

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-529066

(P2011-529066A)

(43) 公表日 平成23年12月1日 (2011. 12. 1)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 106C	4C065
A61P 43/00 (2006.01)	C07D 471/04 CSP	4C072
A61P 37/06 (2006.01)	A61P 43/00 111	4C086
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 37/06	
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 29/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 166 頁) 最終頁に続く		

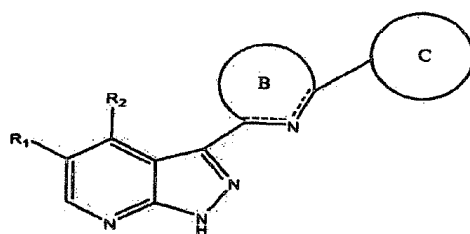
(21) 出願番号 特願2011-520175 (P2011-520175)
 (86) (22) 出願日 平成21年7月22日 (2009. 7. 22)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年3月18日 (2011. 3. 18)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/051437
 (87) 国際公開番号 W02010/011772
 (87) 国際公開日 平成22年1月28日 (2010. 1. 28)
 (31) 優先権主張番号 61/082, 919
 (32) 優先日 平成20年7月23日 (2008. 7. 23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/116, 032
 (32) 優先日 平成20年11月19日 (2008. 11. 19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/163, 152
 (32) 優先日 平成21年3月25日 (2009. 3. 25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 598032106
 バーテックス ファーマシューティカルズ
 インコーポレイテッド
 VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 139-4242, ケンブリッジ, ウ
 ェーバリー ストリート 130
 130 Waverly Street,
 Cambridge, Massachu
 setts 02139-4242, U
 . S. A.
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策

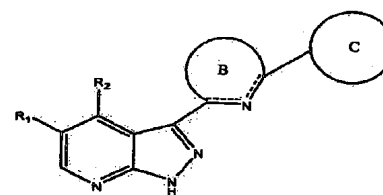
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 三環式ピラゾロピリジンキナーゼ阻害剤

(57) 【要約】



(I)



(II)

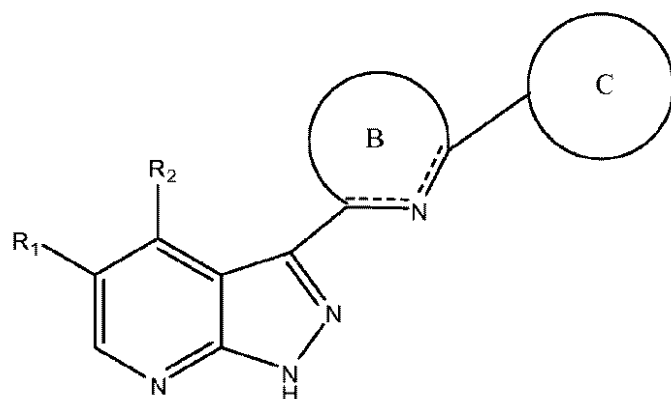
PKC-θの活性化に関係した障害の大部分に現在利用されている治療が不十分なものであることを考えれば、PKC-θの阻害剤として有用な化合物を開発することは重要である。本発明は、プロテインキナーゼの阻害剤として有用な化合物に関する。本発明は、前記化合物を含む薬学的に許容される組成物、および様々な疾患、状態または障害の治療における組成物の使用方法も提供する。本発明は、本発明の化合物を調製するための方法も提供する。本発明の化合物は、三環式ピラゾロピリジン構造を有し、その具体的な例は、本明細書中に記載される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造式、

【化 67】



(式中、

R_1 は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C1 \sim C10$ 脂肪族または1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C3 \sim C8$ 環状脂肪族であり；

R_2 は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C1 \sim C10$ 脂肪族または1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C3 \sim C8$ 環状脂肪族であり；

環 B は芳香環または非芳香環と任意選択で縮合した 6 員単環式複素芳香環であり；環 B は 1 つの Y で任意選択で置換され、1 つまたは複数の J_c で独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されており；

Y は $-Y1-Q1$ であり；

Y1 は存在しないかまたは $C1 \sim 10$ 脂肪族であり、Y1 の最大で 3 つのメチレン単位は G' で任意選択でかつ独立に置き換えられており、 G' は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R')-$ または $-S(O)_p-$ であり；Y1 は 1 つまたは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換されており；

Q1 は存在しないか、または窒素、酸素およびイオウから独立に選択される 0 ～ 3 個のヘテロ原子を有する $C3 \sim 8$ 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環であり；Q1 は 1 つまたは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換されており；B が Y で置換されている場合、Y1 と Q1 はどちらも存在せず；

環 C は、窒素、酸素およびイオウから独立に選択される 0 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 8 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環、または窒素、酸素およびイオウから独立に選択される 0 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ～ 12 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の二環系であり；環 C は 1 つの Z で任意選択で置換され、1 つまたは複数の J_b で独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されており；

Z は $-Y2-Q2$ であり；

Y2 は存在しないかまたは $C1 \sim 10$ 脂肪族であり、Y2 の最大で 3 つのメチレン単位は G' で任意選択でかつ独立に置き換えられており、 G' は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R')-$ または $-S(O)_p-$ であり；Y2 は 1 つまたは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換されており；

Q2 は存在しないか、窒素、酸素およびイオウから独立に選択される 0 ～ 3 個のヘテロ原子を有する $C3 \sim 8$ 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環、または窒素、酸素およびイオウから独立に選択される 0 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ～ 12 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の二環系であり；Q2 は 1 つまたは複数の J

e で任意選択でかつ独立に置換されており；CがZで置換されている場合、Y2とQ2はどちらも存在せず；

各 R' は独立に-H、または1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換されたC1～C6アルキルであり；

各 J_a は独立に、ハロゲン、-OR、-N(R)₂、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)OR、-CN、-NO₂ またはオキソであり；

各 J_b は独立に、ハロゲン、-OR、-N(R)₂、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)OR、-CN、-NO₂、オキソまたは1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換されたC1～C6アルキルであるか；あるいは、

10

同一原子上の2つの J_b 基は一緒に結合して、窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有するC3～8員の部分的に不飽和または完全に不飽和の単環を形成することができ、前記環は1つまたは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換されており；

各 J_c は独立に、ハロゲン、-OR'、-N(R')₂、-C(O)R、-C(O)OR'、-C(O)N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-CN、-NO₂、1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換されたC1～C10脂肪族または1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換されたC3～C8環状脂肪族であり；

20

各 J_d は独立に、ハロゲン、-OH、-N(H)₂、-C(O)H、-C(O)OH、-C(O)N(H)₂、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-CNまたは-NO₂ であり；

各 J_e は独立に、ハロゲン、-OH、-N(H)₂、-C(O)H、-C(O)OH、-C(O)N(H)₂、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-CN、-NO₂、オキソ、C1～10脂肪族であり、最大で3つのメチレン単位はG'で任意選択でかつ独立に置き換えられており、G'は、-O-、-C(O)-、-N(R')-または-S(O)_p-であり、前記脂肪族基は1つもしくは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換されているか、または J_e は1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換されたC3～8環状脂肪族であり；

30

各Rは独立に-HまたはC1～C6アルキルであり；

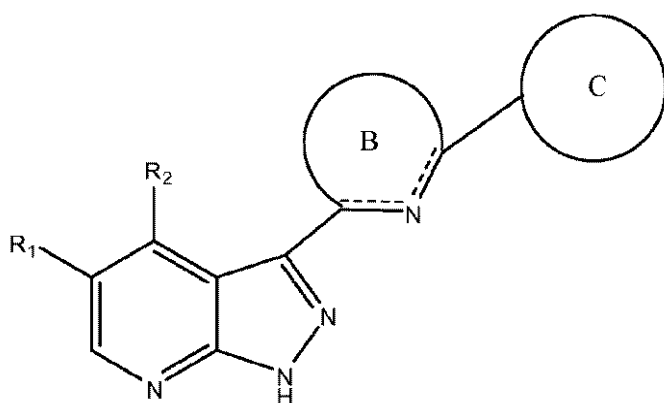
各pは独立に0、1または2である）

で表される化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項2】

以下の構造式：

【化68】



40

(式中、

R_1 は、-H、ハロゲン、-OR'、-N(R')₂、-C(O)OR'、-C(O)N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-CN、-NO₂、1

50

つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C1 \sim C10$ 脂肪族または1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C3 \sim C8$ 環状脂肪族であり；

R_2 は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C1 \sim C10$ 脂肪族または1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C3 \sim C8$ 環状脂肪族であり；

環Bは芳香環または非芳香環と任意選択で縮合した6員単環式複素芳香環であり；環Bは1つのYで任意選択で置換され、1つまたは複数の J_c で独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されており；

Yは $-Y1-Q1$ であり；

Y1は存在しないかまたは $C1 \sim 10$ 脂肪族であり、Y1の最大で3つのメチレン単位は G' で任意選択でかつ独立に置き換えられており、 G' は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R')-$ または $-S(O)_p-$ であり；Y1は1つまたは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換されており；

Q1は存在しないか、または窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する $C3 \sim 8$ 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環であり；Q1は1つまたは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換されており；BがYで置換されている場合、Y1とQ1はどちらも存在せず；

環Cは、窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する3～8員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環、または窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～12員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の二環系であり；環Cは1つのZで任意選択で置換され、1つまたは複数の J_b で独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されており；

Zは $-Y2-Q2$ であり；

Y2は存在しないかまたは $C1 \sim 10$ 脂肪族であり、Y2の最大で3つのメチレン単位は G' で任意選択でかつ独立に置き換えられており、 G' は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R')-$ または $-S(O)_p-$ であり；Y2は1つまたは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換されており；

Q2は存在しないか、窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する $C3 \sim 8$ 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環、または窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～12員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の二環系であり；Q2は1つまたは複数の J_e で任意選択でかつ独立に置換されており；CがZで置換されている場合、Y2とQ2はどちらも存在せず；

各 R' は独立に $-H$ 、または1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C1 \sim C6$ アルキルであり；

各 J_a は独立に、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ またはオキソであり；

各 J_b は独立に、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソまたは1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C1 \sim C6$ アルキルであるか；あるいは、

同一原子上の2つの J_b 基は一緒に結合して、窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する $C3 \sim 8$ 員の部分的に不飽和または完全に不飽和の単環を形成することができ、前記環は1つまたは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換されており；各 J_c は独立に、ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C1 \sim C10$ 脂肪族または1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C3 \sim C8$ 環状脂肪族

10

20

30

40

50

であり；

各 J_d は独立に、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-N(H)_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)N(H)_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-CN$ または $-NO_2$ であり；

各 J_e は独立に、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-N(H)_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)N(H)_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $C1 \sim 10$ 脂肪族であり、最大で3つのメチレン単位は G' で任意選択でかつ独立に置き換えられており、 G' は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R')$ または $-S(O)_p-$ であり、前記脂肪族基は1つもしくは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換されているか、または J_e は1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C3 \sim 8$ 環状脂肪族であり；

各 R は独立に $-H$ または $C1 \sim C6$ アルキルであり；

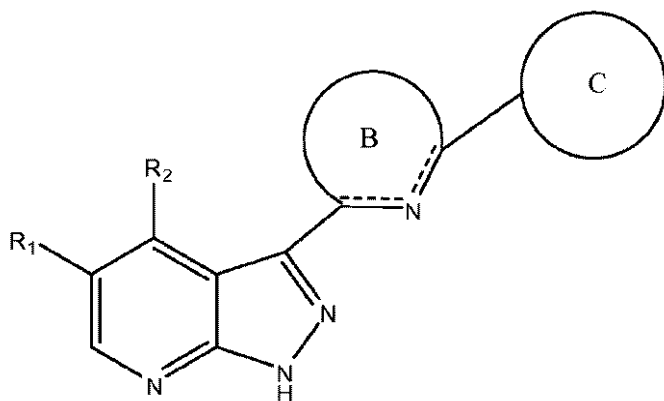
各 p は独立に 0 、 1 または 2 である）

で表される請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項3】

以下の構造式、

【化69】



（式中、

R_1 は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C1 \sim C10$ 脂肪族または1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C3 \sim C8$ 環状脂肪族であり；

R_2 は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C1 \sim C10$ 脂肪族または1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C3 \sim C8$ 環状脂肪族であり；

環 B は芳香環または非芳香環と任意選択で縮合した6員単環式複素芳香環であり；環 B は1つの Y で任意選択で置換され、1つまたは複数の J_c で独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されており；

Y は $-Y1-Q1$ であり；

$Y1$ は存在しないかまたは $C1 \sim 10$ 脂肪族であり、 $Y1$ の最大で3つのメチレン単位は G' で任意選択でかつ独立に置き換えられており、 G' は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R')$ または $-S(O)_p-$ であり； $Y1$ は1つまたは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換されており；

$Q1$ は存在しないか、または窒素、酸素およびイオウから独立に選択される $0 \sim 3$ 個のヘテロ原子を有する $C3 \sim 8$ 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環であり； $Q1$ は1つまたは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換されており； $Y1$ と $Q1$ はどちらも存在しておらず；

環 C は、窒素、酸素およびイオウから独立に選択される $0 \sim 3$ 個のヘテロ原子を有する

3～8員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環、または窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～12員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の二環系であり；環Cは1つのZで任意選択で置換され、1つまたは複数の J_b で独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されており；

Zは $-Y_2-Q_2$ であり；

Y_2 は存在しないかまたはC1～10脂肪族であり、 Y_2 の最大で3つのメチレン単位は G' で任意選択でかつ独立に置き換えられており、 G' は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R')$ または $-S(O)_p-$ であり； Y_2 は1つまたは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換されており；

Q_2 は存在しないか、窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有するC3～8員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環、または窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～12員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の二環系であり； Q_2 は1つまたは複数の J_e で任意選択でかつ独立に置換されており； Y_2 と Q_2 はどちらも存在しておらず；

各 R' は独立に $-H$ 、または1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換されたC1～C6アルキルであり；

各 J_a は独立に、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ またはオキソであり；

各 J_b は独立に、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソまたは J_a で任意選択でかつ独立に置換されたC1～C6アルキルであるか；あるいは、

同一原子上の2つの J_b 基は一緒に結合して、窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有するC3～8員の部分的に不飽和または完全に不飽和の単環を形成することができ、前記環は1つまたは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換されており；各 J_c は独立に、ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換されたC1～C10脂肪族または1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換されたC3～C8環状脂肪族であり；

各 J_d は独立に、ハロゲン、 $-CN$ または $-NO_2$ であり；

各 J_e は独立に、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、C1～10脂肪族であり、最大で3つのメチレン単位は G' で任意選択でかつ独立に置き換えられており、 G' は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R')$ または $-S(O)_p-$ であり、前記脂肪族基は1つもしくは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換されているか、または J_e は1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換されたC3～8環状脂肪族であり；

各 R は独立に $-H$ またはC1～C6アルキルであり；

各 p は独立に0、1または2である）

で表される請求項1または2のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項4】

以下の構造式、

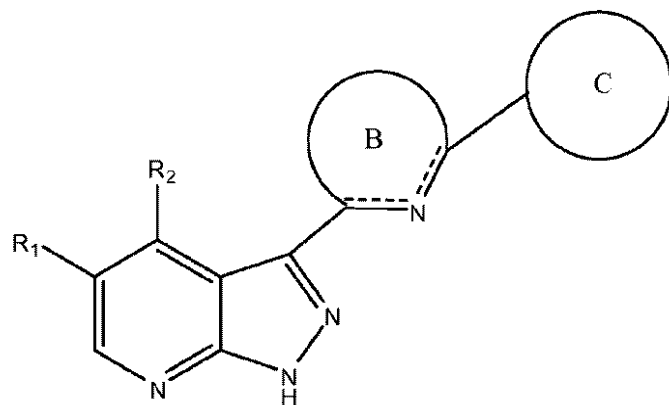
10

20

30

40

【化 70】



10

(式中、

R_1 は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C1 \sim C10$ 脂肪族または1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C3 \sim C8$ 環状脂肪族であり；

R_2 は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C1 \sim C10$ 脂肪族または1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C3 \sim C8$ 環状脂肪族であり；

20

環 B は芳香環または非芳香環と任意選択で縮合した6員単環式複素芳香環であり；環 B は1つの Y で任意選択で置換され、1つまたは複数の J_c で独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されており；

Y は $-Y1-Q1$ であり；

$Y1$ は存在しないかまたは $C1 \sim 10$ 脂肪族であり、 $Y1$ の最大で3つのメチレン単位は G' で任意選択でかつ独立に置き換えられており、 G' は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R')-$ または $-S(O)_p-$ であり； $Y1$ は1つまたは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換されており；

$Q1$ は存在しないか、または窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する $C3 \sim 8$ 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環であり； $Q1$ は1つまたは複数の J_b で独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されており； $Y1$ と $Q1$ はどちらも存在しておらず；

30

環 C は、窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する $3 \sim 8$ 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環、または窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～5個のヘテロ原子を有する $8 \sim 12$ 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の二環系であり；環 C は1つの Z で任意選択で置換され、1つまたは複数の J_b で独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されており；

Z は $-Y2-Q2$ であり；

$Y2$ は存在しないかまたは $C1 \sim 10$ 脂肪族であり、 $Y2$ の最大で3つのメチレン単位は G' で任意選択でかつ独立に置き換えられており、 G' は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R')-$ または $-S(O)_p-$ であり； $Y2$ は1つまたは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換されており；

40

$Q2$ は存在しないか、窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する $C3 \sim 8$ 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環、または窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～5個のヘテロ原子を有する $8 \sim 12$ 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の二環系であり； $Q2$ は1つまたは複数の J_e で任意選択でかつ独立に置換されており； $Y2$ と $Q2$ はどちらも存在しておらず；

各 R' は独立に $-H$ 、または1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C1 \sim C6$ アルキルであり；

50

各 J_a は独立に、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ またはオキソであり；

各 J_b は独立に、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソまたは J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C1 \sim C6$ アルキルであり；

各 J_c は独立に、ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRC(O)OR'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C1 \sim C10$ 脂肪族または1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C3 \sim C8$ 環状脂肪族であり；

10

各 J_d は独立に、ハロゲン、 $-CN$ または $-NO_2$ であり；

各 J_e は独立に、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $C1 \sim 10$ 脂肪族であり、最大で3つのメチレン単位は G' で任意選択でかつ独立に置き換えられており、 G' は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R')$ または $-S(O)_p-$ であり、前記脂肪族基は1つもしくは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換されているか、または J_e は1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C3 \sim 8$ 環状脂肪族であり；

各 R は独立に $-H$ または $C1 \sim C6$ アルキルであり；

各 p は独立に 0 、 1 または 2 である）

で表される請求項3に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項5】

20

R_1 が、 $-H$ 、ハロゲン、1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C1 \sim C10$ 脂肪族または1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C3 \sim C8$ 環状脂肪族であり；

R_2 が、 $-H$ 、ハロゲン、1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C1 \sim C10$ 脂肪族または1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C3 \sim C8$ 環状脂肪族である、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R_2 が $-H$ である、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

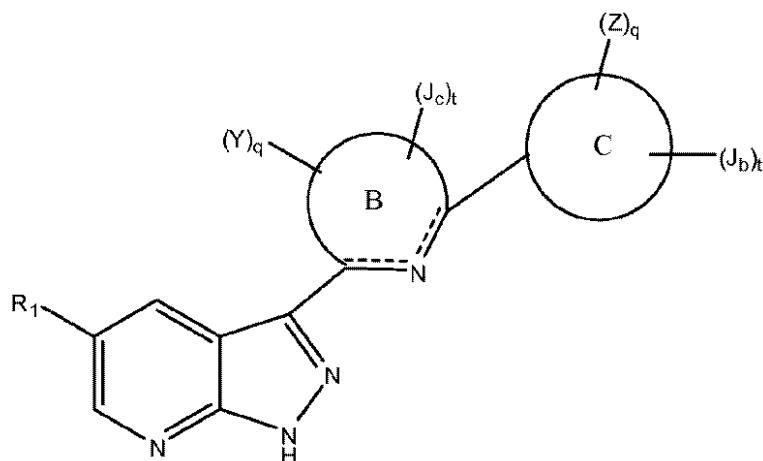
R_1 が、 $-H$ 、ハロゲンまたは $C1 \sim C10$ ハロアルキルである、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項8】

以下の構造式：

【化71】



40

(式中、

各 q は独立に、 0 または 1 であり；

各 t は独立に、 0 または $1 \sim 4$ である）

50

で表される請求項 1、2、3、4、5 または 7 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 9】

環 B が、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、イソキノリル、キナゾリニル、ピリドピリジル、ピリドピラジニル、ピロロピリジル、ピラゾロピリジル、ピロロピリミジニルまたはピロロピラジニルであり、環 B が、1 つの Y で任意選択で置換され、1 つまたは複数の J_c で独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されている、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

環 B が、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、イソキノリル、ピロロピリジル、ピラゾロピリジル、ピロロピリミジニルまたはピロロピラジニルであり、環 B が、1 つの Y で任意選択で置換され、1 つまたは複数の J_c で独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されている、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

環 B が、1 つの Y で任意選択で置換されたピリジルであり、1 つまたは複数の J_c で独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されている、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

環 B が、1 つの Y で任意選択で置換されたピラジニルであり、1 つまたは複数の J_c で独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されている、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

環 C が、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ペペリジニル、ペペラジニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、トリアゼパニル、アゾカニル、ジアゾカニル、トリアゾカニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、キノキサリル、インドリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾカニル、オキサゼパニル、アザビシクロペンチル、アザビシクロヘキシル、アザビシクロヘプチル、アザビシクロオクチル、アザビシクロノニル、アザビシクロデシル、ジアザビシクロヘキシル、ジアザビシクロヘプチル、アゼチジニル、イソインドリニル、イソインドリル、ジヒドロインダゾリル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、モルホリニル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピラジニル、ジヒドロピラジニル、テトラヒドロピリミジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロイミダゾリル、オクタヒドロピロロピラジニル、オクタヒドロピロロピリジル、オクタヒドロピリドピラジニル、オクタヒドロピリドピリジル、ジアザビシクロオクチル、ジアザビシクロノニル、ジアザビシクロデシル、チアゼパニルおよびチアゾカニルからなる群から選択され、各環は 1 つの Z で任意選択で置換され、1 つまたは複数の J_b で独立にさらに任意選択で置換されている、請求項 11 または 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

環 C が、シクロヘキシル、ジアザビシクロオクチル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、アゼチジニル、モルホリニル、アゼパニル、ジアザビシクロヘプチル、ジアザビシクロオクチル、インドリル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピリジル、オクタヒドロピロロピラジニル、オクタヒドロピロロピリジル、オクタヒドロピリドピラジニル、オクタヒドロピリドピリジル、チアジアゾリル、ペペリジニル、ペペラジニル、ピロリジニル、ジアゼパニルおよびオキサゼパニルからなる群から選択され、各環は 1 つの Z で任意選択で置換され、1 つまたは複数の J_b で独立にさらに任意選択で置換されている、請

10

20

30

40

50

求項 1 1 または 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

環 C が、シクロヘキシル、3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1.] オクタン、フェニル、ピリジル、ピペリジニル、ピペラジニル、ジアゼパニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、アゼチジニル、モルホリニル、アゼパニル、2, 5-ジアザビシクロヘプチル、ジアザビシクロオクチル、インドリル、テトラヒドロピリジル、オクタヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジル、オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジルおよびオキサゼパニルからなる群から選択され、各環は 1 つの Z で任意選択で置換され、1 つまたは複数の J_b で独立にさらに任意選択で置換されている、請求項 1 1 または 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

10

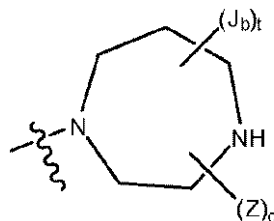
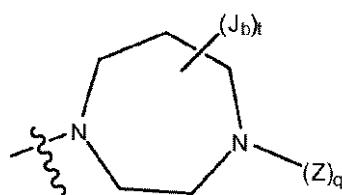
【請求項 1 6】

環 C が、ピペリジニル、ピペラジニル、ジアゼパニル、ピロリジニル、アゼチジニルおよびアゼパニルからなる群から選択され、各環は 1 つの Z で任意選択で置換され、1 つまたは複数の J_b で独立にさらに任意選択で置換されている、請求項 1 1 または 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 7】

環 C が：

【化 7 2】



および

20

(式中、

q は 0 または 1 であり；

t は 0 または 1 ~ 4 である)

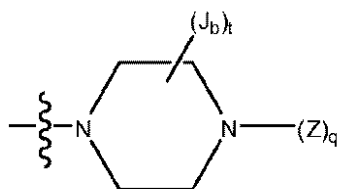
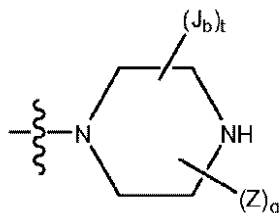
からなる群から選択される構造式で表される、請求項 1 1 または 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 1 8】

環 C が：

【化 7 3】



および

40

(式中、

q は 0 または 1 であり；

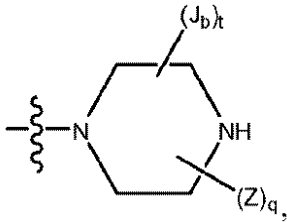
t は 0 または 1 ~ 4 である)

からなる群から選択される構造式で表される、請求項 1 1 または 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 9】

環 C が以下の構造式：

【化 7 4】



(式中、

q は 0 または 1 であり；

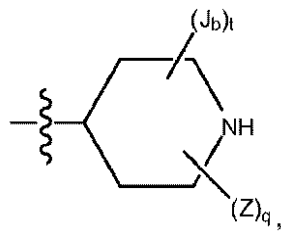
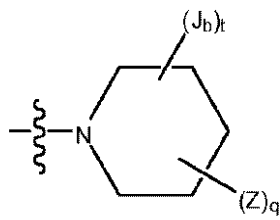
t は 0 または 1 ～ 4 である)

で表される、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

環 C が：

【化 7 5】



および

(式中、

q は 0 または 1 であり；

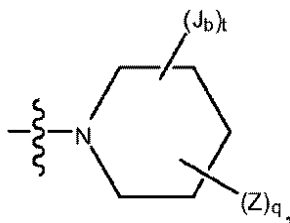
t は 0 または 1 ～ 4 である)

からなる群から選択される構造式で表される、請求項 11 または 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

環 C が以下の構造式：

【化 7 6】



(式中、

q は 0 または 1 であり；

t は 0 または 1 ～ 4 である)

で表される、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

環 C が以下の構造式：

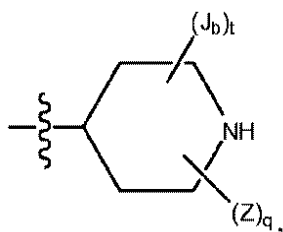
10

20

30

40

【化 7 7】



(式中、

q は 0 または 1 であり；

t は 0 または 1 ～ 4 である)

10

で表される、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 23】

R₁ がハロゲンまたは C₁ ～ C₁₀ ハロアルキルである、請求項 8 から 22 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

環 B が、1 つの Y で置換されたピリジルであり、1 つまたは複数の J_c で独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されている、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

環 B が 1 つの Y で置換されたピリジルである、請求項 24 に記載の化合物。

20

【請求項 26】

環 C が、1 つの Z で置換され、1 つもしくは複数の J_b で独立にさらに任意選択で置換されているピペリジニル、ピペラジニルまたはジアゼパニルからなる群から選択される、請求項 23 から 25 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 27】

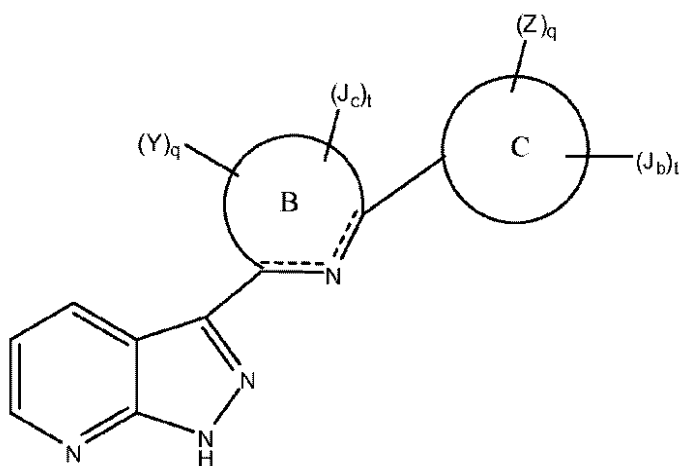
環 C が、1 つの Z で置換されているピペリジニル、ピペラジニルまたはジアゼパニルからなる群から選択される、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

以下の構造式：

【化 7 8】

30



40

(式中、

q は 1 であり；

各 t は独立に、0 または 1 ～ 4 である)

で表される、請求項 8 から 22 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 29】

環 B が、1 つの Y で置換され、1 つまたは複数の J_c で独立にさらに任意選択でかつ独

50

立に置換されたピリジルである、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 30】

環 B が 1 つの Y で置換されたピリジルである、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

環 C が、1 つの Z で置換され、1 つもしくは複数の J_b で独立にさらに任意選択で置換されているピペリジニル、ピペラジニルまたはジアゼパニルからなる群から選択される、請求項 28 から 30 のいずれか一項に記載の化合物。

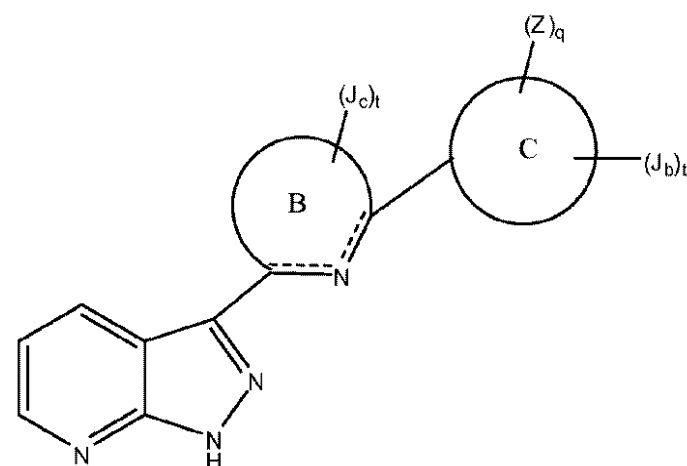
【請求項 32】

環 C が、1 つの Z で置換されているピペリジニル、ピペラジニルまたはジアゼパニルからなる群から選択される、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 33】

以下の構造式：

【化 79】



(式中、

q は 1 であり；

各 t は 0 または 1 ～ 4 である)

で表される、請求項 8 から 22 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 34】

環 B が、1 つまたは複数の J_c で独立に任意選択でかつ独立に置換されたピリジルである、請求項 33 に記載の化合物。

【請求項 35】

環 B がピリジルである、請求項 34 に記載の化合物。

【請求項 36】

環 C が、1 つの Z で置換され、1 つまたは複数の J_b で独立にさらに任意選択で置換されているピペリジニル、ピペラジニルまたはジアゼパニルからなる群から選択される、請求項 33 から 35 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 37】

環 C が、1 つの Z で置換されたピペリジニル、ピペラジニルまたはジアゼパニルからなる群から選択される、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 38】

以下の構造式：

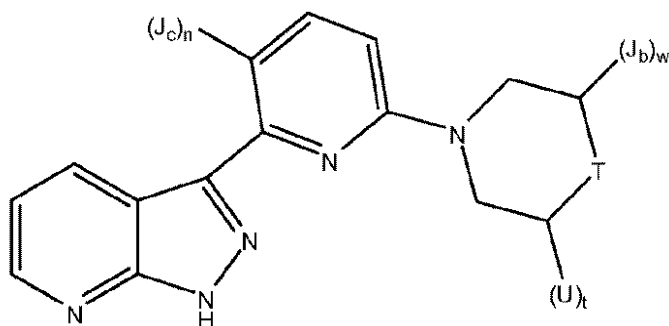
10

20

30

40

【化 8 0】



10

(式中、

T は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{J}_b)-$ 、 $-\text{C}(\text{J}_b)_2-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{N}(\text{J}_b)-$ であり；

t は 0、1 または 2 であり；

n は 0 または 1 であり；

w は 0 または 1 であり；

J_c は CN、F、Cl または CF_3 であり；

U は Z または J_b であり、

Z は Y_2-Q_2 であり；

Y_2 は存在しないか、または 1 つもしくは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換された C 1～6 アルキルであり；

Q_2 は、1 つまたは複数の J_e で任意選択でかつ独立に置換された 0～1 個のヘテロ原子を有する C 1～C 6 シクロアルキルであり；

J_b は、F、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})$ 、1 つまたは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された C 1～6 アルキルであり；

J_a は、F、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})$ であり；

J_d および J_e はそれぞれ独立に、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ または F である）

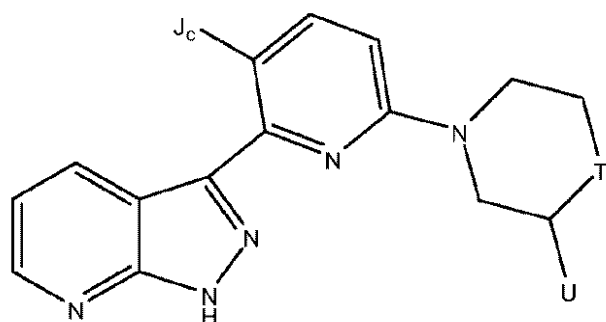
で表される、請求項 8 から 22 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項 39】

以下の構造式：

【化 8 1】



40

(式中、

T は CHNH_2 または NH であり；

J_c は F または CF_3 であり；

U は Z または J_b であり、

Z は Y_2-Q_2 であり；

Y_2 は存在しないか、または 1 つもしくは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換された C 1～6 アルキルであり；

Q_2 は、1 つまたは複数の J_e で任意選択でかつ独立に置換された C 1～C 6 シクロアルキルであり；

50

J_b は、1つまたは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された C 1 ～ 6 アルキルであり；

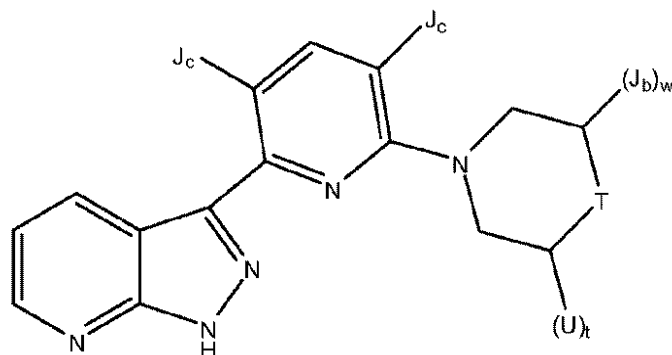
J_a は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ または F であり；

J_d および J_e はそれぞれ独立に、 $-OH$ 、 $-NH_2$ または F である）で表される、請求項 38 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 40】

以下の構造式：

【化 82】



10

(式中、

T は、 $-CH_2-$ 、 $-CH(J_b)-$ 、 $-C(J_b)_2-$ 、 $-NH-$ または $-N(J_b)$) - であり； 20

t は 0、1 または 2 であり；

w は 0 または 1 であり；

J_c は CN、F、C1 または CF_3 であり；

U は Z または J_b であり、

Z は Y2 - Q2 であり；

Y2 は存在しないか、または 1 つもしくは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換された C 1 ～ 6 アルキルであり；

Q2 は、1 つまたは複数の J_e で任意選択でかつ独立に置換された 0 ～ 1 個のヘテロ原子を有する C 1 ～ C 6 シクロアルキルであり； 30

J_b は、F、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)N(R)$ 、1 つまたは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された C 1 ～ 6 アルキルであり；

J_a は、F、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ または $-C(O)N(R)$ であり；

J_d および J_e はそれぞれ独立に、 $-OH$ 、 $-NH_2$ または F である）で表される、請求項 8 から 22 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 41】

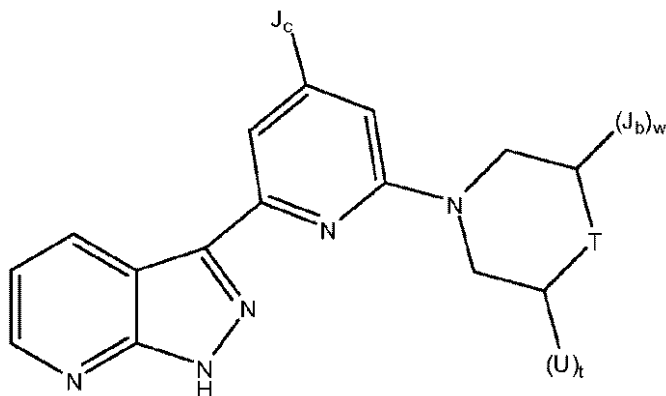
T が $-CHNH_2-$ または $-NH-$ である、請求項 40 に記載の化合物。

【請求項 42】

以下の構造式：

40

【化 8 3】



10

(式中、

Tは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{J}_b)-$ 、 $-\text{C}(\text{J}_b)_2-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{N}(\text{J}_b)-$ であり；

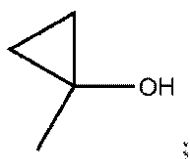
tは0、1または2であり；

wは0または1であり；

J_c は、 CN 、 F 、 CF_3 ； CH_2OH 、 $\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{OH}$ または

【化 8 4】

20



であり；

UはZまたは J_b であり、

Zは Y_2-Q_2 であり；

Y_2 は存在しないか、または1つもしくは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換されたC1～6アルキルであり；

Q_2 は、1つまたは複数の J_e で任意選択でかつ独立に置換された0～1個のヘテロ原子を有するC1～C6シクロアルキルであり；

J_b は、 F 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})$ 、1つまたは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換されたC1～6アルキルであり；

J_a は、 F 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})$ であり；

J_d および J_e はそれぞれ独立に、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ または F である）

で表される、請求項8から22のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項 4 3】

Tが $-\text{CHNH}_2-$ または $-\text{NH}-$ である、請求項42に記載の化合物。

【請求項 4 4】

40

表1から選択される構造式で表される化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4 5】

請求項1から44のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩および薬学的に許容される担体、補助剤またはビヒクルを含む組成物。

【請求項 4 6】

被験体のプロテインキナーゼ媒介状態を治療または予防する方法であって、有効量の請求項1から45のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩または組成物を前記被験体に投与することを含む方法。

【請求項 4 7】

前記プロテインキナーゼ媒介状態がPKC媒介状態である、請求項46に記載の方法。

50

【請求項 48】

前記 P K C 媒介状態が P K C θ 媒介状態である、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

前記 P K C θ 媒介状態が、自己免疫疾患、炎症性疾患または増殖性もしくは過剰増殖性疾患である、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 50】

前記 P K C θ 媒介状態が、ぜんそく、乾癬、関節炎、関節リウマチ、関節の炎症、多発性硬化症、糖尿病、炎症性腸疾患、移植片拒絶反応、T 細胞白血病、リンパ腫および狼瘡からなる群から選択される、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 51】

前記 P K C θ 媒介状態が自己免疫疾患である、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 52】

前記自己免疫疾患が、多発性硬化症、関節リウマチ、過敏性腸疾患からなる群から選択される、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 53】

前記自己免疫疾患が多発性硬化症である、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 54】

前記自己免疫疾患が関節リウマチである、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 55】

前記自己免疫疾患が過敏性腸疾患である、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 56】

前記 P K C θ 媒介状態が、T 細胞白血病およびリンパ腫からなる群から選択される、請求項 49 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

（関連する出願との相互参照）

本願は、2008 年 7 月 23 日に出願された米国仮特許出願第 61/082,919 号および、2008 年 11 月 19 日に出願された、同 61/116,032 号、および、2008 年 12 月 23 日に出願された、同 61/140,100 号および、2009 年 3 月 25 日に
出願された、同 61/163,152 号に対する優先権を主張する。これらの仮特許出願の内容は、その全体が本明細書中に援用される。

【背景技術】

【0002】

プロテインキナーゼは、細胞内の様々なシグナル伝達過程の制御に関与する構造的に関連した酵素の大きなファミリーを構成する（非特許文献 1）。

【0003】

一般に、プロテインキナーゼは、シグナル伝達経路に関係するヌクレオシド三リン酸からタンパク質受容体へのリン酸基転移に影響を及ぼすことによって、細胞内のシグナル伝達を媒介する。これらのリン酸化イベントは、標的タンパク質の生物学的機能を調節または制御することができる分子オン/オフスイッチとして作用する。これらのリン酸化イベントは根本的には様々な細胞外の刺激や他の刺激に応答して引き起こされる。そうした刺激の例には、環境的および化学的ストレスシグナル（例えば、ショック、熱ショック、紫外線、細菌内毒素および H_2O_2 ）、サイトカイン（例えば、インターロイキン-1（IL-1）、腫瘍壊死因子アルファ（TNF- α ）および成長因子（例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）および線維芽細胞成長因子（FGF））が含まれる。細胞外刺激は、細胞の増殖、遊走、分化、ホルモンの分泌、転写因子の活性化、筋肉収縮、グルコース代謝、タンパク質合成の制御、細胞周期の存続および制御に関係する 1 つまたは複数の細胞応答に影響を及ぼす可能性がある。

【0004】

キナーゼは、それがリン酸化する物質（例えば、タンパク質－チロシン、タンパク質－セリン／トレオニン、脂質等）によって複数のファミリーに分類することができる。これらのキナーゼファミリーのそれぞれに概ね対応する配列モチーフが同定されている（例えば、非特許文献2；非特許文献3；非特許文献4；非特許文献5；非特許文献6を参照されたい）。

【0005】

セリン／トレオニンキナーゼ、プロテインキナーゼC－シータ（PKC－θ）は、T細胞および骨格筋において選択的に発現する新規なカルシウム非依存性PKCサブファミリーのメンバーである。複数の系統からの証拠によって、T細胞活性化においてPKC－θが重要な役割をもつことが示されている。T細胞の抗原刺激によって、他のPKCアイソフォームではなく、PKC－θが、細胞質から、T細胞と抗原提示細胞（APC）の間の細胞接触部位へ急速に転座し、そこで、中心部超分子活性化クラスター（cSMAC）と称される領域においてT細胞受容体（TCR）とともに局在化する（非特許文献7；非特許文献8）。

【0006】

PKC－θは、転写因子AP－1およびNF－κBを選択的に活性化し、TCRおよびCD28共刺激性シグナルを統合して、IL－2プロモーターにおけるCD28応答要素（CD28RE）の活性化をもたらすことが報告されている（非特許文献9；非特許文献10）。T細胞のCD3／CD28共刺激におけるPKC－θについての特異的役割は、キナーゼデッドPKC－θ変異体またはアンチセンスPKC－θの発現が、TNF－α刺激NF－κB活性化ではなく、CD3／CD28共刺激NF－κB活性化を用量依存的に阻害したという研究において強調されている。これは他のPKCアイソフォームでは見られていない（非特許文献11）。SMACへのPKC－θの動員は、そのN末端制御ドメインによって媒介されることが報告されており、これは、T細胞活性化のために必要である。その理由は、過剰発現したPKC－θ触媒断片は転座せず、NF－κBを活性化することはできないが、PKC－θ触媒ドメイン－Lck膜結合ドメインキメラは、シグナル伝達を再構成することができたからである（非特許文献12）。

【0007】

PKC－θのSMACへの転座は、VavおよびPI3－キナーゼを含む、主としてPLC－γ／DAG非依存性機序によって媒介されるようであるが（非特許文献13）、PKC－θの活性化は、Lck、ZAP－70、SLP－76、PLC－γ、VavおよびPI3－キナーゼを含む複数のシグナル伝達成分からのインプットを必要とする（非特許文献14；非特許文献15；非特許文献16；非特許文献17）。ヒトT細胞におけるこれらの生化学的研究は、PKC－θノックアウトマウスにおける研究によって信頼性が獲得されている。その研究ではT細胞機能におけるこの酵素についての重要な役割が確認されている。PKC－θ－／－マウスは健康で繁殖性があり、正常に育った免疫系をもつが、成熟T細胞活性化において著しい欠陥を示す（非特許文献18）。TCRおよびTCR／CD28共刺激に対する増殖応答は、抗原に対するインビボでの応答と同様に阻害されている（>90%）。ヒトT細胞についての研究によれば、転写因子AP－1およびNF－κBの活性化は抑制され、IL－2産生およびIL－2Rアップレギュレーションにおける重大な欠陥がもたらされている（非特許文献19；非特許文献20；非特許文献21）。最近になって、PKC－θ欠失マウスでの研究で、多発性硬化症（MS）、関節リウマチ（RA）および過敏性腸疾患（IBD）を含む自己免疫疾患のマウスモデルの開発におけるPKC－θについての役割が示されている（Salek－Ardakaniら、2006年；Tanら、2006年；Healyら、2006年；Andersonら、2006年）。これらのモデルでは、PKC－θ欠失マウスは、自己反応性T細胞の増殖およびエフェクター機能における重大な欠陥と関連する疾病重症度の著しい低下を示している。

【0008】

T細胞活性化におけるその役割に加えて、PKC－θは、T細胞をFas－およびUV

10

20

30

40

50

一誘発アポトーシスから保護するホルボールエステル誘発生存シグナルを媒介することが報告されている（非特許文献22；非特許文献23）。ヒトPKC- θ 遺伝子が、T細胞白血病およびリンパ腫をもたらす変異に関係する領域である染色体10（10p15）にマップされているので、この生存促進的な役割は興味深いものである（非特許文献24；非特許文献25）。

【0009】

インビボでの、感染症に対する免疫応答におけるPKC- θ についての役割は、遭遇する病原体の種類に依存する。PKC- θ 欠失マウスは、いくつかのウイルス感染症および寄生原生動物、リーシュマニア寄生虫（*Leishmania major*）に対する正常なTh1および細胞毒性T細胞媒介応答を誘発し、これらの感染症を効果的に排除する（Marslandら、2004年；Berg-Brownら、2004年；Marslandら、2005年；Giannoniら、2005年）。しかし、PKC- θ 欠失マウスは、寄生虫のニッポストロンギルスブラジリエンシス（*Nippostrongylus brasiliensis*）および特定のアレルゲンに対する正常なTh2T細胞応答を遂行することができず（Marslandら、2004年；Salek-Ardakanianら、2004年）、リステリア菌感染症を排除することはできない（Sakowicz-Burkiewiczら、2008年）。明らかに状況によっては、T細胞活性化におけるPKC- θ のための要件は回避することができ、これは、先天性免疫系の細胞からか、または直接、病原体関連分子パターン（PAMP）の形態の病原体からのT細胞への追加的シグナルの提供を伴うようである（Marslandら、2007年）。

【0010】

最近になって、PKC- θ 欠失マウスにおける研究によって、多発性硬化症、関節リウマチおよび炎症性腸疾患を含む自己免疫疾患のマウスモデルの開発における、PKC- θ についての役割が示されている。試験したすべてのケースで、PKC- θ 欠失マウスは、新たに発見されたクラスT細胞、Th17細胞の増殖における著しい欠陥に関連する疾病重症度の顕著な低下を示している（Salek-Ardakanianら、2006年；Tanら、2006年；Healyら、2006年；Andersonら、2006年；Nagahamaら、2008年）。したがって、PKC- θ は、自己免疫の関連で、病原性の自己反応性Th17細胞の増殖に必須であるようである。これらの観察は、PKC- θ を標的とすることが、多くのT細胞応答（例えば、ウイルス感染症に対する）を損なわずに、自己免疫T細胞応答を標的とする方向性を提供するという考え方を支持している。

【0011】

T細胞活性化におけるその役割に加えて、PKC- θ は、T細胞をFas-およびUV-誘発アポトーシスから保護するホルボールエステル誘発生存シグナルを媒介する（非特許文献26；非特許文献27）。ヒトPKC- θ 遺伝子が、T細胞白血病およびリンパ腫をもたらす変異に関係する領域である染色体10（10p15）にマップされているので、この生存促進的な役割は興味深いものである（非特許文献28；Vermaら、1987年、J. Cancer Res. Clin. Oncol.、113巻：192～196頁）。

【0012】

以上を併せると、これらのデータは、PKC- θ が、炎症性障害、免疫障害、リンパ腫およびT細胞白血病における治療的介入のための魅力的な標的であることを示している。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】Hardie, G and Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book、I巻およびII巻、Academic Press、San Diego、CA：1995年

【非特許文献2】Hanks, S. K.、Hunter, T.、FASEB J. 1995年、9巻、576～596頁

- 【非特許文献3】Knightonら、Science 1991年、253巻、407～414頁
- 【非特許文献4】Hilesら、Cell 1992年、70巻、419～429頁
- 【非特許文献5】Kunzら、Cell 1993年、73巻、585～596頁
- 【非特許文献6】Garcia-Bustosら、EMBO J 1994年、13巻、2352～2361頁
- 【非特許文献7】Monksら、1997年、Nature、385巻：83～86頁
- 【非特許文献8】Monksら、1998年、Nature、395巻：82～86頁
- 【非特許文献9】Baier-Bitterlichら、1996年、Mol. Cell Biol.、16巻：1842～1850頁 10
- 【非特許文献10】Coudronniereら、2000年、PNAS、97巻：3394～3399頁
- 【非特許文献11】Linら、2000年、Mol. Cell Biol.、20巻：2933～2940頁
- 【非特許文献12】Biら、2001年、Nat. Immunol.、2巻：556～563頁
- 【非特許文献13】Villalbaら、2002年、JCB、157巻：253～263頁
- 【非特許文献14】Liuら、2000年、JBC、275巻：3606～3609頁
- 【非特許文献15】Herndonら、2001年、J. Immunol.、166巻：5654～5664頁 20
- 【非特許文献16】Dienzら、2002年、J. Immunol.、169巻：365～372頁
- 【非特許文献17】Bauerら、2001年、JBC、276巻：31627～31634頁
- 【非特許文献18】Sunら、2000、Nature、404巻：402～407頁
- 【非特許文献19】Baier-Bitterlichら、1996年、MBC、16巻、1842頁
- 【非特許文献20】Linら、2000年、MCB、20巻、2933頁
- 【非特許文献21】Courdonniere、2000年、97巻、3394頁 30
- 【非特許文献22】Villalbaら、2001年、J. Immunol. 166巻：5955～5963頁
- 【非特許文献23】Berttolottoら、2000年、275巻：37246～37250頁
- 【非特許文献24】Erdelら、1995年、Genomics 25巻：295～297頁
- 【非特許文献25】Vermaら、1987年、J. Cancer Res. Clin. Oncol.、113巻：192～196頁
- 【非特許文献26】Villalbaら、2001年、J. Immunol. 166巻：5955～5963頁 40
- 【非特許文献27】Berttolottoら、2000年、275巻：37246～37250頁
- 【非特許文献28】Erdelら、1995年、Genomics 25巻：295～297頁
- 【非特許文献29】Vermaら、1987年、J. Cancer Res. Clin. Oncol.、113巻：192～196頁
- 【発明の概要】
- 【発明が解決しようとする課題】
- 【0014】
- したがって、プロテインキナーゼの阻害剤として有用な化合物を開発する必要性が大い 50

にある。具体的には、特に、PKC- θ の活性化に関係した障害の大部分に現在利用されている治療が不十分なものであることを考えれば、PKC- θ の阻害剤として有用な化合物を開発することが望ましい。

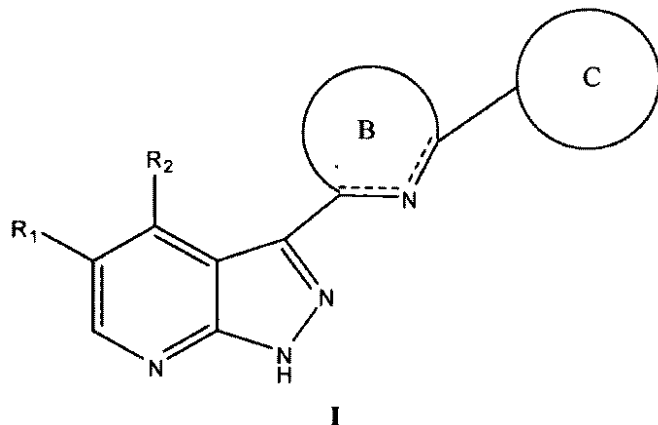
【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明は、一般に、キナーゼ阻害剤として有用な化合物を提供する。一実施形態では、本発明の化合物は構造式 I :

【0016】

【化1】



10

20

で表される化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0017】

R₁は、-H、ハロゲン、-OR'、-N(R')₂、-C(O)OR'、-C(O)N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-CN、-NO₂、1つもしくは複数のJ_aで任意選択でかつ独立に置換されたC1~C10脂肪族または1つもしくは複数のJ_bで任意選択でかつ独立に置換されたC3~C8環状脂肪族である。

【0018】

R₂は、-H、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR'、-N(R')₂、-C(O)OR'、-C(O)N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、1つもしくは複数のJ_aで任意選択でかつ独立に置換されたC1~C10脂肪族または1つもしくは複数のJ_bで任意選択でかつ独立に置換されたC3~C8環状脂肪族である。

30

【0019】

環Bは芳香環または非芳香環と任意選択で縮合した6員単環式複素芳香環であり；環Bは1つのYで任意選択で置換され、1つまたは複数のJ_cで独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されている。

【0020】

Yは-Y1-Q1である。

【0021】

Y1は存在しないかまたはC1~10脂肪族であり、Y1の最大で3つのメチレン単位はG'で任意選択でかつ独立に置き換えられており、G'は、-O-、-C(O)-、-N(R')-または-S(O)_p-であり；Y1は1つまたは複数のJ_dで任意選択でかつ独立に置換されている。

40

【0022】

Q1は存在しないか、または窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0~3個のヘテロ原子を有するC3~8員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環であり；Q1は1つまたは複数のJ_bで任意選択でかつ独立に置換されており；BがYで置換されている場合、Y1とQ1はどちらも存在しない。

【0023】

環Cは、窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0~3個のヘテロ原子を有する

50

3～8員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環、または窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～12員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の二環系であり；環Cは1つのZで任意選択で置換され、1つまたは複数の J_b で独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されている。

【0024】

Zは $-Y_2-Q_2$ である。

【0025】

Y_2 は存在しないかまたはC1～10脂肪族であり、 Y_2 の最大で3つのメチレン単位は G' で任意選択でかつ独立に置き換えられており、 G' は $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R')$ または $-S(O)_p-$ であり； Y_2 は1つまたは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換されている。

10

【0026】

Q_2 は存在しないか、窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有するC3～8員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環、または窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～12員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の二環系であり； Q_2 は1つまたは複数の J_e で任意選択でかつ独立に置換されており；CがZで置換されている場合、 Y_2 と Q_2 はどちらも存在しない。

【0027】

各 R' は独立に $-H$ 、または1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換されたC1～C6アルキルである。

20

【0028】

各 J_a は独立に、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ またはオキソである。

【0029】

各 J_b は独立に、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソまたは1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換されたC1～C6アルキルであるか；あるいは、同一原子上の2つの J_b 基は一緒に結合して、窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有するC3～8員の部分的に不飽和または完全に不飽和の単環を形成することができ、その環は1つまたは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換されている。

30

【0030】

各 J_c は独立に、ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換されたC1～C10脂肪族または1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換されたC3～C8環状脂肪族である。

【0031】

各 J_d は独立に、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-N(H)_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)N(H)_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-CN$ または $-NO_2$ である。

40

【0032】

各 J_e は独立に、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-N(H)_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)N(H)_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、C1～10脂肪族であり、最大で3つのメチレン単位は G' で任意選択でかつ独立に置き換えられており、 G' は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R')$ または $-S(O)_p-$ であり、その脂肪族基は1つもしくは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換されているか、または J_e は1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換されたC3

50

～8環状脂肪族である。

【0033】

各Rは独立に、-HまたはC1～C6アルキルである。

【0034】

各pは独立に0、1または2である。

【0035】

一実施形態では、本発明は、被験体のプロテインキナーゼ媒介状態を治療または予防する方法であって、有効量の本発明の化合物、薬学的に許容されるその塩または組成物を投与することを含む方法である。

【0036】

一実施形態では、本発明は、被験体のプロテインキナーゼ媒介状態を治療または予防するのに使用するための本発明の化合物、薬学的に許容されるその塩または組成物の製造である。

【0037】

他の実施形態では、本発明の化合物、薬学的に許容されるその塩および組成物は、生物学的および病理学的現象におけるキナーゼの研究；そうしたキナーゼによって媒介される細胞内シグナル伝達経路の研究；および新規なキナーゼ阻害剤の比較評価にも有用である。

【発明を実施するための形態】

【0038】

本発明は、プロテインキナーゼ阻害剤として有用な化合物、薬学的に許容されるその塩および組成物（薬学的組成物など）に関する。

【0039】

一実施形態では、本発明の化合物、薬学的に許容されるその塩および組成物はPKCθの阻害剤として有効である。

【0040】

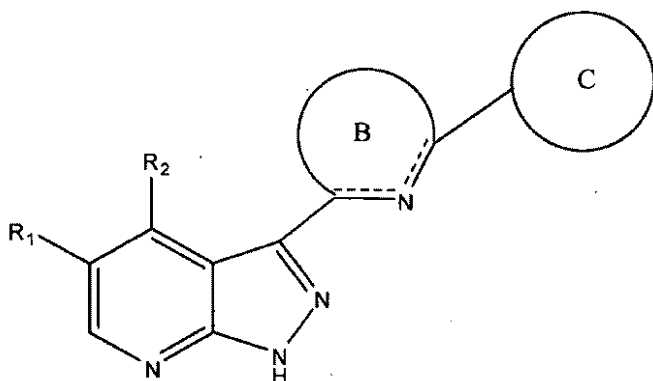
本発明の化合物は、本明細書で全般的に説明するものを含み、これらは、本明細書で開示するクラス、サブクラスおよび種によってさらに例示される。本明細書で用いるように、別段の指示のない限り、本明細書で規定される定義が適用されるものとする。本発明のためには、化学元素は、Handbook of Chemistry and Physics、75th Edの元素周期律表、CAS版によって特定される。さらに、有機化学の一般的原理は、「Organic Chemistry」、Thomas Sorrell、University Science Books、Sausalito：1999年、および「March's Advanced Organic Chemistry」、5th Ed.、Ed.：Smith、M. B. and March、J.、John Wiley & Sons、New York：2001年に記載されている。これらの内容全体を参照により本明細書に組み込む。

【0041】

一実施形態では、本発明の化合物は、構造式I：

【0042】

【化 2】



10

で表される化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0043】

R_1 は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C1 \sim C10$ 脂肪族または1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C3 \sim C8$ 環状脂肪族である。

【0044】

R_2 は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C1 \sim C10$ 脂肪族または1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C3 \sim C8$ 環状脂肪族である。

20

【0045】

環 B は芳香環または非芳香環と任意選択で縮合した6員単環式複素芳香環であり；環 B は1つの Y で任意選択で置換され、1つまたは複数の J_c で独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されている。

【0046】

Y は $-Y1-Q1$ である。

【0047】

$Y1$ は存在しないかまたは $C1 \sim 10$ 脂肪族であり、 $Y1$ の最大で3つのメチレン単位は G' で任意選択でかつ独立に置き換えられており、 G' は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R')-$ または $-S(O)_p-$ であり； $Y1$ は1つまたは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換されている。

30

【0048】

$Q1$ は存在しないか、または窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する $C3 \sim 8$ 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環であり； $Q1$ は1つまたは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換されており； B が Y で置換されている場合、 $Y1$ と $Q1$ はどちらも存在していない。

【0049】

環 C は窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する3～8員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環、または窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～12員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の二環系であり；環 C は1つの Z で任意選択で置換され、1つまたは複数の J_b で独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されている。

40

【0050】

Z は $-Y2-Q2$ である。

【0051】

$Y2$ は存在しないかまたは $C1 \sim 10$ 脂肪族であり、 $Y2$ の最大で3つのメチレン単位は G' で任意選択でかつ独立に置き換えられており、 G' は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R')-$ または $-S(O)_p-$ であり； $Y2$ は1つまたは複数の J_d で任意選択でか

50

つ独立に置換されている。

【0052】

Q2は存在しないか、窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有するC3～8員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環、または窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～12員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の二環系であり；Q2は1つまたは複数のJ_eで任意選択でかつ独立に置換されており；CがZで置換されている場合、Y2とQ2はどちらも存在していない。

【0053】

各R'は独立に-H、または1つもしくは複数のJ_aで任意選択でかつ独立に置換されたC1～C6アルキルである。

10

【0054】

各J_aは独立に、ハロゲン、-OR、-N(R)₂、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)OR、-CN、-NO₂またはオキソである。

【0055】

各J_bは独立に、ハロゲン、-OR、-N(R)₂、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)OR、-CN、-NO₂、オキソまたは1つもしくは複数のJ_aで任意選択でかつ独立に置換されたC1～C6アルキルであるか；あるいは、同一原子上の2つのJ_b基は一緒に結合して、窒素、酸素およびイオウから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有するC3～8員の部分的に不飽和または完全に不飽和の単環を形成することができ、その環は1つまたは複数のJ_aで任意選択でかつ独立に置換されており；各J_cは独立に、ハロゲン、-OR'、-N(R')₂、-C(O)OR'、-C(O)N(R')₂、-NRC(O)R'、-NRC(O)OR'、-CN、-NO₂、1つもしくは複数のJ_aで任意選択でかつ独立に置換されたC1～C10脂肪族または1つもしくは複数のJ_bで任意選択でかつ独立に置換されたC3～C8環状脂肪族である。

20

【0056】

各J_dは独立に、ハロゲン、-OH、-N(H)₂、-C(O)H、-C(O)OH、-C(O)N(H)₂、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-CNまたは-NO₂である。

30

【0057】

各J_eは独立に、ハロゲン、-OH、-N(H)₂、-C(O)H、-C(O)OH、-C(O)N(H)₂、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-CN、-NO₂、オキソ、C1～10脂肪族であり、最大で3つのメチレン単位はG'で任意選択でかつ独立に置き換えられており、G'は、-O-、-C(O)-、-N(R')-または-S(O)_p-であり、その脂肪族基は1つもしくは複数のJ_dで任意選択でかつ独立に置換されているか、またはJ_eは1つもしくは複数のJ_bで任意選択でかつ独立に置換されたC3～8環状脂肪族である。

【0058】

各Rは独立に、-HまたはC1～C6アルキルである。

40

【0059】

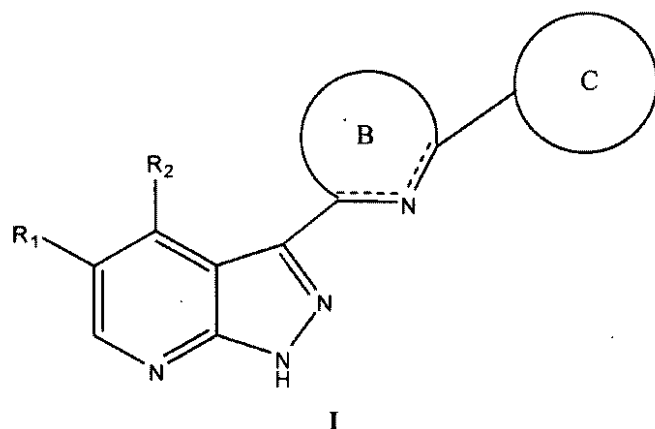
各pは独立に0、1または2である。

【0060】

他の実施形態では、本発明の化合物は、構造式I：

【0061】

【化 3】



10

で表される化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0062】

R_1 は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C1 \sim C10$ 脂肪族または1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C3 \sim C8$ 環状脂肪族である。

【0063】

R_2 は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C1 \sim C10$ 脂肪族または1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C3 \sim C8$ 環状脂肪族である。

20

【0064】

環 B は芳香環または非芳香環と任意選択で縮合した 6 員単環式複素芳香環であり；環 B は 1 つの Y で任意選択で置換され、1 つまたは複数の J_c で独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されている。

【0065】

Y は $-Y1-Q1$ である。

30

【0066】

Y1 は存在しないかまたは $C1 \sim C10$ 脂肪族であり、Y1 の最大で 3 つのメチレン単位は G' で任意選択でかつ独立に置き換えられており、 G' は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R')-$ または $-S(O)_p-$ であり；Y1 は 1 つまたは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換されている。

【0067】

Q1 は存在しないか、または窒素、酸素およびイオウから独立に選択される 0 ～ 3 個のヘテロ原子を有する $C3 \sim C8$ 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環であり；Q1 は 1 つまたは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換されており；Y1 と Q1 はどちらも存在していない。

40

【0068】

環 C は窒素、酸素およびイオウから独立に選択される 0 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 8 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環、または窒素、酸素およびイオウから独立に選択される 0 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ～ 12 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の二環系であり；環 C は 1 つの Z で任意選択で置換され、1 つまたは複数の J_b で独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されている。

【0069】

Z は $-Y2-Q2$ である。

【0070】

Y2 は存在しないかまたは $C1 \sim C10$ 脂肪族であり、Y2 の最大で 3 つのメチレン単位

50

は G' で任意選択でかつ独立に置き換えられており、 G' は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R')$ または $-S(O)_p-$ であり； Y_2 は 1 つまたは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換されている。

【0071】

Q_2 は存在しないか、窒素、酸素およびイオウから独立に選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する $C_3 \sim 8$ 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環、または窒素、酸素およびイオウから独立に選択される 0～5 個のヘテロ原子を有する 8～12 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の二環系であり； Q_2 は 1 つまたは複数の J_e で任意選択でかつ独立に置換されており； Y_2 と Q_2 はどちらも存在していない。

【0072】

各 R' は独立に $-H$ 、または 1 つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0073】

各 J_a は独立に、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ またはオキソである。

【0074】

各 J_b は独立に、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソまたは J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；あるいは、同一原子上の 2 つの J_b 基は一緒に結合して、窒素、酸素およびイオウから独立に選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する $C_3 \sim 8$ 員の部分的に不飽和または完全に不飽和の単環を形成することができ、その環は 1 つまたは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換されており；

各 J_c は独立に、ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、1 つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族または 1 つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C_3 \sim C_8$ 環状脂肪族である。

【0075】

各 J_d は独立に、ハロゲン、 $-CN$ または $-NO_2$ である。

【0076】

各 J_e は独立に、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族であり、最大で 3 つのメチレン単位は G' で任意選択でかつ独立に置き換えられており、 G' は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R')$ または $-S(O)_p-$ であり、その脂肪族基は 1 つもしくは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換されているか、または J_e は 1 つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C_3 \sim C_8$ 環状脂肪族である。

【0077】

各 R は独立に、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0078】

各 p は独立に 0、1 または 2 である。

【0079】

さらに他の実施形態では、本発明の化合物は、構造式 I：

【0080】

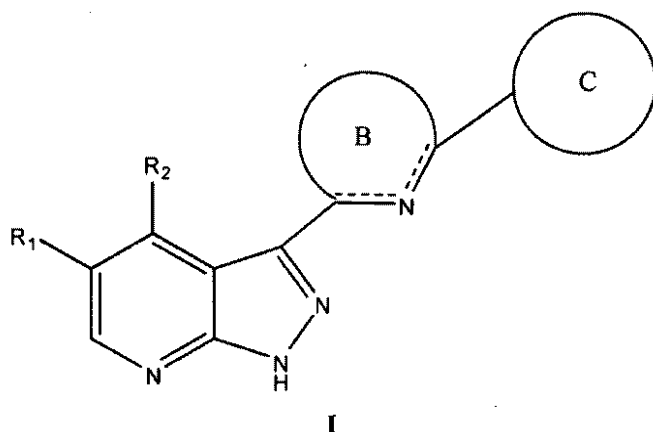
10

20

30

40

【化 4】



10

で表される化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0081】

R_1 は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C1 \sim C10$ 脂肪族または1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C3 \sim C8$ 環状脂肪族である。

【0082】

R_2 は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、1つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C1 \sim C10$ 脂肪族または1つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C3 \sim C8$ 環状脂肪族である。

20

【0083】

環 B は芳香環または非芳香環と任意選択で縮合した 6 員単環式複素芳香環であり；環 B は 1 つの Y で任意選択で置換され、1 つまたは複数の J_c で独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されている。

【0084】

Y は $-Y1-Q1$ である。

30

【0085】

Y1 は存在しないかまたは $C1 \sim C10$ 脂肪族であり、Y1 の最大で 3 つのメチレン単位は G' で任意選択でかつ独立に置き換えられており、 G' は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R')$ または $-S(O)_p-$ であり；Y1 は 1 つまたは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換されている。

【0086】

Q1 は存在しないか、または窒素、酸素およびイオウから独立に選択される 0 ～ 3 個のヘテロ原子を有する $C3 \sim C8$ 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環であり；Q1 は 1 つまたは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換されており；Y1 と Q1 はどちらも存在していない。

40

【0087】

環 C は窒素、酸素およびイオウから独立に選択される 0 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 8 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環、または窒素、酸素およびイオウから独立に選択される 0 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ～ 12 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の二環系であり；環 C は 1 つの Z で任意選択で置換され、1 つまたは複数の J_b で独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されている。

【0088】

Z は $-Y2-Q2$ である。

【0089】

Y2 は存在しないかまたは $C1 \sim C10$ 脂肪族であり、Y2 の最大で 3 つのメチレン単位

50

は G' で任意選択でかつ独立に置き換えられており、 G' は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R')$ または $-S(O)_p-$ であり； Y_2 は 1 つまたは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換されている。

【0090】

Q_2 は存在しないか、窒素、酸素およびイオウから独立に選択される 0 ～ 3 個のヘテロ原子を有する $C_3 \sim 8$ 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の単環、または窒素、酸素およびイオウから独立に選択される 0 ～ 5 個のヘテロ原子を有する $8 \sim 12$ 員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の二環系であり； Q_2 は 1 つまたは複数の J_e で任意選択でかつ独立に置換されており； Y_2 と Q_2 はどちらも存在していない。

【0091】

各 R' は独立に $-H$ 、または 1 つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0092】

各 J_a は独立に、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ またはオキソである。

【0093】

各 J_b は独立に、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソまたは J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0094】

各 J_c は独立に、ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、1 つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族または 1 つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C_3 \sim C_8$ 環状脂肪族である。

【0095】

各 J_d は独立に、ハロゲン、 $-CN$ または $-NO_2$ である。

【0096】

各 J_e は独立にハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族であり、最大で 3 つのメチレン単位は G' で任意選択でかつ独立に置き換えられており、 G' は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R')$ または $-S(O)_p-$ であり、その脂肪族基は 1 つもしくは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換されているか、または J_e は 1 つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C_3 \sim C_8$ 環状脂肪族である。

【0097】

各 R は独立に、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0098】

各 p は独立に 0、1 または 2 である。

【0099】

上記特定の実施形態では、 Y_2 は、例えば $-NH-$ 、1 つもしくは複数の J_d で任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または存在しない。

【0100】

第 1 の実施形態では、本発明は、構造式 I で表される化合物であって、 R_1 が、 $-H$ 、ハロゲン、1 つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族、または 1 つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C_3 \sim C_8$ 環状脂肪族である化合物である。特定の実施形態では、 R_1 は C_1 ではない。

【0101】

R_2 は、 $-H$ 、ハロゲン、1 つもしくは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族または 1 つもしくは複数の J_b で任意選択でかつ独立に置換された $C_3 \sim C_8$ 環状脂肪族であり；その変数の残りは上記実施形態で説明した通りである。

【0102】

10

20

30

40

50

第2の実施形態では、本発明は、 R_2 が $-H$ であり；その変数の残りが第1の実施形態について上記に説明した通りである、構造式Iで表される化合物である。

【0103】

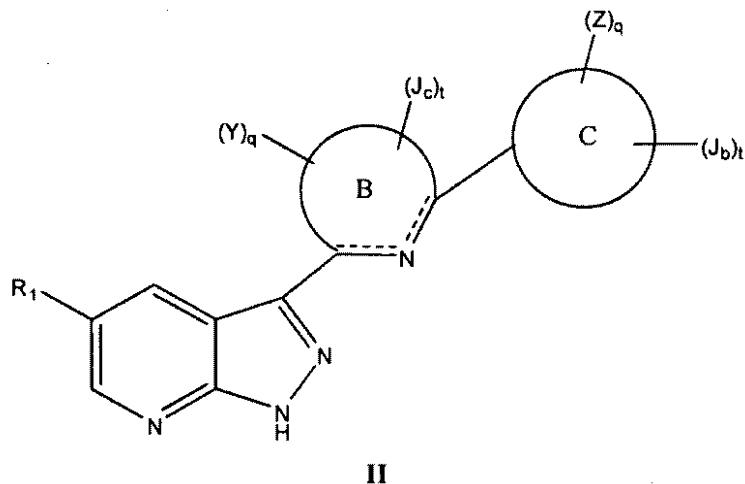
第3の実施形態では、本発明は、 R_1 が、 $-H$ 、ハロゲンまたはC1～C10ハロアルキルであり、その変数の残りが上記または第1もしくは第2の実施形態について説明した通りである、構造式Iで表される化合物である。特定の実施形態では、 R_1 はC1ではない。

【0104】

第4の実施形態では、本発明は、構造式II：

【0105】

【化5】



で表される化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0106】

各qは独立に0または1である。

【0107】

各tは独立に0、1または2であるか；あるいはtは0、1またはそれ以上、あるいはtは0または1～4であり、その変数の残りは、上記または第1～第3の実施形態の1つについて説明した通りである。

【0108】

第5の実施形態では、本発明は、構造式IまたはIIで表される化合物であって、環Bが、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、イソキノリル、キナゾリニル、ピリドピリジル、ピリドピラダジニル、ピロロピリジル (pyrrolopyridiyl)、ピラゾロピリジル (pyrazolopyridiyl)、ピロロピリミジニルまたはピロロピラジニルであり、環Bが1つのYで任意選択で置換され、1つまたは複数の J_c で独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されており、その変数の残りが、上記または第1～第4の実施形態の1つについて説明した通りである化合物である。

【0109】

第6の実施形態では、本発明は、構造式IまたはIIで表される化合物であって、環Bが、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、イソキノリル、ピロロピリジル (pyrrolopyridiyl)、ピラゾロピリジル (pyrazolopyridiyl)、ピロロピリミジニルまたはピロロピラジニルであり、環Bが1つのYで任意選択で置換され、1つまたは複数の J_c で独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されており、その変数の残りが、上記または第1～第4の実施形態の1つについて説明した通りである化合物である。

【0110】

第7の実施形態では、本発明は、構造式IまたはIIで表される化合物であって、環Bが、1つのYで任意選択で置換されたピリジルであり、1つまたは複数の J_c で独立にさ

10

20

30

40

50

らに任意選択でかつ独立に置換されており、その変数の残りが上記または第1～第4の実施形態の1つについて説明した通りである化合物である。

【0111】

第8の実施形態では、本発明は、構造式IまたはIIで表される化合物であって、環Bが、1つのY'で任意選択で置換されたピラジニルであり、1つまたは複数のJ_cで独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されており、その変数の残りが上記または第1～第4の実施形態の1つについて説明した通りである化合物である。あるいは、環Bは、1つのY'で任意選択で置換されたピリミジニルであり、1つまたは複数のJ_cで独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されており、その変数の残りは上記または第1～第4の実施形態の1つについて説明した通りである。

10

【0112】

第9の実施形態では、本発明は、構造式IまたはIIで表される化合物であって、環Cが、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキゾリル(oxazololyl)、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ペペリジニル、ペペラジニル(piperiziny l)、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、トリアゼパニル、アゾカニル、ジアゾカニル、トリアゾカニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、キノキサリル、インドリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾカニル、オキサゼパニル、アザビシクロペンチル、アザビシクロヘキシル、アザビシクロヘブチル、アザビシクロオクチル、アザビシクロノニル、アザビシクロデシル、ジアザビシクロヘキシル、ジアザビシクロヘブチル、アゼチジニル、イソインドリニル、イソインドリル、ジヒドロインダゾリル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、モルホリニル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピラジニル、ジヒドロピラジニル、テトラヒドロピリミジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロイミダゾリル、オクタヒドロピロロピラジニル、オクタヒドロピロロピリジル、オクタヒドロピリドピラジニル、オクタヒドロピリドピリジル、ジアザビシクロオクチル、ジアザビシクロノニル、ジアザビシクロデシル、チアゼパニルおよびチアゾカニルからなる群から選択され、各環が1つのZで独立に任意選択でかつ独立に置換され、1つまたは複数のJ_bで独立にさらに任意選択で置換されており、その変数の残りが上記、または第6もしくは第7の実施形態の1つまたは第1～第8の実施形態のいずれか1つについて説明した通りである化合物である。

20

30

【0113】

第10の実施形態では、本発明は、構造式IまたはIIで表される化合物であって、環Cが、シクロヘキシル、ジアザビシクロオクチル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキゾリル(oxazololyl)、オキサジアゾリル、チアゾリル、アゼチジニル、モルホリニル、アゼパニル、ジアザビシクロヘブチル、ジアザビシクロオクチル、インドリル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピリジル、オクタヒドロピロロピラジニル、オクタヒドロピロロピリジル、オクタヒドロピリドピラジニル、オクタヒドロピリドピリジル、チアジアゾリル、ペペリジニル、ペペラジニル、ピロリジニル、ジアゼパニルおよびオキサゼパニルからなる群から選択され、各環が1つのZで独立に任意選択でかつ独立に置換され、1つまたは複数のJ_bで独立にさらに任意選択で置換されており、その変数の残りが上記、または第6もしくは第7の実施形態の1つまたは第1～第8の実施形態のいずれか1つについて説明した通りである化合物である。

40

【0114】

第11の実施形態では、本発明は、構造式IまたはIIで表される化合物であって、環Cが、シクロヘキシル、3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1.]オクタン、フェニル、ピリジル、ペペリジニル、ペペラジニル、ジアゼパニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、アゼチジニル、モルホリニル、アゼパニル、2, 5-ジアザビシクロヘブチル、ジ

50

アザビスクロオクチル、インドリル、テトラヒドロピリジル、オクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピラジル、オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジルおよびオキサゼパニルからなる群から選択され、各環が1つのZで独立に任意選択でかつ独立に置換され、1つまたは複数の J_b で独立にさらに任意選択で置換されており、その変数の残りが上記、または第6もしくは第7の実施形態の1つまたは第1～第8の実施形態のいずれか1つについて説明した通りである化合物である。

【0115】

第12の実施形態では、本発明は、構造式IまたはIIで表される化合物であって、環Cが、ピペリジニル、ピペラジニル、ジアザパニル、ピロリジニル、アゼチジニルおよびアゼパニルからなる群から選択され、各環が1つのZで独立に任意選択でかつ独立に置換され、1つまたは複数の J_b で独立にさらに任意選択で置換されており、その変数の残りが上記、または第6もしくは第7の実施形態の1つまたは第1～第8の実施形態のいずれか1つについて説明した通りである化合物である。

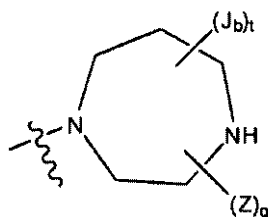
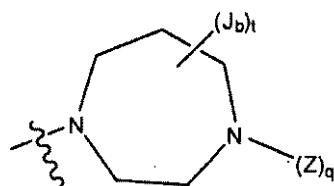
10

【0116】

第13の実施形態では、本発明は、構造式IまたはIIで表される化合物であって、環Cが、

【0117】

【化6】



および

20

からなる群から選択される構造式で表され、

q が0または1である。

【0118】

t が0、1または2であるか、あるいは t が0、1またはそれ以上であるか、あるいは t が0または1～4であり、その変数の残りが上記、または第6もしくは第7の実施形態の1つまたは第1～第8の実施形態のいずれか1つについて説明した通りである化合物である。

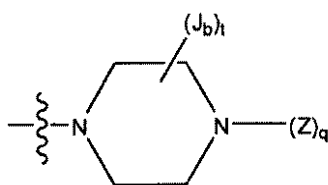
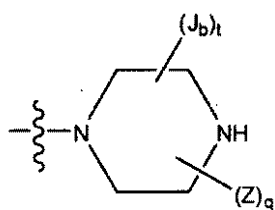
30

【0119】

第14の実施形態では、本発明は、構造式IまたはIIで表される化合物であって、環Cが、

【0120】

【化7】



および

40

からなる群から選択される構造式で表され、

q が0または1である。

【0121】

t が0、1または2であるか、あるいは t が0、1またはそれ以上であるか、あるいは

50

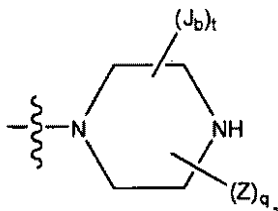
t が 0 または 1 ～ 4 であり、その変数の残りが上記、または第 6 もしくは第 7 の実施形態の 1 つまたは第 1 ～ 第 8 の実施形態のいずれか 1 つについて説明した通りである化合物である。

【 0 1 2 2 】

第 1 5 の実施形態では、本発明は、構造式 I または I I で表される化合物であって、環 C が、

【 0 1 2 3 】

【 化 8 】



10

で表される構造式で表され、

q が 0 または 1 であり； t が 0 または 1 であるか、あるいは t が 0、1 またはそれ以上であるか、あるいは t が 0 または 1 ～ 4 であり、その変数の残りが上記、または第 6 もしくは第 7 の実施形態の 1 つまたは第 1 ～ 第 8 の実施形態のいずれか 1 つについて説明した通りである化合物である。

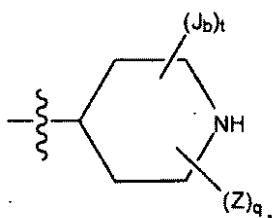
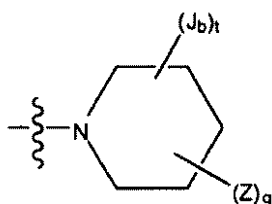
【 0 1 2 4 】

20

第 1 6 の実施形態では、本発明は、構造式 I または I I で表される化合物であって、環 C が、

【 0 1 2 5 】

【 化 9 】



30

および

からなる群から選択される構造式で表され、

q が 0 または 1 である。

【 0 1 2 6 】

t が 0、1 または 2 であるか、あるいは t が 0、1 またはそれ以上であるか、あるいは t が 0 または 1 ～ 4 であり、その変数の残りが上記、または第 6 もしくは第 7 の実施形態の 1 つまたは第 1 ～ 第 8 の実施形態のいずれか 1 つについて説明した通りである化合物である。

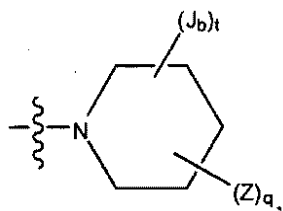
【 0 1 2 7 】

40

第 1 7 の実施形態では、本発明は、構造式 I または I I で表される化合物であって、環 C が、

【 0 1 2 8 】

【化 1 0】



によって表される構造式で表され、

q が 0 または 1 である。

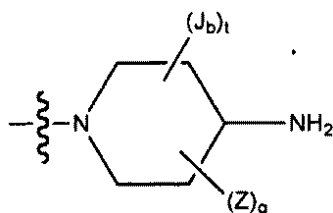
10

【0 1 2 9】

t が 0 または 1 であるか、あるいは t が 0、1 またはそれ以上であるか、あるいは t が 0 または 1～4 であり、その変数の残りが上記、または第 6 もしくは第 7 の実施形態の 1 つまたは第 1～第 8 の実施形態のいずれか 1 つについて説明した通りである化合物である。特に、環 C は：

【0 1 3 0】

【化 1 1】



20

であり、

q は 0 または 1 である。

【0 1 3 1】

t は 0 または 1 であるか、あるいは t は 0、1 またはそれ以上であるか、あるいは t は 0 または 1～4 であり、その変数の残りは上記、または第 6 もしくは第 7 の実施形態の 1 つまたは第 1～第 8 の実施形態のいずれか 1 つについて説明した通りである化合物である。

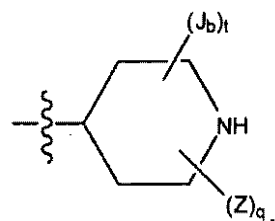
30

【0 1 3 2】

第 18 の実施形態では、本発明は、構造式 I または I I で表される化合物であって、環 C が、

【0 1 3 3】

【化 1 2】



40

で表される構造式で表され、

q が 0 または 1 である。

【0 1 3 4】

t が 0 または 1 であるか、あるいは 0、1 またはそれ以上であるか、あるいは t が 0 または 1～4 であり、その変数の残りが上記、または第 6 もしくは第 7 の実施形態の 1 つまたは第 1～第 8 の実施形態のいずれか 1 つについて説明した通りである化合物である。本明細書の構造式において、例えば (Z) q が N と結合しており、q が 0 である場合、N は NH である。

50

【0135】

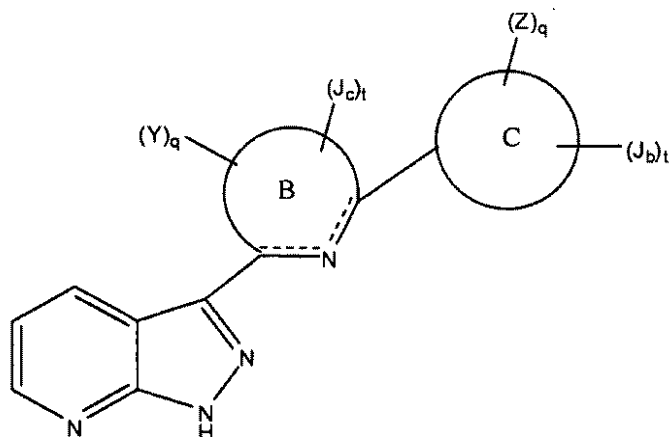
第19の実施形態では、本発明は、構造式 I または I I で表される化合物であって、 R_1 がハロゲンまたは C 1 ~ 10 ハロアルキルであり、その変数の残りが上記、または第1 ~ 第8の実施形態のいずれか1つについて説明した通りである化合物である。

【0136】

第20の実施形態では、本発明は、構造式 I I I :

【0137】

【化13】



III

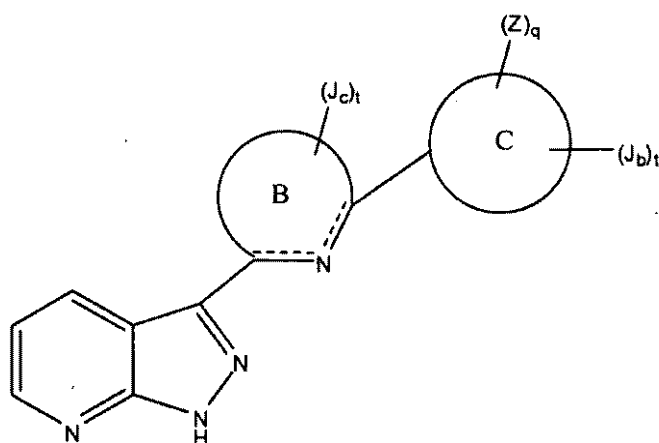
で表される化合物または薬学的に許容されるその塩であって、式中、 q は1であり；各 t は独立に 0、1 または 2 であるか、あるいは t は 0、1 またはそれ以上であるか、あるいは t は 0 または 1 ~ 4 であり、その変数の残りは上記、または第1 ~ 第19の実施形態のいずれか1つについて説明した通りである化合物である。

【0138】

第21の実施形態では、本発明は、構造式 I V :

【0139】

【化14】



IV

で表される化合物または薬学的に許容されるその塩であって、式中、 Q が1であり；各 t が独立に 0、1 または 2 であるか、あるいは t が 0、1 またはそれ以上であるか、あるいは t が 0 または 1 ~ 4 であり、その変数の残りが上記、または第1 ~ 第19の実施形態のいずれか1つについて説明した通りである化合物である。

【0140】

第22の実施形態では、本発明は、構造式 I、I I、I I I または I V で表される化合物であって、環 B が、1つの Y で置換されたピリジルであり、1つまたは複数の J_c で独立にさらに任意選択でかつ独立に置換されており、その変数の残りが上記、または第1 ~

10

20

30

40

50

第 21 の実施形態のいずれか 1 つについて説明した通りである化合物である。

【0141】

第 23 の実施形態では、本発明は、環 B が 1 つの Y で置換されたピリジルである構造式 I、II もしくは III または環 B がピリジルである構造式 IV で表される化合物であって、その変数の残りが上記、または第 1 ～ 第 21 の実施形態のいずれか 1 つについて説明した通りである化合物である。

【0142】

第 24 の実施形態では、本発明は、構造式 I、II、III または IV で表される化合物であって、環 C が、1 つの Z で置換され、1 つもしくは複数の J_b で独立にさらに任意選択で置換されたピペリジニル、ピペラジニルまたはジアゼパニルからなる群から選択され、その変数の残りが上記、または第 1 ～ 第 23 の実施形態のいずれか 1 つについて説明した通りである化合物である。

10

【0143】

第 25 の実施形態では、本発明は、構造式 I、II、III または IV で表される化合物であって、環 C が、1 つの Z で置換され、1 つもしくは複数の J_b で独立にさらに任意選択で置換されたピペリジニル、ピペラジニルまたはジアゼパニルからなる群から選択され、その変数の残りが上記、または第 1 ～ 第 23 の実施形態のいずれか 1 つについて説明した通りである化合物である。

【0144】

第 26 の実施形態では、本発明は、構造式 I、II、III または IV で表される化合物であって、環 C が、1 つの Z で置換されたピペリジニル、ピペラジニルまたはジアゼパニルからなる群から選択され、その変数の残りが上記、または第 1 ～ 第 23 の実施形態のいずれか 1 つについて説明した通りである化合物である。

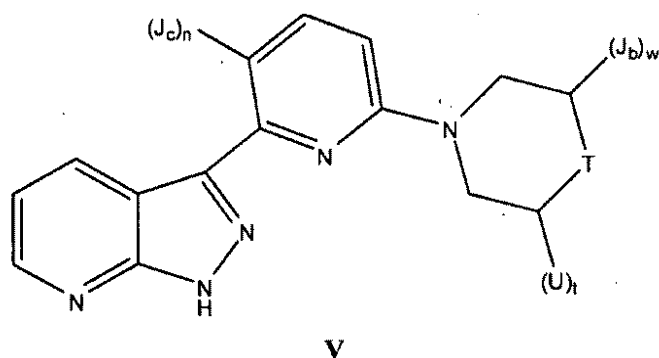
20

【0145】

第 27 の実施形態では、本発明は、構造式 V :

【0146】

【化 15】



30

で表される化合物または薬学的に許容されるその塩であり、式中：

T は、 $-CH_2-$ 、 $-CH(J_b)-$ 、 $-C(J_b)_2-$ 、 $-NH-$ または $-N(J_b)-$ である。

40

【0147】

t は 0、1 または 2 である。

【0148】

n は 0 または 1 である。

【0149】

w は 0 または 1 である。

【0150】

J_c は F または CF_3 である。

【0151】

U は Z または J_b である。

50

【0152】

ZはY₂ - Q₂である。

【0153】

Y₂は存在しないか、または1つもしくは複数のJ_dで任意選択でかつ独立に置換されたC₁～6アルキルである。

【0154】

Q₂は、1つまたは複数のJ_eで任意選択でかつ独立に置換された0～1個のヘテロ原子を有するC₁～C₆シクロアルキルである。

【0155】

J_bは、F、-OR、-N(R)₂、-C(O)N(R)、1つまたは複数のJ_aで任意選択でかつ独立に置換されたC₁～6アルキルである。

10

【0156】

J_aは、F、-OR、-N(R)₂または-C(O)N(R)である。

【0157】

J_dおよびJ_eはそれぞれ独立に-OH、-NH₂またはFであり、その変数の残りは上記、または第1～第26の実施形態のいずれか1つについて説明した通りである化合物である。

あるいは、J_cはCN、F、ClまたはCF₃である。

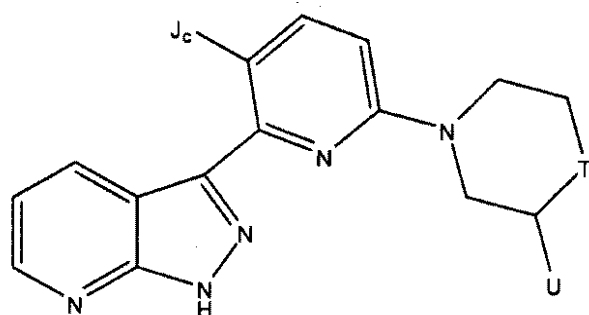
【0158】

第28の実施形態では、本発明は、構造式VI：

20

【0159】

【化16】



30

VI

で表される化合物または薬学的に許容されるその塩であり、式中：

TはCH₂またはNHである。あるいは、TはCHNH₂またはNHである。

【0160】

J_cはFまたはCF₃である。

【0161】

UはZまたはJ_bである。

【0162】

ZはY₂ - Q₂である。

40

【0163】

Y₂は存在しないか、または、1つもしくは複数のJ_dで任意選択でかつ独立に置換されたC₁～6アルキルである。

【0164】

Q₂は、1つまたは複数のJ_eで任意選択でかつ独立に置換されたC₁～C₆シクロアルキルである。

【0165】

J_bは、1つまたは複数のJ_aで任意選択でかつ独立に置換されたC₁～6アルキルである。

【0166】

50

J_a は $-OH$ 、 $-NH_2$ または F である。あるいは、 J_b は、 F 、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、1 つまたは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C1 \sim 6$ アルキルであり； J_a は、 F 、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ または $-C(O)N(R)_2$ である。

【0167】

J_d および J_e はそれぞれ独立に $-OH$ 、 $-NH_2$ または F であり、その変数の残りは上記、または第 27 の実施形態のいずれか 1 つについて説明した通りである化合物である。

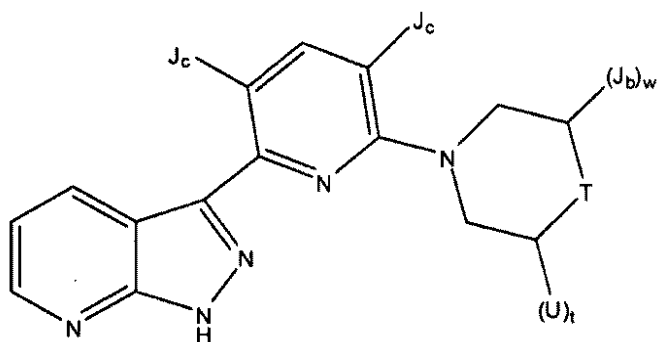
【0168】

第 29 の実施形態では、本発明は、構造式 VII :

10

【0169】

【化 17】



20

VII

で表される化合物または薬学的に許容されるその塩であり、式中：

T は、 $-CH_2-$ 、 $-CH(J_b)-$ 、 $-C(J_b)_2-$ 、 $-NH-$ または $-N(J_b)-$ である。

【0170】

t は 0、1 または 2 である。

【0171】

w は 0 または 1 である。

30

【0172】

J_c は CN 、 F 、 Cl または CF_3 である。

【0173】

U は Z または J_b である。

【0174】

Z は $Y2-Q2$ である。

【0175】

$Y2$ は存在しないか、または 1 つもしくは複数の J_d で任意選択でかつ独立に置換された $C1 \sim 6$ アルキルである。

【0176】

40

$Q2$ は、1 つまたは複数の J_e で任意選択でかつ独立に置換された 0 ~ 1 個のヘテロ原子を有する $C1 \sim C6$ シクロアルキルである。

【0177】

J_b は、 F 、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、1 つまたは複数の J_a で任意選択でかつ独立に置換された $C1 \sim 6$ アルキルである。

【0178】

J_a は、 F 、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ または $-C(O)N(R)_2$ である。

【0179】

J_d および J_e はそれぞれ独立に $-OH$ 、 $-NH_2$ または F であり、その変数の残りは上記、または第 27 の実施形態のいずれか 1 つについて説明した通りである。特に、 T は

50

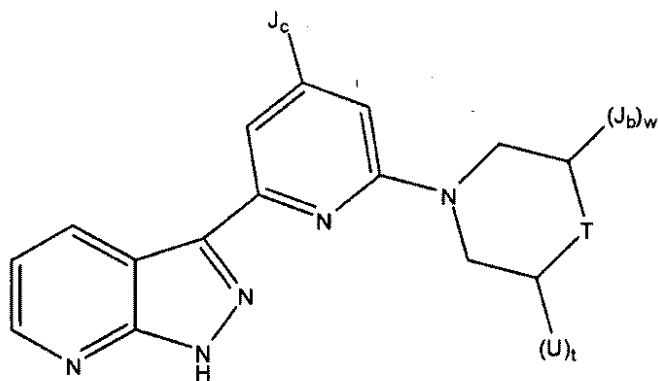
—CHNH₂—または—NH—であり、その変数の残りは上記、または第27の実施形態のいずれか1つについて説明した通りである。

【0180】

第30の実施形態では、本発明は、構造式VIII:

【0181】

【化18】



VIII

10

で表される化合物または薬学的に許容されるその塩であり、式中:

Tは、—CH₂—、—CH(J_b)—、—C(J_b)₂—、—NH—または—N(J_b)—である。

20

【0182】

tは0、1または2である。

【0183】

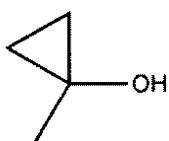
wは0または1である。

【0184】

J_cは、CN、F、CF₃; CH₂OH、CH₂(CH₃)OHまたは

【0185】

【化19】



である。

30

【0186】

UはZまたはJ_bである。

【0187】

ZはY₂—Q₂である。

【0188】

Y₂は存在しないか、または1つもしくは複数のJ_dで任意選択でかつ独立に置換されたC1~6アルキルである。

40

【0189】

Q₂は、1つまたは複数のJ_eで任意選択でかつ独立に置換された0~1個のヘテロ原子を有するC1~C6シクロアルキルである。

【0190】

J_bは、F、—OR、—N(R)₂、—C(O)N(R)、1つまたは複数のJ_aで任意選択でかつ独立に置換されたC1~6アルキルである。

【0191】

J_aは、F、—OR、—N(R)₂または—C(O)N(R)、である。

【0192】

50

J_d および J_e はそれぞれ独立に -OH、-NH₂ または F であり、その変数の残りは上記、または第 27 の実施形態のいずれか 1 つについて説明した通りである。特に、T は -CHNH₂- または -NH- であり、その変数の残りは上記、または第 27 の実施形態のいずれか 1 つについて説明した通りである。

【0193】

本明細書で用いる「1 つまたは複数 (の)」という用語は、置換可能なすべての炭素原子を置換することができる、例えば最大で 6 個の炭素原子、最大で 5 個の炭素原子、最大で 3 個の炭素原子、最大で 2 個の炭素原子または 1 個の炭素原子を置換することができることを意味する。

【0194】

本明細書で説明する、指定された範囲の原子の数は、その範囲内の任意の整数を含む。例えば、1 ~ 4 個の原子を有する基は、1、2、3 または 4 個の原子を含むということである。

【0195】

本明細書で用いる「存在しない」および「結合」という用語は、互換的に用いることができ、その実施形態ではその変数が不在、すなわち、その変数が原子または原子の群を表さないことを意味する。

【0196】

本明細書で用いる「安定な」という用語は、その製造、検出、回収、貯蔵、精製、および本明細書で開示する目的の 1 つまたは複数のための使用を可能にする条件に付したとき、実質的に変化しない化合物を指す。いくつかの実施形態では、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物は、水分または他の化学的反応性条件の非存在下、40 °C 以下の温度で少なくとも 1 週間保持して実質的に変化しない化合物である。

【0197】

本明細書で用いる「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、完全に飽和しているか、1 つもしくは複数の不飽和単位を含むが芳香族ではない直鎖 (すなわち、非分岐) または分岐の炭化水素鎖を意味する。別段の言及のない限り、脂肪族基は 1 ~ 20 個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、脂肪族基は 1 ~ 10 個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は 1 ~ 8 個の脂肪族炭素原子を含む。さらに他の実施形態では、脂肪族基は 1 ~ 6 個の脂肪族炭素原子を含み、さらに他の実施形態では、脂肪族基は 1 ~ 4 個の脂肪族炭素原子を含む。脂肪族基は、直鎖状もしくは分岐状のアルキル、アルケニルまたはアルキニル基であってよい。具体的な例には、これらに限定されないが、メチル、エチル、イソプロピル、*n*-プロピル、*sec*-ブチル、ビニル、*n*-ブテニル (*butanol*)、エチニル (*thinly*) および *tert*-ブチルが含まれる。

【0198】

本明細書で用いる「アルキル」という用語は、飽和の直鎖または分岐鎖の炭化水素を意味する。本明細書で用いる「アルケニル」という用語は、1 つまたは複数の二重結合を含む直鎖または分岐鎖の炭化水素を意味する。本明細書で用いる「アルキニル」という用語は、1 つまたは複数の三重結合を含む直鎖または分岐鎖の炭化水素を意味する。

【0199】

「環状脂肪族」(または「炭素環」もしくは「炭素環式 (*carbocyclic*)」) もしくは「炭素環式 (*carbocyclic*)」という用語は、3 ~ 14 個の環炭素原子を有する、飽和していても 1 つまたは複数の不飽和単位を含んでもよい非芳香族の単環式炭素含有環を指す。この用語は、多環式の縮合、スピロまたは架橋炭素環系を含む。この用語は、その炭素環が 1 つもしくは複数の非芳香族炭素環または複素環あるいは 1 つもしくは複数の芳香環またはその組合せと縮合してよく、そのラジカルまたは結合点が炭素環上にある多環式環系も含む。縮合二環系は 2 個の隣接環原子を共有する 2 つの環を含み、架橋二環式基は 3 個または 4 個の隣接環原子を共有する 2 つの環を含み、スピロ二環系は 1 個の環原子を共有する。環状脂肪族基の例には、これらに限定されないが、シクロアルキルおよびシクロアルケニル基が含まれる。具体的な例には、これらに限定され

10

20

30

40

50

ないが、シクロヘキシル、シクロプロペニル (cyclopropenyl)、シクロプロピルおよびシクロブチルが含まれる。

【0200】

本明細書で用いる「複素環」(または「ヘテロシクリル」もしくは「ヘテロシクリル(の)」)という用語は、1つもしくは複数の環炭素がN、SまたはOなどのヘテロ原子で置き換えられた3~14個の環原子を有する、飽和していても1つもしくは複数の不飽和単位を含んでもよい非芳香族単環を指す。この用語は、多環式の縮合、スピロまたは架橋複素環系を含む。この用語は、その複素環が1つもしくは複数の非芳香族炭素環または複素環あるいは1つもしくは複数の芳香環またはその組合せと縮合していてもよく、そのラジカルまたは結合点が複素環上にある多環式環系も含む。複素環の例には、これらに限定されないが、ピペリジニル、ピペラジニル (piperiziny l)、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、トリアゼパニル、アゾカニル、ジアゾカニル、トリアゾカニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾカニル、オキサゼパニル、チアゼパニル、チアゾカニル、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオフェニル、例えば3-モルホリノ、4-モルホリノ、2-チオモルホリノ、3-チオモルホリノ、4-チオモルホリノを含むモルホリノ、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、3-ピペラジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、5-ピラゾリニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、2-チアゾリジニル、3-チアゾリジニル、4-チアゾリジニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、5-イミダゾリジニル、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾチオアニル、ベンゾジチアニル、ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オニルおよび1, 3-ジヒドロ-イミダゾール-2-オニル、アザビシクロペンチル、アザビシクロヘキシル、アザビシクロヘプチル、アザビシクロオクチル、アザビシクロノニル、アザビシクロデシル、ジアザビシクロヘキシル、ジアザビシクロヘプチル、ジヒドロインダゾリル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピラジニル、ジヒドロピラジニル、テトラヒドロピリミジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロイミダゾリル、オクタヒドロピロロピラジニル、オクタヒドロピロロピリジニル、オクタヒドロピリドピラジニル、オクタヒドロピリドピリジニル、ジアザビシクロオクチル、ジアザビシクロノニルならびにジアザビシクロデシルが含まれる。

【0201】

別段の言及のない限り、本明細書で用いる二環式環は縮合していても、スピロであっても、また架橋されていてもよい。

【0202】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、イオウ、窒素、リンまたはケイ素(窒素、イオウ、リンまたはケイ素の任意の酸化形態; 任意の塩基性窒素の四級化形態; または複素環の置換可能な窒素、例えばN(3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリルのような)、NH(ピロリジニルのような)またはNR⁺(N置換ピロリジニルのような)を含む)の1つまたは複数の意味する。

【0203】

本明細書で用いる「不飽和(の)」という用語は、ある部分が1つまたは複数の不飽和単位を有することを意味する。

【0204】

本明細書で用いる「アルコキシ」または「チオアルキル」という用語は、酸素(「アルコキシ」、例えば-O-アルキル)またはイオウ(「チオアルキル」、例えば-S-アルキル)原子を介してその分子と結合している上記定義のアルキル基を指す。

【0205】

「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、「ハロ脂肪族」および「ハロアルコキシ」(

10

20

30

40

50

または「アミノアルキル」、「ヒドロキシアルキル」等) という用語は、場合によって1つまたは複数のハロゲン原子で置換されたアルキル、アルケニルまたはアルコキシを意味する。この用語は、 $-CF_3$ および $-CF_2CF_3$ などのペルフルオロ化アルキル基を含む。

【0206】

「ハロゲン」、「ハロ」および「hal」という用語は、F、Cl、BrまたはIを意味する。ハロ脂肪族および-O（ハロ脂肪族）という用語は、モノー、ジーおよびトリーハロ置換脂肪族基を含む。

【0207】

単独か、または「アルキル」、「アラルコキシ」、「アリールオキシアルキル」もしくは「ヘテロアリール」のような大きな部分の一部として用いられる「アリール」という用語は、炭素環および／または複素環芳香環系を指す。「アリール」という用語は、「アリール環」という用語と互換的に用いることができる。

【0208】

炭素環芳香環基は炭素環原子のみを有し（一般に6個～14個）、それらは、フェニルなどの単環式芳香環および2つ以上の炭素環芳香環が互いに縮合している縮合多環式芳香環系を含む。その例には、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントラシルおよび2-アントラシルが含まれる。そのラジカルまたは結合点が芳香環上にある、インダニル、フタリミジル、ナフチミジル、フェナントリジニルまたはテトラヒドロナフチルのように、芳香環が1つまたは複数の非芳香環（炭素環または複素環）と縮合している基も本明細書で用いられるような「炭素環芳香環」という用語の範囲に含まれる。

【0209】

単独か、または「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリールアルコキシ」のような大きな部分の一部として用いられる「ヘテロアリール」、「複素環芳香族」、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」および「複素環芳香基」という用語は、単環式複素芳香環、および単環式芳香環が1つまたは複数の他の芳香環と縮合している多環式芳香環を含む5～14個の員数を有する複素芳香環基を指す。ヘテロアリール基は1つまたは複数の環ヘテロ原子を有する。芳香環が1つまたは複数の非芳香環（炭素環または複素環）と縮合しており、そのラジカルまたは結合点が芳香環上にある基も本明細書で用いられるような「ヘテロアリール」という用語の範囲に含まれる。本明細書で用いる二環式6, 5複素芳香環は、例えば、第2の5員環と縮合した6員複素芳香環である。ラジカルまたは結合点は6員環上である。ヘテロアリール基の例には、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルまたはチアジアゾリルが含まれ、例えば2-フラニル、3-フラニル、N-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-オキサジアゾリル、5-オキサジアゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、3-ピリダジニル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-トリアゾリル、5-トリアゾリル、テトラゾリル、2-チエニル、3-チエニル、カルバゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、イソキノリニル、インドリル、イソインドリル、アクリジニル、ベンゾイソオキサゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、プリニル、ピラジニル、1, 3, 5-トリアジニル、キノリニル（例えば、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル）およびイソキノリニル（例えば、1-イソキノリニル、3-イソキノリニルまたは4-イソキノリニル）が含まれ

る。

【0210】

本明細書で用いる「保護基 (protecting group)」および「保護基 (protective group)」という用語は互換的に用いることができ、これは、複数の反応部位を有する化合物中の1つまたは複数の所望官能基を一時的に遮断するために使用される試剤 (agent) を指す。特定の実施形態では、保護基は以下の特徴：
a) 官能基に選択的に付加されて良好な収率で保護された基質をもたらす、すなわち、b) 他の反応部位の1つまたは複数で起こる反応に対して安定であり；c) 再生され、脱保護された官能基を攻撃しない試薬によって良好な収率で選択的に取り外すことができるという特徴の1つもしくは複数、または好ましくはそのすべてを有する。当業者に理解されるように、いくつかの場合、その試薬は化合物中の他の反応基を攻撃しない。他の場合、その試薬はその化合物中の他の反応基と反応することもできる。保護基の例は、Greene, T. W.、Wuts, P. G. の「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、John Wiley & Sons、New York：1999年（およびこの本の他の版）に詳細に記されている。この内容全体を参照により本明細書に組み込む。本明細書で用いる「窒素保護基」という用語は、多官能性化合物中の1つまたは複数の所望の窒素反応部位を一時的に遮断するために使用される基を指す。好ましい窒素保護基も上記保護基について例示した特徴を有し、窒素保護基の具体的な例は、やはり、Greene, T. W.、Wuts, P. G. の「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、John Wiley & Sons、New York：1999年のChapter 7に詳細に記されている。この内容全体を参照により本明細書に組み込む。

【0211】

いくつかの実施形態では、指定された脂肪族鎖のメチレン単位は、別の原子または基で任意選択で置き換えられている。そうした原子または基の例には、これらに限定されないが、 $-N(R')$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-C(=NR')$ 、 $-C(=NOR')$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ および $-S(O)_2-$ を含む G が含まれる。これらの原子または基は結合してより大きな基を形成してよい。そうしたより大きな基の例には、これらに限定されないが、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR'-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')SO_2-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ および $-N(R')SO_2N(R')-$ が含まれる。ここで、 R' は本明細書で定義されている。

【0212】

安定な構造をもたらす基の置き換えおよび組合せだけを考慮する。任意選択の置き換えは、その鎖内および／または鎖のどちらかの末端の両方；すなわち、結合点および／または末端の両方で起こり得る。化学的に安定な化合物が得られる限り、2つの任意選択の置き換えは、鎖の中で互いに隣接していてもよい。

【0213】

いくつかの実施形態では、任意選択の置き換えは、鎖中のすべての炭素原子を完全に置き換えることもできる。例えば、 C_3 脂肪族を $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ および $-N(R')-$ で任意選択で置き換えて $-N(R')C(O)N(R')-$ (尿素) を形成させるか、または C_1 脂肪族を、例えば $-O-$ 、 $NH-$ 等で任意選択で置き換えることができる。これらの実施形態の特定の例では、その鎖はリンカーである。

【0214】

別段の言及のない限り、その置き換えが末端で起こる場合、その置き換え原子は末端で H と結合している。例えば $-CH_2CH_2CH_3$ が $-O-$ で任意選択で置き換えられた場合、得られる化合物は $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ または $-CH_2CH_2OH$ となり、または、 $-CH_2CH_3$ が $-O-$ で任意選択で置き換えられた場合、得られる化合物は $-OCH_3$ 、または $-CH_2CH_2OH$ となり、または、 $-CH_2CH_3$ が $-C(O)$

）一で任意選択で置き換えられた場合、得られる化合物は $-C(O)CH_3$ または $-CH_2C(O)H$ となってもよい。

【0215】

本明細書の指定された代替の実施形態では、最大で3個（0～3個）のメチレン基が G' （ G' は $-N(R')$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ または $-S(O)_p-$ （ R' および p は本明細書で定義された通りである）である）で任意選択で置き換えられた脂肪族鎖は、鎖中に少なくとも1つの置き換えられていないメチレン基（ $-CH$ （置換基）または $-CH_2-$ ）を必要とする。例えば、 C_1 脂肪族中のメチレン基は、例えば $-OH$ 、 $-NH_2$ 等で置き換えて、その鎖中にメチレン基をもたない置換基として $-OH$ および $-NH_2$ を得ることはできない、あるいは、 i ） C_2 脂肪族基中の2つのメチレン基を $-C(O)-$ および $-O-$ で置き換えて $C(O)OH$ を得ることはできない。これらの代替の実施形態のいくつかの例では、その鎖はリンカーではなく、その分子の残りと1か所だけで結合している置換基である。これらの脂肪族基は本明細書で定義するようにしてさらに置換される。

10

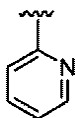
【0216】

別段の言及のない限り、本明細書で示す構造は、その構造のすべての異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、幾何異性体、配座異性体および回転異性体）を含むことも意味する。例えば、各不斉中心についての R 型および S 型構造、 (Z) 型および (E) 型二重結合異性体ならびに (Z) 型および (E) 型の配座異性体も本発明に含まれる。当業者は理解されるように、置換基は、回転可能な任意の結合周りを自由に回転することができる。例えば、

20

【0217】

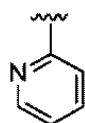
【化20】



と表示された置換基は、

【0218】

【化21】



も表す。

【0219】

したがって、本発明の化合物の単一の立体化学的異性体、ならびに鏡像異性体、ジアステレオマー、幾何異性体、配座異性体および回転異性体混合物は本発明の範囲内である。

【0220】

別段の言及のない限り、本発明の化合物のすべての互変異性形態は本発明の範囲内である。

40

【0221】

さらに、別段の言及のない限り、本明細書で示す構造は、1つまたは複数の同位体的に富化された原子が存在することだけが異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置き換えていること、あるいは、炭素を ^{13}C または ^{14}C —富化炭素で置き換えていることを除いて、本発明の構造を有する化合物は本発明の範囲内である。そうした化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツールまたはプローブとして有用である。

【0222】

本明細書で説明する、本発明の指定された化合物は、本明細書で一般に示したように、

50

あるいは、本発明の特定のクラス、サブクラスおよび種によって例示されるように、1つまたは複数の置換基で任意選択で置換されていてよい。「任意選択で置換された」という語句は「置換または非置換(の)」という語句と互換的に用いられることを理解されよう。一般に、「置換(された)」という用語は、「任意選択で」という用語が先行していてもいなくても、所与の構造中の水素ラジカルを、指定された置換基のラジカルで置き換えることを指す。別段の言及のない限り、任意選択で置換された基は、その基の各置換可能な位置で置換基を有することができる。また、所与の任意の構造中の2つ以上の位置を、指定された基から選択される2つ以上の置換基で置換できる場合、その置換基はその位置ごとに同じであっても異なってもよい。

【0223】

安定な構造をもたらす置換基の選択および組合せだけを考慮する。そうした選択および組合せは当業者に明らかであろう。また、必要以上の実験を行うことなくそれらを決定することができる。

【0224】

「環原子」という用語は、芳香族基、シクロアルキル基または非芳香族複素環の中にあるC、N、OまたはSなどの原子である。

【0225】

芳香環または非芳香環基中の「置換可能環原子」は、水素原子と結合している環炭素または環窒素原子である。その水素は、適切な置換基で任意選択で置き換えることができる。したがって、「置換可能環原子」という用語は、2つの環が縮合している場合に共有される環窒素または環炭素原子を含まない。さらに、その構造が、それらが水素以外の部分とすでに結合していることを示している場合、「置換可能環原子」は環炭素または環窒素原子を含まない。

【0226】

任意選択で置換された本明細書で定義のアリール基は、適切な置換基と結合していてよい1つまたは複数の置換可能な環原子を含むことができる。アリール基の置換可能環炭素原子上の適切な置換基の例には $R^{\textcircled{a}}$ が含まれる。 $R^{\textcircled{a}}$ は、 $-Ra$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 、 $-F$ 、 $-ORa$ 、 $-SRa$ 、 $-O-CORa$ 、 $-CORa$ 、 $-CSRa$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCS$ 、 $-SO_3H$ 、 $-N(RaRb)$ 、 $-COORa$ 、 $-NRcNRcCORa$ 、 $-NRcNRcCO_2Ra$ 、 $-CHO$ 、 $-CON(RaRb)$ 、 $-OC(O)N(RaRb)$ 、 $-CSN(RaRb)$ 、 $-NRcCORa$ 、 $-NRcCOORa$ 、 $-NRcCSRa$ 、 $-NRcCON(RaRb)$ 、 $-NRcNRcC(O)N(RaRb)$ 、 $-NRcCSN(RaRb)$ 、 $-C(=NRc)-N(RaRb)$ 、 $-C(=S)N(RaRb)$ 、 $-NRd-C(=NRc)-N(RaRb)$ 、 $-NRcNRaRb$ 、 $-S(O)_pNRaRb$ 、 $-NRcSO_2N(RaRb)$ 、 $-NRcS(O)_pRa$ 、 $-S(O)_pRa$ 、 $-OS(O)_pNRaRb$ または $-OS(O)_pRa$ である。ここで、 p は1または2である。

【0227】

$Ra-Rd$ はそれぞれ独立に、 $-H$ 、脂肪族基、芳香族基、非芳香族炭素環もしくは複素環基または $-N(RaRb)$ であり、一緒に非芳香族複素環基を形成する。 $Ra-Rd$ で表される脂肪族、芳香族および非芳香族複素環基ならびに $-N(RaRb)$ で表される非芳香族複素環基はそれぞれ、 $R^{\#}$ で表される1つまたは複数の基で任意選択でかつ独立に置換されている。 $Ra-Rd$ は置換されていないことが好ましい。

【0228】

$R^{\#}$ は、ハロゲン、 R^+ 、 $-OR^+$ 、 $-SR^+$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-COR^+$ 、 $-COOR^+$ 、 $-NHCO_2R^+$ 、 $-NHC(O)R^+$ 、 $-NHNHC(O)R^+$ 、 $-NHC(O)N(R^+)_2$ 、 $-NHNHC(O)N(R^+)_2$ 、 $-NHNHCO_2R^+$ 、 $-C(O)N(R^+)_2$ 、 $-OC(O)R^+$ 、 $-OC(O)N(R^+)_2$ 、 $-S(O)_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-S(O)R^+$ 、 $-NHHSO_2N(R^+)_2$ 、 $-NHHSO_2R^+$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ または $-C(=NH)-N(R^+)_2$ であ

10

20

30

40

50

る。

【0229】

R⁺は、-H、C1～C4アルキル基、単環式アリール基、非芳香族炭素環または複素環基であり、それぞれは、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、-CN、-NO₂、アミン、アルキルアミンまたはジアルキルアミンで任意選択で置換されている。R⁺は置換されていないことが好ましい。

【0230】

本明細書で使用する、任意選択で置換された脂肪族または非芳香族複素環もしくは炭素環基は、1つまたは複数の置換基を含むことができる。脂肪族基または非芳香族複素環基の環炭素に適した置換基の例はR'である。R'には、R[@]について上記に挙げた置換基、および=O、=S、=NNHR^{*}、=NN(R^{*})₂、=NNHC(O)R^{*}、=NNHCO₂(アルキル)、=NNHSO₂(アルキル)、=NR^{*}、スピロシクロアルキル基または縮合シクロアルキル基が含まれる。各R^{*}は、水素、非置換アルキル基または置換アルキル基から独立に選択される。R^{*}で表されるアルキル基上の置換基の例には、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシまたはハロアルキルが含まれる。

【0231】

ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキル基が窒素原子を含む場合、それは置換されていても置換されていなくてもよい。ヘテロアリール基の芳香環中の窒素原子が置換基を有する場合、その窒素は四級窒素であってよい。

【0232】

非芳香族窒素含有複素環基の置換のための好ましい位置は窒素環原子である。非芳香族複素環基またはヘテロアリール基の窒素上の適切な置換基には、-R[^]、-N(R[^])₂、C(O)R[^]、CO₂R[^]、-C(O)C(O)R[^]、-SO₂R[^]、SO₂N(R[^])₂、C(=S)N(R[^])₂、C(=NH)-N(R[^])₂および-NR[^]SO₂R[^]が含まれる。ここで、R[^]は、水素、脂肪族基、置換脂肪族基、アリール、置換アリール、複素環もしくは炭素環または置換複素環もしくは置換炭素環である。R[^]で表される基の上の置換基の例には、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アルコシアルキル、スルホニル、アルキルスルホニル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アリール、炭素環もしくは複素環、オキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニルまたはアルキルカルボニルが含まれる。R[^]は置換されていないことが好ましい。

【0233】

環窒素上で置換されており、環炭素原子でその分子の残りと結合している非芳香族窒素含有複素環は、N置換されていると称される。例えば、Nアルキルピペリジニル基は、ピペリジニル環の2、3または4位でその分子の残りと結合しており、環窒素においてアルキル基で置換されている。環窒素上で置換されており、第2の環窒素原子でその分子の残りと結合しているピラジニルなどの非芳香族窒素含有複素環はN'置換-N-複素環と称される。例えば、N'アシルN-ピラジニル基は、1個の環窒素原子でその分子の残りと結合しており、第2の環窒素原子においてアシル基で置換されている。

【0234】

本明細書で用いる任意選択で置換されたアラルキルは、アルキル部とアリール部の両方の上で置換されていてよい。別段の言及のない限り、本明細書で用いる任意選択で置換されたアラルキルは、アリール部上で任意選択で置換されている。

【0235】

本発明の化合物は本明細書ではその化学構造および／または化学名によって定義される

。化合物が、化学構造と化学名の両方について参照されており、その化学構造と化学名が相反する場合、化学構造がその化合物の同一性を決定する。

【0236】

本発明の化合物は治療のために、遊離形態で存在することができ、または、適切な場合には薬学的に許容される塩として存在することができる。

【0237】

本明細書で用いる「薬学的に許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、毒性、炎症、アレルギー反応などの過度の副作用を伴うことなくヒトや下等動物の組織と接触して用いるのに適しており、かつ、妥当な便益／リスク比に相応している化合物の塩を指す。

【0238】

薬学的に許容される塩は当業界で周知である。例えば、S. M. Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences、1977年、66巻、1～19頁（これを参照により本明細書に組み込む）に薬学的に許容される塩を詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩には、適切な無機および有機の酸および塩基から誘導されるものが含まれる。これらの塩は、化合物の最終単離および精製の際にインサイチュで調製することができる。酸付加塩は、1) その遊離塩基の形態の精製された化合物を適切な有機または無機酸と反応させ、2) 生成した塩を単離することによって調製することができる。

【0239】

薬学的に許容される非毒性酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸と形成させるか、あるいは、イオン交換などの当業界で用いられる他の方法によるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩 (palmoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。

【0240】

塩基付加塩は、1) その酸の形態の精製された化合物を適切な有機または無機の塩基と反応させ、2) 生成した塩を単離することによって調製することができる。適切な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、リチウムおよびカリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウムおよびカルシウム）、アンモニウムおよび N^+ ($C_1 \sim 4$ アルキル)₄ 塩が含まれる。本発明は、本明細書で開示する化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化も想定する。そうした四級化によって、水溶性もしくは油溶性または分散性の生成物を得ることができる。

【0241】

さらなる薬学的に許容される塩には、適切な場合、ハライド、ヒドロキシド、カルボキシレート、サルフェート、ホスフェート、ナイトレート、低級アルキルスルホネートならびにアリースルホネートなどの対イオンを用いて形成される非毒性のアンモニウム、四級アンモニウムおよびアミンカチオンが含まれる。それ自体は薬学的に許容されなくても、他の酸および塩基を、本発明の化合物およびその薬学的に許容される酸または塩基付加

10

20

30

40

50

塩を得る際の間体として有用な塩の調製に用いることができる。

【0242】

本発明は、異なる薬学的に許容される塩の混合物／組合せを含み、また、遊離形態および薬学的に許容される塩での化合物の混合物／組合せも含むことを理解すべきである。

【0243】

本発明の化合物に加えて、本発明の化合物の薬学的に許容される溶媒和物（例えば、水和物）およびクラスレートも、本明細書で特定される障害を治療または予防するための組成物において使用することができる。

【0244】

本明細書で用いる「薬学的に許容される溶媒和物」という用語は、1つまたは複数の薬学的に許容される溶媒分子と本発明の化合物の1つとの会合によって形成される溶媒和物である。溶媒和物という用語は水和物（例えば、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物など）を含む。

【0245】

本明細書で用いる「水和物」という用語は、非共有結合分子間力によって結合された化学量論量または非化学量論量の水をさらに含む、本発明の化合物またはその塩を意味する。

【0246】

本明細書で用いる「クラスレート」という用語は、その中に捕捉されたゲスト分子（例えば、溶媒または水）を有する空間（例えば、チャンネル）を含む結晶格子の形態の本発明の化合物またはその塩を意味する。

【0247】

本発明の化合物に加えて、本発明の化合物の薬学的に許容される誘導体またはプロドラッグおよびエステルも、本明細書で特定される障害を治療または予防するための組成物で用いることができる。

【0248】

別段の言及のない限り、本明細書で用いる「プロドラッグ」という用語は、生物学的条件下で（インビトロまたはインビボで）加水分解、酸化あるいは反応して本発明の化合物を生成できる化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、生物学的条件下でのそうした反応によって活性になることができるか、またはその未反応形態で活性をもつことができる。本発明で考慮するプロドラッグの例には、これらに限定されないが、生加水分解性アミド、生加水分解性エステル、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カーボネート、生加水分解性ウレイドおよび生加水分解性ホスフェート類似体などの生加水分解性部分を含む本発明の化合物の類似体または誘導体が含まれる。プロドラッグの他の例には、-NO、-NO₂、-ONOまたは-ONO₂部分を含む本発明の化合物の誘導体が含まれる。プロドラッグは代表的に、BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY（1995年）172～178頁、949～982頁（Manfred E. Wolff ed.、第5版）に記載されているような周知の方法を用いて調製することができる。

【0249】

「薬学的に許容される誘導体」は、それを必要とする患者に投与されると、直接間接を問わず、本明細書で説明する化合物または代謝産物もしくはその残基を提供できる付加体または誘導体である。薬学的に許容される誘導体の例には、これらに限定されないが、エステルおよびそうしたエステルの塩が含まれる。

【0250】

「薬学的に許容される誘導体またはプロドラッグ」には、レシピエントに投与されると、直接間接を問わず、本発明の化合物または阻害剂的に活性な代謝産物もしくはその残基を提供できる、本発明の化合物の任意の薬学的に許容されるエステル、エステルの塩または他の誘導体もしくはその塩が含まれる。特に好都合な誘導体またはプロドラッグは、そうした化合物が患者に投与されたとき本発明の化合物の生物学的利用能を増大させる（例

10

20

30

40

50

えば、経口で投与された化合物がより簡単に血液中に吸収されるようにすることによって）もの、あるいは、親種と比較して、生物学的部位（例えば、脳またはリンパ系）への親化合物の送達を増進させるものである。

【0251】

本発明の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグには、これらに限定されないが、エステル、アミノ酸エステル、リン酸エステル、金属塩およびスルホン酸エステルが含まれる。

【0252】

本明細書で用いる「副作用」という語句は、治療薬（例えば、予防または治療薬）による望んでいない悪い影響を包含する。副作用は常に望んでいないが、望んでいない影響は必ずしも不都合なものではない。治療薬（例えば、予防または治療薬）による悪影響は有害であり得、不愉快であり得、またはリスクがあり得る。副作用には、これらに限定されないが、発熱、悪寒、けん怠感、胃腸毒性（胃腸の潰瘍およびびらんを含む）、吐き気、嘔吐、神経毒性、腎臓毒性、腎臓毒性（乳頭壊死および慢性間質性腎炎などの状態を含む）、肝障害（高い血清肝酵素値を含む）、骨髄毒性（白血球減少、骨髄抑制、血小板減少症および貧血を含む）、口渇、金属味、妊娠期間の延長、衰弱、眠気、疼痛（筋肉痛、骨痛および頭痛を含む）、脱毛、無力感、目まい、錐体外路系症状、静座不能、心血管障害および性的機能不全が含まれる。

【0253】

一実施形態では、本発明は、本発明の化合物および薬学的に許容される担体、希釈剤、補助剤またはビヒクルを含む薬学的組成物である。一実施形態では、本発明は、有効量の本発明の化合物および薬学的に許容される担体、希釈剤、補助剤またはビヒクルを含む薬学的組成物である。薬学的に許容される担体には、例えば、予定する投与形態に関して適切に選択され、かつ慣行的な薬学的実務に合致する薬剤用希釈剤、賦形剤または担体が含まれる。

【0254】

薬学的に許容される担体は、化合物の生物学的活性をあまり阻害しない不活性成分を含むことができる。薬学的に許容される担体は、被験体に投与したとき、生体適合性のもの、例えば非毒性、非炎症性、非免疫原性、または他の望ましくない反応もしくは副作用がないものでなければならない。標準的な医薬処方技術を用いることができる。

【0255】

本明細書で用いる、薬学的に許容される担体、補助剤またはビヒクルには、具体的な所望剤形に適合した溶媒、希釈剤または他の液体ビヒクル、分散助剤もしくは懸濁助剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、防腐剤、固体結合剤、滑沢剤などのありとあらゆるものが含まれる。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980年)は、薬学的に許容される組成物を処方するのに使用される様々な担体およびそれを調製するための公知の技術を開示している。何らかの望ましくない生物学的作用をもたらすか、あるいは、薬学的に許容される組成物の他のいずれかの成分と有害な仕方で相互作用するなどによって、慣用的な担体媒体が本発明の化合物と適合しない場合を除いて、その使用は、本発明の範囲内であるものとする。

【0256】

薬学的に許容される担体として役目を果たすことができる材料のいくつかの例には、これらに限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸またはソルビン酸カリウム、植物性飽和脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロック

ポリマー、羊毛脂、糖類、例えばラクトース、グルコースおよびスクロース；でんぷん、例えばトウモロコシでんぷんおよびジャガイモでんぷん；セルロースおよびその誘導体、例えばカルボキシルメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；トラガント粉末；モルト；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えばココアバターおよび坐薬用ワックス；オイル、例えばピーナッツ油、綿実油；サフラワー油；ゴマ油；オリーブ油；コーンオイルおよび大豆油；グリコール；例えばプロピレングリコールまたはポリエチレングリコール；エステル、例えばオレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張食塩水；リンガー溶液；エチルアルコールおよびリン酸緩衝液、ならびに他の非毒性の適合性滑剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムが含まれ、また、処方責任者（formulator）の判断にしたがって、着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、防腐剤および酸化防止剤も組成物中に含めることもできる。

10

【0257】

プロテインキナーゼ阻害剤またはその薬剤用塩を処方して、本明細書で規定する被験体に投与するための薬学的組成物にすることができる。プロテインキナーゼ媒介状態を治療または予防するのに有効な量のタンパク質阻害剤、および薬学的に許容される担体を含むこれらの薬学的組成物は、本発明の他の実施形態である。

【0258】

一実施形態では、本発明は、プロテインキナーゼ媒介障害の治療または予防を必要とする被験体におけるプロテインキナーゼ媒介障害を治療または予防する方法であって、その被験体に有効量の本明細書に記載の本発明の化合物、組成物または薬学的に許容される塩を投与することを含む方法である。他の実施形態では、本発明は、本明細書に記載の疾患または障害の治療または予防を必要とする被験体における本明細書に記載の疾患または障害を治療または予防するための有効量の本明細書に記載の化合物、組成物または薬学的に許容される塩の使用である。さらに他の実施形態では、本発明は、本明細書に記載の疾患または障害の治療または予防を必要とする対象における本明細書に記載の疾患または障害を治療または予防する医薬品の製造のための有効量の本明細書に記載の化合物、組成物または薬学的に許容される塩の使用である。一実施形態では、そのプロテインキナーゼ媒介疾患はプロテインキナーゼC（PKC）媒介疾患である。他の実施形態では、プロテイン

20

30

【0259】

本明細書で用いる「被験体」、「患者」および「哺乳動物」という用語は互換的に用いられる。「被験体」および「患者」という用語は、動物（例えば、ニワトリ、ウズラもしくはシチメンチョウなどのトリまたは哺乳動物）、好ましくは非霊長類（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ウサギ、モルモット、ラット、ネコ、イヌおよびマウス）および霊長類（例えば、サル、チンパンジーおよびヒト）を含む哺乳動物、より好ましくはヒトを指す。一実施形態では、その被験体は、家畜（例えば、ウマ、ウシ、ブタまたはヒツジ）または愛玩動物（例えば、イヌ、ネコ、モルモット、またはウサギ）などのヒト以外の動物である。好ましい実施形態では、被験体はヒトである。

40

【0260】

本明細書で用いる「有効量」という用語は、所望の生物学的応答を誘発するのに十分な量を指す。本発明では、所望の生物学的応答は、プロテインキナーゼ媒介状態の重篤度、期間、進行または発症を軽減（短縮、遅延）または緩和する、プロテインキナーゼ媒介状態の進行を阻止する、プロテインキナーゼ媒介状態の退縮を引き起こす、プロテインキナーゼ媒介状態に付随する症状の再発、発生、発症または進行を阻止する、あるいは、他の治療法の予防または治療効果を高めるまたは改善させることである。被験体に投与される化合物の正確な量は、投与方式、その疾患または状態の種類および重篤度ならびに総体的な健康状態、年齢、性別、体重および薬物耐性などの被験体の特徴に依存することになる。また、プロテインキナーゼ媒介状態の程度、重篤度および種類ならびに投与方式にも依

50

存することになる。当業者は、上記および他の因子に応じて適切な投薬量を決定することができよう。他の薬剤と併用する場合、例えば、プロテインキナーゼ媒介状態用薬剤と併用する場合、第2の薬剤の「有効量」は、使用する薬物の種類によることになる。適切な投薬量は、承認されている薬剤について公知であるが、これは被験体の状態、治療される状態の種類、使用される本発明の化合物の量に応じて当業者によって調節することができる。量が明示されていない場合、有効量を想定しなければならない。

【0261】

本明細書で用いる「治療する (treat)」、「治療」および「治療する (treating)」という用語は、プロテインキナーゼ媒介状態の進行、重篤度および／またはその期間の軽減または改善、あるいは、1つまたは複数の治療薬（例えば、本発明の化合物などの1つまたは複数の治療薬）の投与によりもたらされるプロテインキナーゼ媒介状態の1つまたは複数の症状（好ましくは1つまたは複数の識別できる症状）の改善を指す。特定の実施形態では、「治療する (treat)」、「治療」および「治療する (treating)」という用語は、プロテインキナーゼ媒介状態の少なくとも1つの測定可能な物理的パラメーターの改善を指す。他の実施形態では、「治療する (treat)」、「治療」および「治療する (treating)」という用語は、例えば識別できる症状の安定化によって物理的に、または例えば物理的パラメーターの安定化によって生理学的に、あるいはその両方でプロテインキナーゼ媒介状態の進行を阻止することを指す。他の実施形態では、「治療する (treat)」、「治療」および「治療する (treating)」という用語は、プロテインキナーゼ媒介状態の軽減または安定化を指す。

【0262】

本明細書で用いる「予防する (prevent)」、「予防」および「予防する (preventing)」という用語は、所与のプロテインキナーゼ媒介状態の獲得または発現のリスクの軽減、あるいは、プロテインキナーゼ媒介状態の再発の減少または阻止を指す。一実施形態では、本明細書に記載の状態、疾患または障害のいずれかに対して遺伝性素因を有する患者、好ましくはヒトに対する予防的手段として、本発明の化合物を投与する。

【0263】

本明細書で用いる「疾患」、「障害」および「状態」という用語は、プロテインキナーゼ媒介状態を指すために本明細書では互換的に用いることができる。

【0264】

一態様では、本発明は、プロテインキナーゼがその病状に関与する疾患、状態または障害の重篤度を治療または軽減するための方法を提供する。他の態様では、本発明は、酵素活性の阻害がその疾患の治療に関与するキナーゼ疾患、状態または障害の重篤度を治療または軽減するための方法を提供する。他の態様では、本発明は、プロテインキナーゼと結合することによって酵素活性を阻害する化合物を用いて、疾患、状態または障害の重篤度を治療または軽減するための方法を提供する。他の態様は、プロテインキナーゼ阻害剤でキナーゼの酵素活性を阻害することによってキナーゼ疾患、状態または障害の重篤度を治療または軽減するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、前記プロテインキナーゼ阻害剤はPKC θ 阻害剤である。

【0265】

本明細書で用いる「プロテインキナーゼ媒介状態」という用語は、プロテインキナーゼが役割を果たす任意の疾患または他の有害な状態を意味する。そうした状態には、これらに限定されないが、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性および過剰増殖性疾患、免疫学的に媒介される疾患、免疫不全障害、免疫調節または免疫抑制障害、骨疾患、代謝性疾患、神経疾患および神経変性疾患、心臓血管疾患、ホルモン関連疾患、糖尿病、アレルギー、ぜんそくおよびアルツハイマー病が含まれる。

【0266】

本明細書で用いる「PKC媒介状態」という用語は、PKCが役割を果たす任意の疾患または他の有害な状態を意味する。そうした状態には、これらに限定されないが、上記に

挙げたもの、特に、これらに限定されないが、自己免疫疾患、慢性または急性の炎症性疾患ならびに増殖性および過剰増殖性疾患を含むT細胞媒介疾患が含まれる。

【0267】

本明細書で用いる「PKCθ媒介状態」という用語は、PKCθが役割を果たす任意の疾患または他の有害な状態を意味する。そうした状態には、これらに限定されないが、上記に挙げた疾患、特に自己免疫疾患、慢性または急性の炎症性疾患ならびに増殖性および過剰増殖性疾患が含まれる。

【0268】

本明細書で用いる「炎症性疾患」または「炎症性障害」という用語は、一般に白血球浸潤によって引き起こされる、炎症をもたらす病理学的状態を指す。そうした障害の例には、これらに限定されないが、乾癬およびアトピー性皮膚炎を含む炎症性皮膚疾患；全身性強皮症および硬化症；炎症性腸疾患（IBD）（クローン病および潰瘍性大腸炎など）に付随する反応；外科的組織再かん流傷害を含む虚血性再かん流障害、心筋虚血状態、例えば心筋梗塞症、心停止、心臓手術後の再かん流および経皮経管冠動脈形成後の狭窄、脳卒中および腹部大動脈瘤；脳卒中に続く脳水腫；頭蓋外傷、血液量減少性ショック；呼吸停止；成人呼吸窮迫症候群；急性肺損傷；ベーチェット病；皮膚筋炎；多発性筋炎；多発性硬化症（MS）；皮膚炎；髄膜炎；脳炎；ブドウ膜炎；変形性関節症；ループス腎炎；自己免疫疾患、例えば関節リウマチ（RA）、シェーグレン症候群、脈管炎；白血球漏出に伴う疾患；中枢神経系（CNS）炎症性障害、敗血症または外傷性傷害に続く多臓器損傷症候群；アルコール性肝炎；細菌性肺炎；糸球体腎炎を含む抗原抗体複合体媒介疾患；敗血症；サルコイドーシス；組織または臓器移植に対する免疫病理学的反応；胸膜炎、肺炎、脈管炎、肺炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、過敏性肺炎、特発性肺線維症（IPF）、および嚢胞性線維症を含む肺の炎症などが含まれる。

【0269】

増殖性または過剰増殖性疾患は過剰または異常な細胞増殖を特徴とする。そうした疾患には、これらに限定されないが、癌および骨髄増殖性障害が含まれる。

【0270】

「癌」という用語には、これらに限定されないが、以下の癌、すなわち：口腔類表皮（epidermoid Oral）；心臓；肺；胃腸；尿生殖路；肝臓；骨；神経系；婦人科；血液；甲状腺；および副腎の癌が含まれる。血液癌は：血液（骨髄性白血病〔急性および慢性〕、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕毛様細胞；リンパ球障害；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫（Kaposi's sarcoma）、角化棘細胞腫、異形成性母斑（moles dysplastic nevi）、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイドおよび乾癬を含む。したがって、本明細書で示す「癌性細胞」という用語は、上記に特定した状態のいずれか1つにかかった細胞を含む。

【0271】

「骨髄増殖性障害」という用語には、真性赤血球増加症、血小板血症、骨髄線維症を伴う骨髄様化生、好酸球増加症候群、若年性骨髄単球性白血病、全身性肥満細胞疾患および造血障害、特に急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性前骨髄球性白血病（APL）および急性リンパ性白血病（ALL）などの障害が含まれる。

【0272】

神経変性疾患の例には、これらに限定されないが、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、AIDS関連認知症および双極性障害が含まれる。

【0273】

一実施形態では、PKCθ媒介疾患には、これらに限定されないが、慢性炎症、自己免疫糖尿病、関節リウマチ（RA）、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎および他の関節炎状態、多発性硬化症（MS）、ぜんそく、全身性紅斑性狼瘡（systemic lupus erythrematosis）、成人呼吸窮迫症候群、ベーチェット病、乾癬、慢

性肺炎炎症性疾患、対宿主性移植片反応、クローン病、潰瘍性大腸炎、セリアック病および過敏性腸症候群を含む炎症性腸疾患（IBD）；アルツハイマー病、T細胞白血病、リンパ腫、移植片拒絶反応、癌およびパイレシス（pyresis）が含まれ、併せて炎症および関連障害に関係する任意の疾患または障害が含まれる。

【0274】

一実施形態では、PKCθ媒介疾患には、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、関節の炎症、狼瘡、多発性硬化症、ぜんそく、乾癬、癌、T細胞リンパ腫、白血病、IまたはII型糖尿病ならびに炎症性腸疾患、移植片拒絶反応、クローン病および結腸炎などが含まれる。

【0275】

自己免疫疾患の例には、これらに限定されないが、多発性硬化症、関節リウマチおよび過敏性腸疾患が含まれる。

【0276】

本発明の薬学的に許容される組成物は、治療を受ける感染症の重篤度に応じて、経口、経直腸、非経口、嚢内、経腔、腹腔内、局所（散剤、軟膏剤またはドロップ剤によるなど）、頬側（buccally）で、または経口もしくは経鼻スプレーまたは同種のものによりヒトおよび他の動物に投与することができる。

【0277】

経口投与用の液体剤形には、これらに限定されないが、薬学的に許容される乳剤、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。活性化合物に加えて、液体剤形は、当業界で通常用いられる不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、オイル（具体的には、綿実油、ラッカセイ油、コーンオイル、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルならびにその混合物などの可溶化剤および乳化剤などを含むことができる。不活性希釈剤の他に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤ならびに芳香剤などの補助剤も含むことができる。

【0278】

注射用製剤、例えば滅菌した水性または油性の注射用懸濁剤は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて当分野の公知の技術によって処方することができる。滅菌注射用製剤は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤もしくは溶媒中の滅菌注射用の液剤、懸濁剤または乳剤、例えば1, 3-ブタンジオール中の液剤であってもよい。使用できる許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー溶液、U. S. P. および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌固定油は、溶媒または懸濁化媒体として慣用的に使用される。そのために、合成モノーまたはジグリセリドを含む任意の滅菌固定油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が、注射用物質の製剤で使用される。

【0279】

注射用処方物は、例えば、細菌保持フィルターでろ過するか、あるいは、使用前に滅菌水または他の滅菌注射用媒体中に溶解または分散させることができる滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を混ぜ込むことによって滅菌することができる。

【0280】

本発明の化合物の作用を持続させるために、皮下または筋肉内注射による化合物の吸収を遅延させることがしばしば望ましい。これは、水への溶解性の低い結晶性または無定型の物質の懸濁液を使用することによって実現することができる。化合物の吸収速度はその溶解速度に依存する。したがってその速度は結晶サイズや結晶形態に依存する場合がある。あるいは、非経口で投与された化合物形態の吸収を遅延させることは、化合物を油性媒体に溶解または懸濁させることによって実現される。注射用デポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に、化合物のマイクロカプセル化マトリック

10

20

30

40

50

スを形成させることによって作製される。化合物とポリマーの比、および使用する具体的なポリマーの特性に応じて、化合物の放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）およびポリ（酸無水物）が含まれる。デポー注射用処方物は、生体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物を取り込むことによって調製される。

【0281】

経直腸または経膣投与のための組成物は、本発明の化合物を、周囲温度では固体であるが体温で液体であり、したがって、直腸または膣腔内で溶融して活性化化合物を放出する、ココアバター、ポリエチレングリコールまたは坐薬用ワックスなどの適切な非刺激性の賦形剤または担体と混合することによって調製することができる。

10

【0282】

経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が含まれる。そうした固体剤形では、活性化化合物を、少なくとも1つの薬学的に許容される不活性な賦形剤または担体、例えばクエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウム、および／または、a) フィラーすなわち増量剤、例えばでんぷん、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸、b) 結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロースおよびアカシア、c) 保湿剤、例えばグリセロール、d) 崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカでんぷん、アルギン酸、ある種のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム、e) 溶解遅延剤、例えばパラフィン、f) 吸収促進剤、例えば四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えばセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート、h) 吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイト粘土、ならびに、i) 滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびその混合物と混合させる。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、その剤形は緩衝剤を含むこともできる。

20

【0283】

同様の種類の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量のポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いて、軟質および硬質のゼラチンカプセル中のフィラーとして用いることもできる。固体剤形の錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤は、腸溶コーティングおよび製薬技術分野で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。それらは、任意選択で乳白剤を含むことができ、また、任意選択で遅延した形で、腸管内の特定の部分において、活性成分だけか、またはそれを優先して放出する組成物でできていてもよい。使用できる埋め込み型組成物の例には、ポリマー性物質およびワックスが含まれる。同種の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量のポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いて、軟質および硬質のゼラチンカプセル中のフィラーとして用いることもできる。

30

【0284】

活性化化合物は、上記したような1つまたは複数の賦形剤でマイクロカプセル化した形態であってもよい。固体剤形の錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤は、腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび製薬技術分野で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。このような固体剤形では、活性化化合物を、スクロース、ラクトースまたはでんぷんなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合することができる。そうした剤形は、通常実施されるように、不活性希釈剤以外の他の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムや微結晶性セルロースのような錠剤化用滑剤および他の錠剤化用助剤も含むことができる。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、その剤形は緩衝剤を含むこともできる。それらは任意選択で乳白剤を含むことができ、また、任意選択で遅延した形で、腸管内の特定の部分において、活性成分だけを放出するか、またはそれを優先して放出する組成物でできていてもよい。使用できる埋め込み型組成物の例には、ポリマー性物質およびワックスが含まれる。

40

【0285】

50

本発明の化合物の局所または経皮投与のための剤形は、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、液剤、噴霧剤、吸入剤またはパッチ剤を含む。活性成分は、無菌条件下で、薬学的に許容される担体、必要に応じて任意の所要保存剤または緩衝剤と混合する。眼科用処方物、点耳剤および点眼剤も考えられ、これらも本発明の範囲内である。さらに、本発明は、身体に化合物を制御送達するという追加的な利点を有する経皮パッチ剤の使用を考慮する。そうした剤形は、適切な媒体中に化合物を溶解または分散させて調製することができる。吸収促進剤を用いて、皮膚を通る化合物フラックスを増大させることもできる。その速度は、速度制御膜を提供するか、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に化合物を分散させることによって制御することができる。

【0286】

本発明の組成物は、経口、非経口、吸入噴霧、局所、経直腸、経鼻、頬側、経膈または埋め込み式リザーバーにより投与することができる。本明細書で用いる「非経口」という用語には、これらに限定されないが、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病巣内および頭蓋内への注射または注入技術が含まれる。組成物は、経口、腹腔内または静脈内で投与することが好ましい。

【0287】

本発明の組成物の滅菌注射剤の形態は、水性または油性の懸濁剤であってよい。これらの懸濁剤は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて、当業界で公知の技術に従って処方することができる。滅菌注射用製剤は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤もしくは溶媒中の滅菌注射液剤または懸濁剤、例えば1,3-ブタンジオール中の液剤であってもよい。使用できる許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー溶液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌固定油は、溶媒または懸濁化媒体として慣用的に使用される。そのために、合成モノまたはジグリセリドを含む任意の滅菌固定油を用いることができる。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、注射剤の調製に有用であり、オリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油（特にそのポリオキシエチル化されたタイプのもの）も同様に有用である。これらの油状液剤または懸濁剤は、カルボキシメチルセルロース、または乳剤および懸濁剤を含む薬学的に許容される剤形の製剤化で通常用いられる同様の分散剤などの長鎖アルコール希釈剤または分散剤も含むことができる。Tweens、Spansなどの他の通常使用される界面活性剤、および、薬学的に許容される固体、液体または他の剤形の製造において通常使用される他の乳化剤または生物学的利用能増進剤を処方のために使用することができる。

【0288】

本発明の薬学的組成物は、これらに限定されないが、カプセル剤、錠剤、水性の懸濁剤または液剤を含む経口的に許容される任意の剤形で経口投与することができる。経口使用のための錠剤の場合、通常使用される担体には、これらに限定されないが、ラクトースやトウモロコシでんぷんが含まれる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も通常添加される。カプセルの形態での経口投与に有用な希釈剤には、ラクトースや乾燥トウモロコシでんぷんが含まれる。経口使用のために水性懸濁剤が必要な場合、活性成分を、乳化剤および懸濁化剤と混合する。望むなら、特定の甘味剤、香味剤または着色剤も加えることができる。

【0289】

あるいは、本発明の薬学的組成物は、直腸投与のための坐剤の形態で投与することができる。これらは、その薬剤を、室温で固体であるが直腸温度で液体であり、したがって直腸内で溶融して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と混合することによって調製することができる。そうした材料には、これらに限定されないが、ココアバター、蜜ろうおよびポリエチレングリコールが含まれる。

【0290】

本発明の薬学的組成物は、特に、治療の標的が、眼、皮膚または下部腸管の疾患などの局所適用により容易に到達できる領域または器官を含む場合、局所で投与することもできる。適切な局所処方物は、これらの領域または器官のそれぞれを目的として容易に調製さ

10

20

30

40

50

れる。

【0291】

下部腸管のための局所適用は、直腸坐剤処方（上記参照）または適切なかん腸製剤で実施することができる。局所用経皮パッチも使用することができる。

【0292】

局所使用のために、薬学的組成物は、1つまたは複数の担体中に懸濁または溶解させた活性成分を含む適切な軟膏剤で処方することができる。本発明の化合物の局所投与のための担体には、これらに限定されないが、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ろうおよび水が含まれる。あるいは、薬学的組成物は、1つもしくは複数の薬学的に許容される担体中に懸濁または溶解させた活性成分を含む適切なローション剤またはクリーム剤で処方することができる。適切な担体には、これらに限定されないが、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が含まれる。

【0293】

眼での使用のために、薬学的組成物は、塩化ベンザルコニウム（benzylalkonium chloride）などの保存剤を用いるか用いなくて、等張性のpH調節滅菌食塩水中の微粉末懸濁剤として、または、好ましくは等張性のpH調節滅菌食塩水中の液剤として処方することができる。あるいは、眼での使用のために、薬学的組成物を、ワセリンなどの軟膏剤で処方することができる。

【0294】

本発明の薬学的組成物は、鼻エアロゾルまたは吸入により投与することもできる。そうした組成物は、製剤処方技術分野で周知の技術によって調製され、ベンジルアルコールまたは他の適切な保存剤、生物学的利用能を促進させる吸収促進剤、フルオロカーボンおよび/または他の慣用的な可溶化剤または分散剤を用いて、生理食塩水中の液剤として調製することができる。

【0295】

構造式I、II、III、IV、V、VI、VIIまたはVIIIの化合物を用いる投薬レジメンは、治療を受ける障害およびその障害の重篤度；使用する具体的な化合物の活性；使用する具体的な組成物；患者の年齢、体重、全体的な健康、性別および食事；使用する具体的な化合物の投与時間、投与経路および排出速度；被験体の腎機能および肝機能；および使用する具体的な化合物またはその塩、治療の期間；使用する具体的な化合物と併用するかまたは同時に使用する薬物を含む様々な因子、ならびに医学的技術分野で周知の同様の因子によって選択することができる。当業者は、その疾患を治療する、例えば予防、阻害（完全にまたは部分的に）するまたはその進行を停止させるのに必要な構造式I、II、III、IV、V、VI、VIIまたはVIIIの化合物の有効量を容易に決定し、処方することができる。

【0296】

構造式I、II、III、IV、V、VI、VIIまたはVIIIの化合物の投薬量は、約0.01～約100mg/kg体重/日、約0.01～約50mg/kg体重/日、約0.1～約50mg/kg体重/日または約1～約25mg/kg体重/日の範囲であってよい。1日当たりの合計量は、単一用量で投与するか、または、日に2回、3回もしくは4回などの複数用量で投与することができることを理解されよう。

【0297】

本発明の方法で使用する化合物は、単位剤形で処方することができる。「単位剤形」という用語は、治療を受ける被験体のための単位投薬量に適している物理的に離散した単位を指す。その各単位は、任意選択で適切な薬剤用担体と一緒に、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性物質を含む。単位剤形は1日1回投与のためであっても、1日複数回投与（例えば、1日に約1～4回またはそれ以上）のためであってもよい。1日複数回投与する場合、その単位剤形は、各用量について同じであっても異なっていて

もよい。

【0298】

有効量は、構造式 I、II、III、IV、V、VI、VIIもしくはVIIIの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物（例えば、水和物）を用いる本発明の方法または薬学的組成物において、単独か、または追加の適切な治療薬、例えば、癌治療薬と併用して達成することができる。併用療法を用いる場合、有効量は、第1の量の構造式 I、II、III、IV、V、VI、VIIもしくはVIIIの化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物（例えば、水和物）と第2の量の追加の適切な治療薬を用いて達成することができる。

【0299】

一実施形態では、構造式 I、II、III、IV、V、VI、VIIまたはVIIIの化合物および追加の治療薬はそれぞれ有効量で（すなわち、それぞれ、単独で投与されたとき治療的に有効な量で）投与される。他の実施形態では、構造式 I、II、III、IV、V、VI、VIIまたはVIIIの化合物および追加の治療薬はそれぞれ、単独では治療効果をもたらさない量（治療量以下の用量（sub-therapeutic dose））で投与される。さらに他の実施形態では、構造式 I、II、III、IV、V、VI、VIIまたはVIIIの化合物を有効量で投与し、追加の治療薬を治療量以下の用量で投与する。さらに他の実施形態では、構造式 I、II、III、IV、V、VI、VIIまたはVIIIの化合物を治療量以下の用量で投与し、追加の治療薬、例えば適切な癌治療薬を有効量で投与する。

【0300】

本明細書で用いる「併用（して）（in combination）」または「同時投与」という用語は互換的に用いることができ、これは2つ以上の治療薬（例えば、1つまたは複数の予防および／または治療薬）の使用を指す。これらの用語の使用は、被験体に投与される治療薬（例えば、予防および／または治療薬）の順番を限定するものではない。

【0301】

同時投与は、単一薬学的組成物、例えば第1の量と第2の量が一定の比を有するカプセル剤または錠剤、あるいは、それぞれについて複数の別々のカプセル剤または錠剤などの本質的に同時での第1および第2の量の同時投与化合物の投与を包含する。さらに、そうした同時投与は、どちらかの順番による逐次的な仕方での各化合物の使用も包含する。

【0302】

同時投与が、第1の量の構造式 I、II、III、IV、V、VI、VIIまたはVIIIの化合物および第2の量の追加の治療薬の個別投与を含む場合、それらの化合物を、所望の治療効果をもたらすために十分近接した時間で投与する。例えば、所望の治療効果をもたらし得る各投与間の時間を数分～数時間にすることができ、これは、効能、溶解度、生物学的利用能、血中濃度半減期および速度論的プロファイルなどの各化合物の特性を考慮に入れて決定することができる。例えば、構造式 I、II、III、IV、V、VI、VIIまたはVIIIの化合物および第2の治療薬は、任意の順番で、互いに約24時間以内に、互いに約16時間以内に、互いに約8時間以内に、互いに約4時間以内に、互いに約1時間以内に、または互いに約30分間以内に投与することができる。

【0303】

より具体的には、第1の治療薬（例えば、本発明の化合物などの予防または治療薬）を、第2の治療薬（例えば、抗癌剤などの予防または治療薬）を被験体に投与する前に（例えば、5分間、15分間、30分間、45分間、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間または12週間前に）、あるいはその投与と同時またはそれに続いて（例えば、5分間、15分間、30分間、45分間、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間または12週間後に）投与することができる。

【0304】

第1の量の構造式I、II、III、IV、V、VI、VIIまたはVIIIの化合物と第2の量の追加の治療薬を同時投与する方法は、増進的または相乗的な治療効果をもたらすことができ、その併用効果は、第1の量の構造式I、II、III、IV、V、VI、VIIまたはVIIIの化合物と第2の量の追加の治療薬の個別投与によって得られる相加効果より大きいことを理解されよう。

【0305】

本明細書で用いる「相乗的」という用語は、これらの治療薬の相加効果より効果的な本発明の化合物と他の治療薬（例えば、予防または治療薬）の併用を指す。これらの治療薬の併用（例えば、予防または治療薬の併用）の相乗効果は、治療薬の1つまたは複数のより少ない投薬量の使用、および／または被験体への前記治療薬のより少ない頻度での投与を可能にする。より少ない投薬量の治療薬（例えば、予防または治療薬）を用いかつ／またはより少ない頻度で前記治療薬を投与できると、障害の予防、管理または治療における前記治療薬の効能を低下させることなく、前記治療薬の被験体への投与に伴う毒性を低減させることになる。さらに、相乗効果は、障害の予防、管理または治療における薬剤の効能の改善をもたらすことができる。最終的に、治療薬の併用（例えば、予防または治療薬の併用）の相乗効果は、どちらかの治療薬単独での使用に伴う有害なまたは不都合な副作用を回避または低減することができる。

【0306】

相乗効果の存在は、薬物間相互作用を評価するのに適した方法を用いて判断することができる。適切な方法には、例えばシグモイドE_{max}の式（Holford, N. H. G. and Scheiner, L. B., Clin. Pharmacokin. 6巻：429～453頁（1981年））、ラウエの相加式（Loewe, S. and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 114巻：313～326頁（1926年））およびメジアン効果式（Chou, T. C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22巻：27～55頁（1984年））が含まれる。上記に参照したそれぞれの式を実験データに適用して、薬物併用の効果を評価する助けとなる対応グラフを作成することができる。上記したその式に伴う対応グラフはそれぞれ、濃度効果曲線、アイソボログラム曲線および組合せ指数曲線（combination index）である。

【0307】

いくつかの実施形態では、前記追加の治療薬は、抗癌剤、抗増殖剤または化学療法薬などの癌治療薬から選択される。

【0308】

いくつかの実施形態では、前記追加の治療薬は、カンプトセシン、MEK阻害剤：UO126、KSP（キネシンスピンドルタンパク質）阻害剤、アドリアマイシン、インターフェロンおよびシスプラチンなどの白金誘導体から選択される。

【0309】

他の実施形態では、前記追加の治療薬は、タキサン；bcr-ablの阻害剤（Gleevec、ダサチニブおよびニロチニブなど）；EGFRの阻害剤（TarcevaおよびIressaなど）；DNA損傷剤（シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、トポイソメラーゼ阻害剤およびアントラサイクリンなど）；および代謝拮抗物質（araCおよび5-FUなど）から選択される。

【0310】

さらに他の実施形態では、前記追加の治療薬は、カンプトセシン、ドキソルビシン、イダルビシン、シスプラチン、タキソール、タキソテール、ビンクリスチン、Tarceva、MEK阻害剤、UO126、KSP阻害剤、ポリノスタット、Gleevec、ダサチニブおよびニロチニブから選択される。

【0311】

他の実施形態では、前記追加の治療薬は、Her-2阻害剤（Herceptinなど

10

20

30

40

50

）；H D A C 阻害剤（ポリノスタットなど）、V E G F R 阻害剤（A v a s t i n など）、c - K I T および F L T - 3 阻害剤（スニチニブなど）、B R A F 阻害剤（B a y e r 社の B A Y 4 3 - 9 0 0 6 など）M E K 阻害剤（P f i z e r 社の P D 0 3 2 5 9 0 1 など）；ならびに紡錘体毒（エポチロンなど）およびパクリタキセルタンパク質結合粒子剤（A b r a x a n e（登録商標）など）から選択される。

【0312】

本発明の薬剤と併用できる他の治療法または抗癌剤には、外科手術、放射線治療（数例挙げると、 γ 線、中性子ビーム放射線治療、電子ビーム放射線治療、陽子線治療、近接照射療法および全身放射性アイソトープで）、内分泌療法、生物反応修飾物質（数例挙げると、インターフェロン、インターロイキンおよび腫瘍壊死因子（T N F））、温熱療法および寒冷療法、何らかの悪影響を弱める薬剤（例えば、鎮吐作用）、ならびに、これらに限定されないが、アルキル化剤（メクロレタミン、クロラムブシル、シクロホスファミド、メルファラン、イホスファミド）、代謝拮抗物質（メトトレキサート）、プリンアンタゴニストおよびピリミジンアンタゴニスト（6-メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、シタラビン、ゲムシタビン）、紡錘体毒（ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、パクリタキセル）、ポドフィロトキシン（エトポシド、イリノテカン、トポテカン）、抗生物質（ドキソルビシン、ブレオマイシン、マイトマイシン）、ニトロソウレア（カルムスチン、ロムスチン）、無機イオン（シスプラチン、カルボプラチン）、酵素（アスパラギナーゼ）ならびにホルモン（タモキシフェン、ロイプロリド、フルタミドおよびメゲストロール）、G l e e v e c（商標）、アドリアマイシン、デキサメタゾンおよびシクロホスファミドを含む他の承認された化学療法薬が含まれる。

【0313】

本発明の化合物は、以下の治療薬：アバレリックス（P l e n a x i s d e p o t（登録商標））；アルデスロイキン（P r o k i n e（登録商標））；アルデスロイキン（P r o l e u k i n（登録商標））；アテムツズマブ（A l e m t u z u m a b b）（C a m p a t h（登録商標））；アリトレチノイン（P a n r e t i n（登録商標））；アロプリノール（Z y l o p r i m（登録商標））；アルトレタミン（H e x a l e n（登録商標））；アミホスチン（E t h y o l（登録商標））；アナストロゾール（A r i m i d e x（登録商標））；三酸化ヒ素（T r i s e n o x（登録商標））；アスパラギナーゼ（E l s p a r（登録商標））；アザシチジン（V i d a z a（登録商標））；ベバシズマブ（b e v a c u z i m a b）（A v a s t i n（登録商標））；ベキサロテンカプセル剤（T a r g r e t i n（登録商標））；ベキサロテングル剤（T a r g r e t i n（登録商標））；ブレオマイシン（B l e n o x a n e（登録商標））；ボルテゾミブ（V e l c a d e（登録商標））；ブスルファン静脈内用（B u s u l f e x（登録商標））；ブスルファン経口用（M y l e r a n（登録商標））；カルステロン（M e t h o s a r b（登録商標））；カペシタビン（X e l o d a（登録商標））；カルボプラチン（P a r a p l a t i n（登録商標））；カルムスチン（B C N U（登録商標）、B i C N U（登録商標））；カルムスチン（G l i a d e l（登録商標））；ポリフェプロザン20インプラントを有するカルムスチン（G l i a d e l W a f e r（登録商標））；セレコキシブ（C e l e b r e x（登録商標））；セツキシマブ（c e t u x i m a b）（E r b i t u x（登録商標））；クロラムブシル（L e u k e r a n（登録商標））；シスプラチン（P l a t i n o l（登録商標））；クラドリビン（L e u s t a t i n（登録商標）、2-C d A（登録商標））；クロファラビン（C l o l a r（登録商標））；シクロホスファミド（C y t o x a n（登録商標）、N e o s a r（登録商標））；シクロホスファミド（C y t o x a n I n j e c t i o n（登録商標））；シクロホスファミド（C y t o x a n 錠剤（登録商標））；シタラビン（C y t o s a r - U（登録商標））；シタラビンリポソーム（D e p o C y t（登録商標））；ダカルバジン（D T I C - D o m e（登録商標））；ダクチノマイシン、アクチノマイシンD（C o s m e g e n（登録商標））；ダルベポエチンアルファ（A r a n e s p（登録商標））；ダウノルビシンリポソーム（D a n u o X o m e（登録商標））；ダウノルビシン、ダウノマイシ

ン (Daunorubicin (登録商標)) ; ダウノルビシン、ダウノマイシン (Cerubidine (登録商標)) ; デニロイキンジフチトクス (Ontak (登録商標)) ; デクスラゾキササン (Zinecard (登録商標)) ; ドセタキセル (Taxotere (登録商標)) ; ドキソルビシン (アドリアマイシンPFS (登録商標)) ; ドキソルビシン (Adriamycin (登録商標)、Rubex (登録商標)) ; ドキソルビシン (AdriamycinPFS注射用 (登録商標)) ; ドキソルビシンリポソーム (Doxil (登録商標)) ; プロピオン酸ドロモスタノロン (dromostanolone (登録商標)) ; プロピオン酸ドロモスタノロン (masterone注射用 (登録商標)) ; エリオットB液 (Elliott's B Solution (登録商標)) ; エピルビシン (Ellence (登録商標)) ; エポエチンアルファ (epogen (登録商標)) ; エルロチニブ (Tarceva (登録商標)) ; エストラムスチン (Emcyt (登録商標)) ; エトポシドリン酸塩 (Etopophos (登録商標)) ; エトポシド、VP-16 (Vepesid (登録商標)) ; エキセメスタン (Aromasin (登録商標)) ; フィルグラスチム (Neupogen (登録商標)) ; フロクスウリジン (動脈内) (FUDR (登録商標)) ; フルダラビン (Fludara (登録商標)) ; フルオロウラシル、5-FU (Adrucil (登録商標)) ; フルベストラント (Faslodex (登録商標)) ; ゲフィチニブ (Iressa (登録商標)) ; ゲムシタビン (Gemzar (登録商標)) ; ゲムツズマブオゾガマイシン (Mylotarg (登録商標)) ; ゴセレリン酢酸塩 (Zoladex Implant (登録商標)) ; ゴセレリン酢酸塩 (Zoladex (登録商標)) ; ヒストレリン酢酸塩 (Histrelin implant (登録商標)) ; ヒドロキシウレア (Hydrea (登録商標)) ; イブリツモマブチウキセタン (Zevalin (登録商標)) ; イダルビシン (Idamycin (登録商標)) ; イホスファミド (IFEX (登録商標)) ; メシル酸イマチニブ (Gleevec (登録商標)) ; インターフェロン α 2a (Roferon A (登録商標)) ; インターフェロン α -2b (Intron A (登録商標)) ; イリノテカン (Camptosar (登録商標)) ; レナリドミド (Revlimid (登録商標)) ; レトロゾール (Femara (登録商標)) ; ロイコボリン (Wellcovorin (登録商標)、Leucovorin (登録商標)) ; ロイプロリド酢酸塩 (Eligard (登録商標)) ; レバミゾール (Ergamisol (登録商標)) ; ロムスチン、CCNU (CeeBU (登録商標)) ; メクロレタミン、ナイトロジェンマスタード (Mustargen (登録商標)) ; メゲストロール酢酸塩 (Megace (登録商標)) ; メルファラン、L-PAM (Alkeran (登録商標)) ; メルカプトプリン、6-MP (Purinethol (登録商標)) ; メスナ (Mesnex (登録商標)) ; メスナ (Mesnex tabs (登録商標)) ; メトトレキサート (Methotrexate (登録商標)) ; メトキサレン (Uvadex (登録商標)) ; マイトマイシンC (Mutamycin (登録商標)) ; ミトタン (Lysodren (登録商標)) ; ミトキサントロン (Novantrone (登録商標)) ; フェニルプロピオン酸ナンドロロン (Durabolin-50 (登録商標)) ; ネララビン (Arranon (登録商標)) ; ノフェツモマブ (Verluma (登録商標)) ; オブレルベキン (Neumega (登録商標)) ; オキサリプラチン (Eloxatin (登録商標)) ; パクリタキセル (Paxene (登録商標)) ; パクリタキセル (Taxol (登録商標)) ; パクリタキセルタンパク質結合粒子剤 (Abraxane (登録商標)) ; パリフェルミン (Kepivance (登録商標)) ; パミドロネート (Aredia (登録商標)) ; ペガデマーゼ (Adagen (Pegademase Bovine) (登録商標)) ; ペグアスバルガーゼ (Oncaspar (登録商標)) ; ペグフィルグラスチム (Neulasta (登録商標)) ; ペメトレキセド二ナトリウム (Alimta (登録商標)) ; ペントスタチン (Nipent (登録商標)) ; ビボプロマン (Vercyte (登録商標)) ; プリカマイシン、ミトラマイシン (Mithracin (登録商標)) ; ポルフィマーナトリウム (Photofrin (登録商標)) ; プロカルバジン (Matulane (登録商標)) ; キナクリン (Atabrine (登録商標)) ; ラスブリ

カーゼ (Elitek (登録商標)) ; リツキシマブ (Rituxan (登録商標)) ; サルグラモスチム (Leukine (登録商標)) ; サルグラモスチム (Prokine (登録商標)) ; ソラフェニブ (Nexavar (登録商標)) ; ストレプトゾシン (Zanosar (登録商標)) ; スニチニブマレイン酸塩 (Sutent (登録商標)) ; タルク (Sclerosol (登録商標)) ; タモキシフェン (Nolvadex (登録商標)) ; テモゾロマイド (Temodar (登録商標)) ; テニボシド、VM-26 (Vumon (登録商標)) ; テストラクトン (Teslac (登録商標)) ; チオグアニン、6-TG (Thioguanine (登録商標)) ; チオテパ (Thioplex (登録商標)) ; トポテカン (Hycamtin (登録商標)) ; トレミフェン (Fareston (登録商標)) ; トシツモマブ (Bexxar (登録商標)) ; トシツモマブ / I-131 トシツモマブ (Bexxar (登録商標)) ; トラスツズマブ (Herceptin (登録商標)) ; トレチノイン、ATRA (Vesanoïd (登録商標)) ; ウラシルマスタード (Uracil Mustardカプセル剤 (登録商標)) ; バルルビシン (Valstar (登録商標)) ; ビンブラスチン (Velban (登録商標)) ; ビンクリスチン (Oncovin (登録商標)) ; ビノレルビン (Navelbine (登録商標)) ; ゴレドロネート (Zometax (登録商標)) およびポリノスタット (Zolinzax (登録商標)) のいずれかと併用して癌を治療するのにも有用であり得る。

10

【0314】

最新の癌治療の包括的な考察は、<http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>でFDAに認可された癌用薬物のリスト <http://www.nci.nih.gov/>、およびThe Merck Manual、第17版、1999年を参照されたい。これらの内容全体を参照により本明細書に組み込む。

20

【0315】

本発明の他の化合物とやはり併用できる他の薬剤の例には、これらに限定されないが：アルツハイマー病の治療用のAricept (登録商標) およびExelon (登録商標) など；パーキンソン病の治療用のL-DOPA / カルビドパ、エンタカポン、ロピニロール (ropinirole)、プラミペキソール、プロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシフェニジル (trihexphenidyl) およびアマンタジンなど；多発性硬化症 (MS) の治療用の薬剤のβインターフェロン (例えば、Avonex (登録商標) およびRebif (登録商標))、Copaxone (登録商標)、およびミトキサントロンなど；ぜんそくの治療用のアルブテロールおよびSingulair (登録商標) ；統合失調症の治療用の薬剤のジプレキサ (zyprexa)、リスパダール、セロケール (seroquel) およびハロペリドールなど；抗炎症剤のコルチコステロイド、TNFブロッカー、IL-1 RA、アザチオプリン、シクロホスファミドおよびスルファサラジンなど；免疫調節剤および免疫抑制剤のシクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリンおよびスルファサラジンなど；神経栄養因子のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗けいれん剤、イオンチャンネルブロッカー、リルゾール、および抗パーキンソン病薬など；心臓血管疾患の治療用の薬剤のβブロッカー、ACE阻害剤、利尿薬、ナイトレート、カルシウムチャンネルブロッカーおよびスタチンなど；肝疾患の治療用の薬剤のコルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロンおよび抗ウイルス剤など；血液疾患の治療用の薬剤のコルチコステロイド、抗白血病薬および成長因子など；ならびに免疫不全疾患の治療用の薬のγグロブリンなどが含まれる。

30

40

【0316】

プロテインキナーゼの阻害剤として、本発明の化合物および組成物は生物学的試料においても有用である。本発明の1つの態様は、生物学的試料のプロテインキナーゼ活性を阻害する方法であって、前記生物学的試料を、式I、II、III、IV、V、VI、VI

50

I もしくは V I I I の化合物または前記化合物を含む組成物と接触させることを含む方法に関する。本明細書で用いる「生物学的試料」という用語は、これらに限定されないが、細胞培養液またはその抽出物；哺乳動物から得られた生検物質またはその抽出物；および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙もしくは他の体液またはその抽出物を含むインビトロまたはエクスピボの試料を意味する。

【0317】

生物学的試料におけるプロテインキナーゼ活性の阻害は、当業者に公知の様々な目的に有用である。そうした目的の例には、これらに限定されないが、輸血、臓器移植および生物学的試料の保管が含まれる。

【0318】

本発明の他の態様は、生物学的および病理学的現象におけるプロテインキナーゼの試験；そうしたプロテインキナーゼによって媒介される細胞内のシグナル変換経路の試験；新規なプロテインキナーゼ阻害剤の比較評価に関する。そうした使用の例には、これらに限定されないが、酵素アッセイおよび細胞に基づいたアッセイなどの生物学的アッセイが含まれる。

【0319】

プロテインキナーゼ阻害剤としての化合物の活性は、インビトロ、インビボまたは細胞系でアッセイすることができる。インビトロでのアッセイには、活性化キナーゼのキナーゼ活性または A T P a s e 活性の阻害を判定するアッセイが含まれる。別のインビトロアッセイは、阻害剤がプロテインキナーゼと結合する能力を定量化する。これは、阻害剤を放射性標識化し、次いで結合させ、阻害剤／キナーゼ複合体を単離して結合した放射性標識の量を測定するか、または、新規な阻害剤を、公知の放射性リガンドと結合したキナーゼでインキュベートする競争実験を実施することによって測定することができる。本発明で用いる化合物をアッセイするための詳細な条件を、以下の実施例において示す。

【0320】

本発明の他の態様は、化学的最適化のための出発点としての本明細書で説明する化合物（特に、生化学的標的に対して中程度の観察親和力（I C 5 0 1 ~ 1 0 μ M）を有するもの）の使用に関する。特に、本発明の1つの態様は、化学的最適化のための標的酵素に対する日常的阻害試験に関する。

【0321】

本発明の他の態様は、結晶学のための本明細書で説明する化合物（特に、生化学的標的に対して中程度の観察親和力を有するもの）の使用に関する：特に、本発明の1つの態様は、本明細書で説明する化合物を含む共複合体（c o - c o m p l e x）結晶構造の形成に関する。

【0322】

本発明の他の態様は、インビトロおよびインビボで標的生物をプローブするための化学的ツールとしての本明細書で説明する化合物の使用に関する：特に、生化学的アッセイにおいて中程度の観察親和力を有する阻害剤を、細胞、および疾患の完全動物モデルにおいて標的酵素を阻害する生物学的影響をプローブするのに使用することができる。

【0323】

本発明の他の態様は、式 I、I I、I I I、I V、V、V I、V I I または V I I I の化合物をプロテインキナーゼと接触させることによって酵素活性を調節する方法を提供する。

【0324】

略語

以下の略語を使用する：

D M S O ジメチルスルホキシド

T C A トリクロロ酢酸

A T P アデノシン三リン酸

B S A ウシ血清アルブミン

10

20

30

40

50

D T T ジチオスレイトール
 M O P S 4-モルホリンプロパンスルホン酸
 N M R 核磁気共鳴
 H P L C 高速液体クロマトグラフィー
 L C M S 液体クロマトグラフィー質量分析
 T L C 薄層クロマトグラフィー
 R t 保持時間

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は表1で表される。特定の実施形態では、本明細書で用いる変数は、表1で示した具体的な実施形態において定義した通りである。

【0325】

【表1-1】

10

表1

1	2	3
4	5	6
7	8	9
10	11	12

20

30

40

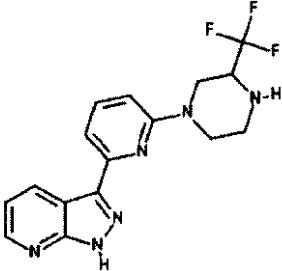
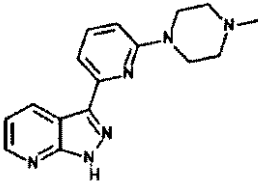
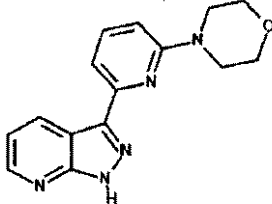
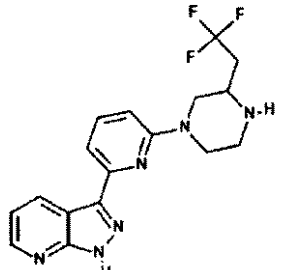
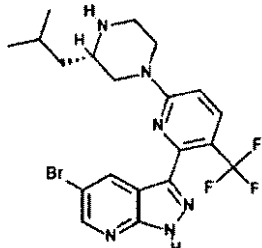
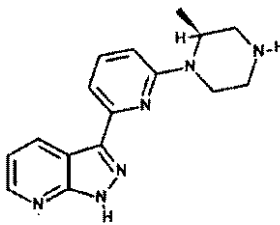
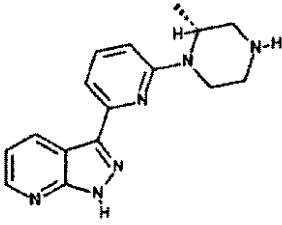
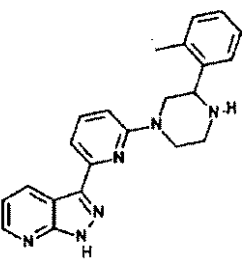
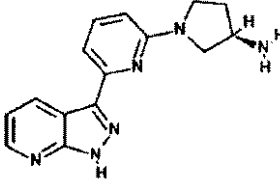
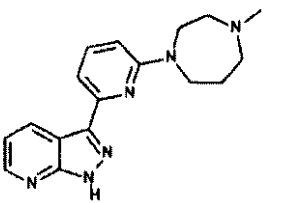
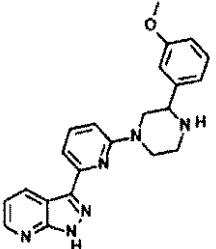
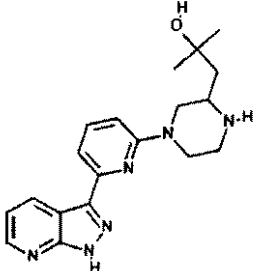
【0326】

【表 1 - 2】

13	14	15
16	17	18
19	20	21
22	23	24

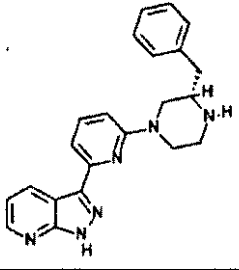
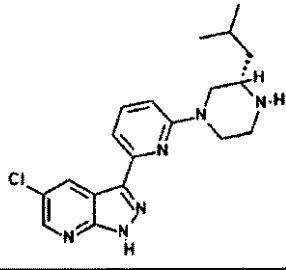
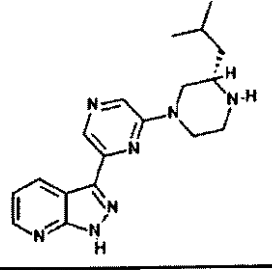
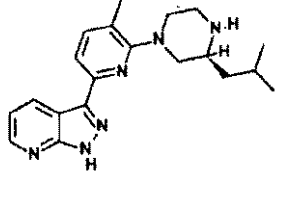
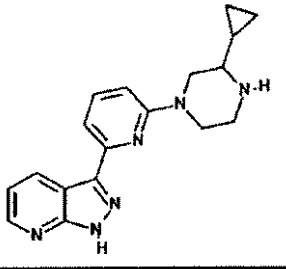
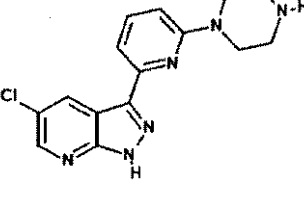
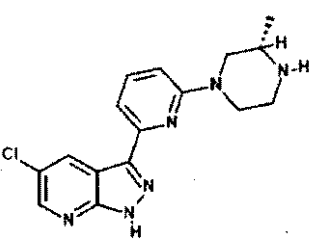
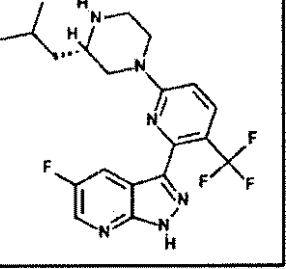
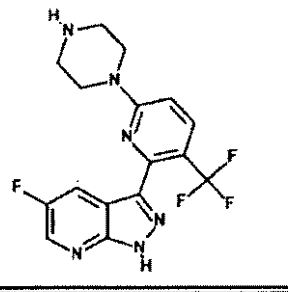
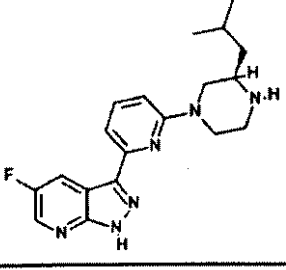
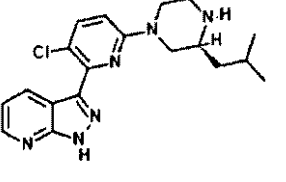
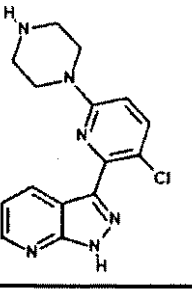
【 0 3 2 7 】

【表 1 - 3】

25	26	27
		
28	29	30
		
31	32	33
		
34	35	36
		

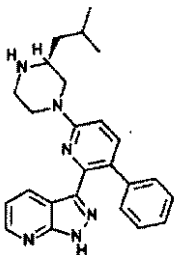
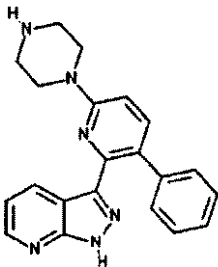
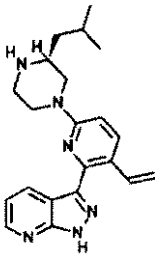
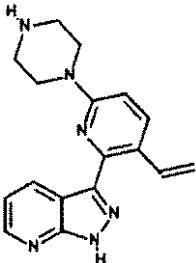
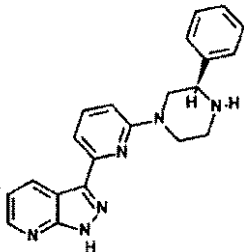
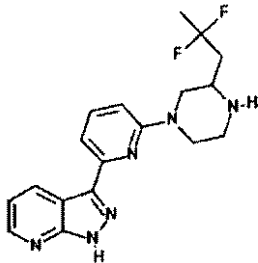
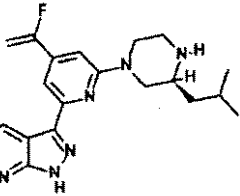
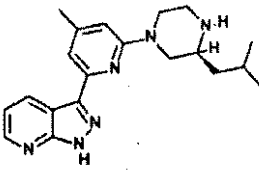
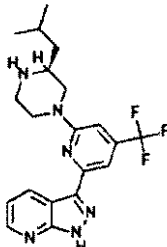
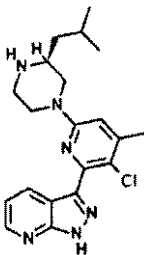
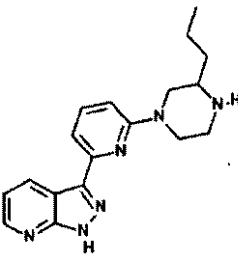
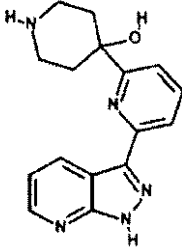
【 0 3 2 8 】

【表 1 - 4】

37	38	39
		
40	41	42
		
43	44	45
		
46	47	48
		

【 0 3 2 9 】

【表 1 - 5】

49	50	51
		
52	53	54
		
55	56	57
		
58	59	60
		

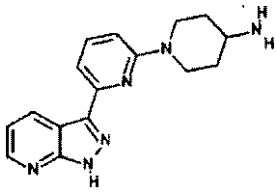
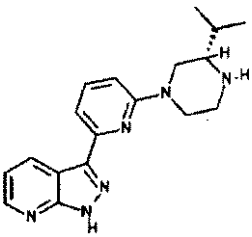
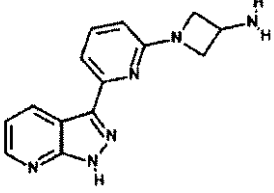
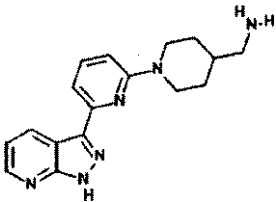
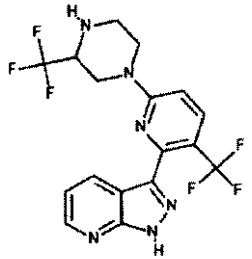
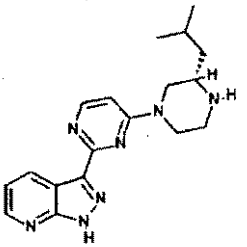
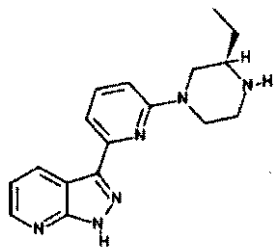
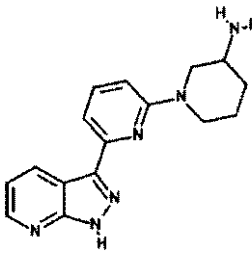
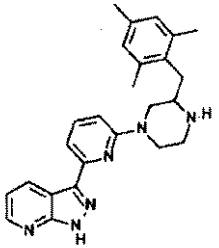
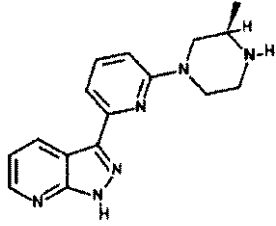
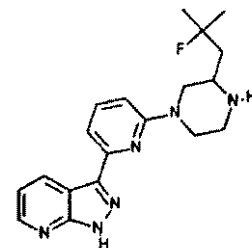
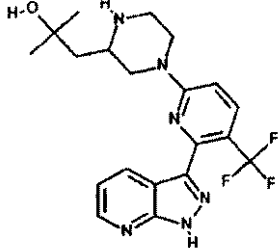
【 0 3 3 0 】

10

20

30

【表 1 - 6】

61	62	63
		
64	65	66
		
67	68	69
		
70	71	72
		

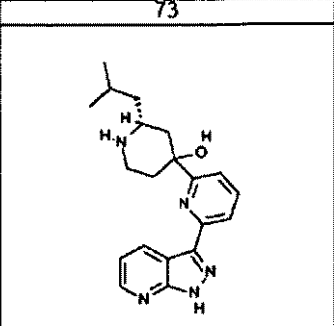
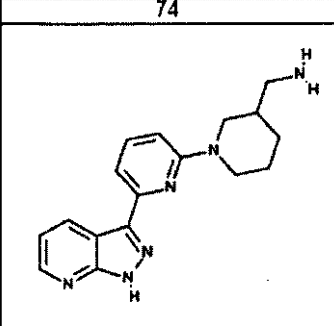
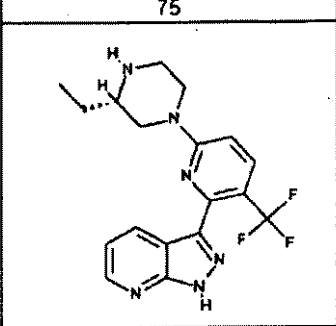
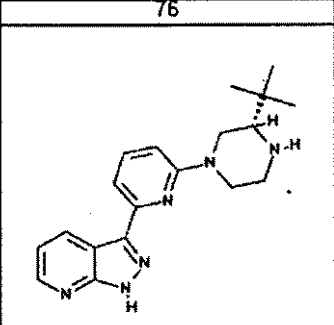
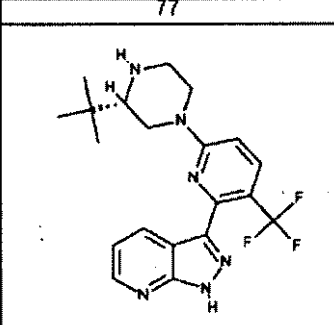
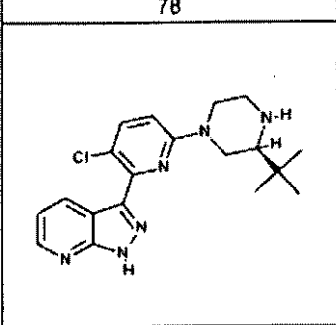
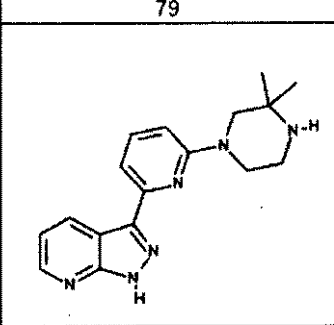
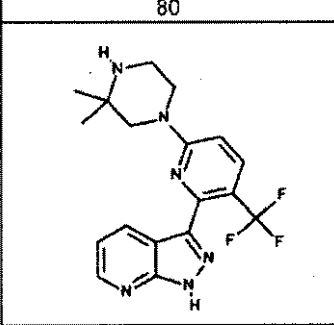
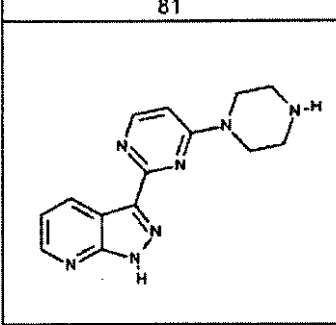
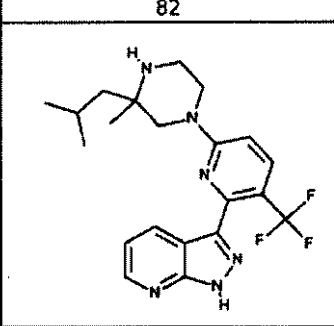
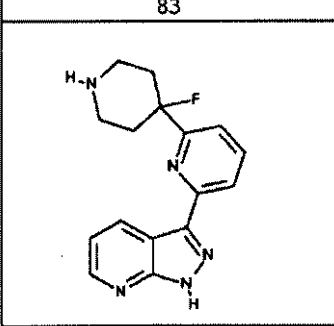
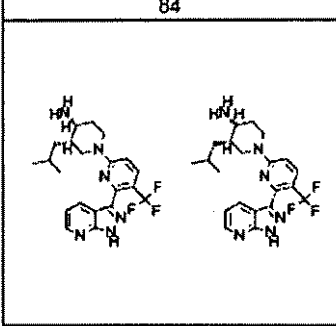
10

20

30

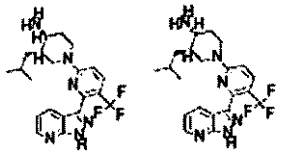
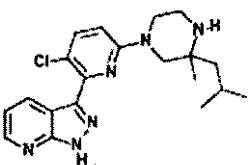
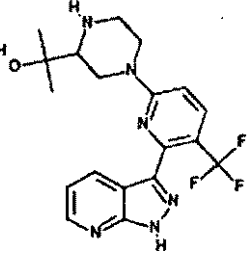
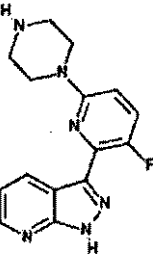
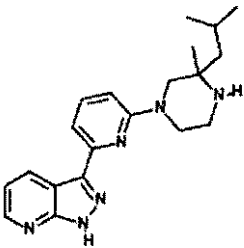
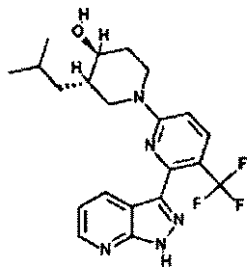
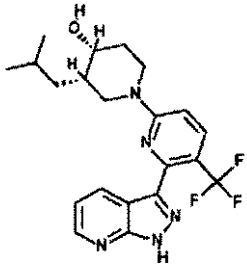
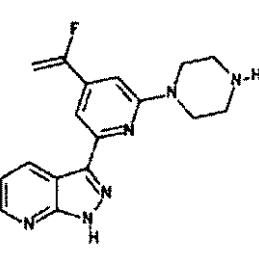
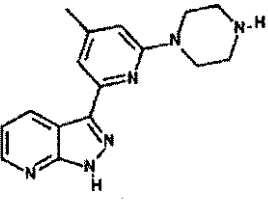
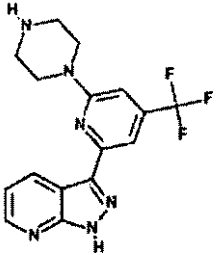
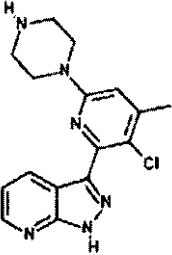
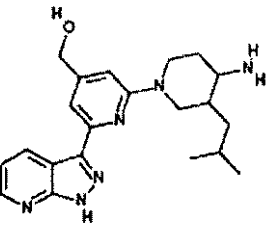
【 0 3 3 1 】

【表 1 - 7】

73	74	75
		
76	77	78
		
79	80	81
		
82	83	84
		

【 0 3 3 2 】

【表 1 - 8】

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

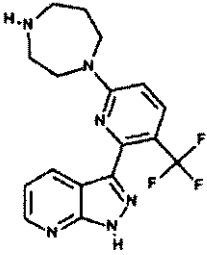
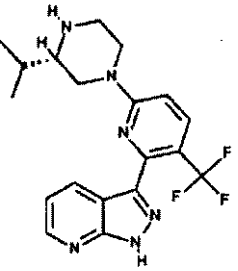
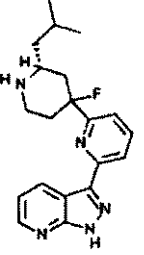
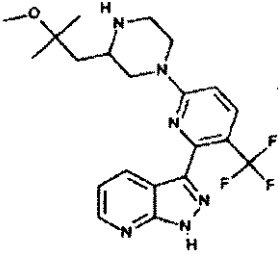
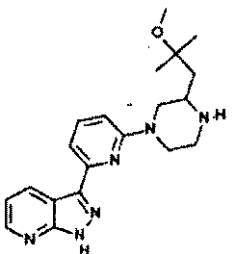
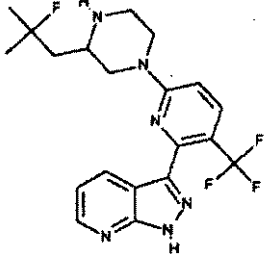
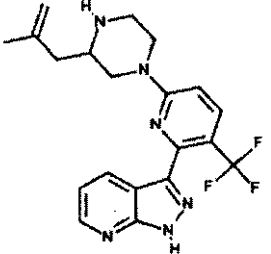
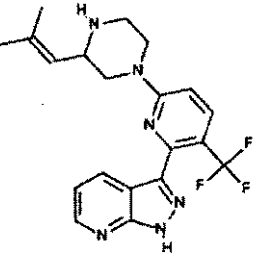
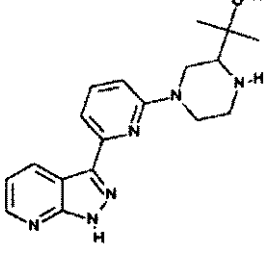
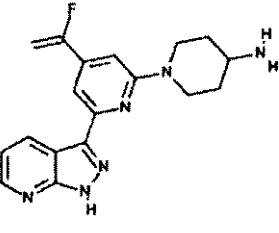
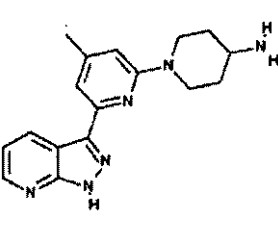
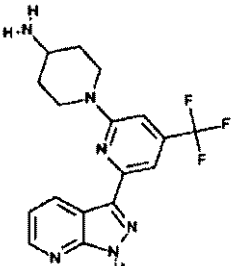
10

20

30

【 0 3 3 3 】

【表 1 - 9】

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

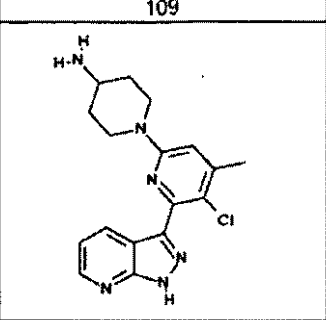
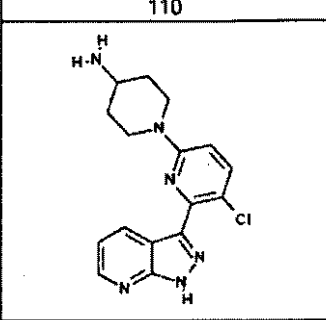
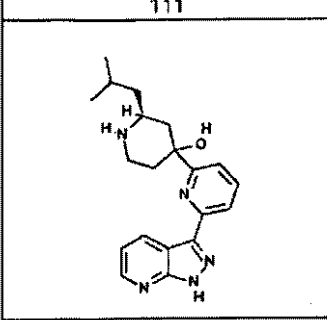
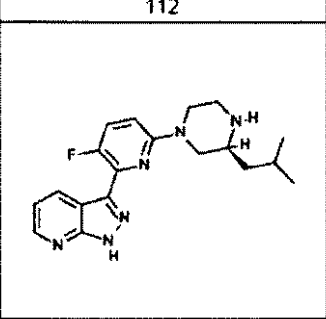
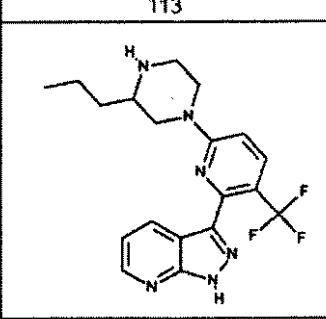
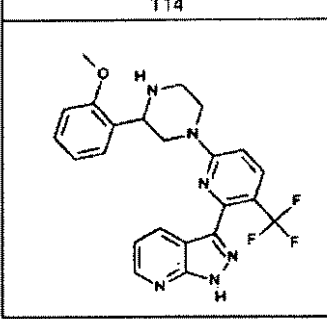
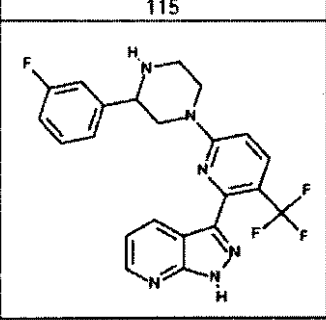
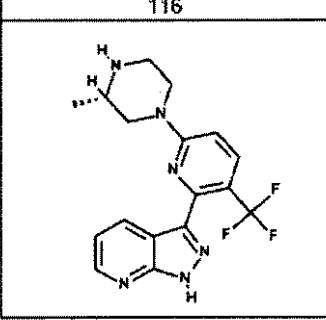
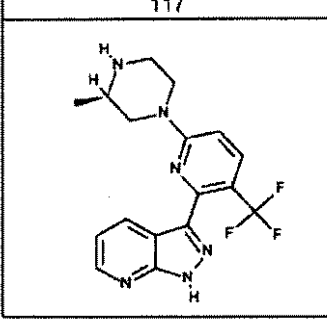
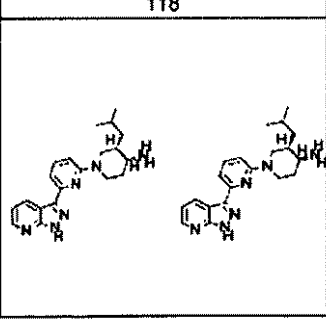
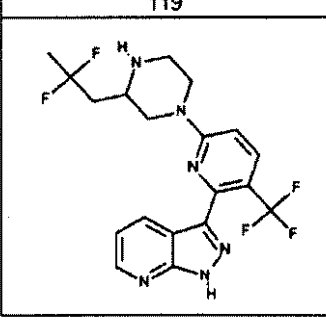
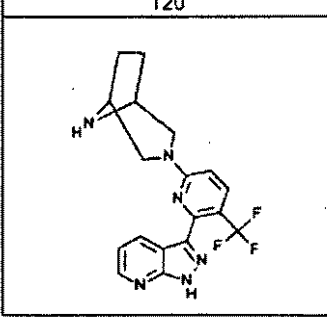
【 0 3 3 4 】

10

20

30

【表 1 - 10】

109	110	111
		
112	113	114
		
115	116	117
		
118	119	120
		

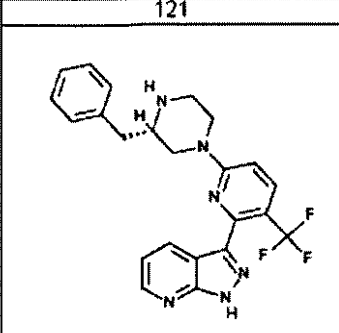
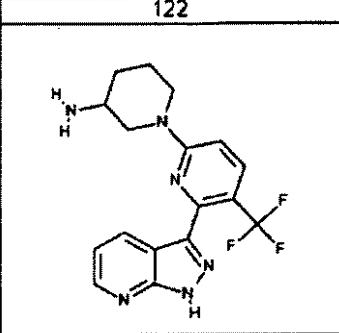
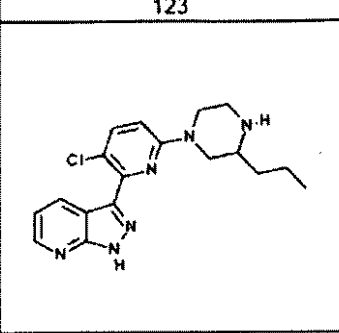
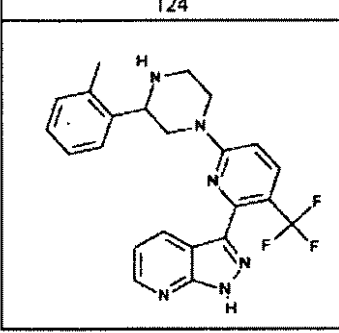
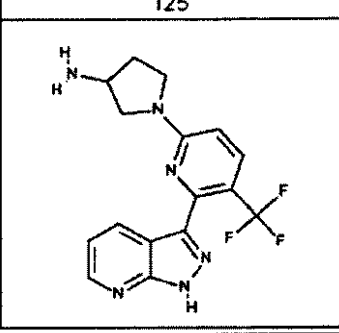
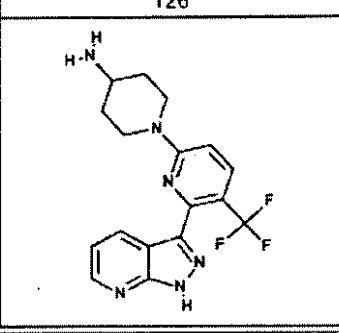
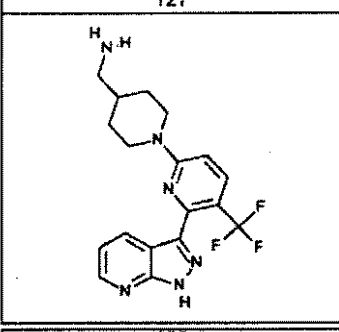
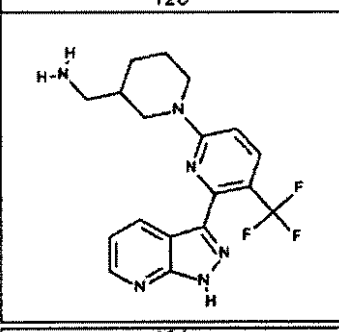
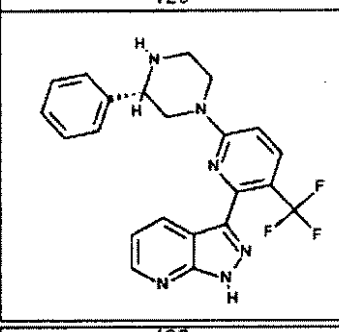
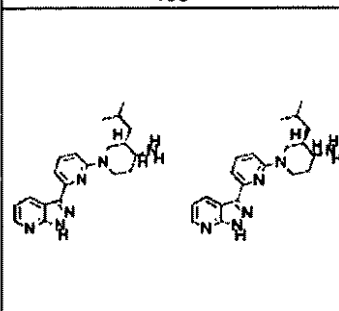
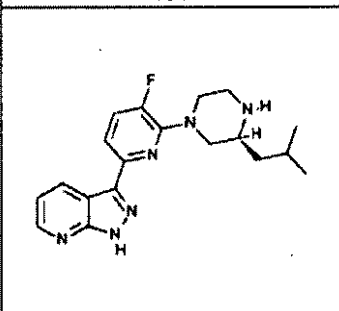
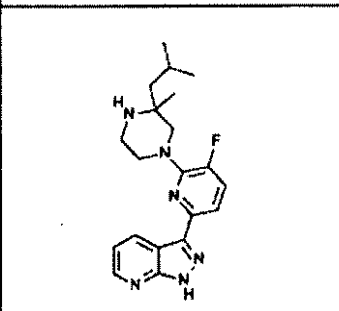
10

20

30

【 0 3 3 5 】

【表 1 - 1 1】

121	122	123
		
124	125	126
		
127	128	129
		
130	131	132
		

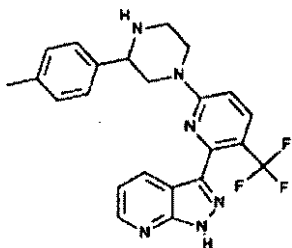
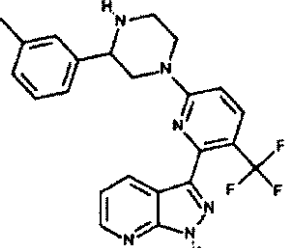
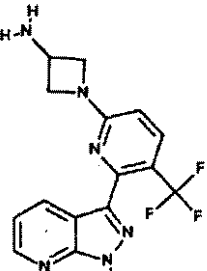
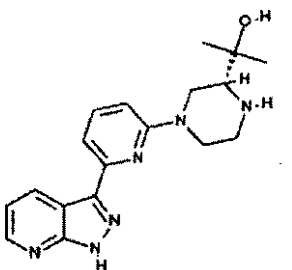
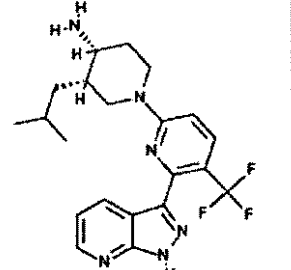
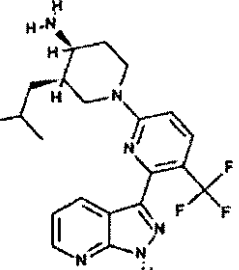
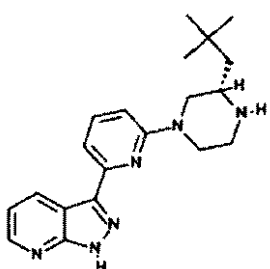
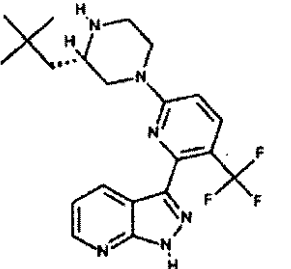
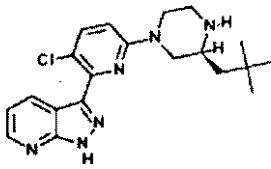
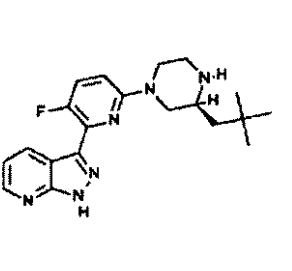
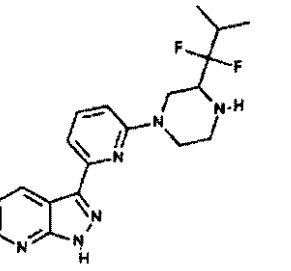
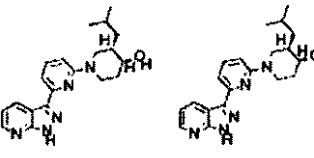
10

20

30

【 0 3 3 6】

【表 1 - 1 2】

133 	134 	135 
136 	137 	138 
139 	140 	141 
142 	143 	144 

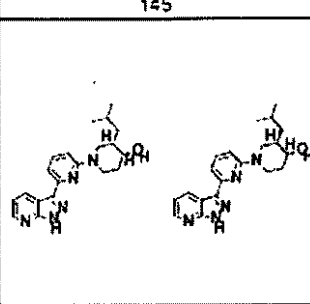
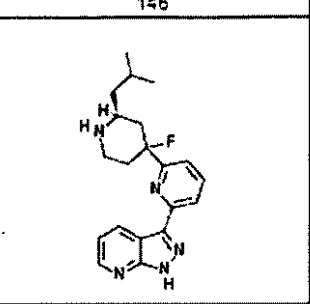
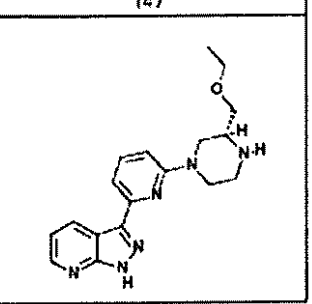
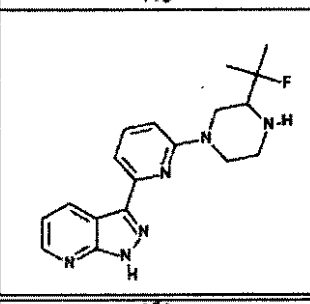
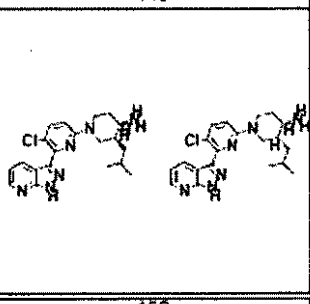
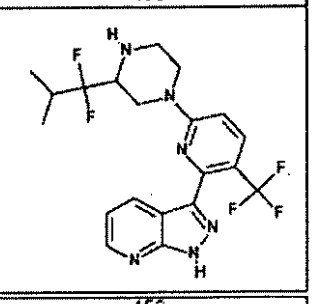
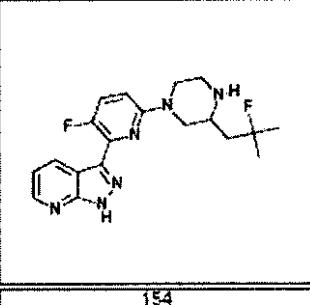
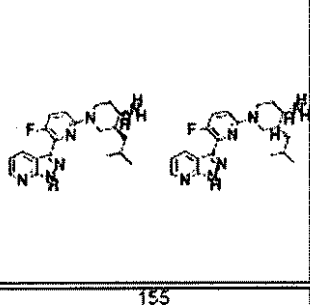
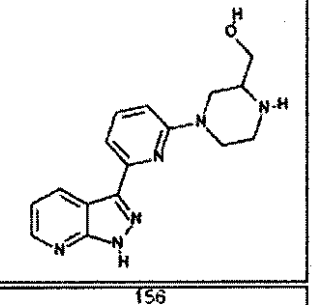
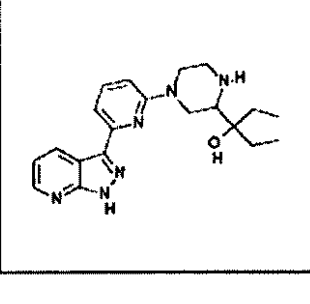
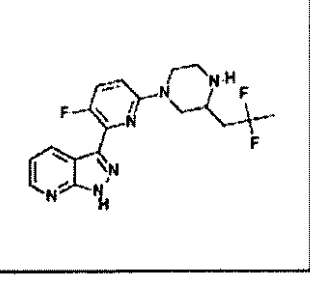
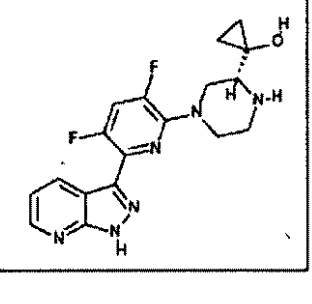
【 0 3 3 7】

10

20

30

【表 1 - 1 3】

145	146	147
		
148	149	150
		
151	152	153
		
154	155	156
		

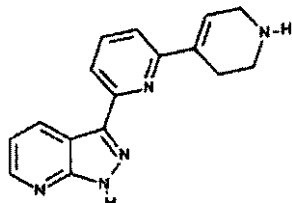
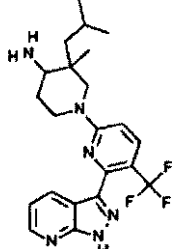
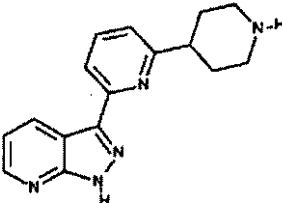
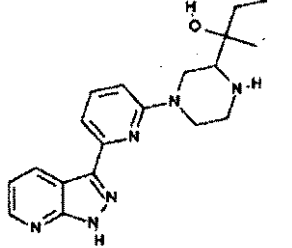
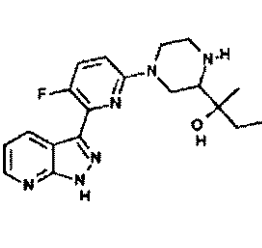
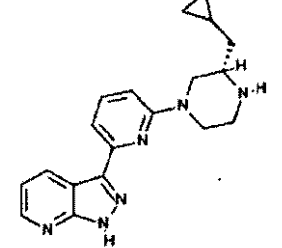
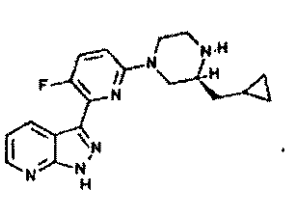
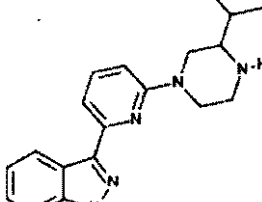
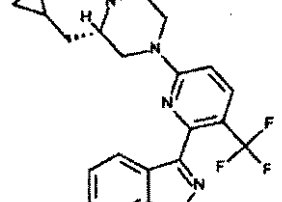
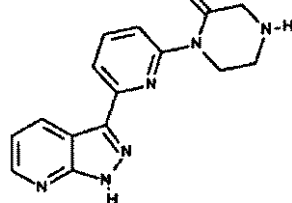
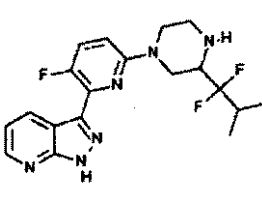
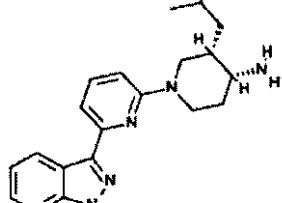
10

20

30

【 0 3 3 8】

【表 1 - 1 4】

157 	158 	159 
160 	161 	162 
163 	164 	165 
166 	167 	168 

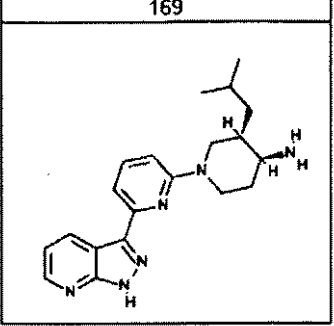
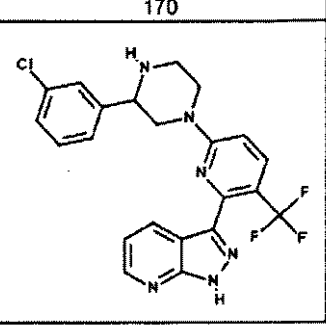
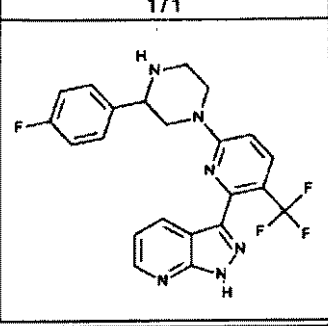
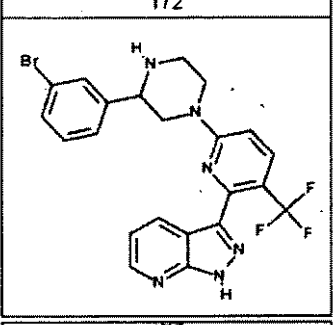
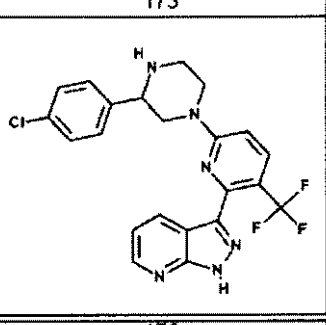
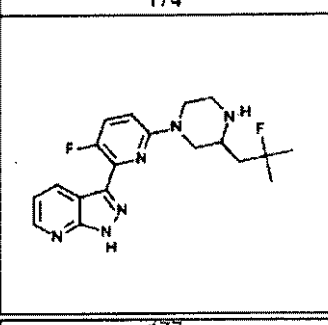
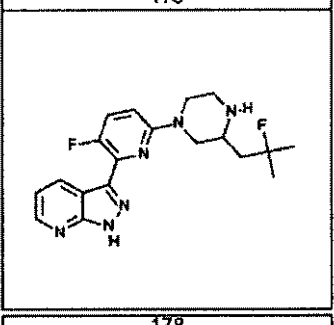
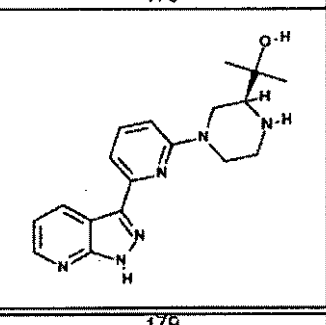
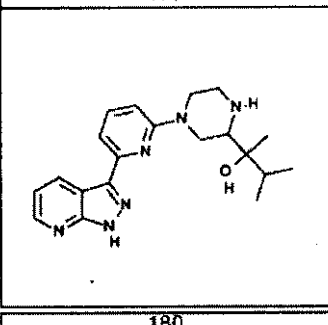
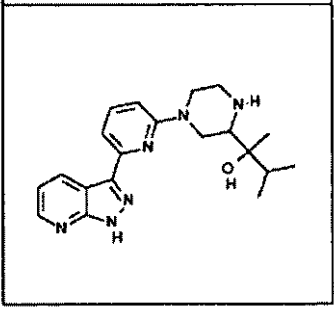
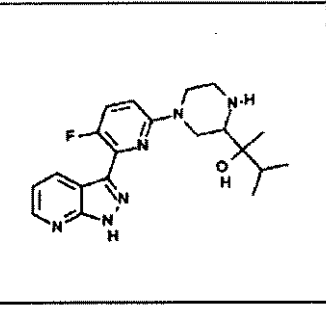
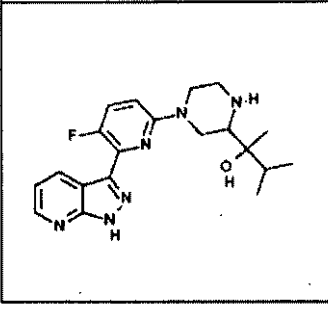
【 0 3 3 9 】

10

20

30

【表 1 - 1 5】

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

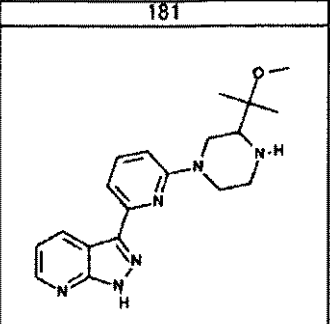
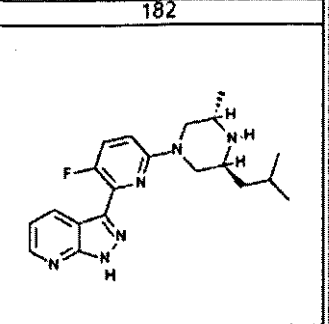
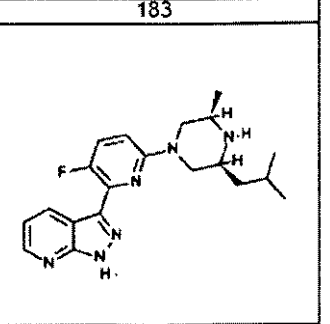
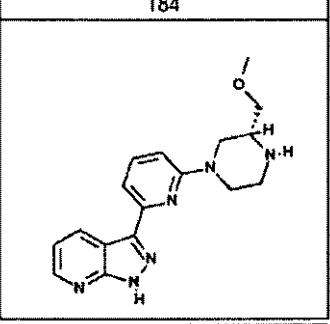
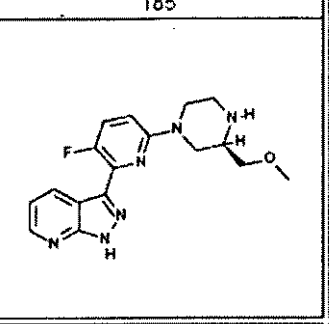
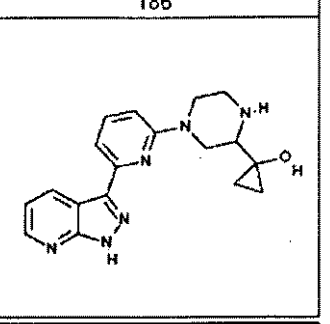
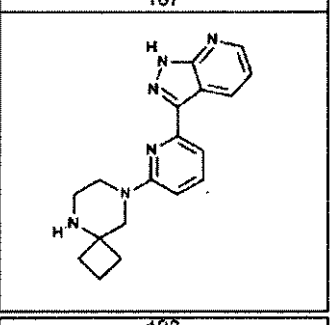
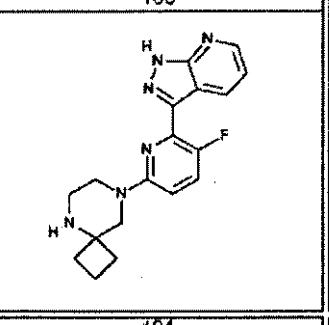
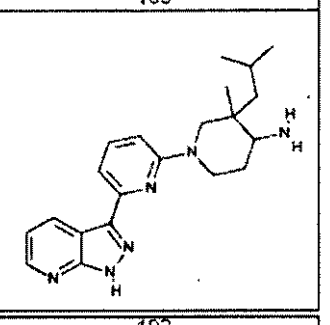
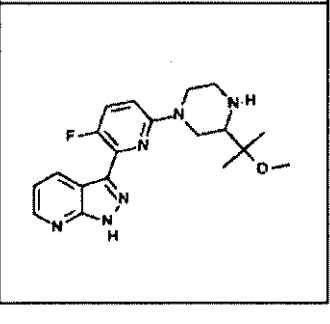
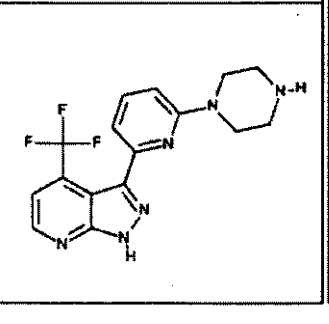
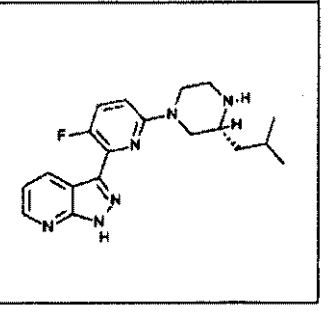
【 0 3 4 0 】

10

20

30

【表 1 - 1 6】

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

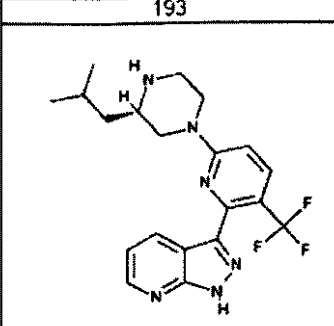
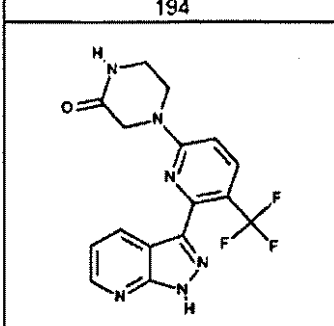
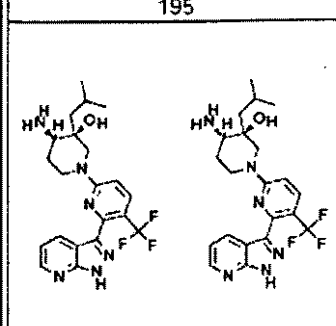
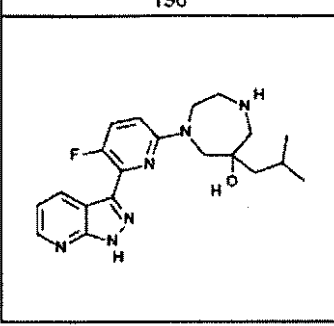
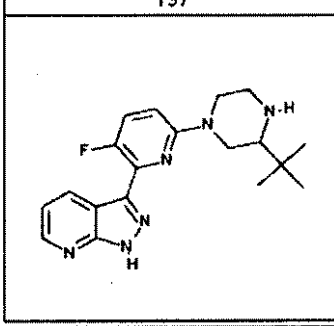
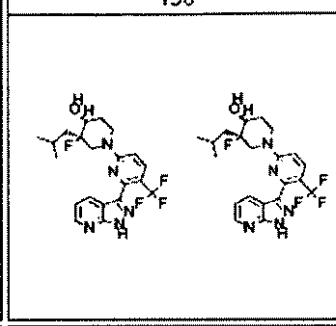
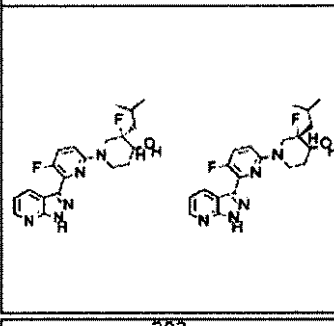
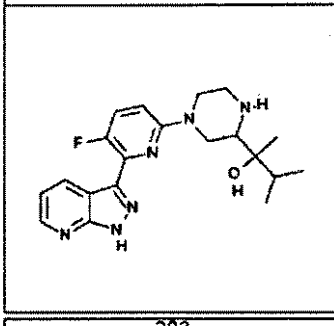
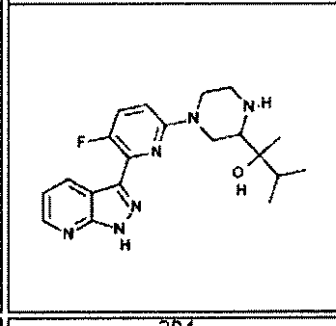
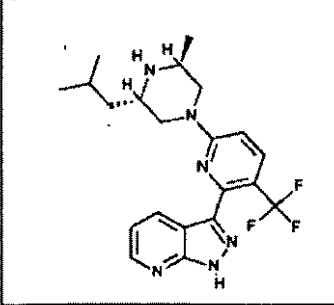
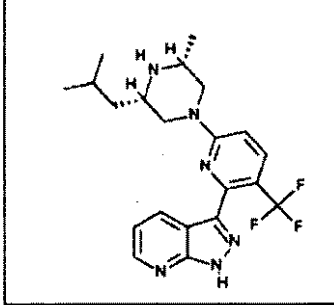
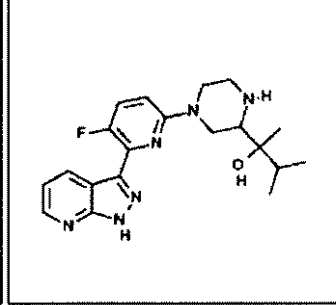
【 0 3 4 1 】

10

20

30

【表 1 - 1 7】

193	194	195
		
196	197	198
		
199	200	201
		
202	203	204
		

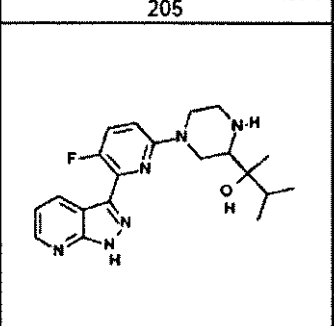
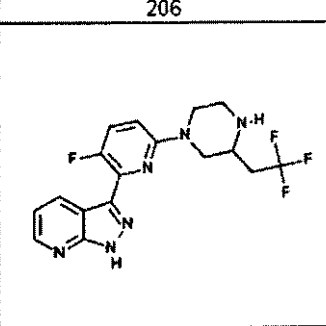
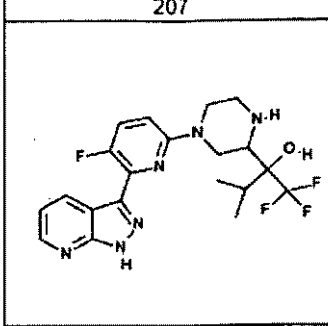
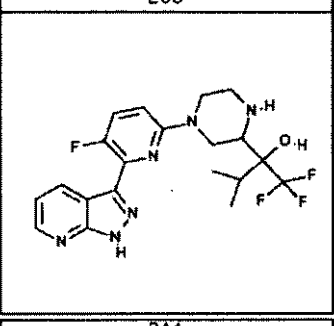
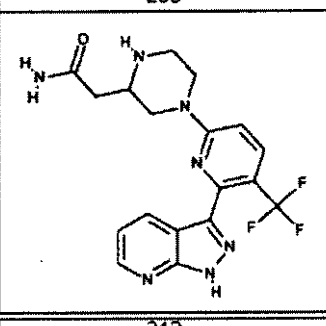
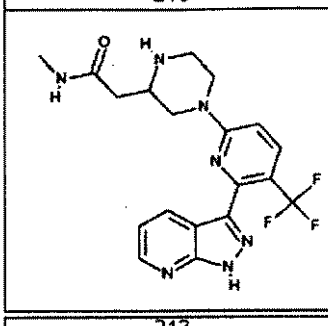
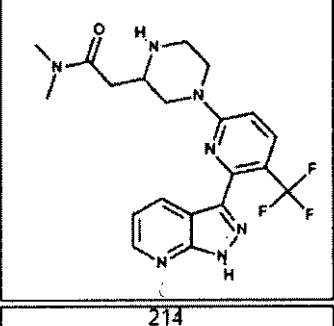
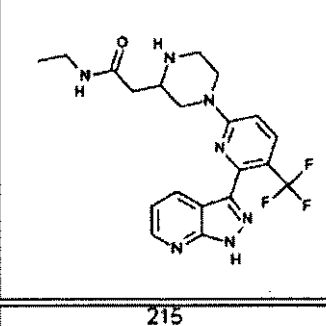
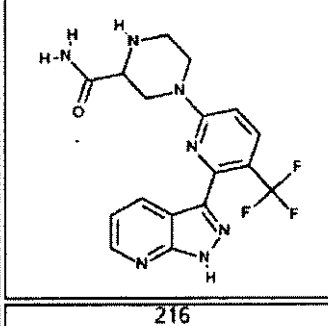
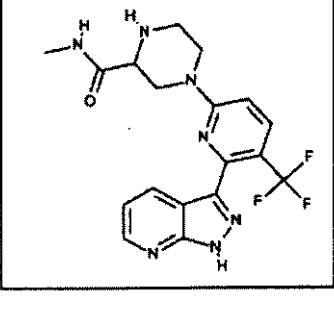
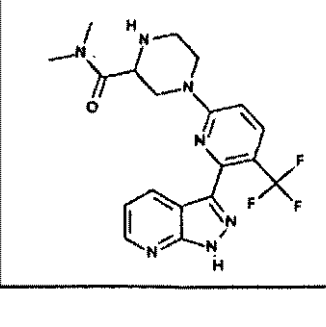
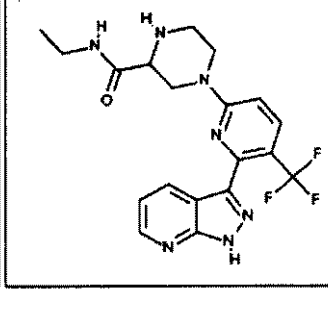
【 0 3 4 2】

10

20

30

【表 1 - 1 8】

205	206	207
		
208	209	210
		
211	212	213
		
214	215	216
		

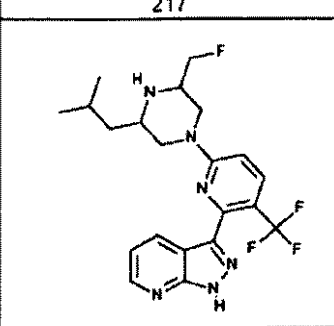
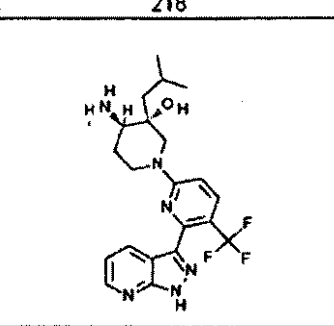
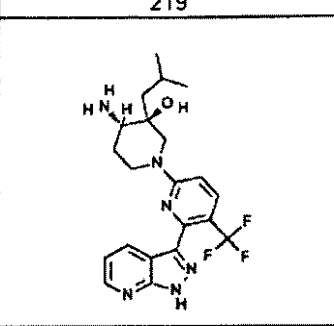
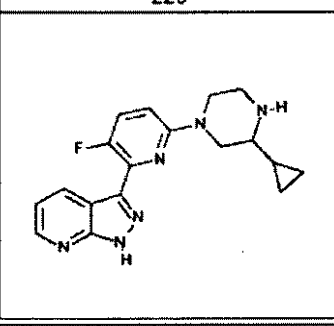
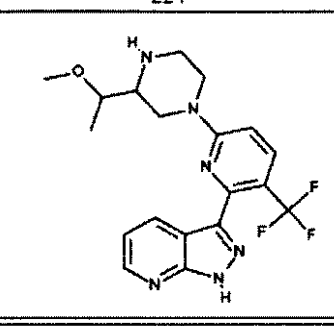
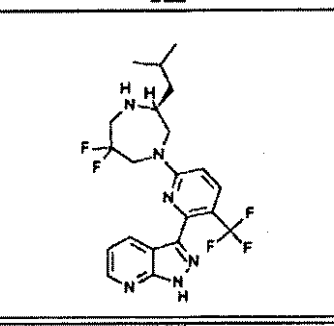
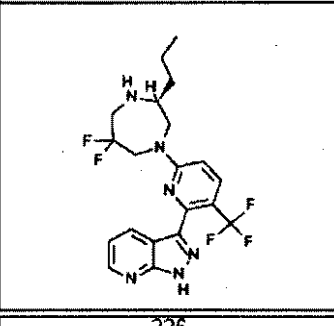
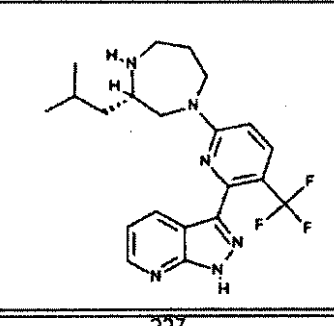
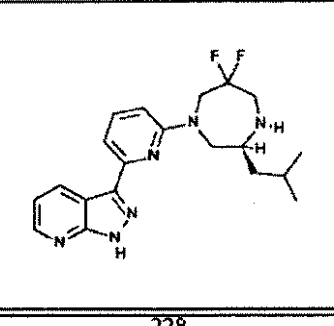
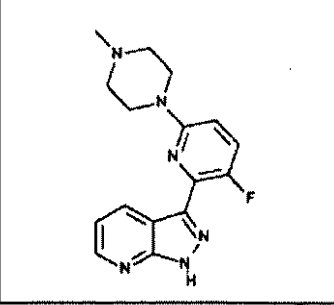
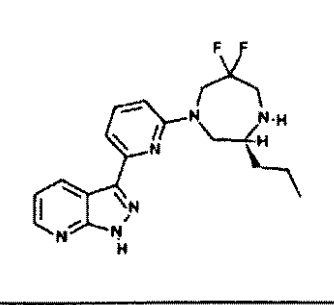
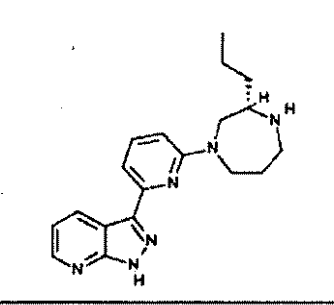
【 0 3 4 3】

10

20

30

【表 1 - 1 9】

217	218	219
		
220	221	222
		
223	224	225
		
226	227	228
		

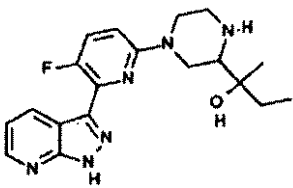
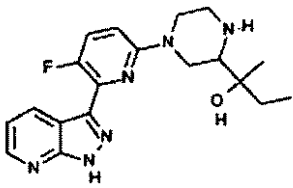
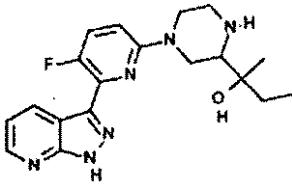
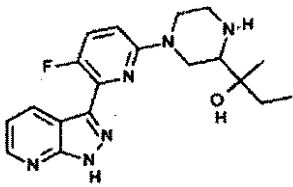
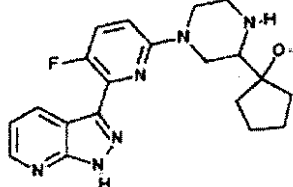
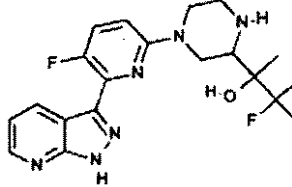
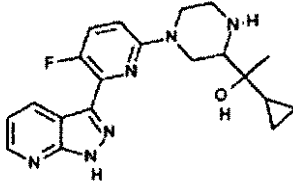
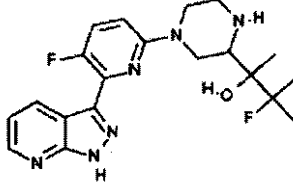
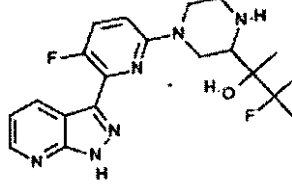
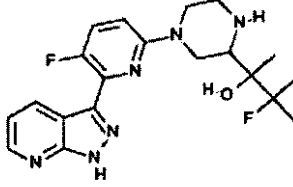
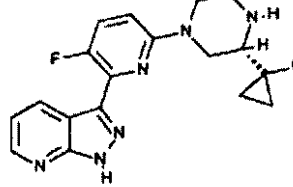
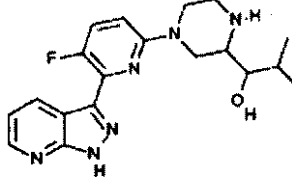
【 0 3 4 4】

【表 1 - 2 0】

229	230	231
232	233	234
235	236	237
238	239	240

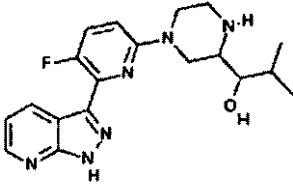
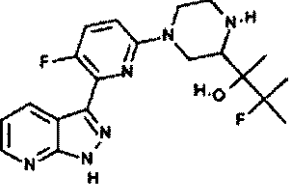
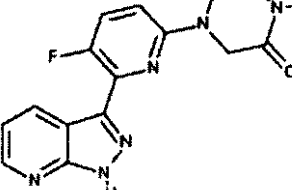
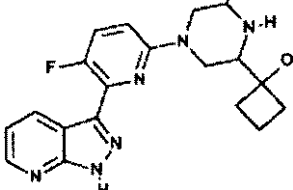
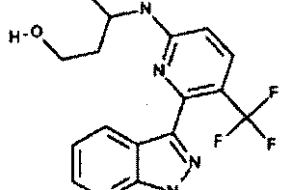
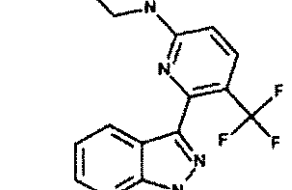
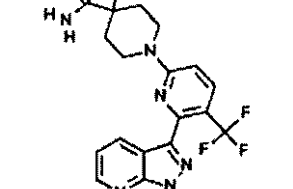
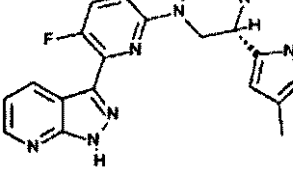
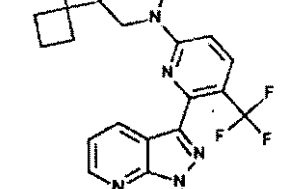
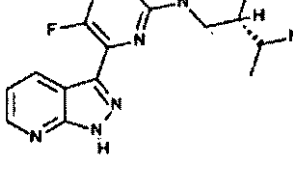
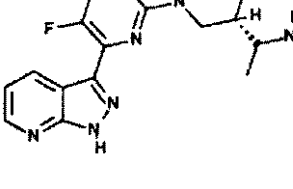
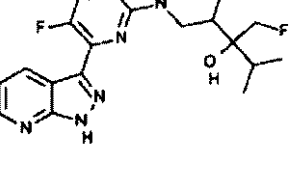
【 0 3 4 5】

【表 1 - 2 1】

241	242	243
		
244	245	246
		
247	248	249
		
250	251	252
		

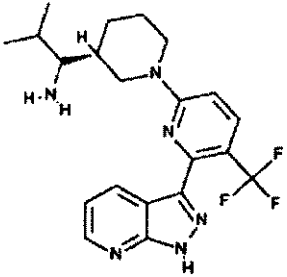
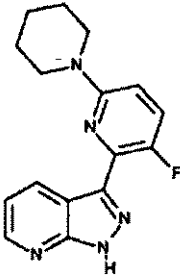
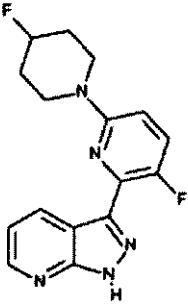
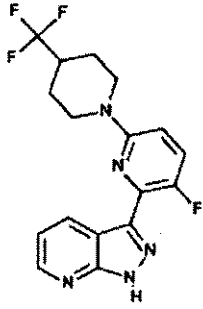
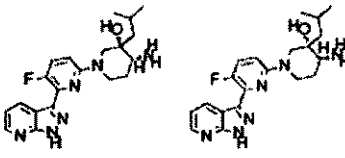
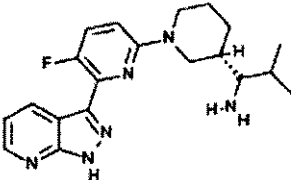
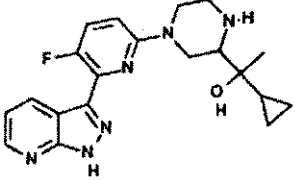
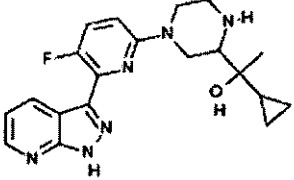
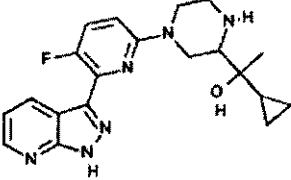
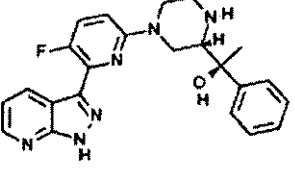
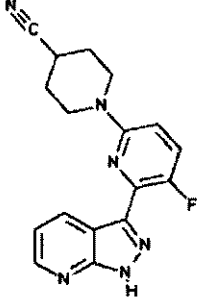
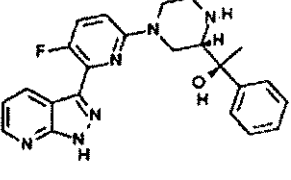
【 0 3 4 6 】

【表 1 - 2 2】

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

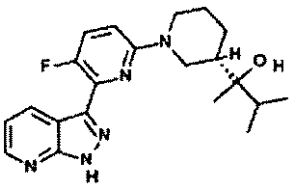
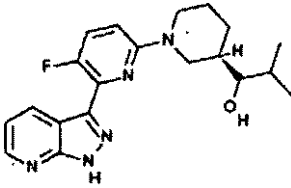
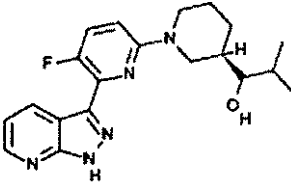
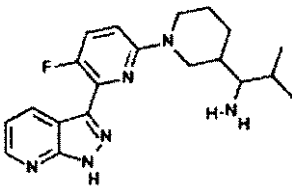
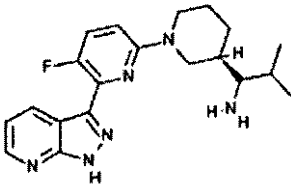
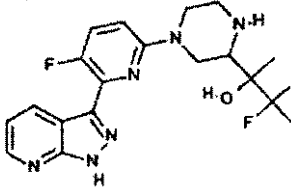
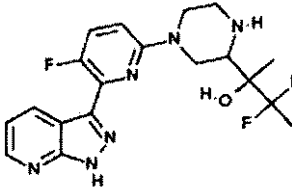
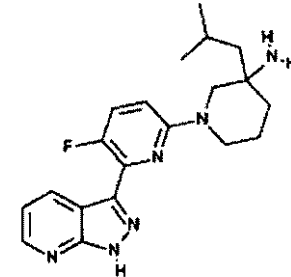
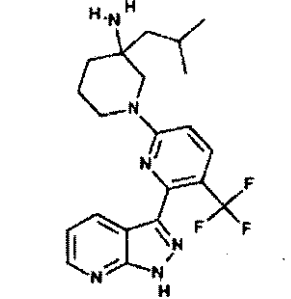
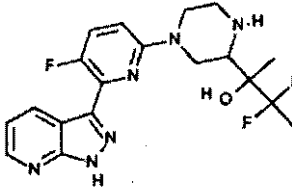
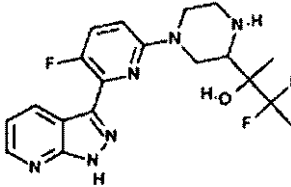
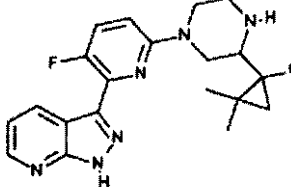
【 0 3 4 7】

【表 1 - 2 3】

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

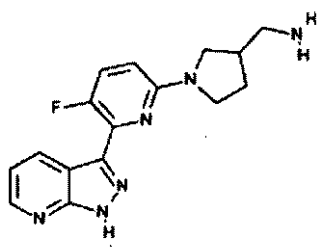
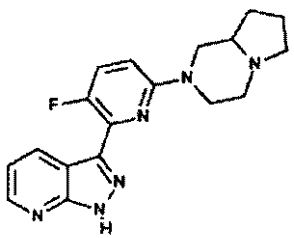
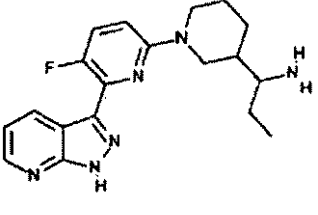
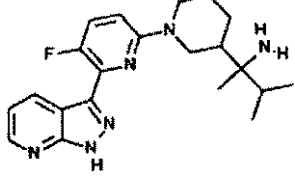
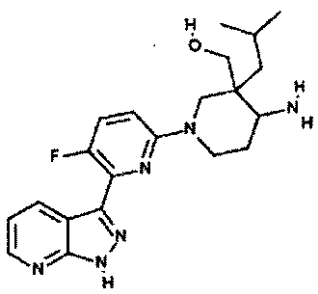
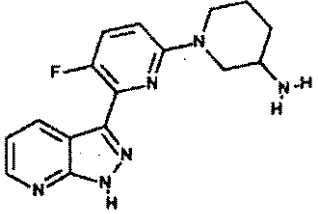
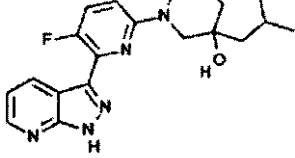
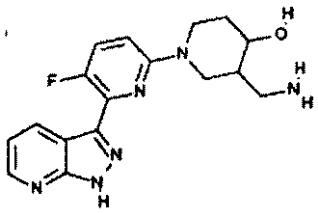
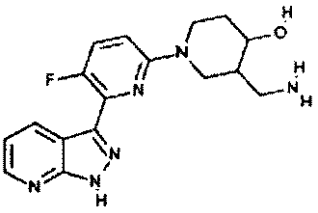
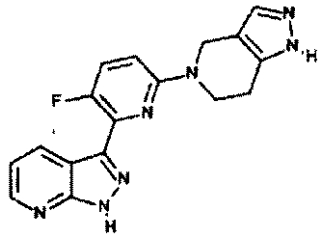
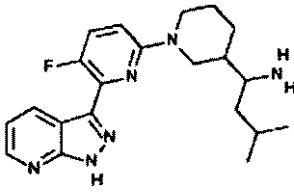
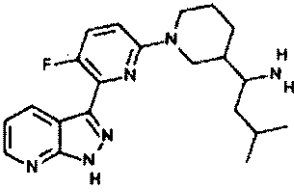
【 0 3 4 8 】

【表 1 - 2 4】

277	278	279
		
280	281	282
		
283	284	285
		
286	287	288
		

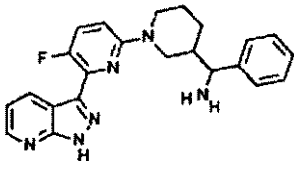
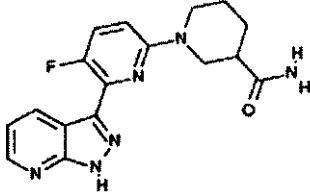
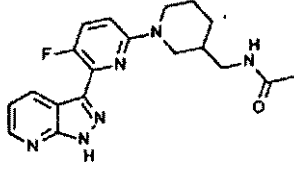
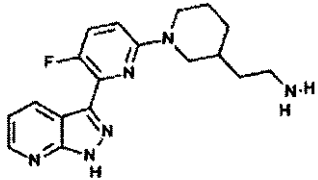
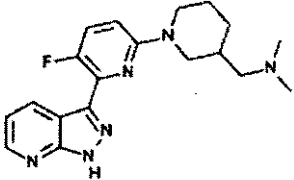
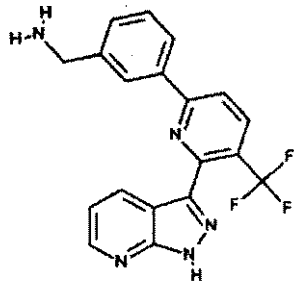
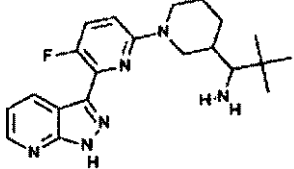
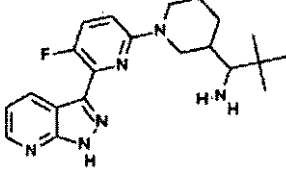
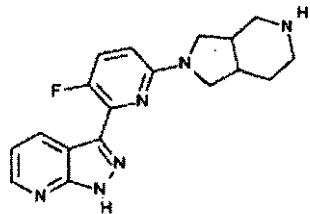
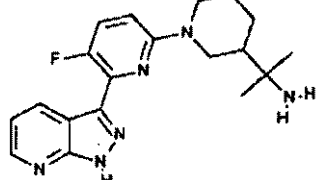
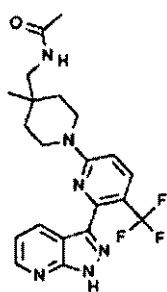
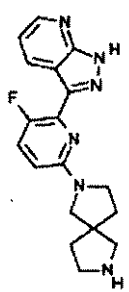
【 0 3 4 9】

【表 1 - 2 5】

289	290	291
		
292	293	294
		
295	296	297
		
298	299	300
		

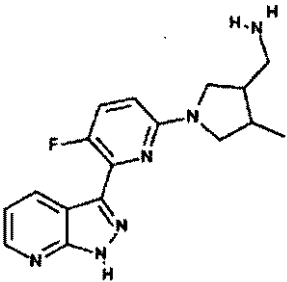
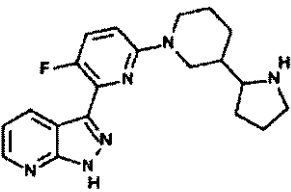
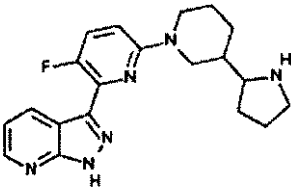
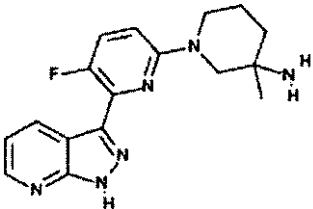
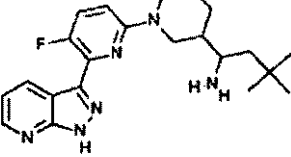
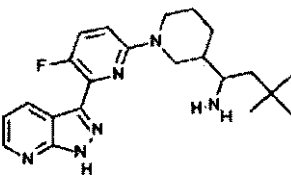
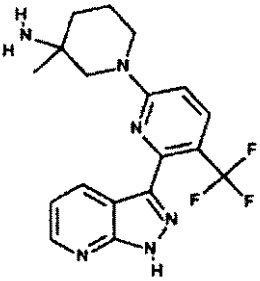
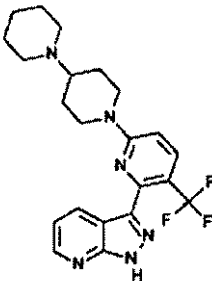
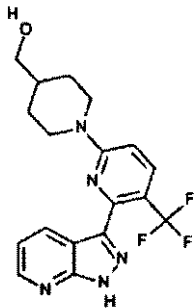
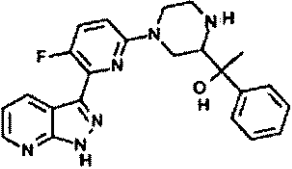
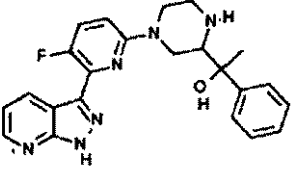
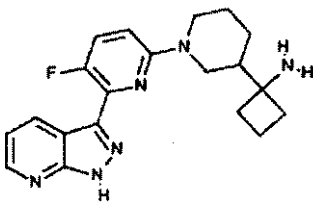
【 0 3 5 0 】

【表 1 - 2 6】

301	302	303
		
304	305	306
		
307	308	309
		
310	311	312
		

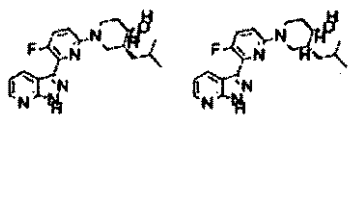
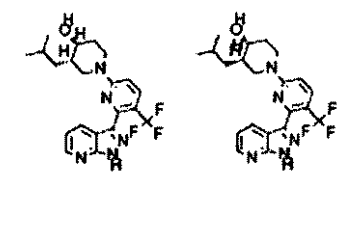
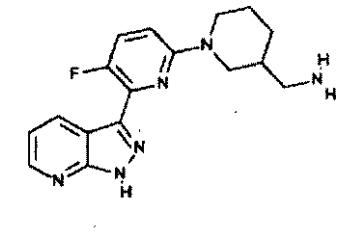
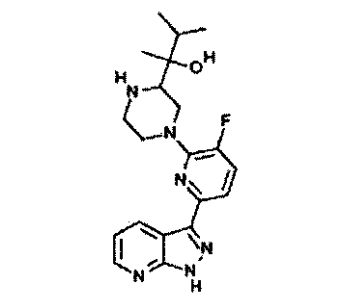
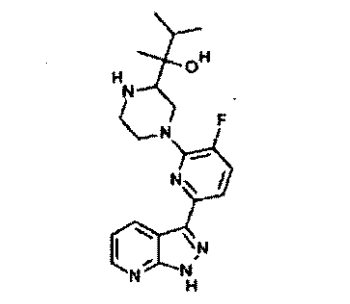
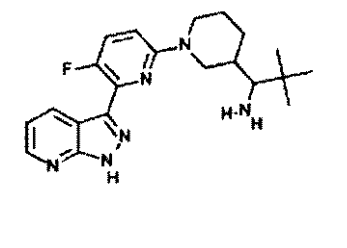
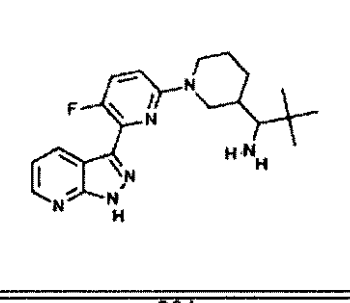
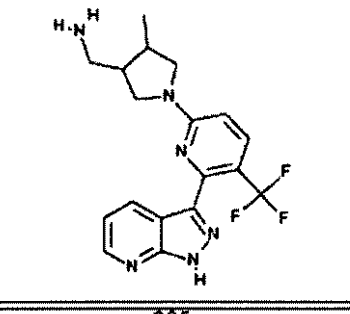
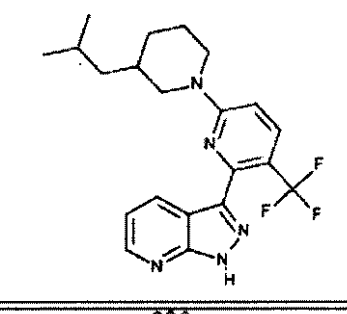
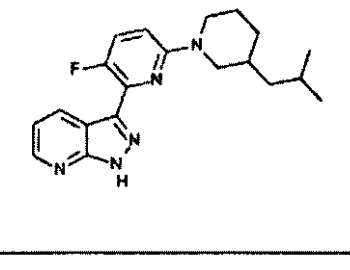
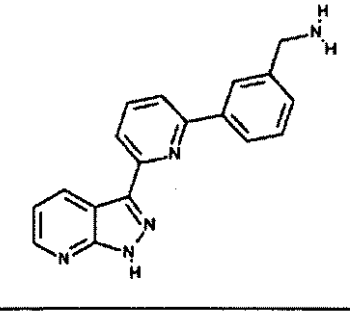
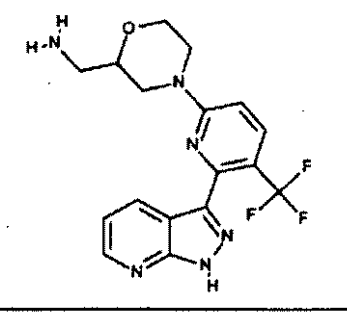
【 0 3 5 1】

【表 1 - 2 7】

313	314	315
		
316	317	318
		
319	320	321
		
322	323	324
		

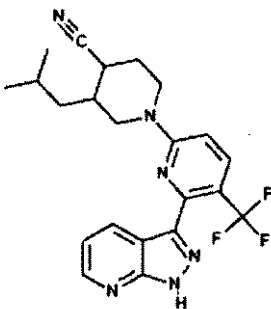
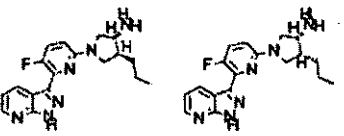
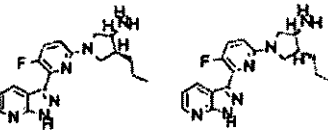
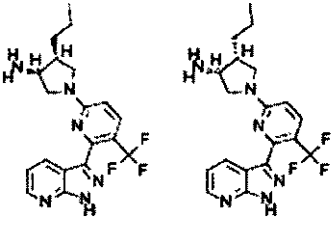
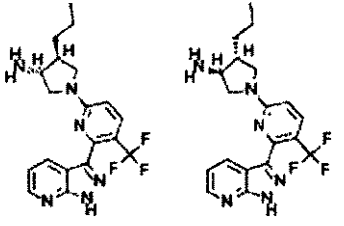
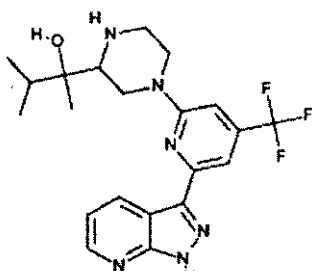
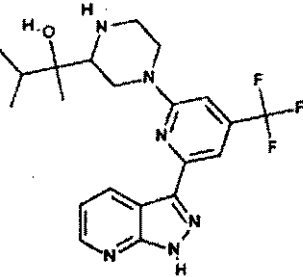
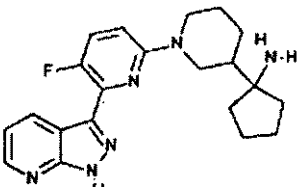
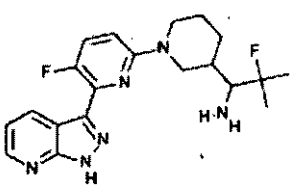
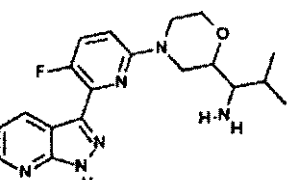
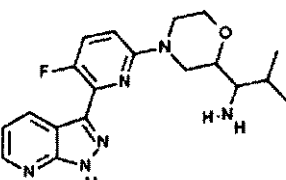
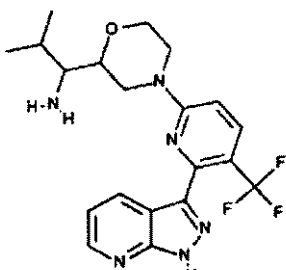
【 0 3 5 2】

【表 1 - 2 8】

325 	326 	327 
328 	329 	330 
331 	332 	333 
334 	335 	336 

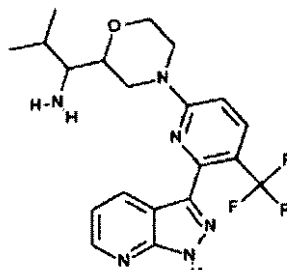
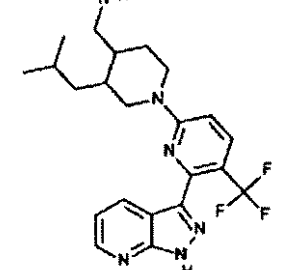
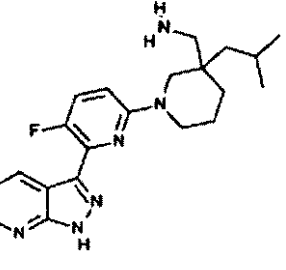
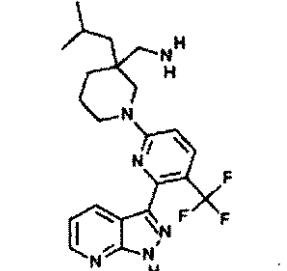
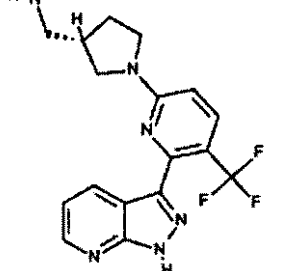
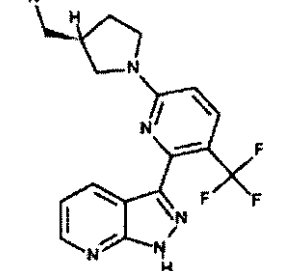
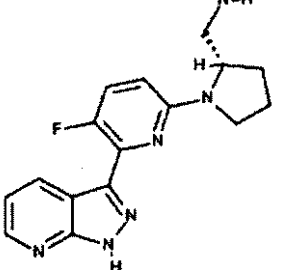
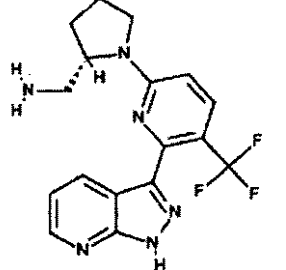
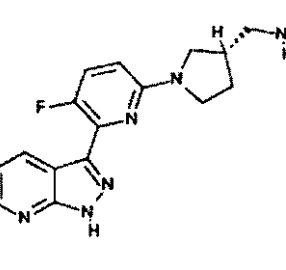
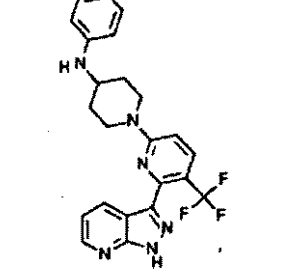
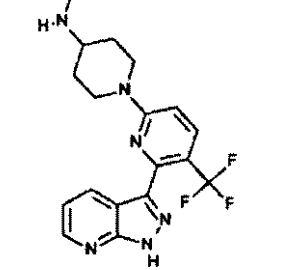
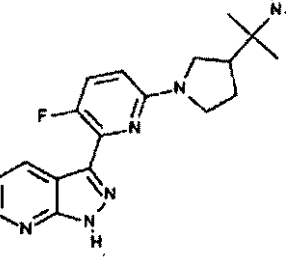
【 0 3 5 3】

【表 1 - 2 9】

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

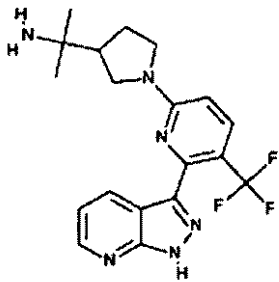
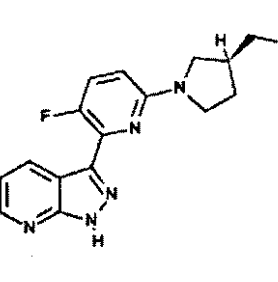
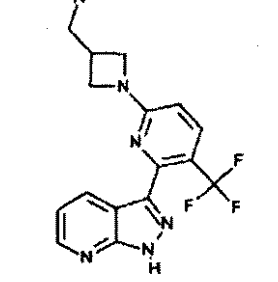
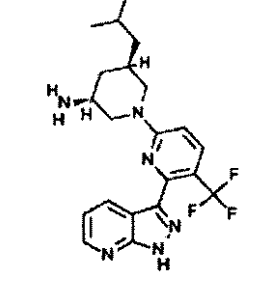
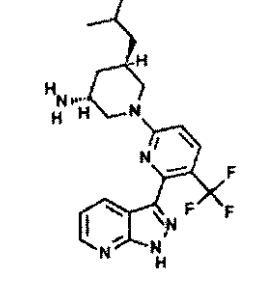
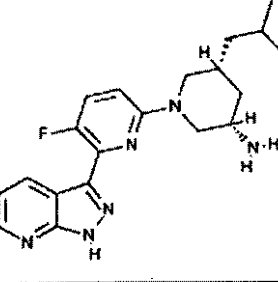
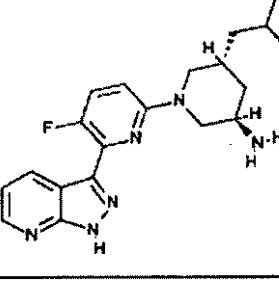
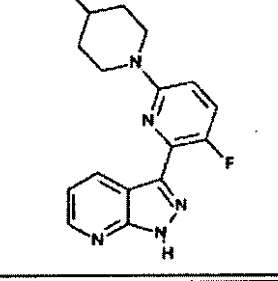
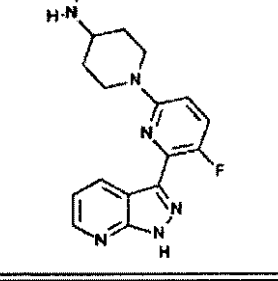
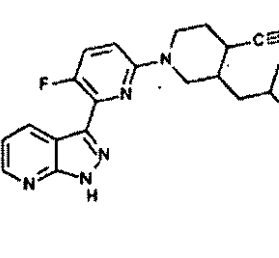
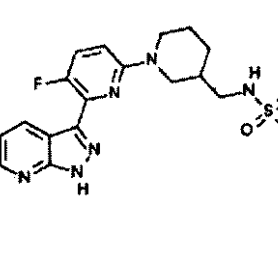
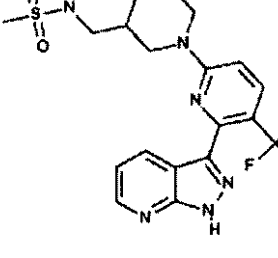
【 0 3 5 4】

【表 1 - 3 0】

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

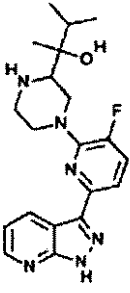
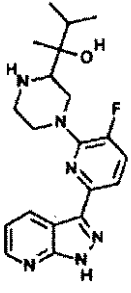
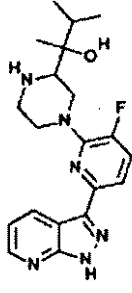
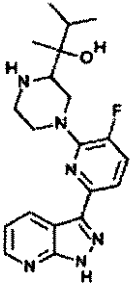
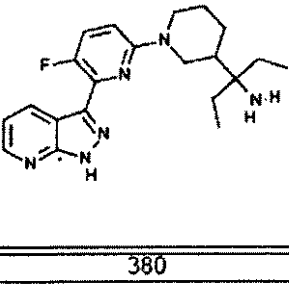
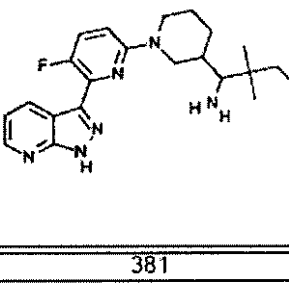
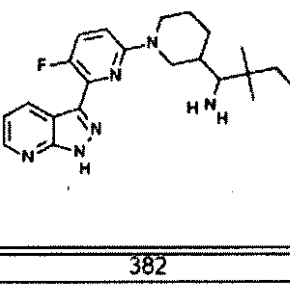
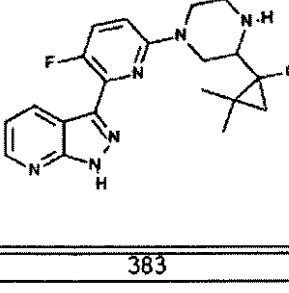
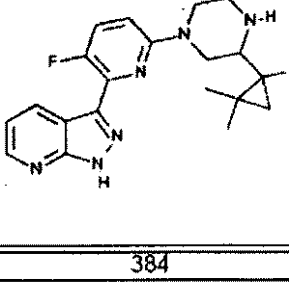
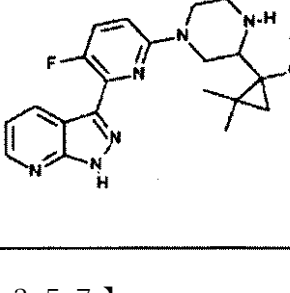
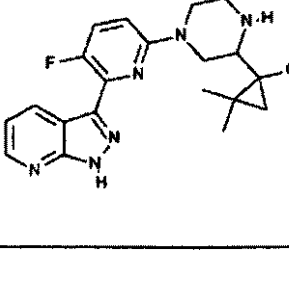
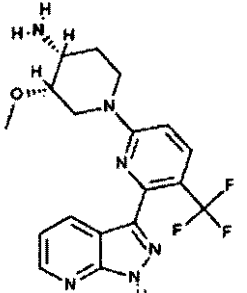
【 0 3 5 5】

【表 1 - 3 1】

361 	362 	363 
364 	365 	366 
367 	368 	369 
370 	371 	372 

【 0 3 5 6 】

【表 1 - 3 2】

373	374	375
		
376	377	378
		
379	380	381
		
382	383	384
		

【 0 3 5 7】

【表 1 - 3 3】

385	386	387
388	389	390
391	392	393
394	395	396

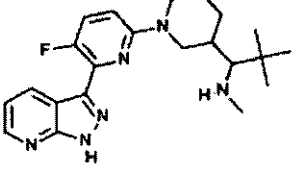
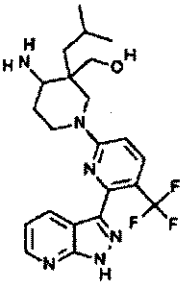
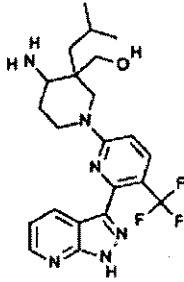
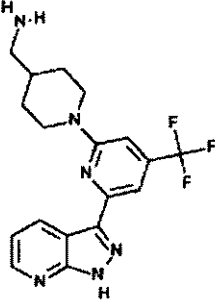
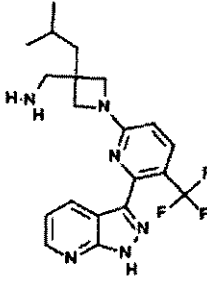
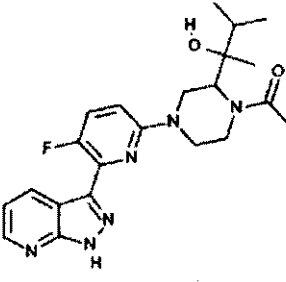
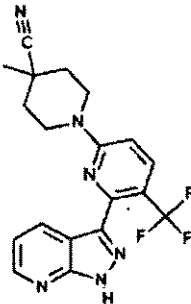
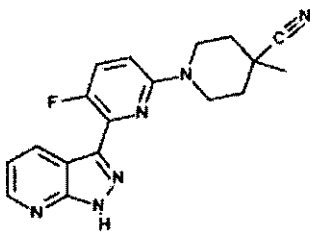
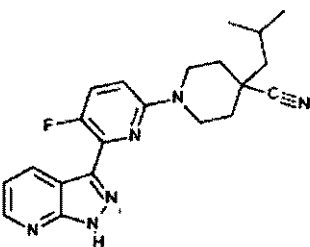
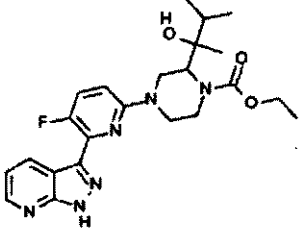
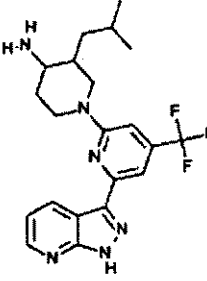
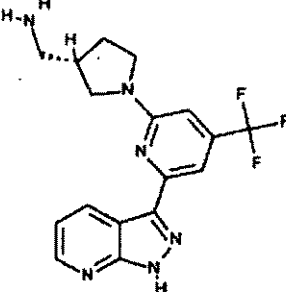
【 0 3 5 8 】

【表 1 - 3 4】

397	398	399
400	401	402
403	404	405
406	407	408

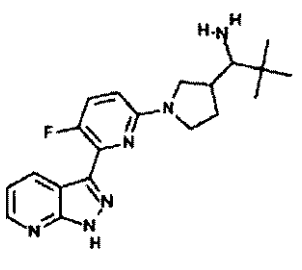
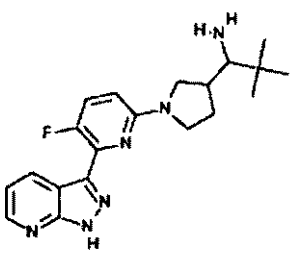
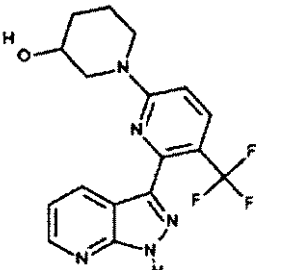
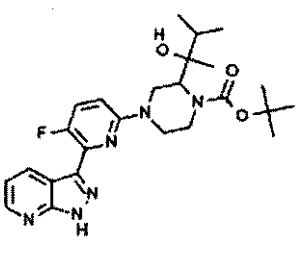
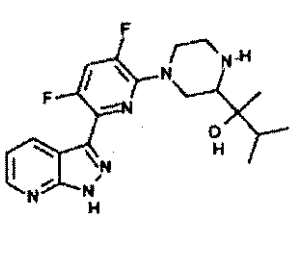
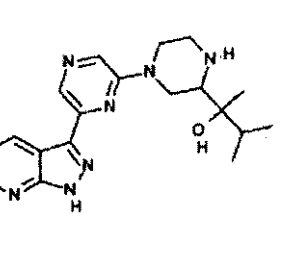
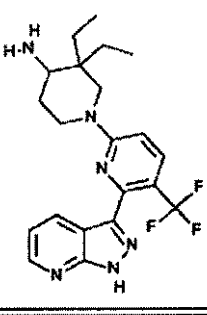
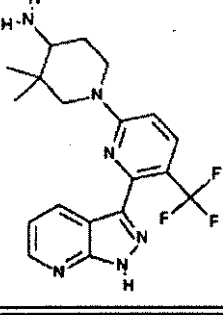
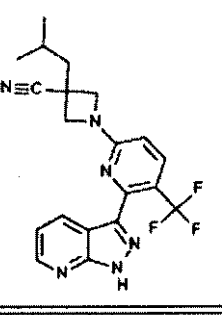
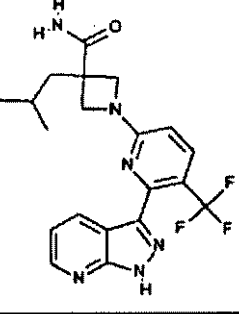
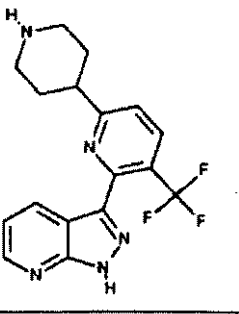
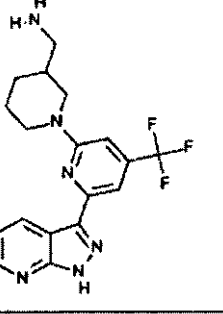
【 0 3 5 9 】

【表 1 - 3 5】

409 	410 	411 
412 	413 	414 
415 	416 	417 
418 	419 	420 

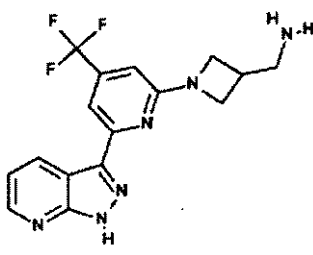
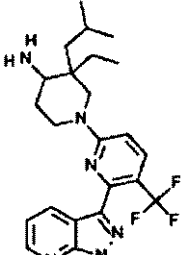
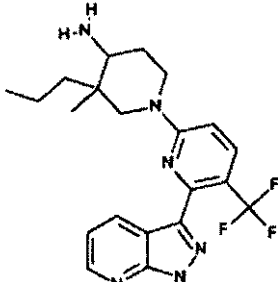
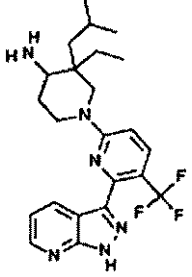
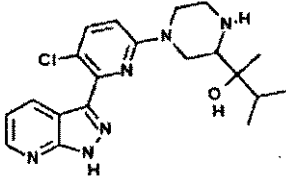
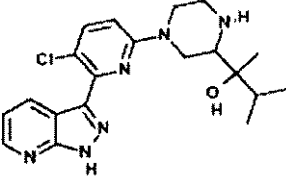
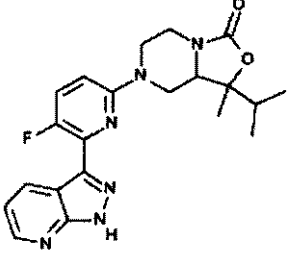
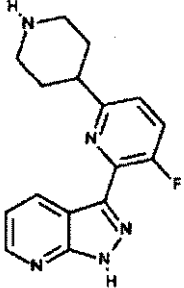
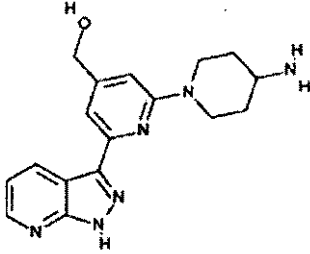
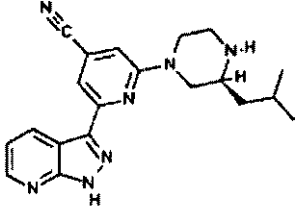
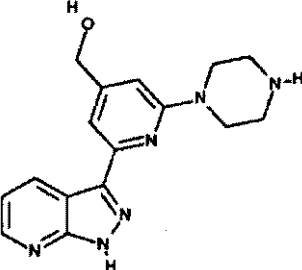
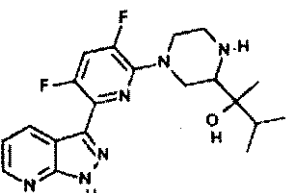
【 0 3 6 0】

【表 1 - 3 6】

421	422	423
		
424	425	426
		
427	428	429
		
430	431	432
		

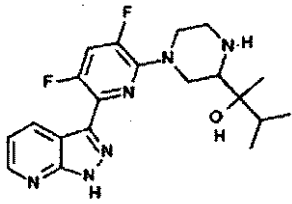
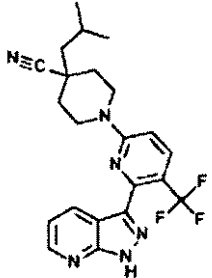
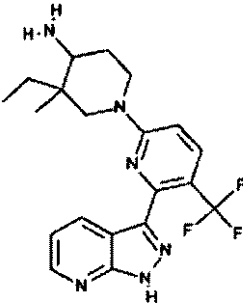
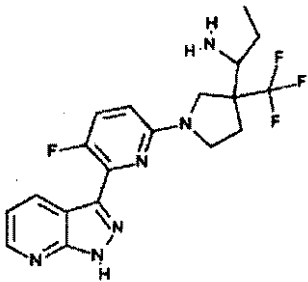
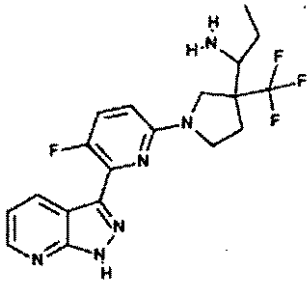
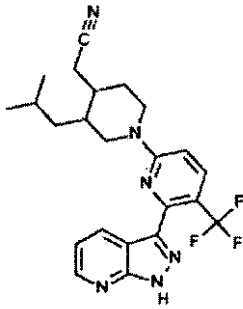
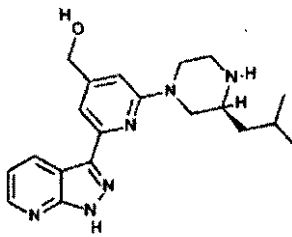
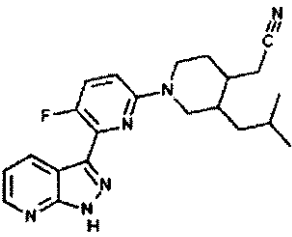
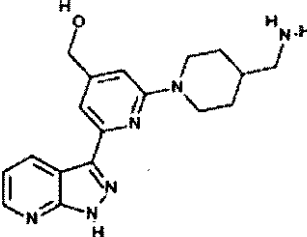
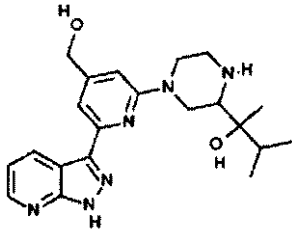
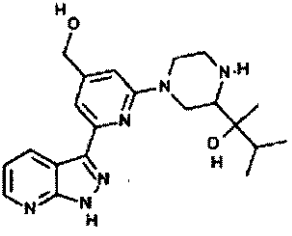
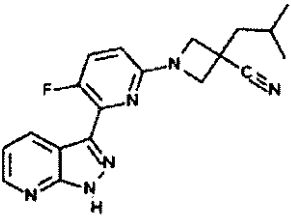
【 0 3 6 1】

【表 1 - 3 7】

433 	434 	435 
436 	437 	438 
439 	440 	441 
442 	443 	444 

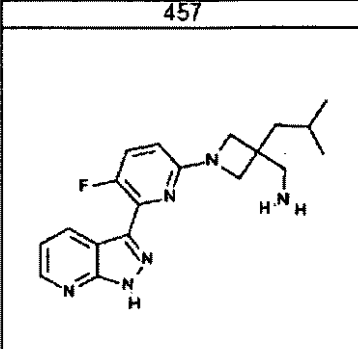
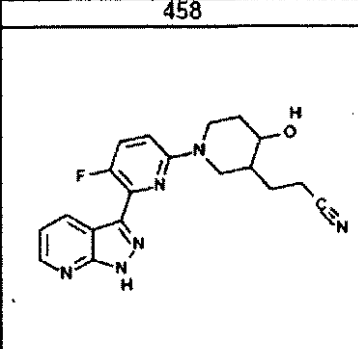
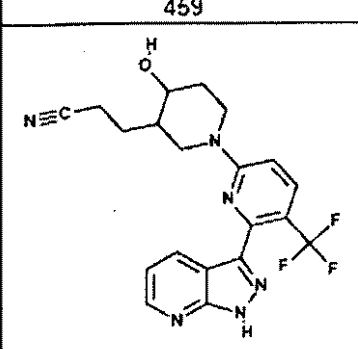
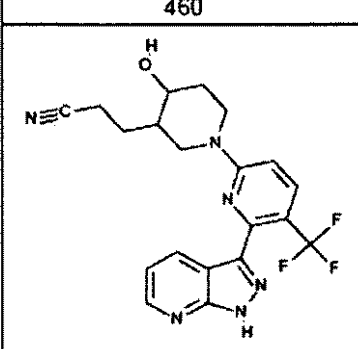
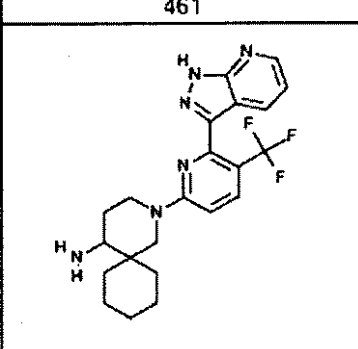
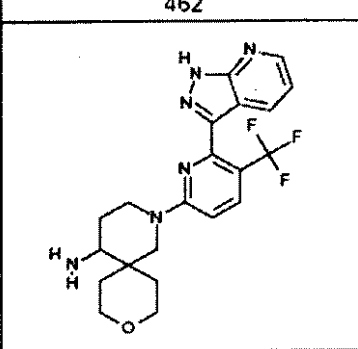
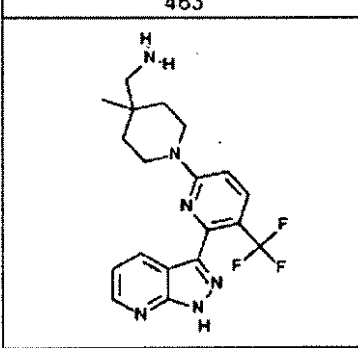
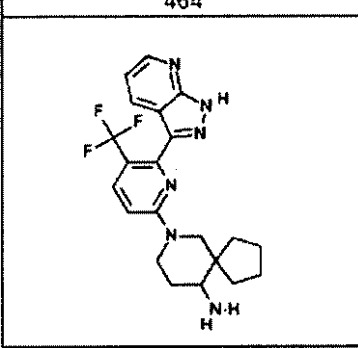
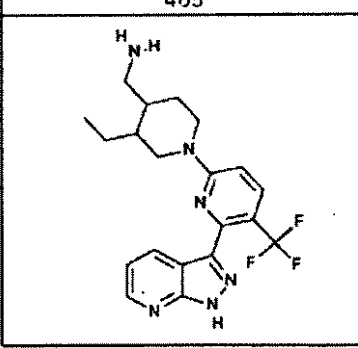
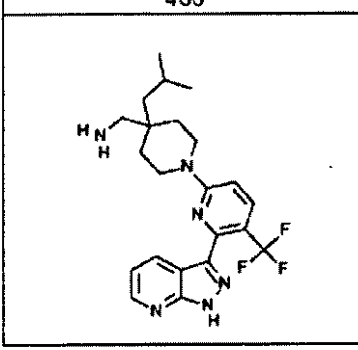
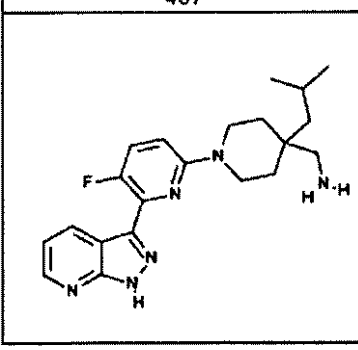
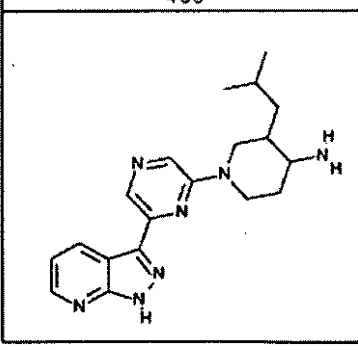
【 0 3 6 2】

【表 1 - 3 8】

445 	446 	447 
448 	449 	450 
451 	452 	453 
454 	455 	456 

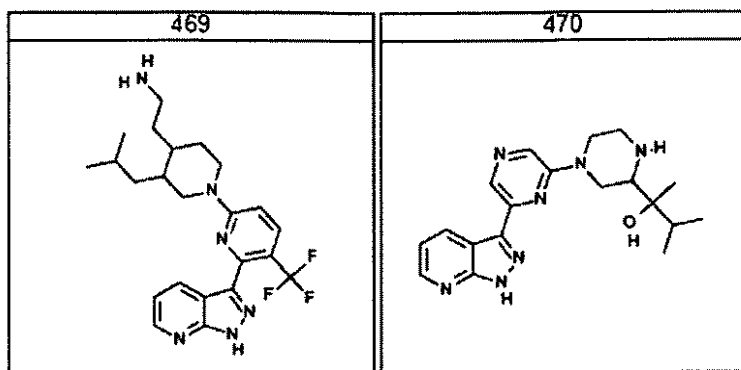
【 0 3 6 3 】

【表 1 - 3 9】

457	458	459
		
460	461	462
		
463	464	465
		
466	467	468
		

【 0 3 6 4】

【表 1 - 4 0】



10

基本合成法

本発明の化合物は、当業者に一般に公知のステップを用いて本明細書に照らして調製することができる。これらの化合物は、これらに限定されないが、LCMS（液体クロマトグラフィー質量分析）、HPLCおよびNMR（核磁気共鳴）を含む公知の方法で分析することができる。以下に示す具体的な条件は例としてに過ぎず、本発明の化合物を作製するために用いることができる条件の範囲を限定しようとするものではないことを理解すべきである。それどころか、本発明は、本発明の化合物を作製するために本明細書に照らして当業者に明らかな条件も包含する。別段の言及のない限り、以下のスキームにおけるすべての変数は本明細書で定義する通りである。基本スキーム：

20

【実施例】

【0365】

質量分析試料を、エレクトロスプレーイオン化を用いた単一MSモードで動作するMicroMass Quattro Micro質量分析計で分析した。試料を、クロマトグラフィーを用いて質量分析計中に導入した。すべての質量分析について、移動相は、10 mM pH 7 酢酸アンモニウムおよび1：1アセトニトリル-メタノール混合物からなった。方法A：カラム勾配条件は、3.5分の勾配時間にわたって5%～100%アセトニトリル-メタノールであり、ACE5C8 3.0×75 mmカラムで4.8分の実行時間であった。流量は1.2 mL/分であった。方法B：カラム勾配は、10分の勾配時間

30

【0366】

¹H-NMRスペクトルは、Bruker DPX 400装置を用いて400 MHzで記録した。

【0367】

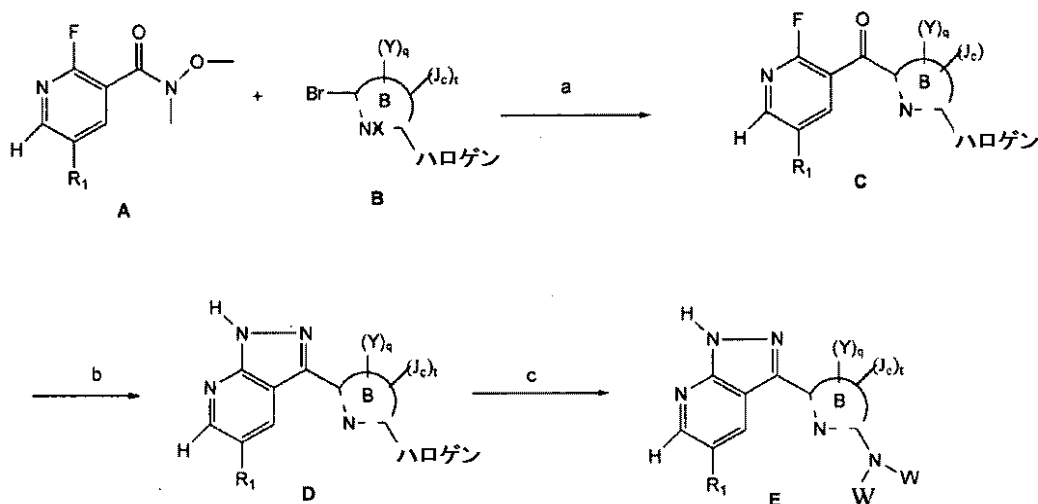
以下の式I、II、III、IV、V、VI、VIIまたはVIIIの化合物は、以下のようにして調製し、分析することができる：

40

スキーム I

【0368】

【化 2 2】



10

試薬および条件：a) *n*-BuLi または グリニャール試薬、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 、THF；b) NH_2NH_2 、THF、 80°C ；c) K_2CO_3 、DMF、 110°C または $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、NaOtBu、DME、配位子、 90°C 。

【0369】

上記スキーム I は式 E の化合物の調製のための一般的経路を示す。その変数は本明細書で定義する通りであり、 $\text{N}(\text{W})_2$ は本明細書で定義する環 C を形成する。ワインレブ (Weinreb) アミド A を、*n*-ブチルリチウムまたはグリニャール試薬の存在下で化合物 B とカップリングして式 C の化合物を生成させる。次いで化合物 C を、ヒドラジンの存在下で加熱して中間体 D を得る。式 D の化合物を、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド (DMSO)、*n*-ブタノール (*n*-Bu-OH) などの適切な溶媒中、炭酸カリウム、ジイソプロピルエチルアミン (DIEPEA)、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (DBU) などの適切な塩基存在下、約 $70^{\circ}\text{C} \sim 110^{\circ}\text{C}$ 、約 $80^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、約 $90^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ で、任意選択で保護されたアミンで置換してアミン置換ヘテロアロイルピラゾロピリジンを得る。あるいは、その置換を、触媒としての Pd ならびに当業者に周知の一連の塩基および配位子を用いて、ブッフバル (Buchwald) 型の条件で実施することができる。

20

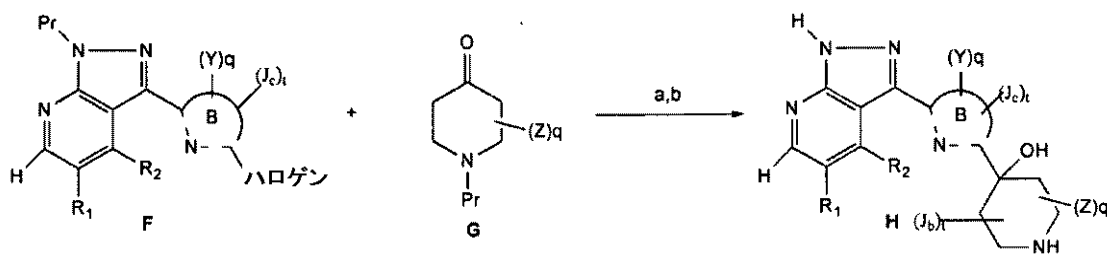
30

【0370】

スキーム II

【0371】

【化 2 3】



40

試薬および条件：a) *n*-BuLi または グリニャール試薬、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 、THF；b) TFA、Et₃SiH、 0°C 。

【0372】

上記スキーム 2 は式 H の化合物の調製のための一般的経路を示す。R₁、R₂、Y、Z および環 B は本明細書で定義する通りである。ハロゲン誘導体 F を、*n*-ブチルリチウムまたはグリニャール試薬の存在下で、ピペリドン誘導体 G とカップリングして化合物を生成させ、続いて酸性条件で処理し、保護基を取り外して所望の化合物 H を得る。

50

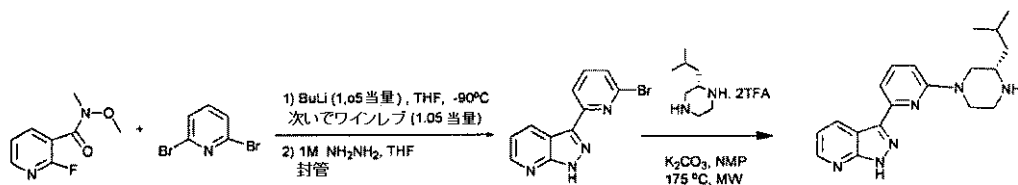
【0373】

(実施例1)

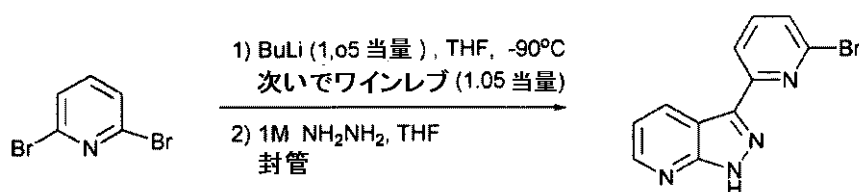
(S)-3-(6-(3-イソブチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(化合物番号7)

【0374】

【化24-1】



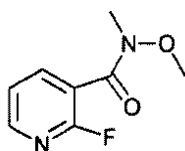
10



20

【0375】

【化24-2】



3-(6-ブロモピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン
ヘキサン中の2.5M BuLi溶液(55ml、131mmol、1.05当量)を、20分間かけて、N₂雰囲気下(液体N₂/Et₂O浴)でT<-90℃に冷却したTHF(300ml)中のジブロモピリジン(31g、137mmol、1当量)の灰色懸濁液に滴下した。添加の間、温度は-95℃<T<-90℃に保持した。添加し終わる前に、懸濁液はむぎわら色の溶液に変化した。T<-90℃で10分間攪拌した。THF(20ml)中のワインレブ(25g、137mmol、1.05当量)誘導体の溶液を15分間かけて滴下した。-90℃で1時間攪拌した。反応混合物を-90℃でNH₄Cl飽和水溶液(20ml)でクエンチした。反応混合物をジエチルエーテル(400ml)で希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液(100ml)およびブライン(100ml)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空下で濃縮した。得られた黄色固体をPE/Et₂O(8-2)混合物中で摩砕し、ろ過した。残留物をTHF(約250ml)中の1Mヒドラジンの溶液に溶解し、封管中、80℃で終夜攪拌した。固体が析出し、これをろ別した(ろ液1)。固体をメタノール中で摩砕し、ろ別した(固体1)。ろ液1を濃縮し、メタノール中で摩砕し、ろ別して固体2を得た。残りのすべてのろ液を濃縮し、固体をMeOH中で摩砕し、ろ別した(固体3)。

30

40

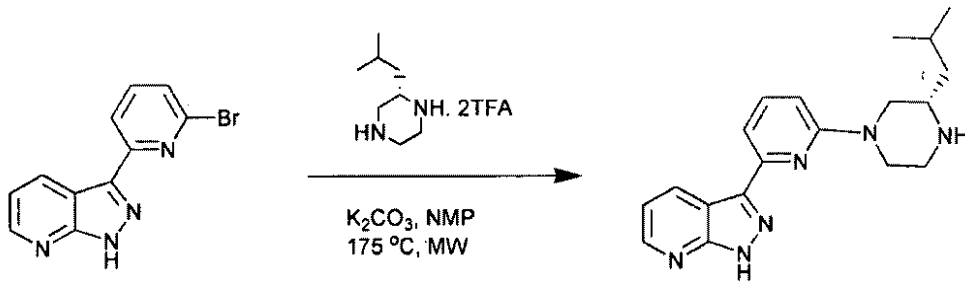
【0376】

固体を一緒にして真空下で乾燥して23gの生成物を得た。(灰白色粉末;収率:63%)
1H NMR (DMSO-d₆) 7.36-7.39 (1H, m), 7.65-7.67 (1H, d), 7.87-8.91 (1H, t), 8.19-8.24 (1H, m), 8.61-8.63 (1H, m), 8.76-8.79 (1H, d).
MS (ES+) 276 [MH+].

【0377】

50

【化 2 5】



(S)-3-(6-(3-isopropylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)-1H-indazole

10

80 ml MWバイアル瓶中で、NMP (20 ml) 中のアザインダゾール誘導体 (3 g; 10.9 mmol; 1 当量)、ビス-TFA イソブチルピペラジン (4.8 g、13 mmol、1.2 当量) および炭酸カリウム (5.3 g、38 mmol、3.5 当量) の混合物を室温で 15 分間攪拌した。反応混合物を、マイクロ波下、175 °C で 70 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (200 ml) で希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (100 ml) およびブライン (100 ml) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (コンパニオン; 120 g DCM/MeOH+NH₃ 100-0-0~90-10-1) で精製して表題化合物を灰白色固体 (2 g; 54%) として得た。¹H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 0.95 (dd, J=6.5, 16.2 Hz, 6H), 1.46-1.61 (m, 2H), 1.88 (dd, J=6.8, 14.1 Hz, 1H), 3.03 (dd, J=10.7, 13.9 Hz, 1H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.44 (d, J=11.4 Hz, 3H), 4.43 (d, J=11.7 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 7.00 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=4.5, 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.76 (t, J=8.0 Hz, 1H), 8.59 (dd, J=1.5, 4.5 Hz, 1H), 8.75-8.82 (m, 2H), 8.96 (s, 1H) および 13.90 (s, 1H) ppm. MS (ES+) 337.

20

【0378】

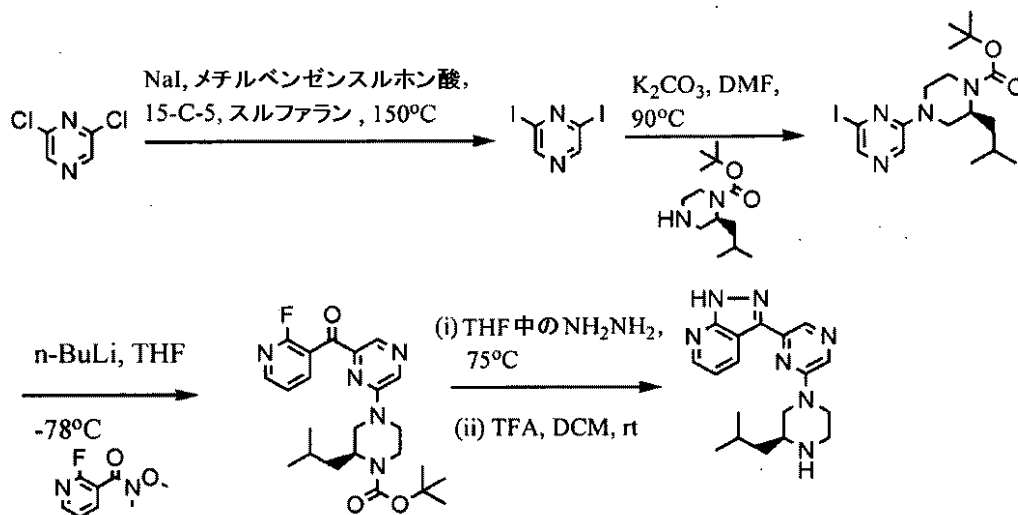
30

(実施例 2)

(S)-3-(6-(3-isopropylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)-1H-indazole (化合物番号 39)

【0379】

【化 2 6】



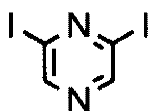
40

2, 6-ジヨードピラジン

50

【0380】

【化27】



2, 6-ジクロロピラジン (12.5 g、83.91 mmol)、4-メチルベンゼンスルホン酸水和物 (32 g、168.2 mmol)、NaI (120 g、800.6 mmol) および 1, 4, 7, 10, 13-ペンタオキサシクロペンタデカン (10 mL、50.35 mmol) の混合物にチオラン1, 1-ジオキシド (200 mL) を加え、混合物を 150 °C に加熱し、3 時間攪拌した。混合物を冷却し、水 150 mL を加え、固体 NaHCO₃ で中和した。次いでこれをエーテル (3 x 300 mL) で抽出し、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、次いで乾燥し (MgSO₄)、濃縮してオレンジ色固体を得た。生成物を水で洗浄し高真空下で乾燥して 2, 6-ジヨードピラジンをオレンジ色固体 (8.6 g、31%) として得た。ES+ 332. 1 HNMR (CDCl₃) 8.73 (2H, s)。

10

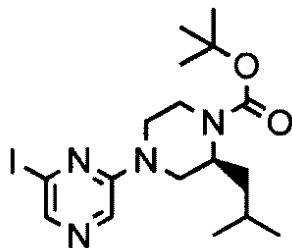
【0381】

(S)-tert-ブチル 4-(6-ヨードピラジン-2-イル)-2-イソブチルピペラジン-1-カルボキシレート

【0382】

20

【化28】



DMF (5 mL) 中の 2, 6-ジヨードピラジン (1 g、3.013 mmol)、tert-ブチル (2S)-2-イソブチルピペラジン-1-カルボキシレート (949.3 mg、3.917 mmol) および K₂CO₃ (624.7 mg、4.520 mmol) の混合物を 90 °C に加熱し、17 時間攪拌した。次いでこれを冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈し、有機層を水およびブラインでさらに洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮してオレンジ色油状物を得た。次いでこれを、1:1 EtOAc/ヘキサンで溶出させるシリカゲルカラムを行い、(S)-tert-ブチル 4-(6-ヨードピラジン-2-イル)-2-イソブチルピペラジン-1-カルボキシレートを黄色油状物 (1.05 g、78%) を得た。ES+ 447. 1 HNMR (CDCl₃) 0.98 (6H, d), 1.23-1.45 (2H, m), 1.55-1.63 (1H, m), 2.91-3.00 (1H, m), 3.03-3.21 (2H, m), 3.98-4.20 (3H, m), 4.25 (1H, brs), 7.95 (1H, s), 8.06 (1H, s)。

30

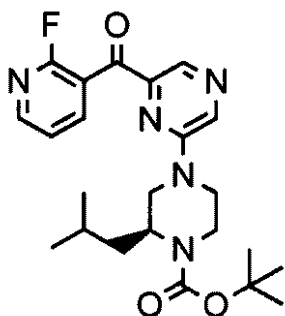
40

【0383】

(S)-tert-ブチル 4-(6-(2-フルオロニコチノイル)ピラジン-2-イル)-2-イソブチルピペラジン-1-カルボキシレート

【0384】

【化 29】



10

THF (15 mL) 中の (S)-tert-ブチル 4- (6-ヨードピラジン-2-イル) -2-イソブチルピペラジン-1-カルボキシレート (1.05 g、2.353 mmol) の溶液を -78 °C に冷却し、ヘキサンの nBuLi 2.5 M (2.5 M の 988 . 4 μ L、2.471 mmol) を徐々に加えた。溶液を 10 分間攪拌し、次いで、THF (5 mL) 中の 2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルピリジン-3-カルボキサミド (455.1 mg、2.471 mmol) の溶液を加え、溶液を -78 °C で 1 時間攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl でクエンチし、EtOAc (3 x 30 mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮してオレンジ色油状物を得た。1:1 EtOAc/ヘキサンで溶出させるシリカゲルカラムを行い、(S)-tert-ブチル 4- (6- (2-フルオロニコチノイル) ピラジン-2-イル) -2-イソブチルピペラジン-1-カルボキシレートを黄色油状物 (0.64 g、61%) として得た。

20

ES+ 444. 1H NMR (CDCl₃) 0.91 (6H, dd), 1.39-1.50 (3H, m), 2.93-3.21 (3H, m), 4.01-4.10 (2H, m), 4.22-4.36 (2H, m), 7.43 (1H, dd), 8.08-8.12 (1H, m), 8.28 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.58 (1H, s)。

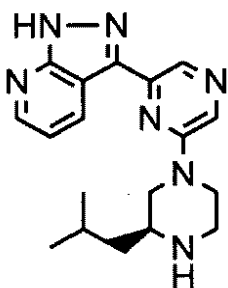
【0385】

(S)-3- (6- (3-イソブチルピペラジン-1-イル) ピラジン-2-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

30

【0386】

【化 30】



40

THF (3 mL) 中の (S)-tert-ブチル 4- (6- (2-フルオロニコチノイル) ピラジン-2-イル) -2-イソブチルピペラジン-1-カルボキシレート (160 mg、0.3608 mmol) の溶液に、ヒドラジン (THF 中に 1 M) (1 M の 360 . 8 μ L、0.3608 mmol) を加え、その溶液を 75 °C で 2 時間加熱した。反応物を冷却し、濃縮して黄色固体を得た。これを、1:1 EtOAc/ヘキサンで溶出させるシリカゲルカラムを行い、(S)-3- (6- (3-イソブチルピペラジン-1-イル) ピラジン-2-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジンを淡黄色固体として得た。Boc 中間体を DCM (6 mL) に溶解し、TFA (3 mL、38.94 mmol) を加え、溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、EtOAc と飽和 Na₂CO₃ に分配させ、有機分をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮して黄色固体を得た

50

。これを、DCM中の10% MeOH (1% NH₄OH) で溶出させるシリカゲルカラムを行い、(S)-3-(6-(3-イソブチルピペラジン-1-イル)ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(52 mg、42% 2段階)として得た。

ES+ 338. 1HNMR (DMSO) 0.92-0.94 (6H, dd), 1.24-1.35 (2H, m), 1.79-1.88 (1H, m), 2.56-2.61 (1H, m), 2.67-2.80 (2H, m), 2.92-3.05 (2H, m), 4.25 (1H, d), 4.33 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 8.30 (1H, s), 8.57-8.61 (2H, m), 8.73 (1H, d), 14.14 (1H, brs)。

10

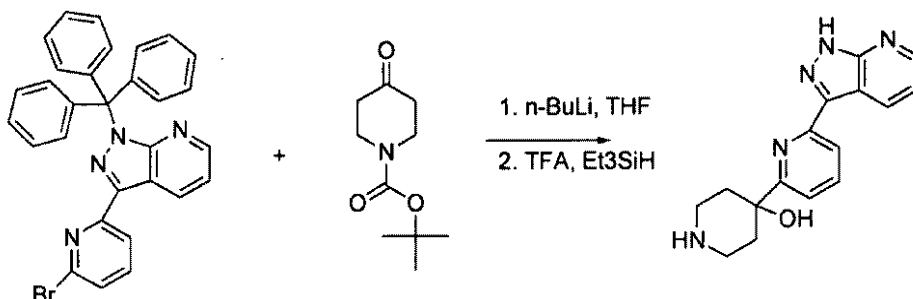
【0387】

(実施例3)

4-(6-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-オール(化合物60)

【0388】

【化31】



20

3-(6-ブromo-2-ピリジル)-1-トリチル-ピラゾロ[5,4-b]ピリジン(120 mg、0.2319 mmol)を、THF (2.5 mL)中のBuLi (ヘキサン中に2.5 Mの104.4 μL、0.2609 mmol)の攪拌溶液に窒素雰囲気下、-78℃で加え、得られた混合物をその温度で2時間攪拌した。これに、THF (0.5 mL)中のtert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(47.12 mg、0.2365 mmol)を滴下し、反応物を-78℃でさらに2時間攪拌した。次いで反応物を飽和NH₄Clでクエンチし、反応物をEtOAcで抽出した。一緒にした有機分をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。

30

【0389】

粗製反応物を6 mLのDCMに溶解し、0℃に冷却した。トリエチルシラン(0.12 mL)およびTFA(1 mL)を加え、反応物を0℃で3時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、得られた黄色固体をHPLCで精製して無色固体を21%の全収率で得た。ES+ 296.02. 1H NMR (400.0 MHz, MeOH) 1.79 (d, J=12.3 Hz, 2H), 2.49 (td, J=13.3, 5.9 Hz, 2H), 3.07 (d, J=11.3 Hz, 2H), 3.29-3.20 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.96-7.90 (m, 1H), 8.13-8.11 (m, 1H), 8.58 (dd, J=1.5, 4.6 Hz, 1H), 9.17 (dd, J=1.5, 8.1 Hz, 1H)。

40

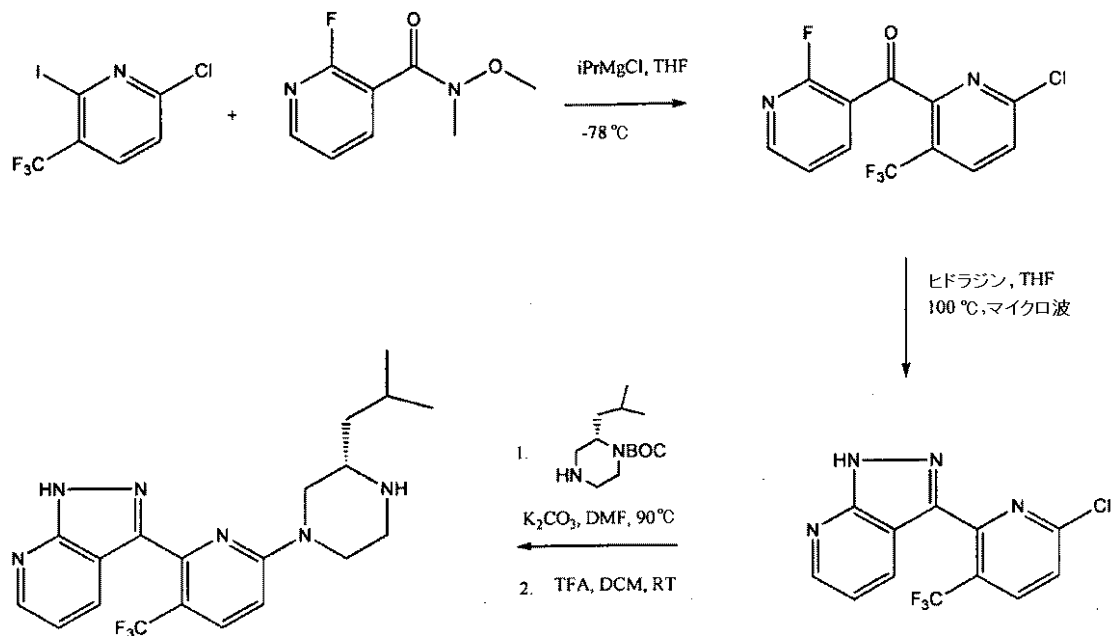
【0390】

(実施例4)

(S)-3-(6-(3-イソブチルピペラジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(化合物4)

【0391】

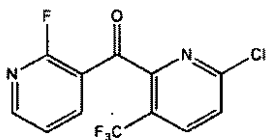
【化 3 2】



【 0 3 9 2 】

20

【化 3 3】



−78 °Cに冷却したTHF (20.51 mL) 中の6-クロロ-2-ヨード-3-(トリフルオロメチル)ピリジン (2.2 g、7.156 mmol) の溶液に、THF中のイソプロピルマグネシウムクロリド2M (2Mの3.649 mL、7.299 mmol) を加え、溶液を15分間攪拌した。THF (4.631 mL) 中の2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-ピリジン-3-カルボキサミド (1.450 g、7.872 mmol) の溶液を加え (約1分間かけて)、得られた褐色溶液を−78 °Cで1時間攪拌した。−78 °Cで飽和NH₄Clを加えて反応物をクエンチし、酢酸エチルで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮して黄色油状物を得た。0~30% EtOAc/石油エーテル系で溶出させるカラムクロマトグラフィーで精製した。関係する画分を集めて (collected)、乾燥するまで蒸発させて所要生成物を黄色油状物として得た。収率=1.13 g、52%。

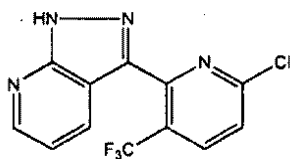
30

ES+ 304.90, 1H NMR (400.0 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.49 (m, 2H) ppm。

40

【 0 3 9 3 】

【化 3 4】



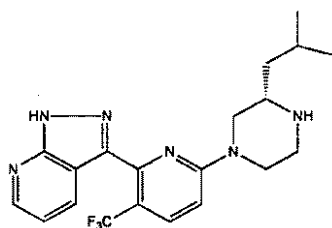
THF (1.824 mL) 中の [6-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-(2-フルオロ-3-ピリジル)メタノン (224 mg、0.7353 mmol) の溶液をヒドラジン (THF中に1.0M) (1Mの735.3 μL、0.7353 mmol) を加え、溶液を15分間攪拌した。THF (4.631 mL) 中の2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-ピリジン-3-カルボキサミド (1.450 g、7.872 mmol) の溶液を加え (約1分間かけて)、得られた褐色溶液を−78 °Cで1時間攪拌した。−78 °Cで飽和NH₄Clを加えて反応物をクエンチし、酢酸エチルで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮して黄色油状物を得た。0~30% EtOAc/石油エーテル系で溶出させるカラムクロマトグラフィーで精製した。関係する画分を集めて (collected)、乾燥するまで蒸発させて所要生成物を黄色油状物として得た。収率=1.13 g、52%。

50

mol) で処理し、得られた鮮明な黄色は深オレンジ色に変化した (温度上昇はほとんど観察されなかった)。反応物を 100 °C で 3 時間加熱し、次いで真空下で濃縮して黄色固体を得た。収率 = 207 mg、90%。ES+ 299.90, 1H NMR (400.0 MHz, CDCl₃) d 7.36 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.64 (m, 1H) ppm。

【0394】

【化35】



10

DMF (1.786 mL) 中の 3-(6-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (50 mg、0.1674 mmol)、K₂CO₃ (46.27 mg、0.3348 mmol) および N-BOC イソブチルピペラジン (81.14 mg、0.3348 mmol) の混合物をマイクロ波下、90 °C で 100 分間加熱した。反応物を、EtOAc で希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (bicarb) およびブラインで洗浄して後処理した。これを MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、乾燥するまで蒸発させてオレンジ色残留物を得た。残留物を TFA/DCM (1 mL/3 mL) に溶解し、RT で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残留物を逆相分取 HPLC [Waters Sunfire C18、10 μM、100 Å カラム、勾配 10%~95% B (溶媒 A: 水中に 0.05% TFA、溶媒 B: CH₃CN)、25 mL/分で 16 分間かけて] で精製した。画分を集め、重炭酸ナトリウムカートリッジに通し、凍結乾燥して表題化合物を白色固体 (39 mg、36% 収率) として得た。

20

ES+ 405, 1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.88 (dd, J = 2.1, 6.5 Hz, 6H), 1.25 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.93 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.60 (m, 1H) および 13.94 (s, NH) ppm。

30

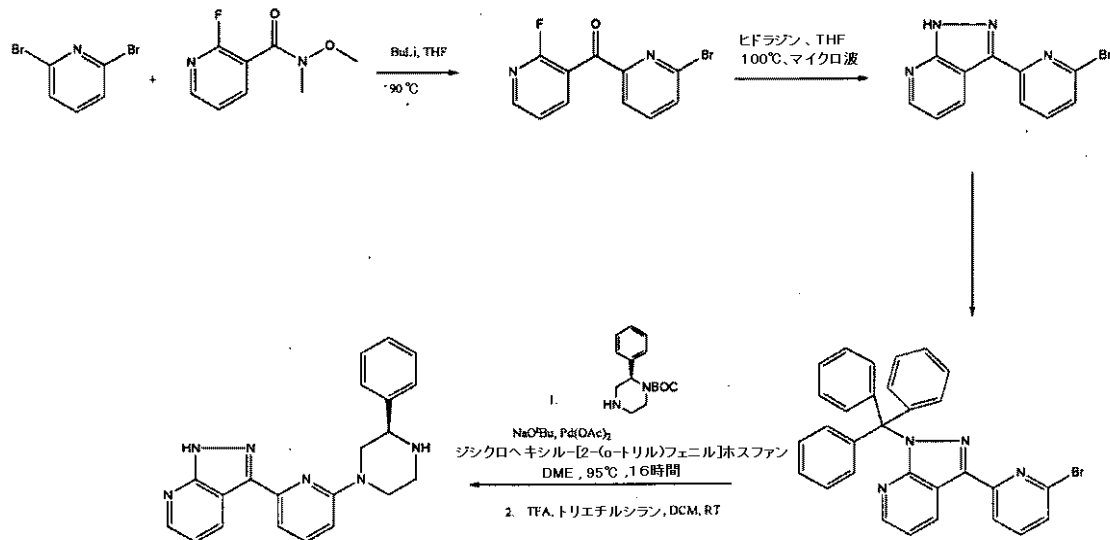
【0395】

(実施例 5)

(R)-3-(6-(3-フェニルピペラジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (化合物 53)

【0396】

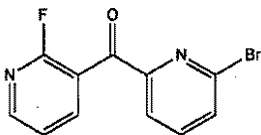
【化 3 6】



10

【0 3 9 7】

【化 3 7】



20

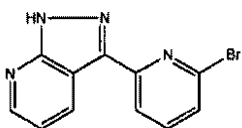
ヘキサン中の 2.5 M BuLi 溶液 (30 ml、75 mmol) を、窒素雰囲気下で $T < -90^\circ\text{C}$ に冷却した THF (300 ml) 中のジプロモピリジン (16.92 g、71.43 mmol) の灰色懸濁液に 20 分間かけて滴下した。その添加の間、温度を $-95^\circ\text{C} < T < -90^\circ\text{C}$ に保持した。次いで、 $T < -90^\circ\text{C}$ で 30 分間攪拌した。THF (20 ml) 中のワインレブ誘導体 (13.81 g、75 mmol) の溶液を 15 分間かけて滴下し、反応混合物を -90°C で 1 時間攪拌した。混合物を -90°C で飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、ジエチルエーテルで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。混合物をフラッシュクロマトグラフィー (コンパニオン; 330 g SiO_2 ; 石油エーテル/ EtOAc 0~50%) で精製した。関係する画分を一緒にし、減圧下で濃縮して所要生成物を白色固体として得た。収率 = 9 g、45%。

30

^1H NMR (400.0 MHz , CDCl_3) δ 7.35 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.21 (m, 1H) および 8.42 (m, 1H) ppm。

【0 3 9 8】

【化 3 8】



40

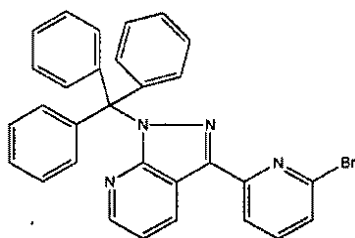
(6-ブロモ-2-ピリジル) - (2-フルオロ-3-ピリジル) メタノン (10 g、35.6 mmol) および THF 中の 1 M ヒドラジン (39.14 ml、39.14 mmol) の混合物を一緒にし、封管中で、 80°C で終夜攪拌した。固体が析出し、混合物を冷却し、少量の i プロパノールで処理した。混合物をろ過して所望生成物を灰白色固体として得た。収率 = 7.0 g、72%。

^1H NMR (400.0 MHz , DMSO) δ 7.36 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.61 (m, 1H) および 8.78 (m, 1H) ppm。

50

【0399】

【化39】

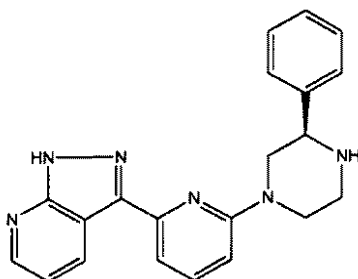


3-(6-ブロモ-2-ピリジル)-1H-ピラゾロ[5,4-b]ピリジン(3.00 g、10.90 mmol)を無水DMF(30.00 mL)中に懸濁し、氷浴中で冷却した。水素化ナトリウム(479.6 mg、11.99 mmol)を一括して加えた。得られた混合物は黄色溶液に変色した。これを0℃で約30分間攪拌した。塩化トリチル(3.189 g、11.44 mmol)を一括して加え、得られた黄色懸濁液をRTで60分間攪拌し、それまでに鮮明な黄色懸濁液となった。この物質を減圧下で濃縮してDMFを除去して紫色固体を得、次いでDCMと飽和NH₄Clに分配させた。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で部分的に濃縮して淡黄色固体を得た。固体をカラムクロマトグラフィー(DCM中に0~20% MeOH)で精製して白色固体を得た。収率=4.44 g、79%。

ES+ 518, 1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 7.22-7.30 (m, 17H), 7.66 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.31 (m, 1H) および 8.76 (m, 1H) ppm。

【0400】

【化40】



DME(2.500 mL)中の3-(6-ブロモ-2-ピリジル)-1-トリチル-ピラゾロ[5,4-b]ピリジン(100 mg、0.1933 mmol)および(2S)-2-フェニルピペラジン(54.56 mg、0.2320 mmol)の混合物をナトリウムt-ブトキシド(27.87 mg、0.2900 mmol)で処理し、続いてジシクロヘキシル-[2-(オートリル)フェニル]ホスファン(7.046 mg、0.01933 mmol)および酢酸パラジウム(4.340 mg、0.01933 mmol)で処理した。混合物を封管中、95℃で終夜攪拌した。混合物を冷却し、セライト(celite)でろ過し、濃縮して黄色油状物を得た。これをDCM(6 mL)に溶解し、0℃に冷却した。トリエチルシラン(0.12 mL)およびTFA(1 mL)を加え、反応物を0℃で1時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を逆相分取HPLC[Waters Sunfire C18、10 μM、100 Åカラム、勾配10%~95% B(溶媒A:水中に0.05% TFA、溶媒B:CH₃CN)、25 mL/分で16分間かけて]で精製した。画分を集め、重炭酸ナトリウムカートリッジに通し、凍結乾燥して表題化合物を白色固体(20 mg、29%収率)として得た。

ES+ 357, 1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.89 (dd, J=1.6, 8.1 Hz, 1H), 8.53 (dd, J=1.6, 4.6 Hz, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.55 (dd, J=4.7, 7.3 Hz, 3H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7

. 20 (dd, $J = 4.6, 8.1$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.55 (dd, $J = 1.3, 12.7$ Hz, 1H), 4.42–4.39 (m, 1H), 3.98 (dd, $J = 3.0, 10.7$ Hz, 1H), 3.29–3.25 (m, 1H) および 3.20–2.97 (m, 3H) ppm。

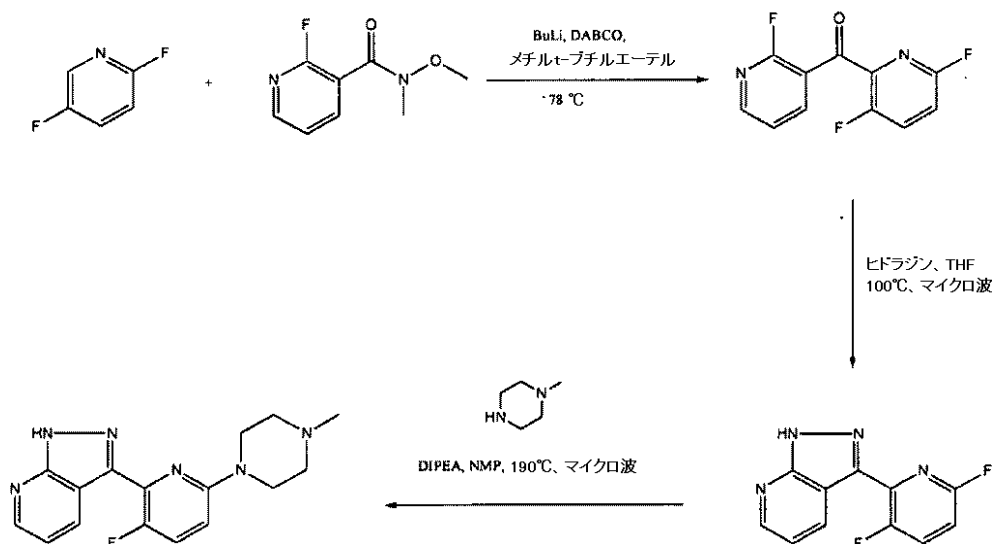
【0401】

(実施例6)

3-(3-フルオロ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(化合物226)

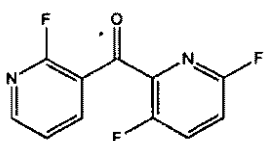
【0402】

【化41】



【0403】

【化42】



BuLiのTHF中、2.5M溶液(10ml、25.0mmol)を、 -78°C に冷却したMTBE(40ml)中のDABCO(2.804g、25.0mmol)の懸濁液に滴下した。反応混合物をその温度で約30分間攪拌し、MTBE(5ml)中の2,5-ジフルオロピリジン(2.616g、22.73mmol)の溶液を滴下して処理した。混合物をその温度で1時間攪拌し、次いでTHF(4ml)中の2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルピリジン-3-カルボキサミド(5.022g、27.27mmol)で処理し、1時間攪拌した。反応物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液でクエンチし、EtOAcで希釈した。有機分をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。乾燥するまで濃縮した後、残留物をカラムクロマトグラフィー(ISCOコンパニオン系; 80g SiO₂; 石油エーテル/EtOAc 0~30%)で精製した。関係する画分を集めて、乾燥するまで蒸発させて生成物を白色固体として得た。収率=2.9g、54%。

ES+ 239.88, 1H NMR (400.0MHz, DMSO) d 7.20 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.24 (m, 1H) および 8.47 (m, 1H) ppm。

【0404】

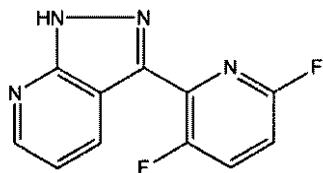
10

20

30

40

【化 4 3】

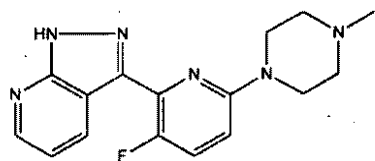


ヒドラジン（THF中に1M）（13.0ml、13.0mmol）の溶液を、0℃に冷却したTHF中の（3,6-ジフルオロ-2-ピリジル-（2-フルオロ-3-ピリジル）メタノン（2.9g、12.18mmol）の溶液に加えた。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで、RTに加温した。反応物をEtOAcで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液およびブラインで洗浄した。MgSO₄で乾燥した後、これを真空下で濃縮し、DCMで摩砕して固体を得た。これをろ別した。収率＝0.68、24%。

ES+ 233.04, 1H NMR (400.0MHz, DMSO) d 7.30 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.73 (m, 1H) および 14.22 (m, 1H) ppm。

【0405】

【化 4 4】



NMP（1ml）中の3-（3,6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン（100mg、0.430mmol）および1-メチルピペラジン（100μL、0.901mmol）およびDIPEA（75μL、0.434mmol）の混合物を140℃で終夜攪拌した。反応混合物を逆相分取HPLC〔Waters Sunfire C18、10μM、100Åカラム、勾配10%～95%B（溶媒A：水中に0.05% TFA、溶媒B：CH₃CN）、25mL/分で16分間かけて〕で精製した。画分を集め、重炭酸ナトリウムカートリッジに通し、凍結乾燥して表題化合物を白色固体（35mg、15%収率）として得た。

ES+ 313.01。

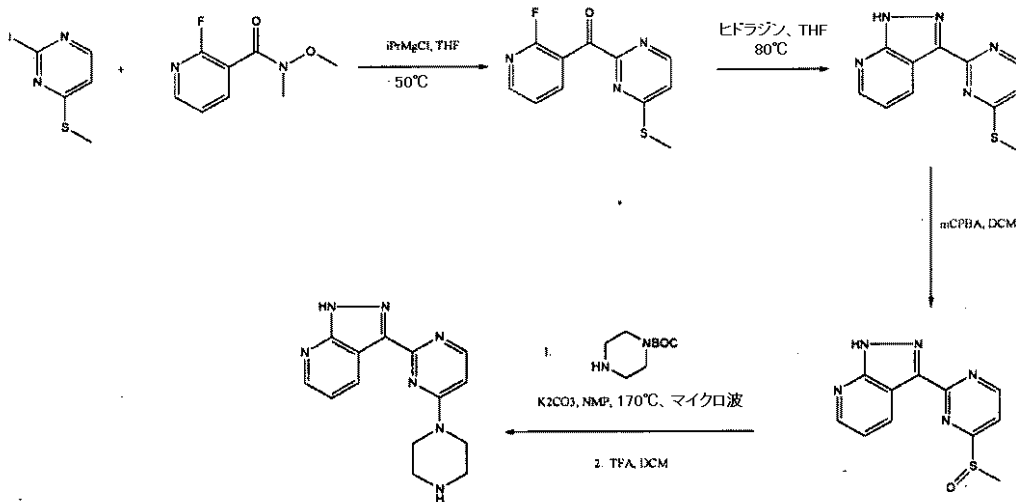
【0406】

（実施例7）

3-（4-（ピペラジン-1-イル）ピリミジン-2-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン（化合物81）

【0407】

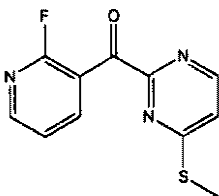
【化 4 5】



10

【 0 4 0 8 】

【化 4 6】



20

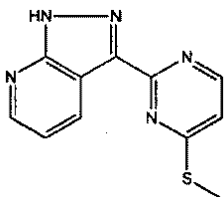
THF (3.0 ml、6.0 mmol) 中に 2 M の ⁱ プロピルマグネシウムクロリドを、窒素雰囲気下で -5 °C に冷却した THF (30 ml) 中の 2-ヨード-4-メチルスルファニル (methyl sulfanyl) -ピリミジン (1.5 g、5.95 mmol) の懸濁液に滴下した。1 時間後、THF (3 ml) 中の 2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-ピリジン-3-カルボキサミド (1.206 g、6.54 mmol) の溶液を赤褐色懸濁液に滴下した。混合物を -5 °C で 2 時間攪拌した。反応物を NH₄Cl 飽和水溶液でクエンチし、EtOAc で希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液およびブラインで洗浄した。MgSO₄ で乾燥した後、混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ISCO コンパニオン系; 12 g SiO₂; 石油エーテル/EtOAc) で精製した。関係する画分を一緒にし、減圧下で濃縮して生成物を無色油状物として得た。静置すると結晶化した。収率 = 0.24 g、16 %。

30

ES+ 250, 88, 1H NMR (400.0 MHz, CDCl₃) d 2.52 (3H, s), 7.33 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.45 (m, 1H) および 8.53 (m, 1H) ppm。

【 0 4 0 9 】

【化 4 7】



40

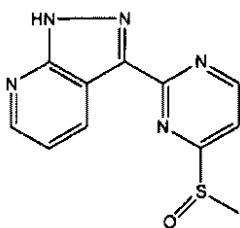
(2-フルオロ-3-ピリジル) - (4-メチルスルファニルピリミジン-2-イル) メタノン (0.24 g、0.96 mmol) およびヒドラジン (THF 中に 1 M) (3.0 ml、3.0 mmol) の混合物を一緒にし、80 °C で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAc で希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液およびブラインで洗浄した。MgSO₄ で乾燥し、濃縮して生成物を白色固体として得た。収率 = 0.21 g、90 %。

50

ES+ 244.92, 1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.69 (3H, s), 7.35 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 8.60 (m, 2H), 8.84 (m, 1H) および 14.19 (m, 1H) ppm。

【0410】

【化48】



10

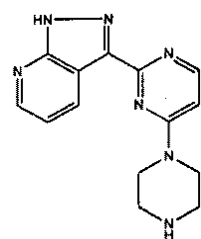
mCPBA (0.156 g、0.90 mmol) を、窒素雰囲気下で 0℃ に冷却した DCM (5 ml) 中の 3-(4-メチルフルファニルピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[5,4-b]ピリジン (0.21 g、0.86 mmol) の懸濁液に一括して加えた。混合物をこの温度で 2 時間攪拌し、次いで重炭酸ナトリウム飽和水溶液でクエンチした。混合物を DCM で希釈し、得られた灰白色固体をろ別した。収率 = 0.13 g、58%。

ES+ 260.93, 1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.99 (3H, s), 7.38 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.83 (m, 1H), 9.24 (m, 1H) および 14.41 (m, 1H) ppm。

20

【0411】

【化49】



30

NMP (0.5 ml) 中の 3-(4-メチルスルフィニルピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[5,4-b]ピリジン (45 mg、0.17 mmol)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.53 mmol) および炭酸カリウム (100 mg、0.72 mmol) の混合物をマイクロ波下、125℃ で 60 分間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液およびブラインで洗浄した。MgSO₄ で乾燥し濃縮した後、残留物を DCM (2 ml) に溶解し、TFA (1 ml) で処理した。反応物を RT で 3 時間攪拌し、真空下で濃縮し、得られた残留物を逆相分取 HPLC [Waters Sunfire C18、10 μM、100 Å カラム、勾配 10%~95% B (溶媒 A: 水中に 0.05% TFA、溶媒 B: CH₃CN)、2.5 mL/分で 16 分間かけて] で精製した。画分を集め、重炭酸ナトリウムカートリッジに通し、凍結乾燥して表題化合物をピンク色固体 (10 mg、11% 収率) として得た。

40

ES+ 282, 1H NMR (MeOD): 3.31-3.38 (4H, m), 4.17 (4H, m), 7.01-7.03 (1H, d), 7.33-7.36 (1H, dd), 8.25-8.27 (1H, d), 8.56-8.57 (1H, d), 8.71-8.73 (1H, d)。

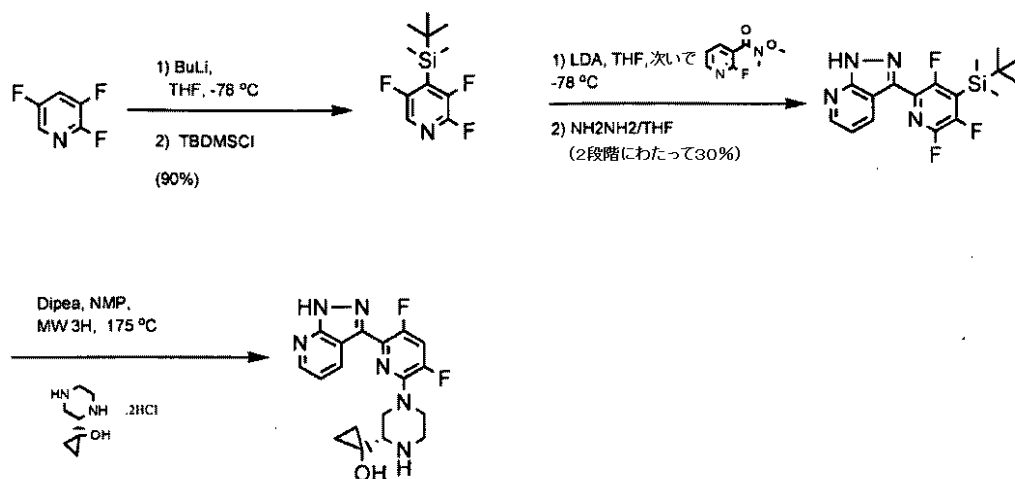
【0412】

(実施例 8)

【0413】

50

【化50】



10

【0414】

【化51】



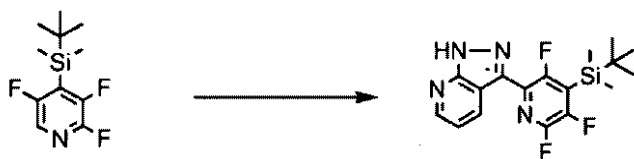
20

4-(tert-ブチルジメチルシリル)-2,3,5-トリフルオロピリジン:
 n-BuLi (1.6 Mの41.09 mL、65.75 mmol) を、-5 °C (N₂ 雰囲気下) に冷却した THF (130 mL) 中のジイソプロピルアミン (6.919 g、9.583 mL、68.38 mmol) の溶液に滴下した。15 分間攪拌した後、反応混合物を-78 °C に冷却した。2,3,5-トリフルオロピリジン (7 g、52.60 mmol) を反応混合物に滴下し、これを45 分間攪拌した。THF (15 mL) 中のtert-ブチルクロロジメチルシラン (10.31 g、68.38 mmol) の溶液を反応混合物に加えた。反応混合物を-78 °C で2 時間攪拌した。これを塩化アンモニウム飽和水溶液 (約50 mL) でクエンチした。反応混合物を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム飽和水溶液に分配させた。水相を酢酸エチルで2 回抽出した。一緒にした有機分をブラインで洗浄した。有機分を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した後、真空中で濃縮した。石油エーテル/酢酸エチル0~20 %で溶出させて粗製混合物をシリカゲルで精製して表題化合物を淡黄色固体 (11.8 g、90 %) として得た。¹H NMR (CDCl₃) 0.34 (6H, s), 0.87 (9H, s), 7.71 (1H, s)。

30

【0415】

【化52】



40

3-(4-(tert-ブチルメチルシリル)-3,5,6-トリフルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4,b]ピリジン:

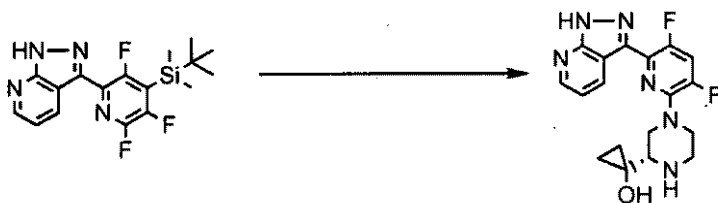
n-BuLi (ヘキサン中に1.6 M) (1.6 Mの13.90 mL、22.24 mmol) を、N₂ 雰囲気下で-5/-10 °C に冷却した THF (50.00 mL) 中のジイソプロピルアミン (2.353 g、3.259 mL、23.25 mmol) の溶液に加えた。15 分後、溶液を-78 °C に冷却した。THF (10.00 mL) 中のtert-ブチルジメチル-(2,3,5-トリフルオロ-4-ピリジル) シラン (5 g、20.2

50

2 mmol) の溶液を反応混合物に加え、これを45～50分間攪拌した。2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルニコチンアミド(4.282g、23.25mmol)を反応混合物に加え、これを-78℃でさらに2時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。これを酢酸エチルで希釈した。有機分をブラインで洗浄した。これを硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した後、真空下で濃縮した。粗製混合物をTHF中の1Mヒドラジン溶液(1Mの80mL、80.00mmol)に溶解し、室温で18時間攪拌した。褐色の溶液を減圧下で濃縮した。残留物をDCMで摩砕した。褐色の固体をろ別した。ろ液を部分的に濃縮し、石油エーテル/酢酸エチルで溶出させてシリカゲルで精製して表題化合物をベージュ色固体(1.8g、30%)として得た。¹H NMR (CDCl₃) 0.54 (6H, s), 1.03 (9H, s), 7.32-7.35 (1H, d), 8.70-8.71 (1H, d), 8.89-8.91 (1H, d), 12.1 (1H, s)。

【0416】

【化53】



1-((2S)-4-(3,5-ジフルオロ-6-(1H-ピラゾロ[3,4,b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-2-イル)シクロプロパノール:

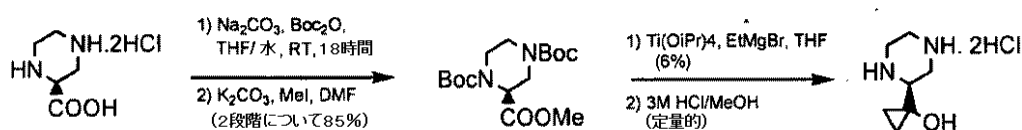
10ml マイクロ波バイアル瓶に、tert-ブチルジメチル-[2,3,5-トリフルオロ-6-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-4-ピリジル]シラン(169.4mg、0.4649mmol)、1-[(2S)-ピペラジン-2-イル]シクロプロパノールジヒドロクロリド(100mg、0.4649mmol)、N-メチルピロリドン(1mL)およびジイソプロピルエチルアミン(60.09mg、80.98μL、0.4649mmol)をチャージした。反応混合物をCEMマイクロ波下、175℃で3時間攪拌した。粗製混合物をFractionlynx HPLCで精製した。水性画分と一緒にし、凍結乾燥して表題化合物を褐色のビスTFA塩(4mg、1.5%)として得た。¹H NMR (CD₃OD) 0.60-0.90 (4H, m), 1.1-1.30 (2H, m), 2.55-2.60 (1H, m), 3.00-3.3.30 (2H, m), 3.85-3.90 (1H, m), 4.05-4.10 (1H, m), 7.21-7.24 (9H, d), 7.48-7.53 (1H, dd), 8.47-8.48 (1H, d), 8.69-8.71 (1H, d)。

【0417】

(中間体1)

【0418】

【化54】



【0419】

【化55】



10

20

30

40

50

(S)-1,4-bis(tert-butoxycarbonyl)piperazine-2-carboxylic acid:

N₂雰囲気下、室温で攪拌されている水/テトラヒドロフラン混合物(400 ml/200 ml)中の(S)-ピペラジン-2-カルボン酸ジヒドロクロリド(12 g; 59 mmol)および炭酸ナトリウム(47 g; 446 mmol)の溶液に、Boc無水物(49 g、224 mmol)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した。懸濁液をジエチルエーテル(150 ml)で2回抽出した。水相を濃HClでpH1に酸性化した。酢酸エチル(3×150 ml)で抽出を行った。酢酸エチル有機分を一緒にし、ブライン(150 ml)で逆洗した。有機分を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して表題化合物を白色固体(18.3 g; 76%)として得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.45–1.49 (18H, d), 2.80–2.90 (1H, m), 3.10–3.40 (2H, m), 3.75–4.10 (2H, m), 4.60–4.70 (2H, m), 8.2–8.7 (1H, br s)。

【0420】

【化56】



(S)-1,4-bis(tert-butyl)-2-methylpiperazine-1,2,4-tricarboxylate:

N₂雰囲気下、0℃に冷却したDMF(150 ml)中の(S)-1,4-bis(tert-butoxycarbonyl)piperazine-2-carboxylic acid(18.3 g、45 mmol)および炭酸カリウム(8.2 g; 59 mmol)の懸濁液に、ヨードメタン(7.36 ml; 118 mmol)の溶液を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。これを酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機分を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して表題化合物を白色固体(18 g; 95%)として得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.46–1.50 (18H, d), 1.65 (3H, s), 2.80–2.90 (1H, m), 3.10–3.40 (2H, m), 3.75–4.10 (2H, m), 4.60–4.70 (2H, m)。

【0421】

【化57】



(S)-1,4-bis(tert-butyl)-2-(1-hydroxycyclopropyl)piperazine-1,4-dicarboxylate:

N₂雰囲気下で、0℃に冷却した(S)-1,4-bis(tert-butyl)-2-methylpiperazine-1,2,4-tricarboxylate(3 g; 8.7 mmol)およびチタネートライソプロポキシド(0.77 ml; 2.6 mmol)の溶液に、THF中のエチルマグネシウムブロミドの3M溶液(8.7 ml; 26 mmol)を、45分間かけて滴下した。反応混合物を室温に加熱し、18時間攪拌した。反応混合物を1M塩酸水溶液でクエンチした。反応混合物を水で希釈した。酢酸エチルで抽出を行った。一緒にした有機分を重炭酸ナトリウム飽和水溶液およびブラインで逆洗した。有機分を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ペトロール(petrol)/酢酸エチル(0~40%)で溶出させてシリカゲル(40 g)で精製した。生成物を無色油状物(1.4 g; 50%)として得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.37–1.41 (18H, m), 1.52 (4H, s), 2.80–2.90 (1H, m), 3.10–3.40 (2H, m), 3.50–3.70 (2H, m), 3.80–4.20 (2H, m)。

【0422】

【化58】



(S)-1-ピペラジン-2-イル)シクロプロパノール:

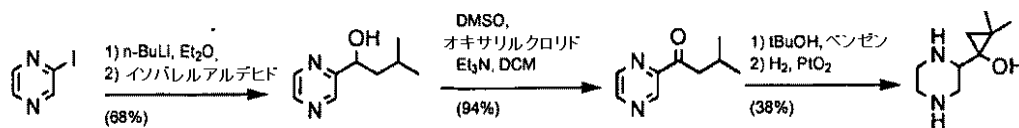
3 M塩酸メタノール系溶液 (3 ml; 9 mmol) 中の (S)-1, 4-ジ-tert-ブチル-2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)ピペラジン-1, 4-ジカルボキシレート (110 mg; 0.32 mmol) の溶液を室温で24時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮して表題化合物をビスHCl塩 (90 mg; 定量的) として得た。¹H NMR (CDCl₃) -1.48-1.52 (4H, s), 2.95-3.00 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.80-3.85 (1H, m), 3.90-3.95 (2H, m), 4.20-4.30 (1H, m)。

【0423】

(中間体2)

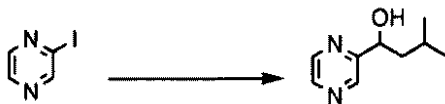
【0424】

【化59】



【0425】

【化60】

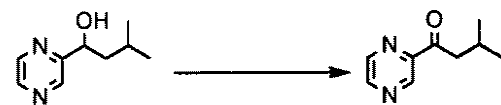


3-メチル-1-(ピラジン-2-イル)ブタン-1-オール:

ジエチルエーテル中の2-ヨードピラジン (10.0 g, 48.5 mmol) の-50℃での溶液に、n-BuLi (ヘキサン中に2.5 M、25 mL、60.7 mmol) を滴下し、直ちに、イソバレルアルデヒド (8.13 mL、6.48 g、75 mmol) を5分間かけて添加した。混合物を室温にし、飽和NH₄Cl溶液に加えた。水相をTBME (3×100 mL) で抽出し、一緒にした有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空下で濃縮した。得られた油状物をシリカプラグでろ過して3-メチル-1-(ピラジン-2-イル)ブタン-1-オールを黄褐色がかった油状物 (5.5 g; 68%) として得た。

【0426】

【化61】



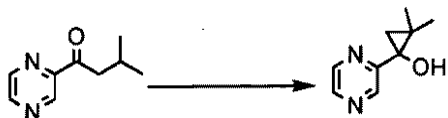
3-メチル-1-(ピラジン-2-イル)ブタン-1-オン:

ジクロロメタン (50 mL) 中のオキサリルクロリド (2.65 mL、3.92 g、30.9 mmol) の溶液を-60℃に冷却し、温度を-50~-60℃に保持しながら、DMSO (4.4 mL、4.82 g、4.4 mL) を加えた。ジクロロメタン (10 mL) 中の3-メチル-1-(ピラジン-2-イル)ブタン-1-オール (4.66 g、28.0 mmol) の溶液を加え、混合物を-60℃で15分間攪拌した。トリエチルアミン

(19.45 mL、14.17 g、140 mmol)を加え(Tは約-55℃)、混合物を室温にした。水を加え、水相をジクロロメタンで抽出した。一緒にした有機層をMgSO₄で乾燥し、真空下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカ、EtOAc/ヘプタン1/9)で精製して3-メチル-1-(ピラジン-2-イル)ブタン-1-オンを暗黄色油状物(4.3 g; 94%)として得た。

【0427】

【化62】



10

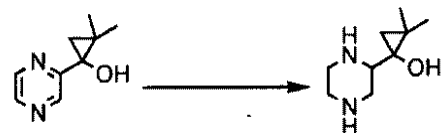
2, 2-ジメチル-1-(ピラジン-2-イル)シクロプロパノール:

120 mLのtert-ブタノールとベンゼンの19/1混合液中の3-メチル-1-(ピラジン-2-イル)ブタン-1-オン(1.0 g、6.1 mmol)の溶液を、パイレックス(登録商標)ガラス管中で6W 366 nmランプ(TLCランプ)を用いて照射した。転換率は16時間後で50%であり、40時間後で80%であった。この時点で揮発分を真空下で除去し、この物質をカラムクロマトグラフィー(シリカ、EtOAc/ヘプタン 1/4)で精製して2, 2-ジメチル-1-(ピラジン-2-イル)シクロプロパノールを赤褐色の油状物(375 mg; 38%)として得た。¹H NMR (CDCl₃) 0.90 (3H, s), 1.00 (2H, d), 1.40 (2H, s), 3.20 (1H, s), 8.42 (1H, m), 8.50 (1H, m), 8.76 (1H, m)。

20

【0428】

【化63】



2, 2-ジメチル-1-(ピペラジン(piperazin)-2-イル)シクロプロパノール:

30

メタノール(15 mL)中の2, 2-ジメチル-1-(ピラジン-2-イル)シクロプロパノール(1 g、6 mmol)および酸化白金(150 mg; 0.66 mmol)の懸濁液を、PARR水素化器を用いて60 psiのH₂圧下で24時間振とうさせた。懸濁液をセライトパッドでろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して表題化合物をベージュ色油状物(1 g、95%)として得た。¹H NMR (CD₃OD) 0.90 (2H, s), 1.20-1.25 (6H, m), 2.45-2.50 (1H, m), 2.60-3.00 (5H, m), 3.30-3.40 (1H, m)。

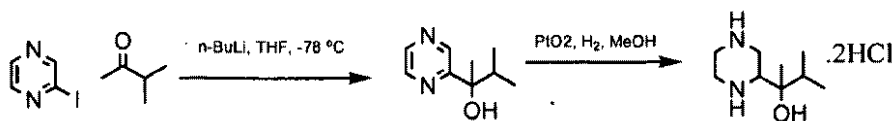
【0429】

(中間体3)

【0430】

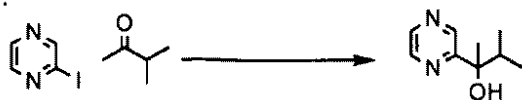
【化64】

40



【0431】

【化 6 5】

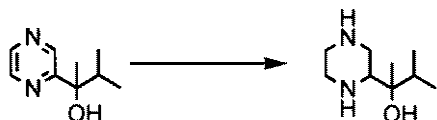


3-メチル-2-(ピラジン-2-イル)ブタン-2-オール：

無水ジエチルエーテル(100ml)中の2-ヨードピラジン(10g、48.55mmol)を -78°C に冷却した。n-BuLi(ヘキサン中に2.5M)(2.5Mの20.39ml、50.98mmol)を10分間かけて滴下した。褐色の不均一混合物が得られ、これを -78°C で10分間攪拌し、次いで -50°C に加熱し、さらに60分間攪拌した。次いで混合物を -78°C に再冷却し、3-メチルブタン-2-オン(5.227g、6.493ml、60.69mmol)を加えた。混合物を10分間攪拌した。さらにジエチルエーテル(10ml)を加えた。混合物を周囲温度に加熱した。塩化アンモニウム飽和水溶液(40ml)および酢酸エチル(100ml)を加え、混合物を5分間攪拌した。有機層を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。一緒にした抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗製物を、40%酢酸エチル/ペトロールで溶出させてシリカゲルで精製して表題化合物を淡黄色油状物(4.74g、60%)として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 0.75 (3H, d), 0.99-1.01 (3H, d), 1.58 (3H, s), 2.05-2.09 (1H, m), 4.10-4.40 (1H, m), 8.51-8.52 (2H, m), 8.73 (1H, s) 10 20

【0432】

【化 6 6】



3-メチル-2-(ピペラジン-2-イル)ブタン-2-オール：

PARR容器に、二酸化白金(1g、4.404mmol)、メタノール(70mL)および3-メチル-2-ピラジン-2-イル-ブタン-2-オール(5g、30.08mmol)をチャージした。容器をPARR中で、60psiの H_2 圧下で24時間振とうさせた。反応が完結しなかったので、さらに二酸化白金(約300mg)を加え、反応混合物をPARR中でさらに24時間振とうさせた。触媒をろ別し、ろ液を真空下で濃縮して表題化合物を無色油状物(5g; 97%)として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 0.85-0.90 (3H, m), 0.97-1.06 (6H, m), 1.70-1.90 (3H, m), 2.60-2.70 (3H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.05-3.10 (2H, m)。 30

【0433】

以下の化合物は、概ね、実施例1で概要を示したのと同様の経路により合成することができる。 40

【0434】

【数 1】

化合物 7, 9-28, 30-38, 40-43, 46-52, 55-56, 58, 70, 76, 78, 79,

86, 92, 93, 95, 105-107, 109-110, 123, 136, 139, 141, 147-149, 152-154, 160, 162, 164, 176-178,

181, 184, 186-187, 191, 193, 221, 225, 227-228, 230, 232-233, 235, および 335

以下の化合物は、概ね、実施例2で概要を示したのと同様の経路により合成することができる。化合物 1~3、6、39、234、468、470 および 471。

【0435】

以下の化合物は、概ね、実施例3で概要を示したのと同様の経路により合成することが 50

できる。化合物 60、73、83、99、111、146、159、431 および 440。

【0436】

以下の化合物は、概ね、実施例 4 で概要を示したのと同様の経路により合成することができる。

【0437】

【数 2】

化合物 4 - 5, 8, 29, 44 - 45, 57, 65, 72, 75, 77, 80, 82, 84, 85, 87, 90,
91, 94, 97, 98, 100, 102-104, 108, 113-117, 119-122, 124-129, 134-135, 137-138, 140 150, 158,
164, 170-173, 194-195, 198, 202-203, 209-219, および 222-22, 236, 237, 257, 258, 259, 260, 261,
285, 319, 320, 321, 326, 332, 333, 336, 337, 340, 341, 348, 349, 350, 352, 353, 354, 356, 358,
359, 361, 363, 364, 365, 372, 384, 388, 396, 397, 398, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 410, 411,
413, 415, 421, 423, 342, 343, 412, 413, 423, 424, 427, 428, 429, 430, 434, 435, 436, 446, 447,
450, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, および 469.

10

以下の化合物は、概ね、実施例 5 で概要を示したのと同様の経路により合成することができる。

【0438】

【数 3】

化合物 53 - 54, 59, 61 - 64, 67 - 69, 71, 74, 89, 96, 101, 118, 130,
143-145, 166, 168—169, 189, および 229.

20

以下の化合物は、概ね、実施例 6 で概要を示したのと同様の経路により合成することができる。

【0439】

【数 4】

化合物 88, 96, 112, 131, 142 151, 155, 161, 163, 167, 174-175, 179-
180, 182-183, 185, 188, 190, 192, 196-197, 199-201, 204-208, 220, 226, および 231, 238, 239, 240,
241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 260, 265 263,
264, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283,
284, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303,
304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 322, 323, 324, 325,
326, 327, 330, 331, 334, 338, 339, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 351, 355, 357, 360, 362, 366,
367, 368, 369, 370, 371, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 385, 386, 387, 389, 390, 391, 392,
393, 394, 395, 399, 400, 407, 408, 409, 412, 414, 416, 417, 418, 419, 420, 422, 426, 432, 433,
437, 438, 439, 441, 442, 443, 448, 449, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 467, 468, 476,
471, 472, 473, 474, および 475.

30

40

以下の化合物は、概ね、実施例 7 で概要を示したのと同様の経路により合成することができる。化合物 66 および 81。

【0440】

以下の化合物は、概ね、実施例 8 で概要を示したのと同様の経路により合成することができる。化合物 132、133、156、157、328、329、373、374、375、376、425、444 および 445。

【0441】

表 2 に、概ね上記実施例で概要を示したのと同様の経路により作製した特定の例示的化合物についてのデータを示す。

50

【 0 4 4 2 】

【 表 2 - 1 】

表2

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
1	295	2.68	(1H, DMSO-d6): 2.12-2.15 (2H, m), 3.15-3.20 (2H, m), 3.35-3.40 (2H, m), 3.75-3.80 (2H, t), 4.00-4.05 (2H, m), 6.75-6.77 (1H, d), 7.30-7.33 (1H, m), 7.48-7.50 (1H, d), 7.67-7.71 (1H, t), 8.57-8.58 (1H, d), 8.75-8.77 (3H, br s).
2	319	2.84	(1H, DMSO-d6): 2.05-2.15 (2H, m), 3.08-3.18 (2H, m), 3.25-3.30 (2H, m), 3.70-3.75 (2H, m), 3.97-4.03 (2H, m), 4.36 (1H, s), 6.75-6.78 (1H, d), 7.45-7.47 (1H, d), 7.65-7.69 (1H, t), 7.66 (1H, s), 7.79 (1H, s), 9.20-9.30 (2H, m).
3	295	2.88	(d4-MeOH, 400 MHz) 2.58 (3H, s), 3.40 (4H, t), 3.88 (4H, t), 6.94 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.65 (1H, d), 8.55 (1H, d), 8.68 (1H, d).
4	405.06	3.43	(DMSO) 1.05 (6H, m), 1.42 (2H, m), 1.58 (1H, m), 3.06 (2H, m), 3.40 (3H, m), 4.50 (1H, m), 4.65 (1H, m), 7.10 (1H, m), 7.23 (1H, m), 8.20 (1H, m), 8.67 (1H, m), 8.80 (1H, m), 8.99 (1H, m), 9.06 (1H, m), 13.87 (1H, s).
5	425.02	3.52	(DMSO) 3.50 (4H, m), 4.74 (3H, m), 7.19 (2H, m), 7.46 - 7.59 (5H, m), 8.07 (1H, m), 8.37 (2H, m), 8.56 (1H, m), 9.34 (1H, br s), 9.62 (1H, br s), 14.03 (1H, s).
6			1H (MeOD) 0.95-0.97 (6H, d), 1.35-1.38 (2H, m), 1.77-1.84 (1H, m), 2.60-2.66 (1H, m), 2.83-1.92 (2H, m), 3.00-3.12 (2H, m), 4.28-4.31 (1H, m), 4.47-4.50 (1H, dd), 4.56-4.87 (2H, m), 6.87-6.89 (1H, d), 7.26-7.29 (1H, m), 7.74-7.76 (1H, d), 8.46-8.48 (1H, d), 8.55-8.57 (1H, d).
7	337.13	3.02	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.95 (dd, J = 6.5, 16.2 Hz, 6H), 1.46 - 1.61 (m, 2H), 1.88 (dd, J = 6.8, 14.1 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 10.7, 13.9 Hz, 1H), 3.21 - 3.28 (m, 2H), 3.44 (d, J = 11.4 Hz, 3H), 4.43 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 4.5, 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 8.75 - 8.82 (m, 2H), 8.96 (s, 1H) and 13.90 (s, 1H) ppm
8	349.05	2.85	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 3.25 (s, 4H), 3.90 - 3.92 (m, 4H), 7.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H) and 14.01 (s, 1H) ppm
9	281.03	2.38	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 3.30 (s, 4H), 3.84 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.77 (m, 1H), 8.58 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 1.7, 8.1 Hz, 1H), 8.82 (s, 2H) and 13.89 (s, 1H) ppm
10	351.12	8.03	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.87 (dd, J = 1.3, 8.1 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 1.3, 4.5 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.61 - 4.58 (m, 1H), 3.57 - 3.43 (m, 2H), 3.04 - 2.90 (m, 2H), 1.96 (dt, J = 15.1, 5.4 Hz, 1H), 1.74 - 1.67 (m, 1H), 1.61 - 1.54 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.5

10

20

30

【 0 4 4 3 】

【表 2 - 2】

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
			Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 3H) and 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ppm
11	351.12	7.9	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.5, 18.3 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 3.3, 26.1 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 6.2, 14.1 Hz, 1H), 3.81 (td, J = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 2H), 1.96 - 1.79 (m, 2H), 1.54 - 1.48 (m, 4H) and 1.09 - 0.91 (m, 6H) ppm
12	365.14	8.72	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.90 - 8.88 (m, 1H), 8.58 (dd, J = 1.2, 4.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 2.00 - 1.67 (m, 4H), 1.60 (td, J = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 1.21 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.04 - 1.01 (m, 2H) and 0.96 - 0.91 (m, 1H) ppm
13	365.14	8.53	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 6.2, 14.2 Hz, 1H), 3.76 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.70 - 3.67 (m, 1H), 3.56 (dd, J = 8.7, 15.2 Hz, 1H), 1.94 - 1.77 (m, 4H), 1.54 - 1.48 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.07 - 1.04 (m, 3H) and 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm
14	379.19	9.19	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.88 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 1.5, 4.6 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.80 - 4.77 (m, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 3.02 - 2.93 (m, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.95 (dd, J = 6.5, 12.5 Hz, 1H), 1.79 - 1.55 (m, 6H), 1.09 - 1.06 (m, 7H) and 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ppm
15	379.19	9.03	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.89 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 1.5, 4.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 2H), 3.89 - 3.76 (m, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 3H), 1.74 - 1.47 (m, 4H) and 1.07 - 0.92 (m, 10H) ppm
16	371	8.92	
17	371	8.85	
18	391	9.3	
19	295	6.22	1H NMR (MeOD): 1.44-1.46 (3H, d), 3.07-3.10 (1H, m), 3.27-3.36 (2H, 隠れている(masked)), 3.45-3.55(2H, m), 4.50-4.59(2H, m), 6.95-6.98 (1H, d), 7.32-7.35 (1H, m), 7.63-7.65 (1H, d), 7.73-7.75 (1H, t), 8.54-8.57 (3H, d+ 2HCOOH), 8.88-8.90 (1H, d)
20	323	7.32	
21	357	8.35	
22	296	7.27	
23	309	7	
24	295	6.14	
25	349	8.23	
26	295	7.67	
27	282	7.9	
28	363.06	8.37	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.89 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 1.4, 4.5 Hz, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 2.2, 14.2 Hz, 2H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.65 (dd, J = 7.2, 10.5 Hz, 1H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 3.02 - 2.88 (m, 1H) and 2.84 - 2.68 (m, 1H) ppm
29	485.04	3.84	(DMSO) 0.89 (6H, m), 1.47 (2H, m), 1.73 (1H, m), 3.04 (2H, m), 3.34 (3H, m), 4.45 (1H, m), 4.69 (1H, m), 7.15 (1H, m),

【 0 4 4 4 】

【表 2 - 3】

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
			8.05 (1H, m), 8.67 (1H, m), 8.98 (1H, m)
30	295.06	2.54	(DMSO) 1.33 (3H, s), 2.54 (1H, m), 3.02 (2H, m), 3.65 (2H, m), 4.41 (2H, m), 6.96 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.75 (1H, m), 8.58 (1H, m), 8.76 (1H, m),
31	295.06	2.54	(DMSO) 1.32 (3H, s), 2.66 (1H, m), 3.02 (2H, m), 3.65 (2H, m), 4.48 (2H, m), 6.98 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.77 (1H, m), 8.57 (1H, m), 8.76 (1H, m),
32	371	8.85	
33	280	5.92	
34	309	7.53	
35	387	8.53	
36	353.12	6.52	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.92 (dd, J = 1.3, 8.1 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 1.3, 4.5 Hz, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 1.9, 14.1 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 3.6, 6.6 Hz, 1H), 3.54 - 3.52 (m, 1H), 3.37 - 3.33 (m, 2H), 3.16 (dd, J = 10.5, 14.1 Hz, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 2H) and 1.37 (d, J = 2.7 Hz, 6H) ppm
37	371	8.47	
38	371	3.55	(d6-DMSO, 400MHz) 0.92 (3H, d), 0.98 (3H, d), 1.47 - 1.54 (1H, m), 1.57 - 1.64 (1H, m), 1.92 - 1.98 (1H, m), 2.98 - 3.05 (1H, m), 3.24 - 3.45 (4H, m), 4.31 (1H, d), 4.72 (1H, d), 7.02 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.78 (1H, t), 8.63 (1H, d), 8.72 (1H, d), 8.78 - 8.82 (1H, m), 9.01 (1H, brs), 14.22 (1H, s)
39	338	3	(d6-DMSO, 400MHz) 0.92 - 0.94 (6H, dd), 1.24 - 1.35 (2H, m), 1.79 - 1.88 (1H, m), 2.56 - 2.61 (1H, m), 2.67 - 2.80 (2H, m), 2.92 - 3.05 (2H, m), 4.25 (1H, d), 4.33 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 8.30 (1H, s), 8.57 - 8.61 (2H, m), 8.73 (1H, d), 14.14 (1H, brs)
40	351	3.23	(d6-DMSO, 400MHz) 0.93(3H, d), 0.95 (3H, d), 1.45 - 1.58 (2H, m), 1.75 - 1.81 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.86 - 2.94 (1H, m), 3.16 - 3.37 (2H, m), 3.49 - 3.85 (4H, m), 7.30 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.80 (1H, d), 8.58 (1H, dd), 8.57 - 8.65 (1H, brs), 8.80 (1H, dd), 8.81 - 8.90 (1H, m)
41	321.1	6.89	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.68 (dd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 8.34 - 8.33 (m, 1H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 3.33 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 2.48 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 0.63 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 0.58 (d, J = 4.1 Hz, 2H) and 0.38 - 0.35 (m, 3H) ppm
42	314	7.53	1H NMR (MeOD): 3.43-3.46 (4H, m), 3.93-3.98 (4H, m), 6.98-7.00 (1H, d), 7.66-7.67 (1H, d), 7.76-7.80 (1H, t), 8.55 (1H, s), 8.82 (1H, s),
43	329	7.87	1H NMR (MeOD): 1.54-1.57 (3H, d), 3.07-3.12 (1H, dd), 3.37-3.39 (1H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 4.55-4.70 (2H, m), 7.02-7.04 (1H, d), 7.68-7.70 (1H, d), 7.78-7.82 (1H, t), 8.58 (1H, s), 8.84 (1H, s),
44	423.09	3.6	(DMSO) 0.83 (6H, m), 1.48 (2H, m), 1.79 (1H, m), 3.08 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.32 (3H, m), 4.45 (1H, m), 4.63 (1H, m), 7.16 (1H, m), 8.05 (1H, m), 8.19 (1H, m), 8.67 (1H, m), 14.24 (NH),
45	367.07	3.12	(DMSO) 3.25 (4H, s), 3.90 (4H, m), 7.10 (1H, m), 8.06 (1H, m), 8.18 (1H, m), 8.65 (1H, m), 8.82 (NH), 14.20 (NH),
46	355.14	3.29	(DMSO) 0.92 (6H, m), 1.50 (2H, m), 1.87 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.20 (2H, m), 3.46 (2H, m), 4.34 (1H, m), 4.62 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.77 (1H, m), 8.43 (1H, m), 8.69 (1H, m), 14.13 (NH),
47	371	8.14	1H NMR (MeOD) 0.97-1.5 (6H, dd), 1.51-1.66 (2H, m), 1.79-1.86 (1H, m), 3.01-3.07 (1H, dd), 3.29-3.50 (3H, masked), 4.45-4.48 (1H, m), 4.65-4.69 (1H, m), 7.04-7.08 (1H, d), 7.30-

【 0 4 4 5 】

10

20

30

40

【表 2 - 4】

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
			7.33 (1H, dd), 7.82-7.85 (1H, d), 8.46-8.49 (1H, d), 8.59-8.61 (1H, d).
48	315	6.49	1H NMR (MeOD) 3.90-3.93 (4H, m), 4.93 (4H, s), 7.02-7.04 (1H, d), 7.30-7.33 (1H, dd), 7.81-7.83 (1H, d), 8.47-8.49 (1H, d), 8.58-8.59 (1H, d).
49	413	8.85	1H (MeOD) 0.95-1.03 (6H, dd), 1.53-1.61 (1H, m), 1.62 1.66 (1H, m), 1.83-1.87 (1H, m), 3.03-3.09 (1H, m), 3.32-3.51 (4H, m), 4.45-4.57 (1H, m), 4.73-4.77 (1H, m), 7.05-7.08 (1H, m), 7.14-7.23 (5H, m), 7.82-7.89 (2H, m), 8.45-8.46 (1H, d).
50	357	7.49	1H (MeOD) 3.35-3.40 (4H, m), 3.95-3.98 (4H, m), 7.05-7.08 (1H, m), 7.13-7.24 (5H, m), 7.82-7.89 (2H, m), 8.45-8.46 (1H, d).
51	363	8.12	1H (MeOD) 1.04-1.08 (6H, dd), 1.55-1.63 (1H, m), 1.71-1.75 (1H, m), 1.90-1.96 (1H, m), 3.09-3.15 (1H, m), 3.32-3.57 (4H, m), 4.45-4.57 (1H, m), 4.65-4.69 (1H, m), 4.74-4.77 (2H, m), 7.0-7.02 (1H, d), 7.71 (1H, d), 8.74-8.76 (1H, d), 8.94-8.96 (1H, d).
52	307	6.89	1H (MeOD) 3.37-3.40 (4H, m), 3.93-3.96 (4H, m), 5.20-5.23 (1H, d), 5.70-5.75 (1H, d), 7.03-7.05 (1H, d), 7.29-7.32 (1H, dd), 7.39-7.46 (1H, dd), 8.07-8.09 (1H, d), 8.55-8.58 (1H, d).
53	357.09	8.45	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.89 (dd, J = 1.6, 8.1 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 1.6, 4.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.55 (dd, J = 4.7, 7.3 Hz, 3H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.55 (dd, J = 1.3, 12.7 Hz, 1H), 4.42 - 4.39 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 3.0, 10.7 Hz, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 1H) and 3.20 - 2.97 (m, 3H) ppm
54	359	7.84	(d6-DMSO, 400 MHz) 1.71 (3H, t), 2.02 - 2.13 (2H, m), 2.59 (1H, t), 2.76 - 2.90 (2H, m), 2.96 - 3.05 (2H, m), 4.07 (1H, d), 4.50 (1H, d), 6.81 (1H, d), 7.25 (1H, dd), 7.46 (1H, d), 7.66 (1H, t), 8.56 (1H, d), 8.82 (1H, d), 13.84 (1H, s)
55	381	9.05	1H NMR (MeOD) 1.04-1.08 (6H, dd), 1.45-1.55 (1H, m), 1.65-1.75 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 3.08-3.15 (1H, m), 3.35-3.55 (4H, m), 4.60-4.70 (1H, m), 4.85-4.90 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, dd), 5.55-5.65 (1H, dd), 7.11 (1H s), 7.30-7.35 (1H, m), 7.85 (1H, s), 8.75 (1H, d), 8.90 (1H, d).
56	351	9.05	1H NMR (MeOD) 1.0-1.10 (6H, dd), 1.55-1.60 (1H, m), 1.68-1.74 (1H, m), 1.93-1.95 (1H, m), 2.43 (3H, s), 3.04-3.10 (1H, m), 3.32-3.55 (3H, m), 4.51-4.53 (1H, m), 4.74-4.78 (1H, m), 6.83 (1H s), 7.29-7.32 (1H, dd), 7.53 (1H, s), 8.56-8.58 (1H, d), 8.87-8.89 (1H, d).
57	405	9.6	1H NMR (MeOD) 1.04-1.08 (6H, dd), 1.58-1.63 (1H, m), 1.69-1.76 (1H, m), 1.91-1.96 (1H, m), 3.16-3.22 (1H, m), 3.32-3.55 (4H, m), 4.60-4.63 (1H, m), 4.83-4.87 (1H, m), 7.20 (1H s), 7.33-7.36 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 8.60 (1H, d), 8.85 (1H, d).
58	385	8.8	1H NMR (MeOD) 0.90-1.00 (6H, dd), 1.50-1.55 (1H, m), 1.60-1.65 (1H, m), 1.79-1.83 (1H, m), 2.97-3.03 (1H, m), 3.27-3.48 (4H, m), 4.43-4.47 (1H, m), 4.63-4.67 (1H, m), 7.05 (1H s), 7.28-7.32 (1H, dd), 8.37-8.40 (1H, d), 8.58-8.60 (1H, d).
59	323.11	7.24	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.96 (dd, J = 1.6, 8.1 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 2.9, 15.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.48 - 4.45 (m, 1H), 4.28 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.17 - 3.13 (m, 1H), 3.04 - 2.91 (m, 2H), 2.82 (dd, J = 3.2, 10.2 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 10.5, 12.5 Hz, 1H), 1.60 - 1.47 (m, 4H) and 1.06 (dd, J = 4.0, 6.8 Hz, 3H) ppm
60	296.02	5.18	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 9.17 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 1.5, 4.6 Hz, 1H), 8.13 - 8.11 (m, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 3.29 - 3.20

【 0 4 4 6 】

【表 2 - 5】

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
			(m, 2H), 3.07 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.49 (td, J = 13.3, 5.9 Hz, 2H) and 1.79 (d, J = 12.3 Hz, 2H) ppm
61	295.04	2.37	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.51 - 1.61 (m, 2H), 2.01 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 4.5, 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.71 (m, 1H), 7.91 (s, NH2), 8.58 (dd, J = 1.5, 4.4 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H) and 13.86 (s, NH) ppm
62	323.11	2.75	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.01 (m, 6H), 1.61 (m, 1H), 2.18(m, 1H), 2.49(m,1H), 2.75(m,2H), 3.07(m,1H), 4.09(m,1H), 4.39(m,1H), 6.80(m,1H), 7.23(m,1H), 7.43(m,1H), 7.64(m,1H), 8.57(m,1H), 8.84(m,1H), 13.85(NH)
63	267.02	2.37	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 3.65 - 3.68 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 1.6, 4.5 Hz, 1H) and 8.91 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H) ppm
64	309.11	2.48	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.17 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.58 (m, 1H) and 8.78 (m, 1H) ppm
65	417.05	3.34	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.80 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 3.1 Hz, 1H, NH), 3.23 (dd, J = 9.6, 12.8 Hz, 2H), 3.54 - 3.56 (m, 1H), 4.03 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 2.8, 12.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 1.4, 4.3 Hz, 1H) and 13.98 (s, NH) ppm
66	338	7.22	1H NMR (MeOD) 1.01-1.09 (6H, m), 1.60-1.67 (1H, m), 1.71-1.78 (1H, m), 1.92-1.99 (1H, m), 3.32-3.78 (5H, m), 4.90-5.505 (2H, masked), 7.21-7.23 (1H, m), 7.47-7.50 (1H, dd), 8.37-8.39 (1H, d), 8.71-8.72 (1H, d), 8.79-8.82 (1H, d).
67	309.11	2.55	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.45 (d, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.73 - 2.83 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.80 (m, 1H) and 13.83 (NH) ppm
68	295.06	2.45	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.26 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 8.54 (m, 1H) and 8.81 (m, 1H) ppm
69	413.16	4.14	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.22 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.57 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.54 - 3.56 (m, 3H), 6.83 - 6.85 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 4.5, 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.6, 8.3 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 1.6, 8.1 Hz, 1H) and 13.81 (NH) ppm
70	295	6.18	1H NMR (MeOD) 1.47-1.48 (3H, d), 3.083.14 (1H, m), 3.31-3.38 (2H, masked), 3.51-3.59 (2H, m), 6.97-6.99 (1H, m), 7.32-7.36 (1H, dd), 7.65-7.66 (1H, d), 7.74-7.78 (1H, t), 8.56-8.58 (1H, d), 8.88-8.90 (1H, d).
71	355.14	7.6	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 9.01 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 1.6, 4.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.56 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.17 - 3.15 (m, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.68 (dd, J = 10.4, 12.8 Hz, 1H), 1.98 - 1.78 (m, 2H), 1.52 (s, 3H) and 1.47 (s, 3H) ppm
72	421.14	2.95	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.44 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 3.00 (m, 3H), 4.21 - 4.35 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.61 (m, 1H) and 13.95 (NH) ppm
73	352.16	6	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 9.03 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H),

10

20

30

40

【表 2 - 6】

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
			8.62 - 8.56 (m, 1H), 8.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 3.15 - 3.11 (m, 1H), 2.94 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.84 - 2.65 (m, 3H), 1.96 - 1.89 (m, 1H), 1.75 (qn, J = 6.8 Hz, 1H), 1.55 (dd, J = 11.4, 12.6 Hz, 1H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 0.91 (dd, J = 6.6, 8.8 Hz, 1H), 0.80 (d, J = 6.6 Hz, 3H) and 0.74 (d, J = 6.6 Hz, 1H) ppm
74	309.11	2.63	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.05 - 1.15 (m, 1H), 1.37 - 1.46 (m, 2H), 1.66 (dd, J = 3.4, 13.2 Hz, 3H), 2.37 - 2.62 (m, 1H), 2.84 - 2.91 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.36 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.34 (m, 1H), 7.51 - 7.55 (m, 1H), 8.46 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H) and 8.79 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H) ppm
75	377.06	2.95	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.37 - 1.41 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.93 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.23 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.22 - 7.23 (m, 1H), 7.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 1.6, 8.1 Hz, 1H) and 8.54 (d, J = 3.9 Hz, 1H) ppm
76	337	7.97	1H NMR (MeOD): 1.08 (9H, s), 2.95-3.05 (2H, m), 3.10-3.30 (3H, m), 3.45-3.50 (1H, m), 4.50-4.55 (1H, m), 6.83-6.86 (1H, d), 7.16-7.19 (1H, dd), 7.52-7.54 (1H, d), 7.63-7.65 (1H, t), 8.43-8.45 (1H, d), 8.78 -8.80 (1H, d).
77	405	8.92	1H NMR (MeOD): 1.12 (9H, s), 3.10-3.20 (2H, m), 3.30-3.35 (2H, m), 3.50-3.55 (1H, m), 4.65-4.70 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, d), 7.10-7.12 (1H, d), 7.28-7.32 (1H, dd), 8.07-8.09 (1H, d), 8.42-8.44 (1H, dt), 8.58-8.59 (1H, d).
78	371	8.35	1H NMR (MeOD): 1.01 (9H, s), 2.90-3.00 (2H, m), 3.05-3.20 (2H, m), 3.48-3.50 (1H, m), 4.35-4.40 (1H, m), 4.70-4.80 (1H, d), 6.91-6.93 (1H, d), 7.16-7.19 (1H, dd), 7.70-7.72 (1H, d), 8.36-8.39 (1H, d), 8.46-8.47 (1H, d).
79	309	6.32	1H NMR (MeOD): 1.52 (6H, s), 3.46-3.49 (2H, m), 3.77 (2H, m), 3.99-4.02 (2H, m), 6.95-6.98 (1H, d), 7.33-7.36 (1H, dd), 7.63-7.65 (1H, d), 7.73-7.77 (1H, t), 8.56-8.58 (1H, d), 8.88-8.90 (1H, d).
80	377	7.68	1H NMR (MeOD): 1.46 (6H, s), 3.40-3.43 (2H, m), 3.85 (2H, m), 4.02-4.05 (2H, m), 7.10-7.12 (1H, d), 7.30-7.33 (1H, dd), 8.04-8.06 (1H, d), 8.34-8.37 (1H, d), 8.58-8.60 (1H, d).
81	282	5.02	1H-NMR (MeOD): 3.312-3.38 (4H, m), 4.17 (4H, m), 7.01-7.03 (1H, d), 7.33-7.36 (1H, dd), 8.25-8.27 (1H, d), 8.56-8.57 (1H, d), 8.71-8.73 (1H, d).
82	419.1	3.25	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.91 (dd, J = 6.7, 15.3 Hz, 6H), 1.04 (s, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 6.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.37 - 8.39 (m, 1H), 8.58 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H) and 13.94 (s, 1H) ppm.
83	298.02	6.05	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 9.15 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 1.6, 4.6 Hz, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 1H), 7.94 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 4H), 2.62 - 2.43 (m, 2H) and 2.00 (td, J = 12.3, 4.8 Hz, 2H) ppm
84	419.13	3.27	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.81 - 0.85 (m, 7H), 1.05 - 1.09 (m, 1H), 1.15 - 1.22 (m, 1H), 1.55 - 1.76 (m, 5H), 3.05 - 3.07 (m, 1H), 3.32-3.38 (隠れているシグナル(masked signal), 1H), 3.55-3.61 (m, 1H), 3.85 - 3.89 (br m, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.40 (dd, 1H) and 8.59 (dd, 1H) ppm
85	419.11	3.23	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.83 (d, 3H), 0.89 (d, 3H), 0.92 - 0.99 (m, 1H), 1.17 - 1.34 (m, 2H), 1.52 - 1.58 (m, 1H), 1.63 - 1.69 (m, 1H), 1.81 - 1.85 (m, 1H), 2.43 (td, 1H), 2.63 (dd, 1H), 3.08 (td, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 6.97 (d, 1H),

10

20

30

40

【表 2 - 7】

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
			7.27 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.41 (dd, 1H) and 8.59 (dd, 1H) ppm
86	385.1	3.15	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.93 (dd, J = 6.6, 14.4 Hz, 6H), 1.09 (s, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.58 (d, J = 2.9 Hz, 1H) and 13.93 (s, 1H) ppm.
87	407	7.35	1H (MeOD) 1.32-1.37 (6H, d), 3.14-3.50 (5H, m), 4.61-4.65 (1H, d), 4.93-4.97 (1H, d), 7.10-7.12 (1H, d), 7.28-7.31 (1H, dd), 8.07-8.09 (1H, d), 8.41-8.44 (1H, d), 8.58-8.59 (1H, d)
88	299	5.82	1H (MeOD) 3.41-3.43 (4H, m), 3.89-3.91 (4H, m), 7.04-7.07 (1H, dd), 7.32-7.36 (1H, dd), 7.64-7.69 (1H, t), 8.59-8.60 (1H, d), 8.71-8.73 (1H, d).
89	351.1	3.09	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.95 (dd, J = 6.7, 11.9 Hz, 6H), 1.10 (s, 3H), 1.31 (dd, J = 5.5, 14.0 Hz, 1H), 1.49 (dd, J = 5.5, 14.0 Hz, 1H), 1.85 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.87 - 2.91 (m, 2H), 3.42 - 3.56 (m, 3H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 4.5, 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.6, 8.3 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 8.80 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H) and 13.81 (s, 1H) ppm
90	420.14	3.75	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.71 (d, 3H), 0.83 (d, 3H), 0.94 - 1.01 (m, 1H), 1.36 - 1.45 (m, 2H), 1.49 - 1.55 (m, 1H), 1.63 - 1.70 (m, 1H), 1.86 - 1.91 (m, 1H), 2.68 - 2.74 (m, 1H), 3.13 (td, 1H), 3.27 - 3.33 (td, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.58 (dd, 1H) and 13.95 (br s, 1H) ppm
91	420.16	3.82	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.81 (t, 6H), 1.07 (qn, 1H), 1.25 (qn, 1H), 1.64 - 1.71 (m, 4H), 3.14 (t, 1H), 3.40 - 3.47 (m, 1H), 3.83 (d, 1H), 4.00 - 4.03 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.58 (dd, 1H) and 13.94 (s, 1H) ppm
92	325	7.68	1H (MeOD) 3.43-3.46 (4H, m), 3.99-4.02 (4H, m), 5.11 - 5.17 (4H, m), 5.11-5.17 (1H, dd), 5.48-5.62 (1H, dd), 7.09 (1H, s), 7.33-7.35 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.56-8.58 (1H, d), 8.87-8.89 (1H, d).
93	295	6.6	
94	349	8.35	
95	329	7.17	
96	381	6.53	
97	363.08	2.77	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.08 (br m, 2H), 3.23 (br m, 2H), 3.32 (br m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.73 (NH) and 14.00 (NH) ppm
98	391.12	3.4	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 1.57 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 6.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.58 - 8.59 (m, 1H) and 13.94 (NH) ppm
99	354.11	8.3	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 9.15 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 1.4, 4.5 Hz, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 1H), 7.94 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 0.8, 7.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 2H), 2.48 - 2.45 (m, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 2H), 1.79 (qn, J = 6.8 Hz, 1H), 1.47 (dd, J = 7.0, 13.7 Hz, 1H), 1.43 (s, 1H), 1.35 - 1.28 (m, 1H) and 0.97 (dd, J = 2.1, 6.6 Hz, 6H) ppm
100	435	3.18	(d6-DMSO, 400 MHz) 1.16 (6H, d), 1.74 - 1.77 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.10 - 3.38 (5H, m), 4.48 (1H, d), 4.62 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 8.38 (1H, d), 8.44 (1H, d), 8.60 (1H, d), 8.91 - 8.96 (1H, m), 14.02 (1H, s)

【表 2 - 8】

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
101	367	2.84	(d6-DMSO, 400 MHz) 1.23 (6H, d), 1.76 - 1.81 (1H, m), 1.86 - 1.91 (1H, m), 2.98 - 3.07 (1H, m), 3.16 (3H, s), 3.20 - 3.23 (1H, m), 3.39 (1H, brs), 3.52 (1H, brs), 4.42 (1H, d), 4.62 (1H, d), 6.93 (1H, d), 7.28 - 7.31 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.76 (1H, t), 8.58 (1H, brs), 8.59 (1H, d), 8.79 (1H, d), 8.89 (1H, brs), 13.90 (1H, s)
102	423.09	8.67	ピーク1 - 1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.44 (dd, J = 1.5, 4.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 2.99 - 2.92 (m, 3H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 10.5, 13.0 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 3.2 Hz, 3H) and 1.27 (d, J = 3.2 Hz, 3H) ppm
103	403.12	8.8	ピーク2 - 1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.45 (dd, J = 1.5, 4.6 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.74 - 4.72 (m, 2H), 4.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 2.83 - 2.73 (m, 2H), 2.54 (dd, J = 10.5, 12.9 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 7.0 Hz, 2H) and 1.64 (s, 3H) ppm
104	403.12	8.52	ピーク3 - 1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.45 (dd, J = 1.5, 4.6 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.74 - 4.72 (m, 2H), 4.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 2.83 - 2.73 (m, 2H), 2.54 (dd, J = 10.5, 12.9 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 7.0 Hz, 2H) and 1.64 (s, 3H) ppm
105	339	6.3	1H (MeOD) 1.43-1.46 (6H, d), 3.11-3.18 (1H, dd), 3.28-3.36 (4H, masked), 3.52-3.55 (1H, m), 4.57-4.61 (1H, d), 6.97-6.99 (1H, d), 7.29-7.33 (1H, dd), 7.65-7.67 (1H, d), 7.76-7.80 (1H, t), 8.56-8.58 (1H, d), 8.91-8.93 (1H, d).
106	339	7.34	
107	309	6.47	1H (CD3OD) 1.72-1.78 (2H, m), 2.14-2.18 (2H, m), 3.11-3.18 (2H, t), 3.46-3.49 (1H, m), 4.56-4.59 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.33-7.36 (1H, dd), 7.46 (1H, s), 8.57-8.59 (1H, d), 8.87-8.90 (1H, d).
108	363	7.78	
109	343	7.05	
110	329	2.57	
111	352.16	6.18	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 9.03 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 1.5, 4.6 Hz, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 1H), 7.96 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 4.7, 8.2 Hz, 1H), 3.19 - 3.14 (m, 1H), 2.95 (dt, J = 12.9, 3.8 Hz, 1H), 2.86 - 2.68 (m, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.76 (qn, J = 6.8 Hz, 1H), 1.57 (dd, J = 11.2, 12.9 Hz, 1H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 0.81 (d, J = 6.5 Hz, 3H) and 0.74 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ppm
112	355	2.97	1H (CD3OD) 1.00-1.10 (6H, m), 1.45-1.50 (1H, m), 1.67-1.72 (1H, m), 1.86-1.92 (1H, m), 3.03-3.10 (1H, dd), 3.20-3.55 (4H, m), 4.46-4.49 (1H, d), 4.63-4.67 (1H, d), 7.09-7.12 (1H, d), 7.40-7.43 (1H, m), 7.68-7.72 (1H, t), 8.68-8.69 (1H, d), 8.84-8.86 (1H, d).
113	391.12	3.29	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.33 - 1.39 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 2.57 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H) and 8.58 (dd, J = 1.4, 4.5 Hz, 1H) ppm
114	455.1	3.5	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.68-2.84 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.07 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.49 (m, 1H)

【 0 4 5 0 】

【表 2 - 9】

番号	M + 1 (観測値)	RT (分)	1H-NMR
115	443.1	3.59	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.94 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 7.32 - 7.35 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 1.6, 8.1 Hz, 1H), 8.59 (m, 1H) and 13.95 (NH) ppm
116	363.12	2.98	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.03 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.69 - 2.72 (m, 2H), 2.89 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.25 - 4.30 (m, 2H), 6.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 1.5, 4.4 Hz, 1H) and 13.96 (NH) ppm
117	363.12	3.09	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.03 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.93 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.59 (m, 1H) and 13.95 (NH) ppm
118	351.19	3.07	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.84 (d, 3H), 0.88 (d, 3H), 1.14 - 1.23 (m, 2H), 1.68 - 1.87 (m, 4H), 3.22 (br m, 1H), 3.56 - 3.73 (m, 4H), 6.84 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 8.57 (dd, 1H) and 8.81 (dd, 1H) ppm
119	427	3.4	(d6-DMSO, 400 MHz) 1.69 (3H, t), 2.23 - 2.42 (2H, m), 3.18 - 3.24 (2H, m), 3.34 - 3.41 (3H, m), 4.41 (1H, d), 4.75 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.26 (1H, dd), 8.10 (1H, d), 8.40 (1H, d), 8.60 (1H, dd), 9.08 (9.17 (2H, brn), 14.03 (1H, s)
120	375.11	2.92	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.71 (m, 4H), 3.04 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.52 (m, 1H) and 14.03 (NH) ppm
121	439.12	3.52	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.27 (m, 1H), 2.72 (m, 3H), 2.99 (m, 3H), 4.30 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 7.91 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.54 (m, 1H) and 13.93 (NH) ppm
122	363.12	2.88	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.35 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 4.26 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 1.6, 8.1 Hz, 1H) and 8.56 - 8.57 (m, 1H) ppm
123	357.1	3.02	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.89 - 0.92 (m, 3H), 1.37 (dd, J = 6.5, 18.9 Hz, 4H), 2.46 (s, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 6.89 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 2H) and 13.94 (NH) ppm
124	439.09	3.62	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.26 (s, 3H), 2.77 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 7.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.14 - 7.21 (m, 4H), 7.61 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 8.54 - 8.56 (m, 1H) and 13.97 (NH) ppm
125	349.05	2.7	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.13 - 2.17 (m, 1H), 2.33 - 2.43 (m, 1H), 3.65 (m, 3H), 3.84 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 6.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.08 (NH), 8.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H) and 14.01 (NH) ppm
126	363.07	2.68	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.45 - 1.55 (m, 2H), 1.99 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.50 (m, 2H), 7.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 7.88 (NH2), 8.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 1H) and 14.01 (NH) ppm
127	377.08	2.77	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.99 - 1.09 (m, 2H), 1.62 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.71 (q, J = 3.8 Hz, 1H), 2.57 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.80 - 2.86 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 6.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 7.55 (NH2), 7.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 1.5,

10

20

30

40

【表 2 - 1 0】

番号	M + 1 (観測値)	RT (分)	1H-NMR
			4.5 Hz, 1H) and 13.80 (NH) ppm
128	377.06	2.8	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.28 - 1.37 (m, 1H), 1.43 - 1.52 (m, 1H), 1.76 - 1.92 (m, 3H), 2.73 - 2.91 (m, 3H), 3.05 (dd, J = 2.5, 24.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.39 (m, 2H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H) and 13.98 (NH) ppm
129	425.09	3.52	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.84 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.35 - 7.39 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 8.58 (m, 1H) and 13.99 (NH) ppm
130	351.12	3.05	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.81 (d, 3H), 0.96 (d, 3H), 1.12 - 1.24 (m, 1H), 1.42 - 1.48 (m, 1H), 1.53 - 1.62 (m, 2H), 1.83 - 1.91 (m, 1H), 2.01 - 2.04 (m, 1H), 2.68 (q, 1H), 3.00 - 3.09 (m, 2H), 4.31 - 4.34 (m, 1H), 4.66 - 4.68 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.79 (dd, 1H) and 13.88 (br s, 1H) ppm
131	355	3.23	1H NMR (CD3OD) 1.00-1.05 (6H, d), 1.35-1.45 (2H, m), 1.81-1.86 (1H, m), 2.69-2.75 (1H, t), 2.98-3.16 (4H, m), 4.04-4.13 (2H, m), 7.29-7.32 (1H, dd), 7.47-7.53 (1H, dd), 7.71-7.74 (1H, dd), 8.54-8.56 (1H, d), 8.93-8.96 (1H, d).
132	369	8.69	1.10-1.15 (6H, dd), 1.65 (3H, s), 1.69-1.73 (1H, m), 1.84-1.95 (2H, m), 3.45-3.66 (4H, m), 3.86-3.88 (1H, d), 4.06-4.08 (1H, m), 7.31-7.34 (1H, dd), 7.61-7.66 (1H, dd), 7.85-7.88 (1H, dd), 8.56-8.58 (1H, d), 8.90-8.92 (1H, d).
133	439.09	3.67	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.34 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 3.28 - 3.33 (m, 1H), 3.44 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 4.53 - 4.58 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 7.19 - 7.24 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 1.3, 8.1 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 9.24 (NH) and 14.04 (NH) ppm
134	439.09	3.67	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.33 (t, J = 1.9 Hz, 3H), 3.28 - 3.34 (m, 1H), 3.43 - 3.49 (m, 3H), 4.52 - 4.57 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 7.18 - 7.25 (m, 2H), 7.30 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.44 (m, 3H), 8.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 1.3, 8.1 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 9.29 (NH) and 14.04 (NH) ppm
135	335.05	2.87	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 4.11 (dd, J = 4.5, 9.5 Hz, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.42 (dd, J = 7.6, 9.1 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 4.4, 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.36 (NH), 8.49 (dd, J = 1.3, 8.1 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H) and 14.04 (NH) ppm
136	339	6.35	1H NMR (CD3OD) 1.34-1.37 (6H, d), 2.73-2.78 (2H, m), 2.94-2.98 (2H, m), 3.21-3.24 (1H, m), 4.26-4.28 (1H, m), 4.65-4.67 (1H, m), 6.82-6.84 (1H, d), 7.28-7.31 (1H, dd), 7.53-7.54 (1H, d), 7.65-7.69 (1H, t), 8.54-8.55 (1H, d), 8.99-9.01 (1H, d).
137	419.13	3.3	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.82 (d, 6H), 1.01 - 1.08 (m, 1H), 1.14 - 1.22 (m, 1H), 1.56 - 1.67 (m, 4H), 3.04 - 3.06 (m, 1H), 3.35 (masked signal, 1H), 3.54 - 3.60 (m, 1H), 3.86 (br m, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.40 (dd, 1H) and 8.59 (dd, 1H) ppm
138	419.13	3.3	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.81 (d, 6H), 1.01 - 1.08 (m, 1H), 1.13 - 1.22 (m, 1H), 1.55 - 1.67 (m, 4H), 3.04 - 3.06 (m, 1H), 3.35 (masked signal, 1H), 3.54 - 3.61 (m, 1H), 3.84 - 3.86 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.40 (dd, 1H) and 8.59 (dd, 1H) ppm
139	351	8.65	1H NMR (CD3OD) 1.09 (9H, s), 1.50-1.55 (1H, d), 1.75-1.80 (1H, dd), 3.120-3.20 (1H, dd), 3.32-3.52 (4H, m), 4.37-3.40 (1H, m), 4.80-4.85 (1H, d), 6.93-6.95 (1H, d), 7.28-7.31 (1H,

【表 2 - 1 1】

番号	M + 1 (観測値)	RT (分)	1H-NMR
			dd), 7.64-7.66 (1H, d), 7.76-7.78 (1H, t), 8.56-8.58 (1H, d), 8.88-8.90 (1H, d).
140	419	9.45	1H NMR (CD3OD) 0.92 (9H, s), 1.50-1.51 (1H, d), 1.60-1.65 (1H, dd), 3.12-3.20 (1H, dd), 3.32-3.50 (4H, m), 4.40-3.45 (1H, m), 4.85-4.90 (1H, d; masked), 7.08-7.10 (1H, d), 7.27-7.30 (1H, dd), 8.06-8.08 (1H, d), 8.37-8.39 (1H, d), 8.57-8.58 (1H, d).
141	385	8.97	1H NMR (CD3OD) 0.98 (9H, s), 1.401-.50 (1H, m), 1.58-1.68 (1H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 4.35-4.40 (1H, m), 4.75-4.80 (1H, m), 7.02-7.04 (1H, d), 7.28-7.31 (1H, dd), 7.83-7.85 (1H, d), 8.44-8.47 (1H, d), 8.58-8.60 (1H, d).
142	369	8.48	1H NMR (CD3OD) 1.05 (9H, s), 1.40-1.50 (1H, m), 1.58-1.68 (1H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 4.35-4.40 (1H, m), 4.75-4.80 (1H, m), 7.02-7.05 (1H, d), 7.30-7.33 (1H, dd), 7.65-7.68 (1H, t), 8.60-8.61 (1H, d), 8.71 (1H, d).
143	373	3.5	(d6-DMSO, 400 MHz) 0.83 - 0.85 (1H, m), 1.02 (6H, d), 2.82 - 3.10 (5H, brm), 4.15 (1H, brs), 4.63 (1H, brs), 6.90 (1H, s), 7.27 (1H, dd), 7.49 (1H, d), 7.69 (1H, t), 8.57 (1H, d), 8.78 (1H, d), 13.86 (1H, s)
144	352.15	3.63	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.87 (dd, 6H), 1.18 (七重線, 1H), 1.28 (七重線, 1H), 1.69 - 1.79 (m, 4H), 3.14 (dd, 1H), 3.35 - 3.45 (masked signal, 1H), 3.82 - 3.84 (m, 1H), 3.92 (dt, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.62 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.81 (dd, 1H) and 13.82 (br s, 1H) ppm
145	352.15	3.6	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.83 (d, 3H), 0.93 (d, 3H), 1.02 - 1.09 (m, 1H), 1.38 - 1.51 (m, 2H), 1.57 - 1.63 (m, 1H), 1.78 - 1.87 (m, 1H), 1.89 - 1.93 (m, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.99 - 3.06 (m, 1H), 3.24 - 3.34 (m, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.81 (dd, 1H) and 13.83 (br s, 1H) ppm
146	354.12	8.4	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 9.03 (dd, J = 1.6, 8.1 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 1.6, 4.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 3.06 - 3.01 (m, 3H), 2.48 - 2.34 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 3H), 1.67 (qn, J = 6.8 Hz, 1H), 1.36 (dd, J = 6.9, 13.7 Hz, 1H), 1.22 (q, J = 6.9 Hz, 1H) and 0.86 (dd, J = 1.7, 6.6 Hz, 6H) ppm
147	339	7.67	1H NMR (dmso-d6) 1.22 (3H, t), 3.12-3.32 (3H, m), 3.43-3.46 (1H, d), 3.53-3.73 (5H, m), 4.44-4.49 (2H, m), 6.97-6.99 (1H, d), 7.29-7.32 (1H, d), 7.57-7.59 (1H, d), 7.76-7.78 (1H, t), 8.58-8.60 (1H, d), 8.77-8.79 (1H, d), 8.86-8.88 (1H, br d), 9.10-9.13 (1H, br d), 13.91 (1H, br s).
148	341	8.19	1H NMR (dmso-d6) 1.53-1.55 (3H, d), 1.58-1.61 (3H, d), 3.05-3.11 (1H, t), 3.24-3.30 (2H, d), 3.44-3.47 (1H, d), 3.60 - 3.66 (1H, m), 4.49-4.55 (1H, d), 4.72-4.76 (1H, d), 7.03-7.05 (1H, d), 7.25-7.30 (1H, dd), 7.58-7.60 (1H, d), 7.76-7.80 (1H, t), 8.58-8.60 (1H, d), 8.79-8.81 (1H, d), 8.90-9.20 (2H, br m).
149	385.11	3.12	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.83 (d, 6H), 1.04 - 1.12 (m, 1H), 1.14 - 1.23 (m, 1H), 1.56 - 1.69 (m, 4H), 3.03 - 3.04 (m, 1H), 3.17 - 3.34 (masked signal, 1H), 3.49 (masked signal, 1H), 3.73 - 3.78 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.50 (dd, 1H) and 8.58 (dd, 1H) ppm
150	441	3.63	(d6-DMSO, 400 MHz) 0.78 (3H, d), 0.98 (3H, d), 2.29 - 2.37 (1H, m), 3.19 - 3.24 (1H, m), 4.13 (1H, brs), 5.54 (1H, d), 4.90 (1H, d), 7.23 (1H, d), 7.30 (H, dd), 8.12 (1H, d), 8.42 (1H, dd), 8.61 (1H, dd), 9.53 (1H, brs), 14.05 (1H, s)
151	373	7.8	1H NMR (CD3OD) 1.49-1.57 (6H, dd), 2.04-2.21 (2H, m), 3.06-3.09 (1H, dd), 3.26-3.41 (1H, m), 3.51-3.55 (1H, m).

10

20

30

40

【表 2 - 1 2】

番号	M + 1 (観測値)	RT (分)	1H-NMR
			3.75-3.82 (1H, m), 4.44-4.47 (1H, d), 4.68-4.72 (1H, d), 7.03-7.06 (1H, d), 7.31-7.34 (1H, dd), 7.65-7.70 (1H, t), 8.59-8.61 (1H, d), 8.73-8.76 (1H, d)
152	369	7.85	1H NMR (CD3OD) 0.91-0.96 (6H, dd), 1.18-1.24 (1H, m), 1.31-1.37 (1H, m), 3.15-3.18 (1H, m), 3.25-3.50 (2H, m), 3.50-3.73 (4H, m), 6.89-6.91 (1H, d), 7.30-7.33 (1H, dd), 7.51-7.56 (1H, t), 8.58-8.60 (1H, d), 8.82-8.85 (1H, d)
153	311	5.82	1H NMR (CD3OD) 3.25-3.43 (3H, m), 3.50-3.58 (2H, m), 3.80-3.84 (1H, m), 3.92-3.96 (1H, dd), 4.56-4.59 (2H, d), 6.98-7.00 (1H, d), 7.33-7.36 (1H, dd), 7.66-7.68 (1H, d), 7.75-7.80 (1H, t), 8.57-8.58 (1H, d), 8.90-8.93 (1H, d)
154	367	7.39	1H NMR (CD3OD) 0.93-1.03 (6H, m), 1.76-1.85 (4H, m), 3.80-3.84 (1H, m), 3.17-3.53 (6H, m), 4.50-4.53 (1H, d), 6.96-6.99 (1H, d), 7.31-7.34 (1H, dd), 7.64-7.66 (1H, d), 7.75-7.80 (1H, t), 8.58-8.60 (1H, d), 8.91-8.93 (1H, d)
155	377	3.04	(d6-DMSO, 400 MHz) 1.76 (3H, t), 2.23 - 2.42 (2H, m), 3.10 (1H, dd), 3.15 - 3.27 (2H, m), 4.24 (1H, d), 4.63 (1H, d), 7.02 (1H, dd), 7.27 (1H, dd), 7.78 (1H, t), 8.60 (1H, dd), 8.65 (1H, d), 9.02 - 9.07 (2H, brs), 14.04 (1H, s)
156	373	2.16	(CD3OD) 0.60-0.90 (4H, m), 1.1-1.30 (2H, m), 2.55-2.60 (1H, m), 3.00-3.30 (2H, m), 3.85-3.90 (1H, m), 4.05-4.10 (1H, m), 7.21-7.24 (1H, d), 7.48-7.53 (1H, dd), 8.47-8.48 (1H, d), 8.69-8.71 (1H, d)
157	277.98	6.12	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 9.06 (dd, J = 1.6, 8.1 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 1.5, 4.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 6.87 (dd, J = 1.8, 4.8 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 2.6, 5.6 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H) and 2.82 - 2.80 (m, 2H) ppm
158	433.19	3.35	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.70 (d, 3H), 0.87 (d, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.10 - 1.23 (m, 2H), 1.47 - 1.55 (m, 1H), 1.61 - 1.74 (m, 2H), 2.70 (dd, 1H), 2.95 (d, 1H), 3.35 (masked signal, 1H), 4.02 (d, 1H), 4.11 - 4.15 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H) and 8.59 (dd, 1H) ppm
159	279.99	5.89	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 9.17 (dd, J = 1.6, 8.1 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 1.6, 4.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 0.6, 7.9 Hz, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.90 - 2.83 (m, 2H) and 2.05 - 1.96 (m, 4H) ppm
160	353	6.78	1H (MeOD) 1.00-1.04 (3H, t), 1.18-1.29 (3H, m), 1.67-1.76 (2H, m), 2.74-2.81 (2H, m), 2.94-2.99 (2H, m), 3.20-3.25 (1H, m), 3.50-3.55 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.60-4.75 (1H, m), 6.82-6.84 (1H, d), 7.28-7.33 (1H, m), 7.53-7.55 (1H, d), 7.65-7.70 (1H, d), 8.54-8.56 (1H, d), 8.97-9.04 (1H, m)
161	371	6.67	1H (MeOD) 0.97-1.02 (3H, t), 1.18-1.27 (3H, m), 1.60-1.72 (2H, m), 2.72-2.82 (2H, m), 2.92-2.96 (2H, m), 3.20-3.23 (1H, m), 3.48-3.53 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.60-4.75 (1H, m), 6.89-6.892 (1H, d), 7.30-7.34 (1H, m), 7.53-7.55 (1H, d), 8.58-8.60 (1H, d), 8.83-8.88 (1H, m)
162	335	7.6	1H (MeOD) 0.00 (2H, m), 0.43 (2H, m), 0.67-0.72 (1H, m), 1.19-1.35 (2H, m), 2.44-2.50 (1H, m), 2.71-2.85 (3H, m), 2.93-2.96 (1H, m), 4.06-4.08 (1H, m), 4.38-4.41 (1H, m), 6.63-6.65 (1H, d), 7.06-7.10 (1H, m), 7.33-7.35 (1H, d), 7.46-7.50 (1H, d), 8.34-8.35 (1H, d), 8.77-8.79 (1H, m)
163	353	7.42	1H (MeOD) 0.00 (2H, m), 0.37-0.41 (2H, m), 0.66-0.72 (1H, m), 1.21-1.35 (2H, m), 2.45-2.51 (1H, m), 2.71-2.85 (3H, m), 2.93-2.96 (1H, m), 4.00-4.03 (1H, m), 4.27-4.31 (1H, m), 6.73-6.76 (1H, d), 7.12-7.15 (1H, m), 7.37-7.42 (1H, d), 8.41-8.42 (1H, d), 8.65-8.67 (1H, m)
164	325	6.12	1H (MeOD) 1.41-1.43 (3H, d), 3.20-3.38 (4H, m), 3.50-3.55 (1H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 4.40-4.70 (1H, m), 4.88-4.93 (1H, m)

【 0 4 5 4 】

10

20

30

40

【表 2 - 1 3】

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
			m), 6.97-6.99 (1H, d), 7.32-7.35 (1H, m), 7.64-7.66 (1H, d), 8.58-8.59 (1H, d), 8.95-8.98 (1H, m).
165	403.12	3.3	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.00 (dd, J = 1.3, 4.8 Hz, 2H), 0.33 - 0.37 (m, 2H), 0.71 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.30 (m, 1H), 2.64 - 2.67 (m, 3H), 2.93 (m, 2H), 4.04 (NH), 4.16 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 6.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 4.5, 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 1.4, 4.5 Hz, 1H) and 13.91 (NH) ppm
166	295.05	2.38	1H NMR (400.0 MHz, CDCl ₃ /MeOD) d 3.11 (dd, J = 5.2, 10.9 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.98 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 4.8, 8.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.6, 10.8 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 4.3 Hz, 1H) and 8.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H) ppm
167	391	3.45	(d ₆ -DMSO, 400 MHz) 0.98 (3H, d), 1.04 (3H, d), 3.14 (1H, t), 3.25 - 3.32 (2H, m), 4.14 (1H, brs), 4.42 (1H, d), 4.74 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.80 (1H, t), 8.61 - 8.64 (2H, m), 9.53 (2H, brs), 14.05 (1H, s) DMSOで隠れているいくつかのピペラジニングナル
168	351.12	8.02	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.90 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 1.5, 4.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 4.6, 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.71 - 3.55 (m, 4H), 3.08 (dd, J = 3.7, 10.2 Hz, 1H), 1.92 - 1.69 (m, 4H), 1.32 - 1.25 (m, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 1H) and 0.90 (dd, J = 6.6, 17.3 Hz, 6H) ppm
169	351.16	8.02	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.93 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 1.5, 4.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 4.6, 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.75 - 3.57 (m, 4H), 3.11 (dd, J = 3.8, 10.4 Hz, 1H), 1.93 - 1.71 (m, 4H), 1.34 - 1.27 (m, 1H), 1.20 - 1.14 (m, 1H) and 0.91 (dd, J = 6.6, 18.4 Hz, 6H) ppm
170	459.05	3.72	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.82 (dd, J = 12.4, 23.1 Hz, 2H), 3.04 - 3.12 (m, 2H), 3.84 (dd, J = 2.3, 10.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 4.5, 8.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.47 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 1.4, 4.5 Hz, 1H) and 13.98 (NH) ppm
171	443.04	3.57	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.82 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.9 Hz, 3H), 7.53 (dd, J = 5.7, 8.6 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H) and 13.95 (NH) ppm
172	504.95	3.77	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.81 (m, 2H), 2.99 (NH), 3.01 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.48 - 7.51 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.41 - 8.43 (m, 1H), 8.50 (m, 1H) and 13.95 (NH) ppm
173	459.01	3.73	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.79 - 2.82 (m, 2H), 3.01 (NH), 3.09 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 7.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 4.4, 8.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 1.7, 6.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 1.6, 8.1 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 1.4, 4.4 Hz, 1H) and 13.94 (NH) ppm
174	373	7.62	
175	373	7.65	
176	339	6.3	
177	367	710	1H (CD ₃ OD) 0.98-1.06 (6H, dd), 1.21 (3H, s), 2.06-2.09 (1H, m), 2.84-2.96 (4H, m), 3.22-3.24 (1H, m), 4.20-4.22 (1H, m), 4.79-4.87 (2H, masked), 6.82-6.84 (1H, d), 7.29-7.32 (1H, dd), 7.53-7.55 (1H, d), 7.65-7.69 (1H, dd), 8.55-8.56 (1H, d),

10

20

30

40

【表 2 - 1 4】

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
			9.00-9.03 (1H, d).
178	367	7.45	1H (CD3OD) 0.99-1.01 (6H, dd), 1.25 (3H, s), 2.05-2.07 (1H, m), 2.76-2.81 (1H, m), 2.91-2.98 (3H, m), 3.23-3.25 (1H, m), 3.34-3.37 (1H, masked), 4.20-4.22 (1H, m), 4.68-4.71 (1H, m), 6.82-6.84 (1H, d), 7.27-7.30 (1H, dd), 7.53-7.55 (1H, d), 7.66-7.70 (1H, dd), 8.55-8.56 (1H, d), 8.97-8.99 (1H, d).
179	385	6.99	1H (CD3OD) 0.94-1.02 (6H, dd), 1.19 (3H, s), 2.00-2.05 (1H, m), 2.78-2.94 (4H, m), 3.19-3.21 (1H, m), 3.32-3.34 (1H, m), 4.10-4.13 (1H, m), 4.63-4.68 (1H, m), 6.87-6.90 (1H, d), 7.29-7.32 (1H, dd), 7.53-7.57 (1H, d), 8.55-8.58 (1H, d), 8.85-8.87 (1H, d).
180	385	7.25	1H (CD3OD) 0.96-1.00 (6H, dd), 1.19 (3H, s), 1.99-2.03 (1H, m), 2.73-2.78 (1H, m), 2.91 (3H, m), 3.21-3.23 (1H, m), 4.11-4.13 (1H, m), 4.52-4.55 (1H, m), 6.88-6.91 (1H, d), 7.28-7.31 (1H, dd), 7.53-7.58 (1H, t), 8.58-8.59 (1H, d), 8.81-8.84 (1H, d).
181	353	7.52	1H (CD3OD) 1.30-1.33 (6H, d), 2.73-2.98 (4H, m), 3.18-3.21 (1H, m), 3.30-3.37 (3H, masked), 4.22-4.25 (1H, d), 4.61-4.64 (1H, d), 6.81-6.83 (1H, d), 7.27-7.30 (1H, dd), 7.52-7.54 (1H, d), 7.65-7.69 (1H, t), 8.54-8.55 (1H, d), 8.97-8.99 (1H, d).
182	369.08	7.93	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.61 (dd, J = 1.3, 8.2 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.57 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 4.6, 8.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 2.6, 9.2 Hz, 1H), 4.69 (dt, J = 12.5, 3.5 Hz, 1H), 4.40 (dt, J = 13.9, 3.9 Hz, 1H), 3.43 - 3.30 (m, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 2H), 1.82 (td, J = 6.5, 2.9 Hz, 1H), 1.60 - 1.53 (m, 1H), 1.49 - 1.42 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.5 Hz, 3H) and 0.97 - 0.85 (m, 6H) ppm
183	369.11	7.87	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.80 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.5, 9.2 Hz, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 2H), 3.43 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 3.34 - 3.27 (m, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 1.78 (qn, J = 6.8 Hz, 1H), 1.55 - 1.39 (m, 2H), 1.25 - 1.21 (m, 3H) and 1.08 - 0.87 (m, 6H) ppm
184	325	7.07	1H (DMSO-d6) 2.50 (3H, s), 2.62-2.65 (1H, dd), 2.75-2.76 (1H, m), 2.89-2.93 (2H, m), 3.01-3.04 (1H, m), 3.34-3.38 (2H, masked), 4.13-4.16 (1H, m), 4.33-4.37 (1H, m), 6.80-6.82 (1H, d), 7.27-7.30 (1H, dd), 7.45-7.46 (1H, d), 7.63-7.67 (1H, m), 8.55-8.56 (1H, d), 8.81-8.83 (1H, d).
185	343	7.05	1H (DMSO-d6) 2.50 (3H, s), 2.59-2.62 (1H, dd), 2.75-2.76 (1H, m), 2.89-2.93 (2H, m), 3.01-3.04 (1H, m), 3.34-3.38 (2H, masked), 4.02-4.04 (1H, m), 4.22 (1H, m), 6.89-6.91 (1H, d), 7.28-7.31 (1H, dd), 7.62-7.67 (1H, m), 8.55-8.59 (1H, d), 8.69-8.72 (1H, d).
186	337	6.14	1H (DMSO-d6) 0.53-0.64 (4H, m), 2.47-2.55 (2H, masked), 2.70-2.86 (3H, m), 3.04-3.07 (1H, m), 4.19-4.22 (1H, dd), 4.48-4.51 (1H, dd), 6.77-6.79 (1H, d), 7.22-7.25 (1H, d), 7.39-7.45 (1H, d), 7.61-7.65 (1H, m), 8.52-8.53 (1H, d), 8.82-8.85 (1H, d).
187	321	7.05	1H (CD3OD) 1.92-2.05 (4H, m), 2.12-2.16 (2H, m), 2.94-2.96 (2H, m), 3.34 (1H, m), 3.60-3.63 (2H, dd), 3.69 (1H, s), 6.84-6.86 (1H, d), 7.31-7.34 (1H, dd), 7.52-7.54 (1H, d), 7.65-7.69 (1H, m), 8.55-8.56 (1H, d), 8.97-9.00 (1H, d).
188	339	7.55	1H (CD3OD) 1.92-2.05 (4H, m), 2.12-2.16 (2H, m), 2.94-2.96 (2H, m), 3.34 (1H, m), 3.60-3.63 (2H, dd), 3.69 (1H, s), 6.91-6.94 (1H, d), 7.32-7.35 (1H, dd), 7.53-7.58 (1H, d), 8.58-8.59 (1H, d), 8.81-8.84 (1H, d).
189	365.13	3.13	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.70 (d, 3H), 0.93 (d, 3H), 1.01 (dd, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.44 (dd, 1H), 1.76 - 1.91 (m, 3H), 2.78 (d, 1H), 3.01 - 3.08 (m, 1H), 3.12 (dd, 1H), 4.33 (d, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.84 (s,

【表 2 - 1 5】

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
			2H), 8.58 (dd, 1H), 8.82 (dd, 1H) and 13.87 (br s, 1H) ppm
190	371	7.3	1H (CD3OD) 1.28-1.31 (6H, d), 3.00-3.10 (1H, m), 3.15-3.30 (6H, masked), 4.35-4.45 (1H, m), 4.65-4.70 (1H, m), 6.95-6.98 (1H, dd), 7.26-7.30 (1H, dd), 7.52-7.57 (1H, m), 8.50 (1H, s), 8.78-8.80 (1H, d),
191	348	6.9	1H (CD3OD) 2.98-3.00 (4H, d), 3.62-3.64 (4H, d), 6.91-6.93 (1H, d), 6.97-6.99 (1H, d), 7.57-7.59 (1H, d), 7.68-7.72 (1H, m), 8.78-8.79 (1H, d),
192	355	7.85	
193	405	9.07	
194	363.01	2.9	1H NMR (400.0 MHz, CDCl3/MeOH) d 3.20 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 6.51 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.24 (s, 1H) ppm
195	435	3.15	(d6-DMSO, 400MHz) 0.63 (3H, d), 0.90 (3H, d), 1.12 (1H, dd), 1.32 (1H, dd), 1.62 - 1.72 (1H, m), 1.74 - 1.82 (1H, m), 1.83 - 1.96 (1H, m), 2.90 (1H, d), 3.09 - 3.17 (2H, m), 4.32 (1H, d), 4.60 (1H, d), 5.20 (1H, brs), 7.05 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.98 - 8.02 (4H, m), 8.39 (1H, dd), 8.60 (1H, dd), 14.00 (1H, s)
196	385	8.05	1H (CD3OD) 1.04-1.09 (6H, m), 1.50-1.55 (1H, m), 1.60-1.65 (1H, m), 1.99-2.02 (1H, m), 3.11-3.15 (1H, m), 3.30-3.46 (3H, masked), 3.70-3.76 (2H, m), 4.46-4.50 (2H, m), 6.97-7.00 (1H, dd), 7.32-7.35 (1H, dd), 7.58-7.63 (1H, t), 8.60-8.61 (1H, d), 8.68-8.70 (1H, m),
197	355	8	1H (CD3OD) 1.09 (9H, s), 2.55-2.60 (1H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 2.95-2.98 (2H, m), 3.25-3.28 (1H, m), 4.20-4.25 (1H, m), 4.50-4.55 (1H, m), 6.90-6.95 (1H, dd), 7.29-7.32 (1H, dd), 7.53-7.57 (1H, dd), 8.58-8.59 (1H, d), 8.88-8.90 (1H, d),
198	438	3.72	0.88 (6H, dd), 1.45 - 1.70 (3H, m), 1.90 - 1.98 (2H, m), 3.36 - 3.47 (2H, m), 3.79 (1H, d), 4.08 (1H, d), 4.38 (1H, brs), 7.02 (1H, d), 7.28 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 8.42 (1H, dd), 8.59 (1H, dd), 13.97 (1H, s)
199	388	3.54	(d6-DMSO, 400 MHz) 0.92 (6H, dd), 1.61 - 1.65 (3H, m), 1.95 - 1.98 (2H, m), 3.75 - 2.86 (2H, m), 4.08 (1H, dd), 6.94 (1H, dd), 7.30 (1H, dd), 7.63 (1H, t), 8.58 (1H, dd), 8.70 (1H, d), 13.97 (1H, brs)
200	385	6.95	
201	385	6.97	
202	419.06	9.05	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.45 (dd, J = 1.5, 4.6 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 2.51 - 2.37 (m, 2H), 1.65 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H) and 0.82 (t, J = 6.1 Hz, 6H) ppm
203	419.06	8.87	1H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.46 (dd, J = 1.4, 4.6 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.45 (dd, J = 6.3, 13.2 Hz, 1H), 3.31 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.14 (td, J = 6.5, 3.4 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 3.4, 7.3 Hz, 1H), 1.58 (qn, J = 6.8 Hz, 1H), 1.36 - 1.17 (m, 3H), 1.07 (d, J = 6.5 Hz, 3H) and 0.84 - 0.76 (m, 6H) ppm
204	385	7.03	
205	385	7.03	
206	381	8.15	
207	439	9	1H NMR (MeOD): 1.06-1.31 (6H, m), 2.36-2.43 (1H, m), 2.86-2.97 (2H, m), 3.12-3.15 (1H, m), 3.23-3.43 (2H, m), 4.05-4.07 (1H, m), 4.69-4.72 (1H, m), 6.90-6.93 (1H, dd), 7.28-7.31 (1H, dd), 7.56-7.61 (1H, t), 8.58-8.60 (1H, d), 8.84-8.86 (1H, d),

【表 2 - 1 6】

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
208	439	9.15	1H NMR (MeOD): 1.06-1.31 (6H, m), 2.36-2.43 (1H, m), 2.86-2.97 (2H, m), 3.12-3.15 (1H, m), 3.23-3.43 (2H, m), 4.05-4.07 (1H, m), 4.69-4.72 (1H, m), 6.90-6.93 (1H, dd), 7.28-7.31 (1H, dd), 7.56-7.61 (1H, t), 8.58-8.60 (1H, d), 8.84-8.86 (1H, d).
209	406.05	2.75	
210	420.05	2.82	
211	434.1	2.9	
212	434.09	2.92	
213	392.03	2.84	
214	406.03	2.93	
215	420.09	2.95	
216	420.04	3.04	
217	437.02	3.73	H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 0.96 (dd, J = 5.6, 6.2 Hz, 6H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.79 (qn, J = 6.7 Hz, 1H), 2.56 - 2.62 (m, 1H), 2.76 - 2.82 (m, 1H), 2.87 - 2.93 (m, 1H), 3.12 - 3.19 (m, 1H), 4.43 (dd, J = 1.9, 5.1 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 1.8, 5.1 Hz, 3H), 6.98 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H) and 8.58 (dd, J = 1.4, 4.5 Hz, 1H) ppm
218	435.04	8.05	H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.45 (dd, J = 1.5, 4.6 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.04 (td, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 2.94 (d, 1H), 2.72 (dd, J = 4.2, 9.9 Hz, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.76 (td, J = 6.6, 3.9 Hz, 1H), 1.49 - 1.40 (m, 1H), 1.31 - 1.14 (m, 3H), 0.85 - 0.77 (m, 3H) and 0.66 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ppm
219	435.03	8.03	H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.45 (dd, J = 1.4, 4.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.08 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 2.93 (d, 1H), 2.75 (dd, J = 4.2, 10.0 Hz, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 3H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3H) and 0.66 - 0.62 (m, 3H) ppm
220	339	2.67	
221	407	8.2	
222	454	9.78	
223	440	9.52	
224	419	8.19	
225	387	2.42	1H NMR (CD3OD) 0.096-0.97 (6H, dd), 1.56-1.63 (1H, m), 1.69-1.76 (1H, m), 1.86-1.93 (1H, m), 3.55-3.70 (2H, m), 3.85-4.10 (3H, m), 4.80-4.95 (2H, masked), 6.94-6.96 (1H, d), 7.31-7.34 (1H, d), 7.62-7.64 (1H, d), 7.77-7.81 (1H, t), 8.57-8.59 (1H, d), 8.87-8.89 (1H, d).
226	313	7.52	
227	373	9.4	
228	337	7.14	
229	399	8.27	1H NMR (MeOD) 0.80-0.85 (1H, d), 0.96-1.06 (5H, m), 1.25-1.28 (3H, d), 2.02-2.16 (1H, m), 3.07 (2H, s), 3.26 (1H, s), 3.42-3.78 (5H, m), 3.90-4.30 (2H, m), 6.80-6.83 (0.7H, m), 7.04-7.07 (0.3H, m), 7.30-7.33 (1H, m), 7.65-7.69 (1H, t), 8.60-8.62 (1H, d), 8.74-8.76 (1H, m).
230	371	6.28	1H NMR (MeOD) 2.70-2.95 (2H, m), 3.00-3.30 (3H, masked), 4.05-4.10 (1H, m), 4.35-4.55 (2H, m), 4.65-4.90 (3H, masked), 6.82-6.85 (1H, d), 7.18-7.21 (1H, dd), 7.44-7.48 (1H, t), 8.45-8.47 (1H, d), 8.71-8.73 (1H, d).
231	399	8.19	1H (CD3OD) 1.01-1.04 (6H, d), 1.31-1.34 (3H, d), 1.90-1.95 (1H, m), 3.12-3.21 (3H, m), 3.50-4.10 (6H, m), 4.60-4.70 (1H,

【表 2 - 1 7】

番号	M + 1 (観測値)	RT (分)	1H-NMR
			m), 6.86-7.10 (1H, m), 7.30-7.34 (1H, d), 7.65-7.69 (1H, t), 8.60-8.61 (1H, d), 8.73-8.75 (1H, d).
232	353	6.45	1H NMR (CD3OD): 3.10-3.20 (1H, m), 3.30-3.33 (1H, masked), 3.40-3.60 (2H, m), 3.65-3.68 (1H, dd), 3.79-3.82 (1H, d), 3.89-3.97 (2H, m), 4.20-4.24 (1H, dd), 4.37-4.42 (2H, m), 6.92-6.94 (1H, d), 7.32-7.35 (1H, dd), 7.49-7.51 (1H, d), 7.68-7.72 (1H, dd), 8.35 (1H, s), 8.55-8.57 (1H, d), 8.90-8.92 (1H, d).
233	420	7.32	1H NMR (CD3OD): 2.96-3.01 (1H, m), 3.17-3.36 (2H, m), 3.54-3.57 (1H, dd), 3.68-3.80 (3H, m), 4.21-4.25 (1H, dd), 4.29-4.33 (1H, dd), 4.51-4.55 (1H, m), 7.07-7.10 (1H, dd), 7.29-7.32 (1H, d), 7.92-7.95 (1H, d), 8.38-8.40 (1H, d), 8.57-8.58 (1H, d).
234	305	6.05	1H NMR (MeOD): 2.39-2.55 (4H, m), 3.19-3.32 (2H, m), 3.37-3.52 (2H, m), 7.22-7.26 (1H, dd), 7.54-7.56 (1H, d), 7.87-7.93 (1H, t), 8.16-8.18 (1H, d), 8.36 (1H, s, HCOOH), 8.46-8.47 (1H, d), 9.01-9.03 (1H, d).
235	337	8.14	1H (CD3OD) 1.02-1.04 (6H, d), 1.43-1.47 (2H, m), 1.86-1.91 (1H, m), 2.65-2.71 (1H, m), 2.96-3.06 (2H, m), 3.18-3.22 (1H, m), 4.28-4.31 (1H, d), 4.53-4.54 (1H, d), 6.84-6.86 (1H, d), 7.28-7.30 (1H, d), 7.55-7.56 (1H, d), 7.67-7.71 (1H, m), 8.55-8.57 (1H, d), 8.93-8.95 (1H, d).
236	435	8.07	1H nmR (MeOD) 0.64-0.65 (3H, d), 0.95-0.96 (3H, d), 1.14 (3H, s), 1.90-1.94 (1H, m), 3.19-3.45 (5H, m), 4.51-4.55 (1H, m), 5.12-5.15 (1H, m), 7.11-7.13 (1H, d), 7.29-7.32 (1H, d), 8.06-8.08 (1H, d), 8.39-8.42 (1H, d), 8.859-8.61 (1H, d).
237	435	8.28	1H nmR (MeOD) 0.64-0.65 (3H, d), 0.95-0.96 (3H, d), 1.14 (3H, s), 1.90-1.94 (1H, m), 3.19-3.45 (5H, m), 4.51-4.55 (1H, m), 5.12-5.15 (1H, m), 7.11-7.13 (1H, d), 7.29-7.32 (1H, d), 8.06-8.08 (1H, d), 8.39-8.42 (1H, d), 8.859-8.61 (1H, d).
238	369	8.15	1H NMR (CD3OD) 0.88-1.10 (9H, m), 1.45-1.65 (1H, m), 1.71-1.88 (1H, m), 3.09-3.12 (1H, m), 3.30-3.56 (4H, m), 4.43-4.47 (1H, m), 4.73-4.88 (1H, m), 7.04-7.07 (1H, dd), 7.31-7.34 (1H, dd), 7.65-7.69 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, d), 8.70-8.74 (1H, m).
239	399	8.37	1H NMR (CD3OD) 0.95-1.07 (6H, m), 1.31-1.39 (4H, m), 3.24-3.51 (8H, m), 4.40-4.45 (1H, m), 4.85-4.93 (1H, masked), 7.03-7.06 (1H, d), 7.31-7.34 (1H, dd), 7.65-7.69 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, d), 8.68-8.71 (1H, m).
240	369	6.42	1.63-1.75 (1H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.35-2.43 (2H, m), 2.77-2.98 (4H, m), 3.17-3.24 (1H, m), 4.12-4.17 (1H, m), 4.50-4.53 (1H, m), 6.89-6.92 (1H, d), 7.27-7.31 (1H, d), 7.53-7.58 (1H, t), 8.56-8.58 (1H, d), 8.83-8.85 (1H, d).
241	371	6.6	
242	371	6.65	1H (CDCl3) 0.90-0.95 (3H, m), 1.20-1.25 (4H, m), 2.66-2.77 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.11-3.20 (1H, m), 3.99-4.02 (1H, m), 4.31-4.34 (1H, m), 6.61-6.64 (1H, dd), 7.14-7.21 (1H, masked), 7.37-7.45 (1H, m), 8.53-8.54 (1H, d), 8.75-8.77 (1H, d).
243	371	6.65	
244	371	6.59	
245	383	2.75	1H (dmso-d6) 1.45-1.80 (8H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.60-2.78 (3H, m), 3.05-3.10 (1H, m), 4.04-4.06 (1H, d), 4.22 (1H, s), 4.38-4.40 (1H, d), 6.88-6.91 (1H, d), 7.25-7.28 (1H, d), 7.62-7.66 (1H, m), 8.58-8.60 (1H, d), 8.75-8.7 (1H, d).
246	407	7.55	1H NMR (CD3OD) 1.20-1.30 (3H, m), 1.51-1.85 (3H, m), 2.75-3.06 (4H, m), 3.20-3.25 (1H, masked), 4.03-4.05 (1H, m), 4.56-4.59 (1H, m), 6.76-6.79 (1H, d), 7.19-7.23 (1H, dd), 7.42-7.47 (1H, t), 8.45-8.46 (1H, d), 8.80-8.82 (1H, d).
247	383	6.99	1H NMR (CD3OD) 0.28-0.35 (3H, m), 0.44-0.48 (1H, m),

【表 2 - 1 8】

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
			0.94-0.96 (1H, m), 1.11-1.14 (3H, m), 2.75-2.91 (4H, m), 3.14-3.20 (1H, masked), 4.10-4.14 (1H, m), 4.54-4.57 (1H, m), 6.79-6.83 (1H, m), 7.15-7.25 (1.5H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 7.81-7.83 (0.5H, m), 8.44-8.46 (1H, d), 8.70-8.73 (1H, d).
248	402	7.39	1H NMR (CD3OD) 1.23 (3H, s), 1.32-1.42 (6H, dd), 2.70-2.97 (4H, m), 3.03-3.06 (1H, d), 4.04-4.06 (1H, m), 4.60-4.63 (1H, d), 6.75-6.78 (1H, d), 7.20-7.23 (1H, d), 7.42-7.46 (1H, t), 8.45-8.46 (1H, d), 8.80-8.82 (1H, d).
249	402	7.34	1H NMR (CD3OD) 1.23 (3H, s), 1.32-1.42 (6H, dd), 2.70-2.97 (4H, m), 3.03-3.06 (1H, d), 4.04-4.06 (1H, m), 4.60-4.63 (1H, d), 6.75-6.78 (1H, d), 7.20-7.23 (1H, d), 7.42-7.46 (1H, t), 8.45-8.46 (1H, d), 8.80-8.82 (1H, d).
250	402	7.43	1H NMR (CD3OD) 1.23 (3H, s), 1.32-1.42 (6H, dd), 2.70-2.97 (4H, m), 3.03-3.06 (1H, d), 4.04-4.06 (1H, m), 4.60-4.63 (1H, d), 6.75-6.78 (1H, d), 7.20-7.23 (1H, d), 7.42-7.46 (1H, t), 8.45-8.46 (1H, d), 8.80-8.82 (1H, d).
251	354	6.28	1H NMR (CD3OD) 0.79-1.02 (4H, m), 2.97-3.00 (1H, m), 3.29-3.51 (3H, masked), 4.50-4.52 (1H, m), 4.67-4.71 (1H, m), 7.06-7.09 (1H, d), 7.34-7.37 (1H, d), 7.64-7.69 (1H, t), 8.61-8.62 (1H, d), 8.73-8.75 (1H, d).
252	371	7.07	1H NMR (MeOD) 0.99-1.04 (6H, d), 1.89-1.94 (1H, m), 2.79-3.01 (4H, m), 3.17-3.19 (1H, m), 4.13-4.15 (1H, m), 4.58-4.61 (1H, m), 6.89-6.92 (1H, d), 7.31-7.34 (1H, d), 7.54-7.59 (1H, t), 8.57-8.59 (1H, d), 8.85-8.87 (1H, d).
253	371	7.15	1H NMR (MeOD) 0.96-1.05 (6H, dd), 1.89-1.94 (1H, m), 2.79-3.01 (4H, m), 3.17-3.19 (1H, m), 4.08-4.11 (1H, m), 4.35-4.38 (1H, m), 6.89-6.92 (1H, d), 7.28-7.31 (1H, d), 7.54-7.59 (1H, t), 8.57-8.59 (1H, d), 8.79-8.81 (1H, d).
254	403	7.52	
255	313	6.68	1H (dmso-d6) 3.34 (2H, masked), 3.85-8.88 (2H, m), 4.10-4.13 (1H, m), 6.90-6.93 (1H, d), 7.30-7.34 (1H, d), 7.65-7.68 (1H, t), 8.18 (1H, s), 8.62-8.64 (1H, d), 8.75-8.77 (1H, d), 14.0 (1H, s).
256	383	2.88	(d6-DMSO, 400 MHz) 1.38 (3H, d), 1.54 - 1.59 (1H, m), 1.74 - 1.80 (1H, m), 2.02 - 2.16 (2H, m), 2.30 - 2.36 (1H, m), 2.42 - 2.49 (1H, m), 2.96 - 3.11 (2H, m), 3.46 - 3.56 (2H, m), 4.35 (1H, d), 4.64 (1H, d), 6.16 (1H, brs), 7.13 (1H, dd), 7.29 (1H, dd), 7.77 (1H, t), 8.39 - 8.47 (1H, m), 8.53 (1H, brs), 8.61 (1H, dd), 8.65 (1H, dd).
257			
258			13.94 (s, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.45 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.63 (br, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.26 (dd, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H), 1.71 (m, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.21 (m, 1H).
259			
260	379	2.72	(d6-DMSO, 400 MHz) 2.15 (3H, s), 3.12 - 3.31 (4H, m), 4.28 (1H, d), 4.41 (1H, t), 4.51 (1H, d), 6.09 (1H, s), 7.01 (1H, dd), 7.13 (1H, dd), 7.63 (1H, t), 8.46 (1H, dd), 8.51 (1H, d), 9.12 - 9.17 (1H, m), 9.39 (1H, d), 12.75 (1H, s), 13.89 (1H, s).
261	433	3.32	(d6-DMSO, 400 MHz) 1.18 (6H, dd), 1.50 - 1.58 (1H, m), 1.69 - 1.74 (1H, m), 2.00 - 2.09 (2H, m), 2.16 - 2.22 (1H, m), 2.38 - 2.49 (1H, m), 3.38 - 3.45 (1H, m), 3.55 (1H, t), 4.48 (1H, d), 4.80 (1H, d), 6.16 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.27 (1H, dd), 8.06 (1H, d), 8.45 - 8.53 (2H, m), 8.60 (1H, dd), 14.05 (1H, s).
262	341	6.85	
263	341	7.28	1H NMR (dmso-d6) 1.20 (3H, s), 1.25-1.35 (1H, m), 1.40-1.50 (1H, m), 1.80-1.95 (3H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 3.20-3.25 (1H, m), 4.30 (2H, m), 6.97-7.00 (1H, dd), 7.30-7.33 (1H, dd), 7.68-7.73 (1H, t), 7.83 (1H, s), 8.60-8.68 (2H, m).

【 0 4 6 0 】

10

20

30

40

【表 2 - 1 9】

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
264	403	7.64	1H NMR (CD3OD) 0.82-0.89 (6H, dd), 1.01-1.29 (1H, m), 1.94-2.01 (1H, m), 3.04-3.42 (5H, m), 4.26-4.29 (1H, m), 4.51-4.62 (2H, d), 4.69-4.73 (1H, s), 6.92-6.95 (1H, m), 7.18-7.23 (1H, d), 7.52-7.57 (1H, t), 8.37 (2H, s), 8.48-8.49 (1H, d), 8.60-8.63 (1H, d).
265	419	8.64	1H NMR (MeOD): 0.72-0.74 (2H, d), 0.93-0.97 (6H, m), 1.63-2.12 (4H, m), 2.91-3.00 (2H, m), 3.10-3.34 (1H, m), 4.17-4.27 (1H, m), 4.51-4.66 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, dd), 7.28-7.32 (1H, m), 7.95-7.99 (1H, dd), 3.32-3.39 (1H, m), 8.58-8.61 (1H, d).
266	298	9.53	1H NMR (MeOD): 1.73 (6H, s), 3.64 (4H, s), 6.87-6.90 (1H, dd), 7.31-7.34 (1H, m), 7.49-7.54 (1H, dd), 8.57-8.58 (1H, d), 8.80-8.82 (1H, d).
267	316	8.73	1H NMR (MeOD): 1.90-2.12 (4H, m), 3.62-3.67 (2H, m), 3.82-3.87 (2H, m), 4.80-4.97 (1H, masked), 6.93-6.96 (1H, dd), 7.30-7.35 (1H, m), 7.52-7.57 (1H, dd), 8.57-8.61 (1H, d), 8.77-8.79 (1H, d).
268	366	9.57	1H NMR (MeOD): 1.61-1.72 (2H, m), 2.05-2.10 (2H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.94-3.01 (2H, m), 4.48-4.52 (2H, m), 6.93-6.96 (1H, m), 7.30-7.38 (1H, m), 7.53-7.58 (1H, dd), 8.57-8.61 (1H, d), 8.77-8.79 (1H, d).
269	385	2.84	(d6-DMSO, 400 MHz) 0.70 (3H, d), 0.99 (3H, d), 1.11 - 1.18 (1H, m), 1.46 (1H, dd), 1.75 (1H, td), 1.87 - 1.99 (3H, m), 2.75 (1H, d), 2.96 (1H, td), 3.10 (1H, brs), 4.20 (1H, d), 4.56 (1H, d), 5.20 (1H, s), 6.98 (1H, dd), 7.31 (1H, dd), 7.69 (1H, t), 7.97 (3H, brs), 8.61 (1H, dd), 8.70 (1H, dd), 14.01 (1H, s).
270	369	8.12	1H NMR (MeOD) 0.87-1.01 (6H, m), 1.45-1.55 (1H, m), 1.65-1.2.05 (4H, m), 2.45-2.50 (1H, m), 2.90-3.15 (2H, m), 4.18-4.21 (1H, d), 4.45-4.448 (1H, d), 6.92-6.95 (1H, d), 7.31-7.35 (1H, d), 7.53-7.57 (1H, m), 8.57-8.60 (1H, d), 8.78-8.80 (1H, d).
271	383	6.82	1H NMR (MeOD) 0.10-0.25 (2H, m), 0.30-0.35 (1H, m), 0.80-0.90 (1H, m), 1.00 (3H, s), 2.62-2.64 (2H, m), 2.73-2.76 (2H, m), 2.99-3.01 (1H, m), 3.95-4.00 (1H, d), 4.40-4.45 (1H, d), 6.66-6.69 (1H, d), 7.04-7.07 (1H, d), 7.30-7.35 (1H, m), 8.32-8.34 (1H, d), 8.60-8.64 (1H, d).
272	383	6.78	1H NMR (MeOD) 0.30-0.35 (2H, m), 0.40-0.45 (1H, m), 0.90-0.95 (1H, m), 1.13 (3H, s), 2.69-2.79 (2H, m), 2.88-2.90 (2H, m), 3.13-3.15 (1H, m), 4.08-4.10 (1H, d), 4.53-4.56 (1H, d), 6.80-6.83 (1H, d), 7.16-7.19 (1H, d), 7.44-7.49 (1H, m), 8.46-8.474 (1H, d), 8.72-8.74 (1H, d).
273	383	6.84	
274	419	7.78	1H (DMSO-d6) 1.58 (3H, s), 2.65-2.75 (2H, m), 2.80-2.85 (1H, m), 3.05-3.10 (1H, m), 3.95-4.00 (1H, dd), 4.25-4.30 (1H, dd), 5.20-5.35 (1H, br s), 6.80-6.83 (1H, d), 7.19-7.22 (1H, m), 7.29-7.356 (3H, m), 7.54-7.65 (3H, m), 8.19 (1H, s), 8.60-8.67 (2H, m), 13.96 (1H, s).
275	323	8.03	1H NMR (CD3OD) 1.90-1.99 (2H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 3.05-3.11 (1H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 3.90-4.00 (2H, m), 6.94-6.97 (1H, d), 7.33-7.36 (1H, d), 7.55-7.60 (1H, t), 8.56-8.59 (1H, d), 8.77-8.79 (1H, d).
276	419	7.77	1H NMR (CD3OD) 1.71 (3H, s), 3.02-3.10 (1H, dd), 3.12-3.2 (1H, m), 3.40-3.45 (1H, masked), 3.46-3.49 (1H, m), 3.63-3.66 (1H, d), 4.06-4.10 (1H, d), 4.39-4.42 (1H, d), 6.79-6.74 (1H, d), 7.21-7.37 (4H, m), 7.55-7.58 (3H, m), 8.38-8.41 (1H, d), 8.52 (1h, s), 8.58-8.60 (1H, d).
277	384	9.4	1H (MeOD) 0.90-0.96 (1H, dd), 1.16 (3H, s), 1.52-1.53 (1H, m), 1.67-1.70 (1H, m), 1.83 (1H, m), 1.90-1.99 (3H, m), 2.86-2.99 (2H, m), 4.22-4.25 (1H, m), 4.55-4.58 (1H, m), 6.99-7.02 (1H, d), 7.35-7.38 (1H, d), 7.60-7.65 (1H, dd), 8.63-8.65 (1H,

【表 2 - 20】

番号	M + 1 (観測値)	RT (分)	1H-NMR
			d), 8.89-8.91 (1H, d).
278	370	9.09	1H (MeOD) 0.95-0.98 (6H, d), 1.45-1.49 (1H, m), 1.67-1.70 (1H, m), 1.82-1.93 (3H, m), 2.02-2.05 (1H, m), 2.95-3.06 (2H, m), 3.19-3.22 (1H, m), 4.19-4.22 (1H, m), 4.27-4.32 (1H, m), 7.00-7.03 (1H, d), 7.37-7.39 (1H, d), 7.61-7.65 (1H, dd), 8.64-8.65 (1H, d), 8.86-8.89 (1H, d).
279	370	9.52	
280	369	7.12	1H NMR (CD3OD) 0.90 (3h<d), 1.07 (3H, d), 1.40-1.50 (1H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.22-2.27 (1H, m), 2.90-3.10 (2H, d), 4.15-4.19 (1H, m), 4.51-4.55 (1H, m), 6.94-6.97 (1H, d), 7.31-7.34 (1H, d), 7.55-7.60 (1H, t), 8.60-8.61 (1H, d), 8.73-8.75 (1H, d).
281	369	7.74	1H NMR(cd3od) 0.88-0.98 (6H, dd), 1.55-1.95 (5H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 2.92-2.93 (1H, dd), 3.2103.35 (2H, masked), 3.73-3.79 (1H, m), 4.08-4.12 (1H, m), 6.84-6.87 (1H, d), 7.20-7.24 (1H, d), 7.48-7.52 (1H, d), 8.39 (1H, s), 8.47-8.50 (2H, d).
282	407	7.4	
283	407	7.42	1H NMR(dmso-d6) 1.28 (2H, s), 1.60-1.75 (2H, t), 2.60-2.90 (4H, m), 3.10-3.15 (1H, m), 4.05-4.10 (1H, m), 4.55-4.60 (1H, m), 5.50 (1H, s), 6.85-6.90 (1H, d), 7.28-7.31 (1H, d), 7.65-7.70 (1H, d), 8.57-8.60 (1H, d), 8.78-8.80 (1H, d), 14.00 (1H, s).
284	369	3.12	(d6-DMSO, 400 MHz) 0.97 (6H, dd), 1.26 (1H, s), 1.59 (2H, d), 1.71 - 1.97 (5H, m), 3.04 (1H, t), 3.22 (1H, d), 4.02 (1H, d), 4.09 (1H, d), 7.07 (1H, dd), 7.31 (1H, dd), 7.75 (1H, t), 7.92 (3h, brs), 8.61 (1H, dd), 8.70 (1H, dd), 14.03 (1h, s)
285	419	3.38	(d6-DMSO, 400 MHz) 0.94 (6H, dd), 1.23 (1H, s), 1.54 (2H, d), 1.74 - 1.99 (5H, m), 3.19 (1H, t), 4.12 (1H, d), 4.20 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.88 (3H, brs), 8.03 (1H, d), 8.43 (1H, dd), 8.61 (1H, dd)14.01 (1H, s) NMRは5.7ppmで一重線も含む-由来不明
286	407	7.47	1H (MeOD) 1.39 (3H, s), 1.65-1.75 (3H, t), 2.68-2.74 (1H, t), 2.97-3.07 (2H, m), 3.15-3.50 (2H, masked), 4.07-4.09 (1H, d), 4.69-4.72 (1H, m), 6.87-6.90 (1H, d), 7.28-7.31 (1H, d), 7.54-7.59 (1H, t), 8.57-8.59 (1H, d), 8.87-8.90 (1H, d).
287	407	7.47	
288	383	6.62	1H (CD3OD) 0.42-0.50 (2H, m), 0.87-1.05 (6H, m), 3.02-3.27 (5H, masked), 4.20-4.30 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 6.79-6.84 (1H, m), 7.09-7.12 (1H, d), 7.40-7.45 (1H, dd), 8.36-8.39 (1H, d), 8.50-8.53 (1H, d).
289	313	6.03	1H (CD3OD) 1.80-1.90 (1H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.82-2.84 (2H, d), 3.25-3.35 (1H, masked), 3.53-3.59 (1H, m), 3.68-3.78 (2H, m), 6.51-6.54 (1H, d), 7.30-7.33 (1H, d), 7.47-7.52 (1H, t), 8.56-8.57 (1H, d), 8.93-8.95 (1H, d).
290	339	7.85	1H (CD3OD) 1.50-1.60 (1H, m), 1.80-2.01 (3H, m), 2.21-2.28 (2H, m), 2.34-2.41 (1H, m)2.70-2.76 (1H, t), 3.05-3.23 (3H, m), 4.29-4.32 (1H, d), 4.41-4.44(1H, d), 6.88-6.91 (1H, d), 7.30-7.33 (1H, d), 7.51-7.56 (1H, t), 8.56-8.58 (1H, d), 8.74-8.77 (1H, d).
291	355	6.85	1H (CD3OD) 0.98-1.02 (3H, m), 1.40-1.55 (1H, m), 1.70-1.95 (6H, m), 2.87-2.493 (1H, t), 3.00-3.07 (1H, m), 3.13-3.18 (1H, m), 4.19-4.22 (1H, d), 4.51-4.54(1H, d), 6.94-6.97 (1H, d), 7.32-7.35 (1H, d), 7.55-7.58 (1H, t), 8.60-8.61 (1H, d), 8.73-8.75 (1H, d).
292	383	8.55	1H (CD3OD) 1.06-1.09 (6H, m), 1.32-1.35 (3H, s), 1.50-1.70 (3H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.65-3.70 (1H, m), 4.26-4.28 (1H, m), 4.80-4.90 (2H, masked), 6.99-7.02 (1H, d), 7.33-7.36 (1H, d), 7.61-7.66 (1H, t), 8.59-8.62 (2H, m).

【 0 4 6 2 】

【表 2 - 2 1】

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
293	399.2	2.82	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.71 (d, 3H), 0.92 (d, 3H), 1.20 (dd, 1H), 1.41 (dd, 1H), 1.74 - 1.80 (m, 1H), 1.82 - 1.91 (m, 2H), 2.80 (d, 1H), 2.91 - 2.98 (m, 1H), 3.45 - 3.51 (m, 2H), 3.68 (d, 1H), 4.18 - 4.26 (m, 2H), 6.98 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.85 (d, 3H), 8.60 (dd, 1H), 8.67 (dd, 1H) and 14.00 (br s 1H) ppm
294	313	2.52	(d6-DMSO, 400 MHz) 1.57 - 1.67 (2H, m), 1.85 - 1.91 (1H, m), 1.99 - 2.02 (1H, m), 3.18 - 3.33 (3H, m), 3.81 - 3.85 (1H, m), 4.18 (1H, d), 6.98 (1H, dd), 7.32 (1H, dd), 7.72 (1H, t), 8.00 (3H, brs), 8.61 (1H, dd), 8.67 (1H, dd), 14.01 (1H, brs)
295	370.17	3.77	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.94 (t, 6H), 1.32 - 1.42 (m, 3H), 1.58 - 1.61 (m, 3H), 1.81 - 1.92 (m, 2H), 3.26 - 3.33 (m, 2H), 3.62 (d, 1H), 3.70 - 3.74 (m, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.59 (t, 1H), 8.59 (dd, 1H), 8.75 (dd, 1H) and 11.93 (br s, 1H) ppm
296	343	5.84	1H NMR (CD3OD) 1.61-1.71 (1H, m), 1.86-1.95 (1H, m), 2.02-2.08 (1H, m), 2.85-2.91 (1H, m), 2.97-3.02 (1H, m), 3.07-3.14 (1H, m), 3.18-3.24 (1H, m), 3.32-3.37 (1H, m), 3.70-3.76 (1H, m), 4.30-4.33 (1H, m), 4.43-4.47 (1H, m), 6.98-7.01 (1H, d), 7.33-7.36 (1H, d), 7.57-7.62 (1H, dd), 8.60-8.61 (1H, d), 8.68-8.70 (1H, d).
297	343	6.02	1H NMR (CD3OD) 1.76-1.93 (2H, m), 2.25-2.31 (1H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.21-3.26 (1H, m), 3.54-3.64 (2H, m), 3.84-3.90 (1H, m), 4.01-4.06 (1H, m), 4.13-4.17 (1H, m), 6.98-7.01 (1H, d), 7.33-7.36 (1H, d), 7.57-7.62 (1H, dd), 8.60-8.65 (2H, m).
298	336	3.04	(d6-DMSO, 400 MHz) 2.81 (2H, t), 3.97 (2H, t), 4.66 (2H, s), 7.04 (1H, dd), 7.37 (1H, dd), 7.57 (1H, s), 7.67 (1H, dd), 8.60 (1H, dd), 8.70 (1H, dd), 13.98 (1H, brs)
299	383	7.82	1H NMR (CD3OD) 0.94-0.96 (6H, d), 1.51-1.55 (1H, m), 1.60-1.74(3H, m), 1.92-1.98 (3H, m), 2.91-3.06 (2H, m), 3.25-3.35 (2H, masked), 4.20-4.23 (1H, d), 4.50-4.53 (1H, m), 6.94-6.97 (1H, d), 7.32-7.35 91H, d), 7.56-7.61 (1H, t), 8.60-8.61 (1H, d), 8.70-8.72 (1H, d).
300	383	8.03	1H NMR (CD3OD) 0.94-1.02 (6H, dd), 1.50-1.80 (4H, m), 1.92-1.98 (3H, m), 3.25-3.35 (4H, masked), 4.00-4.05 (1H, d), 4.30-4.33 (1H, m), 6.96-6.99 (1H, d), 7.32-7.35 91H, d), 7.58-7.63 (1H, t), 8.60-8.61 (1H, d), 8.64-8.66 (1H, d).
301	403	8.37	1H NMR (CD3OD) 1.32-1.37 (1H, m), 1.54-1.57 (1H, m), 1.66-1.72 (1H, m), 1.79-1.90 (1H, m), 2.34-2.37 (1H, m), 3.60-3.66 1H, m), 3.70-3.75 (1H,m), 3.90-3.95 (1H, m), 4.12-4.17 (1H, d), 4.24-4.27 (1H, m), 7.03-7.06 (1H, d), 7.33-7.36 (1H, d), 7.47-7.50 (5H, m), 7.65-7.70 (1H, t), 8.54-8.56 (1H, d), 8.60-8.61 (1H, d).
302	341	6.95	
303	369	7.57	
304	341	6.6	
305	355	7.37	
306	370.15	3.02	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 4.16 - 4.20 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.63 - 7.68 (m, 2H), 8.22 - 8.32 (m, 5H), 8.53 (d, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.65 (dd, 1H) and 14.20 (s, 1H) ppm
307	383	7.74	1H NMR (CD3OD) 1.07 (9H, s), 1.40-1.50 (1H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.10-2.15 (1H, m), 3.85-3.95 (3H, m), 4.35-4.45 (2H, m), 6.96 (1H, d), 7.31-7.34 (1H, d), 8.59-8.60 (1H, t), 8.59-8.60 (1H, d), 8.72-8.74 (1H, m).
308	383	7.99	1H NMR (CD3OD) 1.04 (9H, s), 1.75-1.90 (4H, m), 2.10-2.15 (1H, m), 2.89 (1H, s), 3.00-3.20 (2H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.72-4.78 (1H, m), 6.96-6.97 (1H, d), 7.31-7.34 (1H, d), 7.61 (1H, t), 8.59-8.64 (2H,m).

【 0 4 6 3 】

【表 2 - 2 2】

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
309	339	6.09	1H NMR (CD3OD) 1.90-2.00 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.68-2.84 (2H, m), 3.20-3.50 (4H, masked), 3.58-3.65 (2H, m), 3.71-3.79 (2H, m), 6.55-6.58 (1H, d), 7.31-7.34 (1H, d), 7.53-7.57 (1H, t), 8.58-8.59 (1H, d), 8.92-8.97 (1H, m).
310	355	6.8	1H NMR (CD3OD) 1.39-1.42 (6H, d), 1.47-1.51 (1H, m), 1.68-1.71 (1H, m), 1.81-1.87 (1H, m), 1.93-1.97 (1H, m), 2.75-2.81 (1H, dd), 2.91-2.98 (1H, m), 4.27-4.30 (1H, d), 4.69-4.73 (1H, m), 6.94-6.97 (1H, d), 7.31-7.35 (1H, d), 7.56-7.61 (1H, t), 8.60-8.61 (1H, d), 8.70-8.72 (1H, m).
311	433	3.06	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.96 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 3.04 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.52 - 1.28 (m, 4H) and 0.94 (s, 3H) ppm
312	339	6.24	1H NMR (CD3OD) 2.11-2.27 (4H, m), 3.39-3.47 (2H, masked), 3.47-3.54 (2H, m), 3.67-3.73 (4H, m), 6.56-6.59 (1H, d), 7.31-7.34 (1H, d), 7.56-7.58 (1H, t), 8.58-8.60 (1H, d), 8.88-8.90 (1H, d).
313	327	6.45	1H NMR (CD3OD) 1.25-1.26 (1H, d), 2.25-2.29 (2H, m), 3.01-3.06 (1H, m), 3.28-3.32 (2H, m), 3.40-3.44 (1H, m), 3.88-3.91 (1H, m), 4.97-4.01 (1H, m), 6.55-6.57 (1H, d), 7.32-7.35 (1H, d), 7.55-7.57 (1H, t), 8.58-8.60 (1H, d), 8.87-8.90 (1H, d).
314	367	6.45	
315	367	7.25	
316	327	2.67	(d6-DMSO, 400 MHz) 1.33 (3H, s), 1.67 - 1.86 (4H, m), 3.16 - 3.21 (1H, m), 3.33 (1H, d), 3.89 (1H, d), 7.03 (1H, dd), 7.34 (1H, dd), 7.74 (1H, t), 8.00 (3H, brs), 8.61 (1H, dd), 8.68 (1H, dd), 14.02 (1H, s)
317	397	8.27	1H NMR (CD3OD) 0.96 (9H, s) 1.20-1.25 (1H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 1.62-1.66 (3H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.75-3.00 (3H, m), 4.30-4.35 (1H, m), 4.45-4.50 (1H, m), 6.92 (1H, d), 7.31-7.34 (1H, dd), 7.71-7.56 (1H, t), 8.58-8.59 (1H, d), 8.79-8.81 (1H, d).
318	397	8.42	1H NMR (CD3OD) 0.96 (9H, s) 1.20-1.25 (1H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 1.62-1.66 (3H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.85-3.05 (3H, m), 4.20-4.25 (1H, m), 4.45-4.50 (1H, m), 6.92 (1H, d), 7.30-7.33 (1H, dd), 7.51-7.55 (1H, t), 8.57-8.59 (1H, d), 8.81-8.83 (1H, d).
319	377	3	(d6-DMSO, 400 MHz) 1.26 (3H, s), 1.74 - 1.83 (4H, m), 3.36 - 3.40 (1H, m), 3.57 (1H, d), 4.01 (1H, d), 7.05 (1H, d), 7.31 (1H, dd), 7.94 (3H, brs), 8.01 (1H, d), 8.37 (1H, dd), 8.59 (1H, dd), 13.98 (1H, s)
320			13.91 (br, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.35 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.44 (d, 2H), 3.15 (d, 1H), 2.93 (t, 2H), 2.42 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 8H)
321			
322	419	7.6	
323	419	7.6	
324	367	7.32	NMR (CD3OD) 1.40-1.50 (1H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.9-2.25 (7H, m), 2.40-2.55 (2H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.75-4.80 (1H, m), 6.96-6.99 (1H, d), 7.31-7.34 (1H, d), 7.57-7.62 (1H, t), 8.60-8.61 (1H, d), 8.74-8.76 (1H, d).
325	370	3.14	H NMR (400.0 MHz, MeOH) d 8.75 (dd, J = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 1.4, 4.5 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.5, 9.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.35 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 1.7, 13.2 Hz, 1H), 3.30 (td, J = 9.6, 4.6 Hz, 1H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 2.58 (dd, J = 10.3, 13.3 Hz,

【 0 4 6 4 】

【表 2 - 2 3】

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
			1H), 1.95 - 1.89 (m, 1H), 1.75 - 1.69 (m, 1H), 1.58 - 1.47 (m, 3H), 1.07 - 1.00 (m, 1H), 0.86 (d, J = 6.5 Hz, 3H) and 0.78 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ppm
326	420	3.5	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.97 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.33 - 3.27 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 2.6, 24.9 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 10.4, 13.3 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 3.7, 9.2 Hz, 1H), 1.67 (dd, J = 4.2, 10.2 Hz, 1H), 1.56 - 1.49 (m, 2H), 1.02 - 0.95 (m, 1H), 0.83 (d, J = 6.5 Hz, 3H) and 0.72 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm
327	327	6.57	1H NMR (CD3OD) 1.50-1.60 (1H, m), 1.65-1.75 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.90-3.05 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, masked), 3.95-4.00 (1H, m), 4.10-4.15 (1H, m), 6.95-7.00 (1H, d), 7.32-7.35 (1H, d), 7.65-7.70 (1H, dd), 8.65-8.70 (2H, m).
328	385	7.52	1H NMR (CD3OD) 0.97-0.97 (3H, d), 1.08-1.09 (1H, d), 1.24 (3H, s), 2.02-2.06 (1H, m), 3.30-3.45 (2H, masked), 3.49-3.63 (3H, m), 4.37-4.40 (1H, m), 4.52-4.56 (1H, m), 7.31-7.34 (1H, d), 7.60-7.66 (1H, dd), 7.83-7.85 (1H, d), 8.57-8.59 (1H, d), 8.88-8.90 (1H, d).
329	385	7.84	1H NMR (CD3OD) 1.01-1.04 (6H, d), 1.30 (3H, s), 1.89-1.93 (1H, m), 3.18-3.24 (1H, dd), 3.38-3.45 (2H, m), 3.54-3.62 (2H, m), 4.434-4.40 (2H, m), 7.30-7.33 (1H, d), 7.58-7.36 (1H, dd), 7.80-7.83 (1H, d), 8.56-8.57 (1H, d), 8.85-8.87 (1H, d).
330	383	7.74	1H NMR (MeOD) 0.99 (9H, s), 1.30-1.35 (1H, m), 1.50-1.60 (1H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.40-2.45 (1H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 4.25-4.35 (2H, m), 6.88-6.91 (1H, d), 7.30-7.33 (1H, dd), 7.52-7.57 (12H, t), 8.58-8.59 (1H, d), 8.80-8.82 (1H, d).
331	383	7.74	1H NMR (MeOD) 0.99 (9H, s), 1.50-1.55 (1H, m), 1.65-1.75 (1H, m), 1.85-2.10 (3H, m), 2.45-2.50 (1H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 4.25-4.35 (2H, m), 6.89-6.92 (1H, d), 7.30-7.33 (1H, dd), 7.52-7.57 (12H, t), 8.58-8.59 (1H, d), 8.80-8.82 (1H, d).
332	377	3	(d6-DMSO, 400 MHz) 1.23 (3H, d), 2.18 (2H, brs), 2.88 (1H, brs), 3.07 - 3.17 (3H, brm), 3.34 (2H, m), 6.58 (1H, s), 7.29 (1H, dd), 7.81 (3H, brs), 7.97 (1H, d), 8.49 (1H, d), 8.59 (1H, dd), 13.95 (1H, s)
333	404	4.47	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.97 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 4.5, 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 2.63 (dd, J = 10.8, 12.9 Hz, 1H), 1.90 - 1.30 (m, 5H), 1.19 - 1.03 (m, 3H) and 0.83 - 0.80 (m, 6H) ppm
334	354	4.22	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.97 (brs, 1H), 8.69 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.3, 10.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.5, 9.3 Hz, 1H), 4.34 - 4.31 (m, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.90 (td, J = 12.4, 5.0 Hz, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 1.88 - 1.46 (m, 5H), 1.29 - 1.08 (m, 3H) and 0.89 - 0.84 (m, 6H) ppm
335	302.17	2.77	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 3.90 (s, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.04 (t, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.62 (dd, 1H) and 9.05 (dd, 1H) ppm
336	379.1	2.79	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.62 - 2.80 (m, 3H), 3.02 - 3.08 (m, 1H), 3.34 - 3.42 (m, 3H), 3.54 - 3.60 (m, 1H), 3.99 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 4.5, 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H) and 8.58 (d, J = 3.5 Hz, 1H) ppm

【表 2 - 2 4】

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
337	429	3.83	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.99 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 1.6, 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.20 (m, 2H), 3.38 - 3.16 (m, 2H), 2.89 (dd, J = 10.9, 13.6 Hz, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 3H), 1.68 (qn, J = 6.7 Hz, 1H), 1.31 - 1.19 (m, 2H) and 0.83 (dd, J = 6.5, 10.4 Hz, 6H) ppm
338	341.19	3.1	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.97 (t, 3H), 1.40 - 1.45 (m, 3H), 1.49 - 1.55 (m, 1H), 2.63 - 2.68 (m, 1H), 3.31 (t, 1H), 3.72 (t, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.97 - 3.98 (m, 1H), 6.60 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 8.02 (s, 2H), 8.60 (dd, 1H), 8.81 (dd, 1H) and 13.98 (s, 1H) ppm
339	341.19	3.1	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.94 (t, 3H), 1.33 - 1.47 (m, 3H), 1.59 - 1.65 (m, 1H), 2.39 - 2.41 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.69 (br s, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 6.60 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.60 (dd, 1H), 8.81 (dd, 1H) and 13.98 (s, 1H) ppm
340	391.17	3.47	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.95 (t, 3H), 1.41 - 1.46 (m, 3H), 1.50 - 1.54 (m, 1H), 2.64 - 2.67 (br m, 1H), 3.32 (br s, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.60 - 3.97 (masked signals, 2H), 6.69 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.02 (br s, 2H), 8.53 (dd, 1H), 8.60 (dd, 1H) and 14.01 (s, 1H) ppm
341	391.17	3.47	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.93 (t, 3H), 1.35 - 1.45 (m, 3H), 1.58 - 1.64 (m, 1H), 2.41 (br m, 1H), 3.31 (br m, 1H), 3.68 (br m, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.87 (br m, 1H), 3.96 (br m, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.14 (br s, 2H), 8.53 (dd, 1H), 8.60 (dd, 1H) and 14.01 (s, 1H) ppm
342	435	3.47	(d6-DMSO, 400 MHz) 0.78 (3H, d), 0.99 (3H, d), 1.09 (3H, s), 2.08 - 2.13 (1H, m), 3.18 - 3.22 (1H, m), 3.44 (1H, brm), 4.54 (1H, d), 5.05 (1H, d), 5.32 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.34 (1H, dd), 7.68 (1H, s), 8.63 - 8.65 (3H, m), 8.74 (1H, d), 14.16 (1H, s)
343	435	3.57	(d6-DMSO, 400 MHz) 0.84 - 0.92 (6H, m), 1.23 (3H, s), 1.92 - 1.98 (1H, m), 3.10 - 3.17 (1H, m), 4.69 (1H, d), 4.86 (1H, d), 5.33 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.32 (1H, dd), 7.68 (1H, s), 8.55 (1H, brm), 8.63 (1H, dd), 8.68 (1H, d), 8.75 (1H, d), 14.15 (1H, s)
344	381	3.01	1H NMR (CD3OD) 1.40-1.50 (1H, m), 1.65-2.15 (12H, m), 2.78-2.84 (1H, t), 2.94-3.01 (1H, m), 4.24-4.27 (1H, dd), 4.72-4.76 (1H, dd), 6.94-6.97 (1H, d), 7.31-7.34 (1H, d), 7.56-7.61 (1H, t), 8.60-8.61 (1H, d), 8.72-8.74 (1H, d).
345	387	3.29	1H NMR (MeOD) 0.87-0.94 (6H, m), 1.25-1.60 (5H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.18-2.23 (1H, m), 3.07-3.14 (1H, m), 4.09-4.15 (1H, m), 6.94-6.97 (1H, d), 7.31-7.34 (1H, m), 7.58-7.63 (1H, d), 8.60-8.61 (1H, d), 8.70-8.72 (1H, d).
346	371.2	2.8	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.97 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.02 - 1.06 (m, 3H), 2.09 (td, J = 6.9, 3.7 Hz, 1H), 2.86 - 2.92 (m, 1H), 2.96 - 3.03 (m, 1H), 3.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 2.5, 11.5 Hz, 2H), 4.10 - 4.15 (m, 2H), 4.24 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.78 (m, 1H), 7.84 - 7.87 (m, 2H), 8.61 (dd, J = 1.5, 4.4 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H) and 14.02 (s, 1H) ppm
347	371.2	2.92	H NMR (400.0 MHz, DMSO) 0.8 (m, 6H), 1.84 (m, 1H), 2.53 (t, 1H), 2.76 (t, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.50 (t, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 8.38 (m, 1H), 8.47 (m, 1H) and 13.80 (s, 1H) ppm
348	421.2	3.12	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.87 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.75 (dd, J = 6.2, 12.1 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 12.2, 29.3 Hz, 1H), 3.44 - 3.46 (m, 1H), 3.57 - 3.62 (m, 1H), 4.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.32 (d, J =

10

20

30

40

【表 2 - 2 5】

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
			12.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 4.5, 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H) and 8.59 - 8.60 (m, 1H) ppm
349	421.2	3.22	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.01 (dd, J = 6.8, 11.4 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 4.5, 7.5 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 10.7, 12.8 Hz, 1H), 3.09 - 3.16 (m, 1H), 3.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 9.2, 11.6 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 2.4, 11.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H) and 8.65 (dd, J = 1.4, 4.5 Hz, 1H) ppm
350			H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.98 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.27 (dd, J = 4.5, 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.98 - 3.95 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 6.1, 13.2 Hz, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 2.99 - 2.79 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.76 - 1.57 (m, 3H), 1.20 - 1.13 (m, 1H), 0.96 - 0.89 (m, 1H) and 0.84 - 0.69 (m, 6H) ppm
351	383	3.43	(d6-DMSO, 400 MHz) 0.96 (6H, d), 1.29 - 1.35 (1H, m), 1.39 - 1.44 (1H, m), 1.47 - 1.53 (1H, m), 1.59 - 1.91 (4H, m), 2.83 - 2.88 (1H, m), 2.93 - 2.98 (1H, m), 3.18 (1H, d), 3.77 - 3.81 (2H, m), 6.99 (1H, dd), 7.30 (1H, dd), 7.66 - 7.70 (3.5H, m), 8.61 (1H, dd), 8.65 (1H, d), 14.01 (1H, s)
352	433	3.55	(d6-DMSO, 400 MHz) 0.90 (6H, dd), 1.26 (1H, dd), 1.37 (1H, dd), 1.54 - 1.74 (5H, m), 2.75 - 2.79 (1H, m), 2.86 - 2.91 (1H, m), 3.34 (1H, d), 3.46 (1H, t), 3.92 (2H, m), 7.04 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.64 (3H, brs), 7.96 (1H, d), 8.38 (1H, dd), 8.60 (1H, dd), 14.00 (1H, s)
353	363	2.85	(d6-DMSO, 400MHz), 1.81 - 1.87 (1H, m), 2.18 - 2.22 (1H, m), 2.57 - 2.60 (1H, m), 2.95 - 3.00 (2H, m), 3.32 (1H, t), 3.53 (1H, brs), 3.66 (1H, brs), 3.77 (1H, brs), 6.59 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.87 (3H, brs), 7.96 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.59 (1H, dd), 13.96 (1H, s)
354	363	2.8	(d6-DMSO, 400MHz), 1.81 - 1.87 (1H, m), 2.16 - 2.23 (1H, m), 2.57 - 2.60 (1H, m), 2.95 - 2.99 (2H, m), 3.32 (1H, t), 3.53 (1H, brs), 3.67 (1H, brs), 3.77 (1H, brs), 6.59 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.84 (3H, brs), 7.96 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.59 (1H, dd), 13.96 (1H, s)
355	313.18	2.73	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.99 - 2.11 (m, 4H), 2.98 - 3.04 (m, 1H), 3.09 - 3.14 (m, 1H), 3.33 - 3.39 (m, 1H), 3.61 - 3.65 (m, 1H), 4.31 (br m, 1H), 6.70 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.07 (s, 2H), 8.60 (dd, 1H), 8.66 (dd, 1H) and 14.05 (s, 1H) ppm
356	363.16	2.9	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.05 - 2.08 (m, 4H), 2.99 (br m, 1H), 3.09 (br m, 1H), 3.41 (br m, 1H), 3.64 (br m, 1H), 4.39 (br s, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.99 (br m, 3H), 8.44 (d, 1H), 8.60 (dd, 1H) and 14.01 (s, 1H) ppm
357	313.18	2.48	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.81 - 1.90 (m, 1H), 2.17 - 2.25 (m, 1H), 2.62 (qn, 1H), 2.94 - 3.05 (m, 2H), 3.30 (dd, 1H), 3.40 - 3.53 (m, 1H), 3.60 - 3.66 (m, 1H), 3.73 (dd, 1H), 6.49 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.97 (br s, 2H), 8.59 (dd, 1H), 8.84 (dd, 1H) and 13.94 (br s, 1H) ppm
358	439	3.9	(d6-DMSO, 400 MHz) 1.41 - 1.49 (2H, m), 2.04 - 2.09 (2H, m), 3.29 (2H, t), 3.64 (1H, brs), 4.44 (2H, d), 5.55 (1H, d), 6.57 (1H, t), 6.67 (1H, d), 7.08 - 7.15 (3H, m), 7.36 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.63 (1H, dd)
359	377	2.8	(d6-DMSO, 400 MHz) 1.48 (2H, qd), 2.09 (2H, d), 2.59 (3H, t), 3.04 (2H, t), 3.31 (1H, brs), 4.53 (2H, d), 7.09 (1H, d), 7.31 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 8.38 (1H, dd), 8.55 (2H, brs), 8.60 (1H, dd), 14.01 (1H, s)

【 0 4 6 7 】

【表 2 - 2 6】

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
360	341.25	2.67	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.33 (s, 6H), 1.86 - 1.97 (m, 1H), 2.08 - 2.14 (m, 1H), 2.57 - 2.64 (m, 1H), 3.34 (t, 1H), 3.43 - 3.49 (m, 1H), 3.66 (t, 1H), 3.75 (t, 1H), 6.53 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.96 (s, 2H), 8.59 (dd, 1H), 8.82 (dd, 1H) and 13.95 (s, 1H) ppm
361	391.24	2.97	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.31 (s, 6H), 1.87 - 1.95 (m, 1H), 2.08 - 2.13 (m, 1H), 2.55 - 2.60 (br m, 1H), 3.35 (t, 1H), 3.45 - 3.47 (m, 1H), 3.65 - 3.80 (br m, 2H), 6.62 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.08 (s, 2H), 8.52 (d, 1H), 8.58 (dd, 1H) and 13.97 (s, 1H) ppm
362	313.18	2.5	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.81 - 1.91 (m, 1H), 2.17 - 2.25 (m, 1H), 2.62 (qn, 1H), 2.95 - 3.03 (m, 2H), 3.31 (dd, 1H), 3.32 - 3.60 (masked signal, 1H), 3.60 - 3.66 (m, 1H), 3.73 (dd, 1H), 6.49 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.89 (s, 2H), 8.59 (dd, 1H), 8.84 (dd, 1H) and 13.94 (s, 1H) ppm
363	349	2.7	(d6-DMSO, 400 MHz) 2.99 - 3.05 (1H, m), 3.17 - 3.20 (2H, m), 3.93 (2H, dd), 4.23 (2H, t), 6.52 (1H, d), 7.28 (1H, dd), 7.83 (3H, brs), 7.97 (1H, d), 8.54 - 8.60 (2H, m), 14.01 (1H, s)
364	419.18	3.62	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.86 (dd, 6H), 1.08 - 1.25 (m, 3H), 1.65 - 1.76 (m, 2H), 2.08 - 2.12 (m, 1H), 2.50 - 2.51 (masked signal, 1H), 2.86 (t, 1H), 3.17 - 3.21 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 8.00 - 8.05 (m, 3H), 8.37 (dd, 1H), 8.61 (dd, 1H) and 14.01 (s, 1H) ppm
365	419.18	3.52	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.72 (dd, 6H), 0.93 (qn, 1H), 1.03 (qn, 1H), 1.37 - 1.44 (m, 1H), 1.52 (qn, 1H), 1.72 - 1.76 (m, 1H), 1.87 - 1.91 (m, 1H), 2.66 (dd, 1H), 3.32 - 3.36 (m, 1H), 3.41 (br m, 1H), 4.05 (d, 1H), 4.14 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.81 (br s, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.44 (dd, 1H) and 13.84 (s, 1H) ppm
366	369.19	3.32	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.89 (d, 6H), 1.10 - 1.17 (m, 2H), 1.20 - 1.28 (m, 1H), 1.70 - 1.77 (m, 2H), 2.08 - 2.12 (m, 1H), 2.44 (t, 1H), 2.79 (t, 1H), 3.23 - 3.25 (m, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 8.04 (d, 2H), 8.61 (dd, 1H), 8.66 (dd, 1H) and 14.02 (s, 1H) ppm
367	369.19	3.29	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.88 - 0.95 (dd, 6H), 1.10 - 1.16 (m, 1H), 1.21 - 1.28 (m, 1H), 1.48 - 1.55 (m, 1H), 1.72 - 1.78 (m, 1H), 1.89 - 1.93 (m, 1H), 2.07 - 2.10 (m, 1H), 2.68 (dd, 1H), 3.31 (dd, 1H), 3.64 (br s, 1H), 4.11 - 4.20 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.98 (s, 2H), 8.61 (dd, 1H), 8.71 (dd, 1H) and 14.03 (s, 1H) ppm
368	313	2.4	(d6-DMSO, 400 MHz) 1.51 - 1.61 (2H, m), 1.98 (2H, d), 3.02 (2H, t), 3.33 (1H, brs), 4.36 (2H, d), 7.01 (1H, dd), 7.33 (1H, dd), 7.69 (1H, t), 7.83 (3H, brs), 8.60 (1H, dd), 8.66 (1H, dd), 14.00 (1H, s)
369	327	2.45	(d6-DMSO, 400 MHz) 1.49 - 1.59 (2H, m), 2.10 (2H, d), 2.60 (3H, d), 2.99 (2H, t), 3.29 (1H, brs), 4.40 (2H, d), 7.03 (1H, dd), 7.33 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 8.42 (3H, brs), 8.60 (1H, dd), 8.64 (1H, dd), 14.00 (1H, s)
370	379	3.62	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.96 (brs, 1H), 8.67 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.3, 10.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 2.5, 9.3 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 3.0, 13.5 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 2.81 (dd, J = 10.9, 13.4 Hz, 1H), 2.02 - 1.66 (m, 4H), 1.36 - 1.19 (m, 3H) and 0.94 - 0.83 (m, 6H) ppm
371	405	8.02	1.25-1.35 (1H, m), 1.60-1.75 (1H, m), 1.80-2.00 (3H, m), 1.80-1.85 (1H, m), 1.95-3.15 (5H, m), 4.11-4.13 (1H, m), 4.50-4.52 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.35-7.53 (2H, m), 8.56 (1H, br s), 8.87 (1H, br s)

10

20

30

40

【表 2 - 2 7】

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
372	455	3.43	NMR (MeOD) 1.30-1.40 (1H, m), 1.60-1.70 (1H, m), < 1.80-1.90 (2H, m), 1.95-2.00 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.92-3.04 (3H, m), 3.14 (1H, m), 4.27-4.30 (1H, d), 4.55-4.57 (1H, m), 6.92-6.94 (1H, d), 7.35-7.38 (1H, dd), 7.90-7.93 (1H, d), 8.44-8.47 (1H, d), 8.55-8.57 (1H, d),
373	385	7.59	
374	385	7.55	
375	385	7.89	
376	385	7.93	
377	383	7.53	1H NMR (CD3OD) 0.85-0.95 (6H, m), 1.50-1.75 (6H, m), 1.85-1.90 (2H, m), 2.75-2.89 (2H, m), 4.28-4.30 (1H, m), 4.60-4.63 (1H, m), 6.87-6.89 (1H, d), 7.29-7.33 (1H, d), 7.50-7.55 (1H, t), 8.57-8.59 (1H, d), 8.81-8.83 (1H, d),
378	397	8.3	1H NMR (CD3OD) 0.84-0.86 (3H, t), 0.91-0.92 (6H, d), 1.29-1.85 (2H, m), 1.41-1.46 (1H, m), 1.52-1.56 (1H, m), 1.66-1.70 (1H, m), 1.84-1.97 (3H, m), 2.17 (1H, s), 2.50 (1H, s), 2.86-3.00 (2H, m), 4.26-4.32 (2H, m), 6.88-6.90 (1H, d), 7.29-7.32 (1H, d), 7.51-7.56 (1H, t), 8.58-8.59 (1H, d), 8.80-8.82 (1H, d),
379	397	8.78	1H NMR (MeOD) 0.70-0.74 (3H, t), 0.89-0.92 (6H, d), 1.31-1.39 (2H, m), 1.72-1.90 (4H, m), 2.18 (1H, s), 2.50 (1H, s), 2.94-3.01 (2H, m), 4.17-4.20 (1H, d), 4.57-4.60 (1H, d), 6.86-6.89 (1H, d), 7.31-7.33 (1H, d), 7.54-7.57 (1H, t), 8.57-8.58 (1H, d), 8.74-8.76 (1H, d),
380	383	6.97	1H NMR (CD3OD) 0.68-0.72 (1H, m), 1.22-1.29 (6H, d), 3.15-3.65 (5H, masked), 4.46-4.49 (1H, m), 4.62-4.65 (1H, m), 7.04-7.07 (1H, d), 7.32-7.35 (1H, dd), 7.64-7.68 (1H, t), 8.60-8.61 (1H, d), 8.75-8.78 (1H, d),
381	383	6.68	1H NMR (CD3OD) 0.42-0.43 (2H, m), 1.05-1.20 (6H, m), 2.55-2.60 (1H, m), 2.85-3.05 (3H, m), 3.10-3.330 (2H, masked), 4.01-4.04 (1H, m), 4.30-4.33 (1H, m), 6.77-6.80 (1H, d), 7.18-7.21 (1H, d), 7.43-7.47 (1H, t), 8.46-8.48 (1H, d), 8.72-8.74
382	383	7	
383	383	6.65	
384	393.18	2.87	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.74 - 1.79 (m, 2H), 3.05 - 3.17 (m, 1H), 3.19 (d, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.55 (br m, 1H), 3.62 (s, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.39 (dd, 1H), 8.59 (dd, 1H) and 14.00 (s, 1H) ppm
385	383.26	3.17	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.72 (d, 3H), 0.92 (d, 3H), 1.01 (dd, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.45 (dd, 1H), 1.72 - 1.78 (m, 1H), 1.82 - 1.88 (m, 2H), 2.74 (d, 1H), 2.99 - 3.12 (m, 2H), 4.20 - 4.26 (m, 2H), 6.98 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.60 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H) and 14.00 (s, 1H) ppm
386	383	2.45	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.99 (s, 1H), 8.71 - 8.68 (m, 1H), 8.60 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 7.83 (brs, 2H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 2H), 3.38 - 3.29 (m, 2H), 2.94 - 2.81 (m, 2H), 2.02 - 1.96 (m, 2H), 1.78 - 1.64 (m, 3H), 1.32 - 1.23 (m, 1H), 1.00 - 0.88 (m, 1H) and 0.92 - 0.78 (m, 6H) ppm
387	299	2.29	(d6-DMSO, 400 MHz) 3.04 (1H, brs), 3.26 (2H, brs), 3.92 (2H, t), 4.22 (2H, t), 6.54 (1H, d), 7.35 (1H, dd), 7.72 (1H, t), 7.90 (3H, brs), 8.65 (1H, d), 8.87 (1H, d), 14.05 (1H, s),
388	433.21	3.47	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.72 (d, 3H), 0.86 (d, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.09 (dd, 1H), 1.24 (dd, 1H), 1.41 - 1.50 (m, 1H), 1.63 - 1.70 (m, 2H), 2.61 (dd, 1H), 2.97 (d, 1H), 3.34 (masked signal, 1H), 3.95 (d, 1H), 4.04 - 4.09 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.40 (dd, 1H) and 8.58 (dd, 1H) ppm

【 0 4 6 9 】

10

20

30

40

【表 2 - 2 8】

番号	M + 1 (観測値)	RT (分)	1H-NMR
389	343.13	2.38	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.73 - 1.90 (m, 2H), 3.03 - 3.12 (m, 1H), 3.14 (d, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.54 - 3.61 (masked signals, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.63 (t, 1H), 8.01 (br s, 2H), 8.58 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H) and 13.98 (s, 1H) ppm
390	437	9.55	1H NMR (MeOD) 1.12 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.76-1.95 (5H, m), 2.81 (1H, s), 2.93-3.03 (2H, m), 4.19-4.22 (1H, d), 4.57-4.60 (1H, d), 6.86-6.89 (1H, d), 7.29-7.33 (1H, d), 7.51-7.56 (1H, t), 8.58-8.59 (1H, d), 8.75-8.78
391	397	8	1H NMR (MeOD) 0.76 - 0.79 (3H, m), 0.87-0.93 (4H, m), 1.12-1.16 (1H, m), 1.31-1.43 (5H, m), 1.49-1.54 (1H, m), 1.66-1.75 (1H, m), 2.71-2.82 (2H, m), 2.98-3.00 (1H, m), 4.17-4.20 (1H, m), 4.42-4.47 (1H, m), 6.87-6.89 (1H, d), 7.28-7.31 (1H, d), 7.50-7.55 (1H, t), 8.57-8.59 (1H, m), 8.78-8.80 (1H, d)
392	397	8.22	1H NMR (MeOD) 0.85 - 0.89 (3H, m), 0.93-0.97 (3H, m), 1.14-1.19 (1H, m), 1.31-1.90 (7H, m), 2.71-2.75 (1H, m), 3.00-3.09 (2H, m), 4.15-4.18 (1H, m), 4.42-4.47 (1H, m), 6.92-6.95 (1H, d), 7.31-7.34 (1H, d), 7.52-7.57 (1H, t), 8.57-8.59 (1H, m), 8.78-8.80 (1H, d)
393	437	3.67	
394	437	9.44	
395	329.2	2.42	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.70 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 4.12 (m, 3H), 6.97 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.68 (m, 1H) and 14.00 (br s, 1H) ppm
396	416	4.46	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.96 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 1.6, 4.5 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 1.6, 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 5.77 - 5.71 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.70 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.73 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.37 - 1.25 (m, 2H), 1.02 (s, 3H) and 0.90 - 0.86 (m, 6H) ppm
397	435	3.37	(400 MHz, DMSO) 0.89-0.94 (6H, m), 1.42 (1H, dd), 1.53 (1H, dd), 1.71-1.88 (1H, m), 2.61 (1H, d), 2.71 (1H, d), 3.55-3.77 (6H, m), 6.97 (1H, d), 7.27-7.30 (1H, m), 7.96 (1H, d), 8.42-8.45 (1H, m), 8.57-8.59 (1H, m)
398	406.16	2.88	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.86 (d, 2H), 2.20 - 2.28 (m, 2H), 3.47 (t, 2H), 4.32 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.36 - 8.45 (m, 3H), 8.60 (dd, 1H) and 13.99 (s, 1H) ppm
399	356.29	2.5	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.90 (d, 2H), 2.25 - 2.32 (m, 2H), 3.41 (t, 2H), 4.13 (d, 2H), 7.02 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.60 (dd, 1H), 8.66 (dd, 1H) and 14.01 (s, 1H) ppm
400	395	3.24	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 14.01 (brs, 1H), 8.72 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 2.5, 9.2 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.60 - 3.59 (m, 2H), 3.47 (d, 1H), 3.02 (dd, J = 4.3, 7.5 Hz, 1H), 2.23 - 2.18 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 2H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.48 (dd, J = 6.5, 14.3 Hz, 1H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H) and 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ppm
401	445	3.51	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.97 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.64 - 3.30 (m, 3H), 3.07 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.52 - 1.48 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H) and 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ppm
402	477.28	3.55	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.72 (dd, 6H), 1.44 - 1.54 (m, 2H), 1.64 - 1.72 (m, 1H), 1.91 - 1.94 (m, 2H), 3.49 - 3.87 (m, 6H), 4.07 (q, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.47 (dd, 1H), 8.60 (dd, 1H) and 14.02 (s, 1H)

【 0 4 7 0 】

【表 2 - 2 9】

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
			ppm
403	407	3	(400 MHz, DMSO) 0.78-0.82 (3H, m), 1.51-1.56 (1H, m), 1.63-1.69 (1H, m), 2.61-2.76 (2H, m), 3.56-3.76 (6H, m), 6.98 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.97 (1H, d), 8.42 (1H, d), 8.58 (1H, dd).
404	421	3.2	(400 MHz, DMSO) 0.85 (3H, t), 1.15-1.32 (2H, m), 1.43-1.51 (1H, m), 1.54-1.60 (1H, m), 2.63-2.68 (2H, m), 3.54-3.75 (6H, m), 6.96 (1H, d), 7.28 (1H, dd), 7.96 (1H, d), 8.43 (1H, dd), 8.57 (1H, d).
405	487	3.77	0.96 (6H, dd), 1.60 - 1.66 (1H, m), 1.85 - 1.93 (2H, m), 1.98 (2H, brs), 2.08 (2H, s), 3.24-3.34 (2H, m), 3.68 (1, brs), 4.43 (1H, d), 5.03 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.27 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 8.36 (1H, d), 4.41 (3H, brs), 8.60 (1H, dd), 14.03 (1H, s)
406	401	3.57	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.99 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 8.44 - 8.41 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 9.3, 11.0 Hz, 1H), 4.63 - 4.29 (m, 2H), 3.83 (brs, 1H), 3.41 - 2.73 (d, 3H), 2.13 - 1.28 (m, 5H) and 0.95 (m, 3H) ppm
407	351	3.28	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.99 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 1.6, 4.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 4.49 - 4.13 (m, 2H), 3.40 - 2.64 (m, 3H), 2.20 - 1.31 (m, 5H) and 1.01 (m, 3H) ppm
408	397	8.07	1H (MeOD) 1.099 (9H, s), 1.60-1.70 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 2.280 (1H, s), 2.89 (3H, s), 2.90-2.98 (2H, m), 4.30-4.35 (1H, m), 4.50-4.55 (1H, m), 6.96-6.97 (1H, d), 7.31-7.34 (1H, dd), 7.55-7.60 (1H, m), 8.55 (6H, s), 8.59-8.60 (1H, d), 8.73-8.75 (1H, m).
409	397	8.45	
410	449.26	3.18	(DMSO) 0.63 (d, 3H), 0.85 (d, 3H), 1.16 (dd, 1H), 1.27 (dd, 1H), 1.87 - 1.67 (m, 3H), 2.93 (d, 1H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 3.64 - 3.43 (3H, masked signal), 4.31 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 5.44 (br s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.99 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.60 (dd, 1H), 13.99 (s, 1H).
411	449.26	3.29	(DMSO) 0.94 (dd, 6H), 1.26 - 1.24 (m, 1H), 1.81 - 1.77 (m, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 3.02 (d, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 2H), 3.52 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 5.28 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.61 (dd, 1H), 14.02 (s, 1H).
412	377	3.15	(400 MHz, DMSO) 1.15-1.23 (2H, m), 1.55-1.63 (1H, brs), 1.77-1.87 (2H, m), 3.02 (2H, t), 4.53 (2H, brd), 7.11 (1H, s), 7.36 (1H, dd), 7.54 (1H, s), 8.60 (1H, dd), 8.76 (1H, dd).
413	405	3.38	(d6-DMSO, 400 MHz) 0.90 (6H, d), 1.67 - 1.73 (2H, m), 1.75 - 1.80 (1H, m), 3.17 - 3.23 (2H, m), 3.88 (2H, d), 4.07 (2H, d), 6.53 (1H, d), 7.28 (1H, dd), 7.90 (3H, brs), 7.97 (1H, d), 8.54 (1H, dd), 8.59 (1H, dd), 14.00 (1H, s)
414	427.3	3.02	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.90 - 0.98 (m, 9H), 1.83 - 1.89 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 3.50 - 3.56 (m, 2H), 3.76 - 3.92 (m, 3H), 4.14 (dd, 1H), 4.32 (s, 1H, OH), 4.63 (t, 1H), 6.75 (dd, 0.85H), 6.83 (dd, 0.15H), 7.28 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 8.59 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H) and 13.96 (s, 1H, NH) ppm
415	387	3.5	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.97 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 1.6, 8.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.17 (dd, J = 1.9, 26.0 Hz, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 2H) and 1.39 (s, 3H) ppm
416	337	3.16	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.96 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.3, 10.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 2.5, 9.2 Hz, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.10 (dd, J = 2.3, 25.7 Hz, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.68 - 1.61 (m, 2H) and 1.41 (s, 3H)

【 0 4 7 1 】

【表 2 - 3 0】

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
			ppm
417	379	3.66	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.98 (s, 1H), 8.68 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.4, 10.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 2.5, 9.2 Hz, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.09 (dd, J = 1.8, 25.7 Hz, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.90 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.4 Hz, 2H) and 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm
418	457.3	3.55	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.90 - 0.96 (m, 9H), 1.09 - 1.18 (m, 3H), 1.86 (dt, 1H), 3.46 - 4.25 (m, 9H), 4.38 (s, 1H, OH), 6.76 (t, 1H), 7.28 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 9.4, 10.0 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H) and 13.96 (s, 1H, NH) ppm
419	419	3.6	(400 MHz, DMSO) 0.85-0.89 (6H, m), 1.11-1.36 (2H, m), 1.61-1.67 (1H, m), 1.70-1.78 (3H, m), 3.09 (1H, brs), 3.47 (1H, dd), 3.65 (1H, dt), 3.85-3.92 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.33 (1H, dd), 7.52 (1H, s), 8.61 (1H, dd), 8.77 (1H, dd).
420	363	3.2	(400 MHz, DMSO) 1.77-1.86 (1H, m), 2.13-2.19 (1H, m), 2.41 (1H, qn), 2.67-2.73 (2H, m), 3.60 (2H, brs), 3.73 (2H, brs), 6.64 (1H, s), 7.35 (1H, dd), 7.51 (1H, s), 8.59 (1H, dd), 8.90 (1H, dd).
421	369	7.67	(CD3OD) 1.07 (9H, s), 1.95-2.03 (1H, m), 2.15-2.20 (1H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.50-3.55 (1H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 6.50-6.55 (1H, d), 7.29-7.32 (1H, dd), 7.45-7.50 (1H, t), 8.55-8.57 (1H, d), 8.96-8.98 (1H, d)
422	369	8.03	(CD3OD) 1.07 (9H, s), 2.03-2.20 (2H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 6.50-6.55 (1H, d), 7.29-7.32 (1H, dd), 7.45-7.50 (1H, t), 8.55-8.57 (1H, d), 8.96-8.98 (1H, d)
423			
424	485.4	3.73	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.87 - 0.97 (m, 9H), 1.28 - 1.36 (m, 9H), 1.83 - 1.87 (m, 1H), 3.51 - 3.76 (m, 4H), 3.94 - 4.25 (m, 3H), 4.34 (d, 1H, OH), 6.77 (dd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.64 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.59 (dd, 1H), 8.72 (t, 1H) and 13.95 (s, 1H, NH) ppm
425			
426	368	6.85	(CD3OD) 0.97-0.98 (6H, d), 1.31 (3H, s), 1.95-2.05 (1H, m), 3.30-3.40 (1H, masked), 3.40-3.45 (2H, m), 3.50-3.55 (2H, m), 4.58-4.60 (1H, m), 5.08-5.11 (1H, m), 7.31-7.35 (1H, dd), 8.30 (1H, s), 8.60-8.61 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.81-8.83 (1H, d).
427	419.31	3.3	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.77 (t, 3H), 0.83 (t, 3H), 1.15 - 1.24 (m, 1H), 1.36 - 1.50 (m, 3H), 1.81 - 1.89 (m, 1H), 1.94 - 1.99 (m, 1H), 3.38 (d, 2H), 3.49 - 3.55 (m, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.96 - 4.00 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 8.39 (dd, 1H), 8.59 (dd, 1H) and 13.98 (s, 1H) ppm
428	391.25	2.98	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.89 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.71 (ddd, 1H), 1.86 - 1.90 (m, 1H), 2.95 (d, 1H), 3.09 (td, 1H), 3.16 - 3.20 (m, 1H), 4.14 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.93 - 7.95 (m, 3H), 8.37 (dd, 1H), 8.60 (dd, 1H) and 13.98 (s, 1H) ppm
429	401	3.72	(d6-DMSO, 400 MHz) 0.96 (6H, d), 1.83 - 1.93 (3H, m), 4.18 (1H, d), 4.50 (1H, d), 6.63 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 8.03 (1H, d), 8.53 (1H, dd), 8.58 (1H, dd), 14.00 (1H, brs)
430	419	3.34	(d6-DMSO, 400 MHz) 0.88 (6H, d), 1.59 - 1.66 (1H, m), 1.90 (2H, d), 3.90 (2H, d), 4.33 (2H, d), 6.53 (1H, d), 7.21 (1H, brs), 7.29 (1H, dd), 7.50 (1H, brs), 7.93 (1H, d), 8.52 (1H, dd), 8.58 (1H, dd), 13.97 (1H, s)
431	348	2.65	(400MHz, DMSO) 1.70 (2H, dq), 1.85-1.89 (2H, m), 2.63 (2H, dt), 2.98 (1H, tt), 3.07 (2H, brd), 7.35 (1H, dd), 7.54 (1H, d), 8.28 (1H, d), 8.53 (1H, dd), 8.61 (1H, dd).

【表 2 - 3 1】

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
432	377	3.2	(400MHz, DMSO) 回転異性体の混合物。主成分について示したデータ: 1.25-1.29 (2H, m), 1.48-1.57 (2H, m), 1.78-1.86 (2H, m), 2.80 (1H, dd), 2.94-2.99 (1H, m), 3.00-3.11 (1H, m), 4.38 (1H, brd), 4.56 (1H, brd), 7.07 (1H, s), 7.32 (1H, dd), 7.52 (1H, s), 8.58 (1H, dd), 8.67 (1H, dd).
433	349	2.9	(400MH, DMSO) 回転異性体の混合物。主成分についてのデータ: 2.75-2.83 (2H, m), 3.88 (2H, dd), 4.18 (2H, t), 6.57 (1H, s), 7.32 (1H, dd), 7.54 (1H, s), 8.58 (1H, dd), 8.87 (1H, dd).
434	447.32	3.55	1H NMR (400 MHz, DMSO) d 13.97 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.38 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 3.94 (d, 2H), 3.48 - 3.24 (m, 3H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.59 (q, 2H), 1.33 (dd, 1H), 1.09 (dd, 1H), 0.93 - 0.80 (m, 6H), 0.71 (d, 3H).
435	419.31	3.25	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.68 (t, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.05 - 1.27 (m, 4H), 1.78 - 1.88 (m, 2H), 2.90 (d, 1H), 3.17 - 3.23 (m, 2H), 4.24 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.96 (d, 3H), 8.36 (dd, 1H), 8.60 (dd, 1H) and 13.97 (s, 1H) ppm
436	447.32	3.59	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.78 (t, 3H), 0.96 (dd, 6H), 1.19 (六重線, 1H), 1.33 - 1.48 (m, 3H), 1.77 (qn, 1H), 1.82 - 1.99 (m, 2H), 3.35 (d, 1H), 3.43 - 3.47 (m, 2H), 4.00 - 4.04 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.96 (d, 3H), 8.40 (dd, 1H), 8.60 (dd, 1H) and 13.99 (s, 1H) ppm
437	401	7.3	(CD3OD) 0.74-0.75 (3H, d), 0.98-1.00 (3H, d), 1.15 (3H, s), 1.96-1.99 (1H, m), 3.15-3.19 (1H, m), 3.22-3.38 (4H, m), 4.41-4.43 (1H, m), 4.88-4.97 (1H, d), 7.03-7.06 (1H, d), 7.30-7.32 (1H, d), 7.81-7.84 (1H, d), 8.46-8.49 (1H, d), 8.59-8.61 (1H, d)
438	401	7.64	(CD3OD) 0.90-0.95 (6H, m), 1.24 (3H, s), 1.82-1.86 (1H, m), 3.07-3.13 (1H, m), 3.29-3.35 (2H, masked), 3.43-3.46 (2H, m), 4.45-4.48 (1H, m), 4.81-4.87 (1H, masked), 7.04-7.06 (1H, d), 7.29-7.32 (1H, d), 7.82-7.84 (1H, d), 8.47-8.50 (1H, d), 8.59-8.60 (1H, d)
439	411.3	3.32	1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.94 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.97 - 2.07 (m, 1H), 3.03 - 3.16 (m, 3H), 3.65 (dd, 1H), 3.72 (dd, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.78 (t, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.71 (d, 1H) and 14.04 (bs, 1H, NH) ppm
440	298	2.3	(400 MHz, DMSO) 1.71 (2H, dq), 1.87 (2H, brd), 2.65 (2H, dt), 2.88-2.92 (1H, m), 3.08 (2H, brd), 7.35-7.39 (2H, m), 7.79 (1H, dd), 8.61 (1H, dd), 8.84 (1H, dd).
441	325	5	(CD3OD) 1.69-1.79 (2H, m), 2.14-2.18 (2H, m), 3.12 3-18 (2H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 4.59-4.62 (2H, m), 4.71 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.31-7.34 (1H, dd), 7.56 (1H, s), 8.56-8.58 (1H, d), 8.88-8.91 (1H, dd).
442	362	8.59	(CD3OD) 1.00-1.06 (6H, m), 1.50-1.80 (2H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 3.20-3.60 (4H, m), 4.45-4.60 (2H, m), 4.80-4.90 (1H, masked), 7.30 (1H, s), 7.32-7.36 (1H, dd), 7.83 (1H, s), 8.58-8.60 (1H, d), 8.81-8.84 (1H, d).
443	311	4.9	(CD3OD) 3.42 3-45 (4H, m), 3.96-3.99 (4H, m), 4.71 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.31-7.34 (1H, dd), 7.68 (1H, s), 8.55-8.57 (1H, d), 8.89-8.91 (1H, dd).
444	403	7.72	
445	403	7.47	
446	429	3.92	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.97 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.49 (d, 2H), 3.16 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.88 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 4H) and 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm

【表 2 - 3 2】

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
447	405.31	3.2	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.76 (t, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.15 (六重線, 1H), 1.39 (七重線, 1H), 1.76 - 1.92 (m, 2H), 2.90 (d, 1H), 3.18 - 3.24 (m, 2H), 4.23 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.92 - 8.00 (m, 3H), 8.37 (dd, 1H), 8.59 (dd, 1H) and 13.98 (s, 1H) ppm
448	409	9.09	(CD3OD) 1.16-1.20 (3H, m), 1.80-2.05 (2H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 2.75-2.80 (1H, m), 3.54-3.57 (1H, m), 3.68-3.88 (3H, m), 4.07-4.10 (1H, m), 6.65-6.68 (1H, d), 7.31-7.34 (1H, d), 7.57-7.62 (1H, dd), 8.59-8.60 (1H, d), 8.80-8.82 (1H, d).
449	409	9.17	(CD3OD) 1.15-1.20 (3H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.0-2.10 (1H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 3.54-3.57 (1H, m), 3.62-3.65 (1H, m), 3.82-3.88 (2H, m), 4.07-4.10 (1H, m), 6.65-6.68 (1H, d), 7.34-7.37 (1H, d), 7.59-7.64 (1H, dd), 8.60-8.62 (1H, d), 8.80-8.82 (1H, d).
450	443	3.87	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.96 (s, 1H), 8.67 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.42 - 8.37 (m, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.08 - 6.88 (m, 1H), 4.62 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 1H), 3.45 - 3.26 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 2.4, 25.4 Hz, 1H), 2.76 - 2.44 (m, 2H), 1.87 (dd, J = 3.3, 13.1 Hz, 1H) and 1.75 - 0.69 (m, 11H) ppm
451	367	6.74	
452	393	3.65	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.95 (s, 1H), 8.71 - 8.68 (m, 1H), 8.60 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 4.51 (dd, J = 2.6, 13.1 Hz, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.86 - 3.70 (m, 1H), 3.01 - 2.94 (m, 1H), 2.78 - 2.50 (m, 2H) and 1.90 - 0.75 (m, 13H) ppm
453	339	2.18	
454	397	2.48	
455	397	2.52	
456	351	3.63	(d6-DMSO, 499 MHz) 0.97 (6H, d), 1.89 (1H, brs), 4.09 (2H, d), 4.42 (2H, d), 6.58 (1H, dd), 7.30 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 8.58 (1H, dd), 8.77 (1H, dd), 13.97 (1H, brs)
457	355	3.04	(d6-DMSO, 400 MHz) 0.90 (6H, d), 1.65 (2H, d), 1.74 - 1.80 (1H, m), 3.21 - 3.26 (2H, m), 3.80 (2H, d), 4.02 (2H, d), 6.49 (1H, dd), 7.28 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 7.89 (1H, brs), 8.59 (1H, dd), 8.80 (1H, dd), 13.97 (1H, brs)
458	367	2.66	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 14.03 (s, 1H), 8.68 (dt, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 8.62 - 8.58 (m, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 4.00 - 3.82 (m, 1H), 3.42 - 2.92 (m, 2H), 2.77 - 2.43 (m, 3H) and 2.12 - 1.33 (m, 5H) ppm
459	417	3.01	1H NMR (400 MHz, DMSO) d 13.96 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 2H), 7.11 - 6.98 (m, 1H), 4.36 (t, J = 11.7 Hz, 3H), 3.72 - 3.54 (m, 1H), 3.42 (td, J = 9.3, 4.2 Hz, 1H), 3.11 (ddd, J = 23.3, 9.3, 4.2 Hz, 2H), 2.81 (dd, J = 13.3, 9.9 Hz, 1H), 2.73 - 2.54 (m, 3H), 1.95 (ddd, J = 15.9, 14.7, 5.7 Hz, 3H), 1.53 - 1.33 (m, 4H), 1.31 - 1.20 (m, 4H).
460	417	3.01	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.95 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 8.45 - 8.38 (m, 1H), 7.96 (dd, J = 9.1, 26.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 3H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 3.27 - 3.11 (m, 1H), 2.60 - 2.50 (m, 2H), 1.76 - 1.40 (m, 3H) and 1.28 - 1.17 (m, 2H) ppm
461	431.3	3.3	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 0.98 - 1.10 (m, 1H), 1.17 - 1.51 (m, 9H), 1.55 - 1.62 (m, 1H), 1.67 - 1.74 (m, 1H), 2.55 (dd, 1H), 3.00 (d, 1H), 3.30 - 3.35 (m, 3H), 4.03 - 4.06 (m, 1H), 4.35 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.48 (dd, 1H) and 8.58 (dd, 1H) ppm
462	433.31	3	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.12 (t, 2H), 1.41 - 1.54 (m, 3H), 1.70 - 1.82 (m, 2H), 2.59 (dd, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.32 -

【 0 4 7 4 】

【表 2 - 3 3】

番号	M + 1 (観察値)	RT (分)	1H-NMR
			3.35 (masked signal, 1H), 3.39 - 3.46 (m, 3H), 3.51 - 3.57 (m, 2H), 4.00 - 4.03 (m, 1H), 4.40 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.46 (dd, 1H) and 8.59 (dd, 1H) ppm
463	391	2.48	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.97 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.29 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 5.0, 9.0 Hz, 2H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 1.62 - 1.40 (m, 4H) and 1.10 (s, 3H) ppm
464	417.3	3.22	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.22 - 1.27 (m, 2H), 1.30 - 1.39 (m, 1H), 1.53 - 1.62 (m, 6H), 1.68 - 1.74 (m, 1H), 2.71 (dd, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.24 - 3.31 (m, 3H), 4.01 (d, 1H), 4.08 - 4.11 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H) and 8.58 (dd, 1H) ppm
465	405	2.56	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.97 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.63 - 8.55 (m, 1H), 8.44 - 8.38 (m, 1H), 7.94 (dd, J = 6.3, 9.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 1H), 4.45 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.39 - 3.30 (m, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 2.92 - 2.68 (m, 2H), 2.08 - 1.82 (m, 1H), 1.78 - 1.15 (m, 4H) and 0.92 - 0.81 (m, 3H) ppm
466	433	2.77	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.97 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.29 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 4H), 2.94 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.79 - 1.37 (m, 7H) and 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 6H) ppm
467	383	2.55	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.95 (s, 1H), 8.68 (dd, J = 1.6, 8.1 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.65 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 2.5, 9.3 Hz, 1H), 3.62 - 3.60 (m, 4H), 2.94 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.78 - 1.52 (m, 5H), 1.44 - 1.36 (m, 2H) and 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm
468	352	6.92	(CD3OD) 0.87 (3H, d), 0.95 (3H, d), 1.05 - 1.10 (1H, m), 1.45 - 1.50 (1H, m), 1.85 - 1.90 (1H, m), 1.95 - 2.05 (2H, m), 2.25 - 2.30 (1H, m), 3.50 - 3.60 (2H, m), 3.65 - 3.70 (1H, m), 4.20 - 4.25 (1H, m), 4.30 - 4.35 (1H, m), 7.30 - 7.35 (1H, dd), 8.23 (1H, s), 8.58 - 8.60 (1H, d), 8.65 (1H, s), 8.83 - 8.86 (1H, d).
469	447	2.85	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 13.96 (s, 1H), 8.60 - 8.59 (m, 1H), 8.43 - 8.36 (m, 1H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 3.05 (t, 1H), 2.94 - 2.61 (m, 3H), 1.94 - 1.61 (m, 3H), 1.45 - 0.98 (m, 6H), 0.85 (d, J = 6.5 Hz, 3H) and 0.73 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ppm
470	368	6.65	(CD3OD) 0.97 - 0.98 (3H, d), 1.10 - 1.12 (3H, d), 1.23 (3H, s), 2.15 - 2.18 (1H, m), 3.30 - 3.40 (1H, masked), 3.40 - 3.45 (2H, m), 3.50 - 3.55 (2H, m), 4.58 - 4.60 (1H, m), 5.08 - 5.11 (1H, m), 7.31 - 7.35 (1H, dd), 8.33 (1H, s), 8.60 - 8.61 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.81 - 8.83 (1H, d).

10

20

30

一般に、表 1 の化合物を含む本発明の化合物は、PKC θ の阻害に有効である。本発明の化合物による PKC θ の阻害に対する選択性を試験した。結果を以下の実施例に示す。得られたデータは、PKC θ 、PKC δ および PKC α についての K_i 効力を示すことによって、PKC θ アイソフォームの選択性の値を示す。

40

【0475】

(実施例 8)

PKC θ

100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl₂、25 mM NaCl、0.1 mM EDTA および 0.01 % Brij からなるアッセイ緩衝溶液を調製した。以下の最終アッセイ濃度となるように試薬、0.00001 % の Triton X-100、200 μ g/mL ホスファチジルセリン、20 μ g/mL ジアシルグリセロール、360 μ M NADH、3 mM ホスホエノールピルビン酸塩、70 μ g/mL ピルビン酸キナーゼ、24 μ g/mL 乳酸脱水素酵素、2 mM DTT、100 μ M 基質ペプチド (

50

ERM R P R K R Q G S V R R R V 配列番号 1) および 18 nM PKC θ キナーゼを含む酵素緩衝液をアッセイ緩衝液で調製した。384 ウェルプレート中の 60 μ L のこの酵素緩衝液に 2 μ L の DMSO 中の VRT ストック溶液を加えた。混合物を、30 $^{\circ}$ C で 10 分間平衡化させた。酵素反応を、240 μ M の最終アッセイ濃度となるようにアッセイ緩衝液で調製した 5 μ L のストック ATP 溶液を加えて開始させた。初速度データを、Molecular Devices Spectramax プレートリーダー (Sunnyvale, CA) を用いて、30 $^{\circ}$ C で 15 分間かけて、340 nM での吸収率の変化速度 (NADH の化学量論的消費に相当する) から測定した。各 K_i 測定について、0 ~ 20 μ M の VRT 濃度範囲をカバーする 12 のデータ点で二通り取った (DMSO ストックは、最初の 10 mM VRT ストック液で調製し、続いて 1 : 2 で連続希釈して調製した)。10
 K_i 値を、Prism ソフトウェアパッケージ (Prism 4.0a, Graphpad Software, San Diego, CA) を用いて非線形回帰法により初速度データから算出した。 K_i 値を、 $A^* < 0.001 \mu$ M、 $A^{**} < 0.01 \mu$ M、 $A < 0.05 \mu$ M、 $B < 0.5 \mu$ M、 $B^* > 0.7 \mu$ M、 $C^* > 1.25 \mu$ M、 $C^{**} > 2.0 \mu$ M、 $C < 2.8 \mu$ M、 $D > 2.8 \mu$ M で示す。

A 化合物は：

【0476】

【数5】

1, 4, 5, 6, 7, 11, 13, 15, 18, 21, 28, 30, 32, 36, 37, 38, 39, 41, 44, 46, 47, 53, 54, 55, 59, 62, 67, 71, 76, 79, 82, 83, 84, 86, 89, 96, 101, 102, 103, 104, 105, 112, 113, 115, 118, 123, 129, 130, 131, 132, 134, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 144, 148, 149, 151, 152, 154, 155, 158, 160, 161, 162, 163, 164, 168, 169, 170, 174, 175, 176, 178, 180, 181, 183, 184, 186, 187, 188, 189, 192, 195, 197, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 218, 220, 228, 229, 230, 231, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 245, 246, 247, 249, 250, 251, 252, 253, 262, 264, 269, 270, 271, 272, 273, 276, 280, 281, 282, 286, 291, 293, 299, 300, 308, 317, 318, 323, 324, 344, 345, 346, 347, 350, 351, 366, 367, 370, 374, 376, 378, 380, 385, 386, 388, 390, 391, 392, 400, 401, 403, 407, 409, 410, 421, 422, 426, 427, 432, 434, 435, 436, 437, 438, 441, 447, 451, 452, 453, 454, 455, 461, 464, 468, および 470. 20

である。

A* 化合物は：

【0477】

【数6】

156, 177, 179, 201, 248, 254, 283, 287, 288, 307, 328, 329, 330, 373, 375, 381, 393, 425, および 445. 30

である。

B 化合物は：

【0478】

40

【数 7】

2, 3, 8, 9, 12, 14, 16, 17, 19, 25, 26, 29, 31, 33, 34, 35, 40, 42, 43, 45, 48, 49, 52, 56, 57, 58, 61, 64, 65, 66, 68, 70, 72, 74, 75, 77, 78, 80, 85, 87, 88, 91, 92, 97, 98, 99, 100, 106, 107, 108, 110, 114, 116, 117, 119, 120, 121, 124, 126, 133, 143, 145, 146, 147, 150, 153, 157, 159, 165, 167, 171, 172, 185, 190, 191, 193, 196, 198, 199, 200, 209, 210, 219, 221, 224, 225, 226, 227, 243, 244, 256, 260, 263, 265, 274, 277, 278, 284, 285, 289, 290, 292, 294, 296, 297, 301, 310, 313, 314, 316, 322, 325, 327, 331, 337, 338, 339, 342, 343, 348, 349, 352, 357, 360, 362, 364, 365, 368, 369, 377, 379, 382, 383, 384, 387, 389, 394, 395, 397, 402, 404, 405, 406, 408, 411, 412, 419, 428, 439, 440, 442, 443, 444, 448, 450, 458, 460, 462, 465, 466, 467, および 469.

10

である。

B * 化合物は：

【0 4 7 9】

【数 8】

20, 22, 23, 27, 50, 51, 60, 69, 73, 81, 90, 93, 94, 111, 122, 127, 128, 135, 166, 173, 182, 194, 202, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 222, 223, 232, 233, 255, 257, 258, 259, 261, 266, 267, 268, 275, 279, 298, 302, 303, 304, 305, 306, 312, 315, 319, 320, 321, 332, 333, 334, 336, 340, 341, 353, 354, 355, 356, 358, 359, 361, 363, 371, 372, 396, 398, 399, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 423, 424, 429, 430, 431, 446, 449, 456, 457, および 463.

20

である。

C 化合物は：

【0 4 8 0】

【数 9】

10, 24, 63, 95, 109, 125, 295, 309, 335, 420, 433, および 459.

30

である。

データなし：3 1 1 および 3 2 6。

【0 4 8 1】

P K C δ

1 0 0 m M H E P E S (p H 7 . 5)、1 0 m M M g C l ₂、2 5 m M N a C l、0 . 1 m M E D T A および 0 . 0 1 % B r i j からなるアッセイ緩衝溶液を調製した。以下の最終アッセイ濃度となるように試薬、0 . 0 0 2 % T r i t o n X - 1 0 0、2 0 0 μ g / m L ホスファチジルセリン、2 0 μ g / m L ジアシルグリセロール、3 6 0 μ M N A D H、3 m M ホスホエノールピルビン酸塩、7 0 μ g / m L ピルビン酸キナーゼ、2 4 μ g / m L 乳酸脱水素酵素、2 m M D T T、1 5 0 μ M 基質ペプチド (E R M R P R K R Q G S V R R R V 配列番号 2) および 4 6 n M P K C δ キナーゼを含む酵素緩衝液をアッセイ緩衝液で調製した。3 8 4 ウェルプレート中の 1 6 μ L のこの酵素緩衝液に 1 μ L の D M S O 中の V R T ストック溶液を加えた。混合物を、3 0 ° C で 1 0 分間平衡化させた。酵素反応を、1 5 0 μ M の最終アッセイ濃度となるようにアッセイ緩衝液で調製した 1 6 μ L のストック A T P 溶液を加えて開始させた。初速度データを、M o l e c u l a r D e v i c e s S p e c t r a m a x プレートリーダー (S u n n y v a l e、C A) を用いて、3 0 ° C で 1 5 分間かけて、3 4 0 n M での吸収率の変化速度 (N A D H の化学量論的消費に相当する) から測定した。各 K i 測定について、0 ~ 2 0 μ M の V R T 濃度範囲をカバーする 1 2 のデータ点で二通り取った (D M S O ストックは、最初の 1 0 m M V R T ストック液で調製し、続いて 1 : 2 で連続希釈して調製した)。K

40

50

i 値を、Prismソフトウェアパッケージ (Prism 4.0a、Graphpad Software、San Diego、CA) を用いて非線形回帰法により初速度データから算出した。

A 化合物は：

【0482】

【数10】

11, 86, 89, 139, 169, 176, 177, 178, 186, 187, 189, 254, 283, 293, 307, 324,

329, 373, 375, 393, 410, 425, および 445.

である。

10

A * 化合物は：287、328、および330である。

A * 化合物は：287、328 および 330 である。B 化合物は：

【0483】

【数11】

1, 6, 7, 13, 15, 21, 28, 30, 32, 36, 38,

39, 41, 42, 43, 46, 47, 53, 54, 59, 60, 62, 67, 68, 70, 71, 74, 76, 79, 80, 82, 83, 84, 92, 96, 103,

105, 112, 118, 130, 132, 136, 137, 138, 141, 142, 148, 149, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 158,

159, 160, 161, 162, 164, 168, 174, 175, 179, 180, 181, 183, 184, 188, 195, 197, 201, 203, 204,

218, 219, 220, 228, 231, 234, 235, 238, 239, 240, 241, 242, 245, 246, 247, 248, 250, 251, 252,

253, 262, 264, 265, 269, 271, 272, 280, 286, 288, 291, 310, 344, 345, 374, 376, 378, 381, 385,

386, 388, 397, 402, 403, 404, 405, 421, 426, 427, 428, 434, 435, 436, 438, 441, 442, 447, 451,

453, 454, 455, 461 および 464.

20

である。

C 化合物は：

【0484】

【数12】

3, 8, 9, 14, 18, 19, 25, 31, 33, 37, 40, 44, 48, 49, 52, 55, 56, 58, 61, 64, 66, 75,

78, 88, 95, 104, 108, 110, 115, 116, 120, 123, 129, 131, 134, 143, 144, 146, 170, 192, 206, 207,

208, 237, 263, 273, 282, 292, 296, 299, 300, 308, 318, 323, 331, 335, 346, 347, 351, 352, 360,

366, 367, 370, 377, 389, 391, 400, 401, 407, 409, 411, 422, 437, 443, 448, および 462.

30

である。

C * 化合物は：

【0485】

【数 1 3】

4, 100, 101, 102, 106, 107, 109, 111, 113, 114, 117, 119, 121, 122, 124, 125,
 126, 127, 128, 133, 135, 140, 145, 147, 150, 157, 163, 165, 166, 167, 171, 172, 173, 182, 185,
 190, 191, 193, 194, 196, 198, 199, 200, 202, 205, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217,
 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 229, 230, 232, 233, 236, 243, 244, 249, 255, 256, 257, 258,
 259, 260, 261, 266, 267, 268, 270, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 281, 284, 285, 289, 290, 294,
 295, 297, 298, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 309, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 319, 320, 321,
 322, 325, 327, 332, 333, 334, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 348, 349, 350, 353, 354,
 355, 356, 357, 358, 359, 361, 362, 363, 364, 365, 368, 369, 371, 372, 379, 380, 382, 383, 384,
 387, 390, 392, 394, 395, 396, 398, 399, 406, 408, 412, 413, 414, 418, 419, 420, 423, 424, 429,
 430, 431, 432, 433, 439, 440, 444, 446, 449, 450, 452, 456, 457, 458, 459, 466, 467, および 469.

10

である。

C * * 化合物は：

【0 4 8 6】

【数 1 4】

5, 10, 12, 16, 17, 20, 22, 23, 24, 26, 27, 29, 34, 35, 45, 50, 51, 57, 63, 65,
 69, 72, 73, 77, 81, 85, 87, 90, 91, 93, 94, 97, 98, および 99.

20

である。

データなし：2、3 1 1、3 2 6、4 1 5、4 1 6、4 1 7、4 6 0、4 6 3、4 6 5、
 4 6 8 および 4 7 0。

【0 4 8 7】

P K C α

1 0 0 m M H E P E S (p H 7 . 5)、1 0 m M M g C l₂、2 5 m M N a C l
 、0 . 1 m M E D T A、1 0 0 μ M C a C l₂ および 0 . 0 1 % B r i j からなるア
 ッセイ緩衝溶液を調製した。以下の最終アッセイ濃度となるように試薬、0 . 0 0 2 % T
 r i t o n X - 1 0 0、1 0 0 μ g / m L ホスファチジルセリン、2 0 μ g / m L ジア
 シルグリセロール、3 6 0 μ M N A D H、3 m M ホスホエノールピルビン酸塩、7 0 μ
 g / m L ピルビン酸キナーゼ、2 4 μ g / m L 乳酸脱水素酵素、2 m M D T T、1 5 0
 μ M 基質ペプチド (R R R R R K G S F K R K A 配列番号 1) および 4 . 5 n M P K C
 α キナーゼを含む酵素緩衝液をアッセイ緩衝液で調製した。3 8 4 ウェルプレート中の 1
 6 μ L のこの酵素緩衝液に 1 μ L の D M S O 中の V R T ストック溶液を加えた。混合物を
 、3 0 ° C で 1 0 分間平衡化させた。酵素反応を、1 3 0 μ M の最終アッセイ濃度となるよ
 うにアッセイ緩衝液で調製した 1 6 μ L のストック A T P 溶液を加えて開始させた。初速
 度データを、M o l e c u l a r D e v i c e s S p e c t r a m a x プレートリー
 ダー (S u n n y v a l e、C A) を用いて、3 0 ° C で 1 5 分間かけて、3 4 0 n M での
 吸収率の変化速度 (N A D H の化学量論的消費に相当する) から測定した。各 K i 測定
 について、0 ~ 2 0 μ M の V R T 濃度範囲をカバーする 1 2 のデータ点で二通り取った (D
 M S O ストックは、最初の 1 0 m M V R T ストック液で調製し、続いて 1 : 2 で連続希
 釈して調製した)。K i 値を、P r i s m ソフトウェアパッケージ (P r i s m 4 . 0 a
 、G r a p h p a d S o f t w a r e、S a n D i e g o、C A) を用いて非線形回
 帰法により初速度データから算出した。

30

40

A 化合物は：8 6 である。

B 化合物は：

【0 4 8 8】

【数 1 5】

6, 30, 32, 34, 35, 38, 42, 43, 53, 82, 89, 96, 149, 152, 158, 168, 169, 170, 187,
189, 195, 203, 218, 228, 234, 269, 293, 307, 328, 330, 373, 381, 385, 388, 410, 425, 434, 435,
436, 445, 464, 468, および 470.

である。

C 化合物は：

【0 4 8 9】

【数 1 6】

7, 9, 11, 13, 15, 16, 17, 18, 21, 27, 28, 29, 36, 39, 44, 46, 47, 48, 54, 59, 62,
67, 68, 74, 76, 83, 84, 103, 104, 115, 118, 129, 130, 131, 132, 134, 137, 138, 139, 141, 153, 154,
159, 160, 162, 172, 177, 178, 179, 183, 186, 188, 201, 219, 220, 235, 241, 247, 248, 252, 253,
280, 283, 287, 291, 310, 324, 329, 335, 375, 378, 386, 389, 393, 397, 404, 411, 426, 451, および
454.

である。

C * 化合物は：

【0 4 9 0】

【数 1 7】

4, 5, 8, 10, 12, 14, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 31, 33, 37, 40, 41, 45, 49, 50,
51, 52, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 63, 64, 65, 66, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 77, 78, 79, 80, 81, 85, 87, 88,
90, 91, 92, 93, 94, 95, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,
114, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 133, 135, 136, 140, 142, 143,
144, 145, 146, 147, 148, 150, 151, 155, 156, 157, 161, 163, 164, 165, 166, 167, 171, 173, 174,
175, 176, 180, 181, 182, 184, 185, 190, 191, 192, 193, 194, 196, 197, 198, 199, 200, 202, 204,
205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 221, 222, 223, 224, 225, 226,
227, 229, 230, 231, 232, 233, 236, 237, 238, 239, 240, 242, 243, 244, 245, 246, 249, 250, 251,
254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 270, 271, 272, 273,
274, 275, 276, 277, 278, 279, 281, 282, 284, 285, 286, 288, 289, 290, 292, 294, 295, 296, 297,
298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 308, 309, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319,
320, 321, 322, 323, 325, 327, 331, 332, 333, 334, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344,
345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363,
364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 374, 376, 377, 379, 380, 382, 383, 384, 387, 390,
391, 392, 394, 395, 396, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 405, 406, 407, 408, 409, 412, 413, 414,
415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 437, 438,
439, 440, 441, 442, 443, 444, 446, 447, 448, 449, 450, 452, 453, 455, 456, 457, 458, 459, 460,
461, 462, 463, 465, 466, 467, および 469.

である。

D 化合物は：3 である。

データなし：1、2、3 1 1 および 3 2 6。

【0 4 9 1】

本発明のいくつかの実施形態を説明してきたが、我々の基本的な実施例を変えて、本発明の化合物、方法およびプロセスを用いた他の実施形態を提供することができることは明らかである。したがって、本発明の範囲は、例として示してきた特定の実施形態ではなく

10

20

30

40

50

、添付の特許請求の範囲によって定義されることを理解されよう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/051437

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61P29/00 A61P35/00 A61P37/00 A61K31/437

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)
C07D A61P A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/097063 A1 (BAYER AG [DE]; WEIGAND STEFAN [DE]; BISCHOFF ERWIN [DE]; MUENTER KLAUS) 27 November 2003 (2003-11-27) . example 35a	1-10
A	WO 2004/014368 A1 (SUGEN INC [US]; WEI CHUNG CHEN [US]; HUANG PING [US]; XIA YI [US]) 19 February 2004 (2004-02-19) page 5, lines 7-16; claim 1; examples 5-7	1-56
A	WO 2005/103050 A2 (VERTEX PHARMA [US]; GREEN JEREMY [US]; MILLER ANDREW [GB]; JIMENEZ JUA) 3 November 2005 (2005-11-03) paragraph [0029]; claim 1	1-56

☐ 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 document 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 March 2010

Date of mailing of the international search report

15/03/2010

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Matés Valdivielso, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/051437

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03097063 A1	27-11-2003	AU 2003229772 A1	02-12-2003
		CA 2485872 A1	27-11-2003
		DE 10222550 A1	27-11-2003
		EP 1509228 A1	02-03-2005
		ES 2254930 T3	16-06-2006
		JP 2005530789 T	13-10-2005
		US 2005222170 A1	06-10-2005
WO 2004014368 A1	19-02-2004	AU 2003259749 A1	25-02-2004
		BR 0313396 A	28-06-2005
		CA 2495216 A1	19-02-2004
		EP 1545515 A1	29-06-2005
		JP 2006501217 T	12-01-2006
		MX PA05001688 A	19-04-2005
		US 2004092546 A1	13-05-2004
WO 2005103050 A2	03-11-2005	AR 049333 A1	19-07-2006
		AU 2005236002 A1	03-11-2005
		CA 2561724 A1	03-11-2005
		CN 101014597 A	08-08-2007
		EP 1756108 A2	28-02-2007
		JP 2007531740 T	08-11-2007
		KR 20070002081 A	04-01-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
	A 6 1 K 31/437	
	C 0 7 D 519/00	3 0 1
	A 6 1 P 35/02	

(31)優先権主張番号 61/140,100

(32)優先日 平成20年12月23日(2008.12.23)

(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(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, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ヒメネス, ファンーミゲル

イギリス国 オーエックス14-4アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク 88, バートックス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド

(72)発明者 スタッドレー, ジョン

イギリス国 オーエックス14-4アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク 88, バートックス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド

(72)発明者 ネグテル, ロナルド

イギリス国 オーエックス14-4アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク ユニット 88

(72)発明者 セッティモ, ルカ

イギリス国 オーエックス14-4アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク ユニット 88

- (72)発明者 デイビス, クリス
イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク ユニット 8 8
- (72)発明者 フレイゼ, ダミアン
イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク ユニット 8 8
- (72)発明者 コーリアー, フィリップ
イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク ユニット 8 8
- (72)発明者 プレンクレー, ガイ
イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク ユニット 8 8
- (72)発明者 ボヤール, ディーン
イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク ユニット 8 8
- (72)発明者 ミラー, アンドリュー
イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク ユニット 8 8
- (72)発明者 ツウィン, ヘザー
イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク ユニット 8 8
- (72)発明者 ヤング, スティーブン
イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク ユニット 8 8

F ターム(参考) 4C065 AA04 BB05 CC01 DD03 EE02 JJ01 KK06 LL01 PP08 PP10
PP12 PP14 PP15 PP16 QQ05
4C072 MM02 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA59 ZA89
ZA96 ZB08 ZB11 ZB15 ZB26 ZC20 ZC35