

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7326164号

(P7326164)

(45)発行日 令和5年8月15日(2023.8.15)

(24)登録日 令和5年8月4日(2023.8.4)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 477/14 (2006.01)

C 0 7 D 477/14

C S P

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 2 1

A 6 1 K 31/407(2006.01)

A 6 1 K 31/407

A 6 1 K 31/4412(2006.01)

A 6 1 K 31/4412

請求項の数 17 (全151頁)

(21)出願番号 特願2019-567534(P2019-567534)

(86)(22)出願日 平成30年6月11日(2018.6.11)

(65)公表番号 特表2020-523311(P2020-523311
A)

(43)公表日 令和2年8月6日(2020.8.6)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/036872

(87)国際公開番号 WO2018/227178

(87)国際公開日 平成30年12月13日(2018.12.13)

審査請求日 令和3年4月23日(2021.4.23)

(31)優先権主張番号 62/517,422

(32)優先日 平成29年6月9日(2017.6.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 506408508

フオブ・シンセシス・インコーポレーテ
ッドアメリカ合衆国、ジョージア・3 0 1 5
2、ケネソー、コブ・インターナシヨナ
ル・ブルバード・3 4 0 0

(74)代理人 110001173

弁理士法人川口国際特許事務所

(72)発明者 チェ、ウーベッグ

アメリカ合衆国、ジョージア・3 0 3 2
8、サンディ・スプリングス、リバーサ
イド・ドライブ・6 3 0 0

(72)発明者 トミオカ、タカシ

アメリカ合衆国、ジョージア・3 0 1 5
2、ケネソー、ツリーズ・オブ・ケネソ
最終頁に続く

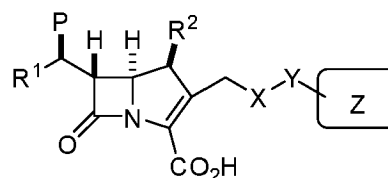
(54)【発明の名称】 細菌感染治療のためのカルバペネム化合物及び組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化1】



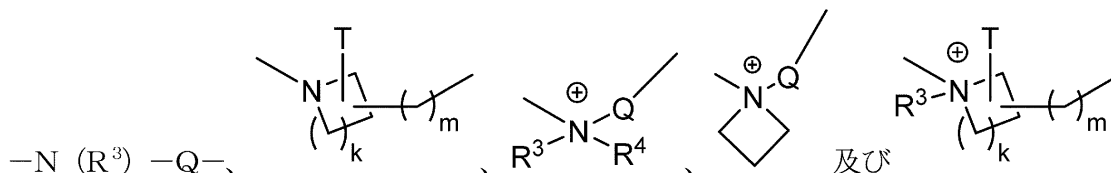
(I)

【式中、

R¹及びR²はそれぞれ独立に、H又はアルキルから選択され；

PはH、OH、ハロゲン、又はトリエチルシリル(TES)、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、o-ニトロベンジルオキシカルボニル(ONB)、p-ニトロベンジルオキシカルボニル(PNB)、ベンジルオキシカルボニル(CBz)、アリルオキシカルボニル(Alloc)、tert-ブチルオキシカルボニル(Boc)、及び2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル(Troc)から選択されるヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルであり；

X は、以下：
【化 2】



(式中、Nはカルバペネムメチレン基に結合しており；

R^3 及び R^4 は、それぞれ独立に、H又はアルキルから選択され；

Qは、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONRR'、SR若しくはNRR'からなる群から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い $-(CR_2)_p-W$ $-(CR_2)_q-$ であり、

p及びqはそれぞれ独立に、0、1若しくは2であり；

Wは、非存在、 $-CONR-$ 、又は $-NRCO-$ であり；

Tは、非存在、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONRR'、SR若しくはNRR'であり；

kは1、2、又は3であり；

mは0、1若しくは2である)から選択される二価基であり；

Yは、2価の $-NR(C=O)-(CR_2)_n-$ 基又は $-(C=O)NR-(CR_2)_n-$ 基であり、nは0、1若しくは2であり；

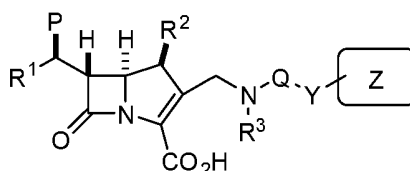
R及びR'はそれぞれ独立に、H又はアルキルから選択され；

Zは、アルキル、ハロアルキル、OH、ハロゲン、若しくはヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシル(ここで、ヒドロキシ保護基は、トリエチルシリル(TES)、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、o-ニトロベンジルオキシカルボニル(ONB)、p-ニトロベンジルオキシカルボニル(PNB)、ベンジルオキシカルボニル(CBz)、アリルオキシカルボニル(Alloc)、tert-ブチルオキシカルボニル(Boc)、及び2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル(Tr oc)から選択される)からなる群から選択される1以上の置換基によって置換された、芳香環若しくはヘテロ芳香環である。]

【請求項2】

下記式(Ia)の構造を有する、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化3】



式 (Ia)

【式中、

R^1 、 R^2 及び R^3 はそれぞれ独立に、H又はアルキルから選択され；

Pは、H、OH、ハロゲン、又はトリエチルシリル(TES)、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、o-ニトロベンジルオキシカルボニル(ONB)、p-ニトロベンジルオキシカルボニル(PNB)、ベンジルオキシカルボニル(CBz)、アリルオキシカルボニル(Alloc)、tert-ブチルオキシカルボニル(Boc)、及び2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル(Tr oc)から選択されるヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルであり；

Qは、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONRR'、SR若しくはNRR'からなる群から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い $-(CR_2)_p-W$
 $-(CR_2)_q-$ であり、p及びqはそれぞれ独立に、0、1若しくは2であり；

Wは、非存在、 $-CONR-$ 、又は $-NRCO-$ であり；

Yは、2価の $-NR(C=O)-(CR_2)_n-$ 基又は $-(C=O)NR-(CR_2)_n$ 基であり、nは0、1若しくは2であり；

R及びR'はそれぞれ独立に、H又はアルキルから選択され；

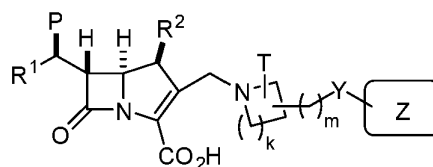
Zは、アルキル、ハロアルキル、OH、ハロゲン、若しくはヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシル（ここで、ヒドロキシ保護基は、トリエチルシリル（TES）、tert-ブチルジメチルシリル（TBDMs）、o-ニトロベンジルオキシカルボニル（ONB）、p-ニトロベンジルオキシカルボニル（PNB）、ベンジルオキシカルボニル（CBz）、アリルオキシカルボニル（Alloc）、tert-ブチルオキシカルボニル（Boc）、及び2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル（Troc）から選択される）からなる群から選択される1以上の置換基によって置換された、芳香環若しくはヘテロ芳香環である。]

10

【請求項3】

下記式（Ib）の構造を有する、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化4】



式 (Ib)

20

【式中、

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に、H又はアルキルから選択され；

Pは、H、OH、ハロゲン、又はトリエチルシリル（TES）、tert-ブチルジメチルシリル（TBDMs）、o-ニトロベンジルオキシカルボニル（ONB）、p-ニトロベンジルオキシカルボニル（PNB）、ベンジルオキシカルボニル（CBz）、アリルオキシカルボニル（Alloc）、tert-ブチルオキシカルボニル（Boc）、及び2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル（Troc）から選択されるヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルであり；

30

Tは、非存在、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONRR'、SR若しくはNRR'であり；

Yは、2価の $-NR(C=O)-(CR_2)_n-$ 基又は $-(C=O)NR-(CR_2)_n$ 基であり、nは0、1若しくは2であり；

kは1、2、又は3であり；

40

mは0、1若しくは2であり；

R及びR'はそれぞれ独立に、H又はアルキルから選択され；

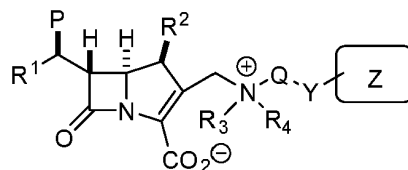
Zは、アルキル、ハロアルキル、OH、ハロゲン、若しくはヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシル（ここで、ヒドロキシ保護基は、トリエチルシリル（TES）、tert-ブチルジメチルシリル（TBDMs）、o-ニトロベンジルオキシカルボニル（ONB）、p-ニトロベンジルオキシカルボニル（PNB）、ベンジルオキシカルボニル（CBz）、アリルオキシカルボニル（Alloc）、tert-ブチルオキシカルボニル（Boc）、及び2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル（Troc）から選択される）からなる群から選択される1以上の置換基によって置換された、芳香環若しくはヘテロ芳香環である。]

50

【請求項 4】

下記式（I c）の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化 5】



式 Ic

10

〔式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立に、H又はアルキルから選択され；

Pは、H、OH、ハロゲン、又はトリエチルシリル（TES）、tert-ブチルジメチルシリル（TBDMs）、o-ニトロベンジルオキシカルボニル（ONB）、p-ニトロベンジルオキシカルボニル（PNB）、ベンジルオキシカルボニル（CBz）、アリルオキシカルボニル（Alloc）、tert-ブチルオキシカルボニル（Boc）、及び2，2，2-トリクロロエチルオキシカルボニル（Troc）から選択されるヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルであり；

20

Qは、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONRR'、SR若しくはNRR'からなる群から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い- $(CR_2)_p-W$ - $(CR_2)_q$ -であり、p及びqはそれぞれ独立に、0、1若しくは2であり；

Wは、非存在、-CONR-、又は-NRCO-であり；

Yは、2価の-NR(C=O)-(CR₂)_n-基又は-(C=O)NR-(CR₂)_n-基であり、nは0、1若しくは2であり；

R及びR'はそれぞれ独立に、H又はアルキルから選択され；

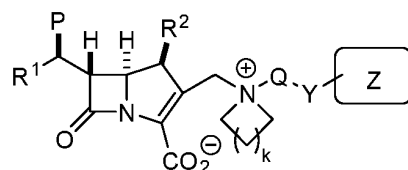
Zは、アルキル、ハロアルキル、OH、ハロゲン、若しくはヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシル（ここで、ヒドロキシ保護基は、トリエチルシリル（TES）、tert-ブチルジメチルシリル（TBDMs）、o-ニトロベンジルオキシカルボニル（ONB）、p-ニトロベンジルオキシカルボニル（PNB）、ベンジルオキシカルボニル（CBz）、アリルオキシカルボニル（Alloc）、tert-ブチルオキシカルボニル（Boc）、及び2，2，2-トリクロロエチルオキシカルボニル（Troc）から選択される）からなる群から選択される1以上の置換基によって置換された、芳香環若しくはヘテロ芳香環である。]

30

【請求項 5】

下記式（I d）の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化 6】



式 Id

40

〔式中、

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に、H又はアルキルから選択され；

Pは、H、OH、ハロゲン、又はトリエチルシリル（TES）、tert-ブチルジメチルシ

50

リル (TBDMS)、o-ニトロベンジルオキシカルボニル (ONB)、p-ニトロベンジルオキシカルボニル (PNB)、ベンジルオキシカルボニル (CBz)、アリルオキシカルボニル (Alloc)、t-ブチルオキシカルボニル (Boc)、及び 2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル (Troc) から選択されるヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルであり；

Q は、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONRR'、SR 若しくは NRR' からなる群から選択される 1 以上の置換基によって置換されていても良い $-(CR_2)_p-W$ $-(CR_2)_q-$ であり、p 及び q はそれぞれ独立に、0、1 若しくは 2 であり；

W は、非存在、 $-CONR-$ 、又は $-NRCO-$ であり；

Y は、2 価の $-NR(C=O)-(CR_2)_n-$ 基又は $-(C=O)NR-(CR_2)_n$ 基であり、n は 0、1 若しくは 2 であり；

k は 1、2、又は 3 であり；

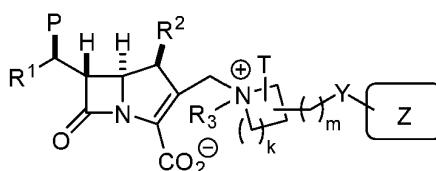
R 及び R' はそれぞれ独立に、H 又はアルキルから選択され；

Z は、アルキル、ハロアルキル、OH、ハロゲン、若しくはヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルから (ここで、ヒドロキシ保護基は、トリエチルシリル (TES)、t-ブチルジメチルシリル (TBDMS)、o-ニトロベンジルオキシカルボニル (ONB)、p-ニトロベンジルオキシカルボニル (PNB)、ベンジルオキシカルボニル (CBz)、アリルオキシカルボニル (Alloc)、t-ブチルオキシカルボニル (Boc)、及び 2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル (Troc) から選択される) なる群から選択される 1 以上の置換基によって置換された、芳香環若しくはヘテロ芳香環である。]

【請求項 6】

下記式 I e の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化 7】



式 Ie

【式中、

R¹、R²、及び R³ はそれぞれ独立に、H 又はアルキルから選択され；

P は、H、OH、ハロゲン、又はトリエチルシリル (TES)、t-ブチルジメチルシリル (TBDMS)、o-ニトロベンジルオキシカルボニル (ONB)、p-ニトロベンジルオキシカルボニル (PNB)、ベンジルオキシカルボニル (CBz)、アリルオキシカルボニル (Alloc)、t-ブチルオキシカルボニル (Boc)、及び 2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル (Troc) から選択されるヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルであり；

T は、非存在、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONRR'、SR 若しくは NRR' であり；

Y は、2 価の $-NR(C=O)-(CR_2)_n-$ 基又は $-(C=O)NR-(CR_2)_n$ 基であり、n は 0、1 若しくは 2 であり；

k は 1、2、又は 3 であり；

m は 0、1 若しくは 2 であり；

R 及び R' はそれぞれ独立に、H 又はアルキルから選択され；

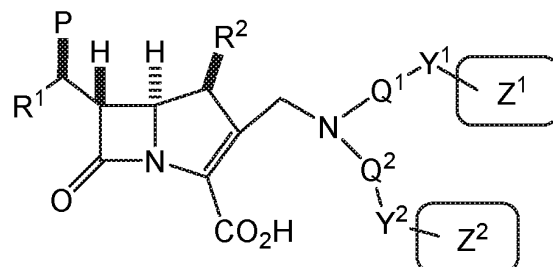
Z は、アルキル、ハロアルキル、OH、ハロゲン、若しくはヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシル (ここで、ヒドロキシ保護基は、トリエチルシリル (TES)、t-ブチルジメチルシリル (TBDMS)、o-ニトロベンジルオキシカルボニル (O

NB)、p-ニトロベンジルオキシカルボニル(PNB)、ベンジルオキシカルボニル(CBz)、アリルオキシカルボニル(Alloc)、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、及び2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル(Troc)から選択される)からなる群から選択される1以上の置換基によって置換された、芳香環若しくはヘテロ芳香環である。]

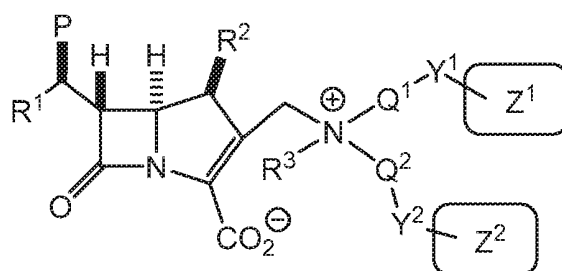
【請求項7】

下記式(IIa)若しくは下記式(IIb)の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化8】



式(IIa)



式(IIb)

【式中、

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に、H又はアルキルから選択され；

Pは、H、OH、ハロゲン、又はトリエチルシリル(TEES)、t-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、o-ニトロベンジルオキシカルボニル(ONB)、p-ニトロベンジルオキシカルボニル(PNB)、ベンジルオキシカルボニル(CBz)、アリルオキシカルボニル(Alloc)、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、及び2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル(Troc)から選択されるヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルであり；

Q^1 及び Q^2 はそれぞれ独立に、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONRR'、SR若しくはNRR'からなる群から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い2価の-(CR₂)_p-W-(CR₂)_q-から選択され；

R及びR'はそれぞれ独立に、H又はアルキルから選択され；

p及びqはそれぞれ独立に、0、1若しくは2であり、p若しくはqの少なくとも一つが0ではなく；

Wは、非存在、-CONR-、又は-NRCO-であり；

Y^1 及び Y^2 はそれぞれ独立に、2価の-NR(C=O)-(CR₂)_n-基又は-(C=O)NR-(CR₂)_n-基から選択され、nは0、1若しくは2であり；

Z^1 及び Z^2 はそれぞれ独立に、アルキル、ハロアルキル、OH、ハロゲン、若しくはヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシル(ここで、ヒドロキシ保護基は、ト

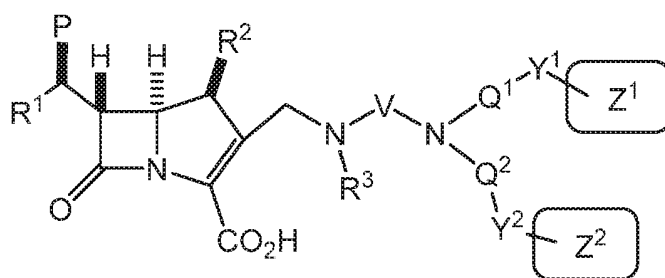
リエチルシリル (TES)、tert-ブチルジメチルシリル (TBDMs)、o-ニトロベンジルオキシカルボニル (ONB)、p-ニトロベンジルオキシカルボニル (PNB)、ベンジルオキシカルボニル (CBz)、アリルオキシカルボニル (Alloc)、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc)、及び2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル (Troc) から選択される) からなる群から選択される1以上の置換基によって置換された、芳香環若しくはヘテロ芳香環から選択され;

式 (IIIb) における R^3 はH又はアルキルである。]

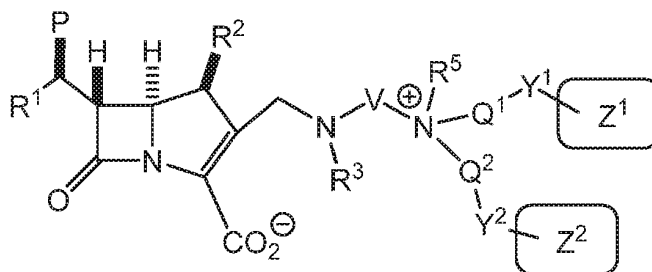
【請求項8】

下記式 (IIIa) 若しくは下記式 (IIIb) の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化9】



式 (IIIa)



式 (IIIb)

【式中、

R^1 、 R^2 及び R^3 はそれぞれ独立に、H又はアルキルから選択され;

Pは、H、OH、ハロゲン、又はトリエチルシリル (TES)、tert-ブチルジメチルシリル (TBDMs)、o-ニトロベンジルオキシカルボニル (ONB)、p-ニトロベンジルオキシカルボニル (PNB)、ベンジルオキシカルボニル (CBz)、アリルオキシカルボニル (Alloc)、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc)、及び2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル (Troc) から選択されるヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルであり;

Vは、2価の $-(CR_2)_n-(C=O)-$ 基又は $-(CR_2)_n-$ 基であり、nは1、2又は3であり;

Q^1 及び Q^2 はそれぞれ独立に、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONRR'、SR若しくはNRR' からなる群から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い2価の $-(CR_2)_p-W-(CR_2)_q-$ から選択され;

R及びR'はそれぞれ独立に、H又はアルキルから選択され;

p及びqはそれぞれ独立に、0、1若しくは2であり、p若しくはqの少なくとも一つ

10

20

30

40

50

が 0 ではなく；

W は、非存在、 $-CONR-$ 、又は $-NRCO-$ であり；

Y^1 及び Y^2 はそれぞれ独立に、2 価の $-NR(C=O)-(CR_2)_n-$ 基又は $-(C=O)NR-(CR_2)_n-$ 基から選択され、 n は 0、1 若しくは 2 であり；

Z^1 及び Z^2 はそれぞれ独立に、アルキル、ハロアルキル、OH、ハロゲン、若しくはヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシル（ここで、ヒドロキシ保護基は、トリエチルシリル（TES）、tert-ブチルジメチルシリル（TBDMs）、o-ニトロベンジルオキシカルボニル（ONB）、p-ニトロベンジルオキシカルボニル（PNB）、ベンジルオキシカルボニル（CBz）、アリルオキシカルボニル（Alloc）、tert-ブチルオキシカルボニル（Boc）、及び 2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル（Troc）から選択される）からなる群から選択される 1 以上の置換基によって置換された、芳香環若しくはヘテロ芳香環から選択され；

式（IIIb）における R^5 は H 又はアルキルである。]

【請求項 9】

請求項 1 に記載の化合物及び薬学的に許容される担体若しくは希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 10】

少なくとも一つの別の抗菌剤をさらに含む、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

任意に薬学的に許容される担体若しくは希釈剤中にある、治療量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、宿主における細菌感染の治療方法において使用するための、医薬組成物。

【請求項 12】

前記宿主がヒトである、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記化合物を、経口投与、非経口投与、静脈投与、経皮投与、皮下投与又は局所投与する、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記細菌感染がグラム陰性菌によるものである、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記細菌感染が薬剤耐性又は多剤耐性細菌感染である、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記化合物を、少なくとも一つの別の抗菌剤と併用投与又は交互投与する、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記細菌感染が、アシネトバクター・バウマニ（*Acinetobacter baumannii*）菌によるものである、又は薬剤耐性アシネトバクター・バウマニ（*Acinetobacter baumannii*）菌、多剤耐性（MDR）アシネトバクター・バウマニ（*Acinetobacter baumannii*）菌、広範囲薬剤耐性（XDR）アシネトバクター・バウマニ（*Acinetobacter baumannii*）菌若しくは汎薬剤耐性（PDR）アシネトバクター・バウマニ（*Acinetobacter baumannii*）菌からのものである、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

<関連出願の相互参照>

本願は、2017 年 6 月 9 日出願の米国暫定特許出願第 62 / 517, 422 号（全体が本明細書に組み込まれる。）の優先権を主張するものである。

【0002】

本発明は、新規なカルバペネム化合物、その化合物を含む組成物、並びに当該化合物及

10

20

30

40

50

び組成物による細菌感染の治療又は予防方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

感染疾患を治療するための抗生物質の世界的な開発は、過去40年間かけて劇的に大きくなっていった。1954年には、200万ポンドの抗生物質が米国で生産された。今日では、その数字は5000万ポンドを超えている。疾病対策センター（CDC）によると、人々は年間に2億3500万回分の抗生物質を消費している。

【0004】

抗生物質の広範にわたる誤用又は乱用によって抗生物質耐性が広まり、重大な公衆衛生問題の発生をもたらした。抗生物質耐性は、感染を起こす細菌が、感染防止のために服用する抗生物質によって死滅しないときに発生する。細菌は生き残り、増殖し続け、より大きな害を及ぼす。例えば、多剤耐性（MDR）アシネトバクター・バウマニイ（*Acinetobacter baumannii*）（*A. baumannii*）は、医療の場で急速に出現した病原体であり、菌血症、肺炎、髄膜炎、及び尿路感染及び創傷感染などの感染を引き起こす。

【0005】

抗生物質は細菌感染症の治療に使用される。作用機序によって分類されたいくつかの種類の抗生物質が現在使用されている。既知の種類の抗生物質としては、例えば、細胞壁合成阻害剤、細胞膜阻害剤、タンパク質合成阻害剤、並びにDNA又はRNAに結合し、及びそれらの合成に影響を及ぼす阻害剤が挙げられる。

【0006】

ベータラクタム抗生物質などの細胞壁合成阻害剤は、一般に、細菌のペプチドグリカン合成のあるステップを阻害する。ペニシリンは、一般に、非耐性のストレプトコッカス（*Streptococcus*）、ゴノコッカス（*Gonococcus*）及びスタフィロコッカス（*Staphylococcus*）に対して有効である。アモキシシリン及びアンピシリンは、グラム陰性菌に対して広いスペクトルを有する。セファロスポリンは、グラム陰性菌に対して、また、外科的予防において、ペニシリン代替品として一般に使用される。モノバクタムは、一般に、アレルギー体質の個体の治療に有用である。

【0007】

細菌関連疾患及び障害の治療に適切な多数の抗生物質が既知であり、例えば、The Physician's Desk Reference (PDR), Medical Economics Company (Montvale, NJ), (53rd Ed.), 1999; Mayo Medical Center Formulary, Unabridged Version, Mayo Clinic (Rochester, Minn.), January 1998; Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, (11th Ed.), Merck & Co., Inc. (Rahway, NJ), 1989; University of Wisconsin Antimicrobial Use Guide, <http://WWW.medsch.Wisc.edu/clinsci/5amcg/amcg.html>; Introduction on the Use of the Antibiotics Guideline, of Specific Antibiotic Classes, Thomas Jefferson University, http://jeffiine.tju.edu/CWIS/OAC/antibiotics_guide/intro.html 及びその中で引用されている参考文献に開示されている。

【0008】

単離された最初のカルバペネムは下記チエナマイシンであった。チエナマイシンは、ストレプトミセス・カトレア（*Streptomyces cattleya*）から単離された（米国特許第3,950,357号）。チエナマイシンは、シュードモナス（*Pseudomonas*）種に対する効力を含めて、強い抗菌活性を有し、β-ラクタマーゼ安

10

20

30

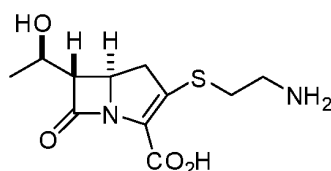
40

50

定性を有することが判明した (Kahan, J. S., et al., J. Antibiot., 32, pp. 1-12 (1979); Bodey, G. P., et al., Antimicrob. Agents Chemother., 15, pp. 518-521 (1979)。チエナマイシンのラセミ合成は、その後間もなく Merck によって (Johnston, D. B. R., et al., J. Am. Chem. Soc., 100, pp. 313-315 (1978); Bouffard, F. A., et al., J. Org. Chem., 45, 1130-1142 (1980))、不斉全合成 (Salzmann, T. N., et al., J. Am. Chem. Soc., 102, pp. 6161-6163 (1980)) と同様に報告された。しかし、この分子の核及びアミノ含有側鎖は、

【0009】

【化1】



チエナマイシン

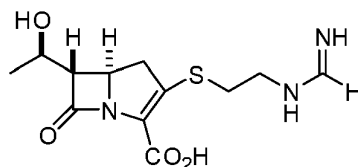
その化学不安定性の一因となった。バチルス (Bacillus) 種、ザントモナス (Xanthomonas)、シュードモナス (Pseudomonas) 及びバクテロイデス (bacteroides) 種中に存在する亜鉛活性化 β -ラクタマーゼによって加水分解され得ることに加えて (Saino, Y., et al., Antimicrob. Agents Chemother., 22, pp. 564-570 (1982); Yotsujii, A., et al., Antimicrob. Agents Chemother., 24, pp. 925-929 (1983))、一チエナマイシン分子のシステアミン側鎖中の一級アミンによる、別のチエナマイシン分子のアゼチジノン (β -ラクタム) 環の分子間アミノ分解に関連した化学的安定性の問題のために、チエナマイシンは薬物候補として断念された。

【0010】

チエナマイシンに関連した問題の結果として、イミペネムとして知られる N-ホルムイミドイルチエナマイシンが合成された (Leanza, W. J., et al., J. Med. Chem., 22, pp. 1435-1436 (1979))。この化合物は、より塩基性の高いアミジン官能基を 2' 側鎖上に有する。このアミジン官能基は生理学的 pH においてプロトン化され、この化合物が別のイミペネム分子に求核攻撃するのを防止する。

【0011】

【化2】



イミペネム

【0012】

しかし、この化合物は、被験者の尿路からあまり回収されないことから、哺乳動物の β -ラクタマーゼである腎デヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I) に対して不安定である

ことが示された (Shimada, J., et al., *Drugs Exp Clin Res.*, 20, pp. 241-245 (1994))。その結果、DHP-Iによる加水分解及び分解を防止するための同時投与用に、化合物シラスタチンが開発された。この併用療法は、現在、Primaxin (R) (Merck Frosst Std) の名称で処方されている。

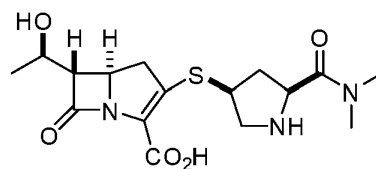
【0013】

腎デヒドロペプチダーゼ-1によって破壊されるカルバペネムの問題に対して、(下記)カルバペネム系抗生物質メロペネム (SM7338)が開発された (Edwards, J. R., et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 33, pp. 215-222 (1989); Neu, H. C., et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 33, pp. 1009-1018 (1989) 参照)。

10

【0014】

【化3】



メロペネム

20

【0015】

この化合物は、多数のグラム陰性菌に対して活性であることが判明した。メロペネムは、現在、腹腔内感染症及び細菌性髄膜炎の治療において静脈投与用 (Merrem (R) IV; AstraZeneca) に処方されている。

【0016】

カルバペネム エルタペネム (以前のMK-0826; Cunha, B. A., *Drugs of Today*, 38, pp. 195-213 (2002)) は、メシチリン耐性スタフィロコッカス (MRS) に対して潜在能力を有し、長時間作用性非経口カルバペネムとして有用であることが判明した、カルバペネム群の最初のものであった (Shah, P. M., et al., *J. Antimicrob. Chemother.*, 52, pp. 538-542 (2003); Aldridge, K. E., *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 44 (2), pp. 181-6 (2002))。カルバペネム エルタペネムは、単剤として (例えば、シラスタチンなどの化合物と同時投与する必要がない)、又は静脈若しくは筋肉経路 (Legua, P., et al., *Clin. Therapeut.*, 24, pp. 434-444 (2002); Majumdar, A. K., et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 46, pp. 3506-3511 (2002)) による投与に適切である。エルタペネムは、米国 (2001年11月) と欧州連合 (2002年4月) の両方で規制認可を受けた。

30

40

【0017】

縮合ピラゾール環構造を有するあるカルバペネム (L-627; ピアペネム) は、Lederle Ltd. (日本) によって開発され、カルバペネム骨格の1-β位にメチル基を導入したものであった (米国特許第4,866,171号参照)。報告によれば、この構造改変によって、ピアペネムは、腎デヒドロペプチダーゼによる加水分解に対して安定になり、デヒドロペプチダーゼ阻害剤を同時投与する必要がなくなった。

【0018】

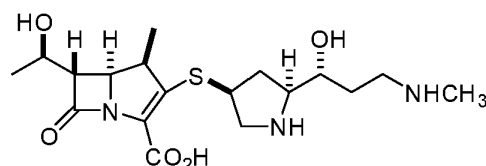
より最近では、広範で強力な抗菌活性 (BO-2727) と抗シュードモナス活性の両方を示し、(R)-1-ヒドロキシメチル-メチルアミノプロピル基を有する注射可能な

50

1-β-メチルカルバペネム系抗生物質が報告された (Nakagawa, S., et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 37, pp. 2756-2759 (1993); Hazumi, N., et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 39, pp. 702-706 (1995))。

【0019】

【化4】



BO-2727

【0020】

グラム陰性菌及びグラム陽性菌に対して抗菌活性を有する可能性があるチエナマイシンの発見以来、チエナマイシンに類似したカルバペネム誘導体の合成に関する研究が広範に行われてきた。その結果、2-側鎖として4-ヒドロキシプロリン由来の置換基を有するカルバペネム誘導体が有望な抗菌活性を示し、医薬品として、又は抗菌活性を有する化合物の中間体として、有用であることが見出された。

【0021】

1-β-メチルカルバペネム系抗生物質は、広範なグラム陰性菌及びグラム陽性菌感染症の治療用として周知である。例えば、米国特許第4,962,103号、同4,933,333号、同4,943,569号、同5,122,604号、同5,034,384号及び同5,011,832号を参照されたい。

【0022】

Merck & Co. の米国特許第6,255,300号は、メチル-酸素結合によって連結されたヨードフェニルによってカルバペネム核が置換されたある種のカルバペネム抗菌剤を記載している。この特許は、これらの化合物がグラム陽性菌感染症に対して有用であると述べている。同様に、米国特許第6,310,055号は、ハロゲン置換され、アルコキシ不飽和基によって連結された芳香族側鎖を有するカルバペネム化合物を提供する。

【0023】

Merck & Co. の欧州公報 (European Publication) 第0292191号は、抗生物質として有用であるある種の2-(置換メチル)-1-アルキルカルバペネム化合物を記載している。

【0024】

やはりMerck & Co. の米国特許第6,399,597号は、ある種の薬剤耐性細菌感染症の治療に有用であるとされるある種のナフトスルタム (naphthosultam) 化合物を記載している。

【0025】

FOB Synthesis, Inc. の米国特許第7,683,049号には、グラム陰性細菌感染の治療用のある種のβ-メチルカルバペネム化合物について記載されている。

【0026】

細菌感染の治療に関連する薬剤耐性の問題のため、新たな抗菌剤が現在も必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0027】

【文献】米国特許第3,950,357号明細書

米国特許第4,866,171号明細書

米国特許第4,962,103号明細書

米国特許第4,933,333号明細書

米国特許第4,943,569号明細書

米国特許第5,122,604号明細書

米国特許第5,034,384号明細書

米国特許第5,011,832号明細書

米国特許第6,255,300号明細書

米国特許第6,310,055号明細書

欧州特許出願公開第0292191号明細書

米国特許第6,399,597号明細書

米国特許第7,683,049号明細書

【非特許文献】

【0028】

【文献】The Physician's Desk Reference (PDR), Medical Economics Company (Montvale, NJ), (53rd Ed.), 1999.

Mayo Medical Center Formulary, Unabridged Version, Mayo Clinic (Rochester, Minn.), January 1998.

Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, (11th Ed.), Merck & Co., Inc. (Rahway, NJ), 1989.

University of Wisconsin Antimicrobial Use Guide, <http://www.medsch.wisc.edu/clinsci/5amcg/amcg.html>

Introduction on the Use of the Antibiotics Guideline, of Specific Antibiotic Classes, Thomas Jefferson University, http://jef fiine.tju.edu/CWIS/OAC/antibiotics_guide/intro.html

Kahan, J. S., et al., J. Antibiot., 32, pp. 1-12 (1979); Bodey, G. P., et al., Antimicrob. Agents Chemother., 15, pp. 518-521 (1979). Johnston, D. B. R., et al., J. Am. Chem. Soc., 100, pp. 313-315 (1978).

Bouffard, F. A., et al., J. Org. Chem., 45, 1130-1142 (1980).

Salzmann, T. N., et al., J. Am. Chem. Soc. 102, pp. 6161-6163 (1980).

Saino, Y., et al., Antimicrob. Agents Chemother., 22, pp. 564-570 (1982).

Yotsujii, A., et al., Antimicrob. Agents Chemother., 24, pp. 925-929 (1983).

Leanza, W. J., et al., J. Med. Chem., 22, pp. 1435-1436 (1979).

Shimada, J., et al., Drugs Exp Clin Res., 20, pp. 241-245 (1994).

10

20

30

40

50

Edwards, J. R., et al., Antimicrob. Agents Chemother., 33, pp. 215-222 (1989).
 Neu, H. C., et al., Antimicrob. Agents Chemother., 33, pp. 1009-1018 (1989).
 Cunha, B. A., Drugs of Today, 38, pp. 195-213 (2002).
 Shah, P. M., et al., J. Antimicrob. Chemother., 52, pp. 538-542 (2003).
 Aldridge, K. E., Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 44 (2), pp. 181-6 (2002).
 Legua, P., et al., Clin. Therapeut., 24, pp. 434-444 (2002).
 Majumdar, A. K., et al., Antimicrob. Agents Chemother., 46, pp. 3506-3511 (2002).
 Nakagawa, S., et al., Antimicrob. Agents Chemother., 37, pp. 2756-2759 (1993).
 Hazumi, N., et al., Antimicrob. Agents Chemother., 39, pp. 702-706 (1995).

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0029】

従って、本発明の一つの目的は、有効な抗菌剤である新規β-メチル化合物カルバペネムを提供することである。

【0030】

本発明の別の目的は、薬剤耐性及び／又は多剤耐性であり得るグラム陰性菌の処理方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

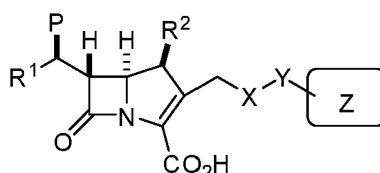
【0031】

本明細書において、下記式(I)のカルバペネム化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグが開示される。

30

【0032】

【化5】



(I)

40

[式中、

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に、H又はアルキルから選択され；

PはH、OH、ハロゲン、又はヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルであり；

Xは、(1)アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONRR'、SR若しくはNRR'からなる群から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い、非環状若しくは環状アルキルアミノ系連結基、又は(2)アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONR₂、SR、又はNRR'からなる群から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い四級アンモニウムカチオン系連結基であり；

Yは、2価の-NR(C=O)-(CR₂)_n-基又は-(C=O)NR-(CR₂)_n

50

一基であり、 n は0、1若しくは2であり；

R 及び R' はそれぞれ独立に、 H 又はアルキルから選択され；

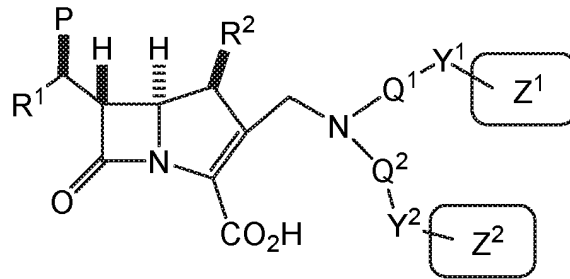
Z は、アルキル、ハロアルキル、 OH 、ハロゲン、若しくはヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルからなる群から選択される1以上の置換基によって置換された、芳香環若しくはヘテロ芳香環である。]

【0033】

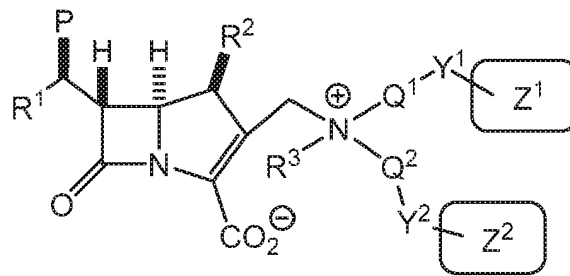
本明細書において、下記式IIa、IIb、IIIa及びIIIbのカルバペネム化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグも開示される。

【0034】

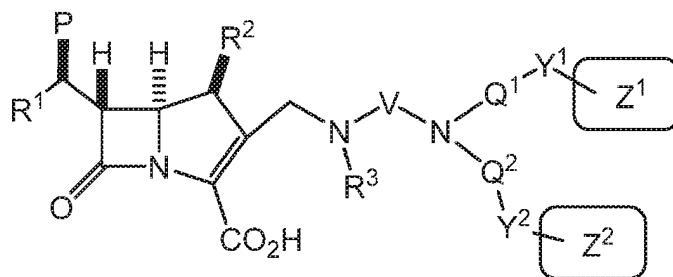
【化6】



式 (IIa)

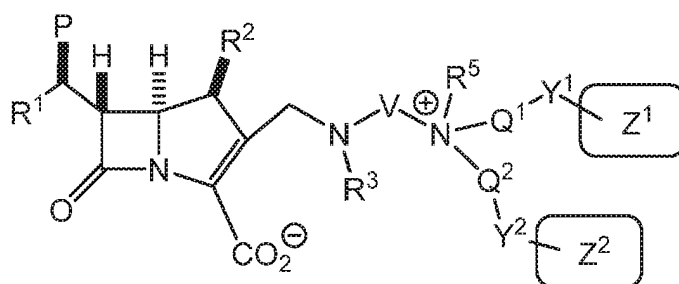


式 (IIb)



式 (IIIa)

10



式 (IIIb)

20

[式中、

R^1 、 R^2 及び R^3 はそれぞれ独立に、H 又はアルキルから選択され；

P は、H、OH、ハロゲン、又はヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルであり；

V は、2 価の $-(CR_2)_n-(C=O)-$ 基又は $-(CR_2)_n-$ 基であり、 n は 1、2 又は 3 であり；

Q^1 及び Q^2 はそれぞれ独立に、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONRR'、SR、又は NRR' からなる群から選択される 1 以上の置換基によって置換されていても良い、2 価の $-(CR_2)_p-W-(CR_2)_q-$ から選択され；

p 及び q はそれぞれ独立に、0、1 若しくは 2 であり、p 若しくは q の少なくとも一つが 0 ではなく；

W は、非存在、 $-CONR-$ 、又は $-NRCO-$ であり；

Y^1 及び Y^2 はそれぞれ独立に、2 価の $-NR(C=O)-(CR_2)_n-$ 基又は $-(C=O)NR-(CR_2)_n-$ 基から選択され、 n は 0、1 若しくは 2 であり；

Z^1 及び Z^2 はそれぞれ独立に、アルキル、ハロアルキル、OH、ハロゲン、若しくはヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルからなる群から選択される 1 以上の置換基によって置換された、芳香環若しくはヘテロ芳香環から選択され；

R^5 は H 又はアルキルである。]

【0035】

一実施形態において、本発明は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩及び／又はプロドラッグを含む医薬組成物を、任意選択的に、薬学的に許容される担体又は希釈剤とともに提供する。

【0036】

別の実施形態において、本発明は、本発明の化合物又は薬学的に許容されるその塩及び／又はプロドラッグを 1 種類以上の他の抗菌剤と組み合わせ、また任意選択的に、薬学的に許容される担体又は希釈剤とともに含む、医薬組成物を提供する。

【0037】

30

40

50

別の実施形態においては、本発明は、宿主、代表的には動物、最も代表的にはヒトに対し、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩及び／又はプロドラッグの治療量を、任意選択的に、薬学的に許容される担体又は希釈剤中で、宿主に投与することを含む、細菌感染症を予防又は治療する方法を提供する。

【0038】

別の実施形態においては、本発明は、任意に薬学的に許容される担体又は希釈剤中の、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩及び／又はプロドラッグの治療量を、1種類以上の他の抗菌剤と組み合わせて又は交互に投与することを含む、宿主における細菌感染症を予防又は治療する方法を提供する。

【0039】

一つの主要な実施形態において、細菌感染は、アシネトバクター・バウマニイ (*Acinetobacter baumannii*) 菌によるものである。別の実施形態において、細菌感染は、薬剤耐性アシネトバクター・バウマニイ (*Acinetobacter baumannii*) 菌からのものである。特定の実施形態において、細菌感染は、多剤耐性 (MDR) アシネトバクター・バウマニイ (*Acinetobacter baumannii*) 菌、広範囲薬剤耐性 (XDR) アシネトバクター・バウマニイ (*Acinetobacter baumannii*) 菌又は汎薬剤耐性 (PDR) アシネトバクター・バウマニイ (*Acinetobacter baumannii*) 菌からのものである。

【0040】

本発明の方法を用いて、いずれかの好適である、アシネトバクター・バウマニイ (*Acinetobacter baumannii*) 感染を治療することができる。一実施形態において、感染は、原発性血流感染、肺炎、中枢神経系感染 (例えば、髄膜炎、脳室炎) 気管気管支炎、尿路感染、腹膜炎、中耳炎、腹部感染、皮膚の感染、軟組織の感染、又はこれらの組み合わせから選択される。

【0041】

一実施形態において、本発明の方法を用いて、人工呼吸器関連アシネトバクター・バウマニイ (*Acinetobacter baumannii*) 感染を治療することができる。

【0042】

ある種の実施形態において、本発明の方法により、(i) アシネトバクター・バウマンシイ (*Acinetobacter baumannii*) 感染の1以上の症状、(ii) 感染の経過 (日数又は週数で測定)、(iii) 宿主の入院期間 (日数又は週数で測定)、又はそれらの組み合わせが軽減／短縮される。

【0043】

本発明は、医薬療法において使用するための本発明の化合物、及び細菌感染症、特にグラム陰性菌感染症の治療用医薬品の製造における単独又は少なくとも一つの別の薬剤、例えば抗細菌剤と組み合わせた使用も提供する。

【発明を実施するための形態】

【0044】

本明細書に開示のカルバペネム化合物、その薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグ、及びそれらの化合物を含む医薬組成物は、グラム陰性細菌感染の治療又は予防に用いることができる。本明細書に開示のカルバペネム化合物及び組成物は、アシネトバクター・バウマニイ (*Acinetobacter baumannii*) 感染、例えば薬剤耐性及び／又は多剤耐性感染の治療又は予防で特に有用である。

【0045】

<定義>

本明細書において使用する、カルバペネム化合物の付番方式を以下に説明する。ここで、カルバペネム核の付番は当分野の標準に従う (Tiraby, G., et al., Biochem J, 276 (pt. 1), pp. 269-270 (1991) 参照)。

【0046】

10

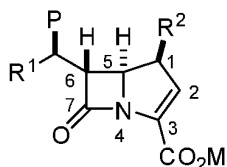
20

30

40

50

【化 7】



【0047】

本明細書において範囲を示すときには、該範囲の各要素を含むものと理解すべきである。例えば、範囲「C₁～C₄」アルキルは独立にC₁、C₂、C₃及びC₄アルキル基を含む。かかる範囲について述べるときには、各要素を企図するものであって、範囲は単に便宜上使用されるものである。

10

【0048】

一般に、化合物、組成物及び方法が様々な成分又はステップを「含む」と記述するときには、同時に、化合物、組成物及び方法は様々な成分及びステップ「から本質的になり」又は「からなり」得る。

【0049】

本明細書では「アルキル」という用語は、別段の記載がない限り、C₁～C₁₀の飽和直鎖、分枝の1級、2級又は3級炭化水素を含む。この用語は、置換と非置換の両方のアルキル基を含む。アルキル基を置換することができる部分は、当業者に既知のように、例えば、参照により本明細書に援用するGreene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991に教示されるように、保護されていないか必要に応じて保護されたヒドロキシル、ハロ(F、Cl、Br、I)、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、スルファート、ホスホン酸、ホスファート又はホスホナートからなる群から選択される。アルキル基がアルキル基で置換されたと記述するときには、これは「分枝アルキル基」と区別なく使用される。アルキル及び／又は置換アルキルの具体例としては、メチル、トリフルオロメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、3-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

30

【0050】

「シクロアルキル」又は「環状アルキル」という用語は、炭素原子間の交互二重結合も共鳴二重結合も含まない、1以上の環を含む3～15個の炭素原子を含むアルキル種である。その用語は、置換されたシクロアルキル基及び置換されていないシクロアルキル基の両方を含む。シクロアルキル基が置換されていても良い部分は、ヒドロキシル、ハロ(F、Cl、Br、I)、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、サルフェート、ホスホン酸、ホスフェート、又はホスホナートからなる群から選択され、それらは保護されていないか、必要に応じて、又は、例えばGreene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991(参照によって本明細書に組み込まれる)に記載のように当業者には既知の方法で保護されている。例えば、シクロアルキルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルなどがあるが、これらに限定されるものではない。ある種の実施形態において、シクロアルキルは、1～4個の環を含み、それらは縮合していることができる。ある種の実施形態において、シクロアルキル基は、1以上の環で1以上の二重結合若しくは三重結合を含んでいても良い。

40

【0051】

「アルケニル」という用語は、2～10個の炭素原子と少なくとも1個の炭素-炭素二

50

重結合とを含む直鎖、分枝又は環式炭化水素基を含む。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、ブテニル及びシクロヘキセニルが挙げられる。

【0052】

「アルキニル」という用語は、2～10個の炭素原子と少なくとも1個の炭素－炭素三重結合とを含む直鎖又は分枝炭化水素基を指す。アルキニル基の例としては、エチニル、プロピニル及びブチニルが挙げられる。

【0053】

「アルコキシ」としては、本明細書に記載するようにアルキル基が置換されていてもよいC₁～C₄アルキル－O－などが挙げられる。

【0054】

「アルキルアミノ」又は「アリールアミノ」という用語は、1個又は2個のそれぞれアルキル又はアリール置換基を有するアミノ基を指す。

【0055】

「アリール」とは、芳香環、例えば、フェニル、置換フェニル、ビフェニルなど及び縮合環、例えば、ナフチル、フェナントレニルなどを指す。従って、アリール基は、少なくとも6原子を有する少なくとも1個の環を含み、最高5個のかかる環が存在し、最高22個の原子をその中に含み、隣接炭素原子間又は適切なヘテロ原子間の交互（共鳴）二重結合を有する。代表的なアリール基は、フェニル、ナフチル及びフェナントレニルである。この用語は、置換と非置換の両方の基を含む。アリール基は、当業者に既知のように、例えば、Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991に教示されるように、保護されていない、又は必要に応じて保護された、ブromo、クロロ、フルオロ、ヨード、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、スルファート、ホスホン酸、ホスファート又はホスホナートからなる群から選択される1個以上の部分で置換することができる。代表的な置換アリールとしてはフェニル、ナフチルなどが挙げられる。

【0056】

「アルカリール」又は「アルキルアリール」という用語は、アリール置換基を有するアルキル基を指す。「アラルキル」又は「アリールアルキル」という用語は、アルキル置換基を有するアリール基を指す。

【0057】

本明細書では「ヘテロアリール」又は「ヘテロ芳香族」という用語は、芳香環中に少なくとも1個の硫黄、酸素、窒素又はリンを含む芳香族基を指す。ヘテロアリール又はヘテロ芳香族化合物としては、少なくとも1個のヘテロ原子O、S又はNを含む、5個又は6個の環原子を有する単環式芳香族炭化水素基、8～10個の原子を有する二環式芳香族基などが挙げられる。炭素又は窒素原子が結合点であり、1、2又は3個の別の炭素原子が、酸素、硫黄又は窒素ヘテロ原子から選択されるヘテロ原子で置換されていてもよい。このタイプの例は、ピロール、ピリジン、オキサゾール、チアゾール及びオキサジンである。さらに別の窒素原子が第1の窒素及び酸素又は硫黄と一緒に存在することができ、例えば、チアジアゾールを与える。例としては以下のものが挙げられる。

【0058】

10

20

30

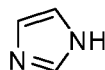
40

50

【化 8】



ピロール(ピロリル)



イミダゾール(イミダゾリル)



チアゾール(チアゾリル)



オキサゾール(オキサゾリル)

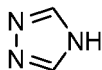


フラン(フリル)



チオフェン(チエニル)

10



トリアゾール(トリアゾリル)



ピラゾール(ピラゾリル)



イソオキサゾール(イソオキサゾリル)

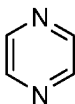


イソチアゾール(イソチアゾリル)

20



ピリジン(ピリジニル)



ピラジン(ピラジニル)



ピリダジン(ピリダジニル)



ピリミジン(ピリミジニル)



トリアジン(トリアジニル)

30

【0059】

ヘテロアリール又はヘテロ芳香族基は、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシル誘導体、アミド、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい。ヘテロ環式又はヘテロアリール基上の酸素及び窒素官能基は、必要に応じて、又は所望に応じて保護することができる。適切な保護基は、当業者に周知であり、トリメチルシリル、ジメチルヘキシルシリル、tert-ブチルジメチルシリル及びtert-ブチルジフェニルシリル、トリチル又は置換トリチル、アルキル基、アセチル、プロピオニルなどのアシル基、メタンスルホニル、p-トルエニルスルホニルなどが挙げられる。

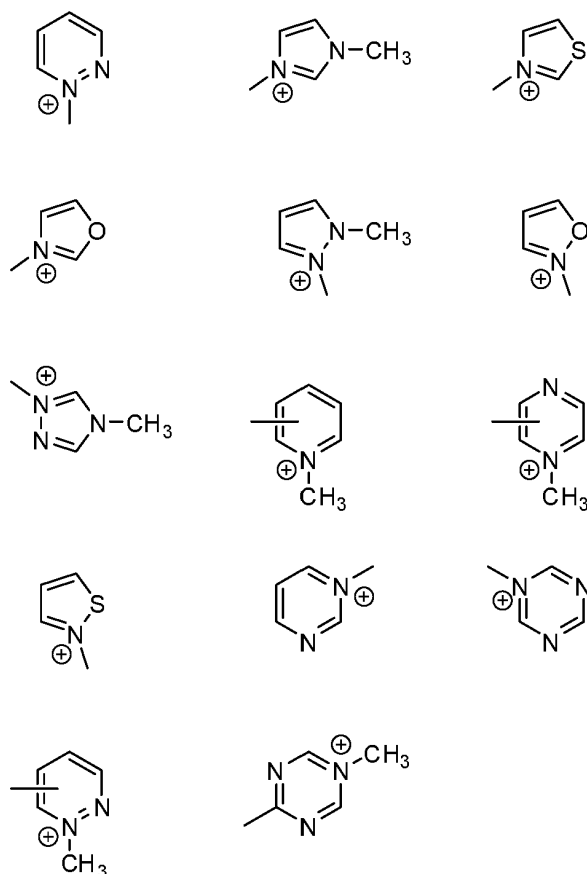
40

【0060】

「ヘテロアリーリウム」とは、第四級窒素原子、すなわち正電荷を有するヘテロアリール基を指す。例としては以下のものが挙げられる。

【0061】

【化 9】



10

20

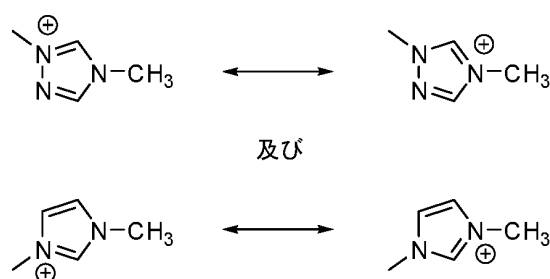
【0062】

理解すべき点として、1個以上の追加の窒素原子を含む環中の特定の窒素原子上に電荷があるときには、生じる電荷共鳴によって環中の異なる窒素原子上に電荷が存在し得る。

【0063】

30

【化10】



40

【0064】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、環中の炭素原子の1個が、O、S又はNから選択されるヘテロ原子で置換され、最高3個の別の炭素原子がヘテロ原子で置換されていてもよいシクロアルキル基（非芳香族）を指す。

【0065】

「四級窒素」及び「正電荷」という用語は、例えば、テトラアルキルアンモニウム基（例えばテトラメチルアンモニウム）、ヘテロアリーリウム、（例えば、N-メチルピリジニウム）中の正に帯電した窒素、生理的pHにおいてプロトン化された塩基性窒素などを含めて、正に帯電した4個の窒素原子を指す。従って、陽イオン性基は、正に帯電した窒素含有基及び生理pHにおいてプロトン化された塩基性窒素を包含する。

50

【0066】

「ヘテロ原子」という用語は、独立に選択される酸素、硫黄、窒素、リン及びセレンを指す。

【0067】

本明細書ではハロゲン及び「ハロ」としては、臭素、塩素、フッ素、ヨウ素などが挙げられる。

【0068】

アシルという用語は、エステル基の非カルボニル部分が直鎖、分枝又は環状のアルキル、メトキシメチルなどのアルコキシアルキル、ベンジルなどのアラルキル、フェノキシメチルなどのアリーロキシアルキル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル若しくは $C_1 \sim C_4$ アルコキシで置換されていてもよいフェニルなどのアリール、メタンスルホニルなどのアルキル若しくはアラルキルスルホニルなどのスルホン酸エステル、ーリン酸エステル、ニリン酸エステル、三リン酸エステル、トリチル若しくはモノメトキシトリチル、置換ベンジル、トリアルキルシリル（例えばジメチル-*tert*-ブチルシリル）又はジフェニルメチルシリルから選択されるカルボン酸エステルを指す。エステル中のアリール基としては代表的にはフェニル基が挙げられる。

10

【0069】

「カルボン酸塩陰イオン」とは、負に帯電した $-COO$ 基を指す。

【0070】

「グアニジニル」とは $H_2NC(NH)NH-$ 基を指す。

20

【0071】

「カルバムイミドイル」とは $H_2NC(NH)-$ 基を指す。

【0072】

「ウレイド」とは $H_2NC(O)NH-$ 基を指す。

【0073】

基が「置換された」とは、別段の記載がないかぎり、基が1～4個の置換基をその上に含むことを意味する。

【0074】

官能基が「保護された」とは、保護部位における望ましくない副反応を防止するために基が修飾された形態であることを意味し、特に規定しない限り、そのさらなる反応を防止するために、又は他の目的のために、酸素、窒素又はリン原子に付加される基を指す。本発明のカルバペネム化合物の一部においては、Mは、容易に除去可能なカルボキシル保護基であり、及び／又はPはヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルである。かかる保護基は、合成手順中にヒドロキシル又はカルボキシル基を保護遮断するのに使用され、分子の残部の切断又は他の破壊をもたらさない手順によって容易に除去可能である。かかる手順としては、化学加水分解、酵素加水分解、穏和な条件下での化学還元剤又は酸化剤による処理、遷移金属触媒及び求核剤による処理、接触水素化などが挙げられる。

30

【0075】

多種多様な酸素及び窒素保護基が、有機合成の当業者に既知である。本発明の化合物の適切な保護基は、当分野における技術レベル、また、Greene, T. W. and Wuts, P. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley, New York (1991)などの標準の教科書を考慮して、本願から理解される。カルボキシル保護基の例としては、アリル、ベンズヒドリル、2-ナフチルメチル、ベンジル(Bn)、*tert*-ブチルジメチルシリル(TBDMS)などのシリル、フェナシル、*p*-メトキシベンジル、*o*-ニトロベンジル、*p*-メトキシフェニル、*p*-ニトロベンジル、4-ピリジルメチル及び*tert*-ブチルが挙げられる。適切なC-6ヒドロキシエチル保護基の例としては、トリエチルシリル(TES)、*tert*-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、*o*-ニトロベンジルオキシカルボニル(ONB)、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル(PNB)、ベンジルオキシカルボニル(CBz)、アリルオキシカルボニル(Alloc)、*tert*-ブチルオキシカルボ

40

50

ニル (B o c)、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル (T r o c) などが挙げられる。

【0076】

本明細書で言及されている場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、親化合物の所望の生理活性を保持し、望ましくない中毒作用を及ぼさない塩を含む。ある種の実施形態において、塩型は、親化合物の基-COOHが-COOM (Mはカチオンである。) によって置き換わっているものである。ある種の実施形態において、そのカチオンは、金属カチオン又はアンモニウムカチオンである。カチオンの例には、ナトリウム；カリウム；マグネシウム；亜鉛；カルシウム；アンモニウム若しくはアルキルアンモニウムカチオン、例えばテトラメチルアンモニウム、テトラブチルアンモニウム、コリン、トリエチルヒドロアンモニウム、メグルミン、及びトリエタノールヒドロアンモニウム；及びスぺルミン、スぺルミジンなどのカルシウムポリアミンなどがある。ある種の実施形態において、塩は、塩化物、臭化物、ヨウ化物などの元素アニオンを含む化合物との反応から形成される。ある種の実施形態において、その塩としては、酸付加塩、例えば、無機酸又は有機酸から誘導される塩なども挙げられる。かかる塩としては、以下のもの、即ち、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、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、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルコン酸、グリセロリン酸塩、1/2硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、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、シュウ酸塩、パルミチン酸、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、ポリガラクトロン酸；ポリグルタミン酸、プロピオン酸塩、p-トルエンスルホン酸、コハク酸塩、硫酸、タンニン酸、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、ウンデカン酸塩などが挙げられる。

【0077】

「プロドラッグ」という用語は、動物に投与したときに、生理的条件下で本発明の化合物、例えば薬学的に許容されるエステルに変換される化合物を含む。

【0078】

薬学的に許容されるエステルは、医薬化学者に容易に理解できるものであり、例えば、米国特許第4, 309, 438号に詳述されているエステルである。かかる薬学的に許容されるエステルとしては、ピバロイルオキシメチル、アセトキシメチル、フタリジル、インダニル、メトキシメチルなどの生理条件下で加水分解されるエステルなどが挙げられる。これらは「生体不安定性 (b i o l a b i l e) エステル」とも称され、生理的に加水分解可能である。ある種の実施形態において、そのエステル型は、親化合物の基-COOHが-COOMで置き換わっているものであり、その場合のMは、例えば、アルコキシアリル、アルキルカルボニルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アルケニルオキシアルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアリール、アルキルチオアルキル、シクロアルキルチオアルキル、アルケニルチオアルキル、アリールチオアルキル又はアルキルチオアリール基である。これらの基は、そのアルキル又はアリール部分をアシル又はハロ基で置換することができる。以下のM種、すなわち、アセトキシメチル、1-アセトキシエチル、1-アセトキシプロピル、ピバロイルオキシメチル、1-イソプロピルオキシカルボニルオキシエチル、1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチル、フタリジル及び(2-オキソメチル-1, 3-ジオキソレニル)メチルは、生体不安定性エステル形成部分の例である。

【0079】

本明細書では「宿主」という用語は、細胞系及び動物を含めて、細菌が自己複製し得る単細胞又は多細胞生物を指す。或いは、宿主は、本発明の化合物によってその複製及び／又は機能が変わり得る細菌粒子の一部を保持することができる。宿主という用語は、感染

10

20

30

40

50

細胞、細菌の全部又は一部でトランスフェクションされた細胞及び（チンパンジーなど）霊長類などの動物を指し、一実施形態においては、宿主はヒトである。獣医学用途も本発明に包含される。

【0080】

本明細書では「治療」という用語は、症候の軽減、疾患の程度の減少、疾患の安定化（すなわち、悪化しない）状態、疾患の拡散防止、疾患の発生又は再発の防止又は抑制、疾患進行の遅延又は緩徐化、及び疾患又は症候の発生率の低減を含めて、臨床結果を含めた有益な又は所望の結果を得る手法を含む。本明細書では、「抗細菌有効量」という表現は、細菌感染症の治療に有効な量を意味する。

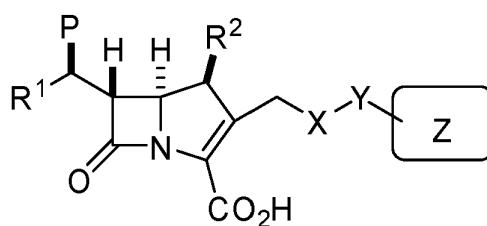
【0081】

<化合物>

実施形態において、化合物は、下記式（I）の構造又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグの構造を有する。

【0082】

【化11】



式 (I)

[式中、

R¹ 及び R² はそれぞれ独立に、H 又はアルキルから選択され；

P は、H、OH、ハロゲン、又はヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルであり；

X は、（１）アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONRR'、SR 又は NRR' からなる群から選択される１以上の置換基によって置換されていても良い、非環状若しくは環状アルキルアミノ系連結基、又は（２）アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONR₂、SR 又は NRR' からなる群から選択される１以上の置換基によって置換されていても良い四級アンモニウムカチオン系連結基であり；

Y は、２価の－NR(C=O)－(CR₂)_n－基又は－(C=O)NR－(CR₂)_n－基であり、n は 0、1 若しくは 2 であり；

R 及び R' はそれぞれ独立に、H 又はアルキルから選択され；

Z は、アルキル、ハロアルキル、OH、ハロゲン、若しくはヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルからなる群から選択される１以上の置換基によって置換された芳香環若しくはヘテロ芳香環である。]

【0083】

本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、R¹、R² 及び R³ はそれぞれ H である。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、R¹、R² 及び R³ は H ではない。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、R¹、R² 及び R³ はそれぞれ、アルキル、例えばメチル、エチル又はプロピルである。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、R¹、R² 及び R³ はそれぞれメチルである。

【0084】

本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、－COOH が－COOM によって置き換わっており、M はカチオンである。

【0085】

ある種の実施形態において、X は二価基－N(R³)－Q－であり、N はカルバペネム

メチレン基に結合しており； R^3 はH又はアルキルであり；Qは、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONRR'、SR若しくはNRR'からなる群から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い $-(CR_2)_p-W-(CR_2)_q-$ であり；p及びqはそれぞれ独立に、0、1若しくは2であり；Wは、非存在、 $-CONR-$ 、又は $-NRCO-$ である。

【0086】

本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、Yは $-NR(C=O)-(CR_2)_n-$ 、例えば $-NH(C=O)-(CH_2)_n-$ である。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、Yは $-(C=O)NR-(CR_2)_n-$ 、例えば $-(C=O)NH-(CH_2)_n-$ である。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、Yは、2価の $-NH(C=O)-(CH_2)_n-$ 基又は $-(C=O)NH-(CH_2)_n-$ 基である。ある種の実施形態において、nは0である。ある種の実施形態において、nは1である。ある種の実施形態において、nは2である。

【0087】

本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、Zは、置換されている芳香環、例えば置換されているフェニルである。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、Zは、置換されているヘテロ芳香環、例えば置換されているN含有ヘテロ環又は置換されているO含有ヘテロ環、例えば置換されているN-ヒドロキシ-4-ピリドンル又は置換されている4-ピラノニルである。ある種の実施形態において、前記フェニルは、ヒドロキシ；ハロ、例えばフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード；アルコキシ、例えばメトキシ又はエトキシ；アルキルカルボニルオキシ、例えばアセトキシ又はピバロイルオキシからなる群から選択される1以上の置換基で置換されている。実施形態において、前記フェニルは、ヒドロキシル、フルオロ、クロロ、又はメトキシからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されている。

【0088】

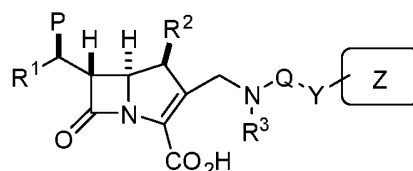
本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、RはHである。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、Rはアルキル、例えばメチル、エチル、又はプロピルである。

【0089】

実施形態において、当該化合物は、下記式(Ia)の構造又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグの構造を有する。

【0090】

【化12】



式 (Ia)

[式中、

R^1 、 R^2 及び R^3 はそれぞれ独立に、H又はアルキルから選択され；

Pは、H、OH、ハロゲン、又はヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルであり；

Qは、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONRR'、SR若しくはNRR'からなる群から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い $-(CR_2)_p-W-(CR_2)_q-$ であり、p及びqはそれぞれ独立に、0、1若しくは2であり；

Wは、非存在、 $-CONR-$ 、又は $-NRCO-$ であり；

Yは、2価の $-NR(C=O)-(CR_2)_n-$ 基又は $-(C=O)NR-(CR_2)_n$

一基であり、 n は0、1若しくは2であり；

R 及び R' はそれぞれ独立に、 H 又はアルキルから選択され；

Z は、アルキル、ハロアルキル、 OH 、ハロゲン、若しくはヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルからなる群から選択される1以上の置換基によって置換された、芳香環若しくはヘテロ芳香環である。]

【0091】

ある種の実施形態において、 R^3 は、アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、又はブチルである。ある種の実施形態において、 R^3 は H である。特定の実施形態において、 R^3 はメチルである。

【0092】

ある種の実施形態において、 p 若しくは q の少なくとも一つが0ではない。

【0093】

ある種の実施形態において、 Q は、アルキル、ハロアルキル、 OR 、 CN 、 $CONRR'$ 、 SR 若しくは NRR' からなる群から選択される1以上の置換基によって置換されていて
も良い— $(CR_2)_p - (CR_2)_q$ —であり、 p 及び q はそれぞれ独立に、0、1若しくは2である。ある種の実施形態において、 Q は CR_2 、 CR_2CR_2 、 $CR_2CR_2CR_2$ 、又は $CR_2CR_2CR_2CR_2$ であり；各 R は独立に、 H 又はアルキルから選択される。ある種の実施形態において、 Q は CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ 、又は $CH_2CH_2CH_2CH_2$ である。ある種の実施形態において、 Q はメチル、エチル、プロピル、又はブチル基である。

【0094】

ある種の実施形態において、 Q は、アルキル、ハロアルキル、 OR 、 CN 、 $CONRR'$ 、 SR 若しくは NRR' からなる群から選択される1以上の置換基によって置換されていて
も良い— $(CR_2)_p - CONR_2 - (CR_2)_q$ —であり、 p 及び q はそれぞれ独立に、0、1若しくは2である。ある種の実施形態において、 Q は、 $CR_2 - CONR_2 - CR_2$ 、 $CR_2 - CONR_2 - CR_2CR_2$ 、又は $CR_2CR_2 - CONR_2 - CR_2CR_2$ であり；各 R は独立に、 H 又はアルキルから選択される。ある種の実施形態において、 Q は、 $CH_2 - CONH_2 - CH_2$ 、 $CH_2 - CONH_2 - CH_2CH_2$ 、又は $CH_2CH_2 - CONH_2 - CH_2CH_2$ である。

【0095】

一実施形態において、式(Ia)の化合物は、下記のものからなる群から選択される。

【0096】

10

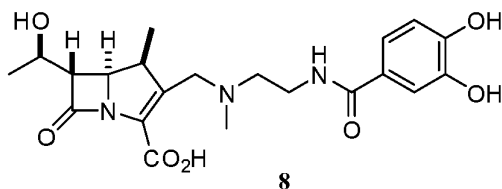
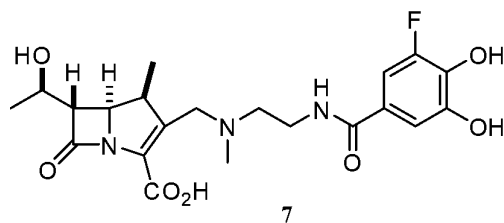
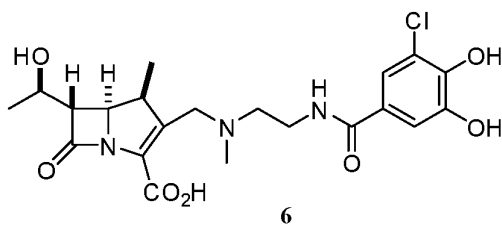
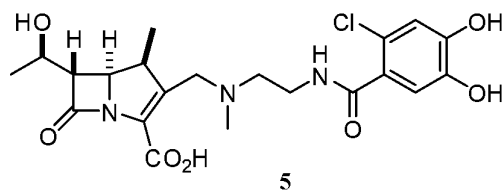
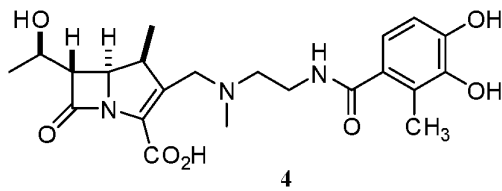
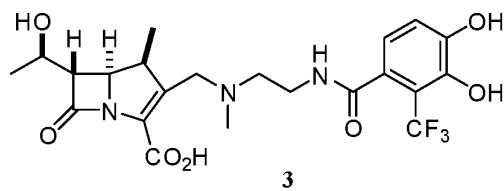
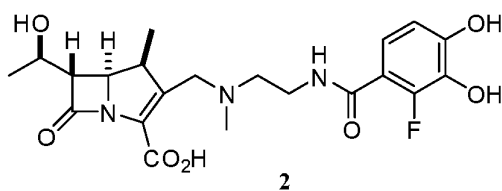
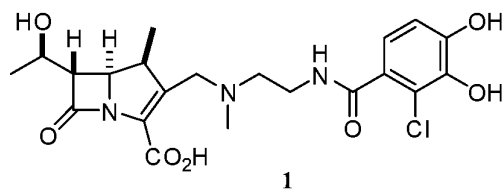
20

30

40

50

【化 1 3】



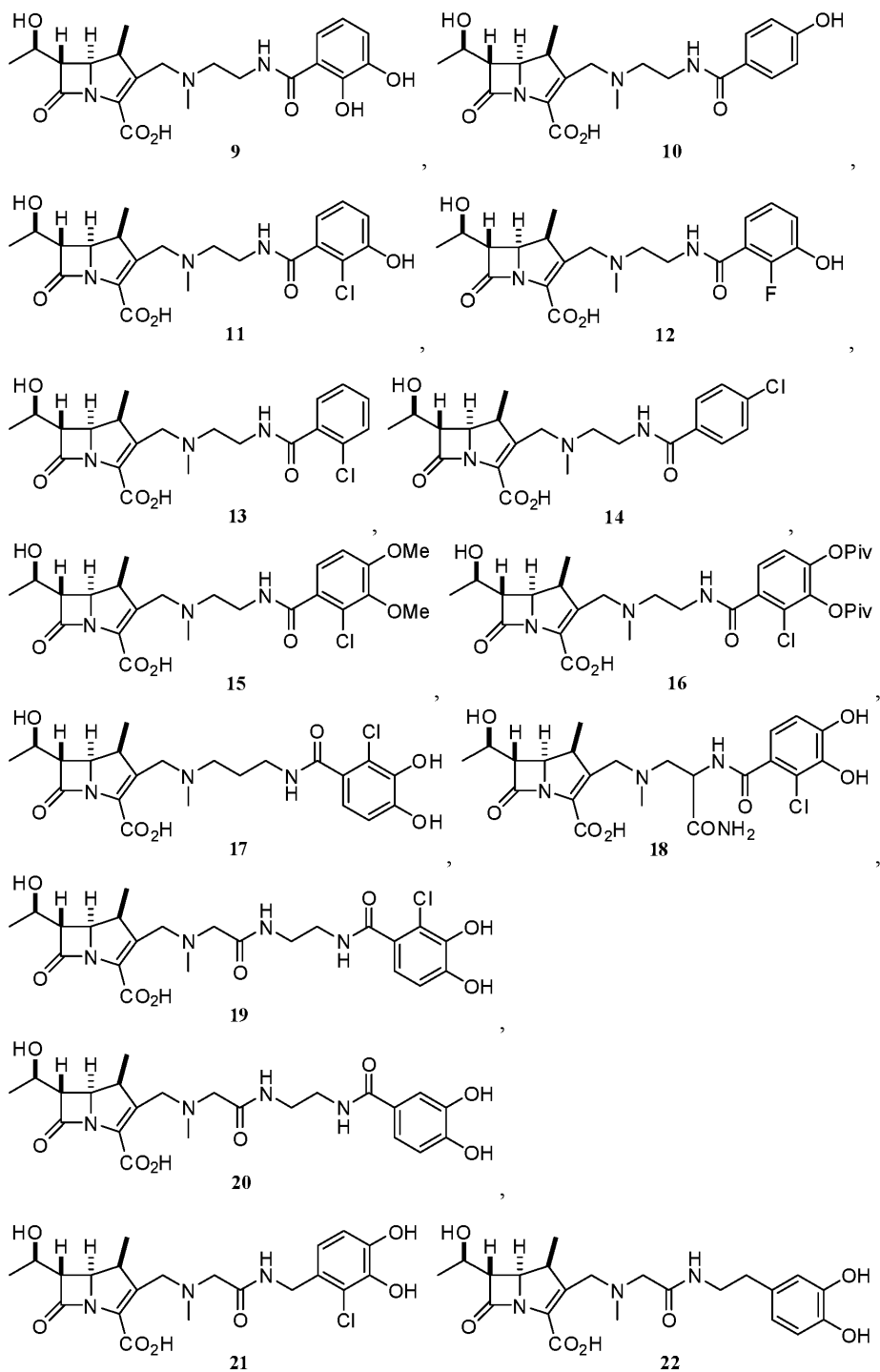
10

20

30

40

50



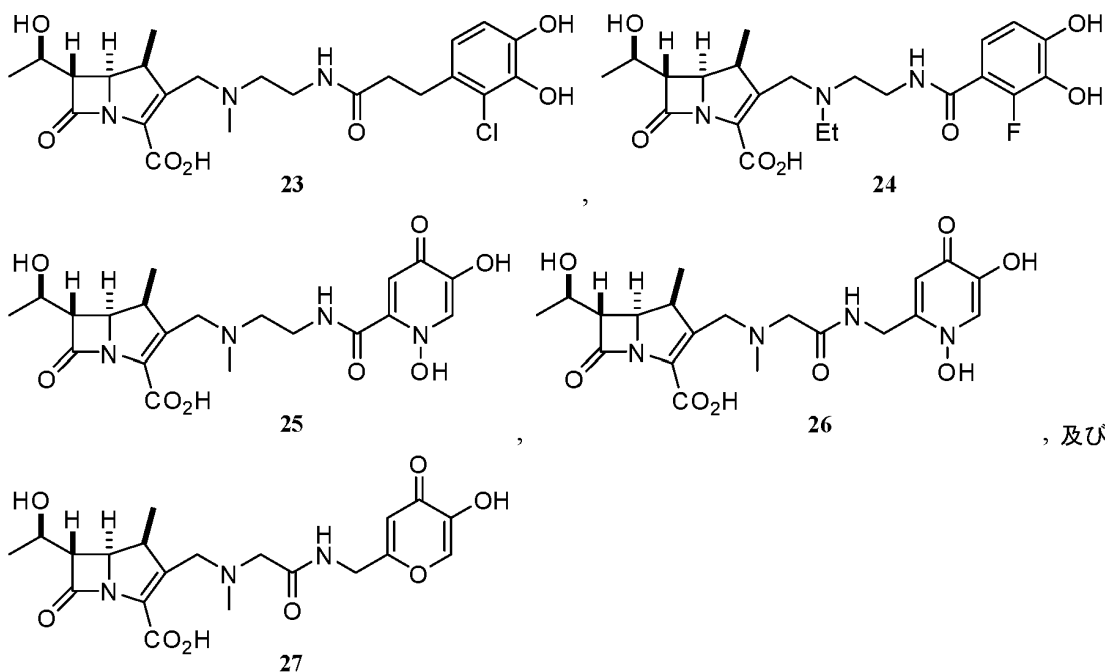
10

20

30

40

50

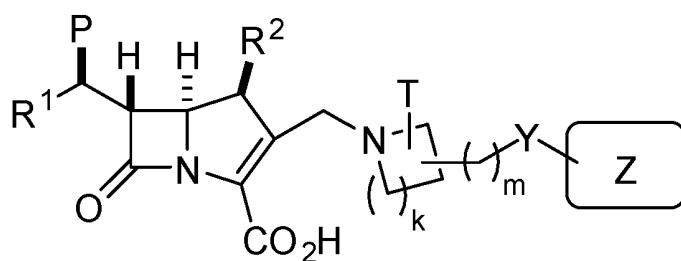


【0097】

ある種の実施形態において、当該化合物は、下記式（Ib）の構造又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグの構造を有する。

【0098】

【化14】



式 (Ib)

[式中、

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に、H又はアルキルから選択され；

Pは、H、OH、ハロゲン、又はヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルであり；

Tは、非存在、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONRR'、SR若しくはNR R'であり；

Yは、2価の $-NR(C=O)-(CR_2)_n-$ 基又は $-(C=O)NR-(CR_2)_n-$ 基であり、nは0、1若しくは2であり；

kは1、2、又は3であり；

mは0、1若しくは2であり；

R及びR'はそれぞれ独立に、H又はアルキルから選択され；

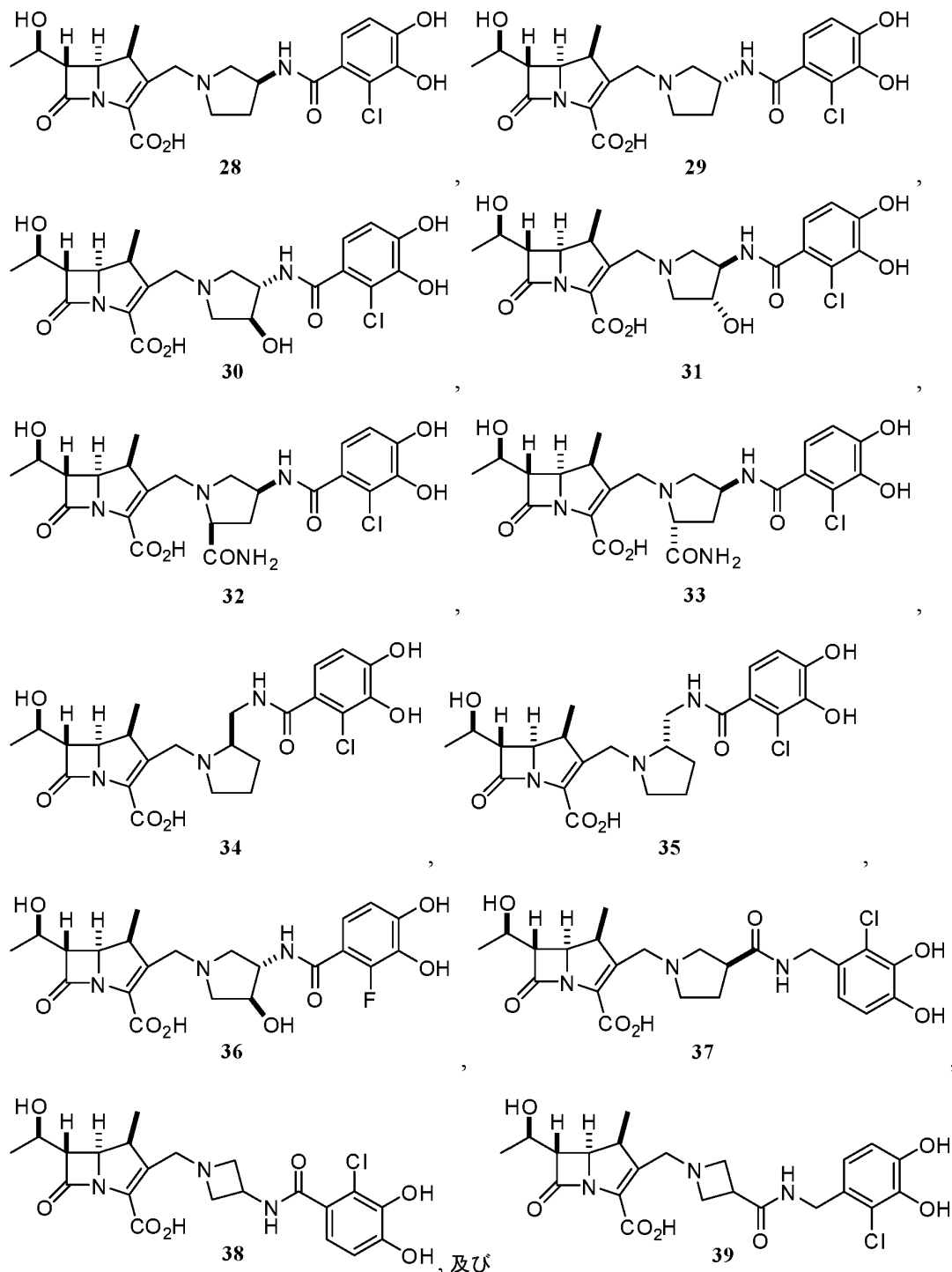
Zは、アルキル、ハロアルキル、OH、ハロゲン、若しくはヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルからなる群から選択される1以上の置換基によって置換された、芳香環若しくはヘテロ芳香環である。]

【0099】

一実施形態において、式（I b）の化合物は、下記のものからなる群から選択される。

【0100】

【化15】



【0101】

別の実施形態において、当該化合物は、下記式（I c）の構造又は薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグの構造を有する。

【0102】

10

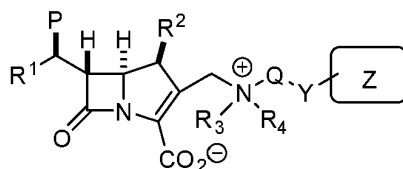
20

30

40

50

【化 1 6】



式 (Ic)

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立に、H又はアルキルから選択され；

Pは、H、OH、ハロゲン、又はヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルであり；

Qは、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONRR'、SR若しくはNRR'からなる群から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い $-(CR_2)_p-W$
 $-(CR_2)_q-$ であり、p及びqはそれぞれ独立に、0、1若しくは2であり；

Wは、非存在、 $-CONR-$ 、又は $-NRCO-$ であり；

Yは、2価の $-NR(C=O)-(CR_2)_n-$ 基又は $-(C=O)NR-(CR_2)_n$ 基であり、nは0、1若しくは2であり；

R及びR'はそれぞれ独立に、H又はアルキルから選択され；

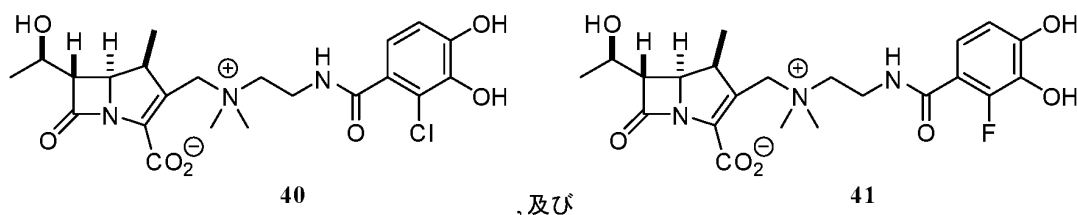
Zは、アルキル、ハロアルキル、OH、ハロゲン、若しくはヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルからなる群から選択される1以上の置換基によって置換された、芳香環若しくはヘテロ芳香環である。]

【0103】

一実施形態において、式(Ic)の化合物は、下記のものからなる群から選択される。

【0104】

【化 1 7】



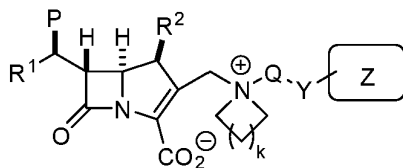
, 及び

【0105】

別の実施形態において、当該化合物は、下記式(I d)の構造又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグの構造を有する。

【0106】

【化 1 8】



式 (Id)

[式中、

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に、H又はアルキルから選択され；

P は、H、OH、ハロゲン、又はヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルであり；

Q は、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONRR'、SR若しくはNRR'からなる群から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い $-(CR_2)_p-W$
 $-(CR_2)_q-$ であり、p及びqはそれぞれ独立に、0、1若しくは2であり；

Wは、非存在、 $-CONR-$ 、又は $-NRCO-$ であり；

Yは、2価の $-NR(C=O)-(CR_2)_n-$ 基又は $-(C=O)NR-(CR_2)_n$ 基であり、nは0、1若しくは2であり；

kは1、2、又は3であり；

R及びR'はそれぞれ独立に、H又はアルキルから選択され；

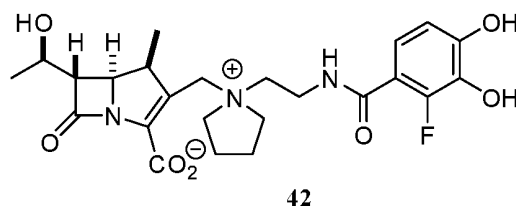
Zは、アルキル、ハロアルキル、OH、ハロゲン、若しくはヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルからなる群から選択される1以上の置換基によって置換された、芳香環若しくはヘテロ芳香環である。]

【0107】

一実施形態において、当該化合物は下記のものである。

【0108】

【化19】

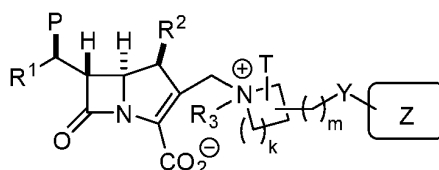


【0109】

別の実施形態において、当該化合物は、下記式Ieの構造又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグの構造を有する。

【0110】

【化20】



式 (Ie)

[式中、

R^1 、 R^2 、及び R^3 はそれぞれ独立に、H又はアルキルから選択され；

Pは、H、OH、ハロゲン、又はヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルであり；

Tは、非存在、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONRR'、SR若しくはNRR'であり；

Yは、2価の $-NR(C=O)-(CR_2)_n-$ 基又は $-(C=O)NR-(CR_2)_n$ 基であり、nは0、1若しくは2であり；

kは1、2、又は3であり；

mは0、1若しくは2であり；

R及びR'はそれぞれ独立に、H又はアルキルから選択され；

Zは、アルキル、ハロアルキル、OH、ハロゲン、若しくはヒドロキシル保護基によっ

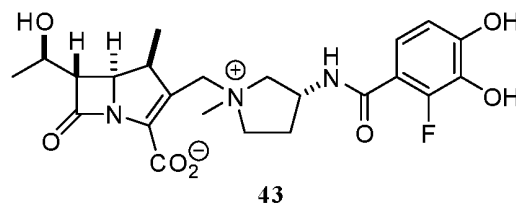
て保護されたヒドロキシルからなる群から選択される1以上の置換基によって置換された、芳香環若しくはヘテロ芳香環である。]

【0111】

一実施形態において、当該化合物は下記のものである。

【0112】

【化21】



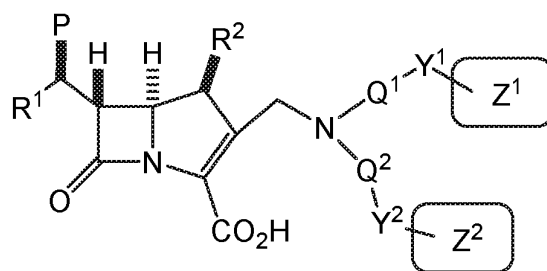
10

【0113】

ある種の実施形態において、当該化合物は、下記式 (IIa) 若しくは (IIb) の構造又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグの構造を有する。

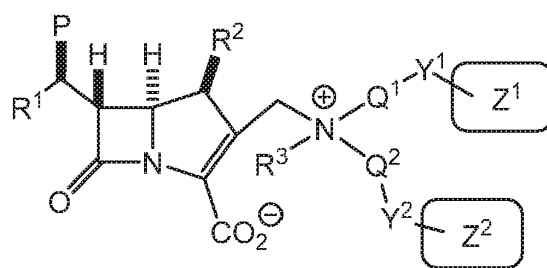
【0114】

【化22】



式 (IIa)

20



式 (IIb)

30

【式中、

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に、H又はアルキルから選択され；

Pは、H、OH、ハロゲン、又はヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルであり；

Q^1 及び Q^2 はそれぞれ独立に、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONRR'、SR若しくはNRR'からなる群から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い2価の $-(CR_2)_p-W-(CR_2)_q-$ から選択され；

p及びqはそれぞれ独立に、0、1若しくは2であり、p若しくはqの少なくとも一つが0ではなく；

Wは、非存在、-CONR-、又は-NRCO-であり；

Y^1 及び Y^2 はそれぞれ独立に、2価の $-NR(C=O)-(CR_2)_n-$ 基又は $-(C$

40

50

= O) NR - (CR₂)_n - 基から選択され、nは0、1若しくは2であり；

Z¹及びZ²はそれぞれ独立に、アルキル、ハロアルキル、OH、ハロゲン、若しくはヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルからなる群から選択される1以上の置換基によって置換された、芳香環若しくはヘテロ芳香環から選択され；

式(IIb)におけるR³はH又はアルキルである。]

【0115】

本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、R¹及びR²はそれぞれHである。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、R¹及びR²はHではない。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、R¹及びR²はそれぞれ、アルキル、例えばメチル、エチル又はプロピルである。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、R¹及びR²はそれぞれ、メチルである。

10

【0116】

本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、R³はHである。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、R³はHではない。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、R³はアルキル、例えばメチル、エチル又はプロピルである。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、R³はそれぞれメチルである。

【0117】

本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、-COOHが-COOMによって置き換わっており、Mはカチオンである。

【0118】

20

本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、Y¹は-NR(C=O)-(CR₂)_n-、例えば-NH(C=O)-(CH₂)_n-である。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、Y¹は-(C=O)NR-(CR₂)_n-、例えば-(C=O)NH-(CH₂)_n-である。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、Y¹は、2価の-NH(C=O)-(CH₂)_n-又は-(C=O)NH-(CH₂)_n-基である。ある種の実施形態において、nは0である。ある種の実施形態において、nは1である。ある種の実施形態において、nは2である。

【0119】

本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、Y²は-NR(C=O)-(CR₂)_n-、例えば-NH(C=O)-(CH₂)_n-である。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、Y²は-(C=O)NR-(CR₂)_n-、例えば-(C=O)NH-(CH₂)_n-である。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、Y²は、2価の-NH(C=O)-(CH₂)_n-基又は-(C=O)NH-(CH₂)_n-基である。ある種の実施形態において、nは0である。ある種の実施形態において、nは1である。ある種の実施形態において、nは2である。

30

【0120】

本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、Z¹は、置換されている芳香環、例えば置換されているフェニルである。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、Z¹は、置換されているヘテロ芳香環、例えば置換されているN含有ヘテロ環若しくは置換されているO含有ヘテロ環、例えば置換されているN-ヒドロキシ-4-ピリドンル若しくは置換されている4-ピラノニルである。ある種の実施形態において、そのフェニルは、ヒドロキシ；ハロ、例えばフルオロ、クロロ、プロモ、ヨード；アルコキシ、例えばメトキシ又はエトキシ；アルキルカルボニルオキシ、例えばアセトキシ又はピバロイルオキシからなる群から選択される1以上の置換基で置換されている。実施形態において、当該フェニルは、ヒドロキシル、フルオロ、クロロ、又はメトキシからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されている。

40

【0121】

本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、Z²は、置換されている芳香環、例えば置換されているフェニルである。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、Z²は、置換されているヘテロ芳香環、例えば置換されているN含有ヘテロ環若

50

しくは置換されているO含有ヘテロ環、例えば置換されているN-ヒドロキシ-4-ピリドンル若しくは置換されている4-ピラノニルである。ある種の実施形態において、そのフェニルは、ヒドロキシ；ハロ、例えばフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード；アルコキシ、例えばメトキシ又はエトキシ；アルキルカルボニルオキシ、例えばアセトキシ又はピバロイルオキシからなる群から選択される1以上の置換基で置換されている。実施形態において、当該フェニルは、ヒドロキシル、フルオロ、クロロ、又はメトキシからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されている。

【0122】

本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、RはHである。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、Rは、アルキル、例えばメチル、エチル、又はプロピルである。

【0123】

ある種の実施形態において、 Q^1 は、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONR R' 、SR若しくはNRR R' からなる群から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い $-(CR_2)_p-(CR_2)_q-$ であり、p及びqはそれぞれ独立に、0、1若しくは2である。ある種の実施形態において、 Q^1 は、 CR_2 、 CR_2CR_2 、 $CR_2CR_2CR_2$ 、又は $CR_2CR_2CR_2CR_2$ であり；各Rは独立に、H又はアルキルから選択される。ある種の実施形態において、 Q^1 は、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ 、又は $CH_2CH_2CH_2CH_2$ である。ある種の実施形態において、 Q^1 は、メチル、エチル、プロピル、又はブチル基である。

【0124】

ある種の実施形態において、 Q^1 は、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONR R' 、SR若しくはNRR R' からなる群から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い $-(CR_2)_p-CONR_2-(CR_2)_q-$ であり、p及びqはそれぞれ独立に、0、1若しくは2である。ある種の実施形態において、 Q^1 は、 $CR_2-CONR_2-CR_2$ 、 $CR_2-CONR_2-CR_2CR_2$ 、又は $CR_2CR_2-CONR_2-CR_2CR_2$ であり；各Rは独立に、H又はアルキルから選択される。ある種の実施形態において、 Q^1 は、 $CH_2-CONH_2-CH_2$ 、 $CH_2-CONH_2-CH_2CH_2$ 、又は $CH_2CH_2-CONH_2-CH_2CH_2$ である。

【0125】

ある種の実施形態において、 Q^2 は、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONR R' 、SR若しくはNRR R' からなる群から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い $-(CR_2)_p-(CR_2)_q-$ であり、p及びqはそれぞれ独立に、0、1若しくは2である。ある種の実施形態において、 Q^2 は、 CR_2 、 CR_2CR_2 、 $CR_2CR_2CR_2$ 又は $CR_2CR_2CR_2CR_2$ であり；各Rは独立に、H又はアルキルから選択される。ある種の実施形態において、 Q^2 は、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ 、又は $CH_2CH_2CH_2CH_2$ である。ある種の実施形態において、 Q^2 は、メチル、エチル、プロピル、又はブチル基である。

【0126】

ある種の実施形態において、 Q^2 は、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONR R' 、SR若しくはNRR R' からなる群から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い $-(CR_2)_p-CONR_2-(CR_2)_q-$ であり、p及びqはそれぞれ独立に、0、1若しくは2である。ある種の実施形態において、 Q^2 は、 $CR_2-CONR_2-CR_2$ 、 $CR_2-CONR_2-CR_2CR_2$ 、又は $CR_2CR_2-CONR_2-CR_2CR_2$ であり；各Rは独立に、H又はアルキルから選択される。ある種の実施形態において、 Q^2 は、 $CH_2-CONH_2-CH_2$ 、 $CH_2-CONH_2-CH_2CH_2$ 、又は $CH_2CH_2-CONH_2-CH_2CH_2$ である。

【0127】

ある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 は同一であっても異なっても良く、それぞれメチル、エチル、プロピル又はブチルから選択される。ある種の実施形態において、

Q^1 及び Q^2 は同一である。ある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 の両方ともエチルである。ある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 の両方がプロピルである。ある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 は異なっている。ある種の実施形態において、 Q^1 がエチルであり、 Q^2 がプロピルである。ある種の実施形態において、 Q^1 がプロピルであり、 Q^2 がブチルである。

【0128】

本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 は独立に、 $C_2 \sim C_4$ アルキル基から選択され、 W は非存在である。ある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 が両方ともエチル基であり、 W は非存在である。ある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 が両方ともプロピル基であり、 W は非存在である。ある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 が両方ともブチル基であり、 W は非存在である。ある種の実施形態において、 Q^1 はエチル基であり、 Q^2 はプロピル基であり、 W は非存在である。ある種の実施形態において、 Q^1 はプロピル基であり、 Q^2 はブチル基であり、 W は非存在である。ある種の実施形態において、 Q^1 はエチル基であり、 Q^2 はブチル基であり、 W は非存在である。

10

【0129】

ある種の実施形態において、 Y^1 及び Y^2 は同一であっても異なっても良い。ある種の実施形態において、 Y^1 及び Y^2 が両方とも $-N(H)-$ エチルである。ある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 が両方ともプロピルである。ある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 が異なっている。ある種の実施形態において、 Q^1 がエチルであり、 Q^2 がプロピルである。ある種の実施形態において、 Q^1 がプロピルであり、 Q^2 がブチルである。

20

【0130】

本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、 Y^1 及び Y^2 は両方とも $-NR(C=O)-(CR_2)_n-$ 、例えば $-NH(C=O)-(CH_2)_n-$ である。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、 Y^1 及び Y^2 が両方とも $-(C=O)NR-(CR_2)_n-$ 、例えば $-(C=O)NH-(CH_2)_n-$ である。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、 Y^1 及び Y^2 は、2 価の $-NH(C=O)-(CH_2)_n-$ 基又は $-(C=O)NH-(CH_2)_n-$ 基である。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、 Y^1 及び Y^2 は 2 価の $-NH(C=O)-$ 基である。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、 Y^1 及び Y^2 は 2 価の $-(C=O)NH-$ 基である。ある種の実施形態において、 n は 0 である。ある種の実施形態において、 n は 1 である。ある種の実施形態において、 n は 2 である。

30

【0131】

ある種の実施形態において、 Z^1 及び Z^2 は同一であっても異なっても良い。ある種の実施形態において、 Z^1 及び Z^2 は同一である。ある種の実施形態において、 Z^1 及び Z^2 は両方とも、置換されているフェニル基である。ある種の実施形態において、 Z^1 及び Z^2 は異なっている。ある種の実施形態において、前記フェニル基は、同じ置換基によって置換されている。

【0132】

ある種の実施形態において、当該化合物は、式 I I a の化合物である。ある種の実施形態において、当該化合物は、式 I I b の化合物である。

40

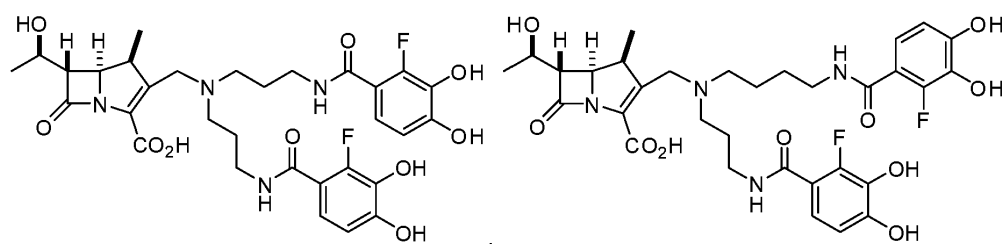
【0133】

一実施形態において、式 (I I a) の化合物は、下記のものからなる群から選択される。

【0134】

Chemical structures of compounds **101** and **102** are shown. Both structures feature a 5-membered beta-lactam ring with a hydroxyl group, a methyl group, and a carboxylic acid group. They are linked via a side chain to a 3,4-dihydroxybenzoyl group. Compound **101** has a 2-fluoro-3,4-dihydroxybenzoyl group attached to the side chain. Compound **102** has a 2-fluoro-3,4-dihydroxybenzoyl group attached to the side chain.

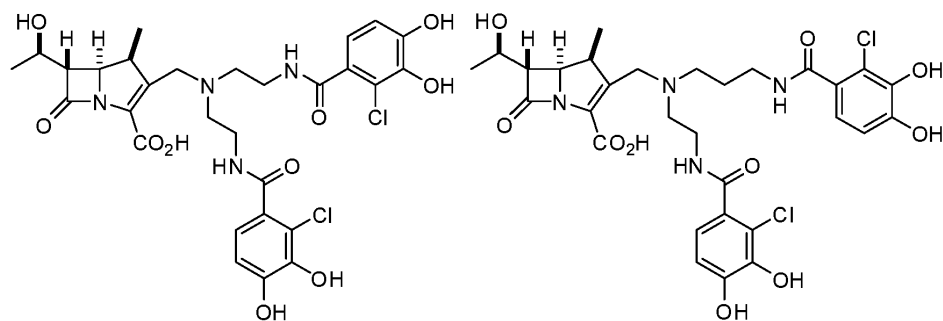
50



103

104

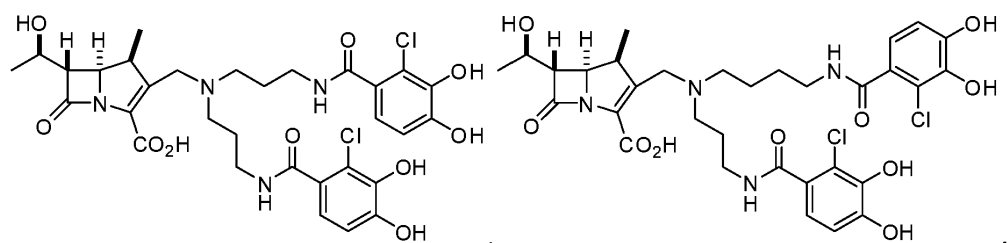
10



105

106

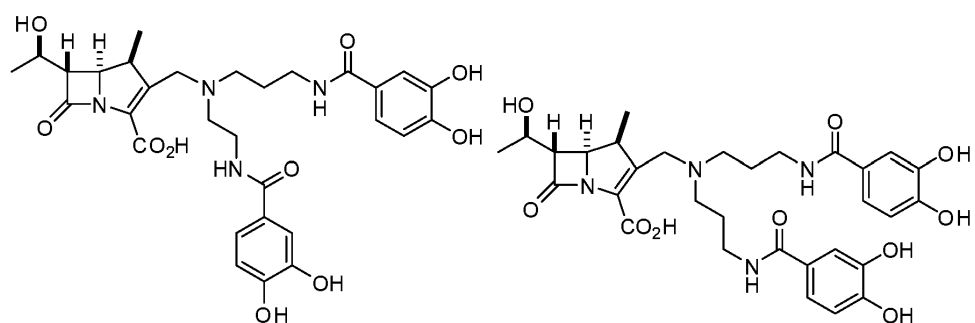
20



107

108

30

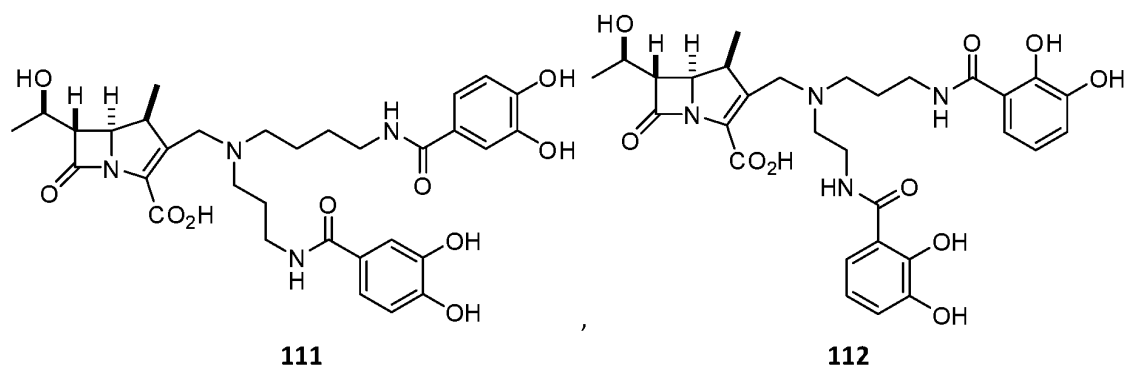


109

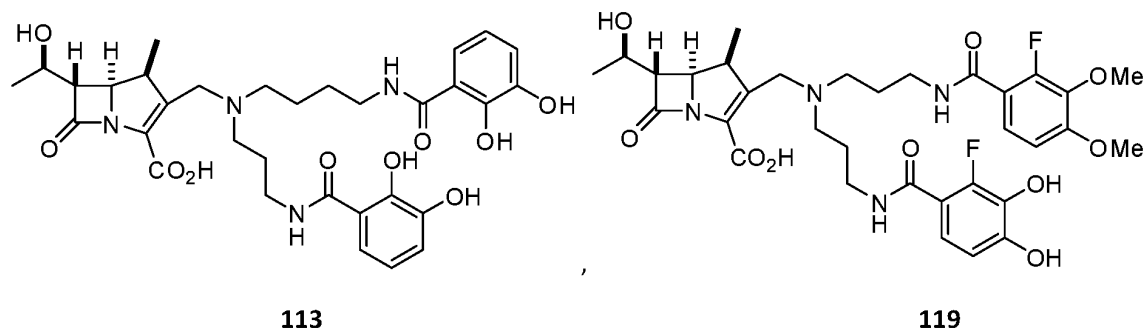
110

40

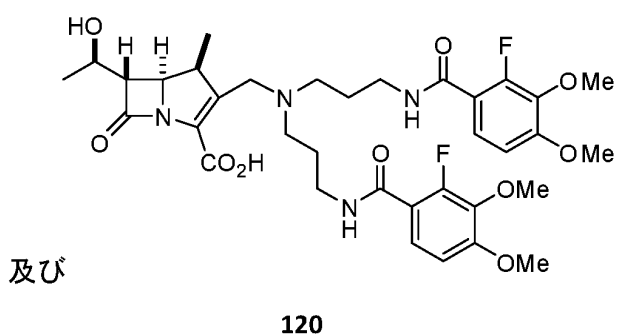
50



10



20



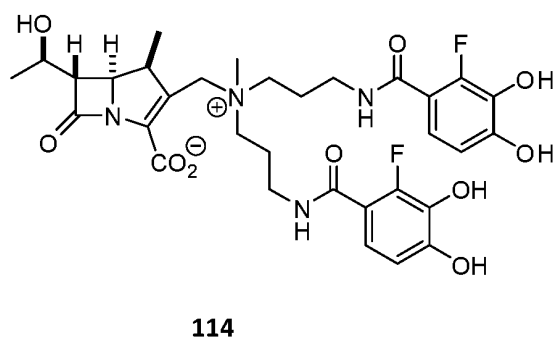
30

【 0 1 3 5 】

一実施形態において、式（ⅠⅠb）の化合物は下記のものである。

【 0 1 3 6 】

【化 2 4】



40

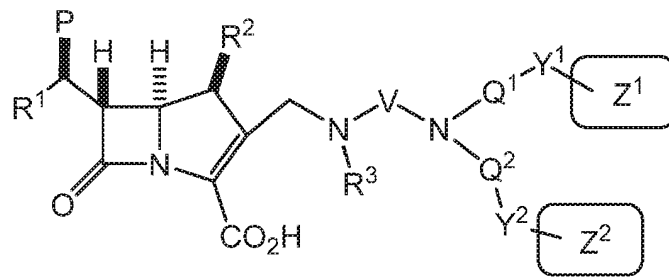
【 0 1 3 7 】

ある種の実施形態において、当該化合物は、下記式（ⅠⅠⅠa）若しくは（ⅠⅠⅠb）の構造又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグの構造を有する。

50

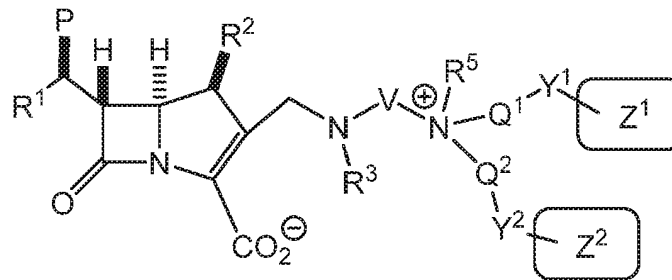
【 0 1 3 8 】

【 化 2 5 】



式 (IIIa)

10



式 (IIIb)

20

〔式中、

R¹、R²及びR³はそれぞれ独立に、H又はアルキルから選択され；

Pは、H、OH、ハロゲン、又はヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルであり；

Vは、2価の－(CR₂)_n－(C＝O)－基又は－(CR₂)_n－基であり、nは1、2又は3であり；Q¹及びQ²はそれぞれ独立に、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONRR'、SR若しくはNRR'からなる群から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い2価の－(CR₂)_p－W－(CR₂)_q－から選択され；

p及びqはそれぞれ独立に、0、1若しくは2であり、p若しくはqの少なくとも一つが0ではなく；

Wは、非存在、－CONR－、又は－NRCO－であり；

Y¹及びY²はそれぞれ独立に、2価の－NR(C＝O)－(CR₂)_n－基又は－(C＝O)NR－(CR₂)_n－基から選択され、nは0、1若しくは2であり；Z¹及びZ²はそれぞれ独立に、アルキル、ハロアルキル、OH、ハロゲン、若しくはヒドロキシル保護基によって保護されたヒドロキシルからなる群から選択される1以上の置換基によって置換された、芳香環若しくはヘテロ芳香環から選択され；式(IIIb)におけるR⁵はH又はアルキルである。]

【 0 1 3 9 】

本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、R¹及びR²はそれぞれHである。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、R¹及びR²はHではない。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、R¹及びR²はそれぞれ、アルキル、例えばメチル、エチル又はプロピルである。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、R¹及びR²はそれぞれ、メチルである。

【 0 1 4 0 】

本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、R³はHである。本明細書の式

30

40

50

のいずれかのある種の実施形態において、 R^3 はHではない。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、 R^3 は、アルキル、例えばメチル、エチル又はプロピルである。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、 R^3 はそれぞれ、メチルである。

【0141】

本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、Vは、2価の $-(CR_2)_n-$ 基（nは1、2又は3である。）、例えばメチル、エチル又はプロピルである。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、Vは2価の $-(CR_2)_n-(C=O)-$ 基であり、nは1、2又は3である。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、Vが2価の $-(CR_2)_n-(C=O)-$ 基である場合、 $-(CR_2)_n-$ は、カルバペナム部分に最も近いNに結合している。

10

【0142】

ある種の実施形態において、 R^5 はHである。ある種の実施形態において、 R^5 はHではない。ある種の実施形態において、 R^5 は、アルキル、例えばメチル、エチル又はプロピルである。ある種の実施形態において、 R^5 はそれぞれ、メチルである。

【0143】

本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、 $-COOH$ が $-COOM$ によって置き換わっており、Mはカチオンである。

【0144】

本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、 Y^1 は、 $-NR(C=O)-(CR_2)_n-$ 、例えば $-NH(C=O)-(CH_2)_n-$ である。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、 Y^1 は、 $-(C=O)NR-(CR_2)_n-$ 、例えば $-(C=O)NH-(CH_2)_n-$ である。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、 Y^1 は、2価の $-NH(C=O)-(CH_2)_n-$ 基又は $-(C=O)NH-(CH_2)_n-$ 基である。ある種の実施形態において、nは0である。ある種の実施形態において、nは1である。ある種の実施形態において、nは2である。

20

【0145】

本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、 Y^2 は、 $-NR(C=O)-(CR_2)_n-$ 、例えば $-NH(C=O)-(CH_2)_n-$ である。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、 Y^2 は、 $-(C=O)NR-(CR_2)_n-$ 、例えば $-(C=O)NH-(CH_2)_n-$ である。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、 Y^2 は、2価の $-NH(C=O)-(CH_2)_n-$ 基又は $-(C=O)NH-(CH_2)_n-$ 基である。ある種の実施形態において、nは0である。ある種の実施形態において、nは1である。ある種の実施形態において、nは2である。

30

【0146】

本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、 Z^1 は、置換されている芳香環、例えば置換されているフェニルである。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、 Z^1 は、置換されているヘテロ芳香環、例えば置換されているN含有ヘテロ環若しくは置換されているO含有ヘテロ環、例えば置換されているN-ヒドロキシ-4-ピリドンル若しくは置換されている4-ピラノニルである。ある種の実施形態において、当該フェニルは、ヒドロキシ；ハロ、例えばフルオロ、クロロ、プロモ、ヨード；アルコキシ、例えばメトキシ又はエトキシ；アルキルカルボニルオキシ、例えばアセトキシ又はピバロイルオキシからなる群から選択される1以上の置換基で置換されている。実施形態において、当該フェニルは、ヒドロキシル、フルオロ、クロロ、又はメトキシからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されている。

40

【0147】

本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、 Z^2 は、置換されている芳香環、例えば置換されているフェニルである。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、 Z^2 は、置換されているヘテロ芳香環、例えば置換されているN含有ヘテロ環若しくは置換されているO含有ヘテロ環、例えば置換されているN-ヒドロキシ-4-ピリ

50

ドニル若しくは置換されている4-ピラノニルである。ある種の実施形態において、前記フェニルは、ヒドロキシ；ハロ、例えばフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード；アルコキシ、例えばメトキシ又はエトキシ；アルキルカルボニルオキシ、例えばアセトキシ又はピバロイルオキシからなる群から選択される1以上の置換基で置換されている。実施形態において、前記フェニルは、ヒドロキシル、フルオロ、クロロ、又はメトキシからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されている。

【0148】

本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、RはHである。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、Rはアルキル、例えばメチル、エチル又はプロピルである。

【0149】

ある種の実施形態において、 Q^1 は、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONR、SR若しくはNRR'からなる群から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い $-(CR_2)_p-(CR_2)_q-$ であり、p及びqはそれぞれ独立に0、1若しくは2である。ある種の実施形態において、 Q^1 は、 CR_2 、 CR_2CR_2 、 $CR_2CR_2CR_2$ 、又は $CR_2CR_2CR_2CR_2$ であり；各Rは独立に、H又はアルキルから選択される。ある種の実施形態において、 Q^1 は、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ 、又は $CH_2CH_2CH_2CH_2$ である。ある種の実施形態において、 Q^1 は、メチル、エチル、プロピル、又はブチル基である。

【0150】

ある種の実施形態において、 Q^1 は、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONR、SR若しくはNRR'からなる群から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い $-(CR_2)_p-CONR_2-(CR_2)_q-$ であり、p及びqはそれぞれ独立に、0、1若しくは2である。ある種の実施形態において、 Q^1 は、 $CR_2-CONR_2-CH_2$ 、 $CR_2-CONR_2-CH_2CH_2$ 、又は $CR_2-CONR_2-CH_2CH_2CH_2$ であり；各Rは独立に、H又はアルキルから選択される。ある種の実施形態において、 Q^1 は、 $CH_2-CONH_2-CH_2$ 、 $CH_2-CONH_2-CH_2CH_2$ 、又は $CH_2CH_2-CONH_2-CH_2CH_2$ である。

【0151】

ある種の実施形態において、 Q^2 は、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONR、SR若しくはNRR'からなる群から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い $-(CR_2)_p-(CR_2)_q-$ であり、p及びqはそれぞれ独立に、0、1若しくは2である。ある種の実施形態において、 Q^2 は、 CR_2 、 CR_2CR_2 、 $CR_2CR_2CR_2$ 、又は $CR_2CR_2CR_2CR_2$ であり；各Rは独立に、H又はアルキルから選択される。ある種の実施形態において、 Q^2 は、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ 、又は $CH_2CH_2CH_2CH_2$ である。ある種の実施形態において、 Q^2 は、メチル、エチル、プロピル、又はブチル基である。

【0152】

ある種の実施形態において、 Q^2 は、アルキル、ハロアルキル、OR、CN、CONR、SR若しくはNRR'からなる群から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い $-(CR_2)_p-CONR_2-(CR_2)_q-$ であり、p及びqはそれぞれ独立に、0、1若しくは2である。ある種の実施形態において、 Q^2 は、 $CR_2-CONR_2-CH_2$ 、 $CR_2-CONR_2-CH_2CH_2$ 、又は $CR_2-CONR_2-CH_2CH_2CH_2$ であり；各Rは独立に、H又はアルキルから選択される。ある種の実施形態において、 Q^2 は、 $CH_2-CONH_2-CH_2$ 、 $CH_2-CONH_2-CH_2CH_2$ 、又は $CH_2CH_2-CONH_2-CH_2CH_2$ である。

【0153】

ある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 は同一であっても異なっても良く、それぞれメチル、エチル、プロピル又はブチルから選択される。ある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 は同一である。ある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 の両方ともエチルで

10

20

30

40

50

ある。ある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 の両方がプロピルである。ある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 は異なっている。ある種の実施形態において、 Q^1 がエチルであり、 Q^2 がプロピルである。ある種の実施形態において、 Q^1 がプロピルであり、 Q^2 がブチルである。

【0154】

ある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 は同一であっても異なっても良く、それぞれメチル、エチル、プロピル又はブチルから選択される。ある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 は同一である。ある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 の両方ともエチルである。ある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 の両方がプロピルである。ある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 は異なっている。ある種の実施形態において、 Q^1 がエチルであり、 Q^2 がプロピルである。ある種の実施形態において、 Q^1 がプロピルであり、 Q^2 がブチルである。

【0155】

本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 は独立に、 $C_2 \sim C_4$ アルキル基から選択され、 W は非存在である。ある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 が両方ともエチル基であり、 W は非存在である。ある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 が両方ともプロピル基であり、 W は非存在である。ある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 が両方ともブチル基であり、 W は非存在である。ある種の実施形態において、 Q^1 はエチル基であり、 Q^2 はプロピル基であり、 W は非存在である。ある種の実施形態において、 Q^1 はプロピル基であり、 Q^2 はブチル基であり、 W は非存在である。ある種の実施形態において、 Q^1 はエチル基であり、 Q^2 はブチル基であり、 W は非存在である。

【0156】

ある種の実施形態において、 Y^1 及び Y^2 は同一であっても異なっても良い。ある種の実施形態において、 Y^1 及び Y^2 が両方とも $-N(H)-$ エチルである。ある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 が両方ともプロピルである。ある種の実施形態において、 Q^1 及び Q^2 が異なっている。ある種の実施形態において、 Q^1 がエチルであり、 Q^2 がプロピルである。ある種の実施形態において、 Q^1 がプロピルであり、 Q^2 がブチルである。

【0157】

本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、 Y^1 及び Y^2 は両方とも $-NR(C=O)-(CR_2)_n-$ 、例えば $-NH(C=O)-(CH_2)_n-$ である。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、 Y^1 及び Y^2 が両方とも $-(C=O)NR-(CR_2)_n-$ 、例えば $-(C=O)NH-(CH_2)_n-$ である。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、 Y^1 及び Y^2 は、2価 $-NH(C=O)-(CH_2)_n-$ 又は $-(C=O)NH-(CH_2)_n-$ 基である。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、 Y^1 及び Y^2 は2価の $-NH(C=O)-$ 基である。本明細書の式のいずれかのある種の実施形態において、 Y^1 及び Y^2 は2価 $-(C=O)NH-$ 基である。ある種の実施形態において、 n は0である。ある種の実施形態において、 n は1である。ある種の実施形態において、 n は2である。

【0158】

ある種の実施形態において、 Z^1 及び Z^2 は同一であっても異なっても良い。ある種の実施形態において、 Z^1 及び Z^2 は同一である。ある種の実施形態において、 Z^1 及び Z^2 は両方とも、置換されているフェニル基である。ある種の実施形態において、 Z^1 及び Z^2 は異なっている。ある種の実施形態において、前記フェニル基は、同じ置換基によって置換されている。

【0159】

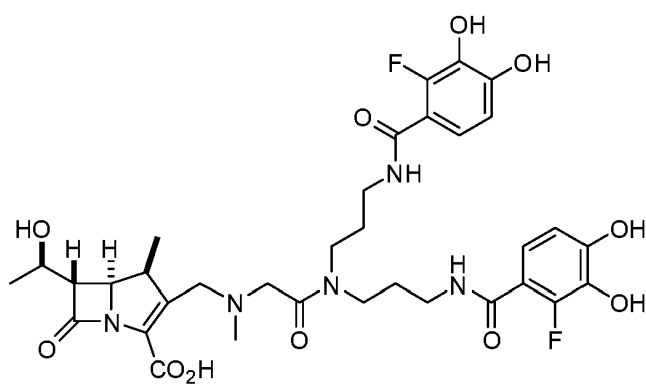
ある種の実施形態において、当該化合物は、式 I I I a の化合物である。ある種の実施形態において、当該化合物は、式 I I I b の化合物である。

【0160】

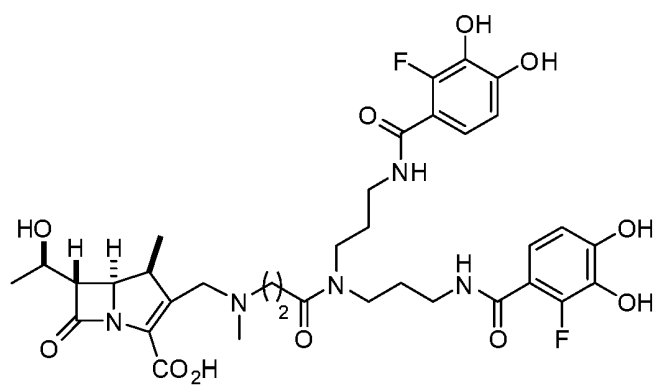
一実施形態において、式 (I I I a) の化合物は、下記のものからなる群から選択される。

【 0 1 6 1 】

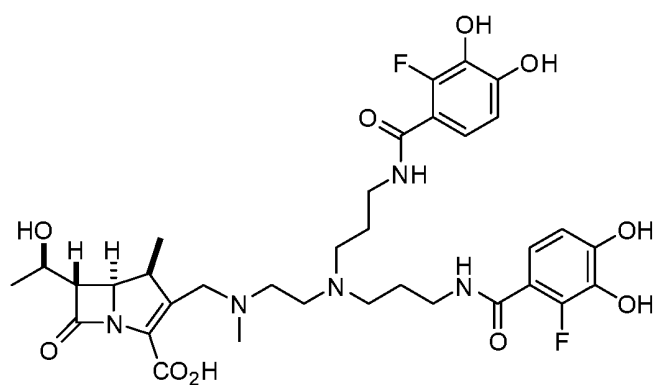
【 化 2 6 】



115



116



117

【 0 1 6 2 】

一実施形態において、式（ⅠⅠⅠb）の化合物は、次のものである。

【 0 1 6 3 】

10

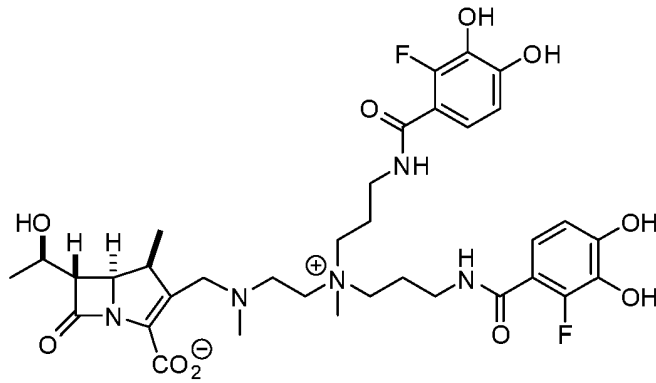
20

30

40

50

【化 2 7】



118

【0164】

<治療方法>

本発明は、処置を必要とする患者に対して、任意選択的に、薬学的に許容される担体又は希釈剤中にある、治療量の本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩及び／又はプロドラッグを投与するステップを有する、宿主、例えば動物、代表的にはヒトにおける細菌感染症を予防又は治療する方法も提供する。一実施形態においては、細菌感染症は薬剤耐性及び／又は多剤耐性菌感染症である。「投与する」又は「投与」という用語は、本発明の化合物若しくは医薬組成物を、処置を必要とする対象者に提供するという行為を指す。

【0165】

本発明は、医薬療法において使用するための本発明の化合物も提供する。

【0166】

本発明は、動物、代表的にはヒトなどの宿主においてグラム陰性菌感染症を予防又は治療するための、任意選択的に、薬学的に許容される担体又は希釈剤中でもよい、治療量の本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩及び／又はプロドラッグの使用を提供する。

【0167】

グラム陰性菌特有の特徴は、各細菌細胞を包囲する二重膜の存在である。すべての細菌は内部の細胞膜を有するが、グラム陰性菌は独特の外膜を有する。この外膜は、ある種の薬物及び抗生物質が細胞に侵入するのを阻止し、グラム陰性菌が一般にグラム陽性菌よりも抗生物質に耐性である一因になっている。グラム陰性菌の病原性は、通常、その細胞壁、特にリポ多糖（内毒素）層のある種の成分と関連がある。グラム陰性菌の外膜にはリポ多糖が豊富にある。グラム陰性菌が血流に入ると、リポ多糖は、高熱及び血圧低下を含めた一連の事象を引き起こし得る。グラム染色で紫色を呈するグラム陽性菌とは異なり、グラム陰性菌は一次染色ではなく対比染色を受ける。グラム（-）細菌の細胞壁は、脂質含量が高く、ペプチドグリカン含量が低いので、脱色剤を添加すると、一次のクリスタルバイオレットが細胞から消える。ほとんどの腸の（腸に関係する）疾病もこの細菌群に起因し得る。

【0168】

グラム陰性菌の例としては、アエロモナス（*Aeromonas*）種、アシネトバクター・バウマニ（*Acinetobacter baumannii*）（又はA. カルコアセチカス（*A. calcoaceticus*））などのアシネトバクター（*Acinetobacter*）種、アクチノバチルス・アクチノミセタムコミタンス（*Actinobacillus actinomycetemcomitans*）、バクテロイデス・フラギリス（*Bacteroides fragilis*）などのバクテロイデス（*bacteroides*）種、バルトネラ属、デロビブリオ（*Bdellovibrio*）種、ボルデテラ・パータシス（*Bordetella pertussis*）、ブルセラ（*Brucella*）種、ブルクホルデリア・セパシア（*Burkholderia c*

epacia)、ブルクホルデリア (*Burkholderia*)、シュードマレイ (*pseudomallei*)、カンピロバクター (*Campylobacter*) 種、カプノシトファガ (*Capnocytophaga*) 種、カルジオバクテリウム・ホミニス (*Cardiobacterium hominis*)、クラミジア・トラコマチス (*Chlamydia trachomatis*)、シトロバクター (*Citrobacter*) 種、エイケネラ・コロデンス (*Eikenella corrodens*)、エンテロバクター (*Enterobacter*) 種、エシェリキア・コリ (*Escherichia coli*)、フランシセラ・ツラレンシス (*Francisella tularensis*)、フラボバクテリウム (*Flavobacterium*) 種、フソバクテリウム (*Fusobacterium*) 種、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*)、ヘモフィルス・インフルエンザ (*Haemophilus influenzae*)、ヘモフィルス・デュクレイ (*Haemophilus ducreyi*)、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*) などのクレブシエラ (*Klebsiella*) 種、キングラ・キング (*Kingella kingae*)、レジオネラ・ニューモフィラ (*Legionella pneumophila*) などのレジオネラ (*Legionella*) 種、モラクセラ・カタラーリス (*Moraxella catarrhalis*)、モルガネラ (*Morganella*)、ナイセリア・ゴノレア (*Neisseria gonorrhoeae*)、ナイセリア・メニンジティディス (*Neisseria meningitidis*)、パスツレラ・ペスティス (*Pasteurella pestis*)、パスツレラ・マルトシダ (*Pasteurella multocida*)、プレジオモナス・シゲロイデス (*Plesiomonas shigelloides*)、プレボテラ (*Prevotella*) 種、プロテウス (*Proteus*) 種、プロビデンシア (*Providencia*)、シュードモナス・エルジノーサ (*Pseudomonas aeruginosa*) などのシュードモナス (*Pseudomonas*) 種、サルモネラ・エンテリティディス (*Salmonella enteritidis*)、サルモネラ・チフィ (*Salmonella typhi*) などのサルモネラ (*Salmonella*) 種、セラチア・マルセッセンス (*Serratia marcescens*)、シゲラ (*Shigella*) 種、ビブリオコレレ (*Vibrio cholerae*)、ビブリオ・パラヘモリティカス (*Vibrio parahaemolyticus*)、ビブリオ・バルニフィカス (*Vibrio vulnificus*)、ベイヨネラ (*Veillonella*) 種、ザントモナス・マルトフィリア (*Xanthomonas maltophilia*) 又はステノトロフォモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*)、エルシニア・ペスチス (*Yersinia pestis*)、エルシニア・エンテロコリチカ (*Yersinia enterocolitica*) が挙げられる。また、一部の生物は、グラム陰性菌又はグラム陽性菌との系統的な関係が知られているにもかかわらず、グラム染色によって十分に区別しにくい。リケッチア・プロワツェキイ (*Rickettsia prowazekii*)、リケッチア・リケッチイ (*Rickettsia rickettsii*) 及びトレポネマ・パリダム (*Treponema pallidum*)。クラミジアは、ペプチドグリカンのない小さなグラム陰性球菌であり、動物の偏性細胞内寄生菌である。スピロヘータは、細胞が強く巻かれた、又は引き伸ばしたバネに似た、グラム陰性様細胞エンベロップを有する化学合成従属栄養細菌である。スピロヘータとしては、スピリillum・マイナス (*Spirillum minus*)、ボレリア・ブルグドルフェリ (*Borrelia burgdorferi*) (ライム病)、レプトスピラ (*Leptospira*) 種 (レプトスピラ症)、トレポネマ・パリダム (*Treponema pallidum*) (梅毒) などが挙げられる。リケッチア及びアクチノミセテス (*actinomyces*) も、一般に昆虫及びマダニによって運ばれる、真核生物の偏性細胞内寄生体であるグラム陰性多形性桿菌及び球桿菌である。

【0169】

アシネトバクター属種 (*Acinetobacter* spp.) は、過去20年間に

10

20

30

40

50

わたる感染頻度上昇に関連する重要な病原体である。アシネトバクター (*Acinetobacter*) 感染の大半 (約80%) は、*A. バウマニイ* (*A. baumannii*) によって引き起こされる。*A. バウマニイ* (*A. baumannii*) は、市中感染型感染及び医療関連型感染 (HAI) の両方を引き起こし得るものであるが、HAIが最も一般的な形である。その生物は、医療機器、例えば血管カテーテル、脳脊髄液シャント術又はフォーリーカテーテルに関連する感染を引き起こすことが非常に多い。バイオフィルム形成が、そのような感染の発症機序である。

【0170】

耐乾性及び薬剤耐性の両方が、病院における *A. バウマニイ* (*A. baumannii*) の持続性に寄与し得るものであり、それらの長期的な集団発生を引き起こす傾向を一部説明できるものである。アシネトバクター属種 (*Acinetobacter* spp.) (及び、特に *A. バウマニイ* (*A. baumannii*)) は、多くの種類の抗生物質に対して耐性となっている。第1に、アシネトバクター属種 (*Acinetobacter* spp.) は、遺伝子交換に非常に適しているように思われ、「自然変換可能」と記載されている独特の種類のグラム陰性菌である。Lorenz MG et al. *Microbiol. Rev.* 58:563-602, 1994.

10

【0171】

さらに、この耐性は多重性であり、重大な治療上の問題を引き起こす。イミペネム耐性 *A. バウマニイ* (*A. baumannii*) (IRAB) 株が、過去数年の間に確実に増加してきており、これらの単離物は多剤耐性であることが多い。このIRABの出現は、世界的な問題であるとともに、厄介な発達を見せており、アシネトバクター (*Acinetobacter*) 感染の治療を継続的に奏功させる上での脅威となっている。

20

【0172】

一実施形態において、本発明は、宿主、例えば動物、代表的にはヒトにおける *A. バウマニイ* (*A. baumannii*) 感染の予防又は治療方法であって、治療量の本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩及び／又はプロドラッグを、任意選択的に、薬学的に許容される担体又は希釈剤中で、投与することを含む方法を提供する。一実施形態において、その感染は、薬剤耐性 *A. バウマニイ* (*A. baumannii*) 感染、例えば多剤耐性 (MDR)、広範囲薬剤耐性 (XDR) 又は汎薬剤耐性 (PDR) *A. バウマニイ* (*A. baumannii*) 感染である。特定の実施形態において、*A. バウマニイ* (*A. baumannii*) 感染は、セフトアキシム、セフトリアキソン、セフトジジム、ウレイドペニシリン類、シプロフロキサシン、ゲンタシン、イミペネム又はそれらの組み合わせに対して耐性である。一実施形態において、本発明の方法はさらに、抗菌薬感受性アッセイを介して薬剤耐性を分析することを含む。

30

【0173】

A. バウマニイ (*A. baumannii*) 感染は、*A. バウマニイ* (*A. baumannii*) に関連のあらゆる感染でありうる。*A. バウマニイ* (*A. baumannii*) は、異なる症状を有する各種の異なる疾患を引き起こし、その多くが、他の日和見感染細菌、例えばスタフィロコッカス・ニューモニアエ (*Streptococcus pneumoniae*) によって引き起こされる感染のものと臨床的に区別できない場合が多い。*A. バウマニイ* (*A. baumannii*) 感染のリスクを高める要素には、免疫抑制状態、慢性肺疾患、糖尿病、長期入院、病院で治療される開放創を有する病院換気装置の使用を必要とする病気、及び侵襲的機器 (例えば、導尿カテーテル) を必要とする治療などがある。

40

【0174】

特定の実施形態において、*A. バウマニイ* (*A. baumannii*) 感染は原発性血流感染 (菌血症) である。ある種の実施形態において、菌血症は、敗血症、重度敗血症又は敗血症性ショックの症状に関連するものであることができる。血流感染は多くの場合、最初に発熱及び悪寒、発疹、及び混乱その他の精神状態変化のような症状を引き起こし、重度敗血症に関連した乳酸レベルの上昇に関連していることが多い。

50

【0175】

別の特定の実施形態において、A. バウマニイ (A. baumannii) 感染は肺炎である。肺炎は、院内感染又は市中感染のものであり得る。院内感染肺炎は、人工呼吸器関連肺炎 (VAP) であり得る。肺炎は、広範囲の症状、例えば悪寒、発熱、頭痛、呼吸の問題、筋肉痛、胸部痛及び咳（これらに限定されるものではない）を引き起こし得る。

【0176】

別の実施形態において、A. バウマニイ (A. baumannii) 感染は髄膜炎である。髄膜炎は、院内感染又は市中感染のものであり得る。院内感染髄膜炎は、神経外科術又は頭部外傷後に起こる。髄膜炎は、多くのインフルエンザ様症状、例えば発熱、頭痛、混乱、明るい光への過敏症、及び吐き気（嘔吐を伴うもの又は伴わないもの）を引き起こし得る。

10

【0177】

さらなる実施形態において、A. バウマニイ (A. baumannii) 感染は、創傷感染又は手術部位感染である。

【0178】

実施形態において、本発明の方法によって、症状、感染経過及び入院日数が軽減／短縮される。特定の実施形態において、本発明の方法によって、症状が約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%又は約70%以上軽減される。別の特定の実施形態において、本発明の方法によって、感染の経過が約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%又は約70%以上短縮される。さらに別の特定の実施形態において、本発明の方法によって、感染の経過が少なくとも1日、少なくとも2日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも6日又は少なくとも7日以上短縮される。さらに別の特定の実施形態において、本発明の方法によって、入院日数が少なくとも1日、少なくとも2日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも6日又は少なくとも7日以上短縮される。本発明は、動物、代表的にはヒトなどの宿主においてグラム陰性菌感染症を予防又は治療するための医薬品製造における、任意選択的に、薬学的に許容される担体又は希釈剤中での、治療量の本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩及び／又はプロドラッグの使用も提供する。

20

【0179】

一実施形態において、宿主、例えば動物及び代表的にはヒトにおけるA. バウマニイ (A. baumannii) 感染を予防若しくは治療するための医薬製造における、任意選択的に、薬学的に許容される担体若しくは希釈剤中での、治療量の本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩及び／又はプロドラッグの使用を提供する。

30

【0180】

本発明は、宿主における細菌感染症を抑制する方法も含む。細菌複製の阻止又は細胞感染の治療は、細胞内での細菌の複製が、本発明の化合物を投与しなかった以外は同一の細胞におけるレベルよりも低いレベルに減少することによって、評価することができる。この減少は、約80%、85%、90%、95%、約99.9%以上とすることができる。細胞内での細菌複製レベルは、既知の任意の方法によって評価することができる。例えば、細胞内での細菌複製レベルは、細胞内の、又は細胞に付随する液体若しくは細片内の、細菌粒子数又は細菌タンパク質、細菌酵素、細菌核酸などの細菌成分量を測定することによって評価することができる。細胞内の感染細菌数は、例えば、ブランクアッセイにおいて評価することができる。細胞内の細菌タンパク質、細菌酵素などの細菌成分レベルは、タンパク質生化学の標準分析技術によって、例えば、細菌酵素の場合は活性アッセイによって、又は細菌タンパク質の場合はウエスタンブロット法若しくは定量ゲル電気泳動法によって、評価することができる。細胞内の細菌核酸レベルは、ノーザンブロット法、サザンブロット法、ポリメラーゼ連鎖反応法 (PCR) による定量化などの標準分析技術によって評価することができる。

40

【0181】

特定の実施形態において、本発明は、A. バウマニイ (A. baumannii) 複

50

製の阻害方法を提供する。

【0182】

<併用療法及び交互療法 (Alternation Therapies)>

本発明の一実施形態においては、グラム陰性菌に対して有効な抗生物質などの抗菌剤を特に含めて、1種類以上の治療薬を、本発明の化合物／組成物と併用して、及び／又は交互に使用して、相加的及び／又は相乗的治療効果を得ることができる。

【0183】

活性化化合物は、別の抗菌剤と組み合わせて、交互に、又は逐次投与することができる。併用療法では2種類以上の薬剤の有効用量と一緒に投与するのに対して、交互又は逐次治療では各薬剤の有効用量を連続的又は逐次的に投与する。用量は、薬物の吸収速度、失活速度及び排泄速度並びに当業者に既知の他の因子によって決まる。留意すべき点として、用量は、軽減すべき症状の重症度によっても変わる。さらに理解すべき点として、任意の特定の対象に対して、具体的投与計画及びスケジュールは、個々の要求及び組成物の投与者又は投与管理者の専門的判断に従って経時的に調節すべきである。一部の実施形態においては、EC₅₀が10～15 μM以下又は代表的には1～5 μM未満である抗菌剤である。

【0184】

特定の一実施形態においては、組み合わせは、クラブラン酸などのβ-ラクタマーゼ阻害剤を含む。β-ラクタマーゼ阻害剤は、患者における抗生物質の予防的量の送達などに使用される。クラブラン酸はある程度の細菌活性を有するが、その主要な役割はベータ-ラクタマーゼ阻害剤としてである。クラブラン酸は、ベータ-ラクタム抗生物質と類似の構造を有するが、ベータ-ラクタマーゼ酵素に不可逆的に結合する。クラブラン酸は、ベータ-ラクタム抗生物質と併用することで、(GSKのAugmentin(R)のように)アンピシリンなどの抗生物質の有効期間を延長させる、西側世界において最も処方されている抗生物質の一つになった。

【0185】

細菌の薬剤耐性変異体は、抗菌剤を用いた長期治療後に出現し得る。細菌感染症に対する薬物の効力は、例えば主たる薬物とは異なる活性部位を有する第2の抗菌剤、ことによると第3の抗菌剤と組み合わせて、又は交互に、化合物を投与することによって、延長され、増強され、又は回復する。或いは、薬物動態、体内分布又は他のパラメータは、かかる併用療法又は交互療法によって変わり得る。

【0186】

適切な抗生物質は、例えば、The Physician's Desk 30 Reference (PDR), Medical Economics Company (Montvale, NJ), (53rd Ed.), 1999; Mayo Medical Center Formulary, Unabridged Version, Mayo Clinic (Rochester, MN), January 1998; Merck Index An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, (11th Ed.), Merck & Co., Inc. (Rahway, NJ), 1989; University of Wisconsin Antimicrobial Use Guide, <http://www.medsch.wisc.edu/clinsci/5amcg/amcg.html>; Introduction on the Use of the Antibiotics Guideline, of Specific Antibiotic Classes, Thomas Jefferson University, http://jeffline.tju.edu/CWIS/OAC/antibiotics_guide/intro.html及びその中で引用されている参考文献に開示されている。

【0187】

本発明の化合物と組み合わせて、又は交互に、使用することができる薬剤の非限定的な

例としては、アミノ配糖体、β-ラクタム系抗生物質、セファロスポリン、マクロライド、種々の抗生物質、ペニシリン、テトラサイクリン、抗真菌剤、抗マラリア剤、抗結核剤、抗菌剤、抗らい菌薬、種々の抗感染薬、キノロン、スルホンアミド、尿路抗感染薬、経鼻抗生物質、眼抗生物質、眼抗菌薬、眼科用キナロン類、眼科用スルホンアミド類、皮膚及び粘膜の抗生物質、皮膚及び粘膜の抗真菌剤、皮膚及び粘膜の抗菌薬、皮膚及び粘膜の種々の抗感染薬、皮膚及び粘膜の殺疥癬虫薬及び殺シラミ薬、皮膚及び粘膜の抗悪性腫瘍薬、ニトロフラン及びオキサゾリジノンが挙げられる。

【0188】

具体的化合物としては、例えば、アミカシン（硫酸アミカシン）；Craramycin（硫酸ゲンタマイシン）；Nebcin（硫酸トブラマイシン）；Netromycin（硫酸ネチルマイシン）；硫酸ストレプトマイシン；及びTOBI（トブラマイシン）、Azactam（アズトレオナム）；Cefotan（セフォテタン）；Lorabid（ロラカルベフ）；Mefoxin（セフォキシチン）；Merrem（メロペナム）；及びPrimaxin（イミペナムとシラスタチンの注射用懸濁液）；Ancef（セファゾリン）；Ceclo（セファクロル）；Cedax（セフチブテン（ceffibuten））；Cefizox（セフチゾキシム（ceffizoxime）ナトリウム）；Cefobid（セフォペラゾンナトリウム）；Ceftin（セフロキシムアキセチル）；Cefzil（セフプロジル）；Ceptaz（セフタジジム）；Claforan（セフォタキシム）；Duricef（セファドロキシルー水和物）；Fortaz（セフタジジム）；Keflex（セファレキシン）；Keftab（セファレキシンHCl）；Kefurox（セフロキシム）；Kefzol（セファゾリン）；Mandol（セファマンドールナファート）；Maxipime（セフェピムHCl）；Monocid（セフォニシドナトリウム）；Omnicef（セフジニル）；Rocephin（セフトリアキソン）；Suprax（セフィキシム）；Tazicef（セフタジジム）；Tazidime（セフタジジム）；Vantin（セフポドキシムプロキセチル）；及びZinacef5（セフロキシム）；Biaxin（クラリスロマイシン）；Dynabac（ジリスロマイシン）；E.E.S.200（エチルコハク酸エリスロマイシン）；E.E.S.400（エチルコハク酸エリスロマイシン）；EryPed200（エチルコハク酸エリスロマイシン）；EryPed400（エチルコハク酸エリスロマイシン）；EryTab（エリスロマイシン遅延放出錠剤）；Erythrocinstearate（ステアリン酸エリスロマイシン）；Ilosone（エリスロマイシンエステル）；PCE DisperTab（エリスロマイシン錠剤粒子）；Pediazole（エチルコハク酸エリスロマイシンとスルフィソキサゾールアセチルの経口懸濁液）；Tao（トロレアンドマイシン）；Zithromax（アジスロマイシン）；及びエリスロマイシン；Cleocin HCl（塩酸クリンダマイシン）；Cleotinホスファート（リン酸クリンダマイシン（elindamycin））；Coly-Mycin M（コリスチンメタナトリウム）；及びVancocin HCl（塩酸バンコマイシン）；Amoxil（アモキシシリン）；Augmentin（アモキシシリン／クラブラン酸カリウム）；Bicillin C-R 900/300（ペニシリンGベンザチンとペニシリンGプロカインの懸濁液）；Bicillin C-R（ペニシリンGベンザチンとペニシリンGプロカインの懸濁液）；Bicillin L-A（ペニシリンGベンザチン懸濁液）；Geoeillin（カルベニシリン（carbencillin））インドナトリウム）；Mezlin（無菌メズロシリンナトリウム）；Omnipen（アンピシリン）；Pen-Vee K（ペニシリンVカリウム）；Pfizerpen（ペニシリンGカリウム）；Pipracil（ピペラシリンナトリウム）；Speetrobid（バカンピシリン-HCl）；Ticar（チカルシリン（tiearicillin））二ナトリウム）；Timentin（チカルシリン二ナトリウムとクラブラン酸カリウム）；Unasyn（アンピシリンナトリウム／スルバクタムナトリウム）；Zosyn（ピペラシリンナトリウムとタゾバクタムナトリウム）；及びジクロキサシリンナトリウム；Achromycin V（テトラサイクリンHCl）；Declo

10

20

30

40

50

mycin (デメクロサイクリンHCL) ; Dynacin (ミノサイクリン (minocycline) HCL) ; Minocin (塩酸ミノサイクリン) ; Monodox (ドキシサイクリン一水和物カプセル剤) ; Terramycin (オキシテトラサイクリン (oxytetracycline)) ; Vectrin (塩酸ミノサイクリン) ; Vibramycinカルシウム (ドキシサイクリンナトリウム) ; Vibramycinヒクラート (ドキシサイクリンヒクラート) ; Vibramycin一水和物 (ドキシサイクリン一水和物) ; Vibra-Tabs (ドキシサイクリン水和物) ; Declomycin (デメクロサイクリンHCL) ; Vibramycin (ドキシサイクリン) ; Dynacin (ミノサイクリン (Minocycline) HCL) ; Terramycin (オキシテトラサイクリンHCL) ; Achromycin Vカプセル5 (テトラサイクリンHCL) ; Linco-mycins ; 及び Cleotin HCL (クリンダマイシンHCL) ; Abelcet (アンホテリシンB脂質錯体) ; AmBisome (アンホテリシンB) ; Amphotec (アンホテリシンBコレステロールスルファート錯体) ; Ancobon (フルシトシン) ; Diflucan (フルコナゾール) ; Fulvicin P/ガンマ (超微小サイズグリセオフルビン) ; Fulvicin P/G 165 及び 330 (超微小サイズグリセオフルビン) ; Grifulvin V (グリセオフルビン) ; Gals-PEG (グリセオフルビン (gxiseofulvin) 超微小サイズ) ; Lamisil (塩酸テルビナフィン) ; Nizoral (ケトコナゾール) ; アンホテリシンB ; Lotrimin (クロトリマゾール) ; Dapsone錠剤 (ダプソン) ; Diflucan (フルコナゾール) ; Monistat-Dermクリーム剤 (ミコナゾール) ; Mycostalin CRC . am (ニスタチン) ; 及び Sporanox (イトラコナゾール) ; Aralen塩酸塩 (クロロキンHCL) ; Aralenホスファート (リン酸クロロキン) ; Dataprim (ピリメタミン) ; Ladam (メフロキンHCL) ; 及び Plaquenil (硫酸ヒドロキシクロロキン (hydroxychloroquine)) ; Capastatスルファート (硫酸カプレオマイシン) ; Myambutol (塩酸エタンブトール) ; Mycobutin (リファブチンカプセル剤) ; Nydrazid (イソニアジド注射剤) ; Paser (アミノサリチル酸) ; Prifiin (リファペンチン) ; Pyrazinamide錠剤 (ピラチナミド) ; Rifadin (リファンピンカプセル剤) ; Rifadin IV (リファンピン注射剤) ; Rifamate (リファンピンとイソニアジド) ; Rifater (リファンピン、イソニアジド及びピラチナミド) ; Seromycin (シクロセリンカプセル剤) ; 硫酸ストレプトマイシン ; Tice BCG (BCGワクチン) ; シクロセリン (seromycinカプセル剤) ; Urised (メテナミン) ; 及び Treacator-SC (エチオナミド錠剤) ; Alferon N (インターフェロンアルファ- α 3) ; Crixivan (硫酸インジナビル) ; Cytovene (ガンシクロビル) ; Cytovene-IV (ガンシクロビルナトリウム) ; Epivir (ラミブジン) ; Famvir (ファムシクロビル) ; Flumadine (リマンタジンHCL) ; Foscavir (フォスカルネット (foscamet) ナトリウム) ; Hivid (ザルシタビン) ; Intron A (インターフェロンアルファ-2b) ; Invirase (サキナビルメシラート) ; Norvir (リトナビル) ; Rebetrol (リバビリン) とイントロンA (インターフェロンアルファ-2b) を含む Rebetron併用療法 ; Rescriptor (デラビルジンメシラート) ; Retrovir (ジドブジン (ziduvudine)) ; Retrovir IV (ジドブジン) ; Symmetrel (アマンタジンHCL) ; Synagis (パリビズマブ) ; Valtrex (バラシクロビルHCL) ; Videx (ジダノシン) ; Viracept (ネルフィナビル (nelfamavir) メシラート) ; Viramune (ネビラピン) ; Virazole (リバビリン) ; Vistide (シドフォビル) ; Zerit (スタブジン (d4T)) ; Symmetrelシロップ剤 (アマンタジンHCL) ; Combivir錠剤 (ラミブジン (lamiduvine)) ; 及び Zovirax (アシクロビル) ; Dapsone錠剤 (ダプソン) ; Daraprim (ピリメタミン) ; Flagyl 3

10

20

30

40

50

75 (メトロニダゾール) ; Flagyl ER錠剤 (メトロニダゾール) ; Flagyl
 I. V. (メトロニダゾール) ; Furoxone (フラゾリドン) ; Mepron (ア
 トバコン) ; 及び Neutrexin (トリメトレキセート (tfimetrexate
) グルクロナート) ; Cipro (シプロフロキサシンHCl) ; Floxin (オフロ
 キサシン) ; Levaquin (レボフロキサシン) ; Mazaquin (ロメフロキサ
 シン (lomefloxacin) HCl) ; Noroxin (ノルフロキサシン) ; P
 enetrex (エノキサシン) ; Raxar (グレパフロキサシンHCl) ; Trov
 an (トロバフロキサシン (trovafloxacin) メシラート) ; 及び Zaga
 m (スパルフフロキサシン) ; Bactrim. (トリメトプリムとスルファメトキサゾー
 ル) ; Bactrim DS (トリメトプリムとスルファメトキサゾールのダブルストレ
 ングス) ; Pediazole (エチルコハク酸エリスロマイシンとスルフィソキサゾー
 ルアセチル) ; Septra (トリメトプリムとスルファメトキサゾール) ; Sept
 ra DS (トリメトプリムとスルファメトキサゾール) ; コトリモキサゾール、スルファ
 ジアジン、Bactrim静注剤 (スルファメトキサゾール) ; スルファピリジン及びP
 ediazole (エチルコハク酸エリスロマイシンとスルフィソキサゾールアセチル)
 ; Furadantin (ニトロフラントイン) ; Macrobid (ニトロフラントイン
 一水和物微結晶) ; Macrofantin (ニトロフラントイン微結晶) ; Monu
 rolサシェ (ホスホマイシントロメタミン) ; NegGramカプレット (ナリジキシ
 ン酸) ; Septra (トリメトプリムとスルファメトキサゾール) ; Septra D
 S (トリメトプリムとスルファメトキサゾール) ; Urised (防腐剤メテナミン、メ
 チレンブルー、サリチル酸フェニル、安息香酸及び副交感神経遮断薬 (硫酸アトロピン)
 ヒヨスチアミンの組み合わせ) ; (オキシテトラサイクリンHCl、スルファメチゾール
 及びフェナゾピリジンHCl) ; (マンデル酸メテナミン) ; Bactroban (ムピ
 ロシン) ; 眼科用Chloromycetin (クロラムフェニコール (Chloram
 phenical)) ; Cortisporin (ネオマイシンと硫酸ポリミキシンBと
 酢酸ヒドロコルチゾンのクリーム剤) ; Ilotycin (エリスロマイシン眼軟膏剤)
 ; NeoDecadron (硫酸ネオマイシン一リン酸デキサメタゾンナトリウム) ; P
 olytrim (トリメトプリムと硫酸ポリチキシン (polythyxin) Bの点眼
 剤) ; Terra-Cortril (オキシテトラサイクリンHClと酢酸ヒドロコルチ
 ゾン) ; Terramycin (オキシテトラサイクリン) ; 及び Tobradex (ト
 ブラマイシンとデキサメタゾンの眼懸濁液及び軟膏剤) ; Vita-A眼軟膏剤、(ビダ
 ラビン (vidatabine)) ; (ノルフロキサシン点眼剤 ; Ciloxan点眼剤
 及び軟膏剤 (シプロフロキサシンHCl) ; 及び Ocuflox点眼剤 (オフィオキサシ
 ン (ofloxacin))、Blephamide眼軟膏剤 (スルファセタミドナトリ
 ウムと酢酸プレドニゾロン) ; 及び Blephamide眼懸濁液 (スルファセタミドナ
 トリウムと酢酸プレドニゾロン (predrdsolone)) ; A/T/
 S (エリスロマイシン) ; Bactroban (ムピロシン) ; Benzamycin (エ
 リスロマイシン一過酸化ベンゾイル局所ゲル) ; Betadine (ポビドン一ヨウ素
 (odine)) ; Cleotin T (リン酸クリンダマイシン局所液剤) ; Clin
 dets (リン酸クリンダマイシン綿撒糸) ; Cortisporin (ネオマイシン、
 硫酸ポリミキシンB及び酢酸ヒドロコルチゾンのクリーム剤) ; Emgel (エリスロマ
 イシン) ; Erycette (エリスロマイシン局所液剤) ; Garamycin (硫酸
 ゲンタマイシン) ; Klaron (ナトリウムスルファセタミドローション剤) ; Myc
 ostaticin (ニスタチンクリーム剤) ; Theramycin Z (エリスロマイシ
 ン局所液剤) ; T-Stat (エリスロマイシン) ; クロロマイセチン (クロラムフェニ
 コール眼軟膏剤) ; Cortisporin (ネオマイシン及び硫酸ポリミキシンB、バ
 シトラシン亜鉛及びヒドロコルチゾン眼軟膏剤) ; Ilotycin (エリスロマイシン)
 ; NeoDeedron (硫酸ネオマイシン一リン酸デキサメタゾンナトリウム) ;
 Polytrim (トリメトプリム及び硫酸ポリミキシンB) ; Terra-Cortr
 il (オキシテトラサイクリンHClと酢酸ヒドロコルチゾン) ; Terramycin

10

20

30

40

50

(オキシテトラサイクリン) ; Ex el derm (硝酸スルコナゾール) ; ファンギゾン (アンホテリシンB経口懸濁液剤) ; Lam is il (塩酸テルビナフィン (ter bi na fine) クリーム剤) ; Lop rox (シクロピロクスオラミン) ; Lot rim in (クロトリマゾール) ; Lot ri sone (クロトリマゾールとジプロピオン酸 (di prop rion ate) ベタメタゾン) ; Men tax (ブテナフィンHCl) ; Mon istat -Denn (硝酸ミコナゾール) ; My ce lex (クロトリマゾール) ; My co stat in (ニスタチン) ; Na ff in (ナフチフィン (nat ti f ine) HCl) ; Ni zo ral ケトコナゾール (Oc eto co na zo le) ; Ny stop (ニスタチン) ; Ox istat (硝酸オキシコナゾール) ; Selsun Rx (2.5%硫化セレンローション剤) ; 及び Spect azo le (硝酸エコナゾール) ; Den av ir (ペンシクロビルクリーム剤) ; 及び Z ov ir ax (アシクロビル) ; Ben zashave 過酸化ベンゾイル (Co enz oyl) ; Bet ad in e (ポビドン-ヨウ素) ; Bet ase pt (グルコン酸クロルヘキシジン) ; Cet a phil (石鹸代替品) ; Clorpact in WCS-90 (ナトリウムオキシクロロセン) ; Dap sone 錠剤 (ダブソン) ; Desquam-E 過酸化ベンゾイル (Co enz oyl) ; Desquam-X (過酸化ベンゾイル) ; Hib ic lens (グルコン酸クロルヘキシジン) ; Hib i stat (グルコン酸クロルヘキシジン (eh lor hex id ine) ; Imp reg on (テトラクロロサリチルアニリド2%) ; Metro Cream (メトロニダゾール) ; Metro Gel (メトロニダゾール) ; Nor itate (メトロニダゾール) ; pH iso Hex (ヘキサクロロフェン洗浄剤) ; Sul fac et -R (ナトリウムスルファセタミド10%と硫黄5%) ; Sul famyl on (酢酸マフェニド (ma ter fide) ; T fia z 過酸化ベンゾイル (Co enz oyl) ; 及び Van oxide -HC 過酸化ベンゾイル (Co enz oyl) ヒドロコルチゾン) ; Act ic in (ペルメトリン) ; El im ite (ペルメトリン) ; Eur ax (クロタミトン) ; Efud ex (フルオロウラシル) ; Flu or op lex が挙げられる。

10

20

【0189】

本発明の特定の実施形態において、1以上の治療剤、特にA.バウマニイ (A. b aumann i i) に対して有効である抗生物質剤などの抗菌剤を、本発明の化合物／組成物と併用及び／又は交互使用して、相加的及び／又は相乗的治療効果を達成することができる。

30

【0190】

一実施形態において、前記1以上の治療剤は、アンピシリン-スルバクタム、メロペネム、イミペネム、リファンピン、ポリミキシンB、セフェピム、コリスチン、トブラマイシン及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0191】

特定の実施形態において、コリスチンを、本発明の化合物／組成物と併用及び／又は交互使用して、相加的及び／又は相乗的治療効果を達成することができる。

【0192】

特定の実施形態において、コリスチン及び1以上のA.バウマニイ (A. b aumann i i) に対して有効な治療剤を、本発明の化合物／組成物と併用及び／又は交互使用して、相加的及び／又は相乗的治療効果を達成することができる。一実施形態において、前記1以上の別の治療剤は、リファンピン、メロペネム及びアジスロマイシンから選択される。

40

【0193】

<医薬組成物>

ヒトなどの宿主は、有効量の活性化合物又はその薬学的に許容されるプロドラッグ若しくは塩を、薬学的に許容される担体又は希釈剤の存在下で、患者に投与することによって治療することができる。活性な材料は、任意の適切な経路、例えば、経口、非経口、静脈、皮内、皮下又は局所によって、液体又は固体の形態で投与することができる。

50

【0194】

(例えば、グラム陰性菌、詳細にはA. バウマニイ (A. baumannii)) 細菌感染症の治療用化合物の任意選択的な用量は、約1～50mg/kg体重/日又は1～20mg/kg体重/日、より一般的には0.1～約100mg/kg体重/日である。薬学的に許容される塩及びプロドラッグの有効用量範囲は、送達すべき親ヌクレオシドの重量に基づいて計算することができる。塩又はプロドラッグがそれ自体で活性を示す場合には、有効用量は、塩若しくはプロドラッグの重量を用いて上記のように推算することができ、又は当業者に既知の他の手段によって推算することができる。

【0195】

適宜に、活性化合物のピーク血漿濃度が約0.2～70M、例えば、約1.0～10uMになるように有効成分を投与すべきである。これは、例えば、食塩水中でもよい、0.1～5%有効成分溶液の静脈注射によって実施することができ、又は有効成分のボラスとして投与することができる。薬物組成物中の活性化合物濃度は、薬物の吸収速度、失活速度及び排泄速度並びに当業者に既知の他の因子によって決まる。さらに理解すべき点として、任意特定の対象に対して、具体的投与計画は、個々の必要性に従って、また、組成物投与者又は組成物投与管理者の専門的判断に従って調節すべきであり、本明細書に記載する濃度範囲は単なる例示にすぎず、特許請求の範囲に記載の組成物の範囲又は実施を限定するものではない。有効成分は、一括投与することができ、又はいくつかの小用量に分割し、各種間隔で投与することができる。

【0196】

化合物は、単位剤型当たり有効成分7～3000mg又は70～1400mgを含む製剤（これらに限定されるものではない）などのいずれか好適な単位剤型で簡便に投与される。50～1000mgの用量が任意選択的である。

【0197】

活性化合物は、当分野で利用可能な、薬学的に許容される担体中で投与することができ、選択した投与経路によって投与することができる。医薬組成物は、調製し、包装し、又は例えば、経口、静脈、筋肉、局所、皮下、直腸、膣、非経口、肺、鼻腔、頬、眼、別の投与経路など1以上の投与経路に適切であり得る各種製剤で販売することができる。活性材料は、液体又は固体の形で投与することができる。想到される他の製剤としては、突出 (projected) ナノ粒子、リポソーム製剤、有効成分を含む再封された赤血球、免疫学に基づく製剤などが挙げられる。

【0198】

活性化合物は、注入又は注射によって静脈又は腹腔内投与することができる。活性化合物又はその塩の溶液は、水又は食塩水中で製造することができ、任意選択的に、無毒の界面活性剤が混合されていてもよい。分散液は、グリセリン、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン、これらの混合物及び油剤中で調製することができる。通常の貯蔵及び使用条件下では、これらの製剤は、微生物の増殖を防止するために防腐剤を含む。

【0199】

注射又は注入に適切な医薬製剤としては、任意選択的に、リポソーム中に封入されていてもよい、無菌注射又は注入用の液剤又は分散液剤を即時調製できるようになされた、有効成分を含む無菌水溶液剤又は分散液剤、無菌散剤などが挙げられる。最終製剤は、製造及び貯蔵条件下で、任意選択的に、無菌で、流動性で、安定である。液体担体又は媒体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセリン、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、植物油、無毒のグリセリルエステル及びこれらの適切な混合物を含む、溶媒又は液体分散媒とすることができる。

【0200】

経口治療投与の場合、活性化合物は、1種類以上の賦形剤と組み合わせることができ、摂取可能な錠剤、口腔錠、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウェハ剤などの製剤で使用する。かかる組成物及び製剤は少なくとも0.1重量%の活性化合物を含む。当然のことながら、組成物及び製剤の割合が所定の単位剤型

10

20

30

40

50

重量の例えば約0.1%～ほぼ100%まで変動し得る。治療上有用なこのような組成物中の活性化化合物量は、投与後に有効用量レベルが得られる量である。

【0201】

錠剤、トローチ剤、丸薬、カプセル剤などは、微結晶セルロース、トラガカントゴム、アラビアゴム、コーンスターチ、ゼラチンなどの結合剤；リン酸二カルシウム、デンプン、ラクトースなどの賦形剤；コーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルギン酸、プリモゲル（primogel）などの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、ステロテス（Sterotes）などの潤滑剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動化剤；スクロース、フルクトース、ラクトース、サッカリン、アスパルテームなどの甘味剤；ペパーミント、サリチル酸メチル、冬緑油、サクランボ香味料などの香味料；及びエンフューヴィルタイド（envuvirtide）（Fuzeon（R））などのペプチド抗菌剤の1以上を含むこともできる。単位剤型がカプセル剤であるときには、単位剤型は、上記種類の材料に加えて、植物油、ポリエチレングリコールなどの液体担体を含むことができる。各種の他材料をコーティングとして存在させることができるか、固形単位剤型の物理的形態を変えるのに存在させることができる。

10

【0202】

一実施形態においては、活性化化合物は、当該化合物が体から急速に排出されるのを防止する担体と一緒に製造され、例えばインプラント及びマイクロカプセル送達系を含めて、徐放製剤などである。生分解性で生体適合性のポリマーを使用することができ、例えば、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、ポリ乳酸などである。かかる製剤の製造方法は当業者には明らかである。これらの材料は、市販品をAlza Corporationから入手することもできる。

20

【0203】

他の製剤も開発することができる。例えば、化合物をリポソーム懸濁液（感染細胞を標的とした、細菌抗原に対するモノクローナル抗体を含むリポソーム）として投与することができる。リポソーム懸濁液は、当業者に既知の方法、例えば、米国特許第4,522,811号に記載の方法によって調製することができる。例えば、リポソーム製剤は、各種脂質（ステアロイルホスファチジルエタノールアミン、ステアロイルホスファチジルコリン、アラカドイル（arachadoyl）ホスファチジルコリン、コレステロールなど）中で製造することができる。

30

【0204】

本発明の医薬組成物は、直腸投与に適切な製剤で調製し、包装し、又は販売することができる。かかる組成物は、例えば、坐剤、貯留浣腸製剤及び直腸若しくは結腸洗浄液剤の形態とすることができる。本発明の医薬組成物は、膣投与に適切な製剤として調製し、包装し、又は販売することもできる。かかる組成物は、例えば、坐剤、タンポン、圧注製剤、膣洗浄液剤などの膣に挿入可能な含浸又は被覆材料の形とすることができる。

【0205】

本発明の医薬組成物は、口腔を介した肺投与に適切な製剤として調製し、包装し、又は販売することができる。かかる製剤は、有効成分を含む直径約0.5～約7ナノメートル又は約1～約6ナノメートルの乾燥粒子を含むことができる。かかる組成物は、簡便には投与用乾燥粉剤の製剤である。この乾燥粉剤は、粒子を含むことができ、粒子の重量で少なくとも98%は直径が0.5ナノメートルを超え、粒子の数量で少なくとも95%の粒子は直径7ナノメートル未満である。代表的には、粒子の重量で少なくとも95%は直径が1ナノメートルを超え、粒子の数量で少なくとも90%の粒子は直径が6ナノメートル未満である。有効成分は、溶液の液滴又は懸濁液の液滴の製剤とすることもでき、例えばその平均直径は約0.1～約200ナノメートルである。

40

【0206】

肺送達に有用であると本明細書に記載した製剤は、本発明の医薬組成物の鼻腔内送達にも有用である。鼻腔内投与に適切な別の製剤は、有効成分を含む平均粒子約0.2～500マイクロメートルの粗粉剤である。

50

【0207】

本発明の医薬組成物は、眼投与に適切な製剤で調製し、包装し、又は販売することができる。局所投与の場合、本発明の化合物は純粋な形、すなわち、液体として適用することができる。しかし、代表的には、本化合物は、組成物又は製剤として、皮膚科学的に許容される担体と組み合わせて皮膚投与される。有用な固体担体としては、タルク、クレイ、微結晶セルロース、シリカ、アルミナなどの微粉固体などが挙げられる。有用な液体担体としては、水、アルコール、グリコール、これらの2種類以上の混合物などが挙げられる。本発明の化合物は、任意選択的に、無毒の界面活性剤を用いても良く、有効なレベルで上記液体担体に溶解又は分散させることができる。芳香剤、追加の抗菌剤などの補助剤は、物性を所定の用途に対して最適化するために添加することができる。生成した液体組成物は、吸収剤パッドを用いて適用することができ、包帯若しくは他の手当用品に含浸させるために使用することができ、又はポンプ型噴霧器若しくはエアゾール噴霧器を用いて患部に噴霧することができる。

10

【0208】

本発明の化合物／組成物は、活性剤の生体吸収、半減期若しくは生体分解を変える分解性若しくは非分解性ポリマー、ヒドロゲル若しくは有機ゲル (g a n o g e l) その他の物理的構築物である徐放製剤で投与しても良い。徐放製剤は、体内若しくは体外で罹患部位に塗布その他の形で適用される材料であってもよい。一実施形態において、本発明は、生分解性のボラス若しくはインプラントを提供する。適切に選択された特定の造影剤を含む徐放製剤を用いて、移植される臓器若しくは組織をコーティングすることで拒絶反応を予防することができる。或いは、感染の可能性がある部位近くにインプラントその他の形で適用することができる。合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸塩及びエステル、脂肪アルコール、改質セルロース、改質無機材料などの増粘剤も、使用者の皮膚に直接塗布するために塗り広げることのできるペースト剤、ゲル剤、軟膏剤、石鹸などを形成するために、液体担体と一緒に使用することができる。

20

【0209】

化合物又は薬学的に許容されるそのプロドラッグ若しくは塩は、他のヌクレオシド化合物を含めて、抗生物質、抗真菌、抗炎症剤、他の抗菌薬など、所望の作用を損なわない他の活性な材料又は所望の作用を補う材料と混合することもできる。非経口、皮内、皮下又は局所適用用の溶液又は懸濁液は、注射用水、食塩水、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、他の合成溶媒などの無菌希釈剤；ベンジルアルコール、メチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウムなどの酸化防止剤；エチレンジアミン四酢酸などのキレート化剤；酢酸塩、クエン酸塩、リン酸塩などの緩衝剤及び塩化ナトリウム、デキストロースなどの張性調節剤を含むことができる。親 (p a r e n t a l) 製剤は、ガラス製又はプラスチック製の、アンプル、使い捨てシリンジ又は複数回投与バイアルに封入することができる。静脈投与する場合には、有用な担体は生理食塩水又はリン酸緩衝食塩水 (P S) である。

30

【0210】

一実施形態において、活性化合物は、身体からの急速な排出に対して化合物を保護する担体とともに調製され、例えば、徐放製剤、例えばインプラント及びマイクロカプセル化送達系である。生分解性で生体適合性のポリマーを用いることができ、例えばエチレンビニルアセテート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル及びポリ乳酸である。そのような製剤の調製方法は、当業者には明らかであろう。それらの材料は、A l z a C o r p o r a t i o nからも市販されている。

40

【0211】

ローション剤などの液体組成物中の化合物濃度は、例えば、約0.1%～約95重量%又は約0.5%～約25重量%である。ゲル、粉体などの半固体又は固体組成物中の濃度は、例えば、約0.1%～100重量%又は約0.5%～約5重量%である。静脈注射、皮下、筋肉若しくは局所投与、注入、摂取又は坐剤の単回投与は一般に約0.001～約5000mgであり、成体の場合、約0.01～約500mg/kgのレベルになるよう

50

に1日約1回～約3回投与する。

【0212】

本発明は、宿主における（例えば、グラム陰性菌、特にA. バウマニイ（A. b a u m a n n i i））細菌の自己複製を阻止するのに有効な量の、本明細書に開示の1種類以上の化合物又はその任意の組み合わせ又はその塩を含む。本化合物は、細胞内での細菌複製を阻止するのに、又は細胞外細菌を中和（すなわち不活性化）する上で有効でありうる。

【0213】

本明細書で使用される場合、「宿主における細菌複製を阻害する」とは、宿主における細菌負荷を、化合物投与を受けなかった以外は同一である宿主における細菌負荷レベルより低いレベルまで低下させることを意味する。哺乳動物における細菌負荷は、化合物投与を受けなかった以外は同一である哺乳動物と比較して約1～12 log 10以上低減することができる。哺乳動物における細菌負荷は、当業界で既知の多くの方法、例えば、哺乳動物からの組織検体若しくは液体サンプルの取得、及びそこで得られた哺乳動物における細菌成分の量の評価によって評価することができ、その評価は、性質上、免疫学的、生化学的又は分子生物学的であり、当業者には周知であり、本明細書において別の箇所に記載されている。細胞における細菌複製の阻害は、哺乳動物における細菌負荷を評価するのに用いられるアッセイと同様若しくは同一のアッセイを用いて評価する。本発明は、本発明の化合物、薬学的に許容されるその塩又は医薬組成物を宿主に投与して（グラム陰性菌などの）細菌による感染症を治療するためのキットも含む。代表的には、宿主はヒトである。キットは、本発明の1種類以上の化合物又はその組み合わせを含み、任意選択的に、取扱説明書を含む。取扱説明書には、本明細書に記載する投与経路のいずれかによって哺乳動物に本組成物を外膜投与することが記載されている。別の実施形態においては、このキットは、哺乳動物に本化合物を投与する前に本発明の組成物を溶解又は懸濁させるのに適切な（一般に無菌）溶媒を含む。

【実施例】

【0214】

核磁気共鳴（NMR）スペクトラムは、Varian INOVA 400（400 MHz）スペクトロメーターで得た。化学シフト（ δ ）は、百万分率（ppm）で報告され、シグナルはs（一重線）、d（二重線）、t（三重線）、q（四重線）、br（広い一重線）、dd（二重線の二重線）、dt（二重線の三重線）及びm（多重線）として記載される。反応はいずれも、Analtechでの薄層クロマトグラフィー（TLC；200 mmシリカゲルGFプレート）又はHPLCを用いてモニタリングした。脱水ジクロロメタン、アセトニトリル、DMF及びTHFは、4 Åモレキュラーシーブスでの脱水によって得た。

【0215】

下記の略称を用いることとした。

【0216】

AcOH：酢酸

Bn：ベンジル

Boc：tert-ブチルオキシカルボニル

DEA：ジイソプロピルエチルアミン

DI水：脱イオン水

DMF：N，N-ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

dppb：1，4-ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン

EDC：N-（3-ジメチルアミノプロピル）-N'-エチルカルボジイミド

EtOAc：酢酸エチル

Hex：ヘキサン

HOBT：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

IPA：イソプロパノール

LDA：リチウムジイソプロピルアミン

Piv：ピバロイル

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ：トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）

$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ ：水酸化パラジウム（II）／炭素

PNB：パラ－ニトロベンジル

SPB：リン酸ナトリウム緩衝液

TBAF：フッ化テトラ－*n*－ブチルアンモニウム

TBS又はTBDMs：*tert*－ブチルジメチルシリル

TEA：トリエチルアミン

TES：トリエチルシリル

TFA：トリフルオロ酢酸

THF：テトラヒドロフラン。

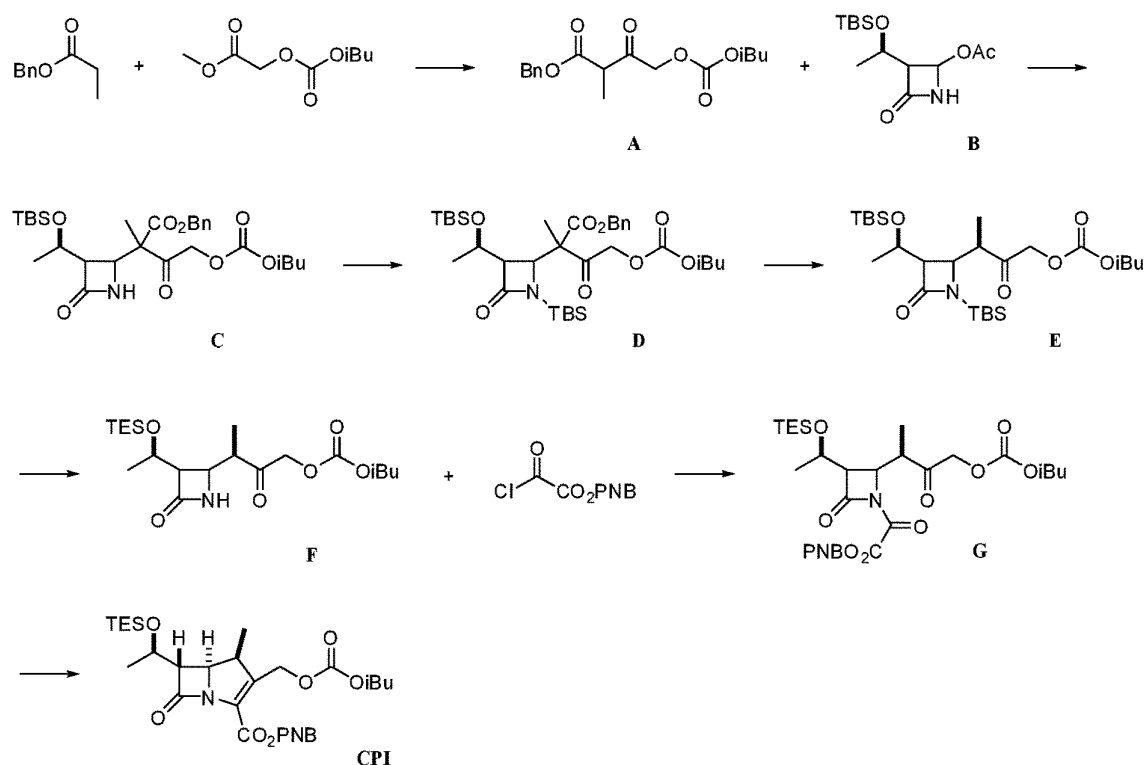
【0217】

カルバペネム中間体（CPI）の製造

【0218】

【化28】

図式1



【0219】

図式1に示した合成図式に従って、カルバペネム中間体（CPI）を製造した。この方法の第1ステップでは、プロピオン酸ベンジルを、LDAの存在下に低温で溶媒中にてイソブトキシカルボニルオキシ酢酸メチルエステルと反応させて、ケトエステルAを形成した。次に、ケトエステルAを、溶媒中にてアセトキシアゼチジノンB（多くの既知の合成経路によって製造）と接触させ、炭酸ナトリウムを加えた。反応が実質的に完結するような温度で一定期間にわたって反応を熟成させて、標的ラクタムCを得た。

【0220】

ラクタムCをDMFなどの溶媒に溶かし、それに好適な塩基（DIEAなど）及びTBSTfを加え、混合物をある温度で一定期間にわたり熟成させた。後処理後、ビス－TBSTf－ケトエステルDを単離した。

【0221】

粗ケトエステルDを、適切な反応容器において酢酸エチルに溶かした。ギ酸及びPd/Cなどの触媒を反応容器に加え、混合物全体を一定期間にわたり適切な水素圧で水素化して（約0.28～約0.34MPa（40～50psi））、脱炭酸反応が進行して完結するようにした。反応混合物をセライト（R）層で濾過し、溶媒を減圧下に除去した。生成物Eを、カラムクロマトグラフィーによる精製によって単離した。

【0222】

次に、ビス-*t*-B-SケトラクタムEを2N HCl/アセトニトリルを用いて脱シリル化し、標準的な水系後処理後に生成物を単離した。粗生成物をCH₂Cl₂などの溶媒に溶かし、トリエチルシリルクロライド及びイミダゾールと室温で数時間反応させた（TLCによってモニタリング）。水系後処理後、O-*t*-E-SケトラクタムFを単離し、シリカゲルで精製した。

【0223】

好適な溶媒（例えばCH₂Cl₂）中、塩基（例えばDIEA）の存在下にケトラクタムFを

-ニトロベンジルオキサリルクロライドと反応させることで、N-PNB、O-*t*-E-SケトラクタムGを製造した。混合物を一定期間（及び適切な温度で）熟成させて、適切な手段（例えば、TLC又はHPLC）によるモニタリングで実質的に反応完了させた。通常の方法での後処理後に、中間体Gを単離した。

【0224】

化合物Gの好適な溶媒中溶液に、亜リン酸トリエチルを加え、TLCによって反応完結するまで混合物を加熱還流した。適切な方法での後処理及び精製後に、CPIを単離した。

【0225】

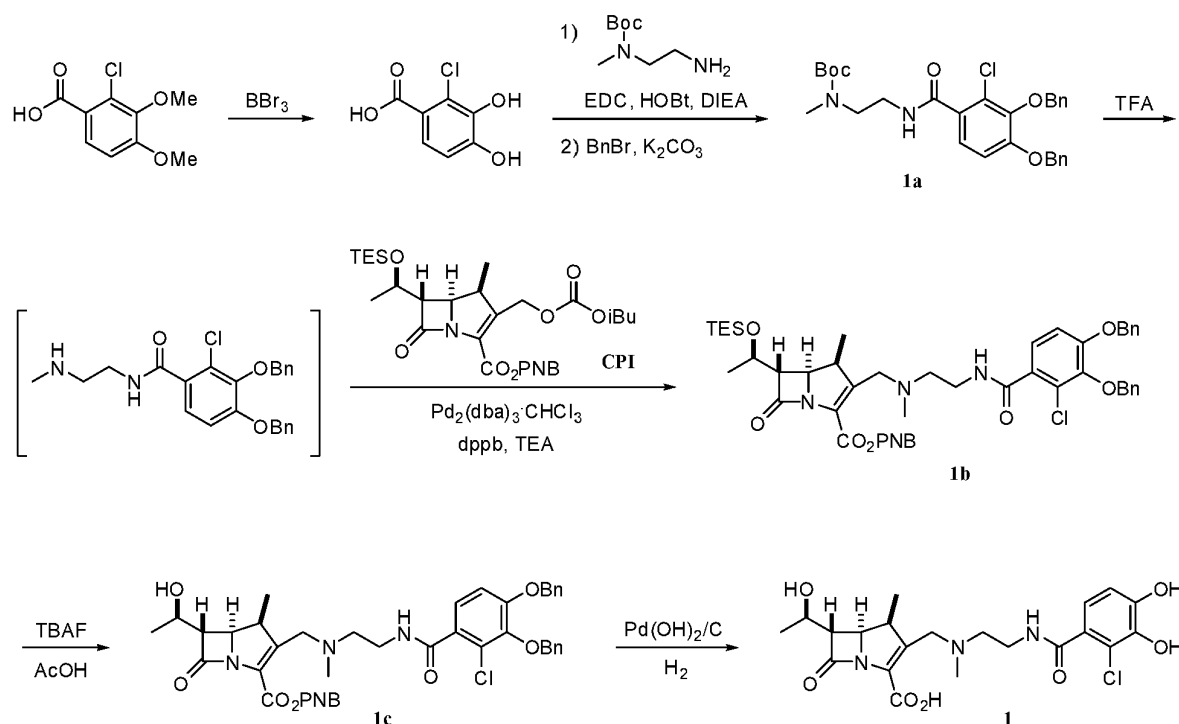
グラム陰性活性カルバペネム類の製造

【実施例1】：1の合成

【0226】

【化29】

図式2

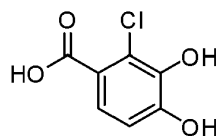


【0227】

ステップ 1

【0228】

【化30】



10

【0229】

2-クロロ-3,4-ジメトキシ安息香酸 (9.8 g、45 mmol) の CH_2Cl_2 (40 mL) 中混合物に、 N_2 下に 0°C で 10 分間かけて BBr_3 溶液 (1.0 M CH_2Cl_2 中溶液) (180 mL、180 mmol) を加えた。 0°C で室温で 3 時間攪拌後、反応溶液を 2 M HCl (600 mL) / 氷に投入し、次に EtOAc (1.2 リットル) で抽出した。相分離後、有機層を H_2O で洗浄し (150 mL で 3 回)、 MgSO_4 で脱水し、減圧下に濃縮した。粗 2-クロロ-3,4-ジヒドロキシ安息香酸 (7.68 g、91%) は分光学的に純粋であり、次の反応に直接用いた。

【0230】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 、400 MHz) : δ 12.65 (br s、1H)、10.36 (s、1H)、9.27 (s、1H)、7.23 (d、 $J=8.4$ Hz、1H)、6.77 (d、 $J=8.4$ Hz、1H)。

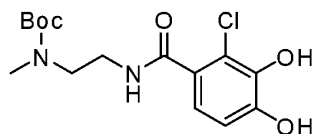
20

【0231】

ステップ 2

【0232】

【化31】



30

【0233】

$\text{N-Boc-N-メチルエチレンジアミン}$ (536 μL 、3.0 mmol) の CH_2Cl_2 (15 mL) 中溶液に、室温で $\text{HOBT} \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (668 mg、4.2 mmol)、 DIEA (1.05 mL、6.0 mmol)、2-クロロ-3,4-ジヒドロキシ安息香酸 (679 mg、3.6 mmol) 及び $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ (805 mg、4.2 mmol) をそれぞれ加えた。終夜攪拌後、反応混合物を EtOAc (150 mL) で希釈し、半飽和 NH_4Cl (40 mL) 及び塩水で洗浄した。有機相を MgSO_4 で脱水し、減圧下に濃縮した。粗カテコール (860 mg) を、次の反応に直接用いた。

40

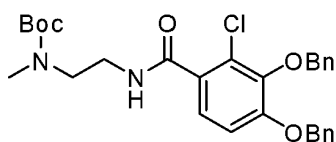
【0234】

ステップ 3

【0235】

50

【化32】



1a

10

【0236】

粗カテコール（860mg、2.5mmol）のDMF（5mL）中溶液に、室温で K_2CO_3 （1.38g、10mmol）及びBnBr（714 μ L、6.0mmol）を加えた。終夜攪拌後、反応混合物をEtOAc（150mL）で希釈し、 H_2O （25mLで3回）及び塩水で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で脱水し、減圧下で濃縮した。粗取得物をシリカゲルカラム（Hex/EtOAc=5/5から3/7）で精製して、やや黄褐色様のペーストとして1a（1.05g、2ステップで66%）を得た。

【0237】

^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) : δ 7.47–7.30 (m, 11H)、6.91 (br, 1H)、5.15 (s, 2H)、5.02 (s, 2H)、3.60 (q, J = 5.6 Hz, 2H)、3.49 (br, 2H)、2.92 (s, 3H)、1.42 (s, 9H)。

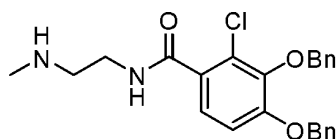
20

【0238】

ステップ4

【0239】

【化33】



30

【0240】

1a（1.50g、2.86mmol）の CH_2Cl_2 （15mL）中溶液に、室温でTFA（4.35mL、57.2mmol）を加えた。室温で24時間攪拌後、溶液を濃縮した。残留物を、飽和 $NaHCO_3$ （40mL）で処理し、次にEtOAc（150mL）及び H_2O （80mL）で希釈した。相抽出後、水相を酢酸エチル（50mL）でさらに抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ で脱水し、濃縮して、粗アミン（1.20g、98%）を得て、それをそれ以上精製せずに次のステップで用いた。

40

【0241】

^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) : δ 7.47–7.28 (m, 11H)、6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.10 (s, 2H)、4.99 (s, 2H)、3.62 (q, J = 5.6 Hz, 2H)、3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.55 (s, 3H)。

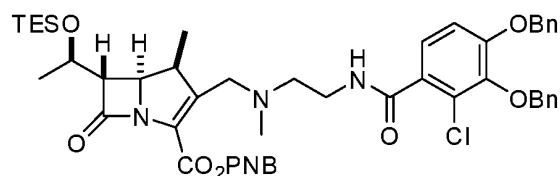
【0242】

ステップ5

【0243】

50

【化 3 4】



1b

10

【0 2 4 4】

脱気した $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (104 mg、0.10 mmol) 及び dppb (128 mg、0.30 mmol) のトルエン (10 mL) 中溶液を、 N_2 下に室温で 1 時間攪拌した。次に、その溶液を、別の脱気した CPI (591 mg、1.0 mmol) 及び粗アミン (425 mg、1.0 mmol) の THF (5 mL) 中溶液に移した。次に、TEA (139 μL 、1.0 mmol) を加えた。終夜攪拌後、反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラム ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=100/0$ から $98/2$) で精製して、1b (800 mg、89%) を橙赤色ペーストとして得た。

【0 2 4 5】

^1H NMR (CDCl_3 、400 MHz) : δ 8.19 (d、 $J=8.4$ Hz、2H)、7.65 (d、 $J=8.4$ Hz、2H)、7.53 (d、 $J=8.4$ Hz、1H)、7.46–7.30 (m、10H)、6.96 (d、 $J=8.4$ Hz、1H)、6.90 (t、 $J=4.4$ Hz、1H)、5.42 (d、 $J=13.6$ Hz、1H)、5.18 (d、 $J=14.4$ Hz、1H)、5.15 (s、2H)、5.02 (s、2H)、4.28–4.21 (m、1H)、4.19 (dd、 $J=10.4$ 、3.2 Hz、1H)、3.91 (d、 $J=14.4$ Hz、1H)、3.64–3.48 (m、2H)、3.31–3.23 (m、1H)、3.21 (dd、 $J=5.6$ 、3.2 Hz、1H)、3.15 (dd、 $J=14.0$ 、1.2 Hz、1H)、2.68–2.54 (m、2H)、2.23 (s、3H)、1.22 (d、 $J=6.4$ Hz、3H)、1.11 (d、 $J=7.2$ Hz、3H)、0.92 (t、 $J=8.0$ Hz、9H)、0.58 (q、 $J=8.0$ Hz、6H)。

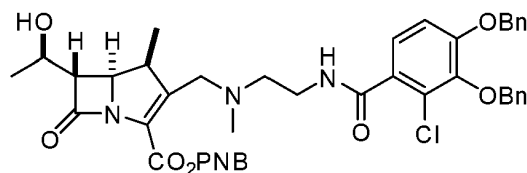
20

30

【0 2 4 6】

ステップ 6

【化 3 5】



1c

40

【0 2 4 7】

1b (800 mg、0.89 mmol) の THF (25 mL) 中溶液に、 0°C で、AcOH (102 μL 、1.78 mmol) 及び TBAF (1.0 M THF 中溶液) (2.67 mL、2.67 mmol) をそれぞれ加えた。室温で 2 時間攪拌後、反応溶液を 0.25 M SPB (pH 7.0、80 mL) で反応停止し、EtOAc で抽出した (40 mL で 2 回)。合わせた有機層を MgSO_4 で脱水し、減圧下に濃縮した。粗取得物をシリカゲルカラム ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=100/0$ から $97/3$) で精製して、1c (520 mg、75%) をオフホワイト泡状物として得た。

50

【0248】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.20 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.46–7.31 (m, 10H), 6.96 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.85 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 5.20–5.15 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 4.24–4.14 (m, 2H), 3.91 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.64–3.46 (m, 2H), 3.35–3.25 (m, 1H), 3.22 (dd, $J=6.0, 2.8$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.68–2.51 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.91 (br s, 1H), 1.30 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J=7.6$ Hz, 3H)。

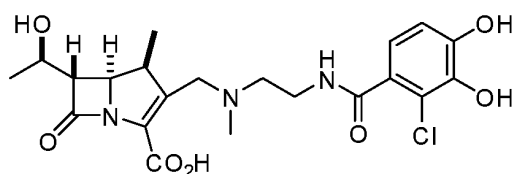
10

【0249】

ステップ7

【0250】

【化36】



1

20

【0251】

1c (392 mg, 0.5 mmol) の THF (20 mL)、0.25 M SPB (pH 7.0) (20 mL) 及び IPA (10 mL) 中混合物に、0℃で $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20 重量%、351 mg) を加えた。 H_2 下に 0℃で 1 時間攪拌後、反応混合物を DI 水及び EtOAc (各 20 mL) で希釈し、セライトで濾過した。フィルターケーキを DI 水及び EtOAc で繰り返し洗浄した (各 60 mL)。相分離後、水相を凍結乾燥した。粗取得物を樹脂カラム (SP-207) で精製して、1 (代表的には収率 35~50%) を、やや紫色若しくは白色の綿毛状固体として得た。

30

【0252】

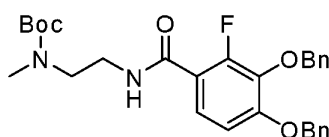
^1H NMR (D_2O , 400 MHz) : δ 6.85 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.20–4.28 (m, 2H), 4.01–3.96 (m, 2H), 3.80–3.70 (m, 2H), 3.51–3.47 (m, 1H), 3.40–3.16 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.28 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0253】

【実施例2】：2の合成

【0254】

【化37】



2a

40

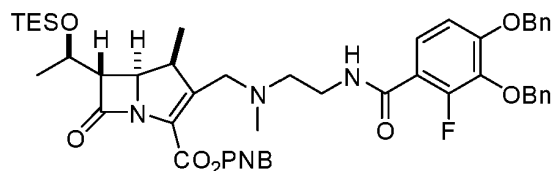
50

【0255】

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ 7.80–7.70 (br, 1H)、7.42–7.29 (m, 10H)、6.86–6.79 (br, 1H)、5.15 (s, 2H)、5.06 (s, 2H)、3.63–3.55 (br, 2H)、3.54–3.45 (br, 2H)、2.90 (s, 3H)、1.42 (s, 9H)。

【0256】

【化38】



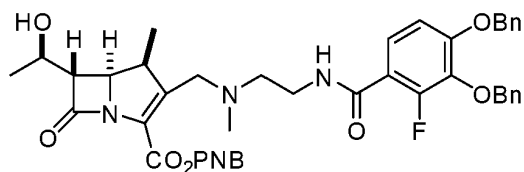
2b

【0257】

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.20 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H)、7.81 (t, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H)、7.66 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H)、7.42–7.28 (m, 10H)、7.15–7.08 (m, 1H)、6.85 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H)、5.45 (d, $J=14.0\text{ Hz}$, 1H)、5.21 (d, $J=14.4\text{ Hz}$, 1H)、5.16 (s, 2H)、5.06 (s, 2H)、4.24 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H)、4.21 (dd, $J=10.0, 2.8\text{ Hz}$, 1H)、3.92 (d, $J=14.4\text{ Hz}$, 1H)、3.64–3.48 (m, 2H)、3.39–3.29 (m, 1H)、3.23–3.15 (m, 2H)、2.68–2.50 (m, 2H)、2.23 (s, 3H)、1.18 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 3H)、1.14 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H)、0.91 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 9H)、0.57 (q, $J=7.6\text{ Hz}$, 6H)。

【0258】

【化39】



2c

【0259】

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.21 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H)、7.80 (t, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H)、7.65 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H)、7.43–7.29 (m, 10H)、7.15–7.08 (m, 1H)、6.86 (dd, $J=8.8, 1.2\text{ Hz}$, 1H)、5.49 (d, $J=13.6\text{ Hz}$, 1H)、5.21 (d, $J=14.0\text{ Hz}$, 1H)、5.17 (s, 2H)、5.07 (s, 2H)、4.20–4.14 (m, 2H)、3.92 (d, $J=15.2\text{ Hz}$, 1H)、3.61–3.51 (m, 2H)、3.44–3.35 (m, 1H)、3.22 (dd, $J=6.4, 3.2\text{ Hz}$, 1H)、3.16 (d, $J=14.4\text{ Hz}$, 1H)、2.68–2.50 (m, 2H)、2.24 (s, 3H)、1.70 (br s, 1H)、1.27 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 3H)、1.13 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H)。

【0260】

10

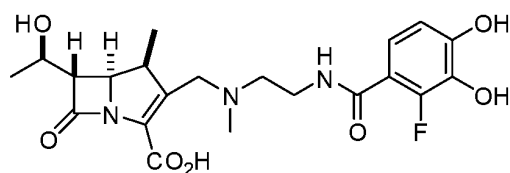
20

30

40

50

【化 4 0】



2

【0 2 6 1】

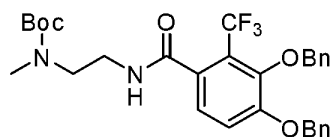
^1H NMR (D_2O , 400 MHz) : δ 7.18–7.08 (m, 1H)、6.74–6.65 (m, 1H)、4.27–4.15 (m, 2H)、4.05–3.92 (m, 2H)、3.82–3.69 (m, 2H)、3.49–3.44 (m, 1H)、3.43–3.10 (m, 3H)、2.89 (s, 3H)、1.27 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)、1.16 (s, 3H)。

【0 2 6 2】

【実施例 3】 : 3 の合成

【0 2 6 3】

【化 4 1】



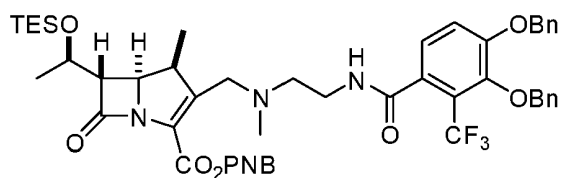
3a

【0 2 6 4】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 7.44–7.30 (m, 10H)、7.11 (s, 2H)、5.16 (s, 2H)、5.06 (s, 2H)、3.61–3.53 (br, 2H)、3.52–3.42 (br, 2H)、2.92 (s, 3H)、1.40 (s, 9H)。

【0 2 6 5】

【化 4 2】

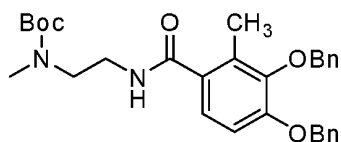


3b

【0 2 6 6】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.17 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.43–7.30 (m, 10H)、7.17 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)、7.14 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、6.20 (t, $J=4.8$ Hz, 1H)、5.35 (d, $J=13.6$ Hz, 1H)、5.15 (s, 2H)、5.11 (d, $J=14.0$ Hz, 1H)、5.07 (s, 2H)、4.27–4.22 (m, 1H)、4.18 (dd, $J=10.0, 2.8$ Hz, 1H)、3.87 (d, $J=14.4$ Hz, 1H)、3.58–3.46 (m, 2H)、3.23–3.1

【化 4 5】



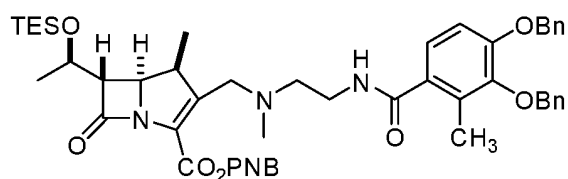
4a

【0 2 7 3】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.44–7.25 (m, 10 H)、7.11 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H)、6.79 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H)、5.13 (s, 2 H)、4.94 (s, 2 H)、3.59–3.53 (m, 2 H)、3.49–3.43 (m, 2 H)、2.91 (s, 3 H)、2.37 (s, 3 H)、1.41 (s, 9 H)。

【0 2 7 4】

【化 4 6】



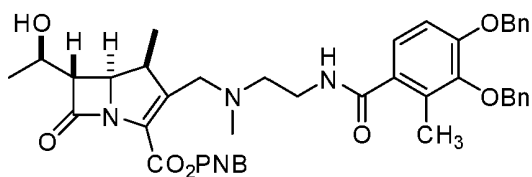
4b

【0 2 7 5】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.17 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H)、7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H)、7.42–7.30 (m, 10 H)、7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H)、6.81 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H)、6.23 (br, 1 H)、5.37 (d, $J=14.4$ Hz, 1 H)、5.14–5.10 (m, 3 H)、4.95 (s, 2 H)、4.24 (t, $J=6.0$ Hz, 1 H)、4.18 (dd, $J=10.4$, 3.2 Hz, 1 H)、3.88 (d, $J=14.4$ Hz, 1 H)、3.53–3.50 (m, 2 H)、3.25–3.20 (m, 2 H)、3.11 (d, $J=14.0$ Hz, 1 H)、2.63–2.52 (m, 2 H)、2.36 (s, 3 H)、2.21 (s, 3 H)、1.22 (d, $J=6.0$ Hz, 3 H)、1.10 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H)、0.92 (t, $J=7.6$ Hz, 9 H)、0.58 (q, $J=8.0$ Hz, 6 H)。

【0 2 7 6】

【化 4 7】



4c

【0 2 7 7】

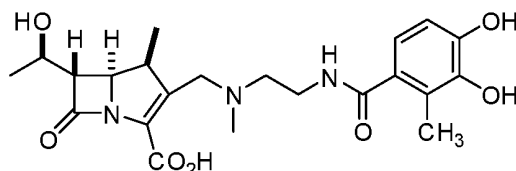
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.18 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H)、7.61 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H)、7.49–7.30 (m, 10 H)、7.09

(d、J=8.0 Hz、1H)、6.82 (d、J=8.8 Hz、1H)、6.31 (br、1H)、5.42 (d、J=14.0 Hz、2H)、5.14–5.09 (m、3H)、4.95 (d、J=2H)、4.18 (t、J=6.4 Hz、1H)、4.12 (dd、J=10.4、3.2 Hz、1H)、3.91 (d、J=14.4 Hz、1H)、3.58–3.45 (m、2H)、3.25–3.20 (m、2H)、3.11 (d、J=14.4 Hz)、2.69–2.50 (m、2H) 2.35 (s、3H)、2.23 (s、3H)、1.28 (d、J=6.4 Hz、3H)、1.08 (d、J=7.6 Hz、3H)。

【0278】

【化48】

10



4

【0279】

^1H NMR (400 MHz、 D_2O) δ 6.93 (d、J=8.4 Hz、1H)、6.77 (d、J=8.8 Hz、1H)、4.25–4.19 (m、2H)、3.86–3.82 (m、2H)、3.68 (br、2H)、3.48–3.46 (m、1H)、3.24–3.19 (m、2H)、3.17–3.03 (m、1H)、2.74 (s、3H)、2.22 (s、3H)、1.27 (d、J=6 Hz、3H)、1.17 (d、J=7.6 Hz、3H)。

【0280】

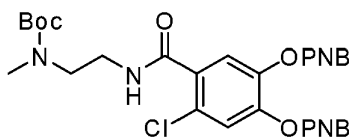
【実施例5】：5の合成

【0281】

【化49】

20

30



5a

【0282】

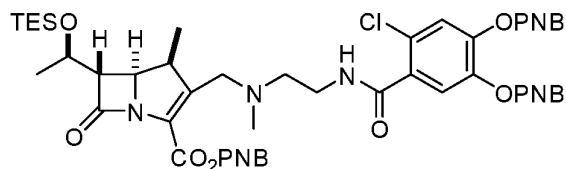
^1H NMR (CDCl_3 、400 MHz) : δ 8.30–8.23 (m、4H)、7.61 (d、J=8.4 Hz、4H)、7.48–7.41 (br、1H)、7.10–7.05 (br、1H)、6.90 (s、1H)、5.26 (s、4H)、3.63–3.56 (m、2H)、3.52–3.46 (br、2H)、2.91 (s、3H)、1.41 (s、9H)。

【0283】

40

50

【化50】



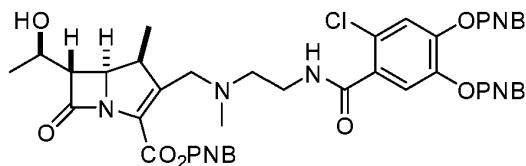
5b

【0284】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.29–8.19 (m, 6H)、7.67–7.59 (m, 7H)、7.19 (t, $J=5.6$ Hz, 1H)、6.89 (s, 1H)、5.44 (d, $J=14.0$ Hz, 1H)、5.27 (s, 2H)、5.25 (s, 2H)、5.21 (d, $J=14.0$ Hz, 1H)、4.27–4.21 (m, 1H)、4.17 (dd, $J=10.4$, 2.8 Hz, 1H)、3.92 (d, $J=14.8$ Hz, 1H)、3.62–3.51 (m, 2H)、3.34–3.25 (m, 1H)、3.22 (dd, $J=6.0$, 3.2 Hz, 1H)、3.16 (d, $J=14.8$ Hz, 1H)、2.68–2.54 (m, 2H)、2.22 (s, 3H)、1.25 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)、1.12 (d, $J=7.6$ Hz, 3H)、0.93 (t, $J=8.0$ Hz, 9H)、0.59 (q, $J=8.0$ Hz, 6H)。

【0285】

【化51】



5c

【0286】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.29–8.20 (m, 6H)、7.67–7.60 (m, 6H)、7.57 (s, 1H)、7.13 (t, $J=5.2$ Hz, 1H)、6.90 (s, 1H)、5.47 (d, $J=14.0$ Hz, 1H)、5.27 (s, 2H)、5.26 (s, 2H)、5.21 (d, $J=13.6$ Hz, 1H)、4.28–4.22 (m, 1H)、4.16 (dd, $J=10.0$, 2.8 Hz, 1H)、3.92 (d, $J=14.8$ Hz, 1H)、3.62–3.51 (m, 2H)、3.38–3.28 (m, 1H)、3.24 (dd, $J=6.8$, 3.2 Hz, 1H)、3.16 (d, $J=14.8$ Hz, 1H)、2.69–2.52 (m, 2H)、2.23 (s, 3H)、1.66 (d, $J=5.2$ Hz, 1H)、1.35 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)、1.13 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0287】

10

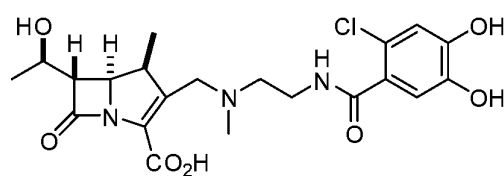
20

30

40

50

【化52】



5

10

【0288】

^1H NMR (D_2O , 400 MHz) : δ 7.00 (s, 1H)、6.80 (s, 1H)、4.28–4.18 (m, 2H)、3.94–3.61 (m, 4H)、3.49–3.44 (m, 1H)、3.27–3.14 (m, 2H)、3.10–2.98 (m, 1H)、2.69 (s, 3H)、1.27 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)、1.16 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

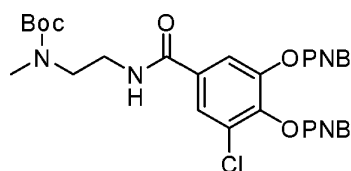
【0289】

【実施例6】：6の合成

【0290】

【化53】

20



6a

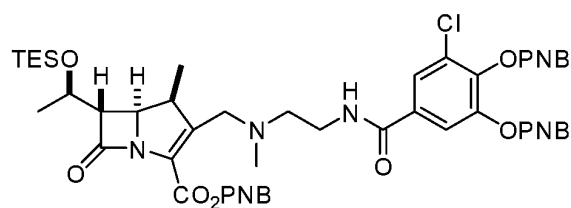
【0291】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.23 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、8.20 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.73–7.68 (br, 1H)、7.62 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.57 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.51 (br s, 1H)、7.48 (br s, 1H)、5.26 (s, 2H)、5.20 (s, 2H)、3.60–3.50 (m, 4H)、2.93 (s, 3H)、1.47 (s, 9H)。

【0292】

【化54】

30



6b

40

【0293】

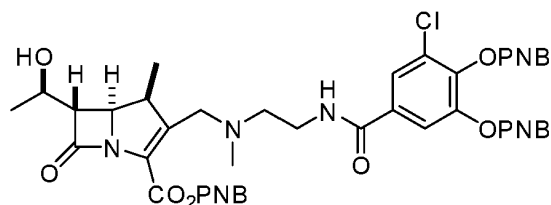
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.26–8.18 (m, 6H)、7.67–7.54 (m, 7H)、7.30 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)、6.77 (t, $J=4.8$ Hz, 1H)、5.45 (d, $J=14.4$ Hz, 1H)、5.28–5.23 (m, 3H)、5.20 (s, 2H)、4.29–4.21 (m, 2H)、3.95 (d

50

、 $J=14.8\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 $3.58-3.51\text{ (m, }2\text{ H)}$ 、 $3.34-3.24\text{ (m, }2\text{ H)}$ 、 $3.12\text{ (d, }J=14.4\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $2.68-2.55\text{ (m, }2\text{ H)}$ 、 $2.24\text{ (s, }3\text{ H)}$ 、 $1.24\text{ (d, }J=6.0\text{ Hz, }3\text{ H)}$ 、 $1.20\text{ (d, }J=7.2\text{ Hz, }3\text{ H)}$ 、 $0.92\text{ (t, }J=8.0\text{ Hz, }9\text{ H)}$ 、 $0.60\text{ (q, }J=8.0\text{ Hz, }6\text{ H)}$ 。

【0294】

【化55】



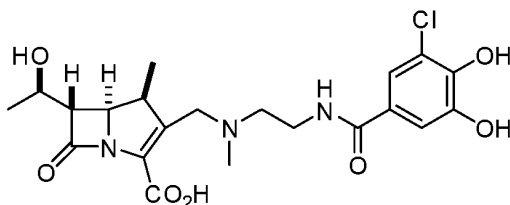
6c

【0295】

$^1\text{H NMR (CDCl}_3, 400\text{ MHz)}$: $\delta 8.26-8.18\text{ (m, }6\text{ H)}$ 、 $7.66-7.55\text{ (m, }6\text{ H)}$ 、 $7.53\text{ (d, }J=1.6\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $7.30\text{ (d, }J=2.0\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $6.70\text{ (t, }J=4.8\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $5.49\text{ (d, }J=13.6\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $5.27\text{ (s, }2\text{ H)}$ 、 $5.22\text{ (d, }J=13.6\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $5.21\text{ (s, }2\text{ H)}$ 、 $4.30-4.22\text{ (m, }1\text{ H)}$ 、 $4.20\text{ (dd, }J=9.2, 2.4\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $3.96\text{ (d, }J=14.4\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $3.57-3.50\text{ (m, }2\text{ H)}$ 、 $3.38-3.29\text{ (m, }1\text{ H)}$ 、 $3.28\text{ (dd, }J=6.0, 2.8\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $3.12\text{ (d, }J=14.4\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $2.68-2.53\text{ (m, }2\text{ H)}$ 、 $2.25\text{ (s, }3\text{ H)}$ 、 $1.74\text{ (d, }J=3.6\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $1.33\text{ (d, }J=6.4\text{ Hz, }3\text{ H)}$ 、 $1.19\text{ (d, }J=7.2\text{ Hz, }3\text{ H)}$ 。

【0296】

【化56】



6

【0297】

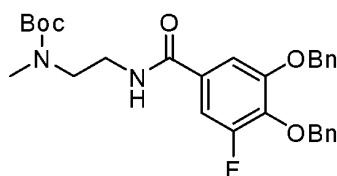
$^1\text{H NMR (D}_2\text{O, }400\text{ MHz)}$: $\delta 7.39\text{ (s, }1\text{ H)}$ 、 $7.15\text{ (s, }1\text{ H)}$ 、 $4.25-4.09\text{ (m, }2\text{ H)}$ 、 $4.02-3.82\text{ (m, }2\text{ H)}$ 、 $3.78-3.62\text{ (m, }2\text{ H)}$ 、 $3.47-3.42\text{ (m, }1\text{ H)}$ 、 $3.37-3.10\text{ (m, }3\text{ H)}$ 、 $2.81\text{ (s, }3\text{ H)}$ 、 $1.25\text{ (d, }J=6.4\text{ Hz, }3\text{ H)}$ 、 $1.14\text{ (d, }J=5.2\text{ Hz, }3\text{ H)}$ 。

【0298】

【実施例7】：7の合成

【0299】

【化57】



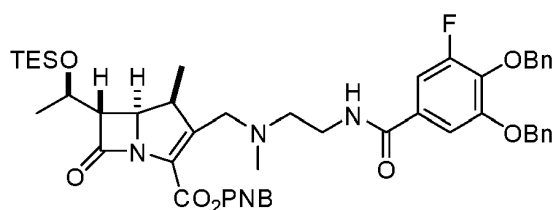
7a

【0300】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.52–7.15 (comp, 12 H)、5.14 (s, 4 H)、3.59–3.45 (comp, 4 H) 2.90 (s, 3 H) 1.44 (s, 9 H)。

【0301】

【化58】



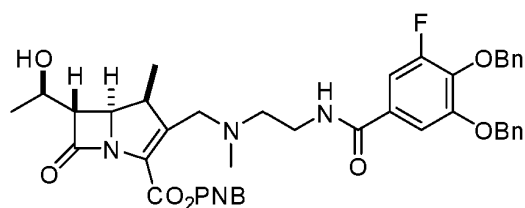
7b

【0302】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.20 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H)、7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H)、7.42–7.29 (m, 11 H)、7.03 (dd, $J=11.2$ 、1.6 Hz, 1 H)、6.56 (br, 1 H)、5.44 (d, $J=14.0$ Hz, 1 H)、5.19 (d, 14.0 Hz, 1 H)、5.15 (s, 4 H)、4.27–4.19 (m, 2 H)、3.93 (d, $J=14.4$ Hz, 1 H)、3.56–3.50 (m, 2 H)、3.28–3.20 (m, 2 H)、3.09 (d, $J=14.0$ Hz, 1 H)、2.63–2.52 (m, 2 H)、2.23 (s, 3 H)、1.22 (d, $J=6.0$ Hz, 3 H)、1.14 (d, $J=7.2$ Hz, 3 H)、0.92 (t, $J=7.6$ Hz, 9 H)、0.58 (q, $J=7.6$ Hz, 6 H)。

【0303】

【化59】



7c

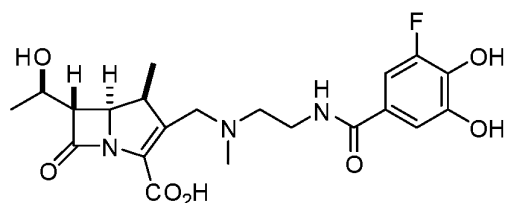
【0304】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.21 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H)、7.64 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H) 7.43–7.29 (m, 11 H)、7.04 (d, $J=12.8$ Hz, 1 H)、6.60 (m, 1 H)、5.47 (d, $J=13.6$ Hz,

z、1H)、5.19 (d、J=14.0 Hz、1H)、4.29–4.13 (m、2H)、3.93 (d、J=14.4 Hz、1H)、3.56–3.50 (m、2H)、3.35–3.23 (m、2H)、3.08 (d、J=14.0 Hz、1H)、2.68–2.53 (m、2H)、2.24 (s、3H)、1.31 (d、J=6.4 Hz、3H)、1.13 (d、J=7.2 Hz、3H)。

【0305】

【化60】



7

【0306】

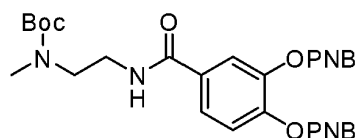
^1H NMR (400 MHz、 D_2O) : δ 7.18–7.02 (m、2H)、4.21–4.10 (m、2H)、4.01–3.91 (m、2H)、3.71 (br、2H)、3.44 (s、1H)、3.40–3.13 (m、3H)、2.88 (s、3H)、1.27–1.12 (m、6H)。

【0307】

【実施例8】：8の合成

【0308】

【化61】



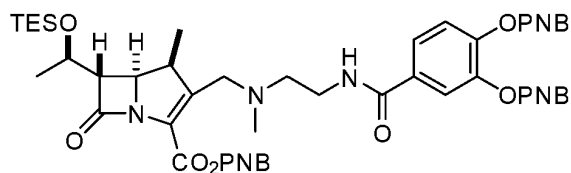
8a

【0309】

^1H NMR (CDCl_3 、400 MHz) : δ 8.27–8.22 (m、4H)、7.64 (d、J=8.8 Hz、2H)、7.62 (d、J=8.8 Hz、2H)、7.57 (br s、1H)、7.50–7.42 (br、1H)、7.40–7.35 (br、1H)、6.89 (d、J=8.8 Hz、1H)、5.30 (s、2H)、5.28 (s、2H)、3.59–3.46 (m、4H)、2.91 (s、3H)、1.42 (s、9H)。

【0310】

【化62】



8b

10

20

30

40

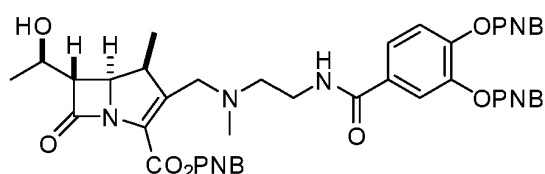
50

【0311】

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.27–8.18 (m, 6H)、7.66–7.59 (m, 6H)、7.58 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H)、7.21 (dd, $J=8.4, 2.0\text{ Hz}$, 1H)、6.88 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H)、6.54 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H)、5.42 (d, $J=14.4\text{ Hz}$, 1H)、5.30 (s, 2H)、5.28 (s, 2H)、5.20 (d, $J=13.6\text{ Hz}$, 1H)、4.27–4.21 (m, 1H)、4.17 (dd, $J=10.8, 3.2\text{ Hz}$, 1H)、3.91 (d, $J=14.4\text{ Hz}$, 1H)、3.59–3.47 (m, 2H)、3.30–3.20 (m, 2H)、3.16 (d, $J=14.4\text{ Hz}$, 1H)、2.68–2.52 (m, 2H)、2.24 (s, 3H)、1.23 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 3H)、1.15 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H)、0.92 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 9H)、0.58 (q, $J=8.0\text{ Hz}$, 6H)。

【0312】

【化63】



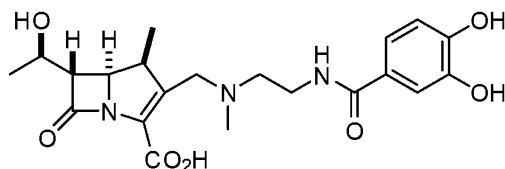
8c

【0313】

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.27–8.19 (m, 6H)、7.66–7.60 (m, 6H)、7.56 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H)、7.23–7.19 (m, 1H)、6.90 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H)、6.50 (t, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H)、5.46 (d, $J=14.0\text{ Hz}$, 1H)、5.30 (s, 2H)、5.29 (s, 2H)、5.21 (d, $J=13.6\text{ Hz}$, 1H)、4.27–4.19 (m, 1H)、4.14 (dd, $J=10.4, 3.2\text{ Hz}$, 1H)、3.91 (d, $J=14.4\text{ Hz}$, 1H)、3.60–3.42 (m, 2H)、3.35–3.25 (m, 1H)、3.23 (dd, $J=6.8, 2.8\text{ Hz}$, 1H)、3.14 (d, $J=14.8\text{ Hz}$, 1H)、2.68–2.50 (m, 2H)、2.24 (s, 3H)、1.67 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H)、1.33 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H)、1.13 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H)。

【0314】

【化64】



8

【0315】

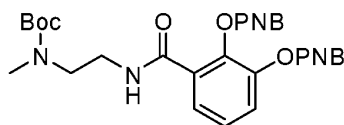
^1H NMR (D_2O , 400MHz) : δ 7.38–7.20 (br, 2H)、6.89 (s, 1H)、4.25–4.08 (m, 2H)、3.95–3.60 (m, 2H)、3.47–3.39 (m, 1H)、3.32–3.00 (m, 3H)、2.75 (s, 3H)、1.24 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 3H)、1.13 (s, 3H)。

【0316】

【実施例9】：9の合成

【0317】

【化65】



9a

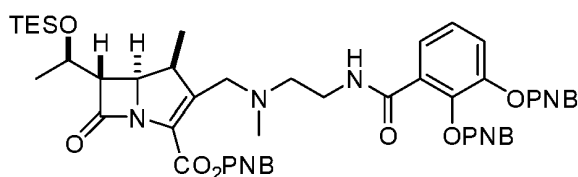
10

【0318】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.22 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.68–7.52 (m, 5H), 7.19–7.04 (m, 2H), 5.21 (s, 4H), 3.55–3.40 (m, 2H), 3.37 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。

【0319】

【化66】



9b

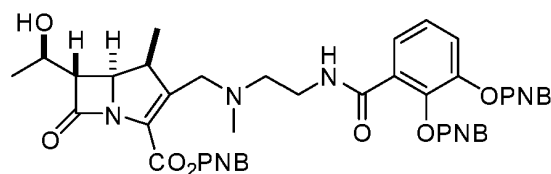
20

【0320】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.26–8.16 (m, 6H), 7.68–7.52 (m, 8H), 7.19 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.24–5.14 (m, 5H), 4.27–4.20 (m, 1H), 4.11 (dd, $J=10.0, 2.8$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.57–3.39 (m, 2H), 3.21–3.13 (m, 2H), 3.05 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 2.55–2.36 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.20 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J=8.0$ Hz, 9H), 0.58 (q, $J=8.0$ Hz, 6H)。

【0321】

【化67】



9c

40

【0322】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.25–8.18 (m, 6H), 7.6

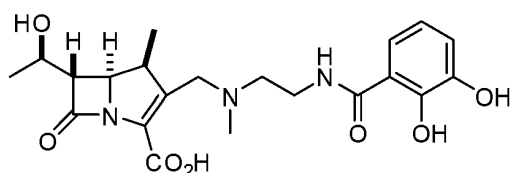
50

9-7.53 (m, 8H)、7.20 (t, J=8.0 Hz, 1H)、7.09 (dd, J=6.8, 1.6 Hz, 1H)、5.45 (d, J=13.6 Hz, 1H)、5.22 (s, 2H)、5.18 (d, J=14.0 Hz, 1H)、5.16 (s, 2H)、4.24-4.16 (m, 1H)、4.01 (dd, J=10.0, 2.8 Hz, 1H)、3.82 (d, J=14.4 Hz, 1H)、3.57-3.40 (m, 2H)、3.18 (dd, J=7.2, 3.2 Hz, 1H)、3.17-3.08 (m, 1H)、3.04 (d, J=14.8 Hz, 1H)、2.56-2.35 (m, 2H)、2.08 (s, 3H)、1.73 (d, J=4.4 Hz, 1H)、1.33 (d, J=6.0 Hz, 3H)、1.03 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

【0323】

【化68】

10



9

20

【0324】

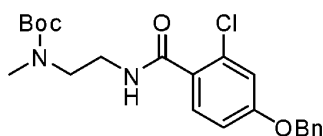
^1H NMR (D_2O , 400 MHz): δ 7.32-6.70 (m, 3H)、4.25-4.10 (m, 2H)、4.10-3.90 (m, 2H)、3.90-3.65 (m, 2H)、3.50-3.10 (m, 4H)、2.94 (s, 3H)、1.25 (d, J=4.4 Hz, 3H)、1.16 (d, J=6.0 Hz, 3H)。

【0325】

【実施例10】：10の合成

【0326】

【化69】



10a

30

【0327】

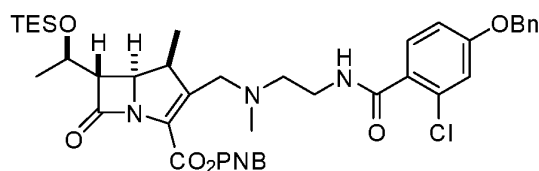
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.67-7.60 (br, 1H)、7.43-7.31 (m, 5H)、6.98 (d, J=2.4 Hz, 1H)、6.95-6.83 (br, 1H)、5.07 (s, 2H)、3.59 (q, J=5.6 Hz, 2H)、3.53-3.45 (br, 2H)、2.91 (s, 3H)、1.41 (s, 9H)。

【0328】

40

50

【化 7 0】



10b

10

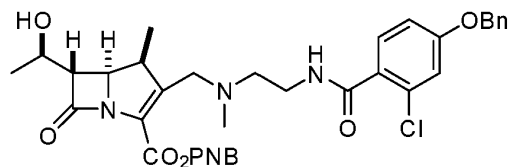
【0 3 2 9】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.21 (d, $J=9.2$ Hz, 2H) 、 7.80 (d, $J=8.8$ Hz, 1H) 、 7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) 、 7.42–7.32 (m, 5H) 、 6.99–6.91 (m, 3H) 、 5.43 (d, $J=14.0$ Hz, 1H) 、 5.20 (d, $J=13.6$ Hz, 1H) 、 5.08 (s, 2H) 、 4.24 (p, $J=6.0$ Hz, 1H) 、 4.17 (dd, $J=10.4$ 、 3.2 Hz, 1H) 、 3.92 (d, $J=14.4$ Hz, 1H) 、 3.64–3.48 (m, 2H) 、 3.34–3.25 (m, 1H) 、 3.22 (dd, $J=6.0$ 、 3.2 Hz, 1H) 、 3.15 (d, $J=14.4$ Hz, 1H) 、 2.69–2.53 (m, 2H) 、 2.22 (s, 3H) 、 1.25 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) 、 1.12 (d, $J=7.2$ Hz, 3H) 、 0.94 (t, $J=8.0$ Hz, 9H) 、 0.59 (q, $J=8.0$ Hz, 6H) 。

20

【0 3 3 0】

【化 7 1】



10c

30

【0 3 3 1】

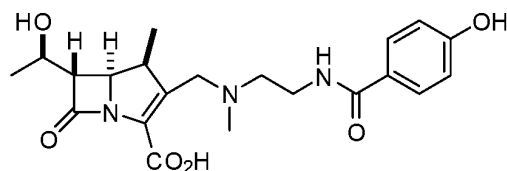
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.23 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) 、 7.78 (d, $J=8.4$ Hz, 1H) 、 7.65 (d, $J=8.4$ Hz, 2H) 、 7.43–7.32 (m, 5H) 、 7.00 (d, $J=2.4$ Hz, 1H) 、 6.95–6.88 (m, 2H) 、 5.47 (d, $J=14.0$ Hz, 1H) 、 5.19 (d, $J=14.0$ Hz, 1H) 、 5.08 (s, 2H) 、 4.29–4.21 (m, 1H) 、 4.17 (dd, $J=10.4$ 、 2.8 Hz, 1H) 、 3.91 (d, $J=14.8$ Hz, 1H) 、 3.66–3.47 (m, 2H) 、 3.39–3.28 (m, 1H) 、 3.25 (dd, $J=6.8$ 、 3.2 Hz, 1H) 、 3.16 (d, $J=14.0$ Hz, 1H) 、 2.69–2.52 (m, 2H) 、 2.23 (s, 3H) 、 1.67 (d, $J=5.2$ Hz, 1H) 、 1.34 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) 、 1.13 (d, $J=7.2$ Hz, 3H) 。

40

【0 3 3 2】

50

【化 7 2】



10

【0 3 3 3】

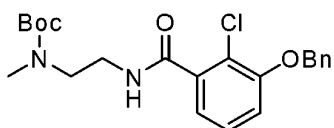
^1H NMR (D_2O , 400MHz) : δ 7.70 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H)、6.90 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H)、4.25–4.17 (m, 1H)、4.14 (dd, $J=9.6, 2.8\text{ Hz}$, 1H)、3.92–3.80 (m, 2H)、3.75–3.63 (m, 2H)、3.44 (dd, $J=6.0, 2.8\text{ Hz}$, 1H)、3.30–3.13 (m, 2H)、3.12–3.02 (m, 1H)、2.75 (s, 3H)、1.25 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H)、1.14 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H)。

【0 3 3 4】

【実施例 11】 : 11 の合成

【0 3 3 5】

【化 7 3】



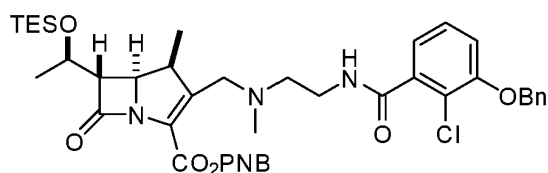
11a

【0 3 3 6】

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ 7.46–8.30 (m, 5H)、7.24–7.10 (m, 2H)、7.02–6.97 (br, 1H)、5.17 (s, 2H)、3.62 (q, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H)、3.54–3.46 (br, 2H)、2.93 (s, 3H)、1.41 (s, 9H)。

【0 3 3 7】

【化 7 4】



11b

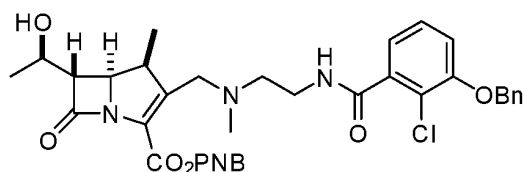
【0 3 3 8】

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.20 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H)、7.64 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H)、7.46–7.30 (m, 5H)、7.24–7.22 (m, 2H)、7.04–7.00 (m, 1H)、6.67 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H)、5.40 (d, $J=13.6\text{ Hz}$, 1H)、5.17 (d, $J=13.6\text{ Hz}$, 1H)、5.16 (s, 2H)、4.24 (p, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H)、4.18 (dd, $J=10.4, 2.8\text{ Hz}$, 1H)、3.90 (d, $J=14.4\text{ Hz}$, 1H)、3.65–3.50 (m, 2H)、3.31–3.22 (m, 1H)、3.21 (dd

、 $J=5.6$ 、 3.2 Hz 、 1 H ）、 3.14 （ d 、 $J=14.8\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 $2.69-2.54$ （ m 、 2 H ）、 2.23 （ s 、 3 H ）、 1.22 （ d 、 $J=6.4\text{ Hz}$ 、 3 H ）、 1.11 （ d 、 $J=6.8\text{ Hz}$ 、 3 H ）、 0.92 （ t 、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、 9 H ）、 0.58 （ q 、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、 6 H ）。

【0339】

【化75】



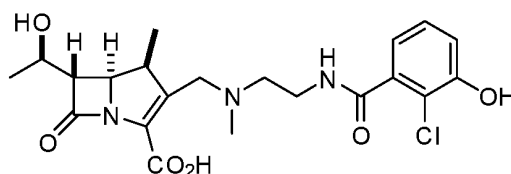
11c

【0340】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 、 400 MHz)： δ 8.21 （ d 、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、 2 H ）、 7.63 （ d 、 $J=8.8\text{ Hz}$ 、 2 H ）、 $7.46-7.30$ （ m 、 5 H ）、 $7.24-7.21$ （ m 、 2 H ）、 7.03 （ dd 、 $J=6.4$ 、 2.4 Hz 、 1 H ）、 6.63 （ t 、 $J=4.8\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 5.45 （ d 、 $J=13.6\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 5.17 （ d 、 $J=13.6\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 5.16 （ s 、 2 H ）、 $4.25-4.19$ （ m 、 1 H ）、 4.18 （ dd 、 $J=10.4$ 、 2.8 Hz 、 1 H ）、 3.91 （ d 、 $J=14.4\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 $3.66-3.48$ （ m 、 2 H ）、 $3.36-3.26$ （ m 、 1 H ）、 3.23 （ dd 、 $J=5.6$ 、 2.0 Hz 、 1 H ）、 3.14 （ d 、 $J=14.8\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 $2.69-2.52$ （ m 、 2 H ）、 2.23 （ s 、 3 H ）、 1.81 （ d 、 $J=3.6\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 1.31 （ d 、 $J=6.4\text{ Hz}$ 、 3 H ）、 1.11 （ d 、 $J=7.2\text{ Hz}$ 、 3 H ）。

【0341】

【化76】



11

【0342】

$^1\text{H NMR}$ (D_2O 、 400 MHz)： δ 7.15 （ t 、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 6.88 （ d 、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 $6.74-6.67$ （ m 、 1 H ）、 $4.28-4.19$ （ m 、 2 H ）、 3.87 （ d 、 $J=14.8\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 $3.73-3.60$ （ m 、 3 H ）、 3.46 （ dd 、 $J=6.0$ 、 2.4 Hz 、 1 H ）、 $3.28-3.06$ （ m 、 2 H ）、 $3.02-2.88$ （ m 、 1 H ）、 2.62 （ s 、 3 H ）、 1.29 （ d 、 $J=6.4\text{ Hz}$ 、 3 H ）、 1.15 （ d 、 $J=7.2\text{ Hz}$ 、 3 H ）。

【0343】

【実施例12】：12の合成

【0344】

10

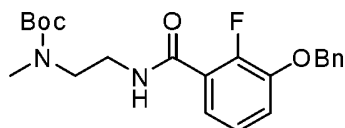
20

30

40

50

【化 7 7】



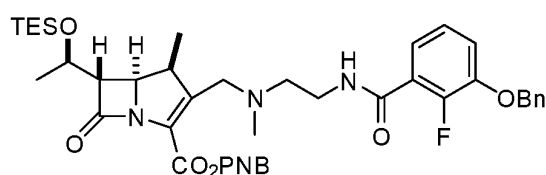
12a

【0 3 4 5】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 7.65–7.54 (br, 1H)、7.45–7.31 (m, 5H)、7.14–7.06 (br, 2H)、5.14 (s, 2H)、3.65–3.58 (m, 2H)、3.54–3.46 (br, 2H)、2.92 (s, 3H)、1.43 (s, 9H)。

【0 3 4 6】

【化 7 8】



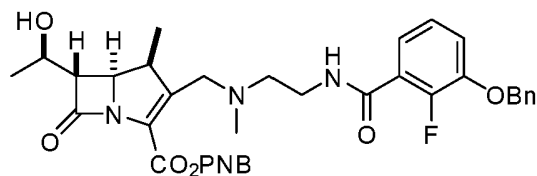
12b

【0 3 4 7】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.20 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.67–7.62 (m, 3H)、7.43–7.31 (m, 5H)、7.25–7.20 (m, 1H)、7.14–7.11 (m, 2H)、5.45 (d, $J=13.6$ Hz, 1H)、5.21 (d, $J=13.6$ Hz, 1H)、5.13 (s, 2H)、4.24 (p, $J=5.6$ Hz, 1H)、4.19 (dd, $J=10.0, 3.2$ Hz, 1H)、3.92 (d, $J=15.2$ Hz, 1H)、3.67–3.51 (m, 2H)、3.39–3.30 (m, 1H)、3.21 (dd, $J=5.2, 3.2$ Hz, 1H)、3.17 (d, $J=15.2$ Hz, 1H)、2.69–2.52 (m, 2H)、2.24 (s, 3H)、1.18 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)、1.14 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)、0.91 (t, $J=8.0$ Hz, 9H)、0.57 (q, $J=8.0$ Hz, 6H)。

【0 3 4 8】

【化 7 9】



12c

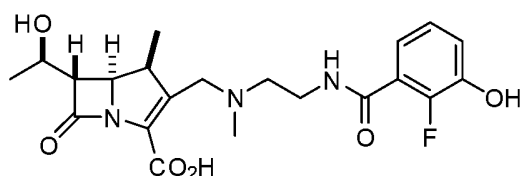
【0 3 4 9】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.21 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.67–7.62 (m, 3H)、7.44–7.32 (m, 5H)、7.25–7.18 (m, 1H)、7.15–7.12 (m, 2H)、5.49 (d, $J=13.6$ Hz, 1H)、5.20 (d, $J=13.6$ Hz, 1H)、5.13 (s, 2H)、4.22–

4.15 (m、2H)、3.92 (d、 $J=14.8$ Hz、1H)、3.64–3.52 (m、2H)、3.45–3.36 (m、1H)、3.22 (dd、 $J=6.4$ 、 2.8 Hz、1H)、3.16 (d、 $J=14.8$ Hz、1H)、2.69–2.52 (m、2H)、2.23 (s、3H)、1.71 (d、 $J=3.6$ Hz、1H)、1.27 (d、 $J=6.0$ Hz、3H)、1.14 (d、 $J=7.2$ Hz、3H)。

【0350】

【化80】



12

【0351】

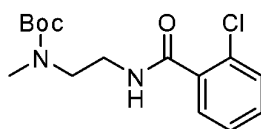
^1H NMR (D_2O 、400 MHz) : δ 7.11–6.96 (m、3H)、4.27–4.17 (m、2H)、3.93 (d、 $J=14.8$ Hz、1H)、3.87 (d、 $J=14.8$ Hz、1H)、3.78–3.60 (m、2H)、3.47 (dd、 $J=6.0$ 、 2.8 Hz、1H)、3.33–3.08 (m、3H)、2.78 (s、3H)、1.27 (d、 $J=6.0$ Hz、3H)、1.16 (d、 $J=4.8$ Hz、3H)。

【0352】

【実施例13】：13の合成

【0353】

【化81】



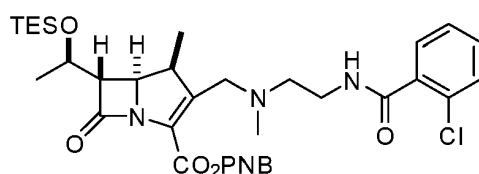
13a

【0354】

^1H NMR (CDCl_3 、400 MHz) : δ 7.67–7.56 (br、1H)、7.42–7.26 (m、3H)、6.86–6.74 (br、1H)、3.62 (q、 $J=5.6$ Hz、2H)、3.54–3.47 (br、2H)、2.93 (s、3H)、1.42 (s、9H)。

【0355】

【化82】



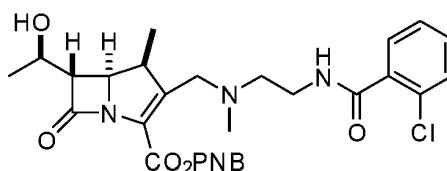
13b

【0356】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H) 、 7.75–7.70 (m, 1H) 、 7.65 (d, $J=7.6$ Hz, 2H) 、 7.41–7.30 (m, 3H) 、 6.83–6.78 (m, 1H) 、 5.42 (d, $J=14.0$ Hz, 1H) 、 5.18 (d, $J=13.6$ Hz, 1H) 、 4.27–4.19 (m, 1H) 、 4.16 (dd, $J=10.0$ 、3.2 Hz, 1H) 、 3.92 (d, $J=14.8$ Hz, 1H) 、 3.66–3.50 (m, 2H) 、 3.32–3.24 (m, 1H) 、 3.21 (dd, $J=6.0$ 、3.2 Hz, 1H) 、 3.15 (d, $J=14.8$ Hz, 1H) 、 2.71–2.54 (m, 2H) 、 2.23 (s, 3H) 、 1.24 (d, $J=5.6$ Hz, 3H) 、 1.11 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) 、 0.94 (t, $J=8.0$ Hz, 9H) 、 0.59 (q, $J=8.0$ Hz, 6H) 。

【0357】

【化83】



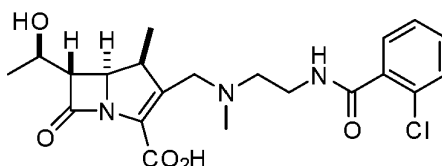
13c

【0358】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.23 (d, $J=9.2$ Hz, 2H) 、 7.72 (dd, $J=5.6$ 、2.0 Hz, 1H) 、 7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) 、 7.42–7.30 (m, 3H) 、 6.78–6.72 (m, 1H) 、 5.46 (d, $J=13.6$ Hz, 1H) 、 5.19 (d, $J=13.6$ Hz, 1H) 、 4.28–4.22 (m, 1H) 、 4.18 (dd, $J=10.0$ 、2.8 Hz, 1H) 、 3.92 (d, $J=14.8$ Hz, 1H) 、 3.66–3.50 (m, 2H) 、 3.38–3.28 (m, 1H) 、 3.25 (dd, $J=6.8$ 、3.2 Hz, 1H) 、 3.16 (d, $J=14.8$ Hz, 1H) 、 2.70–2.54 (m, 2H) 、 2.23 (s, 3H) 、 1.34 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) 、 1.12 (d, $J=7.6$ Hz, 3H) 。

【0359】

【化84】



13

【0360】

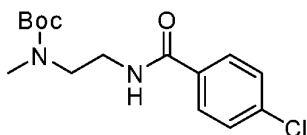
^1H NMR (D_2O , 400 MHz) : δ 7.80–7.41 (m, 4H) 、 4.28–4.20 (m, 2H) 、 3.87 (d, $J=12.0$ Hz, 1H) 、 3.78–3.65 (m, 3H) 、 3.47 (dd, $J=5.6$ 、2.0 Hz, 1H) 、 3.30–2.95 (m, 3H) 、 2.66 (br s, 3H) 、 1.29 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) 、 1.17 (d, $J=7.6$ Hz, 3H) 。

【0361】

【実施例14】 : 14の合成

【0362】

【化 8 5】



14a

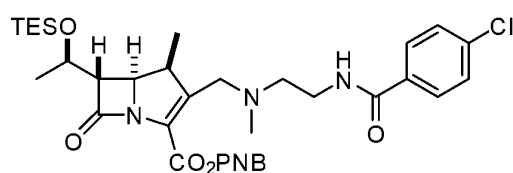
【0 3 6 3】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 7.76 (d, $J=7.2$ Hz, 2H) 、 7.54–7.48 (m, 1H) 、 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 2H) 、 3.62–3.48 (m, 4H) 、 2.91 (s, 3H) 、 1.44 (s, 9H) 。

10

【0 3 6 4】

【化 8 6】



14b

20

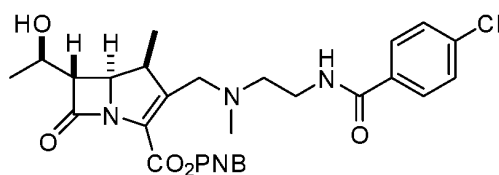
【0 3 6 5】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.22 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) 、 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 2H) 、 7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) 、 7.40 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) 、 6.67–6.62 (m, 1H) 、 5.43 (d, $J=13.6$ Hz, 1H) 、 5.19 (d, $J=13.6$ Hz, 1H) 、 4.24 (p, $J=6.0$ Hz, 1H) 、 4.15 (dd, $J=10.0$ 、 3.2 Hz, 1H) 、 3.93 (d, $J=14.4$ Hz, 1H) 、 3.64–3.46 (m, 2H) 、 3.28–3.19 (m, 2H) 、 3.14 (d, $J=14.4$ Hz, 1H) 、 2.70–2.53 (m, 2H) 、 2.25 (s, 3H) 、 1.23 (d, $J=6.0$ Hz, 3H) 、 1.13 (d, $J=7.6$ Hz, 3H) 、 0.93 (t, $J=8.0$ Hz, 9H) 、 0.59 (q, $J=8.0$ Hz, 6H) 。

30

【0 3 6 6】

【化 8 7】



14c

40

【0 3 6 7】

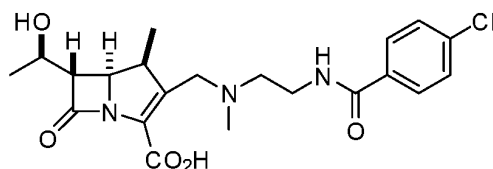
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.22 (d, $J=6.8$ Hz, 2H) 、 7.71 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) 、 7.64 (d, $J=7.2$ Hz, 2H) 、 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 2H) 、 6.63–6.57 (br, 1H) 、 5.46 (d

50

、 $J=13.2\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 5.19 （ d 、 $J=14.0\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 $4.28-4.20$ （ m 、 1 H ）、 $4.18-4.12$ （ m 、 1 H ）、 3.92 （ d 、 $J=15.2\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 $3.62-3.46$ （ m 、 3 H ）、 $3.34-3.22$ （ m 、 2 H ）、 3.14 （ d 、 $J=14.4\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 $2.69-2.50$ （ m 、 2 H ）、 2.25 （ s 、 3 H ）、 1.33 （ d 、 $J=6.4\text{ Hz}$ 、 3 H ）、 1.14 （ d 、 $J=7.2\text{ Hz}$ 、 3 H ）。

【0368】

【化88】



14

【0369】

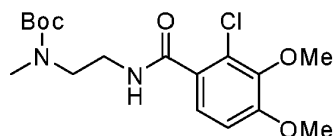
$^1\text{H NMR}$ (D_2O 、 400 MHz) : $\delta 7.75$ （ d 、 $J=8.8\text{ Hz}$ 、 2 H ）、 7.53 （ d 、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、 2 H ）、 $4.25-4.10$ （ m 、 2 H ）、 3.82 （ d 、 $J=13.6\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 $3.75-3.58$ （ m 、 3 H ）、 3.43 （ dd 、 $J=5.6$ 、 2.4 Hz 、 1 H ）、 $3.23-3.05$ （ m 、 2 H ）、 $2.97-2.80$ （ m 、 1 H ）、 2.62 （ $br s$ 、 3 H ）、 1.25 （ d 、 $J=6.4\text{ Hz}$ 、 3 H ）、 1.13 （ d 、 $J=7.2\text{ Hz}$ 、 3 H ）。

【0370】

【実施例15】：15の合成

【0371】

【化89】



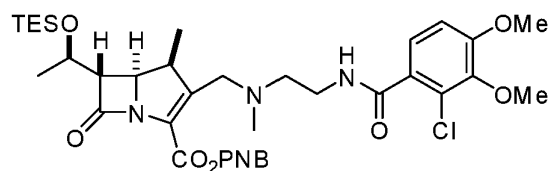
15a

【0372】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz 、 CDCl_3) : $\delta 7.50-7.36$ （ br 、 1 H ）、 $6.88-6.79$ （ m 、 1 H ）、 3.89 （ s 、 3 H ）、 3.85 （ s 、 3 H ）、 3.60 （ q 、 $J=6.0\text{ Hz}$ 、 2 H ）、 $3.52-3.46$ （ m 、 2 H ）、 2.92 （ s 、 3 H ）、 1.42 （ s 、 9 H ）。

【0373】

【化90】



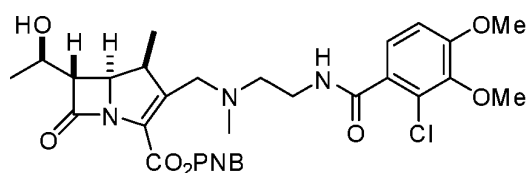
15b

【0374】

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.21 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.66 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (t, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 5.43 (d, $J=13.6\text{ Hz}$, 1H), 5.20 (d, $J=13.6\text{ Hz}$, 1H), 4.28–4.21 (m, 1H), 4.18 (dd, $J=9.6, 3.2\text{ Hz}$, 1H), 3.91 (d, $J=14.4\text{ Hz}$, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.64–3.49 (m, 2H), 3.34–3.24 (m, 1H), 3.22 (dd, $J=5.6, 2.8\text{ Hz}$, 1H), 3.16 (d, $J=14.8\text{ Hz}$, 1H), 2.69–2.53 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.24 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 3H), 1.12 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 0.93 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 9H), 0.59 (q, $J=8.0\text{ Hz}$, 6H)。

【0375】

【化91】



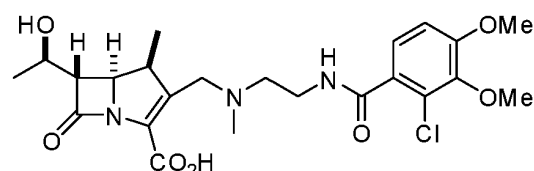
15c

【0376】

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.22 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.65 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.54 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.84 (t, $J=4.4\text{ Hz}$, 1H), 5.47 (d, $J=14.4\text{ Hz}$, 1H), 5.19 (d, $J=13.6\text{ Hz}$, 1H), 4.28–4.20 (m, 1H), 4.16 (dd, $J=10.4, 3.2\text{ Hz}$, 1H), 3.91 (d, $J=14.4\text{ Hz}$, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.64–3.48 (m, 2H), 3.36–3.27 (m, 1H), 3.24 (dd, $J=6.0, 2.8\text{ Hz}$, 1H), 3.15 (d, $J=14.8\text{ Hz}$, 1H), 2.69–2.51 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.78 (d, $J=4.4\text{ Hz}$, 1H), 1.34 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H), 1.12 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H)。

【0377】

【化92】



15

【0378】

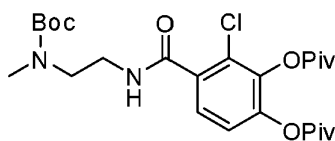
^1H NMR (D_2O , 400MHz) : δ 7.37 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 4.26–4.19 (m, 2H), 4.09 (d, $J=14.4\text{ Hz}$, 1H), 4.00–3.89 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.81–3.70 (m, 2H), 3.50–3.15 (m, 4H), 2.93 (s, 3H)。

H)、1.26 (d、J=6.0 Hz、3H)、1.18 (d、J=6.8 Hz、3H)。
【0379】

【実施例16】：16の合成

【0380】

【化93】



16a

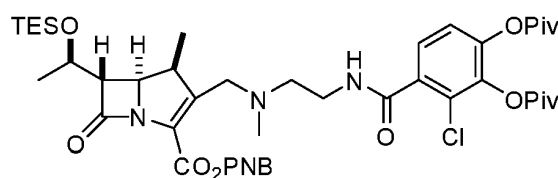
10

【0381】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.51 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.60 (q, J=6.0 Hz, 2H), 3.53–3.45 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.33 (s, 9H)。

【0382】

【化94】



16b

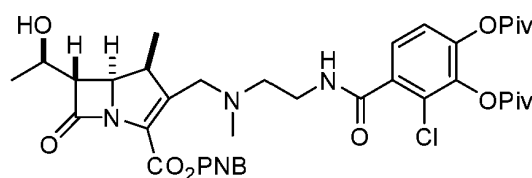
20

【0383】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.21 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.71 (t, J=4.4 Hz, 1H), 5.41 (d, J=13.6 Hz, 1H), 5.17 (d, J=14.0 Hz, 1H), 4.30–4.23 (m, 1H), 4.21 (dd, J=10.8, 3.2 Hz, 1H), 3.91 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.60–3.54 (m, 2H), 3.29–3.20 (m, 2H), 3.12 (d, J=14.0 Hz, 1H), 2.68–2.55 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.22 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.11 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.93 (t, J=8.0 Hz, 9H), 0.59 (q, J=8.0 Hz, 6H)。

【0384】

【化95】



16c

30

40

50

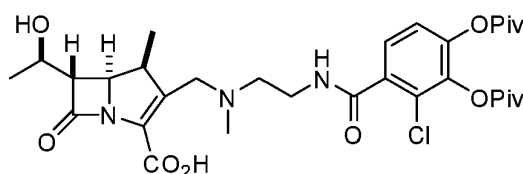
【0385】

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.23 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H)、7.66 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H)、7.58 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H)、7.15 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H)、6.75 (br t, 1H)、5.47 (d, $J=14.0\text{ Hz}$, 1H)、5.19 (d, $J=13.2\text{ Hz}$, 1H)、4.22–4.14 (m, 1H)、4.09 (dd, $J=10.8, 3.2\text{ Hz}$, 1H)、3.94 (d, $J=14.4\text{ Hz}$, 1H)、3.63–3.47 (m, 2H)、3.27–3.20 (m, 2H)、3.09 (d, $J=14.8\text{ Hz}$, 1H)、2.68–2.52 (m, 2H)、2.24 (s, 3H)、1.39 (s, 9H)、1.35–1.32 (m, 12H)、1.06 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H)。

10

【0386】

【化96】



16

20

【0387】

^1H NMR (D_2O , 400MHz) : δ 7.55 (br d, 1H)、7.31 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H)、4.28–4.14 (m, 2H)、3.87–3.73 (m, 1H)、3.72–3.37 (m, 4H)、3.28–3.14 (m, 1H)、3.10–2.92 (m, 1H)、2.92–2.72 (m, 1H)、2.49 (br s, 3H)、1.37 (s, 9H)、1.32 (s, 9H)、1.27 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 3H)、1.12 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H)。

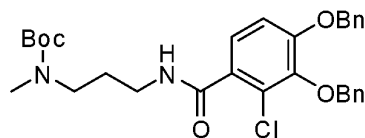
【0388】

【実施例17】 : 17の合成

30

【0389】

【化97】



17a

【0390】

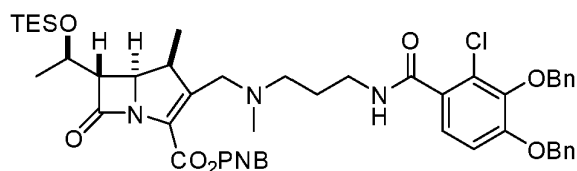
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.50–7.30 (m, 11H)、6.92 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H)、5.15 (s, 2H)、5.03 (s, 2H)、3.48–3.32 (m, 4H)、2.85 (s, 3H)、1.86–1.74 (m, 2H)、1.42 (s, 9H)。

40

【0391】

50

【化 9 8】



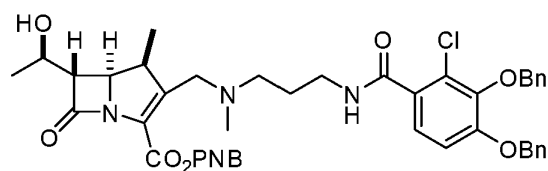
17b

【0 3 9 2】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.20 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.46–7.29 (m, 11H), 7.03 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.23 (p, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J=10.4, 3.6$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.60–3.46 (m, 2H), 3.32–3.15 (m, 2H), 3.10 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.59–2.51 (m, 1H), 2.48–2.39 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.80 (p, $J=6.4$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J=8.0$ Hz, 9H), 0.58 (q, $J=8.0$ Hz, 6H)。

【0 3 9 3】

【化 9 9】



17c

【0 3 9 4】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.21 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.47–7.30 (m, 12H), 6.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.12–4.03 (m, 1H), 4.00 (dd, $J=10.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.65–3.45 (m, 2H), 3.14 (dd, $J=6.8, 2.8$ Hz, 1H), 3.09–3.01 (m, 2H), 2.62–2.45 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.95 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 1.89–1.71 (m, 2H), 1.26 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

【0 3 9 5】

10

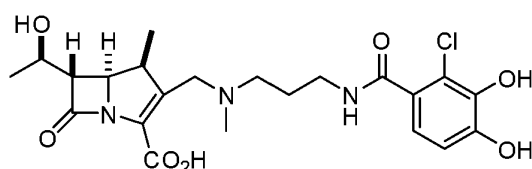
20

30

40

50

【化100】



17

10

【0396】

^1H NMR (D_2O , 400 MHz) : δ 6.74 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=8.4$ Hz, 3H), 4.26–4.12 (m, 2H), 4.04–3.97 (m, 2H), 3.52–3.40 (m, 3H), 3.25–3.09 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.12–1.95 (m, 2H), 1.26 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

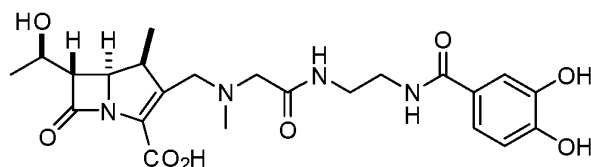
【0397】

【実施例18】：20の合成

【0398】

【化101】

20



20

【0399】

^1H NMR (D_2O , 400 MHz) : δ 7.27 (s, 1H), 7.24 (dd, $J=8.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.18–4.10 (m, 1H), 4.00–3.94 (m, 1H), 3.68 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.61–3.38 (m, 4H), 3.31–3.27 (m, 1H), 3.21 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 3.16–3.02 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.23 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

30

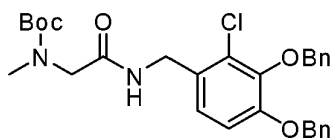
【0400】

【実施例19】：21の合成

【0401】

【化102】

40



21a

【0402】

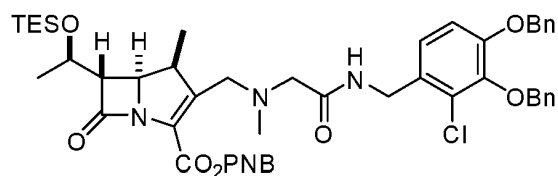
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 7.48–7.30 (m, 10H), 7.07 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.12

50

(s, 2H)、5.04 (s, 2H)、4.49 (d, J=6.0 Hz, 2H)、3.87 (s, 2H)、2.91 (s, 3H)、1.42 (br s, 9H)。

【0403】

【化103】



21b

10

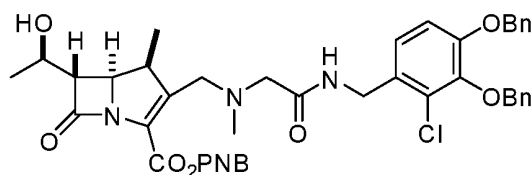
【0404】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.20 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.52–7.30 (m, 11H), 7.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.42 (d, J=13.6 Hz, 1H), 5.20 (d, J=13.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.56–4.44 (m, 2H), 4.28–4.22 (m, 1H), 4.20 (dd, J=10.0, 3.2 Hz, 1H), 4.02 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.26–3.18 (m, 2H), 3.11 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.09 (d, J=16.4 Hz, 1H), 2.98 (d, J=16.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.22 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.11 (d, J=7.2 Hz, 3H), 0.94 (t, J=8.0 Hz, 9H), 0.59 (q, J=7.6 Hz, 6H)。

20

【0405】

【化104】



21c

30

【0406】

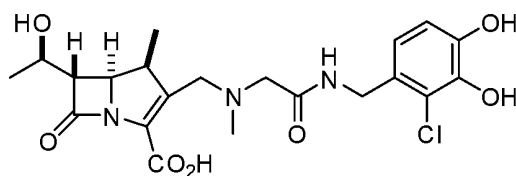
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.21 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.50–7.30 (m, 11H), 7.12 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.46 (d, J=13.6 Hz, 1H), 5.19 (d, J=14.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.60 (dd, J=14.4, 6.8 Hz, 1H), 4.38 (dd, J=14.0, 5.2 Hz, 1H), 4.10–4.00 (m, 3H), 3.21–3.12 (m, 2H), 3.08–3.02 (m, 2H), 4.92 (d, J=16.8 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (d, J=4.8 Hz, 1H), 1.25 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.05 (d, J=7.2 Hz, 3H)。

40

【0407】

50

【化105】



21

10

【0408】

^1H NMR (D_2O , 400 MHz) : δ 6.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、6.75 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、4.42 (s, 2H)、4.27–4.18 (m, 1H)、4.08–4.03 (m, 1H)、3.80–3.22 (m, 1H)、3.40–3.06 (m, 5H)、2.35 (s, 3H)、1.27 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)、0.96 (d, $J=7.6$ Hz, 3H)。

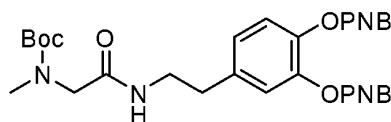
【0409】

【実施例20】：22の合成

【0410】

【化106】

20



22a

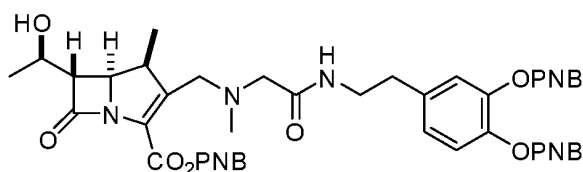
【0411】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.26–8.21 (m, 4H)、7.64 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.61 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)、6.85 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、6.81 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)、6.75 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H)、5.25 (s, 2H)、5.22 (s, 2H)、3.81 (s, 2H)、3.48 (q, $J=6.4$ Hz, 2H)、2.85 (s, 3H)、2.74 (t, $J=6.8$ Hz, 2H)、1.42 (s, 9H)。

30

【0412】

【化107】



22c

40

【0413】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.30–8.20 (m, 6H)、7.68–7.58 (m, 6H)、6.97 (t, $J=5.6$ Hz, 1H)、6.88 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、6.83 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)、6.77 (dd, $J=$

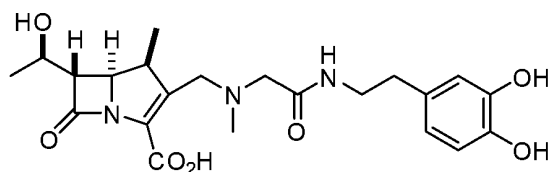
50

8.0、1.6 Hz、1H)、5.47 (d、J=13.6 Hz、1H)、5.28–5.18 (m、7H)、4.23–4.15 (m、1H)、4.11 (dd、J=10.0、2.8 Hz、1H)、3.99 (d、J=14.4 Hz、1H)、3.66–3.41 (m、2H)、3.23 (dd、J=6.8、2.8 Hz、1H)、3.07–2.97 (m、3H)、2.90 (d、J=16.4 Hz、1H)、2.82–2.74 (m、2H)、2.17 (s、3H)、2.04 (d、J=4.4 Hz、1H)、1.34 (d、J=6.4 Hz、3H)、1.08 (d、J=7.2 Hz、3H)。

【0414】

【化108】

10



22

【0415】

^1H NMR (D_2O 、400 MHz) : δ 6.86 (d、J=7.6 Hz、1H)、6.80 (d、J=1.6 Hz、1H)、6.71 (dd、J=8.0、1.6 Hz、1H)、4.24 (p、J=6.0 Hz、1H)、4.08 (dd、J=10.0、2.4 Hz、1H)、3.64 (d、J=14.0 Hz、1H)、3.60–3.36 (m、4H)、3.11–2.99 (m、2H)、2.96–2.86 (m、2H)、2.77–2.70 (m、2H)、2.14 (s、3H)、1.30 (d、J=6.0 Hz、3H)、0.96 (d、J=7.2 Hz、3H)。

20

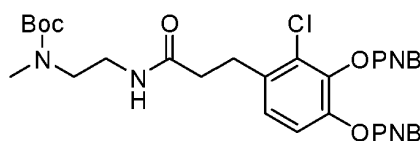
【0416】

【実施例21】：23の合成

【0417】

【化109】

30



23a

【0418】

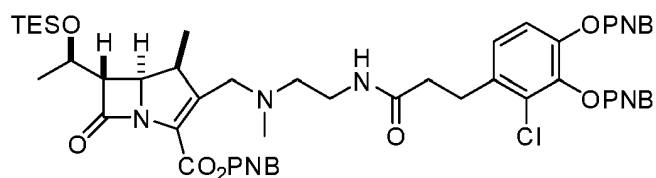
^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : δ 8.22 (d、J=7.2 Hz、4H)、7.66 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.54 (d、J=8.8 Hz、1H)、7.00 (d、J=8.4 Hz、1H)、6.79 (d、J=8.8 Hz、1H)、6.42–6.34 (br、1H)、5.19 (s、2H)、5.15 (s、2H)、3.37 (br s、4H)、3.03 (t、J=8.0 Hz、2H)、2.86 (s、3H)、2.44 (t、J=7.6 Hz、2H)、1.45 (s、9H)。

40

【0419】

50

【化110】



23b

10

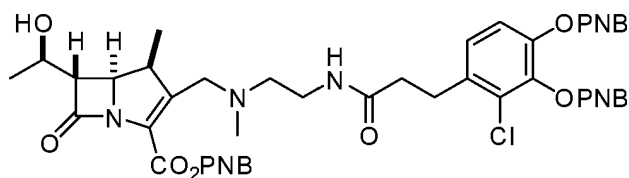
【0420】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.23–8.17 (m, 6H), 7.64 (d, $J=8.8$ Hz, 4H), 7.54 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.86 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.24 (p, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J=10.0, 2.8$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.36–3.20 (m, 2H), 3.11–3.00 (m, 3H), 2.54–2.38 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.23 (d, $J=5.6$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J=8.0$ Hz, 9H), 0.58 (t, $J=8.0$ Hz, 6H)。

20

【0421】

【化111】



23c

30

【0422】

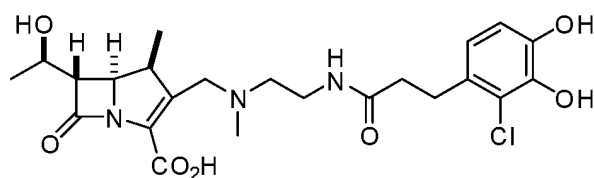
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.25–8.18 (m, 6H), 7.65 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.86 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 5.23–5.16 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.28–4.17 (m, 2H), 3.84 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.37–3.23 (m, 4H), 3.12–3.00 (m, 3H), 2.54–2.38 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.33 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

40

【0423】

50

【化112】



23

10

【0424】

^1H NMR (D_2O , 400 MHz): δ 6.73 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.27–4.16 (m, 2H), 3.80–3.60 (m, 2H), 3.48–3.30 (m, 3H), 3.20–3.08 (m, 1H), 3.00–2.85 (m, 3H), 2.81–2.72 (m, 1H), 2.65–2.50 (m, 5H), 1.29 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J=5.2$ Hz, 3H)。

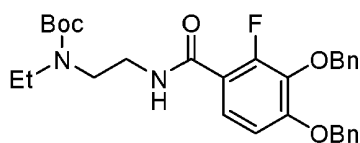
【0425】

【実施例22】：24の合成

【0426】

20

【化113】



24a

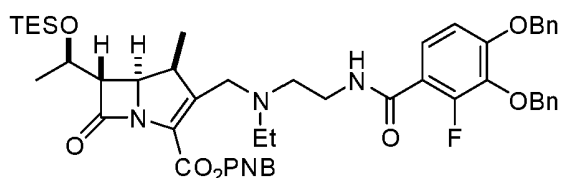
【0427】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.75 (br, 1H), 7.41–7.29 (comp, 10H), 6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.60–3.56 (m, 2H), 3.42, 3.26 (br, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.11, (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。

30

【0428】

【化114】



24b

40

【0429】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.80 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.40–7.28 (comp, 10H), 7.71–7.10 (m, 1H), 6.85 (d, $J=8.8$ Hz), 5.44 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J=1$

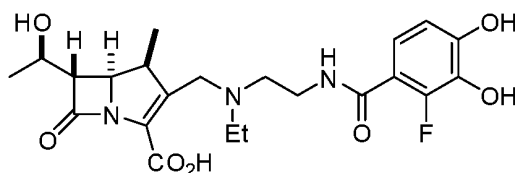
50

4. 0 Hz、1 H)、5. 16 (s、2 H)、5. 06 (s、2 H)、4. 23 (t、J = 6. 4 Hz、1 H)、4. 18 (dd、J = 3. 2 Hz ; 10. 0 Hz、1 H)、4. 00 (d、J = 15. 2 Hz、1 H)、3. 65–3. 62 (m、1 H)、3. 46–3. 39 (m、1 H)、3. 36–3. 30 (m、1 H)、3. 23–3. 18 (m、2 H) 2. 79–2. 70 (m、1 H)、2. 67–2. 60 (m、1 H)、2. 56–2. 49 (m、1 H)、2. 44–2. 37 (m、1 H)、1. 17 (d、J = 6. 0 Hz、3 H)、1. 12 (d、J = 7. 6 Hz、3 H)、1. 04 (t、J = 7. 2 Hz、3 H) 0. 90 (t、J = 8. 0 Hz、9 H)、0. 56 (q、J = 8. 0 Hz、6 H)。

【0430】

【化115】

10



24

【0431】

^1H NMR (400 MHz、 D_2O) : δ 8. 00 (d、J = 4. 8 Hz、1 H)、7. 01 (t、J = 8. 4 Hz、1 H)、6. 61 (d、J = 8. 4 Hz、1 H)、3. 98 (dd、J = 2. 8 Hz ; 10. 0 Hz、1 H)、3. 93–3. 87 (m、1 H)、3. 69 (d、J = 15. 6 Hz、1 H)、3. 55 (d、J = 16. 0 Hz、1 H)、3. 50–3. 38 (m、2 H)、3. 10 (dd、J = 3. 2 Hz ; 6. 8 Hz、1 H)、3. 02–2. 98 (m、1 H)、2. 93–2. 74 (comp、4 H)、1. 12–1. 02 (comp、9 H)。

【0432】

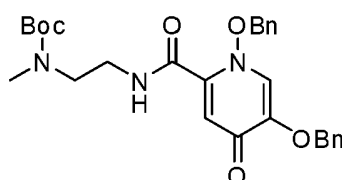
【実施例23】：25の合成

【0433】

【化116】

20

30



25a

【0434】

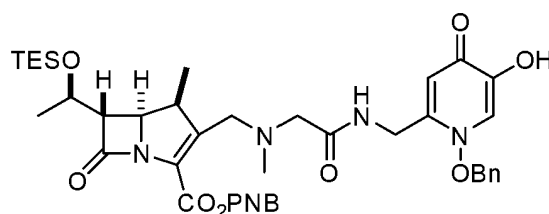
^1H NMR (400 MHz、DMSO) : δ 9. 00–8. 90 (br、1 H)、8. 10–8. 04 (br、1 H)、7. 50–7. 32 (m、10 H)、6. 15 (s、1 H)、5. 34 (s、2 H)、5. 01 (s、2 H)、3. 38–3. 25 (H_2O と重複)、2. 78 (d、J = 8. 0 Hz、3 H)、1. 39 (s、9 H)。

【0435】

40

50

【化117】



25b

10

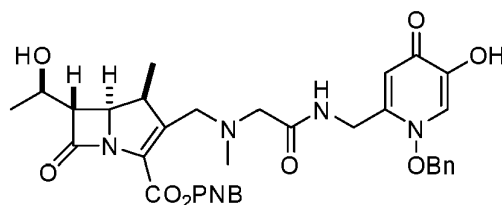
【0436】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.22 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.17 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.44–7.34 (m, 5H), 5.45 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 5.25–5.19 (m, 3H), 4.29–4.20 (m, 1H), 4.15 (dd, $J=10.8, 2.8$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.60–3.35 (m, 3H), 3.23–3.16 (m, 2H), 2.70–2.60 (m, 1H), 2.56–2.47 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.23 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J=8.0$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J=8.0$ Hz, 9H), 0.59 (q, $J=7.6$ Hz, 6H)。

20

【0437】

【化118】



25c

30

【0438】

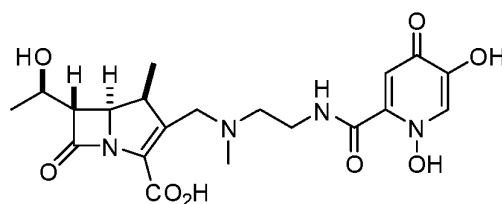
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.17–8.11 (br, 1H), 8.07–8.02 (br, 1H), 8.79–8.74 (br, 1H), 7.44–7.30 (m, 5H), 5.48 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.24–5.16 (m, 3H), 4.25–4.09 (m, 2H), 3.92 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.60–3.40 (m, 3H), 3.24–3.19 (m, 1H), 3.14 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 2.68–2.59 (m, 1H), 2.50–2.41 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.33 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

【0439】

40

50

【化 1 1 9】



25

10

【0 4 4 0】

^1H NMR (D_2O , 400 MHz) : δ 7.63 (s, 1H)、7.09 (s, 1H)、4.28–4.10 (m, 2H)、3.90–3.65 (m, 4H)、3.48–3.43 (m, 1H)、3.31–3.00 (m, 3H)、2.72 (s, 3H)、1.27 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)、1.14 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

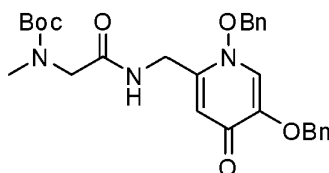
【0 4 4 1】

【実施例 2 4】 : 2 6 の合成

【0 4 4 2】

【化 1 2 0】

20



26a

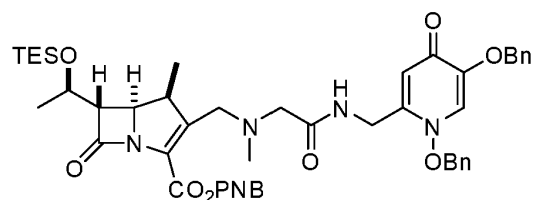
【0 4 4 3】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.48–7.23 (m, 11H)、6.95 (s, 1H)、6.20 (s, 1H)、5.02 (s, 2H)、5.01 (s, 2H)、4.28 (d, $J=6.0$ Hz, 2H)、3.89 (s, 2H)、2.92 (s, 3H)、1.45 (s, 9H)。

30

【0 4 4 4】

【化 1 2 1】



26b

40

【0 4 4 5】

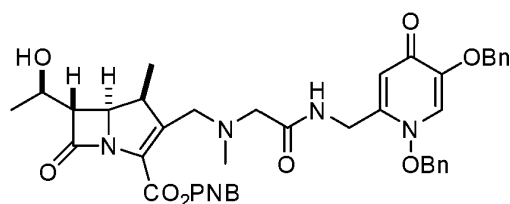
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.21 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.67 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.50–7.26 (m, 11H)、6.95 (s, 1H)、6.24 (s, 1H)、5.43 (d, $J=14.0$ Hz, 1H)、5.22 (d, $J=14.4$ Hz, 1H)、5.02 (s, 4H)、4.39 (dd, $J=16.4$, 6.4 Hz, 1H)、4.31–4.21 (m, 3H)、3.99 (d, $J=14.0$ Hz, 1H)、3.26–3.04 (m, 5H)、2.27 (s, 3H)、1.2

50

5 (d、J=6.4 Hz、3H)、1.12 (d、J=7.6 Hz、3H)、0.94 (t、J=8.0 Hz、9H)、0.60 (t、J=8.0 Hz、6H)。

【0446】

【化122】



26c

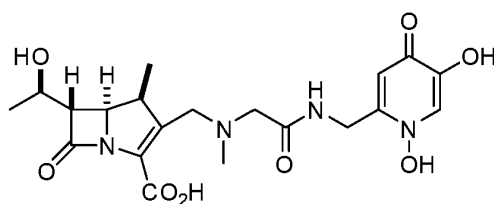
10

【0447】

^1H NMR (CDCl₃、400MHz) : δ 8.21 (d、J=8.8 Hz、2H)、7.68–7.59 (m、3H)、7.48–7.24 (m、10H)、6.99 (s、1H)、6.07 (s、1H)、5.46 (d、J=13.6 Hz、1H)、5.22 (d、J=14.0 Hz、1H)、5.05 (dd、J=29.2、11.2 Hz、2H)、4.99 (dd、J=17.2、12.4 Hz、2H)、4.67 (dd、J=16.8、7.6 Hz、1H)、4.41 (dd、J=9.6、2.4 Hz、1H)、4.29–4.21 (m、1H)、4.11 (d、J=14.0 Hz、1H)、4.00 (dd、J=16.8、4.8 Hz、1H)、3.35–3.26 (m、1H)、3.21–3.12 (m、2H)、3.07 (d、J=17.2 Hz、1H)、2.38 (s、3H)、1.38 (d、J=6.4 Hz、3H)、1.14 (d、J=7.2 Hz、3H)。

【0448】

【化123】



26

30

【0449】

^1H NMR (D₂O、400MHz) : δ 7.66 (s、1H)、6.55 (s、1H)、4.45 (s、2H)、4.30–3.70 (m、6H)、3.45 (s、1H)、3.30–3.18 (m、1H)、2.75 (s、3H)、1.27 (s、3H)、1.11 (s、3H)。

【0450】

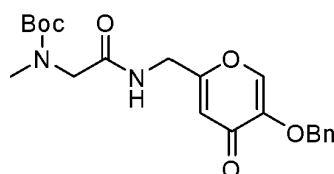
【実施例25】 : 27の合成

【0451】

40

50

【化124】



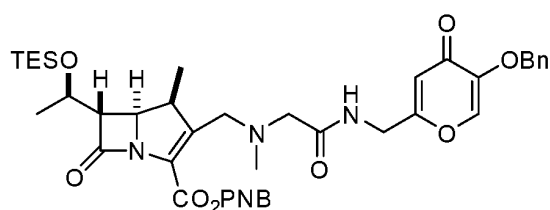
27a

【0452】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.48 (s, 1H)、7.40–7.29 (m, 5H)、6.30 (s, 1H)、5.05 (s, 2H)、4.27 (d, $J=5.6$ Hz, 2H)、3.89 (s, 2H)、2.95 (s, 3H)、1.46 (s, 9H)。

【0453】

【化125】



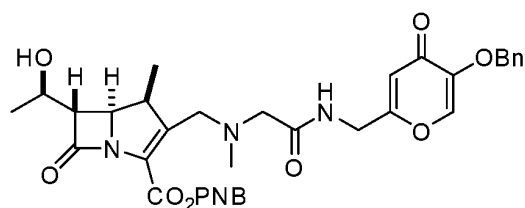
27b

【0454】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.20 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.49 (s, 1H)、7.38–7.30 (m, 5H)、6.32 (s, 1H)、5.43 (d, $J=14.4$ Hz, 1H)、5.22 (d, $J=14.4$ Hz, 1H)、5.05 (s, 2H)、4.36 (dd, $J=16.8, 6.8$ Hz, 1H)、4.31–4.21 (m, 3H)、4.08–3.96 (br, 1H)、3.27–3.04 (m, 5H)、2.30 (s, 3H)、1.24 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)、1.15 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)、0.93 (t, $J=8.0$ Hz, 9H)、0.59 (t, $J=8.0$ Hz, 6H)。

【0455】

【化126】



27c

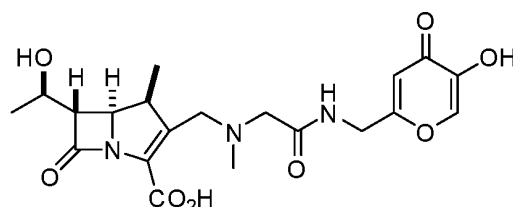
【0456】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.23 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.56 (t, $J=6.0$ Hz, 1H)、7.52 (s, 1H)、7.38–7.30 (m, 5H)、6.25 (s, 1H)、5.48

(d、J=13.6 Hz、1H)、5.22 (d、J=14.0 Hz、1H)、5.05 (s、2H)、4.50 (dd、J=16.4、6.8 Hz、1H)、4.30–4.23 (m、2H)、4.17 (dd、J=16.8、5.6 Hz、1H)、4.09 (d、J=14.4 Hz、1H)、3.32–3.23 (m、2H)、3.17 (d、J=16.8 Hz、1H)、3.09 (d、J=14.4 Hz、1H)、3.00 (d、J=17.2 Hz、1H)、2.35 (s、3H)、1.38 (d、J=6.4 Hz、3H)、1.17 (d、J=7.6 Hz、3H)。

【0457】

【化127】



27

【0458】

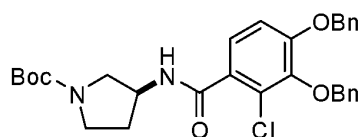
^1H NMR (D_2O 、400 MHz) : δ 7.94 (s、1H)、6.44 (s、1H)、4.35 (s、2H)、4.26–4.12 (m、2H)、3.80 (d、J=14.0 Hz、1H)、3.44–3.18 (m、5H)、2.37 (s、3H)、1.29 (d、J=6.4 Hz、3H)、1.09 (d、J=7.2 Hz、3H)。

【0459】

【実施例26】：28の合成

【0460】

【化128】



28a

【0461】

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : δ 7.50–7.30 (m、11H)、6.94 (d、J=8.8 Hz、1H)、6.48–6.37 (m、1H)、5.16 (s、2H)、5.03 (s、2H)、4.68–4.60 (m、1H)、3.72–3.65 (m、1H)、3.54–3.26 (m、3H)、2.28–2.19 (m、1H)、2.05–1.91 (m、1H)、1.46 (s、9H)。

【0462】

10

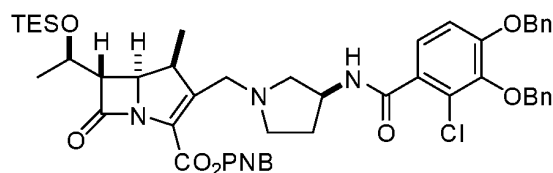
20

30

40

50

【化129】



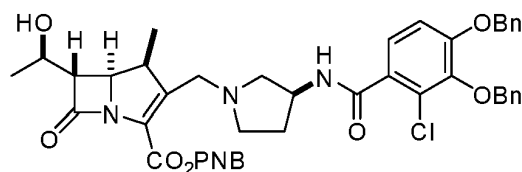
28b

【0463】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.21 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.46–7.30 (m, 10H), 6.96 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.64–4.58 (m, 1H), 4.25 (p, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J=10.0, 3.2$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.36–3.26 (m, 1H), 3.23 (dd, $J=5.2, 2.8$ Hz, 1H), 2.88–2.84 (m, 1H), 2.69 (dd, $J=9.2, 2.8$ Hz, 1H), 2.63, (dd, $J=10.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.50–2.30 (m, 2H), 1.24 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J=8.0$ Hz, 9H), 0.58 (q, $J=8.0$ Hz, 6H)。

【0464】

【化130】



28c

【0465】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.23 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.46–7.30 (m, 10H), 6.96 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.66–4.59 (m, 1H), 4.28–4.21 (m, 1H), 4.19 (dd, $J=9.6, 2.4$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.42–3.32 (m, 2H), 3.27 (dd, $J=6.0, 2.8$ Hz, 1H), 2.91–2.85 (m, 1H), 2.71–2.66 (m, 1H), 2.61–2.56 (m, 1H), 2.48–2.41 (m, 1H), 2.40–2.30 (m, 1H), 1.78–1.69 (m, 1H), 1.64 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 1.34 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0466】

10

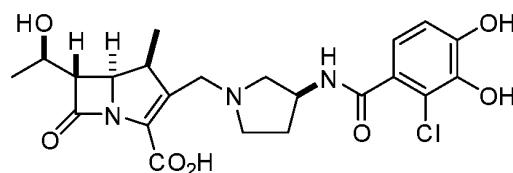
20

30

40

50

【化131】



28

10

【0467】

^1H NMR (D_2O , 400 MHz) : δ 6.77–6.67 (br, 2H)、4.67–4.58 (m, 1H)、4.30–4.20 (br, 2H)、4.08–3.95 (br, 2H)、3.57–3.20 (m, 6H)、2.58–2.47 (br, 1H)、2.16–2.04 (br, 1H)、1.29 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)、1.18 (br s, 3H)。

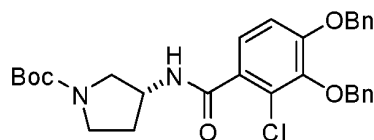
【0468】

【実施例27】：29の合成

【0469】

【化132】

20



29a

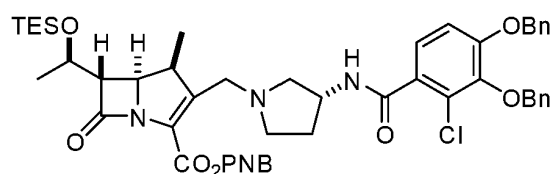
【0470】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.50–7.30 (m, 11H)、6.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、6.48–6.37 (m, 1H)、5.16 (s, 2H)、5.03 (s, 2H)、4.68–4.60 (m, 1H)、3.71–3.65 (m, 1H)、3.53–3.26 (m, 3H)、2.28–2.18 (m, 1H)、2.05–1.90 (m, 1H)、1.46 (s, 9H)。

30

【0471】

【化133】



29b

40

【0472】

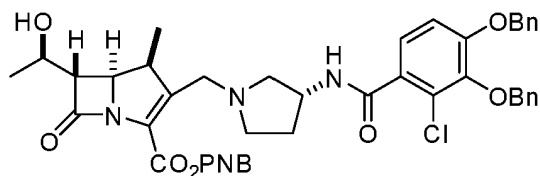
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.21 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.66 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.48 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、7.46–7.30 (m, 10H)、6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、6.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、5.44 (d, $J=14.0$ Hz, 1H)、5.21 (d, $J=14.0$ Hz, 1H)、5.17 (s, 2H)、5.03 (s, 2H)、4.66–

50

4.59 (m、1H)、4.26 (p、 $J=6.0$ Hz、1H)、4.21 (dd、 $J=10.0$ 、 2.4 Hz、1H)、3.89 (d、 $J=14.8$ Hz、1H)、3.40–3.31 (m、2H)、3.23 (dd、 $J=5.2$ 、 3.2 Hz、1H)、2.87–2.80 (m、2H)、2.64–2.59 (m、1H)、2.40–2.32 (m、2H)、1.26 (d、 $J=6.4$ Hz、3H)、1.17 (d、 $J=7.6$ Hz、3H)、0.94 (t、 $J=8.0$ Hz、9H)、0.60 (q、 $J=8.0$ Hz、6H)。

【0473】

【化134】



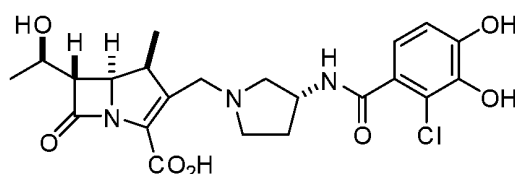
29c

【0474】

^1H NMR (CDCl_3 、400MHz) : δ 8.22 (d、 $J=9.2$ Hz、2H)、7.65 (d、 $J=8.8$ Hz、2H)、7.48 (d、 $J=8.4$ Hz、1H)、7.46–7.31 (m、10H)、6.96 (d、 $J=8.8$ Hz、1H)、6.62 (d、 $J=8.4$ Hz、1H)、5.48 (d、 $J=13.6$ Hz、1H)、5.22 (d、 $J=13.2$ Hz、1H)、5.17 (s、2H)、5.03 (s、2H)、4.67–4.59 (m、1H)、4.30–4.20 (m、2H)、3.89 (d、 $J=14.4$ Hz、1H)、3.44–3.35 (m、2H)、3.28 (dd、 $J=6.4$ 、 3.2 Hz、1H)、2.87–2.77 (m、2H)、2.68–2.62 (m、1H)、2.39–2.30 (m、2H)、1.79–1.66 (m、2H)、1.35 (d、 $J=6.4$ Hz、3H)、1.19 (d、 $J=7.6$ Hz、3H)。

【0475】

【化135】



29

【0476】

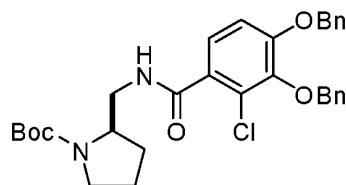
^1H NMR (D_2O 、400MHz) : δ 6.80–6.68 (br、2H)、4.69–4.61 (m、1H)、4.30–4.20 (br、2H)、4.12–3.95 (br、2H)、3.72–3.20 (m、6H)、2.60–2.48 (br、1H)、2.23–2.04 (br、1H)、1.29 (d、 $J=5.2$ Hz、3H)、1.18 (br s、3H)。

【0477】

【実施例28】：34の合成

【0478】

【化136】



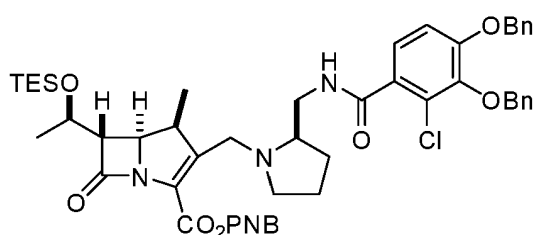
34a

【0479】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.48–7.30 (m, 11H)、6.89 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、5.14 (s, 2H)、5.02 (s, 2H)、4.14–4.05 (m, 1H)、3.66–3.31 (m, 4H)、2.09–1.72 (m, 4H)、1.43 (s, 9H)。

【0480】

【化137】



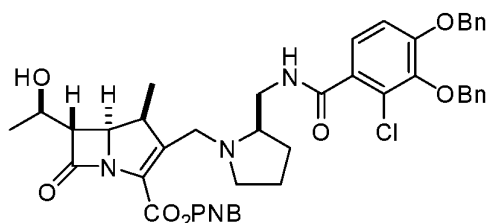
34b

【0481】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.07 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.56 (d, $J=9.2$ Hz, 2H)、7.46–7.30 (m, 11H)、7.12–7.08 (m, 1H)、6.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、5.23 (d, $J=14.0$ Hz, 1H)、5.13 (s, 2H)、5.06–4.95 (m, 3H)、4.23 (p, $J=6.0$ Hz, 1H)、4.20–4.14 (m, 2H)、3.87–3.80 (m, 1H)、3.38–3.31 (m, 1H)、3.21 (dd, $J=5.6$ 、3.2 Hz, 1H)、3.15–3.03 (m, 2H)、2.89 (d, $J=12.4$ Hz, 1H)、2.69–2.62 (m, 1H)、2.34–2.26 (m, 1H)、1.99–1.87 (m, 1H)、1.78–1.67 (m, 3H)、1.23 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)、1.14 (d, $J=7.6$ Hz, 3H)、0.92 (t, $J=8.0$ Hz, 9H)、0.57 (q, $J=8.0$ Hz, 6H)。

【0482】

【化138】



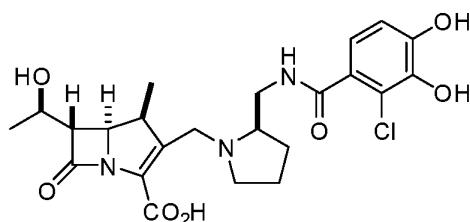
34c

【0483】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2H) 、 7.56 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) 、 7.46–7.30 (m, 11H) 、 7.04–6.99 (m, 1H) 、 6.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H) 、 5.29 (d, $J=14.4$ Hz, 1H) 、 5.13 (s, 2H) 、 5.06–4.99 (m, 3H) 、 4.24–4.12 (m, 3H) 、 3.80–3.73 (m, 1H) 、 3.37–3.30 (m, 1H) 、 3.24–3.14 (m, 2H) 、 3.09–3.02 (m, 1H) 、 2.93 (d, $J=12.8$ Hz, 1H) 、 2.73–2.65 (m, 1H) 、 2.38–2.30 (m, 1H) 、 1.99–1.87 (m, 1H) 、 1.79 (d, $J=5.2$ Hz, 1H) 、 1.78–1.67 (m, 3H) 、 1.32 (d, $J=6.0$ Hz, 3H) 、 1.14 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) 。

【0484】

【化139】



34

【0485】

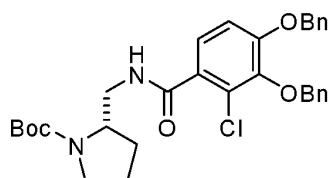
^1H NMR (D_2O , 400 MHz) : δ 6.74 (d, $J=7.6$ Hz, 3H) 、 6.70 (d, $J=7.6$ Hz, 3H) 、 4.42–4.13 (m, 3H) 、 3.85–3.45 (m, 6H) 、 3.33–3.20 (m, 2H) 、 2.36–2.23 (br, 1H) 、 2.15–1.98 (br, 2H) 、 1.97–1.85 (br, 1H) 、 1.26 (d, $J=6.0$ Hz, 3H) 、 1.16 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) 。

【0486】

【実施例29】 : 35の合成

【0487】

【化140】



35a

【0488】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.48–7.30 (m, 11H) 、 6.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H) 、 5.14 (s, 2H) 、 5.02 (s, 2H) 、 4.13–4.05 (m, 1H) 、 3.65–3.30 (m, 4H) 、 2.09–1.72 (m, 4H) 、 1.43 (s, 9H) 。

【0489】

10

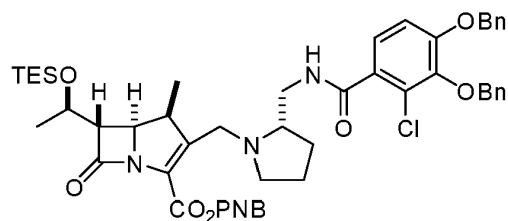
20

30

40

50

【化141】



35b

10

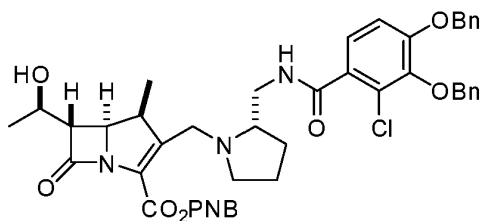
【0490】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.21 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.46–7.30 (m, 10H), 6.97 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.90–6.86 (m, 1H), 5.44 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.04 (dd, $J=14.4, 10.8$ Hz, 2H), 4.25 (p, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J=10.0, 3.2$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.86–3.79 (m, 1H), 3.39 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.37–3.26 (m, 1H), 3.21 (dd, $J=5.6, 3.2$ Hz, 1H), 3.00–2.94 (m, 1H), 2.79–2.72 (m, 1H), 2.20–2.13 (m, 1H), 2.02–1.92 (m, 1H), 1.78–1.67 (m, 3H), 1.23 (d, $J=5.6$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J=8.0$ Hz, 9H), 0.58 (q, $J=8.0$ Hz, 6H)。

20

【0491】

【化142】



35c

30

【0492】

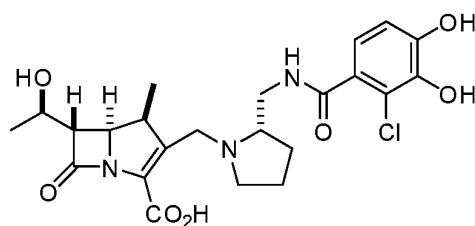
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.21 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.46–7.30 (m, 10H), 6.97 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.04 (dd, $J=13.2, 10.8$ Hz, 2H), 4.27–4.16 (m, 2H), 3.89 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.81 (ddd, $J=14.0, 7.6, 2.4$ Hz, 1H), 3.42–3.29 (m, 3H), 3.24 (dd, $J=6.0, 2.8$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.78–2.72 (br, 1H), 2.16 (q, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.02–1.92 (m, 1H), 1.85 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 1.78–1.65 (m, 3H), 1.33 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

40

【0493】

50

【化143】



35

10

【0494】

^1H NMR (D_2O , 400 MHz) : δ 6.78–6.68 (m, 2H)、4.28–3.98 (m, 4H)、3.80–3.45 (m, 5H)、3.33–3.20 (br, 1H)、2.96–2.85 (br, 1H)、2.39–2.20 (br, 1H)、2.13–1.84 (br, 3H)、1.29 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H)、1.18 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 3H)。

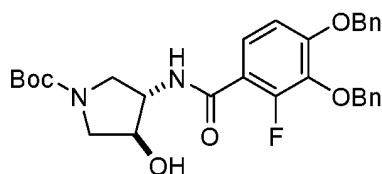
【0495】

【実施例30】：36の合成

20

【0496】

【化144】



36a

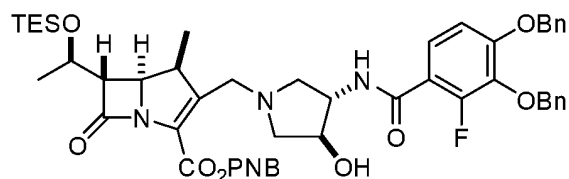
30

【0497】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 7.74 (app t, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H)、7.42–7.31 (comp, 10H)、6.85 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H)、6.71 (br, 1H)、5.17 (s, 2H)、5.08 (s, 2H)、4.40–4.30 (comp, 2H)、3.90–3.80 (m, 1H)、3.80–3.71 (m, 1H)、3.40–3.31 (comp, 2H)、1.48 (s, 9H)。

【0498】

【化145】



36b

40

【0499】

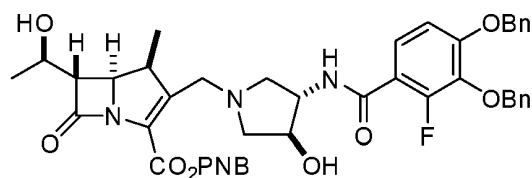
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.21 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H)、7.76 (app t, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H)、7.66 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H)

50

)、7.40–7.30 (comp、10H)、6.92–6.85 (comp、2H)、5.46 (d、J=14.0Hz、1H)、5.22 (d、J=13.6Hz、1H)、5.17 (s、2H)、5.07 (s、2H)、4.26–4.20 (comp、4H)、3.93 (d、J=14.4Hz、1H)、3.69 (br、1H) 3.37–3.32 (comp、2H)、3.24 (dd、J=2.8Hz、5.2Hz、1H)、3.14 (dd、J=7.6Hz、9.2Hz、1H)、3.04 (dd、J=6.0Hz、9.6Hz、1H)、2.57 (dd、J=4.8Hz、10.8Hz、1H) 2.51 (dd、J=5.6Hz、9.2Hz、1H) 1.25 (d、J=6.0Hz、3H)、1.19 (d、J=7.6Hz、3H)、0.94 (t、J=8.0Hz、9H)、0.59 (q、J=8.0Hz、6H)。

【0500】

【化146】



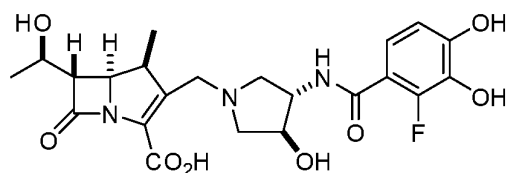
36c

【0501】

^1H NMR (400MHz、 CDCl_3) : δ 8.21 (d、J=9.2Hz、2H)、7.75 (app t、J=8.8Hz、1H)、7.65 (d、J=8.4Hz、2H)、7.40–7.30 (comp、10H)、6.95–6.84 (comp、2H)、5.48 (d、J=13.6Hz、1H)、5.21 (d、J=14.0Hz、1H)、5.16 (s、2H)、5.07 (s、2H)、4.26–4.18 (comp、4H)、3.93 (d、J=14.0Hz、1H)、3.39–3.34 (comp、2H)、3.28 (dd、J=3.2Hz、6.4Hz、1H)、3.16–3.05 (comp、2H)、2.58–2.51 (comp、2H)、1.34 (d、J=6.0Hz、3H)、1.20 (d、J=7.6Hz、3H)。

【0502】

【化147】



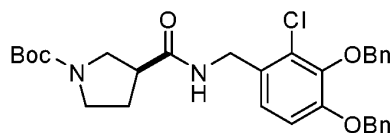
36

【0503】

^1H NMR (400MHz、 D_2O) : δ 8.18 (br、1H)、6.93 (app t、J=8.4Hz、1H)、6.62 (d、J=8.8Hz、1H)、4.20 (br、2H)、4.00 (dd、J=2.4Hz、10.0Hz、1H) 3.93 (t、J=6.0Hz、1H) 3.85–3.75 (m、1H)、3.56 (d、J=15.6Hz、1H)、3.40–3.30 (m、2H)、3.18–3.12 (m、2H)、3.05–3.00 (m、1H)、2.85–2.78 (m、2H)、1.12 (d、J=6.0Hz、3H)、1.06 (d、J=6.0Hz、3H)。

【0504】

【実施例 31】：37 の合成
 【0505】
 【化148】



37a

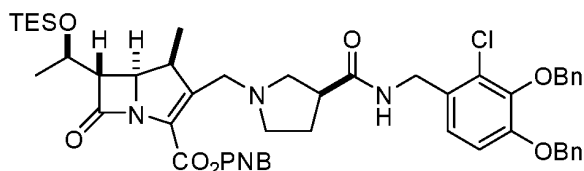
10

【0506】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.48–7.30 (m, 10H)、7.06 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、6.87 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、5.95–5.88 (br, 1H)、5.12 (s, 2H)、5.06 (s, 2H)、4.47 (d, $J=6.4$ Hz, 2H)、3.66–3.50 (m, 3H)、3.47 (dd, $J=11.2, 7.6$ Hz, 1H)、3.35–3.27 (m, 1H)、2.87–2.78 (m, 1H)、2.20–2.03 (m, 2H)、1.45 (s, 9H)。

【0507】
 【化149】

20



37b

【0508】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.20 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.64 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.47–7.29 (m, 10H)、7.06 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、6.97 (t, $J=5.6$ Hz, 1H)、6.87 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、5.41 (d, $J=13.6$ Hz, 1H)、5.17 (d, $J=13.6$ Hz, 1H)、5.11 (s, 2H)、5.04 (s, 2H)、4.50 (dd, $J=14.4, 6.4$ Hz, 1H)、4.33 (dd, $J=14.8, 6.0$ Hz, 1H)、4.27–4.20 (m, 1H)、4.17 (dd, $J=10.4, 3.2$ Hz, 1H)、3.90 (d, $J=14.4$ Hz, 1H)、3.32 (d, $J=14.0$ Hz, 1H)、3.23–3.17 (m, 2H)、2.95–2.80 (m, 3H)、2.46–2.36 (m, 2H)、2.20–2.08 (m, 1H)、2.00–1.90 (m, 1H)、1.22 (d, $J=5.6$ Hz, 3H)、1.08 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)、0.94 (t, $J=8.0$ Hz, 9H)、0.59 (q, $J=8.0$ Hz, 6H)。

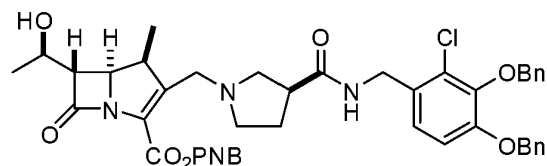
30

40

【0509】

50

【化150】



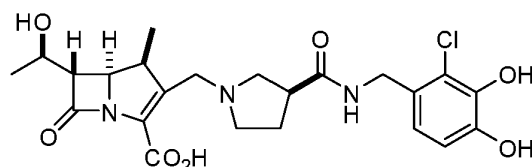
37c

【0510】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.21 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.48–7.32 (m, 10H), 7.11 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.00–6.96 (m, 1H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 5.19–5.13 (m, 3H), 5.02 (s, 2H), 4.69 (dd, $J=14.0$, 7.2 Hz, 1H), 4.16 (dd, $J=14.0$, 3.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, $J=11.2$, 3.6 Hz, 1H), 3.88–3.80 (m, 2H), 3.26 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J=8.0$, 3.2 Hz, 1H), 3.04–2.97 (m, 1H), 2.92–2.80 (m, 3H), 2.64–2.62 (m, 1H), 2.37–2.28 (m, 1H), 2.25–2.11 (m, 2H), 2.00–1.91 (m, 1H), 1.20 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0511】

【化151】



37

【0512】

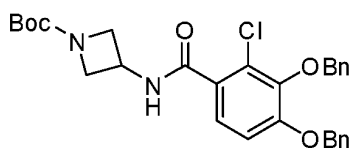
^1H NMR (D_2O , 400 MHz) : δ 6.78 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J=21.6$, 14.8 Hz, 2H), 4.27–4.20 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.50–3.17 (m, 7H), 2.44–2.30 (m, 1H), 2.25–2.12 (m, 1H), 1.29 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J=7.6$ Hz, 3H)。

【0513】

【実施例32】：38の合成

【0514】

【化152】



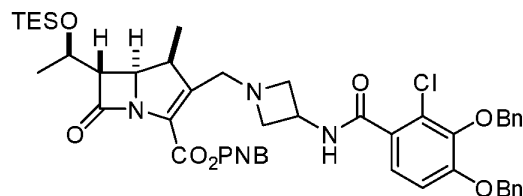
38a

【0515】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.50 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)、7.47–7.30 (m, 10H)、6.96 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)、6.76 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、5.17 (s, 2H)、5.04 (s, 2H)、4.89–4.75 (m, 1H)、4.33 (dd, $J=9.6$ 、7.2 Hz, 2H)、3.84 (dd, $J=9.6$ 、5.2 Hz, 1H)、1.45 (s, 9H)。

[0516]

[化153]



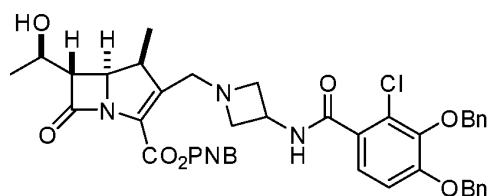
38b

[0517]

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.22 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.67 (d, $J=9.2$ Hz, 2H)、7.48–7.30 (m, 11H)、6.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、6.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、5.46 (d, $J=13.6$ Hz, 1H)、5.23 (d, $J=14.0$ Hz, 1H)、5.17 (s, 2H)、5.05 (s, 2H)、4.77–4.68 (m, 1H)、4.25 (p, $J=6.0$ Hz, 1H)、4.18 (dd, $J=10.8$ 、3.6 Hz, 1H)、3.87 (d, $J=14.0$ Hz, 1H)、3.78–3.70 (m, 2H)、3.32–3.21 (m, 3H)、3.10 (t, $J=6.0$ Hz, 1H)、3.00 (t, $J=6.8$ Hz, 1H)、1.27 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)、1.17 (d, $J=7.6$ Hz, 3H)、0.95 (t, $J=8.0$ Hz, 9H)、0.60 (q, $J=8.0$ Hz, 6H)。

[0518]

[化154]



38c

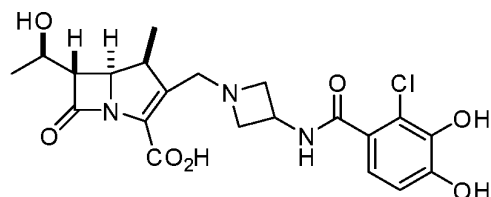
[0519]

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.23 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.67 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.48–7.30 (m, 11H)、6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)、6.66 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)、5.50 (d, $J=13.6$ Hz, 1H)、5.22 (d, $J=13.6$ Hz, 1H)、5.17 (s, 2H)、5.04 (s, 2H)、4.76–4.66 (m, 1H)、4.27 (p, $J=6.0$ Hz, 1H)、4.20 (dd, $J=10.4$ 、2.8 Hz, 1H)、3.86 (d, $J=14.8$ Hz, 1H)、3.76–3.68 (m, 2H)、3.36–3.25 (m, 3H)、3.09 (t, $J=6.4$ Hz, 1H)、3.01 (t, $J=6.0$ Hz, 1H)、1.36 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)、1.18 (d, $J=7.6$ Hz, 3H)。

3 H)。

【0520】

【化155】



38

10

【0521】

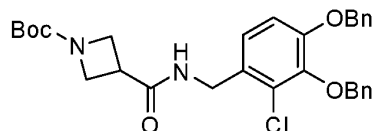
^1H NMR (D_2O , 400 MHz): δ 6.88–6.72 (br, 2H), 4.40–3.70 (m, 8H), 3.48–3.43 (m, 1H), 3.28–3.10 (br, 1H), 1.29 (d, $J=5.6$ Hz, 3H), 1.16 (br s, 3H)。

【0522】

【実施例33】：39の合成

【0523】

【化156】



39a

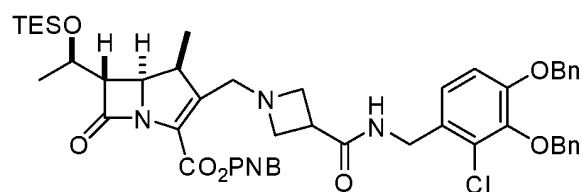
20

【0524】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.48–7.30 (m, 10H), 7.09 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.86 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.49 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.12–4.00 (m, 4H), 3.19–3.11 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)。

【0525】

【化157】



39b

30

40

【0526】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.21 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.47–7.29 (m, 10H), 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.54 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 5.21 (d,

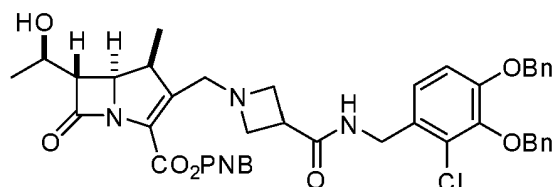
50

$J=14.0\text{ Hz}$ 、 1 H)、 $5.12\text{ (s, }2\text{ H)}$ 、 $5.05\text{ (s, }2\text{ H)}$ 、 $4.48\text{ (d, }J=6.0\text{ Hz, }2\text{ H)}$ 、 $4.23\text{ (p, }J=6.0\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $4.17\text{ (dd, }J=11.2, 3.6\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $3.96\text{ (d, }J=14.0\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $3.47\text{--}3.30\text{ (m, }4\text{ H)}$ 、 $3.25\text{--}3.16\text{ (m, }3\text{ H)}$ 、 $3.05\text{ (p, }J=6.8\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $1.23\text{ (d, }J=6.0\text{ Hz, }3\text{ H)}$ 、 $1.12\text{ (d, }J=7.2\text{ Hz, }3\text{ H)}$ 、 $0.93\text{ (t, }J=8.0\text{ Hz, }9\text{ H)}$ 、 $0.59\text{ (q, }J=8.0\text{ Hz, }6\text{ H)}$ 。

【0527】

【化158】

10



39c

【0528】

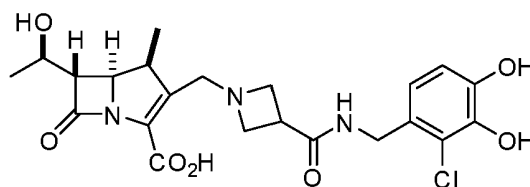
$^1\text{H NMR (CDCl}_3, 400\text{ MHz)}$: $\delta 8.22\text{ (d, }J=8.8\text{ Hz, }2\text{ H)}$ 、 $7.65\text{ (d, }J=8.4\text{ Hz, }2\text{ H)}$ 、 $7.48\text{--}7.31\text{ (m, }10\text{ H)}$ 、 $7.11\text{ (d, }J=8.0\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $6.88\text{ (d, }J=8.8\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $6.83\text{ (t, }J=5.2\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $5.48\text{ (d, }J=13.6\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $5.21\text{ (d, }J=13.6\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $5.13\text{ (s, }2\text{ H)}$ 、 $5.04\text{ (s, }2\text{ H)}$ 、 $4.54\text{ (dd, }J=14.0, 5.6\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $4.43\text{ (dd, }J=14.4, 4.8\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $4.15\text{--}4.08\text{ (m, }2\text{ H)}$ 、 $3.95\text{ (d, }J=14.0\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $3.45\text{--}3.31\text{ (m, }4\text{ H)}$ 、 $3.22\text{--}3.12\text{ (m, }3\text{ H)}$ 、 $3.04\text{--}2.95\text{ (m, }1\text{ H)}$ 、 $1.29\text{ (d, }J=6.4\text{ Hz, }3\text{ H)}$ 、 $1.05\text{ (d, }J=7.6\text{ Hz, }3\text{ H)}$ 。

【0529】

【化159】

20

30



39

【0530】

$^1\text{H NMR (D}_2\text{O, }400\text{ MHz)}$: $\delta 6.76\text{ (d, }J=7.6\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $6.66\text{ (d, }J=8.0\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $4.38\text{ (s, }2\text{ H)}$ 、 $4.28\text{--}4.00\text{ (m, }5\text{ H)}$ 、 $3.91\text{--}3.75\text{ (m, }5\text{ H)}$ 、 $3.65\text{--}3.42\text{ (m, }2\text{ H)}$ 、 $3.20\text{--}3.10\text{ (m, }1\text{ H)}$ 、 $1.28\text{ (d, }J=6.4\text{ Hz, }3\text{ H)}$ 、 $1.13\text{ (d, }J=5.6\text{ Hz, }3\text{ H)}$ 。

【0531】

【実施例34】：41の合成

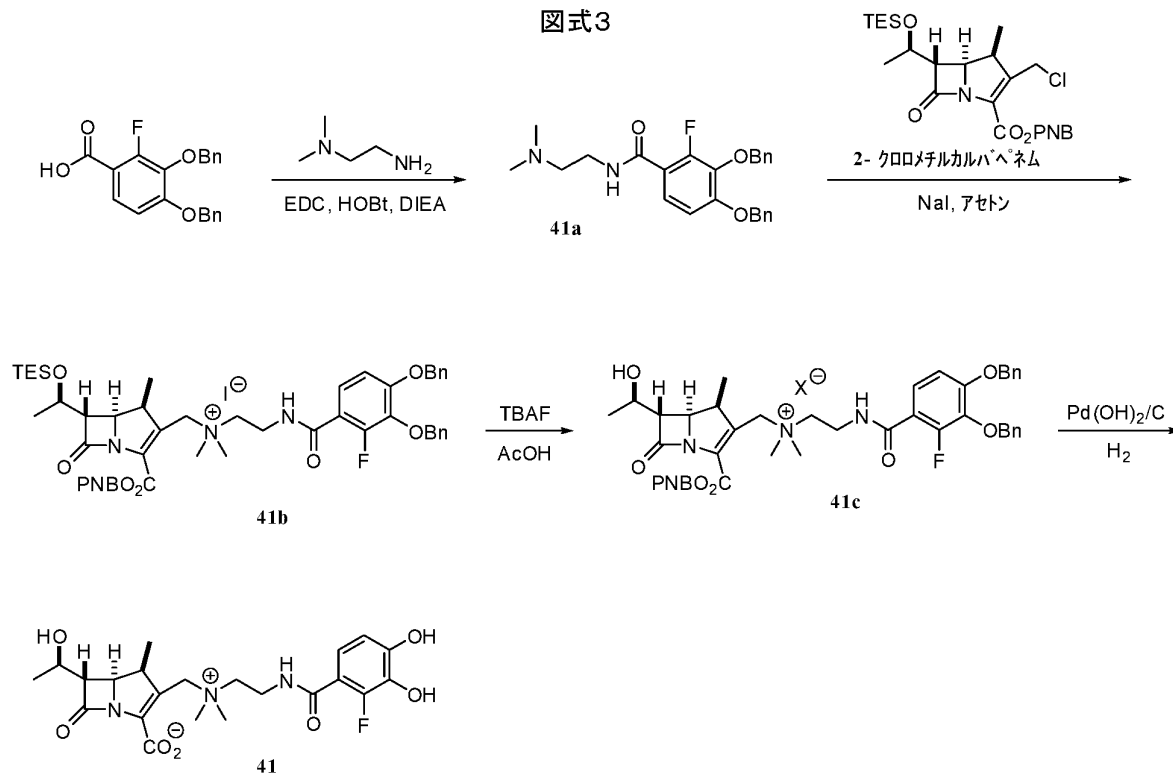
【0532】

40

50

【化160】

図式3



10

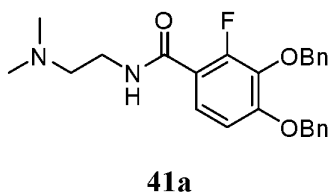
20

【0533】

ステップ1

【0534】

【化161】



30

【0535】

3,4-ビス(ベンジルオキシ)-2-フルオロ安息香酸(1.76g、5.0mmol)のCH₂Cl₂(25mL)中混合物に、室温でHOBT・xH₂O(1.11g、7.0mmol)、DIEA(1.74mL、10.0mmol)、N,N-ジメチルエチレンジアミン(655μL、6.0mmol)及びEDC・HCl(1.34g、7.0mmol)を加えた。終夜攪拌後、反応混合物をEtOAc(125mL)で希釈し、半飽和NaHCO₃(50mL)及び塩水で洗浄した。有機相をMgSO₄で脱水し、減圧下で濃縮した。粗取得物をシリカゲルカラム(CH₂Cl₂/MeOH=98/2~90/10)で精製して、41a(1.44g、68%)をオフホワイト固体として得た。

40

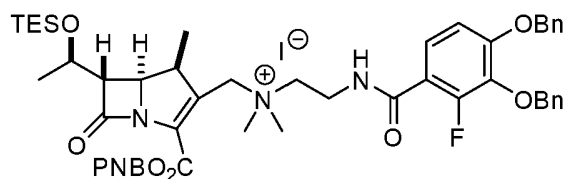
【0536】

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 7.76 (app t, J=8.8Hz, 1H)、7.44-7.29 (m, 10H)、7.17-7.10 (m, 1H)、6.83 (dd, J=8.8, 1.2Hz, 1H)、5.16 (s, 2H)、5.09 (s, 2H)、3.53 (q, J=6.0Hz, 2H)、2.50 (t, J=6.0Hz, 2H)、2.27 (s, 6H)。

【0537】

50

ステップ2
【0 5 3 8】
【化1 6 2】



10

【 0 5 3 9 】

20

【 0 5 4 0 】

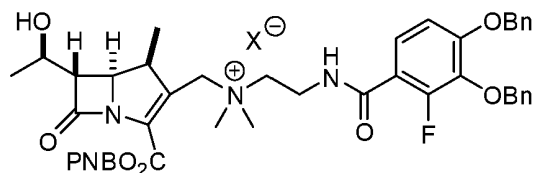
30

【 0 5 4 1 】

40

【 0 5 4 2 】

【化 1 6 3】



50

【0543】

41b (1.38 g、1.35 mmol) の THF (40 mL) 中溶液に、0℃で AcOH (155 mL、2.70 mmol) 及び TBAF (1.0 M THF 中溶液) (4.05 mL、4.05 mmol) をそれぞれ加えた。0℃で 2.5 時間、次に室温で 0.5 時間攪拌後、反応溶液を 0.25 M SPB (pH 7.0、150 mL) で反応停止し、EtOAc (450 mL) で抽出した (注：乳濁液が形成されたため、少量の塩水を加えた)。有機相を MgSO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。粗取得物をシリカゲルカラム (CH₂Cl₂/MeOH=95/5~75/25) で精製して、41c (780 mg) をオフホワイト泡状物として得た。

【0544】

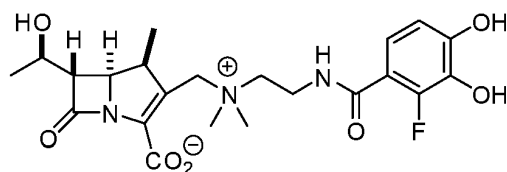
¹H NMR (CD₃OD、400 MHz) : δ 8.17 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.73 (d、J=8.8 Hz、2H)、7.51 (app t、J=8.8 Hz、1H)、7.48–7.25 (m、10H)、7.03 (d、J=9.2 Hz、1H)、5.49 (d、J=13.6 Hz、1H)、5.38 (d、J=13.6 Hz、1H)、5.20 (s、2H)、5.15 (d、J=13.2 Hz、1H)、5.06 (s、2H)、4.44 (dd、J=9.6、3.2 Hz、1H)、4.20–4.08 (m、2H)、3.91–3.85 (m、2H)、3.71–3.59 (m、2H)、3.58–3.48 (m、1H)、3.45 (dd、J=6.0、2.8 Hz、1H)、3.27 (s、3H)、3.21 (s、3H)、1.30 (d、J=6.0 Hz、3H)、1.24 (d、J=7.2 Hz、3H)。

【0545】

ステップ 4

【0546】

【化164】



41

【0547】

41c (227 mg) の THF (10 mL)、DI 水 (10 mL) 及び IPA (5 mL) 中混合物に、0℃で Pd(OH)₂/C (20 重量%、53 mg) を加えた。H₂ 下で 0℃で 2 時間攪拌後、反応混合物を DI 水及び EtOAc (各 10 mL) で希釈し、次にセライトで濾過した。フィルターケーキを DI 水及び EtOAc で繰り返し洗浄した (各 20 mL)。相分離後、水相を凍結乾燥した。粗取得物を樹脂カラム (SP-207) で精製して、41 を白色綿毛状固体として得た。

【0548】

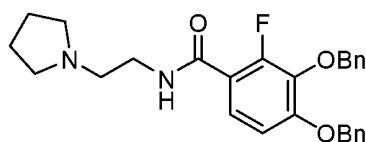
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.27–8.21 (m、1H)、7.03 (app t、J=8.4 Hz、1H)、6.66 (d、J=8.0 Hz、1H)、5.28 (d、J=12.0 Hz、1H)、4.10 (dd、J=9.6、2.0 Hz、1H)、3.97–3.89 (m、1H)、3.81–3.50 (m、5H)、3.16–3.08 (m、2H)、3.06 (s、3H)、3.02 (s、3H)、1.13 (d、J=6.4 Hz、3H)、1.04 (d、J=7.2 Hz、3H)。

【0549】

【実施例 35】：42 の合成

【0550】

【化165】



42a

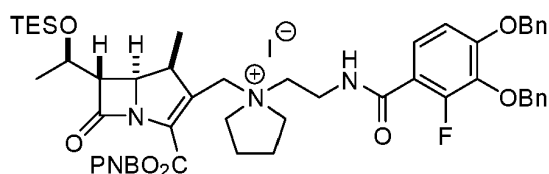
【0551】

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) : δ 7.76 (app t, $J=8.8$ Hz, 1H)、7.45–7.28 (m, 10H)、7.18–7.11 (m, 1H)、6.83 (dd, $J=9.2$, 0.8 Hz, 1H)、5.16 (s, 2H)、5.09 (s, 2H)、3.56 (q, $J=6.0$ Hz, 2H)、2.69 (t, $J=6.0$ Hz, 2H)、2.59–2.51 (m, 4H)、1.84–1.76 (m, 4H)。

10

【0552】

【化166】



42b

20

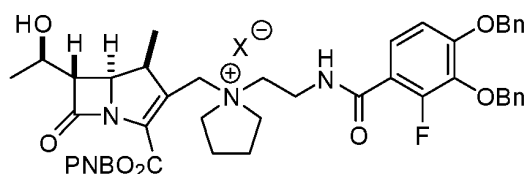
【0553】

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) : δ 8.17 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.77 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.51 (app t, $J=8.8$ Hz, 1H)、7.48–7.26 (m, 10H)、7.01 (dd, $J=9.2$, 0.8 Hz, 1H)、5.47 (d, $J=14.0$ Hz, 1H)、5.41 (d, $J=14.0$ Hz, 1H)、5.33 (d, $J=14.0$ Hz, 1H)、5.21 (s, 2H)、5.07 (s, 2H)、4.53 (dd, $J=10.0$, 2.8 Hz, 1H)、4.38 (qd, $J=6.0$, 3.6 Hz, 1H)、4.14 (d, $J=14.4$ Hz, 1H)、3.84–3.74 (m, 4H)、3.69–3.46 (m, 6H)、2.30–2.15 (m, 4H)、1.26 (d, $J=7.6$ Hz, 3H)、1.25 (d, $J=5.6$ Hz, 3H)、0.95 (t, $J=8.0$ Hz, 9H)、0.62 (q, $J=8.0$ Hz, 6H)。

30

【0554】

【化167】



42c

40

【0555】

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) : δ 8.18 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.74 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.49 (app t, $J=8.4$ Hz, 1H)

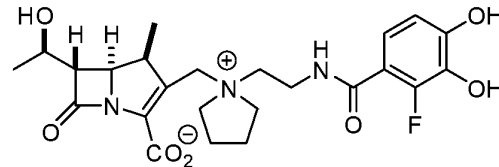
50

)、7.48–7.25 (m、10H)、7.01 (d、 $J=8.8$ Hz、1H)、5.49 (d、 $J=13.6$ Hz、1H)、5.40 (d、 $J=14.0$ Hz、1H)、5.31 (d、 $J=14.0$ Hz、1H)、5.21 (s、2H)、5.06 (s、2H)、4.42 (dd、 $J=10.0$ 、 2.8 Hz、1H)、4.20–4.10 (m、2H)、3.83–3.72 (m、4H)、3.68–3.46 (m、5H)、3.45 (dd、 $J=5.6$ 、 2.4 Hz、1H)、2.31–2.14 (m、4H)、1.30 (d、 $J=6.4$ Hz、3H)、1.26 (d、 $J=7.6$ Hz、3H)。

【0556】

【化168】

10



42

【0557】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 8.28–8.22 (m、1H)、7.04 (app t、 $J=8.4$ Hz、1H)、6.66 (d、 $J=8.8$ Hz、1H)、5.30 (d、 $J=13.2$ Hz、1H)、4.08 (dd、 $J=10.0$ 、 2.8 Hz、1H)、3.96–3.90 (m、1H)、3.79 (d、 $J=13.2$ Hz、1H)、3.77–3.68 (m、1H)、3.63–3.40 (m、7H)、3.20–3.08 (m、2H)、2.20–1.95 (m、4H)、1.14 (d、 $J=6.0$ Hz、3H)、1.04 (d、 $J=6.0$ Hz、3H)。

20

【0558】

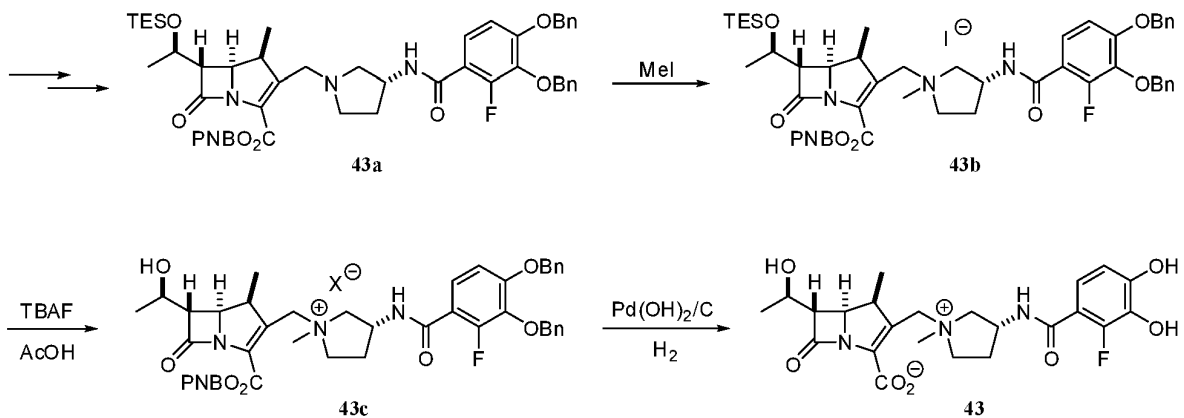
【実施例36】：43の合成

【0559】

【化169】

図式4

30



40

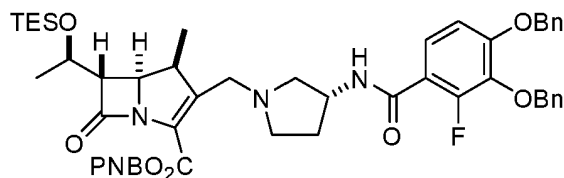
【0560】

ステップ1

【0561】

50

【化170】



43a

【0562】

実施例1について記載のものと同様の手順を用いて、43aを黄色泡状物として得た。

【0563】

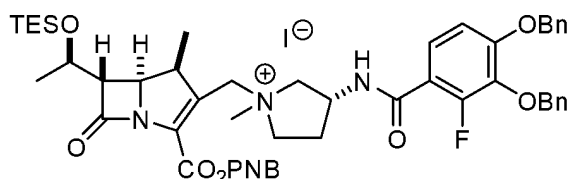
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.21 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.77 (app t, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.43–7.29 (m, 10H), 6.89–6.82 (m, 2H), 5.44 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.67–4.58 (m, 1H), 4.30–4.20 (m, 2H), 3.89 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.42–3.32 (m, 2H), 3.24 (dd, $J=6.0, 3.2$ Hz, 1H), 2.89–2.80 (m, 2H), 2.56 (dd, $J=9.2, 3.2$ Hz, 1H), 2.43–2.30 (m, 2H), 1.74–1.66 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J=8.0$ Hz, 9H), 0.60 (q, $J=8.0$ Hz, 6H)。

【0564】

ステップ2

【0565】

【化171】



43b

【0566】

43a (590 mg, 0.66 mmol) 及び MeI (4.1 mL, 66 mmol) の CH_2Cl_2 (3.0 mL) 中溶液を、室温で15時間攪拌した。減圧下で濃縮した後、粗取得物をシリカゲルカラム ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=99/1\sim96/4$) で精製して、二つのジアステレオマー、黄色泡状物としての43b (TLC上で上側のスポット) (150 mg) 及び黄色泡状物としての43b' (TLC上で下側のスポット) (235 mg) を得た。ジアステレオマー43bを次のステップに用いた。

【0567】

<ジアステレオマー43b>

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.63 (app t, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.58–7.52 (m, 1H), 7.42–7.27 (m, 10H), 6.80 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 5.26–5.16 (m, 1H), 5.14–5.08 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 4.88 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.5

9-4.52 (m, 1H)、4.39 (dd、J=9.6、2.0 Hz、1H)、4.35-4.27 (m, 2H)、4.02 (dd、J=11.2、6.0 Hz、1H)、3.89-3.82 (m, 1H)、3.46-3.34 (m, 5H)、2.85-2.63 (m, 2H)、1.42 (d、J=7.2 Hz、3H)、1.21 (d、J=6.4 Hz、3H)、0.93 (t、J=8.0 Hz、9H)、0.59 (q、J=8.0 Hz、6H)。

【0568】

<ジアステレオマー43b'>

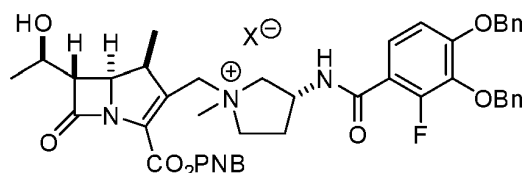
¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) : δ 8.19 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.85 (app t、J=8.0 Hz、1H)、7.67-7.61 (m, 3H)、7.44-7.27 (m, 10H)、6.81 (d、J=9.6 Hz、1H)、5.40 (d、J=13.6 Hz、1H)、5.28 (d、J=13.6 Hz、1H)、5.17 (d、J=13.6 Hz、1H)、5.14 (s, 2H)、5.09 (s, 2H)、4.94-4.79 (m, 2H)、4.47 (dd、J=12.0、9.6 Hz、1H)、4.41 (dd、J=10.0、2.8 Hz、1H)、4.34-4.27 (m, 1H)、4.00 (dd、J=10.8、8.8 Hz、1H)、3.72-3.64 (m, 1H)、3.47-3.34 (m, 3H)、3.22 (s, 3H)、2.85-2.72 (m, 1H)、2.60-2.59 (m, 1H)、1.41 (d、J=6.8 Hz、3H)、1.22 (d、J=6.4 Hz、3H)、0.93 (t、J=8.0 Hz、9H)、0.59 (q、J=8.0 Hz、6H)。

【0569】

ステップ3

【0570】

【化172】



43c

【0571】

実施例34について記載のものと同様の手順を用いて、43cを白色フィルムとして得た。

【0572】

¹H NMR (CD₃OD、400 MHz) : δ 8.24 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.78 (d、J=8.8 Hz、2H)、7.48-7.27 (m, 12H)、7.03 (dd、J=8.8、1.2 Hz、1H)、5.53 (d、J=13.6 Hz、1H)、5.41 (d、J=13.6 Hz、1H)、5.21 (s, 2H)、5.20 (d、J=13.2 Hz、1H)、5.08 (s, 2H)、4.94-4.86 (m, 1H)、4.42 (dd、J=10.0、3.2 Hz、1H)、4.21-4.03 (m, 3H)、3.86-3.69 (m, 3H)、3.55-3.45 (m, 2H)、3.25 (s, 3H)、2.78-2.68 (m, 1H)、2.46-2.35 (m, 1H)、1.30 (d、J=6.4 Hz、3H)、1.26 (d、J=7.6 Hz、3H)。

【0573】

ステップ4

【0574】

10

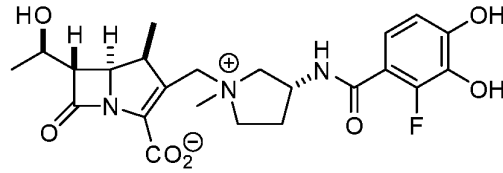
20

30

40

50

【化 1 7 3】



43

【0 5 7 5】

実施例 3 4 について記載のものと同様の手順を用いて、4 3 を白色綿毛状固体として得た。

【0 5 7 6】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.45–8.40 (m, 1H)、6.94 (app t, $J=8.0$ Hz, 1H)、6.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、5.36 (d, $J=12.8$ Hz, 1H)、4.76–4.62 (m, 1H)、4.08 (dd, $J=9.2, 2.4$ Hz, 1H)、4.01–3.45 (m, 6H)、3.15–3.05 (m, 4H)、2.91–2.85 (m, 1H)、2.62–2.10 (m, 2H)、1.13 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)、1.02 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

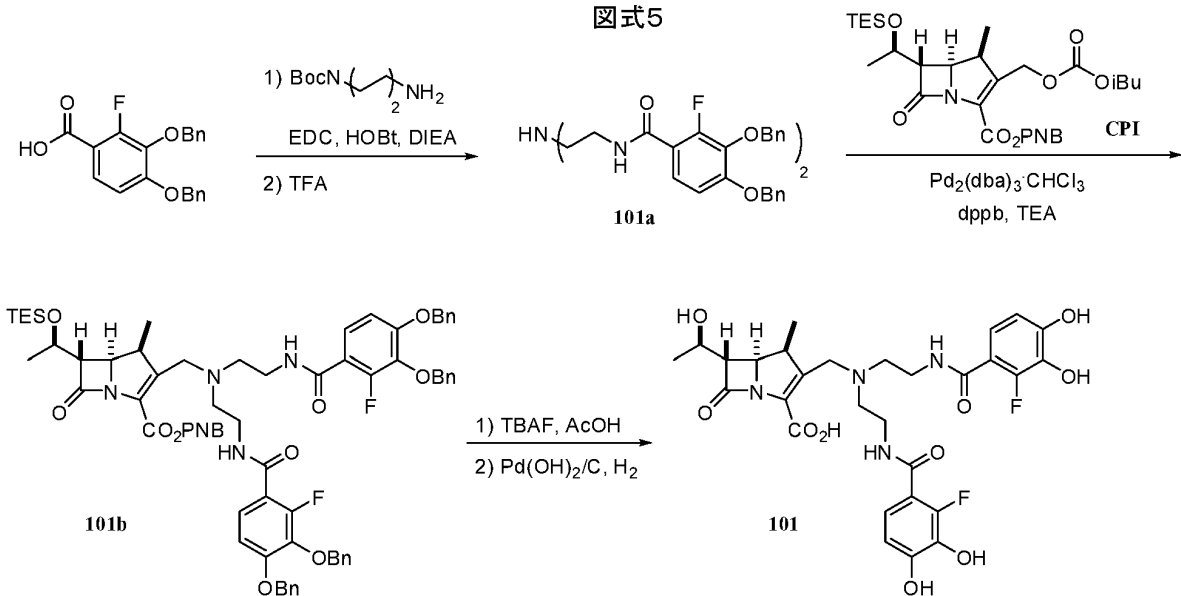
【0 5 7 7】

【実施例 3 7】 : 1 0 1 の合成

【0 5 7 8】

【化 1 7 4】

図式5



【0 5 7 9】

ステップ 1

【0 5 8 0】

10

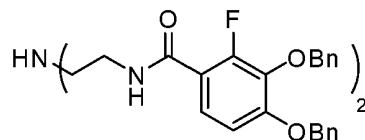
20

30

40

50

【化175】



101a

【0581】

t-ブチルビス(2-アミノエチル)カーバメート(407mg、2.0mmol)の
 CH_2Cl_2 (20mL) 中溶液に、室温で、 $\text{HOBt} \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (890mg、5.6mmol)、 DIEA (1.40mL、8.0mmol)、2-フルオロ-3,4-ビス(フェニルメトキシ)安息香酸(1.62g、4.6mmol)、及び $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ (1.07g、5.6mmol)をそれぞれ加えた。終夜攪拌後、反応溶液を EtOAc (100mL)で希釈し、半飽和 NH_4Cl (50mL)で洗浄した。有機相を MgSO_4 で脱水し、減圧下で濃縮した。次に、粗取得物を、室温で TFA (2.3mL、30mmol)の CH_2Cl_2 (20mL)溶液によって処理した。終夜攪拌後、反応溶液を減圧下で濃縮した。残留物を半飽和 NaHCO_3 (100mL)で処理し、 EtOAc で抽出した(200mL+50mL)。合わせた有機相を MgSO_4 で脱水し、減圧下で濃縮した。粗取得物を、シリカゲルカラム($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=98/2\sim92/8$)で精製して、101a (1.01g、2ステップで65%)をオフホワイト固体として得た。

【0582】

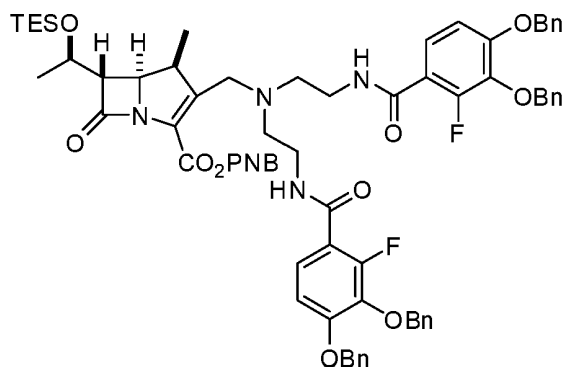
$^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) : δ 7.67 (t、 $J=8.8\text{Hz}$ 、2H)、7.40–7.20 (m、20H)、6.73 (d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、2H)、5.05 (s、4H)、4.99 (s、4H)、3.64 (q、 $J=5.2\text{Hz}$ 、4H)、3.02 (t、 $J=5.2\text{Hz}$ 、4H)。

【0583】

ステップ2

【0584】

【化176】



101b

【0585】

脱気した $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (135mg、0.13mmol)及び dppb (166mg、0.39mmol)のトルエン(14mL)中溶液を、 N_2 下で室温で1時間攪拌した。次に、溶液を、別の脱気した CPI (768mg、1.3mmol)及び101a (1.01g、1.3mmol)の THF (7mL)中溶液に移し入れた。次に、 TEA (181 μL 、1.3mmol)を加えた。終夜攪拌後、反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムで精製して($\text{Hex}/\text{EtOAc}=5/5\sim3/7$)、101b (1

・ 15 mg、71%) をわずかに黄色の泡状物として得た。

【0586】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.16 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.68 (t, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.63 (t, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.42–7.24 (m, 20H)、7.05–6.96 (m, 2H)、6.76 (d, $J=9.2$ Hz, 2H)、5.43 (d, $J=14.0$ Hz, 1H)、5.20 (d, $J=14.0$ Hz, 1H)、5.06 (s, 4H)、4.99 (s, 4H)、4.22 (qd, $J=6.8, 4.8$ Hz, 1H)、4.16 (dd, $J=9.6, 2.8$ Hz, 1H)、4.11 (d, $J=14.8$ Hz, 1H)、3.66–3.48 (m, 4H)、3.33–3.21 (m, 2H)、3.18 (dd, $J=4.8, 3.2$ Hz, 1H)、2.88–2.79 (m, 2H)、2.68–2.60 (m, 1H)、1.11 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)、1.09 (d, $J=8.0$ Hz, 3H)、0.88 (t, $J=8.0$ Hz, 9H)、0.54 (q, $J=8.0$ Hz, 6H)。

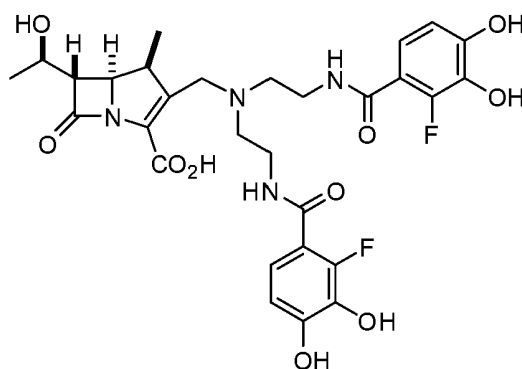
10

【0587】

ステップ3

【0588】

【化177】



20

101

30

【0589】

101b (380 mg、0.30 mmol) の THF (10 mL) 中溶液に、0℃で AcOH (34 μL 、0.60 mmol) 及び TBAF (1.0 M THF 中溶液) (900 mL、2.67 mmol) をそれぞれ加えた。室温で1.5時間攪拌後、反応溶液を0.25 M SPB (pH 7.0、30 mL) で反応停止し、EtOAcで抽出した (30 mL + 15 mL)。合わせた有機層を MgSO_4 で脱水し、減圧下で濃縮した。

【0590】

粗取得物の THF/H₂O/IPA (5/4/2) (30 mL) 中混合物に、0℃で $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20 重量%、210 mg) を加えた。H₂ 下に0℃で1時間攪拌した後、反応混合物をDI水及びEtOAcで希釈し (各20 mL)、セライトで濾過した。フィルターケーキをDI水及びEtOAcで繰り返し洗浄した (各40 mL)。相分離後、水相を樹脂カラム (SP-207) で精製して、101 (37 mg、2ステップで収率19%) を白色綿毛状固体として得た。

40

【0591】

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 10.0 (br s, 2H)、9.23 (br s, 2H)、7.97–7.91 (m, 2H)、6.97 (t, $J=8.4$ Hz, 2H)、6.60 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、5.02 (br s, 1H)、3.99 (dd, $J=10.2, 2.4$ Hz, 1H)、3.92 (p, $J=6.0$ Hz, 1H)、3.74 (d, $J=15.0$ Hz, 1H)、3.50–3.25 (m, 5H)、3.18–3.11 (m, 2H)、2.84–2.78 (m, 2H)、2.63–2.57

50

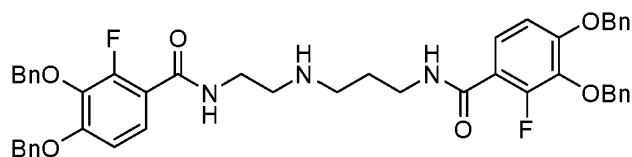
(m、2 H)、1.09 (d、J=6.0 Hz、3 H)、1.01 (d、J=6.6 Hz、3 H)。

【0592】

【実施例38】：102の合成

【0593】

【化178】



102a

10

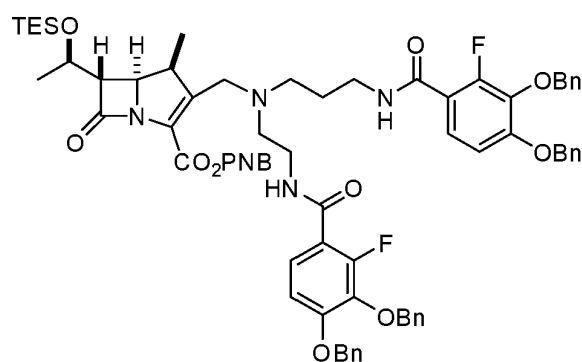
【0594】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.70 (t、J=9.2 Hz、1 H)、7.59 (t、J=8.8 Hz、1 H)、7.40–7.20 (m、20 H)、7.20–7.10 (m、2 H)、6.76 (d、J=8.8 Hz、1 H)、6.74 (d、J=8.8 Hz、1 H)、5.11 (s、2 H)、5.08 (s、2 H)、5.03 (s、2 H)、5.02 (s、2 H)、3.71 (q、J=5.2 Hz、2 H)、3.58 (q、J=5.6 Hz、2 H)、3.06 (t、J=5.2 Hz、2 H)、2.89 (t、J=6.0 Hz、2 H)、1.94 (p、J=6.0 Hz、2 H)。

20

【0595】

【化179】



102b

30

【0596】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.18 (d、J=8.8 Hz、2 H)、7.76 (t、J=8.8 Hz、1 H)、7.72 (t、J=8.8 Hz、1 H)、7.64 (d、J=8.8 Hz、2 H)、7.44–7.25 (m、20 H)、7.14–7.06 (m、1 H)、6.82 (d、J=8.0 Hz、1 H)、6.80 (d、J=8.4 Hz、1 H)、6.77–6.68 (m、1 H)、5.43 (d、J=13.6 Hz、1 H)、5.20 (d、J=14.0 Hz、1 H)、5.13 (s、2 H)、5.12 (s、2 H)、5.05 (s、4 H)、4.22 (p、J=5.6 Hz、1 H)、4.17 (dd、J=10.4、3.2 Hz、1 H)、4.04 (d、J=14.8 Hz、1 H)、3.69–3.60 (m、1 H)、3.53–3.42 (m、3 H)、3.37–3.28 (m、1 H)、3.25–3.17 (m、2 H)、2.83–2.74 (m、1 H)、2.72–2.63 (m、1 H)、2.58–2.50 (m、1 H)、2.50–2.41 (m、1 H)、1.86–1.75 (m、2 H)、1.16 (d、J=6.4 Hz、3 H)、1.12 (d、J=7.2 Hz、3 H)、0.90 (t、J=8.0 Hz、9 H)。

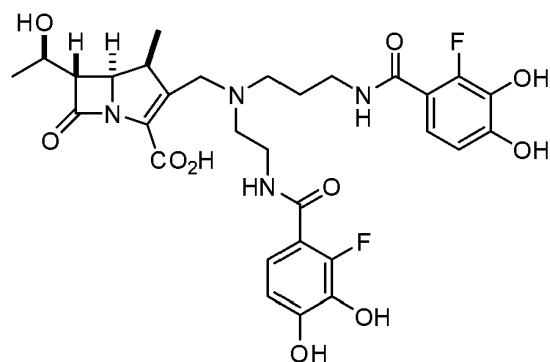
40

50

)、0.56 (q、J=8.0 Hz、6H)。

【0597】

【化180】



102

【0598】

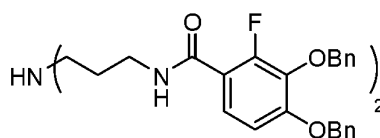
^1H NMR (600 MHz、DMSO- d_6) : δ 9.97 (br s、2H)、9.22 (br s、2H)、8.05–7.97 (m、2H)、7.02 (t、J=8.4 Hz、1H)、6.93 (t、J=8.4 Hz、1H)、6.62 (d、J=7.8 Hz、1H)、6.61 (d、J=7.8 Hz、1H)、4.99 (br s、1H)、3.98 (d、J=7.8 Hz、1H)、3.91 (p、J=6.0 Hz、1H)、3.66–3.54 (m、2H)、3.49–3.22 (m、6H)、3.12–3.03 (m、2H)、2.90–2.76 (m、2H)、2.75–2.60 (m、2H)、1.82–1.69 (m、2H)、1.11 (d、J=6.0 Hz、3H)、1.04 (d、J=7.8 Hz、3H)。

【0599】

【実施例39】：103の合成

【0600】

【化181】



103a

【0601】

^1H NMR (400 MHz、CDCl $_3$) : δ 7.68 (t、J=9.2 Hz、2H)、7.40–7.10 (m、22H)、6.81 (d、J=9.2 Hz、2H)、5.09 (s、4H)、5.05 (s、4H)、3.69–3.62 (m、4H)、3.05–2.97 (m、4H)、2.18–2.09 (m、4H)。

【0602】

10

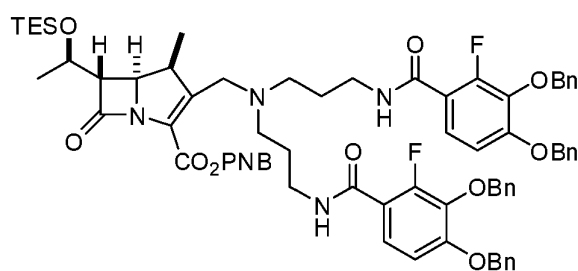
20

30

40

50

【化182】



103b

10

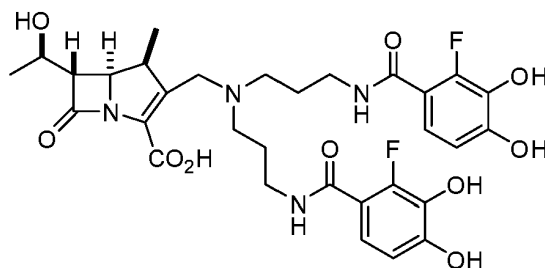
【0603】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.19 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.70 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.40–7.27 (m, 20H), 6.95–6.87 (m, 2H), 6.79 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.44 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.09 (s, 4H), 5.03 (s, 4H), 4.26–4.20 (m, 1H), 4.18 (dd, $J=10.0, 2.8$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.54–3.46 (m, 4H), 3.37–3.28 (m, 1H), 3.22 (dd, $J=5.6, 3.2$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.67–2.58 (m, 2H), 2.42–2.34 (m, 2H), 1.81–1.73 (m, 4H), 1.23 (d, $J=5.6$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J=8.0$ Hz, 9H), 0.59 (q, $J=8.0$ Hz, 6H)。

20

【0604】

【化183】



103

30

【0605】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.03 (br s, 2H), 6.93 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.97 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 3.93–3.85 (m, 1H), 3.68 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 3.52–3.22 (m, 5H), 3.05 (dd, $J=6.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.02–2.92 (m, 1H), 2.90–2.80 (m, 2H), 2.80–2.70 (m, 2H), 1.86–1.71 (m, 4H), 1.11 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

40

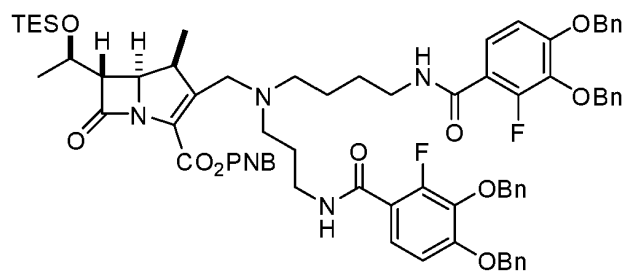
【0606】

【実施例40】：104の合成

【0607】

50

【化184】



104b

10

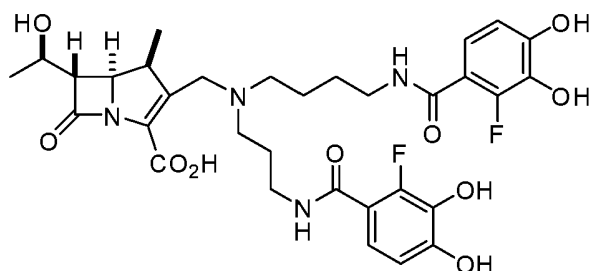
【0608】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.19 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.74 (td, $J=8.7, 2.6$ Hz, 2H)、7.65 (d, $J=8.7$ Hz, 2H)、7.46–7.24 (m, 20H)、6.98–6.85 (m, 1H)、6.84–6.79 (m, 2H)、6.74–6.66 (m, 1H)、5.43 (d, $J=13.9$ Hz, 1H)、5.19 (d, $J=14.0$ Hz, 1H)、5.13 (s, 4H)、5.06 (s, 4H)、4.28–4.16 (m, 2H)、3.93 (d, $J=15.0$ Hz, 1H)、3.51–3.40 (m, 3H)、3.36–3.28 (m, 1H)、3.21 (dd, $J=5.5, 3.0$ Hz, 1H)、3.15 (d, $J=15.1$ Hz, 1H)、2.62–2.52 (m, 2H)、2.41–2.30 (m, 2H)、1.77 (t, $J=6.9$ Hz, 1H)、1.64–1.49 (m, 4H)、1.23 (d, $J=5.9$ Hz, 3H)、1.12 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)、0.93 (t, $J=7.9$ Hz, 9H)、0.59 (q, $J=7.9$ Hz, 6H)。

20

【0609】

【化185】



104

30

【0610】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.02 (s, 1H)、7.96 (s, 1H)、6.95–6.85 (m, 2H)、6.64–6.59 (m, 2H)、4.00–3.86 (m, 2H)、3.72–2.67 (m, 12H)、1.78 (br, 2H)、1.51 (br, 4H)、1.12 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)、1.04 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

40

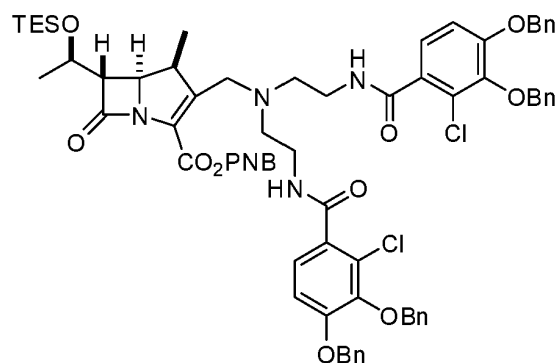
【0611】

【実施例41】：105の合成

【0612】

50

【化 1 8 6】



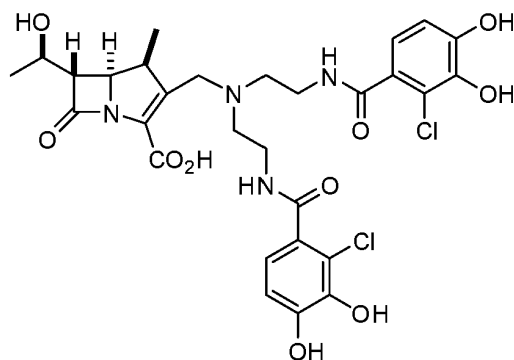
105b

【0 6 1 3】

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) : δ 8.14 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.42–7.20 (m, 22H), 7.09 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.34 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 4.96 (s, 4H), 4.95 (s, 4H), 4.25–4.17 (m, 1H), 4.13–4.07 (m, 1H), 3.96 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.70–3.67 (m, 2H), 3.50–3.44 (m, 2H), 3.26–3.15 (m, 3H), 2.85–2.80 (m, 2H), 2.63–2.58 (m, 2H), 1.12 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J=7.9$ Hz, 9H), 0.53 (q, $J=7.9$ Hz, 6H)。

【0 6 1 4】

【化 1 8 7】



105

【0 6 1 5】

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.11 (s, 2H), 6.93–6.34 (m, 4H), 4.00–3.96 (m, 1H), 3.90 (p, $J=6.2$ Hz, 1H), 3.80–3.76 (m, 1H), 3.43–2.34 (m, 12H), 1.10 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J=6.7$, 3H)。

【0 6 1 6】

【実施例 4 2】 : 1 0 6 の合成

【0 6 1 7】

10

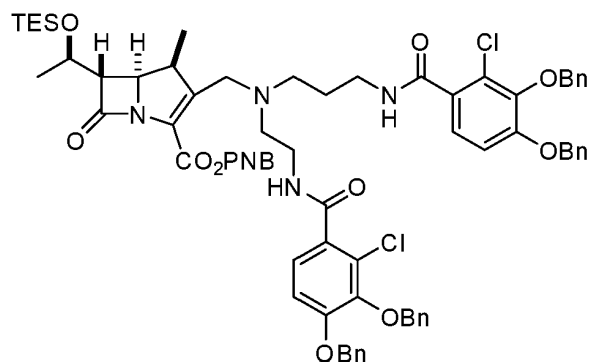
20

30

40

50

【化 1 8 8】



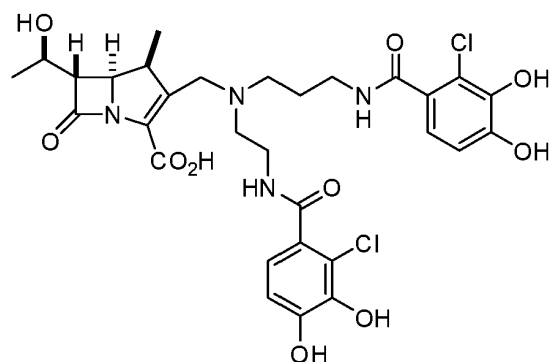
106b

【0 6 1 8】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.16 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.43–7.25 (m, 22H), 7.04 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.91–6.86 (m, 2H), 6.58 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.26–4.16 (m, 2H), 4.00 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.60–3.42 (m, 4H), 3.32–3.27 (m, 1H), 3.21–3.18 (m, 2H), 2.83–2.76 (m, 1H), 2.72–2.65 (m, 1H), 2.60–2.51 (m, 1H), 2.50–2.43 (m, 1H), 1.82–1.70 (m, 2H), 1.20 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J=8.4$ Hz, 9H), 0.59 (q, $J=7.6$ Hz, 6H)。

【0 6 1 9】

【化 1 8 9】



106

【0 6 2 0】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.16–8.15 (m, 2H), 6.77–6.67 (m, 4H), 3.99–3.84 (m, 2H), 3.70–3.30 (m, 9H), 2.80 (br, 2H), 2.65 (br, 2H), 1.73 (br, 2H), 1.11 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J=8.0$ Hz, 3H)。

【0 6 2 1】

【実施例 4 3】 : 1 0 7 の合成

【0 6 2 2】

10

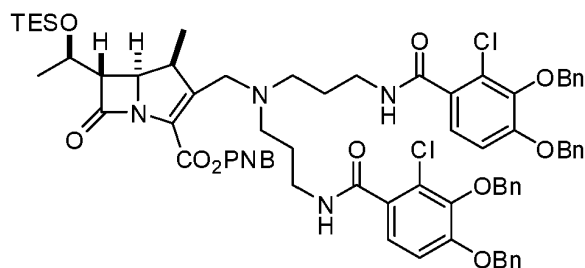
20

30

40

50

【化190】



107b

10

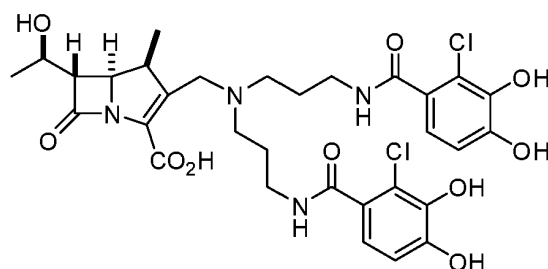
【0623】

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) : δ 8.19 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.47–7.24 (m, 22H), 6.93 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.42 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 5.02 (s, 4H), 4.96 (s, 4H), 4.30–4.23 (m, 1H), 4.18 (dd, $J=10.3, 3.1$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 3.55–3.45 (m, 4H), 3.30–3.26 (m, 1H), 3.22 (dd, $J=5.3, 3.1$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 2.70–2.65 (m, 2H), 2.30–2.31 (m, 2H), 1.79–1.75 (m, 4H), 1.24 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J=7.9$ Hz, 9H), 0.60 (q, $J=7.9$ Hz, 6H)。

20

【0624】

【化191】



107

30

【0625】

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.20 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 6.77–6.63 (m, 4H), 3.97 (dd, $J=10.1, 2.9$ Hz, 1H), 3.89 (q, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.66 (br, 1H), 3.55–2.66 (m, 7H), 1.75 (br, 4H), 1.12 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

40

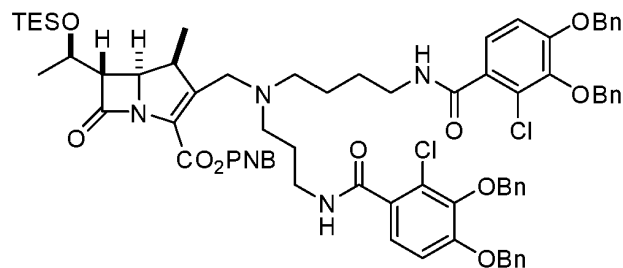
【0626】

【実施例44】 : 108の合成

【0627】

50

【化192】



108b

10

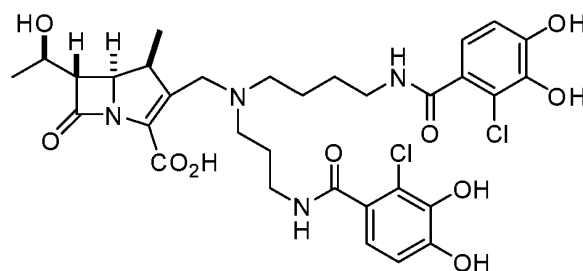
【0628】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.18 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.64 (d, $J=9.0$ Hz, 2H)、7.46–7.26 (m, 22H)、6.87 (dd, $J=9.8, 8.7$ Hz, 2H)、6.83–6.78 (m, 1H)、6.57–6.54 (m, 1H)、5.41 (d, $J=13.9$ Hz, 1H)、5.18 (d, $J=14.0$ Hz, 1H)、5.09 (s, 4H)、4.99 (s, 4H)、4.29–4.21 (m, 1H)、4.18 (dd, $J=10.2, 3.1$ Hz, 1H)、3.90 (d, $J=15.0$ Hz, 1H)、3.60–3.33 (m, 4H)、3.33–3.25 (m, 1H)、3.22 (dd, $J=5.3, 3.1$ Hz, 1H)、3.14 (d, $J=15.0$ Hz, 1H)、2.64–2.56 (m, 2H)、2.43–2.26 (m, 2H)、1.79–1.75 (m, 2H)、1.69–1.47 (m, 4H)、1.24 (d, $J=6.1$ Hz, 3H)、1.10 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)、0.93 (t, $J=7.9$ Hz, 9H)、0.59 (q, $J=7.9, 6$ Hz)。

20

【0629】

【化193】



108

30

【0630】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.16 (br, 2H)、6.99–6.54 (m, 4H)、3.98 (d, $J=10.0$ Hz, 1H)、3.90 (t, $J=6.3$ Hz, 1H)、3.67–2.63 (m, 12H)、1.76 (br, 2H)、1.59 (br, 2H)、1.49 (br, 2H)、1.12 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)、1.04 (d, $J=7.4$ Hz, 3H)。

40

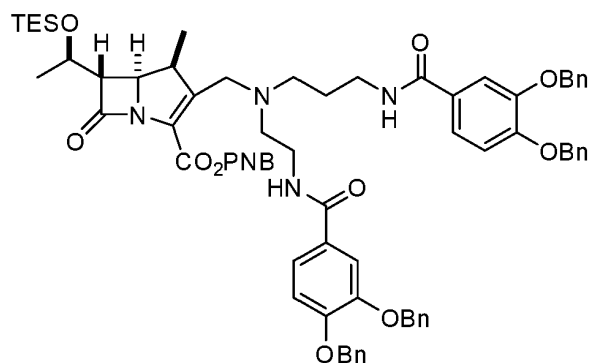
【0631】

【実施例45】：109の合成

【0632】

50

【化194】



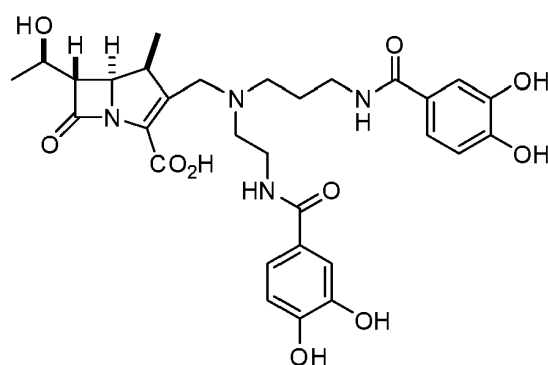
109b

【0633】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.19 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.67–7.62 (m, 3H), 7.51–7.23 (m, 23H), 7.15 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.91–6.88 (m, 2H), 6.63 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.19–5.10 (m, 9H), 4.21–4.16 (m, 1H), 4.03–4.00 (m, 1H), 3.87 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 3.86–3.60 (m, 1H), 3.52–3.30 (m, 3H), 3.24–3.17 (m, 2H), 3.11–3.09 (m, 1H), 2.78–2.62 (m, 2H), 2.42–2.30 (m, 2H), 1.17 (br, 2H), 1.04 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J=8.4$ Hz, 9H), 0.55 (q, $J=8.0$ Hz, 6H)。

【0634】

【化195】



109

【0635】

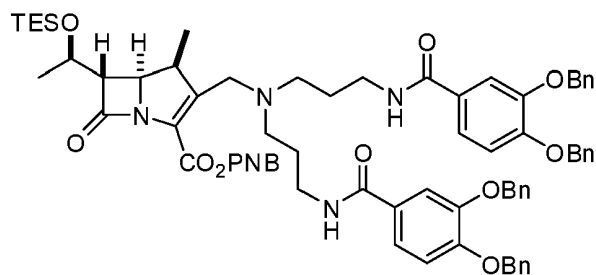
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 9.40 (br, 1H), 9.10 (br, 1H), 8.20–8.16 (br, 2H), 7.26–7.25 (m, 2H), 7.17–7.13 (m, 2H), 6.73–6.71 (m, 2H), 4.94 (br, 1H), 3.96–3.85 (m, 2H), 3.58 (br, 1H), 3.42–3.20 (m, 5H), 3.08–2.99 (m, 2H), 3.90–3.60 (m, 4H), 1.80–1.70 (m, 2H), 1.07 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J=7.6$ Hz, 3H)。

【0636】

【実施例46】：110の合成

【0637】

【化196】



110b

10

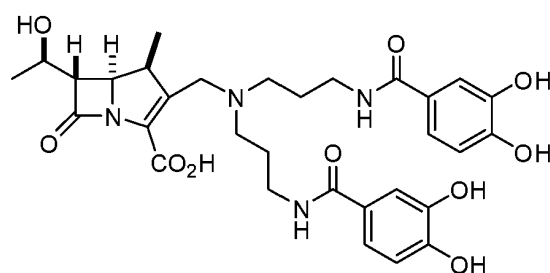
【0638】

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) : δ 8.21 (d, $J=8.7$ Hz, 2H)、7.65 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.51 (d, $J=2.1$ Hz, 2H)、7.41–7.24 (m, 22H)、6.88–6.77 (m, 4H)、5.43 (d, $J=13.8$ Hz, 1H)、5.19 (d, $J=14.0$ Hz, 1H)、5.08 (s, 4H)、5.07 (s, 4H)、4.32–4.22 (m, 1H)、4.18 (dd, $J=10.3, 3.1$ Hz, 1H)、3.86 (d, $J=14.8$ Hz, 1H)、3.59–3.54 (m, 2H)、3.48–3.42 (m, 2H)、3.35–3.28 (m, 1H)、3.22 (dd, $J=5.2, 3.1$ Hz, 1H)、3.17 (d, $J=14.8$ Hz, 1H)、2.62–2.58 (m, 2H)、2.33–2.28 (m, 2H)、1.79–1.72 (m, 4H)、1.23 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)、1.11 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)、0.93 (t, $J=7.9$ Hz, 9H)、0.60 (q, $J=7.9$ Hz, 6H)。

20

【0639】

【化197】



110

30

【0640】

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 9.41 (br, 1H)、9.14 (br, 1H)、8.18 (br, 2H)、7.25 (d, $J=2.1$ Hz, 2H)、7.13 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 2H)、6.72 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)、4.93 (br, 1H)、3.95–3.80 (m, 2H)、3.70–2.57 (m, 12H)、1.75 (br, 4H)、1.07 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)、0.96 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)。

40

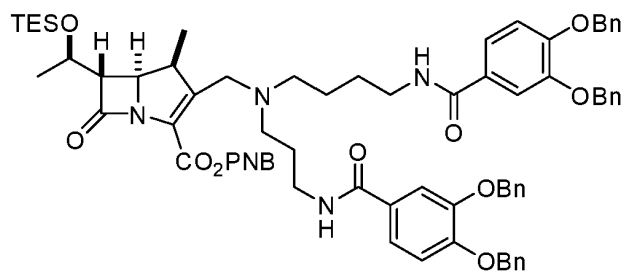
【0641】

【実施例47】：111の合成

【0642】

50

【化198】



111b

10

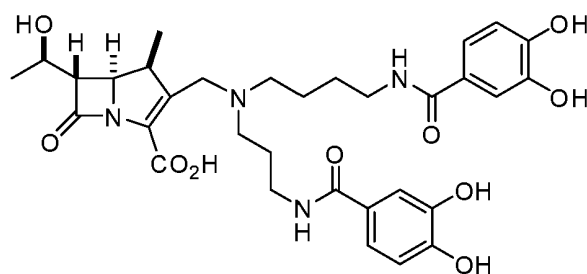
【0643】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.19 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.55–7.48 (m, 2H), 7.44–7.22 (m, 2H), 6.88–6.81 (m, 3H), 6.51 (br, 1H), 5.41 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.13 (s, 4H), 5.08 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.29–4.20 (m, 1H), 4.19–4.15 (m, 1H), 3.89 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 3.52–3.40 (m, 4H), 3.36–3.28 (m, 2H), 3.21–3.19 (m, 1H), 3.14 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.60–2.54 (m, 2H), 2.38–2.25 (m, 2H), 1.78–1.69 (m, 2H), 1.61 (br, 2H), 1.52 (br, 2H), 1.22 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J=7.9$ Hz, 9H), 0.58 (q, $J=7.9$, 6H)。

20

【0644】

【化199】



111

30

【0645】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.16 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.27 (d, $J=12.9$ Hz, 2H), 7.18–7.11 (m, 2H), 6.73 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 3.98–3.83 (m, 2H), 3.71–3.62 (m, 2H), 3.24–2.65 (m, 10H), 1.80–1.72 (m, 2H), 1.60–1.41 (m, 4H), 1.09 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)。

40

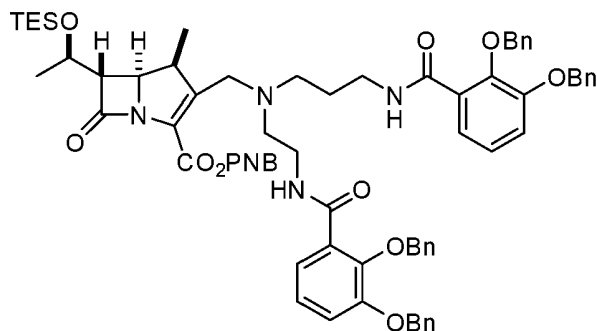
【0646】

【実施例48】：112の合成

【0647】

50

【化200】



112b

10

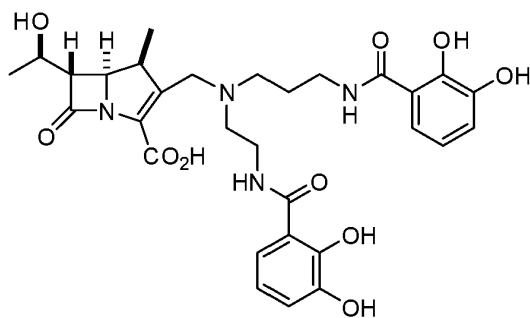
【0648】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.17 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.96 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.88 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.77–7.67 (m, 2H), 7.62 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.50–7.24 (m, 20H), 7.15–7.14 (m, 4H), 5.38 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.20–5.11 (m, 5H), 5.05 (d, $J=4.8$ Hz, 4H), 4.24–4.20 (m, 1H), 4.05 (dd, $J=10.3, 3.1$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 3.42–3.30 (m, 1H), 3.28–3.08 (m, 5H), 2.99 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 2.42–2.30 (m, 2H), 2.25–2.12 (m, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.16 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J=7.9$ Hz, 9H), 0.58 (q, $J=7.6$ Hz, 6H)。

20

【0649】

【化201】



112

30

【0650】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.94 (br, 2H), 7.28–7.21 (m, 2H), 6.89 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.67–6.62 (m, 2H), 3.98–3.94 (m, 1H), 3.90–3.87 (m, 1H), 3.68 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 3.42–3.20 (m, 5H), 3.06–3.00 (m, 2H), 3.86–3.56 (m, 4H), 1.79 (br, 2H), 1.09 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

40

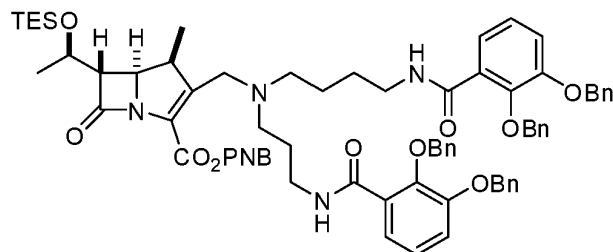
【0651】

【実施例49】：113の合成

【0652】

50

【化 2 0 2】



113b

10

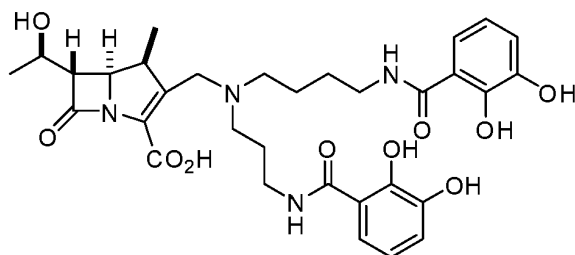
【0 6 5 3】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.18 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.89 (br, 2H)、7.71 (q, $J=4.7$ Hz, 2H)、7.63 (d, $J=8.5$ Hz, 2H)、7.51–7.27 (m, 20H)、7.13 (d, $J=4.6$ Hz, 4H)、5.40 (d, $J=14.0$ Hz, 1H)、5.16–5.14 (m, 6H)、5.06 (s, 4H)、4.30–4.19 (m, 1H)、4.17–4.08 (m, 1H)、3.80 (d, $J=15.2$ Hz, 1H)、3.51–3.14 (m, 6H)、3.01 (d, $J=15.2$ Hz, 1H)、2.47–2.25 (m, 2H)、2.20–2.10 (m, 2H)、1.48–1.42 (m, 2H)、1.33–1.18 (m, 7H)、1.04 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)、0.93 (t, $J=7.9$ Hz, 9H)、0.59 (q, $J=8.1$ Hz, 6H)。

20

【0 6 5 4】

【化 2 0 3】



113

30

【0 6 5 5】

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.87 (s, 1H)、8.83 (s, 1H)、7.24 (dd, $J=17.0, 8.0$ Hz, 2H)、6.88 (dd, $J=7.9, 3.2$ Hz, 2H)、6.67–6.63 (m, 2H)、3.95 (dd, $J=10.1, 3.0$ Hz, 1H)、3.87 (p, $J=6.2$ Hz, 1H)、3.73–3.68 (m, 1H)、3.48 (d, $J=15.9$ Hz, 1H)、3.41–3.16 (m, 4H)、3.01 (s, 1H)、2.95 (t, $J=8.6$ Hz, 1H)、2.83 (s, 2H)、2.74 (s, 2H)、1.99–1.71 (m, 2H)、1.68–1.48 (m, 4H)、1.08 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)、0.99 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)。

40

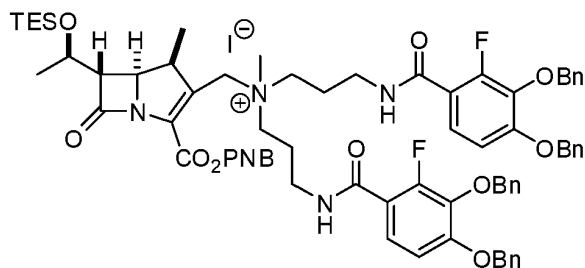
【0 6 5 6】

【実施例 50】 : 114 の合成

【0 6 5 7】

50

【化 2 0 4】



114b

10

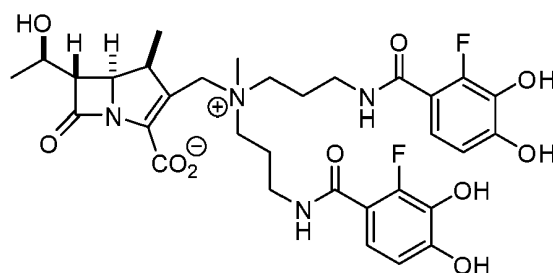
【 0 6 5 8 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (d, J=9.2 Hz, 2H)、7.62 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.60 (td, J=8.8, 4.4 Hz, 2H)、7.42-7.27 (m, 20H)、6.75 (dd, J=9.2, 4.0 Hz, 2H)、5.36 (d, J=14.0 Hz, 1H)、5.25 (d, J=14.4 Hz, 1H)、5.13 (d, J=13.2 Hz, 1H)、5.08-5.02 (m, 8H)、4.44 (dd, J=10.0, 2.8 Hz, 1H)、4.32-4.24 (m, 2H)、4.10-4.00 (m, 1H)、3.68-3.45 (m, 8H)、3.30 (t, J=3.6 Hz, 1H)、3.22 (s, 3H)、2.30-2.10 (m, 4H)、1.27 (d, J=6.8 Hz, 3H)、1.18 (d, J=6.0 Hz, 3H)、0.92 (t, J=8.0 Hz, 9H)、0.59 (q, J=8.0 Hz, 6H)。

20

【 0 6 5 9 】

【化 2 0 5】



114

30

【 0 6 6 0 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.10 (br s, 2H)、6.98 (t, J=8.0 Hz, 2H)、6.62 (d, J=7.6 Hz, 2H)、5.24 (d, J=13.6 Hz, 1H)、4.04 (dd, J=10.0、2.8 Hz, 1H)、3.95-3.87 (m, 1H)、3.69 (d, J=13.2 Hz, 1H)、3.50-3.10 (m, 10H)、2.91 (s, 3H)、2.00-1.86 (m, 4H)、1.10 (d, J=5.6 Hz, 3H)、0.98 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

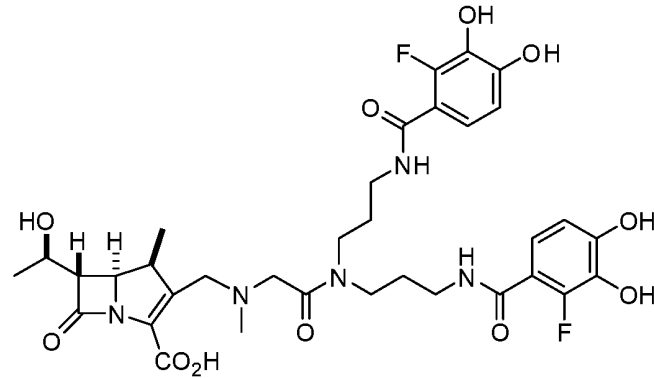
40

【 0 6 6 1 】

[実施例 5 1] : 1 1 5 の合成

【 0 6 6 2 】

【化 2 0 6】



115

【0 6 6 3】

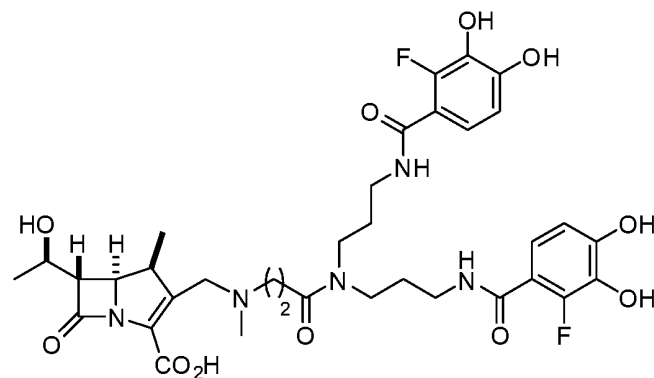
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.93 (br s, 2H)、9.24 (br s, 2H)、8.05–7.97 (m, 1H)、7.97–7.92 (m, 1H)、6.96 (t, $J=8.4$ Hz, 1H)、6.95 (t, $J=9.0$ Hz, 1H)、6.62 (d, $J=9.0$ Hz, 1H)、6.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、5.00 (br s, 1H)、4.02 (dd, $J=10.2, 3.0$ Hz, 1H)、3.92 (p, $J=6.6$ Hz, 1H)、3.70–3.55 (m, 3H)、3.35–3.17 (m, 9H)、3.15 (d, $J=6.0, 3.0$ Hz, 1H)、3.06–3.00 (m, 1H)、2.40 (s, 3H)、1.82–1.74 (m, 2H)、1.72–1.67 (m, 2H)、1.12 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)、1.03 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

【0 6 6 4】

【実施例 5 2】 : 116 の合成

【0 6 6 5】

【化 2 0 7】



116

【0 6 6 6】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.09–8.05 (m, 1H)、7.97–7.93 (m, 1H)、6.97 (t, $J=8.4$ Hz, 1H)、6.93 (t, $J=8.4$ Hz, 1H)、6.61 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、3.99 (dd, $J=10.2, 2.4$ Hz, 1H)、3.91 (p, $J=6.0$ Hz, 1H)、3.50–3.00 (m, 13H)、2.99–2.92 (m, 1H)、2.73–2.63 (m, 2H)、2.48 (s, 3H)、1.82–1.74 (m, 2H)、1.71–1.63 (m, 2H)、1.12 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)、1.04 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

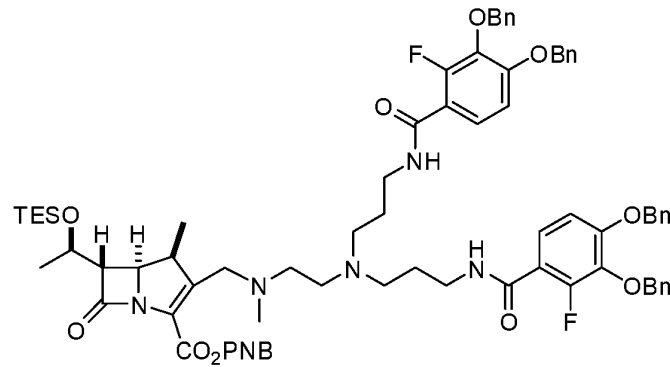
z、3 H)。

【0667】

【実施例53】：117の合成

【0668】

【化208】



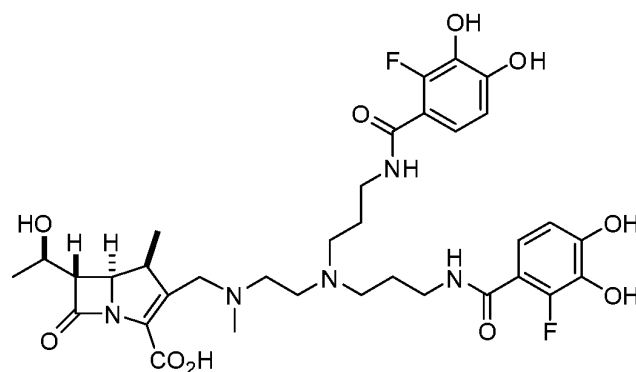
117b

【0669】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.18 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.70 (t, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.42–7.27 (m, 20H)、7.16–7.08 (m, 2H)、6.79 (d, $J=9.6$ Hz, 2H)、5.42 (d, $J=14.0$ Hz, 1H)、5.17 (d, $J=14.0$ Hz, 1H)、5.11 (s, 4H)、5.03 (s, 4H)、4.23 (p, $J=6.4$ Hz, 1H)、4.15 (dd, $J=10.4, 3.2$ Hz, 1H)、3.77 (d, $J=14.8$ Hz, 1H)、3.53–3.46 (m, 4H)、3.33–3.25 (m, 1H)、3.21 (dd, $J=5.6, 2.8$ Hz, 1H)、3.11 (d, $J=15.6$ Hz, 1H)、2.62–2.38 (m, 8H)、2.13 (s, 3H)、1.78–1.70 (m, 4H)、1.24 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)、1.12 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)、0.93 (t, $J=8.0$ Hz, 9H)、0.59 (q, $J=8.0$ Hz, 6H)。

【0670】

【化209】



117

【0671】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.00–7.94 (m, 2H)、6.93 (t, $J=8.4$ Hz, 2H)、6.60 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、3.99 (dd, $J=10.0, 2.8$ Hz, 1H)、3.94–3.81 (m, 2H)、3.

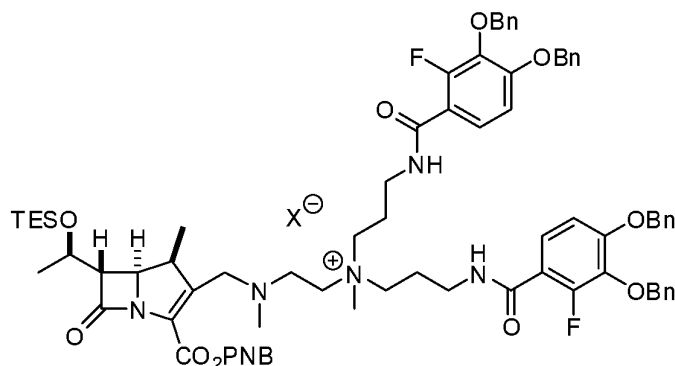
4.6 (d, $J=15.6$ Hz, 1H)、3.26–3.18 (m, 4H)、3.12 (d, $J=6.8$, 3.2 Hz, 1H)、3.01–2.87 (m, 3H)、2.75–2.42 (m, 9H)、1.68–1.58 (m, 4H)、1.12 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)、1.04 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0672】

【実施例54】：118の合成

【0673】

【化210】



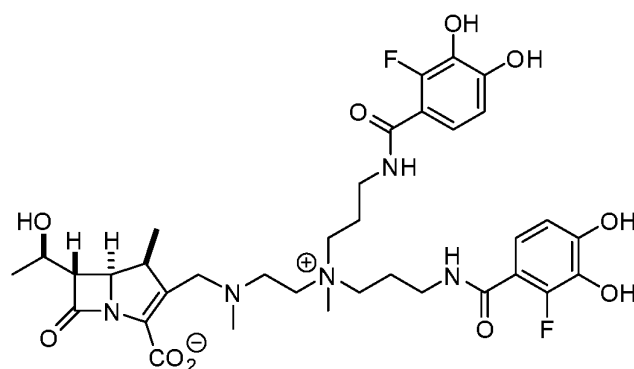
118b

【0674】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.17 (d, $J=9.2$ Hz, 2H)、7.80–7.73 (m, 2H)、7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.57 (t, $J=8.8$ Hz, 2H)、7.41–7.27 (m, 20H)、6.76 (d, $J=9.2$ Hz, 2H)、5.39 (d, $J=14.0$ Hz, 1H)、5.18 (d, $J=14.0$ Hz, 1H)、5.08 (s, 4H)、5.04 (s, 4H)、4.27–4.18 (m, 2H)、3.92 (d, $J=14.4$ Hz, 1H)、3.63–3.34 (m, 11H)、3.21 (dd, $J=5.6$, 3.2 Hz, 1H)、3.14 (s, 3H)、3.04 (d, $J=13.6$ Hz, 1H)、2.90–2.70 (m, 2H)、2.20 (s, 3H)、2.16–2.04 (m, 4H)、1.22 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)、1.09 (d, $J=7.6$ Hz, 3H)、0.92 (t, $J=8.0$ Hz, 9H)、0.58 (q, $J=8.0$ Hz, 6H)。

【0675】

【化211】



118

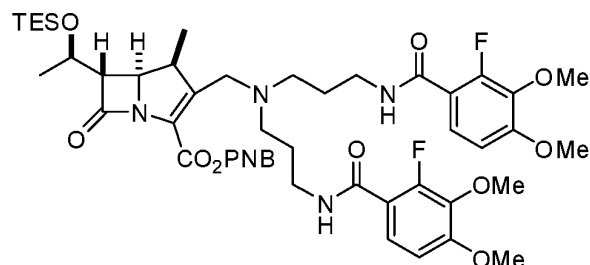
【0676】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.18–8.08 (m, 2H)、6

【 0 6 8 2 】

【 0 6 8 3 】

【化 2 1 4】

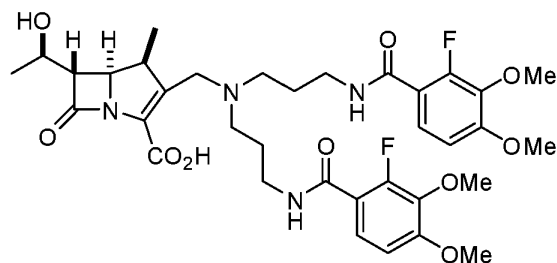


120b

【 0 6 8 4 】

【 0 6 8 5 】

【化 2 1 5】



120

【 0 6 8 6 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.26–8.20 (m, 2H), 7.33 (t, J=8.4 Hz, 2H), 6.93 (dd, J=8.8, 1.2 Hz, 2H), 4.99 (br s, 1H), 3.97 (dd, J=10.0, 2.4 Hz, 1H), 3.93–3.66 (m, 14H), 3.51 (d, J=16.0 Hz, 1H), 3.

3.4-3.20 (m, 4H)、3.04 (dd, J=6.4、2.8 Hz、1H)、3.02-2.92 (m, 1H)、2.90-2.80 (m, 2H)、2.80-2.70 (m, 2H)、1.87-1.70 (m, 4H)、1.11 (d, J=6.0 Hz、3H)、1.03 (d, J=7.2 Hz、3H)。

【0687】

<生理活性データ>

【0688】

<試験例1>

MIC (最小阻害濃度) を、CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 法によって求めた。抗菌薬感受性を測定するための寒天希釈法を、Mueller Hinton-II 寒天を用いて実施し、接種量は 10^4 CFU/スポットであった。ブロス希釈試験を、Mueller Hinton-II ブロスを用いて行った。アッセイはいずれも、ATCC (American Type Culture Collection, Rockville, MD) から入手可能な指定の対照株を用いて行った。グラム陰性菌に対する化合物の抗菌薬感受性試験の結果を表に示してある。

【0689】

【表1】

表1.

No.	生物種	コード	産生される β -ラクタマーゼ
1	A. baumannii	4010	OXA-51
2	A. baumannii	KABA 01-33	OXA-2, VIM-2
3	E. coli	ATCC10536	
4	K. pneumoniae	ATCC10031	
5	P. aeruginosa	ATCC27853	

【0690】

【表 2】

表2.

化合物	A. baumannii		E. coli	K. pneumoniae	P. aeruginosa
	4010	KABA 01-33	ATCC10536	ATCC10031	ATCC27853
1	2	1	0.5	0.063	4
5	8	2	1	0.13	16
6	4	1	0.5	0.063	8
8	8	4	1	0.5	>32
15	>32	>32	32	1	>32
19	4	1	0.5	0.063	4
20	16	4	0.5	0.25	16
22	>32	32	2	0.5	>32
23	>32	16	8	2	>32
25	16	8	0.5	0.25	32
26	8	2	0.5	0.13	8
27	8	16	0.063	0.063	16

【0691】

<試験例2>

抗菌薬感受性試験を、CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 法によって行った。抗菌薬感受性を測定するための寒天希釈法を、Mueller Hinton-II 寒天を用いて実施し、接種量は 10^4 CFU/スポットであった。ブロス希釈試験を、Mueller Hinton-II ブロスを用いて行った。アッセイはいずれも、ATCC (American Type Culture Collection, Rockville, MD) から入手可能な指定の対照株を用いて行った。グラム陰性菌に対する化合物の抗菌薬感受性試験の結果を表に示してある。

【0692】

10

20

30

40

50

【表 3】

表3.

No.	生物種	産生される	
		コード	β -ラクタマーゼ
1	A. baumannii	FSAb-029	OXA-2, IMP-1
2	A. baumannii	FSAb-065	OXA-2, VIM-2
3	A. baumannii	FSAb-039	OXA-51
4	A. baumannii	FSAb-056	OXA-23, OXA-51
5	E. coli	FSEco-054	ESBL
6	K. pneumoniae	ATCC	KPC-3
		BAA-1904	
7	P. aeruginosa	FSPa-121	OXA-17

【0693】

30

40

50

【表 4】

表4.

化合物	A. baumannii				E. coli	K. pneumoniae	P. aeruginosa
	FSAb-029	FSAb-065	FSAb-039	FSAb-056	FSEco-054	BAA-1904	FSPa-121
1	1	1	2	2	1	8	2
2	2	2	4	2	2	16	2
3	4	2	4	4	4	32	4
4	8	4	8	8	8	16	8
5	8	8	8	8	4	32	8
6	2	2	4	2	1	32	2
7	2	2	4	2	2	16	2
10	16	16	>32	16	>32	8	>32
11	32	32	>32	32	>32	8	>32
12	32	32	>32	32	>32	4	>32
13	32	16	>32	32	>32	8	>32
14	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32
16	4	8	8	8	8	>32	8
17	2	2	8	4	2	32	4
18	8	1	4	4	2	16	2
19	8	8	8	8	8	8	4
21	8	2	8	8	4	8	2
26	16	4	16	4	4	32	4
28	0.5	0.5	8	4	2	>32	2

10

20

30

40

50

29	1	1	8	4	2	>32	2	
30	2	0.5	4	4	2	16	2	
31	2	0.5	4	4	2	32	2	
32	2	1	>32	16	4	>32	1	
33	4	1	32	8	4	>32	2	10
34	2	8	8	8	2	>32	8	
35	4	2	8	4	2	>32	4	
36	4	N. A.	4	8	4	32	N. A.	
37	8	4	32	16	8	>32	8	
38	0.5	0.25	4	4	2	16	4	20
39	4	1	8	8	2	8	16	
40	8	4	16	8	4	16	4	
41	8	N. A.	16	32	4	8	N. A.	
42	4	N. A.	8	16	2	16	N. A.	

【0694】

30

<試験例3>

抗菌薬感受性試験を、CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 法によって行った。抗菌薬感受性を測定するための寒天希釈法を、Mueller Hinton-II寒天を用いて実施し、接種量は 10^4 CFU/スポットであった。ブロス希釈試験を、Mueller Hinton-IIブロスを用いて行った。アッセイはいずれも、ATCC (American Type Culture Collection, Rockville, MD) から入手可能な指定の対照株を用いて行った。グラム陰性菌に対する化合物の抗菌薬感受性試験の結果を表に示してある。

【0695】

40

【表 5】

表5.

No.	生物種	コード	産生される β -ラクタマーゼ
1	A. baumannii	FSAb-029	OXA-2, IMP-1
2	A. baumannii	FSAb-039	OXA-51
3	A. baumannii	FSAb-056	OXA-23, 51
4	A. baumannii	FSAb-141	PER-1, OXA-23, 51, 66
5	E. coli	FSEco-054	ESBL
6	K. pneumoniae	BAA-1904	KPC-3
7	P. aeruginosa	FSPa-102	IMP-1
8	P. aeruginosa	FSPa-141	VIM-2

【 0 6 9 6 】

10

20

30

40

50

【表 6】

表6.

化合物	Ab				Ec	Kp	Pa	
	FSAb-02	FSAb-03	FSAb-05	FSAb-14	FSEco-0	BAA-190	FSPa-10	FSPa-
	9	9	6	1	54	4	2	141
101	0.25	2	4	0.5	2	>32	1	1
102	0.25	1	4	0.5	1	>32	1	2
103	0.25	1	4	1	1	>32	2	8
104	0.5	2	4	1	1	>32	2	4
105	0.5	2	2	0.5	1	16	1	0.5
106	0.25	1	2	0.5	1	>32	1	1
107	0.25	1	2	0.5	0.5	>32	1	1
108	1	2	4	1	1	>32	2	2
109	1	2	4	2	2	>32	4	4
110	2	8	8	4	4	>32	8	16
111	2	4	8	2	4	>32	4	16
112	4	8	32	4	8	>32	16	>32
113	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
114	1	32	8	2	2	>32	4	4
115	2	4	8	2	2	>32	2	4
116	N. A	N. A	N. A	N. A	N. A	N. A	N. A	N. A
117	2	4	4	2	1	>32	2	8
118	2	8	8	4	2	>32	4	8
119	4	8	8	8	16	>32	>32	>32
120	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32

注: Ab; *A. baumannii*, Ec; *E. coli*, Kp; *K. pneumoniae*, Pa; *P. aeruginosa*

【0697】

本明細書に開示され、特許請求される組成物、方法及び／又はプロセスは、本開示を考慮すれば、過度な実験を行うことなく製造及び実行することができる。上記においては本発明の組成物及び方法を好ましい実施形態について説明したが、組成物、方法及び／又はプロセスに、並びに本明細書に記載した方法のステップ又は一連のステップにおいて、本発明の概念及び範囲から逸脱しない限りにおいて、各種の変形形態を適用できることは当業者には明らかであろう。より具体的には、同じ又は類似の結果が得られる限りは、本明細書に記載した試薬を化学的にも生理学的にも関係するある種の試薬に置き換えることが可能であることは当業者に明らかであろう。当業者に明白であるそのような類似の置換及

び改変はいずれも、本発明の範囲及び概念に包含されるものと見なされる。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- ー・パークウェイ・2612
(72)発明者 ジュ, ヒュン-ヨル
アメリカ合衆国、ジョージア・30068、マリエッタ、ミッドサマー・コート・ノースイースト
・1120
(72)発明者 チュオン, フォン
アメリカ合衆国、ジョージア・30093、ノークロス、ストーリー・サークル・6402
(72)発明者 ミン, ブライアン
アメリカ合衆国、ジョージア・30067、マリエッタ、フランクリン・ロード・サウスイースト
・875
審査官 小路 杏
(56)参考文献 特表2008-502733 (JP, A)
国際公開第2003/040146 (WO, A1)
特表平07-502258 (JP, A)
特表2013-528659 (JP, A)
特開昭63-303981 (JP, A)
特開平02-300187 (JP, A)
特開昭62-155279 (JP, A)
国際公開第2012/147773 (WO, A1)
国際公開第92/017480 (WO, A1)
特開平03-120280 (JP, A)
国際公開第2010/050468 (WO, A1)
国際公開第2011/125966 (WO, A1)
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D
CAplus/REGISTRY (STN)