(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6868323号
(P6868323)
(45)発行日　令和3年5月12日(2021.5.12)　(24)登録日　令和3年4月14日(2021.4.14)

(51)Int.Cl.		F I	
C07K 5/10	(2006.01)	C07K	5/10
A61K 38/06	(2006.01)	A61K	38/06
A61K 38/07	(2006.01)	A61K	38/07
A61K 38/08	(2019.01)	A61K	38/08
A61K 38/14	(2006.01)	A61K	38/14

請求項の数 18　(全 505 頁)　最終頁に続く

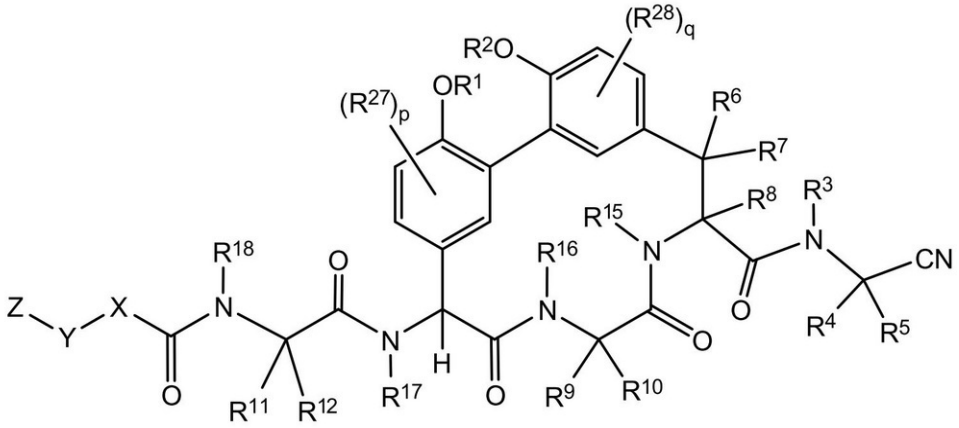
(21)出願番号　特願2018-525567(P2018-525567)
(86)(22)出願日　平成28年11月21日(2016.11.21)
(65)公表番号　特表2019-502659(P2019-502659A)
(43)公表日　平成31年1月31日(2019.1.31)
(86)国際出願番号　PCT/CN2016/106598
(87)国際公開番号　WO2017/084630
(87)国際公開日　平成29年5月26日(2017.5.26)
審査請求日　令和1年11月20日(2019.11.20)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2015/095166
(32)優先日　平成27年11月20日(2015.11.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2016/105042
(32)優先日　平成28年11月8日(2016.11.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(73)特許権者　514207717
アールキューエックス　ファーマシューティカルズ，インク．
アメリカ合衆国　９２０３７　カリフォルニア州　ラ・ホーヤ　スイート　２９０　エヌ．トリー・パインズ・ロード　１１０９９
(73)特許権者　510067991
ジェネンテック，　インク．
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９４０８０　サウス　サンフランシスコ　ディーエヌエー　ウェイ　１
(74)代理人　100082072
弁理士　清原　義博

最終頁に続く

(54)【発明の名称】大環状広域抗生物質

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ’）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物であって：
【化１】



式(I');

式中、
Ｒ^{1}およびＲ^{2}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）

アルキル－OR^{23}、－CH_2CH（OH）CH_2NH_2、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－CH_2C（O）NH_2、－CH_2C（O）N（H）CH_2CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル，－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、（C_1－C_6）ヘテロアルキルまたは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；

R^3は、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；

R^4は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OH、－（C_3－C_6）シクロアルキル、または－C（O）NH_2であり；またはR^3およびR^4は組み合わされて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^5は、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；またはR^4とR^5およびそれらが結合される炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；

R^6、R^7、およびR^8はそれぞれ独立して、H、フルオロ、ヒドロキシル、アミノ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、または－（C_1－C_6）ヘテロアルキルであり；

R^9は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；

R^{10}は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；またはR^9およびR^{10}は組み合わされて、ヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキルの環を形成し；

R^{11}およびR^{12}はそれぞれ独立して、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル－CO_2H、－（C_1－C_6）アルキル－S（O）－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）CH＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－C（NH_2）＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）C（NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）$SO_2NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－N（H）ヘテロシクロアルキル、または－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；またはR^{11}およびR^{18}は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し、およびR^{12}はHであり；

R^{15}、R^{16}、R^{17}、およびR^{18}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり；

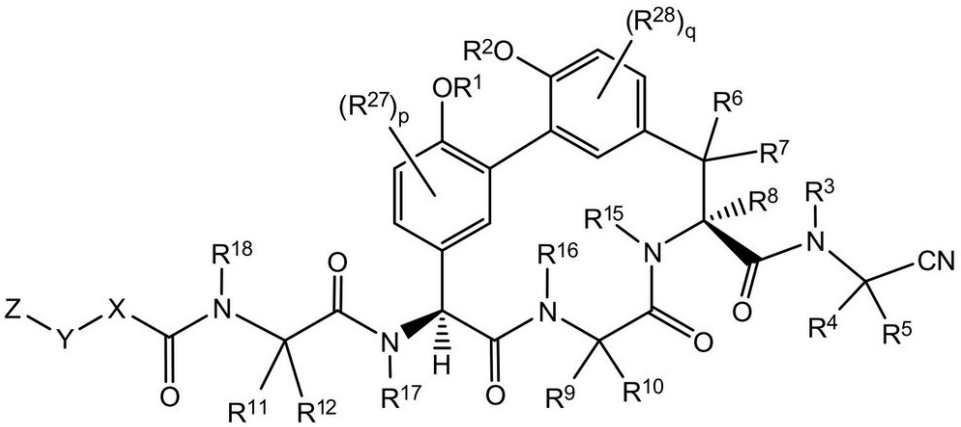
Xは、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_6－C_{10}）アリール－、または－SO_2（C_1－C_6）アルキル－であり；

Yは、単結合、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－O（C_6－C_{10}）アリール－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_6）アルキル－、－C（O）（C_1－C_6）アルキル－、－S（C_1－C_6）アルキル－、－SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－

Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{24}）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ^{24}）ＳＯ$_{2}$アリール－、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｚは、Ｈ、ハロゲン、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキル、随意に置換された－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｒ^{21}およびＲ^{22}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヘテロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ハロアルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｒ^{31}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{31}）$_{2}$、または－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{31}）$_{2}$であり；またはＲ^{21}とＲ^{22}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{31}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルであり；または２つのＲ^{31}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{23}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルであり；
Ｒ^{24}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルであり；および
Ｒ^{25}およびＲ^{26}はそれぞれ独立して、Ｈまたは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルであり；またはＲ^{25}とＲ^{26}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{27}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、－ＮＣ（Ｏ）Ｒ^{23}、－ＮＣ（Ｏ）ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヘテロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、または－Ｓ（Ｏ）$_{2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルであり；
Ｒ^{28}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、－ＮＣ（Ｏ）Ｒ^{23}、－ＮＣ（Ｏ）ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヘテロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、または－Ｓ（Ｏ）$_{2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルであり；
ｐは、０、１、または２であり；および
ｑは、０、１、または２である、化合物。

【請求項２】
式（Ｉａ）の構造：

【化２】



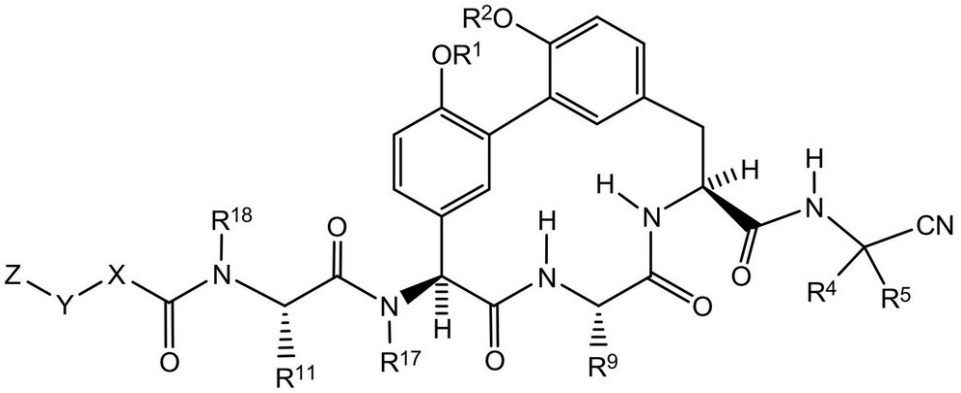
式 (Ia).

を有する、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

式（Ｉｂ）の構造：

【化３】



式 (Ib).

を有する、請求項１または２に記載の化合物。

【請求項４】

Ｒ^{17}が－ＣＨ$_3$であり、Ｒ^{18}がＨである、請求項１－３のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項５】

Ｒ^{4}がＨ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、または－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキルであり、Ｒ^{5}がＨである、請求項１－４のいずれか１項に記載の化合物。

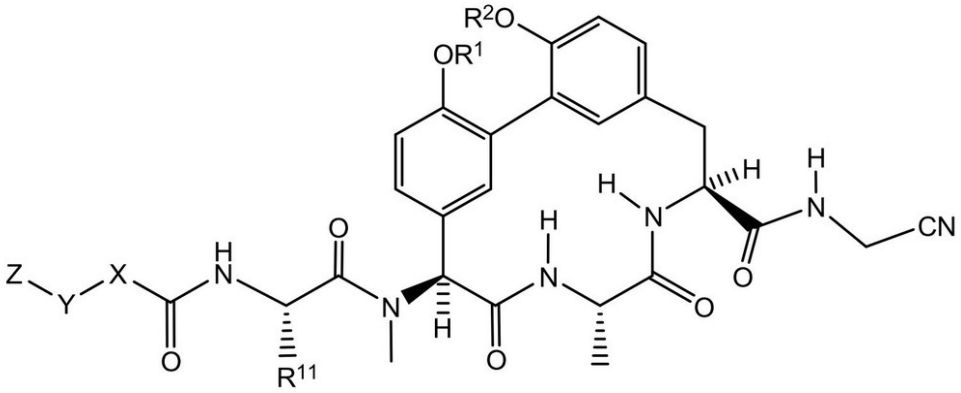
【請求項６】

Ｒ^{9}が－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである、請求項１－５のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項７】

式（Ｉｃ）の構造：

【化４】



式 (Ic).

を有する、請求項３に記載の化合物。

【請求項８】

Ｒ^{11}が－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である、請求項１－７のいずれか１項に記載の化合物。

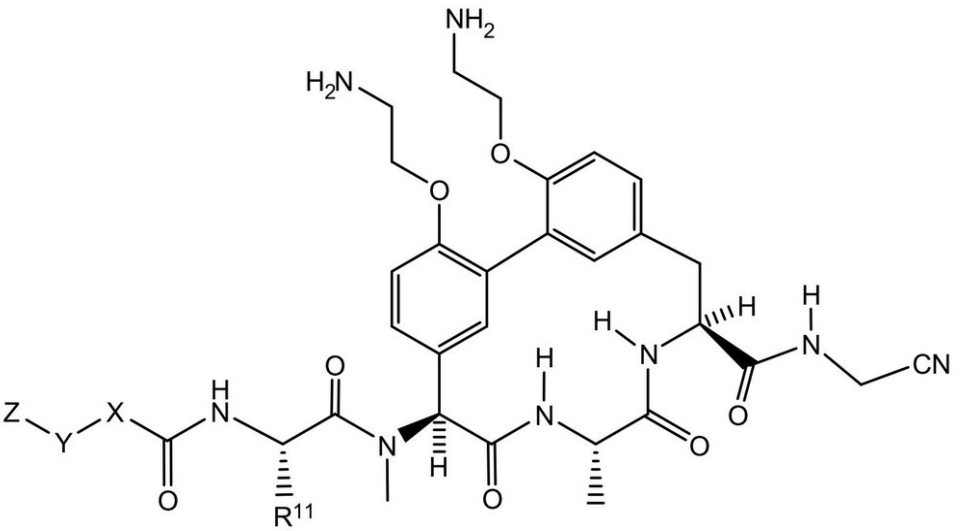
【請求項９】

Ｒ^{1}およびＲ^{2}がそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である、請求項１－８のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１０】

式（Ｉｄ）の構造：

【化５】



式 (Id);

を有し；

式中、Ｒ^{11}が、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である、請求項７に記載の化合物。

【請求項１１】

Ｘが随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である、請求項１－１０のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１２】

Ｙが単結合、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置

換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、または－Ｎ（Ｈ）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である、請求項１－１１のいずれか１項に記載の化合物。

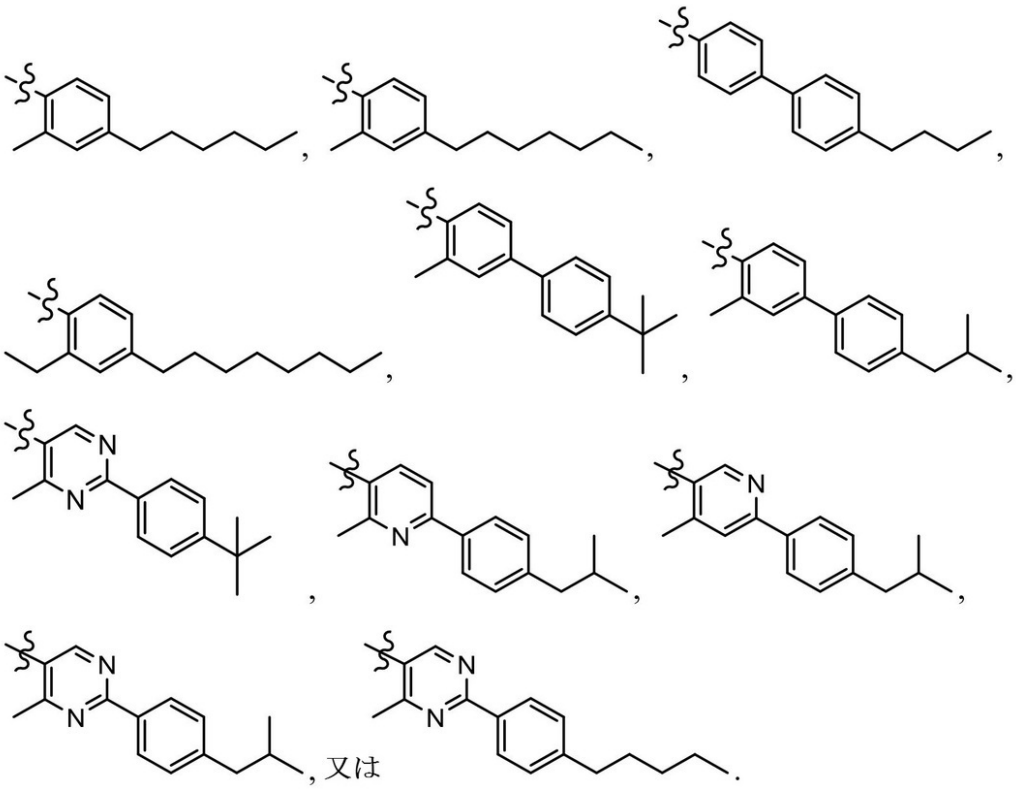
【請求項１３】

Ｚが－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換された－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキル、またはハロゲンである、請求項１－１２のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１４】

－Ｘ－Ｙ－Ｚが、

【化６】

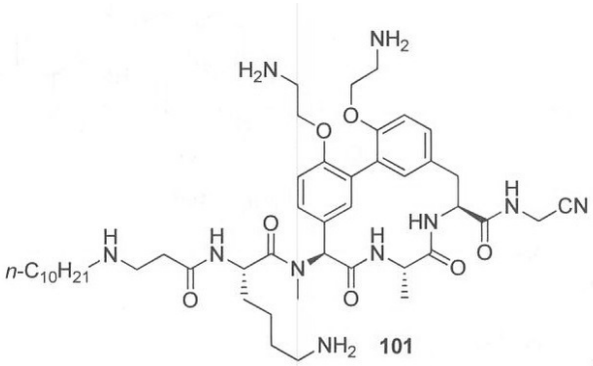


である、請求項１－１３のいずれか１項に記載の化合物。

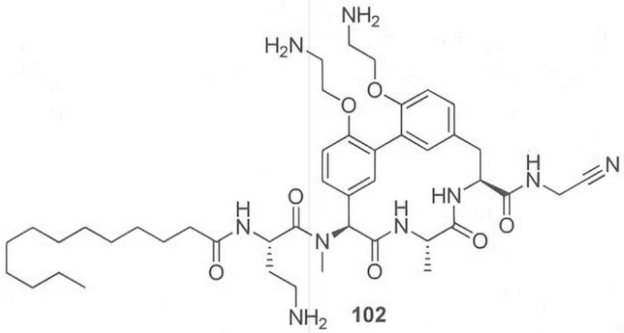
【請求項１５】

以下から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物：

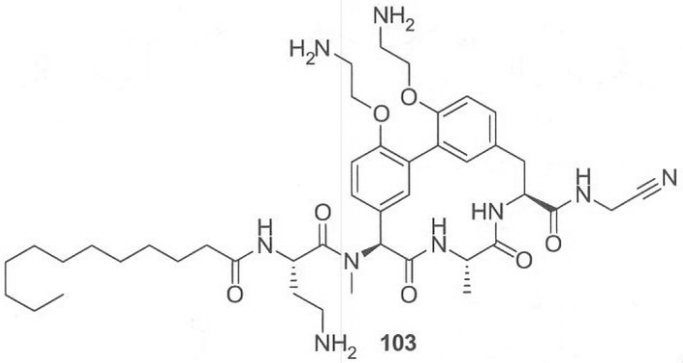
【化７】


NH2
H2N
O
O
HN
H
N
CN
O
n-C10H21
H
N
O
H
N
O
N
H
N
O
O
NH2
101

,

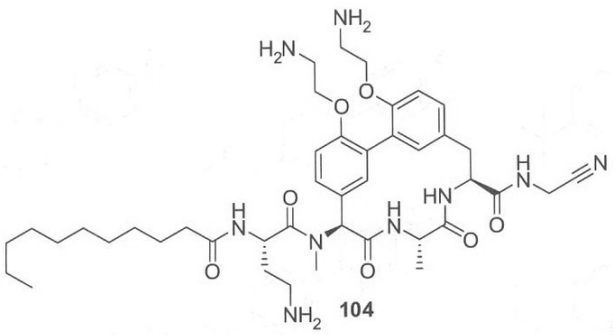

NH2
H2N
O
O
HN
H
N
N
O
H
N
O
O
N
H
N
O
O
NH2
102

,

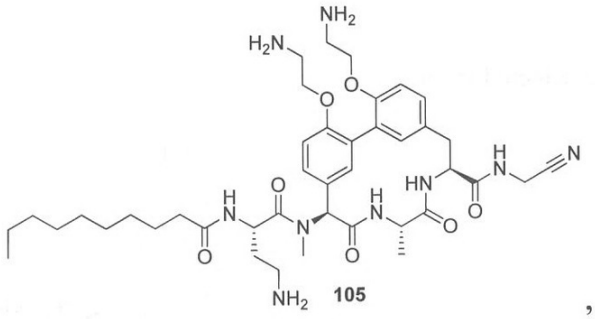

NH2
H2N
O
O
HN
H
N
N
O
H
N
O
O
N
H
N
O
O
NH2
103

,

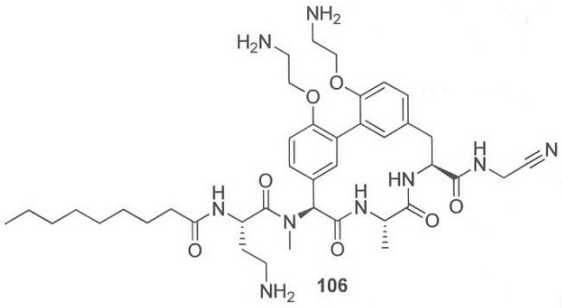
【化８】


NH2
H2N
O
HN
H
N
CN
O
NH2
104

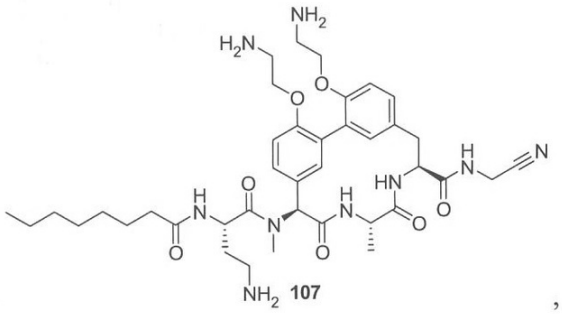
,


NH2
H2N
O
HN
H
N
CN
O
NH2
105

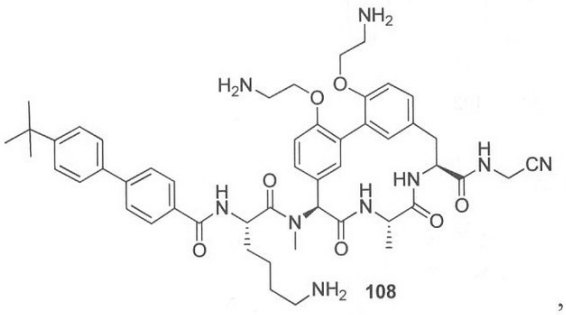
,


NH2
H2N
O
HN
H
N
CN
O
NH2
106

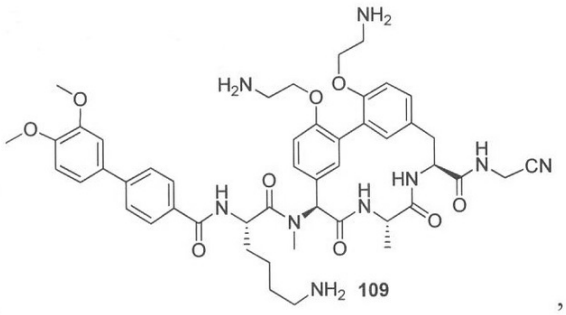
,


NH2
H2N
O
HN
H
N
CN
O
NH2
107

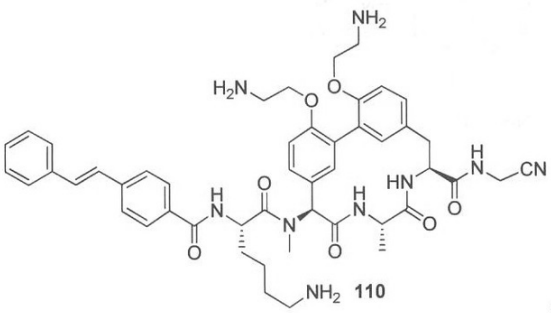
,


NH2
H2N
O
HN
H
N
CN
O
NH2
108

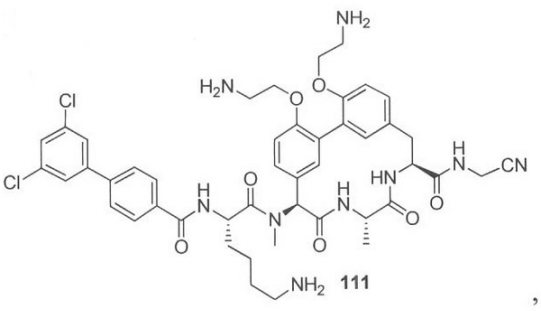
,


NH2
H2N
O
HN
H
N
CN
O
NH2
109

,

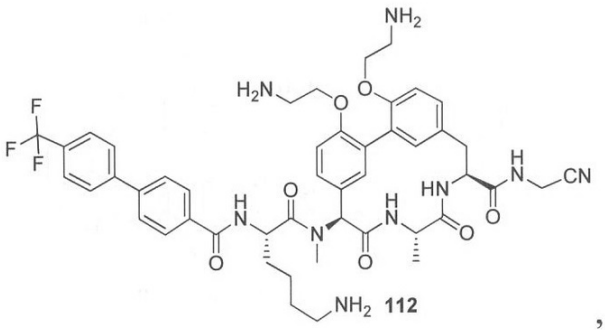

NH2
H2N
O
HN
H
N
CN
O
NH2
110

,

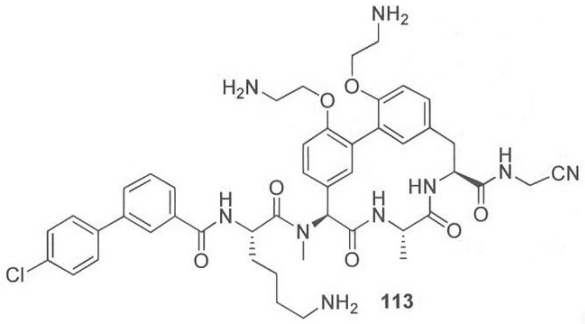

NH2
H2N
O
Cl
HN
H
N
CN
O
NH2
111

,

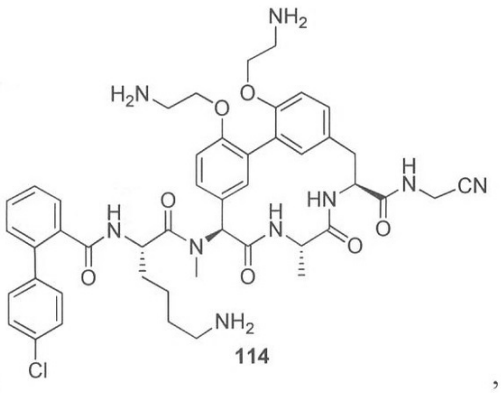
【化９】



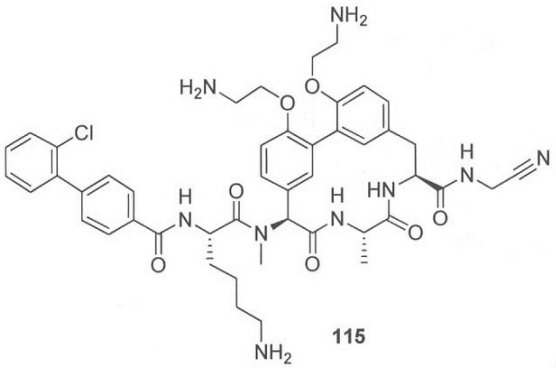
112 ,



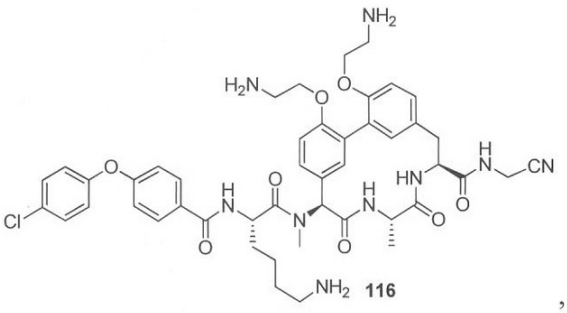
113 ,



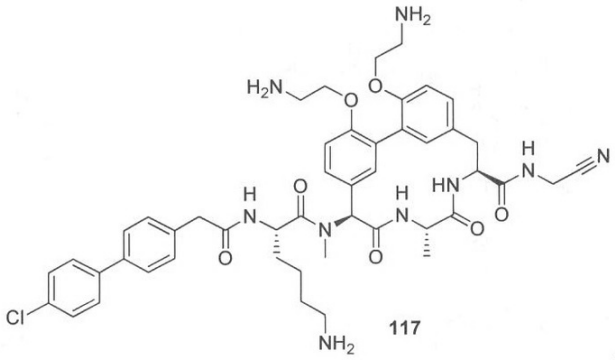
114 ,



115 ,

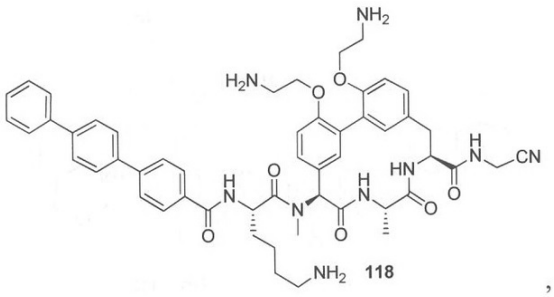


116 ,

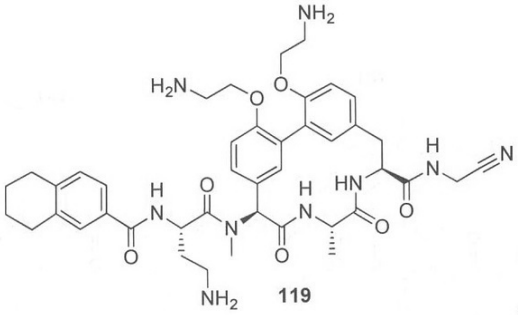


117 ,

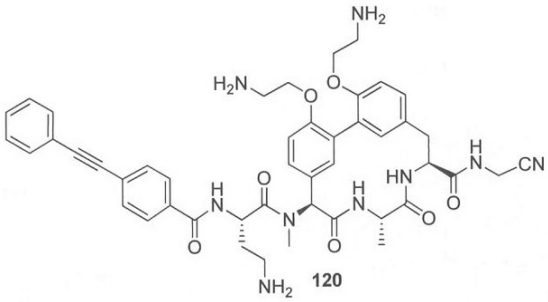
【化１０】


NH2
H2N
O
HN
H
N
CN
NH2
118

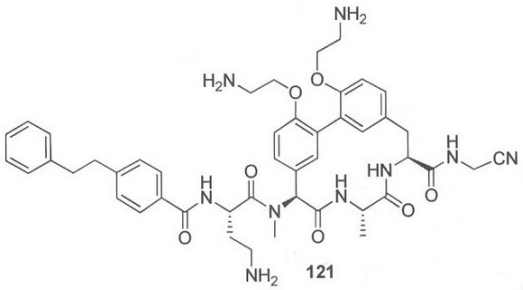
,


NH2
H2N
O
HN
H
N
CN
NH2
119

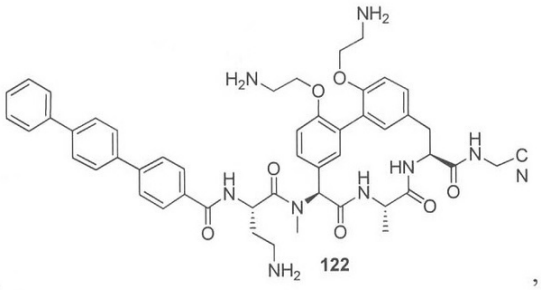
,


NH2
H2N
O
HN
H
N
CN
NH2
120

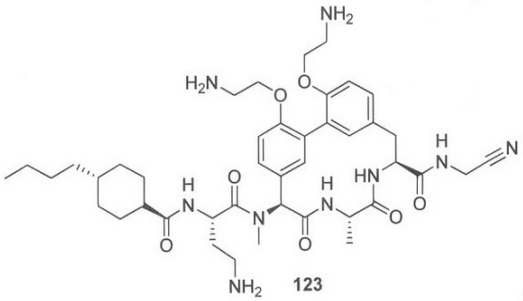
,


NH2
H2N
O
HN
H
N
CN
NH2
121

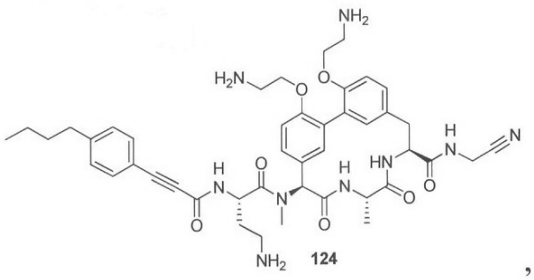
,


NH2
H2N
O
HN
H
N
CN
NH2
122

,

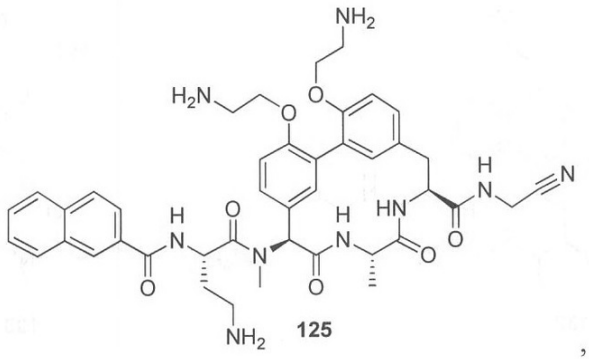

NH2
H2N
O
HN
H
N
CN
NH2
123

,

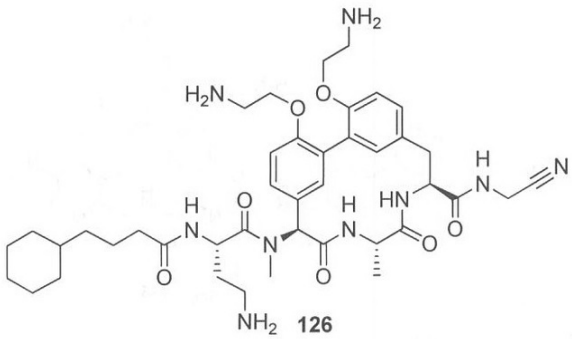

NH2
H2N
O
HN
H
N
CN
NH2
124

,

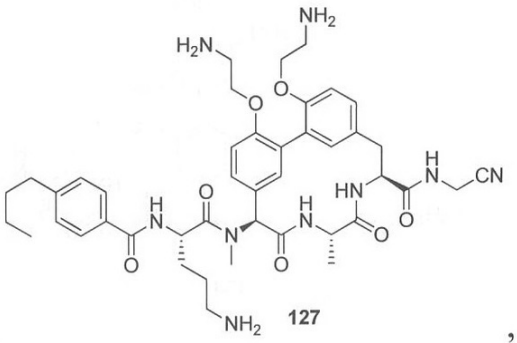
【化１１】



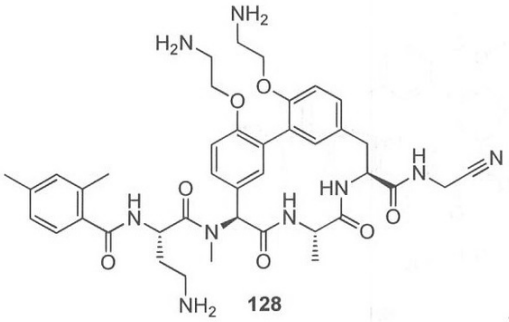
125 ,



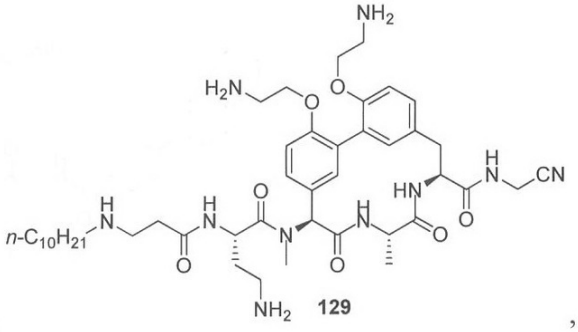
126 ,



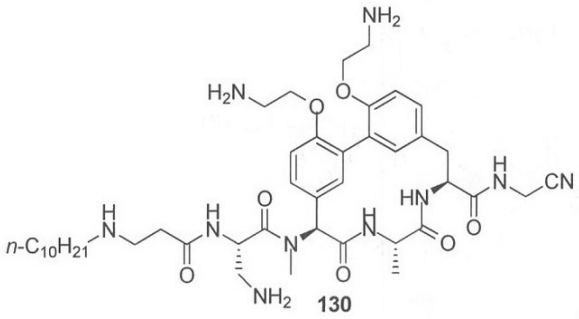
127 ,



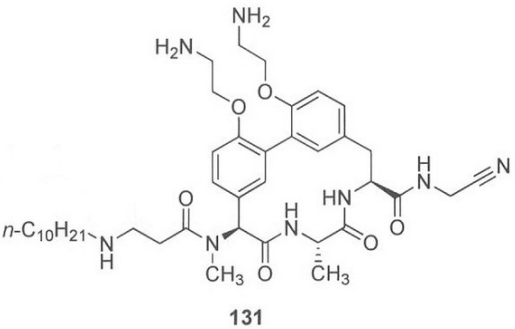
128 ,



129 ,

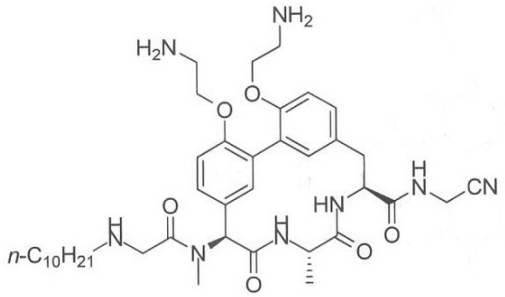


130 ,



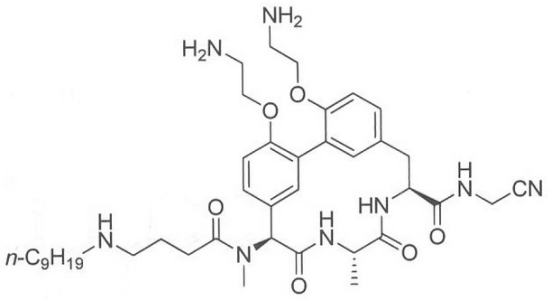
131 ,

【化１２】



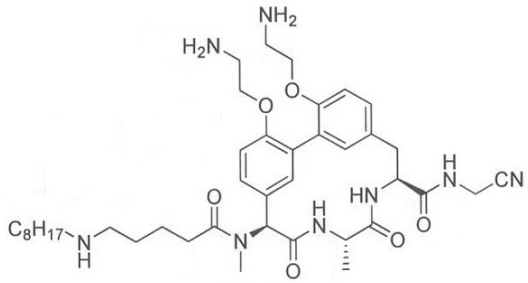
132

,



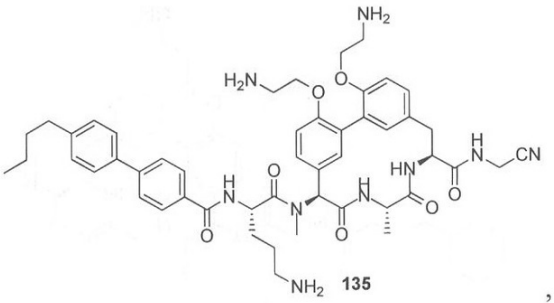
133

,



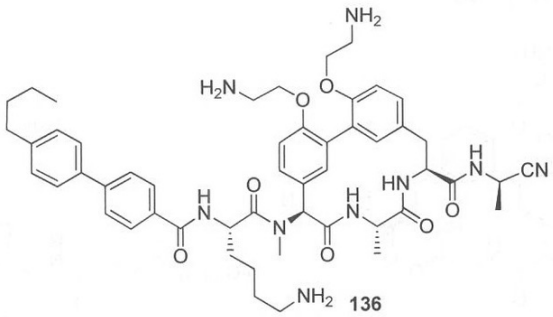
134

,



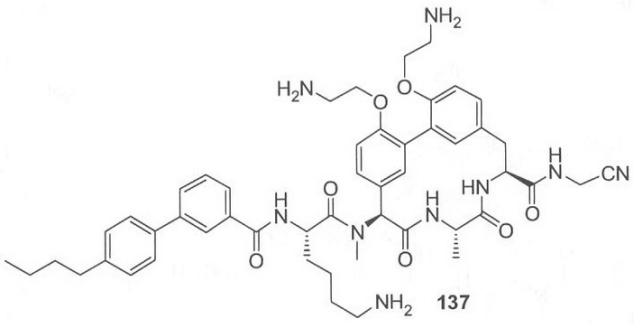
135

,



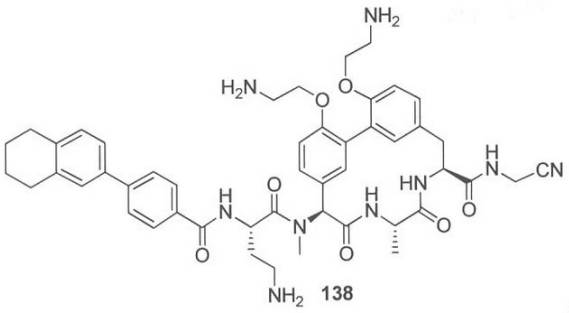
136

,



137

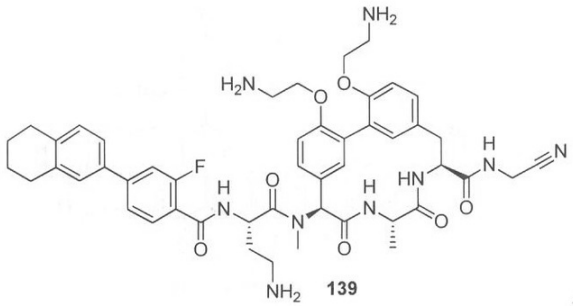
,



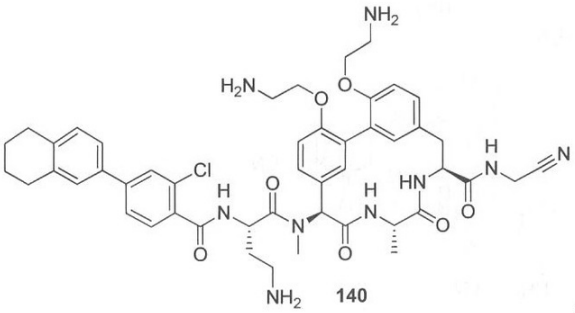
138

,

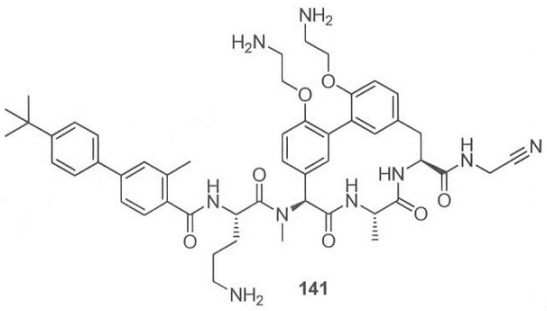
【化１３】



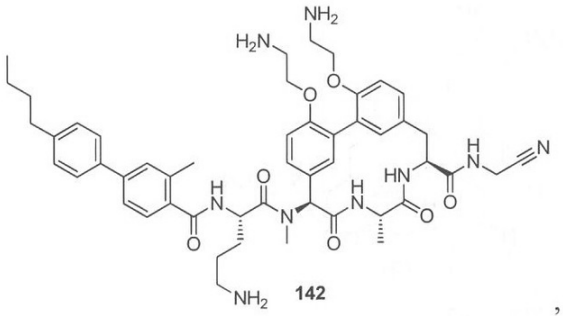
139 ,



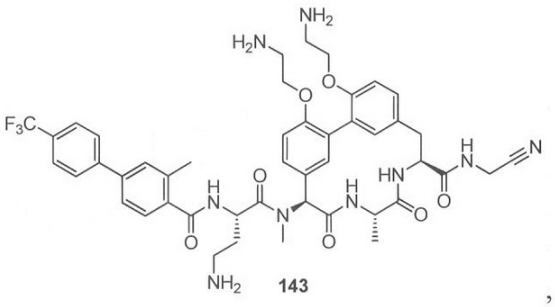
140 ,



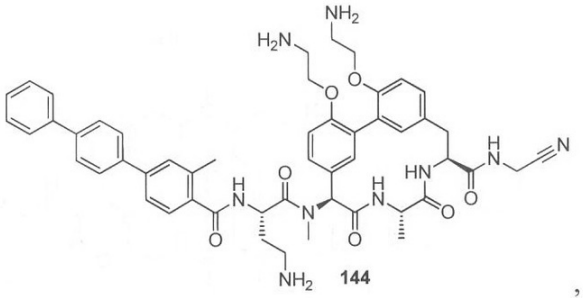
141 ,



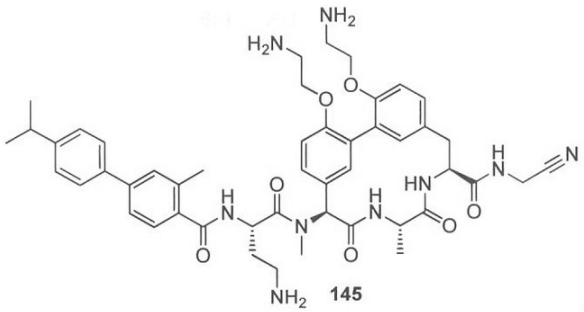
142 ,



143 ,

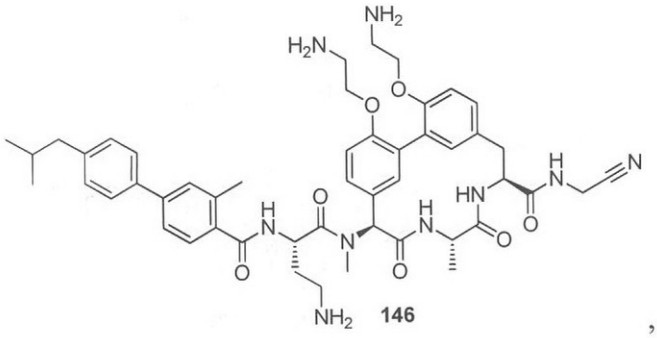


144 ,

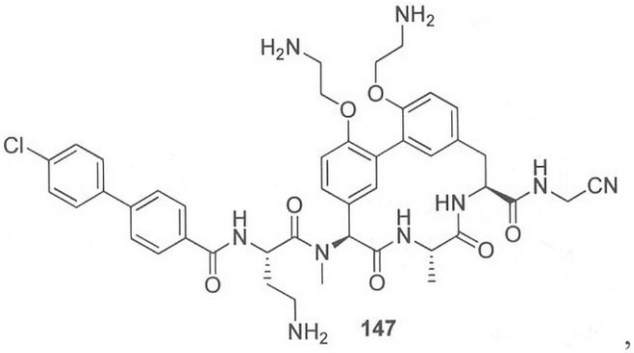


145 ,

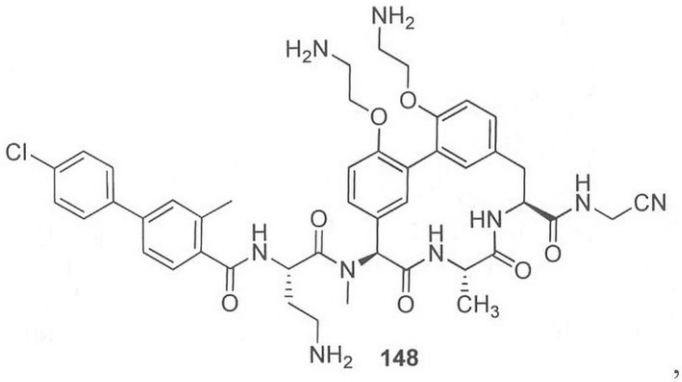
【化１４】



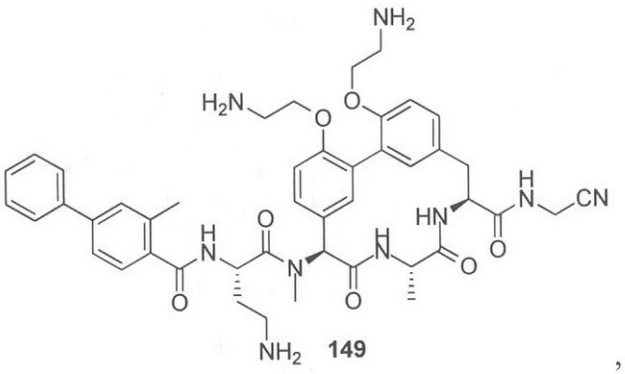
146 ,



147 ,

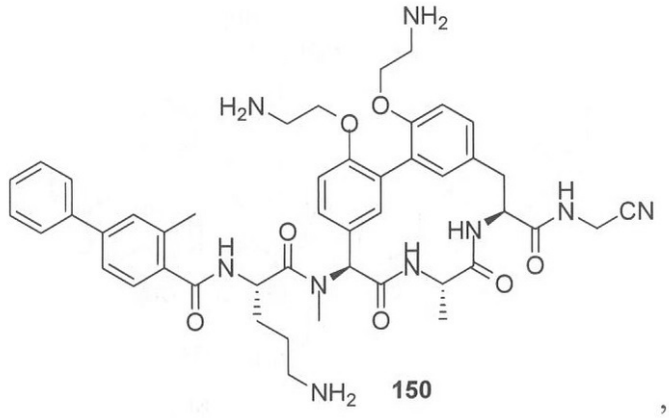


148 ,

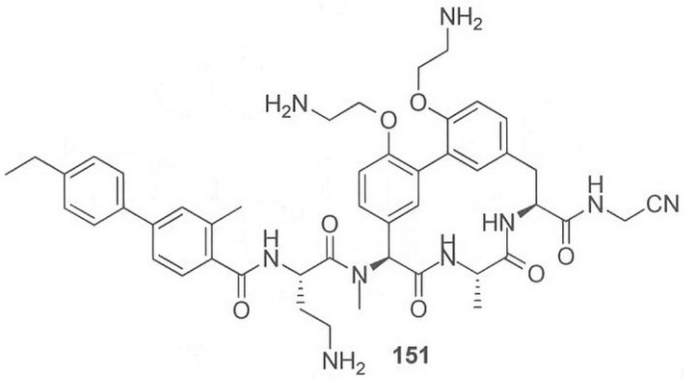


149 ,

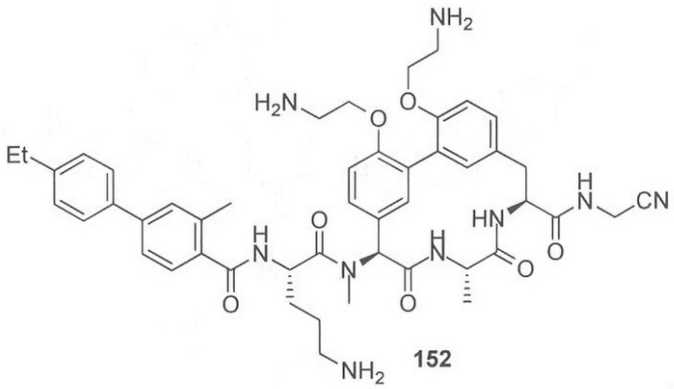
【化１５】



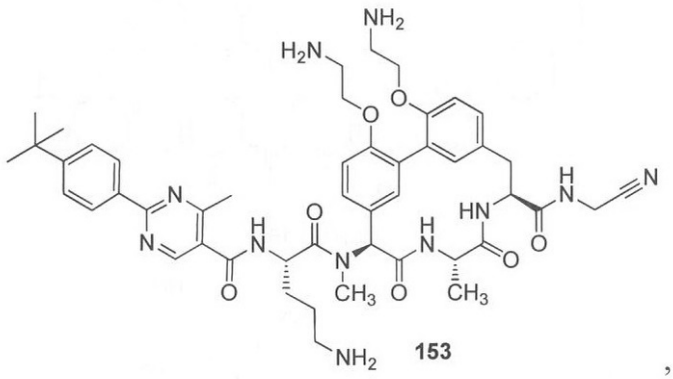
150 ,



151 ,

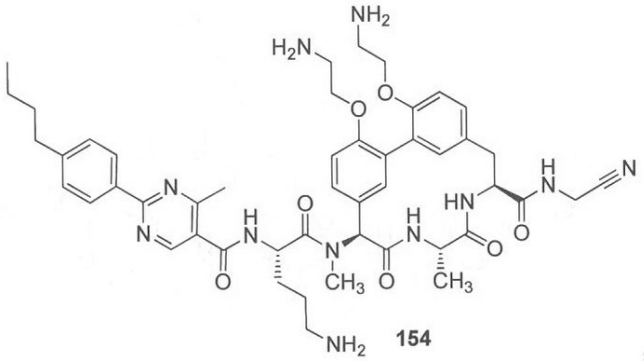


152 ,

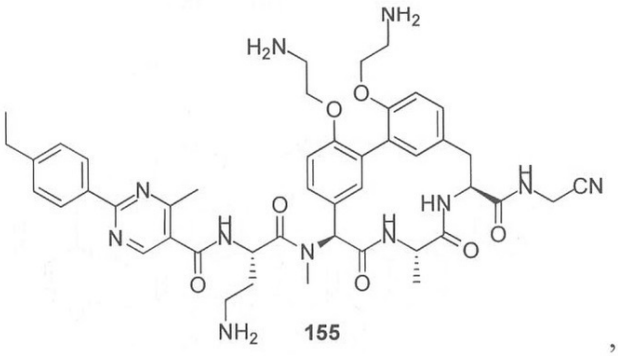


153 ,

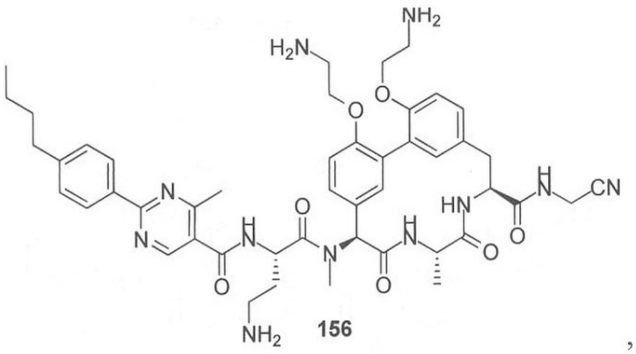
【化１６】



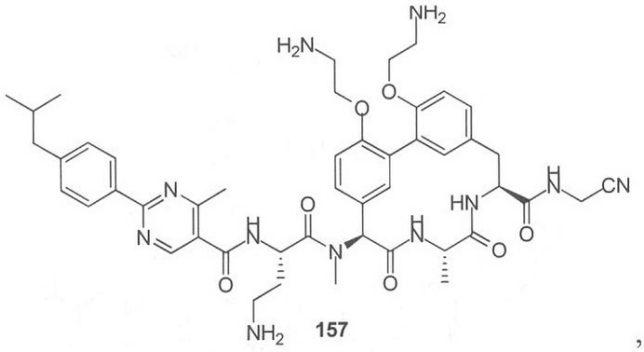
154 ,



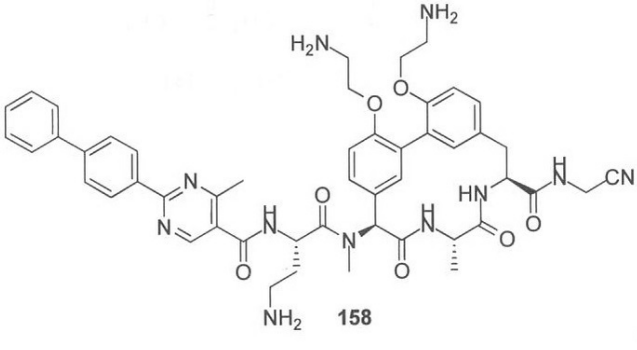
155 ,



156 ,

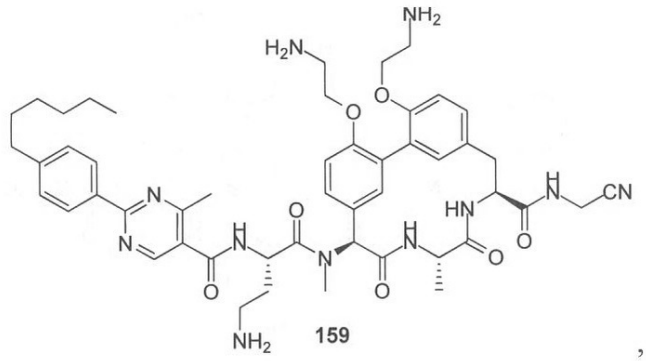


157 ,

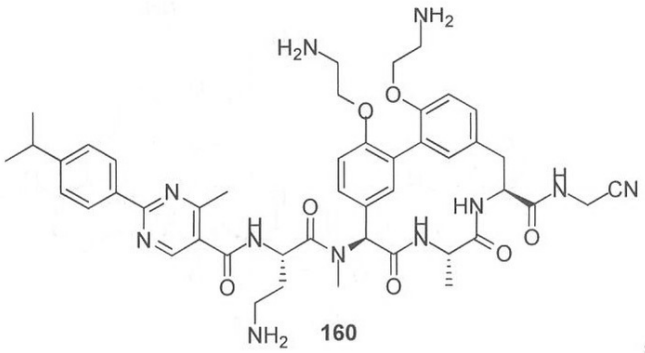


158 ,

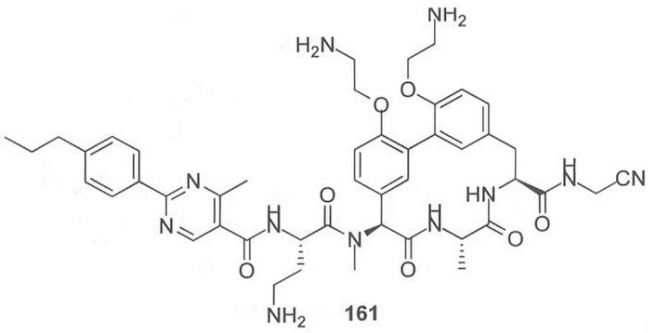
【化１７】


159

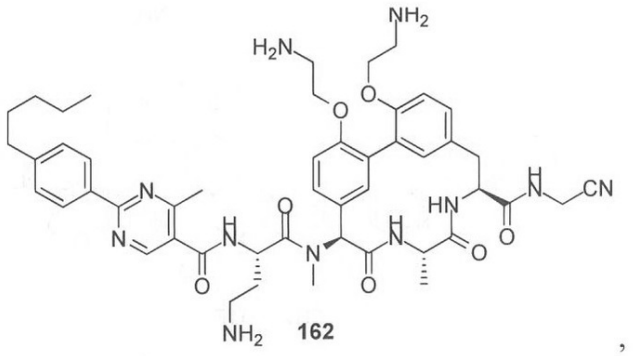
,


160

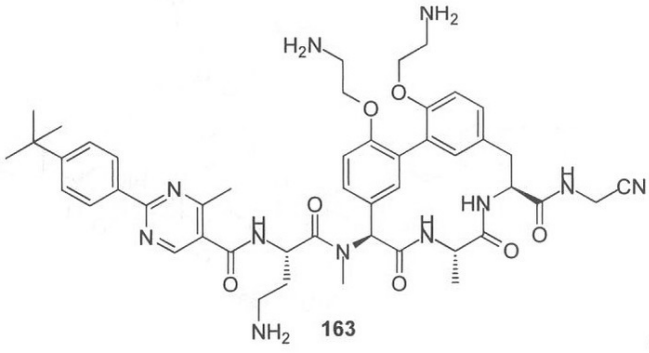
,


161

,

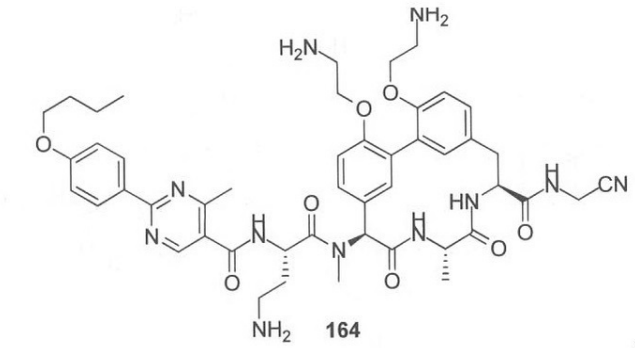

162

,

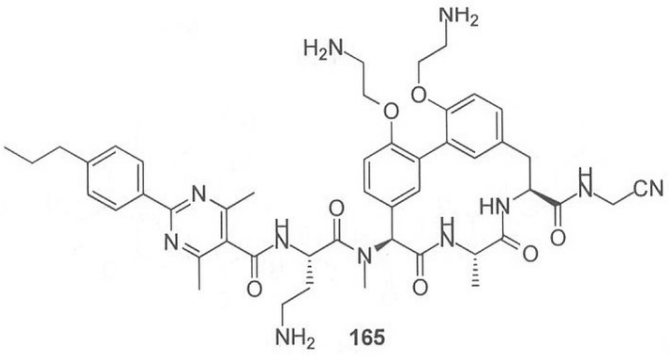

163

,

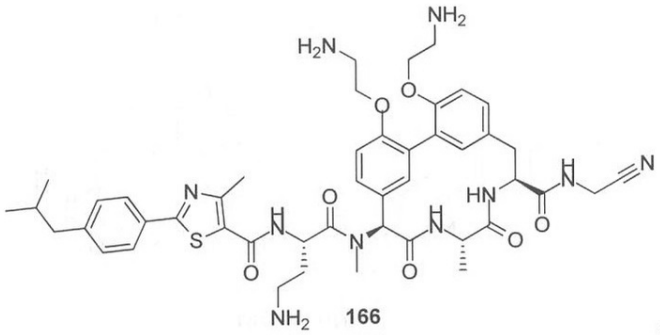
【化１８】



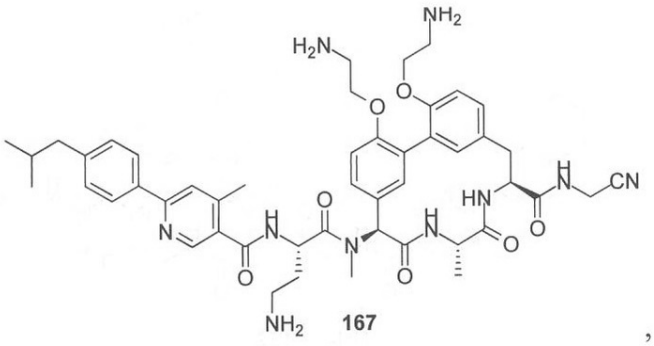
164 ,



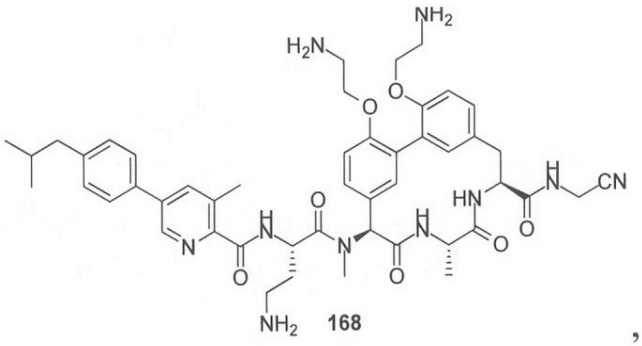
165 ,



166 ,

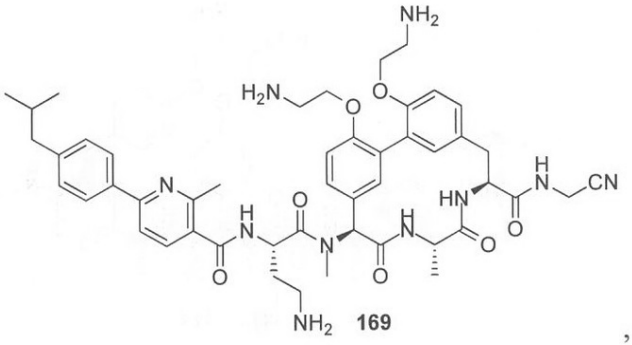


167 ,

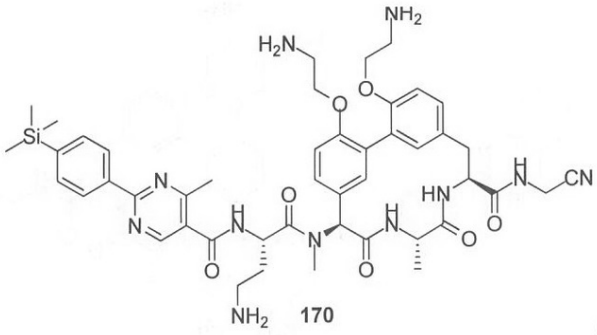


168 ,

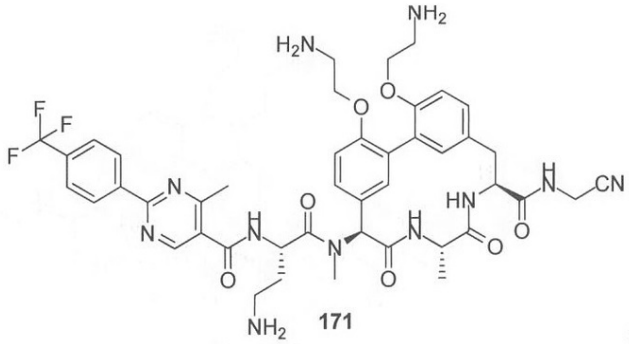
【化１９】



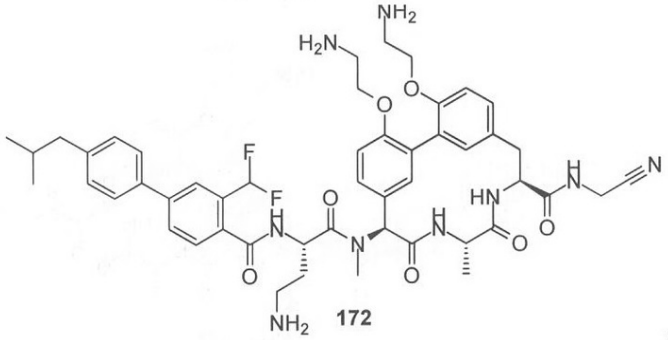
169 ,



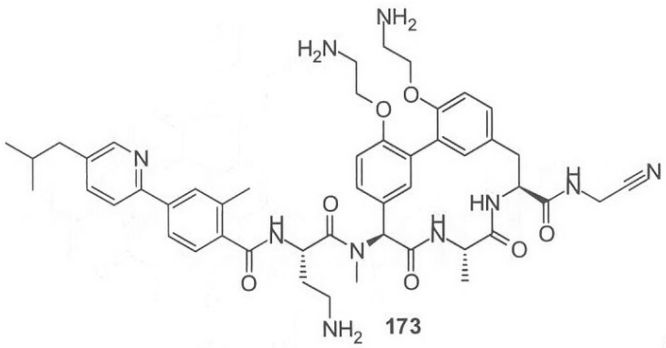
170 ,



171 ,

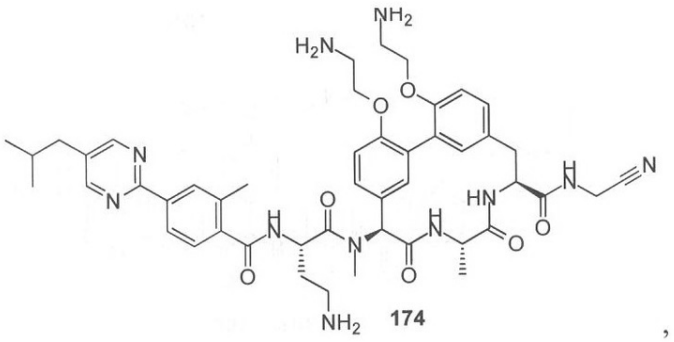


172 ,

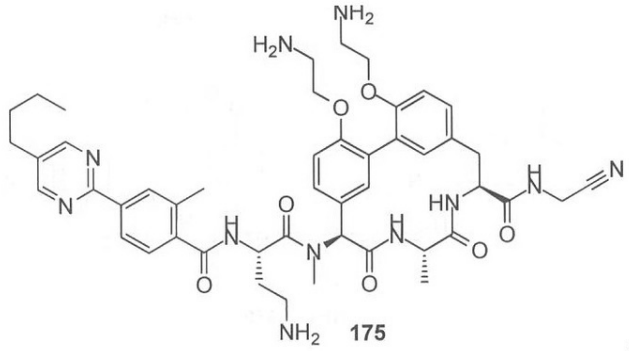


173 ,

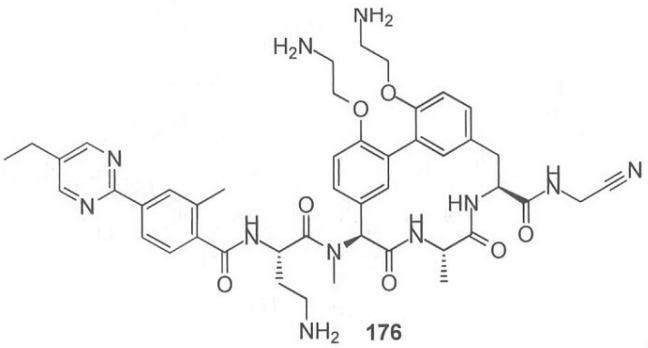
【化２０】



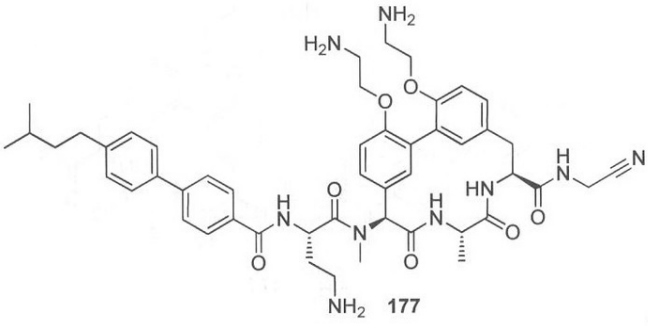
174 ,



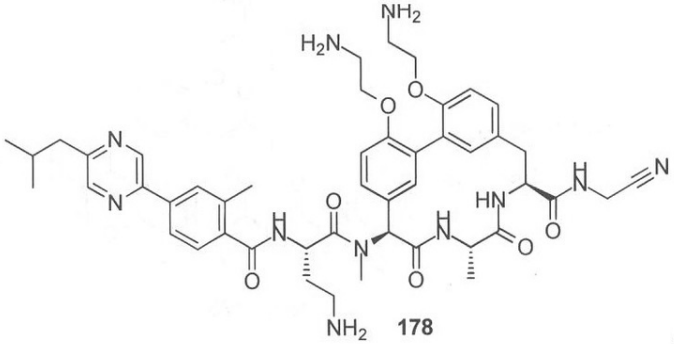
175 ,



176 ,

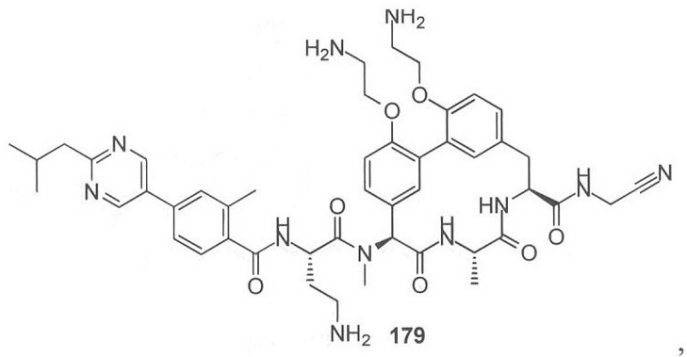


177 ,

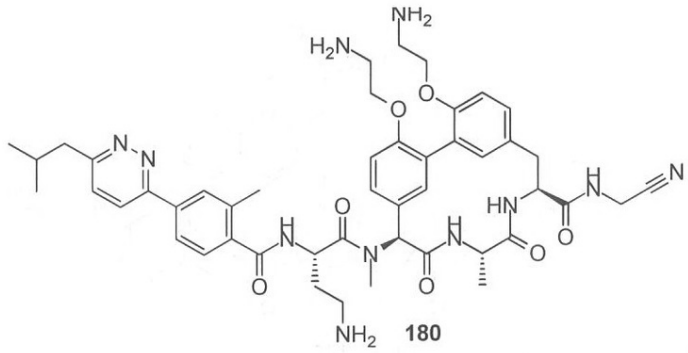


178 ,

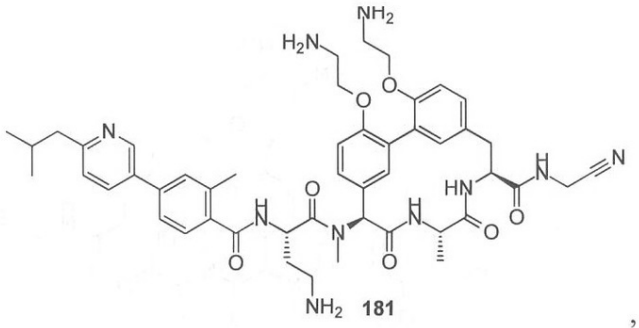
【化２１】



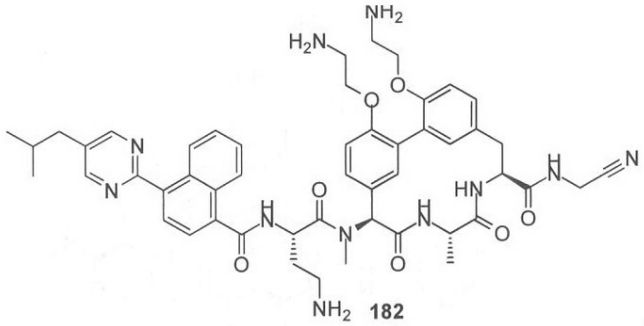
179 ,



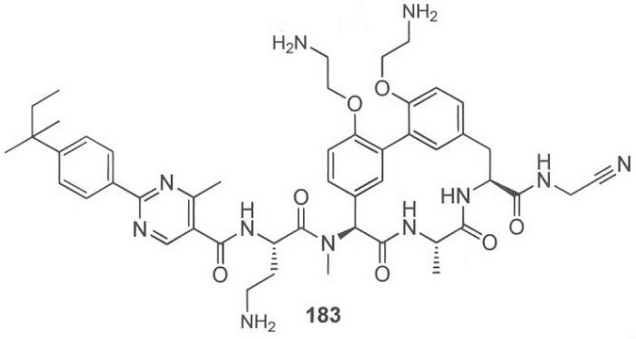
180 ,



181 ,

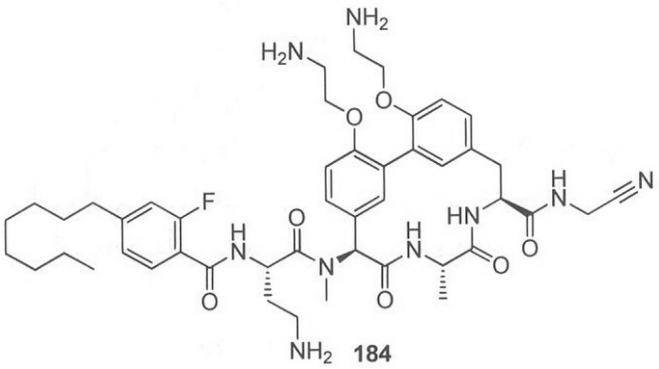


182 ,

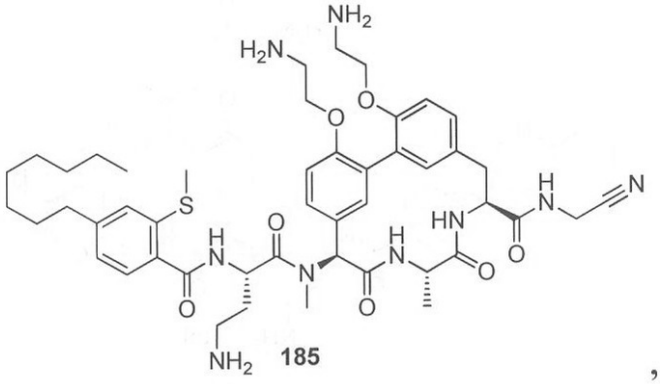


183 ,

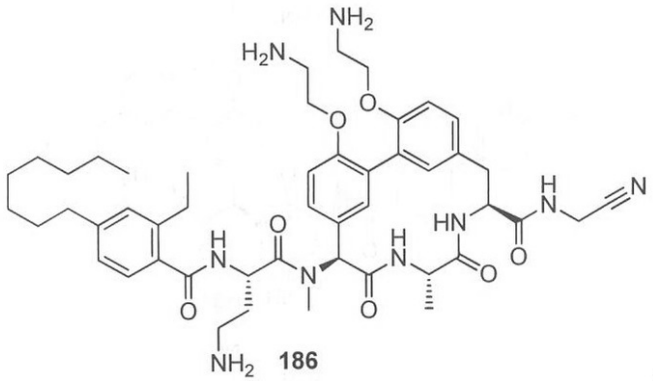
【化２２】



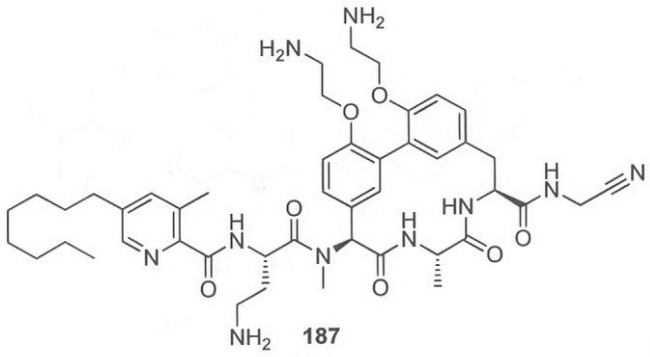
184 ,



185 ,

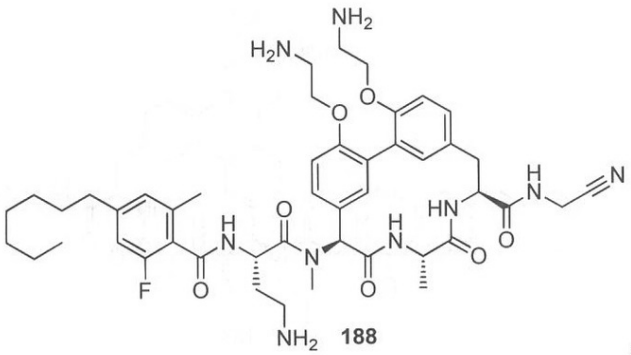


186 ,

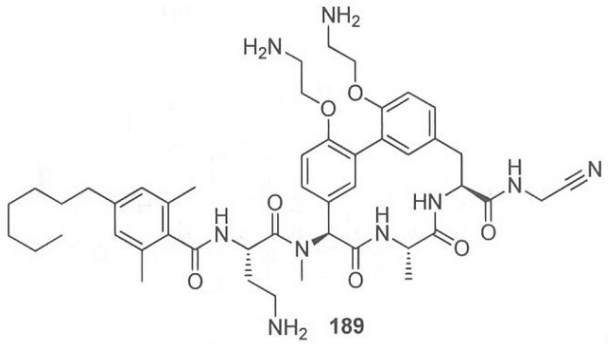


187 ,

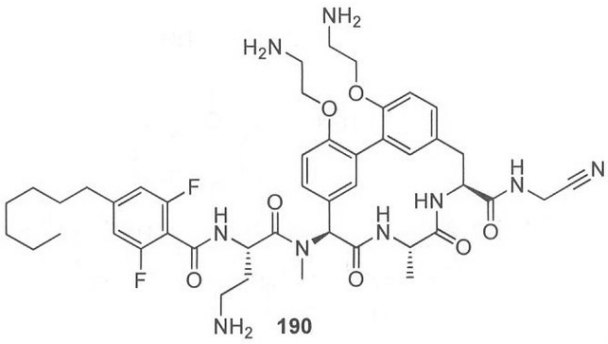
【化２３】



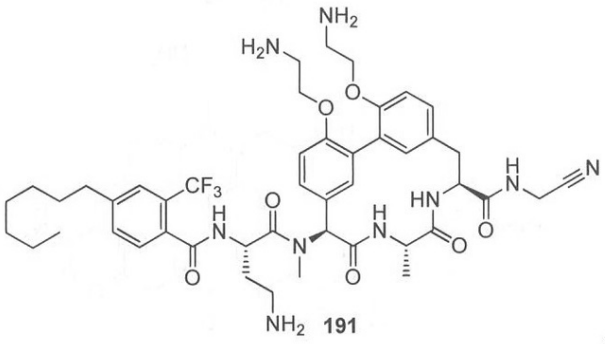
188 ,



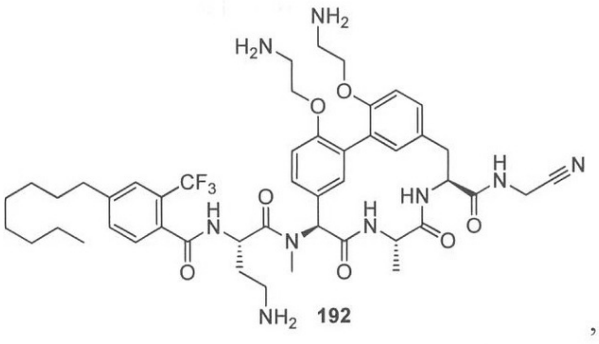
189 ,



190 ,

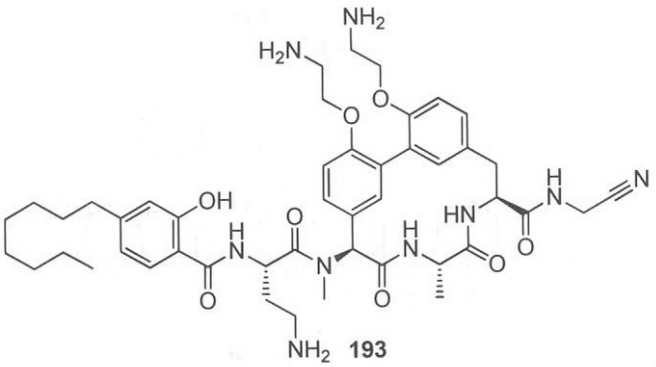


191 ,

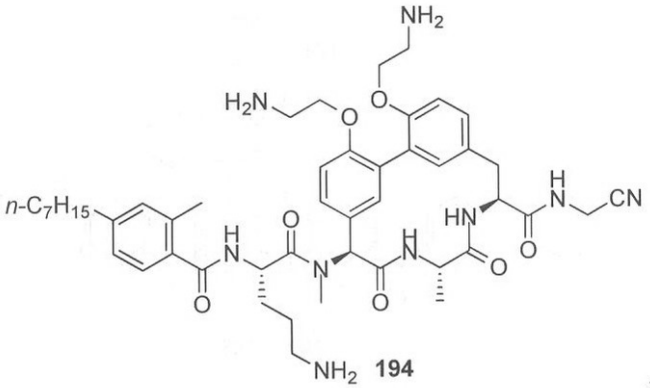


192 ,

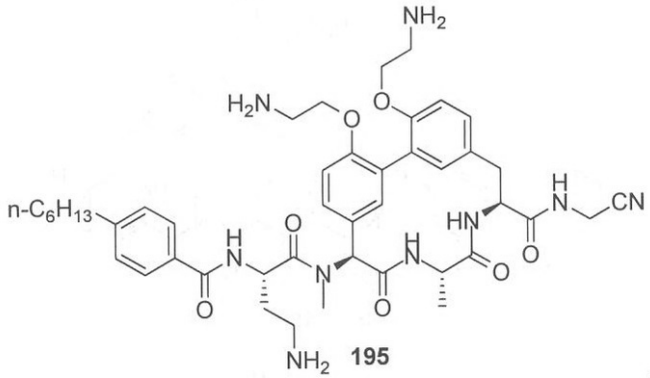
【化２４】


NH2
H2N
O
OH
HN
N
H
CN
193

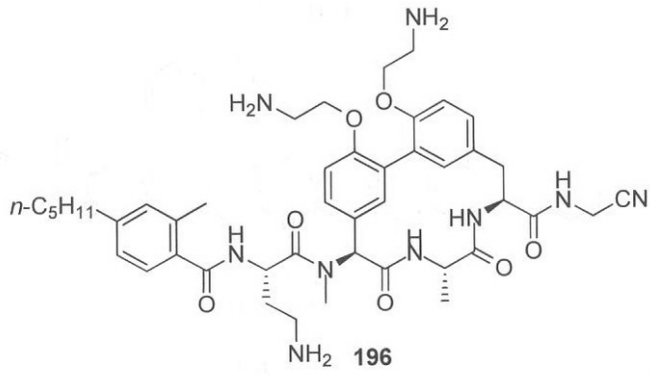
,


NH2
H2N
O
n-C7H15
HN
N
H
CN
194

,

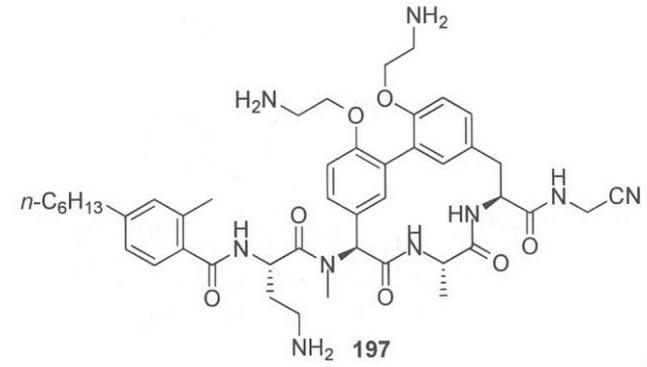

NH2
H2N
O
n-C6H13
HN
N
H
CN
195

,

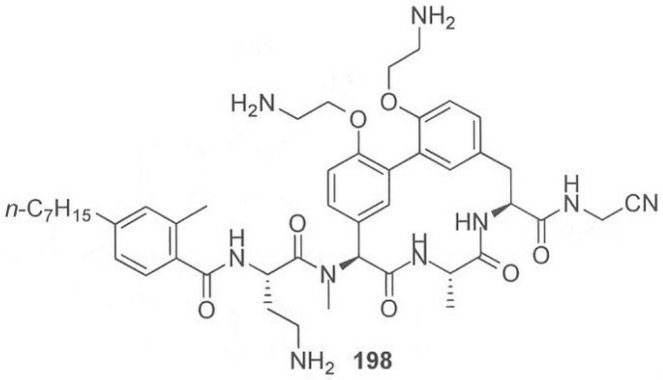

NH2
H2N
O
n-C5H11
HN
N
H
CN
196

,

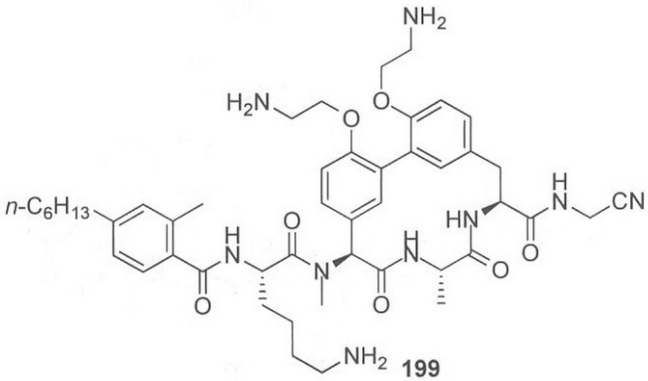
【化２５】



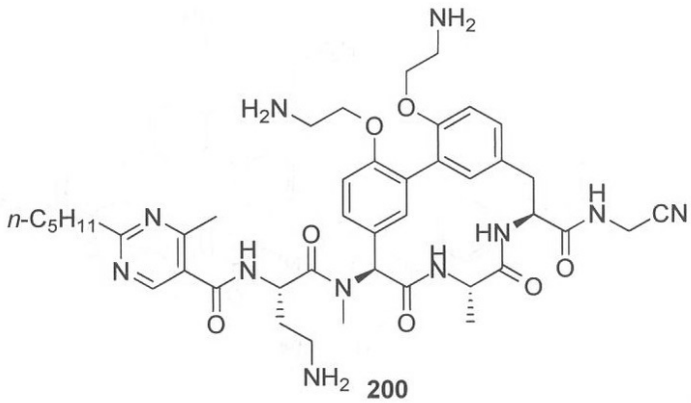
197 ,



198 ,

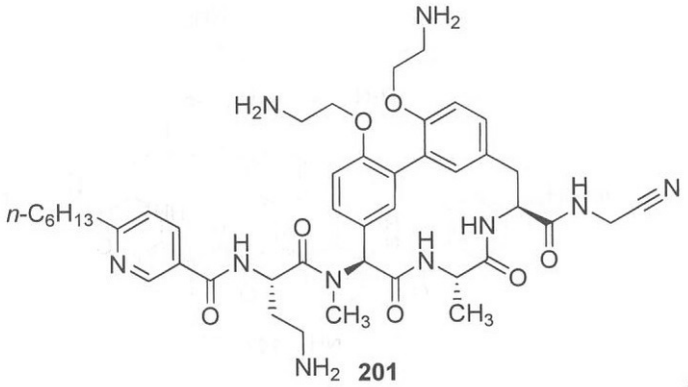


199 ,



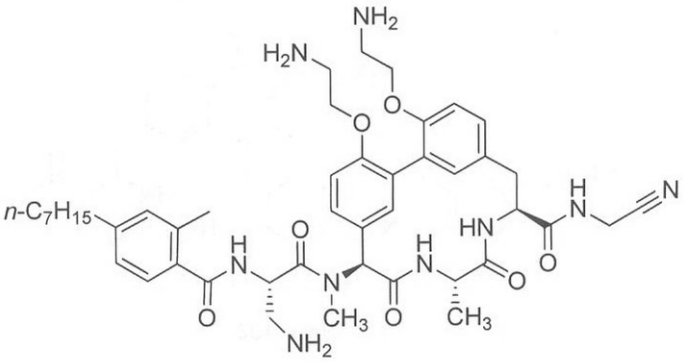
200 ,

【化２６】

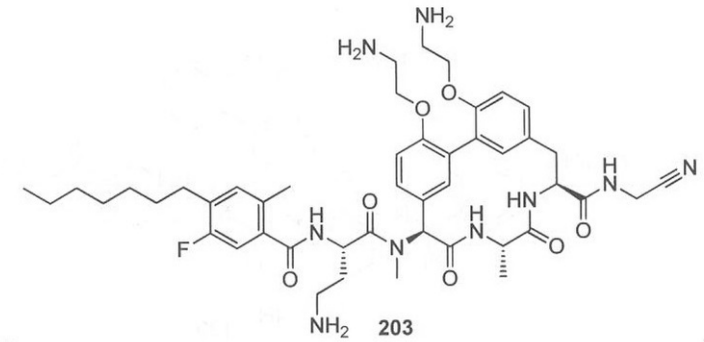


201

,



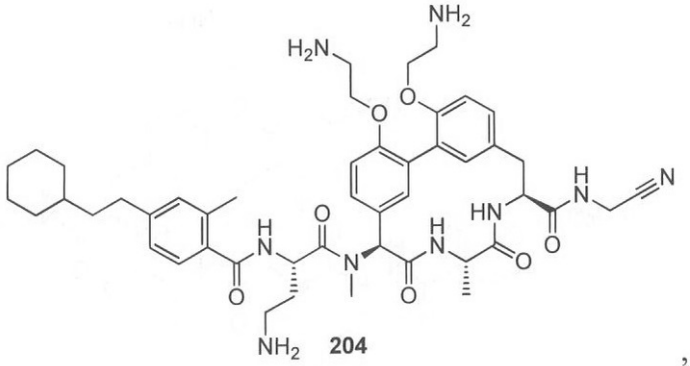
202



203

,

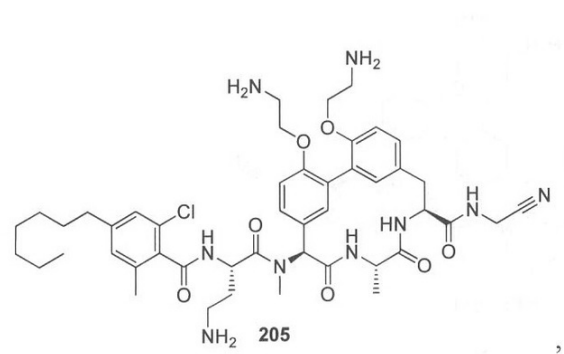
,

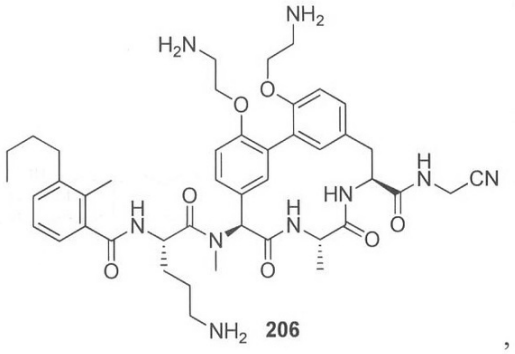


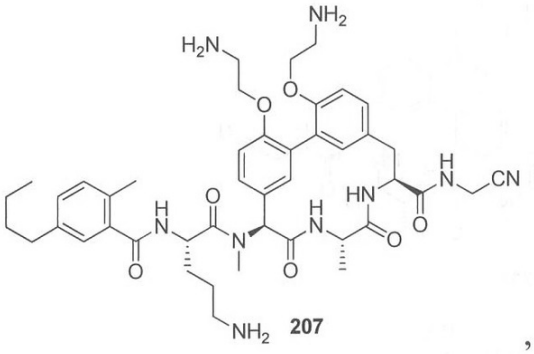
204

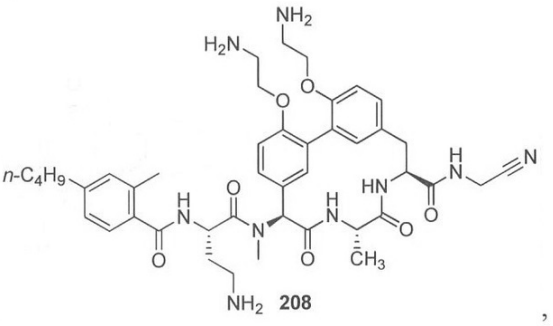
,

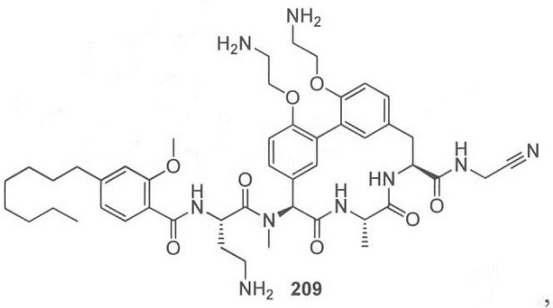
【化２７】

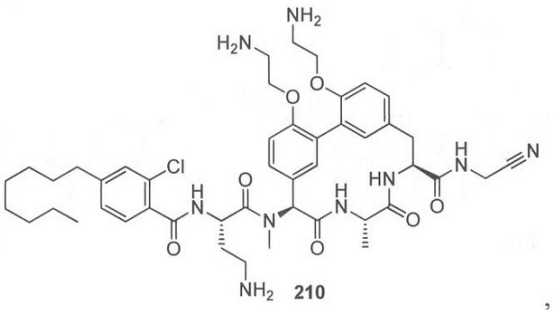

205


206

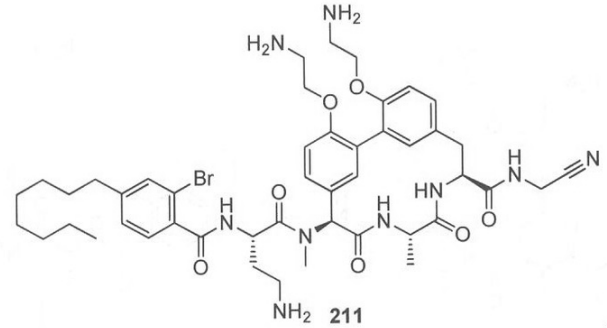

207


208

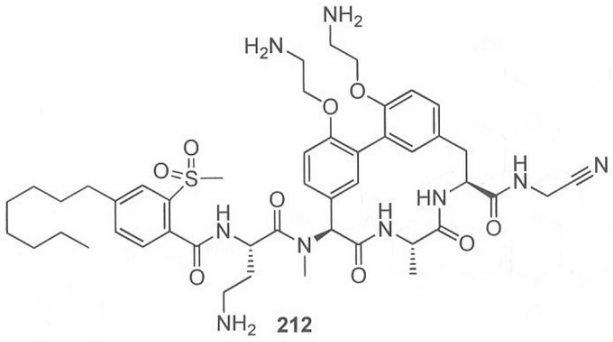

209


210

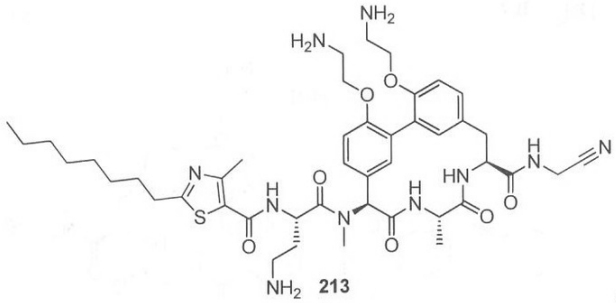
【化２８】



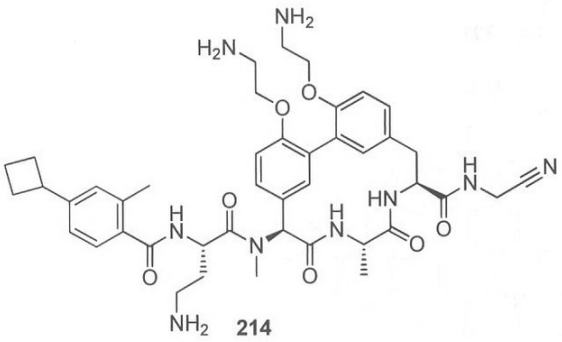
211 ,



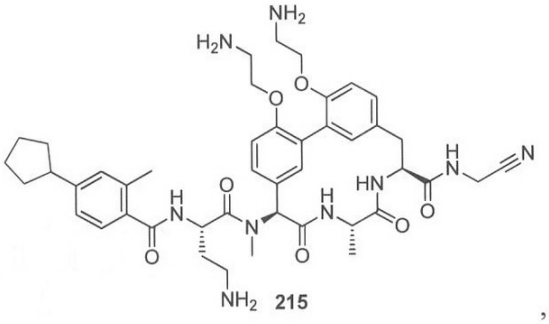
212 ,



213 ,

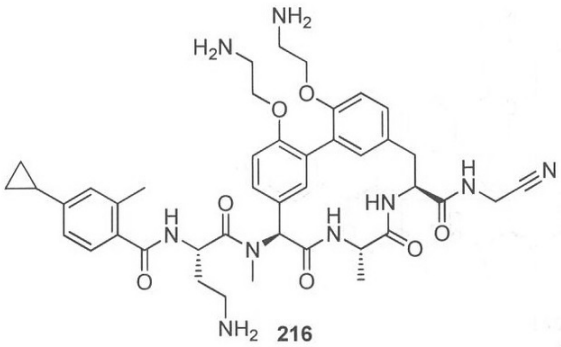


214 ,

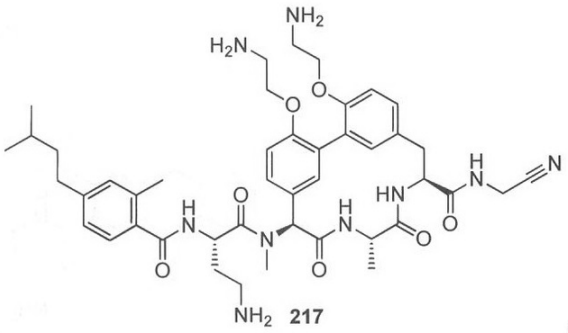


215 ,

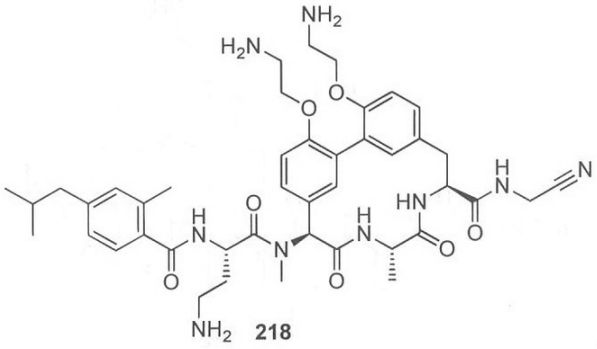
【化２９】



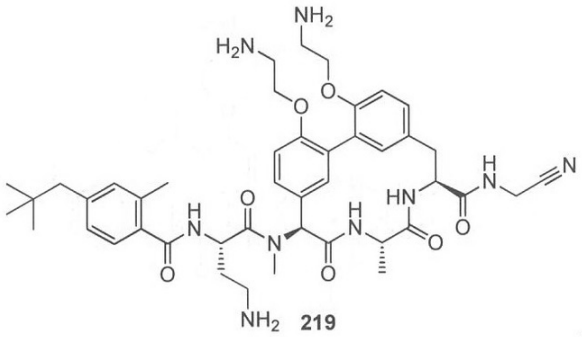
216 ,



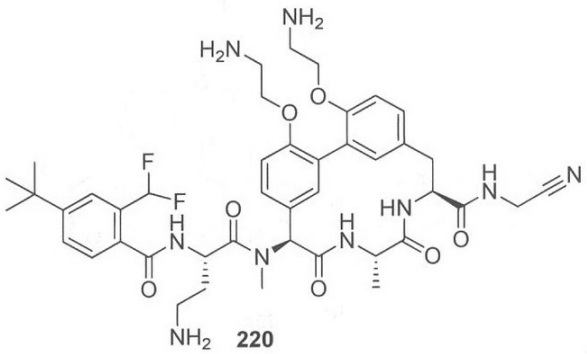
217 ,



218 ,

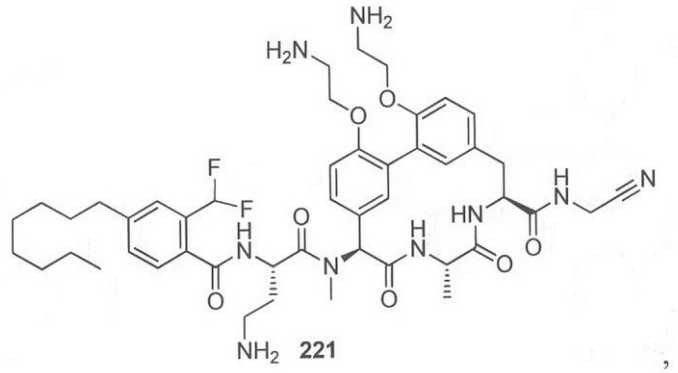


219 ,

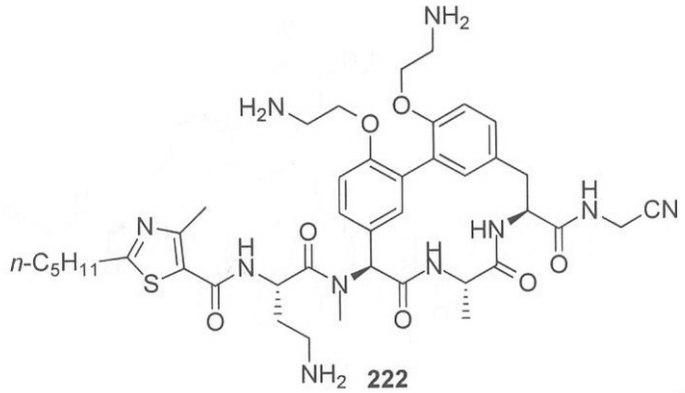


220 ,

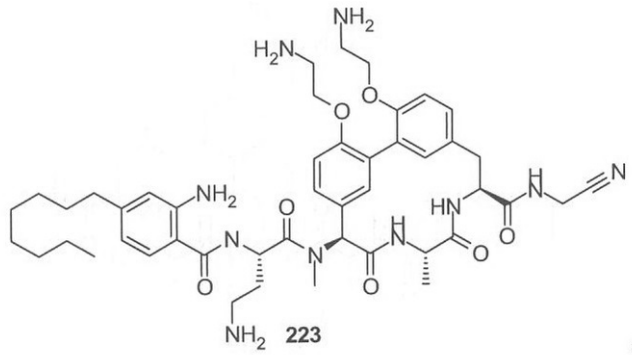
【化３０】



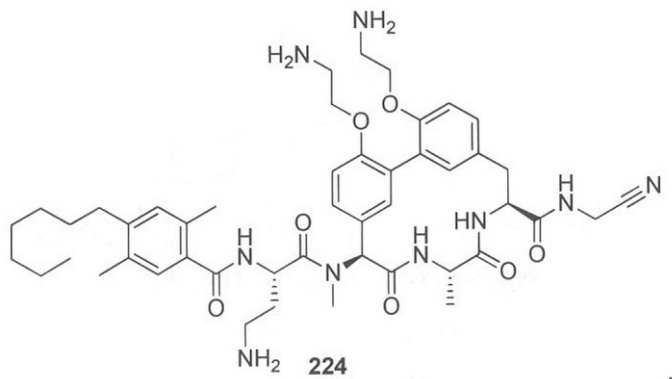
221 ,



222 ,

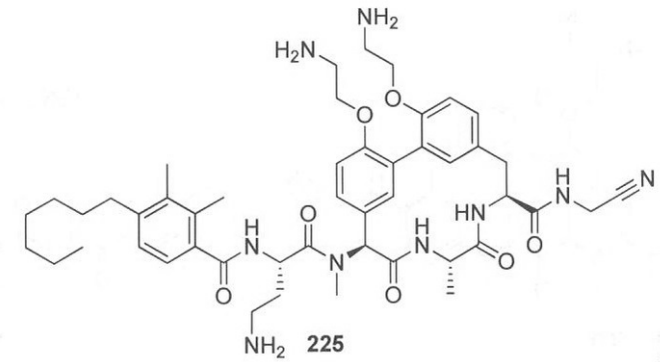


223 ,

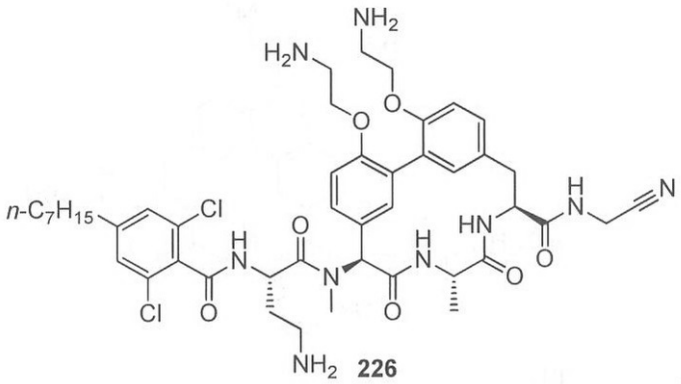


224 ,

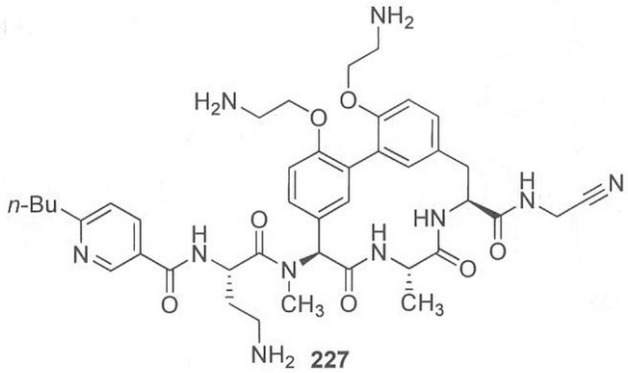
【化３１】


NH2
H2N
O
HN
H
N
O
NH2
225

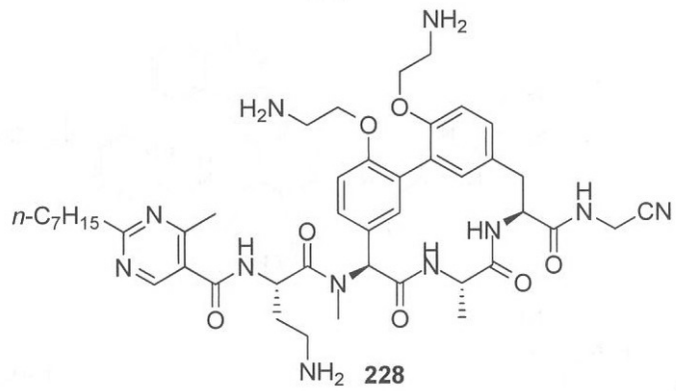
,


NH2
H2N
O
n-C7H15
Cl
HN
H
N
O
NH2
226

,

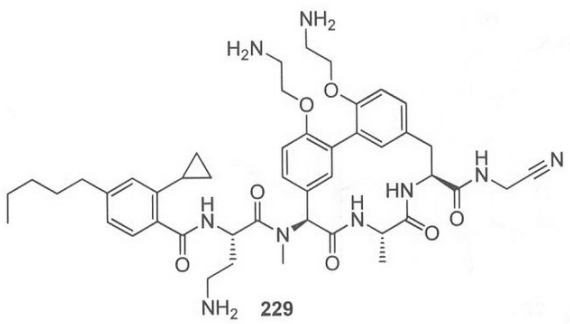

NH2
H2N
O
n-Bu
N
HN
H
N
O
CH3
NH2
227

,


NH2
H2N
O
n-C7H15
N
HN
H
N
CN
O
NH2
228

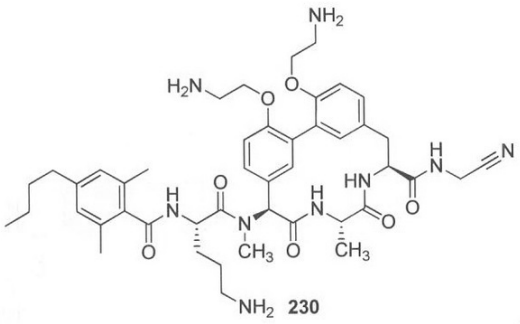
,

【化３２】



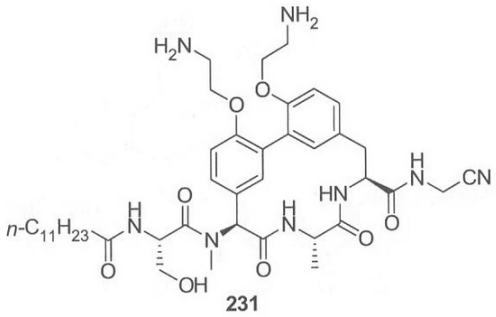
229

,

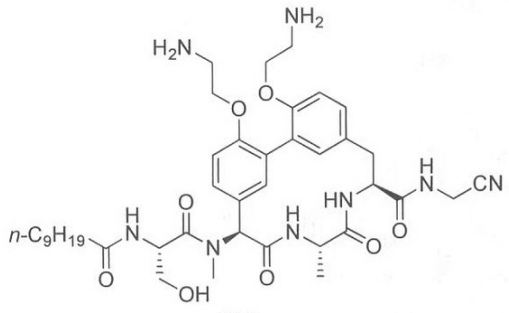


230

,



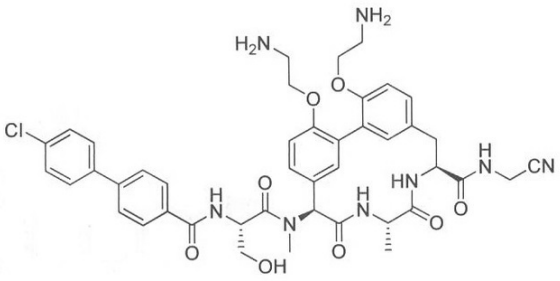
231



232

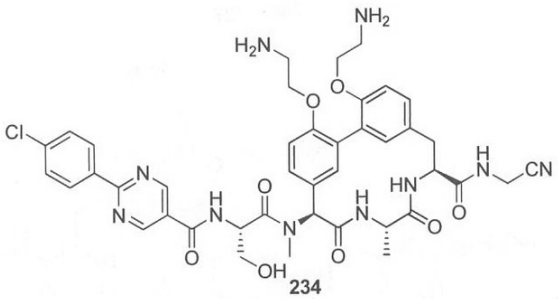
,

,



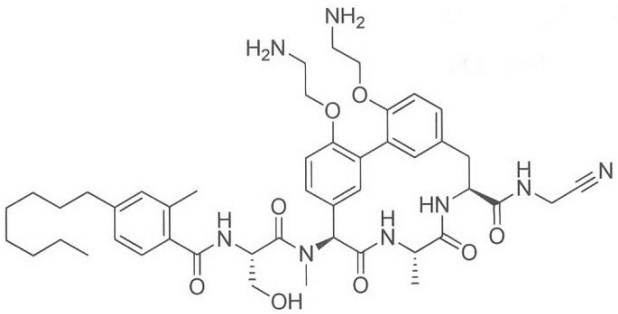
233

,



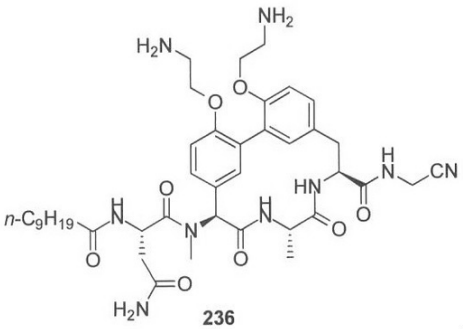
234

,



235

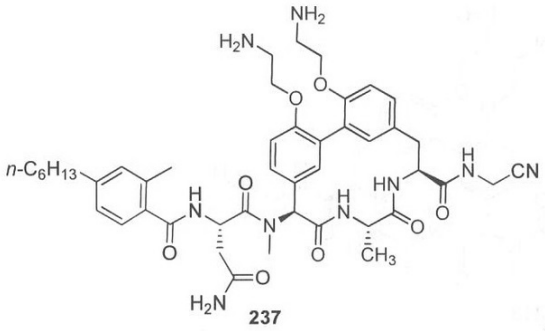
,



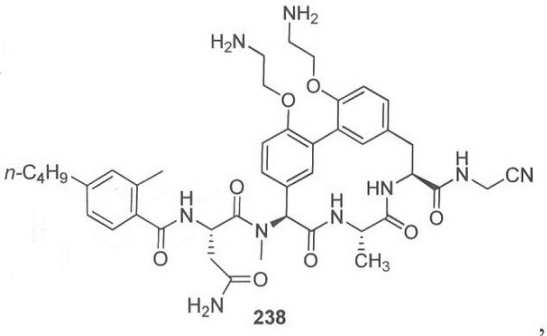
236

,

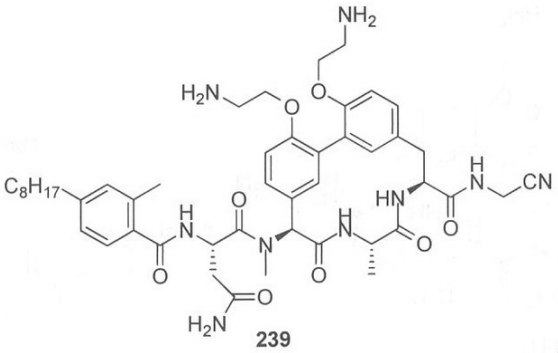
【化３３】



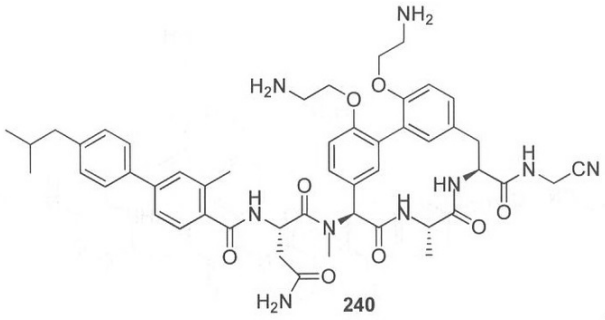
237 ,



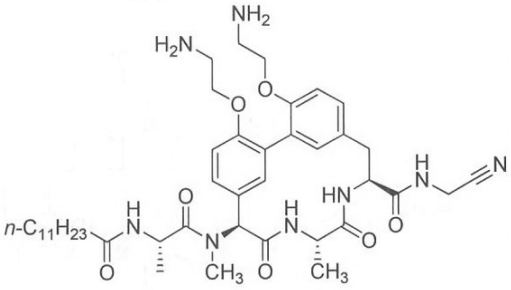
238 ,



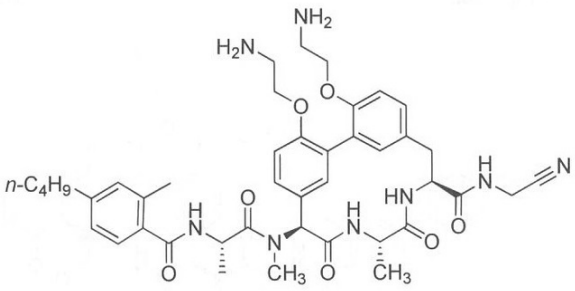
239 ,



240 ,

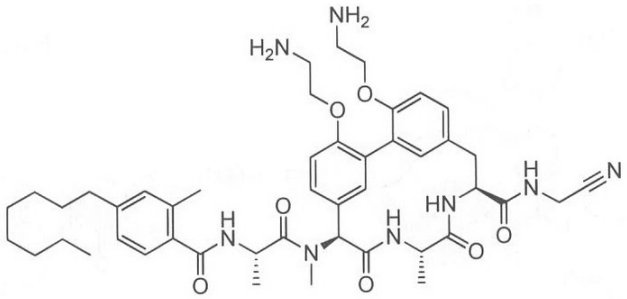


241 ,

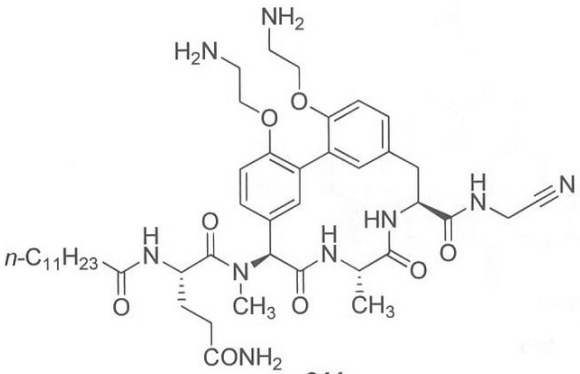


242 ,

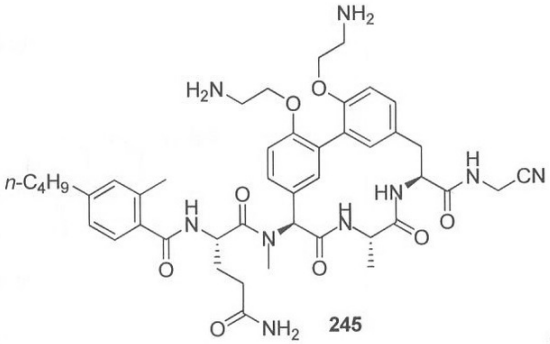
【化３４】



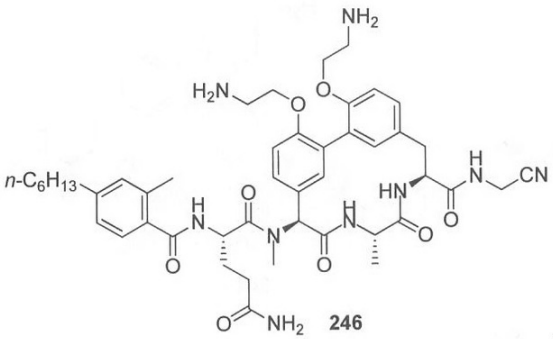
243 ,



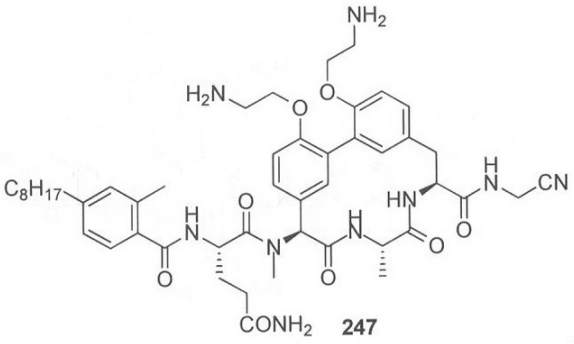
244 ,



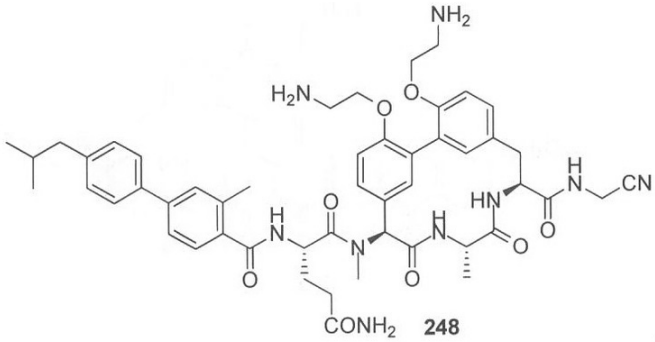
245 ,



246 ,

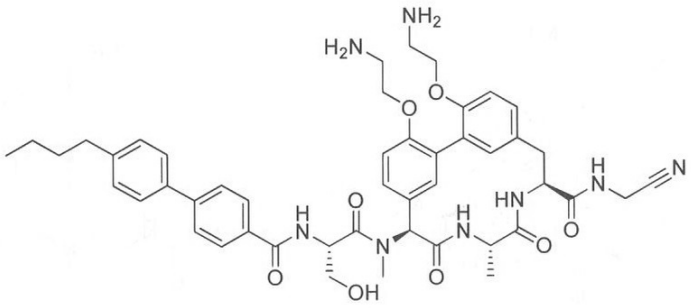


247 ,

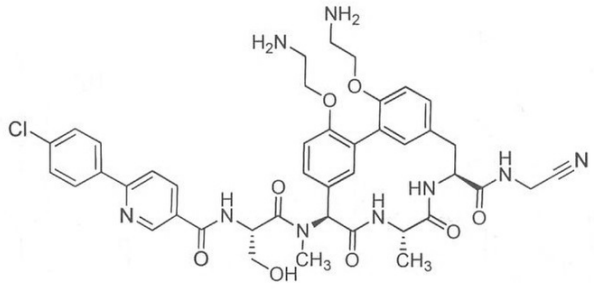


248 ,

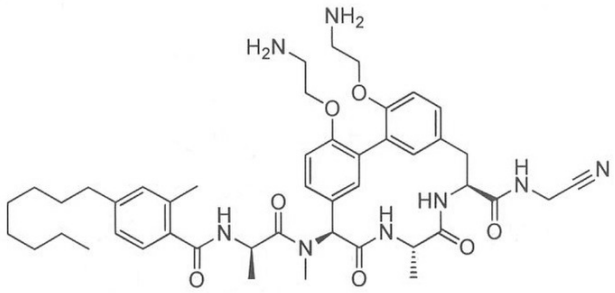
【化３５】



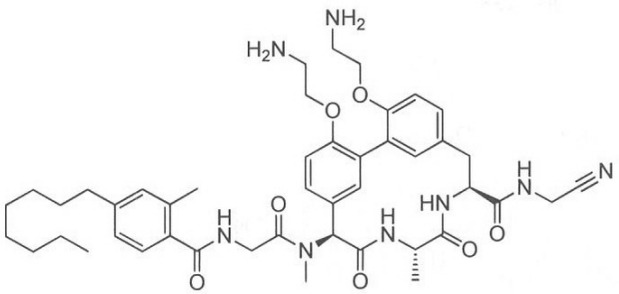
249 ,



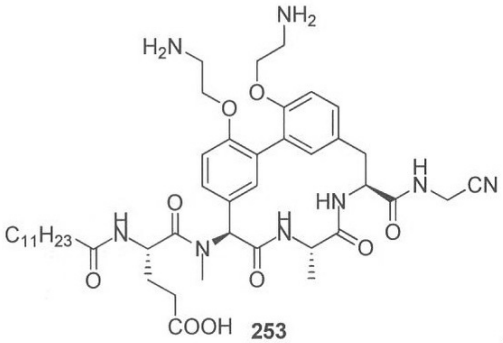
250 ,



251 ,

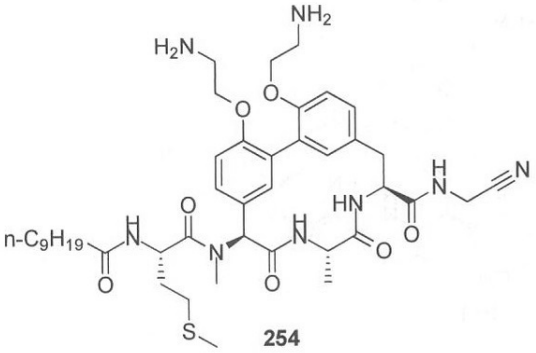


252 ,

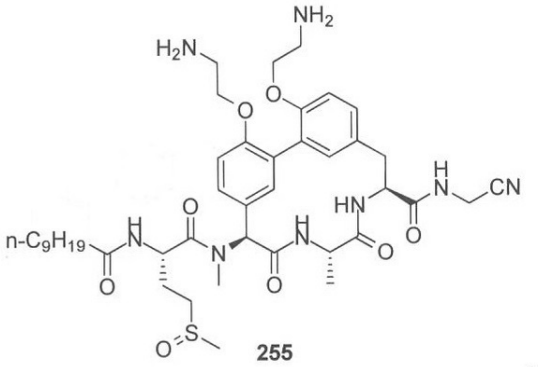


253 ,

【化３６】

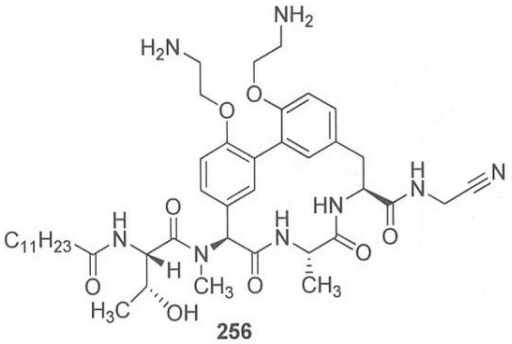


254



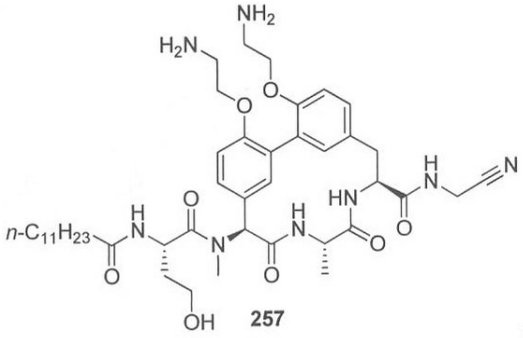
255

,



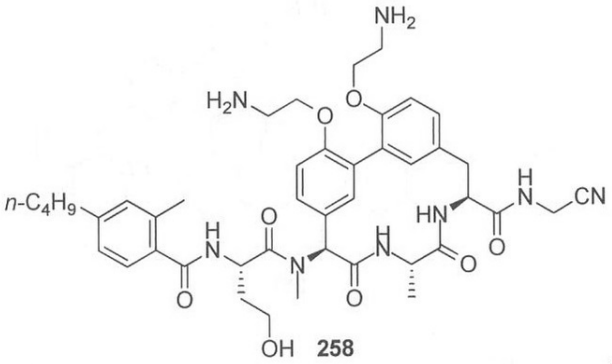
256

,



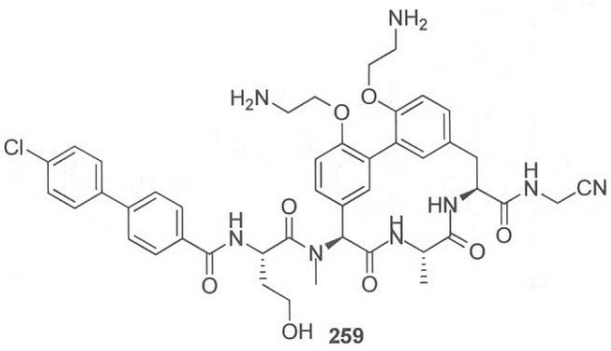
257

,



258

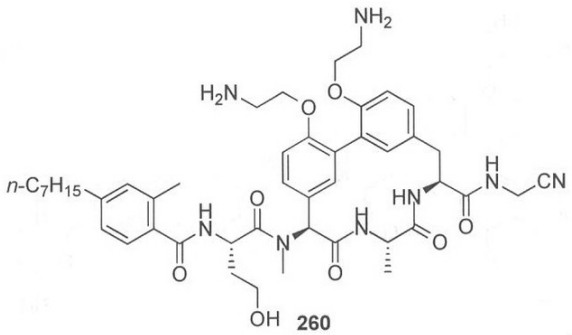
,



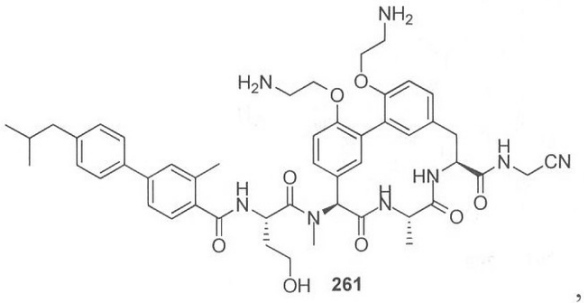
259

,

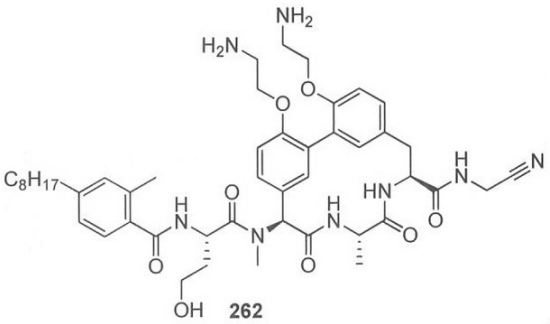
【化３７】


NH2
H2N
O
n-C7H15
HN
H
N
CN
O
OH
260

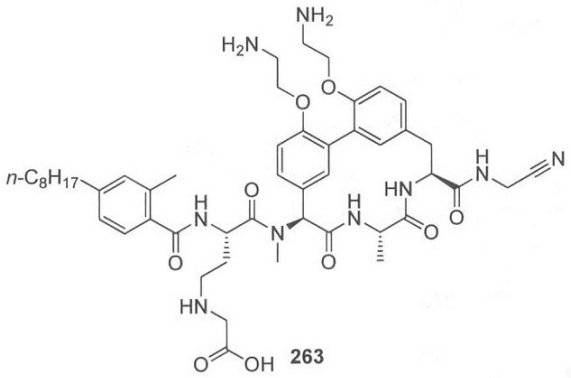
,


NH2
H2N
O
HN
CN
OH
261

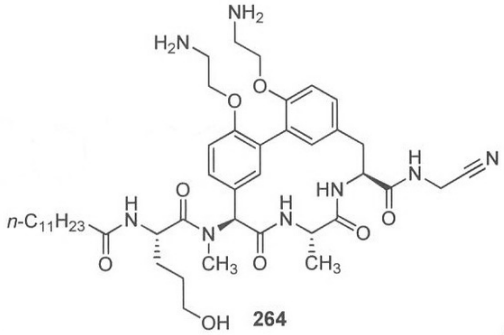
,


NH2
H2N
O
C8H17
HN
N
OH
262

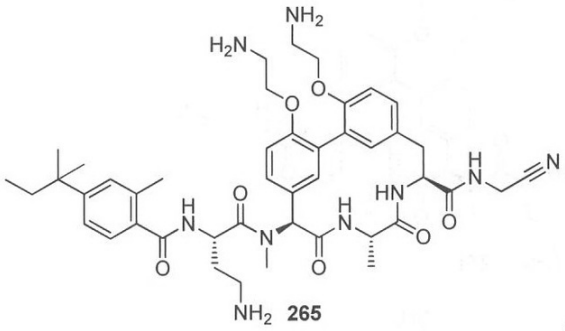
,


NH2
H2N
O
n-C8H17
HN
N
CN
OH
263

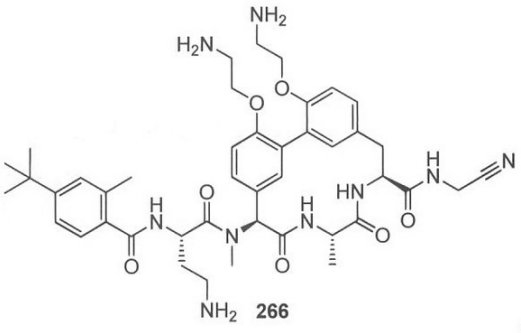
,


NH2
H2N
O
n-C11H23
HN
N
CH3
CN
OH
264

,

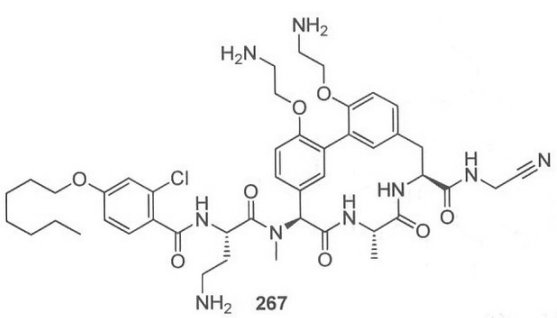

NH2
H2N
O
HN
N
CN
NH2
265

,

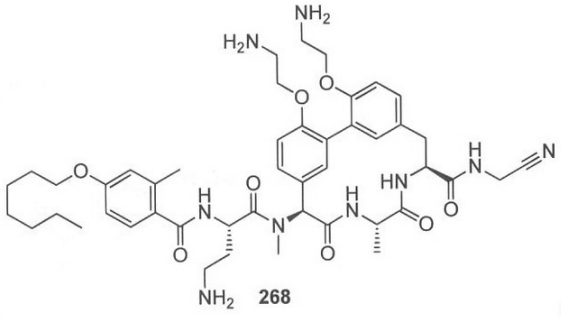

NH2
H2N
O
HN
N
CN
NH2
266

,

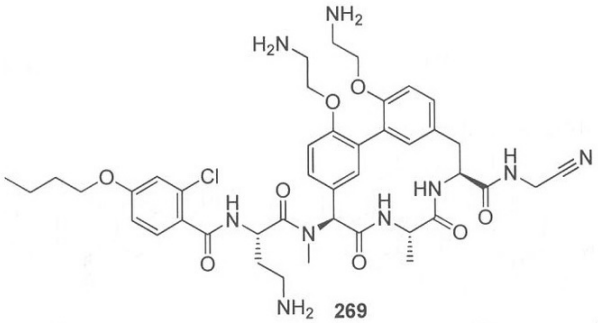
【化３８】



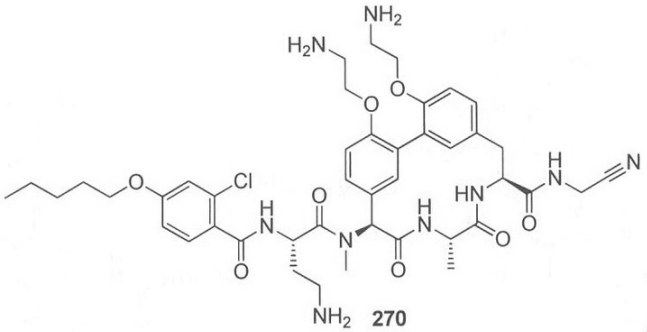
267 ,



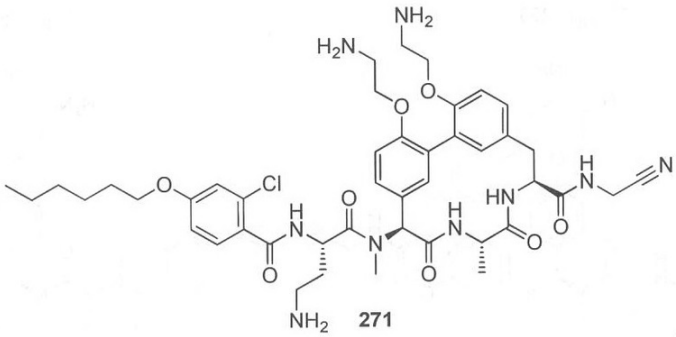
268 ,



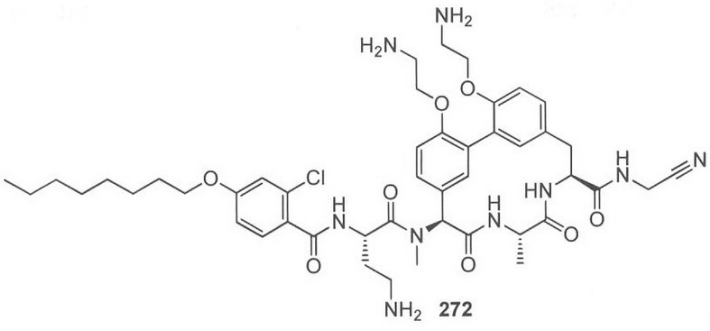
269 ,



270 ,

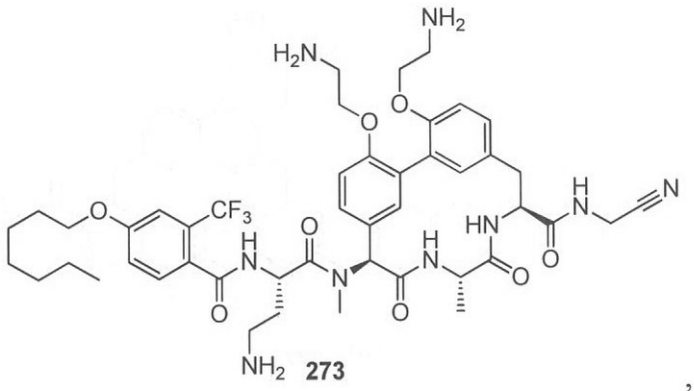


271 ,

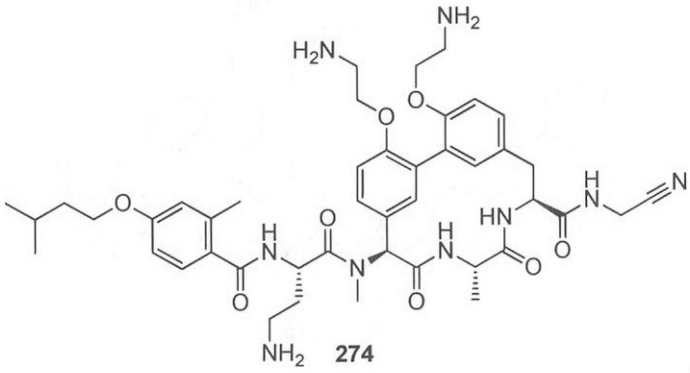


272 ,

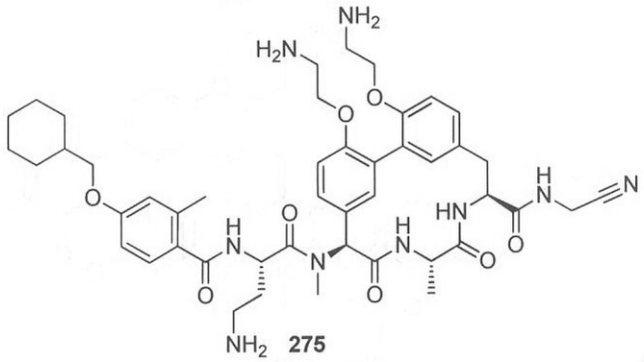
【化３９】



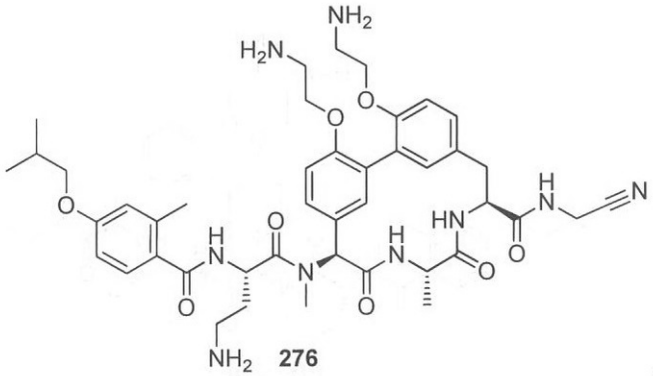
273 ,



274 ,

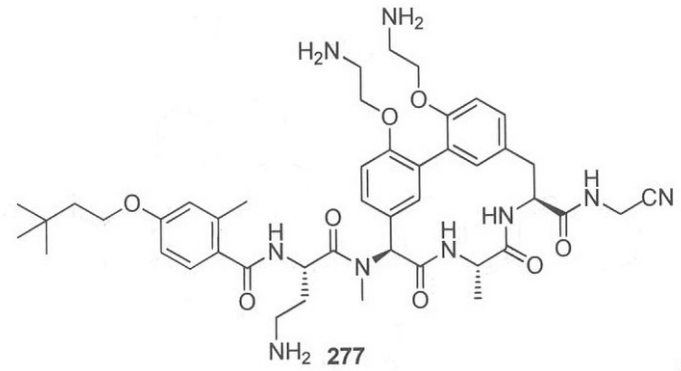


275 ,

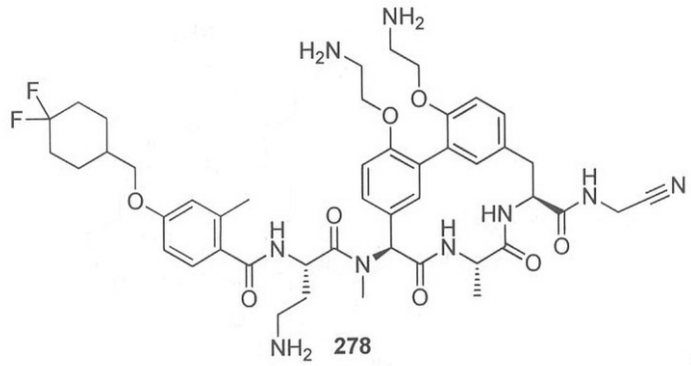


276 ,

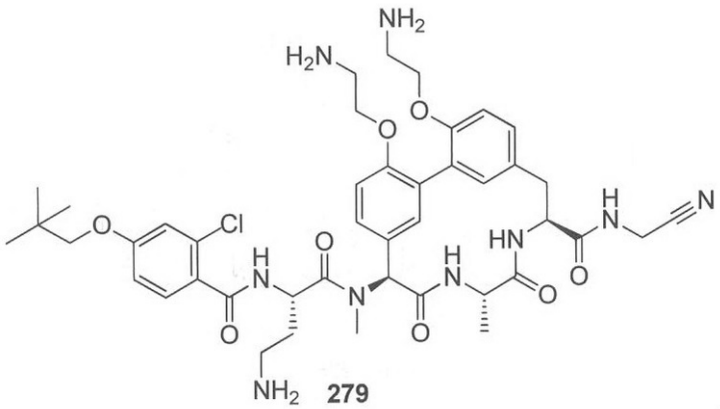
【化４０】



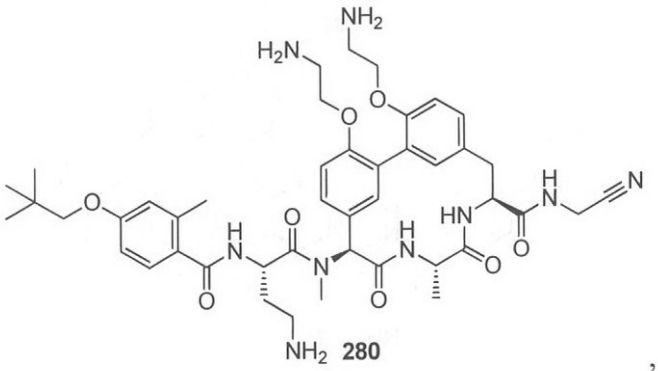
277 ,



278 ,

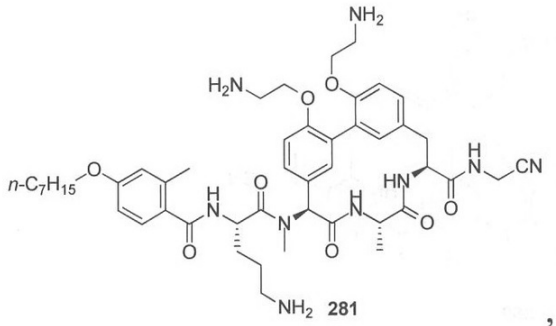


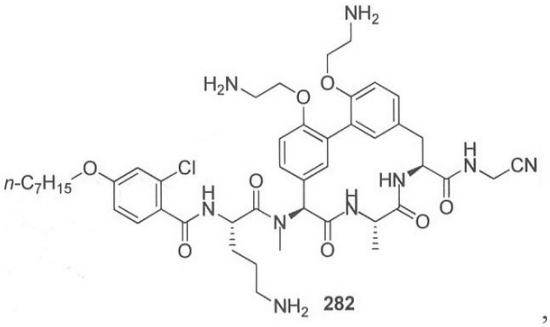
279 ,

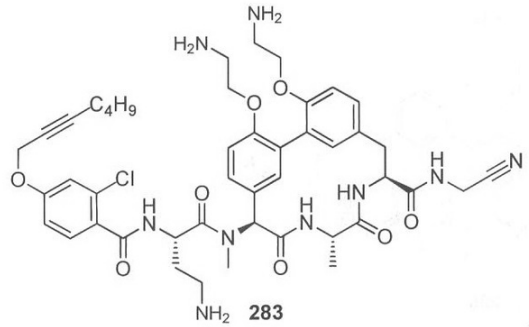


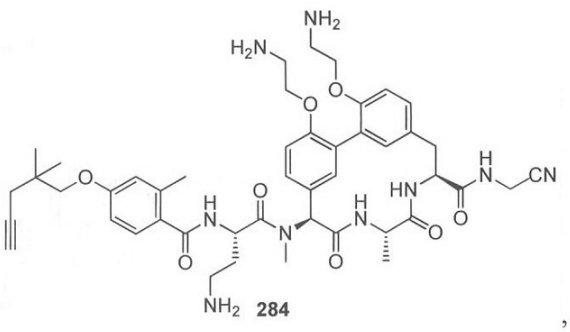
280 ,

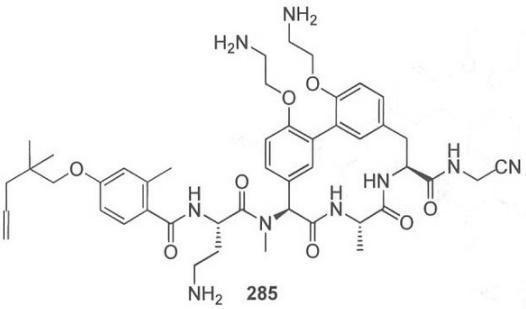
【化４１】

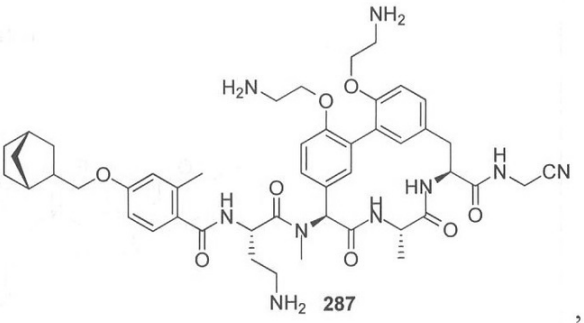

281

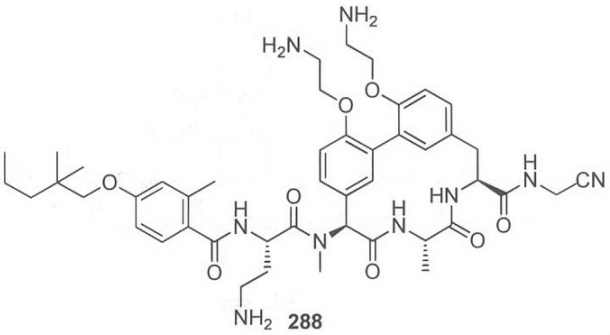

282


283

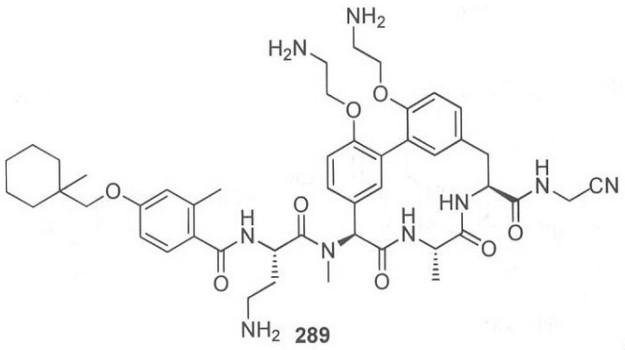

284


285

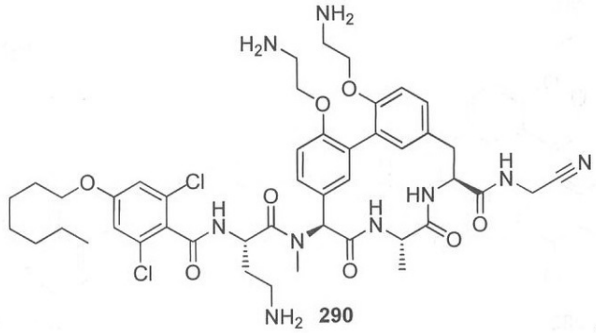

287


288

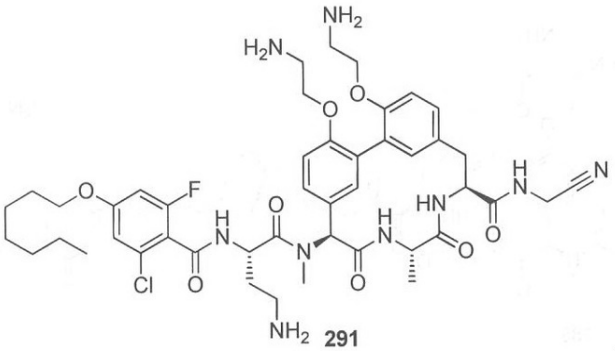
【化４２】



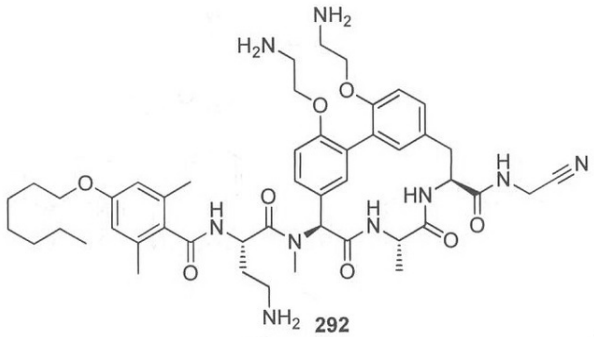
289 ,



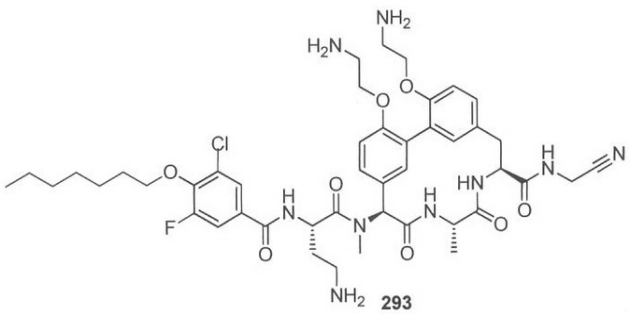
290 ,



291 ,

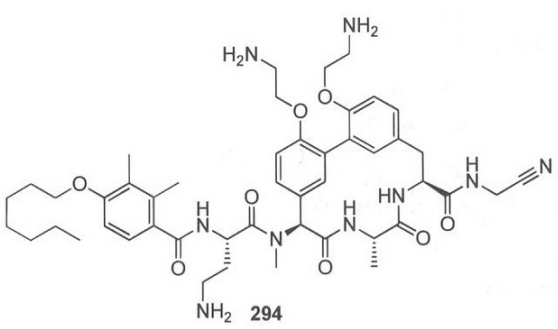


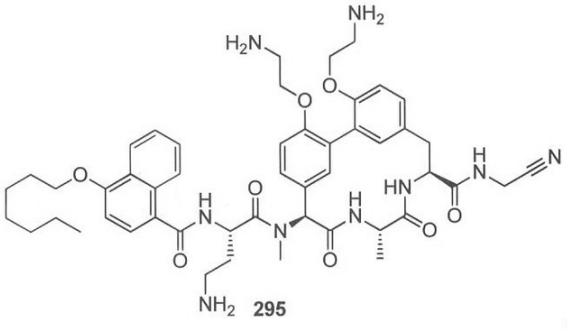
292 ,

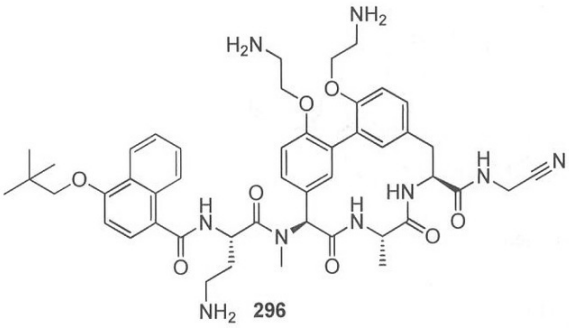


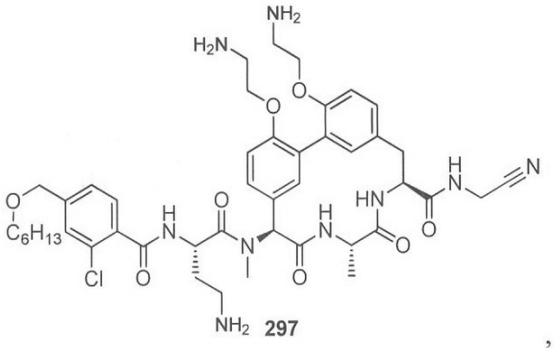
293 ,

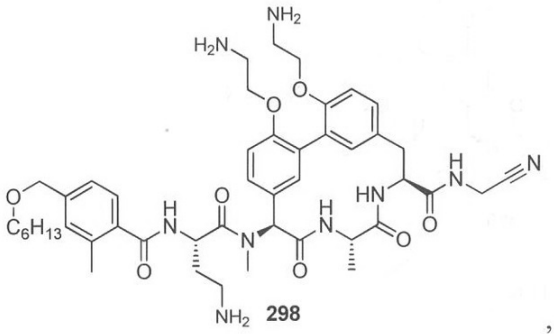
【化４３】

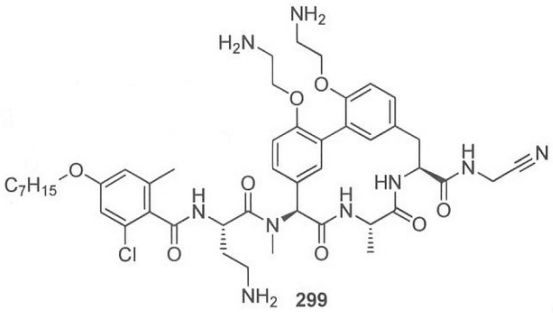

294

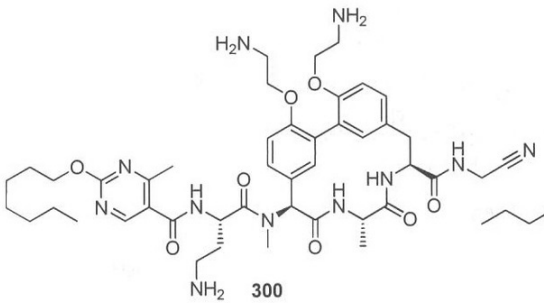

295

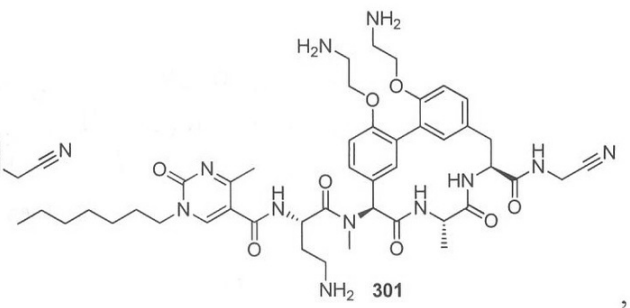

296

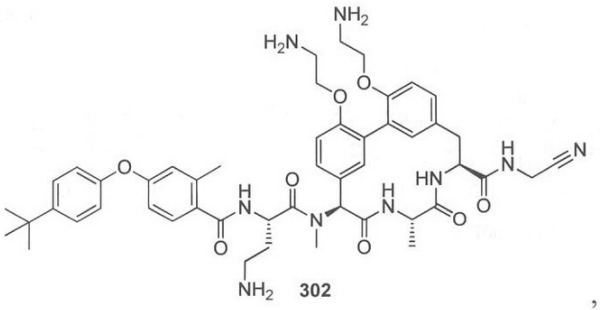

297


298

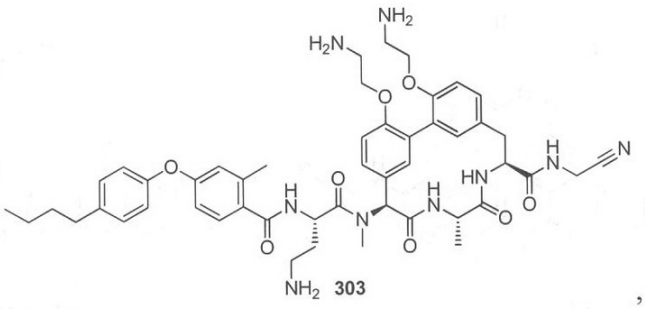

299


300

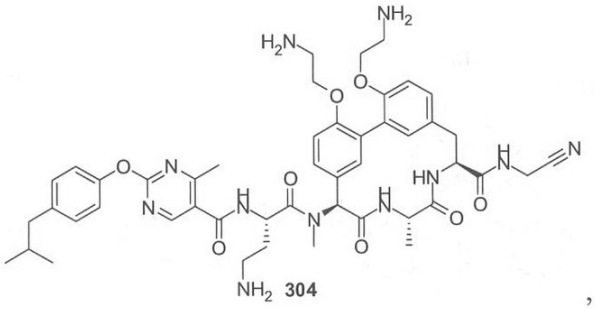

301


302

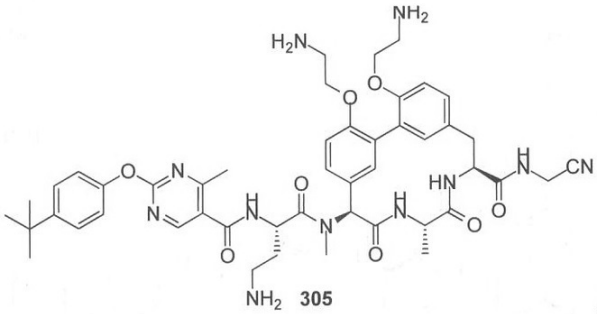
【化４４】



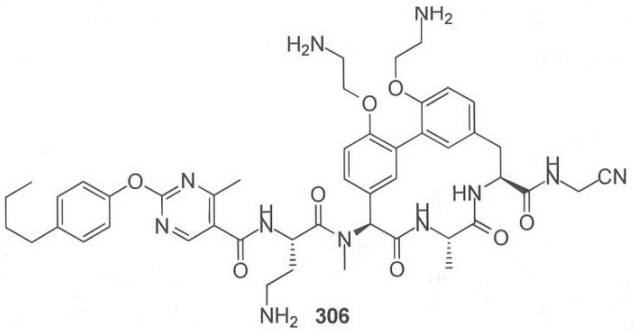
303 ,



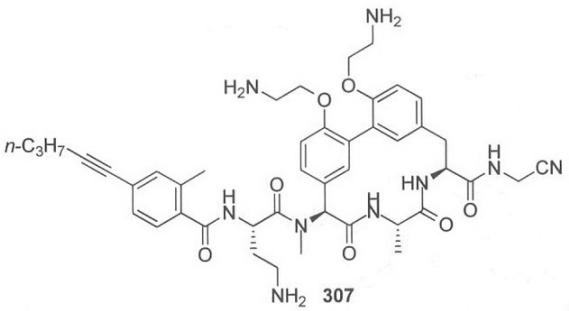
304 ,



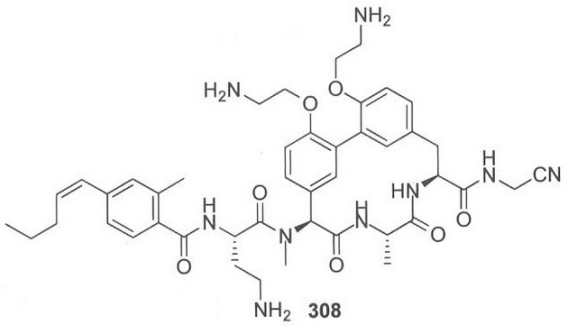
305 ,



306 ,

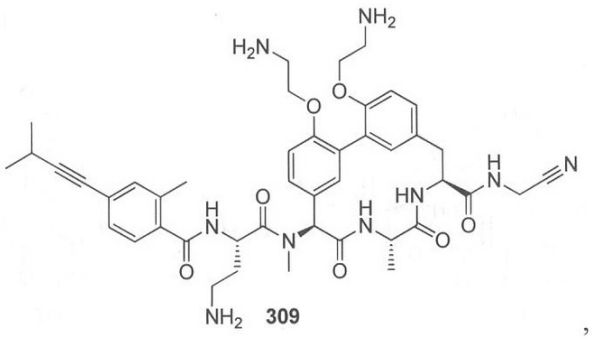


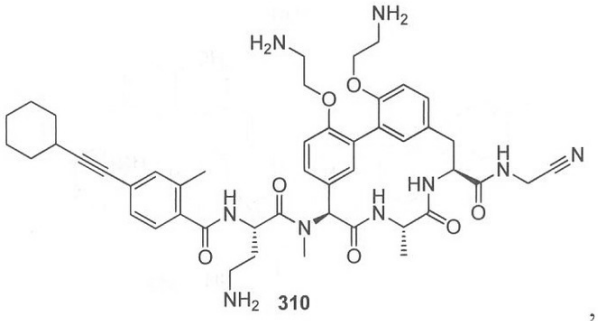
307 ,

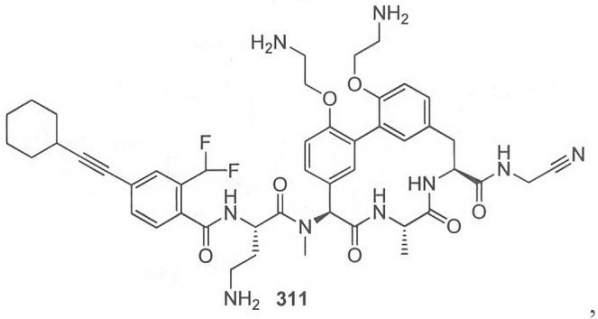


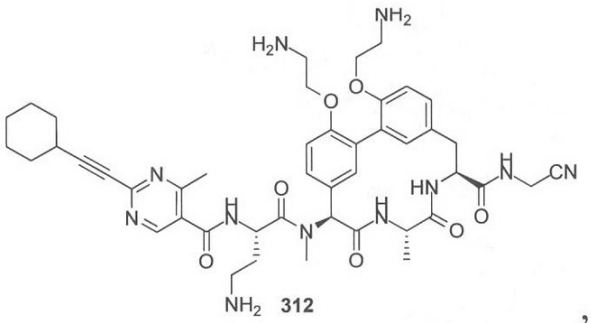
308 ,

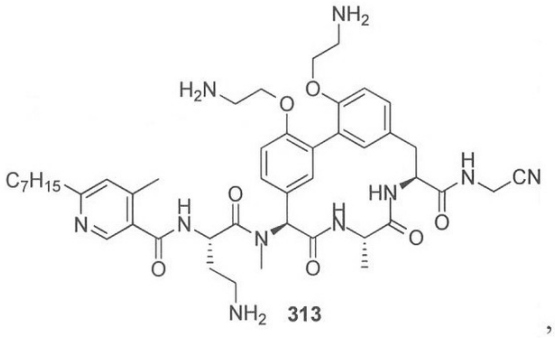
【化４５】

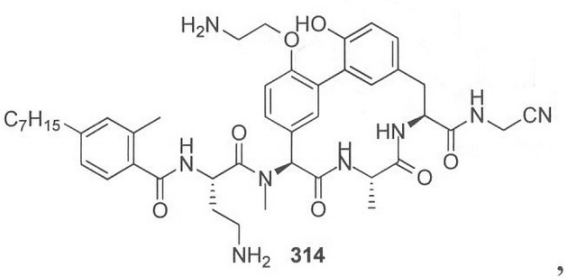

309

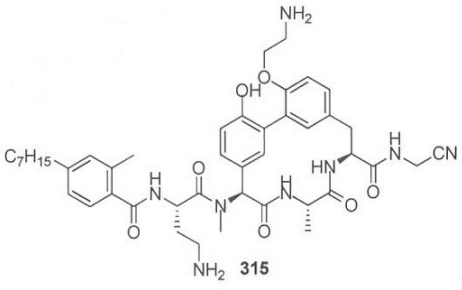

310


311

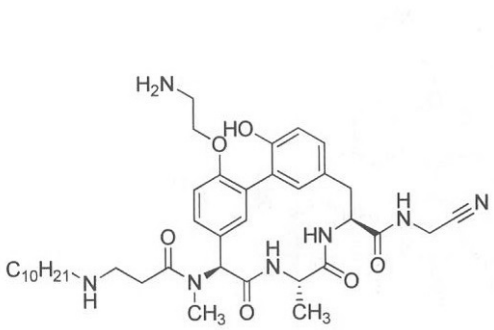

312


313


314

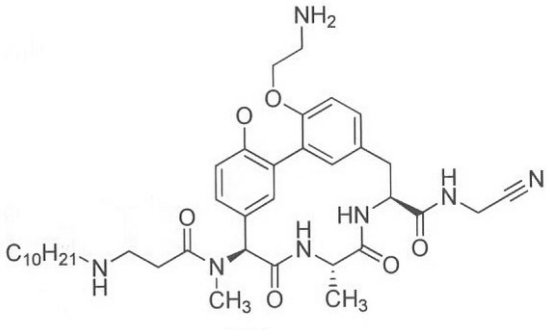

315

【化４６】



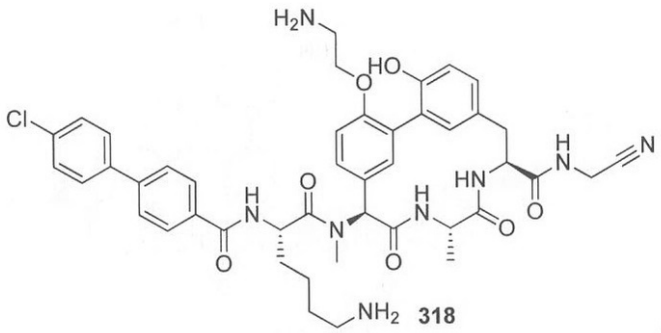
316

,



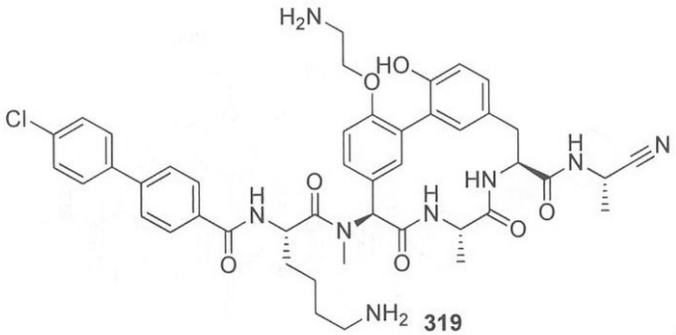
317

,



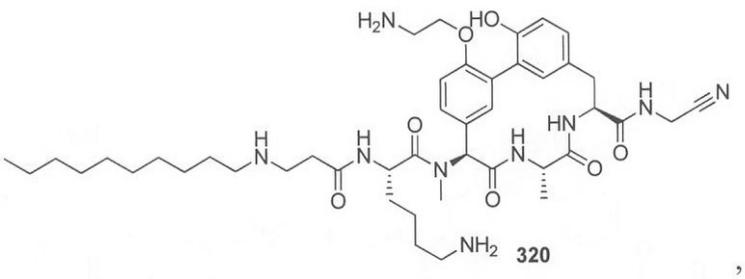
318

,



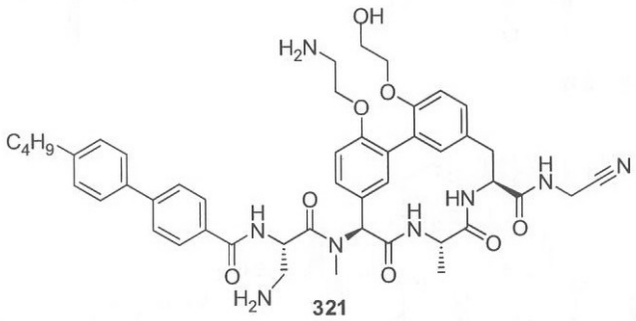
319

,



320

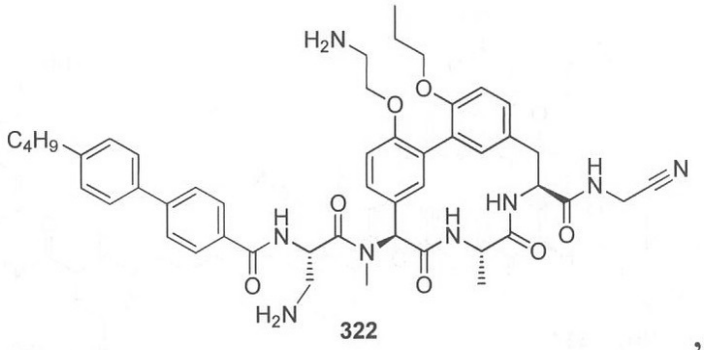
,



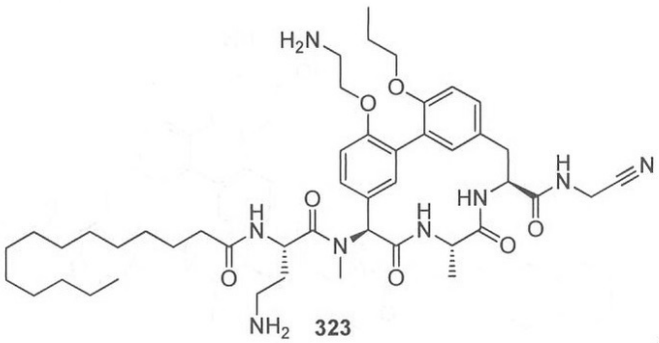
321

,

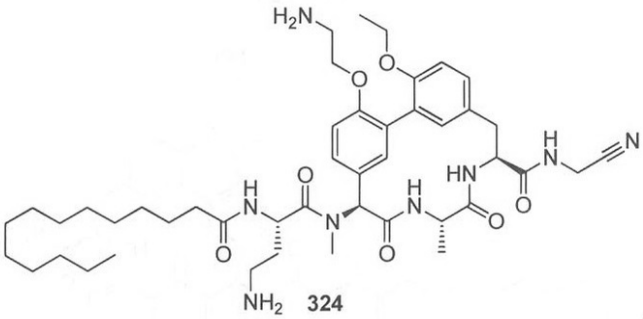
【化４７】



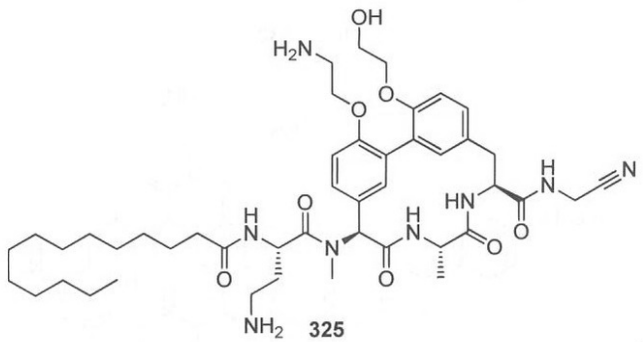
322 ,



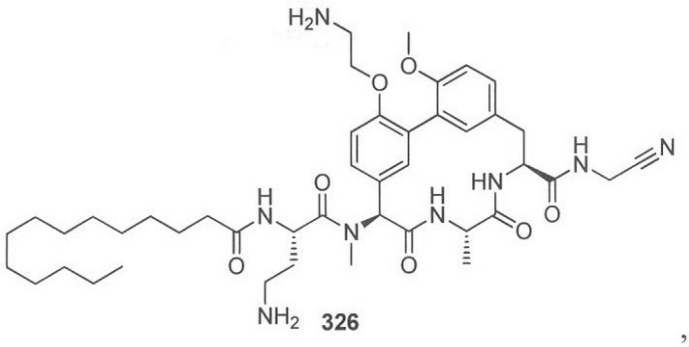
323 ,



324 ,

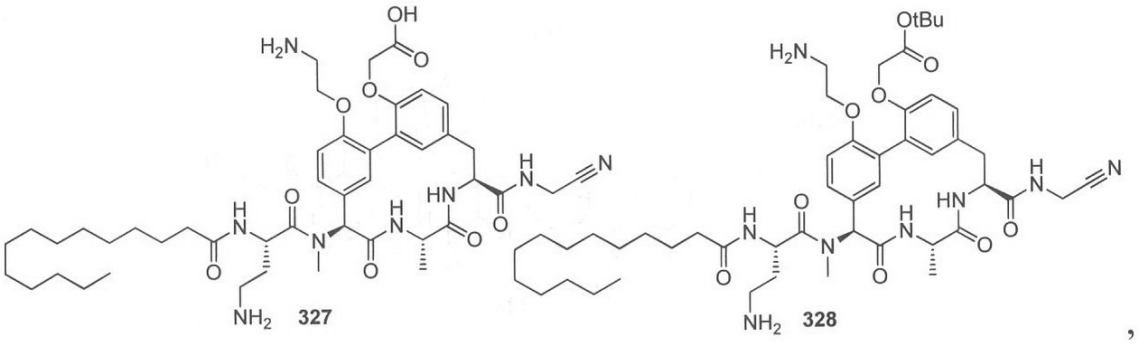


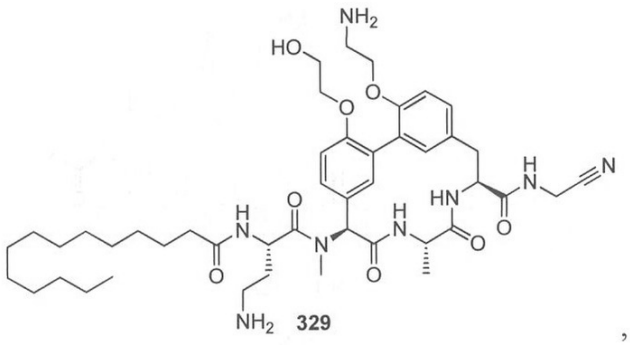
325 ,

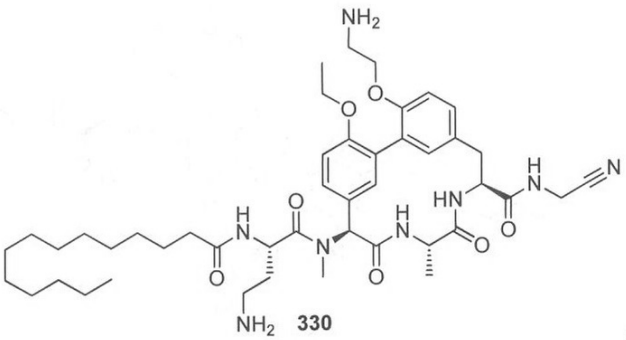


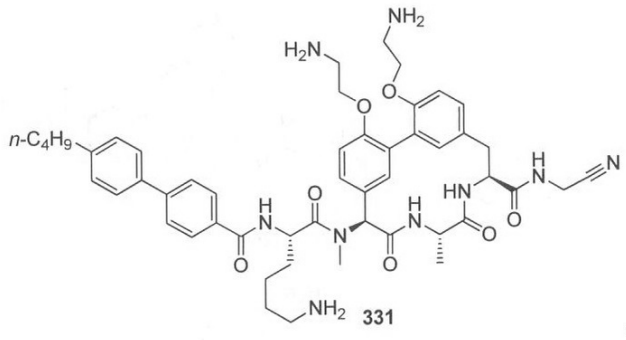
326 ,

【化４８】

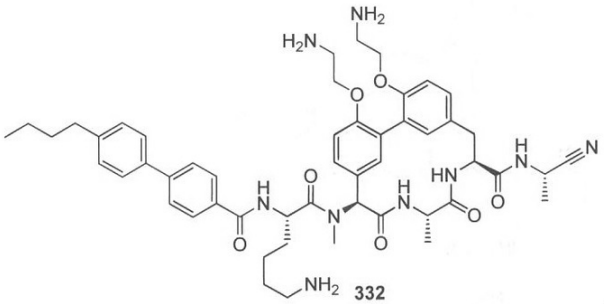

OH
H_2N
O
O
O
H
N
HN
O
N
O
H
N
O
O
NH_2
327
OtBu
H_2N
O
O
O
H
N
HN
O
N
O
H
N
O
O
NH_2
328


NH_2
HO
O
O
H
N
HN
O
N
O
H
N
O
O
NH_2
329


NH_2
O
O
H
N
HN
O
N
O
H
N
O
O
NH_2
330

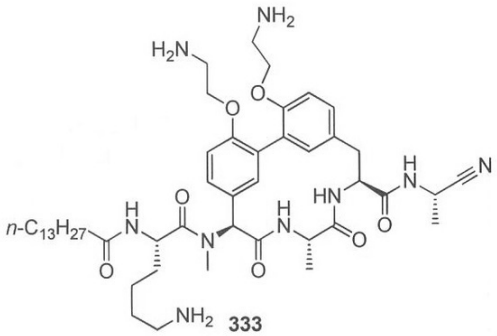

NH_2
H_2N
O
O
n-C_4H_9
H
N
HN
O
N
O
H
N
O
O
NH_2
331

【化４９】



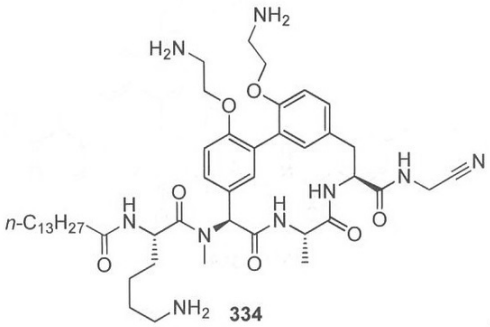
332

,



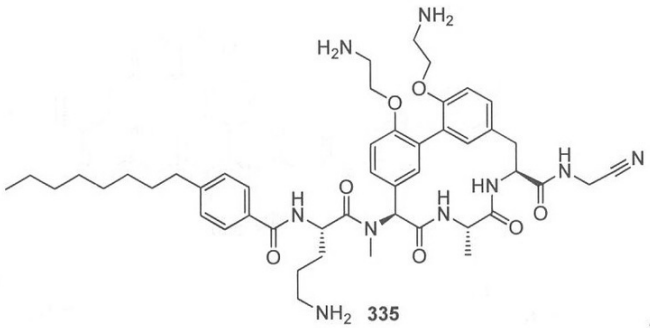
333

,



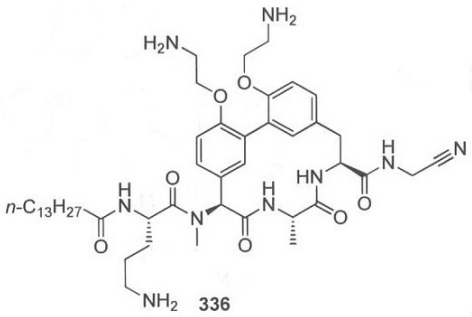
334

,



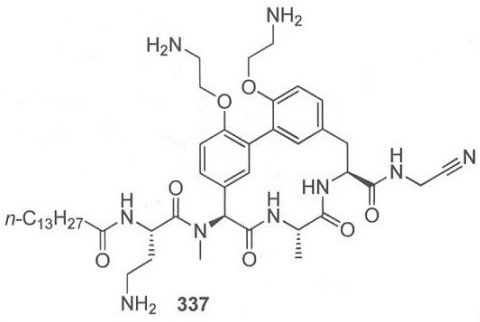
335

,



336

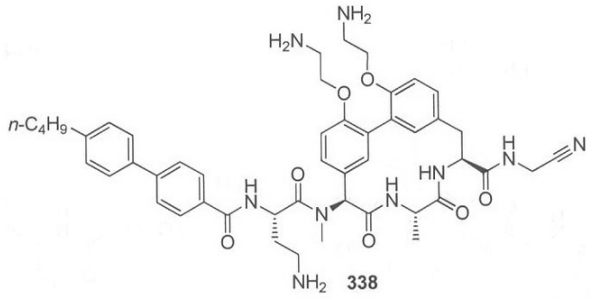
,



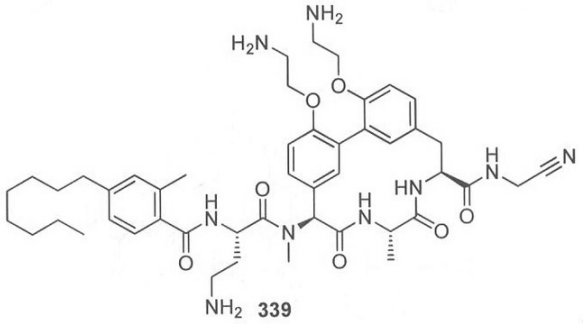
337

,

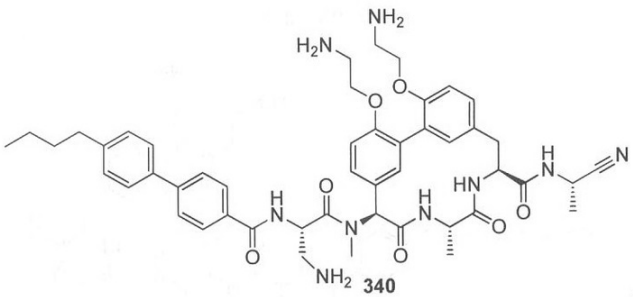
【化５０】



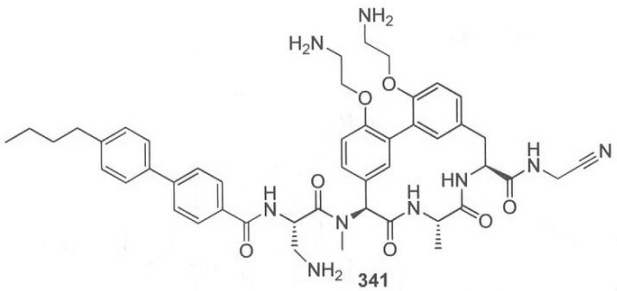
338 ,



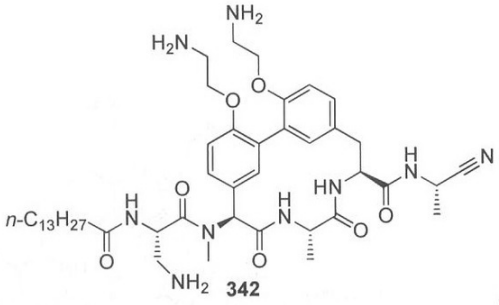
339 ,



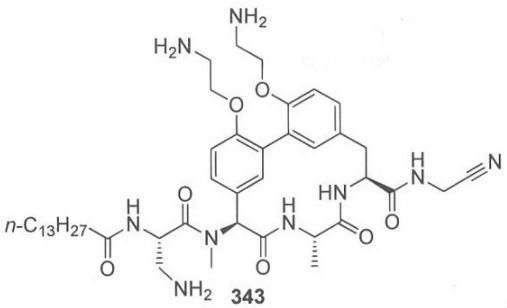
340 ,



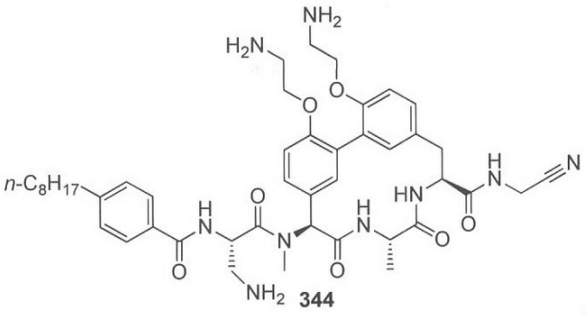
341 ,



342 ,

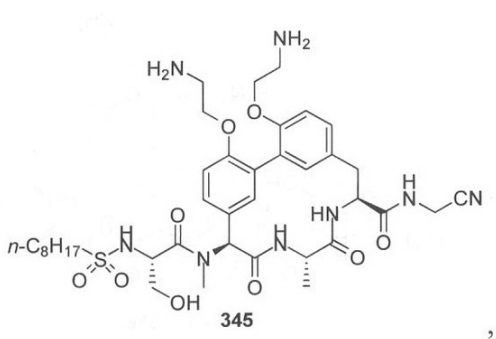


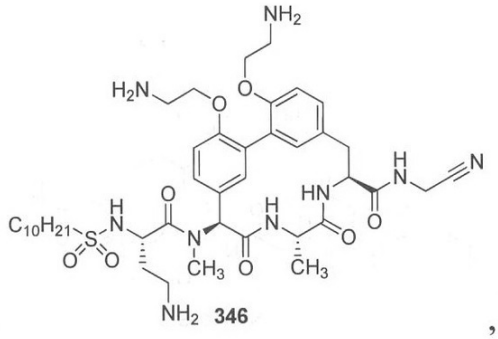
343 ,

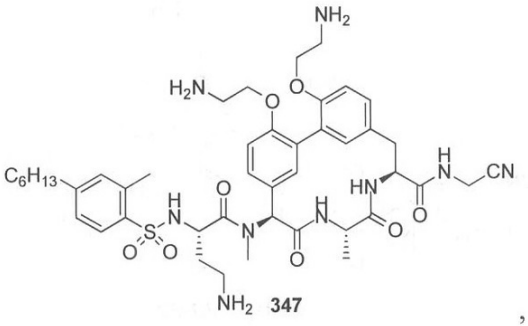


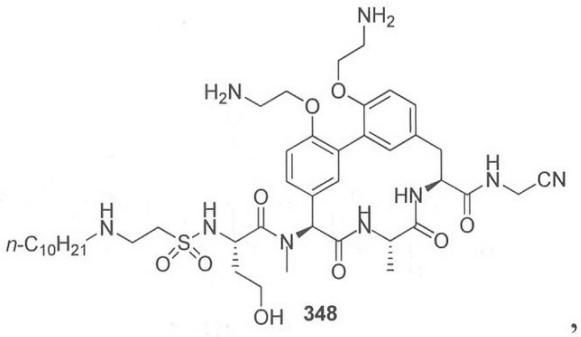
344 ,

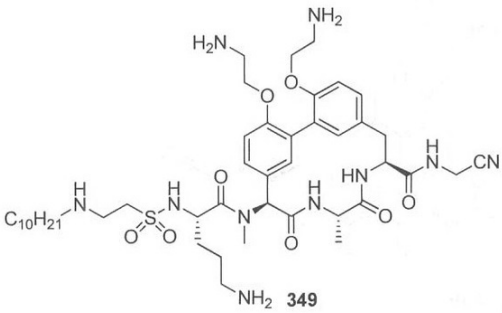
【化５１】

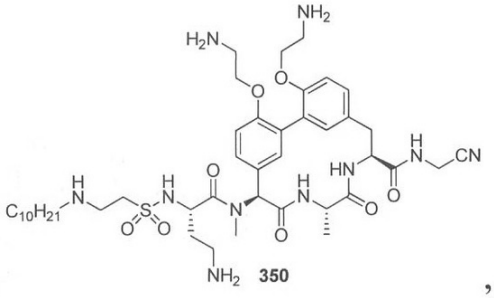

345

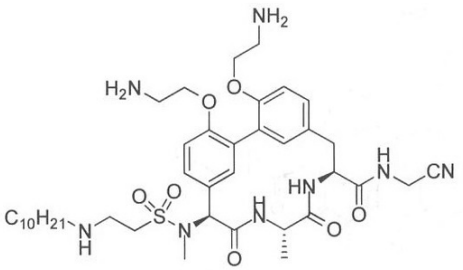

346

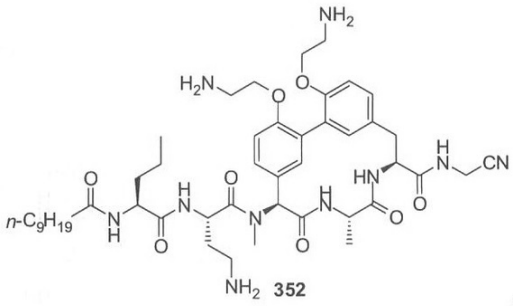

347

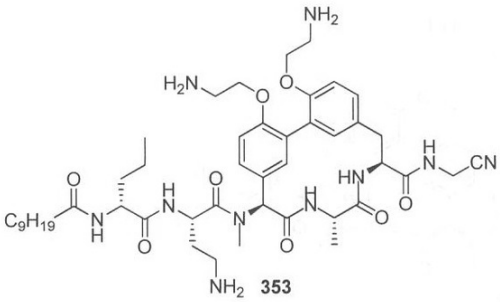

348

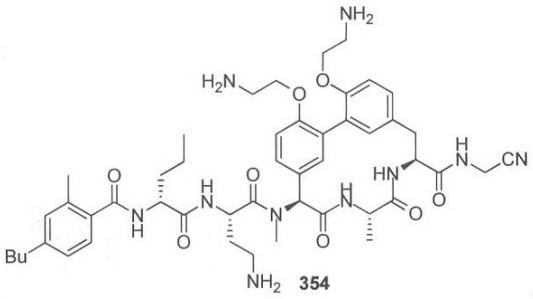

349


350

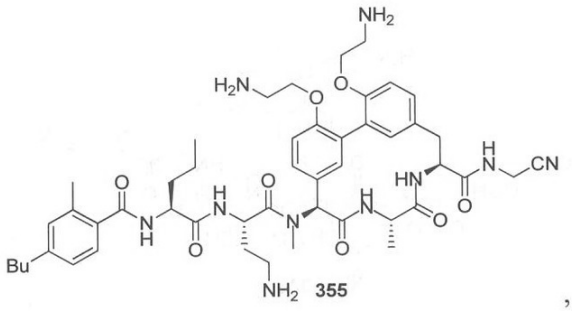

351

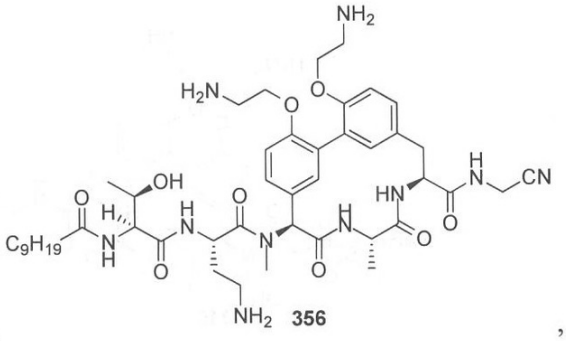

352

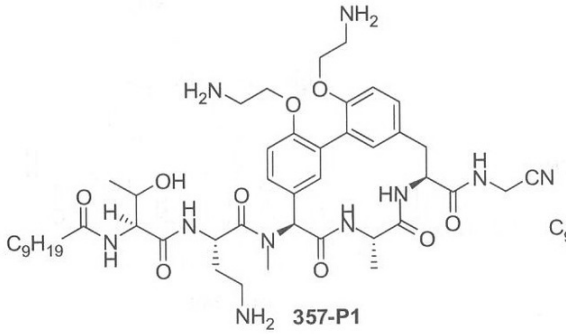

353

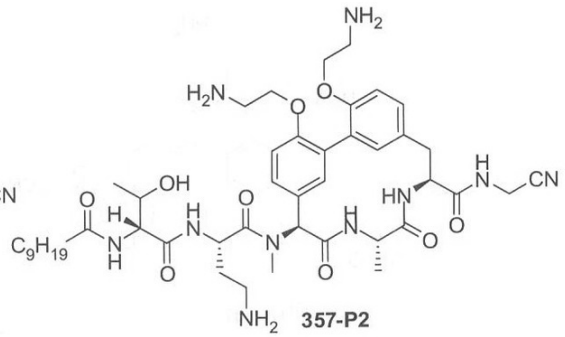

354

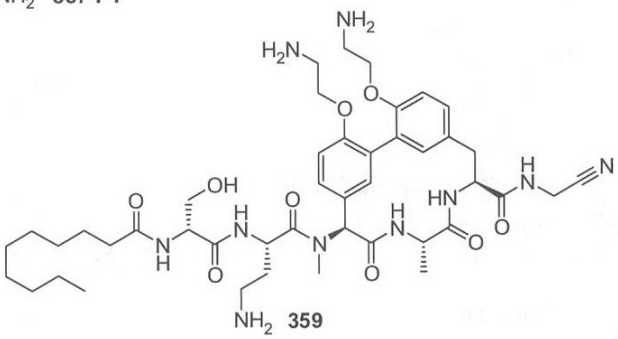
【化５２】

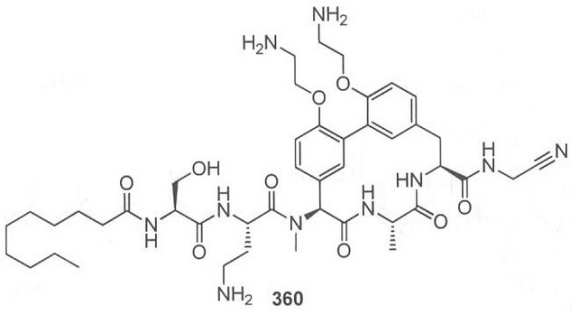

355

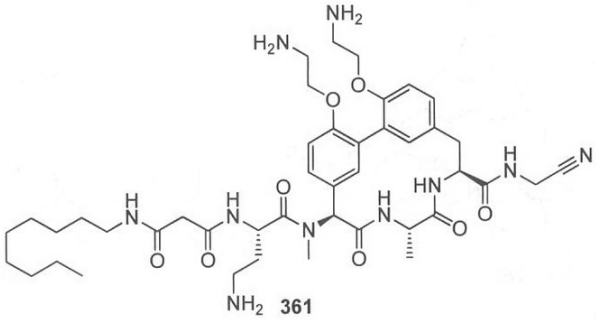

356


357-P1

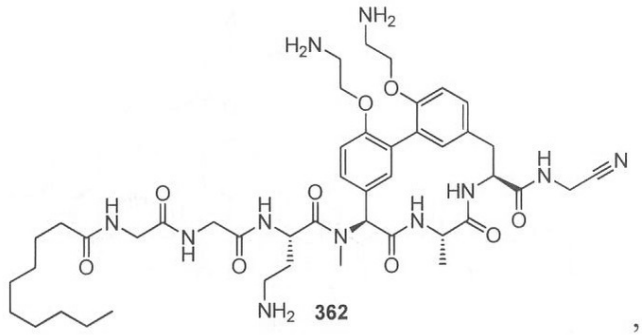

357-P2


359

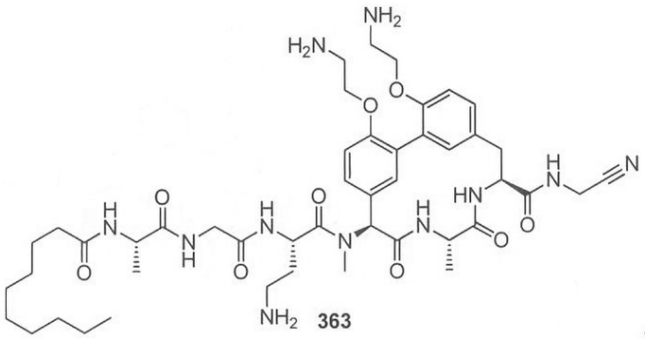

360


361

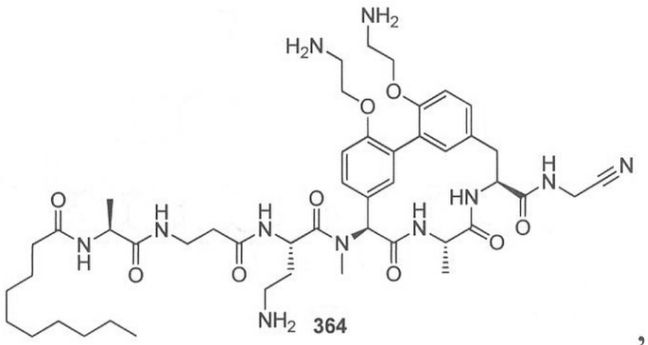
【化５３】



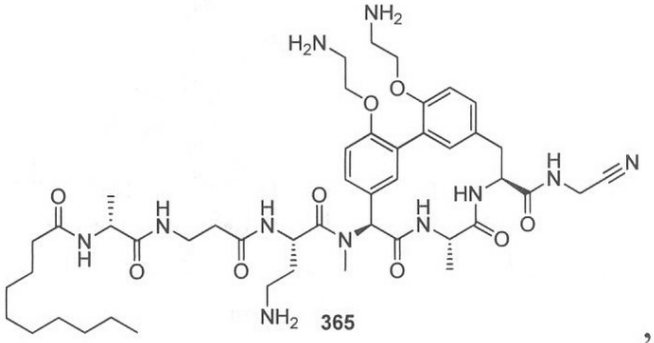
362 ,



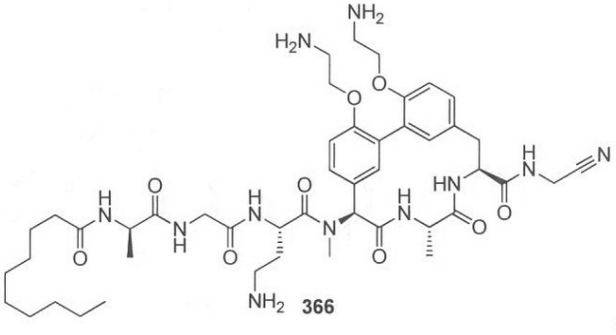
363 ,



364 ,

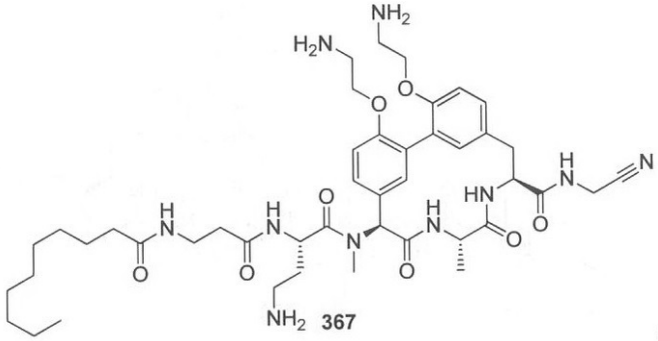


365 ,

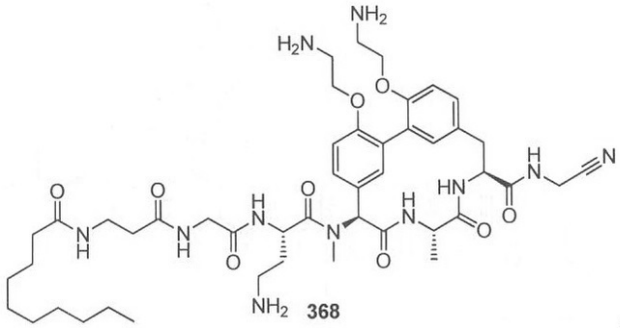


366 ,

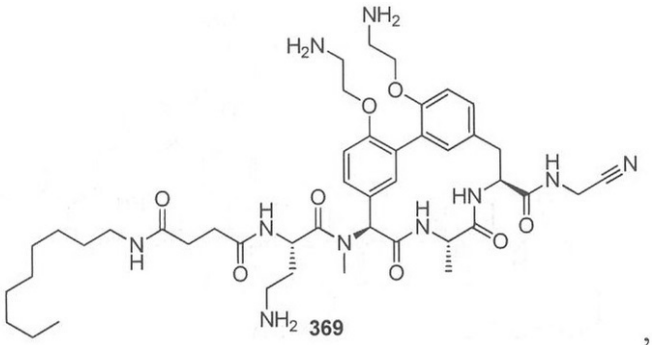
【化５４】



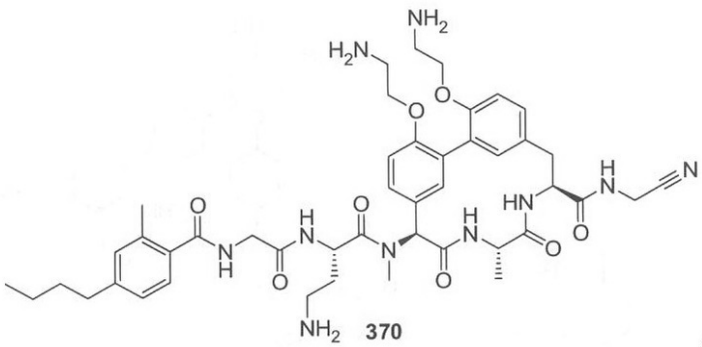
367 ,



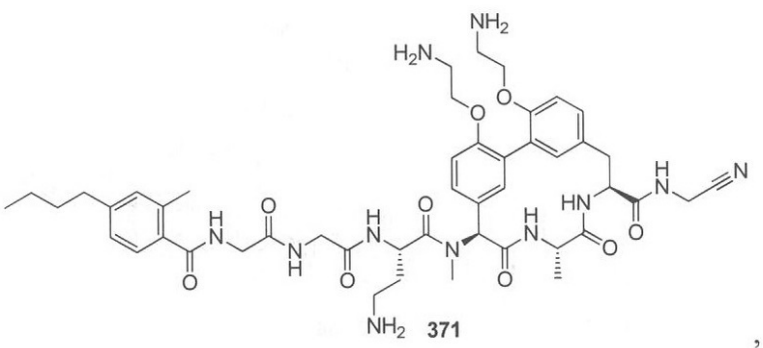
368 ,



369 ,

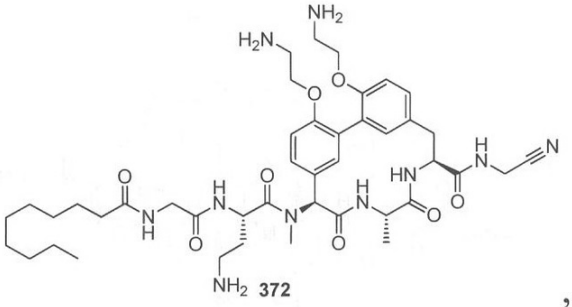


370 ,

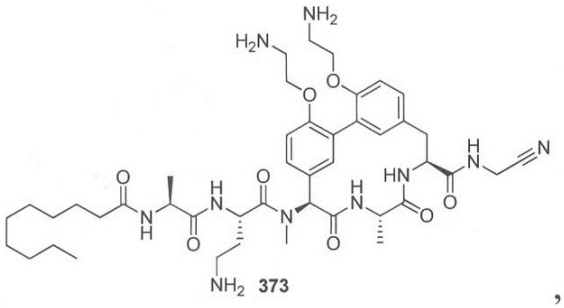


371 ,

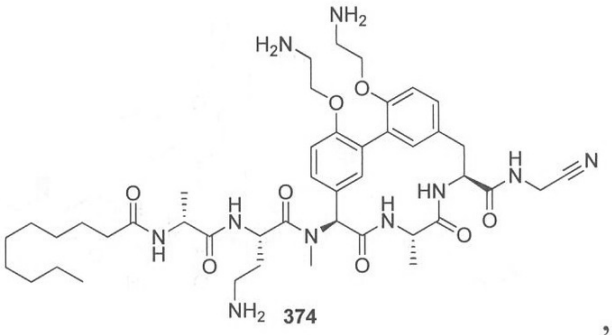
【化５５】


372

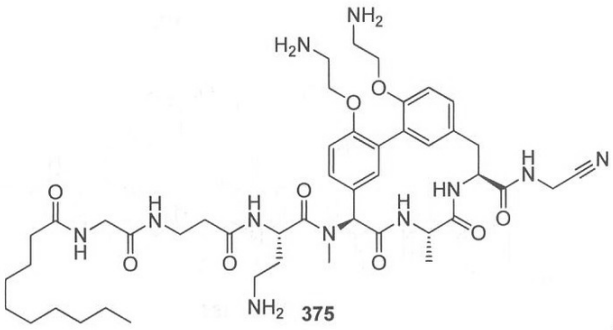
,


373

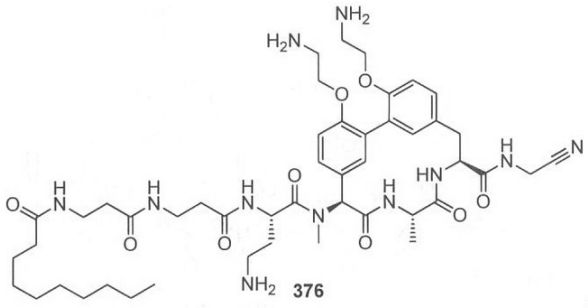
,


374

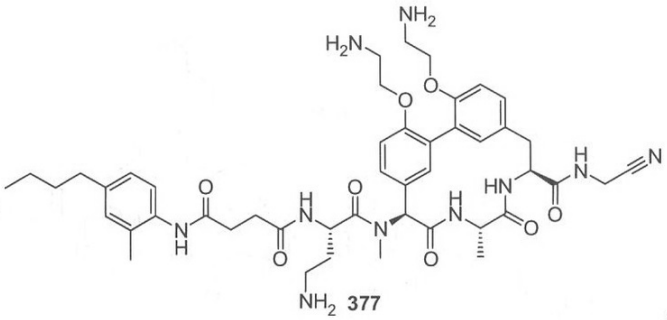
,


375

,

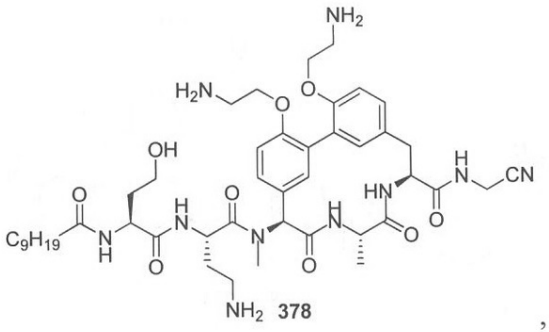

376

,


377

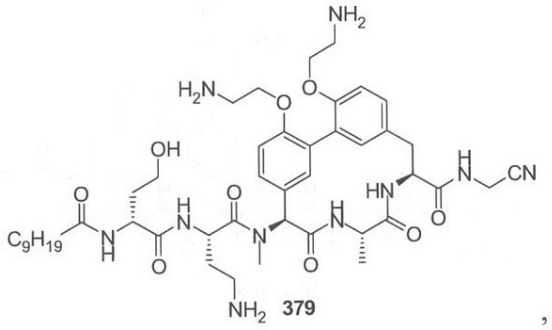
,

【化５６】



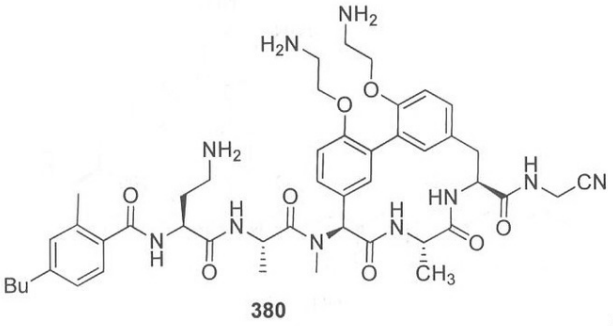
378

,



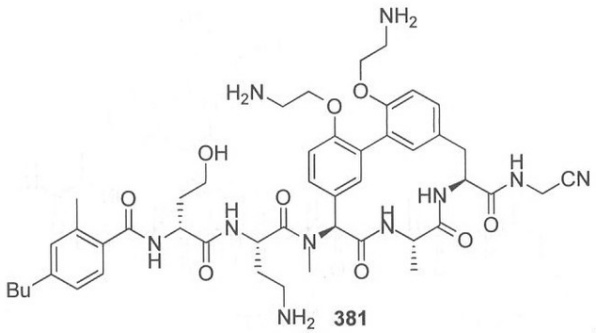
379

,



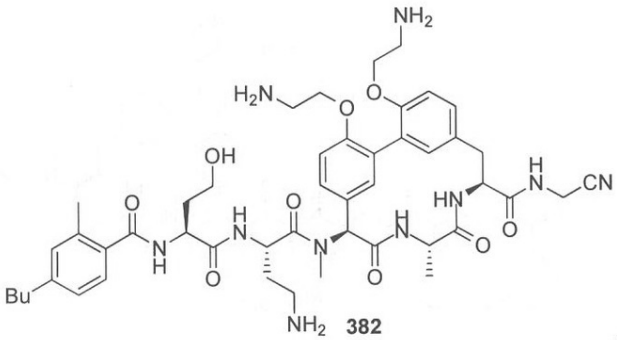
380

,



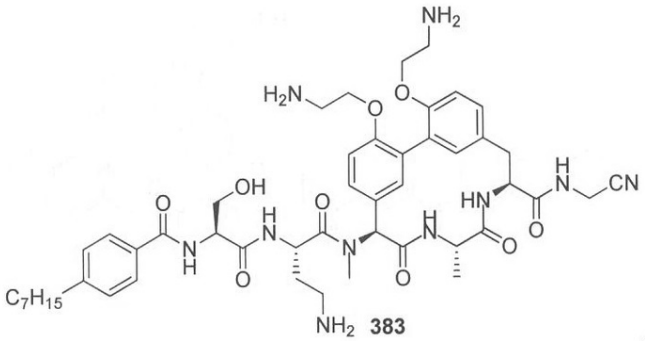
381

,



382

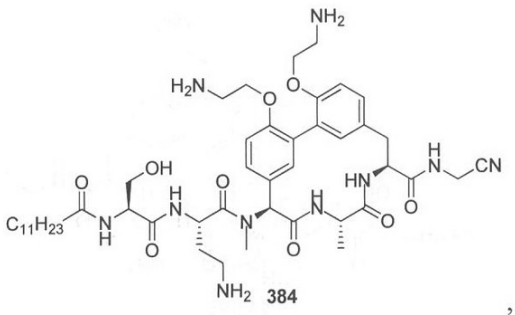
,

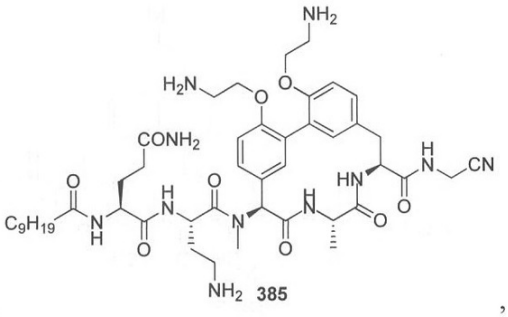


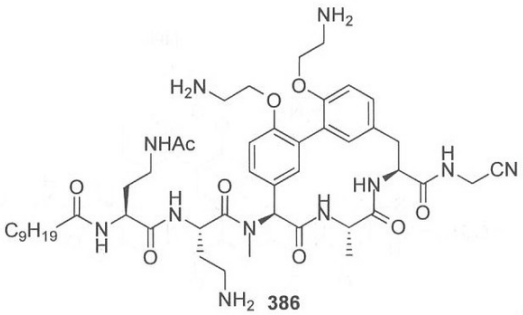
383

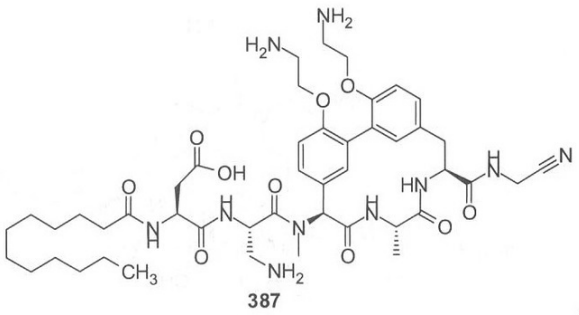
,

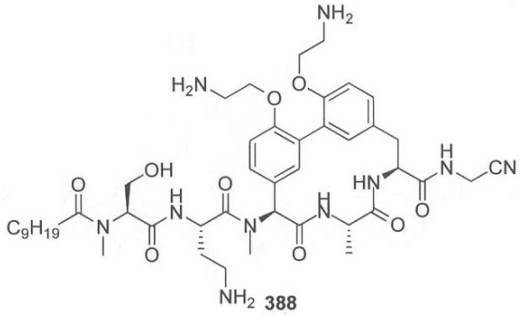
【化５７】

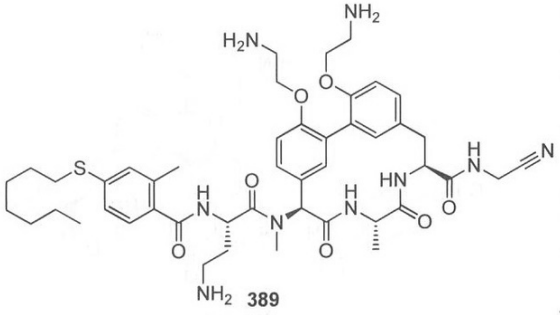

384

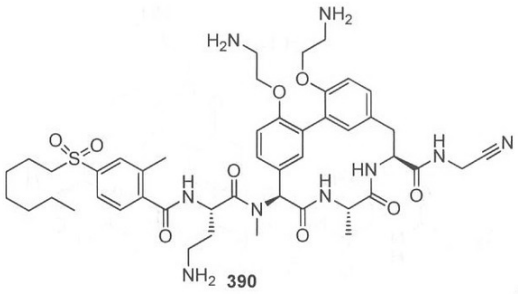

385

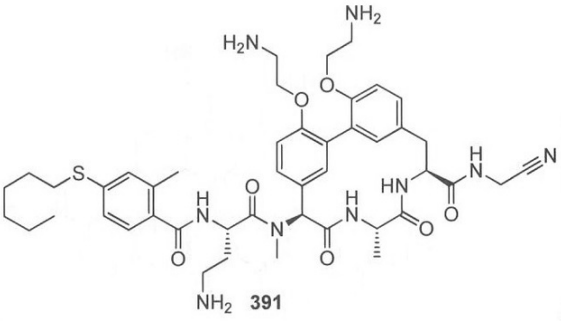

386

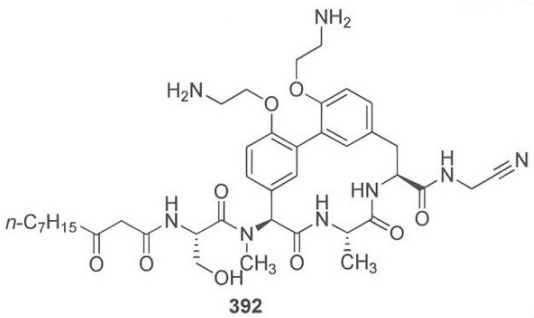

387


388

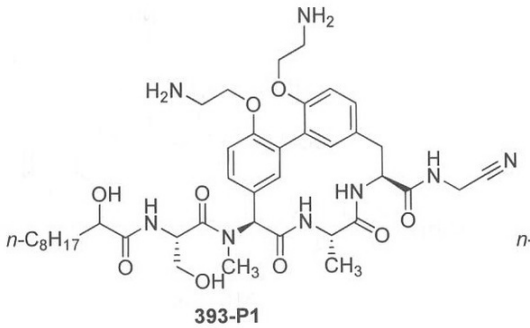

389


390


391

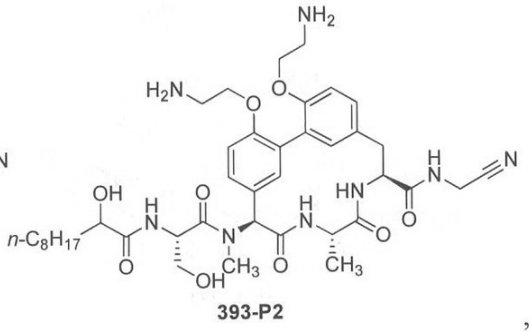

392

【化５８】



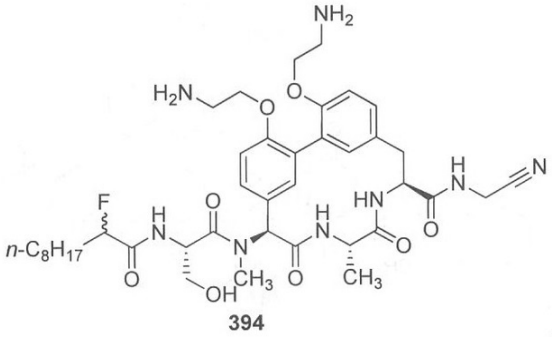
393-P1

,



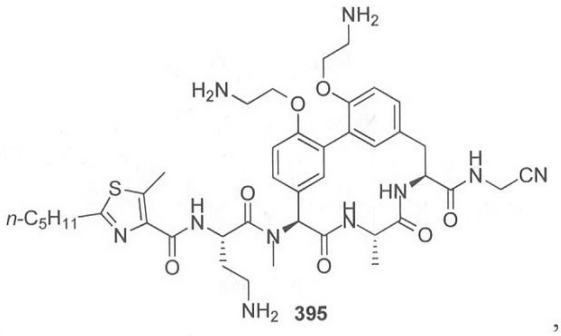
393-P2

,



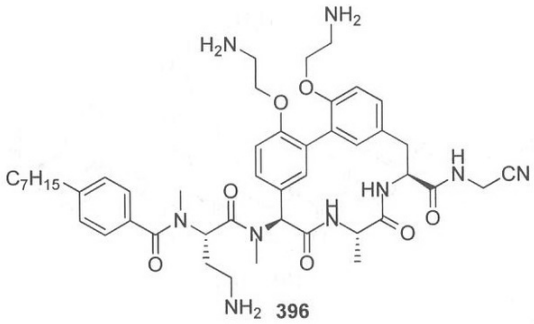
394

,



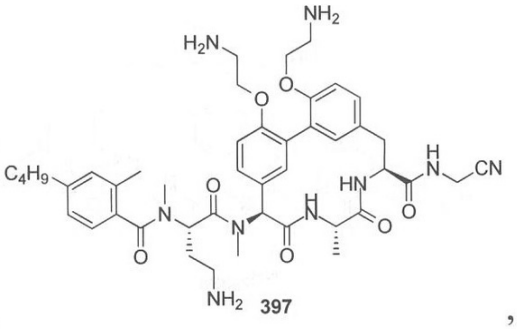
395

,



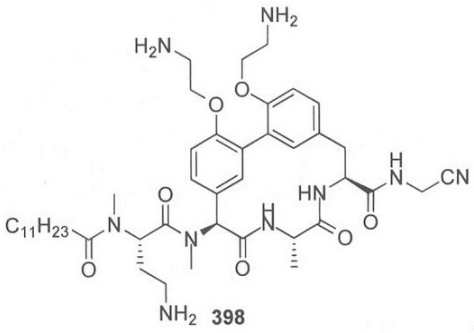
396

,



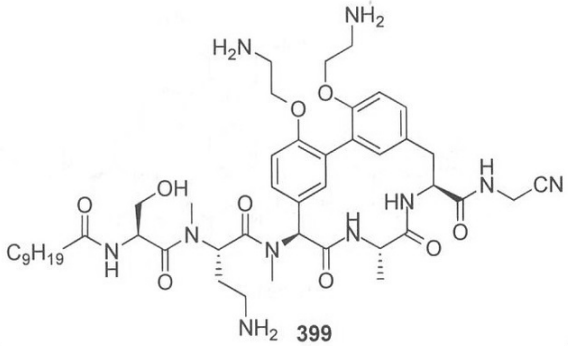
397

,



398

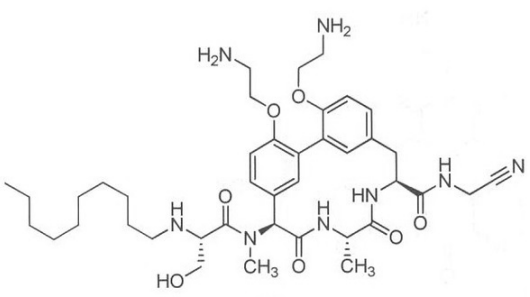
,



399

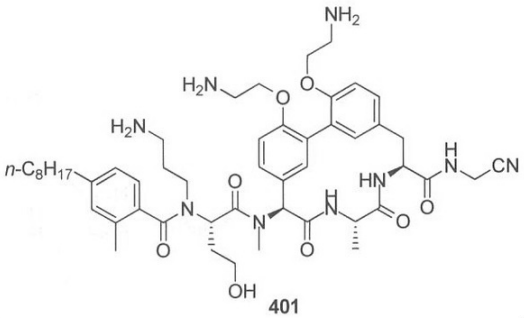
,

【化５９】



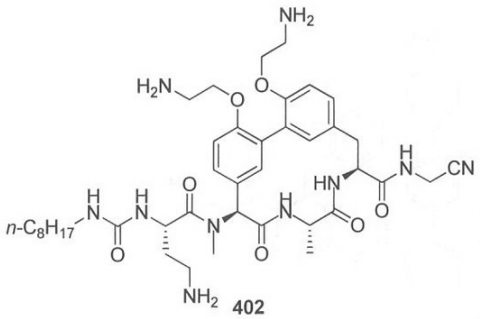
400

,



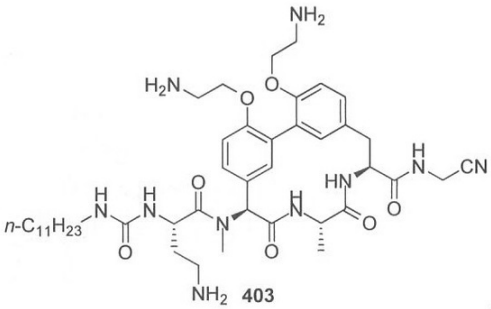
401

,



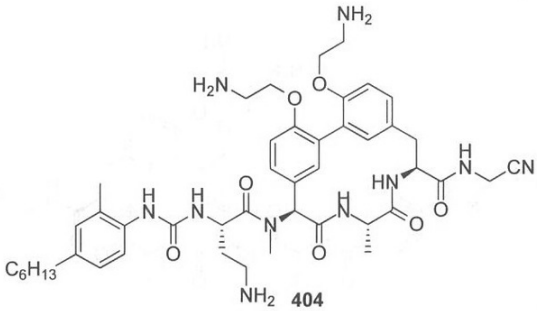
402

,



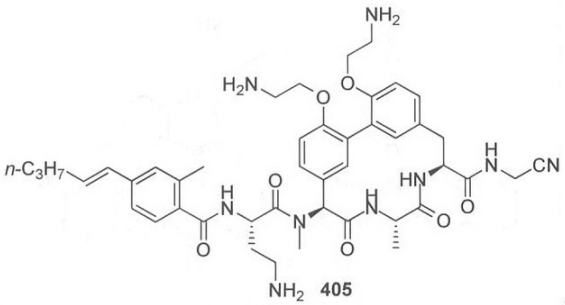
403

,



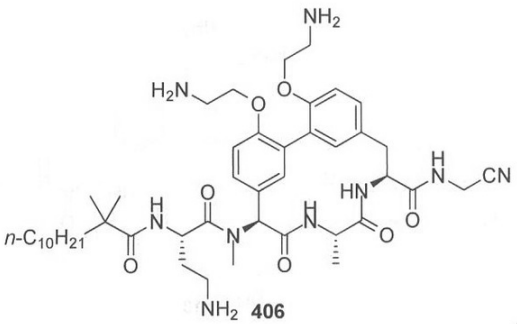
404

,



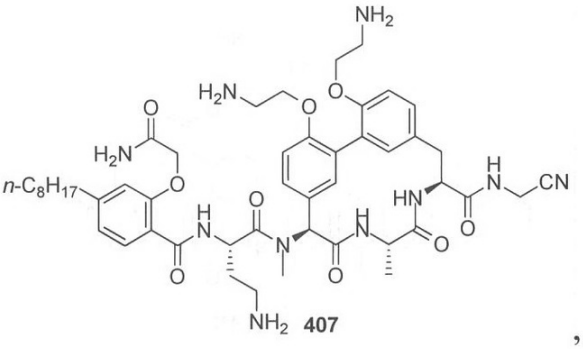
405

,



406

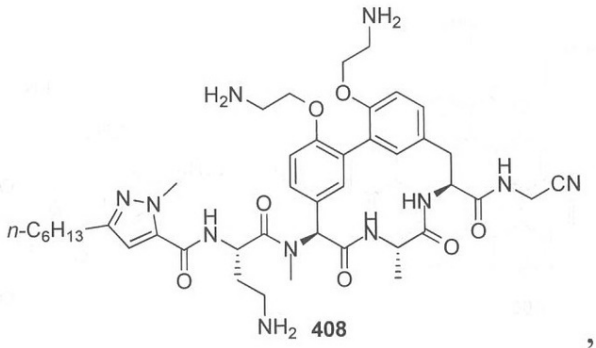
,



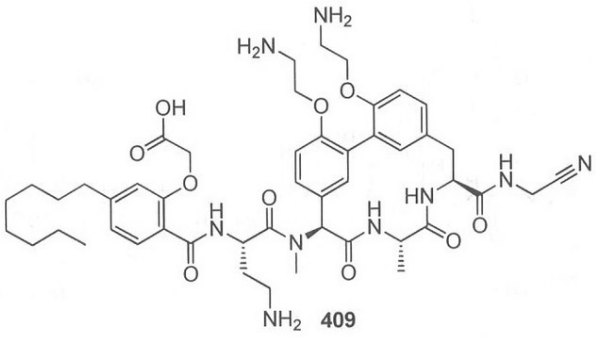
407

,

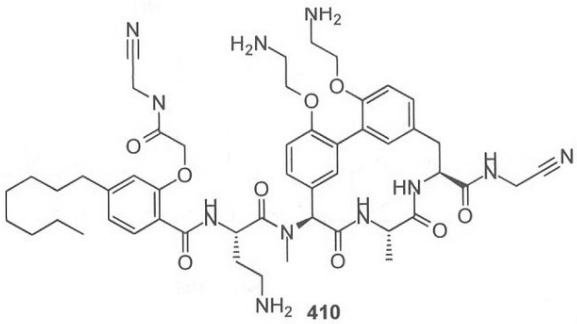
【化６０】



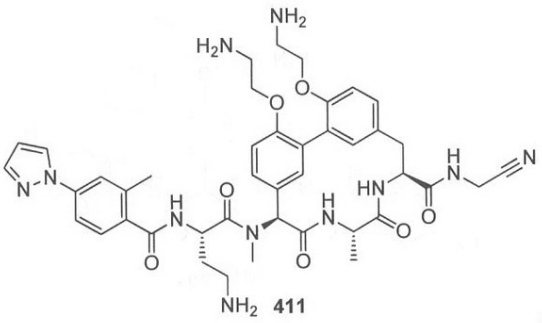
408 ,



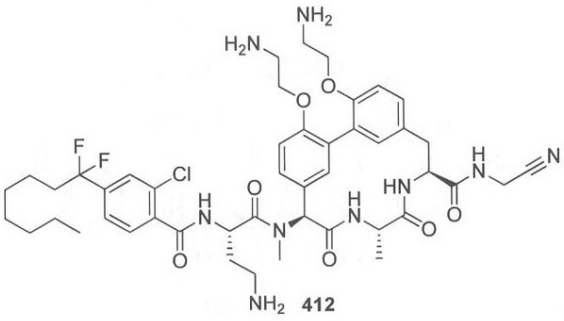
409 ,



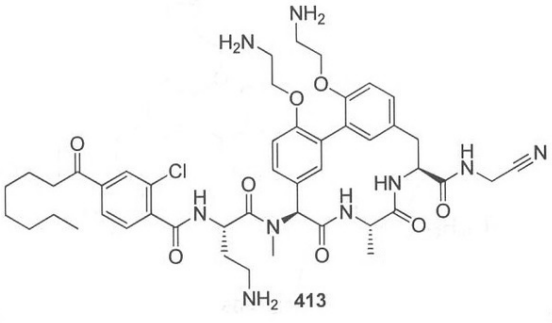
410 ,



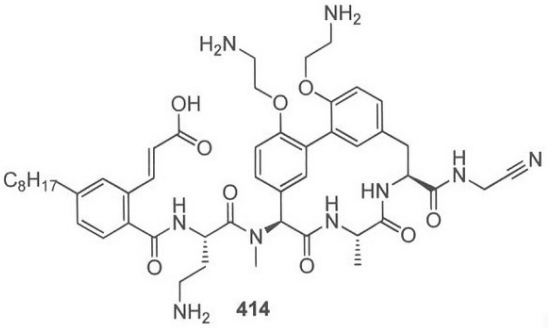
411 ,



412 ,

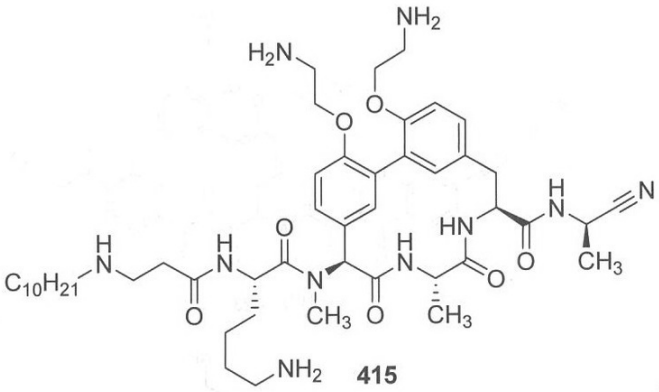


413 ,



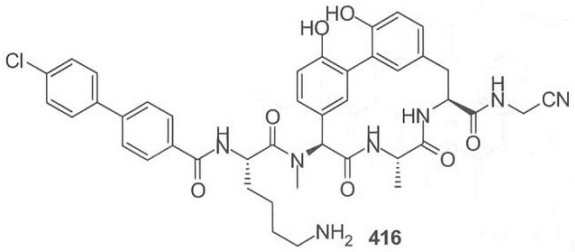
414 ,

【化６１】



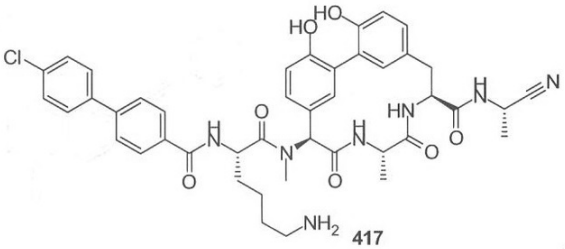
415

,



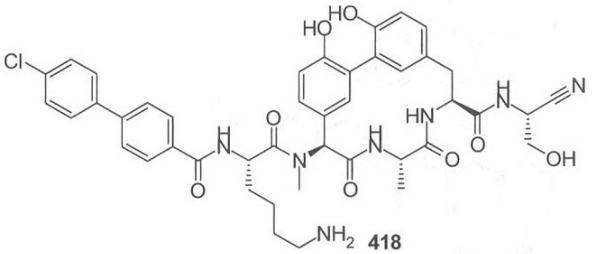
416

,



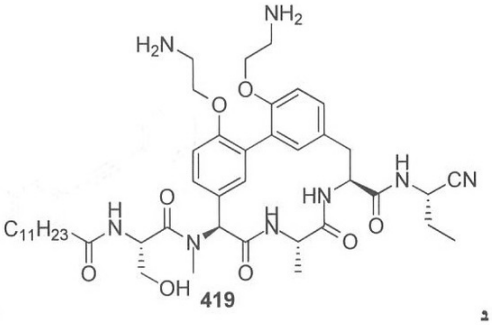
417

,



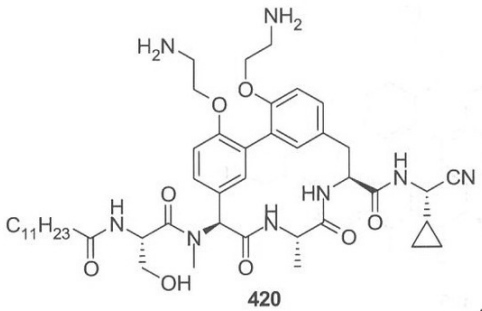
418

,



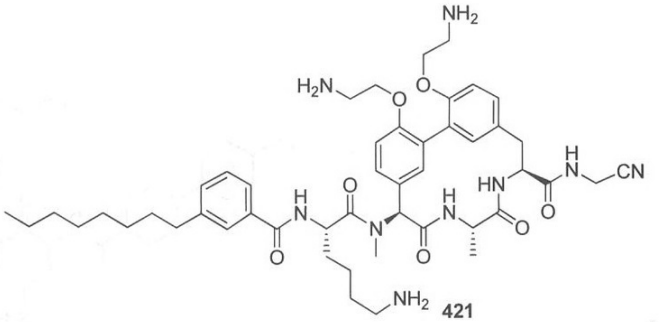
419

,



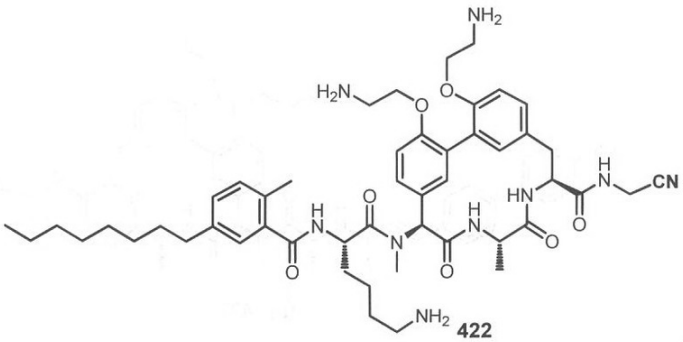
420

,



421

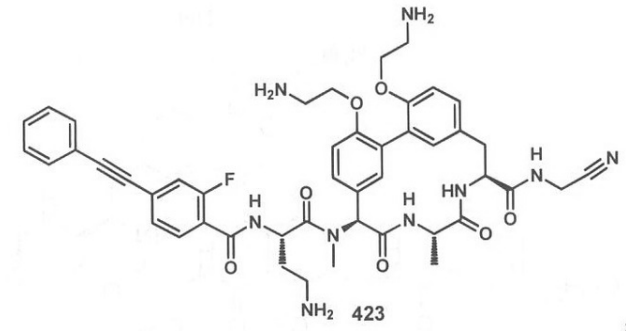
,



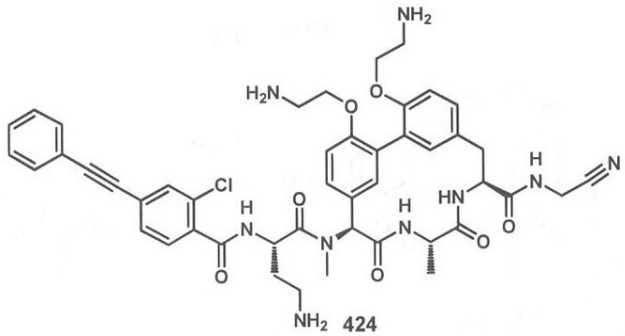
422

,

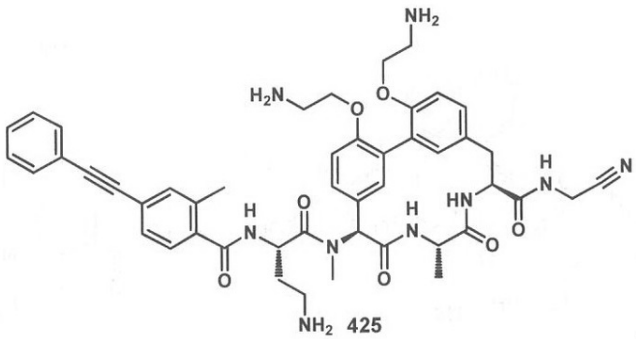
【化６２】



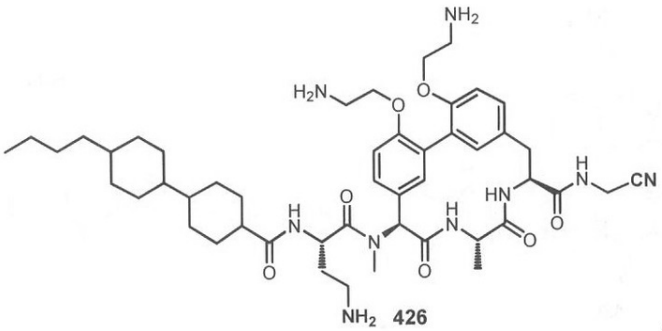
423 ,



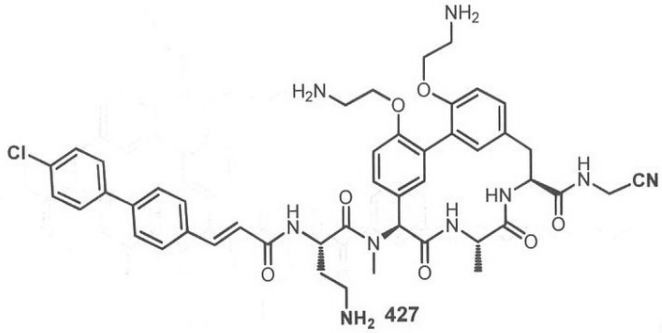
424 ,



425 ,

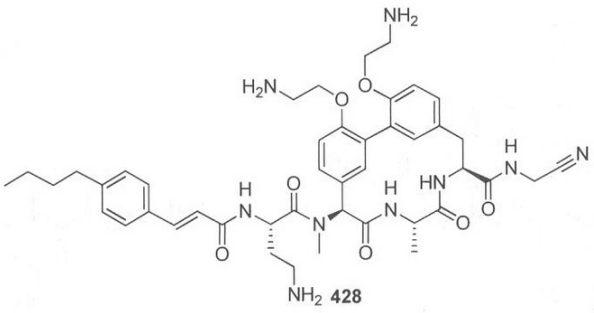


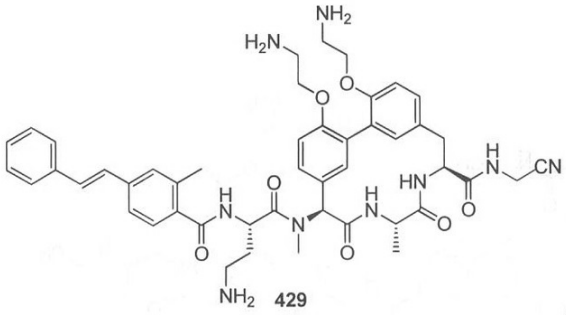
426 ,

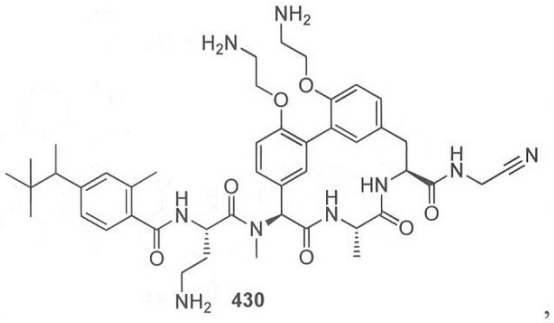


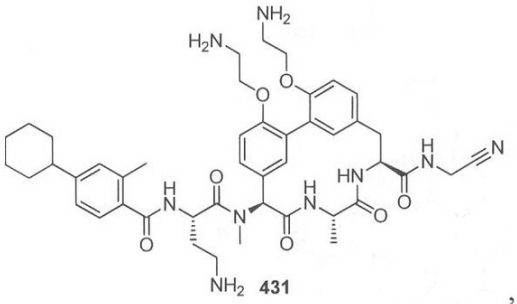
427 ,

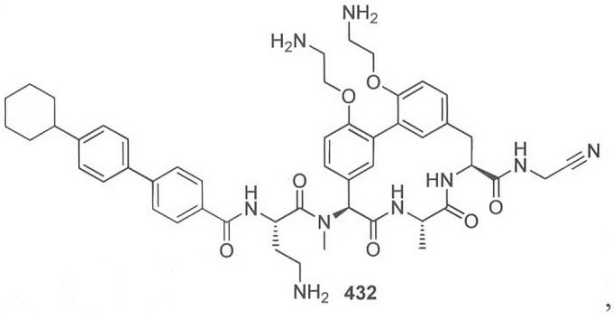
【化６３】

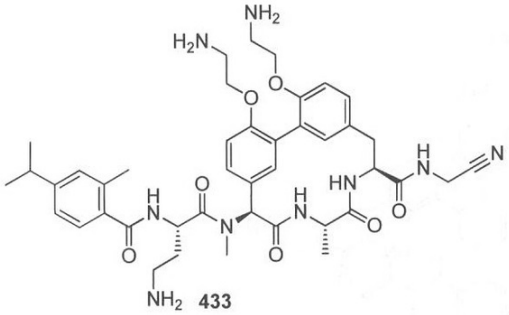

428

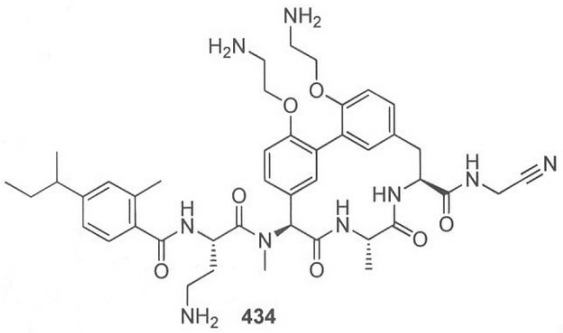

429

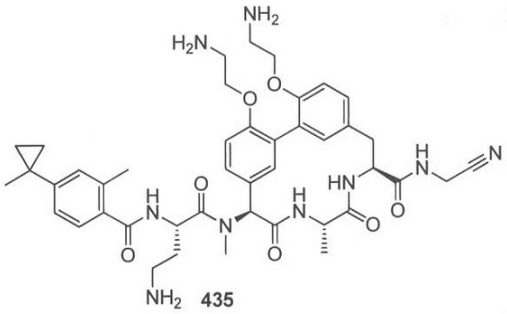

430

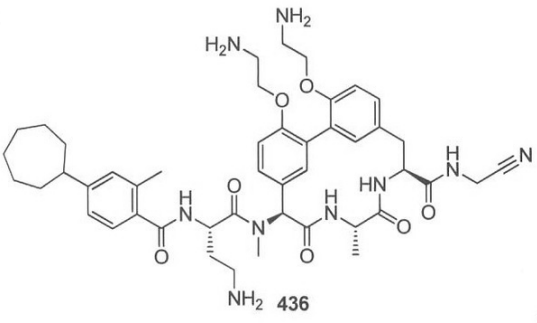

431


432

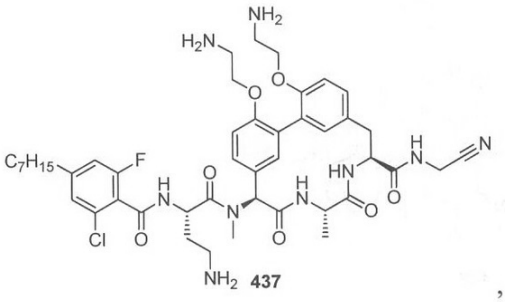

433

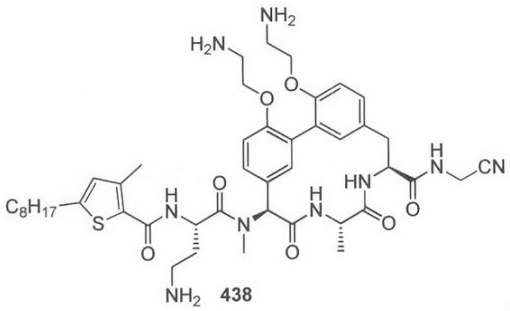

434

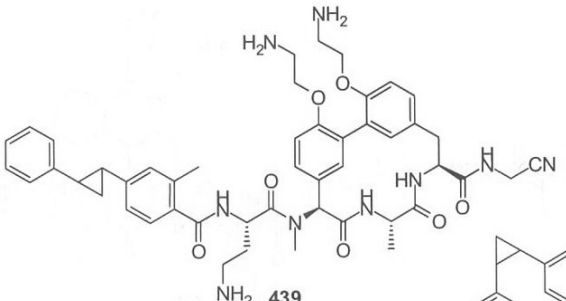

435

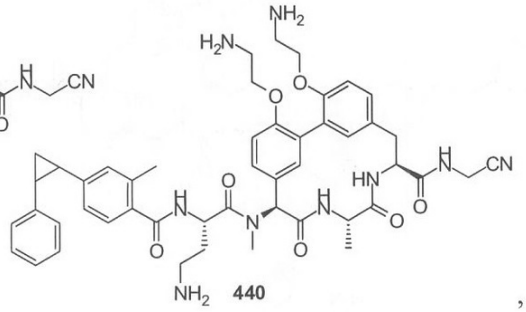

436

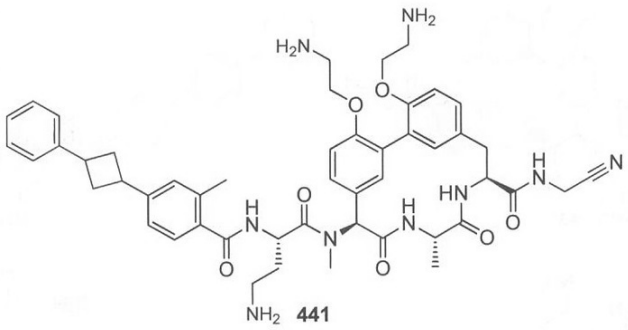
【化６４】

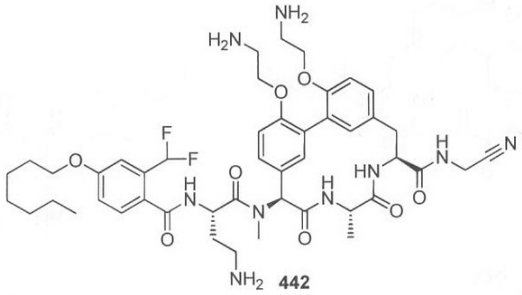

437


438

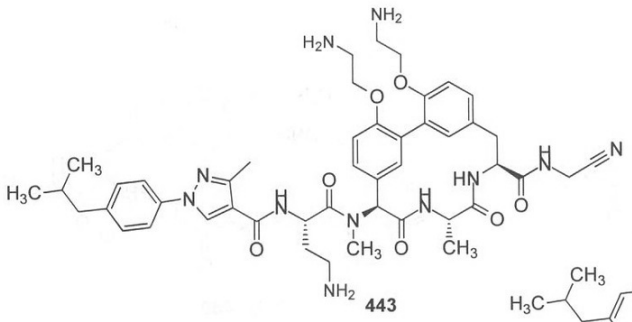

439


440

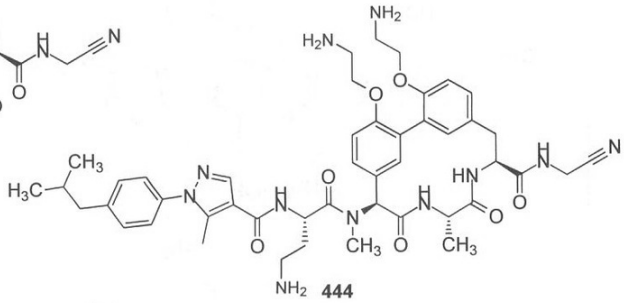

441


442

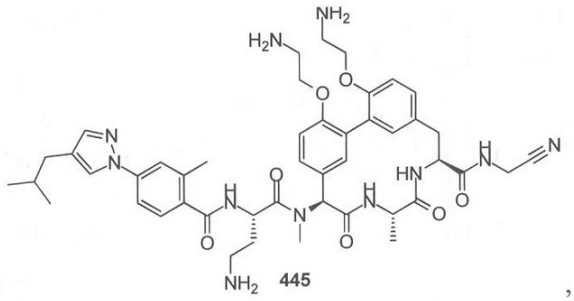
【化６５】



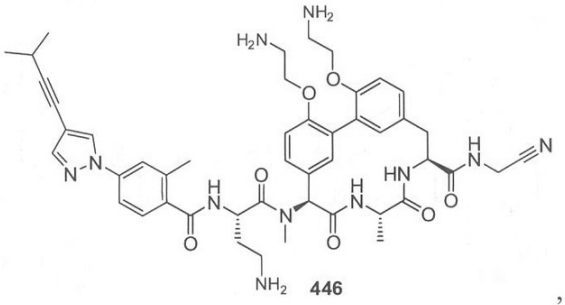
443



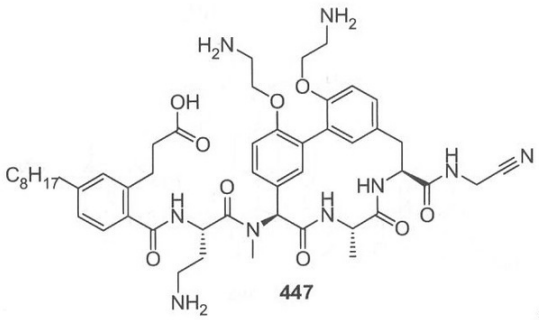
444



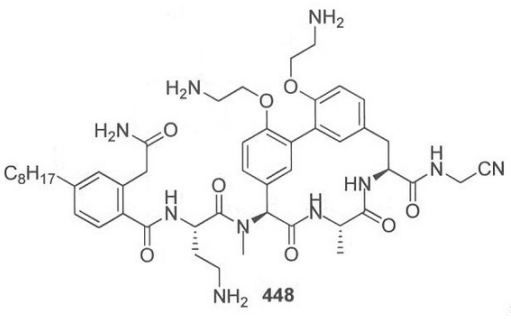
445



446

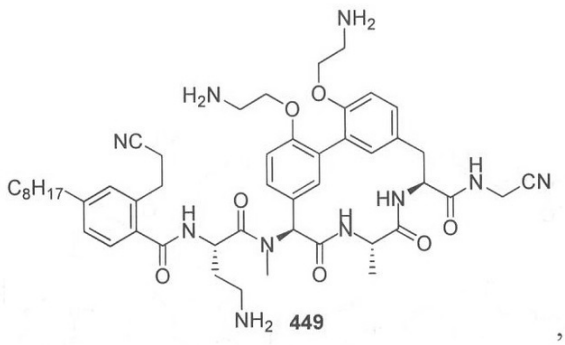


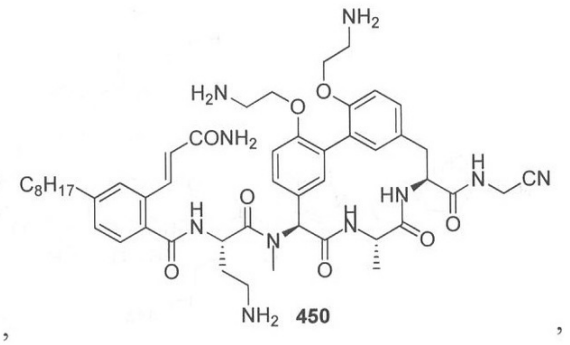
447

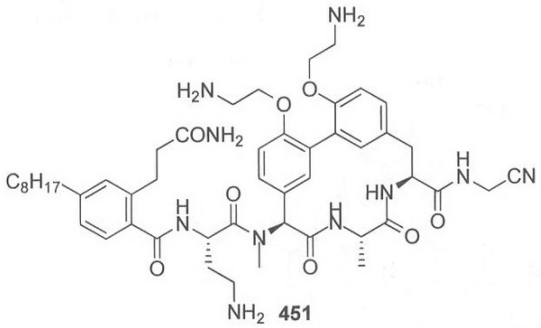


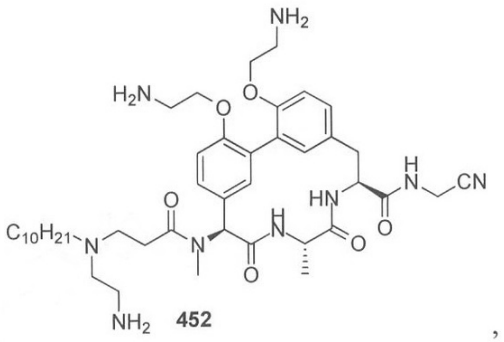
448

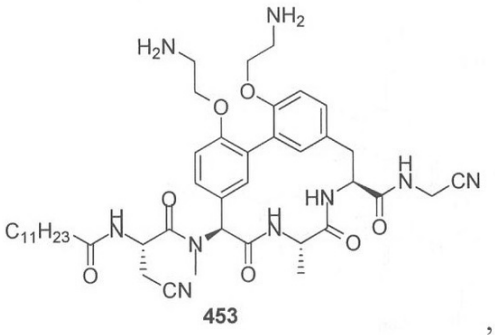
【化６６】

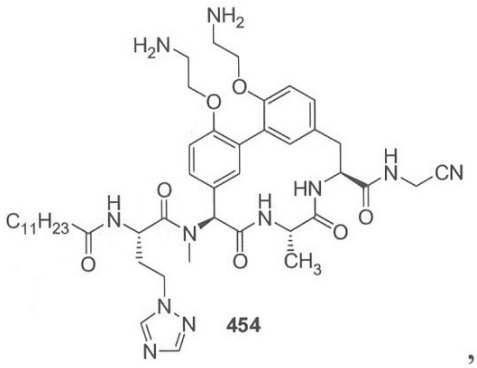

449

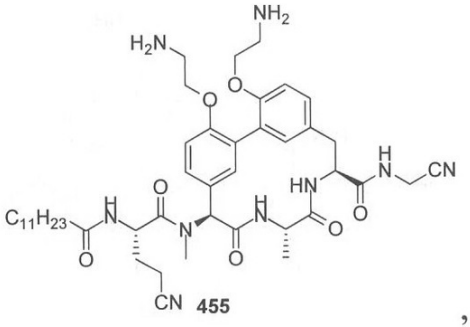

450

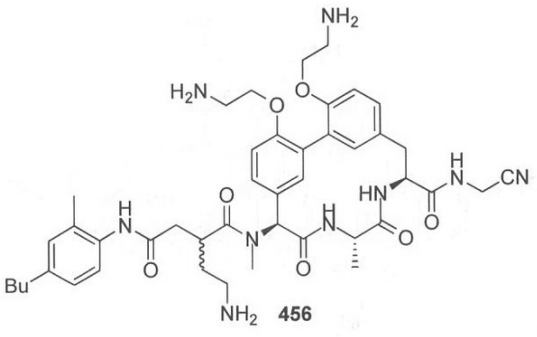

451


452

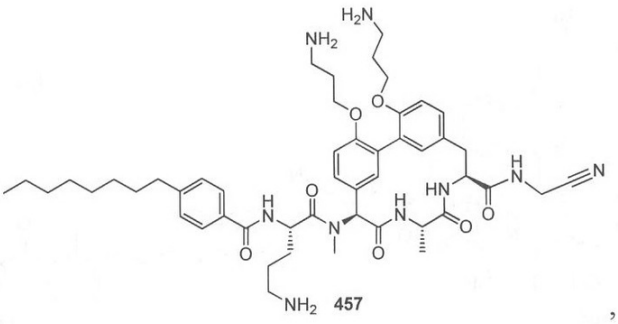

453


454

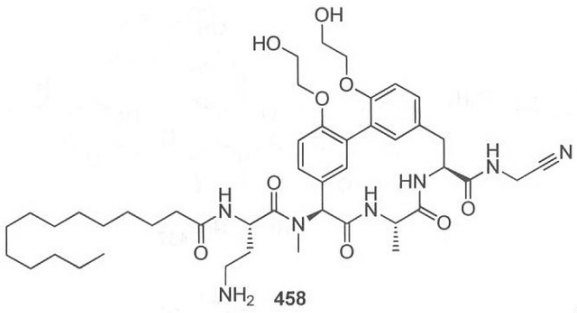

455


456

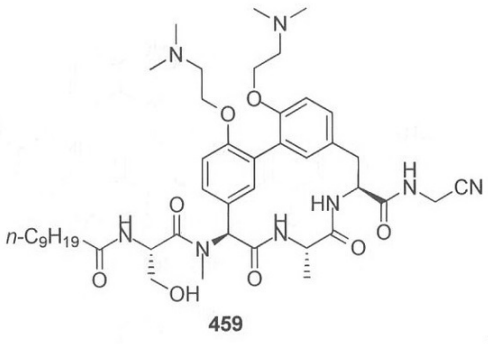
【化６７】



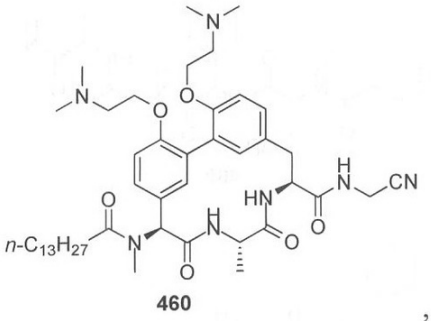
,



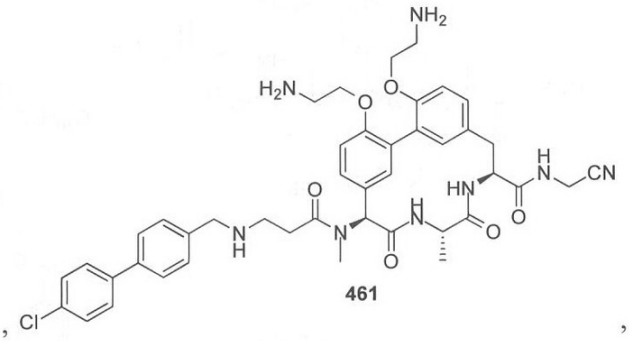
,



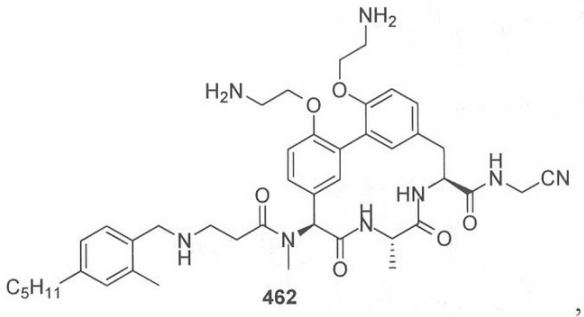
,



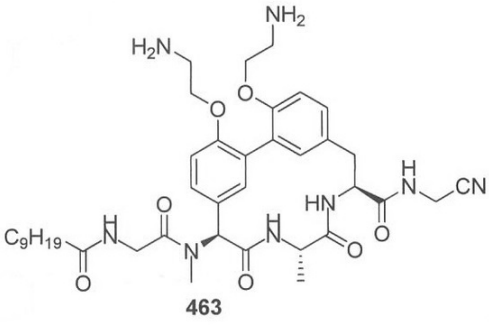
,



,

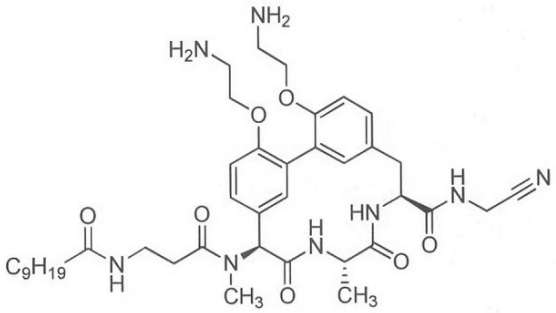


,

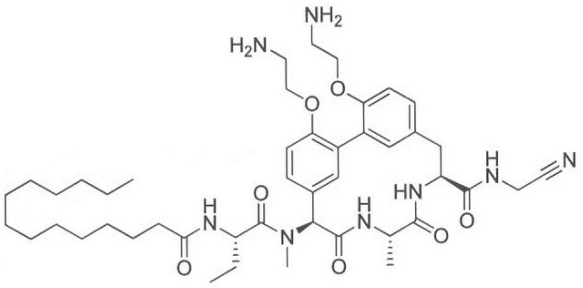


,

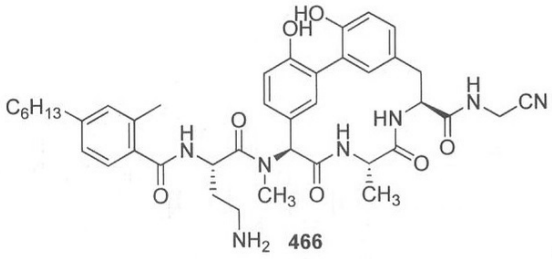
【化６８】



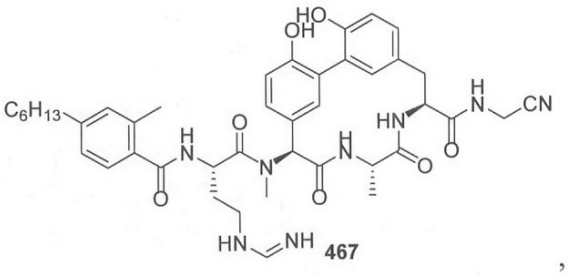
464 ,



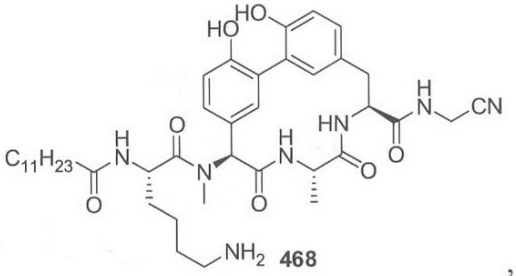
465 ,



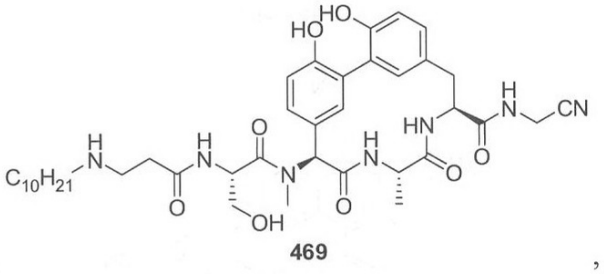
466 ,



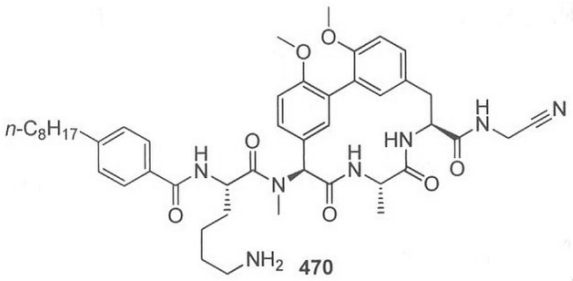
467 ,



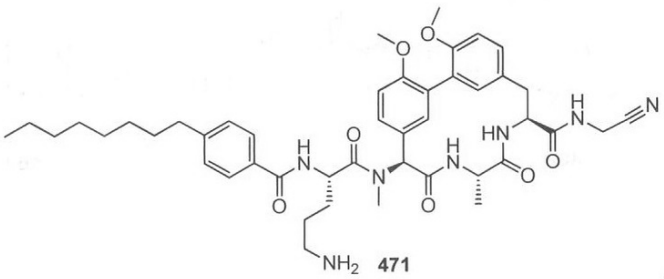
468 ,



469 ,

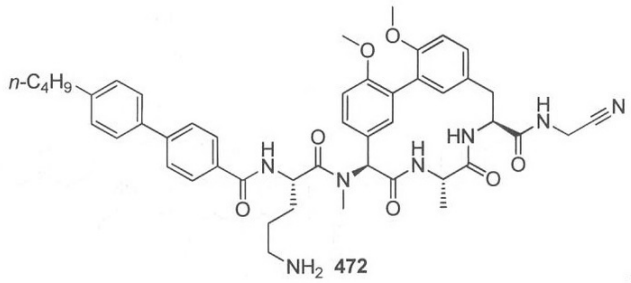


470 ,

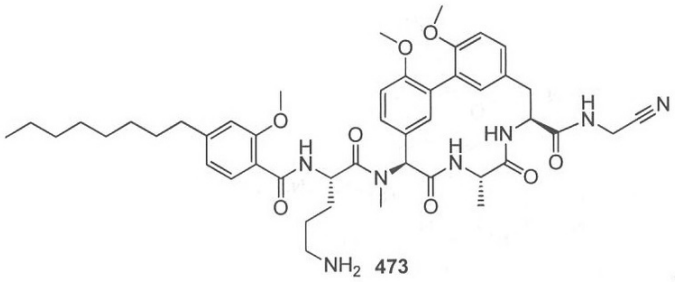


471 ,

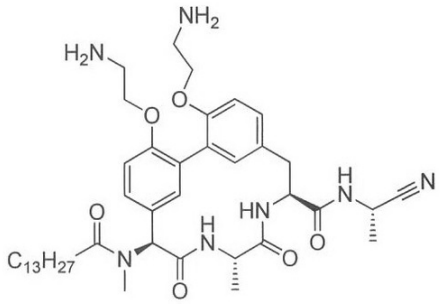
【化６９】


n-C4H9
NH2
472

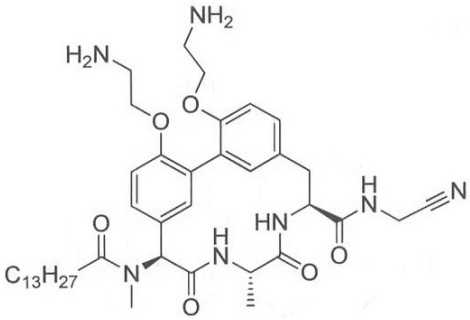
,


NH2
473

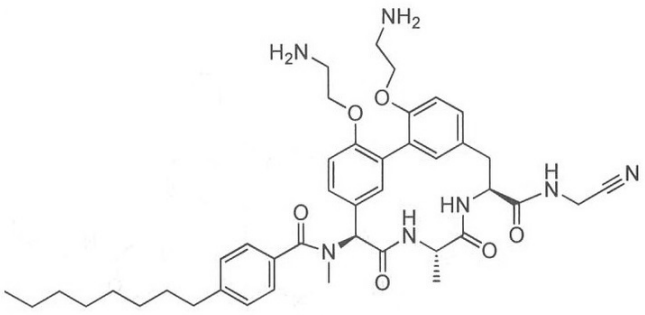
,


NH2
C13H27
474

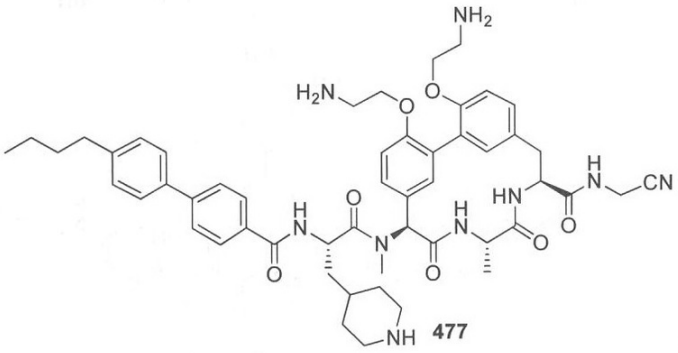
,


NH2
C13H27
475

,

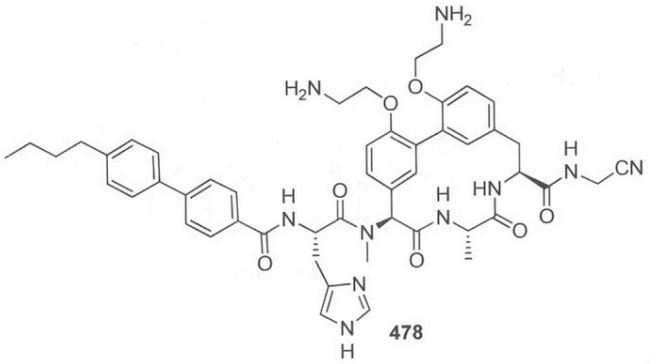

NH2
476

,


NH2
CN
NH
477

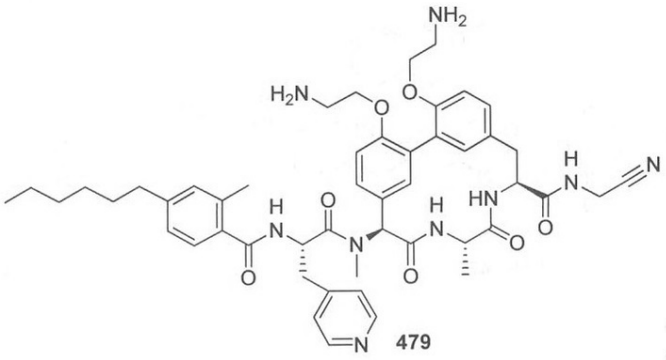
,

【化７０】



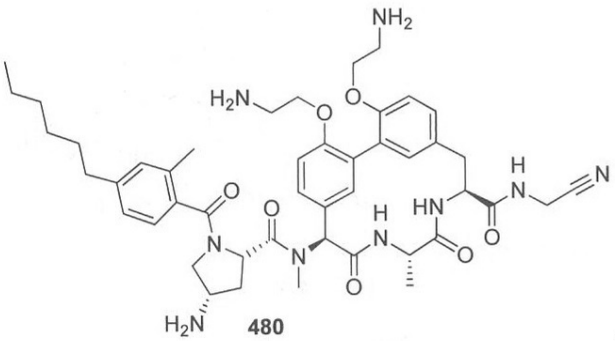
478

,



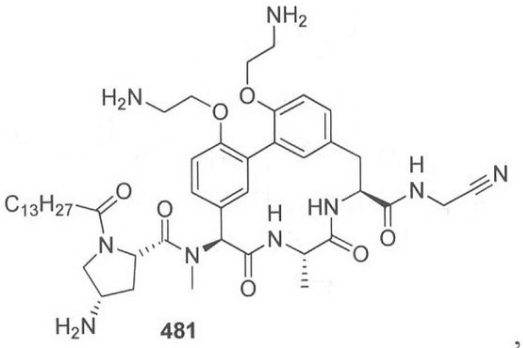
479

,



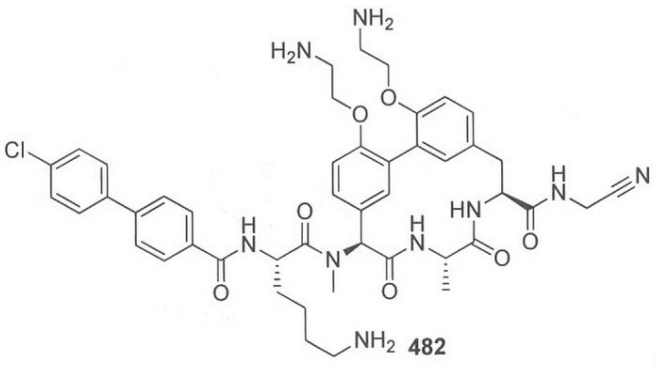
480

,



481

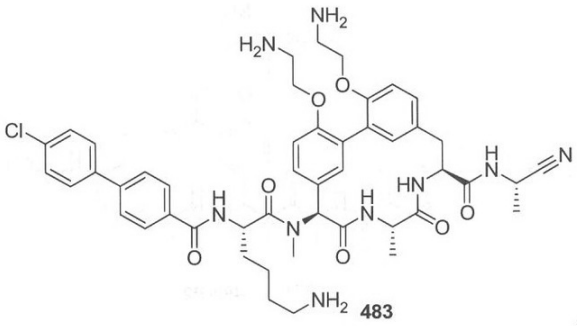
,

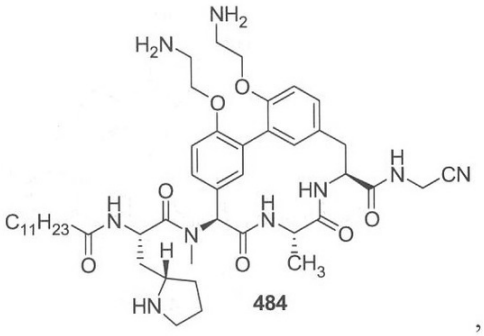


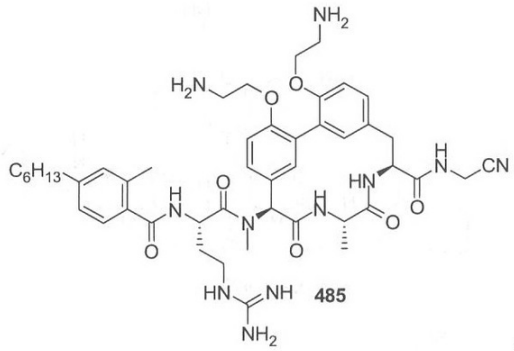
482

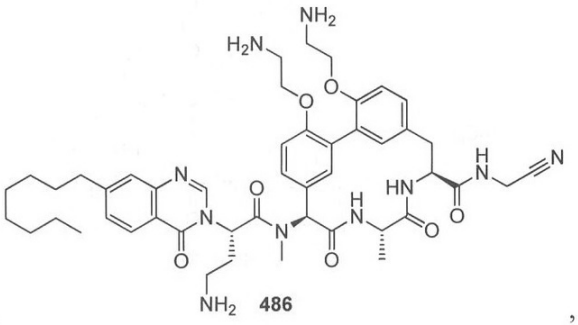
,

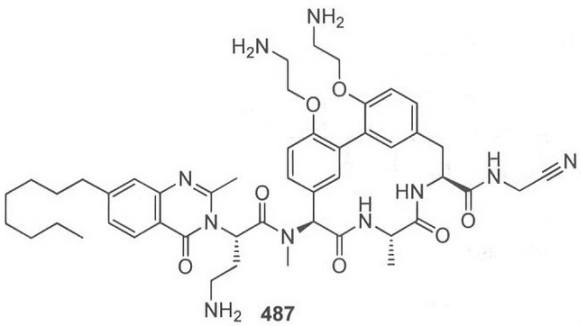
【化７１】

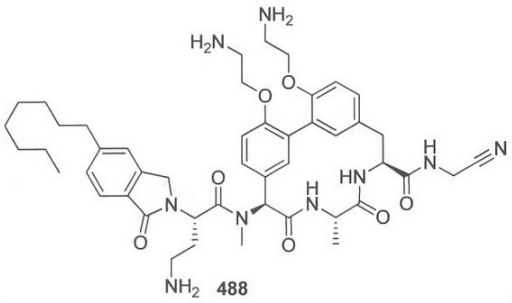

483

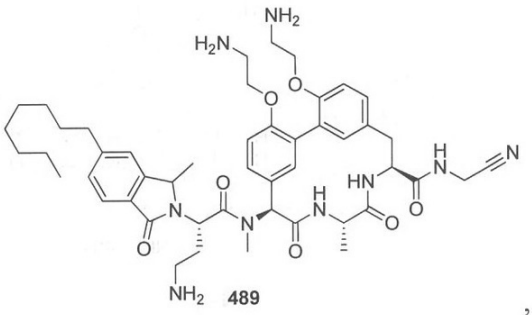

484


485

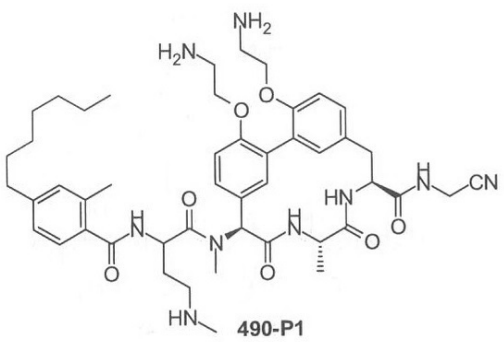

486

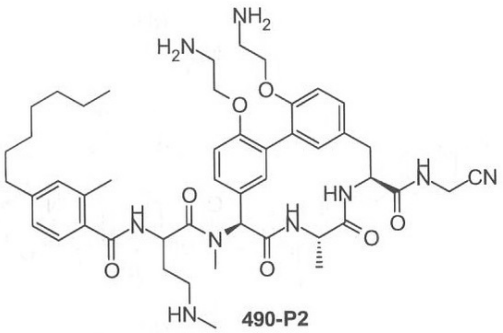

487

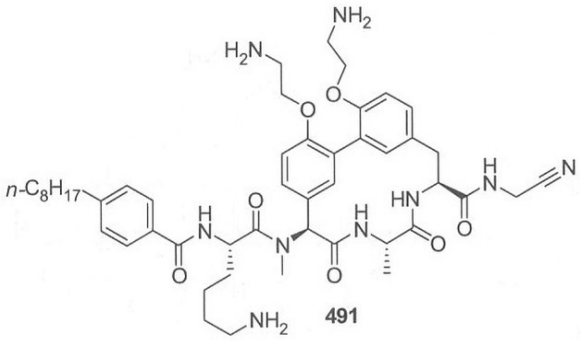

488

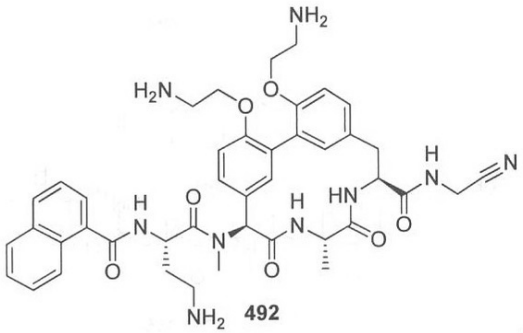

489

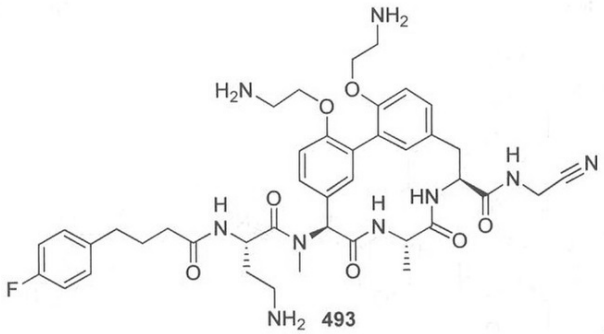
【化７２】

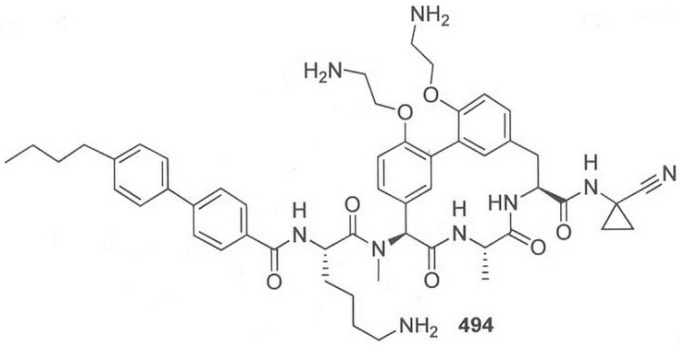

490-P1

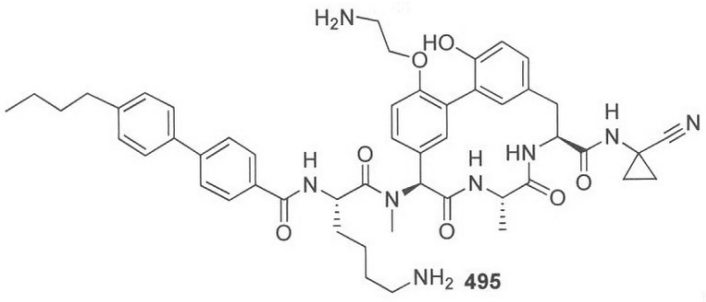

490-P2


491

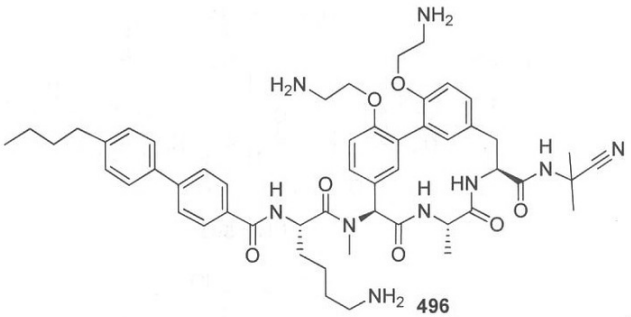

492


493


494

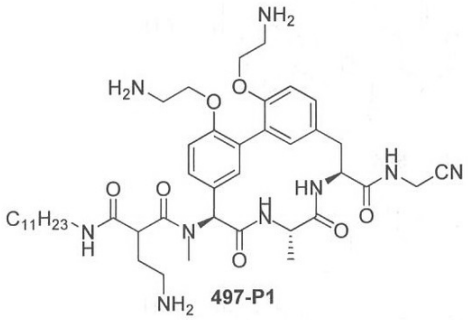

495

【化７３】

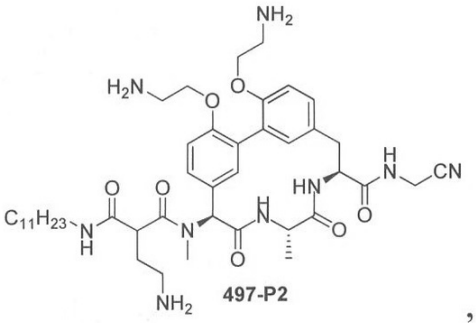


496

,

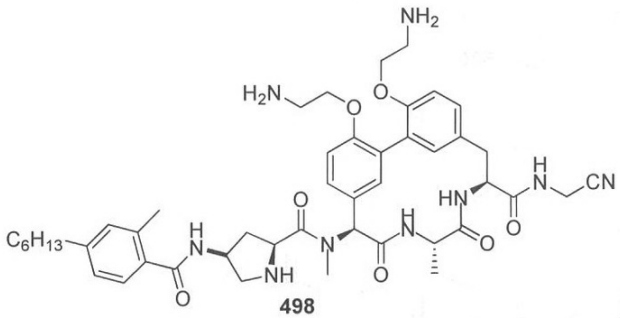


497-P1



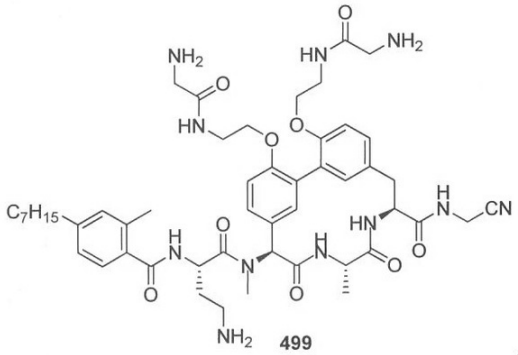
497-P2

,



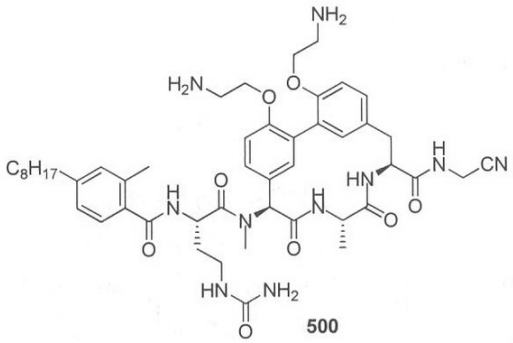
498

,



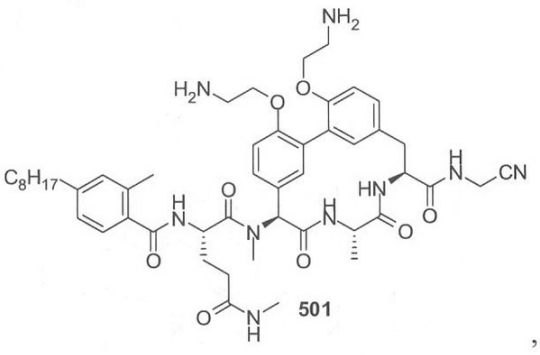
499

,



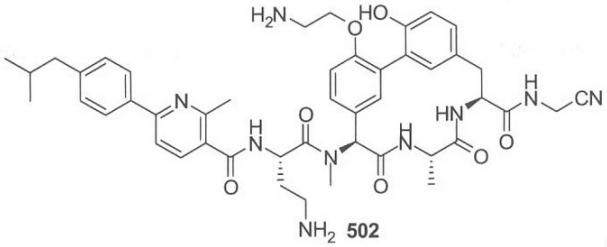
500

,



501

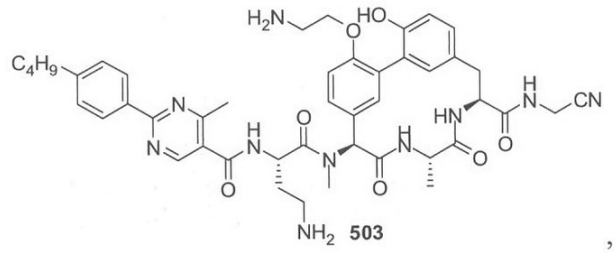
,



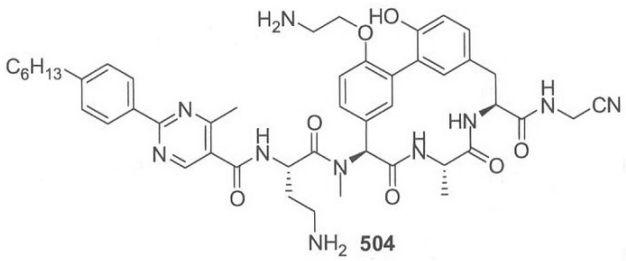
502

,

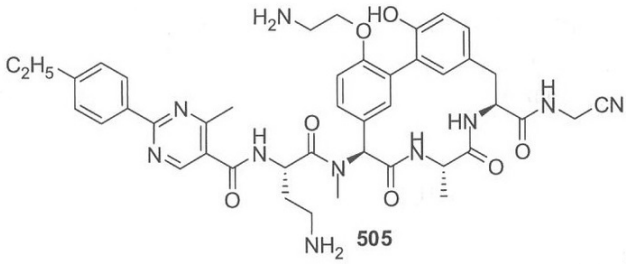
【化７４】



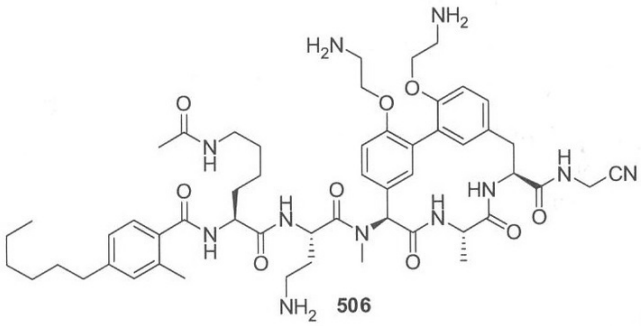
503 ,



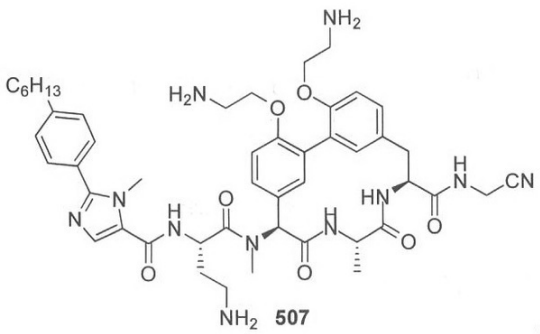
504 ,



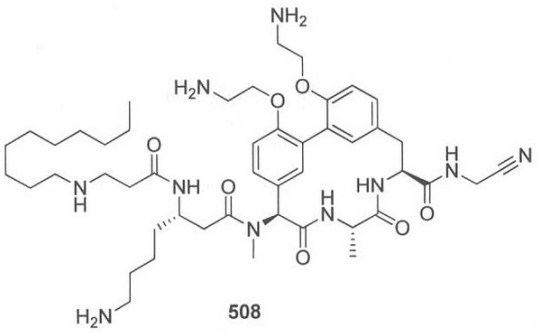
505 ,



506 ,

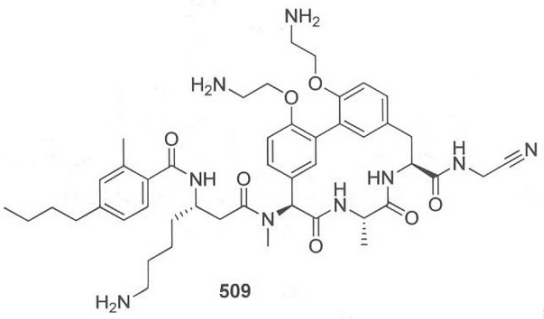


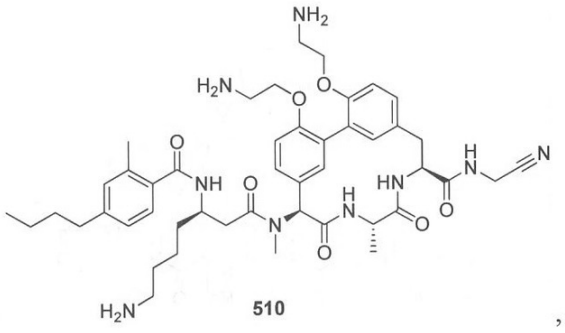
507 ,

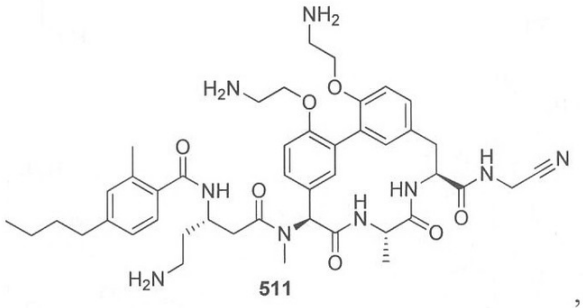


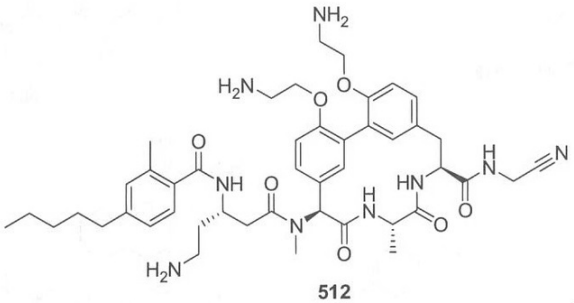
508 ,

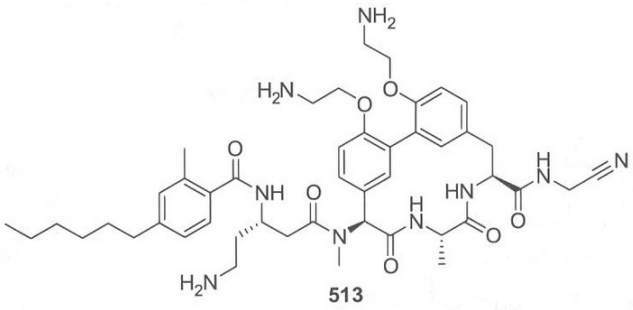
【化７５】

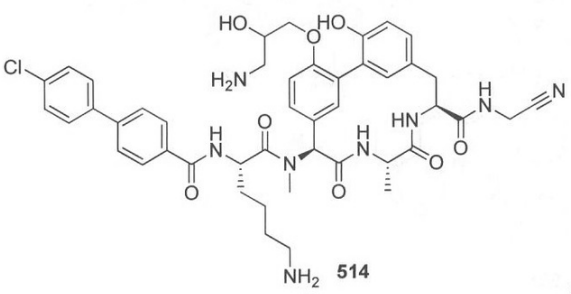

509

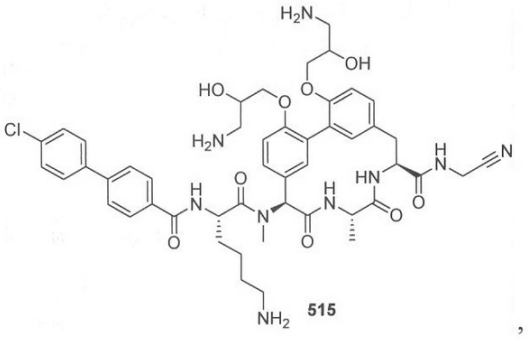

510


511

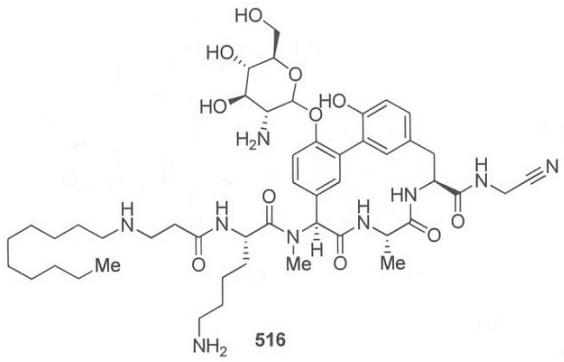

512

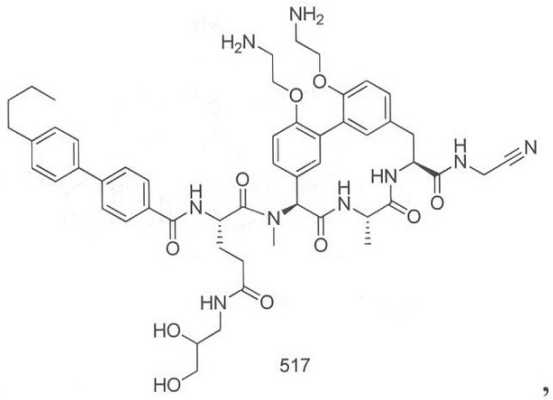

513

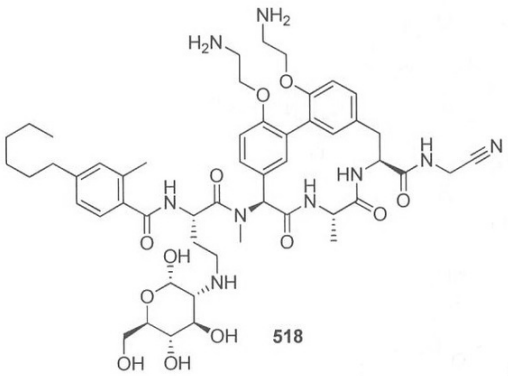

514

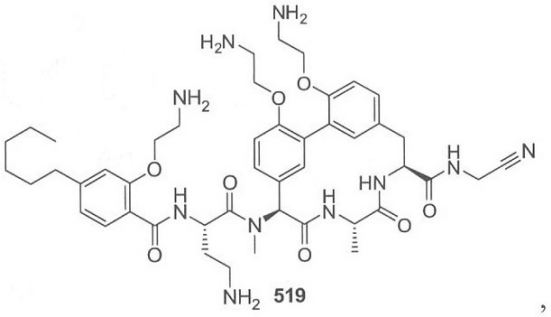

515

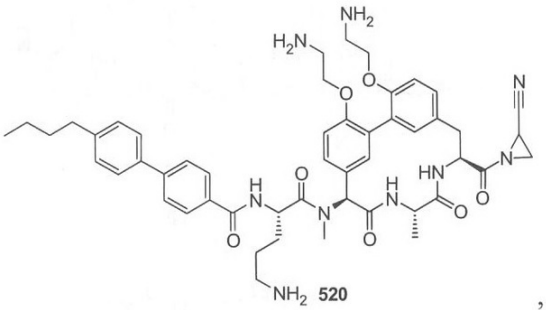
【化７６】

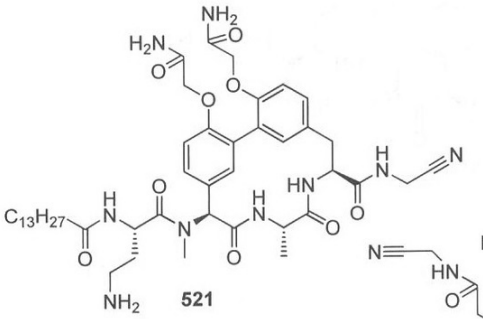

516

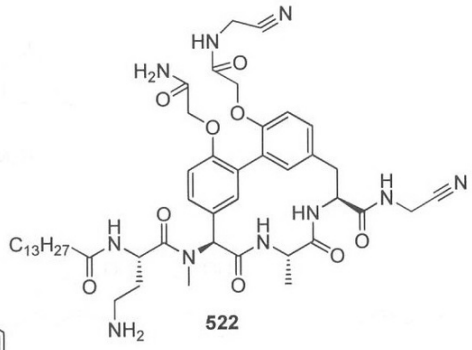

517

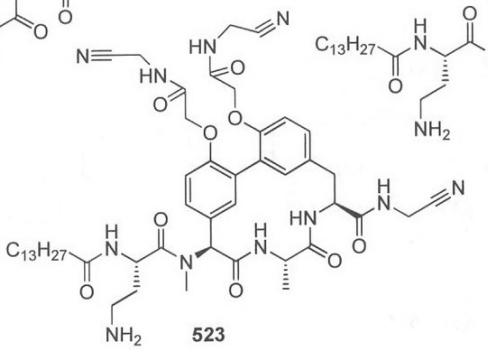

518


519

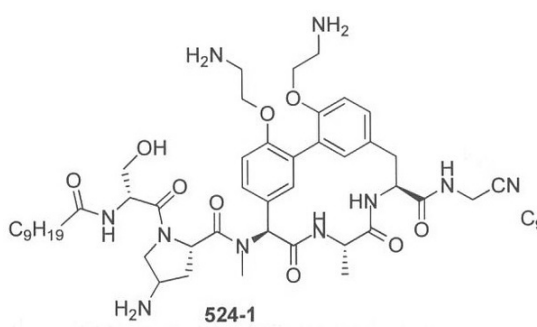

520


521

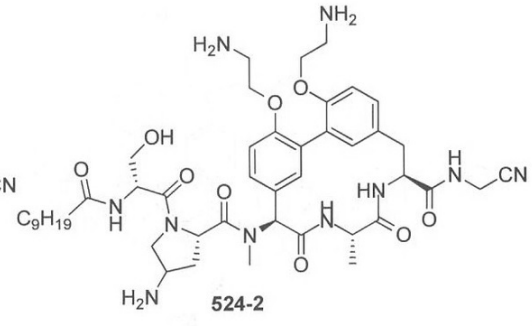

522


523

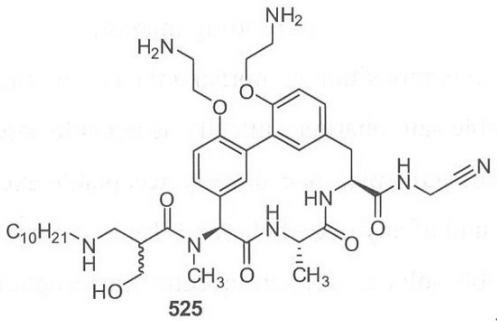
【化７７】



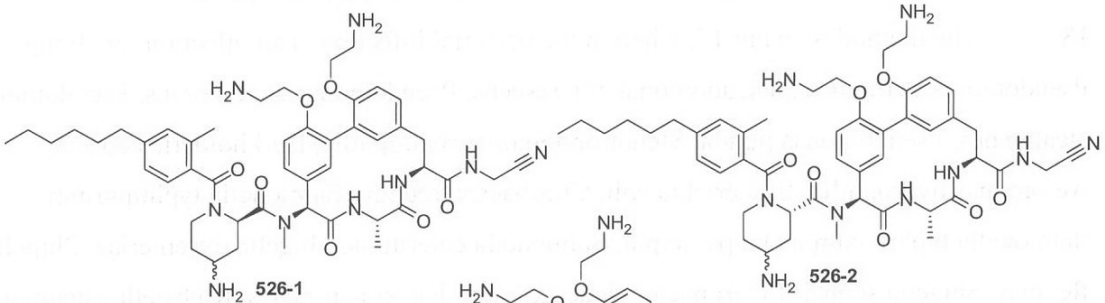
524-1



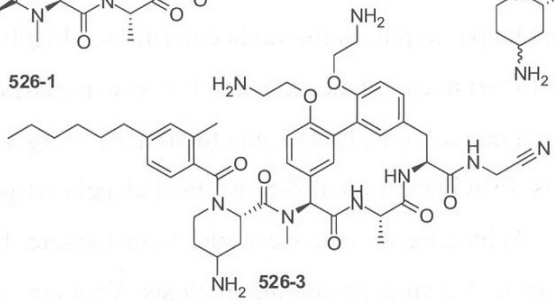
524-2 ,



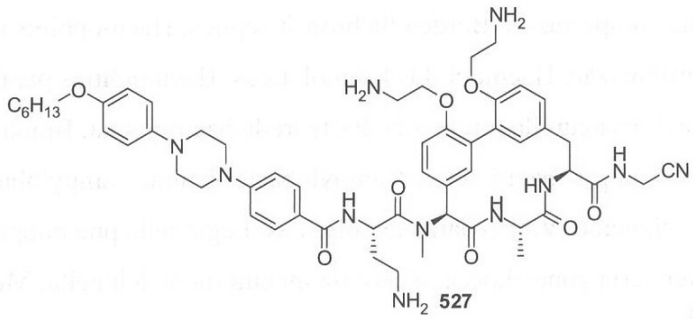
525 ,



526-1 526-2

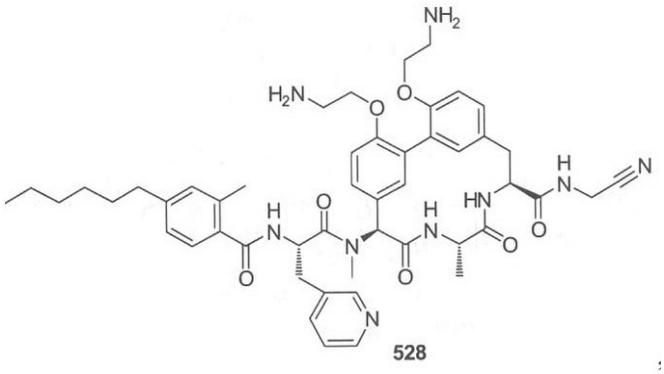


526-3 ,



527 , 及び

【化７８】



【請求項１６】
請求項１－１５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは薬学的に許容可能な溶媒和物、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。
【請求項１７】
患者の細菌感染の処置のための薬剤の調製における、請求項１－１５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは薬学的に許容可能な溶媒和物の使用。
【請求項１８】
細菌感染が、シュードモナス・エルジノーサ、シュードモナス・フルオレッセンス、シュードモナス－アシドボランス、シュードモナス・アルカリゲネス、シュードモナス・プチダ、ステノトロホモナス・マルトフィリア、バークホルデリア・セパシア、エロモナス・ハイドロフィラ、大腸菌、シトロバクター・フロインデイ、サルモネラ・チフィリウム、サルモネラ・チフィ、サルモネラ・パラチフィ、サルモネラ・エンテリティディス、志賀赤痢菌、シゲラ・フレックスネリ、シゲラ・ソネイ、エンテロバクター・クロアカ、エンテロバクター・エロゲネス、クレブシエラ・ニューモニエ、クレブシエラ－オキシトカ、セラチア・マルセセンス、フランシセラ・ツラレンシス、モルガネラ・モルガニー、プロテウス・ミラビリス、プロテウス・ブルガリス、プロビデンシア－アルカリファシエンス、プロビデンシア－レットゲリ、プロビデンシア－スチュアルティイ、アシネトバクター・バウマンニ、アシネトバクター・カルコアセティカス、アシネトバクター・ヘモリティカス、エルシニア・エンテロコリティカ、エルシニア・ペスチス、エルシニア・シュードツベルクロシス、エルシニア－インターメディア、ボルデテラ・パータシス、ボルデテラ・パラパータシス、ボルデテラ・ブロンキセプチカ、ヘモフィルス・インフルエンザエ、ヘモフィルス・パラインフルエンザ、ヘモフィルス・ヘモリティクス、ヘモフィルス・パラヘモリチカス、ヘモフィルス・デュクレイ、パスツレラ・マルトシダ、パスツレラ・ヘモリチカ、ブランハメラ・カタラーリス、ヘリコバクター・ピロリ、カンピロバクター・フィタス、カンピロバクター・ジェジュニ、カンピロバクター・コリ、ボレリア・ブルグドルフェリ、ビブリオ・コレラエ、ビブリオ・パラヘモリチカス、レジオネラ・ニューモフィラ、リステリア・モノサイトゲネス、ナイセリア・ゴノレー、ナイセリア・メニンギティディス、キンゲラ、モラクセラ、ガードネレラ・バギナリス、バクテロイデス・フラジリス、バクテロイデス・ディスタソニス、バクテロイデス３４５２Ａホモロジー群、バクテロイデス・ブルガタス、バクテロイデス・オバルス、バクテロイデス・テタイオタオミクロン、バクテロイデス・ユニフォルミス、バクテロイデス・エガーシイ、バクテロイデス・スプランクニクス、 クロストリジウム・ディフィシル、マイコバクテリウム・ツベルクローシス、マイコバクテリウム・アビウム、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ、マイコバクテリウム・レプレ、コリネバクテリウム・ジフテリエ、コリネバクテリウム・ウルセランス、ストレプトコッカス・ニューモニエ、ストレプトコッカス・アガラクチア、ストレプトコッカス・ピオゲネス、エンテロコッカス・フェカリス、エンテ

ロコッカス・フェシウム、黄色ブドウ球菌、スタフィロコッカス・エピデルミデス、スタフィロコッカス・サプロフィチカス、スタフィロコッカス・インターメディウス、スタフィロコッカス・ヒイカス亜種、 スタフィロコッカス・ヘモリチカス、スタフィロコッカス・ホミニス、またはスタフィロコッカス・サッカロリティカスに関係する感染である、請求項１７に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

＜相互参照＞

本出願は、２０１６年１１月８日出願のＰＣＴ国際出願ＰＣＴ／ＣＮ２０１６／１０５０４２、および２０１５年１１月２０日出願のＰＣＴ国際出願ＰＣＴ／ＣＮ２０１５／０９５１６６の利益を主張し、それら両方はそれら全体が引用によって組み込まれる。

【背景技術】

【０００２】

抗生物質耐性は、現代医学における重大且つ増大している現象であり、２１世紀の主要な公衆衛生上の懸念として現われている。それ故、新規のクラスの広域抗生物質、特に作用の新規の機構を標的とする広域抗生物質が、多剤耐性の病原体を処置するために必要とされる。

【発明の概要】

【０００３】

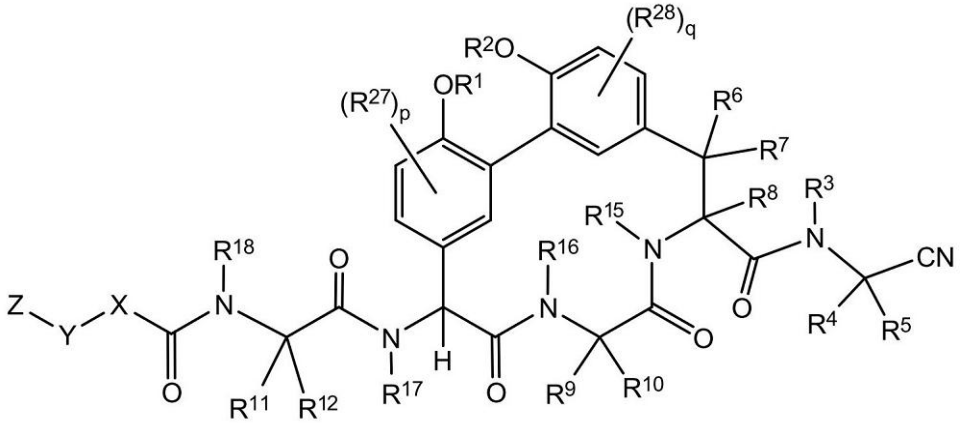
本明細書には、細菌感染の処置などの微生物感染の処置のための新規の大環状化合物が記載される。様々な実施形態では、本開示は、細菌感染の処置のためのリポペプチド大環状化合物を提供する。様々な実施形態では、本開示　は、細菌感染の処置のためのアリロマイシンに構造的に関連する化学化合物のクラスおよびサブクラスを提供する。様々な実施形態では、大環状化合物は、細菌中の不可欠なタンパク質である、細菌型１シグナルペプチターゼ（ＳｐｓＢ）の阻害によって作用する。

【０００４】

一態様において、本明細書には、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグが記載され：

【０００５】

【化１】



式 (I);

式中、

R^1およびR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－CH_2C（Ｏ）NH_2、－CH_2C（Ｏ）Ｎ（Ｈ）CH_2CN、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アル

キル－Ｎ（Ｒ^{23}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルＮＲ^{21}Ｒ^{22}、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{23}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{3}は、Ｈ、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
Ｒ^{4}は、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＨ、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$であり；またはＲ^{3}およびＲ^{4}は組み合わされて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{5}は、Ｈ、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；またはＲ^{4}とＲ^{5}およびそれらが結合される炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；
Ｒ^6、Ｒ^7、およびＲ^{8}はそれぞれ独立して、Ｈ、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
Ｒ^{9}は、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキル、または－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキルであり；
Ｒ^{10}は、Ｈ、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
Ｒ^{11}およびＲ^{12}はそれぞれ独立して、Ｈ、－ＮＨ$_2$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＳＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＣＮ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキル－ＣＯ$_2$Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｓ（Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）ＣＨ＝ＮＨ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｃ（ＮＨ）ＮＨ$_2$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）ヘテロシクロアルキル、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロアリールであり；またはＲ^{11}およびＲ^{18}は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し、およびＲ^{12}はＨであり；
Ｒ^{15}、Ｒ^{16}、Ｒ^{17}、およびＲ^{18}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23}、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり；
Ｘは、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルケニル－、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニル、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール－、または－ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－であり；
Ｙは、単結合、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルケニル－、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｏ（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール－、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－　－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｓ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{24}）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ^{24}）ＳＯ$_2$アリール－、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｚは、Ｈ、ハロゲン、－ＮＨ$_2$、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＣＯ$_2$Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{12}$）アルケニル、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{12}$）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；

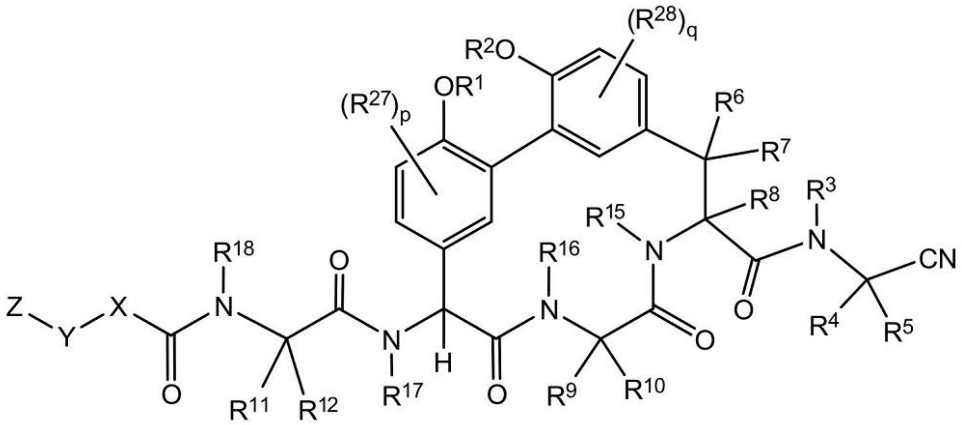
R^{21}およびR^{22}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－CO_2H、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、－C（O）$N(R^{31})_2$、または－$SO_2N(R^{31})_2$であり；またはR^{21}とR^{22}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{31}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；または２つのR^{31}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{23}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{24}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{25}およびR^{26}はそれぞれ独立して、Hまたは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルであり；またはR^{25}とR^{26}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{27}はそれぞれ独立して、ハロゲン、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、または随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルであり；
R^{28}はそれぞれ独立して、ハロゲン、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、または随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルであり；
ｐは、０、１、または２であり；および
ｑは、０、１、または２である。

【０００６】

別の態様において、本明細書には、式（Ｉ’）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグが記載され：

【０００７】

【化２】



式 (I');

式中、
R^1およびR^2はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－$CH_2C(O)NH_2$、－$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル，－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、（C_1－C_6）ヘテロアルキルまたは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；
R^3は、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^4は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OH、－（C_3－C_6）シクロアルキル、または－C（O）NH_2であり；またはR^3およびR^4は組み合わされて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^5は、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；またはR^4とR^5およびそれらが

結合される炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；
R^6、R^7、およびR^8はそれぞれ独立して、H、フルオロ、ヒドロキシル、アミノ、随意に置換されたアルキルまたはヘテロアルキルまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^9は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；
R^{10}は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；またはR^9およびR^{10}は組み合わされて、ヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキルの環を形成し；
R^{11}およびR^{12}はそれぞれ独立して、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル－CO_2H、－（C_1－C_6）アルキル－S（O）－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）CH＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－C（NH_2）＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）C（NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）$SO_2NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－N（H）ヘテロシクロアルキル、または－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；またはR^{11}およびR^{18}は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し、およびR^{12}はHであり；
R^{15}、R^{16}、R^{17}、およびR^{18}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり；
Xは、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_6－C_{10}）アリール－、または－SO_2（C_1－C_6）アルキル－であり；
Yは、単結合、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－O（C_6－C_{10}）アリール－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_6）アルキル－　－C（O）（C_1－C_6）アルキル－、－S（C_1－C_6）アルキル－、－SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－C（O）NH（C_1－C_6）アルキル－、－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換された－C（O）N（R^{24}）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）C（O）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）SO_2アリール－、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
Zは、H、ハロゲン、－NH_2、－CN、－CF_3、－CO_2H、－（C_1－C_{12}）アルキル、－（C_2－C_{12}）アルケニル、－（C_2－C_{12}）アルキニル、－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－O－（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_{12}）アルキル、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
R^{21}およびR^{22}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－CO_2H、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、－C（O）O（C_1－C_6）アルキル、－C（O）O（C_1－C_6）ハロアルキル、－C（＝NH）（C_1－C_6）アルキル、－C（＝NH）N（R^{31}）$_2$、－C（

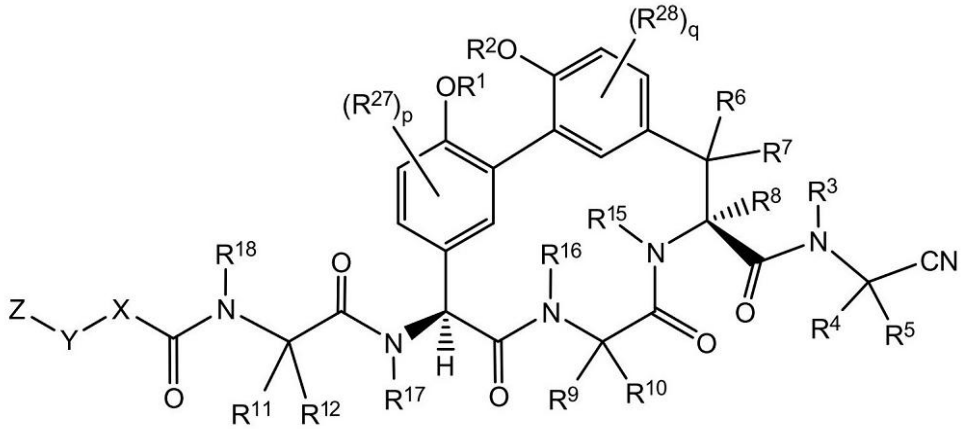
Ｏ）Ｎ（Ｒ^{31}）$_2$、または－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{31}）$_2$であり；またはＲ^{21}とＲ^{22}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{31}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；または２つのＲ^{31}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{23}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
Ｒ^{24}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
Ｒ^{25}およびＲ^{26}はそれぞれ独立して、Ｈまたは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；またはＲ^{25}とＲ^{26}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{27}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、－ＮＣ（Ｏ）Ｒ^{23}、－ＮＣ（Ｏ）ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、または－Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
Ｒ^{28}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、－ＮＣ（Ｏ）Ｒ^{23}、－ＮＣ（Ｏ）ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、または－Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
ｐは、０、１、または２であり；および
ｑは、０、１、または２である。

【０００８】

別の実施形態において、本明細書には、以下の式（Ｉａ）の構造を有する式（Ｉ）または（Ｉ’）の化合物が記載される：

【０００９】

【化３】



式 (Ia).

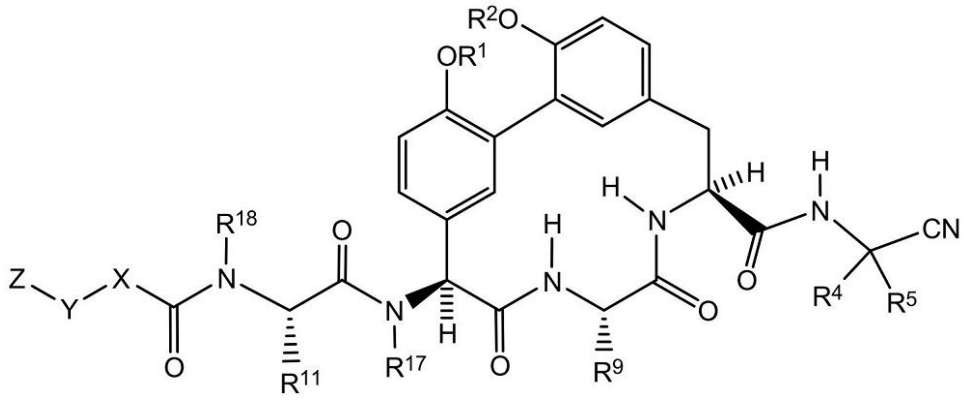
別の実施形態において、本明細書には、式（Ｉ）、（Ｉ’）、または（Ｉａ）の化合物が記載され、式中、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、およびＲ^{8}はＨである。別の実施形態において、本明細書には、式（Ｉ）、（Ｉ’）、または（Ｉａ）の化合物が記載され、式中、Ｒ^{15}およびＲ^{16}はＨである。

【００１０】

別の実施形態において、本明細書には、以下の式（Ｉｂ）の構造を有する式（Ｉ）または（Ｉ’）の化合物が記載される：

【００１１】

【化４】



式 (Ib).

【００１２】

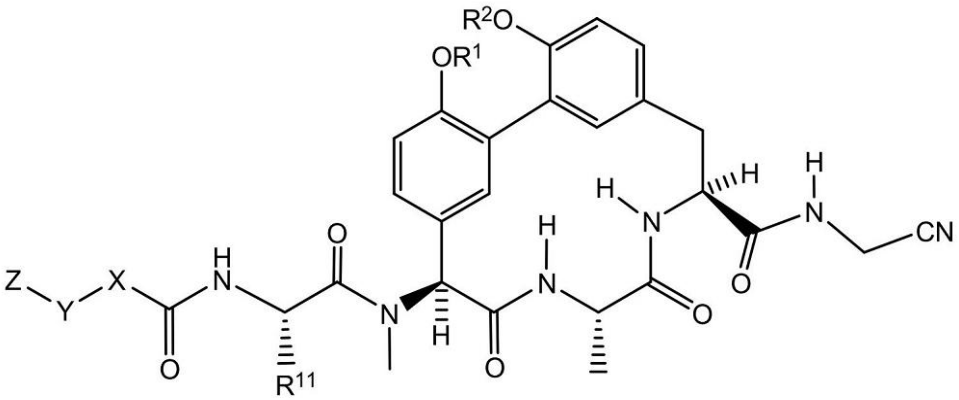
一実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、または（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_3である。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、または（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{18}はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、または（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^5はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、または（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^4はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、または（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_1－C_6）アルキルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、または（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_3－C_6）アルキルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、または（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^4とR^5およびそれらが結合される炭素原子は、シクロプロピル環を形成する。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、または（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^9は－（C_1－C_6）アルキルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、または（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^9は－CH_3である。

【００１３】

別の実施形態において、本明細書には、以下の式（Ｉｃ）の構造を有する式（Ｉ）または（Ｉ’）の化合物が記載される：

【００１４】

【化５】



式 (Ic).

【００１５】

さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、または（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}である。さらなる実

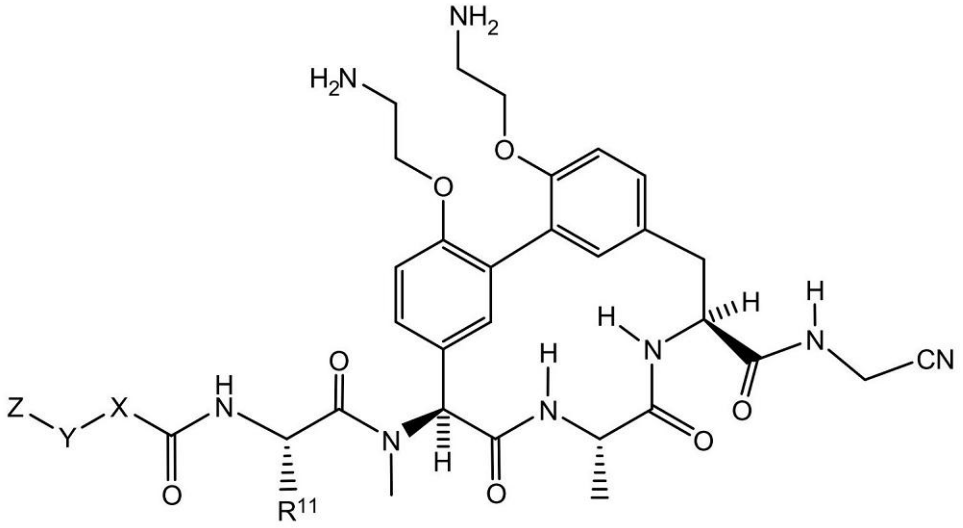
施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、または（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CH_2OHである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、または（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、または（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、または（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、または（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2NH_2である。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、または（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、または（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、または（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2NH_2$である。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、または（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、または（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、または（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ、－$CH_2CH_2NH_2$である。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、または（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、または（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、または（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、または（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。

【００１６】

別の実施形態において、本明細書には、以下の式（Ｉｄ）の構造を有する式（Ｉ）または（Ｉ’）の化合物が記載され：

【００１７】

【化６】



式(Id);

式中、R^{11}は、$-CH_2NH_2$、$-CH_2CH_2NH_2$、または$-CH_2CH_2CH_2NH_2$である。

【００１８】

さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキルで１回または２回置換されるヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキルで１回置換されるヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、随意に置換されたピリジンまたは随意に置換されたピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキルで１回または２回置換されるピリジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキルで１回置換されるピリジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいはメチルで１回または２回置換される。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキルで１回または２回置換される。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキルで１回置換される。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいはメチルで１回または２回置換される。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで１回置換されるピリジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで１回置換されるピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで２回置換されるピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－である。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－である。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－である。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｎ（Ｈ）－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－である。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物

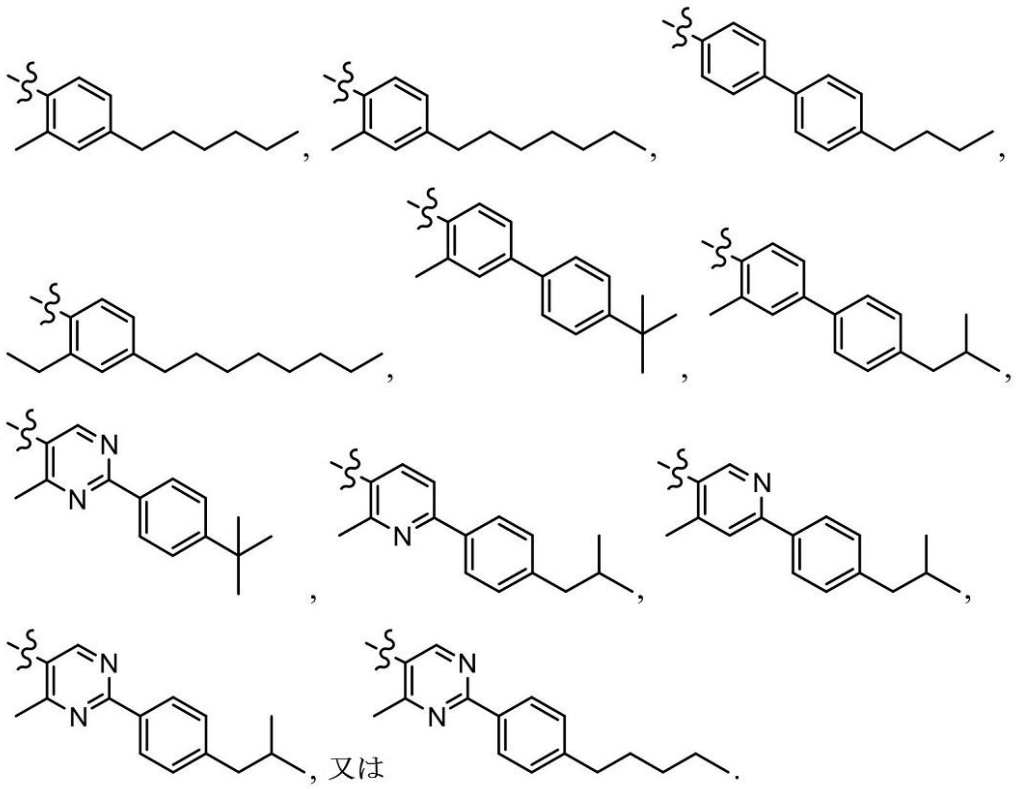
があり、式中、Ｙは単結合である。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$）アルキルで１回または２回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、またはｔｅｒｔ－ブチルで１回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで１回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで１回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで１回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【００１９】

さらなる実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の化合物があり、式中、－Ｘ－Ｙ－Ｚは、

【００２０】

【化７】



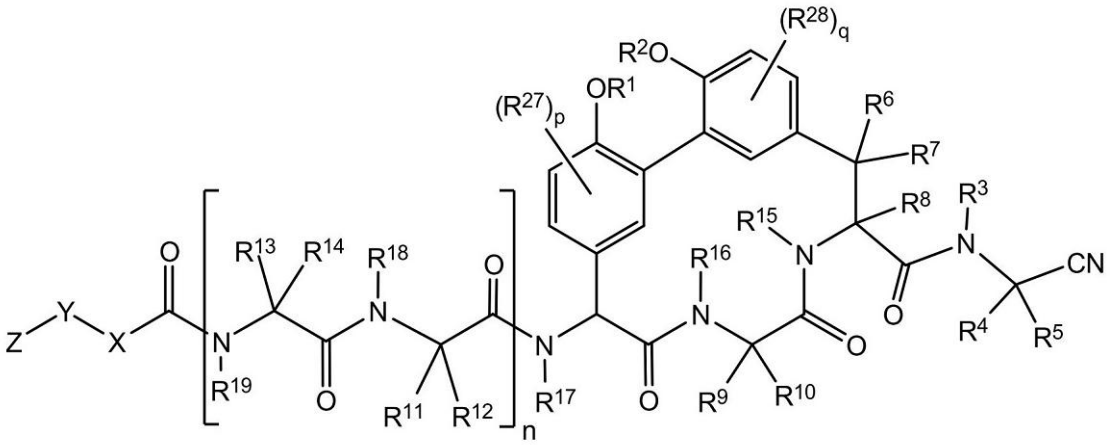
である。

【００２１】

別の態様において、本明細書には、式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグが記載され：

【００２２】

【化８】



式(II);

式中、

R^1およびR^2はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－CH_2CH（OH）CH_2NH_2、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－CH_2C（O）NH_2、－CH_2C（O）N（H）CH_2CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、または－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；

R^3は、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；

R^4は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OH、－（C_3－C_6）シクロアルキル、または－C（O）NH_2であり；またはR^3およびR^4は組み合わされて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^5は、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；またはR^4とR^5およびそれらが結合される炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；

R^6、R^7、およびR^8はそれぞれ独立して、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；

R^9は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；

R^{10}は、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；

R^{11}およびR^{12}はそれぞれ独立して、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル－CO_2H、－（C_1－C_6）アルキル－S（O）－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）CH＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）C（NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－N（H）ヘテロシクロアルキル、または－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；またはR^{11}およびR^{18}は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し、およびR^{12}はHであり；

R^{13}およびR^{14}はそれぞれ独立して、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－

（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）C（NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、または－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；またはR^{13}およびR^{19}は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し、およびR^{14}はHであり；

R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、およびR^{19}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり；

Xは、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_6－C_{10}）アリール－、または－SO_2（C_1－C_6）アルキル－であり；

Yは、単結合、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－O（C_6－C_{10}）アリール－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_6）アルキル－　－C（O）（C_1－C_6）アルキル－、－S（C_1－C_6）アルキル－、－SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－C（O）NH（C_1－C_6）アルキル－、－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換された－C（O）N（R^{24}）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）C（O）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）SO_2アリール－、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；

Zは、H、ハロゲン、－NH_2、－CN、－CF_3、－（C_1－C_{12}）アルキル、－（C_2－C_{12}）アルケニル、－（C_2－C_{12}）アルキニル、－C（O）$NR^{25}R^{26}$、O－（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_{12}）アルキル、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；

R^{21}およびR^{22}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－CO_2H、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、－C（O）N（R^{31}）$_2$、または－SO_2N（R^{31}）$_2$であり；またはR^{21}とR^{22}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{31}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；または２つのR^{31}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{23}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；

R^{24}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；

R^{25}およびR^{26}はそれぞれ独立して、Hまたは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルであり；またはR^{25}とR^{26}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{27}はそれぞれ独立して、ハロゲン、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、または随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルであり；

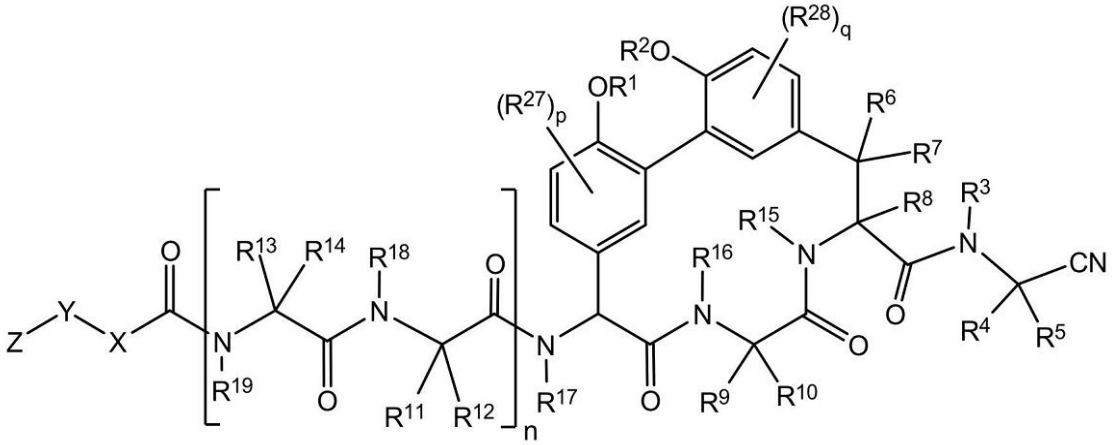
R^{28}はそれぞれ独立して、ハロゲン、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、または随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルであり；

ｎは、０または１であり；

ｐは、０、１、または２であり；および

ｑは、０、１、または２である。

【００２３】
別の態様において、本明細書には、式（ＩＩ’）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグが記載され：
【００２４】
【化９】



式(II');

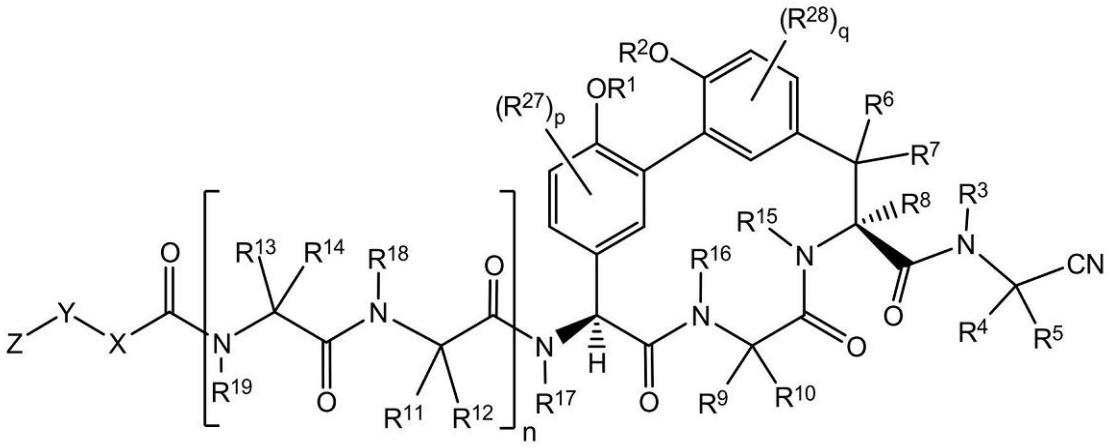
式中、
R^1およびR^2はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－$CH_2C(O)NH_2$、－$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、－（C_1－C_6）アルキル－$C(O)OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$C(O)NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－$N(R^{23})C(O)$（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$C(O)N(R^{23})$（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－$C(O)N(R^{23})$（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された（C_1－C_6）ヘテロアルキルまたは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；
R^3は、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^4は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OH、－（C_3－C_6）シクロアルキル、または－$C(O)NH_2$であり；またはR^3およびR^4は組み合わされて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^5は、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；またはR^4とR^5およびそれらが結合される炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；
R^6、R^7、およびR^8はそれぞれ独立して、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^9は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；
R^{10}は、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{11}およびR^{12}はそれぞれ独立して、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$C(O)OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－$C(O)NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル－CO_2H、－（C_1－C_6）アルキル－S（O）－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）CH＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－$C(NH_2)$＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）C（NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）$SO_2NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－$C(O)NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－N（H）ヘテロシクロアルキル、

または－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ヘテロアリールであり；またはＲ^{11}およびＲ^{18}は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し、およびＲ^{12}はＨであり；
Ｒ^{13}およびＲ^{14}はそれぞれ独立して、Ｈ、－ＮＨ$_{2}$、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＳＲ^{23}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＮ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｃ（ＮＨ）ＮＨ$_{2}$、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、または－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ヘテロアリールであり；またはＲ^{13}およびＲ^{19}は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し、およびＲ^{14}はＨであり；
Ｒ^{15}、Ｒ^{16}、Ｒ^{17}、Ｒ^{18}、およびＲ^{19}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23}、または－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり；
Ｘは、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルケニル－、－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル、－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリール－、または－ＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－であり；
Ｙは、単結合、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルケニル－、－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、－Ｏ（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリール－、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）ＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－　－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、－Ｓ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、－ＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{24}）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ^{24}）ＳＯ$_{2}$アリール－、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｚは、Ｈ、ハロゲン、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、－ＣＦ$_{3}$、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキル、随意に置換された－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｒ^{21}およびＲ^{22}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヘテロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{31}）$_{2}$、または－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{31}）$_{2}$であり；またはＲ^{21}とＲ^{22}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{31}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルであり；または２つのＲ^{31}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{23}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルであり；
Ｒ^{24}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルであり；
Ｒ^{25}およびＲ^{26}はそれぞれ独立して、Ｈまたは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルであり；またはＲ^{25}とＲ^{26}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{27}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、－ＮＣ（Ｏ）Ｒ^{23}、－ＮＣ（Ｏ）ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヘテロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ

、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、または－Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
Ｒ^{28}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、－ＮＣ（Ｏ）Ｒ^{23}、－ＮＣ（Ｏ）ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、または－Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
ｎは、０または１であり；
ｐは、０、１、または２であり；および
ｑは、０、１、または２である。

【００２５】
別の実施形態において、本明細書には、以下の式（ＩＩａ）の構造を有する式（ＩＩ）または（ＩＩ’）の化合物が記載される：

【００２６】
【化１０】



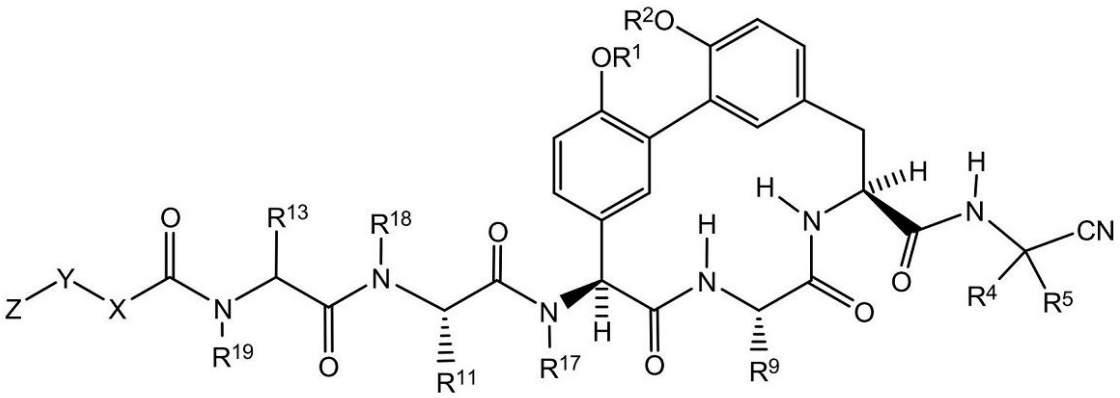
式(IIa).

【００２７】
別の実施形態において、本明細書には、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、または（ＩＩａ）の化合物が記載され、式中、Ｒ^6、Ｒ^7、およびＲ^{8}はＨである。別の実施形態において、本明細書には、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、または（ＩＩａ）の化合物が記載され、式中、Ｒ^{15}およびＲ^{16}はＨである。

【００２８】
別の実施形態において、本明細書には、以下の式（ＩＩｂ）の構造を有する式（ＩＩ）または（ＩＩ’）の化合物が記載される：

【００２９】

【化１１】



式 (IIb).

【００３０】

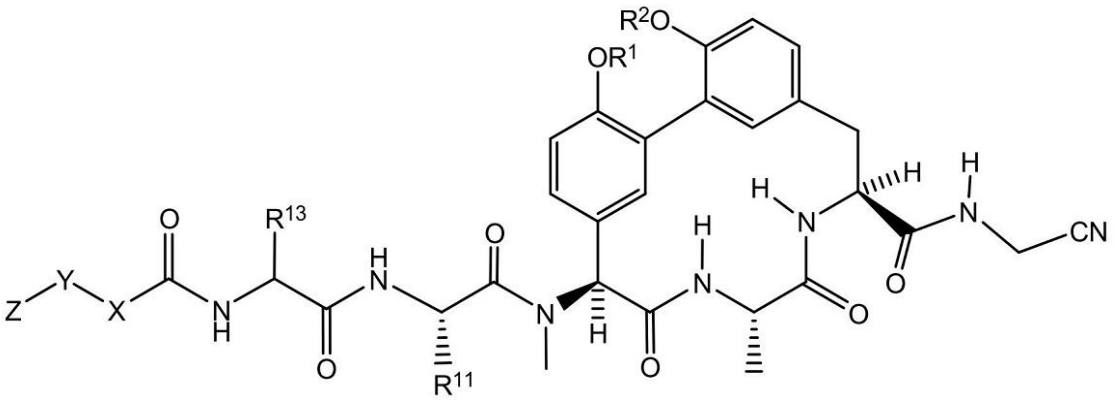
別の実施形態において、本明細書には、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｂ）の化合物が記載され、式中、R^{18}はＨである。別の実施形態において、本明細書には、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｂ）の化合物が記載され、式中、R^{19}はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｂ）の化合物が記載され、式中、R^{17}は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｂ）の化合物が記載され、式中、R^5はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｂ）の化合物が記載され、式中、R^4はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｂ）の化合物が記載され、式中、R^4は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｂ）の化合物が記載され、式中、R^4は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｂ）の化合物が記載され、式中、R^4とR^5およびそれらが結合される炭素原子はシクロプロピル環を形成する。別の実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｂ）の化合物が記載され、式中、R^9は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｂ）の化合物が記載され、式中、R^9は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｂ）の化合物が記載され、式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｂ）の化合物が記載され、式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｂ）の化合物が記載され、式中、R^1およびR^2はそれぞれ、－$CH_2CH_2NH_2$である。

【００３１】

別の実施形態において、本明細書には、以下の式（ＩＩｃ）の構造を有する式（ＩＩ）または（ＩＩ’）の化合物が記載され：

【００３２】

【化１２】



式(IIc);

式中、Ｒ^{1}およびＲ^{2}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。

【００３３】

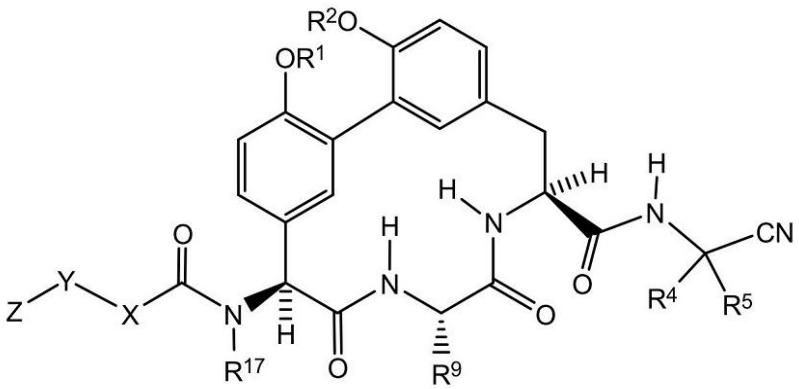
別の実施形態において、本明細書には、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、または（ＩＩｃ）の化合物が記載され、式中、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＯＲ^{23}である。別の実施形態において、本明細書には、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、または（ＩＩｃ）の化合物が記載され、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨである。別の実施形態において、本明細書には、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、または（ＩＩｃ）の化合物が記載され、式中、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルである。別の実施形態において、本明細書には、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、または（ＩＩｃ）の化合物が記載され、式中、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態において、本明細書には、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、または（ＩＩｃ）の化合物が記載され、式中、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＮＨ$_{2}$である。別の実施形態において、本明細書には、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、または（ＩＩｃ）の化合物が記載され、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。別の実施形態において、本明細書には、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、または（ＩＩｃ）の化合物が記載され、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。別の実施形態において、本明細書には、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、または（ＩＩｃ）の化合物が記載され、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。別の実施形態において、本明細書には、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、または（ＩＩｃ）の化合物が記載され、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。別の実施形態において、本明細書には、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、または（ＩＩｃ）の化合物が記載され、式中、Ｒ^{13}は－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＯＲ^{23}である。別の実施形態において、本明細書には、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、または（ＩＩｃ）の化合物が記載され、式中、Ｒ^{13}は－ＣＨ$_{2}$ＯＨである。別の実施形態において、本明細書には、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、または（ＩＩｃ）の化合物が記載され、式中、Ｒ^{13}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨである。

【００３４】

別の実施形態において、本明細書には、以下の式（ＩＩｄ）の構造を有する式（ＩＩ）または（ＩＩ’）の化合物が記載される：

【００３５】

【化１３】



式 (IId).

【００３６】

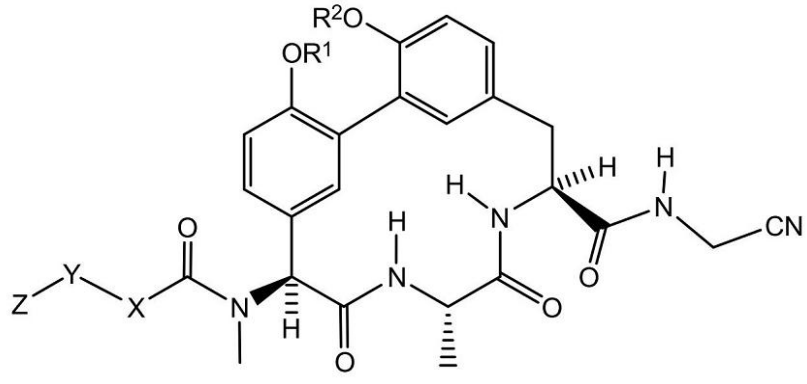
一実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^5はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^4はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_3－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^4とR^5およびそれらが結合される炭素原子は、シクロプロピル環を形成する。別の実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^9は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^9は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ、－$CH_2CH_2NH_2$である。

【００３７】

別の実施形態において、本明細書には、以下の式（ＩＩｅ）の構造を有する式（ＩＩ）または（ＩＩ’）の化合物が記載され：

【００３８】

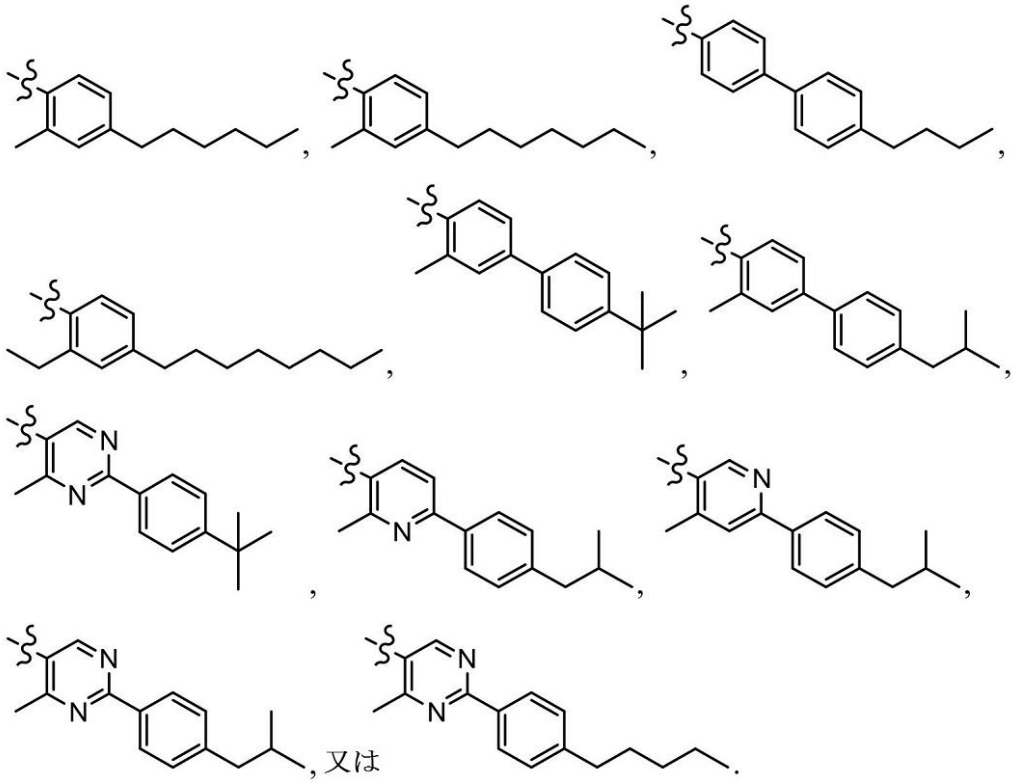
【化１４】



式 (IIe);

式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、Ｈまたは－$CH_2CH_2NH_2$である。
【００３９】
さらなる実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｘは、随意に置換されたピリジンまたは随意に置換されたピリミジンである。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－である。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－である。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－である。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｎ（Ｈ）－（C_1－C_6）アルキル－である。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚは－（C_1－C_6）アルキルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。
【００４０】
さらなる実施形態では、式（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、－Ｘ－Ｙ－Ｚは、
【００４１】

【化１５】



である。

【００４２】

別の態様では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、あるいは薬学的に許容可能なプロドラッグ、およびその薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物がある。

【００４３】

別の態様では、患者の細菌感染の処置のための薬剤の調製における、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、あるいは薬学的に許容可能なプロドラッグの使用がある。

【００４４】

別の実施形態では、哺乳動物の細菌感染を処置する方法があり、該方法は、哺乳動物に有益な効果を提供するのに十分な頻度で及び持続時間の間、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、あるいは薬学的に許容可能なプロドラッグを哺乳動物に投与する工程を含む。別の実施形態では、細菌感染は、シュードモナス・エルジノーサ（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）、シュードモナス・フルオレッセンス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｓ）、シュードモナス－アシドボランス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｃｉｄｏｖｏｒａｎｓ）、シュードモナス・アルカリゲネス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｌｃａｌｉｇｅｎｅｓ）、シュードモナス・プチダ（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ｐｕｔｉｄａ）、ステノトロホモナス・マルトフィリア（Ｓｔｅｎｏｔｒｏｐｈｏｍｏｎａｓ ｍａｌｔｏｐｈｉｌｉａ）、バークホルデリア・セパシア（Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ ｃｅｐａｃｉａａ）、エロモナス・ハイドロフィラ（Ａｅｒｏｍｏｎａｓ ｈｙｄｒｏｐｈｉｌｉａ）、大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ）、シ

トロバクター・フロインデイ（Ｃｉｔｒｏｂａｃｔｅｒ ｆｒｅｕｎｄｉｉ）、サルモネラ・チフィリウム（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｔｙｐｈｉｍｕｒｉｕｍ）、サルモネラ・チフィ（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｔｙｐｈｉ）、サルモネラ・パラチフィ（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｐａｒａｔｙｐｈｉ）、サルモネラ・エンテリティディス（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｅｎｔｅｒｉｔｉｄｉｓ）、志賀赤痢菌（Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｄｙｓｅｎｔｅｒｉａｅ）、シゲラ・フレックスネリ（Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｆｌｅｘｎｅｒｉ）、シゲラ・ソネイ（Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｓｏｎｎｅｉ）、エンテロバクター・クロアカ（Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ ｃｌｏａｃａｅ）、エンテロバクター・エロゲネス（Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ ａｅｒｏｇｅｎｅｓ）、クレブシエラ・ニューモニエ（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）、クレブシエラ－オキシトカ（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｏｘｙｔｏｃａ）、セラチア・マルセセンス（Ｓｅｒｒａｔｉａ ｍａｒｃｅｓｃｅｎｓ）、フランシセラ・ツラレンシス（Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ ｔｕｌａｒｅｎｓｉｓ）、モルガネラ・モルガニー（Ｍｏｒｇａｎｅｌｌａ ｍｏｒｇａｎｉｉ）、プロテウス・ミラビリス（Ｐｒｏｔｅｕｓ ｍｉｒａｂｉｌｉｓ）、プロテウス・ブルガリス（Ｐｒｏｔｅｕｓ ｖｕｌｇａｒｉｓ）、プロビデンシア－アルカリファシエンス（Ｐｒｏｖｉｄｅｎｃｉａ ａｌｃａｌｉｆａｃｉｅｎｓ）、プロビデンシア－レットゲリ（Ｐｒｏｖｉｄｅｎｃｉａ ｒｅｔｔｇｅｒｉ）、プロビデンシア－スチュアルティイ（Ｐｒｏｖｉｄｅｎｃｉａ ｓｔｕａｒｔｉｉ）、アシネトバクター・バウマンニ（Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉ）、アシネトバクター・カルコアセティカス（Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｃａｌｃｏａｃｅｔｉｃｕｓ）、アシネトバクター・ヘモリティカス（Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓ）、エルシニア・エンテロコリティカ（Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｅｎｔｅｒｏｃｏｌｉｔｉｃａ）、エルシニア・ペスチス（Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｐｅｓｔｉｓ）、エルシニア・シュードツベルクロシス（Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｐｓｅｕｄｏｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ）、エルシニア－インターメディア（Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｉｎｔｅｒｍｅｄｉａ）、ボルデテラ・パータシス（Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｐｅｒｔｕｓｓｉｓ）、ボルデテラ・パラパータシス（Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｐａｒａｐｅｒｔｕｓｓｉｓ）、ボルデテラ・ブロンキセプチカ（Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｂｒｏｎｃｈｉｓｅｐｔｉｃａ）、ヘモフィルス・インフルエンザエ（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ）、ヘモフィルス・パラインフルエンザ（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｐａｒａｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ）、ヘモフィルス・ヘモリティクス（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓ）、ヘモフィルス・パラヘモリチカス（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｐａｒａｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓ）、ヘモフィルス・デュクレイ（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｄｕｃｒｅｙｉ）、パスツレラ・マルトシダ（Ｐａｓｔｅｕｒｅｌｌａ ｍｕｌｔｏｃｉｄａ）、パスツレラ・ヘモリチカ（Ｐａｓｔｅｕｒｅｌｌａ ｈａｅｍｏｌｙｔｉｃａ）、ブランハメラ・カタラーリス（Ｂｒａｎｈａｍｅｌｌａ ｃａｔａｒｒｈａｌｉｓ）、ヘリコバクター・ピロリ（Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｉ）、カンピロバクター・フィタス（Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ ｆｅｔｕｓ）、カンピロバクター・ジェジュニ（Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ ｊｅｊｕｎｉ）、カンピロバクター・コリ（Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ ｃｏｌｉ）、ボレリア・ブルグドルフェリ（Ｂｏｒｒｅｌｉａ ｂｕｒｇｄｏｒｆｅｒｉ）、ビブリオ・コレラエ（Ｖｉｂｒｉｏ ｃｈｏｌｅｒａｅ）、ビブリオ・パラヘモリチカス（Ｖｉｂｒｉｏ ｐａｒａｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓ）、レジオネラ・ニューモフィラ（Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｐｈｉｌａ）、リステリア・モノサイトゲネス（Ｌｉｓｔｅｒｉａ ｍｏｎｏｃｙｔｏｇｅｎｅｓ）、ナイセリア・ゴノレー（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｇｏｎｏｒｒｈｏｅａｅ）、ナイセリア・メニンギティディス（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ）、キンゲラ（Ｋｉｎｇｅｌｌａ）、モラクセラ（Ｍｏｒａｘｅｌｌａ）、ガードネレラ・バギナリス（Ｇａｒｄｎｅｒｅｌｌａ ｖａｇｉｎａｌｉｓ）、バクテロイデス・フラジリス（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｆｒａｇｉｌｉｓ）、バクテロイデス・ディスタソニス（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｄｉｓｔａｓｏｎｉｓ）、バクテロイデス３４５２Ａ（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ３４５２Ａ）ホモロジー群、バクテロイデス・ブルガタス（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｖ

ｕｌｇａｔｕｓ）、バクテロイデス・オバルス（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｏｖａｌｕｓ）、バクテロイデス・テタイオタオミクロン（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｔｈｅｔａｉｏｔａｏｍｉｃｒｏｎ）、バクテロイデス・ユニフォルミス（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｕｎｉｆｏｒｍｉｓ）、バクテロイデス・エガーシイ（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｅｇｇｅｒｔｈｉｉ）、バクテロイデス・スプランクニクス（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｓｐｌａｎｃｈｎｉｃｕｓ）、クロストリジウム・ディフィシル（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ）、マイコバクテリウム・ツベルクローシス（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ）、マイコバクテリウム・アビウム（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｖｉｕｍ）、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｉｎｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒｅ）、マイコバクテリウム・レプレ（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌｅｐｒａｅ）、コリネバクテリウム・ジフテリエ（Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｄｉｐｈｔｈｅｒｉａｅ）、コリネバクテリウム・ウルセランス（Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｕｌｃｅｒａｎｓ）、ストレプトコッカス・ニューモニエ（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）、ストレプトコッカス・アガラクチア（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ａｇａｌａｃｔｉａｅ）、ストレプトコッカス・ピオゲネス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｙｏｇｅｎｅｓ）、エンテロコッカス・フェカリス（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃａｌｉｓ）、エンテロコッカス・フェシウム（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍ）、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ）、スタフィロコッカス・エピデルミデス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｅｐｉｄｅｒｍｉｄｉｓ）、スタフィロコッカス・サプロフィチカス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｓａｐｒｏｐｈｙｔｉｃｕｓ）、スタフィロコッカス・インターメディウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｉｎｔｅｒｍｅｄｉｕｓ）、スタフィロコッカス・ヒイカス亜種（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｈｙｉｃｕｓ ｓｕｂｓｐ．ｈｙｉｃｕｓ）、スタフィロコッカス・ヘモリチカス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓ）、スタフィロコッカス・ホミニス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｈｏｍｉｎｉｓ）、またはスタフィロコッカス・サッカロリティカス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｓａｃｃｈａｒｏｌｙｔｉｃｕｓ）に関係する感染である。

【００４５】

別の実施形態では、細菌感染は、グラム陰性菌に関係する感染である。別の実施形態では、投与は局所投与を含む。

【００４６】

さらなる実施形態では、そのような処置を必要とする哺乳動物を処置する方法があり、該方法は、第２の治療薬を哺乳動物に投与する工程を含む。別の実施形態では、第２の治療薬はＳｐｓＢ阻害剤ではない。別の実施形態では、第２の治療薬は、アミノグリコシド系抗生物質、フルオロキノロン抗生物質、β－ラクタム抗生物質、マクロライド抗生物質、グリコペプチド抗生物質、リファンピシン、クロラムフェニコール、フルオラムフェニコール（ｆｌｕｏｒａｍｐｈｅｎｉｃｏｌ）、コリスチン、ムピロシン、バシトラシン、ダプトマイシン、またはリネゾリドである。別の実施形態では、第２の治療薬はβ－ラクタム抗生物質である。別の実施形態では、β－ラクタム抗生物質は、ペニシリン、モノバクタム、セファロスポリン、セファマイシン、およびカルバペネムから選択される。別の実施形態では、β－ラクタム抗生物質は、アズロシリン、アモキシシリン、アンピシリン、ドリペネム、メロペネム、ビアペネム、セファマンドール、イミペネム、メズロシリン、セフメタゾール、セフプロジル、ピペラシリン／タゾバクタム、カルベニシリン、セファクロル、セファロチン、エルタペネム、セファゾリン、セフェピム、セフォニシド、セホキシチン、セフタジジム、オキサシリン、セフジニル、セフィキシム、セフォタキシム、セフォテタン、セフポドキシム、セフチゾキシム、セフトリアキソン、ファロペネム、メシリナム、メチシリン、モキサラクタム、チカルシリン、トモペネム、セフトビプロール、セフタロリン、フロモキセフ、セフピロム、およびセフォゾプランから選択される。さらなる実施形態は、β－ラクタマーゼ阻害剤を投与する工程を含む。

【００４７】
＜引用による組み込み＞
本明細書で言及されるすべての公報、特許、および特許出願は、個々の公報、特許、特許出願が引用によって組み込まれるように具体的且つ個別に示される程度まで、引用によって本明細書に組み込まれる。
【図面の簡単な説明】
【００４８】
【図１】図１は、好中球減少性大腿部感染モデルにおける化合物１３５の活性を示す。
【発明を実施するための形態】
【００４９】
＜定義＞
本明細書と請求項で使用されているように、単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、特段の定めのない限り、複数の指示対象を含んでいる。
【００５０】
本明細書で使用されるような「約」との用語は、数値または数値範囲を参照する際、例えば、記載された値または記載された制限範囲の１０％以内、または５％以内の数値または数値範囲の変動率を可能にする。
【００５１】
成分パーセントはすべて、特段の定めのない限り、重量パーセントで与えられる。
【００５２】
ポリマーの平均分子量は、特段の定めのない限り、重量平均分子量である。
【００５３】
本明細書で使用されるように、「個体」（処置の対象として）は、哺乳動物と非哺乳動物の両方を意味する。哺乳動物は、例えば、ヒト；非ヒト霊長類、例えば類人猿およびサル；および非霊長類、例えば、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヒツジ、およびヤギ、を含む。非哺乳動物は、例えば、魚および鳥を含む。
【００５４】
用語「疾患」または「障害」あるいは「異常状態（ｍａｌｃｏｎｄｉｔｉｏｎ）」は、交換可能に使用され、細菌のＳＰａｓｅが、酵素に作用することによって治療上有益な効果が達成され得るように、疾患または異常状態に関係する生化学的メカニズムにおいて役割を果たす、疾患または疾病を指すために使用される。ＳＰａｓｅに「作用すること」は、ＳＰａｓｅに結合すること及び／又はＳＰａｓｅの生物活性を阻害することを含むことができる。
【００５５】
「有効な量」との表現は、障害を患う個体に対する治療について記載するために使用されるときに、個体の組織でＳＰａｓｅを阻害するか又はそうでなければそれに作用することに有効である本明細書に記載される化合物の量を指し、ここで障害に関係するＳＰａｓｅは活性であり、そのような阻害または他の作用は、有益な治療効果をもたらすのに十分な程度で生じる。
【００５６】
用語「実質的に（ｓｕｂｓｔａｎｔｉａｌｌｙ）」とは、本明細書で使用されるように、完全またはほぼ完全であることを意味し、例えば、成分が「実質的にない」組成物は、成分がまったくないか、あるいは存在しても組成物の関連するどの機能特性も影響を受けないような微量を含有するだけか、あるいは化合物が「実質的に純粋であり」、無視できる程度の不純物しか存在していない。
【００５７】
本明細書に記載される意味の範囲内での「処置すること（Ｔｒｅａｔｉｎｇ）」または「処置（ｔｒｅｔａｍｅｎｔ）」は、障害または疾患に関連する症状の緩和、これらの症状のさらなる進行または悪化の阻害、あるいは疾患または障害の予防または予防法、あるいは疾患または障害の治癒を指す。同様に、本明細書で使用されるように、化合物の「有

効な量」または「治療上有効な量」とは、全体的または部分的に、障害または疾患に関連する症状を緩和する、あるいはこれらの症状のさらなる進行または悪化を止めるまたは遅らせる、あるいは障害または疾病を予防する又は予防法を提供する量を指す。「治療上有効な量」とは、所望の治療結果を達成するために、必要な投与回数および期間の有効な量を指す。治療上有効な量は、治療上有効な効果が本明細書に記載された化合物の有毒または有害な効果を上回る量でもある。

【００５８】

「化学的に実行可能な」とは、結合配置、または一般に理解されている有機構造の原則が破られない化合物を意味し、例えば、自然界に存在しない五価の炭素原子を特定の状況下で含む請求項の定義内の構造は、請求項内にはないことが理解されよう。こうした実施形態のすべてにおいて、本明細書で開示された構造は、「化学上実現可能な」構造のみを含むよう意図されており、例えば、可変の原子または基を用いて示された構造で、化学的に実現可能ではないいかなる列挙された構造も本明細書で開示または主張することを意図していない。

【００５９】

置換基が指定された同一性の原子「または単結合」であると明示されているとき、配置は、置換基が、指定された置換基に近接する基が化学上実現可能な結合配置で互いに直接結合する「単結合」であるときを指す。

【００６０】

特定の立体化学形態または異性体形態が具体的に指示されていない限り、構造のすべてのキラル形態、ジアステレオマー形態、ラセミ体形態が意図される。本明細書に記載された化合物は、濃縮のあらゆる程度での、記述から明らかなように、任意の又はすべての不斉原子での濃縮された又は分割された光学異性体を含み得る。ラセミ混合物とジアステレオマー混合物は両方とも、個々の光学異性体と同様に、それらのエナンチオマーまたはジアステレオマーのパートナーを実質的に含まないように分離または合成することができ、これらはすべて本発明の範囲内にある。

【００６１】

自然界における原子の自然発生する同位体分布とは異なる分子中の１つ以上の原子の同位体形態の包含は、分子の「同位体標識された形態」と呼ばれる。原子の具体的なの同位体形態が示されていない限り、原子のすべての同位体形態は、あらゆる分子の組成にオプションとして含まれる。例えば、分子中の水素原子またはそのセットは、水素の同位体形態のいずれか、すなわち、任意の組み合わせでのプロチウム（^{1}Ｈ）、ジューテリウム（^{2}Ｈ）、トリチウム（^{3}Ｈ）であり得る。同様に、分子中の炭素原子またはそのセットは、^{11}Ｃ、^{12}Ｃ、^{13}Ｃ、または^{14}Ｃなどの炭素の同位体形態のいずれかであり得るか、あるいは分子中の窒素原子またはそのセットは、^{13}Ｎ、^{14}Ｎ、または^{15}Ｎなどの窒素の同位体形態のいずれかであり得る。分子は、分子を構成する成分原子中に同位体形態のあらゆる組み合わせを含むことができ、分子を形成するすべての原子の同位体形態は独立して選択される。化合物の多重分子サンプルでは、すべての個々の分子が必ずしも同じ同位体組成を有しているわけではない。例えば、化合物のサンプルは、巨視的なサンプルを構築する分子のセットのわずかな一部分だけが放射性原子を含むトリチウムまたは^{14}Ｃ放射標識されたサンプルなどの、様々な異なる同位体組成を含む分子を含むことができる。

人為的に同位体濃縮されない多くの要素が、それら自体で^{14}Ｎおよび^{15}Ｎ、^{32}Ｓおよび^{34}Ｓなどの、自然発生する同位体形態の混合物であることも理解される。本明細書に列挙されるような分子は、分子中のそれぞれの位置でそのすべての構成要素の同位体形態を含むものとして定義される。当該技術分野で周知なように、同位体標識された化合物は、同位体標識された前駆体分子を交換することを除けば、化学合成の通常の方法によって調製することができる。放射性標識されたまたは安定した同位体は、原子炉中の前駆体核種の中性子吸収、サイクロトロン反応、または質量分析などの同位体分離による生成などの、当該技術分野に既知の方法によって得ることができる。同位体形態は、あらゆる特

定の合成経路における使用に必要とされる前駆体に組み込まれる。例えば、^{14}Ｃおよび^{3}Ｈは、原子炉で生成される中性子を使用して調製することができる。核変換後、^{14}Ｃおよび^{3}Ｈは前駆体分子に組み込まれ、その後、必要に応じてさらに合成される（ｅｌａｂｏｒａｔｉｏｎ）。

【００６２】

本明細書で使用されるような用語「アミノ保護基」または「Ｎ保護された」とは、合成手順中に望ましくない反応からアミノ基を保護し、それを後に除去してアミンを露出させることを意図している基を指す。一般に使用されるアミノ保護基は、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．；Ｗｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ，（３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，１９９９）に開示される。アミノ保護基は、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、ｔ－ブチルアセチル、２－クロロアセチル、２－ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、ｏ－ニトロフェノキシアセチル、α－クロロブチリル、ベンゾイル、４－クロロベンゾイル、４－ブロモベンゾイル、４－ニトロベンゾイルなどの、アシル基；ベンゼンスルホニル、ｐ－トルエンスルホニルなどの、スルホニル基；ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）、ｐ－クロロベンジルオキシカルボニル、ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル、ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル、２－ニトロベンジルオキシカルボニル、ｐ－ブロモベンジルオキシカルボニル、３，４－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、３，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、２，４－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、４－メトキシベンジルオキシカルボニル、２－ニトロ－４，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、３，４，５－トリメトキシベンジルオキシカルボニル、１－（ｐ－ビフェニリル）－１－メチルエトキシカルボニル、α，α－ジメチル－３，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、ｔ－ブチルオキシカルボニル（Ｂｏｃ）、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル（Ａｌｌｏｃ）、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル、２－トリメチルシリルエチルオキシカルボニル（Ｔｅｏｃ）、フェノキシカルボニル、４－ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル－９－メトキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）、シクロペンチロキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル（ａｄａｍａｎｔｙｌｏｘｙｃａｒｂｏｎｙｌ）、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニルチオカルボニルなどの、（保護されたアミンを有するウレタンを形成する）アルコキシカルボニル基またはアリールオキシカルボニル基；ベンジル、トリフェニルメチル、ベンジルオキシメチルなどの、アラルキル基；ならびにトリメチルシリルなどのシリル基、を含む。アミン保護基はまた、複素環にアミノ窒素を組み込む、フタロイルおよびジチオスクシンイミジル（ｄｉｔｈｉｏｓｕｃｃｉｎｉｍｉｄｙｌ）などの環状アミノ保護基を含む。典型的に、アミノ保護基は、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、ｔ－ブチルアセチル、フェニルスルホニル、Ａｌｌｏｃ、Ｔｅｏｃ、ベンジル、Ｆｍｏｃ、Ｂｏｃ、およびＣｂｚを含む。手元で（ａｔ ｈａｎｄ）合成手順に適切なアミノ保護基を選択する及び使用することは、十分当業者の範囲内にある。

【００６３】

用語「ヒドロキシル保護基」または「Ｏ保護された」は、本明細書に記載されるように、合成手順中に望ましくない反応からＯＨ基を保護し、それを後に除去してアミンを露出させることを意図している基を指す。一般に使用されるアミノ保護基は、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．；Ｗｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ，（３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，１９９９）に開示される。ヒドロキシル保護基は、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、ｔ－ブチルアセチル、２－クロロアセチル、２－ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、ｏ－ニトロフェノキシアセチル、α－クロロブチリル、ベンゾイル、４－クロロベンゾイル、４－ブロモベンゾイル、４－ニトロベンゾイルなどの、アシル基；ベンゼンスルホニル、ｐ

－トルエンスルホニルなどの、スルホニル基；ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）、ｐ－クロロベンジルオキシカルボニル、ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル、ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル、２－ニトロベンジルオキシカルボニル、ｐ－ブロモベンジルオキシカルボニル、３，４－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、３，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、２，４－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、４－メトキシベンジルオキシカルボニル、２－ニトロ－４，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、３，４，５－トリメトキシベンジルオキシカルボニル、１－（ｐ－ビフェニリル）－１－メチルエトキシカルボニル、α，α－ジメチル－３，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、ｔ－ブチルオキシカルボニル（Ｂｏｃ）、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル（Ａｌｌｏｃ）、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル、２－トリメチルシリルエチルオキシカルボニル（Ｔｅｏｃ）、フェノキシカルボニル、４－ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル－９－メトキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）、シクロペンチロキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニルチオカルボニルなどの、（保護されたアミンを有するウレタンを形成する）アシルオキシ基；ベンジル、トリフェニルメチル、ベンジルオキシメチルなどの、アラルキル基；ならびにトリメチルシリルなどのシリル基、を含む。手元で合成手順に適切なヒドロキシル保護基を選択する及び使用することは、十分当業者の範囲内にある。

【００６４】

一般に、「置換された」とは、本明細書に包含される水素原子への１つ以上の結合が、限定されないが、ハロゲン（つまり、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、およびＩ）などの非水素原子；ヒドロキシル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、Ｏ（カルボニル）基、カルボン酸、カルボン酸塩、およびカルボン酸エステルを含むカルボキシル基などの基における酸素原子；チオール基、アルキルおよびアリールスルフィド基、スルホキシド基、スルホン基、スルホニル基、およびスルホンアミド基などの基における硫黄原子；アミン、ヒドロキシルアミン、ニトリル、ニトロ基、Ｎ－オキシド、ヒドラジド、アジ化物、およびエナミンなどの基における窒素原子；および様々な他の基における他のヘテロ原子への１つ以上の結合と取り替えられる、本明細書で定義される有機基を指す。置換された炭素（または他の）原子に結合され得る置換基の限定しない例としては、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＲ’、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＣＮ、ＮＯ、NO_2、ONO_2、アジド、CF_3、OCF_3、Ｒ’、Ｏ（オキソ）、Ｓ（チオノ）、Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＳＲ’、ＳＯＲ’、SO_2R'、SO_2N（Ｒ’）$_2$、SO_3R'、Ｃ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｓ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、（CH_2）$_{0-2}$Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ’、（CH_2）$_{0-2}$Ｎ（Ｒ’）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｎ（Ｒ’）Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ’、Ｎ（Ｒ’）Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、Ｎ（Ｒ’）Ｎ（Ｒ’）ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$、Ｎ（Ｒ’）SO_2R'、Ｎ（Ｒ’）SO_2N（Ｒ’）$_2$、Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ’、Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｓ）Ｒ’、Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｎ（ＣＯＲ’）ＣＯＲ’、Ｎ（ＯＲ’）Ｒ’、Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＲ’）Ｒ’またはＣ（＝ＮＯＲ’）Ｒ’が挙げられ、ここでＲ’は、水素または炭素ベースの部分であり得、炭素ベースの部分はそれ自体がさらに置換され得る。

【００６５】

置換基は、例えばＦまたはＣｌなどの一価である場合、単結合によって置換している原子に結合される。置換基は、二価であるＯなどの一価を超える場合、１つを超える結合によって置換している原子に結合され得る、つまり、二価の置換基が二重結合によって結合され、例えば、Ｏで置換されたＣは、Ｃ＝Ｏであるカルボニル基を形成し、これは、「ＣＯ」、「Ｃ（Ｏ）」、または「Ｃ（＝Ｏ）」として書くことができ、ここでＣとＯは二重

結合される。炭素原子が二重結合酸素（＝Ｏ）基で置換されるとき、酸素置換基は「オキソ」基と呼ばれる。ＮＲなどの二価の置換基が炭素原子に二重結合されるとき、結果として生じるＣ（＝ＮＲ）基は「イミノ」基と呼ばれる。Ｓのような二価の置換基が炭素原子に二重結合される場合、結果として生じるＣ（＝Ｓ）基は「チオカルボニル」基と呼ばれる。

【００６６】

代替的に、Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）、またはＳ（Ｏ）$_2$などの二価の置換基は、２つの単結合によって２つの異なる炭素原子に結合可能である。例えば、二価の置換基であるＯは、２つの隣接する炭素原子のそれぞれに結合されて、エポキシド基を提供することができるか、あるいはＯは、隣接している又は隣接していない炭素原子間で「オキシ」基と呼ばれる架橋エーテル基を形成することができ、例えば、シクロヘキシル基の１，４－炭素に架橋して、［２．２．１］－オキサビシクロ系を形成する。さらに、（ＣＨ$_2$）$_n$または（ＣＲ’$_2$）$_n$などのリンカーによって、あらゆる置換基が炭素または他の原子に結合され得、ここでｎは１、２、３、またはそれ以上であり、Ｒ’はそれぞれ独立して選択される。

【００６７】

Ｃ（Ｏ）とＳ（Ｏ）$_2$の基は、炭素原子よりもむしろ窒素などの１つまたは２つのヘテロ原子に結合され得る。例えば、Ｃ（Ｏ）基が１つの炭素および１つの窒素原子に結合されるとき、結果として生じる基は「アミド」または「カルボキサミド」と呼ばれる。Ｃ（Ｏ）基が２つの窒素原子に結合されるとき、官能基は尿素と呼ばれる。Ｓ（Ｏ）$_2$基が１つの炭素および１つの窒素原子に結合されるとき、結果として生じるユニットは「スルホンアミド」と呼ばれる。Ｓ（Ｏ）$_2$基が２つの窒素原子に結合されるとき、結果として生じるユニットは「スルファミン酸」と呼ばれる。

【００６８】

他の置換された基と同様に、置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、およびシクロアルケニルの基は、水素原子への１つ以上の結合が、炭素原子への、または限定されないが、カルボニル（オキソ）、カルボキシル、エステル、アミド、イミド、ウレタン、およびウレアの基における酸素；およびイミン、ヒドロキシイミン、オキシム、ヒドラゾン、アミジン、グアニジン、およびニトリルにおける窒素などのヘテロ原子への、二重結合または三重結合を含む１つ以上の結合によって取り替えられる、基も含む。

【００６９】

置換されたシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールの基などの置換された環基は、水素原子への結合が炭素原子への結合と取り替えられる環および縮合環系も含む。したがって、置換されたシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールの基は、本明細書に定義されるようなアルキル、アルケニル、およびアルキニルの基で置換することもできる。

【００７０】

本明細書で使用されるように、用語「環系」は、１つ、２つ、３つ、またはそれ以上の環を含む部分を意味し、これは非環基または他の環系、あるいはその両方で置換され、完全に飽和されるか、部分的に飽和されるか、完全に不飽和であるか、または芳香族であり得、環系が１つを超える環を含むとき、環は、縮合、架橋、またはスピロの環であり得る。「スピロ環式」とは、当該技術分野で周知のように、２つの環が単一の四面体炭素原子で縮合される構造のクラスを意味する。

【００７１】

１つ以上の置換基を含む、本明細書に記載される基のいずれかに関して、当然のことながら、そのような基が、立体的に実際的ではない及び／又は合成的に実現可能ではない置換または置換パターンを含まないことが理解されよう。加えて、この開示された主題の化合物は、これらの化合物の置換から生じるすべての立体化学的異性体を含む。

【００７２】

本明細書に記載される化合物内の選択される置換基は、繰り返し使用できる程度に存在する。これに関連して、「繰り返し使用できる置換基」は、置換基が、それ自体の別の例、または最初の置換基をそれ自体列挙する別の置換基の例を列挙し得ることを意味している。そのような置換基の繰り返し使用できる性質のため、理論上、与えられた請求項には数多くの置換基が存在し得る。医薬品化学と有機化学の当業者は、そのような置換基の総数が、意図した化合物の望ましい特性によって合理的に制限されていることを理解している。そのような特性は、一例として、限定されないが、分子量、溶解度、または対数Ｐなどの物理的な特徴、意図した標的に対する活性などの適用性、および合成の容易性などの、実際的な特性を含む。

【００７３】

繰り返し使用できる置換基は、開示された主題の意図した態様である。医薬および有機化学の当業者は、そのような置換基の万能性を理解している。繰り返し使用できる置換基が開示された主題の請求項中に存在する程度まで、総数は上に明記されるように決定されなければならない。

【００７４】

アルキル基は、１から約２０の炭素原子、および典型的には１から１２の炭素、または幾つかの実施形態では１～８つの炭素原子を有する、直鎖と分枝鎖のアルキル基およびシクロアルキル基を含む。直鎖アルキル基の例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、およびｎ－オクチルの基などの１～８の炭素原子を有する基が挙げられる。分枝鎖アルキル基の例としては、限定されないが、イソプロピル、イソ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチル、ネオペンチル、イソペンチル、および２，２－ジメチルプロピルの基が挙げられる。本明細書に使用されるように、用語「アルキル」は、ｎ－アルキル、イソアルキル、およびアンテイソアルキル（ａｎｔｅｉｓｏａｌｋｙｌ）の基の他に、アルキルの他の分枝鎖形態も包含する。代表的な置換されたアルキル基は、上にリストされた基のいずれか、例えば、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、チオ、アルコキシ、およびハロゲンの基で１回以上置換され得る。

【００７５】

用語「アルキレン」とは、特段の定めのない限り、メチレン、エチレン、プロピレン、１－メチルプロピレン、２－メチルプロピレン、ブチレン、ペンチレンなどの、１～６の炭素原子の直鎖の飽和した二価炭化水素ラジカル、または１～６つの炭素原子の分枝鎖の飽和した二価炭化水素ラジカルを意味している。

【００７６】

用語「カルボニル」はＣ＝Ｏを意味している。

【００７７】

用語「カルボキシ」および「ヒドロキシカルボニル」は、ＣＯＯＨを意味している。

【００７８】

シクロアルキル基は、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルの基などの環状アルキル基である。幾つかの実施形態では、シクロアルキル基は、３から約８－１２までの環員（ｒｉｎｇ ｍｅｍｂｅｒｓ）を有し得るが、他の実施形態では、環状炭素原子の数は、３から４、５、６、または７までの範囲である。シクロアルキル基は、限定されないが、ノルボルニル、アダマンチル、ボルニル、カンフェニル（ｃａｍｐｈｅｎｙｌ）、イソカンフェニル（ｉｓｏｃａｍｐｈｅｎｙｌ）、およびカレニル（ｃａｒｅｎｙｌ）の基などの多環式シクロアルキル基と、限定されないが、デカリニル（ｄｅｃａｌｉｎｙｌ）などの縮合環とをさらに含む。シクロアルキル基はまた、上に定義されるような直鎖または分枝鎖のアルキル基で置換される環を含む。代表的な置換されたシクロアルキル基は、一置換され得るか、または限定されないが、２，２－、２，３－、２，４－、２，５－、または２，６－二置換されたシクロヘキシル基など、１回を超えて置換され得るか、あるいは例えば、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、チオ、アルコキシ、およびハロ

ゲンの基で置換され得る、一、二、または三置換されたノルボルニルまたはシクロヘプチルの基であり得る。用語「シクロアルケニル」とは、単独でまたは組み合わせて、環状アルケニル基を示している。

【００７９】

用語「炭素環式」、「カルボシクリル」、および「炭素環（ｃａｒｂｏｃｙｃｌｅ）」とは、例えば、シクロアルキル基またはアリール基などの、環の原子が炭素である環構造を示している。幾つかの実施形態では、炭素環は３～８の環員を有するが、他の実施形態では、環状炭素原子の数は４、５、６、または７である。特段別に定めのない限り、炭素環は、Ｎ－１の置換基もの多くの置換基で置換され得、ここでＮは、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アリール、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ニトロ、チオ、アルコキシ、およびハロゲンの基、あるいは上にリストされたような他の基を有する環状炭素の大きさである。カルボシクリル環は、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、またはアリール環であり得る。カルボシクリルは、単環式または多環式であり得、多環式の場合、環はそれぞれ独立して、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、またはアリール環であり得る。

【００８０】

シクロアルキルアルキルとも示される（シクロアルキル）アルキル基は、アルキル基の水素または炭素の結合が上で定義されるようなシクロアルキル基への結合と取り替えられる、上に定義されるようなアルキル基である。

【００８１】

アルケニル基は、少なくとも１つの二重結合が２つの炭素原子間に存在することを除いて、上に定義されるような直鎖または分枝鎖と環状アルキル基を含む。したがって、アルケニル基は、２から約２０の炭素原子、典型的には２から１２の炭素、または幾つかの実施形態では２～８の炭素原子を有する。例としては、限定されないが、とりわけ、ビニル、－ＣＨ＝ＣＨ（CH_3）、－ＣＨ＝Ｃ（CH_3）$_2$、－Ｃ（CH_3）＝CH_2、－Ｃ（CH_3）＝ＣＨ（CH_3）、－Ｃ（CH_2CH_3）＝CH_2、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、およびヘキサジエニルが挙げられる。

【００８２】

シクロアルケニル基は、２つの炭素間で少なくとも１つの二重結合を有するシクロアルキル基を含む。したがって、例えば、シクロアルケニル基は、限定されないが、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、およびシクロヘキサジエニルの基を含む。シクロアルケニル基は、３から約８－１２までの環員を有し得るが、他の実施形態では、環状炭素原子の数は３から５、６、または７までの範囲である。シクロアルキル基は、限定されないが、ノルボルニル、アダマンチル、ボルニル、カンフェニル、イソカンフェニル、およびカレニルの基などの多環式のシクロアルキル基、ならびに限定されないが、デカリニルなどの縮合環をさらに含むが、これらは環内に少なくとも１つの二重結合を含んでいる。シクロアルケニル基は、上に定義されるような直鎖または分枝鎖のアルキル基で置換される環を含む。

【００８３】

（シクロアルケニル）アルキル基は、アルキル基の水素または炭素の結合が上に定義されるようなシクロアルケニル基への結合と取り替えられる、上に定義されるようなアルキル基である。

【００８４】

アルキニル基は、少なくとも１つの三重結合が２つの炭素原子間に存在することを除いて、直鎖または分枝鎖のアルキル基を含む。したがって、アルキニル基は、２から約２０の炭素原子、典型的には２から１２の炭素、または幾つかの実施形態では２～８の炭素原子を有する。例としては、限定されないが、とりわけ、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｃ（CH_3）、－Ｃ≡Ｃ（CH_2CH_3）、－CH_2Ｃ≡ＣＨ、－CH_2Ｃ≡Ｃ（CH_3）、および－CH_2Ｃ≡Ｃ（CH_2CH_3）が挙げられる。

【００８５】
用語「ヘテロアルキル」は、単独で、または他の用語と組み合わされると、特段の定めのない限り、記載された数の炭素原子と、Ｏ、Ｎ、およびＳからなる群から選択される１つまたは２つのヘテロ原子とからなる安定した直鎖または分枝鎖のアルキル基を意味し、窒素原子と硫黄原子は随意に酸化され得、窒素ヘテロ原子は随意に四級化され得る。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の残りとそれが結合するフラグメントとの間を含む、ヘテロアルキル基のどの位置に置かれてもよく、同様に、ヘテロアルキル基における最も遠位の炭素原子に結合されてもよい。例としては以下が挙げられる：－Ｏ－CH_2－CH_2－CH_3、－CH_2－CH_2CH_2－ＯＨ、－CH_2－CH_2－ＮＨ－CH_3、－CH_2－Ｓ－CH_2－CH_3、－CH_2CH_2－Ｓ（＝Ｏ）－CH_3、および－CH_2CH_2－Ｏ－CH_2CH_2－Ｏ－CH_3。最大で２つのヘテロ原子、例えば、－CH_2－ＮＨ－OCH_3、または－CH_2－CH_2－Ｓ－Ｓ－CH_3が連続してもよい。

【００８６】
「ヘテロシクロアルキル」環は、少なくとも１つのヘテロ原子を含むシクロアルキル環である。ヘテロシクロアルキル環は、以下に記載される「ヘテロシクリル」とも呼ばれ得る。

【００８７】
用語「ヘテロアルケニル」は、単独で、または他の用語と組み合わされると、特段の定めのない限り、記載された数の炭素原子と、Ｏ、Ｎ、およびＳからなる群から選択される１つまたは２つのヘテロ原子とからなる安定した直鎖または分枝鎖の一不飽和または二不飽和の炭化水素基を意味し、窒素原子と硫黄原子は随意に酸化され得、窒素ヘテロ原子は随意に四級化され得る。最大で２つのヘテロ原子が連続的に置かれてもよい。例としては、－ＣＨ＝ＣＨ－Ｏ－CH_3、－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－ＯＨ、－CH_2－ＣＨ＝Ｎ－OCH_3、－ＣＨ＝ＣＨ－Ｎ（CH_3）－CH_3、－CH_2－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－ＳＨ、および－ＣＨ＝ＣＨ－Ｏ－CH_2CH_2－Ｏ－CH_3が挙げられる。

【００８８】
アリール基は、環にヘテロ原子を含まない環状の芳香族炭化水素である。したがって、アリール基は、限定されないが、フェニル、アズレニル、ヘプタレニル（ｈｅｐｔａｌｅｎｙｌ）、ビフェニル、インダセニル（ｉｎｄａｃｅｎｙｌ）、フルオレニル（ｆｌｕｏｒｅｎｙｌ）、フェナントレニル、トリフェニルエニル、ピレニル、ナフタセニル（ｎａｐｈｔｈａｃｅｎｙｌ）、クリセニル（ｃｈｒｙｓｅｎｙｌ）、ビフェニレニル（ｂｉｐｈｅｎｙｌｅｎｙｌ）、アントラセニル、およびナフチルの基を含む。幾つかの実施形態では、アリール基は、基の環部分に約６乃至約１４の炭素を含む。上に定義されるように、アリール基は非置換であるか、または置換され得る。代表的な置換されたアリール基は、一置換であり得るか、あるいは限定されないが、上にリストされた基などの炭素基または非炭素基で置換され得る、２－、３－、４－５－、または６－置換されたフェニルまたは２－８置換されたナフチル基など、１回を超えて置換され得る。

【００８９】
アラルキル基は、アルキル基の水素結合または炭素結合が上に定義されるようなアリール基への結合と取り替えられる、上に定義されるようなアルキル基である。代表的なアラルキル基は、ベンジルとフェニルエチルの基、および４－エチル－インダニルなどの縮合（シクロアルキルアリール）アルキル基を含む。アラルケニル基は、アルキル基の水素または炭素の結合が上に定義されるようなアリール基への結合と取り替えられる、上に定義されるようなアルケニル基である。

【００９０】
ヘテロシクリル基または用語「ヘテロシクリル」は、３つ以上の環員を含む芳香族または非芳香族の環化合物を含み、その１つ以上は、限定されないが、Ｎ、Ｏ、およびＳなどのヘテロ原子である。したがって、ヘテロシクリルは、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールであり得るか、あるいは多環式である場合は、そのあらゆる組み合わせであり得る。幾つかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、約３乃至２０の環員を含んでいるが

、他のそのような基は３乃至約１５の環員を有している。C_2－ヘテロシクリルとして指定されたヘテロシクリル基は、２つの炭素原子と３つのヘテロ原子を有する５環、２つの炭素原子と４つのヘテロ原子を有する６環などであり得る。同様に、C_4－ヘテロシクリルは、１つのヘテロ原子を有する５環、２つのヘテロ原子を有する６環などであり得る。ヘテロ原子の数と炭素原子数の数を足すと環原子の総数に等しい。ヘテロシクリル環は、１つ以上の二重結合をさらに含むことができる。ヘテロアリール環は、ヘテロシクリル基の一実施形態である。「ヘテロシクリル基」との語句は、縮合した芳香族基および非芳香族基を含む種を含んでいる縮合環種を含む。例えば、ジオキソラニル環とベンズジオキソラニル系（メチレンジオキシフェニル環系）は、両方とも本明細書の意味の範囲内のヘテロシクリル基である。この語句は、限定されないが、キヌクリジニル（ｑｕｉｎｕｃｌｉｄｙｌ）などのヘテロ原子を含む多環式の環系も含む。ヘテロシクリル基は、上で議論されるように、非置換であり得るか、または置換され得る。ヘテロシクリル基としては、限定されないが、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリル、ジヒドロインドリル、アザインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、アザベンズイミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イミダゾピリジニル、イソキサゾロピリジニル、チアナフタレニル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル、および、キナゾリニルの基が挙げられる。代表的な置換されたヘテロシクリル基は、一置換であり得るか、または限定されないが、２－、３－、４－、５－、あるいは６－置換された、ピペリジニルまたはキノリニルの基など、１回を超えて置換され得るか、あるいは上にリストされた基などの基で二置換され得る。

【００９１】

ヘテロアリール基は、５つ以上の環員を含む芳香族環化合物であり、その１つ以上は、限定されないが、Ｎ、Ｏ、およびＳなどのヘテロ原子であり、例えば、ヘテロアリール環は、５乃至約８－１２の環員を有することができる。ヘテロアリール基は、芳香性の電子構造を持つ様々なヘテロシクリル基である。C_2－ヘテロアリールとして指定されたヘテロアリール基は、２つの炭素原子と３つのヘテロ原子を有する５環、２つの炭素原子と４つのヘテロ原子を有する６環などであり得る。同様に、C_4－ヘテロアリールは、１つのヘテロ原子を有する５環、２つのヘテロ原子を有する６環などであり得る。ヘテロ原子の数と炭素原子数の数を足すと環原子の総数に等しい。ヘテロアリール基としては、限定されないが、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、インドリル、アザインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、アザベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イミダゾピリジニル、イソオキサゾロピリジニル、チアナフタレニル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル、およびキナゾリニルの基が挙げられる。ヘテロアリール基は、非置換であり得るか、あるいは上に議論されるような基で置換され得る。代表的な置換されたヘテロアリール基は、上にリストされた基などの基で１回以上置換され得る。

【００９２】

アリールとヘテロアリールの基のさらなる例としては、限定されないが、フェニル、ビフェニル、インデニル、ナフチル（１－ナフチル、２－ナフチル）、Ｎ－ヒドロキシテトラゾリル、Ｎ－ヒドロキシトリアゾリル、ｎ－ヒドロキシイミダゾリル、アントラセニル（１－アントラセニル、２－アントラセニル、３－アントラセニル）、チオフェニル（２－チエニル、３－チエニル）、フリル（２－フリル、３－フリル）、インドリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、キナゾリニル、フルオレニル、キサンテニル（ｘａｎｔｈｅｎｙｌ）、イソインダニル（ｉｓｏｉｎｄａｎｙｌ）、ベンズヒドリル、アクリジニル、チアゾリル、ピロリル（２－ピロリル）、ピラゾリル（３－ピラゾリル）、イミダゾ

リル（１－イミダゾリル、２－イミダゾリル、４－イミダゾリル、５－イミダゾリル）、トリアゾリル（１，２，３－トリアゾール－１－イル、１，２，３－トリアゾール－２－イル、１，２，３－トリアゾール－４－イル、１，２，４－トリアゾール－３－イル）、オキサゾリル（２－オキサゾリル、４－オキサゾリル、５－オキサゾリル）、チアゾリル（２－チアゾリル、４－チアゾリル、５－チアゾリル）、ピリジル（２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル）、ピリミジニル（２－ピリミジニル、４－ピリミジニル、５－ピリミジニル、６－ピリミジニル）、ピラジニル、ピリダジニル（３－ピリダジニル、４－ピリダジニル、５－ピリダジニル）、キノリル（２－キノリル、３－キノリル、４－キノリル、５－キノリル、６－キノリル、７－キノリル、８－キノリル）、イソキノリル（１－イソキノリル、３－イソキノリル、４－イソキノリル、５－イソキノリル、６－イソキノリル、７－イソキノリル、８－イソキノリル）、ベンゾ［ｂ］フラニル（２－ベンゾ［ｂ］フラニル、３－ベンゾ［ｂ］フラニル、４－ベンゾ［ｂ］フラニル、５－ベンゾ［ｂ］フラニル、６－ベンゾ［ｂ］フラニル、７－ベンゾ［ｂ］フラニル）、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］フラニル（２－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］フラニル）、３－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］フラニル）、４－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］フラニル）、５－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］フラニル）、６－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］フラニル）、７－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］フラニル））、ベンゾ［ｂ］チオフェニル（２－ベンゾ［ｂ］チオフェニル、３－ベンゾ［ｂ］チオフェニル、４－ベンゾ［ｂ］チオフェニル、５－ベンゾ［ｂ］チオフェニル、６－ベンゾ［ｂ］チオフェニル、７－ベンゾ［ｂ］チオフェニル）、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］チオフェニル（２－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］チオフェニル）、３－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］チオフェニル）、４－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］チオフェニル）、５－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］チオフェニル）、６－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］チオフェニル）、７－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］チオフェニル））、インドリル（１－インドリル、２－インドリル、３－インドリル、４－インドリル、５－インドリル、６－インドリル、７－インドリル）、インダゾール（１－インダゾリル、３－インダゾリル、４－インダゾリル、５－インダゾリル、６－インダゾリル、７－インダゾリル）、ベンズイミダゾリル（１－ベンズイミダゾリル、２－ベンズイミダゾリル、４－ベンズイミダゾリル、５－ベンズイミダゾリル、６－ベンズイミダゾリル、７－ベンズイミダゾリル、８－ベンズイミダゾリル）、ベンゾオキサゾリル（１－ベンゾオキサゾリル、２－ベンゾオキサゾリル）、ベンゾチアゾリル（１－ベンゾチアゾリル、２－ベンゾチアゾリル、４－ベンゾチアゾリル、５－ベンゾチアゾリル、６－ベンゾチアゾリル、７－ベンゾチアゾリル）、カルバゾリル（１－カルバゾリル、２－カルバゾリル、３－カルバゾリル、４－カルバゾリル）、５Ｈ－ジベンズ［ｂ，ｆ］アゼピン（５Ｈ－ジベンズ［ｂ，ｆ］アゼピン－１－イル、５Ｈ－ジベンズ［ｂ，ｆ］アゼピン－２－イル、５Ｈ－ジベンズ［ｂ，ｆ］アゼピン－３－イル、５Ｈ－ジベンズ［ｂ，ｆ］アゼピン－４－イル、５Ｈ－ジベンズ［ｂ，ｆ］アゼピン－５－イル）、１０，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ジベンズ［ｂ，ｆ］アゼピン（１０，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ジベンズ［ｂ，ｆ］アゼピン－１－イル、１０，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ジベンズ［ｂ，ｆ］アゼピン－２－イル、１０，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ジベンズ［ｂ，ｆ］アゼピン－３－イル、１０，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ジベンズ［ｂ，ｆ］アゼピン－４－イル、１０，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ジベンズ［ｂ，ｆ］アゼピン－５－イル）などが挙げられる。

【００９３】

ヘテロシクリルアルキル基は、上に定義されるようなアルキル基の水素または炭素の結合が上に定義されるようなヘテロシクリル基への結合と取り替えられる、上に定義されるようなアルキル基である。代表的なヘテロシクリルアルキル基としては、限定されないが、フラン－２－イルメチル、フラン－３－イルメチル、ピリジン－３－イルメチル、テトラヒドロフラン－２－イルエチル、およびインドール（ｉｎｄｏｌ）－２－イルプロピルが挙げられる。

【００９４】

ヘテロアリールアルキル基は、アルキル基の水素または炭素の結合が上に定義されるようなヘテロアリール基への結合と取り替えられる、上に定義されるようなアルキル基である。

【００９５】

用語「アルコキシ」は、上に定義されるように、シクロアルキル基を含む、アルキル基に結合された酸素原子を指す。直鎖アルコキシ基の例としては、限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチロキシ、ヘキシロキシなどが挙げられる。分枝鎖アルコキシの例としては、限定されないが、イソプロポキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、イソペンチロキシ、イソヘキシルオキシなどが挙げられる。環状アルコキシの例としては、限定されないが、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチロキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。アルコキシ基は、酸素原子に結合された１から約１２－２０までの炭素原子を含むことができ、さらに二重または三重結合を含むことができ、ヘテロ原子を含むこともできる。例えば、アリルオキシ基は、本明細書の意味の範囲内のアルコキシ基である。メトキシエトキシ基も、構造の２つの隣接する原子が置換される関連でメチレンジオキシ基であるように、本明細書の意味の範囲内のアルコキシ基である。

【００９６】

用語「チオアルコキシ」は、硫黄原子によって親の分子部分に結合された予め定義されたアルキル基を指す。

【００９７】

用語「グリコシルオキシオキシ」は、酸素原子によって親の分子部分に結合されたグリコシドを指す。

【００９８】

用語「アルコキシカルボニル」は、エステル基として表され、つまり、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの、カルボニル基によって親の分子部分に結合されたアルコキシ基である。

【００９９】

用語「ハロ」または「ハロゲン」または「ハロゲン化物」は、それら自体で、または別の置換基の一部として、特段の定めのない限り、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素の原子、好ましくは、フッ素、塩素、または臭素を意味する。

【０１００】

「ハロアルキル」基は、モノ－ハロアルキル基、すべてのハロ原子が同じであるか異なり得るポリ－ハロアルキル基、およびすべての水素原子がハロゲン原子と取り替えられる、フルオロなどのペル－ハロアルキル基を含む。ハロアルキルの例としては、トリフルオロメチル、１，１－ジクロロエチル、１，２－ジクロロエチル、１，３－ジブロモ－３，３－ジフルオロプロピル、ペルフルオロブチル（ｐｅｒｆｌｕｏｒｏｂｕｔｙｌ）などが挙げられる。

【０１０１】

「ハロアルコキシ」基は、モノ－ハロアルコキシ基、すべてのハロ原子が同じであるか異なり得るポリ－ハロアルコキシ基、およびすべての水素原子がハロゲン原子と取り替えられる、フルオロなどのペル－ハロアルコキシ基を含む。ハロアルコキシの例としては、トリフルオロメトキシ、１，１－ジクロロエトキシ、１，２－ジクロロエトキシ、１，３－ジブロモ－３，３－ジフルオロプロポキシ、ペルフルオロブトキシ（ｐｅｒｆｌｕｏｒｏｂｕｔｏｘｙ）などが挙げられる。

【０１０２】

用語「（C_x－C_y）ペルフルオロアルキル」は、ｘ＜ｙであるとき、最小限のｘ炭素原子と最大限のｙ炭素原子を有するアルキル基を意味し、水素原子はすべてフッ素原子と取り替えられる。好ましいのは－（C_1－C_6）ペルフルオロアルキルであり、より好ましいのは－（C_1－C_3）ペルフルオロアルキルであり、最も好ましいのは－CF_3である。

【０１０３】
用語「（C_x－C_y）ペルフルオロアルキル」は、ｘ＜ｙであるとき、最小限のｘ炭素原子と最大限のｙ炭素原子を有するアルキル基を意味し、水素原子はすべてフッ素原子と取り替えられる。好ましいのは－（C_1－C_6）ペルフルオロアルキレンであり、より好ましいのは－（C_1－C_3）ペルフルオロアルキレンであり、最も好ましいのは－CF_2－である。
【０１０４】
用語「アリールオキシ」と「アリールアルコキシ」はそれぞれ、酸素原子に結合されたアリール基とアルキル部分で酸素原子に結合されたアラルキル基を指す。例としては、限定されないが、フェノキシ、ナフチルオキシ、およびベンジルオキシが挙げられる。
【０１０５】
本明細書で使用されるように、「アシル」基との用語はカルボニル部分を含有する基を指し、該基はカルボニル炭素原子によって結合される。カルボニル炭素原子はまた、別の炭素原子にも結合され、これは、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルの基などの部分であり得る。カルボニル炭素原子が水素に結合される特殊な場合には、該基は、本明細書に定義されるような用語のアシル基である、「ホルミル」基である。アシル基は、カルボニル基に結合された０から約１２－２０までの追加の炭素原子を含むことができる。アシル基は、本明細書の意味の範囲内の二重または三重の結合を含むことができる。アクリロイル基はアシル基の一例である。アシル基は、本明細書の意味の範囲内のヘテロ原子を含むことができる。ニコチノイル（ｎｉｃｏｔｉｎｏｙｌ）基（ピリジル－３－カルボニル）基は、本明細書の意味の範囲内のアシル基の一例である。他の例としては、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチル、ピリジルアセチル（ｐｙｒｉｄｙｌａｃｅｔｙｌ）、シンナモイル（ｃｉｎｎａｍｏｙｌ）、およびアクリロイルの基などが挙げられる。カルボニル炭素原子に結合される炭素原子を含有する基は、ハロゲンを含むときに、「ハロアシル（ｈａｌｏａｃｙｌ）」基と呼ばれる。一例はトリフルオロアセチル基である。
【０１０６】
用語「アミン」は、例えば、式Ｎ（基）$_3$を有する、一級、二級、および三級のアミンを含み、基はそれぞれ独立して、例えば、アルキル、アリールなどの、Ｈまたは非Ｈであり得る。アミンは、限定されないが、Ｒ－NH_2、例えば、アルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン；ジアルキルアミン、ジアリールアミン、アラルキルアミン、ヘテロシクリルアミンなどの、Ｒがそれぞれ独立して選択される、R_2NH；およびトリアルキルアミン、ジアルキルアリールアミン、アルキルジアリールアミン、トリアリールアミンなどの、Ｒがそれぞれ独立して選択される、R_3Nを含む。用語「アミン」は、本明細書で使用されるようなアンモニウムイオンを含む。
【０１０７】
「アミノ」基は、形態－NH_2、－ＮＨＲ、－NR_2、－NR_3^+、－NR_3^+の置換基であり、Ｒはそれぞれ独立して選択され、プロトン化できない－NR_3^+を除いて、各々のプロトン化形態である。したがって、アミノ基で置換された化合物は、アミンとして見ることができる。本明細書の意味の範囲内の「アミノ基」は、一級、二級、三級、または四級のアミノ基であり得る。「アルキルアミノ」基は、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、およびトリアルキルアミノ基を含む。
【０１０８】
「アンモニウム」イオンは、非置換のアンモニウムイオンNH_4^+を含んでいるが、特段の定めのない限り、アミンのプロトン化された又は四級化された形態も含む。したがって、トリメチルアンモニウム塩酸塩と塩化テトラメチルアンモニウムは両方とも、アンモニウムイオンであり、本明細書の意味の範囲内でアミンである。
【０１０９】
用語「アミド（ａｍｉｄｅ）」（または「アミド（ａｍｉｄｏ）」）は、Ｃ－アミド基

とＮ－アミド基、つまり、それぞれ－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_2$基と－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ基を含む。したがって、アミド基は、限定されないが、主要なカルボキサミド基（－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$）およびホルムアミド基（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ）を含む。「カルボキサミド（ｃａｒｂｏｘａｍｉｄｏ）」または「アミノカルボニル」基は、式Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_2$の基であり、Ｒは、Ｈ、アルキル、アリルなどであり得る。

【０１１０】

用語「アジド」はＮ$_3$基を指す。「アジ化物」は有機的なアジ化物であるか、あるいはアジ化物（Ｎ$_3$$^-$）アニオンの塩であり得る。用語「ニトロ」は、有機部分に結合されたＮＯ$_2$基を指す。用語「ニトロソ」は、有機部分に結合されたＮＯ基を指す。硝酸塩との用語は、有機部分または硝酸（ＮＯ$_3$$^-$）アニオンの塩に結合されたＯＮＯ$_2$基を指す。

【０１１１】

用語「ウレタン」（「カルバモイル」または「カルバミル」）は、それぞれ、Ｎ－ウレタン基およびＯ－ウレタン基、即ち－ＮＲＣ（Ｏ）ＯＲおよび－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ$_2$の基を含む。

【０１１２】

用語「スルホンアミド（ｓｕｌｆｏｎａｍｉｄｅ）」（または「スルホンアミド（ｓｕｌｆｏｎａｍｉｄｏ）」）は、それぞれ、Ｓ－スルホンアミド基とＮ－スルホンアミド基、即ち－ＳＯ$_2$ＮＲ$_2$基と－ＮＲＳＯ$_2$Ｒ基を含む。したがって、スルホンアミド基としては、限定されないが、スルファモイル基（－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$）が挙げられる。式－Ｓ（Ｏ）（ＮＲ）－によって表わされる有機硫黄構造は、スルホキシミンを指すことが理解され、ここで酸素と窒素の原子の両方は、２つの炭素原子にも結合される硫黄原子に結合される。

【０１１３】

用語「アミジン」または「アミジノ」は、式－Ｃ（ＮＲ）ＮＲ$_2$の基を含む。典型的に、アミジノ基は－Ｃ（ＮＨ）ＮＨ$_2$である。

【０１１４】

用語「グアニジン」または「グアニジノ」は、式－ＮＲＣ（ＮＲ）ＮＲ$_2$の基を含む。典型的に、グアニジノ基は－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ$_2$である。

【０１１５】

用語「糖に由来する環」は、任意の糖の２つのヒドロキシル基から水素原子を取り除くことによって環を形成する化合物を指す。

【０１１６】

「塩」は、当業者に周知なように、対イオンと組み合わさって、イオン形態でカルボン酸、スルホン酸、またはアミンなどの有機化合物を含む。例えば、それらのアニオン形態の酸は、金属カチオンなどのカチオン、例えば、ナトリウム、カリウム；ＮＨ$_4$$^+$などのアンモニウム塩、またはテトラメチルアンモニウムなどのテトラアルキルアンモニウム塩を含む様々なアミンのカチオン、あるいはトリメチルスルホンイウムなどの他のカチオンなどを有する塩を形成することができる。「薬学的に許容可能な」または「薬理学的に許容可能な」塩は、ヒトによる消費を承認されており、塩化物塩またはナトリウム塩などの一般に無毒である、イオンから形成された塩である。「双性イオン」は、互いに平衡を保つ働きをする少なくとも２つのイオン化可能な基を有する分子中で形成され得るような分子内塩であり、イオン化可能な基の１つはアニオンを形成し、もう１つはカチオンを形成する。例えば、グリシンなどのアミノ酸は、両性イオンの形態で存在することができる。「双性イオン」は本明細書の意味の範囲内の塩である。本明細書に記載された化合物は塩の形態をとり得る。用語「塩」は、本明細書に記載される化合物である遊離酸または遊離塩基の付加塩を包含する。塩は「薬学的に許容可能な塩」であり得る。用語「薬学的に許容可能な塩」は、医薬用途で実用性を提供する範囲内の毒性プロファイルを有する塩を指す。薬学的に許容されない塩は、それにもかかわらず、高い結晶度などの特性を有し得、これは、例えば、本開示の化合物の合成、精製、または形成のプロセスにおける実用性などの、本開示の実施での実用性を有している。

【０１１７】
適切な薬学的に許容可能な酸付加塩は、無機酸または有機酸から調製され得る。無機酸の例としては、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸、およびリン酸が挙げられる。適切な有機酸は、例として、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、４－ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸（ｅｍｂｏｎｉｃ）（パモ酸（ｐａｍｏｉｃ））、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ステアリン酸、アルギン酸、β－ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクタル酸、およびガラクツロン酸を含む、有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族、複素環、カルボキシ、およびスルホンのクラスから選択され得る。薬学的に許容されない酸付加塩の例としては、例えば、過塩素酸塩とテトラフルオロホウ酸塩が挙げられる。

【０１１８】
本開示の化合物の適切な薬学的に許容可能な塩基付加塩は、例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、および亜鉛塩などの、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、および遷移金属塩を含む金属塩を含んでいる。薬学的に許容可能な塩基付加塩はまた、例えば、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（Ｎ－メチルグルカミン）、およびプロカインなどの、塩基性アミンから作られた有機塩を含む。薬学的に許容されない塩基付加塩の例としては、リチウム塩とシアン酸塩が挙げられる。薬学的に許容されない塩は、薬剤としては一般に有用ではないが、そのような塩は、例えば、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物の合成、例えば、再結晶によるそれらの精製における中間体として有用であり得る。これらの塩はすべて、例えば、適切な酸または塩基を、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）による化合物と反応させることによって、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）による対応する化合物から、従来の手段によって調製され得る。用語「薬学的に許容可能な塩」は、無毒の無機または有機の酸及び／又は塩基付加塩を指し、例えば、本明細書に引用によって組み込まれる、Ｌｉｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓａｌｔ Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｂａｓｉｃ Ｄｒｕｇｓ（１９８６），Ｉｎｔ Ｊ．Ｐｈａｒｍ．，３３，２０１－２１７を参照されたい。

【０１１９】
「水和物」は水分子を有する組成物中に存在する化合物である。組成物は、一水和物または二水和物などの化学量論量で水を含むことができるか、またはランダムな量で水を含むことができる。この用語が本明細書で使用されるとき、「水和物」は、固体形態を指す、つまり、水溶液中の化合物は、水和され得るが、本明細書に使用されるような水和物ではない。

【０１２０】
「溶媒和物」は、水以外の溶媒が水に取って代わる以外は同様の組成物である。例えば、メタノールまたはエタノールは「アルコラート」を形成することができ、これは再度、化学量論的または非化学量論的であり得る。この用語が本明細書で使用されるとき、「溶媒和物」は固体形態を指す、つまり、溶媒における溶液中の化合物は、溶媒和され得るが、本明細書に使用されるような溶媒和物ではない。

【０１２１】
「プロドラッグ」は、当業者に周知なように、患者に投与することができる物質であり、該物質は、酵素などの患者の身体内での生化学物質の作用によってインビボで有効活性

成分に変換される。プロドラッグの例としては、ヒトや他の哺乳動物の血流で見られるような内因性のエステラーゼによって加水分解することができるカルボン酸基のエステルが挙げられる。プロドラッグのさらなる例としては、対応するボロン酸を提供するために生理学的条件下で加水分解され得るボロン酸エステルが挙げられる。適切なプロドラッグ誘導体の選択と調製のための従来の手順は、例えば、「Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ」, ｅｄ. Ｈ. Ｂｕｎｄｇａａｒｄ, Ｅｌｓｅｖｉｅｒ, １９８５に記載されている。

【０１２２】

加えて、本開示の特徴または態様がマーカッシュ群の観点から記載されている場合、当業者は、本記載の化合物がマーカッシュ群の任意の個々のメンバーまたはメンバーのサブグループの観点からも記載されていることを認識するであろう。例えば、Ｘが、臭素、塩素、およびヨウ素からなる群から選択されるものとして記載されている場合、Ｘが臭素である請求項やＸが臭素および塩素である請求項は十分に記載されている。さらに、本開示の特徴あるいは態様がマーカッシュ群の観点から記載されている場合、当業者は、マーカッシュ群の個々のメンバーまたはメンバーのサブグループの組み合わせの観点からも記載されていることを認識するであろう。したがって、例えば、Ｘが、臭素、塩素、およびヨウ素からなる群から選択されるものとして記載され、Ｙが、メチル、エチル、およびプロピルからなる群から選択されるものとして記載されている場合、Ｘが臭素であり、Ｙがメチルである請求項は十分に記載されている。

【０１２３】

必然的に整数である変数の値、例えば、アルキル基における炭素原子の数または環上の置換基の数が、例えば、０－４の範囲と記載されている場合、それが意味しているのは、値が０から４の間、つまり、０、１、２、３、または４を含む整数であり得ることである。

【０１２４】

様々な実施形態では、本発明の方法で使用されるような化合物または化合物のセットは、上記のリストされた実施形態の組み合わせ及び／又は部分的組み合わせのいずれか１つであり得る。

【０１２５】

様々な実施形態では、実施例のいずれかで示される、または典型的な化合物中の化合物が提供される。開示されたカテゴリーあるいは実施形態のいずれかに条件が当てはめられることがあり、上に開示された他の実施形態または種のいずれか１つ以上は、そのようなカテゴリーまたは実施形態から除外されることもある。

【０１２６】

本開示はさらに、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）による分離された化合物を包含する。「分離された化合物（ｉｓｏｌａｔｅｄ ｃｏｍｐｏｕｎｄ）」いう表現は、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物、または式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）による化合物の混合物の調製物を指し、ここで分離された化合物は、化合物の合成において使用される試薬、及び／又は形成される副産物から分離されている。「分離された（ｉｓｏｌａｔｅｄ）」は、調製物が、技術的に純粋（均質）であるが、治療上使用され得る形態で配合するのに十分に純粋であることを意味していない。好ましくは、「分離された化合物」は、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物、または式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）による化合物の混合物の調製物を指し、これは、総重量の少なくとも１

０重量パーセントの量で式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）による命名化合物または化合物の混合物を含む。好ましくは、調製物は、総重量の少なくとも５０重量パーセント；より好ましくは総重量の少なくとも８０重量パーセント；および最も好ましくは調製物の全重量の少なくとも９０重量パーセント、少なくとも９５重量パーセント、または少なくとも９８重量パーセントの量で、命名化合物または化合物の混合物を含む。

【０１２７】

本明細書に記載される化合物および中間体は、それらの反応混合物から分離され、濾過、液液抽出、固相抽出、蒸留、再結晶化、あるいはフラッシュカラムクロマトグラフィーまたはＨＰＬＣを含む、クロマトグラフィーなどの、標準的な技術によって精製され得る。

【０１２８】

＜本明細書に記載された化合物中の異性と互変異性＞

＜互変異性＞

本開示内において、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物、またはそれらの塩が、互変異性の現象を示し得、それによって、２つの化学化合物は、いずれかが共有結合を形成する２つの原子間の水素原子を交換することによって容易な相互転換が可能となることを理解されるべきである。互変異性化合物は、互いに対して平衡移動状態で存在するため、同じ化合物の異なる異性体型とみなされ得る。本明細書内の化式での描写が、考えられ得る互変異性型の１つのみを表わすことを理解されるべきである。しかしながら、本開示が、あらゆる互変異性型を包含し、化式内で利用される１つの互変異性型に限定されないことも理解されるべきである。本明細書内の化式は、考えられ得る互変異性型の１つのみを表わすことができ、本明細書が、本明細書の図表で示すのに都合の良いこれらの形態だけではなく、描かれた化合物のすべての考えられ得る互変異性型も包含することが理解されるべきである。例えば、互変異性は、波線で示されるように結合されたピラゾリル基によって示され得る。両方の置換基は４－ピラゾリル基と呼ばれ得るが、異なる窒素原子が各構造で水素原子を有することは明白である。

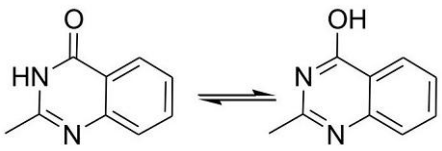
【０１２９】

【化１６】

このような互変異性はまた、３－メチル、５－メチル、または３，５－ジメチルピラゾールなどの置換されたピラゾールとともに生じ得る。互変異性の別の例は、環窒素原子に隣接する環酸素原子を有する複素環式化合物で見られるような、アミド－イミド（環状の場合、ラクタム－ラクチム）互変異性である。例えば、平衡：

【０１３０】

【化１７】



は互変異性の一例である。したがって、１つの互変異性体として本明細書で描かれた構造は、他の互変異性体をさらに含むことを意図している。

【０１３１】

＜光学異性＞

本開示の化合物が１つ以上のキラル中心を含有している場合、化合物は、純粋なエナン

チオマー形態またはジアステレオマー形態中に又はラセミ混合物として存在することもあれば、純粋なエナンチオマー形態またはジアステレオマー形態あるいはラセミ混合物として分離されることもある。したがって、本開示は、本明細書に記載された化合物のあらゆる考えられ得るエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、またはその混合物を含む。

【０１３２】

キラル中心の存在に起因する異性体は、「エナンチオマー」と呼ばれる１対の重ねることができない（ｎｏｎ－ｓｕｐｅｒｉｍｐｏｓａｂｌｅ）異性体を含む。純粋な化合物の単一のエナンチオマーは光学活性である、つまり、それらは、直線偏光の平面を回転させることができる。単一のエナンチオマーは、カーン・インゴルド・プレローグ順位則（Ｃａｈｎ－Ｉｎｇｏｌｄ－Ｐｒｅｌｏｇ ｓｙｓｔｅｍ）に従って指定される。置換基の優先度は原子量に基づいてランク付けされ、系統的な手順によって決定される、よい高い原子量は、より優先度が高い。４つのグループの優先度順位が決定されると、分子は、最低順位のグループがビューアーから離れて示されるように方向づけられる。その後、他のグループのランクの降順は、時計回りに進む場合には分子は（Ｒ）と指定され、反時計回りに進む場合には分子は（Ｓ）と指定される。以下の例において、カーン・インゴルド・プレローグ順位則のランク付けは、Ａ＞Ｂ＞Ｃ＞Ｄである。最下位の原子であるＤは、ビューアーから離れて方向づけられる。

【０１３３】

【化１８】

(R) 構成　　(S) 構成

本開示は、ジアステレオマーの他に、それらのラセミ体および分解されたジアステレオマーとして純粋な及びエナンチオマーとして純粋なその形態および塩を包含することを意図としている。ジアステレオマー対は、順相クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー、および結晶化を含む、既知の分離技術によって分解され得る。

【０１３４】

「分解された光学異性体」は、同じ式の対応する光学異性体から実質的に精製された化合物を意味する。好ましくは、分解された異性体は、少なくとも約８０重量％、より好ましくは少なくとも９０重量％、さらにより好ましくは少なくとも９８重量％、最も好ましくは少なくとも約９９重量％純粋である。

【０１３５】

分解された光学異性体は、周知のキラル分離技術によってからラセミ混合物から精製されてもよい。１つのこのような方法に従って、本明細書に記載される化合物のラセミ混合物またはそのキラル中間体は、カラムのＤＡＩＣＥＬ（登録商標）ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ファミリーのシリーズのメンバー（Ｄａｉｃｅｌ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ，Ｌｔｄ．，Ｔｏｋｙｏ，Ｊａｐａｎ）などの適切なキラルのカラムを使用して、ＨＰＬＣによって９９％重量純粋な光学異性体へと分離される。カラムは、製造業者の指示に従って操作される。

【０１３６】

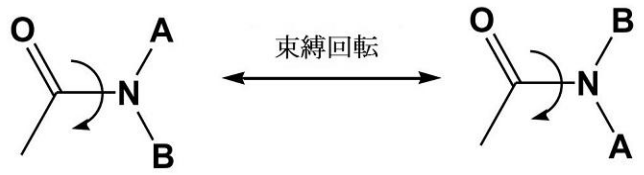
＜回転異性＞

（以下に例証されるように）アミド結合連鎖のまわりの制限された回転の化学的性質（つまり、Ｃ－Ｎ結合に対して幾らかの二重結合特性を与える共鳴）が原因で、別々の回転異性体種を観察することが可能であり、状況によっては、そのような種を分離することさえ可能であることが理解される（以下を参照）。アミド窒素上の立体容積または置換基を

含む特定の構造要素は、化合物が、単一の安定した回転異性体として分離され、永久に存在し得る程度まで、回転異性体の安定性を高め得ることがさらに理解される。したがって、本開示は、癌または他の増殖性疾患の状態の処置において生物学的に活性である式（Ｉ）のあらゆる考えられ得る安定した回転異性体を含む。

【０１３７】

【化１９】



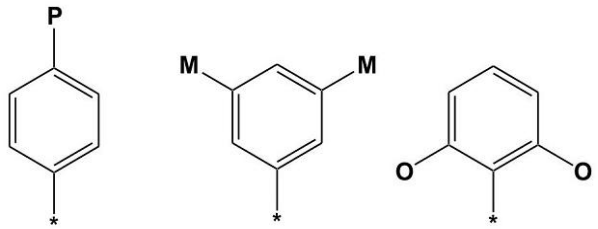
【０１３８】

＜位置異性＞

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、芳香族環上に置換基の特定の空間的配置を有しており、これは、化合物のクラスによって実証される構造活性の関係性に関連する。しばしば、このような置換配置は番号方式によって表示されるが、番号方式は、異なる環系間で一貫していないことが多い。６員の芳香族系では、空間的配置は、以下に示されるように、１，４－置換については「パラ（ｐａｒａ）」、１，３－置換については「メタ（ｍｅｔａ）」、１，２－置換については「オルト（ｏｒｔｈｏ）」など共通の用語によって指定される。

【０１３９】

【化２０】



【０１４０】

様々な実施形態では、化合物または化合物のセットは、本発明の化合物中にあるように、または本発明の方法で使用されるように、上記のリストされた実施形態の組み合わせ及び／又は部分的組み合わせのいずれか１つであり得る。

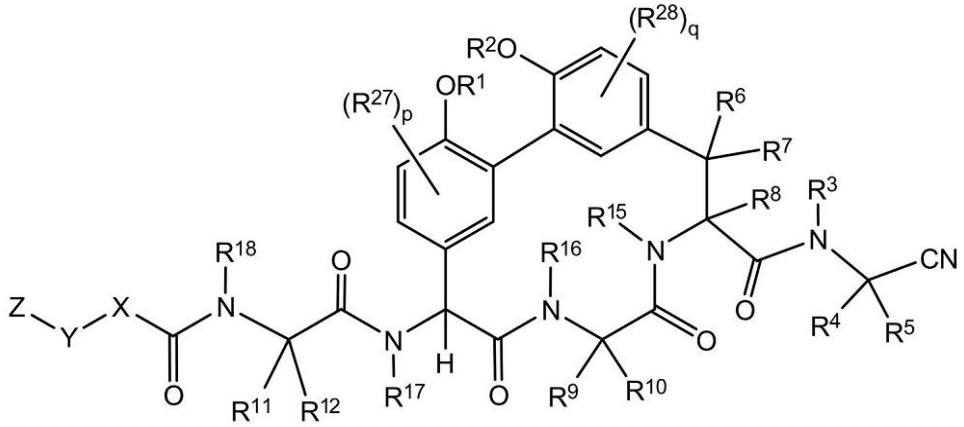
【０１４１】

＜化合物＞

一態様において、本明細書には、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグが記載され：

【０１４２】

【化２１】



式(I);

式中、
R^1およびR^2はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－CH_2CH（OH）CH_2NH_2、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－CH_2C（O）NH_2、－CH_2C（O）N（H）CH_2CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、または－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；
R^3は、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^4は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OH、－（C_3－C_6）シクロアルキル、または－C（O）NH_2であり；またはR^3およびR^4は組み合わされて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^5は、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；またはR^4とR^5およびそれらが結合される炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；
R^6、R^7、およびR^8はそれぞれ独立して、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^9は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；
R^{10}は、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{11}およびR^{12}はそれぞれ独立して、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル－CO_2H、－（C_1－C_6）アルキル－S（O）－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）CH＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）C（NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－N（H）ヘテロシクロアルキル、または－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；またはR^{11}およびR^{18}は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し、およびR^{12}はHであり；
R^{15}、R^{16}、R^{17}、およびR^{18}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり；

Xは、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_6－C_{10}）アリール－、または－SO_2（C_1－C_6）アルキル－であり；
Yは、単結合、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－O（C_6－C_{10}）アリール－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_6）アルキル－　－C（O）（C_1－C_6）アルキル－、－S（C_1－C_6）アルキル－、－SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－C（O）NH（C_1－C_6）アルキル－、－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換された－C（O）N（R^{24}）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）C（O）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）SO_2アリール－、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
Zは、H、ハロゲン、－NH_2、－CN、－CF_3、－CO_2H、－（C_1－C_{12}）アルキル、－（C_2－C_{12}）アルケニル、－（C_2－C_{12}）アルキニル、－C（O）N$R^{25}R^{26}$、－O－（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_{12}）アルキル、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル、
－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
R^{21}およびR^{22}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－CO_2H、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、－C（O）N（R^{31}）$_2$、または－SO_2N（R^{31}）$_2$であり；またはR^{21}とR^{22}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{31}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；または２つのR^{31}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{23}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{24}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{25}およびR^{26}はそれぞれ独立して、Hまたは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルであり；またはR^{25}とR^{26}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{27}はそれぞれ独立して、ハロゲン、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、または随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルであり；
R^{28}はそれぞれ独立して、ハロゲン、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、または随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルであり；
ｐは、０、１、または２であり；および
ｑは、０、１、または２である。

【０１４３】

一実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^6、R^7、およびR^8はＨである。

【０１４４】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{15}およびR^{16}はＨである。

【０１４５】

一実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{17}はシクロプロピ

ルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23}である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}はＨである。

【０１４６】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{18}はＨである。

【０１４７】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{3}はＨである。

【０１４８】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{5}はＨである。

【０１４９】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{4}はＨである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{4}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{4}は－ＣＨ$_3$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{4}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{4}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＨである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{4}は－ＣＨ$_2$ＯＨである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{4}は－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{4}はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{4}は－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$である。

【０１５０】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、およびＲ^{5}はＨである。

【０１５１】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{4}とＲ^{5}およびそれらが結合される炭素原子は、シクロプロピル環を形成する。

【０１５２】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{10}はＨである。

【０１５３】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{10}はＨであり、Ｒ^{9}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{10}はＨであり、Ｒ^{9}は－ＣＨ$_3$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{10}はＨであり、Ｒ^{9}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{10}はＨであり、Ｒ^{9}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{10}はＨであり、Ｒ^{9}は－ＣＨ$_2$Ｆである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{10}はＨであり、Ｒ^{9}は－ＣＨＦ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{10}はＨであり、Ｒ^{9}は－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{10}はＨであり、Ｒ^{9}はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{10}はＨであり、Ｒ^{9}はＨである。

【０１５４】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨである。

【０１５５】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_3$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＯＨ

である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2CNである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}はＨである。

【０１５６】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{11}およびR^{18}は組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環が形成され、およびR^{12}はＨである。

【０１５７】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、ｐは１であり、R^{27}はハロゲンである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、ｐは１であり、R^{27}は随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、ｑは０であり、ｐは１であり、およびR^{27}はハロゲンである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、ｑは０であり、ｐは１であり、およびR^{27}は随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、ｑは１であり、R^{28}はハロゲンである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、ｑは１であり、R^{28}は随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは１であり、およびR^{28}はハロゲンである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは１であり、およびR^{28}は随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルである。

【０１５８】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは０である。

【０１５９】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。別の実施形態では

、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ、－$CH_2CH_2NH_2$である。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。

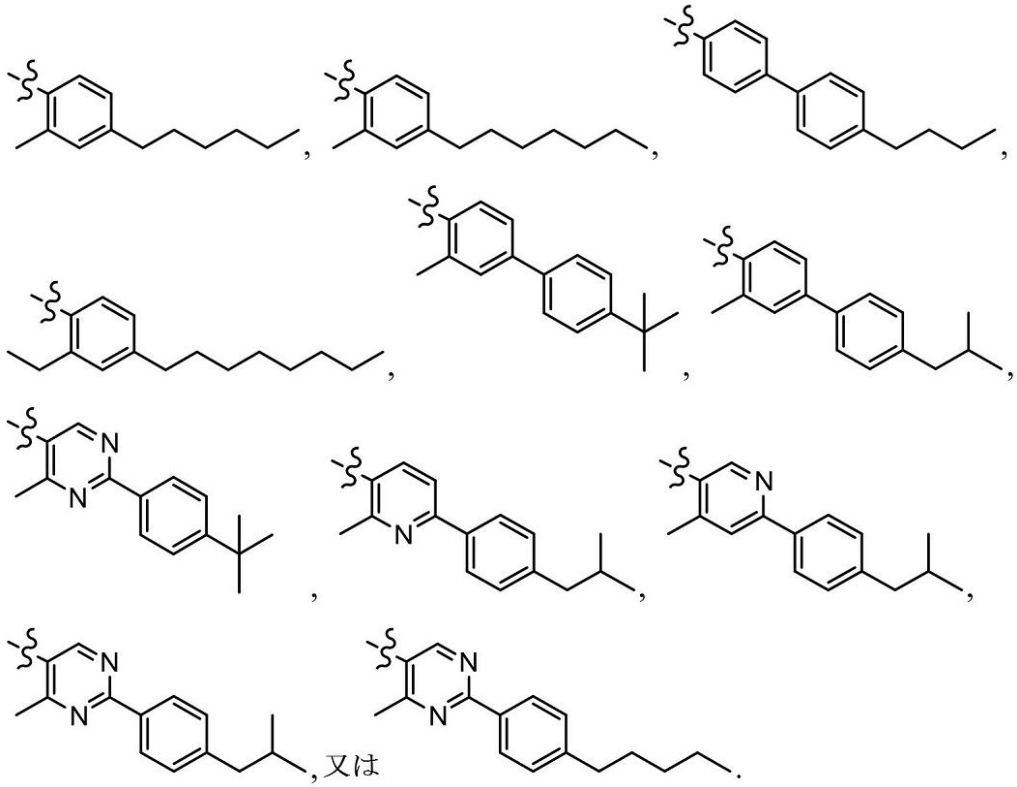
【０１６０】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（C_1－C_6）アルキルで１回または２回置換されるヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（C_1－C_6）アルキルで１回置換されるヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたピリジンまたは随意に置換されたピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（C_1－C_6）アルキルで１回または２回置換されるピリジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（C_1－C_6）アルキルで１回置換されるピリジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいはメチルで１回または２回置換されるピリジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（C_1－C_6）アルキルで１回または２回置換されるピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（C_1－C_6）アルキルで１回置換されるピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいはメチルで１回または２回置換されるピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで１回置換されるピリジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで１回置換されるピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで２回置換されるピリミジンである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｎ（Ｈ）－（C_1－C_6）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚは－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（C_1－C_8）アルキルで１回または２回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、またはｔｅｒｔ－ブチルで１回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで１回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで１回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで１回置換されるフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉ

）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、－Ｘ－Ｙ－Ｚは、

【０１６１】

【化２２】



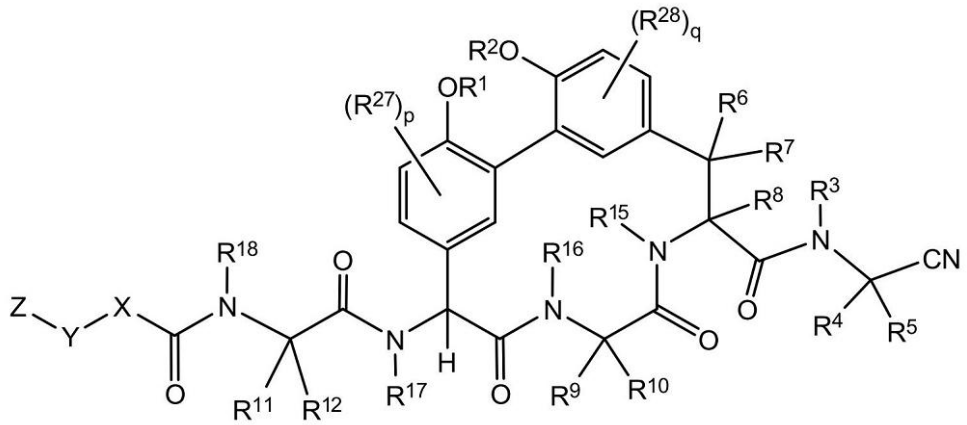
である。

【０１６２】

一態様において、本明細書には、式（Ｉ’）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグが記載され：

【０１６３】

【化２３】



式(I');

式中、

Ｒ^{1}およびＲ^{2}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ヘテロシクロアルキル）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＣＨ$_2$Ｃ

N、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル，－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、（C_1－C_6）ヘテロアルキルまたは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；
R^3は、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^4は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OH、－（C_3－C_6）シクロアルキル、または－C（O）NH_2であり；またはR^3およびR^4は組み合わされて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^5は、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；またはR^4とR^5およびそれらが結合される炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；
R^6、R^7、およびR^8はそれぞれ独立して、H、フルオロ、ヒドロキシル、アミノ、随意に置換されたアルキルまたはヘテロアルキルまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^9は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；
R^{10}は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；またはR^9およびR^{10}は組み合わされて、ヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキルの環を形成し；
R^{11}およびR^{12}はそれぞれ独立して、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル－CO_2H、－（C_1－C_6）アルキル－S（O）－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）CH＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－C（NH_2）＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）C（NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）$SO_2NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－S（O）－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）CH＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）C（NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－N（H）ヘテロシクロアルキル、または－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；またはR^{11}およびR^{18}は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し、およびR^{12}はHであり；
R^{15}、R^{16}、R^{17}、およびR^{18}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり；
Xは、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_6－C_{10}）アリール－、または－SO_2（C_1－C_6）アルキル－であり；
Yは、単結合、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－O（C_6－C_{10}）アリール－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_6）アルキル－　－C（O）（C_1－C_6）アルキル－、－S（C_1－C_6）アルキル－、－SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－C（O）NH（C_1－C_6）アルキル－、－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置

換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{24}）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ^{24}）ＳＯ$_2$アリール－、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｚは、Ｈ、ハロゲン、－ＮＨ$_2$、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＣＯ$_2$Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{12}$）アルケニル、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{12}$）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル、
－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｒ^{21}およびＲ^{22}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｒ^{31}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{31}）$_2$、または－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{31}）$_2$であり；またはＲ^{21}とＲ^{22}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{31}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；または２つのＲ^{31}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{23}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
Ｒ^{24}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
Ｒ^{25}およびＲ^{26}はそれぞれ独立して、Ｈまたは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；またはＲ^{25}とＲ^{26}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{27}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、－ＮＣ（Ｏ）Ｒ^{23}、－ＮＣ（Ｏ）ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、または－Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
Ｒ^{28}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、－ＮＣ（Ｏ）Ｒ^{23}、－ＮＣ（Ｏ）ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、または－Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
ｐは、０、１、または２であり；および
ｑは、０、１、または２である。

【０１６４】

一実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｒ^6、Ｒ^7、およびＲ^{8}はＨである。

【０１６５】

別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｒ^{15}およびＲ^{16}はＨである。

【０１６６】

一実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－ＣＨ$_3$である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23}である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨである。別の実施形態では、式（Ｉ’）

の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{17}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{17}はＨである。

【０１６７】

別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{18}はＨである。

【０１６８】

別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^3はＨである。

【０１６９】

別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^5はＨである。

【０１７０】

別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^4はＨである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^4は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^4は－CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^4は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^4は－（C_1－C_6）アルキル－ＯＨである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^4は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^4は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^4はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^4は－Ｃ（Ｏ）NH_2である。

【０１７１】

別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^3、R^4、およびR^5はＨである。

【０１７２】

別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^4とR^5およびそれらが結合される炭素原子は、シクロプロピル環を形成する。

【０１７３】

別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{10}はＨである。

【０１７４】

別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－（C_1－C_6）ハロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－CH_2Fである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－CHF_2である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9はＨである。

【０１７５】

別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{12}はＨである。

【０１７６】

別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり

、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－CH_2CNである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－CH_2CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}はＨである。

【０１７７】

別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^{11}およびR^{18}は組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環が形成され、およびR^{12}はＨである。

【０１７８】

別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、ｐは１であり、R^{27}はハロゲンである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、ｐは１であり、R^{27}は随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、ｑは０であり、ｐは１であり、およびR^{27}はハロゲンである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、ｑは０であり、ｐは１であり、およびR^{27}は随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、ｑは１であり、R^{28}はハロゲンである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、ｑは１であり、R^{28}は随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは１であり、およびR^{28}はハロゲンである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは１であり、およびR^{28}は随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルである。

【０１７９】

別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは０である。

【０１８０】

別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ、－ＣＨ

$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。さらなる実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり、Ｒ^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$であり、Ｒ^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。さらなる実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。

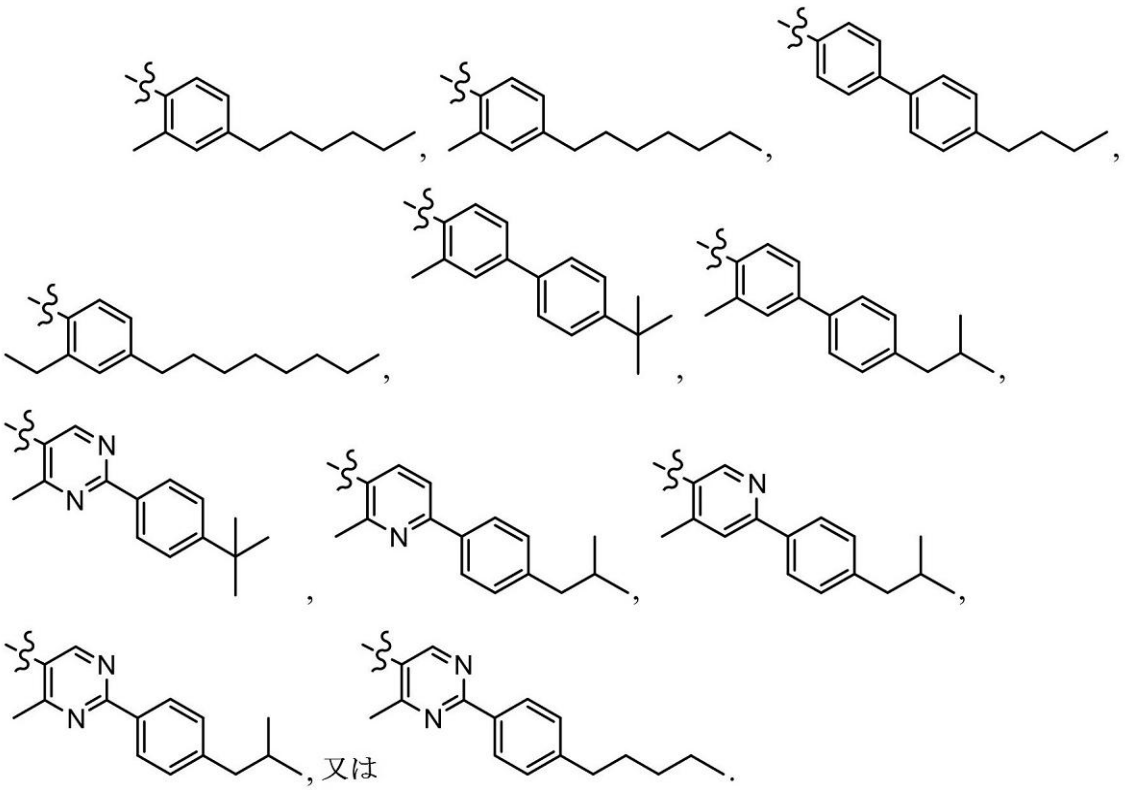
【０１８１】

別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルで１回または２回置換されるヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルで１回置換されるヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｘは，随意に置換されたピリジンまたは随意に置換されたピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルで１回または２回置換されるピリジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルで１回置換されるピリジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいはメチルで１回または２回置換されるピリジンである。さらなる実施形態では、Ｘ式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルで１回または２回置換されるピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルで１回置換されるピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいはメチルで１回または２回置換されるピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで１回置換されるピリジンである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｎ（Ｈ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$）アルキルで１回または２回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、またはｔｅｒｔ－ブチルで１回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで１回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで１回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで１回置換されるフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物が

あり、式中、Ｚはハロゲンである。別の実施形態では、式（Ｉ’）の化合物があり、式中、－Ｘ－Ｙ－Ｚは、

【０１８２】

【化２４】



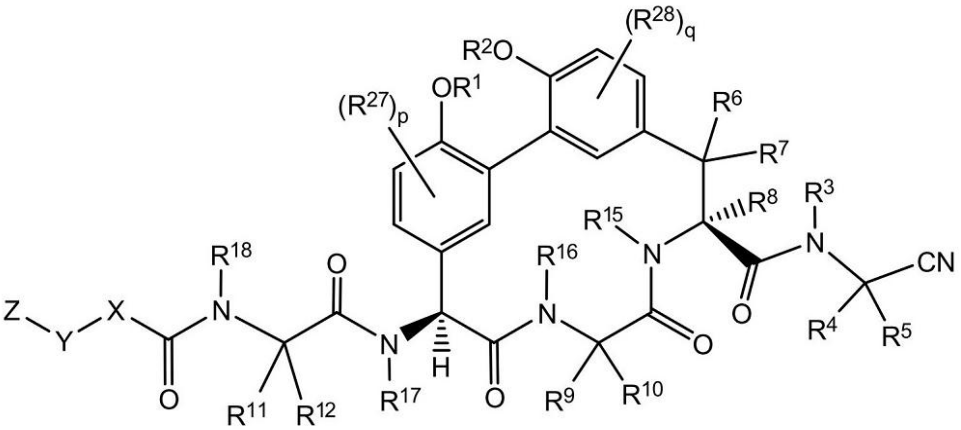
である。

【０１８３】

別の実施形態では、以下の式（Ｉａ）の構造を有する式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグがあり；

【０１８４】

【化２５】



式(Ia);

式中、

R^1およびR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－CH_2C（Ｏ）NH_2、－CH_2C（Ｏ）Ｎ（Ｈ）CH_2CN、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－NR^2

$^{1}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、または－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；
R^3は、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^4は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OH、－（C_3－C_6）シクロアルキル、または－C（O）NH_2であり；またはR^3およびR^4は組み合わされて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^5は、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；またはR^4とR^5およびそれらが結合される炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；
R^6、R^7、およびR^8はそれぞれ独立して、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^9は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；
R^{10}は、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{11}およびR^{12}はそれぞれ独立して、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル－CO_2H、－（C_1－C_6）アルキル－S（O）－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）CH＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）C（NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－N（H）ヘテロシクロアルキル、または－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；またはR^{11}およびR^{18}は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し、およびR^{12}はHであり；
R^{15}、R^{16}、R^{17}、およびR^{18}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり；
Xは、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_6－C_{10}）アリール－、または－SO_2（C_1－C_6）アルキル－であり；
Yは、単結合、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－O（C_6－C_{10}）アリール－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_6）アルキル－　－C（O）（C_1－C_6）アルキル－、－S（C_1－C_6）アルキル－、－SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－C（O）NH（C_1－C_6）アルキル－、－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換された－C（O）N（R^{24}）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）C（O）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）SO_2アリール－、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
Zは、H、ハロゲン、－NH_2、－CN、－CF_3、－CO_2H、－（C_1－C_{12}）アルキル、－（C_2－C_{12}）アルケニル、－（C_2－C_{12}）アルキニル、－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－O－（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_{12}）アルキル、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換

されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
R^{21}およびR^{22}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－CO_2H、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、－C（O）$N(R^{31})_2$、または－$SO_2N(R^{31})_2$であり；またはR^{21}とR^{22}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{31}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；または２つのR^{31}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{23}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{24}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{25}およびR^{26}はそれぞれ独立して、Hまたは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルであり；またはR^{25}とR^{26}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{27}はそれぞれ独立して、ハロゲン、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、または随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルであり；
R^{28}はそれぞれ独立して、ハロゲン、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、または随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルであり；
ｐは、０、１、または２であり；および
ｑは、０、１、または２である。

【０１８５】

一実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^6、R^7、およびR^8はHである。

【０１８６】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{15}およびR^{16}はHである。

【０１８７】

一実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{17}はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{17}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{17}はHである。

【０１８８】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{18}はHである。

【０１８９】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^3はHである。

【０１９０】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^5はHである。

【０１９１】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^4はHである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^4は－CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^4は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_1－C_6）アルキル－OHである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^4は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_3－C_6）シクロアルキ

ルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^4はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^4は－Ｃ（Ｏ）NH_2である。

【０１９２】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^4とR^5およびそれらが結合される炭素原子は、シクロプロピル環を形成する。

【０１９３】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^3、R^4、およびR^5はＨである。

【０１９４】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨである。

【０１９５】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－（C_1－C_6）ハロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－CH_2Fである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－CHF_2である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9はＨである。

【０１９６】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨである。

【０１９７】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2CNである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり

、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}はＨである。

【０１９８】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{11}およびR^{18}は組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環が形成され、およびR^{12}はＨである。

【０１９９】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、ｐは１であり、R^{27}はハロゲンである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、ｐは１であり、R^{27}は随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、ｑは０であり、ｐは１であり、およびR^{27}はハロゲンである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、ｑは０であり、ｐは１であり、およびR^{27}は随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、ｑは１であり、R^{28}はハロゲンである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、ｑは１であり、R^{28}は随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは１であり、およびR^{28}はハロゲンである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは１であり、およびR^{28}は随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルである。

【０２００】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは０である。

【０２０１】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ－$CH_2CH_2NH_2$である。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。

【０２０２】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（C_1－C_6）アルキルで１回または２回置換されるヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（C_1－C_6）アルキルで１回置換されるヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｘは、随意に置換されたピリジンまたは随意に置換されたピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（C_1－C_6）アルキルで１

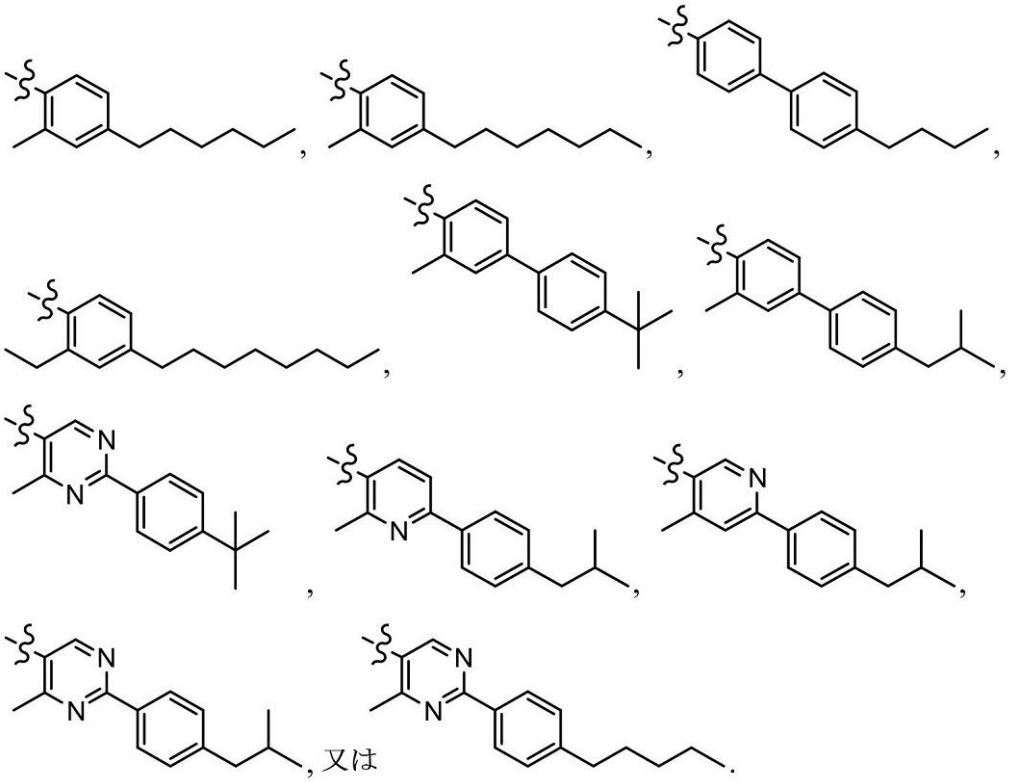
回または２回置換されるピリジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルで１回置換されるピリジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉａの化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいはメチルで１回または２回置換されるピリジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルで１回または２回置換されるピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルで１回置換されるピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいはメチルで１回または２回置換されるピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで１回置換されるピリジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで１回置換されるピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで２回置換されるピリミジンである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｎ（Ｈ）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$）アルキルで１回または２回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、またはｔｅｒｔ－ブチルで１回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで１回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで１回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで１回置換されるフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０２０３】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、－Ｘ－Ｙ－Ｚは、

【０２０４】

【化２６】



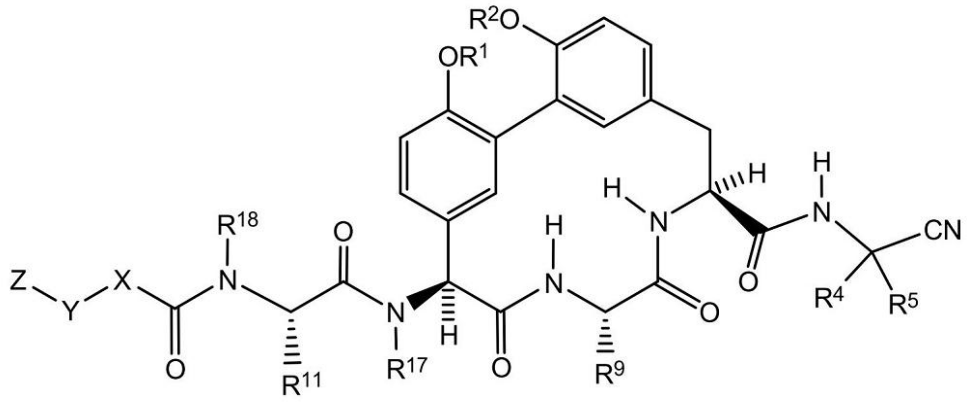
である。

【０２０５】

別の実施形態では、以下の式（Ｉｂ）の構造を有する式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグがあり；

【０２０６】

【化２７】



式(Ib);

式中、

R^1およびR^2はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－$CH_2C(O)NH_2$、－$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、または－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；

R^4は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OH、－（C_3－C_6）シクロアルキル、または－C（O）NH_2であり；
R^5は、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；またはR^4とR^5およびそれらが結合される炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；
R^9は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；
R^{11}は、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル－CO_2H、－（C_1－C_6）アルキル－S（O）－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）CH＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）C（NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－N（H）ヘテロシクロアルキル、または－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；またはR^{11}およびR^{18}は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{17}およびR^{18}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり；
Xは、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_6－C_{10}）アリール－、または－SO_2（C_1－C_6）アルキル－であり；
Yは、単結合、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－O（C_6－C_{10}）アリール－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_6）アルキル－　－C（O）（C_1－C_6）アルキル－、－S（C_1－C_6）アルキル－、－SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－C（O）NH（C_1－C_6）アルキル－、－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換された－C（O）N（R^{24}）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）C（O）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）SO_2アリール－、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
Zは、H、ハロゲン、－NH_2、－CN、－CF_3、－CO_2H、－（C_1－C_{12}）アルキル、－（C_2－C_{12}）アルケニル、－（C_2－C_{12}）アルキニル、－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－O－（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_{12}）アルキル、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
R^{21}およびR^{22}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－CO_2H、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、－C（O）N（R^{31}）$_2$、または－SO_2N（R^{31}）$_2$であり；またはR^{21}とR^{22}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{31}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；または２つのR^{31}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{23}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{24}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；および
R^{25}およびR^{26}はそれぞれ独立して、Hまたは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルであり；またはR^{25}とR^{26}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシク

ロアルキル環を形成する。

【０２０７】

一実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{17}$は－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{17}$は－$ＣＨ_{3}$である別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{17}$は－$ＣＨ_{2}ＣＨ_{3}$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{17}$は－（$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{6}$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{17}$はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{17}$は－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル－Ｃ（Ｏ）$ＯＲ^{23}$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{17}$は－$ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}ＯＨ$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{17}$は－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル－$ＮＲ^{21}Ｒ^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{17}$は－$ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}ＮＨ_{2}$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{17}$はＨである。

【０２０８】

別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{18}$はＨである。

【０２０９】

別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{5}$はＨである。

【０２１０】

別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{4}$はＨである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{4}$は－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{4}$は－$ＣＨ_{3}$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{4}$は－$ＣＨ_{2}ＣＨ_{3}$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{4}$は－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル－ＯＨである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{4}$は－$ＣＨ_{2}ＯＨ$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{4}$は－（$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{6}$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{4}$はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{4}$は－Ｃ（Ｏ）$ＮＨ_{2}$である。

【０２１１】

別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{4}$と$Ｒ^{5}$およびそれらが結合される炭素原子は、シクロプロピル環を形成する。

【０２１２】

別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{9}$は－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{9}$は－$ＣＨ_{3}$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{9}$は－$ＣＨ_{2}ＣＨ_{3}$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{9}$は－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）ハロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{9}$は－$ＣＨ_{2}Ｆ$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{9}$は－$ＣＨＦ_{2}$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{9}$は－（$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{6}$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{9}$はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{9}$はＨである。

【０２１３】

別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{11}$は－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{11}$は－$ＣＨ_{3}$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{11}$は－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル－$ＯＲ^{23}$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{11}$は－$ＣＨ_{2}ＯＨ$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{11}$は－$ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}ＯＨ$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{11}$は－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{11}$は－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル－$ＮＲ^{21}Ｒ^{22}$である。別の実施形態では

、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CNである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}はＨである。

【０２１４】

別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}およびR^{18}は組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環が形成される。

【０２１５】

別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ－$CH_2CH_2NH_2$である。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。

【０２１６】

別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（C_1－C_6）アルキルで１回または２回置換されるヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（C_1－C_6）アルキルで１回置換されるヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、随意に置換されたピリジンまたは随意に置換されたピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（C_1－C_6）アルキルで１回または２回置換されるピリジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（C_1－C_6）アルキルで１回置換されるピリジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂの化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいはメチルで１回または２回置換されるピリジンである。さらなる実施

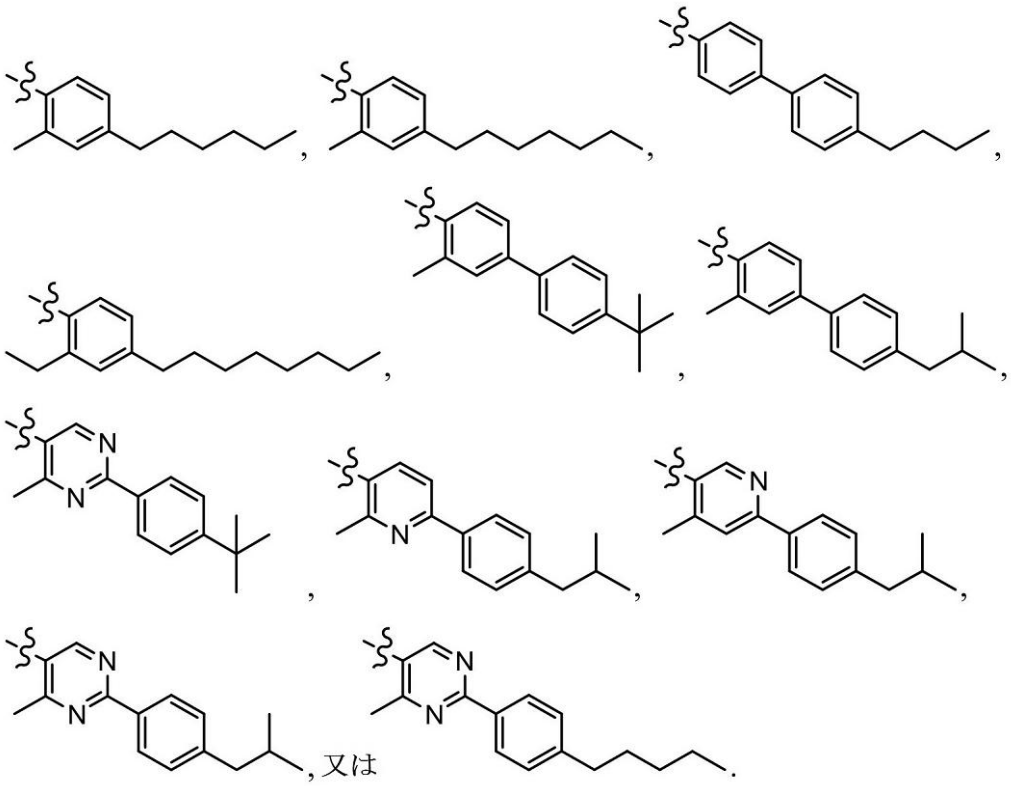
形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルで１回または２回置換されるピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルで１回置換されるピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいはメチルで１回または２回置換されるピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで１回置換されるピリジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで１回置換されるピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで２回置換されるピリミジンである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｎ（Ｈ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$）アルキルで１回または２回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、またはｔｅｒｔ－ブチルで１回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで１回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで１回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで１回置換されるフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０２１７】

別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、－Ｘ－Ｙ－Ｚは、

【０２１８】

【化２８】



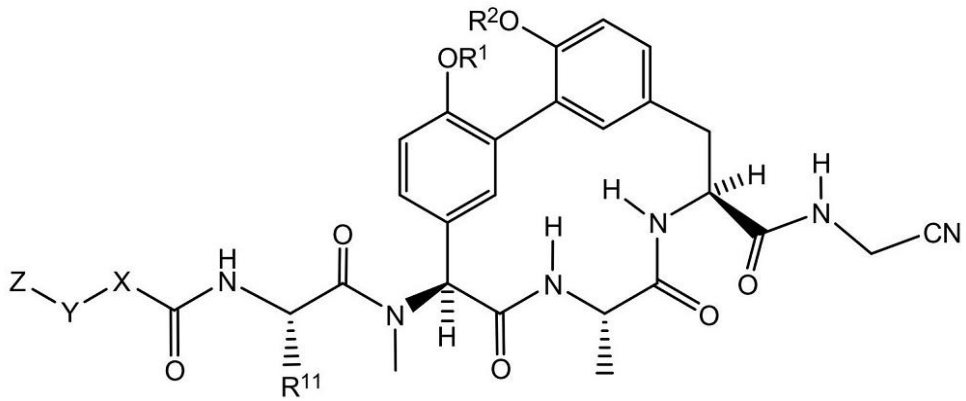
である。

【０２１９】

別の実施形態では、以下の式（Ｉｃ）の構造を有する式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグがあり；

【０２２０】

【化２９】



式(Ic);

式中、

Ｒ^{1}およびＲ^{2}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＯＲ^{23}、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ヘテロシクロアルキル）ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＣＨ$_{2}$ＣＮ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｎ（Ｒ^{23}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルＮＲ^{21}Ｒ^{22}、または－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{23}）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、あるいは随意に置換さ

れたヘテロシクロアルキルであり；
R^{11}は、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル－CO_2H、－（C_1－C_6）アルキル－S（O）－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）CH＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）C（NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－N（H）ヘテロシクロアルキル、または－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；
Xは、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_6－C_{10}）アリール－、または－SO_2（C_1－C_6）アルキル－であり；
Yは、単結合、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－O（C_6－C_{10}）アリール－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_6）アルキル－　－C（O）（C_1－C_6）アルキル－、－S（C_1－C_6）アルキル－、－SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－C（O）NH（C_1－C_6）アルキル－、－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換された－C（O）N（R^{24}）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）C（O）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）SO_2アリール－、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
Zは、H、ハロゲン、－NH_2、－CN、－CF_3、－CO_2H、－（C_1－C_{12}）アルキル、－（C_2－C_{12}）アルケニル、－（C_2－C_{12}）アルキニル、－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－O－（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_{12}）アルキル、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
R^{21}およびR^{22}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－CO_2H、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、－C（O）N（R^{31}）$_2$、または－SO_2N（R^{31}）$_2$であり；またはR^{21}とR^{22}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{31}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；または２つのR^{31}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{23}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{24}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；および
R^{25}およびR^{26}はそれぞれ独立して、Hまたは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルであり；またはR^{25}とR^{26}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０２２１】

別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり

、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2ＣＮである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2Ｃ（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^{11}はＨである。

【０２２２】

別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ－$CH_2CH_2NH_2$である。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。

【０２２３】

別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（C_1－C_6）アルキルで１回または２回置換されるヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（C_1－C_6）アルキルで１回置換されるヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、随意に置換されたピリジンまたは随意に置換されたピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（C_1－C_6）アルキルで１回または２回置換されるピリジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（C_1－C_6）アルキルで１回置換されるピリジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃの化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいはメチルで１回または２回置換されるピリジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（C_1－C_6）アルキルで１回または２回置換されるピリミジンである。さらなる実施形態では

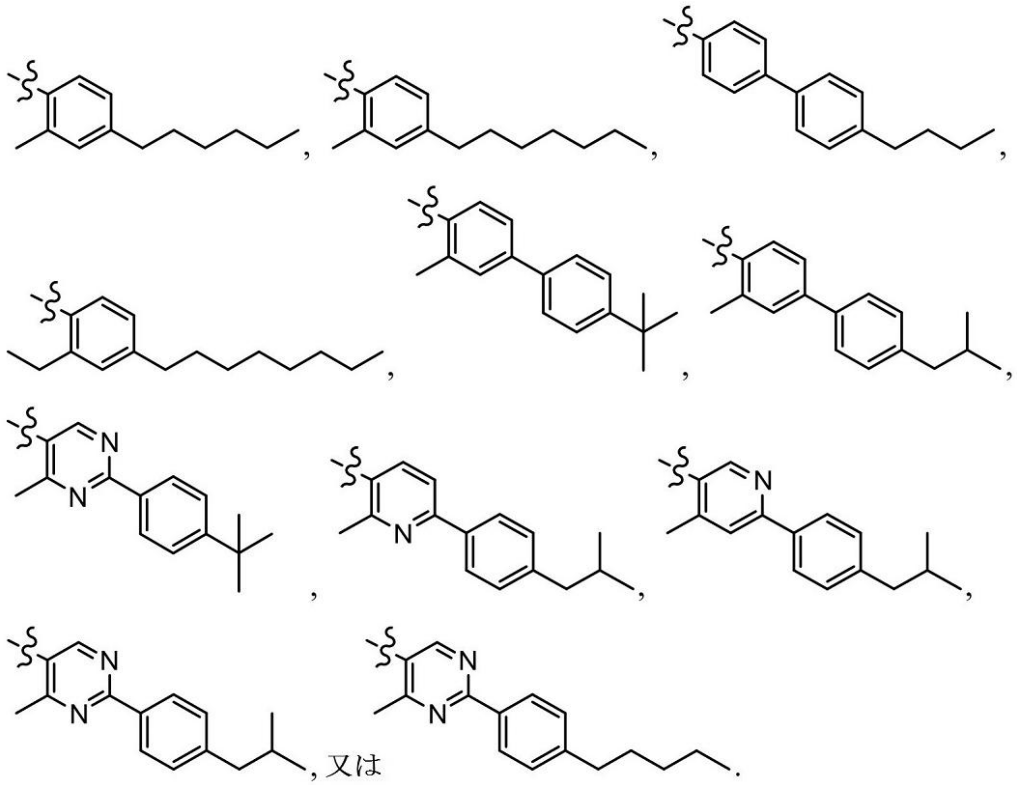
、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルで１回置換されるピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいはメチルで１回または２回置換されるピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで１回置換されるピリジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで１回置換されるピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで２回置換されるピリミジンである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｎ（Ｈ）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$）アルキルで１回または２回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、またはｔｅｒｔ－ブチルで１回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで１回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで１回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで１回置換されるフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０２２４】

別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、－Ｘ－Ｙ－Ｚは、

【０２２５】

【化３０】



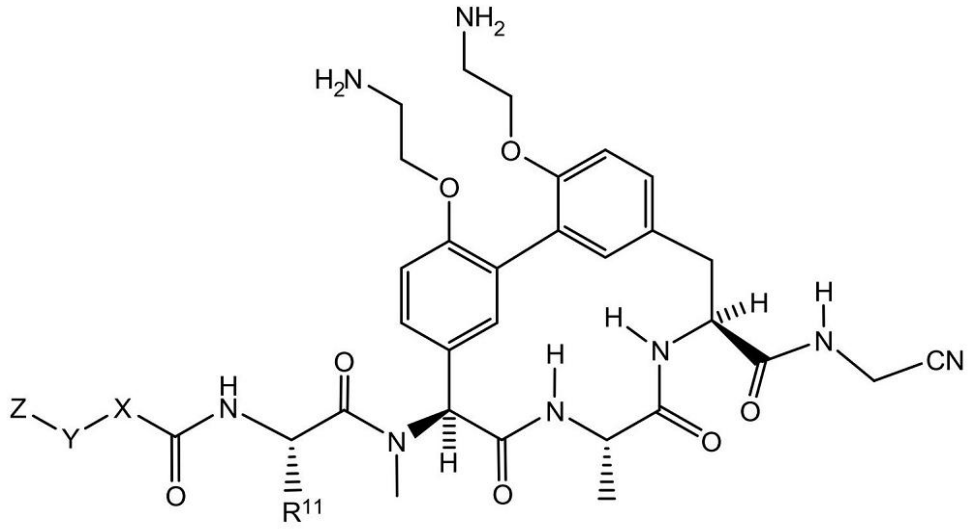
である。

【０２２６】

別の実施形態では、以下の式（Ｉｄ）の構造を有する式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグがあり；

【０２２７】

【化３１】



式(Id);

式中、

Ｒ^{11}は、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$であり；

Ｘは、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルケニル－、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニル、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－

Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール－、または－ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－であり；
Ｙは、単結合、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルケニル－、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｏ（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール－、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－　－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｓ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{24}）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ^{24}）ＳＯ$_2$アリール－、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｚは、Ｈ、ハロゲン、－ＮＨ$_2$、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＣＯ$_2$Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{12}$）アルケニル、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{12}$）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｒ^{24}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；および
Ｒ^{25}およびＲ^{26}は独立して、Ｈまたは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；またはＲ^{25}とＲ^{26}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０２２８】

一実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。

【０２２９】

別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルで１回または２回置換されるヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルで１回置換されるヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、随意に置換されたピリジンまたは随意に置換されたピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルで１回または２回置換されるピリジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルで１回置換されるピリジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄの化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいはメチルで１回または２回置換されるピリジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルで１回または２回置換されるピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルで１回置換されるピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、非置換であるか、あるいはメチルで１回または２回置換されるピリミジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで１回置換されるピリジンである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで１回置換されるピリミジンである。さらなる実施形態では、式（

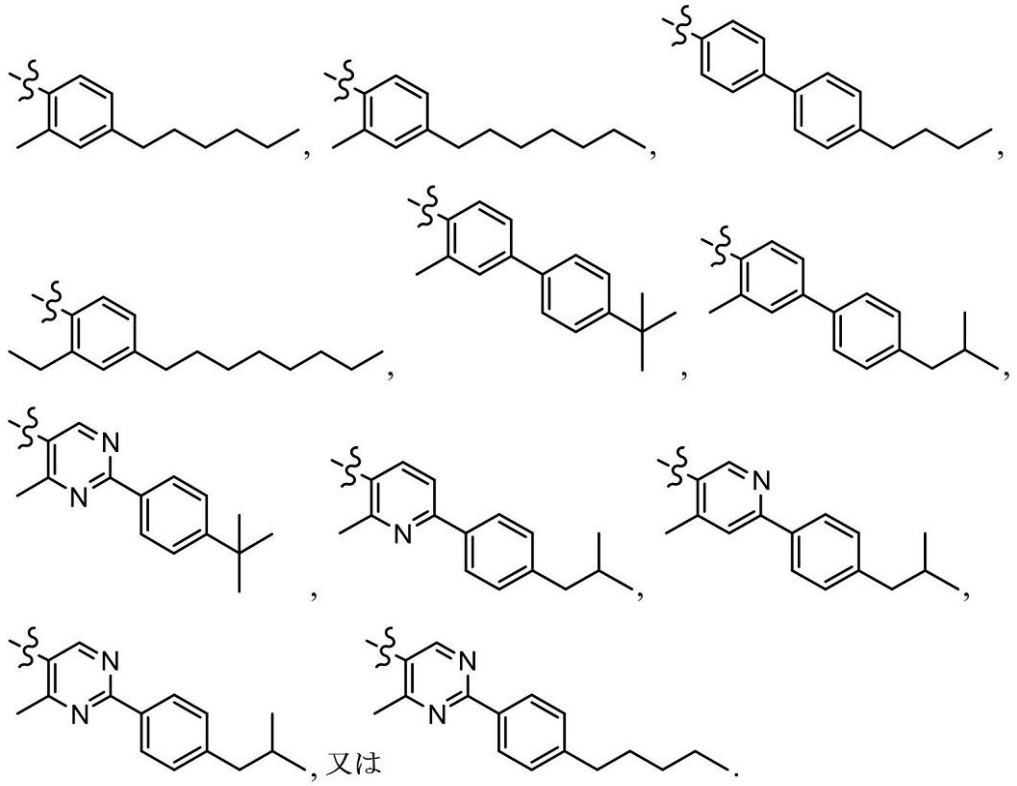
Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで２回置換されるピリミジンである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｎ（Ｈ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$）アルキルで１回または２回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、またはｔｅｒｔ－ブチルで１回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで１回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで１回置換されるフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで１回置換されるフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０２３０】

別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、－Ｘ－Ｙ－Ｚは、

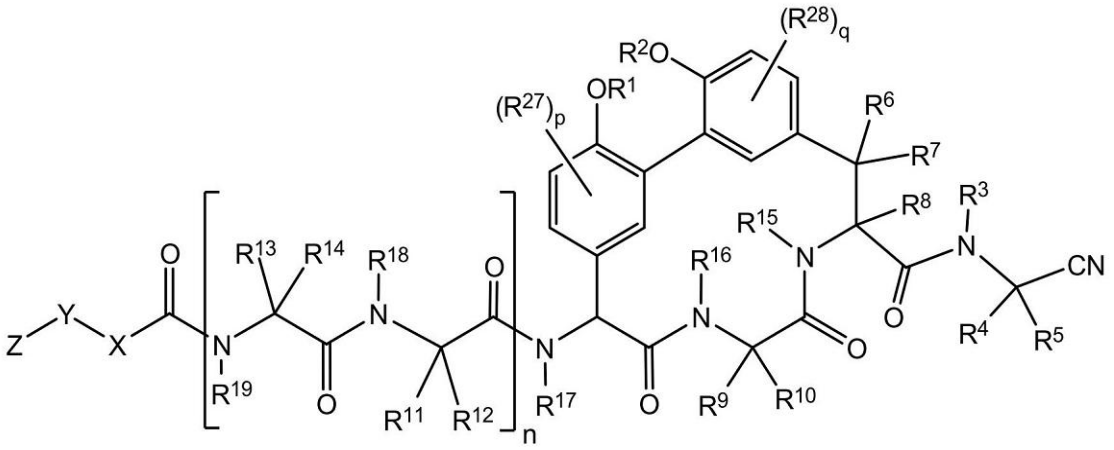
【０２３１】

【化３２】



である。

【０２３２】
別の態様において、本明細書には、式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグが記載され：
【０２３３】
【化３３】



式(II);

式中、
R^1およびR^2はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－$CH_2C(O)NH_2$、－$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、または－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；
R^3は、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^4は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OH、－（C_3－C_6）シクロアルキル、または－C（O）NH_2であり；またはR^3およびR^4は組み合わされて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^5は、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；またはR^4とR^5およびそれらが結合される炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；
R^6、R^7、およびR^8はそれぞれ独立して、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^9は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；
R^{10}は、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{11}およびR^{12}はそれぞれ独立して、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル－CO_2H、－（C_1－C_6）アルキル－S（O）－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）CH＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）C（NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－N（H）ヘテロシクロアルキル、または－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；またはR^{11}およびR^{18}は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し、およびR^{12}はHであり；

R^{13}およびR^{14}はそれぞれ独立して、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）C（NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、または－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；またはR^{13}およびR^{19}は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し、およびR^{14}はHであり；

R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、およびR^{19}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり；

Xは、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_6－C_{10}）アリール－、または－SO_2（C_1－C_6）アルキル－であり；

Yは、単結合、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－O（C_6－C_{10}）アリール－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_6）アルキル－　－C（O）（C_1－C_6）アルキル－、－S（C_1－C_6）アルキル－、－SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－C（O）NH（C_1－C_6）アルキル－、－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換された－C（O）N（R^{24}）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）C（O）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）SO_2アリール－、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；

Zは、H、ハロゲン、－NH_2、－CN、－CF_3、－（C_1－C_{12}）アルキル、－（C_2－C_{12}）アルケニル、－（C_2－C_{12}）アルキニル、－C（O）$NR^{25}R^{26}$、O－（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_{12}）アルキル、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；

R^{21}およびR^{22}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－CO_2H、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、－C（O）N（R^{31}）$_2$、または－SO_2N（R^{31}）$_2$であり；またはR^{21}とR^{22}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{31}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；または２つのR^{31}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{23}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；

R^{24}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；

R^{25}およびR^{26}はそれぞれ独立して、Hまたは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルであり；またはR^{25}とR^{26}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{27}はそれぞれ独立して、ハロゲン、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、または随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルであり；

R^{28}はそれぞれ独立して、ハロゲン、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、または随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルであり；

ｎは、０または１であり；

ｐは、０、１、または２であり；および

ｑは、０、１、または２である。
【０２３４】
一実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、ｎは０である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、ｎは１である。
【０２３５】
別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^6、R^7、およびR^8はＨである。
【０２３６】
別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{15}およびR^{16}はＨである。
【０２３７】
一実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{17}はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{17}は－C_1－C_6）アルキル－Ｃ（ＯＯR^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{17}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{17}はＨである。
【０２３８】
別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{18}はＨである。
【０２３９】
別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{19}はＨである。
【０２４０】
別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^3はＨである。
【０２４１】
別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^5はＨである。
【０２４２】
別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^4はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^4は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^4は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_1－C_6）アルキル－ＯＨである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^4は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^4はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^4は－Ｃ（Ｏ）NH_2である。
【０２４３】
別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^3、R^4、およびR^5はＨである。
【０２４４】
別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^4とR^5およびそれらが結合される炭素原子は、シクロプロピル環を形成する。
【０２４５】
別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨである。
【０２４６】

別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^{9}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^{9}は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^{9}は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^{9}は－（C_1－C_6）ハロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^{9}は－CH_2Fである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^{9}は－CHF_2である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^{9}は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^{9}はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^{9}はＨである。

【０２４７】

別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨである。

【０２４８】

別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2CNである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－C_1－C_6）アルキル－Ｃ（$ONR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}はＨである。

【０２４９】

別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{11}およびR^{18}は組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環が形成され、およびR^{12}はＨである。

【０２５０】

別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨである。

【０２５１】

別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物が

あり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}は－CH_2CNである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}は－$CH_2C(O)NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}は－$CH_2CH_2C(O)NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}はＨである。

【０２５２】

別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{13}およびR^{19}は組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環が形成され、およびR^{14}はＨである。

【０２５３】

別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、ｐは１であり、R^{27}はハロゲンである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、ｐは１であり、R^{27}は随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、ｑは０であり、ｐは１であり、およびR^{27}はハロゲンである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、ｑは０であり、ｐは１であり、およびR^{27}は随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、ｑは１であり、R^{28}はハロゲンである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、ｑは１であり、R^{28}は随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは１であり、およびR^{28}はハロゲンである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは１であり、およびR^{28}は随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルである。

【０２５４】

別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは０である。

【０２５５】

別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル

－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり、Ｒ^{2}はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$であり、Ｒ^{2}はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}およびＲ^{2}はそれぞれ－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。

【０２５６】

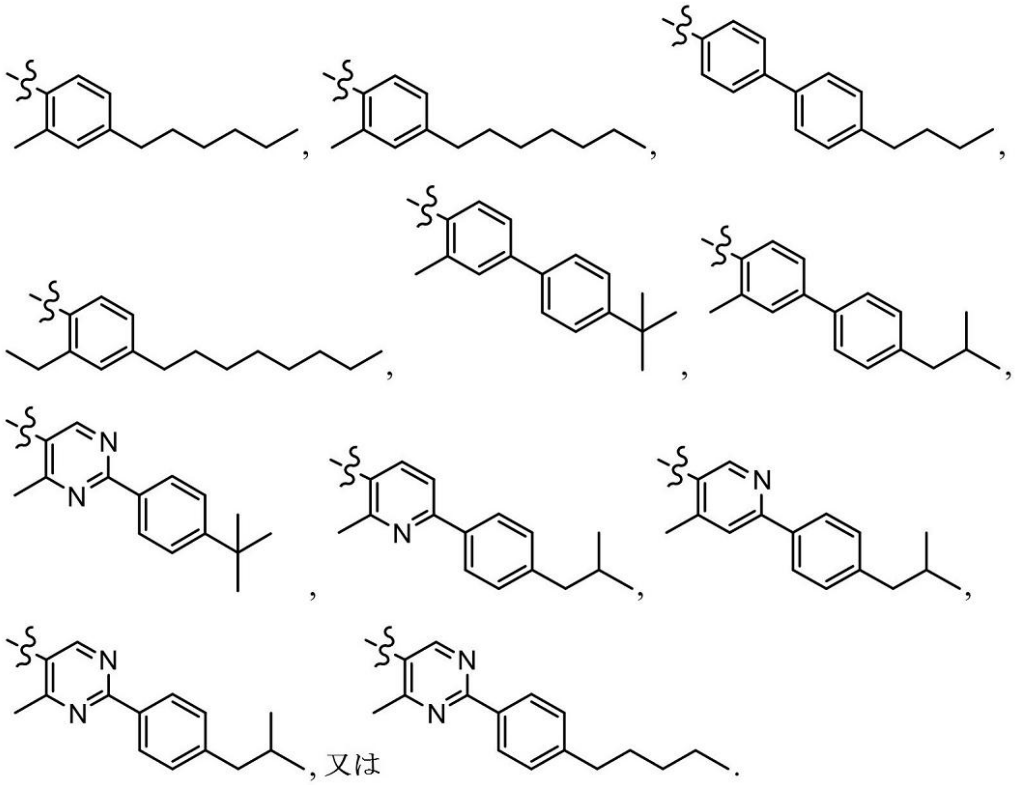
別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｘは、随意に置換されたピリジンまたは随意に置換されたピリミジンである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０２５７】

別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、－Ｘ－Ｙ－Ｚは、

【０２５８】

【化３４】



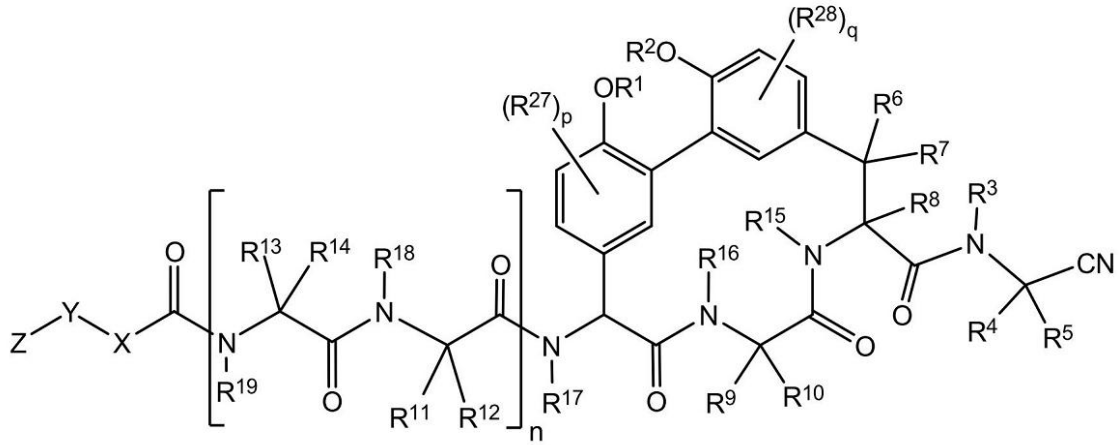
である。

【０２５９】

別の態様において、本明細書には、式（ＩＩ’）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグが記載され：

【０２６０】

【化３５】



式 (II');

式中、

R^1およびR^2はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－$CH_2C(O)NH_2$、－$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、－（C_1－C_6）アルキル－$C(O)OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$C(O)NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－$N(R^{23})C(O)$（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）

アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{23}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{23}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキルまたは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{3}は、Ｈ、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
Ｒ^{4}は、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＨ、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$であり；またはＲ^{3}およびＲ^{4}は組み合わされて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{5}は、Ｈ、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；またはＲ^{4}とＲ^{5}およびそれらが結合される炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；
Ｒ^6、Ｒ^7、およびＲ^{8}はそれぞれ独立して、Ｈ、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
Ｒ^{9}は、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキル、または－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキルであり；
Ｒ^{10}は、Ｈ、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
Ｒ^{11}およびＲ^{12}はそれぞれ独立して、Ｈ、－ＮＨ$_2$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＳＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＣＮ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキル－ＣＯ$_2$Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｓ（Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）ＣＨ＝ＮＨ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（ＮＨ$_2$）＝ＮＨ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｃ（ＮＨ）ＮＨ$_2$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）ヘテロシクロアルキル、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロアリールであり；またはＲ^{11}およびＲ^{18}は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し、およびＲ^{12}はＨであり；
Ｒ^{13}およびＲ^{14}はそれぞれ独立して、Ｈ、－ＮＨ$_2$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＳＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＣＮ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｃ（ＮＨ）ＮＨ$_2$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロアリールであり；またはＲ^{13}およびＲ^{19}は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し、およびＲ^{14}はＨであり；
Ｒ^{15}、Ｒ^{16}、Ｒ^{17}、Ｒ^{18}、およびＲ^{19}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23}、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり；
Ｘは、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルケニル－、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニル、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール－、または－ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－であり；
Ｙは、単結合、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルケニル－、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｏ（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール－、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－　－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｓ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－

Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{24}）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ^{24}）ＳＯ$_{2}$アリール－、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｚは、Ｈ、ハロゲン、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、－ＣＦ$_{3}$、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキル、随意に置換された－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｒ^{21}およびＲ^{22}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヘテロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{31}）$_{2}$、または－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{31}）$_{2}$であり；またはＲ^{21}とＲ^{22}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{31}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルであり；または２つのＲ^{31}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{23}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルであり；
Ｒ^{24}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルであり；
Ｒ^{25}およびＲ^{26}はそれぞれ独立して、Ｈまたは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルであり；またはＲ^{25}とＲ^{26}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{27}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、－ＮＣ（Ｏ）Ｒ^{23}、－ＮＣ（Ｏ）ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヘテロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、または－Ｓ（Ｏ）$_{2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルであり；
Ｒ^{28}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、－ＮＣ（Ｏ）Ｒ^{23}、－ＮＣ（Ｏ）ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヘテロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、または－Ｓ（Ｏ）$_{2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルであり；
ｎは、０または１であり；
ｐは、０、１、または２であり；および
ｑは、０、１、または２である。

【０２６１】

一実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、ｎは０である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、ｎは１である。

【０２６２】

別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、およびＲ^{8}はＨである。

【０２６３】

別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、Ｒ^{15}およびＲ^{16}はＨである。

【０２６４】

一実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－ＣＨ$_{3}$である別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、

R^{17}は－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{17}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{17}はHである。

【０２６５】

別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{18}はHである。

【０２６６】

別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{19}はHである。

【０２６７】

別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^3はHである。

【０２６８】

別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^5はHである。

【０２６９】

別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^4はHである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^4は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^4は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^4は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^4は－（C_1－C_6）アルキル－OHである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^4は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^4は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^4はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^4は－C（O）NH_2である。

【０２７０】

別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^3、R^4、およびR^5はHである。

【０２７１】

別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^4とR^5およびそれらが結合される炭素原子は、シクロプロピル環を形成する。

【０２７２】

別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{10}はHである。

【０２７３】

別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{10}はHであり、R^9は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{10}はHであり、R^9は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{10}はHであり、R^9は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{10}はHであり、R^9は－（C_1－C_6）ハロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{10}はHであり、R^9は－CH_2Fである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{10}はHであり、R^9は－CHF_2である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{10}はHであり、R^9は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{10}はHであり、R^9はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{10}はHであり、R^9はHである。

【０２７４】

別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{12}はHである。

【０２７５】

別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は

－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2CNである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}はＨである。

【０２７６】

別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{11}およびR^{18}は組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環が形成され、およびR^{12}はＨである。

【０２７７】

別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{14}はＨである。

【０２７８】

別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があ

り、式中、R^{14}はHであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}は－CH_2ＣＮである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}は－CH_2Ｃ（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}は－CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}はＨである。

【０２７９】

別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^{13}およびR^{19}は組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環が形成され、およびR^{14}はＨである。

【０２８０】

別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、ｐは１であり、R^{27}はハロゲンである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、ｐは１であり、R^{27}は随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、ｑは０であり、ｐは１であり、およびR^{27}はハロゲンである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、ｑは０であり、ｐは１であり、およびR^{27}は随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、ｑは１であり、R^{28}はハロゲンである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、ｑは１であり、R^{28}は随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは１であり、およびR^{28}はハロゲンである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは１であり、およびR^{28}は随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルである。

【０２８１】

別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは０である。

【０２８２】

別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ－$CH_2CH_2NH_2$である。

【０２８３】

別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、Ｘは、随意に置換されたピリジンまたは随意に置換されたピリミジンである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（C_1－C_6

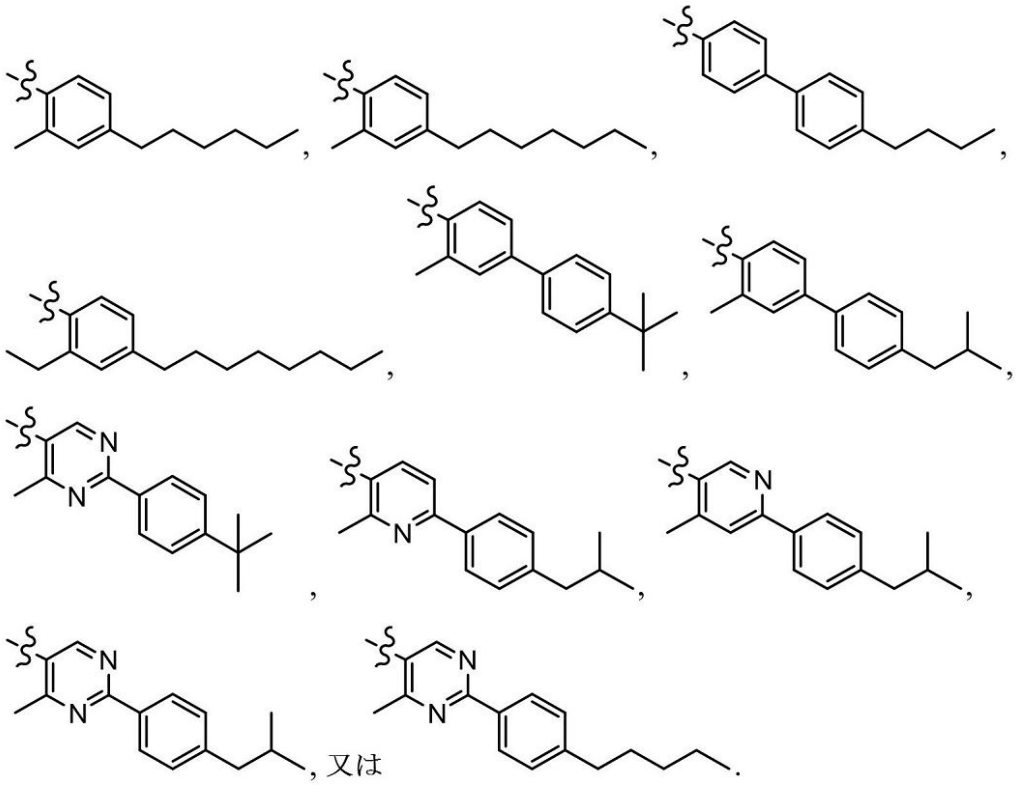
）アルキルーである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルーである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルーである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｎ（Ｈ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルーである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０２８４】

別の実施形態では、式（ＩＩ’）の化合物があり、式中、－Ｘ－Ｙ－Ｚは、

【０２８５】

【化３６】



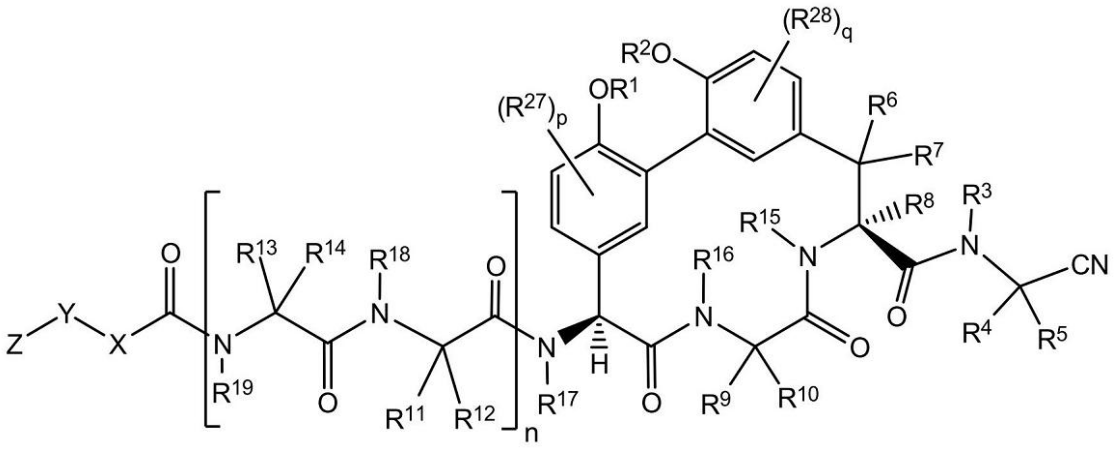
である。

【０２８６】

別の実施形態において、本明細書には、以下の式（ＩＩａ）の構造を有する式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグが記載され：

【０２８７】

【化３７】



式 (IIa);

式中、
R^1およびR^2はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－CH_2CH（OH）CH_2NH_2、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－CH_2C（O）NH_2、－CH_2C（O）N（H）CH_2CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、または－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；
R^3は、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^4は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OH、－（C_3－C_6）シクロアルキル、または－C（O）NH_2であり；またはR^3およびR^4は組み合わされて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^5は、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；またはR^4とR^5およびそれらが結合される炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；
R^6、R^7、およびR^8はそれぞれ独立して、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^9は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；
R^{10}は、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{11}およびR^{12}はそれぞれ独立して、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル－CO_2H、－（C_1－C_6）アルキル－S（O）－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）CH＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）C（NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－N（H）ヘテロシクロアルキル、または－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；またはR^{11}およびR^{18}は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し、およびR^{12}はHであり；
R^{13}およびR^{14}はそれぞれ独立して、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－

（C_1－C_6）アルキル－N（H）C（NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、または－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；またはR^{13}およびR^{19}は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し、およびR^{14}はHであり；
R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、およびR^{19}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり；
Xは、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_6－C_{10}）アリール－、または－SO_2（C_1－C_6）アルキル－であり；
Yは、単結合、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－O（C_6－C_{10}）アリール－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_6）アルキル－　－C（O）（C_1－C_6）アルキル－、－S（C_1－C_6）アルキル－、－SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－C（O）NH（C_1－C_6）アルキル－、－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換された－C（O）N（R^{24}）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）C（O）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）SO_2アリール－、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
Zは、H、ハロゲン、－NH_2、－CN、－CF_3、－（C_1－C_{12}）アルキル、－（C_2－C_{12}）アルケニル、－（C_2－C_{12}）アルキニル、－C（O）$NR^{25}R^{26}$、O－（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_{12}）アルキル、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
R^{21}およびR^{22}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－CO_2H、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、－C（O）N（R^{31}）$_2$、または－SO_2N（R^{31}）$_2$であり；またはR^{21}とR^{22}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{31}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；または２つのR^{31}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{23}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{24}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{25}およびR^{26}はそれぞれ独立して、Hまたは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルであり；またはR^{25}とR^{26}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{27}はそれぞれ独立して、ハロゲン、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、または随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルであり；
R^{28}はそれぞれ独立して、ハロゲン、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、または随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルであり；
ｎは、０または１であり；
ｐは、０、１、または２であり；および
ｑは、０、１、または２である。

【０２８８】

一実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、ｎは０である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、ｎは１である。

【０２８９】
別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^6、R^7、およびR^8はＨである。
【０２９０】
別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{15}およびR^{16}はＨである。
【０２９１】
一実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_3である別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{17}はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）OR^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{17}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{17}はＨである。
【０２９２】
別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{18}はＨである。
【０２９３】
別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{19}はＨである。
【０２９４】
別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^3はＨである。
【０２９５】
別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^5はＨである。
【０２９６】
別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^4はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^4は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^4は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_1－C_6）アルキル－ＯＨである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^4は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^4はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^4は－Ｃ（Ｏ）NH_2である。
【０２９７】
別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^3、R^4、およびR^5はＨである。
【０２９８】
別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^4とR^5およびそれらが結合される炭素原子は、シクロプロピル環を形成する。
【０２９９】
別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨである。
【０３００】
別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物

があり、式中、R^{10}はHであり、R^{9}は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{10}はHであり、R^{9}は－（C_1－C_6）ハロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{10}はHであり、R^{9}は－CH_2Fである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{10}はHであり、R^{9}は－CHF_2である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{10}はHであり、R^{9}は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{10}はHであり、R^{9}はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{10}はHであり、R^{9}はHである。

【０３０１】

別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はHである。

【０３０２】

別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－CH_2CNである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－$CH_2C(O)NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－$CH_2CH_2C(O)NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はHであり、R^{11}はHである。

【０３０３】

別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{11}およびR^{18}は組み合わされて、随意に置換されたシクロプロピル環が形成され、およびR^{12}はHである。

【０３０４】

別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{14}はHである。

【０３０５】

別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{14}はHであり、R^{1}

^{3}は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－CH_2ＣＮである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－CH_2Ｃ（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}はＨである。

【０３０６】

別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{13}およびR^{19}は組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環が形成され、およびR^{14}はＨである。

【０３０７】

別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、ｐは１であり、R^{27}はハロゲンである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、ｐは１であり、R^{27}は随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、ｑは０であり、ｐは１であり、およびR^{27}はハロゲンである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、ｑは０であり、ｐは１であり、およびR^{27}は随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、ｑは１であり、R^{28}はハロゲンである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、ｑは１であり、R^{28}は随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは１であり、およびR^{28}はハロゲンである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは１であり、およびR^{28}は随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルである。

【０３０８】

別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは０である。

【０３０９】

別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{1}およびR^{2}はそれぞれ独立して、Ｈ、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{1}およびR^{2}はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{1}およびR^{2}はそれぞれ独立して、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{1}はＨであり、R^{2}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{1}は－（C_1－C_6

）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり、Ｒ^{2}はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$であり、Ｒ^{2}はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}およびＲ^{2}はそれぞれ－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。

【０３１０】

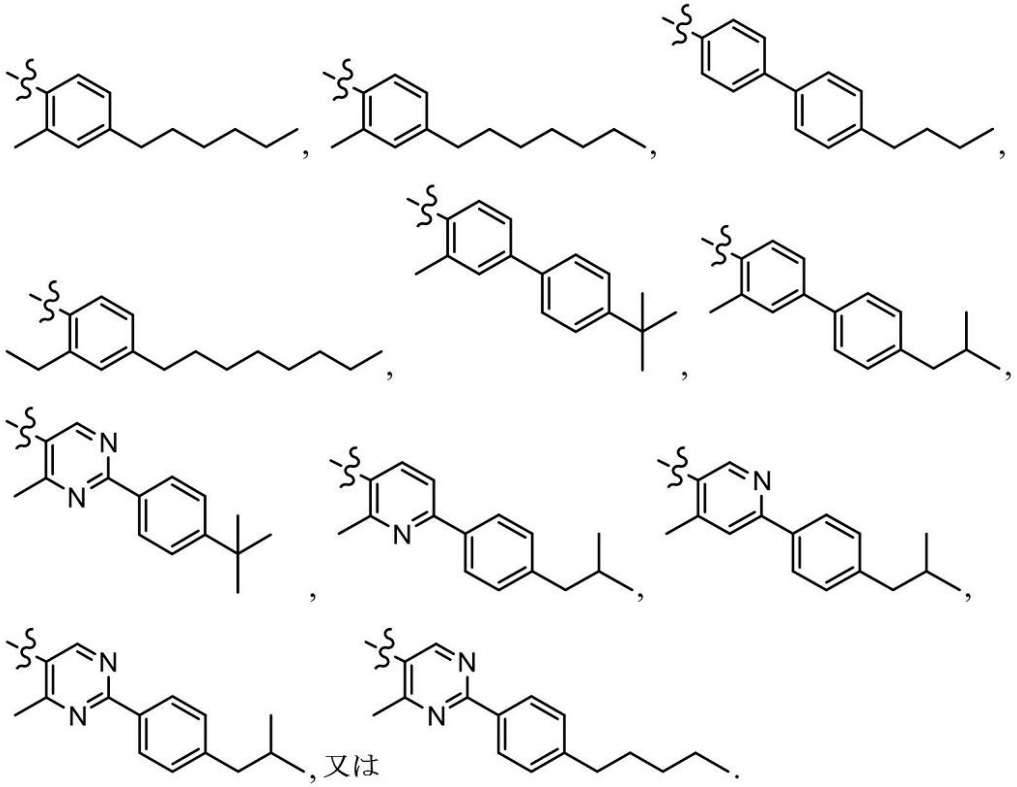
別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｘは、随意に置換されたピリジンまたは随意に置換されたピリミジンである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｎ（Ｈ）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０３１１】

別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、－Ｘ－Ｙ－Ｚは、

【０３１２】

【化３８】



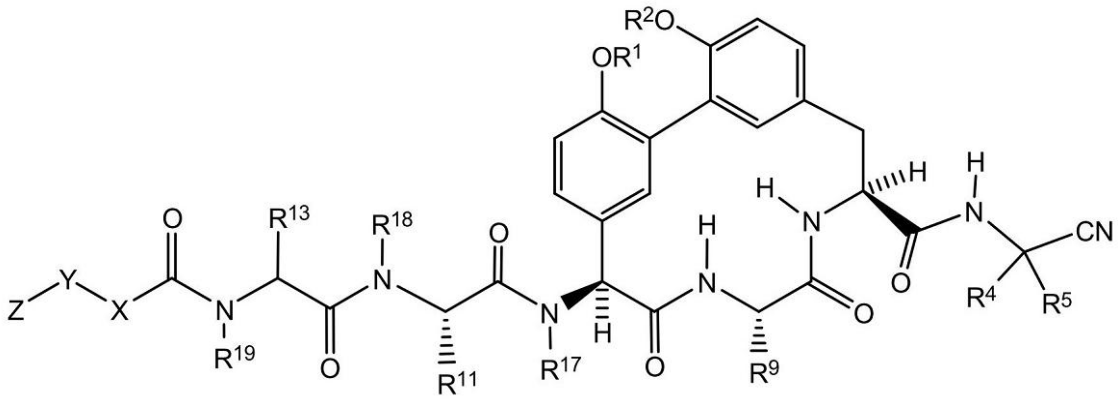
である。

【０３１３】

別の実施形態において、本明細書には、以下の式（ＩＩｂ）の構造を有する式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグが記載され：

【０３１４】

【化３９】



式 (IIb);

式中、

R^1およびR^2はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－$CH_2C(O)NH_2$、－$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、－（C_1－C_6）アルキル－$C(O)OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$C(O)NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－$N(R^{23})C(O)$（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、または－（C_1－C_6）アルキル－$C(O)N(R^{23})$（C_1－C_6）アルキル、あるいは随意に置換さ

れたヘテロシクロアルキルであり；
R^4は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OH、－（C_3－C_6）シクロアルキル、または－C（O）NH_2であり；
R^5は、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；またはR^4とR^5およびそれらが結合される炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；
R^9は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；
R^{11}は、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル－CO_2H、－（C_1－C_6）アルキル－S（O）－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）CH＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）C（NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－N（H）シクロプロピル、または－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；またはR^{11}およびR^{18}は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{13}は、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）C（NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、または－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；またはR^{13}およびR^{19}は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{17}、R^{18}、およびR^{19}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり；
Xは、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_6－C_{10}）アリール－、または－SO_2（C_1－C_6）アルキル－であり；
Yは、単結合、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－O（C_6－C_{10}）アリール－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_6）アルキル－　－C（O）（C_1－C_6）アルキル－、－S（C_1－C_6）アルキル－、－SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－C（O）NH（C_1－C_6）アルキル－、－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換された－C（O）N（R^{24}）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）C（O）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）SO_2アリール－、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
Zは、H、ハロゲン、－NH_2、－CN、－CF_3、－（C_1－C_{12}）アルキル、－（C_2－C_{12}）アルケニル、－（C_2－C_{12}）アルキニル、－C（O）$NR^{25}R^{26}$、O－（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_{12}）アルキル、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
R^{21}およびR^{22}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C

$_6$）ヘテロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－CO_2H、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、－C（O）$N(R^{31})_2$、または－$SO_2N(R^{31})_2$であり；またはR^{21}とR^{22}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{31}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；または２つのR^{31}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{23}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{24}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；および
R^{25}およびR^{26}はそれぞれ独立して、Hまたは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルであり；またはR^{25}とR^{26}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０３１５】

一実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{17}はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{17}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{17}はHである。

【０３１６】

別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{18}はHである。

【０３１７】

別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{19}はHである。

【０３１８】

別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^5はHである。

【０３１９】

別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^4はHである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^4は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^4は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_1－C_6）アルキル－OHである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^4は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^4はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^4は－C（O）NH_2である。

【０３２０】

別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^4およびR^5はHである。

【０３２１】

別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^4とR^5およびそれらが結合される炭素原子は、シクロプロピル環を形成する。

【０３２２】

別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^9は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^9は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^9は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^9は－（C_1－C_6）

ハロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^9は－CH_2Fである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^9は－CHF_2である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^9は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^9はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^9はＨである。

【０３２３】

別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CNである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}はＨである。

【０３２４】

別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}およびR^{18}は組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環が形成され、およびR^{12}はＨである。

【０３２５】

別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{13}は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{13}は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{13}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{13}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{13}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{13}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{13}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{13}は－CH_2CNである。

別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{13}は$-CH_2C(O)NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{13}は$-CH_2CH_2C(O)NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{13}はＨである。

【０３２６】

別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{13}およびR^{19}は組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環が形成され、およびR^{14}はＨである。

【０３２７】

別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は$-CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^1は$-CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ$-CH_2CH_2NH_2$である。

【０３２８】

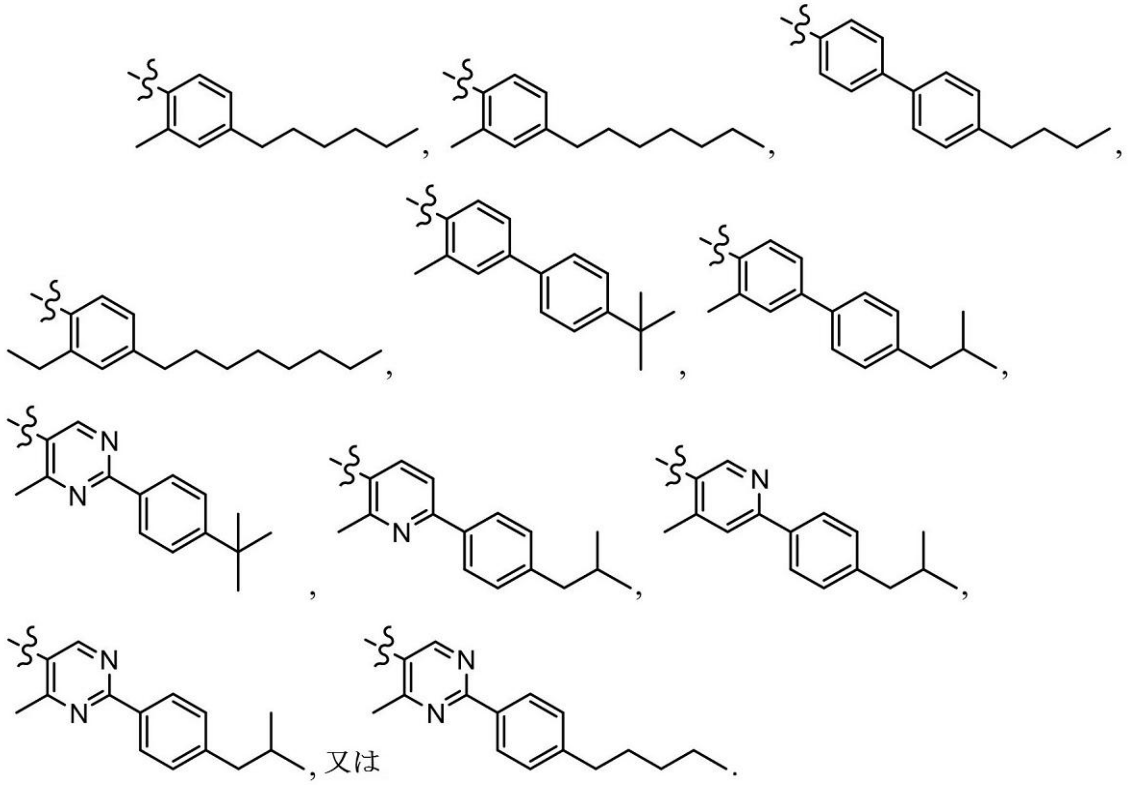
別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、随意に置換されたピリジンまたは随意に置換されたピリミジンである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｎ（Ｈ）－（C_1－C_6）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０３２９】

別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、－Ｘ－Ｙ－Ｚは、

【０３３０】

【化４０】



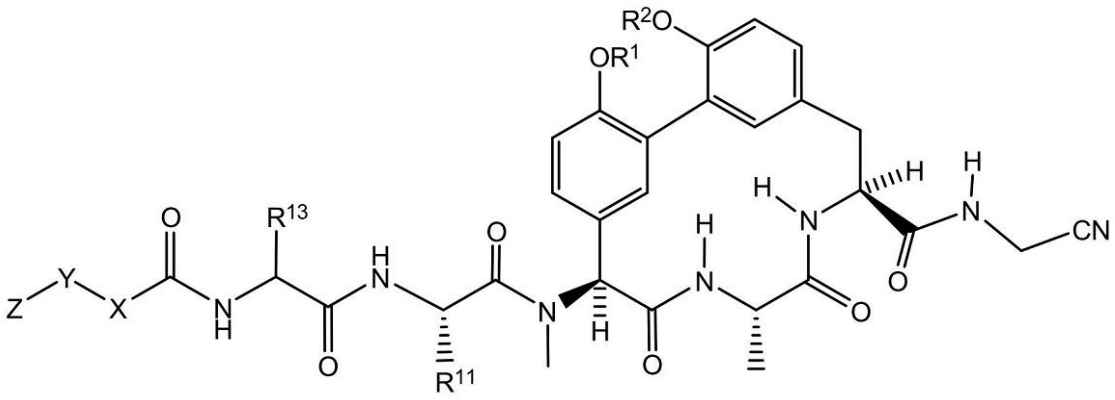
である。

【０３３１】

別の実施形態において、本明細書には、以下の式（ＩＩｃ）の構造を有する式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグが記載され：

【０３３２】

【化４１】



式 (IIc);

式中、

R^1およびR^2はそれぞれ独立して、Ｈまたは－$CH_2CH_2NH_2$であり；

R^{11}は、Ｈ、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮ、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル－CO_2H、－（C_1－C_6）アルキル－Ｓ（Ｏ）－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ（Ｈ）ＣＨ＝ＮＨ、－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｃ（ＮＨ）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（Ｃ

$_1$－C$_6$）アルキル－N（H）ヘテロシクロアルキル、または－（C$_1$－C$_6$）アルキル－ヘテロアリールであり；
R^{13}は、H、－NH$_2$、－（C$_1$－C$_6$）アルキル、－（C$_1$－C$_6$）アルキル－OR^{23}、－（C$_1$－C$_6$）アルキル－SR^{23}、－（C$_1$－C$_6$）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C$_1$－C$_6$）アルキル－NR^{21}R^{22}、－（C$_1$－C$_6$）アルキル－CN、－（C$_1$－C$_6$）アルキル－C（O）NR^{25}R^{26}、－（C$_1$－C$_6$）アルキル－N（H）C（NH）NH$_2$、－（C$_1$－C$_6$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、または－（C$_1$－C$_6$）アルキル－ヘテロアリールであり；
Xは、随意に置換された－（C$_1$－C$_6$）アルキル－、－（C$_2$－C$_6$）アルケニル－、－（C$_2$－C$_6$）アルキニル、－（C$_3$－C$_7$）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－O－（C$_1$－C$_6$）アルキル－、－N（R^{24}）（C$_1$－C$_6$）アルキル－、－N（R^{24}）（C$_6$－C$_{10}$）アリール－、または－SO$_2$（C$_1$－C$_6$）アルキル－であり；
Yは、単結合、随意に置換された－（C$_1$－C$_6$）アルキル－、－（C$_2$－C$_6$）アルケニル－、－（C$_2$－C$_6$）アルキニル、－（C$_1$－C$_6$）アルキル－N（R^{24}）（C$_1$－C$_6$）アルキル－、－O－（C$_1$－C$_6$）アルキル－、－O（C$_6$－C$_{10}$）アリール－、－N（R^{24}）（C$_1$－C$_6$）アルキル－、－N（R^{24}）SO$_2$（C$_1$－C$_6$）アルキル－、－N（R^{24}）C（O）（C$_1$－C$_6$）アルキル－　－C（O）（C$_1$－C$_6$）アルキル－、－S（C$_1$－C$_6$）アルキル－、－SO$_2$（C$_1$－C$_6$）アルキル－、－C（O）NH（C$_1$－C$_6$）アルキル－、－（C$_3$－C$_7$）シクロアルキル－、随意に置換された－C（O）N（R^{24}）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）C（O）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）SO$_2$アリール－、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
Zは、H、ハロゲン、－NH$_2$、－CN、－CF$_3$、－（C$_1$－C$_{12}$）アルキル、－（C$_2$－C$_{12}$）アルケニル、－（C$_2$－C$_{12}$）アルキニル、－C（O）NR^{25}R^{26}、O－（C$_1$－C$_{12}$）アルキル、－N（R^{24}）（C$_1$－C$_{12}$）アルキル、－N（R^{24}）C（O）（C$_1$－C$_{12}$）アルキル、随意に置換された－（C$_3$－C$_7$）シクロアルキル、－（C$_1$－C$_6$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
R^{21}およびR^{22}はそれぞれ独立して、H、－（C$_1$－C$_6$）アルキル、－（C$_1$－C$_6$）ヘテロアルキル、－（C$_1$－C$_6$）アルキル－CO$_2$H、－C（O）（C$_1$－C$_6$）アルキル、－C（O）N（R^{31}）$_2$、または－SO$_2$N（R^{31}）$_2$であり；またはR^{21}とR^{22}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{31}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C$_1$－C$_6$）アルキルであり；または２つのR^{31}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{23}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C$_1$－C$_6$）アルキルであり；
R^{24}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C$_1$－C$_6$）アルキルであり；および
R^{25}およびR^{26}はそれぞれ独立して、Hまたは随意に置換された－（C$_1$－C$_6$）アルキルであり；またはR^{25}とR^{26}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０３３３】

別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C$_1$－C$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH$_3$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C$_1$－C$_6$）アルキル－OR^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH$_2$OHである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH$_2$CH$_2$OHである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C$_1$－C$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C$_1$－C$_6$）アルキル－NR^{21}R^{22}である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C$_1$－C$_6$）アルキ

ル－NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CNである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{11}はＨである。

【０３３４】

別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{13}は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{13}は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{13}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{13}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{13}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{13}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{13}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{13}は－CH_2CNである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{13}は－CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{13}は－CH_2CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^{13}はＨである。

【０３３５】

別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ－$CH_2CH_2NH_2$である。

【０３３６】

別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたピリジンまたは随意に置換されたピリミジンである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に

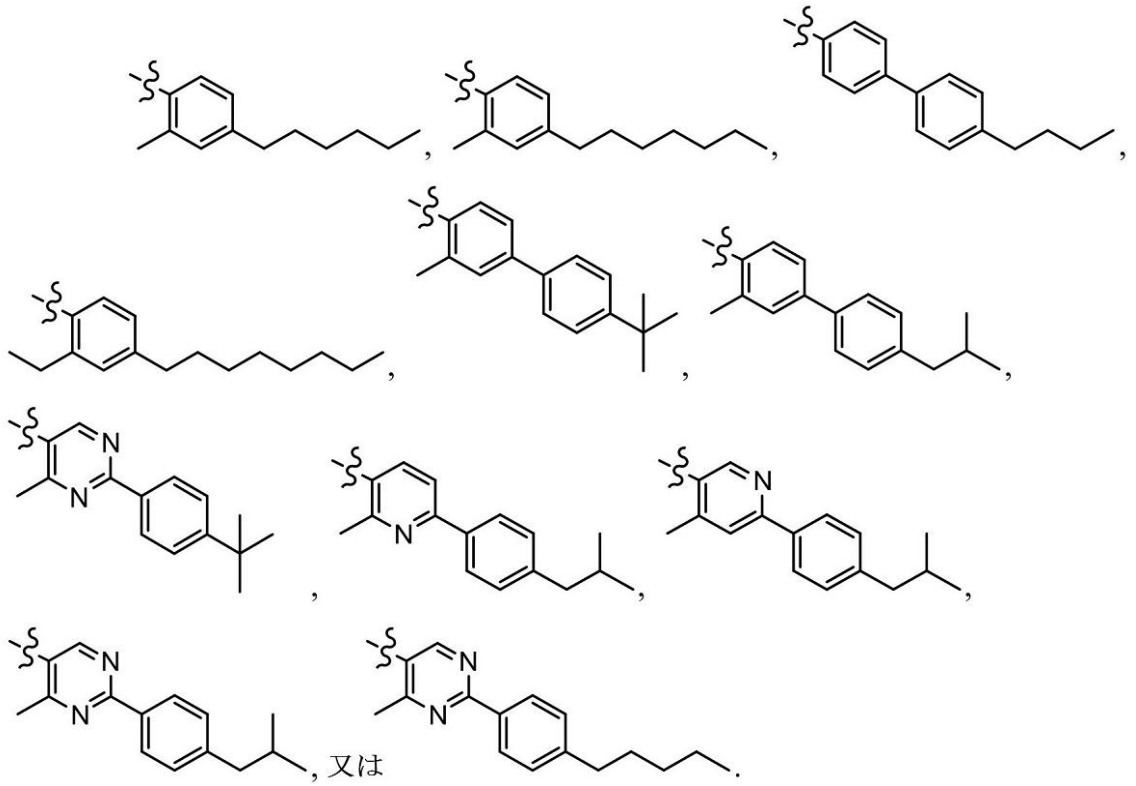
置換されたアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｎ（Ｈ）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０３３７】

別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、－Ｘ－Ｙ－Ｚは、

【０３３８】

【化４２】



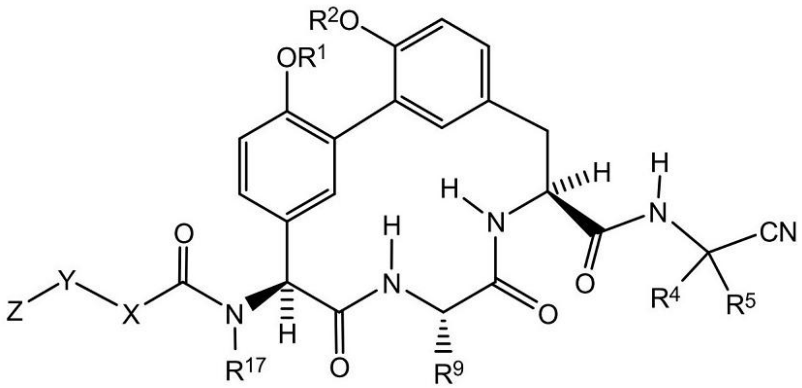
である。

【０３３９】

別の実施形態において、本明細書には、以下の式（ＩＩｄ）の構造を有する式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグが記載され：

【０３４０】

【化４３】



式(IId);

式中、
R^1およびR^2はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－$CH_2C(O)NH_2$、－$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、または－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；
R^4は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OH、－（C_3－C_6）シクロアルキル、または－C（O）NH_2であり；
R^5は、H、または－（C_1－C_6）アルキルであり；またはR^4とR^5およびそれらが結合される炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；
R^9は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；
R^{17}は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり；
Xは、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_6－C_{10}）アリール－、または－SO_2（C_1－C_6）アルキル－であり；
Yは、単結合、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－O（C_6－C_{10}）アリール－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_6）アルキル－　－C（O）（C_1－C_6）アルキル－、－S（C_1－C_6）アルキル－、－SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－C（O）NH（C_1－C_6）アルキル－、－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換された－C（O）N（R^{24}）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）C（O）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）SO_2アリール－、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
Zは、H、ハロゲン、－NH_2、－CN、－CF_3、－（C_1－C_{12}）アルキル、－（C_2－C_{12}）アルケニル、－（C_2－C_{12}）アルキニル、－C（O）$NR^{25}R^{26}$、O－（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R

^{24}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキル、随意に置換された－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｒ^{21}およびＲ^{22}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヘテロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{31}）$_{2}$、または－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{31}）$_{2}$であり；またはＲ^{21}とＲ^{22}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{31}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルであり；または２つのＲ^{31}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{23}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルであり；
Ｒ^{24}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルであり；および
Ｒ^{25}およびＲ^{26}はそれぞれ独立して、Ｈまたは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルであり；またはＲ^{25}とＲ^{26}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０３４１】

一実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－ＣＨ$_{3}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}はＨである。

【０３４２】

別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{5}はＨである。

【０３４３】

別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{4}はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{4}は－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{4}は－ＣＨ$_{3}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{4}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{4}は－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＯＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{4}は－ＣＨ$_{2}$ＯＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{4}は－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{4}はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{4}は－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$である。

【０３４４】

別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{4}およびＲ^{5}はＨである。

【０３４５】

別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{4}とＲ^{5}およびそれらが結合される炭素原子は、シクロプロピル環を形成する。

【０３４６】

別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{9}は－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{9}は－ＣＨ$_{3}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{9}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{9}は－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）

ハロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^9は－CH_2Fである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^9は－CHF_2である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^9は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^9はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^9はＨである。

【０３４７】

別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^1およびR^2はそれぞれ－$CH_2CH_2NH_2$である。

【０３４８】

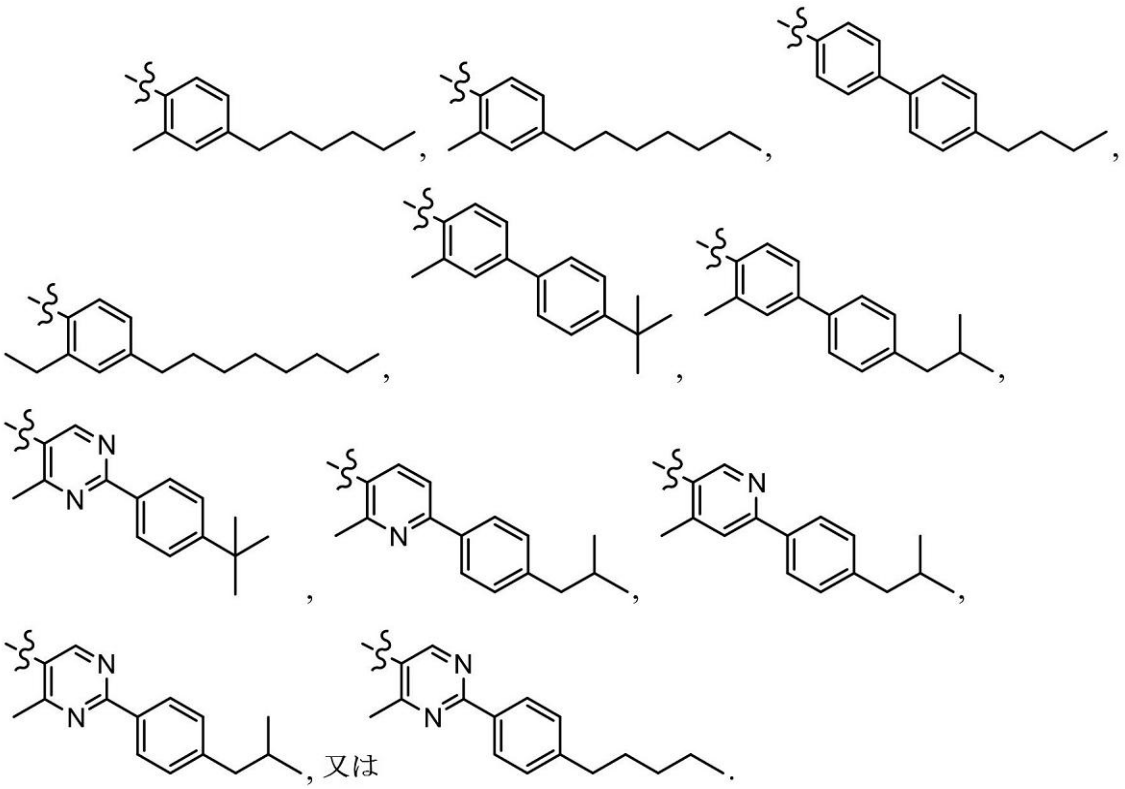
別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたピリジンまたは随意に置換されたピリミジンである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｎ（Ｈ）－（C_1－C_6）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｚは－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０３４９】

別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、－Ｘ－Ｙ－Ｚは、

【０３５０】

【化４４】



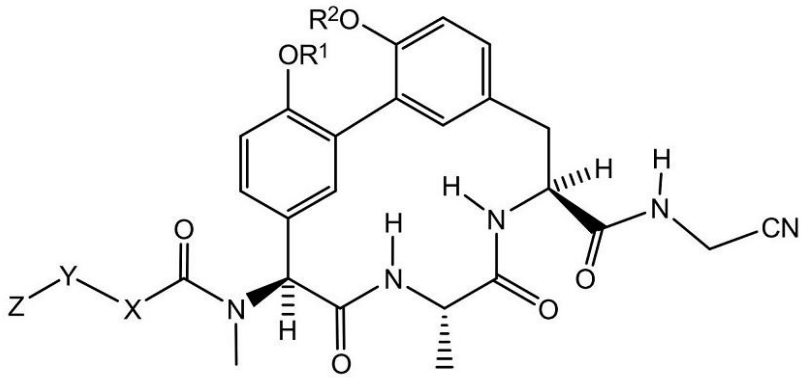
である。

【０３５１】

別の実施形態において、本明細書には、以下の式（ＩＩｅ）の構造を有する式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグが記載され：

【０３５２】

【化４５】



式 (IIe);

式中、

R^1およびR^2はそれぞれ独立して、Ｈまたは－$CH_2CH_2NH_2$であり；

Ｘは、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－、－Ｎ（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－Ｎ（R^{24}）（C_6－C_{10}）アリール－、または－SO_2（C_1－C_6）アルキル－であり；

Ｙは、単結合、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ（R^{24}）（C_1

－Ｃ$_{6}$）アルキル－、－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、－Ｏ（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリール－、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）ＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－　－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、－Ｓ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、－ＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{24}）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ^{24}）ＳＯ$_{2}$アリール－、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｚは、Ｈ、ハロゲン、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、－ＣＦ$_{3}$、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキル、随意に置換された－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｒ^{24}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルであり；および
Ｒ^{25}およびＲ^{26}は独立して、Ｈまたは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルであり；またはＲ^{25}とＲ^{26}およびそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０３５３】

一実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}およびＲ^{2}はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$であり、Ｒ^{2}はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}およびＲ^{2}はそれぞれ－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。

【０３５４】

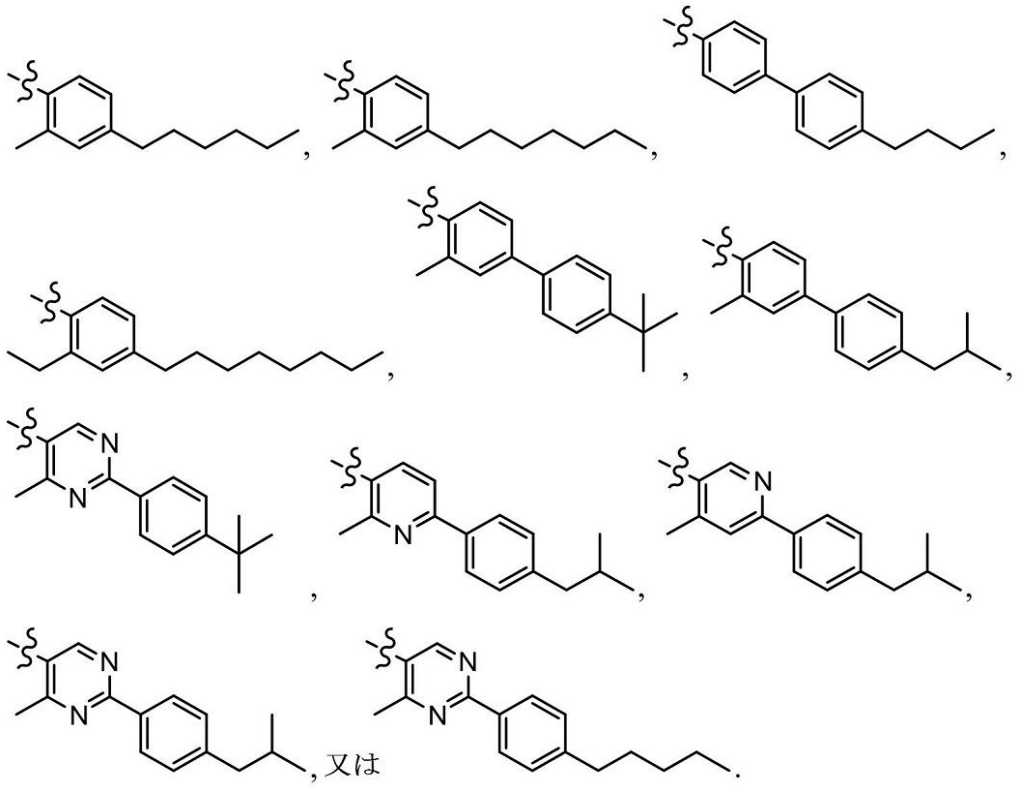
別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたピリジンまたは随意に置換されたピリミジンである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｎ（Ｈ）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０３５５】

別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、－Ｘ－Ｙ－Ｚは、

【０３５６】

【化４６】



である。

【０３５７】

別の態様では、前述の化合物のいずれかを含む水和物または代謝産物がある。

【０３５８】

別の態様では、薬学的に許容可能な賦形剤とともに前述の化合物のいずれかを含む医薬組成物がある。

【０３５９】

別の態様において、本明細書には、患者の細菌感染の処置のための薬剤の製造における本明細書に記載される化合物の使用が記載される。

【０３６０】

別の態様では、そのような処置を必要としている哺乳動物を処置する方法があり、該方法は、哺乳動物に有益な効果を提供するのに十分な頻度で及び持続期間の間、抗菌的に有効な量の前述の化合物のいずれかを哺乳動物に投与する工程を含む。一実施形態では、哺乳動物は、アリロマイシンＡ２での処置に耐性のある細菌関連の感染を有する。さらなる実施形態では、細菌感染の原因となる細菌種は、シュードモナス・エルジノーサ（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）、シュードモナス・フルオレッセンス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｓ）、シュードモナスーアシドボランス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｃｉｄｏｖｏｒａｎｓ）、シュードモナス・アルカリゲネス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｌｃａｌｉｇｅｎｅｓ）、シュードモナス・プチダ（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ｐｕｔｉｄａ）、ステノトロホモナス・マルトフィリア（Ｓｔｅｎｏｔｒｏｐｈｏｍｏｎａｓ ｍａｌｔｏｐｈｉｌｉａ）、バークホルデリア・セパシア（Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ ｃｅｐａｃｉａａ）、エロモナス・ハイドロフィラ（Ａｅｒｏｍｏｎａｓ ｈｙｄｒｏｐｈｉｌｉａ）、大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ）、シトロバクター・フロインデイ（Ｃｉｔｒｏｂａｃｔｅｒ ｆｒｅｕｎｄｉｉ）、サルモネラ・チフィリウム（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｔｙｐｈｉｍｕｒｉｕｍ）、サルモネラ・チフィ（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｔｙｐｈｉ）、サルモネラ・パラチフィ（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｐａｒａｔｙｐｈｉ）、サルモネラ・エンテリティディス（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｅｎｔｅｒｉｔｉｄｉｓ）、志賀赤痢菌（Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｄｙｓｅｎｔｅｒｉａ

e）、シゲラ・フレックスネリ（Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｆｌｅｘｎｅｒｉ）、シゲラ・ソネイ（Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｓｏｎｎｅｉ）、エンテロバクター・クロアカ（Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ ｃｌｏａｃａｅ）、エンテロバクター・エロゲネス（Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ ａｅｒｏｇｅｎｅｓ）、クレブシエラ・ニューモニエ（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）、クレブシエラ－オキシトカ（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｏｘｙｔｏｃａ）、セラチア・マルセセンス（Ｓｅｒｒａｔｉａ ｍａｒｃｅｓｃｅｎｓ）、フランシセラ・ツラレンシス（Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ ｔｕｌａｒｅｎｓｉｓ）、モルガネラ・モルガニー（Ｍｏｒｇａｎｅｌｌａ ｍｏｒｇａｎｉｉ）、プロテウス・ミラビリス（Ｐｒｏｔｅｕｓ ｍｉｒａｂｉｌｉｓ）、プロテウス・ブルガリス（Ｐｒｏｔｅｕｓ ｖｕｌｇａｒｉｓ）、プロビデンシア－アルカリファシエンス（Ｐｒｏｖｉｄｅｎｃｉａ ａｌｃａｌｉｆａｃｉｅｎｓ）、プロビデンシア－レットゲリ（Ｐｒｏｖｉｄｅｎｃｉａ ｒｅｔｔｇｅｒｉ）、プロビデンシア－スチュアルティイ（Ｐｒｏｖｉｄｅｎｃｉａ ｓｔｕａｒｔｉｉ）、アシネトバクター・バウマンニ（Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉ）、アシネトバクター・カルコアセティカス（Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｃａｌｃｏａｃｅｔｉｃｕｓ）、アシネトバクター・ヘモリティカス（Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓ）、エルシニア・エンテロコリティカ（Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｅｎｔｅｒｏｃｏｌｉｔｉｃａ）、エルシニア・ペスチス（Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｐｅｓｔｉｓ）、エルシニア・シュードツベルクロシス（Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｐｓｅｕｄｏｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ）、エルシニア－インターメディア（Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｉｎｔｅｒｍｅｄｉａ）、ボルデテラ・パータシス（Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｐｅｒｔｕｓｓｉｓ）、ボルデテラ・パラパータシス（Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｐａｒａｐｅｒｔｕｓｓｉｓ）、ボルデテラ・ブロンキセプチカ（Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｂｒｏｎｃｈｉｓｅｐｔｉｃａ）、ヘモフィルス・インフルエンザエ（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ）、ヘモフィルス・パラインフルエンザ（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｐａｒａｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ）、ヘモフィルス・ヘモリティクス（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓ）、ヘモフィルス・パラヘモリチカス（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｐａｒａｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓ）、ヘモフィルス・デュクレイ（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｄｕｃｒｅｙｉ）、パスツレラ・マルトシダ（Ｐａｓｔｅｕｒｅｌｌａ ｍｕｌｔｏｃｉｄａ）、パスツレラ・ヘモリチカ（Ｐａｓｔｅｕｒｅｌｌａ ｈａｅｍｏｌｙｔｉｃａ）、ブランハメラ・カタラーリス（Ｂｒａｎｈａｍｅｌｌａ ｃａｔａｒｒｈａｌｉｓ）、ヘリコバクター・ピロリ（Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｉ）、カンピロバクター・フィタス（Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ ｆｅｔｕｓ）、カンピロバクター・ジェジュニ（Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ ｊｅｊｕｎｉ）、カンピロバクター・コリ（Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ ｃｏｌｉ）、ボレリア・ブルグドルフェリ（Ｂｏｒｒｅｌｉａ ｂｕｒｇｄｏｒｆｅｒｉ）、ビブリオ・コレラエ（Ｖｉｂｒｉｏ ｃｈｏｌｅｒａｅ）、ビブリオ・パラヘモリチカス（Ｖｉｂｒｉｏ ｐａｒａｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓ）、レジオネラ・ニューモフィラ（Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｐｈｉｌａ）、リステリア・モノサイトゲネス（Ｌｉｓｔｅｒｉａ ｍｏｎｏｃｙｔｏｇｅｎｅｓ）、ナイセリア・ゴノレー（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｇｏｎｏｒｒｈｏｅａｅ）、ナイセリア・メニンギティディス（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ）、キンゲラ（Ｋｉｎｇｅｌｌａ）、モラクセラ（Ｍｏｒａｘｅｌｌａ）、ガードネレラ・バギナリス（Ｇａｒｄｎｅｒｅｌｌａ ｖａｇｉｎａｌｉｓ）、バクテロイデス・フラジリス（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｆｒａｇｉｌｉｓ）、バクテロイデス・ディスタソニス（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｄｉｓｔａｓｏｎｉｓ）、バクテロイデス３４５２Ａ（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ３４５２Ａ）ホモロジー群、バクテロイデス・ブルガタス（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｖｕｌｇａｔｕｓ）、バクテロイデス・オバルス（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｏｖａｌｕｓ）、バクテロイデス・テタイオタオミクロン（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｔｈｅｔａｉｏｔａｏｍｉｃｒｏｎ）、バクテロイデス・ユニフォルミス（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｕｎｉｆｏｒｍｉｓ）、バクテロイデス・エガーシイ（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｅｇｇｅｒｔｈｉｉ）、バクテロイデス・スプランクニクス（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｓｐｌ

ａｎｃｈｎｉｃｕｓ）、クロストリジウム・ディフィシル（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ）、マイコバクテリウム・ツベルクローシス（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ）、マイコバクテリウム・アビウム（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｖｉｕｍ）、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｉｎｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒｅ）、マイコバクテリウム・レプレ（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌｅｐｒａｅ）、コリネバクテリウム・ジフテリエ（Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｄｉｐｈｔｈｅｒｉａｅ）、コリネバクテリウム・ウルセランス（Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｕｌｃｅｒａｎｓ）、ストレプトコッカス・ニューモニエ（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）、ストレプトコッカス・アガラクチア（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ａｇａｌａｃｔｉａｅ）、ストレプトコッカス・ピオゲネス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｙｏｇｅｎｅｓ）、エンテロコッカス・フェカリス（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃａｌｉｓ）、エンテロコッカス・フェシウム（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍ）、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ）、スタフィロコッカス・エピデルミデス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｅｐｉｄｅｒｍｉｄｉｓ）、スタフィロコッカス・サプロフィチカス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｓａｐｒｏｐｈｙｔｉｃｕｓ）、スタフィロコッカス・インターメディウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｉｎｔｅｒｍｅｄｉｕｓ）、スタフィロコッカス・ヒイカス亜種（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｈｙｉｃｕｓ ｓｕｂｓｐ．ｈｙｉｃｕｓ）、スタフィロコッカス・ヘモリチカス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓ）、スタフィロコッカス・ホミニス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｈｏｍｉｎｉｓ）、またはスタフィロコッカス・サッカロリティカス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｓａｃｃｈａｒｏｌｙｔｉｃｕｓ）に関係する感染である。別の実施形態では、細菌感染は、グラム陰性菌に関係する感染である。さらなる実施形態では、細菌感染は、グラム陽性菌に関係する感染である。

【０３６１】

さらなる実施形態では、そのような処置を必要としている哺乳動物を処置する方法があり、該方法は、前述の処置の方法のいずれかに対する第２治療薬を哺乳動物に投与する工程を含む。別の実施形態では、第２の治療薬はＳｐｓＢ阻害剤ではない。別の実施形態では、第２の治療薬は、アミノグリコシド系抗生物質、フルオロキノロン抗生物質、β－ラクタム抗生物質、マクロライド抗生物質、グリコペプチド抗生物質、リファンピシン、クロラムフェニコール、フルオラムフェニコール（ｆｌｕｏｒａｍｐｈｅｎｉｃｏｌ）、コリスチン、ムピロシン、バシトラシン、ダプトマイシン、またはリネゾリドである。

【０３６２】

幾つかの実施形態では、患者（好ましくはヒト）の細菌感染を処置する方法があり、該処置は、治療上または薬理学的に有効な量の１）β－ラクタム抗生物質；および２）式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩；および３）薬学的に許容可能な担体の組み合わせを投与することを含む。β－ラクタム抗生物質が、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物と組み合わせて使用される実施形態では、β－ラクタム抗生物質は、カルバペネム、セファロスポリン、セファマイシン、モノバクタムまたはペニシリンであり得る。本発明の方法に有用な典型的なカルバペネム抗生物質は、エルタペネム、イミペネム、ビアペネム、およびメロペネムを含む。本発明の方法に有用な典型的なセファロスポリン抗生物質は、セフトビプロール、セフタロリン、セフピロム、セフォゾプラン、セフェピム、セフォタキシム、およびセフトリアゾン（ｃｅｆｔｒｉａｚｏｎｅ）を含む。本発明の方法に有用な典型的なペニシリン抗生物質は、アンピシリン、アモキサシリン（ａｍｏｘａｃｉｌｌｉｎ）、ピペラシリン、オキサシリン、クロキサシリン、メチシリン、およびナフシリンを含む。本発明の幾つかの実施形態では、β－ラクタムは、β－ラクタマーゼ阻害剤とともに投与されてもよい。本発明の幾つかの実施形態では

、カルバペネムは、ＤＨＰ阻害剤、例えばシラスタチンとともに投与されてもよい。

【０３６３】

式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物とβ－ラクタム抗生物質の化合物が組み合わせて使用される、本発明の様々な実施形態では、β－ラクタム抗生物質および式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物は、連続して又は同時に投与され得る。好ましくは、β－ラクタム抗生物質および式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物は、一緒に投与される。同時に投与されるときに、β－ラクタム抗生物質および式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物は、同じ製剤または別々の製剤中に投与され得る。連続して投与されるときに、β－ラクタム抗生物質または式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物のいずれかが、最初に投与され得る。第１の化合物の投与後に、もう１つの化合物が、例えば、１～６０分以内、例えば、１、２、３、４、５、１０、１５、３０、または６０分以内に投与される。本発明の一態様では、β－ラクタマーゼ阻害剤は、使用されるときに、別々に、あるいは式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物及び／又はβ－ラクタム抗生物質とともに製剤中に投与され得る。本発明の一態様では、ＤＨＰ阻害剤は、カルバペネムの安定性を改善するために使用されるときに、それは、別々に、あるいは式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物及び／又はカルバペネムとともに製剤中に投与され得る。

【０３６４】

さらに本明細書には、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物、薬学的に許容可能な担体、および随意にβ－ラクタム抗生物質を含む、医薬組成物が記載される。組み合わせが使用される実施形態では、β－ラクタム抗生物質および式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物は、それらの組み合わせが治療上有効な量を構成するような量で存在する。式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物の増強効果により、組み合わせたβ－ラクタム抗生物質の量は、単独で使用されるβ－ラクタム抗生物質の量より少なくてもよい。特定の実施形態では、組成物はさらにβ－ラクタマーゼ抗生物質を含む。

【０３６５】

β－ラクタム抗生物質がカルバペネムであるさらなる実施形態では、カルバペネム抗生物質、ＤＨＰ阻害剤、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物、および薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物が提供される。β－ラクタム抗生物質（β－ｌａｃｔａｒａ ａｎｔｉｂｉｏｔｉｃ）がカルバペネムである幾つかの実施形態では、カルバペネム抗生物質は、好ましくは、エルタペネム、イミペネム、およびメロペネムから成る群から選択される。

【０３６６】

幾つかの実施形態では、細菌感染の処置に使用するための、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）

、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物がある。幾つかの実施形態では、細菌感染の処置に使用するための、β－ラクタム抗生物質を含む１つ以上の追加の治療薬と組み合わせた、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物がある。幾つかの実施形態では、細菌感染を処置するための薬剤として使用するための、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物がある。幾つかの実施形態では、細菌感染を処置するための薬剤として使用するのための、β－ラクタム抗生物質を含む１つ以上の追加の治療薬と組み合わせた、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物がある。幾つかの実施形態では、細菌感染を処置するための薬剤の調製に使用するための、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物がある。幾つかの実施形態では、細菌感染を処置するための薬剤の調製に使用するための、β－ラクタム抗生物質を含む１つ以上の追加の治療薬と組み合わせた、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物がある。

【０３６７】

本明細書に記載される幾つかの実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物は、ＭＲＳＡなどの薬剤耐性株における抗菌剤に対する感受性を誘発することによって、β－ラクタム抗菌剤の活性を増強させることができる。幾つかの実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物は、薬剤感受性株における治療効果に必要とされる抗菌剤の投与量を減少させることによって、β－ラクタム抗菌剤の活性を増強させることができる。例えば、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物が、感受性を持つ菌株において抗菌剤の最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）を低減する（ここで、ＭＩＣは成長を完全に阻害する抗菌剤の最小濃度である）場合、そのような処置には、投与される抗菌剤の量を減少させることができる（抗生物質の副作用を低減し得る）、または投与の頻度を減少させることができるという利点があり得る。幾つかの実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物は、耐性亜集団を有する異種細菌集団における耐性亜集団の出現を防ぐために、カルバペネムなどの抗菌剤の活性を増強させることができる。

【０３６８】

増強剤は、耐性株がますます蔓延することによって臨床効果が限定されている抗菌剤の活性を増強させるために使用され得る。本明細書に記載される幾つかの実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物は、増強剤として使用され、ここで式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物は、（同時に又は連続して）β－ラクタム抗生物質と一緒に投与され、耐性菌に関係する感染の有効な処置が可能となるか、あるいは感染を処置するのに必要な抗菌剤の量を減少させることが可能となる。

【０３６９】

一実施形態では、ほんの一例として、メチシリン耐性の黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）（ＭＲＳＡ）、バイコマイシン耐性のＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐ．（ＶＲ

Ｅ）、多剤耐性のフェシウム菌（Ｅ．ｆａｅｃｉｕｍ）、マクロライド耐性の黄色ブドウ球菌および表皮ブドウ球菌（Ｓ．ｅｐｉｄｅｒｍｉｄｉｓ）、およびリネゾリド耐性の黄色ブドウ球菌およびフェシウム菌などの、多くの既知の抗生物質に対して耐性のある種を含む様々な黄色ブドウ球菌、肺炎球菌（Ｓ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）、フェカリス菌（Ｅ．ｆａｅｃａｌｉｓ）、フェシウム菌、枯草菌（Ｂ．ｓｕｂｔｉｌｉｓ）および大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）などの、細菌感染の処置に有用な抗生物質活性を示す本明細書に記載される化合物がある。

【０３７０】

＜メチシリン耐性の黄色ブドウ球菌＞

黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）は、ブドウ状球菌感染症（ｓｔａｐｈ ｉｎｆｅｃｔｉｏｎｓ）の最も一般的な原因である。黄色ブドウ球菌は、面皰、膿痂疹、おでき、蜂巣炎、毛包炎、フルンケル、カルブンケル、熱傷様皮膚症候群、膿瘍などの、小さな皮膚感染から、肺炎、脳膜炎、骨髄炎、心内膜炎、トキシックショック症候群、および敗血症などの、生死にかかわる病気までの範囲の病気を引き起こすと知られてきた。さらに、黄色ブドウ球菌は、院内感染の最も一般的な原因の１つであり、術後の創傷感染をしばしば引き起こす。

【０３７１】

ペニシリン耐性の黄色ブドウ球菌によって引き起こされた感染を処置するために、１９５０年代の終わりにメチシリンが導入された。黄色ブドウ球菌の分離菌がメチシリンに対する耐性を獲得したことは以前に報告されている（メチシリン耐性の黄色ブドウ球菌、ＭＲＳＡ）。メチシリン耐性遺伝子（ｍｅｃＡ）は、感受性を持つ菌株中に存在しないメチシリン耐性のペニシリン結合タンパク質をコードする。ｍｅｃＡは、可動遺伝因子である、ブドウ球菌性カセット染色体ｍｅｃ（ＳＣＣｍｅｃ）上に運ばれ、その中から、サイズおよび遺伝組成が異なる４つの形態が記載されている。メチシリン耐性のペニシリン結合タンパク質は、β－ラクタム抗生物質に対する耐性を可能にし、ＭＲＳＡ感染の間のそれらの臨床利用を回避する。

【０３７２】

一態様では、耐性菌を有している被験体を処置する方法があり、該方法は、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体あるいはプロドラッグを被験体に投与する工程を含む。一実施形態では、細菌はグラム陽性菌である。別の実施形態では、グラム陽性菌は黄色ブドウ球菌である。さらなる実施形態では、黄色ブドウ球菌は、β－ラクタム抗生物質に耐性または不応性である。またさらなる実施形態では、β－ラクタム抗生物質は、ペニシリンのクラスに属する。さらなる実施形態では、β－ラクタム抗生物質は、メチシリンである。また別の実施形態では、被験体は、メチシリン耐性の黄色ブドウ球菌の細菌を有する。一実施形態では、β－ラクタム抗生物質は、フルクロキサシリンである。別の実施形態では、ジクロキサシリン耐性菌を有する被験体を処置する方法があり、該方法は、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、あるいはプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、ここで被験体はジクロキサシリンに対して不応性である。本明細書にはまた、メチシリン耐性菌を有する被験体を処置する方法が開示され、該方法は、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、あるいはプロドラッグを投与する工程を含み、ここで被験体はメチシリン耐性菌を有すると判定されている。一実施形態では、被験体は、メチシリン耐性菌に関してスクリーニングされる。別

の実施形態では、被験体のスクリーニングは、鼻汁培養によって行われる。さらなる実施形態では、メチシリン耐性菌は、被験体の鼻孔を拭き取り、細菌を分離することによって検出される。別の実施形態では、被験体がメチシリン耐性菌を有しているかどうかを判断するために、リアルタイムＰＣＲ及び／又は定量的ＰＣＲが利用される。

【０３７３】

一実施形態では、第一世代セファロスポリン耐性菌を有する被験体を処置する方法であり、該方法は、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、あるいはプロドラッグを投与する工程を含み、ここで被験体は第一世代セファロスポリンに対して不応性である。一実施形態では、細菌は、第一世代セファロスポリンに耐性がある。さらなる実施形態では、細菌は、セファセトリルに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セファドロキシルに耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、セファレキシンに耐性がある。一実施形態では、細菌は、セファログリシンに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セファロニウムに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セファロリジンに耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、セファロチンに耐性がある。さらなる実施形態では、細菌は、セファピリンに耐性がある。またさらなる実施形態では、細菌は、セファトリジンに耐性がある。一実施形態では、細菌は、セファザフルに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セファゼドンに耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、セファゾリンに耐性がある。さらなる実施形態では、細菌は、セフラジンに耐性がある。またさらなる実施形態では、細菌は、セフロキサジンに耐性がある。一実施形態では、細菌は、セフテゾールに耐性がある。

【０３７４】

一実施形態では、第二世代セファロスポリン耐性菌を有する被験体を処置する方法であり、該方法は、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、あるいはプロドラッグを投与する工程を含み、ここで被験体は第二世代セファロスポリンに対して不応性である。別の実施形態では、細菌は、第二世代セファロスポリンに耐性がある。さらなる実施形態では、細菌は、セファクロルに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セフォニシドに耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、セフプロジルに耐性がある。一実施形態では、細菌は、セフロキシムに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セフゾナムに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セフメタゾールに耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、セフォテタンに耐性がある。さらなる実施形態では、細菌は、セホキシチンに耐性がある。

【０３７５】

一実施形態では、第三世代セファロスポリン耐性菌を有する被験体を処置する方法であり、該方法は、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、あるいはプロドラッグを投与する工程を含み、ここで被験体は第三世代セファロスポリンに対して不応性である。別の実施形態では、細菌は、第三世代セファロスポリンに耐性がある。さらなる実施形態では、細菌は、セフカペンに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セフダロキシム（ｃｅｆｄａｌｏｘｉｍｅ）に耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、セフジニルに耐性がある。一実施形態では、細菌は、セフジトレンに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セフィキシムに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セフメノキシムに耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、セフォジジムに耐性がある。さらなる実施形態では、細菌は

、セフォタキシムに耐性がある。またさらなる実施形態では、細菌は、セフピミゾールに耐性がある。一実施形態では、細菌は、セフポドキシムに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セフテラムに耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、セフチブテンに耐性がある。さらなる実施形態では、細菌は、セフチオフルに耐性がある。またさらなる実施形態では、細菌は、セフチオレン（ｃｅｆｔｉｏｌｅｎｅ）に耐性がある。一実施形態では、細菌は、セフチゾキシムに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セフトリアキソンに耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、セフォペラゾンに耐性がある。またさらなる実施形態では、細菌は、セフタジジムに耐性がある。

【０３７６】

一実施形態では、第四世代セファロスポリン耐性菌を有する被験体を処置する方法でがあり、該方法は、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、あるいはプロドラッグを投与する工程を含み、ここで被験体は第四世代セファロスポリンに対して不応性である。別の実施形態では、細菌は、第四世代セファロスポリンに耐性がある。さらなる実施形態では、細菌は、セフクリジン（ｃｅｆｃｌｉｄｉｎｅ）に耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セフェピムに耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、セフルプレナムに耐性がある。一実施形態では、細菌は、セフォセリスに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セフォゾプランに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セフピロムに耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、セフキノムに不応性である。

【０３７７】

一実施形態では、カルバペネム耐性菌を有する被験体を処置する方法でがあり、該方法は、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、あるいはプロドラッグを投与する工程を含み、ここで被験体はカルバペネムに対して不応性である。別の実施形態では、細菌は、カルバペネムに耐性がある。さらなる実施形態では、細菌は、イミペネムに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、メロペネムに耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、エルタペネムに耐性がある。一実施形態では、細菌は、ファロペネムに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、ドリペネムに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、パニペネムに耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、ビアペネムに耐性がある。

【０３７８】

＜バンコマイシン中間体およびバイコマイシン耐性の黄色ブドウ球菌＞

バンコマイシン中間体の黄色ブドウ球菌およびバイコマイシン耐性の黄色ブドウ球菌は、バンコマイシン処置に不応性である特定のタイプの抗菌薬耐性のブドウ状球菌（Ｓｔａｐｈ ｂａｃｔｅｒｉａ）である。バンコマイシンＭＩＣが４－８μｇ／ｍＬである黄色ブドウ球菌の分離菌は、バンコマイシン中間体として分類され、バンコマイシンＭＩＣが≧１６μｇ／ｍＬである分離菌は、バンコマイシン耐性として分類される（Ｃｌｉｎｉｃａｌ ａｎｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｓｔａｎｄａｒｄｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ／ＮＣＣＬＳ. Ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ Ｓｔａｎｄａｒｄｓ ｆｏｒ Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂｉａｌ Ｓｕｓｃｅｐｔｉｂｉｌｉｔｙ Ｔｅｓｔｉｎｇ. Ｓｉｘｔｅｅｎｔｈ ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎａｌ ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ. Ｍ１００－Ｓ１６. Ｗａｙｎｅ, ＰＡ：ＣＬＳＩ, ２００６）。

【０３７９】

本明細書で使用されるように、用語「最小発育阻止濃度」（ＭＩＣ）は、細菌分離菌の成長をインビトロで阻害するために必要とされる抗生物質の最少濃度を指す。抗生物質のＭＩＣを決定するための共通の方法は、抗生物質の連続希釈液を含有している幾つかのチューブを調製することであり、これらは、その後、対象の細菌分離菌の接種を受ける。抗

生物質のＭＩＣは、濁度を示さない（成長のない）最小濃度を有するチューブから決定される。

【０３８０】

一態様では、細菌感染を有する被験体を処置する方法があり、該方法は、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、あるいはプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、ここで細菌感染は、バンコマイシン中間体の黄色ブドウ球菌の細菌を含む。一実施形態では、バンコマイシン中間体の黄色ブドウ球菌の細菌は、約４から約８μｇ／ｍＬの間のＭＩＣを有する。別の実施形態では、バンコマイシン中間体の黄色ブドウ球菌の細菌は、約４μｇ／ｍＬのＭＩＣを有する。また別の実施形態では、バンコマイシン中間体の黄色ブドウ球菌の細菌は、約５μｇ／ｍＬのＭＩＣを有する。さらなる実施形態では、バンコマイシン中間体の黄色ブドウ球菌の細菌は、約６μｇ／ｍＬのＭＩＣを有する。またさらなる実施形態では、バンコマイシン中間体の黄色ブドウ球菌の細菌は、約７μｇ／ｍＬのＭＩＣを有する。一実施形態では、バンコマイシン中間体の黄色ブドウ球菌の細菌は、約８μｇ／ｍＬのＭＩＣを有する。

【０３８１】

別の態様では、細菌感染を有する被験体を処置する方法があり、該方法は、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、あるいはプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、ここで細菌感染はバイコマイシン耐性の黄色ブドウ球菌の細菌を含む。一実施形態では、バイコマイシン耐性の黄色ブドウ球菌の細菌は、約１６μｇ／ｍＬのＭＩＣを有する。また別の実施形態では、バイコマイシン耐性の黄色ブドウ球菌の細菌は、約≧１６μｇ／ｍＬのＭＩＣを有する。また別の実施形態では、バイコマイシン耐性の黄色ブドウ球菌の細菌は、約２０μｇ／ｍＬのＭＩＣを有する。さらなる実施形態では、バイコマイシン耐性の黄色ブドウ球菌の細菌は、約２５μｇ／ｍＬのＭＩＣを有する。

【０３８２】

一実施形態では、本明細書に記載される化合物によって処置される疾病は、限定されないが、心内膜炎、骨髄炎、髄膜炎、皮膚および皮膚組織の感染症、尿生殖器管感染症、膿瘍、および壊死性感染症を含む。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、限定されないが、糖尿病性足感染症、褥瘡性潰瘍、熱傷部感染症、動物またはヒト咬傷の創傷感染、相乗性壊死性壊疽、壊死性筋膜炎　、腸管バリアのブリーチング（ｂｒｅｅｃｈｉｎｇ）に関係する腹腔内感染症、腸管バリアのブリーチングに関係する骨盤内感染症、吸引性肺炎、および術後創傷感染、などの疾病を処置するために使用される。別の実施形態では、本明細書にリストされる疾病は、ＶＩＳＡ及び／又はＶＲＳＡの存在によって引き起こされるか、それらを含むか、または結果としてもたらす。

【０３８３】

＜バンコマイシン耐性腸球菌（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｉ）＞

腸球菌は、ヒトの腸および女性生殖管中に通常存在する及びその環境において頻繁に見られる細菌である。これらの細菌は時に、感染を引き起こす。幾つかの場合では、腸球菌は、バンコマイシンに耐性を持つ（バンコマイシン耐性腸球菌またはＶＲＥとしても知られている）。バンコマイシンに対する耐性の共通の形態が、Ｄ－Ａｌａ－Ｄ－Ａｌａの代わりにＤ－Ａｌａ－Ｄ－Ｌａｃを組み込むようにペプチドグリカン前駆体を配向するタンパク質をコードする１セットの遺伝子の獲得を伴う腸球菌株に生じる。腸球菌によって示される６つの異なるタイプのバンコマイシン耐性は以下の通りである：Ｖａｎ－Ａ、Ｖａｎ－Ｂ、Ｖａｎ－Ｃ、Ｖａｎ－Ｄ、Ｖａｎ－Ｅ、およびＶａｎ－Ｆ。幾つかの場合では、Ｖａｎ－Ａ ＶＲＥは、バンコマイシンとテイコプラニンの両方に耐性があり、一方他の

場合では、Ｖａｎ－Ｂ ＶＲＥは、バンコマイシンに耐性があるが、テイコプラニンに感受性があり；さらなる場合では、Ｖａｎ－Ｃは、バンコマイシンに耐性があり、テイコプラニンに感受性がある。

【０３８４】

一態様では、バンコマイシン耐性腸球菌を有する被験体を処置する方法があり、該方法は、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、あるいはプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、ここで腸球菌はバンコマイシンに対する耐性を発達させた。一実施形態では、被験体は、以前に長時間バンコマイシンで処置されている。別の実施形態では、被験体は入院している。また別の実施形態では、被験体は、集中治療室または癌または移植の病棟における患者のように、低下した免疫系を有している。さらなる実施形態では、被験体は、例えば、腹部か胸部の外科手術などの外科的処置を経験している。またさらなる実施形態では、被験体は、ＶＲＥでコロニー形成されている。一実施形態では、被験体は、感染が発症したときのための（ｓｕｃｈ ｔｈａｔ）医療機器を有する。別の実施形態では、医療機器は、尿道カテーテルまたは中央静脈（ＩＶ）カテーテルである。

【０３８５】

別の実施形態では、バンコマイシン耐性腸球菌を有する被験体を処置する方法があり、該方法は、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、あるいはプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、ここで腸球菌にはＶａｎ－Ａ耐性がある。

【０３８６】

別の実施形態では、バンコマイシン耐性腸球菌を有する被験体を処置する方法があり、該方法は、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、あるいはプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、ここで腸球菌にはＶａｎ－Ｂ耐性がある。

【０３８７】

別の実施形態では、バンコマイシン耐性腸球菌を有する被験体を処置する方法があり、該方法は、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、あるいはプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、ここで腸球菌にはＶａｎ－Ｃ耐性がある。

【０３８８】

＜投与および医薬組成物＞

本明細書に記載された医薬組成物は、１つ以上の薬学的に許容可能な担体と一緒に製剤された、本明細書に記載された治療上有効な量の化合物（即ち、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）のいずれかの化合物）を含む。本明細書で使用されるように、用語「薬学的に許容可能な担体」は、あらゆるタイプの無毒で、不活性固体、半固体または液体の注入剤、希釈剤、カプセル化材料または調合助剤（ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ ａｕｘｉｌｉａｒｙ）を意味する。薬学的に許容可能な担体として作用することができる物質の幾つかの例は、ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの、糖；トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなどの、デンプン；セルロース、およびカルボキシルメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロ

ースなどの、その誘導体；トラガント末；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバターおよび坐剤ワックス（ｓｕｐｐｏｓｉｔｏｒｙ ｗａｘｅｓ）などの、賦形剤；落花生油、綿実油；サフラワー油；胡麻油；オリーブ油；トウモロコシ油および大豆油などの、油；プロピレングリコールなどの、グリコール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどの、エステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムのような緩衝剤；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝液であり、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなどの他の無毒な相溶性滑沢剤、および着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、保存剤および抗酸化剤も、調合者の判断によって、組成物中に存在し得る。本明細書に記載される医薬組成物は、ヒトおよび他の動物に対して、経口、直腸、非経口、槽内、膣内、腹腔内、局所に（粉末剤、軟膏剤、または滴剤によってなど）、頬側に、または口腔または鼻内噴霧、または吸入用の液体エアロゾルまたは乾燥粉末製剤として投与され得る。

【０３８９】

経口投与用の液体剤形は、薬学的に許容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ剤およびエリキシル剤を含む。活性化合物に加えて、液体剤形は、随意に、例えば、水または他の溶媒などの、当該技術分野で一般に使用される不活性希釈剤、可溶化剤および乳化剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ひまし油、および胡麻油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ソルビタンのポリエチレングリコールおよび脂肪酸エステル、およびそれらの混合物を含む。不活性希釈剤に加えて、経口組成物も、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、香味剤、および芳香剤などの、アジュバントを含み得る。

【０３９０】

注射可能な調剤、例えば、無菌で注射可能な水性または油性の懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、既知の当該技術分野芸術に従って随意に製剤される。無菌で注射可能な調剤は、随意に、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液としての、無毒で非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の無菌で注射可能な溶液、懸濁液またはエマルジョンである。随意に利用される許容可能なビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル液、Ｕ．Ｓ．Ｐ．および等張食塩水がある。さらに、無菌の、不揮発性油が、溶媒または懸濁媒として慣習的に使用される。この目的のために、合成的なモノグリセリドまたはジグリセリドを含む、あらゆる無刺激の不揮発性油が使用され得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製に使用される。

【０３９１】

注射可能な調剤は、例えば、細菌保持フィルターを介する濾過によって、または使用前に滅菌水または他の無菌で注射可能な培地中に溶解または分散され得る無菌の固形組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって殺菌され得る。

【０３９２】

薬物の効果を引き延ばすために、しばしば、皮下注射または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、随意に、水溶解度が乏しい結晶または非晶質の物質の液体懸濁液の使用によって達成される。その後、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、これは順に、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。代替的に、非経口で投与された薬物形態の遅れた吸収は、随意に、薬物を油のビヒクル（ｏｉｌ ｖｅｈｉｃｌｅ）中で溶解または懸濁することによって達成される。注射可能なデポー形態（ｄｅｐｏｔ ｆｏｒｍｓ）は、ポリラクチド－ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中で薬物のマイクロカプセル化マトリックス（ｍｉｃｒｏｅｎｃａｐｓｕｌｅ ｍａｔｒｉｃｅｓ）を形成することによって作られる。薬物対ポリマーの比率および利用される特定のポリマーの性質に依存して、薬物放出の速度は制御され得る。他の生分解性ポリマーの例は、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物類）を含む。デポー注射可能な製剤は、随意に、

体内組織と相溶性のあるリポソームまたはマイクロエマルジョン中に薬物を閉じ込めることによって調製される。

【０３９３】

直腸または膣への投与のための組成物は、好ましくは、周囲温度では固体であるが体温では液体であり、それ故、直腸または膣腔内で溶けて、活性化合物を放出する、カカオバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックスなどの、本明細書に記載される化合物（即ち、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）のいずれかの化合物）を適切な非刺激の賦形剤または担体と混合させることによって調製され得る坐剤である。

【０３９４】

経口投与用の固体剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉末剤、および果粒剤を含む。そのような固体剤形では、活性化合物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸カルシウムなどの、少なくとも１つの不活性の、薬学的に許容可能な賦形剤または担体、及び／又は（ａ）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの、注入剤または増量剤、ｂ）例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアラビアゴムなどの、結合剤、ｃ）グリセロールなどの、保水剤、ｄ）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの、崩壊剤、ｅ）パラフィンなどの、溶液遅延剤（ｓｏｌｕｔｉｏｎ ｒｅｔａｒｄｉｎｇ ａｇｅｎｔｓ）、ｆ）第四級アンモニウム化合物などの、吸収促進剤、ｇ）例えば、アセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなどの、湿潤剤、ｈ）カオリンおよびベントナイト粘土などの、吸収剤、およびｉ）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの、滑沢剤、およびそれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合には、剤形は、随意に、緩衝剤を含む。

【０３９５】

同様のタイプの固形組成物は、随意に、そのような賦形剤をラクトースまたは乳糖として使用する軟または硬充填のゼラチンカプセル剤中の注入剤の他に、高分子量のポリエチレングリコールなどとしても利用される。

【０３９６】

錠剤、ドラゼー、カプセル剤、丸剤、および果粒剤の固体剤形は、腸溶コーティングおよび医薬製剤の分野において既知の他のコーティングなどの、コーティングおよびシェルを用いて調製され得る。それらは、随意に不透明剤を含み、それらが、随意に遅延した方法で、腸管の特定の部分において有効成分のみを、またはそれを優先的に放出する、組成物の剤形でもあり得る。使用され得る埋め込み組成物の例としては、高分子物質およびワックスが挙げられる。

【０３９７】

同様のタイプの固形組成物は、随意に、そのような賦形剤をラクトースまたは乳糖として使用する軟または硬充填のゼラチンカプセル剤中の注入剤の他に、高分子量のポリエチレングリコールなどとしても利用される。

【０３９８】

活性化合物はまた、上述されるような１つ以上の賦形剤とともにマイクロカプセル化された形態であり得る。錠剤、ドラゼー、カプセル剤、丸剤、および果粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび医薬製剤の分野において既知の他のコーティングなどの、コーティングおよびシェルを用いて調製され得る。そのような固体剤形では、活性化合物は、随意に、スクロース、ラクトースまたはデンプンなどの、少なくとも１つの不活性希釈剤と混合される。そのような剤形は、随意に、通常の慣行通りに、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、打錠用（ｔａｂｌｅｔｉｎｇ）滑沢剤およびステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースなどの他の打錠用助剤を含む。カプセル

剤、錠剤および丸剤の場合には、剤形は、随意に、緩衝剤を含む。それらは、随意に、不透明剤を含み、それらが、随意に遅延した方法で、腸管の特定の部分において有効成分のみを、またはそれを優先的に放出する、組成物の剤形でもあり得る。使用され得る埋め込み組成物の例としては、高分子物質およびワックスが挙げられる。

【０３９９】

本明細書に記載される化合物の局所または経皮投与用の剤形は、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、粉末剤、溶液、噴霧剤、吸入剤または貼付剤を含む。随意に要求されると、活性成分は、無菌条件下で、薬学的に許容可能な担体およびあらゆる必要とされる保存剤または緩衝液と混合される。眼科用製剤、点耳剤なども熟考される。

【０４００】

軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤およびゲル剤は、本明細書に記載される活性化合物に加えて、動物性脂肪および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛などの、賦形剤、またはそれらの混合物を含み得る。

【０４０１】

本明細書に記載される組成物は、随意に、液体エアロゾルまたは吸入可能な乾燥粉末剤としての送達のために製剤される。液体エアロゾル製剤は、随意に、慢性気管支炎および肺炎などの気管支感染症を有する患者における、細菌が存在する終末細気管支および呼吸細気管支に送達され得る粒径へと優性に噴霧される。病原細菌は、気管支、細気管支および肺実質までの気道の全体にわたって、特に終末細気管支および呼吸細気管支に一般に存在する。感染の悪化の間に、細菌はまた、肺胞にも存在し得る。液体エアロゾル製剤および吸入可能な乾燥粉末製剤は、好ましくは、終末細気管支まで及び最終的に実質組織にまで気管支内の全体にわたって送達される。

【０４０２】

本明細書に記載されるエアロゾル化した製剤は、随意に、優性に１乃至５μｍの間の質量培地（ｍａｓｓ　ｍｅｄｉｕｍ）の平均直径を有するエアロゾル粒子の形成を可能にするように好ましくは選択された、噴射口（ｊｅｔ）、振動多孔板または超音波噴霧器などの、エアロゾル形成装置を使用して送達される。さらに、製剤は好ましくは、本明細書に記載された有効な量の化合物（つまり、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物）を感染の部位へ送達することができる、バランスの取れたモル浸透圧濃度イオン強度と塩化物濃度、および最も小さなエアロゾル化可能な量を含む。さらに、エアロゾル化した製剤は、好ましくは、否定的に気道の機能性を損なわず、望ましくない副作用を引き起こさない。

【０４０３】

本明細書に記載されるエアロゾル製剤の投与に適したエアロゾル化装置は、例えば、製剤を優性に１－５μｍの範囲のサイズでエアロゾル粒径へと噴霧することができる、噴射口、振動多孔板、超音波噴霧器およびエネルギーを与えられたドライパウダー吸入器を含む。本出願における「優性に（Ｐｒｅｄｏｍｉｎａｎｔｌｙ）」は、すべての生成されたエアロゾル粒子の少なくとも７０％、好ましくは、９０％以上が、１－５μｍの範囲内にあることを意味している。ジェット噴霧器は、液体溶液をエアロゾル液滴へと分けるために、気圧によって働く。振動多孔板の噴霧器は、溶媒液滴を多孔板を介して押し出すために、急速に振動する多孔板によって生成された音波真空（ｓｏｎｉｃ　ｖａｃｕｕｍ）を使用することによって働く。超音波噴霧器は、液体を小さなエアロゾル液滴へと剪断する（ｓｈｅａｒｓ）ピエゾ電気結晶によって働く。例えば、ＡｅｒｏＮｅｂ（商標）およびＡｅｒｏＤｏｓｅ（商標）振動多孔板噴霧器（ＡｅｒｏＧｅｎ，　Ｉｎｃ．，　Ｓｕｎｎｙｖａｌｅ，　Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ）、Ｓｉｄｅｓｔｒｅａｍ（登録商標）噴霧器（Ｍｅｄｉｃ－Ａｉｄ　Ｌｔｄ．，　Ｗｅｓｔ　Ｓｕｓｓｅｘ，　Ｅｎｇｌａｎｄ）、Ｐａｒｉ　ＬＣ（登録商標）およびＰａｒｉ　ＬＣ　Ｓｔａｒ（登録商標）ジェット噴霧器（Ｐａｒｉ

Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ Ｅｑｕｉｐｍｅｎｔ，Ｉｎｃ．，Ｒｉｃｈｍｏｎｄ，Ｖｉｒｇｉｎｉａ）、およびＡｅｒｏｓｏｎｉｃ（商標）（ＤｅＶｉｌｂｉｓｓ Ｍｅｄｉｚｉｎｉｓｃｈｅ Ｐｒｏｄｕｋｔｅ（Ｄｅｕｔｓｃｈｌａｎｄ）ＧｍｂＨ，Ｈｅｉｄｅｎ，Ｇｅｒｍａｎｙ）およびＵｌｔｒａＡｉｒｅ（登録商標）（Ｏｍｒｏｎ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ，Ｉｎｃ．，Ｖｅｒｎｏｎ Ｈｉｌｌｓ，Ｉｌｌｉｎｏｉｓ）超音波噴霧器を含む、様々な適切な装置が利用可能である。

【０４０４】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物（つまり、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物）は、本明細書に記載される化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、およびポリアミド粉末、あるいはこれらの物質の混合物などの賦形剤を含有する局所的な粉末および噴霧剤として使用するために製剤される。噴霧剤は、随意に、クロロフルオロハイドロカーボンなどの慣習的な噴射剤を含む。

【０４０５】

経皮吸収型貼付剤は、身体への化合物の制御された送達を提供するという追加の利点を有する。このような剤形は、適切な培地中に化合物を溶解または調合することによって作ることができる。皮膚にわたる化合物の流動を増加させるために、吸収促進剤も使用することができる。その速度は、律速膜（ｒａｔｅ ｃｏｎｔｒｏｌｌｉｎｇ ｍｅｍｂｒａｎｅ）を提供することによって、あるいはポリマーマトリックスまたはゲル中で化合物を調合することによって制御され得る。

【０４０６】

本明細書に記載される処置の方法に従って、細菌感染は、ヒトまたは下等哺乳類などの患者において、本明細書に記載される治療上有効な量の化合物を、望ましい結果を達成するのに必要とされるような量で及びそのような時間の間、患者に投与することによって処置または予防される。本明細書に記載される化合物の「治療上有効な量」とは、あらゆる医学的処置に適用可能な合理的なベネフィット・リスク比での、細菌感染を処置するのに十分な化合物の量を意味する。しかしながら、本明細書に記載される化合物および組成物の合計の毎日の使用量が、健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることが理解されるだろう。任意の特定の患者のための具体的な治療上の有効量レベルは、処置されている障害および障害の重症度；利用される具体的な化合物の活性；利用される具体的な組成物；患者の年齢、体重、健康状態、性別および食事；投与の時間、投与経路、および利用される具体的な化合物の排泄の速度；処置の期間；利用される具体的な化合物と組み合わせて又は同時に使用される薬物；および医療分野で既知の同様の因子、を含む様々な因子に依存するだろう。

【０４０７】

単回投与量または分割投与量でヒトまたは他の哺乳類に投与される、本明細書に記載される化合物（つまり、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物）の１日総投与量は、例えば、体重あたり０．０１～５０ｍｇ／ｋｇ、あるいは通常では体重あたり０．１～２５ｍｇ／ｋｇの量であり得る。一回量の組成物は、日用量を構成するそのような量または約数（ｓｕｂｍｕｌｔｉｐｌｅｓ）を含み得る。一般に、本明細書に記載される処置レジメンは、一回量または分割量での１日当たり約１０ｍｇ乃至約２０００ｍｇの本明細書に記載される化合物の、そのような処置を必要としている患者への投与を含む。

【実施例】

【０４０８】

本明細書に開示される化合物は、以下に示される反応スキームで描写される方法によって作られる。当該技術分野の合成有機化学者についての知識と組み合わせて、幾つかの実施形態において、本明細書に開示または請求されるような化合物の全範囲を調製するため

に使用される手順が、本明細書に提供される。

【０４０９】

これらの化合物を調製するのに使用される出発物質および試薬は、Ａｌｄｒｉｃｈ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．，（Ｍｉｌｗａｕｋｅｅ，Ｗｉｓ．）、Ｂａｃｈｅｍ（Ｔｏｒｒａｎｃｅ，Ｃａｌｉｆ．）、またはＳｉｇｍａ（Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，Ｍｏ．）などの商用サプライヤーから入手可能であるか、あるいはＦｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｆｉｅｓｅｒ’ｓ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｖｏｌｕｍｅｓ １－１７（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，１９９１）；Ｒｏｄｄ’ｓ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｖｏｌｕｍｅｓ １－５ ａｎｄ Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔａｌｓ（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，１９８９）；Ｏｒｇａｎｉｃ Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｖｏｌｕｍｅｓ １－４０（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，１９９１），Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，４ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ）およびＬａｒｏｃｋ’ｓ Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ（ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ Ｉｎｃ．，１９８９）などの文献に明記される手順に従って、当業者に既知の方法によって調製される。これらのスキームは、本明細書に開示される化合物が幾つかの実施形態において合成される幾つかの方法を単に例示するものであり、これらのスキームに対する様々な修正を行うことができ、それが本開示に言及して当業者に示唆される。出発物質および中間体と、反応の最終産物は、望まれれば、限定されないが、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどを含む従来の技術を使用して、分離され、精製され得る。そのような物質は、物理定数とスペクトルのデータを含む従来の手段を使用して特徴付けられてもよい。化合物は、典型的に、添加剤としてのギ酸とともにＡｃＣＮ／$Ｈ_2$Ｏを使用して、逆相ＨＰＬＣによってギ酸塩として分離される。幾つかの事例では、精製はギ酸なしで行われ、化合物は遊離塩基として分離される。

【０４１０】

ＬＣＭＳ解析の方法は以下の通りである：

【０４１１】

ＬＣＭＳ（方法５－９ ＡＢ、ＥＳＩ）：ＥＳＩ、５％のＡｃＣＮ／$Ｈ_2$Ｏ、０．７分；９５％のＡｃＣＮ／$Ｈ_2$Ｏまで、０．４分；１．５ｍＬ／分、Ｍｅｒｋ ＲＰ－１８ｅ、２×２５ｍｍ。

【０４１２】

ＬＣＭＳ（方法１０－８０ＡＢ、２分、ＥＳＩ）：ＥＳＩ、１０％のＡｃＣＮ／$Ｈ_2$Ｏ（０．０４％のＴＦＡ）、８０％のＡｃＣＮ／$Ｈ_2$Ｏ（０．０４％のＴＦＡ）まで０．９分、その後、０．６分間保持した；１．２ｍＬ／分、Ｘｔｉｍａｔｅ Ｃ１８、３μｍ、２．１×３０ｍｍ。

【０４１３】

ＬＣＭＳ（方法１０－８０ＡＢ、７分、ＥＳＩ）：ＥＳＩ、１０％のＡｃＣＮ／$Ｈ_2$Ｏ（０．０４％のＴＦＡ）、８０％のＡｃＣＮ／$Ｈ_2$Ｏ（０．０４％のＴＦＡ）まで６分、その後、０．９分間保持した；０．８ｍＬ／分、Ｘｔｉｍａｔｅ Ｃ１８、３μｍ、２．１×３０ｍｍ。

本明細書で使用される幾つかの略語は、以下の通りである：

ＤＩＰＥＡ：ジイソプロピルエチルアミン

ＤＭＡＰ：４－ジメチルアミノピリジン

ＤＭＦ：ジメチルホルムアミド

ＤＣＭ：ジクロロメタン

ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸

ＥＤＣ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド

ＨＡＴＵ：Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホスフェート

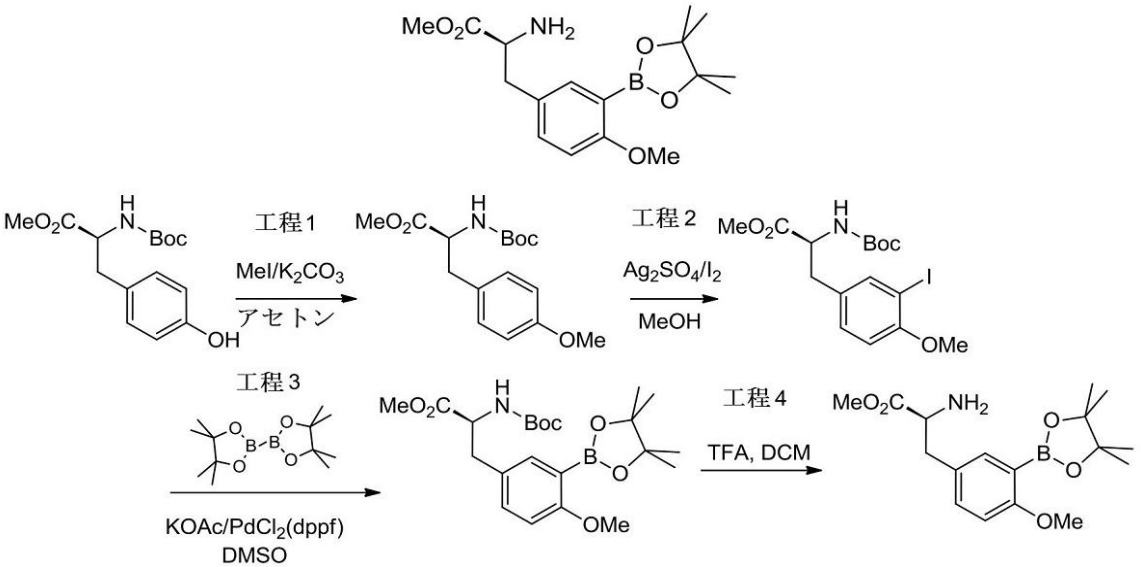
ＨＣＴＵ：Ｏ－（６－クロロベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
ＨＯＢｔ：ヒドロキシベンゾトリアゾール
ｐｙＢＯＰ：（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
ＤＭＤＯ：３，３－ジメチルジオキシラン
ＤＭＰ：デス・マーチン・ペルヨージナン
ＴＨＦ：テトラヒドロフラン
ＭｅＯＨ：メタノール
ＥｔＯＡｃ：酢酸エチル
Ｔｒｔ樹脂：
２－クロロトリチルクロリド樹脂
Ｒｉｎｋアミド樹脂：Ｒｉｎｋアミド（アミノメチル）ポリスチレン
Ｂｏｃ：ｔ－ブトキシカルボニル
ＣＢｚ：ベンジルオキシカルボニル
Ｆｍｏｃ：［（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ］カルボニル
Ｔｅｏｃ：トリメチルシリルエトキシカルボニル
ＣＤＩ：１，１’－カルボニルジイミダゾール
ＨＦＩＰ：１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロプロパン－２－オール
ＴＬＣ：薄層クロマトグラフィー

【０４１４】

実施例１：（Ｓ）－メチル２－アミノ－３－（４－メトキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）プロパノエートの合成

【０４１５】

【化４７】



【０４１６】

工程１：アセトン（２．０Ｌ）中の（Ｓ）－メチル２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（４－ヒドロキシフェニル）プロパノエート（１００ｇ、０．３２３ｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（３７ｇ、０．３４ｍｏｌ）を加えた。その後、ＭｅＩ（３２ｍＬ、０．９７ｍｏｌ）を液滴で加え、反応混合物を、７２時間室温で撹拌し、ＴＬＣによってモニタリングした。反応がまだ完了していなかったため、ＮａＯＨ（０．１当量）を反応混合物に加えた。２時間後、反応を完了した。固形物を濾過し、溶媒を除去した。残留物を酢酸エチル中に取り込み、H_2Oで洗浄し、酢酸エチル（３００ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、

濃縮して、（Ｓ）－メチル２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（４－メトキシフェニル）プロパノエートを得た。

【０４１７】

工程２：メタノール（２つのフラスコの各々に１．５Ｌ）中の（Ｓ）－メチル２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（４－メトキシフェニル）プロパノエート（各々８０ｇ、４０ｇ×２、２つの別々のバッチ中で実行、全体で２５９ｍｍｏｌ）の溶液に、連続してAg_2SO_4（８５ｇ、２７２ｍｍｏｌ、各フラスコに１／２加えた）およびI_2（７２ｇ、２８３ｍｍｏｌ、各フラスコに１／２加えた）を加えた。反応混合物を２時間室温で撹拌した。反応をＬＣＭＳによってモニタリングした。すべての（Ｓ）－メチル２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（４－メトキシフェニル）プロパノエートが消費されると、反応物が浅黄色に変わるまで、１０％（ｗ／ｗ）のチオ硫酸ナトリウムの溶液を加えた。固形物を濾過し、ほとんどのメタノールを回転蒸発によって蒸発させた。水および酢酸エチルを各バッチに加えた。水層を酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。粗製物を、２つのバッチのために組み合わせ、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中に２５％その後３５％その後４０％の酢酸エチル）によって一緒に精製して、（Ｓ）－メチルに－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ－３－（３－ヨード－４－メトキシフェニル）プロパノエート（９７ｇ、８９％）を得た。

【０４１８】

工程３：（Ｓ）－メチル２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－ヨード－４－メトキシフェニル）プロパノエート（２つの別々のバッチ中で９２ｇ、４６ｇで各々実行した、２１１ｍｍｏｌ）を、アルゴン下で無水のＤＭＳＯ（１．５Ｌ、各バッチに対して１／２加えた）中に溶解し、その溶液に、ビス（ピナコラート）ジボロン（８０．５ｇ、３１７ｍｍｏｌ、各バッチに対して１／２加えた）およびＫＯＡｃ（１０３ｇ、１．０５ｍｏｌ、各バッチに対して１／２加えた）を加えた。この混合物を２０分間アルゴンで脱気し、その後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４．６ｇ、６ｍｍｏｌ、各バッチに対して１／２加えた）を加えた。混合物を、アルゴンで５回脱気し、その後、アルゴン下で維持し、３時間８０℃まで加熱した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示し、反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。反応混合物をＥＡ中に溶解し、H_2Oで洗浄した。水層を、酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製生成物を得た。バッチを、その後、組み合わせ、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中に３％の酢酸エチル、その後、ヘキサン中に２０％－２５％の酢酸エチル）によって一緒に精製して、（Ｓ）－メチル２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（４－メトキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）プロパノエート（７０ｇ、７６％）を得た。

【０４１９】

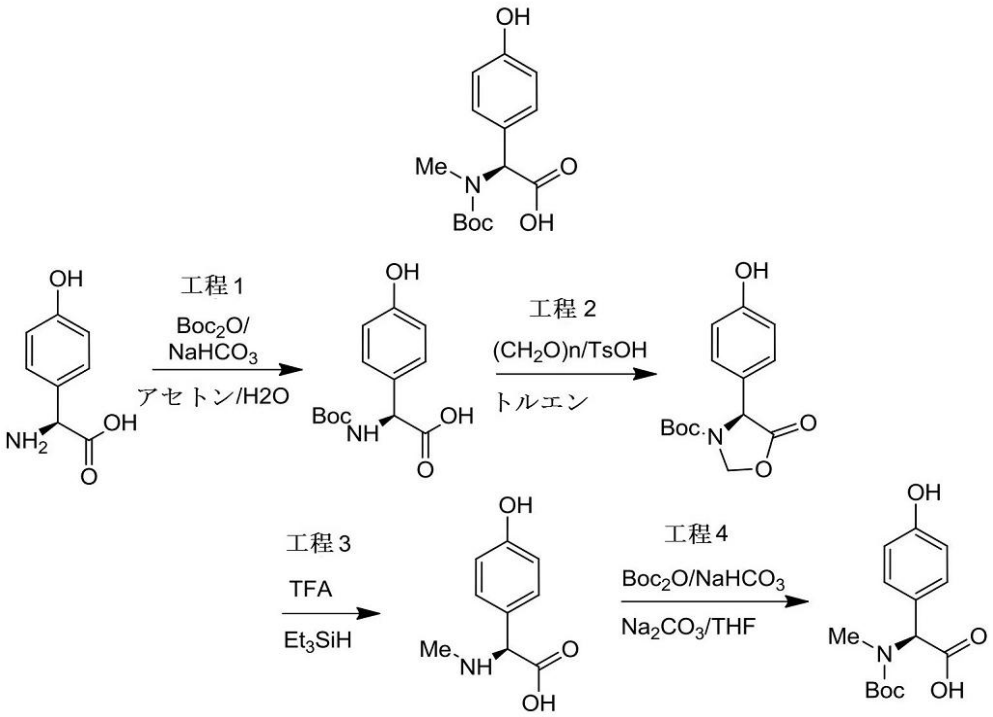
工程４：（Ｓ）－メチル２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（４－メトキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）プロパノエート（２２ｇ、５０．６ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（１５０ｍＬ）中に溶解し、トリフルオロ酢酸（５０ｍＬ）で処理した。反応混合物を室温で撹拌し、反応をＨＰＬＣによってモニタリングした。出発物質がすべて消費されると、溶媒を蒸発させ、ＤＣＭを加え、Na_2CO_3を加えて、ＴＦＡを中和した。混合物を濾過し、溶液を濃縮した。ＤＣＭを濃縮した油に加え、混合物を１時間０℃で冷却し、それで形成された固体沈殿物を濾過した。濾液を濃縮して、（Ｓ）－メチル２－アミノ－３－（４－メトキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）プロパノエートを得た。この物質をさらなる精製なしで使用した。

【０４２０】

実施例２：（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）酢酸の合成

【０４２１】

【化４８】



【０４２２】

工程１：アセトン（４００ｍＬ）と水（４００ｍＬ）の混合物中の（Ｓ）－２－アミノ－２－（４－ヒドロキシフェニル）酢酸（１００ｇ、０．６ｍｏｌ、１当量）の撹拌した混合物に、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１３０．５ｇ、０．６ｍｏｌ、１当量）およびＮａＨＣＯ$_3$（７５．４ｇ、０．９ｍｏｌ、１．５当量）を加えた。混合物を一晩２５℃で撹拌した。反応が完了したことをＨＰＬＣが示した後、混合物を５％のクエン酸（ｐＨ～３）で酸性化した。混合物を濾過し、濾過ケーキを水で洗浄し、その後、乾燥して、（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）酢酸（１４０ｇ、８７．５％）を得た。粗製生成物をさらなる精製なしで直接使用した。

【０４２３】

工程２：乾燥したベンゼン（５００ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）酢酸（４５ｇ、０．１７ｍｏｌ）の溶液に、パラホルムアルデヒド（７５．６ｇ、０．８４ｍｏｌ、５当量）およびｐ－トルエンスルホン酸（１．６ｇ、８．５ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。その後、冷却管を備え付けたディーン・スターク装置を、フラスコの上部に適合させ、反応が完了したことをＬＣ－ＭＳが示すまで、混合物をおよそ１２０℃で加熱した。その後、反応物を冷却し、ベンゼンを蒸発させた。残留物を酢酸エチル中に取り込み、飽和したＮａＨＣＯ$_3$（２×１５０ｍＬ）で洗浄し、その後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。溶媒を除去して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ヒドロキシフェニル）－５－オキソオキサゾリジン－３－カルボン酸塩（３６ｇ、７６．５％）を得た。

【０４２４】

工程３：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ヒドロキシフェニル）－５－オキソオキサゾリジン－３－カルボン酸塩（３６ｇ、０．１３ｍｏｌ、１当量）を、０℃でトリフルオロ酢酸（７５ｍＬ）中に溶解し、その後、トリエチルシラン（８０ｍＬ、４当量）で処理した。混合物を一晩室温で撹拌した。反応が完了したことをＬＣ－ＭＳが示した後、ＴＦＡを蒸発させて、（Ｓ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）－２－（メチルアミノ）酢

酸を得て、これをさらなる精製なしで使用した。

【０４２５】

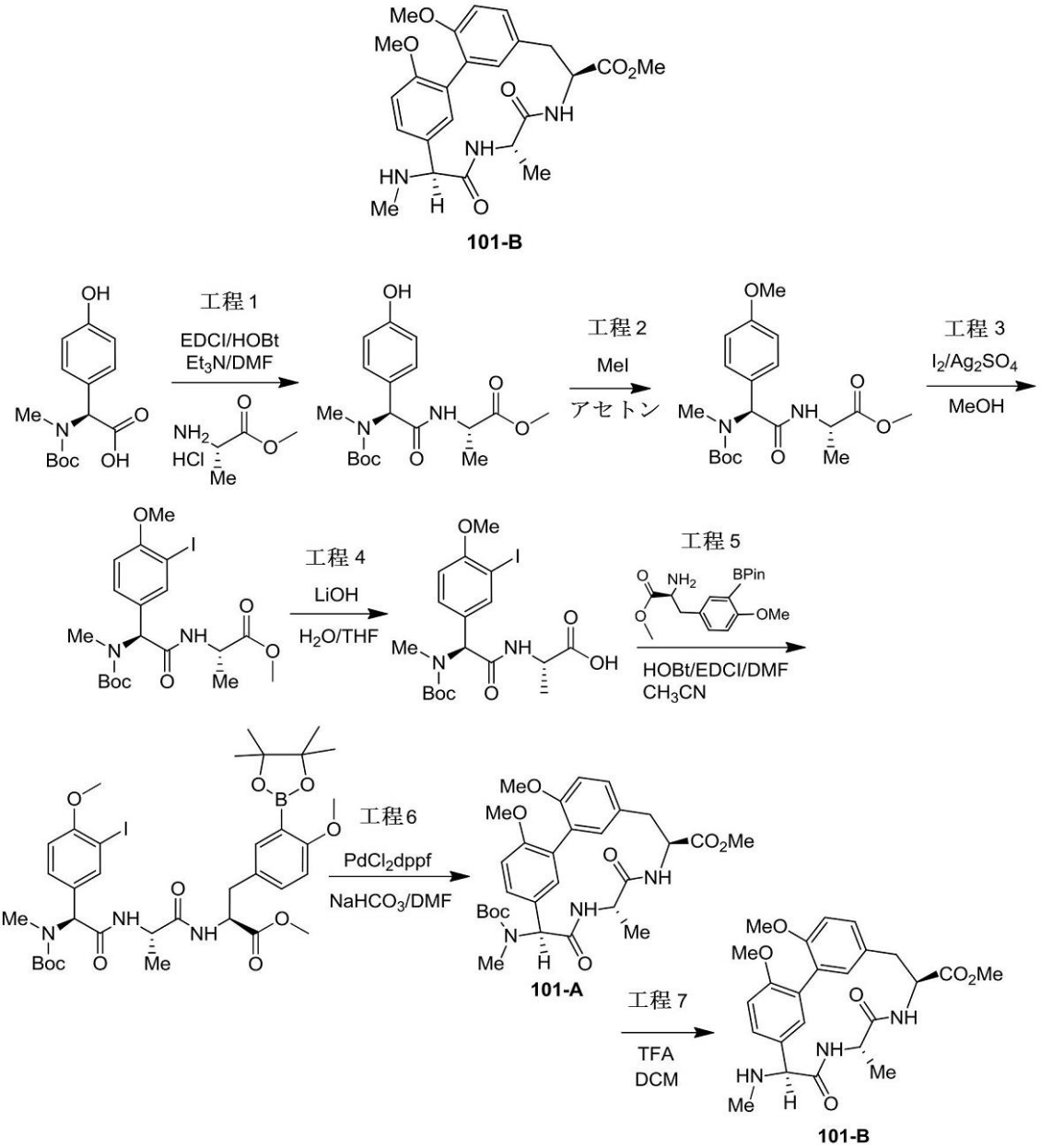
工程４：結果として生じた（Ｓ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）－２－（メチルアミノ）酢酸を、水（８５ｍＬ）中に溶解し、ｐＨが７に達するまで、この溶液に固体のＮａＨＣＯ$_3$を加えた。溶液を０℃に冷却し、その後、ｐＨが９に達するまで、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$を加えた。ＴＨＦ（７５ｍＬ）中のジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（２８．３ｇ、１．０当量）の溶液を、混合物に加えた。混合物を、室温に暖め、その後、一晩撹拌した。反応が完了したことをＨＰＬＣが示した後、ＴＨＦを蒸発させた。水溶液を、ヘキサンで２ｘ抽出し、その後、ｐＨ～３－４までクエン酸で酸性化した。酸性化した溶液を、その後、酢酸エチル（２００ｍＬｘ３）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）酢酸（３５ｇ、２工程を介して９７％）を得た。

【０４２６】

実施例３：化合物１０１－Ｂの合成

【０４２７】

【化４９】



【０４２８】

工程１：ＤＭＦ（３００ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）酢酸（３５ｇ、０．１２ｍｏｌ）に溶液に、トリエチルアミン（１８．４ｍＬ、０．１４ｍｏｌ、１．１当量）、ＨＯＢｔ（１６．２ｇ、０．１２ｍｏｌ、１当量）、Ａｌａ－ＯＭｅ ＨＣｌ（１９．５ｇ、０．１４ｍｏｌ、１．１当量）およびＥＤＣ（２６．７ｇ、０．１４ｍｏｌ、１．１当量）を加え、反応物を一晩撹拌した。反応が完了したことをＬＣ－ＭＳが示した後、水およびＥｔＯＡｃを加えた。水層をＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機質層を、５％のクエン酸（ｐＨ－３）、飽和した$NaHCO_3$（ａｑ）、水およびブラインで洗浄した。その後、組み合わせた有機質層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮し、白色の泡として（Ｓ）－メチルに２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）アセトアミド）プロパノエート（３０ｇ、６５．８％）を得た。粗製生成物を、さらなる精製なしで直接次の工程でも使用した。

【０４２９】

工程２：アセトン（４００ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）アセトアミド）プロパノエート（３０ｇ、８２　ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（５６．６ｇ、０．４１ｍｏｌ、５当量）およびヨードメタン（２０．８ｍＬ、０．４１ｍｏｌ、５当量）を加え、反応物を一晩還流で撹拌した。反応が完了したことをＬＣ－ＭＳが示した後、反応物を室温に冷却し、混合物を濾過した。濾液を濃縮し、残留物を、水および酢酸エチル中に取り込んだ。水相を、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮し、白色の泡として（Ｓ）－メチル２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－２－（４－メトキシフェニル）アセタミド）プロパノエート（２８ｇ、９０％）を得た。

【０４３０】

工程３：メタノール（１０００ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－２－（４－メトキシフェニル）アセトアミド）プロパノエート。（８５ｇ、０．２２ｍｏｌ、１当量）の溶液に、連続してAg_2SO_4（７２．６ｇ、０．２３ｍｏｌ、１．０５当量）およびI_2（５９．６ｇ、１．０５当量）を加えた。反応が完了したことをＬＣ－ＭＳが示した後、反応物が浅黄色に変わるまで、１０％（ｗ／ｗ）のチオ硫酸ナトリウムの溶液を加えた。ほとんどのメタノールを、回転蒸発によって蒸発させ、その後、水および酢酸エチルを加えた。水層を、酢酸エチル（３×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、（Ｓ）－メチル２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－２－（３－ヨード－４－メトキシフェニル）アセトアミド）プロパノエート（１００ｇ、８８．５％）を得た。

【０４３１】

工程４：ＴＨＦ（３００ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－２－（３－ヨード－４－メトキシフェニル）アセトアミド）プロパノエート（２５ｇ、４９．４　ｍｍｏｌ、１当量）に、０．２Ｍの ＬｉＯＨ（５００ｍＬ、９８．８ｍｍｏｌ、２当量）を加えた。出発物質がすべて消費されたことをＴＬＣが示すまで、溶液を撹拌した。５％のクエン酸（ｐＨ－３）をｐＨ－３まで加え、その後、ＴＨＦを回転蒸発によって蒸発させた。水層をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－２－（３－ヨード－４－メトキシフェニル）アセトアミド）プロパン酸（２３ｇ、９４．６％）を得て、これをさらなる精製なしで直接使用した。

【０４３２】

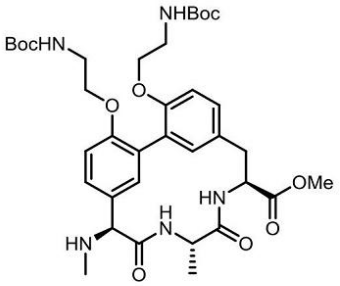
工程５：アセトニトリル：ＤＭＦ（２．２：１、１６８ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル２－アミノ－３－（４－メトキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）プロパノエート（６．５ｇ、１９．４　ｍｍｏｌ、１当量）および（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－２－（３－ヨード－４－メトキシフェニル）アセトアミド）プロパン酸（１０ｇ、２０．３ｍｍｏｌ、１．０５当量）の溶液に、ＨＯＢｔ（６．５ｇ、４８．５ｍｍｏｌ、２．５当量）およびＥＤＣ（８．１ｇ、４２．７ｍｍｏｌ、２．２当量）を加えた。反応物を一晩室温で撹拌した。反応が完了したことをＬＣ－ＭＳが示した後、希釈したクエン酸（ｐＨ－３）を加え、水溶液（ａｑｕｅｏｕｓ）をＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物層を、その後、飽和した$NaHCO_3$溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗製生成物（６Ｓ、９Ｓ、１２Ｓ）－メチル６－（３－ヨード－４－メトキシフェニル）－１２－（４－メトキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）－２，２，５，９－テトラメチル－４，７，１０－トリオキソ－３－オキサ－５，８，１１－トリアザトリデカン－１３－オエートを得て、これをさらなる精製なしで直接使用した。

【０４３３】
工程６：（６Ｓ、９Ｓ、１２Ｓ）－メチル６－（３－ヨード－４－メトキシフェニル）－１２－（４－メトキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）－２，２，５，９－テトラメチル－４，７，１０－トリオキソ－３－オキサ－５，８，１１－トリアザトリデカン－１３－オエート（１６ｇ、１９．４ｍｍｏｌ、１当量）およびＮａＨＣＯ$_3$（１６．３ｇ、０．１９ｍｏｌ）を、冷却管を備え付けたフラスコ中に密封し、アルゴンの雰囲気下に置いた。丸底フラスコ中のＤＭＦ（６００ｍＬ）を、真空およびＡｒでの循環によって数回パージした。その後、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）（３．３ｇ、４．５ｍｍｏｌ）をＤＭＦに加えた。その後、ＤＭＦ溶液を１５分間Ａｒで脱気した。その後、ＤＭＦ中に溶解したＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）の溶液を、シリンジによって基質およびＮａＨＣＯ$_3$を含有しているフラスコに移した。結果として生じる混合物を、真空およびＡｒのさらに幾つかのサイクルにさらし、その後、一晩１２０℃に加熱した。反応が完了したことをＬＣＭＳが示した後、ＤＭＦを真空下で蒸発させた。粗製物を、簡略化したカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中に４０％のＥＡ）にかけて、ほとんどのＰｄ種を除去し、その後、分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物１０１－Ａ（２．１ｇ、２工程にわたって１９．５％）を得た。

【０４３４】
工程７：ＤＣＭ（２５ｍＬ）中の化合物１０１－Ａ（２．１ｇ、３．７８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を加えた。ＴＬＣによってその反応をモニタリングし、出発物質が消費されると、溶媒を真空下で蒸発させた。その後、残留物をＥｔＯＡｃ中に溶解し、有機質層を、飽和したＮａＨＣＯ$_3$（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、化合物１０１－Ｂ（１．７ｇ、９８．８％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０２９．７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４３５】
実施例４：化合物１０１－Ｇの合成

【０４３６】
【化５０】



101-G

【０４３７】
工程１：メトキシ保護基の除去が記載され、これは一般法１と呼ばれる。ＥｔＳＨ（１１６ｍＬ、１．６１ｍｏｌ）中の化合物１０１－Ｂ（５．０ｇ、１１．０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＡｌＢｒ$_3$（１６５ｍＬ、１６５ｍｍｏｌ）を、Ｎ$_2$下において０℃でゆっくり加えた。混合物を１８時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残留物を水（５０ｍＬ）によってクエンチし、これをＤＣＭ（２０ｍＬ×３）によってさらに洗浄した。水層を、分取ＨＰＬＣ（水中にアセトニトリル１－２０％／０．１％のＴＦＡ）によって精製し、白色の固形物として化合物１０１－Ｃ（４．５ｇ、９９．２％の収率）を得た。

【０４３８】
工程２：１，４－ジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（９：１、１６５ｍＬ）中の化合物１０１－Ｃ（４．７ｇ、８．９ｍｍｏｌ）の溶液に、ｐＨ～１１まで１ＮのＮａＯＨを液滴で加えた。その後、１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）中に溶解したＣｂｚ－ＯＳｕ（６．６６ｇ、２６．７ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。１時間撹拌した後、ＮａＯＨ（１．０７ｇ、２６．７ｍｍｏｌ）を反応物に加え、その後、ＭｅＯＨ（６０ｍＬ）を加えた。この結果として生

じる混合物を、２０分間撹拌した。その後、反応物に、希釈したクエン酸（１０％のｖ／ｖ、５０ｍＬ）を加え、水層をＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機質層を、ブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮して、粗製生成物を得た。残留物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、懸濁液を濾過して、望ましい化合物（３．２ｇ）を得た。ＤＣＭ相を濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（ＥｔＯＡｃ中に１０～２０％のメタノールを溶出）によって精製して、望ましい化合物（１．０ｇ）を得た。組み合わせたバッチによって、白色の固形物として化合物１０１－Ｄ（４．２ｇ、８６．１％の収率）を得た。

【０４３９】

工程３：化合物１０１－Ｄ（４．３ｇ、７．８５ｍｍｏｌ）に、ＭｅＯＨ（１２８ｍＬ）中の１．２５ＭのＨＣｌの溶液を加え、反応物を０℃で撹拌した。揮発性物質を除去して、白色の固形物として化合物１０１Ｅ（４．１５ｇ、９４．１％の収率）を得て、これを直接次の工程で使用した。

【０４４０】

工程４：フェノール基のビス－アルキル化は記載され、これは一般法２と呼ばれる。ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の化合物１０１－Ｅ（３．９ｇ、６．９４ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（１４．４ｇ、１０４ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモエチルカルバメート（１５．６ｇ、６９．５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を４８時間室温で撹拌した。混合物を濾過し、濾液をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で希釈した。ＥｔＯＡｃ層を、ブライン（２×４００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、シリカ上のクロマトグラフィー（溶媒勾配：石油エーテル中に０－６０％のＥｔＯＡｃ）によって精製し、白色の固形物として化合物１０１－Ｆ（４．８ｇ、８１．５％の収率）を得た。

【０４４１】

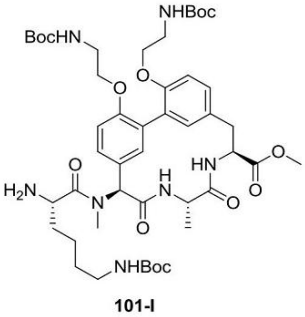
工程５：Ｃｂｚ保護基の水素化が記載され、これは一般法３と呼ばれる。ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の化合物１０１－Ｆ（４．８ｇ、５．７ｍｍｏｌ）の溶液に、炭素上の１０％のＰｄ／Ｃ（１．２６ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を、水素雰囲気（１５ｐｓｉ）下の同じ温度で１時間撹拌した。その後、濾液を濃縮し、白色の固形物として化合物１０１－Ｇ（４．０ｇ、９９％の収率）を得た。

【０４４２】

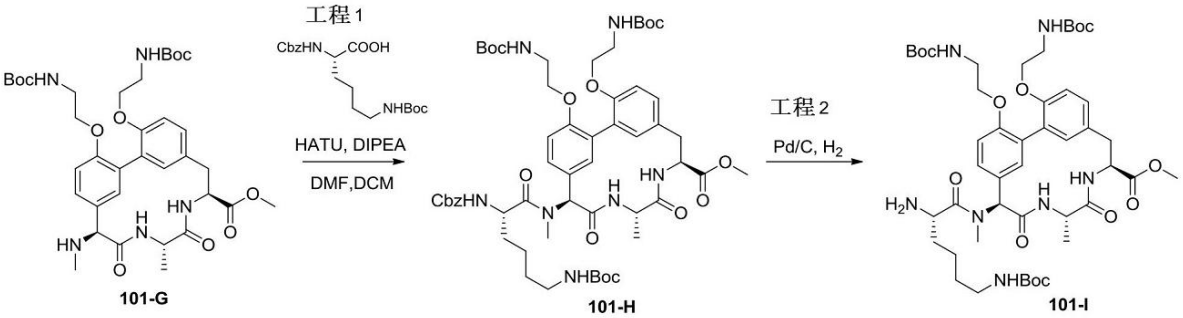
実施例５：化合物１０１－Ｉ、１０１－Ｊ、１０１－Ｋ、および１０１－Ｌの合成

【０４４３】

【化５１】



101-I



【０４４４】

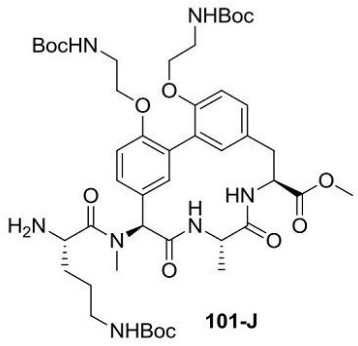
工程１：Ｃｂｚ保護したアミノ酸のアミンへの結合が記載され、これは一般法４と呼ばれる。０℃でのＤＣＭ（３０ｍＬ）中の化合物１０１－Ｇ（３．５ｇ、４．９ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘキサン酸（２．４ｇ、６．４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（３．７ｇ、９．８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．９ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）を加えた。結果として生じる混合物を、室温まで徐々に暖め、２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、これをブライン（１００ｍＬ×３）で洗浄した。有機質層を、Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮して、残留物をシリカカラムクロマトグラフィーによって精製し、白色の固形物として化合物１０１－Ｈ（５．３ｇ、９９％の収率）を得た。

【０４４５】

工程２：水素化工程を、化合物１０１－Ｈ（１．５ｇ、１．４ｍｍｏｌ）を用いて、一般法３（実施例４）を使用して実行し、白色の固形物として化合物１０１－Ｉ（１．２ｇ、９３％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１１、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９４２．６。

【０４４６】

【化５２】



101-J

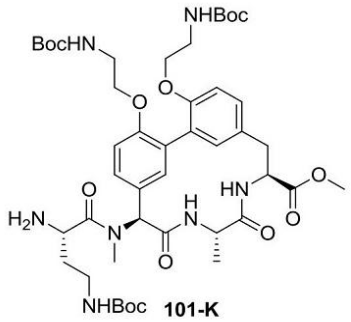
【０４４７】

化合物１０１－Ｊを、実施例５の条件を使用して、化合物１０１－Ｇおよび（Ｓ）－２

－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－５－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ペンタン酸から調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８４１、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２８．４。

【０４４８】

【化５３】



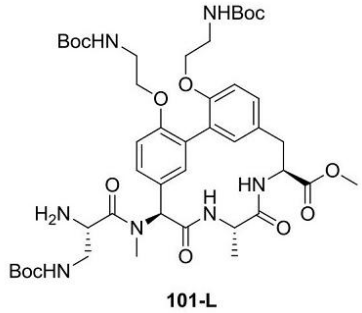
101-K

【０４４９】

化合物１０１－Ｋを、実施例５の条件を使用して、化合物１０１Ｇおよび（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン酸から調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８３８、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１４．５。

【０４５０】

【化５４】



101-L

【０４５１】

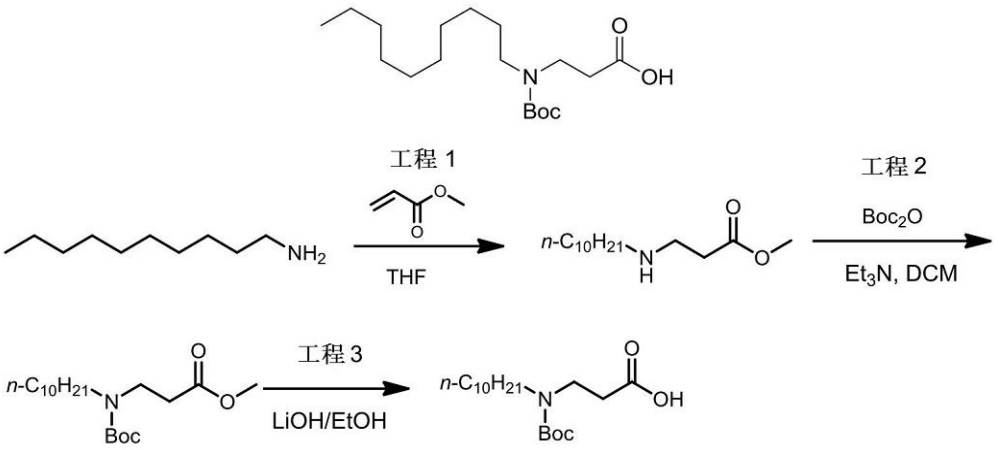
化合物１０１－Ｌを、実施例５の条件を使用して、化合物１０１Ｇおよび（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン酸から調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８３３、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９００．５。

【０４５２】

実施例６：３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（デシル）アミノ）プロパン酸の合成

【０４５３】

【化５５】



【０４５４】

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のアクリル酸メチル（２．２ｇ、２６ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＴＨＦ（２０ｍＬ）中のデカン－１－アミン（６ｇ、３８ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応混合物を４８時間３０℃で撹拌した。結果として生じる溶液を濃縮して、メチル３－（デシルアミノ）プロパノエート（６．４ｇ）を得た。

【０４５５】

工程２：ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の粗製のメチル３－（デシルアミノ）プロパノエート（６．４ｇ、１５ｍｍｏｌ）およびEt_3N（４ｇ、４０ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＤＣＭ（２０ｍＬ）中のBoc_2O（５．７ｇ、２６ｍｍｏｌ）の溶液を液滴で加えた。その後、反応混合物を、３０℃まで徐々に暖め、１８時間撹拌した。反応が完了した後、H_2O（５０ｍＬ）を加え、結果として生じる水層をＤＣＭ（５０ｍＬ＊２）でさらに抽出した。組み合わせた有機質層を濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５０／１～２０／１）によって精製し、無色の油としてメチル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（デシル）アミノ）プロパノエート（６．５ｇ、７３％）を得た。

【０４５６】

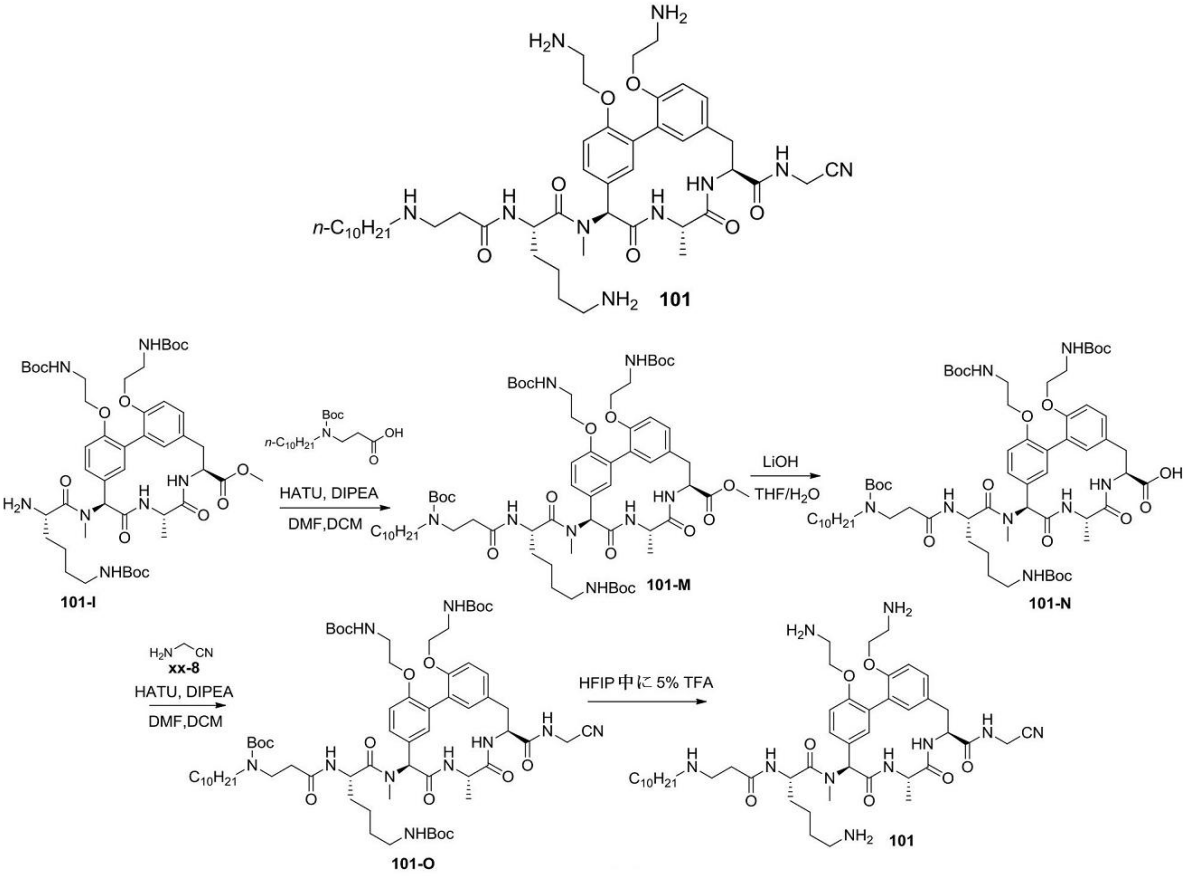
工程３：ＥｔＯＨ（４０ｍＬ）中のメチル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（デシル）アミノ）プロパノエート（８．２ｇ、２３．９ｍｍｏｌ、粗製）の溶液に、０℃でH_2O（２０ｍＬ）中のＬｉＯＨ（１．１５ｇ、４８ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。その後、反応混合物を、３０℃まで徐々に暖め、１８時間撹拌した。反応が完了した後、ＥｔＯＨを減圧下で除去した。その後、残りの水溶液を、６ＮのＨＣｌでｐＨ＝２～３に調整し、その後、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ＊３）で抽出した。組み合わせたＥｔＯＡｃ層を、Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、無色の油として３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（デシル）アミノ）プロパン酸（７ｇ、８８．６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ：３．４７－３．４３（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．１９－３．１５（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．６１（ｂｒｓ、２Ｈ）、１．５１－１．３９（ｍ、１１Ｈ）、１．２４－１．２２（ｍ、１４Ｈ）、０．８８－０．８４（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【０４５７】

実施例７：化合物１０１の合成

【０４５８】

【化５６】



【０４５９】

工程１：一般法４（実施例５）を、化合物１０１－Ｉ（１．０ｇ、１．２７ｍｍｏｌ）および３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（デシル）アミノ）プロパン酸（５０４ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）に適用し、白色の固形物として化合物１０１－Ｍ（１．３ｇ、８２％の収率）を得た。

【０４６０】

工程２：エステルの酸への水酸化リチウム加水分解が記載され、これは一般法５と呼ばれる。ＴＨＦ／H_2O（４０ｍＬ、１：１）中の化合物１０１－Ｍ（１．３ｇ、１．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃えＬｉＯＨ一水和物（８７ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を、室温まで徐々に暖め、１時間撹拌した。ほとんどのＴＨＦを減圧下で除去し、結果として生じる混合物を飽和したクエン酸でｐＨ＝５に調整し、これをＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）によってさらに抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、白色の固形物として化合物１０１－Ｎ（１．１ｇ、８６％の収率）を得た。

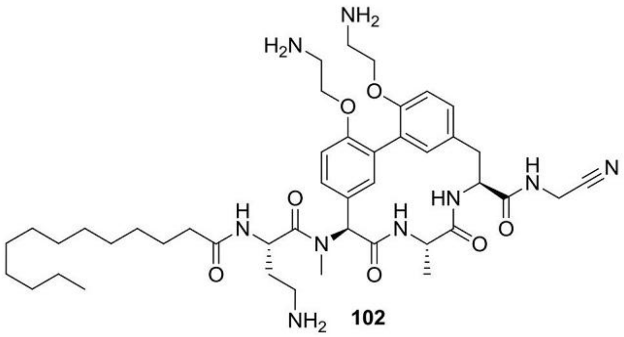
【０４６１】

工程３および４：アミノニトリルのカルボン酸への結合および続くＢｏｃ脱保護が記載され、これは一般法６と呼ばれる。０℃でのＤＣＭ／ＤＭＦ（３ｍＬ、２：１）中の化合物１０１－Ｎ（１８０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、アミノアセトニトリル塩酸塩（３１ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３８ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液に、撹拌しながらＨＡＴＵ（５６ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。結果として生じる混合物を１時間室温で撹拌した。ほとんどのＤＣＭを減圧下で除去し、残留物を水（１０ｍＬ）へと注ぎ、これをＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮して、残留物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィーカラムによって精製し、白色の固形物として化合物１０１－Ｏ（１４０ｍｇ、７６％）を得た。

【０４６２】
化合物１０１－Ｏ（１３０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）をＨＦＩＰ（６．５ｍＬ）中の５％のＴＦＡに加え、混合物を２時間室温で撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、結果として生じる粗製物をＤＭＦ（５ｍＬ）で再溶解し、これを固体の$NaHCO_3$で中和した。その後、濾液をＨＰＬＣによって精製し、白色の固形物として化合物１０１（５４ｍｇ、６０％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１０、$M+H^+$＝８７７．６；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）δ ８．５１（ｂｒｓ，２Ｈ，ＨＣＯＯＨ），７．２８－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８ Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８ Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｂｒｓ，１Ｈ），６．８４（ｂｒｓ，１Ｈ），６．３７（ｓ，１Ｈ），４．８２－４．７９（ｍ，３Ｈ），４．２８－４．２０（ｍ，４Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），３．３３－３．２６（ｍ，２Ｈ），３．２６－３．１６（ｍ，５Ｈ），３．１６－３．１２（ｍ，１Ｈ），３．１１－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ），２．７３－２．６６（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．６５（ｍ，６Ｈ），１．６４－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．１６（ｍ，１８Ｈ），０．９２（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０４６３】
実施例８：化合物１０２の合成

【０４６４】
【化５７】

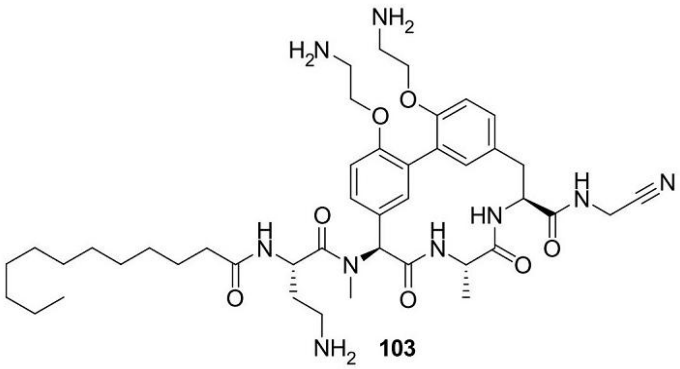


102

【０４６５】
化合物１０２（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８３４．４。

【０４６６】
実施例９：化合物１０３の合成

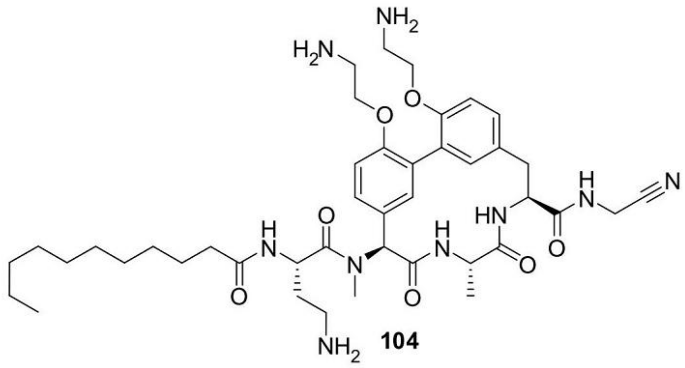
【０４６７】
【化５８】



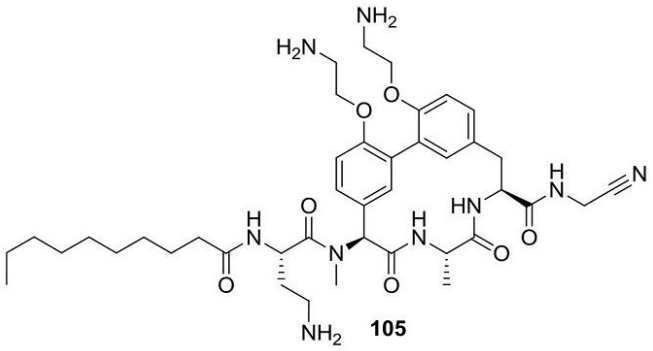
103

化合物１０３（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２０．４。

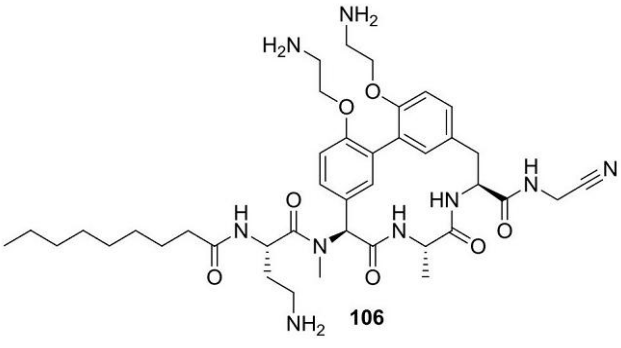
【０４６８】
実施例１０：化合物１０４の合成
【０４６９】
【化５９】



【０４７０】
化合物１０４（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８０６．５。
【０４７１】
実施例１１：化合物１０５の合成
【０４７２】
【化６０】



【０４７３】
化合物１０５（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して、白色の固形物として５０％の収率で調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７９２．３。
【０４７４】
実施例１２：化合物１０６の合成
【０４７５】
【化６１】



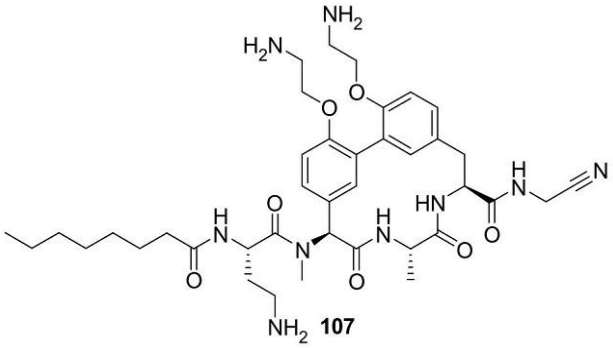
化合物１０６（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して、白色の固形物として４３％の収率で調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６８１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７７８．３。

【０４７６】

実施例１３：化合物１０７の合成

【０４７７】

【化６２】



【０４７８】

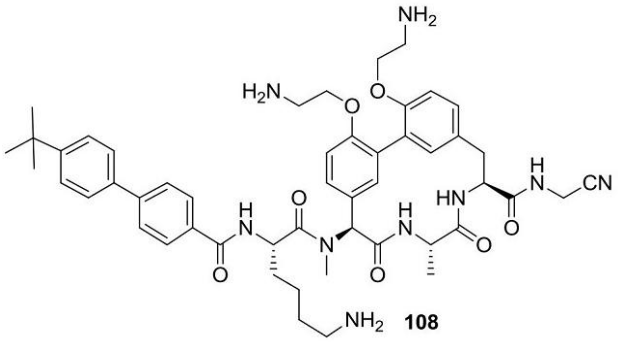
化合物１０７（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６５２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７６４．４。

【０４７９】

実施例１４：化合物１０８の合成

【０４８０】

【化６３】



【０４８１】

化合物１０８（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ９０２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．２１ （ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），９．００ （ｄ，Ｊ＝５．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．８０ （ｄｄ，Ｊ＝２３．６，７．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．３９ （ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０１ （ｄｄ，Ｊ＝１５．０，８．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．７８ （ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．６８ （ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．５２ （ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．２１ （ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．１５ （ｓ，２Ｈ），７．０４ （ｄｄ，Ｊ＝２１．３，７．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．７２ （ｓ，２Ｈ），６．３５ （ｓ，１Ｈ），４．８４ （ｄｄ，Ｊ＝１３．５，７．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．７９－４．７４ （ｍ，１Ｈ），４．６９ （ｄｄ，Ｊ＝１５．３，８．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．４８ （ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．１７ （ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），４．１１－４．０２ （ｍ，４Ｈ），３．１９ （ｄ，Ｊ＝１６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．０１ （ｄ，Ｊ＝１７．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．９８－２

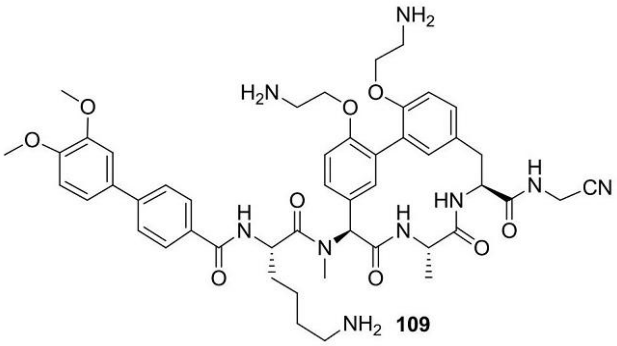
．８７（ｍ，５Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），２．７４（ｄｄ，Ｊ＝１８．２，７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．９４－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．３７（ｍ，２Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，９Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０４８２】

実施例１５：化合物１０９の合成

【０４８３】

【化６４】



【０４８４】

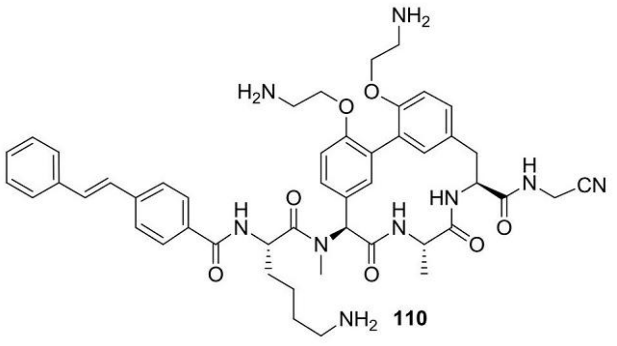
化合物１０９（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　９０６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．９７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．７６－８．６８（ｍ，２Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），８．０３－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．８２－７．７６（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，２Ｈ），６．３７（ｓ，１Ｈ），４．８６（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），４．８０－４．６７（ｍ，２Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．１０（ｄｑ，Ｊ＝１２．３，５．９，５．１Ｈｚ，４Ｈ），３．８４（ｄ，Ｊ＝２３．８Ｈｚ，６Ｈ），３．１７（ｓ，１Ｈ），３．０１（ｄｔ，Ｊ＝１０．６，５．６Ｈｚ，４Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），２．７７（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，２Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６５－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．３８（ｍ，２Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）。

【０４８５】

実施例１６：化合物１１０の合成

【０４８６】

【化６５】



【０４８７】

化合物１１０（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して調製した。Ｌ

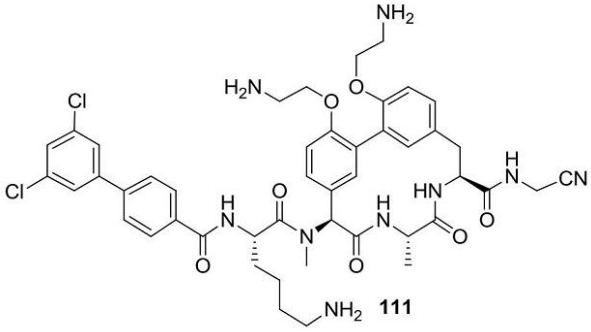
C－MS：m／z 872［M+H］+；1H NMR（400 MHz, DMSO－d6）δ 8.95（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 8.70（t, J = 6.5 Hz, 2H）, 8.35（d, J = 9.0 Hz, 1H）, 7.95（d, J = 8.2 Hz, 2H）, 7.75－7.70（m, 2H）, 7.68－7.62（m, 2H）, 7.45－7.38（m, 3H）, 7.36－7.30（m, 2H）, 7.25－7.21（m, 1H）, 7.16（d, J = 1.3 Hz, 2H）, 7.08（d, J = 8.5 Hz, 1H）, 6.72（s, 2H）, 6.37（s, 1H）, 4.84（d, J = 7.2 Hz, 1H）, 4.72（dd, J = 17.1, 9.2 Hz, 2H）, 4.19（d, J = 5.9 Hz, 2H）, 4.17－4.06（m, 4H）, 3.18（s, 1H）, 3.05（dt, J = 10.9, 5.9 Hz, 5H）, 2.80（s, 3H）, 2.77（s, 2H）, 1.77（d, J = 7.7 Hz, 2H）, 1.59（d, J = 7.3 Hz, 2H）, 1.48（s, 2H）, 1.21（d, J = 6.7 Hz, 3H）。

【0488】

実施例17：化合物111の合成

【0489】

【化66】



111

【0490】

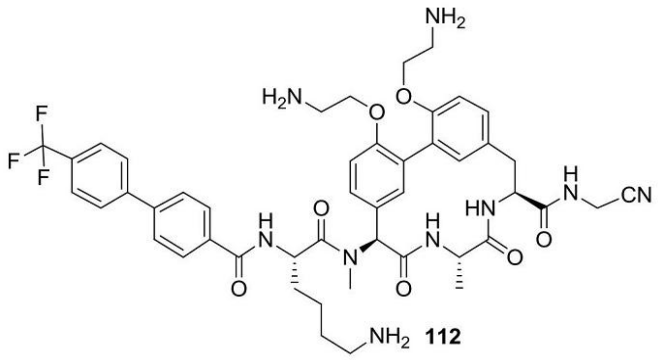
化合物111（ギ酸塩）を、実施例7（化合物101）の方法を利用して調製した。LC－MS：m／z 914［M+H］+；1H NMR（400 MHz, DMSO－d6）δ 8.96（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 8.83（d, J = 7.8 Hz, 1H）, 8.70（t, J = 5.6 Hz, 1H）, 8.37（d, J = 9.0 Hz, 1H）, 8.07－8.01（m, 2H）, 7.94－7.88（m, 2H）, 7.83（dd, J = 5.6, 1.9 Hz, 2H）, 7.68（t, J = 1.8 Hz, 1H）, 7.22（d, J = 8.8 Hz, 1H）, 7.15（d, J = 1.3 Hz, 2H）, 7.07（d, J = 8.5 Hz, 1H）, 6.73（d, J = 1.9 Hz, 2H）, 6.37（s, 1H）, 4.86（d, J = 7.3 Hz, 1H）, 4.72（dd, J = 16.4, 9.0 Hz, 2H）, 4.18（d, J = 5.9 Hz, 2H）, 4.15－4.06（m, 4H）, 3.17（s, 1H）, 3.01（q, J = 5.3 Hz, 5H）, 2.80（s, 3H）, 2.79（d, J = 2.2 Hz, 2H）, 1.83－1.74（m, 2H）, 1.64－1.55（m, 2H）, 1.46（s, 2H）, 1.20（d, J = 6.7 Hz, 3H）。

【0491】

実施例18：化合物112の合成

【0492】

【化６７】



112

【０４９３】

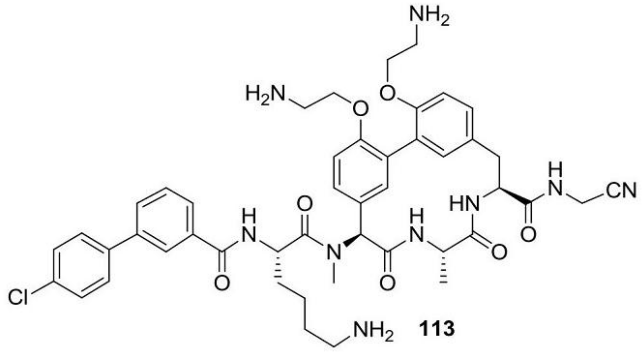
化合物１１２（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ９１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．９７ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．８２ （ｄ， Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．７０ （ｔ， Ｊ ＝ ５．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．３８ （ｄ， Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．１０ － ８．０５ （ｍ， ２Ｈ）， ７．９８ （ｄ， Ｊ ＝ ８．２ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．８８ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．４， ５．５ Ｈｚ， ４Ｈ）， ７．２２ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．５， ２．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１５ （ｄ， Ｊ ＝ １．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．０７ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．７３ （ｓ， ２Ｈ）， ６．３７ （ｓ， １Ｈ）， ４．９０ － ４．８２ （ｍ， １Ｈ）， ４．８０ － ４．６６ （ｍ， ２Ｈ）， ４．１８ （ｄ， Ｊ ＝ ５．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．１２ － ４．０５ （ｍ， ４Ｈ）， ３．１７ （ｓ， １Ｈ）， ２．９９ （ｄｔ， Ｊ ＝ ９．７， ５．３ Ｈｚ， ５Ｈ）， ２．８１ （ｓ， ３Ｈ）， ２．８１ － ２．７７ （ｍ， ２Ｈ）， １．７９ （ｑ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．６５ － １．５４ （ｍ， ２Ｈ）， １．５１ － １．３８ （ｍ， ２Ｈ）， １．２０ （ｄ， Ｊ ＝ ６．７ Ｈｚ， ３Ｈ）。

【０４９４】

実施例１９：化合物１１３の合成

【０４９５】

【化６８】



113

【０４９６】

化合物１１３（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ８８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．９８ （ｄ， Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．９２ （ｄ， Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．７３ （ｔ， Ｊ ＝ ５．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．３９ （ｄ， Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．２１ （ｔ， Ｊ ＝ １．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９３ － ７．８０ （ｍ， ４Ｈ）， ７．６４ － ７．５７ （ｍ， ３Ｈ）， ７．１９ （ｄｄｄ， Ｊ ＝ １５．７， ８．７， ２．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．０４ （ｄｄ， Ｊ ＝ １２．０， ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ６．７２ （ｔ， Ｊ ＝ ２．３ Ｈｚ， ２Ｈ）

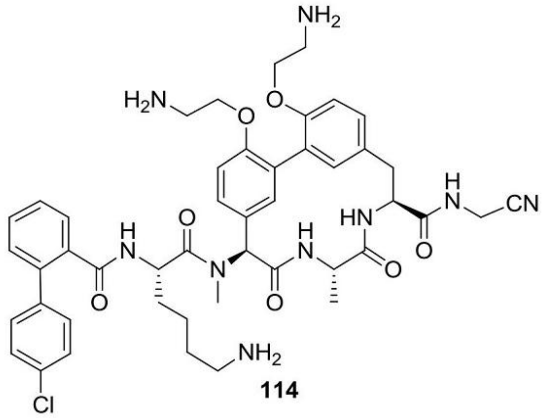
，６．３６（ｓ，１Ｈ），４．９３－４．８５（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．６８（ｍ，２Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．０２（ｄｄ，Ｊ＝１１．１，５．５Ｈｚ，４Ｈ），３．１９（ｄ，Ｊ＝１８．３Ｈｚ，１Ｈ），３．０１－２．８８（ｍ，５Ｈ），２．７８（ｓ，５Ｈ），１．７７（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．５９（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４６（ｓ，２Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【０４９７】

実施例２０：化合物１１４の合成

【０４９８】

【化６９】



114

【０４９９】

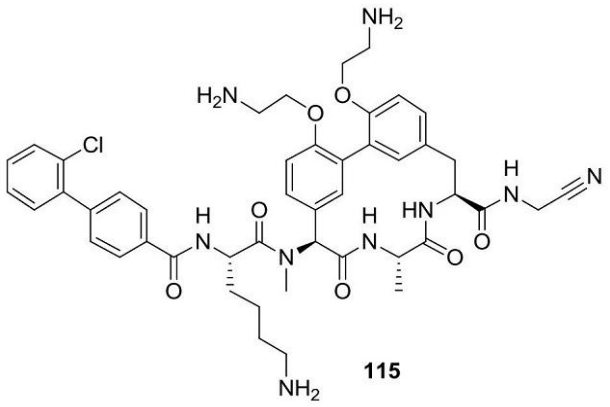
化合物１１４（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　８８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．９７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．７９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），８．７１（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄｄｄ，Ｊ＝７．６，６．２，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，７Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．０２（ｍ，２Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７６－６．６９（ｍ，２Ｈ），６．４７（ｓ，１Ｈ），４．８１－４．６８（ｍ，２Ｈ），４．６１－４．５４（ｍ，１Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．１７－４．０８（ｍ，４Ｈ），３．１９（ｓ，１Ｈ），３．１２－３．００（ｍ，５Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），１．６７－１．４９（ｍ，４Ｈ），１．３８－１．２８（ｍ，２Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５００】

実施例２１：化合物１１５の合成

【０５０１】

【化７０】



【０５０２】

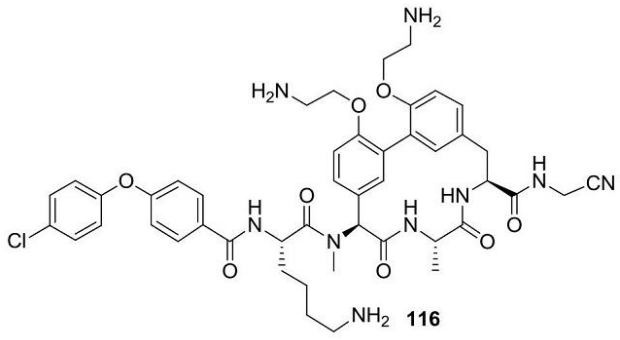
化合物１１５（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ８８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．９６ （ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．８１ （ｄ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．７０ （ｔ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．３５ （ｄ，Ｊ ＝ ８．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０４ － ７．９８ （ｍ，２Ｈ），７．６４ － ７．５９ （ｍ，１Ｈ），７．５９ － ７．５４ （ｍ，２Ｈ），７．４９ － ７．４２ （ｍ，３Ｈ），７．２６ － ７．２０ （ｍ，１Ｈ），７．１６ （ｄ，Ｊ ＝ １．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．０８ （ｄ，Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．７３ （ｄ，Ｊ ＝ ３．３ Ｈｚ，２Ｈ），６．３９ （ｓ，１Ｈ），４．９０ － ４．８３ （ｍ，１Ｈ），４．８０ － ４．６７ （ｍ，２Ｈ），４．１９ （ｄ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，２Ｈ），４．１３ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．５，５．２ Ｈｚ，４Ｈ），３．１８ （ｓ，１Ｈ），３．０６ （ｄｑ，Ｊ ＝ ９．７，５．４ Ｈｚ，５Ｈ），２．８２ （ｓ，３Ｈ），２．８０ （ｓ，２Ｈ），１．７８ （ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，２Ｈ），１．５９ （ｄ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，２Ｈ），１．５０ （ｓ，２Ｈ），１．２１ （ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５０３】

実施例２２：化合物１１６の合成

【０５０４】

【化７１】



【０５０５】

化合物１１６（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ８９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．９９ （ｄ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．７４ （ｔ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．６６ （ｄ，Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．３６ （ｄ，Ｊ ＝ ８．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０１ － ７．９５ （ｍ，２Ｈ），７．５３ － ７．４６ （ｍ，２Ｈ），７．２５ － ７．１９ （ｍ，１Ｈ），７．１６ － ７．０４ （ｍ，７Ｈ），６．７６ － ６．６９ （ｍ，２Ｈ），６．３５ （ｓ，１Ｈ），

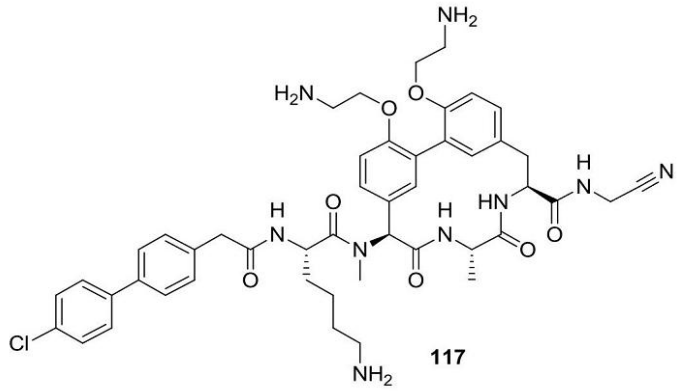
４．８３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７９－４．６７（ｍ，２Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．０９（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，５．６Ｈｚ，４Ｈ），３．１９（ｄ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９８（ｄｔ，Ｊ＝１１．０，５．４Ｈｚ，５Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），２．７８（ｓ，２Ｈ），１．７５（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５８（ｄｑ，Ｊ＝１５．２，７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４４（ｄｑ，Ｊ＝１５．０，７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５０６】

実施例２３：化合物１１７の合成

【０５０７】

【化７２】



117

【０５０８】

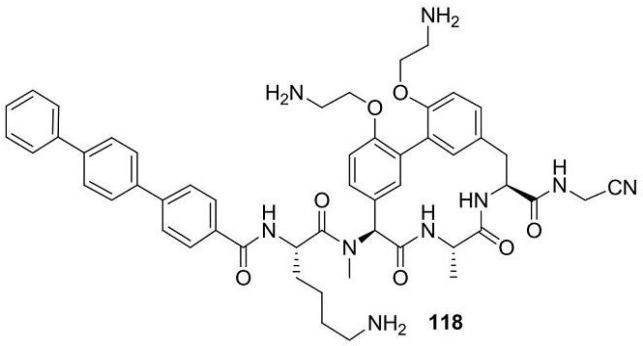
化合物１１７（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　８９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５０９】

実施例２４：化合物１１８の合成

【０５１０】

【化７３】



118

【０５１１】

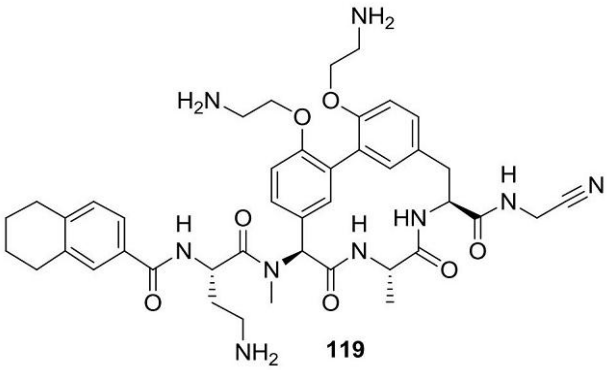
化合物１１８（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　９２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５１２】

実施例２５：化合物１１９の合成

【０５１３】

【化７４】



【０５１４】

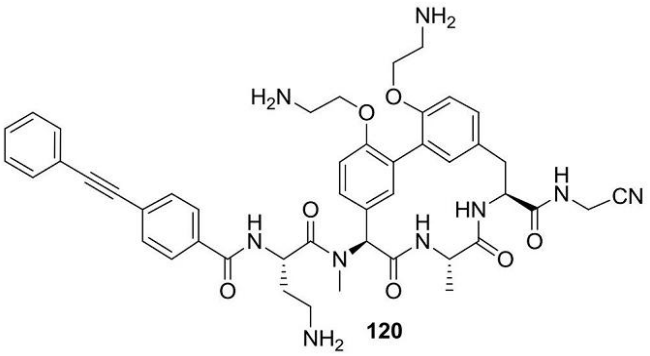
化合物１１９（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ７９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５１５】

実施例２６：化合物１２０の合成

【０５１６】

【化７５】



【０５１７】

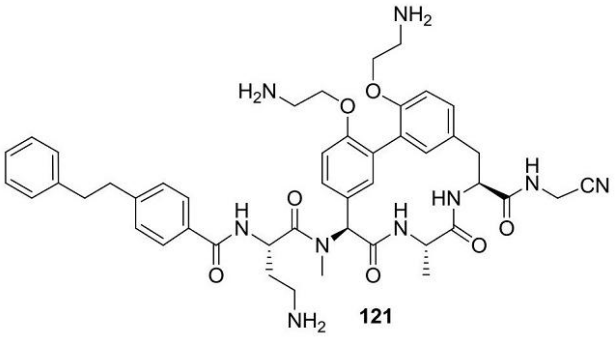
化合物１２０（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ８４２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．０７（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），９．０１（ｄ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．８２（ｔ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝８．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．６３－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４４（ｍ，３Ｈ），７．２２－７．０８（ｍ，３Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝２．５ Ｈｚ，２Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），４．９６（ｓ，１Ｈ），４．７４（ｄｔ，Ｊ＝１５．５，８．９ Ｈｚ，２Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，２Ｈ），４．００（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，６．４ Ｈｚ，４Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ＝１６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．０５－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．８８（ｄ，Ｊ＝８．９ Ｈｚ，６Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．０１（ｓ，２Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５１８】

実施例２７：化合物１２１の合成

【０５１９】

【化７６】



【０５２０】

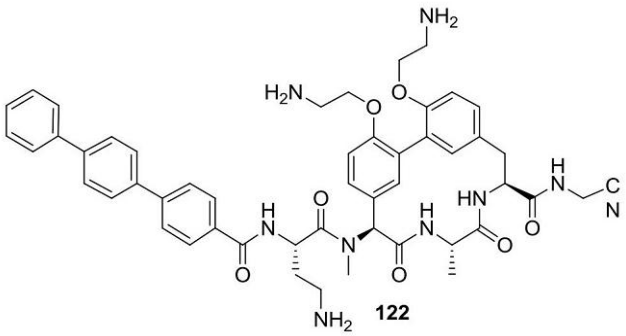
化合物１２１（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ８４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５２１】

実施例２８：化合物１２２の合成

【０５２２】

【化７７】



【０５２３】

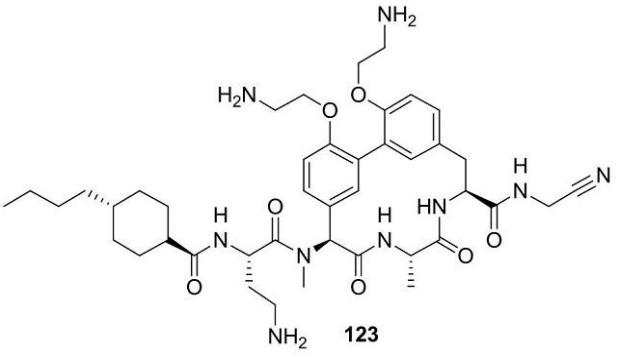
化合物１２２（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ８９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．９８（ｄｄ，Ｊ＝７．６，４．４ Ｈｚ，２Ｈ），８．７０（ｔ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．９１－７．７９（ｍ，５Ｈ），７．７７－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．５４－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｄｔ，Ｊ＝８．６，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｔ，Ｊ＝２．３ Ｈｚ，２Ｈ），６．３３（ｓ，１Ｈ），５．０２（ｑ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．７９－４．７０（ｍ，２Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，２Ｈ），４．１３－４．０５（ｍ，４Ｈ），３．２０（ｄ，Ｊ＝１８．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．０６－２．９２（ｍ，９Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．０７（ｄｄ，Ｊ＝２０．０，１２．５ Ｈｚ，２Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５２４】

実施例２９：化合物１２３の合成

【０５２５】

【化７８】



【０５２６】

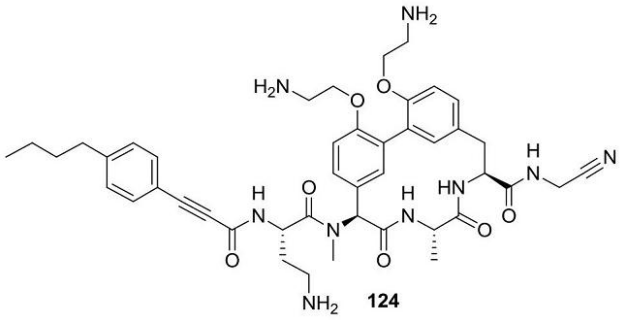
化合物１２３（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ８０４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５２７】

実施例３０：化合物１２４の合成

【０５２８】

【化７９】



【０５２９】

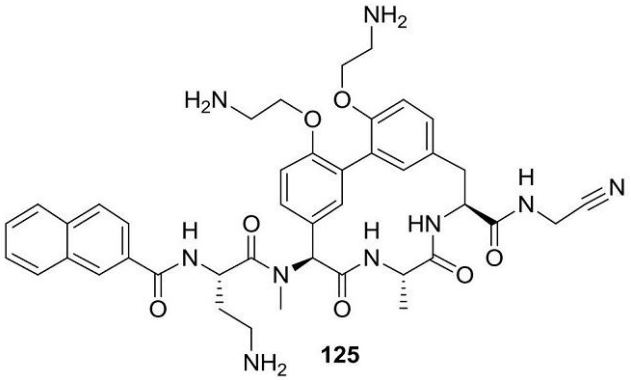
化合物１２４（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ８２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．２８（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．９６（ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．７０（ｔ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．１２（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，２Ｈ），６．３４（ｓ，１Ｈ），４．８３（ｓ，１Ｈ），４．７３（ｔｄ，Ｊ＝１５．９，１４．１，９．１ Ｈｚ，２Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，２Ｈ），４．１６－４．０６（ｍ，４Ｈ），３．１９（ｄ，Ｊ＝１６．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｄｔ，Ｊ＝１０．３，５．４ Ｈｚ，５Ｈ），２．８８（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，６．０ Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．６７－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．２６（ｍ，２Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，３Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５３０】

実施例３１：化合物１２５の合成

【０５３１】

【化８０】



125

【０５３２】

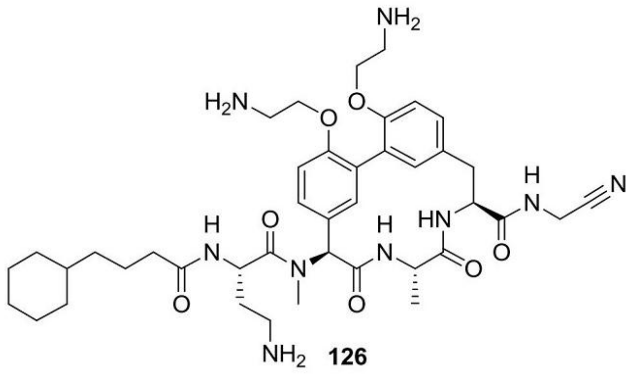
化合物１２５（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ７９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．０８（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．９８（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．７１（ｔ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０８－７．９５（ｍ，４Ｈ），７．６４（ｄｄｔ，Ｊ＝１０．３，５．２，３．７ Ｈｚ，３Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｓ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝４．０ Ｈｚ，２Ｈ），６．３３（ｄ，Ｊ＝０．９ Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｔ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．８０－４．７０（ｍ，２Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，２Ｈ），４．０８（ｓ，４Ｈ），３．１９（ｄ，Ｊ＝１６．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．９８（ｄ，Ｊ＝１６．３ Ｈｚ，５Ｈ），２．７８（ｓ，３Ｈ），２．６８－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５３３】

実施例３２：化合物１２６の合成

【０５３４】

【化８１】



126

【０５３５】

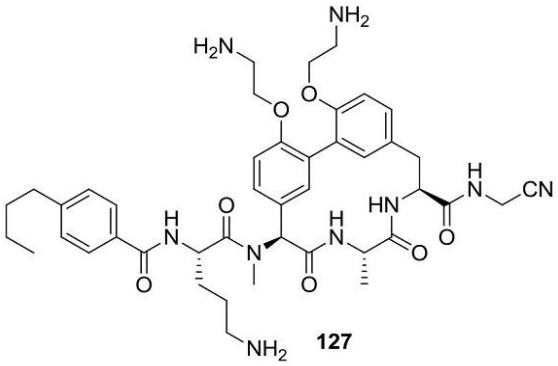
化合物１２６（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ７９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５３６】

実施例３３：化合物１２７の合成

【０５３７】

【化８２】



127

【０５３８】

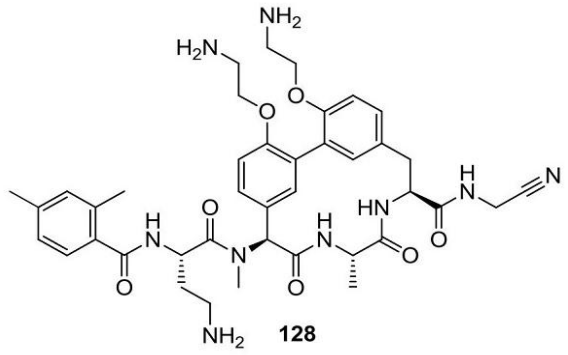
化合物１２７（ギ酸塩）を、化合物１０１－Ｊおよび４－ブチル安息香酸から実施例７（化合物１０１）の方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５４５、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８１２．２。

【０５３９】

実施例３４：化合物１２８の合成

【０５４０】

【化８３】



128

【０５４１】

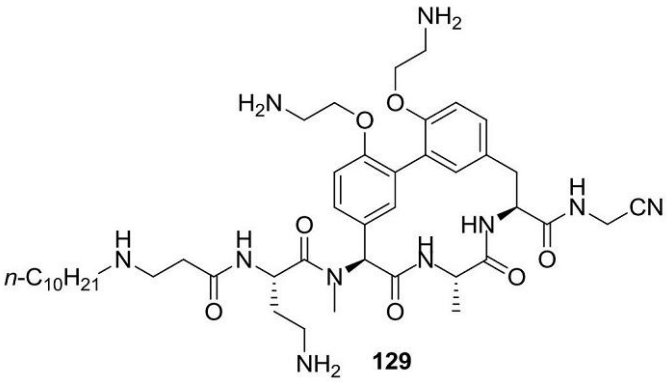
化合物１２８（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭ（方法０－６０ＡＢ）：t_R＝０．８５０分／２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７７０．５。

【０５４２】

実施例３５：化合物１２９の合成

【０５４３】

【化８４】



129

【０５４４】

化合物１２９（ギ酸塩）を、３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（デシル）アミ

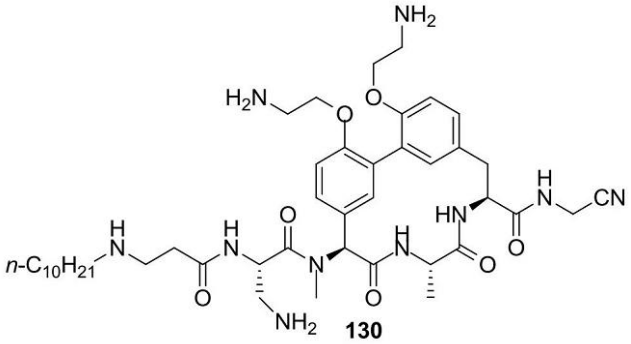
ノ）プロパン酸から実施例７（化合物１０１）の方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５５７、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８４９．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）：８．４９（ｂｒｓ，２Ｈ，ＨＣＯＯＨ），７．２９－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８ Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８ Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｂｒｓ，１Ｈ），６．８１（ｂｒｓ，１Ｈ），６．２９（ｓ，１Ｈ），４．９１－４．７６（ｍ，３Ｈ），４．２７－４．１５（ｍ，４Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．３６－３．２３（ｍ，６Ｈ），３．１７－３．０１（ｍ，６Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），２．７６－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．７１（ｂｒｓ，２Ｈ），１．３８－１．３１（ｍ，１７Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５４５】

実施例３６：化合物１３０の合成

【０５４６】

【化８５】



130

【０５４７】

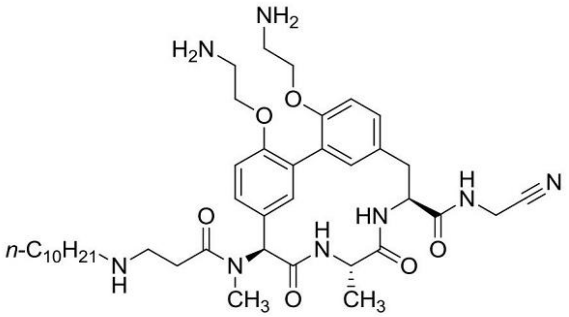
化合物１３０（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９９、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８３５．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）：８．４５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３４－７．２０（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｂｒｓ，１Ｈ），６．８０（ｂｒｓ，１Ｈ），６．２２（ｓ，１Ｈ），５．２１－５．１３（ｍ，１Ｈ），４．８６－４．７９（ｍ，２Ｈ），４．３０－４．１７（ｍ，４Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．４１－３．３２（ｍ，３Ｈ），３．２９－３．２２（ｍ，５Ｈ），３．２２－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．０６－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），１．７７－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．２３（ｍ，１９Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５４８】

実施例３７：化合物１３１の合成

【０５４９】

【化８６】



131

【０５５０】

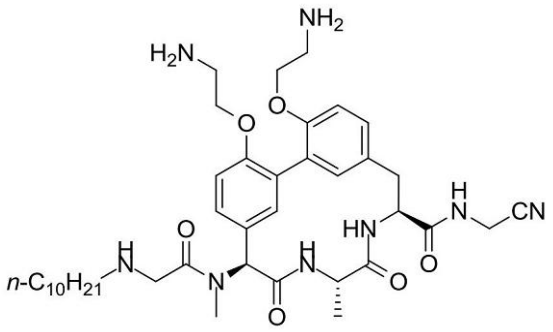
化合物１３１（ギ酸塩）を、３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（デシル）アミノ）プロパン酸および化合物１０１－Ｇから実施例７（化合物１０１）の方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５８５、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７４９．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）：８．４７（ｂｒｓ，２Ｈ，ＨＣＯＯＨ），７．２９－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｂｒｓ，１Ｈ），６．８０（ｂｒｓ，１Ｈ），６．３１（ｓ，１Ｈ），４．８１－４．７６（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．１８（ｍ，４Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），３．３４－３．２８（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１５（ｍ，４Ｈ），３．１５－３．１０（ｍ，２Ｈ），３．０７－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｓ，３Ｈ），１．７４－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．３２（ｍ，１７Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５５１】

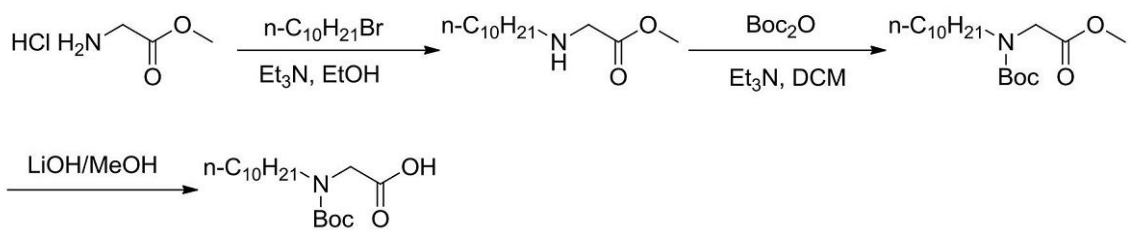
実施例３８：化合物１３２の合成

【０５５２】

【化８７】



132



【０５５３】

無水のジクロロメタン（２５０ｍＬ）中のデカン－１－アミン（１０．５ｇ、６６．８ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でトリエチルアミン（１３．５ｇ、１３３．５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を３０分間０℃で撹拌した。その後、ブロモ酢酸メチル（１０．２ｇ、６

６．８ｍｍｏｌ）を０℃で液滴で加え、反応混合物を１４時間室温で撹拌した。メチル２－（デシルアミノ）酢酸塩を含有している溶液を、直接次の工程に使用した。

【０５５４】

Ｎ－Ｂｏｃ形成およびＬｉＯＨエステル加水分解を、実施例６に類似した方法で実行して、１．１ｇの２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（デシル）アミノ）酢酸を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：３．９６ （ｓ， １Ｈ）， ３．８９ （ｓ， １Ｈ）， ３．２５－３．２３ （ｍ， ２Ｈ）， １．５０－１．４１ （ｍ， １１Ｈ）， １．２５ （ｍ， １４Ｈ）， ０．８８－０．８５ （ｔ， Ｊ＝６．８Ｈｚ， ３Ｈ）。

【０５５５】

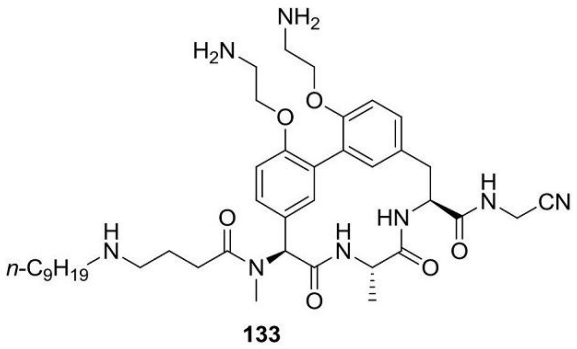
化合物１３２（ギ酸塩）を、２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（デシル）アミノ）酢酸および化合物１０１Ｇから実施例３７（化合物１３１）の方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．６２７、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７３５．２。

【０５５６】

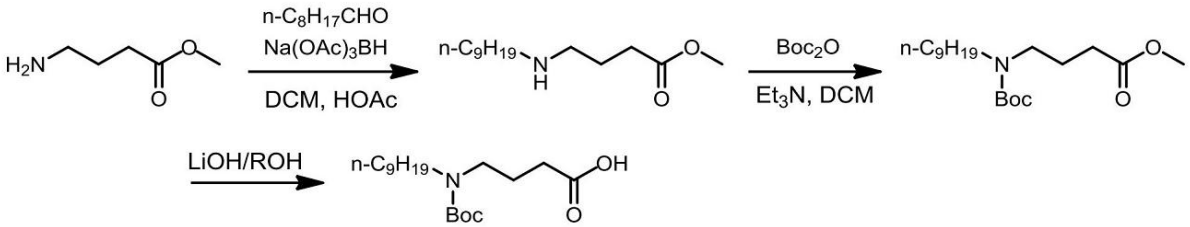
実施例３９：化合物１３３の合成

【０５５７】

【化８８】



133



【０５５８】

０℃でのＤＣＭ（２５ｍＬ）中のノナナール（６００ｍｇ、４．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、メチル４－アミノブタノエート（９８８ｍｇ、８．４４ｍｍｏｌ）およびＨＯＡｃ（１ｍＬ）を加え、その後、ＮａＢＨ$_{3}$ＣＮ（３９８ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２時間１５℃で撹拌した。反応が完了した後、Ｈ$_{2}$Ｏ（２０ｍＬ）を加え、水層をＤＣＭ（３０ｍＬ＊２）によって抽出した。組み合わせた有機質層を濃縮して、メチル４－（ノニルアミノ）ブタノエートを得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．７７０、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２４４．０。

【０５５９】

Ｎ－Ｂｏｃ形成およびＬｉＯＨエステル加水分解を、実施例６に類似した方法で実行して、０．４６ｇの４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（ノニル）アミノ）ブタン酸を得た。ＥＬＳＤ－ＬＣ／ＭＳ ３５２．３［Ｍ＋Ｎａ$^{+}$］。

【０５６０】

化合物１３３（ギ酸塩）を、実施例３７（化合物１３１）の方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．７１７、［

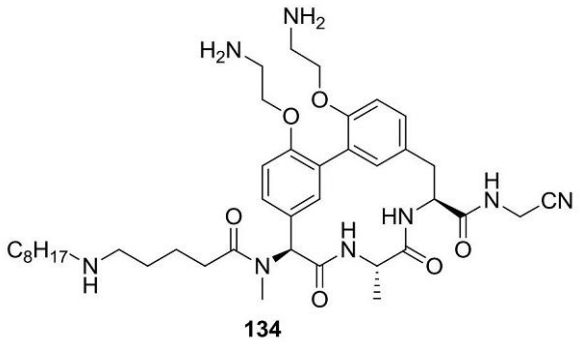
M＋H］$^{+}$＝７４９．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）：８．４８（ｂｒｓ，３Ｈ，ＨＣＯＯＨ），７．２９－７．２０（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｂｒｓ，１Ｈ），６．７７（ｂｒｓ，１Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），４．８２－４．７４（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．１２（ｍ，４Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．３８－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．０５（ｍ，７Ｈ），３．０４－２．９５（ｍ，３Ｈ），２．７８（ｓ，３Ｈ），２．７３－２．５７（ｍ，３Ｈ），２．０７－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．２３（ｍ，１５Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５６１】

実施例４０：化合物１３４の合成

【０５６２】

【化８９】



【０５６３】

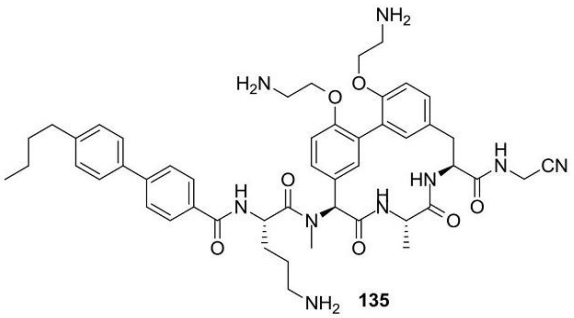
化合物１３４（ギ酸塩）を、実施例３９（化合物１３３）の方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．５６２、Ｍ＋Ｈ$^{+}$＝７４９．３。

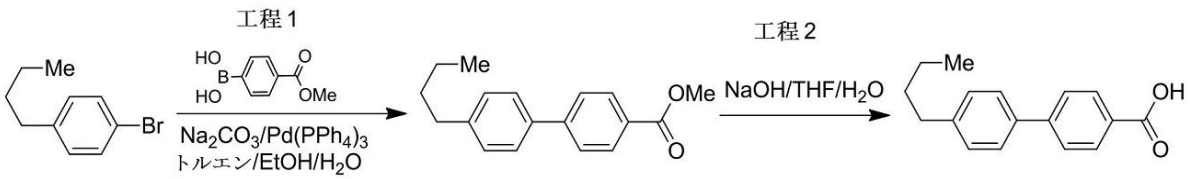
【０５６４】

実施例４１：化合物１３５の合成

【０５６５】

【化９０】





【０５６６】

工程１：トルエン／ＥｔＯＨ（９００ｍＬ／３００ｍＬ）中の１－ブロモ－４－ｎ－ブチルベンゼン（１００ｇ、０．４７２ｍｏｌ）、４－（メトキシカルボニル）ベンゼンボロン酸（８２．０ｇ、０．４５６ｍｏｌ）、２ＭのＮａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１５０ｇ、１．４２ｍ

ｏｌ）の溶液を、N_2で３回脱気し、その後、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２７．２ｇ、２３．６ｍｍｏｌ）を加えた。結果として生じる混合物を、N_2で３回脱気し、その後、５時間還流するまで加熱した。反応が完了したことをＴＬＣが示した後、トルエンおよびＥｔＯＨを真空下で除去した。残留物をＥＡ（３ｘ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥した。溶媒を除去して、粗製生成物を得た。粗製生成物を、ＰＥ：ＥＡ（１５０：１）で溶出したシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を除去し、白色の固形物としてメチル４’－ブチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸塩（１０５ｇ、８６．０％）を得た。

【０５６７】

工程２：ＴＨＦ／H_2O（５００ｍＬ／１００ｍＬ）中のメチル４’－ブチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸塩（８９．０ｇ、０．３３２ｍｏｌ）、ＮａＯＨ（２６．６ｇ、０．６６４ｍｏｌ）の混合物を、一晩還流するまで加熱した。反応が完了したことをＴＬＣが示した後、ＴＨＦを除去した。残留物を２ＮのＨＣｌ溶液でｐＨ＝３～４に調整した。結果として生じる混合物を濾過し、ケーキを、水で洗浄し、乾燥し、白色の固形物として４’－ブチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸（６０．０ｇ、７１．１％）を得た。

【０５６８】

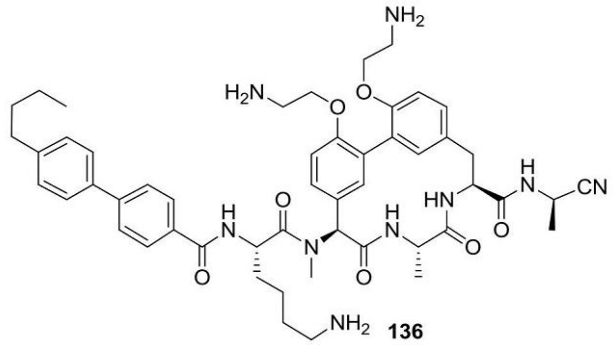
化合物１３５（ギ酸塩）を、化合物１０１－Ｊおよび４’－ブチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸から実施例７（化合物１０１）の方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５７、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８８．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）：８．４７（ｂｒｓ，１Ｈ，ＨＣＯＯＨ），７．９１（ｄ，Ｊ＝８ Ｈｚ，２Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８ Ｈｚ，２Ｈ），７．３６－７．２０（ｍ，４Ｈ），７．２５－７．１８（ｍ，２Ｈ），６．９０（ｂｒｓ，１Ｈ），６．８１（ｂｒｓ，１Ｈ），６．５０（ｓ，１Ｈ），５．１０－５．０５（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．７２（ｍ，２Ｈ），４．３２－４．２０（ｍ，４Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），３．３５－３．１０（ｍ，６Ｈ），３．０８－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．７０－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．３０（ｍ，２Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．９５（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ）。

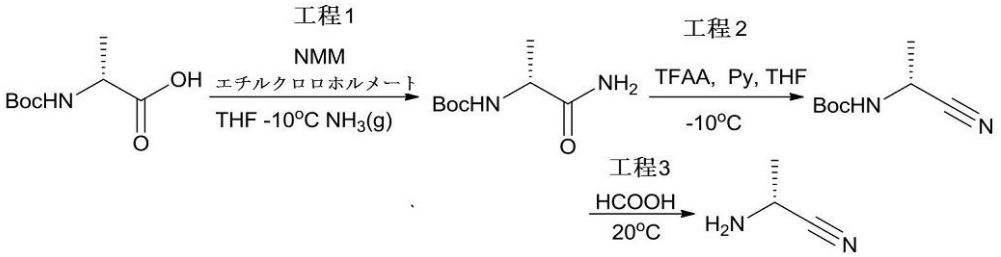
【０５６９】

実施例４２：化合物１３６の合成

【０５７０】

【化９１】





【０５７１】

工程１：ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン酸（１０．０ｇ、５２．８ｍｍｏｌ）、ＮＭＭ（５．８８ｇ、５８．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、－１０℃で液滴でエチルクロロホルメート（８．８６ｇ、８１．６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２０分間同じ温度で撹拌し、その後、ＴＨＦ（５０ｍＬ、５００ｍｍｏｌ）中の１０Ｎのアンモニアをゆっくり加えた。結果として生じる混合物を、さらに2時間－１０℃で撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で取り込み、これを１ＮのＫＨＳＯ$_4$溶液およびブライン（各々５０ｍＬ）で洗浄した。有機質層を、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、濃縮し、白色の固形物として（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－アミノ－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸塩（６．５ｇ、６５．３％の収率）を得た。

【０５７２】

工程２：無水のＴＨＦ（５０ｍＬ）中の（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－アミノ－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸塩（３．５ｇ、１８．６ｍｍｏｌ）およびピリジン（４．４ｇ、５５．８ｍｍｏｌ）の溶液に、－１０℃で液滴でＴＦＡＡ（５．９ｇ、２７．９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を2時間同じ温度で撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で取り込み、これを１ＮのＫＨＳＯ$_4$溶液およびブライン（各々５０ｍＬ）で洗浄した。有機質層を、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、濃縮して、粗製生成物を得て、これを、１００ｍＬ（石油エーテル中の２０％のＥｔＯＡｃ）を使用して、さらに再結晶化し、白色の固形物として（Ｒ）－ｔｅｒｔブチル（１－シアノエチル）カルバミン酸塩（１．５ｇ、４７．４％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ４．８２ （ｂｒｓ， １Ｈ）， ４．６１ （ｂｒｓ， １Ｈ）， １．５３ （ｄ， Ｊ＝７．６ Ｈｚ， ３Ｈ）， １．４５ （ｓ， ９Ｈ）。

【０５７３】

工程３：（Ｒ）－Ｔｅｒｔ－ブチル（１－シアノエチル）カルバミン酸塩（１００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）を、０℃で小分けにしてＨＣＯＯＨ（１．０ｍＬ）へと加え、混合物を、撹拌しながら２０℃まで暖め、３時間同じ温度で撹拌した。揮発性物質を除去し、白色の固形物として（Ｒ）－２－アミノプロパンニトリル（６５ｍｇ、９５．３％の収率）を得て、これを直接次の工程に使用した。

【０５７４】

化合物１３６（ギ酸塩）を、（Ｒ）－２－アミノプロパンニトリル塩酸塩が結合工程で使用されることを除いて、実施例４１（化合物１３５）の方法を利用して調製した。ＬＣ

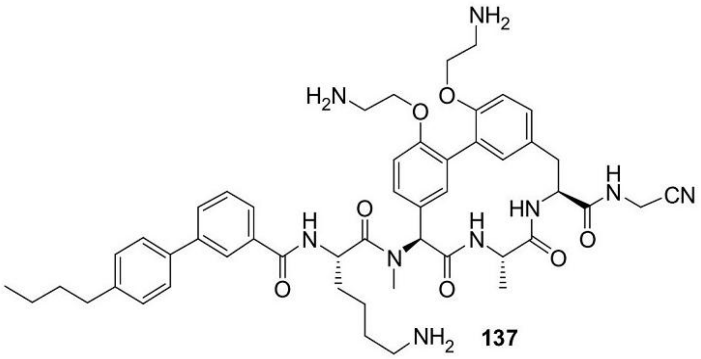
－ＭＳ：ｍ／ｚ ８８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．９１（ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．８２（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．７４（ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝８．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．８０－７．７５（ｍ，２Ｈ），７．６９－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，２Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｓ，２Ｈ），７．０９－７．０２（ｍ，１Ｈ），６．７４（ｓ，２Ｈ），６．３７（ｓ，１Ｈ），４．８４（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，７．４ Ｈｚ，２Ｈ），４．７２（ｄ，Ｊ＝１２．６ Ｈｚ，２Ｈ），４．０５（ｓ，４Ｈ），２．９４（ｓ，５Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，２Ｈ），２．６５－２．６２（ｍ，２Ｈ），１．７８（ｓ，２Ｈ），１．６０（ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，４Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，５Ｈ），１．３８－１．３１（ｍ，２Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，３Ｈ），０．９６－０．８８（ｍ，３Ｈ）。

【０５７５】

実施例４３：化合物１３７の合成

【０５７６】

【化９２】



137

【０５７７】

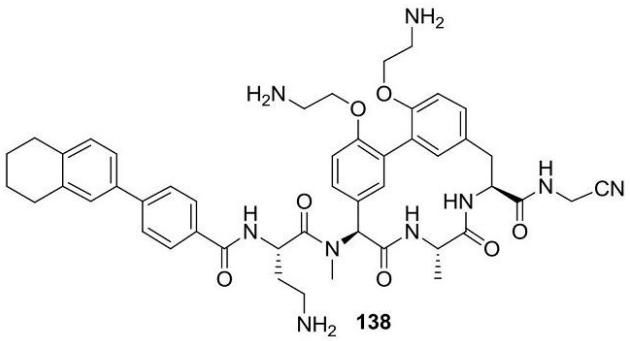
化合物１３７（ギ酸塩）を、実施例４１（化合物１３５）の方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ９０３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．００（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．８９（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．７４（ｔ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｔ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０－７．８１（ｍ，２Ｈ），７．７２－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．５７（ｔ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｄｄｄ，Ｊ＝１６．６，８．６，２．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，２Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝２．６ Ｈｚ，２Ｈ），６．３５（ｓ，１Ｈ），４．８８（ｑ，Ｊ＝７．５，７．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．７９－４．６８（ｍ，２Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．９９（ｄｔ，Ｊ＝１０．６，５．５ Ｈｚ，４Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ＝１７．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｄ，Ｊ＝１２．１ Ｈｚ，１Ｈ），２．８９（ｑ，Ｊ＝５．６，４．３ Ｈｚ，４Ｈ），２．７８（ｓ，３Ｈ），２．７６（ｓ，２Ｈ），２．６８－２．６２（ｍ，２Ｈ），１．７７（ｄ，Ｊ＝１３．１ Ｈｚ，２Ｈ），１．６５－１．５５（ｍ，４Ｈ），１．４５（ｓ，４Ｈ），１．４０－１．２９（ｍ，２Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，３Ｈ），０．９２（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５７８】

実施例４４：化合物１３８の合成

【０５７９】

【化９３】



138

【０５８０】

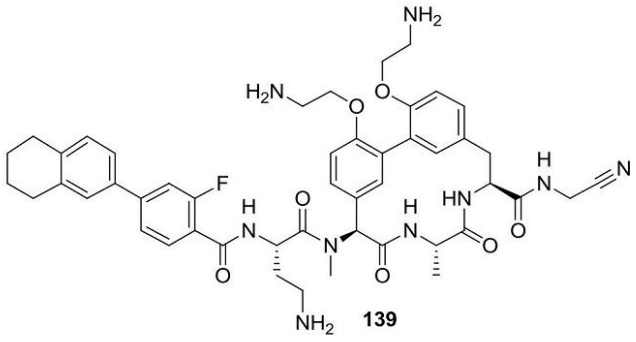
実施例４１（化合物１３５）の方法を利用して化合物１３８（ギ酸塩）を調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝８７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ９．０９ （ｔ， Ｊ＝７．７ Ｈｚ， １Ｈ），８．９８ （ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ， １Ｈ），８．８９－８．７９ （ｍ， １Ｈ），８．４４ （ｄ， Ｊ＝９．０ Ｈｚ， １Ｈ），８．０１ （ｄ， Ｊ＝８．４ Ｈｚ， ２Ｈ），７．７７ （ｄ， Ｊ＝８．４ Ｈｚ， ２Ｈ），７．４７－７．４２ （ｍ，２Ｈ），７．２４－７．１２ （ｍ， ５Ｈ），７．０７ （ｄ， Ｊ＝８．６ Ｈｚ， １Ｈ），６．７５－６．７１ （ｍ， ２Ｈ），６．３１ （ｓ， １Ｈ），５．０２－４．９４ （ｍ， １Ｈ），４．７９－４．６８ （ｍ， ２Ｈ），４．１８ （ｄ， Ｊ＝６．５ Ｈｚ， ２Ｈ），４．０８ （ｄｑ， Ｊ＝２６．７，１０．５， ７．８ Ｈｚ， ４Ｈ），３．１９ （ｄ， Ｊ＝１５．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．０８－２．８８ （ｍ， ７Ｈ），２．８３－２．７９ （ｍ， ２Ｈ），２．７６ （ｓ， ５Ｈ），２．１４－１．９８ （ｍ， ２Ｈ），１．７９－１．７０ （ｍ， ４Ｈ），１．２１ （ｄ， Ｊ＝６．７ Ｈｚ， ３Ｈ）．

【０５８１】

実施例４５：化合物１３９の合成

【０５８２】

【化９４】



139

【０５８３】

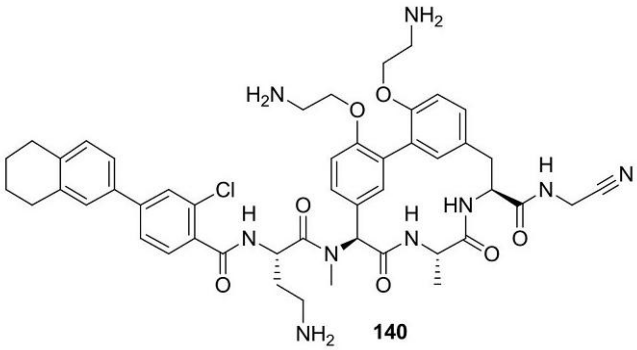
実施例４１（化合物１３５）の方法を利用して化合物１３９（ギ酸塩）を調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝８９０ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５８４】

実施例４６：化合物１４０の合成

【０５８５】

【化９５】



【０５８６】

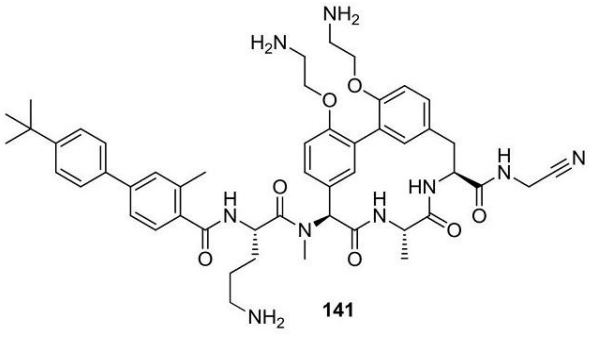
実施例４１（化合物１３５）の方法を利用して化合物１４０（ギ酸塩）を調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９０６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．００（ｔ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．７４（ｔ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，２Ｈ），７．２４－７．１１（ｍ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，２Ｈ），６．７７－６．７１（ｍ，２Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），４．９９（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．８０－４．６８（ｍ，２Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，２Ｈ），４．０５（ｄｔ，Ｊ＝１１．２，５．５ Ｈｚ，４Ｈ），３．１９（ｄ，Ｊ＝１５．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．０５－３．００（ｍ，１Ｈ），２．９２（ｔ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，４Ｈ），２．８３（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｓ，２Ｈ），２．７６（ｓ，４Ｈ），２．０９－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．７７（ｐ，Ｊ＝３．４ Ｈｚ，４Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ）．

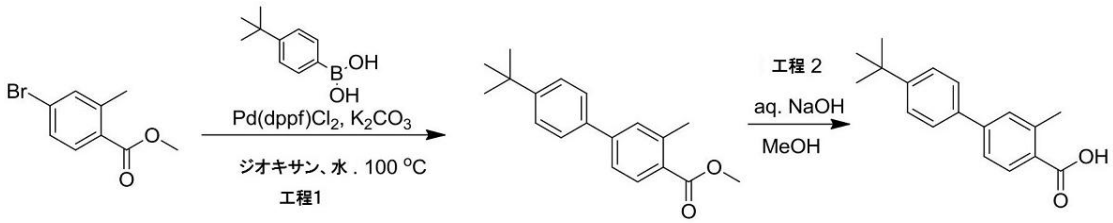
【０５８７】

実施例４７：化合物１４１の合成

【０５８８】

【化９６】





【０５８９】

アリル基を含むボロン酸とハロゲン化アリールのプレグナンジオールに触媒されたＳｕｚｕｋｉカップリングによる両アリル基を含む尾の合成、エステルの塩基加水分解によっ

て続いた、記載されて、一般法７と呼ばれる。エステルの塩基加水分解を後に続けて、アリル基を含むボロン酸とハロゲン化アリールを連結される、プレグナンジオールに触媒されたＳｕｚｕｋｉによる両アリル基を含む尾の合成は記載されて、一般法７と呼ばれる。

【０５９０】

工程１：１，４－ジオキサン（５ｍＬ）と水（１ｍＬ）中の４－ｔ－ブチルベンゼンボロン酸（１５１．６ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１８１．０ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロリド（４７．９ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、およびメチル４－ブロモ－２－メチル安息香酸塩（１５０．０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）だった。反応混合物をN_2下で２時間１００°Ｃで撹拌して濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中で取り込み、水（２０ｍＬｘ２）とブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機質層を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中５％のＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．７）によって精製することで、無色の油としてメチル４－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－２－メチル安息香酸塩（１２０　ｍｇ、６４．９％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ＿１．５ｍｉｎ）：t_R＝０．９７２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８１．９．

【０５９１】

工程２：一般法ＮａＯＨを使用して、メチル４－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－２－メチル－安息香酸塩（１２０．０ｍｇ、０．４３０ｍｍｏｌ）を加水分解することで、白色の固形物として４－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－２－メチル－安息香酸を得た。

【０５９２】

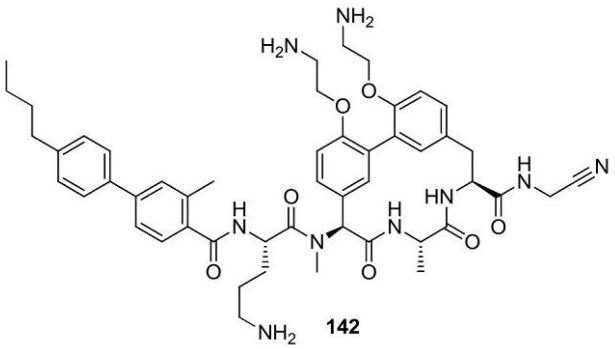
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１４１（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６３３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０２．４．

【０５９３】

実施例４８：化合物１４２の合成

【０５９４】

【化９７】



142

【０５９５】

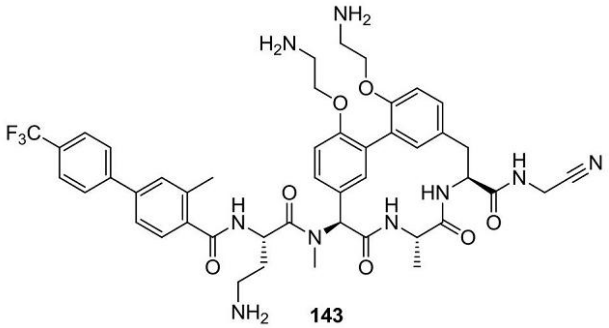
４－（４－ブチルフェニル）－２－メチル安息香酸から、実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１４２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６４３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０２．４．

【０５９６】

実施例４９：化合物１４３の合成

【０５９７】

【化９８】



143

【０５９８】

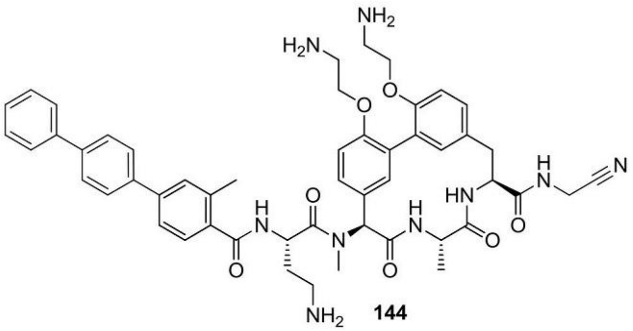
４－（４－トリフルオロメチルフェニル）－２－メチル安息香酸から、実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１４３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５８８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９００．３．

【０５９９】

実施例５０：化合物１４４の合成

【０６００】

【化９９】



144

【０６０１】

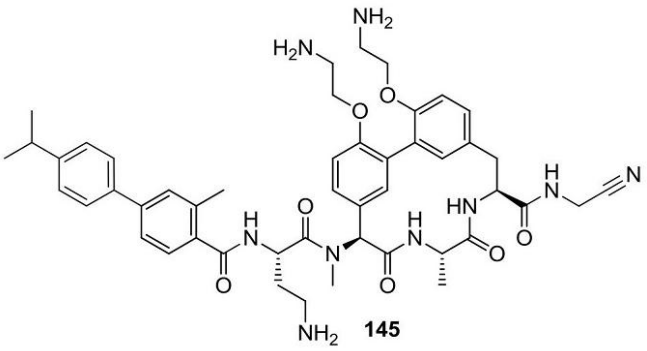
３－メチル－［１，１’：４’，１’’－テルフェニル］－４－カルボン酸から、実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１４４（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６１５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０８．４．

【０６０２】

実施例５１：化合物１４５の合成

【０６０３】

【化１００】



145

【０６０４】

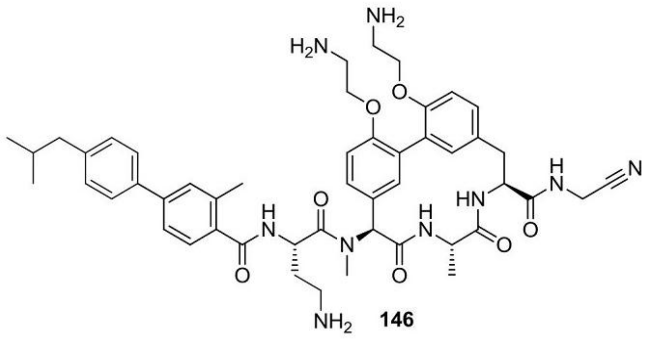
実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１４５（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６３２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７４．６．

【０６０５】

実施例５２：化合物１４６の合成

【０６０６】

【化１０１】



【０６０７】

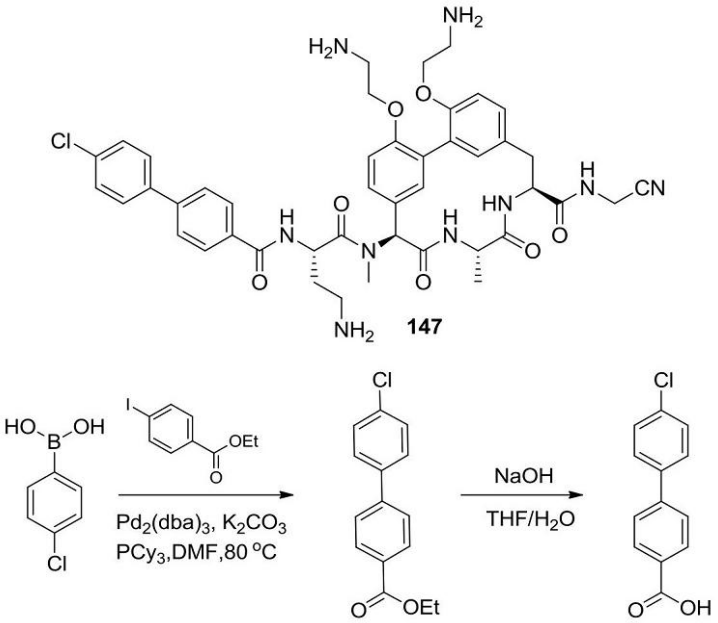
４－（４－イソブチルフェニル）－２－メチル安息香酸から、実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１４６（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６５３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８８．５．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ　７．５６－７．５０　（ｍ，　４Ｈ），　７．４８－７．４４　（ｍ，　１Ｈ），　７．３５－７．３１　（ｍ，　１Ｈ），　７．２６－７．１７　（ｍ，　４Ｈ），　７．１０－７．０８　（ｍ，　１Ｈ），　６．９２－６．９０　（ｍ，　１Ｈ），　６．７９　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　６．３９　（ｓ，　１Ｈ），　５．１９－５．１５　（ｍ，　１Ｈ），　４．８１－４．７９　（ｍ，　３Ｈ），　４．３０－４．１５　（ｍ，　５Ｈ），　３．３６－３．３３　（ｍ，　１Ｈ），　３．２５－３．０５　（ｍ，　７Ｈ），　２．９５　（ｓ，　３Ｈ），　２．５３　（ｄ，　Ｊ＝７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．４９　（ｓ，　３Ｈ），　２．３５－２．２０　（ｍ，　１Ｈ），　２．２０－２．０５　（ｍ，　１Ｈ），　１．９５－１．８０　（ｍ，１Ｈ），　１．３６　（ｄ，　Ｊ＝７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９４　（ｄ，　Ｊ＝６．４　Ｈｚ，　６Ｈ）．

【０６０８】

実施例５３：化合物１４７の合成

【０６０９】

【化１０２】



【０６１０】

オーブンで乾燥させた３首フラスコ（５００ｍＬ）を、（４－クロロフェニル）ボロン酸（１２ｇ、７４．７ｍｍｏｌ）、エチル４－ヨード安息香酸（１４．１ｇ、５１．２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４．６８ｇ、５．１２ｍｍｏｌ）、ＰＣｙ３（１．４３ｇ、５．１２ｍｍｏｌ）、およびK_2CO_3（２１．２１ｇ、１５３．５ｍｍｏｌ）で満たした。ＤＭＦ（１００ｍＬ）を加え、反応混合物をＮ２でパージした。混合物を１２時間８０°Ｃで撹拌した。反応混合物を室温に冷まし、濾過することでK_2CO_3を除去した。溶媒を除去し、茶色の残留物をカラム（石油エーテル中１％－５％のＥｔＯＡｃ）によって精製することで、エチル４’－クロロ－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸塩（９．５２ｇ、７１．４％）を得た。

【０６１１】

ＴＨＦ（１５０ｍＬ）とH_2O（２０ｍＬ）の混合物中のエチル４’－クロロ－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸塩（９．５２ｇ、３６．６のｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（４Ｎ、５．８６ｇ、１４６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１０時間７０°Ｃで撹拌した後、有機溶媒を減圧下で除去し、ｐＨを、４ＭのＨＣｌで３に調節した。生成物は濾過によって集め、水で洗浄し、乾燥させることで、４’－クロロ－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸（８．５ｇ、１００％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， $CDCl_3$） δ ８．１０ （ｄ， Ｊ＝８．４ Ｈｚ， ２ Ｈ）， ７．７０ （ｄ， Ｊ＝８ Ｈｚ， ２ Ｈ）， ７．６５ （ｄ， Ｊ＝８．８ Ｈｚ， ２ Ｈ）， ７．４７ （ｄ， Ｊ＝８．８ Ｈｚ， ２ Ｈ）．

【０６１２】

４’－クロロ－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸から、実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１４７（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１０、$[M+H]^+$＝８５２．４．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＭｅＯＨ－ｄ４）－ ８．４８ （ｂｒｓ， ２Ｈ， ＨＣＯＯＨ）， ７．９７ （ｄ， Ｊ＝８．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．７７ （ｄ， Ｊ＝８．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．６８ （ｄ， Ｊ＝８．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．５０ （ｄ， Ｊ＝８．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．３２ （ｄ， Ｊ＝８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．２４ （ｄ， Ｊ＝８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１６ （ｄ， Ｊ＝８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．０９ （ｄ， Ｊ＝８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．８９ （ｂｒｓ， １Ｈ）， ６．８２ （ｂｒｓ， １Ｈ）， ６．３４ （

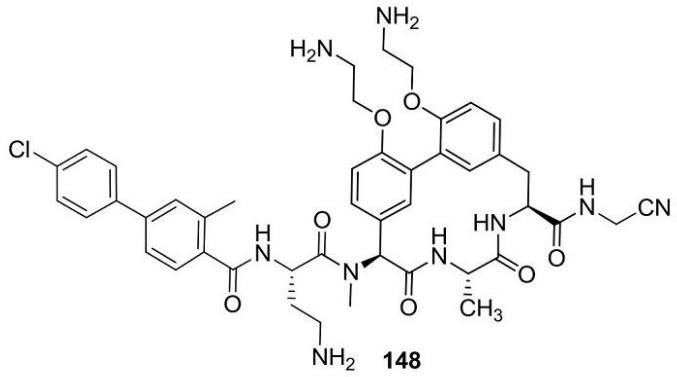
ｓ，　１Ｈ），　５．２２－５．１４　（ｍ，　１Ｈ），　４．８３－４．７９　（ｍ，　２Ｈ），　４．３２－４．１４　（ｍ，　４Ｈ），　４．２０　（ｓ，　２Ｈ），　３．３７－３．３３　（ｍ，　２Ｈ），　３．２７－２．９５　（ｍ，　７Ｈ），　２．８９　（ｓ，　３Ｈ），　２．３７－２．３０　（ｍ，　１Ｈ），　２．２２－２．１４　（ｍ，　１Ｈ），　１．３６　（ｄ，　Ｊ＝６．４　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【０６１３】

実施例５４：化合物１４８の合成

【０６１４】

【化１０３】



148

【０６１５】

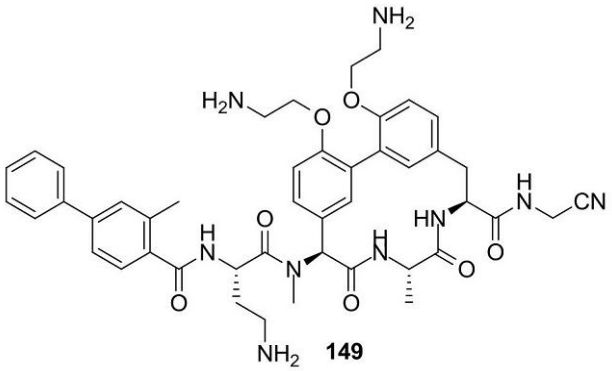
４’－クロロ－３－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸から、実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１４８（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５６０、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６６．２．

【０６１６】

実施例５５：化合物１４９の合成

【０６１７】

【化１０４】



149

【０６１８】

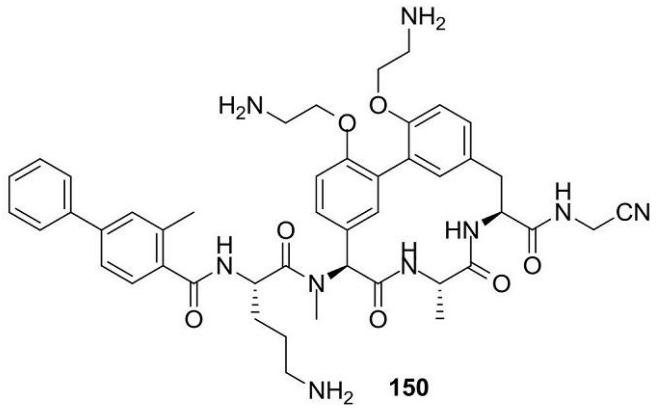
実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１４９（遊離塩基）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６６１、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８３２．５．

【０６１９】

実施例５６：化合物１５０の合成

【０６２０】

【化１０５】



150

【０６２１】

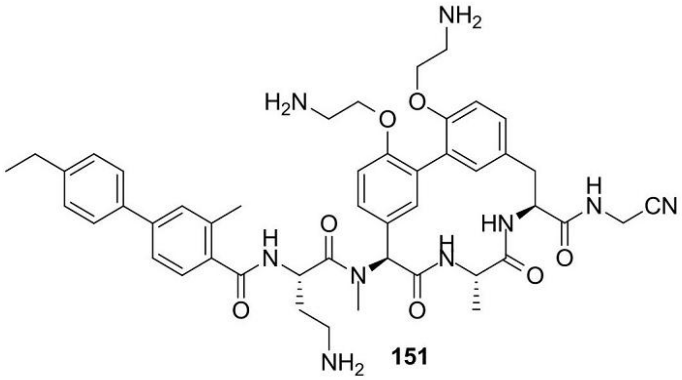
３－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸から、実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１５０（遊離塩基）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６４９、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８４６．４．

【０６２２】

実施例５７：化合物１５１の合成

【０６２３】

【化１０６】



151

【０６２４】

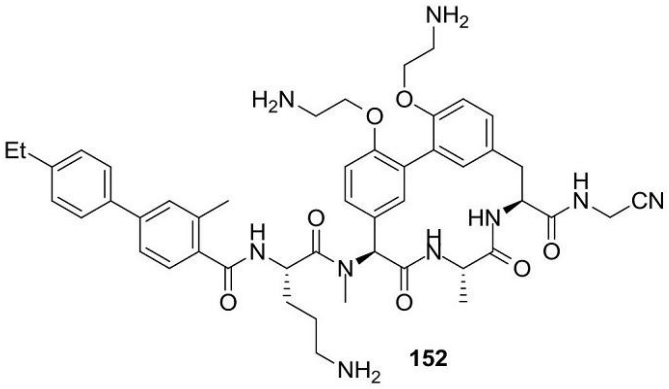
実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１５１（遊離塩基）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３５、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６０．５．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）－　７．４５－７．３８　（ｍ，　２Ｈ），　７．３６－７．１６　（ｍ，　７Ｈ），　７．０６－６．９８　（ｍ，　２Ｈ），　６．８４　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．７１　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．５０　（ｓ，　１Ｈ），　５．２０－５．１３　（ｍ，　１Ｈ），　４．７８－４．７１　（ｍ，　１Ｈ），　４．５４－４．４６　（ｍ，　１Ｈ），　４．２３－３．９７　（ｍ，　４Ｈ），　４．２１　（ｓ，　２Ｈ），　３．１０－２．８０　（ｍ，　５Ｈ），　３．００　（ｓ，　３Ｈ），　２．６７　（ｑ，　Ｊ＝６．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．３３　（ｓ，　３Ｈ），　２．１６－２．０６　（ｍ，　１Ｈ），　２．０６－１．９６　（ｍ，　１Ｈ），　１．３６　（ｄ，　Ｊ＝６．８　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．２６　（ｔ，　Ｊ＝６．８　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【０６２５】

実施例５８：化合物１５２の合成

【０６２６】

【化１０７】



152

【０６２７】

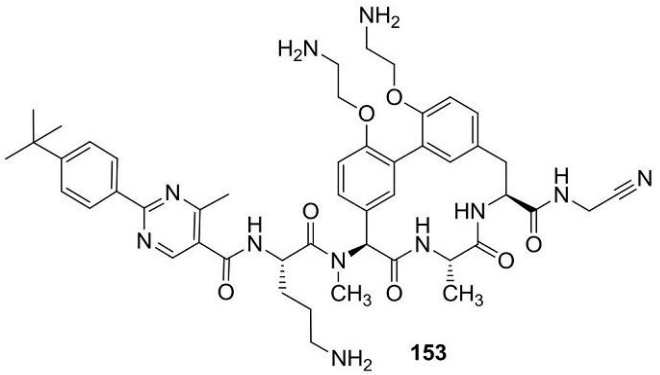
４’－エチル－３－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸から、実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１５２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９８、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７４．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）－　８．５０　（ｂｒｓ，　１Ｈ，　ＨＣＯＯＨ），　７．５０－７．４４　（ｍ，　５Ｈ），　７．３５－７．３３　（ｍ，　１Ｈ），　７．２９　（ｄ，　Ｊ＝８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２２　（ｄ，　Ｊ＝８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．１２　（ｄ，　Ｊ＝８　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９２　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．７４－６．５８　（ｍ，　２Ｈ），　５．１１－５．０８　（ｍ，　１Ｈ），　４．８５－４．８１　（ｍ，　２Ｈ），　４．３１－４．２１　（ｍ，　６Ｈ），　３．２８－３．２４　（ｍ，　５Ｈ），　３．１５－３．０１　（ｍ，　３Ｈ），　３．０４　（ｓ，　３Ｈ），　２．７１　（ｑ，　Ｊ＝７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．４６　（ｓ，　３Ｈ），　２．０８－１．７０　（ｍ，　４Ｈ），　１．３９　（ｄ，　Ｊ＝７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．２９　（ｔ，　Ｊ＝７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【０６２８】

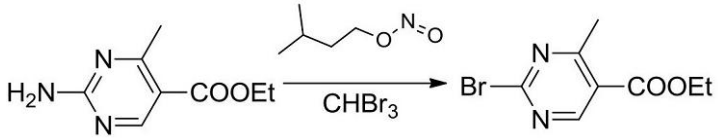
実施例５９：化合物１５３の合成

【０６２９】

【化１０８】



153



【０６３０】

ＣＨＢｒ$_3$（６６ｍＬ）中のエチル２－アミノ－４－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩の溶液に、イソペンチル亜硝酸塩（４４ｍＬ）を加え、混合物を４時間８５°Ｃで撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をはＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）によって取り込み、

これをブライン（１００ｍＬｘ２）によって洗浄した。有機質層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムによって精製することで、白色の固形物としてエチル２－ブロモ－４－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩（３．０ｇ、５５．５％の収率））を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ　８．９３（ｓ，　１Ｈ），　４．４１　（ｑ，　Ｊ＝７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．８２　（ｓ，　３Ｈ），　１．４１　（ｔ，　Ｊ＝７．０　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【０６３１】

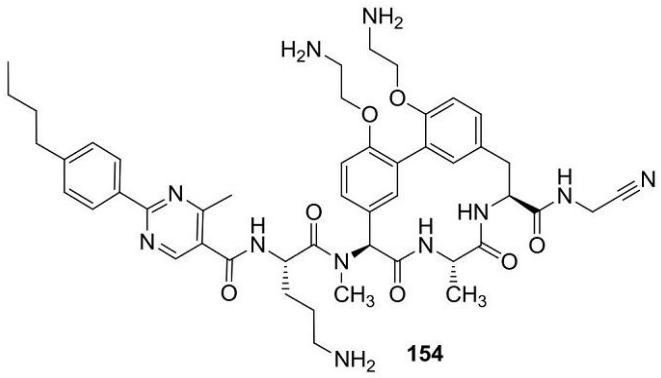
エチル２－ブロモ－４－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩から、実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１５３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０４．７．

【０６３２】

実施例６０：化合物１５４の合成

【０６３３】

【化１０９】



154

【０６３４】

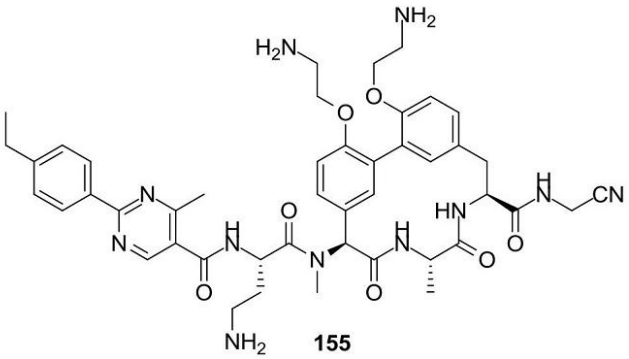
実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１５４（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６６１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０５．６．

【０６３５】

実施例６１：化合物１５５の合成

【０６３６】

【化１１０】



155

【０６３７】

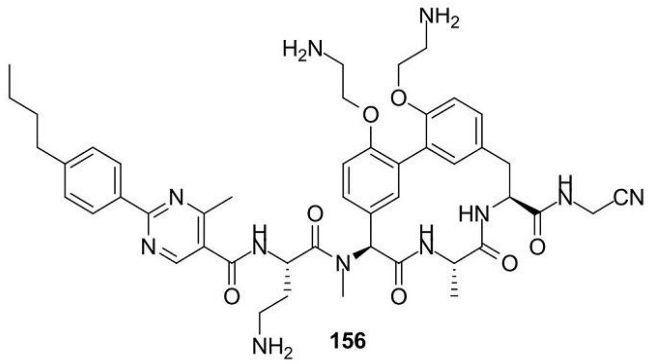
実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１５５（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６８１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６２．４．

【０６３８】

実施例６２：化合物１５６の合成

【０６３９】

【化１１１】



156

【０６４０】

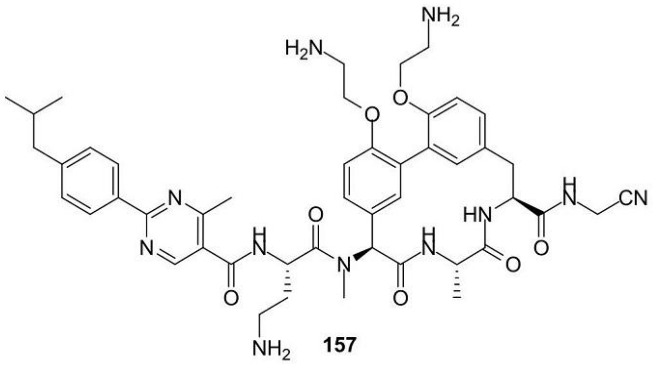
実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１５６（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６１７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９０．４．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ　８．７７　（ｓ，　１Ｈ），　８．５３　（ｓ，　１Ｈ），　８．３２　（ｄ，　Ｊ＝８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３２　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．１９　（ｄ，　Ｊ＝８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ＝８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８９　（ｓ，　１Ｈ），　６．７４　（ｓ，　１Ｈ），　６．４５　（ｓ，　１Ｈ），　５．２５－５．１５　（ｍ，　１Ｈ），　４．８５－４．７５　（ｍ，　２Ｈ），　４．３０－４．１０　（ｍ，　６Ｈ），　３．３５　（ｓ，　２Ｈ），　３．３０－３．２０　（ｍ，　１Ｈ），　３．２０－３．０５　（ｍ，　５Ｈ），　２．９６　（ｓ，　３Ｈ），　２．８０－２．６０　（ｍ，　５Ｈ），　２．３５－２．２０　（ｍ，　１Ｈ），　２．２０－２．０　（ｍ，　１Ｈ），　１．７５－１．６０　（ｍ，　２Ｈ），　１．５０－１．２５　（ｍ，　５Ｈ），　０．９８　（ｔ，　Ｊ＝７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【０６４１】

実施例６３：化合物１５７の合成

【０６４２】

【化１１２】



157

【０６４３】

実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１５７（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６０７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９０．５．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ　８．７０　（ｓ，　１Ｈ），　８．１０　（ｄ，　Ｊ＝７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３０－７．０５　（ｍ，　４Ｈ），　７．００－６．８０　（ｍ，　３Ｈ），　６．７４　（ｓ，　１Ｈ），　６．２８　（ｓ，　１Ｈ），　５．２５－５．１０　（ｍ，　１Ｈ），　４．８０－４．６５　（ｍ，　２Ｈ），　４．５０－４．３５　（ｍ，　１Ｈ），　４．３０－４．０５　（ｍ，　４Ｈ），　４．０５－３．９０　（ｍ，　１Ｈ），　３．１０－２．７５　（ｍ，　１１Ｈ），　２．６０－２．４０　（ｍ，　５Ｈ），　２．１５－２．０５　（ｍ，　１Ｈ），　２．０５－１．８５　（ｍ，　２Ｈ），　１．３４　（ｄ，　Ｊ

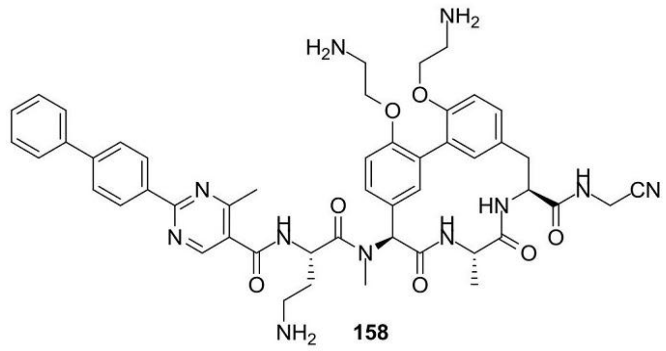
＝６．８　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９７　（ｄ，　Ｊ＝６．０　Ｈｚ，　６Ｈ）．

【０６４４】

実施例６４：化合物１５８の合成

【０６４５】

【化１１３】



158

【０６４６】

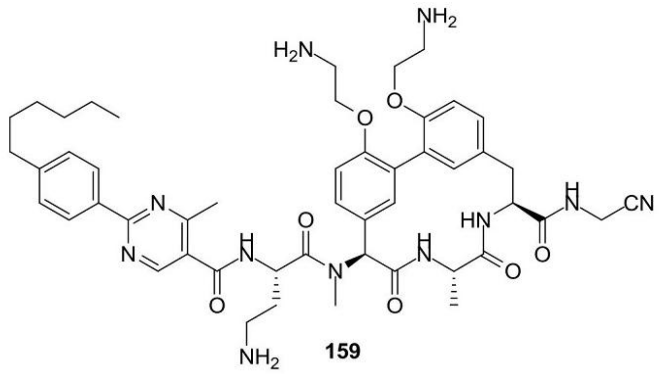
実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１５８（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１０．４．

【０６４７】

実施例６５：化合物１５９の合成

【０６４８】

【化１１４】



159

【０６４９】

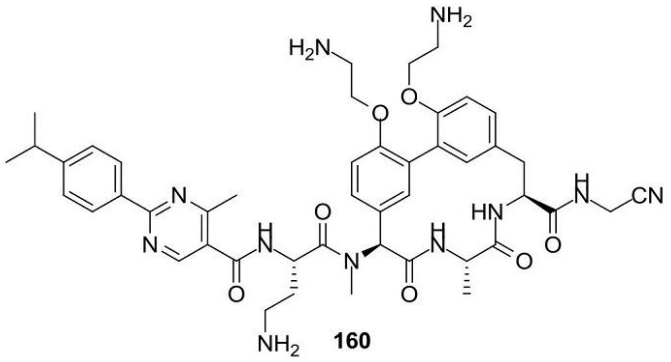
実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１５９（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７７０分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝９４０．０．

【０６５０】

実施例６６：化合物１６０の合成

【０６５１】

【化１１５】



【０６５２】

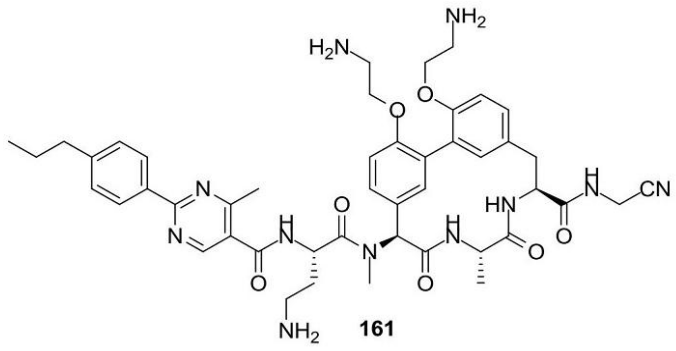
実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１６０（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７６．８．

【０６５３】

実施例６７：化合物１６１の合成

【０６５４】

【化１１６】



【０６５５】

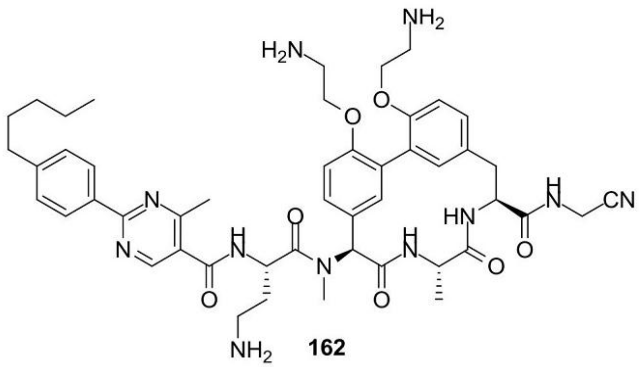
実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１６１（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５８７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７６．６．

【０６５６】

実施例６８：化合物１６２の合成

【０６５７】

【化１１７】



【０６５８】

実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１６２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５７分、［Ｍ

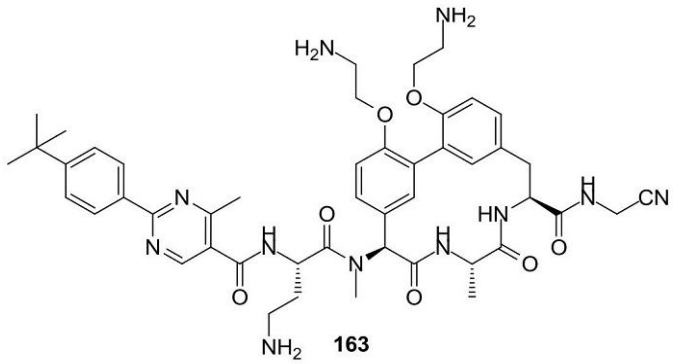
＋Ｈ］$^{+}$＝９０４．６．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ　８．７８　（ｓ，　１Ｈ），　８．５０　（ｂｒ　ｓ，　２Ｈ），　８．３５　（ｄ，　Ｊ＝８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３５－７．２５　（ｍ，　３Ｈ），　７．２３－７．１８　（ｍ，　２Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ＝８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９０　（ｓ，　１Ｈ），　６．７９　（ｓ，　１Ｈ），　６．４０　（ｓ，　１Ｈ），　５．１９－５．１６　（ｍ，　１Ｈ），　４．８０－４．７０　（ｍ，　２Ｈ），　４．２１－４．１８　（ｍ，　６Ｈ），　３．１５－３．１３　（ｍ，　７Ｈ），　２．９５　（ｓ，　３Ｈ），　２．７２－２．６８　（ｍ，　６Ｈ），　２．３２－２．１４　（ｍ，　２Ｈ），　１．７０－１．６６　（ｍ，　２Ｈ），　１．３８－１．３５　（ｍ，　７Ｈ），　０．９２　（ｔ，　Ｊ＝６．８　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【０６５９】

実施例６９：化合物１６３の合成

【０６６０】

【化１１８】



163

【０６６１】

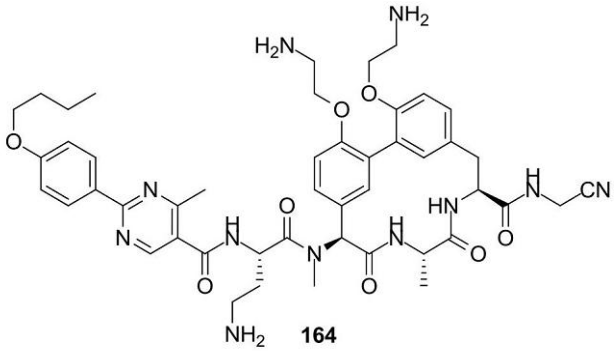
実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１６３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１１分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８９０．５．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ　８．７８　（ｓ，　１Ｈ），　８．４８　（ｂｒ　ｓ，　２Ｈ），　８．３６　（ｄ，　Ｊ＝８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．５５　（ｄ，　Ｊ＝８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３２　（ｄ，　Ｊ＝８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５－７．１５　（ｍ，　２Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ＝８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９０　（ｓ，　１Ｈ），　６．７９　（ｓ，　１Ｈ），　６．３９　（ｓ，　１Ｈ），　５．１９－５．１６　（ｍ，　１Ｈ），　４．８０－４．７０　（ｍ，　２Ｈ），　４．２５－４．１０　（ｍ，　６Ｈ），　３．２０－３．１０　（ｍ，　８Ｈ），　２．９５　（ｓ，　３Ｈ），　２．７５－２．６５　（ｍ，　４Ｈ），　２．３２－２．１４　（ｍ，　１Ｈ），　１．４０－１．３０　（ｍ，　１２Ｈ）．

【０６６２】

実施例７０：化合物１６４の合成

【０６６３】

【化１１９】



164

【０６６４】

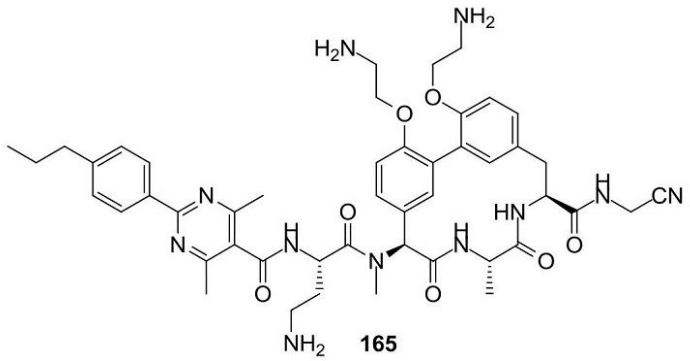
実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１６４（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０６．５．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：８．７４　（ｓ，１Ｈ），８．５０　（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），８．３６　（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．３２　（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．２０　（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，２Ｈ），７．０９　（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．０２　（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），６．８９　（ｓ，１Ｈ），６．７５　（ｓ，１Ｈ），６．４４　（ｓ，１Ｈ），５．２５－５．１５　（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．７５　（ｍ，２Ｈ），４．３０－４．１５　（ｍ，６Ｈ），４．０８　（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，２Ｈ），３．２５－３．１０　（ｍ，８Ｈ），２．９６　（ｓ，３Ｈ），２．６７　（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．２５　（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１０　（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７５　（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５０　（ｍ，２Ｈ），１．３６　（ｄ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ，３Ｈ），１．０２　（ｔ，Ｊ＝７．４　Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６６５】

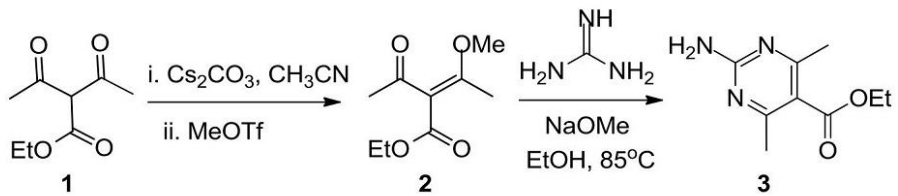
実施例７１：化合物１６５の合成

【０６６６】

【化１２０】



165



1　　2　　3

【０６６７】

アセトニトリル（５０ｍＬ）中のエチルジアセトアセタート（４．０ｇ、２３．２３ｍｍｏｌ）とCs_2CO_3（１５．２ｇ、４６．４６ｍｍｏｌ）の混合物を３０分間２５°Ｃで撹拌し、０°Ｃに冷ました。ＭｅＯＴｆ（３．８１ｇ、２３．２３ｍｍｏｌ）を液滴

で加え、混合物を２５°Ｃで１．５時間撹拌した。混合物をエチルエーテルで希釈し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をエチルエーテル（１００ｍＬ）中に取り込み、２ＮのＮａＯＨ（１０ｍＬｘ２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮することで、黄色の油として粗製のエチル（Ｅ）－２－アセチル－３－メトキシ－ブト－２－エノアート（２．７ｇ、６２．４％の収率）を得て、これを次の工程で直接使用した。

【０６６８】

エタノール（２０ｍＬ）中のエチル（Ｅ）－２－アセチル－３－メトキシ－ブト－２－エノアート（２．７ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）、塩酸グアニジン（３４６３．０ｍｇ、３６．２５ｍｍｏｌ）、およびＮａＯＭｅ（１５６６．６ｍｇ、２９ｍｍｏｌ）の混合物を１２時間８０°Ｃで撹拌し、０°Ｃに冷まして、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中で取り込み、ブライン（５０ｍＬｘ３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル中の１０％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．４５）によって精製することで、白色の固形物としてエチル２－アミノ－４，６－ジメチル－ピリミジン－５－カルボン酸塩（８２０ｍｇ、２９％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ６．９６ （ｓ，２Ｈ），４．２６ （ｑ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），２．３０（ｓ，６Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６６９】

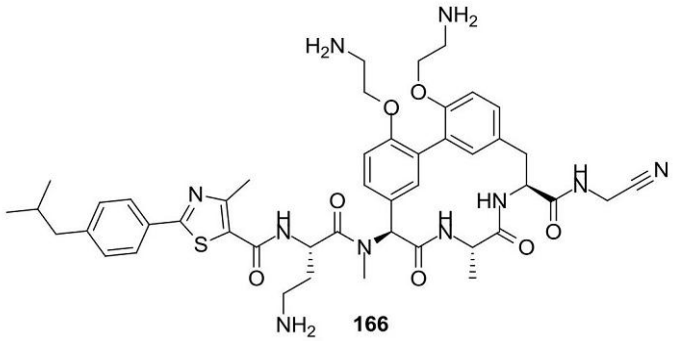
実施例５９（化合物１５３）の方法を利用して白色の固形物として化合物１６５（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９０．４．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：８．５０ （ｂｒｓ，２Ｈ），８．３０－８．２０ （ｍ，２Ｈ），７．３０－７．２８ （ｍ，３Ｈ），７．１９ （ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．０８ （ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．８９ （ｓ，１Ｈ），６．７４ （ｓ，１Ｈ），６．４６ （ｓ，１Ｈ），５．２５－５．２０ （ｍ，１Ｈ），４．８０－４．７０ （ｍ，２Ｈ），４．３０－４．１０ （ｍ，６Ｈ），３．２５－３．１０ （ｍ，８Ｈ），３．００ （ｓ，３Ｈ），２．６７ （ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．５３ （ｓ，６Ｈ），２．３５－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６７０】

実施例７２：化合物１６６の合成

【０６７１】

【化１２１】



166

【０６７２】

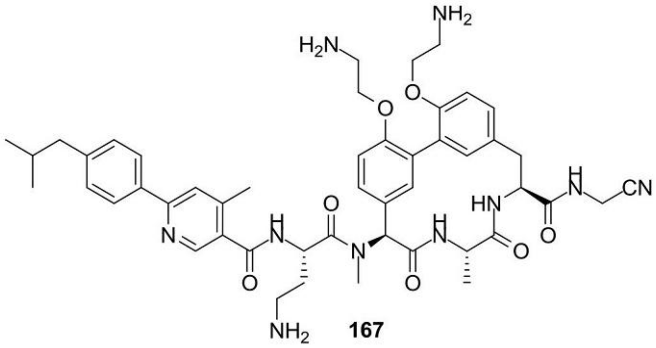
実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１６６（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６１３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９５．５．

【０６７３】

実施例７３：化合物１６７の合成

【０６７４】

【化１２２】



【０６７５】

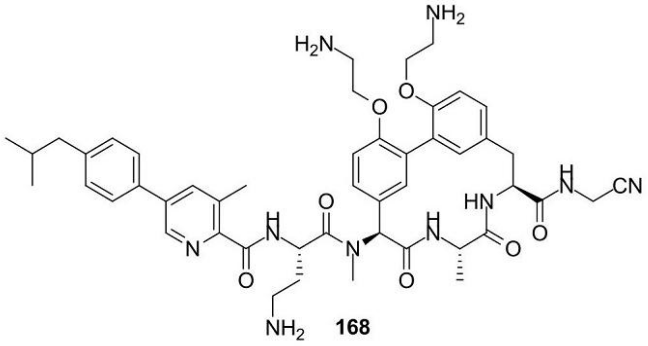
実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１６７（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６０４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８９．９．

【０６７６】

実施例７４：化合物１６８の合成

【０６７７】

【化１２３】



【０６７８】

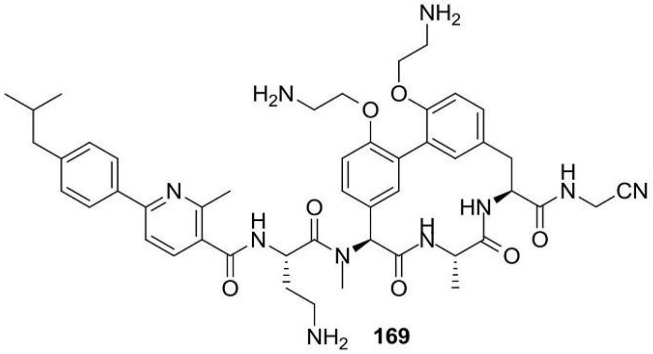
実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１６８（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８９．４．

【０６７９】

実施例７５：化合物１６９の合成

【０６８０】

【化１２４】



【０６８１】

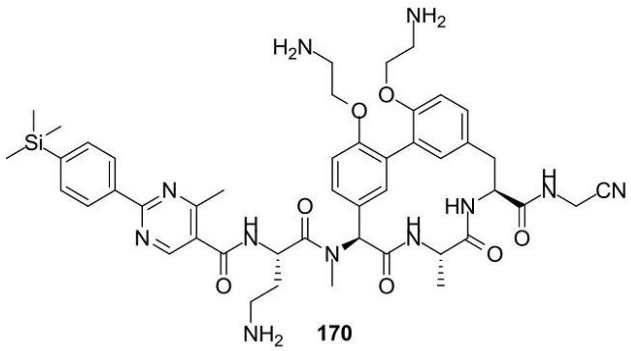
実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１６９（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６４４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８９．５．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ　７．８８（ｄ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ，２Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．２５（ｍ，３Ｈ），７．２５－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），６．４４（ｓ，１Ｈ），５．２０－５．１０（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．７５（ｍ，２Ｈ），４．３０－４．１５（ｍ，６Ｈ），３．２５－３．０５（ｍ，８Ｈ），２．９６（ｓ，３Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．５６（ｄ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，２Ｈ），２．３５－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，３Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，６Ｈ）．

【０６８２】

実施例７６：化合物１７０の合成

【０６８３】

【化１２５】



170

【０６８４】

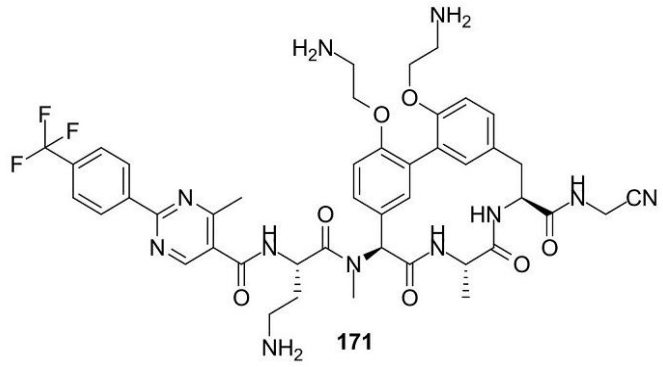
実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１７０（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０６．５．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ　８．８２（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ，ＦＡ），８．４３（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，２Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．８２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．３９（ｓ，１Ｈ），５．１８－５．１７（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．７９（ｍ，２Ｈ），４．２５－４．１５（ｍ，６Ｈ），３．５０－３．３０（ｍ，３Ｈ），３．１５－３．１２（ｍ，５Ｈ），２．９６（ｓ，３Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ，３Ｈ），０．３２（ｓ，９Ｈ）．

【０６８５】

実施例７７：化合物１７１の合成

【０６８６】

【化１２６】



171

【０６８７】

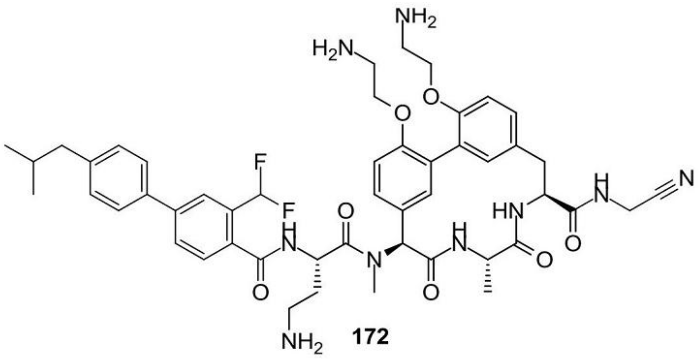
実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１７１（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０２．７．

【０６８８】

実施例７８：化合物１７２の合成

【０６８９】

【化１２７】



172

【０６９０】

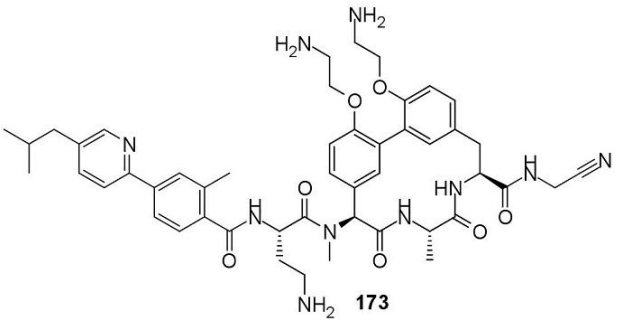
実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１７２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２４．５．

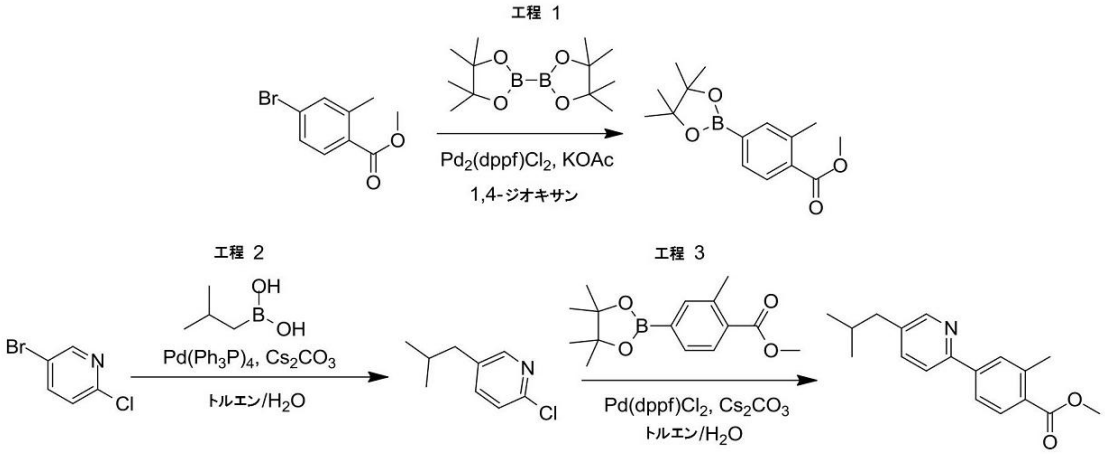
【０６９１】

実施例７９：化合物１７３の合成

【０６９２】

【化１２８】





【０６９３】

工程１：１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の酢酸カリウム（６４９．２ｍｇ、６．５５ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロリド（１５９．７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（１１０８．５ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ）、およびメチル４－ブロモ－２－メチル安息香酸塩（５００．０ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2保護下で４時間１１０°Ｃで撹拌し、乾燥するまで蒸発させた。残留物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）中で取り込みら、水（２０ｍＬｘ２）とブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中１０％の酢酸エチル、Ｒｆ＝０．６）によって精製することで、黄色の油としてメチル２－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸塩（４００ｍｇ、６６．４％の収率）を得た。

【０６９４】

工程２：トルエン（１０ｍＬ）と水（２ｍＬ）中の５－ブロモ－２－クロロピリジン（２００．０ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（１６９３．１ｍｇ、５．２ｍｍｏｌ）、イソブチルボロン酸（１５８．９ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）、およびテトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム（０）（１２０．１ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１６時間１１０°Ｃで撹拌して濾過した。濾液をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬｘ２）で抽出した。結合した有機質層を水（８０ｍＬｘ３）とブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の７．５％のＥｔＯＡｃ）によって精製することで、黄色の油として２－クロロ－５－イソブチルピリジン（１１０ｍｇ、６２．４％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８７２分、$[M+H]^+$＝１６９．８．

【０６９５】

工程３：トルエン（５ｍＬ）と水（１ｍＬ）中の２－クロロ－５－イソブチルピリジン（５０．０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロ

センパラジウムジクロリド（２１．６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、メチル２－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸塩、および炭酸セシウム（２８８．１ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１６時間１１０°Ｃで撹拌した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬｘ２）で抽出した。結合した有機質層を水（２０ｍＬｘ４）とブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油中の７．５％のＥｔＯＡｃ）によって精製することで、黄色の油としてメチル４－（５－イソブチルピリジン－２－イル）－２－メチル安息香酸塩（７４ｍｇ、８８．６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８１６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８３．９．

【０６９６】

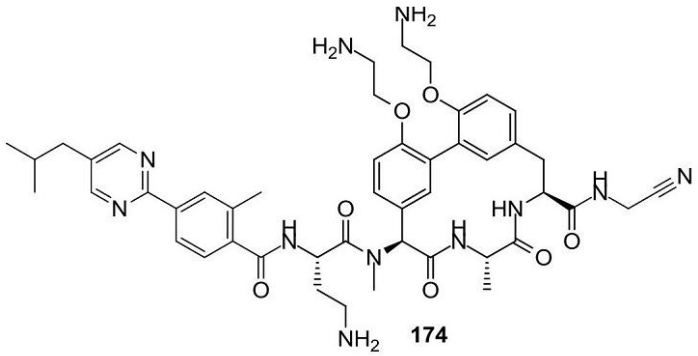
実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１７３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６３９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８９．５．

【０６９７】

実施例８０：化合物１７４の合成

【０６９８】

【化１２９】



174

【０６９９】

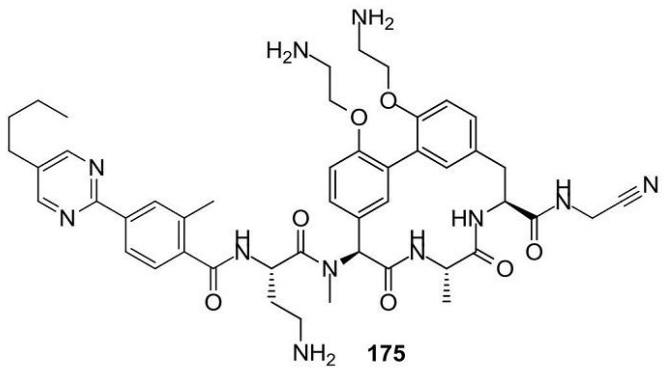
５－ブロモ－２－クロロピリミジンから、実施例７９（化合物１７３）の方法を利用して白色の固形物として化合物１７４（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５５３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９０．９．

【０７００】

実施例８１：化合物１７５の合成

【０７０１】

【化１３０】

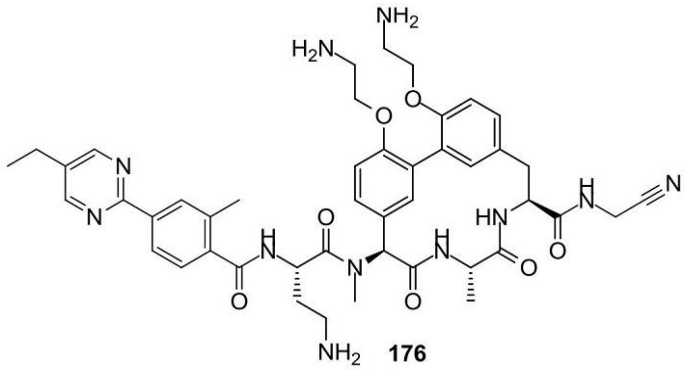


175

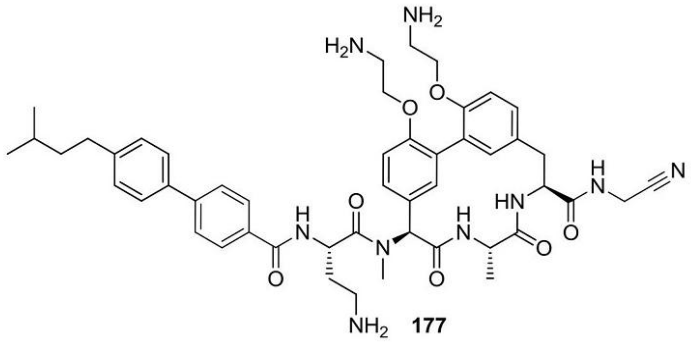
【０７０２】

５－ブロモ－２－クロロピリミジンから、実施例７９（化合物１７３）の方法を利用して白色の固形物として化合物１７５（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９０．５．

【０７０３】
実施例８２：化合物１７６の合成
【０７０４】
【化１３１】

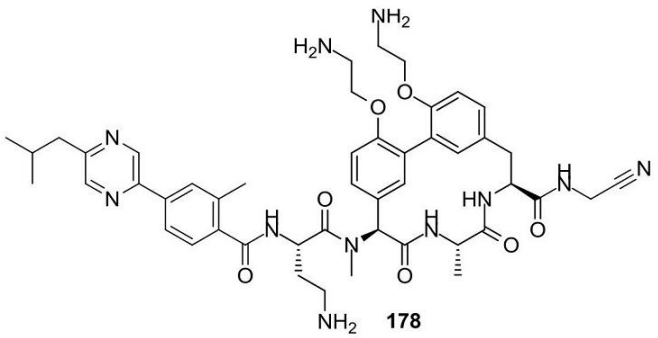


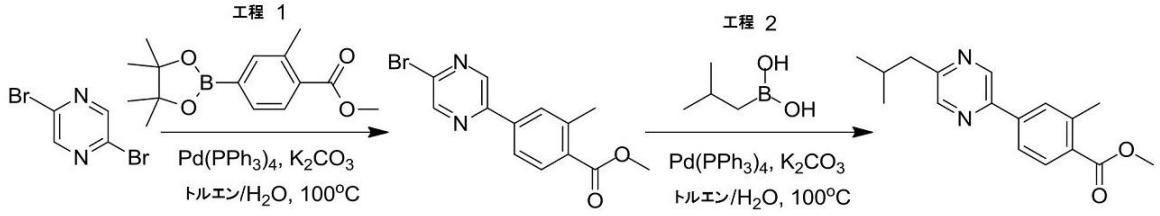
【０７０５】
実施例７９（化合物１７３）の方法を利用して白色の固形物として化合物１７６（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６２６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６２．５．
【０７０６】
実施例８３：化合物１７７の合成
【０７０７】
【化１３２】



【０７０８】
（４－（メトキシカルボニル）フェニル）ボロン酸、１－ブロモ－４－ヨードベンゼン、およびイソペンチルボロン酸から、実施例７９（化合物１７３）の方法を利用して、白色の固形物として化合物１７７（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７８２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８８．５．
【０７０９】
実施例８４：化合物１７８の合成
【０７１０】

【化１３３】





【０７１１】

トルエン（５ｍＬ）と水（１ｍＬ）中の２，５－ジブロモピラジン（２００．０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（３４８．６ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ）、メチル２－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸塩（２３２．２ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）、およびテトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム（０）（９７．２ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１６時間８０°Ｃで撹拌して濾過した。濾液をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬｘ２）で抽出した。結合した有機質層を水（８０ｍＬｘ３）とブライン（８０ｍＬ）で洗浄して、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の７．５％のＥｔＯＡｃ）によって精製することで、白色の固形物としてメチル４－（５－ブロモピラジン－２－イル）－２－メチル安息香酸塩（１５０ｍｇ、５８．１％の収率）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ８．８１（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ）．

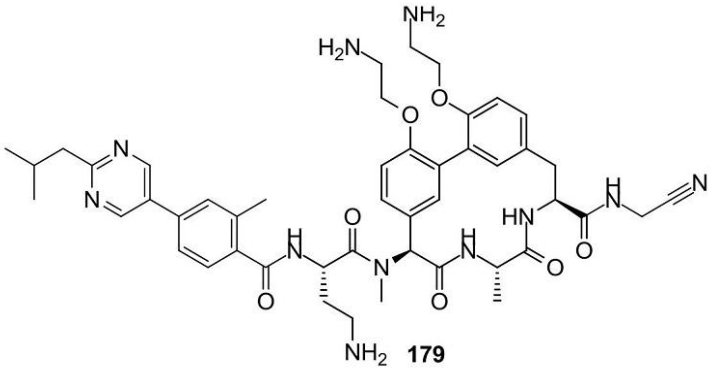
【０７１２】

トルエン（３ｍＬ）と水（０．３ｍＬ）中のイソブチルボロン酸（９９．６ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム（０）（５６．４ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２０２．５ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）、およびメチル４－（５－ブロモピラジン－２－イル）－２－メチル安息香酸塩（１５０．０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１６時間１００°Ｃで撹拌して濾過した。濾液をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬｘ２）で抽出した。結合した有機質層を水（８０ｍＬｘ３）とブライン（８０ｍＬ）で洗浄して、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の９．５％のＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．４）によって精製することで、黄色の油としてメチル４－（５－イソブチルピラジン－２－イル）－２－メチル－安息香酸塩（５２ｍｇ、３７．４％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９５６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８４．９．

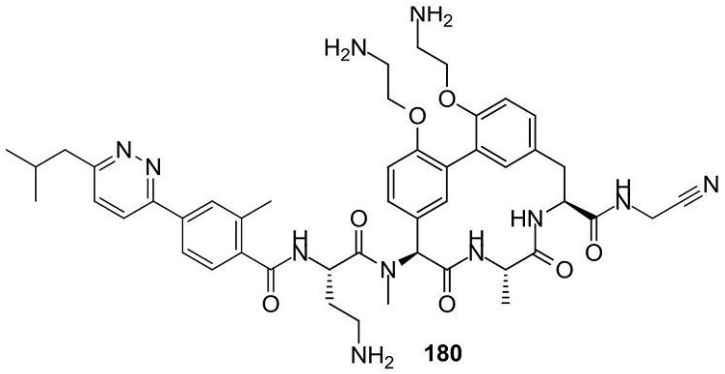
【０７１３】

実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１７８（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６７９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９０．５．

【０７１４】
実施例８５：化合物１７９の合成
【０７１５】
【化１３４】

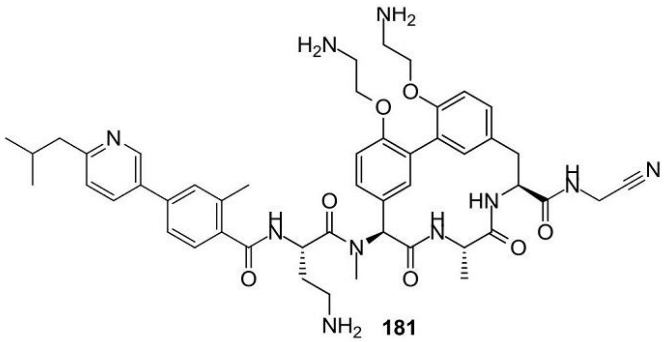


【０７１６】
５－ブロモ－２－クロロピリミジンから、実施例８４（化合物１７８）の方法を利用して白色の固形物として化合物１７９（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６５７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９０．２．
【０７１７】
実施例８６：化合物１８０の合成
【０７１８】
【化１３５】



【０７１９】
３，６－ジブロモピリダジンから、実施例８４（化合物１７８）の方法を利用して白色の固形物として化合物１８０（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６３３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９０．４．
【０７２０】
実施例８７：化合物１８１の合成
【０７２１】

【化１３６】



181

【０７２２】

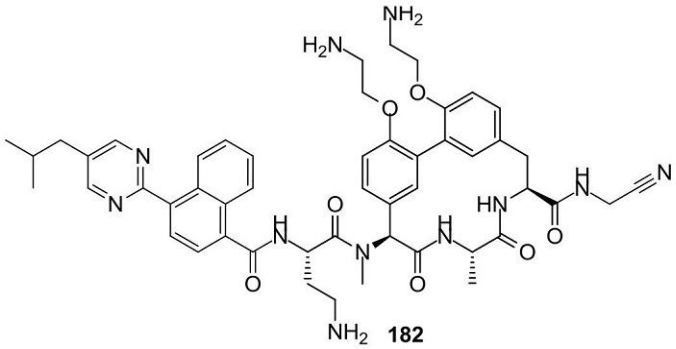
実施例８４（化合物１７８）の方法を利用して白色の固形物として化合物１８１（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５０３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８９．４．

【０７２３】

実施例８８：化合物１８２の合成

【０７２４】

【化１３７】



182

【０７２５】

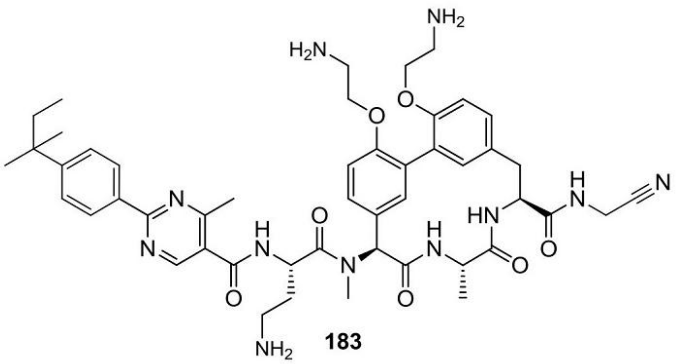
２－クロロ－５－イソブチルピリミジンとメチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－ナフトアートから、実施例７９（化合物１７３）の方法を利用して、白色の固形物として化合物１８２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５９６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２６．３．

【０７２６】

実施例８９：化合物１８３の合成

【０７２７】

【化１３８】



183

【０７２８】

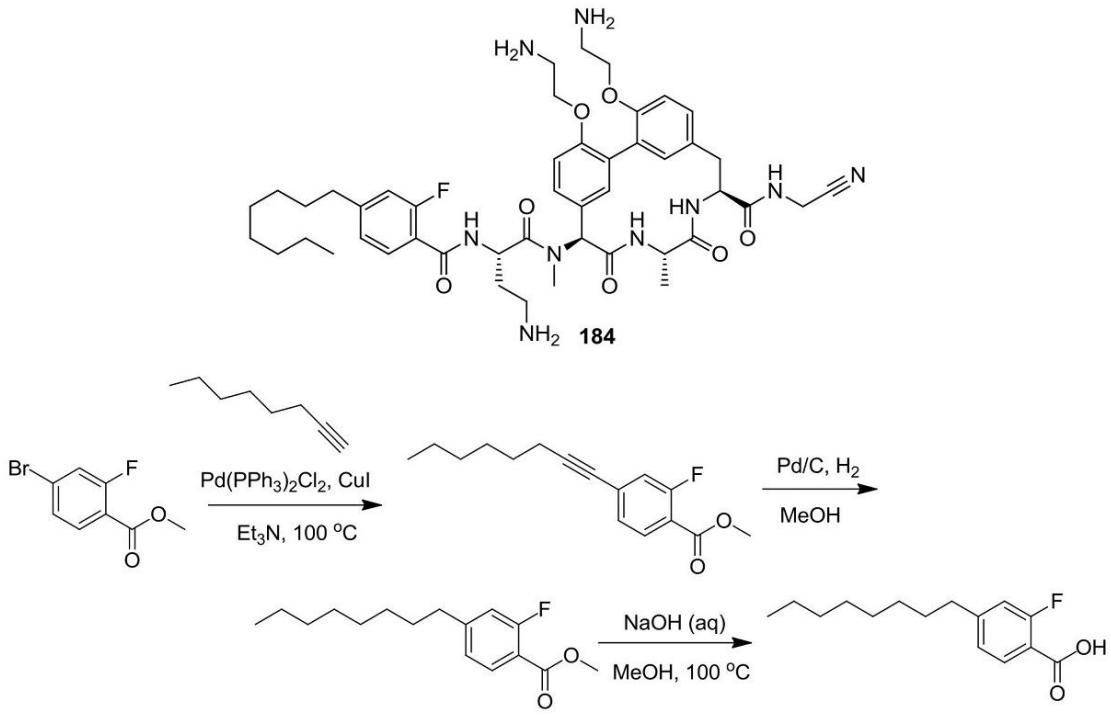
４，４，５，５－テトラメチル－２－（４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）フェニル）－１，３，２－ジオキサボロランから、実施例４７（化合物１４１）の方法を利用して、白色の固形物として化合物１８３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０５．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ　８．７９　（ｓ，　１Ｈ），　８．５２　（ｂｒ　ｓ，　３Ｈ），　８．３８　（ｄ，　Ｊ＝８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．５０　（ｄ，　Ｊ＝８．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３３－７．３０　（ｍ，　１Ｈ），　７．２２　（ｄ，　Ｊ＝８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１８　（ｄ，　Ｊ＝８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ＝８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９０　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　６．８０　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　６．３９　（ｓ，　１Ｈ），　５．１９－５．１７　（ｍ，　１Ｈ），　４．８２－４．７５　（ｍ，　１Ｈ），　４．２０－４．１３　（ｍ，　７Ｈ），　３．１５－３．０５　（ｍ，　８Ｈ），　２．９５　（ｓ，　３Ｈ），　２．７０　（ｓ，　３Ｈ），　２．３０－２．１０　（ｍ，　２Ｈ），　１．７４　（ｑ，　Ｊ＝７．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．３６　（ｓ，　６Ｈ），　１．３０－１．２０　（ｍ，　３Ｈ），　０．７１　（ｔ，　Ｊ＝７．６　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【０７２９】

実施例９０：化合物１８４の合成

【０７３０】

【化１３９】



【０７３１】

アセチレンの芳香族ハロゲン化物への薗頭カップリング、および、その後のアルキンの還元とエステルの加水分解が記載されており、一般法８と呼ばれる。トリエチルアミン（９．８３ｍＬ、７０．９ｍｍｏｌ）中のメチル４－ブロモ－２－フルオロ安息香酸塩（５００．０ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）、オクター１－イン（７０２．９ｍｇ、６．４４ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（７５．３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、および銅（Ｉ）ヨウ化物（２０．４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下で２時間１００°Ｃで撹拌した。ＬＣＭＳ　（５－９５ＡＢ／１．５ｍｉｎ）：t_R＝１．００６分、　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　２６２．９　ｓｈｏｗｅｄ　６０％　ｏｆ　ＤＰ．反応を水（１５ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（３×２５ｍＬ）で抽出した。結合した有機抽出物をブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、無水のNa_2

SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の５％の酢酸エチルで溶出、Ｒｆ＝０．５）によって精製することで、茶色の固形物としてメチル２－フルオロ－４－（オクター１－イン－１－イル）安息香酸塩（５５０ｍｇ、９７．７％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ＿１．５ｍｉｎ）：t_R＝１．００６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$２６２．９．

【０７３２】

メタノール（２５ｍＬ）中のメチル２－フルオロ－４－（オクター１－イン－１－イル）安息香酸塩（５５０．０ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）の溶液に、炭素（１１１．５６ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）上の１０％パラジウムを加えた。混合物を１６時間水素（４０ｐｓｉ）下で３０°Ｃで撹拌した。反応物をシーライトのパッドによって濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（１００：１から１０：１までの石油エーテル／酢酸エチルで溶出）によって精製することで、黄色の固形物としてメチル２－フルオロ－４－安息香酸オクチル（５００ｍｇ、８９．５％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ＿１．５ｍｉｎ）：t_R＝１．０３３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$２６６．

【０７３３】

メタノール（５ｍＬ）中のメチル２－フルオロ－４－安息香酸オクチル（５００．０ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）の溶液に、水（５ｍＬ）中のＮａＯＨ（１０００．０ｍｇ、２５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２時間１００°Ｃで撹拌し、室温に冷まし、ｐＨ＝３－４になるまで塩酸（１．０Ｍ）を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した（３×３０ｍＬ）。結合した有機抽出物をブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮することで、黄色の固形物として２－フルオロ－４－安息香酸オクチル（４５０ｍｇ、９５％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ７．９４（ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝１２．０ Ｈｚ，１Ｈ），２．６６（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，２Ｈ），１．６５－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．３１－１．２８（ｍ，１０Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７３４】

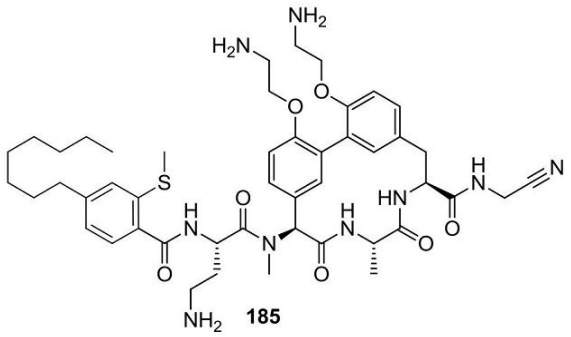
２－フルオロ－４－安息香酸オクチルから、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１８４（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７７５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７２．４．

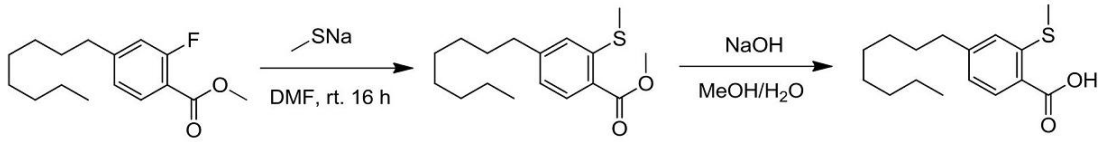
【０７３５】

実施例９１：化合物１８５の合成

【０７３６】

【化１４０】





【０７３７】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中のナトリウムチオメトキシド（４５．３ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）の溶液に、メチル２－フルオロ－４－安息香酸オクチル（８６．０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１６時間２０°Ｃで撹拌した。混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。結合した有機質層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の１０％のＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．７）によって精製することで、黄色の油としてメチル２－（メチルチオ）－４－安息香酸オクチル（３０ｍｇ、３１．６％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ ７．９０ （ｄ， Ｊ＝８．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．０３ （ｓ， １Ｈ），６．９５ （ｄ， Ｊ＝８．０ Ｈｚ， １Ｈ），３．８８ （ｓ， ３Ｈ），２．６２ （ｔ， Ｊ＝７．６ Ｈｚ， ２Ｈ），２．４５ （ｓ， ３Ｈ），１．６９－１．５６ （ｍ， ２Ｈ），１．２７ （ｍ， １０Ｈ），０．８６ （ｔ， Ｊ＝６．６ Ｈｚ， ３Ｈ）．

【０７３８】

一般法５（実施例５）に従って、メチル２－（メチルチオ）－４－安息香酸オクチル（３０．０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）をＬｉＯＨで加水分解することで、黄色の固形物として粗製の２－（メチルチオ）－４－安息香酸オクチル（２２ｍｇ、７７％の収率）を得た。

【０７３９】

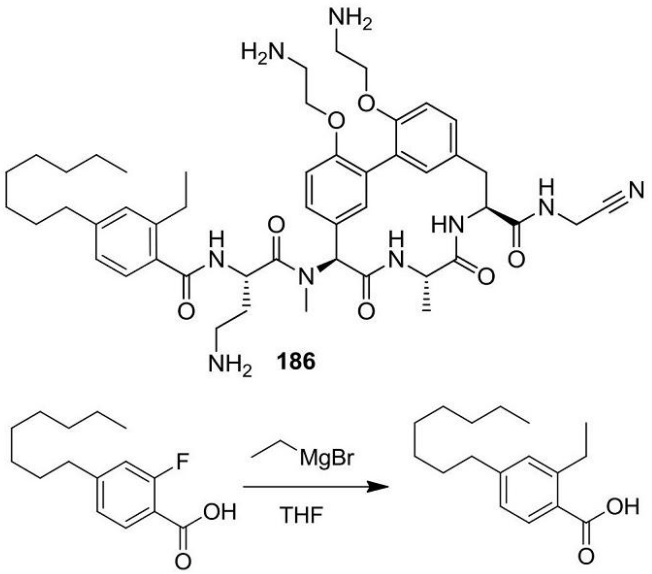
２－（メチルチオ）－４－安息香酸オクチルから、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１８５（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６７６分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９００．４．

【０７４０】

実施例９２：化合物１８６の合成

【０７４１】

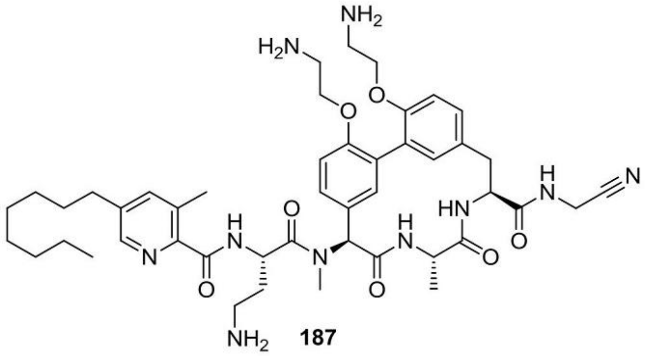
【化１４１】



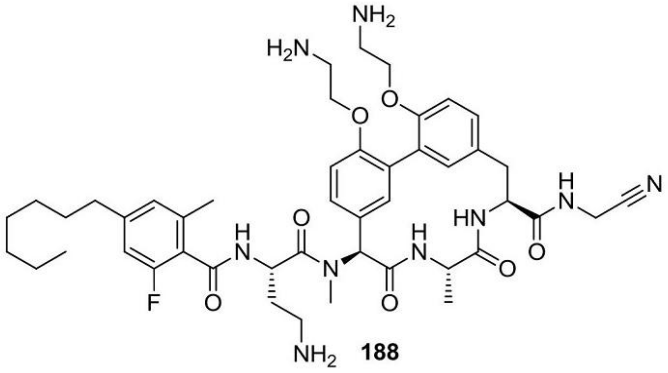
【０７４２】

テトラヒドロフラン（３ ｍＬ）中の２－フルオロ－４－安息香酸オクチル（１２０．０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｅｔ$_{2}$Ｏ（３Ｍ）中のエチルマグネシウム臭化物（０．５５ｍＬ、１．６６ｍｍｏｌ）を０°Ｃで液滴で加えた。混合物を１６時間１５°Ｃで撹拌した。反応を水（２ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。結合した有機質層を飽和したブライン（１５ｍＬｘ３）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の２０％酢酸エチル、Ｒｆ＝０．５）によって精製することで、白色の固形物として２－エチル－４－安息香酸オクチル（７０ｍｇ、５６．１％の収率）を得た。

【０７４３】
２－エチル－４－安息香酸オクチルから、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物１８６（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７８７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８２．５．
【０７４４】
実施例９３：化合物１８７の合成
【０７４５】
【化１４２】

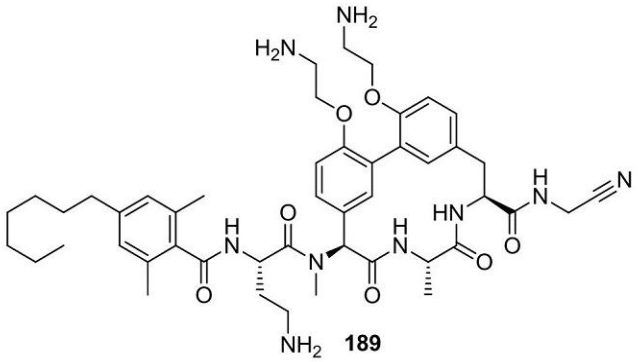


【０７４６】
実施例９０（１８４を合成する）からの方法を使用して３－メチル－５－ピコリン酸オクチルを調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５０．０．
【０７４７】
３－メチル－５－ピコリン酸オクチルから、実施例９０（化合物１８４）の方法を利用して白色の固形物として化合物１８７（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６５８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６９．６．
【０７４８】
実施例９４：化合物１８８の合成
【０７４９】
【化１４３】



【０７５０】
実施例９０（化合物１８４）の方法を利用して白色の固形物として化合物１８８（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６１４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７２．７．
【０７５１】
実施例９５：化合物１８９の合成
【０７５２】

【化１４４】



189

【０７５３】

実施例９０（化合物１８４）からの方法を使用して、無色の油として、４－ヘプチル－２，６－ジメチル安息香酸を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　６．７６　（ｓ，　２Ｈ），　２．４４（ｔ，　Ｊ＝７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），２．２７（ｓ，　６Ｈ），１．５５－１．４５（ｍ，　２Ｈ），１．３０－１．１５（ｍ，　８Ｈ），　０．８１６（ｔ，　Ｊ＝５．８Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７５４】

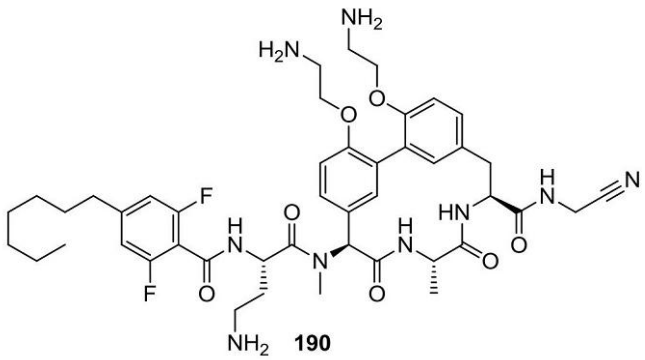
４－ヘプチル－２，６－ジメチル安息香酸から、実施例９０（化合物１８４）の方法を利用して白色の固形物として化合物１８９（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．７７６分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８６９．４．

【０７５５】

実施例９６：化合物１９０の合成

【０７５６】

【化１４５】



190

【０７５７】

実施例９０（化合物１８４）からの方法を使用して、無色の固形物として、２，６－ジフルオロ－４－ヘプチル安息香酸を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．８７３分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５７．９．

【０７５８】

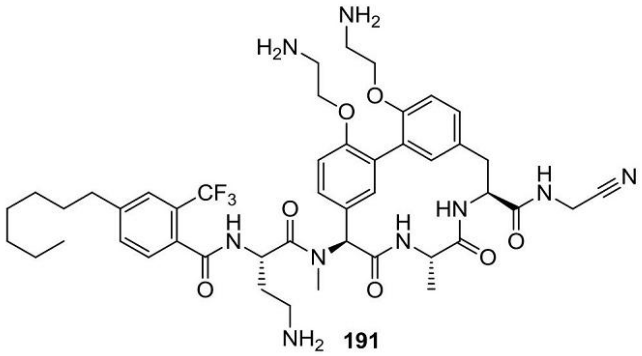
２，６－ジフルオロ－４－ヘプチル安息香酸から、実施例９０（化合物１８４）の方法を利用して白色の固形物として化合物１９０（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．６３６分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８７６．４．

【０７５９】

実施例９７：化合物１９１の合成

【０７６０】

【化１４６】



191

【０７６１】

実施例９０（化合物１８４）からの方法を使用して、茶色の固形物として、４－ヘプチル－２－（トリフルオロメチル）安息香酸を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ　７．７３　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６１　（ｓ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．８９　（ｓ，　３Ｈ），　２．７４　（ｔ，　Ｊ＝７．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．７０－１．６０　（ｍ，　２Ｈ），　１．４０－１．２０　（ｍ，　８Ｈ），　０．９０　（ｔ，　Ｊ＝６．８　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【０７６２】

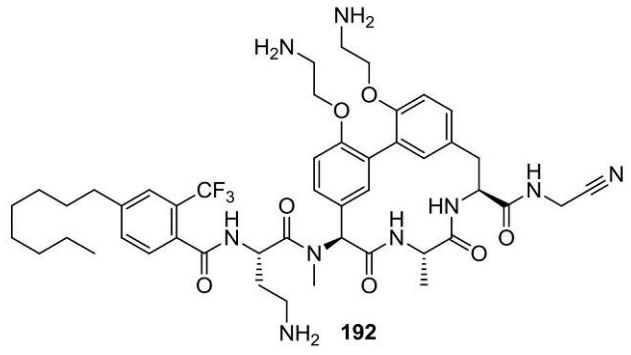
４－ヘプチル－２－（トリフルオロメチル）安息香酸から、実施例９０（化合物１８４）の方法を利用して白色の固形物として化合物１９１（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６４０分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９０８．７．

【０７６３】

実施例９８：化合物１９２の合成

【０７６４】

【化１４７】



192

【０７６５】

実施例９０（化合物１８４）からの方法を使用して、黄色の固形物として、４－オクチル－２－（トリフルオロメチル）安息香酸を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ　７．７６　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５９　（ｓ，　１Ｈ），　７．５１　（ｄ，　Ｊ＝７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．７４　（ｔ，　Ｊ＝７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．７０－１．６０　（ｍ，　２Ｈ），　１．４０－１．２０　（ｍ，　１０Ｈ），　０．９０　（ｔ，　Ｊ＝７．０　Ｈｚ，　３Ｈ）．

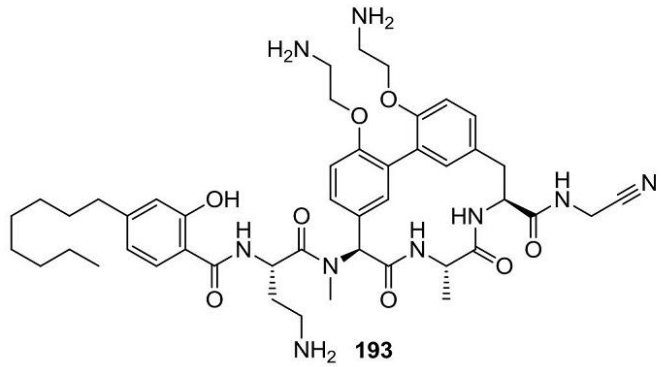
【０７６６】

実施例９０（化合物１８４）の方法を利用して白色の固形物として化合物１９２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６６４分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９２２．４．

実施例９９：化合物１９３の合成

【０７６７】

【化１４８】



【０７６８】

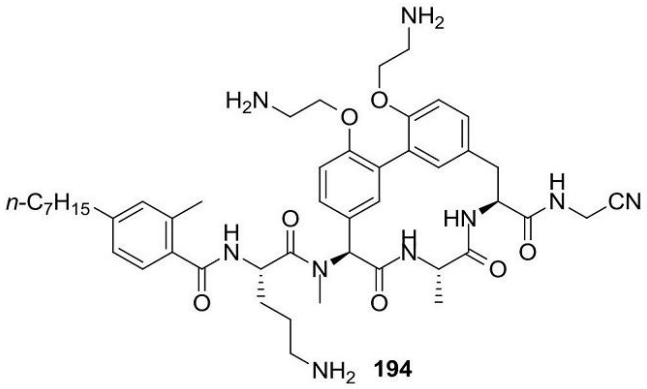
実施例９０（化合物１８４）の方法を利用して白色の固形物として化合物１９３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６３７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７１．３．

【０７６９】

実施例１００：化合物１９４の合成

【０７７０】

【化１４９】



【０７７１】

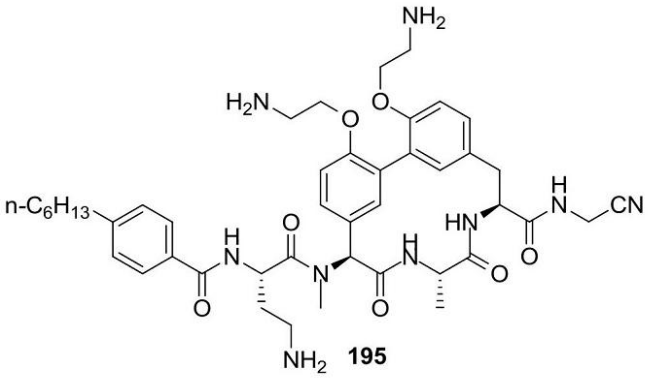
実施例９０（化合物１８４）の方法を利用して白色の固形物（４２．７ｍｇ）として化合物１９４（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６３３、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６８．５．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）－　８．５１　（ｂｒｓ，　２Ｈ，　ＨＣＯＯＨ），　７．３６－７．２７　（ｍ，　２Ｈ），　７．２４　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１７　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１３－７．０６　（ｍ，　３Ｈ），　６．９０　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．８３　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．４２　（ｓ，　１Ｈ），　５．０４－５．００　（ｍ，　１Ｈ），　４．８１－４．７７　（ｍ，　２Ｈ），　４．２７－４．１５　（ｍ，　４Ｈ），　４．２０　（ｓ，　２Ｈ），　３．３６－３．３０　（ｍ，　１Ｈ），　３．２２－３．１０　（ｍ，　５Ｈ），　３．０５－２．９３　（ｍ，　２Ｈ），　２．９９　（ｓ，　３Ｈ），　２．６１　（ｔ，　Ｊ＝７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．４５　（ｓ，　３Ｈ），　２．０３－１．９５　（ｍ，　２Ｈ），　１．９０－１．８０　（ｍ，　３Ｈ），　１．６５－１．５８　（ｍ，　２Ｈ），　１．４０－１．２５　（ｍ，　１０Ｈ），　０．９０　（ｔ，　Ｊ＝６．４　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【０７７２】

実施例１０１：化合物１９５の合成

【０７７３】

【化１５０】



【０７７４】

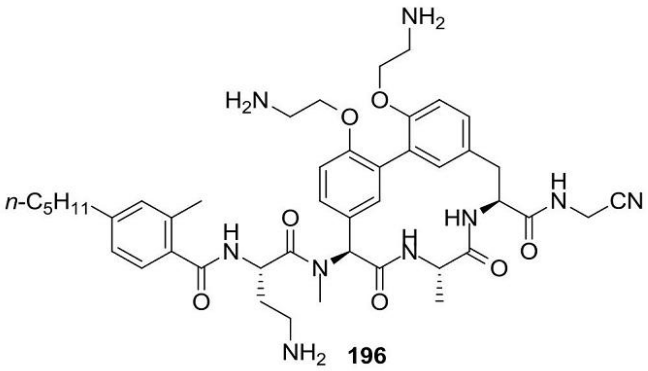
実施例９０（化合物１８４）の方法を利用して白色の固形物として化合物１９５（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５９０、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２６．４．

【０７７５】

実施例１０２：化合物１９６の合成

【０７７６】

【化１５１】



【０７７７】

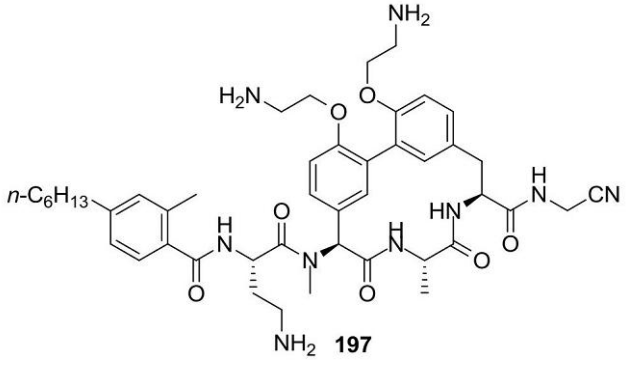
実施例９０（化合物１８４）の方法を利用して白色の固形物として化合物１９６（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０４、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２６．５．

【０７７８】

実施例１０３：化合物１９７の合成

【０７７９】

【化１５２】



【０７８０】

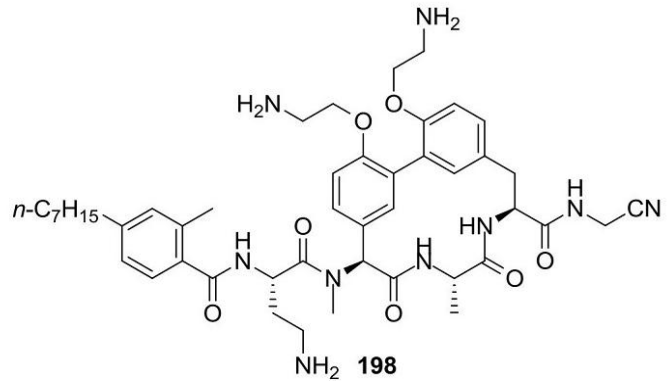
実施例９０（化合物１８４）の方法を利用して白色の固形物として化合物１９７（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５８４、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８４０．５．

【０７８１】

実施例１０４：化合物１９８の合成

【０７８２】

【化１５３】



【０７８３】

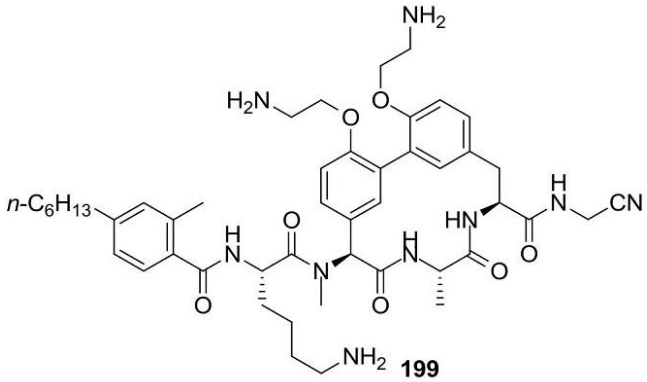
実施例９０（化合物１８４）の方法を利用して白色の固形物として化合物１９８（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５３、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８５４．４．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）－　８．４９　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　７．３４　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２６　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１３　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　７．１１　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．９２　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．８３　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．３５　（ｓ，　１Ｈ），　５．１７－５．１４　（ｍ，　２Ｈ），　４．８３－４．８１　（ｍ，　１Ｈ），　４．３０－４．２０　（ｍ，　４Ｈ），　４．２２　（ｓ，　２Ｈ），　３．３２－３．１３　（ｍ，　８Ｈ），　２．９５　（ｓ，　３Ｈ），　２．６４　（ｔ，　Ｊ＝７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．４３　（ｓ，　３Ｈ），　２．４０－２．２５　（ｍ，　１Ｈ），　２．１５－２．０２　（ｍ，　１Ｈ），　１．６４　（ｂｒｓ，　２Ｈ），　１．４０－１．２０　（ｍ，　１１Ｈ），　０．９２　（ｔ，　Ｊ＝６．８　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【０７８４】

実施例１０５：化合物１９９の合成

【０７８５】

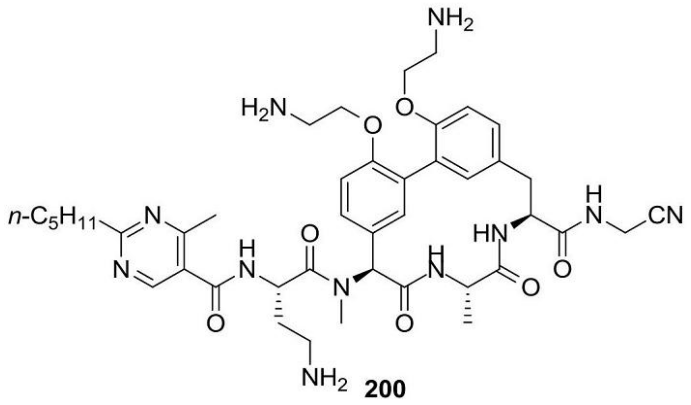
【化１５４】

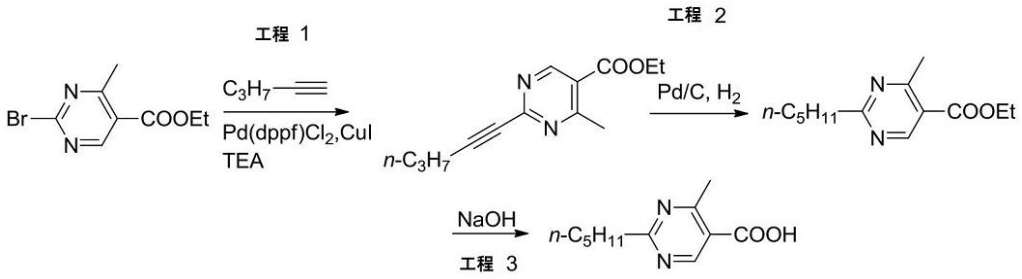


【０７８６】

実施例９０（化合物１８４）の方法を利用して白色の固形物として化合物１９９を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５９６、Ｍ＋Ｈ＋＝８６８．４．

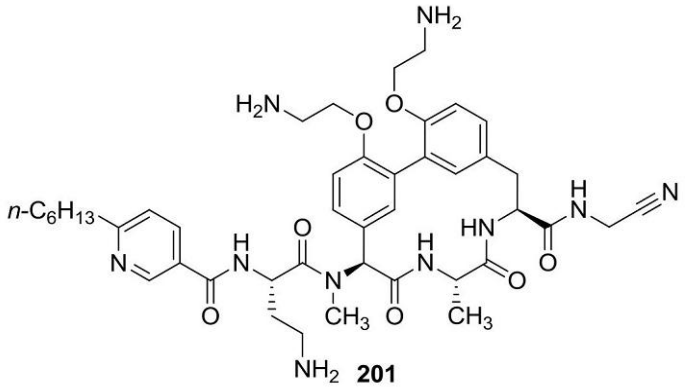
【０７８７】
実施例１０６：化合物２００の合成
【０７８８】
【化１５５】





【０７８９】
工程１－３：エチル２－ブロモ－４－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩から出発して、薗頭カップリング、水素化、およびエステル加水分解の標準的な手順（一般法薗頭）により、黄色の固形物として４－メチル－２－ペンチルピリミジン－５－カルボン酸（１０５ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．９７　（ｓ，　１　Ｈ），　２．８５　（ｄ，　Ｊ＝７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．６９　（ｓ，　３Ｈ），　１．７９－１．７２　（ｍ，　２Ｈ），　１．３２－１．２８　（ｍ，　４Ｈ），　０．８９－０．８３　（ｔ，　Ｊ＝６．８　Ｈｚ，　３Ｈ）．
【０７９０】
実施例９０（化合物１８４）の方法を利用して白色の固形物として化合物２００（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．４９２、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８２８．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）－　８．７０　（ｓ，　１Ｈ），　８．５０　（ｂｒｓ，　２Ｈ，　ＨＣＯＯＨ），　７．３３　（ｄ，　Ｊ＝８．０，　１Ｈ），　７．２６　（ｄ，　Ｊ＝８．０，　１Ｈ），　７．２０　（ｄ，　Ｊ＝８．４，　１Ｈ），　７．１１（ｄ，　Ｊ＝８．４，　１Ｈ），　６．９２　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．８４　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．３９　（ｓ，　１Ｈ），　５．１９－５．１５　（ｍ，　１Ｈ），　４．８０－４．７０　（ｍ，　２Ｈ），　４．２７－４．１８　（ｍ，　４Ｈ），　４．２２　（ｓ，　２Ｈ），　３．３３－３．１２　（ｍ，　９Ｈ），　２．９６　（ｓ，　３Ｈ），　２．９５　（ｔ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．６５　（ｓ，　３Ｈ），　２．２９－２．１９　（ｍ，　１Ｈ），　２．１７－２．０５　（ｍ，　１Ｈ），　１．８６－１．７８　（ｍ，　２Ｈ），　１．４０－１．２５　（ｍ，　７Ｈ），　０．９４　（ｔ，　Ｊ＝６．４　Ｈｚ，　３Ｈ）．
【０７９１】
実施例１０７：化合物２０１の合成
【０７９２】

【化１５６】



201

【０７９３】

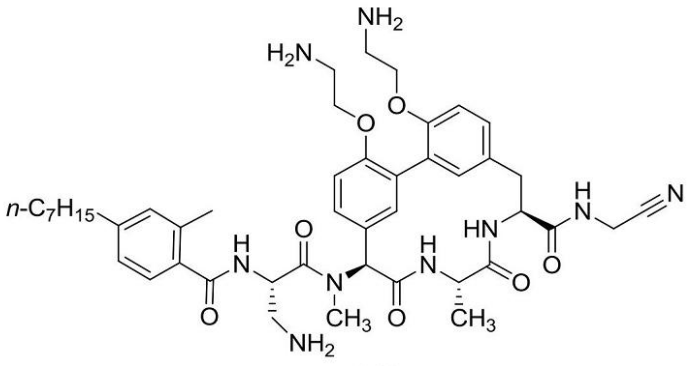
６－ヘキシルニコチン酸から、実施例９０（化合物１８４）の方法を利用して白色の固形物として化合物２０１（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５３７、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２７．３．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）－　８．９２　（ｄ，　Ｊ＝２　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．４８　（ｂｒｓ，　２Ｈ，　ＨＣＯＯＨ），　８．２１　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１７　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ＝８．０Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８８　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．８１　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．３４　（ｓ，　１Ｈ），　５．１８－５．１４　（ｍ，　２Ｈ），　４．８－４．７７　（ｍ，　１Ｈ），　４．２６－４．１０　（ｍ，　４Ｈ），　４．２０　（ｓ，　２Ｈ），　３．３７－３．３３　（ｍ，　１Ｈ），　３．２２－３．１７　（ｍ，　５Ｈ），　３．１４－３．１０　（ｍ，　３Ｈ），　２．８９－２．８５　（ｍ，　４Ｈ），　２．３３－２．２０　（ｍ，　１Ｈ），　２．２０－２．０５　（ｍ，　１Ｈ），　１．７６－１．６０　（ｍ，　３Ｈ），　１．４０－１．２０　（ｍ，　８Ｈ），　０．９１　（ｔ，　Ｊ＝６．６　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【０７９４】

実施例１０８：化合物２０２の合成

【０７９５】

【化１５７】



202

【０７９６】

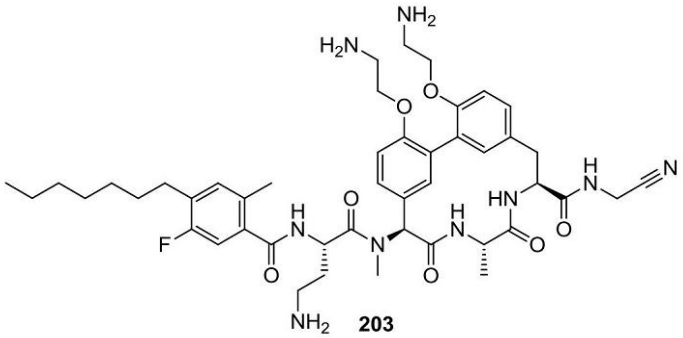
実施例９０（化合物１８４）の方法を利用して白色の固形物として化合物２０２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８４０．５．

【０７９７】

実施例１０９：化合物２０３の合成

【０７９８】

【化１５８】



203

【０７９９】

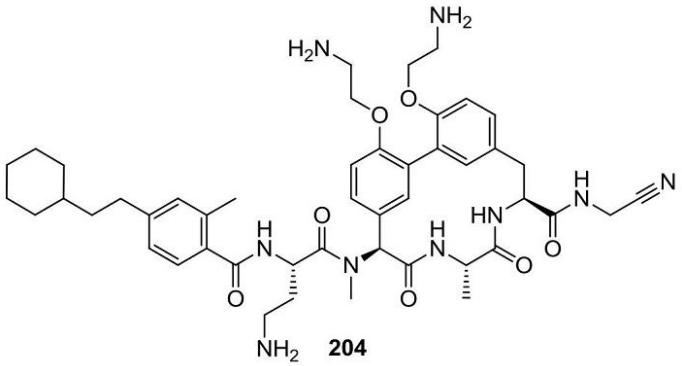
実施例９０（化合物１８４）の方法を利用して白色の固形物として化合物２０３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６４１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７２．４．

【０８００】

実施例１１０：化合物２０４の合成

【０８０１】

【化１５９】



204

【０８０２】

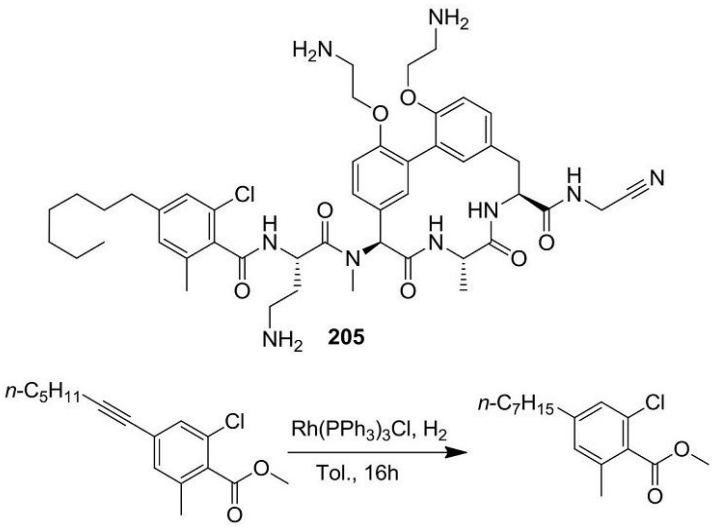
実施例９０（化合物１８４）の方法を利用して白色の固形物として化合物２０４（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６３６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６６．６．

【０８０３】

実施例１１１：化合物２０５の合成

【０８０４】

【化１６０】



【０８０５】

アルキン還元が以下の通り行われたことを除いて、実施例９０（化合物１８４）の方法を利用して化合物２０５（ギ酸塩）を調製した。トルエン（１０ｍＬ）中のメチル２－クロロ－４－（ヘプター１－イン－１－イル）－６－メチル安息香酸塩（２５０．０ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）の溶液に、クロロトリス（トリフェニルフォスフィン）ロジウム（Ｉ）（１２４．５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１６時間６０°Ｃで１５ｐｓｉの水素圧力下で撹拌し、濾過し、蒸発させた。残留物をシリカ上のクロマトグラフィー（石油エーテル中０－５％のＥｔＯＡｃ）によって精製することで、黄色の固形物としてメチル２－クロロ－４－ヘプチル－６－メチル安息香酸塩（２００ｍｇ、７８．９％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ　７．１０　（ｓ，　１Ｈ），　７．０３　（ｓ，　１Ｈ），　３．９０　（ｓ，　３Ｈ），　２．５８　（ｔ，　Ｊ＝７．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．２７　（ｓ，　３Ｈ），　１．６５－１．５５　（ｍ，　２Ｈ），　１．３５－１．２５　（ｍ，　８Ｈ），　０．９０　（ｔ，　Ｊ＝７．０　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【０８０６】

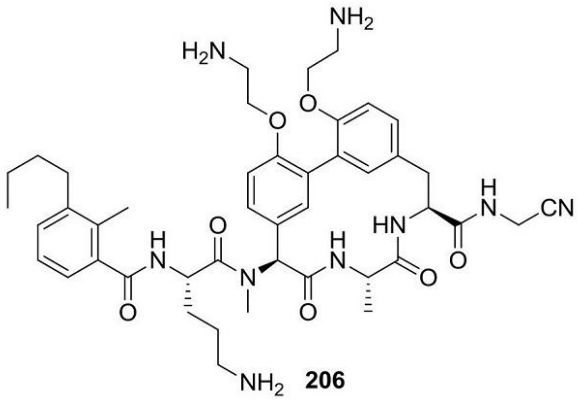
化合物２０５用のデータ：ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６４０分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８８８．５．

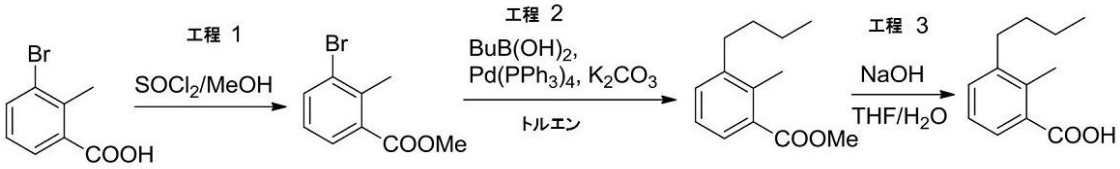
【０８０７】

実施例１１２：化合物２０６の合成

【０８０８】

【化１６１】





【０８０９】

工程１：ＭｅＯＨ（８０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メチル安息香酸（５．０ｇ、２３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＳＯＣｌ$_2$（１１．０ｇ、９３ｍｍｏｌ）を２０°Ｃで加えた。混合物を７０°Ｃで１．５時間撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）によって取り込み、これを飽和したＮａＨＣＯ$_3$とブライン（各々１００ｍＬ）で連続して洗浄した。ＥｔＯＡｃ層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製することで、赤い固形物としてメチル３－ブロモ－２－メチル安息香酸塩（５．３ｇ、９９％の収率）を得た。

【０８１０】

工程２：トルエン（２０ｍＬ）中のメチル３－ブロモ－２－メチル安息香酸塩（５００ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）、ｎ－ブチルボロン酸（８９０ｍｇ、８．７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２５２ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（９０５ｍｇ、６．６ｍｍｏｌ）の溶液を、４時間１００°Ｃで撹拌した。濾過後、濾液をブライン（２０ｍＬｘ３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残留物をＨＰＬＣによって精製することで、無色の油としてメチル３－ブチル－２－メチル安息香酸塩（１２０ｍｇ、２７％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_R$＝０．８７１、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２０６．９．

【０８１１】

工程３：以前に記載された（実施例４７）ＮａＯＨ（一般法ＮａＯＨ）を用いるエステル加水分解方法を、メチル３－ブチル－２－メチル安息香酸塩（１２０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）に適用することで、白色の固形物として３－ブチル－２－メチル安息香酸（１１０ｍｇ、９８％の収率）を得た。

【０８１２】

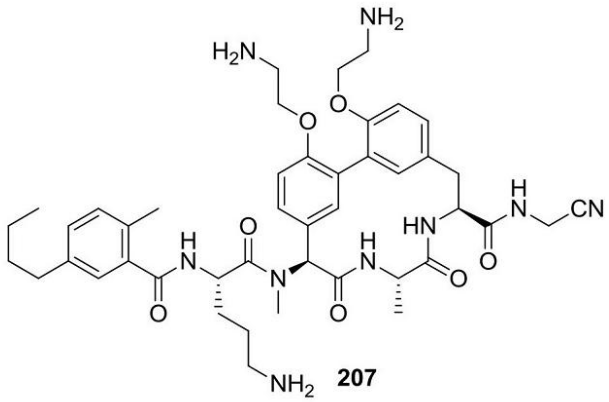
３－ブチル－２－メチル安息香酸から実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物２０６（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_R$＝０．５４１、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２６．３．

【０８１３】

実施例１１３：化合物２０７の合成

【０８１４】

【化１６２】



【０８１５】

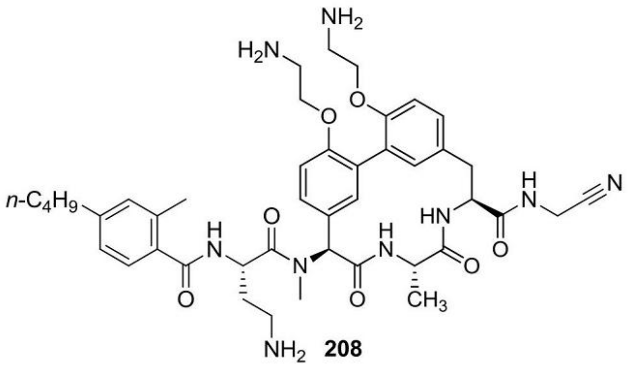
５－ブチル－２－メチル安息香酸から実施例１１２（化合物２０６）の方法を利用して白色の固形物として化合物２０７（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５５４、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２６．２．

【０８１６】

実施例１１４：化合物２０８の合成

【０８１７】

【化１６３】



【０８１８】

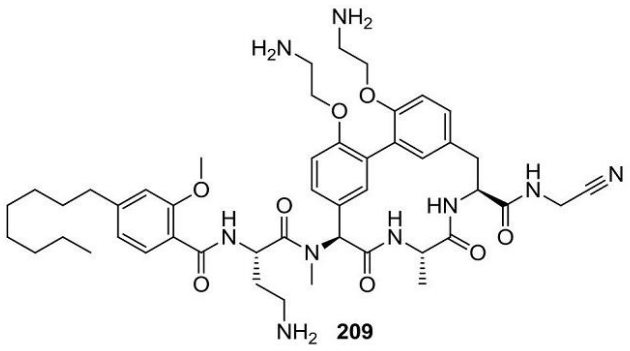
実施例１１２（化合物２０６）の方法を利用して白色の固形物として化合物２０８（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５４６、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８１２．３．

【０８１９】

実施例１１５：化合物２０９の合成

【０８２０】

【化１６４】



【０８２１】

２－メトキシ－４－安息香酸オクチルから、実施例１１２（化合物２０６）の方法を利

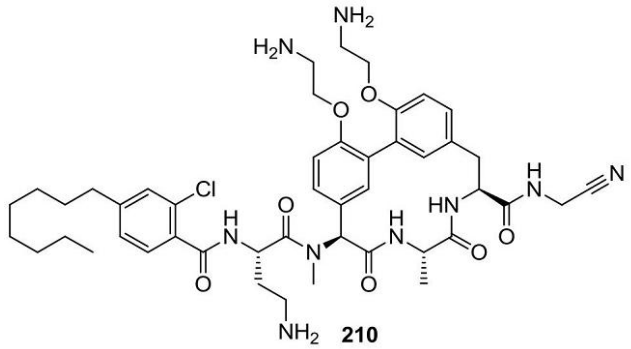
用して白色の固形物として化合物２０９（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７８２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４４２．９．

【０８２２】

実施例１１６：化合物２１０の合成

【０８２３】

【化１６５】



【０８２４】

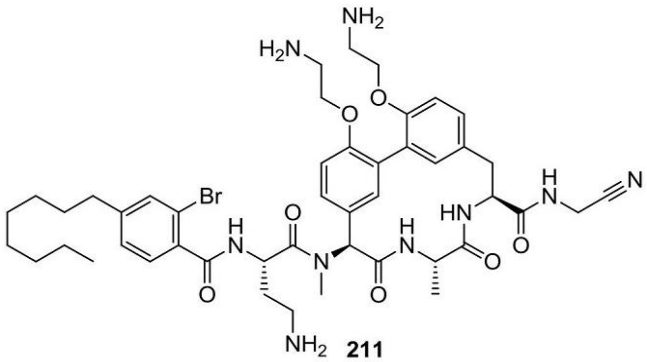
実施例１１２（化合物２０６）の方法を利用して白色の固形物として化合物２１０（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７７２分、［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$＝４４４．８．

【０８２５】

実施例１１７：化合物２１１の合成

【０８２６】

【化１６６】



【０８２７】

化合物２０６（実施例１１２）について記載されたような同様の手順に従って、２－ブロモ－４－ヨード安息香酸から、白色の固形物として２－ブロモ－４－安息香酸オクチル（１８０ｍｇ、０．５７４７ｍｍｏｌ、９４％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ　７．７４　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　（ｓ，　１Ｈ），　７．３０－７．２０　（ｍ，　１Ｈ），　２．６４　（ｔ，　Ｊ＝７．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．６５－１．５５　（ｍ，　２Ｈ），　１．３５－１．２０　（ｍ，　１０Ｈ），　０．９０　（ｔ，　Ｊ＝６．８　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【０８２８】

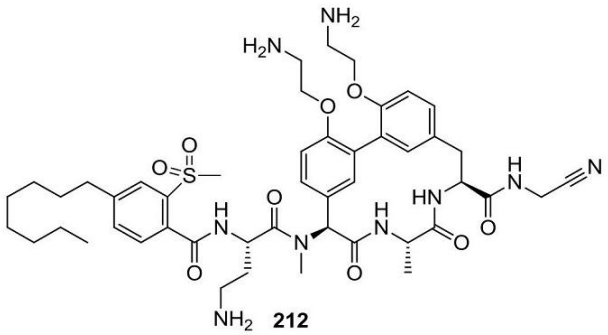
２－ブロモ－４－安息香酸オクチルから、実施例１１２（化合物２０６）の方法を利用して白色の固形物として化合物２１１（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６２６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３２．３．

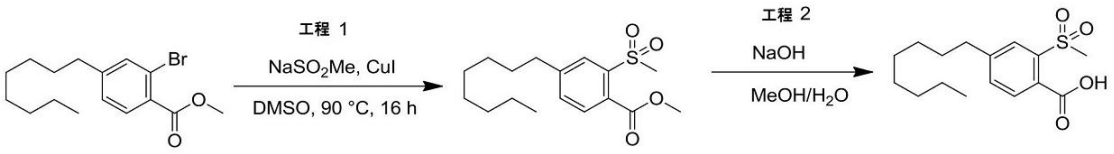
【０８２９】

実施例１１８：化合物２１２の合成

【０８３０】

【化１６７】





【０８３１】

工程１：ジメチルスルホキシド（２ｍＬ）中のメチル２－ブロモ－４－安息香酸オクチル（１００．０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、銅（Ｉ）ヨウ化物（１７４．６ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）とメタンスルフィン酸ナトリウム（９３．６ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2下で１６時間１００°Ｃで撹拌し、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬｘ３）で抽出した。結合した有機質層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の２０％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．３）によって精製することで、白色の固形物としてメチル２－メチルスルホニル－４－安息香酸オクチル（８０ｍｇ、８０．２％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．９５（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），２．７２（ｔ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，２Ｈ），１．７０－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．２０（ｍ，１０Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８３２】

工程２：一般法ＮａＯＨを利用して、メチル２－（メチルスルホニル）－４－安息香酸オクチルから２－（メチルスルホニル）－４－安息香酸オクチルを調製した。

【０８３３】

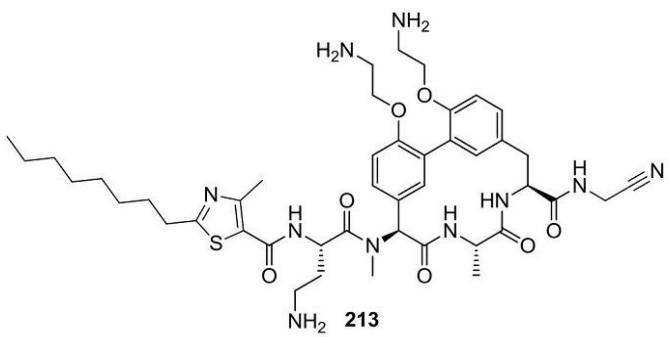
２－（メチルスルホニル）－４－安息香酸オクチルから、実施例１１２（化合物２０６）の方法を利用して白色の固形物として化合物２１２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３２．５．

【０８３４】

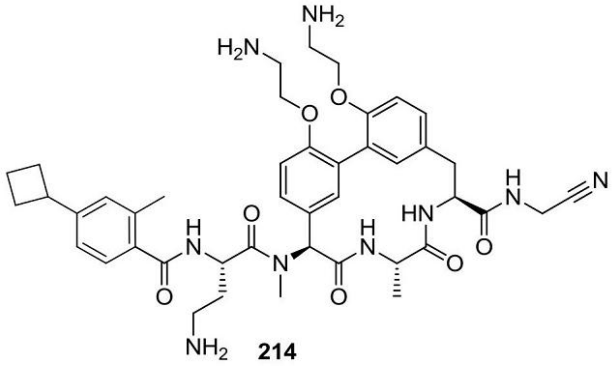
実施例１１９：化合物２１３の合成

【０８３５】

【化１６８】



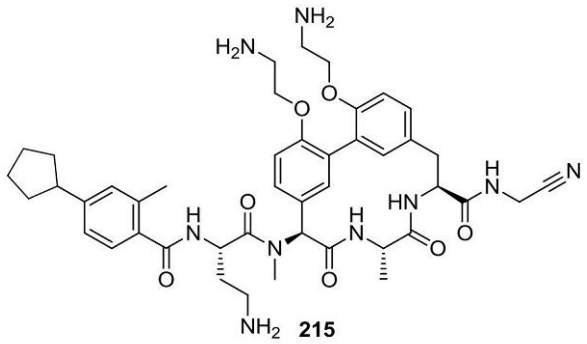
【０８３６】
エチル２－ブロモ－４－メチルチアゾール－５－カルボン酸塩から、実施例１１２（化合物２０６）の方法を利用して、白色の固形物として４－メチル－２－オクチルチアゾール－５－カルボン酸を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　３．１０－　２．９０　（ｍ，　２Ｈ），　２．７４　（ｓ，　３Ｈ），　１．９０－　１．７０　（ｍ，　２Ｈ），　１．４６－　１．２４　（ｍ，　１０Ｈ），　０．８９　（ｔ，　６．６　Ｈｚ，　３Ｈ）．
【０８３７】
実施例１１２（化合物２０６）の方法を利用して白色の固形物として化合物２１３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．７７５分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８７５．６．
【０８３８】
実施例１２０：化合物２１４の合成
【０８３９】
【化１６９】



214

【０８４０】
実施例１１２（化合物２０６）の方法を使用して、白色の固形物として、４－シクロブチル－２－メチル安息香酸を調製した。１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　８．０１　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１４－７．１１　（ｍ，　２Ｈ），　３．５７　（ｐ，　Ｊ＝８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．６５　（ｓ，　３Ｈ），　２．４１－２．３７　（ｍ，　２Ｈ），　２．２０－２．１７　（ｍ，　２Ｈ），　２．１６－２．０７　（ｍ，　１Ｈ），　１．９５－　１．８４　（ｍ，　１Ｈ）．
【０８４１】
４－シクロブチル－２－メチル安息香酸から実施例１１２（化合物２０６）の方法を利用して白色の固形物として化合物２１４（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．６８２分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８１０．７．
【０８４２】
実施例１２１：化合物２１５の合成
【０８４３】

【化１７０】



215

【０８４４】

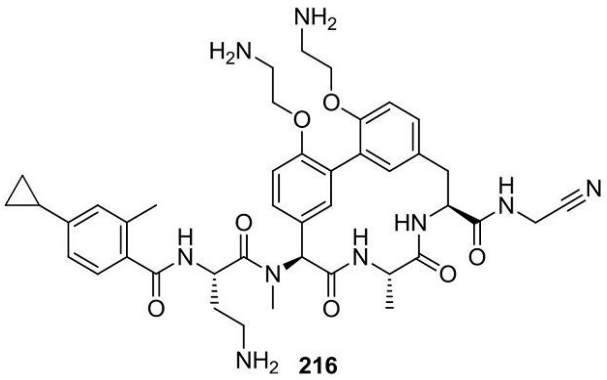
４－シクロペンチル－２－メチル安息香酸から実施例１１２（化合物２０６）の方法を利用して白色の固形物として化合物２１５（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５５０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２４．３．

【０８４５】

実施例１２２：化合物２１６の合成

【０８４６】

【化１７１】



216

【０８４７】

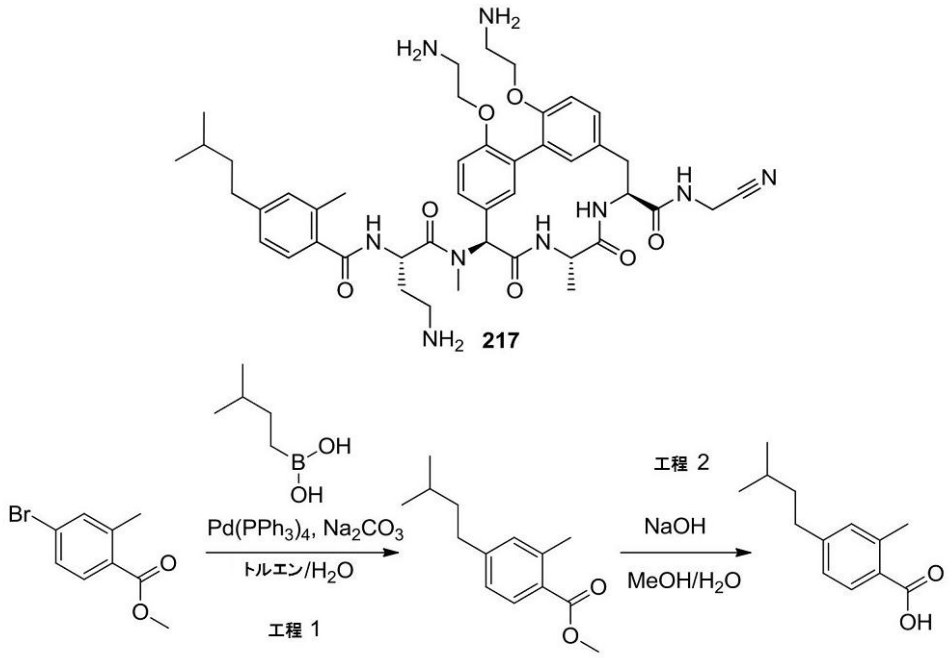
４－シクロプロピル－２－メチル安息香酸から実施例１１２（化合物２０６）の方法を利用して白色の固形物として化合物２１６（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．４７９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７９７．２．

【０８４８】

実施例１２３：化合物２１７の合成

【０８４９】

【化１７２】



【０８５０】

工程１：トルエン（１０ｍＬ）と水（２ｍＬ）中のテトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム（０）（１５１．３ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）の溶液に、３－メチル－１－ブチルボロン酸（７５９．４ｍｇ、６．５５ｍｍｏｌ）、メチル４－ブロモ－２－メチル安息香酸塩（３００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、および炭酸ナトリウム（６９４ｍｇ、６．５５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１１０°Ｃで１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬｘ２）で抽出した。有機質層を結合させ、水（６０ｍＬｘ２）とブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機質層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の５％のＥｔＯＡｃ）によって精製することで、無色の油としてメチル－４－イソペンチル－２－メチル安息香酸塩（２５０ｍｇ、１．１３４８ｍｍｏｌ、８６．６％の収率）を得た。

【０８５１】

工程２：以前に記載されたように（一般法ＮａＯＨ）、メチル４－イソペンチル－２－メチル安息香酸塩（２５０ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を加水分解することで、黄色の固形物として粗製の４－イソペンチル－２－メチル安息香酸（２００ｍｇ、０．９７０ｍｍｏｌ、８５．４％の収率）を得た。

【０８５２】

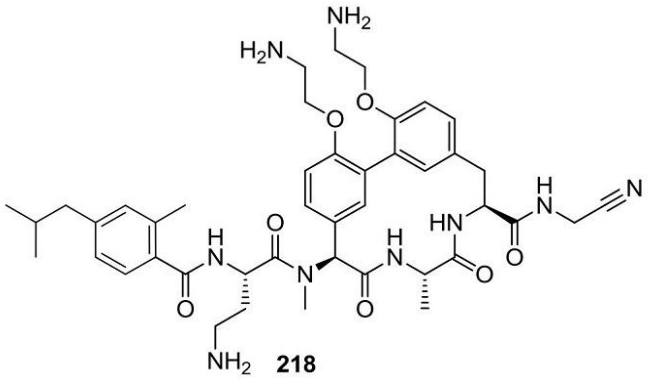
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物２１７（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３２分、$[M+H]^+$＝８２６．５．

【０８５３】

実施例１２４：化合物２１８の合成

【０８５４】

【化１７３】



218

【０８５５】

実施例１１２（化合物２０６）からの方法を使用して、白色の固形物として、４－イソブチル－２－メチル安息香酸を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　８．００　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１４－６．９４　（ｍ，　２Ｈ），　２．６５　（ｓ，　３Ｈ），　２．５０　（ｄ，　Ｊ＝６．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．９５－１．８０　（ｍ，　１Ｈ），　０．９２　（ｄ，　Ｊ＝６．５　Ｈｚ，　６Ｈ）．

【０８５６】

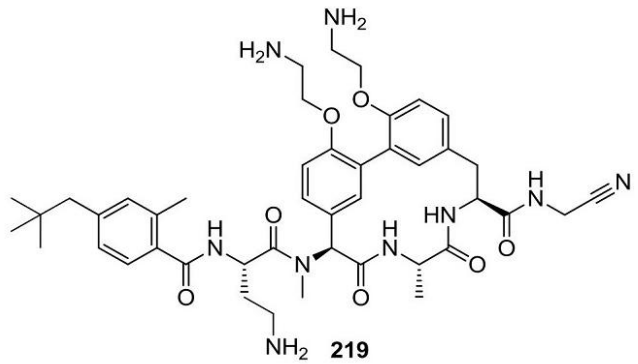
実施例１１２（化合物２０６）の方法を利用して白色の固形物として化合物２１８（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．７０１分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８１２．４．

【０８５７】

実施例１２５：化合物２１９の合成

【０８５８】

【化１７４】



219

【０８５９】

実施例１１２（化合物２０６）からの方法を使用して、白色の固形物として２－メチル－４－ネオペンチル安息香酸を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．８０７分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２０６．８．

【０８６０】

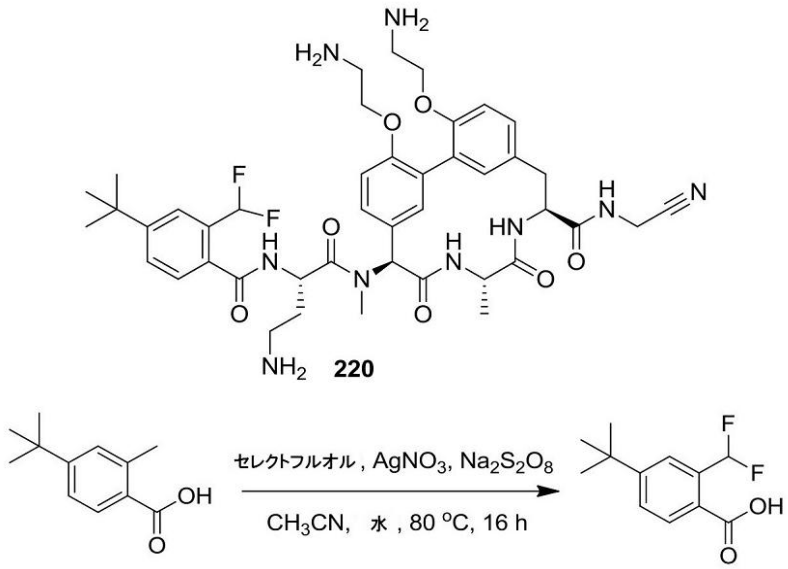
２－メチル－４－ネオペンチル安息香酸から、実施例１１２（化合物２０６）の方法を利用して白色の固形物として化合物２１９（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．５７３分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８２６．３．

【０８６１】

実施例１２６：化合物２２０の合成

【０８６２】

【化１７５】



【０８６３】

ドライアイスアセトン浴中のアセトニトリル（４ｍＬ）と水（４ｍＬ）中の４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－メチル－安息香酸（１９２．０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、過硫酸ナトリウム（１．１９ｇ、４．９９ｍｍｏｌ）、およびセレクトフルオル（１．７７ｇ、４．９９ｍｍｏｌ）の脱気した混合物に、硝酸銀（１７．０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物は３回の凍結ポンプ解凍サイクルによって脱気し、１６時間８０°Ｃで加熱した。水（１０ｍＬ）を加え、混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬｘ２）で抽出した。結合した有機質層を濃縮し、残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ／ＨＯＡｃ　２／１／０．０１、Ｒｆ＝０．３）によって精製することで、白色の固形物として４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（ジフルオロメチル）安息香酸（７５ｍｇ、３２．９％の収率）を得た。

【０８６４】

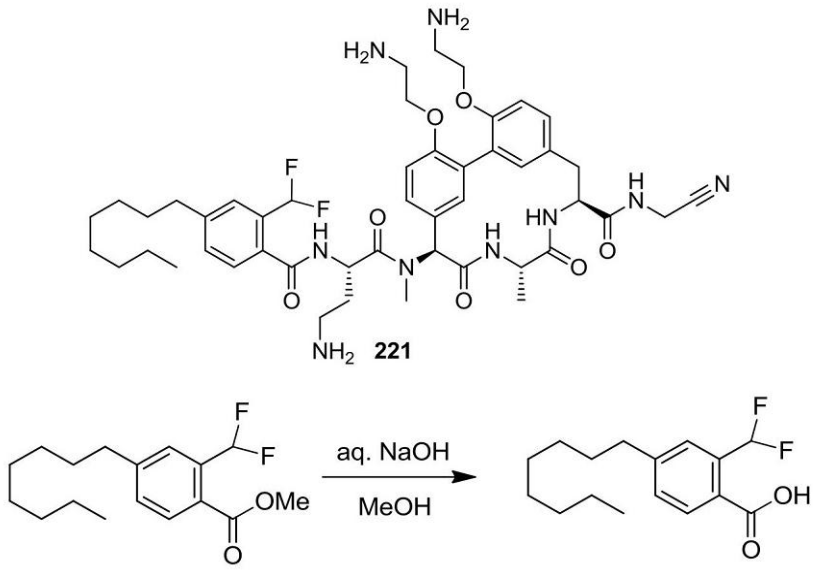
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物２２０（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５９３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８４８．３．

【０８６５】

実施例１２７：化合物２２１の合成

【０８６６】

【化１７６】



【０８６７】

実施例１２６（化合物２２０）と実施例１１２（化合物２０６）に記載されるような同様の手順に従って、無色の油として、メチル２－（ジフルオロメチル）－４－安息香酸オクチルを調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．９４　（ｄ，　Ｊ＝７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６１　（ｓ，　１Ｈ），　７．５２　（ｔ，　Ｊ＝５５．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９０　（ｓ，　３Ｈ），　２．６８　（ｔ，　Ｊ＝７．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．６４－１．５８　（ｍ，　２Ｈ），　１．４０－１．１０　（ｍ，　１０Ｈ），　０．８６　（ｔ，　Ｊ＝６．６　Ｈｚ，　３Ｈ）．以前に記載されたように（一般法ＮａＯＨ）、メチル２－（ジフルオロメチル）－４－安息香酸オクチルを加水分解することで、２－（ジフルオロメチル）－４－安息香酸オクチルを得た。

【０８６８】

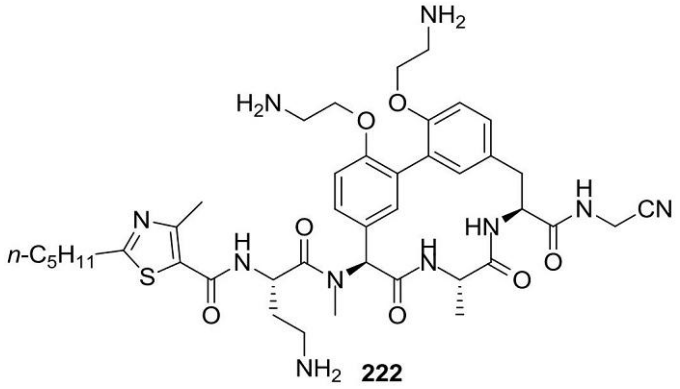
実施例１２６（化合物２２０）と実施例１１２（化合物２０６）の方法を利用して、白色の固形物として化合物２２１（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７８０分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９０４．８．

【０８６９】

実施例１２８：化合物２２２の合成

【０８７０】

【化１７７】



222

【０８７１】

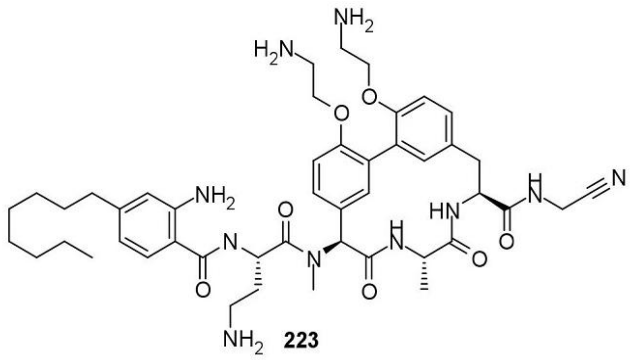
４－メチル－２－ペンチルチアゾール－５－カルボン酸から、実施例１１２（化合物２０６）の方法を利用して白色の固形物として化合物２２２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６４３、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８３３．５．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）－８．４９　（ｂｒｓ，　２Ｈ，　ＨＣＯＯＨ），　７．３３　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２７　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１９　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１１　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９１　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．８４　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．３４　（ｓ，　１Ｈ），　５．１２－５．０９　（ｍ，　１Ｈ），　４．８２－４．８１　（ｍ，　２Ｈ），　４．２８－４．２０　（ｍ，　４Ｈ），　４．２１　（ｓ，　２Ｈ），　３．３５－３．２５　（ｍ，　１Ｈ），　３．２２－３．０９　（ｍ，　７Ｈ），　３．０３　（ｔ，　Ｊ＝７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．９０　（ｓ，　３Ｈ），　２．６４　（ｓ，　３Ｈ），　２．３１－２．２５　（ｍ，　１Ｈ），　２．１５－２．１１　（ｍ，　１Ｈ），　１．８４－１．８０　（ｍ，　２Ｈ），　１．４２－１．３７　（ｍ，　７Ｈ），　０．９８　（ｔ，　Ｊ＝６．８　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【０８７２】

実施例１２９：化合物２２３の合成

【０８７３】

【化１７８】



223

【０８７４】

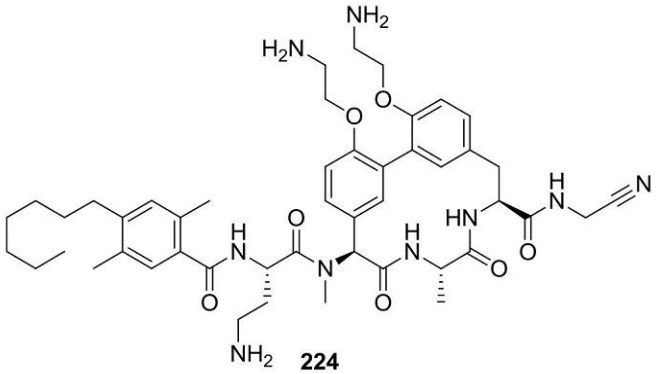
実施例１１２（化合物２０６）の方法を利用して白色の固形物として化合物２２３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６９．６．

【０８７５】

実施例１３０：化合物２２４の合成

【０８７６】

【化１７９】



224

【０８７７】

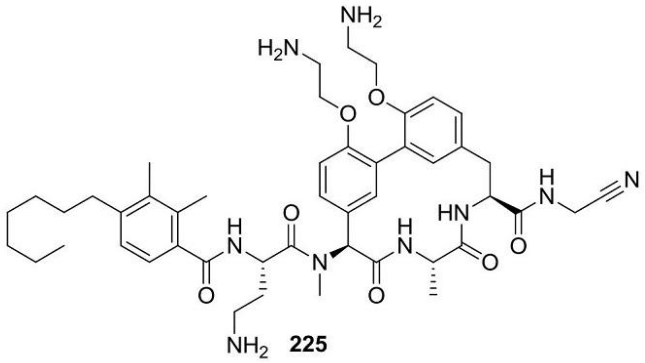
実施例１１２（化合物２０６）の方法を利用して白色の固形物として化合物２２４（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６８．４．

【０８７８】

実施例１３１：化合物２２５の合成

【０８７９】

【化１８０】



225

【０８８０】

実施例１１２（化合物２０６）の方法を利用して白色の固形物として化合物２２５（ギ

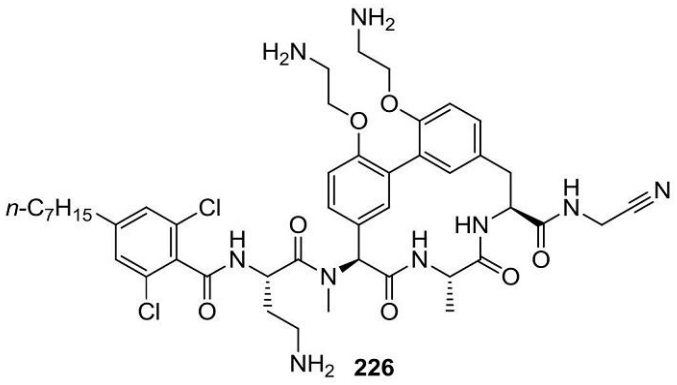
酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６９．５．

【０８８１】

実施例１３２：化合物２２６の合成

【０８８２】

【化１８１】



【０８８３】

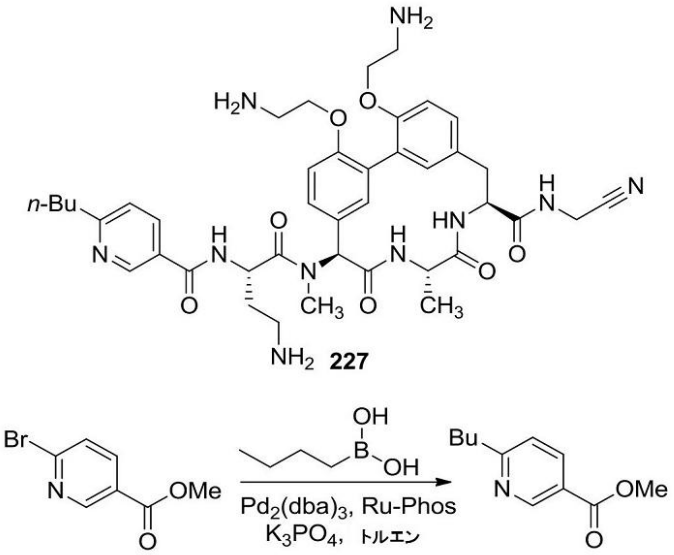
実施例１１２（化合物２０６）の方法を利用して白色の固形物として化合物２２６（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０８．４．

【０８８４】

実施例１３３：化合物２２７の合成

【０８８５】

【化１８２】



【０８８６】

メチル６－ブロモニコチナート（５００ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）、ｎ－ブチルボロン酸（７０８ｍｇ、６．９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２１２ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ（１０８ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、およびＫ３ＰＯ４（１．４７ｇ、６．９ｍｍｏｌ）の溶液を、１００°ＣでＮ$_2$下において夜通し撹拌した。揮発性物質を除去し、結果として生じる残留物をシリカゲルフラッシュカラムによって精製することで、無色の油としてメチル６－ブチルニコチナート（３３０ｍｇ、７３．８％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３３、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１９４．０．

【０８８７】

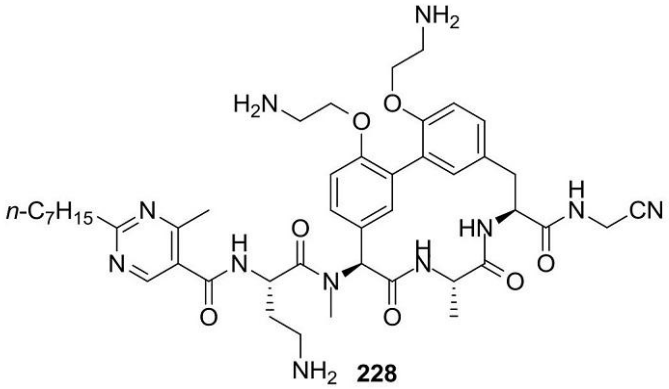
メチル６－ブチルニコチナートから、実施例１１２（化合物２０６）の方法を利用して白色の固形物として化合物２２７（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（０－６０ ＡＢ，２分、 ＥＳＩ）：t_R＝０．８２８、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７９９．５．

【０８８８】

実施例１３４：化合物２２８の合成

【０８８９】

【化１８３】



【０８９０】

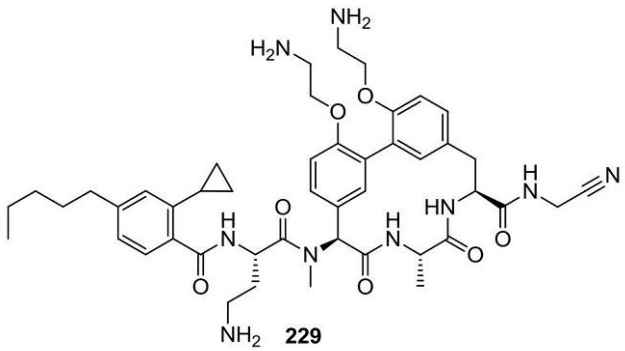
実施例１３３（化合物２２７）の方法を利用して白色の固形物として化合物２２８（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５６６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８５６．６．

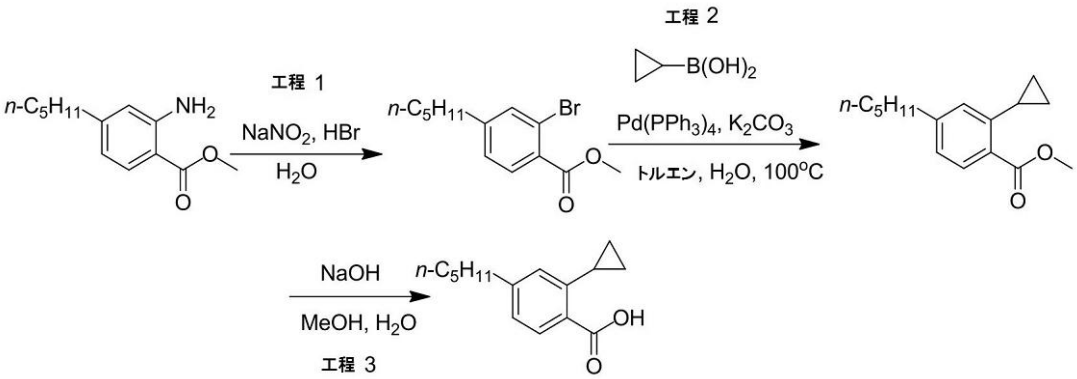
【０８９１】

実施例１３５：化合物２２９の合成

【０８９２】

【化１８４】





【０８９３】

２－アミノ－４－ブロモ安息香酸から実施例９０（化合物１８４）からの方法を使用して、黄色の油としてメチル２－アミノ－４－ブロモ安息香酸塩を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ７．７６（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ）

，　６．５６－６．４３　（ｍ，　２Ｈ），　５．６６　（ｂｒ　ｓ，　２Ｈ），　３．８６　（ｓ，　３Ｈ），　２．５１　（ｔ，　Ｊ＝７．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．６２－１．５７　（ｍ，　２Ｈ），　１．３３－１．３０　（ｍ，　４Ｈ），　０．８９　（ｔ，　Ｊ＝６．６　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【０８９４】

工程１：水（４ｍＬ）中の臭化水素酸（１．０８ｍＬ、３７．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、メチル２－アミノ－４－ペンチル安息香酸塩（４００．０ｍｇ、１．８０７５ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を０°Ｃに冷まし、水（０．１ｍＬ）中の亜硝酸ナトリウム（２４９．４ｍｇ、３．６２ｍｍｏｌ）を液滴で加えた。混合物をガスが放出されなくなるまで０°Ｃで撹拌し、その後、１６時間８０°Ｃで加熱し、ジクロロメタン（４０ｍＬｘ２）で抽出した。結合した有機質層を飽和した$NaHCO_3$（４０ｍＬ）とブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の１０％のＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．６）によって精製することで、無色の油として２－ブロモ－４－ペンチル安息香酸塩（９０ｍｇ、１７．５％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　７．７４　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４９　（ｓ，　１Ｈ），　７．１６　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９２　（ｓ，　３Ｈ），　２．６１　（ｔ，　Ｊ＝７．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．６７－１．５９　（ｍ，　２Ｈ），　１．３６－１．２７　（ｍ，　４Ｈ），　０．９０　（ｔ，　Ｊ＝７．０　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【０８９５】

工程２と３．実施例１２０（化合物２１４）に記載されるような同様の手順に従って、２－シクロプロピル－４－ペンチル安息香酸（４０ｍｇ、９４％の収率）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　７．９０（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０５（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８３（ｓ，　１Ｈ），　２．６０（ｔ，　Ｊ＝７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．６３－１．５７（ｍ，　３Ｈ），　１．３５－１．２９（ｍ，　４Ｈ），　１．０６－１．００（ｍ，　２Ｈ），　０．９０（ｔ，　Ｊ＝６．６　Ｈｚ，３Ｈ），　０．７５－０．６９（ｍ，２Ｈ）．

【０８９６】

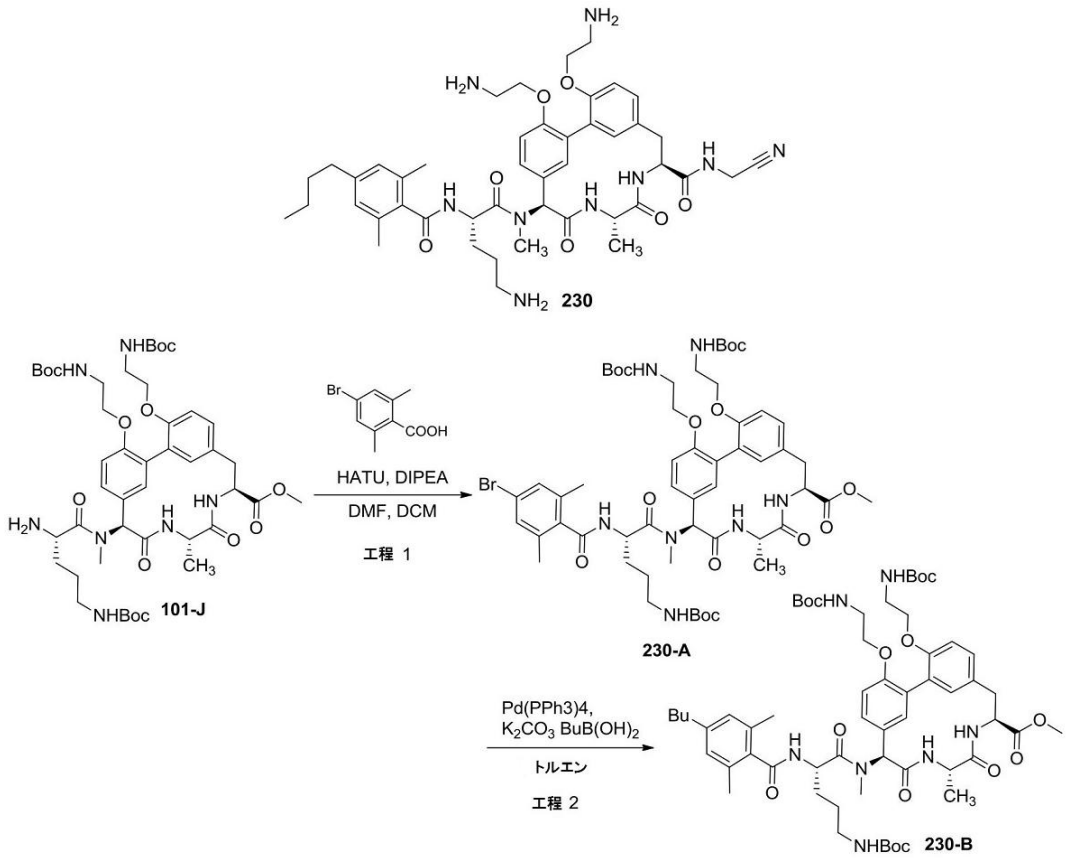
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物２２９（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８５２．５．

【０８９７】

実施例１３６：化合物２３０の合成

【０８９８】

【化１８５】



【０８９９】

工程１：一般法４（実施例５）を化合物１０１－Ｊ（２００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）と４－ブロモ－２，６－ジメチル安息香酸（９９ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）に適用することで、白色の固形物として化合物２３０－Ａ（１８６ｍｇ、７６％の収率）を得た。

【０９００】

工程２：一般法アルキルボロン酸を化合物２３０－Ａ（１８６ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）とｎ－ブチルボロン酸（６７ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）に適用することで、浅黄色の固形物として化合物２３０－Ｂ（１６０ｍｇ、８８％の収率）を得た。

【０９０１】

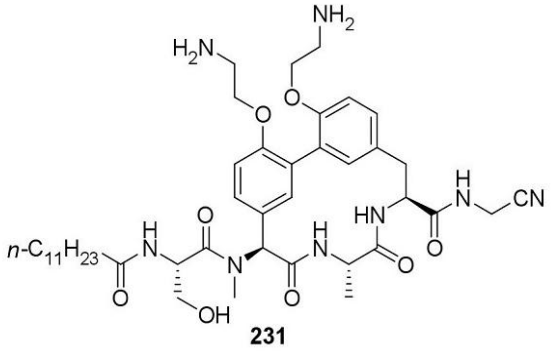
化合物２３０－Ｂから、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物２３０（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５５６，　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８４０．４．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）－８．４８　（ｂｒｓ，　２Ｈ，　ＨＣＯＯＨ），　７．２８－７．２２　（ｍ，　２Ｈ），　７．１９　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１１　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８９　（ｂｒｓ，　２Ｈ），　６．８６　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．７３　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．５３　（ｓ，　１Ｈ），　５．１０－５．０８　（ｍ，　１Ｈ），　４．８９－４．７８　（ｍ，　２Ｈ），　４．２９－４．２３　（ｍ，　４Ｈ），　４．２２－４．２０　（ｍ，　２Ｈ），　３．３５－３．３３　（ｍ，　１Ｈ），　３．２８－３．２０　（ｍ，　４Ｈ），　３．１５－３．０８　（ｍ，　２Ｈ），　３．０２　（ｓ，　３Ｈ），　２．９８　（ｔ，　Ｊ＝７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５３－２．４６　（ｍ，　２Ｈ），　２．２６　（ｓ，　６Ｈ），　１．９９－１．９４　（ｍ，　１Ｈ），　１．９０－１．７８　（ｍ，　３Ｈ），　１．５７－１．４９　（ｍ，　２Ｈ），　１．３７－１．２７　（ｍ，　２Ｈ），　１．３６　（ｄ，　Ｊ＝７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９２　（ｔ，　Ｊ＝６．８　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【０９０２】

実施例１３７：化合物２３１の合成

【０９０３】

【化１８６】



231

【０９０４】

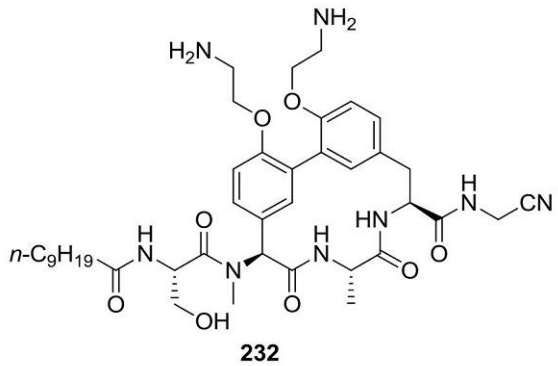
（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）プロパン酸から、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して、白色の固形物として化合物２３１（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６５３，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８０７．３．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６５３，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８０７．３；１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）δ８．４８（ｂｒｓ，２Ｈ，ＨＣＯＯＨ），７．２８－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｂｒｓ，１Ｈ），６．８１（ｂｒｓ，１Ｈ），６．３５（ｓ，１Ｈ），５．００－４．７５（ｍ，３Ｈ），４．２５－４．１５（ｍ，４Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．８９－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．２５（ｍ，１Ｈ），３．１８－３．０９（ｍ，５Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．２６（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．３０（ｍ，１９Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９０５】

実施例１３８：化合物２３２の合成

【０９０６】

【化１８７】



232

【０９０７】

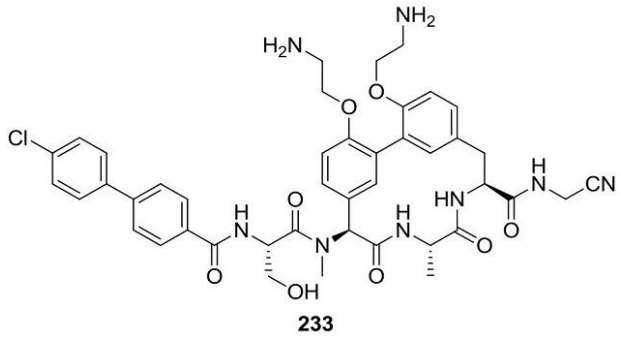
デカン酸から、実施例１３７（化合物２３１）の方法を利用して白色の固形物として化合物２３２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４７、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７７９．４．

【０９０８】

実施例１３９：化合物２３３の合成

【０９０９】

【化１８８】



233

【０９１０】

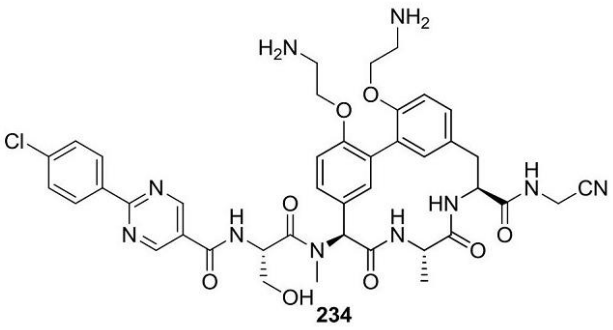
４’－クロロ－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸から、実施例１３７（化合物２３１）の方法を利用して白色の固形物（１７．３ｍｇ）として化合物２３３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６１６、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８３９．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）　δ　８．４９　（ｂｒｓ，　２Ｈ，　ＨＣＯＯＨ），　７．９６　（ｄ，　Ｊ＝８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．７２　（ｄ，　Ｊ＝８．４　Ｈｚ，　４Ｈ），　７．４７　（ｄ，　Ｊ＝８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３５－７．２０　（ｍ，　２Ｈ），　７．１７－７．０６　（ｍ，　２Ｈ），　６．８９　（ｓ，　１Ｈ），　６．７９　（ｓ，　１Ｈ），　６．４８　（ｓ，　１Ｈ），　５．２０－５．１０　（ｍ，　１Ｈ），　４．８０－４．７６　（ｍ，　２Ｈ），　４．３２－４．１３　（ｍ，　４Ｈ），　４．１７　（ｓ，　２Ｈ），　４．０６－３．９８　（ｍ，　１Ｈ），　３．９４－３．８６　（ｍ，　１Ｈ），　３．３７－３．３３　（ｍ，　１Ｈ），　３．２６－３．０８　（ｍ，　５Ｈ），　３．００　（ｓ，　３Ｈ），　１．３６　（ｄ，　Ｊ＝４．８　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【０９１１】

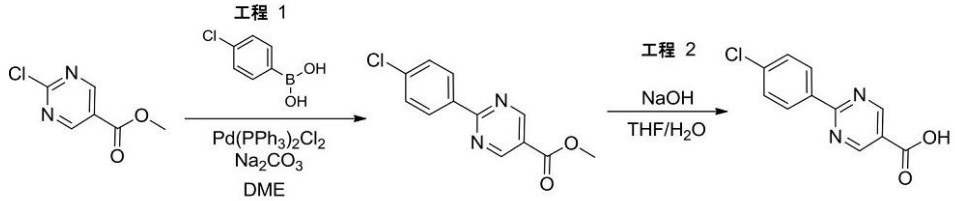
実施例１４０：化合物２３４の合成

【０９１２】

【化１８９】



234



【０９１３】

工程１：ＤＭＥ（５０ｍＬ）中のメチル２－クロロピリミジン－５－カルボン酸塩（２．０ｇ、１２．９ｍｍｏｌ）と（４－クロロフェニル）ボロン酸（２．０ｇ、１２．９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（７５２ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）、およびＮａ$_2$ＣＯ$_3$（１．１ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）の混合物を、２４時間８０°Ｃで撹拌した。水（２５０ｍＬ）を反応へ加え、これをＥｔＯＡｃ（１００ｍＬｘ３）で抽出した。結合した

有機質層を組み合わせて、濃縮し、残留物をシリカ上のクロマトグラフィーによって精製することで、白色の固形物としてメチル２－（４－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸塩（２５０ｍｇ、８．９％の収率）を得た。（典型的なスズキカップリング条件）

【０９１４】

工程２：ＴＨＦ（１５ｍＬ）とH_2O（４ｍＬ）の溶液に、メチル２－（４－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸塩（２５０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）とＮａＯＨ（１０３ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０°Ｃで夜通し撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を２ＮのＨＣｌ溶液で、ｐＨ～５になるまで調節した。結果として生じた沈殿物を集め、これを水（２０ｍＬ）で洗浄することで、白色の固形物として２－（４－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８３９、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３４．７（典型的なエステル加水分解手順、ＮａＯＨ／ＴＨＦ／H_2O）

【０９１５】

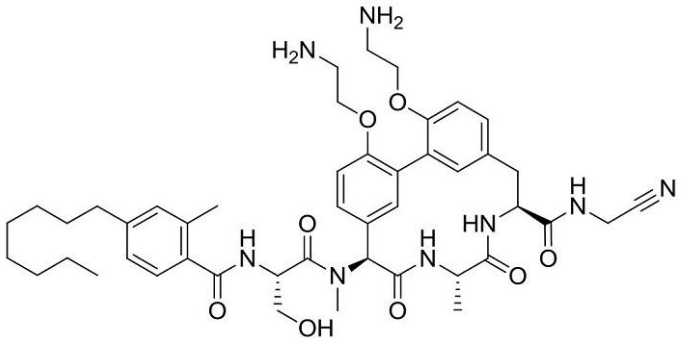
２－（４－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸から、実施例１３７（化合物２３１）の方法を利用して白色の固形物として化合物２３４（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９８、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８４１．５．

【０９１６】

実施例１４１：化合物２３５の合成

【０９１７】

【化１９０】



235

【０９１８】

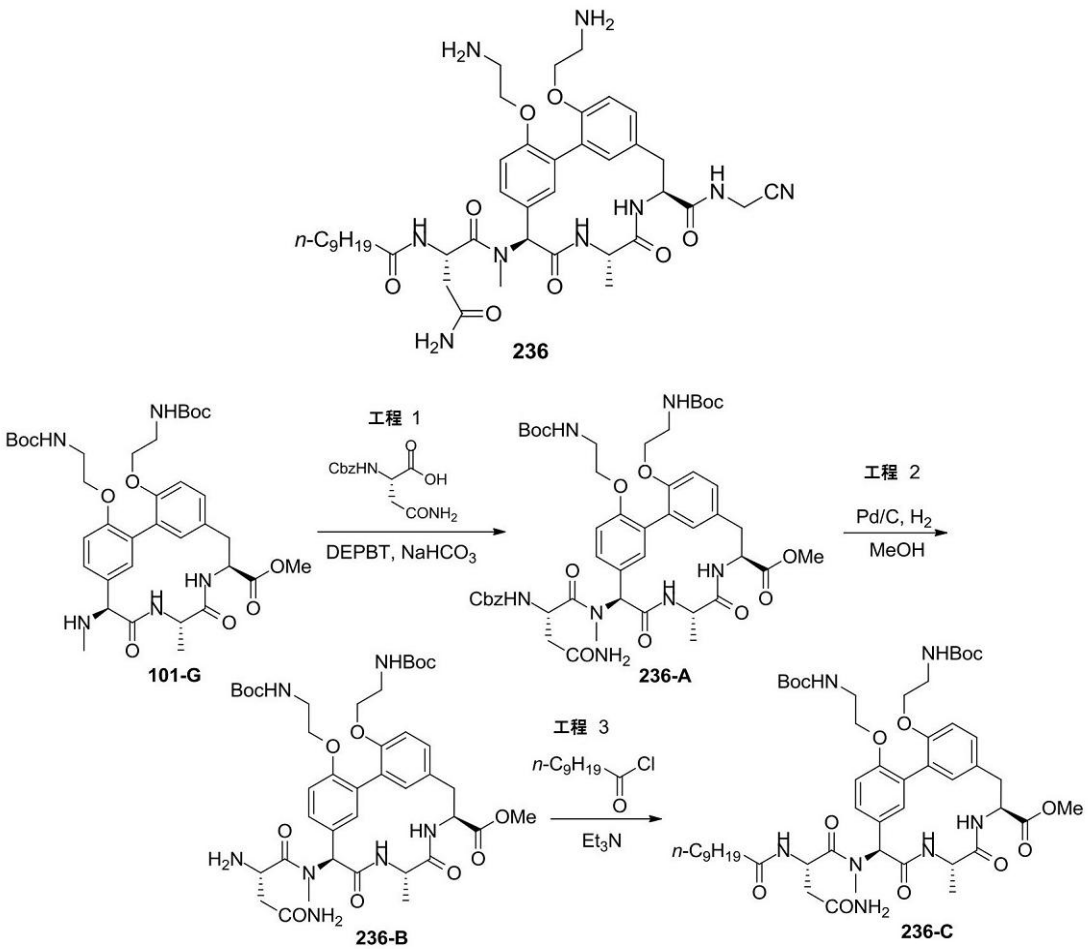
（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）プロパン酸がアミノ酸カップリング工程で使用されることを除いて、実施例１３７（化合物２３１）の方法を利用して、白色の固形物として化合物２３５（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８０５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８５６．５．

【０９１９】

実施例１４２：化合物２３６の合成

【０９２０】

【化１９１】



【０９２１】

工程１：０°ＣのＴＨＦ（１５ｍＬ）中の（Ｓ）－４－アミノ－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－オキソブタン酸（７５ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＥＰＢＴ（２５２ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）とＮａＨＣＯ$_3$（７１ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１０分間同じ温度で撹拌し、その後、化合物１０１－Ｇ（１００ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を加えた。結果として生じた混合物を４日間室温で撹拌した。揮発性物質を除去し、結果として生じた残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に取り込み、これをブライン（５０ｍＬｘ２）によって洗浄した。ＥｔＯＡｃ層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製することで、白色の固形物として化合物２３６－Ａ（９５ｍｇ、７１％の収率）を得た。

【０９２２】

工程２：一般法水素化（Ｐｄ／Ｃ、Ｈ２）を化合物２３６－Ａ（９５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）に適用することで、白色の固形物として化合物２３６－Ｂ（８４ｍｇ、９９％の収率）を得た。

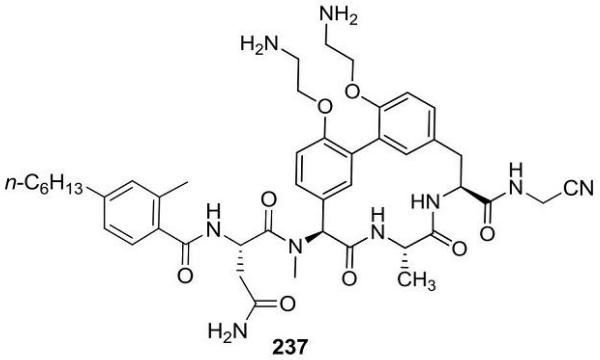
【０９２３】

工程３：酸塩化物へのアミンのカップリングが記載されており、一般法酸塩化物と呼ばれる。ＤＣＭ（５ｍＬ）中の化合物２３６－Ｂ（８４ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の溶液に、０°Ｃでデカノイルクロリド（２３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）とＥｔ$_3$Ｎ（２０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。ｐＨが５になるまで飽和したクエン酸溶液で反応を調整し、これをＤＣＭ（１０ｍＬｘ３）で抽出した。結合した有機質層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。ＤＣＭ層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮し、残留物を分取ＴＬＣによって精製することで、白色の固形物として化合物２３６－Ｃ（８７ｍｇ、９０％の収率）を得た。

【０９２４】
化合物２３６－Ｃから、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物２３６（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８９６、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８０６．８．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）　δ　７．２８－７．２２　（ｍ，　２Ｈ），　７．１４－７．０６　（ｍ，　２Ｈ），　６．８７　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．８１　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．３３　（ｓ，　１Ｈ），　５．２２－５．１８　（ｍ，　１Ｈ），　４．８０－４．７０　（ｍ，　２Ｈ），　４．２１　（ｂｒｓ，　２Ｈ），　４．１２－４．０９　（ｍ，　４Ｈ），　３．１９－３．０５　（ｍ，　２Ｈ），　３．００　（ｂｒｓ，　４Ｈ），　２．９２　（ｓ，　３Ｈ），　２．７６－２．６５　（ｍ，　１Ｈ），　２．６１－２．５０　（ｍ，　１Ｈ），　２．２６－２．１５　（ｍ，　２Ｈ），　１．６４　（ｂｒｓ，　２Ｈ），　１．３６－１．３３　（ｍ，　１５Ｈ），　０．９２　（ｔ，　Ｊ＝７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【０９２５】
実施例１４３：化合物２３７の合成

【０９２６】
【化１９２】

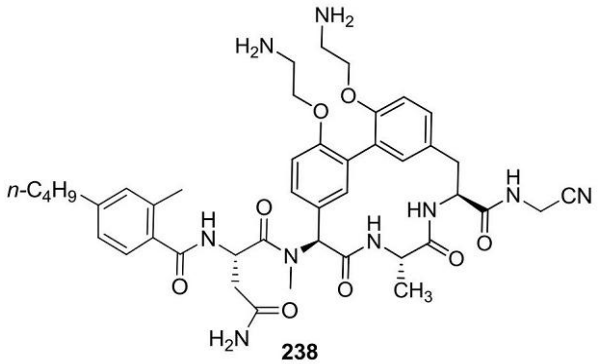


【０９２７】
化合物２３６－Ｂから、実施例１４２（化合物２３６）の方法を利用して白色の固形物として化合物２３７（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６３１，　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８５４．３．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）　δ　８．５１　（ｂｒｓ，　２Ｈ，　ＨＣＯＯＨ），　７．３５－７．２８　（ｍ，　２Ｈ），　７．２５　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１６　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１２－７．０３　（ｍ，　３Ｈ），　６．９０　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．８０　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．３８　（ｓ，　１Ｈ），　５．３８－５．３３　（ｍ，　１Ｈ），　４．８１－４．７４　（ｍ，　２Ｈ），　４．２５－４．１２　（ｍ，　４Ｈ），　４．１９　（ｓ，　２Ｈ），　３．２０－３．０６　（ｍ，　４Ｈ），　２．９９　（ｓ，　３Ｈ），　２．８３－２．７６　（ｍ，　２Ｈ），　２．７３－２．６４　（ｍ，　２Ｈ），　２．６３－２．５７　（ｍ，　２Ｈ），　２．３９　（ｓ，　３Ｈ），　１．６６－１．５４　（ｍ，　２Ｈ），　１．４０－１．２４　（ｍ，　９Ｈ），　０．９０　（ｔ，　Ｊ＝５．２　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【０９２８】
実施例１４４：化合物２３８の合成

【０９２９】

【化１９３】



【０９３０】

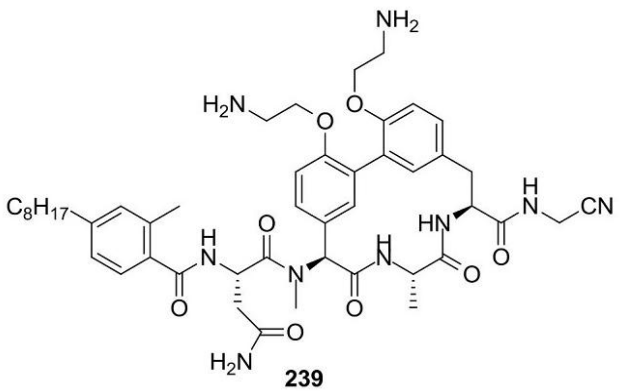
化合物２３６－Ｂから、実施例１４２（化合物２３６）の方法を利用して白色の固形物として化合物２３８（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５８７、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２６．４．

【０９３１】

実施例１４５：化合物２３９の合成

【０９３２】

【化１９４】



【０９３３】

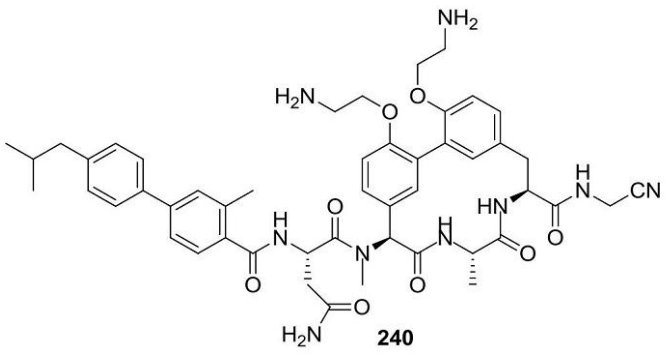
実施例１４２（化合物２３６）の方法を利用して白色の固形物として化合物２３９（遊離塩基）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８１３、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８２．７．

【０９３４】

実施例１４６：化合物２４０の合成

【０９３５】

【化１９５】



【０９３６】

実施例１４２（化合物２３６）の方法を利用して白色の固形物として化合物２４０（遊

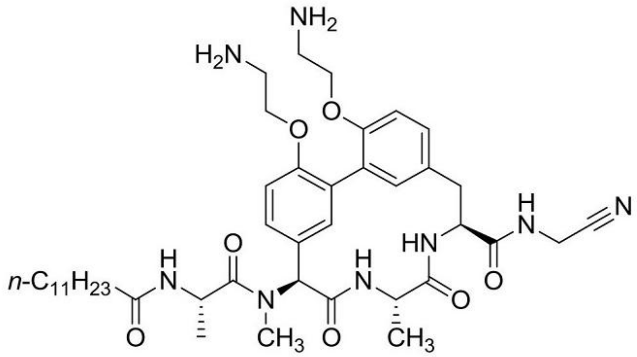
離塩基）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７８２、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０２．５．

【０９３７】

実施例１４７：化合物２４１

【０９３８】

【化１９６】



241

【０９３９】

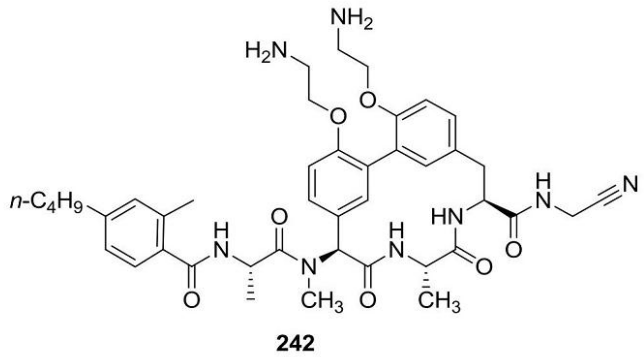
化合物１０１－Ｇと（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ｔｅｒｔ－プロパン酸から、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して、白色の固形物として化合物２４１（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６７９、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７９１．３．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）－８．４７　（ｂｒｓ，　２Ｈ，　ＨＣＯＯＨ），　７．３０　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２４　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１６　（ｄ，　Ｊ＝８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ＝８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８９　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．８０　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．３５　（ｓ，　１Ｈ），　４．７９－４．７２　（ｍ，　３Ｈ），　４．３０－４．１５　（ｍ，　４Ｈ），　４．１９　（ｓ，　２Ｈ），　３．４０－３．３４　（ｍ，　１Ｈ），　３．２４－３．０９　（ｍ，　５Ｈ），　２．８８　（ｓ，　３Ｈ），　２．２５　（ｔ，　Ｊ＝７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．６９－１．５３　（ｍ，　３Ｈ），　１．５０－１．２２　（ｍ，　２１Ｈ），　０．９０　（ｔ，　Ｊ＝６．６　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【０９４０】

実施例１４８：化合物２４２の合成

【０９４１】

【化１９７】



242

【０９４２】

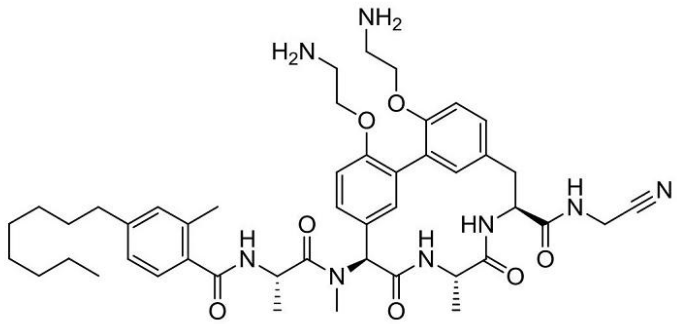
実施例１４７（化合物２４１）の方法を利用して白色の固形物として化合物２４２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６１６、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７８３．３．

【０９４３】

実施例１４９：化合物２４３の合成

【０９４４】

【化１９８】



243

【０９４５】

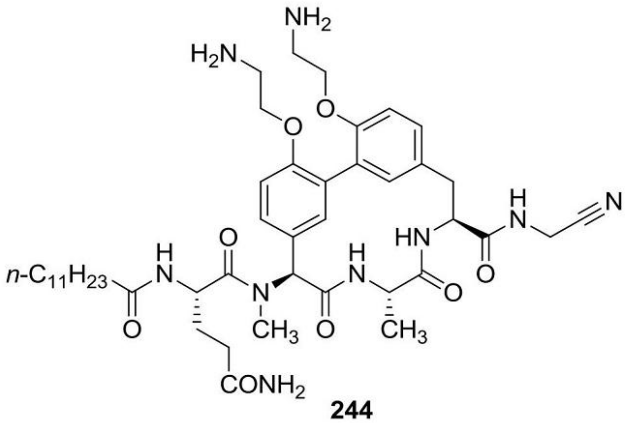
（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸から、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して、白色の固形物として２９％の収率で化合物２４３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８３９．３．

【０９４６】

実施例１５０：化合物２４４の合成

【０９４７】

【化１９９】



244

【０９４８】

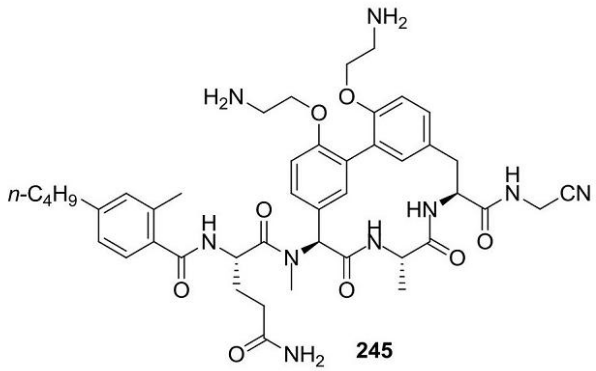
化合物１０１－Ｇと（Ｓ）－５－アミノ－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－５－オキソペンタン酸から、実施例７（化合物１０１）で使用される方法を利用して、白色の固形物として化合物２４４（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７８２、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８４８．６．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）－８．５３　（ｂｒｓ，　２Ｈ，　ＨＣＯＯＨ），７．３１－７．２６　（ｍ，　２Ｈ），　７．１８　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１２　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９０　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．８４　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．３６　（ｓ，　１Ｈ），　５．００－４．７６　（ｍ，　３Ｈ），　４．３０－４．２０　（ｍ，　４Ｈ），　４．２１　（ｓ，　２Ｈ），　３．４０－３．２２　（ｍ，　５Ｈ），　３．２０－３．１０　（ｍ，　１Ｈ），　２．９４　（ｓ，　３Ｈ），　２．３９－２．３６　（ｍ，　２Ｈ），　２．２９－２．２７　（ｍ，　２Ｈ），　２．２０－２．０５　（ｍ，　１Ｈ），　１．９３－１．８２　（ｍ，　１Ｈ），　１．７０－１．５４　（ｍ，　２Ｈ），　１．３８－１．３３　（ｍ，　１９Ｈ），　０．９２　（ｔ，　Ｊ＝７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【０９４９】

実施例１５１：化合物２４５の合成

【０９５０】

【化２００】



【０９５１】

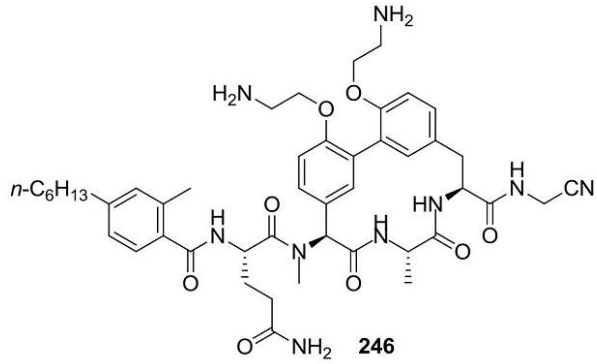
実施例１５０（化合物２４４）で使用される同じ方法を利用して白色の固形物として化合物２４５（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３２、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８４０．５．

【０９５２】

実施例１５２：化合物２４６の合成

【０９５３】

【化２０１】



【０９５４】

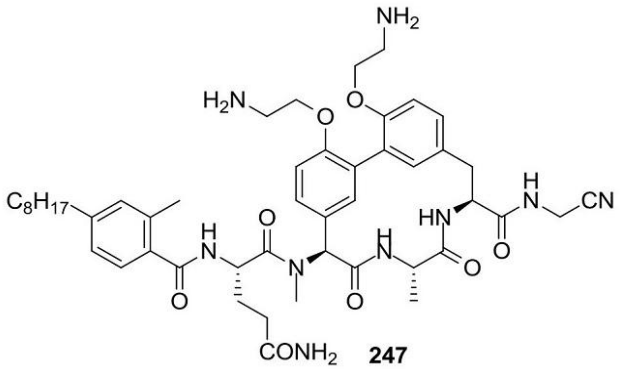
実施例１５０（化合物２４４）の方法を利用して白色の固形物として化合物２４６（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６３７、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６８．９．

【０９５５】

実施例１５３：化合物２４７の合成

【０９５６】

【化２０２】



【０９５７】

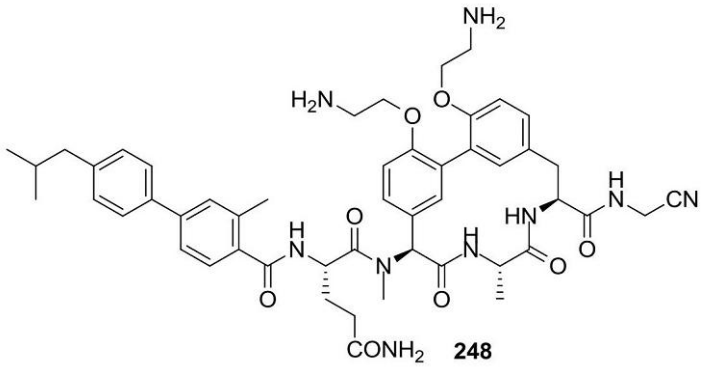
実施例１５０（化合物２４４）の方法を利用して白色の固形物として化合物２４７（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８３５、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９６．６．

【０９５８】

実施例１５４：化合物２４８の合成

【０９５９】

【化２０３】



248

【０９６０】

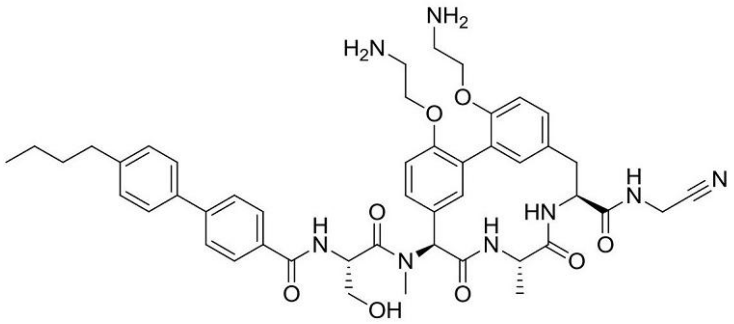
実施例１５０（化合物２４４）の方法を利用して白色の固形物として化合物２４８（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７８６、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１６．５．

【０９６１】

実施例１５５：化合物２４９の合成

【０９６２】

【化２０４】



249

【０９６３】

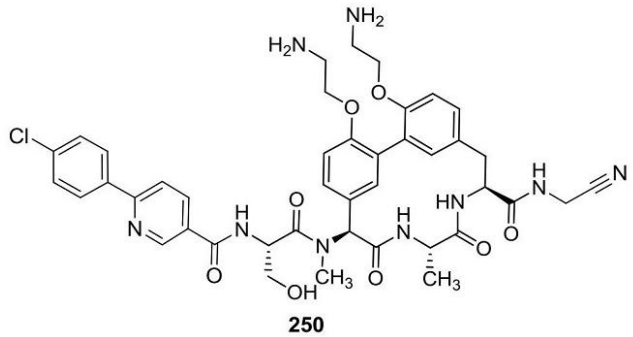
（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸がアミノ酸カップリング工程で使用されることを除いて、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して、白色の固形物として化合物２４９（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６５９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６１．８．

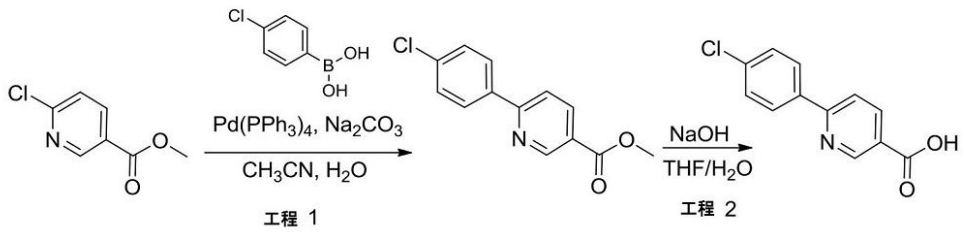
【０９６４】

実施例１５６：化合物２５０の合成

【０９６５】

【化２０５】





【０９６６】

工程１：ＡＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ（７０ｍＬ、ｖ／ｖ＝５：２）中のメチル６－クロロニコチナート（４．０ｇ、２３．３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（３２．７ｇ、４６．６ｍｍｏｌ）、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（７．４ｇ、６９．９ｍｍｏｌ）、（４－クロロフェニル）ボロン酸（７．３ｇ、４６．６ｍｍｏｌ）の溶液を、Ｎ$_2$下で１６時間９０°Ｃで撹拌した。濾過後、揮発性物質を除去し、残留物をＥｔＯＡｃ（９０ｍｌ）によって取り込み、これをブライン（９０ｍＬｘ２）で洗浄した。有機質層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュカラム上で精製することで、白色の固形物としてメチル６－（４－クロロフェニル）ニコチナート（２．７ｇ、４６．８％の収率）の生成物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ９．２５（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ）．

【０９６７】

工程２：典型的なエステル加水分解（ＮａＯＨ／ＴＨＦ）手順をメチル６－（４－クロロフェニル）ニコチナート（７００ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ）に適用することで、白色の固形物として６－（４－クロロフェニル）ニコチン酸（４７０ｍｇ、７２％の収率）を得た。

【０９６８】

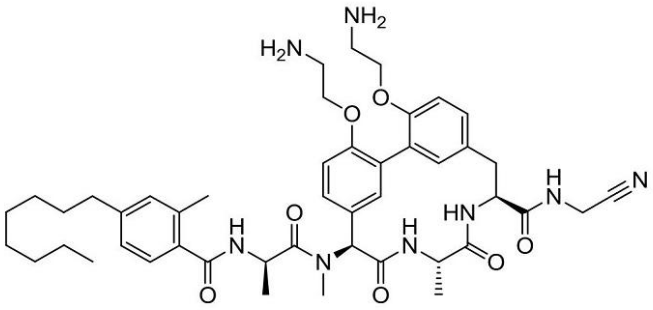
６－（４－クロロフェニル）ニコチン酸が上記カップリング工程で使用されることを除いて、化合物２３１（実施例１３７）の調製で使用される同じ方法を利用して、白色の固形物として化合物２５０（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_R$＝０．６４０、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８４０．０．

【０９６９】

実施例１５７：化合物２５１の合成

【０９７０】

【化２０６】



251

【０９７１】

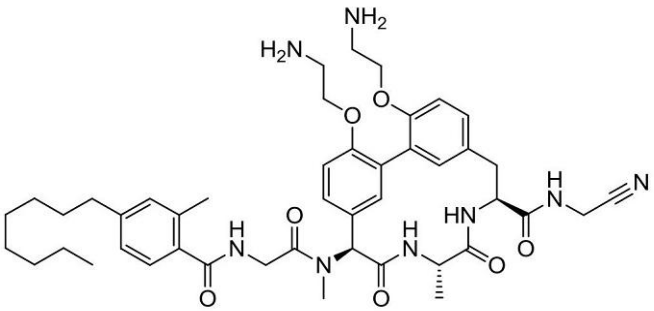
（Ｒ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸から、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して、白色の固形物として化合物２５１（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８５１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８３９．５．

【０９７２】

実施例１５８：化合物２５２の合成

【０９７３】

【化２０７】



252

【０９７４】

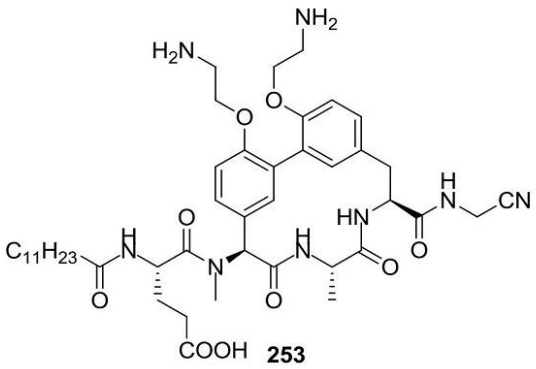
２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）酢酸から、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して、白色の固形物として化合物２５２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２５．２．

【０９７５】

実施例１５９：化合物２５３の合成

【０９７６】

【化２０８】



253

【０９７７】

（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－５－（ｔｅｒｔ－ブトキ

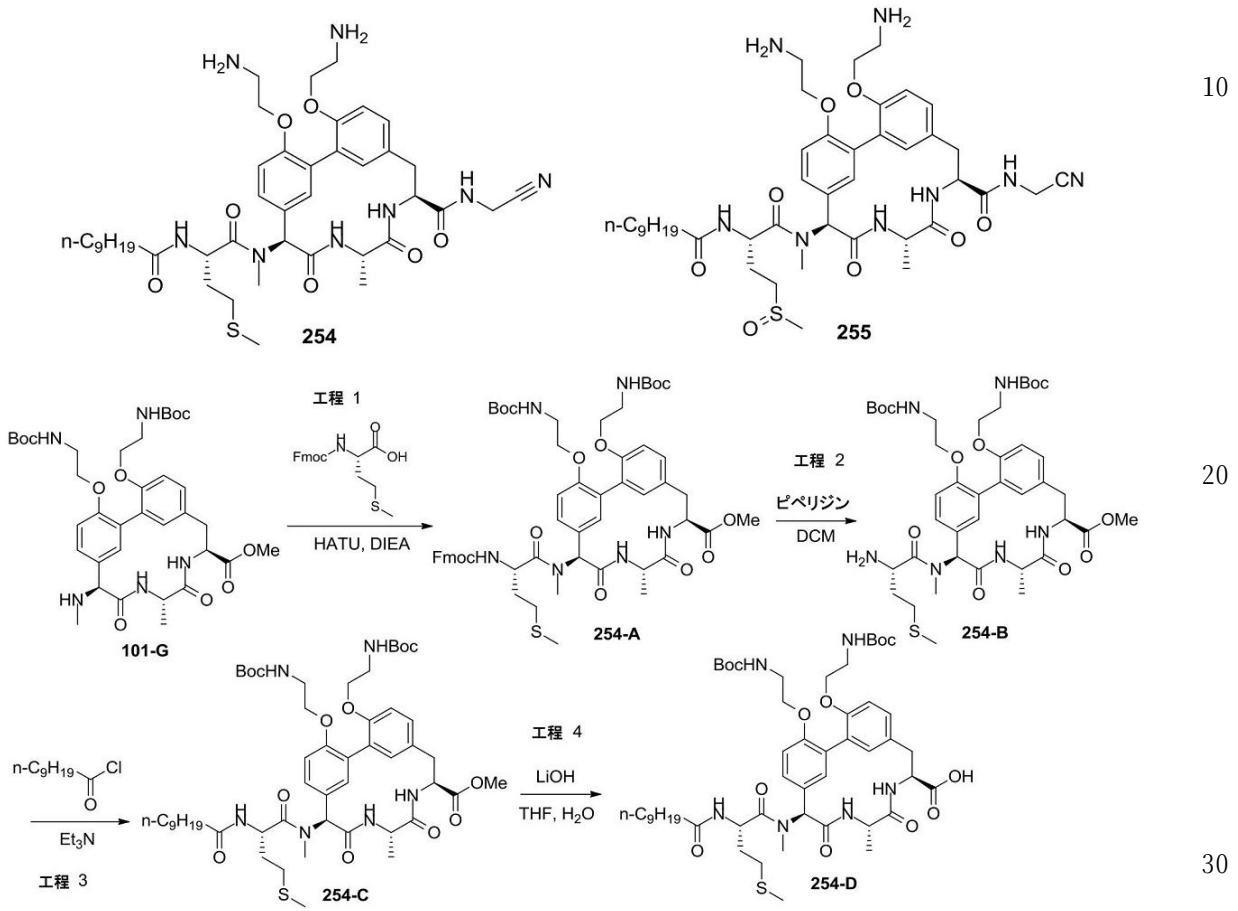
シ）－５－オキソペンタン酸から、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して、白色の固形物として化合物２５３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７９９，　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８４９．４

【０９７８】

実施例１６０：化合物２５４と化合物２５５の合成

【０９７９】

【化２０９】



【０９８０】

工程１：化合物１０１－Ｇ（１０４ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）とＦｍｏｃ－Ｌ－メチオニンから一般法４（実施例５）に従って化合物２５４－Ａを調製することで、シリカカラムクロマトグラフィーの後に、淡黄色の固形物として化合物２５４－Ａ（１００ｍｇ、６６．９％）を得た。

【０９８１】

工程２：化合物２５４－Ａを標準的なＦｍｏｃ脱保護条件に晒した。ＤＣＭ（４ｍＬ）中の化合物２５４－Ａ（１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液に、０°Ｃのピペリジン（１．０ｍＬ）を加え、混合物を２時間N_2下の室温で撹拌した。揮発性物質を濃縮し、残留物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）に再度溶かし、これをブライン（２×３０ｍＬ）によって洗浄した。有機質層を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮し、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ中の３％ＭｅＯＨを溶出）によって精製することで、黄色の固形物として化合物２５４－Ｂ（５０ｍｇ、６３．１％の収率）を得た。

【０９８２】

工程３と４．ＤＣＭ中の塩基としてトリエチルアミンを使用して、デカノイルクロリドから、以前に記載されたように、化合物２５４Ｃを調製し、その後、ＬｉＯＨエステル加水分解した。

【０９８３】

実施例１３７（化合物２３１）の方法を利用して白色の固形物（１６ｍｇ）として化合物２５４（ギ酸塩）を調製した。化合物２５４用のデータ：ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６６３、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２３．２．

【０９８４】

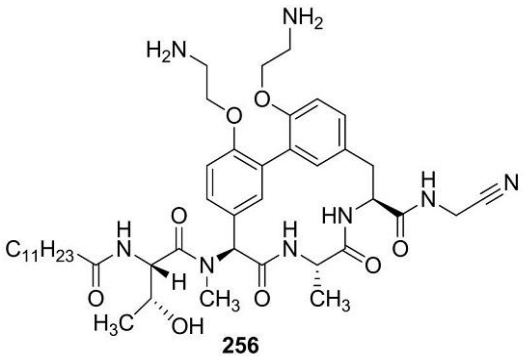
化合物２５４の調製の間にスルフィドの酸化から生じる副産物として化合物２５５（２ｍｇ、白色の固形物）を単離した。化合物２５５用のデータ：ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６５３、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８３９．２．

【０９８５】

実施例１６１：化合物２５６の合成

【０９８６】

【化２１０】



【０９８７】

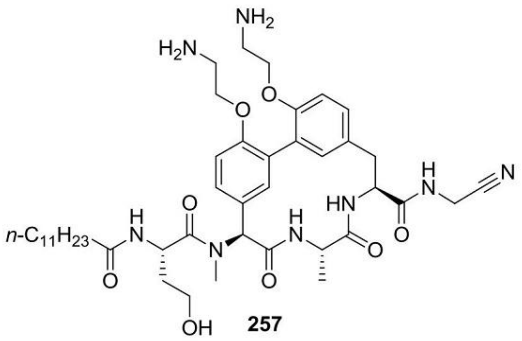
（２Ｓ，３Ｒ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）ブタン酸酸から、実施例１６０（化合物２５４）の方法を利用して、白色の固形物として化合物２５６（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６５９、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２１．３．

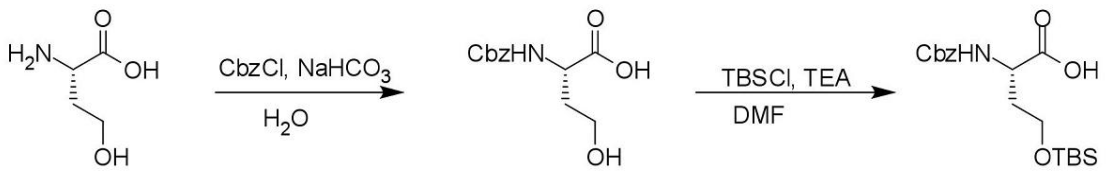
【０９８８】

実施例１６２：化合物２５７の合成

【０９８９】

【化２１１】





【０９９０】

水（１０ｍＬ）中のクロロ蟻酸ベンジル（９３０．８４ｍｇ、５．４６ｍｍｏｌ）と重炭酸ナトリウム（７０５．２５ｍｇ、８．３９ｍｍｏｌ）の混合物に、（２Ｓ）－２－アミノ－４－ヒドロキシ－ブタン酸（５００．０ｍｇ、４．２ｍｍｏｌ）を加え、窒素下で３時間１５°Ｃで撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬｘ３）で洗浄し、０°Ｃ

で２NのＨＣｌ（約２０ｍＬ）を使用してｐＨが４になるまで酸性化し、酢酸エチル（３０ｍＬｘ３）で抽出した。結合した有機質層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮することで、無色の油として（２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－４－ヒドロキシ－ブタン酸（４５０ｍｇ、１．７７６９ｍｍｏｌ、４２．３％の収率）を得た。これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。

【０９９１】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－４－ヒドロキシ－ブタン酸、およびトリエチルアミン（３９５．５７ｍｇ、３．９１ｍｍｏｌ）の混合物に、０°Ｃのｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシラン（４０１．７２ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ）を加え、１時間１５°Ｃで撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、炭酸ナトリウム（５ｇ）を加えた。結果として生じた混合物を酢酸エチル（１５ｍＬｘ３）で洗浄した。ｐＨが４になるまで、０°Ｃで２NのＨＣｌ（約２０ｍＬ）を使用して水相を酸性化し、酢酸エチル（３０ｍＬｘ３）で抽出した。結合した有機質層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮することで、無色の油として（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ブタン酸を得た。これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８３３分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝３８９．９。

【０９９２】

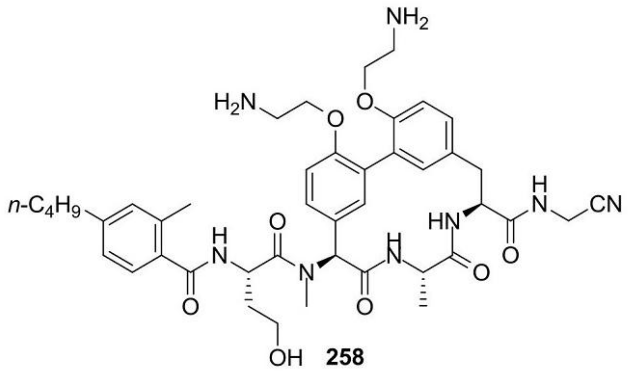
化合物１０１－Ｇと（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－ヒドロキシブタン酸から、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して、白色の固形物として化合物２５７（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６５７、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２１．３．

【０９９３】

実施例１６３：化合物２５８の合成

【０９９４】

【化２１２】



258

【０９９５】

実施例１６２（化合物２５７）の方法を利用して白色の固形物（１０ｍｇ）として化合物２５８（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５８５、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８１３．３．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）　δ　８．４８　（ｂｒｓ，　２Ｈ，　ＨＣＯＯＨ），　７．３７－７．３５　（ｍ，　２Ｈ），　７．２７　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１９　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１５－７．０５　（ｍ，　３Ｈ），　６．９２　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．８５　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．４６　（ｓ，　１Ｈ），　５．１７－５．１４　（ｍ，　１Ｈ），　４．８０－４．７０　（ｍ，　２Ｈ），　４．２７－４．２０　（ｍ，　４Ｈ），　４．２１　（ｓ，　２Ｈ），　３．７８－３．７０　（ｍ，　２Ｈ），　３．２５－３．２３　（ｍ，　４Ｈ），　３．１６－３．１２　（ｍ，　１Ｈ），　３．０２　（ｓ，　３Ｈ），　２．６６－２．６２　（ｍ，　３Ｈ），

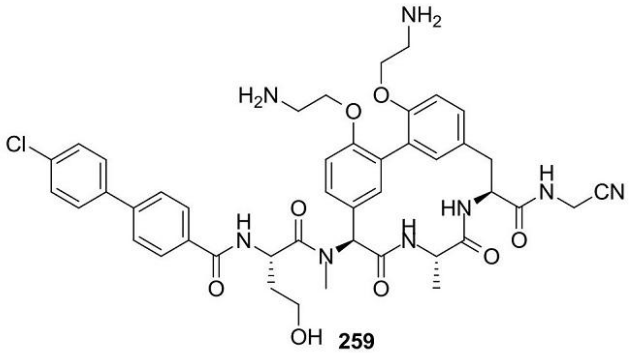
２．４５（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．００（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．３０（ｍ，５Ｈ），０．９６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９９６】

実施例１６４：化合物２５９の合成

【０９９７】

【化２１３】



259

【０９９８】

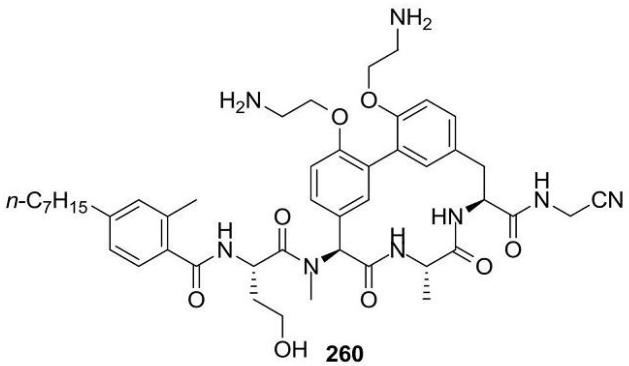
実施例１６２（化合物２５７）の方法を利用して白色の固形物として化合物２５９（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５９８、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８５３．５．

【０９９９】

実施例１６５：化合物２６０の合成

【１０００】

【化２１４】



260

【１００１】

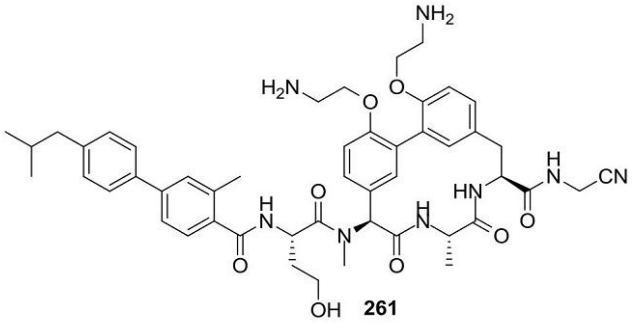
実施例１６２（化合物２５７）の方法を利用して白色の固形物として化合物２６０（遊離塩基）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８１０、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８５５．５．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）δ７．３１－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０７－７．０４（ｍ，３Ｈ），６．８４（ｂｒｓ，１Ｈ），６．６５－６．５８（ｍ，２Ｈ），５．２０－５．１８（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．７０（ｍ，２Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），４．１６－４．０１（ｍ，４Ｈ），３．７４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３２－３．２８（ｍ，１Ｈ），３．１５－２．９１（ｍ，５Ｈ），３．０２（ｓ，３Ｈ），２．６１－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．１６－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．５７（ｂｒｓ，２Ｈ），１．４０－１．２０（ｍ，１１Ｈ），０．９２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【１００２】

実施例１６６：化合物２６１の合成

【１００３】

【化２１５】



【１００４】

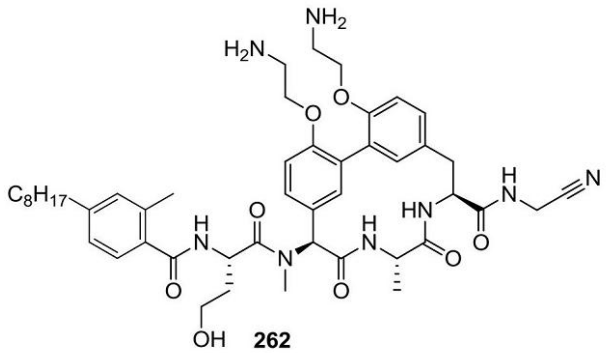
実施例１６２（化合物２５７）の方法を利用して白色の固形物として化合物２６１（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７９４、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８９．６．

【１００５】

実施例１６７：化合物２６２の合成

【１００６】

【化２１６】



【１００７】

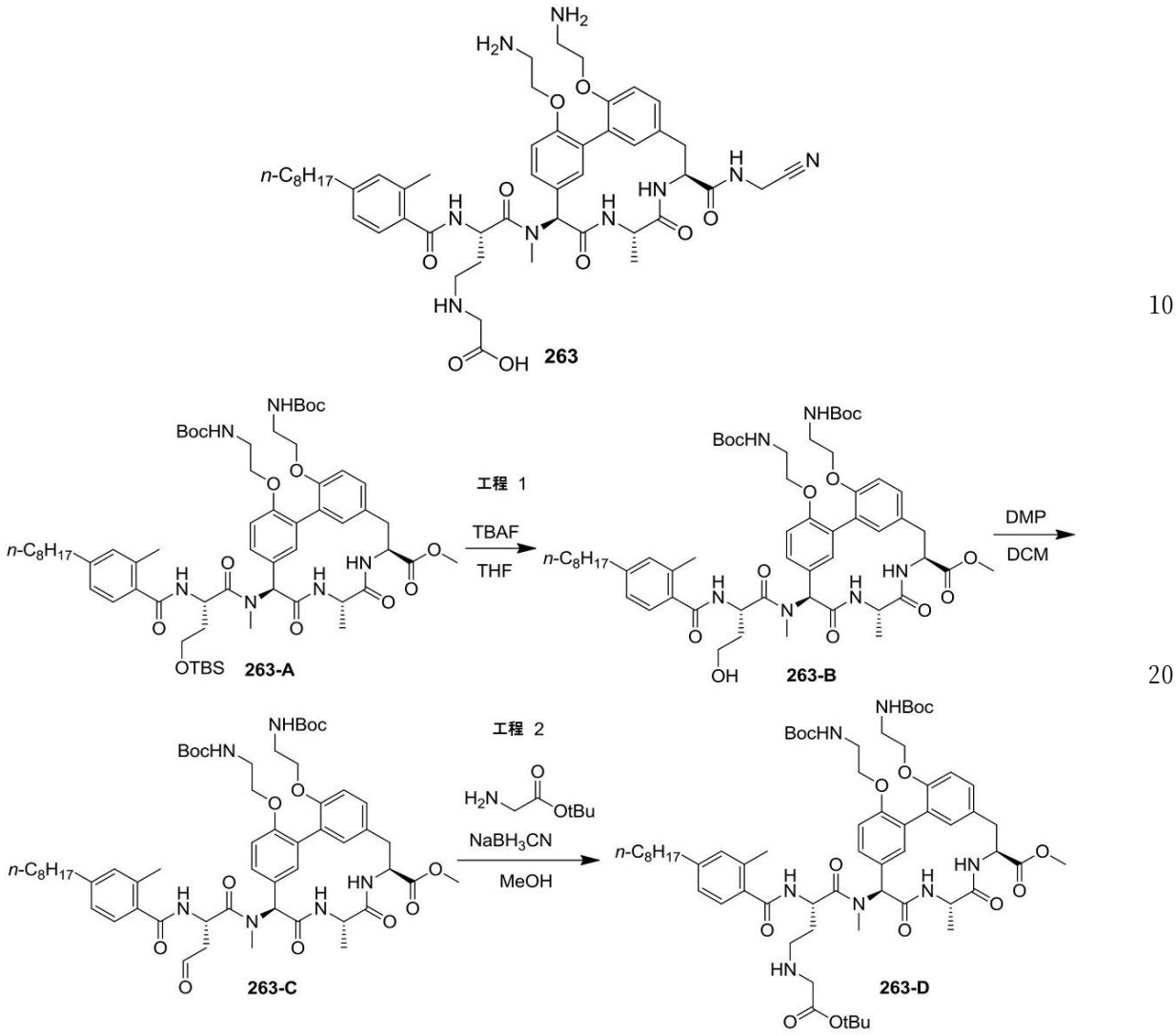
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物２６２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６８４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６９．４．

【１００８】

実施例１６８：化合物２６３の合成

【１００９】

【化２１７】



【１０１０】

化合物２６３－Ａは化合物２６２（実施例１６７）の調製における中間体である。テトラヒドロフラン（８ｍＬ）中の化合物２６３－Ａ（３６０．０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラヒドロフラン中のテトラブチルアンモニウムフッ化物（２Ｍ；２．０ｍＬ、４ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を２時間２０°Ｃで撹拌し、乾燥するまで蒸発させた。残留物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中で取り込み、水（２０ｍＬｘ２）とブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中の５％メタノール、Ｒｆ＝０．５）によって精製することで、白色の固形物として化合物２６３－Ｂ（３２０ｍｇ、９８．６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．１２２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０４５．４．

【１０１１】

ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の化合物２６３－Ｂ（１７０．０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン（１３８．０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２時間２０°Ｃで撹拌し、飽和した$NaHCO_3$溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。有機質層を水（２０ｍＬｘ２）とブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮することで、白色の固形物として粗製の化合物２６３－Ｃ（１６０ｍｇ、９４．３％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９７４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０４３．５．

【１０１２】

メタノール（２０ｍＬ）中の化合物２６３－Ｃ（４００．０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）

とｔｅｒｔ－ブチル２－アミノアセテート塩酸塩（１２８．５ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（４８．２ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２時間２０°Ｃで撹拌し、乾燥するまで蒸発させた。残留物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中で取り込み、水（１０ｍＬｘ２）とブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中の５％メタノール、Ｒｆ＝０．５）によって精製することで、白色の固形物として化合物２６３－Ｄ（３００ｍｇ、６７．５％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０４３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１１５９．３．

【１０１３】

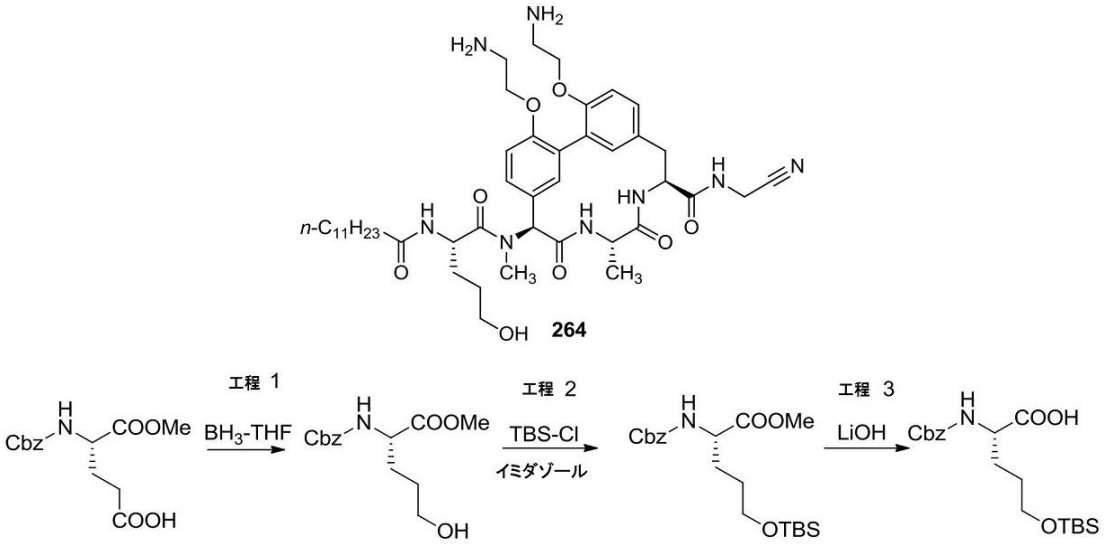
化合物２６３－Ｄから、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物２６３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６４２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２７．４．

【１０１４】

実施例１６９：化合物２６４の合成

【１０１５】

【化２１８】



【１０１６】

工程１：０°ＣのＴＨＦ（３．５ｍＬ）中の（Ｓ）－４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－５－メトキシ－５－オキソペンタン酸の溶液に、１ＭのＢＨ３／ＴＨＦ（６．７ｍＬ、６．７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１時間同じ温度で撹拌した。その反応を１Ｍの$NaHSO_4$（１０ｍＬ）の添加によってクエンチし、その後、減圧下でほとんどのＴＨＦを除去した。結果として生じた混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、これをＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。結合した有機質層をブライン（９０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムによって精製することで、無色の油として（Ｓ）－メチル２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－５－ヒドロキシペンタノアート（５５０ｍｇ、６０％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２９，　Ｍ＋Na^+＝３０３．９

【１０１７】

工程２と３．典型的なＴＢＳ保護とエステル加水分解（ＬｉＯＨ）の手順に従うことで、無色の油として（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－５－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ペンタン酸（６４０ｍｇ）を得た。

【１０１８】

実施例１６２（化合物２５７）の方法を利用して白色の固形物として化合物２６４（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６５８、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８３５．６．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）－８．４

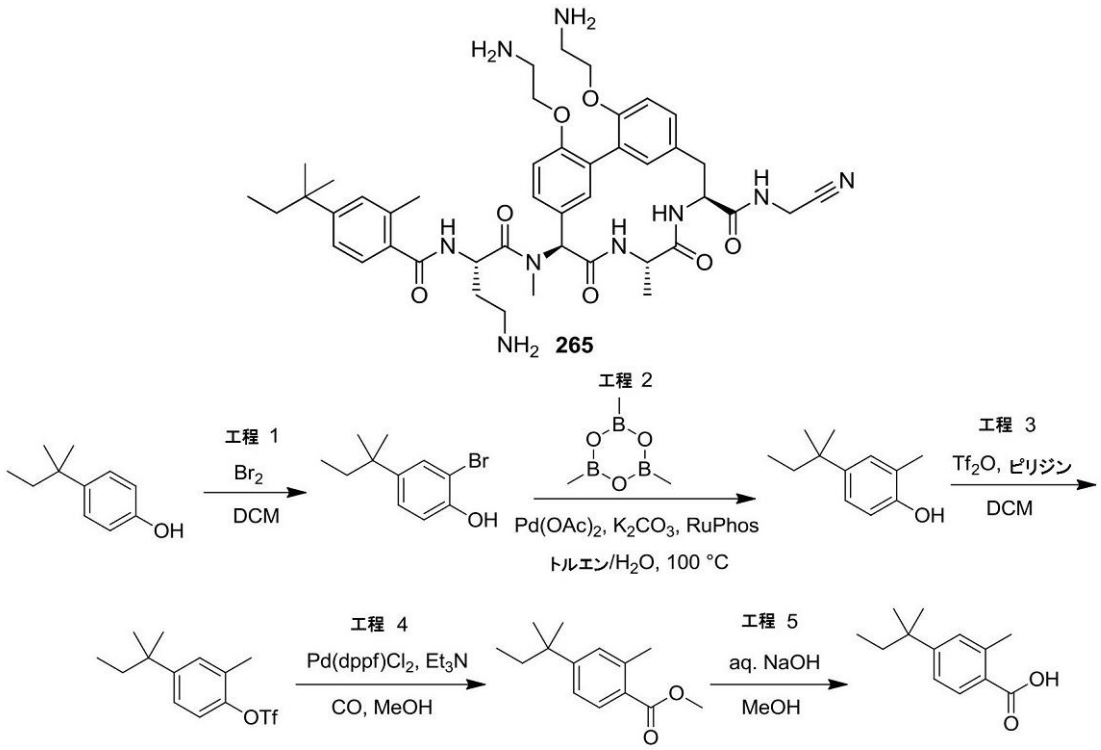
９（ｂｒｓ，２Ｈ，ＨＣＯＯＨ），７．３５－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），６．８０（ｂｒｓ，１Ｈ），６．４１（ｓ，１Ｈ），４．９５－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．７０（ｍ，２Ｈ），４．４０－４．２２（ｍ，４Ｈ），４．２０（ｓ，２Ｈ），３．６５－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．４８－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２２（ｍ，４Ｈ），３．２０－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．９３（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．２０（ｍ，２Ｈ），２．００－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．６０（ｍ，５Ｈ），１．５０－１．２０（ｍ，２０Ｈ），０．９２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

【１０１９】

実施例１７０：化合物２６５の合成

【１０２０】

【化２１９】



【１０２１】

工程１：ジクロロメタン（２０ｍＬ）中の４－ｔｅｒｔ－アミルフェノール（３．０ｇ、１８．２７ｍｍｏｌ）の溶液に、液滴で０°Ｃの臭素（０．９４ｍＬ、１８．２７ｍｍｏｌ）を加え、３０分間撹拌した。混合物を室温まで温め、２０°Ｃで１６時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（５０ｍＬｘ３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ真空内で濃縮した。酢酸エチル／石油エーテル（１：１０）で溶出させたシリカゲルカラム上で残留物を精製することで、白色の固形物として２－ブロモ－４－（１，１－ジメチルプロピル）フェノール（２．６ｇ、５８．５％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ ７．３７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３５（ｓ，１Ｈ），１．５８（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．２３（ｓ，６Ｈ），０．６６（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【１０２２】

工程２：トルエン（１０ｍＬ）と水（１ｍＬ）中の２－ブロモ－４－（１，１－ジメチ

ルプロピル）フェノール（５００ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）、パラジウム（ＩＩ）酢酸塩（４６．２ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ（１９２．０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、および炭酸カリウム（７１０．６ｍｇ、５．１４ｍｍｏｌ）の混合物を、トリメチルボロキシン（５１６．３ｍｇ、４．１１ｍｍｏｌ）で処理し、窒素下で１６時間８０°Ｃで加熱した。反応混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。結合した有機質層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の１０％の酢酸エチル）によって精製することで、無色の油として４－（１，１－ジメチルプロピル）－２－メチル－フェノール（２２０ｍｇ、６０％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ ７．０５－６．９５ （ｍ，２Ｈ），６．６９ （ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．５１ （ｓ，１Ｈ），２．２４ （ｓ，３Ｈ），１．６１－１．５６ （ｍ，２Ｈ），１．２３ （ｓ，７Ｈ），０．６６ （ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，３Ｈ）．

【１０２３】

工程３：ジクロロメタン（５ｍＬ）中の４－（１，１－ジメチルプロピル）－２－メチル－フェノール（２２０．０ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）とピリジン（２９２．９ｍｇ、３．７ｍｍｏｌ）の溶液を、０°Ｃにおいてトリフルオロメタンスルホン無水物（４１７．８ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）で処理した。結果として生じた混合物を窒素下で１時間１５°Ｃで撹拌した。２ＮのＨＣｌを使用して反応混合物をｐＨ＝５に調節し、ジクロロメタン（２０ｍＬｘ３）で抽出した。結合した有機質層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮することで、茶色の油として［４－（１，１－ジメチルプロピル）－２－メチル－フェニル］トリフルオロメタンスルフォナート（３６０ｍｇ、９４％の収率）を得て、これを精製することなく次の工程で使用した。

【１０２４】

工程４：アリールトリフラートのカルボニル化が記載されており、一般法カルボニル化と呼ばれる。この方法も臭化アリールとヨウ化物と共に使用することができる。

【１０２５】

メタノール（１０ｍＬ）中の［４－（１，１－ジメチルプロピル）－２－メチル－フェニル］トリフルオロメタンスルフォナート（２４０ｍｇ、０．７７０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２３４．８ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）の溶液を、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロリドで処理した。結果として生じた混合物をＣＯ（３５ｐｓｉ）下で１６時間６０°Ｃで撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（石油中の３％の酢酸エチル）で精製することで、無色の油としてメチル４－（１，１－ジメチルプロピル）－２－メチル－安息香酸（４０ｍｇ、２３．５％の収率）を得た。

【１０２６】

工程５：以前に記載されたように（一般法ＮａＯＨ）４－（１，１－ジメチルプロピル）－２－メチル－安息香酸（４０．０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を加水分解することで、白色の固形物として粗製の４－（１，１－ジメチルプロピル）－２－メチル－安息香酸を得た。

【１０２７】

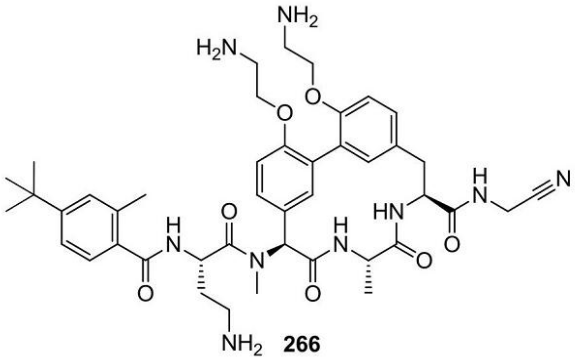
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物２６５（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．６０２分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８２６．２．

【１０２８】

実施例１７１：化合物２６６の合成

【１０２９】

【化２２０】



【１０３０】

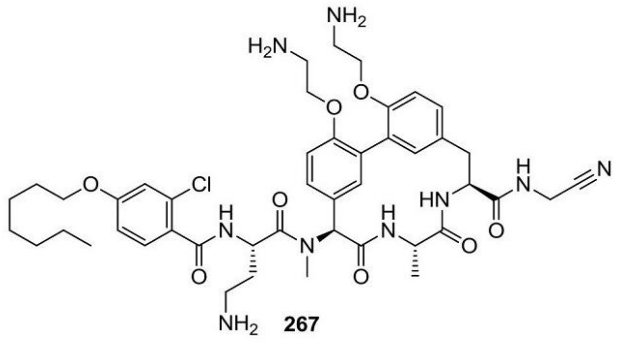
４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－メチルフェノールから開始する実施例１７０（２６５を合成する）の方法を利用して、白色の固形物として化合物２６６（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５６２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８１２．５．

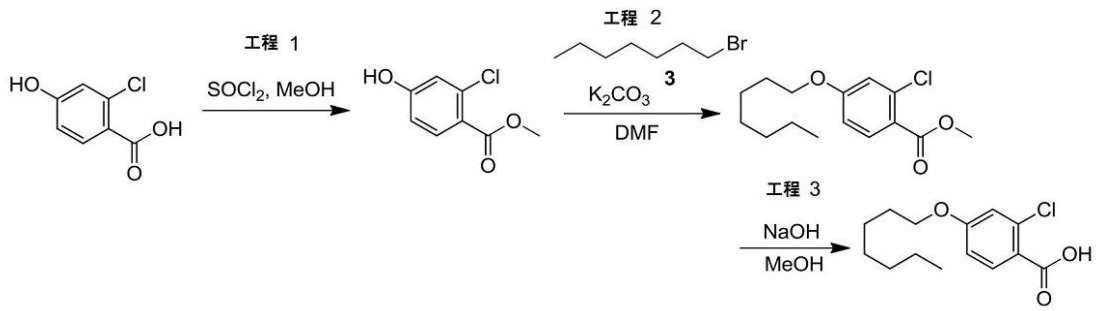
【１０３１】

実施例１７２：化合物２６７の合成

【１０３２】

【化２２１】





【１０３３】

工程１：メタノール（５ｍＬ）中の２－クロロ－４－ヒドロキシ安息香酸（２００．０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化チオニル（４１３．６ｍｇ、３．４８ｍｍｏｌ）を０°Ｃで液滴で加えた。反応混合物を２時間７０Ｃ°Ｃで撹拌して、濃縮した。残留物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬｘ２）で抽出した。有機質層を組み合わせて、水（３０ｍＬｘ２）とブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機質層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮することで、黄色の固形物としてメチル２－クロロ－４－ヒドロキシ安息香酸塩（２００ｍｇ、９２．５％の収率）を得て、これをそれ以上精製することなく直接使用した。

【１０３４】

工程２：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中のメチル２－クロロ－４－ヒドロキシ安息香酸塩（１００．０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の溶液に、１－ブロモヘプタン（

２８７９．６ｍｇ、１６．０８ｍｍｏｌ）と炭酸カリウム（２２２２．１ｍｇ、１６．０８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を４時間２０°Ｃで撹拌し、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬｘ２）で抽出した。有機質層を組み合わせて、水（４０ｍＬｘ４）とブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機質層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の５％のＥｔＯＡｃ）によって精製することで、黄色の油としてメチル２－クロロ－４－ヘプトキシ－安息香酸塩（１５２ｍｇ、９９．６％の収率）を得た。より立体的に妨害されたハロゲン化アルキルについては、高温が使用される。

【１０３５】

工程３：メチル２－クロロ－４－ヘプトキシ－安息香酸塩（１５２．０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を、前に記載したように（一般法ＮａＯＨ）加水分解することで、黄色の固形物として粗製の２－クロロ－４－ヘプトキシ－安息香酸（１１０ｍｇ、７６．１％の収率）を得た。

【１０３６】

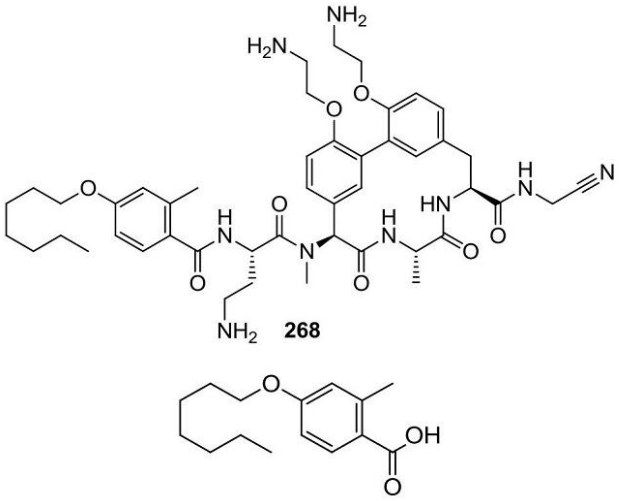
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物２６７（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６４７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９０．４．

【１０３７】

実施例１７３：化合物２６８の合成

【１０３８】

【化２２２】



【１０３９】

実施例１７２（化合物２６７）に記載の同様の手順に従って、４－ヒドロキシ－２－メチル安息香酸から、黄色の固形物として４－（ヘプチルオキシ）－２－メチル安息香酸（６０５ｍｇ、９６．１％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　８．０９－８．０４　（ｍ，　１Ｈ），　６．７９－６．７３　（ｍ，　２Ｈ），　４．０１　（ｔ，　Ｊ＝６．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．６４　（ｓ，　３Ｈ），　１．８４－１．７３　（ｍ，　２Ｈ），　１．４９－１．２７　（ｍ，　８Ｈ），　０．９０　（ｔ，　Ｊ＝７．０　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【１０４０】

実施例１７２（化合物２６７）の方法を利用して白色の固形物として化合物２６８（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６０８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７０．４．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）－８．４６　（ｂｒｓ，　２Ｈ），　７．３８　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　（ｄｄ，　Ｊ＝８．４，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１８　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１０

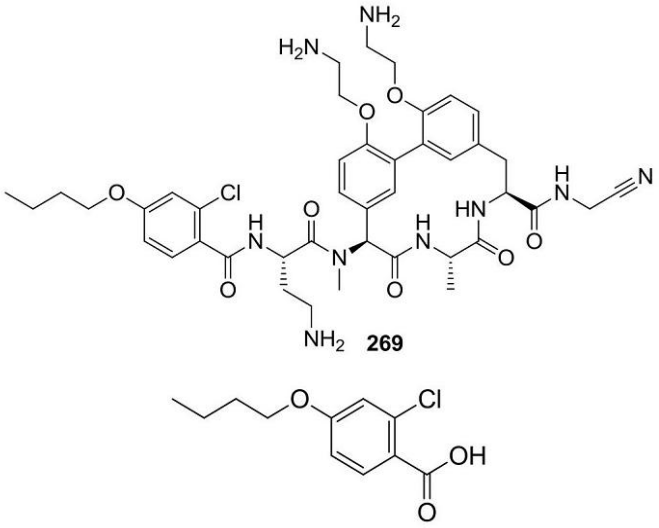
（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８５－６．７７（ｍ，３Ｈ），６．３５（ｓ，１Ｈ），５．１４－５．１０（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．７６（ｍ，２Ｈ），４．３６－４．１８（ｍ，４Ｈ），４．２０（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３５－３．２０（ｍ，５Ｈ），３．１７－３．０８（ｍ，３Ｈ），２．９１（ｓ，３Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．３１（ｍ，１１Ｈ），０．９２（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）．

【１０４１】

実施例１７４：化合物２６９の合成

【１０４２】

【化２２３】



【１０４３】

実施例１７２に記載の同様の手順に従って、２－クロロ－４－ヒドロキシ安息香酸から、白色の固形物として４－ブトキシ－２－クロロ安息香酸（１６０ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$ＣＤ_{3}$ＯＤ）：δ　７．９０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８０－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．４５（ｍ，２Ｈ），０．９９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．

【１０４４】

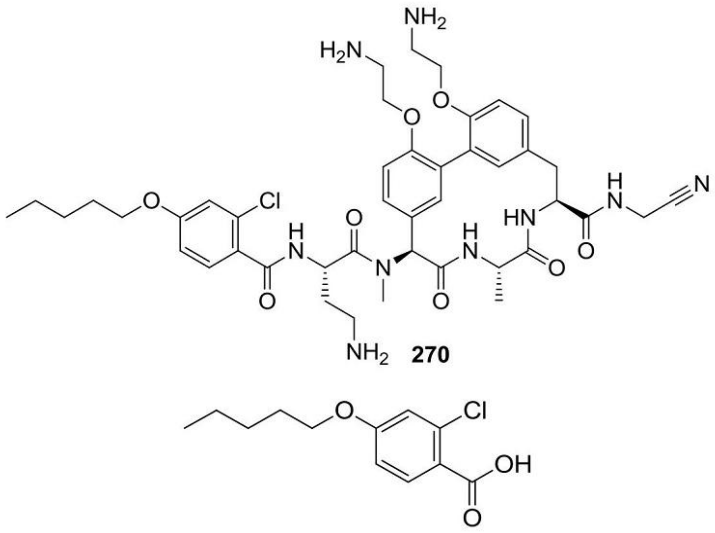
実施例１７２（化合物２６７）の方法を利用して白色の固形物として化合物２６９（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：$ｔ_{Ｒ}$＝０．５７４分、$[Ｍ＋Ｈ]^{+}$＝８４８．５．

【１０４５】

実施例１７５：化合物２７０の合成

【１０４６】

【化２２４】



【１０４７】

実施例１７２に記載の同様の手順に従って、黄色の固形物として２－クロロ－４－（ペンチルオキシ）安息香酸（１６０ｍｇ、０．６５９３ｍｍｏｌ、９４％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ　７．９０　（ｄ，　Ｊ＝８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０２　（ｄ，　Ｊ＝２．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９２　（ｄｄ，　Ｊ＝８．８，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０４　（ｔ，　Ｊ＝６．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．８５－１．７５　（ｍ，　２Ｈ），　１．５０－１．３５　（ｍ，　４Ｈ），　０．９６　（ｔ，　Ｊ＝７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【１０４８】

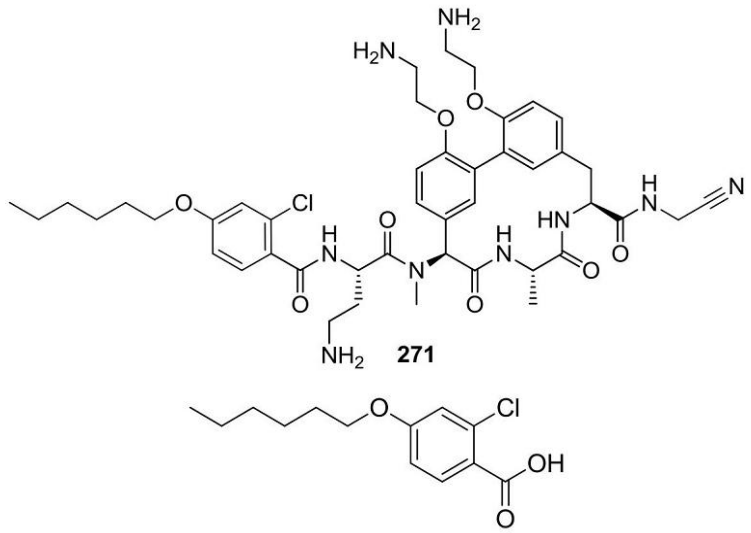
実施例１７２（化合物２６７）の方法を利用して白色の固形物として化合物２７０（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５９１分、$[M+H]^+$＝８６２．６．

【１０４９】

実施例１７６：化合物２７１の合成

【１０５０】

【化２２５】



【１０５１】

実施例１７２に記載の同様の手順に従って、黄色の固形物として２－クロロ－４－（ヘキシルオキシ）安息香酸（６７０ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ、８８．３％の収率）を得た。

ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９２６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５６．９．

【１０５２】

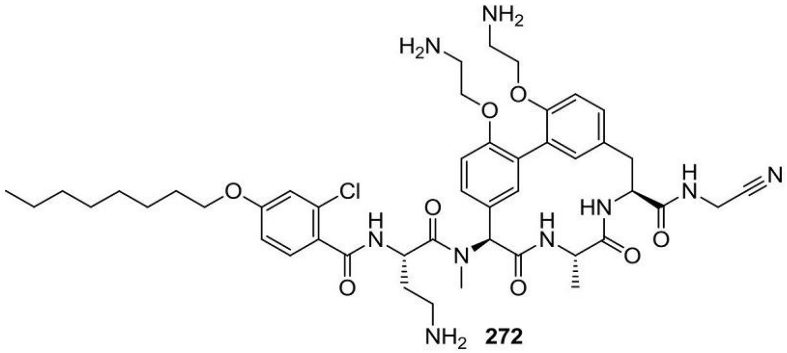
実施例１７２（化合物２６７）の方法を利用して白色の固形物として化合物２７１（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７６．６．

【１０５３】

実施例１７７：化合物２７２の合成

【１０５４】

【化２２６】



【１０５５】

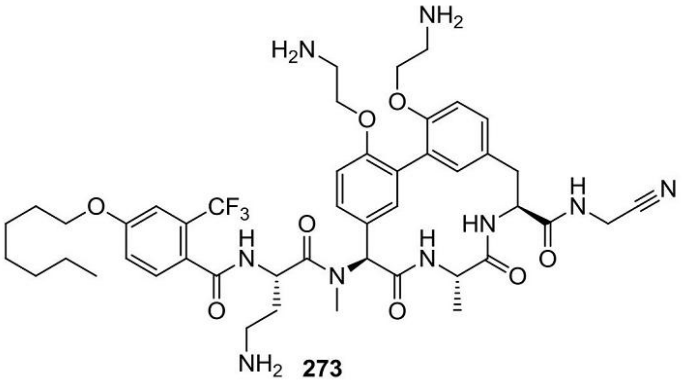
２－クロロ－４－（オクチルオキシ）安息香酸から、実施例１７２（化合物２６７）の方法を利用して白色の固形物として化合物２７２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６４９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０４．６．

【１０５６】

実施例１７８：化合物２７３の合成

【１０５７】

【化２２７】



【１０５８】

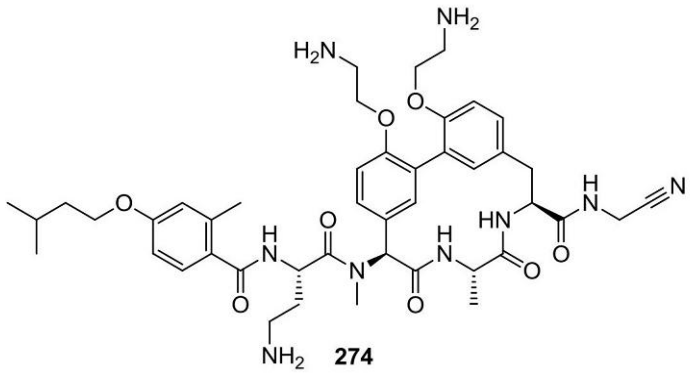
４－（ヘプチルオキシ）－２－（トリフルオロメチル）安息香酸から、実施例１７２（化合物２６７）の方法を利用して白色の固形物として化合物２７３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６３４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２４．４．

【１０５９】

実施例１７９：化合物２７４の合成

【１０６０】

【化２２８】



【１０６１】

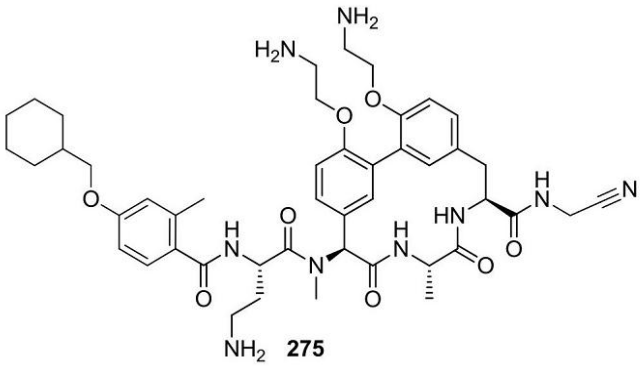
実施例１７２（化合物２６７）の方法を利用して白色の固形物として化合物２７４（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５８２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８４２．３．

【１０６２】

実施例１８０：化合物２７５の合成

【１０６３】

【化２２９】



【１０６４】

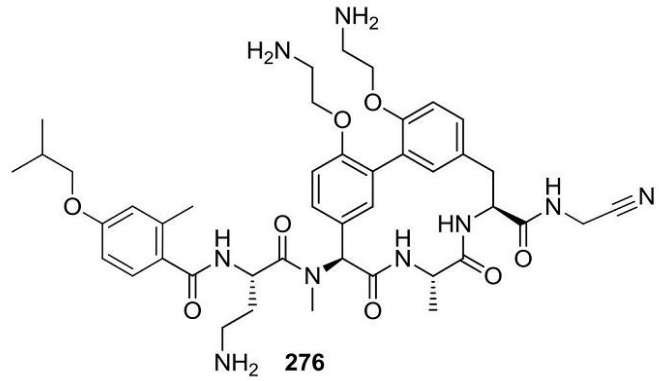
実施例１７２（化合物２６７）の方法を利用して化合物２７５（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６０１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６８．５．

【１０６５】

実施例１８１：化合物２７６の合成

【１０６６】

【化２３０】



【１０６７】

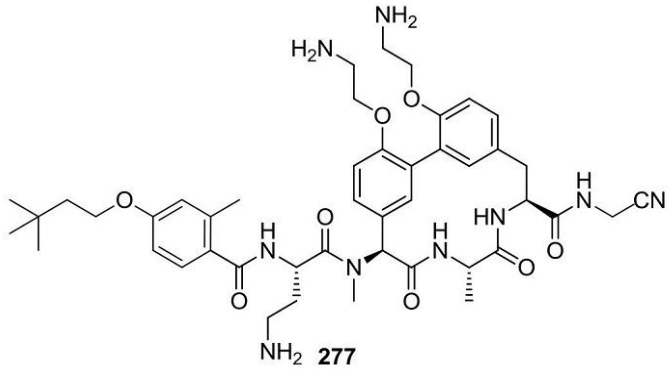
実施例１７２（化合物２６７）の方法を利用して化合物２７６（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６７９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２８．５．

【１０６８】

実施例１８２：化合物２７７の合成

【１０６９】

【化２３１】



【１０７０】

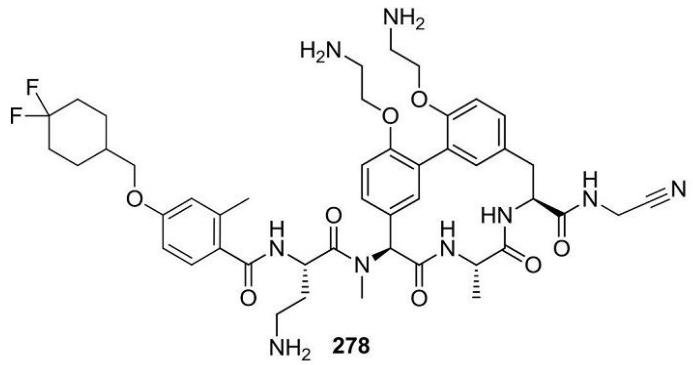
実施例１７２（化合物２６７）の方法を利用して化合物２７７（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６１３分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝８７８．４．

【１０７１】

実施例１８３：化合物２７８の合成

【１０７２】

【化２３２】



【１０７３】

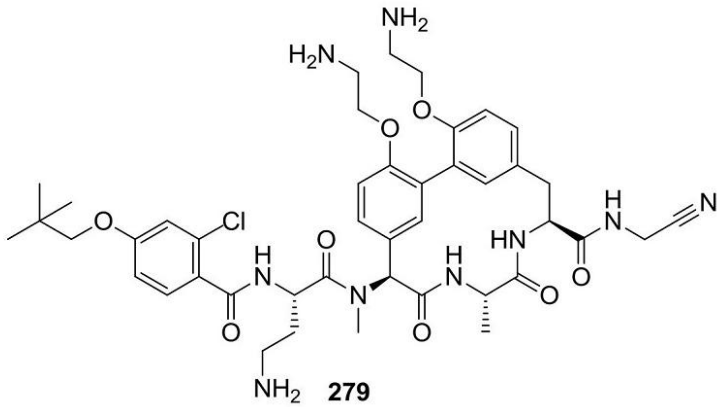
実施例１７２（化合物２６７）の方法を利用して化合物２７８（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０４．５．

【１０７４】

実施例１８４：化合物２７９の合成

【１０７５】

【化２３３】



【１０７６】

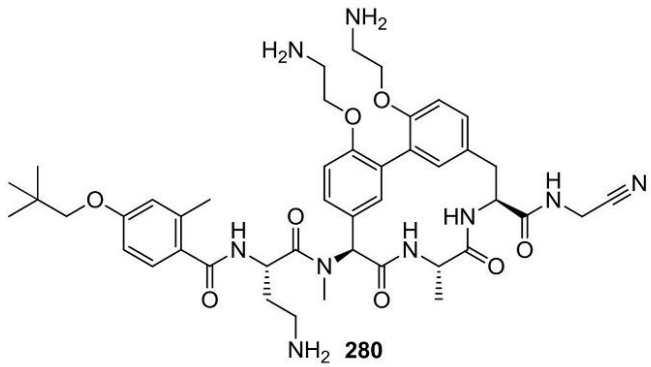
実施例１７２（化合物２６７）の方法を利用して化合物２７９（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６２．４．

【１０７７】

実施例１８５：化合物２８０の合成

【１０７８】

【化２３４】



【１０７９】

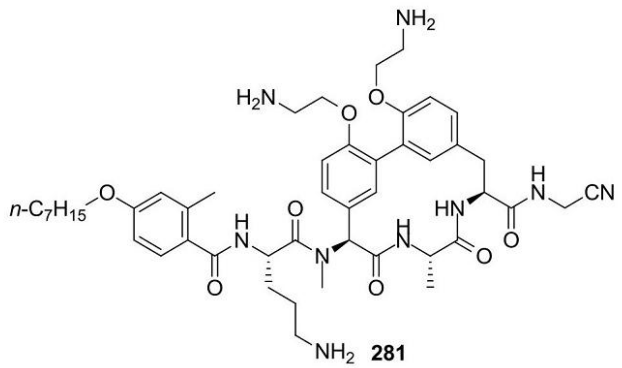
２－メチル－４－（ネオペンチルオキシ）安息香酸から、実施例１７２（化合物２６７）の方法を利用して白色の固形物として化合物２８０（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５７５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２１．９．

【１０８０】

実施例１８６：化合物２８１の合成

【１０８１】

【化２３５】



【１０８２】

４－（ヘプチルオキシ）－２－メチル安息香酸から、実施例１７２（化合物２６７）の

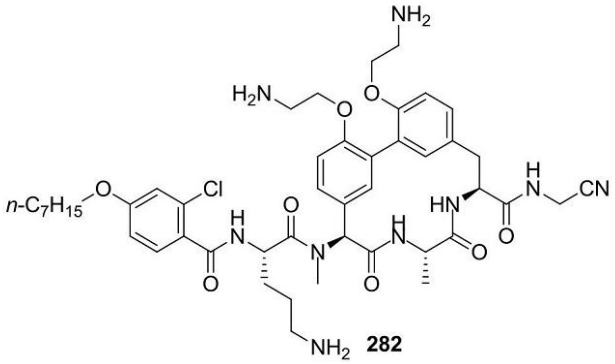
方法を利用して白色の固形物（３８ｍｇ）として化合物２８１（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５５、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８４．５
.

【１０８３】

実施例１８７：化合物２８２の合成

【１０８４】

【化２３６】



282

【１０８５】

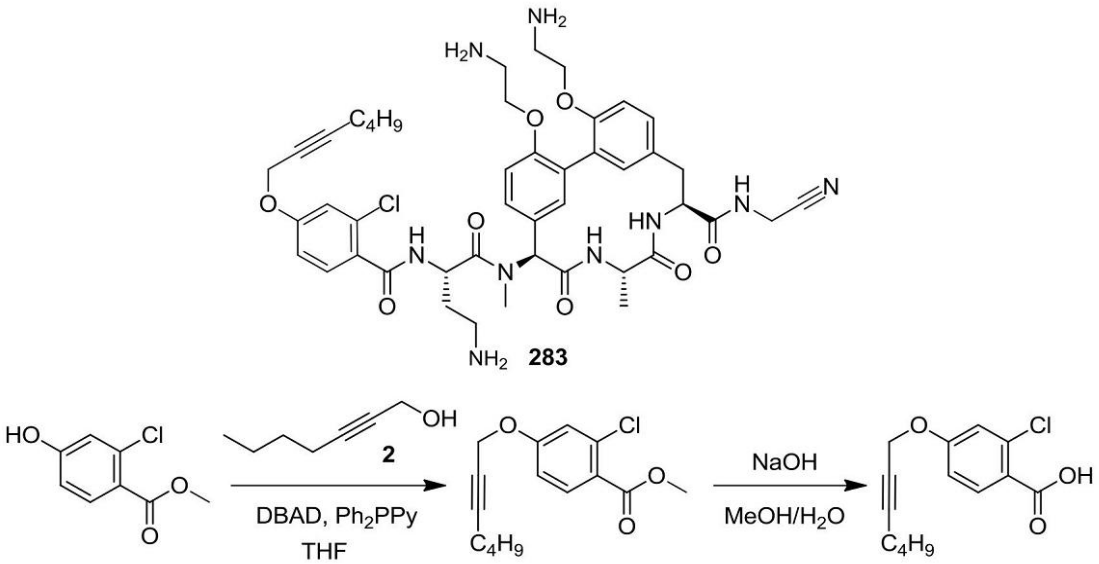
２－クロロ－４－（ヘプチルオキシ）安息香酸から、実施例１７２（化合物２６７）の方法を利用して白色の固形物（８７ｍｇ）として化合物２８２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６０、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０４．９．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）－８．４５　（ｂｒｓ，　１Ｈ，　ＨＣＯＯＨ），　７．４６　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２－７．２４　（ｍ，　２Ｈ），　７．１８　（ｄ，　Ｊ＝８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１１　（ｄ，　Ｊ＝８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０２　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．９４　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８９　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．８１　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．４１　（ｓ，　１Ｈ），　５．０７－５．０３　（ｍ，　１Ｈ），　４．８１－４．７５　（ｍ，　２Ｈ），　４．２９－４．１７　（ｍ，　４Ｈ），　４．２０　（ｓ，　２Ｈ），　４．０１　（ｔ，　Ｊ＝４．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．３８－３．３４　（ｍ，　１Ｈ），　３．２８－３．２４　（ｍ，　４Ｈ），　３．１５－３．０５　（ｍ，　１Ｈ），　３．０１－２．９４　（ｍ，　１Ｈ），　２．９６　（ｓ，　３Ｈ），　２．０２－１．９７　（ｍ，　１Ｈ），　１．９０－１．７５　（ｍ，　５Ｈ），　１．５２－１．３０　（ｍ，　１１Ｈ），　０．９２　（ｔ，　Ｊ＝６．８　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【１０８６】

実施例１８８：化合物２８３の合成

【１０８７】

【化２３７】



【１０８８】

窒素雰囲気下で０°Ｃの乾燥したテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中のメチル２－クロロ－４－ヒドロキシ－安息香酸塩（２００．０ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）、ヘプタ－２－イン－１－オール（１２０．２３ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）、およびジフェニル－２－ピリジルホスフィン（３３８．６３ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＨＦ（２ｍＬ）中のジ－ｔ－ブチルアゾジカルボン酸塩（２９６．１７　ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）の溶液を５分間かけて液滴で加えた。反応は１時間撹拌し、溶媒を減圧下で蒸発させた。結果として生じた油を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬｘ３）で抽出した。結合した有機質層を１ＮのＨＣｌ（１０ｍＬｘ３）とブライン（２０ｍＬｘ３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の１０％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．１）によって精製することで、無色の油として２－クロロ－４－ヘプト－２－インオキシ－安息香酸塩（２２０ｍｇ、０．７８３６ｍｍｏｌ、７３．１％の収率）を得た。ＨＮＭＲ（４００ ＭＨＺ，ＣＤＣｌ$_3$）：７．８６（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．８９－６．８７（ｍ，１Ｈ），４．６９（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），１．４９－１．４３（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．３５（ｍ，２Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）．

【１０８９】

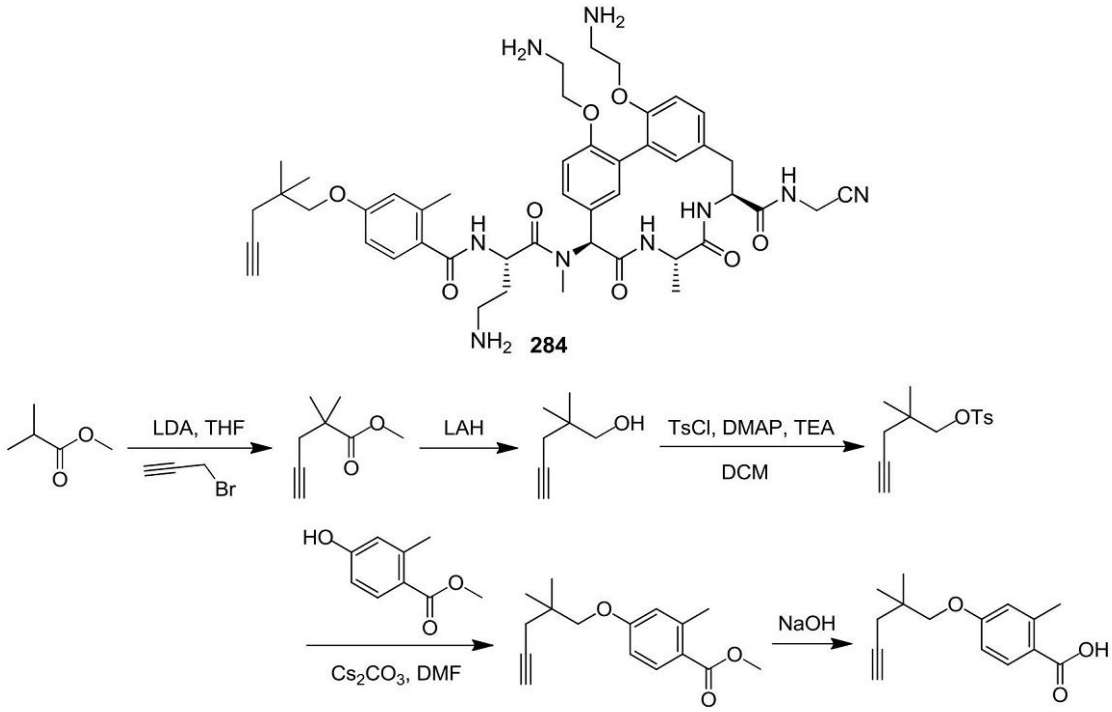
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して化合物２８３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１２分、$[M+H]^+$＝８８６．４．

【１０９０】

実施例１８９：化合物２８４の合成

【１０９１】

【化２３８】



【１０９２】

Ｎ$_2$保護下で－７８°Ｃで冷やしたテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）中のイソ酪酸メチル（２０００．０ｍｇ、１９．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、リチウムジイソプロピルアミド（１１．７５ｍＬ、２３．５ｍｍｏｌ）を加え、３時間０°Ｃで撹拌した。臭化プロパルギル（２５６２．５ｍｇ、２１．５４ｍｍｏｌ）を加えた。２時間２０°Ｃで撹拌後、反応を飽和したＮＨ４Ｃｌ溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。有機質層を水（２０ｍＬｘ２）とブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の１０％ＥｔＯＡｃ）によってｔ精製することで、黄色の油としてメチル２，２－ジメチルペンター４－イノアート（５００ｍｇ、３．５６６８ｍｍｏｌ、１８．２％の収率）を得た。

【１０９３】

０°Ｃに冷やしたテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中のメチル２，２－ジメチルペンター４－イノアート（４０００．０ｍｇ、２８．５４ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化アルミニウムリチウム（１６００．０ｍｇ、４２．８ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、３時間０°Ｃで撹拌した。反応を水（１ｍＬ）、１０％のＮａＯＨ溶液（１ｍＬ）、および水（１ｍＬ）で連続してクエンチした。混合物を濾過し濃縮することで、黄色の油として２，２－ジメチルペンター４－イン－１－オール（３０００ｍｇ、２６．７４５ｍｍｏｌ、９３．７％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ３．４４（ｓ， ２Ｈ），２．１８ （ｄ， Ｊ＝２．４ Ｈｚ， ２Ｈ），２．０１ （ｔ， Ｊ＝２．６ Ｈｚ， １Ｈ），０．９９ （ｓ， ６Ｈ）．

【１０９４】

ジクロロメタン（２０ｍＬ）中の２，２－ジメチルペンター４－イン－１－オール（５００．０ｍｇ、４．４６ｍｍｏｌ）、４－ジメチルアミノピリジン（５４．５ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（２２５５．３ｍｇ、２２．２９ｍｍｏｌ）、およびｐ－トルエンスルホニルクロリド（１６９９．７ｍｇ、８．９２ｍｍｏｌ）の混合物を、１６時間３５°Ｃで撹拌し、乾燥するまで濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中で取り込み、水（２０ｍＬｘ２）とブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の１０％ＥｔＯＡｃ）によって精製することで、黄色の油として２，２－ジメチルペンター４－イ

ニル　４－メチルベンゼンスルフォナート（９００ｍｇ、３．３８ｍｍｏｌ、７５．８％の収率）を得た。

【１０９５】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中のメチル４－ヒドロキシ－２－メチル－安息香酸（１００．０ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（５８８．２３ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）、および２，２－ジメチルペンター４－イニル４－メチルベンゼンスルフォナート（３２０．６ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）の混合物を、１６時間１２０°Ｃで撹拌した。反応を水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。有機質層を水（２０ｍＬｘ２）とブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の１０％ＥｔＯＡｃ）によって精製することで、黄色の油としてメチル４－（２，２－ジメチルペンター４－インオキシ）－２－メチル－安息香酸（１５０ｍｇ、９５．７％の収率）を得た。ＮａＯＨ（一般法ＮａＯＨ）を用いるエステル加水分解により、４－（（２，２－ジメチルペンター４－イン－１－イル）オキシ）－２－メチル安息香酸を得た。

【１０９６】

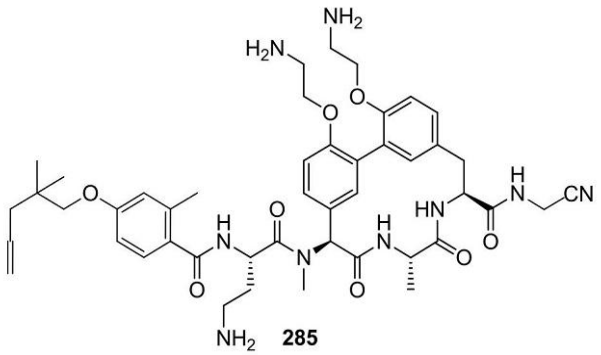
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して化合物２８４（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６００分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６７．５．

【１０９７】

実施例１９０：化合物２８５の合成

【１０９８】

【化２３９】



285

【１０９９】

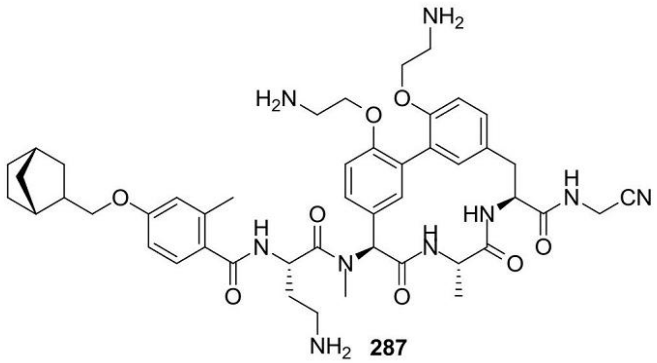
臭化アリルがイソ酪酸メチルの初期のアルキル化工程で使用されることを除いて、実施例１８９（化合物２８４）の方法を利用して、白色の固形物として化合物２８５（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５９９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６８．５．

【１１００】

実施例１９２：化合物２８７の合成

【１１０１】

【化２４０】



【１１０２】

（１Ｒ，４Ｓ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタノ－２－イルメタノールから出発して、実施例１８９（化合物２８４）の方法を利用して白色の固形物として化合物２８７（ギ酸塩）を調製した。

【１１０３】

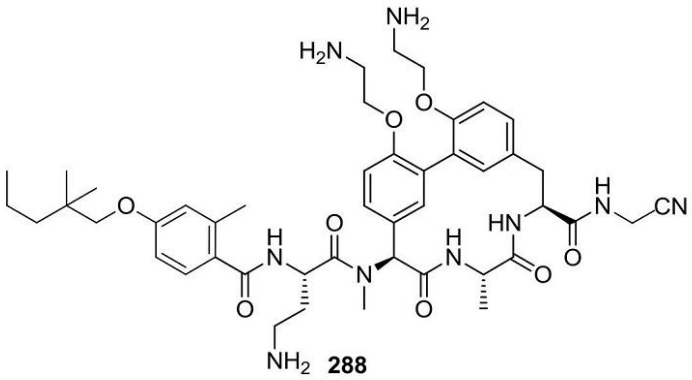
ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．７２３、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８８０．５．

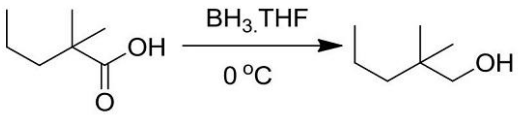
【１１０４】

実施例１９３：化合物２８８の合成

【１１０５】

【化２４１】





【１１０６】

２，２－ジメチルペンタン酸（５００ｍｇ、３．８４ｍｍｏｌ）に、０°Ｃのテトラヒドロフラン中の１Ｍボラン（１９．２ｍＬ、１９．２ｍｍｏｌ）を加え、窒素下で１６時間撹拌した。反応を０°ＣのＭｅＯＨによってクエンチし、濃縮することで、黄色の油として粗製の２，２－ジメチルペンタン－１－オール（５４０ｍｇ、４．６４７２ｍｍｏｌ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　３．３１　（ｓ，　２Ｈ），　１．３５－１．１５　（ｍ，　４Ｈ），　０．９０　（ｔ，　Ｊ＝６．８　Ｈｚ，３Ｈ），　０．８６　（ｓ，　６Ｈ）．

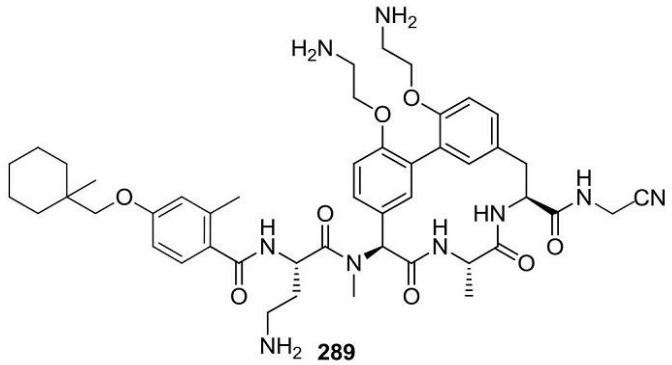
【１１０７】

実施例１８９（化合物２８４）の方法を利用して白色の固形物として化合物２８８（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．７４９分、［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$＝８９２．８．

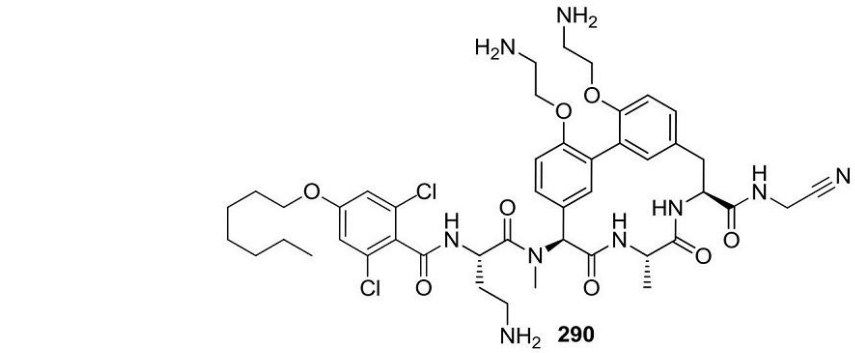
【１１０８】

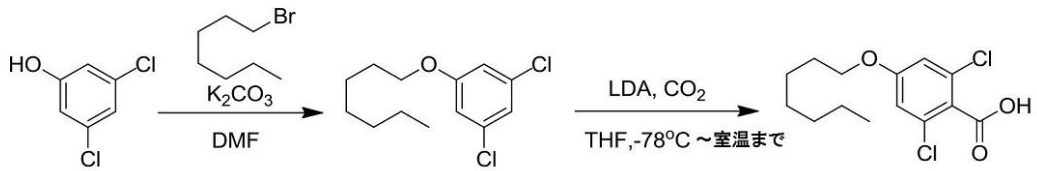
実施例１９４：化合物２８９の合成

【１１０９】
【化２４２】



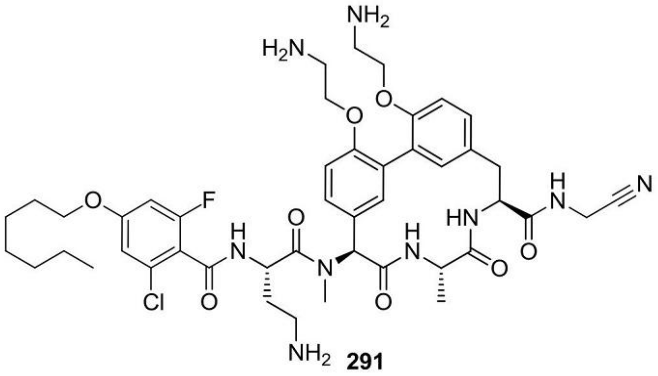
【１１１０】
１－メチルシクロヘキサンカルボン酸から出発して、実施例１９３（化合物２８８）の方法を利用して白色の固形物として化合物２８９（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６３６分、　［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝９０４．５．
【１１１１】
実施例１９５：化合物２９０の合成
【１１１２】
【化２４３】





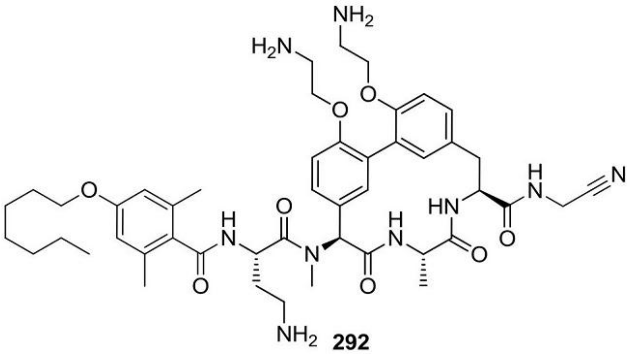
【１１１３】
工程１：実施例１７２（化合物２６７）の方法を使用して、１，３－ジクロロ－５－ヘプトキシ－ベンゼンを調製した。
【１１１４】
工程２：テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の１，３－ジクロロ－５－ヘプトキシ－ベンゼン（２００．０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）の溶液に、リチウムジイソプロピルアミド（０．３７ｍＬ、０．９２ｍｍｏｌ）を加え、１時間－７８°Ｃで撹拌した。CO_2を泡立て、２時間－７８°Ｃで撹拌した。反応を水（４０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機質層を水（５０ｍＬｘ２）とブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の２０％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．５）によって精製することで、白色の固形物として２，６－ジクロロ－４－ヘプトキシ－安息香酸（１５０ｍｇ、６４．２％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ　６．７２　（ｓ，　２Ｈ），　３．８３　（ｔ，　Ｊ＝６．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．６９－１．６４　（ｍ，　２Ｈ），　１．３５－１．１９　（ｍ，　８Ｈ），　０．８２　（ｔ，　Ｊ＝６．４　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【１１１５】
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して化合物２９０（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２４．５．
【１１１６】
実施例１９６：化合物２９１の合成
【１１１７】
【化２４４】

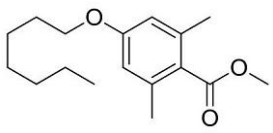


291

【１１１８】
実施例１９５（化合物２９０）の方法を利用して化合物２９１（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０９．６．
【１１１９】
実施例１９７：化合物２９２の合成
【１１２０】
【化２４５】



292

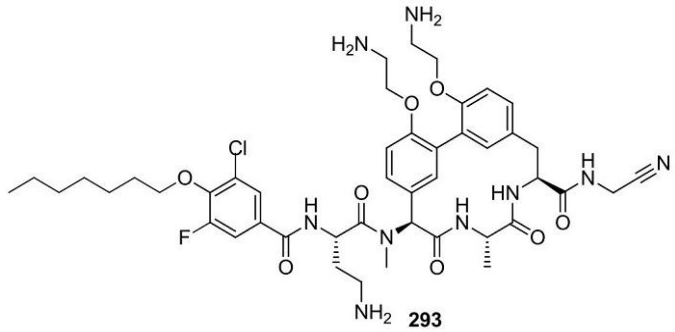


【１１２１】
２－ブロモ－５－（ヘプチルオキシ）－１，３－ジメチルベンゼンから、実施例１７０（化合物２６５）からのカルボニル化条件によって、メチル４－（ヘプチルオキシ）－２，６－ジメチル安息香酸塩を調製した。
【１１２２】
実施例１７０（化合物２６５）の方法を利用して化合物２９２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８４．５．
【１１２３】

実施例１９８：化合物２９３の合成

【１１２４】

【化２４６】



【１１２５】

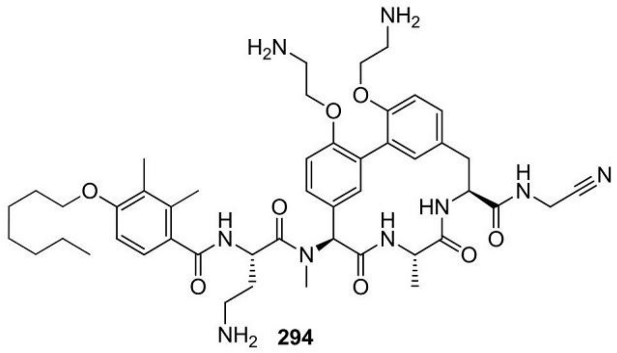
実施例１９７（化合物２９２）の方法を利用して化合物２９３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６３１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０８．５．

【１１２６】

実施例１９９：化合物２９４の合成

【１１２７】

【化２４７】



【１１２８】

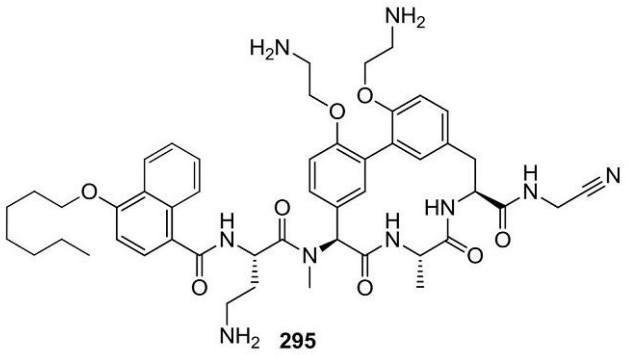
実施例１９７（化合物２９２）の方法を利用して化合物２９４（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８４．４．

【１１２９】

実施例２００：化合物２９５の合成

【１１３０】

【化２４８】



【１１３１】

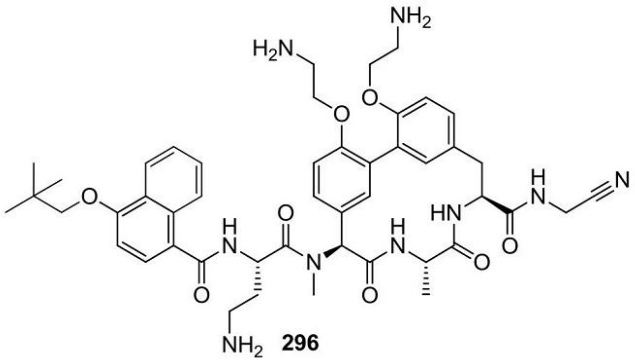
実施例１９７（化合物２９２）の方法を利用して化合物２９５（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６３５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０６．４．

【１１３２】

実施例２０１：化合物２９６の合成

【１１３３】

【化２４９】



【１１３４】

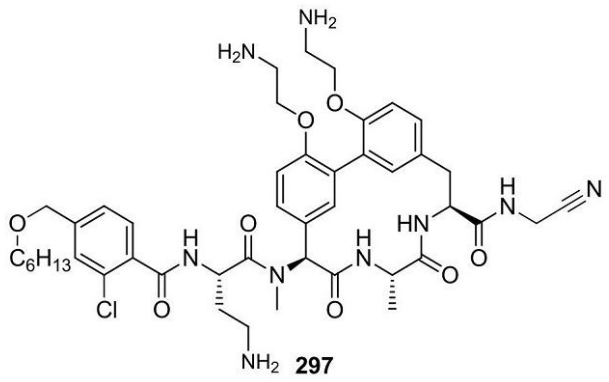
実施例１９７（化合物２９２）の方法を利用して化合物２９６（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７８．４．

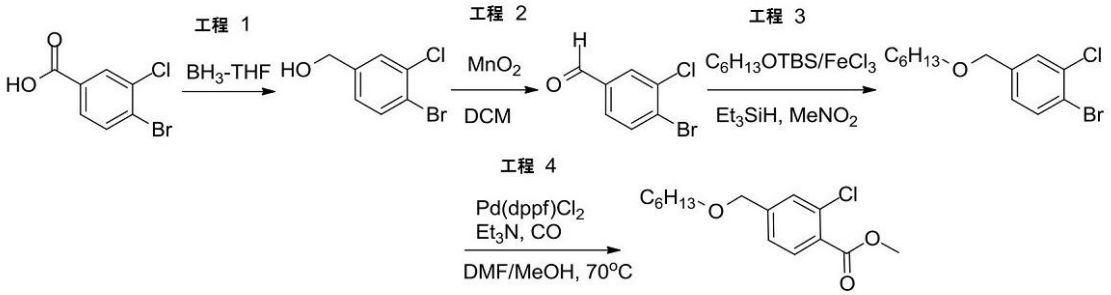
【１１３５】

実施例２０２：化合物２９７の合成

【１１３６】

【化２５０】

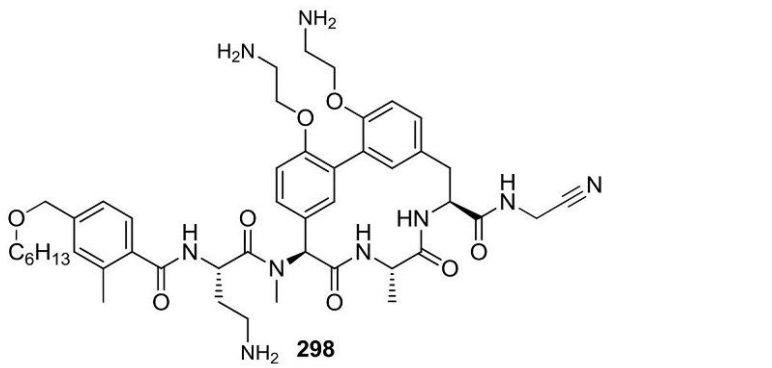


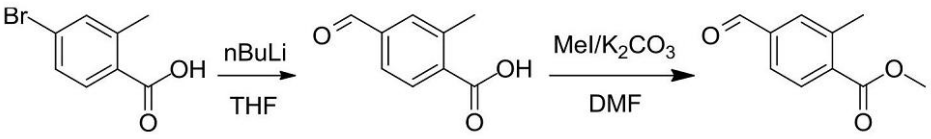


【１１３７】

工程１：ボラン－ＴＨＦ複合体（３１．８５ｍＬ、３１．８５ｍｍｏｌ）を、０°Ｃの４－ブロモ－３－クロロ安息香酸（１．５ｇ、６．３７ｍｍｏｌ）に加え、１０時間０°Ｃで撹拌した。反応をメタノール（５０ｍＬ）によってクエンチし、減圧下で濃縮することで、淡黄色油として（４－ブロモ－３－クロロフェニル）メタノールメタノール（１．３ｇ、５．８６９６ｍｍｏｌ、９２．１％の収率）を得た。

【１１３８】
工程２：２５°Ｃの１，２－ジクロルエタン（２０ｍＬ）中の（４－ブロモ－３－クロロフェニル）メタノール（１．３ｇ、５．８７ｍｍｏｌ）の溶液に、二酸化マンガン（５．１ｇ、５８．７ｍｍｏｌ）を加えて、１８時間２５°Ｃで撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル中５－１０％のＥｔＯＡｃ）によって精製することで、淡黄色油として４－ブロモ－３－クロロベンズアルデヒド（６００ｍｇ、４６．６％の収率）を得た。
【１１３９】
工程３：ニトロメタン（１０ｍＬ）中の無水の塩化第二鉄（１４．２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）と４－ブロモ－３－クロロベンズアルデヒド（４６２．４ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ｔｅｒｔ－ブチル（ヘキシルオキシ）ジメチルシラン（３８０．０ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）とトリエチルシラン（４４９．１ｍｇ、３．８６ｍｍｏｌ）を窒素下で０°Ｃで連続的に加えた。３０分間室温で撹拌した後、ｐＨ＝７になるまでリン酸塩緩衝液で反応をクエンチし、ＤＣＭ（４５ｍＬｘ３）で抽出した。結合した有機質層をブライン（１５ｍＬｘ３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の５％のＥｔＯＡｃ）によって精製することで、無色の油として１－ブロモ－２－クロロ－４－（（ヘキシルオキシ）メチル）安息香酸塩（４５０ｍｇ、８３．９％の収率）を得た。
【１１４０】
工程４：メトキシカルボニル化の手順（一般法カルボニル化）に従って、１－ブロモ－２－クロロ－４－（（ヘキシルオキシ）メチル）ベンゼンを、無色の油としてメチル２－クロロ－４－（（ヘキシルオキシ）メチル）安息香酸塩（１２５ｍｇ、６７．１％の収率）に変換した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ　７．８０　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４２　（ｓ，　１Ｈ），　７．２５　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４９　（ｓ，　２Ｈ），　３．９１　（ｓ，　３Ｈ），　３．４６　（ｔ，　Ｊ＝６．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．６４－１．６１　（ｍ，　２Ｈ），　１．３７－１．２９　（ｍ，　６Ｈ），　０．８８　（ｔ，　Ｊ＝６．６　Ｈｚ，　３Ｈ）．
【１１４１】
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して化合物２９７（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１９分、$[M+H]^+$＝８９０．９．
【１１４２】
実施例２０３：化合物２９８の合成
【１１４３】
【化２５１】





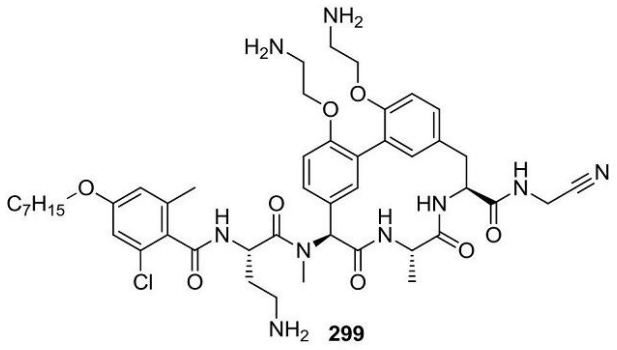
【１１４４】
－７８°Ｃのテトラヒドロフラン（３０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－メチル安息香酸（３．０ｇ、１３．９５ｍｍｏｌ）の溶液に、ヘキサン中の２ＭのｎＢｕＬｉ（１３．９５ｍＬ、２７．９ｍｍｏｌ）を加え、３時間－７８°Ｃで撹拌した。ＤＭＦ（２．０ｇ、２７．９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１．５時間－７８°Ｃで撹拌した。反応を１ＮのＨＣｌ（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×４）で抽出した。結合した有機質層を無水物のNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。結果として生じた黄色の固形物を石油エーテルで洗浄することで、粗製の４－ホルミル－２－メチル－安息香酸（９００ｍｇ、５．４８２５ｍｍｏｌ、３９．３％の収率）を得て、これを次の工程で直接使用した。

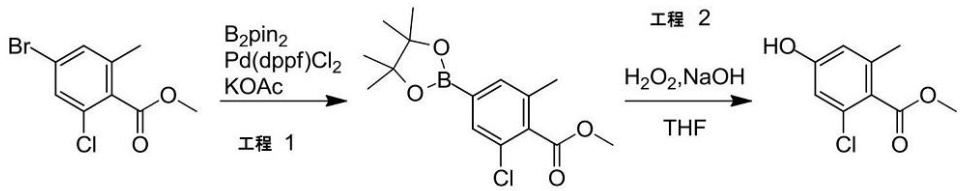
【１１４５】
２０°ＣのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の４－ホルミル－２－メチル－安息香酸（０．９ｇ、５．４８ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（２２６９．８ｍｇ、１６．４５ｍｍｏｌ）とヨードメタン（２．８４ｇ、２０．０１ｍｍｏｌ）を加え、１０時間撹拌した。混合物を１ＮのＨＣｌ（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬｘ３）で抽出した。結合した有機質層をブライン（３０ｍＬｘ３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル中の５％ＥｔＯＡｃ）によって精製することで、黄色の油としてメチル４－ホルミル－２－メチル－安息香酸（９００ｍｇ、５．０５１１ｍｍｏｌ、９２．１％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ　１０．０３　（ｓ，　１Ｈ），　８．０１　（ｄ，　Ｊ＝８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７４－７．７２　（ｍ，　２Ｈ），　３．９２　（ｓ，　３Ｈ），　２．６５　（ｓ，　３Ｈ）．

【１１４６】
実施例２０２（化合物２９７）の方法を利用して化合物２９８（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２６分、$[M+H]^+$＝８７０．５．

【１１４７】
実施例２０４：化合物２９９の合成

【１１４８】
【化２５２】





【１１４９】
工程１：ジメチルスルホキシド（５ｍＬ）中のメチル４－ブロモ－２－クロロ－６－メチル－安息香酸（３００ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）とビス（ピナコラート）ジボロン（３６１．４ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロリド（８３．３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）と酢酸カリウム（

２９０．５ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ）を加え、N_2下で１６時間１００°Ｃで撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。結合した有機質層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の９％のＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．５）によって精製することで、メチル２－クロロ－６－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸塩（２６０ｍｇ、７３．５％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ　７．６３　（ｓ，　１Ｈ），　７．５１　（ｓ，　１Ｈ），　３．９２　（ｓ，　３Ｈ），　２．３０　（ｓ，　３Ｈ），　１．３２　（ｓ，　１２Ｈ）．

【１１５０】

工程２：テトラヒドロフラン（３ｍＬ）中のメチル２－クロロ－６－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸塩（２６０．０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）の溶液に、過酸化水素（１８７．１ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）と１Ｍの水酸化ナトリウム水溶液（０．８４ｍＬ、０．８４ｍｍｏｌ）を加え、１６時間２８°Ｃで撹拌した。混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。結合した有機質層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮することで、黄色の固形物として粗製のメチル２－クロロ－４－ヒドロキシ－６－メチル安息香酸塩（１５０ｍｇ、８９．３％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６５４分、$[M+H]^+$＝２００．９．

【１１５１】

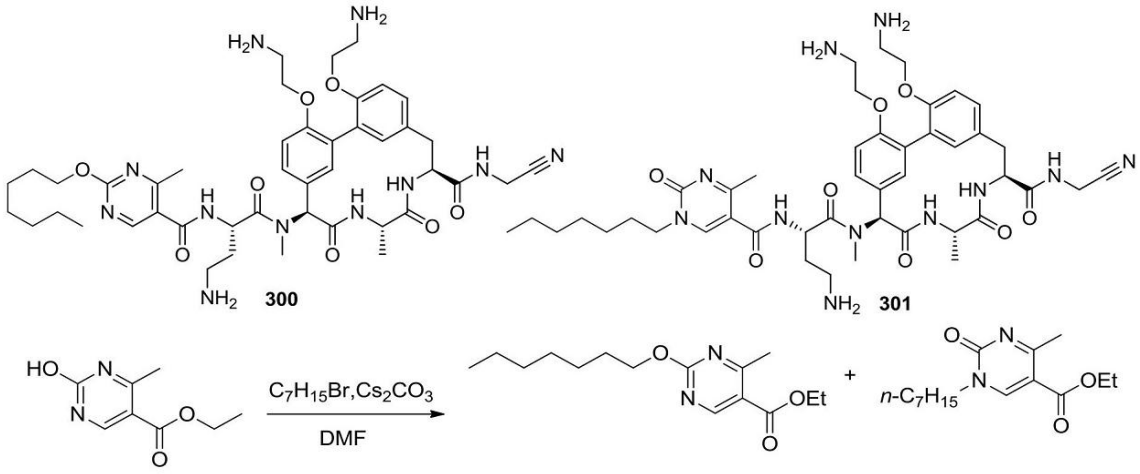
実施例１７２（化合物２６７）の方法を利用して白色の固形物として化合物２９９（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５６分、$[M+H]^+$＝９０４．５．

【１１５２】

実施例２０５：化合物３００と３０１の合成

【１１５３】

【化２５３】



【１１５４】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中のエチル２－ヒドロキシ－４－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩の溶液に、炭酸セシウム（１０７３．１ｍｇ、３．２９ｍｍｏｌ）と１－ブロモヘプタン（６３６．０３ｍｇ、３．２９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１６時間２０°Ｃで撹拌し、乾燥するまで濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中で取り込み、水（５０ｍＬｘ２）とブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣによって精製することで、両方共に白色の固形物として、エチル２－（ヘプチルオキシ）－４－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩（５５ｍｇ、０．１９６２ｍｍｏｌ、１７．９％の収率；石油エーテル中の５％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．３）と、エチル１－ヘプチル－４－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミ

ジン－５－カルボン酸塩（１３０ｍｇ、０．４６３７ｍｍｏｌ、４２．２％の収率；石油エーテル中の５０％のＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．３）を得た。

【１１５５】

エチル２－（ヘプチルオキシ）－４－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩から、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物２９９（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７２．４．

【１１５６】

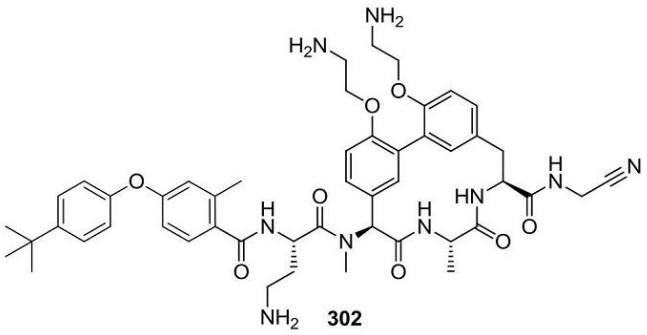
エチル１－ヘプチル－４－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－５－カルボン酸塩から、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３００（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６４６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７２．６．

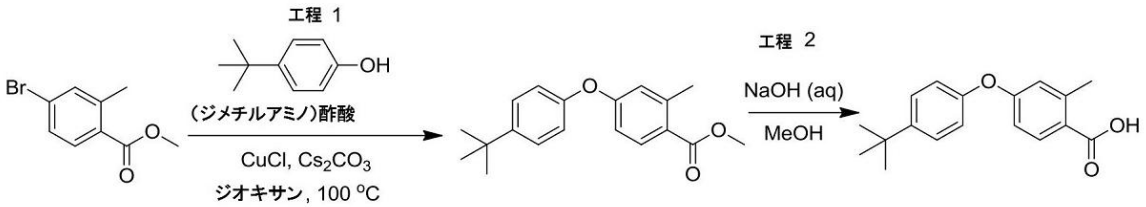
【１１５７】

実施例２０６：化合物３０２の合成

【１１５８】

【化２５４】





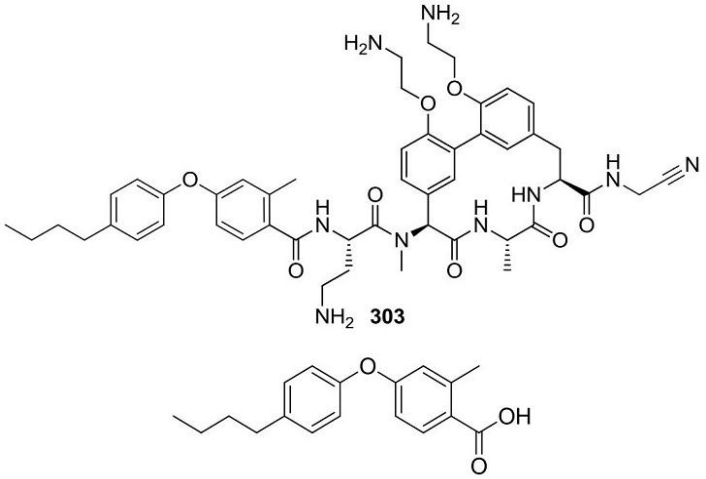
【１１５９】

工程１：１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の４－ｔｅｒｔ－ブチルフェノール（２７５．４ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）、メチル４－ブロモ－２－メチル安息香酸塩（３５０．０ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）、（ジメチルアミノ基）酢酸（８６．７ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）、塩化第１銅（７５．６ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）、および炭酸セシウム（９９５．７ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ）の脱気した混合物を、窒素下で１６時間１０５°Ｃで加熱した。冷ました後に、反応物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の２％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．５）によって精製することで、無色の油としてメチル４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェノキシ）－２－メチル安息香酸塩（２４０　ｍｇ、５２．６％の収率）を得た。

【１１６０】

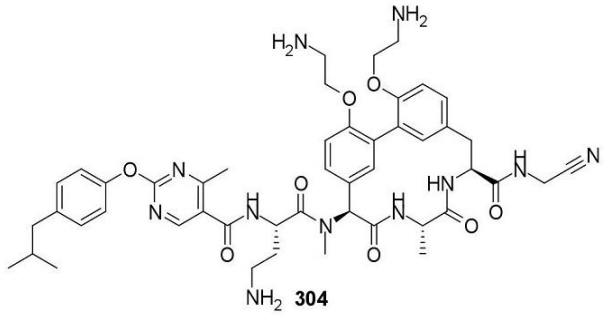
工程２：以前に記載されたように（一般法ＮａＯＨ）、メチル４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェノキシ）－２－メチル安息香酸塩（２４０．０　ｍｇ、０．８０　ｍｍｏｌ）を加水分解することで、白色の固形物として４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェノキシ）－２－メチル安息香酸（２１０ｍｇ、９１．８％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ　８．０６　（ｄ，　Ｊ＝８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４１　（ｄ，　Ｊ＝８．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．０１　（ｄ，　Ｊ＝８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．８９－６．７８　（ｍ，　２Ｈ），　２．６４　（ｓ，　３Ｈ），　１．３６　（ｓ，　９Ｈ）．

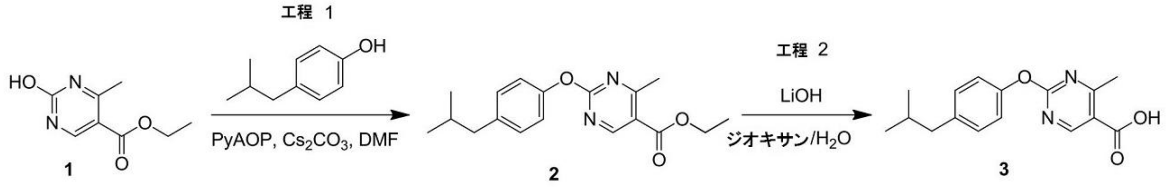
【１１６１】
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３０２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７７７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０４．６．
【１１６２】
実施例２０７：化合物３０３の合成
【１１６３】
【化２５５】



【１１６４】
実施例２０６に記載されるような同様の手順に従って、４－（４－ブチルフェノキシ）－２－メチル安息香酸（１８０ｍｇ、９４．４％の収率）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ　８．０６　（ｄ，　Ｊ＝８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２０　（ｄ，　Ｊ＝８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．９９　（ｄ，　Ｊ＝８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．８６－６．７７　（ｍ，　２Ｈ），　２．６７－２．５８　（ｍ，　５Ｈ），　１．６７－１．５９　（ｍ，　２Ｈ），　１．４２－１．３６　（ｍ，　２Ｈ），　０．９６　（ｔ，　Ｊ＝７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）．
【１１６５】
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３０３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０４．４．
【１１６６】
実施例２０８：化合物３０４の合成
【１１６７】

【化２５６】





【１１６８】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中のエチル２－ヒドロキシ－４－メチル－ピリミジン－５－カルボン酸塩、ＰｙＡＯＰ（４８５．５ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）、およびCs_2CO_3（１７９ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の混合物を、１時間２５°Ｃで撹拌し、その後、４－イソブチルフェノール（１６４．９ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）とCs_2CO_3（１７９ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１時間７５°Ｃで電子レンジで撹拌し、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬｘ３）で抽出した。結合した有機質層をブライン（２５ｍＬｘ３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の１０％のＥｔＯＡｃ）によって精製することで、エチル２－（４－イソブチルフェノキシ）－４－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩（１１０ｍｇ、６３．７％の収率）を得た。

【１１６９】

工程２：エチル（２－（４－イソブチルフェノキシ）－４－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩（１１０．０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）をＬｉＯＨ（一般法ＬｉＯＨ）で加水分解することで、２－（４－イソブチルフェノキシ）－４－メチルピリミジン－５－カルボン酸（６０ｍｇ、５９．９％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ９．０７ （ｓ， １Ｈ）， ７．２０ （ｄ， Ｊ＝８．８ Ｈｚ， ２Ｈ），７．１１ （ｄ， Ｊ＝８．４ Ｈｚ， ２Ｈ），２．８２ （ｓ， ３Ｈ），２．５０ （ｄ， Ｊ＝７．２ Ｈｚ， ２Ｈ），１．９５－１．８０ （ｍ， １Ｈ），０．９４ （ｄ， Ｊ＝６．４ Ｈｚ， ６Ｈ）．

【１１７０】

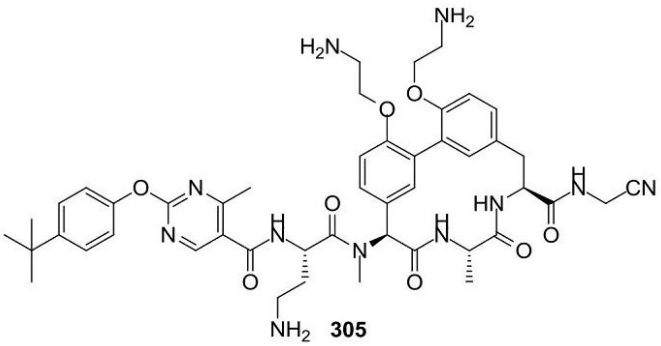
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３０４（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０６．４．

【１１７１】

実施例２０９：化合物３０５の合成

【１１７２】

【化２５７】



305

【１１７３】

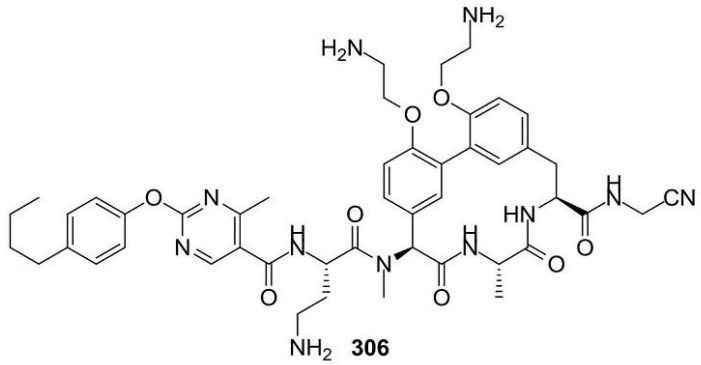
実施例２０８（化合物３０４）の方法を利用して白色の固形物として化合物３０５（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０６．５．

【１１７４】

実施例２１０：化合物３０６の合成

【１１７５】

【化２５８】



306

【１１７６】

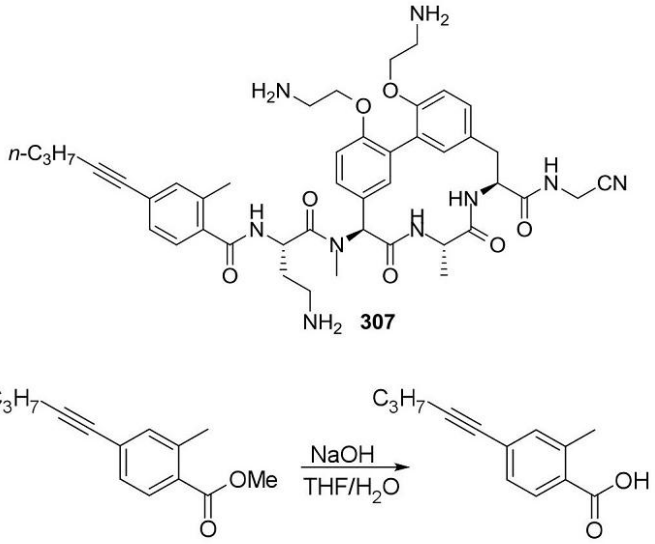
実施例２０８（化合物３０４）の方法を利用して白色の固形物として化合物３０６（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０６．７．

【１１７７】

実施例２１１：化合物３０７の合成

【１１７８】

【化２５９】



【１１７９】

アルキニル芳香族化合物の調製は薗頭カップリングと塩基加水分解によって達成される。メチル２－メチル－４－（ペンター１－イン－１－イル）安息香酸塩は、化合物１９７（実施例１０３）の調製における中間体である。実施例４７によるＮａＯＨを用いたエステル加水分解により、２－メチル－４－（ペンター１－イン－１－イル）安息香酸を得た。

【１１８０】

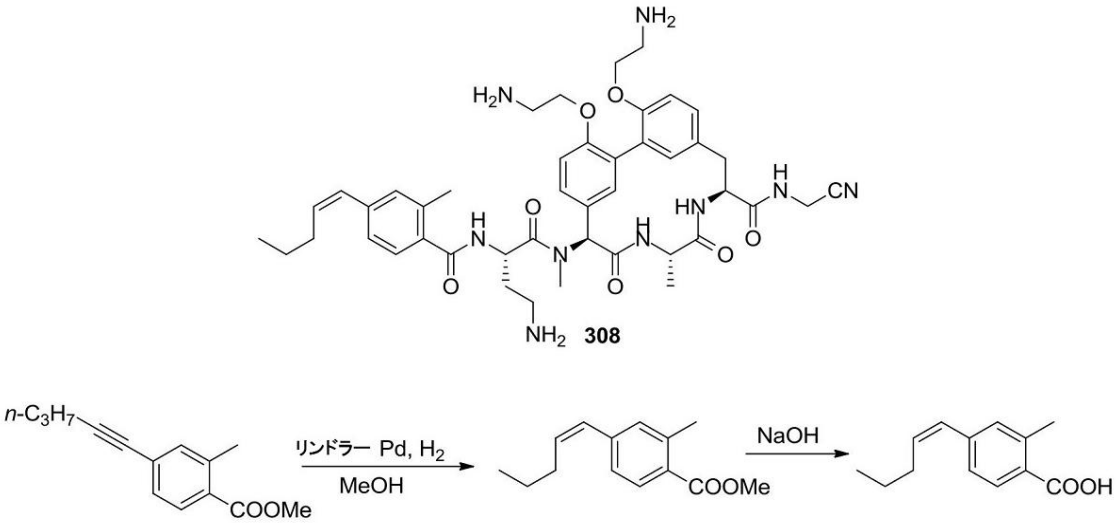
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３０７（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６８６、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２２．４．

【１１８１】

実施例２１２：化合物３０８の合成

【１１８２】

【化２６０】



【１１８３】

工程１：ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中のメチル２－メチル－４－（ペンター１－イン－１－イル）安息香酸塩（実施例１０３）（３００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｌｉｎｄｌａｒ　Ｐｄ触媒（３０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１時間Ｈ２（１５ｐ

ｓｉ）下の室温で撹拌した。濾液を濃縮することで、無色の油として（Ｚ）－メチル２－メチル－４－（ペンター１－エン－１－イル）安息香酸塩（２００ｍｇ、６５％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５ ＡＢ，２分，ＥＳＩ）：t_R＝１．４６４、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２１９．２．

【１１８４】

工程２：ＮａＯＨ（実施例４７）を用いるエステル加水分解手順を、（Ｚ）－メチル２－メチル－４－（ペンター１－エン－１－イル）安息香酸塩（１００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）に適用することで、白色の固形物として（Ｚ）－２－メチル－４－（ペンター１－エン－１－イル）安息香酸（８０ｍｇ、８５．４％の収率）を得た。

【１１８５】

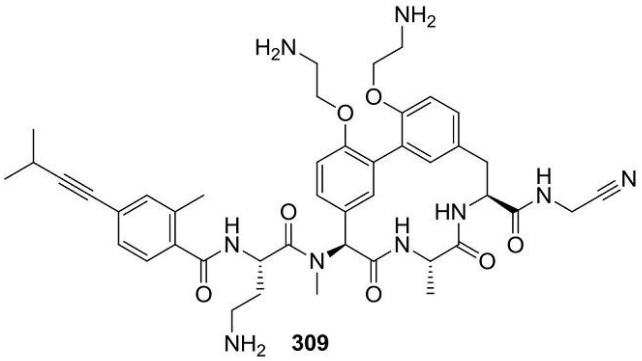
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３０８（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５７３、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２４．４．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）δ ８．４９（ｂｒｓ，２Ｈ，ＨＣＯＯＨ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｂｒｓ，１Ｈ），６．８２（ｂｒｓ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝１２．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｓ，１Ｈ），５．８０－５．７０（ｍ，１Ｈ），５．１２－５．１６（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．７８（ｍ，２Ｈ），４．３６－４．１６（ｍ，４Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．３７－３．１０（ｍ，８Ｈ），２．９３（ｓ，３Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．１５（ｍ，３Ｈ），２．１２－２．００（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ），０．９４（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）．

【１１８６】

実施例２１３：化合物３０９の合成

【１１８７】

【化２６１】



309

【１１８８】

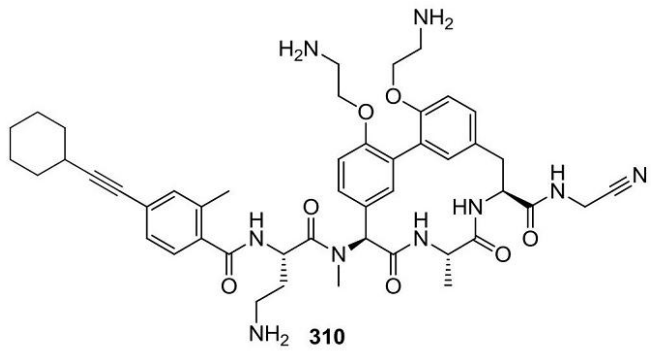
実施例２１１（化合物３０７）の方法を利用して白色の固形物として化合物３０９（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５６７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２２．７．

【１１８９】

実施例２１４：化合物３１０の合成

【１１９０】

【化２６２】



【１１９１】

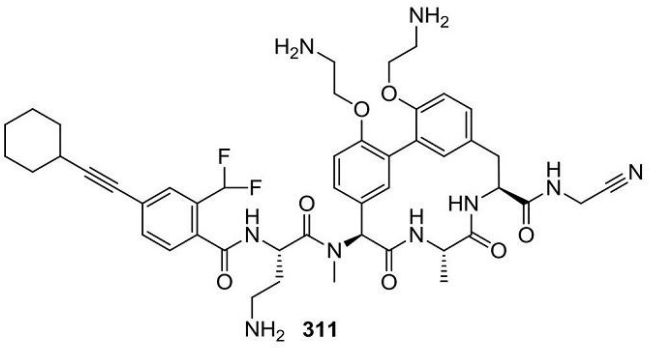
実施例２１１（化合物３０７）の方法を利用して白色の固形物として化合物３１０（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６２．５．

【１１９２】

実施例２１５：化合物３１１の合成

【１１９３】

【化２６３】



【１１９４】

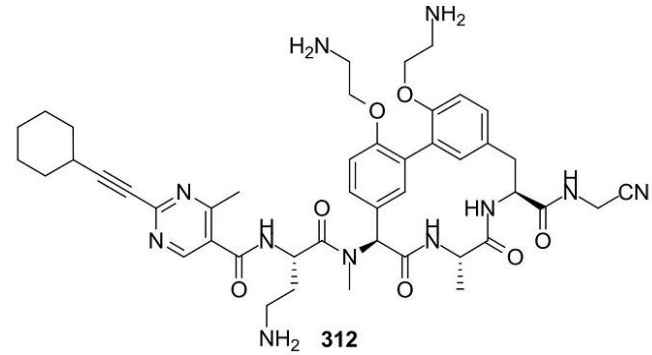
実施例２１１（化合物３０７）の方法を利用して白色の固形物として化合物３１１（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９８．７．

【１１９５】

実施例２１６：化合物３１２の合成

【１１９６】

【化２６４】



【１１９７】

実施例２１１（化合物３０７）の方法を利用して白色の固形物として化合物３１２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．６６２分、

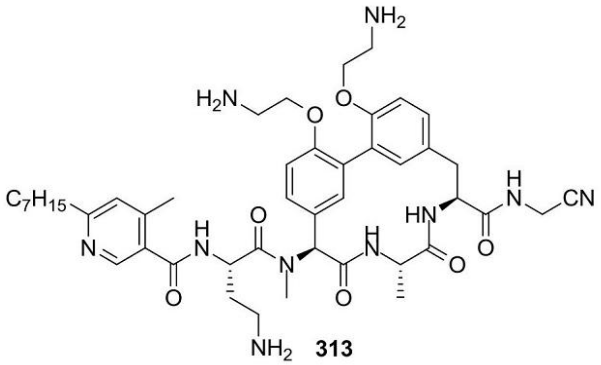
［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$＝８８７．７．

【１１９８】

実施例１２７：化合物３１３の合成

【１１９９】

【化２６５】



【１２００】

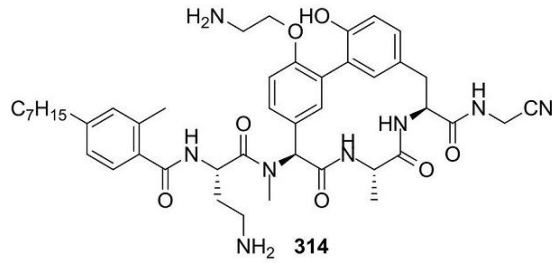
実施例１３３（化合物２２７）の方法を利用して白色の固形物として化合物３１３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．６１１分、［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$＝８７８．４．

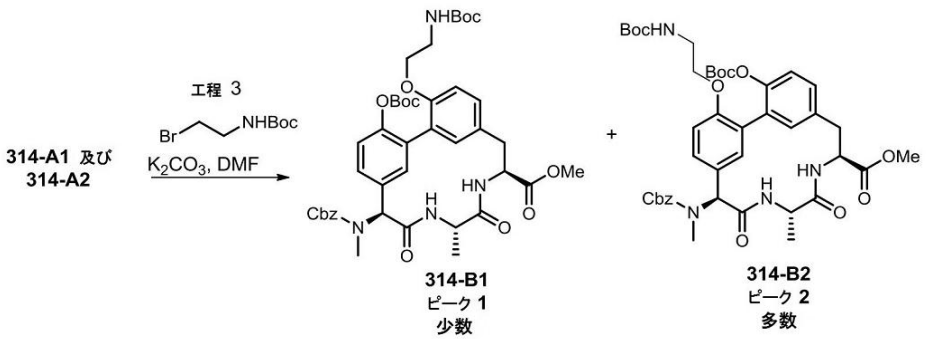
【１２０１】

実施例２１８：化合物３１４の合成

【１２０２】

【化２６６】





【１２０３】

工程１：化合物１０１－Ｄ（２．０ｇ、３．６５ｍｍｏｌ）を、１．２５ＮのＨＣｌ／ＭｅＯＨ（１５０ｍＬ）の溶液に加え、混合物を４時間０°Ｃで撹拌した。揮発性物質を

除去することで、白色の固形物として粗製物を得た。

【１２０４】

工程２：上記の粗製物をＤＣＭ（５ｍＬ）中に溶かし、混合物にBoc_2O（０．９３ｇ、４．２７ｍｍｏｌ）とＴＥＡ（１．０８ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）を加えた。結果として生じた混合物を１６時間室温で撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムによって精製することで、白色の固形物として位置異性体（１．８ｇ、７６．４％の収率）の混合物として化合物３１４－Ａ１と３１４－Ａ２を得た。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８８０、$[M+H]^+$＝６８４．６．ＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物３１４－Ａ１と３１４－Ａ２（１．８ｇ、２．７２ｍｍｏｌ）、およびｔ－ブチル（２－ブロモエチル）カルバミン酸塩（３．０ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）の混合物に、K_2CO_3（３．８ｇ、２７．２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を３時間室温で撹拌した。その後、反応混合物にＤＣＭ（５０ｍＬ）を加え、これを２ＮのＨＣｌ、飽和した$NaHCO_3$、およびブライン（各々２０ｍＬ）で洗浄した。その後、有機質層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュカラム上で精製することで、位置異性体の混合物を得て、これをＳＦＣ（ＯＤ、２５０ｍｍｘ３０ｍｍ、５ｕｍ）によってさらに精製することで、白色の固形物として化合物３１４－Ｂ１（８０ｍｇ、３．６％の収率）と３１４－Ｂ２（１．６ｇ、７３．２％の収率）を得た。

【１２０５】

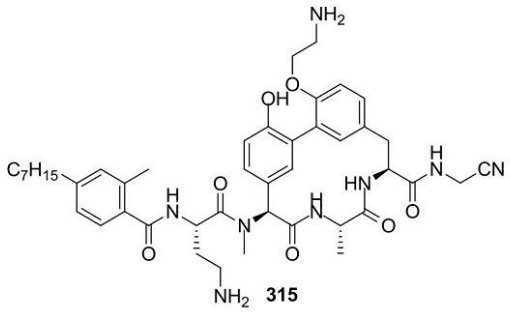
化合物３１４－Ｂ２から、実施例５と実施例７の方法に類似する方法を利用して化合物３１４（遊離塩基）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７８２、$[M+H]^+$＝８１１．５．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）　δ　７．２８－７．１５　（ｍ，　２Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９－７．０１　（ｍ，　３Ｈ），　６．９２　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．８３　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．６１　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．５５　（ｓ，　１Ｈ），　５．１２－５．０９　（ｍ，　１Ｈ），　４．８１－４．７８　（ｍ，　１Ｈ），　４．６８－４．６６　（ｍ，　１Ｈ），　４．１９　（ｓ，　２Ｈ），　４．１８－４．１０　（ｍ，　２Ｈ），　３．２４－３．２０　（ｍ，　１Ｈ），　３．１４－３．０６　（ｍ，　１Ｈ），　３．０２－２．９６　（ｍ，　２Ｈ），　２．９８　（ｓ，　３Ｈ），　２．８７－２．８０　（ｍ，　２Ｈ），　２．５３－２．４８　（ｍ，　１Ｈ），　２．３３　（ｓ，　３Ｈ），　２．１０－１．９０　（ｍ，　１Ｈ），　１．５７－１．５４　（ｍ，　２Ｈ），　１．３６－１．２９　（ｍ，　１２Ｈ），　０．９１　（ｔ，　Ｊ＝７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【１２０６】

実施例２１９：化合物３１５の合成

【１２０７】

【化２６７】



315

【１２０８】

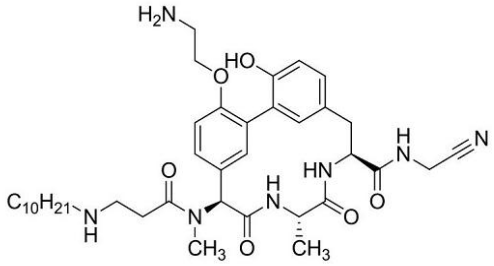
化合物３１４－Ｂ１から、実施例５と実施例７の方法に類似する方法を利用して化合物３１５（遊離塩基）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７８８、$[M+H]^+$＝８１１．４．

【１２０９】

実施例２２０：化合物３１６の合成

【１２１０】

【化２６８】



316

【１２１１】

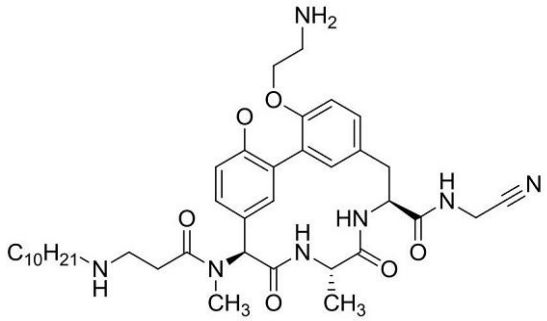
化合物３１４－Ｂ２から、実施例３７（化合物１３１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３１６（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７９４、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７０６．３．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）　δ　８．５３　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　７．２８　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１５－７．１１　（ｍ，　２Ｈ），　６．９４　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．９０　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７８　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．３６　（ｓ，　１Ｈ），　４．８３－４．８７　（ｍ，　３Ｈ），　４．３２－４．３６　（ｍ，　２Ｈ），　４．３１　（ｓ，　２Ｈ），　３．３３－３．２６　（ｍ，　２Ｈ），　３．１６－３．０５　（ｍ，　４Ｈ），　２．９３　（ｂｒｓ，　２Ｈ），　２．７６　（ｓ，　３Ｈ），　１．６６－１．８０　（ｍ，　２Ｈ），　１．３５－１．４２　（ｍ，　１９Ｈ），　０．９２　（ｔ，　Ｊ＝６．４　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【１２１２】

実施例２２１：化合物３１７の合成

【１２１３】

【化２６９】



317

【１２１４】

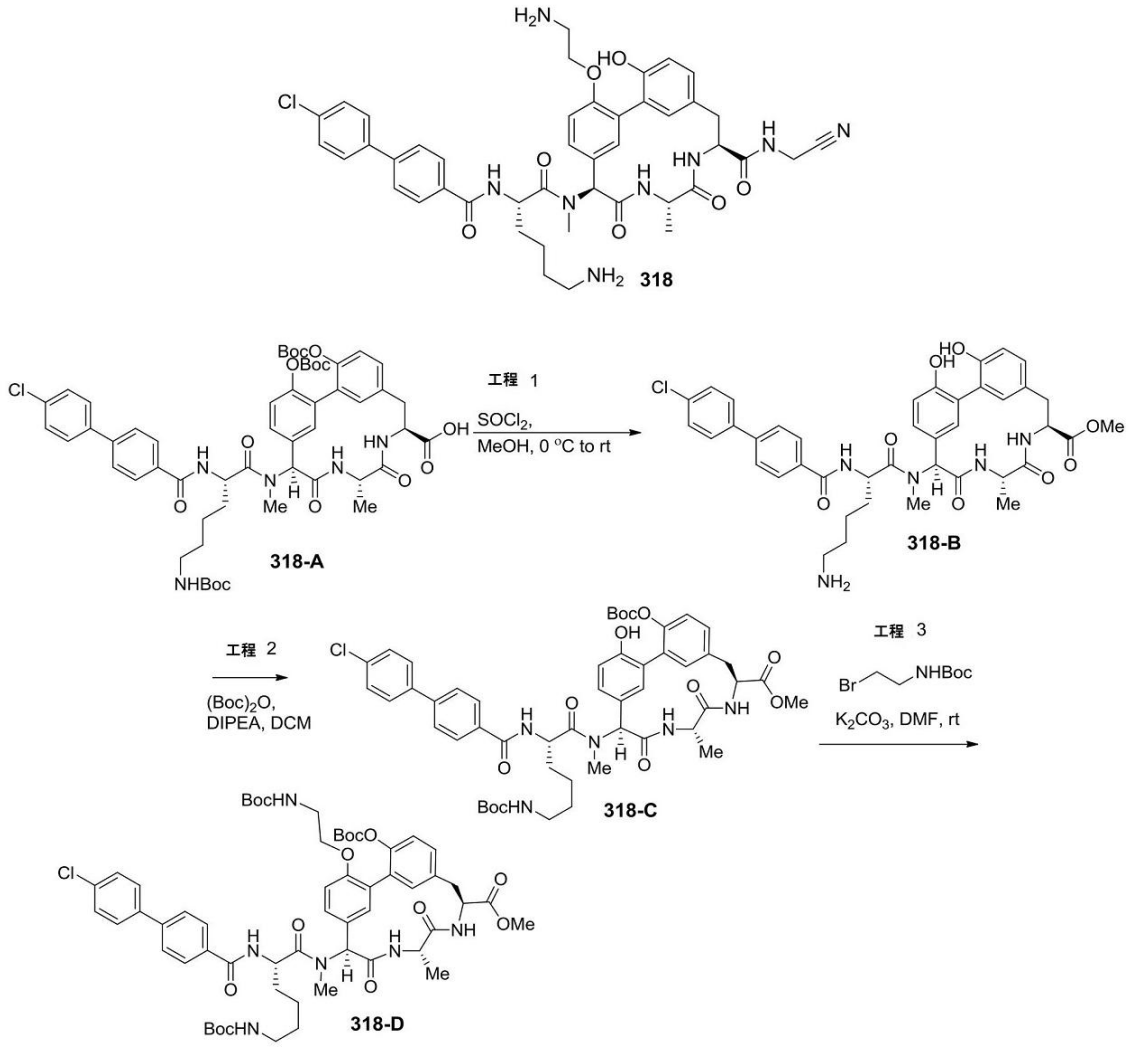
化合物３１４－Ｂ１から、実施例３７（化合物１３１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３１７（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６４０，　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７０６．３

【１２１５】

実施例２２２：化合物３１８の合成

【１２１６】

【化２７０】



【１２１７】

工程１：０°Ｃの乾燥したＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の化合物３１８－Ａ（２１１ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、液滴でゆっくりとＳＯＣｌ$_2$（０．２ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で夜通し撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を高真空の下で乾燥させ、次の反応の中で直接使用することで、化合物３１８－Ｂを得た。ＬＣＭ：Ｃ$_{41}$Ｈ$_{44}$ＣｌＮ$_5$Ｏ$_8$のためのＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７７０．１　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１２１８】

工程２：化合物３１８－Ｂ（０．３ｍｍｏｌ）をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（８ｍＬ）とＥｔ$_3$Ｎ（１４０μＬ、１．０ｍｍｏｌ、５ｅｑ）に溶かし、この撹拌溶液に（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（１０６μＬ、０．４６ｍｍｏｌ、２．３ｅｑ）を加えた。反応混合物を室温で夜通し撹拌した。反応が完了した後、ブライン溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。結合した有機質層をブラインで洗浄し、無水物のＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ－５％　ＤＣＭ－ＭｅＯＨ）によって精製することで、白色の固形物として１５２ｍｇ（２工程以上の７８％）化合物３１８－Ｃを得た。（Ｃ$_{51}$Ｈ$_{60}$ＣｌＮ$_5$Ｏ$_{12}$）のためのＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　９７０．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１２１９】

工程３：乾燥したＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物３１８－Ｃ（１４５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（４２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、２ｅｑ）と、その後、ｔｅｒｔ－ブチル（２－ブロモエチル）カルバミン酸塩（１００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）

を加えた。反応混合物を室温で夜通し撹拌した。反応の完了後、砕いた氷を加え、結果として生じた白い濁った混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。結合した有機質層をブラインで洗浄し、無水物のNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ－５％　ＤＣＭ－ＭｅＯＨ）によって精製することで、白色の固形物として１１８ｍｇ（７１％）の化合物３１８－Ｄを得た。（$C_{58}H_{73}ClN_6O_{14}$）のためのＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１１１３．４　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１２２０】

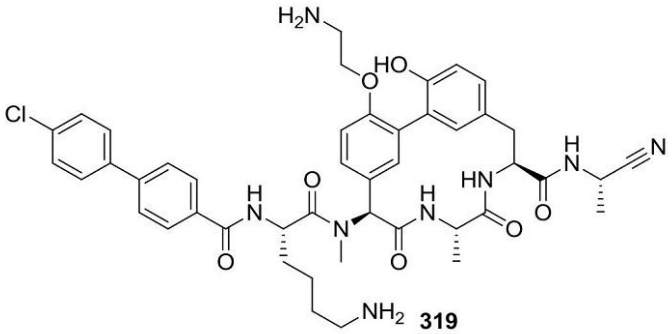
化合物３１８－Ｄから、実施例２３５（化合物３３１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３１８（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８３７．４．

【１２２１】

実施例２２３：化合物３１９の合成

【１２２２】

【化２７１】



319

【１２２３】

（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン酸が出発物質として使用されることを除いて、実施例４２の（Ｒ）－２－アミノプロパンニトリル　に似ているやり方で、（Ｓ）－２－アミノプロパンニトリルを調製した。

【１２２４】

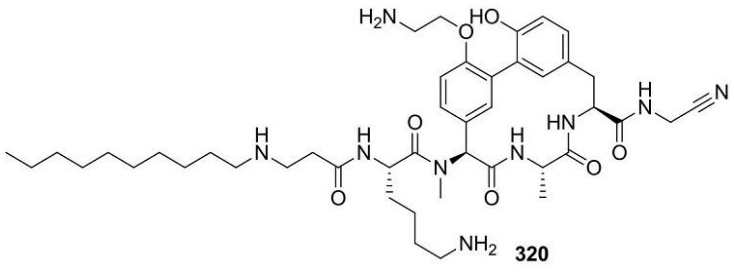
（Ｓ）－２－アミノプロパンニトリルから実施例２３５（化合物３３１）の方法を利用して、白色の固形物として化合物３１９（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８５１．４．

【１２２５】

実施例２２４：化合物３２０の合成

【１２２６】

【化２７２】



320

【１２２７】

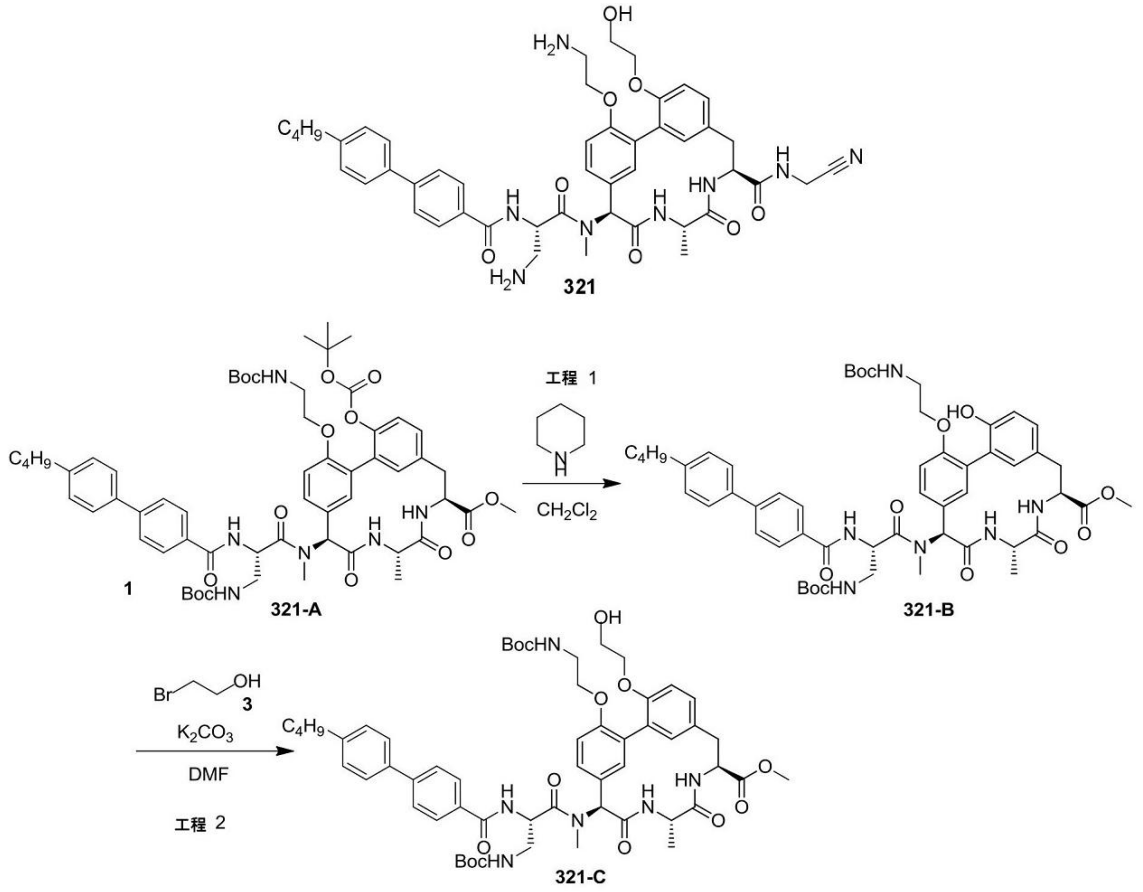
実施例２２２の方法を利用して白色の固形物として化合物３２０（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８３４．６．

【１２２８】

実施例２２５：化合物３２１の合成

【１２２９】

【化２７３】



【１２３０】

実施例２１８の方法を利用して化合物３２１－Ａを調製した。

【１２３１】

ジクロロメタン（４ｍＬ）中の３２１－Ａ（４１０．０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）とピペリジン（１ｍＬ、１１．７４ｍｍｏｌ）の溶液を、１８時間２５°Ｃで撹拌した。反応物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、１０％のクエン酸水溶液によって酸性化した。有機質層を水（２０ｍＬｘ２）とブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮することで、白色の固形物として３２１－Ｂ（３００ｍｇ、０．３０２１ｍｍｏｌ、８０．５％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０６２分、　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９９３．６．

【１２３２】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．５ｍＬ）中の３２１－Ｂ（５０．０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、２－ブロモエタノール（１８８．７ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）、および炭酸カリウム（２０８．７ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）の混合物を、４８時間２５°Ｃで撹拌した。混合物を氷水（１０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。結合した有機質層を、水（１５ｍＬｘ２）とブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ中の１０％メタノール、Ｒｆ＝０．３）によって精製することで、白色の固形物として３２１－Ｃ（３０ｍｇ、５７．５％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０５５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０３８．２．

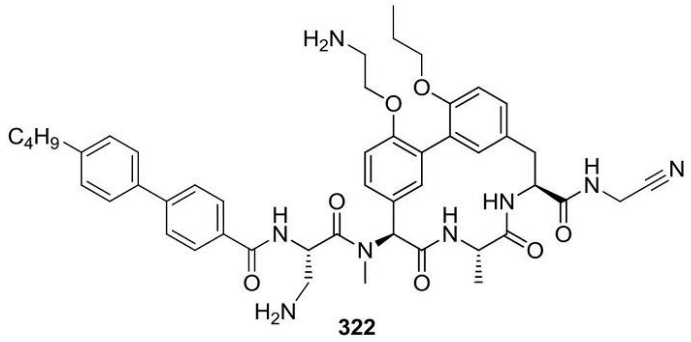
【１２３３】

化合物３２１を用いる実施例７からの方法に類似する方法を利用して、白色の固形物として化合物３２１（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７８７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６１．７．

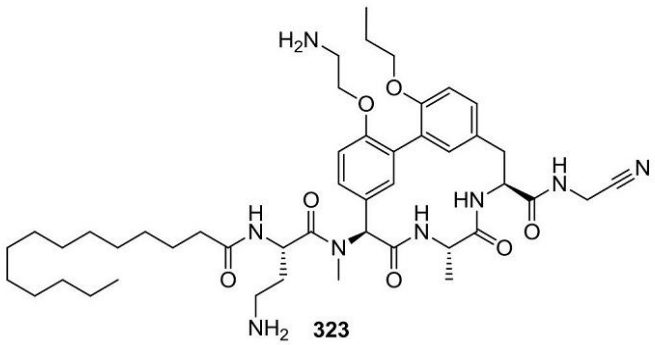
【１２３４】

実施例２２６：化合物３２２の合成

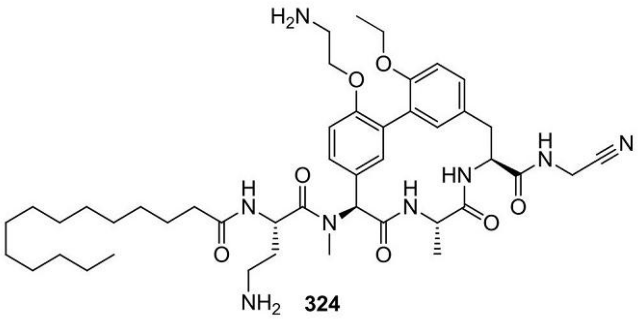
【１２３５】
【化２７４】



【１２３６】
実施例２２５（化合物３２１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３２２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８０４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８５９．８．
【１２３７】
実施例２２７：化合物３２３の合成
【１２３８】
【化２７５】



【１２３９】
実施例２２５（化合物３２１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３２３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８２３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８４７．５．
【１２４０】
実施例２２８：化合物３２４の合成
【１２４１】
【化２７６】



【１２４２】
実施例２２５（化合物３２１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３２４（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８２３分、［

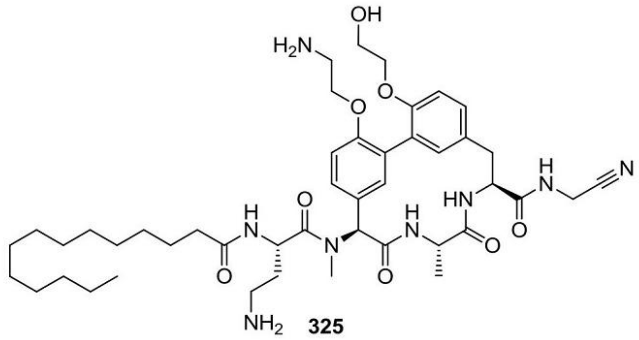
Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８３４．７．

【１２４３】

実施例２２９：化合物３２５の合成

【１２４４】

【化２７７】



【１２４５】

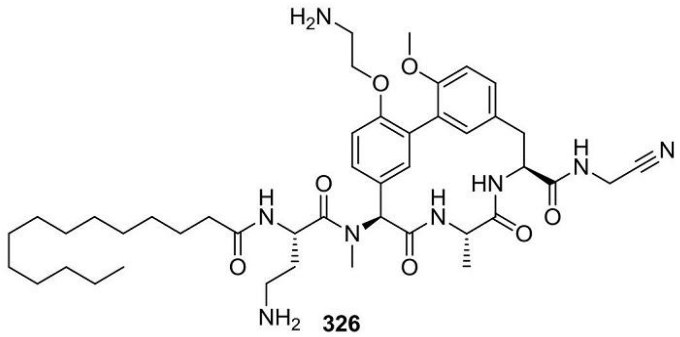
実施例２２５（化合物３２１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３２５（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８１６分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８４９．４．

【１２４６】

実施例２３０：化合物３２６の合成

【１２４７】

【化２７８】



【１２４８】

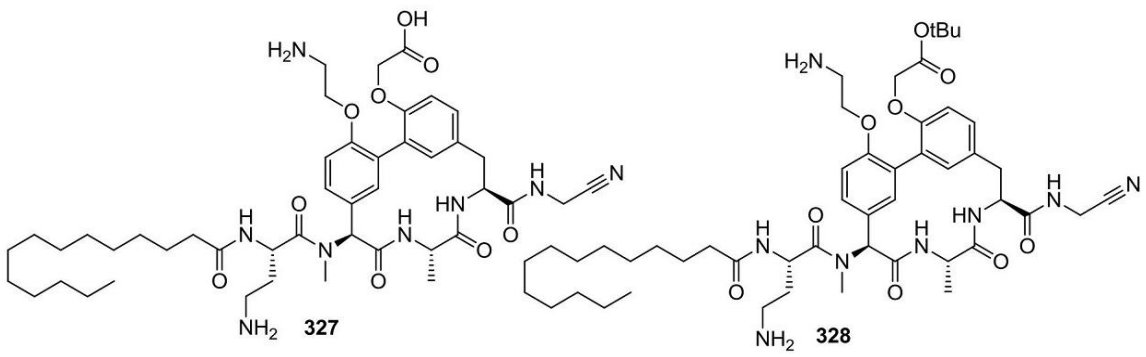
実施例２２５（化合物３２１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３２６（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９２分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８１９．５．

【１２４９】

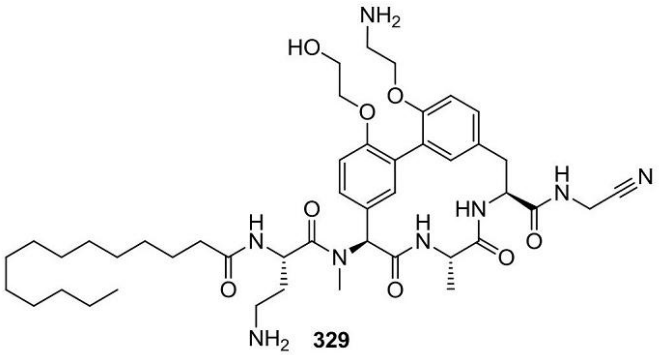
実施例２３１：化合物３２７と化合物３２８の合成

【１２５０】

【化２７９】

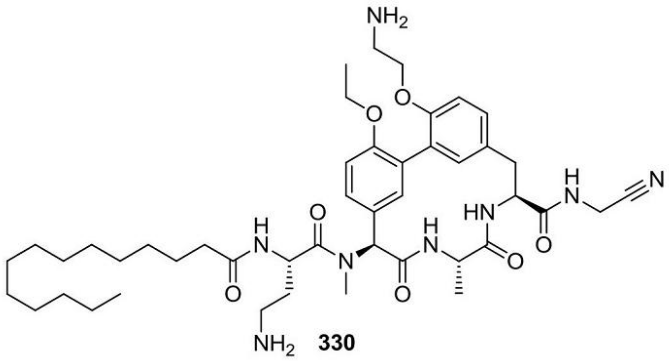


【１２５１】
実施例２２５（化合物３２１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３２７（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８２２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６３．４．化合物３２７の調製の間にＢｏｃ中間体の不完全な脱保護の結果、白色の固形物として化合物３２８（ギ酸塩）を単離した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１９．４．
【１２５２】
実施例２３２：化合物３２９の合成
【１２５３】
【化２８０】



329

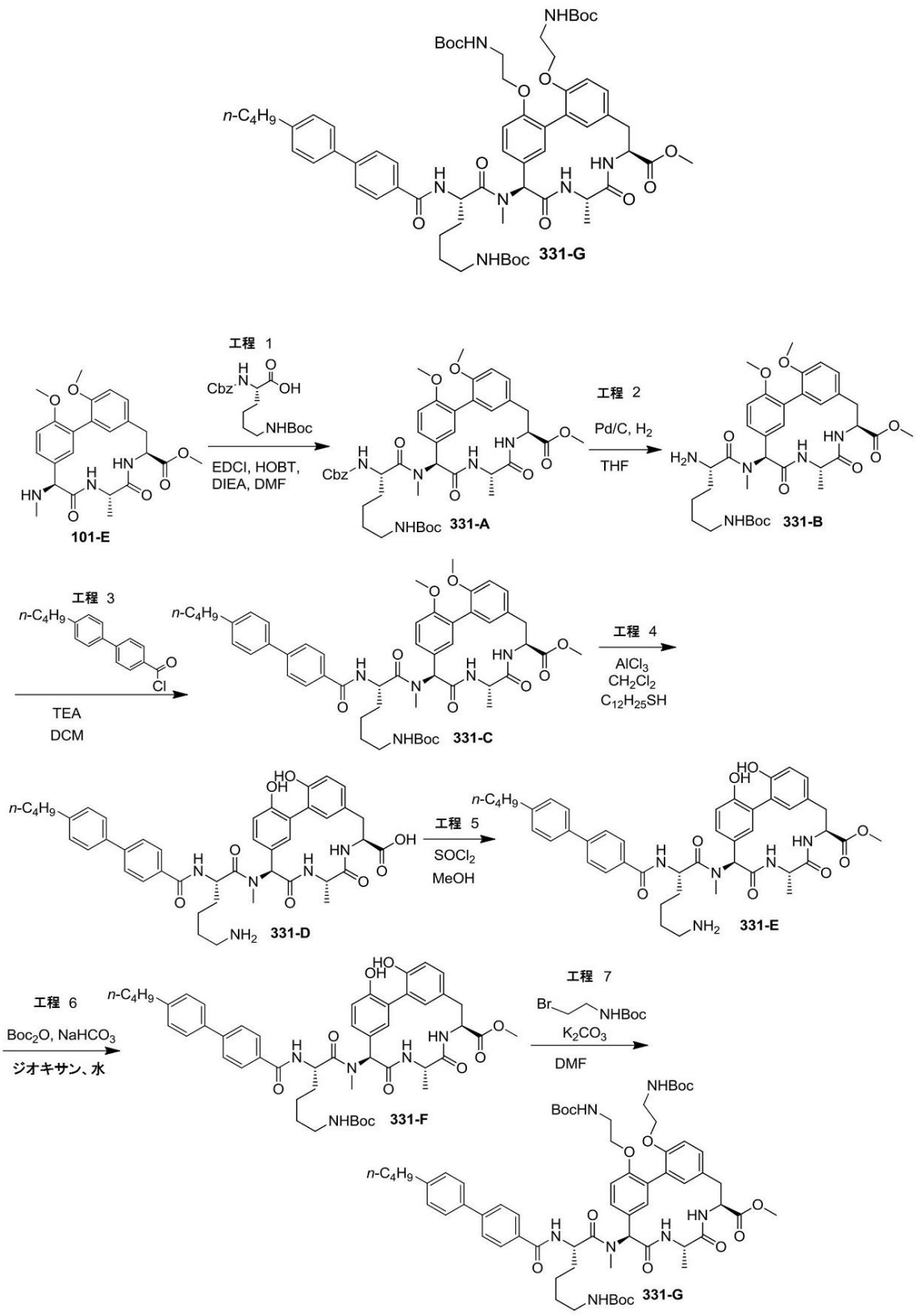
【１２５４】
フェノールの第１のアルキル化が（２－ブロモエトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを用いて行なわれ、第２のアルキル化がｔｅｒｔ－ブチル（２－ブロモエチル）カルバミン酸塩で行われるという点を除いて、実施例２２５（化合物３２１）の方法を利用して、白色の固形物として化合物３２９（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８２５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８４９．９．
【１２５５】
実施例２３３：化合物３３０の合成
【１２５６】
【化２８１】



330

【１２５７】
フェノールの第１のアルキル化がブロモエタンを用いて行われ、第２のアルキル化がｔｅｒｔ－ブチル（２－ブロモエチルカルバメートで行われるという点を除いて、実施例２２５（化合物３２１）の方法を利用して、白色の固形物として化合物３３０ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８３９分／１．５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８３３．６．
【１２５８】
実施例２３４：化合物３３１－Ｇの合成
【１２５９】

【化２８２】



【１２６０】

工程１：ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の化合物１０１－Ｅ（８００ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）の溶液に、（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘキサン酸（７３５ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）、３－［（Ｅ）－エチルアゾ］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－プロパン－１－アミン塩酸塩（９４６．７７ｍｇ、５．２７ｍｍｏｌ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（７１１．９４ｍｇ、

５．２７ｍｍｏｌ）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６８１ｍｇ、５．２７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１６時間３０°Ｃで撹拌した。ＴＬＣは、出発物質が消費された（石油エーテル中の５０％酢酸エチル、Ｒｆ＝０．５）ことを示した。混合物を水（３０ｍＬ）へ流し込んだ。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、メタノールに再度溶かし、濃縮することで、黄色の固体として化合物３３１－Ａ（１２００ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ、８３．５％の収率）を得た。

【１２６１】

工程２：メタノール（１５ｍＬ）中の化合物３３１－Ａ（１２００ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（２００．０ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１６時間水素（５０ｐｓｉ）下で３０°Ｃで撹拌した。触媒を濾過し、濾液を濃縮することで、白色の固形物として化合物３３１－Ｂ（９００ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、８１．６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ＿１．５ｍｉｎ＿１５００）：t_R＝０．７８２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$６８４．４．

【１２６２】

工程３：酸塩化物のアミンへのカップリングは一般法酸塩化物であり、この例について記載されている。塩化チオニル（５．０ｍＬ）中の４－（４－ブチルフェニル）安息香酸（２００ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）の混合物は、１６時間６０°Ｃで撹拌した。溶液を濃縮し、ジクロロメタン（２ｍＬ）中に溶かした。ジクロロメタン（１５ｍＬ）中の化合物３３１－Ｂ（５００ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（７４ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、ジクロロメタン中の４－（４－ブチルフェニル）ベンゾイルクロリドの上記の溶液を加えた。反応混合物を３時間２５°Ｃで撹拌した。ＬＣＭＳは、出発物質がすべて完全に消費されたことを示した。ＴＬＣ（メタノール中の１０％のジクロロメタン、Ｒｆ＝０．４）。反応物を乾燥するまで濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（メタノール中の５％ジクロロメタンで溶出）によって精製した。所望の画分を濃縮することで、白色の固形物として化合物３３１－Ｃ（６５０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ、９６．６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ／１．５分）：t_R＝０．９５１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$９２１．４．代替的に、このカップリング反応は、実施例４の一般法ＨＡＴＵ条件を使用して、４’－ブチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸を用いて行うことができる。

【１２６３】

工程４：ジクロロメタン（１２ｍＬ）中の塩化アルミニウム（２．８ｇ、２１．１９ｍｍｏｌ）と１－ドデカンチオール（４．３ｇ、２１．１９ｍｍｏｌ）の混合物を、５分間２６°Ｃで撹拌し、その後、０°Ｃに冷やした。その後、化合物３３１－Ｃ（６５０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。溶液を２時間２６°Ｃで撹拌した。ＬＣＭＳは、出発物質がすべて完全に消費されたことを示した。溶液を１Ｎの塩酸によってクエンチし、濾過した。濾過ケーキを乾燥させることで、白色の固形物として粗製の化合物３３１－Ｄを得た。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ／１．５分）：t_R＝０．８２８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７７８．４．

【１２６４】

工程５：メタノール（１０ｍＬ）中の化合物３３１－Ｄ（５００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）と塩化チオニル（２２９ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）の溶液を、１時間６０°Ｃで撹拌した。ＬＣＭＳは、出発物質がすべて完全に消費されたことを示した。溶液を濃縮することで、黄色の固形物として化合物３３１－Ｅ（５００ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ、９８．２％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ／１．５分）：t_R＝０．８５６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７９２．８．

【１２６５】

工程６：１，４－ジオキサン（６ｍＬ）と水（２ｍＬ）中の化合物３３１－Ｅ（５００ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）と重炭酸ナトリウム（１０．６ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル重炭酸塩（１３８ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を加えた。ＬＣＭＳは、出発物質がすべて完全に消費されたことを示した。ＴＬＣ（メタノール中の５％

のジクロロメタン、Ｒｆ＝０．２）。反応物を乾燥するまで濃縮し、残留物を酢酸エチル（５０ｍＬ）中で取り込みた。それを水（２０ｍＬｘ２）とブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（メタノール中の５％のジクロロメタンで溶出）によって精製した。所望の画分を真空中で濃縮することで、白色の固形物として化合物３３１－Ｆ（５００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、８８．８％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ／１．５分）：t_R＝１．０４８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９２．４．

【１２６６】

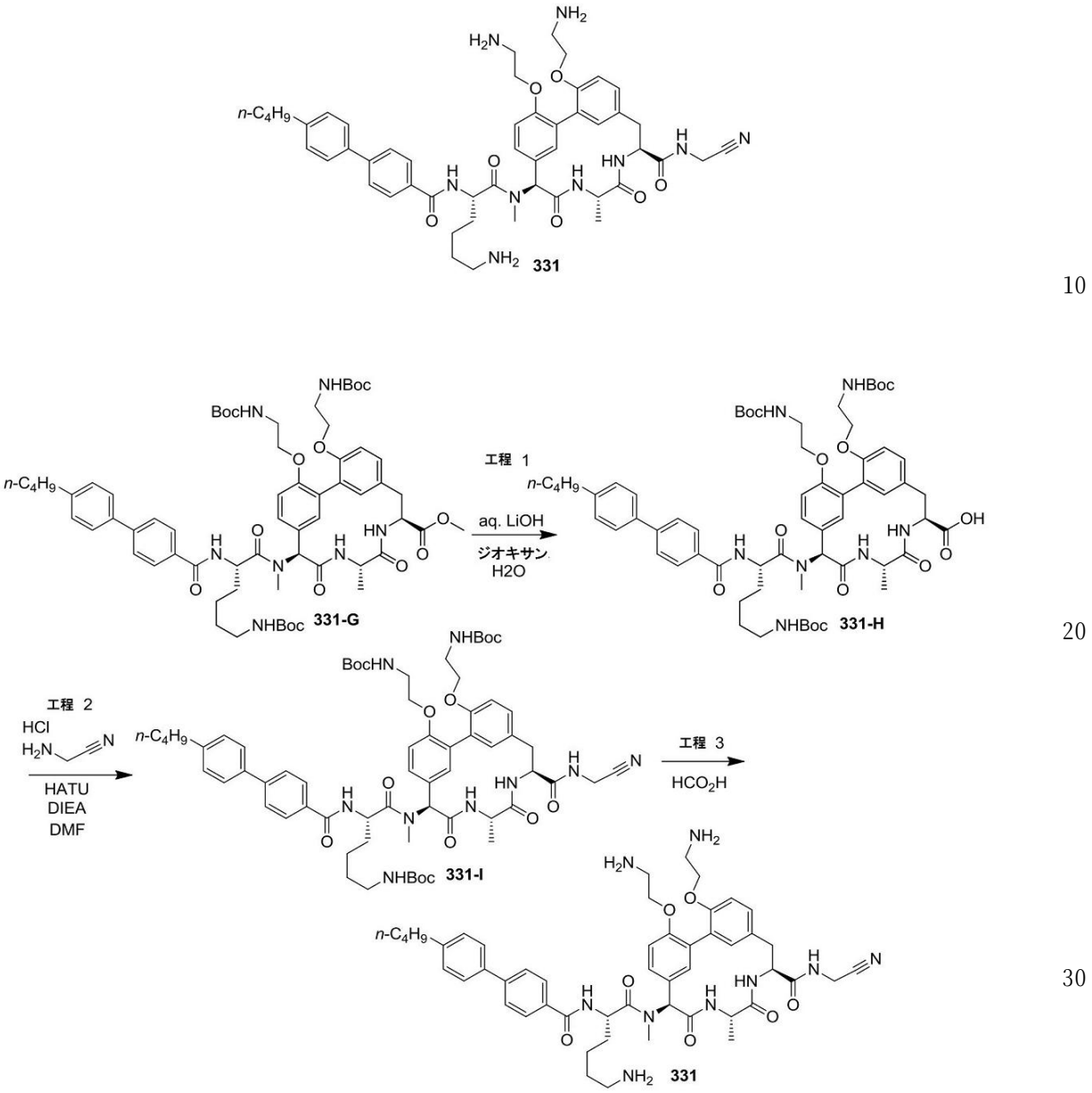
工程７：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）中の化合物３３１－Ｆ（５００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモエチルカルバメート（１．２５ｇ、５．６１ｍｍｏｌ）、および炭酸カリウム（２．３２ｇ、１６．８２ｍｍｏｌ）の混合物を、９６時間２６°Ｃで撹拌した。ＬＣＭＳは、出発物質がすべて完全に消費されたことを示した。反応は氷水（５ｍＬ）でクエンチし、混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）中で取り込みた。有機質層を水（２０ｍＬｘ２）とブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルで溶出）によって精製した。所望の画分を濃縮することで、無色の油として化合物３３１－Ｇ（４５０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ、６８．１％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ／１．５ｍｉｎ）：t_R＝０．９９５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$１１７９．０．

【１２６７】

実施例２３５：化合物３３１の合成

【１２６８】

【化２８３】



【１２６９】

工程１：１，４－ジオキサン（２ｍＬ）と水（１ｍＬ）中の化合物３３１－Ｇ（８０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）と水性の水酸化リチウム水和物（０．４１ｍＬ、０．２ｍｍｏｌ、０．５Ｍ）の混合物を、２時間２６°Ｃで撹拌した。ｐＨ＝６になるまで溶液を５％の水性の硫酸水素カリウム溶液でクエンチし、混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）中で取り込みた。有機物を水（２０ｍＬｘ２）とブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濃縮することで、白色の固形物として３３１－Ｈ（５０ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ、６３．２％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ／１．５ｍｉｎ）：t_R＝１．１０３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$　１１６４．９．

【１２７０】

工程２：化合物３３１－Ｈ（５０．０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）と２－アミノアセトニトリル塩酸塩（３９．７ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）からスタートして、一般法ＨＡＴＵ（実施例５）を用いて、白色の固形物として化合物に３３１－Ｉ（３０ｍｇ、５８．２％の収率）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ＿１．５ｍｉｎ）：t_R＝１．１０３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$　１２０４．１．

【１２７１】

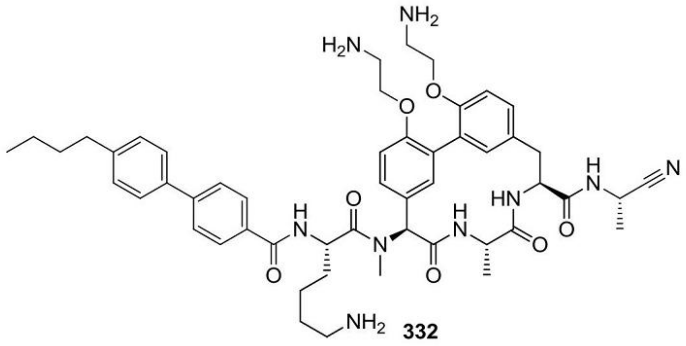
工程３：きれいなギ酸を使用するＮ－Ｂｏｃ基の脱保護が記載されており、一般法ＦＡと呼ばれる。ギ酸中の化合物３３１－Ｉ（３０．０ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）の混合物を１時間１５°Ｃで撹拌し、その後、混合物を固体に凍結乾燥した。分取ＨＰＬＣ（０．２２％のギ酸を含むアセトニトリル／水）により、白色の固形物として化合物３３１（３．７ｍｇ、１６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ　８．４９（ｓ，　３Ｈ），　７．９４　（ｄ，　Ｊ＝８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．７４　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．５７　（ｄ，　Ｊ＝７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３２－７．１１　（ｍ，　５Ｈ），　６．９０－６．８２　（ｍ，　２Ｈ），　６．４５　（ｓ，　１Ｈ），　５．０６－４．９５　（ｍ，　１Ｈ），　４．８０－４．７９　（ｍ，　２Ｈ），　４．２９－４．１５　（ｍ，　５Ｈ），　３．１８－３．１０　（ｍ，　５Ｈ），　２．９９－２．８５　（ｍ，　５Ｈ），　２．７１－２．６４　（ｍ，　３Ｈ），　２．０１－１．９２　（ｍ，　２Ｈ），　１．８２－１．４５　（ｍ，　６Ｈ），　１．４３－１．３８　（ｍ，　６Ｈ），　０．９７　（ｔ，　Ｊ＝７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５３分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９０３．１．

【１２７２】

実施例２３６：化合物３３２の合成

【１２７３】

【化２８４】



332

【１２７４】

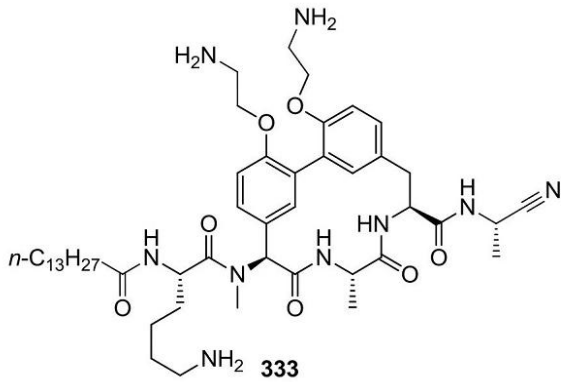
化合物３３１－Ｈと（Ｓ）－２－アミノプロパンニトリルギ酸塩から、実施例２３５（化合物３３１）の方法を利用して、白色の固形物として化合物３３２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７７０分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９１６．７．

【１２７５】

実施例２３７：化合物３３３の合成

【１２７６】

【化２８５】



333

【１２７７】

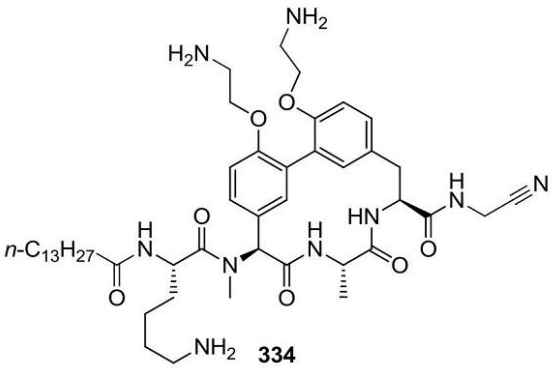
テトラデカン酸を使用する実施例２３６（化合物３３２）からの方法を利用して、白色の固形物として化合物３３３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭ（方法１０－８０ＡＢ）：t_R＝２．７８５分／７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９１．８．

【１２７８】

実施例２３８：化合物３３４の合成

【１２７９】

【化２８６】



【１２８０】

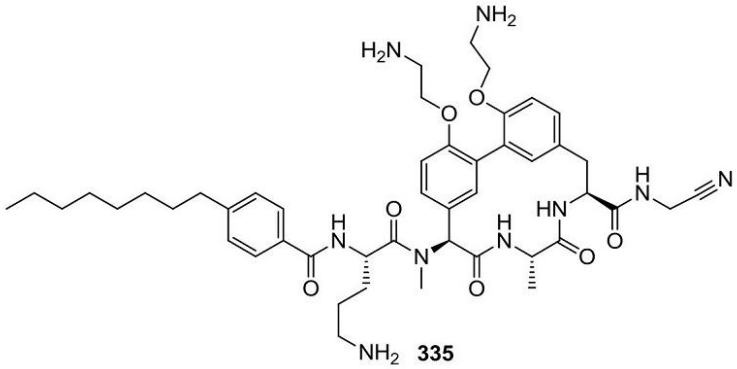
化合物３３１（実施例２３５）の調製からの方法を利用して、白色の固形物として化合物３３４（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７６．５．

【１２８１】

実施例２３９：化合物３３５の合成

【１２８２】

【化２８７】



【１２８３】

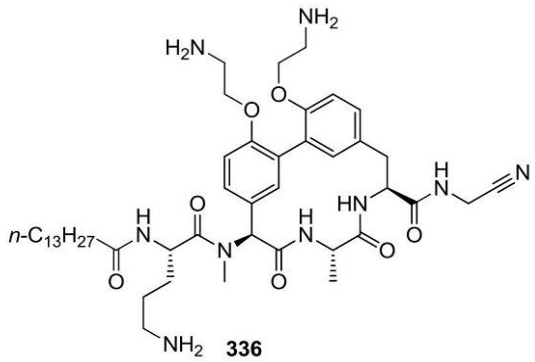
実施例２３５（化合物３３１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３３５（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６８．６．

【１２８４】

実施例２４０：化合物３３６の合成

【１２８５】

【化２８８】



【１２８６】

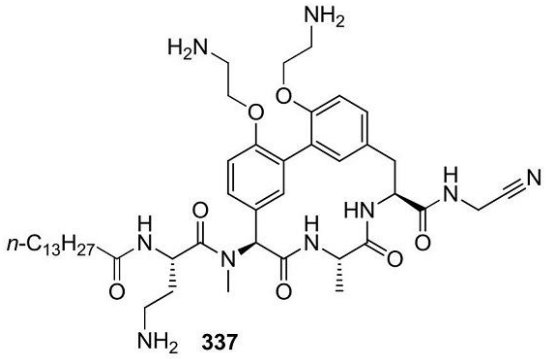
実施例２３５（化合物３３１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３３６（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７８３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６２．９．

【１２８７】

実施例２４１：化合物３３７の合成

【１２８８】

【化２８９】



【１２８９】

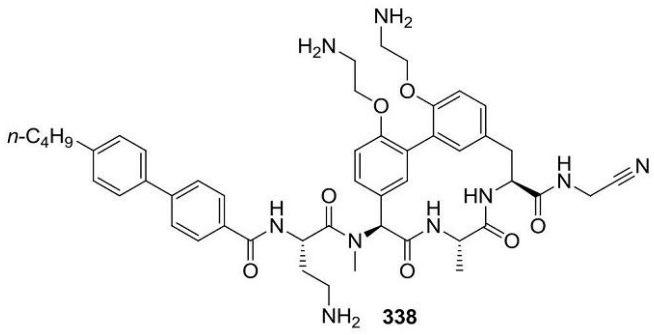
実施例２３５（化合物３３１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３３７（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７７１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８４８．７．

【１２９０】

実施例２４２：化合物３３８の合成

【１２９１】

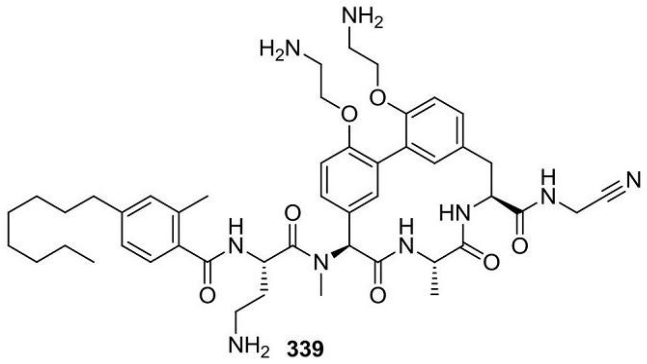
【化２９０】



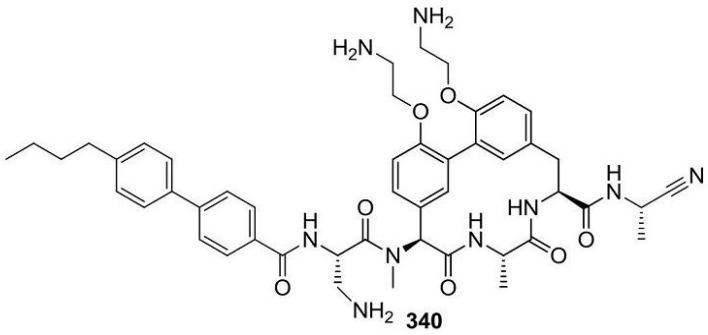
【１２９２】

実施例２３５（化合物３３１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３３８（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７４．７．

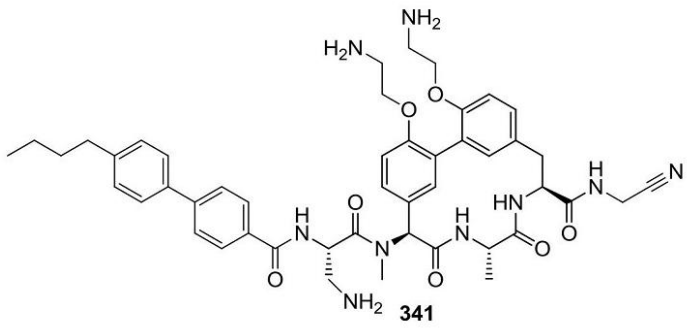
【１２９３】
実施例２４３：化合物３３９の合成
【１２９４】
【化２９１】



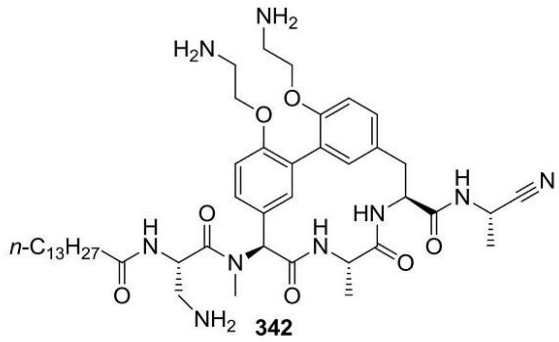
【１２９５】
２－メチル－４－安息香酸オクチルから、実施例２３５（化合物３３１）の方法を利用して、白色の固形物として化合物３３９（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７７８分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝８９０．５．
【１２９６】
実施例２４４：化合物３４０の合成
【１２９７】
【化２９２】



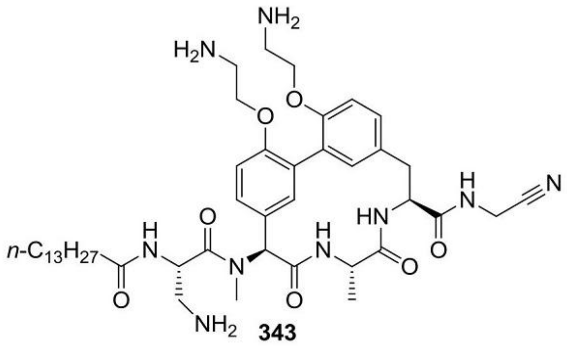
【１２９８】
実施例２３６（化合物３３２）ＬＣＭＳ（方法１０－８０ＡＢ）の調製からの方法を利用して、白色の固形物として化合物３４０（ギ酸塩）を調製した：t_R＝０．８８５分／２分，［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝８９６．３．
【１２９９】
実施例２４５：化合物３４１の合成
【１３００】
【化２９３】



【１３０１】
実施例２３５（化合物３３１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３４１（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６０．８．
【１３０２】
実施例２４６：化合物３４２の合成
【１３０３】
【化２９４】

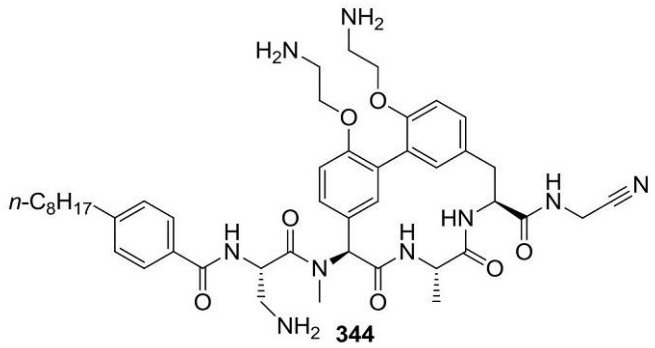


【１３０４】
実施例２３６（化合物３３２）の方法を利用して白色の固形物として化合物３４２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８１３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８４８．４．
【１３０５】
実施例２４７：化合物３４３の合成
【１３０６】
【化２９５】



【１３０７】
実施例２３５（化合物３３１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３４３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８０２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８３４．５．
【１３０８】
実施例２４８：化合物３４４の合成
【１３０９】

【化２９６】



【１３１０】

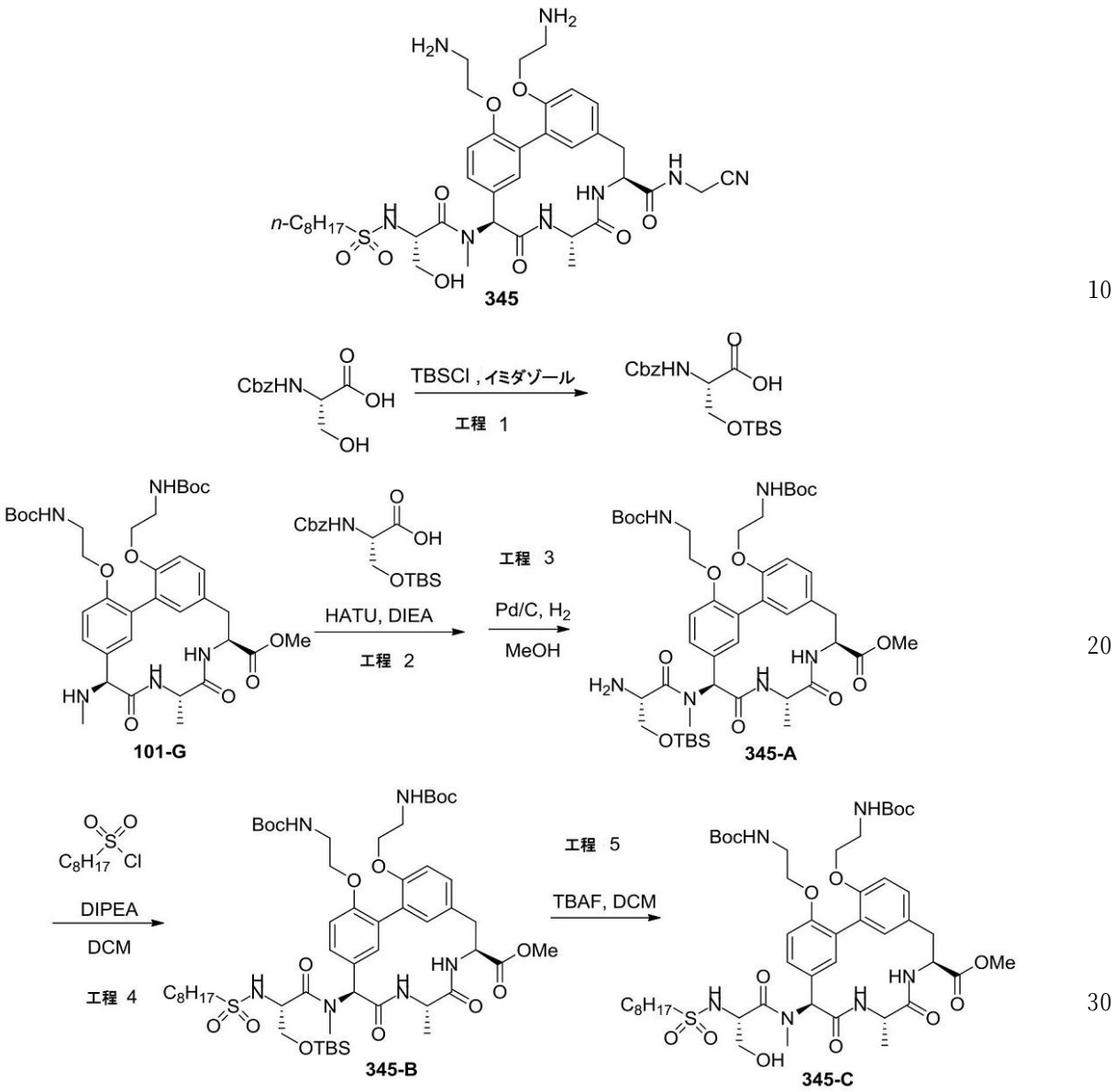
実施例２３５（化合物３３１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３４４（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８４０．８．

【１３１１】

実施例２４９：化合物３４５の合成

【１３１２】

【化２９７】



【１３１３】

工程１：ＤＭＦ（５００ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸とイミダゾール（５．７ｇ、８４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＢＳＣｌ（６．３ｇ、４２ｍｍｏｌ）を０°Ｃで加えた。反応混合物を室温までゆっくりと温め、さらに１６時間撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をＥｔＯＡｃ（１０００ｍＬ）中で取り込み、ＥｔＯＡｃ層を１ＮのＨＣｌ、飽和した$NaHCO_3$、およびブライン（各々５００ｍＬ）で連続して洗浄した。ＥｔＯＡｃ層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、結果として生じた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製することで、無色の油として（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン酸（７．０ｇ、４８％の収率）を得た。

【１３１４】

工程２：典型的なＨＡＴＵカップリング条件を、１０１－Ｇ（実施例４）（１００ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）と（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン酸（９９ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）に適用することで、オフホワイト固形物（１２０ｍｇ、８２％の収率）を得た。

【１３１５】

工程３：典型的な水素化条件（Ｐｄ／Ｃ、Ｈ２）を（１２０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）に適用することで、白色の固形物として化合物３４５－Ａ（１００ｍｇ、９６％の収率）を得た。

【１３１６】

工程４：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の化合物３４５－Ａ（１００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）とオクタン－１－塩化スルホニル化合物（９３ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（７１ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を０°Ｃで加えた。結果として生じた混合物を１時間０°Ｃで撹拌した。揮発性物質を除去し、結果として生じた残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に取り込み、これをブライン（５０ｍＬｘ２）によって洗浄した。ＥｔＯＡｃ層を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製することで、白色の固形物として化合物３４５－Ｂ（９８ｍｇ、８３％の収率）を得た。

【１３１７】

工程５：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の化合物３４５－Ｂ（９８ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＡＦ水和物（４７ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を加えた。結果として生じた混合物を１時間撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製することで、白色の固形物として化合物３４５－Ｃ（８０ｍｇ、９２％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８５７、$[M+H]^+$＝１０００．３．

【１３１８】

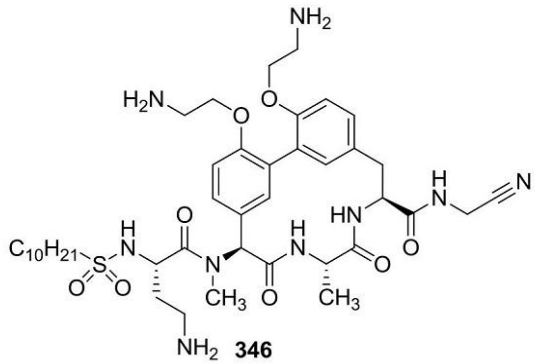
化合物３４５－Ｃから、化合物１０１（実施例７）のための方法を利用して白色の固形物として化合物３４５を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ＿３０分、ＥＳＩ）：t_R＝１４．４１、$[M+H]^+$＝８０１．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）δ ８．５１（ｂｒｓ，２Ｈ，ＨＣＯＯＨ），７．３１－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．４５（ｓ，０．６Ｈ），６．２３（ｓ，０．４Ｈ），４．８０－４．３３（ｍ，２Ｈ），４．２８－４．２０（ｍ，４Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），３．８６－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．００（ｍ，６Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．７５（ｂｒｓ，２Ｈ），１．８６－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．２５（ｍ，１３Ｈ），０．９１（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ）．

【１３１９】

実施例２５０：化合物３４６の合成

【１３２０】

【化２９８】



【１３２１】

化合物１０１－Ｋ（実施例５）から、実施例２４９（化合物３４５）の方法を利用して白色の固形物として化合物３４６（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、Ｅ

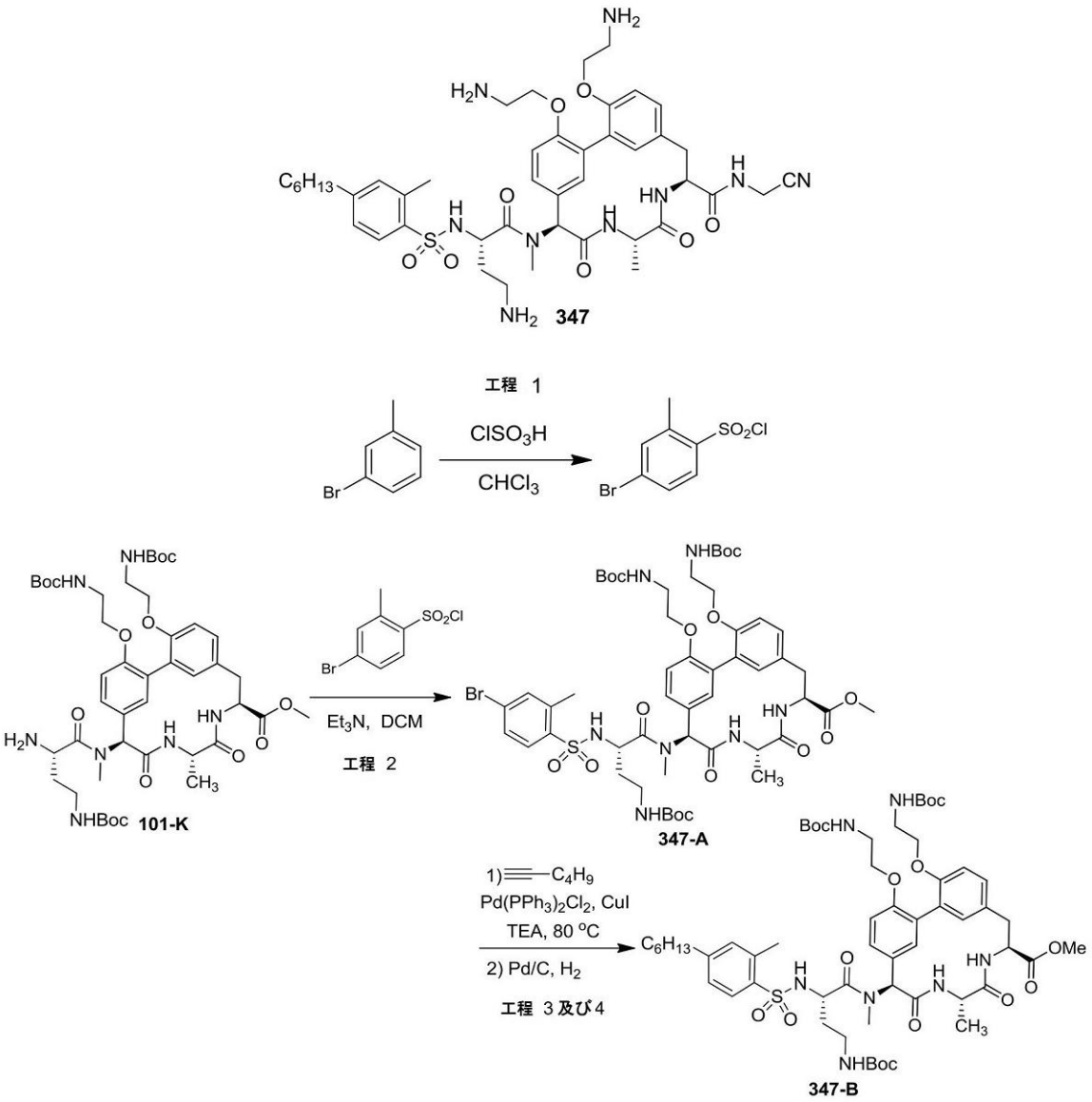
ＳＩ）：t_R＝０．７６５、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８４２．６．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＭｅＯＨ－ｄ４） δ ８．４９ （ｂｒｓ， ２Ｈ， ＨＣＯＯＨ）， ７．２７－７．２３ （ｍ， ２Ｈ）， ７．１７ （ｄ， Ｊ＝８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．０９ （ｄ， Ｊ＝８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．８９ （ｂｒｓ， １Ｈ）， ６．８２ （ｂｒｓ， １Ｈ）， ６．３４ （ｓ， １Ｈ）， ４．８０－４．７５ （ｍ， ２Ｈ）， ４．６０－４．５６ （ｍ， １Ｈ）， ４．３９－４．１３ （ｍ， ４Ｈ）， ４．１９ （ｓ， ２Ｈ）， ３．２３－３．０３ （ｍ， ８Ｈ）， ２．８７ （ｓ， ３Ｈ）， ２．８０－２．７０ （ｍ， １Ｈ）， ２．６７－２．６５ （ｍ， １Ｈ）， ２．１３－１．９０ （ｍ， ２Ｈ）， １．８５－１．７７ （ｍ， ２Ｈ）， １．５４－１．２３ （ｍ， １７Ｈ）， ０．９０ （ｔ， Ｊ＝６．０ Ｈｚ， ３Ｈ）．

【１３２２】

実施例２５１：化合物３４７の合成

【１３２３】

【化２９９】



【１３２４】

工程１：ＣＨＣｌ３（１０ｍＬ）中の１－ブロモ－３－メチルベンゼン（５００ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）の溶液に、クロロスルホン酸（１．２ｍＬ）を０°Ｃでゆっくりと加え

、反応物を４時間同じ温度で撹拌した。混合物を砕いた氷（５０ｍＬ）へ注ぎ、ＣＨＣｌ３（３０ｍＬｘ３）によって抽出した。結合した有機質層をブライン（６０ｍＬｘ２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮することで、白色の固形物として４－ブロモ－２－メチルベンゼン１－塩化スルホニル（６００ｍｇ、７６％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， $CDCl_3$） δ ７．９１ （ｄ， Ｊ＝８．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５８ （ｄ， Ｊ＝１．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５５ （ｄｄ， Ｊ＝８．４， １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ２．７５ （ｓ， ３Ｈ）．

【１３２５】

工程２：実施例２４９（化合物３４５）からのスルホンアミド形成手順を、化合物１０１－Ｋ（２００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）に適用することで、白色の固形物として化合物３４７－Ａ（１６０ｍｇ、６３．７％の収率）を得た。

【１３２６】

工程3と４．化合物３４７－Ａの薗頭カップリングと還元（一般法薗頭）により、化合物３４７－Ｂを得た。

【１３２７】

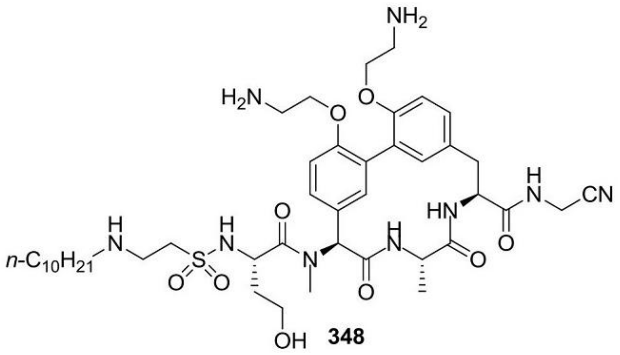
化合物１０１（実施例７）の方法を利用して白色の固形物として化合物３４７（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３１， ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７６．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＭｅＯＨ－ｄ４） δ ８．４７ （ｂｒｓ， ２Ｈ， ＨＣＯＯＨ）， ７．８５ （ｄ， Ｊ＝８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．２９ （ｂｒｓ， １Ｈ）， ７．２５－７．１６ （ｍ， ２Ｈ）， ７．１４－７．０４ （ｍ， ２Ｈ）， ６．８３－６．７４ （ｍ， ３Ｈ）， ６．００ （ｓ， １Ｈ）， ４．７６－４．６６ （ｍ， ２Ｈ）， ４．３６－４．３０ （ｍ， １Ｈ）， ４．２９－４．１５ （ｍ， ４Ｈ）， ４．１８ （ｓ， ２Ｈ）， ３．２７－２．９６ （ｍ， ８Ｈ）， ２．７６－２．７２ （ｍ， ２Ｈ）， ２．６７ （ｓ， ３Ｈ）， ２．６１ （ｓ， ３Ｈ）， ２．１３－１．８５ （ｍ， ２Ｈ）， １．７５－１．６２ （ｍ， ２Ｈ）， １．４６－１．２４ （ｍ， ９Ｈ）， ０．９０ （ｔ， Ｊ＝６．８ Ｈｚ， ３Ｈ）．

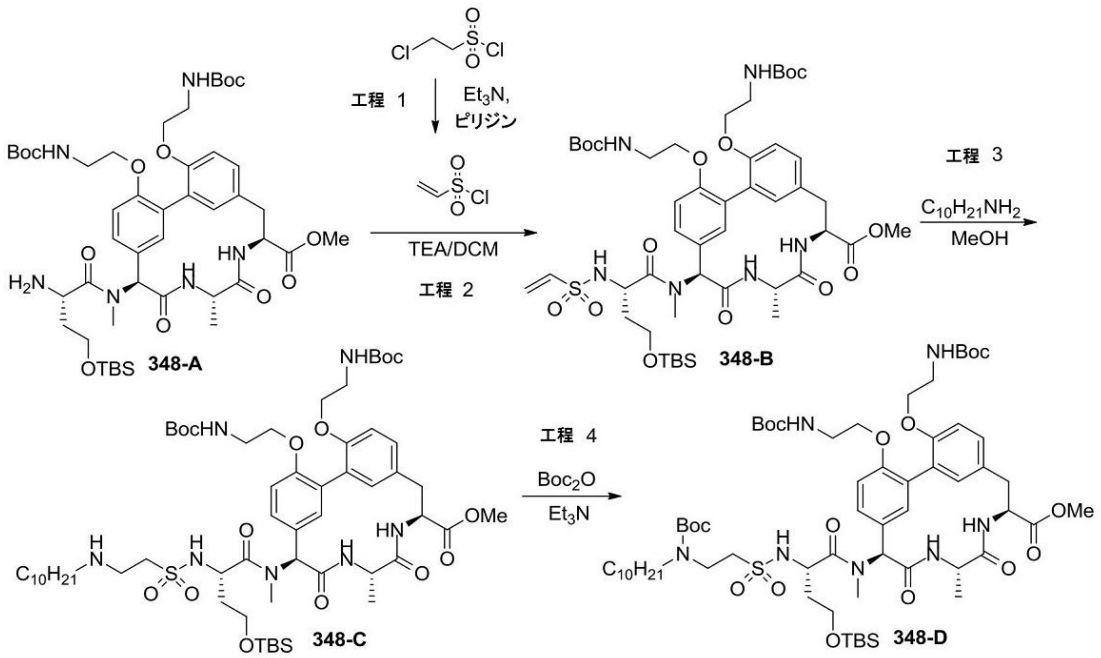
【１３２８】

実施例２５２：化合物３４８の合成

【１３２９】

【化３００】





【１３３０】

工程１：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－クロロエタンスルホニルクロリド（０．６４ｍＬ、６．１ｍｍｏｌ）の溶液に、－７８°Ｃでピリジン（０．９７ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）を加え、結果として生じた混合物を２０分間、同じ温度で撹拌した。その後、撹拌しながら反応物を室温に温め、同じ温度でさらに２０分間撹拌した。

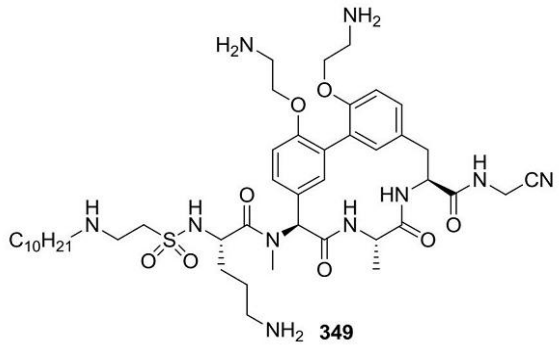
【１３３１】

工程２：ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の化合物３４８－Ａ（２９０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）とＥｔ$_3$Ｎ（４７４ｍｇ、４．７ｍｍｏｌ）の溶液に、上記の溶液を０°Ｃで加えた。結果として生じた混合物を室温に温め、同じ温度で１時間撹拌した。その後、ＤＣＭ（５０ｍＬ）を加え、混合物を飽和したクエン酸、飽和したＮａＨＣＯ$_3$、およびブライン（各々５０ｍＬ）で洗浄した。有機質層を無水のＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮し、残留物を分取ＴＬＣによって精製することで、黄色の固形物として３４８－Ｂ（２１０ｍｇ、６６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ＲＴ＝１．０５６，　Ｍ＋Ｎａ$^+$＝１０４１．５．

【１３３２】

工程３：ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の３４８－Ｂ（０．２１ｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）の溶液に、１－アミノデカン（０．３１ｇ、２ｍｍｏｌ）を０°Ｃで加え、混合物を温め、１６時間室温で撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製することで、化合物３４８－Ｃ（１８０ｍｇ、ｚｚ％収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_R$＝１．０５１、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１１７６．６．

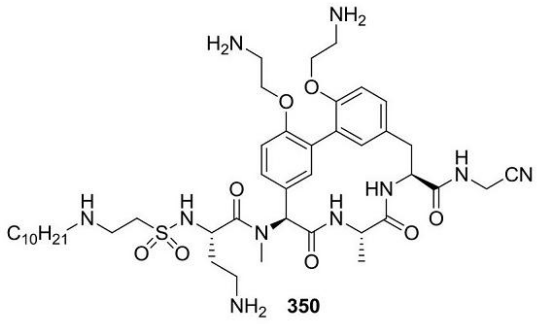
【１３３３】
工程４：典型的なＢｏｃ保護条件（Boc_2O、１．５ｅｑｕｉｖ、Et_3N）を化合物３４８－Ｃ（１８０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）に適用することで、白色の固形物として３４８－Ｄ（１７０ｍｇ、８７％の収率）を得た。
【１３３４】
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３４８（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４８、$[M+H]^+$＝８８７．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）　δ　８．５０　（ｂｒｓ，　２Ｈ，　ＨＣＯＯＨ），　７．３３－７．１１　（ｍ，　３Ｈ），　７．１２　（ｄ，　Ｊ＝８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９２　（ｄ，　Ｊ＝８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８４　（ｄ，　Ｊ＝８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４０　（ｓ，　０．７Ｈ），　５．９８　（ｓ，　０．３Ｈ），　４．８０－４．５４　（ｍ，　３Ｈ），　４．２９－４．２０　（ｍ，　４Ｈ），　４．２１　（ｓ，　２Ｈ），　３．７５－３．６５　（ｍ，　２Ｈ），　３．５４－３．４２　（ｍ，　４Ｈ），　３．２６－３．０３　（ｍ，　７Ｈ），　２．９０　（ｓ，　３Ｈ），　２．７３（ｂｒｓ，　１Ｈ），　２．０８－１．９４　（ｍ，　２Ｈ），　１．８０－１．７１　（ｍ，　３Ｈ），　１．４２－１．３２　（ｍ，　１８Ｈ），　０．９１　（ｔ，　Ｊ＝４．０　Ｈｚ，　３Ｈ）．
【１３３５】
実施例２５３：化合物３４９の合成
【１３３６】
【化３０１】



349

【１３３７】
実施例３４８の方法を利用して白色の固形物として化合物３４９（遊離塩基）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５８３、$[M+H]^+$＝８９９．５．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）　δ　７．２７－７．１７　（ｍ，　２Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ＝８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０２　（ｄ，　Ｊ＝８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８５－６．７５　（ｍ，　２Ｈ），　６．３８　（ｓ，　１Ｈ），　４．７８－４．７３　（ｍ，　２Ｈ），　４．４２　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　４．２０　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２－３．９５　（ｍ，　４Ｈ），　３．２６－３．２０　（ｍ，　２Ｈ），　３．１６－３．０９　（ｍ，　２Ｈ），　３．０９－２．９６　（ｍ，　３Ｈ），　２．９４－２．８４　（ｍ，　２Ｈ），　２．８９　（ｓ，　３Ｈ），　２．８４－２．６７　（ｍ，　３Ｈ），　２．６５－２．５６　（ｍ，　２Ｈ），　１．９４－１．６３　（ｍ，　６Ｈ），　１．５８－１．４５　（ｍ，　３Ｈ），　１．４３－１．２３　（ｍ，　１４Ｈ），　０．９０　（ｔ，　Ｊ＝６．４　Ｈｚ，　３Ｈ）．
【１３３８】
実施例２５４：化合物３５０の合成
【１３３９】

【化３０２】



【１３４０】

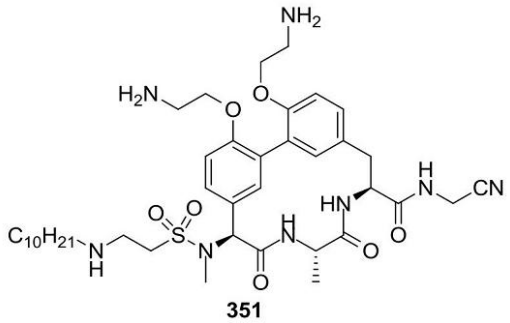
実施例２５２の方法を利用して白色の固形物として化合物３５０（ギ酸塩）を調製した。実施例２５２（化合物３４８）の方法を利用して白色の固形物として化合物３５０（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５７２、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８５．７．

【１３４１】

実施例２５５：化合物３５１の合成

【１３４２】

【化３０３】



【１３４３】

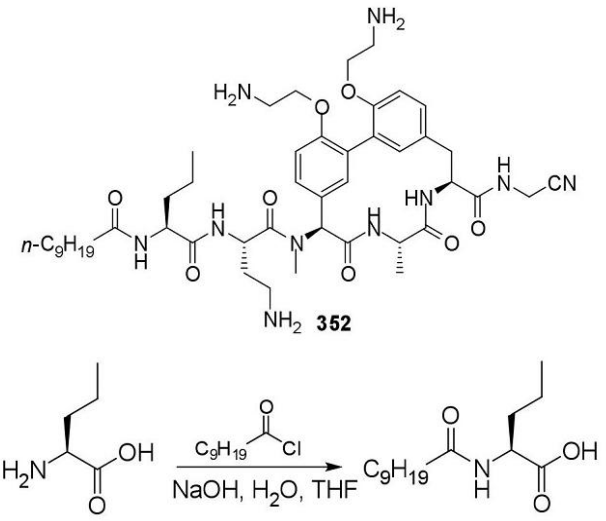
化合物１０１－Ｇから、実施例２５２（化合物３４８）の方法を利用して白色の固形物として化合物３５１（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４７、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７８５．３．

【１３４４】

実施例２５６：化合物３５２の合成

【１３４５】

【化３０４】



【１３４６】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の塩化デカノイル（５００ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、（Ｓ）－２－アミノペンタン酸（４６１ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ）と２ＮのＮａＯＨ（５．０ｍＬ）を０°Ｃで加え、結果として生じた混合物を１時間０°Ｃで撹拌した。１ＮのＨＣｌを使用して混合物のｐＨをｐＨ＝２に調節し、これをＥｔＯＡｃ（２０ｍＬｘ３）で抽出した。結合した有機質層をブライン（５０ｍＬｘ２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮することで、白色の固形物として（Ｓ）－２－デカンアミドペンタン酸（６３０ｍｇ、８８．５％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９０４、$[M+H]^+$＝２７２．０．

【１３４７】

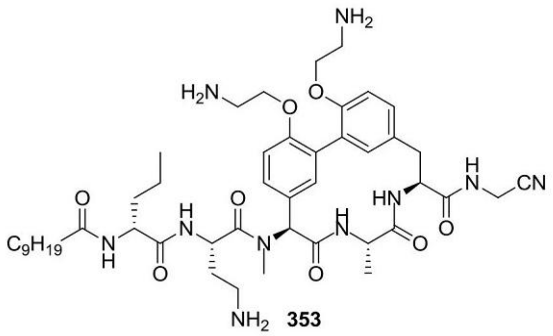
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３５２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６２０、$[M+H]^+$＝８９１．４．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）　δ　８．５０（ｂｒｓ，　３Ｈ，　ＨＣＯＯＨ），　７．２４－７．１６　（ｍ，　２Ｈ），　７．１４　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８７　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．８１　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．２６　（ｓ，　１Ｈ），　５．００－４．９７　（ｍ，　１Ｈ），　４．８５－４．７７　（ｍ，　３Ｈ），　４．２３－４．１５　（ｍ，　４Ｈ），　４．１９　（ｓ，　２Ｈ），　３．３４－３．３３　（ｍ，　１Ｈ），　３．１７－３．０３　（ｍ，　７Ｈ），　２．８２　（ｓ，　３Ｈ），　２．２８－２．１９　（ｍ，　５Ｈ），　２．０５－１．９０　（ｍ，　２Ｈ），　１．６７－１．６２　（ｍ，　５Ｈ），　１．３５－１．３０　（ｍ，　１４Ｈ），　０．９８　（ｔ，　Ｊ＝７．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９１　（ｔ，　Ｊ＝７．６　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【１３４８】

実施例２５７：化合物３５３の合成

【１３４９】

【化３０５】



【１３５０】

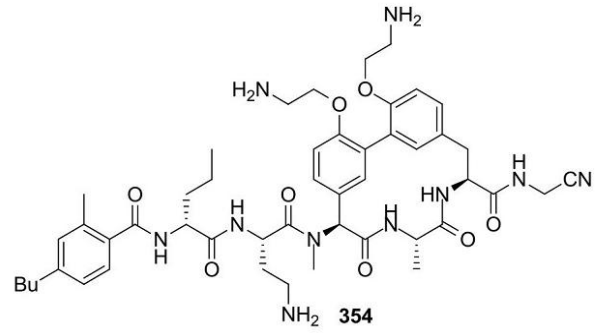
実施例２５６（化合物３５２）の方法を利用して白色の固形物として化合物３５３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３３、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９１．６．

【１３５１】

実施例２５８：化合物３５４の合成

【１３５２】

【化３０６】



【１３５３】

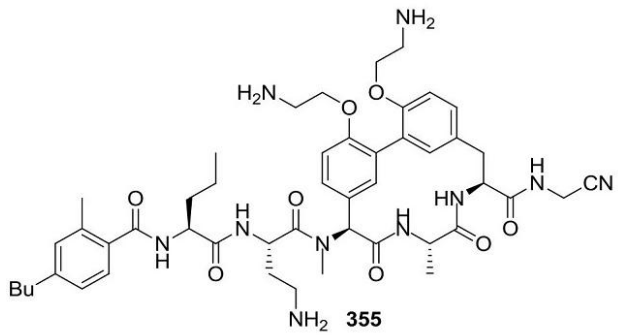
実施例２５６（化合物３５２）の方法を利用して白色の固形物として化合物３５４（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３０、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１１．４．

【１３５４】

実施例２５９：化合物３５５の合成

【１３５５】

【化３０７】



【１３５６】

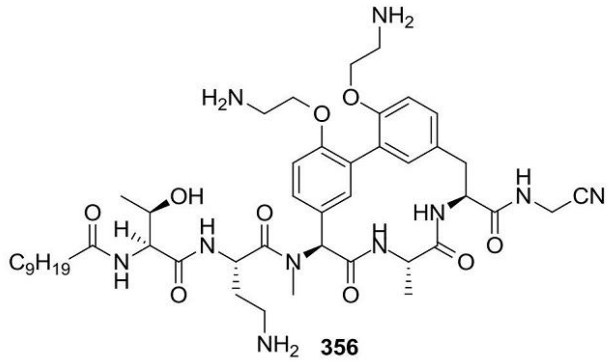
実施例２５６（化合物３５２）の方法を利用して白色の固形物として化合物３５５（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３２、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１１．５．

【１３５７】

実施例２６０：化合物３５６の合成

【１３５８】

【化３０８】



【１３５９】

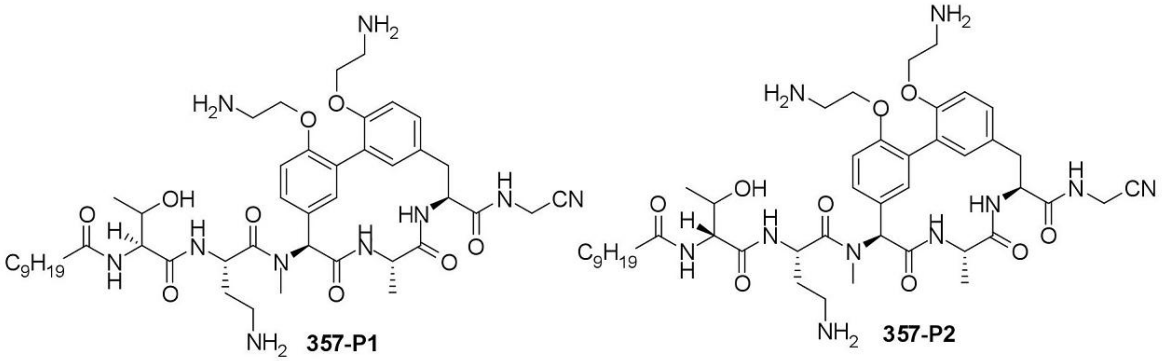
、（２Ｓ，３Ｒ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－デカンアミドブタン酸から、実施例２５６（化合物３５２）の方法を利用して白色の固形物として化合物３５６（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２０、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９３．５．

【１３６０】

実施例２６１：化合物３５７－Ｐ１と化合物３５７－Ｐ２の合成

【１３６１】

【化３０９】



【１３６２】

（Ｄ，Ｌ）－（エリスロ）－２－デカンアミド－３－ヒドロキシブタン酸から、実施例２５６（化合物３５２）の方法を利用して、白色の固形物として化合物３５７－Ｐ１および３５７－Ｐ２（ギ酸塩）を調製した。化合物はラセミ体－ａｌｌｏトレオニンに由来し、これらの位置での立体化学的な割り当ては任意である。これらは、ピーク１として化合物３５７－Ｐ１、およびピーク２として化合物３５７－Ｐ２を用いる逆相ＨＰＬＣからの溶出によって識別される。

【１３６３】

化合物３５７－Ｐ１用のデータ：ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５７４、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９３．５．

【１３６４】

化合物３５７－Ｐ２用のデータ：ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０９、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９３．７．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）　δ　７．２１－７．１８　（ｍ，　２Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０１　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８２　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．７７　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．３１　（ｓ，　１Ｈ），　４．８３－４．７５　（ｍ，　２Ｈ），　４．３７－４．３５　（ｍ，　１Ｈ），　４．３２－４．２８　（ｍ，　１Ｈ），　４．１９　（ｓ，　２Ｈ），　４．１０－３．９５　（ｍ

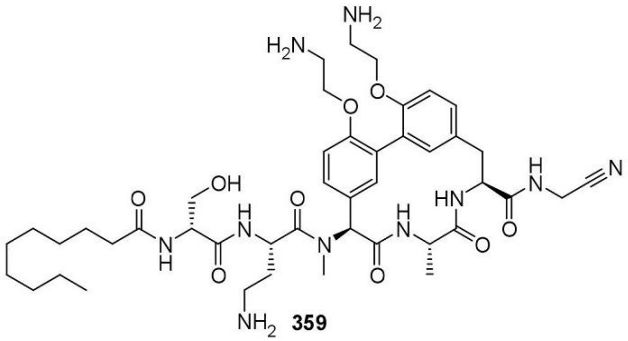
，　５Ｈ），　３．３５－３．１５　（ｍ，　１Ｈ），　３．１６－３．１３　（ｍ，　２Ｈ），　２．９０－２．７５　（ｍ，　７Ｈ），　２．３４－２．３２　（ｍ，　３Ｈ），　２．１３－２．０８　（ｍ，　２Ｈ），　１．９２－１．８８　（ｍ，　２Ｈ），　１．６５－１．６２　（ｍ，　３Ｈ），　１．３３－１．１９　（ｍ，　１６　Ｈ），　０．９１　（ｔ，　Ｊ＝６．６　Ｈｚ，　３Ｈ）．

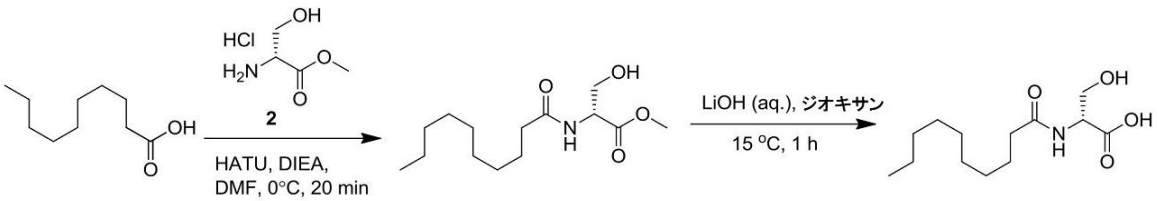
【１３６５】

実施例２６３：化合物３５９の合成

【１３６６】

【化３１０】





【１３６７】

工程１：デカン酸と（Ｒ）－メチル２－アミノ－３－ヒドロキシプロパノエート塩酸塩を、一般法ＨＡＴＵに晒すことにより、（Ｒ）－メチル２－デカンアミド－３－ヒドロキシプロパノエートを得た。

【１３６８】

工程２：（Ｒ）－メチル２－デカンアミド－３－ヒドロキシプロパノエートを、一般法ＬｉＯＨにさらすことで、（Ｒ）－２－デカンアミド－３－ヒドロキシプロパン酸を得た。

【１３６９】

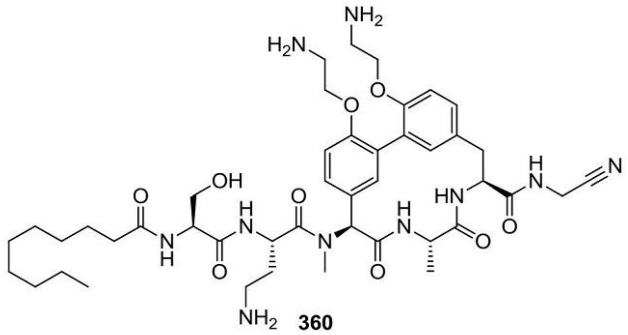
（Ｒ）－２－デカンアミド－３－ヒドロキシプロパン酸から、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３５９（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５７６分、　［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$＝４４０．３．

【１３７０】

実施例２６４：化合物３６０の合成

【１３７１】

【化３１１】



【１３７２】

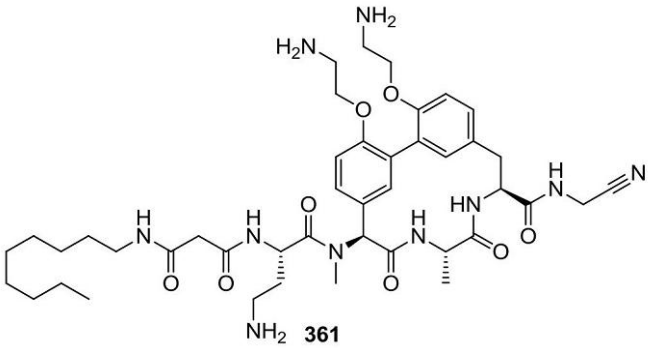
（Ｓ）－２－デカンアミド－３－ヒドロキシプロパン酸から、実施例２６３（化合物３５９）の方法を利用して、白色の固形物として化合物３６０（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７９．７．

【１３７３】

実施例２６５：化合物３６１の合成

【１３７４】

【化３１２】



【１３７５】

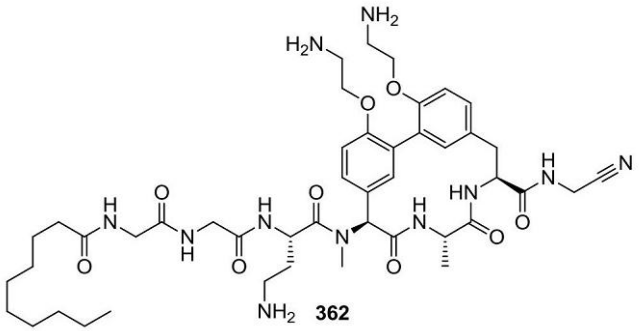
３－（ノニルアミノ）－３－オキソプロパン酸から、実施例２６３（化合物３５９）の方法を利用して白色の固形物として化合物３６１（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８５０．６．

【１３７６】

実施例２６６：化合物３６２の合成

【１３７７】

【化３１３】



【１３７８】

２－（２－デカンアミドアセトアミド）酢酸から、実施例２６３（化合物３５９）の方法を利用して、白色の固形物として化合物３６２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法

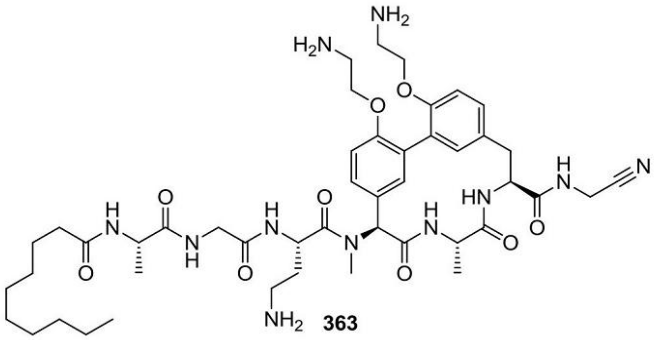
５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０６．５．

【１３７９】

実施例２６７：化合物３６３の合成

【１３８０】

【化３１４】



【１３８１】

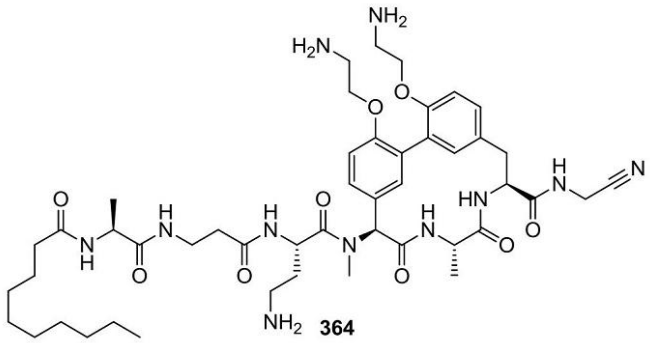
（Ｓ）－２－（２－デカンアミドプロパンアミド）酢酸から、実施例２６３（化合物３５９）の方法を利用して、白色の固形物として化合物３６３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２０．６．

【１３８２】

実施例２６８：化合物３６４の合成

【１３８３】

【化３１５】



【１３８４】

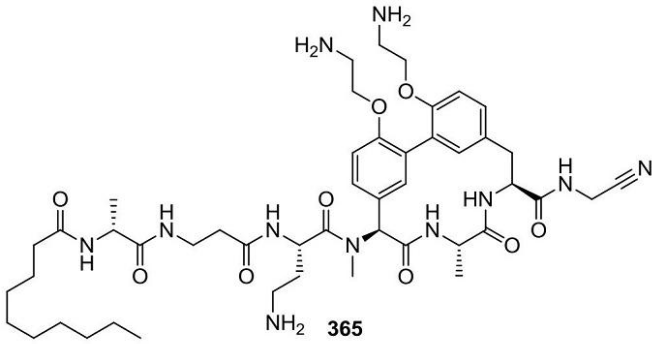
（Ｓ）－３－（２－デカンアミドプロパンアミド）プロパン酸から、実施例２６３（化合物３５９）の方法を利用して、白色の固形物として化合物３６４（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３４．７．

【１３８５】

実施例２６９：化合物３６５の合成

【１３８６】

【化３１６】



365

【１３８７】

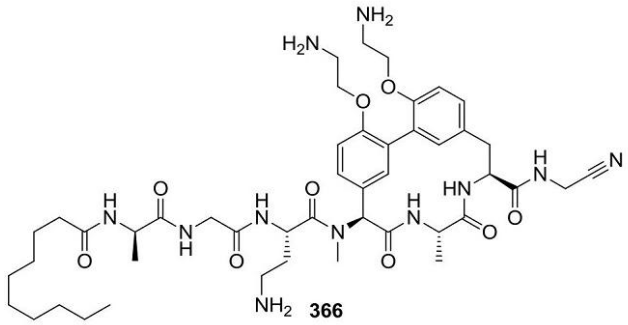
（Ｒ）－３－（２－デカンアミドプロパンアミド）プロパン酸から、実施例２６３（化合物３５９）の方法を利用して、白色の固形物として化合物３６５（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３４．５．

【１３８８】

実施例２７０：化合物３６６の合成

【１３８９】

【化３１７】



366

【１３９０】

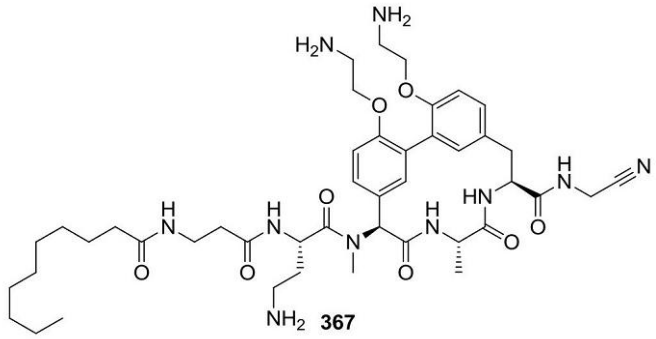
（Ｒ）－２－（２－デカンアミドプロパンアミド）酢酸から、実施例２６３（化合物３５９）の方法を利用して、白色の固形物として化合物３６６（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６０９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２０．５．

【１３９１】

実施例２７１：化合物３６７の合成

【１３９２】

【化３１８】



367

【１３９３】

３－デカンアミドプロパン酸から、実施例２６３（化合物３５９）の方法を利用して白

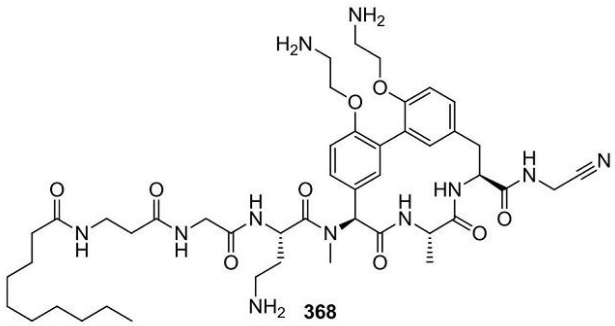
色の固形物として化合物３６７（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５７８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６３．３．

【１３９４】

実施例２７２：化合物３６８の合成

【１３９５】

【化３１９】



【１３９６】

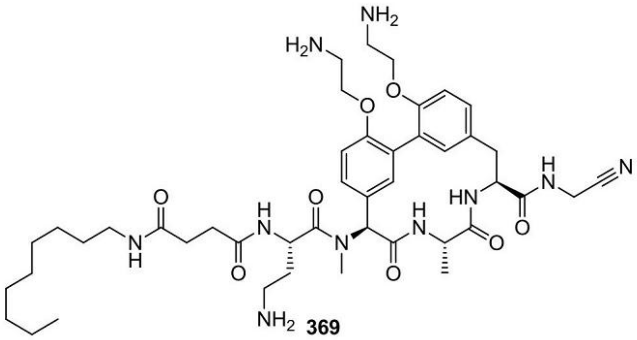
２－（３－デカンアミドプロパンアミド）酢酸から、以前に記載した方法を利用して白色の固形物として化合物３６８（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５７３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２０．４．

【１３９７】

実施例２７３：化合物３６９の合成

【１３９８】

【化３２０】



【１３９９】

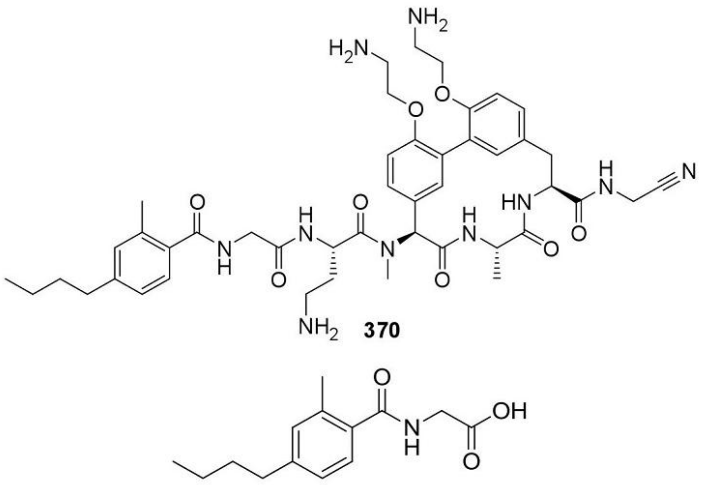
４－（ノニルアミノ）－４－オキソブタン酸から、実施例２６３（化合物３５９）の方法を利用して白色の固形物として化合物３６９（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６３．５．

【１４００】

実施例２７４：化合物３７０の合成

【１４０１】

【化３２１】



【１４０２】

２－（４－ブチル－２－メチルベンズアミド）酢酸（白色の固形物）を以前に記載された方法から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ　７．３５　（ｄ，　Ｊ＝７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１０－７．００　（ｍ，　２Ｈ），　４．０５　（ｓ，　２Ｈ），　２．６０　（ｔ，　Ｊ＝７．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．４１　（ｓ，　３Ｈ），　１．６５－１．５５　（ｍ，　２Ｈ），　１．４０－１．３０　（ｍ，　２Ｈ），　０．９３　（ｔ，　Ｊ＝７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【１４０３】

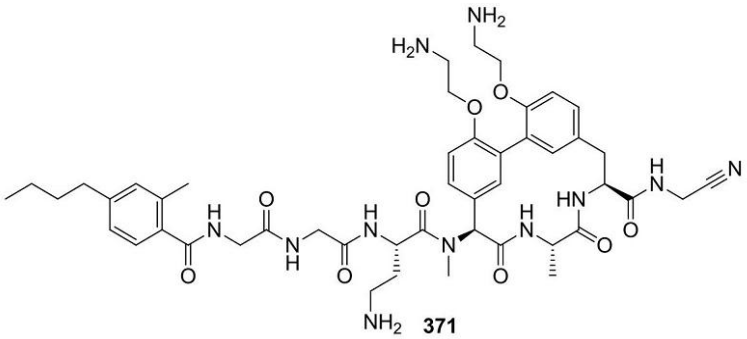
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３７０（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５９３分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８７０．３．

【１４０４】

実施例２７５：化合物３７１の合成

【１４０５】

【化３２２】



【１４０６】

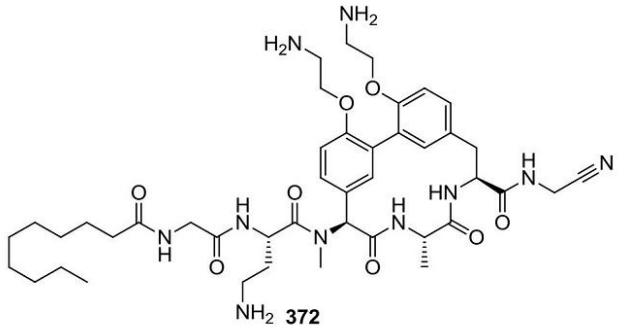
２－（２－（４－ブチル－２－メチルベンズアミド）アセトアミド）酢酸から、以前に記載された方法を利用して白色の固形物として化合物３７１（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５９９分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９２６．３．

【１４０７】

実施例２７６：化合物３７２の合成

【１４０８】

【化３２３】



【１４０９】

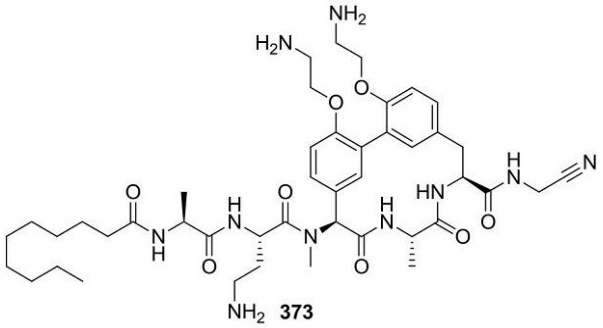
２－デカンアミド酢酸から、実施例２６３（化合物３５９）の方法を利用して白色の固形物として化合物３７２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８４９．５．

【１４１０】

実施例２７７：化合物３７３の合成

【１４１１】

【化３２４】



【１４１２】

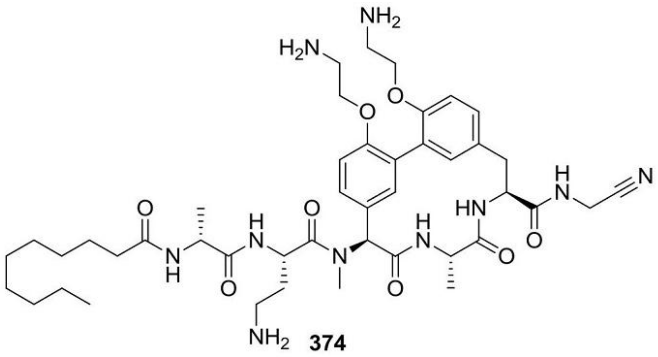
（Ｓ）－２－デカンアミドプロパン酸から、実施例２６３（化合物３５９）の方法を利用して、白色の固形物として化合物３７３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６３．６．

【１４１３】

実施例２７８：化合物３７４の合成

【１４１４】

【化３２５】



【１４１５】

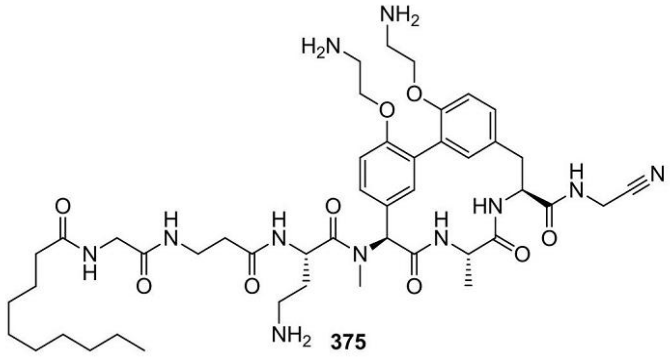
（Ｒ）－２－デカンアミドプロパン酸から、実施例２６３（化合物３５９）の方法を利用して、白色の固形物として化合物３７４（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６３．６．

【１４１６】

実施例２７９：化合物３７５の合成

【１４１７】

【化３２６】



375

【１４１８】

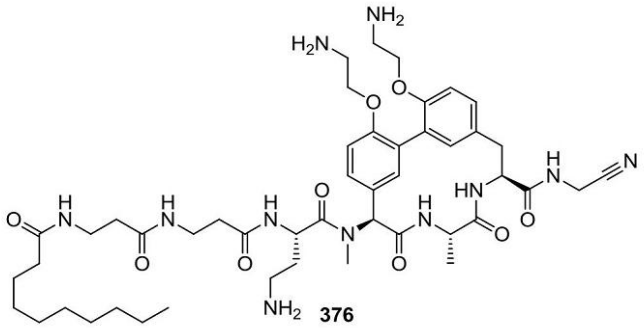
３－（２－デカンアミドアセトアミド）プロパン酸から、以前に記載した方法を利用して白色の固形物として化合物３７５（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５８８分、　［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝９４３．１．

【１４１９】

実施例２８０：化合物３７６の合成

【１４２０】

【化３２７】



376

【１４２１】

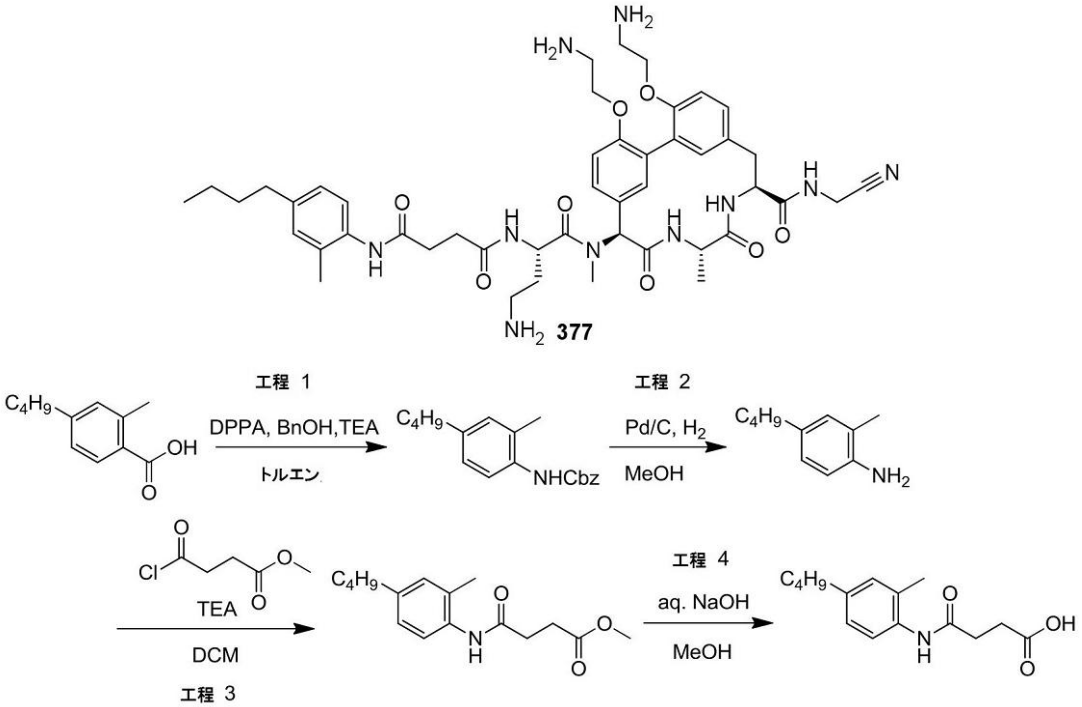
３－（３－デカンアミドプロパンアミド）プロパン酸から、以前に記載した方法を利用して白色の固形物として化合物３７６（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５８４分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝９５６．６．

【１４２２】

実施例２８１：化合物３７７の合成

【１４２３】

【化３２８】



【１４２４】

工程１：トルエン（１０ｍＬ）中の４－ブチル－２－メチル安息香酸（１５０．０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、ジフェニルホスホリルアジド（３００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）、ベンジルアルコール（２５２ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）、およびトリエチルアミン（２２０ｍｇ、２．１９ｍｍｏｌ）の混合物を、１２時間１００°Ｃで撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で稀釈し、ＥｔＯＡＣ（３０ｍＬ×３）で抽出した。結合した有機質層を水（２０ｍＬｘ２）とブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲル（石油エーテル中の１０％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．５）上のクロマトグラフィーによって精製することで、白色の固形物としてベンジルＮ－（４－ブチル－２－メチル－フェニル）カルバミン酸塩（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、６４．６％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．８７ （ｓ， １Ｈ）， ７．４０－７．３５ （ｍ， ５Ｈ）， ７．２１ （ｄ， Ｊ＝８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９９－６．９５ （ｍ， ２Ｈ）， ５．１２ （ｓ， ２Ｈ）， ２．５０ （ｔ， Ｊ＝７．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ２．１６ （ｓ， ３Ｈ）， １．５５－１．４８ （ｍ， ２Ｈ）， １．３１－１．２６ （ｍ， ２Ｈ）， ０．８９ （ｔ， Ｊ＝７．６ Ｈｚ， １Ｈ）．

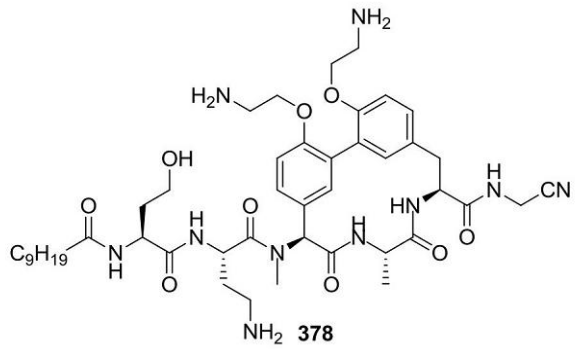
【１４２５】

工程２：メタノール（１０ｍＬ）中のベンジルＮ－（４－ブチル－２－メチル－フェニル）カルバミン酸塩（１５０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の溶液に、炭素上の１０％パラジウム（５３．６８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１５ｐｓｉのＨ２下で２時間１５°Ｃで撹拌した。混合物を濾過して濃縮することで、白色の固形物として４－ブチル－２－メチル－アニリン（８０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ、９７．１％の収率）を得た。

【１４２６】

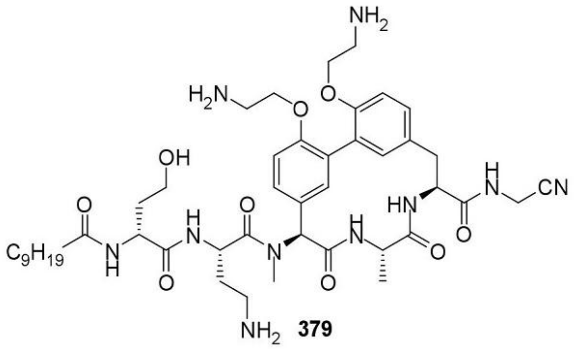
工程３：ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の４－ブチル－２－メチルアニリン（７０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（０．１８ｍＬ、１．２９ｍｍｏｌ）の混合物に、メチル４－クロロ－４－オキソブチレート（６４．５６ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１２時間２０°Ｃで撹拌した。混合物を濃縮することで、白色の固形物としてメチル４－（４－ブチル－２－メチル－アニリノ）－４－オキソ－ブタノアートを得た。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ＿１．５ｍｉｎ）：t_R＝０．９１９分、［Ｍ＋Ｈ］

$^{+}$２７８．０．
【１４２７】
工程４：メチル４－（４－ブチル－２－メチル－アニリノ）－４－オキソ－ブタノアート（９０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を通常のように加水分解することで、白色の固形物として４－（４－ブチル－２－メチル－アニリノ）－４－オキソ－ブタン酸（８０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ、９３．６％の収率）を得た。
【１４２８】
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３７７（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０７分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８８３．７．
【１４２９】
実施例２８２：化合物３７８の合成
【１４３０】
【化３２９】



【１４３１】
（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ブタン酸から出発して、追加のペプチドカップリングおよび脱保護工程が配列に加えられることを除いて、化合物１０１（実施例７）の調製の中で使用される同じ方法を利用して白色の固形物として化合物３７８（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１５、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８９３．７．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）δ８．５０（ｂｒｓ，２Ｈ，ＨＣＯＯＨ），７．３３－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｂｒｓ，１Ｈ），６．８３（ｂｒｓ，１Ｈ），６．２９（ｓ，１Ｈ），５．０３－４．７６（ｍ，３Ｈ），４．４０－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．３２－４．１８（ｍ，４Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），３．７４－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．３２－２．９５（ｍ，７Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．３４－２．１４（ｍ，３Ｈ），２．１３－１．８２（ｍ，３Ｈ），１．６６－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．２７（ｍ，１６Ｈ），０．９２（ｔ，Ｊ＝６．４，３Ｈ）．
【１４３２】
実施例２８３：化合物３７９の合成
【１４３３】

【化３３０】



379

【１４３４】

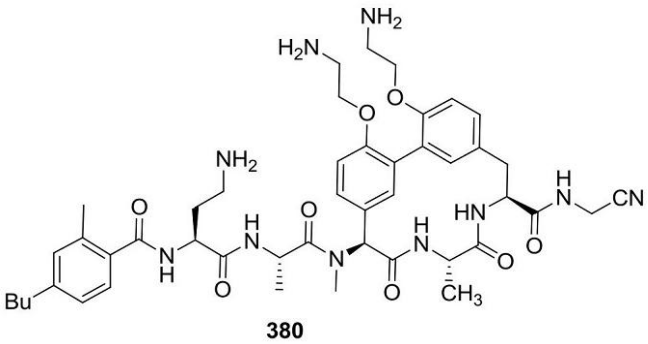
（Ｒ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ブタン酸から、実施例２８２（化合物３７８）の方法を利用して白色の固形物として化合物３７９（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１２、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９３．６．

【１４３５】

実施例２８４：化合物３８０の合成

【１４３６】

【化３３１】



380

【１４３７】

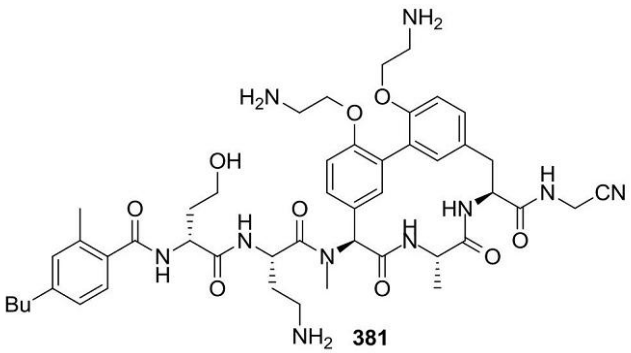
化合物３７８（実施例２８２）の調製で使用される同じ方法を利用して、白色の固形物として化合物３８０（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１３、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８３．５．

【１４３８】

実施例２８５：化合物３８１の合成

【１４３９】

【化３３２】



381

【１４４０】

（Ｒ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチ

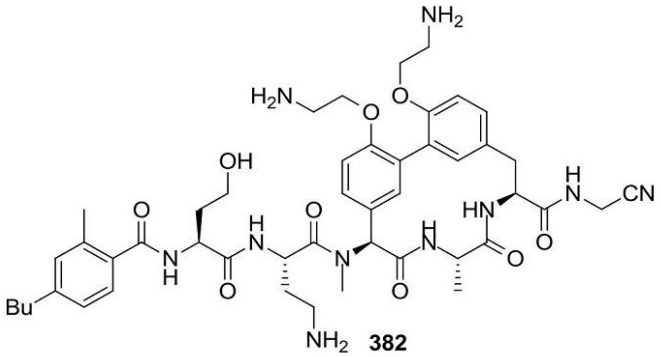
ルジメチルシリル）オキシ）ブタン酸から、実施例２８２（化合物３７８）の方法を利用して白色の固形物として化合物３８１（ギ酸塩）を調製した。（ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９４、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１３．７．

【１４４１】

実施例２８６：化合物３８２の合成

【１４４２】

【化３３３】



382

【１４４３】

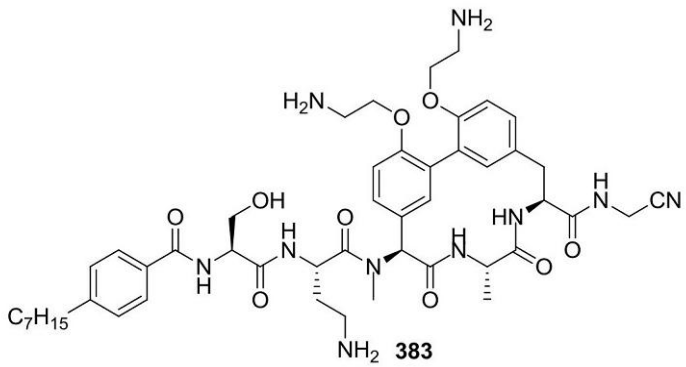
（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ブタン酸から、実施例２８２（化合物３７８）の方法を利用して白色の固形物として化合物３８２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６８９、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１３．９．

【１４４４】

実施例２８７：化合物３８３の合成

【１４４５】

【化３３４】



383

【１４４６】

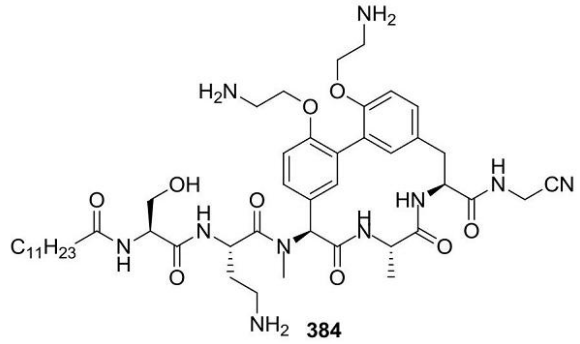
Ｃｂｚ－Ｓｅｒ（Ｏ－ｔ－Ｂｕ）－ＯＨから、実施例２８２（化合物３７８）の方法を利用して、白色の固形物として化合物３８３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４１，　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２７．８

【１４４７】

実施例２８８：化合物３８４の合成

【１４４８】

【化３３５】



384

【１４４９】

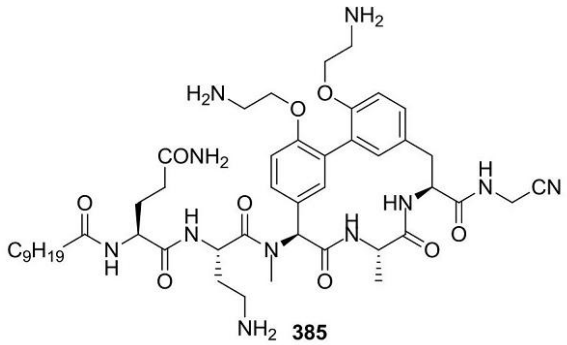
実施例２８２（化合物３７８）の方法を利用して白色の固形物として化合物３８４（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５１、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０７．６．

【１４５０】

実施例２８９：化合物３８５の合成

【１４５１】

【化３３６】



385

【１４５２】

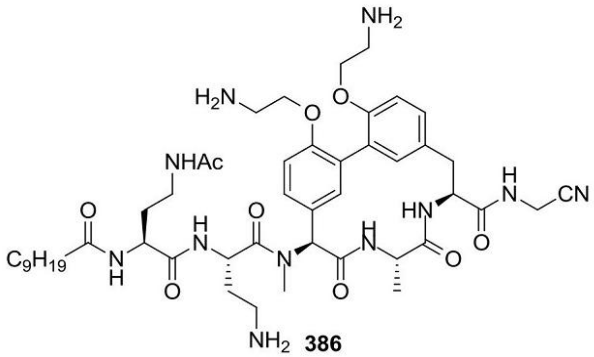
（Ｓ）－５－アミノ－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－５－オキソペンタン酸から、実施例２６３（化合物３５９）の方法を利用して白色の固形物として３８５（遊離塩基）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５７３、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２１．０．

【１４５３】

実施例２９０：化合物３８６の合成

【１４５４】

【化３３７】



386

【１４５５】

（Ｓ）－４－アセトアミド－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ブタン

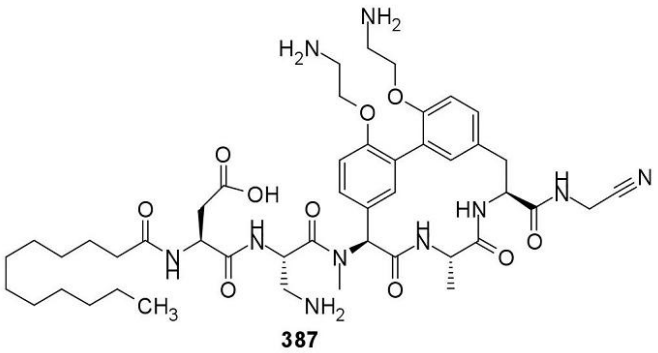
酸から、実施例２６３（化合物３５９）の方法を利用して、白色の固形物として化合物３８６（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１６、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３４．７．

【１４５６】

実施例２９１：化合物３８７の合成

【１４５７】

【化３３８】



387

【１４５８】

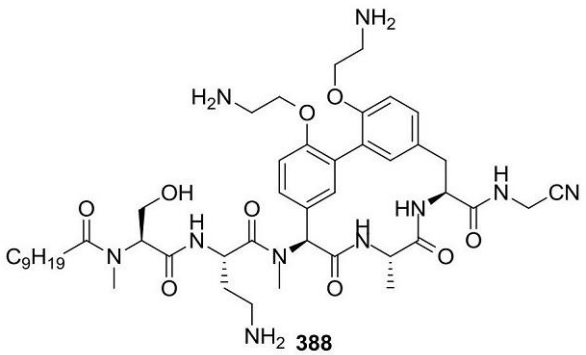
実施例２８２（化合物３７８）の方法を利用して白色の固形物として化合物３８７（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２１．６．

【１４５９】

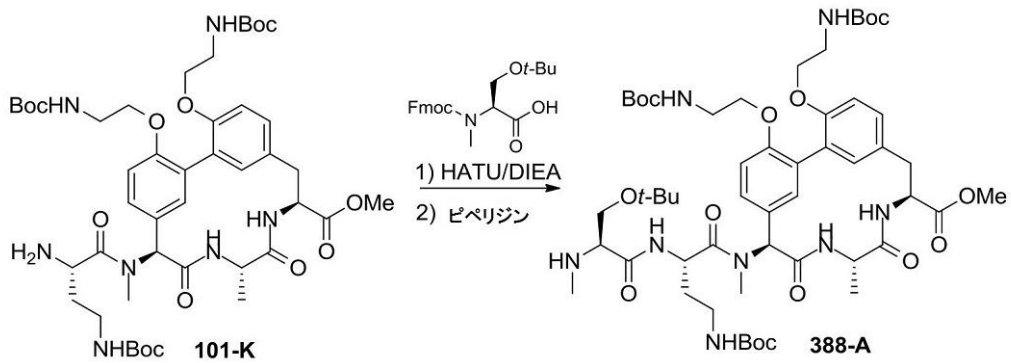
実施例２９２：化合物３８８の合成

【１４６０】

【化３３９】



388



101-K　388-A

【１４６１】

化合物１０１－Ｋから出発して、（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）プロパン酸を用いる典型的なアミドカップリング（ＨＡＴＵ）と、Ｆｍｏｃ除去（ピペリジン）手順を

行うことで、白色の固形物として化合物３８８－Ａ（１１０ｍｇ）を得た。

【１４６２】

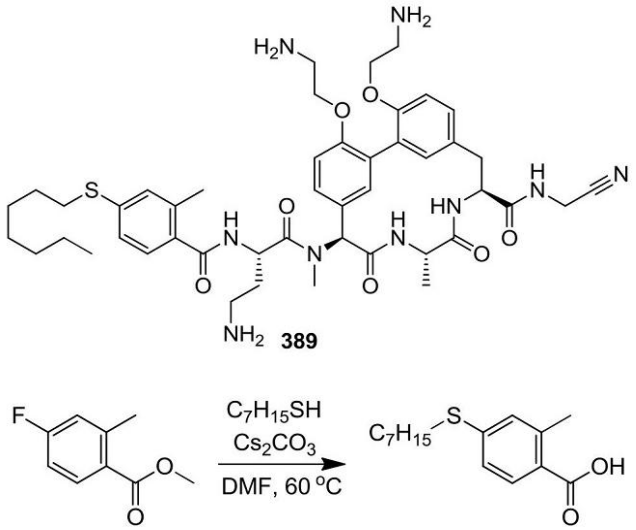
化合物３８８－Ａから、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３８８（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０８、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９３．５．

【１４６３】

実施例２９３：化合物３８９の合成

【１４６４】

【化３４０】



【１４６５】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中のメチル４－フルオロ－２－メチル安息香酸塩（２００．０ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、１－ヘプタンチオール（０．９１ｍＬ、５．９５ｍｍｏｌ））と炭酸セシウム（１９３７．６ｍｇ、５．９５ｍｍｏｌ）を加え、１６時間６０°Ｃで撹拌した。反応をｐＨ＝６になるまで５％の水性のＫＨＳＯ４によってクエンチし、H_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬｘ２）で抽出した。結合した有機質層を水（４０ｍＬｘ２）とブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物を石油エーテルで粉砕した。結果として生じた白色の固形物を濾過し、石油エーテルで洗浄し、乾燥させることで、４－（ヘプチルチオ）－２－メチル安息香酸を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ　７．８４　（ｄ，　Ｊ＝８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１５－７．０５　（ｍ，　２Ｈ），　３．００　（ｔ，　Ｊ＝７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５５　（ｓ，　３Ｈ），　１．７５－１．６０　（ｍ，　２Ｈ），　１．５０－１．３５　（ｍ，　２Ｈ），　１．３５－１．２０　（ｍ，　６Ｈ），　０．９０　（ｔ，　Ｊ＝７．０　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【１４６６】

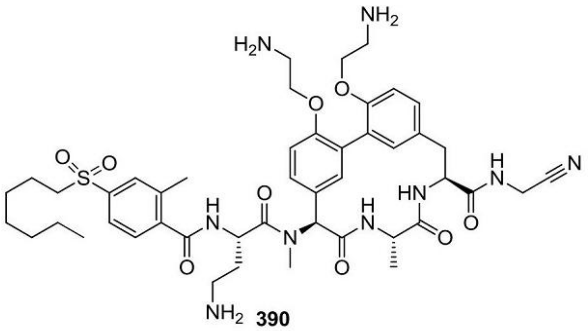
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３８９（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．６４９分、　［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝９０８．５．

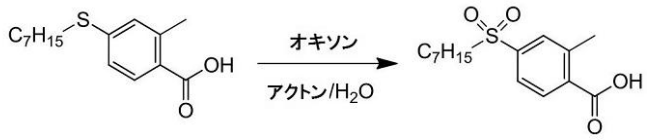
【１４６７】

実施例２９４：化合物３９０の合成

【１４６８】

【化３４１】





【１４６９】

アセトン（３ｍＬ）中の４－ヘプチルスルファニル－２－メチル－安息香酸（５０．０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、水（１ｍＬ）中のカリウムペルオキシモノスルファート（２３０．８ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２時間０°Ｃで撹拌し、飽和した水性のＮａ２ＳＯ３溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬｘ２）で抽出した。有機質層を水（４０ｍＬｘ２）とブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮することで、白色の固形物として４－ヘプチルスルホニル－２－メチル－安息香酸（５０ｍｇ、８９．３％の収率）を得て、これを直接使用した。

【１４７０】

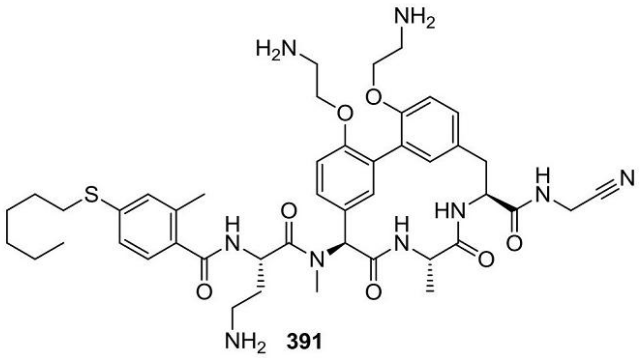
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３９０（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５９０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１８．４．

【１４７１】

実施例２９５：化合物３９１の合成

【１４７２】

【化３４２】



【１４７３】

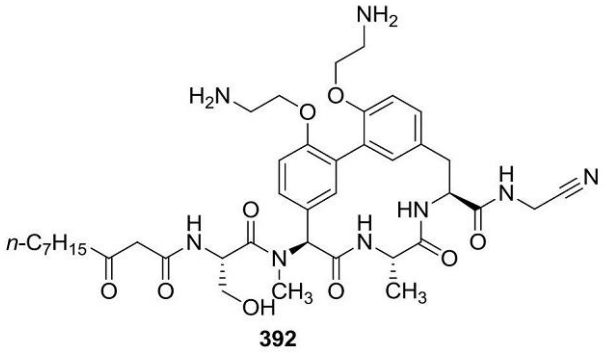
実施例２９３（化合物３８９）の方法を利用して白色の固形物として化合物３９１（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６３７分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝８９４．４．

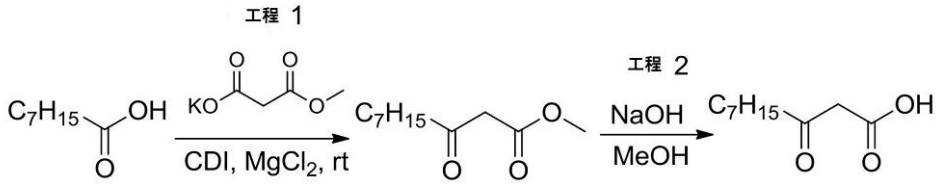
【１４７４】

実施例２９６：化合物３９２の合成

【１４７５】

【化３４３】





【１４７６】

工程１：ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のオクタン酸（５．０ｇ、３４．７ｍｍｏｌ）の溶液に、カリウム３－メトキシ－３－オキソプロパノエート　（６．２ｇ、３８．１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２時間室温で撹拌し、その後、ＭｇＣｌ２（３．３ｇ、３４．７ｍｍｏｌ）とＣＤＩ（５．７ｇ、３６．４ｍｍｏｌ）を加えた。結果として生じた混合物を３時間６０°Ｃに加熱した。室温に冷ました後、揮発性物質を除去し、残留物をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）によって取り込み、これをブライン（１５０ｍＬｘ２）で洗浄した。有機質層をＮａ３ＳＯ４で乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムによって精製することで、白色の油としてメチル３－オキソデカノアート（４．４ｇ、６３．４％の収率）を得た。

【１４７７】

工程２：一般法ＮａＯＨ（ＮａＯＨエステル加水分解）手順をメチル３－オキソデカノアート（２００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）に適用することで、白色の固形物として３－オキソデカン酸（１５０ｍｇ、８１％の収率）を得た。

【１４７８】

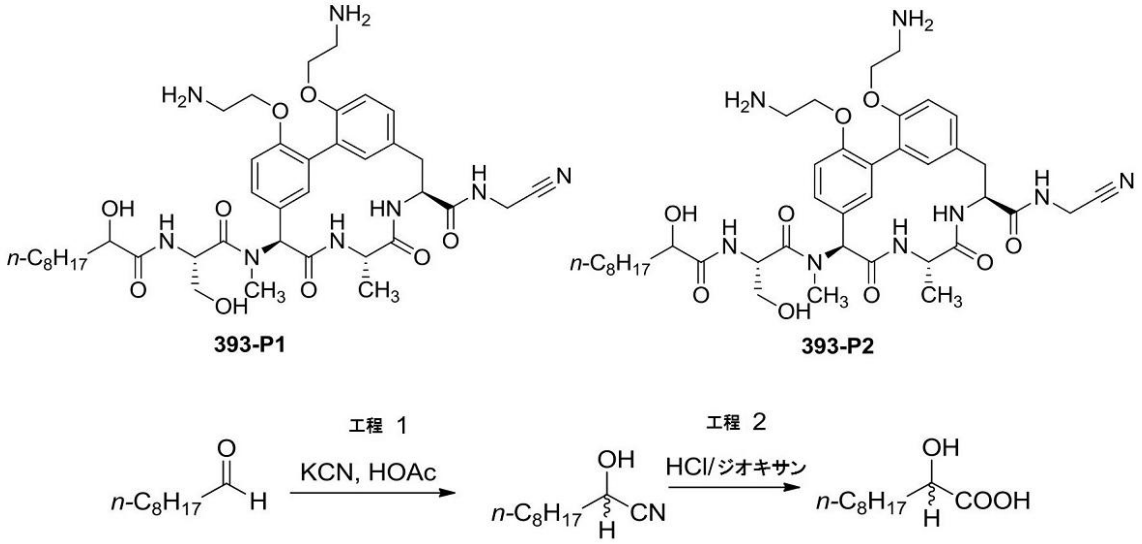
３－オキソデカン酸が上記カップリング工程で使用されることを除いて、化合物２３１（実施例１３７）の調製で使用される同じ方法を利用して、白色の固形物として化合物３９２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５７４、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７９３．２．

【１４７９】

実施例２９７：化合物３９３－Ｐ１と化合物３９３－Ｐ２の合成

【１４８０】

【化３４４】



【１４８１】

工程１：ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（８０ｍＬ、ｖ／ｖ＝１：１）中のＫＣＮ（２．５９ｇ、３９．７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＯＡｃ（２．３９ｇ、３９．７ｍｍｏｌ）とノナナール（５．０ｇ、３５．２ｍｍｏｌ）を０°Ｃで連続して加え、反応物を１６時間室温で撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をH_2O（５０ｍＬ）に注ぎ、これをＥｔＯＡｃ（４０ｍＬｘ３）によって洗浄した。結合した有機質層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムによって精製することで、無色の油として（ア）－２－ヒドロキシデカンニトリル（５．８ｇ、９７．５％の収率）を得た。

【１４８２】

工程２：ニトリルの酸への酸加水分解が記載されており、一般法ニトリル加水分解と呼ばれる。１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の（ア）－２－ヒドロキシデカンニトリル（２．０ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）溶液に、３６％のＨＣｌ溶液（１０ｍＬ）を加え、混合物を撹拌しながら１００°Ｃに加熱し、１２時間同じ温度で撹拌した。揮発性物質を除去することで、白色の固形物として（ア）－２－ヒドロキシデカン酸（１．６ｇ、６０．３％の収率）を得て、これを次の工程で直接使用した。

【１４８３】

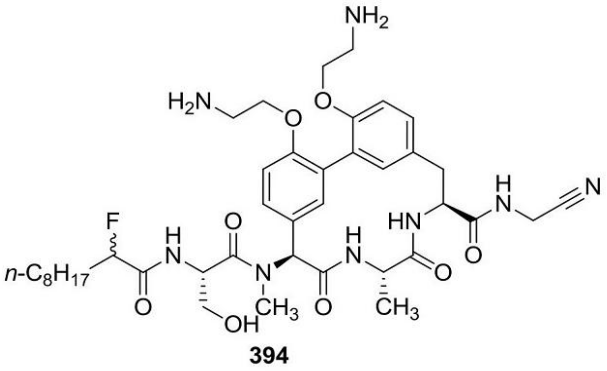
（ア）－２－ヒドロキシデカン酸が上記カップリング工程で使用されることを除いて、化合物２３１（実施例１３７）の調製で使用される同じ方法を利用して、白色の固形物として化合物３９３－Ｐ１（ギ酸塩）と化合物３９３－Ｐ２を調製した。ジアステレオマーを分取ＨＰＬＣで分離した。化合物３９３－Ｐ１用のデータ：ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２７、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７９５．４．化合物３９３－Ｐ２用のデータ：ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３０、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７９５．４．

【１４８４】

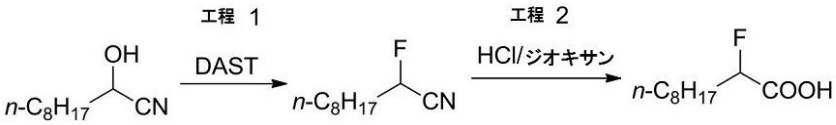
実施例２９８：化合物３９４の合成

【１４８５】

【化３４５】



394



【１４８６】

工程１：ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（ア）－２－ヒドロキシデカンニトリル（３．０ｇ、１７．７ｍｍｏｌ）の溶液に、０．５時間以内に－７８°Ｃで液滴でＤＡＳＴ（６．４ｇ、３９．９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を徐々に室温まで温め、３６時間同じ温度で撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）によって取り込み、これをブライン（１００ｍＬｘ２）によって洗浄した。有機質層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムによって精製することで、無色の油として（ア）－２－フルオロデカンニトリル（１．５ｇ、４９．４％の収率）を得た。

【１４８７】

工程２：（ア）－２－フルオロデカンニトリル（４９０ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）を一般法ニトリル加水分解に晒すことにより、淡黄色の固形物として（ア）－２－フルオロデカン酸（４５０ｍｇ、８３％の収率）を得た。

【１４８８】

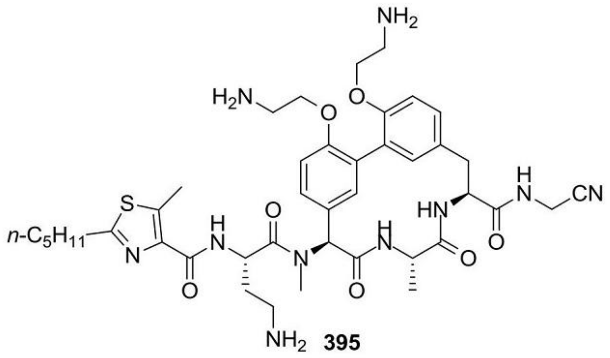
（ア）－２－フルオロデカン酸が上記カップリング工程で使用されることを除いて、化合物２３１（実施例１３７）の調製で使用される同じ方法を利用して、白色の固形物として化合物３９４－Ｐ１（ギ酸塩）と化合物３９４－Ｐ２を調製した。ジアステレオマーを分取ＨＰＬＣで分離した。化合物３９４－Ｐ１用のデータ：ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６０、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７９７．６．化合物３９４－Ｐ２用のデータ：ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７７３、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７９７．４．

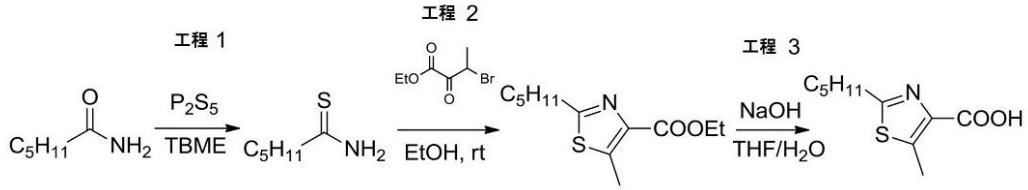
【１４８９】

実施例２９９：化合物３９５の合成

【１４９０】

【化３４６】





【１４９１】

工程１：ＴＢＭＥ（４０ｍＬ）中のヘキサンアミド（５００ｍｇ、４．４ｍｍｏｌ）の溶液に、亜リン酸ペンタースルフィド（２４１ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を室温で加え、混合物を１８時間同じ温度で撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をシリカゲルフラッシュカラム上で精製することで、浅黄色の固形物としてヘキサンチオアミド（４２０ｍｇ、７３．７％の収率）を得た。

【１４９２】

工程２：ＥｔＯＨ（６ｍＬ）中のヘキサンチオアミド（４２０ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）の溶液に、エチル３－ブロモ－２－オキソブタノアート（６６９ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）を０°ＣでＮ$_2$下において液滴で加え、混合物を徐々に温め、１８時間室温で撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）によって取り込み、これをブライン（５０ｍＬｘ）によって洗浄した。有機質層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、残留物をシリカゲルフラッシュカラム上で精製することで、淡緑色の油としてエチル５－メチル－２－ペンチルチアゾール－４－カルボン酸塩（３９０ｍｇ、５０．５％の収率）を得た。

【１４９３】

工程３：ＮａＯＨエステル加水分解手順（一般法ＮａＯＨ）を、エチル５－メチル－２－ペンチルチアゾール－４－カルボン酸（３９０ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）に適用することで、浅黄色の固形物として５－メチル－２－ペンチルチアゾール－４－カルボン酸（２５０ｍｇ、７２．５％の収率）を得た。

【１４９４】

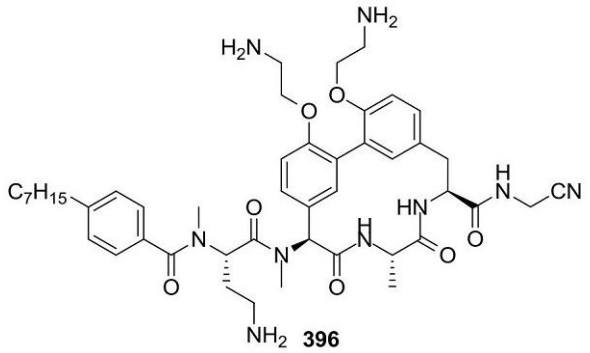
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３９５（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_R$＝０．５６８、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８３３．３．

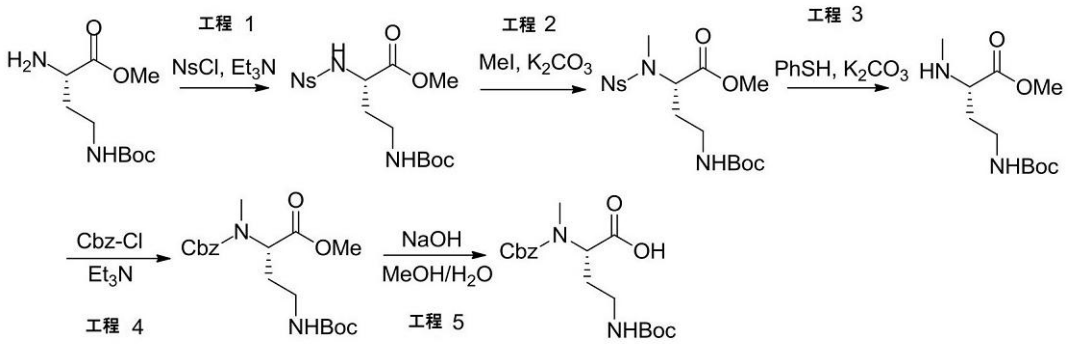
【１４９５】

実施例３００：化合物３９６の合成

【１４９６】

【化３４７】





【１４９７】

工程１：ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル２－アミノ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタノアート（２．８ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）、２－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（４．０ｇ、１８．０ｍｍｏｌ）の溶液に、０°ＣでＥｔ$_3$Ｎ（３．７ｇ、３６．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２時間同じ温度で撹拌した。反応混合物をその後、１ＮのＨＣｌ（４０ｍＬ）、飽和したＮａＨＣＯ$_3$溶液（４０ｍＬ）、およびブライン（４０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、残留物をシリカゲルフラッシュカラムによって精製することで、淡緑色の油として（Ｓ）－メチル４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（２－ニトロフェニルスルホンアミド）ブタノアート（４．５ｇ、８９．４％の収率）を得た。

【１４９８】

工程２：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（２－ニトロフェニルスルホンアミド）ブタノアート（２．３ｇ、５．５ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（３．８ｇ、２７．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨウ化メチル（３．９ｇ、２７．５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１．５時間室温で撹拌した。反応にＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を加え、濾液をブライン（１００ｍＬｘ３）で抽出した。有機質層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮することで、淡黄色として（Ｓ）－メチル４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（Ｎ－メチル－２－ニトロフェニルスルホンアミド）ブタノアート（２．３ｇ、９６．７％の収率）を得た。

【１４９９】

工程３：工程３：ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（Ｎ－メチル－２－ニトロフェニルスルホンアミド）ブタノアート（４．２ｇ、３０．６ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（４．２ｇ、３０．６ｍｍｏｌ）の溶液に、チオフェノール（６．３ｇ、５７．１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を３時間室温で撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル中の５０％の酢酸エチル、Ｒｆ＝０．１）は、出発物質が消費されたことを示した。反応にＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を加え、濾液をブライン（１００ｍＬｘ３）で抽出した。有機質層をＮａＳＯ４で乾燥させ、濃縮することで、黄色の油として（Ｓ）－メチル４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（

メチルアミノ）ブタノアート（８３０ｍｇ、６６．１％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　５．１５－５．２１　（ｍ，　１Ｈ），　３．７３　（ｓ，　３Ｈ），　３．１７－３．３２　（ｍ，　３Ｈ），　２．３５　（ｓ，　３Ｈ），　１．８４－１．８９　（ｍ，　１Ｈ），　１．６６－１．７３　（ｍ，　１Ｈ），　１．４３　（ｓ，　９Ｈ）

【１５００】

工程４：ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（メチルアミノ）ブタノアート（７３０ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ）とＥｔ$_{3}$Ｎ（７５０ｍｇ、７．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、クロロ蟻酸ベンジル（７５８ｍｇ、４．４５ｍｍｏｌ）を０°Ｃで液滴で加え、混合物を撹拌しながら温度まで温め、２時間同じ温度で撹拌した。混合物を１ＮのＨＣｌ（３０ｍＬ）とブライン（３０ｍＬｘ２）で連続して洗浄した。有機質層をＮａＳＯ４で乾燥させ、残留物をシリカゲルフラッシュカラムによって精製することで、淡黄色の油として（Ｓ）－メチル２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタノアート（１．０ｇ、８８．７％の収率）を得た。

【１５０１】

工程５：典型的なエステル加水分解（ＮａＯＨ／ＭｅＯＨ／Ｈ$_{2}$Ｏ）を、（Ｓ）－メチル２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタノアート（１．０ｇ、２．６３ｍｍｏｌ）に適用することで、淡黄色として（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン酸（８００ｍｇ、８３％の収率）を得た。

【１５０２】

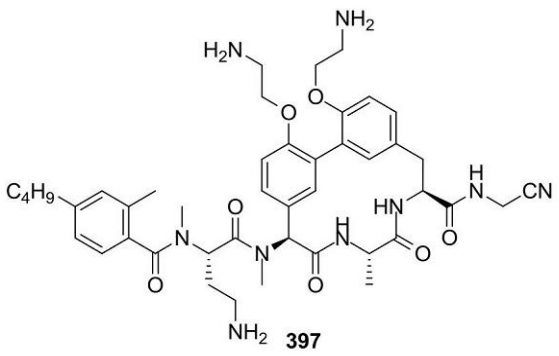
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３９６（６．０ｍｇ）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．７３９、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８５４．６．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）　δ　８．４９　（ｂｒｓ，　２Ｈ），　７．３５－７．２２　（ｍ，　６Ｈ），　７．１９　（ｄ，　Ｊ＝８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ＝８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９０　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．８１　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．２４　（ｓ，　１Ｈ），　５．５７　（ｓ，　２Ｈ），　４．７７－４．７５　（ｍ，　１Ｈ），　４．２６－４．１７　（ｍ，　４Ｈ），　４．２０　（ｓ，　２Ｈ），　３．３０－３．２０　（ｍ，　１Ｈ），　３．１８－３．１４　（ｍ，　４Ｈ），　３．０８－３．０３　（ｍ，　２Ｈ），　３．００　（ｓ，　３Ｈ），　２．８２　（ｓ，　３Ｈ），　２．７２－２．６４　（ｍ，　３Ｈ），　２．４０－２．２５　（ｍ，　１Ｈ），　２．２０－２．１６　（ｍ，　１Ｈ），　１．６４　（ｓ，　３Ｈ），　１．３９－１．２５　（ｍ，　１０Ｈ），　０．９０　（ｔ，　Ｊ＝６．６　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【１５０３】

実施例３０１：化合物３９７の合成

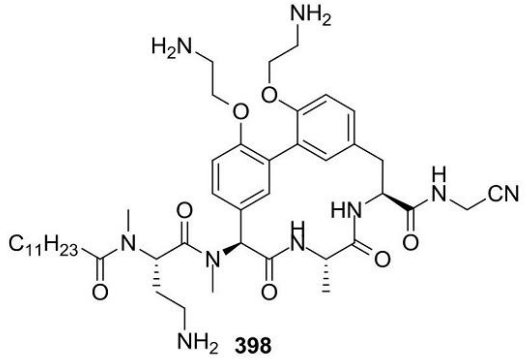
【１５０４】

【化３４８】



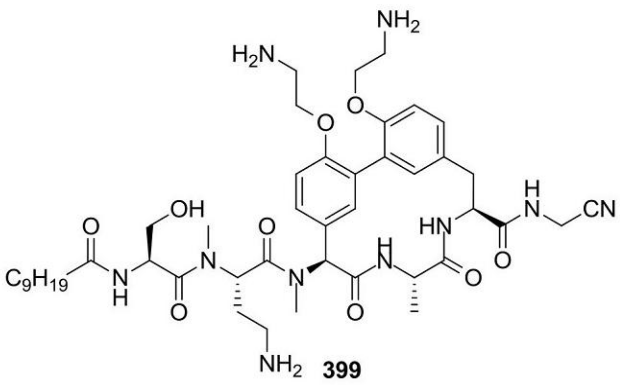
397

【１５０５】
実施例３００の方法を利用して白色の固形物として化合物３９７（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６８８、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２６．５．
【１５０６】
実施例３０２：化合物３９８の合成
【１５０７】
【化３４９】



398

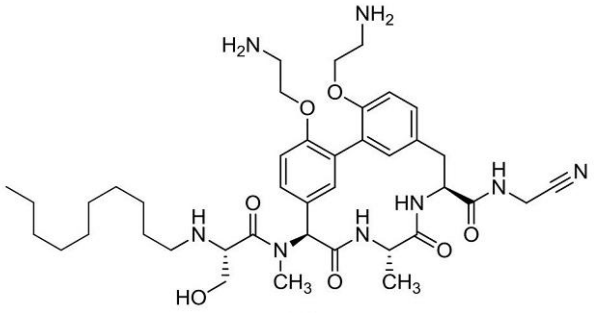
【１５０８】
実施例３００の方法を利用して白色の固形物として化合物３９８（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５３、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８３４．６．
【１５０９】
実施例３０３：化合物３９９の合成
【１５１０】
【化３５０】

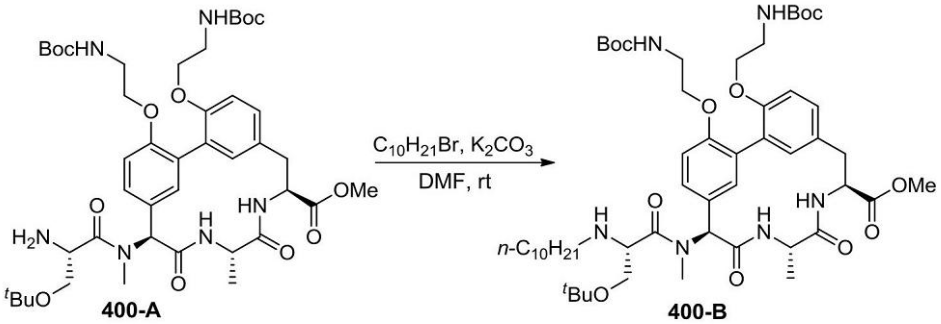


399

【１５１１】
実施例３００の方法を利用して白色の固形物として化合物３９９（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５８５，　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９３．６
【１５１２】
実施例３０４：化合物４００の合成
【１５１３】

【化３５１】





【１５１４】

化合物４００－Ａは化合物２３１（実施例１３７）の調製における中間体である。

【１５１５】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物４００－Ａ（１５０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１－ブロモデカン（６９７ｍｇ、３．１５ｍｍｏｌ）とK_2CO_3（４３５ｍｇ、３．１５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２時間室温で撹拌した。反応混合物にＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を加え、これをブライン（５０ｍＬｘ２）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、残留物を分取ＴＬＣによって精製することで、白色の固形物として化合物４００－Ｂ（７０ｍｇ、４４．６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８５１，　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９９７．５

【１５１６】

化合物４００－Ｂから出発して、化合物１０１（実施例７）の調製で使用される同じ方法を利用して、白色の固形物として化合物４００（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５９７、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７６５．３．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）　δ　７．３１－７．２８　（ｍ，　２Ｈ），７．２０　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１２　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９１　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．８２　（ｂｒｓ，　１Ｈ），６．３９　（ｓ，　１Ｈ），　４．８０－４．７５　（ｍ，　１Ｈ），　４．２７－４．１５　（ｍ，　６Ｈ），　４．２１　（ｓ，　２Ｈ），　４．０５－３．９５　（ｍ，　１Ｈ），　３．８５－３．７７　（ｍ，　１Ｈ），　３．２５－３．１６　（ｍ，　７Ｈ），　２．９３－２．８０　（ｍ，　１Ｈ），　２．８９　（ｓ，　３Ｈ），　１．７３　（ｂｒｓ，　２Ｈ），　１．４１－１．２０　（ｍ，　１７Ｈ），　０．９３　（ｔ，　Ｊ＝６．０　Ｈｚ，　３Ｈ）．ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５９７、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７６５．３．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）　δ　７．３１－７．２８　（ｍ，　２Ｈ），　７．２０　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１２　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９１　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．８２　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．３９　（ｓ，　１Ｈ），　４．８０－４．７５　（ｍ，　１Ｈ），　４．２７－４．１５　（ｍ，　６Ｈ），　４．２１　（ｓ，　２Ｈ），　４．０５－３．９５　（ｍ，　１Ｈ），　３．８５－３．７７　（ｍ，

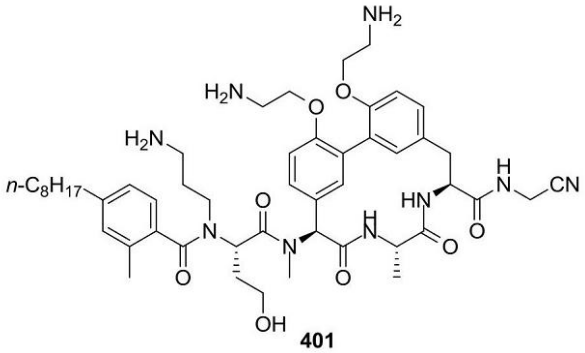
１Ｈ），３．２５－３．１６（ｍ，７Ｈ），２．９３－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．８９（ｓ，３Ｈ），１．７３（ｂｒｓ，２Ｈ），１．４１－１．２０（ｍ，１７Ｈ），０．９３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【１５１７】

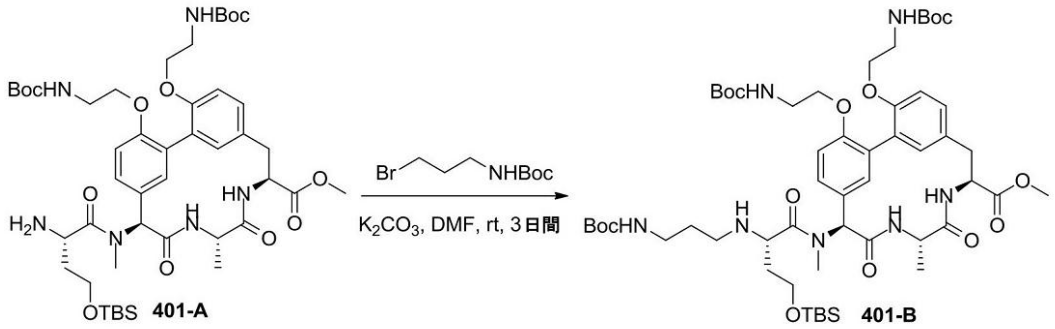
実施例３０５：化合物４０１の合成

【１５１８】

【化３５２】



401



401-A　401-B

【１５１９】

化合物４０１－Ａは以前に記載された方法を使用して、化合物４０１の合成における中間体である。

【１５２０】

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物４０１－Ａ（１００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル（３－ブロモプロピル）カルバミン酸塩（３４ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（３７ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を加えた。その後、混合物を７２時間室温で撹拌した。反応混合物にＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）を加え、これをブライン（３０ｍＬｘ２）で洗浄した。有機質層を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮し、残留物を分取ＴＬＣによって精製することで、白色の固形物として化合物４０１－Ｂ（３０ｍｇ、２５．７％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８３３，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０８７．７

【１５２１】

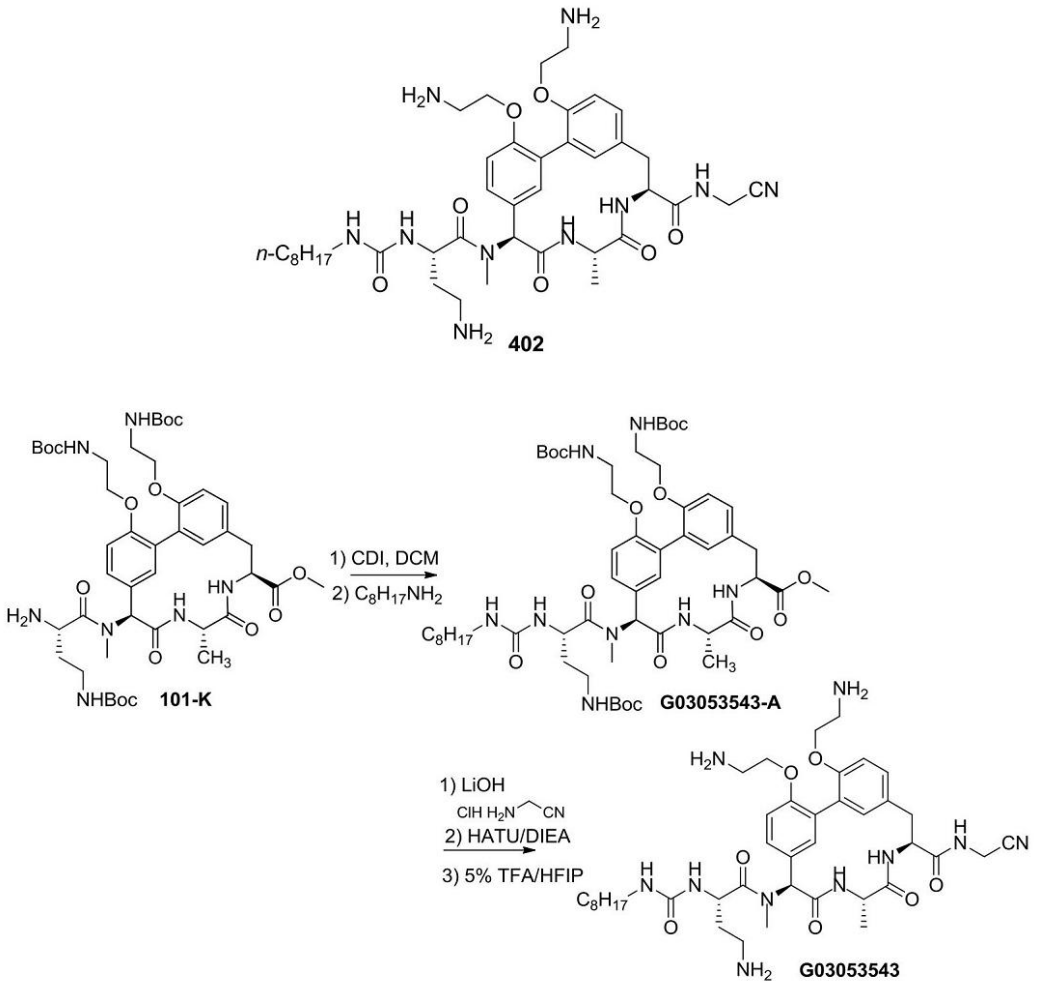
化合物２５７（実施例１６２）の調製で使用される同じ方法を利用して、白色の固形物として化合物４０１（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３７、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２７．１．

【１５２２】

実施例３０６：化合物４０２の合成

【１５２３】

【化３５３】



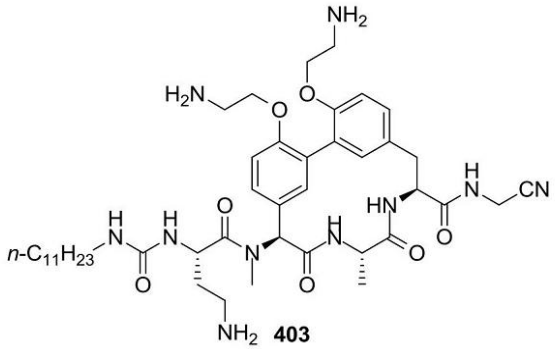
【１５２４】

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物１０１－Ｋ（１００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＣＤＩ（２０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を室温で加え、混合物を夜通し撹拌した。混合物に、同じ温度でｎ－Ｃ８Ｈ１７ＮＨ２（４２ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を加え、結果として生じた混合物を室温でもう２０時間撹拌した。その後、反応混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、これを飽和したクエン酸、飽和した$NaHCO_3$、およびブライン（各々３０ｍＬ）で連続して洗浄した。有機質層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、残留物を分取ＴＬＣによって精製することで、白色の固形物として化合物４０２－Ａ（８５ｍｇ、７２．９％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０７２、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０７０．０．

【１５２５】

化合物４０２－Ａから出発して、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物４０２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５１、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７９３．９．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）　δ　８．５０　（ｂｒｓ，　２Ｈ，　ＨＣＯＯＨ），　７．３８－７．２５　（ｍ，　２Ｈ），　７．２０－７．１１　（ｍ，　２Ｈ），　６．９０　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．８３　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．３１　（ｓ，　１Ｈ），　５．００－４．７９　（ｍ，　３Ｈ），　４．３０－４．２０　（ｍ，　４Ｈ），　４．２１　（ｓ，　２Ｈ），　３．３０－２．８８　（ｍ，　１０Ｈ），　２．８７　（ｓ，　３Ｈ），　２．２０－２．１０　（ｍ，　１Ｈ），　２．００－１．８５　（ｍ，　１Ｈ），　１．５５－１．４５　（ｍ，　２Ｈ），　１．４０－１．３０　（ｍ，　１３Ｈ），　０．９３　（ｔ，　Ｊ＝６．８　Ｈｚ，　３Ｈ）．

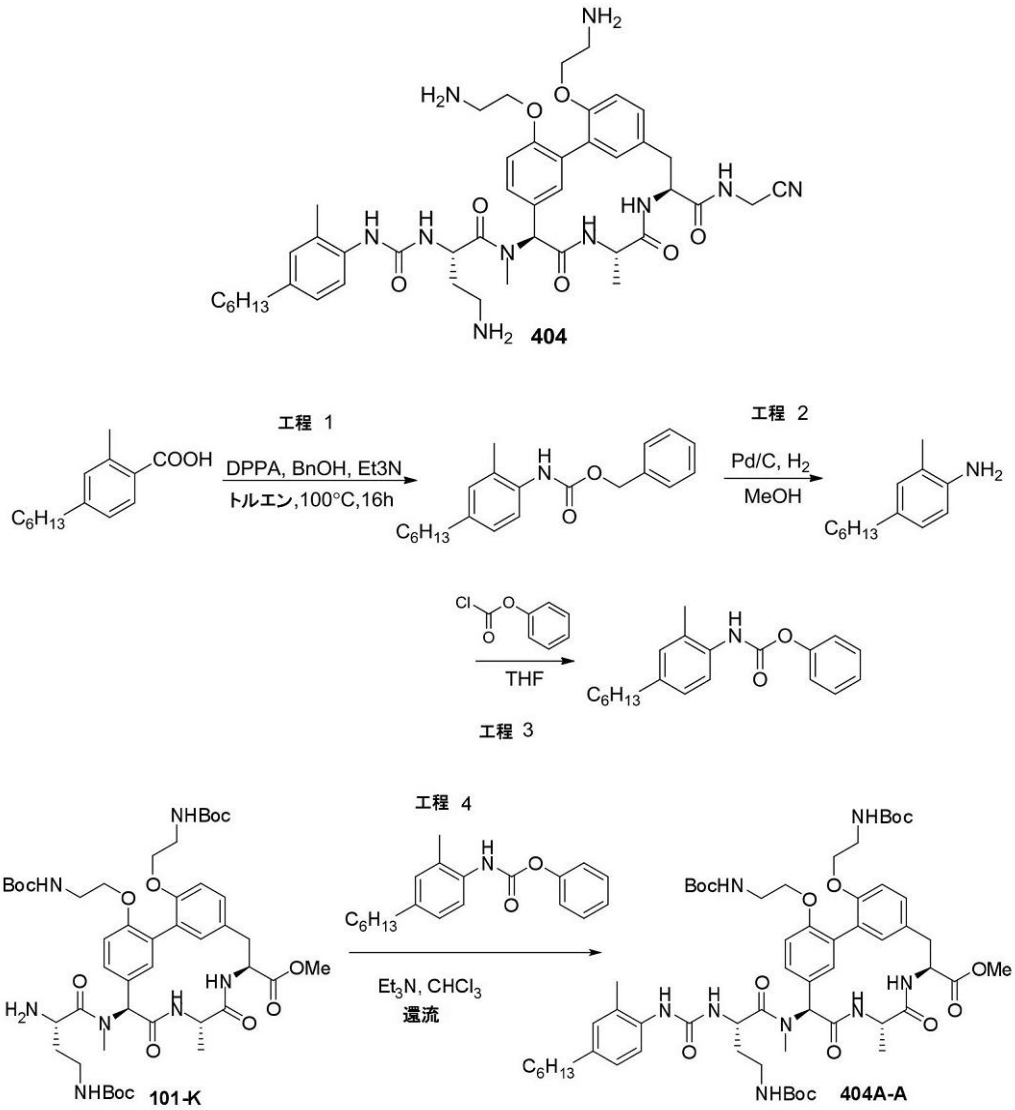
【１５２６】
実施例３０７：化合物４０３の合成
【１５２７】
【化３５４】



403

【１５２８】
実施例３０６（化合物４０２）の方法を利用して白色の固形物として化合物４０３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６３、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８３５．５．
【１５２９】
実施例３０８：化合物４０４の合成
【１５３０】

【化３５５】



【１５３１】

工程１：トルエン（１０ｍＬ）中の４－ヘキシル－２－メチル安息香酸（３００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）、ジフェニルホスホリルアジド（４５０ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）、ベンジルアルコール（４４２ｍｇ、４．１ｍｍｏｌ）、およびＥｔ$_3$Ｎ（３８６ｍｇ、３．８ｍｍｏｌ）の溶液を、１６時間１００°Ｃで撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、これをＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。結合した有機質層をブライン（５０ｍＬｘ２）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムによって精製することで、白色の固形物としてベンジル（４－ヘキシル－２－メチルフェニル）カルバミン酸塩（２７０ｍｇ、６０．９％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_R$＝１．０９９、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２６．０．

【１５３２】

工程２：標準的な水素化（Ｐｄ／Ｃ）手順（一般法水素化）をベンジル（４－ヘキシル－２－メチルフェニル）カルバミン酸塩（２７０ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）に適用することで、白色の固形物として４－ヘキシル－２－メチルアニリン（１２５ｍｇ、７９％の収率）を得た。

【１５３３】

工程３：ＴＨＦ（１ｍＬ）中の４－ヘキシル－２－メチルアニリン（３０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、クロロギ酸フェニル（２７ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、混合物を１時間室温で撹拌した。反応を水（５ｍＬ）でクエンチし、混合物を

ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）によって抽出した。結合した有機質層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムによって精製することで、無色の油としてフェニル（４－ヘキシル－２－メチルフェニル）カルバミン酸塩（４０ｍｇ、８１．９％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９６０，　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１１．９

【１５３４】

工程４：ＣＨＣｌ３（３ｍＬ）中の化合物１０１－Ｋ（８０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、Et_3N（２７ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）とフェニル（４－ヘキシル－２－メチルフェニル）カルバミン酸塩（３５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を撹拌しながら８０°Ｃに加熱し、３時間同じ温度で撹拌した。揮発性物質を取り除き、残留物を分取ＴＬＣによって精製することで、オフホワイト固形物として化合物４０４Ａ－Ａ（９０ｍｇ、９０．９％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９８３、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１１３２．５．

【１５３５】

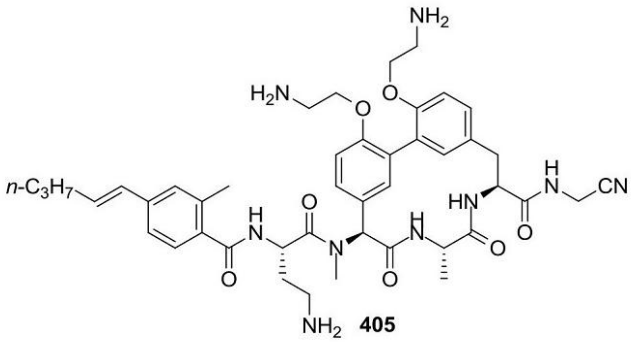
化合物４０４Ａ－Ａから出発して、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物４０４（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６２７、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８５５．５．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）　δ　８．４６　（ｂｒｓ，　２Ｈ，　ＨＣＯＯＨ），　７．３５－７．２７　（ｍ，　２Ｈ），　７．２４　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１５　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０３　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．９８　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９０　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．８１（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．３１（ｓ，　１Ｈ），　４．８０－４．７６　（ｍ，　３Ｈ），　４．２８－４．１７　（ｍ，　４Ｈ），　４．１９　（ｓ，　２Ｈ），　３．２７－３．２０　（ｍ，　４Ｈ），　３．１８－３．０４　（ｍ，　４Ｈ），　２．８８　（ｓ，　３Ｈ），　２．５５　（ｔ，　Ｊ＝７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．２６－２．１５　（ｍ，　１Ｈ），　２．２４　（ｓ，　３Ｈ），　２．０３－１．９５　（ｍ，　１Ｈ），　１．６３－１．５５　（ｍ，　２Ｈ），　１．３７－１．２６　（ｍ，　９Ｈ），　０．８９　（ｔ，　Ｊ＝６．４　Ｈｚ，　３Ｈ）．

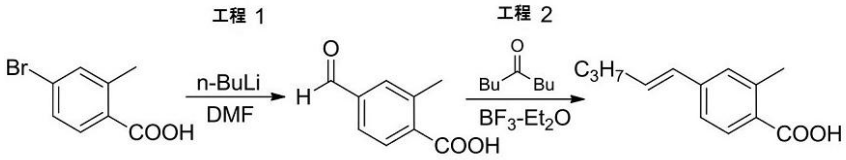
【１５３６】

実施例３０９：化合物４０５の合成

【１５３７】

【化３５６】





【１５３８】

工程１：－７８°ＣのＴＨＦ（２５０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－メチル安息香酸（１０．７ｇ、５０ｍｍｏｌ）の溶液に、ヘキサン（６．０ｍＬ）中の２Ｍのｎ－ＢｕＬｉを液滴で加え、混合物を３時間同じ温度で撹拌した。その後、ＤＭＦ（３．８５ｍＬ、５０ｍｍｏｌ）を－７８°Ｃで混合物に加え、結果として生じた混合物を撹拌しながら室温までゆっくり温め、１．５時間同じ温度で撹拌した。反応を１ＮのＨＣｌ（２００ｍＬ）でクエンチし、これをＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出した。結合した有機質層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮することで、粗製物を得て、これを石油エーテルで粉砕することで、オフホワイト固形物として４－ホルミル－２－メチル安息香酸（３．０ｇ、３６．７％の収率）を得た。

【１５３９】

工程２：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－ホルミル－２－メチル安息香酸（７６２ｍｇ、４．６ｍｍｏｌ）、ノナノ－５－オン（６００ｍｇ、４．２ｍｍｏｌ）の溶液に、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル（ｅｔｈｅｒａｔｅ）（１．０７ｍＬ、８．４４ｍｍｏｌ））を加え、混合物を１６時間４５°Ｃで撹拌した。ＤＣＭ（３０ｍＬ）を反応混合物に加え、その後、これをブライン（５０ｍＬｘ２）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、残留物をＨＰＬＣによって精製することで、オフホワイト固形物として（Ｅ）－２－メチル－４－（ペンター１－エン－１－イル）安息香酸を得た。ＬＣＭＳ（１０－８０ ＡＢ ２分、 ＥＳＩ）：t_R＝１．２２１、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２０５．２．

【１５４０】

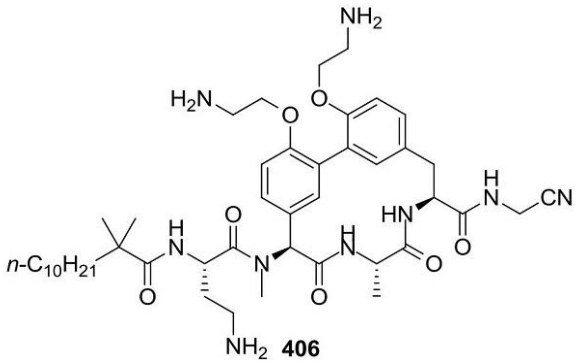
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物４０５（遊離塩基）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７００、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２４．５．

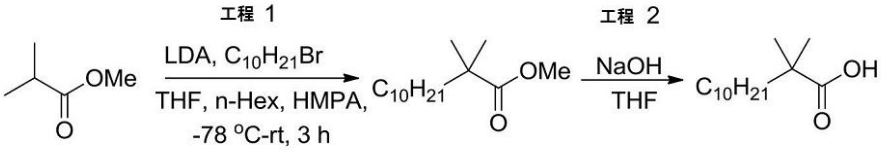
【１５４１】

実施例３１０：化合物４０６の合成

【１５４２】

【化３５７】





【１５４３】

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のイソ酪酸メチル（１．０ｇ、９．８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ（５．９ｍＬ、１１．８ｍｍｏｌ））中の２ＭのＬＤＡを－７８°Ｃで液滴で加え、混合物を０．５時間同じ温度で撹拌した。その後、１－ブロモデカン（２．６ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）とＨＭＰＡ（２．１ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）を－７８°Ｃで加え、結果として生じた混合物を撹拌しながらゆっくりと室温まで温め、室温でもう３時間撹拌した。反応を飽和したＮＨ４Ｃｌ溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、これをＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。結合した有機質層をＮａ３ＳＯ４で乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカゲ

ルフラッシュカラムによって精製することで、無色の油として２，２－ジメチルドデカノアート（１．７ｍｇ、７１．６％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　３．６４　（ｓ，　３Ｈ），　１．５０－１．４６　（ｍ，　２Ｈ），　１．３０－１．２３　（ｍ，　１６Ｈ），　１．１４　（ｓ，　６Ｈ），　０．８６　（ｔ，　Ｊ＝６．４　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【１５４４】

工程２：ＮａＯＨ（一般法ＮａＯＨ）を用いるエステル加水分解手順をメチル（２，２－ジメチルドデカノアート）（５００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）に適用することで、淡黄色の固形物として２，２－ジメチルドデカン酸（３３０ｍｇ、７０．１％の収率）を得た。

【１５４５】

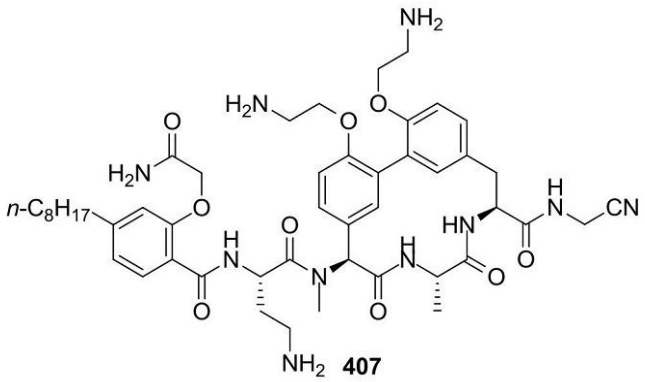
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物４０６（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．６０９，　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８４８．５

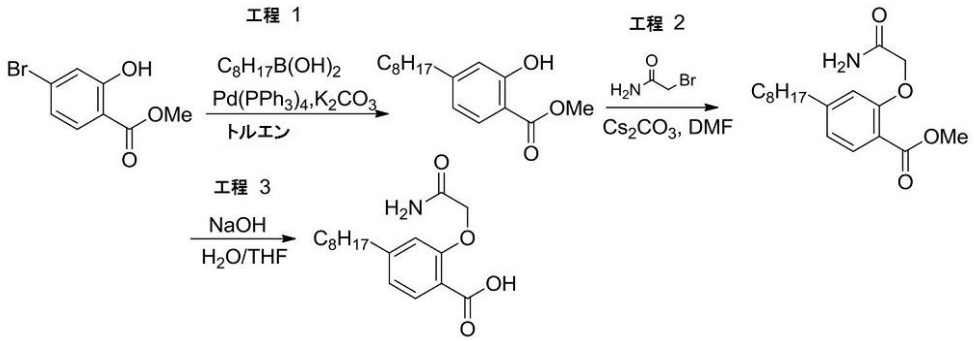
【１５４６】

実施例３１１：化合物４０７の合成

【１５４７】

【化３５８】





【１５４８】

工程１：トルエン（１６ｍＬ）中の４－ブロモ－２－ヒドロキシ安息香酸塩メチル（６００ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）とオクチルボロン酸（８７４ｍｇ、５．６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（３２０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、およびＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１．１５ｇ、８．３ｍｍｏｌ）の溶液を、１６時間Ｎ$_{2}$下において１００°Ｃで撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムによって精製することで、無色の油としてメチル２－ヒドロキシ－４－安息香酸オクチル（７０６ｍｇ、９６．６％の収率）を得た。

【１５４９】

工程２：ＤＭＦ（８ｍＬ）中のメチル２－ヒドロキシ－４－安息香酸オクチル（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）と２－ブロモアセトアミド（１８８ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）

の溶液に、Cs_2CO_3（７４０ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１６時間室温で撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、これをブライン（５０ｍＬｘ２）によって洗浄した。有機質層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムによって精製することで、白色の固形物としてメチル２－（２－アミノ－２－オキソエトキシ）－４－安息香酸オクチル（１７２ｍｇ、４７．２％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０２５，　$[M+H]^+$＝３２２．０

【１５５０】

工程３：典型的なエステル加水分解（ＮａＯＨ／ＴＨＦ）を、メチル２－（２－アミノ－２－オキソエトキシ）－４－安息香酸オクチル（７０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）に適用することで、白色の固形物として２－（２－アミノ－２－オキソエトキシ）－４－安息香酸オクチル（６８ｍｇ、９９％の収率）を得た。

【１５５１】

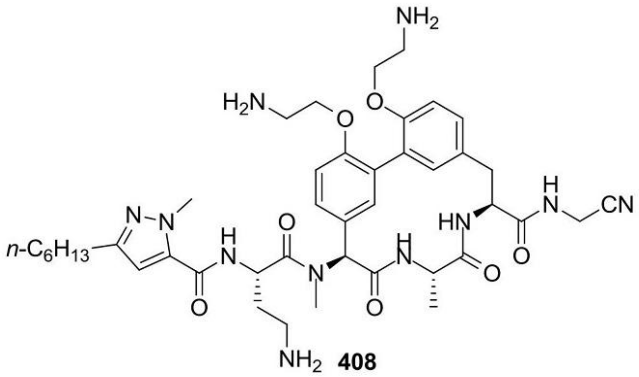
実施例７（化合物１０１）の方法を行い、白色の固形物として化合物４０７（２１．４ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５６、$[M+H]^+$＝９２７．５．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－ｄ４）　δ　７．８１　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２３　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１５　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９７　（ｄ，　Ｊ＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９３　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．８８　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．８１　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　６．３４　（ｓ，　１Ｈ），　４．９０－４．７５　（ｍ，　５Ｈ），　４．２３－４．１８　（ｍ，　４Ｈ），　４．１９　（ｓ，　２Ｈ），　３．３５－３．３０　（ｍ，　４Ｈ），　３．２０－３．１３　（ｍ，　４Ｈ），　２．９０　（ｓ，　３Ｈ），　２．７１－２．６５　（ｍ，　２Ｈ），　２．２８－２．１５　（ｍ，　２Ｈ），　１．７０－１．５５　（ｍ，　２Ｈ），　１．４０－１．２０　（ｍ，　１３Ｈ），　０．８９　（ｔ，　Ｊ＝６．０　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【１５５２】

実施例３１２：化合物４０８の合成

【１５５３】

【化３５９】



408

【１５５４】

工程１：Ｎａ（１７９ｍｇ、７．８ｍｍｏｌ）を数回に分けて撹拌しながらＥｔＯＨ（１０ｍＬ）に加え、混合物を２時間室温で撹拌し、その後、ジエチルオキサレート（１．

１４ｇ、７．８ｍｍｏｌ）とオクタノ－２－オン（１．０ｇ、７．８ｍｍｏｌ）を連続して加えた。結果として生じた混合物を１６時間室温で撹拌した。反応混合物にＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を加え、これをブライン（５０ｍＬｘ２）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュカラム上で精製することで、淡黄色油としてエチル２，４－ジオキソデカノアート（９００ｍｇ）を得た。

【１５５５】

工程２：ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中のエチル２，４－ジオキソデカノアート（７００ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）およびメチルヒドラジン（１５５ｍｇ、３．４ｍｍｏｌ）の溶液を、３時間８０°Ｃで撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に取り込み、これをブライン（３０ｍＬｘ２）によって洗浄した。有機質層を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムによって精製することで、黄色の油としてエチル３－ヘキシル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸塩（２８０ｍｇ、３８．３％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， $CDCl_3$） δ ６．６１ （ｓ， １Ｈ）， ４．３１ （ｑ， Ｊ＝７．２ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．１２ （ｓ， ３Ｈ）， ２．６１－２．５４ （ｍ， ２Ｈ）， １．６６－１．５６ （ｍ， ２Ｈ）， １．３４ （ｔ， Ｊ＝７．２ Ｈｚ， ３Ｈ）， １．３３－１．２５ （ｍ， ６Ｈ）， ０．８９ （ｔ， Ｊ＝６．８ Ｈｚ， ３Ｈ）．

【１５５６】

工程３：典型的なエステル加水分解（ＮａＯＨ／ＴＨＦ）手順をエチル３－ヘキシル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸塩（２６０、１．１ｍｍｏｌ）に適用することで、白色の固形物として３－ヘキシル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（２２０ｍｇ、９６％の収率）を得た。

【１５５７】

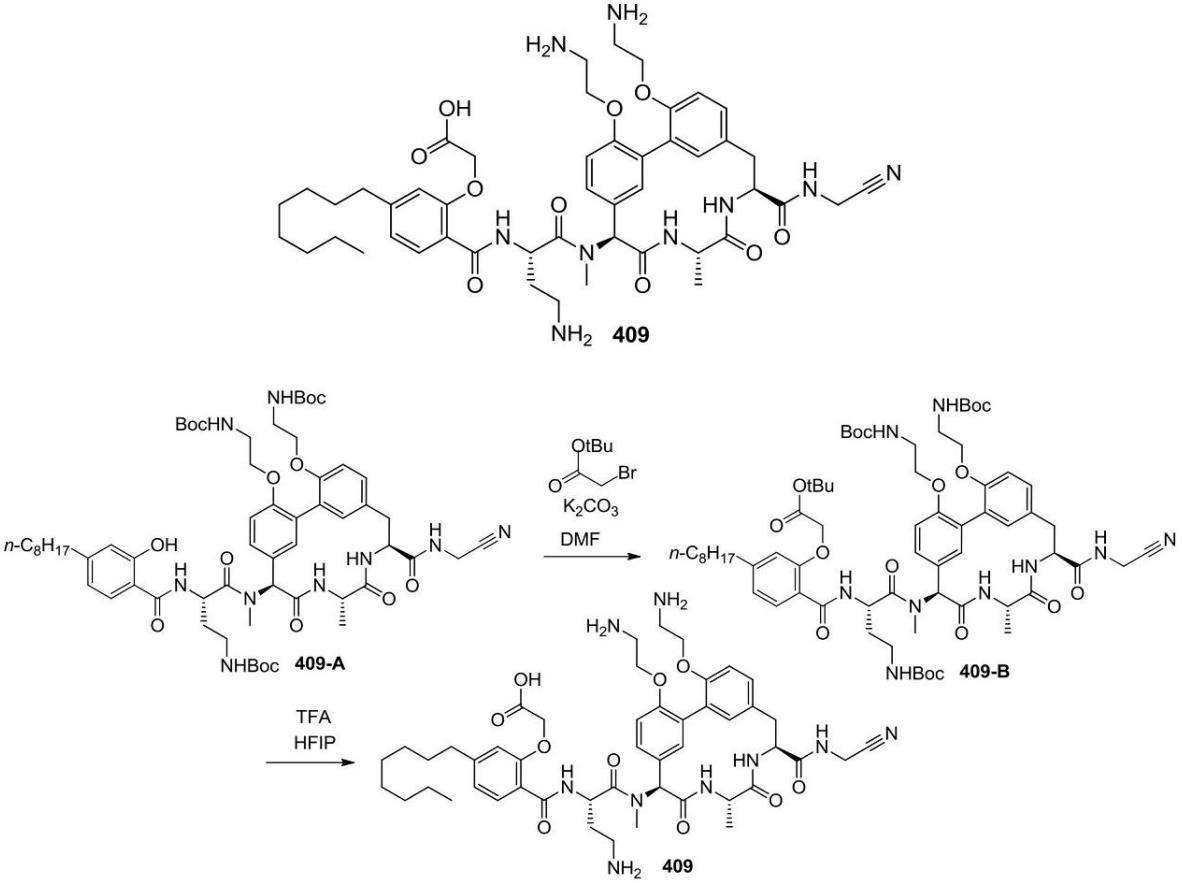
実施例７（化合物１０１）の方法を行い、白色の固形物として化合物４０８（９．０ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６８６、$[M+H]^+$＝８３０．５．

【１５５８】

実施例３１３：化合物４０９の合成

【１５５９】

【化３６０】



【１５６０】

化合物４０９－Ａは、実施例１１２（化合物２０６）の方法を利用する化合物１９３（実施例９９）の合成の間に調製される。ＬＣＭ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝１．０１７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１１７１．０．

【１５６１】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の化合物４０９－Ａ（３０．０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１０．６ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、およびｔｅｒｔ－ブチルブロモ酢酸（１５．０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の混合物を２時間１５°Ｃで撹拌した。反応物を水（３ｍＬ）へ注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を水（１０ｍＬｘ２）とブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ中の５％メタノール、Ｒｆ＝０．４）によって精製することで、白色の固形物として化合物４０９－Ｂ（２０ｍｇ、６０．７％の収率）を得た。ＬＣＭ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝１．０３５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１２８５．２．

【１５６２】

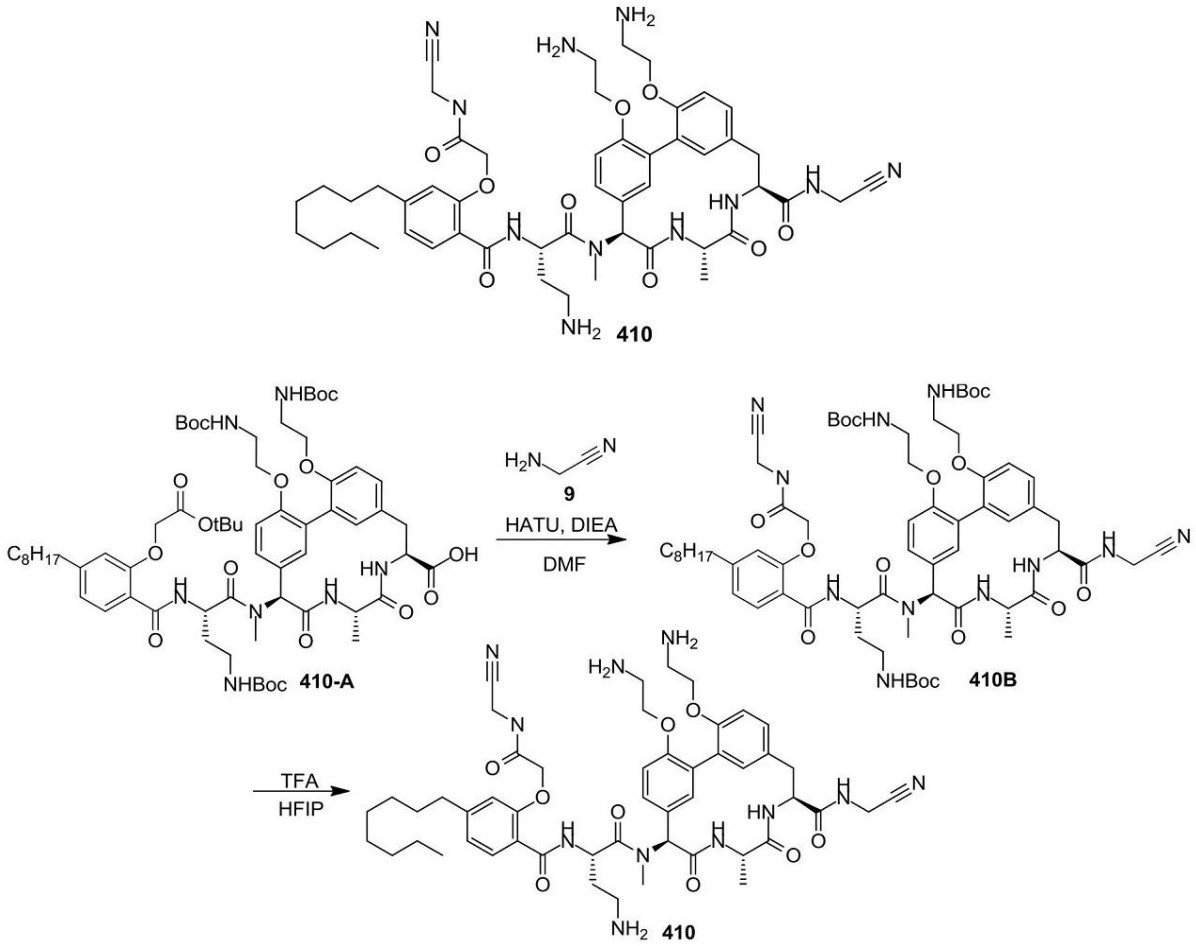
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物４０９（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．６２７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２９．０．

【１５６３】

実施例３１４：化合物４１０の合成

【１５６４】

【化３６１】



【１５６５】

化合物４１０－Ａは、２－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエトキシ）－４－安息香酸オクチルから、以前に記載された方法を用いて調製される。一般法４（実施例５）を利用するカルボン酸に対するカップリングの間に、ニトリルのビス付加が生じて化合物４１０－Ｂを形成した。

【１５６６】

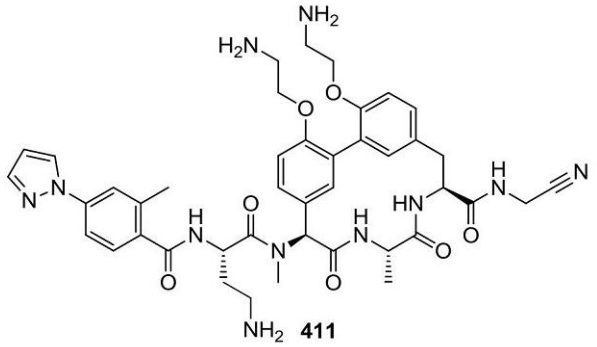
実施例７におけるＴＦＡ加水分解条件を利用して化合物４１０－Ｂから、白色の固形物として化合物４１０（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．６１７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９６６．３．

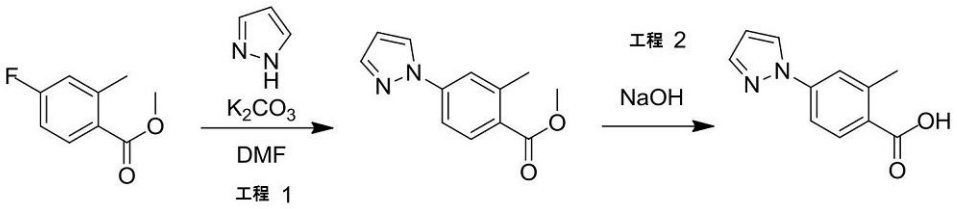
【１５６７】

実施例３１５：化合物４１１の合成

【１５６８】

【化３６２】





【１５６９】

工程１：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中のピラゾール（１００ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）、メチル４－フルオロ－２－メチル安息香酸塩（１２３．５１ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）、および炭酸カリウム（６０９．０ｍｇ、４．４１ｍｍｏｌ）の混合物を１６時間６０°Ｃで撹拌した。反応物を水（５ｍＬ）へ注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を水（２０ｍＬｘ２）とブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の３３％の酢酸エチル、Ｒｆ＝０．３）によって精製することで、白色の固形物としてメチル２－メチル－４－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）安息香酸塩（５０ｍｇ、１５．７％の収率）を得た。ＬＣＭ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．７３２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２１６．９．

【１５７０】

工程２：以前に記載されたように（一般法ＮａＯＨ）、メチル２－メチル－４－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）安息香酸塩を加水分解することで、２－メチル－４－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）安息香酸を得た。

【１５７１】

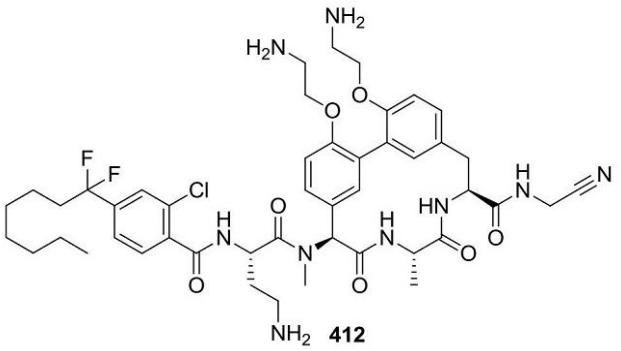
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物３１５（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭ（方法０－６０ＡＢ）：t_R＝０．８３０分／２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２２．３．

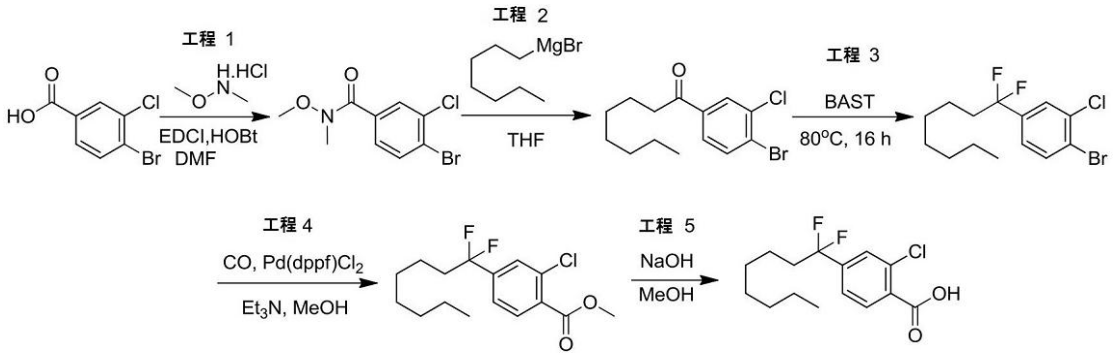
【１５７２】

実施例３１６：化合物４１２の合成

【１５７３】

【化３６３】





【１５７４】

工程１：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（１．１５ｇ、６．０１ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．４８ｍＬ、１５．０３ｍｍｏｌ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．８１ｇ、６．０１ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－３－クロロ安息香酸（１．１８ｇ、５．０１ｍｍｏｌ）、およびＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（０．９８ｇ、１０．０２ｍｍｏｌ）の混合物を、１６時間２０°Ｃで撹拌した。反応を水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×２）で抽出した。結合した有機質層を濃縮し、カラム（石油エーテル中の３０％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．３）によって精製することで、黄色の油として４－ブロモ－３－クロロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－ベンズアミド（１．３８ｇ、９８．９％の収率）を得た。

【１５７５】

工程２：テトラヒドロフラン（３ｍＬ）中のヘプチルマグネシウム臭化物（２．３７ｍＬ、２．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、０°ＣでＮ$_2$下において４－ブロモ－３－クロロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－ベンズアミド（３００．０ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）を加え、１６時間室温で撹拌した。反応混合物を水性のＮＨ４Ｃｌ（１ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬｘ３）で抽出した。結合した有機質層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１０）で溶出させたシリカゲルカラム上で精製することで、無色の油として１－（４－ブロモ－３－クロロ－フェニル）オクタノ－１－オン（３１０ｍｇ、９０．６％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ ８．００ （ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．６０ （ｍ，２Ｈ），２．９０ （ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，２Ｈ），１．７０ （ｑｕｉｎｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，２Ｈ），１．４５－１．２０ （ｍ，８Ｈ），０．８７ （ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，３Ｈ）．

【１５７６】

工程３：デオキソ－フルオル（Ｒ）（２．１４ｍＬ、１１．８１ｍｍｏｌ）中の１－（４－ブロモ－３－クロロ－フェニル）オクタノ－１－オン（１５０．０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）の混合物を１６時間８０°Ｃで撹拌した。混合物物を水性のＮａ２Ｓ２Ｏ３（３

ｍＬ）と水性のＮａＨＣＯ$_3$（３ｍＬ）で０°Ｃでクエンチし、石油エーテル（１０ｍＬｘ３）で抽出した。結合した有機質層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の５％のＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．５）によって精製することで、無色の油として１－ブロモ－２－クロロ－４－（１，１－ジフルオロオクチル）ベンゼン（５４ｍｇ、３３．７％の収率）を得た。

【１５７７】

工程４：メタノール（１０ｍＬ）中の１－ブロモ－２－クロロ－４－（１，１－ジフルオロオクチル）ベンゼン（５０．０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（４４．７ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の溶液を、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロリド（１０．８ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）で処理した。結果として生じた混合物をＣＯ（４５ｐｓｉ）下で１６時間８０°Ｃで撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（石油中の１０％の酢酸エチル）によって精製することで、無色の油としてメチル２－クロロ－４－（１，１－ジフルオロオクチル）安息香酸塩（３０ｍｇ、６３．９％の収率）を得た。

【１５７８】

工程５：メチル２－クロロ－４－（１，１－ジフルオロオクチル）安息香酸塩（３０．０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を、以前に記載されたように（一般法ＮａＯＨ）加水分解することで、白色の固形物として粗製の２－クロロ－４－（１，１－ジフルオロオクチル）安息香酸（２５ｍｇ、８７．２％の収率）を得た。

【１５７９】

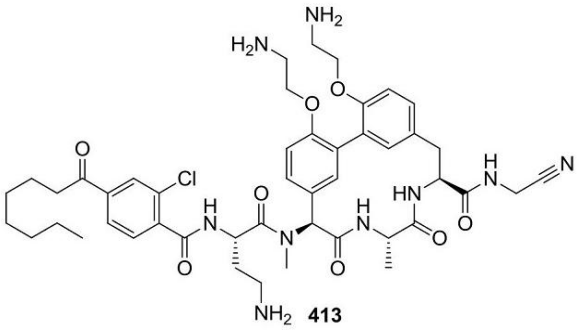
実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物４１２（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭ（方法５－９５ＡＢ）：ｔ$_R$＝０．６６４分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝９４６．４．

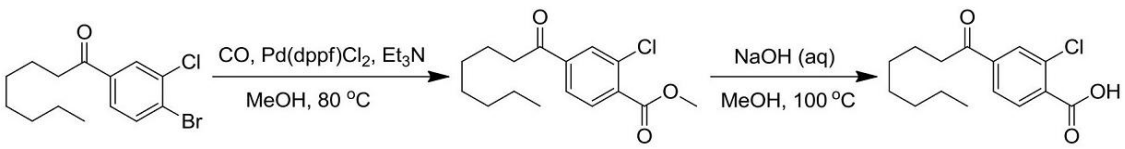
【１５８０】

実施例３１７：化合物４１３の合成

【１５８１】

【化３６４】





【１５８２】

１－（４－ブロモ－３－クロロ－フェニル）オクタノ－１－オンは実施例３１６に記載されている。実施例３１６の方法（カルボニル化と、その後の一般法ＮａＯＨを用いるＮａＯＨエステル加水分解）を使用して、２－クロロ－４－オクタノイル安息香酸を合成した。

【１５８３】

実施例７（化合物１０１）の方法を利用して白色の固形物として化合物４１３（ギ酸塩）を調製した。ＬＣＭ（方法５－９５ＡＢ）：ｔ$_R$＝０．７４５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０

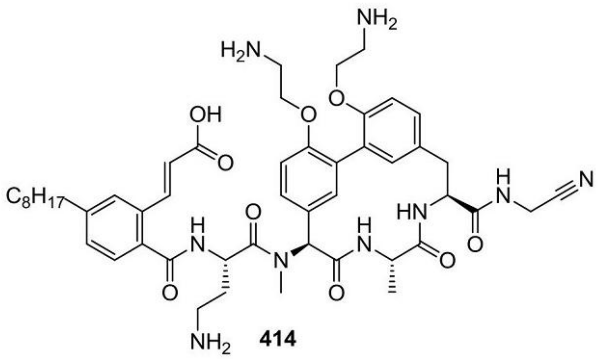
２．７．

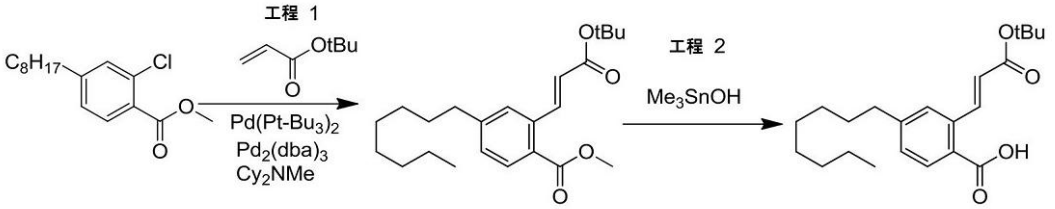
【１５８４】

実施例３１８：化合物４１４の合成

【１５８５】

【化３６５】





【１５８６】

工程１：１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中のメチル２－クロロ－４－オクチル－安息香酸塩（３５０．０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔ－ブチルアクリル酸塩（１７４．５ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）、ビス（トリ－ｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）（９．５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（３４．０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジシクロヘキシルメチルアミン（２６５．９ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を$Ｎ_{2}$下で２５℃で１６時間撹拌し、濾過した。その濾液を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層を$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中１０％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．７）により精製して、メチル２－［（Ｅ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシ－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－４－オクチル－安息香酸塩（２９０ｍｇ、６２．６％の収率）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$ＣＤＣｌ_{3}$）：δ８．３５（ｄ、Ｊ＝１６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．８６（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．３９（ｓ、１Ｈ）、７．２２（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．２３（ｄ、Ｊ＝１５．９Ｈｚ、１Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、２．６４（ｔ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、２Ｈ）、１．６５－１．５５（ｍ、２Ｈ）、１．５４（ｓ、９Ｈ）、１．３３－１．２２（ｍ、１０Ｈ）、０．８８（ｔ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、３Ｈ）。

【１５８７】

工程２：１，２－ジクロロエタン（２ｍＬ）中のメチル２－［（Ｅ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシ－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－４－オクチル－安息香酸塩（２９０．０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルチン水酸化物（１４００．２ｍｇ、７．７４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ／１．５分）：$ｔ_{Ｒ}$＝１．１５８分、$［Ｍ＋Ｎａ］^{+}$３８３．１はＤＰの３６％およびＳＭの５１％を示した。その混合物を０．１ＮＫＨＳＯ$_{4}$（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中５０％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．２）により精製して、２－［（Ｅ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシ－３－オキソ

－プロプ－１－エニル］－４－オクチル－安息香酸（８０ｍｇ、２８．７％の収率）を黄色の固形物として得た。

【１５８８】

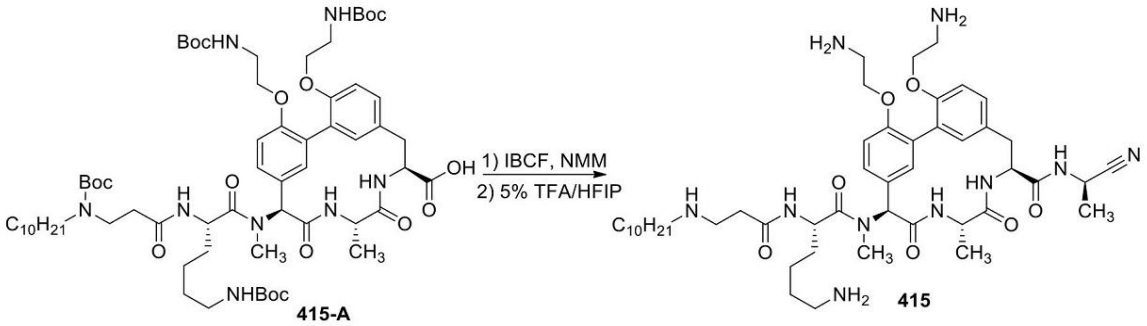
化合物４１４（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．７６０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２４．５。

【１５８９】

実施例３１９：化合物４１５の合成

【１５９０】

【化３６６】



【１５９１】

化合物４１５－Ａを、前述した方法を利用して調製する。

【１５９２】

化合物４１５－Ａ（５７．６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を、無水ＴＨＦ（２ｍＬ）中に溶解し、反応混合物を氷浴で０℃まで冷却した。イソブチルクロロホルメート（１０μＬ、０．０７５ｍｍｏｌ）、続いてＮ－メチルモルホリン（１６μＬ、０．１５ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で加えた。反応混合物を３０時間撹拌した。出発原料が消費された後（ＴＬＣによってモニタリングした）、ＴＨＦ（１．０ｍＬ）中の（Ｒ）－２－アミノプロパンニトリル（７ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を４時間撹拌した。反応の完了後（ＬＣＭＳによってモニタリングした）、反応混合物を飽和ＮＨ４Ｃｌ溶液（１．０ｍＬ）でクエンチした。反応混合物はブライン（２ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、組み合わせた有機質層をブラインで洗浄した。有機質層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。

【１５９３】

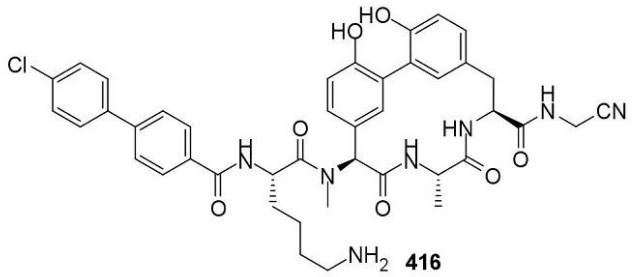
残留物を、全体的なＢｏｃ脱保護（ＴＦＡ／ＨＦＩＰ）手順（実施例７）にさらし、続いて白色の固形物として標題化合物（５．０ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１８、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９１．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ４）δ８．５２（ｂｒｓ、４Ｈ）、７．２７－７．２２（ｍ、２Ｈ）、７．１７（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．８７（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．８３（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．３４（ｓ、１Ｈ）、４．８０－４．７６（ｍ、３Ｈ）、４．２７－４．２２（ｍ、５Ｈ）、３．２７－３．２３（ｍ、６Ｈ）、３．１６－３．１２（ｍ、２Ｈ）、３．０２（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．９４（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．８８（ｓ、２Ｈ）、２．７４（ｂｒｓ、２Ｈ）、１．８７（ｂｒｓ、２Ｈ）、１．７１（ｍ、６Ｈ）、１．５４（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、３Ｈ）、１．３８－１．３１（ｍ、１８Ｈ）、０．９１－０．８８（ｍ、３Ｈ）。

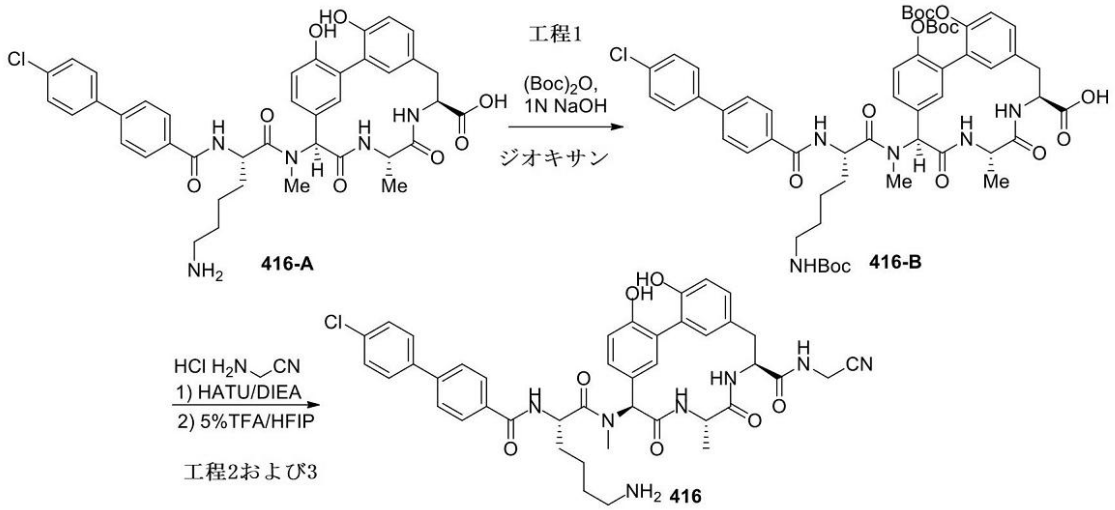
【１５９４】

実施例３２０：化合物４１６の合成

【１５９５】

【化３６７】





【１５９６】

工程１：ジオキサン（２０ｍＬ）中の化合物４１６－Ａ（５００ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液に、１Ｍ　ＮａＯＨ（１０ｍＬ、１０ｍｍｏｌ）および（Ｂｏｃ）２Ｏ（１．２ｍＬ、５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を一晩、室温で撹拌した。ジオキサンを減圧下で除去し、混合物を１Ｍ　ＨＣｌで酸性化した。結果として生じた白色ペースト状材料を乾燥させ、化合物４１６－Ｂ（５０７ｍｇ、９６％）を得た。（$C_{55}H_{66}ClN_5O_{14}$）についてのＭＳ　（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１０５６（Ｍ＋Ｈ）＋。

【１５９７】

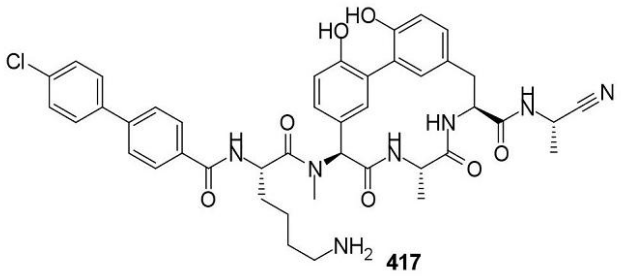
工程２および３：４１６（ギ酸塩）を前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６５８、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７９４．０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ４）δ８．５０（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．７５（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．６０（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．４７（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３９（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．１９（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．９４（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．９０（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．８２（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．７２（ｂｒｓ、２Ｈ）、４．９５－４．９１（ｍ、１Ｈ）、４．７９－４．７２（ｍ、１Ｈ）、４．５８－４．５０（ｍ、１Ｈ）、４．１８（ｓ、２Ｈ）、３．１０－２．８０（ｍ、４Ｈ）、２．９４（ｓ、３Ｈ）、２．００－１．９０（ｍ、２Ｈ）、１．６５－１．４５（ｍ、４Ｈ）、１．３７（ｄ、Ｊ＝、３Ｈ、６．８Ｈｚ）。

【１５９８】

実施例３２１：化合物４１７の合成

【１５９９】

【化３６８】



417

【１６００】

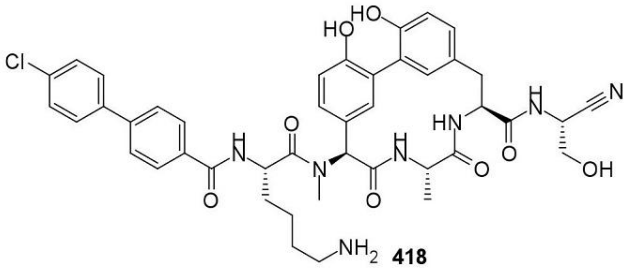
化合物４１７（ギ酸塩）を、（Ｓ）－２－アミノプロパンニトリルから、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７９０、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８０８．７。

【１６０１】

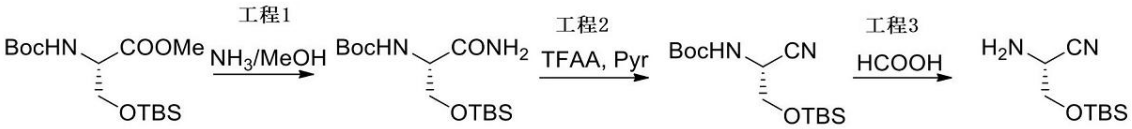
実施例３２２：化合物４１８の合成

【１６０２】

【化３６９】



418



【１６０３】

工程１：（Ｓ）－メチル２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパノエート（１．０ｇ、３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中のＮＨ３で飽和した溶液に加え、密封フラスコで１８時間撹拌した。揮発性物質を除去し、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－アミノ－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸塩（９５０ｍｇ、９９．５％の収率）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ７．３５（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．１６（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．４６（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．０２－４．０６（ｍ、１Ｈ）、３．７６－３．６３（ｍ、２Ｈ）、１．４２（ｓ、９Ｈ）、０．８８（ｓ、９Ｈ）、０．０６（ｓ、６Ｈ）。

【１６０４】

工程２および３：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－アミノ－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸塩を、実施例４２（化合物１３６）と同じ脱水および加水分解条件に供した。

【１６０５】

化合物４１８（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７９３、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２４．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ４）δ８．５１（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．８７（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２

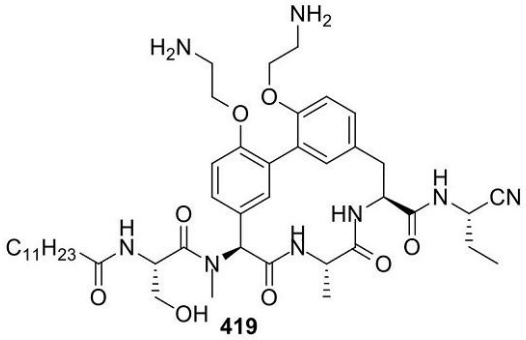
Ｈ）、７．６９（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．５９（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．４５（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．１２（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．０５（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．９９－６．９４（ｍ、２Ｈ）、６．９０－６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．５７（ｓ、１Ｈ）、５．０５－５．０１（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７９（ｍ、２Ｈ）、４．７０－４．５５（ｍ、１Ｈ）、３．８０－３．７０（ｍ、２Ｈ）、３．０９－２．９０（ｍ、２Ｈ）、２．９５（ｍ、３Ｈ）、２．００－１．９３（ｍ、３Ｈ）、１．７５－１．５８（ｍ、５Ｈ）、１．３６（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

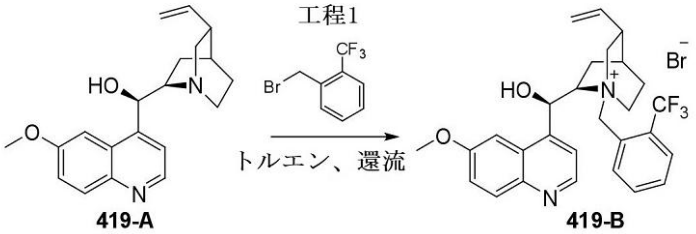
【１６０６】

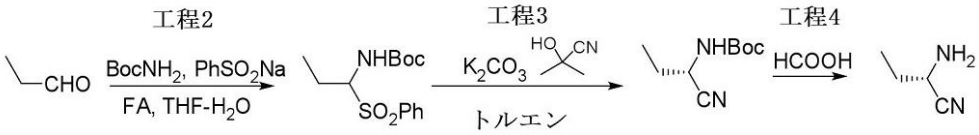
実施例３２３：化合物４１９の合成

【１６０７】

【化３７０】







【１６０８】

工程１：化合物４１９－Ａ（２．６ｇ、８．０ｍｍｏｌ）と、トルエン（２４ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゼンとの混合物を１００℃で１４時間撹拌した。室温まで冷却した後、沈殿した固形物を収集し、ペンタンで洗浄し、これをＨＰＬＣによってさらに精製して、化合物４１９－Ｂ（１．２ｇ、２７％の収率）を黄色の固形物として得た。

【１６０９】

ＴＨＦ（１４ｍＬ）中のｔ－ブチルカルバメート（４．０ｇ、３４ｍｍｏｌ）の溶液に、ベンゼンスルフィン酸ナトリウム（５．６ｇ、３４ｍｍｏｌ）、プロピオンアルデヒド（２．１８ｇ、３７．６ｍｍｏｌ）およびギ酸（９．５ｇ、２０５ｍｍｏｌ）を順次加え、混合物を室温で１８時間撹拌した。結果として生じる沈殿物は濾過し、これをＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ＝４：１で結晶化して、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（フェニルスルホニル）プロピル）カルバミン酸塩（５．０ｇ、４８．９％の収率）を白色の固形物として得た。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．８１６、Ｍ＋Ｎａ$^{+}$＝３２１．９。

【１６１０】

トルエン（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（フェニルスルホニル）プロピル

）カルバミン酸塩（３．０ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）の溶液に、化合物４１９－Ｂ（５６５ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）およびアセトンシアノヒドリン（１．７ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）を加えた。上記の溶液を－２０℃まで冷却した後、H_2O（７．０ｍＬ）中のK_2CO_3（６．９ｇ、５０．０ｍｍｏｌ）を一部に加え、次いで、結果として生じた混合物を、同じ温度で２０分間活発に撹拌し、続いて、撹拌しながら室温まで徐々に加温し、さらに４８時間撹拌した。混合物を５％$NaHCO_3$溶液（６０ｍＬ）によってクエンチし、これをＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（１００ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムで精製して（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－シアノプロピル）カルバミン酸塩（１．４ｇ、７６％の収率）を淡黄色の固形物として得た。^1H ＮＭＲ（$CDCl_3$、４００ＭＨｚ）δ４．８７（ｂｒｓ、１Ｈ）、４．５０（ｂｒｓ、１Ｈ）、１．８６－１．７４（ｍ、２Ｈ）、１．４４（ｓ、９Ｈ）、１．０８（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、３Ｈ）。

【１６１１】

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－シアノプロピル）カルバミン酸塩から出発して、前述した方法を用いるＢｏｃ除去（ＦＡ）手順を続け、（Ｓ）－２－アミノブタンニトリル（７０ｍｇ、６７％の収率）を黄色の油として得た。

【１６１２】

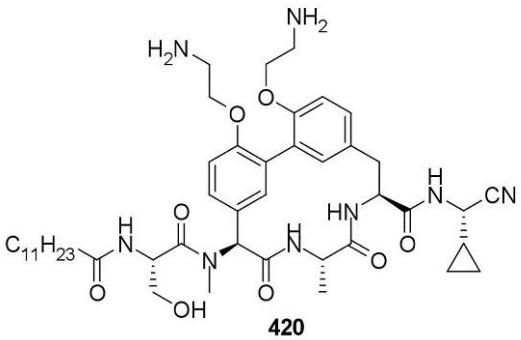
化合物４１９（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．８０２、Ｍ＋Ｈ$^+$＝８３５．５。

【１６１３】

実施例３２４：化合物４２０の合成

【１６１４】

【化３７１】



420

【１６１５】

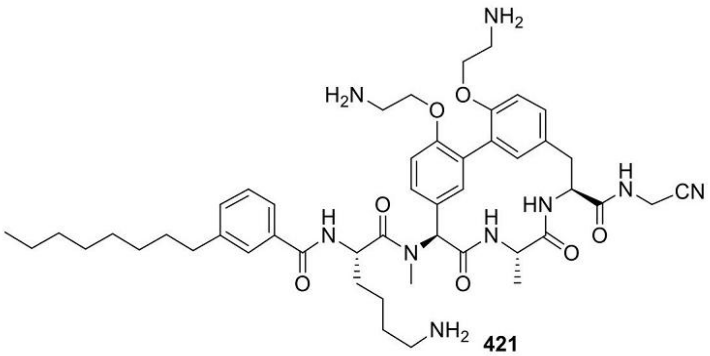
化合物４２０（ギ酸塩）を、実施例３２３（化合物４１９）における方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．７９９、Ｍ＋Ｈ$^+$＝８４７．５。

【１６１６】

実施例３２５：化合物４２１の合成

【１６１７】

【化３７２】



421

【１６１８】

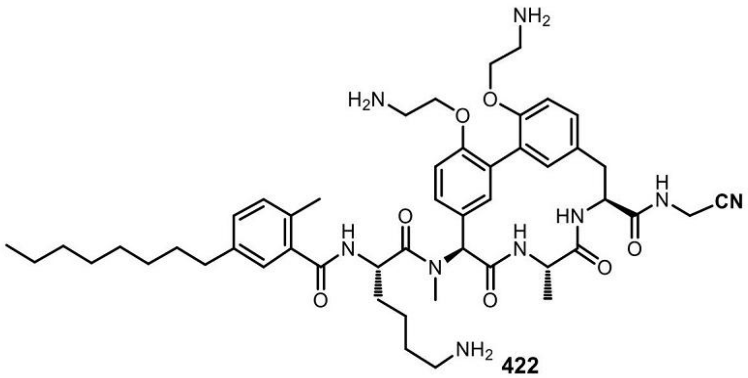
化合物４２１（ギ酸塩）を、実施例９０（化合物１８４）における方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝８８２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１６１９】

実施例３２６：化合物４２２の合成

【１６２０】

【化３７３】



422

【１６２１】

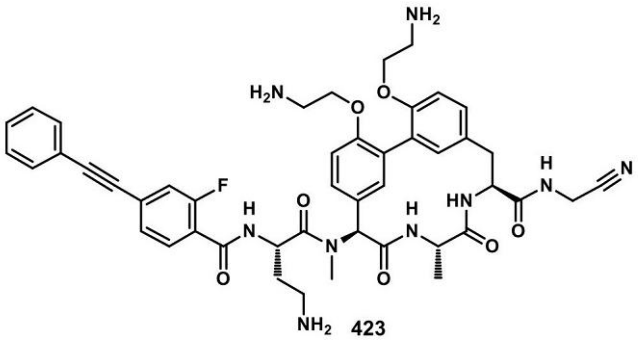
化合物４２２（ギ酸塩）を、実施例９０（化合物１８４）における方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝８９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

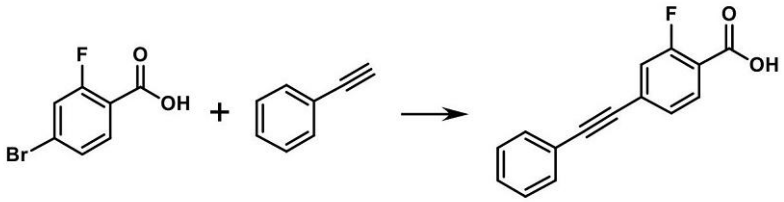
【１６２２】

実施例３２７：化合物４２３の合成

【１６２３】

【化３７４】





【１６２４】

ＴＥＡ（８ｍＬ）中の４－ブロモ－２－フルオロ－安息香酸（２５０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロライド（１２０．１８ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）およびヨウ化第一銅（３２．６１ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の混合物をN_2で脱気した。エチニルベンゼン（３４９．７４ｍｇ、３．４２ｍｍｏｌ）を加え、ガラスバイアル中にキャップし、６０℃で油浴にて一晩中加熱した。これを飽和ＮＨ４Ｃｌで希釈し、ｉＰｒＯＡｃ（２×）で洗浄した。水層を１ＮＨＣｌで酸性化し、ｉＰｒＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、高真空下で乾燥させて、２７１ｍｇ（９９％）の２－フルオロ－４－（２－フェニルエチニル）安息香酸を茶色の固形物として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２４１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１６２５】

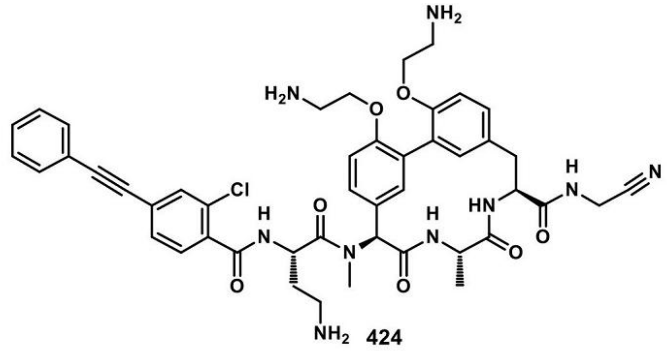
化合物４２３（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）における方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝８６０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．９７（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．８９（ｄ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、１Ｈ）、８．７１（ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．４０（ｄ、Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．６８（ｔ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．６２－７．５７（ｍ、２Ｈ）、７．５３－７．４５（ｍ、５Ｈ）、７．２３（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９－７．１５（ｍ、２Ｈ）、７．０８（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、６．７３（ｔ、Ｊ＝２．９Ｈｚ、２Ｈ）、６．３２（ｓ、１Ｈ）、５．０３－４．９６（ｍ、１Ｈ）、４．７９－４．６９（ｍ、２Ｈ）、４．１９（ｄ、Ｊ＝５．８Ｈｚ、２Ｈ）、４．１５－４．０６（ｍ、４Ｈ）、３．２０（ｄ、Ｊ＝１５．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．０３（ｄｄ、Ｊ＝９．６、４．８Ｈｚ、５Ｈ）、２．９３（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．８０（ｓ、３Ｈ）、２．０８（ｄ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、１Ｈ）、２．０２－１．９４（ｍ、１Ｈ）、１．２１（ｄ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、３Ｈ）。

【１６２６】

実施例３２８：化合物４２４の合成

【１６２７】

【化３７５】



【１６２８】

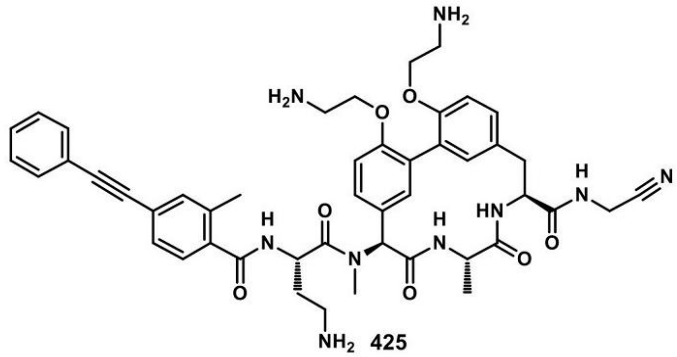
化合物４２４（ギ酸塩）を、実施例３２７（化合物４２３）における方法を利用して調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．１０（ｄ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、８．９７（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．７０（ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．３９（ｄ、Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７５（ｄ、Ｊ＝１．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．６４－７．５８（ｍ、３Ｈ）、７．５１－７．４６（ｍ、４Ｈ）、７．２３（ｄｄ、Ｊ＝８．８、２．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．１６（ｄ、Ｊ＝１．７Ｈｚ、２Ｈ）、７．０８（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、６．７６－６．７２（ｍ、２Ｈ）、６．３３（ｓ、１Ｈ）、４．９９（ｑ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．７９－４．６８（ｍ、２Ｈ）、４．１８（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、２Ｈ）、４．１５－４．０６（ｍ、４Ｈ）、３．２０（ｄ、Ｊ＝１６．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．００（ｈ、Ｊ＝１１．８、９．８Ｈｚ、９Ｈ）、２．８３（ｓ、３Ｈ）、２．１２－１．９４（ｍ、２Ｈ）、１．２０（ｄ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、３Ｈ）。

【１６２９】

実施例３２９：化合物４２５の合成

【１６３０】

【化３７６】



【１６３１】

化合物４２５（ギ酸塩）を、実施例３２７（化合物４２３）における方法を利用して調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．９８（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．８５（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．７１（ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．３９（ｄ、Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．６０－７．５５（ｍ、２Ｈ）、７．５１－７．３８（ｍ、６Ｈ）、７．２２（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．１７（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．０８（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、６．７４（ｄｄ、Ｊ＝７．０、２．１Ｈｚ、２Ｈ）、６．３５（ｓ、１Ｈ）、４．９５（ｑ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．７９－４．６８（ｍ、２Ｈ）、４．１８（ｄ、Ｊ＝５．７Ｈ、２Ｈ）、４．０９（ｄｄ、Ｊ＝１１．４、５．７Ｈｚ、４Ｈ）、３．１９（ｄ、Ｊ＝１６．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．０５－２．８８（ｍ、９Ｈ）、２．８３（ｓ、３Ｈ）、２．３８（ｓ、３Ｈ）、２．１０－１．９３（ｍ、２Ｈ）、１．２０（ｄ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、３

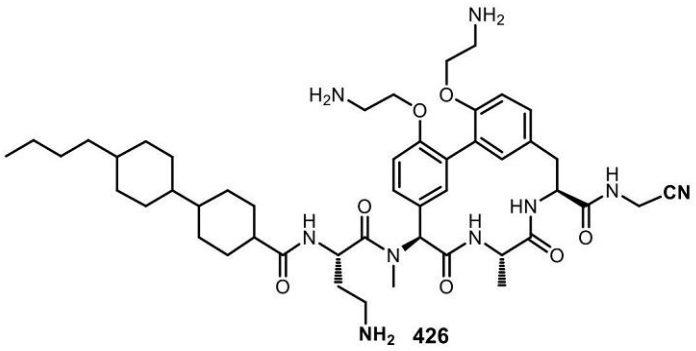
Ｈ）。

【１６３２】

実施例３３０：化合物４２６の合成

【１６３３】

【化３７７】



【１６３４】

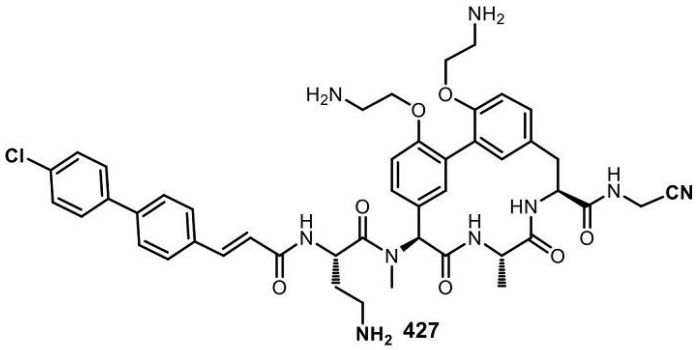
化合物４２６（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝８８６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

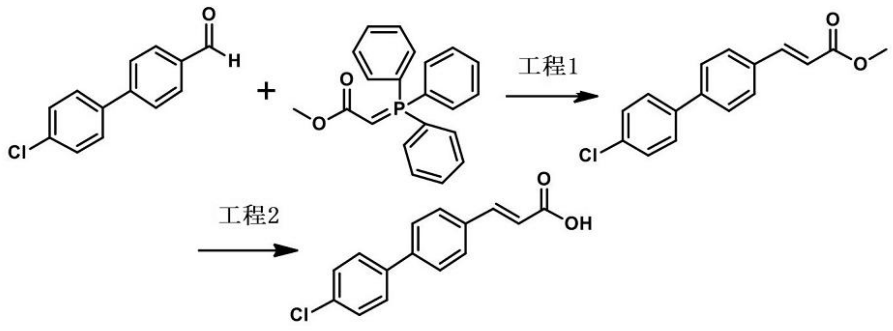
【１６３５】

実施例３３１：化合物４２７の合成

【１６３６】

【化３７８】

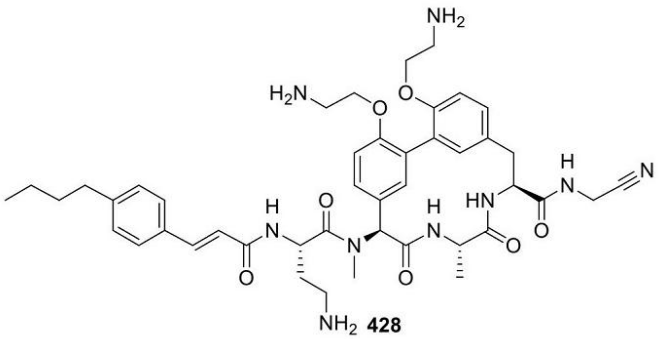




【１６３７】

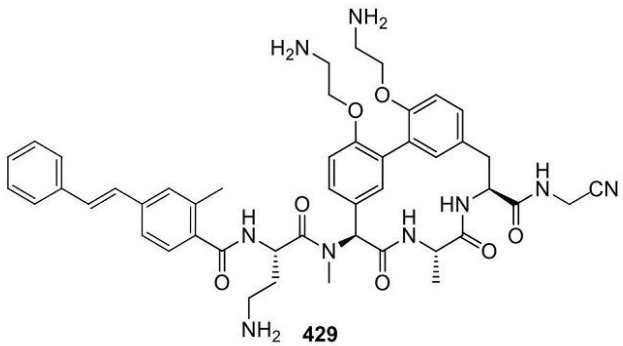
工程１：アセトニトリル（１２ｍＬ）中の４－（４－クロロフェニル）ベンズアルデヒド（１．０ｇ、４．６ｍｍｏｌ）およびメチル２－（トリフェニル－λ５－ホスファニリデン）酢酸塩（２．０ｇ、６．０ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。これを０－３０％ｉＰｒＯＡｃ／ヘプタンで溶出したＩＳＣＯ、２４ｇカラムで精製して、１．１８ｇ（９４％）のメチル（Ｅ）－３－（４’－クロロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）アクリレートを白色の固形物として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２７３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１６３８】
工程２：１，４－ジオキサン（１６ｍＬ）および水（４ｍＬ）中のメチル（Ｅ）－３－［４－（４－クロロフェニル）フェニル］プロプ－２－エノエート（１．１８ｇ、４．３３ｍｍｏｌ）およびＬｉＯＨ（３２７ｍｇ、１３．０ｍｍｏｌ）の混合物を室温で一晩撹拌した。これを真空中で濃縮し、水中に懸濁させ、１Ｎ　ＨＣｌで～ｐＨ５まで酸性化した。白色の沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄し、乾燥させて、１．１１ｇ（９９％）の（Ｅ）－３－（４’－クロロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）アクリル酸をオフホワイトの固形物として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１６３９】
化合物４２７（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）における方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝８７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１６４０】
実施例３３２：化合物４２８の合成
【１６４１】
【化３７９】



428

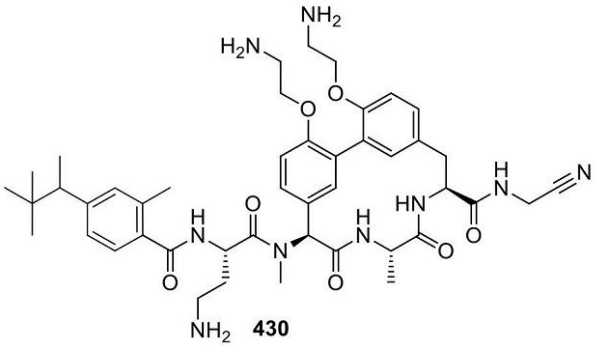
【１６４２】
化合物４２８（ギ酸塩）を、実施例３３１（化合物４２７）における方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝８２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１６４３】
実施例３３３:化合物４２９の合成
【１６４４】
【化３８０】

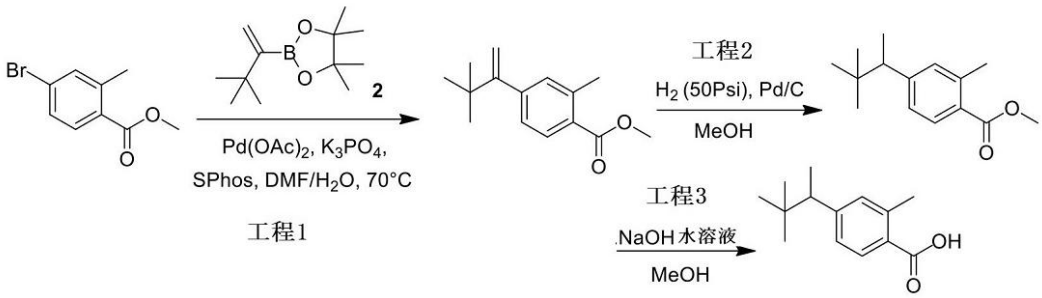


429

【１６４５】
化合物４２９（ギ酸塩）を、（Ｅ）－スチリルボロン酸（（Ｅ）－ｓｔｙｒｙｌｂｏｒｏｎｉｃ　ａｃｉｄ）をスズキカップリングに使用する以外は、実施例４７の方法（化合物１４１）を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０５分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８５８．９。
【１６４６】
実施例３３４：化合物４３０の合成
【１６４７】

【化３８１】





【１６４８】

工程１：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の、パラジウム（ＩＩ）酢酸塩（２９．４ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、２－（３，３－ジメチルブト－１－エン－２－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（３２８．６ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）（２－（３，３－ｄｉｍｅｔｈｙｌｂｕｔ－１－ｅｎ－２－ｙｌ）－４，４，５，５－ｔｅｔｒａｍｅｔｈｙｌ－１，３，２－ｄｉｏｘａｂｏｒｏｌａｎ）（３２８．６ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム、三塩基酸（６９５．０ｍｇ、３．２７ｍｍｏｌ）およびＳＰｈｏｓ（１０７．５ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の混合物に、メチル４－ブロモ－２－安息香酸メチル（３００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）を加えた。結果として生じた混合物を窒素下で７０℃で１６時間加熱した。その反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ濾過した。濾液を濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中１０％酢酸エチル）で精製して、メチル４－（３，３－ジメチルブト－１－エン－２－イル）－２－安息香酸メチル（２４６ｍｇ、８０．９％の収率）を無色の油状物として得た。

【１６４９】

工程２：メタノール中の炭素上のメチル４－（３，３－ジメチルブト－１－エン－２－イル）－２－安息香酸メチル（２４６ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム（５６．３ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の混合物を、１５℃でH_2（５０ｐｓｉ）下で１６時間撹拌した。触媒を濾過し、溶媒を蒸発させて、メチル４－（３，３－ジメチルブタン－２－イル）－２－安息香酸メチル（２２０ｍｇ、８８．７％の収率）を白色の固形物として得た。

【１６５０】

工程３：メチル４－（３，３－ジメチルブタン－２－イル）－２－安息香酸メチル（２２０．０ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）を一般法ＮａＯＨに従い加水分解し、４－（３，３－ジメチルブタン－２－イル）－２－メチル安息香酸（１９０ｍｇ、９１．９％の収率）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ７．９０（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６－６．９３（ｍ、２Ｈ）、２．５７（ｓ、３Ｈ）、２．５１（ｑ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、１．１９（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、０．８１（ｓ、９Ｈ）。

【１６５１】

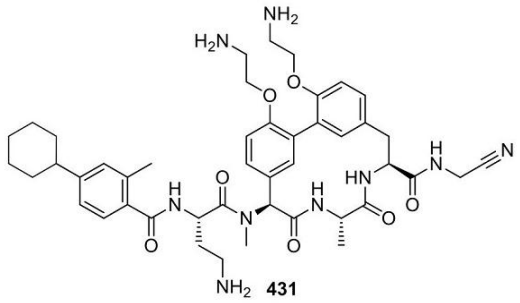
化合物４３０（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）における方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．７２１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８４０．５。

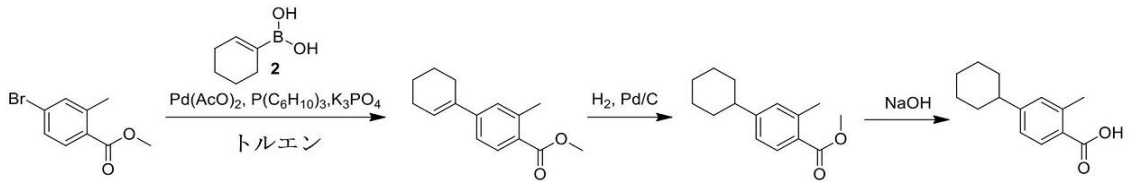
【１６５２】

実施例３３５：化合物４３１の合成

【１６５３】

【化３８２】





【１６５４】

トルエン（５ｍＬ）中のメチル４－ブロモ－２－安息香酸メチル（５０．０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロライド（１６．０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（６０．３ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）および１－シクロヘキセン－１－イルボロン酸（４１．２ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下で、１２０℃で２時間撹拌し、蒸発乾固した。残留物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中に取り込み、水（２０ｍＬ×２）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中５％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．７）により精製して、メチル４－（シクロヘキセン－１－イル）－２－安息香酸メチル（４０ｍｇ、収率７９．６％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ７．８８（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８－７．２３（ｍ、２Ｈ）、６．２３－６．２１（ｍ、１Ｈ）、３．８８（ｓ、３Ｈ）、２．６１（ｓ、３Ｈ）、２．４１－２．３９（ｍ、２Ｈ）、２．２３－２．２１（ｍ、２Ｈ）、１．８０－１．７７（ｍ、２Ｈ）、１．６８－１．６５（ｍ、２Ｈ）。

【１６５５】

４－シクロヘキシル－２－メチル安息香酸を、メチル４－（シクロヘキセン－１－イル）－２－安息香酸メチルから、水素化およびＮａＯＨの一般法を利用して調製した。

【１６５６】

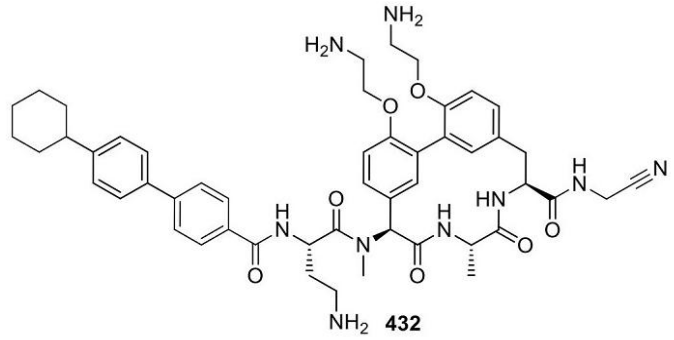
化合物４３１（ギ酸塩）を、４－（シクロヘキセン－１－イル）－２－メチル安息香酸から、実施例７（化合物１０１）における方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．５６５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８３８．３。

【１６５７】

実施例３３６：化合物４３２の合成

【１６５８】

【化３８３】



432

【１６５９】

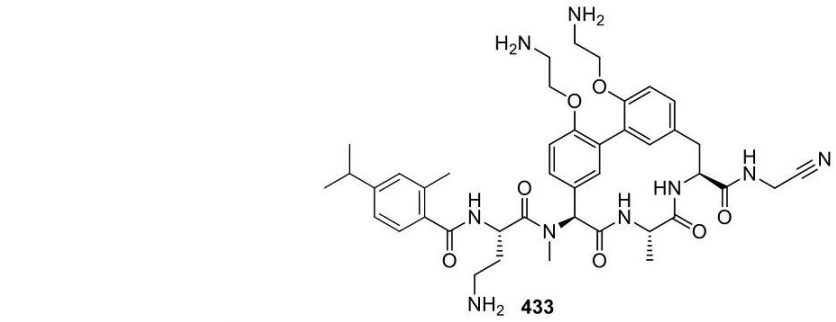
メチル４’－ブロモ－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸塩およびシクロヘキサ－１－エン－１－イルボロン酸から、実施例４７（化合物１４１）に類似の方法を利用して、化合物４３２（ギ酸塩）を白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．７８３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９００．５。

【１６６０】

実施例３３７：化合物４３３の合成

【１６６１】

【化３８４】



433

【１６６２】

工程１：テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）および水（５ｍＬ）中の、４－ブロモ－２－安息香酸メチル（２．２９ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（６．５１ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）、カリウムイソプロペニルトリフルオロホウ酸塩（２．９６ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロリド（０．７３ｇ、１ｍｍｏｌ）を、８０℃で２時間撹拌した。冷却後、反応物を蒸発乾固した。残留物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）中に取り込み、水（２０ｍＬ×２）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中１％ＥｔＯＡｃ）により精製して、メチル２－メチル－４－（プロプ－１－エン－２－イル）安息香酸塩（１．８ｇ、９４．６％の収率）を得た。

【１６６３】

工程２および３：メチル２－メチル－４－（プロプ－１－エン－２－イル）安息香酸塩を、前述したように、水素化し、加水分解して、４－イソプロピル－２－メチル安息香酸（３４０ｍｇ、９６．５％の収率）を黄色の固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ８．０２（ｄ、Ｊ＝８．０ Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０－７．１０

（ｍ、２Ｈ）、３．００－２．８５（ｍ、１Ｈ）、２．６６（ｓ、３Ｈ）、１．２８（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、６Ｈ）。

【１６６４】

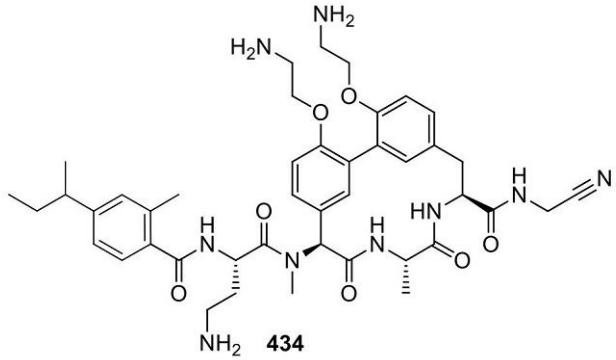
化合物４３３（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）における方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．６５７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７９８．５。

【１６６５】

実施例３３８：化合物４３４の合成

【１６６６】

【化３８５】



434

【１６６７】

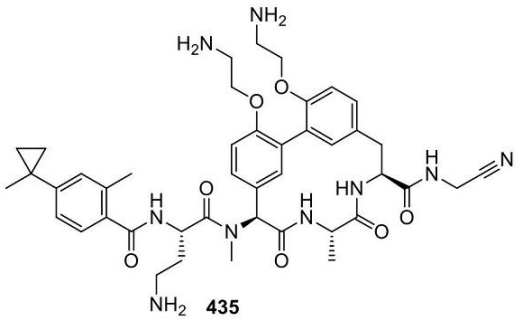
化合物４３４（ギ酸塩）を、実施例４３３と同じ方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．６９４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８１２．５。

【１６６８】

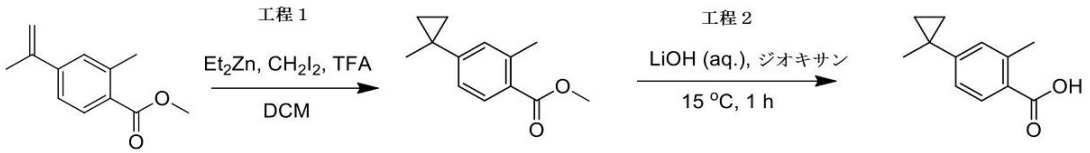
実施例３３９：化合物４３５の合成

【１６６９】

【化３８６】



435



【１６７０】

ジクロロメタン（５０ｍＬ）中のメチル２－メチル－４－（プロプ－１－エン－２－イル）安息香酸塩（１．０ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、ジエチル亜鉛（ｄｉｅｔｈｙｌｚｉｎｃ）（トルエン中１Ｍ、１５７．７ｍＬ、１５７．７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、続いてジクロロメタン（１０ｍＬ）中のジヨードメタン（６．３５ｍＬ、７８．８５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２０℃まで加温し、１６時間撹拌し、ＮＨ４Ｃｌ水溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（５

０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中１％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．７）によりＤＰおよびＳＴＭの混合物として精製し、これを分取ＨＰＬＣ（水中のアセトニトリル６７－７７％／０．１％ＴＦＡ）により分離して、メチル２－メチル－４－（１－メチルシクロプロピル）安息香酸塩（８０ｍｇ、収率７．５％）を無色の油として得た。

【１６７１】

メチル２－メチル－４－（１－メチルシクロプロピル）安息香酸塩（８０．０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を通常どおり加水分解（一般法ＮａＯＨ）して、２－メチル－４－（１－メチルシクロプロピル）安息香酸（７０ｍｇ、収率９３．９％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ７．８３（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．１５－７．１０（ｍ、２Ｈ）、２．５６（ｓ、３Ｈ）、１．４２（ｓ、３Ｈ）、０．９５－０．８５（ｍ、２Ｈ）、０．８５－０．７５（ｍ、２Ｈ）。

【１６７２】

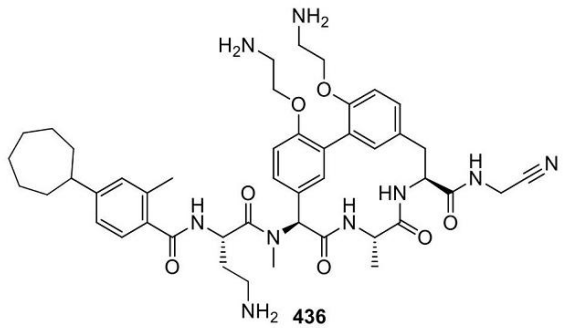
化合物４３５（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）における方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．５５７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８１０．３。

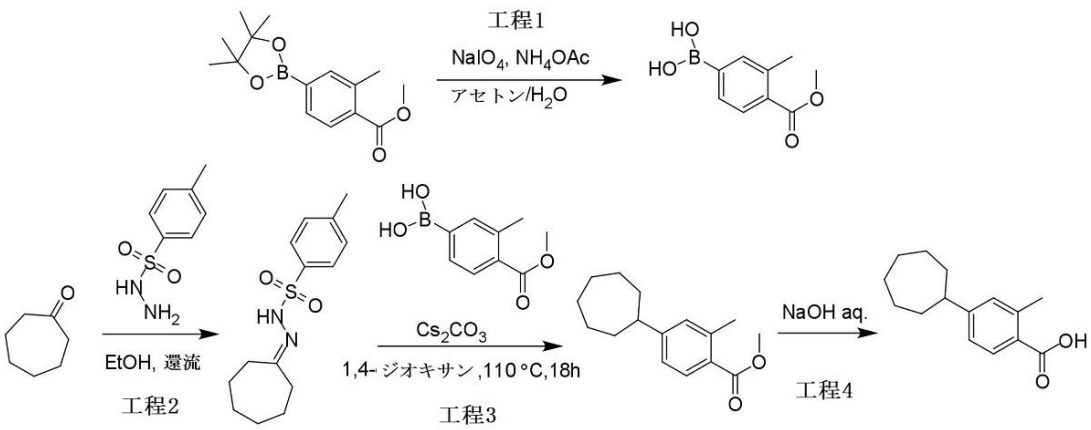
【１６７３】

実施例３４０：化合物４３６の合成

【１６７４】

【化３８７】





【１６７５】

工程１：アセトン（８ｍＬ）および水（４ｍＬ）中のメチル２－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸塩（４００．０ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）、過ヨウ素酸ナトリウム（３０９．８ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）、および酢酸アンモニウム（８００．０ｍｇ、１０．３８ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で１６時間撹拌し、蒸発乾固した。残留物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中に取り込み、水（２０ｍＬ×２）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３３％酢酸エチル）で精製して、（４－メトキシカルボニル－３－メチル－フェニル）ボロン酸（２

００ｍｇ、７１．２％の収率）を白色の固形物として得た。

【１６７６】

工程２：エタノール（１０ｍＬ）中のｃｙｃｌｏｈｅｐｔａｎｏｎｅ－（２０００．０ｍｇ、１７．８３ｍｍｏｌ）および４－ｍｅｔｈｙｌｂｅｎｚｅｎｅｓｕｌｆｏｎｏｈｙｄｒａｚｉｄｅ（３３２０ｍｇ、１７．８３ｍｍｏｌ）の溶液は、６０℃で１６時間撹拌した。反応物を追加のエタノール（１０ｍＬ）で希釈して濾過した。濾液を濃縮して、Ｎ－（シクロヘプチリデンアミノ）－４－メチル－ベンゼンスルホンアミド（Ｎ－（ｃｙｃｌｏｈｅｐｔｙｌｉｄｅｎｅａｍｉｎｏ）－４－ｍｅｔｈｙｌ－ｂｅｎｚｅｎｅｓｕｌｆｏｎａｍｉｄｅ）（４０００ｍｇ、８０％の収率）を白色の固形物として得た。

【１６７７】

工程３：１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の炭酸セシウム（３１３．８ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）、（４－メトキシカルボニル－３－メチル－フェニル）ボロン酸（１８６．８ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）、およびＮ－（シクロヘプチリデンアミノ）－４－メチル－ベンゼンスルホンアミドの混合物を、N_2保護下で１１０℃で１６時間撹拌し、蒸発乾固した。残留物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）中に取り込み、水（３０ｍＬ×２）およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中１０％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．６）により精製して、メチル４－シクロヘキセン－２－安息香酸メチル（８０ｍｇ、５０．６％の収率）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９７６分、$[M+H]^+$＝２４６．９。

【１６７８】

工程４：メチル４－シクロヘプチル－２－安息香酸メチルを、前述した通り（一般法ＮａＯＨ）加水分解して、４－シクロヘプチル－２－メチル安息香酸を得た。

【１６７９】

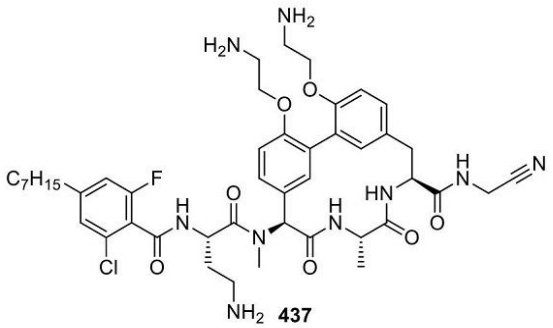
化合物４３６（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）における方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６５４分、$[M+H]^+$＝８５２．４。

【１６８０】

実施例３４１：化合物４３７の合成

【１６８１】

【化３８８】



437

【１６８２】

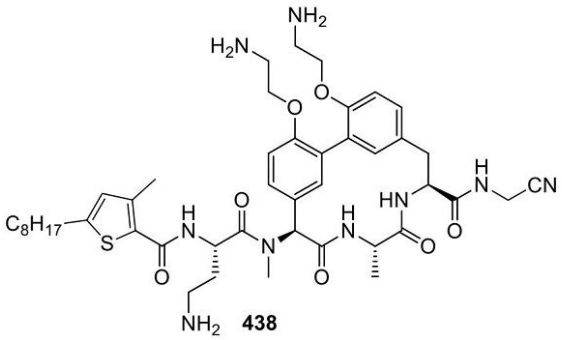
化合物４３７（ギ酸塩）を、実施例３４０（化合物４３６）および実施例１９５（化合物２９０）における方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６２５分、$[M+H]^+$＝８９２．４。

【１６８３】

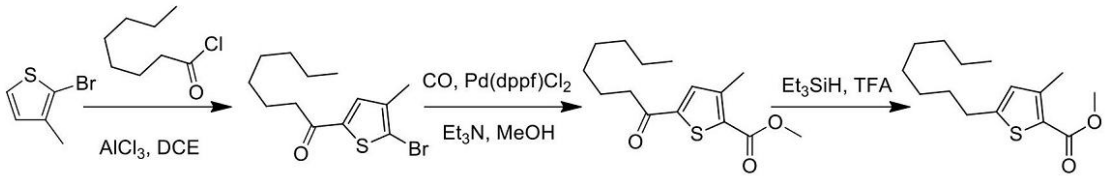
実施例３４２Ａ：化合物４３８の合成

【１６８４】

【化３８９】



438



【１６８５】

工程１：１，２－ジクロロエタン（３ｍＬ）中の２－ブロモ－３－メチル－チオフェン（２２６．７ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）および塩化アルミニウム（３７５．６ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ）の混合物に、塩化オクタノイル（２２９．１ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）を加え、２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ／１．５分）：ＲＴ＝０．９９１分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３０２．９はＤＰの４５％を示した。その混合物を氷上に流し込み、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で抽出した。有機質層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中５％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．５）により精製して、１－（５－ブロモ－４－メチル－２－チエニル）オクタン－１－オン（１６０ｍｇ、４１．２％の収率）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ７．６０（ｓ、１Ｈ）、２．８６（ｔ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、２Ｈ）、２．２２（ｓ、３Ｈ）、１．６７（ｑｕｉｎｔ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、２Ｈ）、１．４３－１．２２（ｍ、８Ｈ）、０．９０（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）。

【１６８６】

工程２：メタノール（１０ｍＬ）中の１－（５－ブロモ－４－メチル－２－チエニル）オクタン－１－オン（１６０．０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．２２ｍＬ、１．５８ｍｍｏｌ）の溶液を、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロライド（３８．６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）で処置した。結果として生じた混合物を８０℃でＣＯ（４５ｐｓｉ）下で１０時間撹拌し、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油中７％酢酸エチル）により精製して、メチル３－メチル－５－オクタノイル－チオフェン－２－カルボン酸塩（１２０ｍｇ、８０．５％の収率）を無色の油として得た。

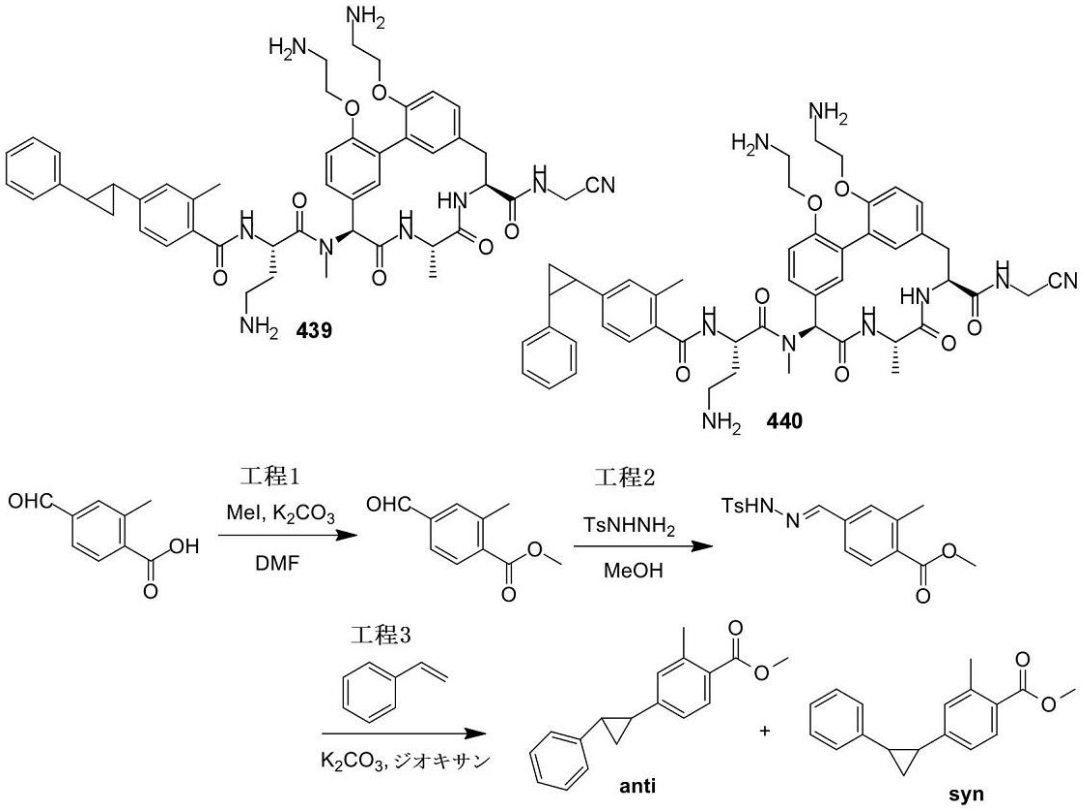
【１６８７】

工程３：２，２，２－トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中のメチル３－メチル－５－オクタノイル－チオフェン－２－カルボン酸塩（５０．０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルシラン（８２．４ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）を液滴で加えた。混合物を２０℃で１６時間撹拌し、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中５％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．６）により精製して、メチル３－メチル－５－オクチル－チオフェン－２－カルボン酸塩（３８ｍｇ、収率８０％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ＲＴ＝１．１８０分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２６９．１。

【１６８８】

化合物４３８（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）における方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７８５分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８７４．４。

【１６８９】
実施例３４２Ｂ：化合物４３９および化合物４４０の合成
【１６９０】
【化３９０】



【１６９１】
工程１：３０℃の、Ｎ、Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の、４－ホルミル－２－メチル安息香酸（４５０．０ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（１．１３ｇ、８．２２ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（１．３ｍＬ、２０．８５ｍｍｏｌ）を加え、１０時間撹拌した。反応物を１ＮＨＣｌ（１５ｍＬ）で稀釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬｘ３）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（３０ｍＬｘ３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（石油中５％ＥｔＯＡｃ）により精製して、メチル４－ホルミル－２－安息香酸メチル（４００ｍｇ、８１．９％の収率）を黄色の油として得た。
【１６９２】
工程２：メタノール（２ｍＬ）中のトシルヒドラジド（４１８．１ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）の溶液に、メチル４－ホルミル－２－安息香酸メチル（４００．０ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）を液滴で６０℃で加え、６０℃で２時間撹拌した。溶液を濃縮して、粗製のメチル２－メチル－４－（（２－トシルヒドラゾノ）メチル）安息香酸（５８０．０ｍｇ）を白色の固形物として得、これを次の工程で直接使用した。
【１６９３】
工程３：ジオキサン（４ｍＬ）中のメチル２－メチル－４－（（２－トシルヒドラゾノ）メチル）安息香酸塩（５８０．０ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）の溶液に、スチレン（３４８．８ｍｇ、３．３５ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（３４７．１ｍｇ、２．５１ミリモル）を加えた。反応物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（２０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮した。残留物を、最初に分取ＴＬＣ（石油エーテル中８％酢酸エチル）で精製し、次いで逆相クロマトグラフィー（水中のアセトニトリル７０－１００／０．２２５％ギ酸）により精製して、（±）－アンチ－メチル２－メチル－４－（２

－フェニルシクロプロピル）安息香酸塩（（±）－ａｎｔｉ－ｍｅｔｈｙｌ　２－ｍｅｔｈｙｌ－４－（２－ｐｈｅｎｙｌｃｙｃｌｏｐｒｏｐｙｌ）ｂｅｎｚｏａｔｅ）（９１ｍｇ、２０．４％収率）、および（±）－シン－メチル２－メチル－４－（２－フェニルシクロプロピル）安息香酸塩（（±）－ｓｙｎ－ｍｅｔｈｙｌ　２－ｍｅｔｈｙｌ－４－（２－ｐｈｅｎｙｌｃｙｃｌｏｐｒｏｐｙｌ）ｂｅｎｚｏａｔｅ）（４０ｍｇ、９％収率）を、両方共無色の油として得た。

【１６９４】

化合物４３９（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７２．９。

【１６９５】

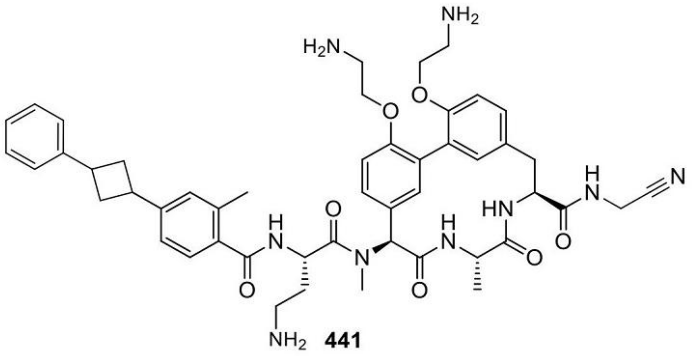
化合物４４０（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７２．６。

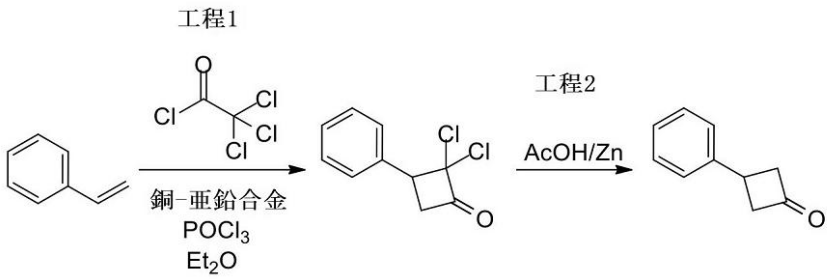
【１６９６】

実施例３４３Ａ：化合物４４１の合成

【１６９７】

【化３９１】





【１６９８】

工程１：エーテル（２５ｍＬ）中のトリクロロアセチル塩化物（９０９１．５ｍｇ、５０ｍｍｏｌ）およびオキシ塩化リン（５．４７ｇ、３５．６７ｍｍｏｌ）の溶液を、エーテル（５０ｍＬ）中のスチレン（２６０３．８ｍｇ、２５ｍｍｏｌ）および亜鉛－銅カップル（４．９ｇ、７５ｍｍｏｌ）の溶液へ、液滴を加えた。結果として生じた溶液を５０℃で２時間撹拌し、次いで室温で一晩撹拌した。結果として生じた混合物をセライト上で濾過し、エーテル（６０ｍＬ）で洗浄した。濾液に、ヘキサン（２００ｍＬ）を加え、室温で一時間優しく撹拌した。懸濁液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗製の２，２－ジクロロ－３－フェニル－シクロブタノン（４．２ｇ、７８．１％の収率）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．４６－７．３９（ｍ、３Ｈ）、７．３８－７．３０（ｍ、２Ｈ）、４．２５（ｔ、Ｊ＝１０．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．７３（ｄｄ、Ｊ＝１７．６、１０．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．５５（ｄｄ、Ｊ＝１７．６、１０．０Ｈｚ、１Ｈ）。

【１６９９】

工程２：ＡｃＯＨ（５０ｍＬ、１９．５３ｍｍｏｌ）中の２，２－ジクロロ－３－フェ

ニル－シクロブタノン（４．２ｇ、１９．５３ｍｍｏｌ）の溶液に、亜鉛粉末（５．１１ｇ、７８．１１ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、石油エーテル（５０ｍＬ×４）で抽出した。組み合わせた有機質層を飽和$NaHCO_3$（３０ｍＬ×４）およびブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル中５％ＥｔＯＡｃ）で精製して、３－フェニルシクロブタノン（１．１ｇ、３８．５％の収率）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ７．３８－７．２５（ｍ、５Ｈ）、３．７０－３．６８（ｍ、１Ｈ）、３．５３－３．４６（ｍ、２Ｈ）、３．２８－３．２２（ｍ、２Ｈ）。

【１７００】

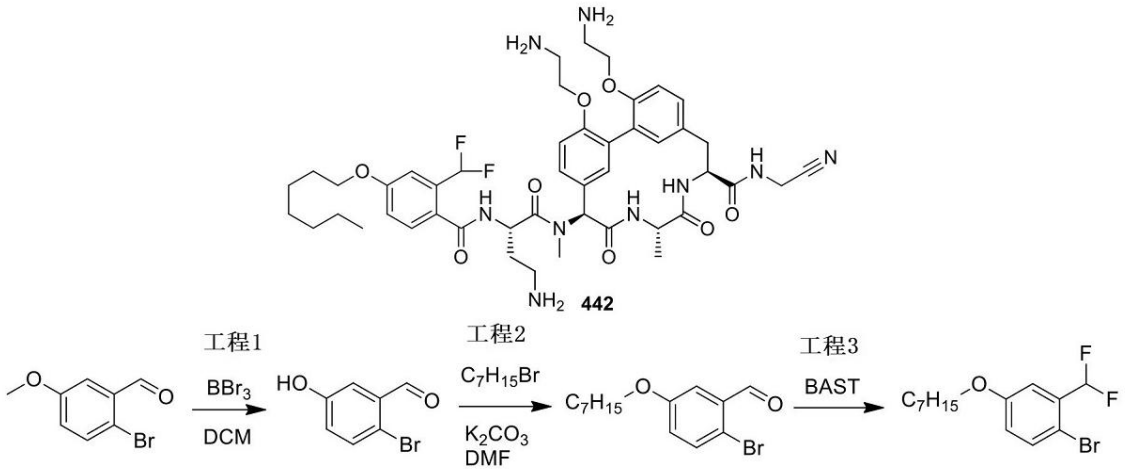
化合物４４１（ギ酸塩）を、実施例３４０（化合物４３６）における方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８６．５。

【１７０１】

実施例３４３Ｂ：化合物４４２の合成

【１７０２】

【化３９２】



【１７０３】

工程１：ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の２－ブロモ－５－メトキシベンズアルデヒド（２０００．０ｍｇ、９．３ｍｍｏｌ）の混合物に、三臭化ホウ素（ＤＣＭ中２Ｍ；４．６５ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと加えた。反応物を２５℃まで温め、３時間撹拌した。反応物を水（１０ｍＬ）で０℃でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、水（５０ｍＬ×２）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル）により精製して、２－ブロモ－５－ヒドロキシベンズアルデヒド（１．７ｇ、９０．９％の収率）を無色の油として得た。

【１７０４】

工程２：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の２－ブロモ－５－ヒドロキシベンズアルデヒド（１００．０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の溶液に、１－ブロモヘプタン（２６７．３ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（２０６．３ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、２０℃で１６時間撹拌し、濃縮乾固した。残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に取り込み、水（５０ｍＬ×２）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中１０％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．３）により精製して、２－ブロモ－５－（ヘプチルオキシ）ベンズアルデヒド（１００ｍｇ、収率６７．２％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４０

０ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ１０．３２（ｓ、１Ｈ）、７．５２（ｄ、Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．４１（ｄ、Ｊ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３（ｄｄ、Ｊ＝８．８、３．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．９９（ｔ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、１．８５－１．７５（ｍ、２Ｈ）、１．５０－１．２０（ｍ、８Ｈ）、０．９０（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【１７０５】

工程３：デオキソ－フルオロ（ｄｅｏｘｏ－ｆｌｕｏｒ）（２．０ｍＬ、１ｍｍｏｌ）中の２－ブロモ－５－（ヘプチルオキシ）ベンズアルデヒド（１００．０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で１６時間撹拌し、濃縮乾固した。残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に取り込み、水（５０ｍＬ×２）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中５％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．３）により精製して、１－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）－４－（ヘプチルオキシ）ベンゼン（８０ｍｇ、７４．５％の収率）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．４４（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１５（ｄ、Ｊ＝３．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．００－６．７０（ｍ、２Ｈ）、３．９４（ｔ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、１．８０－１．７０（ｍ、２Ｈ）、１．５０－１．２０（ｍ、８Ｈ）、０．８８（ｔ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、３Ｈ）。

【１７０６】

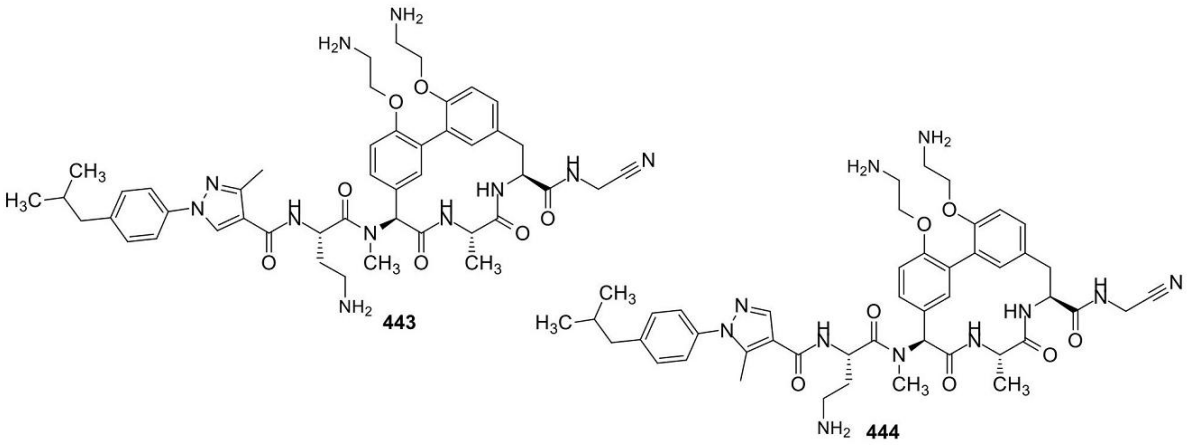
化合物４４２（ギ酸塩）を、実施例１７０（化合物２６５）における方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_R$＝０．７８１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０６．４。

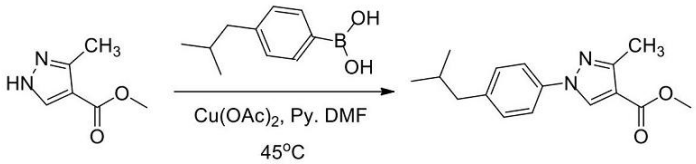
【１７０７】

実施例３４４：化合物４４３および化合物４４４の合成

【１７０８】

【化３９３】





【１７０９】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６ｍＬ）中のメチル３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸塩（２５０．０ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）、４－イソブチルフェニルボロン酸（４１２．９ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）、ピリジン（２８２．２ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ）、および銅（ＩＩ）酢酸塩（４８６．０ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で１４時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（１２０ｍＬ）で希釈し、ブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油

エーテル中２０％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．４５）により精製して、メチル１－（４－イソブチルフェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸塩（３５０ｍｇ、収率７２％）を白色の固形物として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９９６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７２．９。

【１７１０】

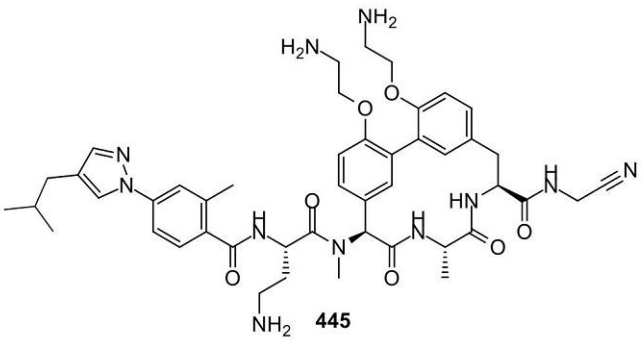
化合物４４３および化合物４４４（ギ酸塩）を、実施例５および実施例７における方法を利用して調製した。ＴＦＡ脱保護に先立って、異性体を分取ＴＬＣで分離した。化合物４４３についてのデータ：ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７８．５。化合物４４４についてのデータ：ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７８．５。

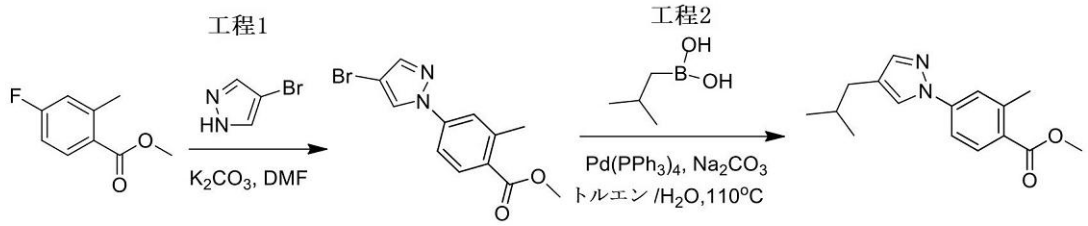
【１７１１】

実施例３４５：化合物４４５の合成

【１７１２】

【化３９４】





【１７１３】

工程１：Ｎ、Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）中のメチル４－フルオロ－２－安息香酸メチル（３００．０ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（３９３．３ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（７３９．７ｍｇ、５．３５ｍｍｏｌ）の混合物を、７０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で稀釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬｘ３）で抽出した。組み合わせた有機質層を、水（５０ｍＬ×２）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中２０％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．５）により精製して、メチル４－（４－ブロモピラゾール－１－イル）－２－メチル－安息香酸塩（２００ｍｇ、３８％の収率）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．８７（ｓ、１Ｈ）、７．９４－７．９１（ｍ、２Ｈ）、７．８１（ｓ、１Ｈ）、７．７６－７．７４（ｍ、１Ｈ）、３．８０（ｓ、３Ｈ）、２．５６（ｓ、３Ｈ）。

【１７１４】

工程２：トルエン（５ｍＬ）および水（１ｍＬ）中の、メチル４－（４－ブロモピラゾール－１－イル）－２－メチル安息香酸（２００．０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、イソブチルボロン酸（３４５．４１ｍｇ、３．３９ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（３５９．１ｍｇ、３．３９ｍｍｏｌ）、およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（７８３．１ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０℃で１２時間撹拌し、濾過した。濾液をｐ濃縮し、分取ＴＬＣ（石油中３０％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．７）により

精製して、メチル４－（４－イソブチルピラゾール－１－イル）－２－メチル－安息香酸（４０ｍｇ、２１．７％の収率）を白色の固形物として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０１０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７２．９。

【１７１５】

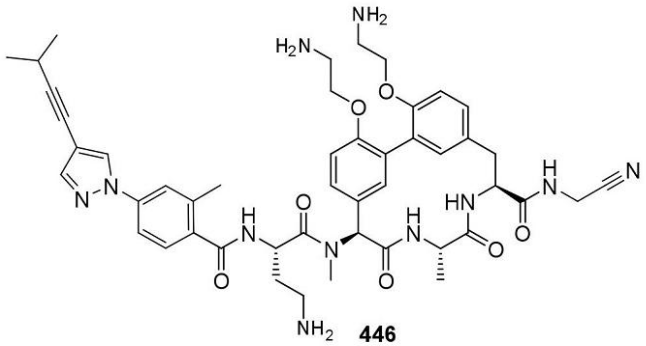
化合物４４５（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５８５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７８．５。

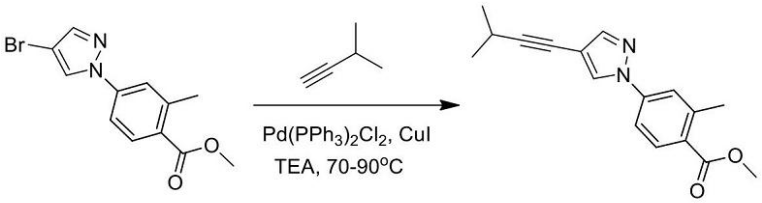
【１７１６】

実施例３４６：化合物４４６の合成

【１７１７】

【化３９５】





【１７１８】

トリエチルアミン（４．１９ｍＬ、３０．０３ｍｍｏｌ）中の、メチル４－（４－ブロモピラゾール－１－イル）－２－メチル－安息香酸（１５０．０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロライド（１７．９ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、３－メチル－１－ブチン（１０３．９ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）、および銅（Ｉ）ヨウ化物（４．９ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で１８時間撹拌した。反応物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（１０ｍＬｘ２）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣで精製して、メチル２－メチル－４－［４－（３－メチルブタ－１－イニル）ピラゾール－１－イル］安息香酸（３５ｍｇ、２４．４％の収率）を白色の固形物として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０１４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８３．２。

【１７１９】

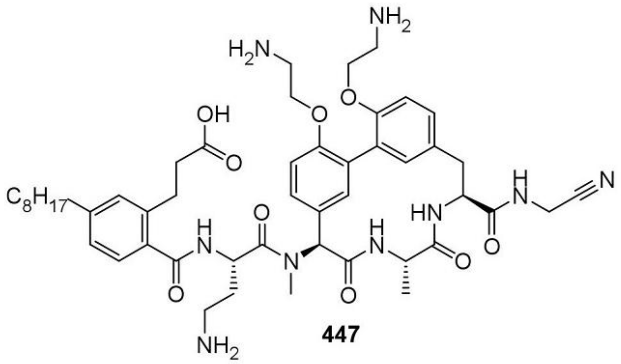
化合物４４６（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８８．６。

【１７２０】

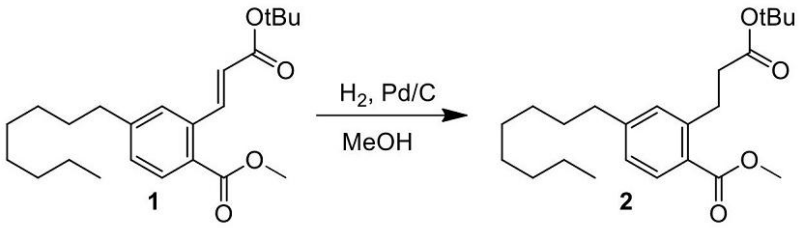
実施例３４７：化合物４４７の合成

【１７２１】

【化３９６】



447



1 2

【１７２２】

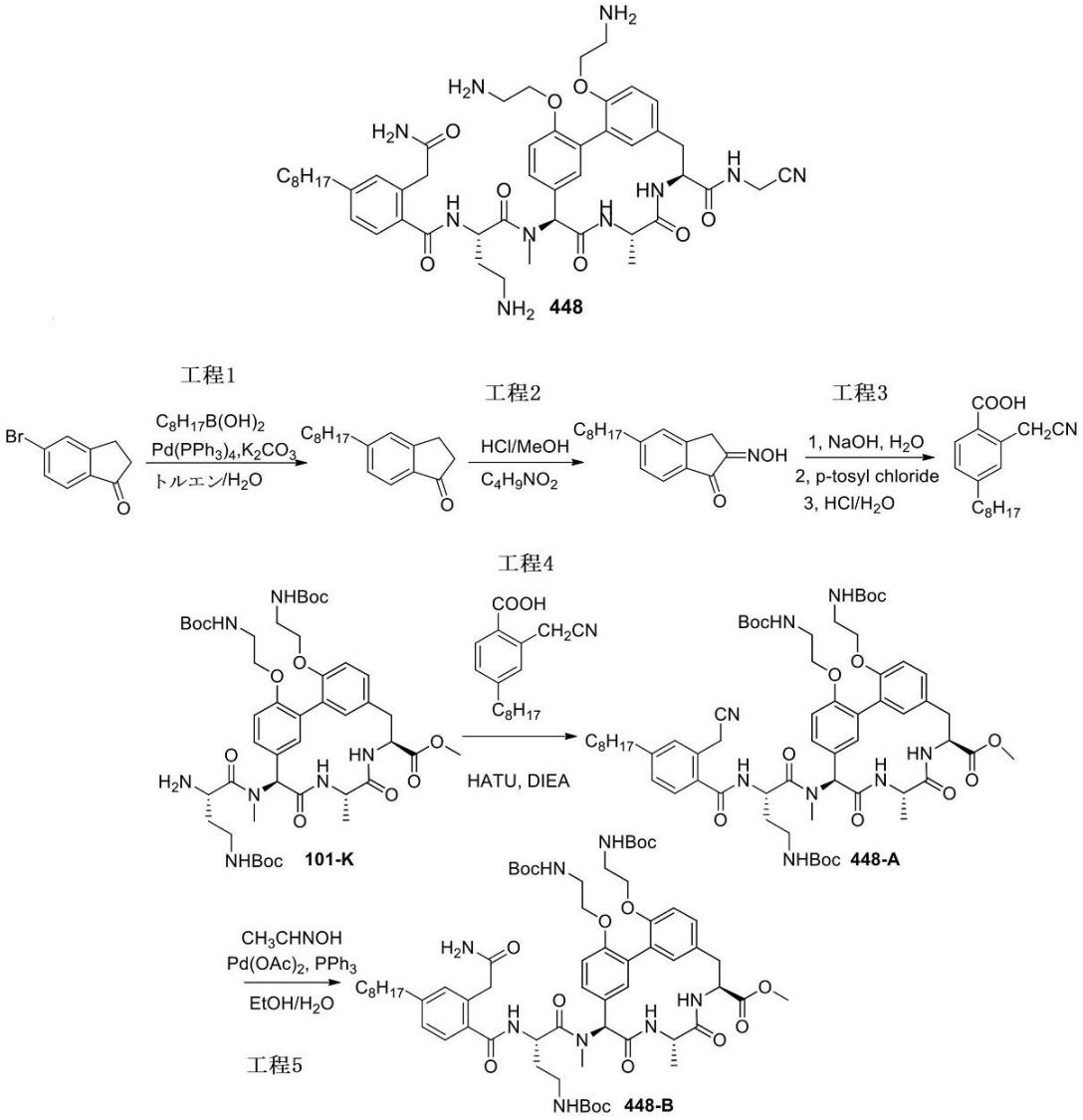
化合物４４７（ギ酸塩）を、メチル２－［（Ｅ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシ－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－４－オクチル－安息香酸塩を標準的な水素化条件（実施例４）にさらす以外は、実施例３１８（化合物４１４）における方法を利用して調製して、メチル２－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロピル）－４－オクチル安息香酸塩を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．７６８分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９２６．６。

【１７２３】

実施例３４８：化合物４４８の合成

【１７２４】

【化３９７】



【１７２５】

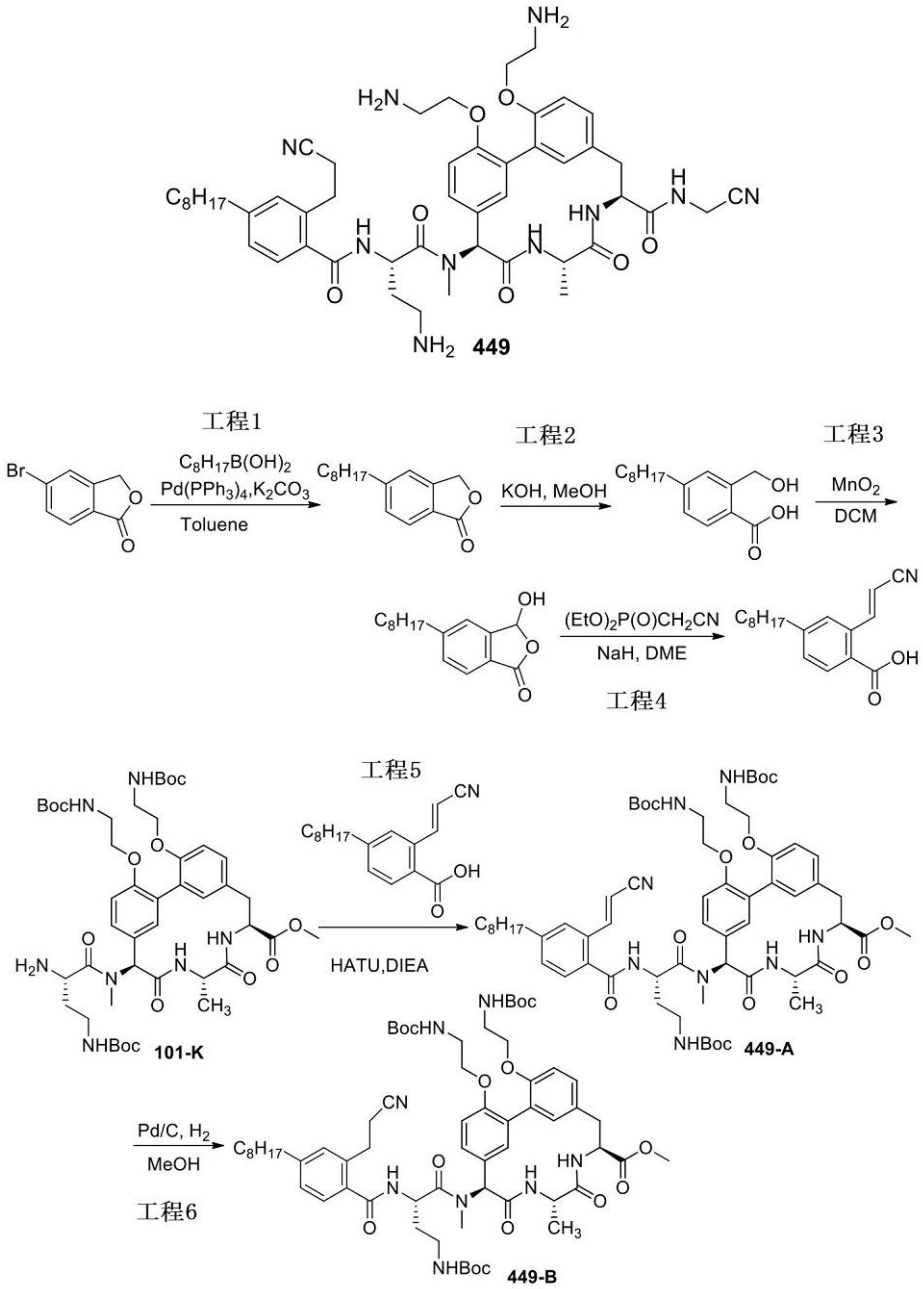
工程１：トルエン（１５ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（１ｍＬ）中の、５－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－オン（１．０ｇ、４．７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２７４ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（１．３ｇ、９．５ｍｍｏｌ）およびオクチルボロン酸（１．１ｇ、７．１ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下で１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）と加え、これをブライン（１００ｍＬ）により洗浄した。有機質層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムで精製して、５－オクチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－オン（１．１ｇ、９５％の収率）を黄色の油として得た。

【１７２６】

工程２：Ｅｔ$_2$Ｏ（１５ｍＬ）中の５－オクチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－オン（１．１ｇ、４．５ｍｍｏｌ）の溶液に４Ｍ　ＨＣｌ／ＭｅＯＨ（５ｍＬ）を加え、続いてＥｔ$_2$Ｏ（１５ｍＬ）中の１－ニトロブタン（５１１ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）の溶液を加え、混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、結果として生じた沈殿物を収集し、Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄し、乾燥させて、２－（ヒドロキシイミノ）－５－オクチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－オン（８００ｍｇ、６５％の収率）を黄色の固形物として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_R$＝０．９２０、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７４．０。

【１７２７】
工程３：H_2O（１０ｍＬ）中の２－（ヒドロキシイミノ）－５－オクチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－オンおよびＴｓＯＨ（７２５ｍｇ、３．８ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃まで加熱し、続いてＮａＯＨ（４６８ｍｇ、１１．７ｍｍｏｌ）を加えた。結果として生じた混合物を８０℃までさらに１５分加熱した。室温まで冷えた後、沈殿物を混合物から除去し、濾液を濃縮ＨＣｌで酸性化した。結果として生じた沈殿物を収集し、シリカゲルフラッシュカラムにより精製して、２－（シアノメチル）－４－安息香酸オクチル（７００ｍｇ、８７．５％の収率）を黄色の固形物として得た。
【１７２８】
工程４：典型的なアミドカップリング（ＨＡＴＵ／ＤＩＥＡ）手順を、化合物１０１－Ｋ（１００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）および２－（シアノメチル）－４－安息香酸オクチル（３９ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）に、前述した方法を利用して適用し、化合物４４９－Ａ（１２０ｍｇ、収率９４％）を白色の固形物として得た。
【１７２９】
工程５：ＥｔＯＨ／H_2O（３．０ｍＬ、ｖ／ｖ＝４／１）中の化合物４４９－Ａ（１２０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の溶液に、アセトアルドキシム（ａｃｅｔａｌｄｏｘｉｍｅ）（２４ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、触媒量のPh_3P（５．４ｍｇ）および$Pd(OAc)_2$（０．５ｍｇ）を加え、混合物をN_2下で８０℃で３時間撹拌した。H_2O（１５ｍＬ）を反応物に加え、混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、化合物４４９－Ｂ（１１０ｍｇ、９０．３％の収率）を黄色の固形物として得、これを次の工程で直接使用した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９６４、$[M+H]^+$＝１１８７．６。
【１７３０】
化合物４４８（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６３０、$[M+H]^+$＝９１１．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ４）δ８．４７（ｂｒｓ、２Ｈ、ＨＣＯＯＨ）、７．５０（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．３５（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８－７．１８（ｍ、４Ｈ）、７．１１（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．８３（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．３７（ｓ、１Ｈ）、５．１１－５．０８（ｍ、１Ｈ）、４．８１－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．２８－４．１９（ｍ、４Ｈ）、４．２２（ｓ、２Ｈ）、３．８７－３．７７（ｍ、２Ｈ）、３．３７－３．３５（ｍ、１Ｈ）、３．２７－３．１０（ｍ、７Ｈ）、２．９４（ｓ、３Ｈ）、２．６９－２．６５（ｍ、２Ｈ）、２．２９－２．２４（ｍ、１Ｈ）、２．１８－２．１２（ｍ、１Ｈ）、１．６７－１．６３（ｍ、２Ｈ）、１．４３－１．２３（ｍ、１３Ｈ）、０．８９（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。
【１７３１】
実施例３４９：化合物４４９の合成
【１７３２】

【化３９８】



【１７３３】

工程１：トルエン（４０ｍＬ）中の５－ブロモイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（２．０ｇ、９．４ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（３．９ｇ、２８．２ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（１．１ｇ、０．９４ｍｍｏｌ）、およびオクチルボロン酸（３．０ｇ、１８．８ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃でN_2下にて２４時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）と加え、これをブライン（１００ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムで精製して、５－オクチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（１．２６ｇ、５４％の収率）を無色の油として得た。

【１７３４】

工程２：ＭｅＯＨ（２２ｍＬ）中の５－オクチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（１．２６ｇ、５．１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＫＯＨ（４３０ｍｇ、７．７ｍｍｏｌ）を室温で加え、混合反応物を撹拌しながら７０℃まで加熱し、同じ温度で６時間撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物を水（２０ｍＬ）で再度溶解し、次いでこれを１Ｍ　ＫＨＳＯ

$_4$溶液によってｐＨ＝４まで酸性化した。結果として生じる沈殿物を収集し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、２－（ヒドロキシメチル）－４－安息香酸オクチル（８５２ｍｇ、６３．１％の収率）を白色の固形物として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９７７、Ｍ＋Na^+＝２８７．９。

【１７３５】

工程３：ＤＣＭ（１８ｍＬ）中の２－（ヒドロキシメチル）－４－安息香酸オクチル（７５２ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）の溶液に、MnO_2（２．６ｇ、３０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で５時間撹拌した。次いで濾液を濃縮して、３－ヒドロキシ－５－オクチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（５６５ｍｇ、７１．７％の収率）を黄色の油として得、これを次の工程で直接使用した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９８２、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６２．９。

【１７３６】

工程４：ＤＭＥ（１１ｍＬ）中の３－ヒドロキシ－５－オクチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（５６５ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）およびジエチル－シアノメチルホスホネート（３８２ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、油中６０％ＮａＨ（１７２ｍｇ、４．３０ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を同じ温度で１時間撹拌した。反応混合物をH_2O（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機質層を濃縮し、Na_2SO_4上で乾燥させ、残留物をＨＰＬＣで精製して、（Ｅ）－２－（２－シアノビニル）－４－安息香酸オクチル（６０ｍｇ、９．８％の収率）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．３８（ｍ、Ｊ＝１６Ｈｚ、１Ｈ）、８．０５（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４－７．３１（ｍ、２Ｈ）、５．７７（ｄ、Ｊ＝１６Ｈｚ、１Ｈ）、２．６７（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、１．６９－１．６６（ｍ、２Ｈ）、１．３０－１．２６（ｍ、１０Ｈ）、０．８７（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【１７３７】

典型的なアミドカップリング（ＨＡＴＵ）手順を、化合物１０１－Ｋ（１５０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）および（Ｅ）－２－（２－シアノビニル）－４－安息香酸オクチル（５６ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）に適用して、化合物４４９－Ａ（１５２ｍｇ、７８％の収率）を白色の固形物として得た。

【１７３８】

ＭｅＯＨ（１２ｍＬ）中の化合物４４９－Ａ（１２２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、１０％Ｐｄ／Ｃ（２２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の溶液を、室温でH_2下で撹拌した。ＬＣＭＳを用いて、ニトリルが過剰還元しないことを確実にするために反応をモニタリングした。ＬＣＭＳが反応の完了を示した後、濾液を濃縮して化合物４４９－Ｂ（１１６ｍｇ、収率９４．９％）を白色の固形物として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．１３９、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１１８３．８。

【１７３９】

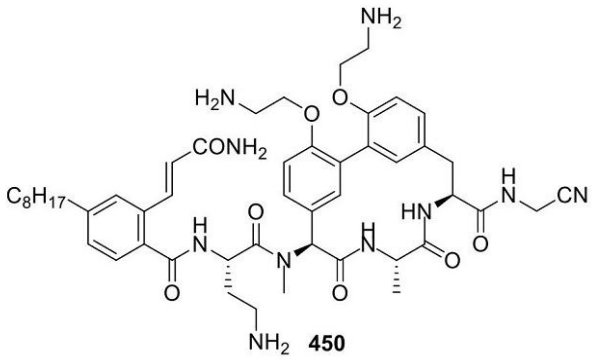
化合物４４９（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６９、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０７．５。

【１７４０】

実施例３５０：化合物４５０の合成

【１７４１】

【化３９９】



【１７４２】

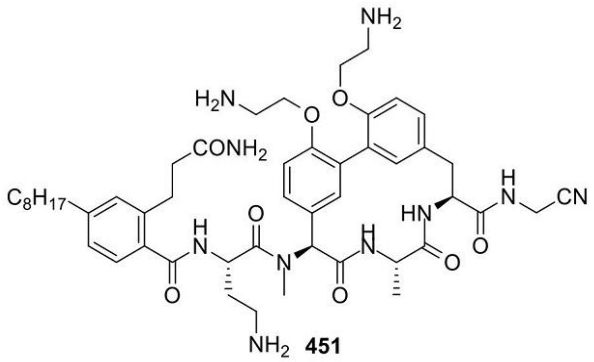
化合物４５０（ギ酸塩）を、実施例３４８（化合物４４８）の類似の方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６４、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２３．５。

【１７４３】

実施例３５１：化合物４５１の合成

【１７４４】

【化４００】



【１７４５】

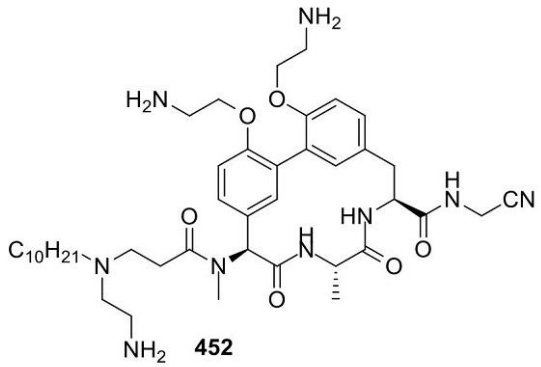
化合物４５１（ギ酸塩）を、実施例３４８（化合物４４８）の類似の方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７７６、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２５．８。

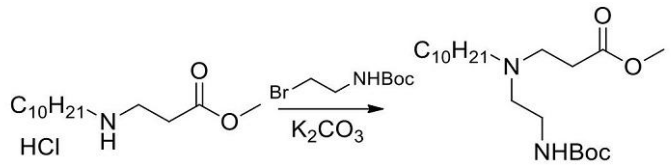
【１７４６】

実施例３５２：化合物４５２の合成

【１７４７】

【化４０１】





【１７４８】

ＤＭＦ（３ｍＬ）中のメチル３－（デシルアミノ）プロパノエート（３８０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（５６０ｍｇ、４．０７ｍｍｏｌ）およびｔ－ブチル２－ブロモエチルカルバメート（３００ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で４８時間撹拌した。反応物をH_2O（３０ｍＬ）と加え、これをＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムで精製して、３－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（デシル）アミノ）プロパノエート（１６６ｍｇ、３１．６％の収率）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８７４、$[M+H]^+$＝３８７．３。

【１７４９】

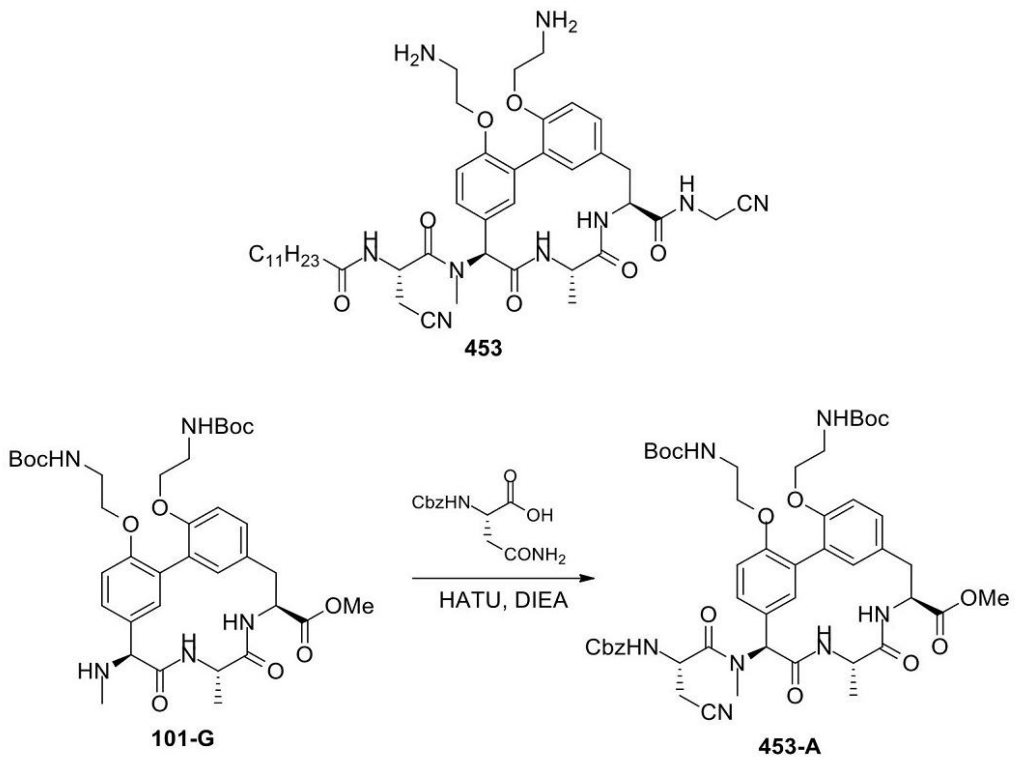
化合物４５２（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７００、$[M+H]^+$＝７９２．５。

【１７５０】

実施例３５３：化合物４５３の合成

【１７５１】

【化４０２】



【１７５２】

ＤＭＦ／ＤＣＭ（２０ｍＬ、ｖ／ｖ＝１：３）中の、化合物１０１－Ｇ（３００ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、Ｃｂｚ－Ａｓｎ－ＯＨ（２２４ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３１９ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）、$MgSO_4$（２５２ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＥＡ（２１７ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を攪拌しながら室温まで温め、２時間撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に取りこみ、これをブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、残留物を分取ＴＬＣで精製して化合物４５３－Ａ（１００ｍｇ、２５．２％の収率）を白色の固形物として得た。カップリング中に、アミドの脱水が生じる。

【１７５３】

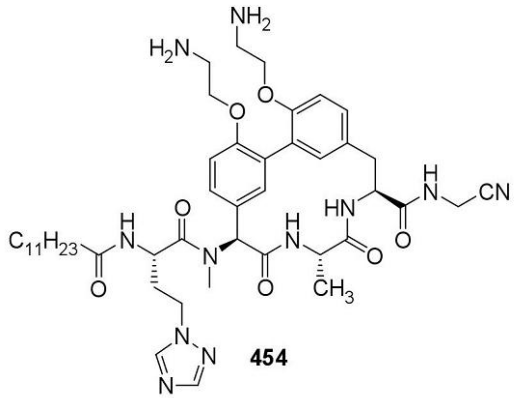
化合物４５３（遊離塩基）を、化合物４５３－Ａから、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６８６、$[M+H]^+$＝８１６．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ４）δ７．２７－７．２４（ｍ、２Ｈ）、７．１４（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．８７（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．７９（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．２１（ｓ、１Ｈ）、５．１８－５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．８３－４．７７（ｍ、２Ｈ）、４．２１－４．１７（ｍ、４Ｈ）、４．１９（ｓ、２Ｈ）、３．１６－３．１３（ｍ、５Ｈ）、２．９３－２．９０（ｍ、２Ｈ）、２．８１（ｓ、３Ｈ）、２．２８－２．２５（ｍ、３Ｈ）、１．６５－１．６１（ｍ、３Ｈ）、１．３３－１．２９（ｍ、１８Ｈ）、０．９０（ｔ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）。

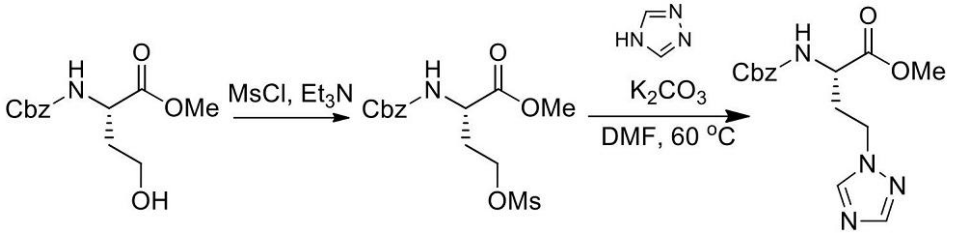
【１７５４】

実施例３５４：化合物４５４の合成

【１７５５】

【化４０３】





【１７５６】

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－ヒドロキシブタノエート（９００ｍｇ、３．４ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（０．９４ｍＬ、６．８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＭｓＣｌ（０．３９ｍＬ、５．１ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応物を撹拌しながら室温まで温め、同じ温度で３時間撹拌した。反応混合物のｐＨを、飽和クエン酸溶液でｐＨ＝５に調整し、これをＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機質層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮し、残留物をＨＰＬＣで精製して、（Ｓ）－メチル２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（メチルスルホニル）オキシ）ブタノエート（５００ｍｇ、４３％の収率）を白色の固形物として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_R$＝０．７８０、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４５．９。

【１７５７】

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（メチルスルホニル）オキシ）ブタノエート（２００ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（１６０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）、１，２，４－トリアゾール（８０．０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）の溶液を、６０℃で１６時間撹拌した。水（１０ｍＬ）を反応物に加え、次いでこれをＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮し、残留物を分取ＴＬＣで精製して、（Ｓ）－メチル２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）ブタノエート（１００ｍｇ、収率５４．２％）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_R$＝０．７２８、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１８．９。

【１７５８】

化合物４５４（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_R$＝０．６７２、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７２．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ４）δ８．５１（ｓ、１Ｈ）、８．４９（ｂｒｓ、２Ｈ、ＨＣＯＯＨ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．２５－７．２２（ｍ、２Ｈ）、７．１７（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．８６（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．７８（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．２９（ｓ、１Ｈ）、４．８０－４．７４（ｍ、３Ｈ）、４．３５（ｔ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、２Ｈ）、４．１８（ｂｒｓ、６Ｈ）、３．１６－３

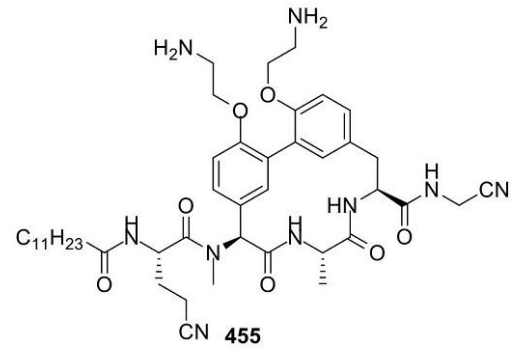
．１３（ｍ、５Ｈ）、２．７１（ｓ、３Ｈ）、２．４０－２．３０（ｍ、２Ｈ）、２．２６（ｔ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．２５－２．１５（ｍ、２Ｈ）、１．６８－１．６４（ｍ、３Ｈ）、１．３４－１．２８（ｍ、１７Ｈ）、０．８９（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

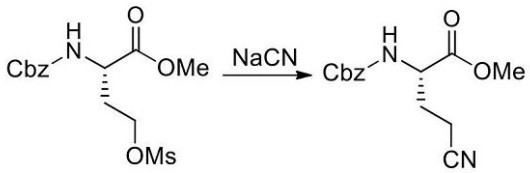
【１７５９】

実施例３５５：化合物４５５の合成

【１７６０】

【化４０４】





【１７６１】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－ヒドロキシブタノエート（４００ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＣＮ（６２ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を撹拌しながら７５℃まで温め、同じ温度で２時間撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）に取りこみ、これをブライン（４０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、残留物をＰｒｅｐ－ＴＬＣで精製して、（Ｓ）－メチル２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－シアノブタノエート（２１０ｍｇ、６５．６％の収率）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７７９、$M+Na^+$＝２９８．９。

【１７６２】

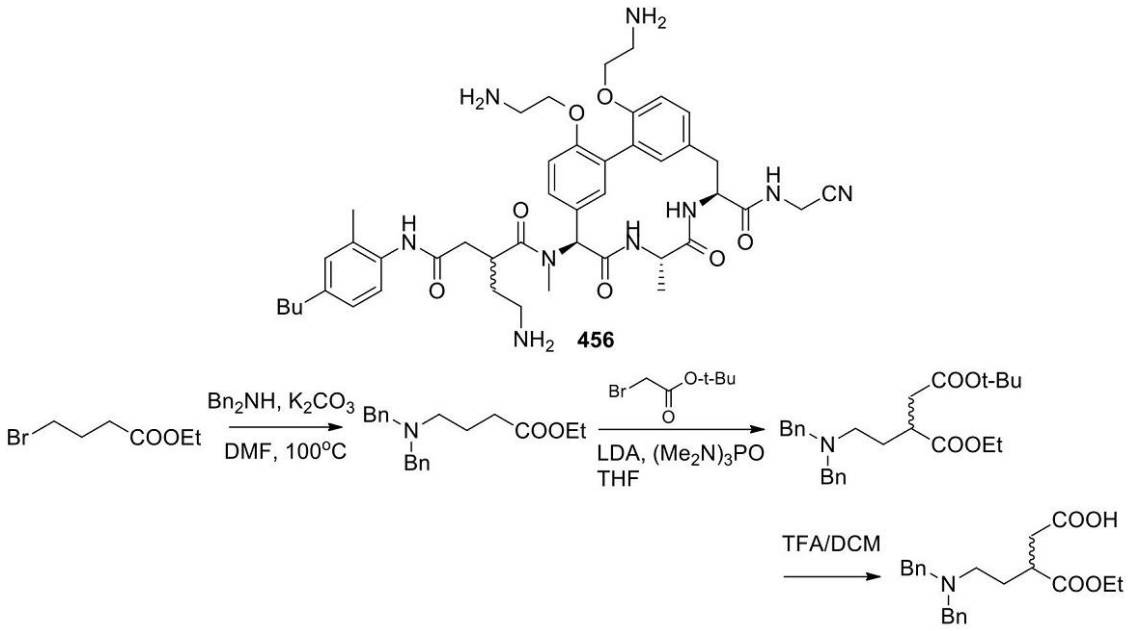
化合物４５５（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８１４、$[M+H]^+$＝８３０．４。

【１７６３】

実施例３５６：化合物４５６の合成

【１７６４】

【化４０５】



【１７６５】

工程１：ＤＭＦ（５ｍＬ）中のＢｎ$_2$ＮＨ（１．０ｇ、５．１ｍｍｏｌ）およびエチル４－ブロモブタノエート（１．０ｇ、５．１ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（３．５ｇ、２５．６ｍｍｏｌ）を室温で加え、混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物にＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を加え、これをブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄した。有機質層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムで精製して、４－（ジベンジルアミノ）ブタノエート（５２０ｍｇ、収率３２．６％）を淡い色の油として得た。

【１７６６】

工程２：ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の４－（ジベンジルアミノ）ブタノエート（４．０ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ中２Ｎ　ＬＤＡ（６．４ｍＬ、１２．８ｍｍｏｌ）を液滴で－７８℃で加え、反応混合物を同じ温度で０．５時間撹拌し、続いてＴＨＦ（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテート（３．０ｇ、１５．４ｍｍｏｌ）およびＨＭＰＡ（２．３ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。結果として生じた混合物を－７８℃で３時間撹拌し、反応物を撹拌しながら室温まで温め、さらに３時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）と加え、飽和ＮＨ４Ｃｌおよびブライン（それぞれ２００ｍＬ）で洗浄した。有機質層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムで精製して、４－ｔｅｒｔ－ブチル１－エチル２－（２－（ジベンジルアミノ）エチル）スクシネート（８００ｍｇ、１４．６％の収率）を淡い色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３６－７．２１（ｍ、１０Ｈ）、４．０５（ｑ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、２Ｈ）、３．６１（ｄ、Ｊ＝１６Ｈｚ、２Ｈ）、３．４７（ｄ、Ｊ＝１６Ｈｚ、２Ｈ）、２．９２－２．８６（ｍ、１Ｈ）、２．４６－２．３９（ｍ、３Ｈ）、２．１７－２．１１（ｍ、１Ｈ）１．９８－１．９０（ｍ、２Ｈ）．１．４２　（ｓ、９Ｈ）、１．１７（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【１７６７】

工程３：ＤＣＭ中のＴＦＡでのｔ－ブチルエステルの標準的な酸性の加水分解により、５－（ジベンジルアミノ）－３－（エトキシカルボニル）ペンタン酸を得た。

【１７６８】

化合物４５６（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して、ジアステレオマーの混合物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_R$＝０．７１９、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２６．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ４）δ７．３９－７．２１（ｍ、３Ｈ）、７．１４－７．０３（ｍ、４Ｈ）、６．８９（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．８３（

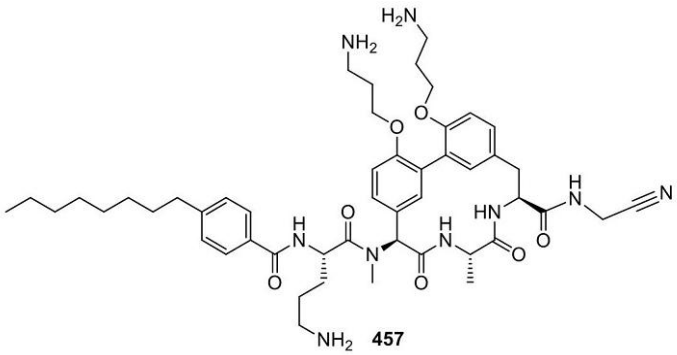
ｂｒｓ、１Ｈ）、６．３４（ｓ、１Ｈ）、４．２５－４．１９（ｍ、４Ｈ）、４．２１（ｓ、２Ｈ）、３．２１－２．９７（ｍ、９Ｈ）、２．８４（ｓ、３Ｈ）、２．７４－２．７０（ｍ、１Ｈ）、２．６３－２．５９（ｍ、２Ｈ）、２．２３（ｓ、３Ｈ）、２．１０－１．９８（ｍ、２Ｈ）、１．６５－１．５７（ｍ、２Ｈ）、１．６３－１．３５（ｍ、６Ｈ）、１．２２－１．１７（ｍ、１Ｈ）、０．９６（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【１７６９】

実施例３５７：化合物４５７の合成

【１７７０】

【化４０６】



【１７７１】

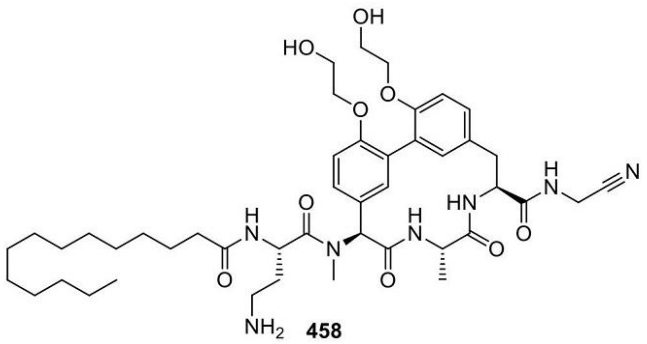
化合物４５７（ギ酸塩）を、フェノールアルキル化（ｐｈｅｎｏｌ　ａｌｋｙｌａｔｉｏｎ）工程においてｔｅｒｔ－ブチル（３－ブロモプロピル）カルバミン酸塩を使用して前述の方法を利用して製造した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．７７２分／１．５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９６．６。

【１７７２】

実施例３５８：化合物４５８の合成

【１７７３】

【化４０７】



【１７７４】

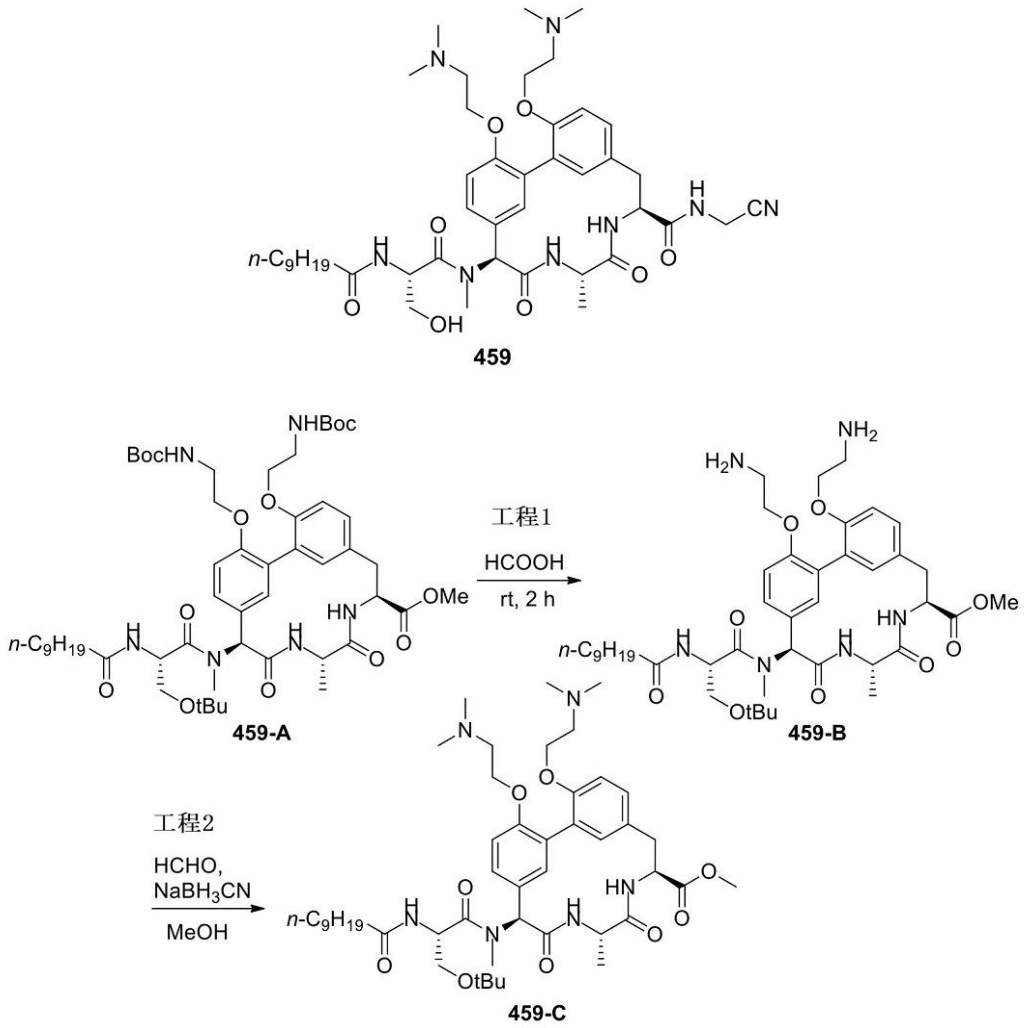
化合物４５８（ギ酸塩）を、フェノールアルキル化工程において（２－ブロモエトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを使用して、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．７２３分／１．５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８５０．８。

【１７７５】

実施例３５９：化合物４５９の合成

【１７７６】

【化４０８】



【１７７７】

化合物４５９－Ａを、実施例７における方法を利用して調製した。

【１７７８】

工程１：化合物４５９－Ａ（７０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）をギ酸の一般法に従って処理して、化合物４５９－Ｂ（４０ｍｇ、収率６７．４％）を白色の固形物として得た。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６７８、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８１１．２。

【１７７９】

工程２：ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の化合物４５９－Ｂ（４０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）およびＨＣＨＯ（２８ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）の撹拌された溶液に、Et_3N（１４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ３ＣＮ（５９ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。揮発性物質を除去し、次いで、残留物を分取ＴＬＣで精製して化合物４５９－Ｃ（２０ｍｇ、４９．４％の収率）を淡黄色の固形物として得た。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８０６、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６７．９。

【１７８０】

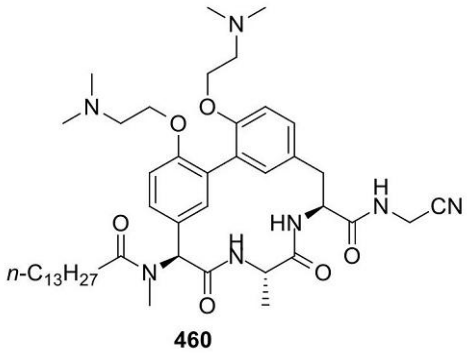
化合物４５９－Ｃから出発して、化合物４５９（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）における方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６３９、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８３５．３。

【１７８１】

実施例３６０：化合物４６０の合成

【１７８２】

【化４０９】



460

【１７８３】

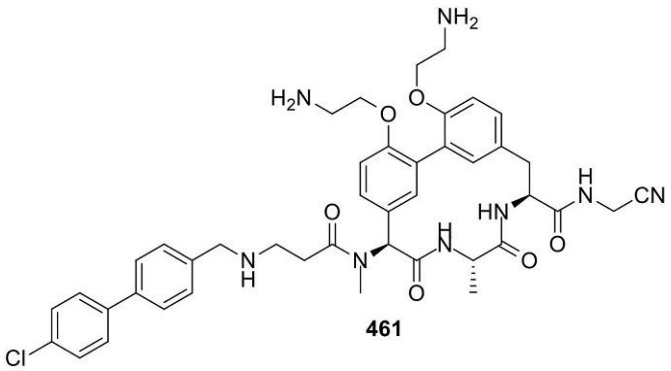
化合物４６０（ギ酸塩）を、実施例３５９（化合物４５９）における方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２８、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８０４．４。

【１７８４】

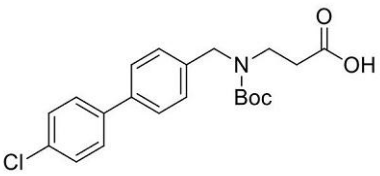
実施例３６１：化合物４６１の合成

【１７８５】

【化４１０】



461



【１７８６】

３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（（４’－クロロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）アミノ）プロパン酸を、３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（デシル）アミノ）プロパン酸（実施例６）と同様のやり方で得た。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０１５、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１２．１。

【１７８７】

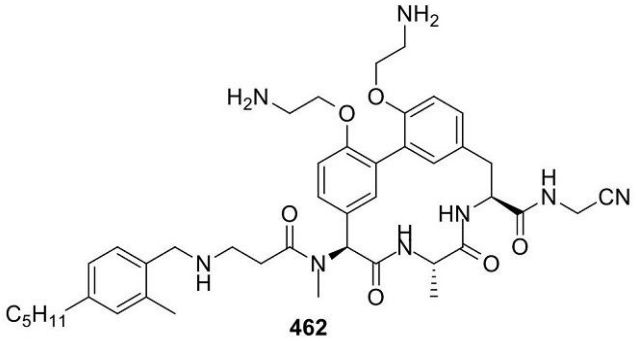
化合物４６１（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５８６、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８０９．３。

【１７８８】

実施例３６２：化合物４６２の合成

【１７８９】

【化４１１】



462

【１７９０】

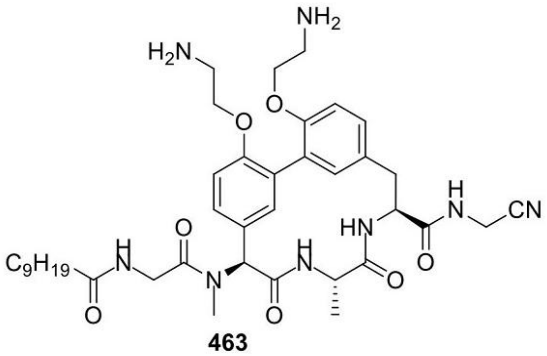
化合物４６２（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４７、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７８３．８。

【１７９１】

実施例３６３：化合物４６３の合成

【１７９２】

【化４１２】



463

【１７９３】

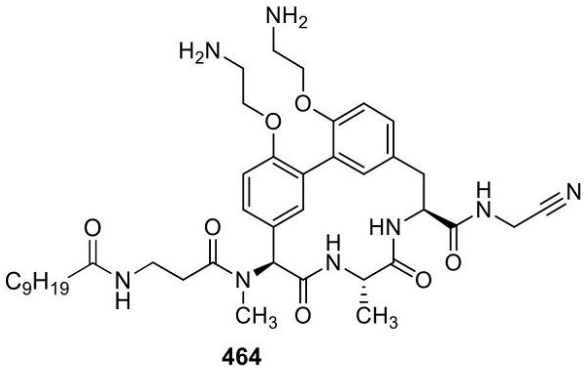
化合物４６３（ギ酸塩）を、２－デカンアミド酢酸（２－ｄｅｃａｎａｍｉｄｏａｃｅｔｉｃ　ａｃｉｄ）から、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６０１、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７４９．５。

【１７９４】

実施例３６４：化合物４６４の合成

【１７９５】

【化４１３】



464

【１７９６】

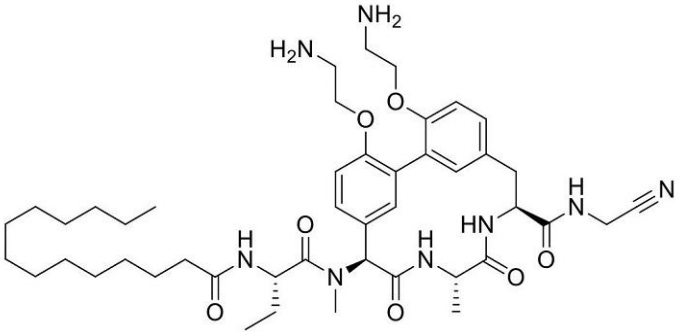
化合物４６４（ギ酸塩）を、３－デカンアミド酢酸（３－ｄｅｃａｎａｍｉｄｏａｃｅｔｉｃ　ａｃｉｄ）から、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６１９、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７６３．３。

【１７９７】

実施例３６５：化合物４６５の合成

【１７９８】

【化４１４】



465

【１７９９】

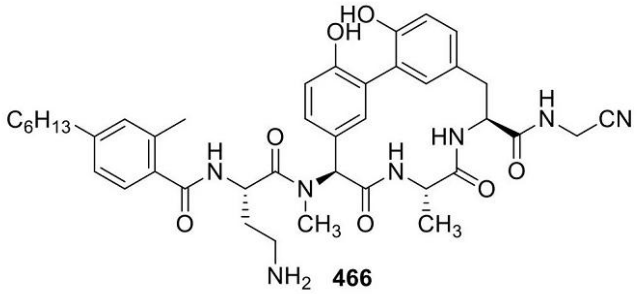
化合物４６５（ギ酸塩）を、（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ブタン酸から、前述した方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．８６４分／１．５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８３３．４。

【１８００】

実施例３６６：化合物４６６の合成

【１８０１】

【化４１５】



466

【１８０２】

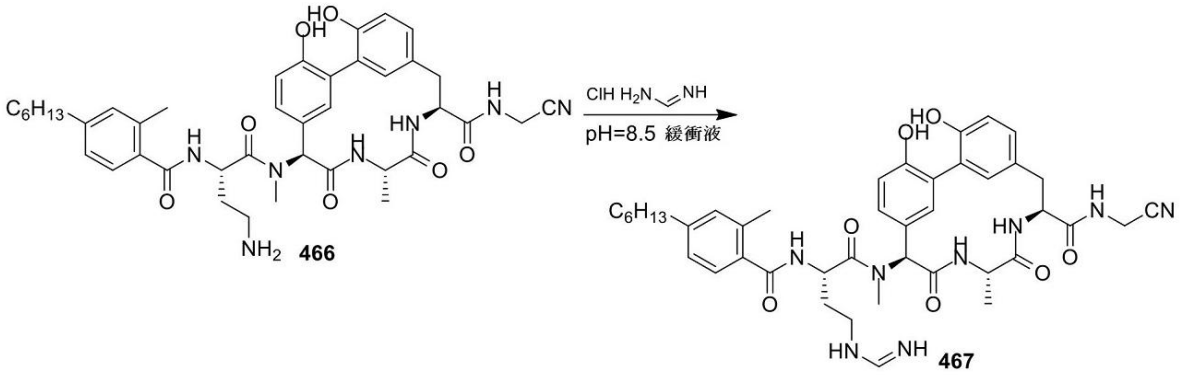
化合物４６６（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８３５、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７５４．５。

【１８０３】

実施例３６７：化合物４６７の合成

【１８０４】

【化４１６】



【１８０５】

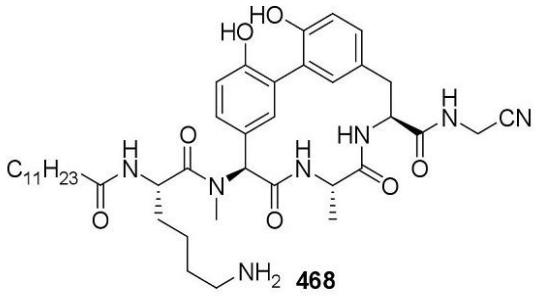
１Ｎ　ＮａＨ$_2$ＰＯ$_3$および１Ｎ　Ｎａ$_2$ＨＰＯ$_3$を含有するｐＨ＝７緩衝液中の、化合物４６６（２０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の撹拌された溶液に、１Ｎ　ＮａＯＨ溶液を液滴でｐＨ＝８．５になるまで加え、続いてイミド－ホルムアミド塩酸塩（４３ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を追加した。結果として生じた混合物を０℃で２時間撹拌した。ＭｅＯＨ（２ｍＬ）を反応混合物に加えた。濾過後、濾液を濃縮し、残留物をＨＰＬＣで精製して、化合物４６７（１．６ｍｇ、７．７％の収率）を白色の固形物として得た。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_R$＝０．８３８、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７８１．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ４）δ８．５５（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．８６（ｓ、１Ｈ）、７．３６－７．２９（ｍ、１Ｈ）、７．１３－６．９３（ｍ、６Ｈ）、６．９２－６．８６（ｍ、１Ｈ）、６．８５－６．７９（ｍ、１Ｈ）、６．４０（ｓ、１Ｈ）、５．１６－５．０８（ｍ、１Ｈ）、４．７９－４．７４（ｍ、２Ｈ）、４．１９（ｓ、２Ｈ）、３．５２－３．４１（ｍ、３Ｈ）、３．１８－３．００（ｍ、２Ｈ）、２．９２（ｓ、３Ｈ）、２．６２－２．５０（ｍ、２Ｈ）、２．３８（ｓ、３Ｈ）、２．２９－２．０７（ｍ、２Ｈ）、１．６５－１．５０（ｍ、２Ｈ）、１．４０－１．２１（ｍ、９Ｈ）、０．９０（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【１８０６】

実施例３６８：化合物４６８の合成

【１８０７】

【化４１７】



【１８０８】

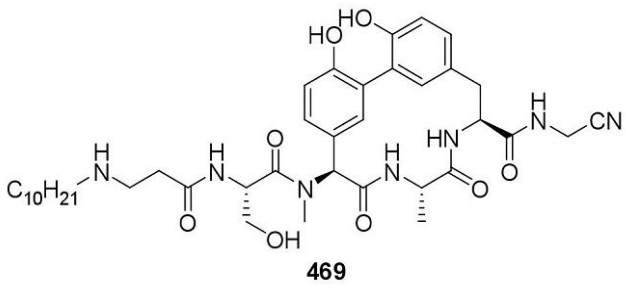
化合物４６８（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_R$＝０．８４２、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７６２．４。

【１８０９】

実施例３６９：化合物４６９の合成

【１８１０】

【化４１８】



469

【１８１１】

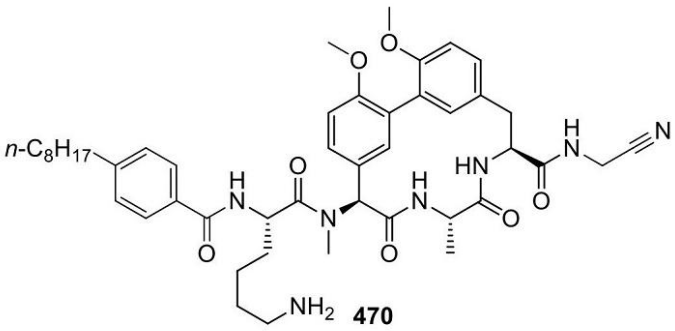
化合物４６９（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６７１、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７５０．２。

【１８１２】

実施例３７０：化合物４７０の合成

【１８１３】

【化４１９】



470

【１８１４】

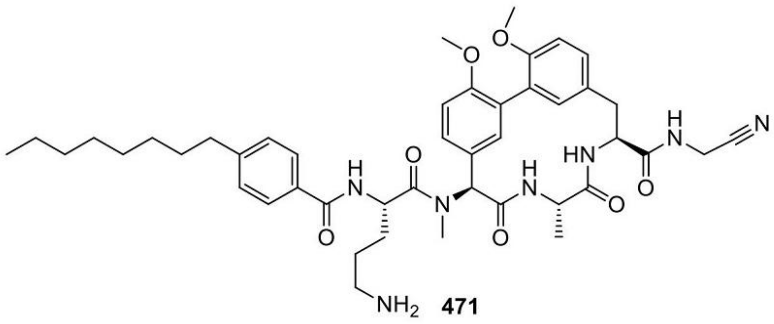
化合物４７０（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．９０５分／１．５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２５．０。

【１８１５】

実施例３７１：化合物４７１の合成

【１８１６】

【化４２０】



471

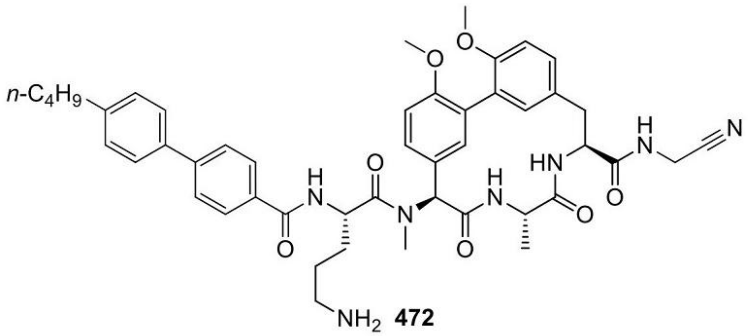
【１８１７】

化合物４７１（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．９０５分／１．５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８１０．５。

【１８１８】

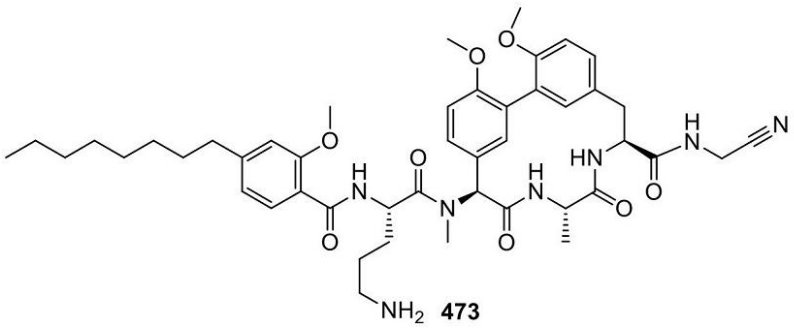
実施例３７２：化合物４７２の合成

【１８１９】
【化４２１】



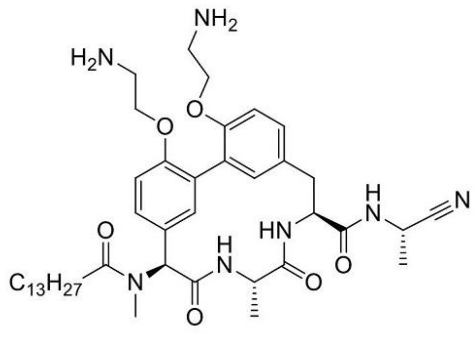
472

【１８２０】
化合物４７２（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．８７６分／１．５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８３１．６。
【１８２１】
実施例３７３：化合物４７３の合成
【１８２２】
【化４２２】



473

【１８２３】
化合物４７３（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．８９５分／１．５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８４０．６。
【１８２４】
実施例３７４：化合物４７４の合成
【１８２５】
【化４２３】



474

【１８２６】

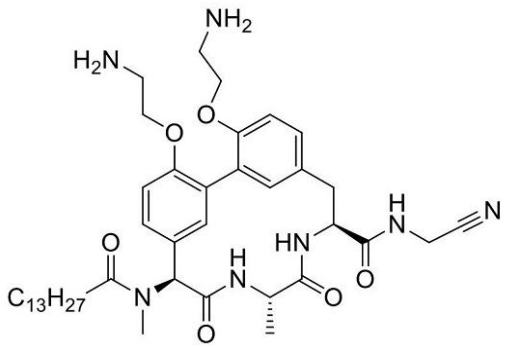
化合物４７４（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．８３８分／１．５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７６２．５。

【１８２７】

実施例３７５：化合物４７５の合成

【１８２８】

【化４２４】



475

【１８２９】

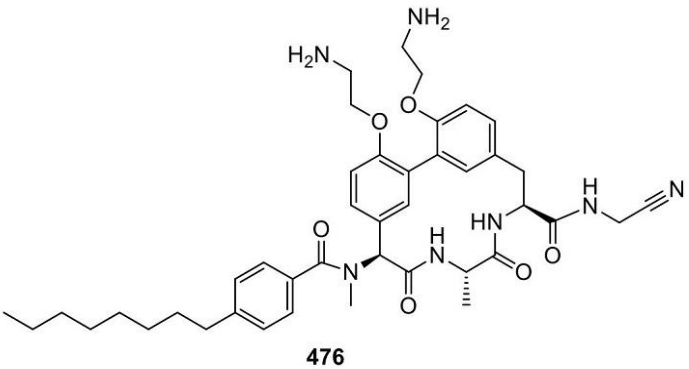
化合物４７５（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．８４８分／１．５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７４８．５。

【１８３０】

実施例３７６：化合物４７６の合成

【１８３１】

【化４２５】



476

【１８３２】

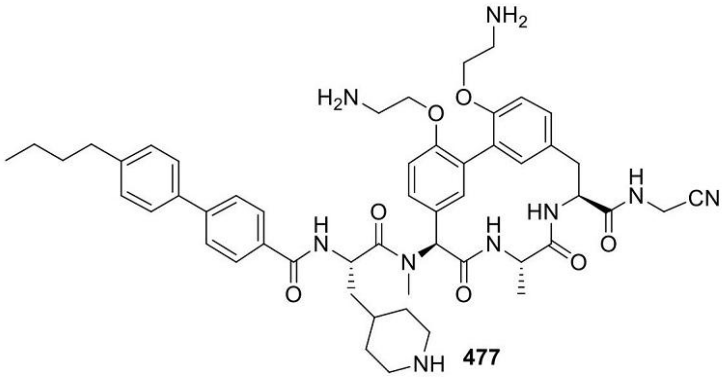
化合物４７６（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．８２１分／１．５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７５４．５。

【１８３３】

実施例３７７：化合物４７７の合成

【１８３４】

【化４２６】



【１８３５】

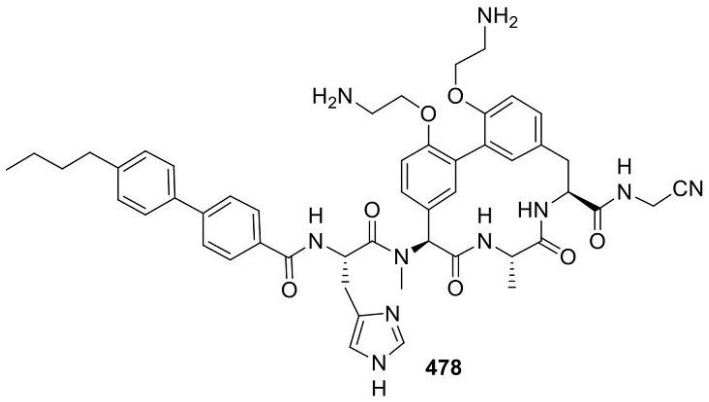
化合物４７７（ギ酸塩）を、（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）プロパン酸から、前述した方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１８３６】

実施例３７８：化合物４７８の合成

【１８３７】

【化４２７】



【１８３８】

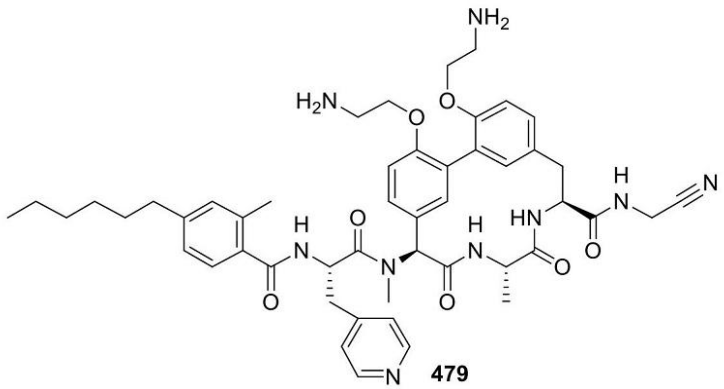
化合物４７８（ギ酸塩）を、（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾル－４－イル）プロパン酸から、前述した方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１８３９】

実施例３７９：化合物４７９の合成

【１８４０】

【化４２８】



【１８４１】

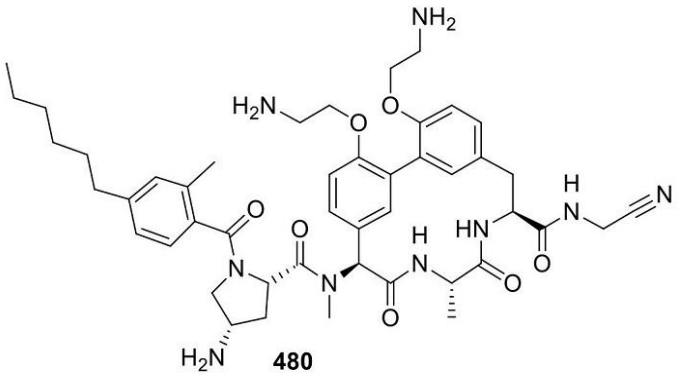
化合物４７９（ギ酸塩）を、（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（ピリジン－４－イル）プロパン酸から、前述した方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝８８８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１８４２】

実施例３８０：化合物４８０の合成

【１８４３】

【化４２９】



【１８４４】

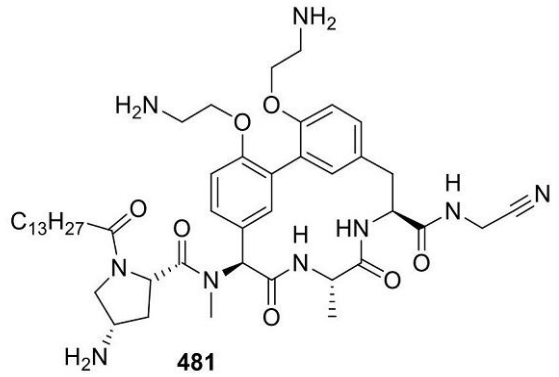
化合物４８０（ギ酸塩）を、（２Ｓ，４Ｓ）－１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピロリジン－２－カルボン酸から、前述した方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝８５２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１８４５】

実施例３８１：化合物４８１の合成

【１８４６】

【化４３０】



481

【１８４７】

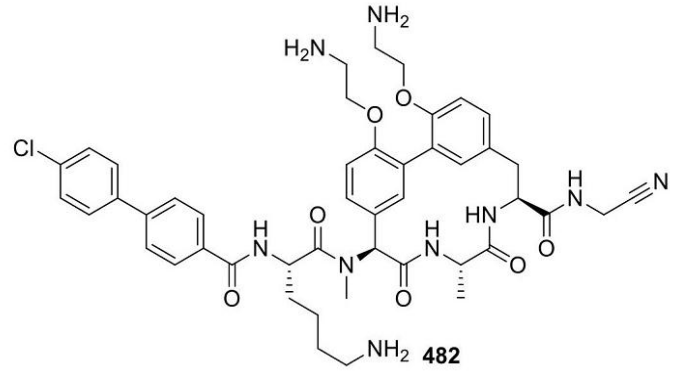
化合物４８１（ギ酸塩）を、（２Ｓ，４Ｓ）－１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピロリジン－２－カルボン酸から、前述した方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝８６０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１８４８】

実施例３８２：化合物４８２の合成

【１８４９】

【化４３１】



482

【１８５０】

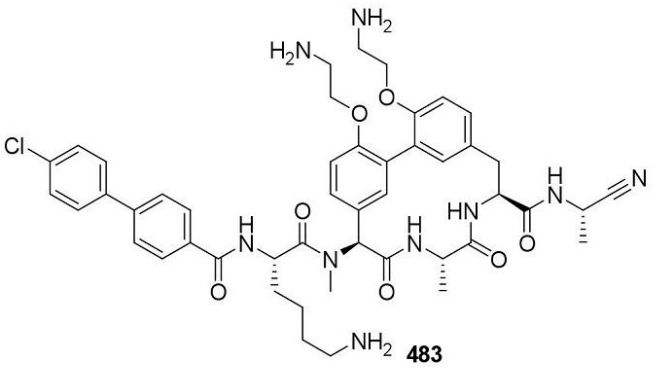
化合物４８２（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８８０．４。

【１８５１】

実施例３８３：化合物４８３の合成

【１８５２】

【化４３２】



483

【１８５３】

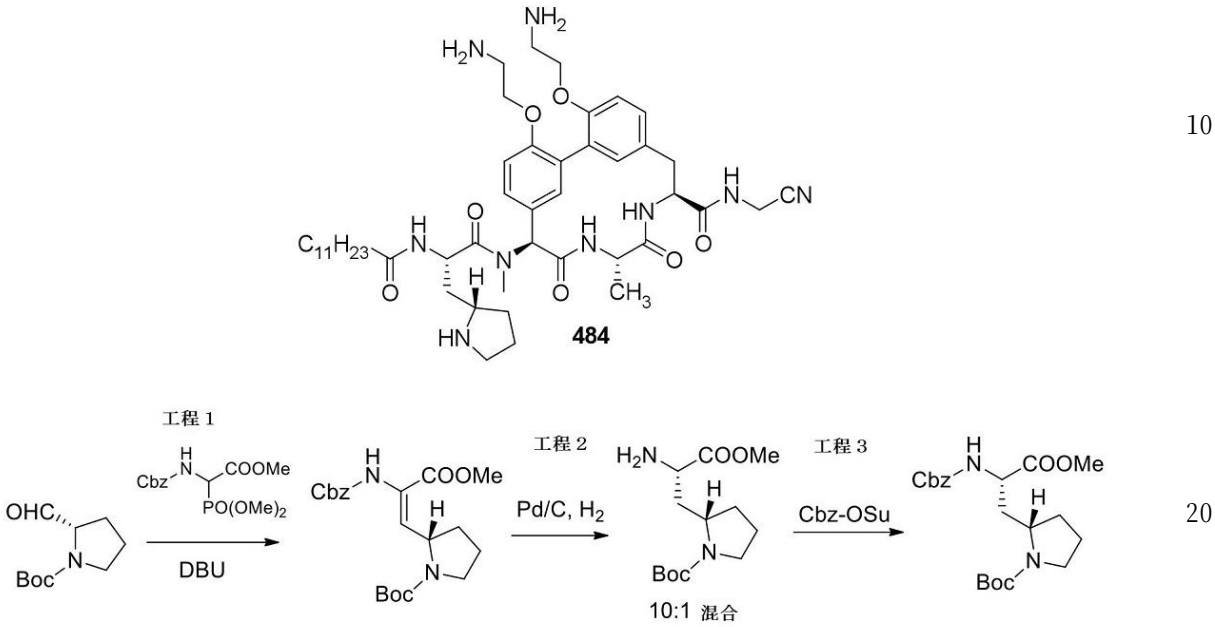
化合物４８３（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８９４．４。

【１８５４】

実施例３８４：化合物４８４の合成

【１８５５】

【化４３３】



【１８５６】

ＤＣＭ（５ｍＬ）中のメチル２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－（ジメトキシホスホリル）酢酸塩（１．０ｇ、３．０ｍｍｏｌ）およびＤＢＵ（０．３５ｍＬ）の溶液を０℃で２０分間撹拌し、続いてＤＣＭ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－ホルミルピロリジン－１－カルボン酸塩（５００ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。次いで、結果として生じる混合物を撹拌しながら室温まで温め、同じ温度で２０時間撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムで精製して、（Ｓ，Ｅ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－メトキシ－３－オキソプロプ－１－エン－１－イル）ピロリジン－１－カルボン酸塩（７００ｍｇ、６９％の収率）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８０１、Ｍ＋Ｎａ$^{+}$＝４２７．０。

【１８５７】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の（Ｓ，Ｅ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－メトキシ－３－オキソプロプ－１－エン－１－イル）ピロリジン－１－カルボン酸塩（５００ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）および１０％Ｐｄ／Ｃ（１３２ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間、H_2（１５ｐｓｉ）下で撹拌した。濾液を濃縮し、残留物をＨＰＬＣ（１０ｍＭのNH_4HCO_3－ＡＣＮ、３０％－５０％）により精製して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－メトキシ－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－カルボン酸塩（２００ｍｇ、６０％の収率）を白色の固形物として得た。光学純℃をＳＦＣによって確認した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６３９、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２７２．９。

【１８５８】

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－メトキシ－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－カルボン酸塩（９００ｍｇ、３．３ｍｍｏｌ）の溶液に、Et_3N（５０１ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を加え、続いてＤＣＭ（２５ｍＬ）中のＣｂｚ－ＯＳｕ（８２０ｍｇ、３．３

ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。次いで、結果として生じた混合物を室温で１６時間撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムで精製して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－メトキシ－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－カルボン酸塩（９００ｍｇ、６７％の収率）を無色の油として得た。

【１８５９】

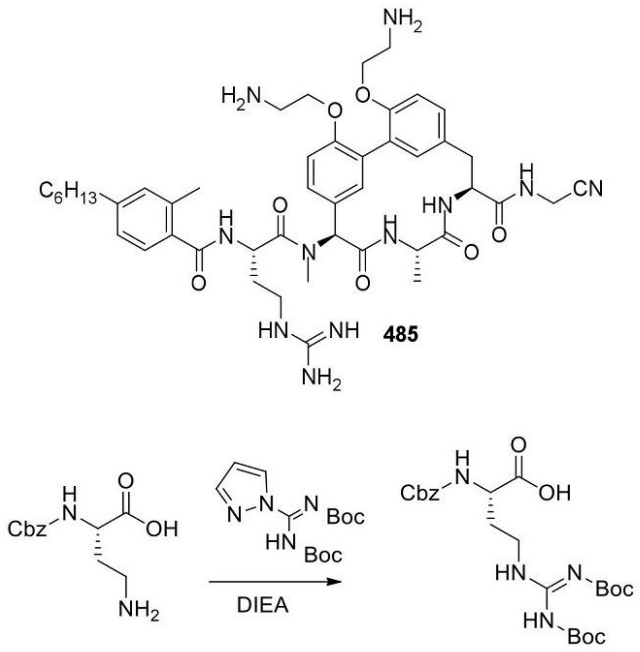
化合物４８４（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７８０、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６０．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ４）δ８．５０（ｂｒｓ、３Ｈ、ＨＣＯＯＨ）、７．３３－７．２３（ｍ、２Ｈ）、７．１８（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１１（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９３（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．７９（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．２８（ｓ、１Ｈ）、４．３５－４．１４（ｍ、４Ｈ）、４．２１（ｓ、２Ｈ）、３．６３－３．４８（ｍ、１Ｈ）、３．２６－３．０４（ｍ、５Ｈ）、２．８５（ｓ、３Ｈ）、２．４０－１．９４（ｍ、８Ｈ）、１．８６－１．５６（ｍ、４Ｈ）、１．４７－１．１９（ｍ、２０Ｈ）、０．９２（ｔ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）。

【１８６０】

実施例３８５：化合物４８５の合成

【１８６１】

【化４３４】



【１８６２】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－４－アミノ－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ブタン酸（２００ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）の撹拌された溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチレン）カルバミン酸塩（４９２ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（２０５ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３時間撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムで精製して、（Ｓ）－２－（（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（２，３－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジノ）ブタン酸（２２０ｍｇ、５６．１％の収率）を白色の固形物として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８９４、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９５．１。

【１８６３】

化合物４８５（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９

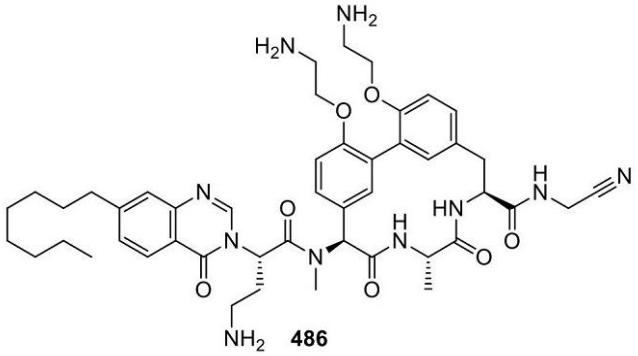
５ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．７５７、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８８２．４。

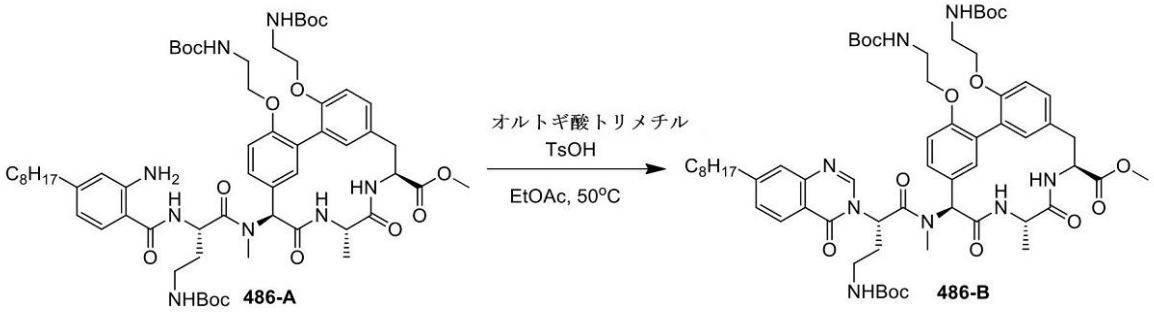
【１８６４】

実施例３８６：化合物４８６の合成

【１８６５】

【化４３５】





【１８６６】

化合物４８６－Ａは化合物２２３（実施例１２９）の調製における中間体である。

【１８６７】

酢酸エチル（５ｍＬ）中の化合物４８６－Ａ（１００．０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、オルトギ酸トリエチル（１４．２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、およびｐ－トルエンスルホン酸（１．５ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）の混合物を５０℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、分取ＴＬＣ（ジクロロメタン中７％メタノール、Ｒｆ＝０．５）により精製して、化合物４８６－Ａ（７０ｍｇ、６９．４％の収率）を白色の固形物として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝１．１３９分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１１５６．０。

【１８６８】

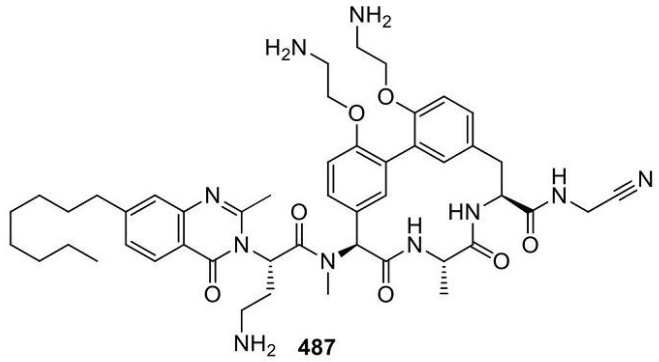
化合物４８６（ギ酸塩）を、実施例７（化合物１０１）における方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．７５９分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８７９．９。

【１８６９】

実施例３８７：化合物４８７の合成

【１８７０】

【化４３６】



487

【１８７１】

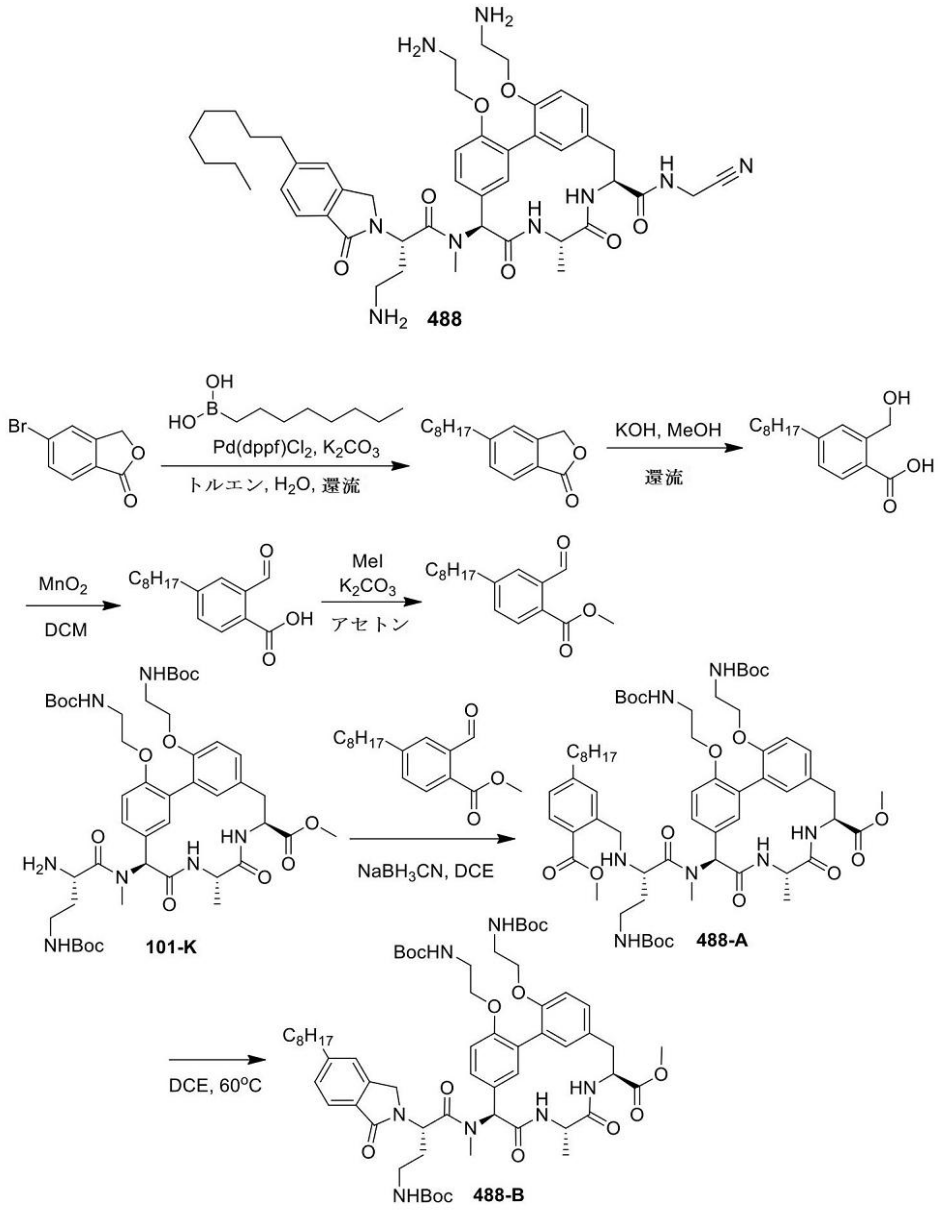
化合物４８７（ギ酸塩）を、オルト酢酸トリエチルを環化工程で用いること以外は、実施例３８６（化合物４８６）における方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９３．５。

【１８７２】

実施例３８８：化合物４８８の合成

【１８７３】

【化４３７】



【１８７４】

メタノール（８．５ｍＬ）および水（１．５ｍＬ）中の５－オクチル－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン（２００．０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化カリウム（６８．３３ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で３時間撹拌し、濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中に取りこみ、水（２０ｍＬ×２）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮して、粗製の２－（ヒドロキシメチル）－４－オクチル－安息香酸（２００ｍｇ、９３．２％の収率）を白色の固形物として得た。

【１８７５】

ジクロロメタン（５ｍＬ）中の２－（ヒドロキシメチル）－４－オクチル－安息香酸（１８９．９ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、二酸化マンガン（１８７．４ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で１６時間撹拌し濾過した。濾液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中５％メタノール、Ｒｆ＝０．４）により精製して、２－ホルミル－４－オクチル－安息香酸（１５０ｍｇ、７９．６％の収率）を白色の固形物として得た。

【１８７６】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の、２－ホルミル－４－オクチル－安息香酸（１００．０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、ヨードメタン（１０８．２ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）、および炭酸カリウム（１５８．１ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）を、２０℃で１６時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ×２）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中１０％酢酸エチル、Ｒｆ＝０．５）により精製して、メチル２－ホルミル－４－オクチル－安息香酸塩（１００ｍｇ、９４．９％の収率）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ１０．６５（ｓ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７５（ｓ、１Ｈ）、７．４６－７．４３（ｍ、１Ｈ）、３．９７（ｓ、３Ｈ）、２．７０（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、１．６６－１．６０（ｍ、２Ｈ）、１．３０－１．２４（ｍ、１０Ｈ）、０．８８（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【１８７７】

メタノール（１０ｍＬ）中の化合物１０１－Ｋ（１００．０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、メチル２－ホルミル－４－オクチル－安息香酸（６０．４７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）および酢酸（０．３０ｍＬ）の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（８．３ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を２０℃で６時間撹拌し、濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中に取り込み、水（２０ｍＬ×２）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮した。粗製物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中６６％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．４）により精製して、化合物４８８－Ａ（１００ｍｇ、７７．８％の収率）を白色の固形物として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８８８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１１７４．６。

【１８７８】

１，２－ジクロロエタン（５ｍＬ）中の化合物４８８－Ａ（１００．０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の溶液を６０℃で１６時間撹拌し、濃縮して、粗製の化合物４８８－Ｂ（９９ｍｇ）を白色の固形物として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０１５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１１６４．９。

【１８７９】

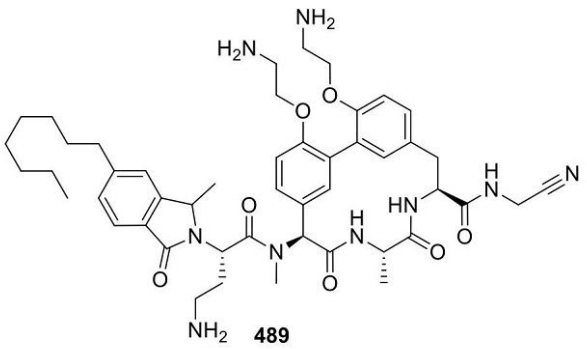
化合物４８８（ギ酸塩）を前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６３３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６６．５。

【１８８０】

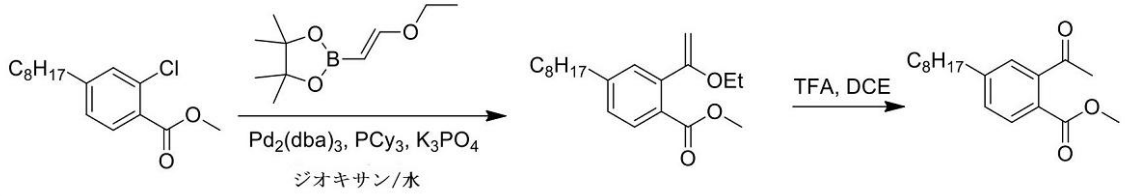
実施例３８９：化合物４８９の合成

【１８８１】

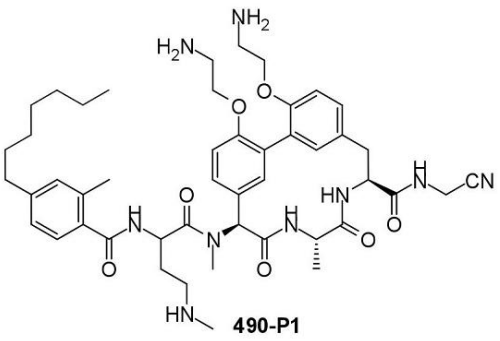
【化４３８】

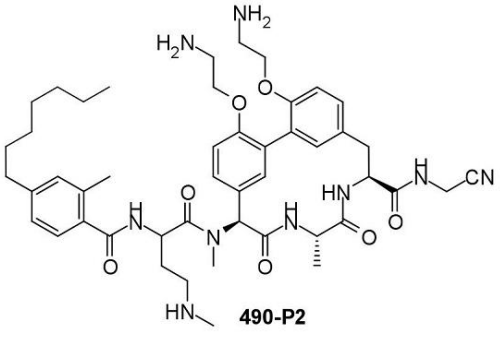


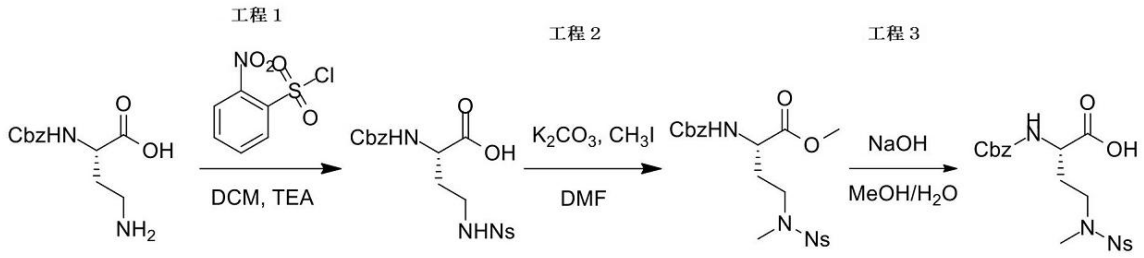
489



【１８８２】
工程１：１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中の、メチル２－クロロ－４－オクチル－安息香酸塩（１６０．０ｍｇ，０．５７ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４７．６ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（５１．８ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、（Ｅ）－１－エトキシエテン－２－ボロン酸ピナコールエステル（１２３．３ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）およびリン酸三カリウム（２４０．２ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で１６時間撹拌し、濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中に取り込み、水（２０ｍＬ×２）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％酢酸エチル、Ｒｆ＝０．７）により精製して、メチル２－（１－エトキシビニル）－４－オクチルベンゾエート（１５０ｍｇ、収率８３．３％）を、予想される位置異性体の代わりに、黄色の油として推定されるように得た。
【１８８３】
工程２：ジクロロメタン（５ｍＬ）中のメチル２－（１－エトキシビニル）－４－オクチルベンゾエート（１５０．０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．２１ｍＬ、２．８３ｍｍｏｌ）を加え、２０℃で２時間撹拌し、濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）の中で取り込み、水（１０ｍＬ×２）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄され、$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮して、粗製のメチル２－アセチル－４－オクチルベンゾエート（１３０ｍｇ、９５％の収率）を黄色の油として得た。
【１８８４】
化合物４８９（ギ酸塩）を、実施例３８８（化合物４８８）における方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６７６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０２．５。
【１８８５】
実施例３９０：化合物４９０－Ｐ１および化合物４９０－Ｐ２の合成
【１８８６】
【化４３９】







【１８８７】
工程１：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）中の（Ｓ）－４－アミノ－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ブタン酸の溶液に、２－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（０．４６ｍＬ、２３．７８ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（４．４２ｍＬ、３１．７１ｍｍｏｌ）を液滴で加えた。反応混合物を２５℃で１２時間撹拌し濾

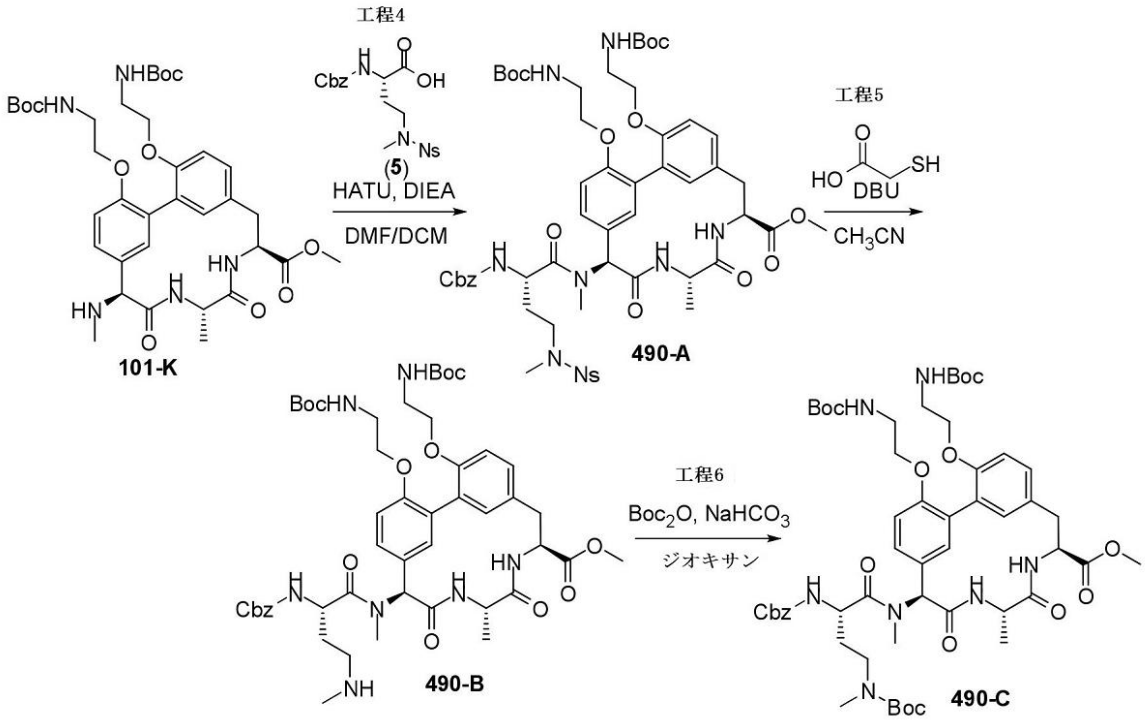
過した。濾液に、水（５０ｍＬ）を加え、結果として生じる沈殿物を収集して、（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（２－ニトロフェニルスルホンアミド）ブタン酸を白色の固形物として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．７９０分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３７．０。

【１８８８】

工程２：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（２－ニトロフェニルスルホンアミド）ブタン酸の溶液に、ヨードメタン（４．５９ｍＬ、７３．４３ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（７５８．３ｍｇ、５．４９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で１４時間撹拌し、H_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層を、水（３０ｍＬ×４）およびブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮した。残留物は、フラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．３）によって精製し、（Ｓ）－メチル２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（Ｎ－メチル－２－ニトロフェニルスルホンアミド）ブタノエートを黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．８１３分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４６６．１。

【１８８９】

【化４４０】



【１８９０】

工程３および４：（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（Ｎ－メチル－２－ニトロフェニルスルホンアミド）ブタン酸の標準的なＮａＯＨ加水分解し、続いて、標準的なＨＡＴＵカップリング（実施例５）して、化合物３９０－Ａを得た。

【１８９１】

工程５：アセトニトリル（３ｍＬ）中の化合物４９０－Ａ（２２０．０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、チオグリコール酸（０．０９ｍＬ、１．２７ｍｍｏｌ）およびＤＢＵ（０．２９ｍＬ、１．９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２５℃で４時間撹拌し、H_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機質層を、$NaHCO_3$飽和水溶液（４０ｍＬ×２）で洗浄し、水（４０ｍＬ×２）およびブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取

ＴＬＣ（ジクロロメタン中１０％メタノール、Ｒｆ＝０．４）により精製して、化合物４９０－Ｂ（１７０ｍｇ、９２．１％の収率）を黄色の固形物として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．７２０分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９６２．５。

【１８９２】

工程６：標準的なＢｏｃ条件により化合物４９０Ｃを得た。

【１８９３】

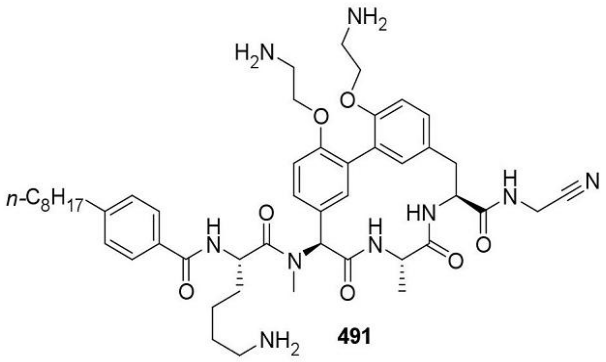
化合物４９０－Ｐ１および化合物４９０－Ｐ２（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製し、逆相ＨＰＬＣによって純粋なジアステレオマーとして分離した。化合物４９０－Ｐ１についてのデータ：ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．６４２分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８６８．６。化合物４９０－Ｐ２についてのデータ：ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．６５８分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８６８．６。

【１８９４】

実施例３９１：化合物４９１の合成

【１８９５】

【化４４１】



【１８９６】

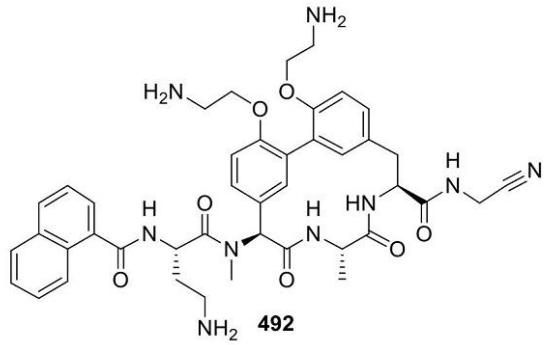
化合物４９１（ギ酸塩）を、安息香酸オクチルを用いて、前述した方法を利用して白色の固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．７５６分／１．５分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８８２．５。

【１８９７】

実施例３９２：化合物４９２の合成

【１８９８】

【化４４２】



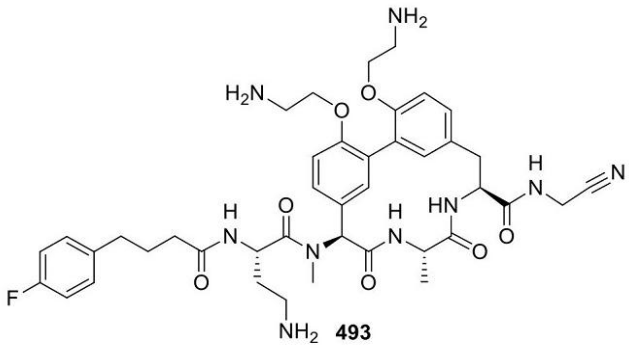
【１８９９】

化合物４９２（ギ酸塩）を前述した方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝７９２（Ｍ＋Ｈ）。

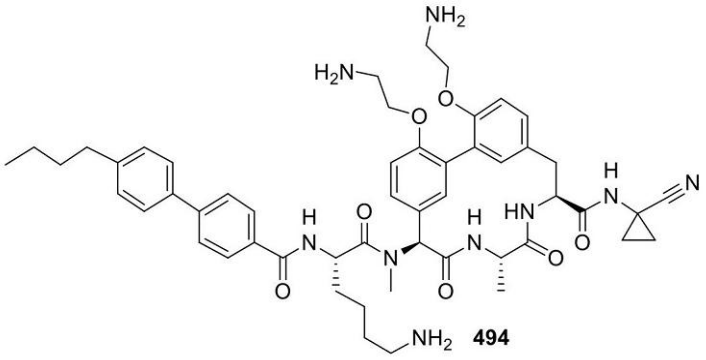
【１９００】

実施例３９３：化合物４９３の合成

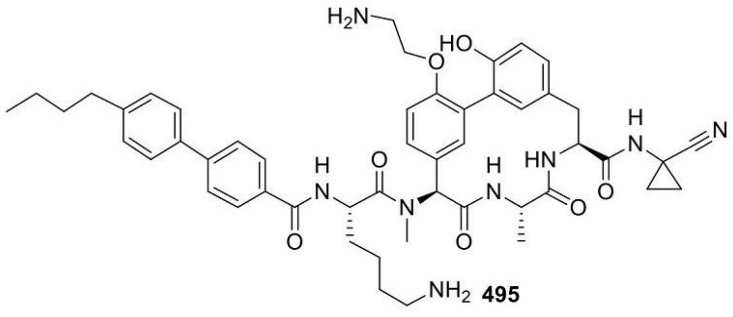
【１９０１】
【化４４３】



【１９０２】
化合物４９３（ギ酸塩）を前述した方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝８０２（Ｍ＋Ｈ）。
【１９０３】
実施例３９４：化合物４９４の合成
【１９０４】
【化４４４】



【１９０５】
化合物４９４（ギ酸塩）を、１－アミノシクロプロパンカルボニトリル塩酸塩から、前述した方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９２８（Ｍ＋Ｈ）。
【１９０６】
実施例３９５：化合物４９５の合成
【１９０７】
【化４４５】



【１９０８】
化合物４９５（ギ酸塩）を、１－アミノシクロプロパンカルボニトリル塩酸塩から、前

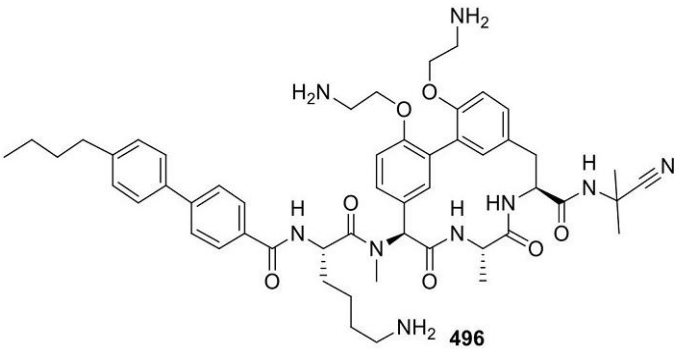
述した方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝８８５　（Ｍ＋Ｈ）。

【１９０９】

実施例３９６：化合物４９６の合成

【１９１０】

【化４４６】



【１９１１】

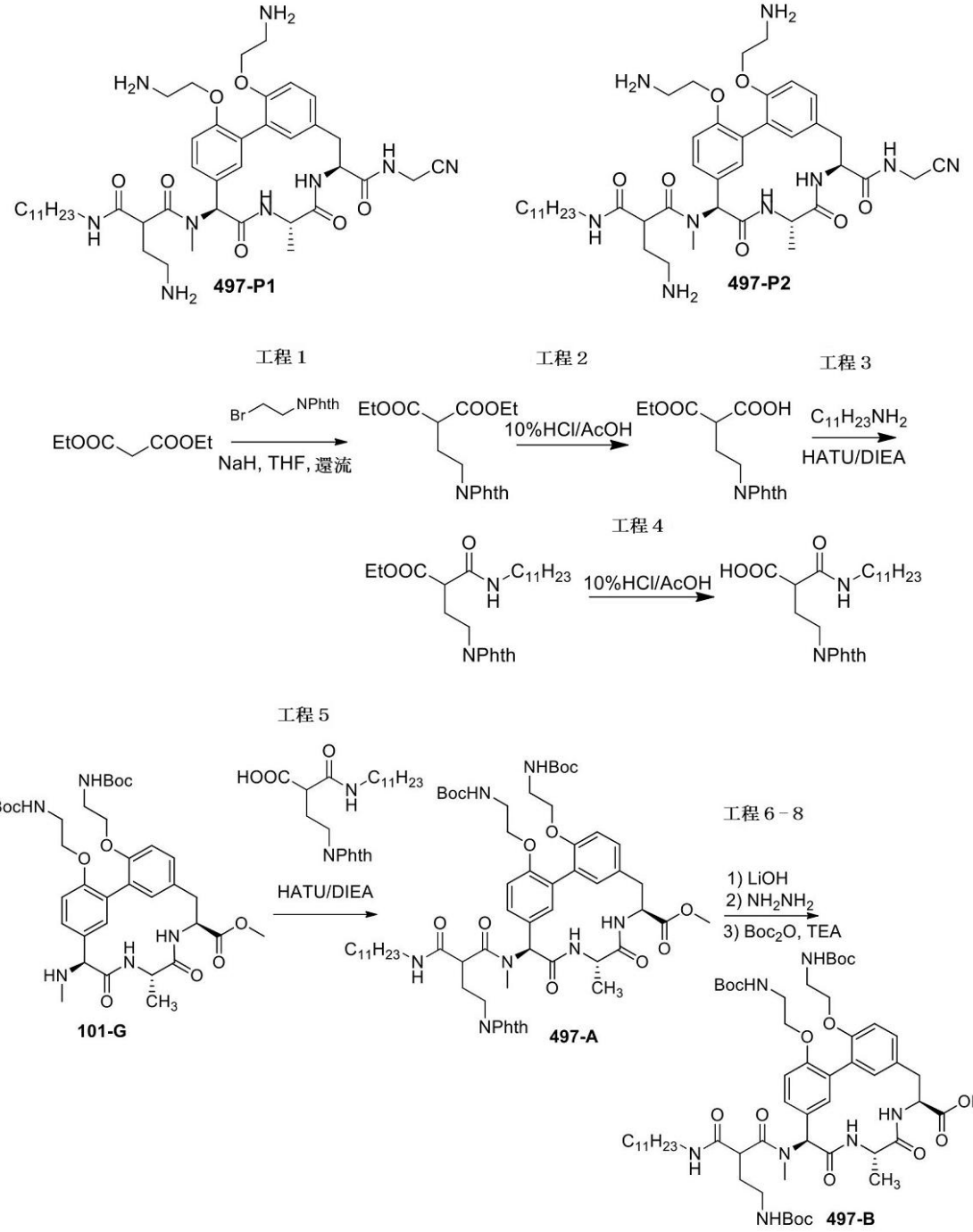
化合物４９６（ギ酸塩）を、２－アミノ－２－メチル－プロパンニトリルから、前述した方法を利用して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９３０（Ｍ＋Ｈ）。

【１９１２】

実施例３９７：化合物４９７－Ｐ１および化合物４９７－Ｐ２の合成

【１９１３】

【化４４７】



【１９１４】

ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の６０％ＮａＨ（１．０ｇ、２５ｍｍｏｌ）の攪拌された溶液に、２－（２－ブロモエチル）イソインドリン－１，３－ジオン（５．６ｇ、２５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を０℃で０．５時間撹拌し、続いてマロン酸ジエチル（４．０ｇ、２５ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、結果として生じた混合物を室温でさらに１６時間撹拌した。反応混合物にＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（１００ｍＬ×３）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムで精製して化合物ジエチル２－（２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）エチル）マロネート（１．２ｇ、１５．８％の収率）を淡黄色の油として得た。

【１９１５】

ＨＯＡｃ（９．０ｍＬ）中のジエチル２－（２－（１，３－ジオキソイソインドリン－

２－イル）エチル）マロネート（１．０ｇ、３．０ｍｍｏｌ）の撹拌された溶液に１０％ＨＣｌ溶液（３．０ｍＬ）を加え、混合物を攪拌しながら９０℃に加熱し、２時間撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物はＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）の中に取り込み、これをブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄した。有機質層を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮し、残留物をＨＰＬＣで精製して、４－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２－（エトキシカルボニル）ブタン酸（２５０ｍｇ、２７．３％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９４１、$[M+H]^+$＝３０６．１。

【１９１６】

典型的なアミドカップリング（ＨＡＴＵ、実施例５）およびＨＯＡｃ／ＨＣｌでのエステル加水分解の手順を適用して、４－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２－（ウンデシルカルバモイル）ブタン酸（１５０ｍｇ）を白色の固形物として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．３２７、$[M+H]^+$＝４３１．３。

【１９１７】

典型的なアミドカップリング（ＨＡＴＵ、実施例５）手順を、化合物１０１－Ｇ（１５０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）および４－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２－（ウンデシルカルバモイル）ブタン酸（９０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）に適用して、化合物４９７－Ａ（２２０ｍｇ、９３％の収率）を白色の固形物として得た。

【１９１８】

典型的なエステル加水分解（ＬｉＯＨ／ＴＨＦ）手順を、化合物４９７－Ａ（１５０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）に適用して、粗製生成物を得た。生成物、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中のヒドラジン一水和物（２７ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、の溶液を８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、これをブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して残留物を得た。および、典型的なＢｏｃ付加手順を残留物に適用して、化合物４９７－Ｂ（６０ｍｇ）を白色の固形物として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．１０４、$[M+H]^+$＝１０８２．７。

【１９１９】

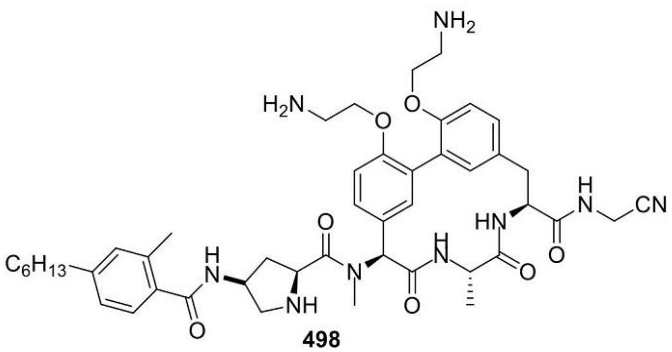
化合物４９７－Ｐ１（４．４ｍｇ）および化合物４９７－Ｐ２（１．９ｍｇ）（ギ酸塩）を前述した方法を用いて調製し、分離したジアステレオマーとして単離した。化合物４９７－Ｐ１および化合物４９７－Ｐ２についてのデータ：ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６６、$[M+H]^+$＝８２１．０（両方がこれらのＨＰＬＣ条件下で同一である）。

【１９２０】

実施例３９８：化合物４９８の合成

【１９２１】

【化４４８】

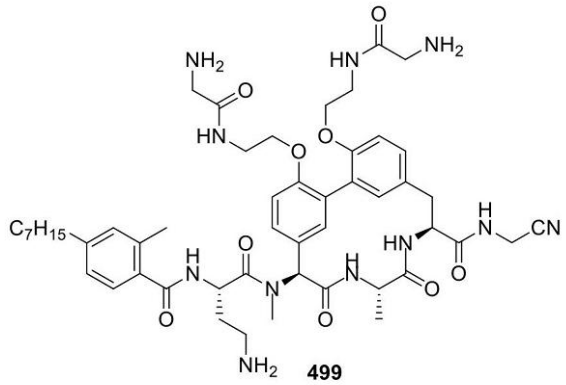


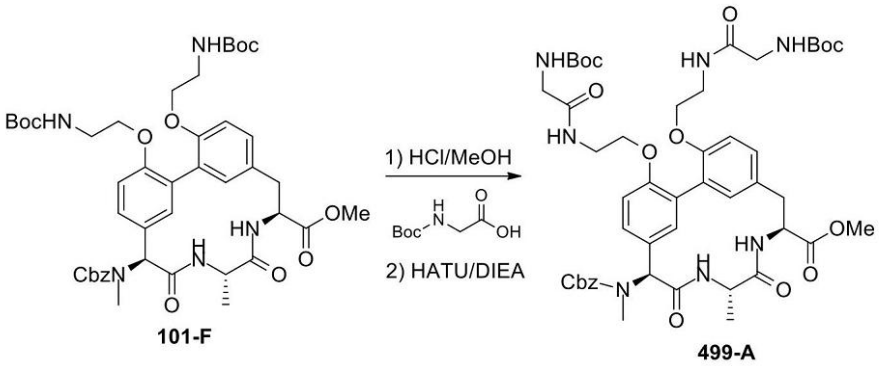
498

【１９２２】

化合物４９８（遊離塩基）を前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．７５９、$[M+H]^+$＝８５２．５。

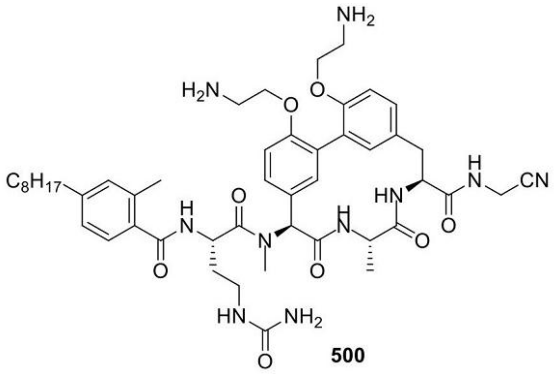
【１９２３】
実施例３９９：化合物４９９の合成
【１９２４】
【化４４９】

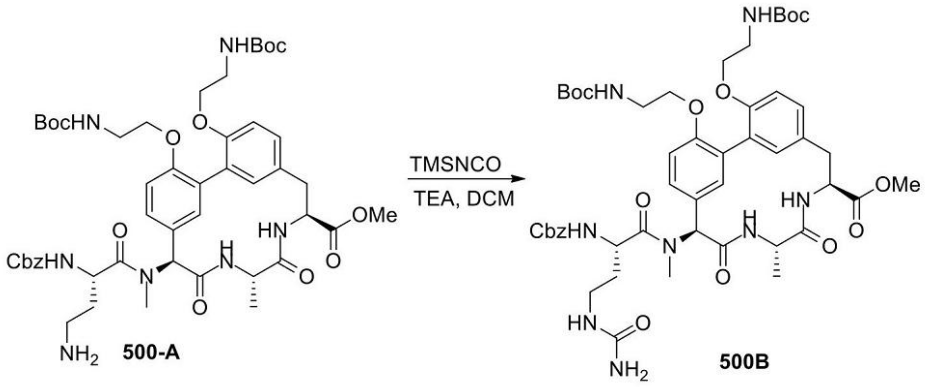




【１９２５】
化合物１０１－Ｆ（実施例４）から出発して、Ｂｏｃ除去（ＨＣｌ／ＭｅＯＨ）、２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）酢酸（ＨＡＴＵ／ＤＩＥＡ）でのアミドカップリング、を含む典型的な手順により、化合物４９９－Ａを得る。
【１９２６】
化合物４９９（ギ酸塩）を前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．７５１、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９６９．７；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ４）δ８．５２（ｂｒｓ、３Ｈ）、７．３４（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．２８（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．１２－７．０４（ｍ、４Ｈ）、６．８５（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．７３（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．３９（ｓ、１Ｈ）、５．１７－５．１３（ｍ、１Ｈ）、４．８４－４．７９（ｍ、２Ｈ）、４．２２（ｓ、２Ｈ）、４．２０－４．０５（ｍ、６Ｈ）、３．５８－３．４３（ｍ、８Ｈ）、３．１７－３．１０（ｍ、３Ｈ）、２．９７（ｓ、３Ｈ）、２．６２（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．４１（ｓ、３Ｈ）、２．３３－２．２４（ｍ、１Ｈ）、２．１９－２．１０（ｍ、１Ｈ）、１．６８－１．５１（ｍ、２Ｈ）、１．４０－１．２５（ｍ、１１Ｈ）、０．９２（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。
【１９２７】
実施例４００：化合物５００の合成
【１９２８】

【化４５０】





【１９２９】

化合物５００－Ａを、（Ｓ）－４－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ブタン酸をピペリジンでのＦｍｏｃ脱保護に先行するカップリング中で使用すること以外は、実施例５における方法を利用して生成する。

【１９３０】

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の化合物５００－Ａ（１２０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）およびEt_3N（５３μＬ、０．３８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルシリルイソシアネート（４４ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。結果として生じる混合物を攪拌しながら室温まで暖め、同じ温度で２時間撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物を分取ＴＬＣで精製して化合物５００－Ｂ（９０ｍｇ、７２％の収率）を白色の固形物として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．７５９、$[M+H]^+$＝９９１．７。

【１９３１】

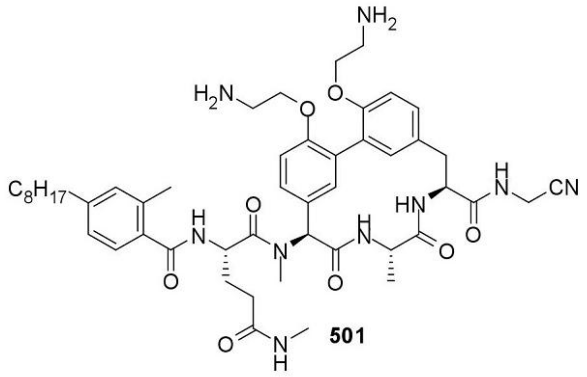
化合物５００－Ｂから出発して、典型的な水素添加、アミドカップリング（ＨＡＴＵ／ＤＩＥＡ）、および全体的なＢｏｃ除去（ＴＦＡ／ＨＦＩＰ）手順（実施例５および７）を続け、化合物５００を白色の固形物として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．８０３、$[M+H]^+$＝９１１．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ４）δ８．５１（ｂｒｓ、２Ｈ）、７．４２－７．３１（ｍ、２Ｈ）、７．２６（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４－７．０３（ｍ、３Ｈ）、６．９０（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．８１（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．４６（ｓ、１Ｈ）、５．０２－４．９８（ｍ、１Ｈ）、４．８１－４．７６（ｍ、２Ｈ）、４．３３－４．２２（ｍ、４Ｈ）、４．２１（ｓ、２Ｈ）、３．４３－３．３５（ｍ、２Ｈ）、３．２８－３．１４（ｍ、６Ｈ）、２．９８（ｓ、３Ｈ）、２．６１（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．４３（ｓ、３Ｈ）、２．１７－２．０３（ｍ、１Ｈ）、１．９７－１．８４（ｍ、１Ｈ）、１．６２（ｂｒｓ、２Ｈ）、１．３９－１．２６（ｍ、１３Ｈ）、０．９２（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【１９３２】

実施例４０１：化合物５０１の合成

【１９３３】

【化４５１】



【１９３４】

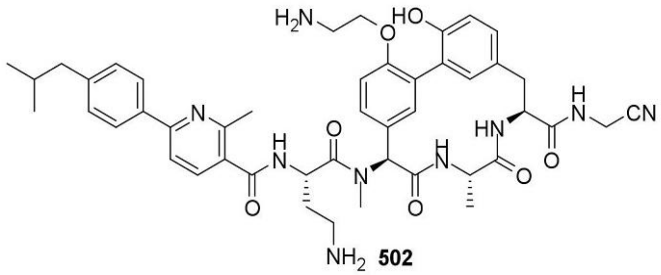
化合物５０１（ギ酸塩）を前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．８０５、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９１０．５。

【１９３５】

実施例４０２：化合物５０２の合成

【１９３６】

【化４５２】



【１９３７】

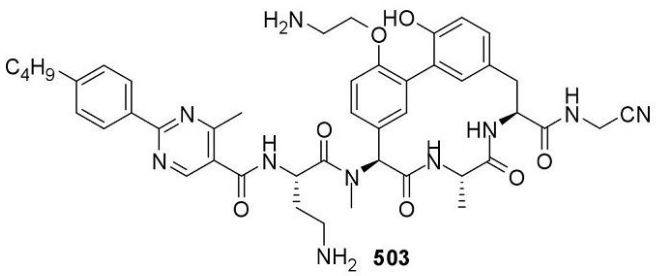
化合物５０２（ギ酸塩）を前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．７２９、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８４６．５。

【１９３８】

実施例４０３：化合物５０３の合成

【１９３９】

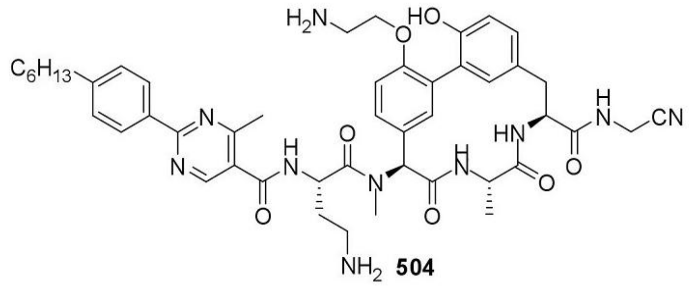
【化４５３】



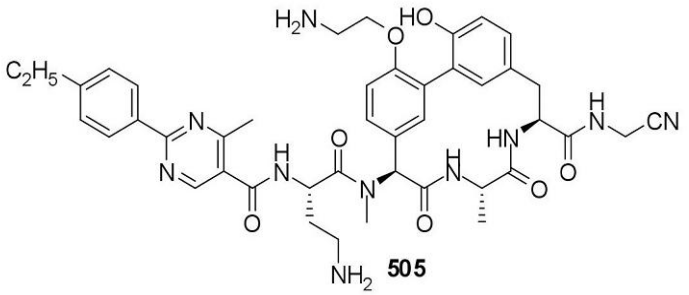
【１９４０】

化合物５０３（ギ酸塩）を前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．７５６、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８４７．６。

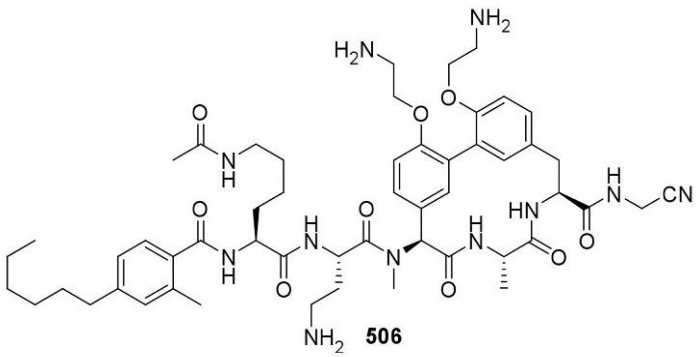
【１９４１】
実施例４０４：化合物５０４の合成
【１９４２】
【化４５４】



【１９４３】
化合物５０４（ギ酸塩）を前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．７９３、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７５．６。
【１９４４】
実施例４０５：化合物５０５の合成
【１９４５】
【化４５５】

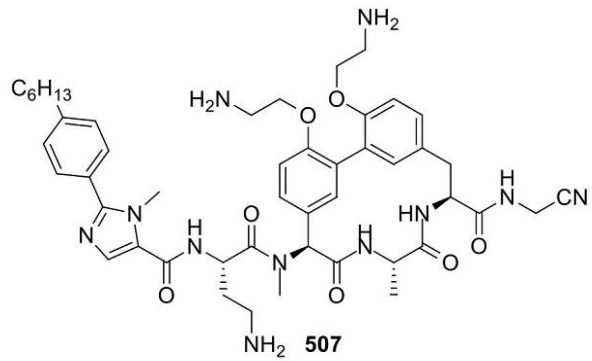


【１９４６】
化合物５０５（遊離塩基）を前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．７１９、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８１９．４。
【１９４７】
実施例４０６：化合物５０６の合成
【１９４８】
【化４５６】

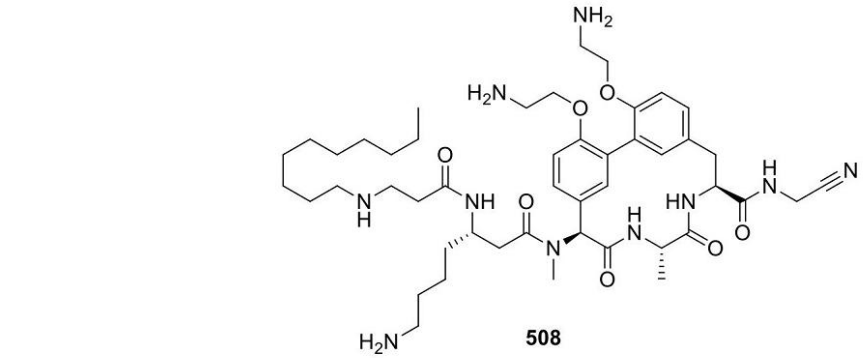


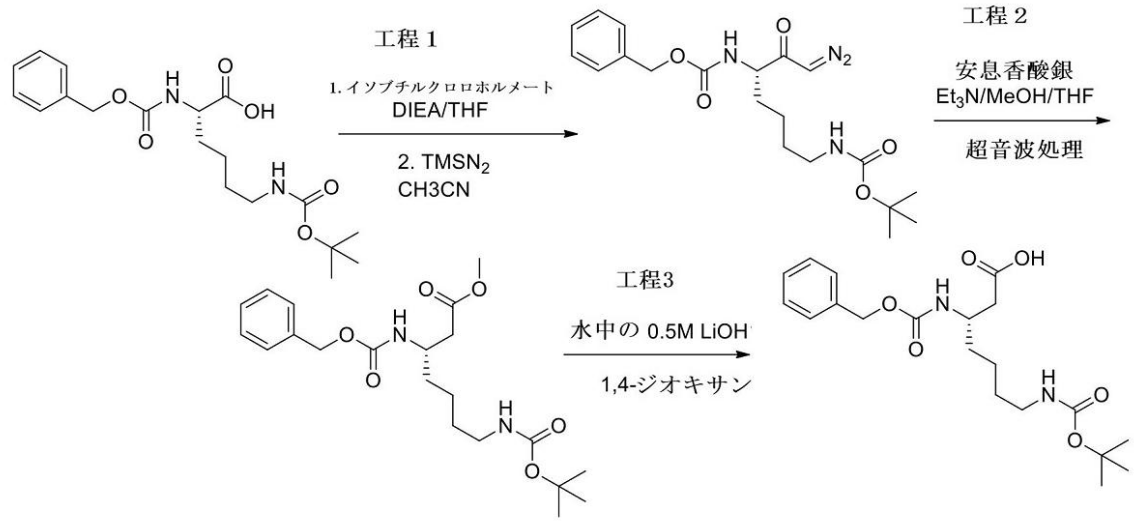
【１９４９】
化合物５０６（遊離塩基）を前述した方法を利用して調製した。（$C_{53}H_{75}N_{11}O_9$）についてのＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ１０１０．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。ＨＰＬＣ t_R ２．７３分（１０％のＡｃＣＮ／H_2O－９０％のＡｃＣＮ／H_2O、３．０分、１．０ｍＬ／分　Ｋｉｎｅｔｉｘ　Ｃ１８、４．８×５０ｍｍ）。

【１９５０】
実施例４０７：化合物５０７の合成
【１９５１】
【化４５７】



【１９５２】
化合物５０７（ギ酸塩）を前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．７２２、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０６．７。
【１９５３】
実施例４０８：化合物５０８の合成
【１９５４】
【化４５８】





【１９５５】
工程１：（Ｓ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－７－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘプタン酸の合成。無水ＴＨＦ（５ｍＬ）中のイソブ

チルクロホルメート（０．８１ｍＬ、６．２ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ヘキサン酸（２２８２ｍｇ、６．０ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．６８ｍＬ、６．２ｍｍｏｌ）の溶液に－１５℃で加え、混合物を－５℃で３０分間撹拌した。ヘキサン（６．０ｍＬ）中のアセトニトリル（２０ｍＬ）および（トリメチルシリル）ジアゾメタン（２．０ｍｏｌ／Ｌ）を、反応混合物に加え、混合物は室温で一晩（１８時間）撹拌した。

【１９５６】

工程２：ジエチルエーテル（８０ｍＬ）を加え、混合物を、１０％クエン酸水溶液と、飽和$NaHCO_3$水溶液と、飽和ＮａＣｌ水溶液（それぞれ６０ｍＬ）とで抽出した。有機質層を$MgSO_4$上で乾燥させ、溶媒を蒸発させて、粗製のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（５Ｓ）－５－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－７－ジアゾ－６－オキソ－ヘプチル］カルバミン酸を得た。

【１９５７】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（５Ｓ）－５－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－７－ジアゾ－６－オキソ－ヘプチル］カルバミン酸塩（２４２７ｍｇ、６．０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３０ｍＬ）およびメタノール（３０ｍＬ）中に懸濁させ、トリエチルアミン（８．３６ｍＬ、６０．０ｍｍｏｌ）中の安息香酸銀（２７４．８ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）の溶液を徐々に加えながら、この混合物を超音波浴中で超音波処理した。反応は室温で３０分間で完了した。メタノールとＴＨＦは蒸発させ、残留物をｉＰｒＯＡｃ（６０ｍＬ）に溶解し、飽和$NaHCO_3$水溶液と、１０％クエン酸水溶液と、飽和ＮａＣｌ水溶液（それぞれ４０ｍＬ）とで抽出し、$MgSO_4$上で乾燥した。溶媒を蒸発させ、続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ）により、（３Ｓ）－３－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－７－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ヘプタネート（１４３４．２ｍｇ、５８．５％）を得た。

【１９５８】

メチル（３Ｓ）－３－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－７－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ヘプタネート（１．４３４１ｇ、３．５１１ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中に溶解し、水酸化リチウム（１０ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を０℃まで冷却し、１．０Ｍ ＨＣｌで酸性化した。結果として得られた白色の沈殿物をｉＰｒＯＡｃで抽出し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、（３Ｓ）－３－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－７－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ヘプタン酸（１．４０５ｇ、１００％）を得、さらに精製することなく使用した。

【１９５９】

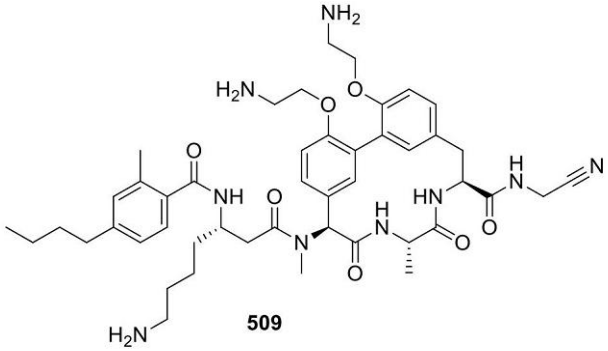
化合物５０８－Ａ（ギ酸塩）を、（Ｓ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－７－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘプタン酸から、実施例７（化合物１０１）における方法を利用して調製した。Ｍｓ＋８９２．６。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ７．４２－７．２１（ｍ、３Ｈ）、７．２１－７．０２（ｍ、４Ｈ）、６．９２－６．７８（ｍ、２Ｈ）、４．５７（ｄ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．３２－４．１７（ｍ、６Ｈ）、３．３１－３．１９（ｍ、２７Ｈ）、３．１９－３．０１（ｍ、３Ｈ）、２．９８－２．８６（ｍ、１Ｈ）、２．８５（ｓ、２Ｈ）、２．７９（ｄｄ、Ｊ＝１６．１、５．８Ｈｚ、１Ｈ）、２．６１（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．４０（ｓ、３Ｈ）、２．０８（ｄｔｄ、Ｊ＝１６．５、８．２、３．９Ｈｚ、１Ｈ）、１．９３（ｄｔｄ、Ｊ＝１３．７、９．１、８．３、３．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．６５－１．５２（ｍ、２Ｈ）、１．３５（ｐ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、５Ｈ）、０．９３（ｔｄ、Ｊ＝７．３、２．９Ｈｚ、３Ｈ）。

【１９６０】

実施例４０９：化合物５０９の合成

【１９６１】

【化４５９】



【１９６２】

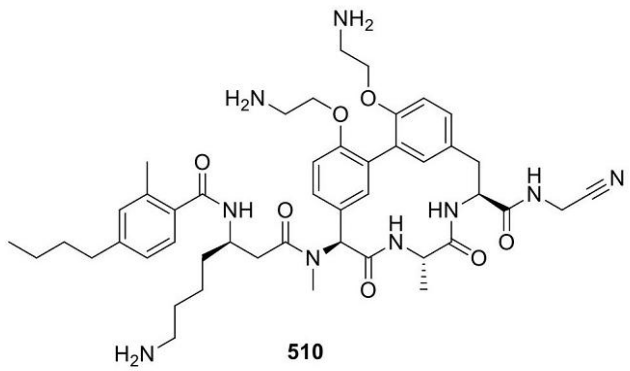
化合物５０９（ギ酸塩）を、（Ｓ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－７－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘプタン酸を用いて、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して調製した。ＭＳ＋８５５．５　^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ７．３６－７．２４（ｍ、３Ｈ）、７．２４－７．１０（ｍ、３Ｈ）、７．１０－７．０４（ｍ、２Ｈ）、６．９５－６．８０（ｍ、２Ｈ）、４．８１（ｑ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、４Ｈ）、４．５４（ｈ、Ｊ＝５．８、５．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．３７－４．１９（ｍ、６Ｈ）、３．４１－３．２２（ｍ、９Ｈ）、３．１５（ｄｄ、Ｊ＝１７．３、１１．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．０７－２．９２（ｍ、３Ｈ）、２．９０（ｓ、２Ｈ）、２．７９（ｄｄ、Ｊ＝６．８、３．３Ｈｚ、２Ｈ）、２．６３（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．４２（ｓ、３Ｈ）、１．８８－１．７１（ｍ、３Ｈ）、１．７１－１．５１（ｍ、５Ｈ）、１．４４－１．２９（ｍ、５Ｈ）、０．９５（ｔ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、３Ｈ）。

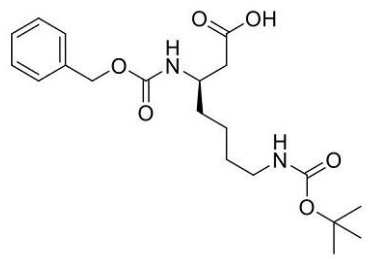
【１９６３】

実施例４１０：化合物５１０の合成

【１９６４】

【化４６０】





【１９６５】

（Ｒ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－７－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘプタン酸の合成：Ｎ$_{2}$－（（ベンジルオキシ）カルボニル）

－Ｎ６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｄ－リジン、（Ｒ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－７－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘプタン酸を、実施例４０８における手順に従って作成した。（３工程につき全収率６３％）

【１９６６】

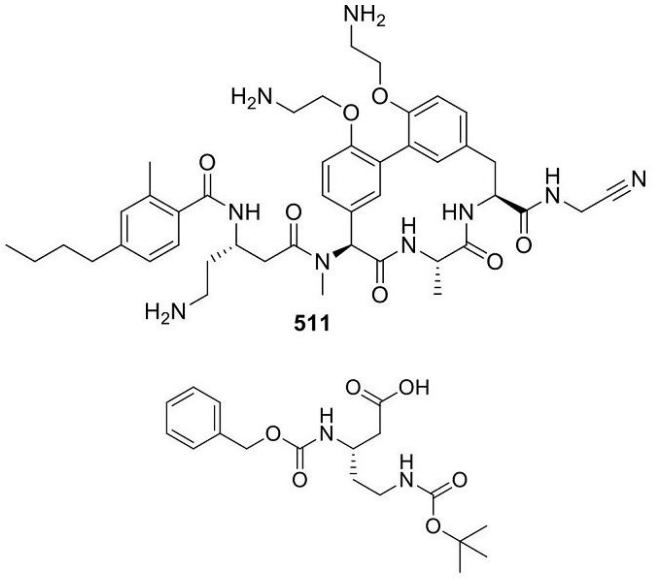
化合物５１０（ギ酸塩）を、（Ｒ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－７－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘプタン酸を用いて、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して調製した。ＭＳ＋８５５．５ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ７．３０（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８－７．２４（ｍ、２Ｈ）、７．１６（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．１５－７．１０（ｍ、２Ｈ）、７．０８（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８４（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．３５（ｓ、１Ｈ）、４．８８（ｄｄ、Ｊ＝１１．３、３．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．８０（ｑ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．５２（ｄｑ、Ｊ＝１０．５、６．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．２８（ｄｔｄ、Ｊ＝１９．７、１１．０、５．２Ｈｚ、４Ｈ）、４．２２（ｄ、Ｊ＝２．３Ｈｚ、２Ｈ）、３．３７（ｄ、Ｊ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．２９（ｄｄｄ、Ｊ＝１１．０、７．３、４．９Ｈｚ、４Ｈ）、３．１５（ｄｄ、Ｊ＝１７．３、１１．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．０４－２．９３（ｍ、２Ｈ）、２．９０－２．８５（ｍ１Ｈ）、２．８５（ｓ、３Ｈ）、２．７６－２．６９（ｍ、１Ｈ）、２．６２（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．４２（ｓ、３Ｈ）、１．８８－１．６５（ｍ、４Ｈ）、１．６５－１．５１（ｍ、４Ｈ）、１．４２－１．２９（ｍ、５Ｈ）、０．９６（ｔ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、３Ｈ）。

【１９６７】

実施例４１１：化合物５１１の合成

【１９６８】

【化４６１】



【１９６９】

（Ｓ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－５－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ペンタン酸の合成：（Ｓ）－２－（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン酸、（Ｓ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－５－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ペンタン酸を、実施例４０８の手順（３工程について全収率５８％）に従って作成した。

【１９７０】

化合物５１１（ギ酸塩）を、（Ｓ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ

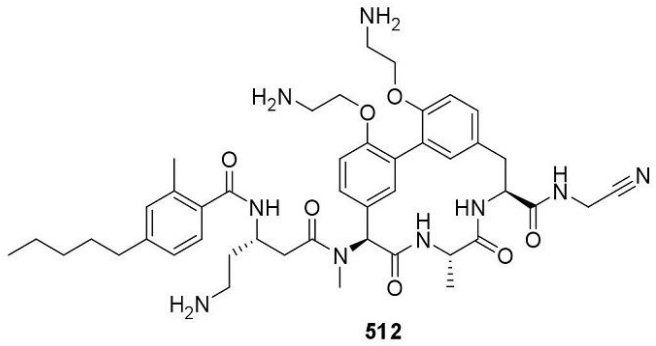
）－５－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ペンタン酸を用いて、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して調製した。ＭＳ＋８２７．５。

【１９７１】

実施例４１２：化合物５１２の合成

【１９７２】

【化４６２】



512

【１９７３】

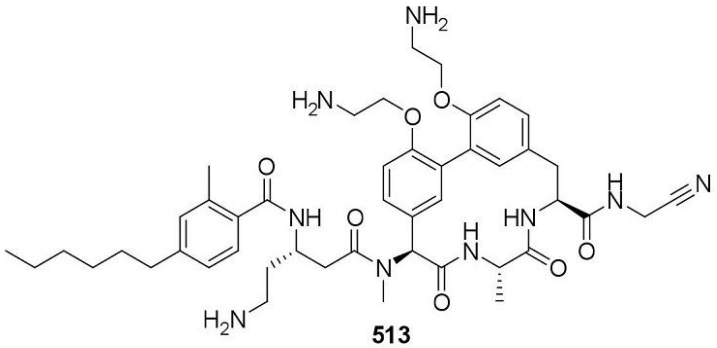
化合物５１２（ギ酸塩）を、（Ｓ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－５－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ペンタン酸を用いて、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して調製した。ＭＳ＋８４０．５。

【１９７４】

実施例４１３：化合物５１３の合成

【１９７５】

【化４６３】



513

【１９７６】

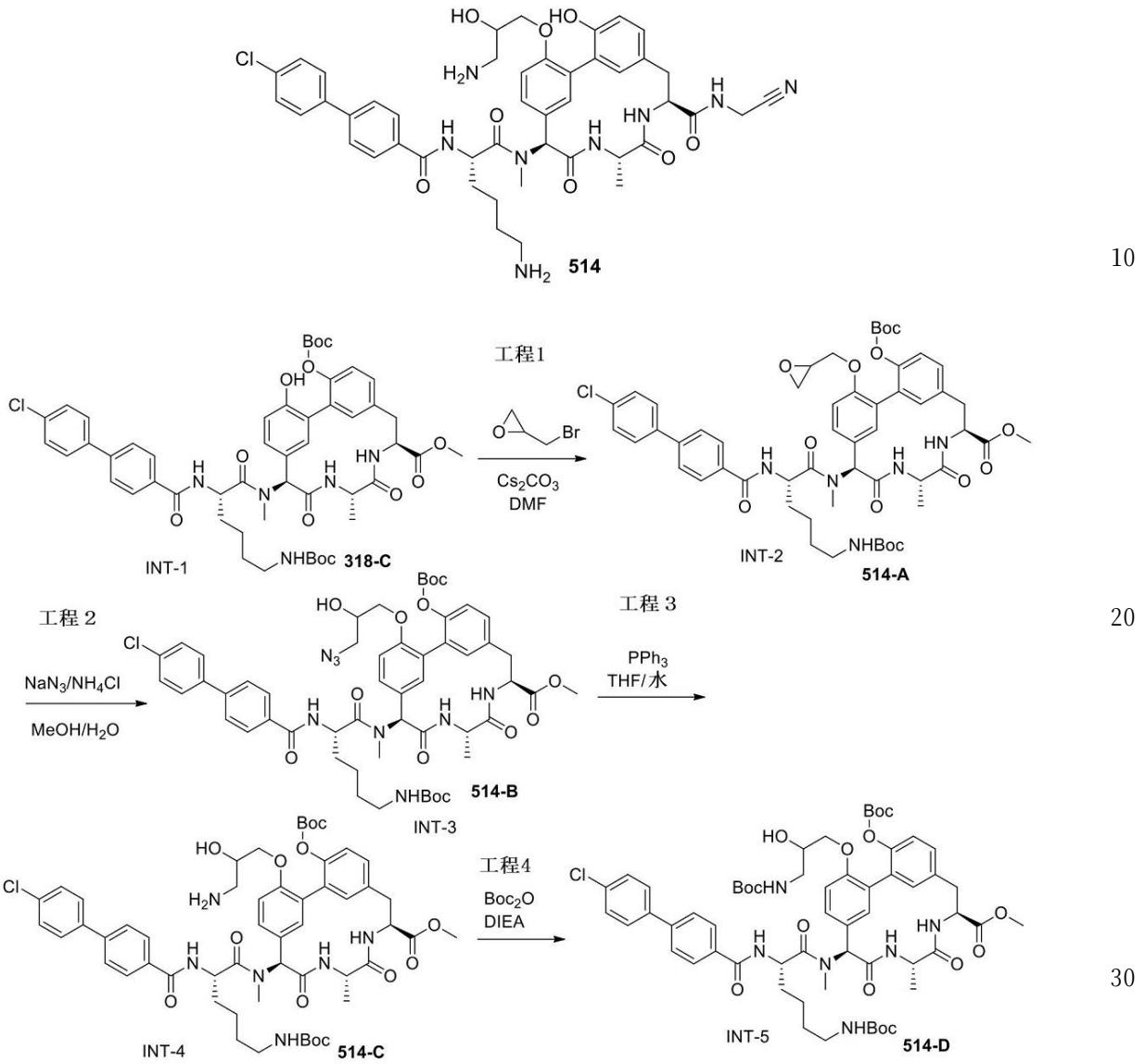
化合物５１３（ギ酸塩）を、（Ｓ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－５－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ペンタン酸を用いて、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して調製した。ＭＳ＋８５４．５。

【１９７７】

実施例４１４：化合物５１４の合成

【１９７８】

【化４６４】



【１９７９】

工程１：Ｎ、Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の化合物３１８－Ｃ（実施例２２２）（４８５．２ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（３２５．８ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の混合物に、エピブロモヒドリン（０．０５ｍＬ、０．６０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で週末にわたって撹拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、ｉＰｒＯＡｃで３回抽出した。有機質層をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮し、残留物をＤＣＭ中の０－３．５％ＭｅＯＨで溶出するシリカ上で精製して、化合物５１４－Ａ（５１３．３ｍｇ、８３％）を得た。

【１９８０】

工程２：メタノール（１０ｍＬ）および水（１ｍＬ）中の化合物５１４－Ａ（３１９ｍｇ、０．３１０７３ｍｍｏｌ）の混合物に、塩化アンモニウム（４１．６ｍｇ、０．７７６８４ｍｍｏｌ）を加え、続いてアジ化ナトリウム（１０２．０ｍｇ、１．５５３７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を６５℃で６時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残留物をｉＰｒＯＡｃと水の間で分割した。有機質層を乾燥させ、濃縮して、粗製の化合物５１４－Ｂ（３２１ｍｇ、９６．５８２％）を得、これをさらに精製することなく使用した。

【１９８１】

工程３：ＴＨＦ（１０ｍＬ）および水（２ｍＬ）中の化合物５１４－Ｂ（４２８．５ｍ

ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）およびトリフェニルフォスフィン（１１１．４ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の混合物を室温で週末にわたって撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をｉＰｒＯＡｃとブラインとの間で分配した。有機質層を乾燥させ（$MgSO_4$）、溶媒を減圧下で除去して、粗製の化合物５１４－Ｃ（４１８．１ｍｇ、１００．０％）を得た。

【１９８２】

工程４：化合物５１４－Ｃ（４１８．１ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１２ｍＬ）に溶解し、Ｎ、Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１４ｍＬ、０．８０ｍｍｏｌ）を加え、続いてジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（１８０．３ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を０－５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出したシリカ上で精製し、化合物５１４－Ｄ（１８８ｍｇ、２工程で４１．０３％）を得た。

【１９８３】

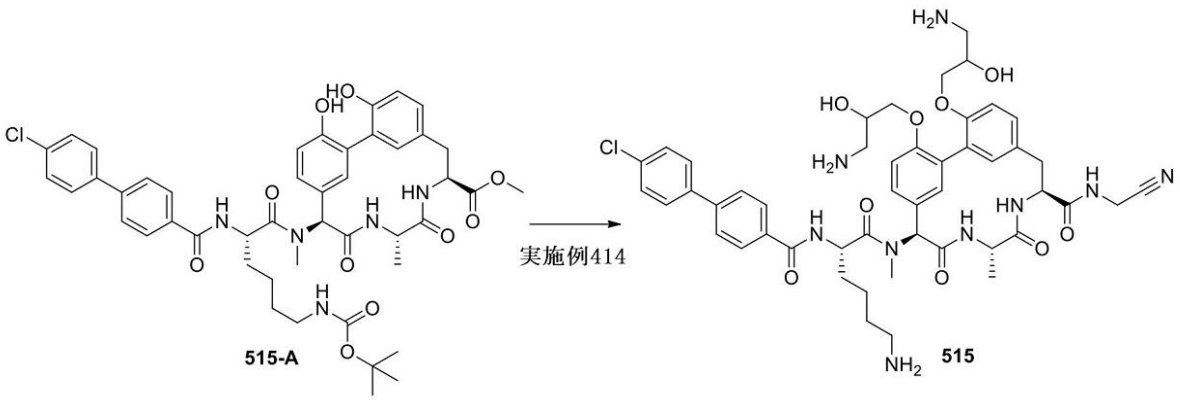
化合物５１４（ジアステレオマーの混合物）を、化合物５１４－Ｄから、実施例７の方法（化合物１０１）を利用して、白色の固形物として調製した。ＭＳ＋８６７．４　^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ８．０２－７．８９（ｍ、２Ｈ）、７．８０－７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．７０－７．５９（ｍ、２Ｈ）、７．５１－７．４３（ｍ、２Ｈ）、７．３４－７．２５（ｍ、１Ｈ）、７．１８－７．０１（ｍ、２Ｈ）、６．８８－６．７８（ｍ、１Ｈ）、６．７６－６．６３（ｍ１Ｈ）、６．５４－６．４６（ｍ、１Ｈ）、５．０４（ｄｄ、Ｊ＝８．７、５．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．１９（ｄ、Ｊ＝１．０Ｈｚ、２Ｈ）、４．１８－４．０５（ｍ、３Ｈ）、３．２８－３．１２（ｍ、３Ｈ）、３．１２－２．９０（ｍ、７Ｈ）、２．０８－１．８８（ｍ、２Ｈ）、１．７４（ｑ、Ｊ＝６．９、６．０Ｈｚ、２Ｈ）、１．６１（ｄｄ、Ｊ＝１３．１、６．４Ｈｚ、２Ｈ）、１．３７（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【１９８４】

実施例４１５：化合物５１５の合成

【１９８５】

【化４６５】



【１９８６】

化合物５１５（ジアステレオマーの混合物）を、化合物５１５－Ａから、実施例４１４の方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＭＳ＋９４２．５　^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ８．０２－７．９３（ｍ、２Ｈ）、７．７６（ｄｄ、Ｊ＝８．７、２．８Ｈｚ、２Ｈ）、７．７２－７．６４（ｍ、２Ｈ）、７．５３－７．４５（ｍ、２Ｈ）、７．３４－７．２６（ｍ、１Ｈ）、７．２１（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｄｄｄ、Ｊ＝３３．２、８．４、３．６Ｈｚ、２Ｈ）、６．８５（ｑ、Ｊ＝３．５、３．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．７７（ｓ、１Ｈ）、６．４２（ｄ、Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．０６（ｄｄ、Ｊ＝８．５、５．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．７７（ｑ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、２Ｈ）、４．２３－４．０８（ｍ、５Ｈ）、４．０８－３．９６（ｍ、３Ｈ）、３．３１（ｄｐ、Ｊ＝３．３、１．４Ｈｚ、２５Ｈ）、３．１８－３．００（ｍ、４Ｈ）、３．００－２．８４（ｍ、７Ｈ）、２．０９－１．８４（ｍ、２Ｈ）、１．７４（ｄ

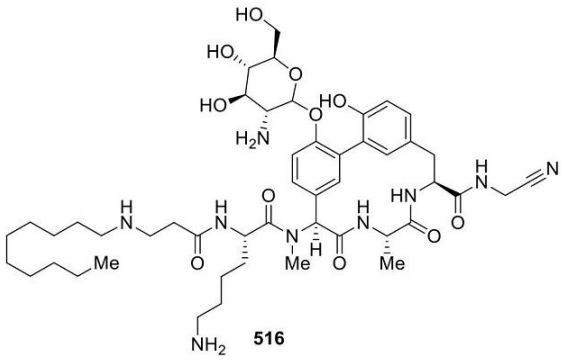
、Ｊ＝７．４Ｈｚ、２Ｈ）、１．３６（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

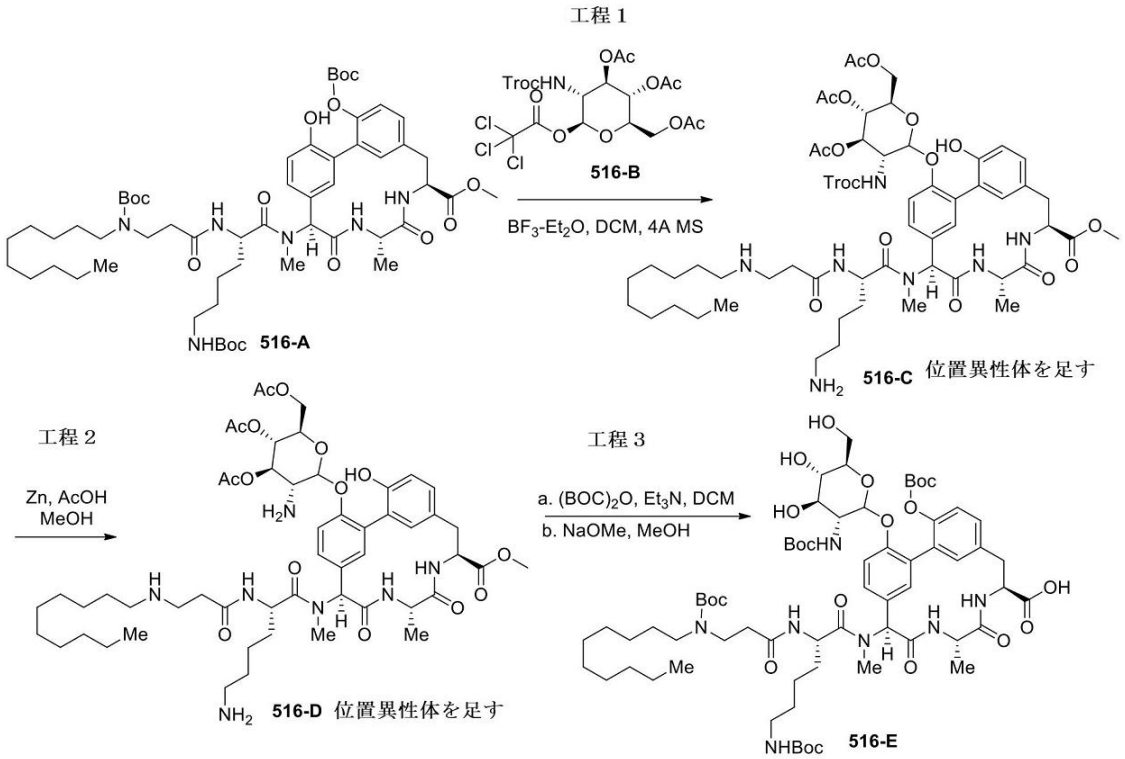
【１９８７】

実施例４１６：化合物５１６の合成

【１９８８】

【化４６６】





【１９８９】

化合物５１６－Ａは、化合物３２０の調製における中間体であり、実施例２２２の方法における方法に従って調製される。

【１９９０】

化合物５１６－Ｂを、文献に記載の手順を用いてβ－Ｄ－グルコサミンから合成した。（ＷＯ２０１２／１３５０４９およびＯｒｇａｎｉｃ　Ｌｅｔｔｅｒｓ、１６（１４）、３７７２－３７７５；　２０１４）：（$C_{15}H_{20}Cl_3NO_{10}$）についてのＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　３４４．３　（Ｍ－２７７）。ＨＰＬＣ：（同質量での２つのピーク；t_R　３．２１分（３０％）および３．５４分（７０％）（１０％ＡｃＣＮ／H_2O－９０％ＡｃＣＮ／H_2O（０．０５％ＴＦＡを備える）、３．０分、１．０ｍＬ／分　Ｋｉｎｅｔｉｘ　Ｃ１８、４．８×５０ｍｍ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ８．８０（ｓ、１Ｈ）、６．４２（ｄ、Ｊ＝３．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．３５（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．２５（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．１８（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．７１（ＡＢｑ、Ｊ＝１０．０、３．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．２９－

４．２６（ｍ、２Ｈ）、２．０８（ｓ、３Ｈ）、２．０５（ｓ、３Ｈ）、２．０３（ｓ、３Ｈ）。

【１９９１】

工程１：乾燥ＤＣＭ（５．０ｍＬ）中の化合物５１６－Ａ（１０６ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、化合物５１６－Ｂ（３１１ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）および４ÅＭＳ（火による乾燥（ｆｌａｍｅ　ｄｒｉｅｄ））の混合物に、BF_3－Et_2O（１２５μＬ、０．３ｍｍｏｌ）液滴で０℃で加えた。同じ温度でさらに６時間撹拌を続け、次いで反応物を冷蔵庫に一晩放置した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、セライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、化合物５１６－Ｃの位置異性体混合物を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：（Ｃ５６Ｈ８１Ｃｌ３Ｎ７Ｏ１７）、ｍ／ｚ１２２８．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$；ＨＰＬＣ：t_R　３．３１分（１０％ＡｃＣＮ／H_2O－９０％ＡｃＣＮ／H_2O（０．０５％ＴＦＡを備える）、３．０分、１．０ｍＬ／分　Ｋｉｎｅｔｉｘ　Ｃ１８、４．８×５０ｍｍ）。

【１９９２】

工程２：結果として得られた化合物５１６－Ｃの混合物を１：１ＭｅＯＨ－ＡｃＯＨ（５．０ｍＬ）に溶解し、０℃まで冷却し、次いで亜鉛粉末（１３０ｍｇ、２０当量）を加え、反応混合物を室温で３時間撹拌した。混合物をセライトベッド（ｃｅｌｉｔｅ　ｂｅｄ）に通して濾過し、セライトベッドをＭｅＯＨで十分に洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（１０％ＡｃＣＮ／H_2O－６０％ＡｃＣＮ／H_2O（０．０５％HCO_2Hを備える））で精製して、化合物５１６－Ｄを位置異性体の混合物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：（$C_{53}H_{80}N_7O_{15}$）：ｍ／ｚ　１０５５．３　（Ｍ＋２Ｈ）；ＨＰＬＣ：t_R　２．９９分（１０％ＡｃＣＮ／H_2O－９０％ＡｃＣＮ／H_2O（０．０５％ＴＦＡを備える）、３．０分、１．０ｍＬ／分　Ｋｉｎｅｔｉｘ　Ｃ１８、４．８×５０ｍｍ）。

【１９９３】

工程３：化合物５１６－Ｄ（２２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を、実施例２１８（化合物３１４）の条件を用いてＢｏｃ保護にさらし、次いで結果として得られた残留物をＭｅＯＨ中に溶解した。混合物を０℃まで冷却し、ＮａＯＭｅ（２０当量、ＭｅＯＨ中２５重量％）の溶液を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、氷でクエンチし、さらに１時間撹拌し続けた。メタノールを除去し、混合物を氷浴で冷却し、１Ｍ　ＨＣｌで酸性化した。粘着質材料を収集し、高真空下で乾燥させて、化合物５１６－Ｅを得た。

【１９９４】

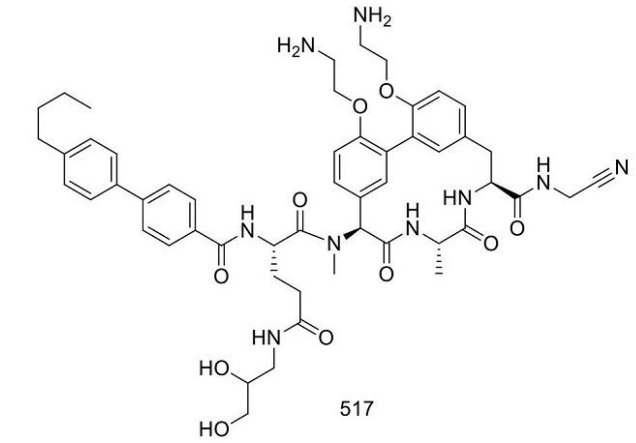
化合物５１６（ギ酸塩）を、化合物５１６－Ｅから、実施例７（化合物１０１）における方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：（$C_{48}H_{73}N_9O_{11}$）：ｍ／ｚ　９５２．６　［Ｍ＋Ｈ］$^+$；ＨＰＬＣ：t_R　２．７０分（１０％ＡｃＣＮ／H_2O－９０％ＡｃＣＮ／H_2O（０．０５％ＴＦＡを備える）、３．０分、１．０ｍＬ／分　Ｋｉｎｅｔｉｘ　Ｃ１８、４．８×５０ｍｍ）。

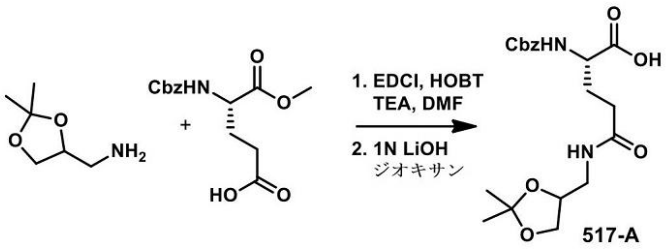
【１９９５】

実施例４１７：化合物５１７の合成

【１９９６】

【化４６７】





【１９９７】

化合物５１７－Ａを、（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタンアミンおよび（Ｓ）－４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－５－メトキシ－５－オキソペンタン酸を用い、続いて一般的な手順のＥＤＣＩ－ＨＯＢＴカップリング（実施例２３４）およびＬｉＯＨ加水分解（実施例７）により、調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：（$C_{19}H_{27}N_2O_7$）、ｍ／ｚ　３９５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；ＨＰＬＣ：t_R　２．８８分（１０％ＡｃＣＮ／H_2O－９０％ＡｃＣＮ／H_2O（０．０５％ＴＦＡを備える）、３．０分、１．０ｍＬ／分　Ｋｉｎｅｔｉｘ　Ｃ１８、４．８×５０ｍｍ）。

【１９９８】

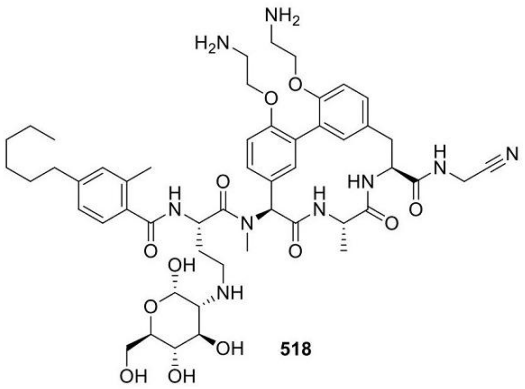
実施例５および７の方法（化合物１０１－Ｉおよび１０１）を利用して、化合物５１７（ギ酸塩）を１０１－Ｇおよび化合物５１７－Ａを用いて白色の固形物として調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：（Ｃ５２Ｈ６６Ｎ９Ｏ１０）：ｍ／ｚ　９７６．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$；ＨＰＬＣ：t_R　２．６８分（１０％ＡｃＣＮ／H_2O－９０％ＡｃＣＮ／H_2O（０．０５％ＴＦＡを備える）、３．０分、１．０ｍＬ／分　Ｋｉｎｅｔｉｘ　Ｃ１８、４．８×５０ｍｍ）。

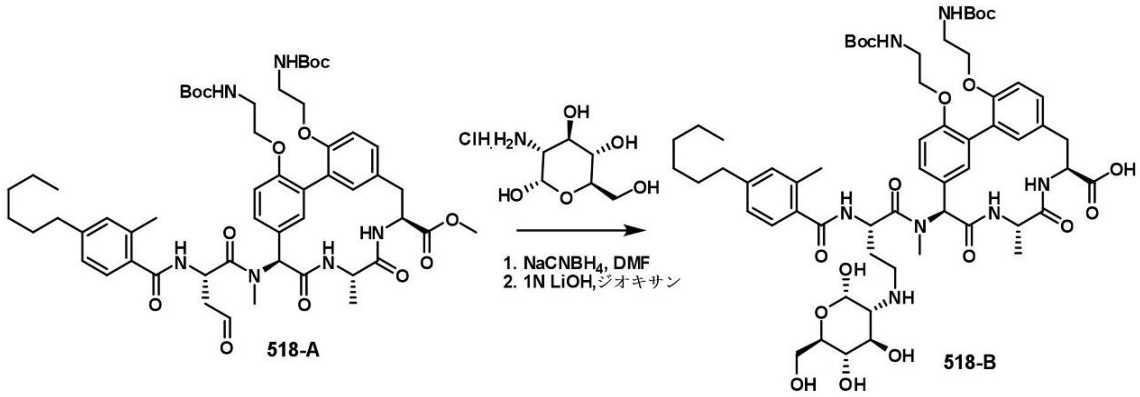
【１９９９】

実施例４１８：化合物５１８の合成

【２０００】

【化４６８】





【２００１】

化合物５１８－Ａを、実施例１６８における方法にしたがって調製した。

【２００２】

化合物５１８－Ｂを、実施例１６８（化合物２６３）のために記載されるとおりの手順を使用して調整した。ＭＳ（ＥＳＩ）：（Ｃ５９Ｈ８６Ｎ７Ｏ１７）、ｍ／ｚ　１１６４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；ＨＰＬＣ：t_R　３．２３分、（５０％ＡｃＣＮ／H_2O－９０％ＡｃＣＮ／H_2O（０．０５％ＴＦＡを備える）、３．０分、１．０ｍＬ／分　Ｋｉｎｅｔｉｘ　Ｃ１８、４．８×５０ｍｍ）。

【２００３】

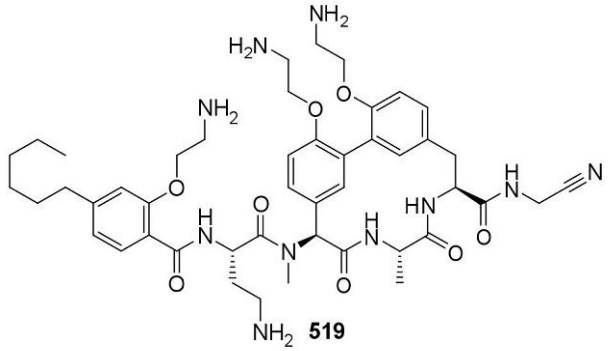
化合物５１８（ギ酸塩）を、化合物５１８－Ｂから、実施例７（化合物１０１）における方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：（Ｃ５１Ｈ７２Ｎ９Ｏ１２：ｍ／ｚ　１００２．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；ＨＰＬＣ：t_R　２．６８分　（１０％ＡｃＣＮ／H_2O－９０％ＡｃＣＮ／H_2O（０．０５％ＴＦＡを備える）、３．０分、１．０ｍＬ／分　Ｋｉｎｅｔｉｘ　Ｃ１８、４．８×５０ｍｍ）。

【２００４】

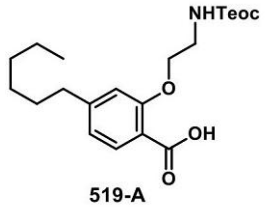
実施例４１９：化合物５１９の合成

【２００５】

【化４６９】



519



519-A

【２００６】

化合物５１９－Ａを、（化合物４０７）実施例３１１に記載したアルキル化手順を用いて調整した。ＭＳ（ＥＳＩ）：（Ｃ２２Ｈ３７ＮＯ５Ｓｉ）、ｍ／ｚ　４３２．３［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$；ＨＰＬＣ：t_R　２．２７分、（７５％ＡｃＣＮ／H_2O－９０％ＡｃＣＮ／H_2O（０．０５％ＴＦＡを備える）、３．０分、１．０ｍＬ／分　Ｋｉｎｅｔｉｘ　Ｃ１８、４．８×５０ｍｍ）。

【２００７】

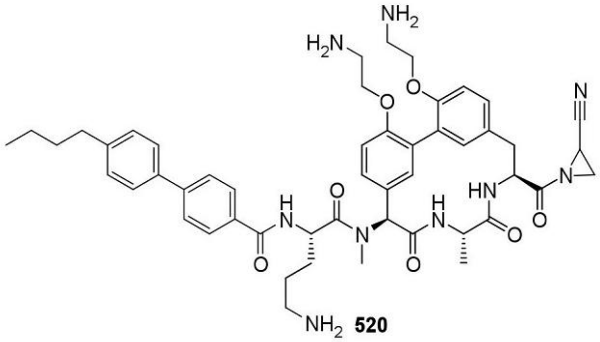
実施例７（化合物１０１）における方法を続け、化合物５１９（２１．４ｍｇ）を白色の固形物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：（Ｃ６１Ｈ８８Ｎ１０Ｏ１４）、ｍ／ｚ　１１８５．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；ＨＰＬＣ：t_R　２．８７分（５０％ＡｃＣＮ／H_2O－９０％ＡｃＣＮ／H_2O（０．０５％ＴＦＡを備える）、３．０分、１．０ｍＬ／分　Ｋｉｎｅｔｉｘ　Ｃ１８、４．８×５０ｍｍ）。残留物を、一般法（Ｂｏｃ－脱保護）に従い、包括的な脱保護にさらした。ＭＳ（ＥＳＩ）：（Ｃ４６Ｈ６４Ｎ１０Ｏ８）、ｍ／ｚ　８８５．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；ＨＰＬＣ：t_R　２．５４分（１０％ＡｃＣＮ／H_2O－９０％ＡｃＣＮ／H_2O（０．０５％ＴＦＡを備える）、３．０分、１．０ｍＬ／分　Ｋｉｎｅｔｉｘ　Ｃ１８、４．８×５０ｍｍ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）δ７．８７－７．８６（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２－７．３０（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６－７．２４（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８－７．１６（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１１－７．０９（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｓ、１Ｈ）、７．０１－６．９９（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、２Ｈ）、６．８９（ｓ、１Ｈ）、６．８２（ｓ、１Ｈ）、６．４１（ｓ、１Ｈ）、５．２７－５．２４（ｄｄ、Ｊ＝３．２、７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．９０－４．８８（ｄｄ、Ｊ＝２、７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．８５－４．７８（ｄｄ、Ｊ＝４、７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．２３－４．１８（ｍ、６Ｈ）、４．２０（ｓ、２Ｈ）、３．６０－３．５８（ｍ、１Ｈ）、３．５２－３．５０（ｍ、１Ｈ）、３．１８－３．１５（ｍ、６Ｈ）、３．０８－３．０７（ｍ、２Ｈ）、２．９４（ｓ、８Ｈ）、０．９２－０．８９（ｔ、Ｊ＝１１２Ｈｚ、３Ｈ）。

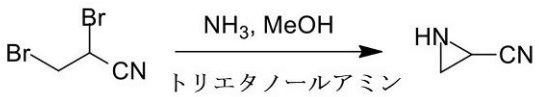
【２００８】

実施例４２０：化合物５２０の合成

【２００９】

【化４７０】





【２０１０】

ＮＨ３（気体）を、－３０℃で２０分間メタノール（２０ｍＬ）へと泡立たせた。溶液に、２，３－ジブロモプロピオニトリル（２，３－ｄｉｂｒｏｍｏｐｒｏｐｉｏｎｉｔｒｉｌｅ）（５．３ｇ、２４．９ｍｍｏｌ）を、５℃でゆっくりと加えた。２０分後、トリエタノールアミン（７４２９．０ｍｇ、４９．８ｍｍｏｌ）を、１０℃でゆっくりと加え、１４℃で４０分間撹拌した。反応混合物を４時間還流し、５℃まで冷却し、さらに１６時間５℃で保った。混合物を濾過し、メタノール（２．５ｍＬ）で洗浄した。濾液は真空下で乾燥させた。残留物に、２ＭのH_2SO_4（１．２５ｍＬ）を０℃で加え、続いてｐＨ＝６になるまで亜硫酸ナトリウム水溶液（水１００ｍＬ中５．５ｇ）を加え、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×５）で抽出した。組み合わせた有機質層を濃縮し、ＴＬＣ（石油エーテル中２５％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．２）により精製して、アジリジン－２－カルボニトリル（８００ｍｇ、２３．６％の収率）を無色の油（ＨＮＭＲによる不純物）として得た。

【２０１１】

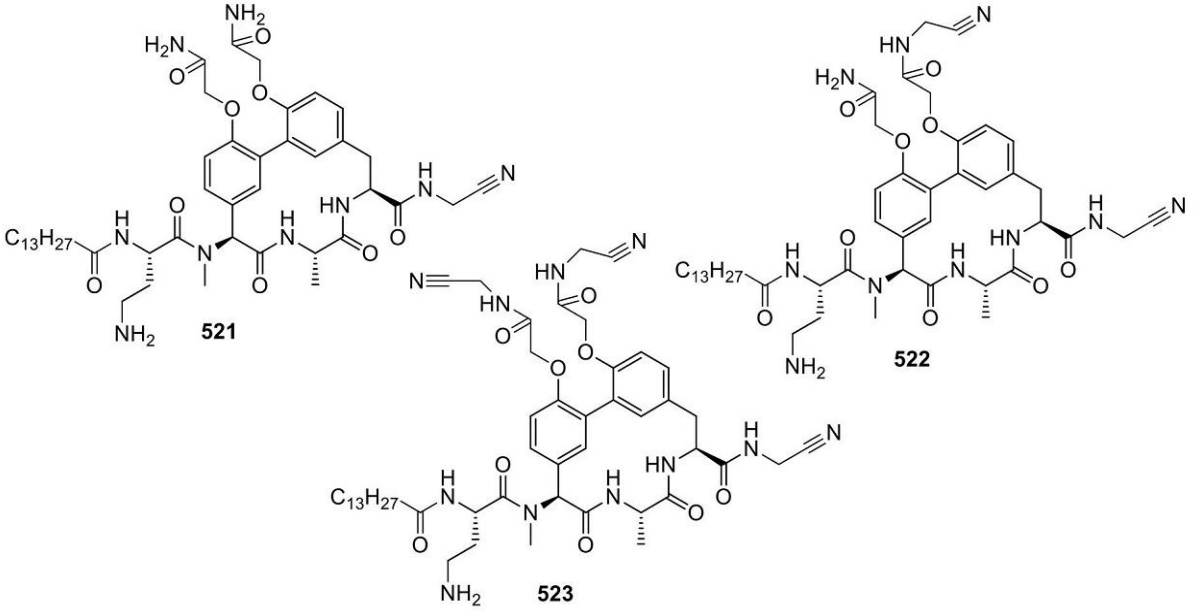
化合物５２０を、アジリジン－２－カルボニトリルから、実施例７（化合物１０１）の方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．７６１分／１．５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０１．５。

【２０１２】

実施例４２１：化合物５２１、化合物５２２、化合物５２３の合成

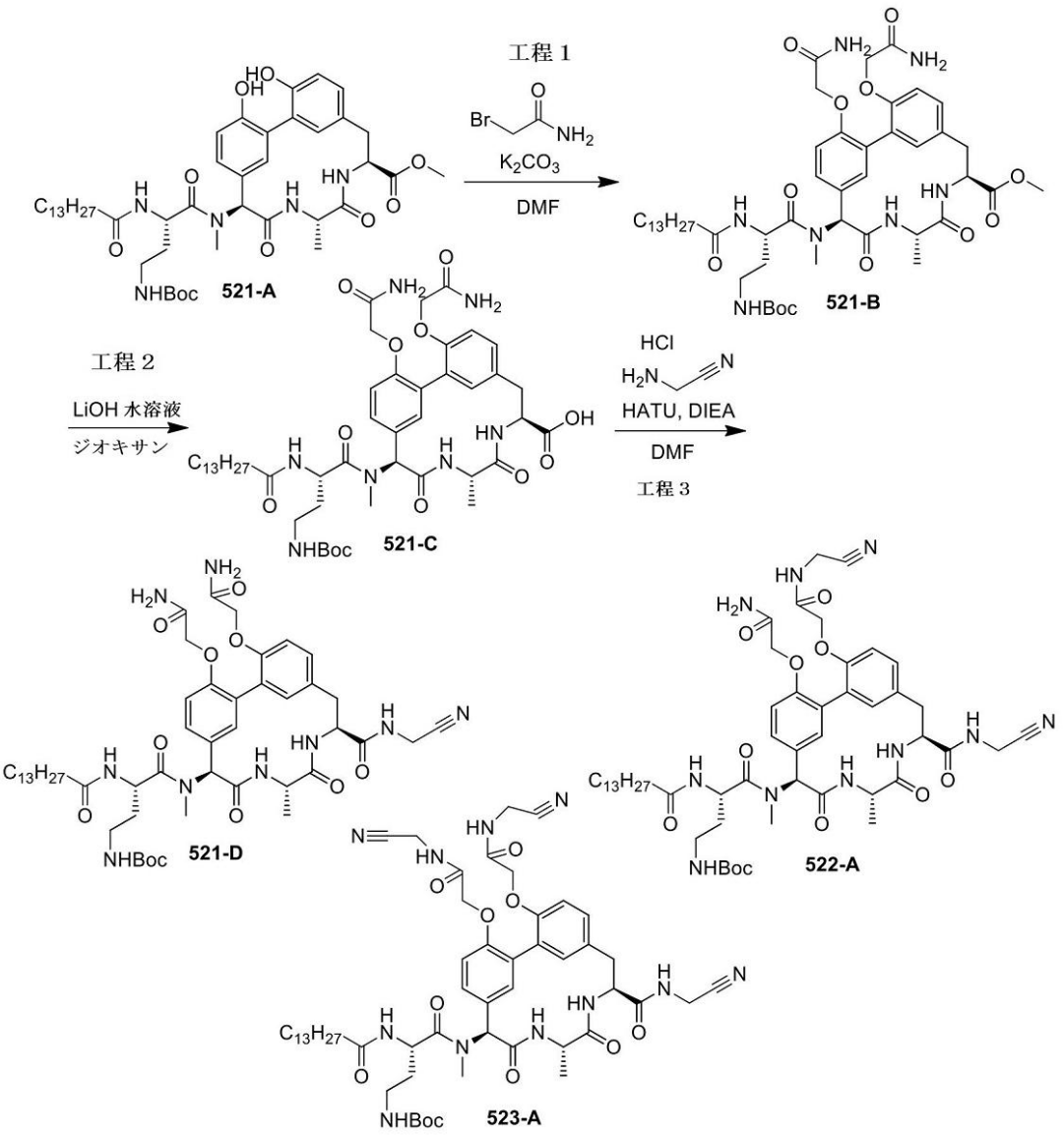
【２０１３】

【化４７１】



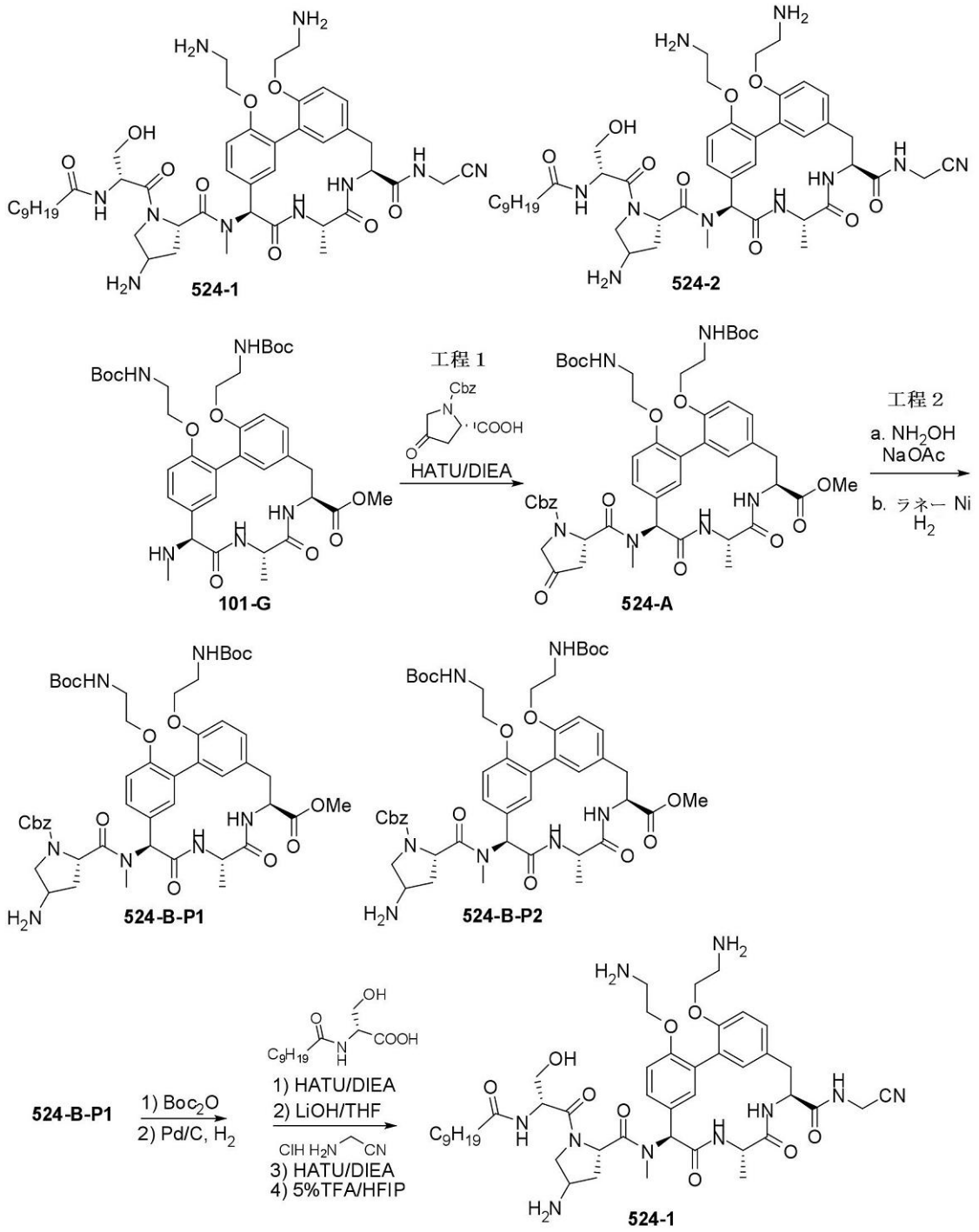
【２０１４】

【化４７２】



【２０１５】
工程１および２：化合物５２１－Ａを、前述した方法を利用して調製した。一般法２（実施例４）およびＬｉＯＨ加水分解（実施例７）による２－ブロモアセトアミドでのフェノールアルキル化により、化合物５２１－Ｃを得た。
【２０１６】
工程３：化合物５２１－Ｃ（１５０．０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）と２－アミノアセトニトリル（７４．０ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）とのカップリング（一般法６（実施例７））により、所望の化合物５２１－Ｄ（３０ｍｇ）を、２つの副産物である化合物５２２－Ａ（６０ｍｇ）および化合物５２３－Ａ（３０ｍｇ）とともに得た。
【２０１７】
化合物５２１を、前述した（実施例７）加水分解法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８４４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７７．６。
【２０１８】
化合物５２２を、前述した（実施例７）加水分解法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８６１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１６．７。
【２０１９】
化合物５２３を、前述した（実施例７）加水分解法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８７４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９５６．６。
【２０２０】
実施例４２２：化合物５２４－１および化合物５２４－２の合成
【２０２１】

【化４７３】



【２０２２】

工程１：化合物１０１Ｇ（１ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）から出発して、典型的アミドカップリング（ＨＡＴＵ）手順を続け、化合物５２４－Ａ（１．２５ｇ、９３％の収率）を白色の固形物として得た。

【２０２３】

工程２：ＥｔＯＨ（２６ｍＬ）中の化合物５２４－Ａ（１．２５ｇ、１．３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＯＮＨ$_2$・ＨＣＬ（７２５ｍｇ、１０．４ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（１．０６ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で２時間撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をＨ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）と加え、これをＤＣＭ（６０ｍＬ）で抽出した。有機質層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮して、粗製の化合物５２４－Ｂを得、これを次の工程で直接使用した。次いで、上記残留物をＭｅＯＨ（２６ｍＬ）中で溶解し、ラネーニッ

ケル（Ｒａｎｅｙ　Ｎｉ）（１５ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を追加した。結果として生じた混合物を、$Ｈ_2$（１５ｐｓｉ）下で室温で１６時間撹拌した。濾液を濃縮し、残留物を、溶出したシリカゲルカラム（ジクロロメタン中１％メチルアルコール）上で精製し、ジアステレオマーの混合物を得、これをさらに分取ＨＰＬＣで精製して、化合物５２４－Ｂ－Ｐ１（２００ｍｇ、１６％の収率）を白色の固形物として得、化合物５２４－Ｂ－Ｐ２（１８０ｍｇ、１４％の収率）を白色の固形物として得た。

【２０２４】

工程３：化合物５２４－Ｂ－Ｐ１から出発して、前述した方法を利用し、化合物５２４－１（１１．０ｍｇ）を、（Ｒ）－２－デカンアミド－３－ヒドロキシプロパン酸から、白色の固形物として調整した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：$ｔ_R$＝０．７１３、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９１．８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ４）δ８．５０（ｂｒｓ、2Ｈ）、７．４３（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．３６（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１７（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．８７（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．８１（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．２７（ｓ、１Ｈ）、５．０５－５．００（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７５（ｍ、３Ｈ）、４．２６－４．２０（ｍ、４Ｈ）、４．１８（ｓ、２Ｈ）、４．０６－３．７６（ｍ、２Ｈ）、３．７６－３．７２（ｍ、２Ｈ）、３．３８－３．１３（ｍ、５Ｈ）、３．３５（ｓ、３Ｈ）、２．９１－２．８５（ｍ、２Ｈ）、２．３０－２．２５（ｍ、２Ｈ）、１．６５－１．４８（ｍ、２Ｈ）、１．３５－１．２０（ｍ、１７Ｈ）、０．８９（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）；

【２０２５】

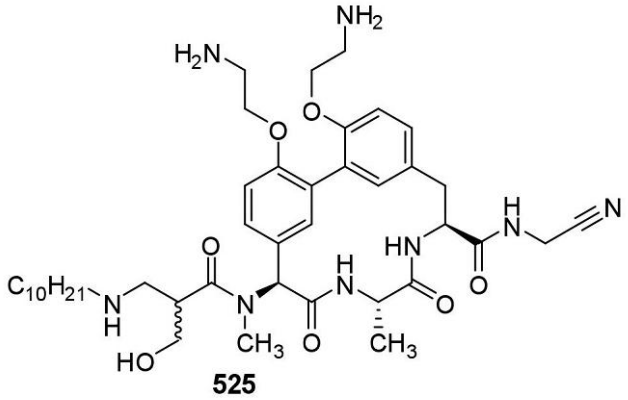
化合物５２４－Ｂ－Ｐ２から出発して、化合物５２４－２を、（Ｒ）－２－デカンアミド－３－ヒドロキシプロパン酸から、前述した方法を利用して調製した。化合物５２４－２についてのデータ：ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：$ｔ_R$＝０．７１１、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９１．５。

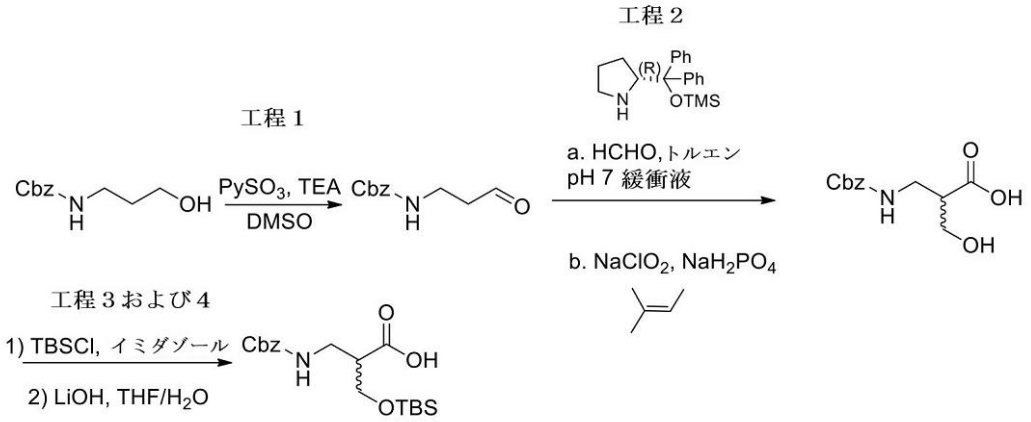
【２０２６】

実施例４２３：化合物５２５の合成

【２０２７】

【化４７４】





【２０２８】

工程１：ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中のベンジル（３－ヒドロキシプロピル）カルバミン酸塩（１．０ｇ、４．８ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｅｔ$_3$Ｎ（２．４ｇ、２４．０ｍｍｏｌ）および三酸化硫黄－ピリジン複合体（２．３ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を同じ温度で１時間撹拌した。次いで、混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、これを１０％ＣｕＳＯ$_4$溶液、飽和クエン酸溶液およびブライン（それぞれ３０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムで精製して、ベンジル３－（３－オキソプロピル）カルバミン酸塩（２００ｍｇ、２０．２％の収率）を白色の固形物として得た。

【２０２９】

工程２：トルエン（２．０ｍＬ）中のホルムアルデヒド（２３５ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）の激しく撹拌した溶液に、０．２Ｍリン酸緩衝液（ｐＨ＝７、２．０ｍＬ）、（Ｒ）－２－（ジフェニル（（トリメチルシリル）オキシ）メチル）ピロリジン（９４ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）およびベンジル（３－オキソプロピル）カルバミン酸塩（２００ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）を順次加え、結果として生じた混合物を室温で１２時間撹拌した。トルエン層を分離し、真空中で濃縮した（注：蒸発させながら水浴温度を４０℃未満に保つ）。次いで、残留物をｔ－ＢｕＯＨ（５．０ｍＬ）で溶解し、ここで、２－メチル－２－ブテン（６７７ｍｇ、９．６ｍｍｏｌ）と、Ｈ$_2$Ｏ（２ｍＬ）中のＮａＣｌＯ$_2$（３４９ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ）およびＮａＨ$_2$ＰＯ$_4$（４６３ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ）の溶液とを、加えた。混合物を室温で５時間撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）に溶解し、これを１％ＨＣｌおよびブライン（それぞれ２０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をＮａＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮し、残留物を分取ＴＬＣによって精製して、３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－（ヒドロキシメチル）プロパン酸（５３ｍｇ、２１．７％の収率）を淡黄色の油として得た。

【２０３０】

工程３および４：３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－（ヒドロキシメチル）プロパン酸（１５３ｍｇ）から出発して、標準的なＴＢＳ保護およびエステル加水分解（ＬｉＯＨ、ＴＨＦ／H_2O）手順を続け、３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）プロパン酸（１５５ｍｇ）を無色の油として調製した。

【２０３１】

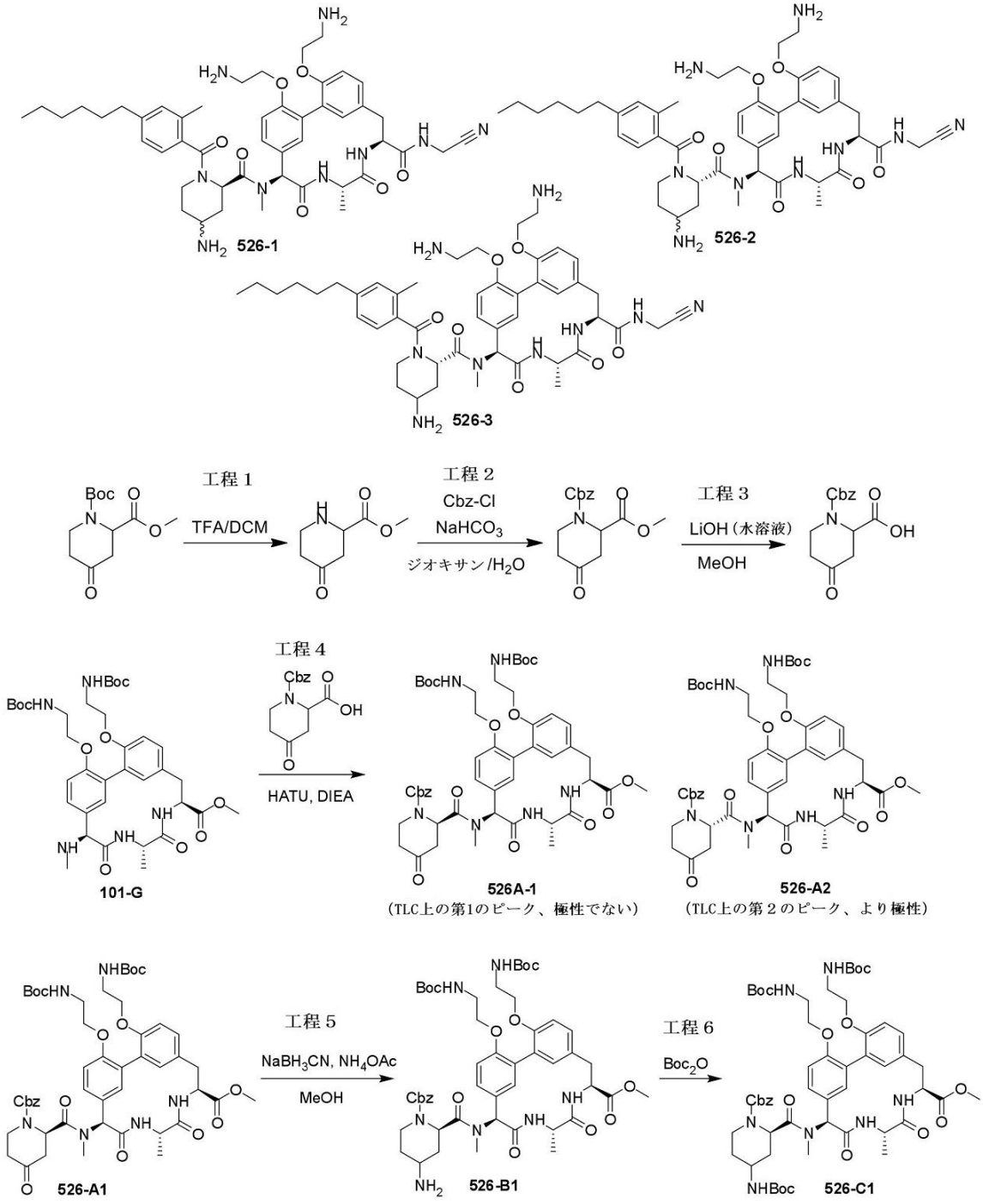
化合物５２５（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５５、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７７９．５。

【２０３２】

実施例４２４：化合物５２６－１、化合物５２６－２、化合物５２６－３の合成

【２０３３】

【化４７５】



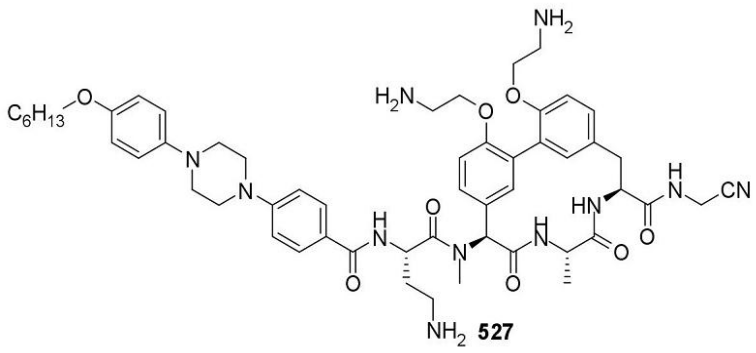
【２０３４】

工程１－３：１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－４－オキソピペリジン－２－カルボン酸を、１－ｔｅｒｔ－ブチル２－メチル４－オキソピペリジン－１，２－ジカルボン酸塩から、前述した方法（Ｂｏｃ脱保護、Ｃｂｚ保護およびエステル加水分解）を用いて調製した。

【２０３５】

工程４：標準的なＨＡＴＵ条件（実施例５）下での、１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－４－オキソピペリジン－２－カルボン酸を有する化合物１０１－Ｇの処置により、シリカゲルカラムクロマトグラフィー後、化合物５２６－Ａ１（ピーク１）および化合物５２６－Ａ２（ピーク２）を得た。

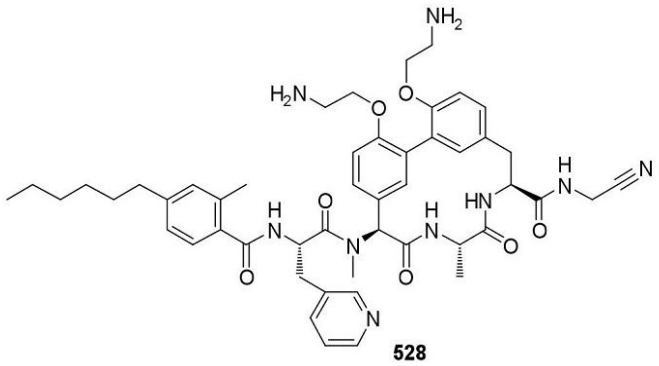
【２０３６】
工程５：メタノール（４ｍＬ）中の化合物５２６－Ａ１（２２５．０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）および４Ａ　ＭＳ（２００．０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸アンモニウム（１９６．１ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム（ｓｏｄｉｕｍ　ｃｙａｎｏｂｏｒｏｈｙｄｒｉｄｅ）（１４．５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を加え、２５℃で４８時間撹拌した。反応物を蒸発させ、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ、Ｒｆ＝０．３）で精製して、化合物５２６－Ｂ１（８０ｍｇ、３５．５％の収率）を白色の固形物として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８５０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９９７．０。
【２０３７】
工程６：化合物５２６－Ｂ１の標準的なＢｏｃ保護により、化合物５２７－Ｃ１を得た。
【２０３８】
化合物５２６－１（ギ酸塩）を、化合物５２６－Ｃ１から、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６０６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４３３．７。
【２０３９】
化合物５２６－２（ギ酸塩）を、化合物５２６－Ｃ１から、前述した方法を利用して調製し、第２のピークとして分離した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６２２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６６．６。
【２０４０】
化合物５２６－Ａ２から出発して、より極性の中間体である化合物５２６－３を前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６１６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８９．０。
【２０４１】
実施例４２５：化合物５２７の合成
【２０４２】
【化４７６】



527

【２０４３】
化合物５２８（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ）：t_R＝０．７５４、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１００２．２。
【２０４４】
実施例４２６：化合物５２８の合成
【２０４５】

【化４７７】



528

【２０４６】

化合物５２９（ギ酸塩）を、前述した方法を利用して、白色の固形物として調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝８８８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２０４７】

生物学的アッセイ

実施例４２７：最小発育阻止濃度の判定

【２０４８】

各化合物のインビトロ抗菌活性を、Ｃｌｉｎｉｃａｌ ａｎｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｓｔａｎｄａｒｄｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ（ＣＬＳＩ）によって承認されたブロス微量希釈技術（Ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ Ｄｉｌｕｔｉｏｎ Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂｉａｌ Ｓｕｓｃｅｐｔｉｂｉｌｉｔｙ Ｔｅｓｔｓ ｆｏｒ Ｂａｃｔｅｒｉａ ｔｈａｔ Ｇｒｏｗ Ａｅｒｏｂｉｃａｌｌｙ； Ａｐｐｒｏｖｅｄ Ｓｔａｎｄａｒｄ－Ｅｉｇｈｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ．ＣＬＳＩ ｄｏｃｕｍｅｎｔ Ｍ０７－Ａ８． Ｗａｙｎｅ，ＰＡ： Ｃｌｉｎｉｃａｌ ａｎｄ Ｌａｂｏｒａｔｒｏｙ Ｓｔａｎｄａｒｄｓ； ２００９）を用いて、最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）を測定することによって判定した。抗菌活性を細菌の３つの株に対し測定した：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌株のＵＳＡ３００、ＮＲＳ３８４（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）；ＩＭＰ４２１３（Ｅ．ｃｏｌｉ ＩＭＰ）を宿す大腸菌ＭＣ４１００の株、これは外膜透過性を増加させる（Ｂ ＭａｒｔｉｎおよびＳｉｌｈａｖｙ Ｔ．Ｉｍｐ／ＯｓｔＡは、大腸菌の細胞エンベロープ生合成に必要である（２００２）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ、４５（５）、１２８９－１３０２）、および大腸菌ＡＴＣＣ ２５９２２（Ｅ．ｃｏｌｉ）、これは臨床的に関連するグラム陰性株である。Ｔｒｙｐｙｔｉｃａｓｅ Ｓｏｙ ＡｇａｒまたはＬｕｒｉａ Ａｇａｒのプレート上にそれぞれ細胞を接種し、３５℃で２０時間生育させた。１ｍＬの試験培地（０．００２％ｖ／ｖ Ｔｗｅｅｎ－８０を補充したカチオン調整Ｍｕｅｌｌｅｒ Ｈｉｎｔｏｎ Ｂｒｏｔｈ）に細胞をこすり、最終$ＯＤ_{６００ｎｍ}$が０．０１になるまで希釈することにより、接種懸濁液を調製した。

【２０４９】

試験化合物を１０ｍｇ／ｍＬの濃度でＤＭＳＯ中で調製した。化合物をいくつかの異なる希釈フォーマットで試験し、データを表１で報告する。プロトコル１では、化合物のストックを６４μｇ／ｍｌの濃度で試験培地に希釈し、９６ウェルＵ底マイクロタイターディッシュにおいて、合計１０の化合物濃度について、同じ培地中で連続２倍希釈を行った。プロトコル２では、化合物のストックを４μｇ／ｍｌの濃度で試験培地に希釈し、９６ウェルＵ底マイクロタイターディッシュにおいて、合計１０の化合物濃度について、同じ培地中で連続２倍希釈を行った。プロトコル３では、化合物のストックを０．５μｇ／ｍｌの濃度で試験培地に希釈し、上記の通り連続２倍希釈を行った。プロトコル４では、化合物のストックを０．１３μｇ／ｍｌの濃度で試験培地に希釈し、上記の通り連続２倍希釈を行った。接種懸濁液を、ＯＤ $ＯＤ_{６００ｎｍ}$の最終密度が０．０００５になるまで試験化合物の２倍連続希釈物に加えて、３５℃で２２時間インキュベートした。インキュベーションの後、プレートを視覚的に検査し、そして完全に細菌増殖を妨げた試験化合物

の最低の濃度をＭＩＣとして記録した。結果は表１に列挙される。

【２０５０】

【表１－１】

表１

化合物	MIC (μg/mL) S. aureus	MIC (μg/mL) *E. coli* IMP	MIC (μg/mL) *E. coli*	化合物	MIC (μg/mL) S. aureus	MIC (μg/mL) *E. coli* IMP	MIC (μg/mL) *E. coli*
101	0.094	1.7	48	326	0.19	0.016	1
102	0.023	0.0078	0.25	327	0.25	0.0078	2
103	0.023	0.0078	1	328	1	0.25	4
104	0.047	0.023	4	329	0.063	0.0078	0.5
105	0.13	0.031	8	330	0.25	0.063	1
106	0.38	0.13	24	331	0.063	0.023	0.69
107	1	0.38	32	332	0.13	< 0.063	3
108	0.063	0.047	0.5	333	< 0.063	< 0.063	1
109	2	1	> 64	334	< 0.063	< 0.063	0.5
110	0.19	0.063	8	335	0.031	0.016	0.25
111	0.13	0.13	8	336	0.063	0.023	0.25
112	0.13	0.13	8	337	0.031	0.016	0.25
113	0.19	0.13	32	338	0.063	0.023	0.19
114	2	2	> 64	339	0.047	0.018	0.13
115	0.25	0.25	64	340		< 0.063	0.75
116	0.13	0.063	12	341	0.13	0.031	0.5
117	0.13	0.5	> 64	342	0.19	0.063	0.5
118	0.063	0.031	0.75	343	0.094	0.063	0.25
119	1	0.25	16	344	0.094	0.036	0.38
120	0.094	0.016	0.44	345	0.5	2	> 64

【２０５１】

【表１－２】

121	0.13	0.023	2	346	0.031	0.063	8
122	0.063	0.031	0.25	347	0.063	0.063	8
123	0.19	0.0078	0.5	348	0.055	1	> 64
124	0.13	0.031	2	349	0.016	0.13	8
125	2	0.25	16	350	0.016	0.063	4
126	0.5	0.25	32	351	1	> 4.0	> 64
127	0.5	0.063	4	352	0.047	0.0078	1.5
128	4	0.5	16	353	0.047	0.016	2
129	0.023	0.094	4	354	0.25	0.063	8
130	0.031	0.5	24	355	0.13	0.031	4
131	0.047	1.8	64	356	0.094	0.13	12
132	0.25	3	> 64	357-P1	0.5	0.5	64
133	0.25	> 4.0	> 64	357-P2	0.094	0.094	12
134	1.5	> 4.0	> 64	359	0.063	0.13	16
135	0.052	0.023	0.22	360	0.22	0.31	24
136	2	0.38	8	361	0.13	0.13	16
137	0.063	0.063	4	362	0.25	0.5	32
138	0.063	0.055	0.25	363	0.25	0.5	64
139	0.047	0.012	0.25	364	0.38	0.75	48
140	0.031	0.0078	0.13	365	0.38	0.5	64
141	0.031	0.023	0.22	366	0.25	0.38	48
142	0.039	0.042	0.16	367	0.094	0.13	12
143	0.047	0.018	0.44	368	0.25	1	64

【２０５２】

【表１－３】

144	0.031	0.053	0.16	369	0.063	0.063	4
145	0.047	0.012	0.16	370	0.19	0.13	16
146	0.047	0.0078	< 0.063	371	0.25	0.5	32
147	0.094	0.023	1.5	372	0.13	0.094	8
148	0.055	0.0098	0.88	373	0.19	0.063	4
149	0.19	0.023	3	374	0.19	0.13	16
150	0.25	0.063	4	375	0.25	0.75	64
151	0.031	0.012	0.31	376	0.5	2.3	> 64
152	0.031	0.014	0.63	377	0.13	0.13	8
153	0.023	0.0059	0.19	378	0.13	0.25	24
154	0.012	0.0059	0.25	379	0.25	0.25	32
155	0.13	0.0098	0.44	380	> 4.0	4	64
156	0.016	0.0044	0.063	381	0.5	0.5	64
157	0.023	0.0034	0.098	382	0.5	0.5	64
158	0.031	0.002	0.11	383	0.018	0.023	4
159	0.063	< 0.0039	0.13	384	0.012	0.031	3
160	0.047	0.0039	0.13	385	0.25	0.5	32
161	0.031	0.003	0.13	386	0.38	0.5	64
162	0.023	0.0025	0.063	387	0.25	0.38	64
163	0.031	0.002	< 0.063	388	0.25	0.25	48
164	0.047	0.0039	0.13	389	0.063	0.031	0.25
165	0.047	0.0039	0.19	390	0.13	0.031	3
166	0.063	0.016	0.5	391	0.047	0.016	0.5

【２０５３】

【表１－４】

167	0.023	0.0049	0.14	392	4	2	> 64
168	0.063	0.031	0.75	393-P1	2	1	>64
169	0.023	0.0078	0.13	393-P2	1	2	>64
170	0.073	0.0085	0.13	394-P1	1	0.25	>64
171	0.094	0.0078	0.5	394-P2	0.5	0.38	64
172	0.094	0.016	0.19	395	1	1	> 64
173	0.094	0.016	0.31	396	0.094	0.094	16
174	0.17	0.026	0.83	397	3	0.38	64
175	0.13	0.0078	0.5	398	0.13	0.13	16
176	1	0.13	2	399	0.25	0.19	16
177	0.094	0.016	0.19	400	0.25	2	> 64
178	0.25	0.039	1.5	401	2	4	> 64
179	0.047	0.0078	0.19	402	0.38	0.19	32
180	1	0.38	8	403	0.029	0.023	1.3
181	0.13	0.031	2	404	0.063	0.047	2
182	0.5	0.13	12	405	0.047	0.016	0.63
183	0.063	0.0059	0.13	406	0.063	0.031	2
184	0.094	0.012	0.25	407	0.047	0.047	4
185	0.19	0.094	0.75	408	0.5	0.25	24
186	0.063	0.016	0.19	409	0.25	< 0.0039	0.5
187	0.063	0.047	2	410	0.13	0.13	6
188	0.047	0.018	0.22	411	2	0.5	16
189	0.031	0.023	0.19	412	0.031	0.012	0.13

【２０５４】

【表１－５】

190	0.063	0.02	0.31	413	0.031	0.0078	0.25
191	0.031	0.016	0.75	414	0.5	0.25	64
192	0.063	0.012	0.25	415	> 4.0	4	64
193	0.063	0.047	0.5	416	0.5	2	> 64
194	0.016	0.0078	0.25	417	13	4	> 64
195	0.063	0.0078	0.5	418	4	> 4.0	> 64
196	0.094	0.013	0.67	419	4	0.75	32
197	0.078	0.011	0.31	420	4	1	24
198	0.063	0.018	0.24	421	0.063	0.063	2
199	0.031	0.031	3	422	0.063	0.031	1.5
200	1	0.13	4	423	0.063	0.014	0.44
201	0.19	0.031	2	424	0.063	0.016	0.56
202	0.031	0.016	0.25	425	0.047	0.018	0.63
203	0.031	0.012	0.13	426	0.063	< 0.0039	0.19
204	0.031	0.0078	0.19	427	0.063	0.047	1
205	0.063	0.016	0.25	428	0.094	0.023	1
206	0.38	0.094	16	429	0.063	0.0078	0.75
207	1.5	0.063	16	430	0.063	0.031	1.3
208	0.25	0.029	1.3	431	0.063	0.023	0.88
209	0.19	0.094	2	432	0.094	0.016	0.13
210	0.094	0.029	0.11	433	0.5	0.094	4
211	0.063	0.055	0.11	434	0.25	0.047	2
212	0.031	0.047	2	435	0.5	0.063	4

【２０５５】

【表１－６】

213	0.047	0.023	2	436	0.047	0.0078	0.38
214	0.25	0.031	3	437	0.063	0.0078	0.25
215	0.19	0.039	1.8	438	0.063	0.031	0.38
216	1	0.25	8	439	0.047	0.0078	0.5
217	0.094	0.016	0.5	440	0.19	0.063	8
218	0.25	0.031	2	441	0.063	0.016	1
219	0.19	0.023	1.5	442	0.063	0.0078	0.19
220	0.25	0.047	2.5	443	0.094	0.047	4
221	0.063	0.023	0.19	444	0.094	0.031	3
222	1	0.25	32	445	0.094	0.016	1
223	0.031	0.016	0.25	446	0.063	0.012	0.5
224	0.13	0.031	0.75	447	0.13	0.012	2
225	0.047	0.012	0.25	448	0.023	0.016	0.75
226	0.094	0.012	0.38	449	0.094	0.063	1
227	1.5	0.38	16	450	0.13	0.063	16
228	0.13	0.016	1	451	0.023	0.016	2
229	0.047	0.016	1.5	452	0.19	2	64
230	0.38	0.031	4	453	0.13	0.13	16
231	0.13	0.063	8	454	0.13	0.13	32
232	1.5	0.25	> 64	455	0.5	0.5	32
233	0.5	0.13	32	456	0.25	0.5	64
234	1	0.25	32	457	0.047	0.0078	0.25
235	0.094	0.012	1	458	0.25	0.0078	16

【２０５６】

【表１－７】

236	1	1.5	> 64	459	4	1.5	> 64
237	0.13	0.094	16	460	2	1.5	16
238	1	0.5	> 64	461	0.063	4	> 64
239	0.047	0.094	3	462	0.094	4	64
240	0.19	0.094	1.5	463	0.5	0.5	> 64
241	0.13	0.063	6	464	1	> 4.0	> 64
242	1	0.5	> 64	465	0.094	0.19	4
243	0.094	0.031	1.5	466	0.25	0.063	64
244	0.13	0.19	48	467	1	1	> 64
245	1	0.38	> 64	468	0.19	0.5	64
246	0.13	0.063	16	469	4	> 4.0	> 64
247	0.094	0.094	2	470	3	0.5	> 64
248	0.19	0.094	1	471	NT	< 0.063	48
249	0.13	0.012	0.69	472	1	0.19	> 64
250	1	0.25	64	473	1.5	0.25	> 64
251	4	4	8	474	2	0.19	4
252	0.25	0.023	2	475	1	0.5	6
253	2	2	> 64	476	2	8	32
254	0.5	0.5	48	477	0.063	0.063	4
255	2	3	> 64	478	0.19	0.19	6
256	0.19	0.094	16	479	0.25	0.5	32
257	0.13	0.063	12	480	0.19	0.012	0.5
258	1	0.19	64	481	0.047	0.0078	0.25

【２０５７】

【表１－８】

259	0.5	0.25	64	482	0.13	0.13	16
260	0.094	0.031	2	483	2	0.5	48
261	0.13	0.047	0.5	484	0.063	0.063	8
262	0.063	0.02	1	485	0.063	0.031	2
263	0.13	0.023	2	486	0.094	0.13	3
264	0.13	0.094	16	487	0.5	0.25	8
265	0.13	0.043	2.5	488	0.094	0.13	4
266	0.5	0.083	3.5	489	0.19	0.25	8
267	0.027	0.012	0.13	490-P1	0.073	0.068	0.75
268	0.035	< 0.0039	0.22	490-P2	> 0.50	> 0.13	8
269	0.25	0.023	1	491	NT	< 0.063	0.75
270	0.094	0.016	0.63	492	2	0.5	24
271	0.047	0.016	0.31	492	3	2	> 64
272	0.047	0.0078	0.13	493	3	2	>64
273	0.031	0.016	0.5	494	1	0.5	16
274	0.13	0.02	1.3	495	3	1	16
275	0.063	0.014	0.38	496	3	0.5	16
276	0.58	0.031	2	497-P1	0.063	0.016	2
277	0.063	0.012	1	497-P2	1	0.38	24
278	0.5	0.13	4	498	0.5	1	16
279	0.13	0.02	0.5	499	0.063	0.023	0.5
280	0.13	0.027	0.63	500	0.19	0.13	3
281	0.023	0.0078	0.25	501	0.38	> 0.13	16

【２０５８】

【表１－９】

282	0.016	0.0078	0.25	502	0.063	0.003	0.25
283	0.063	0.012	1	503	0.031	0.002	0.13
284	0.13	0.012	1	504	0.094	0.016	0.25
285	0.063	0.0078	0.75	505	0.25	0.016	2
287	0.094	0.0078	0.38	506	NT	NT	NT
288	0.063	0.0078	0.25	507	0.031	0.016	0.75
289	0.031	0.0078	0.25	508	0.75	> 4.0	> 64
290	0.063	0.012	0.38	509	3	> 4.0	> 64
291	0.063	0.0078	0.19	510	1.5	> 4.0	> 64
292	0.047	0.0078	0.38	511	1.5	1	> 64
293	0.063	< 0.0039	0.38	512	0.38	0.5	64
294	0.063	0.0078	0.25	513	0.19	0.13	16
295	0.031	< 0.0039	0.13	514	0.25	0.19	32
296	0.047	0.031	2	515	0.094	0.063	4
297	0.063	0.0078	1	516	2	> 4.0	> 64
298	0.063	0.0078	1	517	0.38	0.19	6
299	0.094	0.016	0.5	518	0.38	0.063	4
300	0.094	0.0078	0.5	519	0.13	0.25	16
301	4	4	> 64	520	0.38	0.19	6
302	0.031	0.016	0.25	521	0.25	0.016	12
303	0.047	0.012	0.19	522	0.5	0.047	24
304	0.047	0.016	1	523	1	0.094	> 64
305	0.063	0.016	1	524-1	0.22	0.19	16

【２０５９】

【表１－１０】

306	0.031	0.0078	1	524-2	0.5	> 0.13	> 4
307	0.25	0.031	0.88	525	1.5	> 4.0	> 64
308	0.063	0.016	1	526-1	0.19	0.13	16
309	0.19	0.02	1.1	526-2	> 0.5	> 0.13	64
310	0.047	0.0098	0.13	526-3	0.063	0.031	3
311	0.047	0.012	0.25	527	0.063	0.063	4
312	0.25	0.023	0.5	528	0.19	0.38	32
313	0.031	0.0078	0.5				
314	0.078	0.023	0.44				
315	0.078	0.014	0.38				
316	0.13	2	> 64				
317	0.094	1	64				
318	NT	NT	NT				
319	2	0.75	> 64				
320	0.13	2	> 64				
321	0.38	0.016	1				
322	1.5	0.13	4				
323	0.75	0.094	1.5				
324	0.25	0.031	1				
325	0.13	< 0.0039	0.5				

NT = 無試験

【２０６０】

実施例４２８：細胞全体のＳｐｓＢ生化学的スクリーニングアッセイ

【２０６１】

動力学的蛍光発生酵素活性アッセイを用いて、ＳｐｓＢ（黄色ブドウ球菌シグナルペプチダーゼ）活性の阻害を評価し、IC_{50}を測定した。このアッセイは、組み換え型ＳｐｓＢタンパク質の代わりにＳｐｓＢの供給源として黄色ブドウ球菌細胞の懸濁液を使用する。

【２０６２】

細胞の調製：ルリア培地（ＬＢ）に黄色ブドウ球菌（ＵＳＡ３００バックグラウンド、ＳｐｓＢ過剰発現）を接種し、ＯＤ$_{600nm}$が１．５－２．０に達するまで（～４時間）、３７℃で振盪した。次いで、培養物をＬＢでＯＤ$_{600nm}$が１．０になるまで希釈し、等分し、１０，０００ｘｇで２分間遠心分離した。上清を除去し、ペレットを、ＯＤ$_{600nm}$が０．５になるまでリン酸緩衝液（１×ＰＢＳ、１２．５ｍｇ／ＬのＭｇＣｌ２、２５ｍｇ／ＬのＣａＣｌ２、０．１％のＴｗｅｅｎ－８０）に再懸濁し、次いで１０，０００ｘｇで２分間再度遠心分離した。上清を除去し、ペレットを－２０℃で冷凍した。

【２０６３】

試験化合物を１０ｍｇ／ｍＬの濃度でＤＭＳＯ中で調製した。これらの化合物のストックをＤＭＳＯ中へと２５μｇ／ｍＬの濃度まで希釈し、連続３倍希釈をＤＭＳＯ中で行い、合計１１の化合物濃度を得た。２０ｎＬの各化合物溶液を、音響流体移動（ａｃｏｕｓｔｉｃ　ｆｌｕｉｄ　ｔｒａｎｓｆｅｒ）（Ｅｃｈｏ）を使用して、白色の３８４－ウェルプレート（５０μＬ／ウェルのポリプロピレン、Ｎｕｎｃ）に予め点を付けた（ｐｒｅ－ｓｐｏｔｔｅｄ）。

【２０６４】

冷凍した黄色ブドウ球菌ペレットをＯＤ$_{600nm}$が０．０５になるまでアッセイ緩衝液（１×ＰＢＳ、１２．５ｍｇ／ＬのＭｇＣｌ２、２５ｍｇ／ＬのＣａＣｌ２、０．１％Ｔｗｅｅｎ－８０）中に再懸濁し、次いでアッセイ緩衝液中で２０μＭ基質（（Ｄａｂｃｙｌ）βＡｌａ－ＫＰＡＫＡＡＥ（Ｅｄａｎｓ））と１：１（ｖ／ｖ）に混合し、この溶液を化合物で予め点を付けた３８４－ウェルプレートに加えた（２０μＬ／ウェル）。次いで、内部でクエンチされたペプチド基質の切断をモニタリングする（励起波長＝３４０ｎｍ、発光波長＝４９０ｎｍ、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ　Ｓｐｅｃｔｒａｍａｘ　Ｍ５）ために、２分の読み取り間隔で、３０分間、蛍光強度を直ちに動力学的に読み取った。反応速℃（勾配）を阻害剤濃度に対してプロットし、ＩＣ$_{50}$を引き出した。結果は表２に列挙される。

【２０６５】

【表２－１】

表２

化合物	SpsB IC50 (nM)	化合物	SpsB IC50 (nM)	化合物	SpsB IC50 (nM)	化合物	SpsB IC50 (nM)
101	0.72	226	0.88	352	0.8	475	18
102	0.52	227	5.5	353	0.82	476	86
103	0.57	228	NT	354	1.8	477	0.68
104	0.5	229	0.92	355	1.1	478	1.5
105	0.82	230	1.3	356	NT	479	NT
106	1.7	231	0.57	357-P1	NT	480	0.92
107	4	232	2.4	357-P2	1.1	481	1.2
108	1.2	233	4	359	NT	482	1.6
109	7.5	234	3.9	360	1.2	483	6.8
110	0.96	235	0.98	361	NT	484	1
111	1	236	1.5	362	NT	485	NT
112	0.77	237	1.1	363	NT	486	NT
113	0.51	238	NT	364	NT	487	NT
114	6.1	239	0.74	365	NT	488	NT
115	NT	240	NT	366	0.64	489	NT
116	1.3	241	1.4	367	0.88	490-P1	NT
117	2	242	NT	368	NT	490-P2	NT
118	1.4	243	1.3	369	0.47	491	<0.5
119	NT	244	1	370	1.1	492	NT
120	1	245	6.3	371	1.3	492	NT

【２０６６】

【表２－２】

121	1.2	246	1.1	372	0.47	493	NT
122	1.6	247	NT	373	0.88	494	2.1
123	1.2	248	NT	374	NT	495	20
124	1.6	249	1.2	375	NT	496	17
125	NT	250	7	376	NT	497-P1	NT
126	NT	251	NT	377	1	497-P2	NT
127	5.9	252	NT	378	0.87	498	NT
128	NT	253	12	379	0.89	499	NT
129	0.67	254	1.6	380	NT	500	NT
130	NT	255	NT	381	2.9	501	NT
131	0.74	256	0.8	382	NT	502	NT
132	0.71	257	0.92	383	0.88	503	NT
133	1.1	258	2.8	384	1.2	504	NT
134	3.5	259	NT	385	NT	505	NT
135	0.54	260	1.1	386	NT	506	NT
136	10	261	4.6	387	NT	507	NT
137	1.1	262	0.9	388	NT	508	NT
138	0.93	263	1.1	389	0.81	509	NT
139	0.94	264	2	390	1.1	510	NT
140	0.99	265	0.89	391	0.99	511	NT
141	0.75	266	2.1	392	NT	512	NT
142	0.72	267	0.63	393-P1	5.9	513	NT
143	0.57	268	0.86	393-P2	4.7	514	2

【２０６７】

【表２－３】

144	0.91	269	1.2	394-P1	3.9	515	NT
145	0.59	270	0.89	394-P2	2.7	516	NT
146	0.9	271	1.1	395	NT	517	NT
147	0.69	272	0.7	396	NT	518	NT
148	0.75	273	0.6	397	NT	519	NT
149	0.8	274	0.79	398	NT	520	0.73
150	0.82	275	0.55	399	NT	521	2.3
151	0.59	276	1.8	400	5	522	3.1
152	NT	277	1.1	401	NT	523	5.6
153	NT	278	NT	402	NT	524-1	NT
154	NT	279	NT	403	<0.5	524-2	NT
155	2.5	280	2	404	0.88	525	NT
156	NT	281	0.75	405	0.68	526-1	NT
157	0.79	282	0.71	406	1.2	526-2	NT
158	NT	283	0.87	407	1.1	526-3	NT
159	0.82	284	0.82	408	NT	527	NT
160	0.66	285	NT	409	NT	528	NT
161	NT	287	NT	410	NT		
162	0.72	288	1.1	411	NT		
163	0.71	289	0.93	412	0.6		
164	0.62	290	1.2	413	0.88		
165	0.61	291	1.3	414	NT		
166	0.78	292	1.2	415	14		

【２０６８】

【表２－４】

167	NT	293	1.5	416	NT		
168	0.8	294	NT	417	NT		
169	NT	295	0.69	418	NT		
170	0.72	296	NT	419	NT		
171	0.72	297	NT	420	8.4		
172	1	298	0.82	421	1.6		
173	NT	299	1.1	422	1.1		
174	0.91	300	NT	423	0.85		
175	0.76	301	NT	424	0.75		
176	2.6	302	0.79	425	1.1		
177	1.1	303	0.93	426	1.2		
178	0.9	304	0.68	427	1.2		
179	1.8	305	0.73	428	1.2		
180	NT	306	0.69	429	0.81		
181	NT	307	3.5	430	1		
182	3.2	308	0.71	431	0.77		
183	0.62	309	1	432	1.4		
184	0.89	310	0.99	433	NT		
185	0.91	311	0.64	434	1.5		
186	0.56	312	NT	435	NT		
187	0.74	313	0.68	436	0.78		
188	0.67	314	NT	437	0.9		
189	NT	315	NT	438	0.78		

【２０６９】

【表２－５】

190	0.7	316	0.84	439	NT		
191	0.62	317	0.87	440	0.81		
192	0.89	318	0.8	441	NT		
193	0.93	319	6.3	442	2.9		
194	0.83	320	0.97	443	0.9		
195	1.4	321	1.8	444	NT		
196	1.1	322	8.4	445	1		
197	<0.5	323	2.8	446	NT		
198	0.72	324	0.82	447	NT		
199	0.73	325	0.77	448	0.93		
200	2.8	326	0.98	449	NT		
201	1.4	327	NT	450	0.66		
202	0.66	328	NT	451	NT		
203	0.72	329	0.71	452	NT		
204	1.2	330	1	453	2.3		
205	0.85	331	0.34	454	1.8		
206	NT	332	0.56	455	NT		
207	NT	333	0.8	456	NT		
208	0.99	334	1.3	457	0.64		
209	0.92	335	0.56	458	NT		
210	0.8	336	<0.5	459	NT		
211	NT	337	<0.5	460	14		
212	0.62	338	<0.5	461	0.74		

【２０７０】

【表２－６】

213	0.64	339	<0.5	462	0.81		
214	0.98	340	0.69	463	3.2		
215	0.97	341	1.1	464	6		
216	3.3	342	1.3	465	1.6		
217	0.88	343	0.73	466	NT		
218	0.88	344	1	467	NT		
219	1.9	345	2.2	468	3.4		
220	1.5	346	0.7	469	5		
221	1.3	347	NT	470	24		
222	NT	348	0.8	471	10		
223	1.5	349	NT	472	9.9		
224	1.3	350	1	473	39		
225	NT	351	NT	474	NT		

NT＝無試験

【２０７１】

実施例４２９：好中球減少性の大腿感染モデルにおける活性

【２０７２】

化合物の病原菌の感染を阻害する能力は、マウスの好中球減少性の大腿感染モデルを使用して測定することができる。細菌負荷の低減は、インビボでの抗菌活性の指標である。

【２０７３】

頚静脈にカニューレ処置したＣＤ－１マウスを、－５日目および－２日目にそれぞれ１５０ｍｇ／ｋｇおよび１００ｍｇ／ｋｇのシクロホスファミドを注射することによって誘導性好中球減少（＜１００細胞／mm^3）にさらした。－１日目に、食塩水をＨａｒｖａｒｄ Ａｐｐａｒａｔｕｓ ＰＨＤ ２０００ Ｉｎｆｕｓｉｏｎポンプを使用して２０μＬ／時で１２時間注入した。０日目に、マウスに大腿筋において1×10^5ＣＦＵ／５０μＬの大腸菌株ＡＴＣＣ ２５９２２を感染させた。感染後１時間に投与を開始する４つの試験グループおよび１つのビヒクルグループがあった：グループ１－ビヒクル対照（ＰＢＳ中３％のＨＰ－ベーターシクロデキストリン）。グループ２－８０μＬ／時で２３時間注入された、０．６２ｍｇ／ｍＬ溶液の濃度で投与され、標的定常状態濃度（ｔａｒｇｅｔ ｓｔｅａｄｙ－ｓｔａｔｅ ｃｏｎｃｅｎｔｒａｔｉｏｎ）（Ｃｓｓ）が１３μｇ／ｍＬの、化合物１３５のグループ。グループ３－定常状態濃度（ｓｔｅａｄｙ ｓｔａｔｅ ｃｏｎｃｅｎｔｒａｔｉｏｎ） （Ｃｓｓ） ３．４ｕｇ／ｍＬを達成するために、８０μＬ／時で２３時間注入された、０．２１ｍｇ／ｍＬ溶液の濃度で投与される、化合物１３５のグループ。グループ４－８０μＬ／時で２３時間注入された（Ｃｓｓ １．２ｕｇ／ｍＬ）、０．０７ｍｇ／ｍＬ溶液の濃度で投与される、化合物１３５のグループ。グループ５－８０μＬ／時で２３時間注入された（Ｃｓｓ ０．３１ｕｇ／ｍＬ）、

０．０２ｍｇ／ｍＬ溶液の濃度で投与される、化合物１３５のグループ。
【２０７４】
感染の２４時間後に、連続希釈して組織ホモジネートを血液寒天プレート上でプレーティングすることにより、大腿筋の細菌負荷を測定した。図１に描写されるように、化合物１３５は、そのインビボ活性を実証している、細菌負荷の用量依存性低減を示す。
【２０７５】
実施例４３０：Ｃ．ディフィシル関連下痢症の患者における、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物の、安全性および有効性についての臨床試験
【２０７６】
目的：この研究は、クロストリジウム・ディフィシル関連下痢症の症状の処置および下痢の再発のリスクの低下のために本明細書に提示される化合物の安全性および有効性を測定することを目標とする。この化合物は現在の標準的な抗生物質処置と比較して評価され、そのため、すべての患者が活性薬物療法を受けるであろう。医師の診察、身体検査、研究室検査、試験薬を含む、研究に関連するケアの全てが提供される。全体の参加期間は約１０週間である。
【２０７７】
患者：適格な被験体は、１８歳以上の男性および女性であるだろう。
【２０７８】
基準：
包含基準：
少なくとも１８歳である；
活性な、軽度から中等度のＣ．ディフィシル関連下痢症（ＣＤＡＤ）を有している；
経口の薬物を許容できる；
妊婦ではなく、授乳していない；
そして、同意書に署名し日付を記入する。
【２０７９】
研究設計：これは、Ｃ．ディフィシル関連下痢症の患者における、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物の有効性、安全性および耐用性についての、無作為化された二重盲検の実対象試験である。
【２０８０】
実施例４３１：ＭＲＳＡ骨髄炎の処置のために、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物とバンコマイシンとを比較する臨床試験
【２０８１】
目的：この研究は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（ＭＲＳＡ）骨髄炎の処置のために、バンコマイシンと比較して、本明細書に提示された化合物の有効性を測定することを目標とする。
【２０８２】
患者：適格な被験体は、１８歳以上の男性および女性であるだろう。
【２０８３】
基準：
包含基準：
手術室または無菌の生検術式において骨部位から得られる、培養が証明された（Ｃｕｌｔｕｒｅ－ｐｒｏｖｅｎ）ＭＲＳＡ。感染およびサンプリングした部位は、骨内、または骨に隣接する深い位置の軟組織部位内のいずれかである；
ＭＲＳＡの陽性血液培養と関連する骨髄炎と一致するＯＲ放射線学的異常；
必要に応じての感染部位の外科的創面切除；被験体は書面で告知に基づく同意を提供する

ことができ；
かつ、被験者は外来診療の非経口療法を１２週間受けることができる。
除外基準：
式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物、またはバンコマイシンに対する過敏性；式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物、またはバンコマイシンに対し耐性のある黄色ブドウ球菌；
慢性的な開放創から直接発達する骨髄炎；
多微生物性の培養物（コアグラーゼ陰性ブドウ球菌が培養物の中にあり、かつ、これは汚染物質であるという臨床評価の場合は、唯一の例外となる）；
被験体が研究登録において陽性の妊娠反応を有している；試験薬の投与を妨げるベースライン腎不全または肝不全；
３か月の間静脈内の抗生物質を投与するための安全条件のない活性な注射薬の使用；
および、骨髄炎以外の感染症のために１４日より長く抗生物質を使用することが予想される。
【２０８４】
研究設計：これは、ＭＲＳＡ骨髄炎の処置について、バンコマイシンと、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物とを比較する、無作為化された非盲検の実対象有効性試験である。
【２０８５】
実施例４３２：バンコマイシン耐性腸球菌（ＶＲＥ）によって引き起こされる選択的な重篤感染症の処置における、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物を評価する臨床試験
【２０８６】
目的：この研究は、ＶＲＥによって引き起こされる選択的な重篤感染症の処置において、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物の安全性および有効性を測定することを目標とする。
【２０８７】
患者：適格な被験体は、１８歳以上の男性および女性であるだろう。
【２０８８】
基準：
【２０８９】
包含基準：
以下の複数抗菌性の耐性菌のうちの１つの単離：
単独、または複数菌感染症の一部としてのバイコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム、バイコマイシン耐性エンテロコッカス・フェリカス；
および静脈内（ＩＶ）抗生物質療法の投与を必要とする深刻な感染症（例えば、除外された感染症によらない菌血症、複雑な腹腔内感染、複雑な皮膚および皮膚構造感染、または肺炎）の確定診断を有している。
除外基準：
研究者の見解において、反応の評価を妨げうる、または、予定されている療法またはフォローアップ評価が完了しそうにない、または、この研究への被験者の参加に関連するリスクが実質的に増大するであろうという、任意の付随する状態であるか、またはその状態になる被検体。抗生物質治療の期間が７日未満と予想される。
【２０９０】
研究設計：これは、ＶＲＥによって引き起こされる選択的な重篤な感染症の処置におい

て、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の化合物の、無作為化された、二重盲検の、安全性および有効性の研究である。医薬組成物非経口組成物

【２０９１】

注射による投与に適している非経口の医薬組成物を調製するために、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の１００ｍｇの化合物を、ＤＭＳＯ中で溶解し、次いで、１０ｍＬの０．９％無菌食塩水と混合した。混合物を、注射による投与に適した投薬ユニット形態へと組み込む。

【２０９２】

別の実施形態では、注射可能な製剤を形成するために、以下の成分を混合する。

【２０９３】

【表３】

成分	量
式 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), または (IIe) の化合物	1.2 g
酢酸ナトリウム緩衝液 (0.4 M)	2.0 mL
HCl (1 N) または NaOH (1 M)	適切なｐＨになるまでの適量
水 (蒸留水、無菌)	20mLになるまでの適量

【２０９４】

上記の成分は全て、水を除き、必要な場合は組み合わされ撹拌され、かつ、必要な場合は軽く加熱される。その後、十分な量の水が加えられる。

【２０９５】

経口組成物

【２０９６】

経口送達のための医薬組成物を調製するために、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の１００ｍｇの化合物を、７５０ｍｇのデンプンと混合する。混合物を、経口投与に適する、硬ゼラチンカプセルなどの経口投薬ユニットに組み込む。

【２０９７】

別の実施形態では、以下の成分を緊密に混合し、単一の分割錠に圧縮する。

【２０９８】

【表４】

成分	錠剤あたりの量, mg
式 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), または (IIe) の化合物	200
デンプン	50
クロスカルメロースナトリウム	25
ラクトース	120
ステアリン酸マグネシウム	5

【２０９９】
さらに別の実施形態では、以下の成分を緊密に混合し、ハードシェルゼラチンカプセルに充填する。
【２１００】
【表５】

成分	錠剤あたりの量, mg
式 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), または (IIe) の化合物	200
ラクトース、噴霧乾燥	148
ステアリン酸マグネシウム	2

【２１０１】
さらに別の実施形態では、経口投与のための溶液／懸濁液を形成するために、以下の成分を混合する。
【２１０２】
【表６】

成分	**量**
式 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), または (IIe) の化合物	1 g
無水カルボキシ酸ナトリウム	0.1 g
エタノール (200 proof), USP	10 mL
精製水, USP	90 mL
アスパルテーム	0.003g

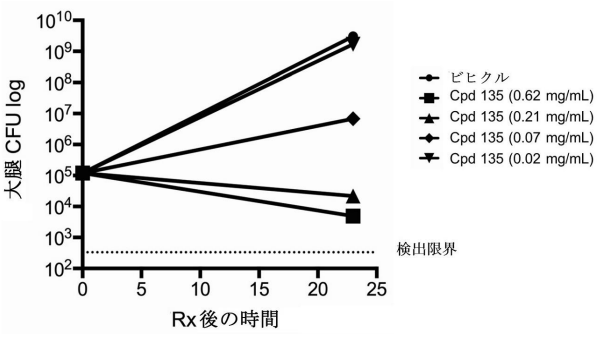
【２１０３】

局所用ゲル状組成物医薬的な局所用ゲル状組成物を調製するために、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、または（ＩＩｅ）の１００ｍｇの化合物を、１．７５ｇのヒドロキシプロピルセルロース、１０ｍＬのプロピレングリコール、１０ｍＬのミリスチン酸イソプロピル、及び１００ｍＬの精製アルコールＵＳＰと混合する。結果として生じたゲル混合物を、その後、局所投与に適した、例えばチューブなどの容器に組み込む。

【２１０４】

本開示の好ましい実施形態が本明細書で示され記載されてきたが、こうした実施形態はほんの一例として提供されているに過ぎないということは当業者にとって明白である。多くの変更、変化、および置換が、本発明から逸脱することなく、当業者の心に思い浮かぶであろう。本明細書に記載される実施形態の様々な代案が、本発明の実施において利用されるかもしれないことを理解されるべきである。以下の請求項は本発明の範囲を定義するものであり、この請求項とその均等物の範囲内の方法、および構造体がそれによって包含されるものであるということが意図されている。

【図１】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. FI
Ａ６１Ｐ 31/04 (2006.01) Ａ６１Ｐ 31/04

(72)発明者 チェン, ヨンシェン
中華人民共和国 ２００１３１ 上海 ワイガオキアオ・フリー・トレード・ゾーン フーテ・ズォン・ロード ２８８
(72)発明者 スミス, ピーター アンドリュー
アメリカ合衆国 ９４１０７ カリフォルニア州 サンフランシスコ キング・ストリート ２６０ ユニット ９０９
(72)発明者 ロバーツ, タッカー カラン
アメリカ合衆国 ９２１０３ カリフォルニア州 サンディエゴ メイプル・ストリート ５３６ アパートメント ３０１
(72)発明者 ヒグチ, ロバート アイ.
アメリカ合衆国 ９２０７５ カリフォルニア州 ソラナビーチ マービュー・ドライブ ４３４
(72)発明者 パラセッリ, プラスナ
アメリカ合衆国 ９２１３０ カリフォルニア州 サンディエゴ オレアンダー・ウェイ ６３２３
(72)発明者 ケーラー, マイケル エフ. ティー.
アメリカ合衆国 ９４３０６ カリフォルニア州 パロ・アルト ジョージア・アベニュー ５１６
(72)発明者 シュワルツ, ジェイコブ ブラッドリー
アメリカ合衆国 ９４５８２ カリフォルニア州 サンラモン バルモラル・ウェイ ７２１１
(72)発明者 クロフォード, ジェイムス ジョン
アメリカ合衆国 ９４１３１ カリフォルニア州 サンフランシスコ チャーチ・ストリート １５０１ ナンバー１０２
(72)発明者 リー, クオン キュー.
アメリカ合衆国 ９４０１０ カリフォルニア州 バーリンゲーム メイプル・アベニュー ８０１
(72)発明者 ハナン, エミリー ジェイ.
アメリカ合衆国 ９４０６１ カリフォルニア州 レッドウッド・シティ ウッドサイド・ロード １９０４
(72)発明者 フー, フイヨン
アメリカ合衆国 ９４５５５ カリフォルニア州 フレモント スサ・テラス ３４１２１
(72)発明者 ユ, ジヨン
中華人民共和国 ２００１３１ 上海 ワイガオキアオ・フリー・トレード・ゾーン フーテ・ズォン・ロード ２８８

審査官 馬場 亮人

(56)参考文献 国際公開第２０１４／０８１８８６（WO, Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ０７Ｋ ５／１０
Ａ６１Ｋ ３８／０６
Ａ６１Ｋ ３８／０７
Ａ６１Ｋ ３８／０８
Ａ６１Ｋ ３８／１４
Ａ６１Ｐ ３１／０４

CAplus／REGISTRY（STN）