でpH=4に調整した。EtOAc(1000 mL、500mL)で抽出した。有機層をbrine(400 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥後、減圧下濃縮して得た残渣にヘキサン(600 mL)を加えて析出物をろ取した後、減圧乾燥し、[5-クロロ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-2-ナフチル]ボロン酸(46.7 g)を白色固体として得た。

[0144] 製造例28

ヒドロキシカーボンイミジック ジブロマイド (5.00 g)のDMF(25 mL)溶液に、5°Cで1-ブロモ-4-ビニルベンゼン(5.41 g)を加え、続いてNaHCO₃(6.16 g)

水溶液を滴下し、終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; Hexane:EtOAc= 90:10)で精製し、3-ブromo-5-(4-ブromoフェニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール(7.14 g)を得た。

[0145] 製造例29

過ヨウ素酸ナトリウム(957 mg)と酢酸アンモニウム(345 mg)の水溶液に tert-ブチル 4-[2-(メトキシカルボニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (1.32 g)のEtOAc溶液を加えて3日間攪拌した。析出物をろ別してEtOAcで洗浄した。ろ液と洗浄液を合わせて分液し、有機層を5%Na₂S₂O₃水溶液、brineで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧下濃縮した後、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; CHCl₃:MeOH=100:0 から90:10まで)にて精製し、{3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-4-(メトキシカルボニル)フェニル}ボロン酸(860 mg)を得た。

[0146] 製造例29の方法と同様にして、後記表に示す製造例29-1の化合物を製造した。

[0147] 製造例30

tert-ブチル 4-{3-[4-(5-クロロ-6-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-2-ナフチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}ピペラジン-1-カルボキシレート(850 mg)、DMI(56.7 mL)、Pd(OAc)₂(34 mg)、Et₃N (d=0.726, 935 μL)、プロパン-1,3-ジイルビス(ジフェニルホスフィン)(125 mg)及びMeOH(22.6 mL)の反応混合物を、一酸化炭素で充填した。反応混合物は、一酸化炭素雰囲気下で5時間95℃で攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水(200 mL)を加えた。反応混合物をろ過し、得られた固体を水で洗浄した。固体をCHCl₃に溶解させた。有機層はNa₂SO₄で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; Hexane:CHCl₃=50:50からEtOAc:CHCl₃=15:75まで)で精製しtert-ブチル 4-(3-{4-[5-クロロ-6-(メトキシカルボニル

)-2-ナフチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(440 mg)を白色固体として得た。

[0148] 製造例31

[0149] tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-ペンチルピペリジン-1-カルボキシレート(590 mg)をTHFに溶解し、氷冷下NaH(60%油性懸濁、130 mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷し、ヨードメタン(0.925 g)を加えて5分間攪拌し、さらに、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え、EtOAcと水で分配し、水層をEtOAcで2回抽出した。まとめた有機層をbrineで洗浄し、MgSO₄で乾燥した後、減圧下濃縮し、tert-ブチル 4-メトキシ-4-ペンチルピペリジン-1-カルボキシレート(590 mg)を無色透明油状物質として得た。

[0150] 製造例31の方法と同様にして、後記表に示す製造例31-1から製造例31-5の化合物を製造した。

[0151] 製造例32

6-アセトキシ-2-ナフチル酸(5 g)、TBAI(12 g)及びPd(OAc)₂(500 mg)のDMF(100 mL)溶液中にNIS(5 g)を加えた。反応溶液を45℃で8時間攪拌した。反応混合物中にNIS(5 g)を加え、45℃で12時間攪拌した。反応混合物中に、NIS(5 g)及びPd(OAc)₂(100 mg)を加え、20時間攪拌後、Pd(OAc)₂(100mg)及びNIS(5g)を加え、48時間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却し、K₂CO₃を加えた。反応溶液中に、MeIを加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈した。有機層をNa₂S₂O₃水溶液、1M NaOH水溶液、H₂O、0.05M HClで2回、H₂O、NaHCO₃水溶液、brineで洗浄しNa₂SO₄で乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; CHCl₃、Hexane/EtOAc)で精製し、メチル 6-アセトキシ-3-ヨード-2-ナフトエート(6.37 g)を不純物の混ざりの黄色固体として得た。

[0152] 製造例33

メチル 3-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-4'-{2-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル}ビフェニル-4-カルボキシレート(164 mg)のジオキ

サン溶液に1M NaOH水溶液(2.52 mL)を加え100℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、水、1M 塩酸水を加えpHを3とした。析出物をろ取した。得られた固体はIPEで洗浄し、3-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-4'-{2-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル}ビフェニル-4-カルボン酸(151 mg)を得た。

[0153] 製造例33の方法と同様にして、後記表に示す製造例33-1から製造例33-135の化合物を製造した。但し、製造例33-25の化合物は、製造例33の方法に準じて加水分解後、反応液に水を加え生じた析出物を濾取して得た。

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー(例えばODSカラムクロマトグラフィーやシリカゲルカラムクロマトグラフィー)等、通常の化学操作及び本明細書の製造例若しくは実施例に記載の方法、またはそれに準じた方法のうち、化合物に適した方法を適用して行なった。

[0154] 製造例34

0℃で2-(3-イソプロポキシフェニル)エタノール(200 mg)のCH₂Cl₂溶液(2 mL)中、デス-マーチン ペルヨージナン(565 mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に、sat. NaHCO₃水溶液(5 mL)、sat. Na₂S₂O₃水溶液(5 mL)を加え、CH₂Cl₂ (5 mL)で2回抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; Hexane : EtOAc=90 : 10から70 : 30まで)で精製し、(3-イソプロポキシフェニル)アセトアルデヒド(175 mg)を無色油状物質として得た。

[0155] 製造例34の方法と同様にして、後記表に示す製造例34-1から製造例34-3の化合物を製造した。

製造例35

DMF(2 mL)中、実施例161の化合物(110 mg)、BOC₂O(19.9 mg)及びDIPEA(d=0.742, 31.8 μL)の反応混合物を25℃で4時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(20 mL)で希釈すると沈殿物が生じ、ろ取した。得られた固体をEtOAcで洗浄して製造例35の化合物(102 mg)を得た。

[0156] 製造例36

CH₂Cl₂ (65 mL)中、メチル 2-クロロ-4-ヒドロキシベンゾエート (8.73 g), 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(11.986 g)及びPPTS(4 g)の混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈後、sat. NaHCO₃水溶液で洗浄した。分離した有機層をbrineで洗浄し、MgSO₄で乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト(Hexane:EtOAc=9:1)で精製し、メチル 2-クロロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ベンゾエート(10.6 g)を黄色油状物として得た。

[0157] 製造例36の方法と同様にして、後記表に示す製造例36-1から製造例36-3の化合物を製造した。

製造例37

氷冷下、トランス-4-[3-(4-ブロモフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]シクロヘキサノール(410 mg)、ベンジル 2,2,2-トリクロロエタンイミデート(545 mg)、CH₂Cl₂(6.15 mL)の混合物中にTfOH(0.0553 mL)を加えた。室温に昇温し2時間攪拌した。反応液をEtOAcで希釈し、sat. NaHCO₃水溶液を加えた。有機層をbrineで洗浄し、MgSO₄で乾燥した後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; Hexane:EtOAc系)で精製し、5-[トランス-4-(ベンジルオキシ)シクロヘキシル]-3-(4-ブロモフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール(293 mg)を白色固体として得た

[0158] 製造例38

2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-6-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(270 mg)、10%Pd/C(294 mg)、MeOH(8.1 mL)、THF(5.4 mL)の混合物を3気圧の水素下、室温にて終夜攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し、4-{6-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル}フェノール(194 mg)を灰色固体として得た。

[0159] 製造例38の方法と同様にして、後記表に示す製造例38-1の化合物を製造した。

[0160] 製造例39

常圧水素雰囲気下、ベンジル トランス-4-(3-メチルブトキシ)シクロヘキサンカルボキシレート(700 mg)、EtOAc (19.5 mL)、及びPd/C 10%(50% wet 70 mg)の混合物を室温で5時間攪拌した。反応液をセライトろ過してPd/Cを除去し、ろ液を減圧下濃縮し、トランス-4-(3-メトキシブトキシ)シクロヘキサンカルボン酸(470 mg)を白色固体として得た。

[0161] 製造例39の方法と同様にして、後記表に示す製造例39-1から製造例39-3の化合物を製造した。

[0162] 製造例40

tert-ブチル 4-[4-(メトキシカルボニル)-4'-{2-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル}ビフェニル-3-イル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (287 mg)をジオキサン(3.5 mL)に溶解し、4M HCl/ジオキサン(3.5 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物をIPEで希釈し、沈殿物をろ取してIPEで洗浄し、減圧下に乾燥した。得られた粉末にCH₂Cl₂を加えた。有機層はNaHCO₃、brineで洗浄し、有機層を減圧下濃縮し、メチル 4'-{2-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル}-3-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ビフェニル-4-カルボキシレート (201 mg)を得た。

[0163] 製造例40の方法と同様にして、後記表に示す製造例40-1から製造例40-23の化合物を製造した。

製造例40-2は製造例40に準じて反応を行ったのち、反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣の粉末として得た。

製造例40-1から40-23の化合物は、製造例40に準じて反応を行ったのち、塩酸塩の化合物は製造例40-2に準じた方法で化合物を単離し、その他の化合物は製造例40に準じた方法で化合物を単離して得た。

[0164] 製造例41

tert-ブチル 4-{4-(tert-ブトキシカルボニル)-4'-[5-(トランス-4-ブトキシカルボニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]ビフェニル-3-イル}-3,6-ジ

ヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(135 mg)及び4M HCl/EtOAc (3 mL)の混合物を室温で2時間攪拌した。さらに5時間攪拌した。濃縮し得た残渣に、ジオキサン、2M Na₂CO₃水溶液(0.41 mL)、9H-フルオレン-9-イルメチルクロロカーボネート(55.7 mg)を加え室温で4時間攪拌した。反応液に水を加えた。1M 塩酸水でpH=2に調整し、EtOAcで抽出した。反応液は、水、brineで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥後、減圧下濃縮し4'-[5-(トランス-4-ブトキシシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-{1-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル}ビフェニル-4-カルボン酸(150 mg)を白色泡状固体として得た。

[0165] 製造例41の方法と同様にして、後記表に示す製造例41-1から製造例41-2の化合物を製造した。

[0166] 製造例42

製造例10-2の化合物(2.38 g)のMeOH/H₂O(23.8 mL/23.8 mL)溶液にPd/C 10%, 50% wet (1.19 g)を加え、H₂置換して7時間攪拌した。反応液をセライトろ過した。ろ液を軽く減圧留去した後、得られた溶液にH₂O:MeCN=80:20溶液と1M NaOH水溶液を加え、ODSカラムクロマトグラフィー(H₂O:MeCN=80:20から20:80まで)で精製した。目的物フラクションのMeCNを減圧下留去した後、凍結乾燥し、製造例42の化合物(470 mg)を得た。

[0167] 製造例42の方法と同様にして、後記表に示す製造例42-1から製造例42-4の化合物を製造した。単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー(ODSカラムクロマトグラフィーまたはシリカゲルクロマトグラフィー等)等、通常の化学操作及び本明細書の製造例若しくは実施例に記載の方法、またはそれに準じた方法のうち、化合物に適した方法を適用して行なった。

[0168] 製造例43

tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(17 g)のCH₂Cl₂(340 mL)溶液にEt₃N(15.3 mL)と2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(22.3 g)を氷冷下に加えて同温で15分、室温で4.5時間攪拌した。反応混合物に0℃で水(150 mL)を

加え、EtOAcで3回抽出した。有機層をあわせて、brineで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hexane : EtOAc=70 : 30 から20 : 80で溶出)で精製した。フラクションを減圧下に濃縮し、残渣をIPEで粉末化して tert-ブチル4-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]ピペラジン-1-カルボキシレート(31.8g)を得た。

[0169] 製造例44

tert-ブチル 4-[4-(メトキシカルボニル)-4'-(5-{4-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]ピペラジン-1-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-3-イル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(22.5 g)をDMF(225 mL)に溶解し、K₂CO₃(12.8 g)、4-メチルベンゼンチオール(4.59 g)を加えて室温で一夜攪拌した。反応混合物に水を加え、CH₂Cl₂で2回抽出した。有機層を水、brineで洗浄しMgSO₄で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をEtOAc約1Lに溶解し、6回水洗後、brineで洗浄しMgSO₄で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液 ; Hexane:EtOAc=1:1、次に、CHCl₃:MeOH=95:5)で精製し、tert-ブチル 4-[4-(メトキシカルボニル)-4'-(5-ピペラジン-1-イル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-3-イル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (16.0 g)を淡褐色泡状物質として得た。

[0170] 製造例45

5-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]-2-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)フェニル]ピリミジン(10.05 g)のジオキサン (100 mL)懸濁液に氷冷下、6M 塩酸(18.8 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を氷冷下、1N NaOH水溶液でpH=8にした後、生じた固体をろ取、MeCNで洗浄し、4-{5-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン-2-イル}フェノール(8.06 g)をクリーム色粉末として得た。

[0171] 製造例45の方法と同様にして、後記表に示す製造例45-1から製造例45-19の化合物を製造した。

[0172] 製造例46

tert-ブチル 4-[2-(メトキシカルボニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)フェニル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (2.65 g)、4-メチルベンゼンスルホン酸 (328 mg)、MeOH (27 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を水 (90 mL) 中に注ぎ、EtOAc (45 mL) で抽出した。水層にbrineを加え、EtOAcで再度抽出した。有機層をあわせてbrineで洗浄し、MgSO₄で乾燥した後、減圧下濃縮し、tert-ブチル 4-[5-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)フェニル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (2.04 g) を得た。

[0173] 製造例46の方法と同様にして、後記表に示す製造例46-1から製造例46-5の化合物を製造した。

[0174] 製造例47

6-{4-[5-(ベンジルオキシ)ピリミジン-2-イル]フェニル}-1-クロロ-2-ナフチル トリフルオロメタンスルホネート (200 mg)、Pd(OAc)₂ (8.0 mg) 及びDPPP (15 mg) のDMSO/MeOH (16 mL/4 mL) 溶液にEt₃N (d=0.726, 150 μL) を室温に加えた。CO雰囲気下、90℃で4時間攪拌した。反応溶液に水を加えて析出物をろ取して水洗し、減圧乾燥を行い粗粉末を得た。粗粉末をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; CHCl₃: MeOH=99:1) で精製し、メチル 6-{4-[5-(ベンジルオキシ)ピリミジン-2-イル]フェニル}-1-クロロ-2-ナフトエート (143 mg) を得た。

[0175] 製造例47の方法と同様にして、後記表に示す製造例47-1から製造例47-3の化合物を製造した。

[0176] 製造例48

メチル 4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ベンゼン (1.37 g)、4-ブromo-2-メチルピリジン (1 g) のTHF (20 mL) 溶液に氷冷下1M LHMDS (11.6 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水、EtOAcを加えて抽出した。有機層は、MgSO₄で乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(4-ブromoピリジン-2-イル)-1-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)フェニル]エタノン (1.91 g) を得た。

[0177] 製造例49

製造例35の化合物(180 mg)の MeOH/DMF(1.8 mL/1.98 mL)の溶液に(ジメトキシメチル)ジメチルアミン(1.53 g)を加えた。反応混合物を25℃で18時間、40℃で8時間攪拌した。反応混合物に1M NaOH水溶液(698.7 μ L)を加え、反応混合物は室温で終夜攪拌した。反応液を中和し、水(100 mL)で希釈し、ODSカラムクロマトグラフィー(pH6.8 buffer、水で洗浄後、50%MeCN)で溶出し、減圧下濃縮した後に凍結乾燥し、製造例49の化合物(157 mg)を得た。

[0178] 製造例50

tert-ブチル 4-[(4,4-ジメチルシクロヘキス-2-エン-1-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (810 mg) のMeOH(8 mL)溶液に10% Pd/C (50% wet, 50 mg)を加えて水素1気圧下、室温で5時間接触還元を行った。反応液をセライトろ過して触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮して、tert-ブチル 4-[(4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (500 mg)を無色油状物として得た。

[0179] 製造例50の方法と同様にして、後記表に示す製造例50-1の化合物を製造した。

[0180] 製造例51

4-ブロモ-2-クロロ安息香酸(15 g)、DIBOC(16.7 g)、DMAP(390 mg)、THF (230 mL)、t-BuOH (75 mL)の混合物を室温で24時間攪拌した。反応液にsat. NaHCO₃水を加え、EtOAc(300 mL)で抽出した。有機層を、水、0.1M塩酸水、brineで順次洗浄し、MgSO₄で乾燥した後に減圧下濃縮し、tert-ブチル 4-ブロモ-2-クロロベンゾエート(17 g)をオレンジ色の油状物質として得た。

[0181] 実施例1

3-{1-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル}-4'-[5-(トランス-4-イソブトキシシクロヘキシル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]ビフェニル-4-カルボン酸(402 mg)、HBTU(221.2 mg)、DMF(6.00 mL)、DIPEA(0.237 mL)の混合物を室温で30分攪拌した。国際公開W099/40108号の実施例番号169の化合物(578 mg)を加え室温で5時間攪拌

した。TLCにおいて、活性エステルが消失したことを確認した。ピペリジン(709.3 mg)を加え室温で30分攪拌した。反応液にEtOAcを加え生じた析出物をろ取した。水に懸濁させ1 M NaOH水を溶解するまで加えた。その混合物をODSで精製(水で置換したODSシリカゲル80 mLにチャージした後、10、20、30、40% MeCN水で段階的に溶出)した後凍結乾燥し、実施例1の化合物(472 mg)を白色粉末として得た。

[0182] 実施例2から6の化合物は、実施例1の方法と同様にして製造した。

[0183] 実施例7

製造例42-1の化合物(50 mg)のDMF溶液(0.75 mL)に 3-メトキシベンズアルデヒド(14 mg)、AcOH (5 μ L)、NaBH(OAc)₃(15 mg)を加え、窒素雰囲気下、室温で15時間攪拌した。反応液にEtOAcを加え生じた析出物をろ取した。得られた混合物に0°Cで、TFA(0.5 mL)を加え、同温で0.5時間攪拌した。1M NaOH水溶液(6.7 mL)-H₂O(200 mL)に氷冷下、反応液をゆっくりと加え、そのままODSカラムクロマトグラフィー(H₂O : MeCN=80:20から20 : 80まで)で精製した。目的物のフラクションのMeCNを減圧留去した後、凍結乾燥し、実施例7の化合物を得た。

[0184] 実施例8から32の化合物は、実施例7の方法と同様にして製造した。

[0185] 実施例33から36の化合物は、製造例10の方法と同様にして製造した。

[0186] 実施例37

3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-4'-{2-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-6-イル}ビフェニル-4-カルボン酸(10.6 g)、BOP(8.14 g)、DMF(212 mL)、DIPEA(d=0.742, 7.01 mL)の混合物を室温で1時間攪拌した。国際公開W099/40108号の実施例番号169の化合物(15.967 g)を加え室温で終夜攪拌した。EtOAc(3L)中に反応液を加え生じた析出物をろ取し、IPEにて洗浄し、減圧下3時間乾燥した。氷冷下、TFA(d=1.480, 130 mL)に得られた粉末を加え、2時間攪拌した。氷冷下反応液にCH₂Cl₂(1 L)を加え、Et₃N(d=0.726, 320.8 mL)を、内温 15°C以下になる様に留意しゆっくりと滴下した。反応液を減圧下濃

縮し、得られたオイルを氷冷下攪拌しながら、1M NaOH水溶液(30 mL)を含む水(4 L)に加えた。さらに、1M NaOH水溶液(20 mL)を加え、pH=11にした。この溶液をODSカラムクロマトグラフィー(H₂Oで洗浄し、MeCN:pH7 標準緩衝溶液=20%から42%まで)を用いて精製した。目的物を含むフラクションを水に希釈し、1M NaOH水溶液を加えて溶解させた。この溶液をODSカラムクロマトグラフィー(H₂Oで洗浄し、MeCN:H₂O=4:1)を用いて脱塩し、減圧下濃縮し、凍結乾燥により実施例37の化合物(16.89 g)を得た。

[0187] 実施例38から153および295の化合物は、実施例37の方法と同様にして製造した。

[0188] 実施例154

製造例35の化合物(100 mg)とグリオキシル酸水和物(30 mg)とMS3A (300 mg)をDMF (1.5 mL)に懸濁させ、終夜室温で攪拌した。MeOHで反応液を希釈し、MS3Aをろ別し、MeOHで洗浄した。ろ液と洗液をあわせ減圧下濃縮した後、残渣にEtOAcを加え、析出した粉末をろ取し、EtOAcで洗浄した。粉末を乾燥後、CH₂Cl₂に懸濁させ、氷冷下、TFAを加えた。室温に昇温しながら3時間攪拌した。氷冷下、Et₃Nを加え、反応を停止させた。減圧下濃縮して得られた残渣に水を加えた。さらに、その懸濁液に1MNaOH水溶液、10%-MeCN/H₂Oを加え溶解させた。その混合物をODS精製(条件：ODSシリカ15 mL、チャージ後、buffer, 10%、20%、30%、40% MeCN/bufferで溶出した(各10R)。フラクションを濃縮後、H₂Oで希釈、チャージ後(溶出液；H₂O、10% MeCN/H₂O、50%MeCN/H₂Oの順)溶出した。凍結乾燥し目的物(45 mg)を白色粉末として得た。

[0189] 実施例155

製造例33-55の化合物(50.0 mg)、HBTU(30.2 mg)、DMF(750 μL)、DIPEA(d=0.742, 37.2 μL)の混合物を室温で1時間攪拌した。国際公開W003/068807号の製造例20の化合物(63.8 mg)を加え室温で6時間攪拌した。反応液にEtOAcを加え生じた析出物をろ取した。減圧乾燥して得た固体を、氷冷下、TFA中(d=1.480, 2.00 mL)に加えて3時間攪拌した。反応液を7%MeCN水(100 mL)中に滴下した。その混合物をODSシリカゲルクロマトグラフィーで精製した(水で置

換したODSシリカゲル20 mLにチャージ後、0, 5, 10, 15, 20% pH2.0の塩酸水 : MeCN系で段階的に溶出した)。凍結乾燥し実施例155の化合物(47.3 mg)を黄色固体として得た。

[0190] 実施例156から164の化合物は、実施例155の方法と同様にして製造した。

[0191] 実施例165

実施例55の化合物(60mg)のDMF(450 μ L)溶液にエチル 3-ブロモプロピオネート(5.45 μ L)、粉末 K_2CO_3 (11.6 mg)及びNaI (6.3 mg)を加え、室温で4日間攪拌した。反応液にEtOAcを加え生じた析出物をろ取し、粗エチルエステル中間体を白色粉末(84.3 mg)として得た。粗エチルエステル中間体を水(600 μ L)に溶解し、1M NaOH水溶液(420 μ L)を加え、室温で2時間攪拌した。1M 塩酸で中和後、ODSシリカゲルクロマトグラフィーで精製した(溶出液 ; MeCN : pH6.86 buffer=27.5 : 72.5)。目的物を含むフラクションを集め水で約2倍に希釈した後、ODSカラムクロマトグラフィーにより脱塩し、MeCNを減圧下濃縮した後、凍結乾燥し、実施例165の化合物(15.0 mg)を白色アモルファスとして得た。

[0192] 実施例166

実施例55の化合物(100 mg)のDMF(750 μ L)溶液に1,3-プロパンサルトン(9 mg)を加え室温で20時間攪拌した。1,3-プロパンサルトン(9 mg)を追加し、室温攪拌20時間し、さらに1,3-プロパンサルトン(9 mg)を追加した後、50°Cに昇温し、3日間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、水(50 mL)を加え、ODSシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 ; MeCN : pH 6.86 buffer=25:75から27.5 : 72.5まで)で精製した。目的物を含むフラクションを集め水で約2倍に薄めた後、ODSカラムクロマトグラフィーで脱塩し、MeCNを減圧下濃縮後、凍結乾燥し、実施例166の化合物(8.46 mg)を白色アモルファスとして得た。

[0193] 実施例167

製造例10-19の化合物(115 mg)にTFAを加えて室温下1時間攪拌し、氷冷下で Et_3N を加えた。混合溶液を減圧下濃縮し、20%MeCN水溶液を加えたところ、懸濁液になったため、1M NaOH水溶液を加えてpH 9.5程度にし、完全に溶解させ

た。この水溶液をODSカラムクロマトグラフィー(溶出液; MeCN:pH 6.8 buffer = 20:80 から80:20まで)で精製した。得られた水溶液を再度ODSカラムクロマトグラフィーを行うことにより、塩を除き、また溶媒をMeCNで置換した。得られた溶液を減圧下濃縮し、残った水溶液を凍結乾燥することで実施例167の化合物(89 mg)を白色粉末として得た。

[0194] 実施例168から178の化合物は、実施例167の方法と同様にして製造した。

[0195] 実施例180

実施例37の化合物(50 mg)のMeOH(1.5 mL)溶液に10% HCl/MeOH溶液 (1.48 mL)を加えると懸濁した。反応混合物は室温で攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた固体をEtOAcを加えて粉末化した。沈殿物をろ取し、EtOAcで洗浄後、乾燥し、実施例180の化合物(29 mg)を得た。

[0196] 実施例179及び181の化合物は、実施例180の方法と同様にして製造した。

[0197] 実施例182

実施例156の化合物 (50 mg)、1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩(12.9 mg)、DMF(250 μ L)、DIPEA($d=0.742$, 24.6 μ L)の混合物を室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え溶解するまでMeCNを加えた。その混合物をODSシリカゲルクロマトグラフィー(ODSシリカゲル15 mL、溶出液; 0%から65% pH2.0の塩酸水: MeCN系)精製した。凍結乾燥し、 実施例182の化合物(34.2 mg)を白色粉末として得た。

[0198] 実施例183

実施例55の化合物(103mg)、1,4-ジオキサン-2,5-ジオール(17.3 mg)、CHCl₃ (3 mL)、MeOH (1 mL)、MS3A (154.5 mg)の混合物にNaBH₃CN (10 mg)とAcOH (14 μ L)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。MS3Aをろ別して減圧下濃縮した。残渣をMeCN:H₂O=約1:10の溶液に懸濁し、1M NaOHを用いてpH8~9(pH試験紙)に調整し溶解させた。この溶液をODS中圧カラムクロマトグラフィー(洗浄: MeCN:H₂O=1:9、MeCN:(pH 6.86 標準緩衝溶液)=1:9、溶出: MeCN:(pH 6.86 標準緩衝溶液)= 1:4, 3:7)を用いて精製した。目的物を含むフラクションを集めてH₂Oで約1.5倍に希釈し、ODS中圧カラムクロマトグラフィー(

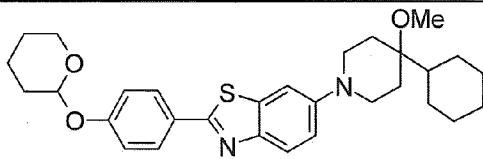
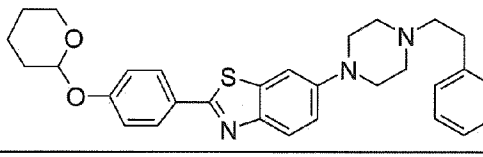
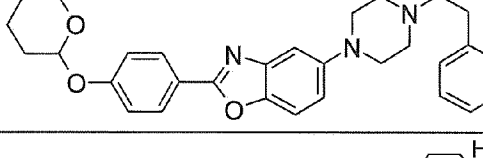
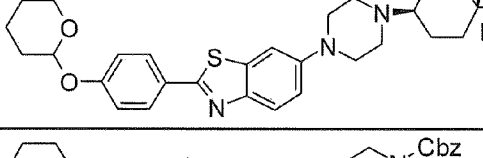
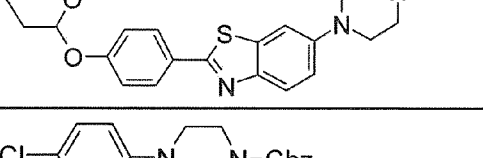
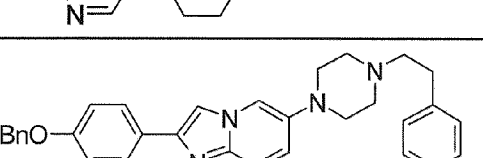
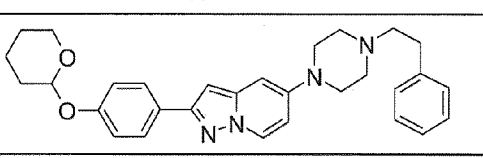
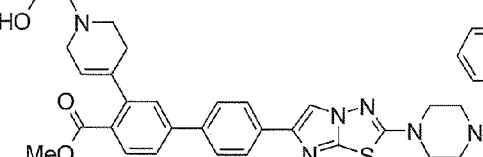
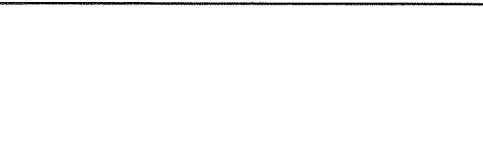
洗浄液：MeCN：H₂O=1:9、溶出液；MeCN：H₂O=4：1)を用いて脱塩・減圧下濃縮した。目的物を含むフラクションを減圧下に濃縮し、水を含む残渣を凍結乾燥して実施例183の化合物(73.8 mg)を粉末として得た。

[0199] 実施例184から294の化合物は、実施例183の方法と同様にして製造した。このうち、実施例199は造塩して塩酸塩として得た。

[0200] 上述の実施例又は製造例の方法と同様にして、後記表に示す実施例及び製造例の化合物を製造した。製造例化合物および実施例化合物について、それぞれ、構造、物理化学的データ及び製造法を示した。表中、Prは製造例番号、Exは実施例番号を表す。Ref-Prは参考にして製造できる製造例番号を表し、Ref-Exは参考にして製造できる実施例番号を表す。ただし、Ref-Pr中に、参考にして製造できる実施例番号を記載することもあり、その場合には、Ex番号で記載している。Ref-Ex中に、参考にして製造できる製造例番号を記載することもあり、その場合には、Pr番号で記載している。STRの欄には構造式を表している。DATの欄は、¹H-NMR及び/又はMSデータを記載した。NMR1 = d₆-DMSO中で測定した¹H-NMRのケミカルシフト値(δ)、NMR2 = d₆-DMSO+D₂O中で測定した¹H-NMRのケミカルシフト値(δ)、NMR3 = CDCl₃中で測定した¹H-NMRのケミカルシフト値(δ)を示す。ESI及びEIは、それぞれエレクトロスプレーイオン化法による質量分析値、電子イオン化法による質量分析値を表し、ESIおよびEIデータの+又は未記載の場合にはポジティブを意味する。APCIは、大気圧化学イオン化法質量分析を示し、APCI/ESIはAPCIとESIで同時測定された質量分析値を意味する。

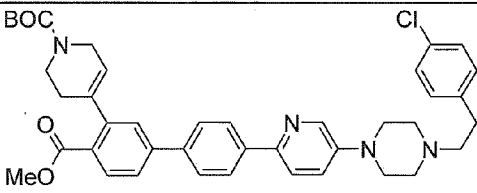
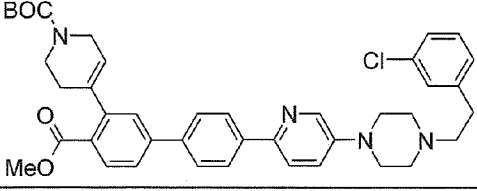
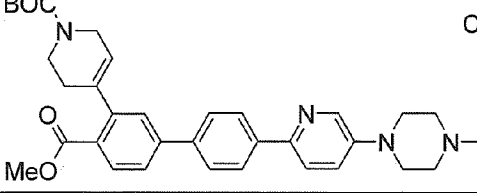
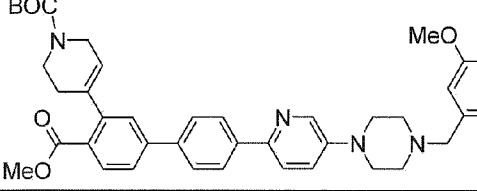
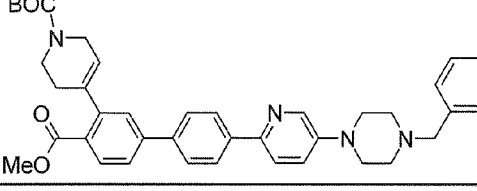
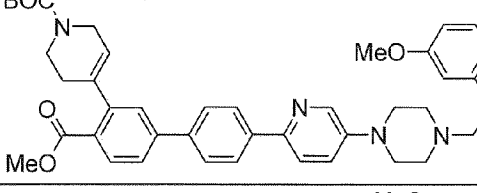
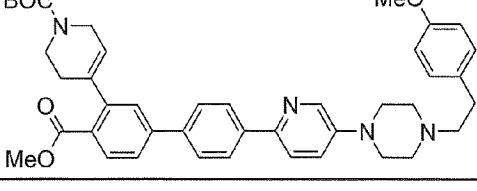
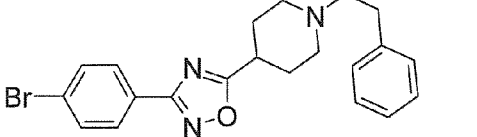
[0201]

[表4]

Pr	STR
1	
1-1	
1-2	
1-3	
1-4	
1-5	
1-6	
1-7	
2	

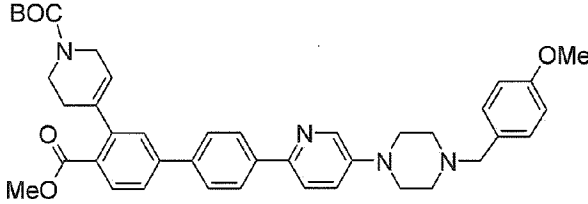
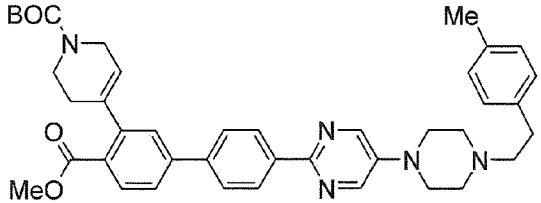
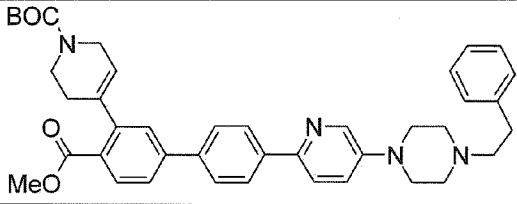
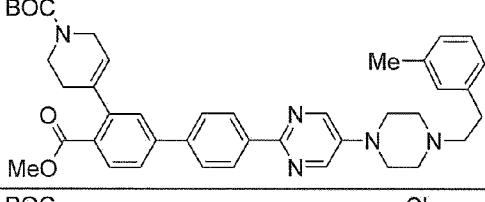
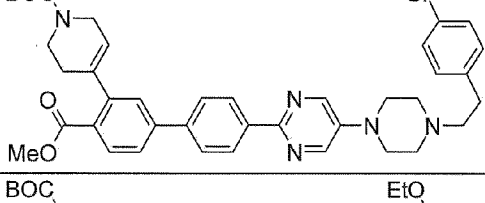
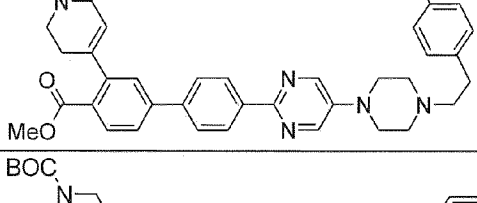
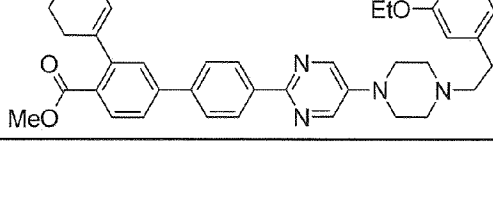
[0202]

[表5]

2-1	
2-2	
2-3	
2-4	
2-5	
2-6	
2-7	
2-8	

[0203]

[表6]

2-9	
2-10	
2-11	
2-12	
2-13	
2-14	
2-15	

[0204]

[表7]

2-16	
2-17	
2-18	
2-19	
2-20	
2-21	
2-22	
2-23	

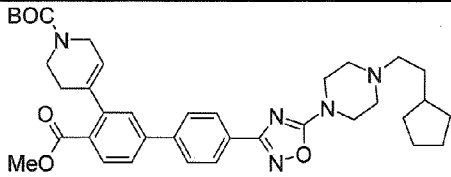
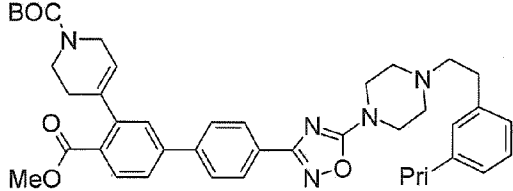
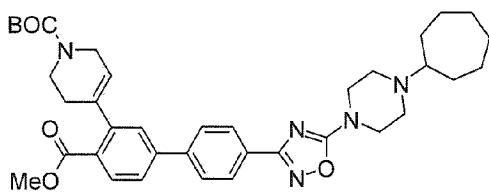
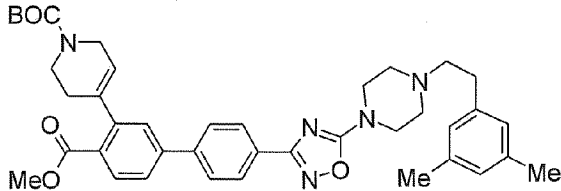
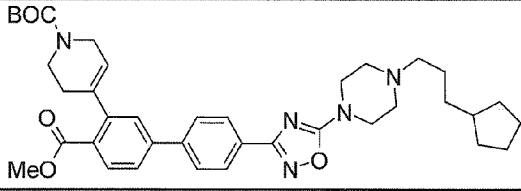
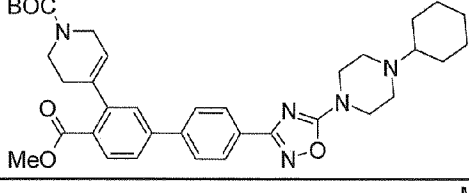
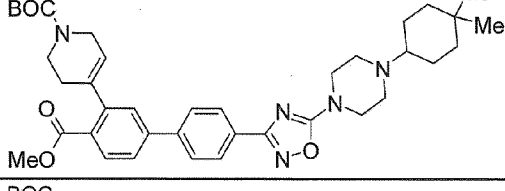
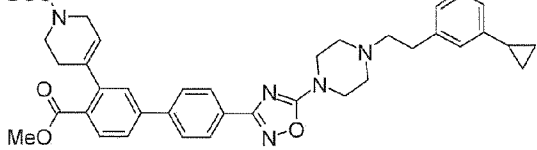
[0205]

[表8]

2-24	
2-47	
2-48	
2-25	
2-26	
2-27	
2-28	
2-29	

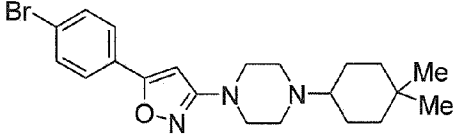
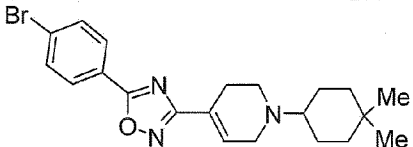
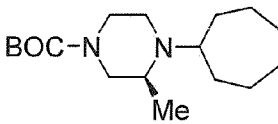
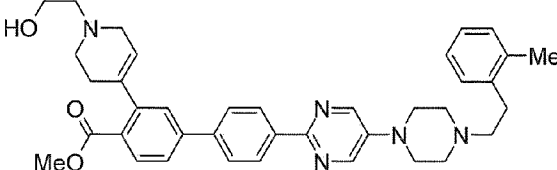
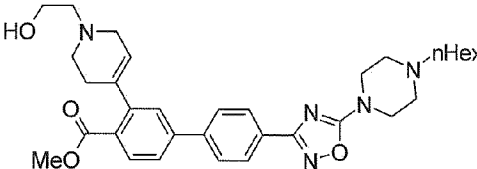
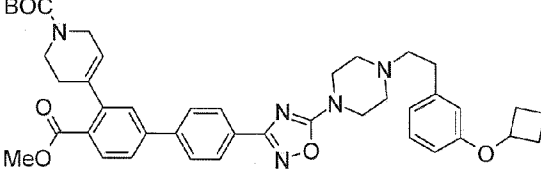
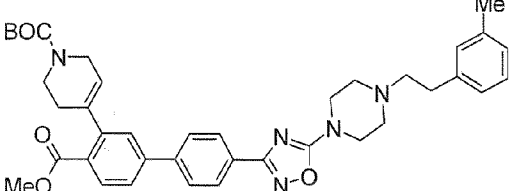
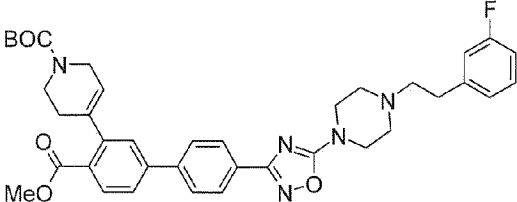
[0206]

[表9]

2-30	
2-31	
2-32	
2-33	
2-34	
2-35	
2-36	
2-37	

[0207]

[表10]

2-38	
2-39	
2-40	
2-41	
2-42	
2-43	
2-44	
2-45	

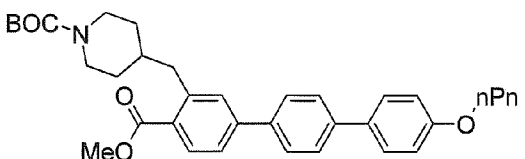
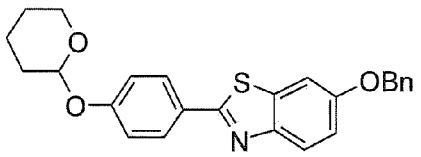
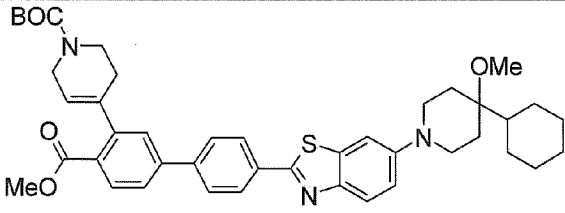
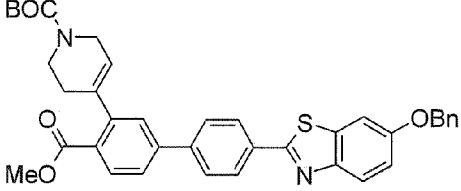
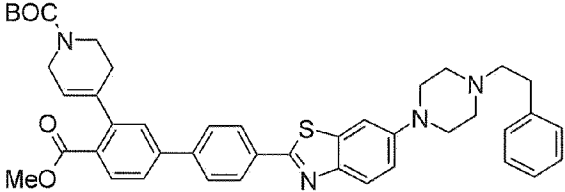
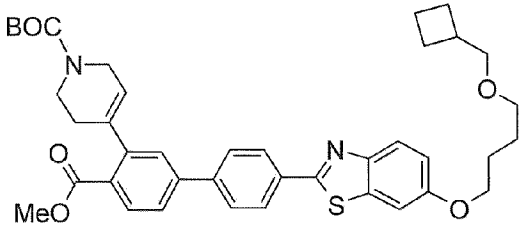
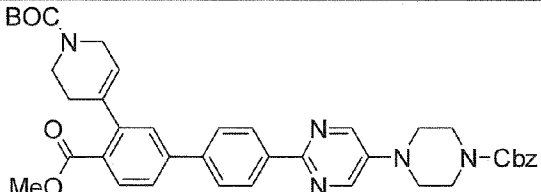
[0208]

[表11]

2-46	
3	
3-1	
3-2	
3-3	
3-4	
4	
5A	
5A-1	

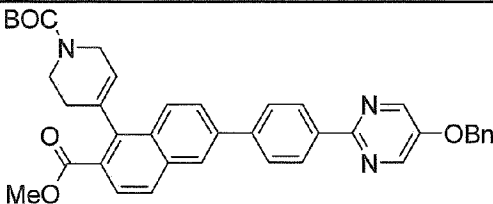
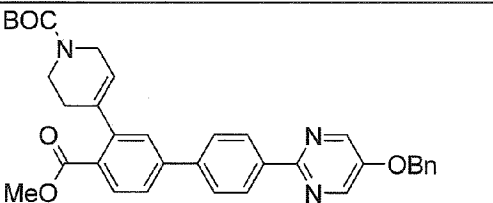
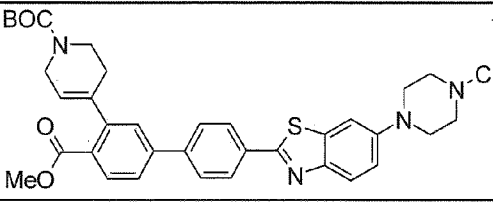
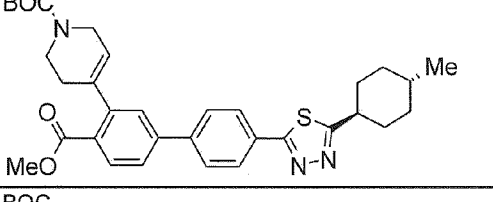
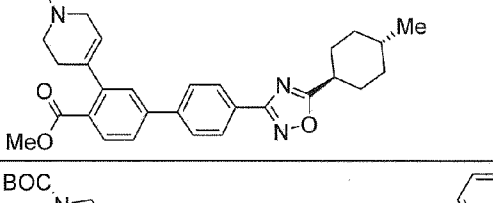
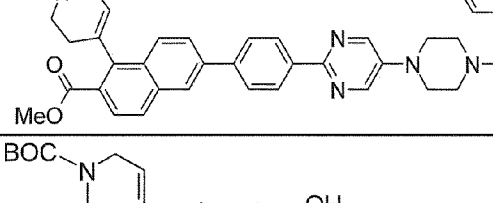
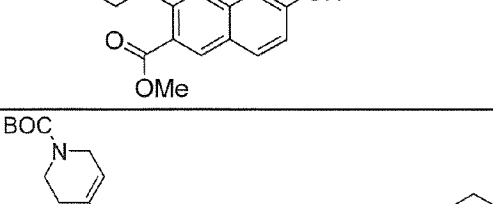
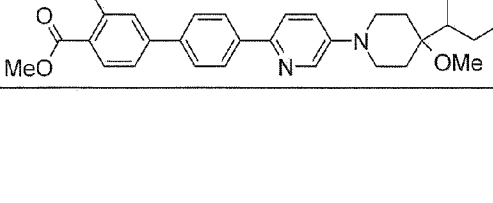
[0209]

[表12]

5A-2	
5A-3	
5A-4	
5A-5	
5A-47	
5A-6	
5A-7	

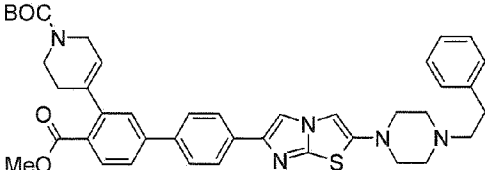
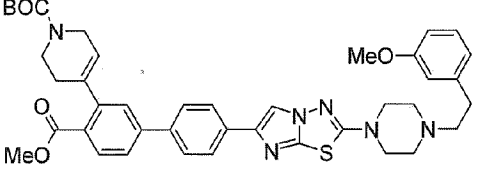
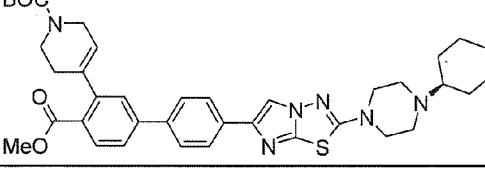
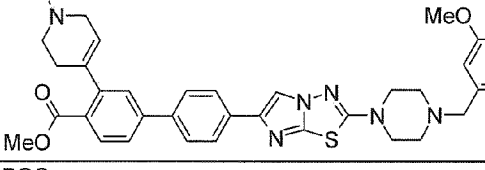
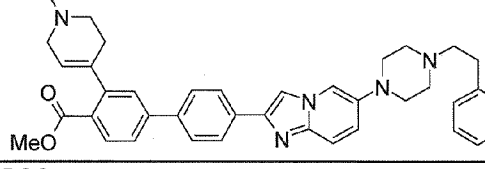
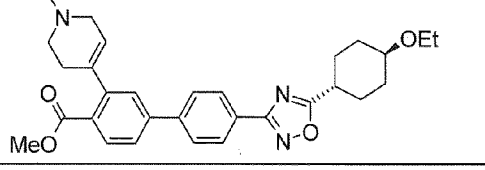
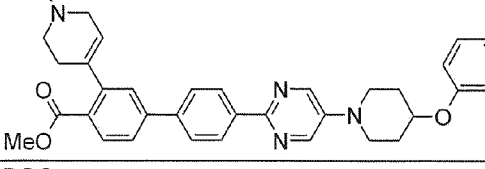
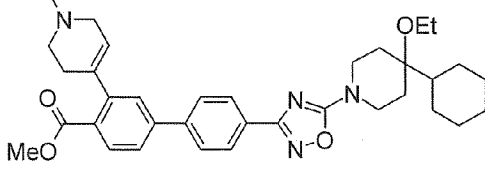
[0210]

[表13]

5A-8	
5A-9	
5A-10	
5A-11	
5A-12	
5A-13	
5A-14	
5A-15	

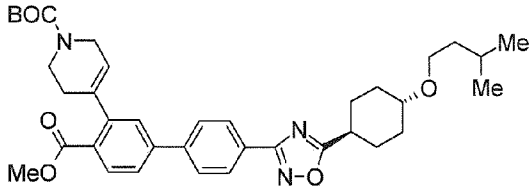
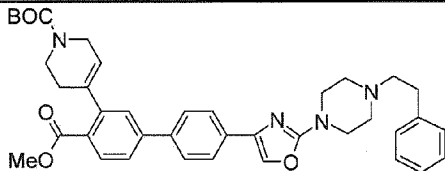
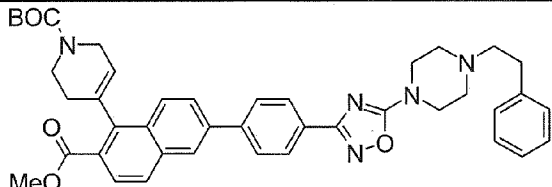
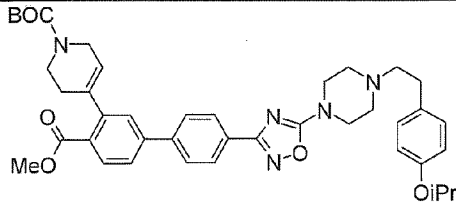
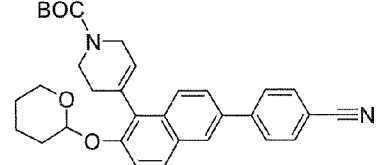
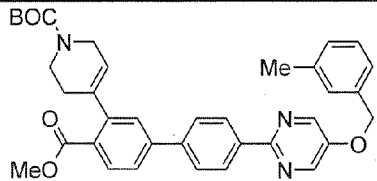
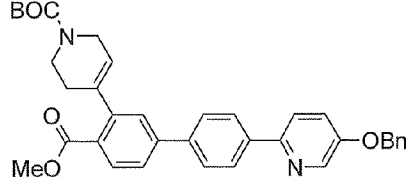
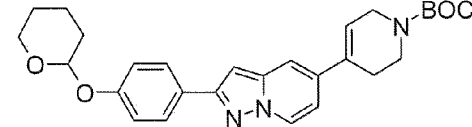
[0211]

[表14]

5A-16	
5A-17	
5A-18	
5A-19	
5A-20	
5A-21	
5A-22	
5A-23	

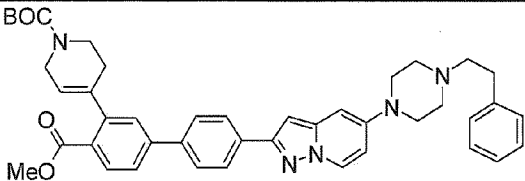
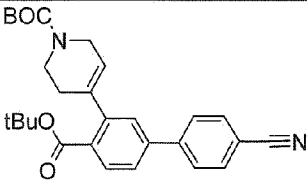
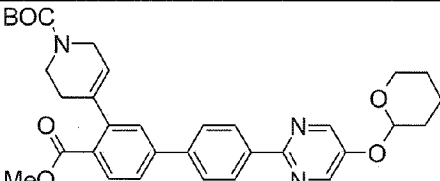
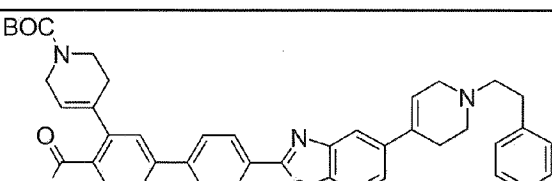
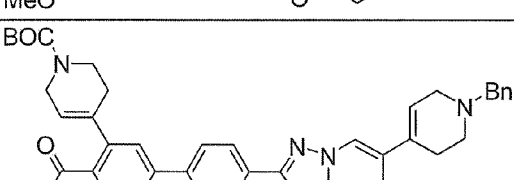
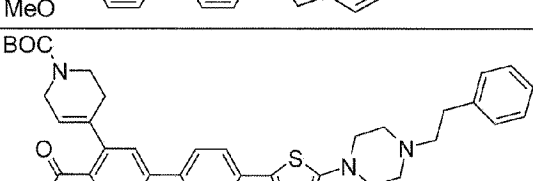
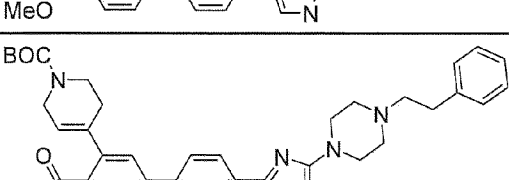
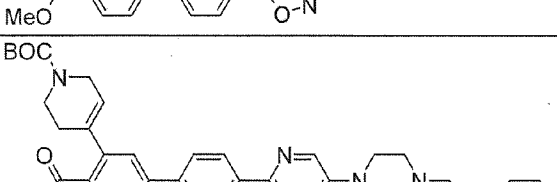
[0212]

[表15]

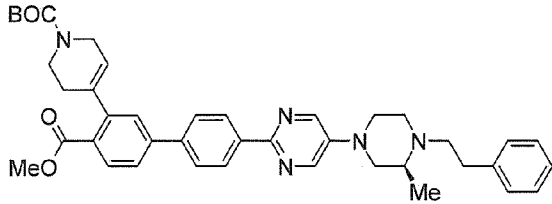
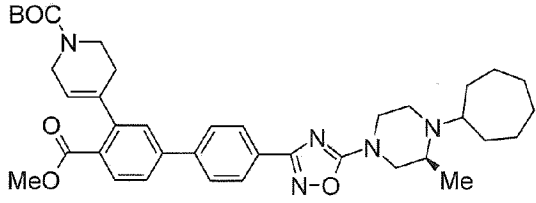
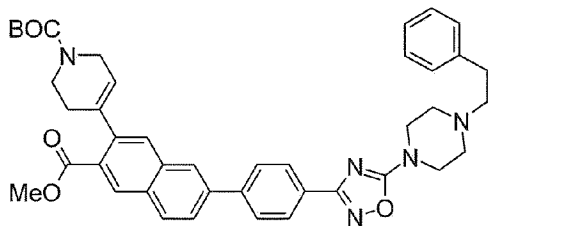
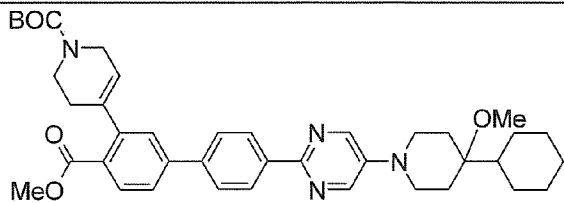
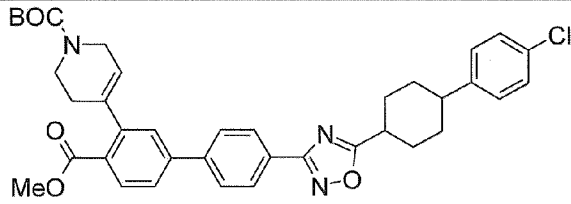
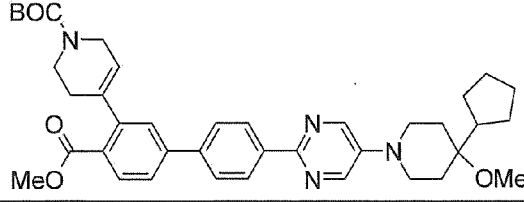
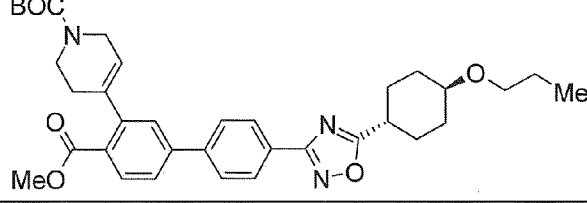
5A-24	
5A-25	
5A-26	
5A-27	
5A-28	
5A-29	
5A-30	
5A-31	

[0213]

[表16]

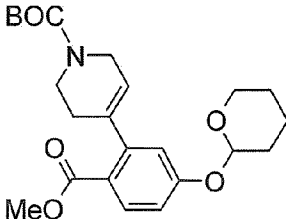
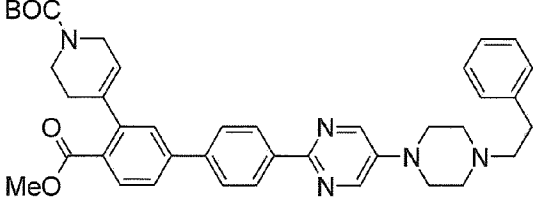
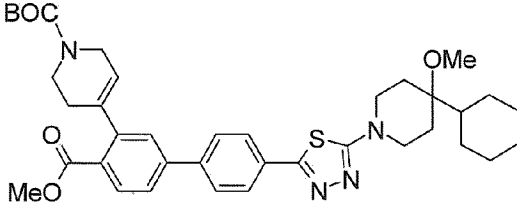
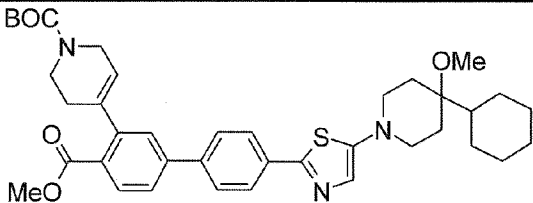
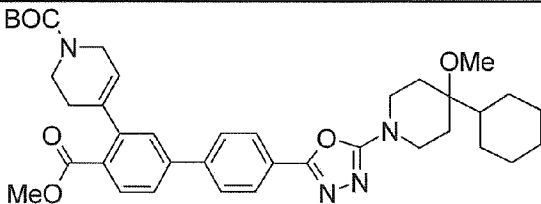
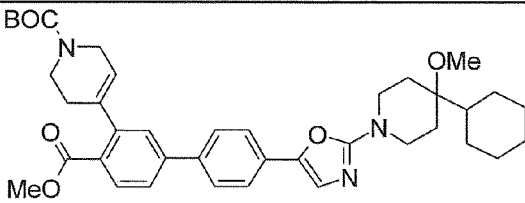
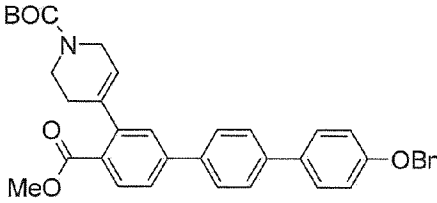
5A-32	
5A-33	
5A-34	
5A-35	
5A-36	
5A-37	
5A-38	
5A-39	

[表17]

5A-40	
5A-41	
5A-42	
5A-43	
5A-44	
5A-45	
5A-46	

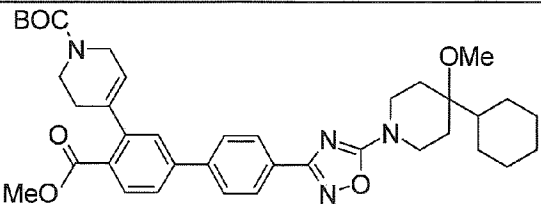
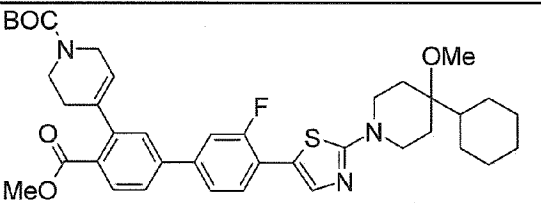
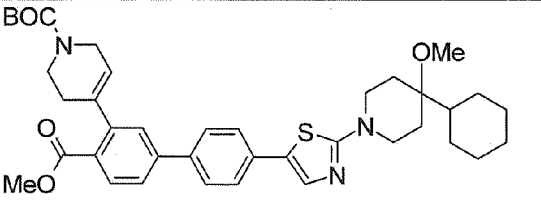
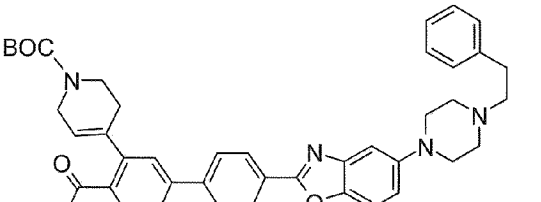
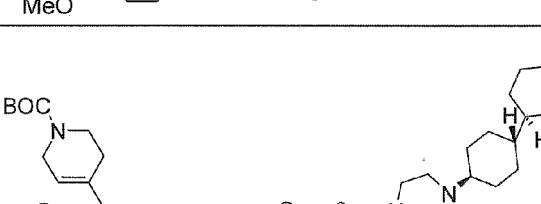
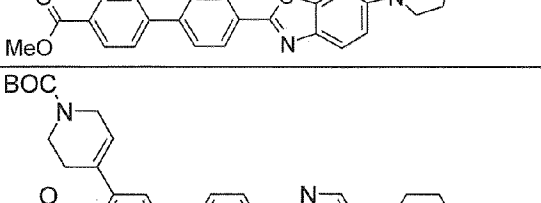
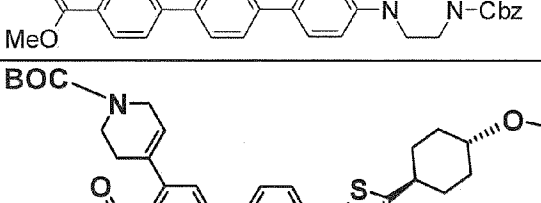
[0215]

[表18]

5B	
5B-1	
5B-2	
5B-3	
5B-4	
5B-5	
5B-6	

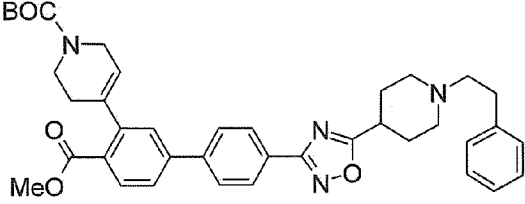
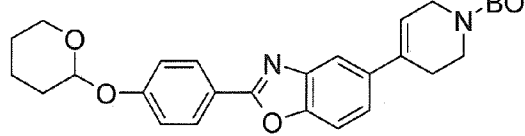
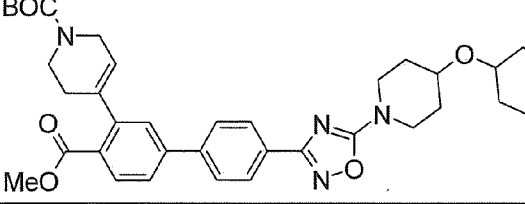
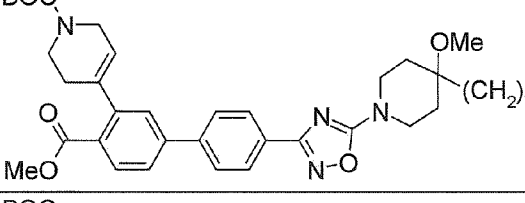
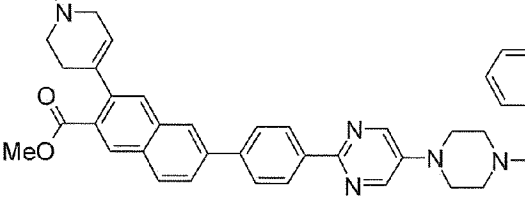
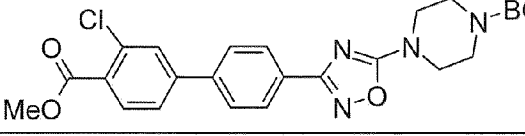
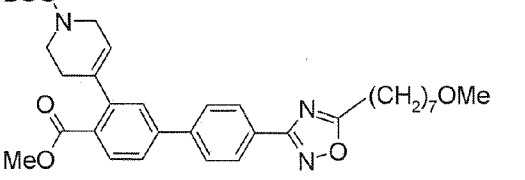
[0216]

[表19]

5B-7	
5B-8	
5B-9	
5B-10	
5B-11	
5B-12	
5B-13	

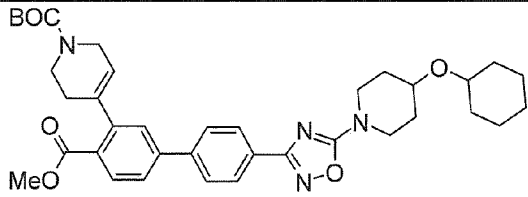
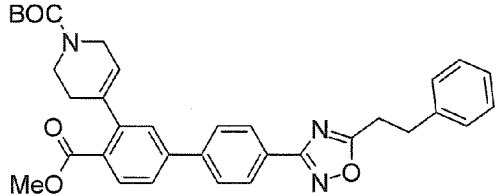
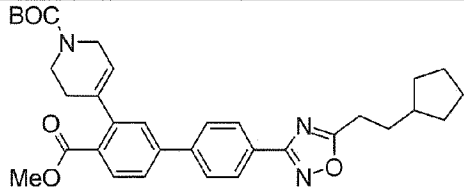
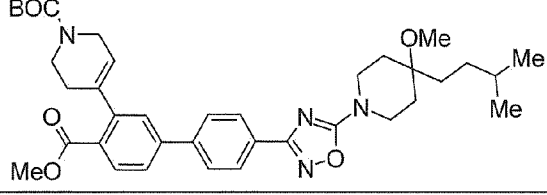
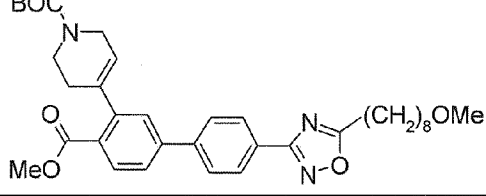
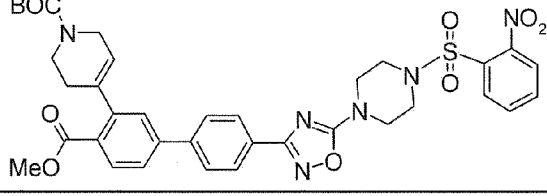
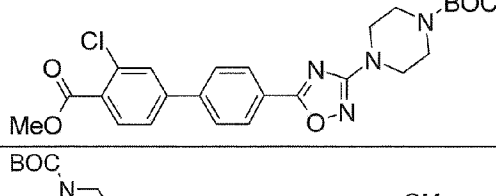
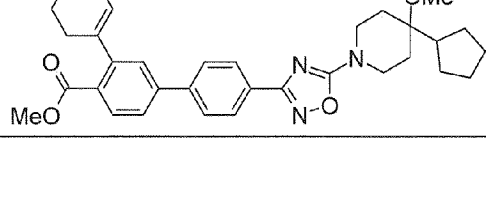
[0217]

[表20]

5B-14	
5B-15	
5C	
5C-1	
5C-2	
5C-3	
5C-4	

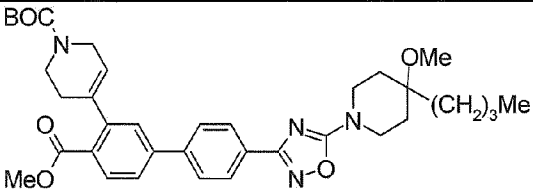
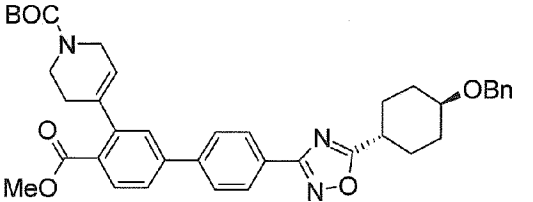
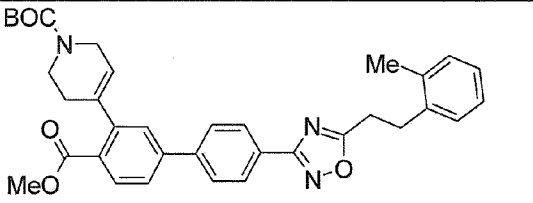
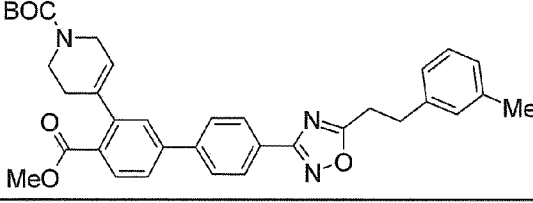
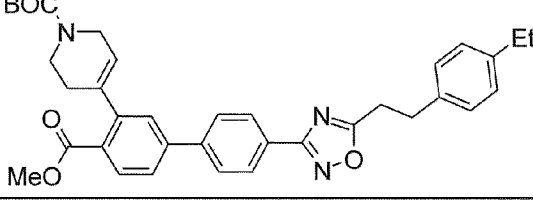
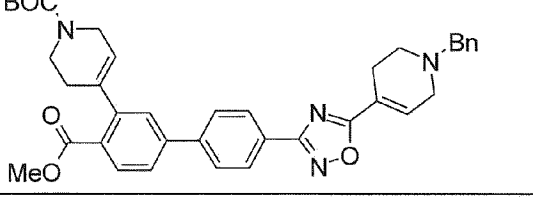
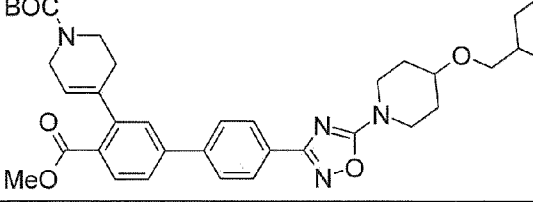
[0218]

[表21]

5C-5	
5C-6	
5C-7	
5C-8	
5C-9	
5C-10	
5C-11	
5C-12	

[0219]

[表22]

5C-13	
5C-14	
5C-15	
5C-16	
5C-17	
5C-18	
5C-19	

[0220]

[表23]

5C-20	
5C-21	
5C-22	
5C-23	
5C-24	
5C-25	
5C-26	
5C-27	

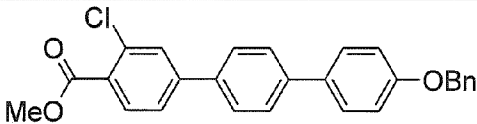
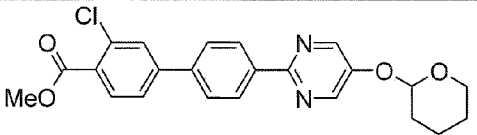
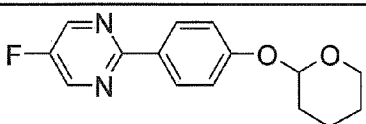
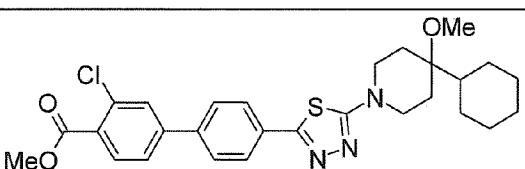
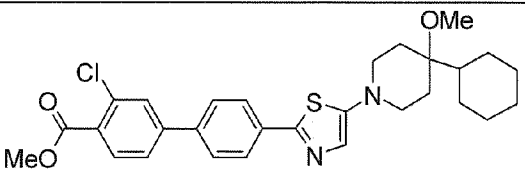
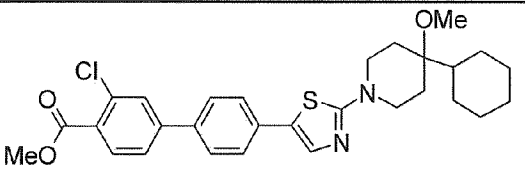
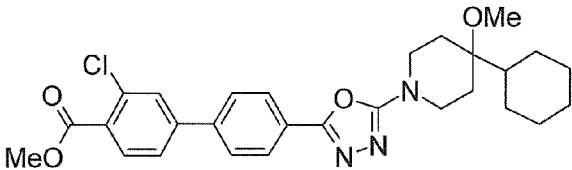
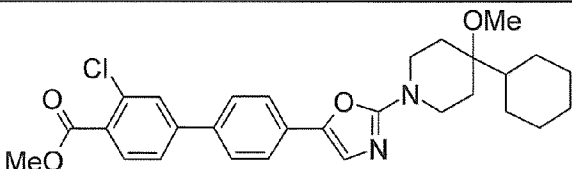
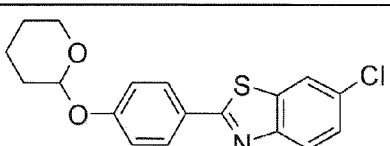
[0221]

[表24]

5D	
5D-1	
5D-2	
5D-3	
5D-4	
5D-5	
5D-6	
5E	

[0222]

[表25]

5E-1	
5E-2	
5E-3	
5E-4	
5E-5	
5E-6	
5E-7	
5E-8	
5E-9	

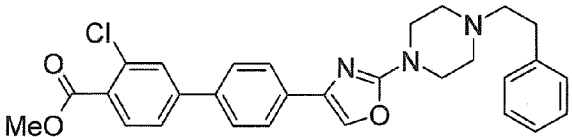
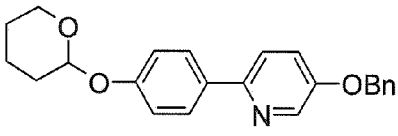
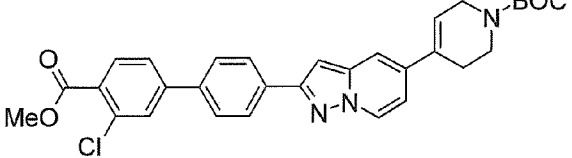
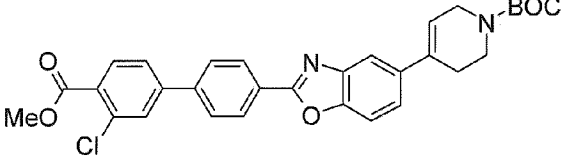
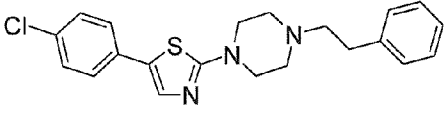
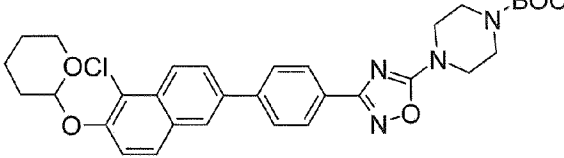
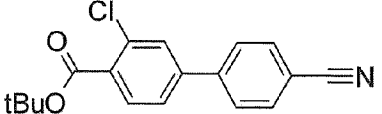
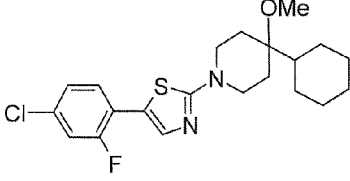
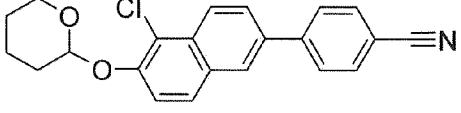
[0223]

[表26]

5E-10	
5E-11	
5E-12	
5E-13	
5E-14	
5E-15	
5E-16	
5E-17	
5E-18	
5E-19	

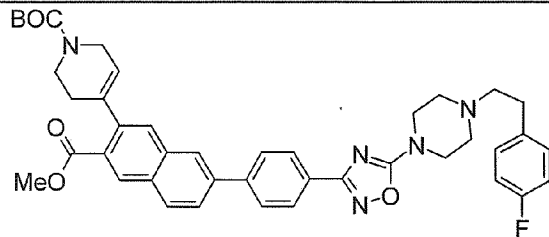
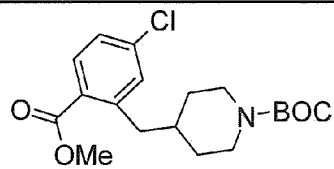
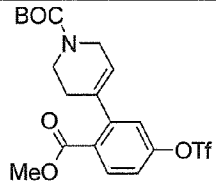
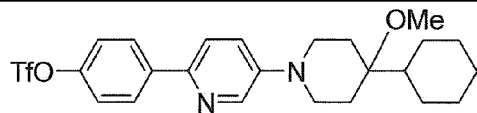
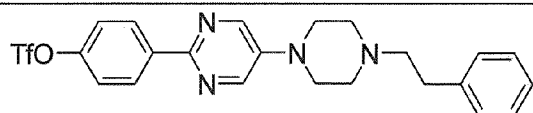
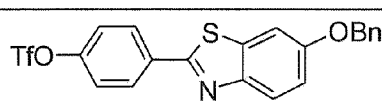
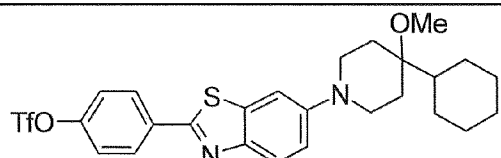
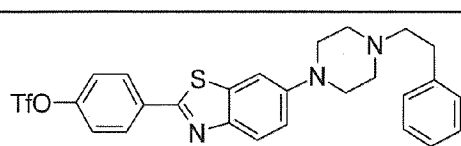
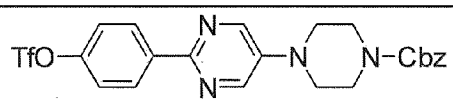
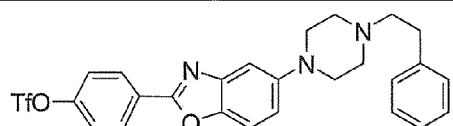
[0224]

[表27]

5E-20	
5E-21	
5E-22	
5E-23	
5E-24	
5E-25	
5E-26	
5E-27	
5E-28	

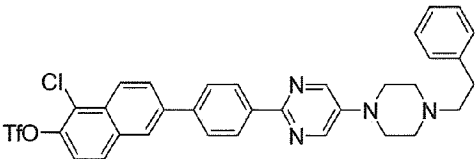
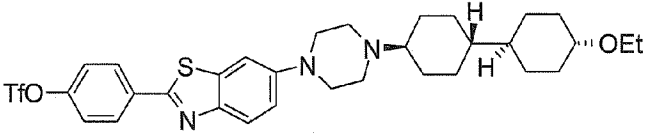
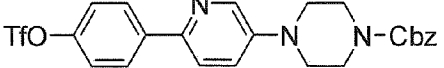
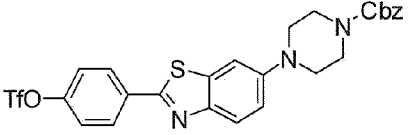
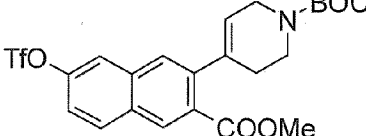
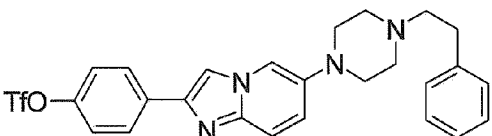
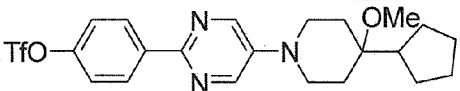
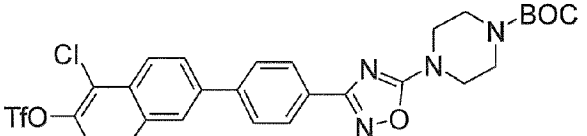
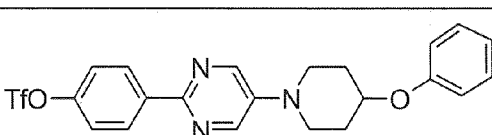
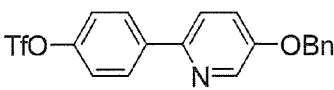
[0225]

[表28]

5F	
5G	
6	
6-1	
6-2	
6-3	
6-4	
6-5	
6-6	
6-7	

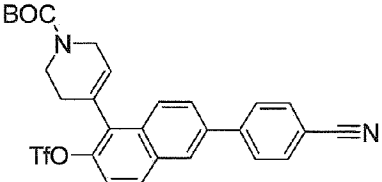
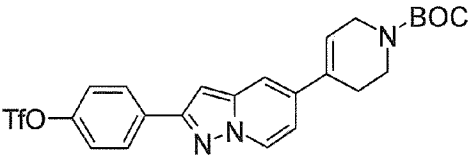
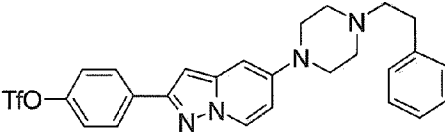
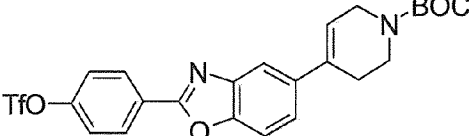
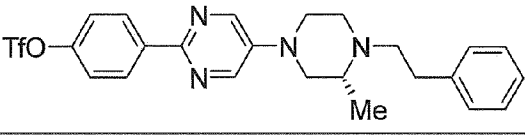
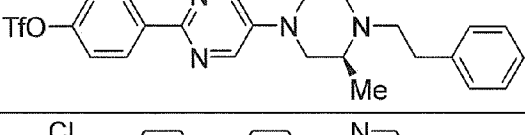
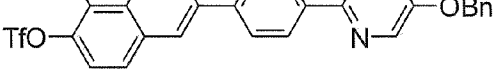
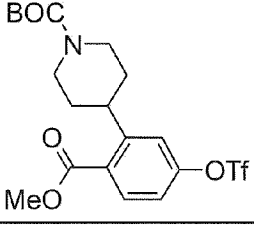
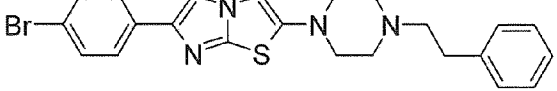
[0226]

[表29]

6-8	
6-9	
6-10	
6-11	
6-12	
6-13	
6-14	
6-15	
6-16	
6-17	

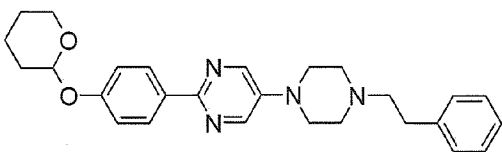
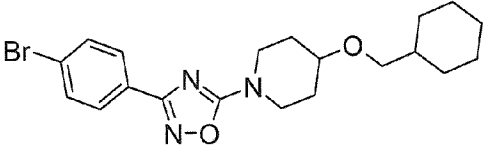
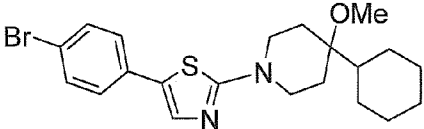
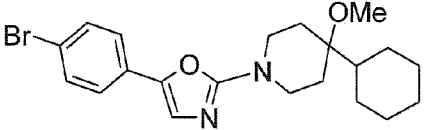
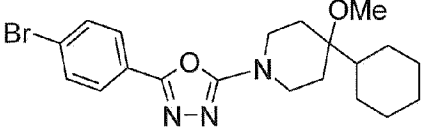
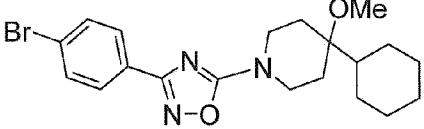
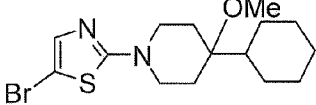
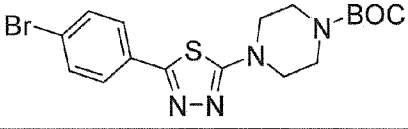
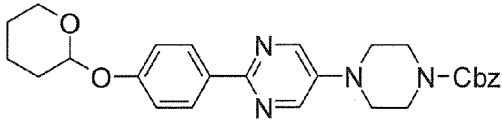
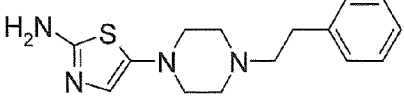
[0227]

[表30]

6-18	
6-19	
6-20	
6-21	
6-22	
6-23	
6-24	
6-25	
7	

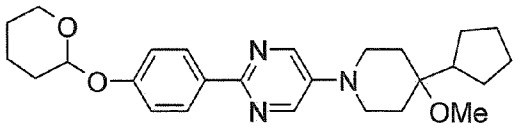
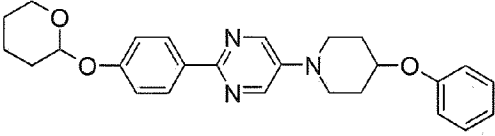
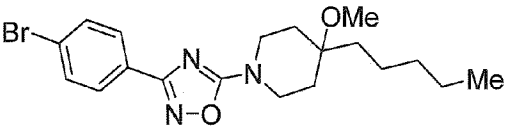
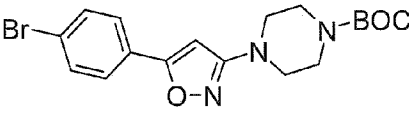
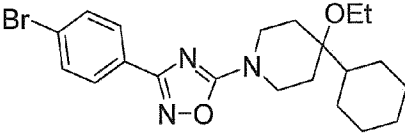
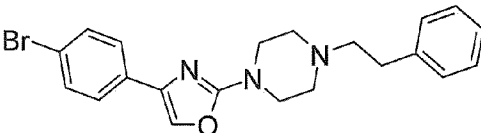
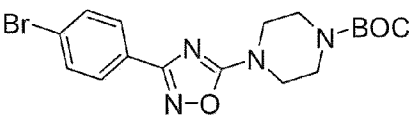
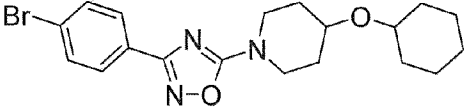
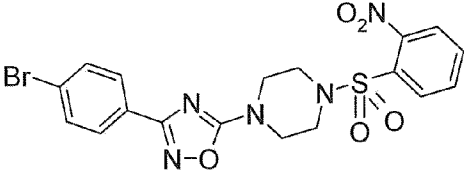
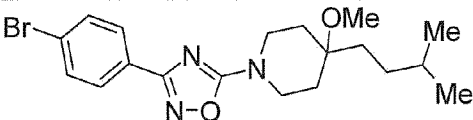
[0228]

[表31]

8	
8-1	
8-2	
8-3	
8-4	
8-5	
8-6	
8-7	
8-8	
8-9	

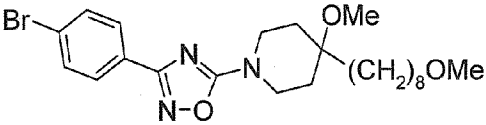
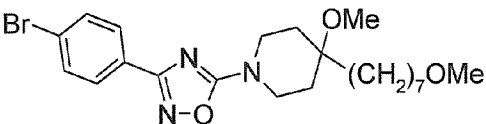
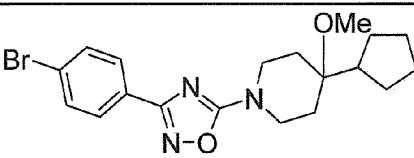
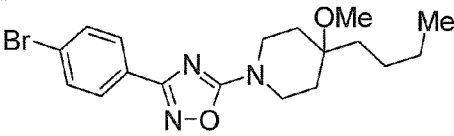
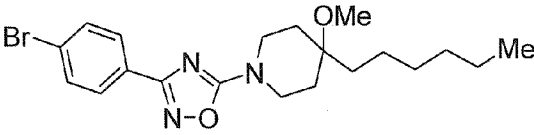
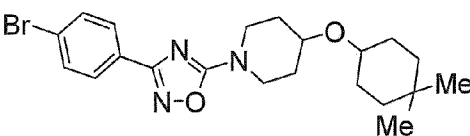
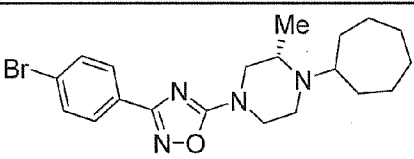
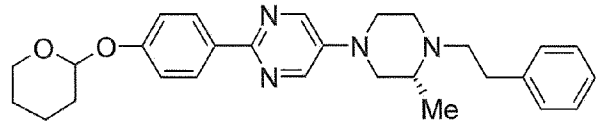
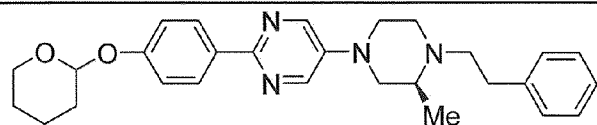
[0229]

[表32]

8-10	
8-11	
8-12	
8-13	
8-14	
8-15	
8-16	
8-17	
8-18	
8-19	

[0230]

[表33]

8-20	
8-21	
8-22	
8-23	
8-24	
8-25	
8-26	
9	
9-1	

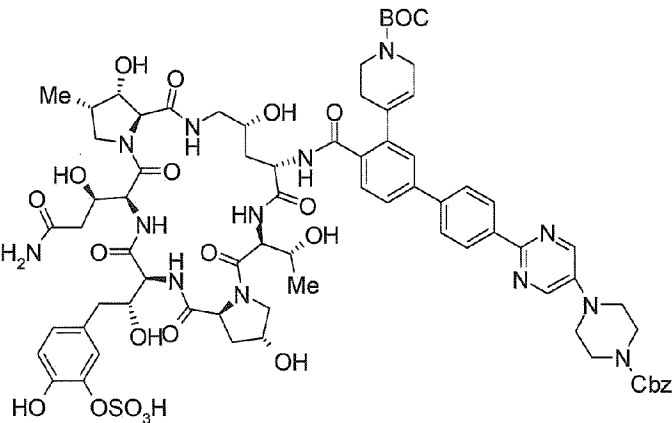
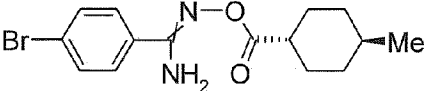
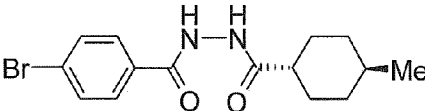
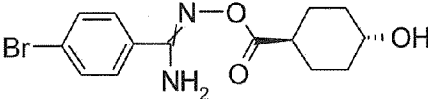
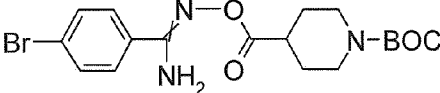
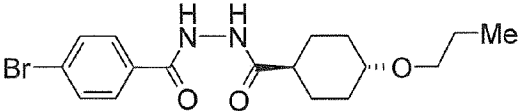
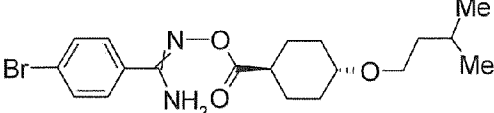
[0231]

[表34]

10	
10-1	
10-2	

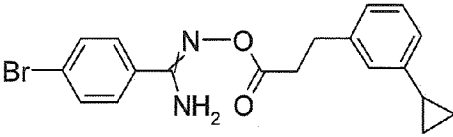
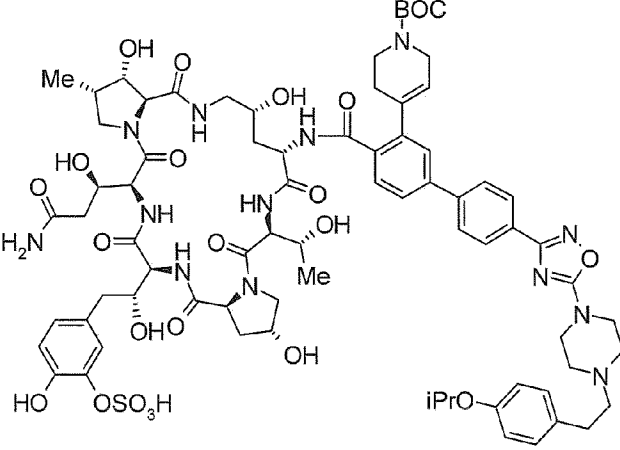
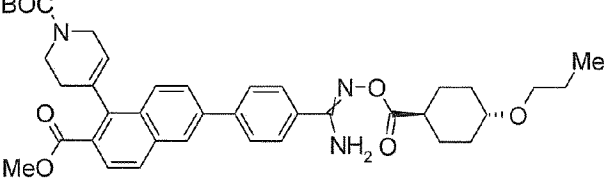
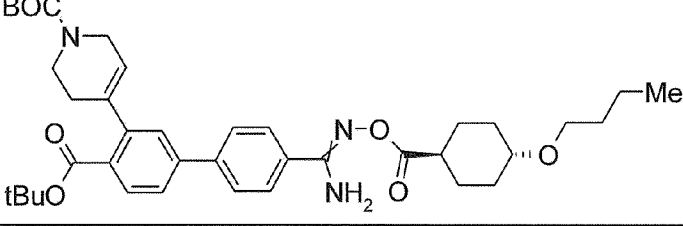
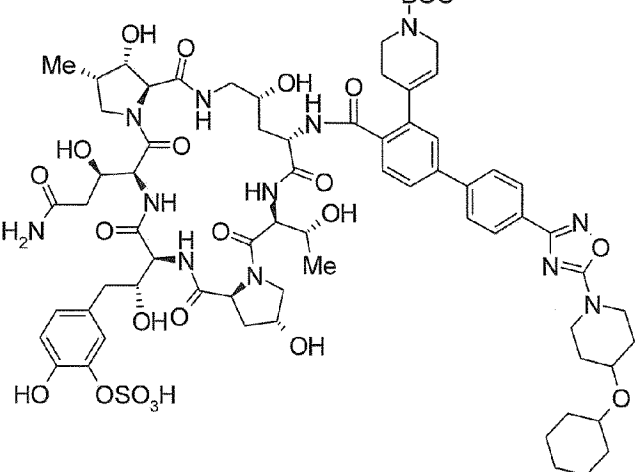
[0232]

[表35]

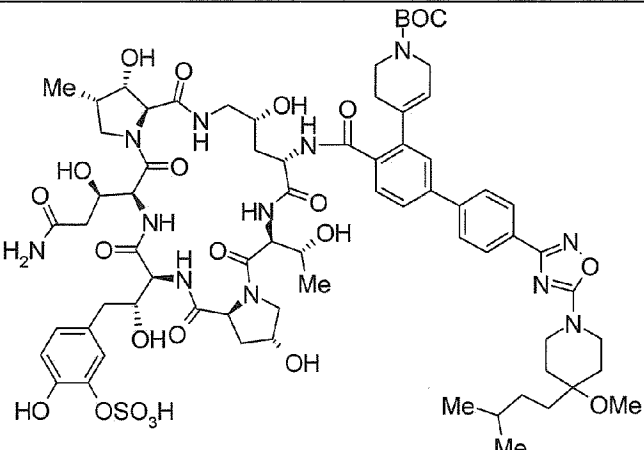
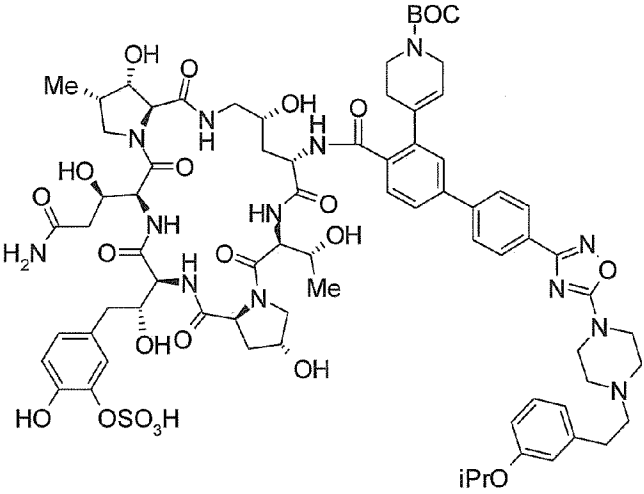
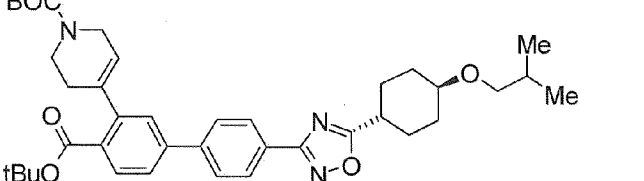
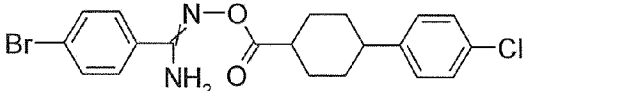
10-3	
10-4	
10-5	
10-6	
10-7	
10-8	
10-9	

[0233]

[表37]

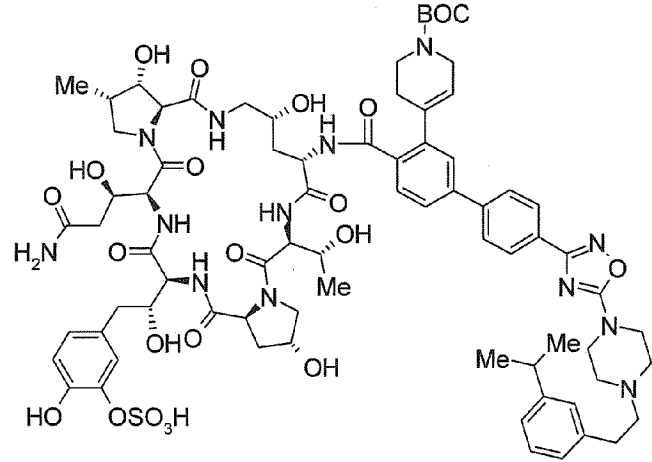
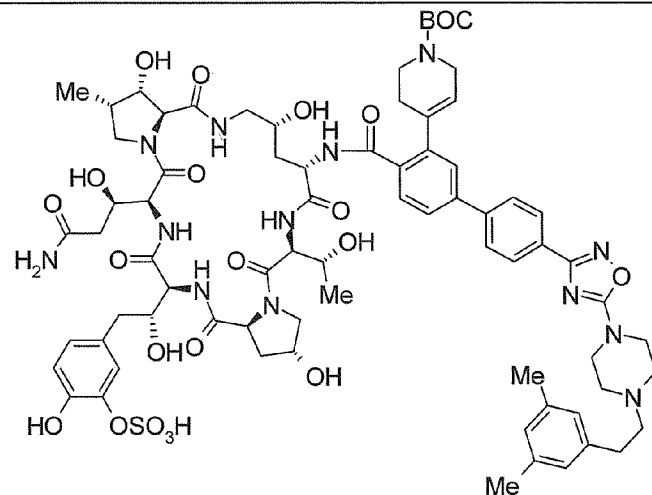
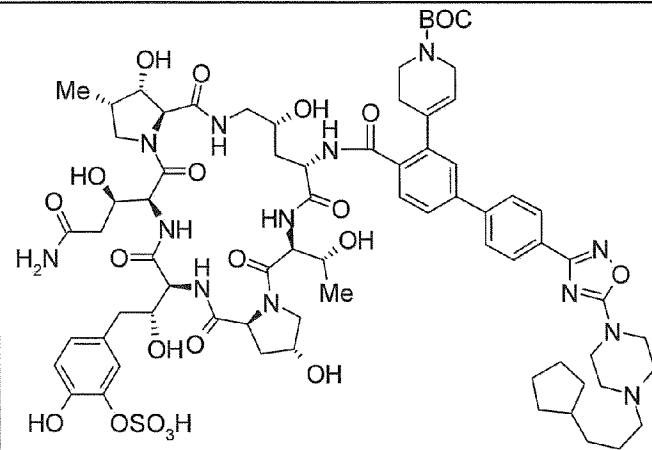
10-18	
10-19	
10-20	
10-21	
10-22	

[表38]

10-23	
10-24	
10-25	
10-26	

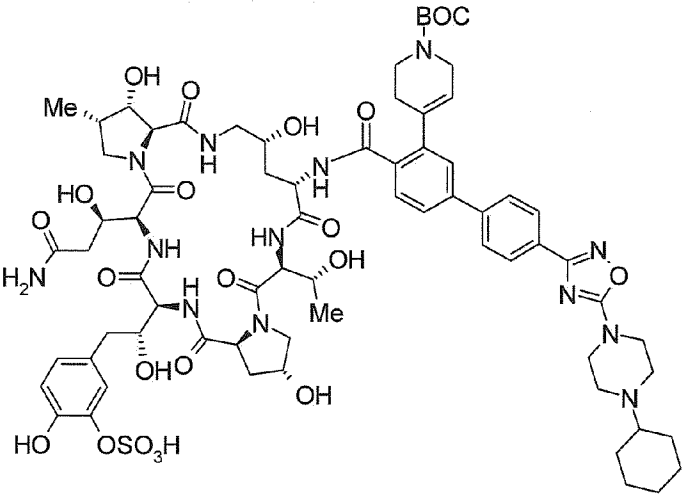
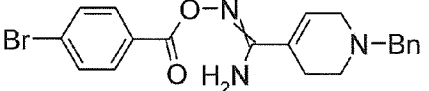
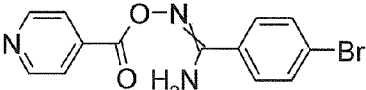
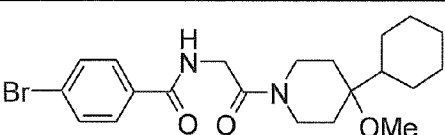
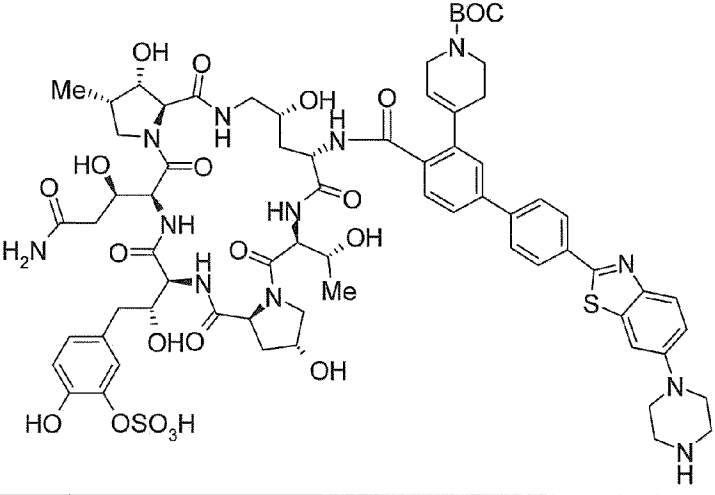
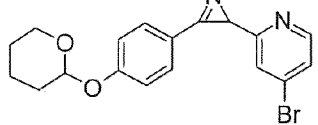
[0236]

[表39]

10-27	
10-28	
10-29	

[0237]

[表40]

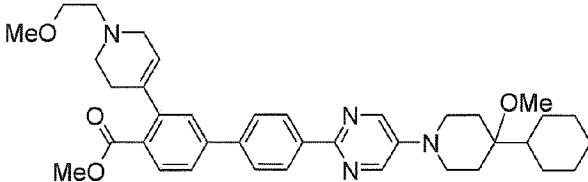
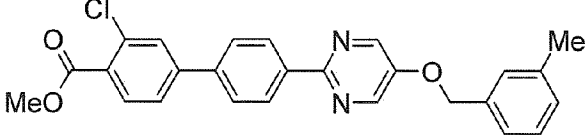
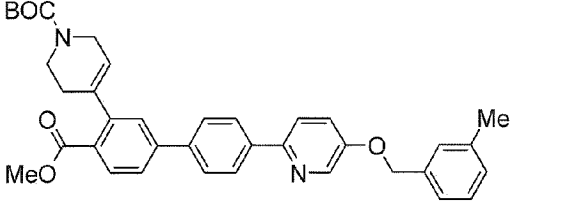
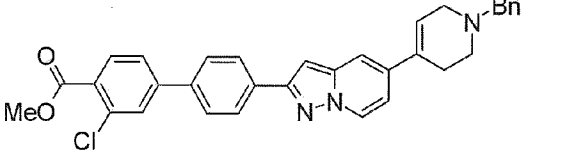
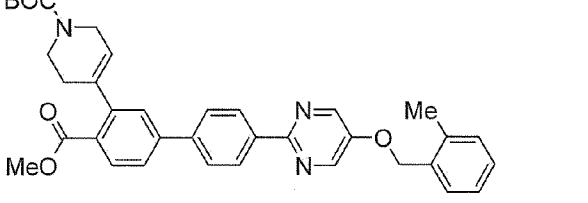
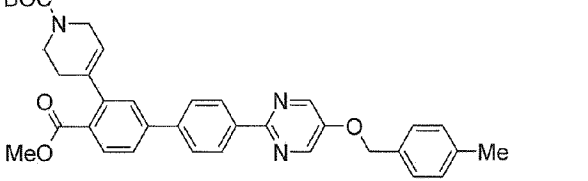
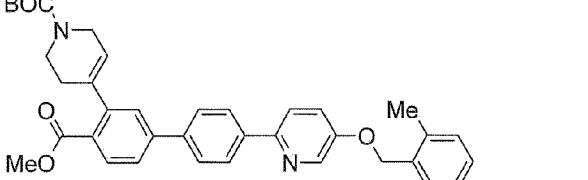
10-30	
10-31	
10-32	
10-33	
11	
12	

[0238]

[表41]

13	
14A	
14A-1	
14A-2	
14A-3	
14A-4	
14A-5	
14A-6	

[表42]

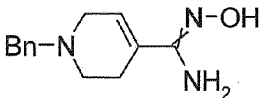
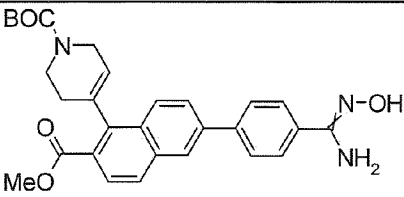
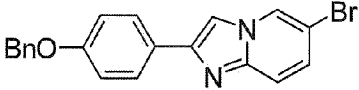
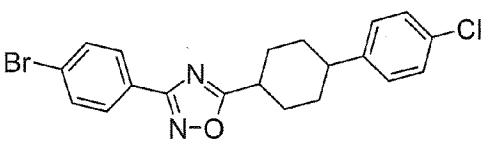
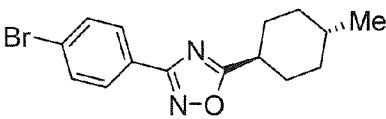
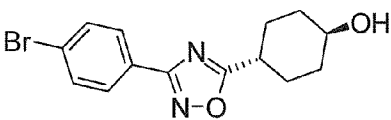
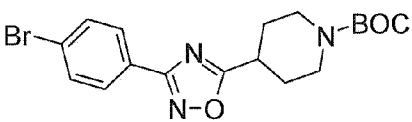
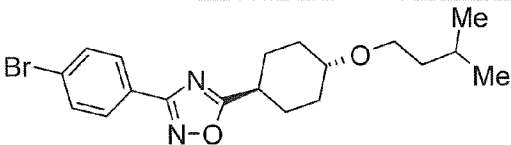
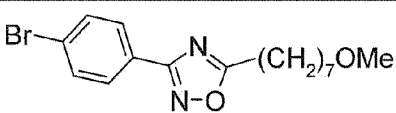
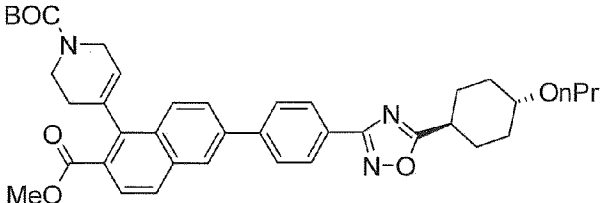
14A-7	
14A-8	
14A-9	
14A-10	
14A-11	
14A-12	
14A-13	

[0240]

[表43]

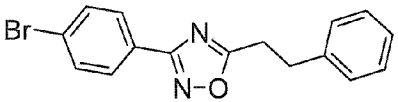
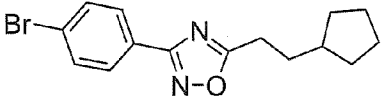
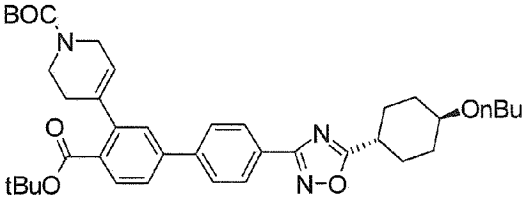
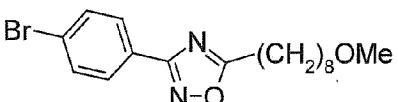
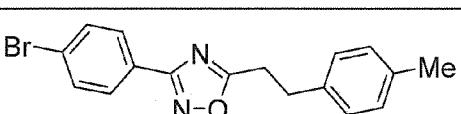
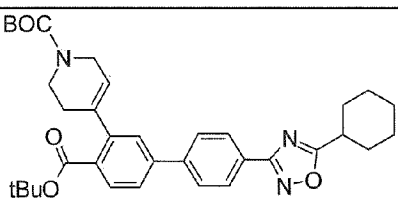
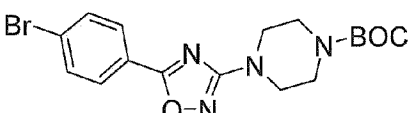
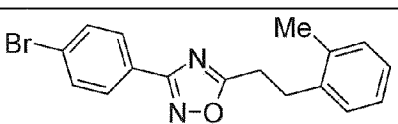
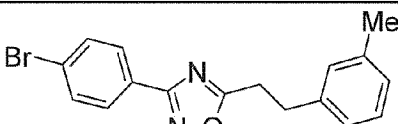
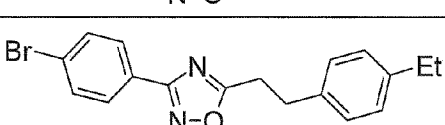
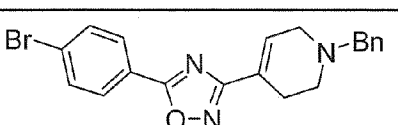
14A-14	
14A-15	
14B	
14B-1	
14B-2	
14B-3	
14B-4	
14C	
15	
16	
16-1	

[表44]

16-2	
16-3	
17	
18	
18-1	
18-2	
18-3	
18-4	
18-5	
18-6	

[0242]

[表45]

18-7	
18-8	
18-9	
18-10	
18-11	
18-12	
18-13	
18-14	
18-15	
18-16	
18-17	

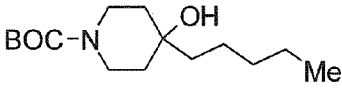
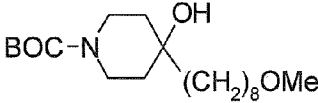
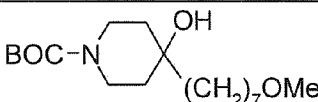
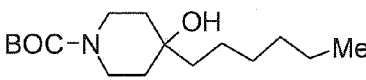
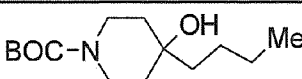
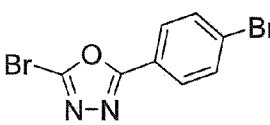
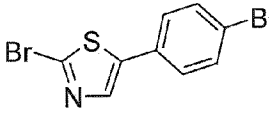
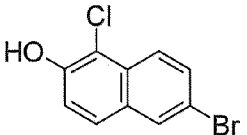
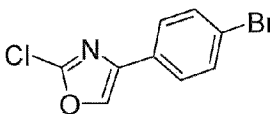
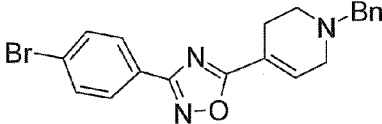
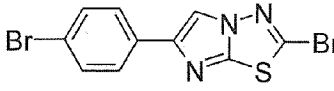
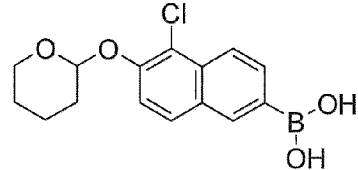
[0243]

[表46]

18-18	
18-19	
18-20	
18-21	
18-22	
19	
20	
20-1	
21	

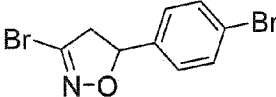
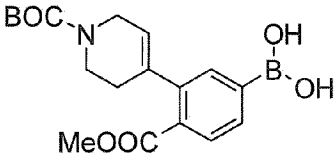
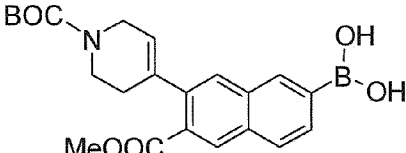
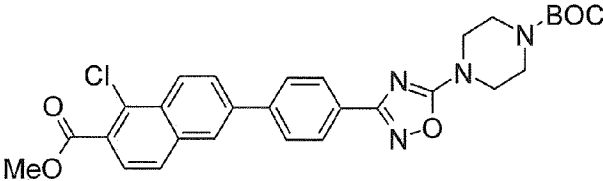
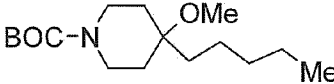
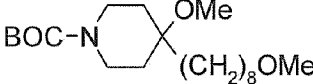
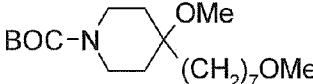
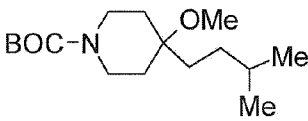
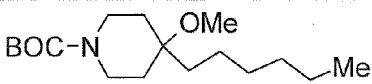
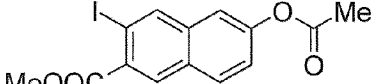
[0244]

[表47]

22	
22-1	
22-2	
22-3	
22-4	
23	
23-1	
23-2	
24	
25	
26	
27	

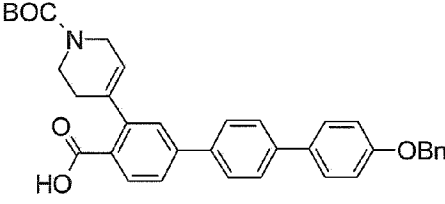
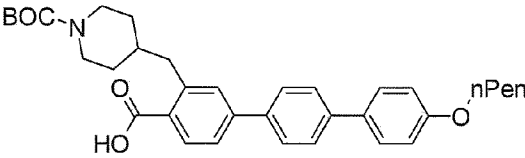
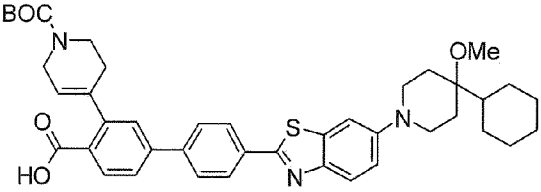
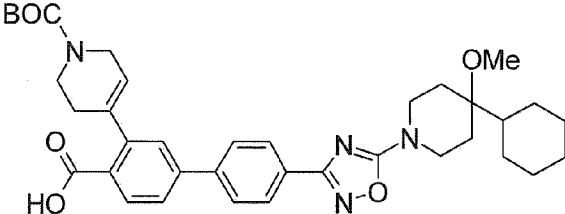
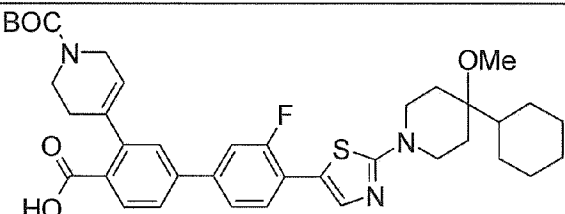
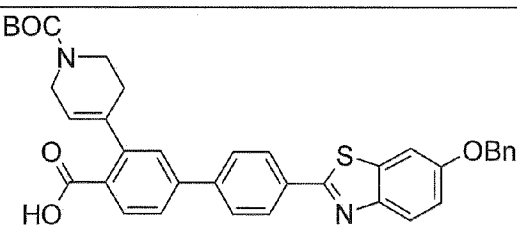
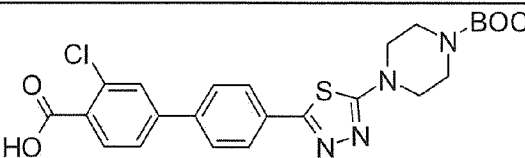
[0245]

[表48]

28	
29	
29-1	
30	
31	
31-1	
31-2	
31-3	
31-4	
31-5	
32	

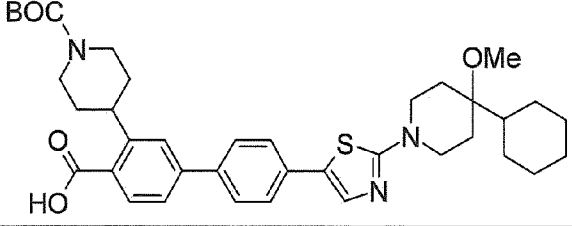
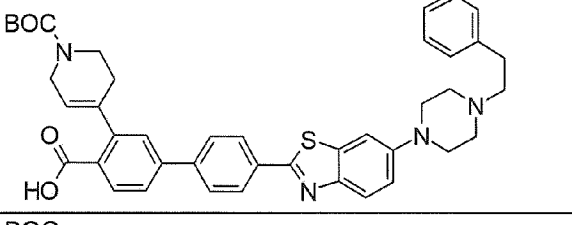
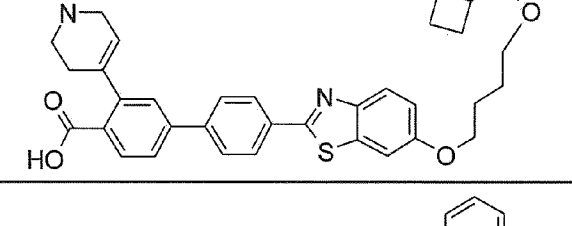
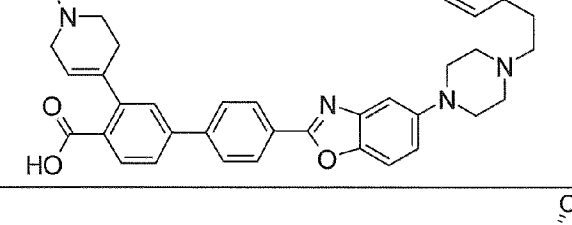
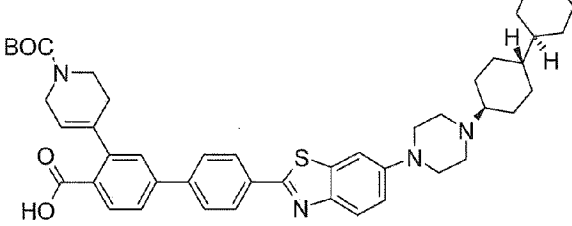
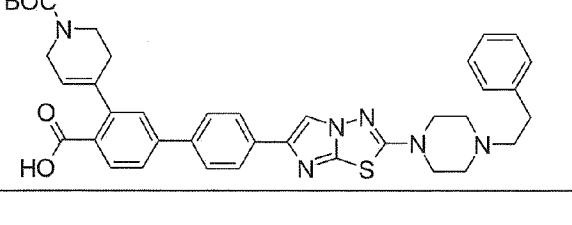
[0246]

[表50]

33-7	
33-8	
33-9	
33-10	
33-11	
33-12	
33-13	

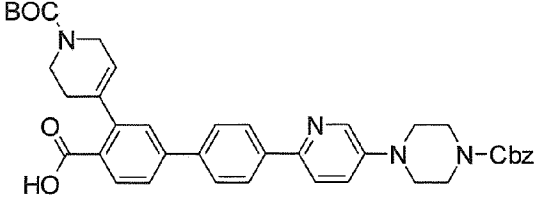
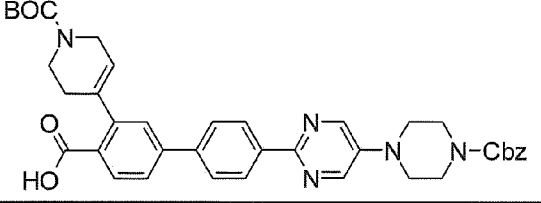
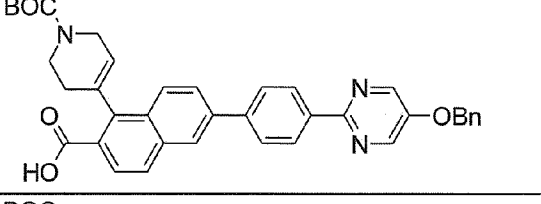
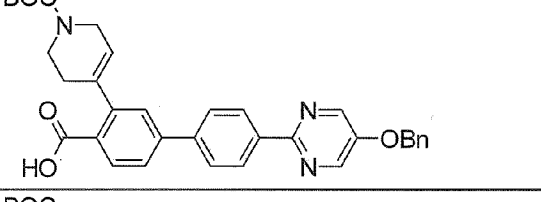
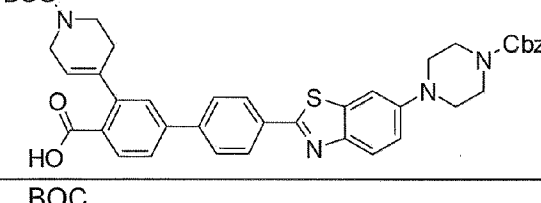
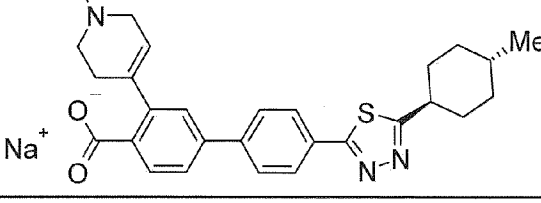
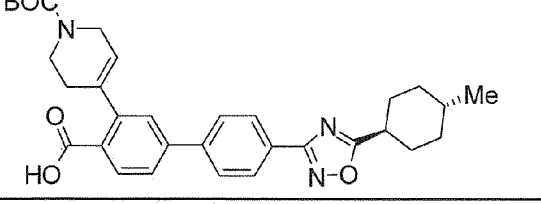
[0248]

[表51]

33-14	
33-15	
33-16	
33-17	
33-18	
33-19	

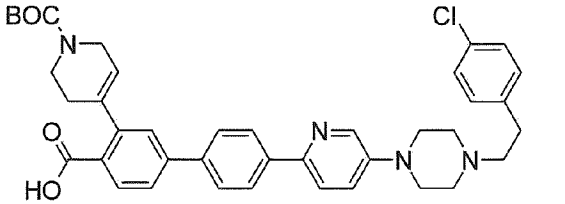
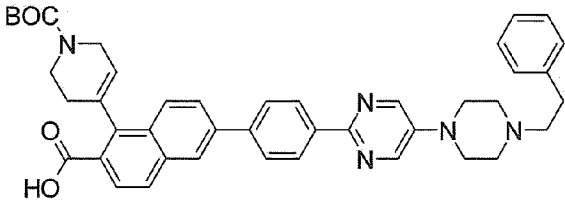
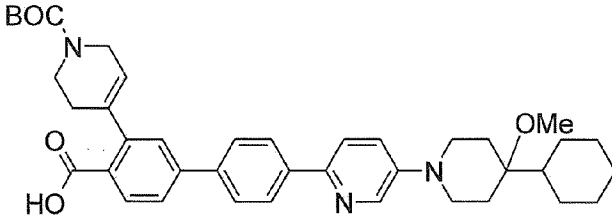
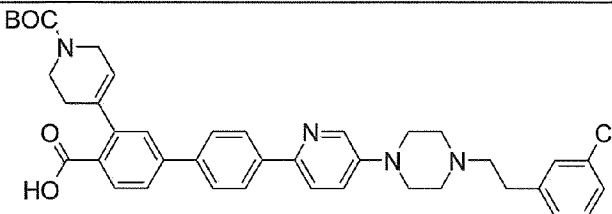
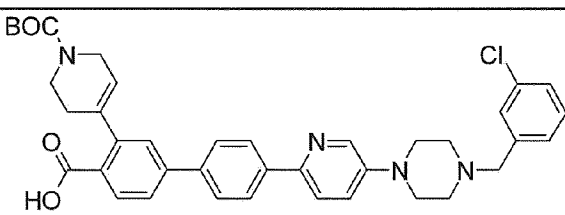
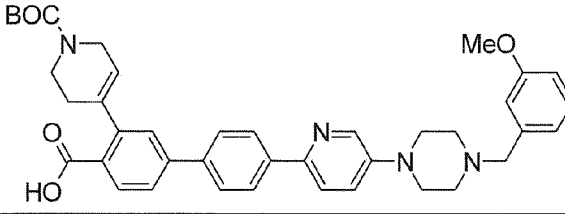
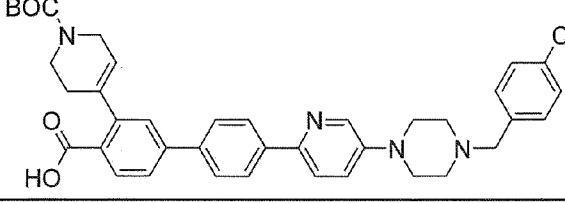
[0249]

[表52]

33-20	
33-21	
33-22	
33-23	
33-24	
33-25	
33-26	

[0250]

[表53]

33-27	
33-28	
33-29	
33-30	
33-31	
33-32	
33-33	

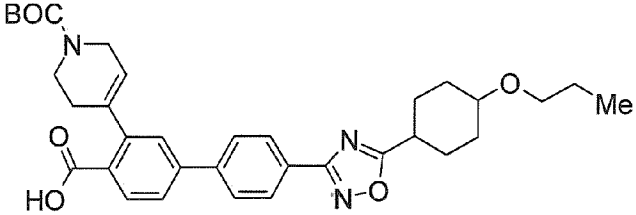
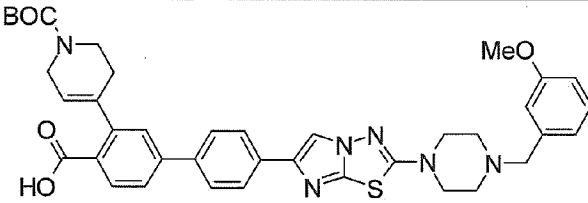
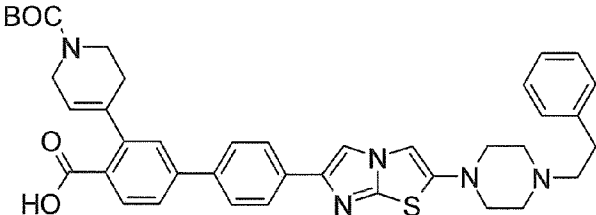
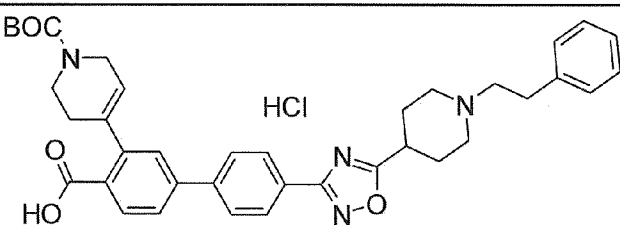
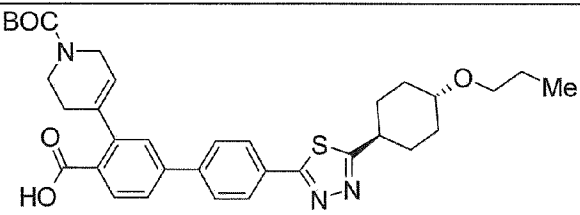
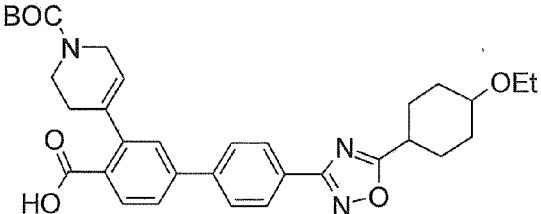
[0251]

[表54]

33-34	
33-35	
33-36	
33-37	
33-38	

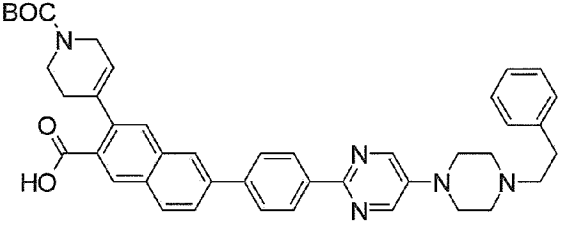
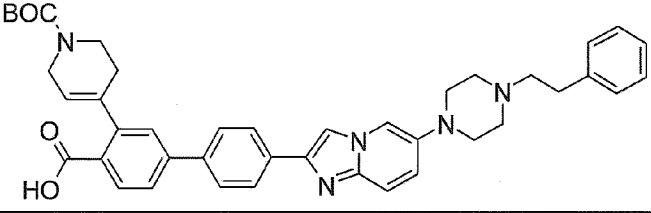
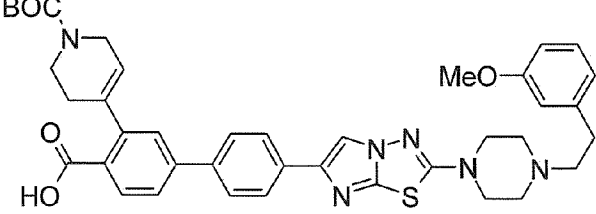
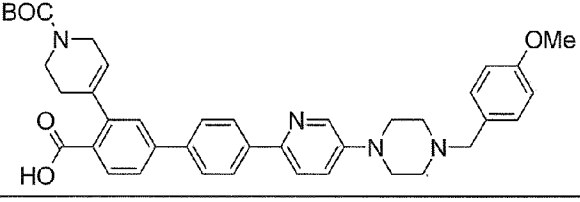
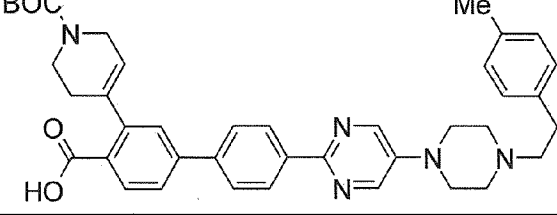
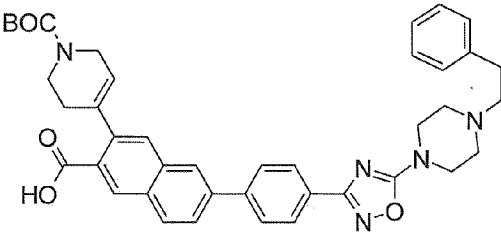
[0252]

[表55]

33-39	
33-40	
33-41	
33-42	
33-43	
33-44	

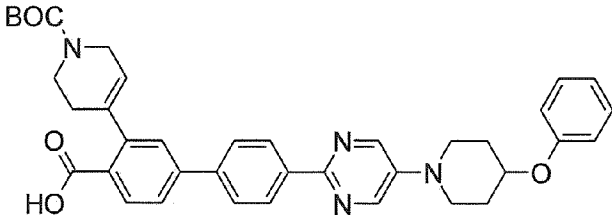
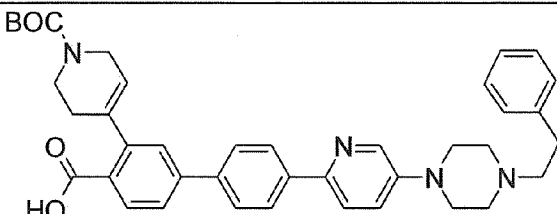
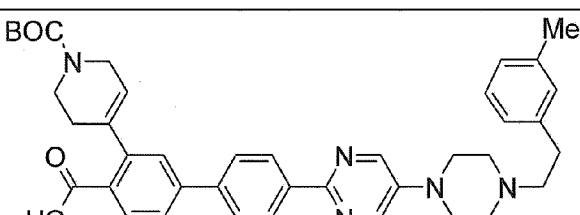
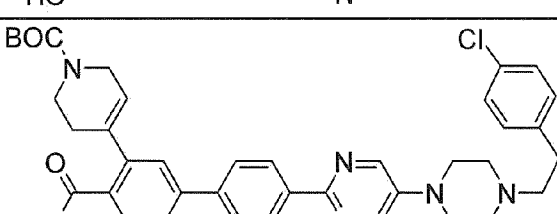
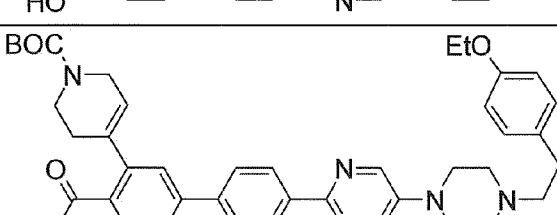
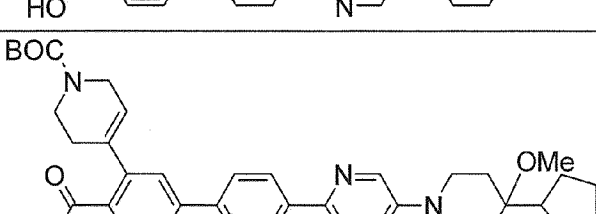
[0253]

[表56]

33-45	
33-46	
33-47	
33-48	
33-49	
33-50	

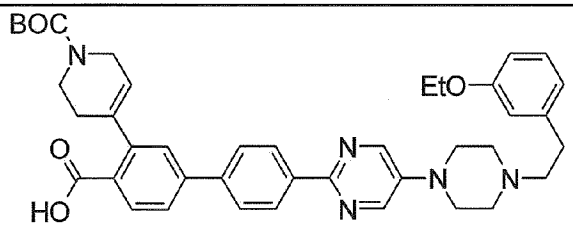
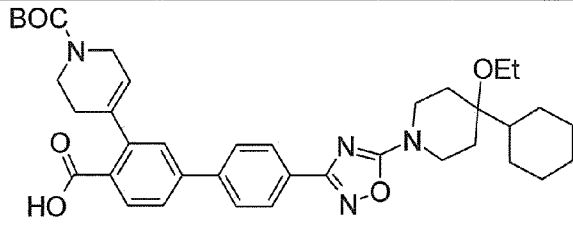
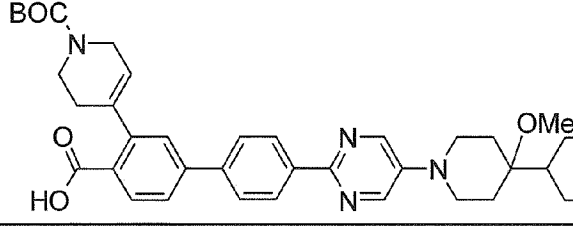
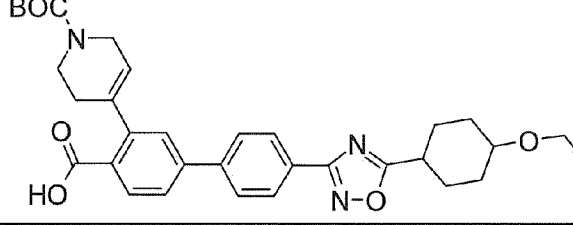
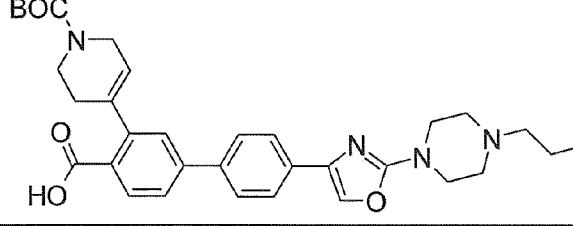
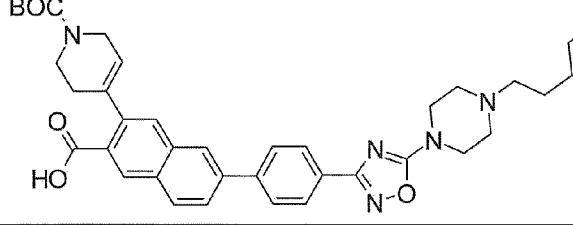
[0254]

[表57]

33-51	
33-52	
33-53	
33-54	
33-55	
33-56	

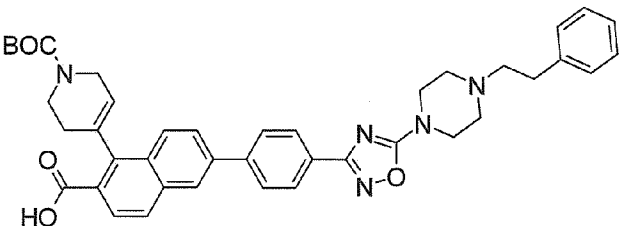
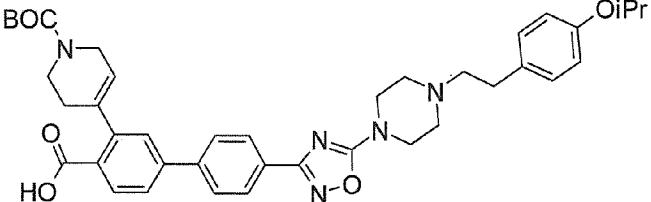
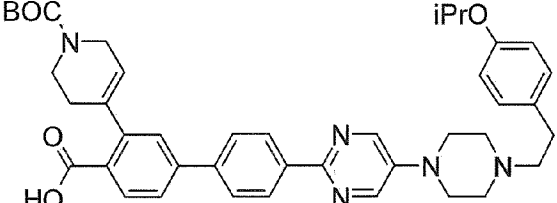
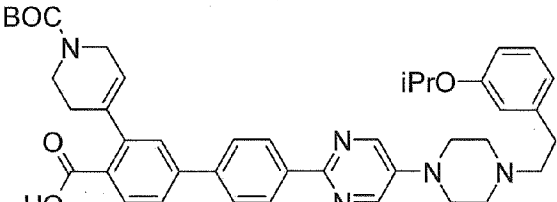
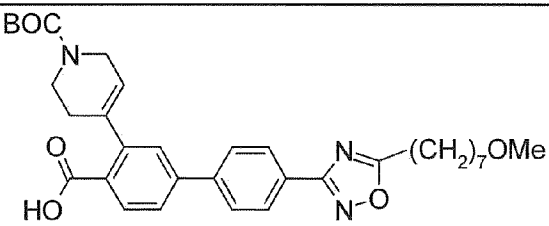
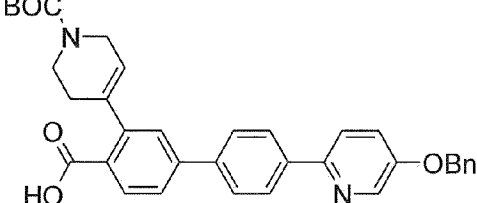
[0255]

[表58]

33-57	
33-58	
33-59	
33-60	
33-61	
33-62	

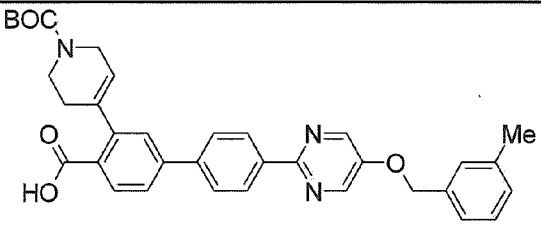
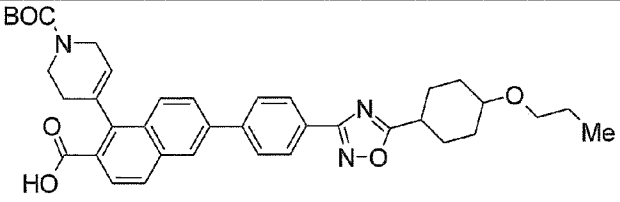
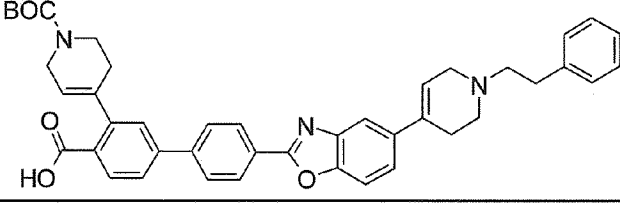
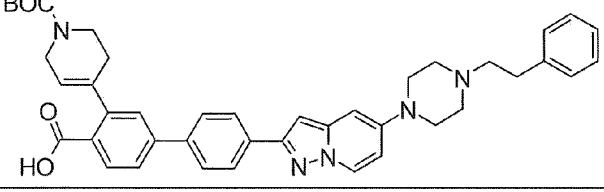
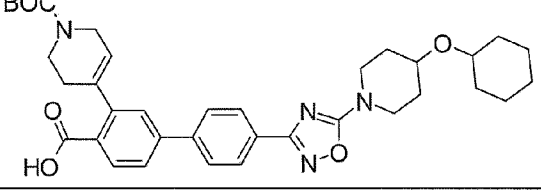
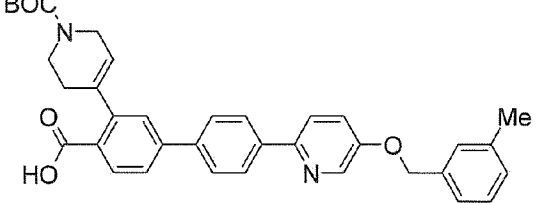
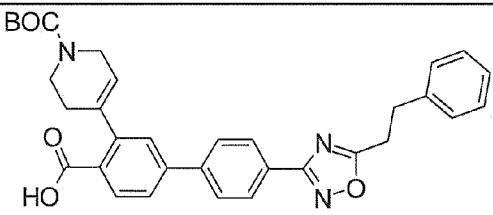
[0256]

[表59]

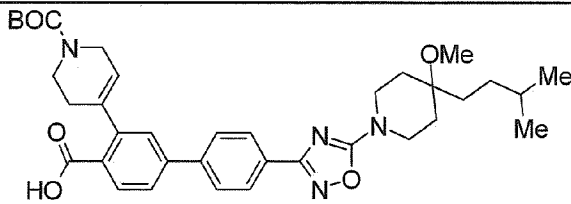
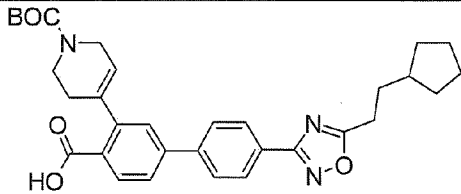
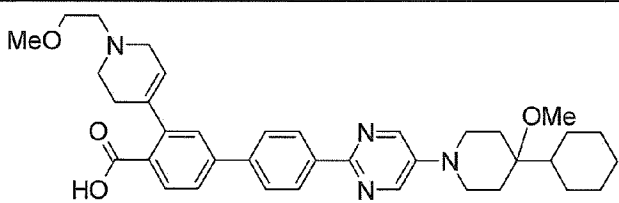
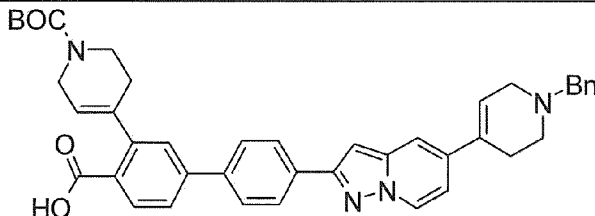
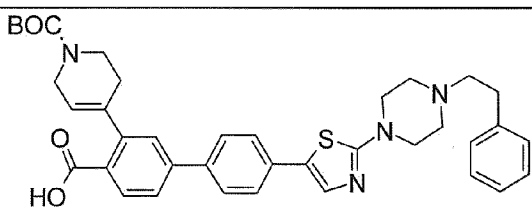
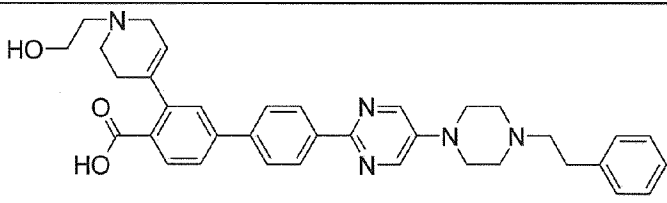
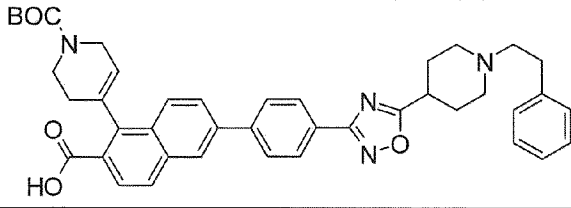
33-63	
33-64	
33-65	
33-66	
33-67	
33-68	

[0257]

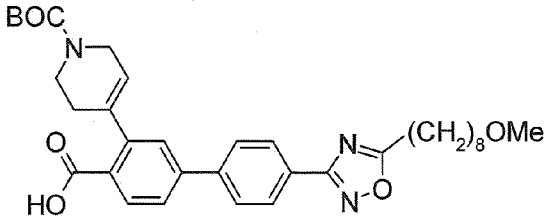
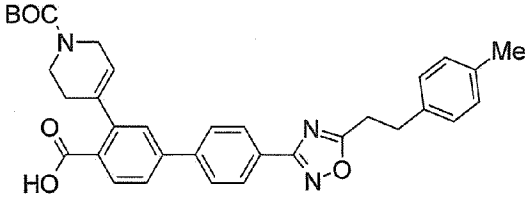
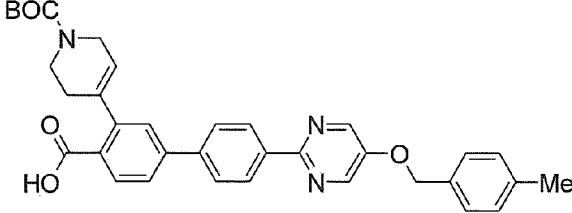
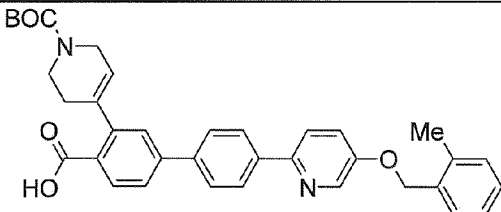
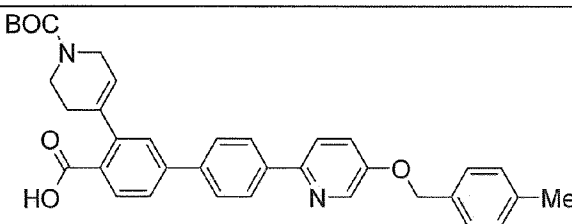
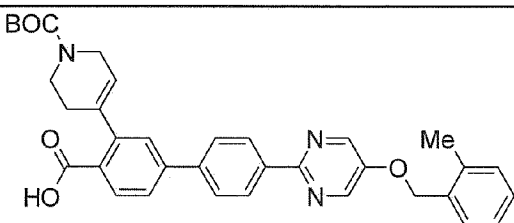
[表60]

33-69	
33-70	
33-71	
33-72	
33-73	
33-74	
33-75	

[表61]

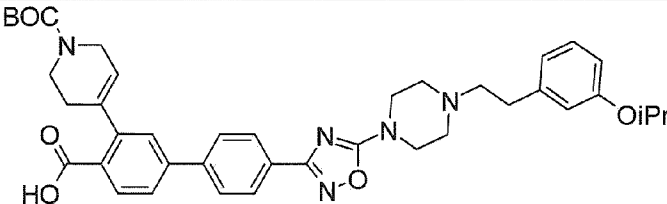
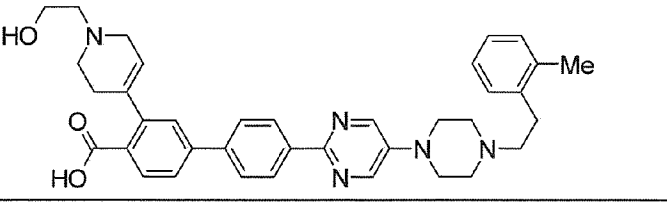
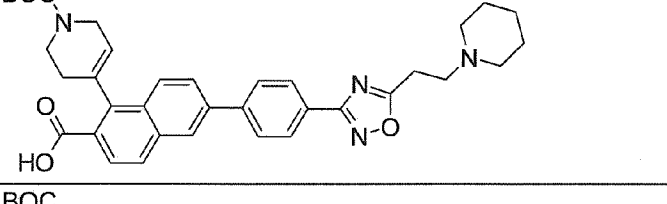
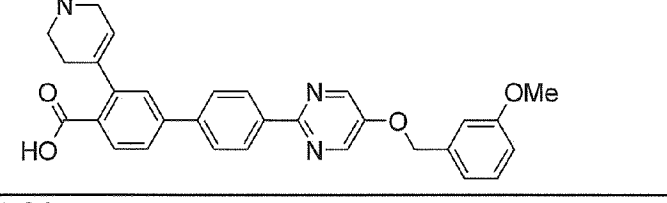
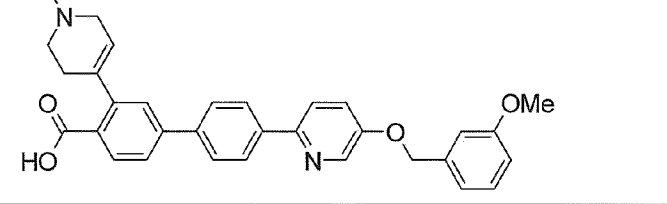
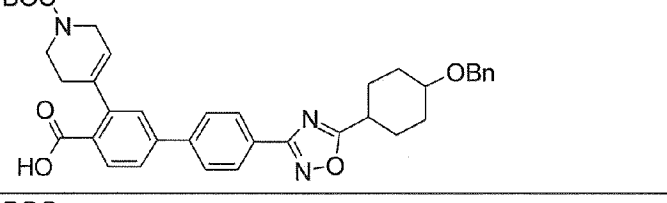
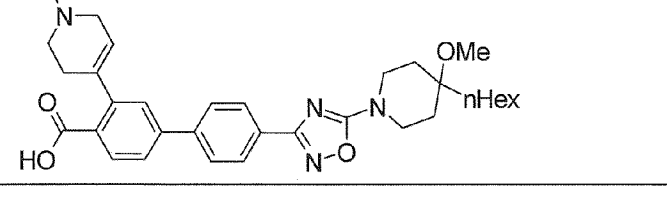
33-76	
33-77	
33-78	
33-79	
33-80	
33-81	
33-82	

[表62]

33-83	
33-84	
33-85	
33-86	
33-87	
33-88	

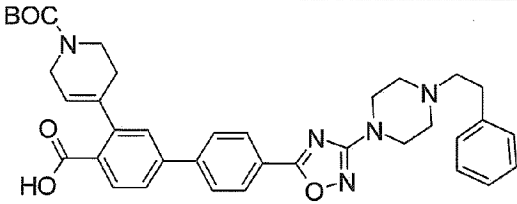
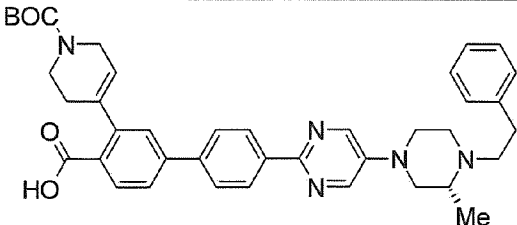
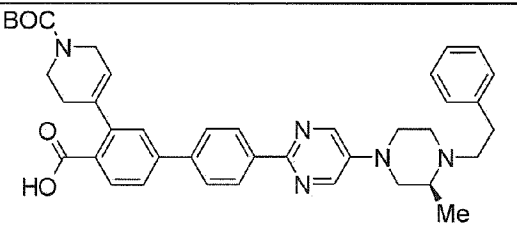
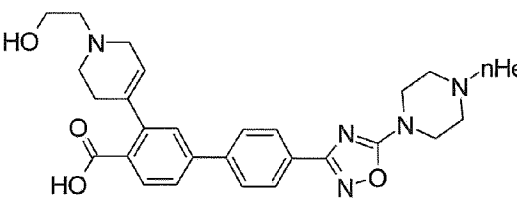
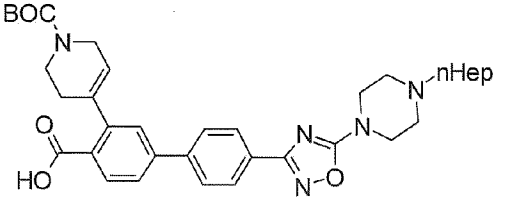
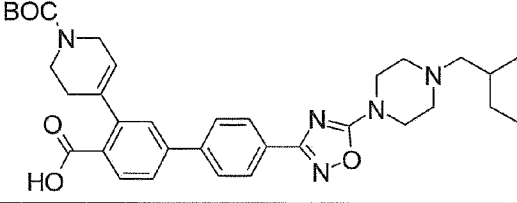
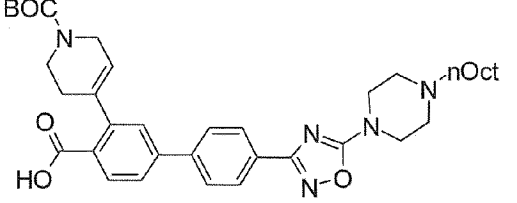
[0260]

[表63]

33-89	
33-90	
33-91	
33-92	
33-93	
33-94	
33-95	

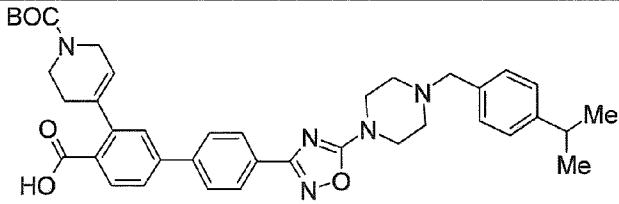
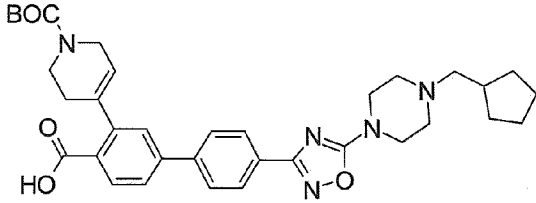
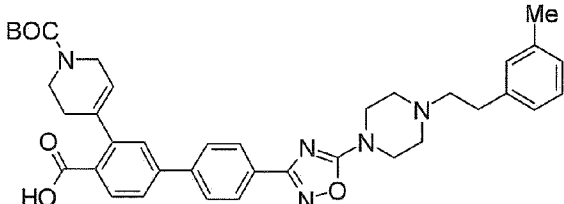
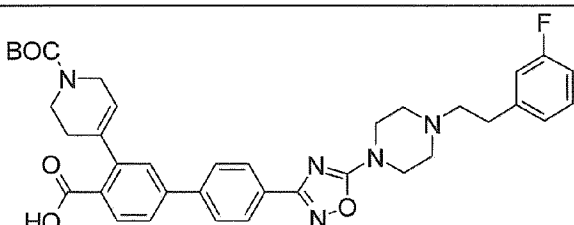
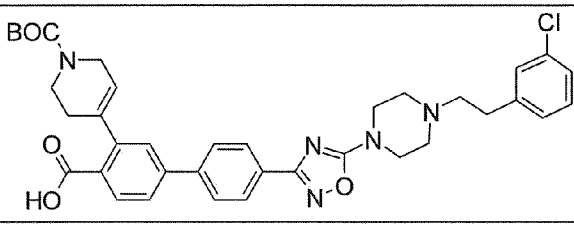
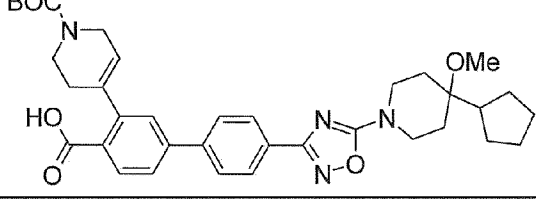
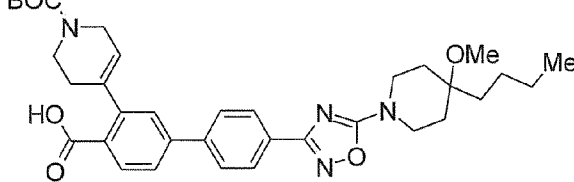
[0261]

[表64]

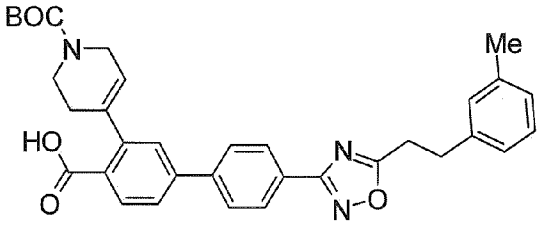
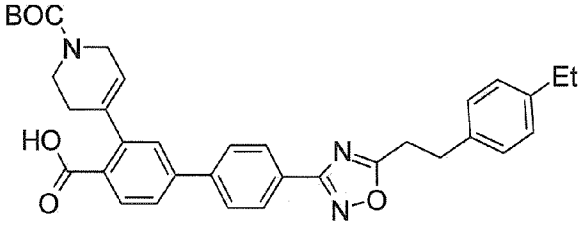
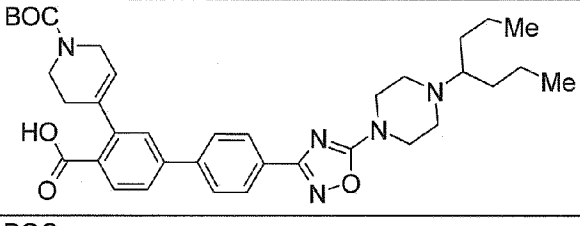
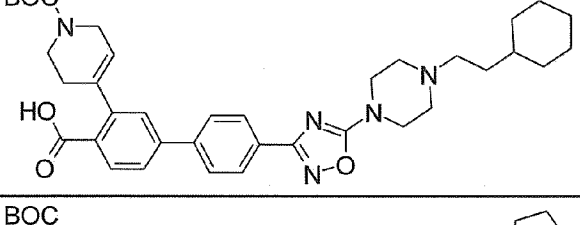
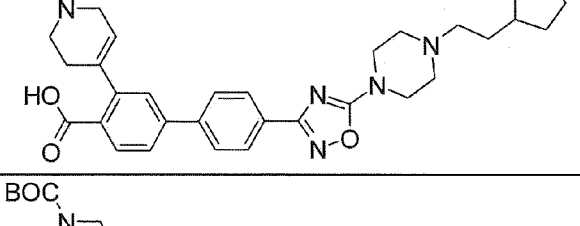
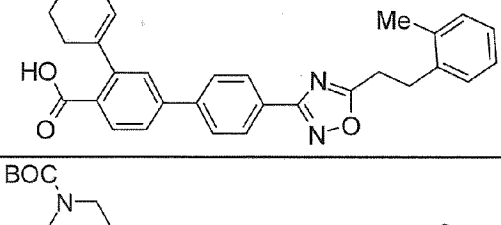
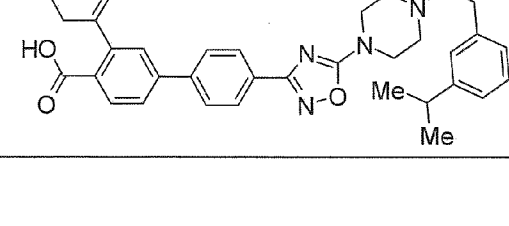
33-96	
33-97	
33-98	
33-99	
33-100	
33-101	
33-102	

[0262]

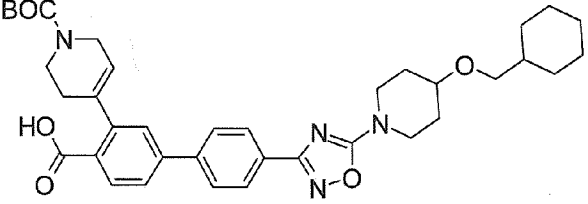
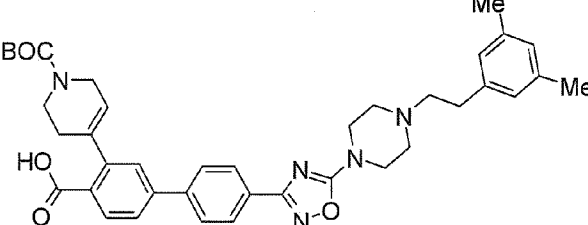
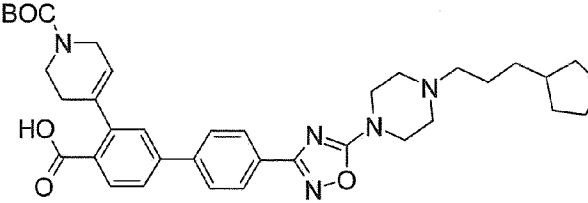
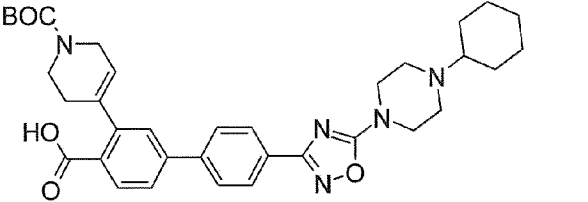
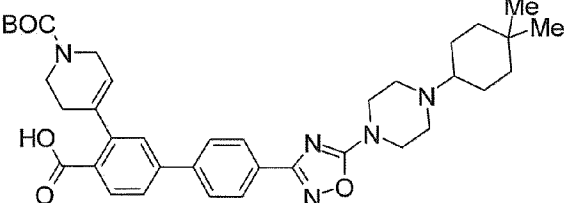
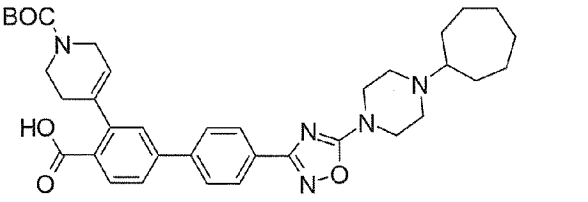
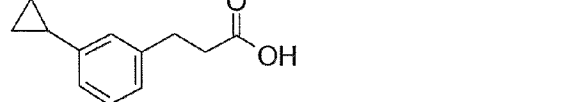
[表65]

33-103	
33-104	
33-105	
33-106	
33-107	
33-108	
33-109	

[表66]

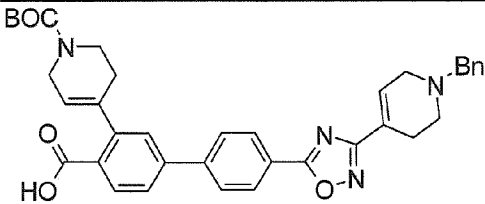
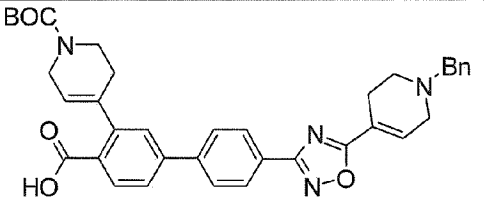
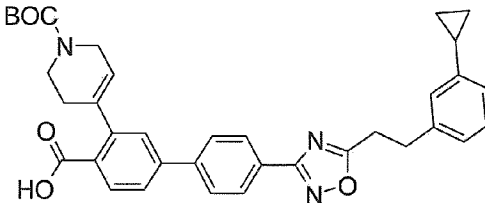
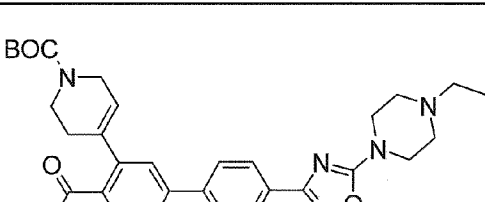
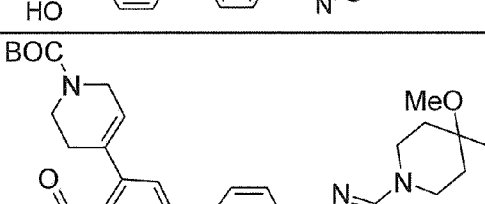
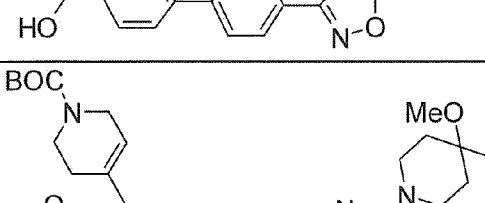
33-110	
33-111	
33-112	
33-113	
33-114	
33-115	
33-116	

[表67]

33-117	
33-118	
33-119	
33-120	
33-121	
33-122	
33-123	

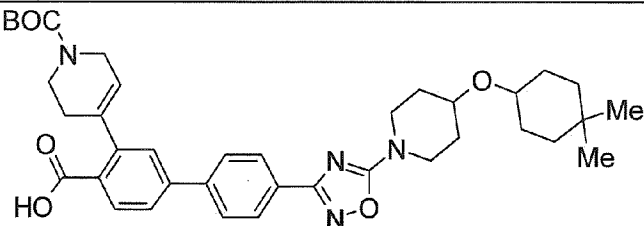
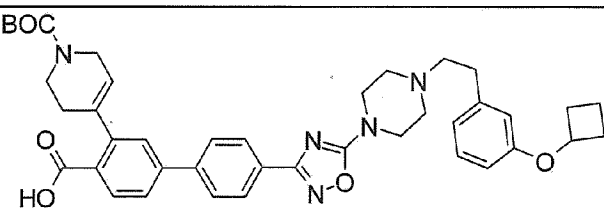
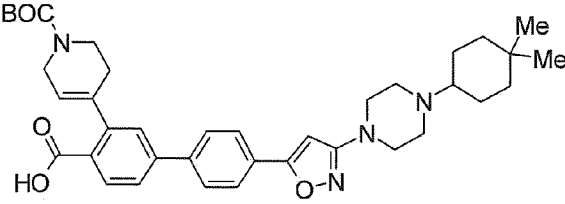
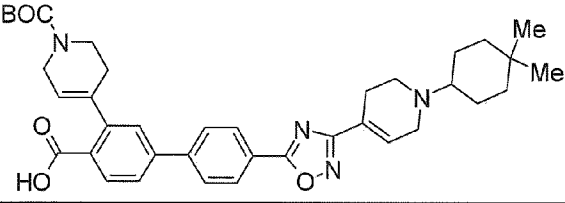
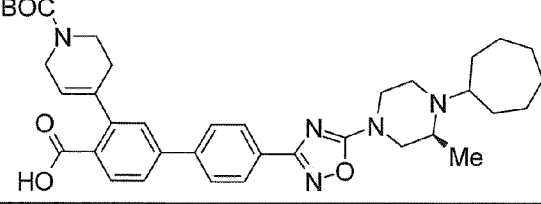
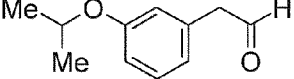
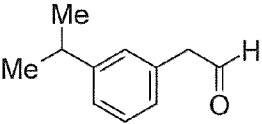
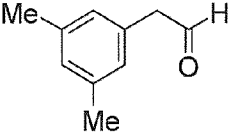
[0265]

[表68]

33-124	
33-125	
33-126	
33-127	
33-128	
33-129	

[0266]

[表69]

33-130	
33-131	
33-132	
33-133	
33-134	
34	
34-1	
34-2	

[0267]

[表70]

34-3	
35	
36	
36-1	
36-2	
37	
38	
38-1	

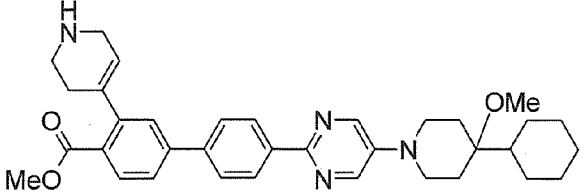
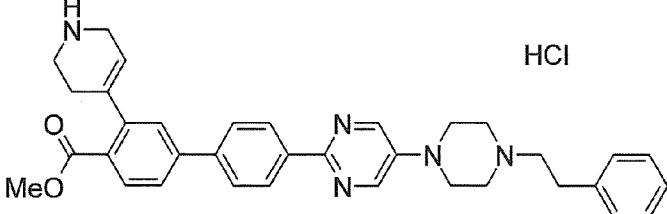
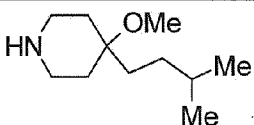
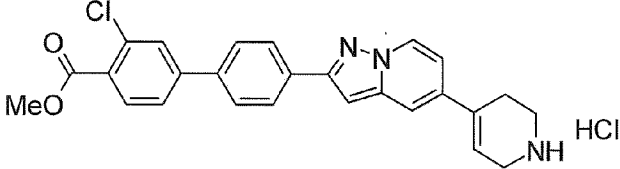
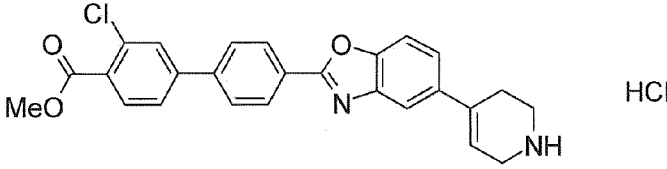
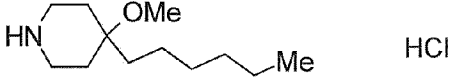
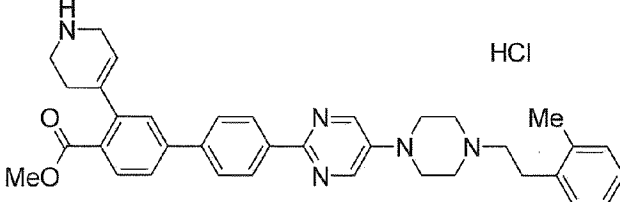
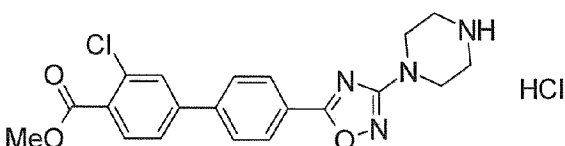
[0268]

[表71]

39	
39-1	
39-2	
39-3	
40	
40-1	
40-2	
40-3	
40-4	
40-5	
40-6	

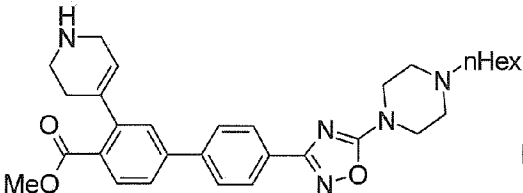
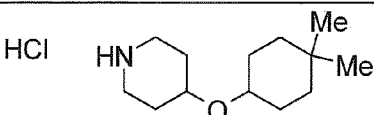
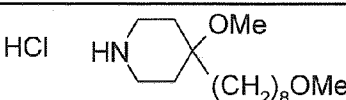
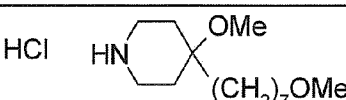
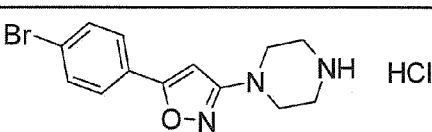
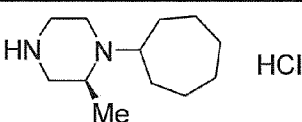
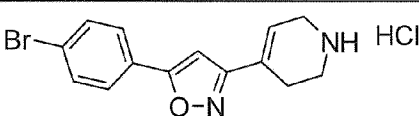
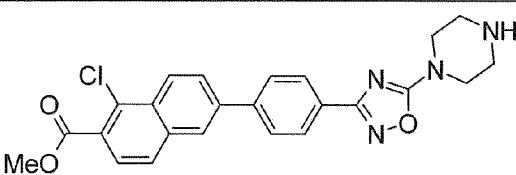
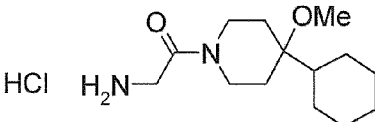
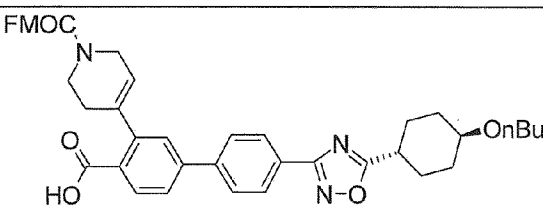
[0269]

[表72]

40-7	
40-8	 HCl
40-9	 HCl
40-10	 HCl
40-11	 HCl
40-12	 HCl
40-13	 HCl
40-14	 HCl

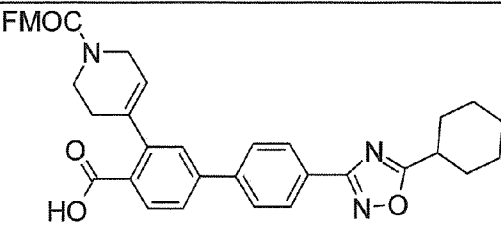
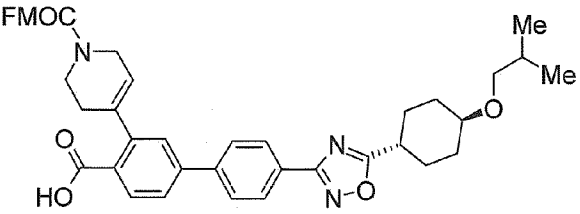
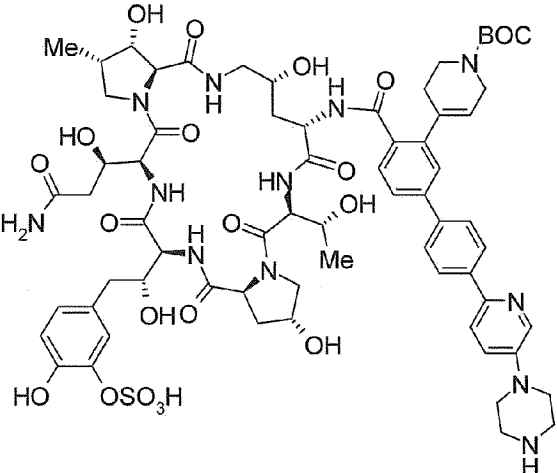
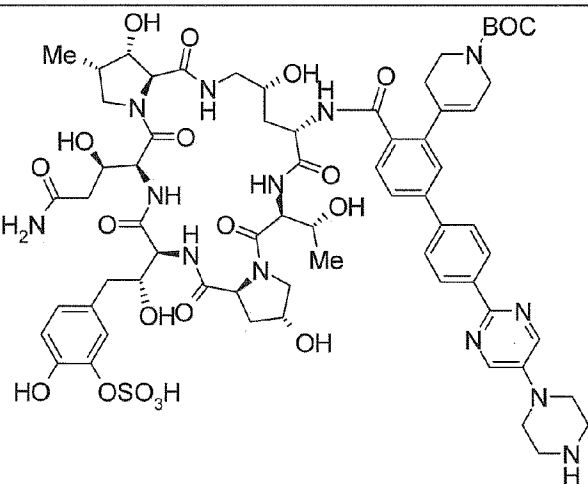
[0270]

[表73]

40-15	
40-16	
40-17	
40-18	
40-19	
40-20	
40-21	
40-22	
40-23	
41	

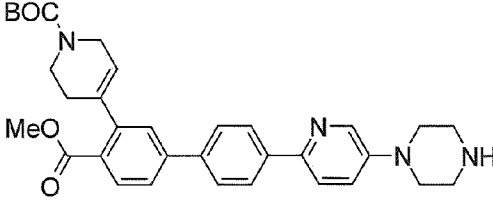
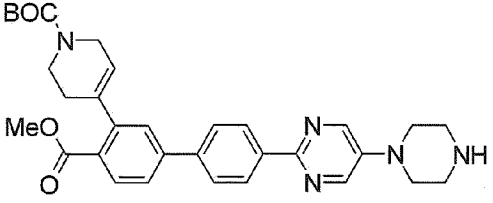
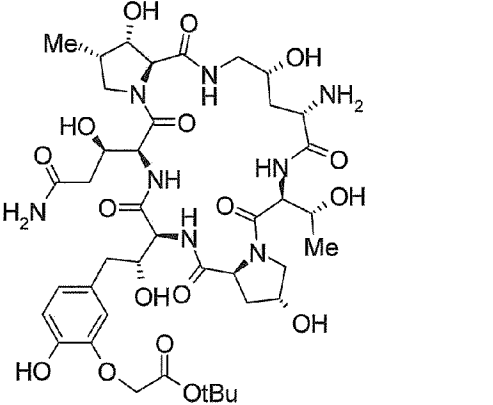
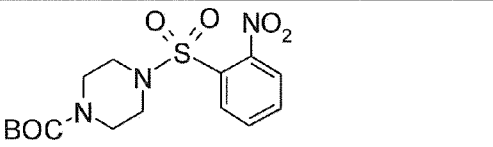
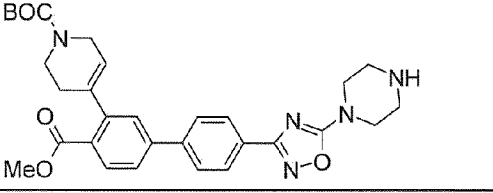
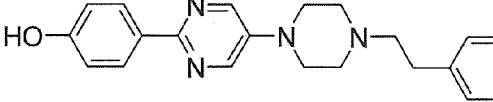
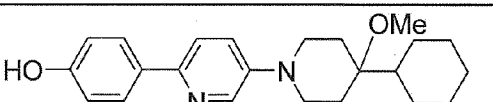
[0271]

[表74]

41-1	
41-2	
42	
42-1	

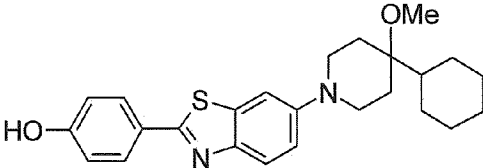
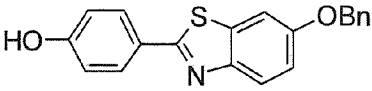
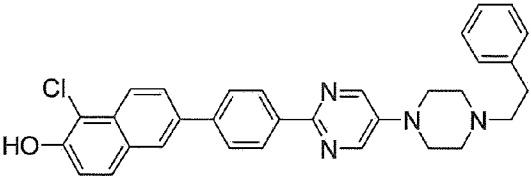
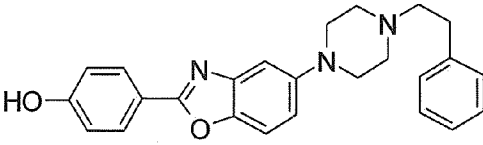
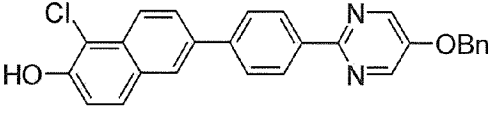
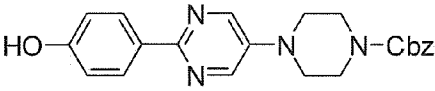
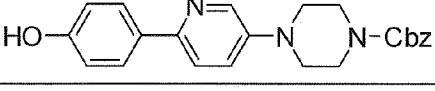
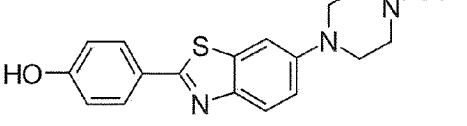
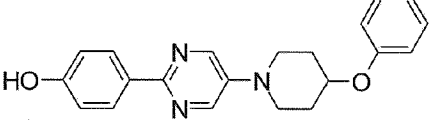
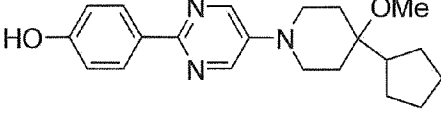
[0272]

[表75]

42-2	
42-3	
42-4	
43	
44	
45	
45-1	

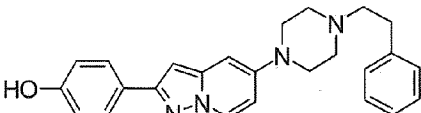
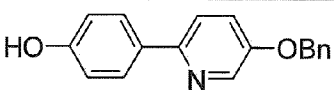
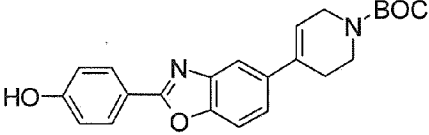
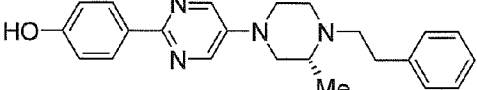
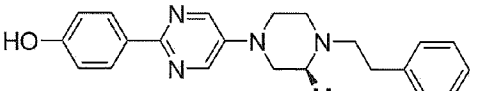
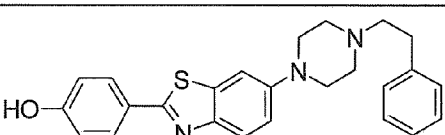
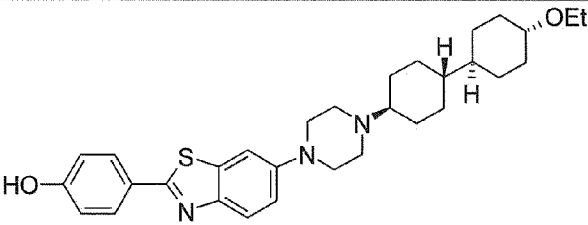
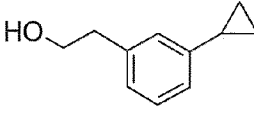
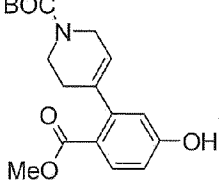
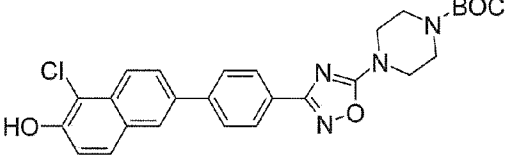
[0273]

[表76]

45-2	
45-3	
45-4	
45-5	
45-6	
45-7	
45-8	
45-9	
45-10	
45-11	

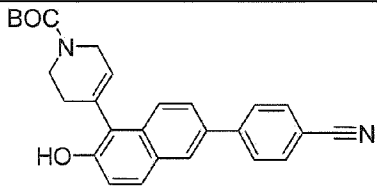
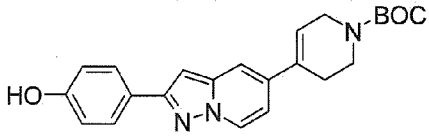
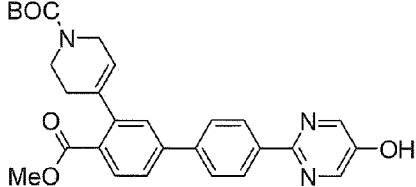
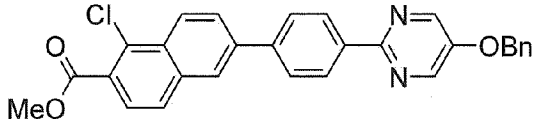
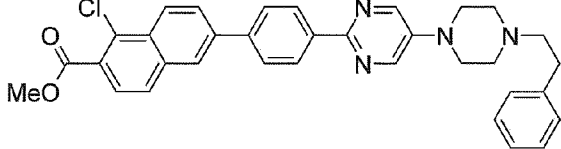
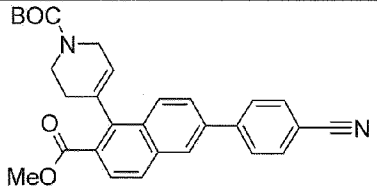
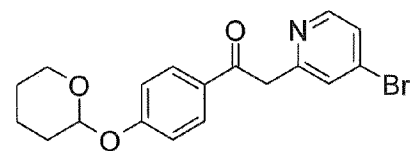
[0274]

[表77]

45-12	
45-13	
45-14	
45-15	
45-16	
45-17	
45-18	
45-19	
46	
46-1	

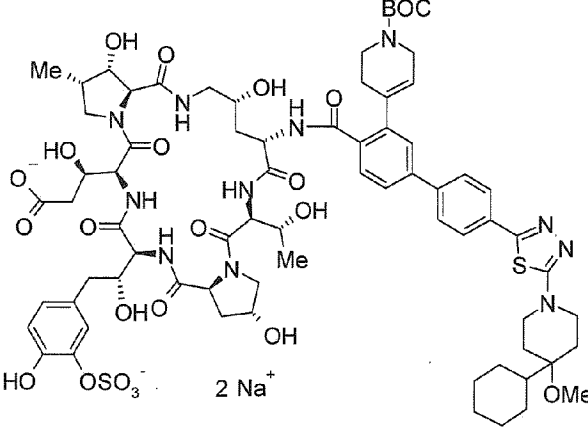
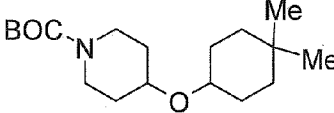
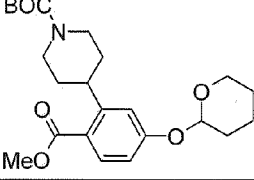
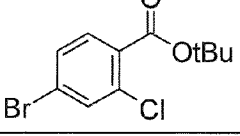
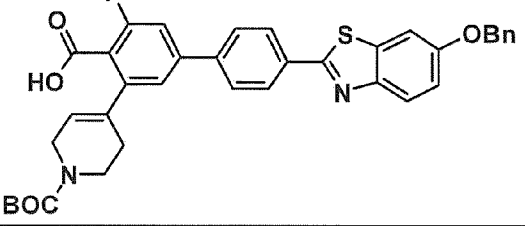
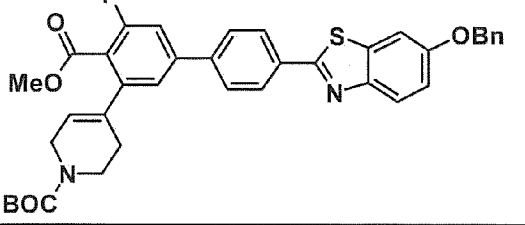
[0275]

[表78]

46-2	
46-3	
46-4	
47	
47-1	
47-2	
48	

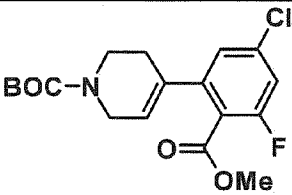
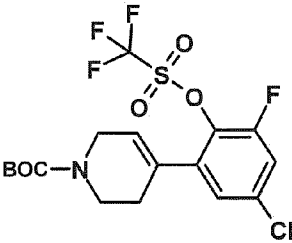
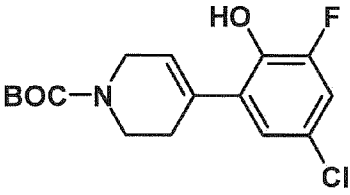
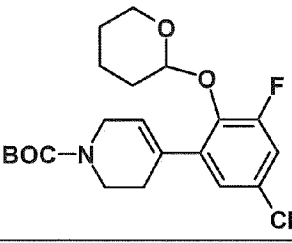
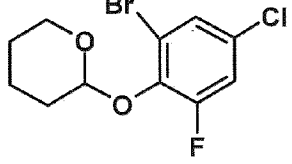
[0276]

[表79]

49	
50	
50-1	
51	
33-135	
5A-47	

[0277]

[表80]

47-3	
6-26	
46-5	
5E-29	
36-3	

[0278]

[表81]

Pr	Ref-Pr	DAT
1	1	ESI+:507.3
1-1	1	ESI+:501.6
1-2	1	ESI+:484.4
1-3	1	ESI+:604.4
1-4	1	ESI+:530.4
1-5	1	ESI+:354.2[M+Na] ⁺
1-6	1	ESI+:489.1
1-7	1	ESI+:483.3
2	2	ESI+:649.3
2-1	2	ESI+:693.2
2-2	2	ESI+:693.2
2-3	2	FAB+:679.2
2-4	2	ESI+:675.3
2-5	2	ESI+:679.2
2-6	2	ESI+:689.3
2-7	2	ESI+:689.3
2-8	2	ESI+:412.1,414.1
2-9	2	ESI+:675.3
2-10	2	ESI+:674.4
2-11	2	ESI+:659.3
2-12	2	ESI+:674.3
2-13	2	ESI+:694.3
2-14	2	ESI+:704.4
2-15	2	FAB+:704.1
2-16	2	ESI+:718.3
2-17	2	ESI+:553.3
2-18	2	ESI+:561
2-19	2	ESI+:718.3
2-20	2	ESI+:549.3
2-21	2	ESI+:604.3
2-22	2	ESI+:708.4
2-23	2	ESI+:503.3
2-24	2	ESI+:630.3
2-47	2	ESI+:644.3
2-48	2	ESI+:642.3

[0279]

[表82]

2-25	2	ESI+:658.3
2-26	2	ESI+:678.3
2-27	2	ESI+:628.3
2-28	2	ESI+:644.4
2-29	2	ESI+:656.3
2-30	2	ESI+:642.3
2-31	2	ESI+:692.3
2-32	2	ESI+:642.2
2-33	2	ESI+:678.3
2-34	2	ESI+:656.3
2-35	2	ESI+:628.3
2-36	2	ESI+:656.3
2-37	2	ESI+:690.3
2-38	2	ESI+:418.4,420.4
2-39	2	ESI+:416.2,418.2
2-40	2	ESI+:297.3
2-41	2	ESI+:618.3
2-42	2	ESI+:574.4
2-43	2	ESI+:720.3
2-44	2	ESI+:664.3
2-45	2	ESI+:668.2
2-46	2	ESI+:684.2
3	3	ESI+:468.1,470.1
3-1	3	ESI+:460.1,462.1
3-2	3	ESI+:499.1
3-3	3	ESI+:484.2,486.1
3-4	3	ESI+:352.3
4	4	ESI+:410.2,412.2
5A	5A	ESI+:705.3
5A-1	5A	ESI+:672.5
5A-2	5A	ESI+:594.4[M+Na] ⁺
5A-3	5A	ESI+:418.2
5A-4	5A	ESI+:722.4
5A-5	5A	ESI+:633.4
5A-5	5A	ESI+:716.8
5A-6	5A	ESI+:683.1

[0280]

[表83]

5A-7	5A	ESI+:690.2
5A-8	5A	ESI+:650.2[M+Na] ⁺
5A-9	5A	ESI+:600.2[M+Na] ⁺
5A-10	5A	ESI+:745.4
5A-11	5A	ESI+:596.3[M+Na] ⁺
5A-12	5A	ESI+:580.3[M+Na] ⁺
5A-13	5A	ESI+:709.9
5A-14	5A	ESI+:384.2
5A-15	5A	ESI+:666
5A-16	5A	ESI+:704.3
5A-17	5A	ESI+:735.3
5A-18	5A	ESI+:696.6
5A-19	5A	ESI+:721.3
5A-20	5A	ESI+:698.9
5A-21	5A	ESI+:610.3[M+Na] ⁺
5A-22	5A	NMR-CDCl ₃ : 8.50(2H,s), 8.42(2H,d,J=8.0Hz), 7.96(1H,d,J=8.0 Hz), 7.73(2H,d,J=8.0Hz), 7.63(1H,dd,J=8.0,2.0Hz), 7.50(1H,d,J=2.0Hz), 7.28-7.35(2H,m), 6.93-7.05(3H,m), 5.69(1H,s), 4.07(2 H,m), 3.87(3H,s), 3.55-3.75(4H,m), 3.28-3.35(2H,m), 2.39(2H,m), 2.00-2.18(4H,m)
5A-23	5A	ESI+:671
5A-24	5A	ESI+:652.5[M+Na] ⁺
5A-25	5A	ESI+:649.3
5A-26	5A	ESI+:700.3
5A-27	5A	ESI+:708
5A-28	5A	ESI+:533.3[M+Na] ⁺
5A-29	5A	ESI+:592.4
5A-30	5A	ESI+:577.2
5A-31	5A	ESI+:476.2
5A-32	5A	ESI+:698.3
5A-33	5A	ESI+:461.3
5A-34	5A	ESI+:572.4
5A-35	5A	ESI+:696.1
5A-36	5A	ESI+:681.2
5A-37	5A	ESI+:665.3
5A-38	5A	ESI+:650.3
5A-39	5A	FAB+:674.4

[表84]

5A-40	5A	ESI+:674.4
5A-41	5A	ESI+:656.4
5A-42	5A	ESI+:700.3
5A-43	5A	ESI+:667
5A-44	5A	ESI+: 676.1, 678,1[M+Na] ⁺
5A-45	5A	ESI+:653.4
5A-46	5A	ESI+:624.3[M+Na] ⁺
5B	5B	ESI+:440.4[M+Na] ⁺
5B-1	5B	ESI+:660.4
5B-2	5B	ESI+:695.3[M+Na] ⁺
5B-3	5B	ESI+:694.5[M+Na] ⁺
5B-4	5B	ESI+:679.3[M+Na] ⁺
5B-5	5B	ESI+:678.4[M+Na] ⁺
5B-6	5B	NMR3:1.51(9H,s),2.39(2H,brs),3.67(2H,m),3.88(3H,s),4.07(2H,brs),5.13(2H,s),5.59(1H,brs),7.07(2H,d,J=8.8Hz),7.32-7.48(6H,m),7.56-7.69(7H,m),7.96(1H,d,J=8.1Hz)
5B-7	5B	ESI+:679.3[M+Na] ⁺
5B-8	5B	ESI+:690.3
5B-9	5B	ESI+:674.3
5B-10	5B	ESI+:699.2
5B-11	5B	ESI+:820.1
5B-12	5B	ESI+:711.2[M+Na] ⁺
5B-13	5B	ESI+:618.2
5B-14	5B	ESI+:649.3
5B-15	5B	ESI+:477.1
5C	5C	ESI+:671.5
5C-1	5C	ESI+:703.6
5C-2	5C	FAB+:710.4
5C-3	5C	ESI+:499
5C-4	5C	ESI+:612.0
5C-5	5C	ESI+:643.4
5C-6	5C	ESI+:588.3[M+Na] ⁺
5C-7	5C	ESI+:580.3[M+Na] ⁺
5C-8	5C	ESI+:645.3
5C-9	5C	ESI+:604.4
5C-10	5C	FAB+:731.3
5C-11	5C	ESI+:499.2

[表85]

5C-12	5C	ESI+:643.5
5C-13	5C	ESI+:631.5
5C-14	5C	FAB+:650.3
5C-15	5C	ESI+:580.1
5C-16	5C	ESI+:580.1
5C-17	5C	ESI+:594.1
5C-18	5C	ESI+:633.3
5C-19	5C	ESI+:657.5
5C-20	5C	ESI+:633.3
5C-21	5C	ESI-:204.1
5C-22	5C	ESI+:269.2[M+Na] ⁺
5C-23	5C	ESI+:717.6
5C-24	5C	ESI+:655.4
5C-25	5C	ESI+:654.3
5C-26	5C	ESI+:480.3[M-BOC+H] ⁺
5C-27	5C	ESI+:659.5
5D	5D	ESI+:466.1[M+Na] ⁺
5D-1	5D	ESI+:444.2
5D-2	5D	ESI+:494.4
5D-3	5D	ESI+:483.3
5D-4	5D	ESI+:533.1
5D-5	5D	ESI+:526.4
5D-6	5D	ESI+:516.2 [M+Na] ⁺
5E	5E	ESI+:513.3
5E-1	5E	NMR3:3.96(3H,s),5.13(2H,s),7.08(2H,d,J=8.9Hz),7.32-7.48(5H,m),7.56-7.59(3H,m),7.65(4H,s),7.73(1H,brd,J=1.8Hz),7.94(1H,d,J=8.2Hz)
5E-2	5E	ESI+:425.1
5E-3	5E	ESI+:275.2
5E-4	5E	ESI+:548.2,550.2[M+Na] ⁺
5E-5	5E	ESI+:525.3
5E-6	5E	ESI+:525.4
5E-7	5E	ESI+:532.3,534.2[M+Na] ⁺
5E-8	5E	ESI+:531.4[M+Na] ⁺
5E-9	5E	ESI+:346.1
5E-10	5E	ESI+:391.3

[表86]

5E-11	5E	ESI+:537.3[M+Na] ⁺
5E-12	5E	ESI+:604.7
5E-13	5E	ESI+:403.2
5E-14	5E	ESI+:522.8
5E-15	5E	ESI+:330.1
5E-16	5E	ESI+:474.2
5E-17	5E	ESI+:599.2
5E-18	5E	ESI+:565.2[M+Na] ⁺
5E-19	5E	ESI+:483.2
5E-20	5E	ESI+:502.3
5E-21	5E	ESI+:362.2
5E-22	5E	ESI+:544.2
5E-23	5E	ESI+:545.1
5E-24	5E	ESI+:384.1,386.1
5E-25	5E	ESI+:591.3
5E-26	5E	ESI+:336.1[M+Na] ⁺
5E-27	5E	ESI+:409.1
5E-28	5E	ESI+:386.1[M+Na] ⁺
5F	5F	ESI+:718.3
5G	5G	ESI+:390.1[M+Na] ⁺
6	6	ESI+:488.0[M+Na] ⁺
6-1	6	ESI+: 499.1
6-2	6	ESI+:493.1
6-3	6	ESI+:466.1
6-4	6	ESI+:555.2
6-5	6	ESI+:548.2
6-6	6	ESI+:545.0[M+Na] ⁺
6-7	6	ESI+:533.4
6-8	6	FAB+: 653.3
6-9	6	ESI+:653.5
6-10	6	ESI+:544.2[M+Na] ⁺
6-11	6	ESI+:578.1
6-12	6	ESI+:537.9[M+Na] ⁺
6-13	6	ESI+:531.3
6-14	6	ESI+:486.0
6-15	6	ESI+:639.2

[0284]

[表87]

6-16	6	ESI+:480.1
6-17	6	ESI+:410.1
6-18	6	ESI+:581.1[M+Na] ⁺
6-19	6	ESI+:524.1
6-20	6	ESI+:531.1
6-21	6	ESI+:525.1
6-22	6	ESI+:507.2
6-23	6	ESI+:507.2
6-24	6	ESI+:570.6
6-25	6	ESI+:490.1 [M+Na] ⁺
7	7	ESI+:467.3,469.2,[M+H+2] ⁺
8	8	ESI+: 445.2
8-1	8	ESI+:420.2,422.2
8-2	8	ESI-:435.1,437.0
8-3	8	ESI+:419.2,421.1
8-4	8	ESI+:420.1,422.2
8-5	8	ESI+:420.1,422.1
8-6	8	ESI+:359.2,361.1
8-7	8	ESI+:447.1,449.0[M+Na] ⁺
8-8	8	ESI+:497.2[M+Na] ⁺
8-9	8	ESI+:289.1
8-10	8	ESI+:437.0
8-11	8	ESI+:432
8-12	8	ESI+: 408.2,410.2
8-13	8	ESI+:408.1,410.1
8-14	8	ESI+:434
8-15	8	ESI+:412.4,414.1
8-16	8	ESI+:409
8-17	8	ESI+:406,408
8-18	8	ESI+:494.0
8-19	8	ESI+:408.0
8-20	8	ESI+:480.2
8-21	8	ESI+:466.0
8-22	8	ESI+:406.1,408.1
8-23	8	ESI+:394.2,396.1
8-24	8	ESI+:422.2,424.2

[0285]

[表88]

8-25	8	ESI+:434.3, 436.3
8-26	8	ESI+:419.2,421.1
9	9	ESI+:459.3
9-1	9	ESI+:459.3
10	10	ESI-:1577.4
10-1	10	ESI+:377.4[M+Na] ⁺
10-2	10	ESI-:1559.00[M-H] ⁻
10-3	10	ESI-:1561.6[M-H] ⁻
10-4	10	ESI+:361.1,363.1[M+Na] ⁺
10-5	10	ESI+:361.1,363.1[M+Na] ⁺
10-6	10	ESI+:341.1,343.0
10-7	10	ESI+:426.1,428.1
10-8	10	ESI+:383.1,385.1
10-9	10	ESI+:411.0,413.0
10-10	10	ESI-:1541
10-11	10	ESI+:371.1
10-12	10	ESI+:347.0,349.0
10-13	10	ESI+:385.2
10-14	10	ESI+:361.1
10-15	10	ESI+:604.0
10-16	10	ESI+:361.1,363.1
10-17	10	ESI+:375.1,377.1
10-18	10	
10-19	10	ESI-:1579
10-20	10	ESI+:670.0
10-21	10	ESI+:676.6
10-22	10	ESI-:1513.7
10-23	10	ESI-:1515.8
10-24	10	ESI-:1579.2
10-25	10	ESI+:680.4[M+Na] ⁺
10-26	10	ESI+:434.9,437.0
10-27	10	FAB-:1562.8
10-28	10	FAB-:1548.6
10-29	10	FAB-:1526.6
10-30	10	FAB-:1498.6
10-31	10	ESI+:414.1,416.1

[0286]

[表89]

10-32	10	ESI+:320.0,322.0
10-33	10	ESI+:459.1,461.0
11	11	ESI-:1482.1
12	12	ESI+:373.3,375.1
13	13	ESI+:451.0
14A	14A	ESI+:674.4
14A-1	14A	ESI+:608.4
14A-2	14A	ESI+:607.3
14A-3	14A	ESI+:341.2,343.2
14A-4	14A	ESI+:326.2
14A-5	14A	ESI+:1163.3
14A-6	14A	ESI+:264.0,266.0[M+2+H] ⁺
14A-7	14A	ESI+:625.3
14A-8	14A	ESI+:445.1
14A-9	14A	ESI+:591.3
14A-10	14A	El:535.4
14A-11	14A	ESI+:592.2
14A-12	14A	ESI+:592.2
14A-13	14A	ESI+:591.3
14A-14	14A	ESI+:591.2
14A-15	14A	ESI+:392.2,394.2
14B	14B	ESI+:365.1,367.1
14B-1	14B	El+:276.1
14B-2	14B	ESI+:327.2[M+Na] ⁺
14B-3	14B	El:290.2
14B-4	14B	ESI+:311.2[M+Na] ⁺
14C	14C	ESI+:351.1,353.0
15	15	ESI+:332.2[M+Na] ⁺
16	16	ESI+:494.4
16-1	16	ESI+:391.1,393.3
16-2	16	ESI+:232.1
16-3	16	ESI+:502.2
17	17	ESI+:379.1,381.1
18	18	ESI+:417.0,419.1
18-1	18	ESI+:321.1,323.2
18-2	18	ESI+:323.1,325.0

[0287]

[表90]

18-3	18	FAB+:408.0,410.0
18-4	18	El:392.2,394.3
18-5	18	ESI+:353
18-6	18	ESI+:674.3[M+Na] ⁺
18-7	18	ESI+:329.0
18-8	18	ESI+:321.1,323.1
18-9	18	ESI+:658.4
18-10	18	ESI+:367.1
18-11	18	ESI+:343.1
18-12	18	ESI+:608.3[M+Na] ⁺
18-13	18	ESI+:409.1,411.1
18-14	18	ESI+:343.1,345.0
18-15	18	ESI+:343.0,345.0
18-16	18	ESI+:357.1,359.1
18-17	18	FAB+:396.1,398.1
18-18	18	ESI+:302.0,304.0
18-19	18	ESI+:369.1,371.1
18-20	18	ESI+: 697.3
18-21	18	ESI+:699.4
18-22	18	ESI+:623.3
19	19	ESI+:373.0,375.0
20	20	ESI+:337.1,339.1
20-1	20	ESI+:381.1,383.1
21	21	ESI+:435.1,437.2
22	22	ESI+: 272.3
22-1	22	ESI+:344.3
22-2	22	ESI+:330.3
22-3	22	ESI+: 300.3
22-4	22	ESI+:258.2
23	23	ESI+:325.0,327.0[M+Na] ⁺
23-1	23	ESI+:318.0,319.9
23-2	23	El:256.1,258.1
24	24	ESI+:256.9,259.0
25	25	ESI+:396.2,398.2
26	26	ESI+:359.1, 361.1
27	27	ESI+: 329.1[M+Na] ⁺

[表91]

28	28	EI:304.9
29	29	ESI+:362.1
29-1	29	ESI+:412.2
30	30	ESI+:549.3
31	31	ESI+:286.2
31-1	31	ESI+:358.3
31-2	31	ESI+:344.1
31-3	31	ESI+:286.3
31-4	31	ESI+:272.2
31-5	31	ESI+:300.3
32	32	ESI+:371.0
33	33	ESI+: 635.3
33-1	33	ESI:-644.3
33-2	33	ESI:-657.4,659.3
33-3	33	ESI:-656.3
33-4	33	ESI:-641.5
33-5	33	ESI:-640.5
33-6	33	ESI:-656.5
33-7	33	ESI:-560.3
33-8	33	ESI:-556.5
33-9	33	ESI+:708.3
33-10	33	ESI:-641.5
33-11	33	ESI:-674.3
33-12	33	ESI+:619.3
33-13	33	ESI:-499.1
33-14	33	ESI-: 656.5 [M-H]
33-15	33	ESI+:701.3
33-16	33	ESI+:669.5
33-17	33	ESI+:685.4
33-18	33	ESI+:806.6
33-19	33	ESI+:691.3
33-20	33	ESI:-673.3
33-21	33	ESI:-673.3
33-22	33	ESI:-612.3
33-23	33	ESI:-562.2
33-24	33	ESI+:731.3

[表92]

33-25	33	ESI-:558.4
33-26	33	ESI-:542.3
33-27	33	ESI-:678.4
33-28	33	ESI-:694.5
33-29	33	ESI+:652.0
33-30	33	ESI+:679.3
33-31	33	ESI+:665.2
33-32	33	ESI+:661.3
33-33	33	ESI+:665.2
33-34	33	ESI+:675.3
33-35	33	FAB-:638.3,640.3
33-36	33	ESI+:675.3
33-37	33	ESI-:1577.6
33-38	33	ESI+:683.3
33-39	33	ESI+:610.3[M+Na] ⁺
33-40	33	ESI+:707.3
33-41	33	ESI+:690.3
33-42	33	ESI+:635.3
33-43	33	ESI+:604.4
33-44	33	FAB-:572.3
33-45	33	ESI+:696.3
33-46	33	ESI+:684.4
33-47	33	ESI+:721.3
33-48	33	ESI+:661.3
33-49	33	ESI+:660.4
33-50	33	ESI+:686.3
33-51	33	ESI+:633.0
33-52	33	ESI+:645.3
33-53	33	ESI+:660.3
33-54	33	ESI+:680.3
33-55	33	FAB+:690.3
33-56	33	ESI+:639.0
33-57	33	ESI+:690.5
33-58	33	ESI+:657
33-59	33	ESI+:653.3
33-60	33	ESI+:638.4[M+Na] ⁺

[0290]

[表93]

33-61	33	ESI+:635.3
33-62	33	ESI+:704.6
33-63	33	ESI+:686.6
33-64	33	ESI+:694
33-65	33	ESI+:704.3
33-66	33	ESI+:704.3
33-67	33	ESI+:598.2[M+Na] ⁺
33-68	33	ESI+:563.2
33-69	33	ESI+:578.3
33-70	33	ESI+:660.3[M+Na] ⁺
33-71	33	ESI+:682.1
33-72	33	ESI+:684.3
33-73	33	ESI+:629.4
33-74	33	ESI+:577.2
33-75	33	NMR-CDCl ₃ :8.13(2H,d,J=8.8Hz),7.97(1H,d,J=8.0Hz),7.69(2H,d,J=8.8Hz),7.53(1H,d,J=8.0Hz),7.45(1H,s),7.20-7/35(5H,m),5.61(1H,s),3.95-4.09(2H,m),3.65-3.52(2H,m),3.29-3.19(4H,m),2.48-2.34(2H,m),2.14(1H,brs),1.45(9H,s)
33-76	33	ESI+:631.4
33-77	33	ESI+:566.3 [M+Na] ⁺
33-78	33	ESI+:611.1
33-79	33	ESI+:667.3
33-80	33	ESI+:651.3
33-81	33	ESI+:590.3
33-82	33	ESI+:685.4
33-83	33	ESI+:590.4
33-84	33	ESI+:588.3
33-85	33	ESI+:578.3
33-86	33	ESI+:577.2
33-87	33	ESI+:577.2
33-88	33	ESI+:578.3
33-89	33	ESI+:694.3
33-90	33	ESI+:604.3
33-91	33	ESI+:609.3
33-92	33	ESI+:594.4
33-93	33	ESI+:593.2

[表94]

33-94	33	ESI+:658.3[M+Na] ⁺
33-95	33	ESI+:667.2[M+Na] ⁺
33-96	33	ESI+:636.3
33-97	33	FAB+:660.4
33-98	33	ESI+:660.3
33-99	33	ESI+:560.3
33-100	33	ESI+:630.3
33-101	33	ESI+:628.3
33-102	33	ESI+:644.3
33-103	33	ESI+:664.3
33-104	33	ESI+:614.3
33-105	33	ESI+:650.3
33-106	33	ESI+:654.2
33-107	33	ESI+:670.2
33-108	33	ESI-:627.5
33-109	33	ESI+:639.2[M+Na] ⁺
33-110	33	ESI+: 588.3 [M+Na] ⁺
33-111	33	ESI+:602.3[M+Na] ⁺
33-112	33	ESI+:630.3
33-113	33	ESI+:642.3
33-114	33	ESI+:628.3
33-115	33	ESI+:588.2[M+Na] ⁺
33-116	33	ESI+:678.3
33-117	33	ESI+:643.3
33-118	33	ESI+:664.2
33-119	33	ESI+:642.3
33-120	33	ESI+:614.3
33-121	33	ESI+:642.3
33-122	33	ESI+:628.3
33-123	33	ESI+: 191.1 [M+H] ⁺
33-124	33	ESI+:619.1
33-125	33	ESI+:619.2
33-126	33	ESI+:592.1[M+Na] ⁺
33-127	33	ESI+:676.3
33-128	33	ESI+:689.5
33-129	33	ESI+:703.5

[表95]

33-130	33	ESI+:679.2[M+Na] ⁺
33-131	33	ESI+:706.3
33-132	33	ESI+:641.2
33-133	33	ESI+:639.4
33-134	33	ESI+:642.3
34	34	El+:178.1
34-1	34	El+:162.1
34-2	34	El+:148.1
34-3	34	El+:160.0
35	35	APCI/ESI- : 1543 [M-H]
36	36	ESI+:293.2,295.1[M+Na] ⁺
36-1	36	ESI+:357,359[M+Na] ⁺
36-2	36	ESI+:363.0,365.0[M+Na] ⁺
37	37	ESI+:413.1,415.1
38	38	ESI+:399.3
38-1	38	ESI+:487.1
39	39	ESI+:215.1
39-1	39	El+:186.1
39-2	39	El+:200.1
39-3	39	El+:200.1
40	40	ESI+: 605.2
40-1	40	ESI+:212
40-2	40	ESI+:186.1
40-3	40	ESI+:172.1
40-4	40	ESI+:308.1,310.1
40-5	40	ESI+:272.1
40-6	40	ESI+:399
40-7	40	ESI+:567.2
40-8	40	ESI+:560.2
40-9	40	ESI+:186.2
40-10	40	ESI+:444.2
40-11	40	ESI+:445.1
40-12	40	ESI+:200.2
40-13	40	ESI+:574.3
40-14	40	APCI/ESI+:399.2
40-15	40	ESI+:530.2

[表96]

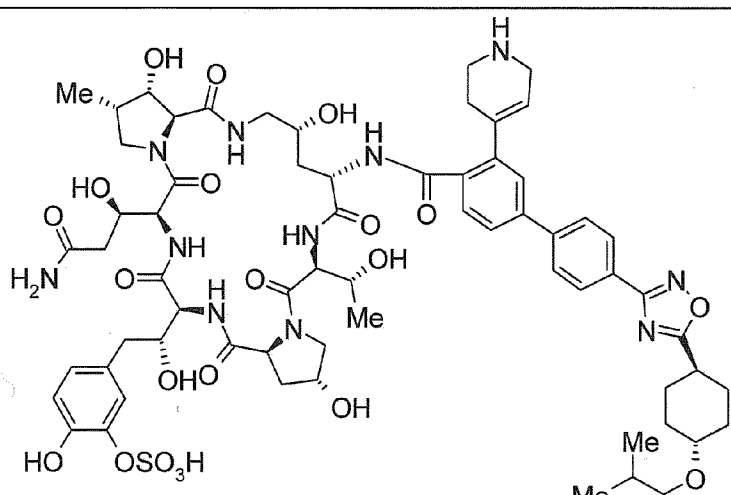
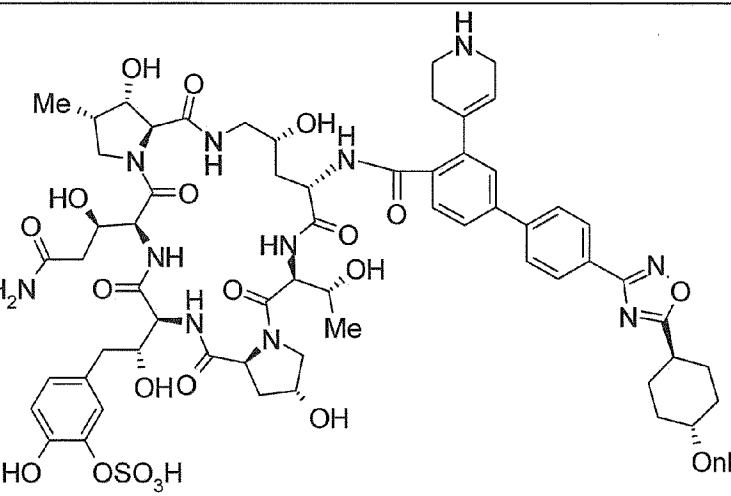
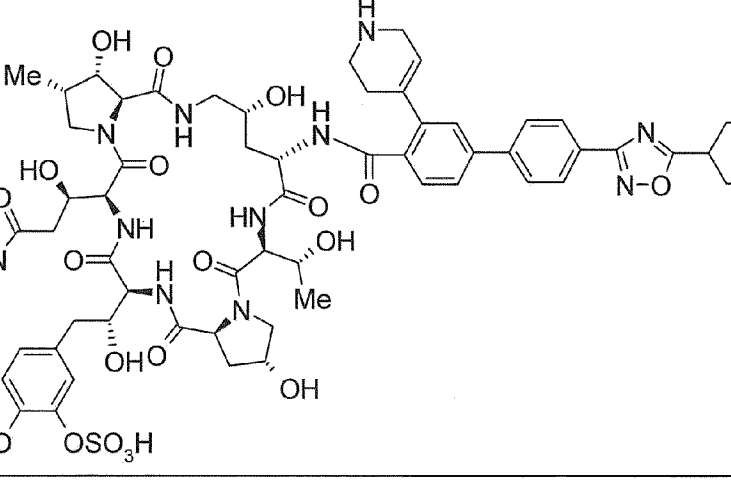
40-16	40	ESI+:212.2
40-17	40	ESI+:258.3
40-18	40	ESI+:244.1
40-19	40	ESI+:308.0,310.0
40-20	40	ESI+:197.3
40-21	40	ESI+:306.1,308.1
40-22	40	
40-23	40	ESI+:255.4
41	41	ESI+:746.4[M+Na] ⁺
41-1	41	NMR-CDCl ₃ :8.20(2H,d,J=8.5Hz),8.09(1H,d,J=8.2Hz),7.72-7.79(4H,m),7.58-7.66(3H,m),7.47-7.51(1H,m),7.28-7.44(4H,m),5.57-5.69(1H,m),4.41-4.50(2H,m),4.27(1H,m),4.05-4.12(2H,m),3.62-3.69(2H,m),3.04(1H,m),2.32-2.50(2H,m),2.12-2.22(2H,m),1.84-1.94(2H,m),1.67-1.80(3H,m),1.30-1.50(3H,m)
41-2	41	ESI+:746.4[M+Na] ⁺
42	42	ESI-:1425.19
42-1	42	ESI-:1427.7
42-2	42	ESI+:555.3
42-3	42	ESI+:556.2
42-4	42	ESI+:939.3
43	43	ESI+: 394.1[M+Na] ⁺
44	44	ESI+:546.5
45	45	ESI+:361.3
45-1	45	ESI+:367.0
45-2	45	ESI+:423.3
45-3	45	ESI+:334.2
45-4	45	ESI-:519.2
45-5	45	ESI+:400.3
45-6	45	ESI-:437.2
45-7	45	ESI+:391.3
45-8	45	ESI+:390.2
45-9	45	ESI+:446.1
45-10	45	ESI+:348.0
45-11	45	ESI+:353.0
45-12	45	ESI+:399.3
45-13	45	ESI+:278.1
45-14	45	ESI+:392.2

[表97]

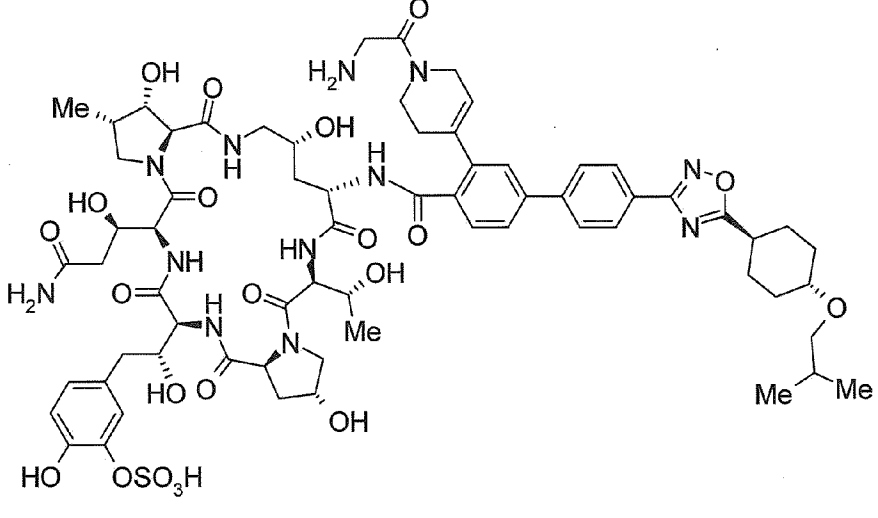
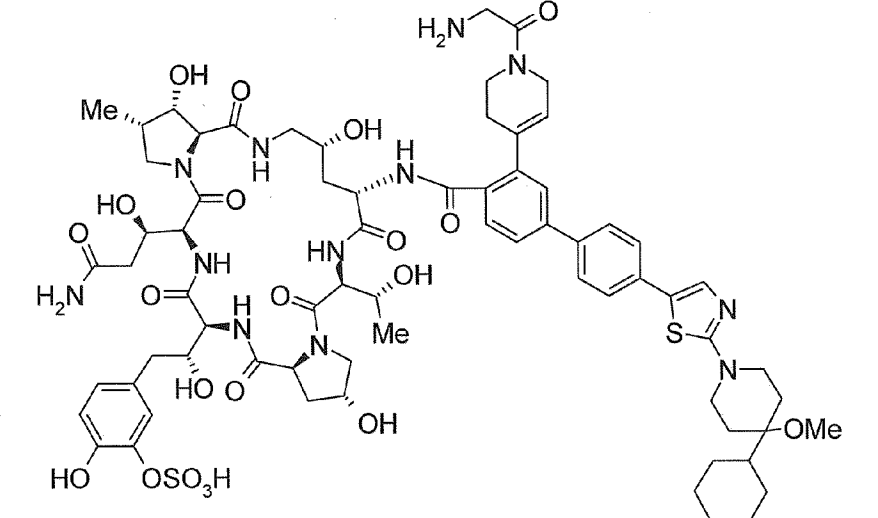
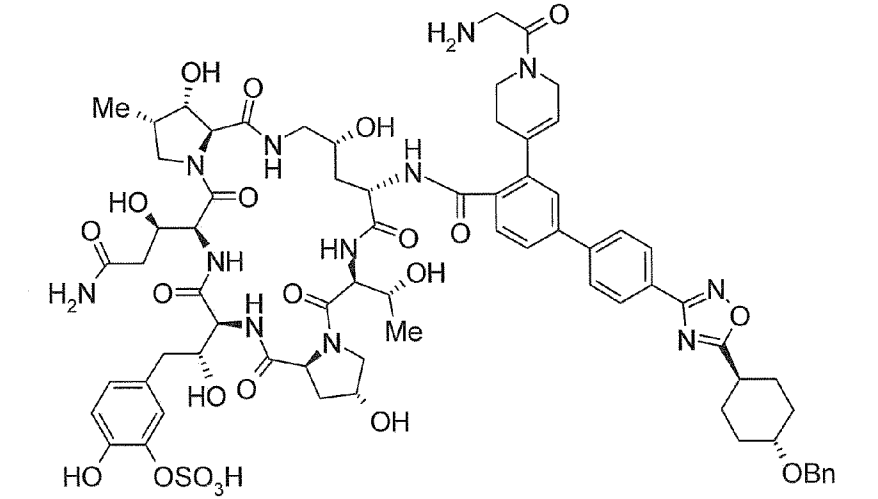
45-15	45	ESI+:375.3
45-16	45	ESI+:375.3
45-17	45	ESI+:416.1
45-18	45	ESI+:520.4
45-19	45	ESI+:163.1
46	46	ESI-:334.3
46-1	46	ESI+:507.2
46-2	46	ESI-:425.1
46-3	46	ESI+:392.2
46-4	46	ESI+:488.4
47	47	ESI+:480.9
47-1	47	ESI+:563.3
47-2	47	ESI+:491.2[M+Na] ⁺
48	48	ESI+:376.1,378.1
49	49	ESI-:772(M-H)/2
50	50	ESI+:312.2
50-1	50	ESI+:442.3 [M+Na] ⁺
51	51	EI+:290.0,292.0
33-135	33	ESI+: 637.2
5A-47	5A	ESI+: 651.1
47-3	47	ESI+: 370.1
6-26	6	ESI+: 460.1
46-5	46	ESI+: 328.1
5E-29	5E	ESI+: 412.4
36-3	36	ESI+: 310.1

[0295]

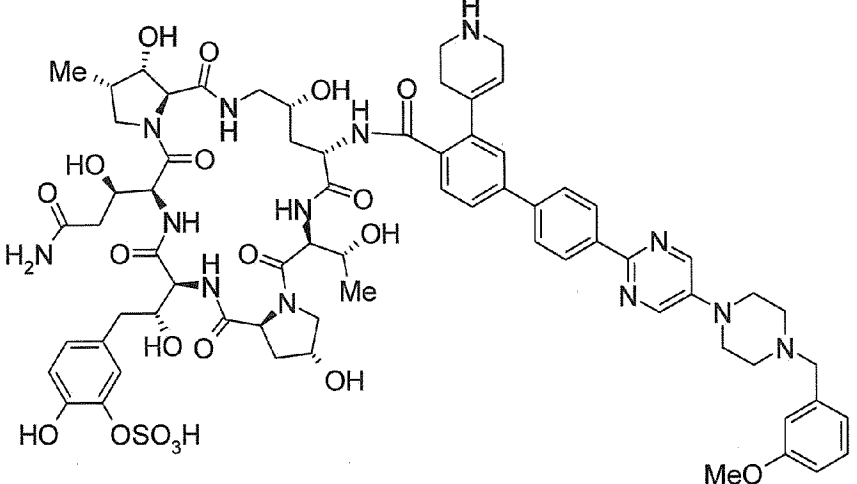
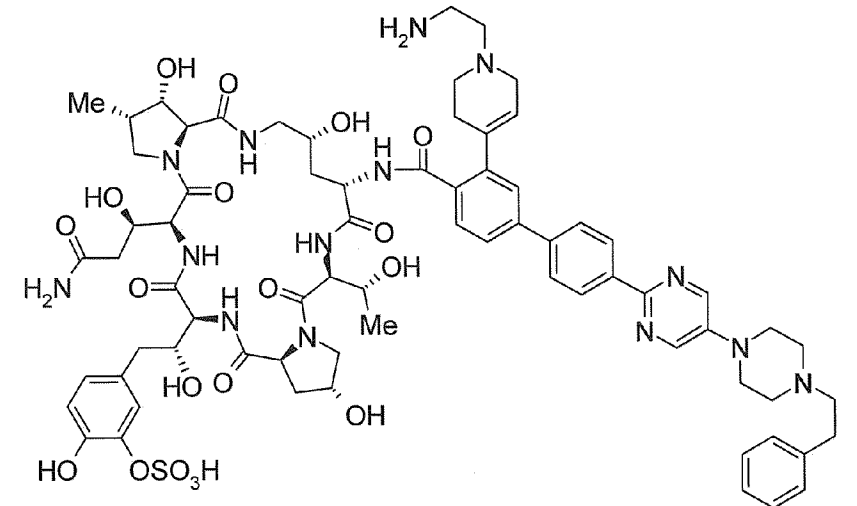
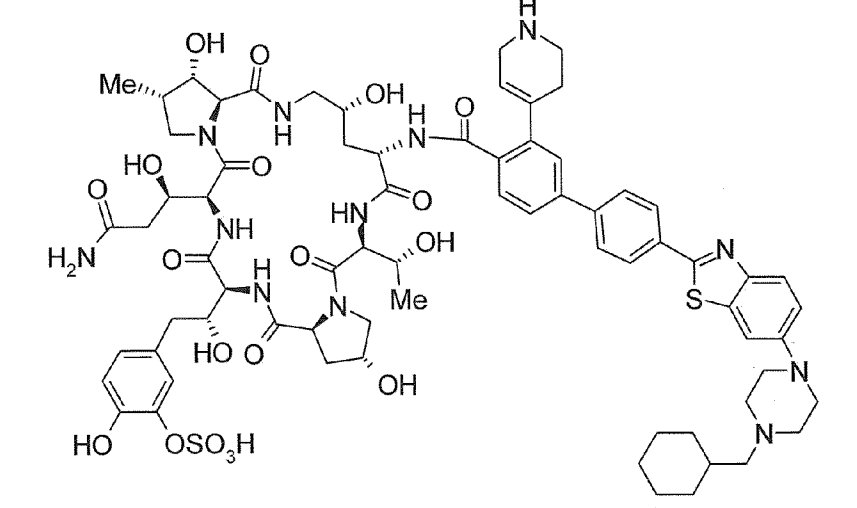
[表98]

Ex	STR
1	
2	
3	

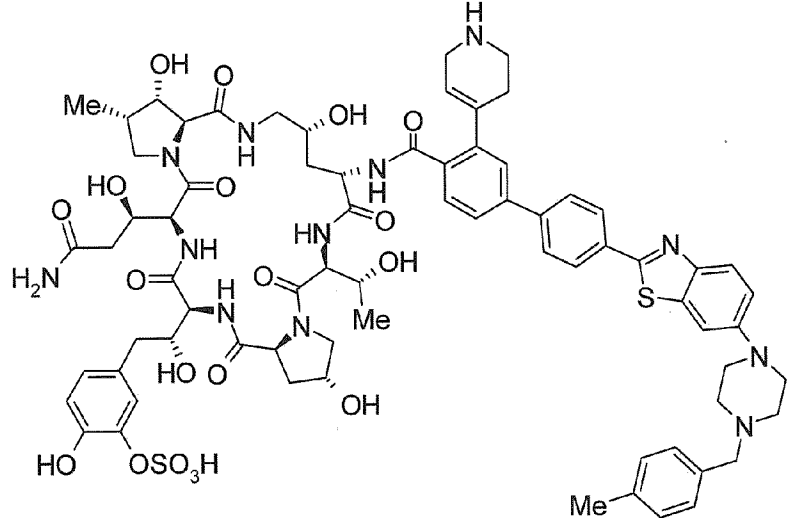
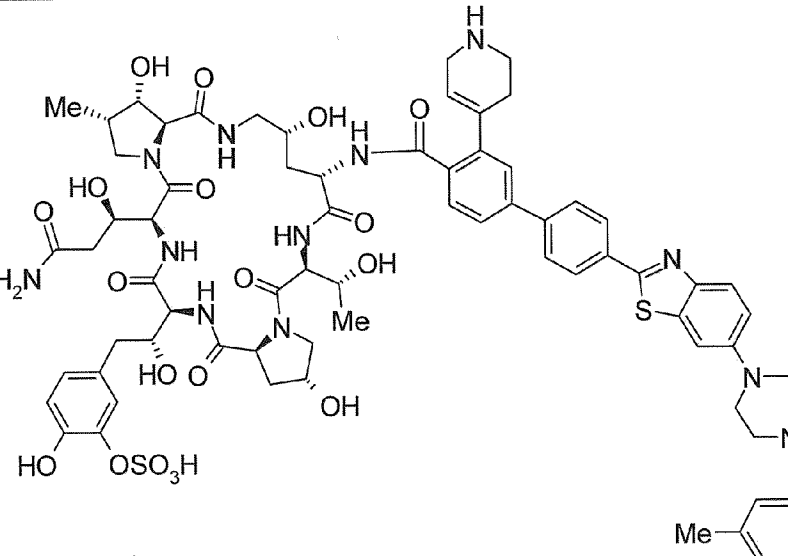
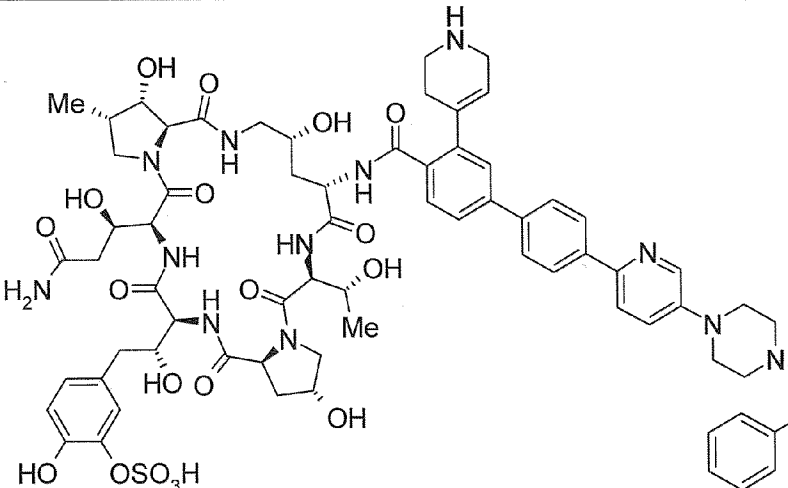
[表99]

4	
5	
6	

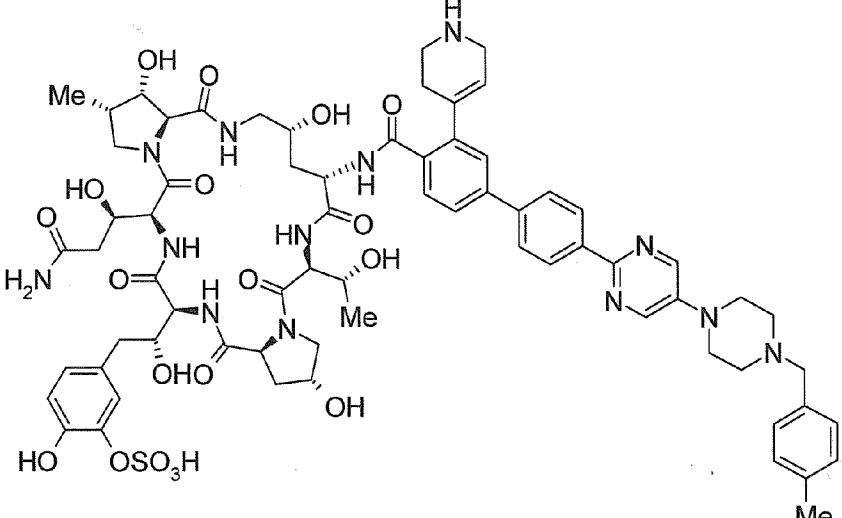
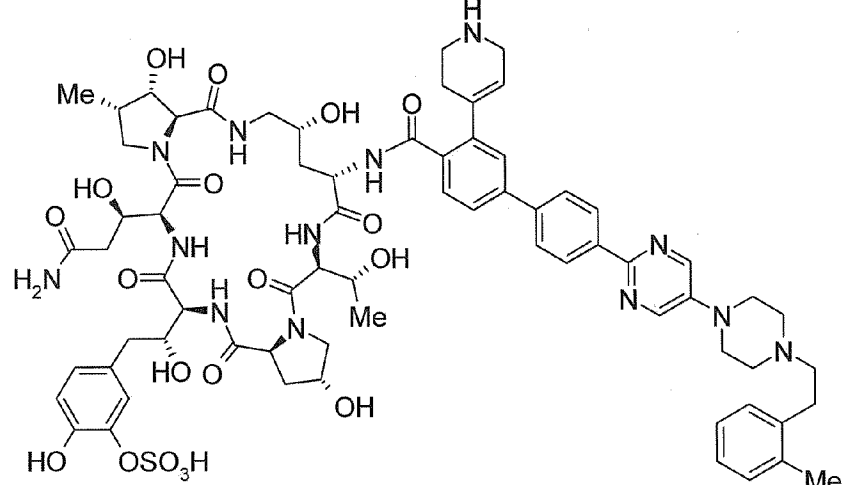
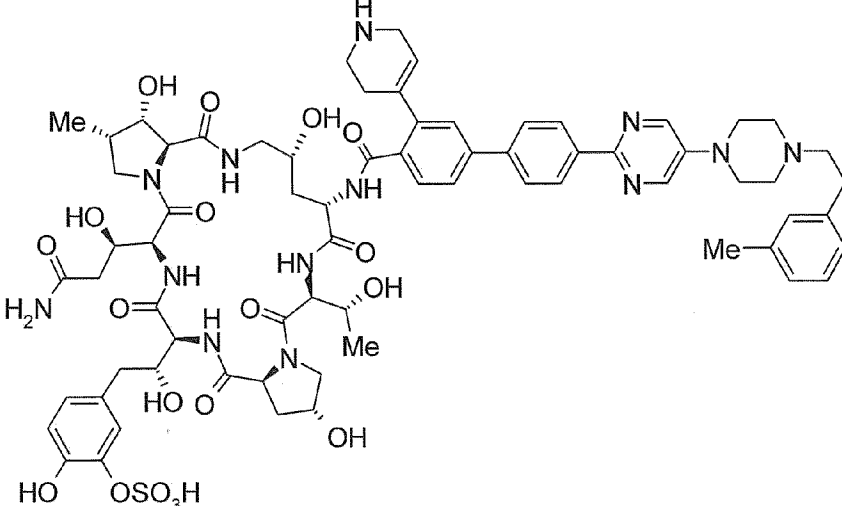
[表100]

7	
8	
9	

[表101]

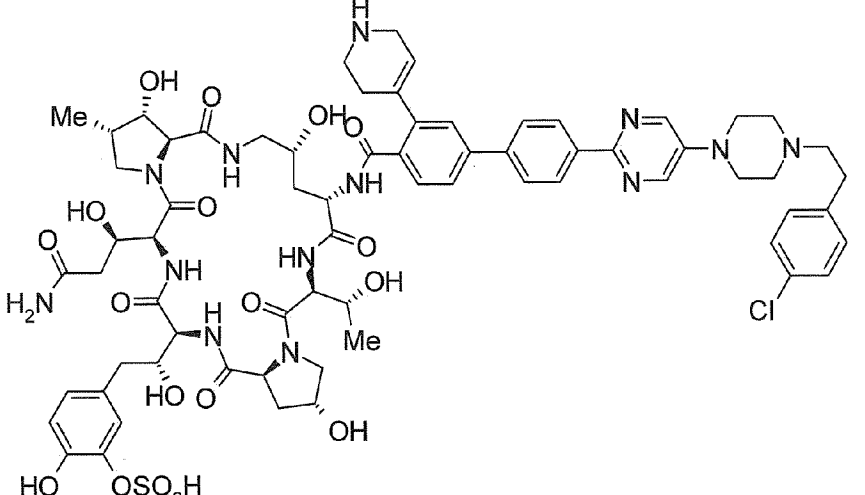
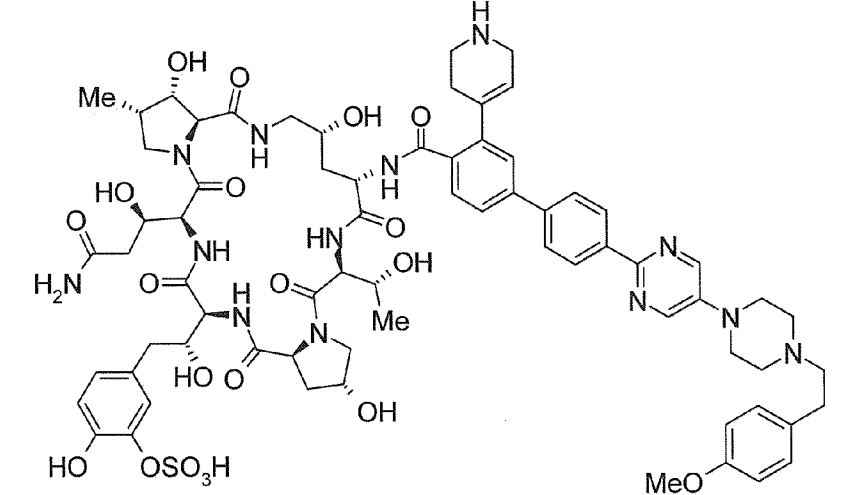
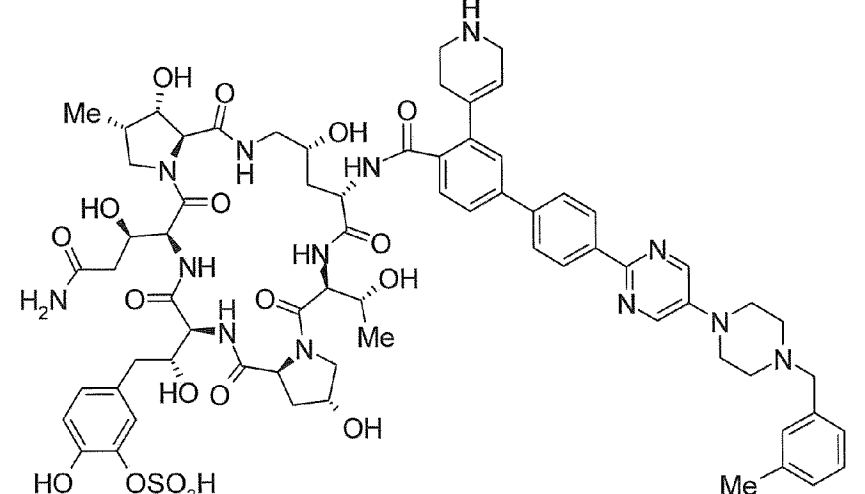
10	
11	
12	

[表102]

13	
14	
15	

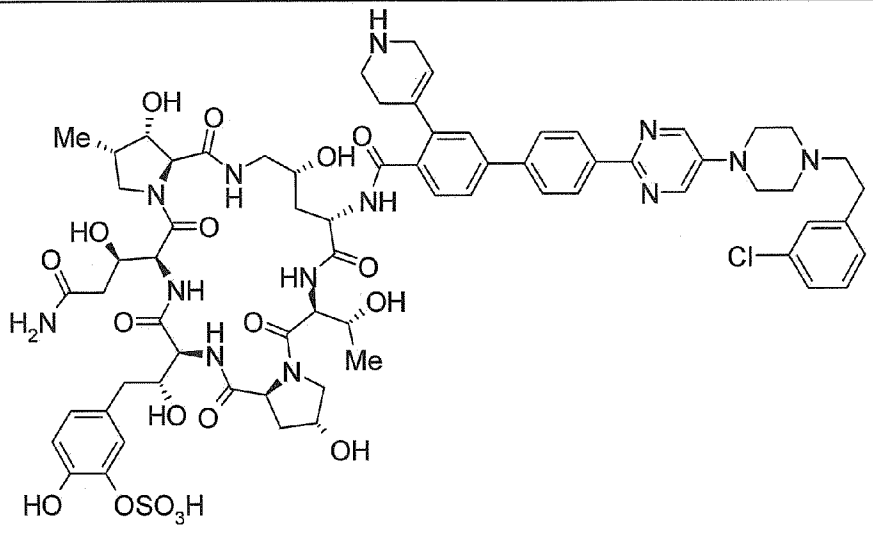
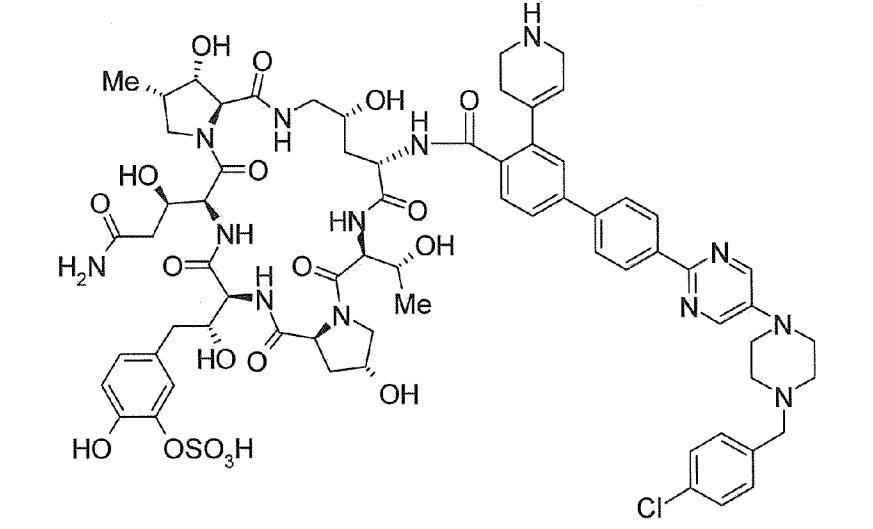
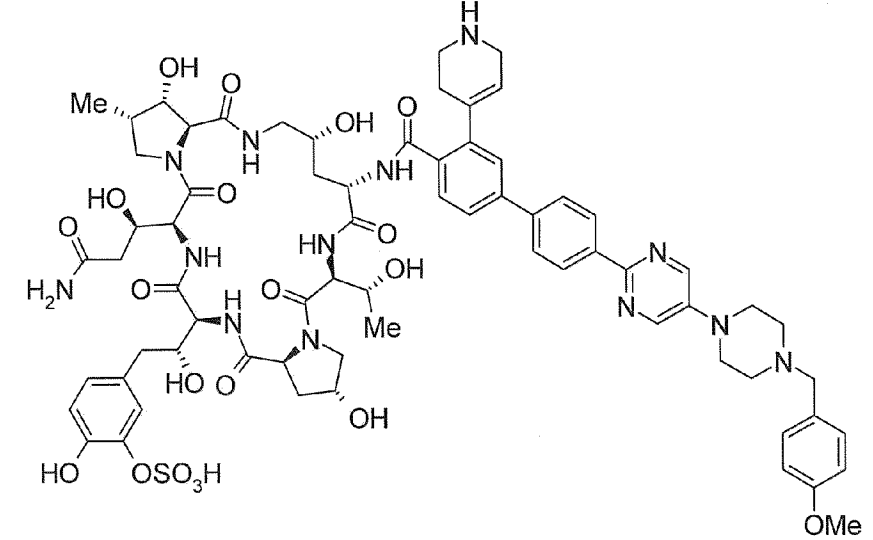
[0300]

[表103]

16	
17	
18	

[0301]

[表104]

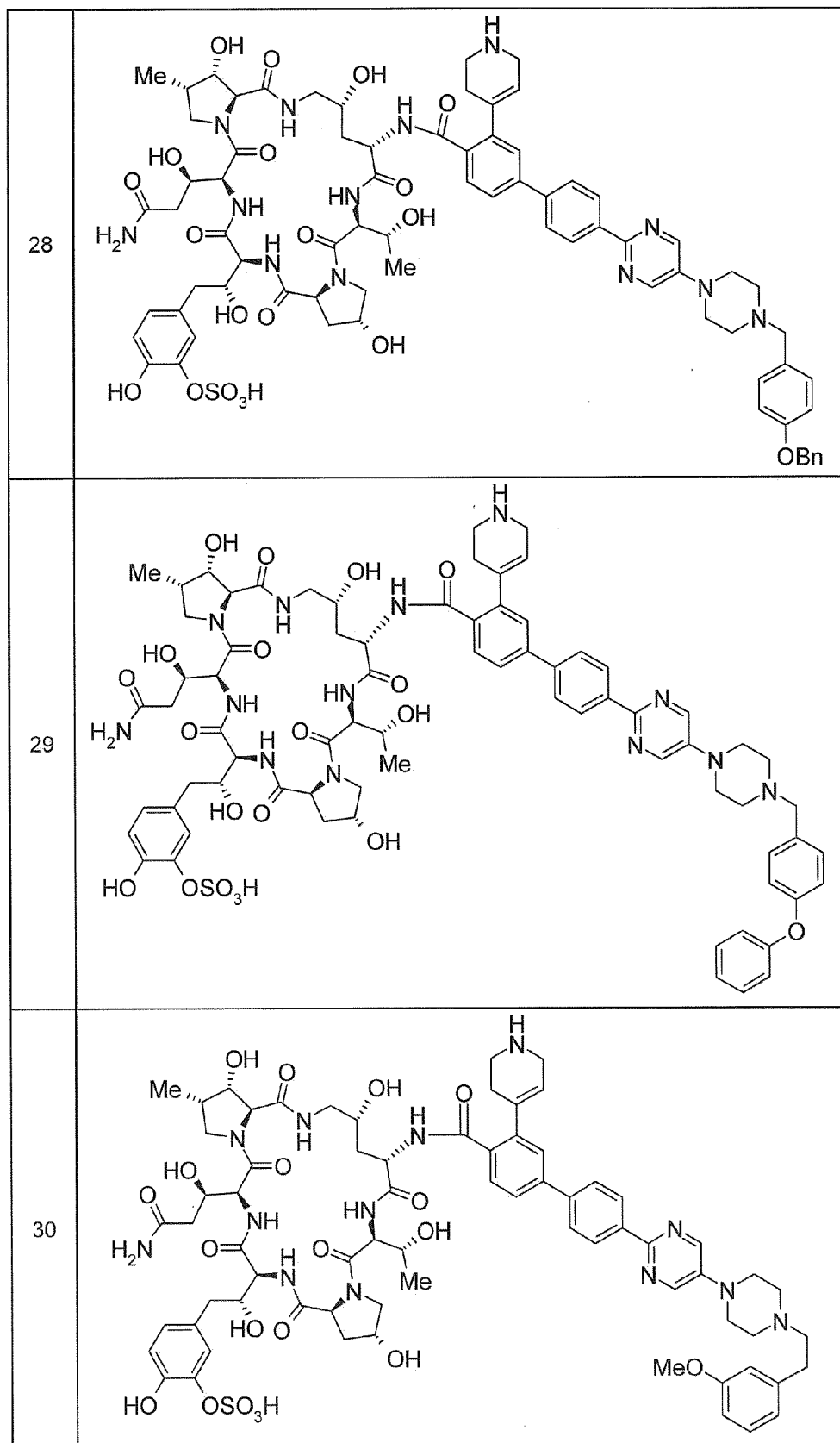
19	
20	
21	

[表106]

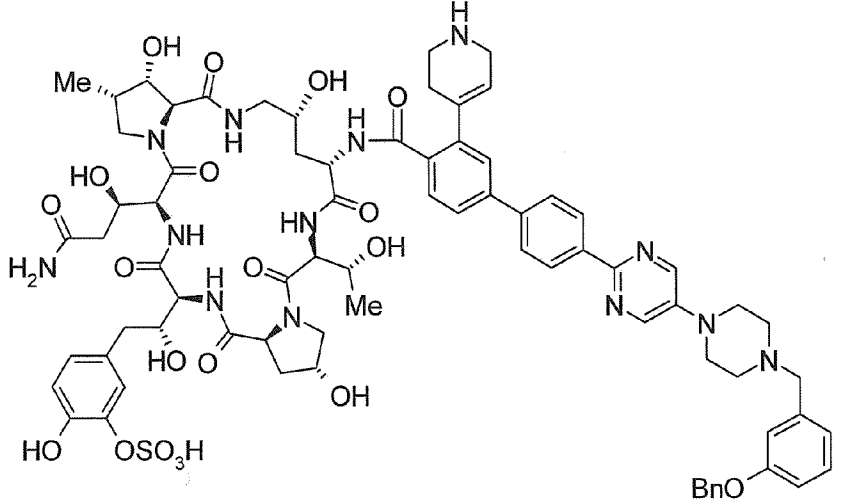
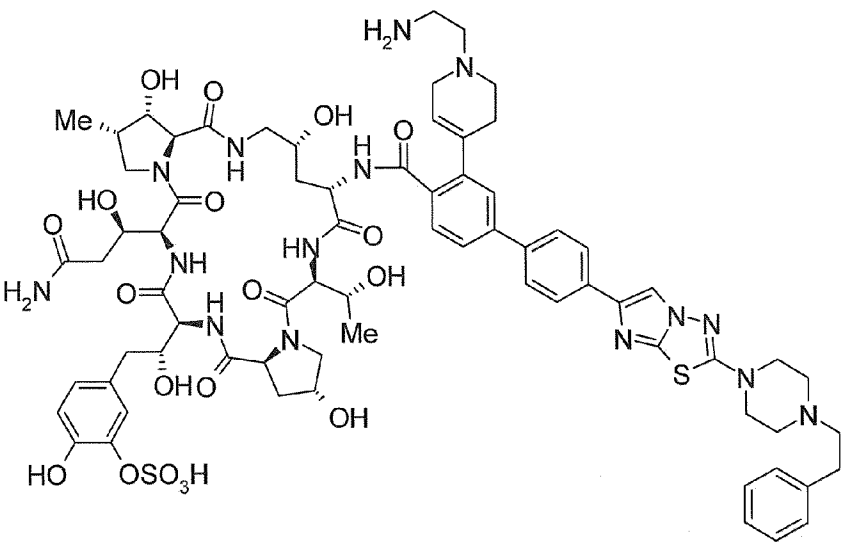
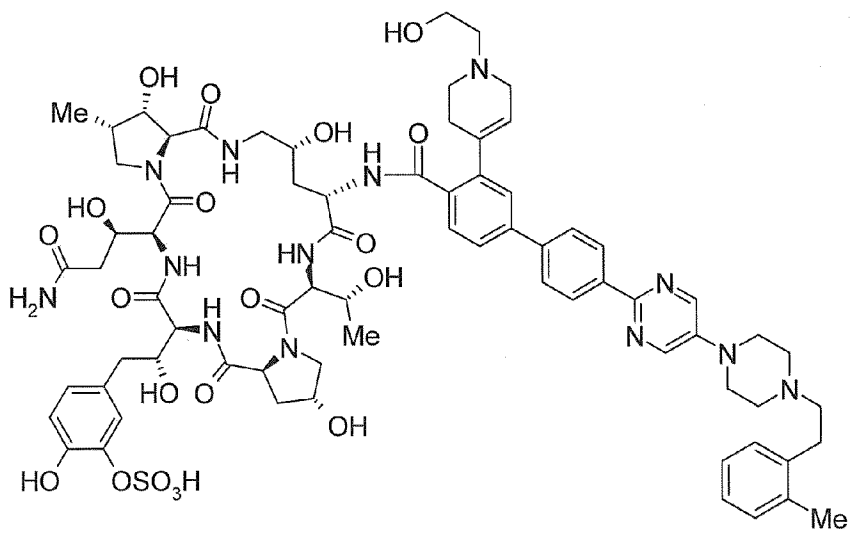
[illegible]

[0304]

[表107]

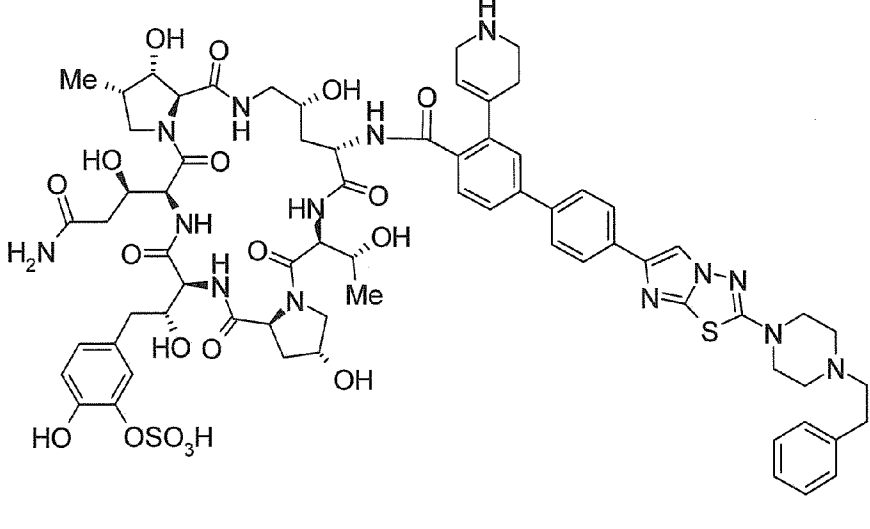
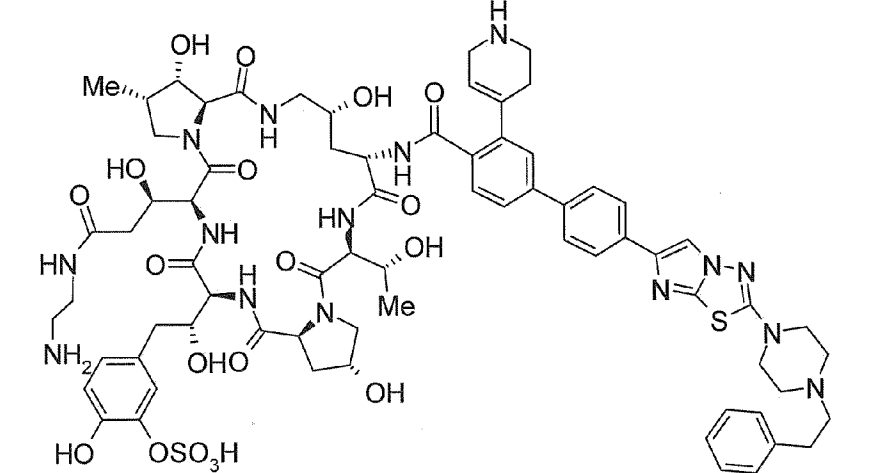
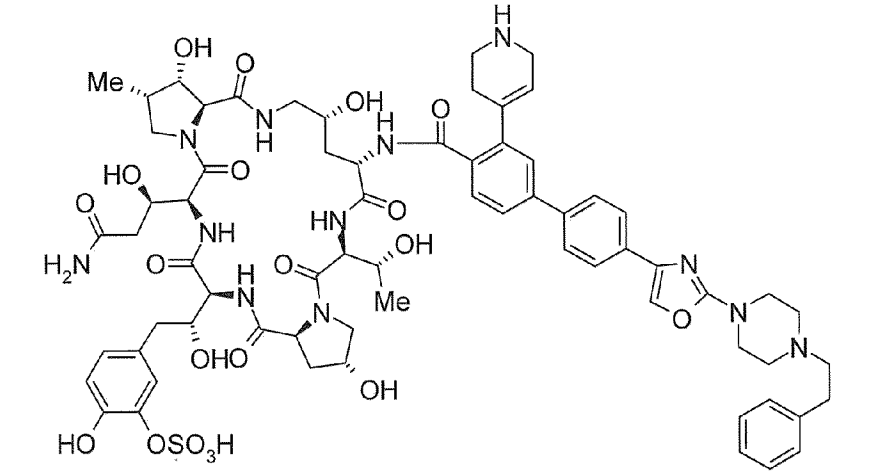


[0305] [表108]

31	
32	
33	

[0306]

[表110]

37	
38	
39	

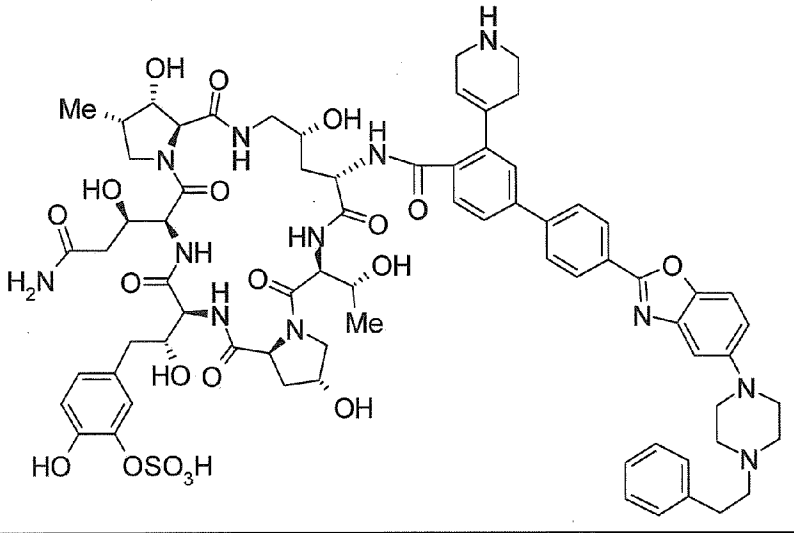
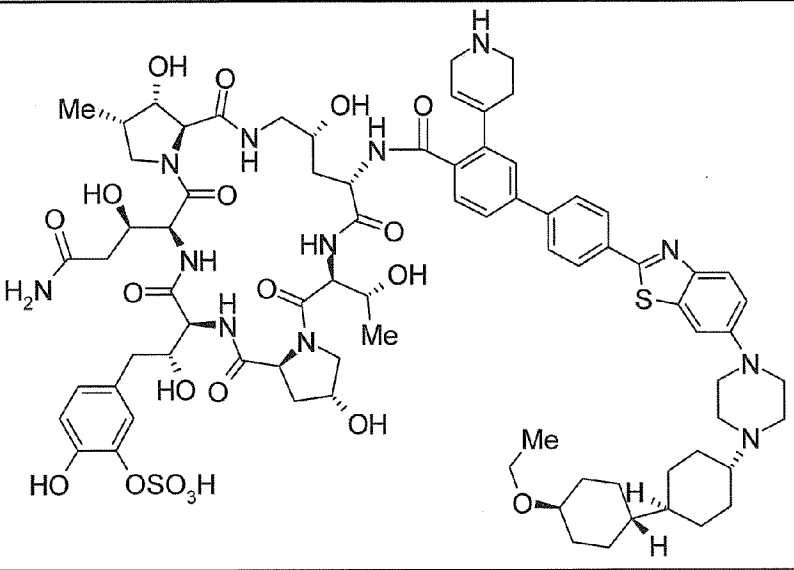
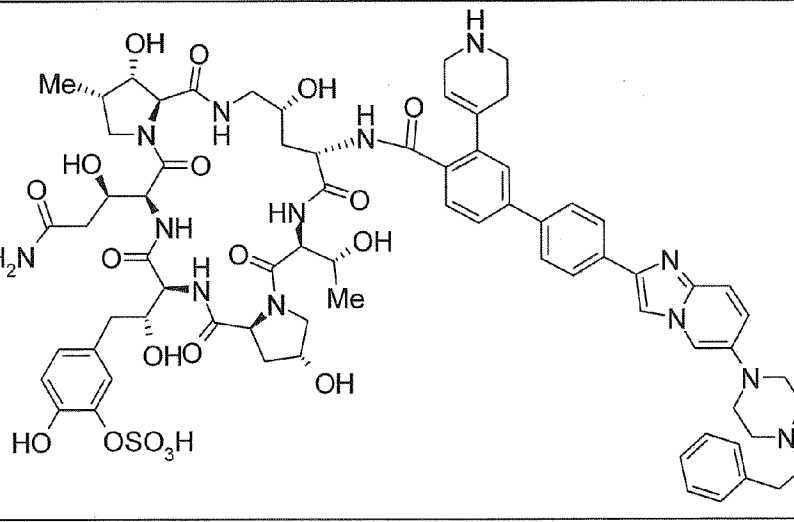
[0308]

[表111]

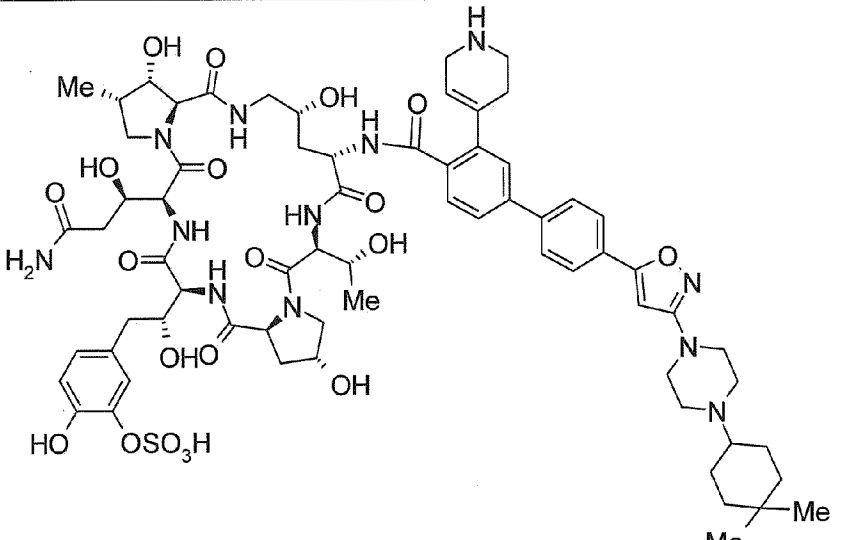
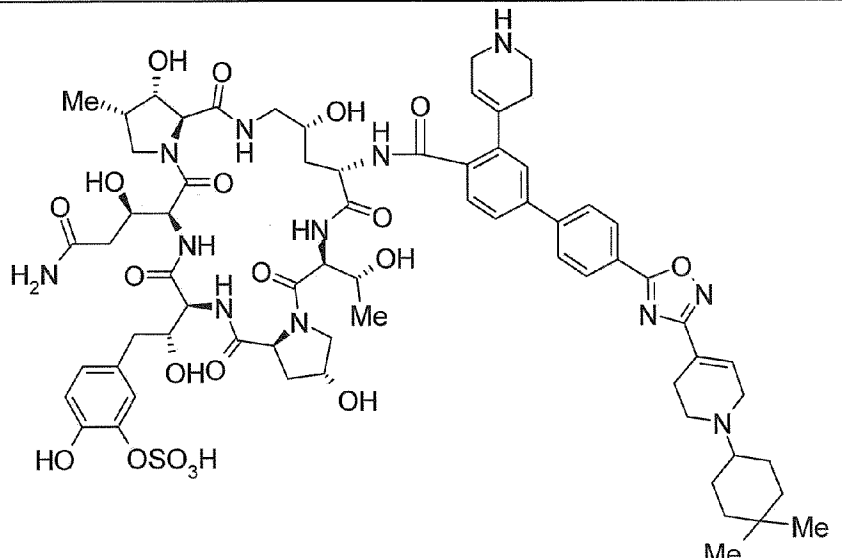
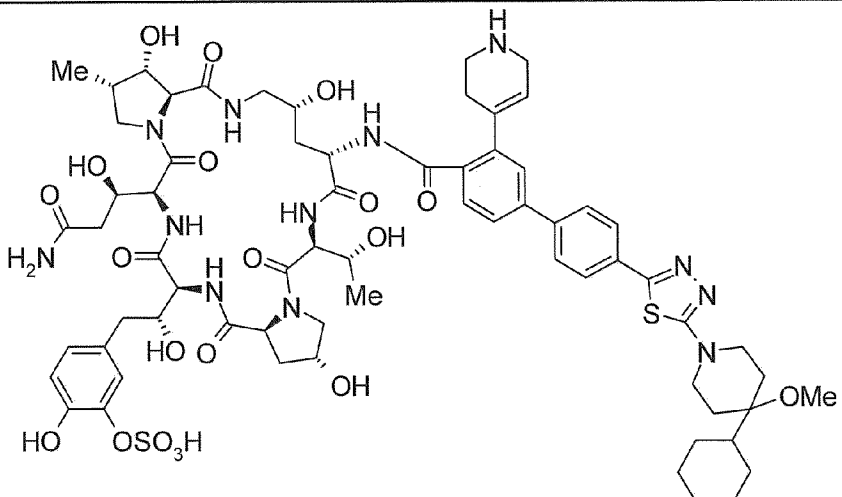
[illegible]

[0309]

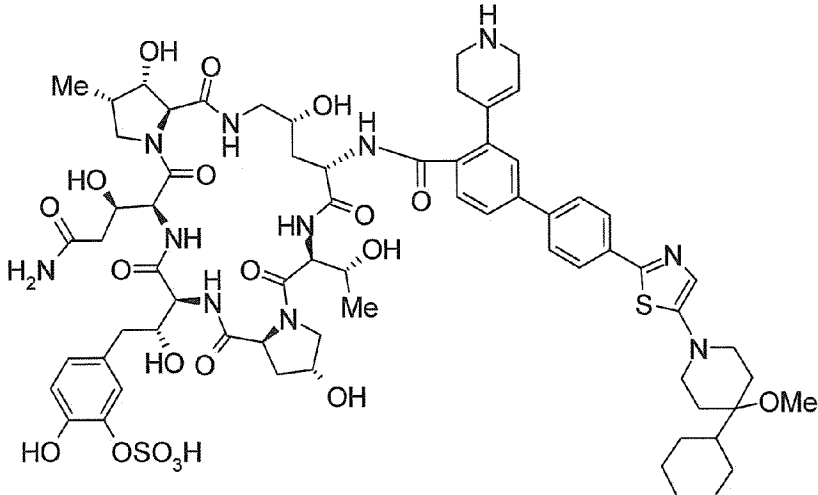
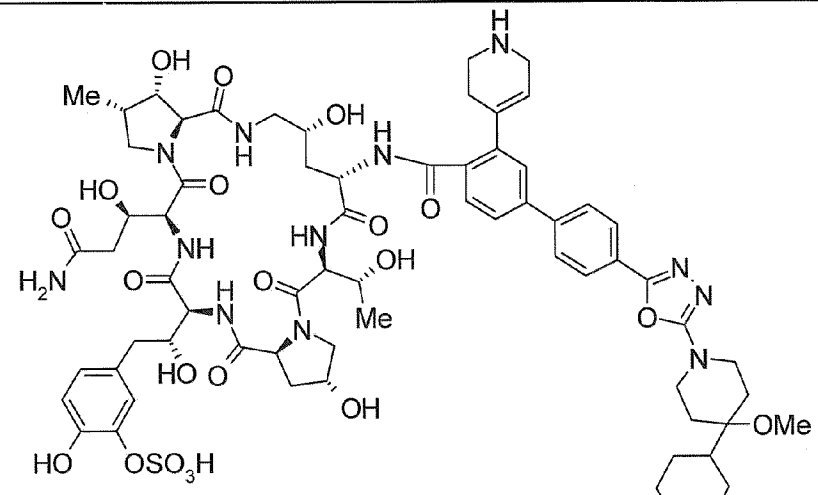
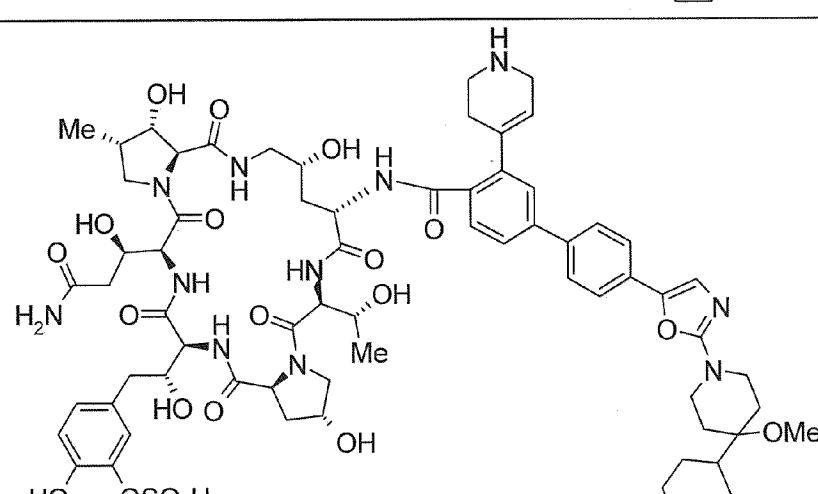
[表112]

43	
44	
45	

[表113]

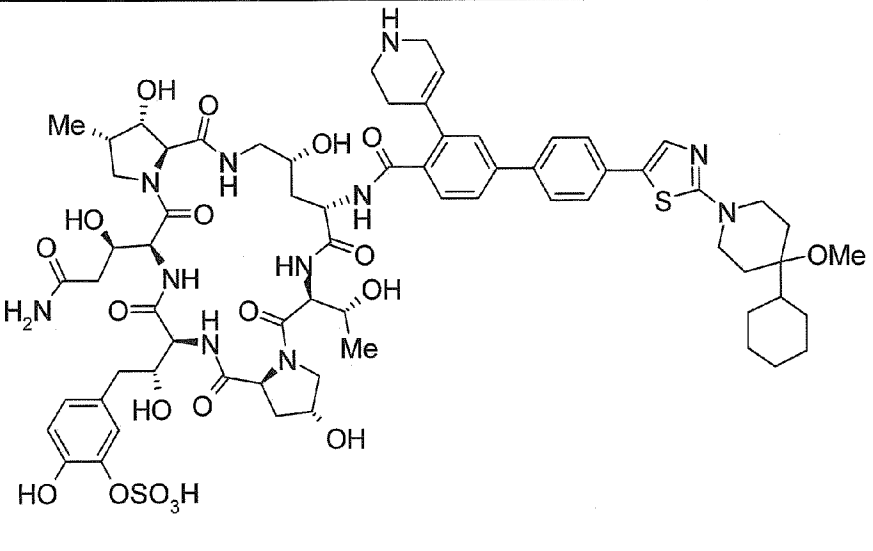
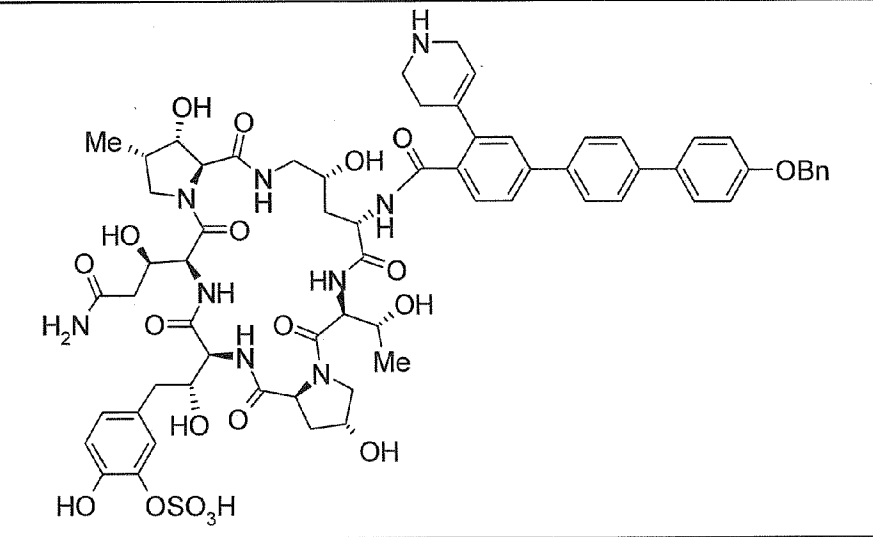
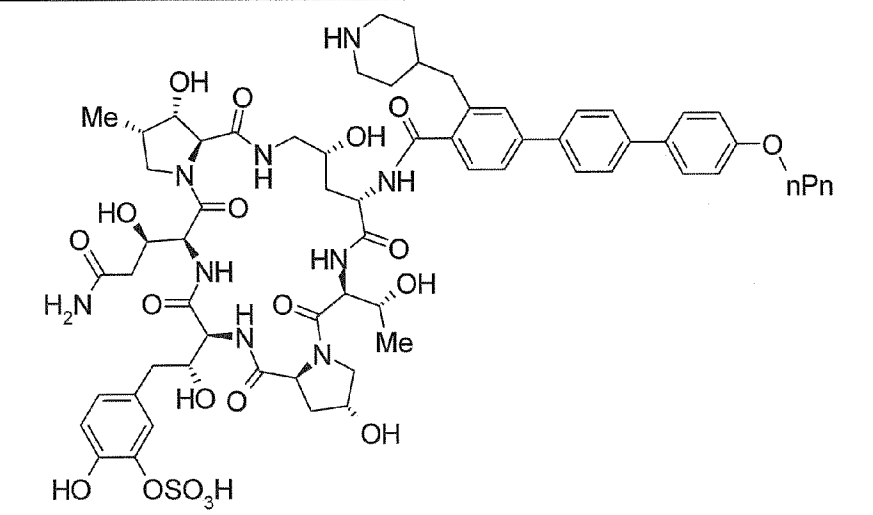
46	
47	
48	

[0311] [表114]

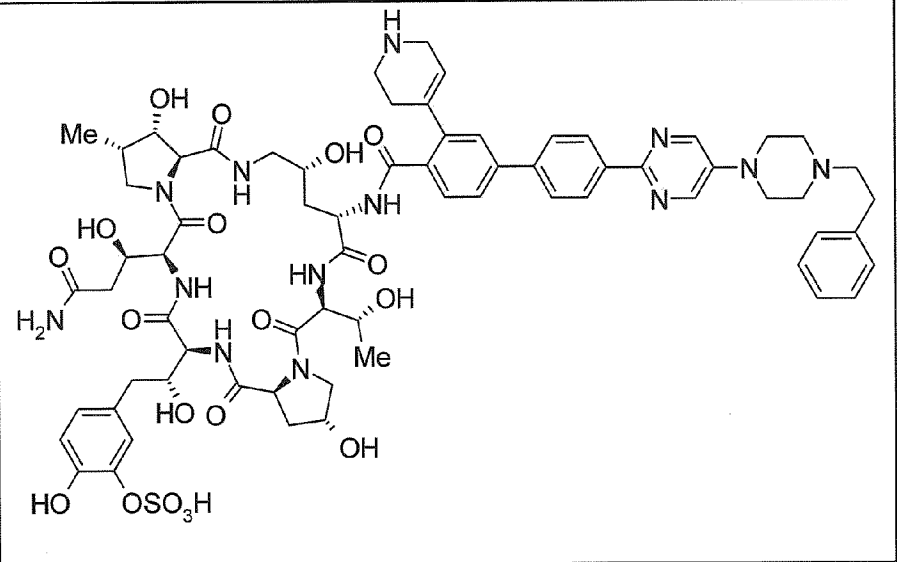
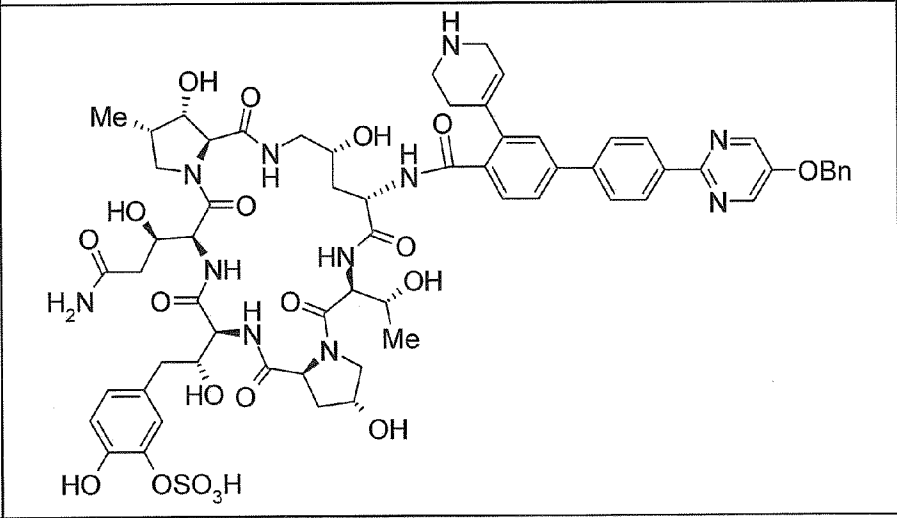
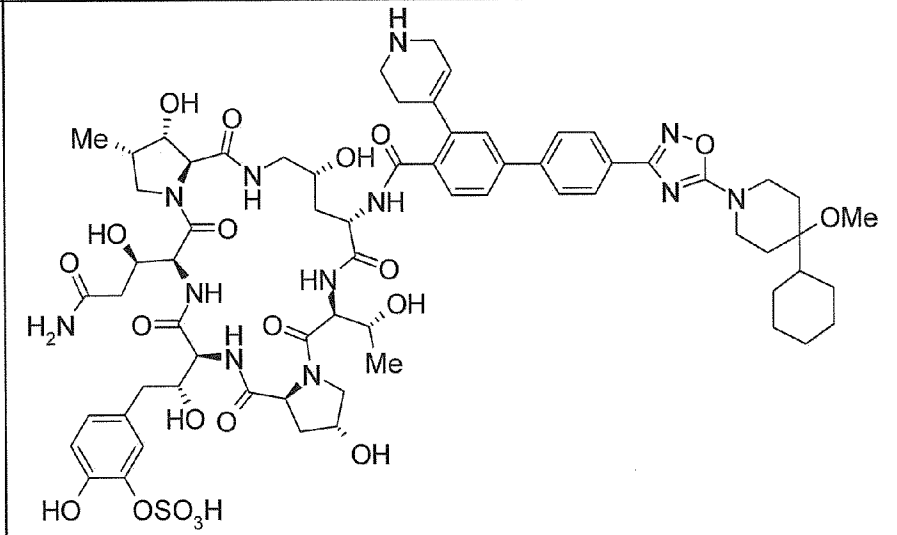
49	
50	
51	

[0312]

[表115]

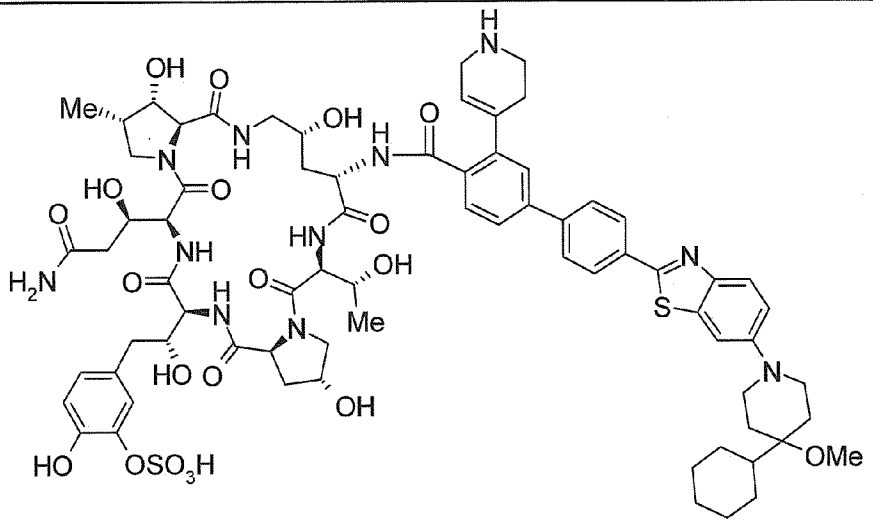
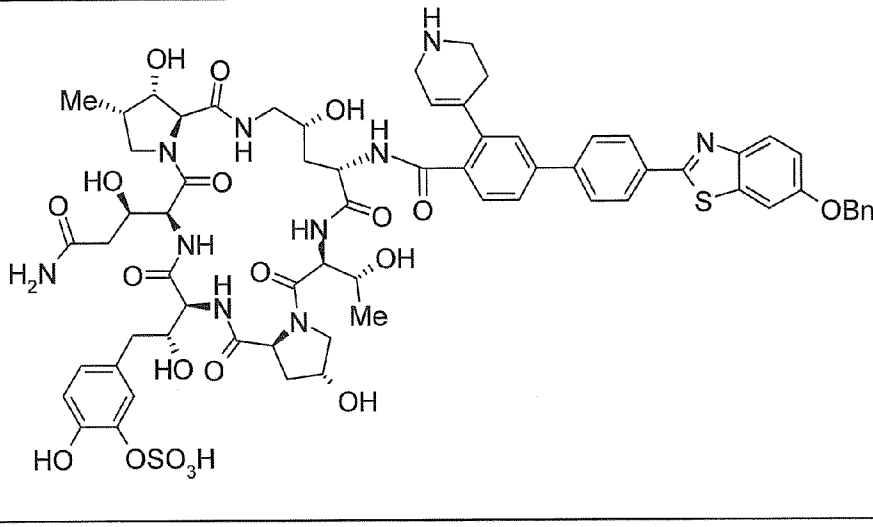
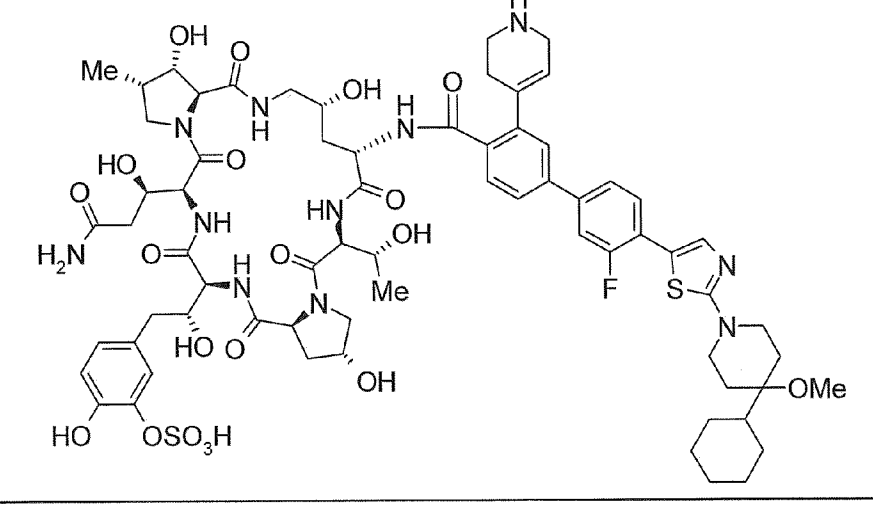
52	
53	
54	

[表116]

55	
56	
57	

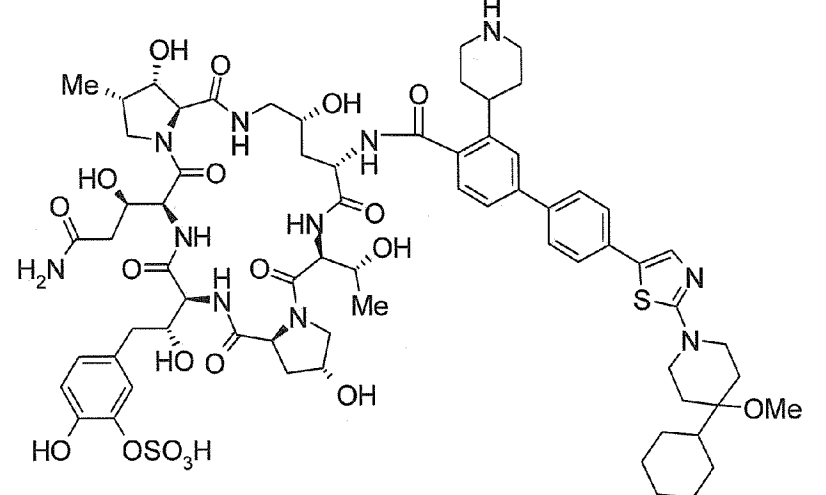
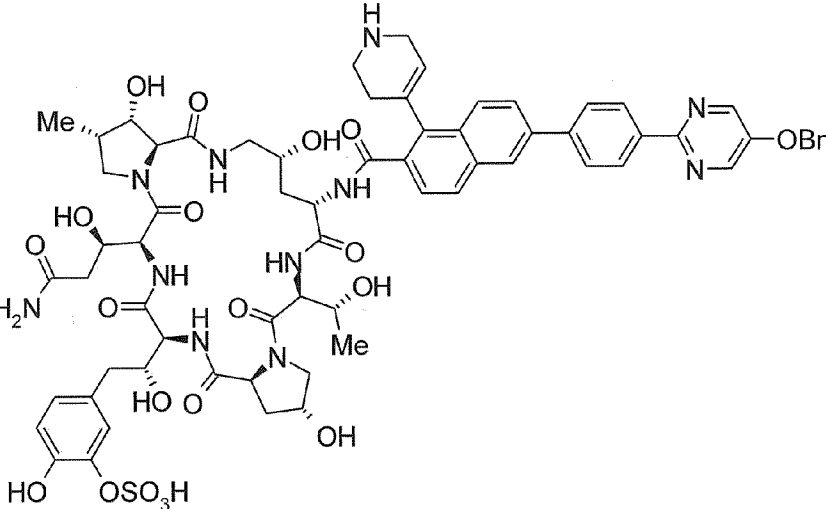
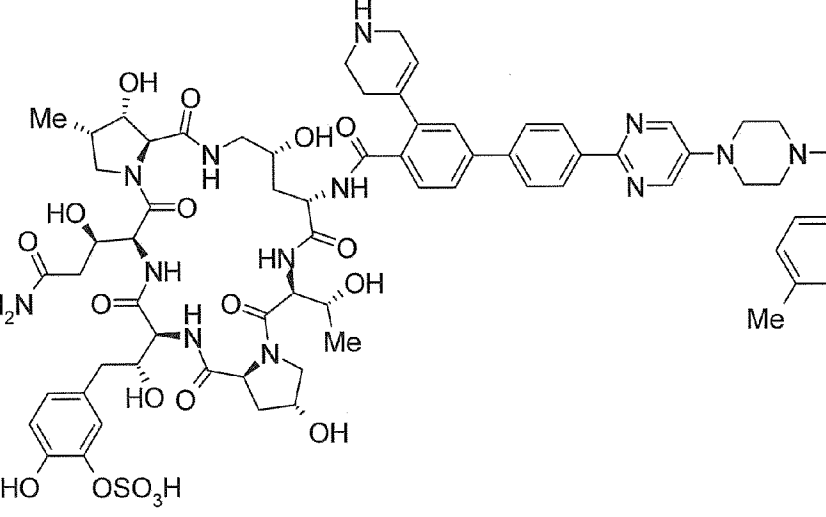
[0314]

[表117]

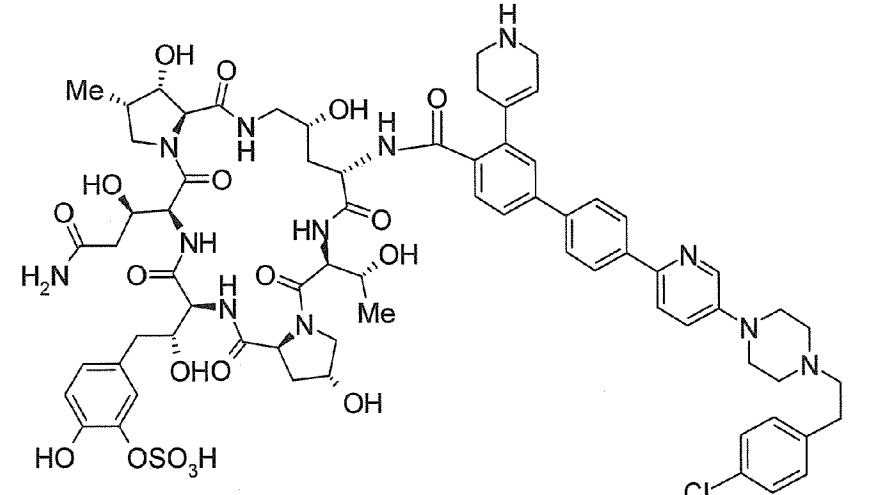
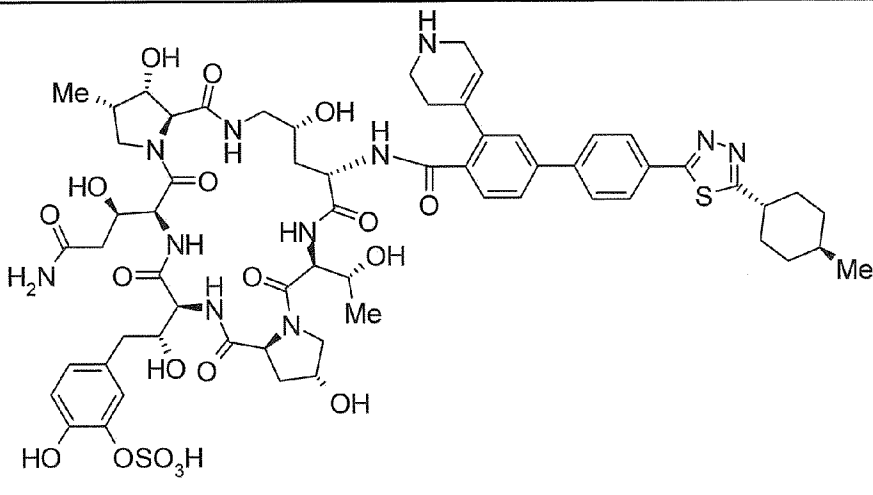
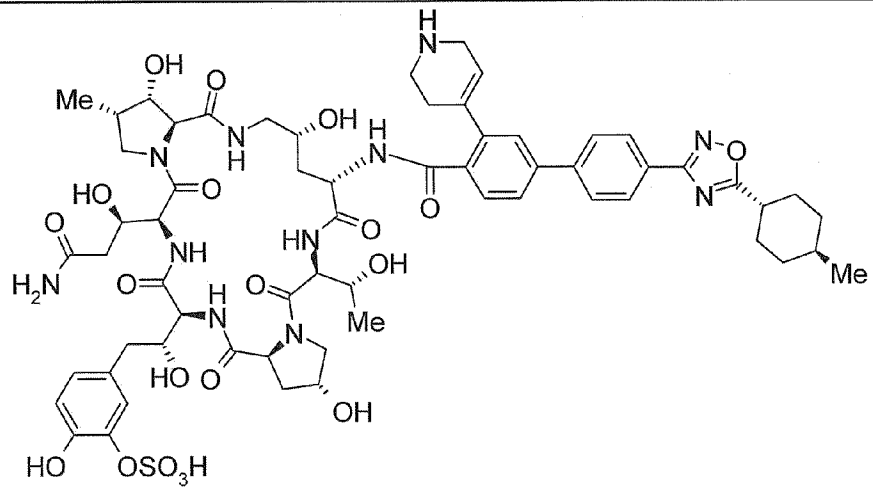
58	
59	
60	

[0315]

[表118]

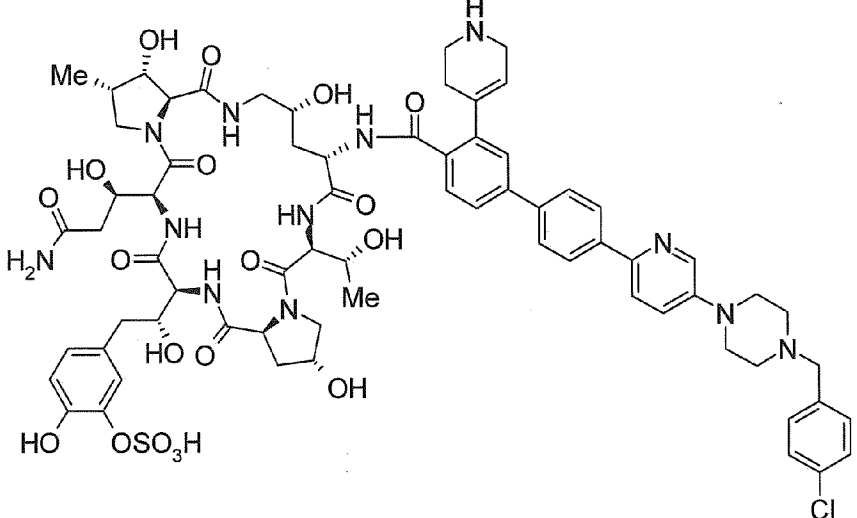
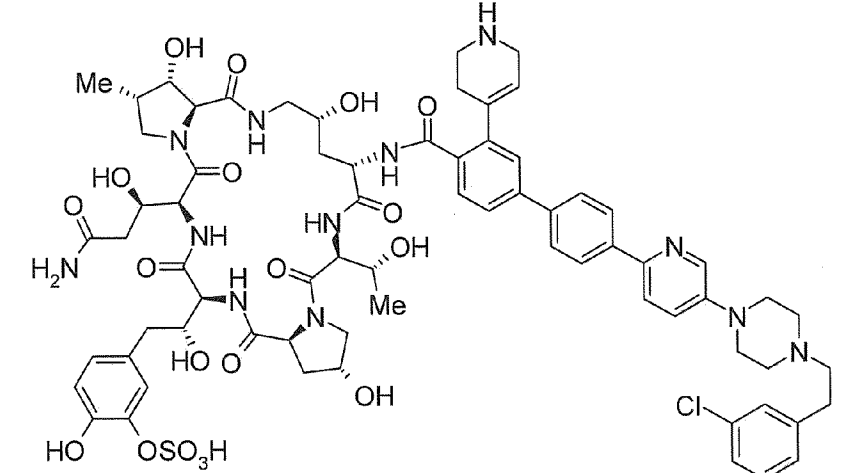
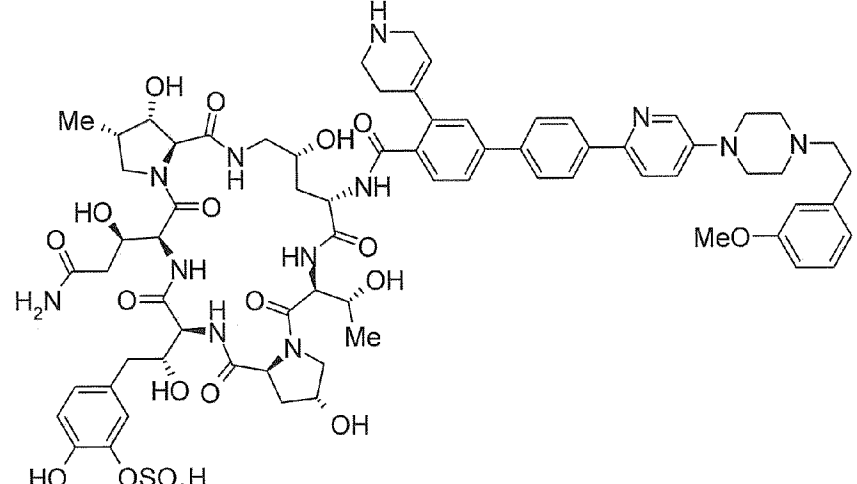
61	
62	
63	

[表119]

64	
65	
66	

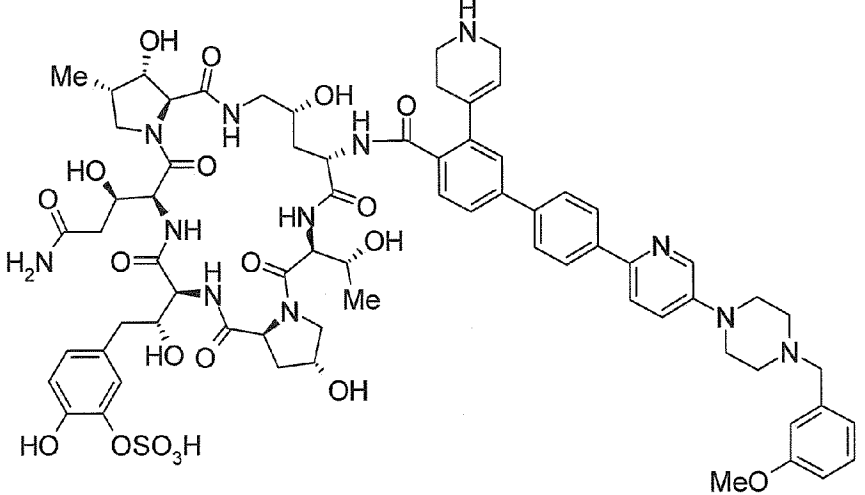
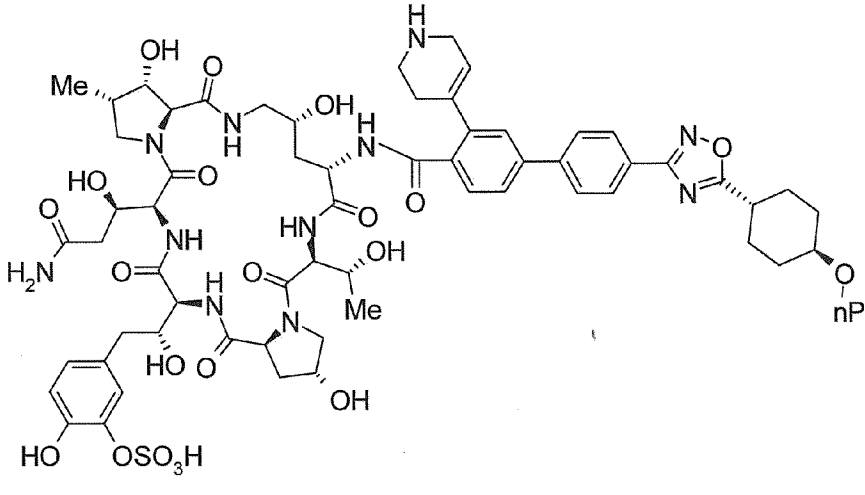
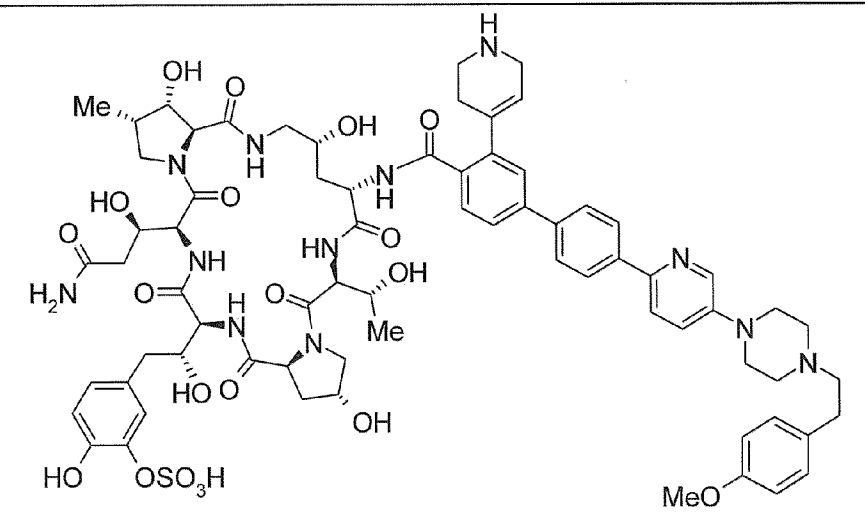
[0317]

[表120]

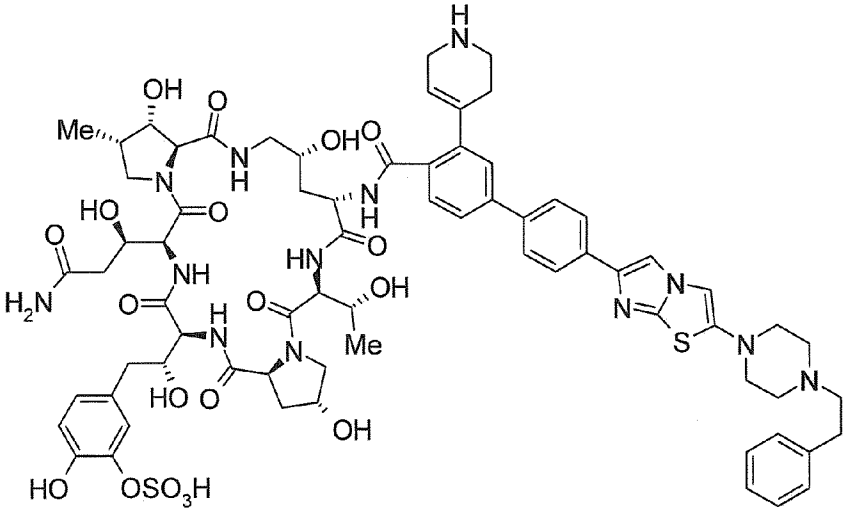
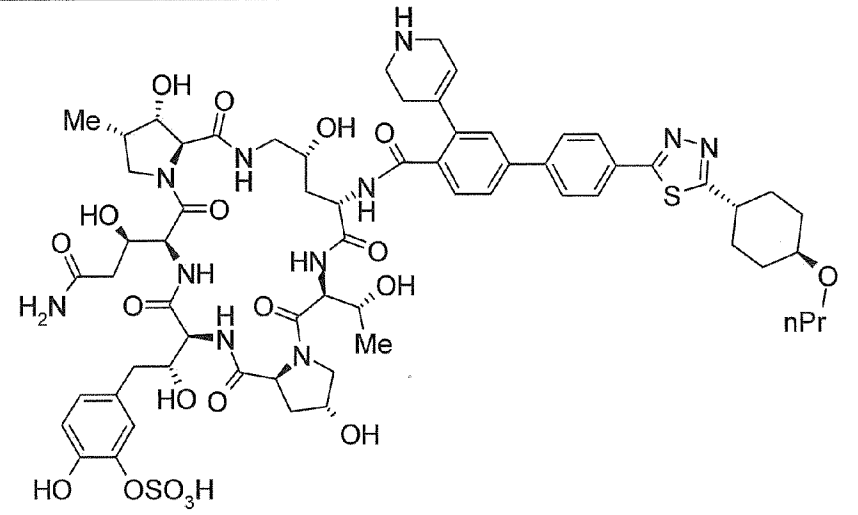
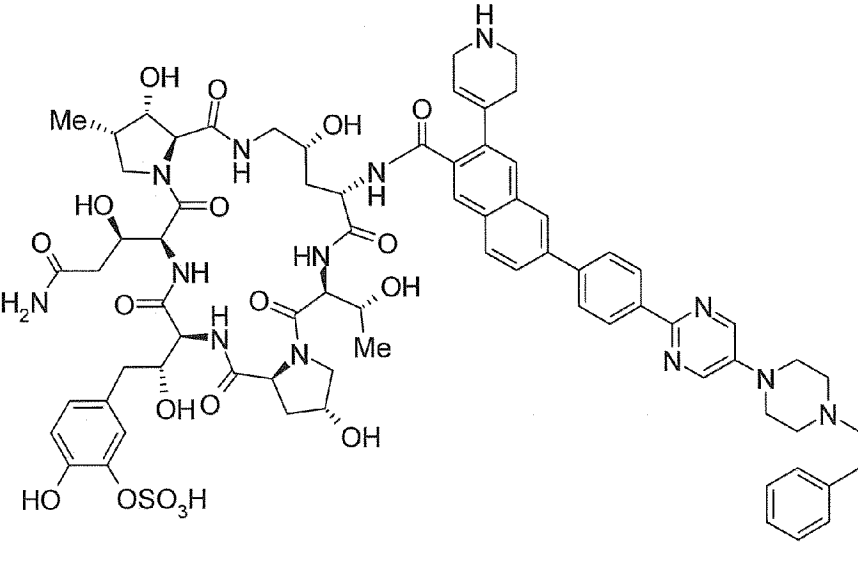
67	
68	
69	

[0318]

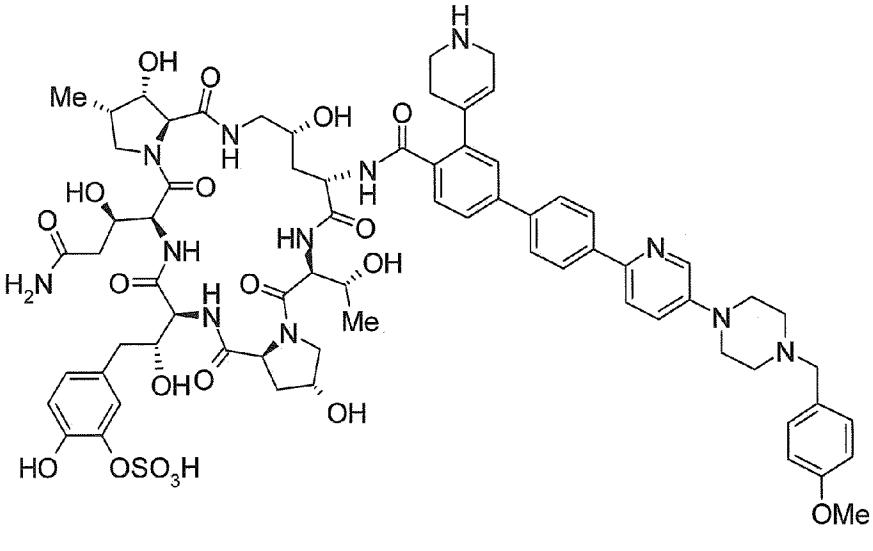
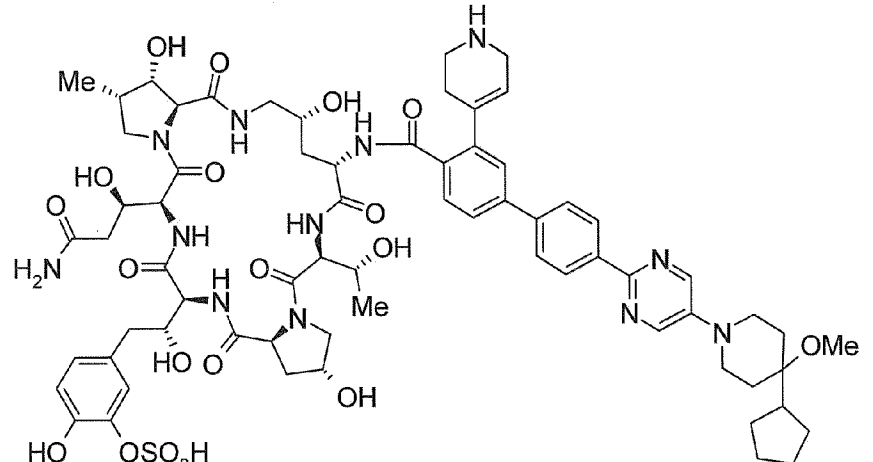
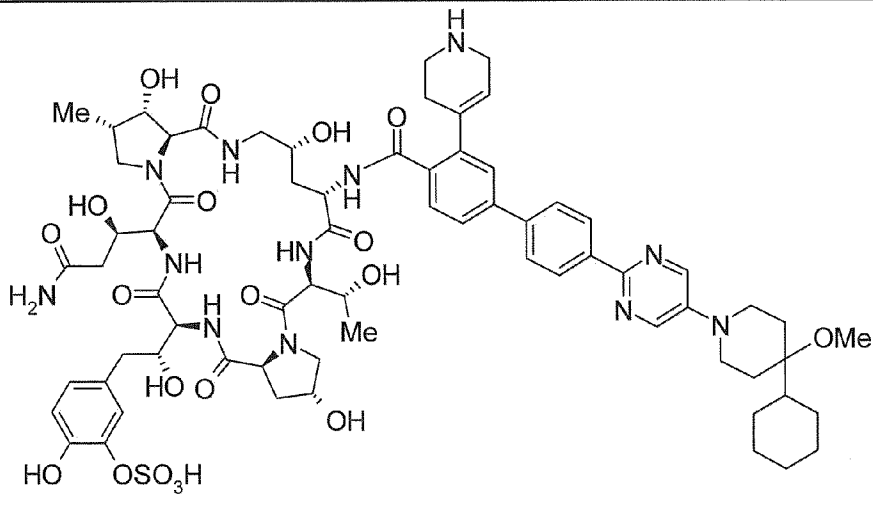
[表121]

70	
71	
72	

[表122]

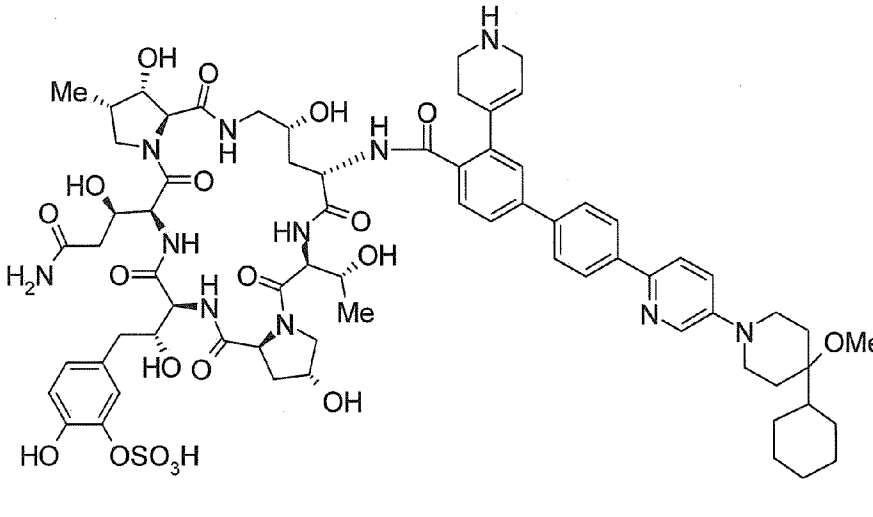
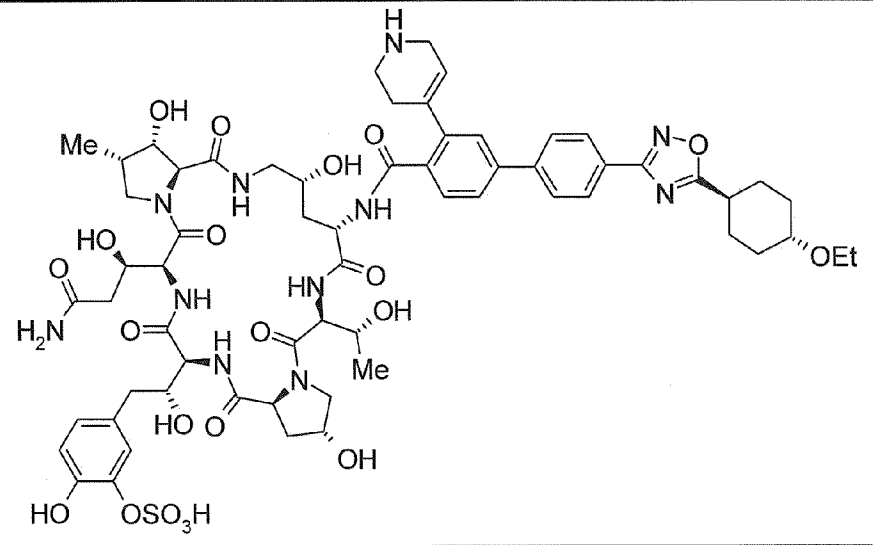
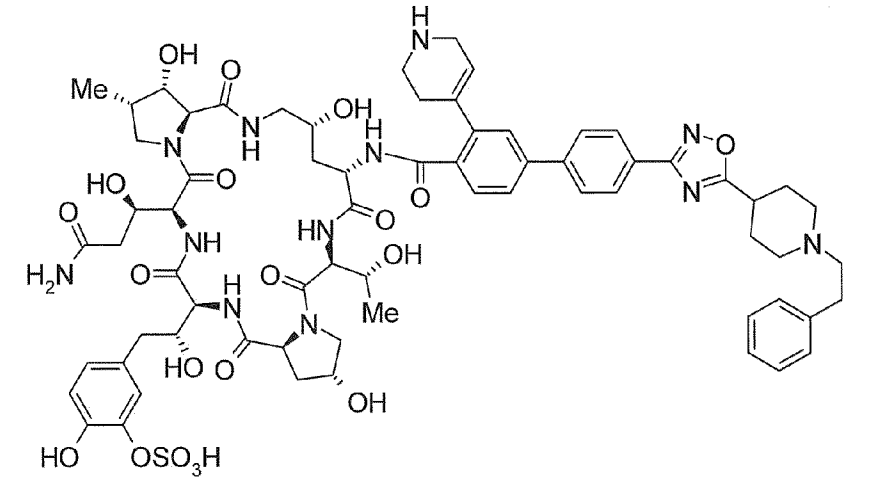
73	
74	
75	

[表123]

76	
77	
78	

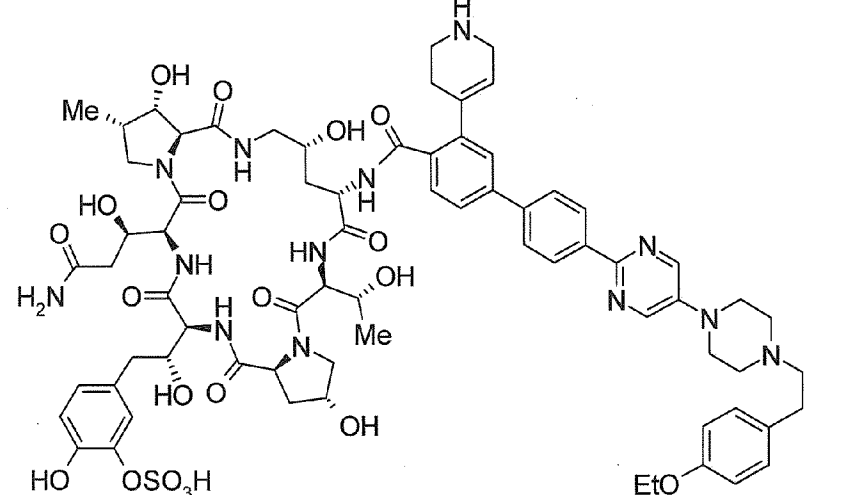
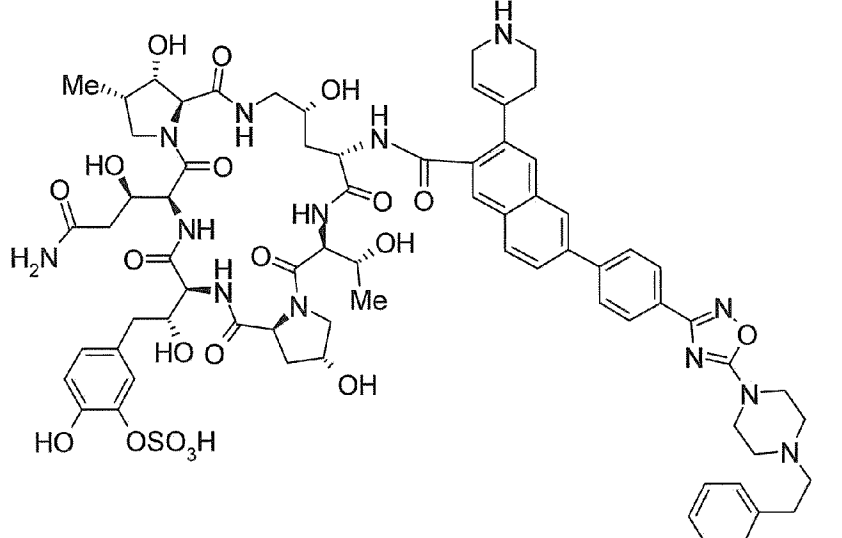
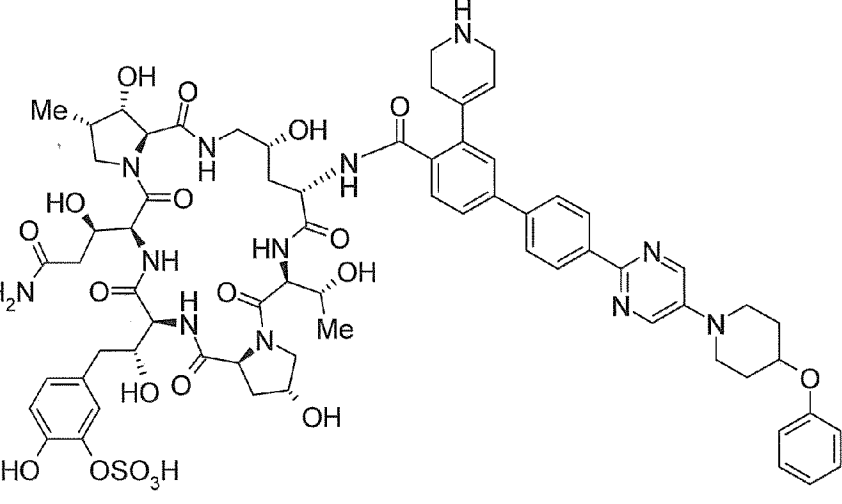
[0321]

[表124]

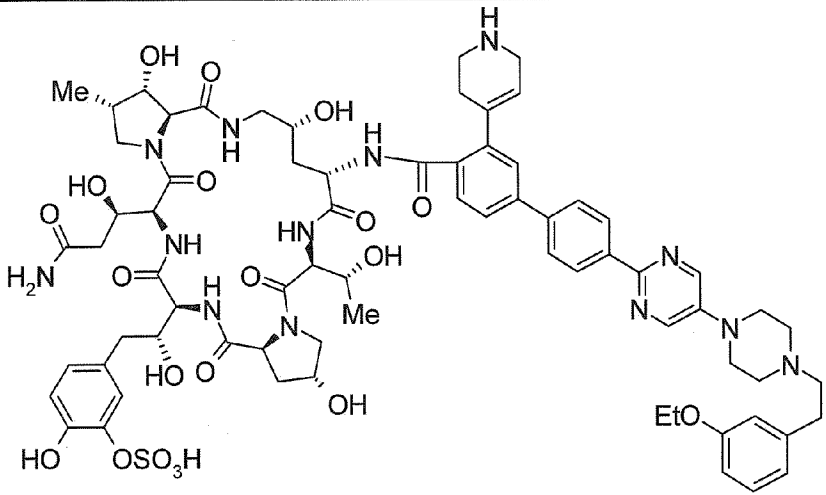
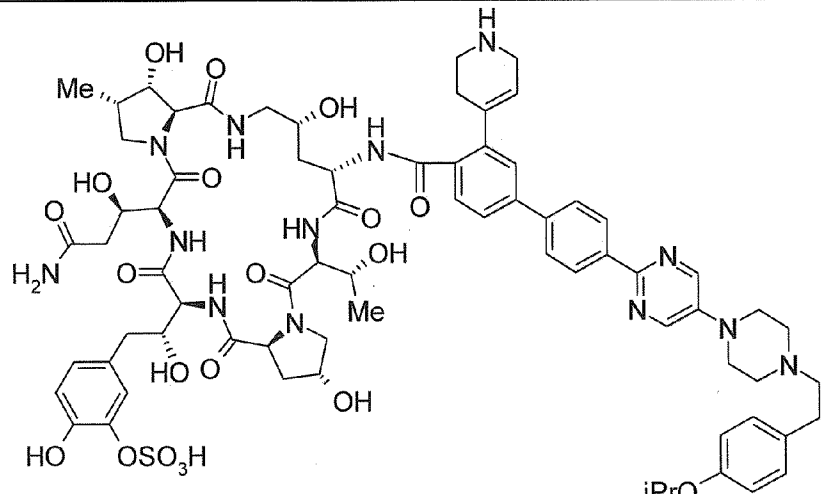
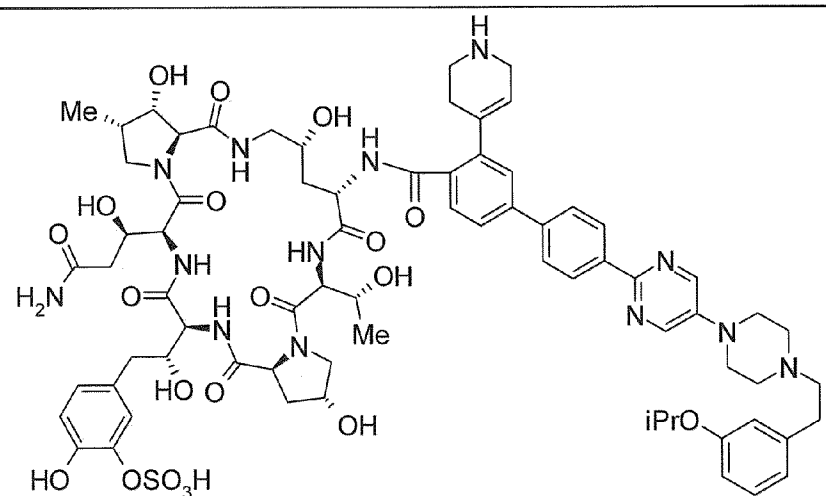
79	
80	
81	

[0322]

[表125]

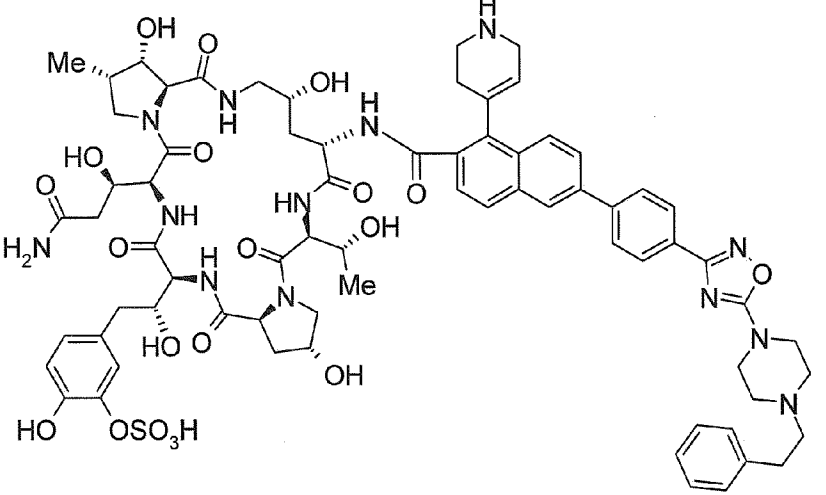
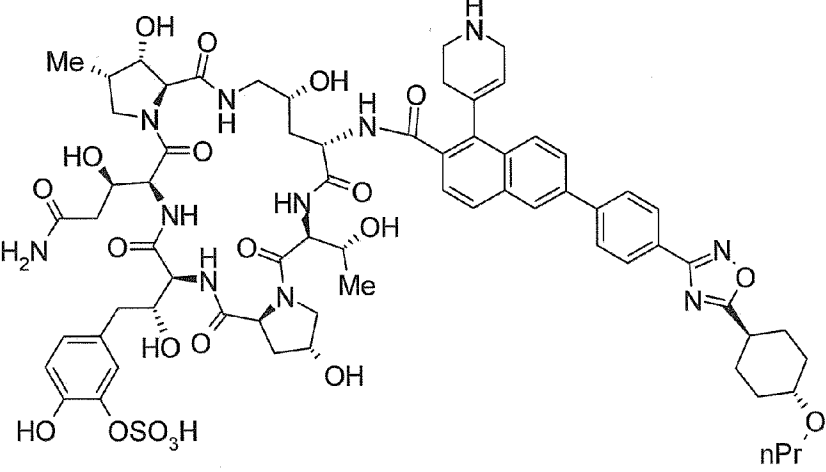
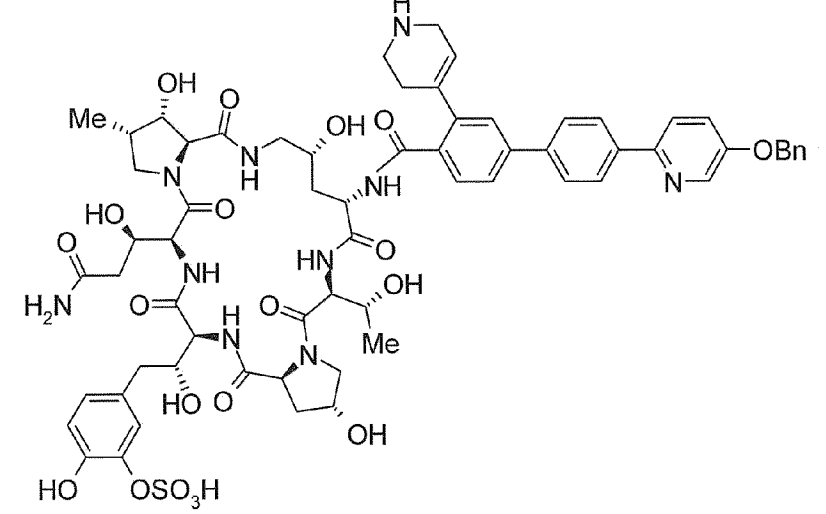
82	
83	
84	

[表126]

85	 Chemical structure of compound 85, a complex macrocyclic molecule. It features a central macrocycle with multiple amide and ester linkages. Substituents include a 4-hydroxyphenyl group, a 4-sulfamoylphenyl group, a 4-(4-ethoxyphenyl)pyrimidin-2-yl group, and a 4-(4-piperidinyl)phenyl group.
86	 Chemical structure of compound 86, a complex macrocyclic molecule. It features a central macrocycle with multiple amide and ester linkages. Substituents include a 4-hydroxyphenyl group, a 4-sulfamoylphenyl group, a 4-(4-isopropoxyphenyl)pyrimidin-2-yl group, and a 4-(4-piperidinyl)phenyl group.
87	 Chemical structure of compound 87, a complex macrocyclic molecule. It features a central macrocycle with multiple amide and ester linkages. Substituents include a 4-hydroxyphenyl group, a 4-sulfamoylphenyl group, a 4-(4-isopropoxyphenyl)pyrimidin-2-yl group, and a 4-(4-piperidinyl)phenyl group.

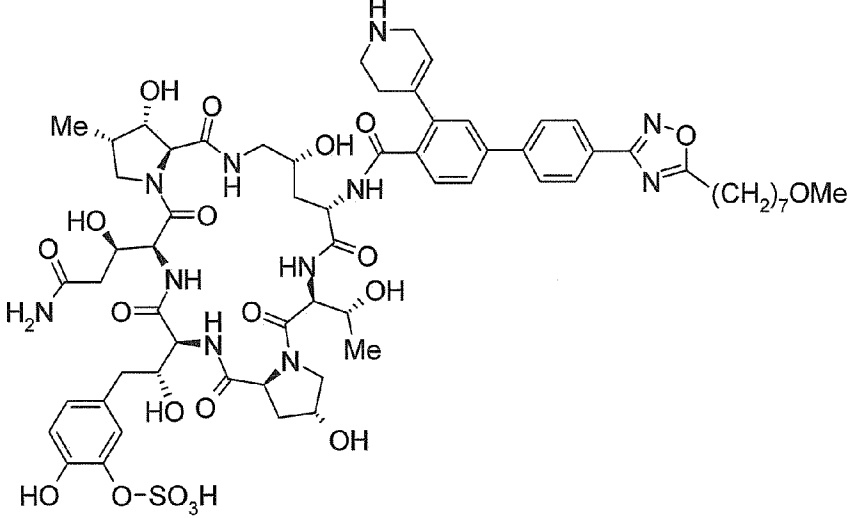
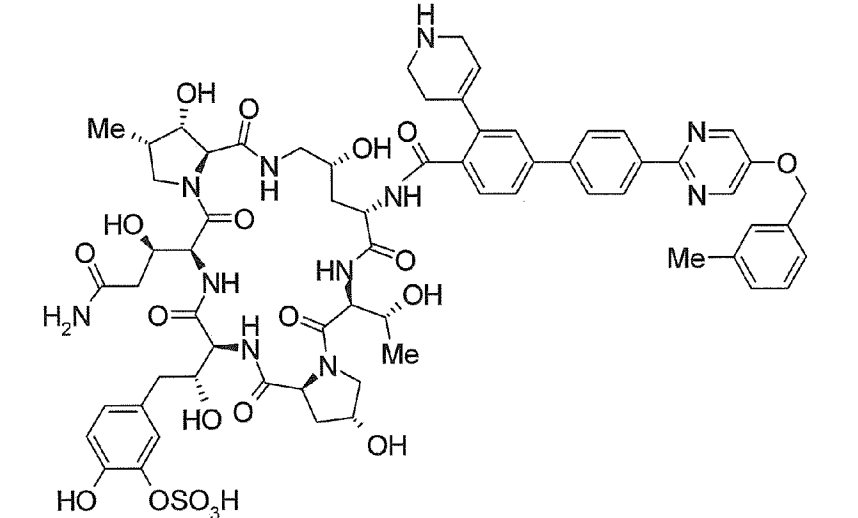
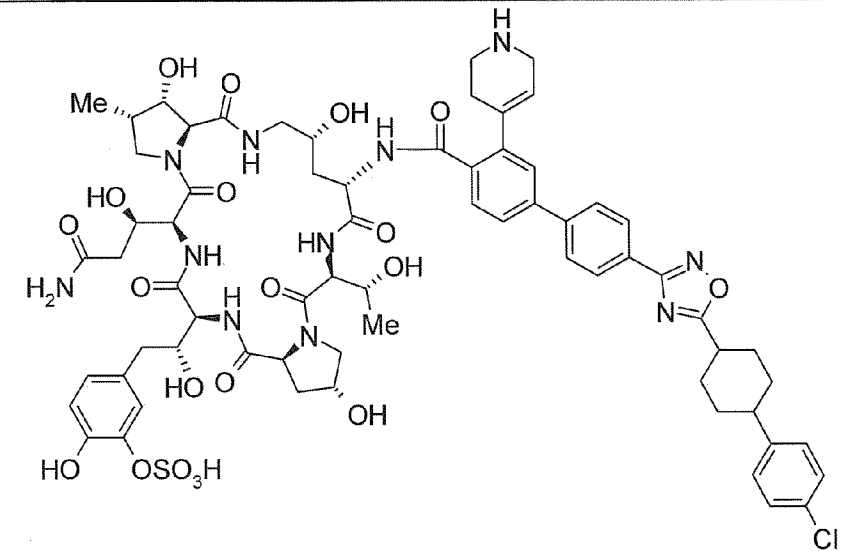
[0324]

[表128]

91	
92	
93	

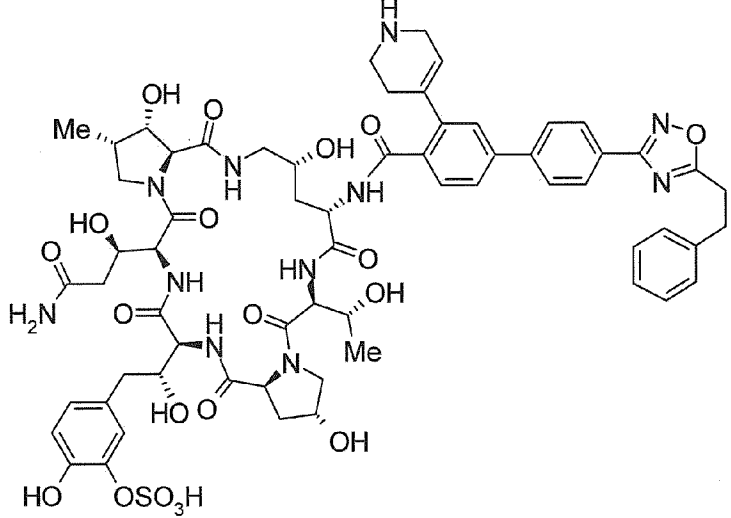
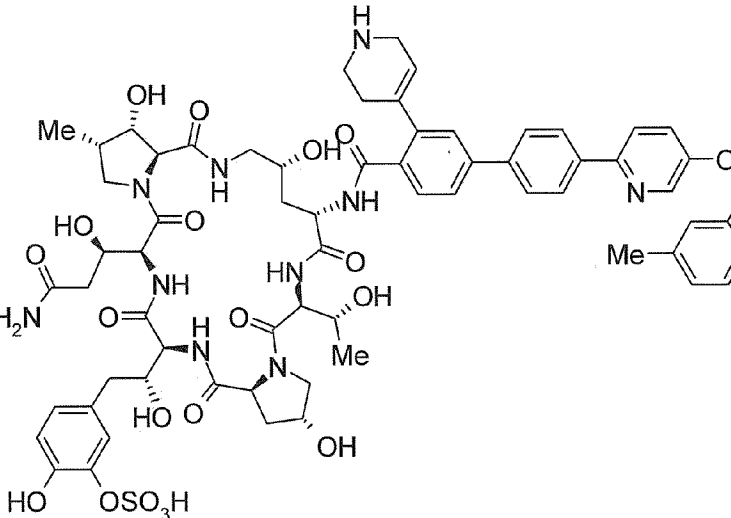
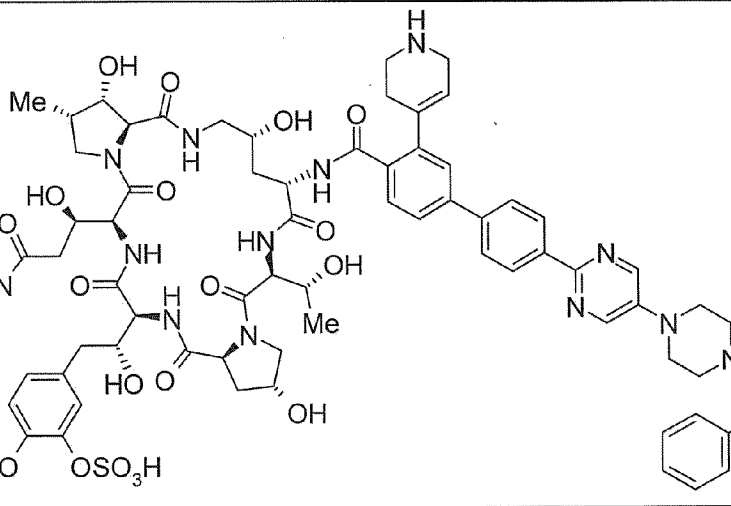
[0326]

[表129]

94	
95	
96	

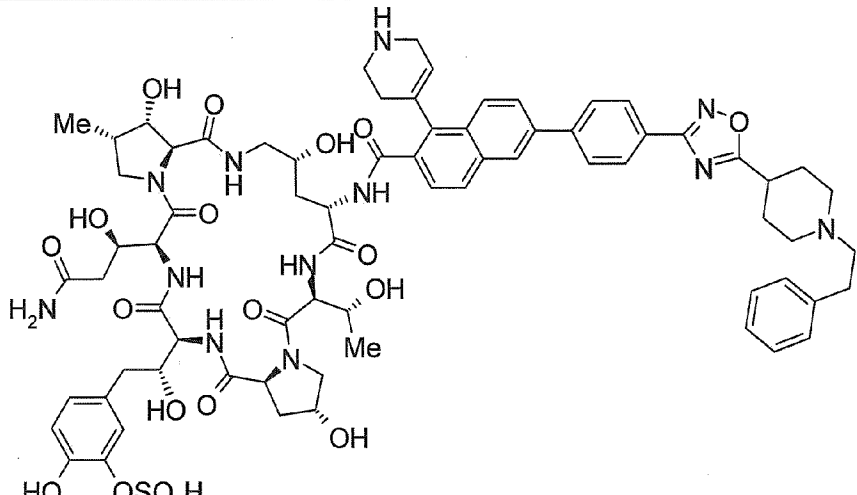
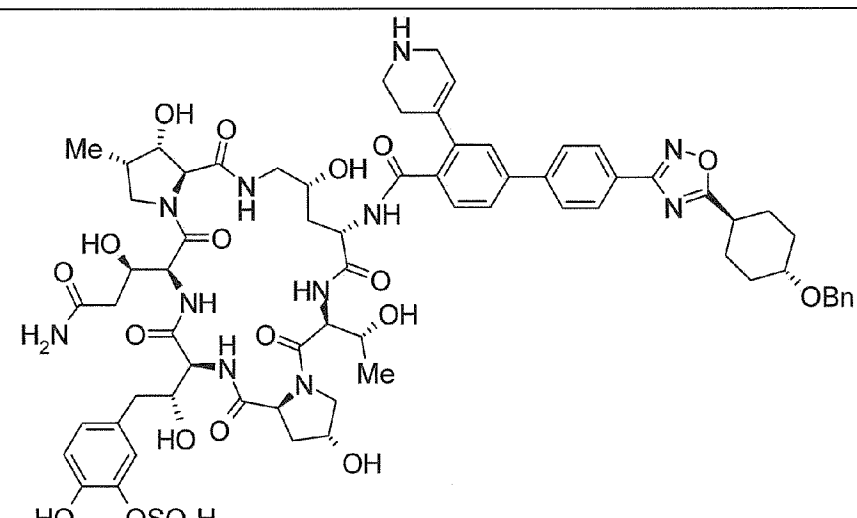
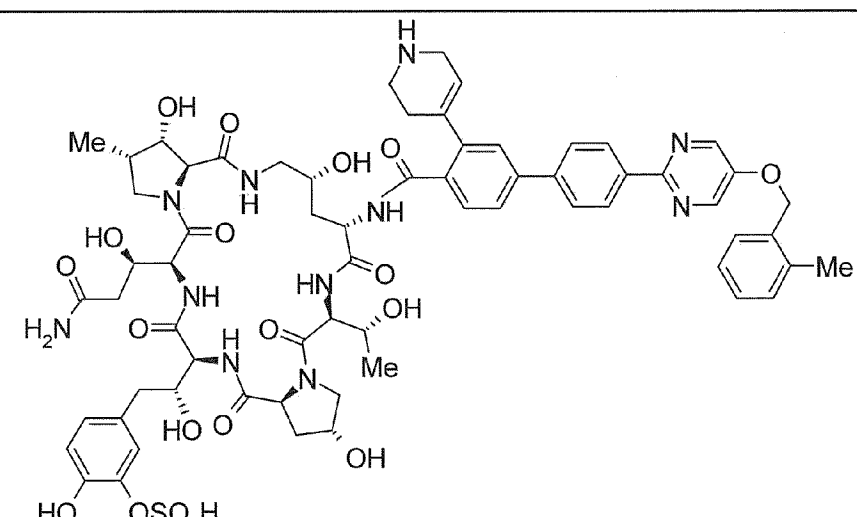
[0327]

[表130]

97	
98	
99	

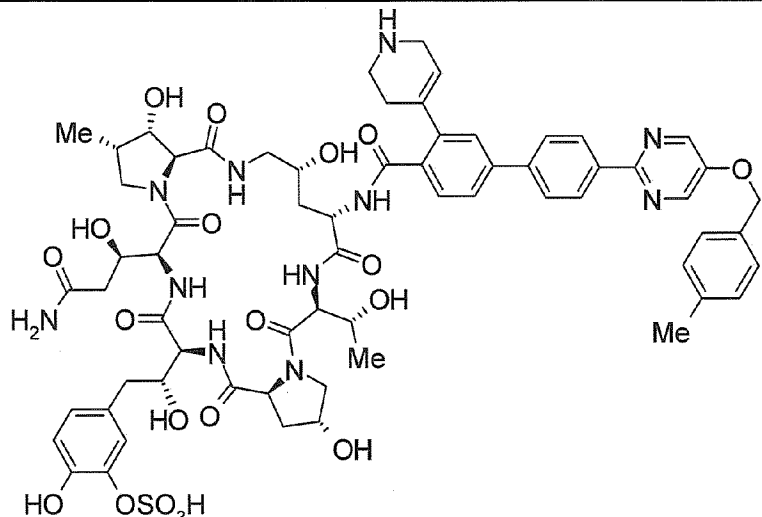
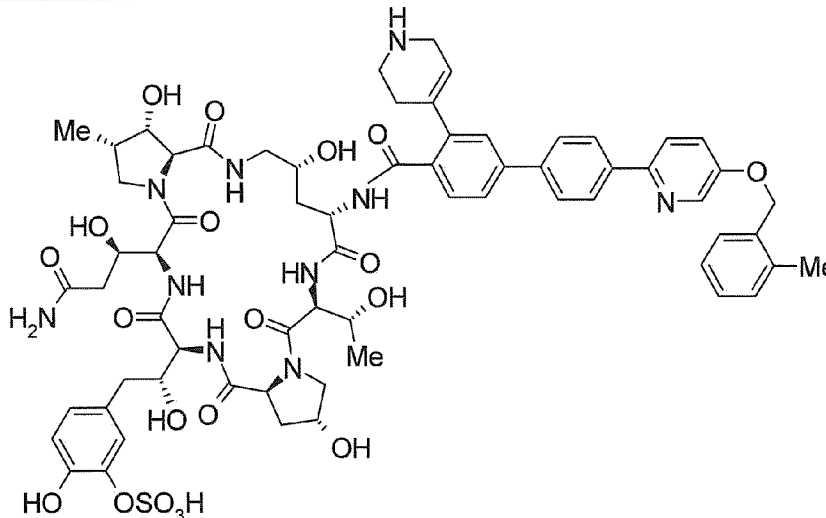
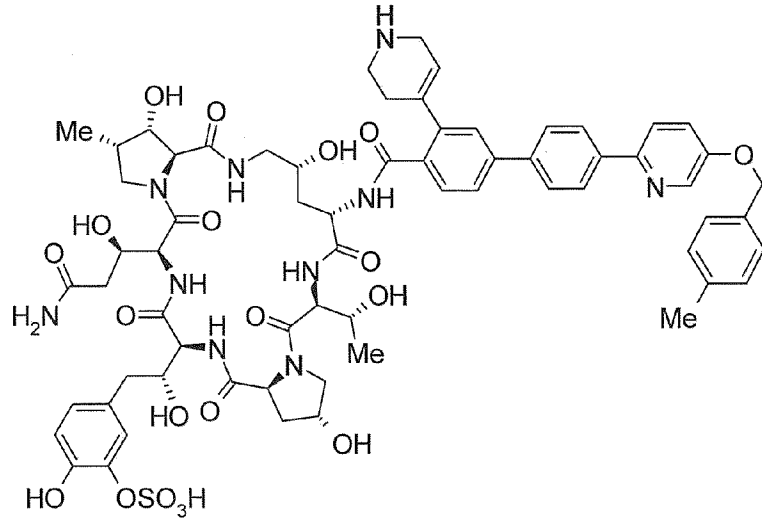
[0328]

[表131]

100	
101	
102	

[0329]

[表132]

103	
104	
105	

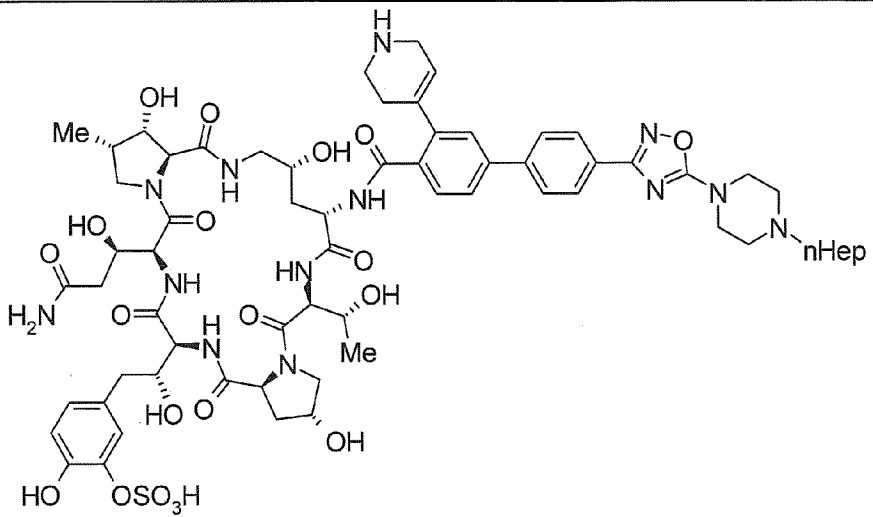
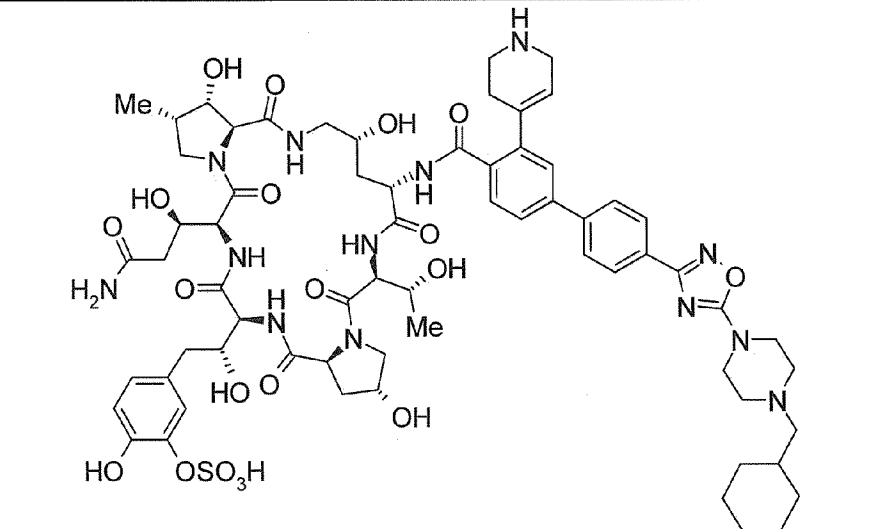
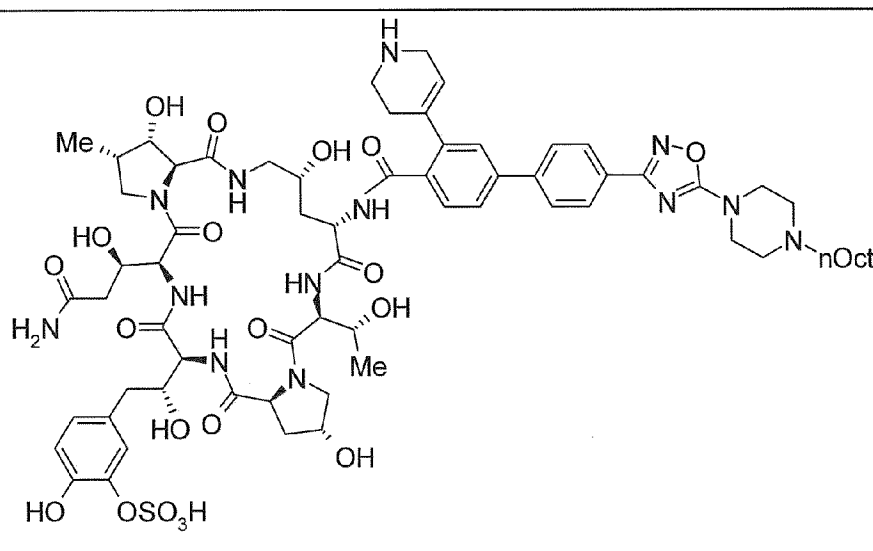
[0330]

[表133]

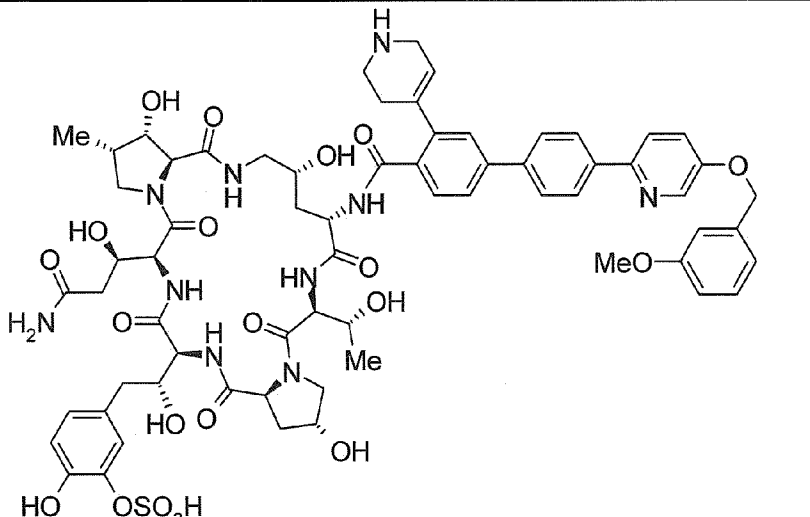
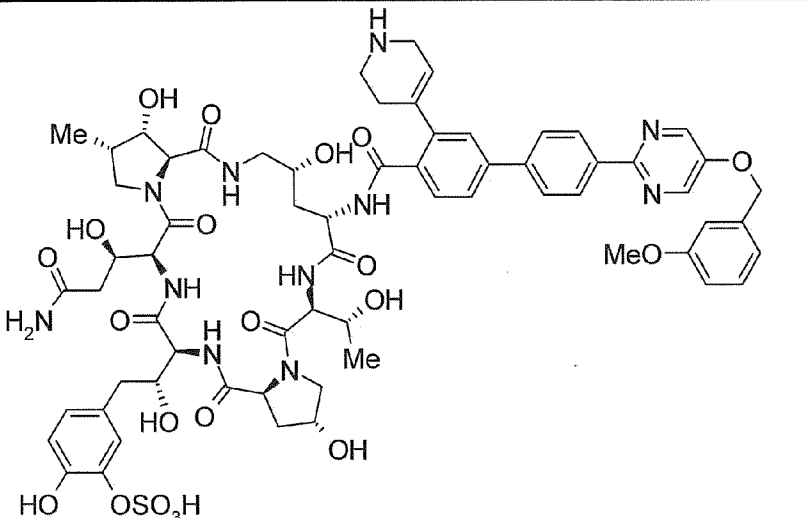
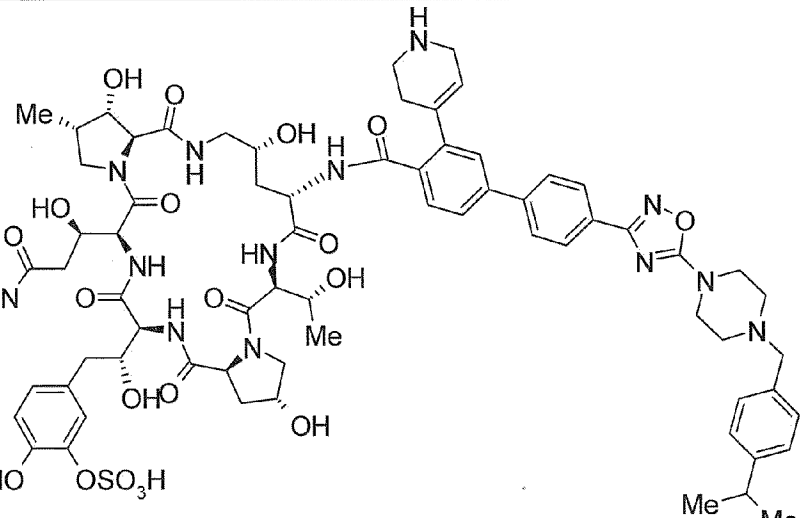
[illegible]

[0331]

[表134]

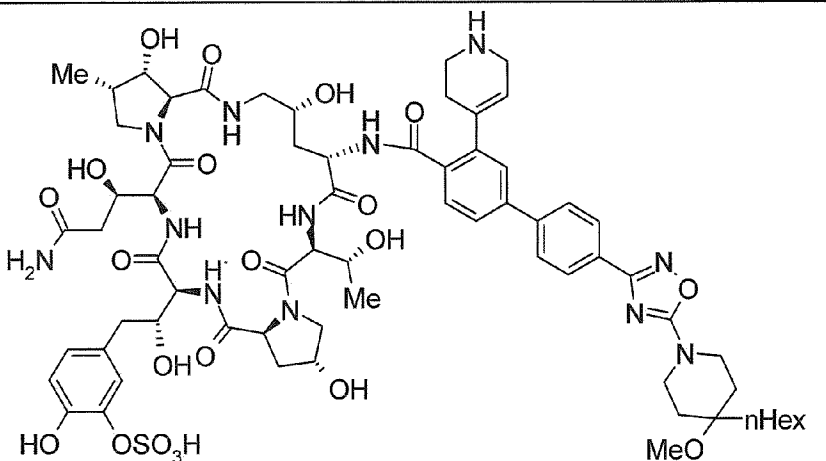
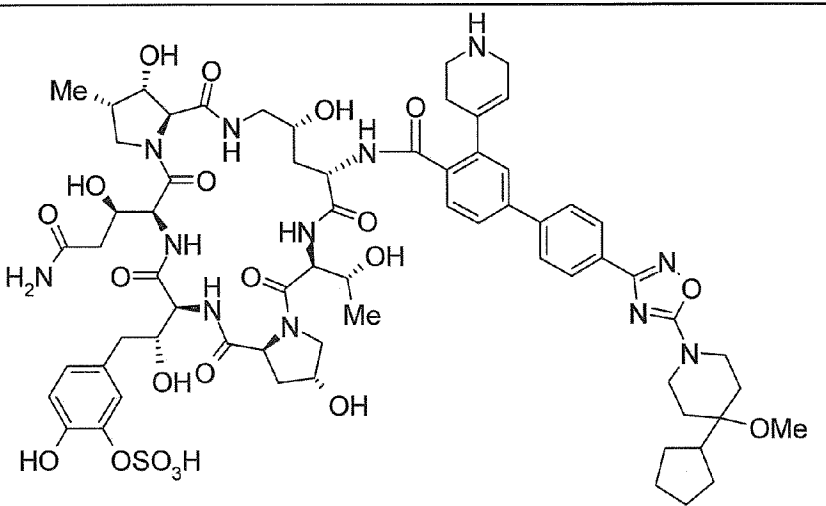
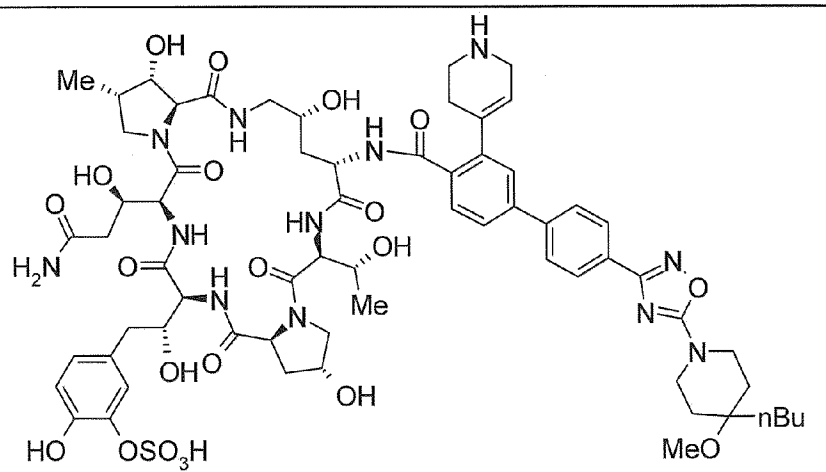
109	
110	
111	

[表135]

112	
113	
114	

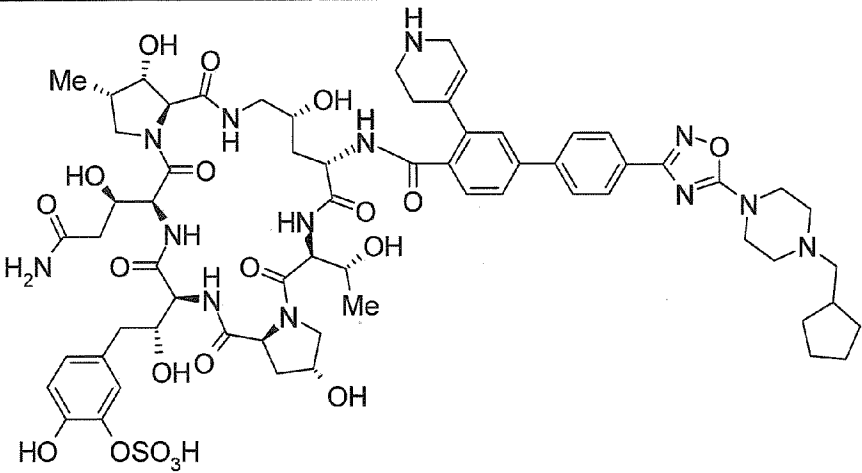
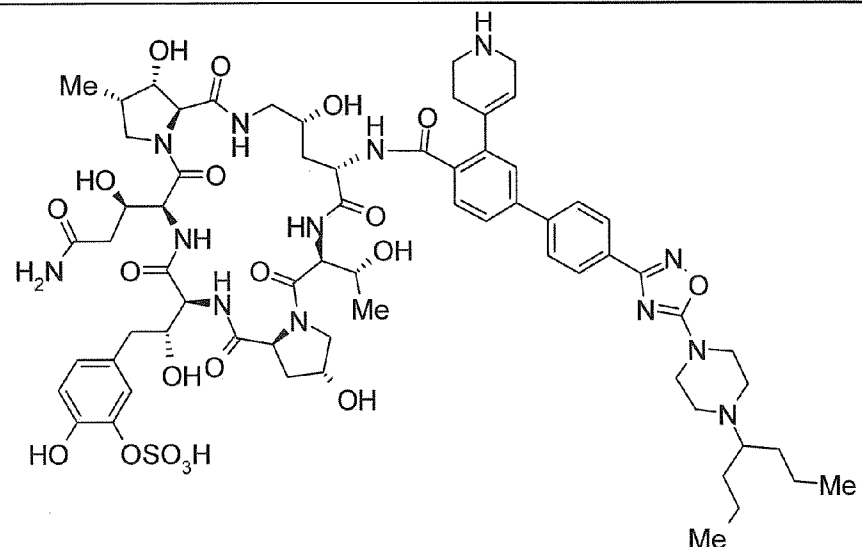
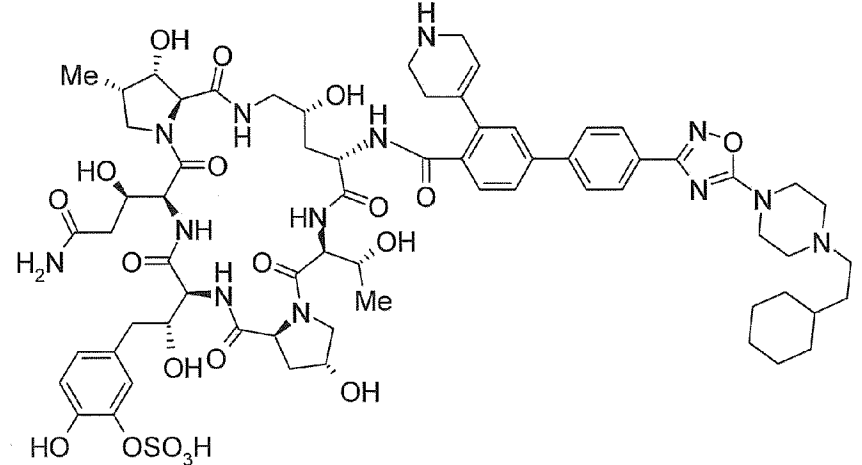
[0333]

[表136]

115	
116	
117	

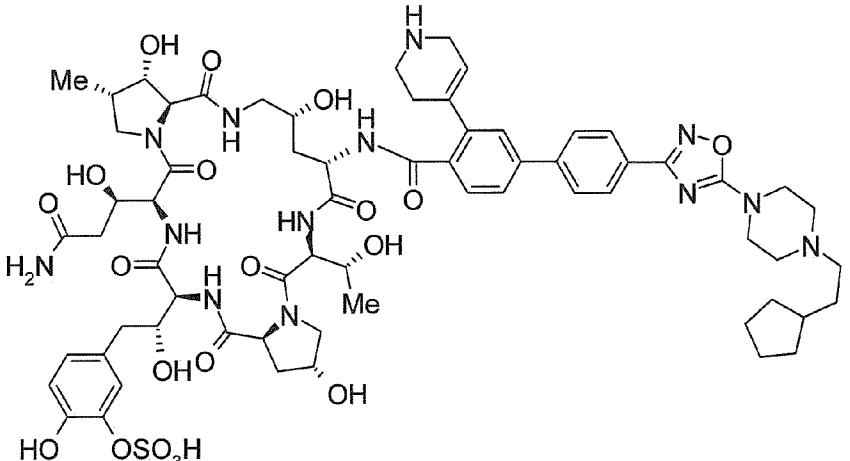
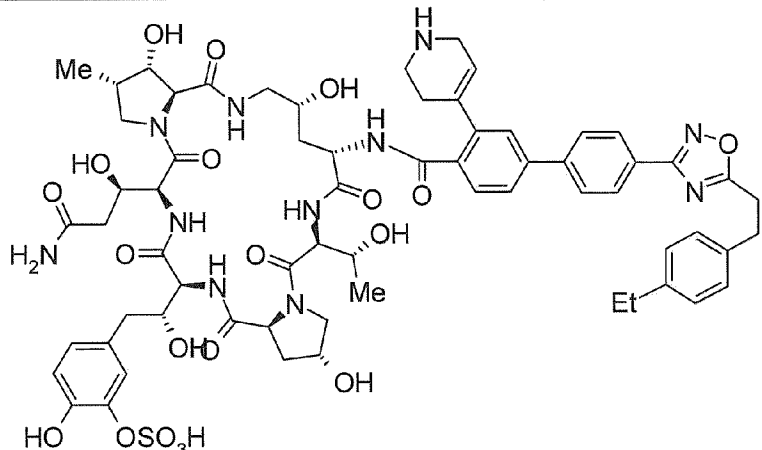
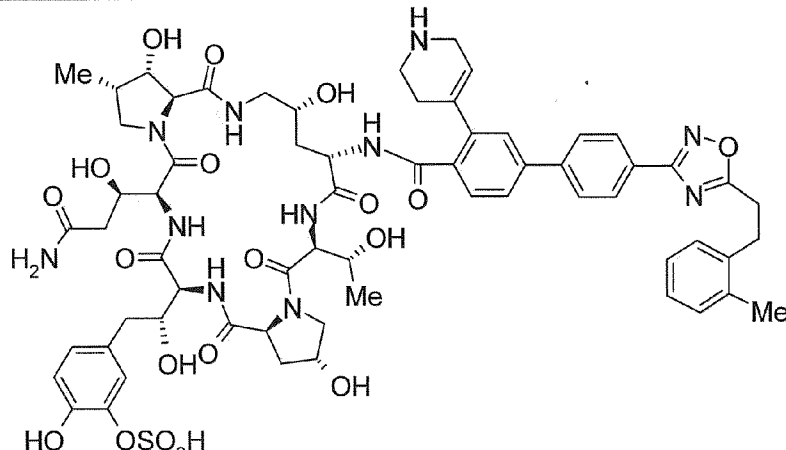
[0334]

[表137]

118	
119	
120	

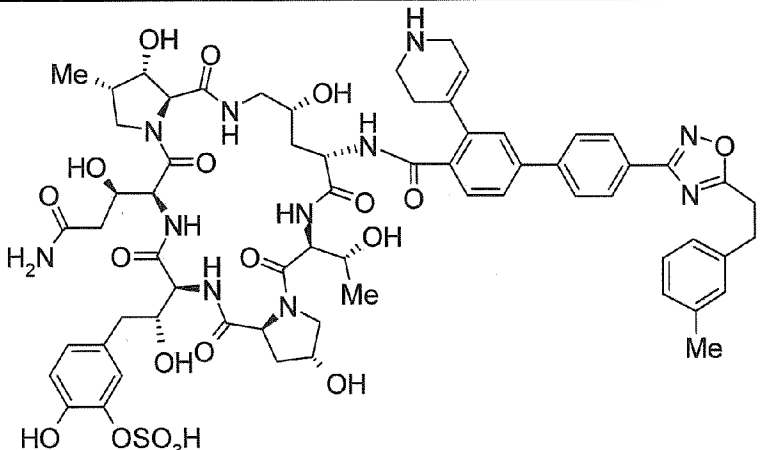
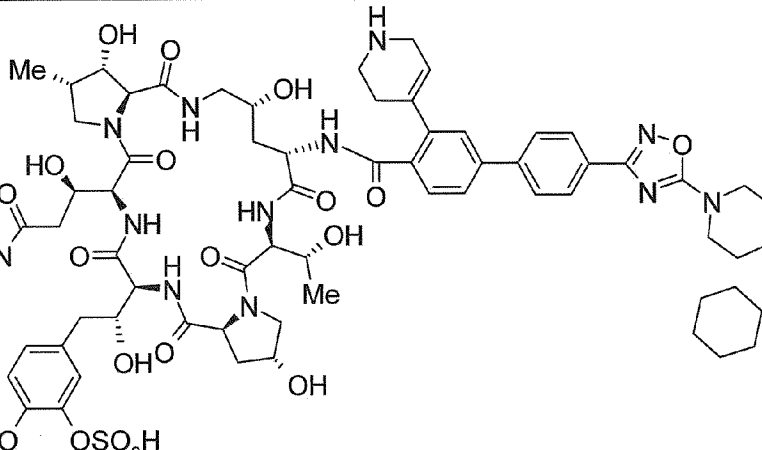
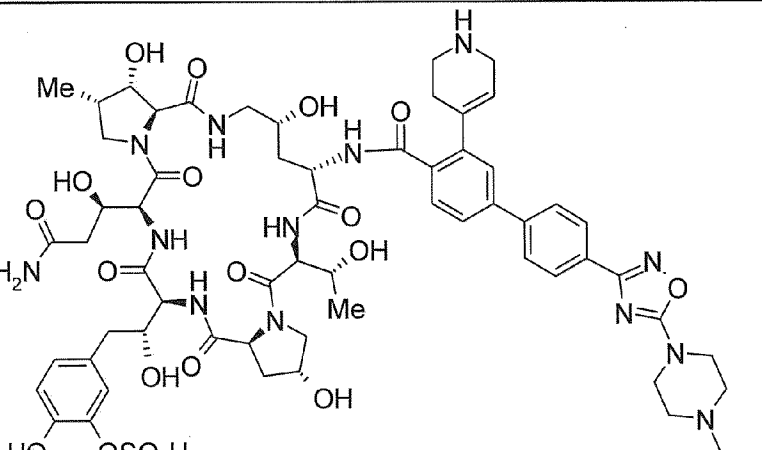
[0335]

[表138]

121	
122	
123	

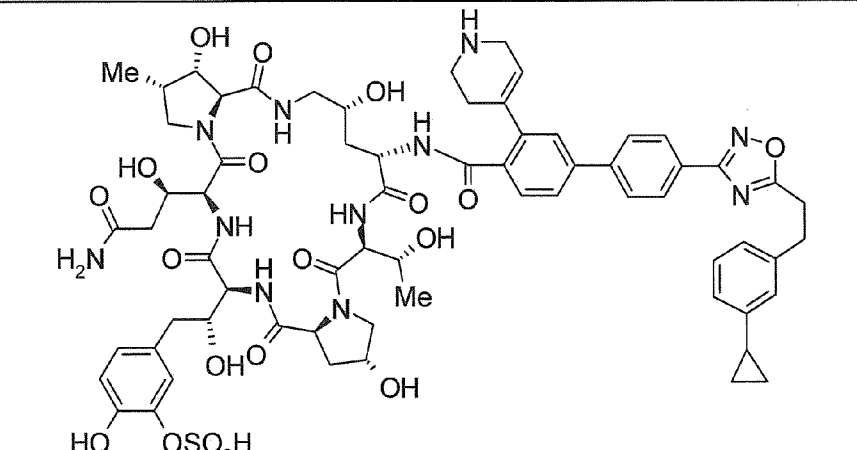
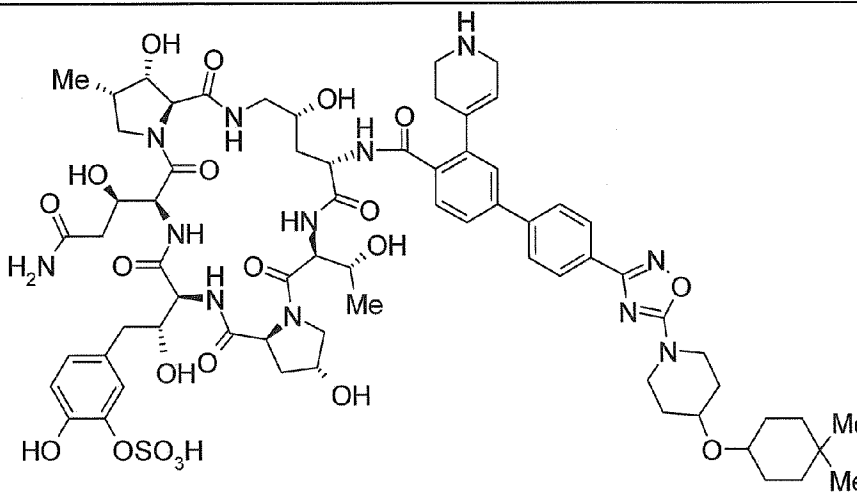
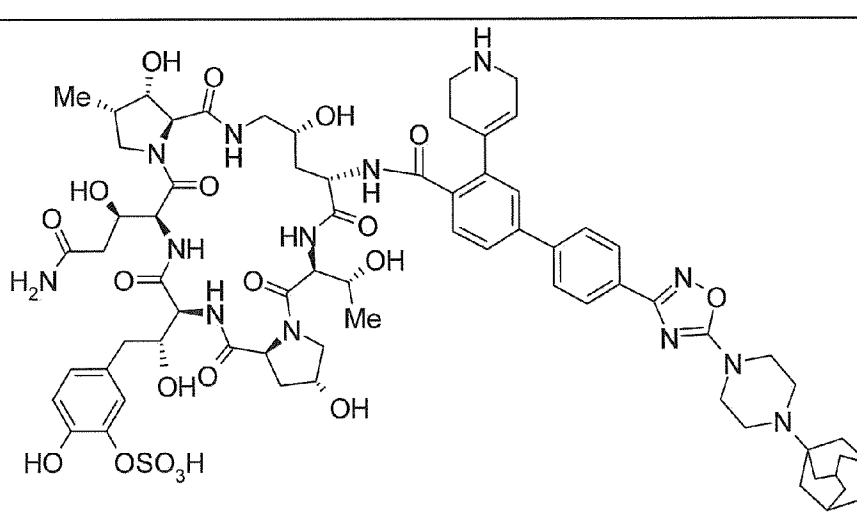
[0336]

[表139]

124	
125	
126	

[0337]

[表140]

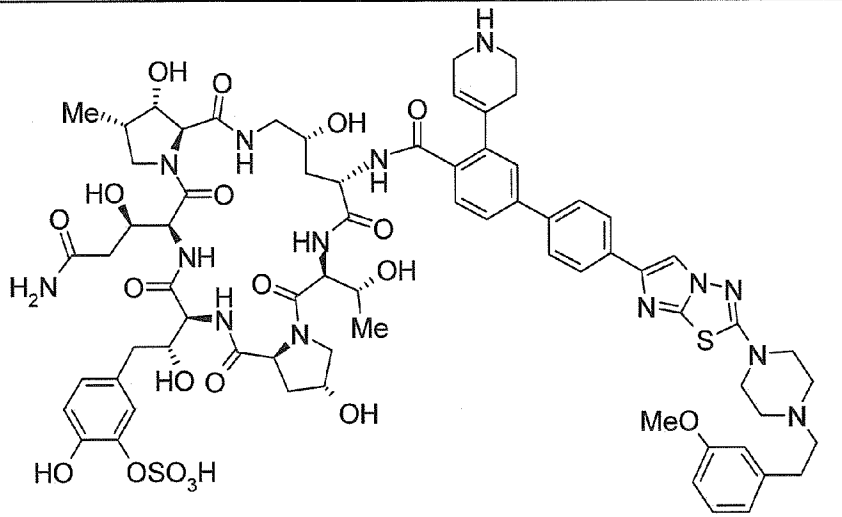
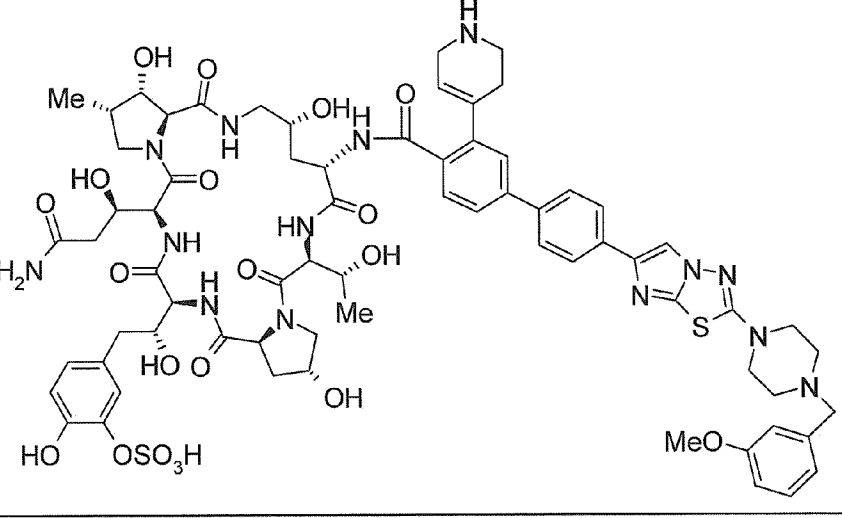
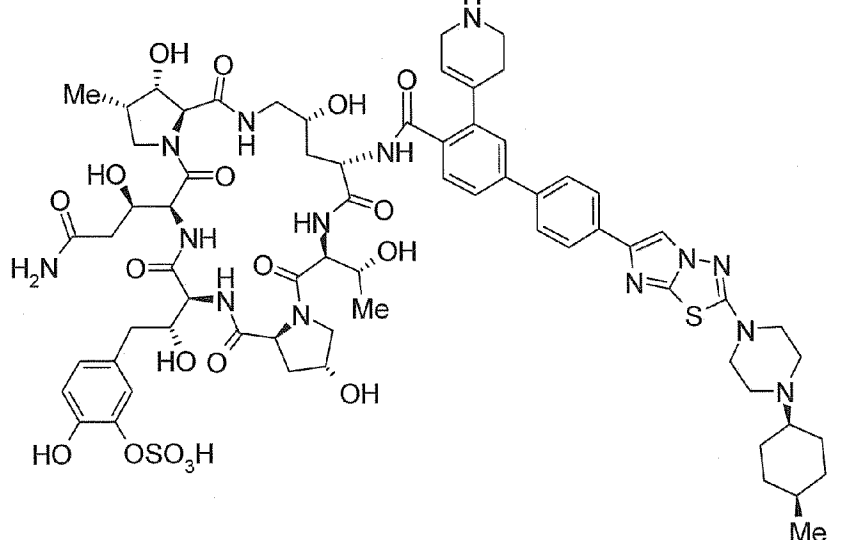
127	
128	
129	

[0338]

130	
131	
132	

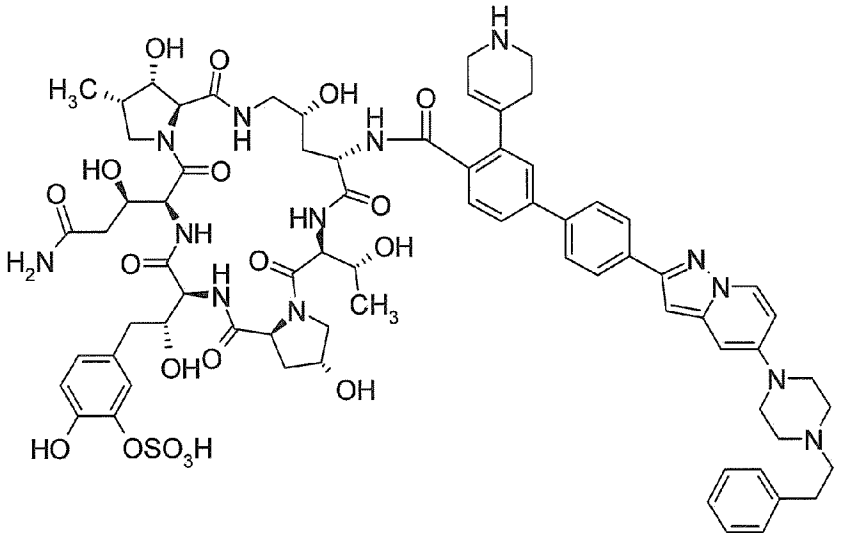
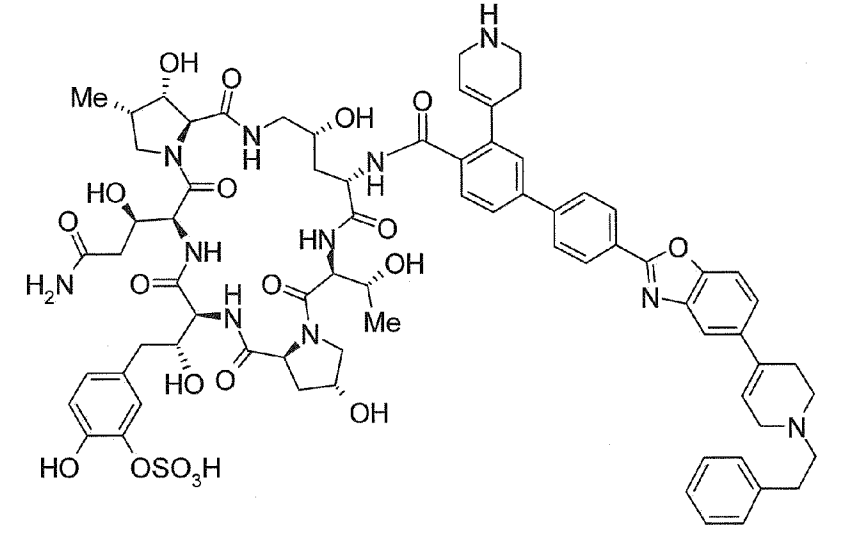
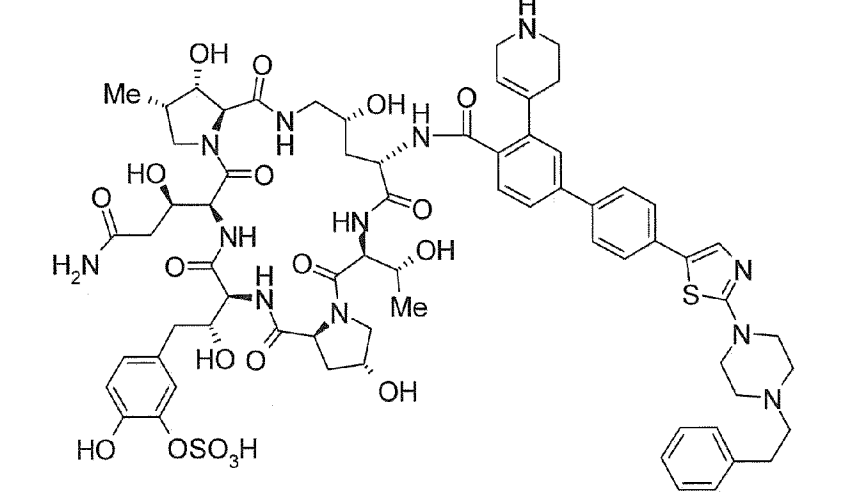
[0339]

[表142]

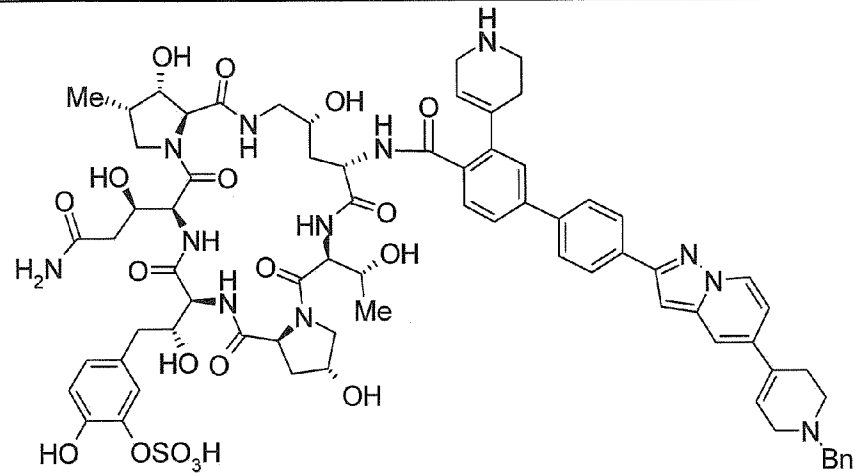
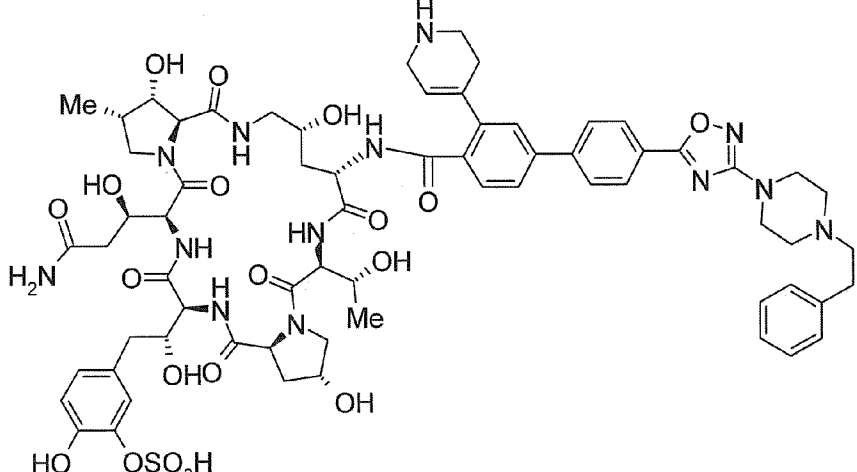
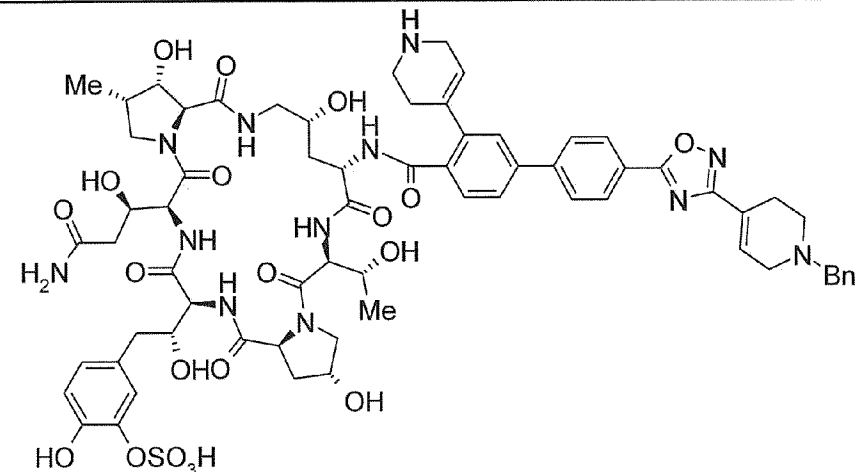
133	
134	
135	

[0340]

[表143]

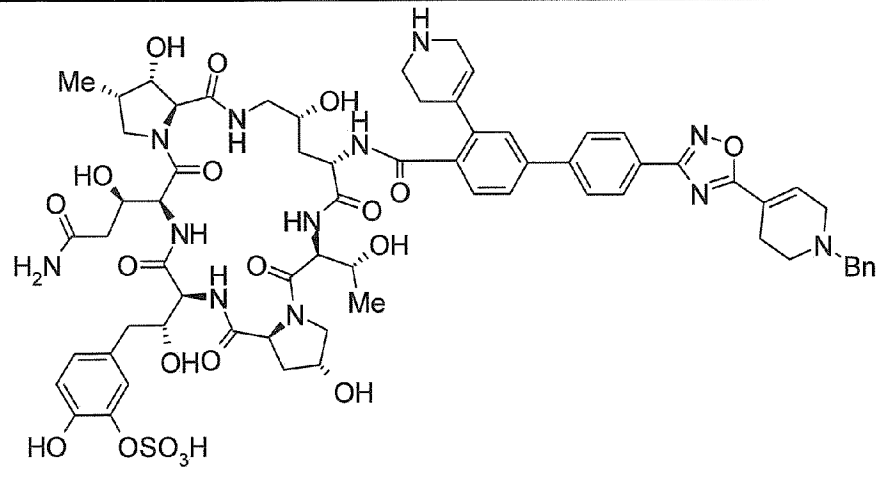
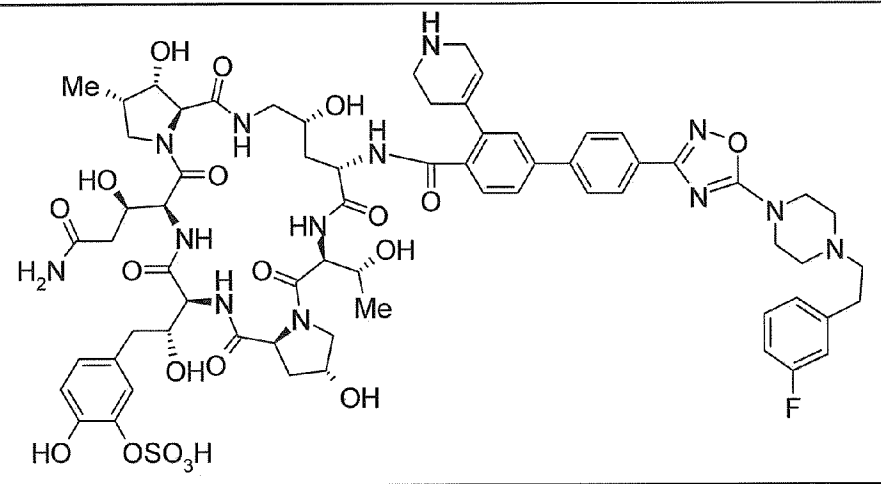
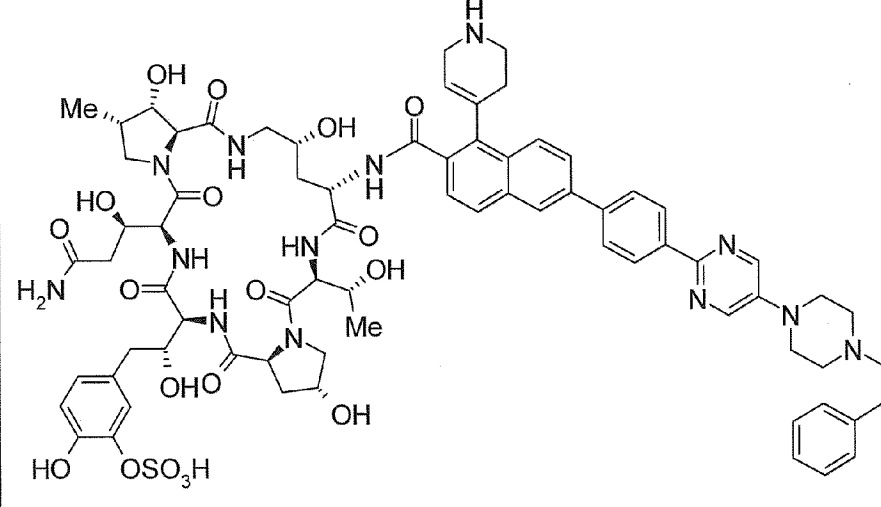
136	
137	
138	

[表144]

139	
140	
141	

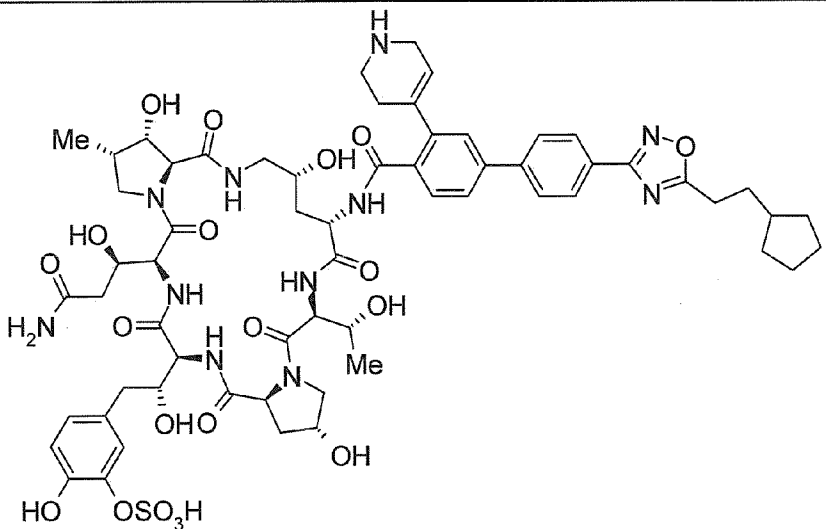
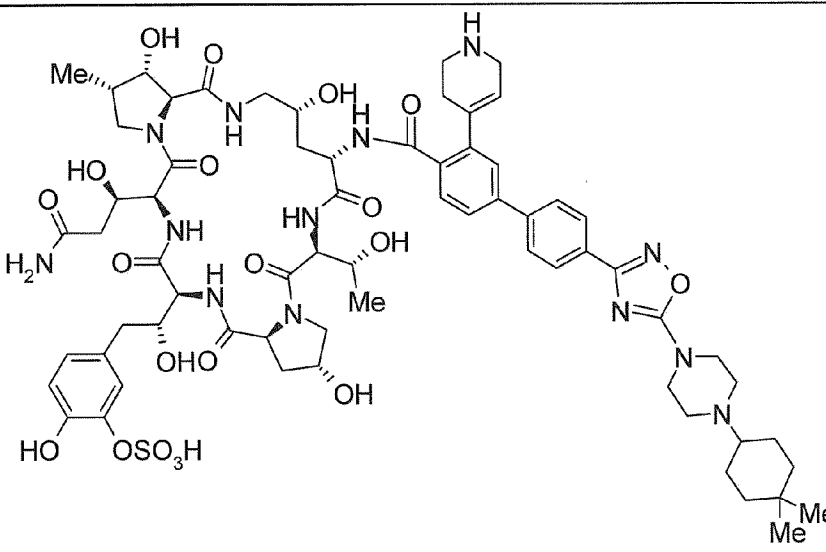
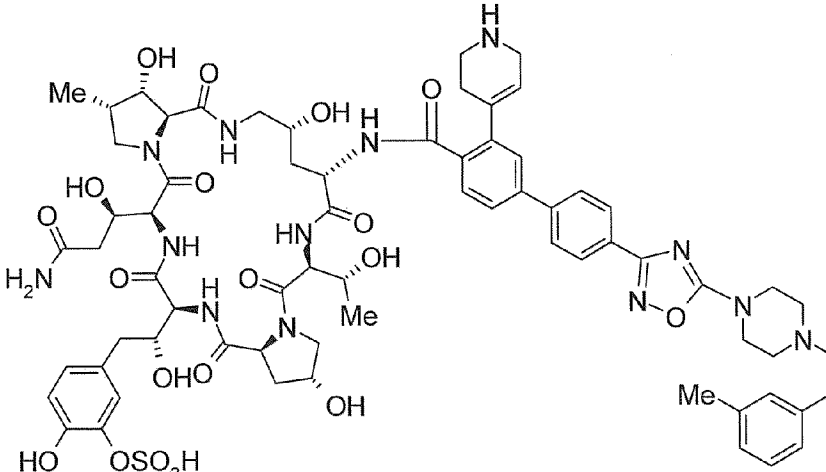
[0342]

[表145]

142	
143	
144	

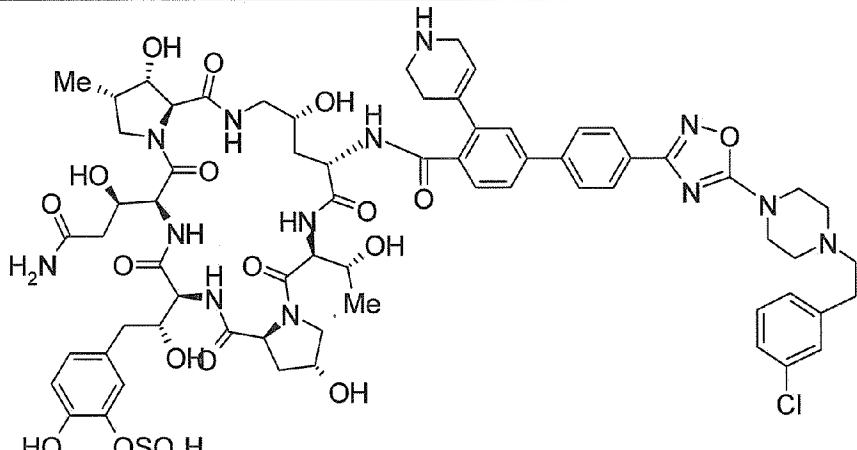
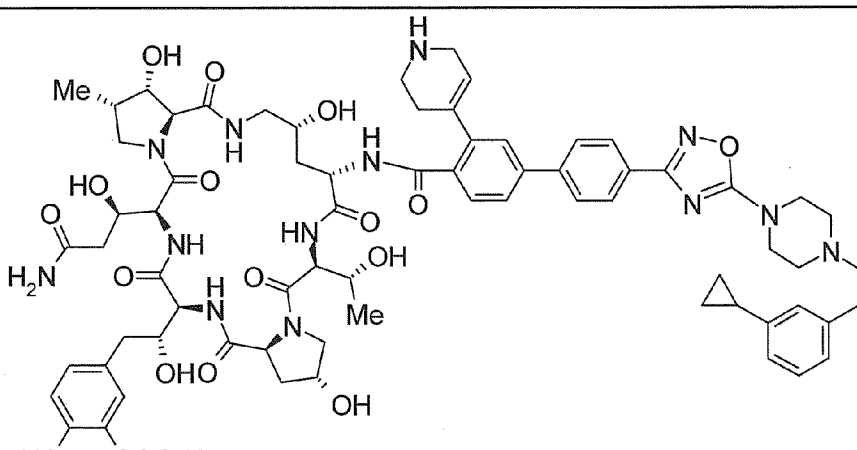
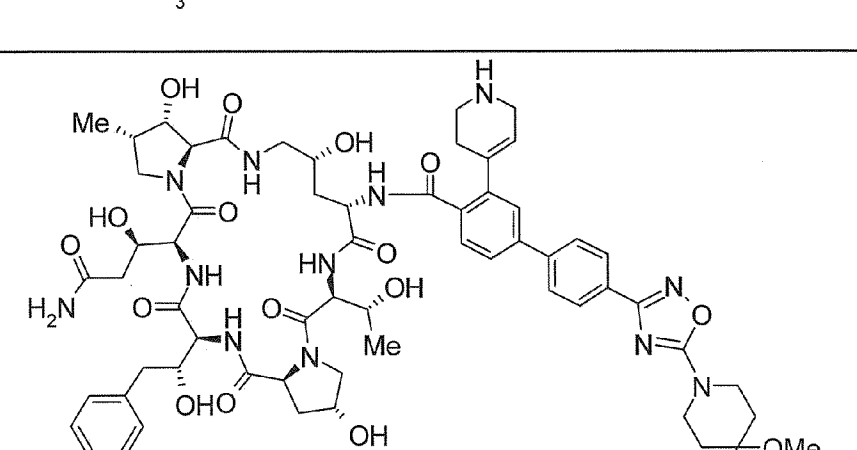
[0343]

[表146]

145	
146	
147	

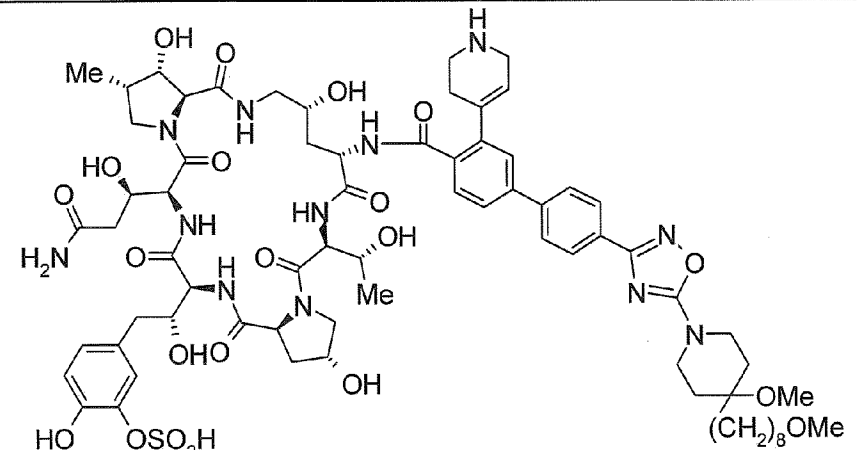
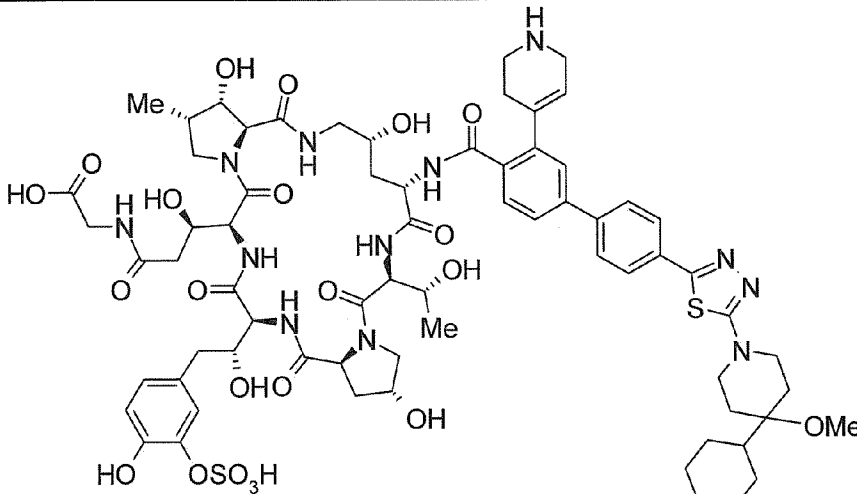
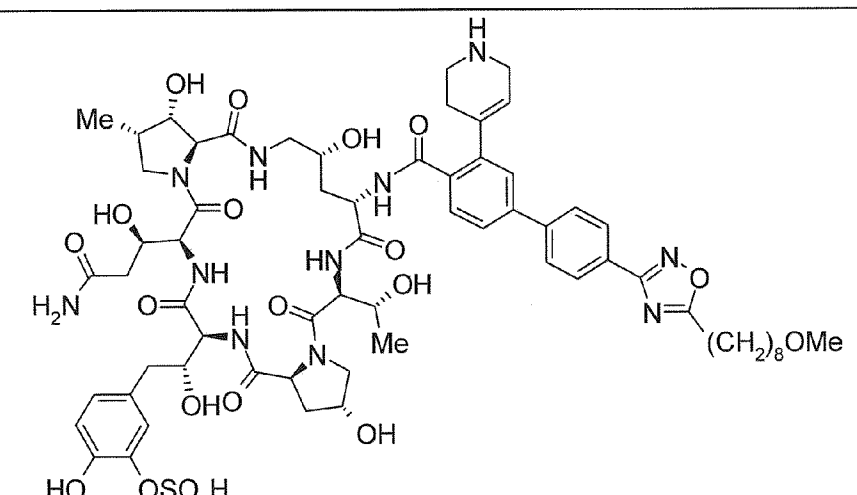
[0344]

[表147]

148	
149	
150	

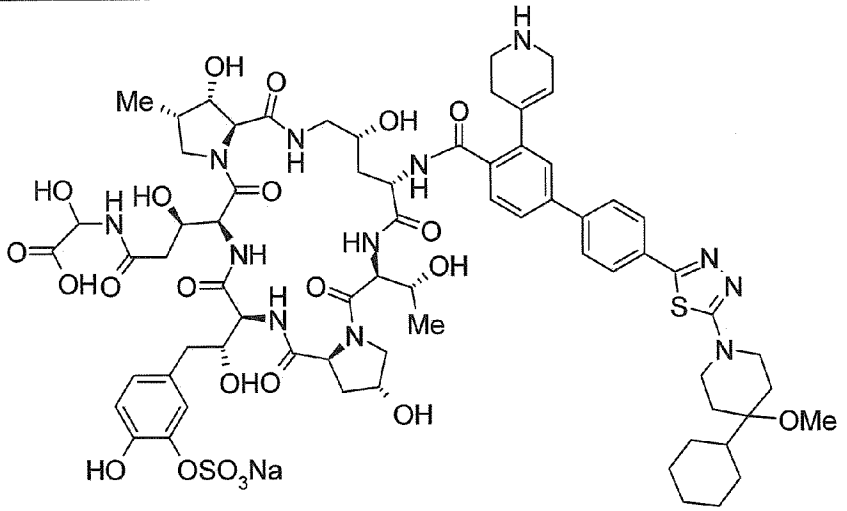
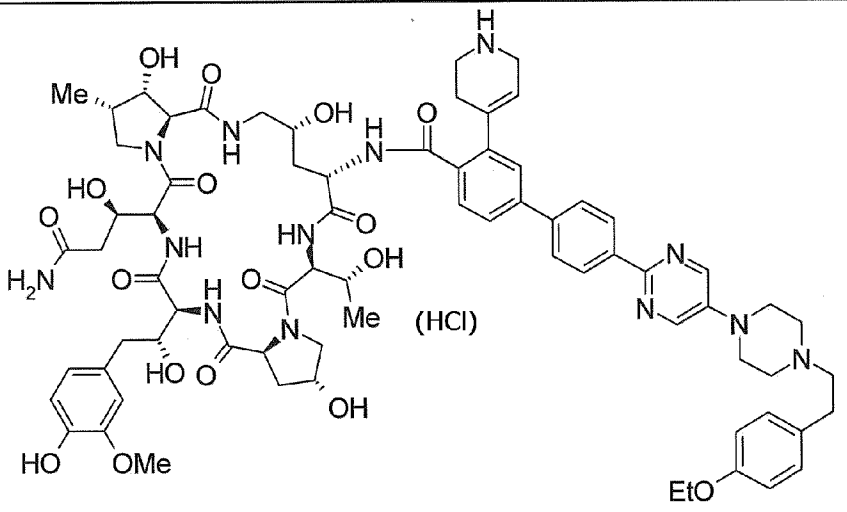
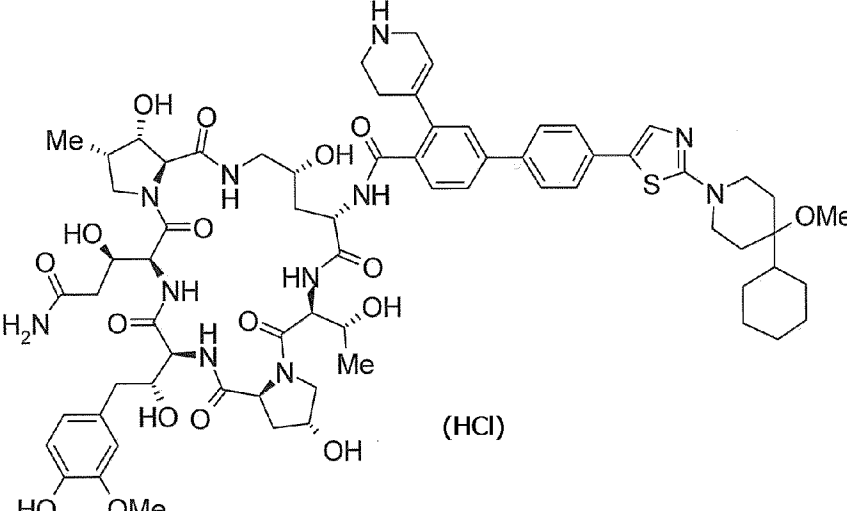
[0345]

[表148]

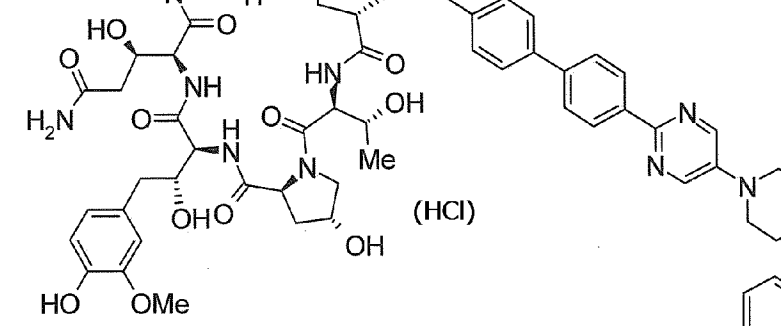
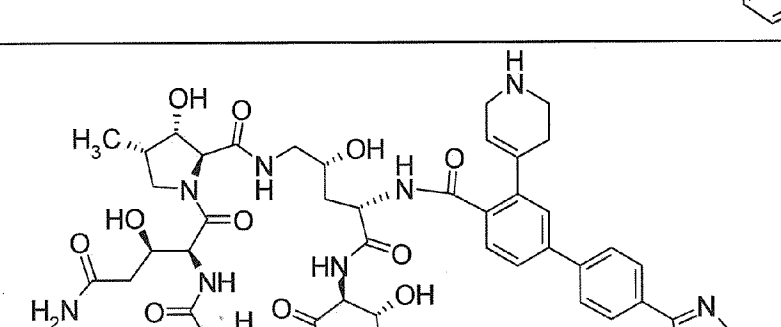
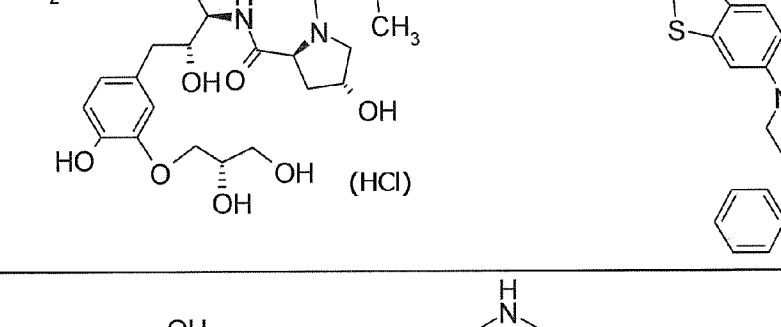
151	
152	
153	

[0346]

[表149]

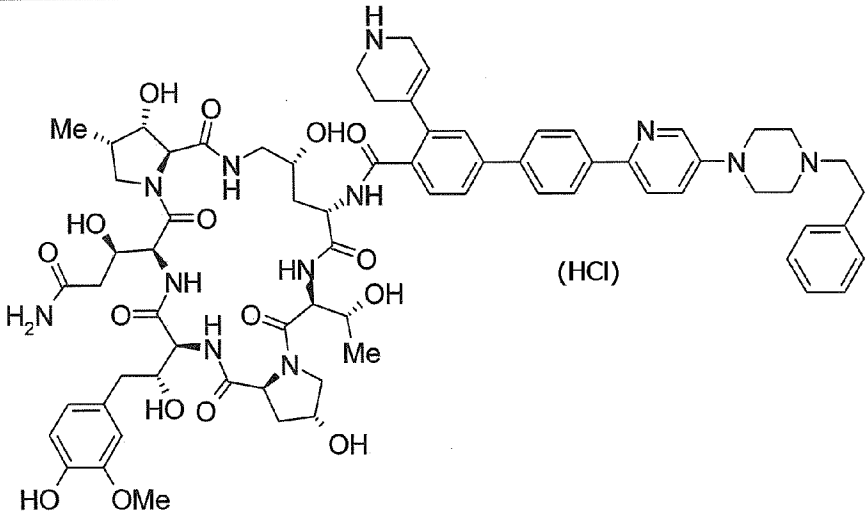
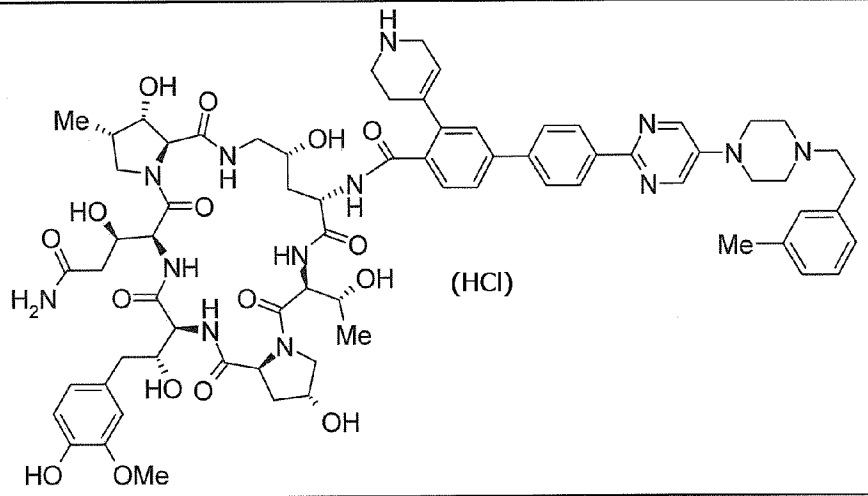
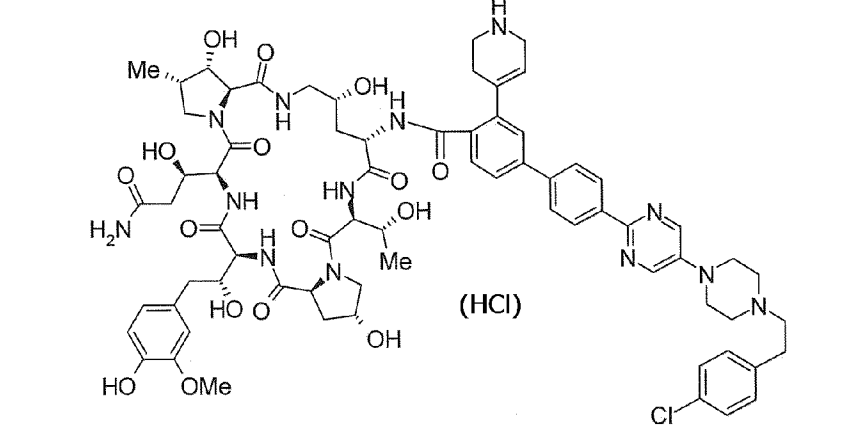
154	
155	
156	

[表150]

157	
158	
159	

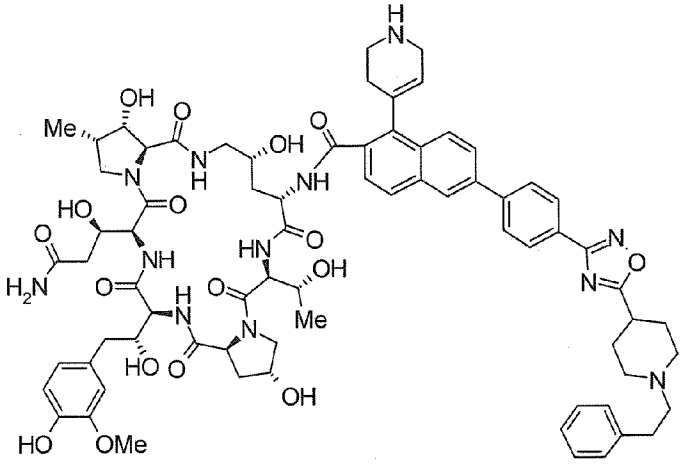
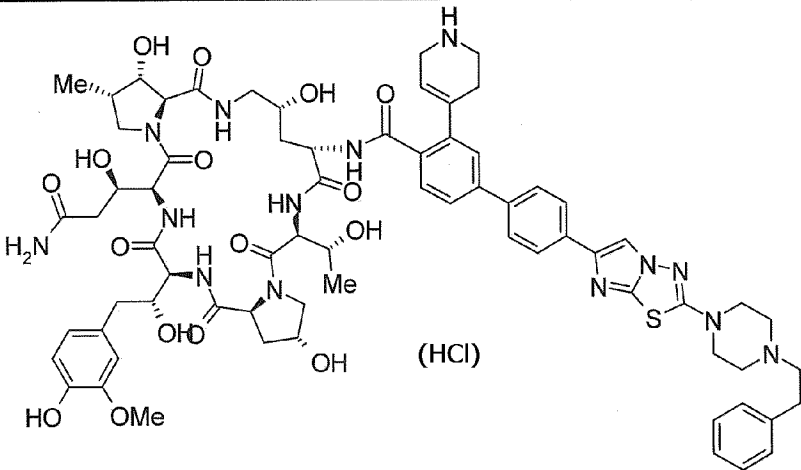
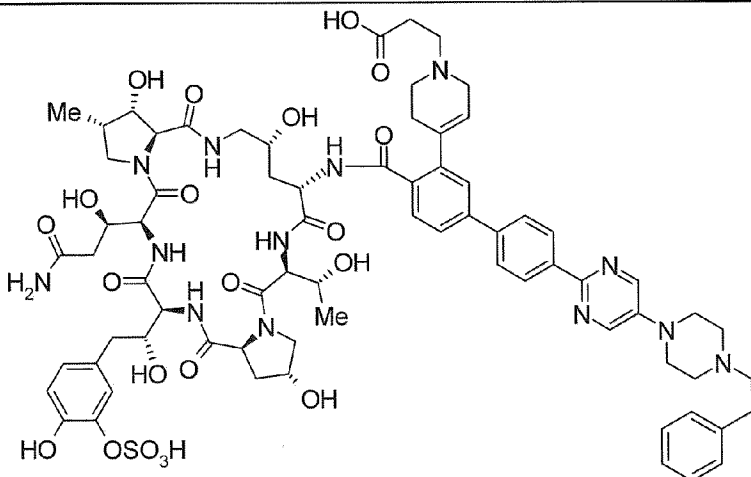
[0348]

[表151]

160	 (HCl)
161	 (HCl)
162	 (HCl)

[0349]

[表152]

163	
164	
165	

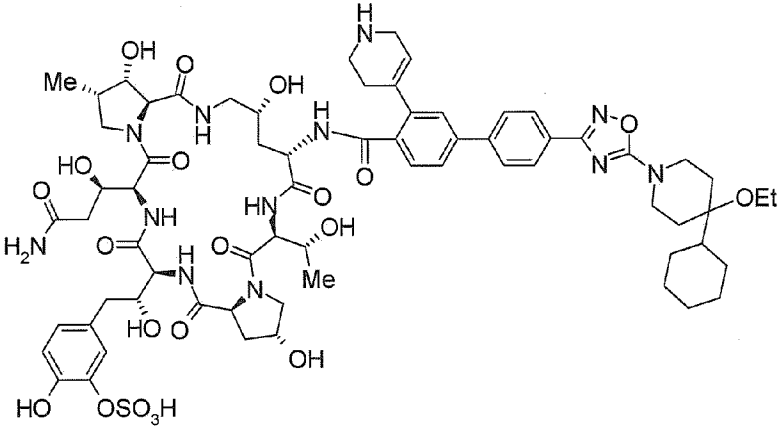
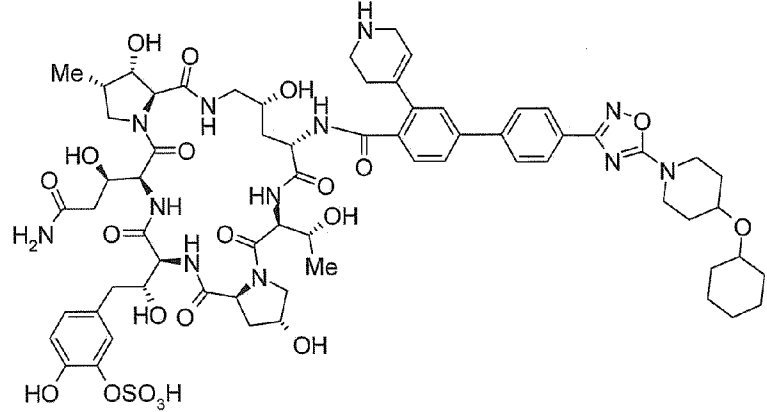
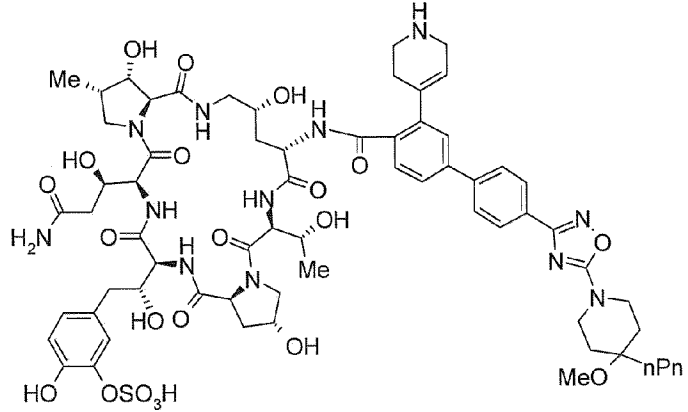
[0350]

[表153]

[illegible]

[0351]

[表154]

169	
170	
171	

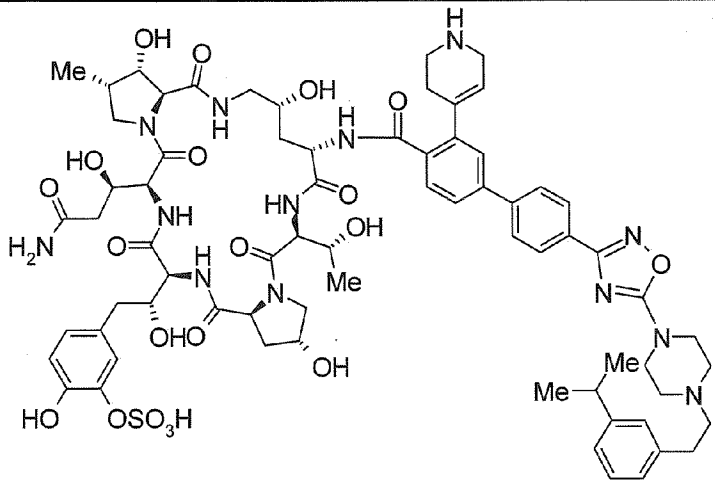
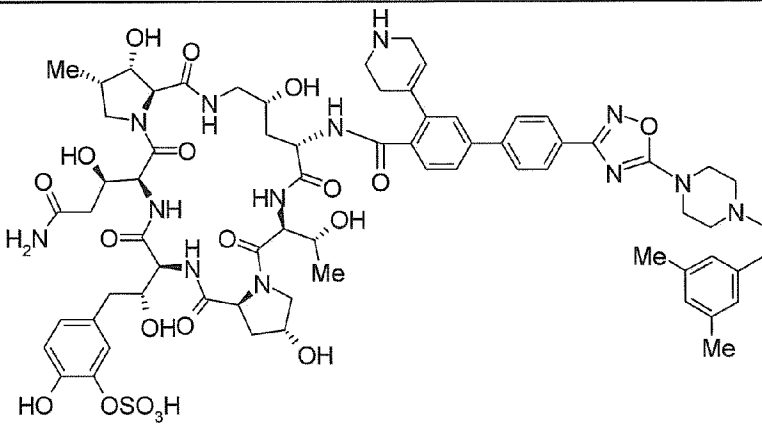
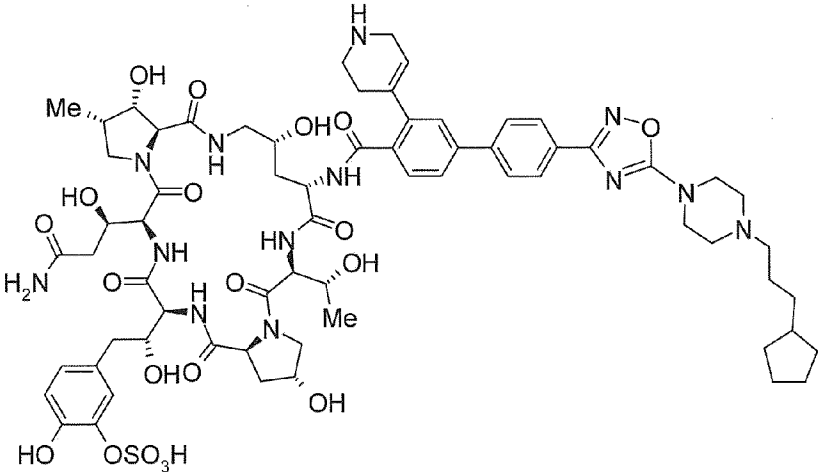
[0352]

[表155]

172	
173	
174	

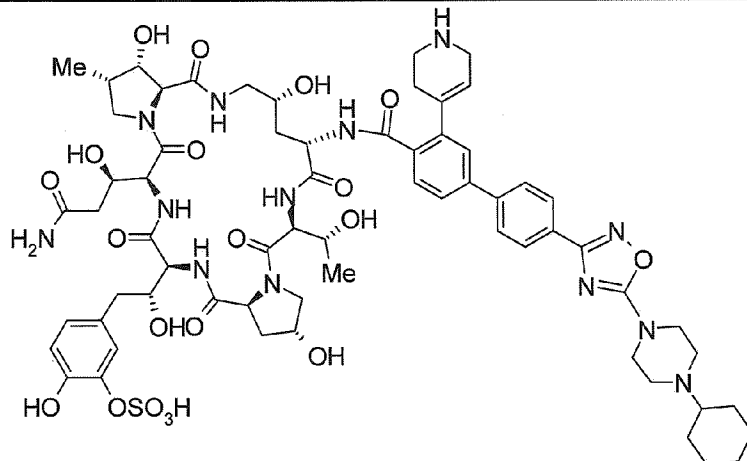
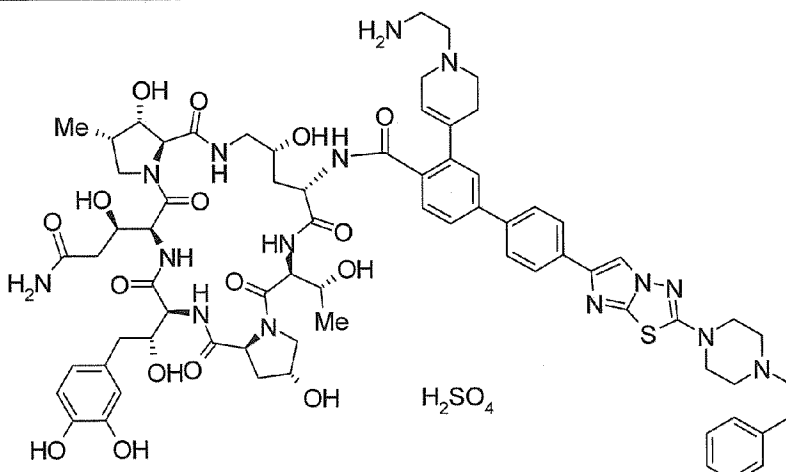
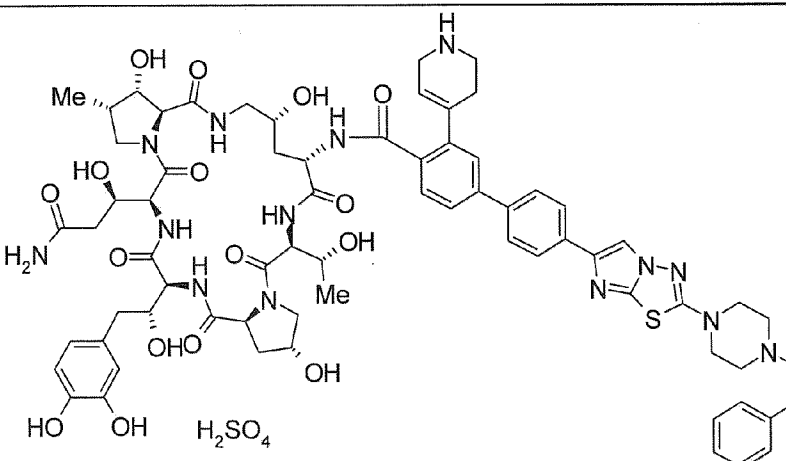
[0353]

[表156]

175	
176	
177	

[0354]

[表157]

178	
179	 H ₂ SO ₄
180	 H ₂ SO ₄

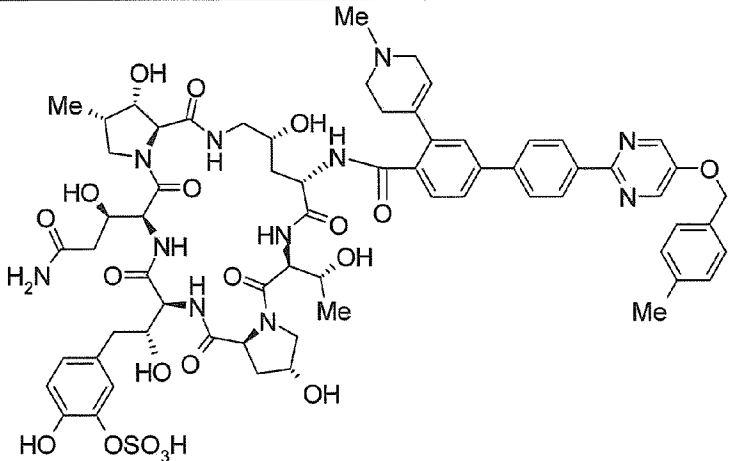
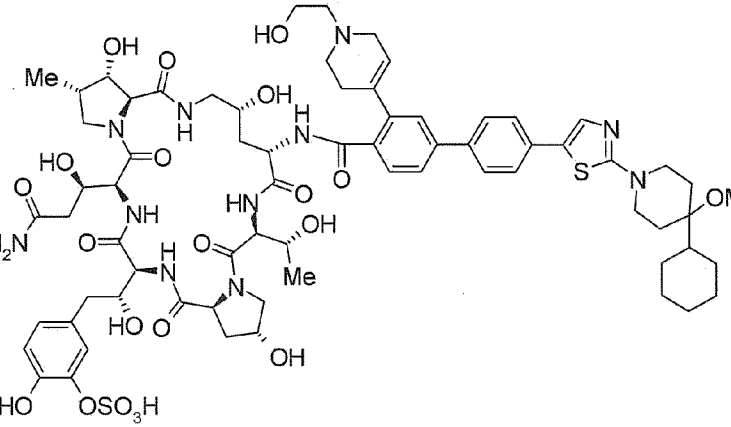
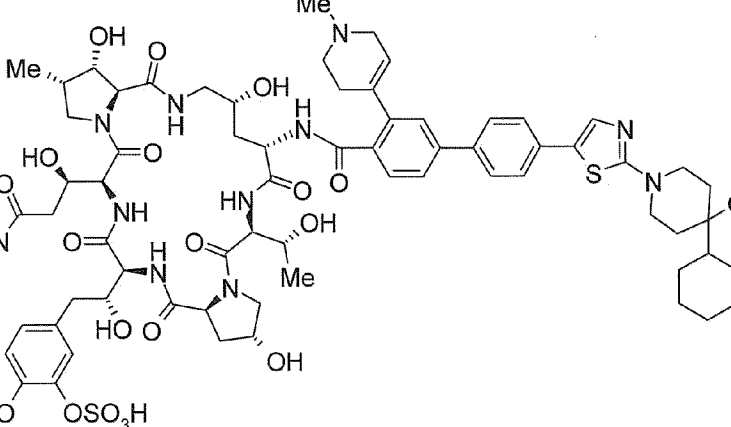
[0355]

[表158]

181	H_2SO_4
182	(HCl)
183	

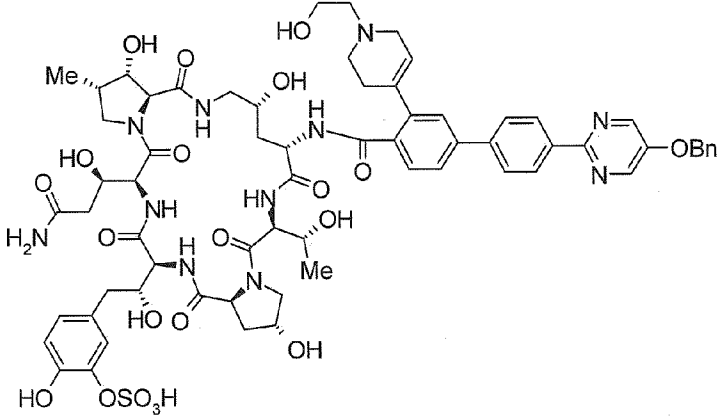
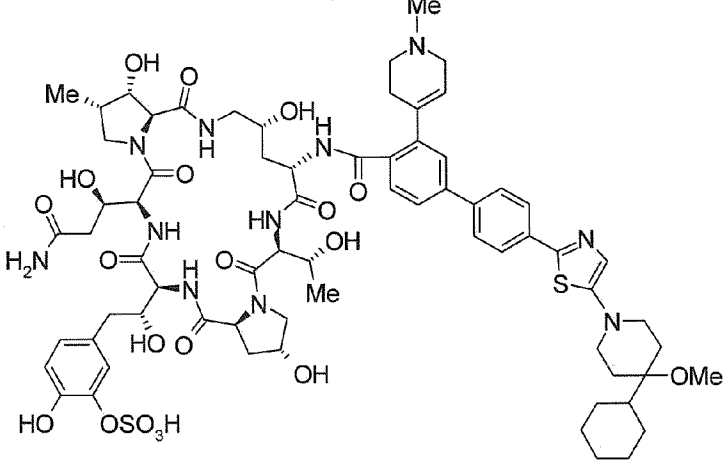
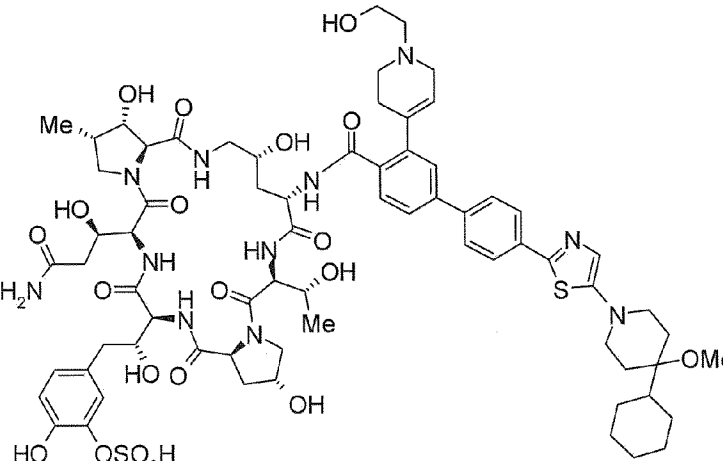
[0356]

[表159]

184	
185	
186	

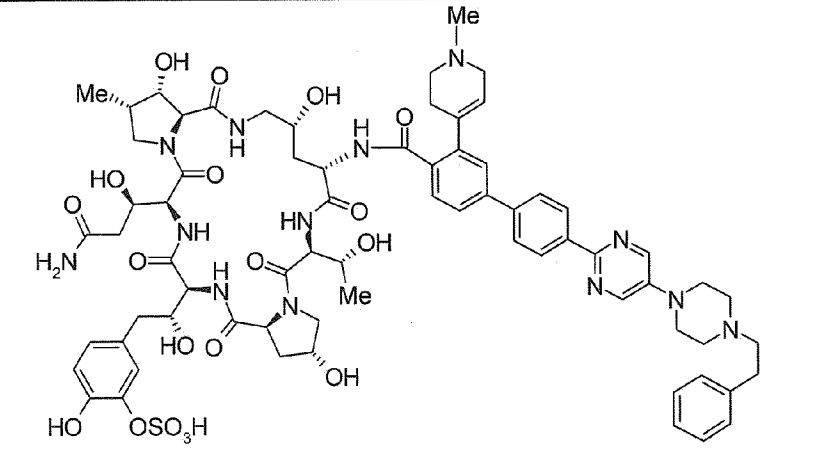
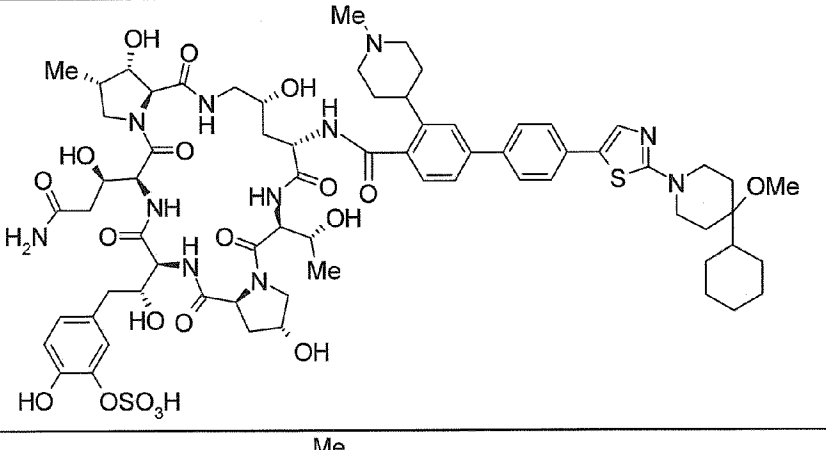
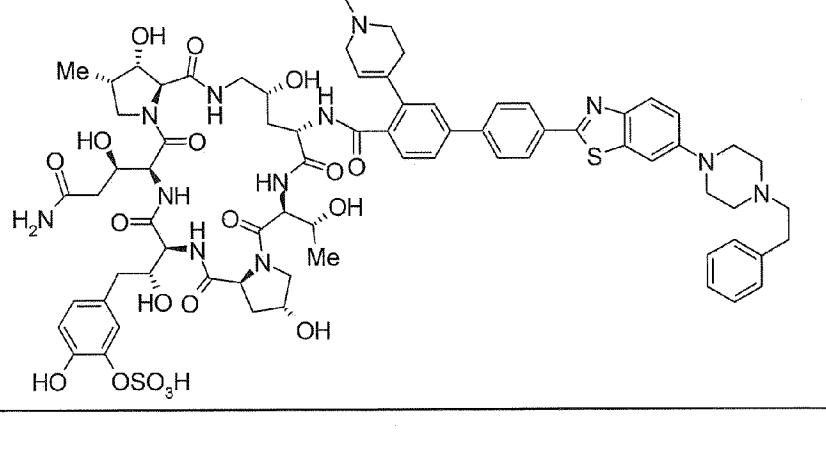
[0357]

[表160]

187	
188	
189	

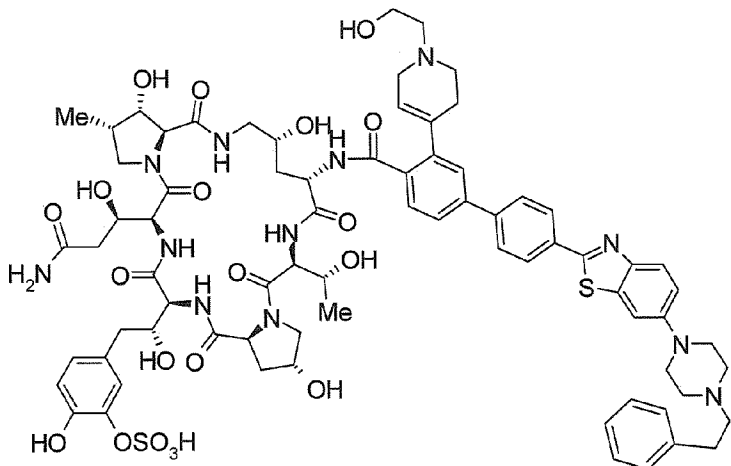
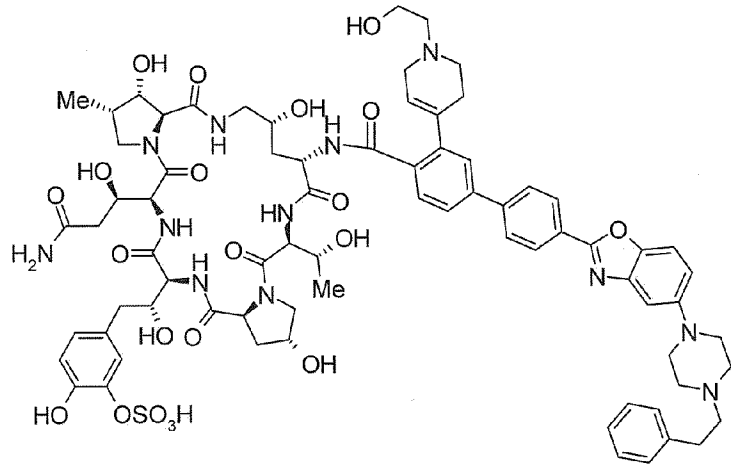
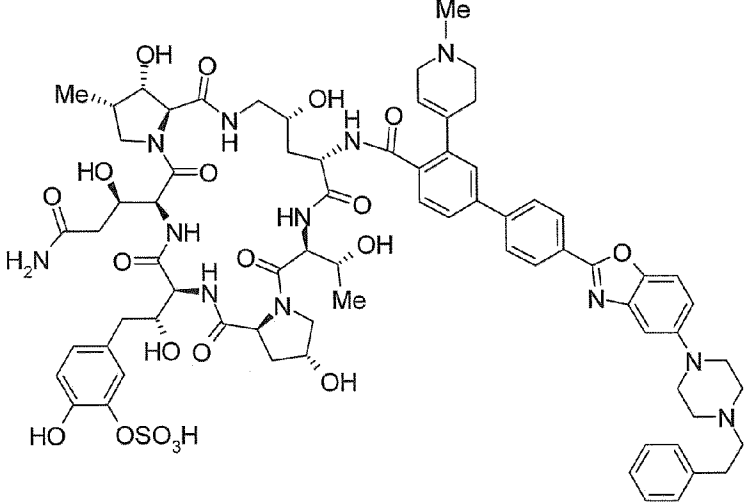
[0358]

[表161]

190	
191	
192	

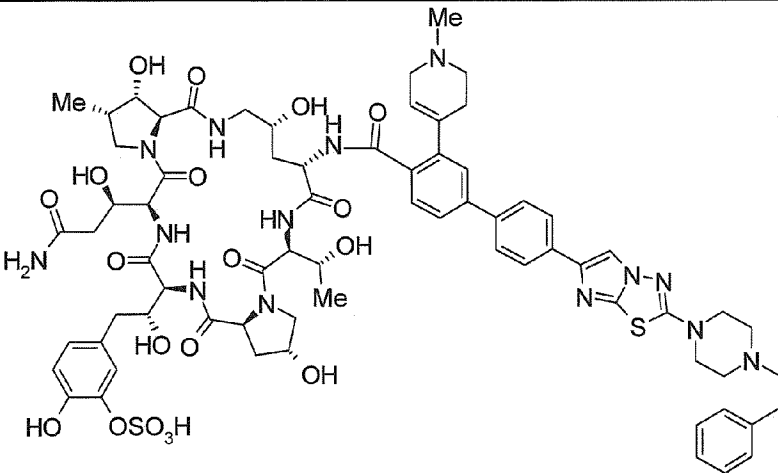
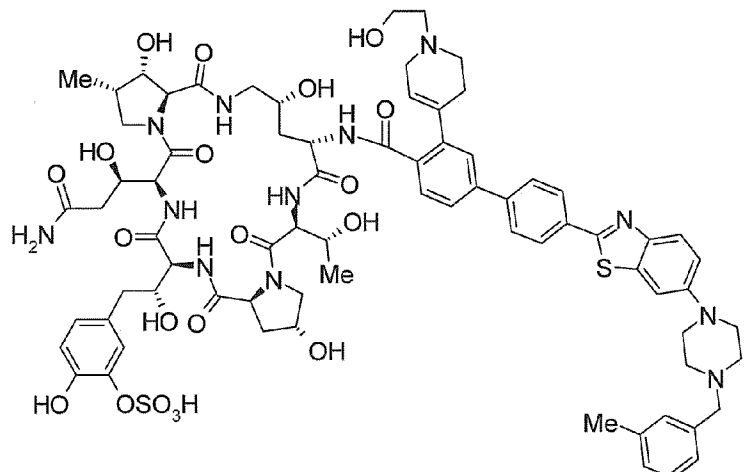
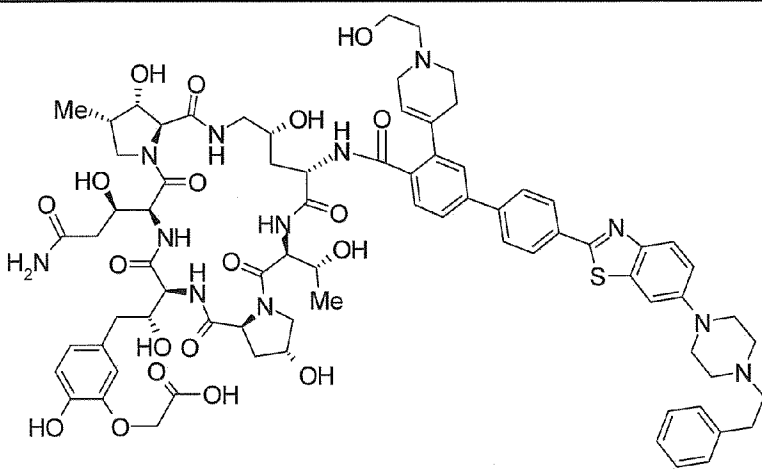
[0359]

[表162]

193	
194	
195	

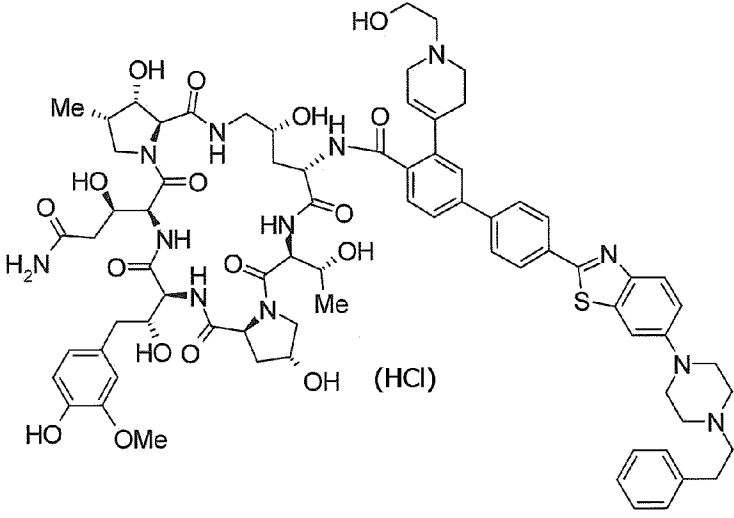
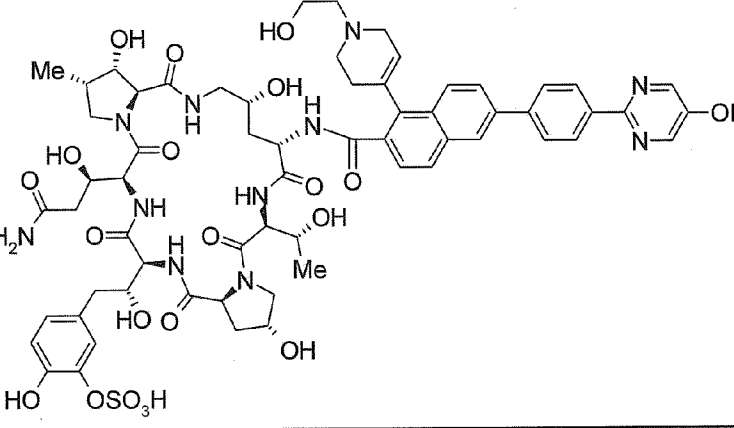
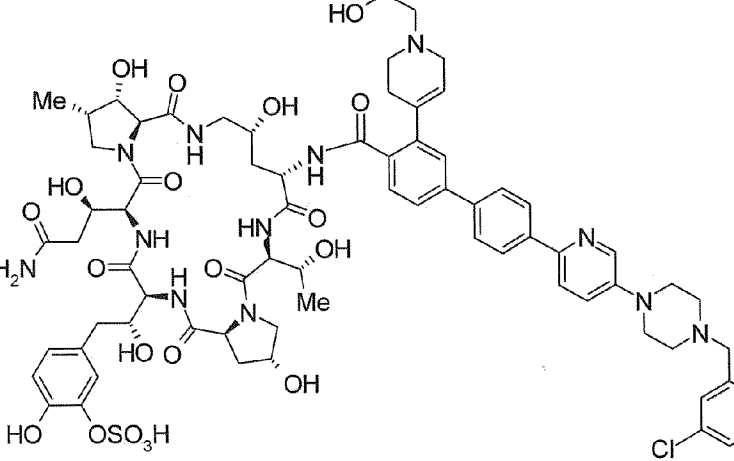
[0360]

[表163]

196	
197	
198	

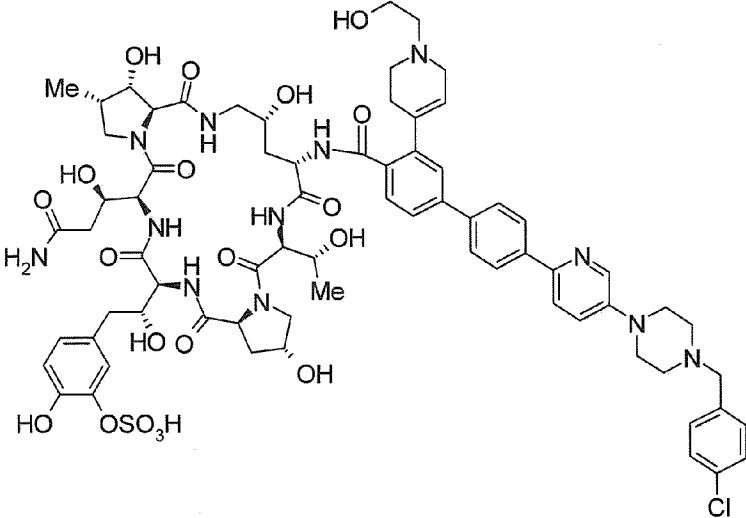
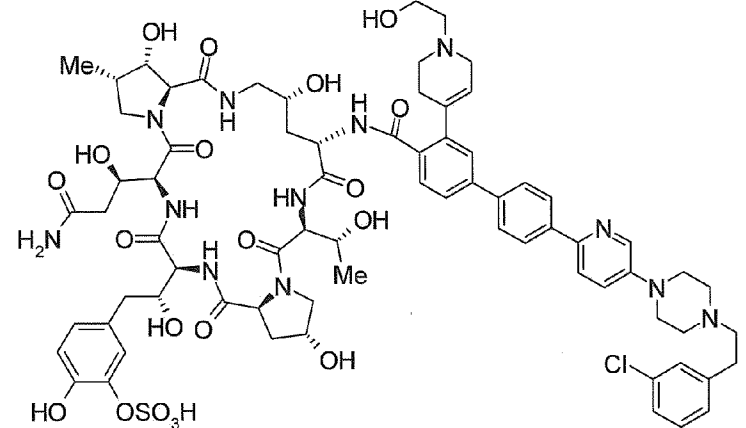
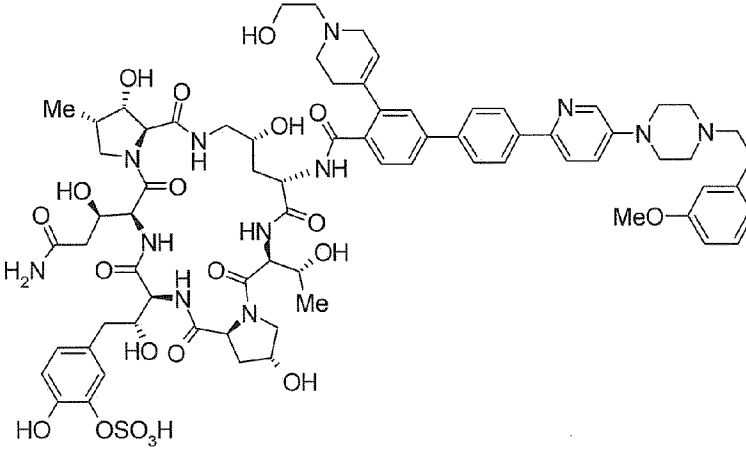
[0361]

[表164]

199	 (HCl)
200	 OSO ₃ H
201	 OSO ₃ H

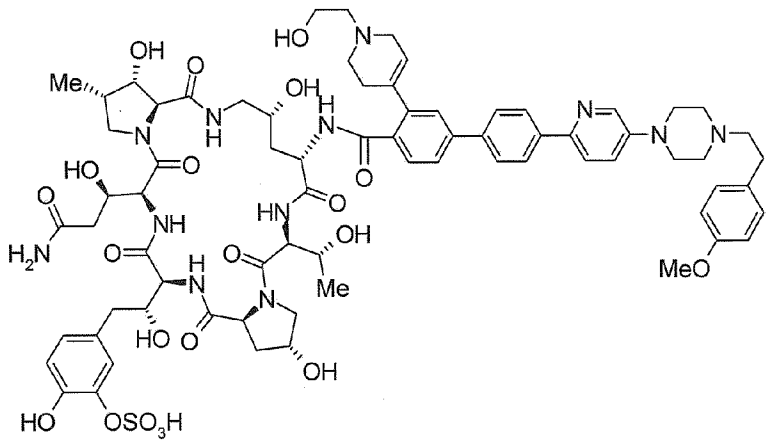
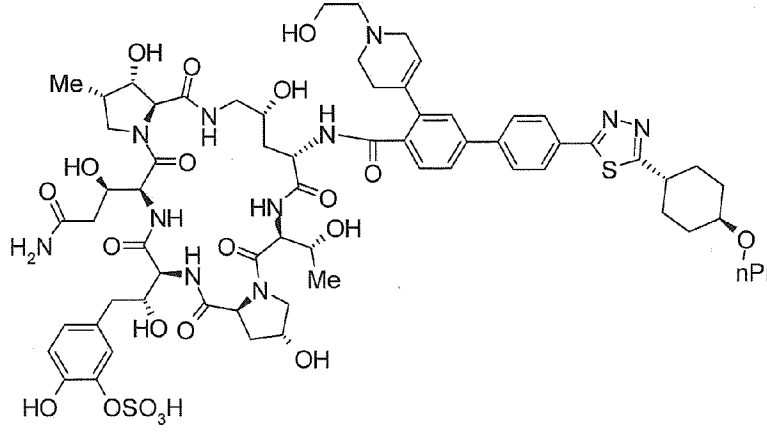
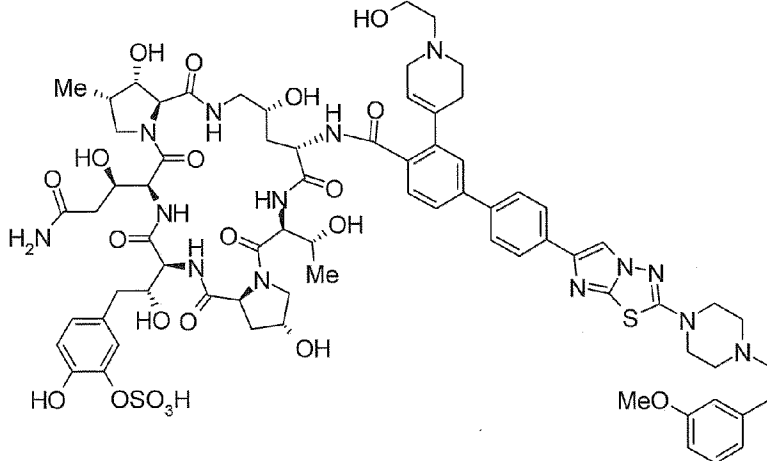
[0362]

[表165]

202	
203	
204	

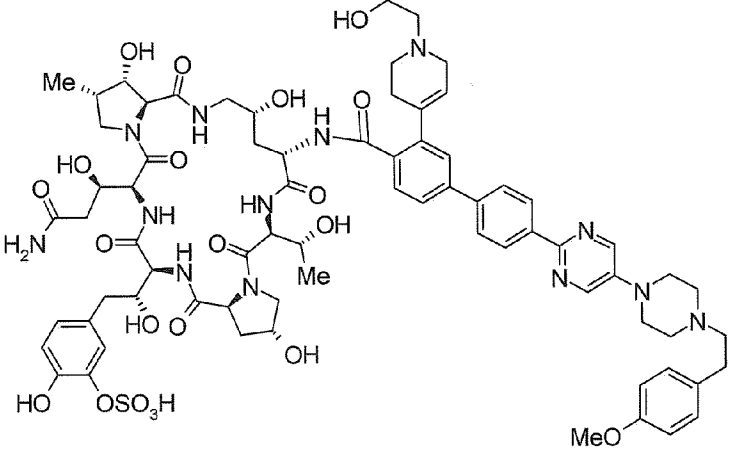
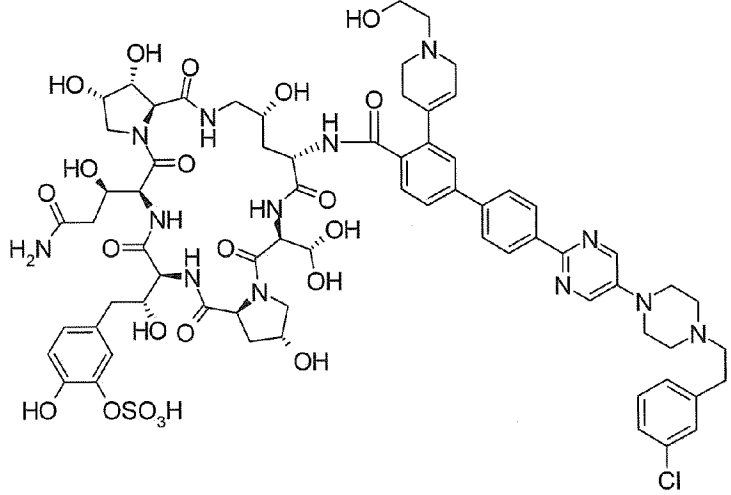
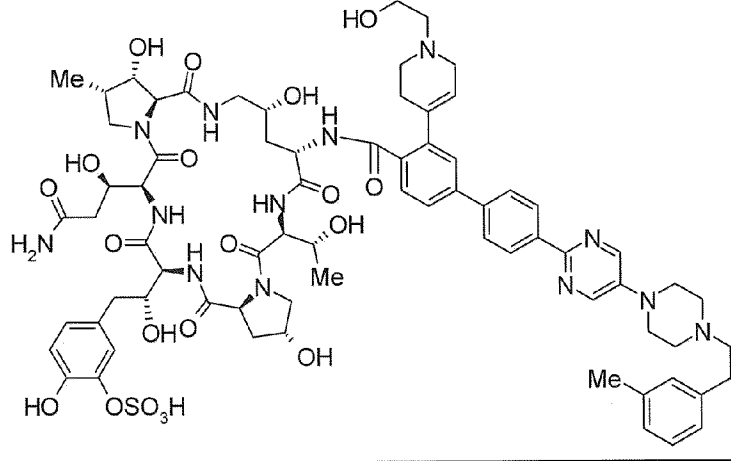
[0363]

[表167]

208	
209	
210	

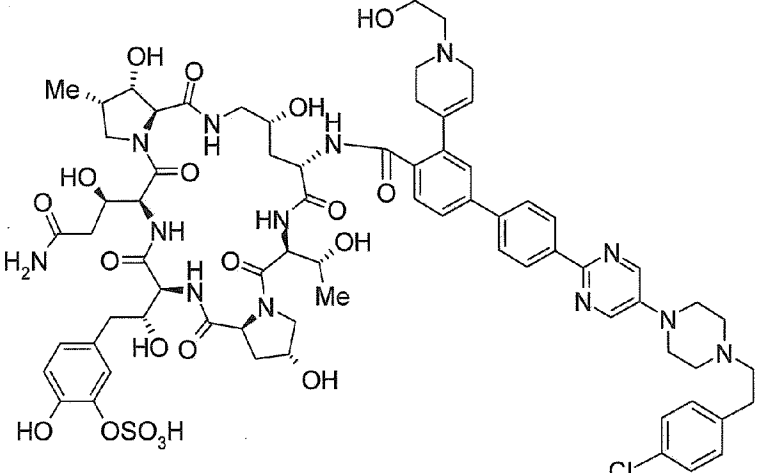
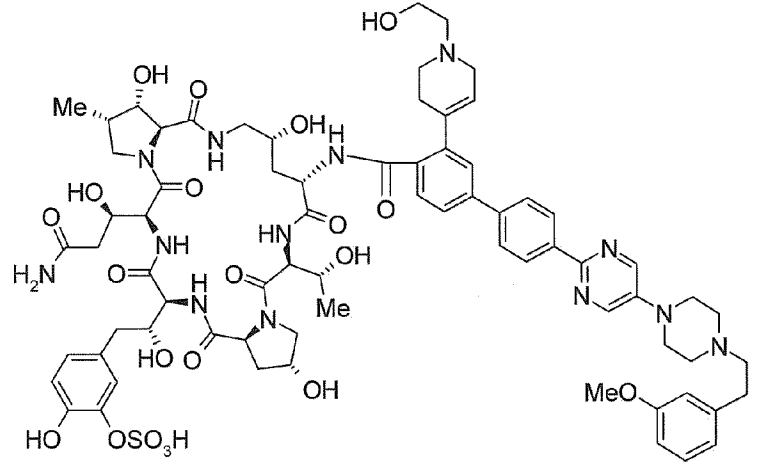
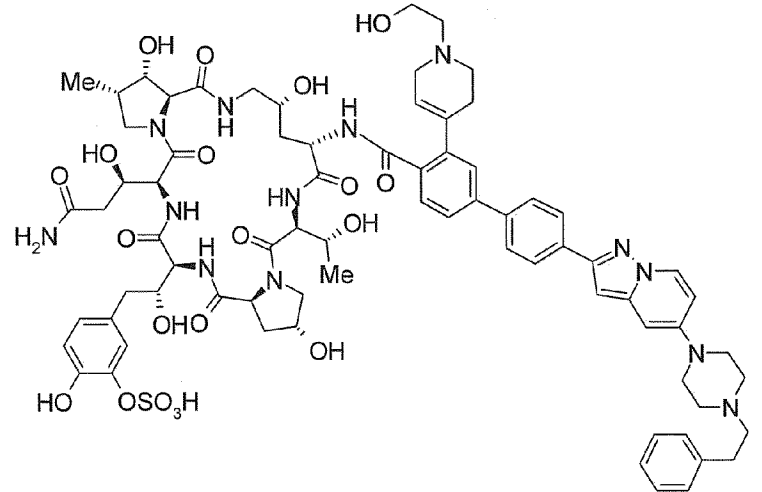
[0365]

[表168]

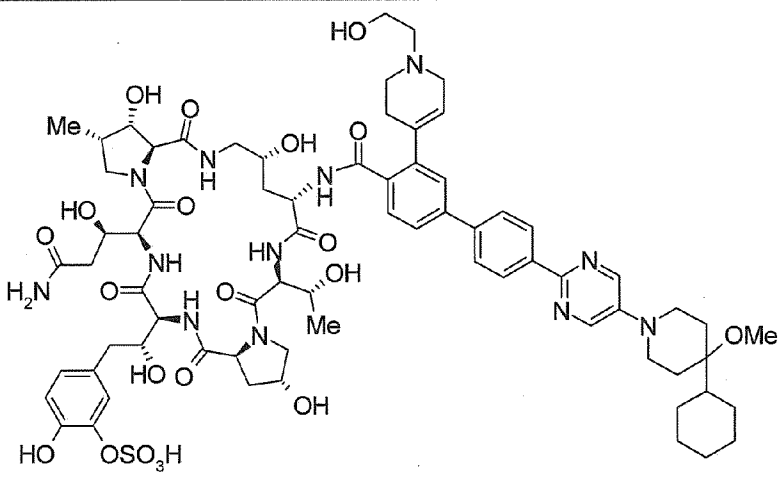
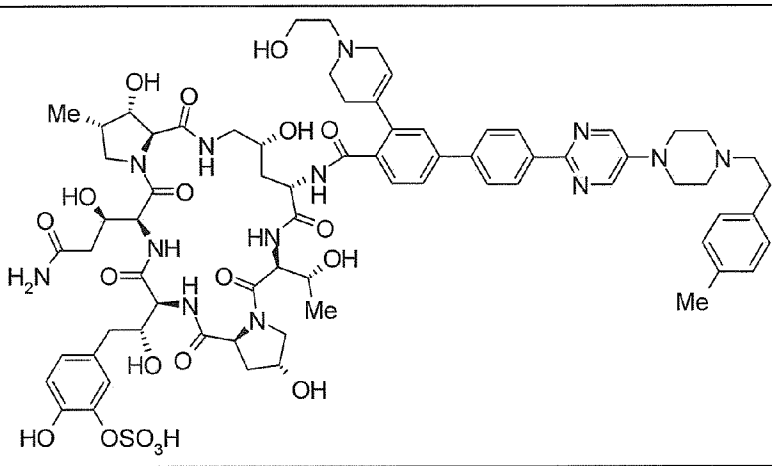
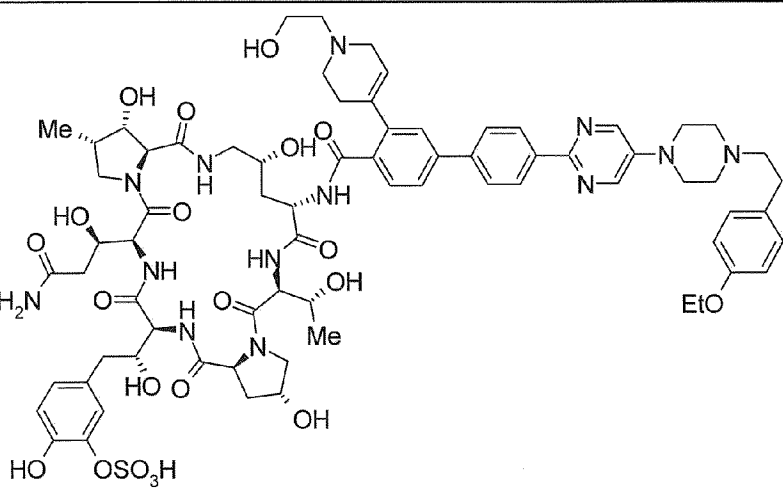
211	
212	
213	

[0366]

[表169]

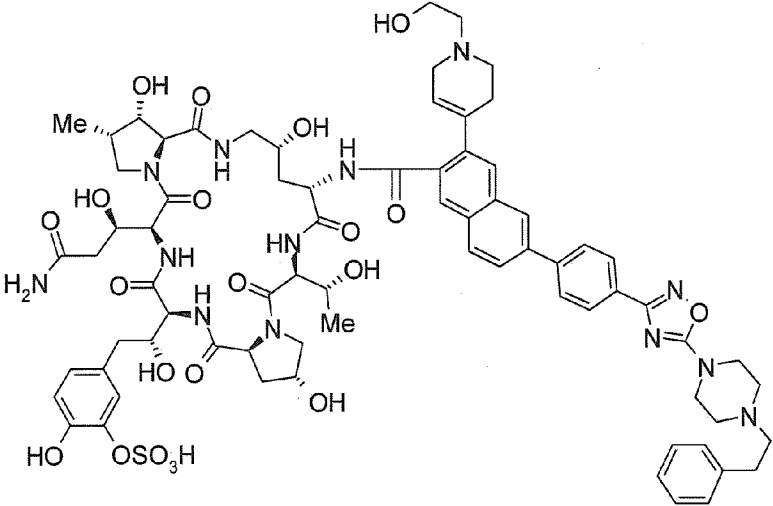
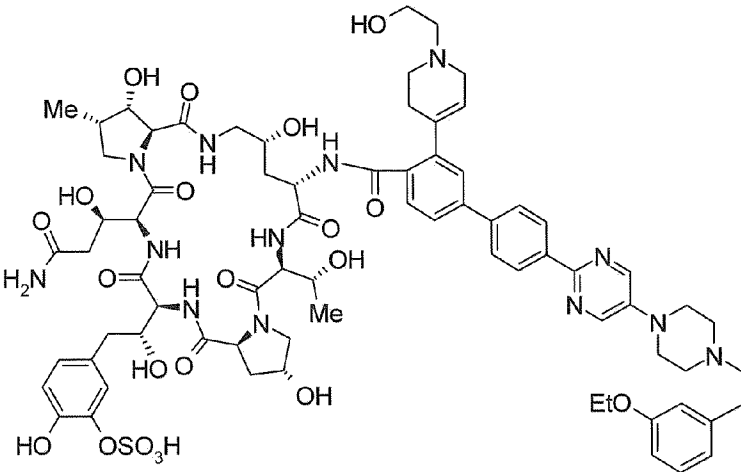
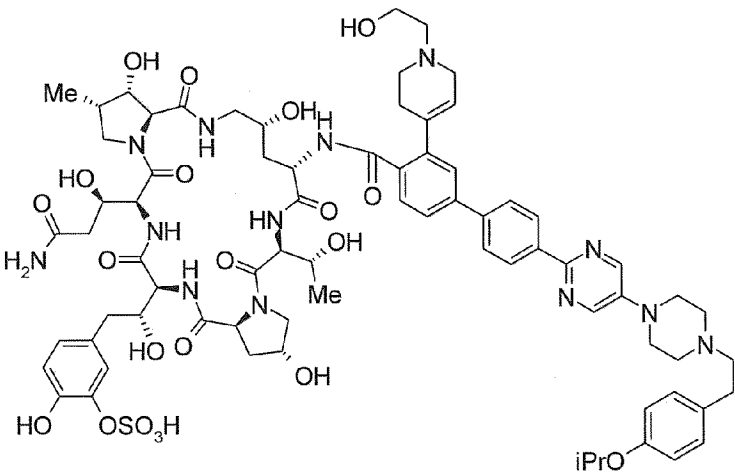
214	
215	
216	

[表170]

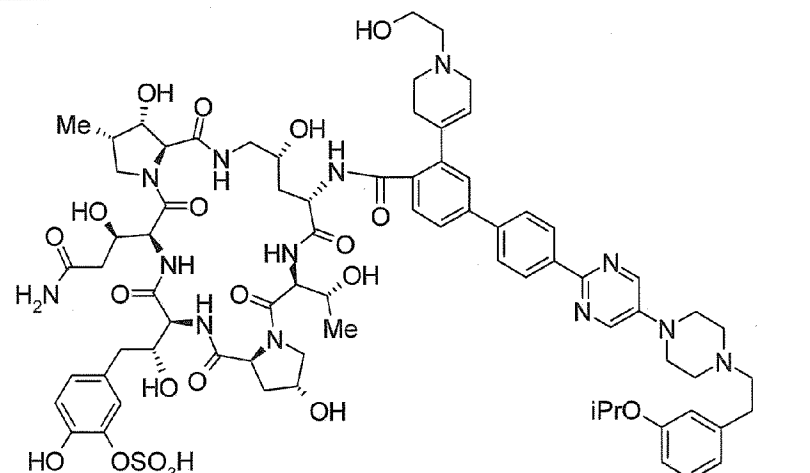
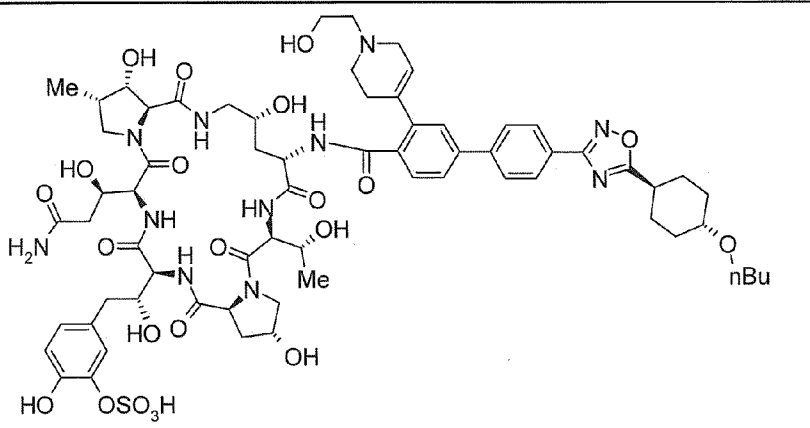
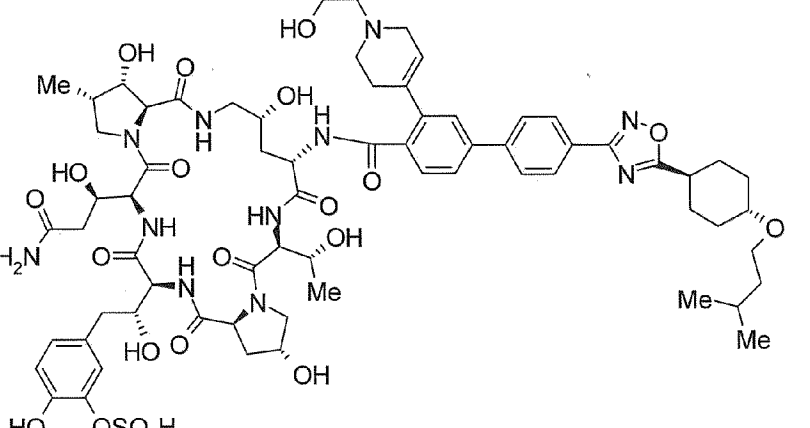
217	
218	
219	

[0368]

[表171]

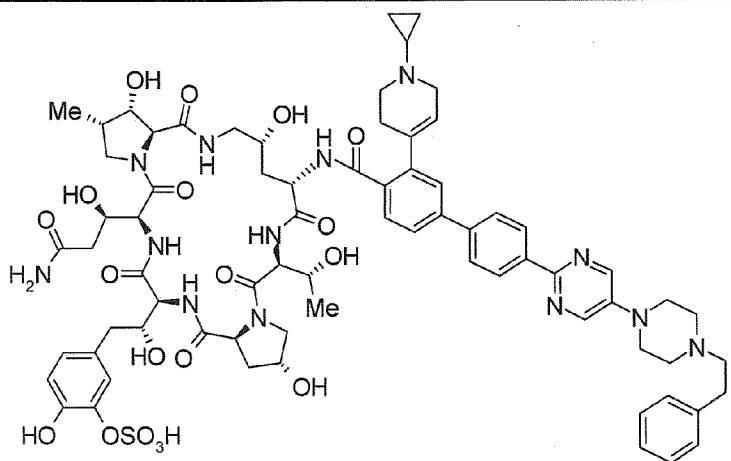
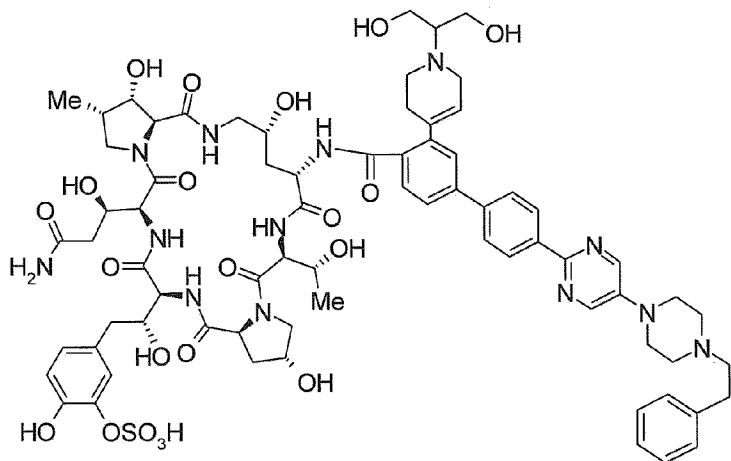
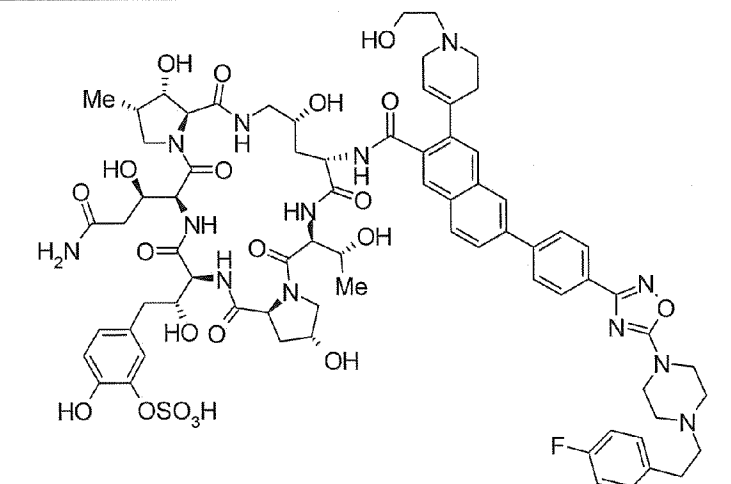
220	
221	
222	

[表172]

223	
224	
225	

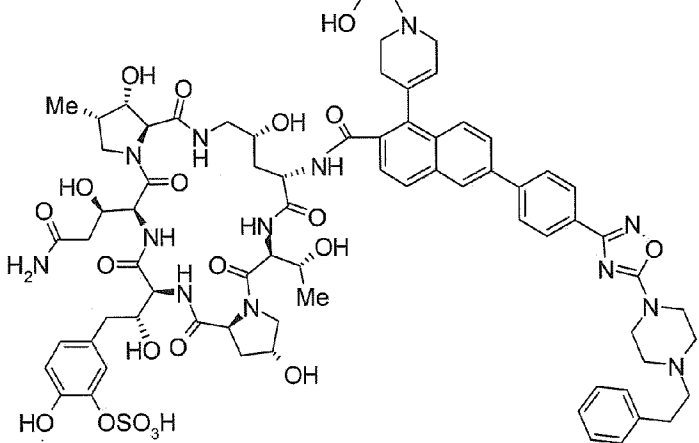
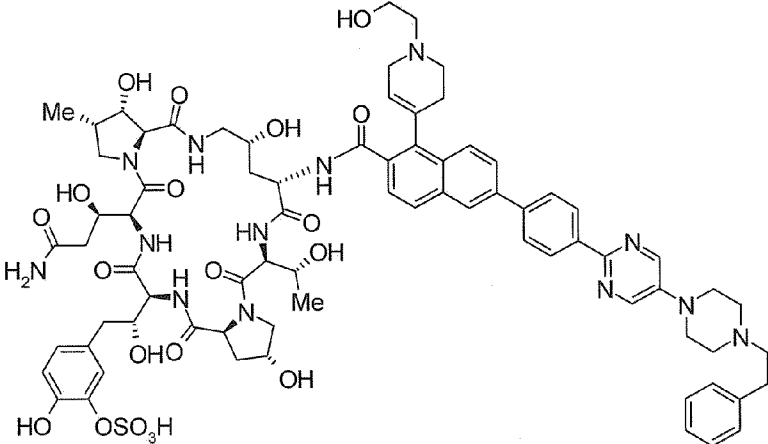
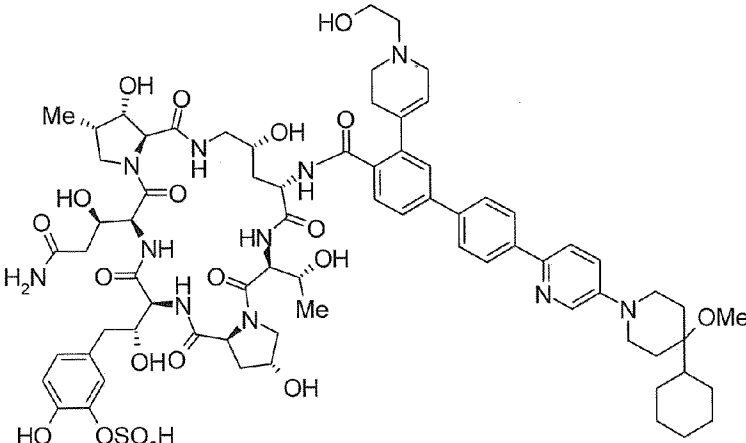
[0370]

[表173]

226	
227	
228	

[0371]

[表174]

229	
230	
231	

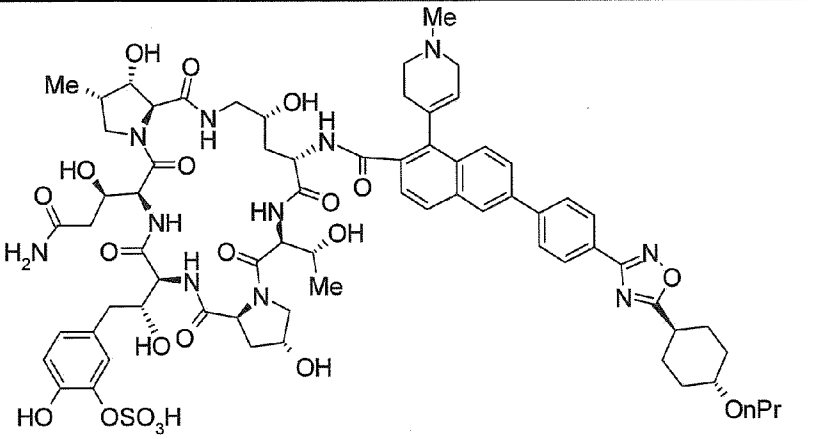
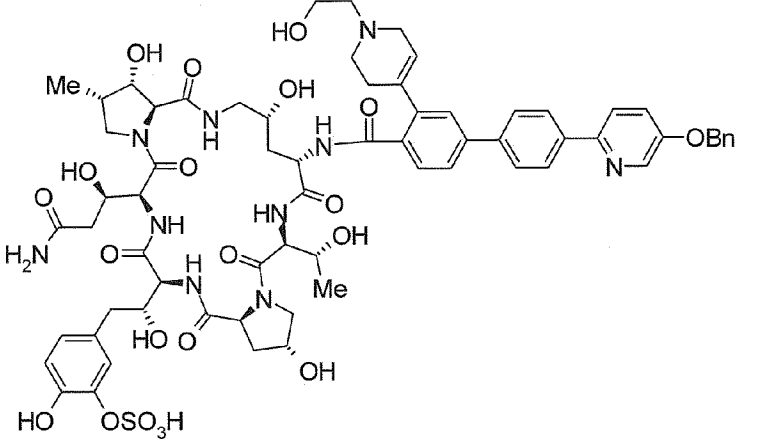
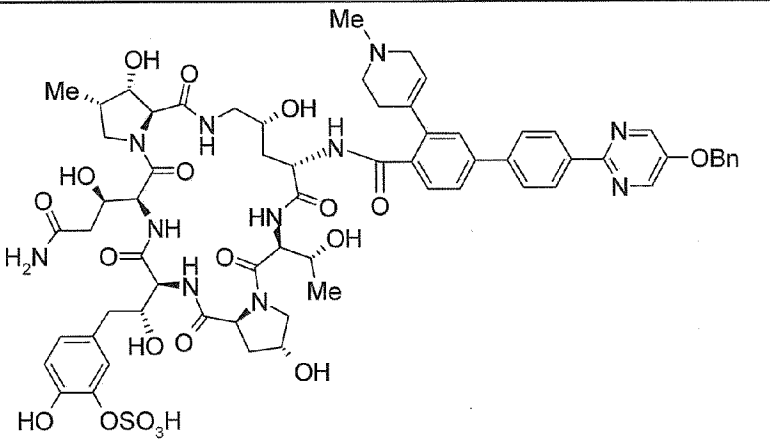
[0372]

[表175]

232	
233	
234	

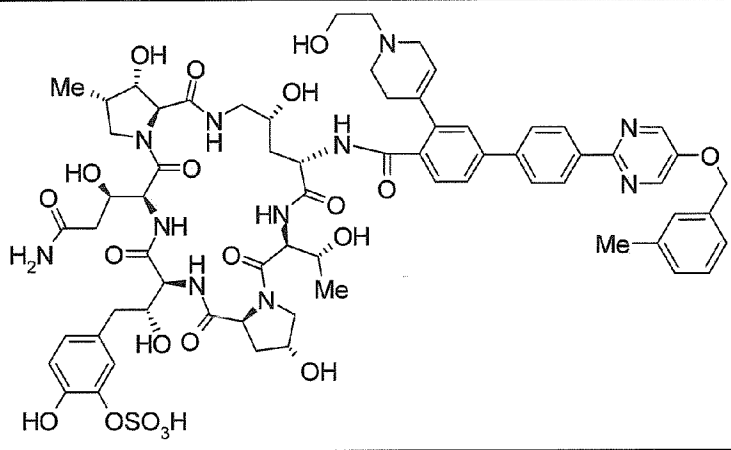
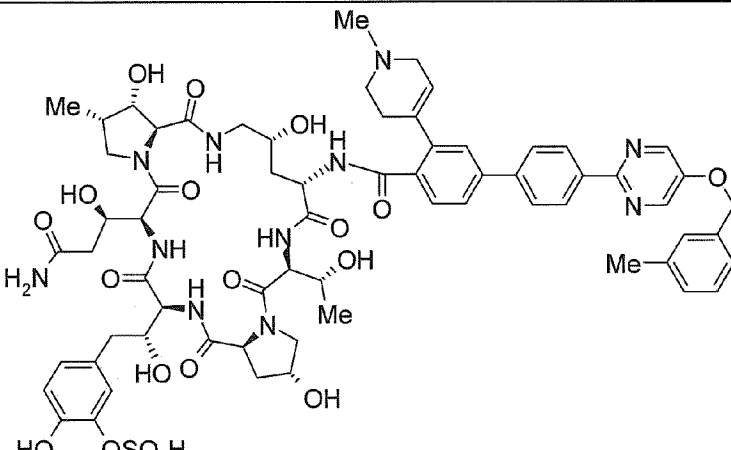
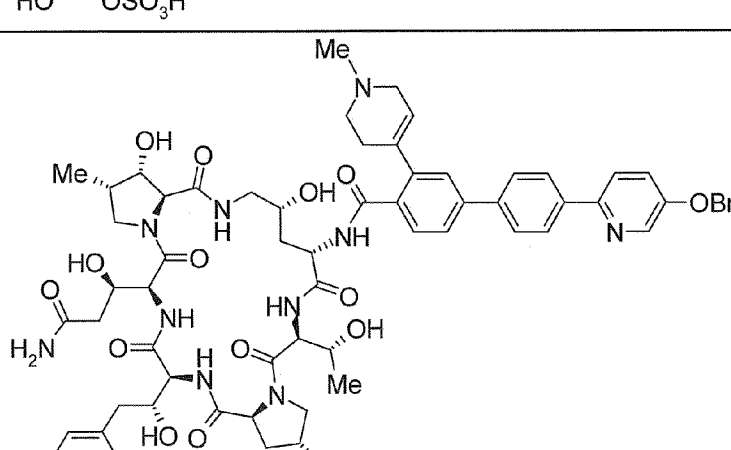
[0373]

[表176]

235	
236	
237	

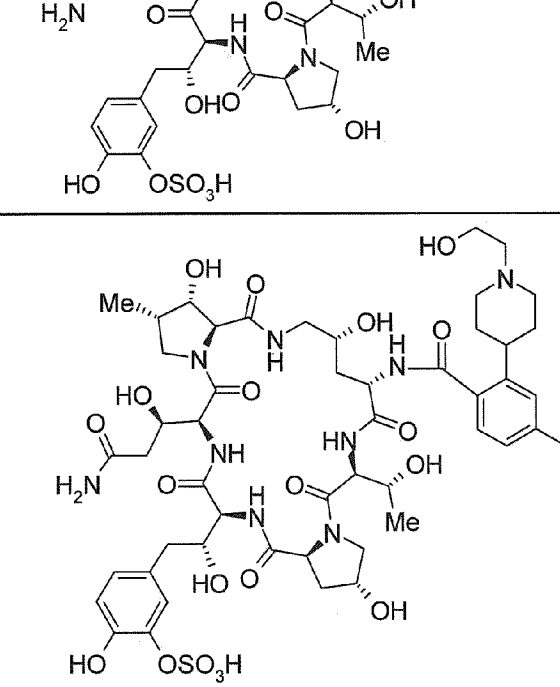
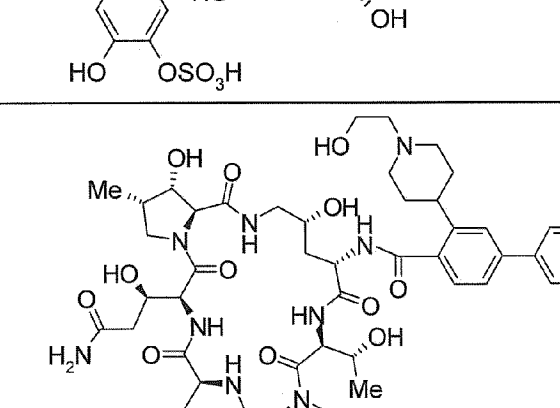
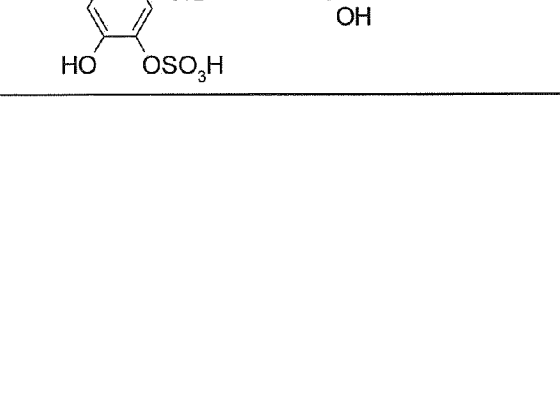
[0374]

[表177]

238	
239	
240	

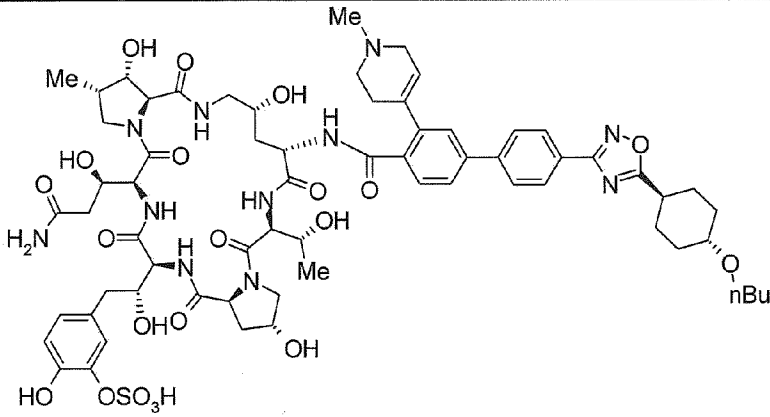
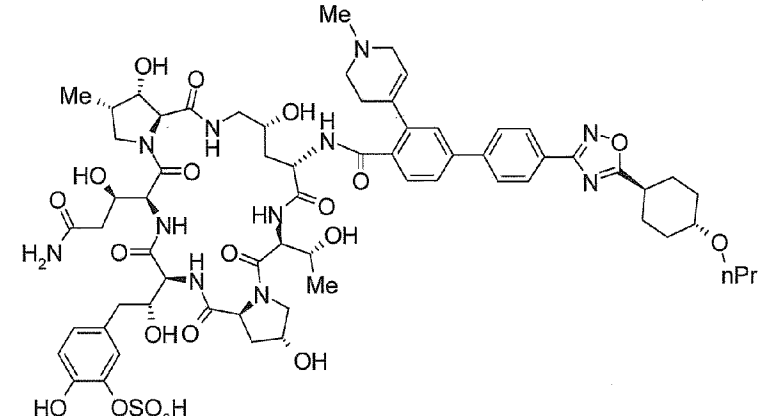
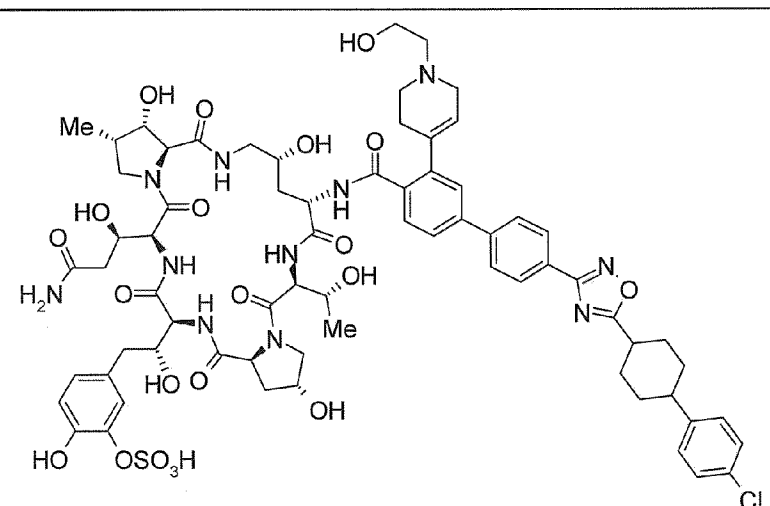
[0375]

[表178]

241	
242	
243	

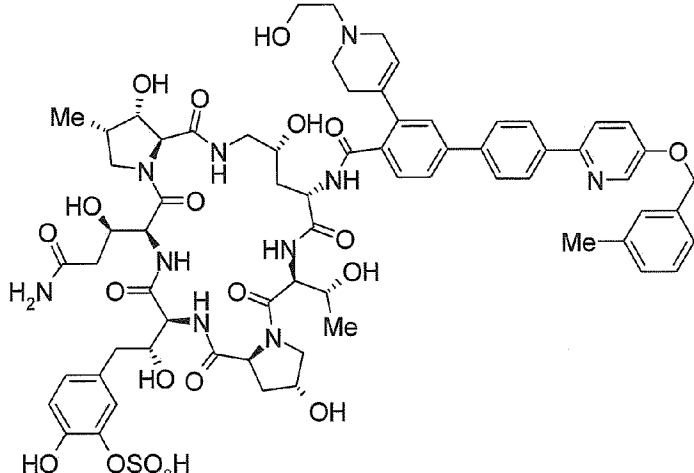
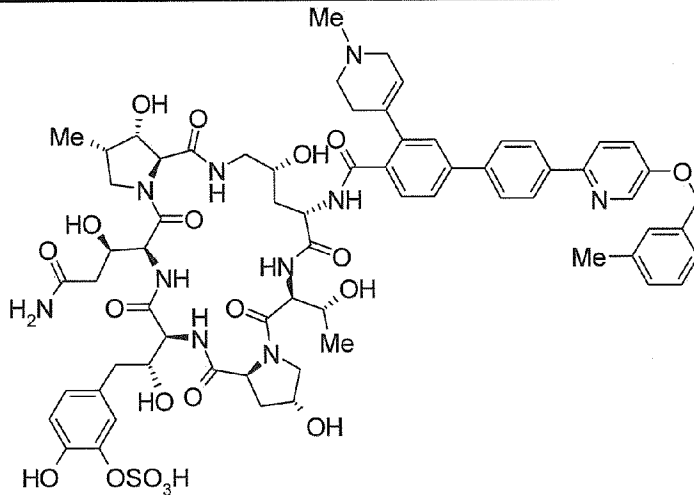
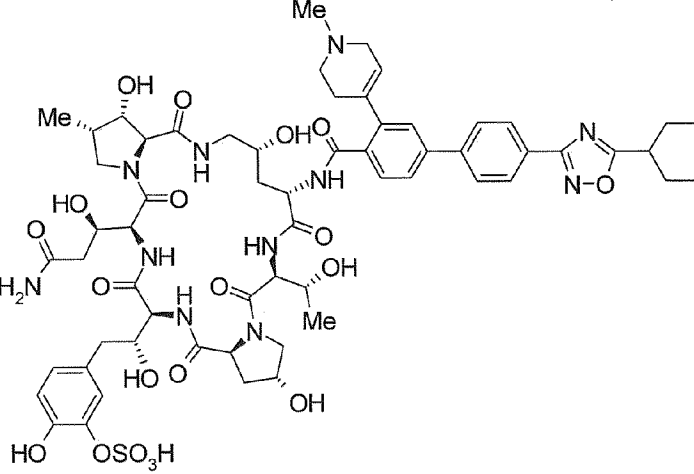
[0376]

[表179]

244	
245	
246	

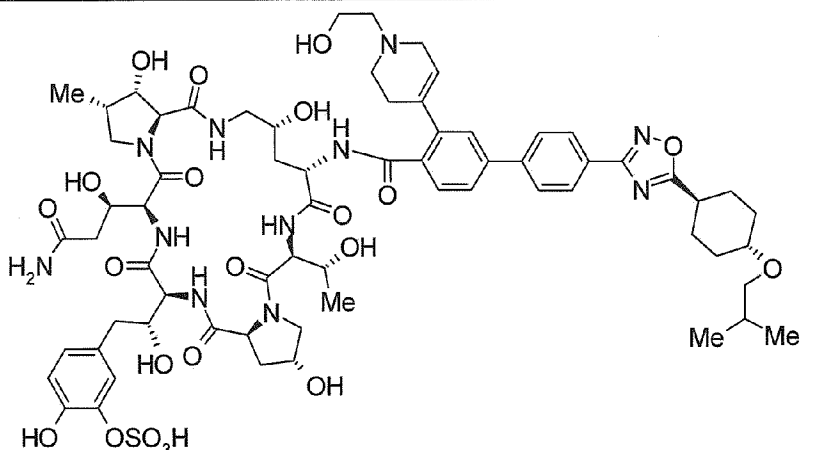
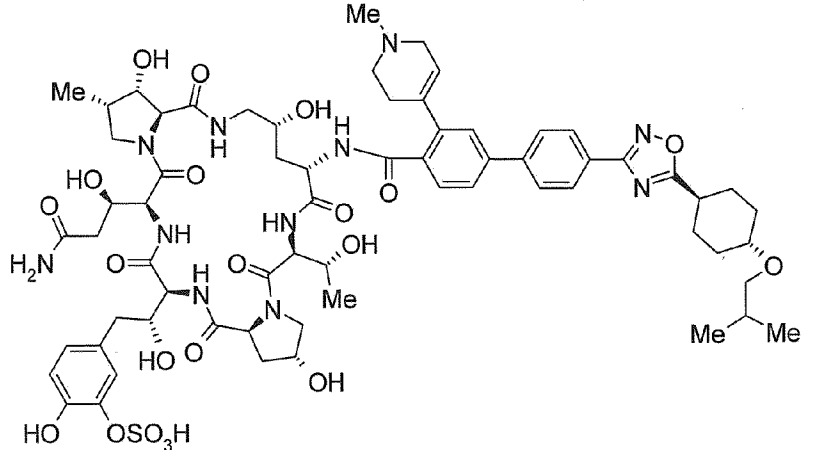
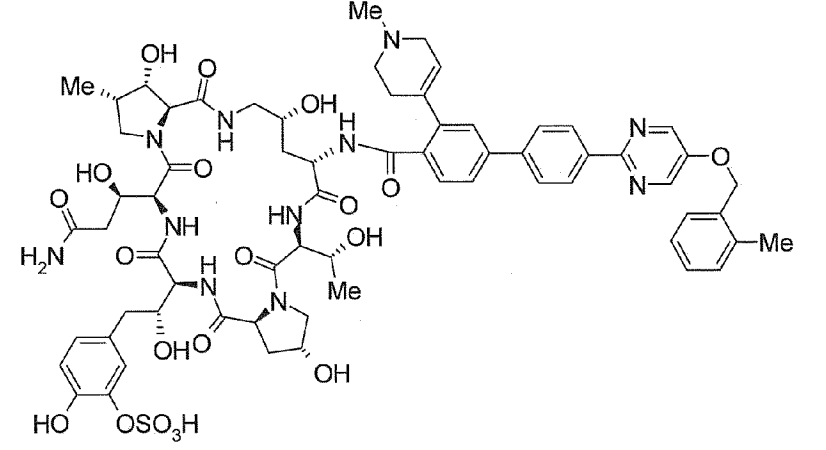
[0377]

[表180]

247	
248	
249	

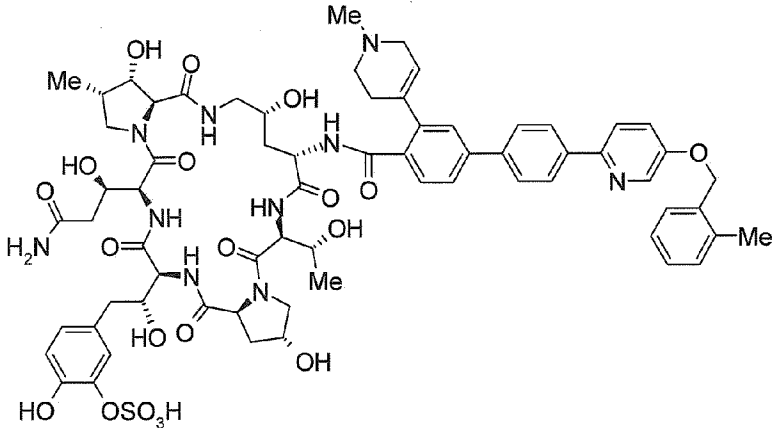
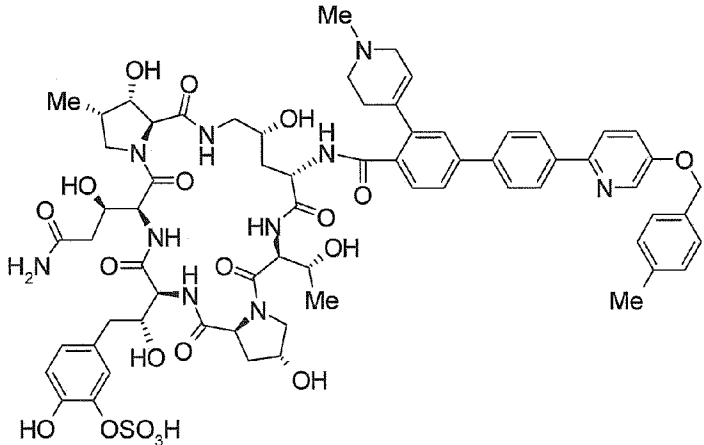
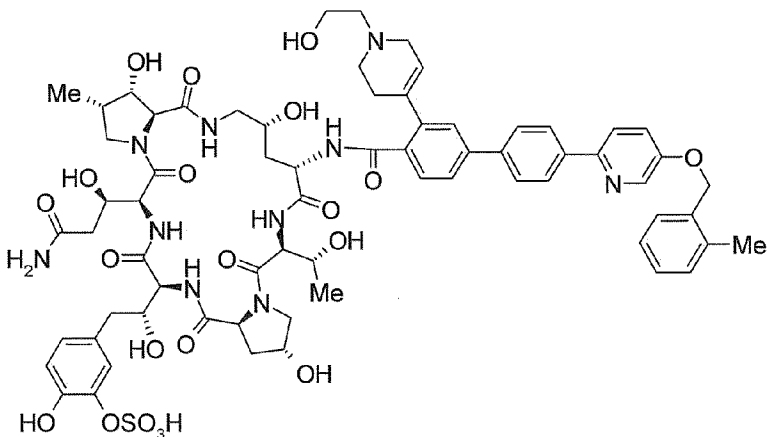
[0378]

[表182]

253	
254	
255	

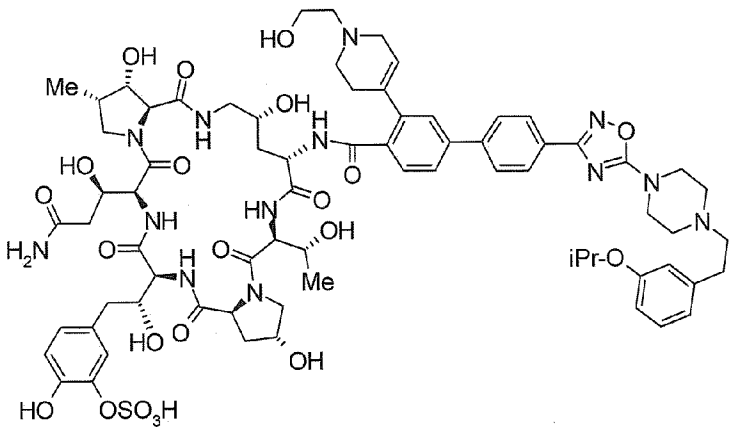
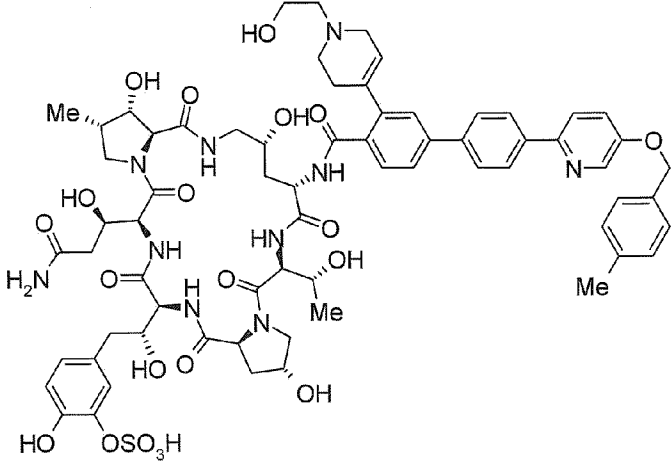
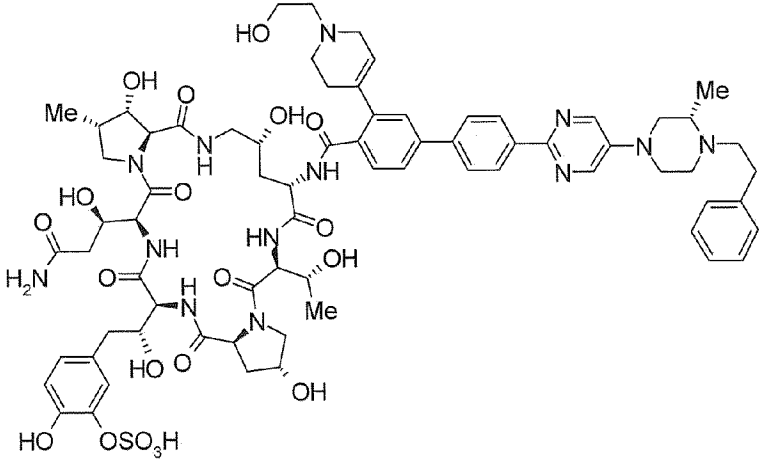
[0380]

[表183]

256	
257	
258	

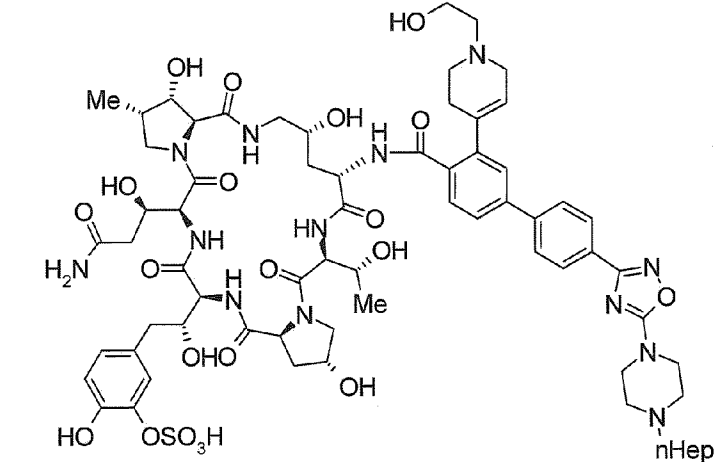
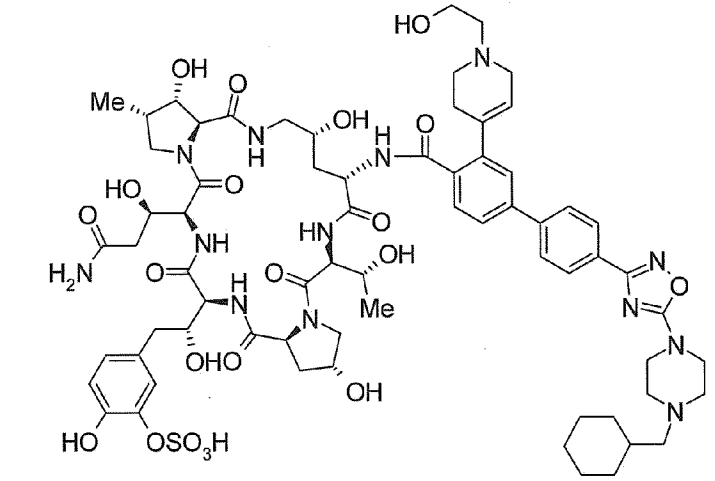
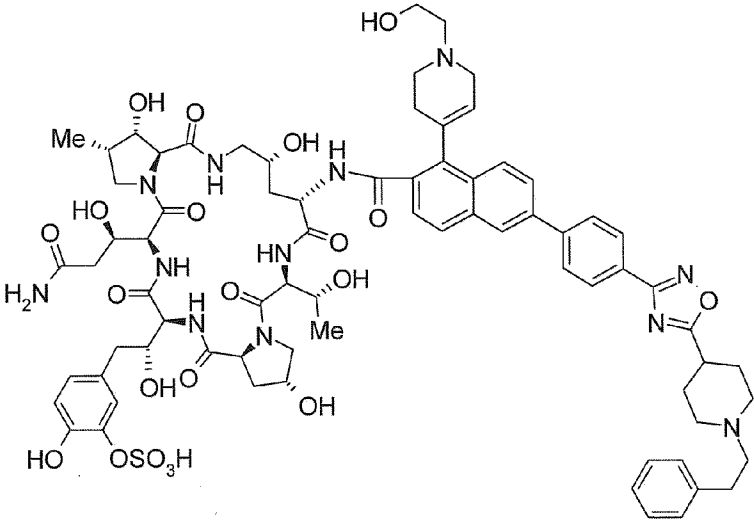
[0381]

[表184]

259	
260	
261	

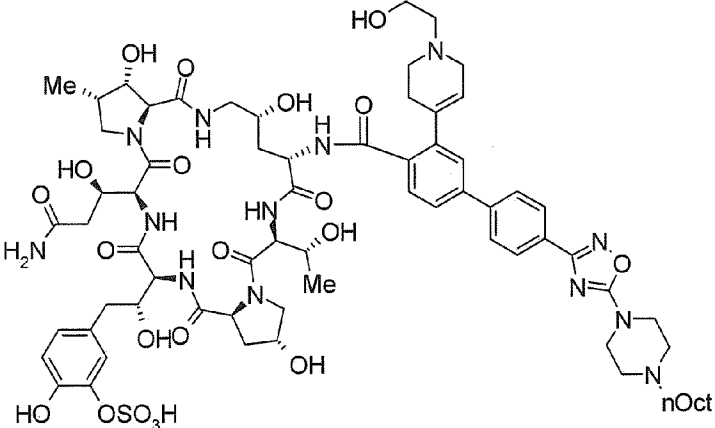
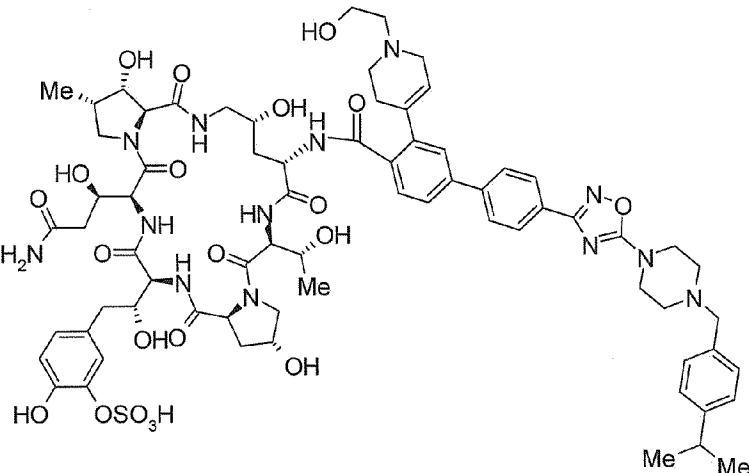
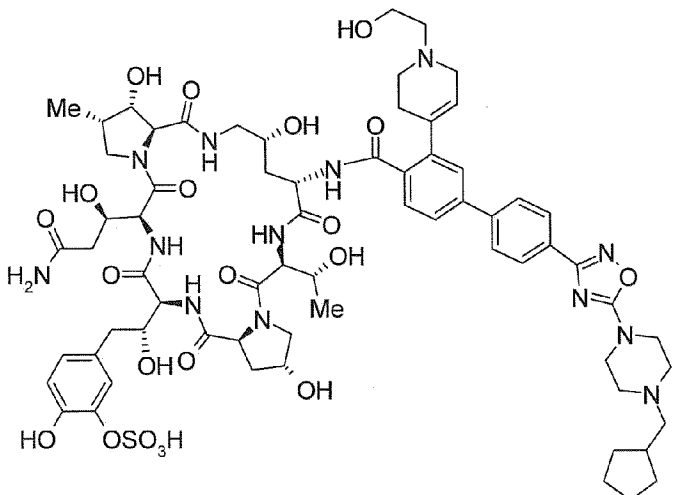
[0382]

[表185]

262	
263	
264	

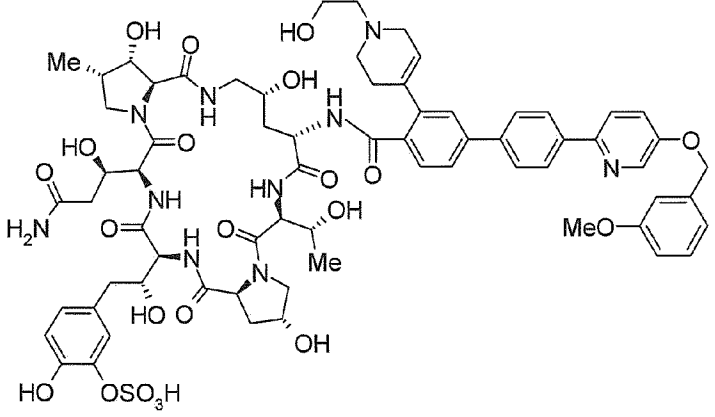
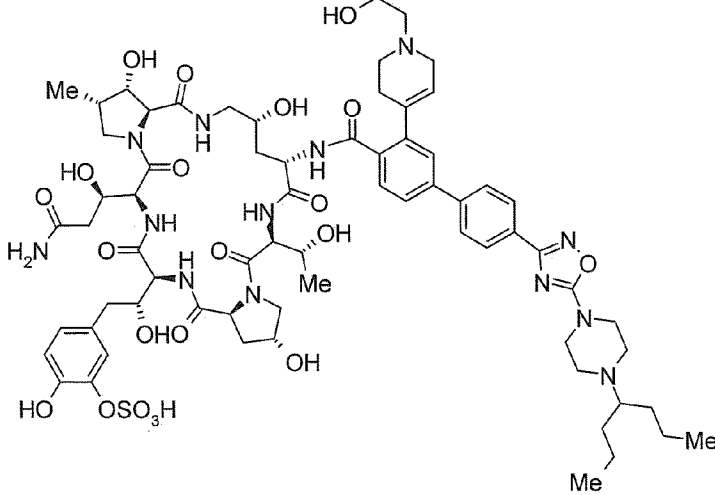
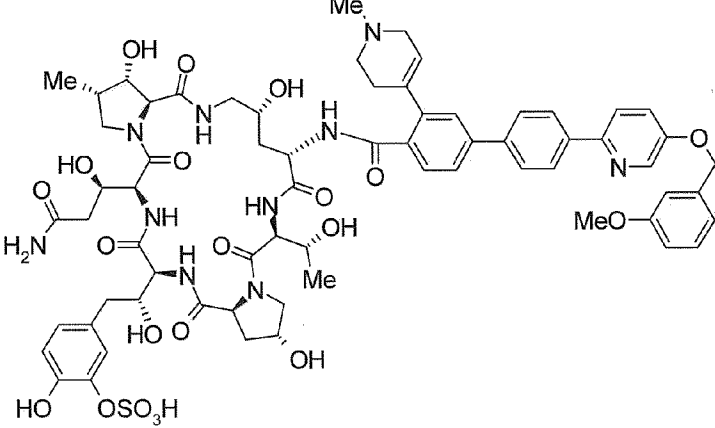
[0383]

[表186]

265	
266	
267	

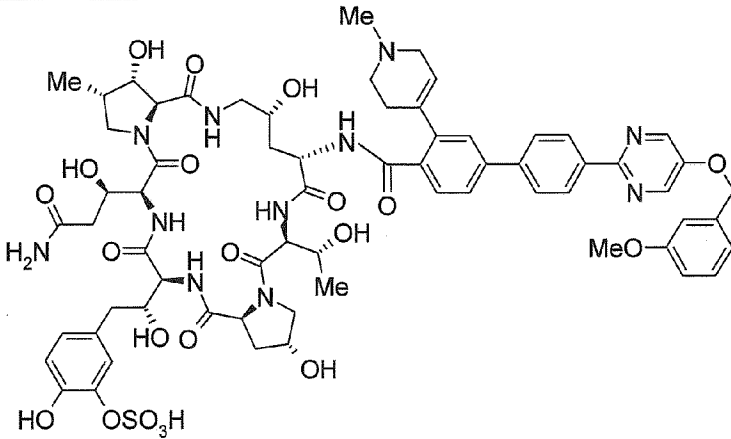
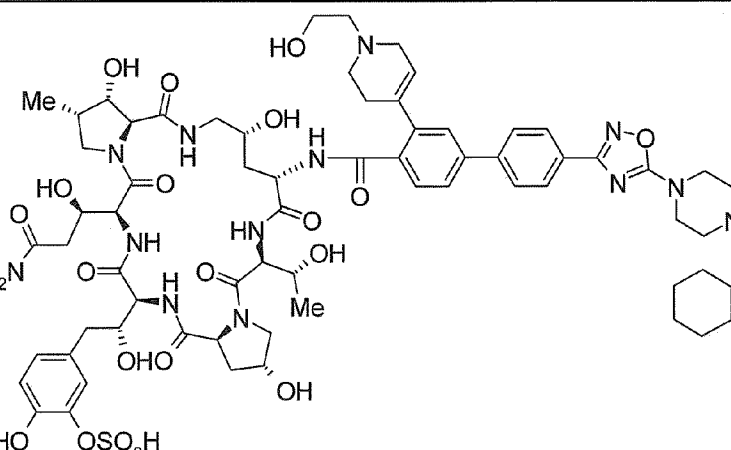
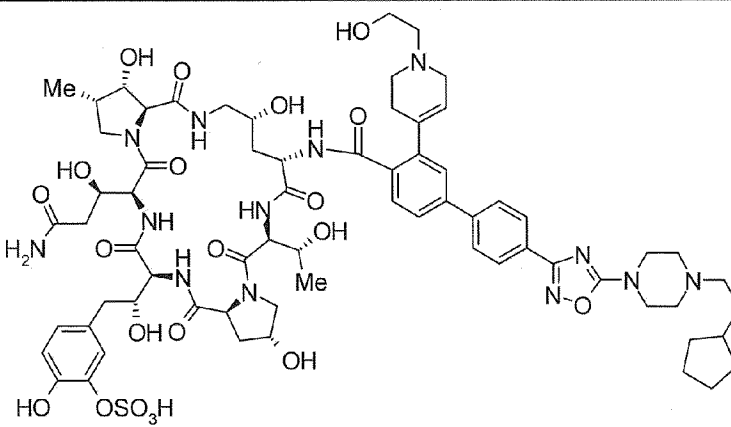
[0384]

[表187]

268	
269	
270	

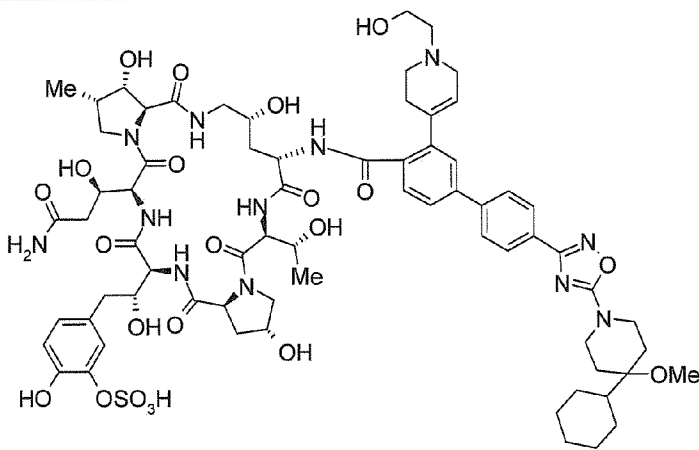
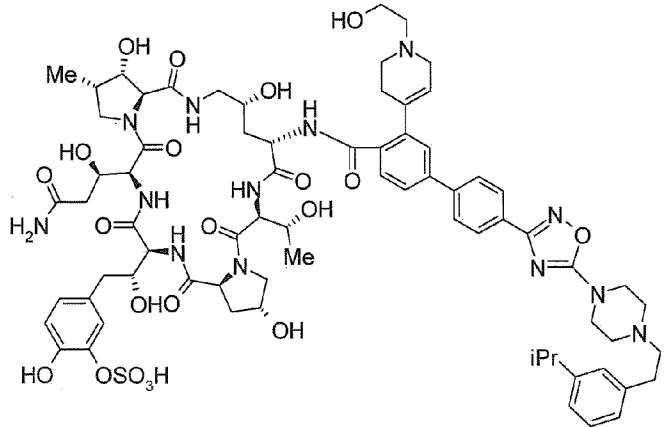
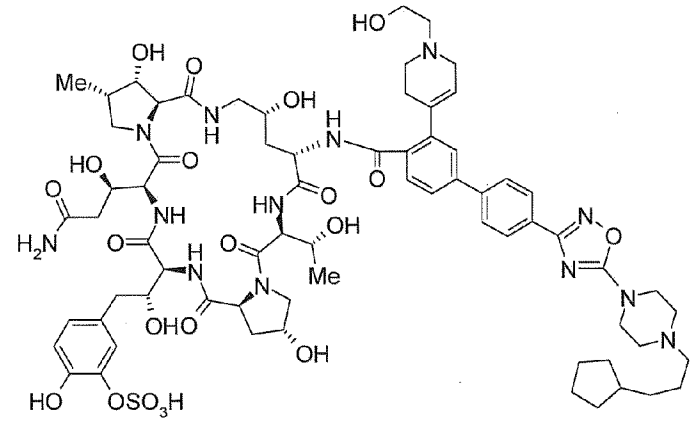
[0385]

[表188]

271	
272	
273	

[0386]

[表189]

274	
275	
276	

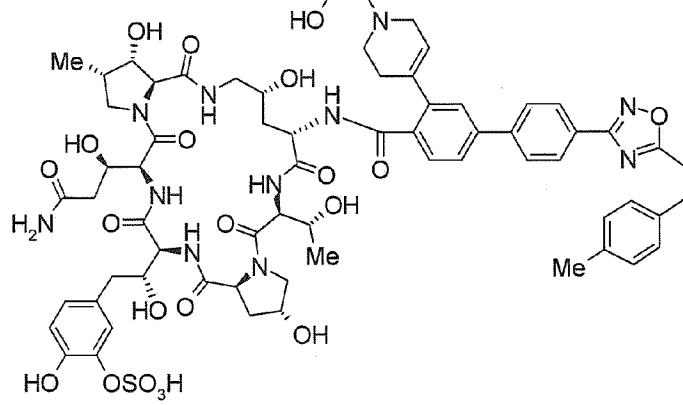
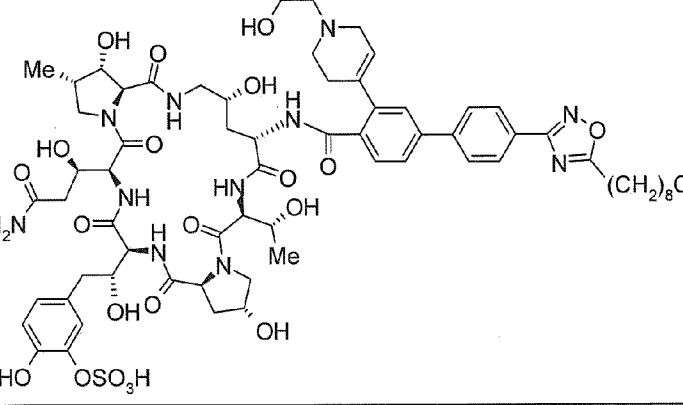
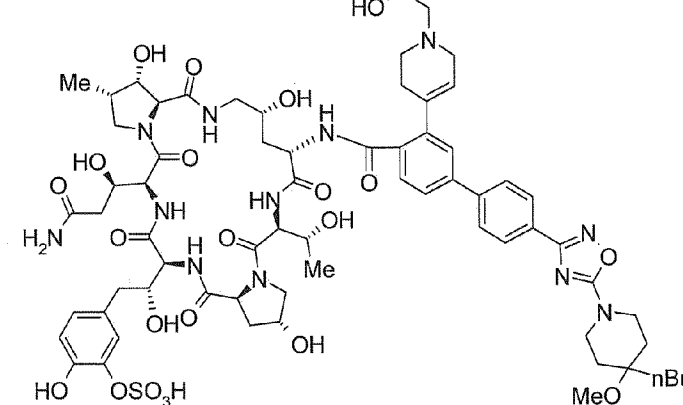
[0387]

[表190]

277	
278	
279	

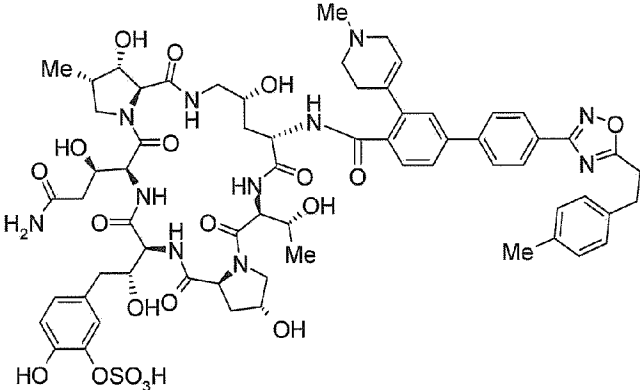
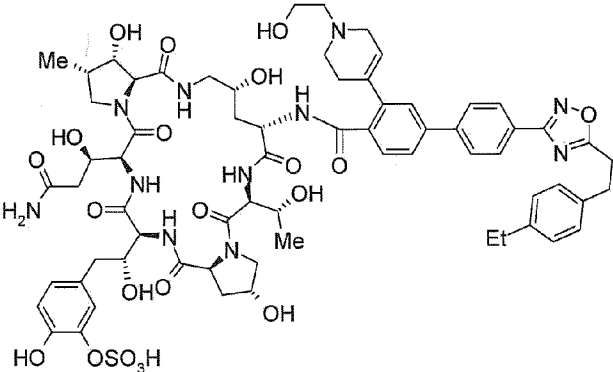
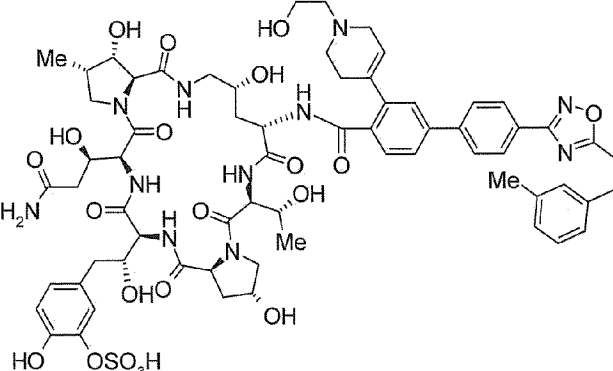
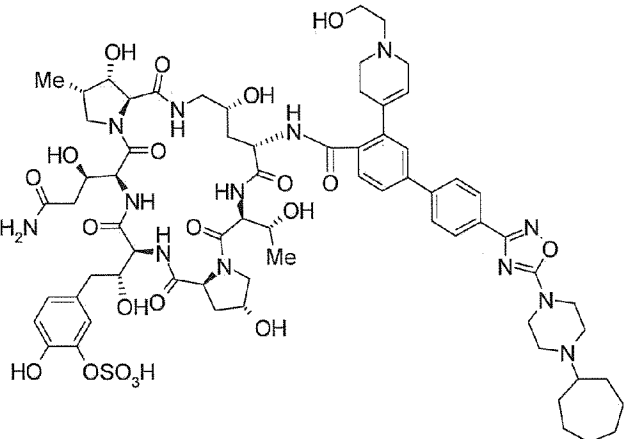
[0388]

[表191]

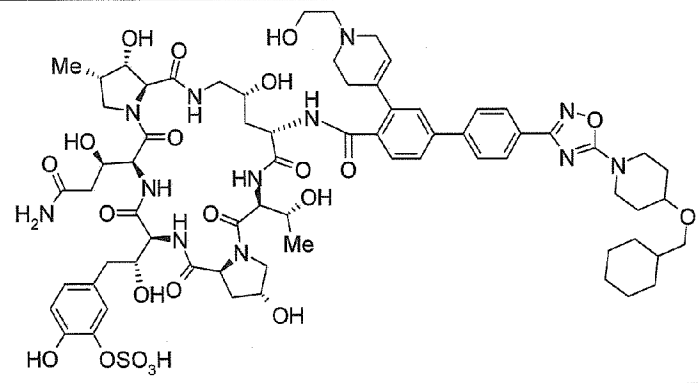
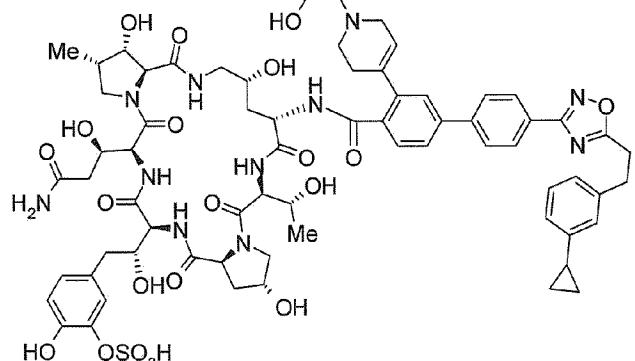
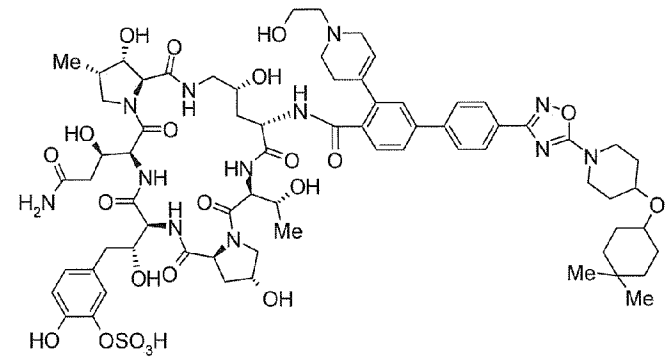
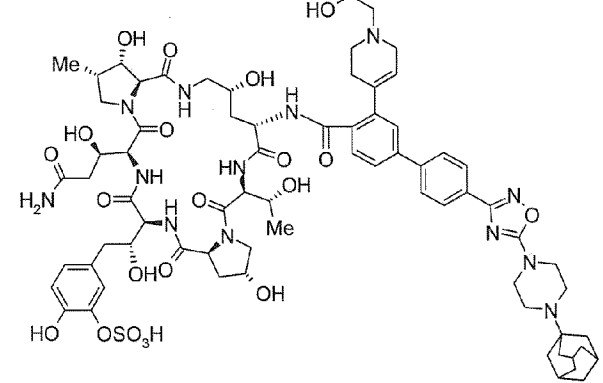
280	
281	
282	

[0389]

[表192]

283	
284	
285	
286	

[0390] [表193]

287	
288	
289	
290	

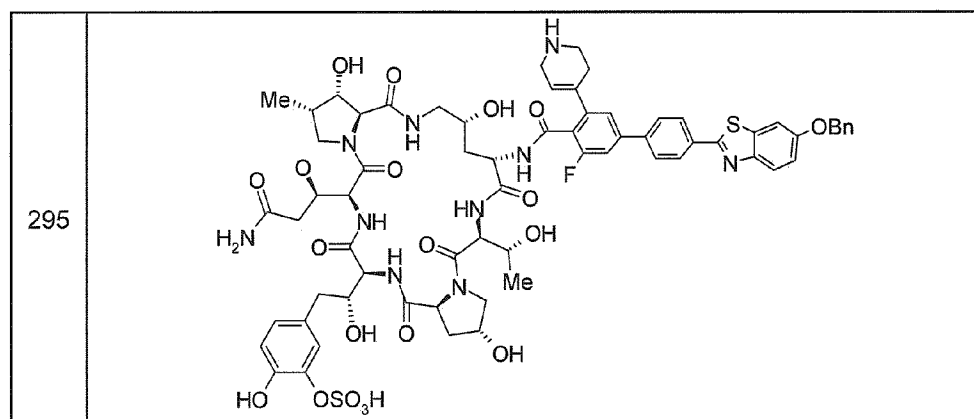
[0391]

[表194]

[illegible]

[0392]

[表195]



[0393]

[表196]

Ex	Ref -Ex	DAT
1	1	ESI-:1386.6
2	1	ESI-:1386.7
3	1	ESI+:1338.8[M+Na] ⁺
4	1	ESI+:1467.3[M+Na] ⁺
5	1	ESI-:1499.4
6	1	ESI+:1502.2[M+Na] ⁺
7	7	ESI-:1446.6
8	7	ESI+:1476.2
9	7	ESI-:1478.6
10	7	ESI-:1485.5
11	7	ESI-:1486.1
12	7	ESI-:1429.4
13	7	ESI-:1430.3
14	7	ESI-:1444.3
15	7	ESI-:1444.4
16	7	ESI-:1464.4
17	7	ESI-:1460.5
18	7	ESI-:1430.3
19	7	ESI-:1464.3
20	7	ESI-:1450.3
21	7	ESI-:1446.4
22	7	ESI-:1434.6
23	7	ESI-:1458.6
24	7	ESI-:1450.4
25	7	ESI-:1434.4
26	7	ESI-:1448.3
27	7	ESI-:1461.4
28	7	ESI-:1522.3
29	7	ESI-:1508.5
30	7	ESI-:1461.4
31	7	ESI-:1522.4
32	7	ESI+:1519.5
33	Pr10	ESI+:1512.3[M+Na] ⁺
34	Pr10	FAB+:1468.9[M+Na] ⁺
35	Pr10	ESI-:1495.3

[0394]

[表197]

36	Pr10	ESI-:1520.6 NMR2;0.98(3H,d,J=6.4Hz),1.08(3H,d,J=6.0Hz),1.48-2.48(9H,m),2.64-4.44(38H,m),4.82-4.90(2H,m),5.68(1H,m),6.71-6.82(2H,m),6.98-6.99(1H,m),7.18-7.37(5H,m),7.49-7.56(2H,m),7.70-7.74(3H,m),7.90-7.92(2H,m),8.40(1H,s).
37	37	ESI-:1475.8
38	37	ESI-:1519.6
39	37	ESI-:1419.8
40	37	ESI+:752.4[(M+2H)/2] ⁺
41	37	ESI-:1486.6
42	37	ESI-:1454.5
43	37	ESI+:1471.1
44	37	ESI+:1591.8
45	37	ESI-:1469.5
46	37	FAB-:1425.7
47	37	FAB-:1423.6
48	37	ESI-:1443.4
49	37	ESI-:1442.3
50	37	ESI-:1427.5
51	37	ESI-:1426.8
52	37	ESI-:1442.3
53	37	ESI-:1346.3
54	37	ESI-:1342.4
55	37	ESI-:1430.3
56	37	ESI-:1348.5
57	37	ESI-:1427.3
58	37	ESI-:1493.7
59	37	ESI-:1404.2
60	37	ESI-:1460.3
61	37	ESI-:1444.4
62	37	ESI-:1398.2
63	37	ESI+:1468.3[M+Na] ⁺
64	37	ESI-:1463.3
65	37	ESI-:1344.4
66	37	ESI-:1328.3
67	37	ESI+:1473.2[M+Na] ⁺
68	37	ESI-:1463.40
69	37	ESI+:1462.1
70	37	ESI+:1469.3[M+Na] ⁺

[0395] [表198]

71	37	ESI+:1374.7
72	37	ESI+:1484.3[M+Na] ⁺
73	37	ESI-:1474.7
74	37	ESI-:1388.7
75	37	ESI-:1481.1[M-H] ⁻
76	37	ESI+:1469.4[M+Na] ⁺
77	37	ESI+:713.5[(M+2H)/2] ⁺
78	37	ESI-:1437.6
79	37	ESI+:761.6[(M+2H)/2] ⁺
80	37	ESI-:1358.7
81	37	ESI-:1419.6
82	37	ESI-:1474.9
83	37	ESI-:1470.7[M-H] ⁻
84	37	ESI+:1419.6
85	37	ESI+:1498.2[M+Na] ⁺
86	37	ESI+:1490.7
87	37	ESI+:1490.6
88	37	ESI+:1424.2[M+Na] ⁺
89	37	ESI+:1512.1[M+Na] ⁺
90	37	ESI+:760.5[(M+2H)/2] ⁺
91	37	ESI+:1473.5
92	37	ESI-:1422.7
93	37	ESI-:1347.6
94	37	ESI+:1363.3
95	37	ESI-:1362.7
96	37	ESI+:1448.2[M+Na] ⁺
97	37	ESI-:1337.6
98	37	ESI-:1361.6
99	37	ESI+:1468.2[M+Na] ⁺
100	37	ESI-:1469.8[M-H] ⁻
101	37	ESI+:1444.3[M+Na] ⁺
102	37	ESI-:1362.7
103	37	ESI-:1362.9
104	37	ESI-:1361.2
105	37	ESI+:1363.2
106	37	ESI-:1350.6
107	37	ESI-:1444.8
108	37	FAB+:1395.8
109	37	ESI+:1438.3[M+Na] ⁺

[0396] [表199]

110	37	ESI+:1436.4[M+Na] ⁺
111	37	ESI+:1452.5[M+Na] ⁺
112	37	ESI-:1377
113	37	ESI+:1402.1[M+Na] ⁺
114	37	FAB-:1448.7
115	37	ESI+:1453.3[M+Na] ⁺
116	37	ESI+:1437.3[M+Na] ⁺
117	37	ESI-:1402.2
118	37	ESI+:1422.3[M+Na] ⁺
119	37	FAB+:1416.8
120	37	FAB-:1426.6
121	37	FAB-:1412.7
122	37	ESI+:1388.2[M+Na] ⁺
123	37	ESI+:1374.2[M+Na] ⁺
124	37	ESI+:1374.2[M+Na] ⁺
125	37	ESI+:1451.3[M+Na] ⁺
126	37	FAB+:1414.6
127	37	FAB-:1376.8
128	37	ESI-:1441.6[M-H] ⁻
129	37	FAB-:1450.4
130	37	ESI+:747.0[(M+2H)/2] ⁺
131	37	FAB-:1426.7
132	37	ESI-:1464.3
133	37	ESI-:1506.6
134	37	ESI+:1493.1
135	37	ESI-:1467.8
136	37	ESI-:1468.9
137	37	ESI-:1466.8
138	37	ESI-:1436.6
139	37	ESI-:1452.6
140	37	FAB-:1421.0
141	37	FAB-:1403.5
142	37	FAB-:1403.3
143	37	FAB-:1438.5
144	37	ESI-:1480.4
145	37	ESI-:1329.8

[0397]

[表200]

146	37	ESI-:1426.4
147	37	ESI-:1434.7
148	37	FAB-:1454.3
149	37	FAB-:1460.7
150	37	FAB-:1473.5
151	37	FAB-:1487.7
152	37	ESI- : 1501
153	37	ESI+:1376.0
154	154	ESI-:1517
155	155	ESI+:1410.5 NMR2;0.97(3H,d,J=6.9Hz),1.08(3H,d,J=6.1Hz),1.32(3H,t,J=6.9Hz), 1.74-4.50(46H,m),4.01(2H,q,J=6.9Hz),4.78-4.92(2H,m),5.73(1H,m), 6.58(1H,dd,J=1.4,8.1Hz),6.65-6.72(1H,overlapping),6.68(1H,d,J=8.1 Hz),6.91(1H,d,J=8.7Hz),7.22(1H,d,J=8.7Hz),7.48-7.62(2H,overlappi ng),7.74-7.82(1H.m),7.84(2H,d,J=8.5Hz),8.41(2H,d,J=8.5Hz),8.71(2 H,s)
156	155	ESI+:1378.6
157	155	ESI+:684.0[(M+2H)/2]+
158	155	ESI+:1481.6
159	155	ESI+:1421.3
160	155	ESI+:683.7[(M+2H)/2]+
161	155	ESI+:691.1[(M+2H)/2]+
162	155	ESI+:701.1[(M+2H)/2]+
163	155	ESI+:1405.5
164	155	ESI-:1410.2
165	165	ESI+:753.1[(M+2H)/2] ⁺
166	166	ESI+:778.1[(M+2H)/2] ⁺
167	167	ESI-:1479
168	167	ESI-:722[(M-1)/2]-
169	167	ESI-:1441
170	167	ESI-:1413.8
171	167	ESI-:1415.7
172	167	ESI+:1417.8
173	167	ESI-:1478.7
174	167	ESI-:1477.5

[0398]

[表201]

175	167	FAB-:1462.2
176	167	FAB-:1448.6
177	167	FAB-:1426.5
178	167	FAB-:1398.5
179	180	ESI+:1441.4
180	180	ESI+:1397.4
181	180	ESI+:1392.4
182	182	ESI+:711.0[(M+2H)/2] ⁺
183	183	ESI-:1474.4 NMR2;0.98(3H,d,J=6.8Hz),1.08(3H,d,J=5.8Hz),1.70-4.60(47H,m),4.82-4.92(2H,m),5.65-5.72(1H,m),6.74(1H,d,J=8.2Hz),6.80(1H,dd,J=1.8,8.2Hz),7.01(1H,d,J=1.8Hz),7.16-7.34(5H,m),7.51(1H,brd,J=8.0Hz),7.59(1H,brs),7.74(1H,brd,J=8.0Hz),7.84(2H,d,J=8.5Hz),8.38(2H,d,J=8.5Hz),8.61(2H,s).
184	183	ESI-:1376.5
185	183	ESI-:1486.4
186	183	ESI-:1456.4
187	183	ESI-:1392.4
188	183	ESI-:1456.4
189	183	ESI-:1486.6
190	183	ESI-:1444.4
191	183	ESI-:1458.4
192	183	ESI-:1501.4
193	183	ESI-:1530.3
194	183	ESI-:1514.3
195	183	ESI-:1484.3
196	183	ESI-:1490.4
197	183	ESI-:1529.3
198	183	ESI-:1508.1
199	183	ESI+:1465.1
200	183	ESI-:1442.3
201	183	ESI-:1493.9,1495.9
202	183	ESI-:1493.9,1495.9
203	183	ESI-:1507.9,1509.9
204	183	ESI+:1527.3[M+Na] ⁺
205	183	ESI+:1513.3[M+Na] ⁺
206	183	ESI-:1416.8

[表202]

207	183	ESI-:1507.50
208	183	ESI-:1503.50
209	183	ESI+:1456.4[M+Na] ⁺
210	183	ESI-:1550.6
211	183	ESI-:1504.8
212	183	ESI-:1508.6
213	183	ESI-:1488.8
214	183	ESI+:1533.4[M+Na] ⁺
215	183	ESI+:1528.4[M+Na] ⁺
216	183	ESI-:1512.4
217	183	ESI-:1482.3
218	183	ESI-:1489.7
219	183	ESI-:1518.8
220	183	ESI-:1514.7
221	183	ESI+:1542.1
222	183	ESI+:1556.2[M+Na] ⁺
223	183	ESI+:1556.2[M+Na] ⁺
224	183	ESI-:1430.8
225	183	ESI-:1444.7
226	183	ESI+:737.1[(M+2H)/2] ⁺
227	183	ESI-:1504.8
228	183	ESI+:1556.3[M+Na] ⁺
229	183	ESI+:1516.4
230	183	ESI+:1548.4[M+Na] ⁺
231	183	ESI-:1481.9
232	183	ESI+:1497.3[M+Na] ⁺
233	183	FAB-:1470.8
234	183	ESI+:1490.4[M+Na] ⁺
235	183	ESI-:1437.7
236	183	ESI-:1391.6
237	183	ESI-:1362.6
238	183	ESI-:1406.6
239	183	ESI-:1376.7
240	183	ESI-:1361.5
241	183	ESI-:1480.7
242	183	ESI+:1461.1
243	183	ESI+:1461.2

[0400]

[表203]

244	183	ESI+:1424.4[M+Na] ⁺
245	183	ESI-:1386.9
246	183	ESI-:1468.6,1470.6
247	183	ESI-:1405.5
248	183	ESI-:1375.7
249	183	ESI+:1352.3 [M+Na] ⁺
250	183	ESI+:1512.3 [M+Na] ⁺
251	183	ESI-: 1406.7
252	183	ESI-: 1406.3
253	183	ESI+:1454.3 [M+Na] ⁺
254	183	ESI+:1424.4 [M+Na] ⁺
255	183	ESI-:1376.7
256	183	ESI-:1375.4
257	183	ESI-:1375.3
258	183	ESI-:1405.6
259	183	ESI+:1547.1 [M+Na] ⁺
260	183	ESI-:1405.7
261	183	ESI-:1488.9
262	183	ESI+:1482.4 [M+Na] ⁺
263	183	ESI+:1481.3 [M+Na] ⁺
264	183	FAB-:1513.1
265	183	FAB-:1473.0
266	183	FAB-:1492.8
267	183	ESI+:1466.3 [M+Na] ⁺
268	183	FAB-:1421.6
269	183	FAB-:1457.7
270	183	FAB-:1391.5
271	183	FAB-:1392.6
272	183	FAB-:1470.9
273	183	FAB-:1456.7
274	183	FAB-:1471.8
275	183	FAB-:1506.7
276	183	FAB-:1471.4
277	183	FAB-:1442.6
278	183	ESI-:1469.5
279	183	ESI+:1469.0
280	183	ESI+:1418.3 [M+Na] ⁺

[表204]

281	183	ESI+:1442.4 [M+Na] ⁺
282	183	ESI+:1469.3 [M+Na] ⁺
283	183	ESI+:1367.4
284	183	FAB-:1408.5
285	183	FAB-:1394.7
286	183	FAB-:1456.4
287	183	FAB-:1471.6
288	183	FAB-:1420.5
289	183	ESI+:1487.5 NMR2;0.89(6H,m),0.98(3H,d,J=6.8Hz),1.06(3H,d,J=6.4Hz),0.93-4.4 6(50H,m),4.75-4.95(2H,m),5.68(1H,m),6.72(1H,d,J=8.4Hz),6.78(1H, dd,J=2.4,8.4Hz),6.99(1H,d,J=2.4Hz),7.85(2H,d,J=8.4Hz),8.02(2H,d, J=8.4Hz),7.20-8.8(7H,m)
290	183	FAB-:1494.8
291	183	FAB-:1534.5
292	183	FAB-:1470.6
293	183	ESI-:1441.7
294	183	ESI-:1375.7
295	37	ESI-: 1421.8

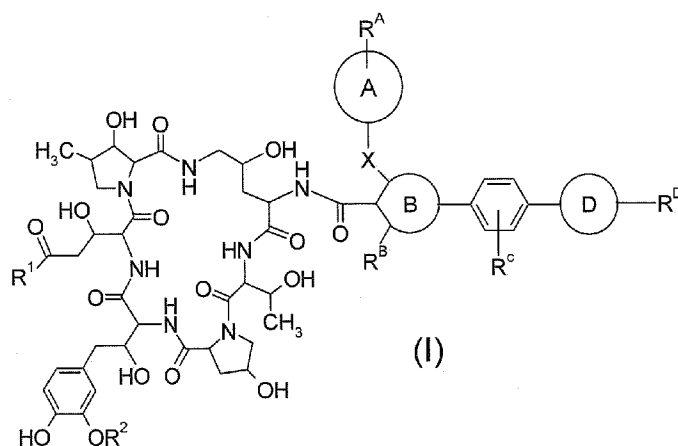
産業上の利用可能性

[0401] 式(Ⅰ)の化合物又はその塩は、抗真菌活性を有し、種々の感染症、例えば皮膚糸状菌症(例えば白癬症等)、でん風、カンジダ症、ゲオトリクム症、砂毛症、アスペルギルス症、ペニシリウム症、スポロトリクス症、クロモミセス症、コクシジオイデス症、ヒストプラスマ症、ブラストミセス症、パラコクシジオイデス症、プソイドアレシェリアシス、足菌腫、真菌性角膜炎、耳真菌症、ニューモシスティス症、真菌血症等の予防及び/又は治療に有用である。

請求の範囲

[請求項1] 式(I)の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[化14]



(式中、R¹は、-NH₂、-OH、-NH-低級アルキレン-NH₂、-低級アルキレン-NH-低級アルキル、-低級アルキレン-N(低級アルキル)₂、-NH-低級アルキレン-C(=O)OH、又は、-NHCH(OH)C(=O)OH、

R²は、-S(=O)₂OH、-CH₂CH(OH)CH₂OH、-低級アルキレン-C(=O)OH、低級アルキル、又は、H、

A環は、含窒素ヘテロ環基、アリール、又はシクロアルキル、

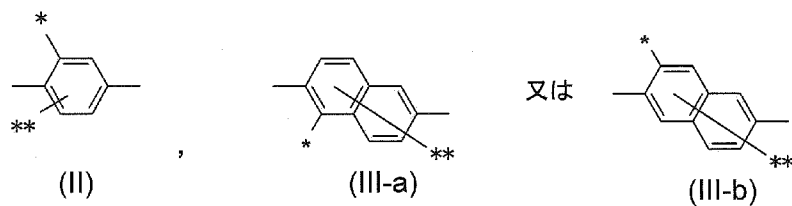
R^Aは、H、-低級アルキル、-低級アルキレン-NH₂、-低級アルキレン-NH-低級アルキル、-低級アルキレン-N(低級アルキル)₂、-低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-O-低級アルキル、-低級アルキレン-C(=O)OH、-低級アルキレン-S(=O)₂OH、-低級アルキレン-S(=O)₂O-低級アルキル、-C(=O)O-低級アルキル、-C(=O)-低級アルキレン-NH₂、-C(=O)-低級アルキレン-NH-低級アルキル、-C(=O)-低級アルキレン-N(低級アルキル)₂、-C(=O)-NH₂で置換されていてもよい低級アルキレン-OH、-C(=NH)-NH₂、-CH(低級アルキレン-OH)₂、又は、シクロアルキル、

Xは、単結合、低級アルキレン、-NH-、又は、-N(低級アルキル)-

R^B及びR^Cは、それぞれ同一又は異なって、H又はハロゲン、

B環は、下記式(II)、式(III-a)、又は、式(III-b)、

[化15]



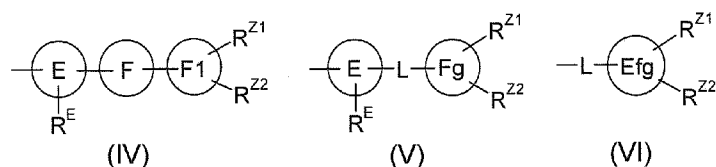
で示される基であり、

*は、式(I)におけるXと結合する位置を示し、**は、式(I)におけるR^Bと結合する位置を示し、

D環は、含窒素ヘテロアリアルであり、

R^Dは、下記式(IV)から(VI)

[化16]

で示される基、又は、-L-O-R¹⁰¹で示される基、

Lは、低級アルキレン、高級アルキレン、-O-、-O-低級アルキレン、又は、単結合、

E環は、ヘテロ環基、

F環及びF1環は、それぞれ同一又は異なって、シクロアルキル、

Fg環は、シクロアルキル、又は、アリール、

Efg環は、ヘテロ環基、シクロアルキル、又は、アリール、

R^Eは、H、低級アルキル、-O-低級アルキル、又は、ハロゲン、

R¹⁰¹は、低級アルキル、-低級アルキレン-シクロアルキル、又は、
-高級アルキレン-シクロアルキル、

R^{Z1}又はR^{Z2}は、それぞれ同一又は異なって、H、ハロゲン、ハロゲン又は低級アルキルで置換されていてもよいアリール、低級アルキル、高級アルキル、-O-低級アルキル、-O-高級アルキル、-O-シクロアルキル、-O-アリール、-O-低級アルキレン-アリール、-高級アルキレン-O-

-低級アルキル、シクロアルキル、又は、 $-C(=O)O$ -低級アルキレン-アリールである。)

- [請求項2] A環が単環式飽和ヘテロ環基又は単環式不飽和ヘテロ環である、請求項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。
- [請求項3] A環が6員の含窒素ヘテロシクロアルキルである、請求項2に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。
- [請求項4] D環が、単環式含窒素ヘテロアリールまたは縮合多環式含窒素ヘテロアリールである、請求項2又は3に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。
- [請求項5] D環が、5乃至6員の単環式含窒素ヘテロアリールである、請求項2または3に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。
- [請求項6] D環が、5員-5員縮合多環式含窒素ヘテロアリールまたは5員-6員縮合多環式含窒素ヘテロアリールである、請求項2または3に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。
- [請求項7] B環が、式(II)で示される基である、請求項1から6の何れかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。
- [請求項8] B環が式(II)で示される基であり、D環が単環式含窒素ヘテロアリールまたは縮合多環式含窒素ヘテロアリールである、請求項1から3の何れかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。
- [請求項9] B環が、式(II)で示される基であり、D環が、5員-5員縮合多環式含窒素ヘテロアリールである、請求項1から3の何れかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。
- [請求項10] B環が、式(II)で示される基であり、D環が、5乃至6員の単環式含窒素ヘテロアリールである、請求項1から3に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。
- [請求項11] R^pが、式(V)で示される基である、請求項2に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。
- [請求項12] R^pが、式(VI)で示される基である、請求項2に記載の化合物又はその

製薬学的に許容される塩。

- [請求項13] R^D中のE環が含窒素ヘテロシクロアルキルである、請求項11に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。
- [請求項14] R^D中のE環が6員の含窒素飽和ヘテロシクロアルキルである、請求項13に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。
- [請求項15] 硫酸水素5-{(2R)-2-[(2R, 6S, 9S, 11R, 14aS, 15S, 16S, 20S, 23S, 25aS)-20-[(1R)-3-アミノ-1-ヒドロキシ-3-オキソプロピル]-2, 11, 15-トリヒドロキシ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-9-(3-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-4'-{2-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール-6-イル}[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド)-16-メチル-5, 8, 14, 19, 22, 25-ヘキサオキソテトラコサヒドロ-1H-ジピロロ[2, 1-c:2', 1'-l][1, 4, 7, 10, 13, 16]ヘキサアザシクロヘンイコシン-23-イル]-2-ヒドロキシエチル}-2-ヒドロキシフェニルエステル、
硫酸水素5-{(2R)-2-[(2R, 6S, 9S, 11R, 14aS, 15S, 16S, 20S, 23S, 25aS)-20-[(1R)-3-アミノ-1-ヒドロキシ-3-オキソプロピル]-2, 11, 15-トリヒドロキシ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-9-(3-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-4'-{5-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン-2-イル}[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド)-16-メチル-5, 8, 14, 19, 22, 25-ヘキサオキソテトラコサヒドロ-1H-ジピロロ[2, 1-c:2', 1'-l][1, 4, 7, 10, 13, 16]ヘキサアザシクロヘンイコシン-23-イル]-2-ヒドロキシエチル}-2-ヒドロキシフェニルエステル、
硫酸水素5-[(2R)-2-[(2R, 6S, 9S, 11R, 14aS, 15S, 16S, 20S, 23S, 25aS)-20-[(1R)-3-アミノ-1-ヒドロキシ-3-オキソプロピル]-9-{4'-(5-{4-[(4, 4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ]ピペリジン-1-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル][1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド}-2, 11

, 15-トリヒドロキシ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-16-メチル-5, 8, 14, 19, 22, 25-ヘキサオキソテトラコサヒドロ-1H-ジピロロ[2, 1-c:2', 1'-l][1, 4, 7, 10, 13, 16]ヘキサアザシクロヘンイコシン-23-イル}-2-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニルエステル及びN-{(2R, 6S, 9S, 11R, 14aS, 15S, 16S, 20S, 23S, 25aS)-20-[(1R)-3-アミノ-1-ヒドロキシ-3-オキソプロピル]-2, 11, 15-トリヒドロキシ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-23-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)エチル]-16-メチル-5, 8, 14, 19, 22, 25-ヘキサオキソテトラコサヒドロ-1H-ジピロロ[2, 1-c:2', 1'-l][1, 4, 7, 10, 13, 16]ヘキサアザシクロヘンイコシン-9-イル}-4'-(5-{4-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル}ピリミジン-2-イル)-3-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドからなる群より選択された化合物又はその製薬学的に許容される塩。

- [請求項16] 請求項1に記載の化合物又はその塩、及び製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物。
- [請求項17] 真菌感染症の予防用若しくは治療用医薬組成物である請求項16に記載の医薬組成物。
- [請求項18] 真菌感染症の予防若しくは治療用医薬組成物の製造のための請求項1に記載の化合物又はその塩の使用。
- [請求項19] 真菌感染症の予防若しくは治療のための請求項1に記載の化合物又はその塩の使用。
- [請求項20] 真菌感染症の予防若しくは治療のための請求項1に記載の化合物又はその塩。
- [請求項21] 請求項1に記載の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することからなる真菌感染症の予防若しくは治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/054301

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K7/56(2006.01)i, A61K38/00(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i

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)

C07K7/56, A61K38/00, A61P31/10

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	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

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

CA/REGISTRY (STN), WPI

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2003/068807 A2 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 21 August 2003 (21.08.2003), entire text & JP 2005-524640 A & US 2005/0181988 A1	1-18, 20
A	WO 2002/068456 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 06 September 2002 (06.09.2002), entire text & JP 2004-524318 A & US 2004/0082757 A1 & EP 1366065 A1	1-18, 20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
19 April, 2012 (19.04.12)

Date of mailing of the international search report
01 May, 2012 (01.05.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/054301

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 06-340693 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 December 1994 (13.12.1994), entire text & US 5569646 A & EP 644199 A1 & CN 1100104 A	1-18, 20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/054301

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.: 19 and 21

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention of claim 21 involves prophylactic or therapeutic method in view of the expression, and thus relates to a subject matter on which it is not required to carry out an international search under the provision of PCT Rule 39.1(iv). (continued to extra sheet)

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/054301

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

Further, also the invention of claim 19 is same as said above, since the invention substantially pertains to prophylactic or therapeutic method.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07K7/56(2006.01)i, A61K38/00(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i

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. C07K7/56, A61K38/00, A61P31/10

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 1 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 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)

CA/REGISTRY (STN), WPI

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 請求項の番号
A	WO 2003/068807 A2 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2003.08.21, 全文 & JP 2005-524640 A & US 2005/0181988 A1	1-18, 20
A	WO 2002/068456 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2002.09.06, 全文 & JP 2004-524318 A & US 2004/0082757 A1 & EP 1366065 A1	1-18, 20
A	JP 06-340693 A (藤沢薬品工業株式会社) 1994.12.13, 全文 & US 5569646 A & EP 644199 A1 & CN 1100104 A	1-18, 20

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 9 . 0 4 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

0 1 . 0 5 . 2 0 1 2

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)

野村 英雄

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

4 B

4 1 5 5

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（PCT17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. ☒ 請求項 19、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、請求項21に係る発明は、予防若しくは治療方法を文言上含むものであるから、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。また、請求項19に係る発明も、実質的に予防若しくは治療方法であるから同様である。
2. ☐ 請求項 _____ 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. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT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項について作成した。
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項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項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項について作成した。

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。