(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-507795
(P2022-507795A)
(43)公表日　令和4年1月18日(2022.1.18)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07H	*17/08 (2006.01)*	C07H	17/08	ACSP　4C057
A61P	*31/00 (2006.01)*	A61P	31/00	4C086
A61P	*31/04 (2006.01)*	A61P	31/04	
A61P	*33/00 (2006.01)*	A61P	33/00	
A61K	*31/7052(2006.01)*	A61K	31/7052	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全324頁）　最終頁に続く

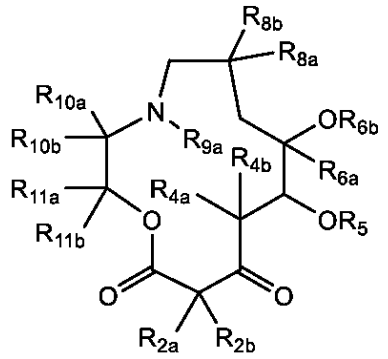
(21)出願番号　特願2021-527866(P2021-527866)
(86)(22)出願日　令和1年11月18日(2019.11.18)
(85)翻訳文提出日　令和3年7月5日(2021.7.5)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/062045
(87)国際公開番号　WO2020/106636
(87)国際公開日　令和2年5月28日(2020.5.28)
(31)優先権主張番号　62/769,413
(32)優先日　平成30年11月19日(2018.11.19)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　521213509
ジカニ セラピューティクス， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４７２， ウォータータウン， アーセナル ストリート ４８０， スイート １３０
(71)出願人　507044516
プレジデント アンド フェローズ オブ ハーバード カレッジ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３８， ケンブリッジ， クインシー ストリート １７
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　Ｃ１０環状置換１３員マクロライド及びそれらの使用

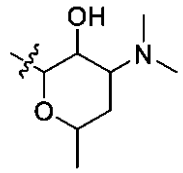
(57)【要約】
感染症の治療用の１３員マクロライドが提供される。本明細書に記載の１３員マクロライドはアザケトライドである。上記１３員マクロライドの製造方法、上記１３員マクロライドを含む医薬組成物、及び開示されるマクロライドを用いた、感染症、特にはグラム陰性菌に由来する疾患の治療方法も提供される。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化４２８】



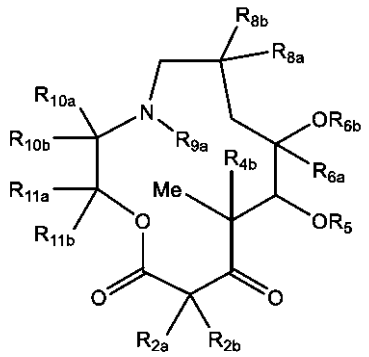
I

（式中、
Ｒ２ａ及びＲ２ｂの一方は、Ｈ；ハロ；ならびに任意選択で、ハロ、アリール、アミノ、アルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリールからなる群より選択される1つ以上の基で置換されたＣ１～１０アルキル、Ｃ１～１０アルコキシ、及びＣ１～１０アルケニルからなる群より選択され、
Ｒ２ａ及びＲ２ｂの他方は、ハロ；ならびに任意選択で、ハロ、アリール、アミノ、アルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリールからなる群より選択される1つ以上の基で置換されたＣ１～１０アルキル、Ｃ１～１０アルコキシ、及びＣ１～１０アルケニルからなる群より選択され、
Ｒ４ａ及びＲ４ｂのそれぞれは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択され、
Ｒ５は、－Ｈ、酸素保護基、及び
【化４２９】



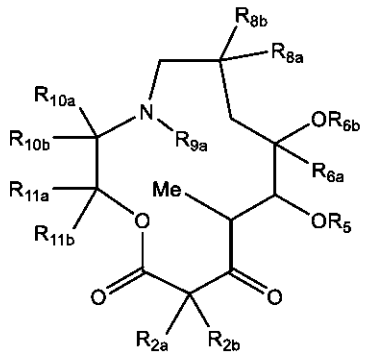
からなる群より選択され、式中、「
【化４３０】
〰
」は結合点を示し、
Ｒ６ａは任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルであり、
Ｒ６ｂは、－Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～１０アルキル、任意選択で置換されたＣ１～１０ヒドロキシアルキル、及び任意選択で置換されたアリルであり、
Ｒ８ａ及びＲ８ｂはそれぞれ独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択され、
Ｒ９ａは、－Ｈ、－ＣＯ２－アルキレン－アリール、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択され、
Ｒ１０ａ及びＲ１０ｂの一方は、－Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～１０アルキル、－ＣＯ２Ｈ、及び－ＣＯ２－アルキルからなる群より選択され、
Ｒ１０ａ及びＲ１０ｂの他方は、任意選択で置換された、飽和のまたは少なくとも１つの

二重結合を含む部分的に不飽和のシクロアルキル、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、及び任意選択で置換されたヘテロアリールからなる群より選択され、
Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂはそれぞれ独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択される）の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
式ＩＡ：
【化４３１】



ＩＡ

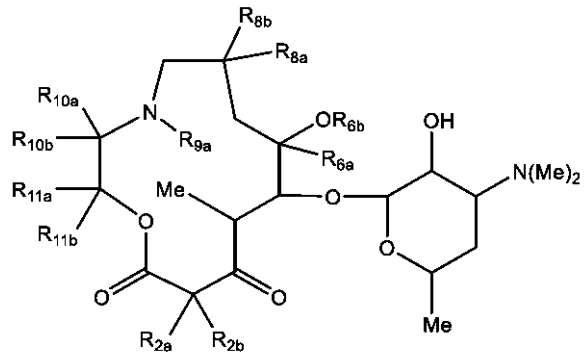
の化合物である、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３】
式ＩＢ：
【化４３２】



ＩＢ

の化合物である、請求項１もしくは２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４】
式ＩＣ：

【化４３３】



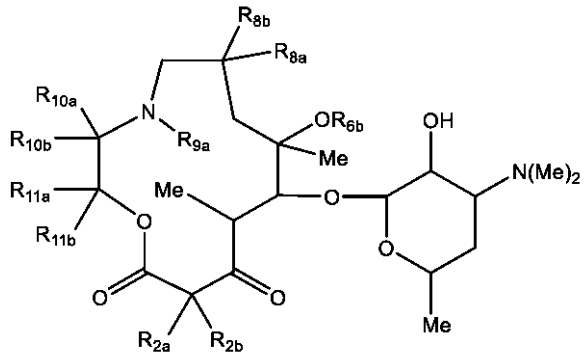
ＩＣ

の化合物である、請求項１～３のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５】

式ＩＤ：

【化４３４】



ＩＤ

の化合物である、請求項１～４のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項６】

Ｒ６ｂが、－Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ１０アルキル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ１０ヒドロキシアルキル、及び任意選択で置換されたアリルからなる群より選択される、請求項５に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

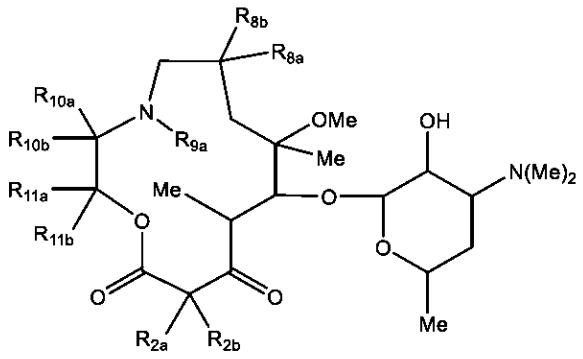
【請求項７】

Ｒ６ｂが、メチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシル、－ＣＨ２ＣＨＯＨＣＨ２ＯＨ、及びアリルからなる群より選択される、請求項６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項８】

式ＩＥ：

【化４３５】



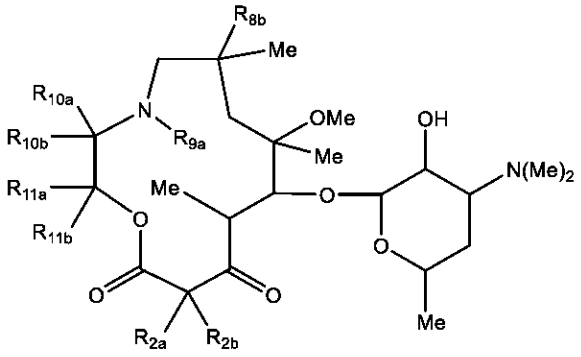
ＩＥ

の化合物である、請求項１～７のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項９】

式ＩＦ：

【化４３６】



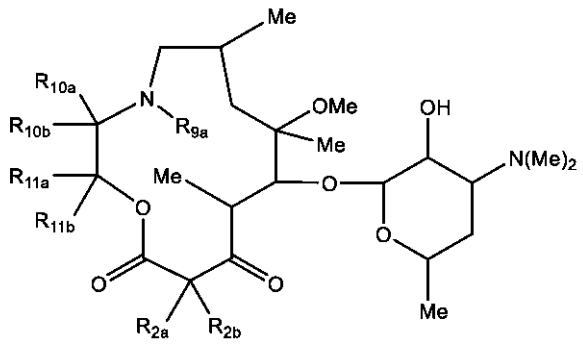
ＩＦ

の化合物である、請求項１～８のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１０】

式ＩＧ：

【化４３７】



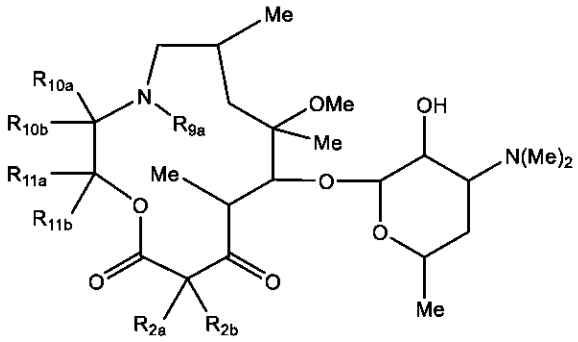
ＩＧ

の化合物である、請求項１～９のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１１】

Ｒ９ａが－ＨまたはＣ１～４アルキルである、請求項１～１０のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１２】
Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂが－Ｈである、請求項１～１１のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１３】
Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂの一方が－Ｈであり、その他方が任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルである、請求項１～１１のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１４】
Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂの一方が－Ｈであり、その他方がメチルである、請求項１～１１のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１５】
Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂがそれぞれ独立に、任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルである、請求項１～１１のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１６】
Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂがそれぞれメチルである、請求項１～１１のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１７】
Ｒ２ａ及びＲ２ｂの一方が任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルである、請求項１～１６のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１８】
Ｒ２ａ及びＲ２ｂの一方がメチルであり、Ｒ２ａ及びＲ２ｂの他方がＨであるか、またはＲ２ａ及びＲ２ｂの両方がメチルである、請求項１～１６のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１９】
Ｒ２ａ及びＲ２ｂの一方がメチルであり、その他方がハロ、より詳細にはフルオロまたはクロロである、請求項１～１６のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２０】
Ｒ２ａ及びＲ２ｂの一方がメチルであり、その他方が任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルである、請求項１～１６のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２１】
Ｒ２ａ及びＲ２ｂの一方がメチルであり、その他方が、任意選択で、ハロ、アリール、及びヘテロアリールからなる群より選択される1つ以上で置換されたＣ１～１０アルキル、Ｃ１～１０アルコキシ、及びＣ１～１０アルケニルからなる群より選択される、請求項１～１６のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２２】
式ＩＨ：

【化４３８】



ＩＨ

の化合物である、請求項１～２１のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２３】

Ｒ９ａが－ＨまたはＣ１～４アルキルであり、Ｒ１０ａ及びＲ１０ｂの一方が－Ｈまたは任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルである、請求項１～２２のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２４】

Ｒ１０ａ及びＲ１０ｂの一方が－Ｈである、請求項１～２２のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２５】

Ｒ１０ａ及びＲ１０ｂの一方が任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルである、請求項１～２２のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

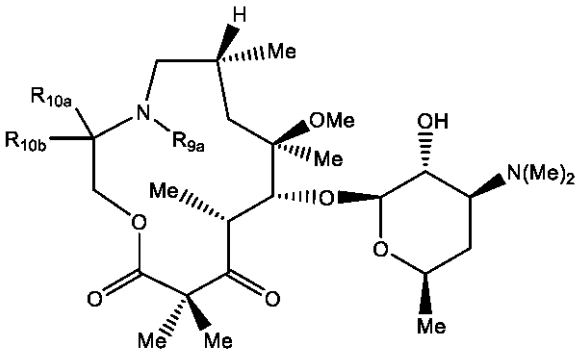
【請求項２６】

Ｒ１０ａ及びＲ１０ｂの一方がメチルである、請求項１～２２のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

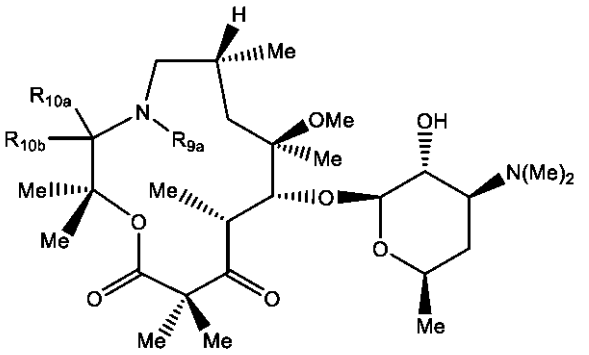
【請求項２７】

式ＩＩＡ、ＩＩＢ、ＩＩＣ、またはＩＩＤ：

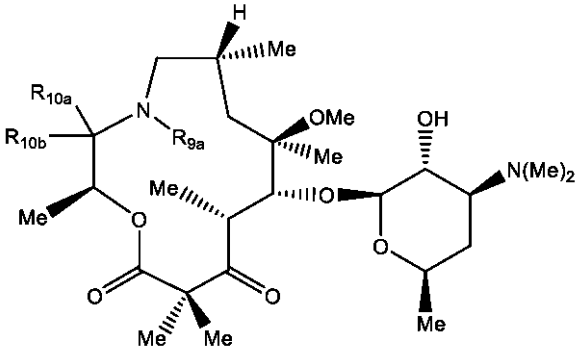
【化４３９】



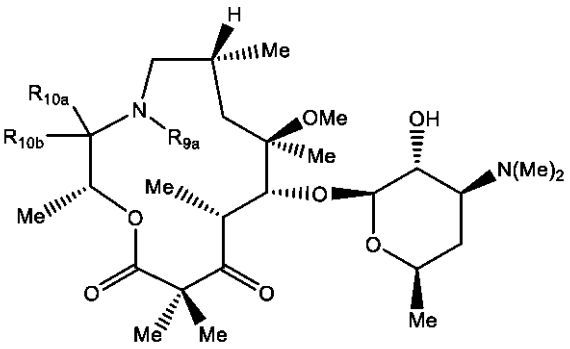
ＩＩＡ、



ＩＩＢ、



ＩＩＣ、



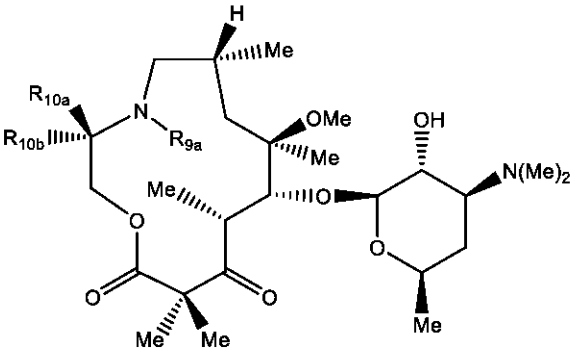
ＩＩＤ

の化合物である、請求項１～２６のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

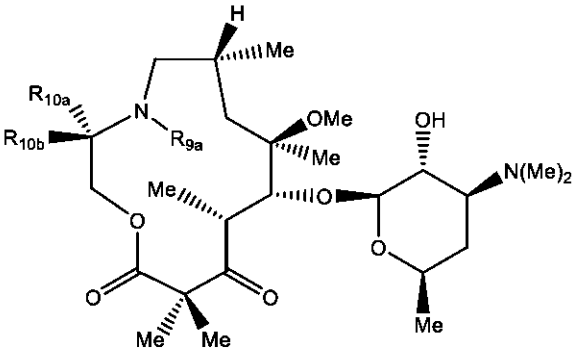
【請求項２８】

式ＩＩＡ－１、ＩＩＡ－２、ＩＩＢ－１、ＩＩＢ－２、ＩＩＣ－１、ＩＩＣ－２、ＩＩＤ－１、またはＩＩＤ－２：

【化４４０】

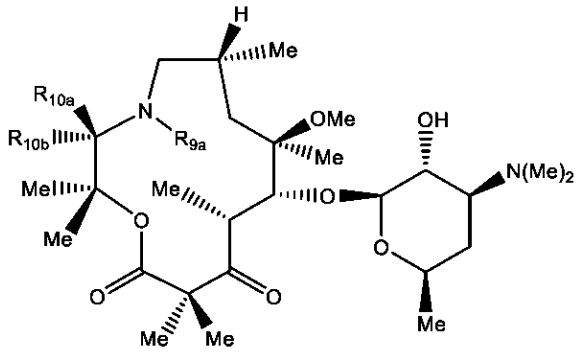


ＩＩＡ－１、

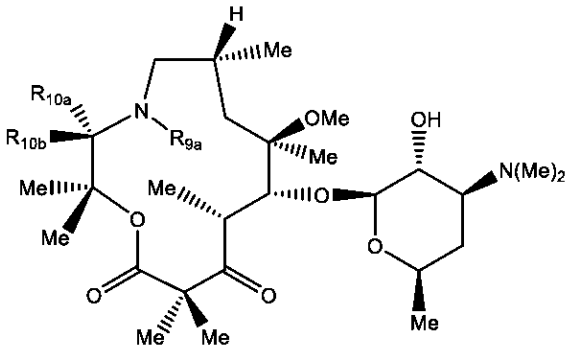


ＩＩＡ－２、

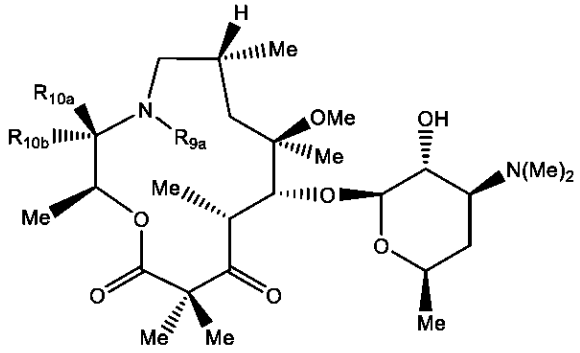
【化４４１】



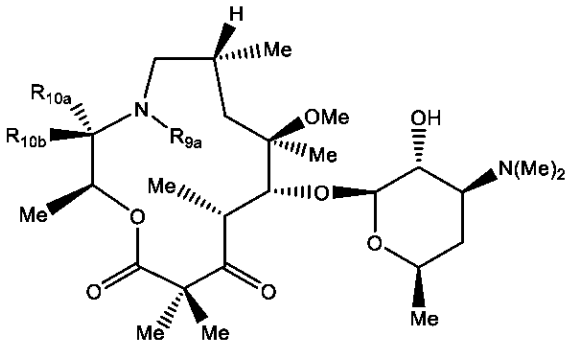
ＩＩＢ－１、



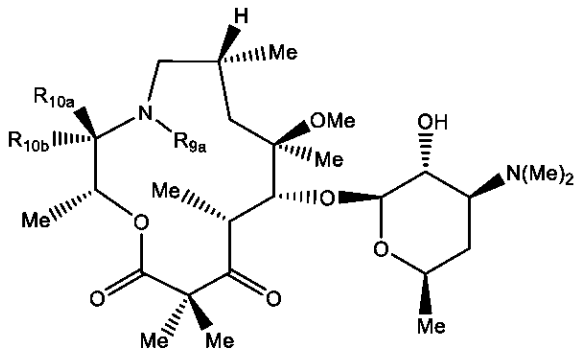
ＩＩＢ－２、



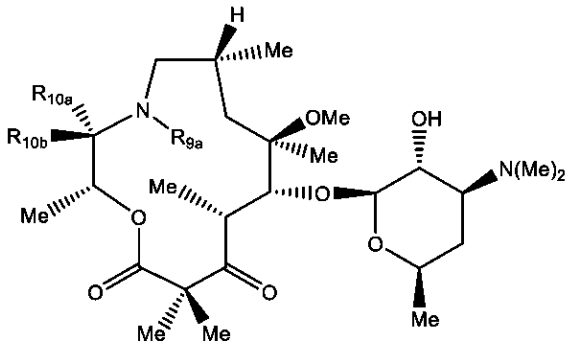
ＩＩＣ－１、



ＩＩＣ－２、



ＩＩＤ－１、



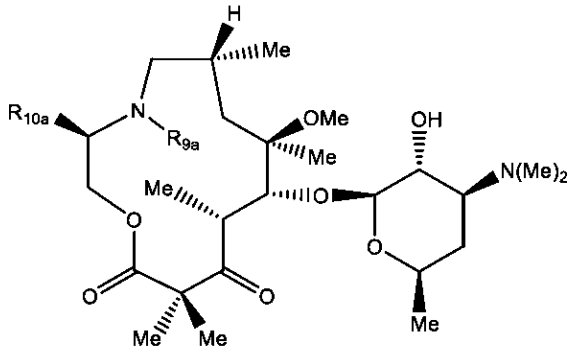
ＩＩＤ－２

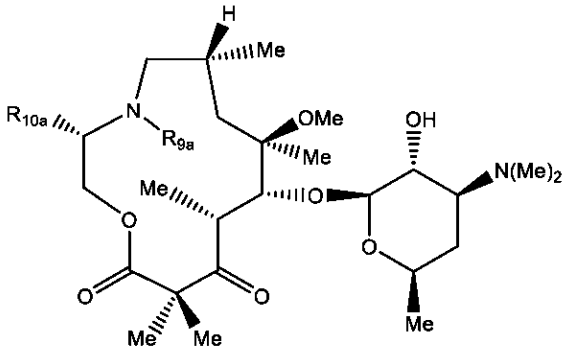
（式中、Ｒ９ａは－ＨまたはＣ１～４アルキルである）の化合物である、請求項１～２６のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２９】

式ＩＩＡ－１ａ、ＩＩＡ－２ａ、ＩＩＢ－１ａ、ＩＩＢ－２ａ、ＩＩＣ－１ａ、ＩＩＣ－２ａ、ＩＩＤ－１ａ、またはＩＩＤ－２ａ：

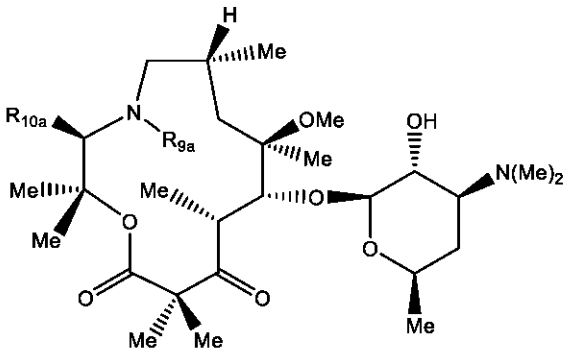
【化４４２】

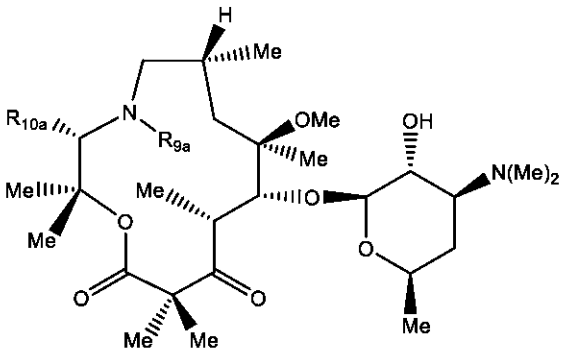




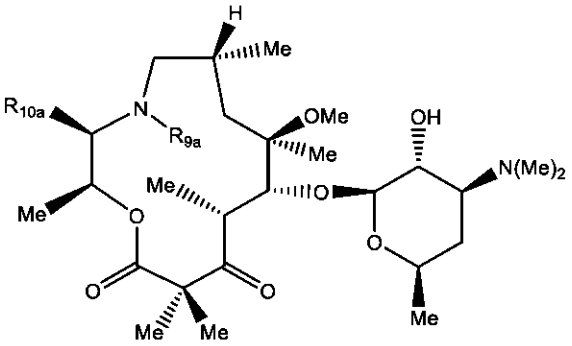
【化４４３】

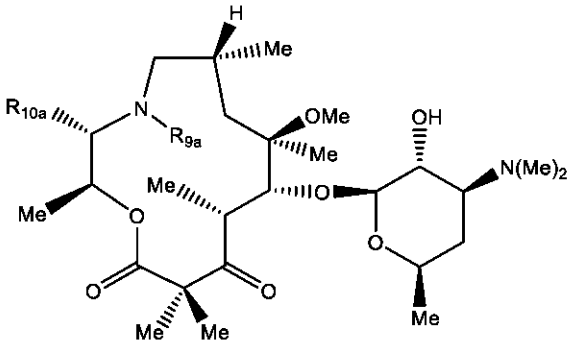
ＩＩＡ－１ａ、ＩＩＡ－２ａ、



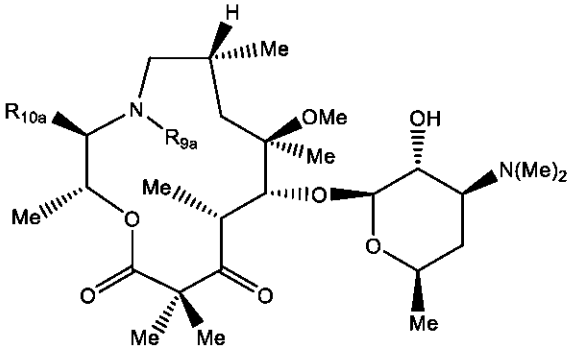


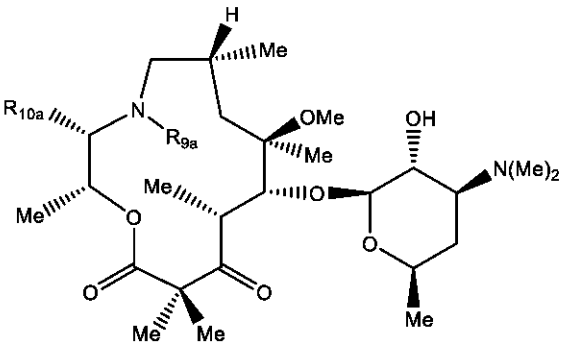
ＩＩＢ－１ａ、ＩＩＢ－２ａ、





ＩＩＣ－１ａ、ＩＩＣ－２ａ、





ＩＩＤ－１ａ、ＩＩＤ－２ａ

（式中、

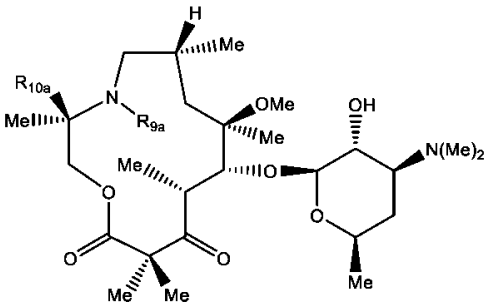
Ｒ９ａは－Ｈまたは Ｃ１～４アルキルであり、

Ｒ１０ａは、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、及び任意選択で置換されたヘテロアリールからなる群より選択される）の化合物である、請求項１～２６のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

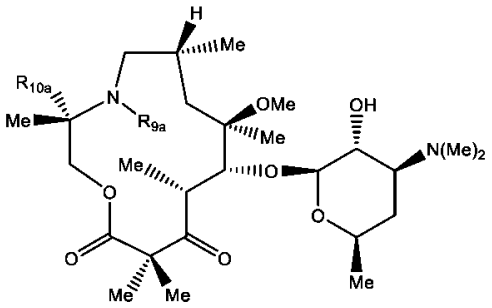
【請求項３０】

式ＩＩＡ－１ｂ、ＩＩＡ－２ｂ、ＩＩＢ－１ｂ、ＩＩＢ－２ｂ、ＩＩＣ－１ｂ、ＩＩＣ－２ｂ、ＩＩＤ－１ｂ、またはＩＩＤ－２ｂ：

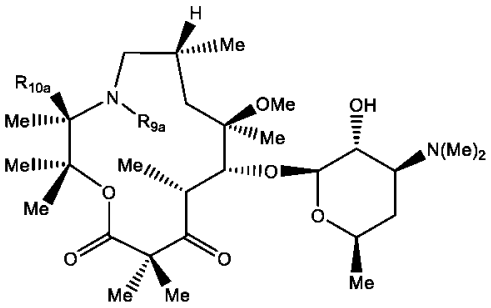
【化４４４】



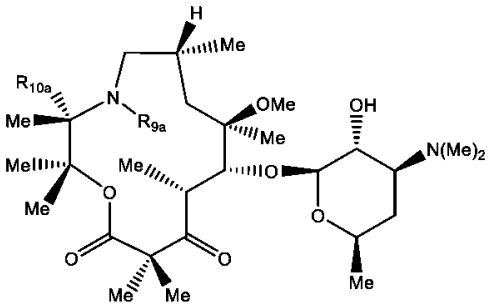
ＩＩＡ－１ｂ、



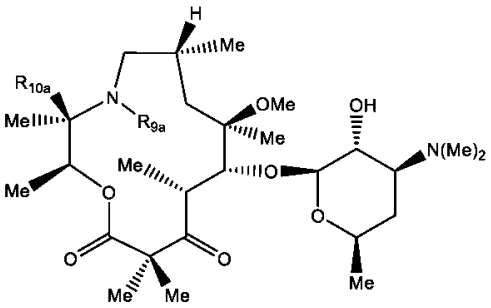
ＩＩＡ－２ｂ、



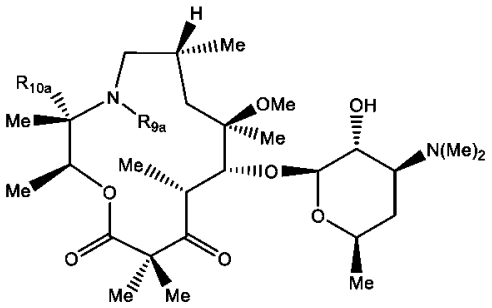
ＩＩＢ－１ｂ、



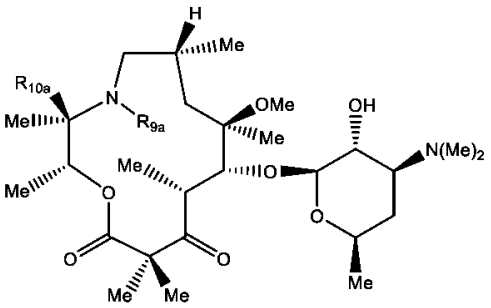
ＩＩＢ－２ｂ、



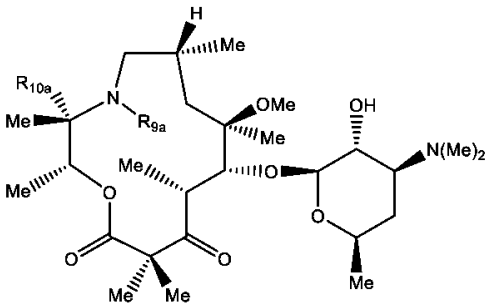
ＩＩＣ－１ｂ、



ＩＩＣ－２ｂ、



ＩＩＤ－１ｂ、



ＩＩＤ－２ｂ

（式中、

Ｒ９ａは－ＨまたはＣ１～４アルキルであり、

Ｒ１０ａは、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のシクロアルキル、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、及び任意選択で置換されたヘテロアリールからなる群より選択される）の化合物である、請求項１～２６のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３１】

Ｒ１０ａ及びＲ１０ｂの一方が、－Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～１０アルキル、－ＣＯ２Ｈ、及び－ＣＯ２－アルキルからなる群より選択され、

Ｒ１０ａ及びＲ１０ｂの他方が、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のシクロアルキル、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、及び任意選択で置換されたヘテロアリールからなる群より選択される、

請求項２７もしくは２８に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３２】

Ｒ１０ａが任意選択で置換された－アリーレン－Ｒ１０１であり、

Ｒ１０１は、－Ｈ、ハロ、任意選択で置換されたアリール、及び任意選択で置換されたヘテロアリールからなる群より選択される、

請求項３１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３３】

Ｒ１０ａが－フェニレン－Ｒ１０１ａであり、

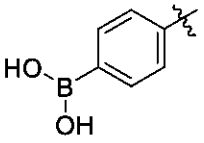
Ｒ１０１ａは、－Ｈ、ハロ、－Ｂ（ＯＨ）２、－Ｂ（Ｏ－アルキル）２、任意選択で置換されたフェニル、及び任意選択で置換されたピリジルからなる群より選択される、

請求項３２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

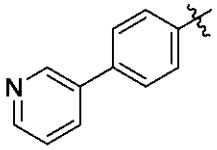
【請求項３４】

Ｒ１０ａが、フェニル、ブロモフェニル、アミノフェニル、

【化４４５】



、または



であり、式中、「

【化４４６】

〰

」は結合点を示す、請求項３２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３５】

Ｒ１０ａが任意選択で置換された－ヘテロアリーレン－Ｒ１０１ａであり、

Ｒ１０１ｂが、－Ｈ、ハロ、任意選択で置換されたアリール、及び任意選択で置換されたヘテロアリールからなる群より選択される、請求項３１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３６】

Ｒ１０ａが任意選択で置換されたピリジルである、請求項３５に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３７】

Ｒ１０１ｂが－Ｈである、請求項３６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３８】

Ｒ１０ａが、任意選択で置換されたシクロプロピル、任意選択で置換されたシクロブチル、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のシクロペンチル、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のシクロヘキシル、及び任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のシクロヘプチルからなる群より選択される、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のシクロアルキルである、請求項３１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

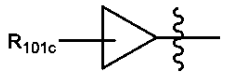
【請求項３９】

Ｒ１０ａが任意選択で置換されたシクロプロピルである、請求項３８に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４０】

Ｒ１０ａが

【化４４７】



であり、

式中、

「

【化４４８】

」は結合点を示し、

Ｒ１０１ｃは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、－ＮＲｘＲｘ、及びアルキレン－Ｒ１０１ｃからなる群より選択され、但し、Ｒ１０１ｃは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、及び－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、

但し、

Ｒｘ及びＲｘは、各出現において、それぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）（Ｒｙ’）からなる群より選択されるか、または

Ｒｘ及びＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、

但し、

Ｒｙ及びＲｙ’はそれぞれ独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または

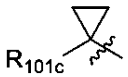
Ｒｙ及びＲｙ’が、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する、

請求項３９に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４１】

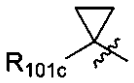
Ｒ１０ａが

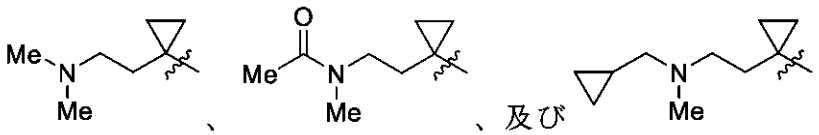
【化４４９】



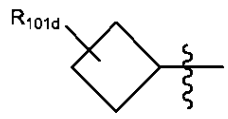
であり、式中、「

【化４５０】

」は結合点を示す、請求項４０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４２】
Ｒ１０１ｃがアルキレン－Ｒ１０１ｃであり、但し、Ｒ１０１ｃは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、及び－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、
但し、
Ｒｘ及びＲｘは、各出現において、それぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）（Ｒｙ’）からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
Ｒｙ及びＲｙ’はそれぞれ独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
Ｒｙ及びＲｙ’が、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する、
請求項４１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４３】
【化４５１】


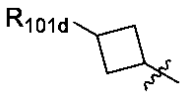
が、
【化４５２】


からなる群より選択され、式中、「
【化４５３】

」は結合点を示す、請求項４０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４４】
Ｒ１０ａが任意選択で置換されたシクロブチルである、請求項３８に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４５】
Ｒ１０ａが
【化４５４】


であり、
式中、
「
【化４５５】
〰

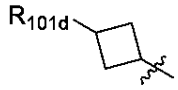
」は結合点を示し、
Ｒ１０１ｄは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、－ＮＲｘＲｘ、及びアルキレン－Ｒ１０１ｄからなる群より選択され、但し、Ｒ１０１ｄは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、及び－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、
但し、
Ｒｘ及びＲｘは、各出現において、それぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）（Ｒｙ’）からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
Ｒｙ及びＲｙ’はそれぞれ独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
Ｒｙ及びＲｙ’が、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する、
請求項４４に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４６】
Ｒ１０ａが
【化４５６】



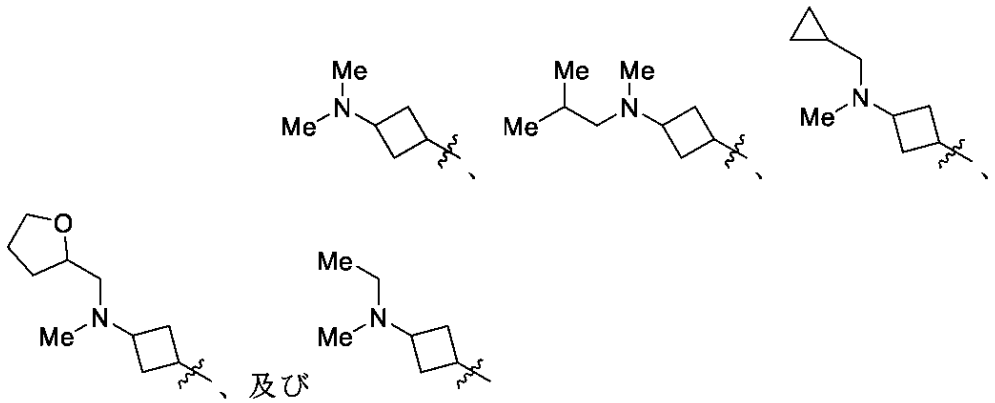
であり、式中、「
【化４５７】
〰

」は結合点を示す、請求項４５に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４７】
Ｒ１０１ｄが、－ＮＲｘＲｘ及び－アルキレン－Ｒ１０１ｄからなる群より選択され、但し、Ｒ１０１ｄは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、及び－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、
但し、
Ｒｘ及びＲｘは、各出現において、それぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）（Ｒｙ’）からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
Ｒｙ及びＲｙ’はそれぞれ独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または

Ｒｙ及びＲｙ’が、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する、
請求項４６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４８】
【化４５８】

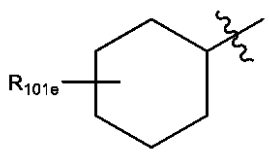


が、
【化４５９】



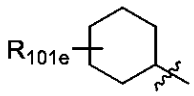
からなる群より選択され、式中、「
【化４６０】
〰

」は結合点を示す、請求項４７に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４９】
Ｒ１０ａが、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のシクロペンチルである、請求項３８に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５０】
Ｒ１０ａが、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のシクロヘキシルである、請求項３８に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５１】
Ｒ１０ａが
【化４６１】



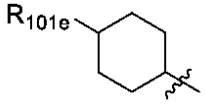
であり、
式中、
「
【化４６２】
〰

」は結合点を示し、
Ｒ１０１ｅは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、－ＮＲｘＲｘ〃、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、－ＮＲｘ’Ｒｘ〃、及び－アルキレン－Ｒ１０１ｅからなる群より選択され、
但し、
Ｒ１０１ｅは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、及び－ＮＲｘ’Ｒｘからなる群より選択され、
Ｒｘ及びＲｘは、各出現において、それぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）（Ｒｙ’）からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
Ｒｙ及びＲｙ’はそれぞれ独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
Ｒｙ及びＲｙ’が、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する、
請求項５０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５２】
Ｒ１０ａが
【化４６３】



であり、式中、「
【化４６４】
〰

」は結合点を示す、請求項５１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５３】
Ｒ１０ａが
【化４６５】



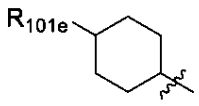
であり、
式中、
「
【化４６６】
〰

」は結合点を示し、
Ｒ１０１ｅは、－Ｈ、－ＮＲｘ’Ｒｘ〃、及び－アルキレン－Ｒ１０１ｅからなる群より選択され、
但し、
Ｒ１０１ｅは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、－ＮＲｘ’Ｒｘ〃、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルからなる群より選択され、

Ｒｘ及びＲｘ'は、各出現において、それぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）（Ｒｙ'）からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘ'が、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
Ｒｙ及びＲｙ'はそれぞれ独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
Ｒｙ及びＲｙ'が、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する、
請求項５２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

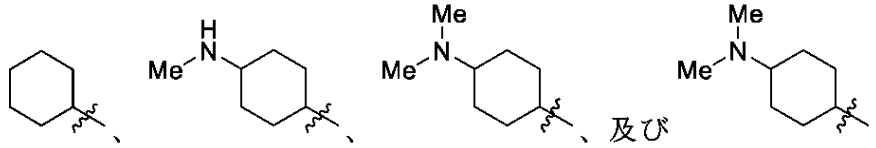
【請求項５４】

【化４６７】



が、

【化４６８】



からなる群より選択され、式中、「

【化４６９】

〰

」は結合点を示す、請求項５３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５５】

Ｒ１０ａが、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のシクロヘプチルである、請求項３８に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５６】

Ｒ１０ａが、任意選択で置換されたアジリジニル、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のピロリジニル、及び任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のピペリジニルからなる群より選択される、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルである、請求項３７に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５７】

Ｒ１０ａが任意選択で置換されたアジリジニルである、請求項５６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

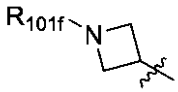
【請求項５８】

Ｒ１０ａが任意選択で置換されたアゼチジニルである、請求項５６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５９】

Ｒ１０ａが任意選択で、Ｒ１０１ｆで置換されたアゼチジニルであり、
但し、
結合点は前記アゼチジニル上にあり、
Ｒ１０１ｆは、－Ｈ、ハロ、任意選択で置換されたアルキル、－ＯＨ、－ＣＯ２Ｈ、－Ｃ

Ｏ２－アルキル、アルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、－ＮＲｘＲｘ、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、アルキレン、－Ｃ（＝Ｏ）－任意選択で置換されたアルキレン－Ｒ１０１ｆ、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ１０１ｆ、及び－アルキレン－Ｒ１０１ｆからなる群より選択され、
但し、Ｒ１０１ｆは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、－ＣＯ２Ｈ、ＣＯ２－任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、及び任意選択で置換されたヘテロアリール、ならびに－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、
但し、
ＲｘおよびＲｘはそれぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）２からなる群より選択されるか、または
ＲｘおよびＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＲｙ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
それぞれのＲｙは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
それぞれのＲｙが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０員の単環式または二環式環を形成する、
請求項５８に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項６０】
Ｒ１０ａが
【化４７０】



である、請求項５９に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項６１】
Ｒ１０１ｆが、－Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、及びネオペンチルからなる群より選択される、請求項６０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項６２】
Ｒ１０１ｆが、－ＣＨ２－シクロプロピル、－ＣＨ２－シクロブチル、－ＣＨ２－シクロペンチル、及び－ＣＨ２－シクロヘキシルからなる群より選択される、請求項６０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項６３】
Ｒ１０１ｆが－ＣＨ２－ＣＯ２Ｈである、請求項６０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項６４】
Ｒ１０１ｆが－ＣＨＭｅ－ＣＨ２－ＯＭｅである、請求項６０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項６５】
Ｒ１０１ｆが－ＣＨ２－ＣＨ＝Ｃ（Ｍｅ）２である、請求項６０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項６６】
Ｒ１０１ｆが、－ＣＨ２－オキシラニル、－ＣＨ２－オキセタニル、－ＣＨ２－テトラヒ

ドロフリル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、及びピペリジニルからなる群より選択される、請求項６０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項６７】

Ｒ１０１ｆが、－ＣＨ２－フェニル、－ＣＨ２－ピリジル、－ＣＨ２－ピラジニル、－ＣＨ２－ピラゾリル、－ＣＨ２－イミダゾリル、及び－ＣＨ２－オキサゾリルからなる群より選択される、請求項６０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項６８】

Ｒ１０１ｆが－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ１０１ｆであり、但し、Ｒ１０１ｆは、－ＣＨ２－ヘテロシクロアルキル、－ＣＨ２－ＮＲｘＲｘ、及び－Ｃ（Ｍｅ）２－ＮＲｘＲｘからなる群より選択される、請求項６０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項６９】

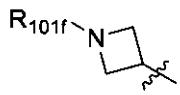
Ｒ１０１ｆが－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ１０１ｆであり、但し、Ｒ１０１ｆは、－ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２－ＮＲｘＲｘ、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－ＮＲｘＲｘ、－ＣＨ２－ヘテロシクロアルキル、－ＣＨＭｅ－ＮＲｘＲｘ、－ＣＨ２－ＮＲｘＲｘ、及び－ＣＨ２－Ｃ（Ｍｅ）２－ＣＨ２－ＮＲｘＲｘからなる群より選択される、請求項６０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項７０】

Ｒ１０１ｆが－ＣＨ２－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ１０１ｆであり、但し、Ｒ１０１ｆは－ＮＲｘＲｘ及びヘテロシクロアルキルからなる群より選択される、請求項６０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

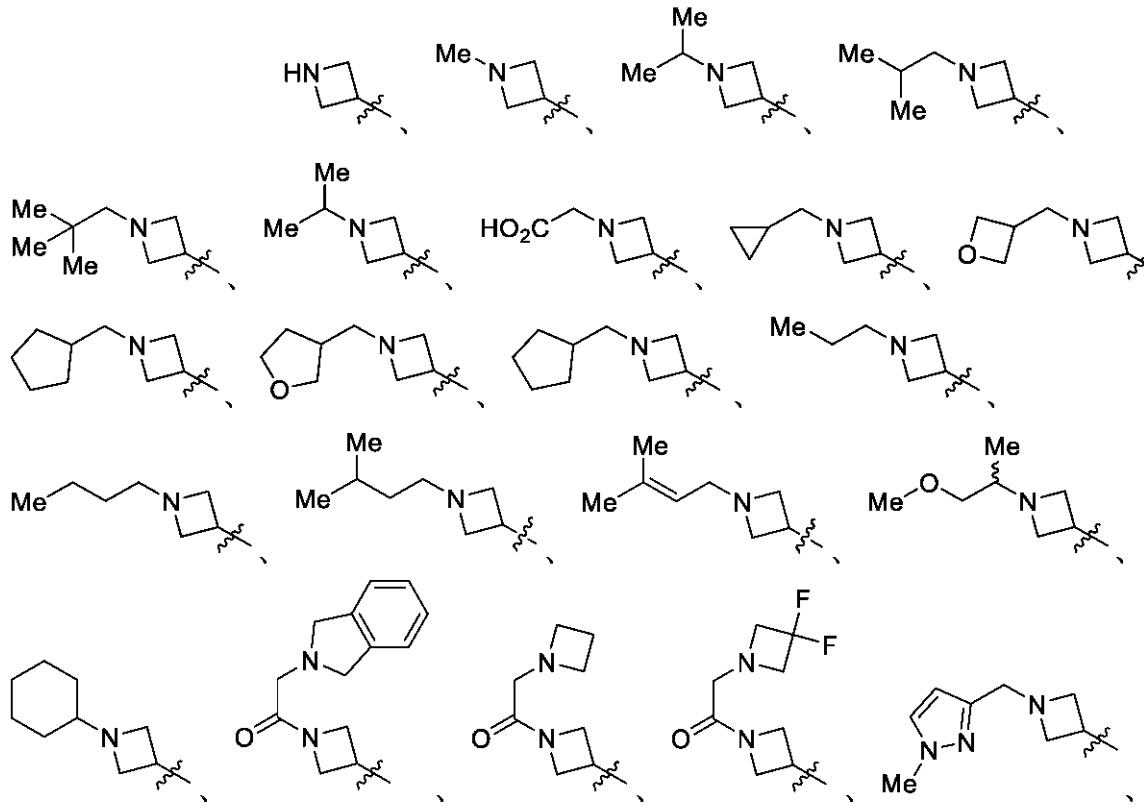
【請求項７１】

【化４７１】

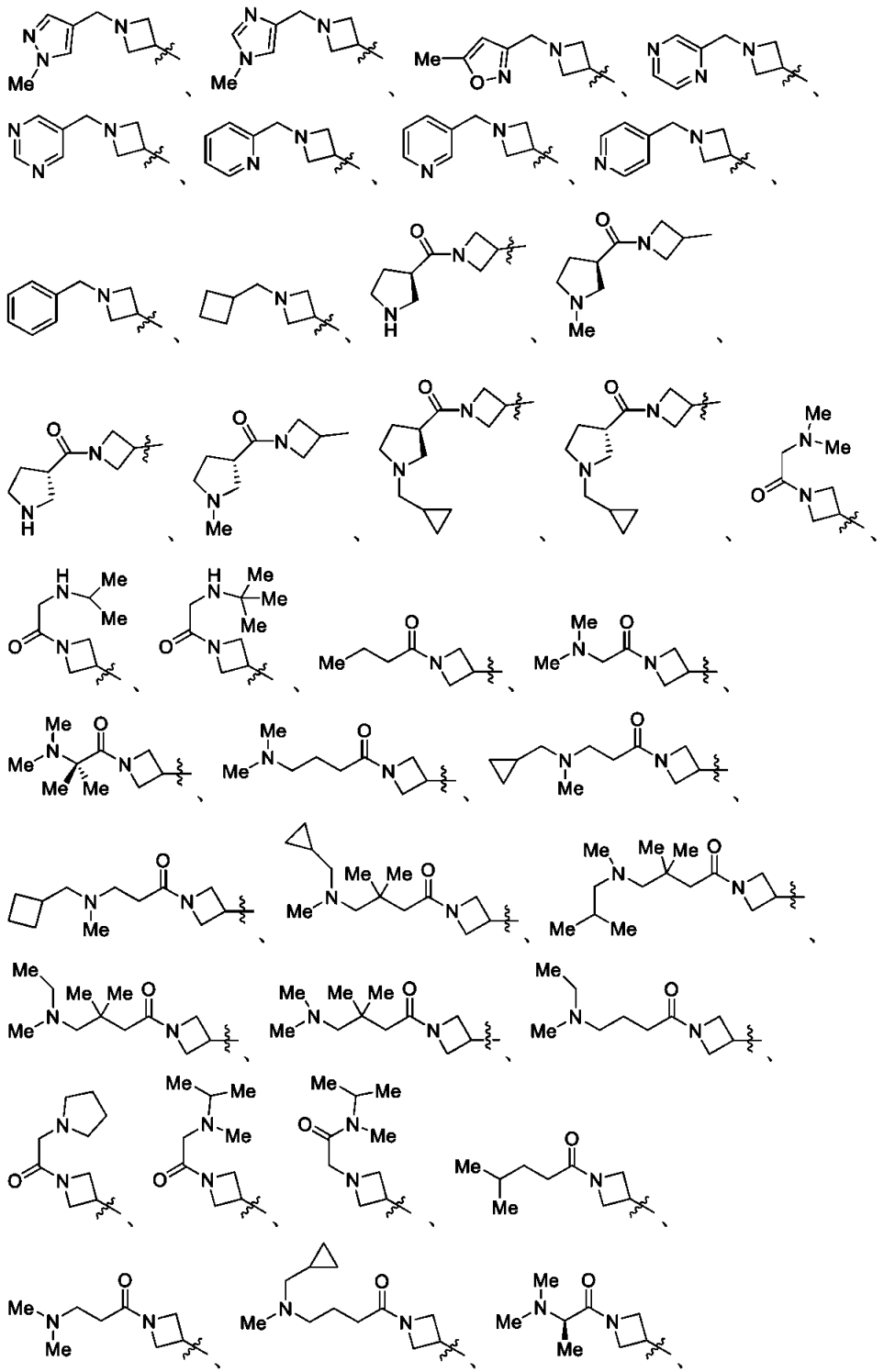


が、

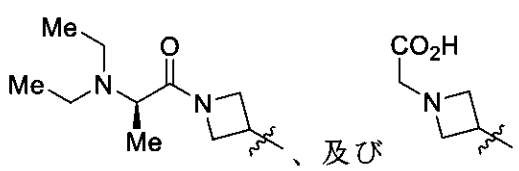
【化４７２】



【化４７３】



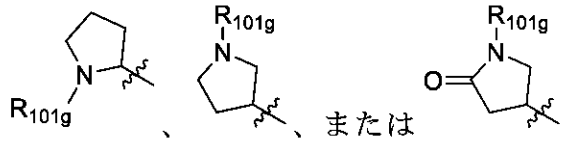
【化４７４】


、及び

からなる群より選択され、式中、「

【化４７５】
〰

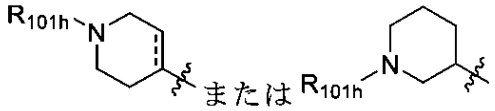
」は結合点を示す、請求項６０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７２】
Ｒ１０ａが任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のピロリジニルである、請求項５６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７３】
Ｒ１０ａが、任意選択で、Ｒ１０１ｇで置換されたピロジニリルであり、
但し、
結合点は前記ピロジニリルであり、
Ｒ１０１ｇは、－Ｈ、アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、
但し、Ｒ１０１ｇは、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、
但し、
ＲｘおよびＲｘはそれぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）２からなる群より選択されるか、または
ＲｘおよびＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＲｙ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
それぞれのＲｙは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
それぞれのＲｙが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する、
請求項７２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７４】
Ｒ１０ａが、
【化４７６】



であり、式中、「
【化４７７】
〰

」は結合点を示す、請求項７３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７５】
Ｒ１０１ｇが、－Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、－Ｃ（＝Ｏ）－メチル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－Ｎ（Ｍｅ）２、及び－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－ＮＨＣＨ２ＣＨ（Ｍｅ）２からなる群より選択される、請求項７４に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７６】
Ｒ１０ａが、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のピペリジニル（ｐｉｐｅｒｉｎｄｉｎｙｌ）である、請求項５６に記載の化合物、またはその薬学的に許容さ

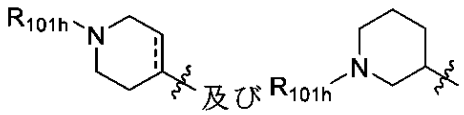
れる塩。
【請求項７７】
Ｒ１０ａが
【化４７８】



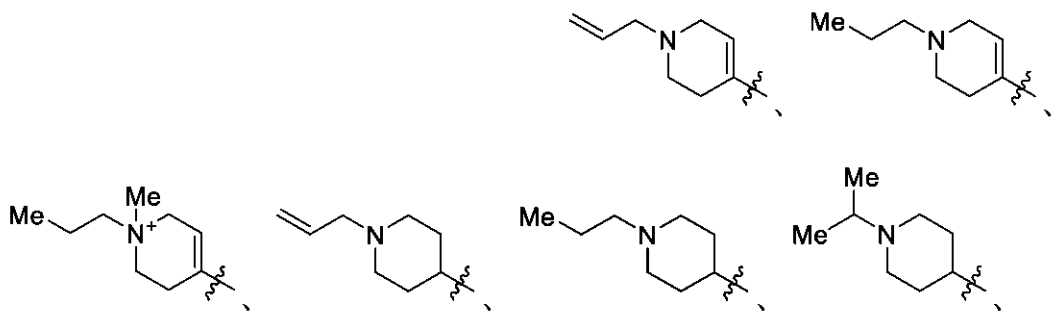
であり、
式中、
「
【化４７９】
〰

」は結合点を示し、
Ｒ１０１ｈは、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたハロアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたヒドロキシアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、任意選択で置換された－アルキレン－シクロアルキル、任意選択で置換された－アルキレン－ヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されたアルキレン－アリール、任意選択で置換されたアルキレン－ヘテロアリール、－ＳＯ２－任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－任意選択で置換されたアルキレン－シクロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－任意選択で置換されたアルキレン－ヘテロシクロアルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－任意選択で置換されたアルキレン－ＮＲｘＲｘ からなる群より選択され、
但し、
Ｒｘ及びＲｘ はそれぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）２からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘ が、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＲｙ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
それぞれのＲｙは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
それぞれのＲｙが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する、
請求項７６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７８】
Ｒ１０１ｈが、－Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ネオペンチル、トリフルオロメチル、ＣＦ３－ＣＨ２－、及びＣＨＦ２－ＣＨ２－からなる群より選択される、請求項７６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７９】
Ｒ１０１ｈが、－ＣＨ２－シクロプロピル、－ＣＨ２－シクロブチル、－ＣＨ２－シクロペンチル、及び－ＣＨ２－シクロヘキシルからなる群より選択される、請求項７６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８０】
Ｒ１０１ｈが－ＣＨＭｅ－ＣＨ２－ＯＭｅである、請求項７６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

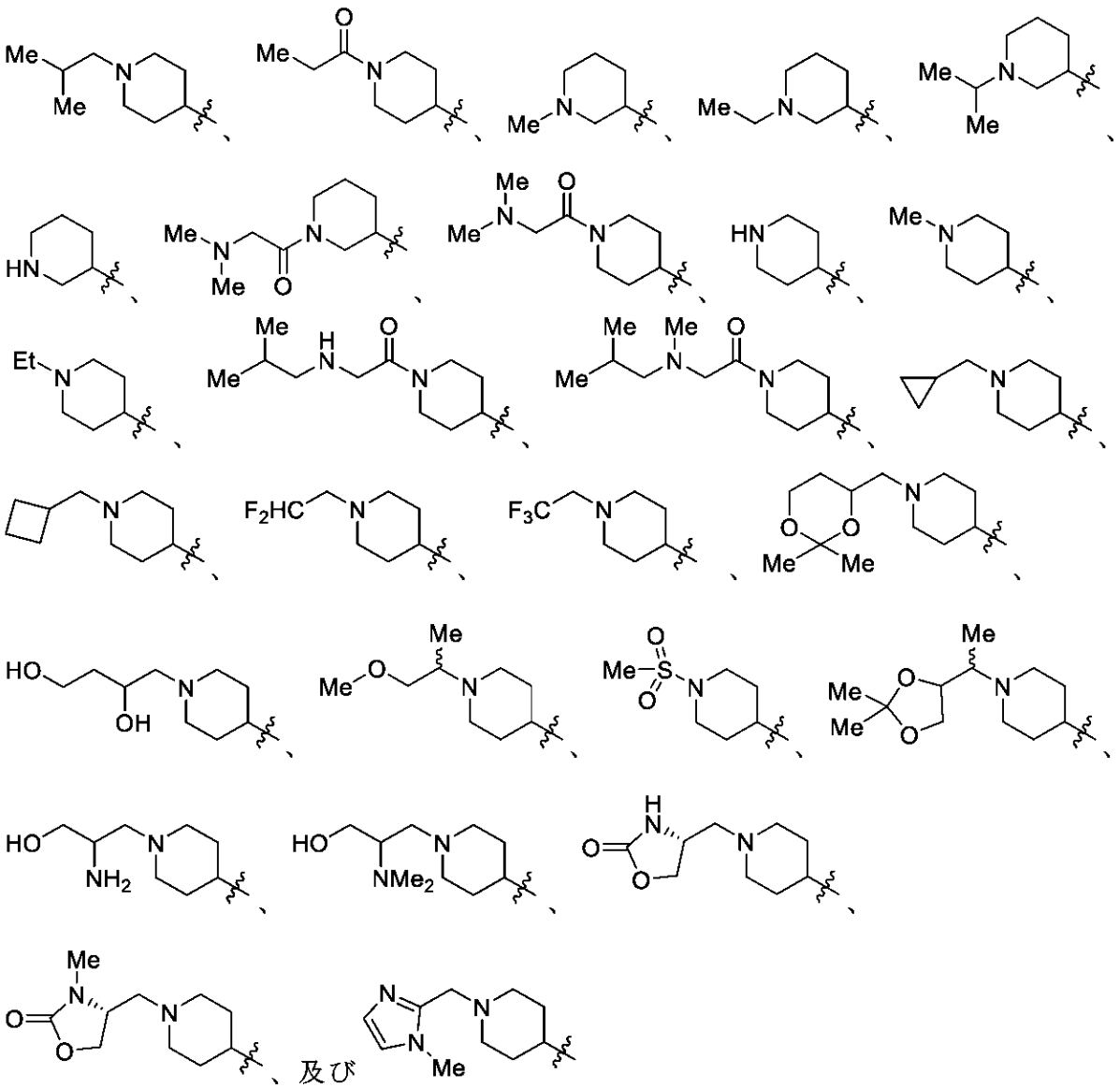
【請求項８１】
Ｒ１０１ｈが－ＣＨ２－ＣＨ＝Ｃ（Ｍｅ）２である、請求項７６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８２】
Ｒ１０１ｈが、－ＣＨ２－オキシラニル、－ＣＨ２－オキセタニル、－ＣＨ２－テトラヒドロフリル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、及びピペリジニルからなる群より選択される、請求項７６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８３】
Ｒ１０１ｈが、－ＣＨ２－フェニル、－ＣＨ２－ピリジル、－ＣＨ２－ピラジニル、－ＣＨ２－ピラゾリル、－ＣＨ２－イミダゾリル、及び－ＣＨ２－オキサゾリルからなる群より選択される、請求項７６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８４】
Ｒ１０１ｈが－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ１０１ｈであり、但し、Ｒ１０１ｈは、－ＣＨ２－ヘテロシクロアルキル、－ＣＨ２－ＮＲｘＲｘ、及び－Ｃ（Ｍｅ）２－ＮＲｘＲｘからなる群より選択される、請求項７６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８５】
Ｒ１０１ｈが－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ１０１ｈであり、但し、Ｒ１０１ｈは、ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２－ＮＲｘＲｘ、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－ＮＲｘＲｘ、－ＣＨ２－ヘテロシクロアルキル、－ＣＨＭｅ－ＮＲｘＲｘ、－ＣＨ２－ＮＲｘＲｘ、及び－ＣＨ２－Ｃ（Ｍｅ）２－ＣＨ２－ＮＲｘＲｘからなる群より選択される、請求項７６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８６】
Ｒ１０１ｆが－ＣＨ２－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ１０１ｈであり、但し、Ｒ１０１ｈは－ＮＲｘＲｘ及びヘテロシクロアルキルからなる群より選択される、請求項６０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８７】
Ｒ１０１ｈが、－ＳＯ２－Ｍｅ、－ＣＨ２－ＣＨＯＨ－ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２－ＣＨＮＨ２－ＣＨ２ＯＨ、及び－ＣＨＭｅ－ＣＨ２－ＯＭｅからなる群より選択される、請求項７６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８８】
【化４８０】



が、
【化４８１】



【化４８２】



からなる群より選択され、式中、「

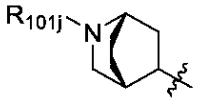
【化４８３】

」は結合点を示す、請求項７６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項８９】

Ｒ１０ａが

【化４８４】



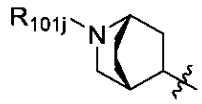
であり、

式中、

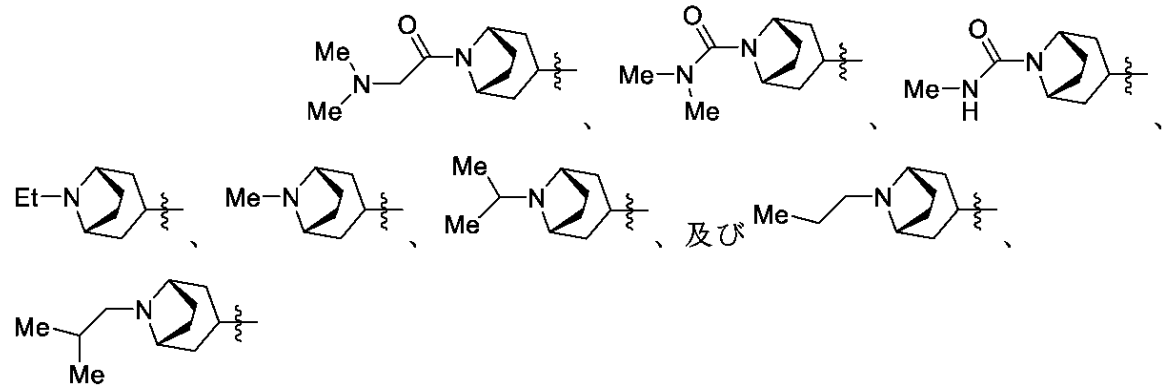
「

【化４８５】

」は結合点を示し、
Ｒ１０１ｊは、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、－アルキレン－任意選択で置換されたシクロアルキル、－アルキレン－任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、アルキレン－任意選択で置換されたアリール、アルキレン－任意選択で置換されたヘテロアリール、－ＳＯ２－アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－任意選択で置換されたシクロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－ヘテロシクロアルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、
但し、
Ｒｘ及びＲｘはそれぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）２からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＲｙ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
それぞれのＲｙは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
それぞれのＲｙが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する、
、請求項５６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９０】
【化４８６】



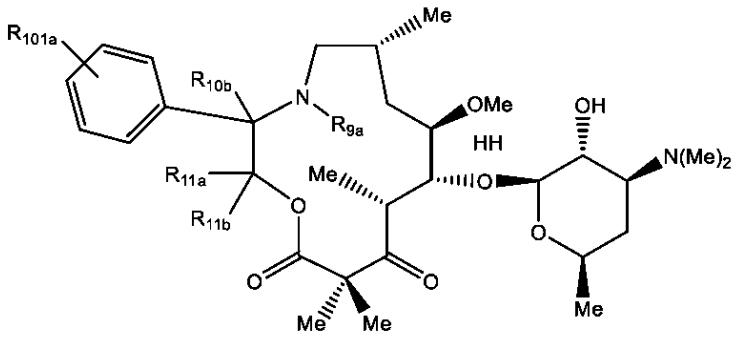
が、
【化４８７】



からなる群より選択され、式中、「
【化４８８】
〰

」は結合点を示す、請求項８９に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９１】
式ＩＩＩ：

【化４８９】



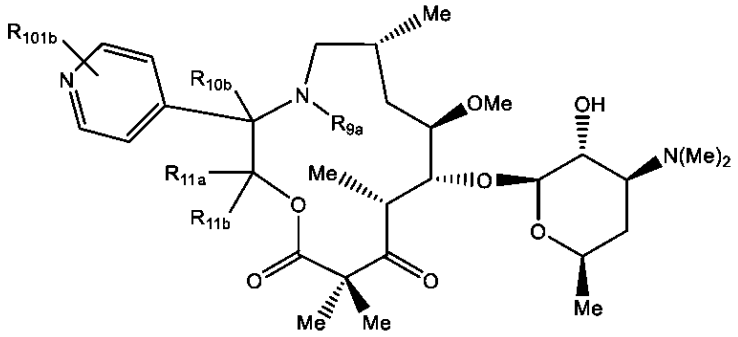
ＩＩＩ

（式中、Ｒ１０１ａは、－Ｈ、ハロ、任意選択で置換されたアリール、及び任意選択で置換されたヘテロアリールからなる群より選択され、但し、Ｒ１０１ａは、－Ｈ、ハロ、－Ｂ（ＯＨ）２、－Ｂ（Ｏ－アルキル）２、任意選択で置換されたフェニル、及び任意選択で置換されたヘテロアリールからなる群より選択される）の化合物である、請求項１～２６のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項９１】

式ＩＶ：

【化４９０】



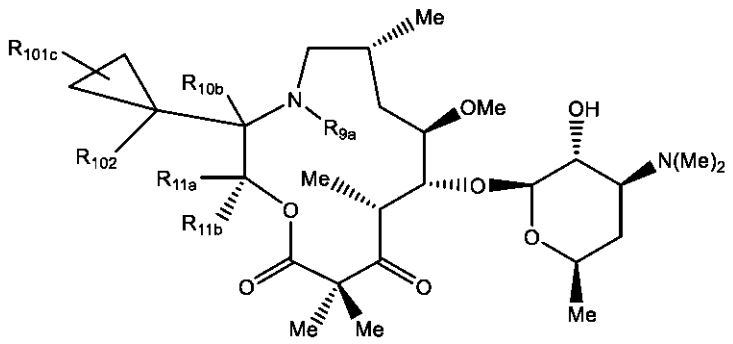
ＩＶ

（式中、Ｒ１０１ｂは、Ｈ、ハロ、任意選択で置換されたアリール、及び任意選択で置換されたヘテロアリールからなる群より選択される）の化合物である、請求項１～２６のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項９２】

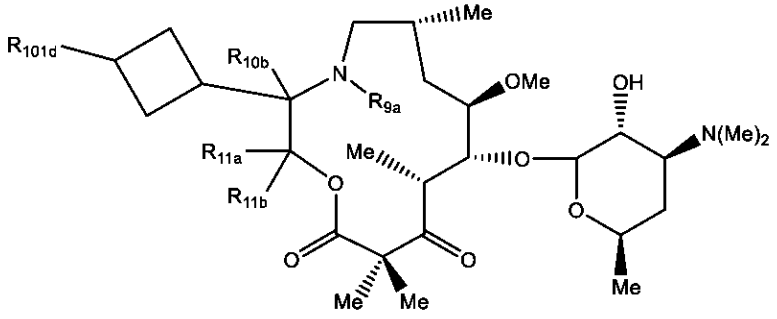
式Ｖ：

【化４９１】



Ｖ

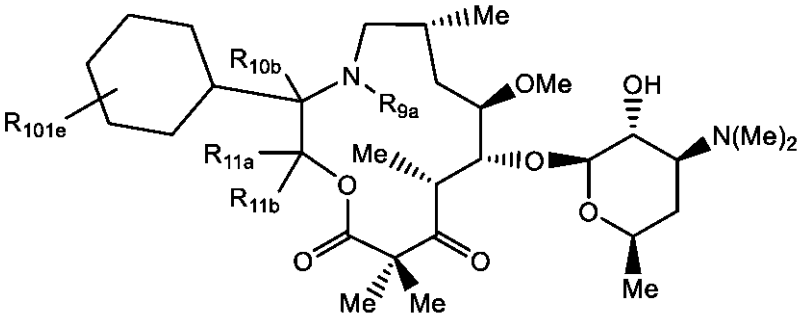
（式中、Ｒ１０１ｃは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、－ＮＲｘＲｘ、及びアルキレン－Ｒ１０１ｄからなる群より選択され、
但し、
Ｒ１０１ｄは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、及び－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、
但し、Ｒｘ及びＲｘはそれぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）２からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＲｙ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
それぞれのＲｙは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
それぞれのＲｙが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
Ｒ１０２はＨまたはアルキルである）の化合物である、請求項１～２６のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９３】
式ＶＩ：
【化４９２】



ＶＩ

（式中、Ｒ１０１ｄは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、及び－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、
但し、
Ｒｘ及びＲｘはそれぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）

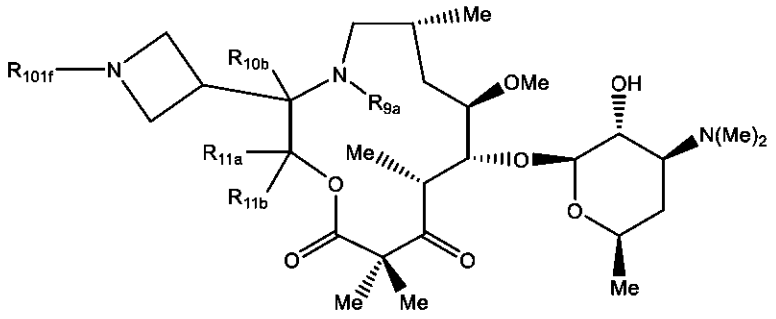
－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）２からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＲｙ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
それぞれのＲｙは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
それぞれのＲｙが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する）の化合物である、請求項１～２６のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９４】
式ＶＩＩ：
【化４９３】



ＶＩＩ

（式中、Ｒ１０１ｅは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、－ＮＲｘＲｘ、及びアルキレン－Ｒ１０１ｅからなる群より選択され、
但し、
Ｒ１０１ｅは、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、及び－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、
Ｒｘ及びＲｘはそれぞれ独立に、Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）２からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＲｙ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
それぞれのＲｙは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
それぞれのＲｙが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する）の化合物である、請求項１～２６のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９５】
式ＶＩＩＩ：

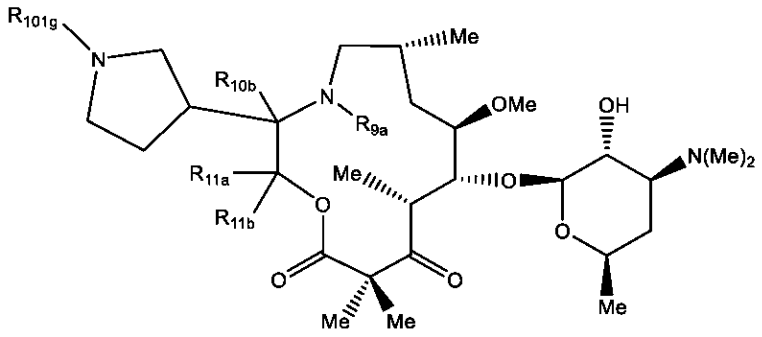
【化４９４】



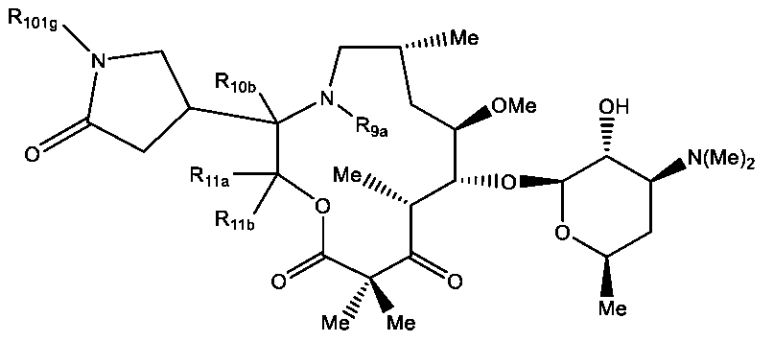
ＶＩＩＩ

（式中、
Ｒ１０１ｆは、－Ｈ、ハロ、任意選択で置換されたアルキル、－ＯＨ、－ＣＯ２Ｈ、－ＣＯ２－アルキル、アルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、－ＮＲｘＲｘ、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、アルキレン、－Ｃ（＝Ｏ）－任意選択で置換されたアルキレン－Ｒ１０１ｆ、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ１０１ｆ、及び－アルキレン－Ｒ１０１ｆからなる群より選択され、
但し、Ｒ１０１ｆは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、－ＣＯ２Ｈ、ＣＯ２－任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、及び任意選択で置換されたヘテロアリール、ならびに－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、
但し、
Ｒｘ及びＲｘはそれぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）２からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＲｙ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
それぞれのＲｙは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
それぞれのＲｙが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、７、８、９、または１０員環を形成する）の化合物である、請求項１～２６のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９６】
式ＩＸａ、ＩＸｂ、またはＩＸｃ：

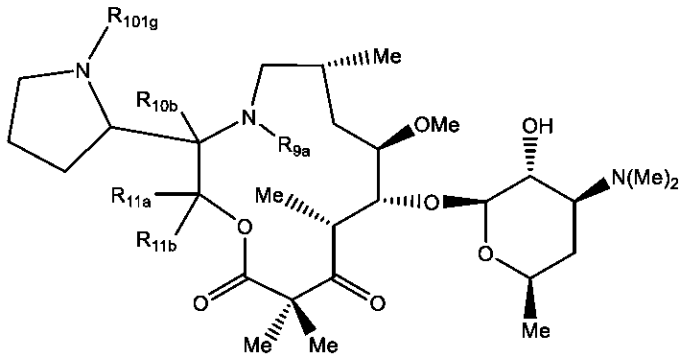
【化４９５】



ＩＸａ



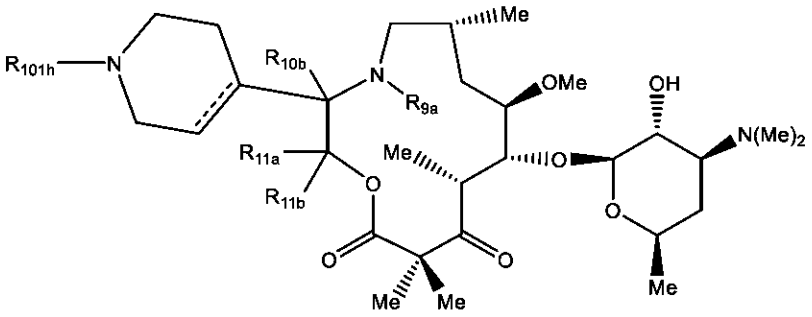
ＩＸｂ



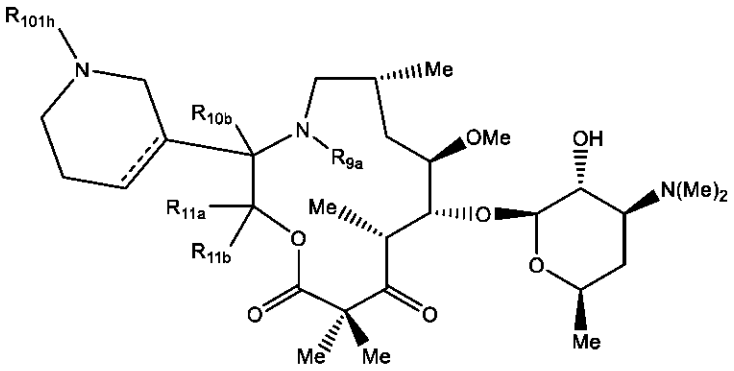
ＩＸｃ

（式中、
Ｒ１０１ｇは、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、
但し、
Ｒｘ及びＲｘはそれぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）２からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＲｙ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
それぞれのＲｙは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
それぞれのＲｙが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する）の化合物である、請求項１～２６のいずれ

かに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９７】
式ＸａまたはＸｂ：
【化４９６】



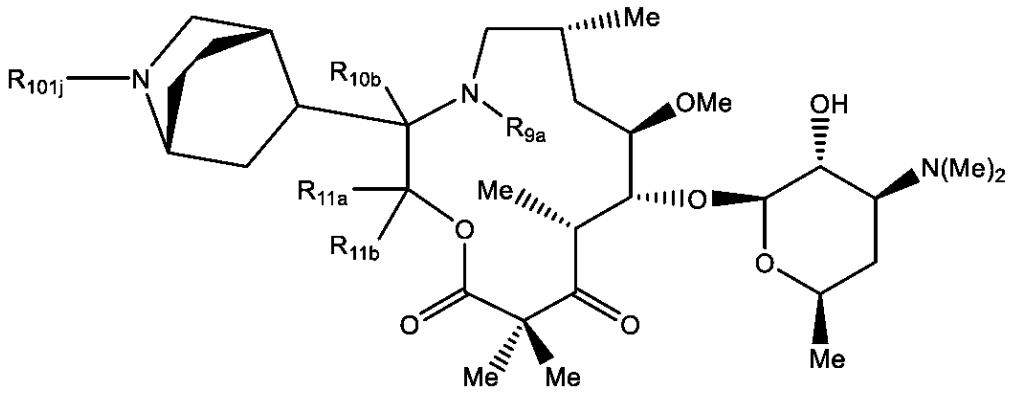
Ｘａ



Ｘｂ

（式中、
Ｒ１０１ｈは、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたハロアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたヒドロキシアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、任意選択で置換された－アルキレン－シクロアルキル、任意選択で置換された－アルキレン－ヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されたアルキレン－アリール、任意選択で置換されたアルキレン－ヘテロアリール、－ＳＯ２－任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－任意選択で置換されたアルキレン－シクロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－任意選択で置換されたアルキレン－ヘテロシクロアルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－任意選択で置換されたアルキレン－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、
但し、Ｒｘ及びＲｘはそれぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）２からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＲｙ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
それぞれのＲｙは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
それぞれのＲｙが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する）の化合物である、請求項１～２６のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項９８】
式ＸＩ：
【化４９７】

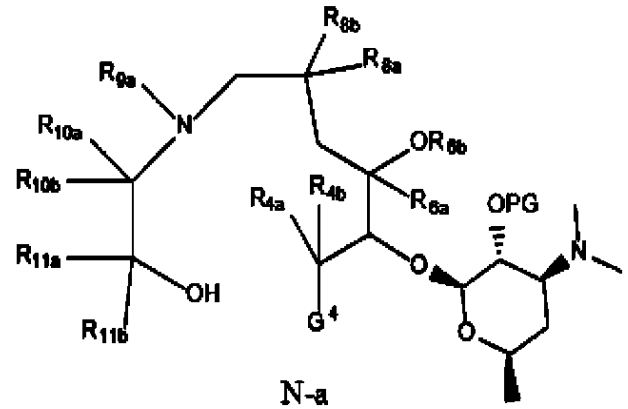


ＸＩ

（式中、
Ｒ１０１ｊは、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、－アルキレン－任意選択で置換されたシクロアルキル、－アルキレン－任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、アルキレン－任意選択で置換されたアリール、アルキレン－任意選択で置換されたヘテロアリール、－ＳＯ２－アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－任意選択で置換されたシクロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－ヘテロシクロアルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、
但し、
Ｒｘ及びＲｘはそれぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）２からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＲｙ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
それぞれのＲｙは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
それぞれのＲｙが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する）の化合物である、請求項１～２６のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９９】
Ｒ９ａが－ＨまたはＣ１～４アルキルであり、Ｒ１０ｂがＨまたはメチルであり、Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂがそれぞれ独立にＨまたはメチルである、請求項９１～９８のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１００】
Ｒ９ａが－Ｈ、メチル、またはエチルであり、Ｒ１０ｂがＨであり、Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂがそれぞれ独立にＨである、請求項９９に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１０１】
表Ａに示された化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１０２】
請求項１～１０１のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学

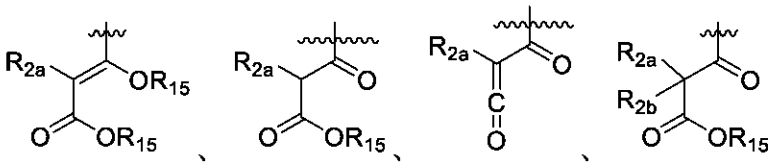
的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。
【請求項１０３】
請求項１～１０１のいずれかに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項１０２に記載の医薬組成物と、それを必要とする対象に投与するための説明書とを備えるキット。
【請求項１０４】
有効量の、請求項１～１０１のいずれかに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項１０２に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、感染症の治療方法。
【請求項１０５】
前記感染症が細菌感染症である、請求項１０４に記載の方法。
【請求項１０６】
前記細菌感染症がグラム陽性菌による感染症である、請求項１０４に記載の方法。
【請求項１０７】
前記細菌感染症がグラム陰性菌による感染症である、請求項１０４に記載の方法。
【請求項１０８】
前記細菌感染症が、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ感染症、Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ感染症、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ感染症、Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ感染症、またはＰｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ感染症である、請求項１０４に記載の方法。
【請求項１０９】
前記感染症が寄生虫感染症である、請求項１０４に記載の方法。
【請求項１１０】
請求項１～１０１のいずれかに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項１０２に記載の医薬組成物であって、それを必要とする対象に対する、それを必要とする対象における感染症の治療に使用するための、前記化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または前記医薬組成物。
【請求項１１１】
前記感染症が細菌感染症である、請求項１１０に記載の化合物。
【請求項１１２】
前記細菌感染症がグラム陽性菌による感染症である、請求項１１０に記載の化合物。
【請求項１１３】
前記細菌感染症がグラム陰性菌による感染症である、請求項１１０に記載の化合物。
【請求項１１４】
前記細菌感染症が、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ感染症、Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ感染症、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ感染症、Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ感染症、またはＰｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ感染症である、請求項１１０に記載の化合物。
【請求項１１５】
前記感染症が寄生虫感染症である、請求項１１０に記載の化合物。
【請求項１１６】
式Ｎ－ａ：

【化４９８】

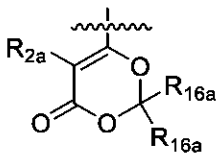


N-a

（式中、
Ｒ４ａ、Ｒ４ｂ、Ｒ５、Ｒ６ａ、Ｒ６ｂ、Ｒ８ａ、Ｒ８ｂ、Ｒ１０ａ、Ｒ１０ｂ、Ｒ１１ａ、及びＲ１１ｂは、請求項１で定義されたとおりであり、
Ｇ４は、
【化４９９】

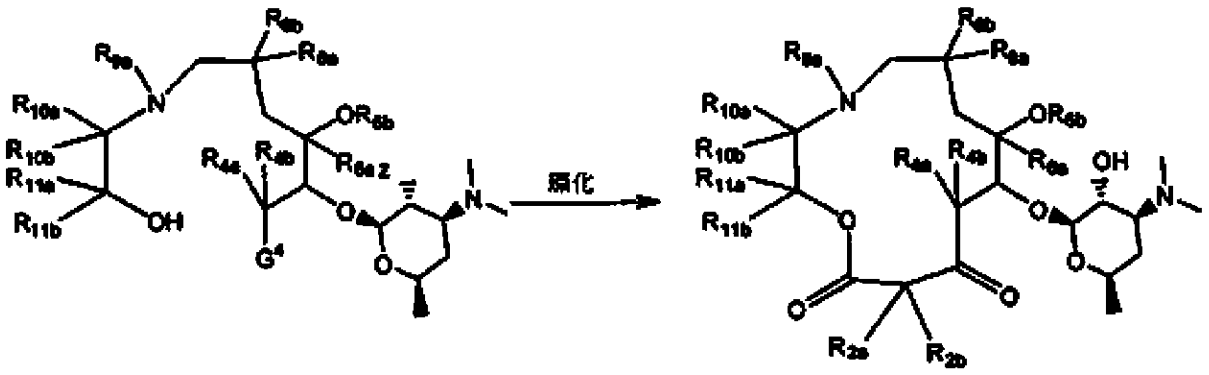


、または



であり、
但し、
それぞれの場合のＲ１５は独立に、シリル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、任意選択で置換されたアルキニル、任意選択で置換されたカルボシクリル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、もしくは任意選択で置換されたヘテロアリールであるか、または
２つのＲ１５基が結合して、任意選択で置換されたヘテロシクリルもしくはヘテロアリール環を形成し、
それぞれの場合のＲ１６ａは独立に、水素、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、任意選択で置換されたアルキニル、任意選択で置換されたカルボシクリル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールであり、
ＰＧは保護基である）の化合物。
【請求項１１７】
式Ｎ－ａの化合物の環化：

【化５００】



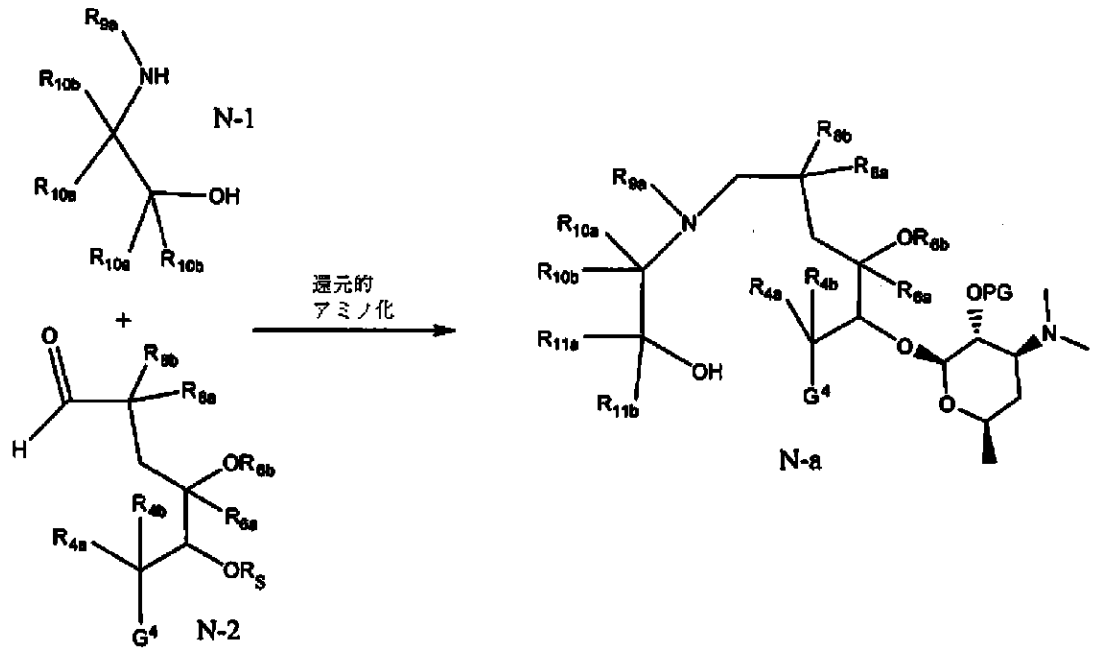
Ｎ－ａ　　Ｉ

を含む、請求項１の式Ｉの化合物の製造方法。

【請求項１１８】

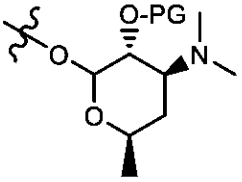
還元的アミノ化条件下、Ｎ－１をＮ－２と結合させることにより、式Ｎ－ａの化合物を製造するステップ：

【化５０１】



（式中、Ｒ$_S$は

【化５０２】

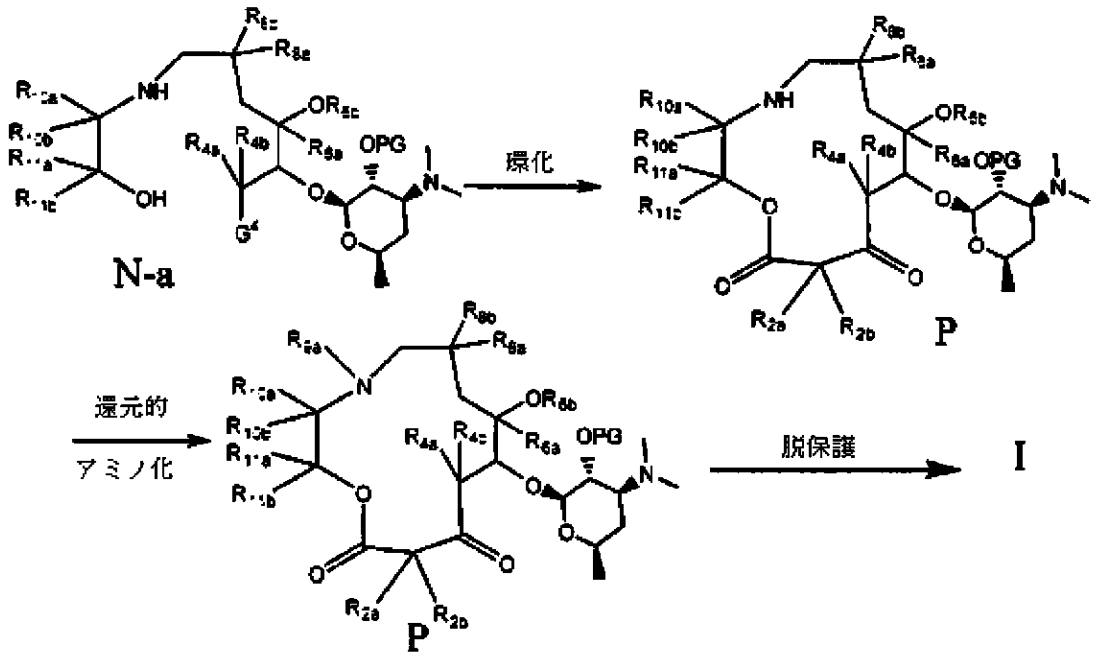


であり、ＰＧは保護基であり、「

【化５０３】

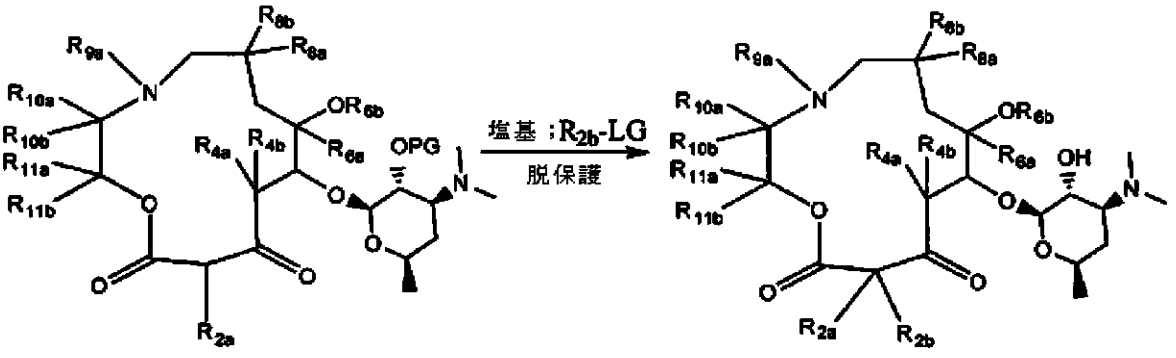
〰

」は結合点を示す）をさらに含む、請求項１１７に記載の製造方法。
【請求項１１９】
Ｒ９ａがＣ１～１０アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシアルキルである、請求項１で規定される式Ｉの化合物の製造方法であって、Ｒ９ａがＨである式Ｎ－ａの化合物を環化して、Ｒ９ａがＨである式Ｐの化合物を与え、続いて還元的アミノ化及び脱保護によって、Ｒ９ａがＣ１～１０アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシアルキルである式Ｉの化合物を与えることを含む前記方法
【化５０４】



。

【請求項１２０】
請求項１で規定される式Ｉの化合物の製造方法であって、式Ａの化合物を、塩基の存在下、Ｒ２ｂ－ＬＧ（但し、ＬＧは脱離基）でアルキル化して、脱保護後に式Ｉの化合物を与えることを含む前記方法
【化５０５】



。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、米国特許法第１１９条（ｅ）の下で、２０１８年１１月１９日出願の米国仮出願６２／７６９，４１３の優先権を主張する。この先の出願の開示は本出願の開示の一部

と見なされ、本記述をもって、その全体が援用される。

【背景技術】

【０００２】

既存の抗生物質に対して新たに出現する耐性は、特に薬剤耐性グラム陰性菌に起因する感染症に関して、世界規模の危機として急速に広まっている。病原菌は、抗生物質耐性をコードする遺伝子を垂直方向（後代に対して）及び水平方向（異なる系統の隣接する細菌に対して）に伝達することができ、その結果、抗生物質耐性は、特に院内（病院）環境で急速に進展し得る。例えば、Ｗｒｉｇｈｔ，Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．（２０１１）４７：４０５５－４０６１を参照されたい。米国では、毎年９９，０００人以上が医療関連の感染症で死亡し、自動車事故、ＨＩＶ、乳がんによる死傷者の合計を上回り、米国の医療費に最大４５０億ドルの負担がかかっていると推定されている。例えば、Ｋｌｅｖｅｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｒｅｐ（２００７）１２２：１６０－１６６を参照されたい。この現在の危機は、ほとんどの主要な製薬会社による新規抗生物質の開発の研究の減少によって悪化している。例えば、Ｐｒｏｊａｎ，Ｃｕｒｒ．（２００３）６：４２７－４３０を参照されたい。現在の新規抗生物質の導入の進度では増大する耐性に十分に対処がなされておらず、海外旅行の容易さと人口密度の増加により、この分野でのイノベーションの必要性はかつてないほど高まっている。

【０００３】

マクロライド系抗生物質は、その唯一の実用的な入手方法が、１６ステップにも及ぶ経路での半合成、すなわち、構造的に複雑な発酵生成物の化学的操作によってきた、臨床上重要な数少ない抗生物質の種別の１つである。例えば、Ｐａｔｅｒｓｏｎ，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ（１９８５）４１：３５６９－３６２４；Ｏｍｕｒａ，Ｅｄ．，Ｍａｃｒｏｌｉｄｅ Ａｎｔｉｂｉｏｔｉｃｓ：Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｂｉｏｌｏｇｙ， ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，Ｓｅｃｏｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ；Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，２００２を参照されたい。マクロライド系抗生物質は、６０年以上前にエリスロマイシンが発見されて以来、病原菌との戦いにおいて安全且つ効果的であることが証明されている。例えば、Ｗｕ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（２００１）８：１７２７－１７５８を参照されたい。エリスロマイシンは、ペニシリンと同様のグラム陽性菌に対する抗菌活性スペクトルを示すが、アレルギー性相互作用を誘発する傾向がより低く、上気道及び下気道の感染症ならびに泌尿生殖器感染症に対して日常的に処方されている。例えば、Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍａｙｏ．Ｃｌｉｎ．Ｐｒｏｃ．（１９８５）６０：１８９－２０３、Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍａｙｏ．Ｃｌｉｎ．Ｐｒｏｃ．（１９８５）６０：２７１－２７８を参照されたい。しかしながら、エリスロマイシンは、腸内で酸によって促進される内部ケタール化（Ｃ６及びＣ１２ヒドロキシル基のＣ９ケトンへの環化）を受けることが知られており、これが胃腸の有害事象につながる。例えば、Ｋｕｒａｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｉｅｎｔｉａ（１９７１）２７：３６２を参照されたい。第二世代のマクロライド系抗生物質であるクラリスロマイシン及びアジスロマイシンは、酸による不安定性の問題に対処し、大規模な発酵によって容易に入手可能であるエリスロマイシンから４～６ステップで半合成的に製造された。例えば、Ｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（２０１１）１８：１９９３－２０１５；Ｗｕ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｐｈａｒｍ．Ｄｅｓ．（２０００）６：１８１－２２３、Ｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｍｉｎｉ-Ｒｅｖ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（２０１０）１０：２７２－２８６、Ａｓａｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｔｏｐ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（Ｓｈａｒｊａｈ，Ｕｎｉｔｅｄ Ａｒａｂ Ｅｍｉｒａｔｅｓ）（２００３）３：９６１－９８９、Ｍｏｒｉｍｏｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｎｔｉｂｉｏｔ．（１９９０）４３：２８６－２９４、Ｍｏｒｉｍｏｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｎｔｉｂｉｏｔ．（１９８４）３７：１８７－１８９、Ｗａｔａｎａｂｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｎｔｉｂｉｏｔ．（１９９３）４６：１１６３－１１６７、Ｗａｔａｎａｂｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｎｔｉｂｉｏｔ．（１９９３）４６：６４７－６６０、Ｂｒｉｇｈｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｎｔｉｂｉｏｔ．（１９８８）４１：１０２９－１０４７、Ｄｊｏｋｉｃ ｅｔ ａｌ．

，Ｊ．Ａｎｔｉｂｉｏｔ．（１９８７）４０：１００６－１０１５、Ｍｕｔａｋ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｎｔｉｂｉｏｔ．（２００７）６０：８５－１２２、及びＲｅｔｓｅｍａ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ．Ａｇｅｎｔｓ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．（１９８７）３１：１９３９－１９４７を参照されたい。アジスロマイシンは、グラム陰性菌に対して著しく改善された有効性を示すことが明らかになっており、他のマクロライド系抗生物質よりも半減期が長く、組織分布が高く、このことは第三級アミンを含む１５員環と相関性があると考えられている。例えば、Ｆｅｒｗｅｒｄａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ．Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．（２００１）４７：４４１－４４６；Ｇｉｒａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ．Ａｇｅｎｔｓ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．（１９８７）３１：１９４８－１９５４を参照されたい。獣医学で使用される１６員マクロライドである天然物タイロシンは、Ｘ線結晶学によって、エリスロマイシン及びアジスロマイシンと同一の結合ポケットを占めることが明らかになっており、このことは、この大環状化合物の環の大きさ及び組成の変化に対して高い寛容性があることを示唆している。

【０００４】

細菌のマクロライドに対する耐性の３つの主な原因は、ｅｒｍ遺伝子によってコードされるリボソームのメチル化、リボソームＲＮＡまたはペプチドの変異、ならびにｍｅｆ及びｍｓｒ遺伝子によって媒介される細胞からの排出である。例えば、Ｌｅｃｌｅｒｃｑ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ．Ａｇｅｎｔｓ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．（１９９１）３５：１２７３－１２７６、Ｌｅｃｌｅｒｃｑ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ．Ａｇｅｎｔｓ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．（１９９１）３５：１２６７－１２７２、Ｗｅｉｓｂｌｕｍ，Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ．Ａｇｅｎｔｓ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．（１９９５）３９：５７７－５８５、Ｖｅｓｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ．Ａｇｅｎｔｓ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．（２００１）４５：１－１２、Ｐｒｕｎｉｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ．Ａｇｅｎｔｓ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．（２００２）４６：３０５４－３０５６、Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ．Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．（２０１１）６６：１９８３－１９８６、Ｓｕｔｃｌｉｆｆｅ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ．Ａｇｅｎｔｓ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．（１９９６）４０：１８１７－１８２４、Ｗｏｎｄｒａｃｋ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ．Ａｇｅｎｔｓ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．（１９９６）４０： ９９２－９９８を参照されたい。テリスロマイシン及びソリスロマイシンなどのケトライドは、Ｃ３クラジノース糖のカルボニル基による置換（「ケトライド」という名称の由来）により、排出による耐性の機序を打破し、新規のアリールアルキル側鎖とリボソームとの間の好ましい相互作用によって、結合が大幅な増加を示すと考えられている。例えば、Ｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（２０１１）１８：１９９３－２０１５、Ｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｍｉｎｉ－Ｒｅｖ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（２０１０）１０：２７２－２８６を参照されたい。テリスロマイシン及びソリスロマイシンなどのケトライドは、リボソーム結合が大幅に改善されているにもかかわらず、院内環境で進展したいくつかの最新の形態のマクロライド耐性、特にリボソームのメチル化及びＲＮＡ点変異に対する対処がなされていない。

したがって、薬剤耐性菌、特にグラム陰性菌に対して有効な新規抗生物質の発見及び開発は、現在満たされていない医療ニーズの代表的なものである。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００５】

【非特許文献１】Ｗｒｉｇｈｔ，Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．（２０１１）４７：４０５５－４０６１

【非特許文献２】Ｋｌｅｖｅｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｒｅｐ（２００７）１２２：１６０－１６６

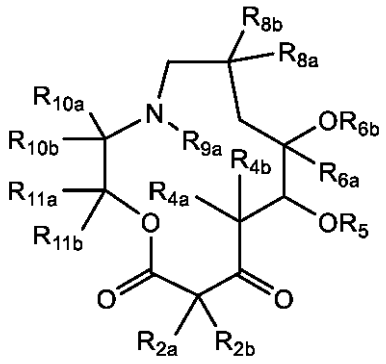
【非特許文献３】Ｐｒｏｊａｎ，Ｃｕｒｒ．（２００３）６：４２７－４３０

【非特許文献４】Ｗｕ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（２００１）８：１７２７－１７５８

【非特許文献５】Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍａｙｏ．Ｃｌｉｎ．Ｐｒｏｃ．（１９８５）６０：１８９－２０３
【非特許文献６】Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍａｙｏ．Ｃｌｉｎ．Ｐｒｏｃ．（１９８５）６０：２７１－２７８
【非特許文献７】Ｋｕｒａｔｈ　ｅｔ　ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｉｅｎｔｉａ（１９７１）２７：３６２
【非特許文献８】Ｍａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（２０１１）１８：１９９３－２０１５
【非特許文献９】Ｗｕ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｐｈａｒｍ．Ｄｅｓ．（２０００）６：１８１－２２３
【非特許文献１０】Ｍａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｉｎｉ-Ｒｅｖ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（２０１０）１０：２７２－２８６
【非特許文献１１】Ａｓａｋａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｔｏｐ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（Ｓｈａｒｊａｈ，Ｕｎｉｔｅｄ　Ａｒａｂ　Ｅｍｉｒａｔｅｓ）（２００３）３：９６１－９８９
【非特許文献１２】Ｍｏｒｉｍｏｔｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ａｎｔｉｂｉｏｔ．（１９９０）４３：２８６－２９４
【非特許文献１３】Ｍｏｒｉｍｏｔｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ａｎｔｉｂｉｏｔ．（１９８４）３７：１８７－１８９
【非特許文献１４】Ｗａｔａｎａｂｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ａｎｔｉｂｉｏｔ．（１９９３）４６：１１６３－１１６７
【非特許文献１５】Ｗａｔａｎａｂｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ａｎｔｉｂｉｏｔ．（１９９３）４６：６４７－６６０
【非特許文献１６】Ｂｒｉｇｈｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ａｎｔｉｂｉｏｔ．（１９８８）４１：１０２９－１０４７
【非特許文献１７】Ｄｊｏｋｉｃ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ａｎｔｉｂｉｏｔ．（１９８７）４０：１００６－１０１５
【非特許文献１８】Ｍｕｔａｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ａｎｔｉｂｉｏｔ．（２００７）６０：８５－１２２
【非特許文献１９】Ｒｅｔｓｅｍａ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ．Ａｇｅｎｔｓ　Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．（１９８７）３１：１９３９－１９４７
【非特許文献２０】Ｆｅｒｗｅｒｄａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ．Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．（２００１）４７：４４１－４４６
【非特許文献２１】Ｇｉｒａｒｄ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ．Ａｇｅｎｔｓ　Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．（１９８７）３１：１９４８－１９５４

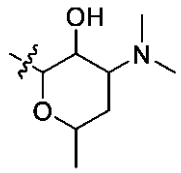
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００６】
本明細書では、新規の、合成によって入手可能な１３員マクロライドである化合物が開示される。上記開示される化合物は、予想外に強力な抗菌活性を有する新規抗生物質である。
【０００７】
一態様において、本開示は、式Ｉ：

【化１】



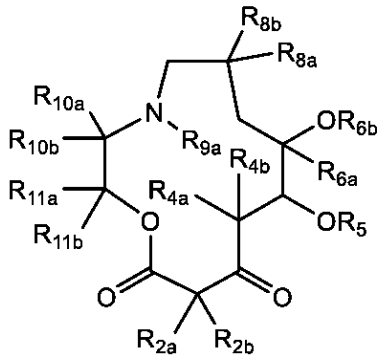
I

（式中、
Ｒ２ａ及びＲ２ｂの一方は、Ｈ；ハロ；ならびに任意選択で、ハロ、アリール、アミノ、アルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリールからなる群より選択される1つ以上の基で置換されたＣ１～１０アルキル、Ｃ１～１０アルコキシ、及びＣ１～１０アルケニルからなる群より選択され、
Ｒ２ａ及びＲ２ｂの他方は、ハロ；ならびに任意選択で、ハロ、アリール、アミノ、アルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリールからなる群より選択される1つ以上の基で置換されたＣ１～１０アルキル、Ｃ１～１０アルコキシ、及びＣ１～１０アルケニルからなる群より選択され、
Ｒ４ａ及びＲ４ｂのそれぞれは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択され、
Ｒ５は、－Ｈ、酸素保護基、及び
【化２】



からなる群より選択され、式中、「
【化３】
〰
」は結合点を示し、
Ｒ６ａは任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルであり、
Ｒ６ｂは、－Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～１０アルキル、任意選択で置換されたＣ１～１０ヒドロキシアルキル、及び任意選択で置換されたアリルであり、
Ｒ８ａ及びＲ８ｂはそれぞれ独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択され、
Ｒ９ａは、－Ｈ、－ＣＯ２－アルキレン－アリール、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択され、
Ｒ１０ａ及びＲ１０ｂの一方は、－Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～１０アルキル、－ＣＯ２Ｈ、及び－ＣＯ２－アルキルからなる群より選択され、
Ｒ１０ａ及びＲ１０ｂの他方は、任意選択で置換された、飽和のまたは少なくとも１つの二重結合を含む部分的に不飽和のシクロアルキル、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、及び任意選択で置換されたヘテロアリールからなる群より選択され、

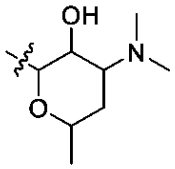
Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂはそれぞれ独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択される）
の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【０００８】
本開示の化合物は抗菌活性を有し、これらを使用して、感染症を治療及び／または予防することができる。本明細書では、本化合物の医薬組成物、ならびに本化合物またはそれらの組成物を使用する、治療方法及び予防方法が提供される。本発明の化合物で治療することができる感染症としては、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ、Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ、Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ、またはＰｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ種に起因する細菌感染症が挙げられるが、これらに限定はされない。
【０００９】
本化合物の製造方法も本明細書で提供される。本開示はまた、本明細書に記載の化合物の製造における中間体も提供する。
【００１０】
本発明のある特定の実施形態の詳細は、後述の「発明を実施するための形態」に記載される。本発明の他の特徴、目的、及び利点は、「用語の定義」、「図面」、「実施例」、及び「特許請求の範囲」から明らかになろう。
【発明を実施するための形態】
【００１１】
本明細書に開示の化合物としては１３員アザケトライドが挙げられる。本開示の化合物は、公知のマクロライドよりも構造の複雑さが低減され、他のマクロライドに必要な経路よりも要求が少ない合成経路によって利用することができる化合物を提供することができる。本開示の１３員アザケトライドは、構造の複雑さが低減されているにもかかわらず、グラム陰性菌を含むさまざまな微生物に対して予期せぬ強力な活性を提供する。本化合物の製造方法、本化合物を含む医薬組成物、及び本化合物の使用方法（例えば感染症の治療）も開示される。
【００１２】
ある特定の実施形態において、式Ｉ：
【化４】



I

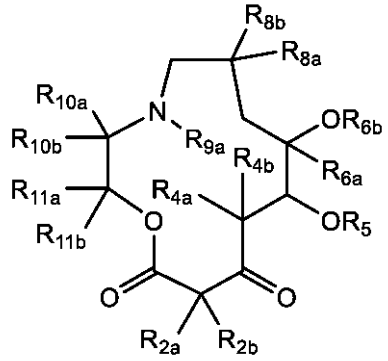
（式中、
Ｒ２ａ及びＲ２ｂの一方は、Ｈ；ハロ；ならびに任意選択で、ハロ、アリール、アミノ、アルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリールからなる群より選択される1つ以上の基で置換されたＣ１～１０アルキル、Ｃ１～１０アルコキシ、及びＣ１～１０アルケニルからなる群より選択され、
Ｒ２ａ及びＲ２ｂの他方は、ハロ；ならびに任意選択で、ハロ、アリール、アミノ、アルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリールからなる群より選択される1つ以上の基で置換されたＣ１～１０アルキル、Ｃ１～１０アルコキシ、及びＣ１～１０アルケニルからなる群より選択され、

Ｒ４ａ及びＲ４ｂのそれぞれは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択され、
Ｒ５は、－Ｈ、酸素保護基、及び
【化５】



からなる群より選択され、式中、「
【化６】

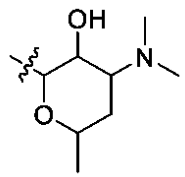
」は結合点を示し、
Ｒ６ａは任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルであり、
Ｒ６ｂは、－Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～１０アルキル、任意選択で置換されたＣ１～１０ヒドロキシアルキル、及び任意選択で置換されたアリルであり、
Ｒ８ａ及びＲ８ｂはそれぞれ独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択され、
Ｒ９ａは、－Ｈ、－ＣＯ２－アルキレン－アリール、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択され、
Ｒ１０ａ及びＲ１０ｂの一方は、－Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～１０アルキル、－ＣＯ２Ｈ、及び－ＣＯ２－アルキルからなる群より選択され、
Ｒ１０ａ及びＲ１０ｂの他方は、任意選択で置換された、飽和のまたは少なくとも１つの二重結合を含む部分的に不飽和のシクロアルキル、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、及び任意選択で置換されたヘテロアリールからなる群より選択され、
Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂはそれぞれ独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択される）
の化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。
【００１３】
ある特定の実施形態において、式Ｉ：
【化７】



I

（式中、
Ｒ２ａ及びＲ２ｂの一方は、Ｈ；ハロ；ならびに任意選択で、ハロ、アリール、アミノ、アルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリールからなる群より選択される1つ以上の基で置換されたＣ１～１０アルキル、Ｃ１～１

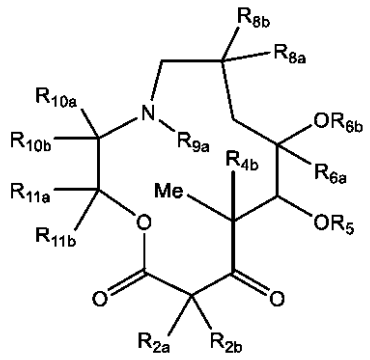
０アルコキシ、及びＣ１～１０アルケニルからなる群より選択され、
Ｒ２ａ及びＲ２ｂの他方は、ハロ；ならびに任意選択で、ハロ、アリール、アミノ、アルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリールからなる群より選択される1つ以上の基で置換されたＣ１～１０アルキル、Ｃ１～１０アルコキシ、及びＣ１～１０アルケニルからなる群より選択され、
Ｒ４ａ及びＲ４ｂのそれぞれは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択され、
Ｒ５は、－Ｈ、酸素保護基、及び
【化８】



からなる群より選択され、式中、「
【化９】

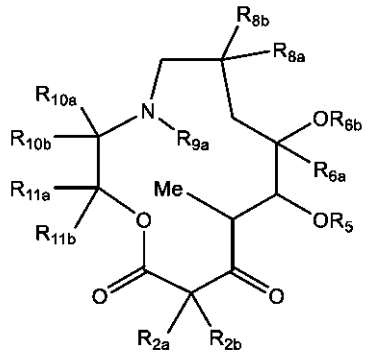
〰

」は結合点を示し、
Ｒ６ａは任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルであり、
Ｒ６ｂは、－Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～１０アルキル、任意選択で置換されたＣ１～１０ヒドロキシアルキル、及び任意選択で置換されたアリルであり、
Ｒ８ａ及びＲ８ｂはそれぞれ独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択され、
Ｒ９ａは、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択され、
Ｒ１０ａ及びＲ１０ｂの一方は、－Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～１０アルキル、－ＣＯ２Ｈ、及び－ＣＯ２－アルキルからなる群より選択され、
Ｒ１０ａ及びＲ１０ｂの他方は、任意選択で置換された、飽和のまたは少なくとも１つの二重結合を含む部分的に不飽和のシクロアルキル、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、及び任意選択で置換されたヘテロアリールからなる群より選択され、
Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂはそれぞれ独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択される）
の化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。
【００１４】
式Ｉの化合物の一実施形態は、式ＩＡ：
【化１０】



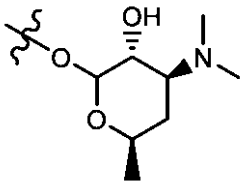
ＩＡ

の化合物である。
【００１５】
式Ｉ及びＩＡの化合物の別の実施形態は、式ＩＢ：
【化１１】

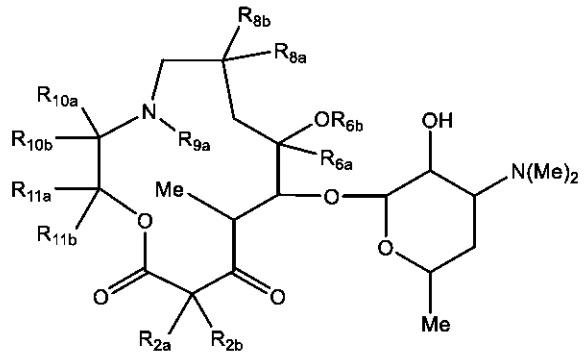


ＩＢ

の化合物である。
【００１６】
式Ｉ、ＩＡ、及びＩＢの化合物のある特定の実施形態において、Ｒ５は
【化１２】



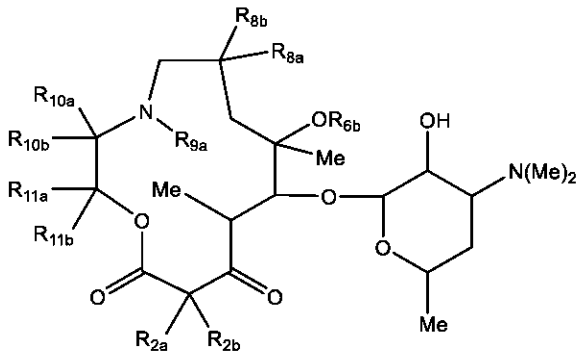
である。
【００１７】
式Ｉ、ＩＡ、及びＩＢの化合物の別の実施形態は、式ＩＣ：
【化１３】



ＩＣ

の化合物である。
【００１８】
式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、及びＩＣの化合物の別の実施形態は、式ＩＤ：

【化１４】



ＩＤ

の化合物である。

【００１９】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、及びＩＤの化合物の別の実施形態において、Ｒ６ｂは、－Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ１０アルキル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ１０ヒドロキシアルキル、及びアリルからなる群より選択される。

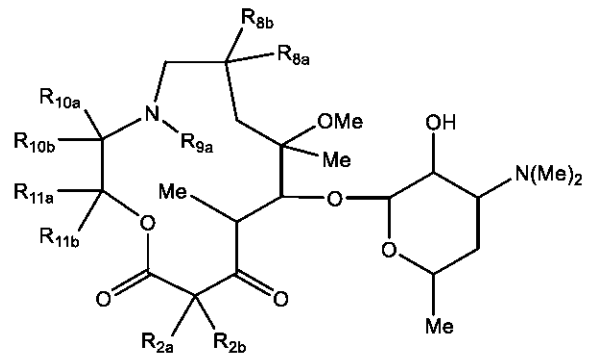
【００２０】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、及びＩＤの化合物の別の実施形態において、Ｒ６ｂは、メチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシル、－ＣＨ２ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ２ＯＨ、及びアリルからなる群より選択される。

【００２１】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、及びＩＤの化合物の別の実施形態は、式ＩＥ：

【化１５】



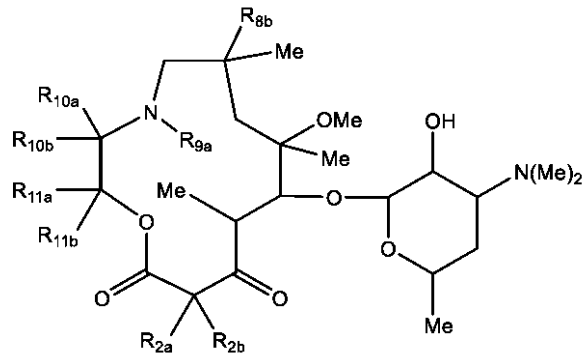
ＩＥ

の化合物である。

【００２２】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、及びＩＥの化合物の別の実施形態は、式ＩＦ：

【化１６】



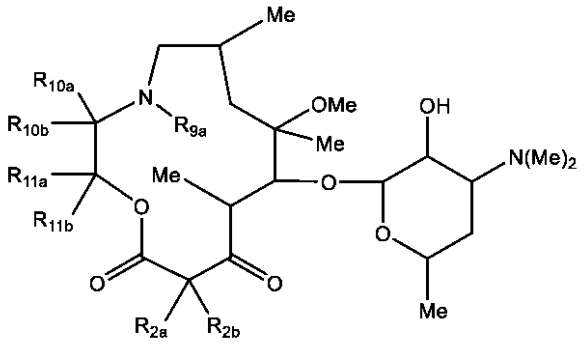
ＩＦ

の化合物である。

【００２３】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、及びＩＦの化合物の別の実施形態は、式ＩＧ：

【化１７】



ＩＧ

の化合物である。

【００２４】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、及びＩＧの化合物の別の実施形態において、Ｒ９ａは、－Ｈまたは任意選択で置換されたＣ１～４アルキルである。

【００２５】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、及びＩＧの化合物の別の実施形態において、Ｒ９ａは、－Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、及びＩＧの化合物の別の実施形態において、Ｒ９ａは－Ｈまたはメチルである。

【００２６】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、及びＩＧの化合物の別の実施形態において、Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂは－Ｈである。

【００２７】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、及びＩＧの化合物の別の実施形態において、Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂの一方は－Ｈであり、その他方は任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルである。

【００２８】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、及びＩＧの化合物の別の実施形態において、Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂの一方はＨであり、その他方はメチルである。

【００２９】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、及びＩＧの化合物の別の実施形態において

、Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂはそれぞれ独立に、任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルである。

【００３０】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、及びＩＧの化合物の別の実施形態において、Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂはそれぞれメチルである。

【００３１】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、及びＩＧの化合物の別の実施形態において、Ｒ２ａ及びＲ２ｂの一方は任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルである。

【００３２】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、及びＩＧの化合物の別の実施形態において、Ｒ２ａ及びＲ２ｂの一方は任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルであり、Ｒ２ａ及びＲ２ｂの他方はＨである。

【００３３】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、及びＩＧの化合物の別の実施形態において、Ｒ２ａ及びＲ２ｂの両方が任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルである。

【００３４】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、及びＩＧの化合物の別の実施形態において、Ｒ２ａ及びＲ２ｂの一方はメチルである。

【００３５】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、及びＩＧの化合物の別の実施形態において、Ｒ２ａ及びＲ２ｂの一方はメチルであり、Ｒ２ａ及びＲ２ｂの他方はＨである。

【００３６】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、及びＩＧの化合物の別の実施形態において、Ｒ２ａ及びＲ２ｂの両方がメチルである。

【００３７】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、及びＩＧの化合物の別の実施形態において、Ｒ２ａ及びＲ２ｂの一方はメチルであり、その他方はハロである。さらなる実施形態において、ハロはＦ及びＣｌからなる群より選択される。

【００３８】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、及びＩＧの化合物の別の実施形態において、Ｒ２ａ及びＲ２ｂの一方はメチルであり、その他方は任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルである。

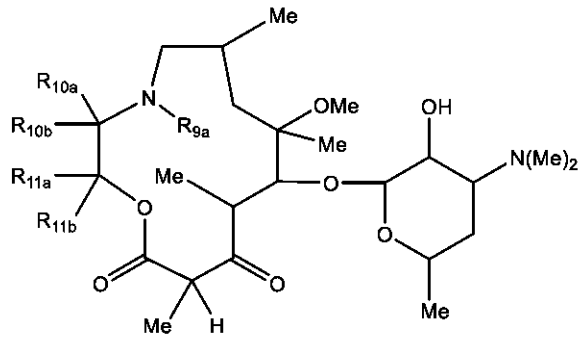
【００３９】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、及びＩＧの化合物の別の実施形態において、Ｒ２ａ及びＲ２ｂの一方はメチルであり、その他方は、任意選択で、ハロ、アリール、及びヘテロアリールから選択される１つ以上の基で置換されたＣ１～１０アルキル、Ｃ１～１０アルコキシ、及びＣ１～１０アルケニルからなる群より選択される。

【００４０】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、及びＩＧの化合物の別の実施形態は、式ＩＧ－１：

【化１８】



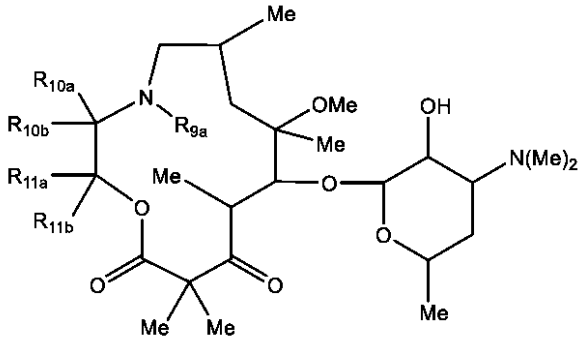
ＩＧ－１

の化合物である。

【００４１】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、及びＩＧの化合物の別の実施形態は、式ＩＨ：

【化１９】



ＩＨ

の化合物である。

【００４２】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、ＩＧ、ＩＧ－１、またはＩＨの化合物の別の実施形態において、Ｒ９ａは、－Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、及びＩＧの化合物の別の実施形態において、Ｒ９ａは－Ｈまたはメチルである。

【００４３】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、ＩＧ、ＩＧ－１、またはＩＨの化合物の別の実施形態において、Ｒ１０ａ及びＲ１０ｂの一方は、Ｈまたは任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルである。

【００４４】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、ＩＧ、ＩＧ－１、またはＩＨの化合物の別の実施形態において、Ｒ１０ａ及びＲ１０ｂの一方はＨである。

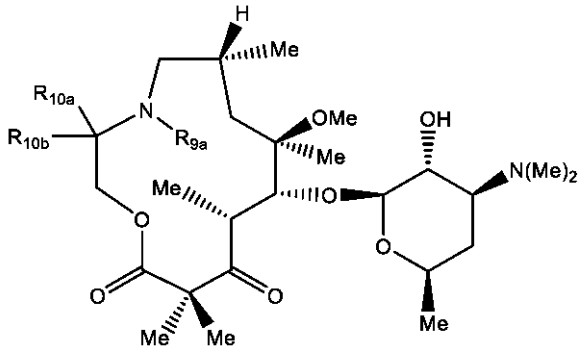
【００４５】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、ＩＧ、ＩＧ－１、またはＩＨの化合物の別の実施形態において、Ｒ１０ａ及びＲ１０ｂの一方は任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルである。

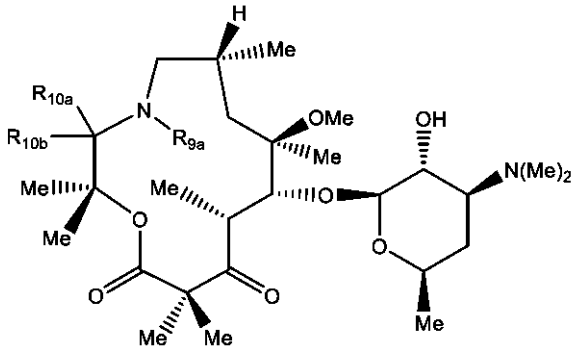
【００４６】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、ＩＧ、ＩＧ－１、またはＩＨの化合物の別の実施形態において、Ｒ１０ａ及びＲ１０ｂの一方はメチルである。

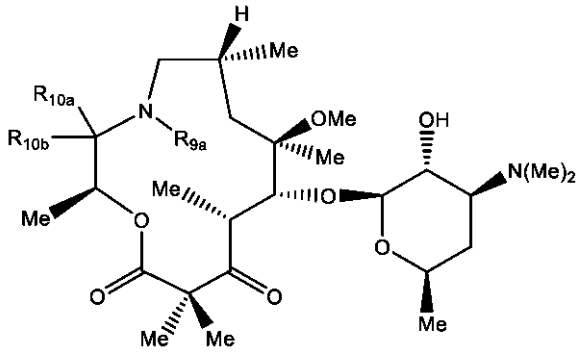
【００４７】
式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、ＩＧ、及びＩＨの化合物の別の実施形態は、式ＩＩＡ、ＩＩＢ、ＩＩＣ、またはＩＩＤ：
【化２０】



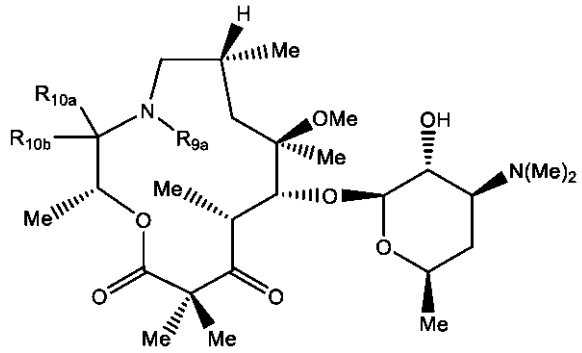
ＩＩＡ 、



ＩＩＢ 、



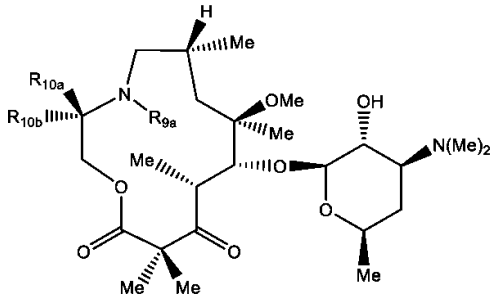
ＩＩＣ 、



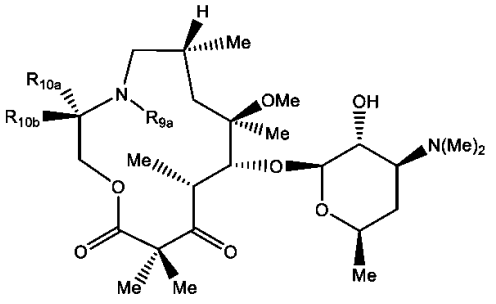
ＩＩＤ

の化合物である。
【００４８】
式ＩＩＡ、ＩＩＢ、ＩＩＣ、及びＩＩＤの化合物の一実施形態において、Ｒ９ａは、－Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。式ＩＩＡ、ＩＩＢ、ＩＩＣ、及びＩＩＤの化合物の別の実施形態において、Ｒ９ａは－Ｈまたはメチルである。
【００４９】
式ＩＩＡ、ＩＩＢ、ＩＩＣ、及びＩＩＤの化合物の別の実施形態は、式ＩＩＡ－１、ＩＩＡ－２、ＩＩＢ－１、ＩＩＢ－２、ＩＩＣ－１、ＩＩＣ－２、ＩＩＤ－１、またはＩＩＤ－２：

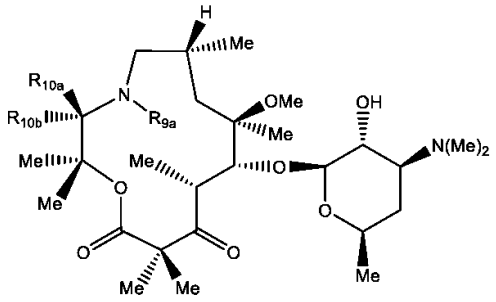
【化２１】



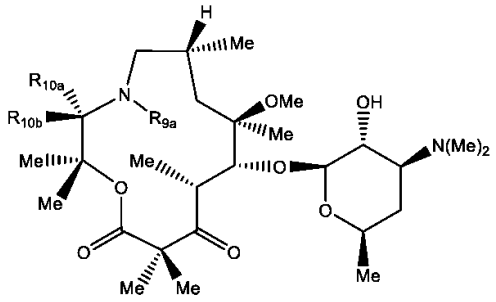
ＩＩＡ－１、



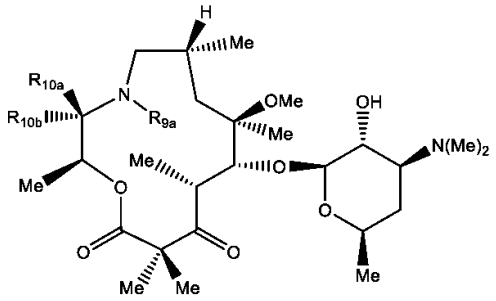
ＩＩＡ－２、



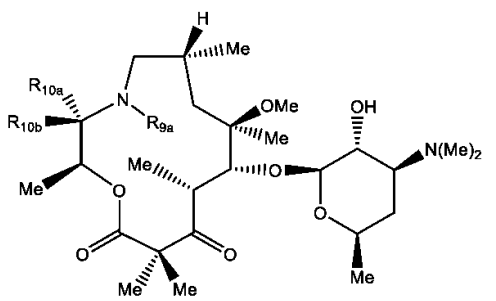
ＩＩＢ－１、



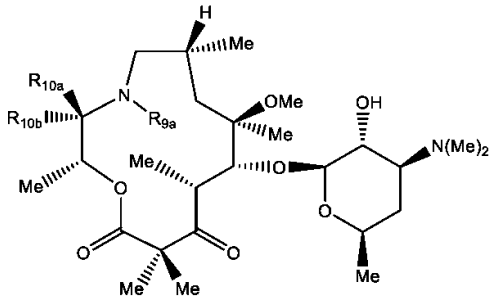
ＩＩＢ－２、



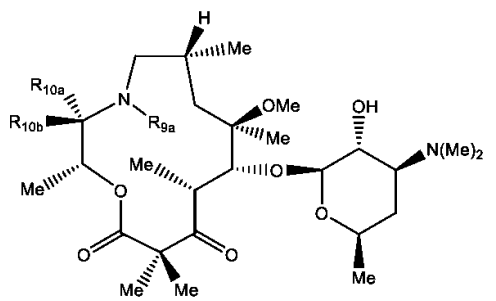
ＩＩＣ－１、



ＩＩＣ－２、



ＩＩＤ－１、



ＩＩＤ－２

の化合物である。

【００５０】

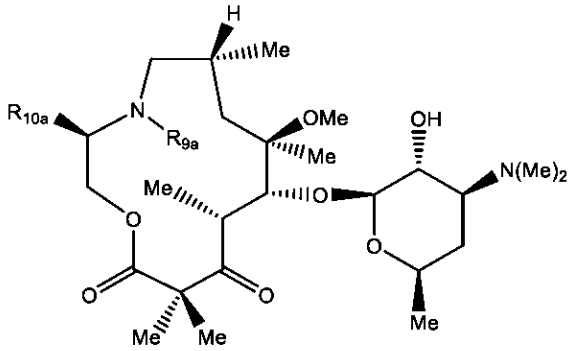
式ＩＩＡ－１、ＩＩＡ－２、ＩＩＢ－１、ＩＩＢ－２、ＩＩＣ－１、ＩＩＣ－２、ＩＩＤ－１、またはＩＩＤ－２の化合物の一実施形態において、Ｒ９ａは、－Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。式ＩＩＡ－１、ＩＩＡ－２、ＩＩＢ－１、ＩＩＢ－２、ＩＩＣ－１、ＩＩＣ－２、ＩＩＤ－１、またはＩＩＤ－２の化合物の別の実施形態において、Ｒ９ａは－Ｈまたはメチルである。

【００５１】

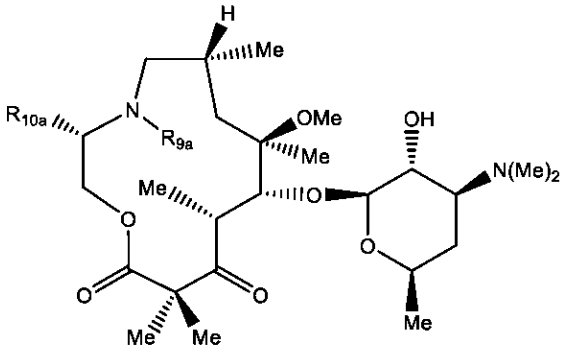
式ＩＩＡ、ＩＩＢ、ＩＩＣ、及びＩＩＤの化合物の別の実施形態は、式ＩＩＡ－１ａ、Ｉ

ＩＡ－２ａ、ＩＩＢ－１ａ、ＩＩＢ－２ａ、ＩＩＣ－１ａ、ＩＩＣ－２ａ、ＩＩＤ－１ａ、またはＩＩＤ－２ａ：

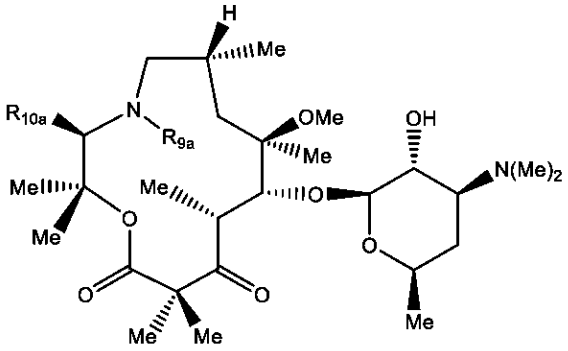
【化２２】



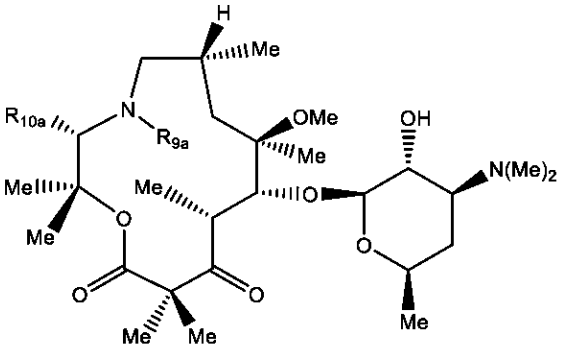
ＩＩＡ－１ａ、



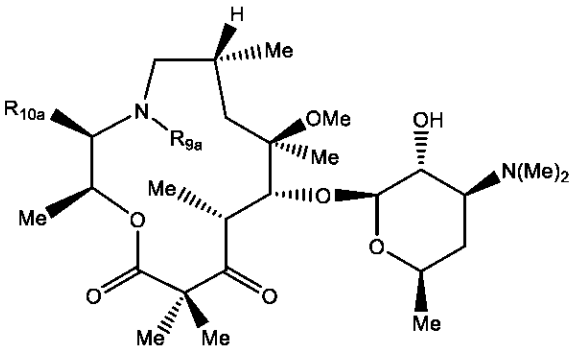
ＩＩＡ－２ａ、



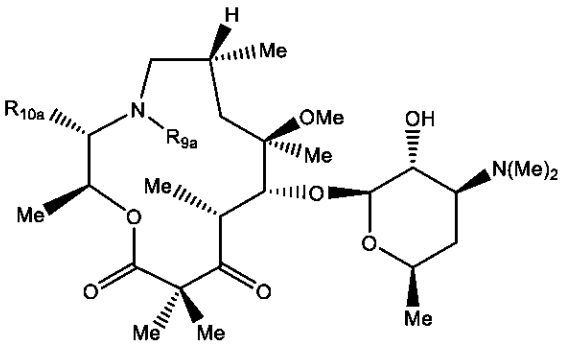
ＩＩＢ－１ａ、



ＩＩＢ－２ａ、

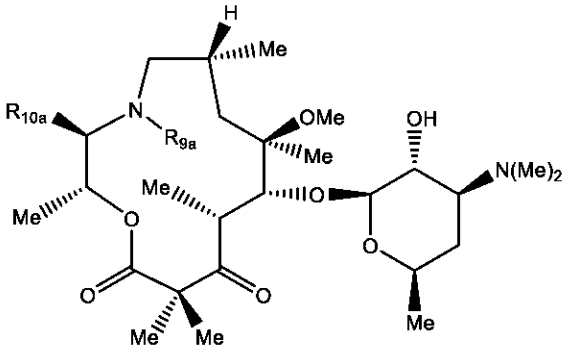


ＩＩＣ－１ａ、

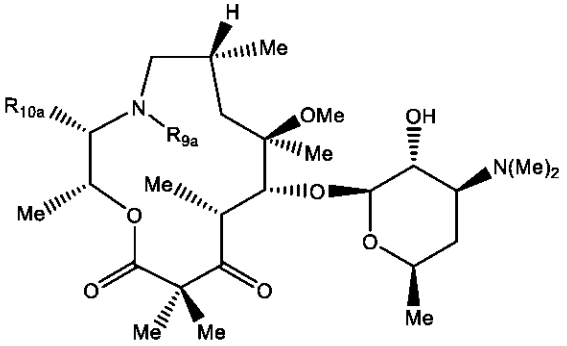


ＩＩＣ－２ａ、

【化２３】



ＩＩＤ－１ａ 、



ＩＩＤ－２ａ 、

（式中、Ｒ１０ａは、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、及び任意選択で置換されたヘテロアリールからなる群より選択される）
の化合物である。

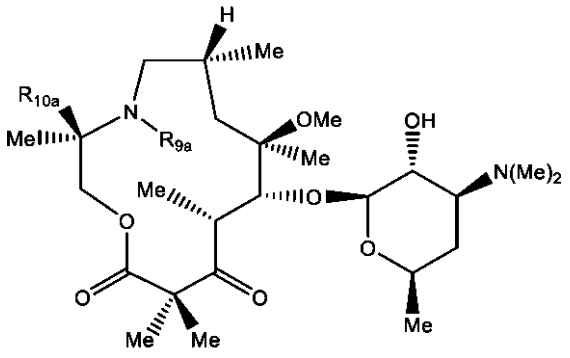
【００５２】

式ＩＩＡ－１ａ、ＩＩＡ－２ａ、ＩＩＢ－１ａ、ＩＩＢ－２ａ、ＩＩＣ－１ａ、ＩＩＣ－２ａ、ＩＩＤ－１ａ、またはＩＩＤ－２ａの化合物の一実施形態において、Ｒ９ａは、－Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。式ＩＩＡ－１ａ、ＩＩＡ－２ａ、ＩＩＢ－１ａ、ＩＩＢ－２ａ、ＩＩＣ－１ａ、ＩＩＣ－２ａ、ＩＩＤ－１ａ、またはＩＩＤ－２ａの化合物の別の実施形態において、Ｒ９ａは－Ｈまたはメチルである。

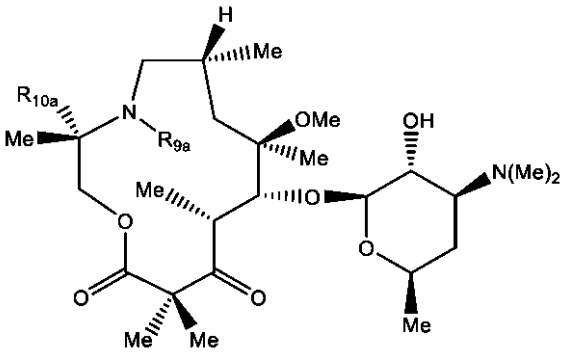
【００５３】

式ＩＩＡ、ＩＩＢ、ＩＩＣ、及びＩＩＤの化合物の別の実施形態は、式ＩＩＡ－１ｂ、ＩＩＡ－２ｂ、ＩＩＢ－１ｂ、ＩＩＢ－２ｂ、ＩＩＣ－１ｂ、ＩＩＣ－２ｂ、ＩＩＤ－１ｂ、またはＩＩＤ－２ｂ：

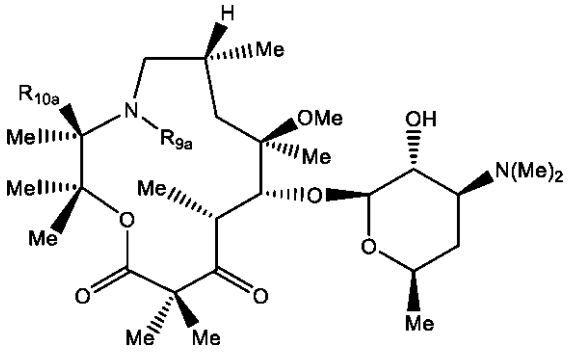
【化２４】

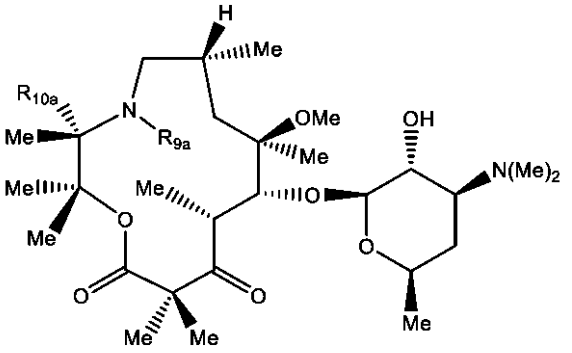


ＩＩＡ－１ｂ、



ＩＩＡ－２ｂ、

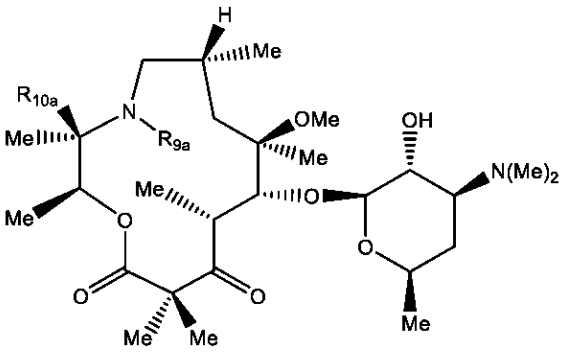




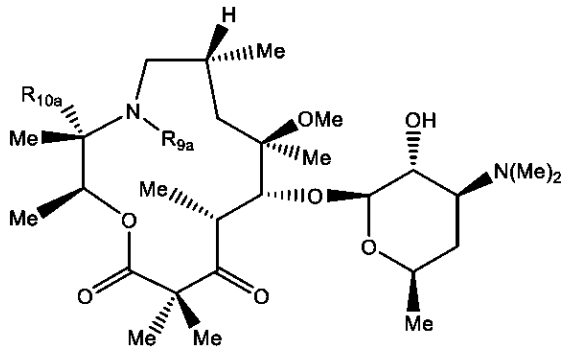
【化２５】

ＩＩＢ－１ｂ、

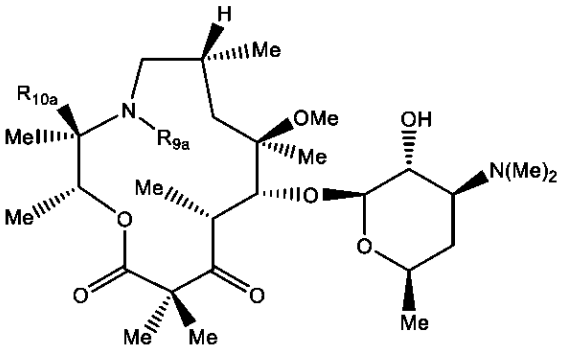
ＩＩＢ－２ｂ、



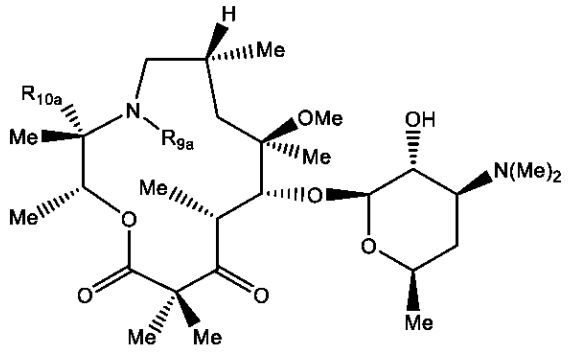
ＩＩＣ－１ｂ、



ＩＩＣ－２ｂ、



ＩＩＤ－１ｂ、

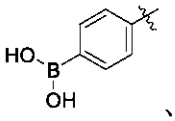


ＩＩＤ－２ｂ、

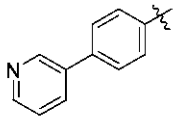
（式中、Ｒ１０ａは、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のシクロアル

キル、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、及び任意選択で置換されたヘテロアリールからなる群より選択される）
の化合物である。
【００５４】
式ＩＩＡ－１ｂ、ＩＩＡ－２ｂ、ＩＩＢ－１ｂ、ＩＩＢ－２ｂ、ＩＩＣ－１ｂ、ＩＩＣ－２ｂ、ＩＩＤ－１ｂ、またはＩＩＤ－２ｂの化合物の一実施形態において、Ｒ９ａは、－Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。式ＩＩＡ－１ｂ、ＩＩＡ－２ｂ、ＩＩＢ－１ｂ、ＩＩＢ－２ｂ、ＩＩＣ－１ｂ、ＩＩＣ－２ｂ、ＩＩＤ－１ｂ、またはＩＩＤ－２ｂの化合物の別の実施形態において、Ｒ９ａは－Ｈまたはメチルである。
【００５５】
式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、ＩＧ、ＩＨ、ＩＩＡ、ＩＩＢ、ＩＩＣ、ＩＩＤ、ＩＩＡ－１、ＩＩＡ－２、ＩＩＢ－１、ＩＩＢ－２、ＩＩＣ－１、ＩＩＣ－２、ＩＩＤ－１、及びＩＩＤ－２の化合物の別の実施形態において、
Ｒ１０ａ及びＲ１０ｂの一方は、Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキル、－ＣＯ２Ｈ、及び－ＣＯ２－アルキルからなる群より選択され、
Ｒ１０ａ及びＲ１０ｂの他方は、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のシクロアルキル、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のヘテロシクロアルキル飽和のまたは部分的に不飽和のヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、及び任意選択で置換されたヘテロアリールからなる群より選択される。
【００５６】
式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、ＩＧ、ＩＨ、ＩＩＡ、ＩＩＢ、ＩＩＣ、ＩＩＤ、ＩＩＡ－１、ＩＩＡ－２、ＩＩＢ－１、ＩＩＢ－２、ＩＩＣ－１、ＩＩＣ－２、ＩＩＤ－１、ＩＩＤ－２、ＩＩＡ－１ａ、ＩＩＡ－２ａ、ＩＩＢ－１ａ、ＩＩＢ－２ａ、ＩＩＣ－１ａ、ＩＩＣ－２ａ、ＩＩＤ－１ａ、ＩＩＤ－２ａ、ＩＩＡ－１ｂ、ＩＩＡ－２ｂ、ＩＩＢ－１ｂ、ＩＩＢ－２ｂ、ＩＩＣ－１ｂ、ＩＩＣ－２ｂ、ＩＩＤ－１ｂ、及びＩＩＤ－２ｂの化合物の別の実施形態において、
Ｒ１０ａは任意選択で置換された－アリーレン－Ｒ１０１であり、
Ｒ１０１は、Ｈ、ハロ、－Ｂ（ＯＨ）２、－Ｂ（Ｏ－アルキル）２、任意選択で置換されたアリール、及び任意選択で置換されたヘテロアリールからなる群より選択される。
【００５７】
式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、ＩＧ、ＩＨ、ＩＩＡ、ＩＩＢ、ＩＩＣ、ＩＩＤ、ＩＩＡ－１、ＩＩＡ－２、ＩＩＢ－１、ＩＩＢ－２、ＩＩＣ－１、ＩＩＣ－２、ＩＩＤ－１、ＩＩＤ－２、ＩＩＡ－１ａ、ＩＩＡ－２ａ、ＩＩＢ－１ａ、ＩＩＢ－２ａ、ＩＩＣ－１ａ、ＩＩＣ－２ａ、ＩＩＤ－１ａ、ＩＩＤ－２ａ、ＩＩＡ－１ｂ、ＩＩＡ－２ｂ、ＩＩＢ－１ｂ、ＩＩＢ－２ｂ、ＩＩＣ－１ｂ、ＩＩＣ－２ｂ、ＩＩＤ－１ｂ、及びＩＩＤ－２ｂの化合物の別の実施形態において、
Ｒ１０ａは－フェニレン－Ｒ１０１ａであり、
Ｒ１０１ａは、－Ｈ、ハロ、－Ｂ（ＯＨ）２、－Ｂ（Ｏ－アルキル）２、任意選択で置換されたフェニル、及び任意選択で置換されたヘテロアリールからなる群より選択される。
【００５８】
式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、ＩＧ、ＩＨ、ＩＩＡ、ＩＩＢ、ＩＩＣ、ＩＩＤ、ＩＩＡ－１、ＩＩＡ－２、ＩＩＢ－１、ＩＩＢ－２、ＩＩＣ－１、ＩＩＣ－２、ＩＩＤ－１、ＩＩＤ－２、ＩＩＡ－１ａ、ＩＩＡ－２ａ、ＩＩＢ－１ａ、ＩＩＢ－２ａ、ＩＩＣ－１ａ、ＩＩＣ－２ａ、ＩＩＤ－１ａ、ＩＩＤ－２ａ、ＩＩＡ－１ｂ、ＩＩＡ－２ｂ、ＩＩＢ－１ｂ、ＩＩＢ－２ｂ、ＩＩＣ－１ｂ、ＩＩＣ－２ｂ、ＩＩＤ－１ｂ、及びＩＩＤ－２ｂの化合物の別の実施形態において、
Ｒ１０ａは、フェニル、ブロモフェニル、アミノフェニル、

【化２６】



、及び



からなる群より選択され、式中、「

【化２７】

〰

」は結合点を示す。

【００５９】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、ＩＧ、ＩＨ、ＩＩＡ、ＩＩＢ、ＩＩＣ、ＩＩＤ、ＩＩＡ－１、ＩＩＡ－２、ＩＩＢ－１、ＩＩＢ－２、ＩＩＣ－１、ＩＩＣ－２、ＩＩＤ－１、ＩＩＤ－２、ＩＩＡ－１ａ、ＩＩＡ－２ａ、ＩＩＢ－１ａ、ＩＩＢ－２ａ、ＩＩＣ－１ａ、ＩＩＣ－２ａ、ＩＩＤ－１ａ、ＩＩＤ－２ａ、ＩＩＡ－１ｂ、ＩＩＡ－２ｂ、ＩＩＢ－１ｂ、ＩＩＢ－２ｂ、ＩＩＣ－１ｂ、ＩＩＣ－２ｂ、ＩＩＤ－１ｂ、及びＩＩＤ－２ｂの化合物の別の実施形態において、

Ｒ１０ａは任意選択で置換された－ヘテロアリーレン－Ｒ１０１ｂであり、

Ｒ１０１ｂは、－Ｈ、ハロ、任意選択で置換されたアリール、及び任意選択で置換されたヘテロアリールからなる群より選択される。

【００６０】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、ＩＧ、ＩＨ、ＩＩＡ、ＩＩＢ、ＩＩＣ、ＩＩＤ、ＩＩＡ－１、ＩＩＡ－２、ＩＩＢ－１、ＩＩＢ－２、ＩＩＣ－１、ＩＩＣ－２、ＩＩＤ－１、ＩＩＤ－２、ＩＩＡ－１ａ、ＩＩＡ－２ａ、ＩＩＢ－１ａ、ＩＩＢ－２ａ、ＩＩＣ－１ａ、ＩＩＣ－２ａ、ＩＩＤ－１ａ、ＩＩＤ－２ａ、ＩＩＡ－１ｂ、ＩＩＡ－２ｂ、ＩＩＢ－１ｂ、ＩＩＢ－２ｂ、ＩＩＣ－１ｂ、ＩＩＣ－２ｂ、ＩＩＤ－１ｂ、及びＩＩＤ－２ｂの化合物の別の実施形態において、

Ｒ１０ａは任意選択で置換されたピリジルである。

【００６１】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、ＩＧ、ＩＨ、ＩＩＡ、ＩＩＢ、ＩＩＣ、ＩＩＤ、ＩＩＡ－１、ＩＩＡ－２、ＩＩＢ－１、ＩＩＢ－２、ＩＩＣ－１、ＩＩＣ－２、ＩＩＤ－１、ＩＩＤ－２、ＩＩＡ－１ａ、ＩＩＡ－２ａ、ＩＩＢ－１ａ、ＩＩＢ－２ａ、ＩＩＣ－１ａ、ＩＩＣ－２ａ、ＩＩＤ－１ａ、ＩＩＤ－２ａ、ＩＩＡ－１ｂ、ＩＩＡ－２ｂ、ＩＩＢ－１ｂ、ＩＩＢ－２ｂ、ＩＩＣ－１ｂ、ＩＩＣ－２ｂ、ＩＩＤ－１ｂ、及びＩＩＤ－２ｂの化合物の別の実施形態において、

Ｒ１０ａは任意選択で置換されたピリジル－Ｒ１０１ｂであり、但し、Ｒ１０１ｂは－Ｈである。

【００６２】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、ＩＧ、ＩＨ、ＩＩＡ、ＩＩＢ、ＩＩＣ、ＩＩＤ、ＩＩＡ－１、ＩＩＡ－２、ＩＩＢ－１、ＩＩＢ－２、ＩＩＣ－１、ＩＩＣ－２、ＩＩＤ－１、ＩＩＤ－２、ＩＩＡ－１ａ、ＩＩＡ－２ａ、ＩＩＢ－１ａ、ＩＩＢ－２ａ、ＩＩＣ－１ａ、ＩＩＣ－２ａ、ＩＩＤ－１ａ、ＩＩＤ－２ａ、ＩＩＡ－１ｂ、ＩＩＡ－２ｂ、ＩＩＢ－１ｂ、ＩＩＢ－２ｂ、ＩＩＣ－１ｂ、ＩＩＣ－２ｂ、ＩＩＤ－１ｂ、及びＩＩＤ－２ｂの化合物の別の実施形態において、

Ｒ１０ａは、任意選択で置換されたシクロプロピル、任意選択で置換されたシクロブチル

、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のシクロペンチル、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のシクロヘキシル、及び任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のシクロヘプチルからなる群より選択される、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のシクロアルキルから選択される。

【００６３】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、ＩＧ、ＩＨ、ＩＩＡ、ＩＩＢ、ＩＩＣ、ＩＩＤ、ＩＩＡ－１、ＩＩＡ－２、ＩＩＢ－１、ＩＩＢ－２、ＩＩＣ－１、ＩＩＣ－２、ＩＩＤ－１、ＩＩＤ－２、ＩＩＡ－１ａ、ＩＩＡ－２ａ、ＩＩＢ－１ａ、ＩＩＢ－２ａ、ＩＩＣ－１ａ、ＩＩＣ－２ａ、ＩＩＤ－１ａ、ＩＩＤ－２ａ、ＩＩＡ－１ｂ、ＩＩＡ－２ｂ、ＩＩＢ－１ｂ、ＩＩＢ－２ｂ、ＩＩＣ－１ｂ、ＩＩＣ－２ｂ、ＩＩＤ－１ｂ、及びＩＩＤ－２ｂの化合物の別の実施形態において、

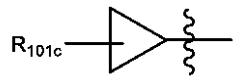
Ｒ１０ａは任意選択で置換されたシクロプロピルである。

【００６４】

式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＥ、ＩＦ、ＩＧ、ＩＨ、ＩＩＡ、ＩＩＢ、ＩＩＣ、ＩＩＤ、ＩＩＡ－１、ＩＩＡ－２、ＩＩＢ－１、ＩＩＢ－２、ＩＩＣ－１、ＩＩＣ－２、ＩＩＤ－１、ＩＩＤ－２、ＩＩＡ－１ａ、ＩＩＡ－２ａ、ＩＩＢ－１ａ、ＩＩＢ－２ａ、ＩＩＣ－１ａ、ＩＩＣ－２ａ、ＩＩＤ－１ａ、ＩＩＤ－２ａ、ＩＩＡ－１ｂ、ＩＩＡ－２ｂ、ＩＩＢ－１ｂ、ＩＩＢ－２ｂ、ＩＩＣ－１ｂ、ＩＩＣ－２ｂ、ＩＩＤ－１ｂ、及びＩＩＤ－２ｂの化合物の別の実施形態において、

Ｒ１０ａは

【化２８】



であり、式中、「

【化２９】

」は結合点を示し、

Ｒ１０１ｃは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、－ＮＲｘＲｘ、及びアルキレン－Ｒ１０１ｃからなる群より選択され、但し、Ｒ１０１ｃは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、及びＮＲｘＲｘからなる群より選択され、

但し、

Ｒｘ及びＲｘは、各出現において、それぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）（Ｒｙ’）からなる群より選択されるか、または

Ｒｘ及びＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、

但し、

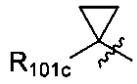
Ｒｙ及びＲｙ’はそれぞれ独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または

Ｒｙ及びＲｙ’が、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する。

【００６５】

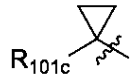
別の実施形態において、Ｒ１０ａは

【化３０】

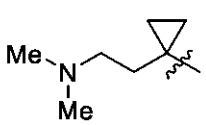
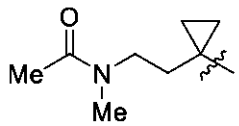


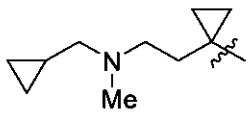
であり、　式中、　「
【化３１】
〰

」は結合点を示し、
Ｒ１０１ｃは－アルキレン－Ｒ１０１ｃ’であり、但し、Ｒ１０１ｃ’は、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、及び－ＮＲｘＲｘ’からなる群より選択され、但し、Ｒｘ及びＲｘ’は、各出現において、それぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ’）（Ｒｙ’）’からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘ’が、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＮＨ、及びＮ－Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、但し、Ｒｙ’及びＲｙ’はそれぞれ独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ$_1$～$_{10}$アルキルからなる群より選択されるか、または、Ｒｙ’及びＲｙ’が、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＮＨ、及びＮ－Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する。
【００６６】
別の実施形態において、
【化３２】



は、
【化３３】

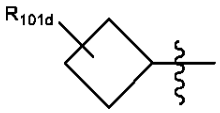

、

、及び



からなる群より選択され、式中、「
【化３４】
〰

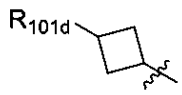
」は結合点を示す。
【００６７】
別の実施形態において、Ｒ１０ａは任意選択で置換されたシクロブチルである。
【００６８】
別の実施形態において、Ｒ１０ａは

【化３５】



であり、式中、「
【化３６】
〰

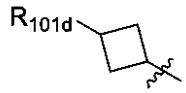
」は結合点を示し、
Ｒ１０１ｄは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、－ＮＲｘＲｘ’、及び－アルキレン－Ｒ１０１ｄからなる群より選択され、但し、Ｒ１０１ｄは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、及び－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、
但し、
Ｒｘ及びＲｘ’は、各出現において、それぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ’）（Ｒｙ’’）からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘ’が、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
Ｒｙ及びＲｙ’はそれぞれ独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
Ｒｙ及びＲｙ’が、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する。
【００６９】
別の実施形態において、Ｒ１０ａは
【化３７】



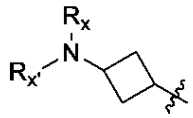
であり、式中、「
【化３８】
〰

」は結合点を示す。
【００７０】
別の実施形態において、Ｒ１０１ｄは、－ＮＲｘＲｘ’、及びアルキレン－Ｒ１０１ｄからなる群より選択され、但し、Ｒ１０１ｄは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、及び－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、
但し、
Ｒｘ及びＲｘ’は、各出現において、それぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ’）（Ｒｙ’’）からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘ’が、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、

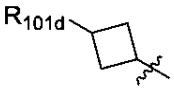
Ｒｙ及びＲｙ’はそれぞれ独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
Ｒｙ及びＲｙ’が、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する。
【００７１】
一実施形態において、
【化３９】



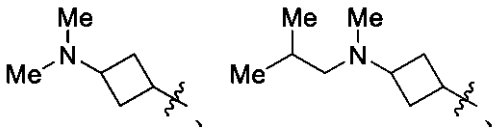
は
【化４０】

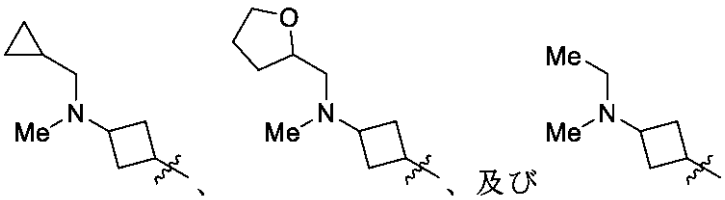


であり、
式中、
Ｒｘ及びＲｘの一方はＨまたはメチルであり、
Ｒｘ及びＲｘ’の他方は、Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、－ＣＨ２－シクロプロピルであり、
「
【化４１】
〰
」は結合点を示す。
【００７２】
別の実施形態において、
【化４２】



は、
【化４３】

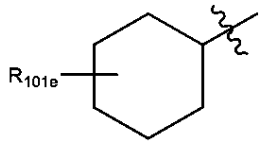




からなる群より選択され、式中、「

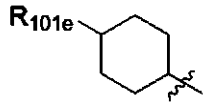
【化４４】
〰

」は結合点を示す。
【００７３】
別の実施形態において、Ｒ１０ａは、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のシクロペンチルである。
【００７４】
別の実施形態において、Ｒ１０ａは、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のシクロヘキシルである。
【００７５】
別の実施形態において、Ｒ１０ａは
【化４５】



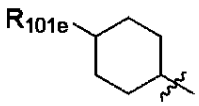
であり、
式中、
「
【化４６】
〰

」は結合点を示し、
Ｒ１０１ｅは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、－ＮＲｘＲｘ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、－ＮＲｘ’Ｒｘ、－アルキレン－Ｒ１０１ｅからなる群より選択され、
但し、
Ｒ１０１ｅは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、及び－ＮＲｘ’Ｒｘからなる群より選択され、
Ｒｘ及びＲｘは、各出現において、それぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）（Ｒｙ’’）からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
Ｒｙ及びＲｙ’はそれぞれ独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
Ｒｙ及びＲｙ’が、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する。
【００７６】
別の実施形態において、Ｒ１０ａは
【化４７】

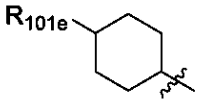


であり、
式中、
「
【化４８】
〰

」は結合点を示し、
Ｒ１０１ｅは、－Ｈ、－ＮＲｘ’Ｒｘ’、及び－アルキレン－Ｒ１０１ｅからなる群より選択され、但し、Ｒ１０１ｅは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、－ＮＲｘ’Ｒｘ’、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルからなる群より選択され、
但し、
Ｒｘ及びＲｘは、各出現において、それぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）（Ｒｙ’’）からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
Ｒｙ及びＲｙ’はそれぞれ独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
Ｒｙ及びＲｙ’が、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する。
【００７７】
【化４９】

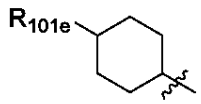


の一実施形態において、Ｒ１０１ｅはＨまたはメチルである。
【００７８】
【化５０】



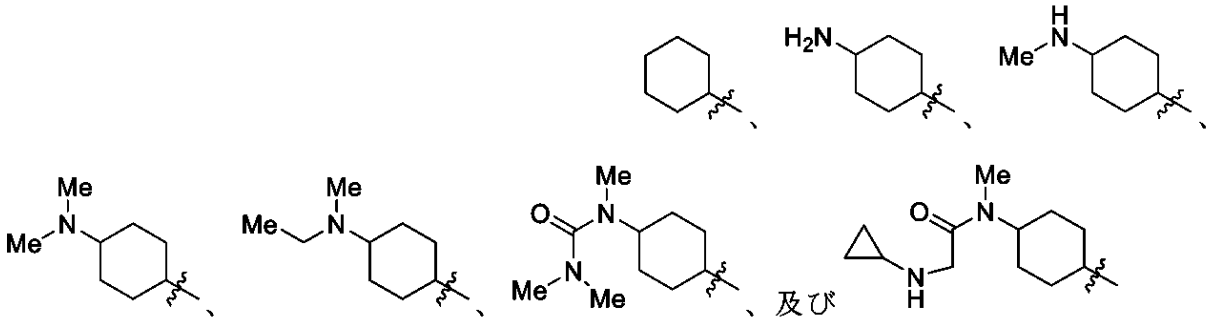
の一実施形態において、Ｒ１０１ｅは－ＮＲｘＲｘであり、但し、ＲｘおよびＲｘの一方は、－Ｈ、メチル、またはエチルであり、ＲｘおよびＲｘの他方は－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）（Ｒｙ’）であり、但し、Ｒｙ及びＲｙ’はそれぞれ独立に、Ｈまたは任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルである。別の実施形態において、ＲｘおよびＲｘの一方は、－Ｈ、メチル、またはエチルであり、ＲｘおよびＲｘの他方は－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－Ｎ（Ｒｙ）（Ｒｙ’）であり、但し、Ｒｙ及びＲｙ’はそれぞれ独立にＨまたはメチルである。別の実施形態において、ＲｘおよびＲｘの一方は、－Ｈ、メチル、またはエチルであり、ＲｘおよびＲｘの他方は－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－Ｎ（Ｒｙ）（Ｒｙ’’）であり、但し、Ｒｙ及びＲｙ’の一方はＨまたはメチルであり、Ｒｙ及びＲｙ’の他方は、－Ｈ、メチル、シクロプロピル、または－ＣＨ２－シクロプロピルである。
【００７９】
別の実施形態において、

【化５１】



は、

【化５２】



からなる群より選択され、式中、「

【化５３】

〰

」は結合点を示す。

【００８０】

別の実施形態において、Ｒ１０ａは、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のシクロヘプチルである。

【００８１】

別の実施形態において、Ｒ１０ａは、任意選択で置換されたアジリジニル、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のピロリジニル、及び任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のピペリジニルからなる群より選択される、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルである。

【００８２】

別の実施形態において、Ｒ１０ａは任意選択で置換されたアジリジニルである。

【００８３】

別の実施形態において、Ｒ１０ａは任意選択で置換されたアゼチジニルである。

【００８４】

別の実施形態において、Ｒ１０ａは任意選択で、Ｒ１０１ｆで置換されたアゼチジニルであり、

但し、

結合点は上記アゼチジニルであり、

Ｒ１０１ｆは、－Ｈ、ハロ、任意選択で置換されたアルキル、－ＯＨ、－ＣＯ２Ｈ、－ＣＯ２－アルキル、アルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、－ＮＲｘＲｘ、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、アルケニル、－Ｃ（＝Ｏ）－任意選択で置換されたアルキレン－Ｒ１０１ｆ、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ１０１ｆ、及び－アルキレン－Ｒ１０１ｆからなる群より選択され、

但し、Ｒ１０１ｆは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、－ＣＯ２Ｈ、ＣＯ２－任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、及び任意選択で置換されたヘテロアリール、ならびに－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、

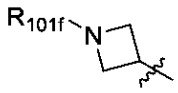
但し、

Ｒｘ及びＲｘ はそれぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）２からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘ が、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＲｙ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
それぞれのＲｙは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
それぞれのＲｙが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０員の単環式または二環式環を形成する。

【００８５】

別の実施形態において、Ｒ１０ａは

【化５４】



であり、Ｒ１０１ｆはＨである。別の実施形態において、Ｒ１０１ｆは－アルキレン－Ｒ１０１ｆ であり、但し、Ｒ１０１ｆ はＨである。いくつかの実施形態において、－アルキレン－Ｒ１０１ｆ は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、及びヘプチルからなる群より選択される。

【００８６】

別の実施形態において、Ｒ１０１ｆは、－Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、及びネオペンチルからなる群より選択される。

【００８７】

別の実施形態において、Ｒ１０１ｆは、－ＣＨ２－シクロプロピル、－ＣＨ２－シクロブチル、－ＣＨ２－シクロペンチル、及び－ＣＨ２－シクロヘキシルからなる群より選択される。

【００８８】

別の実施形態において、Ｒ１０１ｆは－ＣＨ２－ＣＯ２Ｈである。

【００８９】

別の実施形態において、Ｒ１０１ｆは－ＣＨＭｅ－ＣＨ２－ＯＭｅからなる群より選択される。

【００９０】

別の実施形態において、Ｒ１０１ｆは－ＣＨ２－ＣＨ＝Ｃ（Ｍｅ）２からなる群より選択される。

【００９１】

別の実施形態において、Ｒ１０１ｆは、－ＣＨ２－オキシラニル、－ＣＨ２－オキセタニル、－ＣＨ２－テトラヒドロフリル、－ＣＨ２－アジリジニル、－ＣＨ２－アゼチジニル、－ＣＨ２－ピロリジニル、及び－ＣＨ２－ピペリジニルからなる群より選択される。

【００９２】

別の実施形態において、Ｒ１０１ｆは、－ＣＨ２－フェニル、－ＣＨ２－ピリジル、－ＣＨ２－ピラジニル、－ＣＨ２－ピラゾリル、－ＣＨ２－イミダゾリル、及び－ＣＨ２－オキサゾリルからなる群より選択される。

【００９３】

別の実施形態において、Ｒ１０１ｆは－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ１０１ｆ からなる群より選択され、但し、Ｒ１０１ｆ は、－ＣＨ２－ヘテロシクロアルキル、－ＣＨ２－ＮＲｘＲｘ、

及び－Ｃ（Ｍｅ）２－ＮＲｘＲｘからなる群より選択される。

【００９４】

別の実施形態において、Ｒ１０１ｆは－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ１０１ｆからなる群より選択され、但し、Ｒ１０１ｆは、－ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２－ＮＲｘＲｘ、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－ＮＲｘＲｘ、－ＣＨ２－ヘテロシクロアルキル、－ＣＨＭｅ－ＮＲｘＲｘ、－ＣＨ２－ＮＲｘＲｘ、及び－ＣＨ２－Ｃ（Ｍｅ）２－ＣＨ２－ＮＲｘＲｘからなる群より選択される。

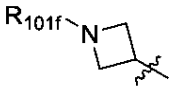
【００９５】

別の実施形態において、Ｒ１０１ｆは－ＣＨ２－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ１０１ｆからなる群より選択され、但し、Ｒ１０１ｆは－ＮＲｘＲｘ及びヘテロシクロアルキルからなる群より選択される。

【００９６】

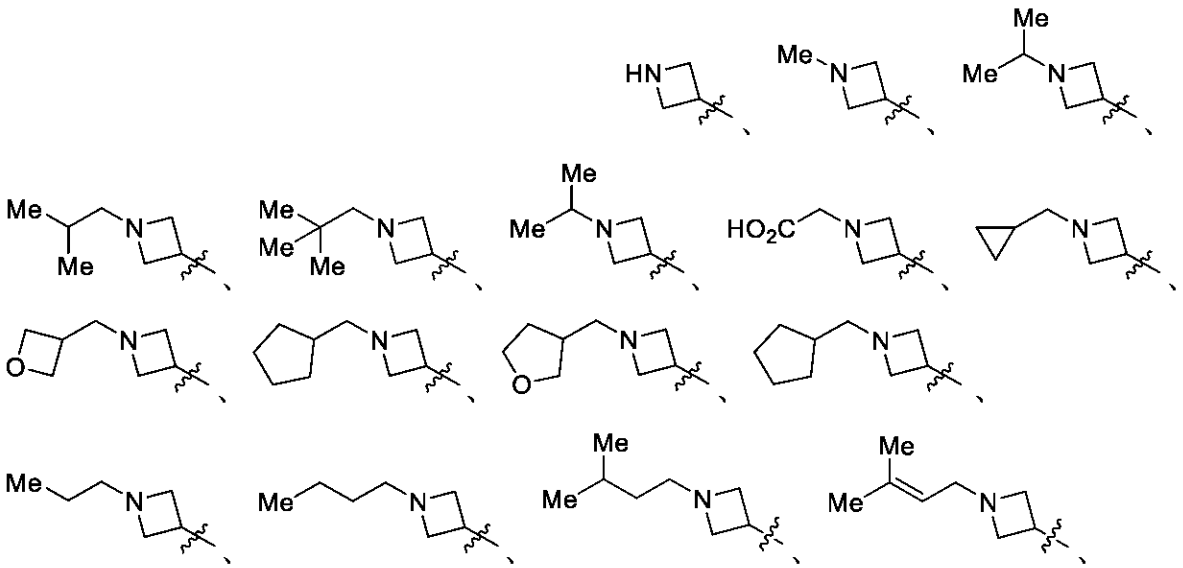
別の実施形態において、

【化５５】

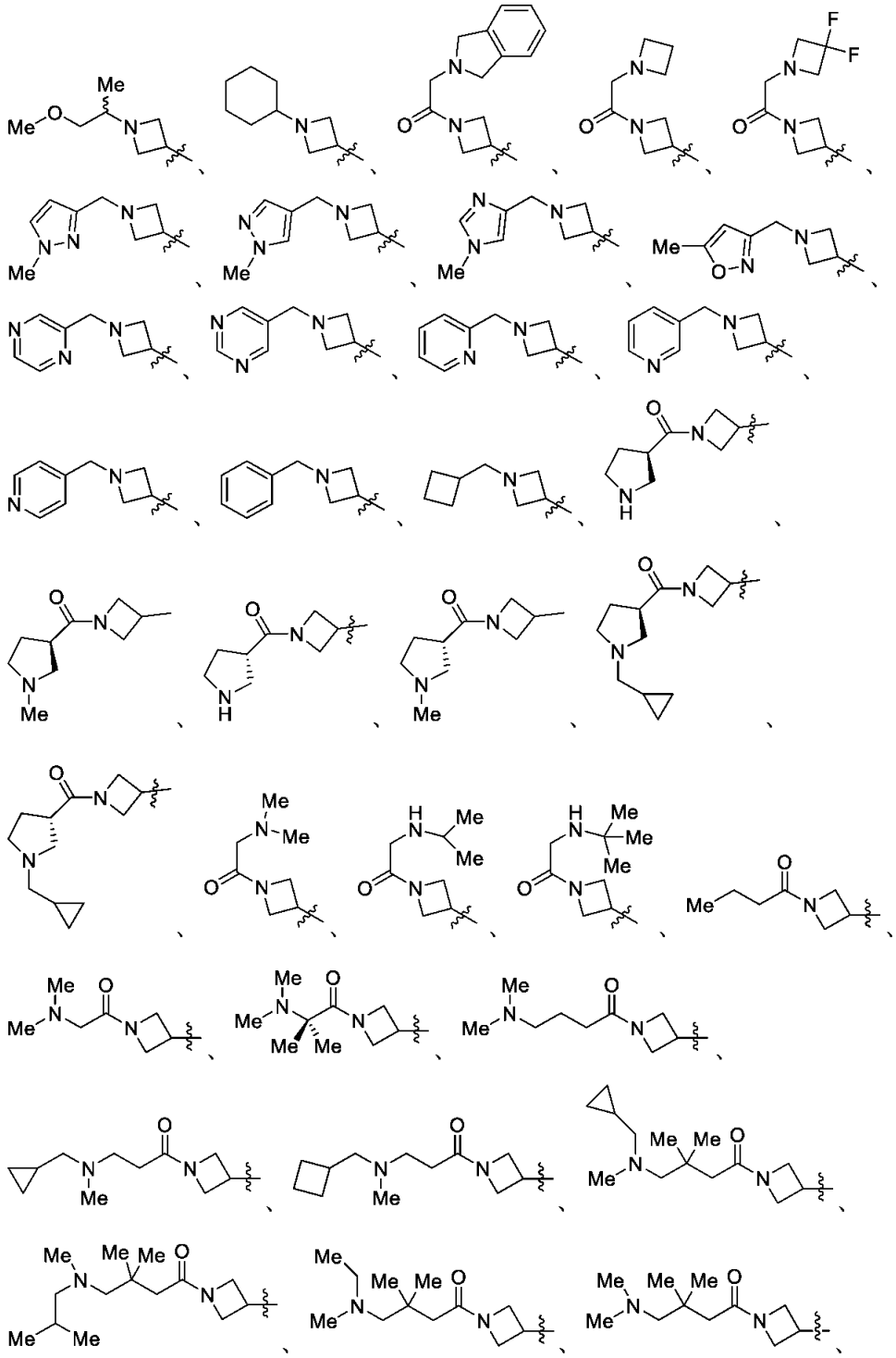


は、

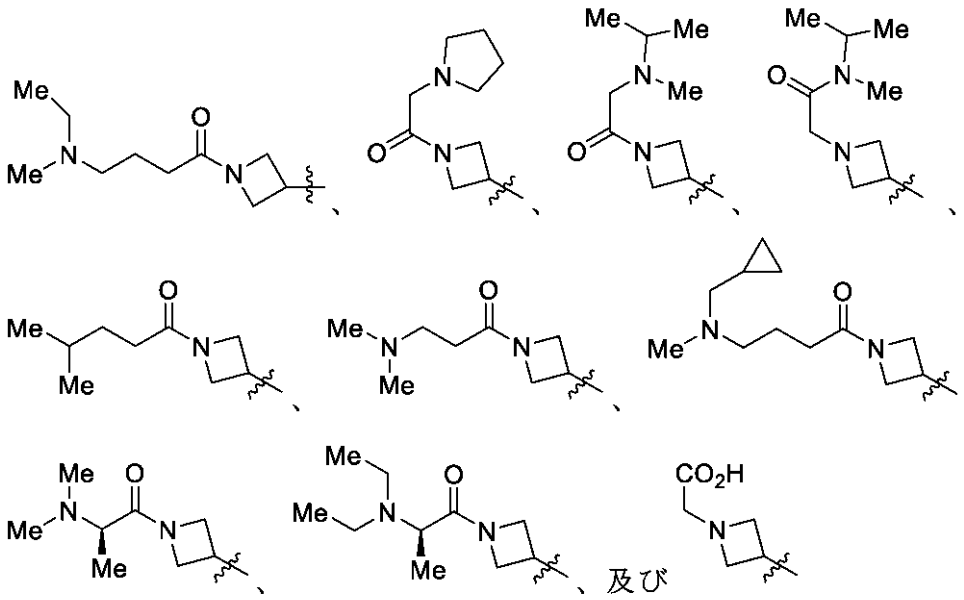
【化５６】



【化５７】



【化５８】



からなる群より選択され、式中、「

【化５９】

〰

」は結合点を示す。

【００９７】

別の実施形態において、Ｒ１０ａは任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のピロリジニルである。１つの二重結合を含むピロリジンは部分的に不飽和であり、ジヒドロピロールとして知られる。

【００９８】

別の実施形態において、Ｒ１０ａは、任意選択で、ピロジニリル－Ｒ１０１ｇであり、

但し、

Ｒ１０１ｇは、－Ｈ、アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、

但し、Ｒ１０１ｇは、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、

但し、

ＲｘおよびＲｘはそれぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）２からなる群より選択されるか、または

ＲｘおよびＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＲｙ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、

但し、

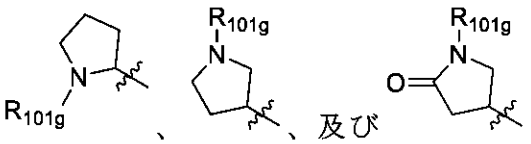
それぞれのＲｙは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または

それぞれのＲｙが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する。

【００９９】

別の実施形態において、Ｒ１０ａは、

【化６０】



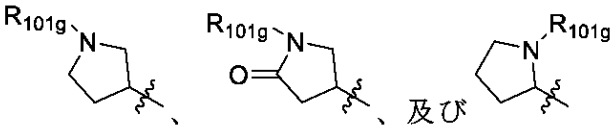
からなる群より選択され、式中、「

【化６１】

」は結合点を示す。

【０１００】

【化６２】



のいくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｇは、－Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、及びヘプチルであり、式中、「

【化６３】

」は結合点を示す。

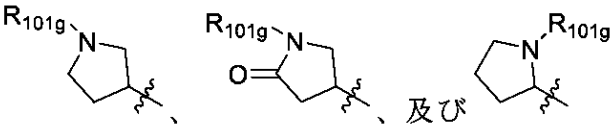
【０１０１】

別の実施形態において、Ｒ１０ａは、－Ｃ（＝Ｏ）－メチル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－Ｎ（Ｍｅ）２、及び－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－ＮＨＣＨ２ＣＨ（Ｍｅ）２からなる群より選択される。

【０１０２】

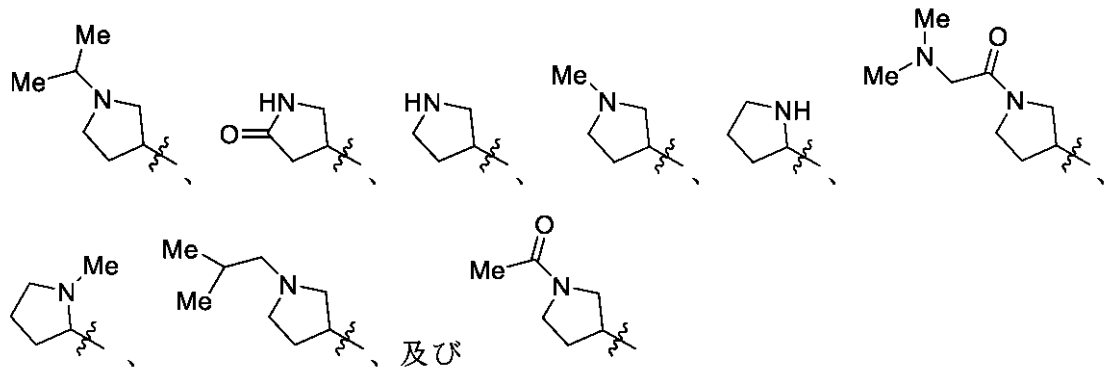
いくつかの実施形態において、

【化６４】



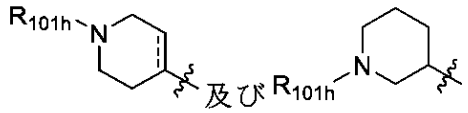
は、

【化６５】



からなる群より選択され、式中、「
【化６６】
〰

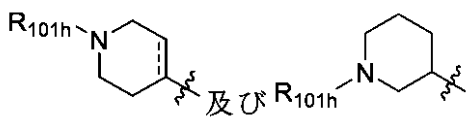
」は結合点を示す。
【０１０３】
別の実施形態において、Ｒ１０ａは、任意選択で置換された、飽和のまたは部分的に不飽和のピペリジニル（ｐｉｐｅｒｉｎｄｉｎｙｌ）である。１つの二重結合を有するピペリジンは部分的に不飽和なピペリジンであり、テトラヒドロピリジンとして知られる。
【０１０４】
別の実施形態において、Ｒ１０ａは
【化６７】



からなる群より選択され、
式中、
「
【化６８】
〰

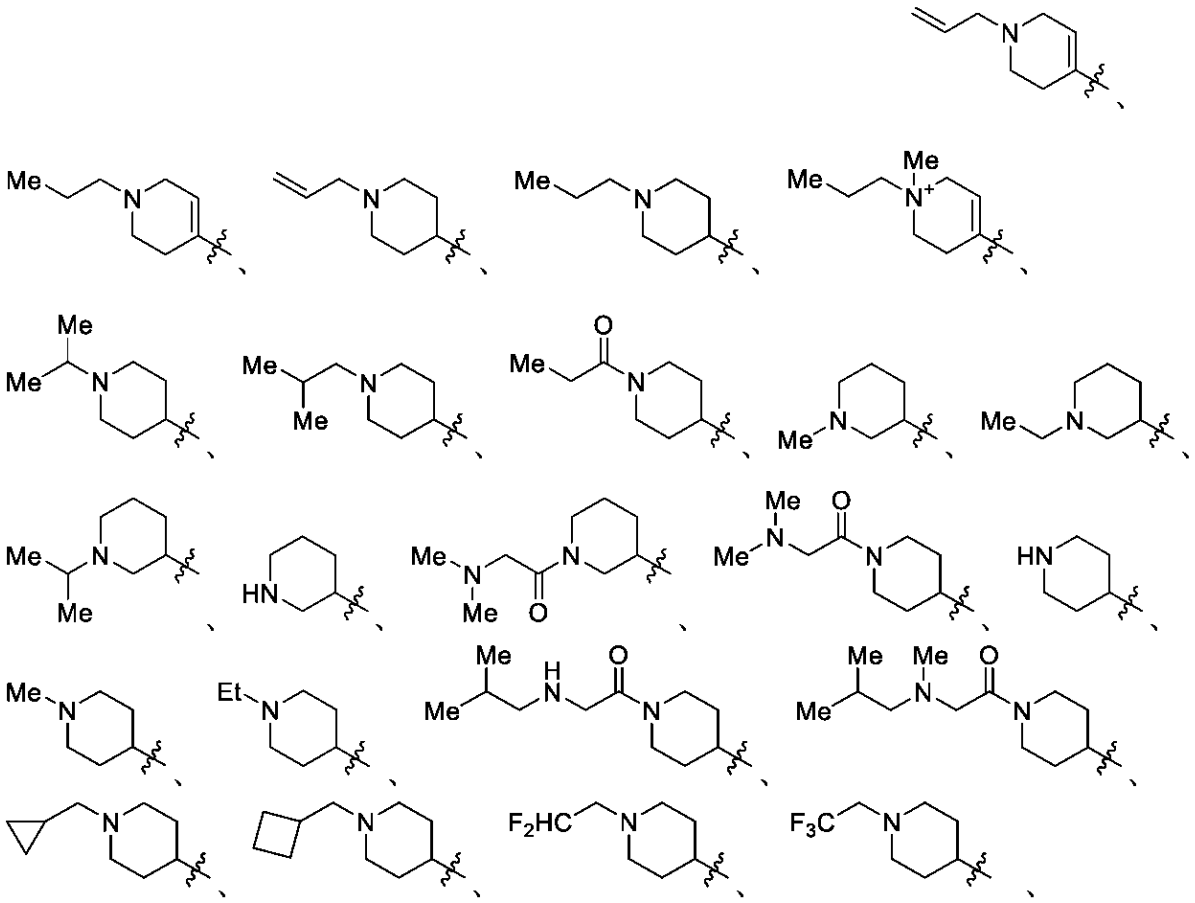
」は結合点を示し、
Ｒ１０１ｈは、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたハロアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたヒドロキシアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、任意選択で置換された－アルキレン－シクロアルキル、任意選択で置換された－アルキレン－ヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されたアルキレン－アリール、任意選択で置換されたアルキレン－ヘテロアリール、－ＳＯ２－任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－任意選択で置換されたアルキレン－シクロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－任意選択で置換されたアルキレン－ヘテロシクロアルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－任意選択で置換されたアルキレン－ＮＲｘＲｘ からなる群より選択され、
但し、
Ｒｘ及びＲｘ はそれぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）２からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘ が、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＲｙ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
それぞれのＲｙは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
それぞれのＲｙが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する。
【０１０５】
別の実施形態において、Ｒ１０１ｈは、－Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ネオペンチル、トリフルオロメチル、ＣＦ３－ＣＨ２－、及びＣＨＦ２－ＣＨ２－からなる群より選択される。

【０１０６】
別の実施形態において、Ｒ１０１ｈは、－ＣＨ２－シクロプロピル、－ＣＨ２－シクロブチル、－ＣＨ２－シクロペンチル、及び－ＣＨ２－シクロヘキシルからなる群より選択される。
【０１０７】
別の実施形態において、Ｒ１０１ｈは－ＣＨＭｅ－ＣＨ２－ＯＭｅからなる群より選択される。
【０１０８】
別の実施形態において、Ｒ１０１ｈは－ＣＨ２－ＣＨ＝Ｃ（Ｍｅ）２からなる群より選択される。
【０１０９】
別の実施形態において、Ｒ１０１ｈは、－ＣＨ２－オキシラニル、－ＣＨ２－オキセタニル、－ＣＨ２－テトラヒドロフリル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、及びピペリジニルからなる群より選択される。
【０１１０】
別の実施形態において、Ｒ１０１ｈは、－ＣＨ２－フェニル、－ＣＨ２－ピリジル、－ＣＨ２－ピラジニル、－ＣＨ２－ピラゾリル、－ＣＨ２－イミダゾリル、及び－ＣＨ２－オキサゾリルからなる群より選択される。
【０１１１】
別の実施形態において、Ｒ１０１ｈは－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ１０１ｈからなる群より選択され、但し、Ｒ１０１ｈは、－ＣＨ２－ヘテロシクロアルキル、－ＣＨ２－ＮＲｘＲｘ、及び－Ｃ（Ｍｅ）２－ＮＲｘＲｘからなる群より選択される。
【０１１２】
別の実施形態において、Ｒ１０１ｈは－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ１０１ｈからなる群より選択され、但し、Ｒ１０１ｈは、－ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２－ＮＲｘＲｘ、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－ＮＲｘＲｘ、－ＣＨ２－ヘテロシクロアルキル、－ＣＨＭｅ－ＮＲｘＲｘ、－ＣＨ２－ＮＲｘＲｘ、及び－ＣＨ２－Ｃ（Ｍｅ）２－ＣＨ２－ＮＲｘＲｘからなる群より選択される。
【０１１３】
別の実施形態において、Ｒ１０１ｈは－ＣＨ２－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ１０１ｈからなる群より選択され、但し、Ｒ１０１ｈは－ＮＲｘＲｘ及びヘテロシクロアルキルからなる群より選択される。
【０１１４】
別の実施形態において、Ｒ１０１ｈは、－ＳＯ２－Ｍｅ、－ＣＨ２－ＣＨＯＨ－ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２－ＣＨＮＨ２－ＣＨ２ＯＨ、及び－ＣＨＭｅ－ＣＨ２－ＯＭｅからなる群より選択される。
【０１１５】
別の実施形態において、
【化６９】

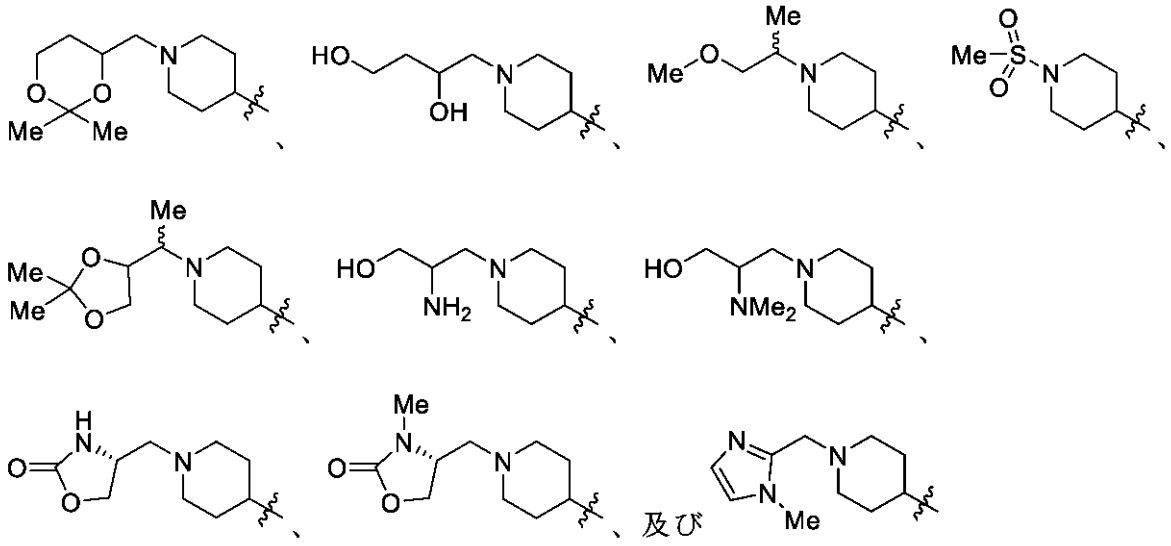


は、

【化７０】



【化７１】



からなる群より選択され、式中、「

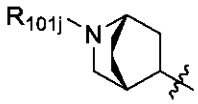
【化７２】

」は結合点を示す。

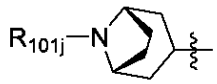
【０１１６】

別の実施形態において、Ｒ１０ａは

【化７３】

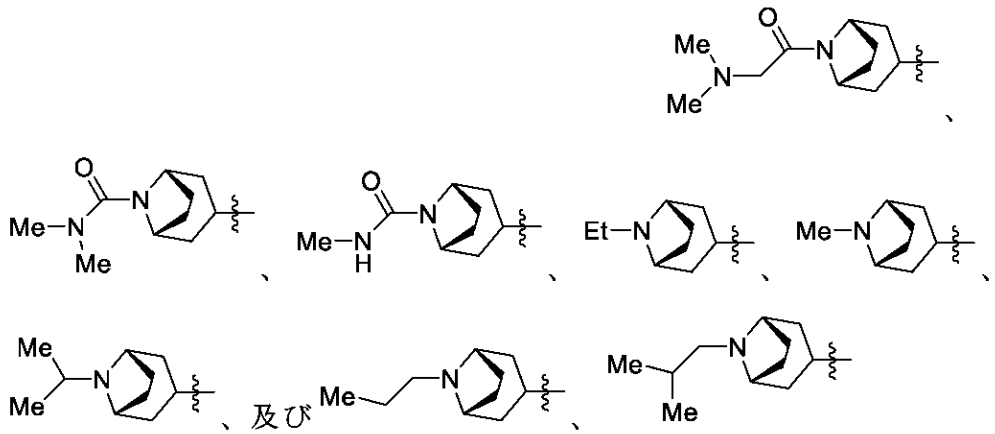


であり、
式中、
「
【化７４】
〰
」は結合点を示し、
Ｒ１０１ｊは、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、－アルキレン－任意選択で置換されたシクロアルキル、－アルキレン－任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、アルキレン－任意選択で置換されたアリール、アルキレン－任意選択で置換されたヘテロアリール、－ＳＯ２－アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－任意選択で置換されたシクロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－ヘテロシクロアルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、
但し、
Ｒｘ及びＲｘはそれぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）２からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＲｙ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
それぞれのＲｙは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
それぞれのＲｙが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する。
【０１１７】
別の実施形態において、
【化７５】



が、

【化７６】



からなる群より選択され、式中、「

【化７７】

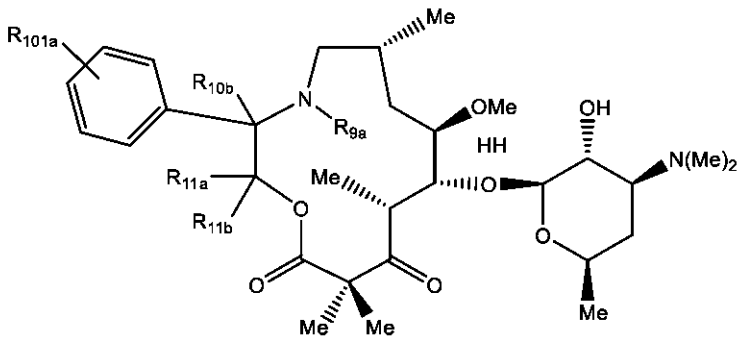
〰

」は結合点を示す。

【０１１８】

式Ｉ及び式ＩＩの化合物の別の実施形態は、式ＩＩＩ：

【化７８】



ＩＩＩ

（式中、Ｒ１０１ａは、－Ｈ、ハロ、任意選択で置換されたアリール、及び任意選択で置換されたヘテロアリールからなる群より選択され、但し、Ｒ１０１ａは、－Ｈ、ハロ、－Ｂ（ＯＨ）２、－Ｂ（Ｏ－アルキル）２、任意選択で置換されたフェニル、及び任意選択で置換されたヘテロアリールからなる群より選択される）の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

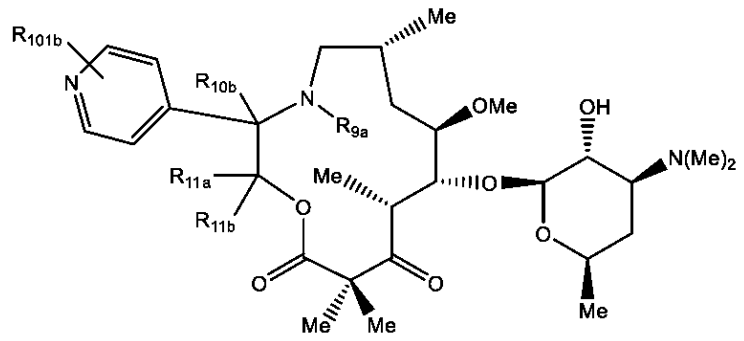
【０１１９】

式ＩＩＩのいくつかの実施形態において、Ｒ９ａは、－Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。式ＩＩＩのいくつかの実施形態において、Ｒ９ａは、－Ｈ、またはメチルＲ１０ｂはＨまたはメチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂはそれぞれ独立にＨまたはメチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ１０ｂはＨであり、Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂはそれぞれ独立にＨである。

【０１２０】

式Ｉ及び式ＩＩの化合物の別の実施形態は、式ＩＶ：

【化７９】



ＩＶ

（式中、Ｒ１０１ｂは、Ｈ、ハロ、任意選択で置換されたアリール、及び任意選択で置換されたヘテロアリールからなる群より選択される）の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

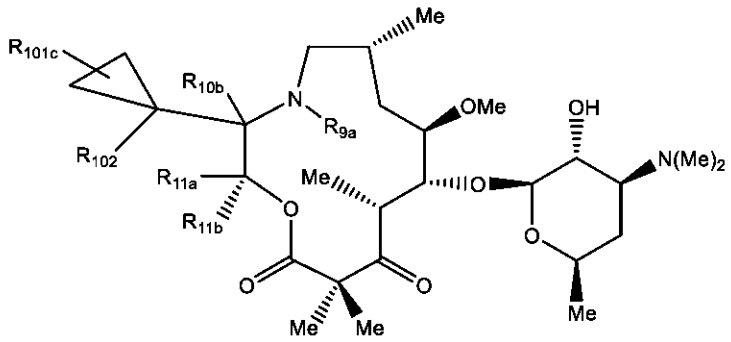
【０１２１】

式ＩＶのいくつかの実施形態において、Ｒ９ａは、－Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。式ＩＶのいくつかの実施形態において、Ｒ９ａは、－Ｈ、またはメチルＲ１０ｂはＨまたはメチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂはそれぞれ独立にＨまたはメチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ１０ｂはＨであり、Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂはそれぞれ独立にＨである。

【０１２２】

式Ｉ及び式ＩＩの化合物の別の実施形態は、式Ｖ：

【化８０】



Ｖ

（式中、Ｒ１０１ｃは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、－ＮＲｘＲｘ、及びアルキレン－Ｒ１０１ｄからなる群より選択され、

但し、

Ｒ１０１ｄは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、及び－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、

但し、

Ｒｘ及びＲｘはそれぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）２からなる群より選択されるか、または

Ｒｘ及びＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＲｙ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、

但し、

それぞれのＲｙは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
それぞれのＲｙが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
Ｒ１０２はＨまたはアルキルである）の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

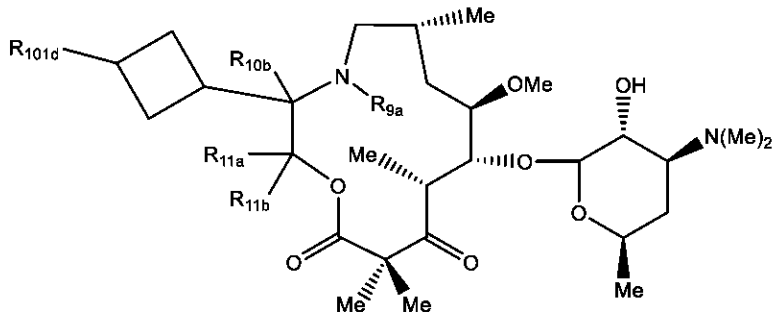
【０１２３】

式Ｖのいくつかの実施形態において、Ｒ９ａは、－Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。式Ｖのいくつかの実施形態において、Ｒ９ａは、－Ｈ、またはメチルＲ１０ｂはＨまたはメチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂはそれぞれ独立にＨまたはメチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ１０ｂはＨであり、Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂはそれぞれ独立にＨである。

【０１２４】

式Ｉ及び式ＩＩの化合物の別の実施形態は、式ＶＩ：

【化８１】



ＶＩ

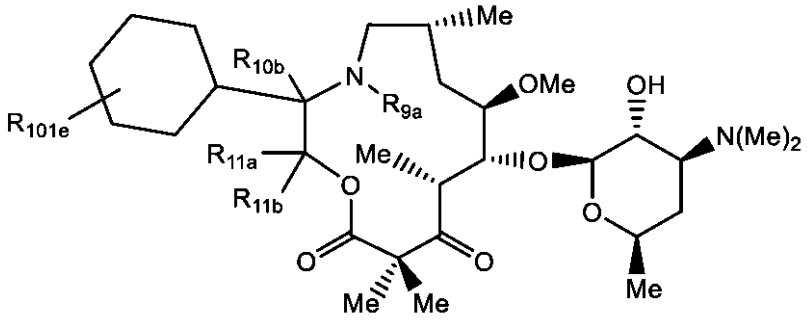
（式中、Ｒ１０１ｄは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、及び－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、
但し、
Ｒｘ及びＲｘはそれぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）２からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＲｙ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
それぞれのＲｙは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
それぞれのＲｙが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する）の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【０１２５】

式ＶＩのいくつかの実施形態において、Ｒ９ａは、－Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。式ＶＩのいくつかの実施形態において、Ｒ９ａは、－Ｈ、またはメチルＲ１０ｂはＨまたはメチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂはそれぞれ独立にＨまたはメチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ１０ｂはＨであり、Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂはそれぞれ独立にＨである。

【０１２６】

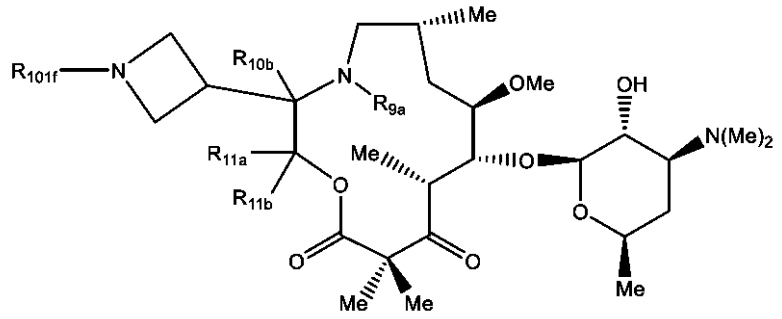
式Ｉ及び式ＩＩの化合物の別の実施形態は、式ＶＩＩ：
【化８２】



ＶＩＩ

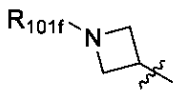
（式中、Ｒ１０１ｅは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、－ＮＲｘＲｘ、及びアルキレン－Ｒ１０１ｅからなる群より選択され、
但し、Ｒ１０１ｅは、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、及び－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、
Ｒｘ及びＲｘはそれぞれ独立に、Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）２からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＲｙ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
それぞれのＲｙは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
それぞれのＲｙが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する）の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。
【０１２７】
式ＶＩＩのいくつかの実施形態において、Ｒ９ａは、－Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。式ＶＩＩのいくつかの実施形態において、Ｒ９ａは、－Ｈ、またはメチルＲ１０ｂはＨまたはメチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂはそれぞれ独立にＨまたはメチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ１０ｂはＨであり、Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂはそれぞれ独立にＨである。
【０１２８】
式Ｉ及び式ＩＩの化合物の別の実施形態は、式ＶＩＩＩ：

【化８３】



ＶＩＩＩ

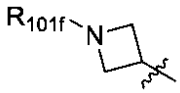
（式中、
Ｒ１０１ｆは、－Ｈ、ハロ、任意選択で置換されたアルキル、－ＯＨ、－ＣＯ２Ｈ、－ＣＯ２－アルキル、アルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、－ＮＲｘＲｘ、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、アルキレン、－Ｃ（＝Ｏ）－任意選択で置換されたアルキレン－Ｒ１０１ｆ、－アルキレン－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ１０１ｆ、及び－アルキレン－Ｒ１０１ｆからなる群より選択され、
但し、Ｒ１０１ｆは、－Ｈ、ハロ、－ＯＨ、アルコキシ、－ＣＯ２Ｈ、ＣＯ２－任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、及び任意選択で置換されたヘテロアリール、ならびに－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、
但し、
ＲｘおよびＲｘはそれぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）２からなる群より選択されるか、または
ＲｘおよびＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＲｙ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
それぞれのＲｙは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
それぞれのＲｙが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、７、８、９、または１０員環を形成する）の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。
【０１２９】
式ＶＩＩＩのいくつかの実施形態において、Ｒ９ａは、－Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。式ＶＩＩＩのいくつかの実施形態において、Ｒ９ａは、－Ｈ、またはメチルＲ１０ｂはＨまたはメチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂはそれぞれ独立にＨまたはメチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ１０ｂはＨであり、Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂはそれぞれ独立にＨである。
【０１３０】
式ＶＩＩＩ、
【化８４】



のいくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｆは－アルキレン－Ｒ１０１ｆであり、但し、Ｒ１０１ｆはＨである。いくつかの実施形態において、－アルキレン－Ｒ１０１ｆは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、及びヘプチルからなる群より選択される。

【０１３１】

【化８５】

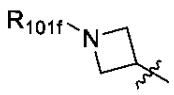


のいくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｆは－アルキレン－Ｒ１０１ｆであり、但し、Ｒ１０１ｆは、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールからなる群より選択され、式中、「

【化８６】

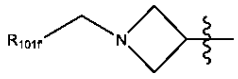
」は結合点を示す。いくつかの実施形態において、

【化８７】



は

【化８８】



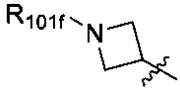
であり、式中、Ｒ１０１ｆは、ピラゾリル、シクロブチル、シクロプロピル、ピラジニル、シクロヘキシル、オキセタニル、フェニル、シクロペンチル、ピリジニル、テトラヒドロフラニル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、及びピリミジニルからなる群より選択され、式中、「

【化８９】

」は結合点を示す。

【０１３２】

【化９０】

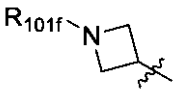


のいくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｆは－アルキレン－Ｒ１０１ｆであり、但し、Ｒ１０１ｆは、アルコキシ、－ＣＯ２Ｈ、及びＣＯ２－アルキルから選択され、式中、「

【化９１】

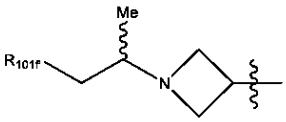
」は結合点を示す。いくつかの実施形態において、

【化９２】



は

【化９３】



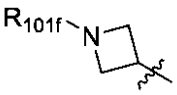
であり、式中、Ｒ１０１ｆはメトキシであり、式中、「

【化９４】

〰

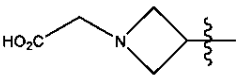
」は結合点を示す。いくつかの実施形態において、

【化９５】



は

【化９６】



であり、式中、「

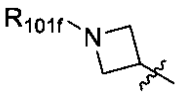
【化９７】

〰

」は結合点を示す。

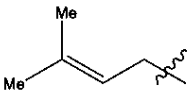
【０１３３】

【化９８】



のいくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｆはアルケニルである。いくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｆは

【化９９】



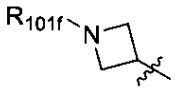
であり、式中、「

【化１００】

〰

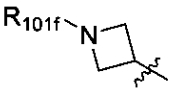
」は結合点を示す。

【０１３４】
【化１０１】

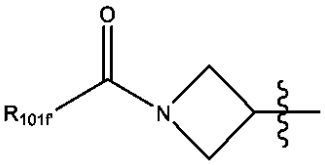


のいくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｆは－Ｃ（＝Ｏ）－ヘテロシクロアルキルであり、「
【化１０２】

」は結合点を示す。いくつかの実施形態において、
【化１０３】

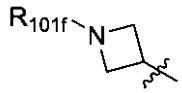


は
【化１０４】



であり、式中、Ｒ１０１ｆ は任意選択で置換されたピロリジニルであり、式中、「
【化１０５】

」は結合点を示す。
【０１３５】
【化１０６】

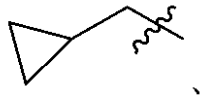


のいくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｆは－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｒ１０１ｆ’であり、但しＲ１０１ｆ は、Ｈ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、及び－ＮＲｘＲｘ からなる群より選択され、式中、「
【化１０７】

」は結合点を示す。いくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｆは、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－Ｒ１０１ｆ、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２ＣＨ２－Ｒ１０１ｆ、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ（Ｍｅ）－Ｒ１０１ｆ、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－Ｒ１０１ｆ、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（Ｍｅ）２－Ｒ１０１ｆ、及び－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２Ｃ（Ｍｅ）２ＣＨ２－Ｒ１０１ｆ’からなる群より選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｆは、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－ヘテロアリール、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－ヘテロシクロ、及びＣ（＝Ｏ）－ＣＨ２－ＮＲｘＲｘ からなる群より選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｆ は、Ｈ、イソインドリニル、任意選択で置換されたアゼチジニル、及び任意選択

で置換されたピロリジニルからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｆはＮＲｘＲｘであり、但し、Ｒｘ及びＲｘの一方は、Ｈ、メチル、またはエチルであり、Ｒｘ及びＲｘの他方は、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、

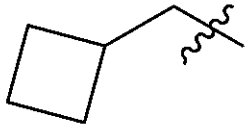
【化１０８】



、

ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、または

【化１０９】



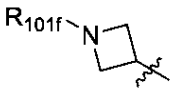
であり、式中、「

【化１１０】

」は結合点を示す。

【０１３６】

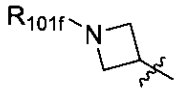
【化１１１】



のいくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｆは－ＣＨ２－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲｘＲｘである。いくつかの実施形態において、Ｒｘ及びＲｘの一方はＨまたはメチルであり、Ｒｘ及びＲｘの他方は、ベンジル、イソプロピルであるか、またはＲｘ及びＲｘが、それらが結合する窒素と共に結合して、ピロリジン環もしくはピペリジン環を形成する。

【０１３７】

【化１１２】



のいくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｆは－ＣＨ２－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｒ１０１ｆであり、但しＲ１０１ｆは、Ｈ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、及び－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、式中、「

【化１１３】

」は結合点を示す。いくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｆは、－ＣＨ２－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－Ｒ１０１ｆ、－ＣＨ２－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２ＣＨ２－Ｒ１０１ｆ、－ＣＨ２－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ（Ｍｅ）－Ｒ１０１ｆ、－ＣＨ２－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－Ｒ１０１ｆ、－ＣＨ２－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（Ｍｅ）２－Ｒ１０１ｆ、及び－ＣＨ２－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２Ｃ（Ｍｅ）２ＣＨ２－Ｒ１０１ｆからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｆは、Ｈ、－ＣＨ２－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－ヘテロアリール、－ＣＨ２－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－ヘテロシクロ、及び－ＣＨ２－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－ＮＲｘＲｘからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ１０１

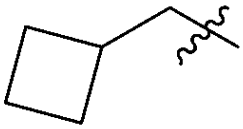
ｆ は、Ｈ、イソインドリニル、任意選択で置換されたアゼチジニル、及び任意選択で置換されたピロリジニルからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｆ はＮＲｘＲｘ であり、但し、Ｒｘ及びＲｘ の一方は、Ｈ、メチル、またはエチルであり、Ｒｘ及びＲｘ の他方は、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、

【化１１４】

、

ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、

【化１１５】



であり、式中、「

【化１１６】

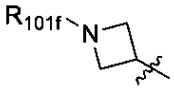
〰

」は結合点を示す。

【０１３８】

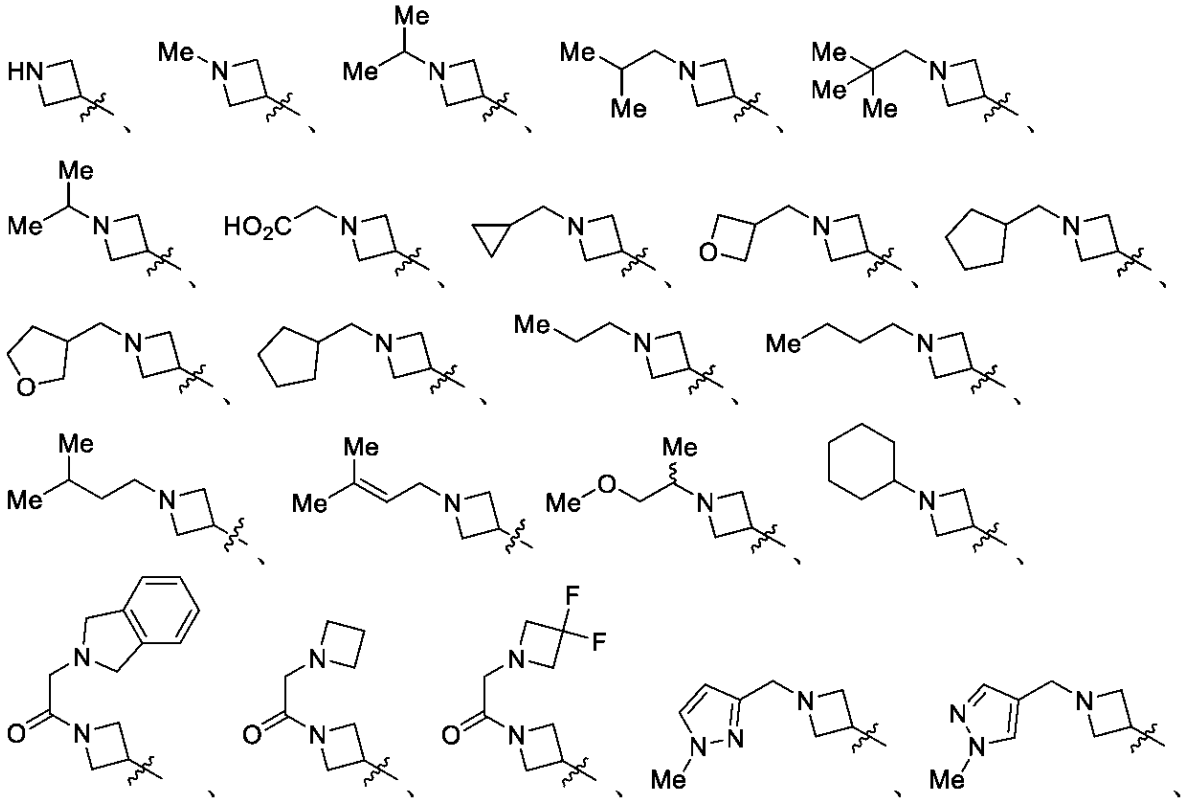
いくつかの実施形態において、Ｒ１０ｂはＨまたはＭｅであり、

【化１１７】

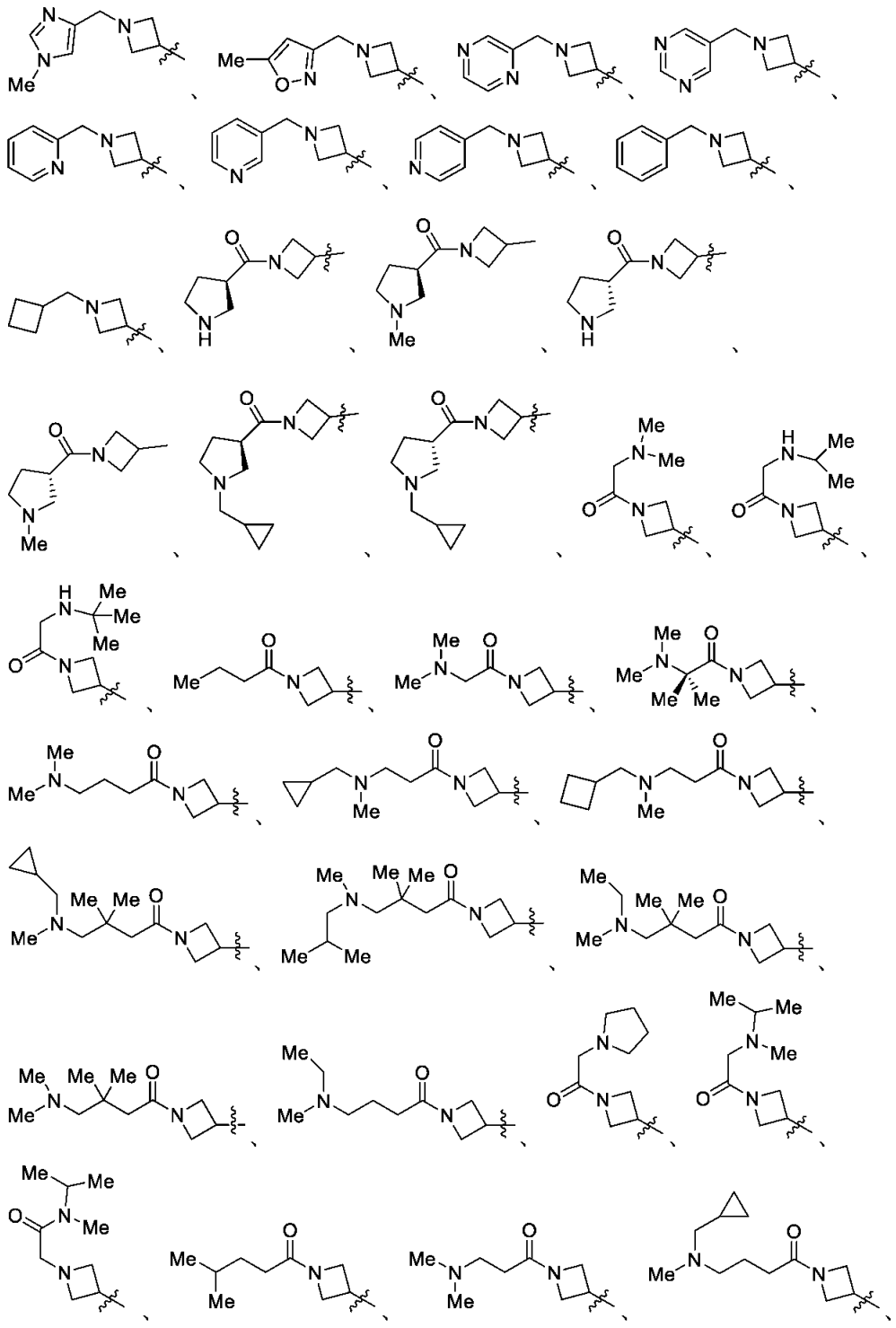


は、

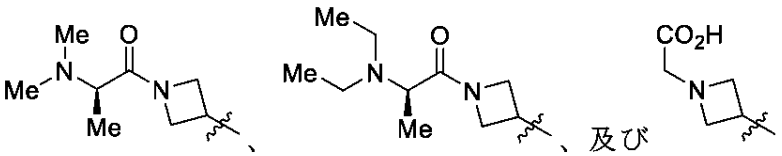
【化１１８】



【化１１９】



【化１２０】



からなる群より選択され、式中、「

【化１２１】

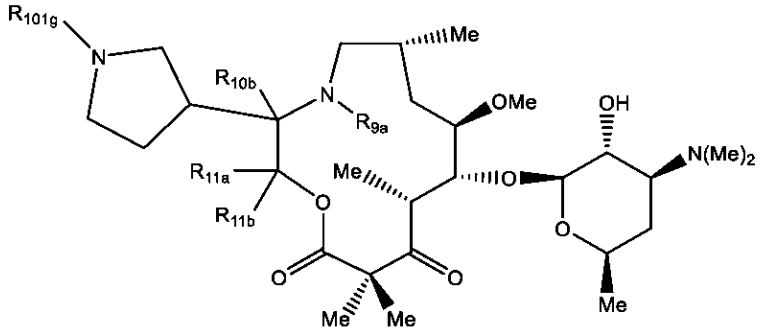
〰

」は結合点を示す。

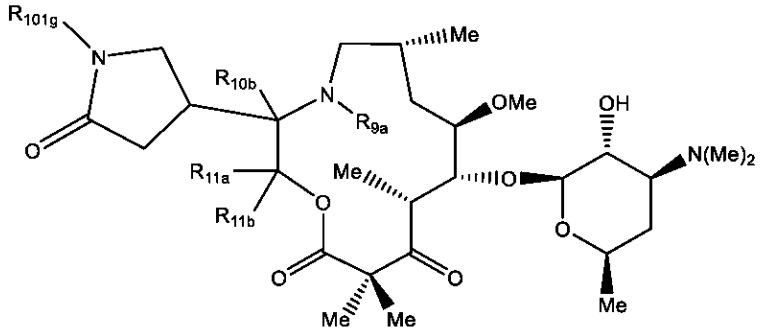
【０１３９】

式Ｉ及び式ＩＩの化合物の別の実施形態は、式ＩＸａ、ＩＸｂ、またはＩＸｃ：

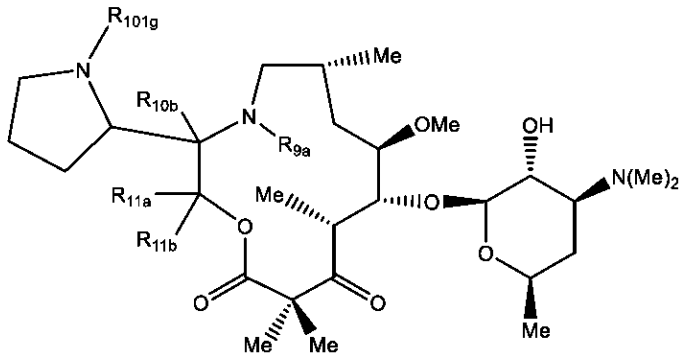
【化１２２】



ＩＸａ



ＩＸｂ



ＩＸｃ

（式中、

Ｒ１０１ｇは、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、

但し、

ＲｘおよびＲｘはそれぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）２からなる群より選択されるか、または

ＲｘおよびＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＲｙ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、

但し、
それぞれのＲｙは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
それぞれのＲｙが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する）の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

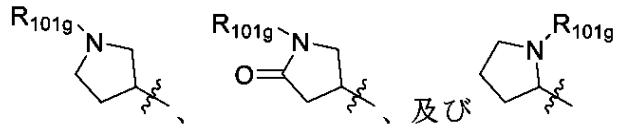
【０１４０】

式ＩＸａ、ＩＸｂ、及びＩＸｃのいくつかの実施形態において、Ｒ９ａは、－Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。式ＩＸａ、ＩＸｂ、及びＩＸｃのいくつかの実施形態において、Ｒ９ａは、－Ｈ、またはメチルＲ１０ｂはＨまたはメチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂはそれぞれ独立にＨまたはメチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ１０ｂはＨであり、Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂはそれぞれ独立にＨである。

【０１４１】

式ＩＸａ、ＩＸｂ、及びＩＸｃ、

【化１２３】



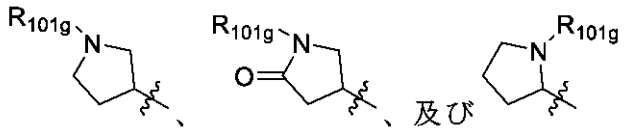
のいくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｇは、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、及びヘプチルであり、式中、「

【化１２４】

」は結合点を示す。

【０１４２】

【化１２５】



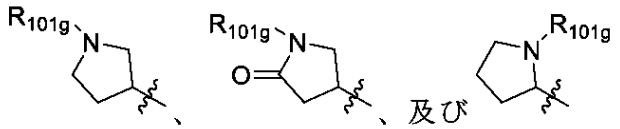
のいくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｇは－（Ｃ＝Ｏ）－アルキルであり、式中、「

【化１２６】

」は結合点を示す。いくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｇは－（Ｃ＝Ｏ）－メチル、－（Ｃ＝Ｏ）－エチル、または－（Ｃ＝Ｏ）－プロピルである。

【０１４３】

【化１２７】

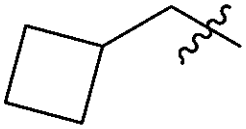


のいくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｇは－（Ｃ＝Ｏ）－アルキレン－ＮＲｘＲｘ’

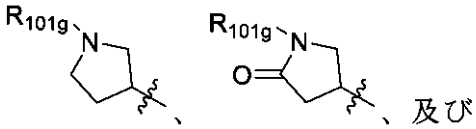
であり、式中「
【化１２８】
〰

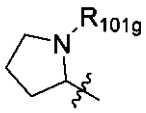
」は結合点を示す。いくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｇは－（Ｃ＝Ｏ）－ＣＨ２－ＮＲｘＲｘ’であり、但し、Ｒｘ及びＲｘ’の一方はＨまたはメチルであり、Ｒｘ及びＲｘ’の他方は、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、
【化１２９】

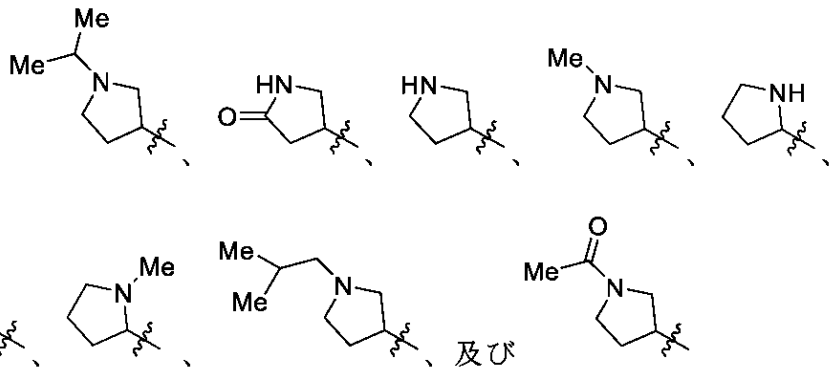
、

ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、
【化１３０】


であり、式中、「
【化１３１】
〰

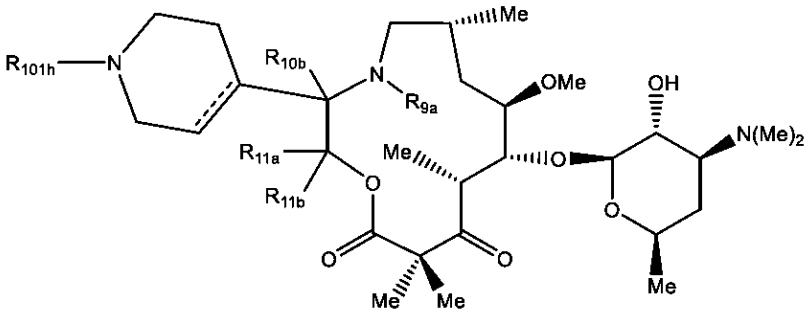
」は結合点を示す。
【０１４４】
いくつかの実施形態において、Ｒ１０ｂはＨであり、
【化１３２】

、及び



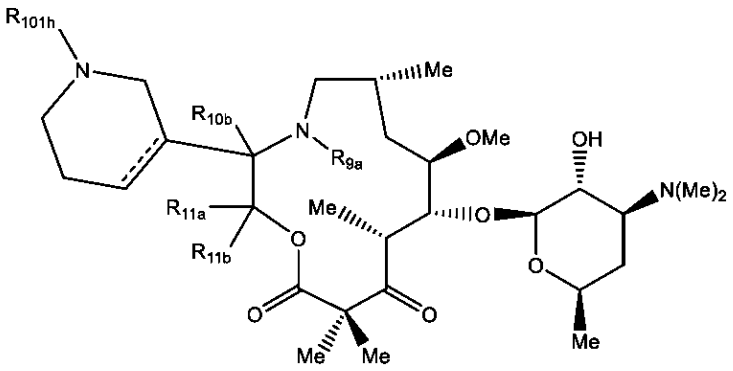
は、
【化１３３】


からなる群より選択され、式中、「
【化１３４】
〰

」は結合点を示す。
【０１４５】
式Ｉ及び式ＩＩの化合物の別の実施形態は、式Ｘａまたは Ｘｂ：
【化１３５】



Ｘａ



Ｘｂ

（式中、
Ｒ１０１ｈは、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたハロアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたヒドロキシアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、任意選択で置換された－アルキレン－シクロアルキル、任意選択で置換された－アルキレン－ヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されたアルキレン－アリール、任意選択で置換されたアルキレン－ヘテロアリール、－ＳＯ２－任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－任意選択で置換されたアルキレン－シクロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－任意選択で置換されたアルキレン－ヘテロシクロアルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－任意選択で置換されたアルキレン－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、
但し、Ｒｘ及びＲｘはそれぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）２からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＲｙ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
それぞれのＲｙは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または

それぞれのＲｙが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する）の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【０１４６】

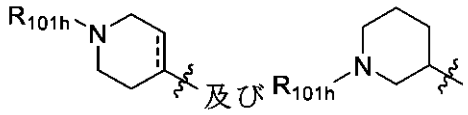
式Ｘａまたは式Ｘｂのいくつかの実施形態において、Ｒ９ａは、－Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。式Ｘａまたは式Ｘｂのいくつかの実施形態において、Ｒ９ａは、－Ｈ、またはメチルＲ１０ｂはＨまたはメチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂはそれぞれ独立にＨまたはメチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ１０ｂはＨであり、Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂはそれぞれ独立にＨである。

【０１４７】

いくつかの実施形態において、Ｒ１０ｂはＨまたはメチルである。

【０１４８】

【化１３６】



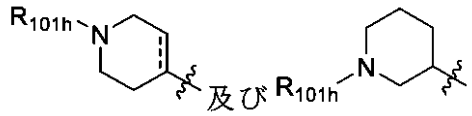
のいくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｈは、Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、及びヘプチルであり、式中、「

【化１３７】

」は結合点を示す。

【０１４９】

【化１３８】

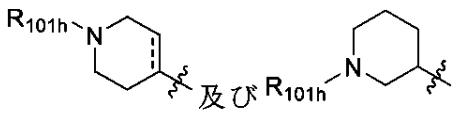


のいくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｈは、－ＣＨ２－ＣＨＯＨ－ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２－ＣＨＮＨ２－ＣＨ２ＯＨ、及び－ＣＨ２－ＣＨＮ（Ｍｅ）２－ＣＨ２ＯＨからなる群より選択される、任意選択で置換されたアルキルである。

【０１５０】

いくつかの実施形態において、

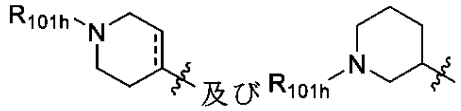
【化１３９】



の窒素原子は、Ｒｑにより四級化されて、第四級アンモニウムイオンを形成していてもよく、但し、Ｒｑは、メチル、エチル、ＣＦ２Ｈ－ＣＨ２－、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、及びヘプチルであり、式中、「

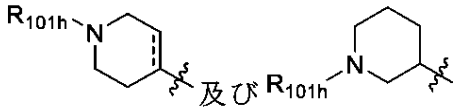
【化１４０】

」は結合点を示す。
【０１５１】
【化１４１】



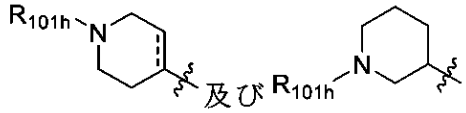
のいくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｈは、－アルキレン－シクロアルキル、－アルキレン－ヘテロシクロアルキル、－アルキレン－アリール、－アルキレン－ヘテロアリールであり、式中「
【化１４２】

」は結合点を示す。いくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｈは－ＣＨ２－イミダゾリルである。
【０１５２】
【化１４３】



のいくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｈは－アルキレン－アルコキシであり、式中、「
【化１４４】

」は結合点を示す。いくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｈは－ＣＨＭｅ－ＣＨ２－ＯＭｅである。
【０１５３】
【化１４５】



のいくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｈはアルケニルであり、式中、「
【化１４６】

」は結合点を示す。いくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｈはプロペニルである。
【０１５４】
【化１４７】

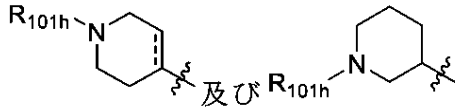
のいくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｈは－ＳＯ２－アルキルであり、式中、「
【化１４８】

」は結合点を示す。いくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｈは－ＳＯ２－メチルである

。

【０１５５】

【化１４９】



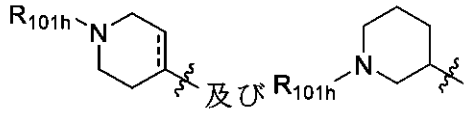
のいくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｈは－（Ｃ＝Ｏ）－アルキルであり、式中、「

【化１５０】

」は結合点を示す。いくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｈは－（Ｃ＝Ｏ）－エチルである。

【０１５６】

【化１５１】

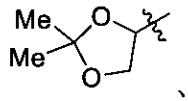


のいくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｈは－（Ｃ＝Ｏ）－アルキレン－Ｒ１０１ｈ’であり、但し、－Ｒ１０１ｈは、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、または－ＮＲｘＲｘであり、式中、「

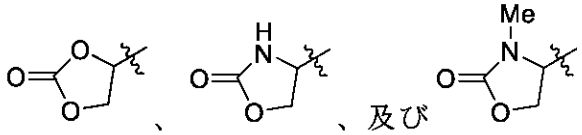
【化１５２】

」は結合点を示す。いくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｈは、－（Ｃ＝Ｏ）－ＣＨ２－Ｒ１０１ｈ、－（Ｃ＝Ｏ）－ＣＨ２ＣＨ２－Ｒ１０１ｈ、－（Ｃ＝Ｏ）－ＣＨ（Ｍｅ）－Ｒ１０１ｈ、－（Ｃ＝Ｏ）－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－Ｒ１０１ｈ、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ（Ｍｅ）２－Ｒ１０１ｈ、及び－（Ｃ＝Ｏ）－ＣＨ２Ｃ（Ｍｅ）２ＣＨ２－Ｒ１０１ｈ’からなる群より選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｈは、－（Ｃ＝Ｏ）－ＣＨ２－ヘテロアリール、－（Ｃ＝Ｏ）－ＣＨ２－シクロアルキル、－（Ｃ＝Ｏ）－ＣＨ２－ヘテロシクロ、及び－（Ｃ＝Ｏ）－ＣＨ２－ＮＲｘＲｘからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｈは、Ｈ、イソインドリニル、イミダゾリル、シクロブチル、ピロリジニル、

【化１５３】



、



からなる群より選択され、式中、「

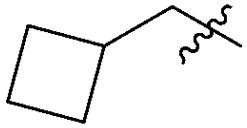
【化１５４】

」は結合点を示す。いくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｈはＮＲｘＲｘであり、但し、Ｒｘ及びＲｘの一方は、Ｈ、メチル、またはエチルであり、Ｒｘ及びＲｘの他方は

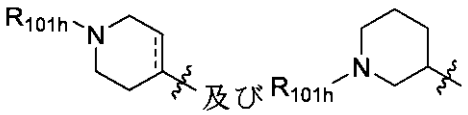
、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、
【化１５５】

、

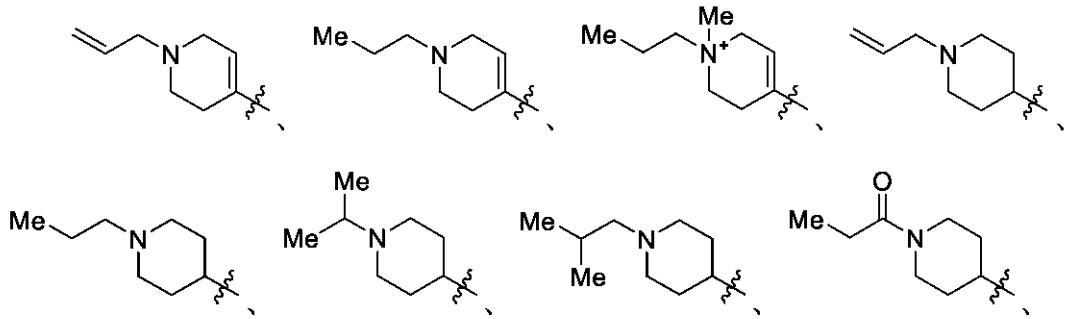
ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、または
【化１５６】



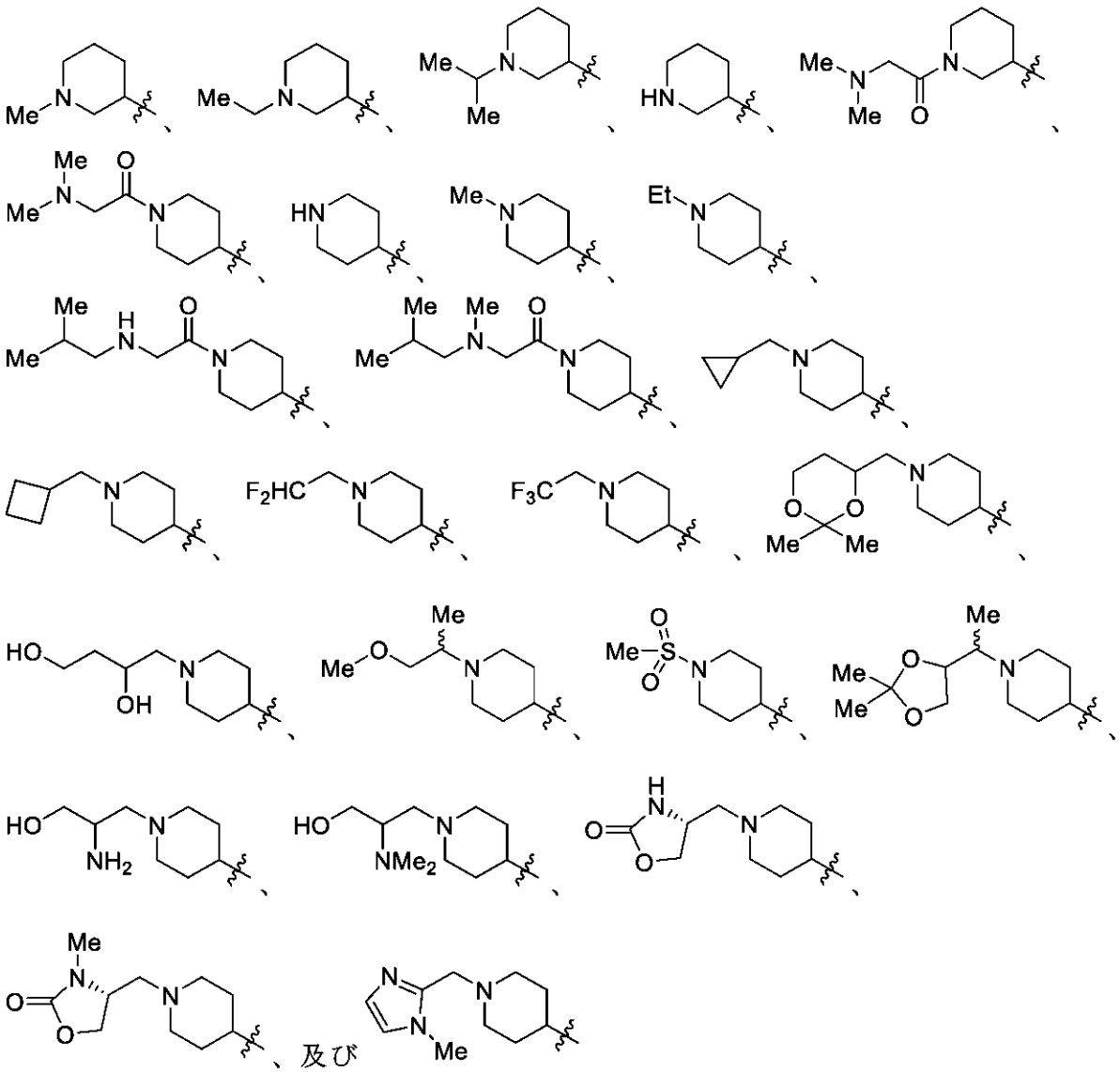
であり、式中、「
【化１５７】
〰
」は結合点を示す。
【０１５７】
いくつかの実施形態において、Ｒ１０ｂはＨであり、
【化１５８】



は、
【化１５９】



【化１６０】



からなる群より選択され、式中、「

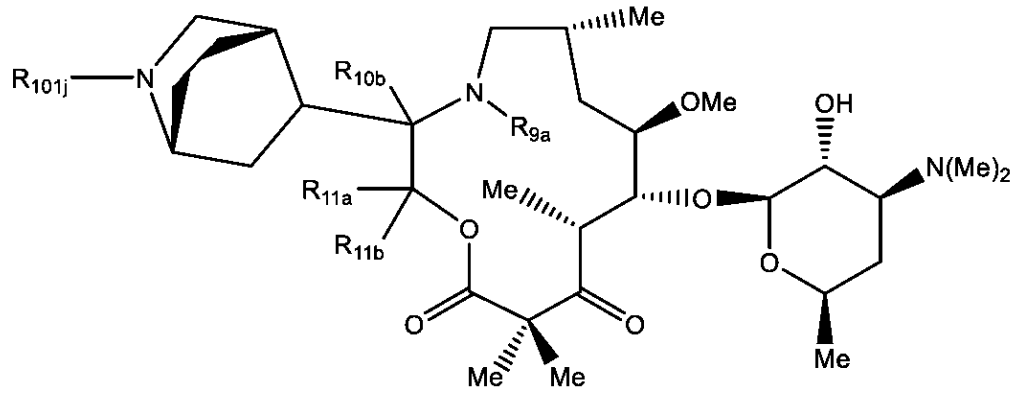
【化１６１】

」は結合点を示す。

【０１５８】

式Ｉ及び式ＩＩの化合物の別の実施形態は、式ＸＩ：

【化１６２】



ＸＩ

（式中、
Ｒ１０１ｊは、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、－アルキレン－任意選択で置換されたシクロアルキル、－アルキレン－任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、アルキレン－任意選択で置換されたアリール、アルキレン－任意選択で置換されたヘテロアリール、－ＳＯ２－アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－任意選択で置換されたシクロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－ヘテロシクロアルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、
但し、
Ｒｘ及びＲｘはそれぞれ独立に、－Ｈ、任意選択で置換されたアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｎ（Ｒｙ）２からなる群より選択されるか、または
Ｒｘ及びＲｘが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＲｙ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成し、
但し、
それぞれのＲｙは独立に、－Ｈ及び任意選択で置換されたＣ１～１０アルキルからなる群より選択されるか、または
それぞれのＲｙが、それらが結合する原子と共に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＨ、及びＮ－Ｃ１～Ｃ１０アルキルからなる群より選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択で含む、３、４、５、６、または７員環を形成する）の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【０１５９】

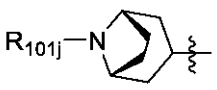
式ＸＩのいくつかの実施形態において、Ｒ１０ｂは、－Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。式ＸＩのいくつかの実施形態において、Ｒ９ａは、－Ｈ、またはメチルＲ１０ｂはＨまたはメチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂはそれぞれ独立にＨまたはメチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ１０ｂはＨであり、Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂはそれぞれ独立にＨである。

【０１６０】

いくつかの実施形態において、Ｒ１０ｂは－Ｈまたはメチルである。

【０１６１】

【化１６３】



のいくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｊは、Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、及びヘプチルであり、式中、「

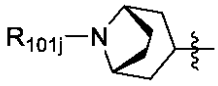
【化１６４】

〰

」は結合点を示す。

【０１６２】

【化１６５】



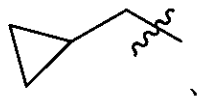
のいくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｊは、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキレン－Ｒ１０１ｊであり、但し、Ｒ１０１ｊは、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、及び－ＮＲｘＲｘからなる群より選択され、式中、「

【化１６６】

〰

」は結合点を示す。いくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｊは－（Ｃ＝Ｏ）－ＣＨ２－Ｒ１０１ｊである。いくつかの実施形態において、Ｒ１０１ｊはＮＲｘＲｘであり、但し、Ｒｘ及びＲｘの一方はＨ、メチル、またはエチルであり、Ｒｘ及びＲｘの他方は、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、

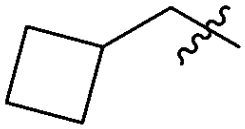
【化１６７】



、

ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、または

【化１６８】



であり、式中、「

【化１６９】

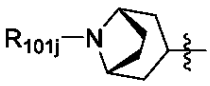
〰

」は結合点を示す。

【０１６３】

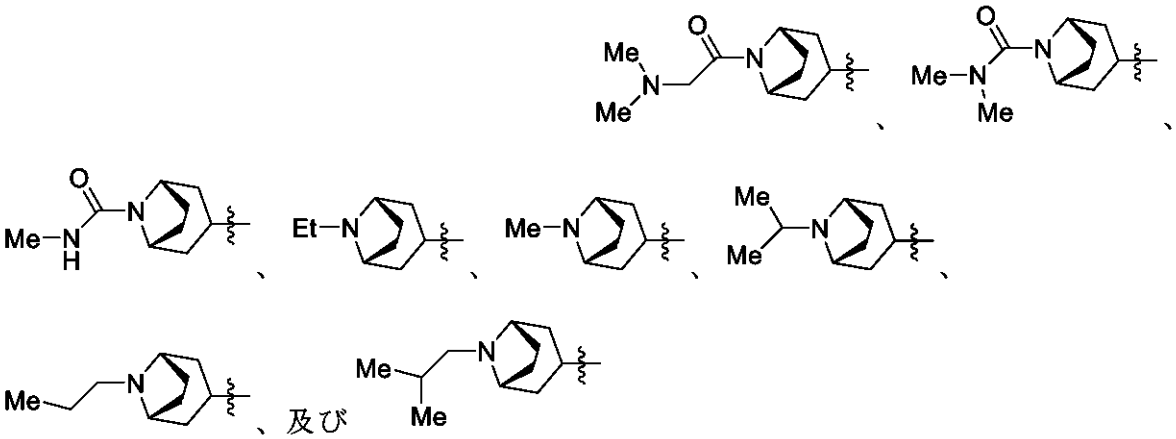
Ｒ１０ｂはＨであり、

【化１７０】



は、

【化１７１】



からなる群より選択され、式中、「

【化１７２】

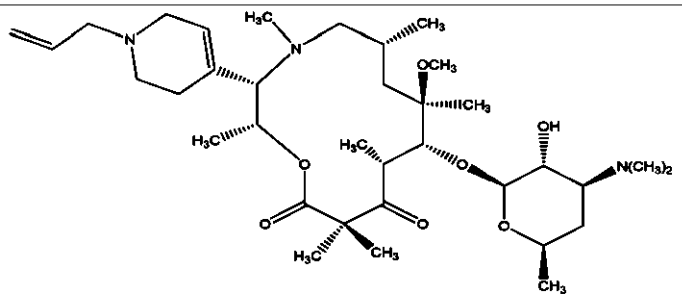
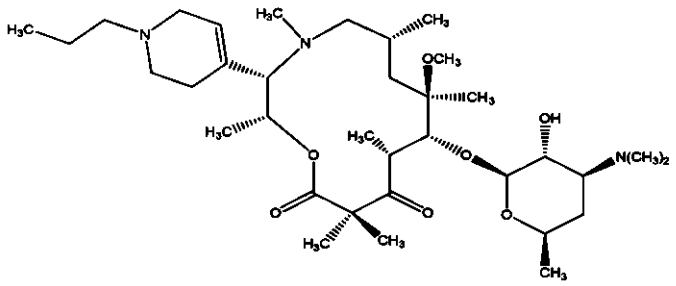
」は結合点を示す。

【０１６４】

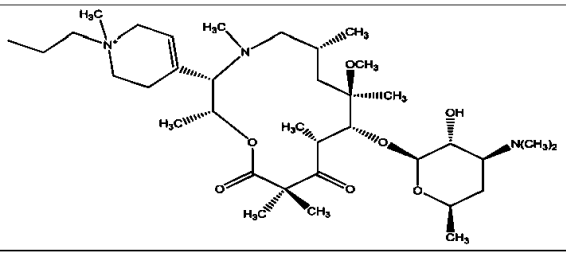
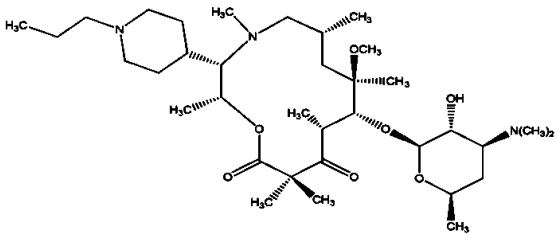
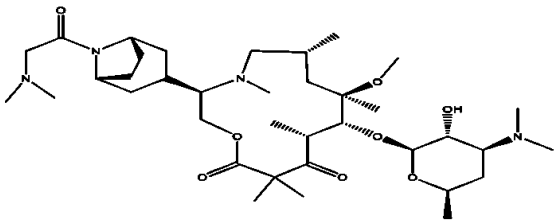
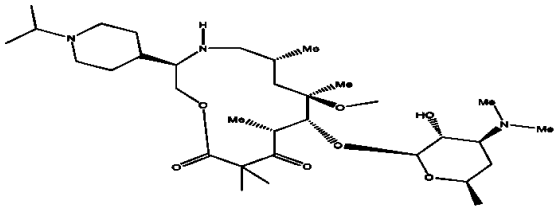
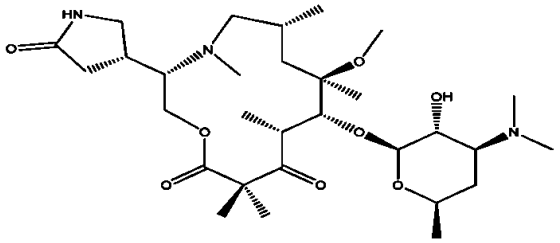
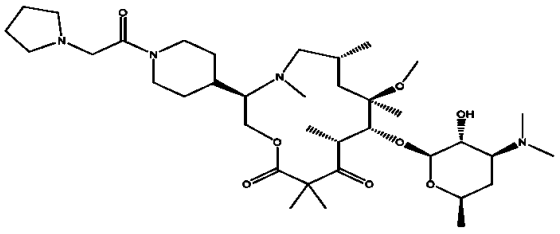
式Ｉ及び式ＩＩの化合物の別の実施形態は、ｗに示される化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【表Ａ－１】

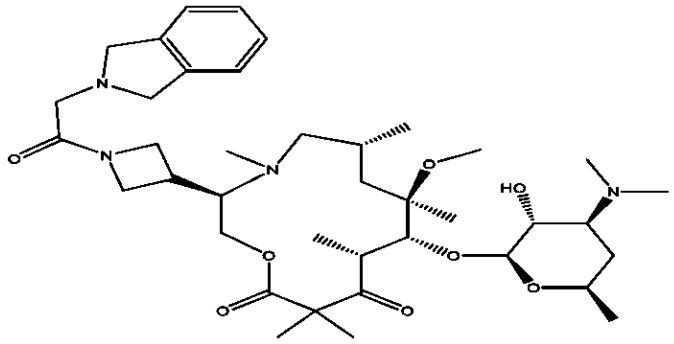
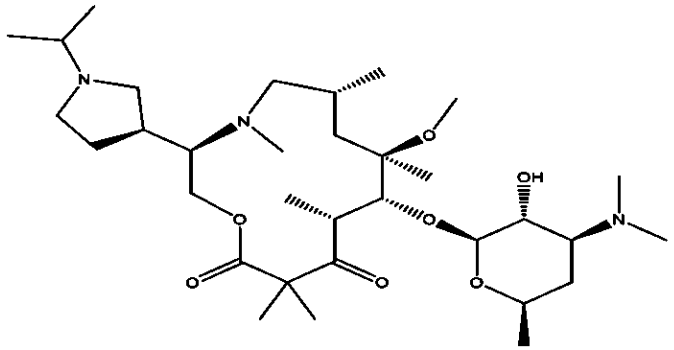
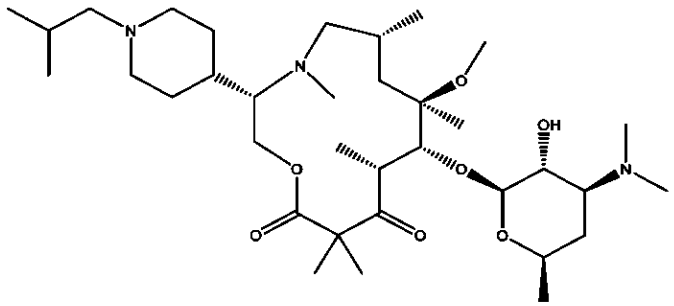
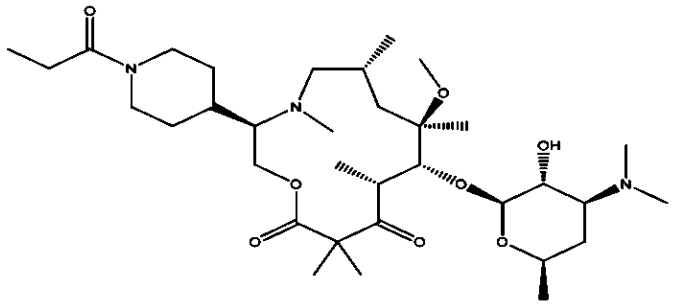
表Ａ

化合物番号	構造
1	
2	

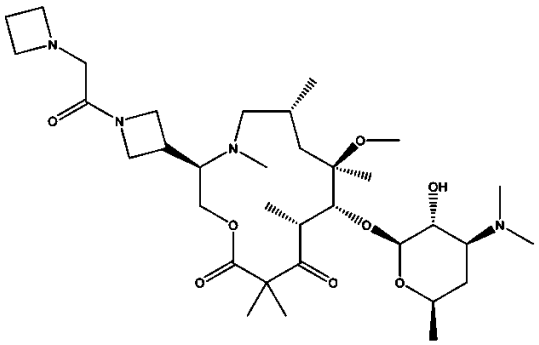
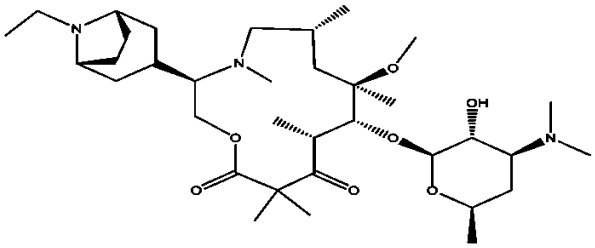
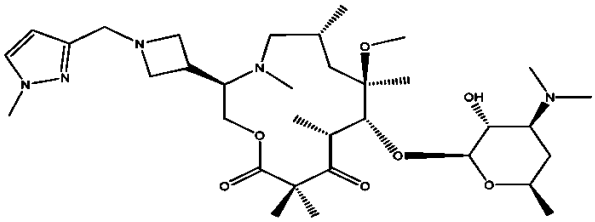
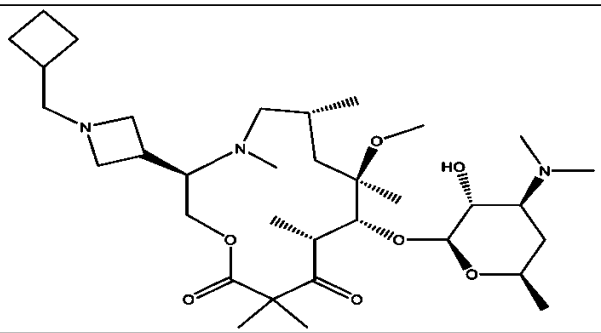
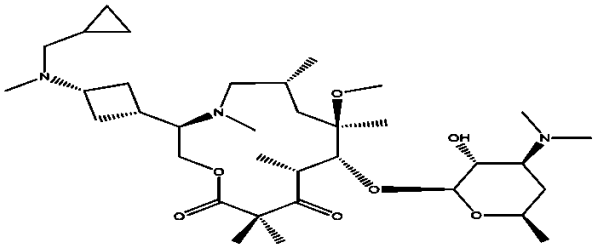
【表Ａ－２】

化合物番号	構造
4	
5	
6	
7	
8	
9	

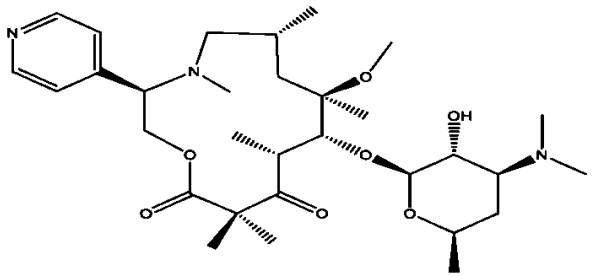
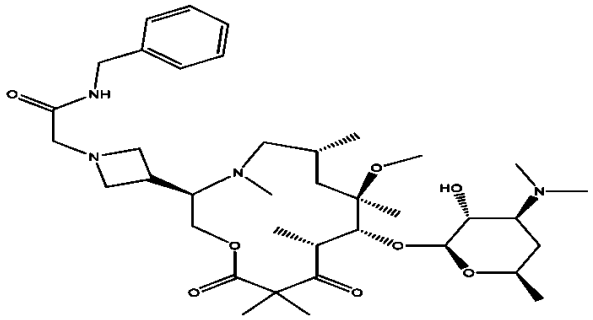
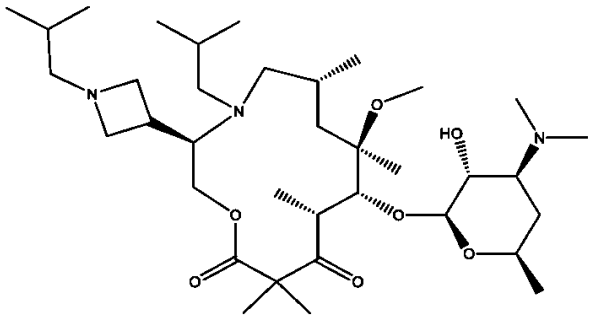
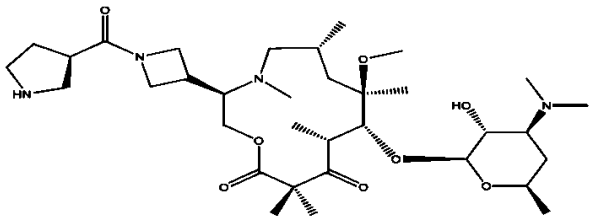
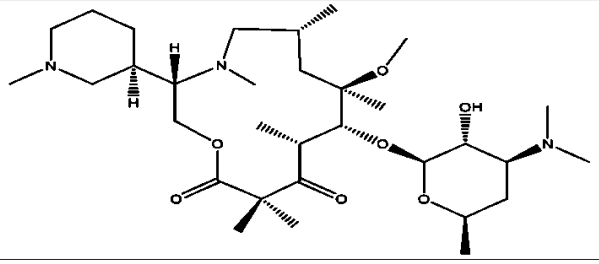
【表Ａ－３】

化合物番号	構造
10	
11	
12	
13	

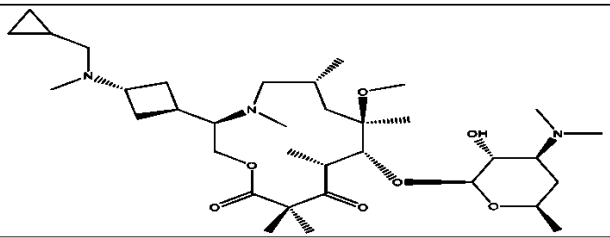
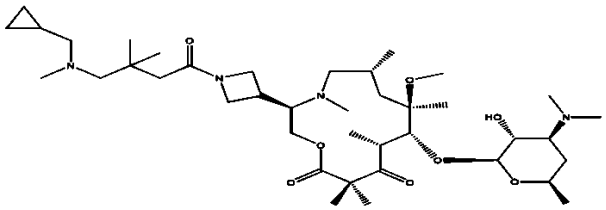
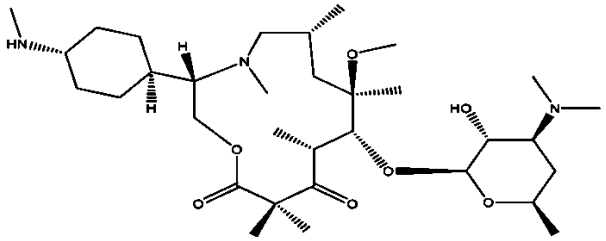
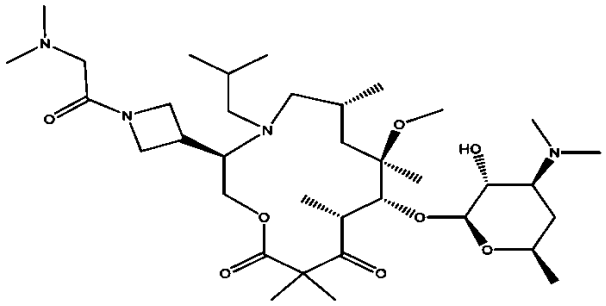
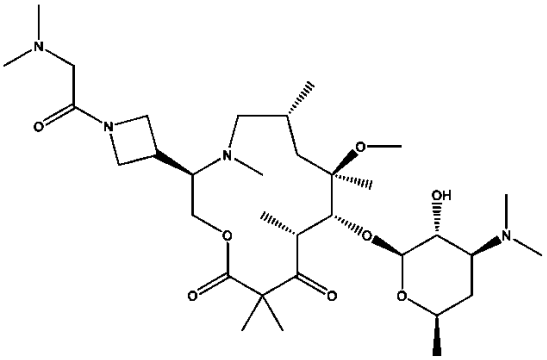
【表Ａ－４】

化合物番号	構造
14	
15	
16	
17	
18	

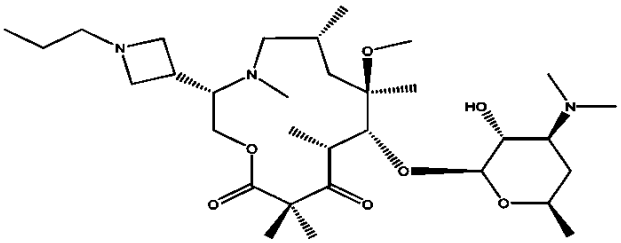
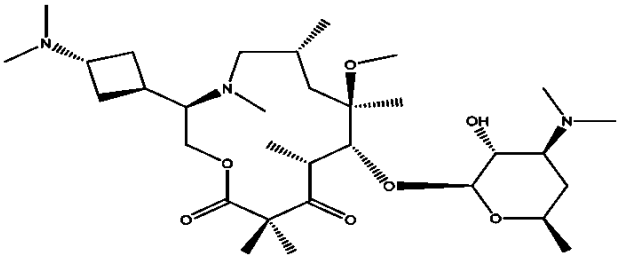
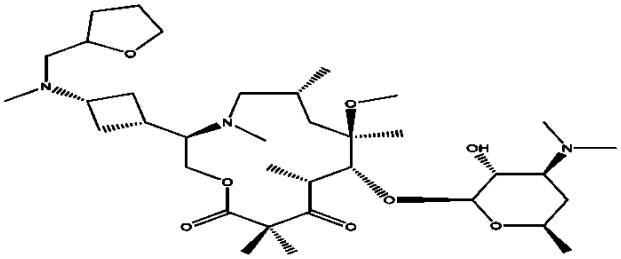
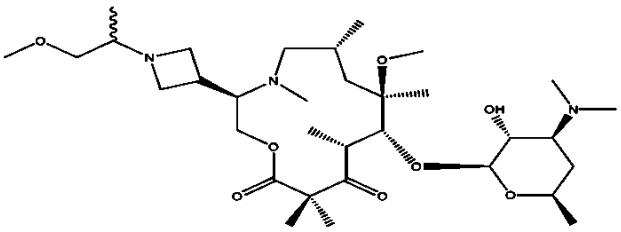
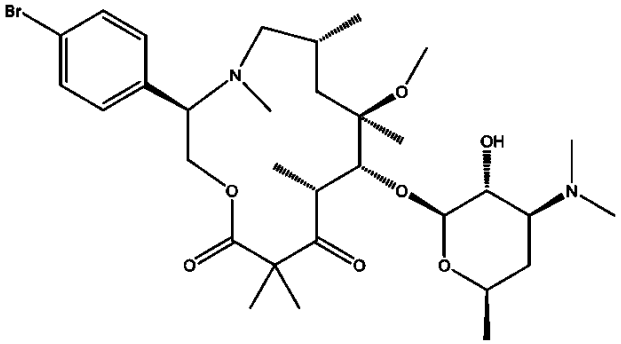
【表Ａ－５】

化合物番号	構造
19	
20	
21	
22	
23	

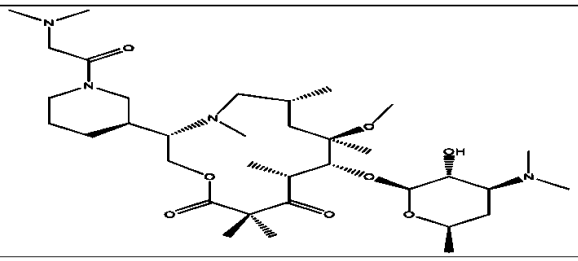
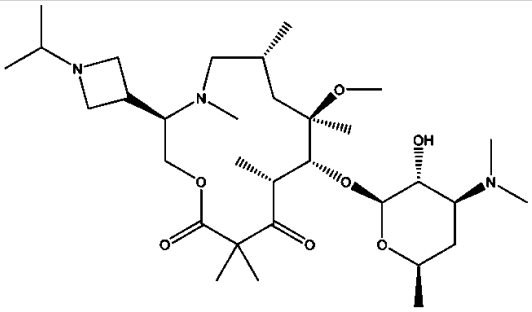
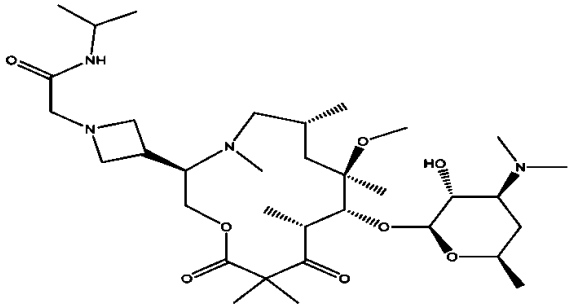
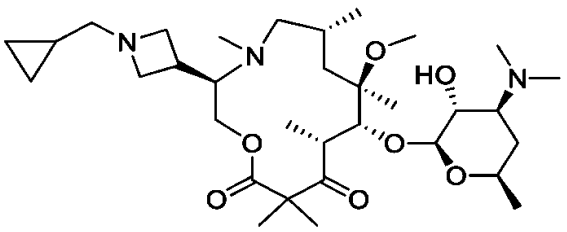
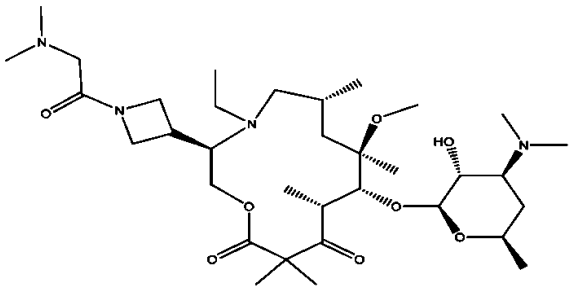
【表Ａ－６】

化合物番号	構造
24	
25	
26	
27	
28	

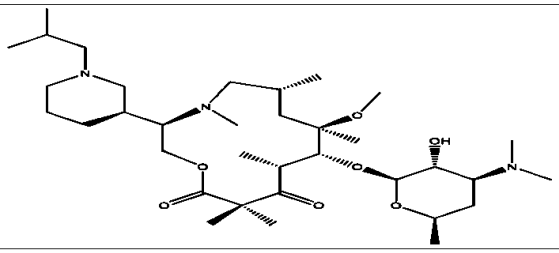
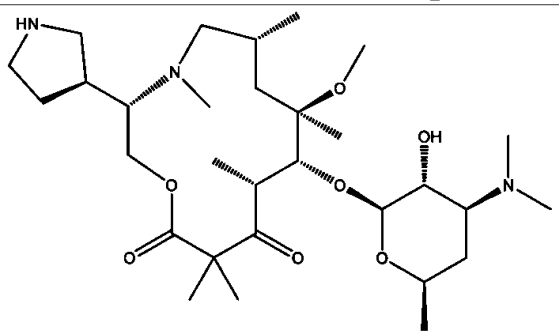
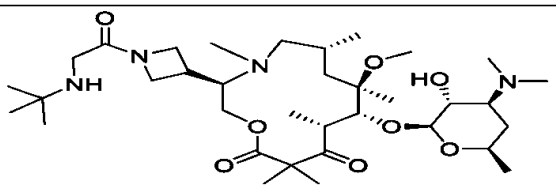
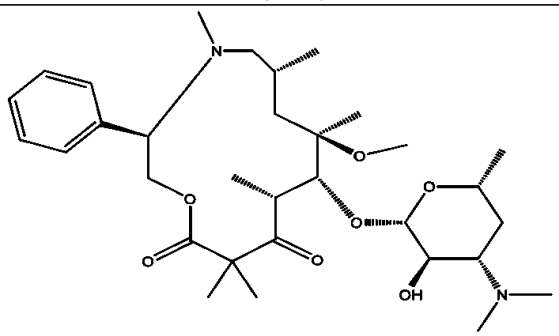
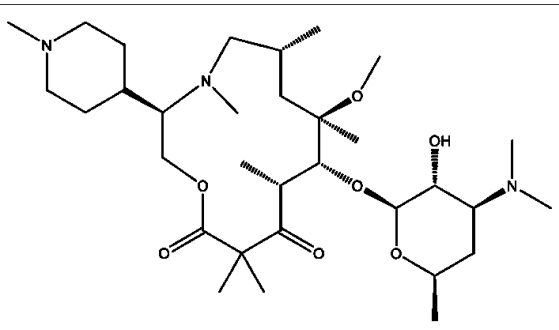
【表Ａ－７】

化合物番号	構造
29	
30	
31	
32	
33	

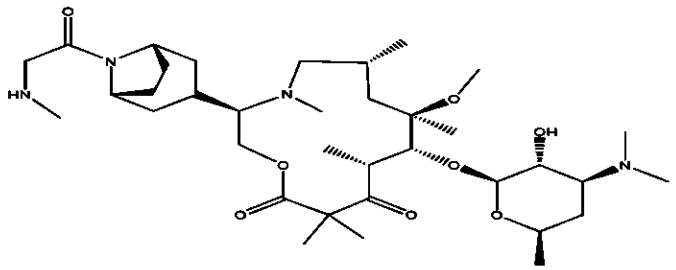
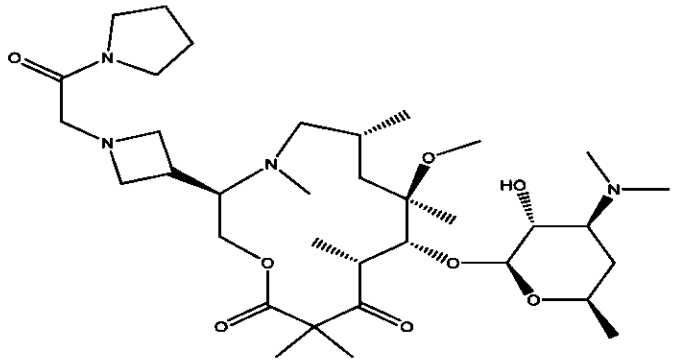
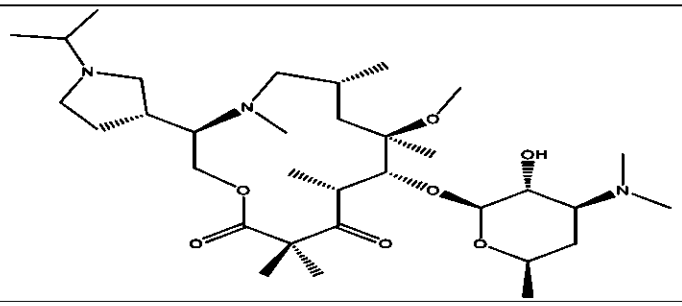
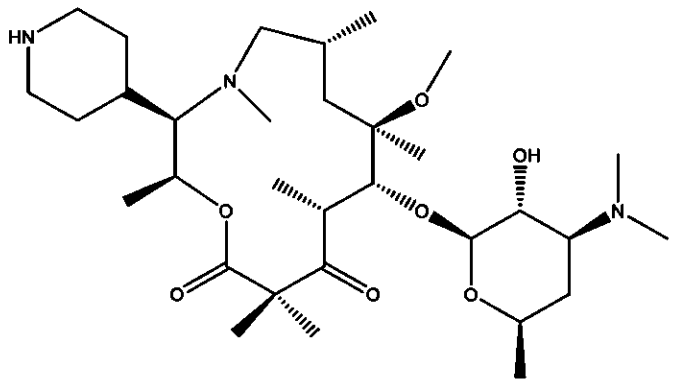
【表Ａ－８】

化合物番号	構造
34	
35	
36	
37	
38	

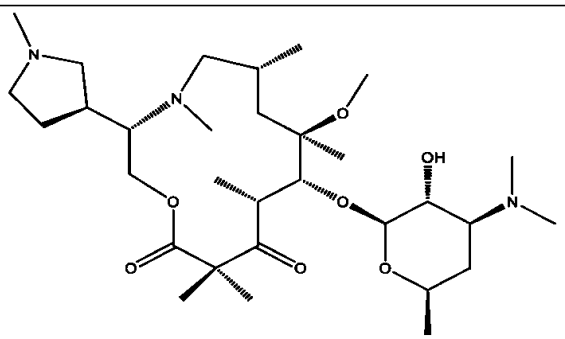
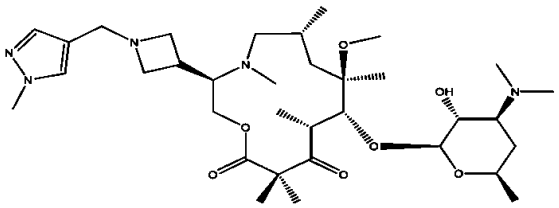
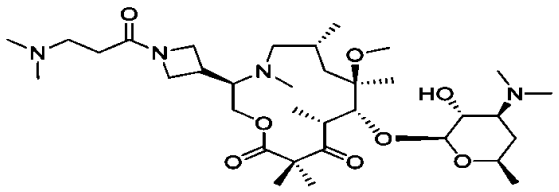
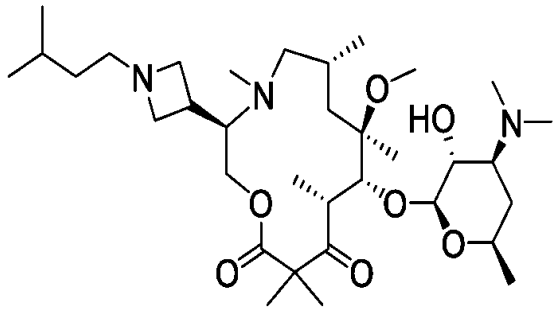
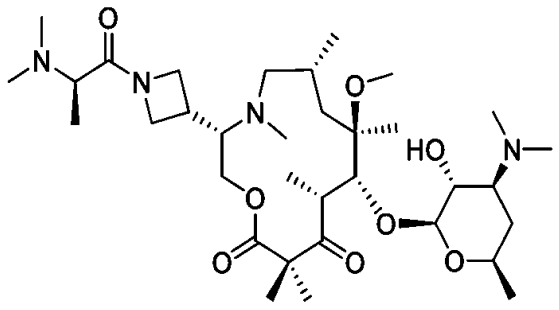
【表Ａ－９】

化合物番号	構造
39	
40	
41	
42	
43	

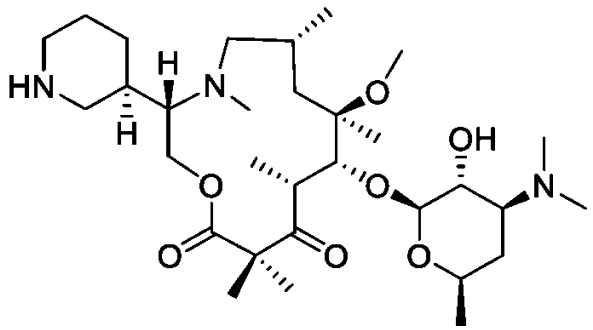
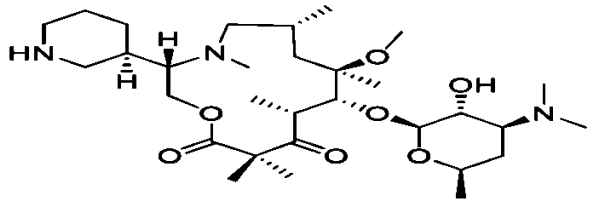
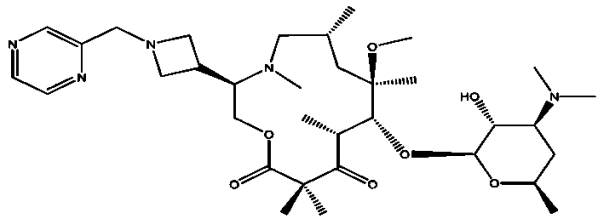
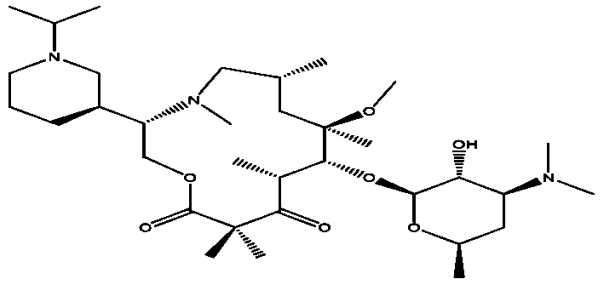
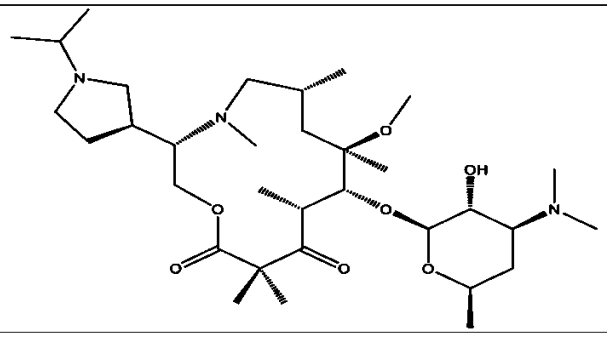
【表Ａ－１０】

化合物番号	構造
44	
45	
46	
47	

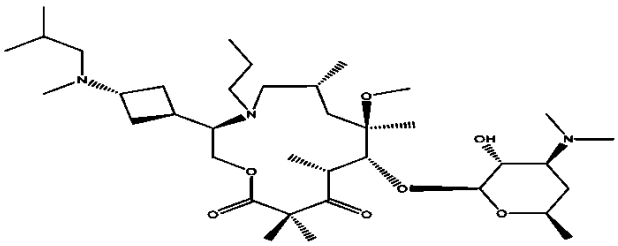
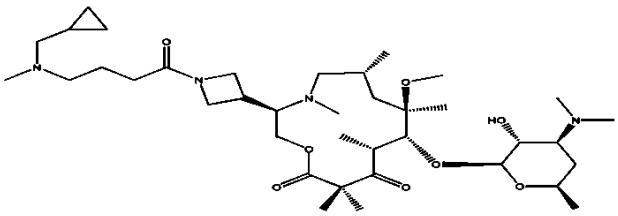
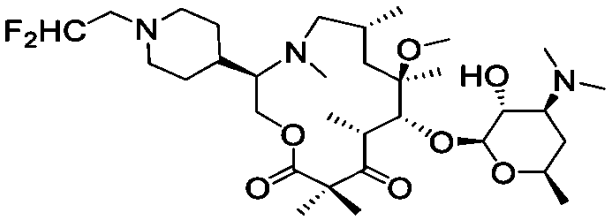
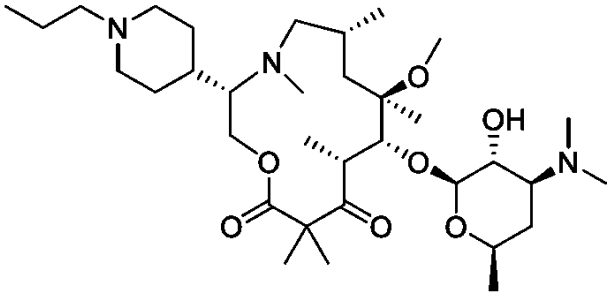
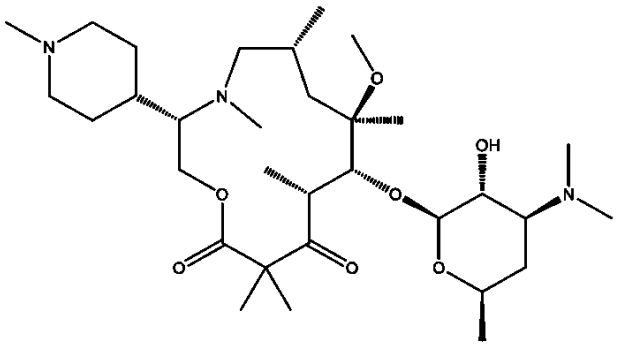
【表Ａ－１１】

化合物番号	構造
48	
49	
50	
51	
52	

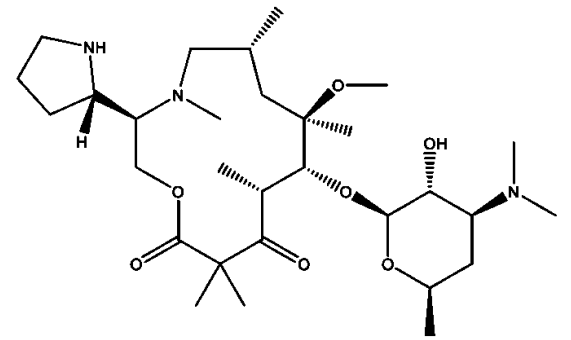
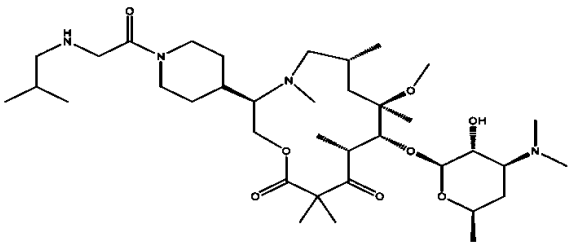
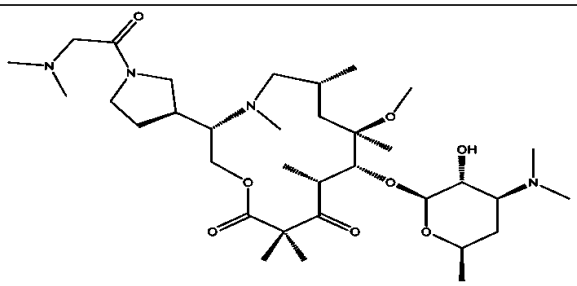
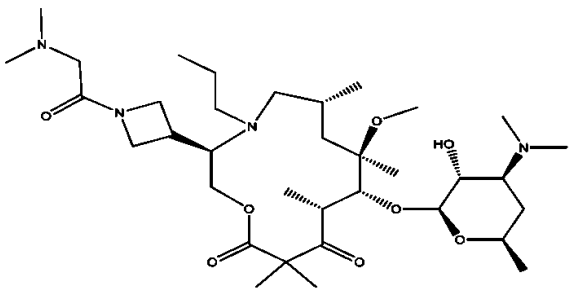
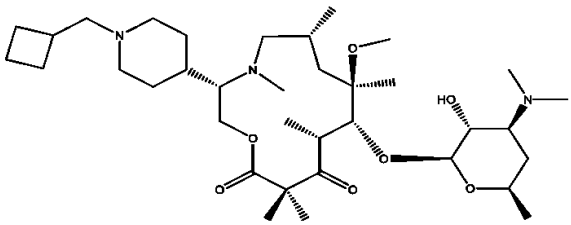
【表Ａ－１２】

化合物番号	構造
53	
54	
55	
56	
57	

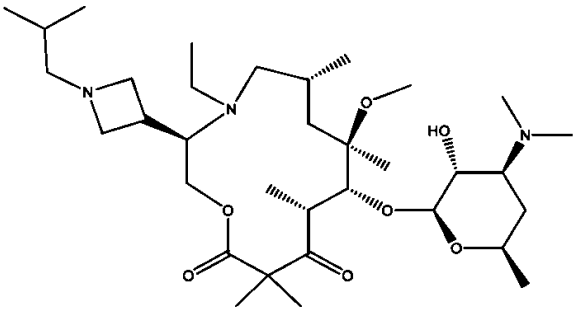
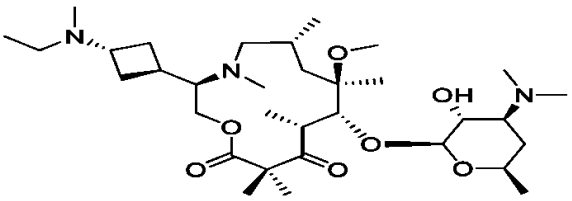
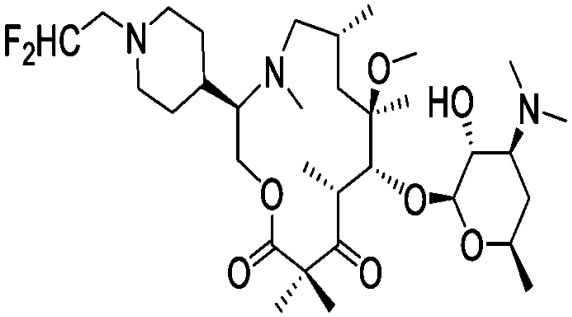
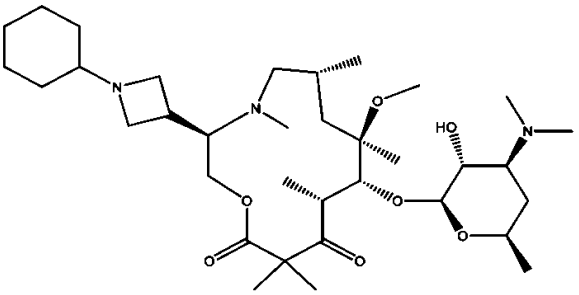
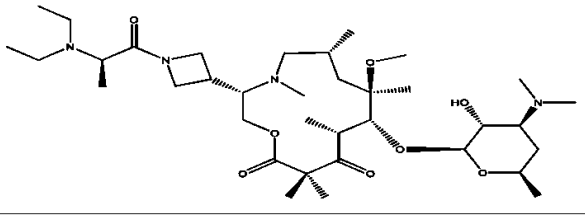
【表Ａ－１３】

化合物番号	構造
60	
61	
62	
63	
64	

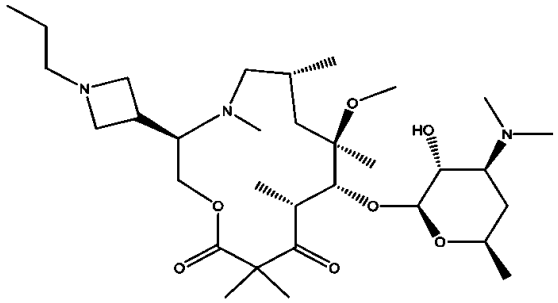
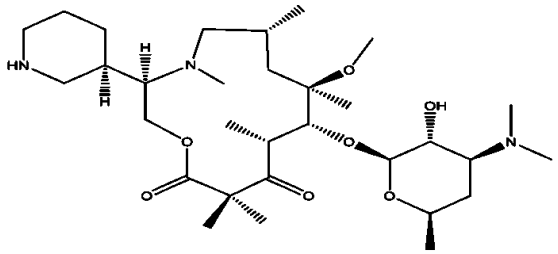
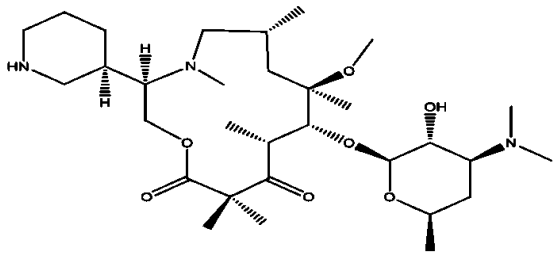
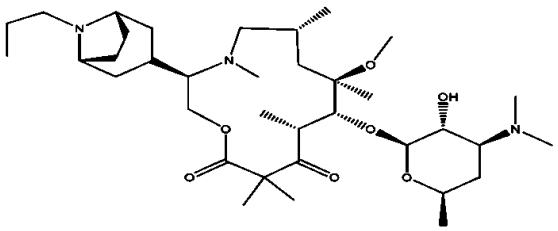
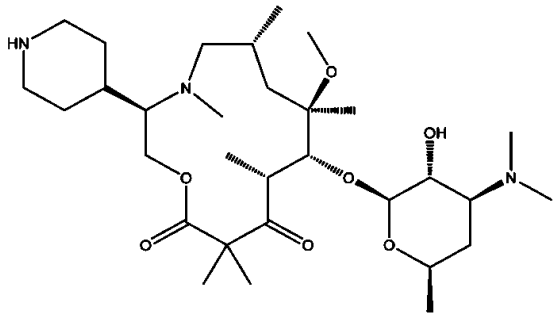
【表Ａ－１４】

化合物番号	構造
65	
66	
67	
68	
69	

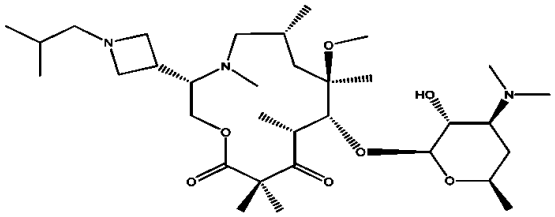
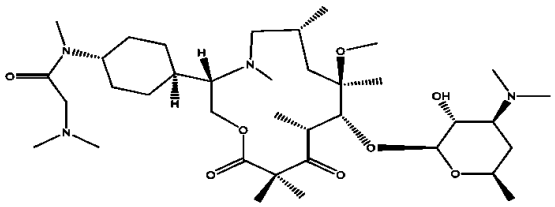
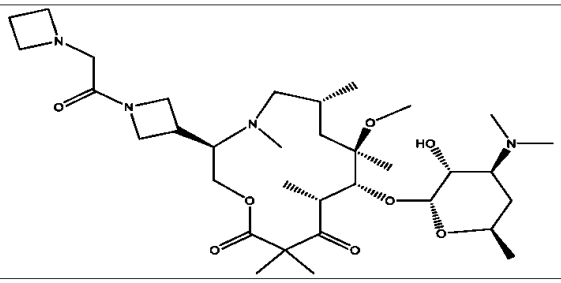
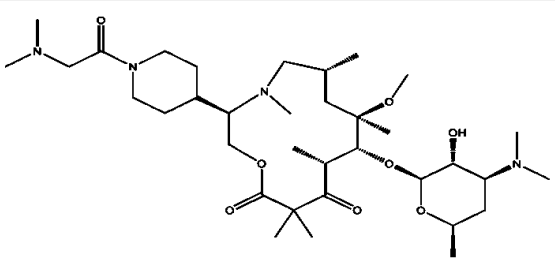
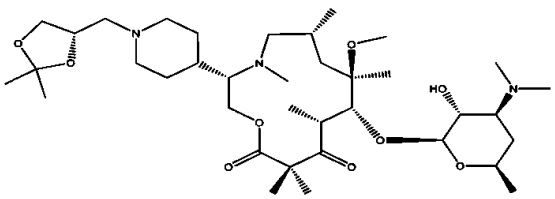
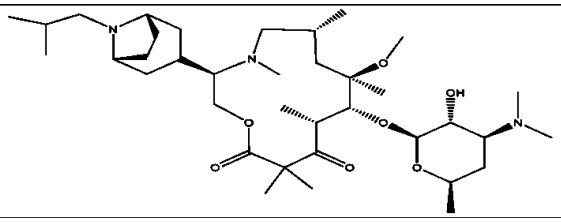
【表Ａ－１５】

化合物番号	構造
70	
71	
72	
73	
74	

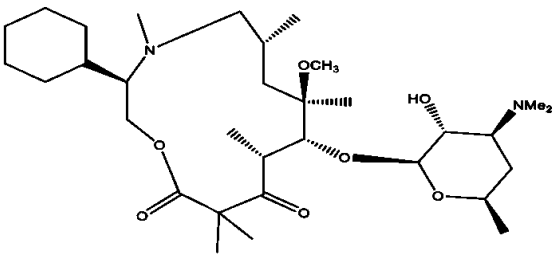
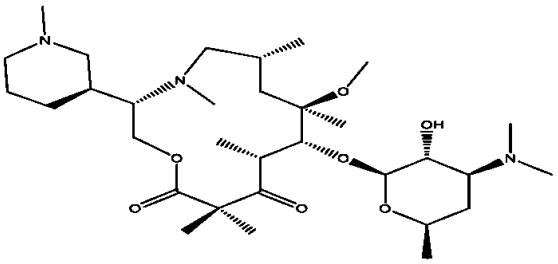
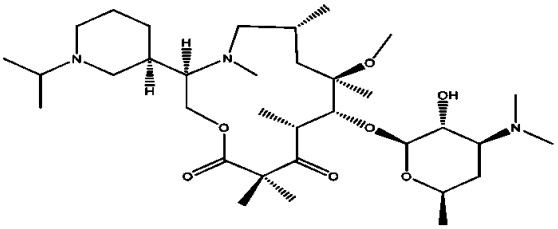
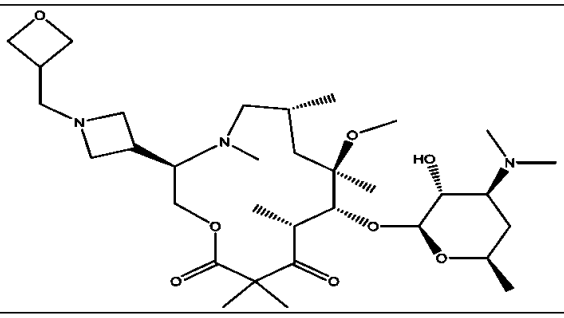
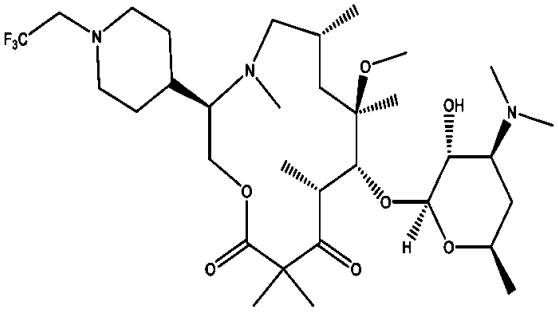
【表Ａ－１６】

化合物番号	構造
76	
77	
78	
79	
80	

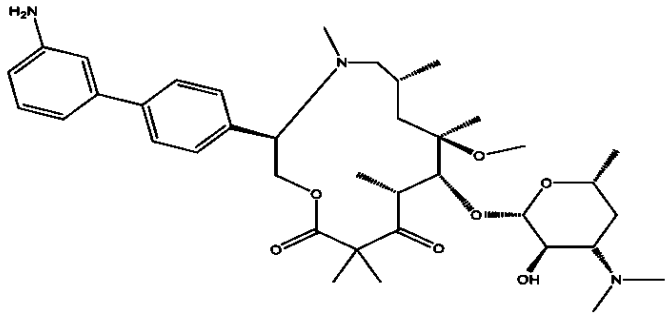
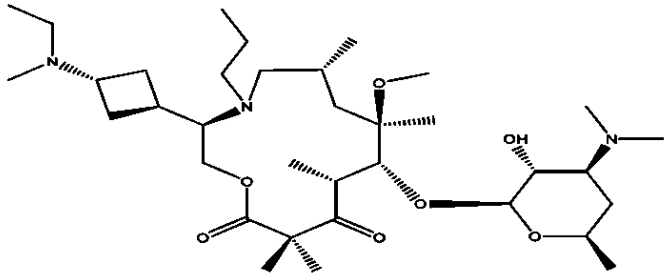
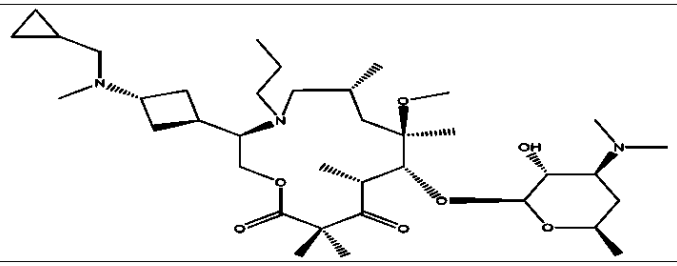
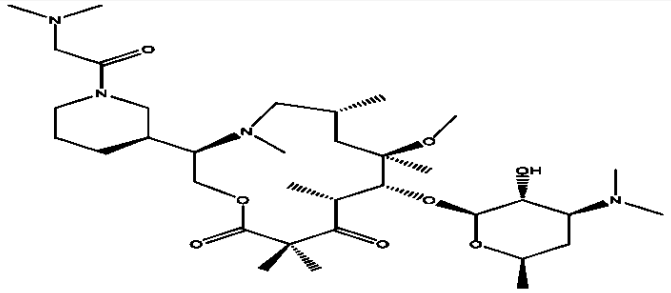
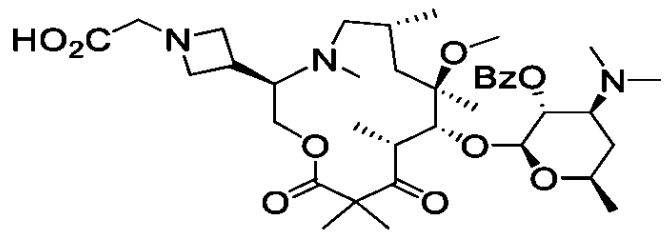
【表Ａ－１７】

化合物番号	構造
81	
82	
84	
85	
86	
87	

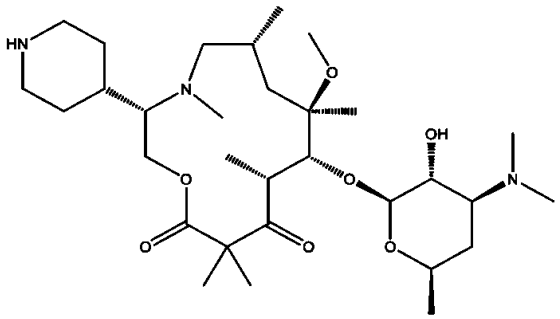
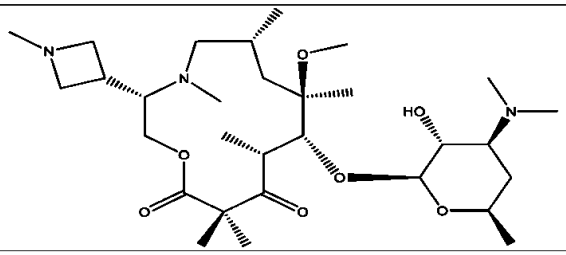
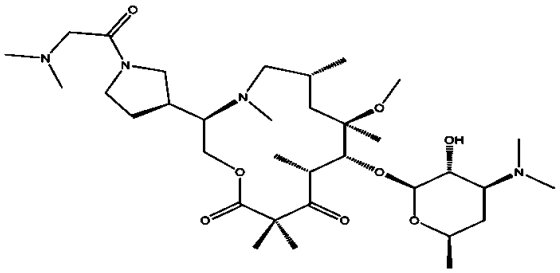
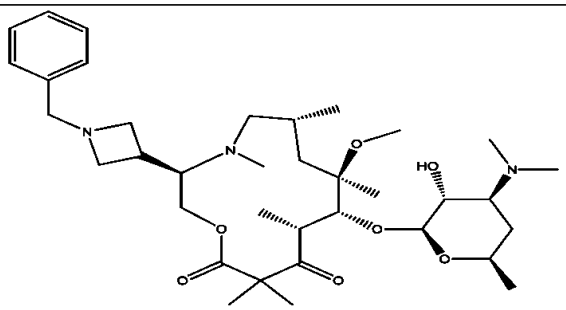
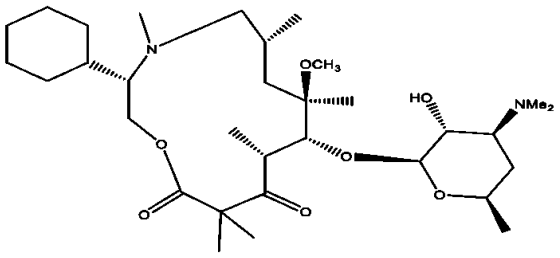
【表Ａ－１８】

化合物番号	構造
88	
89	
90	
91	
92	

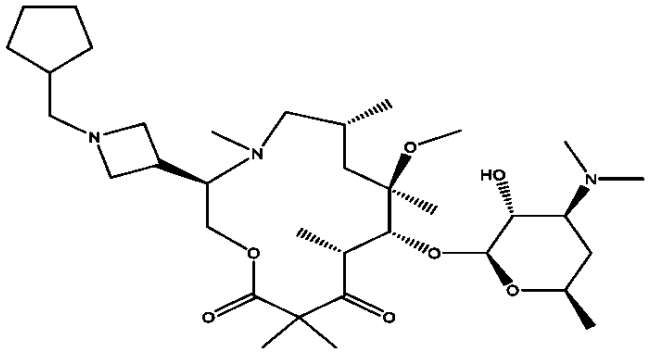
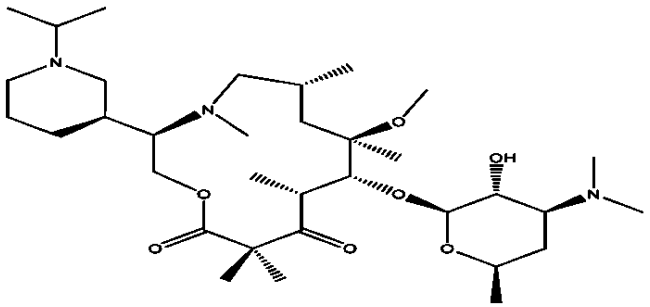
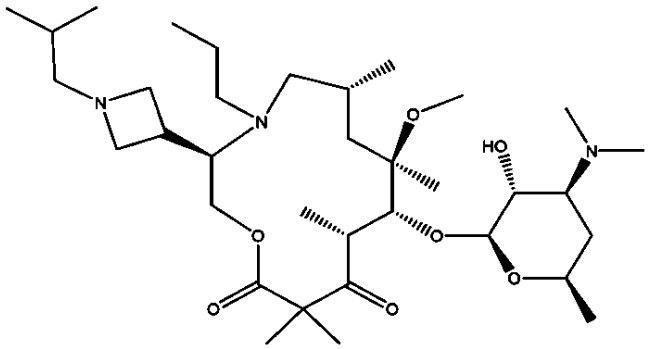
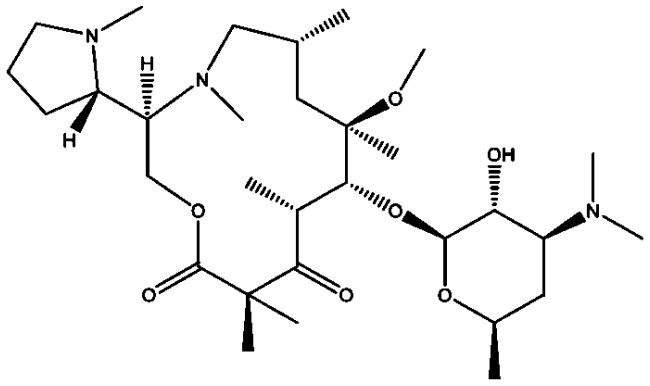
【表Ａ－１９】

化合物番号	構造
93	
94	
95	
96	
97	

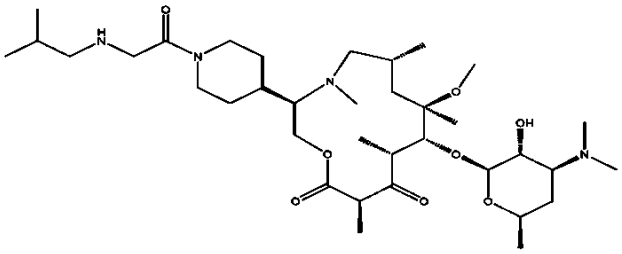
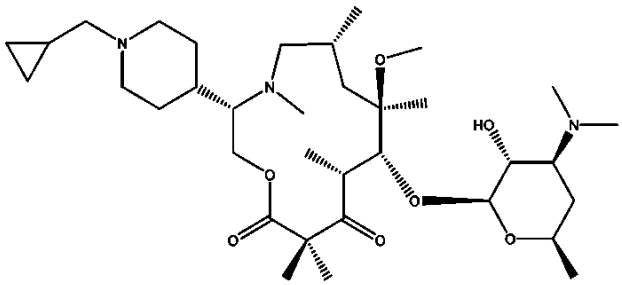
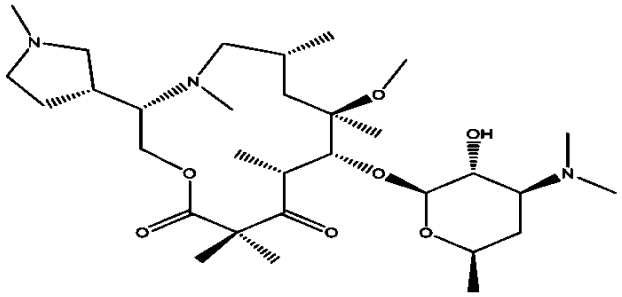
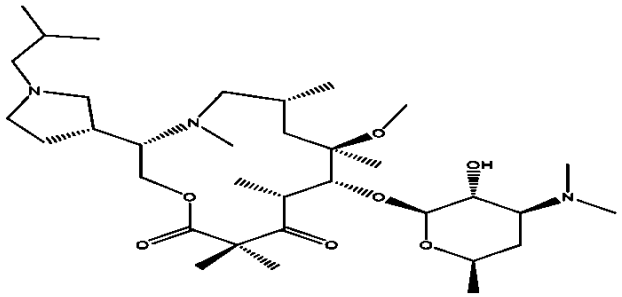
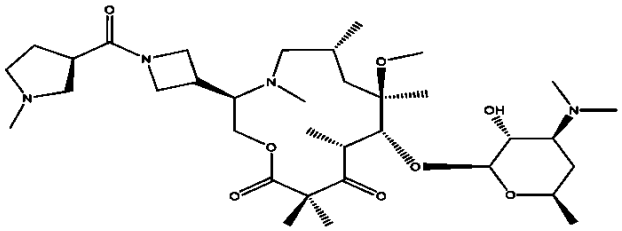
【表Ａ－２０】

化合物番号	構造
98	
99	
100	
101	
102	

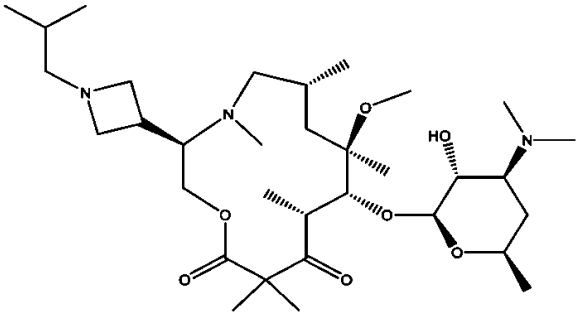
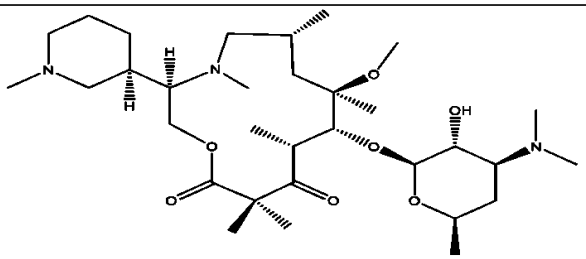
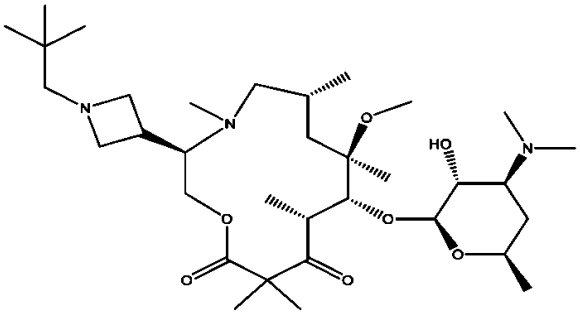
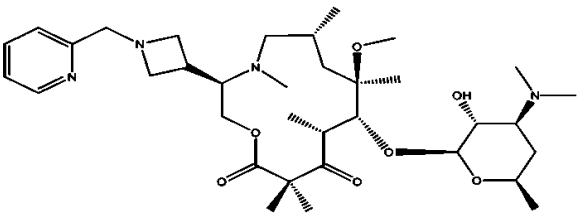
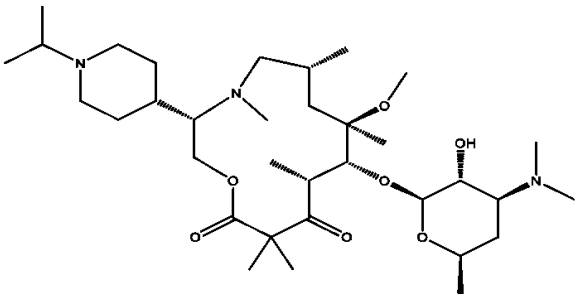
【表Ａ－２１】

化合物番号	構造
103	
104	
105	
106	

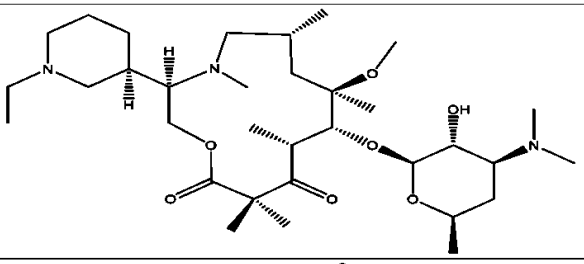
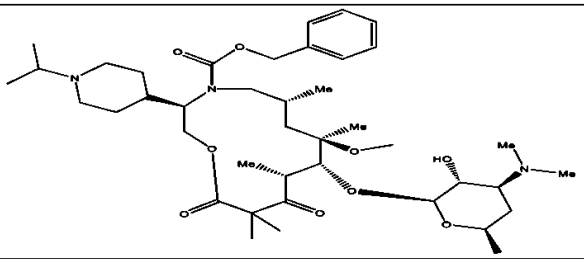
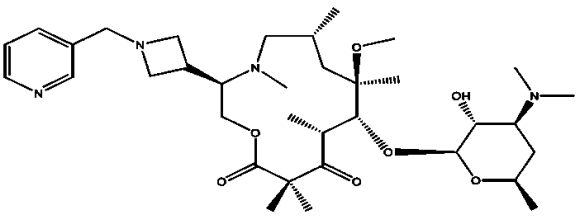
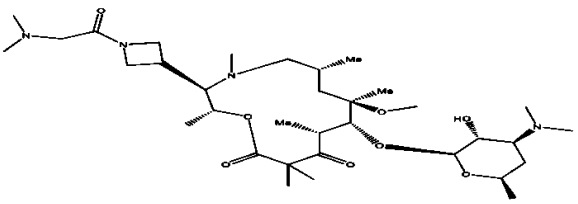
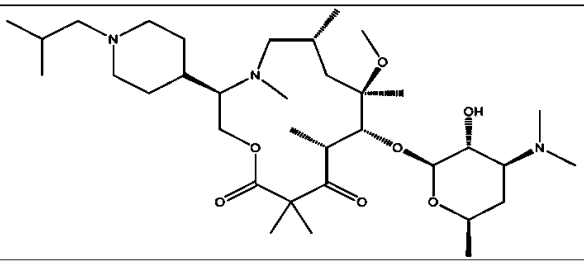
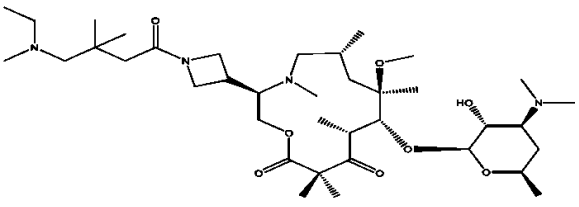
【表Ａ－２２】

化合物番号	構造
107	
108	
109	
110	
111	

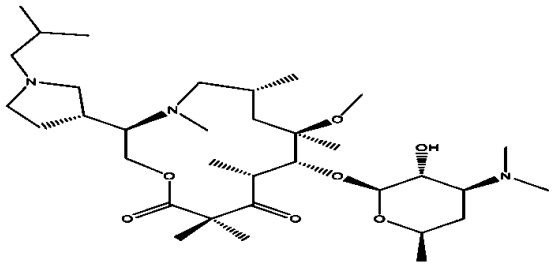
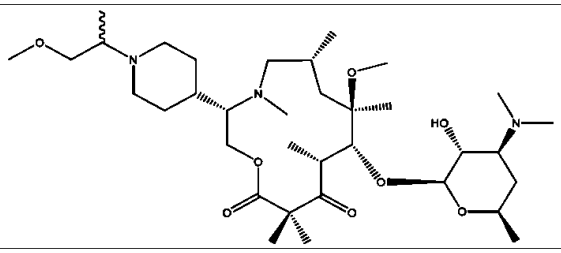
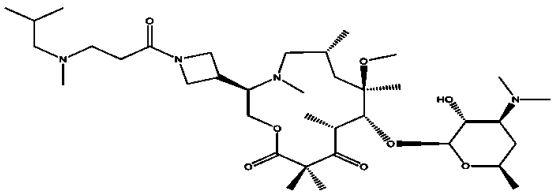
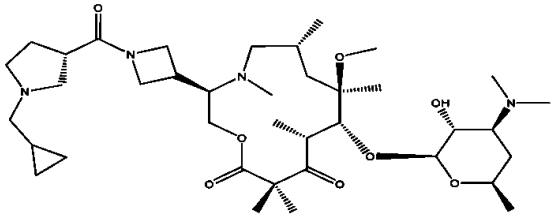
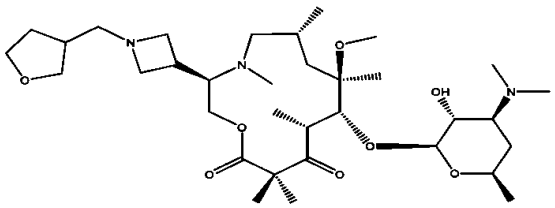
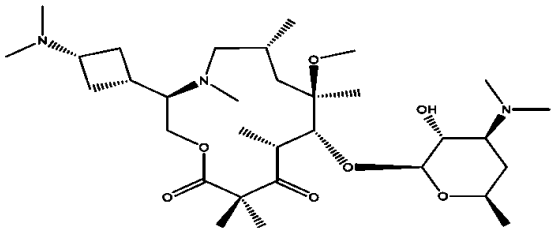
【表Ａ－２３】

化合物番号	構造
112	
113	
114	
115	
116	

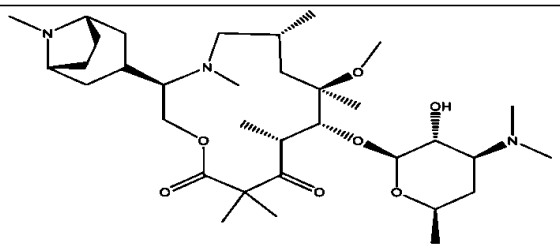
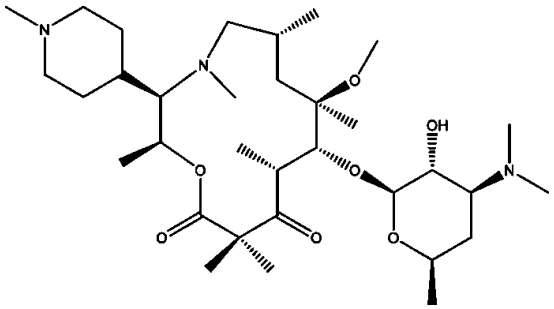
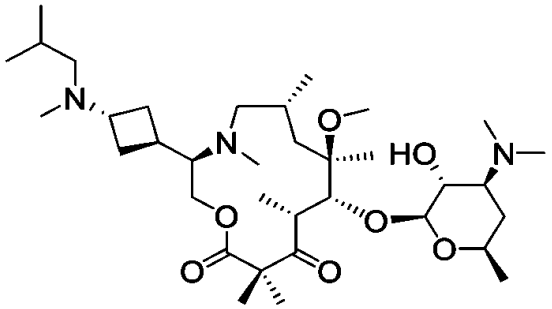
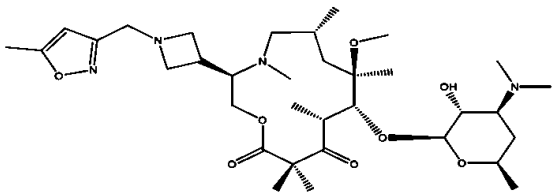
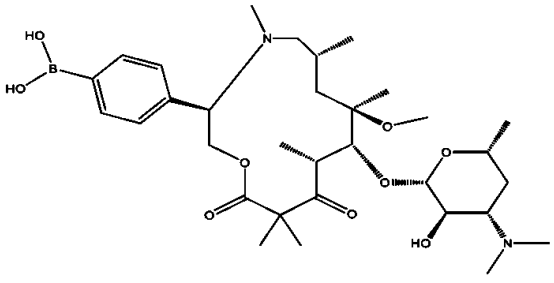
【表Ａ－２４】

化合物番号	構造
117	
118	
119	
120	
121	
122	

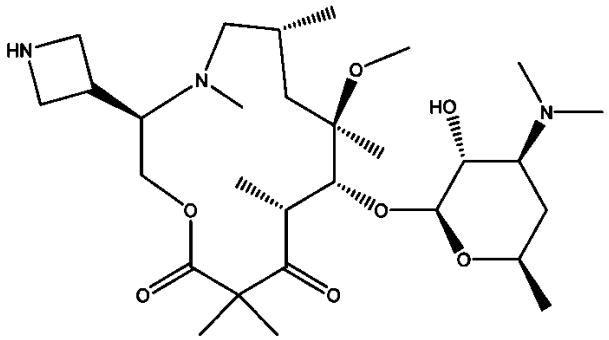
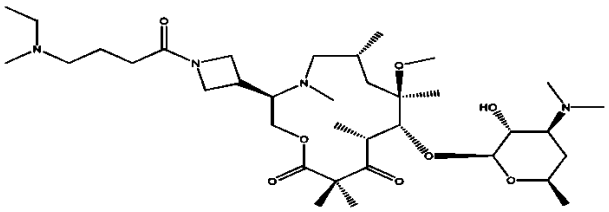
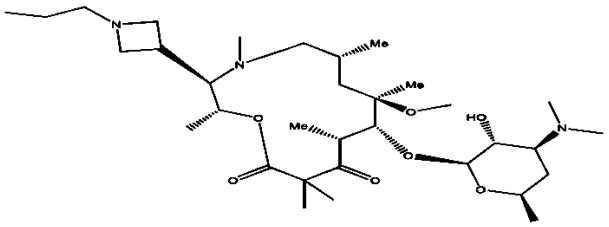
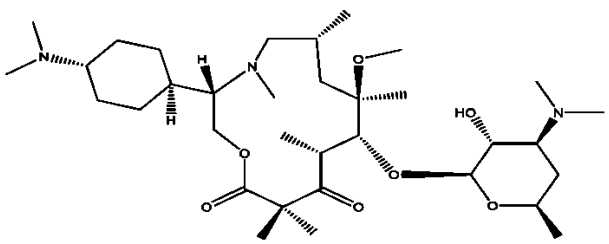
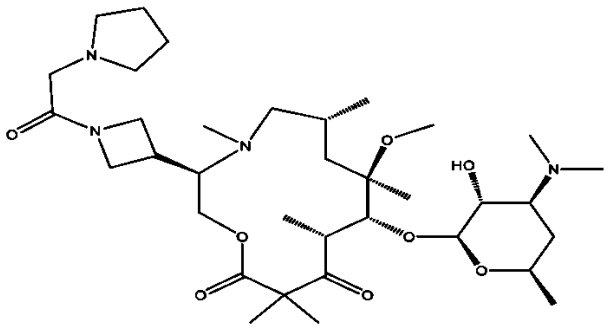
【表Ａ－２５】

化合物番号	構造
123	
124	
125	
126	
127	
128	

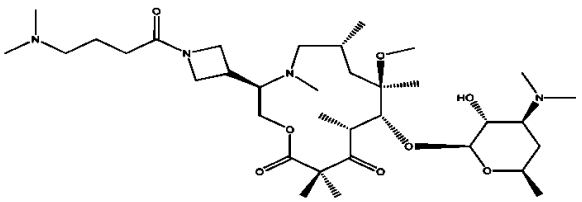
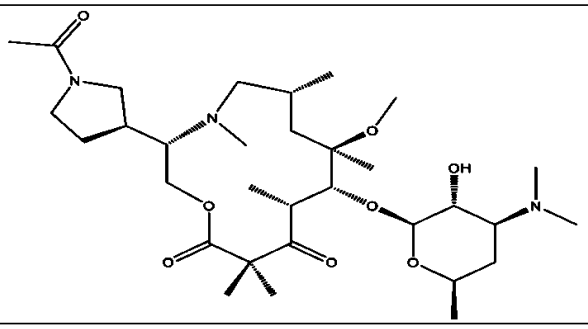
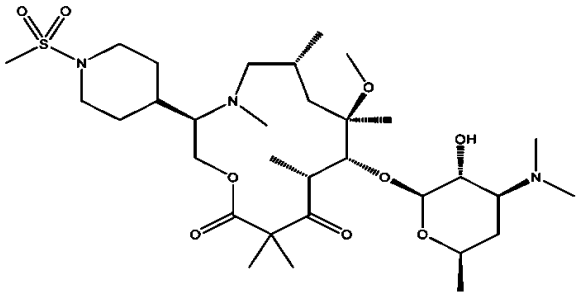
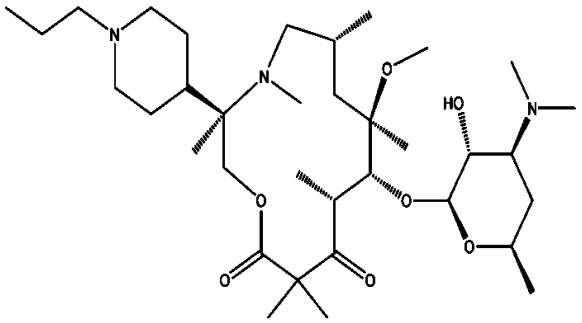
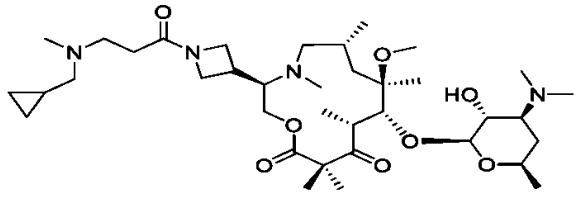
【表Ａ－２６】

化合物番号	構造
129	
130	
131	
132	
133	

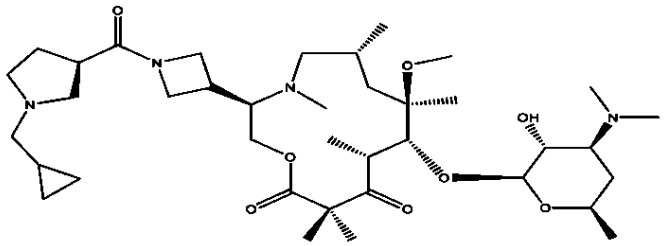
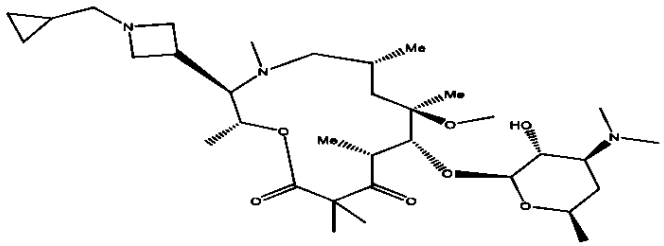
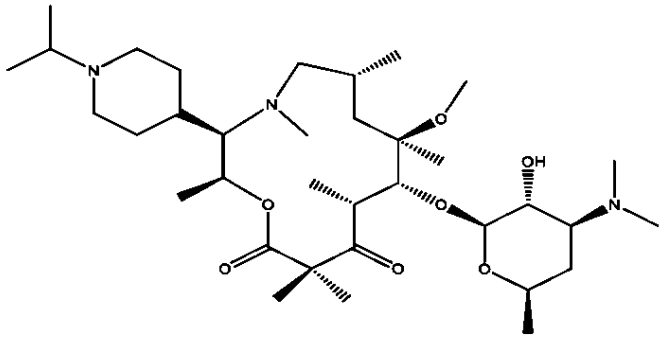
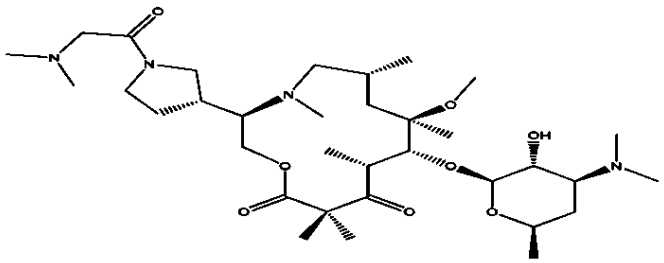
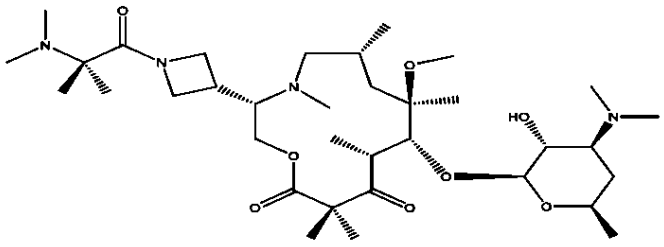
【表Ａ－２７】

化合物番号	構造
134	
135	
136	
137	
138	

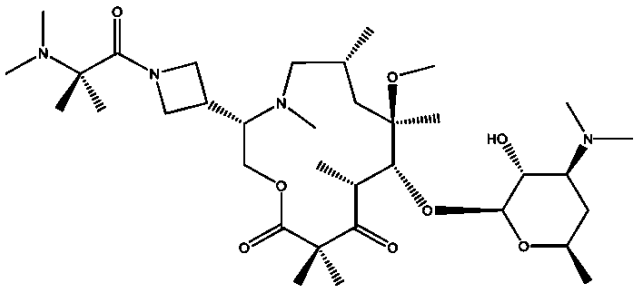
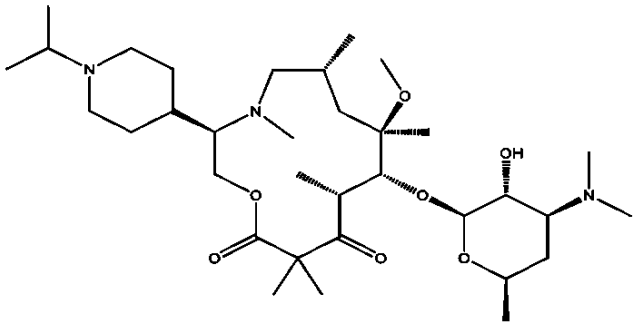
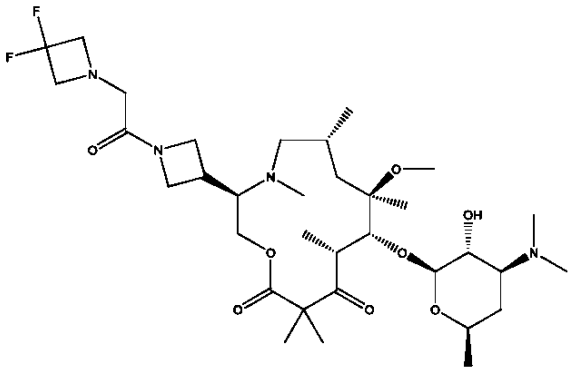
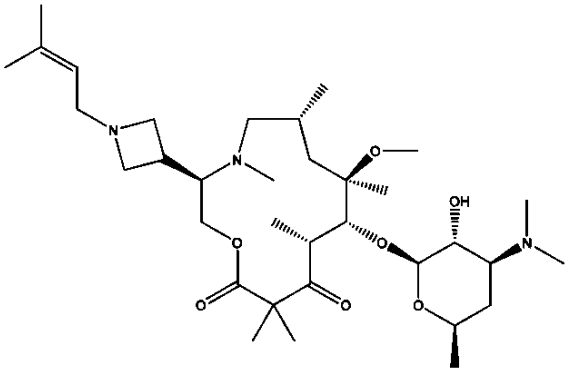
【表Ａ－２８】

化合物番号	構造
139	
140	
142	
143	
144	

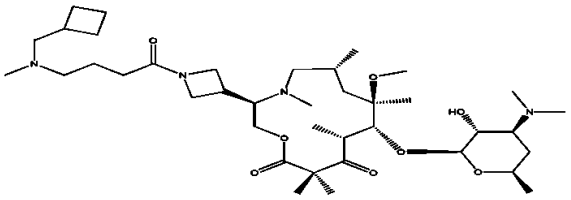
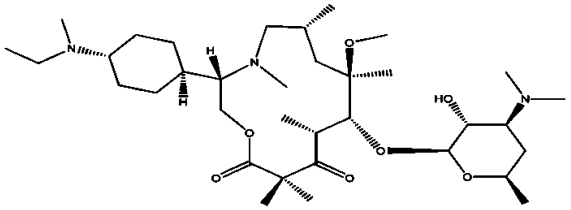
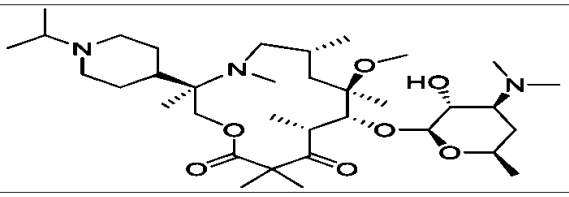
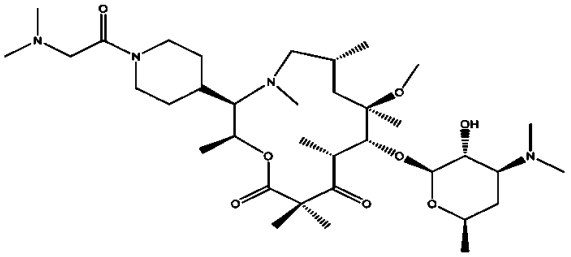
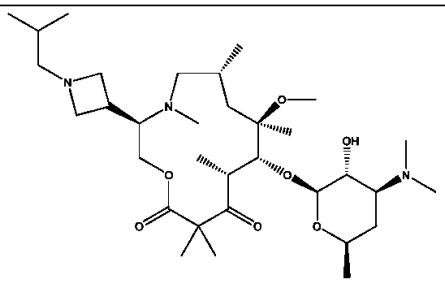
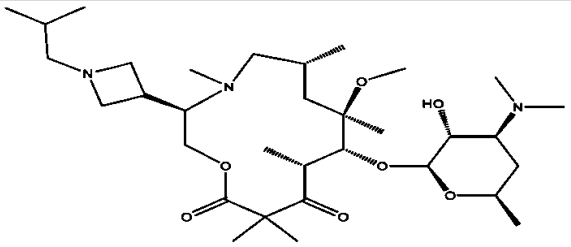
【表Ａ－２９】

化合物番号	構造
145	
146	
147	
148	
149	

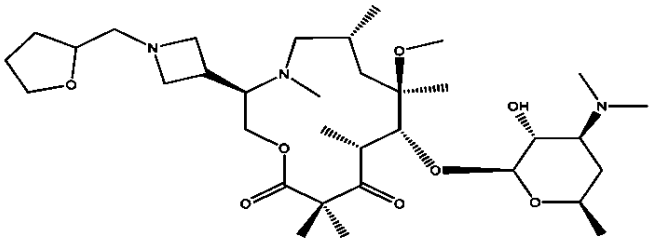
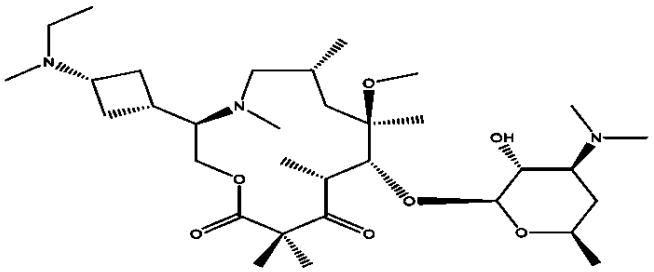
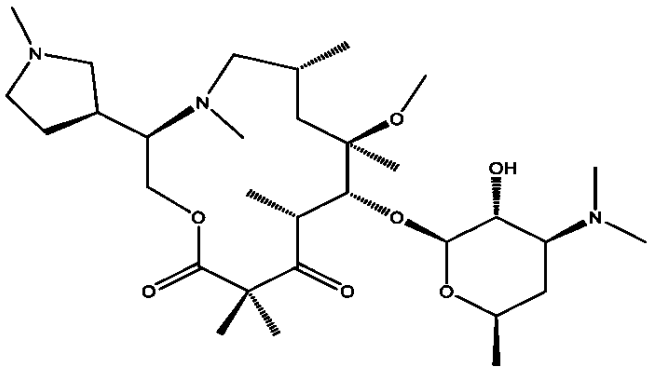
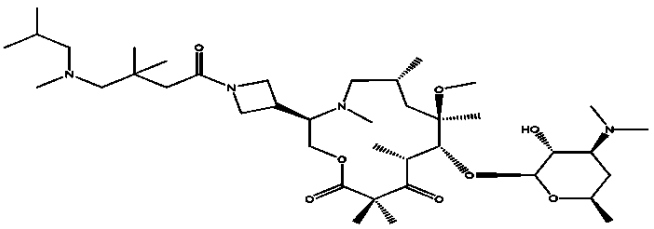
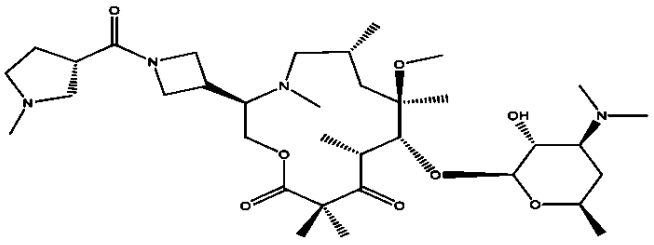
【表Ａ－３０】

化合物番号	構造
150	
151	
154	
155	

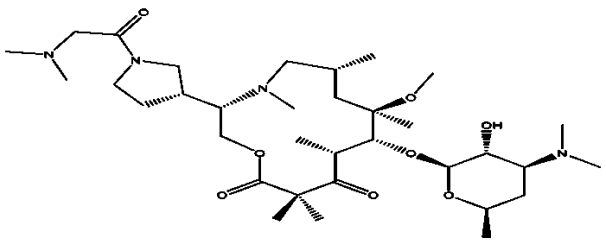
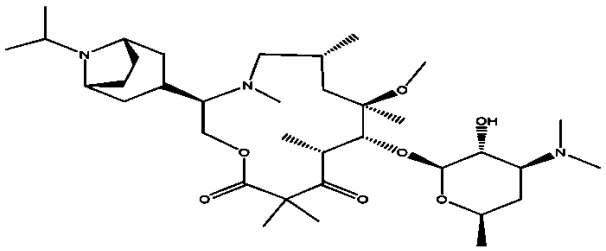
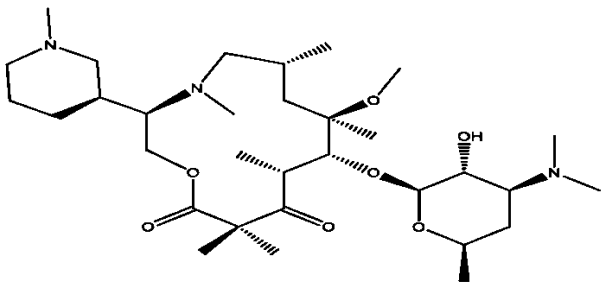
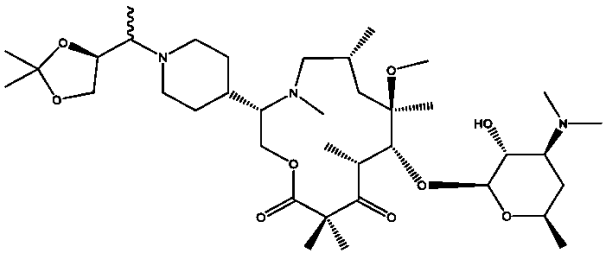
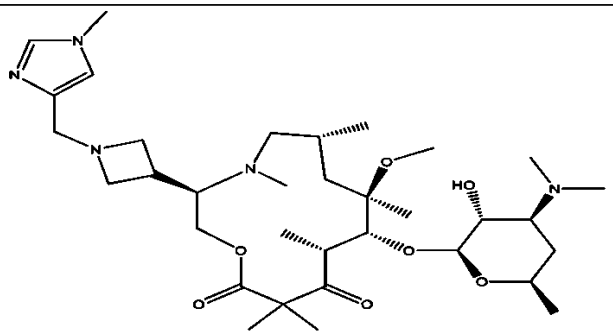
【表Ａ－３１】

化合物番号	構造
156	
157	
158	
159	
160	
161	

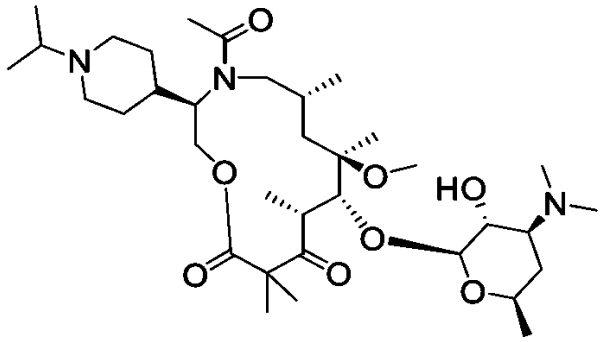
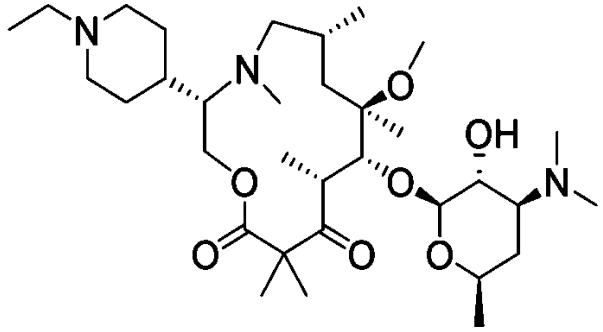
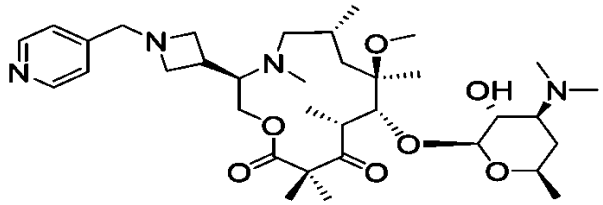
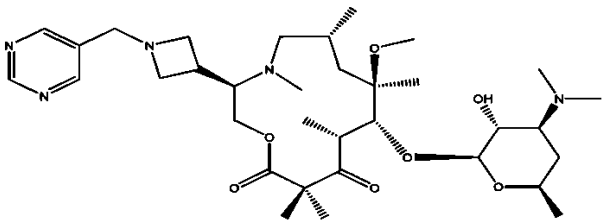
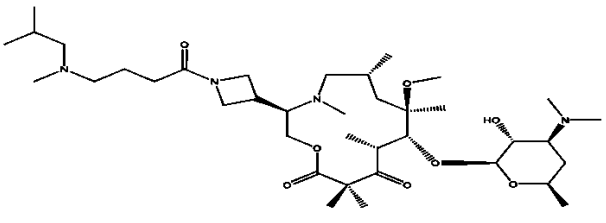
【表Ａ－３２】

化合物番号	構造
164	
165	
166	
167	
168	

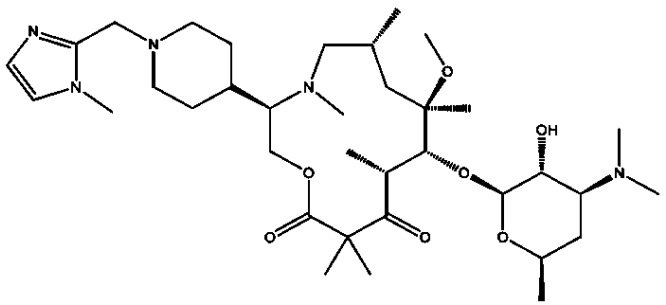
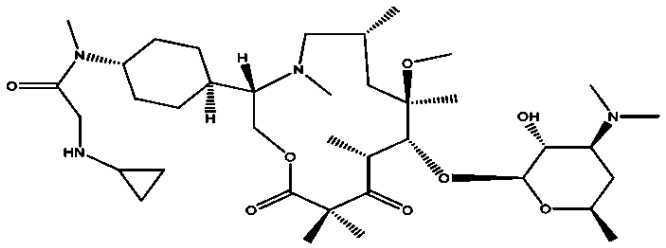
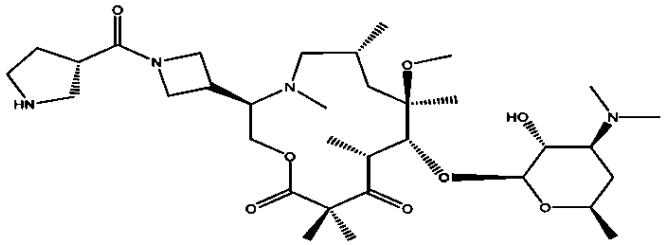
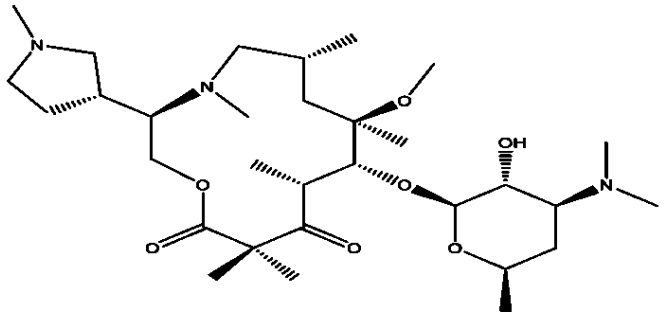
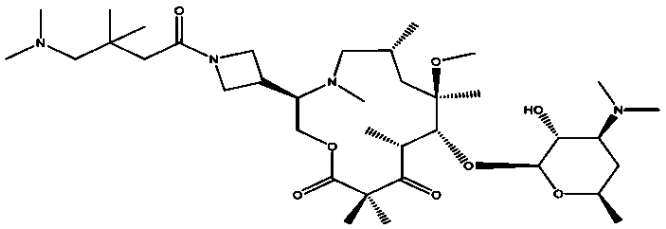
【表Ａ－３３】

化合物番号	構造
169	
170	
171	
172	
173	

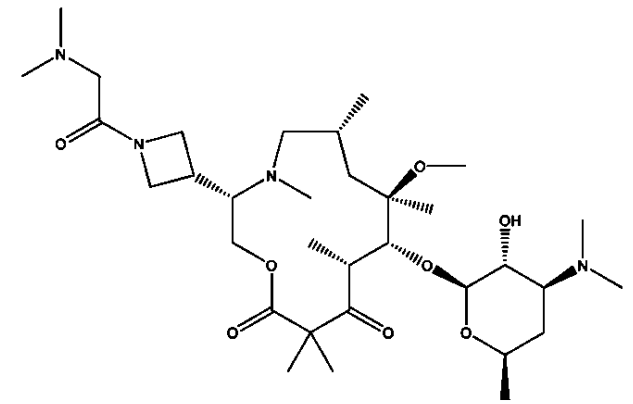
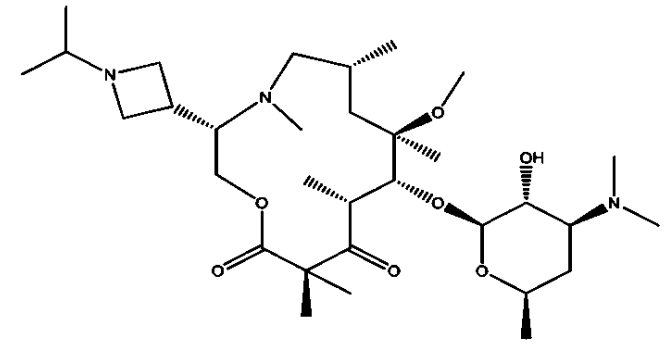
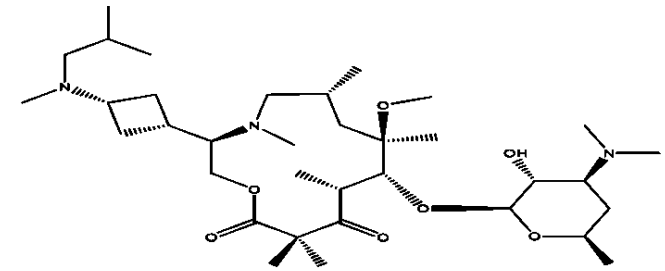
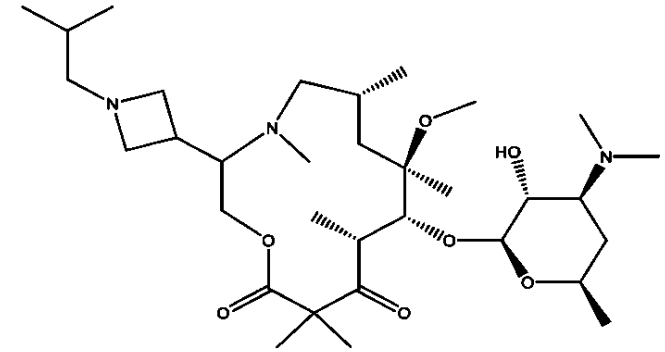
【表Ａ－３４】

化合物番号	構造
174	
175	
176	
177	
178	

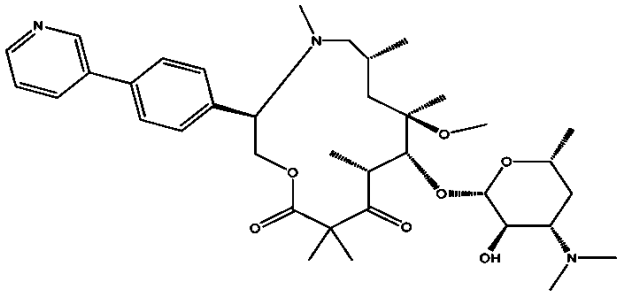
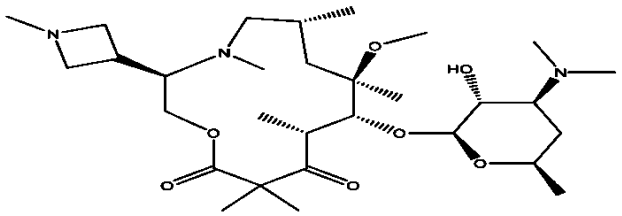
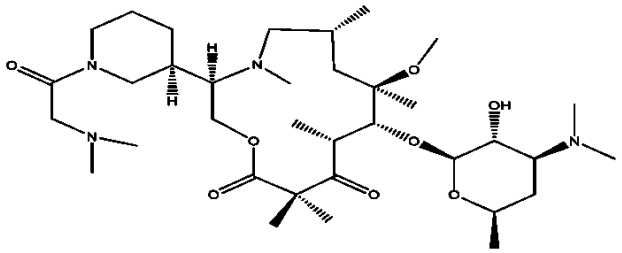
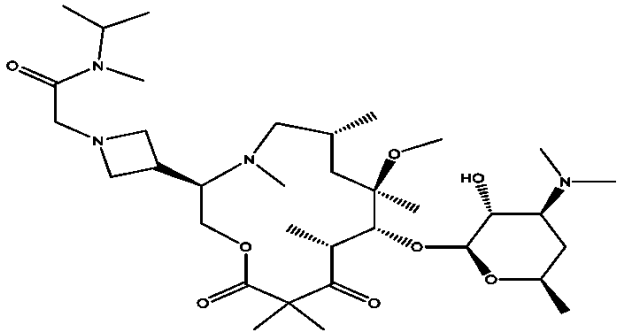
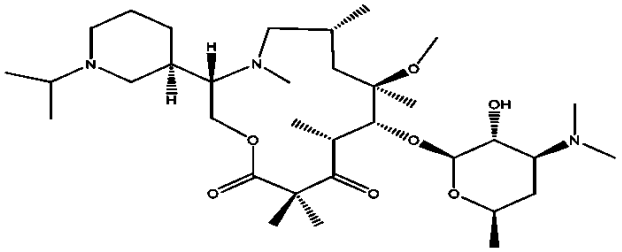
【表Ａ－３５】

化合物番号	構造
179	
180	
181	
182	
183	

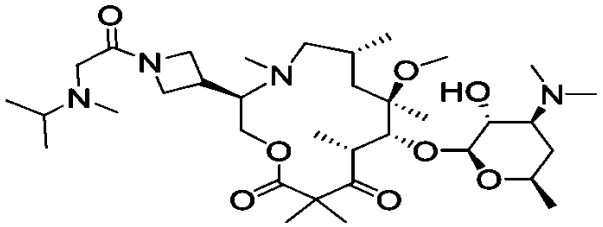
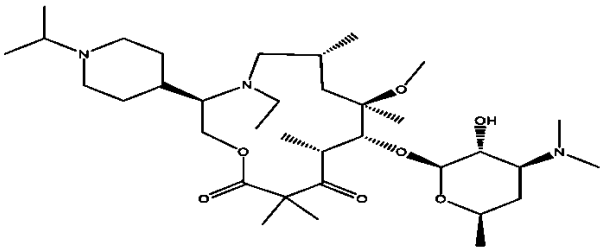
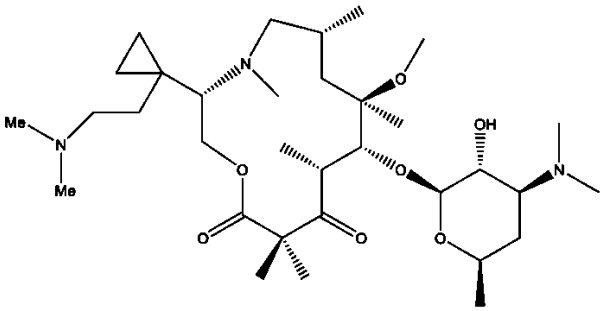
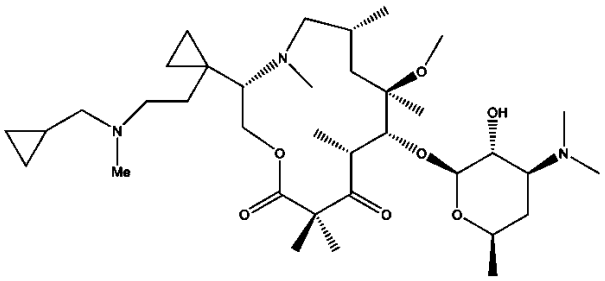
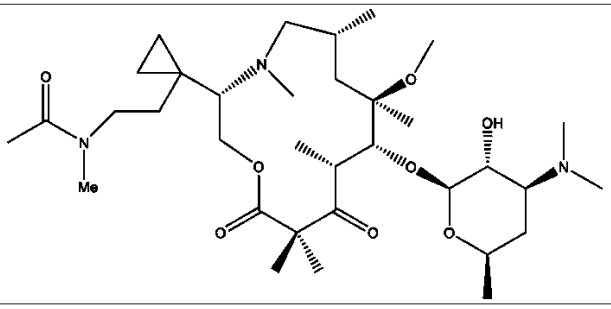
【表Ａ－３６】

化合物番号	構造
184	
185	
186	
187	

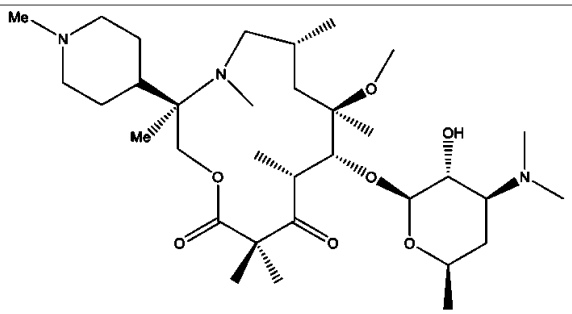
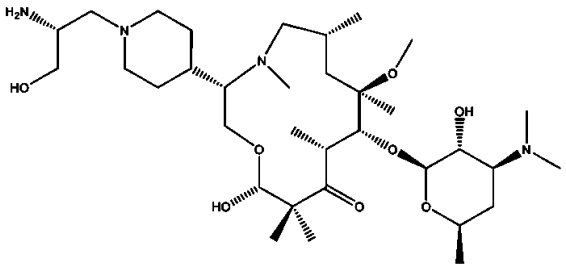
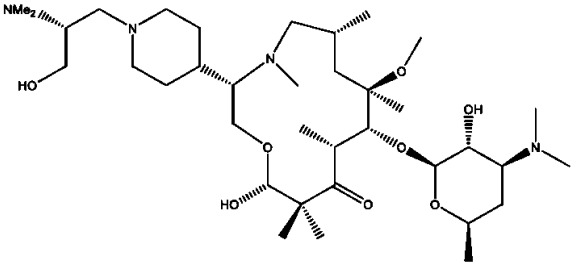
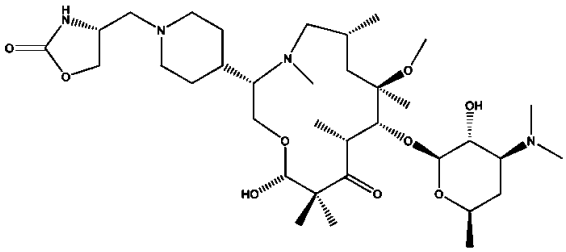
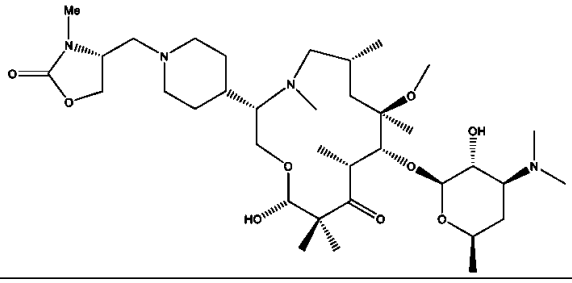
【表Ａ－３７】

化合物番号	構造
188	
189	
190	
191	
192	

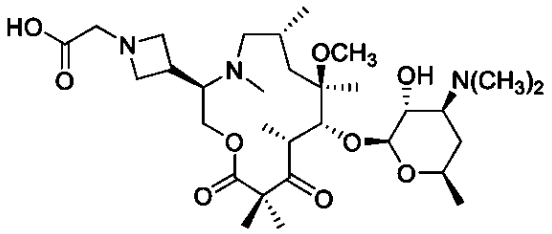
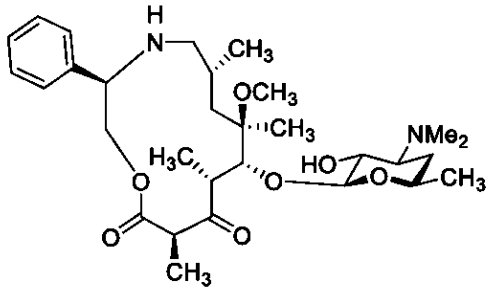
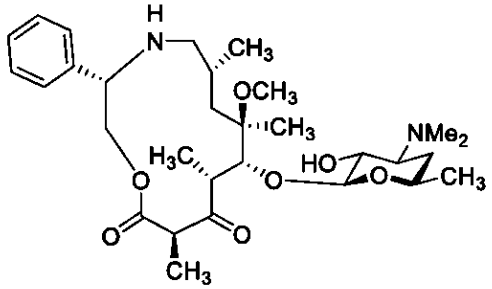
【表Ａ－３８】

化合物番号	構造
193	
194	
195	
196	
197	

【表Ａ－３９】

化合物番号	構造
198	
199	
200	
201	
202	

【表Ａ－４０】

化合物番号	構造
203	
204	
205	

【０１６５】
別段の明記がない限り、本明細書に記載のいずれの式も、それらの式の塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、及び同位体標識誘導体を包含ことも意図する。ある特定の実施形態において、提供される化合物は、本明細書に記載のいずれかの式の塩である。特定の実施形態において、提供される化合物は、本明細書に記載のいずれかの式の薬学的に許容される塩である。ある特定の実施形態において、提供される化合物は、本明細書に記載のいずれかの式の溶媒和物である。ある特定の実施形態において、提供される化合物は、本明細書に記載のいずれかの式の水和物である。ある特定の実施形態において、提供される化合物は、本明細書に記載のいずれかの式の多形である。ある特定の実施形態において、提供される化合物は、本明細書に記載のいずれかの式の共結晶である。ある特定の実施形態において、提供される化合物は、本明細書に記載のいずれかの式の互変異性体である。ある特定の実施形態において、提供される化合物は、本明細書に記載のいずれかの式の立体異性体である。ある特定の実施形態において、提供される化合物は、本明細書に記載のいずれかの式の同位体標識された形態の化合物である。例えば、重水素もしくは三重水素による水素の置換、１８Ｆによる１９Ｆの置換、または１３Ｃもしくは１４Ｃによる１２Ｃの置換以外は本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。ある特定の実施形態において、提供される化合物は、本明細書に記載のいずれかの式または化合物の重水素化形態である。

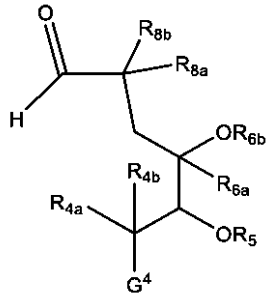
【０１６６】
さらなる式
本明細書では、本明細書に記載のマクロライドの製造中に製造されてもよい、ある特定の中間体が提供される。かかる中間体としては、カップリング前のマクロライドの東半分、

及び大環状ラクトン化前の未環化前駆体が挙げられる。

【０１６７】

一態様において、本開示は、式（Ｍ）：

【化１７３】



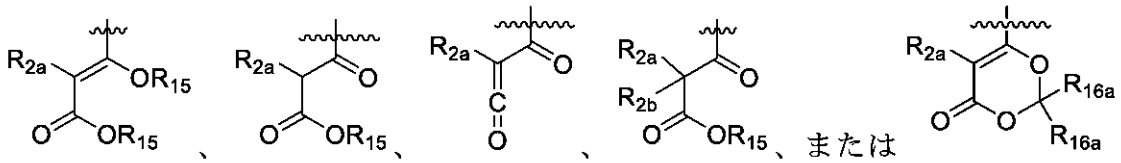
（Ｍ）

（式中、

Ｒ３、Ｒ４ａ、Ｒ４ｂ、Ｒ５、Ｒ６ａ、Ｒ６ｂ、Ｒ８ａ、及びＲ８ｂは本明細書で定義されるとおりであり、

Ｇ４は式：

【化１７４】



であり、

それぞれの場合のＲ１５は独立に、シリル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、任意選択で置換されたアルキニル、任意選択で置換されたカルボシクリル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、もしくは任意選択で置換されたヘテロアリールであるか、または

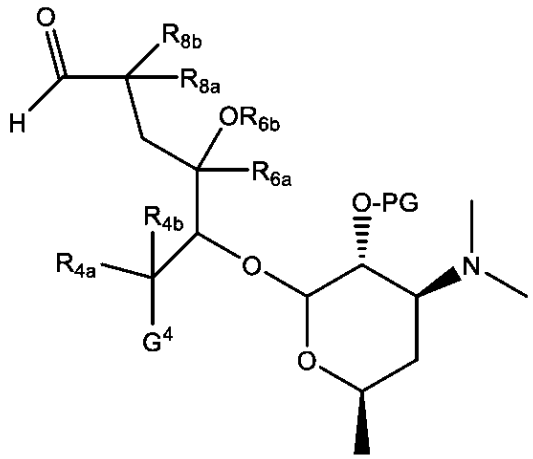
２つのＲ１５基が結合して、任意選択で置換されたヘテロシクリルもしくはヘテロアリール環を形成し、

それぞれの場合のＲ１６は独立に、水素、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、任意選択で置換されたアルキニル、任意選択で置換されたカルボシクリル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールである）のマクロライド東半分中間体、またはその塩を提供する。

【０１６８】

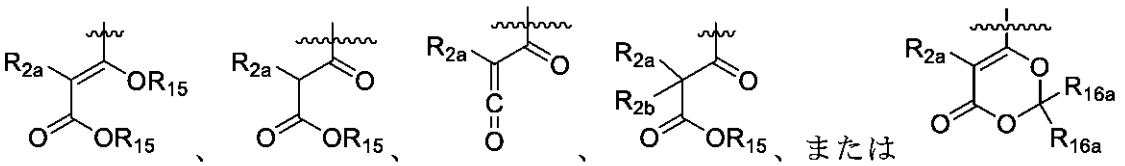
別の態様において、本開示は、式（Ｎ）：

【化１７５】



（Ｎ）

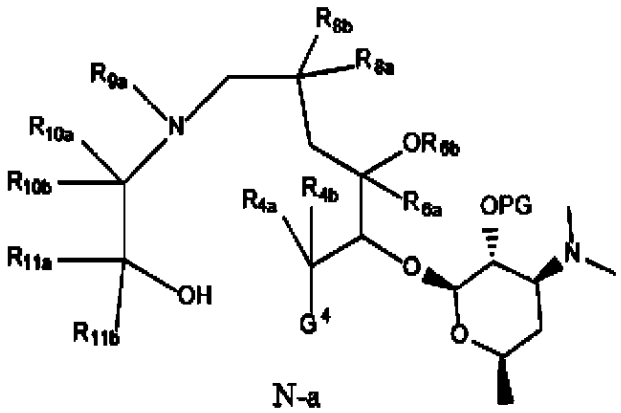
（式中、
ＰＧは保護基であり、
Ｒ４ａ、Ｒ４ｂ、Ｒ５、Ｒ６ａ、Ｒ６ｂ、Ｒ８ａ、及びＲ８ｂは本明細書で定義されたとおりであり、
Ｇ４は式：
【化１７６】



であり、
それぞれの場合のＲ１５は独立に、シリル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、任意選択で置換されたアルキニル、任意選択で置換されたカルボシクリル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、もしくは任意選択で置換されたヘテロアリールであるか、または
２つのＲ１５基が結合して、任意選択で置換されたヘテロシクリルもしくはヘテロアリール環を形成し、
それぞれの場合のＲ１６ａは独立に、水素、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、任意選択で置換されたアルキニル、任意選択で置換されたカルボシクリル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールである）の未環化マクロライド中間体、またはその塩を提供する。

【０１６９】
いくつかの実施形態において、－ＯＰＧは－ＯＢｚである。
【０１７０】
ある特定の実施形態において、式（Ｎ）の化合物は式（Ｎ－ａ）：

【化１７７】



N-a

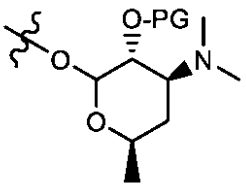
（式中、可変要素は本明細書で定義されたとおりである）の化合物、またはその塩である。

【０１７１】

カップリング及び大環状ラクトン化による製造

ある特定の実施形態において、本開示のマクロライドは、スキーム１に示すように、式（Ｎ－２）（式中、Ｒ$_S$は糖残基

【化１７８】



（式中、ＰＧは保護基であり、「

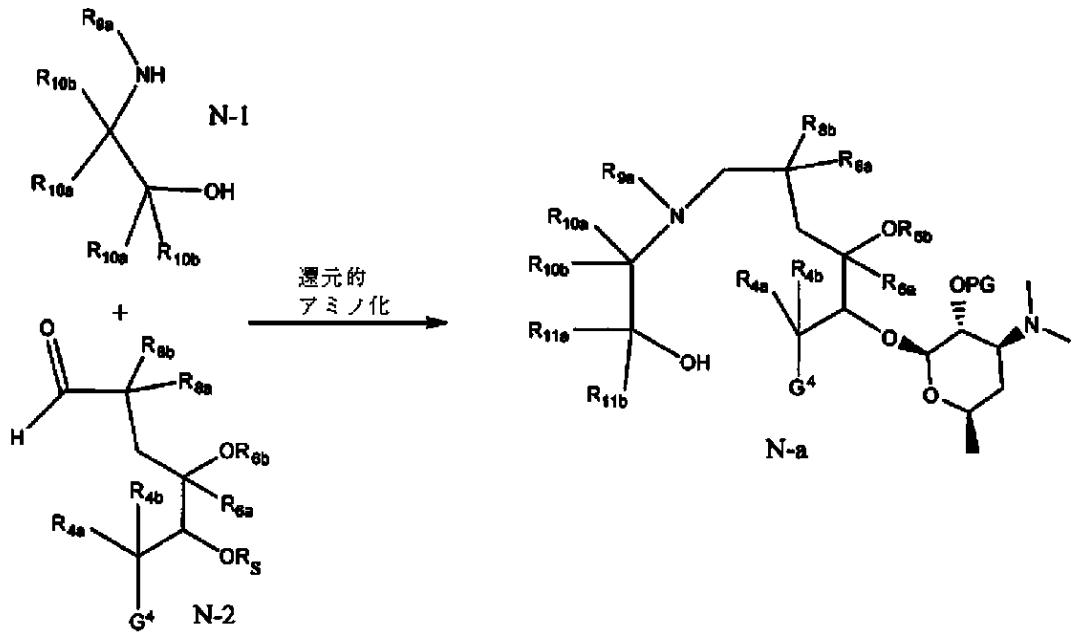
【化１７９】

〰

」は結合点を示す）である）の化合物（東半分）と、式（Ｎ－１）の化合物（西半分）とをカップリングして、式（Ｎ－ａ）の未環化マクロライド前駆体を与えることによって製造される。

スキーム１

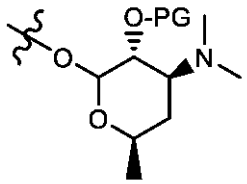
【化１８０】



【０１７２】

スキーム２に示すように、式（Ｎ－ａ）は環化されて、糖残基

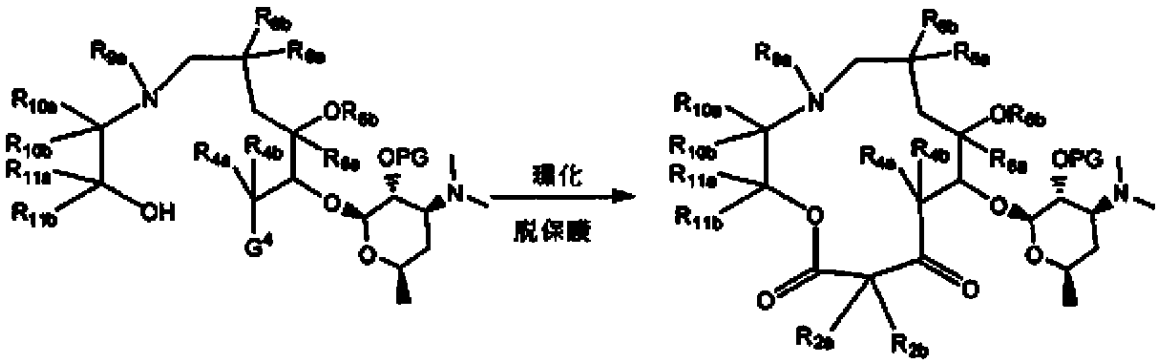
【化１８１】



の脱保護後に、式（Ｉ）のマクロライドを与える。

スキーム２

【化１８２】



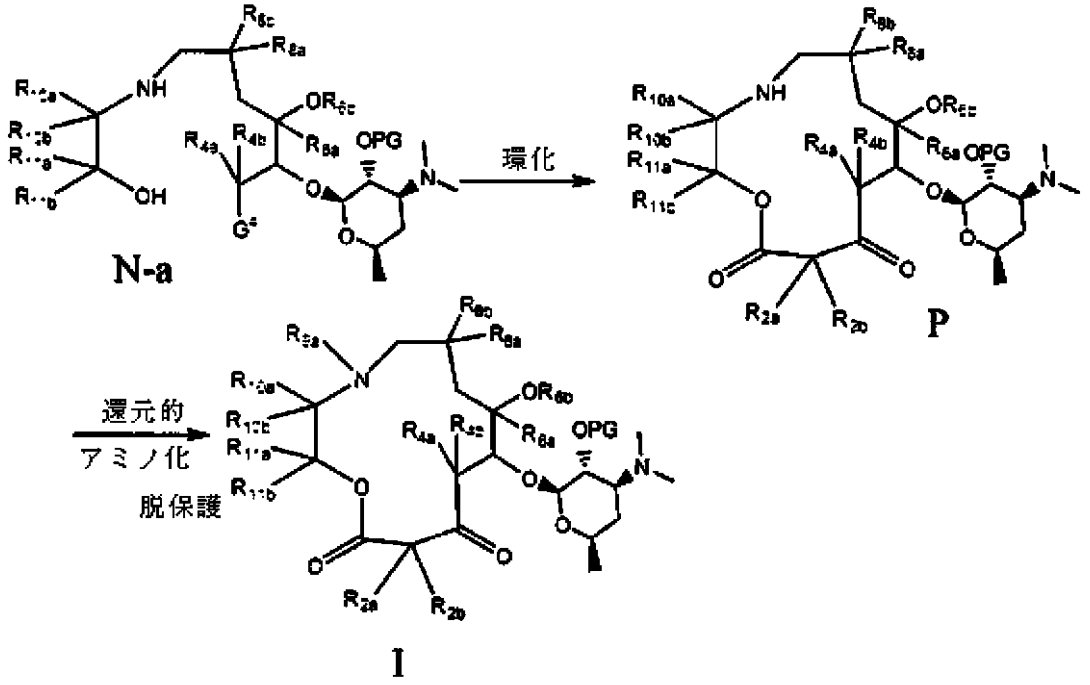
Ｎ－ａ　　Ｉ

【０１７３】

あるいは、スキーム３に示すように、式（Ｎ－ａ）のマクロライド前駆体が環化されて、式（Ｐ）のマクロライド（すなわち、Ｒ９ａが水素である式（Ｉ）の化合物）を与え、これが還元的アミノ化されて、式（Ｉ）の化合物を与えることができる。

スキーム３

【化１８３】

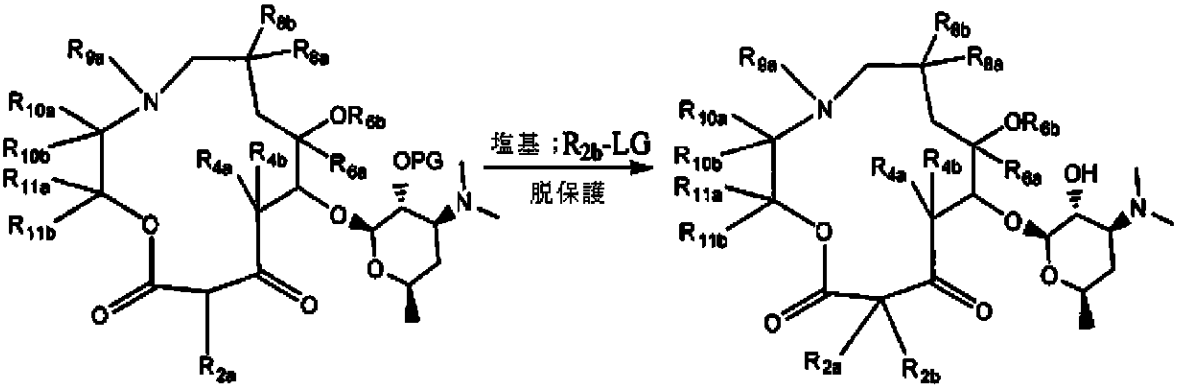


【０１７４】

スキーム４に示すように、上記のようにして与えられる、調製された式（Ａ）の化合物を塩基及び適宜の親電子基（例えば、ハロゲン化剤またはＲ２－ＬＧ（式中、ＬＧは脱離基である））によって処理することにより、後段でＲ２ｂ基を導入することができる。式（Ａ）の化合物は、Ｒ２ａまたは Ｒ２ｂの一方を水素とすること以外はスキーム２及び３に示す式（Ｉ）の化合物と同様の方法で調製することができる。

スキーム４

【化１８４】



【０１７５】

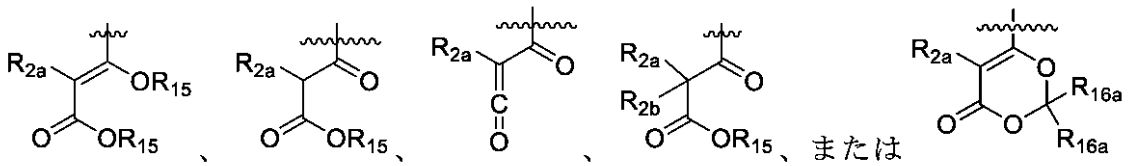
全ての中間体に関して、可変要素は、式（Ｉ）の化合物に関して本明細書で定義されたとおりである。

【０１７６】

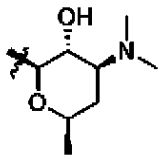
中間体及び前駆体に関して示される他の可変要素は、以下のように定義される。すなわち、

Ｒ２ａは、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、任意選択で置換されたアルキニル、任意選択で置換されたアカルボシクリル、または任意選択で置換されたアルヘテロシクリルであり、

ＬＧは脱離基であり、
Ｇ４は式：
【化１８５】



であり、
それぞれの場合のＲ１５は独立に、シリル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、任意選択で置換されたアルキニル、任意選択で置換されたカルボシクリル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、もしくは任意選択で置換されたヘテロアリールであるか、または
２つのＲ１５基が結合して、任意選択で置換されたヘテロシクリルもしくはヘテロアリール環を形成し、
それぞれの場合のＲ１６ａは独立に、水素、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、任意選択で置換されたアルキニル、任意選択で置換されたカルボシクリル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールである。
【０１７７】
いくつかの実施形態において、Ｒｓは糖部分
【化１８６】



である。上記糖部分は、一般的には、東半分の合成中にマクロライド骨格に結合するが、調製の他の段階で結合させることもできる。上記糖部分は、Ｃ５位のヒドロキシル基とグリコシル供与体との間の化学的または酵素的グリコシル化反応によって結合させることができる。ある特定の実施形態において、上記糖部分はチオグリコシドとしてマクロライド骨格に結合している。ある特定の実施形態において、上記糖部分の置換基は、当該マクロライドまたはマクロライド前駆体（例えば東半分）のグリコシル化後に修飾される。
【０１７８】
医薬組成物及び投与
本開示は、本明細書に記載のマクロライド、またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。
【０１７９】
薬学的に許容される賦形剤としては、所望の特定の剤形に適した、ありとあらゆる溶媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散剤、懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、防腐剤、固体結合剤、滑沢剤などが挙げられる。医薬組成物の製剤化ならびに／または製造における一般的な考慮事項は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｓｉｘｔｅｅｎｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｅ．Ｗ．Ｍａｒｔｉｎ（Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，１９８０）、及びＲｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ Ｅｄｉｔｉｏｎ （Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，２００５）を参照することができる。
【０１８０】

本明細書に記載の医薬組成物は、薬理学の分野で公知の任意の方法によって製剤化することができる。一般に、かかる製剤化方法は、本発明のマクロライドを担体及び／または１種以上の他の補助的成分と混合し、次いで、必要である及び／または所望である場合には、上記混合したものを、所望の単回投与または複数回投与単位に成形及び／または包装するステップを含む。

【０１８１】

医薬組成物は、バルクで、単回単位用量として、及び／または複数の単回単位用量として製剤化し、包装し、且つ／または販売することができる。本明細書では、「単位用量」とは、所定量の本発明のマクロライドを含む医薬組成物の個別の量である。本マクロライドの上記の量は、一般に、対象に投与される当該マクロライドの投与量、及び／または例えば、かかる投与量の半分または３分の１などの、かかる投与量の切りのよい一部分に等しい。

【０１８２】

本発明の医薬組成物中のマクロライド、薬学的に許容される賦形剤、及び／またはいずれかのさらなる成分の相対量は、治療を受ける対象のアイデンティティー、体格、及び／または状態に応じて、さらには当該組成物を投与する経路に応じて変化することとなる。例として、本組成物は、０．１％～１００％（ｗ／ｗ）のマクロライドを含んでいてもよい。

【０１８３】

提供される医薬組成物の製造に使用される薬学的に許容される賦形剤としては、不活性希釈剤、分散剤及び／または造粒剤、界面活性剤及び／または乳化剤、崩壊剤、結合剤、防腐剤、緩衝剤、滑沢剤、及び／または油が挙げられる。カカオバター及び坐剤用ワックス、着色剤、コーティング剤、甘味料、香味料、及び芳香剤などの賦形剤もまた、本組成物中に存在していてよい。

【０１８４】

経口投与用及び非経口投与用の液体剤形としては、薬学的に許容される乳化液剤、マイクロ乳化液剤、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤、及びエリキシル剤が挙げられる。上記液体剤形は、マクロライドに加えて、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤、及び乳化剤、ならびにそれらの混合物などの、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤を含んでいてもよい。上記経口用組成物は、不活性希釈剤に加えて、湿潤剤、乳化剤、及び懸濁剤、甘味料、香味料、及び芳香剤などのアジュバントを含んでいてもよい。非経口投与用のある特定の実施形態において、本発明のコンジュゲートは、可溶化剤、及び可溶化剤の混合物と混合される。

【０１８５】

注射用製剤、例えば、無菌の注射用水性または油性懸濁液剤は、適宜の分散剤または湿潤剤及び懸濁剤を使用して、公知技術に従って製剤化することができる。上記無菌注射用製剤は、非毒性の、非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射用溶液剤、懸濁液剤、または乳化液剤、例えば、１，３－ブタンジオール溶液剤などであってよい。使用することができる許容可能なビヒクル及び溶媒の中には、水、リンガー液、Ｕ．Ｓ．Ｐ．、及び等張塩化ナトリウム溶液がある。さらには、無菌の不揮発性油が、溶媒または懸濁液媒体として従来から使用されている。

【０１８６】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、及び顆粒剤挙げられる。かかる固体剤形においては、本マクロライドは、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの少なくとも１種の不活性で薬学的に許容される賦形剤または担体、ならびに／あるいは、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、及びケイ酸などの充填剤または増量剤、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、及びアラビアガムなどの結合剤、ｃ）グリセロールなどの保水剤、ｄ）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウムなど

の崩壊剤、ｅ）パラフィンなどの溶解遅延剤、ｆ）第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、ｇ）例えばセチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、ｈ）カオリン及びベントナイトクレーなどの吸着剤、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、及びそれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、上記剤形は緩衝剤を含んでいてもよい。

【０１８７】

本発明のマクロライドの局所投与及び／または経皮投与用の剤形としては、軟膏、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、粉末剤、溶液剤、噴霧剤、吸入剤、及び／または貼付剤を挙げることができる。一般に、本マクロライドは、無菌条件下で、薬学的に許容される担体及び／または任意の必要な防腐剤及び／または必要に応じて緩衝剤と混合される。

【０１８８】

本明細書で提供される医薬組成物の上記説明は、主としてヒトに対する投与に適した医薬組成物を対象としているが、当業者であれば、かかる組成物は、一般にあらゆる種類の動物に対する投与に適していることを理解するであろう。ヒトに対する投与に適した医薬組成物を様々な動物に対する投与に適した組成物にするための改変は十分に理解されており、通常の熟達した獣医薬理学者であれば、通常の実験を用いてかかる改変を設計及び／または実施することができる。

【０１８９】

本明細書で提供されるマクロライドは、一般的には、投与の容易さ及び投薬量の均一性を目的として投薬量単位で製剤化される。但し、本マクロライドの総日量は、主治医により健全な医学的判断の範囲内で決定されることとなることが理解されよう。いずれの特定の対象に対する特定の治療上有効な用量レベルも、治療を受ける疾患、障害、または疾病、ならびに当該障害の重症度；使用される特定のマクロライドの活性；使用される特定の組成物；対象の年齢、体重、全般的な健康状態、性別、及び食餌；投与の時間、投与経路、及び使用される特定のマクロライドの排泄速度；治療期間；使用される特定のマクロライドと併用されるまたは偶然重なる薬物；及び医療分野で周知の類似する要因を含む、様々な要因に依存することとなる。

【０１９０】

本明細書で提供されるマクロライド及び組成物は、経腸投与（例えば経口投与）、非経口投与、静脈内投与、筋肉内投与、動脈内投与、髄内投与、髄腔内投与、皮下投与、脳室内投与、経皮投与、皮内投与、直腸投与、膣内投与、腹腔内投与、局所投与（粉末剤、軟膏、クリーム剤、及び／または滴剤による）、粘膜投与、鼻腔投与、頬側投与、舌下投与；気管内注入、気管支注入、及び／もしくは吸入による投与；ならびに／または経口噴霧、鼻腔噴霧、及び／もしくはエアロゾルとしての投与を含む任意の経路によって投与することができる。一般に、最も適切な投与経路は、当該薬剤の性質、治療レジメン、及び／または当該対象の状態を含む様々な要因に依存することとなる。経口投与は好ましい投与様式である。但し、ある特定の実施形態において、当該の対象が経口投与に耐える状態にない場合があり、したがって、静脈内投与、筋肉内投与、及び／または直腸投与も、経口投与に代わる好ましい投与様式である。

【０１９１】

有効量は、単回用量（例えば、単回経口用量）または複数回用量（例えば、複数回経口用料）に含まれていてもよい。ある特定の実施形態において、複数回用量が対象に投与されるか、または組織もしくは細胞に適用される場合、当該の複数回用量の任意の２回の用量が、異なるかまたは実質的に同一の量の本明細書に記載の化合物を含む。ある特定の実施形態において、複数回用量が対象に投与されるか、または組織もしくは細胞に適用される場合、上記複数回用量を対象に投与する、または上記複数回用量を組織もしくは細胞に適用する頻度は、１日３回、１日２回、１日１回、１日おきに１回、３日毎に１回、毎週１回、２週間毎に１回、３週間毎に１回、または４週間毎に１回である。ある特定の実施形

態において、本明細書に記載の用量（例えば、単回用量、または複数回用量の任意の用量）は独立に、０．１μｇ～１μｇ、０．００１ｍｇ～０．０１ｍｇ、０．０１ｍｇ～０．１ｍｇ、０．１ｍｇ～１ｍｇ、１ｍｇ～３ｍｇ、３ｍｇ～１０ｍｇ、１０ｍｇ～３０ｍｇ、３０ｍｇ～１００ｍｇ、１００ｍｇ～３００ｍｇ、３００ｍｇ～１，０００ｍｇ、または１ｇ～１０ｇ（両端の値を含む）の本明細書に記載の化合物を含む。

【０１９２】

本明細書に記載のマクロライドまたは組成物は、１種以上のさらなる治療上活性な薬剤との併用で投与されてもよいことも理解されよう。本マクロライドまたは組成物は、１種以上のさらなる治療上活性な薬剤と同時に、その前に、またはその後に投与されてもよい。一般に、各薬剤は、その薬剤に対して決定された用量及び／またはタイムスケジュールで投与されることとなる。この併用で利用される上記さらなる治療上活性な薬剤は、単一の組成物中で一緒に投与されるか、または異なる組成物で別個に投与されてもよいことがさらに理解されよう。レジメンで使用される特定の組み合わせは、本発明のマクロライドの上記さらなる治療上活性な薬剤との適合性及び／または達成されるべき所望の治療効果を考慮に入れることになる。一般に、併用で利用されるさらなる治療上活性な薬剤は、それらが個別に利用される際のレベルを超えないレベルで利用されることが想定される。ある特定の実施形態において、併用で利用されるレベルは、個別に利用されるレベルよりも低くなる。

【０１９３】

例示的なさらなる治療上活性な薬剤としては、抗生物質、抗ウイルス剤、麻酔薬、抗凝固剤、酵素阻害剤、ステロイド剤、ステロイド性または非ステロイド性抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、免疫抑制剤、抗原、ワクチン、抗体、充血除去剤、鎮静剤、オピオイド、鎮痛剤（ｐａｉｎ－ｒｅｌｉｅｖｉｎｇ ａｇｅｎｔｓ）、鎮痛剤（ａｎａｌｇｅｓｉｃｓ）、抗炎症剤、ホルモン、及びプロスタグランジンが挙げられるが、これらに限定はされない。治療上活性な薬剤としては、薬物化合物などの有機小分子（例えば、連邦規則（ＣＦＲ）で提供される米国食品医薬品局によって認可された化合物）、ペプチド、タンパク質、炭水化物、単糖、オリゴ糖、多糖、核タンパク質、ムコタンパク質、リポタンパク質、合成ポリペプチドまたは合成タンパク質、タンパク質に結合した小分子、糖タンパク質、ステロイド、核酸、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、脂質、ホルモン、ビタミン、及び細胞が挙げられる。

【０１９４】

ある特定の実施形態において、上記さらなる治療上活性な薬剤は抗生物質である。例示的な抗生物質としては、ペニシリン（例えば、ペニシリン、アモキシシリン）、セファロスポリン（例えば、セファレキシン）、マクロライド（例えば、エリスロマイシン、クラリトルマイシン、アジスロマイシン、トロレアンドマイシン）、フルオロキノロン（例えば、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、オフロキサシン）、スルホンアミド（例えば、コトリモキサゾール、トリメトプリム）、テトラサイクリン（例えば、テトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、デメクロサイクリン、メタサイクリン、サンサイクリン、ドキシクリン、オーレオマイシン、テラマイシン、ミノサイクリン、６－デオキシテトラサイクリン、リメサイクリン、メクロサイクリン、メタサイクリン、ロリテトラサイクリン、及びグリシルサイクリン抗生物質（例えばチゲサイクリン））、アミノグリコシド（例えば、ゲンタマイシン、トブラマイシン、パロモマイシン）、アミノシクリトール（例えばスペクチノマイシン）、クロラムフェニコール、スパルソマイシン、ならびにキヌプリスチン／ダルホプリシン（Ｓｙｎｄｅｒｃｉｄ（商標））が挙げられるが、これらに限定はされない。

【０１９５】

キット（例えば医薬品パック）も本発明に包含される。提供されるキットは、本発明の医薬組成物またはマクロライド及び容器（例えば、バイアル、アンプル、ビン、注射器、及び／もしくはディスペンサーパッケージ、または他の適宜の容器）を備えていてもよい。ある特定の実施形態において、提供されるキットは、任意選択で、本発明の医薬組成物も

しくはマクロライドの希釈または懸濁のための医薬賦形剤が入った第２の容器をさらに備えていてもよい。ある特定の実施形態において、上記容器及び第２の容器中で提供される本発明の医薬組成物またはマクロライドは、混合されて１つの単位剤形を形成する。

【０１９６】

治療方法及び使用

本開示は、感染症、例えば、真菌感染症、細菌感染症、ウイルス感染症、または寄生虫感染症の治療に、及び炎症性疾病の治療に本発明のマクロライドを使用することを企図する。ケトライドは、抗菌活性ならびに抗寄生虫活性を示すことが知られている。例えば、Ｃｌａｒｋ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ（２０００）１０：８１５－８１９（抗菌活性）；及びＬｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ． Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ．（２０１１）５４：２７９２－２８０４（抗菌活性及び抗寄生虫活性）を参照されたい。ケトライドは抗炎症作用を示すことも知られている。例えば、Ａｍｓｄｅｎ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂｉａｌ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ（２００５）５５：１０－２１（慢性肺炎症症候群）を参照されたい。

【０１９７】

したがって、本明細書に概括的に記載されるように、有効量の、本開示のマクロライド、またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、感染症の治療方法が提供される。かかる方法は、インビボ（すなわち、対象に対する投与による）またはインビトロで（例えば、病原体、組織、または細胞培養物との接触にて）実施することができる。本明細書では、治療は、治療的処置及び予防的処置を包含する。

【０１９８】

ある特定の実施形態において、上記有効量は治療有効量である。例えば、ある特定の実施形態において、本方法は対象における感染症の進行を遅延させる。ある特定の実施形態において、本方法は感染症に罹患している対象の状態を改善する。ある特定の実施形態において、上記対象は感染症であることが疑われているかまたは確定されている。

【０１９９】

ある特定の実施形態において、上記有効量は予防有効量である。例えば、ある特定の実施形態において、本方法は感染症を予防するまたは感染症の可能性を低減し、例えば、ある特定の実施形態において、本方法は、本発明のマクロライドを、それを必要とする対象に、感染症を予防するまたは感染症の可能性を低減するのに十分な量で投与することを含む。ある特定の実施形態において、上記対象は感染症の危険性がある（例えば、感染症であることが疑われているかもしくは確定されている、または病原体に曝露されたかもしくは曝露されたと考えられている別の対象に曝露された）。

【０２００】

別の態様において、細胞培養物において、有効量の本発明のマクロライドを病原体（例えば、細菌、ウイルス、真菌、または寄生虫）と接触させることを含む、インビトロでの病原体増殖の阻害方法が提供される。

【０２０１】

本明細書では、「感染症」及び「微生物感染症」は同義で使用され、真菌、細菌、ウイルス、または寄生虫などの病原体による感染症を指す。ある特定の実施形態において、上記感染症は、他の治療薬に耐性のある病原体に起因する。ある特定の実施形態において、上記感染症は、多剤耐性（ｍｕｌｔｉ－ｄｒｕｇ ｔｏｌｅｒａｎｔ）すなわち多剤耐性（ｍｕｌｔｉ－ｄｒｕｇ ｒｅｓｉｓｔａｎｔ）である病原体に起因し、例えば、上記感染症は、他の治療薬の存在下または他の治療薬の結果として増殖も死滅もしない病原体に起因する。

【０２０２】

ある特定の実施形態において、上記感染症は細菌感染症である。例えば、ある特定の実施形態において、有効量の本発明のマクロライド、またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、細菌感染症の治療方法が提供される。

【０２０３】
ある特定の実施形態において、本マクロライドの特定の分離菌に関する平均発育阻止濃度（ＭＩＣ）は、５０μｇ／ｍＬ未満、２５μｇ／ｍＬ未満、２０μｇ／ｍＬ未満、１０μｇ／ｍＬ未満、５μｇ／ｍＬ未満、または１μｇ／ｍＬ未満である。
【０２０４】
ある特定の実施形態において、上記分離菌は、アジスロマイシン、クリンダマイシン、テリスロマイシン、エリスロマイシン、スピラマイシンなどの公知の市販マクロライドに対して感受性である（例えば応答する）かまたは耐性である。ある特定の実施形態において、上記分離菌は、公知のマクロライドに対して耐性である。例えば、ある特定の実施形態において、上記細菌はエリスロマイシン耐性（ＥＲ）である。ある特定の他の実施形態において、上記細菌はアジスロマイシン耐性（ＡＲ）である。
【０２０５】
ある特定の実施形態において、上記細菌感染症は他の抗生（例えば非マクロライド）治療薬に対して耐性である。例えば、ある特定の実施形態において、上記病原体はバンコマイシン耐性（ＶＲ）である。ある特定の実施形態において、上記病原体はメチシリン耐性（ＭＲ）であり、例えば、ある特定の実施形態において、上記細菌感染症はメチシリン耐性Ｓ．　ａｕｒｅｕｓ感染症（ＭＲＳＡ感染症）である。ある特定の実施形態において、上記病原体はキノロン耐性（ＱＲ）である。ある特定の実施形態において、上記病原体はフルオロキノロン耐性（ＦＲ）である。
【０２０６】
ある特定の実施形態において、上記分離菌は排出（例えば、ｍｅｆ、ｍｓｒ）遺伝子型を有する。ある特定の実施形態において、上記細菌はメチラーゼ（例えば、ｅｒｍ）遺伝子型を有する。ある特定の実施形態において、上記分離菌は構成的遺伝子型を有する。ある特定の実施形態において、上記分離菌は誘導性遺伝子型を有する。
【０２０７】
例示的な細菌感染症としては、グラム陽性菌（例えば、Ａｃｔｉｎｏｂａｃｔｅｒｉａ門、Ｆｉｒｍｉｃｕｔｅｓ門、もしくはＴｅｎｅｒｉｃｕｔｅｓ門のグラム陽性菌）；グラム陰性菌（例えば、Ａｑｕｉｆｉｃａｅ門、Ｄｅｉｎｏｃｏｃｃｕｓ－Ｔｈｅｒｍｕｓ門、Ｆｉｂｒｏｂａｃｔｅｒｅｓ／Ｃｈｌｏｒｏｂｉ／Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｔｅｓ（ＦＣＢ）門、Ｆｕｓｏｂａｃｔｅｒｉａ門、Ｇｅｍｍａｔｉｍｏｎａｄｅｓｔ門、Ｎｔｒｏｓｐｉｒａｅ門、Ｐｌａｎｃｔｏｍｙｃｅｔｅｓ／Ｖｅｒｒｕｃｏｍｉｃｒｏｂｉａ／Ｃｈｌａｍｙｄｉａｅ（ＰＶＣ）門、Ｐｒｏｔｅｏｂａｃｔｅｒｉａ門、Ｓｐｉｒｏｃｈａｅｔｅｓ門、もしくはＳｙｎｅｒｇｉｓｔｅｔｅｓ門のグラム陰性菌）；または他の細菌（例えば、Ａｃｉｄｏｂａｃｔｅｒｉａ門、Ｃｈｌｒｏｆｌｅｘｉ門、Ｃｈｒｙｓｔｉｏｇｅｎｅｔｅｓ門、Ｃｙａｎｏｂａｃｔｅｒｉａ門、Ｄｅｆｅｒｒｕｂａｃｔｅｒｅｓ門、Ｄｉｃｔｙｏｇｌｏｍｉ門、Ｔｈｅｒｍｏｄｅｓｕｌｆｏｂａｃｔｅｒｉａ門、もしくはＴｈｅｒｍｏｔｏｇａｅ門の細菌）による感染症が挙げられるが、これらに限定はされない。
【０２０８】
ある特定の実施形態において、上記細菌感染症はグラム陽性菌による感染症である。
【０２０９】
ある特定の実施形態において、上記グラム陽性菌はＦｉｒｍｉｃｕｔｅｓ門の細菌である。
【０２１０】
ある特定の実施形態において、上記細菌はＦｉｒｍｉｃｕｔｅｓ門及びＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ属のメンバーである、すなわち、上記細菌感染症はＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ感染症である。例示的なＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｉとしては、Ｅ．ａｖｉｕｍ、Ｅ．ｄｕｒａｎｓ、Ｅ．ｆａｅｃａｌｉｓ、Ｅ．ｆａｅｃｉｕｍ、Ｅ．ｇａｌｌｉｎａｒｕｍ、Ｅ．ｓｏｌｉｔａｒｉｕｓ、Ｅ．ｃａｓｓｅｌｉｆｌａｖｕｓ、及びＥ．ｒａｆｆｉｎｏｓｕｓが挙げられるが、これらに限定はされない。

【０２１１】
ある特定の実施形態において、上記細菌はＦｉｒｍｉｃｕｔｅｓ門及びＳｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ属のメンバーである、すなわち、上記細菌感染症はＳｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ感染症である。例示的なＳｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｉ菌としては、Ｓ．ａｒｌｅｔｔａｅ、Ｓ．ａｕｒｅｕｓ、Ｓ．ａｕｒｉｃｕｌａｒｉｓ、Ｓ．ｃａｐｉｔｉｓ、Ｓ．ｃａｐｒａｅ、Ｓ．ｃａｒｎｏｕｓ、Ｓ．ｃｈｒｏｍｏｇｅｎｅｓ、Ｓ．ｃｏｈｉｉ、Ｓ．ｃｏｎｄｉｍｅｎｔｉ、Ｓ．ｃｒｏｃｅｏｌｙｔｉｃｕｓ、Ｓ．ｄｅｌｐｈｉｎｉ、Ｓ．ｄｅｖｒｉｅｓｅｉ、Ｓ．ｅｐｉｄｅｒｍｉｓ、Ｓ．ｅｑｕｏｒｕｍ、Ｓ．ｆｅｌｉｓ、Ｓ．ｆｌｕｒｏｅｔｔｉｉ、Ｓ．ｇａｌｌｉｎａｒｕｍ、Ｓ．ｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓ、Ｓ．ｈｏｍｉｎｉｓ、Ｓ．ｈｙｉｃｕｓ、Ｓ．ｉｎｔｅｒｍｅｄｉｕｓ、Ｓ．ｋｌｏｏｓｉｉ、Ｓ．ｌｅｅｉ、Ｓ．ｌｅｎｕｓ、Ｓ．ｌｕｇｄｕｎｅｓｉｓ、Ｓ．ｌｕｔｒａｅ、Ｓ．ｌｙｔｉｃａｎｓ、Ｓ．ｍａｓｓｉｌｉｅｎｓｉｓ、Ｓ．ｍｉｃｒｏｔｉ、Ｓ．ｍｕｓｃａｅ、Ｓ．ｎｅｐａｌｅｎｓｉｓ、Ｓ．ｐａｓｔｅｕｒｉ、Ｓ．ｐｅｎｔｔｅｎｋｏｆｅｒｉ、Ｓ．ｐｉｓｃｉｆｅｒｍｅｎｔａｎｓ、Ｓ．ｐｓｕｅｄｏｉｎｔｅｒｍｅｄｉｕｓ、Ｓ．ｐｓｕｄｏｌｕｇｄｅｎｓｉｓ、Ｓ．ｐｕｌｖｅｒｅｒｉ、Ｓ．ｒｏｓｔｒｉ、Ｓ．ｓａｃｃｈａｒｏｌｙｔｉｃｕｓ、Ｓ．ｓａｐｒｏｐｈｙｔｉｃｕｓ、Ｓ．ｓｃｈｌｅｉｆｅｒｉ、Ｓ．ｓｃｉｕｒｉ、Ｓ．ｓｉｍｉａｅ、Ｓ．ｓｉｍｕｌａｎｓ、Ｓ．ｓｔｅｐａｎｏｖｉｃｉｉ、Ｓ．ｓｕｃｃｉｎｕｓ、Ｓ．ｖｉｔｕｌｉｎｕｓ、Ｓ．ｗａｒｎｅｒｉ、及びＳ．ｘｙｌｏｓｕｓが挙げられるが、これらに限定はされない。ある特定の実施形態において、上記Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ感染症はＳ．ａｕｒｅｕｓ感染症である。ある特定の実施形態において、上記Ｓ．ａｕｒｅｕｓは排出（例えば、ｍｅｆ、ｍｓｒ）遺伝子型を有する。ある特定の実施形態において、上記Ｓ．ａｕｒｅｕｓはメチラーゼ（例えばｅｒｍ）遺伝子型を有する。
【０２１２】
ある特定の実施形態において、上記細菌はＦｉｒｍｉｃｕｔｅｓ門及びＢａｃｉｌｌｕｓ属のメンバーである、すなわち、上記細菌感染症はＢａｃｉｌｌｕｓ感染症である。例示的なＢａｃｉｌｌｕｓ菌としては、Ｂ．ａｌｃａｌｏｐｈｉｌｕｓ、Ｂ．ａｌｖｅｉ、Ｂ．ａｍｉｎｏｖｏｒａｎｓ、Ｂ．ａｍｙｌｏｌｉｑｕｅｆａｃｉｅｎｓ、Ｂ．ａｎｅｕｒｉｎｏｌｙｔｉｃｕｓ、Ｂ．ａｎｔｈｒａｃｉｓ、Ｂ．ａｑｕａｅｍａｒｉｓ、Ｂ．ａｔｒｏｐｈａｅｕｓ、Ｂ．ｂｏｒｏｎｉｐｈｉｌｕｓ、Ｂ．ｂｒｅｖｉｓ、Ｂ．ｃａｌｄｏｌｙｔｉｃｕｓ、Ｂ．ｃｅｎｔｒｏｓｐｏｒｕｓ、Ｂ．ｃｅｒｅｕｓ、Ｂ．ｃｉｒｃｕｌａｎｓ、Ｂ．ｃｏａｇｕｌａｎｓ、Ｂ．ｆｉｒｍｕｓ、Ｂ．ｆｌａｖｏｔｈｅｒｍｕｓ、Ｂ．ｆｕｓｉｆｏｒｍｉｓ、Ｂ．ｇｌｏｂｉｇｉｉ、Ｂ．ｉｎｆｅｒｎｕｓ、Ｂ．ｌａｒｖａｅ、Ｂ．ｌａｔｅｒｏｓｐｏｒｕｓ、Ｂ．ｌｅｎｔｕｓ、Ｂ．ｌｉｃｈｅｎｉｆｏｒｍｉｓ、Ｂ．ｍｅｇａｔｅｒｉｕｍ、Ｂ．ｍｅｓｅｎｔｅｒｉｃｕｓ、Ｂ．ｍｕｃｉｌａｇｉｎｏｓｕｓ、Ｂ．ｍｙｃｏｉｄｅｓ、Ｂ．ｎａｔｔｏ、Ｂ．ｐａｎｔｏｔｈｅｎｔｉｃｕｓ、Ｂ．ｐｏｌｙｍｙｘａ、Ｂ．ｐｓｅｕｄｏａｎｔｈｒａｃｉｓ、Ｂ．ｐｕｍｉｌｕｓ、Ｂ．ｓｃｈｌｅｇｅｌｉｉ、Ｂ．ｓｐｈａｅｒｉｃｕｓ、Ｂ．ｓｐｏｒｏｔｈｅｒｍｏｄｕｒａｎｓ、Ｂ．ｓｔｅａｒｏｔｈｅｒｍｏｐｈｉｌｕｓ、Ｂ．ｓｕｂｔｉｌｉｓ、Ｂ．ｔｈｅｒｍｏｇｌｕｃｏｓｉｄａｓｉｕｓ、Ｂ．ｔｈｕｒｉｎｇｉｅｎｓｉｓ、Ｂ．ｖｕｌｇａｔｉｓ、及びＢ．ｗｅｉｈｅｎｓｔｅｐｈａｎｅｎｓｉｓが挙げられるが、これらに限定はされない。ある特定の実施形態において、上記Ｂａｃｉｌｌｕｓ感染症はＢ．ｓｕｂｔｉｌｉｓ感染症である。ある特定の実施形態において、上記Ｂ．ｓｕｂｔｉｌｉｓは排出（例えば、ｍｅｆ、ｍｓｒ）遺伝子型を有する。ある特定の実施形態において、上記Ｂ．ｓｕｂｔｉｌｉｓはメチラーゼ（例えばｅｒｍ）遺伝子型を有する。
【０２１３】
ある特定の実施形態において、上記細菌はＦｉｒｍｉｃｕｔｅｓ門及びＳｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ属のメンバーである、すなわち、上記細菌感染症はＳｔｒｅｐｏｃｏｃｃｕｓ感染症である。例示的なＳｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ菌としては、Ｓ．ａｇａｌａｃｔｉａｅ、Ｓ．ａｎｇｉｎｏｓｕｓ、Ｓ．ｂｏｖｉｓ、Ｓ．ｃａｎｉｓ、Ｓ．ｃｏｎｓｔｅｌ

latus、S.dysgalactiae、S.equinus、S.iniae、S.intermedius、S.mitis、S.mutans、S.oralis、S.parasanguinis、S.peroris、S.pneumoniae、S.pyogenes、S.ratti、S.salivarius、S.thermophilus、S.sanguinis、S.sobrinus、S.suis、S.uberis、S.vestibularis、S.viridans、及びS.zooepidemicusが挙げられるが、これらに限定はされない。ある特定の実施形態において、上記Streptococcus感染症はS.pyogenes感染症である。ある特定の実施形態において、上記Streptococcus感染症はS.pneumoniae感染症である。ある特定の実施形態において、上記S.pneumoniaeは排出（例えば、mef、msr）遺伝子型を有する。ある特定の実施形態において、上記S.pneumoniaeはメチラーゼ（例えばerm）遺伝子型を有する。

【０２１４】

ある特定の実施形態において、上記細菌はActinobacteria門及びMycobacterium属のメンバーである、すなわち、上記細菌感染症はMycobacterium感染症である。例示的なMycobacteriaceae菌としては、M.tuberculosis、M.avium、M.gordonae、M.kansasi、M.nonchromogenicum、M.terrae、M.ulcerans、M.simiae、M.leprae、M.abscessus、M.chelonae、M.fortuitum、M.mucogenicum、M.parafortuitum、及びM.vaccaeが挙げられるが、これらに限定はされない。

【０２１５】

ある特定の実施形態において、上記細菌感染症はグラム陰性菌による感染症である。

【０２１６】

ある特定の実施形態において、上記グラム陰性菌はProteobacteria門及びEscherichia属の細菌である、すなわち、上記細菌感染症はEscherichia感染症である。例示的なEscherichia菌としては、E.albertii、E.blattae、E.coli、E.fergusonii、E.hermannii、及びE.vulnerisが挙げられるが、これらに限定はされない。ある特定の実施形態において、上記Escherichia感染症はE.coli感染症である。

【０２１７】

ある特定の実施形態において、上記グラム陰性菌はProteobacteria門及びHaemophilus属の細菌である、すなわち、上記細菌感染症はHaemophilus感染症である。例示的なHaemophilus菌としては、H.aegyptius、H.aphrophilus、H.avium、H.ducreyi、H.felis、H.haemolyticus、H.influenzae、H.parainfluenzae、H.paracuniculus、H.parahaemolyticus、H.pittmaniae、Haemophilus segnis、及びH.somnusが挙げられるが、これらに限定はされない。ある特定の実施形態において、上記Haemophilus感染症はH.influenzae感染症である。

【０２１８】

ある特定の実施形態において、上記グラム陰性菌はProteobacteria門及びAcinetobacter属の細菌である、すなわち、上記細菌感染症はAcinetobacter感染症である。例示的なAcinetobacter菌としては、A.baumanii、A.haemolyticus、及びA.lwoffiiが挙げられるが、これらに限定はされない。ある特定の実施形態において、上記Acinetobacter感染症はA.baumanii感染症である。

【０２１９】

ある特定の実施形態において、上記グラム陰性菌はProteobacteria門及びKlebsiella属の細菌である、すなわち、上記細菌感染症はKlebsiell

ａ感染症である。例示的なＫｌｅｂｓｉｅｌｌａ菌としては、Ｋ．ｇｒａｎｕｌｏｍａｔｉｓ、Ｋ．ｏｘｙｔｏｃａ、Ｋ．ｍｉｃｈｉｇａｎｅｎｓｉｓ、Ｋ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ｋ．ｑｕａｓｉｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、及びＫ．ｖａｒｉｉｃｏｌａが挙げられるが、これらに限定はされない。ある特定の実施形態において、上記Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ感染症はＫ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ　ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ感染症である。

【０２２０】

ある特定の実施形態において、上記グラム陰性菌は、Ｐｒｏｔｅｏｂａｃｔｅｒｉａ門及びＰｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ属の細菌である、すなわち、上記細菌感染症は、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ感染症である。例示的なＰｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ細菌としては、Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ、Ｐ．ｏｒｙｚｉｈａｂｉｔａｎｓ、Ｐ．ｐｌｅｃｏｇｌｉｓｓｉｃｉｄａ、Ｐ．ｓｙｒｉｎｇａｅ、Ｐ．ｐｕｔｉｄａ、及びＰ．ｆｌｕｏｒｏｓｃｅｎｓが挙げられるが、これらに限定はされない。ある特定の実施形態において、上記Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ感染症はＰ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ感染症である。

【０２２１】

ある特定の実施形態において、細菌は非定型細菌である、すなわち、グラム陽性でもグラム陰性でもない。

【０２２２】

ある特定の実施形態において、上記感染症は寄生虫感染を伴う感染症である。したがって、ある特定の実施形態において、有効量の本発明のマクロライド、またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、寄生虫感染症の治療方法が提供される。

【０２２３】

ある特定の実施形態において、本マクロライドは、特定の寄生虫に関して、５０ｕＭ未満、２５ｕＭ未満、２０ｕＭ未満、１０ｕＭ未満、５ｕＭ未満、または１ｕＭ未満のＩＣ５０（ｕＭ）を有する。

【０２２４】

例示的な寄生虫としては、Ｔｒｙｐａｎｏｓｏｍａ　ｓｐｐ．（例えば、Ｔｒｙｐａｎｏｓｏｍａ　ｃｒｕｚｉ、Ｔｒｙｐａｎｓｏｓｏｍａ　ｂｒｕｃｅｉ）、Ｌｅｉｓｈｍａｎｉａ　ｓｐｐ．、Ｇｉａｒｄｉａ　ｓｐｐ．、Ｔｒｉｃｈｏｍｏｎａｓ　ｓｐｐ．、Ｅｎｔａｍｏｅｂａ　ｓｐｐ．、Ｎａｅｇｌｅｒｉａ　ｓｐｐ．、Ａｃａｎｔｈａｍｏｅｂａ　ｓｐｐ．、Ｓｃｈｉｓｔｏｓｏｍａ　ｓｐｐ．、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ　ｓｐｐ．（例えばＰ．ｆｌａｃｉｐａｒｕｍ）、Ｃｒｙｔｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ　ｓｐｐ．、Ｉｓｏｓｐｏｒａ　ｓｐｐ．、Ｂａｌａｎｔｉｄｉｕｍ　ｓｐｐ．、Ｌｏａ　Ｌｏａ、Ａｓｃａｒｉｓ　ｌｕｍｂｒｉｃｏｉｄｅｓ、Ｄｉｒｏｆｉｌａｒｉａ　ｉｍｍｉｔｉｓ、及びＴｏｘｏｐｌａｓｍａ　ｓｓｐ．（例えばＴ．ｇｏｎｄｉｉ）が挙げられるが、これらに限定はされない。

【０２２５】

本明細書に概括的に記載されるように、有効量の、本開示のマクロライドまたはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む炎症性疾病の治療方法が提供される。かかる方法は、インビボ（すなわち、対象に対する投与による）またはインビトロで（例えば、病原体、組織、または細胞培養物との接触にて）実施することができる。本明細書では、治療は、治療的処置及び予防的処置を包含する。

【０２２６】

ある特定の実施形態において、上記有効量は治療有効量である。例えば、ある特定の実施形態において、本方法は対象における炎症性疾病の進行を遅延させる。ある特定の実施形態において、本方法は炎症性疾病に罹患している対象の状態を改善する。ある特定の実施形態において、上記対象は炎症性疾病であることが疑われているかまたは確定されている。

【０２２７】

ある特定の実施形態において、上記有効量は予防有効量である。例えば、ある特定の実施

形態において、本方法は炎症性疾病を予防するかまたは炎症性疾病の可能性を低減し、例えば、ある特定の実施形態において、本方法は、本発明のマクロライドを、それを必要とする対象に、炎症性疾病を予防するまたは炎症性疾病の可能性を低減するのに十分な量で投与することを含む。ある特定の実施形態において、上記対象は炎症性疾病の危険性がある。

【０２２８】

別の態様において、有効量の本発明のマクロライドを炎症性細胞培養物と接触させることを含む、インビトロでの炎症性疾病の治療方法が提供される。

【０２２９】

「炎症性疾病」という用語は、痛みの兆候（侵害性物質の生成及び神経の刺激に由来する疼痛）、熱（ｈｅａｔ）（血管拡張に由来する熱（ｃａｌｏｒ））、発赤（血管拡張及び血流の増加に由来する紅潮）、腫大（体液の過剰な流入もしくは流出の制限に由来する腫張）、及び／または機能低下（ｌｏｓｓ　ｏｆ　ｆｕｎｃｉｏｎ）（部分的もしくは完全であってもよく、一過性もしくは永続的であってもよい機能喪失（ｆｕｎｃｔｉｏ　ｌａｅｓａ））を特徴とする疾患、障害、あるいは疾病を指す。炎症は多くの形態を呈し、急性、接着性、萎縮性、カタル性、慢性、硬変性、びまん性、播種性、滲出性、線維性、線維化性、限局性、肉芽腫性、増殖性（ｈｙｐｅｒｐｌａｓｔｉｃ）、肥大性、間質性、転移性、壊死性、閉塞性、実質性、増殖性（ｐｌａｓｔｉｃ）、増殖性（ｐｒｏｄｕｃｔｉｖｅ）、増殖性（ｐｒｏｌｉｆｅｒｏｕｓ）、偽膜性、化膿性（ｐｕｒｕｌｅｎｔ）、硬化性、漿液性（ｓｅｒｏｐｌａｓｔｉｃ）、漿液性（ｓｅｒｏｕｓ）、単純、特異的、亜急性、化膿性（ｓｕｐｐｕｒａｔｉｖｅ）、毒性、外傷性、及び／または潰瘍性炎症が挙げられるが、これらに限定はされない。

【０２３０】

例示的な炎症状態としては、慢性肺炎症症候群（例えば、びまん性汎細気管支炎、嚢胞性線維症、喘息、気管支拡張症、及び慢性閉塞性肺疾患）が挙げられるが、これらに限定はされない。

【０２３１】

ある特定の実施形態において、上記炎症性疾病は急性炎症性疾病（例えば感染に起因する炎症）である。ある特定の実施形態において、上記炎症性疾病は慢性炎症性疾病である。ある特定の実施形態において、上記炎症性疾病はがんに関連する炎症である。

【０２３２】

用語の定義

化学用語

特定の官能基及び化学用語の定義を以下により詳細に記載する。化学元素は、元素の周期表、ＣＡＳ版、Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　ａｎｄ　Ｐｈｙｓｉｃｓ，７５ｔｈ　Ｅｄ．，見返しに準拠して特定され、特定の官能基は一般的に、上記Ｈａｎｄｂｏｏｋに記載されるように定義される。さらに、有機化学の一般的な原理、ならびに特定の機能部分及び反応性は、Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｔｈｏｍａｓ　Ｓｏｒｒｅｌｌ，　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ，１９９９、Ｓｍｉｔｈ　ａｎｄ　Ｍａｒｃｈ　Ｍａｒｃｈ’ｓ　Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，５ｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，２００１、Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ＶＣＨ　Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，１９８９、及びＣａｒｒｕｔｈｅｒｓ，Ｓｏｍｅ　Ｍｏｄｅｒｎ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｐｒｅｓｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，１９８７に記載される。

【０２３３】

本明細書に記載の化合物は、１つ以上の不斉中心を含んでいてもよく、したがって、様々な立体異性体、例えば、鏡像異性体及び／またはジアステレオマーで存在していてもよい

。例えば、本明細書に記載の化合物は、個々の鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは幾何異性体の形態であってもよく、またはラセミ混合物及び１種以上の立体異性体が濃縮された混合物を含む立体異性体の混合物の形態であってもよい。異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）ならびにキラル塩の形成及び結晶化を含む、当業者に公知の方法によって混合物から単離することができ、または好ましい異性体を不斉合成によって調製することができる。例えば、Ｊａｃｑｕｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ，Ｒａｃｅｍａｔｅｓ ａｎｄ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ（Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８１）、Ｗｉｌｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ３３：２７２５（１９７７）、Ｅｌｉｅｌ，Ｅ．Ｌ．Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ（ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，ＮＹ，１９６２）、及びＷｉｌｅｎ，Ｓ．Ｈ．Ｔａｂｌｅｓ ｏｆ Ｒｅｓｏｌｖｉｎｇ Ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｏｐｔｉｃａｌ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ ｐ．２６８（Ｅ．Ｌ．Ｅｌｉｅｌ，Ｅｄ．，Ｕｎｉｖ．ｏｆ Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ，ＩＮ １９７２）を参照されたい。本発明はさらに、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体としての、あるいは、種々の異性体の混合物としての化合物を包含する。

【０２３４】

式においては、

【化１８７】

は、これに直接結合する部分の立体化学が指定されていない単結合であり、

【化１８８】

は存在しないかまたは単結合であり、

【化１８９】

または

は、単結合または二重結合である。ある可変要素が複数の可能な置換基によって包括的に定義される場合、個々のラジカルは、結合手を付してまたは付さずに定義することができる。例えば、Ｒｚｚが水素であってもよい場合、Ｒｚｚの定義においてこれを「－Ｈ」または「Ｈ」示すことができる。

【０２３５】

別段の明示がない限り、本明細書に示される構造は、１つ以上の同位体濃縮された原子の有無のみが異なる化合物を包含することも意図する。例えば、重水素もしくは三重水素による水素の置換、１８Ｆによる１９Ｆの置換、または１３Ｃもしくは１４Ｃによる１２Ｃの置換以外は本構造を有する化合物は本開示の範囲内である。かかる化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツールまたはプローブとして有用である。

【０２３６】

値の範囲が挙げられている場合、それは当該範囲内のそれぞれの値及び下位の範囲を包含することを意図する。例えば、「Ｃ１～１０アルキル」は、Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４、Ｃ５、Ｃ６、Ｃ１～６、Ｃ１～５、Ｃ１～４、Ｃ１～３、Ｃ１～２、Ｃ２～６、Ｃ２～５、Ｃ２～４、Ｃ２～３、Ｃ３～６、Ｃ３～５、Ｃ３～４、Ｃ４～６、Ｃ４～５、及びＣ５～６アルキルを包含することを意図する。上記範囲は、例えば、Ｃ１～１０またはＣ１～Ｃ１０のように記述することもできる。

【０２３７】

「脂肪族」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、及び炭素環式基を指す。同様に、「ヘテロ脂肪族」という用語は、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、及びヘテロ環式基を指す。

【０２３８】
「アルキル」という用語は、１～１０個の炭素原子を有する直鎖または分岐の飽和炭化水素基のラジカル（「Ｃ１～１０アルキル」）を指す。ある特定の実施形態において、アルキル基は、１～９個の炭素原子を有する（「Ｃ１～９アルキル」）。ある特定の実施形態において、アルキル基は、１～８個の炭素原子を有する（「Ｃ１～８アルキル」）。ある特定の実施形態において、アルキル基は、１～７個の炭素原子を有する（「Ｃ１～７アルキル」）。ある特定の実施形態において、アルキル基は、１～６個の炭素原子を有する（「Ｃ１～６アルキル」）。ある特定の実施形態において、アルキル基は、１～５個の炭素原子を有する（「Ｃ１～５アルキル」）。ある特定の実施形態において、アルキル基は、１～４個の炭素原子を有する（「Ｃ１～４アルキル」）。ある特定の実施形態において、アルキル基は、１～３個の炭素原子を有する（「Ｃ１～３アルキル」）。ある特定の実施形態において、アルキル基は、１～２個の炭素原子を有する（「Ｃ１～２アルキル」）。ある特定の実施形態において、アルキル基は、１つの炭素原子を有する（「Ｃ１アルキル」）。ある特定の実施形態において、アルキル基は、２～６個の炭素原子を有する（「Ｃ２～６アルキル」）。Ｃ１～６アルキル基の例としては、メチル（Ｃ１）、エチル（Ｃ２）、プロピル（Ｃ３）（例えば、ｎ－プロピル、イソプロピル）、ブチル（Ｃ４）（例えば、ｎ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル）、ペンチル（Ｃ５）（例えば、ｎ－ペンチル、３－ペンタニル、アミル、ネオペンチル、３－メチル－２－ブタニル、第三級アミル）、及びヘキシル（Ｃ６）（例えばｎ－ヘキシル）が挙げられる。アルキル基のさらなる例としては、ｎ－ヘプチル（Ｃ７）、ｎ－オクチル（Ｃ８）などが挙げられる。別段の明記がない限り、アルキル基のそれぞれの場合は独立に、非置換（「非置換アルキル」）であるか、または１つ以上の置換基（例えば、Ｆなどのハロゲン）で置換されている（「置換アルキル」）。ある特定の実施形態において、上記アルキル基は、非置換Ｃ１～１０アルキル（例えば、非置換Ｃ１～６アルキル、例えば、－ＣＨ３（Ｍｅ）、非置換エチル（Ｅｔ）、非置換プロピル（Ｐｒ、例えば、非置換ｎ－プロピル（ｎ－Ｐｒ）、非置換イソプロピル（ｉ－Ｐｒ））、非置換ブチル（Ｂｕ、例えば、非置換ｎ－ブチル（ｎ－Ｂｕ）、非置換ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－Ｂｕまたはｔ－Ｂｕ）、非置換ｓｅｃ－ブチル（ｓｅｃ－Ｂｕ）、非置換イソブチル（ｉ－Ｂｕ））である。ある特定の実施形態において、上記アルキル基は、置換Ｃ１～１０アルキル（例えば、置換Ｃ１～６アルキル、例えば、－ＣＦ３、Ｂｎ）である。

【０２３９】
「ハロアルキル」という用語は、水素原子の１つ以上が独立に、ハロゲン、例えば、フルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨードによって置換されている置換アルキル基である。ある特定の実施形態において、上記ハロアルキル部分は１～８個の炭素原子を有する（「Ｃ１～８ハロアルキル」）。ある特定の実施形態において、上記ハロアルキル部分は１～６個の炭素原子を有する（「Ｃ１～６ハロアルキル」）。ある特定の実施形態において、上記ハロアルキル部分は１～４個の炭素原子を有する（「Ｃ１～４ハロアルキル」）。ある特定の実施形態において、上記ハロアルキル部分は１～３個の炭素原子を有する（「Ｃ１～３ハロアルキル」）。ある特定の実施形態において、上記ハロアルキル部分は１～２個の炭素原子を有する（「Ｃ１～２ハロアルキル」）。ハロアルキル基の例としては、－ＣＦ３、－ＣＦ２ＣＦ３、－ＣＦ２ＣＦ２ＣＦ３、－ＣＣｌ３、－ＣＦＣｌ２、－ＣＦ２Ｃｌなどが挙げられる。

【０２４０】
「アルコキシ」という用語は式－ＯＲ’の部分を指し、式中、Ｒ’は本明細書で定義される（Ｃ１～Ｃ６）アルキル部分である。「Ｃｎ～ｍアルコキシ」または「（Ｃｎ～Ｃｍ）アルコキシ」という用語は、アルコキシ基であって、該アルコキシ基のアルキル基がｎ～ｍ個の炭素を有する上記アルコキシ基を指す。アルコキシ部分の例としては、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシなどが挙げられるが、これらに限定はされない。

【０２４１】
「ヒドロキシアルキル」という用語は式ＨＯＲ’の部分を指し、式中、Ｒ’は本明細書で定

義される（Ｃ１～Ｃ６）アルキル部分である。「Ｃｎ～ｍアルコキシ」または「（Ｃｎ～Ｃｍ）アルコキシ」という用語は、アルコキシ基であって、該アルコキシ基のアルキル基がｎ～ｍ個の炭素を有する上記アルコキシ基を指す。アルコキシ部分の例としては、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシなどが挙げられるが、これらに限定はされない。

【０２４２】

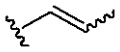
「ヘテロアルキル」という用語は、アルキル基であって、元となる連鎖内に（すなわち、元となる連鎖の隣接する炭素原子の間に挿入された）及び／または元となる連鎖の１か所以上の末端位に、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも１つのヘテロ原子（例えば、１、２、３、または４個のヘテロ原子）をさらに含む上記アルキル基を指す。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキル基は、元となる連鎖内に１～１０個の炭素原子及び１個以上のヘテロ原子を有する飽和基を指す（「ヘテロＣ１～１０アルキル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキル基は、元となる連鎖内に１～９個の炭素原子及び１個以上のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロＣ１～９アルキル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキル基は、元となる連鎖内に１～８個の炭素原子及び１つ以上のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロＣ１～８アルキル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキル基は、元となる連鎖内に１～７個の炭素原子及び１個以上のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロＣ１～７アルキル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキル基は、元となる連鎖内に１～６個の炭素原子及び１個以上のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロＣ１～６アルキル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキル基は、元となる連鎖内に１～５個の炭素原子及び１または２個のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロＣ１～５アルキル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキル基は、元となる連鎖内に１～４個の炭素原子及び１または２個のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロＣ１～４アルキル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキル基は、元となる連鎖内に１～３個の炭素原子及び１個のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロＣ１～３アルキル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキル基は、元となる連鎖内に１～２個の炭素原子及び１個のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロＣ１～２アルキル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキル基は、１個の炭素原子及び１個のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロＣ１アルキル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキル基は、元となる連鎖内に２～６個の炭素原子及び１または２個のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロＣ２～６アルキル」）。別段の明記がない限り、ヘテロアルキル基のそれぞれの場合は独立に、非置換（「非置換ヘテロアルキル」）であるか、または１つ以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロアルキル」）。ある特定の実施形態において、上記ヘテロアルキル基は非置換ヘテロＣ１～１０アルキルである。ある特定の実施形態において、上記ヘテロアルキル基は置換ヘテロＣ１～１０アルキルである。

【０２４３】

「アルケニル」という用語は、２～１０個の炭素原子及び１つ以上の炭素－炭素二重結合（例えば、１、２、３、もしくは４つの二重結合）を有する直鎖または分岐の炭化水素基のラジカルを指す。ある特定の実施形態において、アルケニル基は２～９個の炭素原子を有する（「Ｃ２～９アルケニル」）。ある特定の実施形態において、アルケニル基は２～８個の炭素原子を有する（「Ｃ２～８アルケニル」）。ある特定の実施形態において、アルケニル基は２～７個の炭素原子を有する（「Ｃ２～７アルケニル」）。ある特定の実施形態において、アルケニル基は２～６個の炭素原子を有する（「Ｃ２～６アルケニル」）。ある特定の実施形態において、アルケニル基は２～５個の炭素原子を有する（「Ｃ２～５アルケニル」）。ある特定の実施形態において、アルケニル基は２～４個の炭素原子を有する（「Ｃ２～４アルケニル」）。ある特定の実施形態において、アルケニル基は２～３個の炭素原子を有する（「Ｃ２～３アルケニル」）。ある特定の実施形態において、アルケニル基は２個の炭素原子を有する（「Ｃ２アルケニル」）。上記１つ以上の炭素－炭素二重結合は、内部（２－ブテニルなどの二重結合）または末端（１－ブテニルなどの二重結合）であってよい。Ｃ２～４アルケニル基の例としては、エテニル（Ｃ２）、１－プ

ロペニル（Ｃ３）、２－プロペニル（Ｃ３）、１－ブテニル（Ｃ４）、２－ブテニル（Ｃ４）、ブタジエニル（Ｃ４）などが挙げられる。Ｃ２～６アルケニル基の例としては、上述のＣ２～４アルケニル基、ならびにペンテニル（Ｃ５）、ペンタジエニル（Ｃ５）、ヘキセニル（Ｃ６）などが挙げられる。アルケニルのさらなる例としては、ヘプテニル（Ｃ７）、オクテニル（Ｃ８）、オクタトリエニル（Ｃ８）などが挙げられる。別段の明記がない限り、アルケニル基のそれぞれの場合は独立に、非置換（「非置換アルケニル」）であるか、または１つ以上の置換基で置換されている（「置換アルケニル」）。ある特定の実施形態において、上記アルケニル基は非置換Ｃ２～１０アルケニルである。ある特定の実施形態において、上記アルケニル基は置換Ｃ２～１０アルケニルである。アルケニル基において、立体化学が指定されていないＣ＝Ｃ二重結合（例えば、－ＣＨ＝ＣＨＣＨ３または

【化１９０】



）は、（Ｅ）－または（Ｚ）－二重結合であってよい。

【０２４４】

「ヘテロアルケニル」という用語は、アルケニル基であって、元となる連鎖内に（すなわち、元となる連鎖の隣接する炭素原子の間に挿入された）及び／または元となる連鎖の１か所以上の末端位に、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも１つのヘテロ原子（例えば、１、２、３、または４個のヘテロ原子）をさらに含む上記アルケニル基を指す。ある特定の実施形態において、ヘテロアルケニル基とは、元となる連鎖内に２～１０個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１個以上のヘテロ原子を有する基を指す（「ヘテロＣ２～１０アルケニル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルケニル基は、元となる連鎖内に２～９個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１つ以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～９アルケニル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルケニル基は、元となる連鎖内に２～８個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１つ以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～８アルケニル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルケニル基は、元となる連鎖内に２～７個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１つ以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～７アルケニル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルケニル基は、元となる連鎖内に２～６個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１つ以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～６アルケニル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルケニル基は、元となる連鎖内に２～５個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１つまたは２つのヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～５アルケニル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルケニル基は、元となる連鎖内に２～４個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１つまたは２つのヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～４アルケニル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルケニル基は、元となる連鎖内に２～３個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１つのヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～３アルケニル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルケニル基は、元となる連鎖内に２～６個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１つまたは２つのヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～６アルケニル」）。別段の明示がない限り、ヘテロアルケニル基のそれぞれの場合、独立に、非置換（「非置換ヘテロアルケニル」）であるか、または１つ以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロアルケニル」）。ある特定の実施形態において、上記ヘテロアルケニル基は非置換ヘテロＣ２～１０アルケニルである。ある特定の実施形態において、上記ヘテロアルケニル基は置換ヘテロＣ２～１０アルケニルである。

【０２４５】

「アルキニル」という用語は、２～１０個の炭素原子及び１つ以上の炭素－炭素三重結合（例えば、１、２、３、もしくは４つの三重結合）を有する直鎖または分岐の炭化水素基のラジカルを指す。ある特定の実施形態において、アルキニル基は２～９個の炭素原子を

有する（「Ｃ２～９アルキニル」）。ある特定の実施形態において、アルキニル基は２～８個の炭素原子を有する（「Ｃ２～８アルキニル」）。ある特定の実施形態において、アルキニル基は２～７個の炭素原子を有する（「Ｃ２～７アルキニル」）。ある特定の実施形態において、アルキニル基は２～６個の炭素原子を有する（「Ｃ２～６アルキニル」）。ある特定の実施形態において、アルキニル基は２～５個の炭素原子を有する（「Ｃ２～５アルキニル」）。ある特定の実施形態において、アルキニル基は２～４個の炭素原子を有する（「Ｃ２～４アルキニル」）。ある特定の実施形態において、アルキニル基は２～３個の炭素原子を有する（「Ｃ２～３アルキニル」）。ある特定の実施形態において、アルキニル基は２個の炭素原子を有する（「Ｃ２アルキニル」）。上記１つ以上の炭素－炭素三重結合は、内部（２－ブチニルなどの三重結合）または末端（１－ブチニルなどの三重結合）であってよい。Ｃ２～４アルキニル基の例としては、エチニル（Ｃ２）、１－プロピニル（Ｃ３）、２－プロピニル（Ｃ３）、１－ブチニル（Ｃ４）、２－ブチニル（Ｃ４）などが挙げられるが、これらに限定はされない。Ｃ２～６アルキニル基の例としては、上述のＣ２～４アルキニル基、ならびにペンチニル（Ｃ５）、ヘキシニル（Ｃ６）などが挙げられる。さらなるアルキニルの例としては、ヘプチニル（Ｃ７）、オクチニル（Ｃ８）などが挙げられる。別段の明記がない限り、アルキニル基のそれぞれの場合は独立に、非置換（「非置換アルキニル」）であるか、または１つ以上の置換基で置換されている（「置換アルキニル」）。ある特定の実施形態において、上記アルケニル基は非置換Ｃ２～１０アルキニルである。ある特定の実施形態において、上記アルキニル基は置換Ｃ２～１０アルキニルである。

【０２４６】

「ヘテロアルキニル」という用語は、アルキニル基であって、元となる連鎖内に（すなわち、元となる連鎖の隣接する炭素原子の間に挿入された）及び／または元となる連鎖の１か所以上の末端位に、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも１つのヘテロ原子（例えば、１、２、３、または４個のヘテロ原子）をさらに含む上記アルキニル基を指す。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキニル基は、元となる連鎖内に２～１０個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合、及び１個以上のヘテロ原子を有する基を指す（「ヘテロＣ２～１０アルキニル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキニル基は、元となる連鎖内に２～９個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合、及び１つ以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～９アルキニル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキニル基は、元となる連鎖内に２～８個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合、及び１つ以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～８アルキニル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキニル基は、元となる連鎖内に２～７個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合、及び１つ以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～７アルキニル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキニル基は、元となる連鎖内に２～６個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合、及び１つ以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～６アルキニル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキニル基は、元となる連鎖内に２～５個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合、及び１つまたは２つのヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～５アルキニル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキニル基は、元となる連鎖内に２～４個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合、及び１つまたは２つのヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～４アルキニル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキニル基は、元となる連鎖内に２～３個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合、及び１つのヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～３アルキニル」）。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキニル基は、元となる連鎖内に２～６個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合、及び１つまたは２つのヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～６アルキニル」）。別段の明示がない限り、ヘテロアルキニル基のそれぞれの場合は独立に、非置換（「非置換ヘテロアルキニル」）であるか、または１つ以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロアルキニル」）。ある特定の実施形態において、上記ヘテロアルキニル基は非置換ヘテロＣ２～１０アルキニルである。ある特定の実施形態において、上記ヘテロアルキニル基は置換ヘテロＣ２～１０アルキニルである。

【０２４７】
「カルボシクリル」または「炭素環式」という用語は、非芳香族環状炭化水素基のラジカルであって、非芳香族環系中に３～１４個の環炭素原子を有し、ヘテロ原子を含まない上記ラジカル（「Ｃ３～１４カルボシクリル」）を指す。ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は３～１０個の環炭素原子を有する（「Ｃ３～１０カルボシクリル」）。ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は３～８個の環炭素原子）を有する（「Ｃ３～８カルボシクリル」。ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は３～７個の環炭素原子を有する（「Ｃ３～７カルボシクリル」）。ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は３～６個の環炭素原子を有する（「Ｃ３～６カルボシクリル」）。ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は４～６個の環炭素原子を有する（「Ｃ４～６カルボシクリル」）。ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は５～６個の環炭素原子を有する（「Ｃ５～６カルボシクリル」）。ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は５～１０個の環炭素原子を有する（「Ｃ５～１０カルボシクリル」）。例示的なＣ３～６カルボシクリル基としては、シクロプロピル（Ｃ３）、シクロプロペニル（Ｃ３）、シクロブチル（Ｃ４）、シクロブテニル（Ｃ４）、シクロペンチル（Ｃ５）、シクロペンテニル（Ｃ５）、シクロヘキシル（Ｃ６）、シクロヘキセニル（Ｃ６）、シクロヘキサジエニル（Ｃ６）などが挙げられるが、これらに限定はされない。例示的なＣ３～８カルボシクリル基としては、上述のＣ３～６カルボシクリル基、ならびにシクロヘプチル（Ｃ７）、シクロヘプテニル（Ｃ７）、シクロヘプタジエニル（Ｃ７）、シクロヘプタトリエニル（Ｃ７）、シクロクチル（Ｃ８）、シクロクテニル（Ｃ８）、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル（Ｃ７）、ビシクロ［２．２．２］オクタニル（Ｃ８）などが挙げられるが、これらに限定はされない。例示的なＣ３～１０カルボシクリル基としては、上述のＣ３～８カルボシクリル基、ならびにシクロノニル（Ｃ９）、シクロノネニル（Ｃ９）、シクロデシル（Ｃ１０）、シクロデセニル（Ｃ１０）、オクタヒドロ－１Ｈ－インデニル（Ｃ９）、デカヒドロナフタレニル（Ｃ１０）、スピロ［４．５］デカニル（Ｃ１０）などが挙げられるが、これらに限定はされない。上述の例が示すように、ある特定の実施形態において、上記カルボシクリル基は、単環式（「単環式カルボシクリル」）または多環式（例えば、二環式系（「二環式カルボシクリル」）もしくは三環式系（「三環式カルボシクリル」）などの、縮合環系、架橋環系、またはスピロ環系を含む）のいずれかであり、飽和であってもよく、または１つ以上の炭素－炭素二重結合もしくは三重結合を含んでいてもよい。「カルボシクリル」はまた、上記で定義されたカルボシクリル環が１つ以上のアリールまたはヘテロアリール基と縮合し、結合点が上記カルボシクリル環上にある環系も包含し、かかる場合には、上記の炭素の数は、引き続き上記炭素環式環系中の炭素の数を指定する。別段の明示がない限り、カルボシクリル基のそれぞれの場合、独立に、非置換（「非置換カルボシクリル」）であるか、または１つ以上の置換基で置換されている（「置換カルボシクリル」）。ある特定の実施形態において、上記カルボシクリル基は非置換ヘテロＣ３～１４カルボシクリルである。ある特定の実施形態において、上記カルボシクリル基は置換Ｃ３～１４カルボシクリルである。

【０２４８】
ある特定の実施形態において、「カルボシクリル」は、３～１４個の環炭素原子を有する単環式の飽和カルボシクリル基である（「Ｃ３～１４シクロアルキル」）。ある特定の実施形態において、シクロアルキル基は３～１０個の環炭素原子を有する（「Ｃ３～１０シクロアルキル」）。ある特定の実施形態において、シクロアルキル基は３～８個の環炭素原子を有する（「Ｃ３～８シクロアルキル」）。ある特定の実施形態において、シクロアルキル基は３～６個の環炭素原子を有する（「Ｃ３～６シクロアルキル」）。ある特定の実施形態において、シクロアルキル基は４～６個の環炭素原子を有する（「Ｃ４～６シクロアルキル」）。ある特定の実施形態において、シクロアルキル基は５～６個の環炭素原子を有する（「Ｃ５～６シクロアルキル」）。ある特定の実施形態において、シクロアルキル基は５～１０個の環炭素原子を有する（「Ｃ５～１０シクロアルキル」）。Ｃ５～６シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル（Ｃ５）及びシクロヘキシル（Ｃ６）が

挙げられる。Ｃ３～６シクロアルキル基の例としては、上述のＣ５～６シクロアルキル基、ならびにシクロプロピル（Ｃ３）及びシクロブチル（Ｃ４）が挙げられる。Ｃ３～８シクロアルキル基の例としては、上述のＣ３～６シクロアルキル基、ならびにシクロヘプチル（Ｃ７）及びシクロクチル（Ｃ８）挙げられる。別段の明示がない限り、シクロアルキル基のそれぞれの場合は独立に、非置換（「非置換シクロアルキル」）であるか、または１つ以上の置換基で置換されている（「置換シクロアルキル」）。ある特定の実施形態において、上記シクロアルキル基は非置換Ｃ３～１４シクロアルキルである。ある特定の実施形態において、上記シクロアルキル基は置換Ｃ３～１４シクロアルキルである。

【０２４９】

シクロアルキル基は部分的に不飽和であってもよい。「部分的に不飽和」とは、当該シクロアルキル基の少なくとも１つの単結合が二重結合で置き換えられていてもよいことを意味する。

【０２５０】

「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環式」という用語は、環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有し、それぞれのヘテロ原子が独立に窒素、酸素、及び硫黄から選択される、３～１４員非芳香族環系のラジカル（「３～１４員ヘテロシクリル」）を指す。１つ以上の窒素原子を含むヘテロシクリル基においては、結合点は、原子価が許す限り、炭素原子または窒素原子であってよい。ヘテロシクリル基は、単環式（「単環式ヘテロシクリル」）または多環式（例えば、二環式系（「二環式ヘテロシクリル」）もしくは三環式系（「三環式ヘテロシクリル」）などの、縮合環系、架橋環系、またはスピロ環系）のいずれかであってもよく、飽和であってもよく、または１つ以上の炭素－炭素二重結合もしくは三重結合を含んでいてもよい。ヘテロシクリル多環式環系は１つ以上のヘテロ原子を、一方または両方の環中に含んでいてもよい。「ヘテロシクリル」はまた、上記で定義されたヘテロシクリル環が１つ以上のカルボシクリル基と縮合し、結合点が上記カルボシクリル環上もしくは上記ヘテロシクリル環上にある環系、または上記で定義されたヘテロシクリル環が１つ以上のアリールもしくはヘテロアリール基と縮合し、結合点が上記カルボシクリル環上にある環系も包含し、かかる場合には、環員数は、引き続き上記ヘテロシクリル環系の環員数を指定する。別段の明示がない限り、ヘテロシクリルのそれぞれの場合は独立に、非置換（「非置換ヘテロシクリル」）であるか、または１つ以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロシクリル」）。ある特定の実施形態において、上記ヘテロシクリル基は非置換３～１４員ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態において、上記ヘテロシクリル基は置換３～１４員ヘテロシクリルである。

【０２５１】

ある特定の実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有し、それぞれのヘテロ原子が独立に、窒素、酸素、及び硫黄から選択される、５～１０員非芳香族環系（「５～１０員ヘテロシクリル」）である。ある特定の実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有し、それぞれのヘテロ原子が独立に、窒素、酸素、及び硫黄から選択される、５～８員非芳香族環系（「５～８員ヘテロシクリル」）である。ある特定の実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び１～４環ヘテロ原子を有し、それぞれのヘテロ原子が独立に、窒素、酸素、及び硫黄から選択される、５～６員非芳香族環系（「５～６員ヘテロシクリル」）である。ある特定の実施形態において、上記５～６員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、硫黄から選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する。ある特定の実施形態において、上記５～６員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、硫黄から選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する。ある特定の実施形態において、上記５～６員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、硫黄から選択される１つの環ヘテロ原子を有する。

【０２５２】

１つのヘテロ原子を含む例示的な３員ヘテロシクリル基としては、アジリジニル、オキシラニル、及びチイラニルが挙げられるが、これらに限定はされない。１つのヘテロ原子を含む例示的な４員ヘテロシクリル基としては、アゼチジニル、オキセタニル、及びチエタ

ニルが挙げられるが、これらに限定はされない。１つのヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロシクリル基としては、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル、及びピロリル－２，５－ジオンが挙げられるが、これらに限定はされない。２つのヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロシクリル基としては、ジオキソラニル、オキサチオラニル、及びジチオラニルが挙げられるが、これらに限定はされない。３つのヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロシクリル基としては、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル、及びチアジアゾリニルが挙げられるが、これらに限定はされない。１つのヘテロ原子を含む例示的な６員ヘテロシクリル基としては、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、及びチアニルが挙げられるが、これらに限定はされない。２つのヘテロ原子を含む例示的な６員ヘテロシクリル基としては、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、及びジオキサニルが挙げられるが、これらに限定はされない。２つのヘテロ原子を含む例示的な６員ヘテロシクリル基としてはトリアジナニルが挙げられるが、これに限定はされない。１つのヘテロ原子を含む例示的な７員ヘテロシクリル基としては、アゼパニル、オキセパニル、及びチエパニルが挙げられるが、これらに限定はされない。１つのヘテロ原子を含む例示的な８員ヘテロシクリル基としては、アゾカニル、オキセカニル、及びチオカニルが挙げられるが、これらに限定はされない。例示的な二環式ヘテロシクリル基としては、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロクロメニル、オクタヒドロイソクロメニル、デカヒドロナフチリジニル、デカヒドロ－１，８－ナフチリジニル、オクタヒドロピロロ［３，２－ｂ］ピロール、インドリニル、フタルイミジル、ナフタルイミジル、クロマニル、クロメニル、１Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，４］ジアゼピニル、１、４，５，７－テトラヒドロピラノ［３，４－ｂ］ピロリル、５，６－ジヒドロ－４Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピロリル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピラニル、５，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、２，３－ジヒドロフロ［２，３－ｂ］ピリジニル、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、４，５，６，７－テトラヒドロフロ［３，２－ｃ］ピリジニル、４，５、６，７－テトラヒドロチエノ［３，２－ｂ］ピリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジニルなどが挙げられるが、これらに限定はされない。

【０２５３】

ヘテロシクロアルキル基は部分的に不飽和であってもよい。「部分的に不飽和」とは、当該ヘテロシクロアルキル基の少なくとも１つの単結合が二重結合に置換され得ることを意味する。

【０２５４】

「アリール」という用語は、単環式または多環式（例えば、二環式または三環式）の４ｎ＋２芳香環系（例えば、環状アレイ中に共有される６、１０、または１４個のπ電子を有する）のラジカルであって、上記芳香環系中に存在する６～１４個の環炭素原子を有し、ヘテロ原子を含まない上記ラジカル（「Ｃ６～１４アリール」）を指す。ある特定の実施形態において、アリール基は６個の環炭素原子を有する（「Ｃ６アリール」；例えばフェニル）。ある特定の実施形態において、アリール基は１０個の環炭素原子を有する（「Ｃ１０アリール」；例えば、１－ナフチル及び２－ナフチルなどのナフチル）。ある特定の実施形態において、アリール基は１４個の環炭素原子を有する（「Ｃ１４アリール」；例えばアントラシル）。「アリール」はまた、上記で定義されたアリール環が、１つ以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合し、ラジカルまたは結合点が上記アリール環上にある環系も包含し、かかる場合には、上記の炭素の数は、引き続き上記アリール環系中の炭素の数を指定する。別段の明示がない限り、アリール基のそれぞれの場合は独立に、非置換（「非置換アリール」）であるか、または１つ以上の置換基で置換されている

（「置換アリール」）。ある特定の実施形態において、上記アリール基は非置換ヘテロＣ６～１４アリールである。ある特定の実施形態において、上記アリール基は置換Ｃ６～１４アリールである。

【０２５５】

「アラルキル」は「アルキル」の部分集合であり、アリール基で置換されたアルキル基であって、結合点が上記アルキル部分上にある上記の基を指す。

【０２５６】

「ヘテロアリール」という用語は、５～１４員の単環式または多環式（例えば、二環式、三環式）の４ｎ＋２芳香環系（例えば、環状アレイ中に共有される６、１０、または１４個のπ電子を有する）のラジカルであって、上記芳香族環系中に存在する環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有し、それぞれのヘテロ原子が独立に、窒素、酸素、及び硫黄から選択される、上記ラジカル（「５～１４員ヘテロアリール」）を指す。１つ以上の窒素原子を含むヘテロアリール基においては、結合点は、原子価が許す限り、炭素または窒素原子であってよい。ヘテロアリール多環式環系は、一方または両方の環中に１つ以上のヘテロ原子を含んでいてもよい。「ヘテロアリール」は、上記で定義されたヘテロアリール環が、１つ以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合し、結合点が上記ヘテロアリール環上にある環系を包含し、かかる場合には、環員数は、引き続き上記ヘテロアリール環系の環員数を指定する。「ヘテロアリール」はまた、上記で定義されたヘテロアリール環が、１つ以上のアリール基と縮合し、結合点が上記アリール環上またはヘテロアリール環上のいずれかにある環系を包含し、かかる場合には、環員数は、引き続き上記縮合多環式（アリール／ヘテロアリール）環系の環員数を指定する。１つの環がヘテロ原子を含まない多環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）においては、結合点がいずれの環上、すなわち、ヘテロ原子を有する環上（例えば２－インドリル）またはヘテロ原子を含まない環上（例えば５－インドリル）のいずれにあってもよい。

【０２５７】

ある特定の実施形態において、ヘテロアリール基は、５～１０員芳香族環系であって、該芳香族環系中に存在する環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有し、それぞれのヘテロ原子が独立に、窒素、酸素、及び硫黄から選択される上記芳香族環系（「５～１０員ヘテロアリール」）である。ある特定の実施形態において、ヘテロアリール基は、５～８員芳香族環系であって、該芳香族環系中に存在する環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有し、それぞれのヘテロ原子が独立に、窒素、酸素、及び硫黄から選択される上記芳香族環系（「５～８員ヘテロアリール」）である。ある特定の実施形態において、ヘテロアリール基は、５～６員芳香族環系であって、該芳香族環系中に存在する環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有し、それぞれのヘテロ原子が独立に、窒素、酸素、及び硫黄から選択される上記芳香族環系（「５～６員ヘテロアリール」）である。ある特定の実施形態において、上記５～６員ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する。ある特定の実施形態において、上記５～６員ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する。ある特定の実施形態において、上記５～６員ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１つの環ヘテロ原子を有する。別段の明示がない限り、ヘテロアリール基のそれぞれの場合は独立に、非置換（「非置換ヘテロアリール」）であるか、または１つ以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロアリール」）。ある特定の実施形態において、上記ヘテロアリール基は非置換５～１４員ヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、上記ヘテロアリール基は置換５～１４員ヘテロアリールである。

【０２５８】

１つのヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロアリール基としては、ピロリル、フラニル、及びチオフェニルが挙げられるが、これらに限定はされない。２つのヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロアリール基としては、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、及びイソチアゾリルが挙げられるが、これらに限定はされな

い。３つのヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロアリール基としては、トリアゾリル、オキサジアゾリル、及びチアジアゾリルが挙げられるが、これらに限定はされない。４つのヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロアリール基としては、テトラゾリルが挙げられるが、これに限定はされない。１つのヘテロ原子を含む例示的な６員ヘテロアリール基としては、ピリジニルが挙げられるが、これに限定はされない。２つのヘテロ原子を含む例示的な６員ヘテロアリール基としては、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニルが挙げられるが、これらに限定はされない。３つまたは４つのヘテロ原子を含む例示的な６員ヘテロアリール基としては、それぞれ、トリアジニル及びテトラジニルが挙げられるが、これらに限定はされない。１つのヘテロ原子を含む例示的な７員ヘテロアリール基としては、アゼピニル、オキセピニル、及びチエピニルが挙げられるが、これらに限定はされない。例示的な５，６－二環式ヘテロアリール基としては、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾフラン、ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリジニル、及びプリニルが挙げられるが、これらに限定はされない。例示的な６，６－二環式ヘテロアリール基としては、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、及びキナゾリニルが挙げられるが、これらに限定はされない。例示的な三環式ヘテロアリール基としては、フェナントリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、及びフェナジニルが挙げられるが、これらに限定はされない。

【０２５９】

「ヘテロアラルキル」は「アルキル」の部分集合であり、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基であって、結合点が上記アルキル部分上にある上記の基をいう。

【０２６０】

ある基に接尾辞「－ｅｎｅ」を付すことは、該基が二価の部分であることを示し、アルキレンはアルキルの二価の部分、アルケニレンはアルケニルの二価の部分、アルキニレンはアルキニルの二価の部分、ヘテロアルキレンはヘテロアルキルの二価の部分、ヘテロアルケニレンはヘテロアルケニルの二価の部分、ヘテロアルキニレンはヘテロアルキニルの二価の部分、カルボシクリレンはカルボシクリルの二価の部分、ヘテロシクリレンはヘテロシクリルの二価の部分、アリーレンはアリールの二価の部分、及びヘテロアリーレンはヘテロアリールの二価の部分である。

【０２６１】

別段の明示がない限り、基は任意選択で置換される。「任意選択で置換される」という用語は、置換されているかまたは非置換であることを指す。ある特定の実施形態において、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリール基は、任意選択で置換される。「任意選択で置換される」とは、置換されていてもまたは非置換であってもよい基（例えば、「置換」もしくは「非置換」アルキル、「置換」もしくは「非置換」アルケニル、「置換」もしくは「非置換」アルキニル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロアルキル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロアルケニル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロアルキニル、「置換」もしくは「非置換」カルボシクリル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロシクリル、「置換」もしくは「非置換」アリール、または「置換」もしくは「非置換」ヘテロアリール基）を指す。一般に、「置換された」という用語は、基の上に存在する少なくとも１つの水素が、許容される置換基、例えば、置換時に安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離、または他の反応によるなどして自発的に変換を受けることのない化合物を生じる置換基で置き換えられることを意味する。別段の指示がない限り、「置換された」基は、当該の基の１か所以上の置換可能な位置に置換基を有し、任意の所与の構造の複数の位置が置換される場合には、該置換基はそれぞれの位置で同一であるかまたは異なるかのいずれかである。「置換された」という用語は、有機化合物のすべての

許容される置換基による置換を包含することを企図し、安定な化合物を形成する本明細書に記載の置換基のいずれかを含む。本発明は、安定な化合物に到達するためのかかるすべての組み合わせを企図する。本発明の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基及び／または上記ヘテロ原子の原子価を満たし、且つ安定な部分を形成する本明細書に記載の任意且つ適宜の置換基を有していてもよい。本発明は、本明細書に記載の例示的な置換基によって、いかなる形態であっても限定されることを意図するものではない。

【０２６２】

例示的な炭素原子置換基としては、ハロゲン（ハロ）、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＨ、－ＯＲ^{aa}、－ＯＮ（Ｒ^{bb}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{bb}）$_3^+$Ｘ$^-$、－Ｎ（ＯＲ^{cc}）Ｒ^{bb}、－ＳＨ、－ＳＲ^{aa}、－ＳＳＲ^{cc}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＨＯ、－Ｃ（ＯＲ^{cc}）$_2$、－ＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－ＯＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＮＲ^{bb}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－ＮＲ^{bb}ＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＮＲ^{bb}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－Ｃ（＝ＮＲ^{bb}）Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{bb}）ＯＲ^{aa}、－ＯＣ（＝ＮＲ^{bb}）Ｒ^{aa}、－ＯＣ（＝ＮＲ^{bb}）ＯＲ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{bb}）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＯＣ（＝ＮＲ^{bb}）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＮＲ^{bb}Ｃ（＝ＮＲ^{bb}）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{bb}ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＮＲ^{bb}ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＳＯ$_2$ＯＲ^{aa}、－ＯＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－ＯＳ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－Ｓｉ（Ｒ^{aa}）$_3$、－ＯＳｉ（Ｒ^{aa}）$_3$－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ^{aa}、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ^{aa}、－ＳＣ（＝Ｓ）ＳＲ^{aa}、－ＳＣ（＝Ｏ）ＳＲ^{aa}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＳＲ^{aa}、－ＳＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{aa}、－ＳＣ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{aa}、－ＯＰ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{aa}、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{aa}）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｒ^{aa}）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ^{cc}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＮＲ^{bb}）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＮＲ^{bb}）$_2$、－ＮＲ^{bb}Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ^{cc}）$_2$、－ＮＲ^{bb}Ｐ（＝Ｏ）（ＮＲ^{bb}）$_2$、－Ｐ（Ｒ^{cc}）$_2$、－Ｐ（Ｒ^{cc}）$_3$、－ＯＰ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＯＰ（Ｒ^{cc}）$_3$、－Ｂ（Ｒ^{aa}）$_2$、－Ｂ（ＯＲ^{cc}）$_2$、－ＢＲ^{aa}（ＯＲ^{cc}）、Ｃ$_1$～$_1$$_0$アルキル、Ｃ$_1$～$_1$$_0$ペルハロアルキル、Ｃ$_2$～$_1$$_0$アルケニル、Ｃ$_2$～$_1$$_0$アルキニル、ヘテロＣ$_1$～$_1$$_0$アルキル、ヘテロＣ$_2$～$_1$$_0$アルケニル、ヘテロＣ$_2$～$_1$$_0$アルキニル、Ｃ$_3$～$_1$$_0$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ$_6$～$_1$$_4$アリール、及び５～１４員ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定はされず、

但し、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは独立に、０、１、２、３、４、もしくは５個のＲ^{dd}基で置換されているか、

または炭素原子上の２つのジェミナル水素が、基＝Ｏ、＝Ｓ、＝ＮＮ（Ｒ^{bb}）$_2$、＝ＮＮＲ^{bb}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、＝ＮＮＲ^{bb}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{aa}、＝ＮＮＲ^{bb}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{aa}、＝ＮＲ^{bb}、もしくは＝ＮＯＲ^{cc}で置換されており、

Ｒ^{aa}のそれぞれの場合は独立に、Ｃ$_1$～$_1$$_0$アルキル、Ｃ$_1$～$_1$$_0$ペルハロアルキル、Ｃ$_2$～$_1$$_0$アルケニル、Ｃ$_2$～$_1$$_0$アルキニル、ヘテロＣ$_1$～$_1$$_0$アルキル、ヘテロＣ$_2$～$_1$$_0$アルケニル、ヘテロＣ$_2$～$_1$$_0$アルキニル、Ｃ$_3$～$_1$$_0$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ$_6$～$_1$$_4$アリール、及び５～１４員ヘテロアリールから選択されるか、

または２つのＲ^{aa}基が結合して、３～１４員ヘテロシクリルもしくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、

但し、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは独立に、０、１、２、３、４、もしくは５個のＲ^{dd}基で置換されており、

Ｒ^{bb}のそれぞれの場合は独立に、水素、－ＯＨ、－ＯＲ^{aa}、－Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）ＯＲ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ

ｃｃ）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒｃｃ、－ＳＯ$_2$ＯＲｃｃ、－ＳＯＲａａ、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒｃｃ）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲｃｃ、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲｃｃ、－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｒａａ、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒａａ）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒｃｃ）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＮＲｃｃ）$_2$、Ｃ$_1$～$_1$$_0$アルキル、Ｃ$_1$～$_1$$_0$ペルハロアルキル、Ｃ$_2$～$_1$$_0$アルケニル、Ｃ$_2$～$_1$$_0$アルキニル、ヘテロＣ$_1$～$_1$$_0$アルキル、ヘテロＣ$_2$～$_1$$_0$アルケニル、ヘテロＣ$_2$～$_1$$_0$アルキニル、Ｃ$_3$～$_1$$_0$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ$_6$～$_1$$_4$アリール、及び５～１４員ヘテロアリールから選択されるか、
または２つのＲｂｂ基が結合して、３～１４員ヘテロシクリルもしくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、
但し、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは独立に、０、１、２、３、４、もしくは５個のＲｄｄ基で置換されており、
Ｒｃｃのそれぞれの場合は独立に、水素、Ｃ$_1$～$_1$$_0$アルキル、Ｃ$_1$～$_1$$_0$ペルハロアルキル、Ｃ$_2$～$_1$$_0$アルケニル、Ｃ$_2$～$_1$$_0$アルキニル、ヘテロＣ$_1$～$_1$$_0$アルキル、ヘテロＣ$_2$～$_1$$_0$アルケニル、ヘテロＣ$_2$～$_1$$_0$アルキニル、Ｃ$_3$～$_1$$_0$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ$_6$～$_1$$_4$アリール、及び５～１４員ヘテロアリールから選択されるか、
または２つのＲｃｃ基が結合して、３～１４員ヘテロシクリルもしくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、
但し、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは独立に、０、１、２、３、４、もしくは５個のＲｄｄ基で置換されており、
Ｒｄｄのそれぞれの場合は独立に、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＨ、－ＯＲｅｅ、－ＯＮ（Ｒｆｆ）$_2$、－Ｎ（Ｒｆｆ）$_2$、－Ｎ（Ｒｆｆ）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－Ｎ（ＯＲｅｅ）Ｒｆｆ、－ＳＨ、－ＳＲｅｅ、－ＳＳＲｅｅ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒｅｅ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｒｅｅ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒｅｅ、－ＯＣＯ$_2$Ｒｅｅ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒｆｆ）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒｆｆ）$_2$、－ＮＲｆｆＣ（＝Ｏ）Ｒｅｅ、－ＮＲｆｆＣＯ$_2$Ｒｅｅ、－ＮＲｆｆＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒｆｆ）$_2$、－Ｃ（＝ＮＲｆｆ）ＯＲｅｅ、－ＯＣ（＝ＮＲｆｆ）Ｒｅｅ、－ＯＣ（＝ＮＲｆｆ）ＯＲｅｅ、－Ｃ（＝ＮＲｆｆ）Ｎ（Ｒｆｆ）$_2$、－ＯＣ（＝ＮＲｆｆ）Ｎ（Ｒｆｆ）$_2$、－ＮＲｆｆＣ（＝ＮＲｆｆ）Ｎ（Ｒｆｆ）$_2$、－ＮＲｆｆＳＯ$_2$Ｒｅｅ、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒｆｆ）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒｅｅ、－ＳＯ$_2$ＯＲｅｅ、－ＯＳＯ$_2$Ｒｅｅ、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒｅｅ、－Ｓｉ（Ｒｅｅ）$_3$、－ＯＳｉ（Ｒｅｅ）$_3$、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒｆｆ）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲｅｅ、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲｅｅ、－ＳＣ（＝Ｓ）ＳＲｅｅ、－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｒｅｅ、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒｅｅ）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｒｅｅ）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲｅｅ）$_2$、Ｃ$_1$～$_6$アルキル、Ｃ$_1$～$_6$ペルハロアルキル、Ｃ$_2$～$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～$_6$アルキニル、ヘテロＣ$_1$～$_6$アルキル、ヘテロＣ$_2$～$_6$アルケニル、ヘテロＣ$_2$～$_6$アルキニル、Ｃ$_3$～$_1$$_0$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_6$～$_1$$_0$アリール、５～１０員ヘテロアリールから選択され、但し、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは独立に、０、１、２、３、４、もしくは５個のＲｇｇ基で置換されているか、
または２つのジェミナルＲｄｄ置換基が結合して、＝Ｏもしくは＝Ｓを形成していてもよく、
Ｒｅｅのそれぞれの場合は独立に、Ｃ$_1$～$_6$アルキル、Ｃ$_1$～$_6$ペルハロアルキル、Ｃ$_2$～$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～$_6$アルキニル、ヘテロＣ$_1$～$_6$アルキル、ヘテロＣ$_2$～$_6$アルケニル、ヘテロＣ$_2$～$_6$アルキニル、Ｃ$_3$～$_1$$_0$カルボシクリル、Ｃ$_6$～$_1$$_0$アリール、３～１０員ヘテロシクリル、及び３～１０員ヘテロアリールから選択され、但し、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは独立に、０

、１、２、３、４、もしくは５個のＲｇｇ基で置換されており、
Ｒｆｆのそれぞれの場合は独立に、水素、Ｃ１～６アルキル、Ｃ１～６ペルハロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、ヘテロＣ１～６アルキル、ヘテロＣ２～６アルケニル、ヘテロＣ２～６アルキニル、Ｃ３～１０カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ６～１０アリール、及び５～１０員ヘテロアリールから選択されるか、
または２つのＲｆｆ基が結合して３～１０員ヘテロシクリルまたは５～１０員ヘテロアリール環を形成し、
但し、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは独立に、０、１、２、３、４、もしくは５個のＲｇｇ基で置換されており、
Ｒｇｇのそれぞれの場合は独立に、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ２、－Ｎ３、－ＳＯ２Ｈ、－ＳＯ３Ｈ、－ＯＨ、－ＯＣ１～６アルキル、－ＯＮ（Ｃ１～６アルキル）２、－Ｎ（Ｃ１～６アルキル）２、－Ｎ（Ｃ１～６アルキル）３＋Ｘ－、－ＮＨ（Ｃ１～６アルキル）２＋Ｘ－、－ＮＨ２（Ｃ１～６アルキル）＋Ｘ－、－ＮＨ３＋Ｘ－、－Ｎ（ＯＣ１～６アルキル）（Ｃ１～６アルキル）、－Ｎ（ＯＨ）（Ｃ１～６アルキル）、－ＮＨ（ＯＨ）、－ＳＨ、－ＳＣ１～６アルキル、－ＳＳ（Ｃ１～６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ１～６アルキル）、－ＣＯ２Ｈ、－ＣＯ２（Ｃ１～６アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）（Ｃ１～６アルキル）、－ＯＣＯ２（Ｃ１～６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ２、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｃ１～６アルキル）２、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｃ１～６アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（Ｃ１～６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ１～６アルキル）、－ＮＨＣＯ２（Ｃ１～６アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｃ１～６アルキル）２、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｃ１～６アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ２、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｏ（Ｃ１～６アルキル）、－ＯＣ（＝ＮＨ）（Ｃ１～６アルキル）、－ＯＣ（＝ＮＨ）ＯＣ１～６アルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｃ１～６アルキル）２、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ（Ｃ１～６アルキル）、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ２、－ＯＣ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｃ１～６アルキル）２、－ＯＣ（ＮＨ）ＮＨ（Ｃ１～６アルキル）、－ＯＣ（ＮＨ）ＮＨ２、－ＮＨＣ（ＮＨ）Ｎ（Ｃ１～６アルキル）２、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ２、－ＮＨＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）、－ＳＯ２Ｎ（Ｃ１－６アルキル）２、－ＳＯ２ＮＨ（Ｃ１－６アルキル）、－ＳＯ２ＮＨ２、－ＳＯ２Ｃ１～６アルキル、－ＳＯ２ＯＣ１～６アルキル、－ＯＳＯ２Ｃ１～６アルキル、－ＳＯＣ１～６アルキル、－Ｓｉ（Ｃ１～６アルキル）３、－ＯＳｉ（Ｃ１～６アルキル）３－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｃ１～６アルキル）２、Ｃ（＝Ｓ）ＮＨ（Ｃ１～６アルキル）、Ｃ（＝Ｓ）ＮＨ２、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ（Ｃ１～６アルキル）、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＣ１～６アルキル、－ＳＣ（＝Ｓ）ＳＣ１～６アルキル、－Ｐ（＝Ｏ）２（Ｃ１～６アルキル）、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｃ１～６アルキル）２、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｃ１～６アルキル）２、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＣ１～６アルキル）２、Ｃ１～６アルキル、Ｃ１～６ペルハロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、ヘテロＣ１～６アルキル、ヘテロＣ２～６アルケニル、ヘテロＣ２～６アルキニル、Ｃ３～１０カルボシクリル、Ｃ６～１０アリール、３～１０員ヘテロシクリル、５～１０員ヘテロアリールであるか、
または、２つのジェミナルＲｇｇ置換基が結合して、＝Ｏもしくは＝Ｓを形成していてもよく、
但し、Ｘ－は対イオンである。

【０２６３】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フッ素（フルオロ、－Ｆ）、塩素（クロロ、－Ｃｌ）、臭素（ブロモ、－Ｂｒ）、またはヨウ素（ヨード、－Ｉ）を指す。

【０２６４】

「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」という用語は－ＯＨ基を指す。その延長線上で、「置換ヒドロキシル」または「置換ヒドロキシル」という用語は、親分子に直接結合している酸素原子が水素以外の基で置換されているヒドロキシル基を指し、－ＯＲａａ、－ＯＮ（Ｒｂｂ）２、－ＯＣ（＝Ｏ）ＳＲａａ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒａａ、－ＯＣＯ２Ｒａａ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒｂｂ）２、－ＯＣ（＝ＮＲｂｂ）Ｒａａ、－ＯＣ（＝ＮＲｂｂ）Ｏ

Ｒａａ、－ＯＣ（＝ＮＲｂｂ）Ｎ（Ｒｂｂ）２、－ＯＳ（＝Ｏ）Ｒａａ、－ＯＳＯ２Ｒａａ、－ＯＳｉ（Ｒａａ）３、－ＯＰ（Ｒｃｃ）２、－ＯＰ（Ｒｃｃ）３、－ＯＰ（＝Ｏ）２Ｒａａ、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｒａａ）２、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲｃｃ）２、－ＯＰ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒｂｂ）２、、及び－ＯＰ（＝Ｏ）（ＮＲｂｂ）２から選択される基が挙げられ、但し、Ｒａａ、Ｒｂｂ、及びＲｃｃは本明細書で定義されるとおりである。

【０２６５】

「アミノ」という用語は－ＮＨ２基を指す。その延長線上で、「置換アミノ」という用語は、一置換アミノ、二置換アミノ、または三置換アミノを指す。ある特定の実施形態において、「置換アミノ」は一置換アミノ基または二置換アミノ基である。

【０２６６】

「一置換アミノ」という用語は、親分子に直接結合している窒素原子が、１つの水素及び１つの水素以外の基で置換されているアミノ基をいい、－ＮＨ（Ｒｂｂ）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒａａ、－ＮＨＣＯ２Ｒａａ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒｂｂ）２、－ＮＨＣ（＝ＮＲｂｂ）Ｎ（Ｒｂｂ）２、－ＮＨＳＯ２Ｒａａ、－ＮＨＰ（＝Ｏ）（ＯＲｃｃ）２、及び－ＮＨＰ（＝Ｏ）（ＮＲｂｂ）２から選択される基が挙げられ、但し、Ｒａａ、Ｒｂｂ、及びＲｃｃは本明細書で定義されるとおりであり、－ＮＨ（Ｒｂｂ）基のＲｂｂは水素ではない。

【０２６７】

「二置換アミノ」という用語は、親分子に直接結合している窒素原子が、水素以外の２つの基で置換されているアミノ基を指し、－Ｎ（Ｒｂｂ）２、－ＮＲｂｂＣ（＝Ｏ）Ｒａａ、－ＮＲｂｂＣＯ２Ｒａａ、－ＮＲｂｂＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒｂｂ）２、－ＮＲｂｂＣ（＝ＮＲｂｂ）Ｎ（Ｒｂｂ）２、－ＮＲｂｂＳＯ２Ｒａａ、－ＮＲｂｂＰ（＝Ｏ）（ＯＲｃｃ）２、及び－ＮＲｂｂＰ（＝Ｏ）（ＮＲｂｂ）２から選択される基が挙げられ、但し、親分子に直接結合している窒素原子が水素で置換されていないことを条件に、Ｒａａ、Ｒｂｂ、及びＲｃｃは本明細書で定義されるとおりである。

【０２６８】

「三置換アミノ」という用語は、親分子に直接結合している窒素原子が３つの基で置換されているアミノ基を指し、－Ｎ（Ｒｂｂ）３及びＮ（Ｒｂｂ）３＋Ｘ－から選択される基が挙げられ、但し、Ｒｂｂ及びＸ－は本明細書で定義されるとおりである。

【０２６９】

「スルホニル」という用語は、－ＳＯ２Ｎ（Ｒｂｂ）２、－ＳＯ２Ｒａａ、及びＳＯ２ＯＲａａから選択される基を指し、Ｒａａ及びＲｂｂは本明細書で定義されるとおりである。

【０２７０】

「スルフィニル」という用語は、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒａａ基を指し、但し、Ｒａａは本明細書で定義されるとおりである。

【０２７１】

「アシル」という用語は、一般式－Ｃ（＝Ｏ）ＲＸ１、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲＸ１、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）ＲＸ１、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲＸ１、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＲＸ１）２、－Ｃ（＝Ｓ）ＲＸ１、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（ＲＸ１）２、－Ｃ（＝Ｓ）Ｓ（ＲＸ１）、－Ｃ（＝ＮＲＸ１）ＲＸ１、－Ｃ（＝ＮＲＸ１）ＯＲＸ１、－Ｃ（＝ＮＲＸ１）ＳＲＸ１、及び－Ｃ（＝ＮＲＸ１）Ｎ（ＲＸ１）２を有する基を指し、但し、ＲＸ１は、水素；ハロゲン；置換もしくは非置換ヒドロキシル；置換もしくは非置換チオール；置換もしくは非置換アミノ；置換もしくは非置換アシル、環状もしくは非環状、置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐の脂肪族；環状もしくは非環状、置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐のヘテロ脂肪族；環状もしくは非環状、置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐のアルキル；環状もしくは非環状、置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐のアルケニル；置換もしくは非置換アルキニル；置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アル

キルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、モノもしくはジ脂肪族アミノ、モノもしくはジヘテロ脂肪族アミノ、モノもしくはジアルキルアミノ、モノもしくはジヘテロアルキルアミノ、モノもしくはジアリールアミノ、またはモノもしくはジヘテロアリールアミノであるか；あるいは、２つのＲＸ１基が協同して５～６員ヘテロ環式環を形成する。例示的なアシル基としては、アルデヒド（－ＣＨＯ）、カルボン酸（－ＣＯ２Ｈ）、ケトン、ハロゲン化アシル、エステル、アミド、イミン、炭酸エステル、カルバミン酸エステル、及び尿素が挙げられる。アシルの置換基としては、安定な部分（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなど（これらのそれぞれはさらに置換されていても置換されていなくてもよい））を形成する、本明細書に記載の任意の置換基が挙げられるが、これらに限定はされない。

【０２７２】

「シリル」という用語は－Ｓｉ（Ｒａａ）３基を指し、但し、Ｒａａは本明細書で定義されるとおりである。

【０２７３】

「オキソ」という用語は＝Ｏ基を指し、「チオオキソ」という用語は＝Ｓ基を指す。

【０２７４】

窒素原子は、原子価が許す限り置換されていてもまたは非置換であってもよく、第一級、第二級、第三級、及び第四級窒素原子が含まれる。例示的な窒素原子の置換基としては、水素、－ＯＨ、－ＯＲａａ、－Ｎ（Ｒｃｃ）２、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒａａ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒｃｃ）２、－ＣＯ２Ｒａａ、－ＳＯ２Ｒａａ、－Ｃ（＝ＮＲｂｂ）Ｒａａ、－Ｃ（＝ＮＲｃｃ）ＯＲａａ、－Ｃ（＝ＮＲｃｃ）Ｎ（Ｒｃｃ）２、－ＳＯ２Ｎ（Ｒｃｃ）２、－ＳＯ２Ｒｃｃ、－ＳＯ２ＯＲｃｃ、－ＳＯＲａａ、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒｃｃ）２、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲｃｃ、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲｃｃ、－Ｐ（＝Ｏ）２Ｒａａ、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒａａ）２、－Ｐ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒｃｃ）２、－Ｐ（＝Ｏ）（ＮＲｃｃ）２、Ｃ１～１０アルキル、Ｃ１～１０ペルハロアルキル、Ｃ２～１０アルケニル、Ｃ２～１０アルキニル、ヘテロＣ１～１０アルキル、ヘテロＣ２～１０アルケニル、ヘテロＣ２～１０アルキニル、Ｃ３～１０カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ６～１４アリール、及び５～１４員ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定はされず、またはＮ原子に結合した２つのＲｃｃ基が結合して、３～１４員のヘテロシクリルまたは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、但し、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは独立に、０、１、２、３、４、または５個のＲｄｄ基で置換されており、但し、Ｒａａ、Ｒｂｂ、Ｒｃｃ、及びＲｄｄは上記で定義されたとおりである。

【０２７５】

ある特定の実施形態において、上記窒素原子上に存在する置換基は、窒素保護基（本明細書では「アミノ保護基」とも呼ばれる）である。窒素保護基としては、限定はされないが、－ＯＨ、－ＯＲａａ、－Ｎ（Ｒｃｃ）２、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒａａ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒｃｃ）２、－ＣＯ２Ｒａａ、－ＳＯ２Ｒａａ、－Ｃ（＝ＮＲｃｃ）Ｒａａ、－Ｃ（＝ＮＲｃｃ）ＯＲａａ、－Ｃ（＝ＮＲｃｃ）Ｎ（Ｒｃｃ）２、－ＳＯ２Ｎ（Ｒｃｃ）２、－ＳＯ２Ｒｃｃ、－ＳＯ２ＯＲｃｃ、－ＳＯＲａａ、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒｃｃ）２、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲｃｃ、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲｃｃ、Ｃ１～１０アルキル（例えば、アラルキル、ヘテロアラルキル）、Ｃ２～１０アルケニル、Ｃ２～１０アルキニル、ヘテロＣ１～１０アルキル、ヘテロＣ２～１０アルケニル、ヘテロＣ２～１０アルキニル、Ｃ３～１０カルボシクリ

ル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ６～１４アリール、及び５～１４員ヘテロアリール基が挙げられ、但し、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、及びヘテロアリールは独立に、０、１、２、３、４、または５個のＲｄｄ基で置換され、但し、Ｒａａ、Ｒｂｂ、Ｒｃｃ、及びＲｄｄは本明細書で定義されるとおりである。窒素保護基は当技術分野で周知であり、本明細書に援用されるＰｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９に詳述される窒素保護基が挙げられる。

【０２７６】

例えば、アミド基（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒａａ）などの窒素保護基としては、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、３－フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、３－ピリジルカルボキサミド、Ｎ－ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、ｐ－フェニルベンズアミド、ｏ－ニトフェニルアセトアミド、ｏ－ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、（Ｎ’－ジチオベンジルオキシアシルアミノ）アセトアミド、３－（ｐ－ヒドロキシフェニル）プロパンアミド、３－（ｏ－ニトロフェニル）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－ニトロフェノキシ）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－フェニルアゾフェノキシ）プロパンアミド、４－クロロブタンアミド、３－メチル－３－ニトロブタンアミド、ｏ－ニトロシンナミド、Ｎ－アセチルメチオニン誘導体、ｏ－ニトロベンズアミド、及びｏ－（ベンゾイルオキシメチル）ベンズアミドが挙げられるが、これらに限定はされない。

【０２７７】

カルバミン酸エステル基（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲａａ）などの窒素保護基としては、カルバミン酸メチル、カルバミン酸エチル、カルバミン酸９－フルオレニルメチル（Ｆｍｏｃ）、カルバミン酸９－（２－スルホ）フルオレニルメチル、カルバミン酸９－（２，７－ジブロモ）フルオロエニルメチル、カルバミン酸２，７－ジ－ｔ－ブチル－［９－（１０，１０－ジオキソ－１０，１０，１０，１０－テトラヒドロチオキサンチル）］メチル（ＤＢＤ－Ｔｍｏｃ）、カルバミン酸４－メトキシフェナシル（Ｐｈｅｎｏｃ）、カルバミン酸２，２，２－トリクロロエチル（Ｔｒｏｃ）、カルバミン酸２－トリメチルシリルエチル（Ｔｅｏｃ）、カルバミン酸２－フェニルエチル（ｈＺ）、カルバミン酸１－（１－アダマンチル）－１－メチルエチル（Ａｄｐｏｃ）、カルバミン酸１，１－ジメチル－２－ハロエチル、カルバミン酸１，１－ジメチル－２，２－ジブロモエチル（ＤＢ－ｔ－ＢＯＣ）、カルバミン酸１，１－ジメチル－２，２，２－トリクロロエチル（ＴＣＢＯＣ）、カルバミン酸１－メチル－１－（４－ビフェニリル）エチル（Ｂｐｏｃ）、カルバミン酸１－（３，５－ジ－ｔ－ブチルフェニル）－１－メチルエチル（ｔ－Ｂｕｍｅｏｃ）、カルバミン酸２－（２’－及び４’－ピリジル）エチル（Ｐｙｏｃ）、カルバミン酸２－（Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルカルボキサミド）エチル、カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＢＯＣまたはＢｏｃ）、カルバミン酸１－アダマンチル（Ａｄｏｃ）、カルバミン酸ビニル（Ｖｏｃ）、カルバミン酸アリル（Ａｌｌｏｃ）、カルバミン酸１－イソプロピルアリル（Ｉｐａｏｃ）、カルバミン酸シンナミル（Ｃｏｃ）、カルバミン酸４－ニトロシンナミル（Ｎｏｃ）、カルバミン酸８－キノリル、カルバミン酸Ｎ－ヒドロキシピペリジニル、カルバミン酸アルキルジチオ、カルバミン酸ベンジル（Ｃｂｚ）、カルバミン酸ｐ－メトキシベンジル（Ｍｏｚ）、カルバミン酸ｐ－ニトロベンジル、カルバミン酸ｐ－ブロモベンジル、カルバミン酸ｐ－クロロベンジル、カルバミン酸２，４－ジクロロベンジル、カルバミン酸４－メチルスルフィニルベンジル（Ｍｓｚ）、カルバミン酸９－アントリルメチル、カルバミン酸ジフェニルメチル、カルバミン酸２－メチルチオエチル、カルバミン酸２－メチルスルホニルエチル、カルバミン酸２－（ｐ－トルエンスルホニル）エチル、カルバミン酸［２－（１，３－ジチアニル）］メチル（Ｄｍｏｃ）、カルバミン酸４－メチルチオフェニル（Ｍｔｐｃ）、カルバミン酸２，４－ジメチルチオフェニル（Ｂｍ

ｐｃ）、カルバミン酸２－ホスホニオエチル（Ｐｅｏｃ）、カルバミン酸２－トリフェニルホスホニオイソプロピル（Ｐｐｏｃ）、カルバミン酸１，１－ジメチル－２－シアノエチル、カルバミン酸ｍ－クロロ－ｐ－アシルオキシベンジル、カルバミン酸ｐ－（ジヒドロキシボリル）ベンジル、カルバミン酸５－ベンゾイソオキサゾリルメチル、カルバミン酸２－（トリフルオロメチル）－６－クロモニルメチル（Ｔｃｒｏｃ）、カルバミン酸ｍ－ニトロフェニル、カルバミン酸３，５－ジメトキシベンジル、カルバミン酸ｏ－ニトロベンジル、カルバミン酸３，４－ジメトキシ－６－ニトロベンジル、カルバミン酸フェニル（ｏ－ニトロフェニル）メチル、カルバミン酸ｔ－アミル、チオカルバミン酸Ｓ－ベンジル、カルバミン酸ｐ－シアノベンジル、カルバミン酸シクロブチル、カルバミン酸シクロヘキシル、カルバミン酸シクロペンチル、カルバミン酸シクロプロピルメチル、カルバミン酸ｐ－デシルオキシベンジル、カルバミン酸２，２－ジメトキシアシルビニル、カルバミン酸ｏ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）ベンジル、カルバミン酸１，１－ジメチル－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）プロピル、カルバミン酸１，１－ジメチルプロピニル、カルバミン酸ジ（２－ピリジル）メチル、カルバミン酸２－フラニルメチル、カルバミン酸２－ヨードエチル、カルバミン酸イソボリニル、カルバミン酸イソブチル、カルバミン酸イソニコチニル、カルバミン酸ｐ－（ｐ’－メトキシフェニルアゾ）ベンジル、カルバミン酸１－メチルシクロブチル、カルバミン酸１－メチルシクロヘキシル、カルバミン酸１－メチル－１－シクロプロピルメチル、カルバミン酸１－メチル－１－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル、カルバミン酸１－メチル－１－（ｐ－フェニルアゾフェニル）エチル、カルバミン酸１－メチル－１－フェニルエチル、カルバミン酸１－メチル－１－（４－ピリジル）エチル、カルバミン酸フェニル、カルバミン酸ｐ－（フェニルアゾ）ベンジル、カルバミン酸２，４，６－トリ－ｔ－ブチルフェニル、カルバミン酸４－（トリメチルアンモニウム）ベンジル、及びカルバミン酸２，４，６－トリメチルベンジルが挙げられるが、これらに限定はされない。

【０２７８】

スルホンアミド基（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒａａ）などの窒素保護基としては、ｐ－トルエンスルホンアミド（Ｔｓ）、ベンゼンスルホンアミド、２，３，６－トリメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｒ）、２，４，６－トリメトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｂ）、２，６－ジメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｐｍｅ）、２，３，５，６－テトラメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｅ）、４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｂｓ）、２，４，６－トリメチルベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｓ）、２，６－ジメトキシ－４－メチルベンゼンスルホンアミド（ｉＭｄｓ）、２，２，５，７，８－ペンタメチルクロマン－６－スルホンアミド（Ｐｍｃ）、メタンスルホンアミド（Ｍｓ）、β－トリメチルシリルエタンスルホンアミド（ＳＥＳ）、９－アントラセンスルホンアミド、４－（４’，８’－ジメトキシナフチルメチル）ベンゼンスルホンアミド（ＤＮＭＢＳ）、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、及びフェナシルスルホンアミドが挙げられるが、これらに限定はされない。

【０２７９】

他の窒素保護基としては、フェノチアジニル－（１０）－アシル誘導体、Ｎ’－ｐ－トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、Ｎ’－フェニルアミノチオアシル誘導体、Ｎ－ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、Ｎ－アセチルメチオニン誘導体、４，５－ジフェニル－３－オキサゾリン－２－オン、Ｎ－フタルイミド、Ｎ－ジチアスクシンイミド（Ｄｔｓ）、Ｎ－２，３－ジフェニルマレイミド、Ｎ－２，５－ジメチルピロール、Ｎ－１，１，４，４－テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物（ＳＴＡＢＡＳＥ）、５－置換１，３－ジメチル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、５－置換１，３－ジベンジル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、１－置換３，５－ジニトロ－４－ピリドン、Ｎ－メチルアミン、Ｎ－アリルアミン、Ｎ－［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチルアミン（ＳＥＭ）、Ｎ－３－アセトキシプロピルアミン、Ｎ－（１－イソプロピル－４－ニトロ－２－オキソ－３－ピロリン－３－イル）アミン、第四級アン

モニウム塩、Ｎ－ベンジルアミン、Ｎ－ジ（４－メトキシフェニル）メチルアミン、Ｎ－５－ジベンゾスベリルアミン、Ｎ－トリフェニルメチルアミン（Ｔｒ）、Ｎ－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミン（ＭＭＴｒ）、Ｎ－９－フェニルフルオレニルアミン（ＰｈＦ）、Ｎ－２，７－ジクロロ－９－フルオロレニルメチレンアミン、Ｎ－フェロセニルメチルアミノ（Ｆｃｍ）、Ｎ－２－ピコリルアミノＮ’－オキシド、Ｎ－１，１－ジメチルチオメチレンアミン、Ｎ－ベンジリデンアミン、Ｎ－ｐ－メトキシベンジリデンアミン、Ｎ－ジフェニルメチレンアミン、Ｎ－［（２－ピリジル）メシチル］メチレンアミン、Ｎ－｛Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノメチルレン）アミン、Ｎ，Ｎ’－イソプロピリデンジアミン、Ｎ－ｐ－ニトロベンジリデンアミン、Ｎ－サリチリデンアミン、Ｎ－５－クロロサリチリデンアミン、Ｎ－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）フェニルメチレンアミン、Ｎ－シクロヘキシリデンアミン、Ｎ－（５，５－ジメチル－３－オキソ－１－シクロヘキセニル）アミン、Ｎ－ボラン誘導体、Ｎ－ジフェニルボリン酸誘導体、Ｎ－［フェニル（ペンタアシルクロムまたはタングステン）アシル］アミン、Ｎ－銅キレート、Ｎ－亜鉛キレート、Ｎ－ニトロアミン、Ｎ－ニトロソアミン、アミンＮ－オキシド、ジフェニルホスフィンアミド（Ｄｐｐ）、ジメチルチオホスフィンアミド（Ｍｐｔ）、ジフェニルチオホスフィンアミド（Ｐｐｔ）、ホスホルアミド酸ジアルキル、ホスホルアミド酸ジベンジル、ホスホルアミド酸ジフェニル、ベンゼンスルフェンアミド、ｏ－ニトロベンゼンスルフェンアミド（Ｎｐｓ）、２，４－ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、２－ニトロ－４－メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、及び３－ニトロピリジンスルフェンアミド（Ｎｐｙｓ）が挙げられるが、これらに限定はされない。

【０２８０】

ある特定の実施形態において、酸素原子上に存在する置換基は酸素保護基（本明細書では「ヒドロキシル保護基」とも呼ばれる）である。酸素保護基としては、限定はされないが、－Ｒａａ、－Ｎ（Ｒｂｂ）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲａａ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒａａ、－ＣＯ$_2$Ｒａａ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒｂｂ）$_2$、－Ｃ（＝ＮＲｂｂ）Ｒａａ、－Ｃ（＝ＮＲｂｂ）ＯＲａａ、－Ｃ（＝ＮＲｂｂ）Ｎ（Ｒｂｂ）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒａａ、－ＳＯ$_2$Ｒａａ、－Ｓｉ（Ｒａａ）$_3$、－Ｐ（Ｒｃｃ）$_2$、－Ｐ（Ｒｃｃ）$_3$、－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｒａａ、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒａａ）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲｃｃ）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒｂｂ）$_2$、及び－Ｐ（＝Ｏ）（ＮＲｂｂ）$_2$が挙げられ、但し、Ｒａａ、Ｒｂｂ、及びＲｃｃは本明細書で定義されるとおりである。酸素保護基は当技術分野で周知であり、本明細書に援用されるＰｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，３^{ｒｄ} ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９に詳述される酸素保護基が挙げられる。

【０２８１】

例示的な酸素保護基としては、メチル、メトキシルメチル（ＭＯＭ）、メチルチオメチル（ＭＴＭ）、ｔ－ブチルチオメチル、（フェニルジメチルシリル）メトキシメチル（ＳＭＯＭ）、ベンジルオキシメチル（ＢＯＭ）、ｐ－メトキシベンジルオキシメチル（ＰＭＢＭ）、（４－メトキシフェノキシ）メチル（ｐ－ＡＯＭ）、グアヤコールメチル（ＧＵＭ）、ｔ－ブトキシメチル、４－ペンテニルオキシメチル（ＰＯＭ）、シロキシメチル、２－メトキシエトキシメチル（ＭＥＭ）、２，２，２－トリクロロエトキシメチル、ビス（２－クロロエトキシ）メチル、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル（ＳＥＭＯＲ）、テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）、３－ブロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、１－メトキシシクロヘキシル、４－メトキシテトラヒドロピラニル（ＭＴＨＰ）、４－メトキシテトラヒドロチオピラニル、４－メトキシテトラヒドロチオピラニルＳ，Ｓ－ジオキシド、１－［（２－クロロ－４－メチル）フェニル］－４－メトキシピペリジン－４－イル（ＣＴＭＰ）、１，４－ジオキサン－２－イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、２，３，３ａ，４，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－７，８，８－トリメチル－４，７－メタノベンゾフラン－２－イル、１－エトキシエチル、１－（２－クロロエトキシ）エチル、１－メチル－１－メトキシエチル、１－メチル－１

－ベンジルオキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシ－２－フルオロエチル、２，２，２－トリクロロエチル、２－トリメチルシリルエチル、２－（フェニルセレニル）エチル、ｔ－ブチル、アリル、ｐ－クロロフェニル、ｐ－メトキシフェニル、２，４－ジニトロフェニル、ベンジル（Ｂｎ）、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル、ｐ－フェニルベンジル、２－ピコリル、４－ピコリル、３－メチル－２－ピコリルＮ－オキシド、ジフェニルメチル、ｐ，ｐ’－ジニトロベンズヒドリル、５－ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、α－ナフチルジフェニルメチル、ｐ－メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ（ｐ－メトキシフェニル）フェニルメチル、トリ（ｐ－メトキシフェニル）メチル、４－（４’－ブロモフェナシルオキシフェニル）ジフェニルメチル、４，４’，４’’－トリス（４，５－ジクロロフタルイミドフェニル）メチル、４，４’，４’’－トリス（レブリノイルオキシフェニル）メチル、４，４’，４’’－トリス（ベンゾイルオキシフェニル）メチル、３－（イミダゾール－１－イル）ビス（４’、４’’－ジメトキシフェニル）メチル、１，１－ビス（４－メトキシフェニル）－１’－ピレニルメチル、９－アントリル、９－（９－フェニル）キサンテニル、９－（９－フェニル－１０－オキソ）アントリル、１，３－ベンゾジチオラン－２－イル、ベンゾイソチアゾリルＳ，Ｓ－ジオキシド、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、トリエチルシリル（ＴＥＳ）、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）、ジメチルイソプロピルシリル（ＩＰＤＭＳ）、ジエチルイソプロピルシリル（ＤＥＩＰＳ）、ジメチルテキシルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、ｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、トリベンジルシリル、トリ－ｐ－キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル（ＤＰＭＳ）、ｔ－ブチルメトキシフェニルシリル（ＴＢＭＰＳ）、ギ酸エステル、ギ酸ベンゾイル、酢酸エステル、クロロ酢酸エステル、ジクロロ酢酸エステル、トリクロロ酢酸エステル、トリフルオロ酢酸エステル、メトキシ酢酸エステル、トリフェニルメトキシ酢酸エステル、フェノキシ酢酸エステル、ｐ－クロロフェノキシ酢酸エステル、３－フェニルプロピオン酸エステル、４－オキソペンタンエステル（レブリン酸エステル）、４，４－（エチレンジチオ）ペンタン酸エステル（レブリノイルジチオアセタール）、ピバル酸エステル、アダマント酸エステル、クロトン酸エステル、４－メトキシクロトン酸エステル、安息香酸エステル、ｐ－フェニル安息香酸エステル、２，４，６－トリメチル安息香酸エステル（メシト酸エステル）、炭酸メチル、炭酸９－フルオレニルメチル（Ｆｍｏｃ）、、炭酸エチル、炭酸２，２，２－トリクロロエチル（Ｔｒｏｃ）、炭酸２－（トリメチルシリル）エチル（ＴＭＳＥＣ）、炭酸２－（フェニルスルホニル）エチル（Ｐｓｅｃ）、２炭酸－（トリフェニルホスホニオ）エチル（Ｐｅｏｃ）、炭酸イソブチル、炭酸ビニル、炭酸アリル、炭酸ｔ－ブチル（ＢＯＣまたはＢｏｃ）、炭酸ｐ－ニトロフェニル、炭酸ベンジル、炭酸ｐ－メトキシベンジル、炭酸３，４－ジメトキシベンジル、炭酸ｏ－ニトロベンジル、炭酸ｐ－ニトロベンジル、チオ炭酸Ｓ－ベンジル、炭酸４－エトキシ－１－ナフチル、ジチオ炭酸メチル、２－ヨード安息香酸エステル、４－アジド酪酸エステル、４－ニトロ－４－メチルペンタン酸エステル、ｏ－（ジブロモメチル）安息香酸エステル、２－ホルミルベンゼンスルホン酸エステル、２－（メチルチオメトキシ）エチル、４－（メチルチオメトキシ）酪酸エステル、２－（メチルチオメトキシメチル）安息香酸エステル、２，６－ジクロロ－４－メチルフェノキシ酢酸エステル、２，６－ジクロロ－４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）フェノキシ酢酸エステル、２，４－ビス（１，１－ジメチルプロピル）フェノキシ酢酸エステル、クロロジフェニル酢酸エステル、イソ酪酸エステル、コハク酸モノエステル、（Ｅ）－２－メチル－２－ブテン酸エステル、ｏ－（メトキシアシル）安息香酸エステル、α－ナフトエ酸エステル、硝酸エステル、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホスホロジアミド酸アルキル、Ｎ－フェニルカルバミン酸アルキル、ホウ酸エステル、ジメチルホスフィノチオイル、２，４－ジニトロフェニルスルフェン酸アルキル、硫酸エステル、メタンスルホン酸エステル、（メシル酸エステル）、ベンジルスルホン酸エステル、及びトシル酸エステル（Ｔｓ）が挙げられるが、これらに限定はされない。

【０２８２】
ある特定の実施形態において、硫黄原子上に存在する置換基は硫黄保護基（「チオール保護基」とも呼ばれる）である。硫黄保護基としては、限定はされないが、－Ｒａａ、－Ｎ（Ｒｂｂ）２、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲａａ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒａａ、－ＣＯ２Ｒａａ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒｂｂ）２、－Ｃ（＝ＮＲｂｂ）Ｒａａ、－Ｃ（＝ＮＲｂｂ）ＯＲａａ、－Ｃ（＝ＮＲｂｂ）Ｎ（Ｒｂｂ）２、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒａａ、－ＳＯ２Ｒａａ、－Ｓｉ（Ｒａａ）３、－Ｐ（Ｒｃｃ）２、－Ｐ（Ｒｃｃ）３、－Ｐ（＝Ｏ）２Ｒａａ、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒａａ）２、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲｃｃ）２、－Ｐ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒｂｂ）２、及び－Ｐ（＝Ｏ）（ＮＲｂｂ）２が挙げられ、但し、Ｒａａ、Ｒｂｂ、及びＲｃｃは本明細書で定義されるとおりである。硫黄保護基は当技術分野で周知であり、本明細書に援用されるＰｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９に詳述される硫黄保護基が挙げられる。

【０２８３】
本明細書では、「脱離基」（ＬＧ）は、ヘテロリティックな結合の開裂において電子対と共に去る、陰イオンまたは中性分子である分子フラグメントを指す、当技術分野で理解されている用語である。本明細書では、脱離基は、求核試薬によって置換され得る原子または基であってよい。例えば、Ｓｍｉｔｈ Ｍａｒｃｈ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ６ｔｈ ｅｄ．（５０１－５０２）を参照されたい。例示的な脱離基としては、限定はされないが、ハロ（例えば、クロロ、ブロモ、ヨード）、－ＯＲａａ（そのＯ原子がカルボニル基に結合している場合、但し、Ｒａａは本明細書で定義されるとおりである）、－Ｏ（Ｃ＝Ｏ）ＲＬＧ、または－Ｏ（ＳＯ）２ＲＬＧ（例えば、トシル、メシル、ベシル）が挙げられ、但し、ＲＬＧは、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールである。ある特定の実施形態において、上記脱離基はハロゲンである。ある特定の実施形態において、上記脱離基はＩである。

【０２８４】
本明細書では、「少なくとも１つの場合」という表現の使用は、１つ、２つ、３つ、４つ、またはそれを超える場合をいうのみならず、範囲、例えば、１つ～４つ、１つ～３つ、１つ～２つ、２つ～４つ、２つ～３つ、または３つ～４つの場合も包含する。

【０２８５】
「非水素基」とは、水素ではない特定の可変要素に対して定義される任意の基をいう。

【０２８６】
「炭水化物」または「糖」という用語は、多価アルコールのアルデヒドまたはケトン誘導体を指す。炭水化物としては、比較的小さな分子（例えば糖）ならびに高分子または重合物質（例えば、デンプン、グリコーゲン、及びセルロース多糖類）を有する化合物が挙げられる。「糖」という用語は、単糖、二糖、または多糖を指す。単糖は、より小さな炭水化物に加水分解できないという点で最も単純な炭水化物である。ほとんどの単糖は、一般式ＣｙＨ２ｙＯｙ（例えば、Ｃ６Ｈ１２Ｏ６（グルコースなどのヘキソース））で表すことができ、式中、ｙは３以上の整数である。上記の一般式で表されないある特定の多価アルコールも単糖と見なされる場合がある。例えば、デオキシリボースの式はＣ５Ｈ１０Ｏ４であるが、単糖である。単糖は通常、５または６個の炭素原子で構成され、それぞれペントース及びヘキソースと呼ばれる。上記単糖がアルデヒドを含む場合には、該単糖はアルドースと呼ばれ、ケトンを含む場合には、ケトースと呼ばれる。単糖はまた、アルドースまたはケトースの形態において、３、４、または７個の炭素原子で構成され、それぞれトリオース、テトロース、及びヘプトースと呼ばれる。グリセルアルデヒド及びジヒドロキシアセトンは、それぞれアルドトリオース糖及びケトトリオース糖と見なされる。アルドテトロース糖の例としては、エリトロース及びトレオースが挙げられ、ケトテトロース糖としてはエリトルロースが挙げられる。アルドペントース糖としては、リボース、アラビノース、キシロース、及びリキソースが挙げられ、ケトペントース糖としては、リブロ

ース、アラブロース、キシルロース、及びリクスロースが挙げられる。アルドヘキソース糖の例としては、グルコース（例えばデキストロース）、マンノース、ガラクトース、アロース、アルトロース、タロース、グロース、及びイドースが挙げられ、ケトヘキソース糖としては、フルクトース、プシコース、ソルボース、及びタガトースが挙げられる。ケトヘプトース糖としてはセドヘプツロースが挙げられる。単糖のヒドロキシル基（－ＯＨ）をもつ各炭素原子は、最初と最後の炭素を除いて不斉であり、これにより上記炭素原子は２種の可能な立体配置（ＲまたはＳ）をもつ立体中心になる。この不斉により、任意の所与の単糖の式に対して、多くの異性体が存在する場合がある。例えば、アルドヘキソースのＤ－グルコースは式Ｃ６Ｈ１２Ｏ６を有し、その式の６個の炭素原子のうち２個を除くすべてが不斉であり、それにより、Ｄ－グルコースは１６種（すなわち、２４種）の可能な立体異性体の１種になる。ＤまたはＬの帰属は、カルボニル基から最遠の不斉炭素の配置に従って行われ、すなわち、標準的なフィッシャー投影図において、当該ヒドロキシル基が右側にある場合、当該分子はＤ糖であり、そうでない場合はＬ糖である。直鎖の単糖のアルデヒドまたはケトン基は、異なる炭素原子上のヒドロキシル基と可逆的に反応して、ヘミアセタールまたはヘミケタールを形成し、２つの炭素原子間に酸素架橋を有するヘテロ環式環を形成する。５個及び６個の原子を有する環はそれぞれフラノース型及びピラノース型と呼ばれ、直鎖型との平衡で存在する。直鎖型から環型への変換中に、アノマー炭素と呼ばれるカルボニル酸素を含む炭素原子が、２種の可能な立体配置を有する立体中心になる、すなわち、酸素原子が環の平面の上側または下側のいずれかの位置をとることができる。結果として生じる、可能性のある立体異性体の対はアノマーと呼ばれる。αアノマーにおいては、アノマー炭素上の－ＯＨ置換基は、環の－ＣＨ２ＯＨ側枝とは反対側（トランス）に存在する。－ＣＨ２ＯＨ置換基とアノマーヒドロキシルが環の平面の同一の側（シス）に存在するもう一方の形態はβアノマーと呼ばれる。２つのまたは３つ以上の結合した単糖単位を含む炭水化物は、それぞれ二糖または多糖（例えば三糖）と呼ばれる。上記２つのまたは３つ以上の単糖単位は、一方の単糖から水素を、且つもう一方の単糖からヒドロキシル基を脱離させる脱水反応によって形成された、グリコシド結合として知られる共有結合によって互いに結合される。例示的な二糖としては、スクロース、ラクツロース、ラクトース、マルトース、イソマルトース、トレハロス、セロビオース、キシロビオース、ラミナリビオース、ゲンチオビオース、マンノビオース、メリビオース、ニゲロース、またはルチノースが挙げられる。例示的な三糖としては、イソマルトトリオース、ニゲロトリオース、マルトトリオース、メレジトース、マルトトリウロース、ラフィノース、及びケストースが挙げられるが、これらに限定はされない。炭水化物という用語はまた、本明細書に記載の炭水化物の他の天然または合成の立体異性体も包含する。

【０２８７】

これらの及び他の例示的な置換基は、発明を実施するための形態、実施例、及び特許請求の範囲にさらに詳細に記載される。本発明は、上記の例示的な置換基の一覧によって、何ら限定されることを意図するものではない。

【０２８８】

その他の用語の定義

本明細書では、用語「塩」とはありとあらゆる塩をいい、薬学的に許容される塩を包含する。

【０２８９】

「薬学的に許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等を生じることなく、ヒト及び下等動物の組織と接触させる使用に適しており、且つ合理的な利益／リスク比に見合った塩を指す。薬学的に許容される塩は当技術分野において周知である。例えば、Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．は、本明細書に援用されるＪ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９７７， ６６，１－１９において、薬学的に許容される塩を詳細に説明している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩としては、適宜の無機及び有機の酸ならびに塩基から誘導される塩が挙げられる。薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及

び過塩素酸などの無機酸、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸などの有機酸を用いて、あるいはイオン交換などの当技術分野で公知の他の方法を使用することによって形成されたアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸、吉草酸塩などが挙げられる。適宜の塩基に由来する塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、及びＮ＋（Ｃ１～４アルキル）４－塩が挙げられる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などが挙げられる。さらなる薬学的に許容される塩としては、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン、硫酸、リン酸、硝酸、低級アルキルスルホン酸、及びアリールスルホン酸などの対イオンを使用して形成させた非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム、及びアミンカチオンが挙げられる。

【０２９０】

「溶媒和物」という用語は、通常は加溶媒分解反応によって溶媒と結合した本化合物またはその塩の形態を指す。この物理的結合は水素結合を含む場合がある。従来の溶媒としては、水、メタノール、エタノール、酢酸、ＤＭＳＯ、ＴＨＦ、ジエチルエーテル等が挙げられる。本明細書に記載の化合物は、例えば、結晶形態で調製されてもよく、溶媒和されていてもよい。適切な溶媒和物としては薬学的に許容される溶媒和物が挙げられ、さらに、化学量論的溶媒和物及び非化学量論的溶媒和物の両方が挙げられる。ある特定の例において、上記溶媒和物は、例えば、１種以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子中に組み込まれている場合に、単離することができることになる。「溶媒和物」は、溶液相での溶媒和物及び単離可能な溶媒和物の両方が包含される。代表的な溶媒和物としては、水和物、エタノール溶媒和物及びメタノール溶媒和物が挙げられる。

【０２９１】

「水和物」という用語は水と結合した化合物を指す。一般的には、化合物の水和物に含まれる水分子の数は、当該水和物中の化合物分子の数に対して一定の比率である。したがって、化合物の水和物は、例えば、一般式Ｒ・ｘＨ２Ｏによって表すことができ、式中、Ｒは化合物であり、ｘは０より大きい数である。所与の化合物は、例えば、一水和物（ｘは１）、１より低い水和物（ｘは０より大きく１より小さい数、例えば、半水和物（Ｒ・０．５Ｈ２Ｏ））、及び多水和物（ｘは１より大きい数、例えば二水和物（Ｒ・２Ｈ２Ｏ）及び六水和物（Ｒ・６Ｈ２Ｏ））を含む、複数種の水和物を形成する場合がある。

【０２９２】

「互変異性体」または「互変異性の」という用語は、少なくとも１つの水素原子の形式的移動及び少なくとも１つの原子価の変化（例えば、単結合から二重結合、三重結合から単結合、またはそれらの逆）に由来する、２種以上の相互変換可能な化合物を指す。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒、及びｐＨを含むいくつかの要因に依存する。互変異性化（すなわち、互変異性体の対を与える反応）は、酸または塩基によって触媒される場合がある。例示的な互変異性化としては、ケトからエノール、アミドからイミド、ラクタムからラクチム、エナミンからイミン、及びエナミンから（異なるエナミン）の互変異性化が挙げられる。

【０２９３】

同一の分子式を有するが、それらの原子の結合の性質もしくは順序、またはそれらの原子の空間内での配置が異なる化合物は、「異性体」と呼ばれることも理解されよう。空間内の原子の配置が異なる異性体は「立体異性体」と呼ばれる。

【０２９４】

互いに鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオマー」と呼ばれ、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は「鏡像異性体」と呼ばれる。化合物が不斉中心を有する、例えば、該不斉中心が４つの異なる基と結合している場合、１対の鏡像異性体が可能である。鏡像異性体は、その不斉中心の絶対配置によって特徴づけることができ、カーン・プレローグのＲ及びＳ順位則によって記述されるか、または鏡像異性体は、当該分子が偏光面を回転させる挙動によって特徴づけることができ、右旋性または左旋性と（すなわち、それぞれ、（＋）または（－）異性体と）と呼ばれる。キラル化合物は、個々の鏡像異性体として、またはそれらの混合物として存在することができる。等比率の鏡像異性体を含む混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【０２９５】

「多形」という用語は、化合物（またはその塩、水和物、または溶媒和物）の結晶形を指す。すべての多形は同一の元素組成を有する。異なる結晶形では、通常、Ｘ線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学的及び電気的特性、安定性、ならびに溶解性が異なる。再結晶溶媒、結晶化速度、保存温度、及びその他の要因によって、１種の結晶形が優勢になる場合がある。異なる条件下での結晶化によって、化合物の様々な多形を調製することができる。

【０２９６】

「プロドラッグ」という用語は、開裂可能な基を有し、加溶媒分解によってまたは生理学的条件下、インビボで薬学的に活性である本明細書に記載の化合物になる化合物をいう。かかる例としては、コリンエステル誘導体など、Ｎ－アルキルモルホリンエステルなどが挙げられるが、これらに限定はされない。本明細書に記載の化合物の他の誘導体は、それらの酸形態及び酸誘導体形態の両方において活性を有するが、酸感受性の形態において、多くの場合に、哺乳動物における溶解性、組織適合性、または遅延放出の利点がある（Ｂｕｎｄｇａｒｄ，Ｈ．，Ｄｅｓｉｇｎ　ｏｆ　Ｐｒｏｄｒｕｇｓ，ｐｐ．７－９，２１－２４，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ａｍｓｔｅｒｄａｍ　１９８５を参照されたい）。プロドラッグは、例えば、親の酸と適宜のアルコールとの反応によって調製されるエステル、または親の酸化合物と置換もしくは非置換アミンとの反応によって調製されるアミド、または酸無水物もしくは混合無水物などの、当業者に周知の酸誘導体を包含する。本明細書に記載の化合物にペンダントする酸性基に由来する単純な脂肪族または芳香族のエステル、アミド、及び無水物は、特別なプロドラッグである。場合によっては、（アシルオキシ）アルキルエステルまたは（（アルコキシカルボニル）オキシ）アルキルエステルなどの二重エステル型のプロドラッグを調製することが望ましい。本明細書に記載の化合物のＣ１～８アルキルエステル、Ｃ２～８アルケニルエステル、Ｃ２～８アルキニルエステル、アリールエステル、Ｃ７～１２置換アリールエステル、及びＣ７～Ｃ１２アリールアルキルエステルが好ましい場合がある。

【０２９７】

「組成物」と「製剤」という用語は同義で使用される。

【０２９８】

投与が企図される「対象」は、ヒト（すなわち、例えば、任意の年齢層の男性または女性、例えば、小児の対象（例えば、幼児、子供、もしくは青年）または成人の対象（例えば、若年の成人、中年の成人、もしくは老年の成人））、あるいは非ヒト動物を指す。ある特定の実施形態において、上記非ヒト動物は、哺乳動物（例えば、霊長類（例えば、カニクイザルもしくはアカゲザル）、商業的に関連する哺乳動物（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、もしくはイヌ））、または鳥（例えば、ニワトリ、アヒル、ガチョウ、またはシチメンチョウなどの商業的に関連する鳥）である。ある特定の実施形態において、上記非ヒト動物は、魚類、は虫類、または両生類である。上記非ヒト動物は、発

育の段階を問わずに、オスまたはメスであってもよい。上記非ヒト動物は、トランスジェニック動物、すなわち遺伝子組換え動物であってもよい。「疾患」、「障害」、及び「疾病」は、本明細書では同義で使用される。

【０２９９】

「投与する」、「投与すること」、または「投与」という用語は、本明細書に記載の化合物またはその組成物を、対象の体内または体表上に移植する、吸収させる、摂取する、注射する、吸入する、または他の方法で導入することを指す。

【０３００】

本明細書では、別段の明示がない限り、「治療する」、「治療すること」、及び「治療」という用語は、対象が特定された感染症または炎症性疾病に罹患している際に行われ、上記感染症もしくは炎症性疾病の重症度を低下させる、または上記感染症もしくは炎症性疾病の進行を遅延させる、すなわち遅らせる行為（「治療的処置」）を企図し、あるいは、対象が特定された感染症または炎症性疾病に罹患し始める前に行われる行為（「予防的処置」）を企図する。

【０３０１】

一般に、化合物の「有効量」とは、所望の生物学的応答を誘発するのに十分な量を指す。当業者によって理解されるように、本発明の化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、本化合物の薬物動態、治療を受ける疾患、投与様式、ならびに対象の年齢、健康、及び状態などの要因に応じて変化し得る。有効量は治療的処置及び予防的処置を包含する。

【０３０２】

本明細書では、別段の明示がない限り、化合物の「治療有効量」は、感染症もしくは炎症性疾病の治療において治療上の利益を提供するため、あるいは上記感染症もしくは炎症性疾病に関連する１つ以上の症状を遅延または最小化するために十分な量である。化合物の治療有効量とは、単独でもしくは他の治療薬との併用で、上記感染症または炎症性疾病の治療において、治療上の利益を提供する治療薬の量を意味する。「治療有効量」という用語は、全体的な治療を改善する、感染症もしくは炎症性疾病の症状もしくは原因を低減または回避する、あるいは別の治療薬の治療効果を高める量を包含することができる。

【０３０３】

本明細書では、別段の明示がない限り、化合物の「予防有効量」は、感染症もしくは炎症性疾病、または上記感染症もしくは炎症性疾病に関連する１つ以上の症状を予防する、あるいはその再発を予防するのに十分な量である。化合物の予防有効量とは、単独でもしくは他の治療薬との併用で、上記感染症または炎症性疾病の予防において、予防上の利益を提供する治療薬の量を意味する。「予防有効量」という用語は、全体的な予防を改善する、または別の予防薬の予防効果を高める量を包含することができる。

【０３０４】

「炎症性疾患」という用語は、炎症によって生じる、炎症に起因する、または炎症を生じる疾患を指す。「炎症性疾患」という用語は、異常な組織損傷及び／もしくは細胞死につながる、マクロファージ、顆粒球、ならびに／またはＴリンパ球による過大な応答を引き起こす調節不全の炎症反応も指す場合がある。炎症性疾患は、急性または慢性の炎症性疾病のいずれかであり、感染症または非感染性の原因から生じる場合がある。炎症性疾患としては、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、自己免疫障害、多発性硬化症、全身性紅斑性狼そう、リウマチ性多発筋痛（ＰＭＲ）、痛風性関節炎、変性関節炎、腱炎、嚢炎、乾癬、嚢胞性線維症、骨関節炎、関節リウマチ、炎症性関節炎、シェーグレン症候群、巨細胞性動脈炎、進行性全身性硬化症（強皮症）、アンキロス脊椎炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、ペンフィグス、ペンフィゴイド、糖尿病（例えばＩ型）、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、グレーブス病、グッドパスチャー病、混合結合組織疾患、硬化性胆管炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、悪性貧血、炎症性皮膚炎、通常の間質性肺炎（ＵＩＰ）、アスベスト症、ケイ肺症、気管支拡張症、ベリリウム症、タルク肺、じん肺症、サルコイドーシス、剥離性間質性肺炎、リンパ性間質性肺炎、巨細胞性間質性肺炎、細胞浸潤型

間質性肺炎、外因性アレルギー肺胞炎、ウェゲナー肉芽腫症及び関連する形態の血管炎（側頭動脈炎及び結節性多発性動脈炎）、炎症性皮膚炎、肝炎、遅延型過敏反応（例えばツタウルシ皮膚炎）、肺炎、気道炎症、成人呼吸困難症候群（ＡＲＤＳ）、脳炎、即時型過敏反応、喘息、枯れ草熱、アレルギー、急性アナフィラキシー、リウマチ熱、糸球体腎炎、腎盂腎炎、蜂巣炎、膀胱炎、慢性胆嚢炎、虚血（虚血性損傷）、再灌流障害、同種移植片拒絶、宿主対移植片拒絶、虫垂炎、動脈炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、子宮頸管炎、胆管炎、絨毛羊膜炎、結膜炎、涙腺炎、皮膚筋炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顆炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、回腸炎、虹彩炎、喉頭炎、脊髄炎、心筋炎、腎炎、臍炎、卵巣炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、膵炎、耳下腺炎、心膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、精巣炎、扁桃腺炎、尿道炎、尿膀胱炎、ブドウ膜炎、腟炎、脈管炎、外陰炎、外陰腟炎、血管炎、慢性気管支炎、骨髄炎、視覚神経炎、側頭動脈炎、横断性脊髄炎、壊死性筋膜炎、及び壊死性全腸炎が挙げられるが、これらに限定はされない。眼の炎症性疾患としては、術後炎症が挙げられるが、これに限定はされない。

【実施例】

【０３０５】

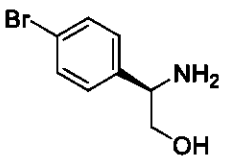
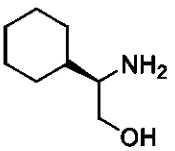
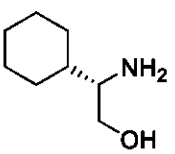
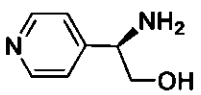
本明細書に記載の発明をより完全に理解するために、以下の実施例を提示する。本出願に記載される合成の及び生物学的な実施例は、本明細書で提供される化合物、医薬組成物、及び方法を説明するために提示するのであって、何らそれらの範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【０３０６】

表１に、さまざまな化合物を調製するのに使用した市販のアミノアルコール中間体の一覧を示す。

【表１】

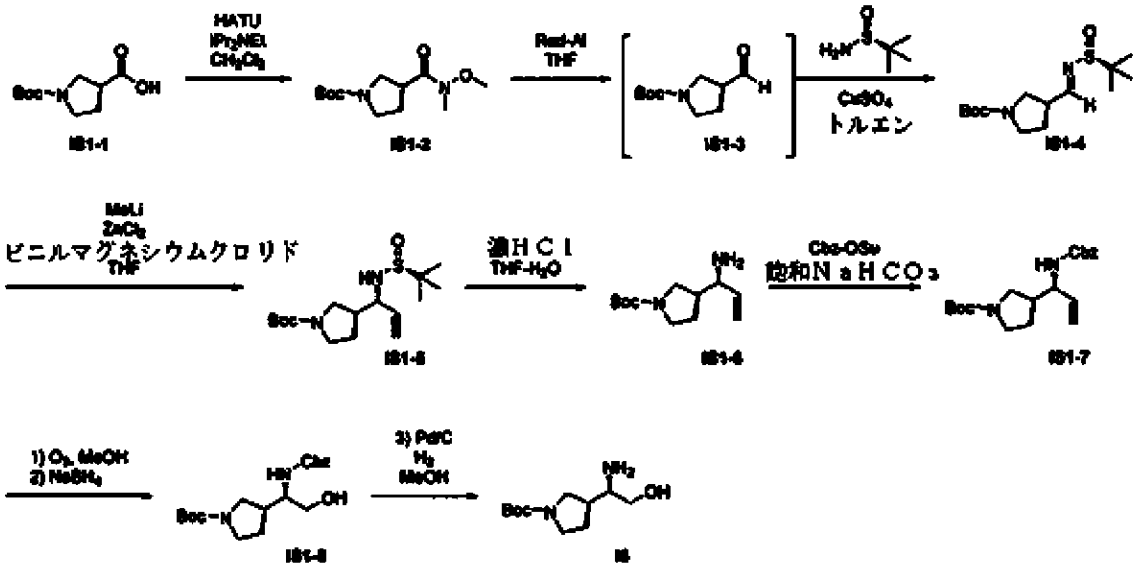
表１　市販のアミノアルコール中間体の一覧

アミノアルコール番号	構造
I1	
I2	
I3	
I4	

【０３０７】

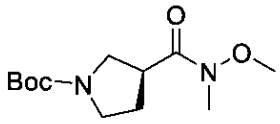
中間体スキーム１

【化１９１】



【０３０８】

【化１９２】



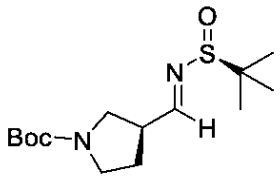
ＩＳ１－２

（Ｓ）－３－（メトキシ（メチル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＳ１－２）

（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－カルボン酸（５．０３ｇ、２３．３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（９３．２ｍＬ）溶液に、メトキシ（メチル）アミン塩酸塩（３．４ｇ、３４．９ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１２．１ｍＬ、６９．９ｍｍｏｌ）、及び１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスファート（ＨＡＴＵ）（１３．２ｇ、３４．９ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を室温で１６時間撹拌した。この反応混合物を１ＭのＮａＯＨに注ぎ込み、１０分間激しく撹拌し、有機層を分離し、さらに２ＮのＨＣｌ（２回）、水（１回）、及び飽和食塩水（１回）で洗浄した。洗浄した溶液を硫酸ナトリウム上で脱水し、真空中で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー（８０ｇのシリカゲルカラム、０から５０％のＥｔＯＡＣ／ヘキサン）によって精製して、ＩＳ１－２を白色粉末として得た（６．０１ｇ、２３．２ｍｍｏｌ、１００％）。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２８１．１２［Ｍ＋Ｎａ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ３．７１（ｓ，３Ｈ），３．５７（ｄ，２Ｈ），３．４５（ｔ，１Ｈ），３．４１－３．２３（ｍ，２Ｈ），３．２０（ｓ，３Ｈ），２．２２－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）。

【０３０９】

【化１９３】



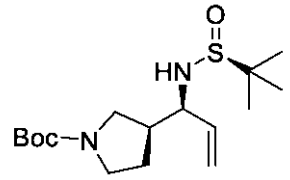
ＩＳ１－４

（Ｓ）－３－（（Ｅ）－（（（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチルスルフィニル）イミノ）メチル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＳ１－４）

ワインレブアミドＩＳ１－２（６．０１ｇ、２３．２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（９３ｍＬ）に溶解し、得られた混合物を－４０℃に冷却した。次いでナトリウム水素化ビス（２－メトキシエトキシ）アルミニウム（Ｒｅｄ－Ａｌ（登録商標）（８．５ｍＬ、７０重量％トルエン溶液、３０．１ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を自然に室温まで加温し、１６時間撹拌した。酢酸エチル及び酒石酸カリウムナトリウム四水和物（ロッシェル塩）飽和水溶液を添加し、この混合物を２時間激しく撹拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し（１回）、硫酸ナトリウム上で脱水し、ろ過し、真空中で濃縮して、アルデヒドＩＳ１－３を透明な油状物として得た。アルデヒドＩＳ１－３（２．３ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）をトルエン（１９．１ｍＬ）に溶解し、（Ｓ）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１．８ｇ、１４．９ｍｍｏｌ）、続いて硫酸銅（ＩＩ）（９．１６ｇ、５７．４ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を室温で１８時間撹拌し、次いで酢酸エチルを用いて珪藻土（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標））を通してろ過し、ろ液を真空中で濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（４０ｇ、０から７０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、生成物を白色固体として得た（２．０１ｇ、６．６４ｍｍｏｌ、５８％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．０３（ｑ，１Ｈ），３．６８－３．２８（ｍ，４Ｈ），３．２３（ｓ，１Ｈ），２．２５－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），１．１８（ｓ，９Ｈ）。

【０３１０】

【化１９４】



ＩＳ１－５

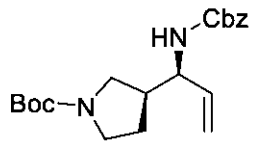
（Ｓ）－３－（（（（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチルスルフィニル）アミノ）メチル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＳ１－５）

$ZnCl_2$の溶液（６．９４ｍＬ、１．９Ｍ、Ｍｅ－ＴＨＦ溶液、１３．２ｍｍｏｌ）を脱水ＴＨＦ（６．５ｍＬ）に添加し、－７８℃に冷却した。メチルリチウムの溶液（８．５４ｍＬ、３．１Ｍ、ＤＭＥ溶液、２６．５ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加し、内部反応を－６５℃より低く維持した。この混合物を１０分間撹拌し、ビニルマグネシウムクロリドの溶液（８．２４ｍＬ、１．９Ｍ、ＴＨＦ溶液、１３．２ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加し、反応温度を－６５℃より低く維持し、この混合物を５分間撹拌した。ＩＳ１－４（２．０１ｇ、６．６４ｍｍｏｌ）のＴＨＦの溶液（１Ｍ）を滴加し、この反応混合物を３０分間撹拌した。酢酸（１ｍＬ）をゆっくりと添加し、浴を取り外し、この反応混合物を２０分かけて室温まで自然に加温した。２倍希釈したNH_4Cl飽和水溶液、続いてＭＴＢＥを加えた。層を分離し、水層をＭＢＴＥで抽出し（２回）、1つにまとめた有機抽出液をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、濃縮した。粗物質をさらに精製することなく、次のス

テップで使用した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ５．６５（ｄｄ，１Ｈ），５．３２－５．１９（ｍ，２Ｈ），３．７２（ｔｄ，１Ｈ），３．４７（ｍ，２Ｈ），３．２６（ｍ，２Ｈ），３．０６（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．２２（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），１．２１（ｓ，９Ｈ）。

【０３１１】

【化１９５】



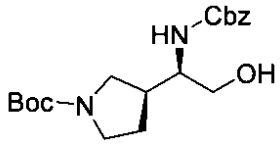
ＩＳ１－７

（Ｓ）－３－（（Ｓ）－１－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）アリル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＳ１－７）

ＩＳ１－５（２．１５ｇ、６．５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／水（５：２、１４．５ｍＬ）溶液を濃ＨＣｌ（０．５６ｍＬ、６．８２ｍｍｏｌ）に添加し、この反応混合物を室温で１８時間撹拌した。ＮａＨＣＯ$_3$飽和水溶液（１０ｍＬ）、続いてＮ－（ベンジルオキシカルボニルオキシ）スクシンイミド（１．６９ｇ、６．８２ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を室温で１時間撹拌し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、ろ過し、真空中で濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（４０ｇ、０～７０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、ＩＳ１－７を白色粉末として得た（１．７ｇ、４．７１ｍｍｏｌ、７３％）。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：３８３．２１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．４３－７．２９（ｍ，５Ｈ），５．８０－５．６６（ｍ，１Ｈ），５．１９（ｄｄ，２Ｈ），５．１１（ｓ，２Ｈ），４．７４（ｄ，１Ｈ），４．２４－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．３７－３．１６（ｍ，１Ｈ），３．０３（ｄｔ，１Ｈ），２．２７（ｓ，１Ｈ），１．９６（ｓ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）。

【０３１２】

【化１９６】



ＩＳ１－８

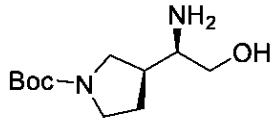
（Ｓ）－３－（（Ｒ）－１－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＳ１－８）

ＩＳ１－７（１．７ｇ、４．７１ｍｍｏｌ）をメタノール（９４ｍＬ）に溶解し、－７８℃に冷却した。この反応混合物にオゾン流（７ＰＳＩ、２リットル／分（ＬＰＭ））を８分間バブリングしたところ、わずかに青色への着色が観察された。オゾン流を外し、次いでこの溶液に窒素を５分間バブリングした（青色は消失した）。水素化ホウ素ナトリウム（４４２ｍｇ、１１．７ｍｍｏｌ）を添加し、この反応混合物を浴から取り出し、室温まで３０分間自然に加温した。この反応混合物をＮＨ$_4$Ｃｌ飽和水溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した（３回）。１つにまとめた有機抽出液をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で脱水し、ろ過し、真空中で濃縮して、生成物を白色発泡物として得た（１．４９ｇ、４．０８ｍｍｏｌ、８７％）。この物質をさらに精製することなく次のステップで使用した。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：３８７．１９［Ｍ＋Ｎａ］$^+$；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．４１－７．２８（ｍ，５Ｈ），５．１０（ｓ，２Ｈ），３．７９－３．３５（ｍ，５Ｈ），３．２２（ｓ，１Ｈ），３．００（ｓ，１

Ｈ），２．３８（ｓ，１Ｈ），１．９７（ｄ，１Ｈ），１．６０（ｓ，１Ｈ），１．４４（ｄ，９Ｈ）。

【０３１３】

【化１９７】



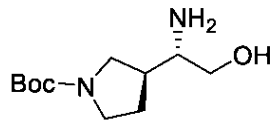
Ｉ５

（Ｓ）－３－（（Ｒ）－１－アミノ－２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｉ５）

Ｃｂｚ－アミノアルコールＩＳ１－８（６００ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）の溶液をメタノール（８．２ｍＬ）に溶解し、Ｐｄ／Ｃ（１７４ｍｇ、５重量％活性炭担持、０．５ｍｏｌ％）を添加した。風船に充填した水素をこの反応混合物に１時間バブリングした。この反応混合物を、セライト（登録商標）を通してメタノールを用いてろ過し、ろ液を真空中で濃縮して、Ｉ５を透明な油状物として得た（３７７ｍｇ、１．６４５ｍｍｏｌ、１００％）。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２５３．１８［Ｍ＋Ｎａ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ３．６０（ｄｄ，１Ｈ），３．５６－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．４４（ｄ，１Ｈ），３．３１（ｄｄ，１Ｈ），３．２６－３．１６（ｍ，１Ｈ），２．９４（ｑ，１Ｈ），２．７３（ｔｄ，１Ｈ），２．０６（ｄ，２Ｈ），１．９２（ｄｔ，１Ｈ）。

【０３１４】

【化１９８】



Ｉ６

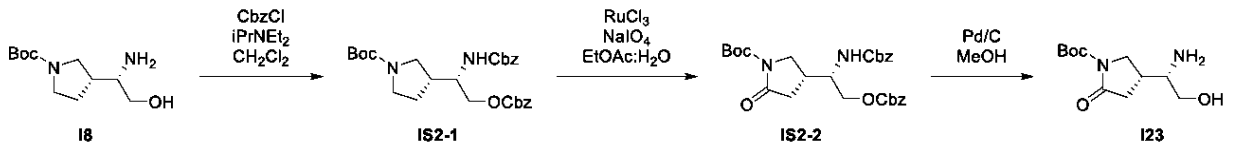
（Ｓ）－３－（（Ｓ）－１－アミノ－２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｉ６）

（Ｒ）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミドを代わりに使用し、Ｉ５の方法に従って調製して、Ｉ６を透明な油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ ２５３．１８［Ｍ＋Ｎａ］＋。

【０３１５】

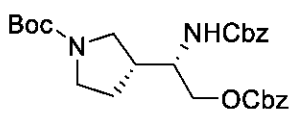
中間体スキーム２

【化１９９】



【０３１６】

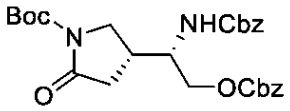
【化２００】



（Ｒ）－３－（（Ｓ）－３，８－ジオキソ－１，１０－ジフェニル－２，７，９－トリオ

キサ－４－アザデカン－５－イル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＳ２－１）
アミノアルコールＩ８（０．６ｇ、２．６１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（８．７ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．７ｍＬ、１５．６ｍｍｏｌ）、続いてクロロギ酸ベンジル（１．８４ｍＬ、１３ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物をジクロロメタンで希釈し、ＮＨ４Ｃｌ飽和水溶液で洗浄した。洗浄した溶液をＮａ２ＳＯ４上で脱水し、ろ過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（２４ｇ、０から４０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、ＩＳ２－１を白色固体として得た（０．４５ｇ、０．９ｍｍｏｌ、３５％）。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：５２１．１０［Ｍ＋Ｎａ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．３５（ｄｄ，１０Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），５．０９（ｓ，２Ｈ），５．０１（ｄ，１Ｈ），４．２８－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｄｄ，１Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．５０（ｄｔ，２Ｈ），３．２１（ｄ，１Ｈ），３．００（ｄｔ，１Ｈ），２．３５（ｓ，１Ｈ），１．９５（ｄ，１Ｈ），１．７９－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，９Ｈ）。

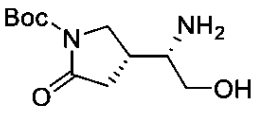
【０３１７】
【化２０１】



ＩＳ２－２

（Ｒ）－４－（（Ｓ）－３，８－ジオキソ－１，１０－ジフェニル－２，７，９－トリオキサ－４－アザデカン－５－イル）－２－オキソピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＳ２－２）
ＩＳ２－１（０．４５ｇ、０．９ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１０ｍＬ）溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム（０．８８ｇ、４．１１ｍｍｏｌ）の水（１０ｍＬ）溶液を添加した。塩化ルテニウム（１８．９ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を一度に添加し、この反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。これを分液ロートに注ぎ込み、有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した（２回）。１つにまとめた抽出液を飽和食塩水で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４上で脱水し、ろ過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（２４ｇ、０から６０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、ＩＳ２－２を白色固体として得た（２２０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ、４７％）。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：５３５．２３［Ｍ＋Ｎａ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．３９－７．３３（ｍ，９Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），５．０９（ｓ，２Ｈ），４．２０（ｔ，２Ｈ），３．９８（ｄ，１Ｈ），３．９２－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．４４（ｄｄ，１Ｈ），２．５８－２．４９（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ）。

【０３１８】
【化２０２】



Ｉ２３

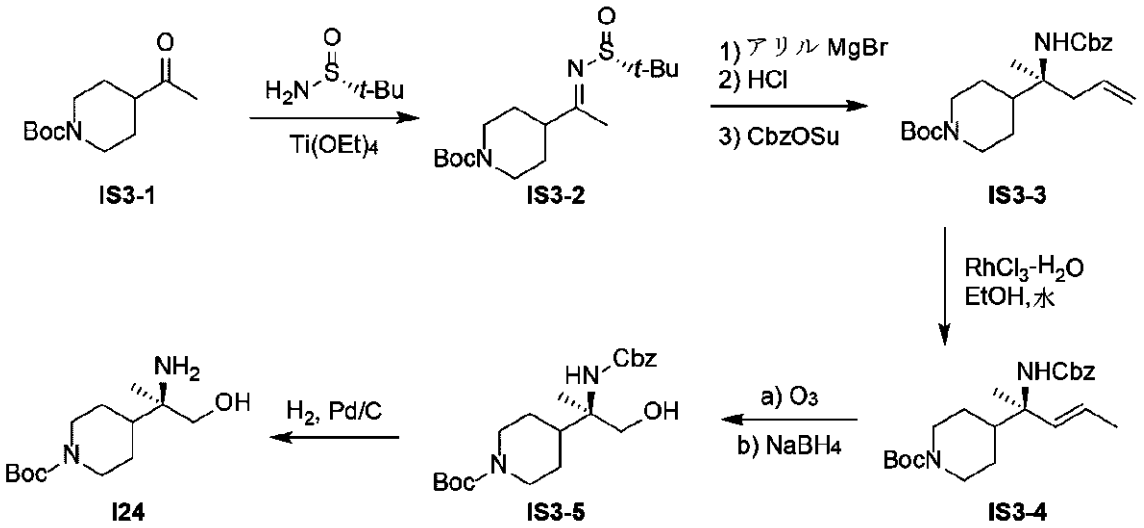
（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－アミノ－２－ヒドロキシエチル）－２－オキソピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｉ２３）
Ｃｂｚ－アミノアルコールＩＳ２－２（２２０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）のメタノール（２ｍＬ）溶液及びＰｄ／Ｃ（４５．３ｍｇ、５重量％、５ｍｏｌ％）に、この反応混合物を水素で１５分間バブリングし、これを水素雰囲気下で１時間撹拌した。完結したところ

で、この混合物を、酢酸エチルを用い、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）を通してろ過し、ろ液を真空中で濃縮して、アミノアルコールＩ２３（１０４ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ、１００％）を透明な油状物として得た。この粗物質をさらに精製することなく次のステップで使用した。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２６７．１１［Ｍ＋Ｎａ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ３．８８（ｄｄ，１Ｈ），３．６９（ｔｄ，１Ｈ），３．０７－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．６９（ｄｄ，１Ｈ），２．５８（ｄ，１Ｈ），２．５４－２．４７（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）。

【０３１９】

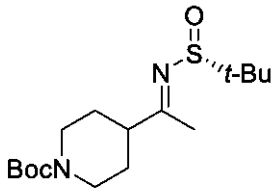
中間体スキーム３

【化２０３】



【０３２０】

【化２０４】

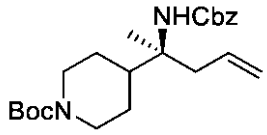


ＩＳ３－２

（Ｒ，Ｅ）－４－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルスルフィニル）イミノ）エチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＳ３－２）

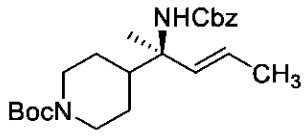
ＴＨＦ（２５ｍＬ）中の４－アセチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．７ｇ、２０．６ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（４．９９ｇ、４１．２ｍｍｏｌ）にテトラエトキシチタン（９ｍＬ、４１．２ｍｍｏｌ）添加し、この反応混合物を７０℃で２４時間撹拌した。Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラキス（２－ヒドロキシエチル）エチレンジアミン（１５ｇ、６４ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を２０℃に放冷した。この反応混合物を１Ｎ水酸化アンモニウム（１５０ｍＬ）と酢酸エチル（１５０ｍＬ）との間で分配させた。Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）の小さなパッドを通してろ過することにより、固形物を除去した。ろ液を真空中で濃縮した。この物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０から７０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配）によって精製して、４．２ｇ（６２％）の表題化合物を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．１２（ｍ，２Ｈ），２．７４（ｍ，２Ｈ），１．８３（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｓ，２Ｈ），１．５１（ｍ，

２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），１．２２（ｓ，９Ｈ）。
【０３２１】
【化２０５】



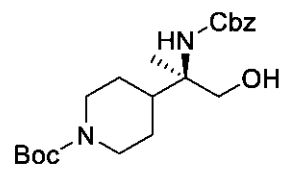
ＩＳ３－３

（Ｓ）－４－（２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ペンター４－エン－２－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＳ３－３）
ＩＳ３－２（４．２ｇ、１２．７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４０ｍＬ）溶液に、アリルマグネシウムブロミドのエーテル溶液（２６ｍＬ）を－２０℃で、沈殿した塩により撹拌が妨げられないような速度でゆっくりと添加した。この混合物を０℃に加温し、１時間撹拌し、次いで塩化アンモニウム飽和水溶液（５０ｍＬ）でクエンチした。有機分を分離し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４．１ｇのスルホンアミド中間体を得た。この物質をＴＨＦ（１６ｍＬ）に溶解し、水（３ｍＬ）及び３７％　ＨＣｌ（２ｍＬ）を添加した。２．５時間後に、重炭酸ナトリウム飽和水溶液（４０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）、続いてＮ－（ベンジルオキシカルボニルオキシ）スクシンイミド（３．５ｇ、１４ｍｍｏｌ）を添加した。終夜撹拌した後、有機分を分離して濃縮し、得られた残渣をクロマトグラフィーによって精製して、４．１ｇ（８０％）の表題化合物を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．３４（ｍ，５Ｈ），５．７５（ｍ，１Ｈ）５．１４－４．９４（ｍ，４Ｈ），０．９７（ｓ，１Ｈ），４．１５（ｍ，２Ｈ），２．６３（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１４（ｍ，１Ｈ），１．６０（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），１．２０（ｍ，２Ｈ）１．１４（ｓ，３Ｈ）。
【０３２２】
【化２０６】



Ｓ３－４

（Ｒ，Ｅ）－４－（２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ペンター３－エン－２－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＳ３－４）
ＩＳ３－３（２ｇ、５ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（１８ｍＬ）及び水（２ｍＬ）に溶解した。$RhCl_3$水和物（３００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を５０℃で２．５時間加熱した。この反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２．１ｇの約９０：１０の比のＩＳ３－４：ＩＳ３－３を得た。
【０３２３】
【化２０７】

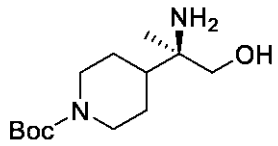


ＩＳ３－５

（Ｒ）－４－（２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－１－ヒドロキシプロ

パン－２－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＳ３－５）
ＩＳ３－４（１．２ｇ、２．９９ｍｍｏｌ）をメタノール（９４ｍＬ）に溶解し、－７８℃に冷却した。この反応混合物にオゾン流（７ＰＳＩ、２ＬＰＭ）を８分間バブリングしたところ、わずかな青色の着色が観察された。オゾン流を外し、次いでこの溶液に窒素を５分間バブリングした（青色が消失した）。水素化ホウ素ナトリウム（２２５ｍｇ、５．９６ｍｍｏｌ）を添加し、この反応混合物を浴から取り出し、室温まで３０分間自然に加温した。この反応混合物をNH_4Cl飽和水溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した（３回）。１つにまとめた有機抽出液をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（２４ｇ、０から６０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、表題化合物を白色発泡物として得た（０．８５ｇ、２．１６ｍｍｏｌ、７３％）。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４１４．７９［Ｍ＋Ｎａ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．４２－７．２８（ｍ，５Ｈ），５．１２－５．０１（ｍ，２Ｈ），４．８５（ｓ，１Ｈ），４．１８（ｓ，３Ｈ），３．７９－３．６３（ｍ，２Ｈ），２．６６（ｄ，２Ｈ），２．２０（ｔ，１Ｈ），１．７５（ｄ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），１．３１－１．０８（ｍ，３Ｈ），１．０２（ｓ，３Ｈ）。

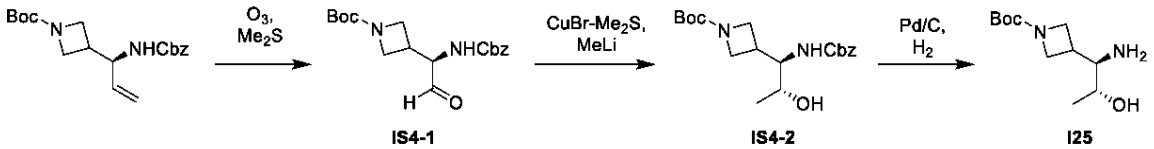
【０３２４】
【化２０８】



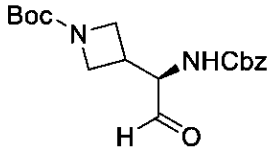
Ｉ２４

（Ｒ）－４－（２－アミノ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｉ２４）
ＩＳ３－５（８５０ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）の溶液をメタノール（５ｍＬ）に溶解し、Ｐｄ／Ｃ（１１４ｍｇ、１０重量％活性炭担持、０．５ｍｏｌ％）を添加した。風船に充填した水素をこの反応混合物に１時間バブリングした。この反応混合物を、セライト（登録商標）を通してメタノールを用いてろ過し、ろ液を真空中で濃縮して、表題化合物を透明な油状物として得た（５５２ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ、９９％）。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２５８．９８［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３２５】
中間体スキーム４
【化２０９】



【０３２６】
【化２１０】

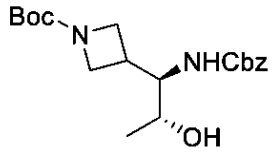


ＩＳ４－１

（Ｒ）－３－（１－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－オキソエチル）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＳ４－１）
（Ｓ）－３－（１－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）アリル）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５ｇ、１４．４ｍｍｏｌ、ＩＳ１－７に関して記載したように、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－カルボン酸から調製）をジクロロメタン（５０ｍＬ、１０倍容量）に溶解し、－７８℃に冷却した。この反応混合物に、青色が持続するようになるまで（約３～１０分間）オゾン流（７ＰＳＩ、２ＬＰＭ）をバブリングした。オゾン流を外し、次いでこの溶液に５分間（青色が消えるまで）窒素をバブリングした。ジメチルスルフィド（５～１０当量）を添加し、この反応混合物を浴から取り出し、終夜室温まで自然に加温した。所望のアルデヒド（５ｇ、１４．３ｍｍｏｌ）の生成を^{1}Ｈ　ＮＭＲによって確認した。濃縮後に、粗製物質をさらに精製することなく使用した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ９．７０（ｓ，１Ｈ），７．４２－７．２８（ｍ，５Ｈ），５．１６－５．０７（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．６４（ｍ，５Ｈ），２．８０（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）。

【０３２７】

【化２１１】

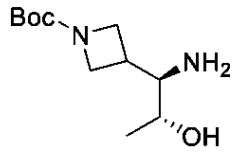


ＩＳ４－２

３－（（ｌＲ，２Ｒ）－１－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－ヒドロキシプロピル）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＩＳ４－２）
約－７０～－７８℃の、ジエチルエーテル（２０ｍＬ）中の臭化銅（Ｉ）－ジメチルスルフィド（６．４５ｇ、３１．４ｍｍｏｌ、２．２当量）のスラリーに、メチルリチウム（３．１ＭのＴＨＦ溶液、２０．２ｍＬ、６２．９ｍｍｏｌ、４．４当量）を、バッチ温度を－７０℃より低く維持しながらゆっくりと添加した。添加が完結したところで、このバッチを室温まで加温して、すべての塩を溶解させた。次に、このバッチを－７８℃に冷却し、内部温度を約－６５～－７８℃に維持しながら、ジエチルエーテル／ＴＨＦ（１０ｍＬ、２倍容量）中のＩＳ４－１（５ｇ、１４．３ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。約２時間後に、このバッチをNH_4Cl飽和水溶液（２０ｍＬ、４倍容量）でクエンチし、ＭＴＢＥ（２５ｍＬ、５倍容量）を加えた。有機層を分離し、$NaHCO_3$飽和水溶液及びＮａＣｌ飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水した。有機層を濃縮して粗生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィー後に、生成物がジアステレオマーの混合物（＞８：１）として、６６％収率（３．５ｇ）で単離された。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．４２－７．２８（ｍ，５Ｈ），５．１６－５．０７（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．６４（ｍ，６Ｈ），２．８０（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．２２（ｄ，３Ｈ）。

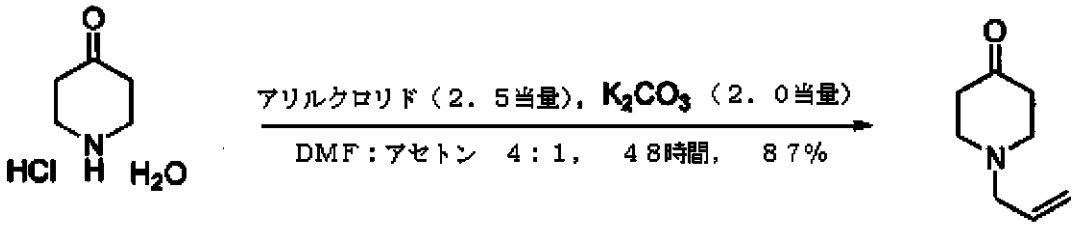
【０３２８】

【化２１２】

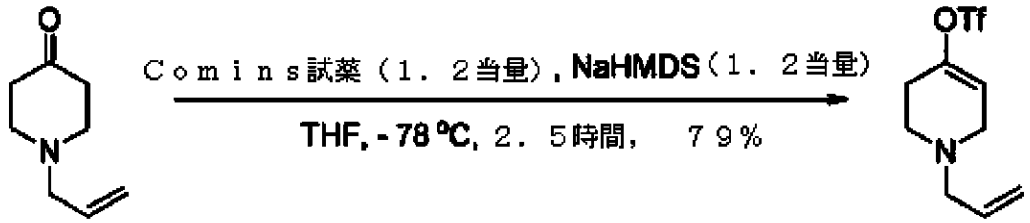


Ｉ２５

３－（（ｌＲ，２Ｒ）－１－アミノ－２－ヒドロキシプロピル）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｉ２５）
５０ｍＬバイアルに５ｍＬのＭｅＯＨ中のＣｂｚアミンの溶液を添加した。この混合物を窒素下、室温で撹拌した。５％のＰｄ／Ｃを添加し、激しく撹拌しながら９０分間水素をバブリングした。この反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）の充填層を通してろ過し、濃縮して、Ｉ２５（３３３ｍｇ、９５％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ：１７５．２［Ｍ－Ｃ４Ｈ８＋Ｈ］＋，２３１．２［Ｍ＋Ｈ］＋。
【０３２９】
中間体スキーム５
【化２１３】

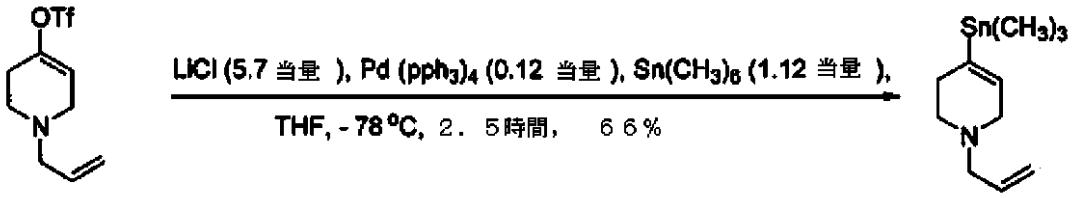


１－アリルピペリジン－４－オン：０℃の、撹拌下のピペリジン－４－オン塩酸塩水和物（８．０ｇ、５２．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ：アセトン（４：１）（４０ｍＬ：１０ｍＬ）溶液にＫ２ＣＯ３を添加し、１５分間撹拌した。この反応混合物にアリルクロリドを添加し、室温で４８時間撹拌した。４８時間後にこの反応混合物を冷水（２５ｍＬ）で中和し、酢酸エチル（５０ｍＬ）をこの反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で洗浄した。１つにまとめた有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４上で脱水し、真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－アリルピペリジン－４－オン（６．３１ｇ、８７％）を得た。
【０３３０】
【化２１４】

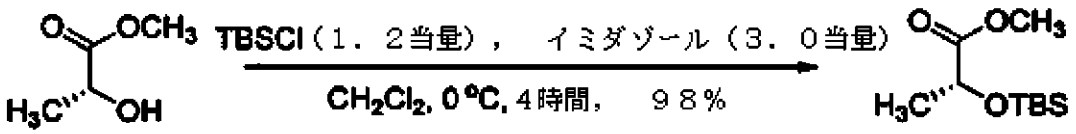


トリフルオロメタンスルホン酸１－アリル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル：アルゴン下、－７８℃の、１－アリルピペリジン－４－オン（６．３１ｇ、４３．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液に、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド（５４．４ｍｌ、１Ｍ、５４．４ｍｍｏｌ）を１時間かけてゆっくりと添加し、次いで２－（Ｎ，Ｎ－ビス（トリフルオロメチルスルホニル）アミノ）－５－クロロピリジン（２１．３６ｇ、５４．４ｍｍｏｌ）を添加し、アルゴン下、－７８℃でさらに１．５時間撹拌した。この反応混合物をＴＬＣ（１％のＴＥＡを含む３０％アセトン／ヘキサン、ＫＭｎＯ４）で監視し、このＴＬＣが、出発物質が完全に消費され、ビニルトリフラート生成物を与えたことを示した。この反応混合物を２０ｍＬのＮＨ４Ｃｌ飽和水溶液及び２０ｍｌの冷水でクエンチし、撹拌しながら室温まで加温した。有機層を分離し、分液ロートに移し、ＥｔＯＡｃ及び水で希釈した。層を分離した。３×３０ｍＬのＥｔＯＡｃで抽出した。１つにまとめた有機相を飽和食塩水で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４上で脱水し、ろ過し、真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、トリフルオロメタンスルホン酸１－アリル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イルを得た（５．６１ｇ

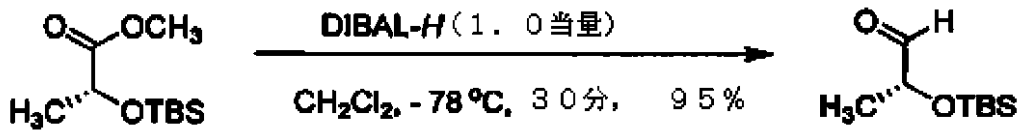
、７９％）。
【０３３１】
【化２１５】



１－アリル－４－（トリメチルスタンニル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン：ＬｉＣｌ（５．６１ｇ、１３２ｍｍｏｌ）を真空下で火炎乾燥し、乾燥した２５０ｍＬ丸底フラスコに加え、アルゴン下で室温に冷却し、１００ｍｌのＴＨＦを加えた。別個の２５ｍＬ洋ナシ形バイアルに、ＴＨＦ（１５ｍｌ×２）を用いてＰｄ（ＰＰｈ３）４（３．２２ｇ、２．７９ｍｍｏｌ）を仕込んだ。別の２５ｍＬ丸底フラスコにビニルトリフラート（６．３ｇ、２３．２３ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（１５ｍｌ×２）を仕込み、上記無水ＬｉＣｌが入った２５０ｍｌ反応フラスコにカニューレ移送した。ヘキサメチルスズ（８．５２ｇ、２６．０ｍｍｏｌ）を室温の上記反応混合物に添加した。この反応混合物を１．５時間加熱還流した。この反応混合物を２３℃に冷却し、次いでこの反応混合物にヘキサン、続いて冷水（６０ｍｌ）を加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で洗浄した。１つにまとめた有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水Na_2SO_4上で脱水し、真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－アリル－４－（トリメチルスタンニル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジンを得た（４．４３ｇ、６６％）。
【０３３２】
【化２１６】



（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン酸メチル：０℃、撹拌下の（Ｒ）－２－ヒドロキシプロパン酸メチル（８．０ｇ、７７ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（１５０ｍＬ）溶液に、イミダゾール（１０．４６ｇ、１５４ｍｍｏｌ）を添加し、５分間撹拌した。ＴＢＤＭＳＣｌ（１３．９０ｇ、９２ｍｍｏｌ）を０℃の上記反応混合物に添加し、この反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応混合物を冷水（２５ｍＬ）で中和し、CH_2Cl_2（５０ｍＬ）をこの反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層をCH_2Cl_2（５０ｍＬ×３）で洗浄した。１つにまとめた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4上で脱水し、真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン酸メチルを無色油状物として得た（１６．７８ｇ、９８％）。
【０３３３】
【化２１７】

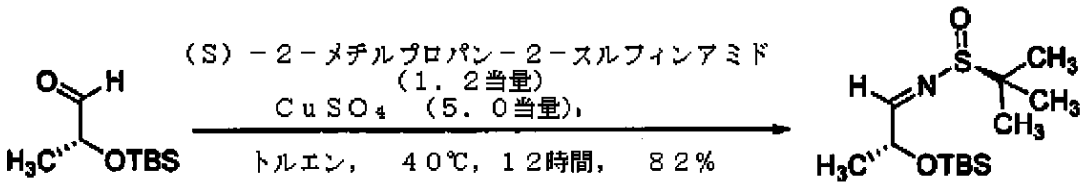


（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパナール：－７８℃、撹拌下の、（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン酸メチ

ル（１６ｇ、７３．３ｍｍｏｌ）のＣＨ２Ｃｌ２（２００ｍＬ）溶液に、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（７４ｍｌ、７４．０ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加し、３０分間撹拌した。反応混合物をＴＬＣによって監視し、このＴＬＣが、エステルがアルデヒドへと完全に還元されたことを示した。反応混合物を同一の温度で、酒石酸ナトリウムカリウムの飽和溶液（５０ｍｌ）によって中和した。ＣＨ２Ｃｌ２（１００ｍｌ）を加え、反応混合物を層が分離するまで２３℃で撹拌した。有機層を分離し、水層をＣＨ２Ｃｌ２（５０ｍＬ×３）で洗浄した。１つにまとめた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４上で脱水し、真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパナール（１３．１ｇ、９５％）を無色油状物として得た。

【０３３４】

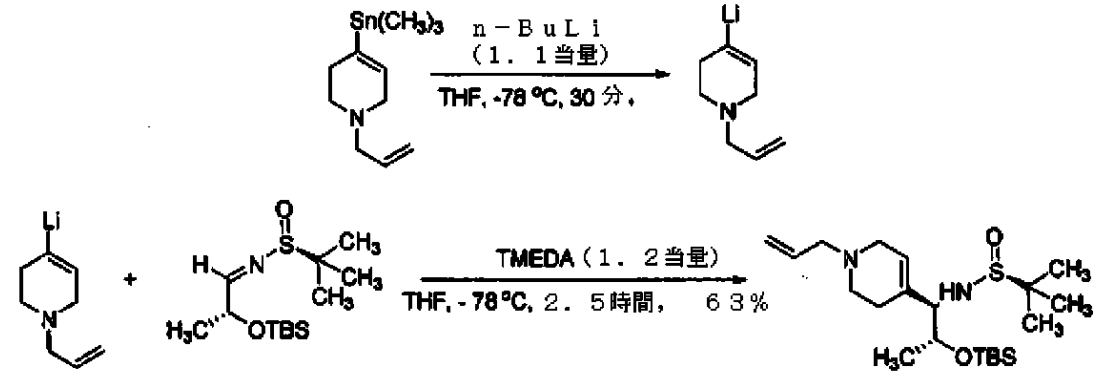
【化２１８】



（Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド：（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパナール（１３．０ｇ、６９．０ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１．２当量）、及び火炎乾燥した無水ＣｕＳＯ４を、１２０ｍＬの無水トルエンと共に、２５０ｍＬ丸底フラスコに添加し、４０℃で１２時間加熱した。反応が完結した後に、これを２３℃に冷却し、Ｃｅｌｉｔｅの小さなパッドを通してろ過した。ケーキをＣＨ２Ｃｌ２（５０ｍＬ×４）で洗浄した。有機層を、無水Ｎａ２ＳＯ４上で脱水し、真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、（Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１６．４ｇ、８２％）を無色油状物として得た。

【０３３５】

【化２１９】

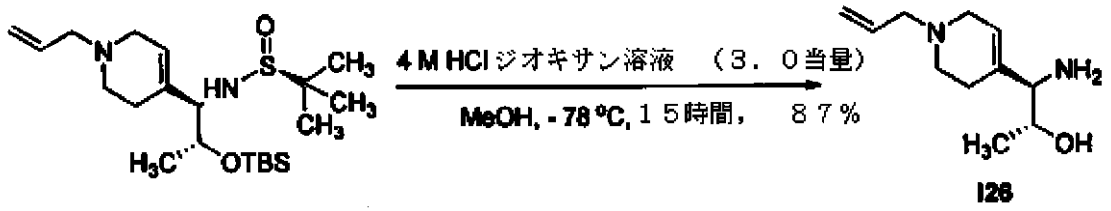


（Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－（１－アリル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド：オーブン乾燥した２５０ｍＬ丸底フラスコ中の、－７８℃、撹拌下の１－アリル－４－（トリメチルスタンニル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン（４．４３ｇ、１５．４９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、ｎ－ブチルリチウム（６．２０ｍＬ、２．５Ｍ、１５．４９ｍｍｏｌ）を添加し、同一温度で１時間撹拌して、リチウム化付加物（１－アリル－１，２，３、６－テトラヒドロピリジン－４－イル）リチウムを得た。このリチウム化付加物にＴＭＥＤＡ（６．４７ｍ

Ｌ、４２．９ｍｍｏｌ）を添加し、１５分間撹拌した。この反応混合物に、（Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２．５ｇ、８．５８ｍｍｏｌ）を添加して２０ｍＬのＴＨＦで希釈し、この反応混合物をさらに１．５時間撹拌した。ＮＨ４Ｃｌの飽和溶液（１０ｍＬ）及び１０ｍＬの冷水、続いて３０ｍｌのＥｔＯＡｃを加えた。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で洗浄した。１つにまとめた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４上で脱水し、真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、（Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－（１－アリル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２．１６ｇ、６１％）を粘稠な液体として得た。

【０３３６】

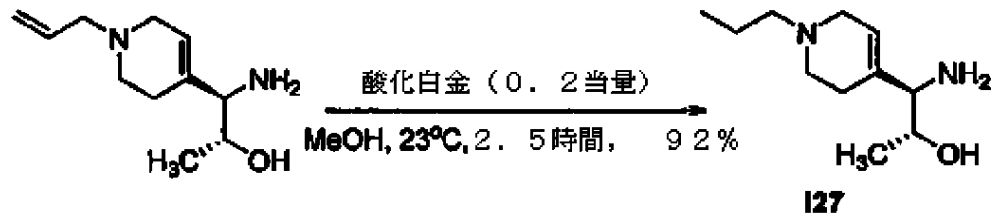
【化２２０】



（１Ｒ，２Ｒ）－１－（１－アリル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－１－アミノプロパン－２－オール（Ｉ２６）：０℃、撹拌下の、（Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－（１－アリル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２．１６ｇ、５２．１ｍｍｏｌ）のメタノール溶液に、ＨＣｌのジオキサン溶液（４Ｍ、４ｍＬ、１５．６２ｍｍｏｌ）を添加し、２３℃で１５時間撹拌した。１５時間後に真空下でメタノールを除去し、この反応混合物をＣＨ２Ｃｌ２（１５ｍＬ）で希釈し、ＮａＨＣＯ３の飽和溶液で中和した。有機層を分離し、水層をＣＨ２Ｃｌ２（２０ｍＬ×３）で洗浄した。１つにまとめた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４上で脱水し、真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、（１Ｒ，２Ｒ）－１－（１－アリル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－１－アミノプロパン－２－オール（Ｉ２６）（８９０ｍｇ、８７％）を粘稠な液体として得た。

【０３３７】

【化２２１】

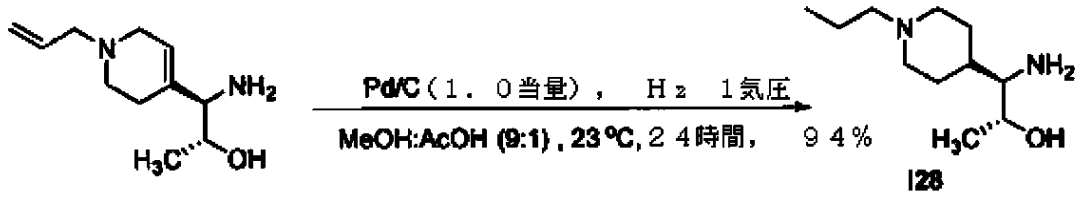


（１Ｒ，２Ｒ）－１－アミノ－１－（１－プロピル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）プロパン－２－オール（Ｉ２７）：２３℃、撹拌下の、（２Ｒ）－ｌ－（１－アリル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－１－アミノプロパン－２－オール（２ｍｇ、５２．１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３ｍＬ）溶液に、酸化白金（４６ｍｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物中に、２つの風船を用いて１気圧の水素ガスを印加し、２．５時間撹拌した。この混合物をＣｅｌｉｔｅの小さなパッドを通してろ過し、ケーキをＭｅＯＨで何度も洗浄して、確実に生成物を完全に回収した。真空下で濃縮して、（１Ｒ，２Ｒ）－１－アミノ－１－（１－プロピル－１，２，３

，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）プロパン－２－オール（Ｉ２７）（１８７ｍｇ、９２％）を得た。

【０３３８】

【化２２２】

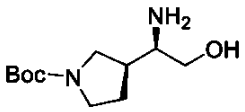
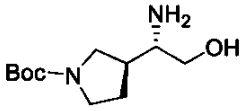
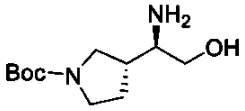
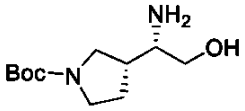
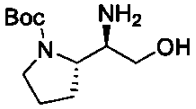
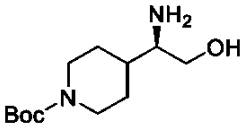
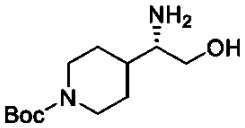
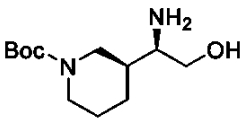
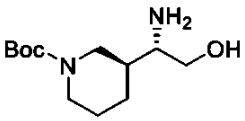
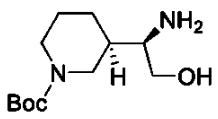


I28

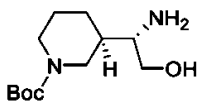
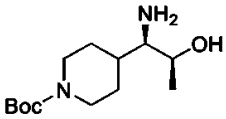
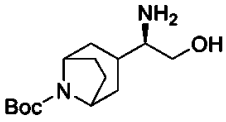
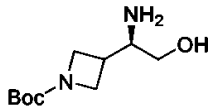
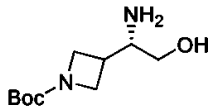
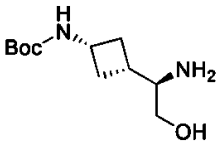
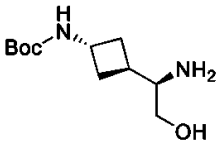
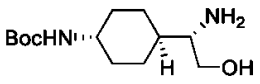
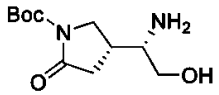
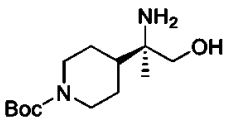
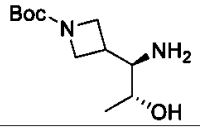
（１Ｒ，２Ｒ）－１－アミノ－１－（１－プロピル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）プロパン－２－オール（Ｉ２８）：２３℃、撹拌下の、（２Ｒ）－ｌ－（１－アリル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－１－アミノプロパン－２－オール（２ｍｇ、５２．１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３ｍＬ）溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１３０ｍｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物中に、２つの風船を用いて１気圧の水素ガスを印加し、２．５時間撹拌した。この混合物をＣｅｌｉｔｅの小さなパッドを通してろ過し、ケーキをＭｅＯＨで何度も洗浄して、確実に生成物を完全に回収した。真空下で濃縮して、（１Ｒ，２Ｒ）－１－アミノ－１－（１－プロピル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）プロパン－２－オール（Ｉ２７）（１９１ｍｇ、９４％）を得た。

【表２－１】

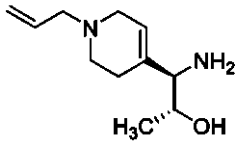
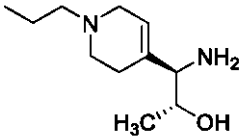
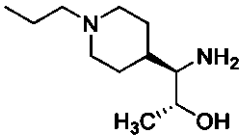
表２　合成アミノアルコール中間体の一覧

アミノアルコール番号	構造	出所
I5		中間体の方法 スキーム 1
I6		中間体の方法 スキーム 1
I7		I5 の方法
I8		I6 の方法
I9		I5 の方法
I10		I5 の方法
I11		I6 の方法
I12		I5 の方法
I13		I6 の方法
I14		I5 の方法

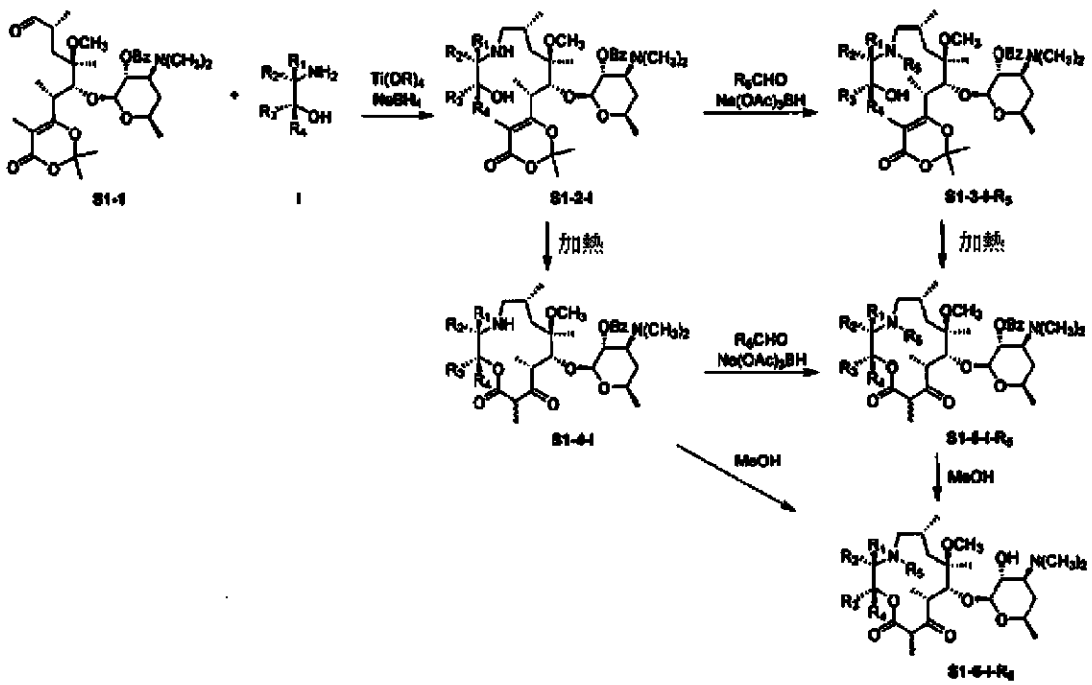
【表２－２】

アミノアルコール番号	構造	出所
I15		I6 の方法
I16		I5 の方法
I17		I5 の方法
I18		I5 の方法
I19		I6 の方法
I20		I5 の方法
I21		I5 の方法
I22		I6 の方法
I23		中間体の方法 スキーム 2
I24		中間体の方法 スキーム 3
I25		中間体の方法 スキーム 4

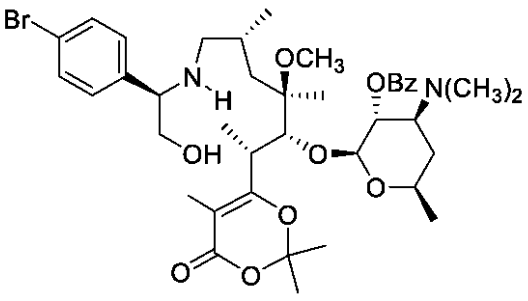
【表２－３】

アミノアルコール番号	構造	出所
I26		M 中間体の方法 スキーム 5
I27		中間体の方法 スキーム 5
I28		中間体の方法 スキーム 5

【０３３９】
スキーム１
【化２２３】

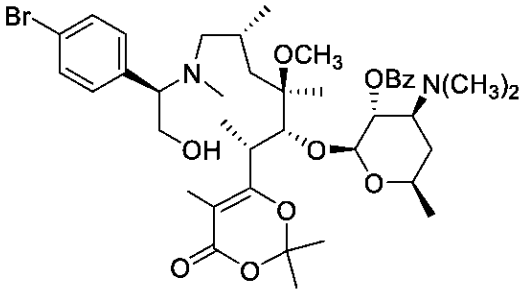


【０３４０】
【化２２４】



Ｓ１－２－Ｉ１１

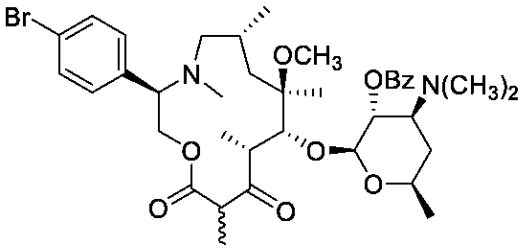
安息香酸（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－２－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－７－（（（Ｒ）－１－（４－ブロモフェニル）－２－ヒドロキシエチル）アミノ）－４－メトキシ－４，６－ジメチル－２－（２，２，５－トリメチル－４－オキソ－４Ｈ－１，３－ジオキシン－６－イル）ヘプタン－３－イル）オキシ）－４－（ジメチルアミノ）－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル（Ｓ１－２－Ｉ１）
４０ｍＬバイアル中で、Ｓ１－１（４９０ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（４ｍＬ）に溶解し、（Ｒ）－２－アミノ－２－（４－ブロモフェニル）エタン－１－オール（Ｉ１）（２１５ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）を添加し溶液を得て、これを室温で撹拌した。Ｔｉ（ＯＥｔ）４（０．３８ｍＬ、１．６６ｍｍｏｌ）を３０秒間かけて添加し、２時間撹拌した。少量のアリコートを少量のＮａＢＨ４のＭｅＯＨ懸濁液に添加し、ＬＣ／ＭＳによって分析し、転化が完結したことが明らかになった。この反応混合物を氷浴中で１０分間冷却し、次いでＮａＢＨ４（４７ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）を一度に添加した。気体の発生が止んだところで、３０％のＮＨ４ＯＨ水溶液（５ｍＬ）を添加し、５分間撹拌し、次いでこの混合物を、ＥｔＯＡｃを用い、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドを通してろ過した。ろ液を飽和食塩水で洗浄し、ＭｇＳＯ４上で脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣をさらに精製することなく次のステップで使用した。
【０３４１】
【化２２５】



Ｓ１－３－Ｉ１－１

安息香酸（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－２－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－７－（（（Ｒ）－１－（４－ブロモフェニル）－２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－４，６－ジメチル－２－（２，２，５－トリメチル－４－オキソ－４Ｈ－Ｉ，３－ジオキシン６－イル）ヘプタン－３－イル）オキシ）－４－（ジメチルアミノ）－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル（Ｓ１－３－Ｉ１－１）
Ｓ１－２－Ｉ１（６７０ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）を脱水ジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、ホルムアルデヒド（０．６９ｍＬ、８．５ｍｍｏｌ）を添加した。次いでこの反応混合物に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）３（３５８ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）を一度に添加した。この反応混合物を室温で１０分間撹拌した。ＬＣ／ＭＳにより転化が完結したことが明らかになった。この反応混合物を、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液（５ｍＬ）を添加することによりクエンチし、水層をジクロロメタンで３回（１０ｍＬ）抽出した。１つにまとめた有機層をＭｇＳＯ４上で脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣を２４ｇのシリカゲル上（０～１０％のＭｅＯＨ－ジクロロメタン＋０．５％の３０％　ＮＨ４ＯＨ水溶液で溶離）で精製して、表題化合物を白色固体として得た（４２０ｍｇ、２ステップで６２％）。ＭＳ（ＥＳＩ＋）　ｍ／ｚ：　４０２．２　［Ｍ　＋　２Ｈ］２＋，　８０３．３　［Ｍ　＋　Ｈ］＋。
【０３４２】

【化２２６】



Ｓ１－５－Ｉ１－１

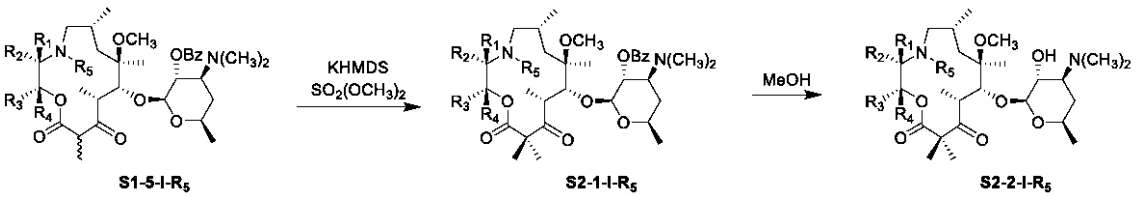
安息香酸（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－２－（（（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（４－ブロモフェニル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２－ペンタメチル－１１，１３－ジオキソ－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－９－イル）オキシ）－４－（ジメチルアミノ）－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル（Ｓ１－５－Ｉ１－１）

Ｓ１－３－Ｉ１－１（４２０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）を、２５０ｍＬフラスコ中でトルエンから２回濃縮した。このフラスコに還流凝縮器を取り付け、この凝縮器を真空下で火炎乾燥し、放冷し、窒素を再充填した。カニューレを介してクロロベンゼン（１３０ｍＬ）を加え、このフラスコを軽度の真空下におき、２分間超音波処理し、ついで窒素を再充填した。上記脱気手順を繰り返し、次にこの混合物を１５５℃の浴温度で１６時間、次いで１６５℃の浴温度で４時間加熱した。この反応混合物を室温まで放冷し、濃縮した。残渣を２４ｇのシリカゲル上（０から１０％のＭｅＯＨ－ジクロロメタン＋０．５％の３０％　ＮＨ４ＯＨ水溶液で溶離）で精製して、表題化合物を白色固体として得た（４１１ｍｇ、９９％）。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ　３７３．２　［Ｍ＋２Ｈ］２＋，　７４５．３　［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３４３】

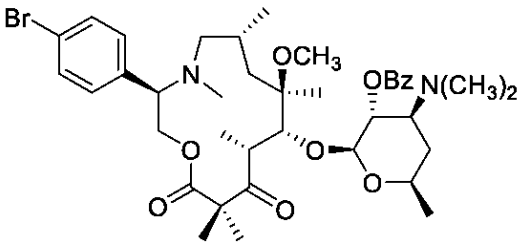
スキーム２

【化２２７】



【０３４４】

【化２２８】



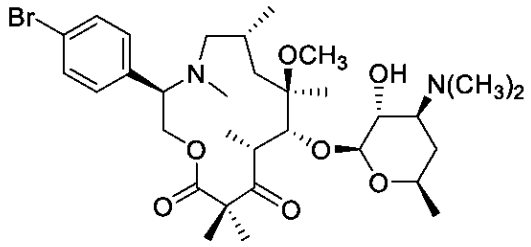
Ｓ２－１－Ｉ１－１

安息香酸（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－２－（（（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（４－ブロモフェニル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１１，１３－ジオキソ－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－９－イル）オキシ）－４－（ジメチルアミノ）－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル（Ｓ

２－１－Ｉ１－１）
２０ｍＬバイアル中で、Ｓ１－５－Ｉ１－１（４１１ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の１，２－ジメトキシエタン（１０ｍＬ）溶液を－６０℃に予冷した。カリウムビス（トリメチルシリル）アミド（ＫＨＭＤＳ）（０．８３ｍＬ、０．８３ｍｍｏｌ）を滴加した。この反応混合物を－６０℃で２０分間撹拌した。次いで、Me_2SO_4（０．１０μＬ、１．１ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を－１５℃まで自然に加温した。ＬＣ／ＭＳにより転化が完結したことが明らかになった。この反応混合物を、トリエチルアミン（１ｍＬ）を添加することにより反応をクエンチし、得られた混合物をジクロロメタンで希釈し、$NaHCO_3$飽和水溶液を添加した。水層をジクロロメタンで抽出し、１つにまとめた有機層を$MgSO_4$上で脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣を２４ｇのシリカゲル上（０から１０％のＭｅＯＨ－ジクロロメタン＋０．５％の３０％　NH_4OH水溶液で溶離）で精製して、表題化合物を白色固体として得た（２８７ｍｇ、６９％）。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：３８０．２［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，７５９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３４５】

【化２２９】

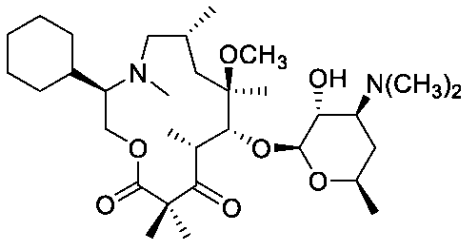


Ｓ２－２－Ｉ１－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（４－ブロモフェニル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ２－２－Ｉ１－１）（化合物３３）
Ｓ２－１－Ｉ１－１（２０ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）に溶解し、ＬＣ／ＭＳによって出発物質が完全に消費されたことが示されるまで（１６時間）、６０℃で加熱した。この反応混合物を、メタノールを用いシリンジフィルターを通してろ過し、濃縮した。残渣をＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ－水－０．１％　HCO_2H）によって精製して、表題化合物をギ酸塩（６．６６ｍｇ）として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２２２．４［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３３３．２［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６６５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．５６（ｓ，２Ｈ），７．５３（ｄ，３Ｈ），７．２１（ｄ，３Ｈ），４．４７（ｄｄ，３Ｈ），４．３２（ｓ，１Ｈ），４．０８（ｄ，２Ｈ），３．７８（ｓ，１Ｈ），３．６４（ｄｄｄ，２Ｈ），３．４０－３．２８（ｍ，３Ｈ），２．９２（ｓ，６Ｈ），２．５２（ｓ，９Ｈ），２．３０（ｓ，４Ｈ），２．１９－２．１０（ｍ，３Ｈ），２．０６（ｓ，１Ｈ），１．８６（ｄｄｄ，３Ｈ），１．５５（ｓ，４Ｈ），１．４３－１．２５（ｍ，２３Ｈ），０．９０（ｄ，１Ｈ），０．８４（ｄ，４Ｈ）。

【０３４６】

【化２３０】



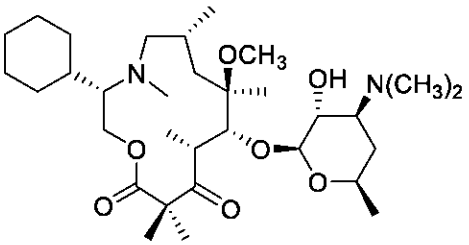
Ｓ２－２－Ｉ２－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－シクロヘキシル－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ２－２－Ｉ２－１）（化合物８８）

Ｉ２を代わりに使用し、Ｓ２－２－Ｉ１－１の方法に従って調製して、１８．１ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２９２．３３［Ｍ＋２Ｈ］２＋，５８３．４［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．５４（ｓ，１Ｈ），４．４０（ｄ，１Ｈ），４．２８（ｄ，１Ｈ），４．１８（ｓ，１Ｈ），３．７２－３．５９（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．１８－２．７５（ｍ，７Ｈ），２．５９（ｓ，６Ｈ），１．９７－１．６２（ｍ，７Ｈ），１．４９（ｓ，３Ｈ），１．４６－１．２５（ｍ，１５Ｈ），１．２３－１．１０（ｍ，３Ｈ），１．０９－０．７９（ｍ，３Ｈ）。

【０３４７】

【化２３１】

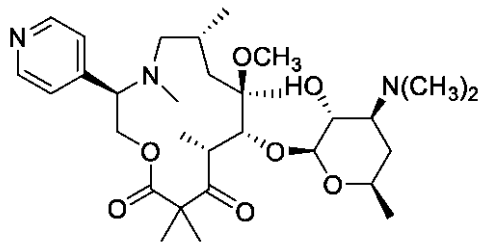


Ｓ２－２－Ｉ３－１

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－シクロヘキシル－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン１１，１３－ジオン（Ｓ２－２－Ｉ３－１）（化合物１０２）

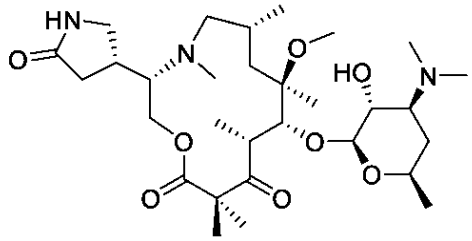
Ｉ３を代わりに使用し、Ｓ２－２－Ｉ１－１の方法に従って調製して、５９ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２９２．３［Ｍ＋２Ｈ］２＋，５８３．４［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．５４（ｓ，２Ｈ），４．７７（ｓ，１Ｈ），４．４４（ｄ，１Ｈ），４．３５（ｓ，１Ｈ），４．２８－４．２１（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｄｄｔ，１Ｈ），３．４２（ｄｄ，２Ｈ），３．２６（ｔ，１Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），２．９５－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．７４（ｓ，６Ｈ），２．２０（ｓ，１Ｈ），２．０５－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．６７（ｍ，７Ｈ），１．６２（ｄ，１Ｈ），１．５５（ｓ，３Ｈ），１．４８（ｑ，３Ｈ），１．４０－１．３５（ｍ，７Ｈ），１．３２（ｍ，８Ｈ），１．２９－１．１８（ｍ，

３Ｈ），１．０３（ｄ，３Ｈ）。
【０３４８】
【化２３２】



Ｓ２－２－Ｉ４－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（ピリジン－４－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ２－２－Ｉ４－１）（化合物１９）
Ｉ４を代わりに使用し、Ｓ２－２－Ｉ１－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：５７８．２９［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．７０－８．５１（ｍ，２Ｈ），７．２２－７．０６（ｍ，２Ｈ），４．５１（ｄ，１Ｈ），４．３９－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．０４（ｄｄ，１Ｈ），３．８４－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．６１（ｄｄｄｄ，２Ｈ），３．４７（ｄｄ，１Ｈ），３．２２－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．８９－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．８２－２．５６（ｍ，７Ｈ），２．３１（ｓ，２Ｈ），２．２９－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．７１（ｓ，１Ｈ），１．５５（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．３５（ｍ，４Ｈ），１．３６－１．１５（ｍ，１１Ｈ），１．１６－０．９６（ｍ，１Ｈ），０．８８（ｄ，３Ｈ）。
【０３４９】
【化２３３】



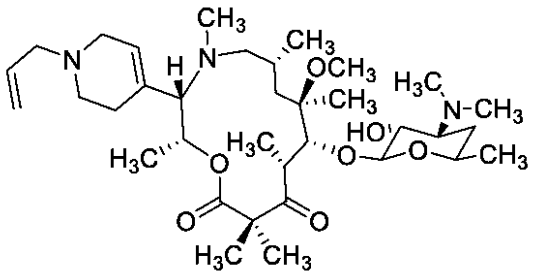
Ｓ２－２－Ｉ２３－１

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ２－２－Ｉ２３－１）（化合物８）
Ｉ２３を代わりに使用し、Ｓ２－２－Ｉ１－１の方法に従って調製して、１．６３ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２９２．８４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，５８４．３７［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．５０（ｓ，２．５Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．２３－３．９６（ｍ，３Ｈ），３．７１（ｔ，１Ｈ），３．５３（ｓ，１Ｈ），３．４９－

３．４１（ｍ，２Ｈ），３．３５（ｄ，１Ｈ），３．２２（ｄ，３Ｈ），２．８８（ｄ，３Ｈ），２．７９（ｓ，６Ｈ），２．５８－２．２４（ｍ，６Ｈ），２．０１（ｄ，１Ｈ），１．９５－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．４７（ｓ，４Ｈ），１．４０－１．１０（ｍ，１２Ｈ），０．９２（ｄ，３Ｈ）。

【０３５０】

【化２３４】

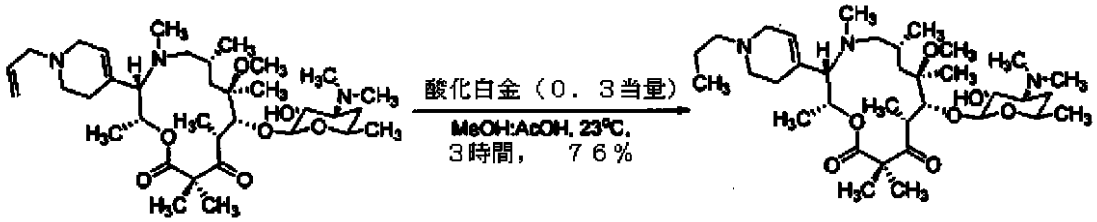


（２Ｒ，３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－アリル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－２，４，６，８，１０，１２，１２－ヘプタメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（化合物１）

ＩＩ２６を代わりに使用し、Ｓ２－２－Ｉ１－１の方法に従って調製して、１０ｍｇの表題化合物を得た。^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．４３（ｓ，３Ｈ），５．９８（ｔｔ，１Ｈ），５．４７（ｄ，２Ｈ），５．３２（ｄ，１Ｈ），４．４４（ｄ，１Ｈ），４．１０－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．６１（ｍ，３Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），３．４９－３．３６（ｍ，４Ｈ），２．９２（ｔ，３Ｈ），２．８３（ｓ，６Ｈ），２．６７（ｄ，４Ｈ），２．４５（ｓ，２Ｈ），２．０１（ｄｔ，２Ｈ），１．５６（ｄ，３Ｈ），１．５２（ｄｄ，３Ｈ），１．３５（ｓ，６Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｄ，３Ｈ），１．２１（ｄ，３Ｈ）。

【０３５１】

【化２３５】



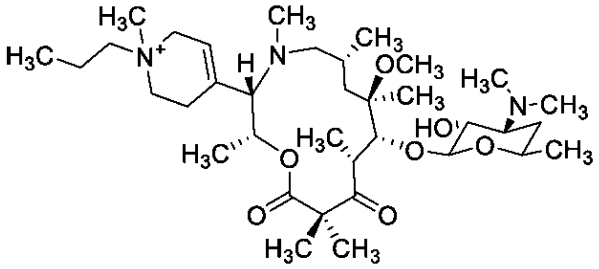
（２Ｒ，３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－アリル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－２，４，６，８，１０，１２，１２－ヘプタメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン１１，１３－ジオン（化合物２）

撹拌下の（２Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－アリル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－２，４，６，８，１０，１２，１２－ヘプタメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（２０．０ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）のメタノール：ＡｃＯＨ（９：１）（２ｍＬ）溶液に、酸化白金（ＩＶ）（３．５７ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物にアルゴンガスを５分間バブリングし、

次いで水素ガスでパージし、３時間撹拌した。この反応混合物をＣｅｌｉｔｅの小さなパッド上でろ過し、メタノールを真空下で濃縮し、化合物をＨＰＬＣによって精製して、表題化合物のギ酸塩を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．４５（ｓ，３Ｈ），５．８１（ｓ，１Ｈ），５．２３（ｄ，１Ｈ），４．４４（ｄ，１Ｈ），３．９６（ｄ，１Ｈ），３．８１（ｄ，１Ｈ），３．６８（ｄｄ，２Ｈ），３．４７（ｄｄ，２Ｈ），３．４４－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．１３（ｍ，１Ｈ），３．１０－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．８３（ｓ，６Ｈ），２．８０－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．５６（ｄｄ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．０５－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．７７（ｄｔ，３Ｈ），１．５９－１．４８（ｍ，３Ｈ），１．３３（ｓ，６Ｈ），１．３１（ｓ，６Ｈ），１．３０（ｄ，３Ｈ），１．２７（ｄ，３Ｈ），１．１９（ｄ，３Ｈ），１．０２（ｔ，３Ｈ），０．９２（ｄ，３Ｈ）。

【０３５２】

【化２３６】

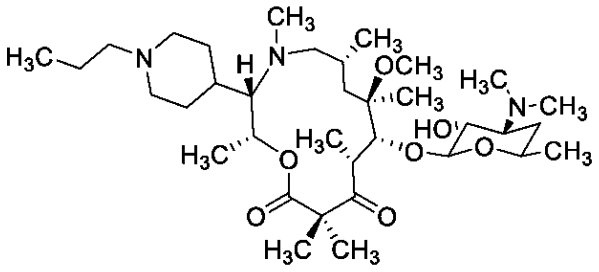


４－（（２Ｒ，３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－２，４，６，８，１０，１２，１２－ヘプタメチル－１１，１３－ジオキソ－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－３－イル）－１－メチル－１－プロピル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－１－イウム（化合物４）

Ｉ２７を代わりに使用し、Ｓ２－２－Ｉ１－１の方法に従って調製して、表題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．４５（ｓ，３Ｈ），５．２３（ｄ，１Ｈ），４．４４（ｄ，１Ｈ），３．９６（ｄ，１Ｈ），３．８１（ｄ，１Ｈ），３．６８（ｄｄ，２Ｈ），３．４７（ｄｄ，２Ｈ），３．４４－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．１３（ｍ，１Ｈ），３．１０－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．８３（ｓ，６Ｈ），２．８０－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．５６（ｄｄ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．０５－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．７７（ｄｔ，３Ｈ），１．５９－１．４８（ｍ，３Ｈ），１．３３（ｓ，６Ｈ），１．３１（ｓ，６Ｈ），１．３０（ｄ，３Ｈ），１．２７（ｄ，３Ｈ），１．１９（ｄ，３Ｈ），１．０２（ｔ，３Ｈ），０．９２（ｄ，３Ｈ）。

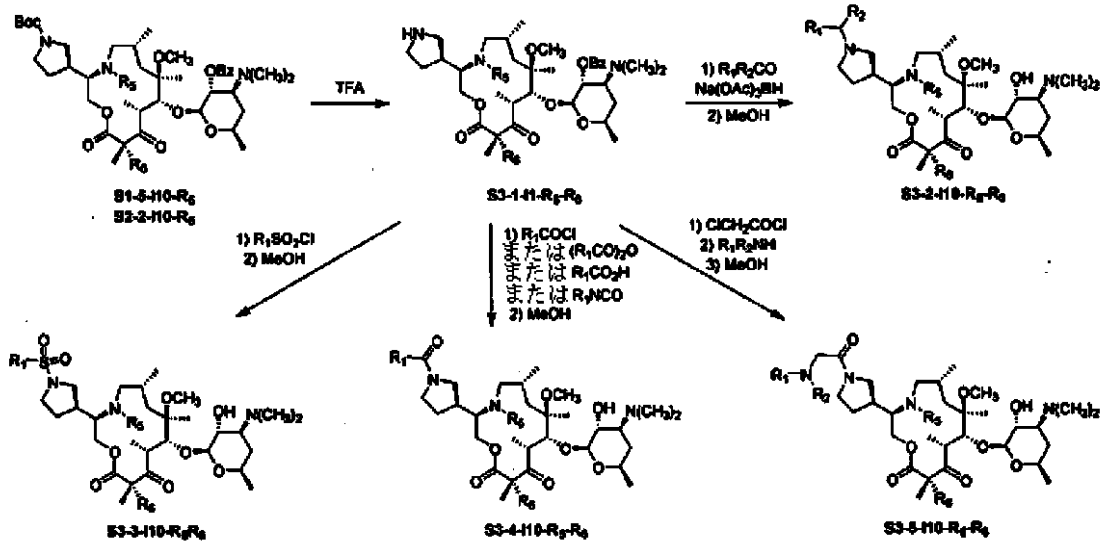
【０３５３】

【化２３７】



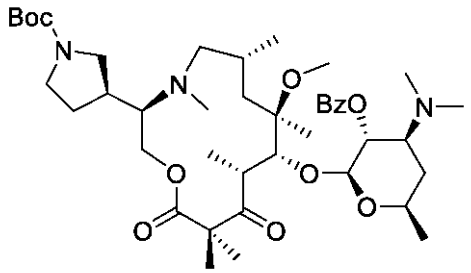
（２Ｒ，３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－アリル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－２，４，６，８，１０，１２，１２－ヘプタメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（化合物５）
Ｉ２８を代わりに使用し、Ｓ２－２－Ｉ１－１の方法に従って調製して、表題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ８．５０ （ｓ，３Ｈ），４．９７ （ｓ，１Ｈ），４．４５ （ｄ，１Ｈ），４．１０ （ｄ，１Ｈ），３．７０ （ｄｄ，１Ｈ），３．５４ （ｓ，３Ｈ），３．４５ （ｄｔ，１Ｈ），３．４０－３．３４ （ｍ，１Ｈ），２．９９ （ｄ，２Ｈ），２．８７ （ｓ，３Ｈ），２．７９ （ｓ，６Ｈ），２．６２ （ｄ，２Ｈ），２．５２ （ｓ，３Ｈ），２．０１ （ｔ，３Ｈ），１．７４ （ｔｄ，２Ｈ），１．６５ － １．４５ （ｍ，５Ｈ），１．４０ － １．３６ （ｍ，６Ｈ），１．３６ （ｓ，３Ｈ），１．３１ （ｄ，３Ｈ），１．２６－ １．２２ （ｍ，６Ｈ），１．０２ （ｔ，３Ｈ），０．９４ （ｄ，３Ｈ）。

【０３５４】
スキーム３
【化２３８】



【０３５５】

【化２３９】

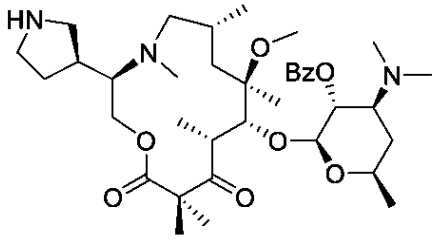


Ｓ２－２－Ｉ５－１

（Ｓ）－３－（（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－４－（ジメチルアミノ）－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１１，１３－ジオキソ－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－３－イル）ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ２－２－Ｉ５－１）
Ｉ５からＳ２－２－Ｉ１－１の方法に従って調製して、１７６ｍｇの表題化合物を得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：３８７．９１［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，７７４．３７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．１０－７．９１（ｍ，２Ｈ），７．５９－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．３５（ｍ，２Ｈ），５．０６（ｄｄｄ，１Ｈ），４．５９（ｄ，１Ｈ），４．１２－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．５４（ｓ，４Ｈ），３．３９（ｓ，６Ｈ），３．２５－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．７６（ｍ，４Ｈ），２．３３－２．２０（ｍ，７Ｈ），２．２０－２．０５（ｍ，２Ｈ），２．０２（ｄ，１Ｈ），１．７７（ｄ，２Ｈ），１．５０－１．４２（ｍ，８Ｈ），１．３９（ｓ，２Ｈ），１．３５－１．２９（ｍ，３Ｈ），１．２７（ｄｄ，３Ｈ），１．２２（ｓ，３Ｈ），１．０３（ｄｄ，３Ｈ），０．８３（ｄ，３Ｈ）。

【０３５６】

【化２４０】



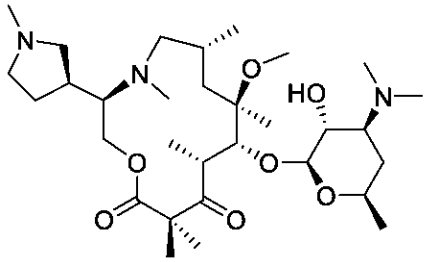
Ｓ３－１－Ｉ５－１－２

安息香酸（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－２－（（（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１１，１３－ジオキソ－３－（（Ｓ）－ピロリジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－９－イル）オキシ）－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル（Ｓ３－１－Ｉ５－１－２）

【０３５７】

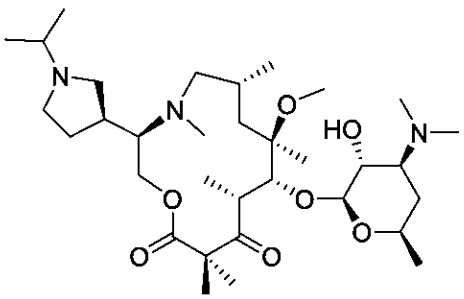
Ｓ２－２－Ｉ５－１（１７６ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（０．２５ｍＬ）を添加した。この反応混合物を室温で２時間撹拌し、濃縮した。残渣を酢酸エチルに懸濁し、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液で洗浄した（２回）。この洗浄した溶液を硫酸ナトリウム上で脱水し、ろ過し、濃縮して、上記アミン中間体を得た（１５０ｍｇ、９９％）。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２２５．６６［Ｍ＋

３Ｈ］３＋，３３７．８３［Ｍ＋２Ｈ］２＋，６７４．４０［Ｍ＋Ｈ］＋。
【０３５８】
【化２４１】



Ｓ３－２－Ｉ５－１－２－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ５－１－２－１）（化合物１６６）
Ｓ３－１－Ｉ５－１－２（４７ｍｇ、０．０６９７ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（０．５ｍＬ）に溶解し、Ｎａ（ＯＡｃ）３ＢＨ（２２ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）を添加した。ホルムアルデヒド（３７重量％水溶液、０．０４７ｍＬ、０．０７０ｍｍｏｌ）を添加した。１０分後に、ＮａＨＣＯ３（飽和水溶液）を添加することによりこの反応混合物をクエンチした。層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した（１回）。１つにまとめたジクロロメタン抽出液をＮａ２ＳＯ４上で脱水し、ろ過し、濃縮した。粗物質をメタノールに溶解し、この反応混合物を４５℃で１６時間加熱した。溶媒を除去し、粗物質をＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ－水－０．１％　ＨＣＯ２Ｈ）によって精製して、１１．４２ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：１９５．５３［Ｍ＋３Ｈ］３＋，２９２．７８［Ｍ＋２Ｈ］２＋，５８４．３７［Ｍ＋Ｈ］＋；１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．４５（ｄ，２．７Ｈ），４．４６（ｔ，１Ｈ），４．１１（ｄｔ，２Ｈ），３．６９（ｐ，１Ｈ），３．６１－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．２０（ｍ，６Ｈ），２．９９（ｄ，１Ｈ），２．９４－２．８５（ｍ，３Ｈ），２．７９（ｄ，１０Ｈ），２．７３－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．４３（ｄ，３Ｈ），２．２７（ｄ，１Ｈ），１．９９（ｐ，２Ｈ），１．８４（ｄ，２Ｈ），１．５０（ｄ，４Ｈ），１．３７－１．２１（ｍ，１２Ｈ），０．８９（ｔ，３Ｈ）。
【０３５９】
【化２４２】



Ｓ３－２－Ｉ５－１－２－２

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）

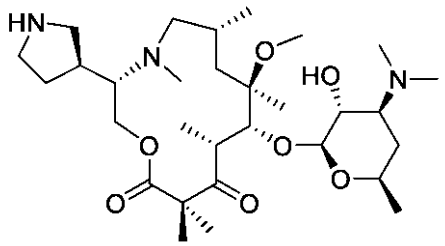
オキシ）－３－（（Ｓ）－１－イソプロピルピロリジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル１－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ５－１－２－２）（化合物１１）
Ｓ３－１－Ｉ５－１－２及びアセトンからＳ３－２－１０－１－２－１の方法に従って調製して、８．８ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２０４．９２［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３０６．８３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６１２．４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．４６（ｓ，２．７Ｈ），４．５０（ｄ，１Ｈ），４．２０（ｄ，１Ｈ），４．１１（ｄ，１Ｈ），３．７７－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．５９（ｑ，１Ｈ），３．５２－３．３３（ｍ，６Ｈ），３．０５（ｑ，１Ｈ），２．９３（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｓ，７Ｈ），２．６８－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．１９（ｄ，１Ｈ），２．０８－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．４７（ｍ，４Ｈ），１．４０－１．３４（ｍ，９Ｈ），１．３４－１．２８（ｍ，９Ｈ），０．９１（ｄ，３Ｈ）。

【０３６０】

以下の実施例を、スキーム１で適宜の中間体（表２）且つスキーム３で適宜のアルデヒドまたはケトンを代わりに使用し、Ｓ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製した。

【０３６１】

【化２４３】

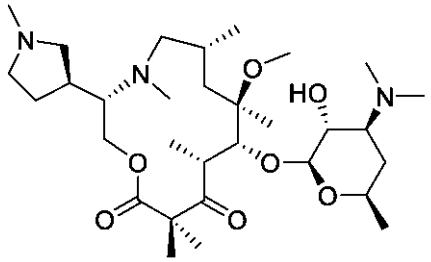


Ｓ３－２－Ｉ６－１－２－１

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（（Ｓ）－ピロリジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ６－１－２－１）（化合物４０）
Ｉ６からＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製し、脱保護した後に還元的アルキル化して、９．２９ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２８５．８３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，５７０．２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}ＨＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．４５（ｓ，３Ｈ），４．４７（ｄ，１Ｈ），４．２４（ｄ，１Ｈ），４．０９（ｄ，１Ｈ），３．７２（ｄｔｄ，１Ｈ），３．５８－３．３４（ｍ，５Ｈ），３．２３（ｑ，１Ｈ），３．０６（ｔ，１Ｈ），２．８９（ｄ，３Ｈ），２．８３（ｄ，７Ｈ），２．６７－２．３５（ｍ，５Ｈ），２．２２－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｄｄｄ，１Ｈ），１．９４－１．６３（ｍ，３Ｈ），１．５７－１．４５（ｍ，４Ｈ），１．３６（ｓ，３Ｈ），１．３４－１．２１（ｍ，１０Ｈ），０．９６（ｄｄ，３Ｈ）。

【０３６２】

【化２４４】

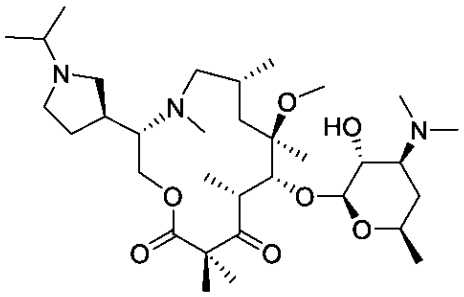


Ｓ３－２－Ｉ６－１－２－２

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ６－１－２－２）（化合物４８）
Ｉ６及びホルムアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１３．７ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ： １９５．５４［Ｍ ＋ ３Ｈ］３＋，２９２．７４ ［Ｍ ＋ ２Ｈ］２＋，５８４．３７ ［Ｍ＋ Ｈ］＋；１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ８．４８ （ｓ， ２．６Ｈ），４．４６ （ｄ， １Ｈ），４．２４ （ｄ， １Ｈ），４．０９ （ｄ， １Ｈ），３．７２ （ｄｑｄ， １Ｈ），３．５４ （ｔ， １Ｈ），３．４９ － ３．３２（ｍ， ４Ｈ），３．２８ － ３．２０ （ｍ， １Ｈ），３．１３ － ３．０５ （ｍ， １Ｈ），２．９１ （ｓ， ３Ｈ），２．８６ （ｓ， ２Ｈ），２．８２（ｓ， ７Ｈ），２．７７ － ２．６４ （ｍ， ２Ｈ），２．５９ － ２．３８ （ｍ， ２Ｈ），２．１８ （ｔｔ， １Ｈ），２．０７ － １．９９ （ｍ，１Ｈ），１．９６ － １．７７ （ｍ， ２Ｈ），１．５９ － １．４５ （ｍ， ４Ｈ），１．３６ （ｓ， ３Ｈ），１．３１ （ｄｄ， １０Ｈ），０．９７（ｄ， ３Ｈ）。

【０３６３】

【化２４５】



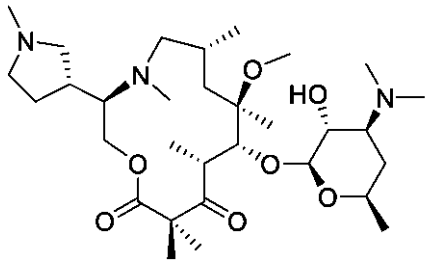
Ｓ３－２－Ｉ６－１－２－３

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（Ｓ）－１－イソプロピルピロリジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ６－１－２－３）（化合物５７）
Ｉ６及びアセトンからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１３．１ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ： ２０４．９４ ［Ｍ ＋ ３Ｈ］３＋，３０６．８７ ［Ｍ ＋ ２Ｈ］２＋，６１２．３８ ［Ｍ＋ Ｈ］＋；１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ８．４７ （ｓ， ２．６Ｈ），４．４６ （ｄ， １Ｈ），４．２５ （ｄ， １Ｈ），４．１７ － ３．９７ （ｍ， １Ｈ），

３．７６－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．５６（Ｍ，１Ｈ），３．５２－３．３３（ｍ，６Ｈ），３．１５（ｔ，１Ｈ），２．９３（ｓ，３Ｈ），２．８３（ｄ，７Ｈ），２．７６－２．３４（ｍ，５Ｈ），２．１８（ｄｑ，１Ｈ），２．０３（ｄｄｄ，１Ｈ），１．９７－１．６６（ｍ，３Ｈ），１．５２（ｓ，４Ｈ），１．４０－１．３４（ｍ，９Ｈ），１．３４－１．２５（ｍ，９Ｈ），１．０９－０．８６（ｍ，３Ｈ）。

【０３６４】

【化２４６】



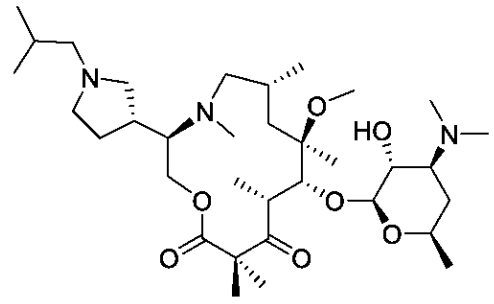
Ｓ３－２－Ｉ７－１－２－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（（Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ７－１－２－１）（化合物１８２）

Ｉ７及びホルムアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１８．１ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２９２．８２［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，５８４．３８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８．４５（ｓ，３Ｈ），４．５１－４．４４（ｍ，１Ｈ），４．２１（ｄ，２Ｈ），４．１１（ｄ，１Ｈ），３．７０（ｄｄｔ，１Ｈ），３．５４（ｄｔ，２Ｈ），３．４８－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．３３－３．２１（ｍ，３Ｈ），３．１７（ｔ，１Ｈ），２．９３（ｄ，３Ｈ），２．８６（ｄ，３Ｈ），２．８１（ｄ，６Ｈ），２．７１（ｔ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．１４（ｔｔ，１Ｈ），２．０１（ｄｄｄ，１Ｈ），１．９５－１．７４（ｍ，３Ｈ），１．５１（ｄｄ，４Ｈ），１．３４（ｄ，４Ｈ），１．３２－１．２１（ｍ，９Ｈ），０．９１（ｄ，３Ｈ）。

【０３６５】

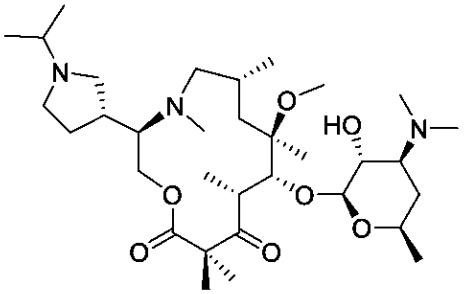
【化２４７】



Ｓ３－２－Ｉ７－１－２－２

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（Ｒ）－１－イソブチルピロリジン－３－イル）－８－メトキシ－４，

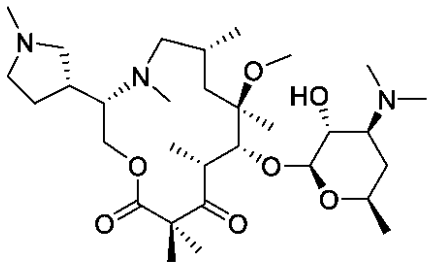
６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ７－１－２－２）（化合物１２３）
Ｉ７及びイソブチルアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、５．４７ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２０９．６６［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３１３．８４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６２６．４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．５３（ｓ，２Ｈ），４．５０（ｄ，１Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），４．１１（ｄ，１Ｈ），３．７１（ｄｄｄ，１Ｈ），３．６６－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｄｄ，２Ｈ），３．４１－３．３４（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．１６（ｍ，２Ｈ），３．０８（ｓ，１Ｈ），２．９４（ｓ，５Ｈ），２．７９（ｓ，６Ｈ），２．７１－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．４２（ｓ，４Ｈ），２．１８－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．７５（ｍ，３Ｈ），１．５８－１．４５（ｍ，４Ｈ），１．３６（ｓ，４Ｈ），１．３３－１．２１（ｍ，９Ｈ），１．０３（ｄ，６Ｈ），０．９１（ｄ，３Ｈ）。
【０３６６】
【化２４８】



Ｓ３－２－Ｉ７－１－２－３

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（Ｒ）－１－イソプロピルピロリジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ７－１－２－３）（化合物４６）
Ｉ７及びアセトンからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１２．１ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２０４．９９［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３０６．８４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６１２．４４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．５３（ｓ，２Ｈ），４．５１（ｄ，１Ｈ），４．１８（ｓ，２Ｈ），４．０９（ｄ，１Ｈ），３．７６－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．６１（ｔ，１Ｈ），３．５６－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．３２（ｍ，３Ｈ），３．１４（ｓ，２Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｓ，６Ｈ），２．７０－２．４９（ｍ，２Ｈ），２．３９（ｓ，４Ｈ），２．１８－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．０１（ｄｄｄ，１Ｈ），１．９０－１．７１（ｍ，３Ｈ），１．５９－１．４８（ｍ，４Ｈ），１．３６（ｄ，９Ｈ），１．３３－１．２６（ｍ，１０Ｈ），０．９０（ｄ，３Ｈ）。
【０３６７】

【化２４９】

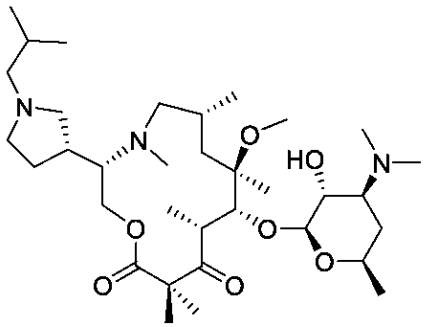


Ｓ３－２－Ｉ８－１－２－１

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（（Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ８－１－２－１）（化合物１０９）
Ｉ８及びホルムアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１５．８ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ： ２９２．８１［Ｍ ＋ ２Ｈ］$^{2+}$，５８４．３７［Ｍ ＋ Ｈ］$^{+}$；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．４６（ｓ，２．５Ｈ），４．４４（ｄ，１Ｈ），４．１９（ｄ，１Ｈ），４．１１－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．３１（ｍ，５Ｈ），３．３１－３．１６（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｔ，１Ｈ），２．９３－２．８３（ｍ，３Ｈ），２．８４－２．７６（ｍ，９Ｈ），２．７２－２．４１（ｍ，４Ｈ），２．４１－２．１２（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．６１（ｍ，２Ｈ），１．５１（ｓ，４Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ），１．３２－１．１６（ｍ，９Ｈ），０．９４（ｄｄ，３Ｈ）。

【０３６８】

【化２５０】



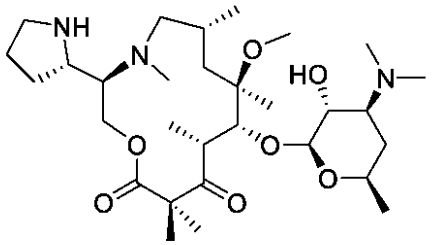
Ｓ３－２－Ｉ８－１－２－２

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（Ｒ）－１－イソブチルピロリジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ８－１－２－２）（化合物１１０）
Ｉ８及びイソブチルアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１１．９９ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ： ２０９．６５［Ｍ ＋ ３Ｈ］$^{3+}$，３１３．８７［Ｍ ＋ ２Ｈ］$^{2+}$，６２６．４９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．４６（ｓ，２．６Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．２０（ｄ，１Ｈ），４．１１（ｓ，１Ｈ），

３．７９－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．３４（ｍ，５Ｈ），３．１３－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．９７－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．９６－２．８８（ｍ，４Ｈ），２．８２（ｓ，７Ｈ），２．７８－２．３６（ｍ，５Ｈ），２．２９（ｓ，１Ｈ），２．１１－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．９５－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｓ，４Ｈ），１．３７（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｄｄ，９Ｈ），１．０３（ｄ，６Ｈ），１．００－０．８８（ｍ，３Ｈ）。

【０３６９】

【化２５１】



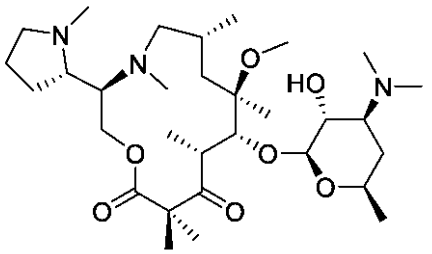
Ｓ３－２－Ｉ９－１－２－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ９－１－２－１）（化合物６５）

ＩＩ９からＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製し、還元的アルキル化を行わずに、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：５７０．３０［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ８．２１（ｓ，４Ｈ），４．４３（ｄ，１Ｈ），４．１９（ｄ，１Ｈ），４．０６（ｄ，１Ｈ），３．７４－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．４９－３．３４（ｍ，４Ｈ），３．２９－３．１６（ｍ，３Ｈ），２．８７（ｓ，３Ｈ），２．８３－２．７７（ｍ，６Ｈ），２．６４－２．５１（ｍ，４Ｈ），２．３１－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．９７（ｍ，７Ｈ），１．９７－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．４４（ｍ，４Ｈ），１．３５（ｄ，３Ｈ），１．３２－１．２３（ｍ，１０Ｈ），０．９２（ｄ，３Ｈ）。

【０３７０】

【化２５２】



Ｓ３－２－Ｉ９－１－２－２

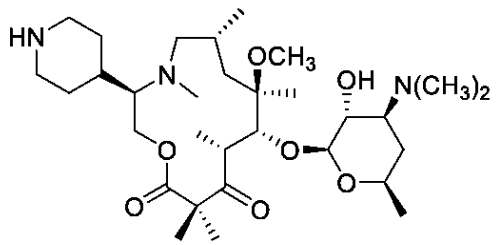
（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ９－１－２－２）（化合物１０６）

ＩＩ９及びホルムアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：５８４．３６［Ｍ＋Ｈ］＋

。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ） δ ８．４８ （ｓ， ２Ｈ），４．４６ （ｄ， １Ｈ），４．３０ （ｄ， １Ｈ），４．２２ － ３．９８ （ｍ， １Ｈ），３．７２ （ｄｄｄ， １Ｈ），３．５０ － ３．３５ （ｍ，４Ｈ），３．３１ （ｓ，７Ｈ），３．０２ － ２．８５ （ｍ， ４Ｈ），２．８１ （ｓ， ６Ｈ），２．７６ － ２．３５ （ｍ， ５Ｈ），２．２７（ｑ， １Ｈ），２．０８ － １．８６ （ｍ，４Ｈ），１．５７ － １．４６ （ｍ， ４Ｈ），１．３９ （ｓ， ３Ｈ），１．３７ － １．２０ （ｍ，１０Ｈ），１．０８ － ０．９４ （ｍ， ４Ｈ）。

【０３７１】

【化２５３】



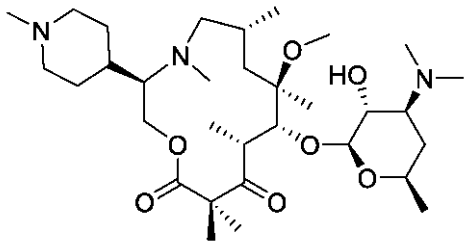
Ｓ３－２－Ｉ１０－１－２－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（ピペリジン－４－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１０－１－２－１）（化合物８０）

Ｉ１０からＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製し、脱保護した後に還元的アルキル化して、１０．２ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ： ５８４．４３ ［Ｍ ＋ Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ８．４９ （ｂｒｓ， ３Ｈ），４．７９ （ｄ， １Ｈ），４．４７ （ｄ， １Ｈ），４．４０ （ｄｄ， １Ｈ），４．２７ （ｄ， １Ｈ），３．８０－ ３．７０ （ｍ，１Ｈ），３．７０ － ３．５８ （ｍ， １Ｈ），３．５５ － ３．３６ （ｍ， ５Ｈ），３．２６ － ３．１７ （ｍ， １Ｈ），３．０４（ｓ， ６Ｈ），２．９４ （ｓ，３Ｈ），２．８４ （ｓ， ６Ｈ），２．４９ － ２．３４ （ｍ， １Ｈ），２．３０ － ２．１６ （ｍ， １Ｈ），２．１１－ ２．００ （ｍ， ２Ｈ），２．００ － １．９１ （ｍ， １Ｈ），１．９１ － １．６９ （ｍ， ３Ｈ），１．６９ － １．４７ （ｍ， ５Ｈ），１．４７－ １．２３ （ｍ， １３Ｈ），１．０６ （ｄ， ３Ｈ）。

【０３７２】

【化２５４】



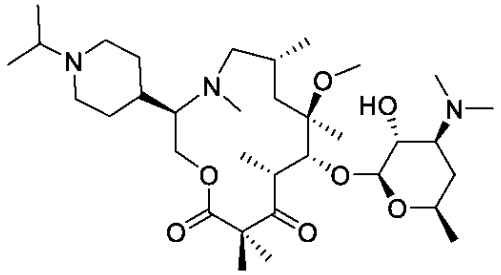
Ｓ３－２－Ｉ１０－１－２－２

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１０－１－２－２）（化合物４３）

Ｉ１０及びホルムアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、７．１ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２９９．７８［Ｍ＋２Ｈ］２＋，５９８．３９［Ｍ＋Ｈ］＋；１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．４８（ｓ，２．７Ｈ），４．４９（ｄ，１Ｈ），４．３１－４．０８（ｍ，２Ｈ），３．７２（ｄｔｄ，１Ｈ），３．５２（ｓ，１Ｈ），３．４９－３．３６（ｍ，４Ｈ），２．９６（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｓ，９Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．６８－２．４６（ｍ，３Ｈ），２．１５－１．９３（ｍ，４Ｈ），１．８９（ｄ，１Ｈ），１．８１－１．５８（ｍ，３Ｈ），１．５７－１．４９（ｍ，４Ｈ），１．３７（ｓ，４Ｈ），１．３３－１．２２（ｍ，９Ｈ），０．９５（ｄ，３Ｈ）。

【０３７３】

【化２５５】



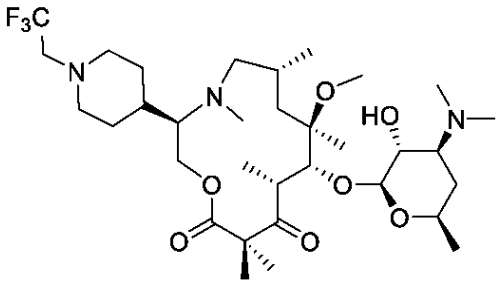
Ｓ３－２－Ｉ１０－１－２－３

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１０－１－２－３）

Ｉ１０及びアセトンからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６２６．３１［Ｍ＋Ｈ］＋，１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．４６（ｓ，３Ｈ），４．７１－４．５２（ｍ，１Ｈ），４．４８（ｄ，１Ｈ），４．３７－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．２１（ｄ，１Ｈ），３．８０－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．３７（ｍ，７Ｈ），３．１０－２．９２（ｍ，６Ｈ），２．９０－２．６７（ｍ，１０Ｈ），２．３２－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９３（ｍ，４Ｈ），１．９３－１．６３（ｍ，３Ｈ），１．６３－１．４７（ｍ，５Ｈ），１．４４－１．２６（ｍ，１８Ｈ），１．００（ｄ，３Ｈ）。

【０３７４】

【化２５６】



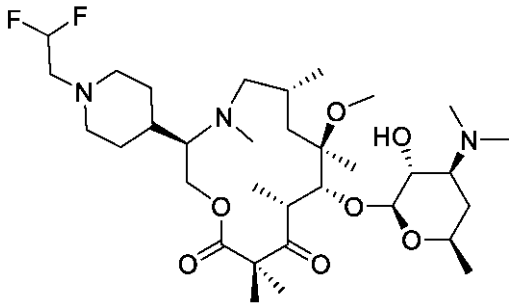
Ｓ３－２－Ｉ１０－１－２－４

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジ

メチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１０－１－２－４）（化合物９２）Ｉ１０及びトリフルオロアセトアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６６６．３４［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ ８．５５（ｓ，２Ｈ），４．７８（ｄ，１Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．３９（ｄｄ，１Ｈ），４．２８（ｄ，１Ｈ），３．７４（ｄｄｄ，１Ｈ），３．６６－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．３７（ｍ，３Ｈ），３．２８－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．１２－３．００（ｍ，８Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｓ，６Ｈ），２．４４（ｄｄｄ，２Ｈ），２．３０－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．７５（ｄｄ，３Ｈ），１．６６－１．４６（ｍ，６Ｈ），１．４５－１．３７（ｍ，６Ｈ），１．３４（ｄｄ，７Ｈ），１．０６（ｄ，３Ｈ），０．９５（ｑ，２Ｈ）。

【０３７５】

【化２５７】

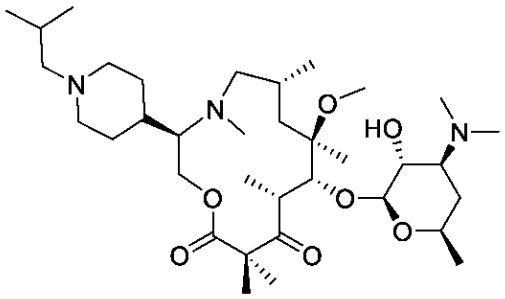


Ｓ３－２－Ｉ１０－１－２－５

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－４－イル）－９－（（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１０－１－２－５）（化合物６２）Ｉ１０及びジフルオロアセトアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６４８．３５［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ ８．４８（ｓ，３Ｈ），５．９７（ｔｔ，１Ｈ），４．７９－４．６４（ｍ，０Ｈ），４．４７（ｄ，１Ｈ），４．４０－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．１９（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．６１（ｔ，１Ｈ），３．５０－３．３３（ｍ，４Ｈ），３．１２－２．８６（ｍ，７Ｈ），２．８３－２．７０（ｍ，１１Ｈ），２．３６－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．４７（ｍ，７Ｈ），１．４２－１．２７（ｍ，１５Ｈ），１．０３（ｓ，３Ｈ），０．９３（ｓ，１Ｈ）。

【０３７６】

【化２５８】

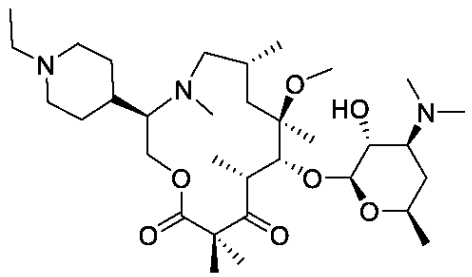


Ｓ３－２－Ｉ１０－１－２－６

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－イソブチルピペリジン－４－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１０－１－２－６）（化合物１２１）
Ｉ１０及びイソブチルアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６４０．４８［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ８．４０（ｓ，３Ｈ），４．７４－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．４８（ｄｄ，１Ｈ），４．４０－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．２３（ｄ，１Ｈ），３．７４（ｄｄｄ，１Ｈ），３．６５－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．３７（ｍ，３Ｈ），３．１６－３．０３（ｍ，１Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），２．９７－２．７０（ｍ，１３Ｈ），２．２３（ｄ，１Ｈ），２．２０－２．０８（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．９８－１．７８（ｍ，３Ｈ），１．７５－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．４４－１．２６（ｍ，１２Ｈ），１．０４（ｄ，９Ｈ）。

【０３７７】

【化２５９】



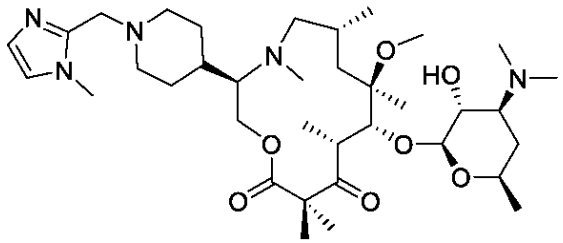
Ｓ３－２－Ｉ１０－１－２－７

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－エチルピペリジン－４－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１０－１－２－７）
Ｉ１０及びアセトアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、２．５ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６１２．４２［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ８．４５（ｓ，３Ｈ），４．４９（ｄ，１Ｈ），４．３０－４．１８（ｍ，１Ｈ），４．１８－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．５９－３．

３７（ｍ，６Ｈ），３．１４－３．０２（ｍ，２Ｈ），３．０２－２．９１（ｍ，４Ｈ），２．９１－２．７５（ｍ，９Ｈ），２．７２－２．３７（ｍ，３Ｈ），２．０７－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．６０－１．４５（ｍ，５Ｈ），１．４１－１．２１（ｍ，１７Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ）。

【０３７８】

【化２６０】



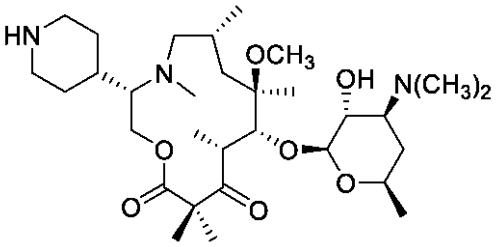
Ｓ３－２－Ｉ１０－１－２－８

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１０－１－２－８）（化合物１７９）

Ｉ１０及び１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルバルデヒドアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、９．５ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６７８．４２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ８．３１（ｓ，３Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），４．８３－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．４０（ｄｄ，１Ｈ），４．２９（ｄ，１Ｈ），３．８６－３．６９（ｍ，６Ｈ），３．６９－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．２９－３．２２（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．０６（ｍ，１Ｈ），３．０６－２．９０（ｍ，８Ｈ），２．８３（ｓ，６Ｈ），２．３８－２．１９（ｍ，３Ｈ），２．１６－２．００（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．６７（ｍ，４Ｈ），１．６５－１．４７（ｍ，６Ｈ），１．４０（ｄ，６Ｈ），１．３４（ｄｄ，６Ｈ），１．０７（ｄ，３Ｈ）。

【０３７９】

【化２６１】



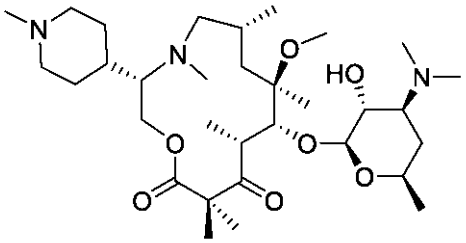
Ｓ３－２－Ｉ１１－１－２－１

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（ピペリジン－４－イル）－１－オキサ－４－アザシシオトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１１－１－２－１）（化合物９８）

Ｉ１１からＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製し、還元的アルキル化を行わずに、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ： ５８４．４３ ［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ４．４６ （ｄ，１Ｈ），４．３０ （ｄ，１Ｈ），４．２１ （ｄ，１Ｈ），３．８１ － ３．６０ （ｍ，２Ｈ），３．５２ － ３．３７ （ｍ，５Ｈ），３．２０ － ２．９４ （ｍ，９Ｈ），２．８３ （ｓ，６Ｈ），２．５２ － ２．３３ （ｍ，１Ｈ），２．２７ － ２．０９ （ｍ，１Ｈ），２．０９ － １．９３ （ｍ，４Ｈ），１．９３ － １．７８ （ｍ，１Ｈ），１．７８ － １．６２ （ｍ，２Ｈ），１．６２ － １．４６ （ｍ，５Ｈ），１．４０ （ｓ，６Ｈ），１．３７ － １．２６ （ｍ，７Ｈ），１．０８ （ｄ，３Ｈ）。

【０３８０】

【化２６２】



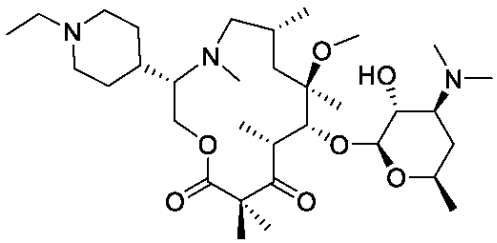
Ｓ３－２－Ｉ１１－１－２－２

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１１－１－２－２）（化合物６４）

Ｉ１１及びホルムアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１４．４ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ： ５９８．３３ ［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ４．４６ （ｄ，１Ｈ），４．２９ （ｄ，１Ｈ），４．１８ （ｄ，１Ｈ），３．８０ － ３．６７ （ｍ，１Ｈ），３．５５ － ３．３８ （ｍ，６Ｈ），３．１５ － ２．８６ （ｍ，９Ｈ），２．８３ （ｓ，６Ｈ），２．７９ （ｓ，３Ｈ），２．３８ － ２．０８ （ｍ，２Ｈ），２．０８－ １．９４ （ｍ，３Ｈ），１．９４ － １．８１ （ｍ，１Ｈ），１．８１ － １．６５ （ｍ，２Ｈ），１．６５ － １．４５ （ｍ，６Ｈ），１．４４－ １．２７ （ｍ，１３Ｈ），１．０５ （ｄ，３Ｈ）。

【０３８１】

【化２６３】

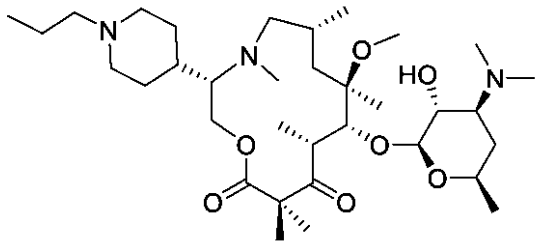


Ｓ３－２－Ｉ１１－１－２－３

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－エチルピペリジン－４－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジ

オン（Ｓ３－２－Ｉ１１－１－２－３）（化合物１７５）
Ｉ１１及びアセトアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、２．７ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６１２．３７［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ４．４６（ｄ，１Ｈ），４．２７（ｄ，１Ｈ），４．２１－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．３３（ｍ，５Ｈ），３．１９－２．８４（ｍ，８Ｈ），２．８４－２．７５（ｍ，７Ｈ），２．７３－２．３０（ｍ，４Ｈ），２．１０－１．９３（ｍ，４Ｈ），１．８７－１．５８（ｍ，４Ｈ），１．５８－１．４５（ｍ，５Ｈ），１．４２－１．２０（ｍ，１５Ｈ），１．０９－０．８５（ｍ，３Ｈ）。

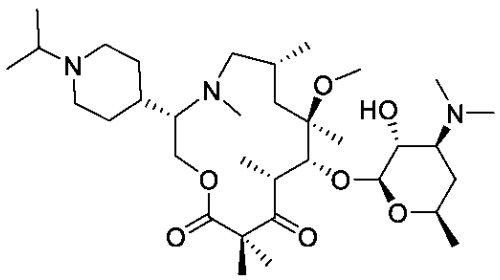
【０３８２】
【化２６４】



Ｓ３－２－Ｉ１１－１－２－４

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－プロピルピペリジン－４－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１１－１－２－４）（化合物６３）
Ｉ１１及びプロピオンアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６２６．４７［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ４．４６（ｄ，１Ｈ），４．２８（ｄ，１Ｈ），４．１９（ｄ，１Ｈ），３．７９－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．５１（ｍ，３Ｈ），３．５１－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．１９－２．８７（ｍ，１１Ｈ），２．８７－２．７７（ｍ，６Ｈ），２．４９－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９６（ｍ，４Ｈ），１．９６－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．６５（ｍ，４Ｈ），１．６５－１．４５（ｍ，６Ｈ），１．３９（ｓ，６Ｈ），１．３６－１．２６（ｍ，６Ｈ），１．１４－０．９６（ｍ，６Ｈ）。

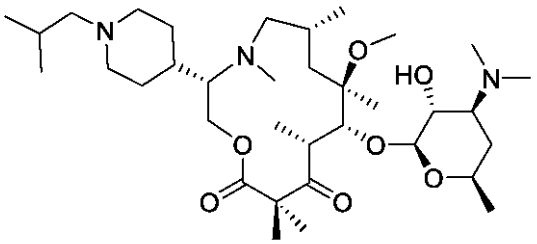
【０３８３】
【化２６５】



Ｓ３－２－Ｉ１１－１－２－５

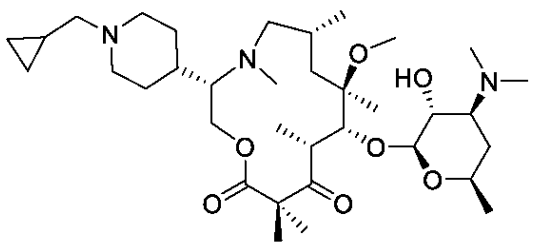
（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）

オキシ）－３－（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１１－１－２－５）（化合物１１６）
Ｉ１１及びアセトンからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６２６．４７［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．４４（ｓ，３Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．２９（ｄ，１Ｈ），４．２０（ｄ，１Ｈ），３．７９－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．３４（ｍ，６Ｈ），３．２０－２．９４（ｍ，１０Ｈ），２．８３（ｓ，６Ｈ），２．５１－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．９１（ｍ，５Ｈ），１．９１－１．６１（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．４６（ｍ，５Ｈ），１．４４－１．２７（ｍ，１８Ｈ），１．０８（ｄ，３Ｈ）。
【０３８４】
【化２６６】



Ｓ３－２－Ｉ１１－１－２－６

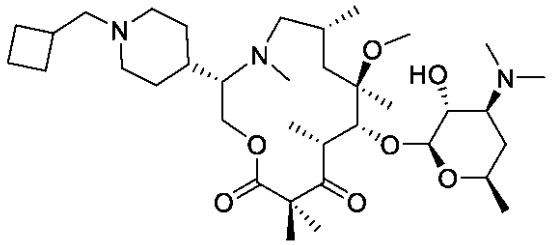
（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－イソブチルピペリジン－４－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１１－１－２－６）（化合物１２）
Ｉ１１及びイソブチルアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１１．１ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６４０．４７［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ４．４６（ｄ，１Ｈ），４．２８（ｄ，１Ｈ），４．２０（ｄ，１Ｈ），３．７９－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５０（ｍ，３Ｈ），３．５０－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．１５－２．８５（ｍ，１２Ｈ），２．８３（ｓ，６Ｈ），２．４４－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０９（ｍ，３Ｈ），２．０３－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．４７（ｍ，５Ｈ），１．４５－１．２５（ｍ，１３Ｈ），１．１２－０．９７（ｍ，１０Ｈ）。
【０３８５】
【化２６７】



Ｓ３－２－Ｉ１１－１－２－７

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－（シクロプロピルメチル）ピペリジン

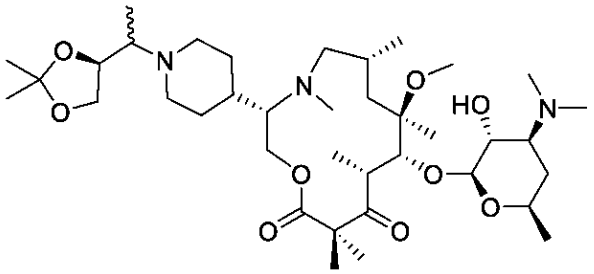
－４－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１１－１－２－７）（化合物１０８）
Ｉ１１及びシクロプロパンカルボキシアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１３．５ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６３８．４３［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．５１（ｓ，３Ｈ），４．５０－４．４２（ｍ，１Ｈ），４．３２－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．３３（ｍ，４Ｈ），３．０５－２．８５（ｍ，９Ｈ），２．８５－２．６２（ｍ，９Ｈ），２．０８－１．９３（ｍ，４Ｈ），１．９３－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．５８－１．４５（ｍ，５Ｈ），１．４２－１．２３（ｍ，１３Ｈ），１．１６－１．０６（ｍ，１Ｈ），１．０６－０．９１（ｍ，３Ｈ），０．７８－０．６９（ｍ，２Ｈ），０．４４－０．３５（ｍ，２Ｈ）。
【０３８６】
【化２６８】



Ｓ３－２－Ｉ１１－１－２－８

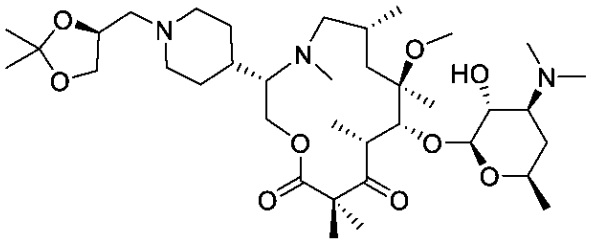
（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－（シクロブチルメチル）ピペリジン－４－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１１－１－２－８）（化合物６９）
Ｉ１１及びシクロブタンカルボキシアデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、９．８１ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６５２．４３［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．５１（ｓ，３Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．２６（ｄｄ，１Ｈ），４．１２（ｓ，１Ｈ），３．７１（ｄｔｄ，１Ｈ），３．５３－３．３３（ｍ，５Ｈ），３．１７－２．８６（ｍ，７Ｈ），２．８１（ｓ，１０Ｈ），２．６３（ｓ，２Ｈ），２．２６－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．０９－１．７３（ｍ，１０Ｈ），１．５１（ｓ，４Ｈ），１．４２－１．２１（ｍ，１２Ｈ），０．９９（ｓ，３Ｈ）。
【０３８７】

【化２６９】



Ｓ３－２－Ｉ１１－１－２－９

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－（１－（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１１－１－２－９）（化合物１７２）
Ｉ１１及び（Ｒ）－１－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）エタン－１－オンからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、７．８６ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）　ｍ／ｚ：　７１２．４１　［Ｍ　＋　Ｈ］＋；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ　８．４９　（ｓ，　３Ｈ），　４．４６　（ｄ，　１Ｈ），　４．４３　－　４．３３　（ｍ，　１Ｈ），　４．３３　－　４．２２　（ｍ，　１Ｈ），　４．２２　－　４．０２（ｍ，　２Ｈ），　３．７９　－　３．６２　（ｍ，　２Ｈ），　３．５１　－　３．３３　（ｍ，　４Ｈ），　３．２７　－　２．８５　（ｍ，　９Ｈ），　２．８５　－　２．５８（ｍ，　９Ｈ），　２．２１　－　１．９６　（ｍ，　３Ｈ），　１．９６　－　１．８１　（ｍ，　２Ｈ），　１．８１　－　１．６２　（ｍ，　２Ｈ），　１．６３　－　１．４６（ｍ，　６Ｈ），　１．４６　－　１．２４　（ｍ，　１９Ｈ），　１．２４　－　１．０９　（ｍ，　３Ｈ），　１．０９　－　０．８７　（ｍ，　３Ｈ）。
【０３８８】
【化２７０】



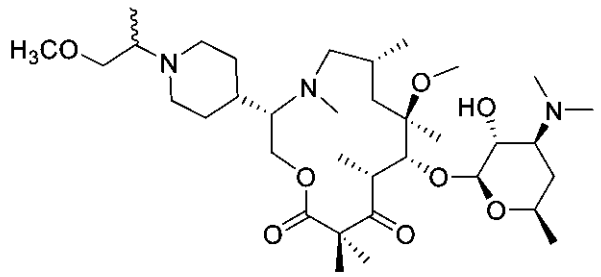
Ｓ３－２－Ｉ１１－１－２－１０

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１１－１－２－１０）（化合物８６）
Ｉ１１及び（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－カルボキシアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、９．２６ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）　ｍ／ｚ：　６９８．４７　［Ｍ　＋　Ｈ］＋；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ　８．４６　（ｓ，　３Ｈ），　４．４６　（ｄ，　１Ｈ），　４．４４　－　４．３４　（ｍ，　１Ｈ），　４．２８　（ｄ，　１Ｈ），　４．

２４－４．１５（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０９（ｍ，１Ｈ），４．０９－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．７８－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．３３（ｍ，５Ｈ），３．１５－２．８８（ｍ，６Ｈ），２．８８－２．６５（ｍ，７Ｈ），２．０８－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．４５（ｍ，６Ｈ），１．４５－１．２３（ｍ，２４Ｈ），１．１３－０．９４（ｍ，３Ｈ）。

【０３８９】

【化２７１】



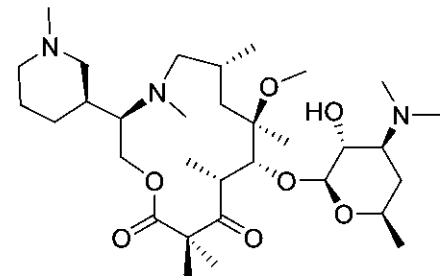
Ｓ３－２－Ｉ１１－１－２－１１

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－３－（１－（１－メトキシプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１１－１－２－１１）（化合物１２４）

Ｉ１１及び１－メトキシプロパン－２－オンからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、４．９５ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６５６．４３［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．４２（ｓ，３Ｈ），４．４６（ｄ，），４．２８（ｄ，１Ｈ），４．２２－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．６１－３．３４（ｍ，１１Ｈ），３．１９－２．８８（ｍ，７Ｈ），２．８８－２．６６（ｍ，８Ｈ），２．０９－１．９４（ｍ，４Ｈ），１．９４－１．５９（ｍ，４Ｈ），１．５９－１．４６（ｍ，５Ｈ），１．４５－１．２４（ｍ，１６Ｈ），１．１０－０．８１（ｍ，３Ｈ）。

【０３９０】

【化２７２】



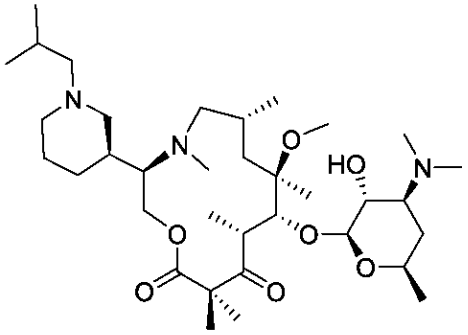
Ｓ３－２－Ｉ１２－１－２－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（（Ｓ）－１－メチルピペリジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，

１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１２－１－２－１）（化合物１７１）
Ｉ１２及びホルムアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１４．５ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２００．２９［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，２９９．８２［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，５９８．４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．４８（ｓ，２．６Ｈ），４．４９（ｄｄ，２Ｈ），４．２６（ｔ，１Ｈ），４．１４（ｄ，１Ｈ），３．７３（ｔｄｄ，１Ｈ），３．５９－３．３２（ｍ，５Ｈ），３．０２－２．８６（ｍ，４Ｈ），２．８３（ｄ，６Ｈ），２．７０（ｄ，８Ｈ），２．３９－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９０（ｍ，４Ｈ），１．８７－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．５１（ｓ，４Ｈ），１．４９－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｄ，３Ｈ），１．３５－１．２２（ｍ，９Ｈ），０．９５（ｄ，３Ｈ）。

【０３９１】

【化２７３】

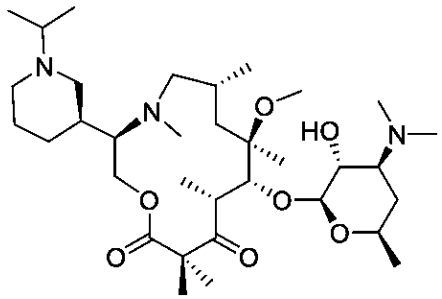


Ｓ３－２－Ｉ１２－１－２－２

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（Ｓ）－１－イソブチルピペリジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１２－１－２－２）（化合物３９）
Ｉ１２及びイソブチルアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１０．８６ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２１４．３４［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３２０．９３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６４０．５４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．４８（ｓ，２．５Ｈ），４．５６－４．３９（ｍ，１．６Ｈ），４．３３－４．１９（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｄｄｄ，１Ｈ），３．５９－３．３３（ｍ，４Ｈ），３．２９－３．１６（ｍ，１Ｈ），３．００－２．８６（ｍ，４Ｈ），２．８２（ｄ，７Ｈ），２．７４－２．４４（ｍ，６Ｈ），２．４２－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．１４－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．９３（ｄ，２Ｈ），１．８７－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．４９（ｍ，４Ｈ），１．５２－１．３９（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｓ，３Ｈ），１．３２（ｔ，９Ｈ），１．０１（ｄｄ，６Ｈ），０．９４（ｄ，３Ｈ）。

【０３９２】

【化２７４】

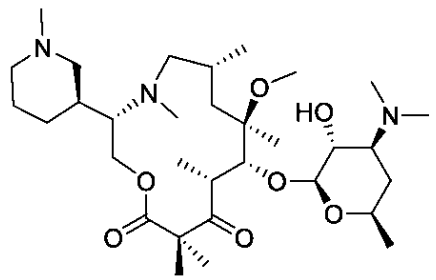


Ｓ３－２－Ｉ１２－１－２－３

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（Ｓ）－１－イソプロピルピペリジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１２－１－２－３）（化合物１０４）
Ｉ１２及びアセトンからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、５．０９ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２０９．６４［Ｍ＋３Ｈ］３＋，３１３．８３［Ｍ＋２Ｈ］２＋，６２６．４９［Ｍ＋Ｈ］＋；１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．５０（ｓ，２．６Ｈ），４．４９（ｄ，１Ｈ），４．４１－４．１５（ｍ，２Ｈ），４．１０（ｄ，１Ｈ），３．７２（ｄｄｄ，１Ｈ），３．６２－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｄｄ，２Ｈ），３．４２－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．２６（ｄ，１Ｈ），２．９３（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｓ，９Ｈ），２．５３－２．３５（ｍ，３Ｈ），２．２５－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９３（ｍ，３Ｈ），１．９０－１．７１（ｍ，３Ｈ），１．６０－１．４９（ｍ，４Ｈ），１．４０－１．２２（ｍ，２０Ｈ），０．９１（ｔ，３Ｈ）。

【０３９３】

【化２７５】



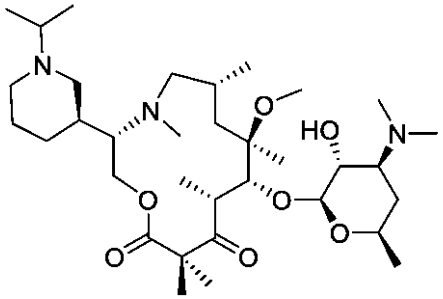
Ｓ３－２－Ｉ１３－１－２－１

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（（Ｓ）－１－メチルピペリジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１３－１－２－１）（化合物８９）
Ｉ１３及びホルムアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１２．０６ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２００．３２［Ｍ＋３Ｈ］３＋，２９９．８６［Ｍ＋２Ｈ］２＋，５９８．４２［Ｍ＋Ｈ］＋；１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．４７（ｓ，３Ｈ），４．５０－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．２７（ｄｄ，１Ｈ），４．１７－３

．９８（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｄｔｄ，１Ｈ），３．５３－３．３２（ｍ，５Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．８３（ｄ，８Ｈ），２．７８－２．５１（ｍ，６Ｈ），２．０３（ｄｄｄ，１Ｈ），２．００－１．８９（ｍ，３Ｈ），１．８６－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．６８（ｓ，１Ｈ），１．５９－１．４７（ｍ，４Ｈ），１．４１－１．２４（ｍ，１３Ｈ），１．００（ｄ，３Ｈ）。

【０３９４】

【化２７６】



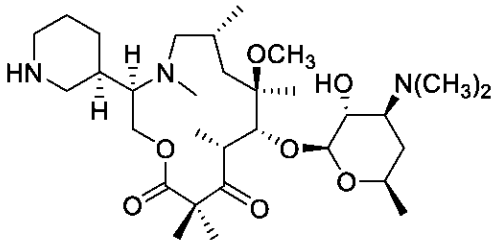
Ｓ３－２－Ｉ１３－１－２－２

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（Ｓ）－１－イソプロピルピペリジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１３－１－２－２）（化合物５６）

Ｉ１３及びアセトンからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、９．１３ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２０９．６６［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３１３．８３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６２６．４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８．４８（ｓ，２．５Ｈ），４．４７（ｄ，１Ｈ），４．３５－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．１７－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．７１（ｄｔｄ，１Ｈ），３．４２（ｄｄｔ，５Ｈ），３．２８（ｓ，１Ｈ），３．０４－２．８３（ｍ，５Ｈ），２．８２（ｄ，７Ｈ），２．７２－２．２４（ｍ，４Ｈ），２．０６－１．９１（ｍ，３Ｈ），１．９１－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．５９－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．３３（ｄｄｄ，１９Ｈ），１．０８－０．８２（ｍ，３Ｈ）。

【０３９５】

【化２７７】



Ｓ３－２－Ｉ１４－１－２－１

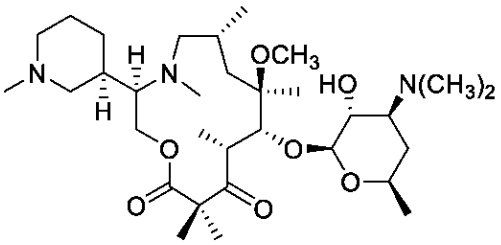
（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１４－１－２－１）

Ｉ１４からＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製し、還元的アルキル化を行わずに、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：５８４．１６［Ｍ

＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ４．５６－４．４３（ｍ，１Ｈ），４．１９（ｄｔ，２Ｈ），４．０８（ｄ，１Ｈ），３．８３－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．６０（ｐ，１Ｈ），３．４４（ｄｄｄ，２Ｈ），３．３７－３．２４（ｍ，２Ｈ），３．０１－２．８１（ｍ，５Ｈ），２．７４（ｄ，９Ｈ），２．４８－２．１６（ｍ，４Ｈ），２．０８－１．７８（ｍ，６Ｈ），１．６９（ｔｄｄ，１Ｈ），１．５７（ｓ，２Ｈ），１．５２－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．２２（ｍ，１４Ｈ），０．９７－０．７９（ｍ，３Ｈ）。

【０３９６】

【化２７８】



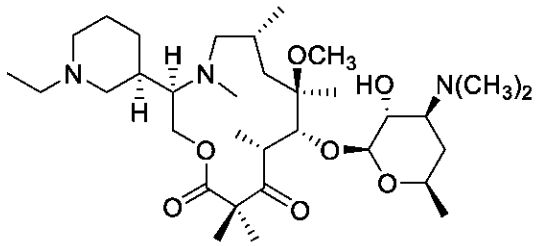
Ｓ３－２－Ｉ１４－１－２－２

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（（Ｒ）－１－メチルピペリジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１４－１－２－２）（化合物１１３）

Ｉ１４及びホルムアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：５９８．３７［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ４．４９（ｄ，１Ｈ），４．２７（ｓ，２Ｈ），４．１５（ｄ，１Ｈ），３．７２（ｄｄｔ，１Ｈ），３．６０－３．３３（ｍ，５Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｄ，１３Ｈ），２．５９（ｄ，３Ｈ），２．４０－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．１１－１．６４（ｍ，７Ｈ），１．６３－１．４３（ｍ，５Ｈ），１．４２－１．１８（ｍ，１３Ｈ），０．９４（ｄ，３Ｈ）。

【０３９７】

【化２７９】



Ｓ３－２－Ｉ１４－１－２－３

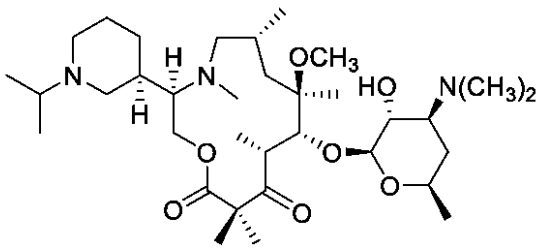
（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（Ｒ）－１－エチルピペリジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１４－１－２－３）（化合物１１７）

Ｉ１４及びアセトアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、ギ酸塩として表題化合物を得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６１２．４１［Ｍ＋Ｈ］

＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ４．５０ （ｄ，１Ｈ），４．４－４．２８ （ｍ，２Ｈ），４．１５ （ｄ，１Ｈ），３．７２ （ｄｔｄ，１Ｈ），３．４６ （ｔｄｄ，４Ｈ），３．３５ （ｓ，２Ｈ），３．２６ － ３．０３ （ｍ，３Ｈ），２．９５ （ｓ，３Ｈ），２．８２ （ｓ，７Ｈ），２．７３ （ｔ，３Ｈ），２．５４ （ｄ，３Ｈ），２．３１－ ２．１４ （ｍ，１Ｈ），２．１１ － １．６７ （ｍ，７Ｈ），１．６１ － １．４８ （ｍ，４Ｈ），１．４２ － １．２３ （ｍ，１６Ｈ），０．９４ （ｄ，３Ｈ）。

【０３９８】

【化２８０】



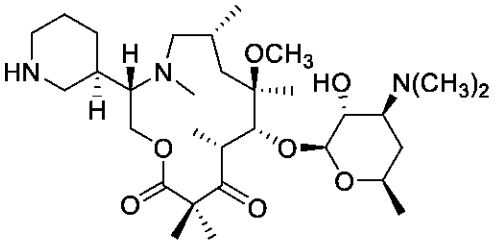
Ｓ３－２－Ｉ１４－１－２－４

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（Ｒ）－１－イソプロピルピペリジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１４－１－２－４）（化合物９０）

Ｉ１４及びアセトンからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ （ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ： ６２６．４３ ［Ｍ ＋ Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ４．５３ （ｄ，１Ｈ），４．２９ － ４．０８ （ｍ，２Ｈ），４．０１ （ｄ，１Ｈ），３．６８ － ３．２２ （ｍ，６Ｈ），３．２３ － ３．０２ （ｍ，１Ｈ），２．９１ （ｓ，３Ｈ），２．７４ （ｓ，８Ｈ），２．５１ － ２．１６ （ｍ，７Ｈ），２．１８ － １．７０ （ｍ，６Ｈ），１．６４ － １．４９（ｍ，４Ｈ），１．４０ － １．１４ （ｍ，２１Ｈ），０．８７ （ｄ，３Ｈ）。

【０３９９】

【化２８１】



Ｓ３－２－Ｉ１５－１－２－１

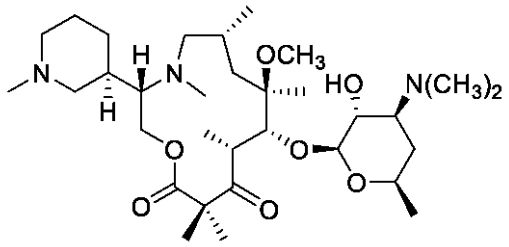
（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１５－１－２－１）

Ｉ１５からＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製し、還元的アルキル化を行わずに表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ： ５８４．１０ ［Ｍ ＋ Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ４．５２－ ４．３７ （

ｍ，１Ｈ），４．２５（ｄｄ，１Ｈ），４．１５－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．７８－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．２２（ｍ，６Ｈ），３．１２－２．６６（ｍ，１２Ｈ），２．６６－２．１８（ｍ，５Ｈ），２．１５－１．６０（ｍ，７Ｈ），１．６１－１．４０（ｍ，５Ｈ），１．４０－１．０９（ｍ，１４Ｈ），１．０７－０．７３（ｍ，３Ｈ）。

【０４００】

【化２８２】



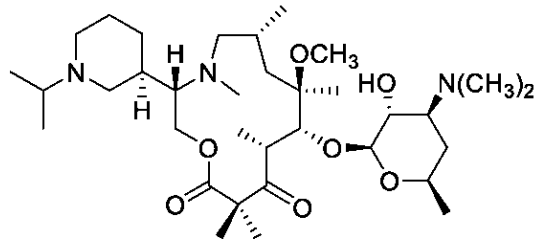
Ｓ３－２－Ｉ１５－１－２－２

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（（Ｒ）－１－メチルピペリジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１５－１－２－２）（化合物２３）

Ｉ１５及びホルムアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：５９８．１６［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ４．４６（ｄｄ，１Ｈ），４．３０（ｄｄ，１Ｈ），４．０７（ｄｄ，１Ｈ），３．７９－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．２５（ｍ，５Ｈ），３．２０（ｓ，１Ｈ），３．１１（ｔ，１Ｈ），２．８７（ｍ１６Ｈ），２．５６－２．３２（ｍ，３Ｈ），２．２５（ｓ，１Ｈ），２．１２－１．６６（ｍ，７Ｈ），１．６６－１．４１（ｍ，５Ｈ），１．４２－１．１９（ｍ，１３Ｈ），０．９８（ｄｄ，３Ｈ）。

【０４０１】

【化２８３】



Ｓ３－２－Ｉ１５－１－２－３

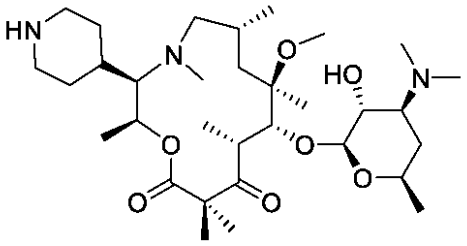
（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（Ｒ）－１－イソプロピルピペリジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１５－１－２－３）（化合物１９３）

Ｉ１５及びアセトンからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６２６．１５［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ４．４６（ｄｄ，１Ｈ），４．３６－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．２０－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．３１（ｍ，７Ｈ），３．１２－２．６５（ｍ，

１４Ｈ），２．６５－２．３４（ｍ，４Ｈ），２．２５（ｓ，１Ｈ），２．１０－１．９３（ｍ，３Ｈ），１．９４－１．６４（ｍ，４Ｈ），１．６２－１．４２（ｍ，６Ｈ），１．４０－１．２３（ｍ，１７Ｈ），１．０２－０．８２（ｍ，３Ｈ）。

【０４０２】

【化２８４】



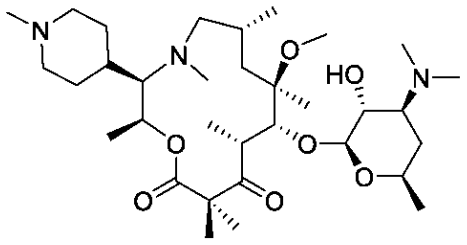
Ｓ３－２－Ｉ１６－１－２－１

（２Ｓ，３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－２，４，６，８，１０，１２，１２－ヘプタメチル－３－（ピペリジン－４－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１６－１－２－１）（化合物４７）

Ｉ１６からＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製し、還元的アルキル化を行わずに４．１３ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２０４．４９［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３０６．９１［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６１２．３７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．４９（ｓ，２Ｈ），５．１４（ｄ，１Ｈ），４．５６（ｄ，１Ｈ），４．２８（ｄ，１Ｈ），３．７７（ｄｄｄ，１Ｈ），３．５５－３．３４（ｍ，５Ｈ），３．１９（ｓ，３Ｈ），２．９８（ｔ，２Ｈ），２．８２（ｓ，６Ｈ），２．５２（ｓ，５Ｈ），２．１８－１．８２（ｍ，６Ｈ），１．６３－１．４４（ｍ，６Ｈ），１．３７（ｓ，３Ｈ），１．３３（ｄ，６Ｈ），１．２８（ｄｄ，６Ｈ），０．９５（ｄ，３Ｈ）。

【０４０３】

【化２８５】



Ｓ３－２－Ｉ１６－１－２－２

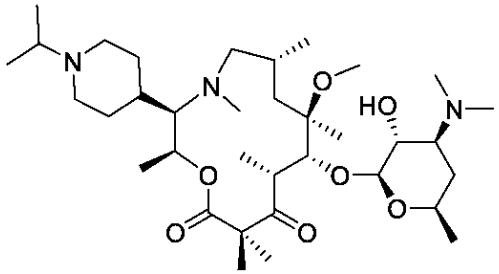
（２Ｓ，３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－２，４，６，８，１０，１２，１２－ヘプタメチル－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１６－１－２－２）（化合物１３０）

Ｉ１６及びホルムアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、６．４７ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２１５．００［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，２９９．９４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，５９８．４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．３８（ｓ，３Ｈ），

５．２５（ｓ，１Ｈ），４．５４（ｄ，１Ｈ），４．２６（ｄ，１Ｈ），３．７６（ｄｄ，１Ｈ），３．５８－３．３６（ｍ，５Ｈ），３．１５（ｓ，３Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．８４（ｓ，７Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｓ，１Ｈ），２．１７－２．００（ｍ，３Ｈ），１．９５－１．６６（ｍ，４Ｈ），１．６１－１．５０（ｍ，４Ｈ），１．４０－１．２８（ｍ，１５Ｈ），１．００（ｄ，３Ｈ）。

【０４０４】

【化２８６】



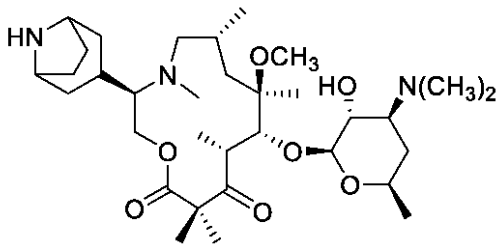
Ｓ３－２－Ｉ１６－１－２－３

（２Ｓ，３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）－８－メトキシ－２，４，６，８，１０，１２，１２－ヘプタメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１６－１－２－３）（化合物１４７）

Ｉ１６及びアセトンからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、７．３２ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２１４．３３［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３２０．９４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６４０．６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．５２（ｓ，２．４Ｈ），５．１０（ｓ，１Ｈ），４．５６（ｄ，１Ｈ），４．２９（ｄ，１Ｈ），３．８３－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．３３（ｍ，６Ｈ），３．１９（ｓ，３Ｈ），３．０３－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．８１（ｓ，６Ｈ），２．６８－２．３９（ｍ，５Ｈ），２．１４－１．８７（ｍ，６Ｈ），１．６９－１．４６（ｍ，６Ｈ），１．４１－１．３０（ｍ，１４Ｈ），１．２７（ｄｄ，６Ｈ），１．１２（ｓ，１Ｈ），０．９４（ｄ，３Ｈ）。

【０４０５】

【化２８７】



Ｓ３－２－Ｉ１７－１－２－１

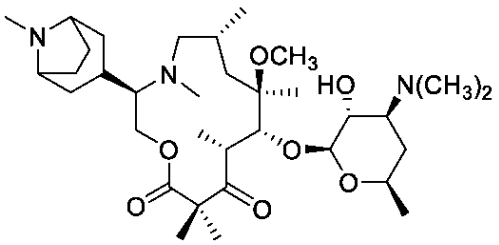
（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１７－１－２－１）

Ｉ１７からＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製し、還元的アルキル化を行わ

ずに表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ： ６１０．４２ ［Ｍ ＋ Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ４．５０（ｄ， １Ｈ），４．３７ － ３．８８ （ｍ， ５Ｈ），３．８８ － ３．６５ （ｍ， ２Ｈ），３．６２ － ３．３４ （ｍ， ４Ｈ），３．００ － ２．８６（ｍ， ３Ｈ），２．８２ （ｓ， ７Ｈ），２．４６ （ｔ， ３Ｈ），２．３４ － ２．１６ （ｍ， １Ｈ），２．１６ － １．６２ （ｍ， １２Ｈ），１．６１ － １．４１ （ｍ， ５Ｈ），１．４１ － １．１３ （ｍ， １３Ｈ），０．９３ （ｈ， ３Ｈ）。

【０４０６】

【化２８８】



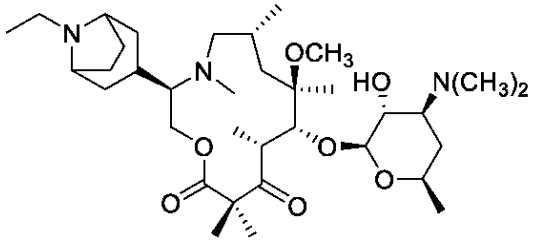
Ｓ３－２－Ｉ１７－１－２－２

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（８－メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１７－１－２－２）（化合物１２９）

Ｉ１７及びホルムアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ （ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ： ６２４．４７ ［Ｍ ＋ Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ４．５０ （ｄ，１Ｈ），４．１８ （ｄ， ３Ｈ），３．９７ － ３．８２ （ｍ， ２Ｈ），３．８０ － ３．６５ （ｍ， １Ｈ），３．６２ － ３．３４ （ｍ， ３Ｈ），２．９５ （ｓ， ４Ｈ），２．８３ （ｓ， ７Ｈ），２．７６ （ｓ， ４Ｈ），２．６５ － ２．４１ （ｍ， ３Ｈ），２．３０ （ｔ， ４Ｈ），２．１３－ １．７２ （ｍ， １０Ｈ），１．５４ （ｄ， ４Ｈ），１．４２ － １．１５ （ｍ， １２Ｈ），１．０４ － ０．８１ （ｍ， ３Ｈ）。

【０４０７】

【化２８９】



Ｓ３－２－Ｉ１７－１－２－３

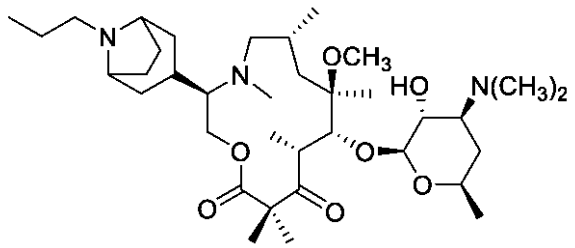
（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（８－エチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１７－１－２－３）（化合物１５）

１１７及びアセトアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ （ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ： ６３８．４０ ［Ｍ ＋ Ｈ］＋

；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ４．５０ （ｄ，１Ｈ），４．３６ － ４．０６ （ｍ，３Ｈ），４．０５ － ３．９３ （ｍ，２Ｈ），３．７２ （ｄｄｄｄ，１Ｈ），３．６３ － ３．５１ （ｍ，１Ｈ），３．５０ － ３．３４ （ｍ，３Ｈ），３．０３ （ｄ，２Ｈ），２．９４ （ｓ，３Ｈ），２．８２ （ｓ，８Ｈ），２．４０ （ｄ，３Ｈ），２．２４ （ｄ，３Ｈ），２．１２ － １．６８ （ｍ，９Ｈ），１．６４ － １．４３ （ｍ，５Ｈ），１．４２ － １．１７ （ｍ，１６Ｈ），０．９１（ｄ，３Ｈ）。

【０４０８】

【化２９０】



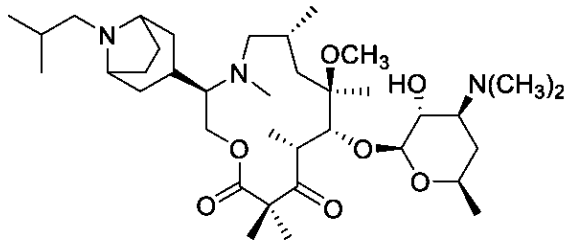
Ｓ３－２－Ｉ１７－１－２－４

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（８－プロピル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１７－１－２－４）（化合物７９）

Ｉ１７及びプロピオンアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ： ６５２．５３ ［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ４．４９（ｄ，１Ｈ），４．４１ － ４．０９ （ｍ，３Ｈ），４．００ （ｄｄ，２Ｈ），３．７４ （ｔｄ，１Ｈ），３．６２ － ３．３５ （ｍ，３Ｈ），２．９４ （ｄ，６Ｈ），２．８３ （ｓ，７Ｈ），２．５４ （ｄｄ，３Ｈ），２．２７ （ｑ，４Ｈ），２．１３ － １．６９ （ｍ，１２Ｈ），１．６４－ １．４１ （ｍ，５Ｈ），１．４３ － １．１９ （ｍ，１２Ｈ），１．０２ （ｔ，３Ｈ），０．９９ － ０．７９ （ｍ，３Ｈ）。

【０４０９】

【化２９１】



Ｓ３－２－Ｉ１７－１－２－５

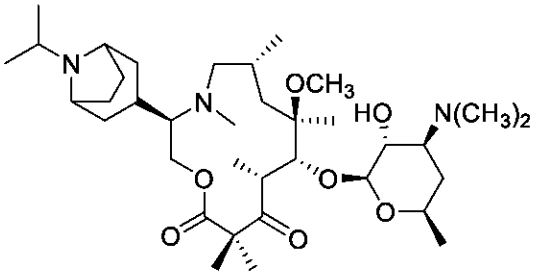
（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（８－イソブチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１７－１－２－５）（化合物８７）

Ｉ１７及びイソブチルアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製し

て、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６６６．３４［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．４９（ｄ，１Ｈ），４．３７－４．１０（ｍ，２Ｈ），４．０６－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．８０－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．０１（ｄ，３Ｈ），２．９１－２．７１（ｍ，１０Ｈ），２．５５（ｔ，３Ｈ），２．２７（ｑ，４Ｈ），２．１８－１．８８（ｍ，９Ｈ），１．８２（ｄ，２Ｈ），１．６４－１．４２（ｍ，５Ｈ），１．４１－１．１８（ｍ，１３Ｈ），１．０７（ｄ，６Ｈ），１．０１－０．８５（ｍ，３Ｈ）。

【０４１０】

【化２９２】



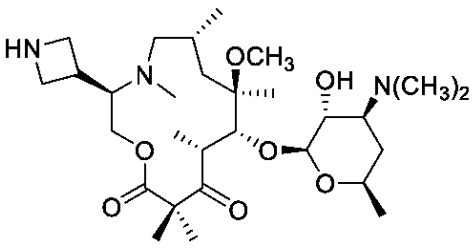
Ｓ３－２－Ｉ１７－１－２－６

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（８－イソプロピル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１７－１－２－６）（化合物１７０）

Ｉ１７及びアセトンからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６５２．４５［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．５０（ｄ，１Ｈ），４．１７（ｄ，５Ｈ），３．８４－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．３３（ｍ，４Ｈ），３．１１－２．８８（ｍ，４Ｈ），２．８２（ｓ，７Ｈ），２．５６（ｄ，３Ｈ），２．３９－２．１５（ｍ，４Ｈ），２．１４－１．６８（ｍ，１０Ｈ），１．５３（ｑ，４Ｈ），１．４７－１．１７（ｍ，１９Ｈ），１．０８－０．７８（ｍ，３Ｈ）。

【０４１１】

【化２９３】



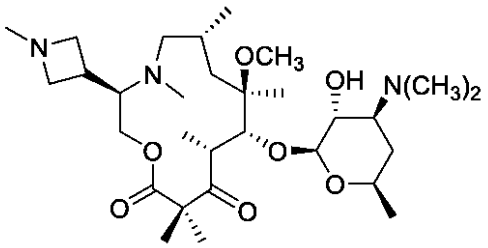
Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（アゼチジン－３－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－１）（化合物１３４）

Ｉ１８からＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製し、還元的アルキル化を行わずに表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：５５６．２５［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ８．５４（ｓ，３Ｈ），４．４７（ｄ，１Ｈ），４．１３－３．８９（ｍ，７Ｈ），３．６７（ｔ，１Ｈ），３．６０（ｓ，２Ｈ），３．４４－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．２６－３．１０（ｍ，３Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ），２．６７（ｓ，６Ｈ），２．５０（ｓ，１Ｈ），２．３１（ｓ，４Ｈ），１．９３（ｄ，２Ｈ），１．７６（ｓ，１Ｈ），１．５３（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｑ，１Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ），１．３３－１．２２（ｍ，１０Ｈ），０．８８（ｄ，３Ｈ）。

【０４１２】

【化２９４】



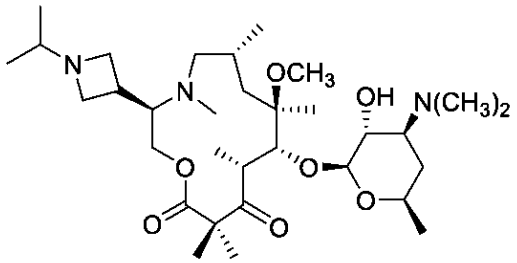
Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－２

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－２）（化合物１９０）

Ｉ１８及びホルムアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：５７０．３３［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ８．５２（ｓ，３Ｈ），４．６１（ｄ，１Ｈ），４．３５－４．２３（ｍ，１Ｈ），４．１９－３．８２（ｍ，３Ｈ），３．７２（ｄ，１Ｈ），３．６０（ｓ，１Ｈ），３．５１－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．０７（ｓ，３Ｈ），３．０４－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．６７（ｍ，１２Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．０７－１．９０（ｍ，３Ｈ），１．６７（ｄ，１Ｈ），１．５６－１．４１（ｍ，６Ｈ），１．３９－１．１９（ｍ，１５Ｈ），０．９３（ｄ，３Ｈ）。

【０４１３】

【化２９５】



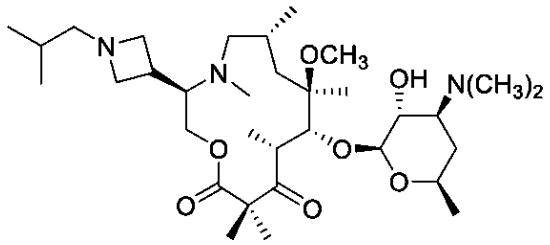
Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－３

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－３）（化合物３５）

Ｉ１８及びアセトンからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：５９８．３７［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ８．３３（ｓ，４Ｈ），４．６７（ｄ，１Ｈ），４．４４（ｄｄ，１Ｈ），４．３０－４．１６（ｍ，２Ｈ），４．０７（ｄｄｄ，３Ｈ），３．８５（ｑ，２Ｈ），３．７１（ｄｄｄ，１Ｈ），３．４９－３．３０（ｍ，３Ｈ），３．２９－３．１６（ｍ，３Ｈ），３．０３（ｄ，３Ｈ），３．００－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｄ，６Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．１４（ｓ，１Ｈ），２．０５－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．５９（ｄｄ，２Ｈ），１．４９（ｄ，４Ｈ），１．３６（ｄ，６Ｈ），１．３１（ｄｄ，６Ｈ），１．１７（ｄｄ，６Ｈ），１．００（ｄ，３Ｈ）。

【０４１４】

【化２９６】



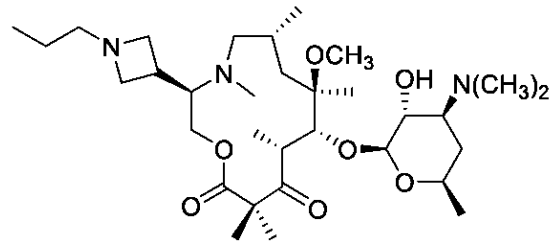
Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－４

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－イソブチルアゼチジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－４）

Ｉ１８及びイソブチルアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６１２．４４［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ８．３３（ｓ，６Ｈ），４．６９（ｄ，１Ｈ），４．４２（ｄ，１Ｈ），４．２７（ｄ，１Ｈ），４．１８（ｄ，１Ｈ），４．１５－４．０４（ｍ，３Ｈ），３．９９－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｄｄｄ，１Ｈ），３．４７－３．２８（ｍ，４Ｈ），３．０１（ｓ，５Ｈ），２．９２（ｄ，３Ｈ），２．７９（ｓ，６Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．２１－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．００（ｄｄｄ，１Ｈ），１．８８（ｐ，１Ｈ），１．６７（ｄ，１Ｈ），１．５９－１．４２（ｍ，５Ｈ），１．３５（ｄ，６Ｈ），１．２９（ｄｄ，６Ｈ），０．９９（ｄ，３Ｈ），０．９５（ｄ，６Ｈ）。

【０４１５】

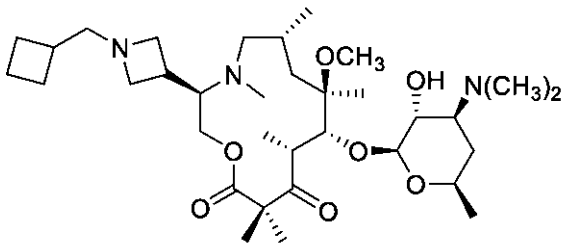
【化２９７】



Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－５

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）

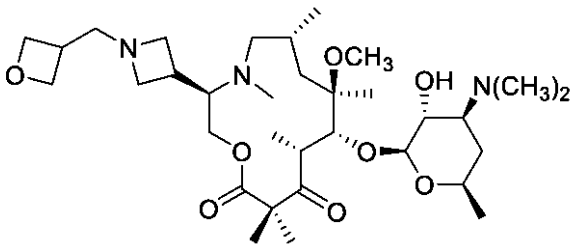
オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－プロピルアゼチジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－５）（化合物７６）
Ｉ１８及びプロピオンアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）　ｍ／ｚ：　５９８．３３　［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ）　^{1}ＨＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　８．５４　（ｓ，　２Ｈ），　４．４６　（ｄ，　１Ｈ），　４．２４　－　３．９７　（ｍ，　３Ｈ），　３．９７　－３．７６　（ｍ，　２Ｈ），　３．６９　（ｄｄ，　２Ｈ），　３．６３　－　３．４５　（ｍ，　２Ｈ），　３．４４　－　３．３４　（ｍ，　３Ｈ），　３．２７　－　３．１６（ｍ，　２Ｈ），　３．０７　－　２．７５　（ｍ，　６Ｈ），　２．７１　（ｓ，　６Ｈ），　２．５８　－　２．２０　（ｍ，　４Ｈ），　２．０４　－　１．８８　（ｍ，２Ｈ），　１．９０　－　１．７１　（ｍ，　１Ｈ），　１．６０　－　１．４１　（ｍ，７Ｈ），　１．４１　－　１．２４　（ｍ，　１２Ｈ），　１．０４　－　０．８５（ｍ，　６Ｈ）。
【０４１６】
【化２９８】



Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－６

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－（シクロブチルメチル）アゼチジン－３－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－６）（化合物１７）
Ｉ１８及びシクロブタンカルボキシアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）　ｍ／ｚ：　６２４．３７　［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ）　δ　８．４９（ｓ，　２Ｈ），　４．４８　（ｄ，　１Ｈ），　４．１５　（ｄ，　１Ｈ），　４．０４　（ｄｄ，　１Ｈ），　４．０１　－　３．９５　（ｍ，　１Ｈ），　３．９２　－３．８１　（ｍ，　１Ｈ），　３．７２　（ｄｄｄ，　２Ｈ），　３．４５　（ｄｄ，　４Ｈ），　３．３８　（ｔｄ，　１Ｈ），　３．０６　（ｑ，　２Ｈ），　３．０１　－２．８８　（ｍ，　５Ｈ），　２．８０　（ｓ，　６Ｈ），　２．７７　－　２．６２　（ｍ，　２Ｈ），　２．６２　－　２．４３　（ｍ，　４Ｈ），　２．１０　（ｑ，　２Ｈ），２．０５　－　１．９２　（ｍ，　３Ｈ），　１．９２　－　１．８５　（ｍ，　１Ｈ），　１．８５　－　１．７１　（ｍ，　３Ｈ），　１．５７　－　１．４６　（ｍ，　４Ｈ），１．３７　（ｓ，　３Ｈ），　１．３５　－　１．２５　（ｍ，　９Ｈ），　１．００　－　０．８８　（ｍ，　３Ｈ）。
【０４１７】

【化２９９】

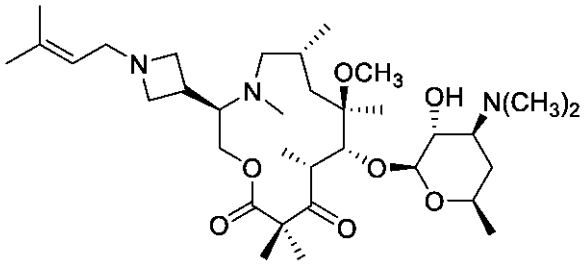


Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－７

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－（オキセタン－３－イルメチル）アゼチジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－７）（化合物９１）
Ｉ１８及びオキセタン－３－カルボキシアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６２６．３６［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．５４（ｓ，２Ｈ），４．７７（ｄｄ，２Ｈ），４．４５（ｄ，１Ｈ），４．３９（ｔｄ，２Ｈ），４．２６－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｄ，１Ｈ），４．１１－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．６４（ｍ，３Ｈ），３．６１（ｔ，２Ｈ），３．５７－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．１１－２．９６（ｍ，５Ｈ），２．８５（ｓ，４Ｈ），２．７２（ｓ，７Ｈ），２．０６－１．９４（ｍ，３Ｈ），１．５８－１．４３（ｍ，５Ｈ），１．４３－１．３４（ｍ，６Ｈ），１．３４－１．２６（ｍ，７Ｈ），１．０６－０．８９（ｍ，４Ｈ）。

【０４１８】

【化３００】



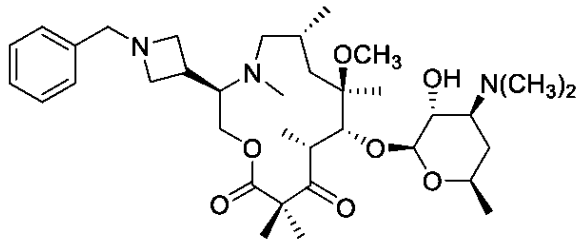
Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－８

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）アゼチジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－８）（化合物１５５）
Ｉ１８及び４－メチルペンタ－３－エナールからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６２４．４０［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．４６（ｓ，３Ｈ），５．１９（ｔ，１Ｈ），４．６２－４．２６（ｍ，２Ｈ），４．１６（ｄ，２Ｈ），４．１３－３．９８（ｍ，３Ｈ），３．９７－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．８１－３．５５

（ｍ，５Ｈ），３．５５－３．３６（ｍ，３Ｈ），３．２０－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．９５（ｍ，３Ｈ），２．８６－２．７９（ｍ，６Ｈ），２．７４（ｓ，１Ｈ），２．６７－２．４５（ｍ，３Ｈ），２．１１－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．６８（ｍ，７Ｈ），１．６１－１．４２（ｍ，５Ｈ），１．４２－１．１６（ｍ，１２Ｈ），０．９６（ｄ，３Ｈ）。

【０４１９】

【化３０１】



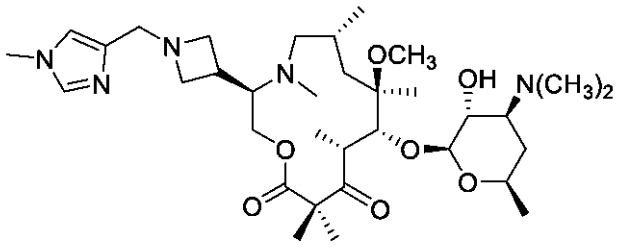
Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－９

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－ベンジルアゼチジン－３－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－９）（化合物１０１）

Ｉ１８及びベンズアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６４６．３５［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ ８．４２（ｓ，３Ｈ），７．４５－７．３０（ｍ，６Ｈ），４．６４（ｓ，１Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．２１（ｄ，１Ｈ），４．１１（ｄｄ，１Ｈ），３．９４－３．６０（ｍ，６Ｈ），３．５９－３．３４（ｍ，５Ｈ），３．０３（ｓ，４Ｈ），３．００－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．８２（ｓ，６Ｈ），２．７８－２．５８（ｍ，３Ｈ），２．２０－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｄｄｄ，１Ｈ），１．７３－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４２（ｍ，４Ｈ），１．３７（ｓ，６Ｈ），１．３３（ｄｄ，７Ｈ），１．０１（ｄ，３Ｈ）。

【０４２０】

【化３０２】



Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－１０

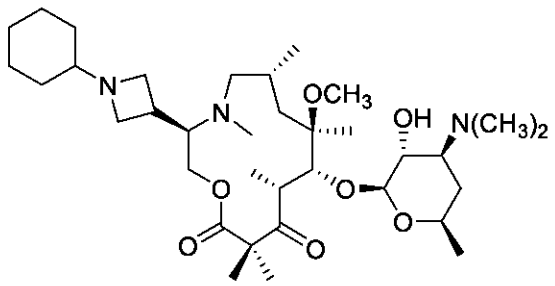
（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル）アゼチジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－１０）（化合物１７３）

Ｉ１８及び１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳ

Ｉ＋）ｍ／ｚ：６５０．３６［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ８．４０（ｓ，３Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），４．４７（ｄ，１Ｈ），４．３５－４．１５（ｍ，１Ｈ），４．１５－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．５６（ｍ，６Ｈ），３．５３－３．３５（ｍ，４Ｈ），３．１５－２．９２（ｍ，５Ｈ），２．９０－２．７７（ｍ，７Ｈ），２．７３－２．５３（ｍ，３Ｈ），２．３８（ｓ，１Ｈ），２．１６－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｓ，４Ｈ），１．４５－１．２９（ｍ，１１Ｈ），１．２９－１．２１（ｍ，２Ｈ），０．９９（ｄ，３Ｈ），０．９１（ｄ，１Ｈ）。

【０４２１】

【化３０３】



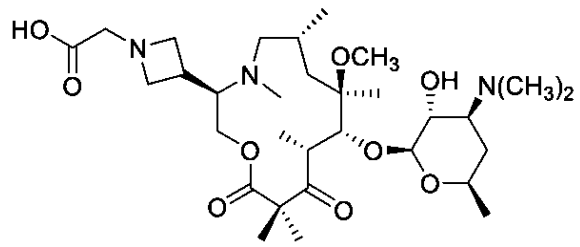
Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－１１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－シクロヘキシルアゼチジン－３－イル）－９－（（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－１１）（化合物７３）

Ｉ１８及びシクロヘキサノンからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６３８．４１［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）^{1}ＨＮＭＲ δ８．４４（ｓ，３Ｈ），４．６４－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．２３－４．０５（ｍ，３Ｈ），３．９９（ｄ，１Ｈ），３．９１（ｄ，１Ｈ），３．８３－３．６０（ｍ，３Ｈ），３．５５－３．３５（ｍ，３Ｈ），３．２３－２．９２（ｍ，５Ｈ），２．８８－２．７６（ｍ，８Ｈ），２．７１－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１３－１．９１（ｍ，４Ｈ），１．９１－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．４４（ｍ，５Ｈ），１．４４－１．０８（ｍ，１８Ｈ），０．９６（ｄｄ，３Ｈ）。

【０４２２】

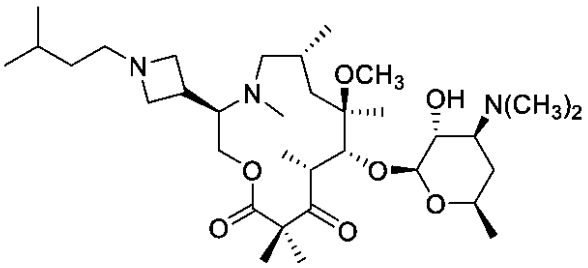
【化３０４】



Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－１２

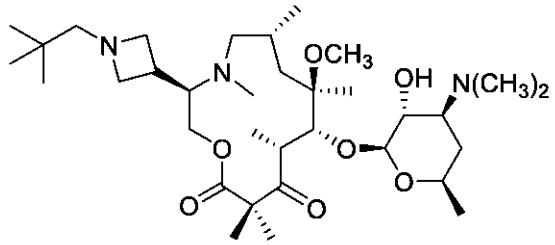
２－（３－（（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン

－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１１，１３－ジオキソ－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－３－イル）アゼチジン－１－イル）酢酸（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－１２）
Ｉ１８及びグリオキシル酸からＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６１４．２９［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ８．４０（ｓ，２Ｈ），４．５８－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．２５（ｄｄｔ，２Ｈ），４．０６（ｄｔ，４Ｈ），３．９１（ｓ，１Ｈ），３．８３－３．６５（ｍ，３Ｈ），３．６１－３．３４（ｍ，４Ｈ），３．２２－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０９－２．９０（ｍ，４Ｈ），２．８２（ｄ，６Ｈ），２．３９（ｄ，３Ｈ），２．０９－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｄ，５Ｈ），１．４１－１．１８（ｍ，１３Ｈ），１．０３－０．７９（ｍ，３Ｈ）。
【０４２３】
【化３０５】



Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－１３

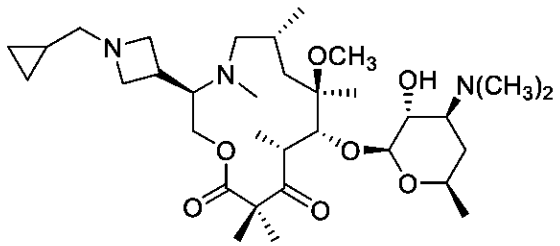
（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－イソペンチルアゼチジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－１３）（化合物５１）
Ｉ１８及び３－メチルブタナールからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６２６．５２［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ８．４７（ｓ，３Ｈ），４．４８（ｄ，１Ｈ），４．１９－３．８９（ｍ，５Ｈ），３．８９－３．５９（ｍ，４Ｈ），３．５４－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．２４－３．０５（ｍ，２Ｈ），３．０５－２．９０（ｍ，４Ｈ），２．８７－２．７８（ｍ，７Ｈ），２．７７－２．４７（ｍ，４Ｈ），２．１０－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７０（ｍ，０Ｈ），１．６４（ｐ，１Ｈ），１．４８（ｄ，５Ｈ），１．４３－１．２０（ｍ，１６Ｈ），０．９５（ｔ，９Ｈ）。
【０４２４】
【化３０６】



Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－１４

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）

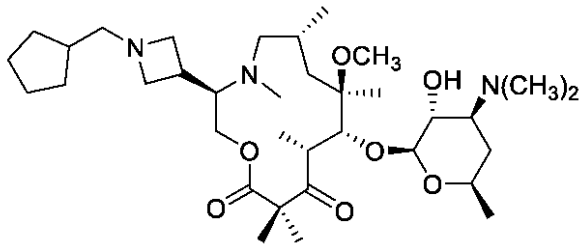
オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－ネオペンチルアゼチジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－１４）（化合物１１４）
Ｉ１８及びピバルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６２６．５７［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ８．４６（ｓ，３Ｈ），４．４９（ｄ，１Ｈ），４．４２－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．２１－３．９４（ｍ，４Ｈ），３．９３－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．３６（ｍ，４Ｈ），３．２０－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．９８（ｓ，３Ｈ），２．８７（ｓ，２Ｈ），２．８２（ｓ，６Ｈ），２．７６－２．３５（ｍ，５Ｈ），２．１３－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．４５（ｍ，５Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ），１．３６－１．２３（ｍ，１０Ｈ），０．９５（ｄ，４Ｈ），０．６３（ｄ，３Ｈ），０．３２（ｄ，３Ｈ）。
【０４２５】
【化３０７】



Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－１５

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－（シクロプロピルメチル）アゼチジン－３－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－１５）（化合物３７）
Ｉ１８及びシクロプロパンカルボキシアデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６１０．４０［Ｍ＋Ｈ］＋，ギ酸塩 ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ８．４５（ｓ，３Ｈ），４．６５－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．１９（ｄ，１Ｈ），４．１４－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．９１（ｓ，１Ｈ），３．８０－３．６５（ｍ，３Ｈ），３．５５（ｓ，１Ｈ），３．５０－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．０９（ｑ，１Ｈ），３．０２（ｓ，３Ｈ），２．９０－２．７８（ｍ，７Ｈ），２．７３－２．５９（ｍ，４Ｈ），２．１６－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．５７－１．４７（ｍ，４Ｈ），１．４０－１．２６（ｍ，１２Ｈ），１．０５－０．９７（ｍ，３Ｈ），０．９６（ｄ，８Ｈ）。
【０４２６】

【化３０８】

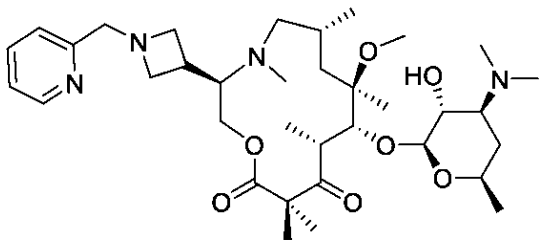


Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－１６

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－（シクロペンチルメチル）アゼチジン－３－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－１６）（化合物１０３）
Ｉ１８及びシクロペンタンカルボシアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ： ６３８．４９ ［Ｍ ＋ Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ） δ ８．４６（ｓ， ３Ｈ），４．４８ （ｄ， １Ｈ），４．４４ － ４．２９ （ｍ， １Ｈ），４．２２ － ４．０２ （ｍ， ３Ｈ），４．０２ － ３．９３ （ｍ，１Ｈ），３．８６ （ｓ， １Ｈ），３．７９ － ３．５７ （ｍ， ３Ｈ），３．５５ － ３．３６ （ｍ， ３Ｈ），３．１３ （ｑ， １Ｈ），３．０５－ ２．９１ （ｍ， ５Ｈ），２．８２ （ｓ， ６Ｈ），２．６５ （ｄ， ５Ｈ），２．１２ － １．９４ （ｍ， ３Ｈ），１．９１ － １．７７ （ｍ，２Ｈ），１．７８ － １．５６ （ｍ， ５Ｈ），１．５６ － １．４４ （ｍ， ５Ｈ），１．３７ （ｓ， ３Ｈ），１．３６ － １．２８ （ｍ， ９Ｈ），１．２８ － １．１５ （ｍ， ２Ｈ），０．９６ （ｄ， ３Ｈ）。

【０４２７】

【化３０９】



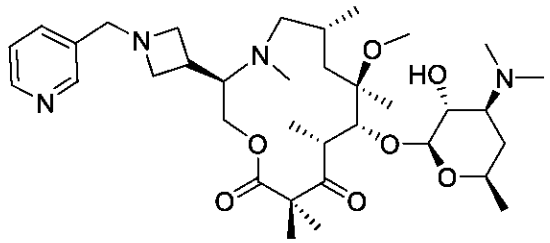
Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－１７

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－（ピリジン－２－イルメチル）アゼチジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－１７）（化合物１１５）
Ｉ１８及びピコリンアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、８．２１ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ： ３２４．３３ ［Ｍ ＋ ２Ｈ］$^{2+}$， ６４７．３９ ［Ｍ ＋ Ｈ］＋；^{1}ＨＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$） δ ８．６９ － ８．３４ （ｍ， ３Ｈ），７．８３ （ｔｄ， １Ｈ），７．４５ （ｓ，１Ｈ），７．３４ （ｄｄ， １Ｈ），４．４６ （ｄ， １Ｈ），４．２４ （ｄ， １Ｈ），４．１４ （ｄｄ， １Ｈ），３．９２ （ｓ， ２Ｈ），３．８３（ｓ， ２Ｈ），３．７７ － ３．６１ （ｍ， ２Ｈ），３．５４ － ３．３４ （ｍ， ４Ｈ），３．０５ （ｓ， ４Ｈ），３．０１ － ２．８５ （ｍ，２Ｈ），２．

８１（ｄ，６Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｓ，１Ｈ），２．０８－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．５４－１．５０（ｍ，３Ｈ），１．３９（ｄ，６Ｈ），１．３４（ｄｄ，６Ｈ），１．０３（ｄ，３Ｈ）。

【０４２８】

【化３１０】



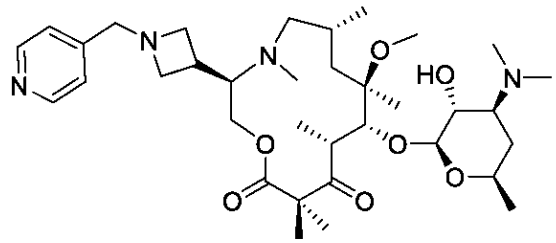
Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－１８

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－（ピリジン－３－イルメチル）アゼチジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－１８）（化合物１１９）

Ｉ１８及びニコチンアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１５．５ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：３２４．３２［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６４７．４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８．４９（ｄ，４Ｈ），７．８２（ｄ，１Ｈ），７．４３（ｄｄ，１Ｈ），４．７７（ｄ，１Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．２５（ｄ，１Ｈ），４．１５（ｄｄ，１Ｈ），３．８６（ｓ，１Ｈ），３．８１－３．６４（ｍ，４Ｈ），３．５６（ｔ，１Ｈ），３．５２－３．３３（ｍ，４Ｈ），３．１７（ｔ，１Ｈ），３．０６（ｄ，３Ｈ），２．９７（ｄｄ，２Ｈ），２．８２（ｓ，６Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），２．２１（ｓ，１Ｈ），２．０４（ｔｑ，１Ｈ），１．７７（ｄ，１Ｈ），１．６２－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｓ，３Ｈ），１．３９（ｄ，６Ｈ），１．３４（ｔ，６Ｈ），１．０４（ｄ，３Ｈ）。

【０４２９】

【化３１１】



Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－１９

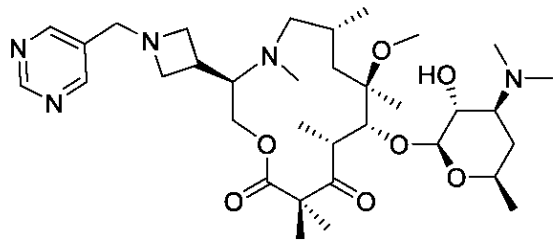
（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－（ピリジン－４－イルメチル）アゼチジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－１９）（化合物１７６）

Ｉ１８及びイソニコチンアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１４．２ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：３２

４．３１［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６４７．３６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８．４８（ｄ，４Ｈ），７．４７－７．３３（ｍ，２Ｈ），４．８０（ｄ，１Ｈ），４．４６（ｄｄ，１Ｈ），４．２６（ｄ，１Ｈ），４．１６（ｄｄ，１Ｈ），３．８７（ｄ，１Ｈ），３．８１－３．６３（ｍ，４Ｈ），３．５８（ｔｄ，１Ｈ），３．５１－３．３２（ｍ，３Ｈ），３．２６（ｄ，１Ｈ），３．１３（ｔ，２Ｈ），３．０７（ｄ，３Ｈ），３．０１（ｔ，２Ｈ），２．８１（ｄ，９Ｈ），２．２３（ｓ，１Ｈ），２．０８－２．００（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．５１（ｓ，３Ｈ），１．４０（ｓ，６Ｈ），１．３４（ｔ，６Ｈ），１．０５（ｄ，３Ｈ）。

【０４３０】

【化３１２】

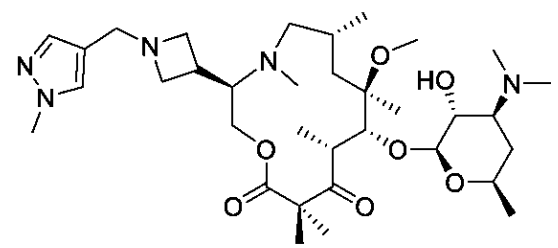


Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－２０

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－（ピリミジン－５－イルメチル）アゼチジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－２０）（化合物１７７）Ｉ１８及びピリミジン－５－カルボシアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１１．１ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：３２４．８６［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６４８．３６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ９．０８（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｓ，２Ｈ），８．５０（ｓ，２Ｈ），４．７７（ｓ，１Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．２５（ｄ，１Ｈ），４．１６（ｄｄ，１Ｈ），３．８４（ｓ，１Ｈ），３．７９－３．６０（ｍ，４Ｈ），３．５４（ｔｄ，１Ｈ），３．５１－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．３８（ｄｄｔ，２Ｈ），３．２６（ｔ，１Ｈ），３．１２（ｔ，１Ｈ），３．０６（ｓ，３Ｈ），２．９７（ｄｄ，２Ｈ），２．８１（ｓ，９Ｈ），２．２１（ｓ，１Ｈ），２．０８－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．７６（ｄ，１Ｈ），１．６５－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．４５（ｍ，４Ｈ），１．４０（ｄ，６Ｈ），１．３４（ｔ，６Ｈ），１．０４（ｄ，３Ｈ）。

【０４３１】

【化３１３】



Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－２１

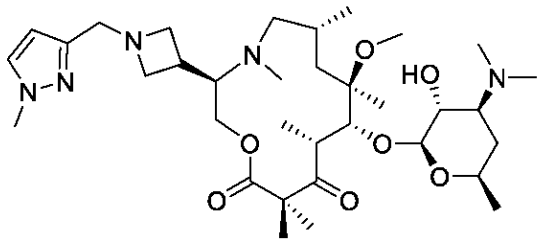
（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジ

メチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）アゼチジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－２１）（化合物４９）

Ｉ１８及び１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルバルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、９．１３ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２７８．８３［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３２５．８１［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６５０．４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．４８（ｓ，２Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），４．６０－４．５０（ｍ，１Ｈ），４．４７（ｄ，１Ｈ），４．１９（ｄ，１Ｈ），４．０９（ｄｄ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．８０－３．５６（ｍ，４Ｈ），３．５５－３．３５（ｍ，４Ｈ），３．０１（ｓ，４Ｈ），２．８２（ｄ，７Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．１５－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．６５（ｓ，２Ｈ），１．５８－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．３７（ｄ，６Ｈ），１．３３（ｄ，６Ｈ），０．９９（ｄ，３Ｈ）。

【０４３２】

【化３１４】



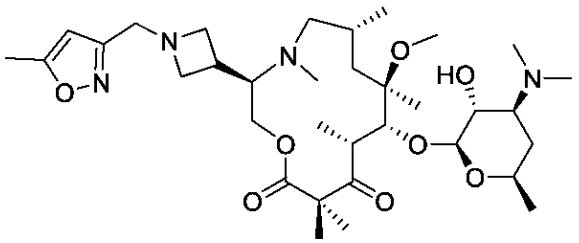
Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－２２

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）アゼチジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－２２）（化合物１６）

Ｉ１８及び１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルバルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１０．５ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：３２５．８５［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６５０．３９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８．４８（ｓ，２Ｈ），７．５６（ｄ，１Ｈ），６．２７（ｄ，１Ｈ），４．５９（ｓ，１Ｈ），４．４７（ｄ，１Ｈ），４．２１（ｄ，１Ｈ），４．１４-４．０１（ｍ，１Ｈ），３．９４-３．７８（ｍ，６Ｈ），３．７８-３．６２（ｍ，３Ｈ），３．６２-３．４９（ｍ，１Ｈ），３．４９-３．３４（ｍ，４Ｈ），３．０３（ｓ，４Ｈ），２．８２（ｓ，７Ｈ），２．６９（ｓ，２Ｈ），２．１８-１．９７（ｍ，２Ｈ），１．５８（ｓ，２Ｈ），１．５５-１．４８（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｄ，６Ｈ），１．３３（ｄｄ，６Ｈ），１．０１（ｄ，３Ｈ）。

【０４３３】

【化３１５】



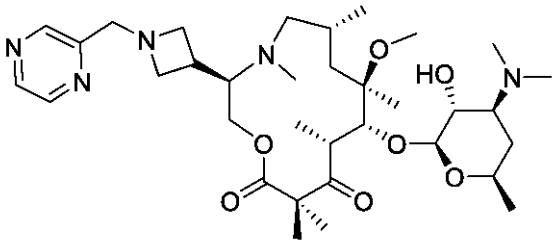
Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－２３

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－（（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）メチル）アゼチジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－２３）（化合物１３２）

Ｉ１８及び５－メチルイソオキサゾール－３－カルバルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１４．５２ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：３２６．３４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６５１．３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８．５０（ｓ，２Ｈ），６．１１（ｓ，１Ｈ），４．７５（ｓ，１Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．２５（ｄ，１Ｈ），４．１４（ｄｄ，１Ｈ），３．９３－３．７７（ｍ），３．７７－３．６２（ｍ，４Ｈ），３．５８（ｔｄ，１Ｈ），３．５１－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．３３－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．１４（ｔ，１Ｈ），３．０６（ｓ，３Ｈ），３．０２－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｓ，９Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｓ，１Ｈ），２．０９－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．７６（ｄ，１Ｈ），１．６２－１．４７（ｍ，５Ｈ），１．４０（ｓ，６Ｈ），１．３４（ｔ，６Ｈ），１．０４（ｄ，３Ｈ）。

【０４３４】

【化３１６】



Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－２４

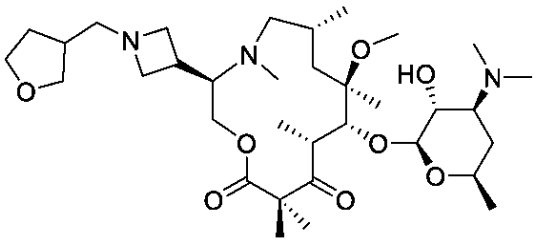
（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－（ピラジン－２－イルメチル）アゼチジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－２４）（化合物５５）

Ｉ１８及びピラジン－２－カルボキシアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、５．１ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：３２４．８５［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６４８．３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８．７０－８．４１（ｍ，５Ｈ），４．７１（ｓ，１Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．２４（ｄ，１Ｈ），４．１９－４．０９（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，２Ｈ），３．８５－３．６８（ｍ，３

Ｈ），３．６３（ｔ，１Ｈ），３．４９－３．３４（ｍ，４Ｈ），３．２３（ｔ，１Ｈ），３．０５（ｓ，３Ｈ），３．０３－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．７９（ｓ，９Ｈ），２．１８（ｓ，１Ｈ），２．０２（ｄｔ，１Ｈ），１．５５（ｓ，１Ｈ），１．４７（ｓ，４Ｈ），１．３９（ｓ，６Ｈ），１．３３（ｔ，６Ｈ），１．０３（ｄ，３Ｈ）。

【０４３５】

【化３１７】



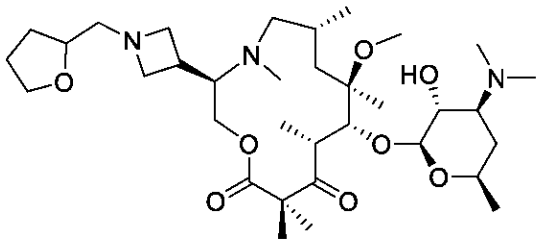
Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－２５

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メチル）アゼチジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－２５）（化合物１２７）

Ｉ１８及びテトラヒドロフラン－３－カルボキシアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：３２０．８４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６４０．４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．５１（ｓ，２Ｈ），４．６２（ｓ，１Ｈ），４．４７（ｄ，１Ｈ），４．２２（ｄ，１Ｈ），４．１１（ｄｄ，１Ｈ），４．００－３．７９（ｍ，３Ｈ），３．７４（ｄｑ，４Ｈ），３．４４（ｄｄｄ，５Ｈ），３．０３（ｓ，４Ｈ），２．９６－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．８２（ｓ，７Ｈ），２．７７－２．５９（ｍ，４Ｈ），２．３４（ｐ，１Ｈ），２．２０－１．９５（ｍ，３Ｈ），１．７２－１．５４（ｍ，３Ｈ），１．５２（ｓ，４Ｈ），１．３８（ｄ，６Ｈ），１．３３（ｄｄ，６Ｈ），１．０１（ｄ，３Ｈ）。

【０４３６】

【化３１８】



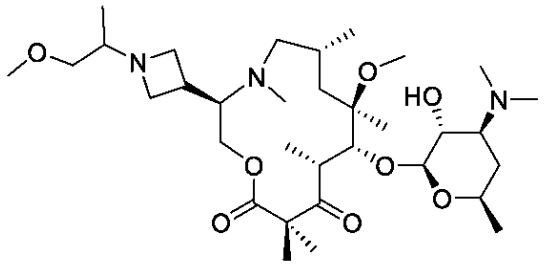
Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－２６

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）アゼチジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－２６）（化合物１６４）

Ｉ１８及びテトラヒドロフラン－２－カルボキシアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：３２０．８５［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６４０．４６［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．４８（ｓ，２Ｈ），４．４８（ｄ，２Ｈ），４．１９（ｄ，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．８６（ｑ，２Ｈ），３．７３（ｄｑ，４Ｈ），３．５９－３．３５（ｍ，４Ｈ），３．１２－２．９１（ｍ，５Ｈ），２．８２（ｓ，８Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｄｑ，３Ｈ），１．９１（ｄｑ，２Ｈ），１．６１－１．４３（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．４３（ｍ，６Ｈ），１．３７（ｄ，６Ｈ），１．３３（ｄ，６Ｈ），０．９９（ｄ，３Ｈ）。

【０４３７】

【化３１９】

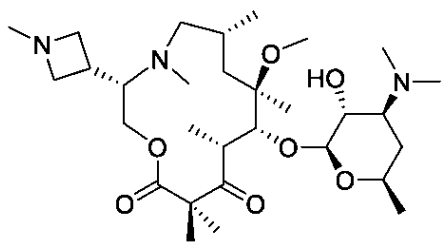


Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－２７

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－３－（１－（１－メトキシプロパン－２－イル）アゼチジン－３－イル）－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－１－２－２７）（化合物３２）Ｉ１８及びメトキシアセトンからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１３．１４ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２１０．２８［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３１４．８５［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６２８．４４［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．４９（ｓ，２．５Ｈ），４．５２（ｓ，０．５Ｈ），４．４７（ｄ，１Ｈ），４．１９（ｄ，１Ｈ），４．１３－４．０４（ｍ，１Ｈ），４．０３－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｓ，１Ｈ），３．７９－３．６０（ｍ，３Ｈ），３．５４（ｓ，１Ｈ），３．５０－３．３３（ｍ，８Ｈ），３．１１－２．９４（ｓ，５Ｈ），２．８２（ｓ，７Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．１７－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．３７（ｄ，６Ｈ），１．３３（ｄ，６Ｈ），１．０９（ｄ，３Ｈ），０．９９（ｄ，３Ｈ）。

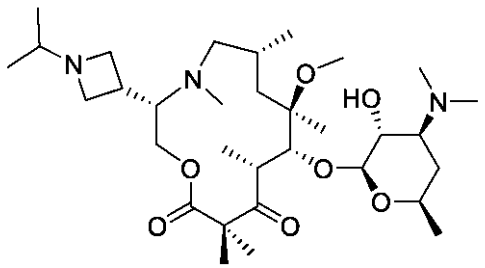
【０４３８】

【化３２０】



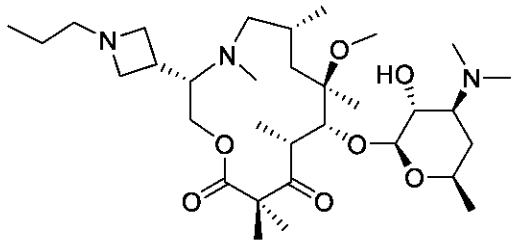
Ｓ３－２－Ｉ１９－１－２－１

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１９－１－２－１）（化合物９９）
Ｉ１９及びホルムアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：５７０．３６［Ｍ＋Ｈ］＋，ギ酸塩，^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ８．４４（ｓ，３Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．１５－４．０４（ｍ，３Ｈ），４．０４－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．７７－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．４９－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｈ，１Ｈ），２．９３（ｓ，３Ｈ），２．８６－２．６９（ｍ，９Ｈ），２．５１（ｓ，５Ｈ），２．０８－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９６（ｄ，２Ｈ），１．６０－１．４７（ｍ，４Ｈ），１．４２－１．２４（ｍ，１３Ｈ），０．９７（ｄ，３Ｈ）。
【０４３９】
【化３２１】



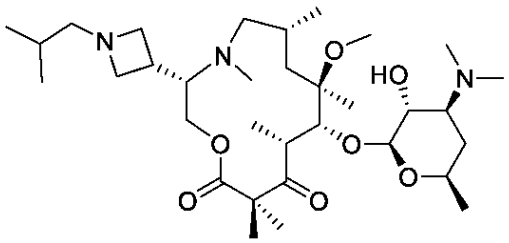
Ｓ３－２－Ｉ１９－１－２－２

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１９－１－２－２）（化合物１８６）
Ｉ１９及びアセトンからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：５９８．３７［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ８．４５（ｓ，２Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．１０（ｔ，６Ｈ），３．７２（ｔｄ，２Ｈ），３．４４（ｄｄｄ，４Ｈ），３．０６（ｑ，２Ｈ），２．９２（ｄ，３Ｈ），２．８２（ｓ，６Ｈ），２．６３-２．３３（ｍ，５Ｈ），２．０９-１．８２（ｍ，３Ｈ），１．５３（ｄ，４Ｈ），１．４１-１．２３（ｍ，１４Ｈ），１．１６（ｄ，３Ｈ），０．９７（ｄｄ，３Ｈ）。
【０４４０】
【化３２２】



Ｓ３－２－Ｉ１９－１－２－３

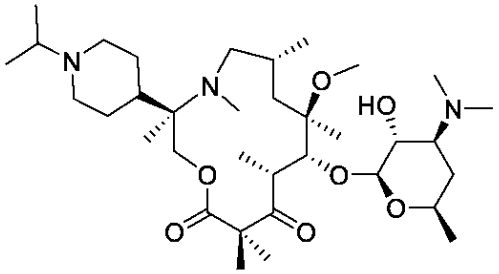
（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－プロピルアゼチジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１９－１－２－３）（化合物２９）
Ｉ１９及びプロピオンアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：５９８．４５［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．４８（ｓ，３Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．４０－４．２０（ｍ，１Ｈ），４．２０－３．９９（ｍ，４Ｈ），３．９７－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．７８－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．２１（ｈ，１Ｈ），３．０１（ｔ，２Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．８３（ｓ，６Ｈ），２．５５（ｓ，４Ｈ），２．０７－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．４５（ｍ，６Ｈ），１．４４－１．２５（ｍ，１３Ｈ），１．０４－０．９２（ｍ，６Ｈ）。
【０４４１】
【化３２３】



Ｓ３－２－Ｉ１９－１－２－４

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－イソブチルアゼチジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１９－１－２－４）（化合物８１）
Ｉ１９及びイソブチルアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６１２．４１［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．４７（ｓ，３Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．４３－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．２２－３．９７（ｍ，４Ｈ），３．９５－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．７７－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．２２（ｈ，１Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．８８（ｄ，２Ｈ），２．８３（ｓ，６Ｈ），２．７２－２．４５（ｍ，４Ｈ），２．０８－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｄ，１Ｈ），１．８４－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．４０（ｍ，５Ｈ），１．４０－１．２６（ｍ，１２Ｈ），１．０４－０．９２（ｍ，９Ｈ）。
【０４４２】

【化３２４】

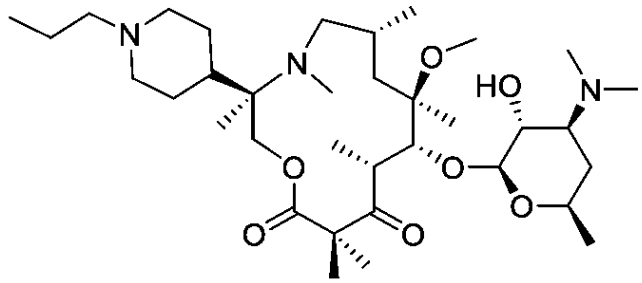


Ｓ３－２－Ｉ２４－１－２－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）－８－メトキシ－３，４，６，８，１０，１２，１２－ヘプタメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ２４－１－２－１）（化合物１５８）
Ｉ２４及びアセトンからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６４０．３０［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ８．５５（ｓ，１Ｈ），４．４４（ｄ，１Ｈ），４．２６－３．９７（ｍ，３Ｈ），３．６８－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．１３－２．８１（ｍ，５Ｈ），２．８１－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．６０－２．３９（ｍ，７Ｈ），２．３９－２．１３（ｍ，４Ｈ），２．０４－１．７０（ｍ，６Ｈ），１．７０－１．４６（ｍ，６Ｈ），１．４６－１．１７（ｍ，２０Ｈ），１．１７－０．９８（ｍ，５Ｈ），０．８９（ｄ，３Ｈ）。

【０４４３】

【化３２５】



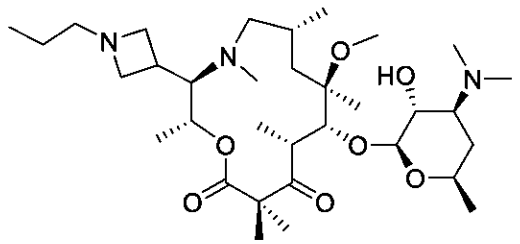
Ｓ３－２－Ｉ２４－１－２－２

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－３，４，６，８，１０，１２，１２－ヘプタメチル－３－（１－プロピルピペリジン－４－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ２４－１－２－２）（化合物１４３）
Ｉ２４及びプロピオンアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６４０．３２［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ８．５５（ｓ，２Ｈ），４．５０（ｄ，１Ｈ），４．２２－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．７２（ｄｄｔ，Ｈｚ，１Ｈ），３．５８－３．３３（ｍ，５Ｈ），３．０４（ｓ，３Ｈ），２．９５－２．８５（ｍ，３Ｈ），２．８５－２．５４（ｍ，１１Ｈ），２．０２（ｄｄｄ，４Ｈ），１．８３（ｓ，３Ｈ），１．７２（ｔｑ，３Ｈ），１．５８－１．４４（ｍ，５Ｈ），１．４３－１．２７（ｍ，１３Ｈ），１．２２（ｓ

，３Ｈ），０．９９（ｄｄ，６Ｈ）。

【０４４４】

【化３２６】



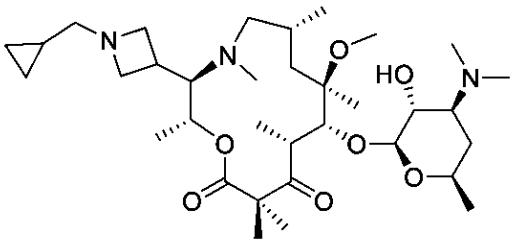
Ｓ３－２－Ｉ２５－１－２－１

（２Ｒ，３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－２，４，６，８，１０，１２，１２－ヘプタメチル－３－（１－プロピルアゼチジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ２５－１－２－１）（化合物１３６）

Ｉ２５及びプロピオンアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１２．７ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２０４．８［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３０６．６［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６１２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．４８（ｓ，２Ｈ），４．５２（ｄ，１Ｈ），４．３０－３．７６（ｍ，５Ｈ），３．７６－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．４７（ｄｄ，１Ｈ），３．３９（ｄｄｄ，１Ｈ），３．２０－２．９６（ｍ，４Ｈ），２．９３（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｄ，６Ｈ），２．６１－２．０５（ｍ，４Ｈ），２．０１（ｄｄｄ，１Ｈ），１．９１－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．４４（ｍ，６Ｈ），１．３４（ｓ，４Ｈ），１．３０（ｄ，３Ｈ），１．２８－１．１７（ｍ，７Ｈ），１．１４（ｄ，３Ｈ），０．９７（ｔ，４Ｈ），０．９４－０．８４（ｍ，２Ｈ）。

【０４４５】

【化３２７】



Ｓ３－２－Ｉ２５－１－２－２

（２Ｒ，３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－（シクロプロピルメチル）アゼチジン－３－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－２，４，６，８，１０，１２，１２－ヘプタメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ２５－１－２－２）（化合物１４６）

Ｉ２５及びシクロプロパンカルボキシアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１１．７ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２０８．８［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３１２．６［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６２４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．４７（ｓ，３Ｈ），４．５２（ｄ，１Ｈ），４．２５－３．８４（ｍ，５Ｈ），３．７

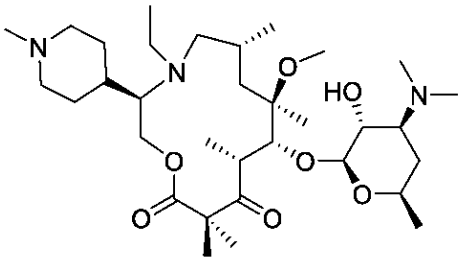
７－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．４８（ｄｄ，１Ｈ），３．３９（ｄｄｄ，１Ｈ），３．２３－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０９－２．８６（ｍ，３Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ）２．８２（ｓ，６Ｈ），２．４５（ｓ，２Ｈ），２．２１（ｓ，２Ｈ），２．０１（ｄｄｄ，１Ｈ），１．９０－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．５９（ｓ，３Ｈ），１．５６－１．４５（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ），１．３０（ｄｄ，４Ｈ），１．２８－１．１９（ｍ，６Ｈ），１．１５（ｄ，３Ｈ），１．０６－０．８１（ｍ，４Ｈ），０．６４（ｄ，２Ｈ），０．３５（ｄ，２Ｈ）。

【０４４６】

以下の実施例を、スキーム１で適宜の中間体（表２）を代わりに使用し、スキーム１でホルムアルデヒドを適宜のアルデヒドに換えてＳ１－３－Ｉ－Ｒ５を得て、且つスキーム３でホルムアルデヒドを適宜のアルデヒドまたはケトンに換えて、Ｓ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製した。

【０４４７】

【化３２８】



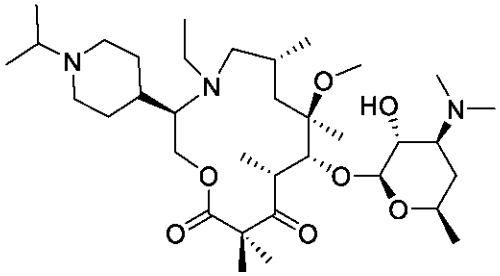
Ｓ３－２－Ｉ１０－２－２－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－４－エチル－８－メトキシ－６，８，１０，１２，１２－ペンタメチル－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１０－２－２－１）

Ｓ１－３－Ｉ１０－２及びホルムアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６１２．２６［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ４．４６（ｄ，１Ｈ），４．２５（ｄ，１Ｈ），４．０２（ｄ，２Ｈ），３．７７－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．４９－３．２３（ｍ，４Ｈ），２．９１－２．５７（ｍ，１８Ｈ），２．４４－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．１２－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．８６（ｄ，３Ｈ），１．６３－１．４３（ｍ，６Ｈ），１．４０－１．２２（ｍ，１２Ｈ），１．０８（ｔ，４Ｈ），０．８７（ｄ，３Ｈ）。

【０４４８】

【化３２９】



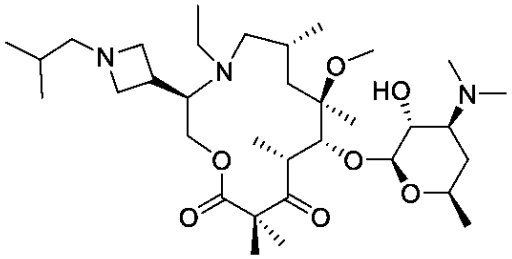
Ｓ３－２－Ｉ１０－２－２－２

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジ

メチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－４－エチル－３－（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）－８－メトキシ－６，８，１０，１２，１２－ペンタメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１０－２－２－２）（化合物１９５）
Ｓ１－３－Ｉ１０－２及びアセトンからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６４０．１２［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ４．４５（ｄ，１Ｈ），４．３０（ｓ，１Ｈ），４．０２（ｄ，２Ｈ），３．８１－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．４３（ｄｔｔ，５Ｈ），３．０７－２．６２（ｍ，１５Ｈ），２．３４（ｓ，１Ｈ），２．２２－２．０５（ｍ，２Ｈ），２．０７－１．８８（ｍ，３Ｈ），１．７３（ｄ，３Ｈ），１．６０－１．４５（ｍ，４Ｈ），１．３１（ｄｔ，１８Ｈ），１．１１（ｑ，４Ｈ），０．８７（ｄ，３Ｈ）。

【０４４９】

【化３３０】

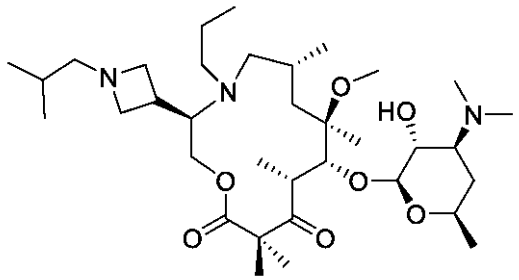


Ｓ３－２－Ｉ１８－２－２－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－４－エチル－３－（１－イソブチルアゼチジン－３－イル）－８－メトキシ－６，８，１０，１２，１２－ペンタメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－２－２－１）（化合物７０）
Ｓ１－３－Ｉ１８－２及びイソブチルアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６２６．４６［Ｍ＋Ｈ］＋，ギ酸塩，^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ ８．４６（ｓ，１Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．１９（ｔ，１Ｈ），４．１４－３．９８（ｍ，４Ｈ），３．９２（ｔ，２Ｈ），３．７６－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．３５（ｍ，３Ｈ），３．２３－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．９９（ｄ，２Ｈ），２．９０－２．７６（ｍ，１１Ｈ），２．７３－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．０２（ｄｄｄ，１Ｈ），１．９２（ｈｅｐｔ，１Ｈ），１．８１－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｓ，３Ｈ），１．５７－１．４５（ｍ，１Ｈ），１．３６－１．２６（ｍ，１２Ｈ），１．１１（ｔ，４Ｈ），０．９９（ｄ，６Ｈ），０．８８（ｄ，３Ｈ）。

【０４５０】

【化３３１】

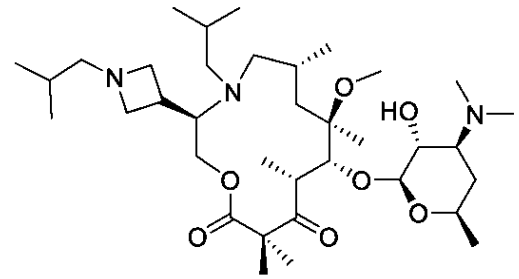


Ｓ３－２－Ｉ１８－３－２－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－イソブチルアゼチジン－３－イル）－８－メトキシ－６，８，１０，１２，１２－ペンタメチル－４－プロピル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－３－２－１）（化合物１０５）
Ｓ１－３－Ｉ１８－３及びイソブチルアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６４０．４４［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ ８．４５（ｓ，３Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．２１（ｔ，１Ｈ），４．１７－３．８４（ｍ，６Ｈ），３．７７－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．３６（ｍ，３Ｈ），３．１４（ｑ，１Ｈ），３．０２（ｄ，２Ｈ），２．８２（ｓ，６Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），２．７６－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．０２（ｄｄｄ，１Ｈ），１．９３（ｐ，１Ｈ），１．７３（ｓ，１Ｈ），１．５９（ｓ，３Ｈ），１．５６－１．４６（ｍ，３Ｈ），１．３６－１．２５（ｍ，１３Ｈ），１．１４－１．０３（ｍ，１Ｈ），１．０２－０．９７（ｍ，６Ｈ），０．９２（ｔ，３Ｈ），０．８６（ｄ，３Ｈ）。

【０４５１】

【化３３２】



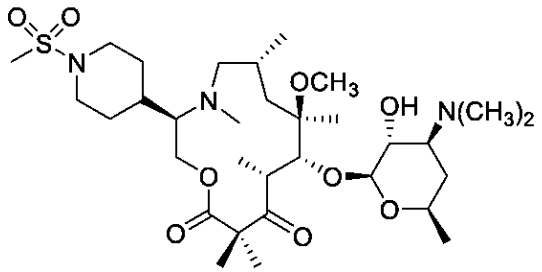
Ｓ３－２－Ｉ１８－４－２－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－４－イソブチル－３－（１－イソブチルアゼチジン－３－イル）－８－メトキシ－６，８，１０，１２，１２－ペンタメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ１８－４－２－１）（化合物２１）
Ｓ１－３－Ｉ１８－４及びイソブチルアルデヒドからＳ３－２－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６５４．４２［Ｍ＋Ｈ］＋，ギ酸塩，^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ ８．５６（ｓ，２Ｈ），４．４４（ｄ，１Ｈ），４．０９－３．９８（ｍ，３Ｈ），３．９４（ｔ，１Ｈ），３．９０－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．７５－

３．６３（ｍ，３Ｈ），３．４８－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．２２（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．８３（ｄ，２Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．７４（ｓ，６Ｈ），２．５９（ｄｄ，１Ｈ），２．５３－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．２０（ｍ，２Ｈ），１．９７（ｄｄｄ，１Ｈ），１．８５（ｐ，１Ｈ），１．７８－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．５６（ｓ，３Ｈ），１．４７（ｑ，１Ｈ），１．３７－１．１９（ｍ，１３Ｈ），１．０５（ｄｄ，１Ｈ），１．０１－０．８９（ｍ，１２Ｈ），０．８４（ｄ，３Ｈ）。

【０４５２】

【化３３３】



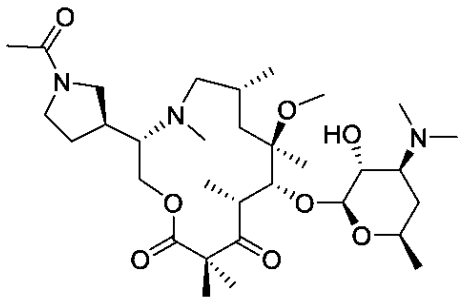
Ｓ３－３－Ｉ１０－１－２－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－３－Ｉ１０－１－２－１）（化合物１４２）

Ｓ３－１－Ｉ１０－１－２（２０ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（０．２９ｍＬ）に溶解した。Ｅｔ$_3$Ｎ（１４．７ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）及びメタンスルホニルクロリド（３．４μＬ、０．０４４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。この反応混合物を室温で１時間撹拌した。飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２ｍＬ）を添加することによりこの反応混合物をクエンチし、水層をジクロロメタンで３回抽出した（２ｍＬ）。１つにまとめた有機層をＭｇＳＯ$_4$上で脱水し、ろ過し、濃縮した。この物質をＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解し、この反応混合物を６０℃で１６時間加熱した。この反応混合物を濃縮し、ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ－水－０．１％のＨＣＯ$_2$Ｈ）によって精製して、７．７０ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６６２．４２［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ４．８０－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．４７（ｄ，１Ｈ），４．４１－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．２３（ｄ，１Ｈ），３．８７－３．６７（ｍ，３Ｈ），３．５４－３．３４（ｍ，４Ｈ），３．２２－２．９２（ｍ，５Ｈ），２．９２－２．６２（ｍ，１４Ｈ），２．３１－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．９７－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．６１（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．４２（ｍ，６Ｈ），１．４２－１．１６（ｍ，１３Ｈ），１．１０－０．９６（ｍ，３Ｈ）。

【０４５３】

【化３３４】



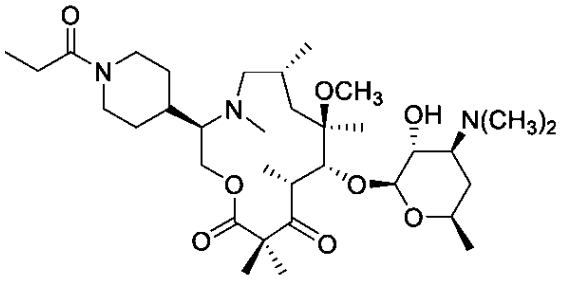
Ｓ３－４－Ｉ６－１－２－１

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－アセチルピロリジン－３－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－４－Ｉ６－１－２－１）（化合物１４０）

Ｓ３－１－Ｉ６－１－２（４５ｍｇ、０．０６６７ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解し、無水酢酸（０．００７５４ｍＬ、０．０８ｍｍｏｌ）を添加した。４５分後にこの反応混合物を$NaHCO_3$（飽和水溶液）でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した（２回）。１つにまとめた抽出液を濃縮した。粗物質をメタノール（１ｍＬ）に溶解し、この反応混合物を４５℃の外部温度で加熱した。１６時間後に、この反応混合物を室温まで放冷し、濃縮した。残渣をＨＰＬＣ（Ａｔｌａｎｔｉｓ　Ｔ３カラム、５から３０％のＭｅＣＮ－水－０．１％のHCO_2H）によって精製して、１７．７ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：３０６．７９［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６１２．４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ８．５３（ｓ，１．４Ｈ），４．４６（ｄｄ，１Ｈ），４．２７（ｄｄ，１Ｈ），４．２１－３．９７（ｍ，１．６Ｈ），３．９７－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．５７（ｍ，２．５Ｈ），３．５６－３．３２（ｍ，４Ｈ），３．２８－３．２１（ｍ，１Ｈ），３．１５（ｔ，１Ｈ），２．９９－２．８４（ｍ，３Ｈ），２．７９（ｓ，７Ｈ），２．６３－２．２６（ｍ，４Ｈ），２．１７－２．０６（ｍ，２Ｈ），２．０６－２．０１（ｍ，３Ｈ），２．０１－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．６３（ｍ，３Ｈ），１．５９－１．４４（ｍ，４Ｈ），１．３７（ｓ，３Ｈ），１．３５－１．１９（ｍ，１０Ｈ），１．０８－０．８４（ｍ，３Ｈ）。

【０４５４】

【化３３５】

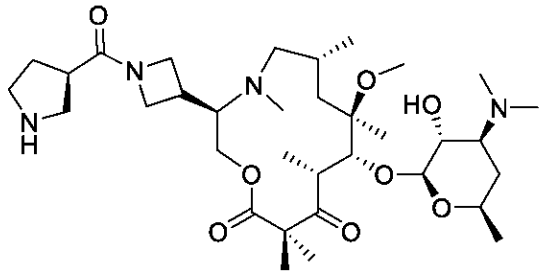


Ｓ３－４－Ｉ１０－１－２－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－プロピオニルピペリジン－４－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１

３－ジオン（Ｓ３－４－Ｉ１０－１－２－１）（化合物１３）
塩化プロピオニルを代わりに使用し、Ｓ３－４－Ｉ６－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６４０．４２［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．６３（ｓ，１Ｈ），４．７４－４．５３（ｍ，２Ｈ），４．４７（ｄ，１Ｈ），４．３９－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．２３（ｄ，１Ｈ），４．０３（ｔ，１Ｈ），３．８０－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．２１－３．０４（ｍ，２Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），２．９０－２．７２（ｍ，９Ｈ），２．７２－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．４１（ｑｄ，２Ｈ），２．３３－２．０８（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．６１（ｍ，４Ｈ），１．６１－１．４３（ｍ，５Ｈ），１．４３－１．２５（ｍ，１３Ｈ），１．１１（ｔ，），１．０７－０．９５（ｍ，３Ｈ）。

【０４５５】
【化３３６】



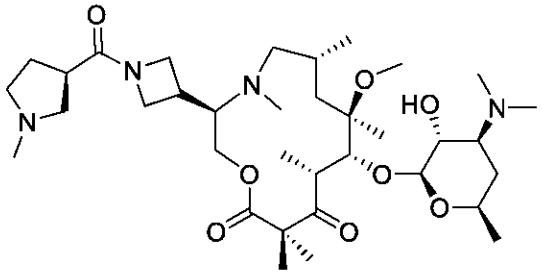
Ｓ３－４－Ｉ１８－１－２－１－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－（（Ｒ）－ピロリジン－３－カルボニル）アゼチジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－４－Ｉ１８－１－２－１）（化合物２２）
Ｓ３－１－Ｉ１８－１－２（スキーム１でＩ１８を代わりに使用し、Ｓ３－１－Ｉ５－１－２の方法に従って調製）（１２５ｍｇ、０．１８９ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－カルボン酸（４０．６ｍｇ、０．１８９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．８８ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６６ｍＬ、０．３７８ｍｍｏｌ）、続いてＨＡＴＵ（７１．８ｍｇ、０．１８９ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を室温で１時間撹拌し、溶媒及び過剰の反応剤を真空中で除去した。残渣を１２ｇのシリカゲル上（０から１０％のＭｅＯＨ－ジクロロメタンの勾配で溶離）で精製し、白色の固体を得た（１２８ｍｇ、８０％）。これをジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（０．２５ｍＬ）を添加した。この反応混合物を室温で２時間撹拌し、濃縮した。残渣を酢酸エチルに懸濁し、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液で洗浄した（２回）。この洗浄した溶液を硫酸ナトリウム上で脱水し、ろ過し、濃縮して、上記アミン中間体を得た（１１０ｍｇ、９８％）。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２５３．４２［Ｍ＋３Ｈ］３＋，３７９．５５［Ｍ＋２Ｈ］２＋，７５７．３０［Ｍ＋Ｈ］＋。上記粗アミン（３０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）をメタノール（１．５ｍＬ）に溶解し、この反応混合物を６０℃の外部温度で５時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣をＨＰＬＣ（Ａｔｌａｎｔｉｓ Ｔ３カラム、２から４０％のＭｅＣＮ－水－０．１％のＨＣＯ２Ｈ）によって精製して、７．３５ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２１８．４６［Ｍ＋３Ｈ］３＋，３２７．１２［Ｍ＋２Ｈ］２＋，６５３．２５［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノー

ル－ｄ４）δ８．５０（ｓ，２．５Ｈ），４．４９（ｄ，１Ｈ），４．４６－４．２７（ｍ，２Ｈ），４．２４－４．０５（ｍ，４Ｈ），４．０１（ｔ，０．５Ｈ），３．８８（ｔ，０．５Ｈ），３．７２（ｄｔｔ，１Ｈ），３．６８－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．３３（ｍ，７Ｈ），３．２５（ｔ，１Ｈ），３．１５（ｓ，１Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｓ，７Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｄｑ，１Ｈ），２．１７－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．７６（ｓ，１Ｈ），１．５８－１．４５（ｍ，５Ｈ），１．３８（ｄ，３Ｈ），１．３７－１．２４（ｍ，９Ｈ），０．９７（ｄ，３Ｈ）。

【０４５６】

【化３３７】

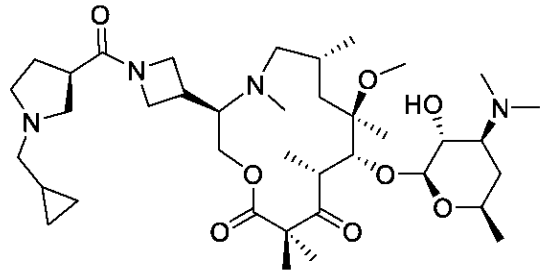


（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－（（Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－カルボニル）アゼチジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－４－Ｉ１８－１－２－１－２）（化合物１１１）

上記のＳ３－４－Ｉ１８－１－２－１－１のアミン中間体（３０ｍｇ、０．０３９６ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解し、Ｎａ（ＯＡｃ）$_3$ＢＨ（１６．７ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）、続いてホルムアルデヒド（３７重量％水溶液、０．０２６５ｍＬ、０．３９６ｍｍｏｌ）を添加した。１５分後にこの反応混合物をＮａＨＣＯ$_3$飽和水溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した（３回）。１つにまとめた抽出液を真空中で濃縮した。残渣をメタノール（１．５ｍＬ）に溶解し、この反応混合物を４５℃の外部温度で１６時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣をＨＰＬＣ（Ａｔｌａｎｔｉｓ　Ｔ３カラム、２から４０％のＭｅＣＮ－水－０．１％　ＨＣＯ$_2$Ｈ）によって精製して、１５．８ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２２３．１２［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３３４．１１［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６６７．２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．５１（ｓ，２．５Ｈ），４．４７（ｄ，１Ｈ），４．４５－４．２４（ｍ，２Ｈ），４．１１（ｄｄ，４Ｈ），３．９９（ｔ，０．５Ｈ），３．８６（ｔ，０．５Ｈ），３．７６－３．６６（ｍ，２Ｈ），３．５２－３．３２（ｍ，６Ｈ），３．２６（ｄ，１Ｈ），３．１３（ｓ，１Ｈ），２．９９（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｓ，４Ｈ），２．７９（ｓ，７Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｑ，１Ｈ），２．１７－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．０１（ｄｄｄ，２Ｈ），１．７４（ｓ，１Ｈ），１．５７－１．４５（ｍ，５Ｈ），１．３７（ｄ，３Ｈ），１．３５－１．２３（ｍ，９Ｈ），０．９６（ｄ，３Ｈ）。

【０４５７】

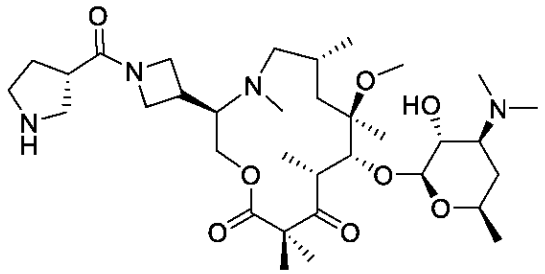
【化３３８】



（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－（（Ｒ）－１－（シクロプロピルメチル）ピロリジン－３－カルボニル）アゼチジン－３－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－４－Ｉ１８－１－２－１－３）（化合物１４５）
シクロプロパンカルボキシアルデヒドを代わりに使用し、Ｓ３－４－Ｉ１８－１－２－１－２の方法に従って調製して、１４．２５ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２３６．４８［Ｍ＋３Ｈ］３＋，３５４．１５［Ｍ＋２Ｈ］２＋，７０７．２８［Ｍ＋Ｈ］＋；１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．５２（ｓ，２．５Ｈ），４．４８（ｄ，２Ｈ），４．４１－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．０５（ｍ，３．５Ｈ），４．０２（ｔ，１Ｈ），３．８８（ｔ，１Ｈ），３．７２（ｄｄｔ，１Ｈ），３．５８（ｔ，２Ｈ），３．５１－３．３３（ｍ，６Ｈ），３．１５（ｓ，１Ｈ），３．０５（ｄｄ，２Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｓ，７Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ），２．３６（ｄｑ，１Ｈ），２．１９－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．７４（ｓ，１Ｈ），１．５８－１．４２（ｍ，５Ｈ），１．３９（ｄ，３Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ），１．３４－１．２９（ｍ，６Ｈ），１．１２（ｄｄ，１Ｈ），０．９８（ｄ，３Ｈ），０．７８－０．６６（ｍ，２Ｈ），０．４２（ｄ，２Ｈ）。

【０４５８】
以下の実施例を、スキーム１でＩ１８を適宜の中間体（表２、Ｉ）に換え、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－カルボン酸を適宜のカルボン酸に換え、且つホルムアルデヒドを適宜のアルデヒドまたはケトンに換えて、Ｓ３－４－Ｉ１８－１－２－１－２の方法に従って調製した。

【０４５９】
【化３３９】

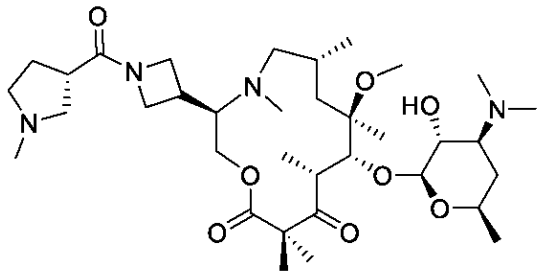


（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－（（Ｓ）－ピロリジン－３－カルボニル）アゼチジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－４－Ｉ１８－１－２－２－１）（化合物

１８１）
（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－カルボン酸を代わりに使用し、Ｓ３－４－Ｉ１８－１－２－１－１の方法に従って調製して、７．２６ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２１８．４７［Ｍ＋３Ｈ］３＋，３２７．１２［Ｍ＋２Ｈ］２＋，６５３．２８［Ｍ＋Ｈ］＋；１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．５０（ｓ，３Ｈ），４．５８－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．４０－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．１８（ｄ，３Ｈ），４．１０（ｔ，１Ｈ），４．０２（ｔ，０．５Ｈ），３．８８（ｔ，０．５Ｈ），３．７８－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．３２（ｍ，７Ｈ），３．２５（ｑ，１Ｈ），３．１５（ｓ，１Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｓ，７Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｄｑ，１Ｈ），２．１５－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．７５（ｓ，１Ｈ），１．５８－１．４６（ｍ，５Ｈ），１．３９（ｄ，３Ｈ），１．３７－１．２８（ｍ，９Ｈ），０．９９（ｄ，３Ｈ）。

【０４６０】

【化３４０】

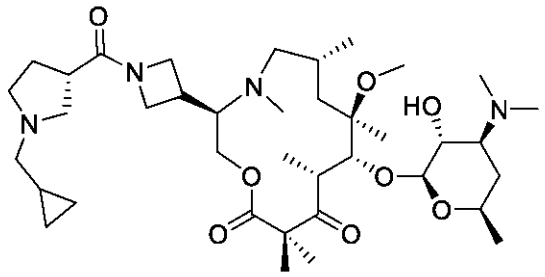


（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－カルボニル）アゼチジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－４－Ｉ１８－１－２－２－２）（化合物１６８）

Ｉ１８、（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－カルボン酸、及びホルムアルデヒドから、Ｓ３－４－Ｉ１８－１－２－１－２の方法に従って調製して、１５．４７ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２２３．１２［Ｍ＋３Ｈ］３＋，３３４．１０［Ｍ＋２Ｈ］２＋，６６７．２９［Ｍ＋Ｈ］＋；１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．５３（ｓ，２．５Ｈ），４．４７（ｄ，２Ｈ），４．３９－４．２２（ｍ，１．５Ｈ），４．２１－４．０４（ｍ，４Ｈ），４．００（ｔ，１Ｈ），３．８７（ｔ，１Ｈ），３．７２（ｄｄｔ，１Ｈ），３．６２（ｓ，１Ｈ），３．５４－３．３３（ｍ，５Ｈ），３．２９－３．１９（ｍ，２Ｈ），３．１２（ｓ，１Ｈ），２．９９（ｓ，３Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｓ，７Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．３５（ｔ，１Ｈ），２．２１－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｄｄｄ，２Ｈ），１．７８（ｓ，１Ｈ），１．６０－１．４４（ｍ，５Ｈ），１．３８（ｄ，３Ｈ），１．３６－１．１９（ｍ，９Ｈ），０．９６（ｄ，３Ｈ）。

【０４６１】

【化３４１】

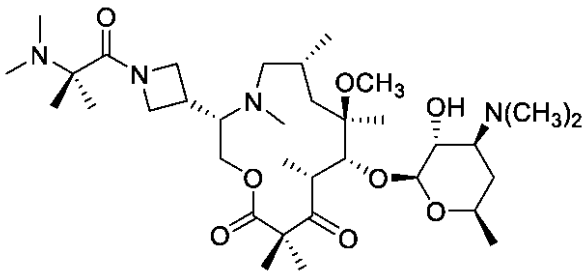


（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－（（Ｓ）－１－（シクロプロピルメチル）ピロリジン－３－カルボニル）アゼチジン－３－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン１１，１３－ジオン（Ｓ３－４－Ｉ１８－１－２－２－３）（化合物１２６）

Ｉ１８、（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－カルボン酸、及びシクロプロパンカルボキシアルデヒドからＳ３－４－Ｉ１８－１－２－１－２の方法に従って調製して、２０．２ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２３６．４８［Ｍ＋３Ｈ］３＋，３５４．１５［Ｍ＋２Ｈ］２＋，７０７．２８［Ｍ＋Ｈ］＋；１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．５１（ｓ，２．５Ｈ），４．４６（ｄｄ，２Ｈ），４．３１（ｑ，１Ｈ），４．１６（ｄ，３Ｈ），４．０８（ｔ，０．５Ｈ），４．００（ｔ，０．５Ｈ），３．８６（ｔ，０．５Ｈ），３．７７－３．５１（ｍ，３Ｈ），３．４５（ｄｄｄ，４Ｈ），３．４１－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．１３（ｓ，１Ｈ），３．０３（ｄ，２Ｈ），２．９８（ｓ，３Ｈ），２．７９（ｓ，７Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｄｑ，１Ｈ），２．２０－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．００（ｄｄｄ，２Ｈ），１．７３（ｓ，１Ｈ），１．５６－１．４４（ｍ，５Ｈ），１．３６（ｄ，３Ｈ），１．３５－１．２５（ｍ，９Ｈ），１．１１（ｄｄｔ，１Ｈ），１．００－０．９０（ｍ，３Ｈ），０．７３－０．６６（ｍ，２Ｈ），０．４０（ｔ，２Ｈ）。

【０４６２】

【化３４２】



Ｓ３－４－Ｉ１９－１－２－１

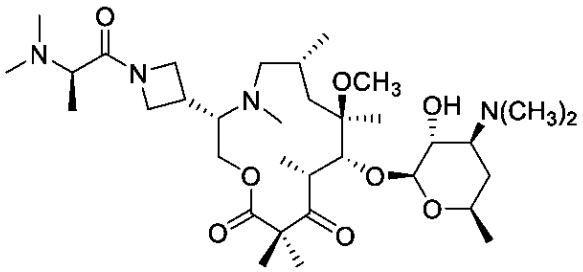
（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－（２－（ジメチルアミノ）－２－メチルプロパノイル）アゼチジン－３－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－４－Ｉ１９－１－２－１）

Ｉ１９、α－（Ｂｏｃ－アミノ）イソ酪酸、及びホルムアルデヒドからＳ３－４－Ｉ１８－１－２－１－２の方法に従って調製して、１４．３ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得

た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６６９．４０［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．４５（ｓ，３Ｈ），４．７６－４．６４（ｍ，１Ｈ），４．５８（ｔ，１Ｈ），４．５０－４．３８（ｍ，２Ｈ），４．３６－４．０４（ｍ，３Ｈ），４．０４－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．２６－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．９７（ｓ，３Ｈ），２．８６－２．５６（ｍ，１１Ｈ），２．４３（ｓ，６Ｈ），２．１６－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．４６（ｍ，５Ｈ），１．４４－１．２５（ｍ，１８Ｈ），１．０２（ｄ，３Ｈ）。

【０４６３】

【化３４３】



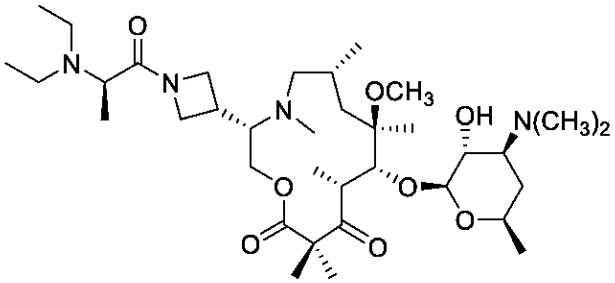
Ｓ３－４－Ｉ１９－１－２－２

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－（ジメチル－Ｄ－アラニル）アゼチジン－３－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－４－Ｉ１９－１－２－２）（化合物５２）

Ｉ１９、Ｄ－アラニン、及びホルムアルデヒドからＳ３－４－Ｉ１８－１－２－１－２の方法に従って調製して、１４．２ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６５５．３７［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．４６（ｓ，３Ｈ），４．５１－４．３９（ｍ，２Ｈ），４．３９－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．１８（ｍ，２Ｈ），４．１８－４．０４（ｍ，２Ｈ），４．０４－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．６６（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．２６－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．９３（ｓ，３Ｈ），２．８７－２．７７（ｍ，７Ｈ），２．７５－２．３６（ｍ，１０Ｈ），２．０９－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．４１（ｍ，５Ｈ），１．４１－１．２３（ｍ，１５Ｈ），０．９９（ｄ，３Ｈ）。

【０４６４】

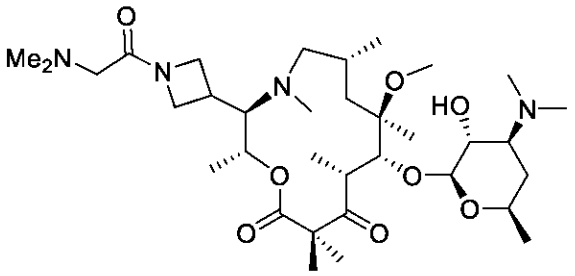
【化３４４】



Ｓ３－４－Ｉ１９－１－２－３

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－（ジエチル－Ｄ－アラニル）アゼチジ

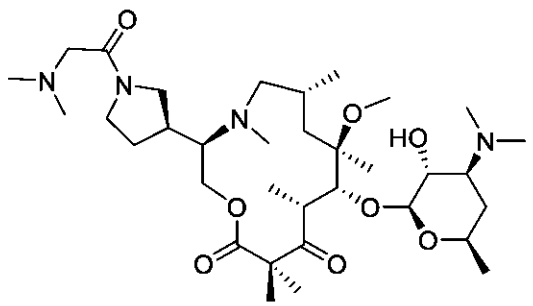
ン－３－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－４－Ｉ１９－１－２－３）（化合物７４）
Ｉ１９、Ｄ－アラニン、及びアセトアルデヒドからＳ３－４－Ｉ１８－１－２－１－２の方法に従って調製して、１６．５ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６８３．４０［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．４７（ｓ，３Ｈ），４．５４－４．３６（ｍ，３Ｈ），４．３２（ｄ，１Ｈ），４．２８－４．１６（ｍ，２Ｈ），４．１６－４．０５（ｍ，２Ｈ），４．０５－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．２１－２．８５（ｍ，８Ｈ），２．８２（ｓ，６Ｈ），２．７１－２．３４（ｍ，４Ｈ），２．０８－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．４２（ｍ，５Ｈ），１．４２－１．２７（ｍ，１６Ｈ），１．２３（ｑ，６Ｈ），０．９８（ｄ，３Ｈ）。
【０４６５】
【化３４５】



Ｓ３－５－Ｉ２５－１－２－１

（２Ｒ，３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－（ジメチルグリシル）アゼチジン－３－イル）－８－メトキシ－２，４，６，８，１０，１２，１２－ヘプタメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ２５－１－２－１）（化合物１２０）
Ｉ２５及びＮ，Ｎ－ジメチルグリシンからＳ３－４－Ｉ１８－１－２－１－２の方法に従って調製して、１４．９ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２１９．１［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３２８．１［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６５５．３［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．４８（ｓ，２Ｈ），４．９８（ｓ，１Ｈ），４．５１（ｄ，１Ｈ），４．３９－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．００（ｍ，３Ｈ），４．００－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｄｔｔ，１Ｈ），３．６５－３．５１（ｍ，３Ｈ），３．４７（ｄｄ，１Ｈ），３．３９（ｄｄｄ，１Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｓ，６Ｈ），２．６７（ｓ，７Ｈ），２．５４－２．１１（ｍ，３Ｈ），２．０１（ｄｄｄ，１Ｈ），１．７４（ｓ，２Ｈ），１．６１（ｓ，３Ｈ），１．５７－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．３６（ｓ，４Ｈ），１．３０（ｄｄ，Ｈｚ，４Ｈ），１．２９－１．０９（ｍ，８Ｈ），１．０９－０．８６（ｍ，３Ｈ）。
【０４６６】

【化３４６】



Ｓ３－５－Ｉ５－１－２－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（Ｓ）－１－（ジメチルグリシル）ピロリジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ５－１－２－１）（化合物１００）

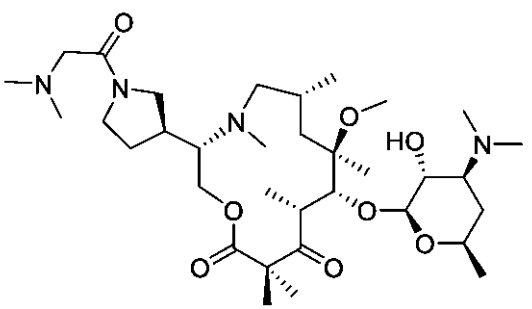
Ｓ３－１－Ｉ５－１－２（４７ｍｇ、０．０６９７ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解し、クロロアセチルクロリド（０．００６１ｍＬ、０．０７６６ｍｍｏｌ）を添加した。１５分後にジメチルアミン（２Ｍテトラヒドロフラン溶液、０．３４８ｍＬ、６９７ｍｍｏｌ）を添加した。１５分後にこの反応混合物を７０℃に加熱した。４時間後にこの反応混合物を室温まで放冷した。この反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水洗し（１回）、濃縮した。粗物質をメタノール（１ｍＬ）に溶解し、この反応混合物を６０℃の外部温度で加熱した。５時間後にこの反応混合物を室温に放冷し、濃縮した。残渣をＨＰＬＣ（Ａｔｌａｎｔｉｓ　Ｔ３カラム、５から４０％のＭｅＣＮ－水－０．１％　ＨＣＯ$_2$Ｈ）によって精製して、１２．８ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２１９．２７［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３２８．２８［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６５５．５０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８．４２（ｓ，１Ｈ），４．４８（ｄｄ，１Ｈ），４．３８（ｓ，１Ｈ），４．２４（ｓ，１Ｈ），４．１８－３．９５（ｍ，３Ｈ），３．８８－３．６１（ｍ，４Ｈ），３．５８－３．３２（ｍ，５Ｈ），３．２８－３．１０（ｍ，２Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），２．９０（ｄ，７Ｈ），２．８４（ｓ，７Ｈ），２．７７－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．５０－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．７６（ｓ，１Ｈ），１．５７（ｄ，３Ｈ），１．５４（ｄ，２Ｈ），１．３９（ｄ，６Ｈ），１．３３（ｄｄ，７Ｈ），１．０３（ｄ，３Ｈ）。

【０４６７】

以下の実施例を、スキーム１でＩ５を適宜の中間体（表２、Ｉ）に換え、ジメチルアミンを適宜のアミンに換えて、Ｓ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製した。

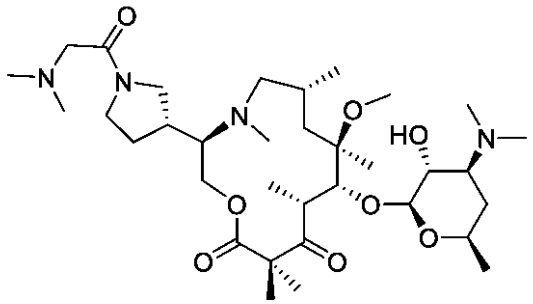
【０４６８】

【化３４７】



Ｓ３－５－Ｉ６－１－２－１

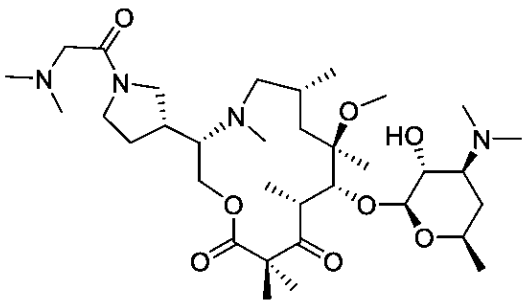
（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（Ｓ）－１－（ジメチルグリシル）ピロリジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ６－１－２－１）（化合物６７）
Ｉ６及びジメチルアミンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、８．８８ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ： ２１９．２９ ［Ｍ ＋ ３Ｈ］３＋，３２８．３０ ［Ｍ ＋ ２Ｈ］２＋，６５５．４１ ［Ｍ＋ Ｈ］＋；１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ８．４４ （ｓ， ２Ｈ），４．４６ （ｄｄ， １Ｈ），４．３４ － ４．２３ （ｍ， １Ｈ），４．２３ － ４．０４ （ｍ， ２Ｈ），３．９５ （ｑ， ２．５Ｈ），３．７８ －３．５９ （ｍ， ２．５Ｈ），３．５２ － ３．３３ （ｍ， ５Ｈ），３．２３ （ｔ， １Ｈ），３．１０ － ２．９１ （ｍ， ４Ｈ），２．８５ （ｓ，４Ｈ），２．８３ （ｄ， ９Ｈ），２．２３ － ２．０７ （ｍ， １．５Ｈ），２．０７ － １．９９ （ｍ， １．５Ｈ），１．８５ （ｔｄ， １Ｈ），１．７９ － １．６５ （ｍ， １Ｈ），１．５８ － １．４７ （ｍ，４Ｈ），１．４３ － １．２８ （ｍ， １２Ｈ），１．０３ （ｓ， ３Ｈ）。
【０４６９】
【化３４８】



Ｓ３－５－Ｉ７－１－２－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（Ｒ）－１－（ジメチルグリシル）ピロリジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ７－１－２－１）（化合物１４８）
Ｉ７及びジメチルアミンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１７．２７ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ： ２１９．３０ ［Ｍ ＋ ３Ｈ］３＋，３２８．３１ ［Ｍ ＋ ２Ｈ］２＋，６５５．４３ ［Ｍ＋ Ｈ］＋；１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ８．４８ （ｓ， ２Ｈ），４．４８ （ｄ， １Ｈ），４．３４ （ｓ， １Ｈ），４．２４ － ４．１０ （ｍ， １Ｈ），４．０７ － ３．９２ （ｍ， ２Ｈ），３．８１ － ３．６９（ｍ， ２Ｈ），３．６５ （ｔ， １Ｈ），３．６０ － ３．３３ （ｍ， ５Ｈ），３．２６ （ｔ， １Ｈ），２．９９ （ｓ， ４Ｈ），２．８８ （ｓ，３Ｈ），２．８６ （ｓ， ３Ｈ），２．８３ （ｓ， ７Ｈ），２．６８ （ｄ， ４Ｈ），２．２２ － １．９９ （ｍ， ３Ｈ），１．９５ － １．６７（ｍ， ２Ｈ），１．６０ － １．４８ （ｍ， ４Ｈ），１．３９ （ｓ， ３Ｈ），１．３６ （ｓ， ３Ｈ），１．３３ （ｄｄ， ７Ｈ），１．００ （ｓ，３Ｈ）。
【０４７０】

【化３４９】

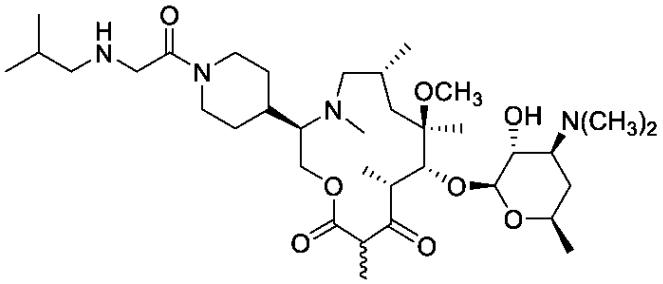


Ｓ３－５－Ｉ８－１－２－１

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（Ｒ）－１－（ジメチルグリシル）ピロリジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ８－１－２－１）（化合物１６９）
Ｉ８及びジメチルアミンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１２．１７ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ： ２１９．３０［Ｍ ＋ ３Ｈ］３＋，３２８．３９ ［Ｍ ＋ ２Ｈ］２＋，６５５．４４ ［Ｍ＋ Ｈ］＋；１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ８．４７ （ｓ， １．７Ｈ），４．４６ （ｄ， １Ｈ），４．２１ （ｄ， ２Ｈ），４．１２ － ３．９２ （ｍ， ３Ｈ），３．８６ － ３．５８ （ｍ， ４Ｈ），３．５２ － ３．３２（ｍ， ５Ｈ），３．２５ － ３．０９ （ｍ， ２Ｈ），３．０９ － ２．９４ （ｍ， ４Ｈ），２．８７ （ｓ， ４Ｈ），２．８５ （ｓ， ４Ｈ），２．８３（ｓ， ７Ｈ），２．０４ （ｄｄ， ２Ｈ），１．５１ （ｄ， ５Ｈ），１．３８ （ｄ， ５Ｈ），１．３３ （ｔ，８Ｈ），１．１１ － ０．９５ （ｍ，３Ｈ）。

【０４７１】

【化３５０】



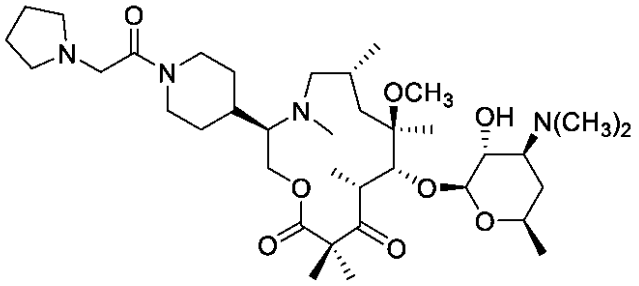
Ｓ３－５－Ｉ１０－１－１－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－（イソブチルグリシル）ピペリジン－４－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２－ペンタメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ１０－１－１－１）（化合物１０７）
Ｓ３－１－Ｉ１０－１－１及びイソブチルアミンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ： ６８３．４６ ［Ｍ ＋ Ｈ］＋；１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．５４（ｓ， ２Ｈ），４．５９ － ４．３５ （ｍ， ４Ｈ），４．０６ － ３．８６ （ｍ，３Ｈ），３．８６ － ３．６４ （ｍ， ３Ｈ），３．４９－ ３．３８ （ｍ， ２Ｈ），３．３８ － ３．３３ （ｍ， １Ｈ），３．２２ － ２．８５ （ｍ， ６Ｈ），２．８５ － ２．６５ （ｍ， １２Ｈ），２．０９ － １．９６ （ｍ， ３Ｈ），１．９５ －

１．７１（ｍ，３Ｈ），１．５０（ｑ，２Ｈ），１．４３－１．１２（ｍ，１５Ｈ），１．０８－０．９７（ｍ，１０Ｈ），０．９８－０．８２（ｍ，４Ｈ）。

【０４７２】

【化３５１】



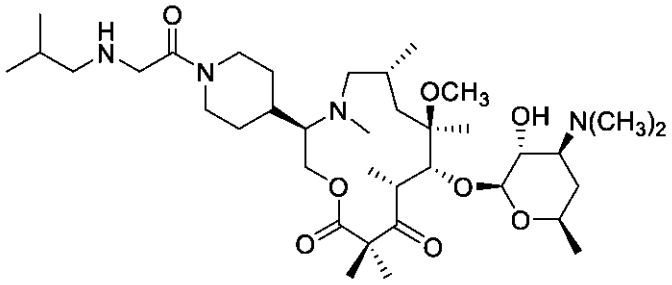
Ｓ３－５－Ｉ１０－１－２－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－（２－（ピロリジン－１－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ１０－１－２－１）（化合物９）

Ｉ１０及びピロリジンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１５．９ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）　ｍ／ｚ：　６９５．４６　［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　４．６４－４．５０（ｍ，２Ｈ），４．４７（ｄ，１Ｈ），４．３８－４．１２（ｍ，４Ｈ），３．８３－３．６６（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．４３－３．３３（ｍ，５Ｈ），３．２２－３．０４（ｍ，２Ｈ），３．０４－２．９１（ｍ，４Ｈ），２．８８－２．５８（ｍ，１１Ｈ），２．１４－１．９７（ｍ，６Ｈ），１．９４－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．４５（ｍ，６Ｈ），１．４４－１．２１（ｍ，１４Ｈ），１．０９－０．８９（ｍ，３Ｈ）。

【０４７３】

【化３５２】



Ｓ３－５－Ｉ１０－１－２－２

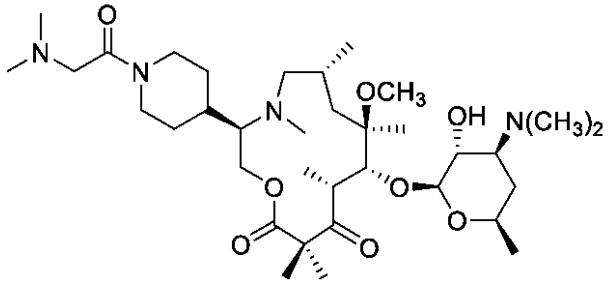
（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－（イソブチルグリシル）ピペリジン－４－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ１０－１－２－２）（化合物６６）

Ｉ１０及びイソブチルアミン　ピロリジンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１３．０ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）　ｍ／ｚ

：６９７．４６［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ４．６４－４．５０（ｍ，１Ｈ），４．４８（ｄ，１Ｈ），４．３２－４．０６（ｍ，２Ｈ），４．０７－３．８６（ｍ，２Ｈ），３．８６－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．４５（ｄｄ，１Ｈ），３．１９－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．８７－２．３２（ｍ，１３Ｈ），２．１１－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．９５－１．６９（ｍ，４Ｈ），１．６０－１．４１（ｍ，５Ｈ），１．４１－１．１１（ｍ，１６Ｈ），１．０４（ｄ，６Ｈ），０．９８－０．６９（ｍ，５Ｈ）。

【０４７４】

【化３５３】



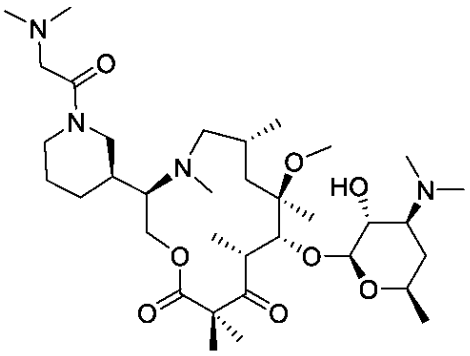
Ｓ３－５－Ｉ１０－１－２－３

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－（ジメチルグリシル）ピペリジン－４－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ１０－１－２－３）（化合物８５）

Ｉ１０及びジメチルアミンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１５．５ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６６９．４７［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．５７（ｂｒｓ，２Ｈ），４．５８－４．４２（ｍ，３Ｈ），４．３９－４．１３（ｍ，２Ｈ），４．０８－３．８７（ｍ，２Ｈ），３．８８－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．３４（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．０６（ｍ，２Ｈ），３．０５－２．９２（ｍ，４Ｈ），２．９０－２．５８（ｍ，１７Ｈ），２．３７－２．０９（ｂｒｍ，１Ｈ），２．０８－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｂｒｄ，１Ｈ），１．８５－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．６０－１．４４（ｍ，６Ｈ），１．４３－１．２２（ｍ，１４Ｈ），１．０１（ｂｒｓ，３Ｈ）。

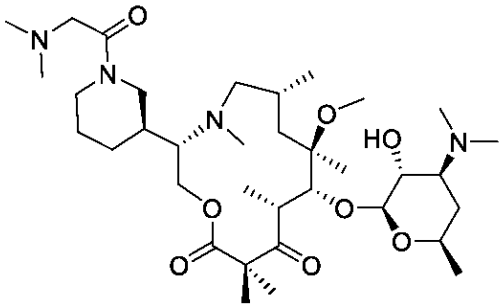
【０４７５】

【化３５４】



Ｓ３－５－Ｉ１２－１－２－１

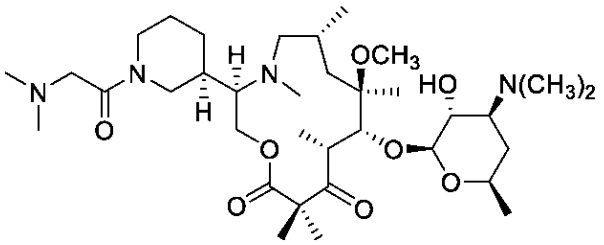
（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（Ｓ）－１－（ジメチルグリシル）ピペリジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ１２－１－２－１）（化合物９６）
Ｉ１２及びジメチルアミンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１７．３６ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２２３．９３［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３３５．３５［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６６９．４２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．４９（ｓ，１．７Ｈ），４．４７（ｄ，２Ｈ），４．４０－４．２５（ｍ，１Ｈ），４．２１（ｄ，１Ｈ），４．１５－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．８０－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．３３（ｍ，４Ｈ），３．２０－２．８７（ｍ，８Ｈ），２．８３（ｄ，１２Ｈ），２．７７－２．５７（ｍ，３Ｈ），２．２４－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｄｄｄ，２Ｈ），１．９８－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．５９－１．５１（ｍ，４Ｈ），１．４３－１．２６（ｍ，１２Ｈ），１．１１－０．８７（ｍ，３Ｈ）。
【０４７６】
【化３５５】



Ｓ３－５－Ｉ１３－１－２－１

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（Ｓ）－１－（ジメチルグリシル）ピペリジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ１３－１－２－１）（化合物３４）
Ｉ１３及びジメチルアミンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、１１．７４ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２２４．０１［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３３５．３６［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６６９．４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．４７（ｓ，１Ｈ），４．５４（ｄ，１Ｈ），４．４６（ｄｄ，１Ｈ），４．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．１３（ｑ，３Ｈ），３．９８－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｑ，２Ｈ），３．５１－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．２３－２．９１（ｍ，７Ｈ），２．８６（ｓ，５Ｈ），２．８２（ｓ，７Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），２．７５－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．５７－１．４８（ｍ，５Ｈ），１．４３－１．３６（ｍ，６Ｈ），１．３３（ｄ，８Ｈ），１．１２－０．９６（ｍ，３Ｈ）。
【０４７７】

【化３５６】

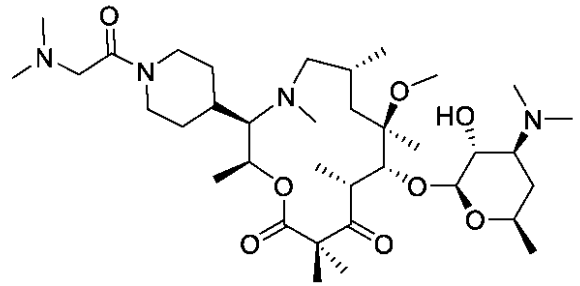


Ｓ３－５－Ｉ１４－２－２－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（Ｒ）－１－（ジメチルグリシル）ピペリジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ１４－２－２－１）（化合物１９１）
Ｉ１４及びジメチルアミンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６９７．４５［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ４．６９－４．５５（ｍ，１Ｈ），４．４９（ｄｄ，２Ｈ），４．３７－３．８０（ｍ，５Ｈ），３．７３（ｔｄｄ，２Ｈ），３．５８－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．２６－２．８８（ｍ，６Ｈ），２．８８－２．７２（ｍ，１２Ｈ），２．７２－２．３５（ｍ，４Ｈ），２．２７（ｄ，１Ｈ），２．１０－１．７１（ｍ，６Ｈ），１．６７－１．４２（ｍ，６Ｈ），１．４２－１．１３（ｍ，１３Ｈ），１．１２－０．７９（ｍ，３Ｈ）。

【０４７８】

【化３５７】



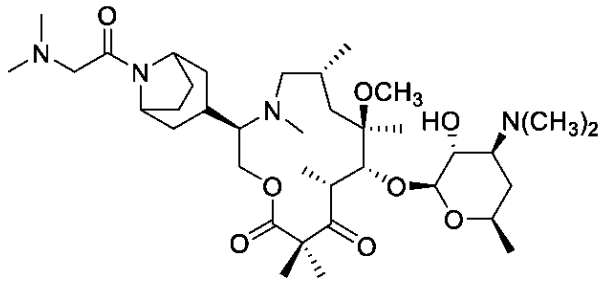
Ｓ３－５－Ｉ１６－１－２－１

（２Ｓ，３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－（ジメチルグリシル）ピペリジン－４－イル）－８－メトキシ－２，４，６，８，１０，１２，１２－ヘプタメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ１６－１－２－１）（化合物１５９）
Ｉ１６及びジメチルアミンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、４．５５ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２２８．６９［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３４２．３８［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６８３．３６［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ８．５１（ｓ，２．６Ｈ），５．１６（ｓ，１Ｈ），４．６２－４．４７（ｍ，２Ｈ），４．２９（ｄ，１Ｈ），４．０２－３．７０（ｍ，４Ｈ），３．５５－３．３３（ｍ，４Ｈ），３．１９（ｓ，３Ｈ），３．１５－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．８１（ｓ，６Ｈ），２．７８－２．６５（ｍ，８Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．８８（ｍ，４Ｈ），１．７８（ｄ，１

Ｈ），１．６０－１．４８（ｍ，４Ｈ），１．３７（ｓ，４Ｈ），１．３３（ｄ，６Ｈ），１．２９（ｄ，７Ｈ），０．９６（ｄ，３Ｈ）。

【０４７９】

【化３５８】



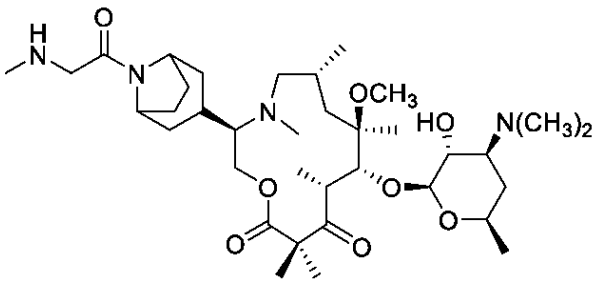
Ｓ３－５－Ｉ１７－２－２－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（８－（ジメチルグリシル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ１７－２－２－１）（化合物６）

Ｉ１７及びジメチルアミンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６９５．３２［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ４．６１（ｄ，１Ｈ），４．４８（ｄｄ，１Ｈ），４．３５（ｄ，１Ｈ），４．２９－３．９０（ｍ，３Ｈ），３．８３－３．５０（ｍ，３Ｈ），３．５１－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．２１（ｄ，１Ｈ），２．９１（ｄ，３Ｈ），２．７２（ｄ，７Ｈ），２．５４－２．１４（ｍ，１０Ｈ），２．１４－１．６８（ｍ，９Ｈ），１．６７－１．４０（ｍ，７Ｈ），１．４０－１．０８（ｍ，１３Ｈ），１．０８－０．７６（ｍ，４Ｈ）。

【０４８０】

【化３５９】



Ｓ３－５－Ｉ１７－２－２－２

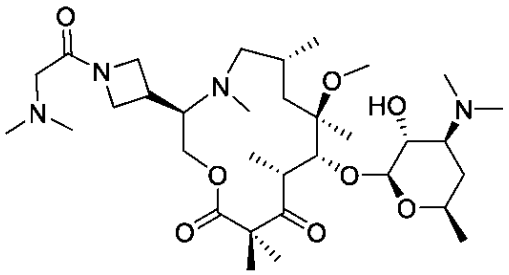
（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（８－（メチルグリシル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ１７－２－２－２）（化合物４４）

Ｉ１７及びメチルアミンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６８１．４５［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ４．６２（ｓ，１Ｈ），４．４

９（ｄｄ，１Ｈ），４．３８－３．８０（ｍ，５Ｈ），３．７９－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．５６（ｓ，１Ｈ），３．４４（ｄｄｄ，１Ｈ），３．３８－３．１１（ｍ，１Ｈ），３．０６（ｄ，１Ｈ），２．９２（ｄ，３Ｈ），２．８５－２．６３（ｍ，１０Ｈ），２．５４（ｓ，１Ｈ），２．５２－２．１９（ｍ，４Ｈ），２．１８－１．６６（ｍ，１０Ｈ），１．６４－１．４１（ｍ，７Ｈ），１．４０－１．１１（ｍ，１３Ｈ），０．９０（ｑ，３Ｈ）。

【０４８１】

【化３６０】



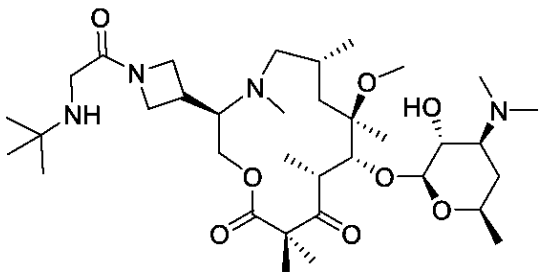
Ｓ３－５－Ｉ１８－１－２－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－（ジメチルグリシル）アゼチジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ１８－１－２－１）（化合物２８）

Ｉ１８及びジメチルアミンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６４１．４１［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ ８．０８（ｓ，１Ｈ），４．５７－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．４２－４．１４（ｍ，４Ｈ），４．０７（ｄ，２Ｈ），３．７６（ｄｄｄ，１Ｈ），３．５３－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．３０－３．２５（ｍ，１Ｈ），３．２２－３．１３（ｍ，１Ｈ），３．１０（ｓ，３Ｈ），２．９６（ｄ，６Ｈ），２．９３－２．７６（ｍ，１０Ｈ），２．３６－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．９８（ｍ，５Ｈ），１．８５（ｄ，１Ｈ），１．５４（ｑ，４Ｈ），１．４５－１．４０（ｍ，７Ｈ），１．３５（ｄｄ，６Ｈ），１．０９（ｄ，３Ｈ）。

【０４８２】

【化３６１】



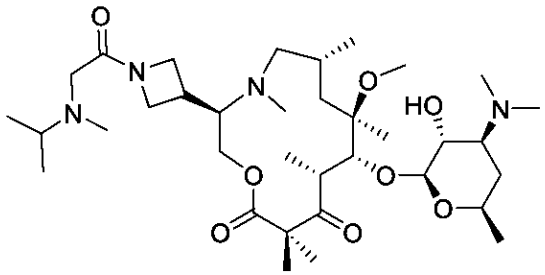
Ｓ３－５－Ｉ１８－１－２－２

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブチルグリシル）アゼチジン－３－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ１８－１－２－２）（化合物４１）

Ｉ１８及びｔｅｒｔ－ブチルアミンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６６９．４９［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ８．４９（ｓ，３Ｈ），４．４８（ｄ，１Ｈ），４．４６－４．３９（ｍ，１Ｈ），４．３７－４．０２（ｍ，５Ｈ），３．９３（ｓ，１Ｈ），３．７２（ｄ，３Ｈ），３．５５－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．４３－３．３４（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１１（ｍ，１Ｈ），２．９９（ｓ，３Ｈ），２．９１－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．８０（ｓ，６Ｈ），２．６７－２．５２（ｍ，３Ｈ），２．１３－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．５４（ｓ，５Ｈ），１．４３－１．２１（ｍ，２２Ｈ），０．９７（ｄ，３Ｈ）。

【０４８３】

【化３６２】



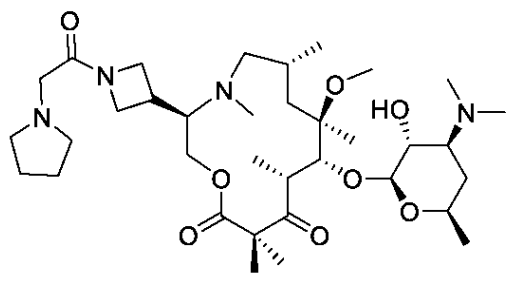
Ｓ３－５－Ｉ１８－１－２－３）

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－（Ｎ－イソプロピル－Ｎ－メチルグリシル）アゼチジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ１８－１－２－３）（化合物１９４）

Ｉ１８及びＮ－メチルプロパン－２－アミンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６６９．５２［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ８．４９（ｓ，２Ｈ），４．６８－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．４１－３．８９（ｍ，５Ｈ），３．８１－３．５６（ｍ，４Ｈ），３．５５－３．３４（ｍ，４Ｈ），３．２７－３．１２（ｍ，１Ｈ），３．１０－２．９４（ｍ，３Ｈ），２．９２－２．７５（ｍ，７Ｈ），２．７３－２．４２（ｍ，５Ｈ），２．１９－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．４３（ｍ，５Ｈ），１．４３－１．１０（ｍ，２０Ｈ），１．０５－０．８４（ｍ，３Ｈ）。

【０４８４】

【化３６３】



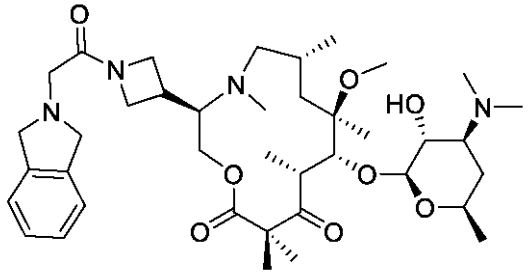
Ｓ３－５－Ｉ１８－１－２－４

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－（２－（ピロリジン－１－イル）アセチル）アゼチジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ１８－１－２－４）（化合物１３８）

Ｉ１８及びピロリジンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ ６６７．５３［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ ８．４７（ｓ，３Ｈ），４．６５－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．３６－４．０３（ｍ，５Ｈ），３．９９－３．８１（ｍ，３Ｈ），３．７９－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．５３－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．２８－３．１１（ｍ，５Ｈ），３．０１（ｓ，４Ｈ），２．９３－２．７５（ｍ，８Ｈ），２．７５－２．３９（ｍ，３Ｈ），２．２２－１．９３（ｍ，６Ｈ），１．８４－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．４２（ｍ，５Ｈ），１．４２－１．２０（ｍ，１２Ｈ），１．０９－０．８４（ｍ，３Ｈ）。

【０４８５】

【化３６４】



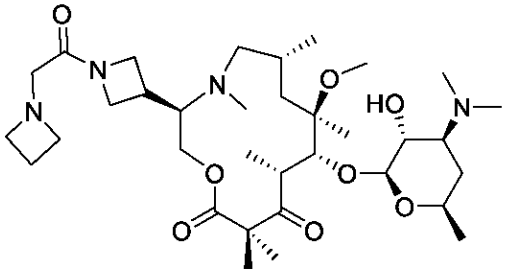
Ｓ３－５－Ｉ１８－１－２－５

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－（２－（イソインドリン－２－イル）アセチル）アゼチジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ１８－１－２－５）（化合物１０）

Ｉ１８及びイソインドリンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：７１５．４２［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ ８．４３（ｓ，２Ｈ），７．３３－７．１５（ｍ，４Ｈ），４．７９－４．６３（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．３３（ｍ，３Ｈ），４．３２－４．０４（ｍ，７Ｈ），４．０２－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．５７（ｓ，２Ｈ），３．５１－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．２８－３．１９（ｍ，１Ｈ），３．０４（ｓ，３Ｈ），３．０２－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．８１（ｓ，６Ｈ），２．７８－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｄｄｄ，１Ｈ），１．８０－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｄ，４Ｈ），１．４７－１．２０（ｍ，１４Ｈ），１．０３（ｔ，３Ｈ）。

【０４８６】

【化３６５】



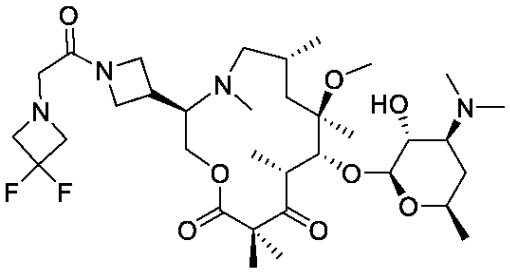
Ｓ３－５－Ｉ１８－１－２－６

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－（２－（アゼチジン－１－イル）アセチル）アゼチジン－３－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ１８－１－２－６）（化合物８４）

Ｉ１８及びアゼチジンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６５３．４４［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．３６（ｓ，３Ｈ），４．８０－４．６８（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．３９－４．０７（ｍ，８Ｈ），４．０７－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．８１－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．０６（ｄ，３Ｈ），３．００（ｍ，４Ｈ），２．９０－２．８０（ｍ，１０Ｈ），２．８０－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．５１（ｐ，１Ｈ），２．２８－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｄｄｄ，１Ｈ），１．８１－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．４７（ｍ，５Ｈ），１．４７－１．２１（ｍ，１２Ｈ），１．１０－０．９２（ｍ，３Ｈ）。

【０４８７】

【化３６６】



Ｓ３－５－Ｉ１８－１－２－７

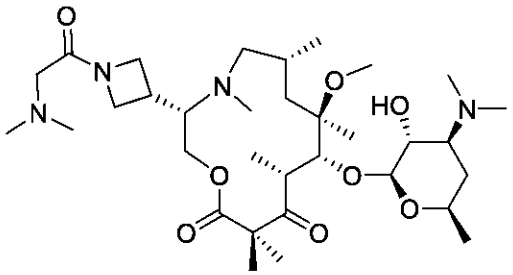
（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－（２－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）アセチル）アゼチジン－３－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ１８－１－２－７）（化合物１５４）

Ｉ１８及び２，２－ジフルオロアゼチジンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６８９．４２［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．４４（ｓ，２Ｈ），４．７９－４．５９（ｍ，１Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．３９

－３．９８（ｍ，５Ｈ），３．９８－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．３６（ｍ，３Ｈ），３．３６－３．２７（ｍ，８Ｈ），３．２７－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．１１－２．９１（ｍ，４Ｈ），２．８２（ｓ，６Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．４５（ｍ，４Ｈ），１．４５－１．１９（ｍ，１３Ｈ），１．０３（ｄ，３Ｈ）。

【０４８８】

【化３６７】



Ｓ３－５－Ｉ１９－１－２－１

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－（ジメチルグリシル）アゼチジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ１９－１－２－１）（化合物１８４）

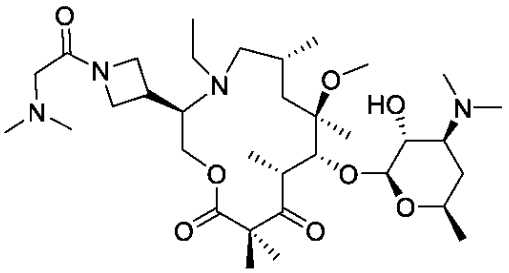
Ｉ１９及びジメチルアミンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６４１．３８［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ ８．２２（ｓ，２Ｈ），４．４７（ｔ，０．５Ｈ），４．４５－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．２７（ｍ，２．５ Ｈ），４．２４－４．０４（ｍ，３Ｈ），３．９７（ｄ，２Ｈ），３．７２（ｄｄｄ，１Ｈ），３．５０－３．３１（ｍ，４Ｈ），３．０３（ｄ，３Ｈ），３．００（ｄ，４Ｈ），２．９０（ｓ，６Ｈ），２．８９－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．８２（ｓ，６Ｈ），２．２６－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｄｔ，１Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ），１．７４（ｄ，１Ｈ），１．６０－１．４４（ｍ，５Ｈ），１．３９（ｄ，６Ｈ），１．３２（ｔ，６Ｈ），１．１０－１．０１（ｍ，３Ｈ）。

【０４８９】

以下の実施例を、スキーム１でＩ５を適宜の中間体（表２）に換え、スキーム１でホルムアルデヒドを適宜のアルデヒドに換えてＳ１－３－Ｉ－Ｒ５を得て、且つスキーム３でジメチルアミンを適宜のアミンに換えて、Ｓ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製した。

【０４９０】

【化３６８】

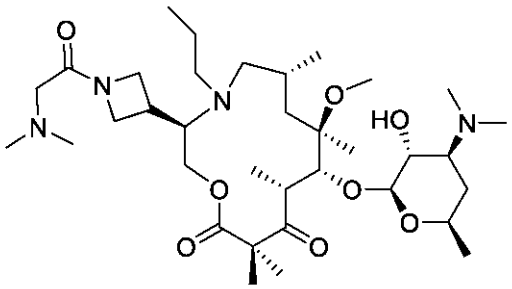


Ｓ３－５－Ｉ１８－２－２－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－（ジメチルグリシル）アゼチジン－３－イル）－４－エチル－８－メトキシ－６，８，１０，１２，１２－ペンタメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ１８－２－２－１）（化合物３８）
Ｓ１－３－Ｉ１８－２及びジメチルアミンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ： ６５５．３８［Ｍ ＋ Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ） δ ８．４４（ｓ，２Ｈ），４．４７（ｄ，１Ｈ），４．３１（ｄｔ，１Ｈ），４．２２ － ３．９２（ｍ，５Ｈ），３．８７ － ３．５９（ｍ，５Ｈ），３．５２ － ３．３４（ｍ，３Ｈ），３．１６ － ２．９８（ｍ，１Ｈ），２．９６ － ２．７７（ｍ，１１Ｈ），２．７７ － ２．６６（ｍ，７Ｈ），２．２５（ｓ，２Ｈ），２．０２（ｄｄｄ，１Ｈ），１．７７（ｓ，１Ｈ），１．６０（ｓ，３Ｈ），１．５２（ｑ，１Ｈ），１．３９－１．２４（ｍ，１３Ｈ），１．１３（ｔ，４Ｈ），０．８９（ｄｄ，３Ｈ）。

【０４９１】

【化３６９】



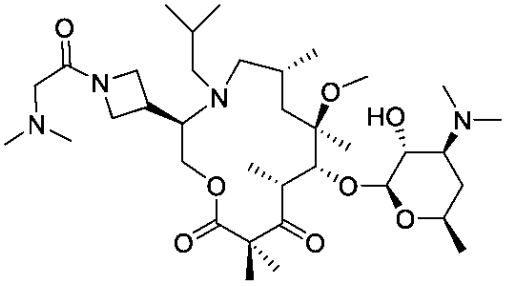
Ｓ３－５－Ｉ１８－３－２－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－（ジメチルグリシル）アゼチジン－３－イル）－８－メトキシ－６，８，１０，１２，１２－ペンタメチル－４－プロピル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ１８－３－２－１）（化合物６８）
Ｓ１－３－Ｉ１８－３及びジメチルアミンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ： ６６９．３８［Ｍ ＋ Ｈ］＋，ギ酸塩，^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ） δ ８．５２（ｓ，２Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．３０（ｄｔ，１Ｈ），４．０６（ｑｄ，６Ｈ），３．８５ － ３．６６（ｍ，３Ｈ），３．６０ － ３．３４（ｍ，５Ｈ），２．９８（ｄ，１Ｈ），２．８０（ｄ，１０Ｈ），２．７１ － ２．５８（ｍ，８Ｈ），２．２８（ｄ，２Ｈ），２．０７ － １．８２（ｍ，１Ｈ），１．

７２（ｓ，１Ｈ），１．６０（ｄ，３Ｈ），１．５７－１．４７（ｍ，３Ｈ），１．３８－１．２２（ｍ，１２Ｈ），１．０８（ｄ，１Ｈ），０．９６－０．８８（ｍ，３Ｈ），０．８６（ｄｄ，３Ｈ）。

【０４９２】

【化３７０】



Ｓ３－５－Ｉ１８－４－２－１

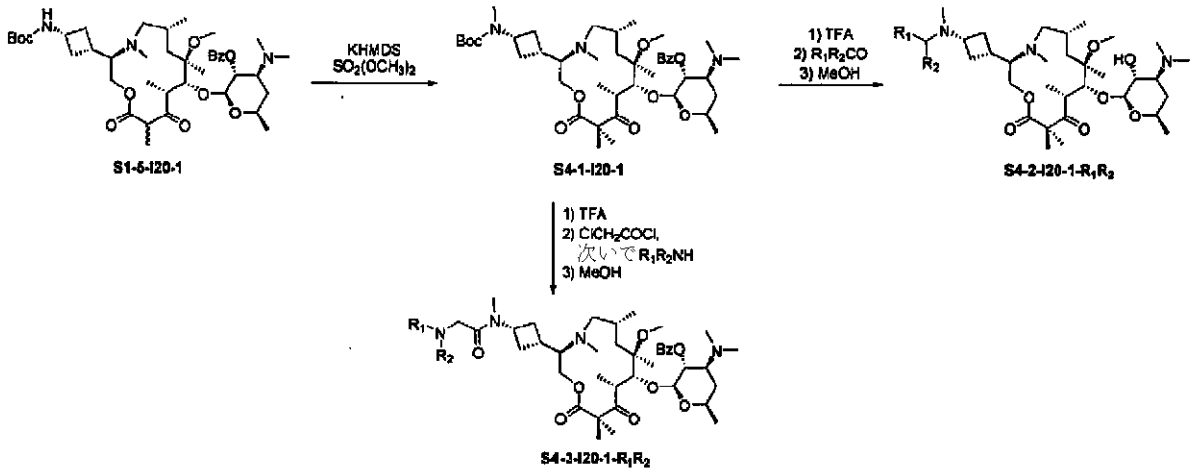
（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－（ジメチルグリシル）アゼチジン－３－イル）－４－イソブチル－８－メトキシ－６，８，１０，１２，１２－ペンタメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－５－Ｉ１８－４－２－１）（化合物２７）

Ｓ１－３－Ｉ１８－４及びジメチルアミンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６８３．３６［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ）δ ８．４８（ｓ，３Ｈ），４．５６－４．４３（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．１６－３．８９（ｍ，５Ｈ），３．８４－３．６１（ｍ，３Ｈ），３．５２－３．３４（ｍ，４Ｈ），３．０６－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．８２－２．７６（ｍ，９Ｈ），２．６５－２．４９（ｍ，６Ｈ），２．４０－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．１７－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．６４（ｍ，３Ｈ），１．６３－１．４８（ｍ，３Ｈ），１．３８－１．２１（ｍ，１５Ｈ），１．１３－１．０１（ｍ，１Ｈ），０．９４（ｄｄ，６Ｈ），０．８４（ｄｄ，３Ｈ）。

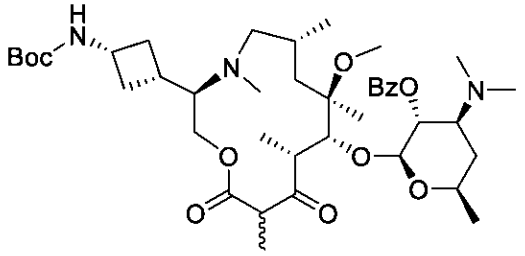
【０４９３】

スキーム４

【化３７１】



【化３７２】



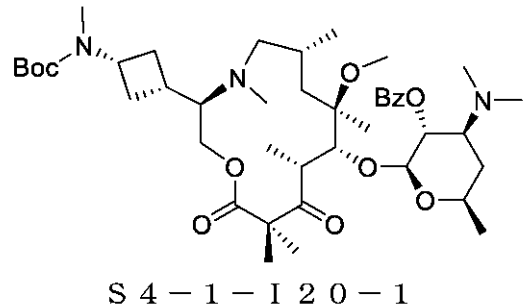
Ｓ１－５－Ｉ２０－１

（（１Ｓ，３Ｓ）－３－（（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２－ペンタメチル－１１，１３－ジオキソ－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－３－イル）シクロブチル）（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ１－５－Ｉ２０－１）

Ｉ２０を代わりに使用し、Ｓ１－５－Ｉ１－１の方法に従って調製して、２４３ｍｇの表題化合物を得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：３８０．７１［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，７６０．１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．１０－７．９６（ｍ，２Ｈ），７．５７（ｔ，１Ｈ），７．４５（ｔ，２Ｈ），５．０５（ｄｄ，１Ｈ），４．５６（ｔ，１Ｈ），４．３８－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．０６（ｄ，１Ｈ），４．０１－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．４７－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．１７（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．７６（ｓ，２Ｈ），２．６８（ｔ，１Ｈ），２．５５－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．２６（ｄ，４Ｈ），２．１８（ｄ，２Ｈ），２．０１（ｑ，２Ｈ），１．９２－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．６７（ｑ，１Ｈ），１．５７（ｓ，１１Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．２７（ｄ，３Ｈ），１．２２－１．１３（ｍ，４Ｈ），１．０７－０．９２（ｍ，３Ｈ），０．８２（ｄ，３Ｈ）。

【０４９４】

【化３７３】



Ｓ４－１－Ｉ２０－１

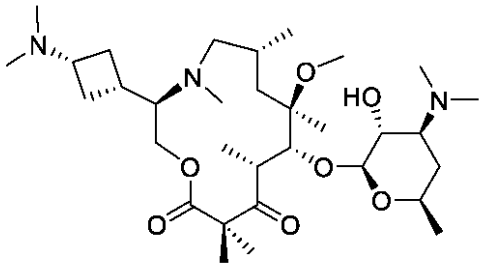
（（１Ｓ，３Ｓ）－３－（（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１１，１３－ジオキソ－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－３－イル）シクロブチル）（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ４－１－Ｉ２０－１）

Ｓ１－５－Ｉ２０－１（２４３ｍｇ、０．３１９ｍｍｏｌ）を１，２－ジメトキシエタン（３．１８ｍＬ）に溶解し、この反応混合物をドライアイス／アセトン浴中で－７８℃に冷却した。カリウムビス（トリメチルシリル）アミド（１．０Ｍ ＴＨＦ溶液；０．８２９ｍＬ、０．８２９ｍｍｏｌ）を添加した。５分後に硫酸ジメチル（０．１２ｍＬ、１．２７ｍｍｏｌ）を添加した。アセトン浴からドライアイスを取り除き、この反応混合物を

５０分かけて－１０℃まで自然にゆっくりと加温した。トリエチルアミン（０．４４３ｍＬ、３．１９ｍｍｏｌ）を添加し、この反応混合物を３０分かけて室温まで自然に加温した。この反応混合物を、ＮＨ４Ｃｌ（飽和水溶液）を添加することによりクエンチし、ＥｔＯＡｃで希釈した。ＥｔＯＡｃ層を水（２回）及び飽和食塩水（１回）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４上で脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣を１２ｇのシリカゲル上（０から１２％のＭｅＯＨ－ジクロロメタン－０．５％のＮＨ４ＯＨの勾配で溶離）で精製して、表題化合物（１７０ｍｇ、６８％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：３９４．７３［Ｍ＋２Ｈ］２＋，７８８．２３［Ｍ＋Ｈ］＋；１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．１０－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．５６（ｔ，１Ｈ），７．４４（ｔ，２Ｈ），５．０４（ｄｄ，１Ｈ），４．６１（ｄ，１Ｈ），４．０１－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．９０－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．４０（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｓ，４Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．４３（ｄ，１Ｈ），２．２５（ｓ，６Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．０３（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．８５（ｄ，１Ｈ），１．８０－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．６１（ｓ，１Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），１．３８（ｄ，４Ｈ），１．３１（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｄ，４Ｈ），１．２２（ｓ，３Ｈ），１．０６（ｄ，３Ｈ），０．９６（ｄｄ，１Ｈ），０．８２（ｄ，３Ｈ）。

【０４９５】

【化３７４】



Ｓ４－２－Ｉ２０－１－１

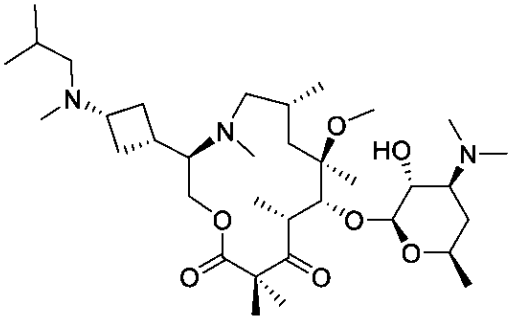
（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）シクロブチル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アキサシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ４－２－Ｉ２０－１－１）（化合物１２８）

Ｓ４－１－Ｉ２０－１（１７０ｍｇ、０．２１５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１ｍＬ）及びトリフルオロ酢酸（０．２５ｍＬ）の溶液を室温で２時間撹拌し、濃縮した。残渣を酢酸エチルに懸濁し、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液で洗浄し（２回）、この洗浄した溶液を硫酸ナトリウム上で脱水し、ろ過し、真空中で濃縮した。得られた第二級アミン（２８ｍｇ、０．０４０７ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解し、Ｎａ（ＯＡｃ）３ＢＨ（１７．２ｍｇ、０．０８１４ｍｍｏｌ）、続いてホルムアルデヒド（３７重量％水溶液、０．０２７４ｍＬ、０．４０７ｍｍｏｌ）を添加した。１５分後に、この反応混合物をＮａＨＣＯ３飽和水溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した（３回）。１つにまとめた抽出液を真空中で濃縮した。残渣をメタノール（１．５ｍＬ）に溶解し、この反応混合物を４５℃の外部温度で１６時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣をＨＰＬＣ（Ａｔｌａｎｔｉｓ　Ｔ３カラム、２から４０％のＭｅＣＮ－水－０．１％　ＨＣＯ２Ｈ）によって精製して、２．２３ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２００．１［Ｍ＋３Ｈ］３＋，２９９．６２［Ｍ＋２Ｈ］２＋，５９８．２５［Ｍ＋Ｈ］＋；１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．５１（ｓ，２．６Ｈ），４．４５（ｄ，１Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ），３．７３（

ｑ，８．２，６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．４８－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．０５（ｓ，５Ｈ），２．７８（ｓ，８Ｈ），２．５６（ｓ，２Ｈ），２．４１（ｓ，８Ｈ），２．１３（ｔ，２Ｈ），２．０５－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．５０（ｓ，４Ｈ），１．４０（ｓ，６Ｈ），１．３４（ｔ，６Ｈ），１．０４（ｓ，３Ｈ）。

【０４９６】

【化３７５】

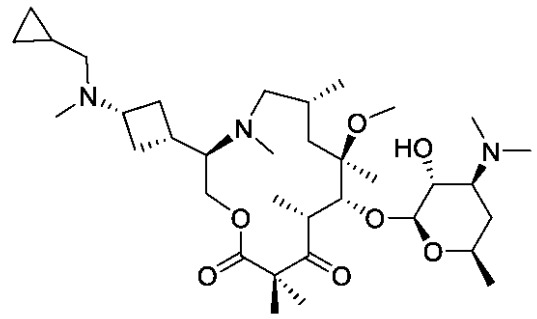


Ｓ４－２－Ｉ２０－１－２

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－（イソブチル（メチル）アミノ）シクロブチル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ４－２－Ｉ２０－１－２）（化合物１８７）イソブチルアルデヒドを代わりに使用し、Ｓ４－２－Ｉ２０－１－１の方法に従って調製して、１５．５ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２１４．１４［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３２０．６３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６４０．３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．５３（ｓ，２Ｈ），４．６７（ｓ，１Ｈ），４．４５（ｄ，１Ｈ），４．３１－４．１０（ｍ，２Ｈ），３．７２（ｄｄｔ，１Ｈ），３．６３（ｓ，１Ｈ），３．４９－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．０４（ｓ，６Ｈ），２．８９－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．７７（ｓ，６Ｈ），２．６３－２．４７（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｓ，７Ｈ），２．１５（ｑ，２Ｈ），２．０６－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．８４－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｓ，３Ｈ），１．３９（ｓ，６Ｈ），１．３３（ｔ，６Ｈ），１．０４（ｄ，３Ｈ），０．９８（ｄ，６Ｈ）。

【０４９７】

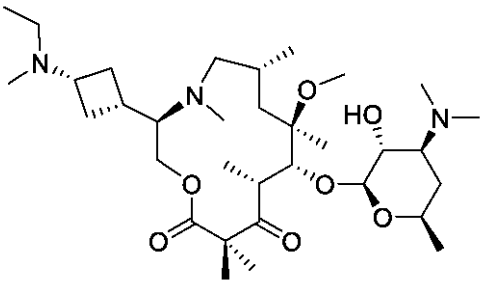
【化３７６】



Ｓ４－２－Ｉ２０－１－３

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－（（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ）シクロブチル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４

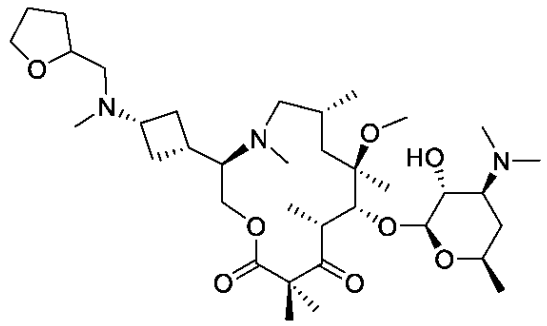
－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ４－２－Ｉ２０－１－３）（化合物１８）
シクロプロパンカルボキシアルデヒドを代わりに使用し、Ｓ４－２－Ｉ２０－１－１の方法に従って調製して、１４．７９ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２１３．４７［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３１９．６３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６３８．３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８．５３（ｓ，２．５Ｈ），４．６６（ｓ，１Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．３３－４．０５（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．４８－３．３４（ｍ，４Ｈ），３．０４（ｓ，５Ｈ），２．７９（ｓ，７Ｈ），２．７５－２．６６（ｍ，３Ｈ），２．６４（ｓ，４Ｈ），２．４５（ｑ，２Ｈ），２．３４（ｔ，１Ｈ），２．１４（ｄ，２Ｈ），２．０６－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｓ，３Ｈ），１．５１－１．４３（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，６Ｈ），１．３４（ｔ，６Ｈ），１．０４（ｄ，４Ｈ），０．７６－０．６２（ｍ，２Ｈ），０．３５（ｄ，２Ｈ）。
【０４９８】
【化３７７】



Ｓ４－２－Ｉ２０－１－４

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－（エチル（メチル）アミノ）シクロブチル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ４－２－Ｉ２０－１－４）（化合物１６５）
アセトアルデヒドを代わりに使用し、Ｓ４－２－Ｉ２０－１－１の方法に従って調製して、１３．６３ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２０４．７９［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３０６．６３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６１２．２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８．５４（ｓ，２Ｈ），４．４５（ｄ，１Ｈ），４．２８－４．０５（ｍ，２Ｈ），３．７２（ｄｄｄ，１Ｈ），３．４４（ｄｄ，２Ｈ），３．３４（ｄ，０．６Ｈ），３．２９－３．１６（ｍ，１．４Ｈ），３．０３（ｓ，５Ｈ），２．７６（ｓ，１０Ｈ），２．５８（ｓ，２Ｈ），２．４８－２．２９（ｍ，５Ｈ），２．１９（ｑ，２Ｈ），２．０６－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．４７（ｍ，４Ｈ），１．３９（ｓ，６Ｈ），１．３３（ｔ，６Ｈ），１．２７（ｄ，１Ｈ），１．２２（ｔ，３Ｈ），１．０３（ｓ，３Ｈ）。
【０４９９】

【化３７８】



Ｓ４－２－Ｉ２０－１－５

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロフラン－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－（メチル（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）アミノ）シクロブチル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ４－２－Ｉ２０－１－５）（化合物３１）

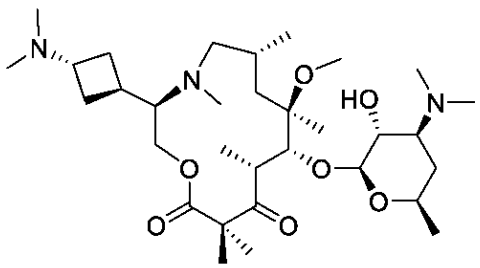
テトラヒドロフラン－２－カルボキシアルデヒドを代わりに使用し、Ｓ４－２－Ｉ２０－１－１の方法に従って調製して、２０．４９ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２２３．４８［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３３４．６４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６６８．２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．５２（ｓ，２Ｈ），４．６８（ｓ，１Ｈ），４．４５（ｄ，１Ｈ），４．２５（ｄ，１Ｈ），４．２０（ｄｄ，１Ｈ），４．１２（ｑｄ，１Ｈ），３．８７（ｐ，１Ｈ），３．８２－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．６４（ｓ，１Ｈ），３．５０－３．３２（ｍ，３Ｈ），３．２４（ｓ，１Ｈ），３．０５（ｓ，４Ｈ），２．９０－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｓ，６Ｈ），２．６８（ｓ，２Ｈ），２．５６（ｄｔ，１Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），２．３９（ｑ，２Ｈ），２．１７（ｄｔ，２Ｈ），２．１０－１．９７（ｍ，２．５Ｈ），１．９７－１．８３（ｍ，２．５Ｈ），１．８２－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．４３（ｍ，７Ｈ），１．４０（ｄ，６Ｈ），１．３４（ｔ，６Ｈ），１．０５（ｄ，３Ｈ）。

【０５００】

以下の実施例を、スキーム１でＩ２０を適宜の中間体（表２、Ｉ）に換え、且つホルムアルデヒドを適宜のアルデヒドまたはケトンに換え、Ｓ４－２－Ｉ２０－１－１の方法に従って調製した。

【０５０１】

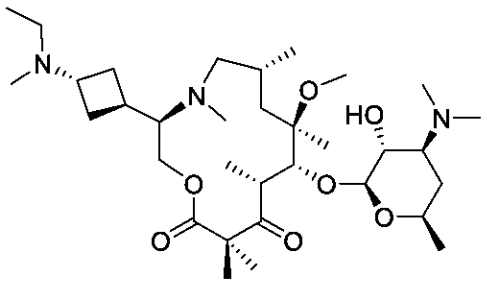
【化３７９】



Ｓ４－２－Ｉ２１－１－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（ジメチルアミノ）シクロブチル）－８－メトキ

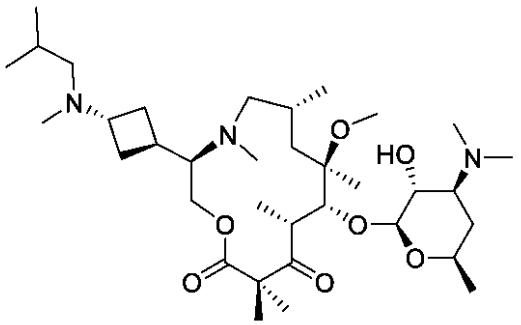
シ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ４－２－Ｉ２１－１－１）（化合物３０）
Ｉ２１及びホルムアルデヒドからＳ４－２－Ｉ２０－１－１の方法に従って調製して、７．４１ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２００．１２［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，２９９．６５［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，５９８．２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｍｅｔｈａｎｏｌ－ｄ４）δ８．５３（ｓ，２．６Ｈ），４．６９（ｓ，１Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．２４（ｄ，２Ｈ），３．８１－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．２１（ｓ，１Ｈ），３．０５（ｓ，４Ｈ），２．９０（ｓ，１Ｈ），２．７９（ｓ，８Ｈ），２．４９（ｓ，８Ｈ），２．３１（ｔｄ，２Ｈ），２．１８（ｓ，１Ｈ），２．０７－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．５７－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．４０（ｓ，６Ｈ），１．３３（ｔ，６Ｈ），１．０４（ｄ，３Ｈ）。
【０５０２】
【化３８０】



Ｓ４－２－Ｉ２１－１－２

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（エチル（メチル）アミノ）シクロブチル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ４－２－Ｉ２１－１－２）（化合物７１）
Ｉ２１及びアセトアルデヒドからＳ４－２－Ｉ２０－１－１の方法に従って調製して、５．３５ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２０４．８０［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３０６．６５［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６１２．３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．５２（ｓ，２．６Ｈ），４．６５（ｓ，１Ｈ），４．４７（ｄ，１Ｈ），４．２３（ｄ，２Ｈ），３．７２（ｄｔｄ，２Ｈ），３．５０－３．３２（ｍ，４Ｈ），３．０３（ｓ，５Ｈ），２．７９（ｓ，１２Ｈ），２．５１（ｓ，４Ｈ），２．４８－２．２６（ｍ，４Ｈ），２．２５－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｄ，１Ｈ），１．７１－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．５５（ｓ，３Ｈ），１．５３－１．４５（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，６Ｈ），１．３５－１．２９（ｍ，６Ｈ），１．２３（ｔ，３Ｈ），１．１１－０．９５（ｍ，３Ｈ）。
【０５０３】

【化３８１】

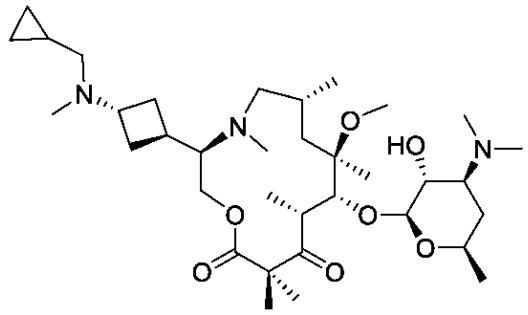


Ｓ４－２－Ｉ２１－１－３

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（イソブチル（メチル）アミノ）シクロブチル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ４－２－Ｉ２１－１－３）（化合物１３１）
Ｉ２１及びイソブチルアルデヒドからＳ４－２－Ｉ２０－１－１の方法に従って調製して、１４．４５ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ： ２１４．１６ ［Ｍ ＋ ３Ｈ］３＋， ３２０．６６ ［Ｍ ＋ ２Ｈ］２＋， ６４０．３４ ［Ｍ＋Ｈ］＋；１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ８．５２ （ｓ， ２．６Ｈ），４．６８ （ｓ， １Ｈ），４．４６ （ｄ， １Ｈ），４．３３ － ４．１８ （ｍ， ２Ｈ），３．８０ － ３．６１ （ｍ， ２Ｈ），３．５１ － ３．３４（ｍ， ３Ｈ），３．０４ （ｓ， ５Ｈ），２．８０ （ｓ， １０Ｈ），２．５８ － ２．３３ （ｓ， ８Ｈ），２．３３ － ２．０８ （ｍ， ２Ｈ），２．０８ － １．８８ （ｍ， ２Ｈ），１．８４ － １．６８ （ｓ， １Ｈ），１．５７ － １．４４ （ｍ， ４Ｈ），１．３９ （ｓ， ６Ｈ），１．３４（ｔ， ６Ｈ），１．０４ （ｄ， ３Ｈ），１．００ （ｄ， ６Ｈ）。

【０５０４】

【化３８２】



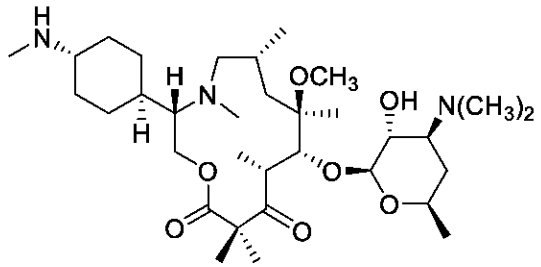
Ｓ４－２－Ｉ２１－１－４

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ）シクロブチル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ４－２－Ｉ２１－１－４）（化合物２４）
Ｉ２Ｉ及びシクロプロパンカルボキシアルデヒドからＳ４－２－Ｉ２０－１－１の方法に従って調製して、１５．６ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ： ２１３．４９ ［Ｍ ＋ ３Ｈ］３＋， ３１９．６４ ［Ｍ ＋ ２Ｈ］２＋， ６３８

．３５［Ｍ＋Ｈ］＋；１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．５２（ｓ，２．６Ｈ），４．６６（ｓ，１Ｈ），４．５１－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．２４（ｄ，２Ｈ），３．８２－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．５７（ｓ，１Ｈ），３．４９－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．０４（ｓ，４Ｈ），２．８９（ｓ，２Ｈ），２．８１（ｄ，６Ｈ），２．７７（ｄ，４Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．６３（ｓ，１Ｈ），２．５６－２．４２（ｍ，２Ｈ），２．４２－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１９（ｓ，１Ｈ），２．０３（ｄｄｄ，１Ｈ），１．８３－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．４０（ｓ，５Ｈ），１．３３（ｄｄ，６Ｈ），１．０４（ｄ，４Ｈ），０．７８－０．６３（ｍ，２Ｈ），０．３６（ｔ，２Ｈ）。

【０５０５】

【化３８３】



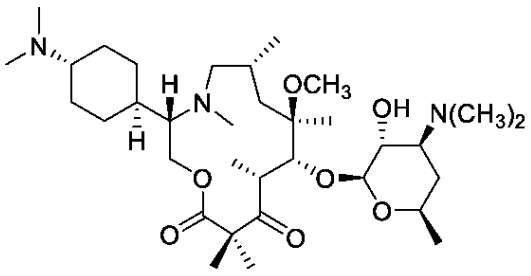
Ｓ４－２－Ｉ２２－１－１

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（（１Ｒ，４Ｓ）－４－（メチルアミノ）シクロヘキシル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ４－２－Ｉ２２－１－１）（化合物２６）

Ｉ２２からＳ４－２－Ｉ２０－１－１の方法に従って調製し、還元的アルキル化ステップを割愛して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６１２．４０［Ｍ＋Ｈ］＋；１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ４．４５（ｄ，１Ｈ），４．３５－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．８３－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．４９－３．３２（ｍ，３Ｈ），３．１１－２．９２（ｍ，５Ｈ），２．７８（ｓ，８Ｈ），２．６７（ｓ，４Ｈ），２．１６（ｄ，４Ｈ），２．０５－１．８８（ｍ，４Ｈ），１．６０－１．１９（ｍ，２４Ｈ），１．１１－０．８６（ｍ，４Ｈ）。

【０５０６】

【化３８４】



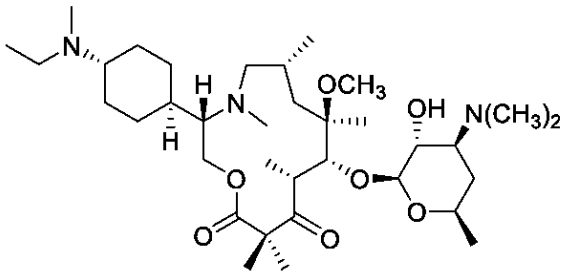
Ｓ４－２－Ｉ２２－１－２

（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（１Ｒ，４Ｓ）－４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）－８－メト

キシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ４－２－Ｉ２２－１－２）（化合物１３７）
Ｉ２２及びホルムアルデヒドからＳ４－２－Ｉ２０－１－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６２６．４３［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ４．４５（ｄ，１Ｈ），４．３６－４．１０（ｍ，２Ｈ），３．８０－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．２２－２．８８（ｍ，７Ｈ），２．７９（ｓ，１４Ｈ），２．２５－１．８８（ｍ，７Ｈ），１．７４－１．４３（ｍ，９Ｈ），１．４３－１．１８（ｍ，１４Ｈ），１．１５－０．８１（ｍ，４Ｈ）。

【０５０７】

【化３８５】



Ｓ４－２－Ｉ２２－１－３

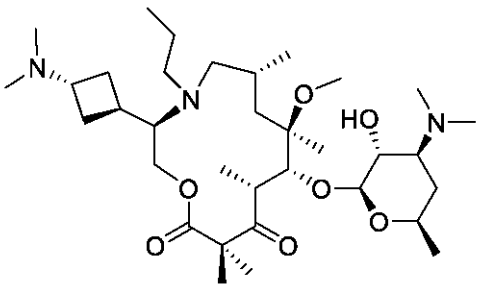
（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（１Ｒ，４Ｓ）－４－（エチル（メチル）アミノ）シクロヘキシル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ４－２－Ｉ２２－１－３）（化合物１５７）
Ｉ２２及びアセトアルデヒドからＳ４－２－Ｉ２０－１－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６４０．４６［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ４．４４（ｄ，１Ｈ），４．２８（ｄ，１Ｈ），４．２２－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｔｄｄ，２Ｈ），３．５１（ｓ，１Ｈ），３．４７－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．２６－３．１２（ｍ，３Ｈ），２．９８（ｓ，５Ｈ），２．８７－２．７１（ｍ，１１Ｈ），２．６６（ｓ，１Ｈ），２．２３－１．８４（ｍ，７Ｈ），１．８１－１．４２（ｍ，９Ｈ），１．４２－１．１９（ｍ，１７Ｈ），１．０３（ｓ，３Ｈ）。

【０５０８】

以下の実施例を、スキーム１でＩ２０を適宜の中間体（表２）に換え、スキーム１でホルムアルデヒドを適宜のアルデヒドに換えてＳ１－３－Ｉ－Ｒ$_{5}$を得て、且つスキーム４でホルムアルデヒドを適宜のアルデヒドまたはケトンに換えて、Ｓ４－２－Ｉ２０－１－１の方法に従って調製した。

【０５０９】

【化３８６】

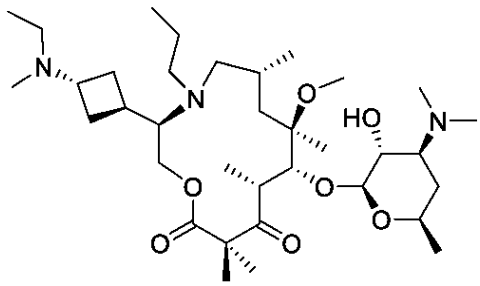


Ｓ４－２－Ｉ２１－３－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（ジメチルアミノ）シクロブチル）－８－メトキシ－６，８，１０，１２，１２－ペンタメチル－４－プロピル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ４－２－Ｉ２１－３－１）
Ｓ１－３－Ｉ２１－３及びホルムアルデヒドからＳ４－２－Ｉ２０－１－１の方法に従って調製して、９．７４ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２０９．５０［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３１３．６７［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６２６．３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．５０（ｓ，２Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．０７（ｓ，２Ｈ），３．９１（ｓ，１Ｈ），３．７６－３．５０（ｍ，３Ｈ），３．５０－３．３４（ｍ，２Ｈ），２．８１（ｓ，１２Ｈ），２．６８（ｓ，８Ｈ），２．４９－２．３５（ｍ，４Ｈ），２．２３（ｓ，２Ｈ），２．０２（ｄｄｄ，１Ｈ），１．８１（ｓ，１Ｈ），１．６３－１．４４（ｍ，６Ｈ），１．４０－１．１９（ｍ，１２Ｈ），０．９４（ｔ，３Ｈ），０．９１－０．７８（ｍ，３Ｈ）。

【０５１０】

【化３８７】



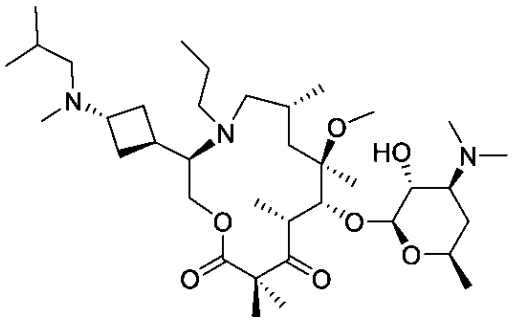
Ｓ４－２－Ｉ２１－３－２

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（エチル（メチル）アミノ）シクロブチル）－８－メトキシ－６，８，１０，１２，１２－ペンタメチル－４－プロピル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ４－２－Ｉ２１－３－２）（化合物９４）
Ｓ１－３－Ｉ２１－３及びアセトアルデヒドからＳ４－２－Ｉ２０－１－１の方法に従って調製して、４．４０ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２１４．１９［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３２０．６７［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６４０．３４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．５１（ｓ，２Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．０４（ｄ，２Ｈ），３．８４（ｓ，１

Ｈ），３．７８－３．６１（ｍ，３Ｈ），３．５２－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．２０（ｓ，１Ｈ），３．０１（ｓ，２Ｈ），２．７９（ｓ，１１Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．３６（ｍ，３Ｈ），２．２６－２．１２（ｓ，２Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．６１（ｓ，３Ｈ），１．５８－１．４５（ｍ，３Ｈ），１．３９－１．２１（ｍ，１５Ｈ），１．１４－０．９８（ｍ，１Ｈ），０．９３（ｔ，３Ｈ），０．８９－０．８１（ｍ，３Ｈ）。

【０５１１】

【化３８８】



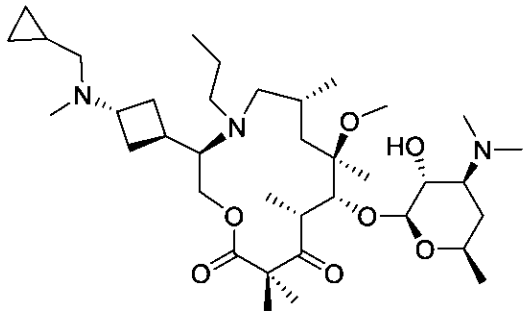
Ｓ４－２－Ｉ２１－３－３

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（イソブチル（メチル）アミノ）シクロブチル）－８－メトキシ－６，８，１０，１２，１２－ペンタメチル－４－プロピル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ４－２－Ｉ２１－３－３）（化合物６０）

Ｓ１－３－Ｉ２１－３及びイソブチルアルデヒドからＳ４－２－Ｉ２０－１－１の方法に従って調製して、４．９８ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２２３．５３［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３３４．６７［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６６８．３８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．５２（ｓ，２Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｓ，１Ｈ），３．７７－３．４９（ｍ，３Ｈ），３．４５（ｄｄ，１Ｈ），３．４１－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．１８（ｓ，１Ｈ），２．７９（ｓ，１１Ｈ），２．６９－２．４６（ｍ，６Ｈ），２．３９（ｔ，４Ｈ），２．１６（ｓ，２Ｈ），２．１０－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．６１（ｓ，３Ｈ），１．５８－１．４０（ｍ，３Ｈ），１．３９－１．２２（ｍ，１１Ｈ），１．０３（ｄ，６Ｈ），０．９８－０．８９（ｍ，３Ｈ），０．８６（ｓ，２Ｈ）。

【０５１２】

【化３８９】



Ｓ４－２－Ｉ２１－３－４

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ）シクロブチル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－６，８，１０，１２，１２－ペンタメチル－４－プロピル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ４－２－Ｉ２１－３－４）（化合物９５）

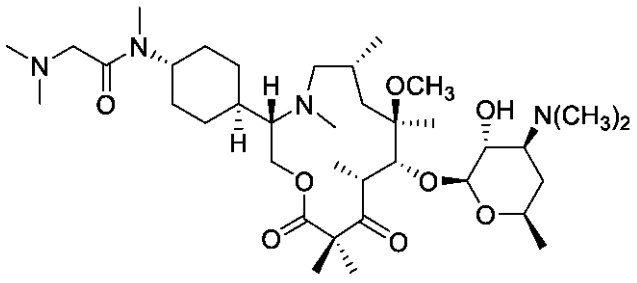
Ｓ１－３－Ｉ２１－３及びシクロプロパンカルボキシアルデヒドからＳ４－２－Ｉ２０－１－１の方法に従って調製して、７．９ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２２２．８３［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３３３．６７［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６６６．３６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．５０（ｓ，２Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．０５（ｄ，２Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），３．７６－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．５３－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．８８（ｄ，３Ｈ），２．８１（ｓ，７Ｈ），２．７９（ｓ，６Ｈ），２．５９（ｓ，１Ｈ），２．４５（ｔ，３Ｈ），２．３７－２．１３（ｍ，３Ｈ），２．０２（ｄｔ，１Ｈ），１．７２（ｓ，１Ｈ），１．６６（ｓ，１Ｈ），１．５８（ｓ，３Ｈ），１．５７－１．４４（ｍ，３Ｈ），１．３６－１．２４（ｍ，１２Ｈ），１．１５－１．１０（ｍ，２Ｈ），０．９３（ｔ，３Ｈ），０．８６（ｄ，３Ｈ），０．８０－０．６７（ｍ，２Ｈ），０．４１（ｔ，２Ｈ）。

【０５１３】

以下の実施例を、スキーム１でＩ２０をＩ２２に換え、Ｓ４－２－Ｉ２０－１の方法に従って調製して、Ｓ４－２－Ｉ２２－１を得た。Ｓ４－２－Ｉ２２－１を、ジメチルアミンを適宜のアミンに換え、Ｓ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従ってさらに処理を施した。

【０５１４】

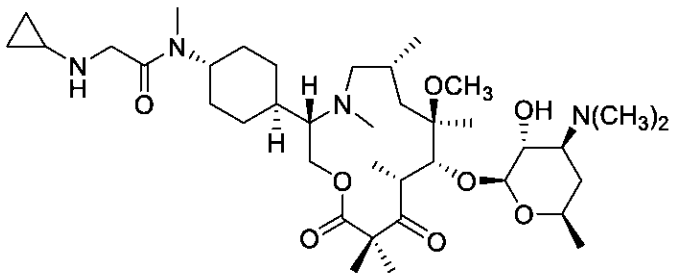
【化３９０】



Ｓ４－３－Ｉ２２－１－１

２－（ジメチルアミノ）－Ｎ－（（１Ｓ，４Ｒ）－４－（（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキ

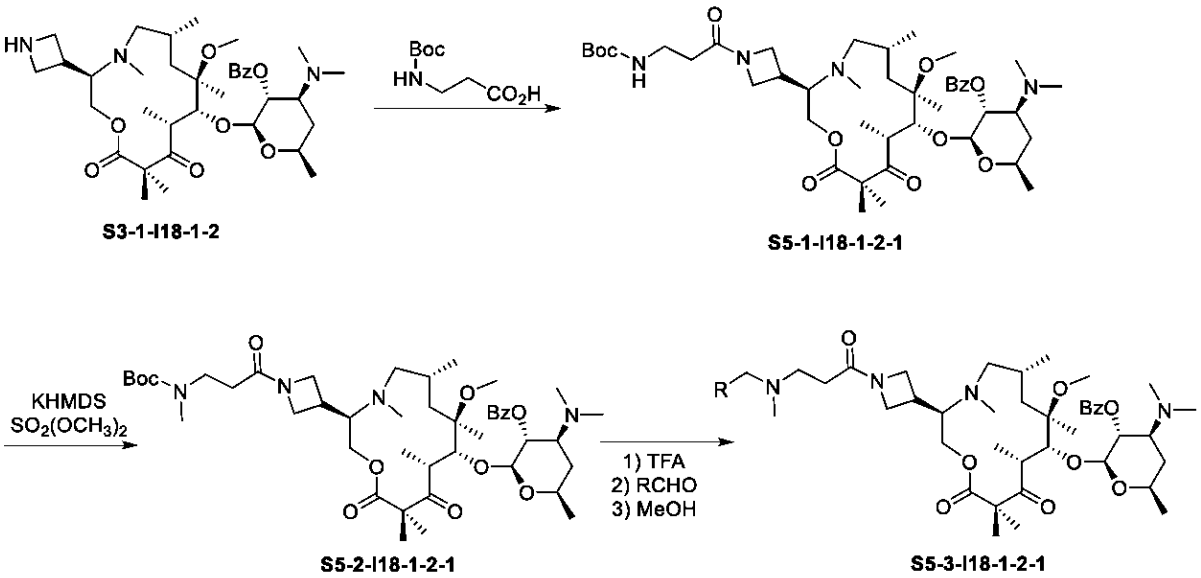
シ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１１，１３－ジオキソ－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－３－イル）シクロヘキシル）－Ｎ－メチルアセトアミド（Ｓ４－３－Ｉ２２－１－１）（化合物８２）
Ｓ４－１－Ｉ２２－１及びジメチルアミンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６９７．４５［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ４．４５（ｄ，１Ｈ），４．２５（ｄ，２Ｈ），３．９５（ｄ，２Ｈ），３．７３（ｄｔ，１Ｈ），３．４０（ｄｄｔ，３Ｈ），３．１３－２．９４（ｍ，５Ｈ），２．８８（ｄ，４Ｈ），２．７７（ｑ，１３Ｈ），２．４４－２．１２（ｍ，３Ｈ），２．０７－１．７０（ｍ，８Ｈ），１．５８－１．４５（ｍ，６Ｈ），１．４４－１．２１（ｍ，１６Ｈ），１．１２－０．８９（ｍ，４Ｈ）。
【０５１５】
【化３９１】



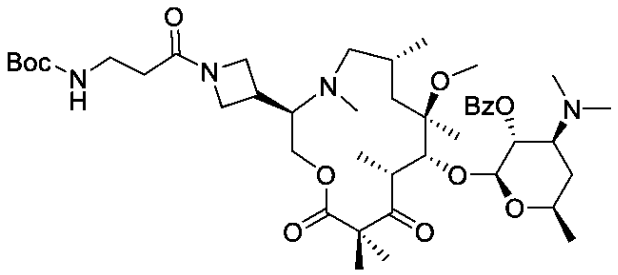
Ｓ４－３－Ｉ２２－１－２

２－（シクロプロピルアミノ）－Ｎ－（（１Ｓ，４Ｒ）－４－（（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１１，１３－ジオキソ－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－３－イル）シクロヘキシル）－Ｎ－メチルアセトアミド（Ｓ４－３－Ｉ２２－１－２）（化合物１８０）
Ｓ４－１－Ｉ２２－１及びシクロプロピルアミンからＳ３－５－Ｉ５－１－２－１の方法に従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：７０９．４６［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ４．４６（ｄ，１Ｈ），４．２６（ｄｄ，３Ｈ），３．９５（ｓ，１Ｈ），３．８８－３．５３（ｍ，３Ｈ），３．５２－３．３２（ｍ，４Ｈ），２．９８（ｄ，７Ｈ），２．８８（ｄ，３Ｈ），２．８０（ｓ，７Ｈ），２．６８（ｄ，１Ｈ），２．４７（ｄｑ，１Ｈ），２．２６（ｄ，２Ｈ），２．０８－１．６２（ｍ，９Ｈ），１．６０－１．４５（ｍ，６Ｈ），１．４５－１．２０（ｍ，１４Ｈ），１．１５－０．９６（ｍ，３Ｈ），０．７４－０．５８（ｍ，３Ｈ）。
【０５１６】
スキーム５

【化３９２】



【化３９３】



Ｓ５－１－Ｉ１８－１－２－１

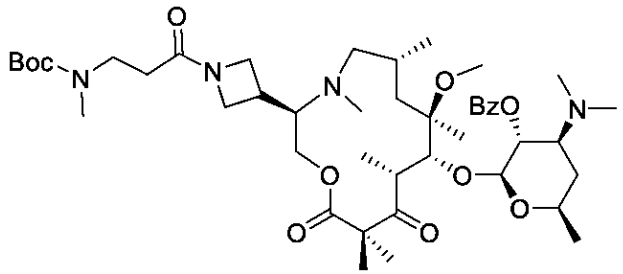
安息香酸（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－２－（（（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノイル）アゼチジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１１，１３－ジオキソ－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－９－イル）オキシ）－４－（ジメチルアミノ）－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル（Ｓ５－１－Ｉ１８－１－２－１）

Ｓ３－１－Ｉ１８－１－２（２３０ｍｇ、０．３４８ｍｍｏｌ）及び３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン酸（６５．８ｍｇ、０．３４８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３．４８ｍＬ）溶液に、Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１２１ｍＬ、０．６９６ｍｍｏｌ）、続いてＨＡＴＵ（１３２ｍｇ、０．３４８ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を室温で１時間撹拌し、溶媒及び過剰な反応剤を真空中で除去した。残渣を１２ｇのシリカゲル上（０から１０％のＭｅＯＨ－ジクロロメタンの勾配で溶離）で精製して、表題化合物を白色固体として得た（２５２ｍｇ、８７％）。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４１６．４７［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，８３１．４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．０９－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｑ，２Ｈ），５．２７－５．０８（ｍ，１Ｈ），５．０２（ｔ，１Ｈ），４．５９（ｄ，１Ｈ），４．３４－４．１６（ｍ，１Ｈ），４．１６－３．７５（ｍ，５Ｈ），３．７１（ｑ，１Ｈ），３．６３－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．２８（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｓ，１Ｈ），２．８８－２．

７２（ｍ，４Ｈ），２．５０－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２０（ｍ，８Ｈ），２．２１－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．８１（ｄｄ，２Ｈ），１．５６（ｓ，３Ｈ），１．５２－１．３５（ｍ，１５Ｈ），１．３５－１．１５（ｍ，８Ｈ），１．１５－０．９４（ｍ，４Ｈ），０．８４（ｄｄ，３Ｈ）。

【０５１７】

【化３９４】



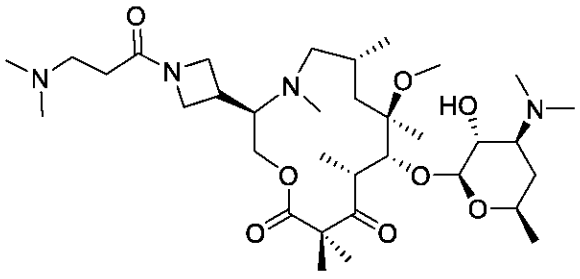
Ｓ５－２－Ｉ１８－１－２－１

（３－（３－（（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１１，１３－ジオキソ－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン３－イル）アゼチジン－１－イル）－３－オキソプロピル）（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ５－２－Ｉ１８－１－２－１）

Ｓ５－１－Ｉ１８－１－２－１（２５２ｍｇ、０．３０３ｍｍｏｌ）を１，２－ジメトキシエタン（３．０３ｍＬ）に溶解し、この反応混合物をドライアイス／アセトン浴中で－７８℃に冷却した。カリウムビス（トリメチルシリル）アミド（１．０ＭのＴＨＦ溶液；０．３９３ｍＬ、０．３９３ｍｍｏｌ）を添加した。５分後に硫酸ジメチル（０．０５７ｍＬ、０．６０６ｍｍｏｌ）を添加した。アセトン浴からドライアイスを取り除き、この反応混合物を５０分かけて－１０℃まで自然にゆっくりと加温した。この反応混合物を、ＮＨ４Ｃｌ（飽和水溶液）を添加することによりクエンチし、ＥｔＯＡｃで希釈した。ＥｔＯＡｃ層を水（２回）及び飽和食塩水（１回）で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣を１２ｇのシリカゲル上（０から１２％のＭｅＯＨ－ジクロロメタン－０．５％のＮＨ４ＯＨの勾配で溶離）で精製して、表題化合物（１３３ｍｇ、５２％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４２３．４６［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，８４５．４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５１８】

【化３９５】

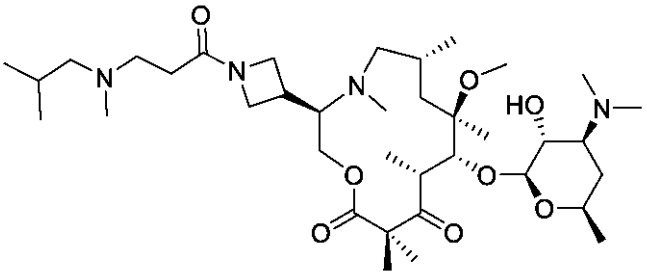


Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－１－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－（３－（ジメチルアミノ）プロパノイル）アゼチジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザ

シクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－１－１）（化合物５０）
Ｓ５－２－Ｉ１８－１－２－１（１３３ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．６ｍＬ）及びトリフルオロ酢酸（０．３ｍＬ）の溶液を室温で２時間撹拌し、濃縮した。残渣を酢酸エチルに懸濁し、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液で洗浄し（２回）、この洗浄した溶液を硫酸ナトリウム上で脱水し、ろ過し、真空中で濃縮した。得られた第二級アミン（３０ｍｇ、０．０３９５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解し、Ｎａ（ＯＡｃ）３ＢＨ（１６．７ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）、続いてホルムアルデヒド（３７重量％水溶液、０．０２６５ｍＬ、０．３９４ｍｍｏｌ）を添加した。１５分後にこの反応混合物をＮａＨＣＯ３飽和水溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した（３回）。１つにまとめた抽出液を真空中で濃縮した。残渣をメタノール（１．５ｍＬ）に溶解し、この反応混合物を４５℃の外部温度で１６時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣をＨＰＬＣ（Ａｔｌａｎｔｉｓ　Ｔ３カラム、２から４０％のＭｅＣＮ－水－０．１％　ＨＣＯ２Ｈ）によって精製して、表題化合物をギ酸塩として得た（１．６７ｍｇ、０．００２６ｍｍｏｌ、６．４７％）。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２１９．３０［Ｍ＋３Ｈ］３＋，３２８．４０［Ｍ＋２Ｈ］２＋，６５５．３６［Ｍ＋Ｈ］＋；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．５０（ｓ，２Ｈ），４．４９（ｄ，１Ｈ），４．４４－４．２６（ｍ，１．５Ｈ），４．２６－４．０２（ｍ，４．５Ｈ），３．９７（ｓ，０．５Ｈ），３．８３（ｓ，０．５Ｈ），３．７２（ｔ，１Ｈ），３．５３（ｓ，１Ｈ），３．４５（ｄｄ，２Ｈ），３．３９－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．０５（ｍ，３Ｈ），２．９７（ｓ，３Ｈ），２．７８（ｓ，６Ｈ），２．６８（ｓ，７Ｈ），２．５４（ｑ，３Ｈ），２．５０－２．３８（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．８８（ｓ，２Ｈ），１．５７－１．４５（ｍ，５Ｈ），１．３７（ｄ，３Ｈ），１．３１（ｔ，９Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ）。

【０５１９】
【化３９６】



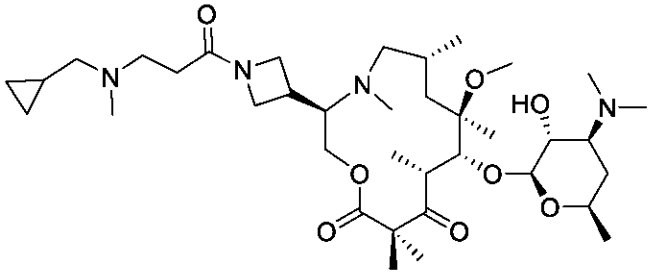
Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－１－２

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－（３－（イソブチル（メチル）アミノ）プロパノイル）アゼチジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－１－２）（化合物１２５）
イソブチルアルデヒドを代わりに使用し、Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－１－１の方法に従って調製して、１２．２８ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２３３．３２［Ｍ＋３Ｈ］３＋，３４９．４４［Ｍ＋２Ｈ］２＋，６９７．４５［Ｍ＋Ｈ］＋；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．５３（ｓ，２Ｈ），４．４９（ｄ，１Ｈ），４．４０（ｔ，１Ｈ），４．３５－４．２３（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．０５（ｍ，４Ｈ），４．０１（ｔ，０．５Ｈ），３．８６（ｔ，０．５Ｈ），３．７２（ｄｄｄ，１Ｈ），３．６５－３．

４２（ｍ，３Ｈ），３．３８（ｄｄ，１Ｈ），３．２１（ｄｔ，２Ｈ），３．１１（ｓ，１Ｈ），２．９９（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｄ，９Ｈ），２．７０（ｄ，３Ｈ），２．６０（ｑ，５Ｈ），２．１３－１．９４（ｍ，３Ｈ），１．７５（ｓ，１Ｈ），１．５７－１．４６（ｍ，５Ｈ），１．３８（ｄ，３Ｈ），１．３６－１．２５（ｍ，１０Ｈ），１．０２（ｄ，６Ｈ），０．９６（ｄ，３Ｈ）。

【０５２０】

【化３９７】



Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－１－３

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－（３－（（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ）プロパノイル）アゼチジン－３－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－１－３）（化合物１４４）

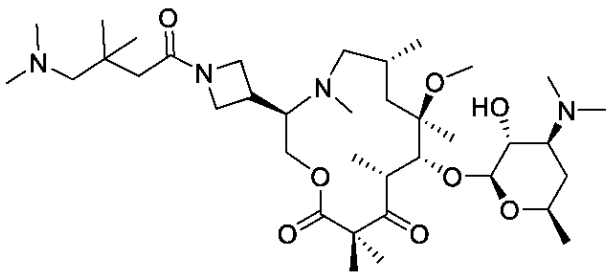
シクロプロパンカルボキシアルデヒドを代わりに使用し、Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－１－１の方法に従って調製して、１２．２９ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２３２．６５［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３４８．４１［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６９５．３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８．５２（ｓ，２．５Ｈ），４．４８（ｄ，），４．４１（ｔ，０．７Ｈ），４．３０（ｑ，１．３Ｈ），４．２４－４．０６（ｍ，３．５Ｈ），４．０１（ｔ，０．５Ｈ），３．８９（ｔ，０．５Ｈ），３．７２（ｄｄｔ，２Ｈ），３．５４－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．３８（ｄｔ，３Ｈ），３．１４（ｓ，１Ｈ），２．９９（ｄ，５Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｓ，７Ｈ），２．６９－２．４７（ｍ，５Ｈ），２．１０－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．７３（ｓ，１Ｈ），１．５７－１．４６（ｍ，５Ｈ），１．３８（ｄ，Ｈｚ，３Ｈ），１．３７－１．２７（ｍ，９Ｈ），１．１４（ｄｄｔ，１Ｈ），０．９８（ｄ，３Ｈ），０．８３－０．６５（ｍ，２Ｈ），０．４９－０．３４（ｍ，２Ｈ）。

【０５２１】

以下の実施例を、３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン酸を適宜のカルボン酸に換え、且つホルムアルデヒドを適宜のアルデヒドまたはケトンに換え、Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－１－１の方法に従って調製した。

【０５２２】

【化３９８】



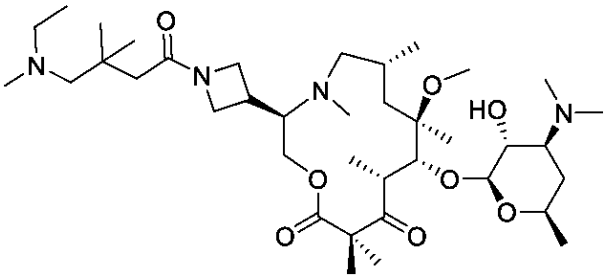
Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－２－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－（４－（ジメチルアミノ）－３，３－ジメチルブタノイル）アゼチジン－３－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－２－１）（化合物１８３）

４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，３－ジメチルブタン酸及びホルムアルデヒドを代わりに使用し、Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－１－１の方法に従って調製して、１１．０５ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２３３．３５［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３４９．４４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６９７．４２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．５５（ｓ，２Ｈ），４．４９（ｄ，１Ｈ），４．３６（ｄｔ，１Ｈ），４．２１（ｓ，１Ｈ），４．１１（ｐ，４Ｈ），３．９８（ｔ，０．５Ｈ），３．８５（ｔ，１Ｈ），３．７６－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．５５（ｓ，１Ｈ），３．５０－３．３７（ｍ，１．５Ｈ），３．３５（ｄ，０．５Ｈ），３．０５（ｓ，３Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｓ，６Ｈ），２．７７（ｓ，６Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．３９（ｄ，２Ｈ），２．０４－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｓ，２Ｈ），１．５８－１．４３（ｍ，４Ｈ），１．３７（ｄ，３Ｈ），１．３４－１．２２（ｍ，１０Ｈ），１．１４（ｄ，６Ｈ），１．００－０．８１（ｍ，３Ｈ）。

【０５２３】

【化３９９】



Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－２－２

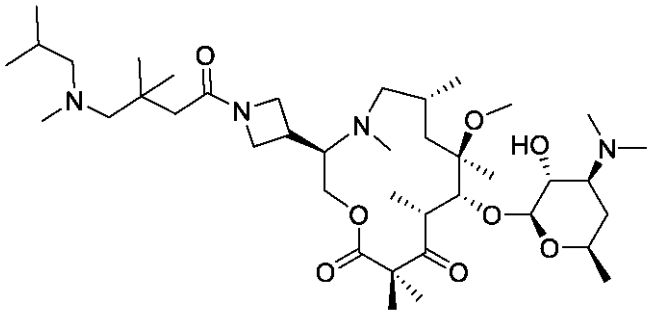
（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－（４－（エチル（メチル）アミノ）－３，３－ジメチルブタノイル）アゼチジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－２－２）（化合物１２２）

４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，３－ジメチルブタン酸及びアセ

トアルデヒドを代わりに使用し、Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－１－１の方法に従って調製して、１１．０５ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２３８．０３［Ｍ＋３Ｈ］３＋，３５６．４４［Ｍ＋２Ｈ］２＋，７１１．４６［Ｍ＋Ｈ］＋；１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．５２（ｓ，２Ｈ），４．５０（ｄ，１Ｈ），４．４４－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．０３（ｍ，５Ｈ），３．９９（ｓ，０．５Ｈ），３．８５（ｓ，０．５Ｈ），３．７８－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．５５（ｓ，１Ｈ），３．４８－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．１８（ｑ，２Ｈ），３．０６（ｓ，３Ｈ），２．９６（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），２．７８（ｓ，６Ｈ），２．４４（ｄ，５Ｈ），２．０５－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｓ，２Ｈ），１．５４（ｓ，３Ｈ），１．５３－１．４５（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｄ，３Ｈ），１．３５－１．２４（ｍ，１２Ｈ），１．１６（ｄ，６Ｈ），０．９２（ｄ，３Ｈ）。

【０５２４】

【化４００】



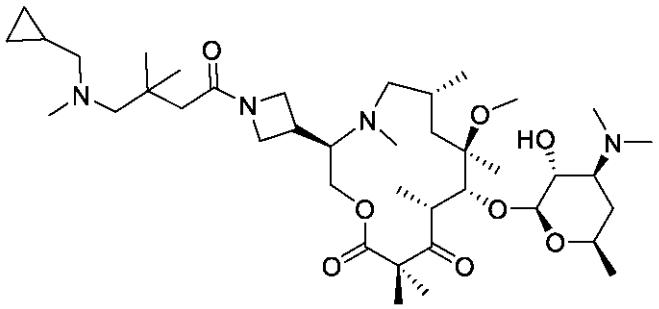
Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－２－３

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－（４－（イソブチル（メチル）アミノ）－３，３－ジメチルブタノイル）アゼチジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－２－３）（化合物１６７）

４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，３－ジメチルブタン酸及びイソブチルアルデヒドを代わりに使用し、Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－１－１の方法に従って調製して、１２．６４ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２４７．３９［Ｍ＋３Ｈ］３＋，３７０．５０［Ｍ＋２Ｈ］２＋，７３９．４８［Ｍ＋Ｈ］＋；１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．５３（ｓ，２Ｈ），４．４９（ｄ，１Ｈ），４．４６－４．２４（ｍ，２Ｈ），４．２５－４．０７（ｍ，３．５Ｈ），４．０３（ｓ，０．５Ｈ），３．８９（ｓ，０．５Ｈ），３．７２（ｄｔｔ，１Ｈ），３．６６－３．４２（ｍ，２．５Ｈ），３．３７（ｄｄｄ，１Ｈ），３．０４（ｓ，３Ｈ），２．９８（ｓ，３Ｈ），２．９０（ｄ，２Ｈ），２．８１（ｓ，１０Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｄ，２Ｈ），２．１７－１．８７（ｍ，３Ｈ），１．７５（ｓ，１Ｈ），１．５４（ｓ，３Ｈ），１．５１－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｄ，３Ｈ），１．３５－１．２４（ｍ，９Ｈ），１．１５（ｓ，６Ｈ），１．０５（ｄ，６Ｈ），０．９６（ｄ，３Ｈ）。

【０５２５】

【化４０１】



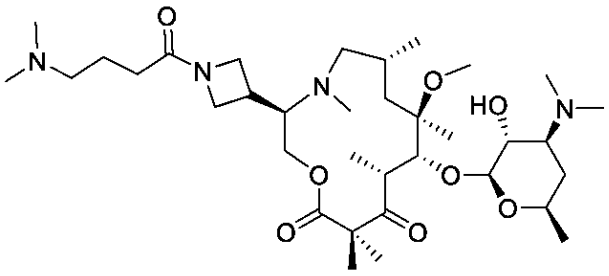
Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－２－４

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－（４－（（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ）－３，３－ジメチルブタノイル）アゼチジン－３－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－２－４）（化合物２５）

４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，３－ジメチルブタン酸及びシクロプロパンカルボキシアルデヒドを代わりに使用し、Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－１－１の方法に従って調製して、１３．３８ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２４６．７１［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３６９．４７［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，７３７．４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．５２（ｓ，２Ｈ），４．４９（ｄ，１Ｈ），４．４５－４．２６（ｍ，２Ｈ），４．２５－４．１０（ｍ，３．５Ｈ），４．０５（ｔ，０．５Ｈ），３．９２（ｔ，１Ｈ），３．７２（ｄｄｔ，１Ｈ），３．６３（ｓ，０．５Ｈ），３．５４－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．３８（ｄｄｄ，１Ｈ），３．１４（ｓ，３Ｈ），３．０６（ｄ，２Ｈ），２．９９（ｓ，３Ｈ），２．９６（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｓ，７Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），２．４７（ｄ，２Ｈ），２．０３（ｄｄｄ，２Ｈ），１．７７（ｓ，１Ｈ），１．６０－１．４４（ｍ，５Ｈ），１．３８（ｄ，３Ｈ），１．３７－１．２７（ｍ，９Ｈ），１．１７（ｄ，７Ｈ），０．９７（ｄ，３Ｈ），０．８１－０．６７（ｍ，２Ｈ），０．５１－０．４０（ｍ，２Ｈ）。

【０５２６】

【化４０２】

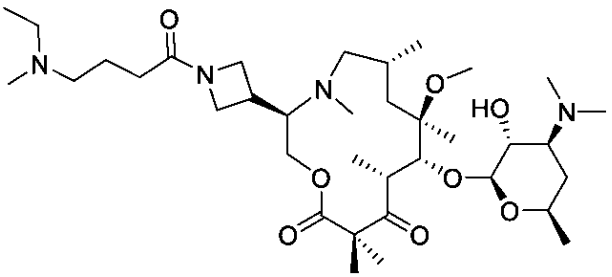


（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－（４－（ジメチルアミノ）ブタノイル）アゼチジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－３－１）（化合物１３９）

４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン酸及びホルムアルデヒドを代わりに使用し、Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－１－１の方法に従って調製して、３．６１ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２２３．９４［Ｍ＋３Ｈ］３＋，３３５．３５［Ｍ＋２Ｈ］２＋，６６９．４２［Ｍ＋Ｈ］＋；１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．５２（ｓ，２．４Ｈ），４．４９（ｄ，１Ｈ），４．４１－４．２３（ｍ，１．５Ｈ），４．２３－４．０１（ｍ，４．５Ｈ），３．９６（ｓ，０．５Ｈ），３．８２（ｓ，０．５Ｈ），３．７７－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．５３（ｓ，１Ｈ），３．４５（ｄｄ，２Ｈ），３．４０－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．１５－２．９１（ｍ，７Ｈ），２．７８（ｓ，１２Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｑ，２Ｈ），２．０３－１．８９（ｍ，５Ｈ），１．５３（ｓ，３Ｈ），１．４９（ｑ，１Ｈ），１．３７（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｄｄ，９Ｈ），０．９４（ｄ，３Ｈ）。

【０５２７】

【化４０３】



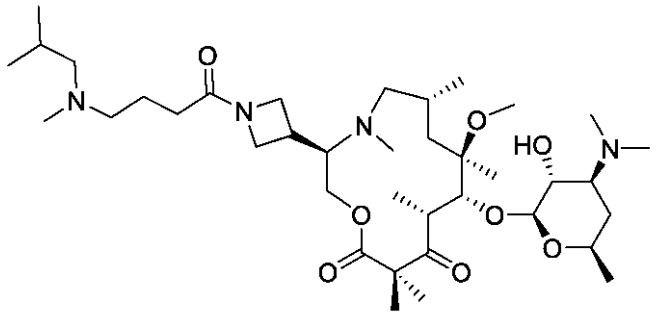
Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－３－２

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－（４－（エチル（メチル）アミノ）ブタノイル）アゼチジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－３－２）（化合物１３５）

４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン酸及びアセトアルデヒドを代わりに使用し、Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－１－１の方法に従って調製して、９．５６５ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２２８．６４［Ｍ＋３Ｈ］３＋，３４２．３８［Ｍ＋２Ｈ］２＋，６８３．３７［Ｍ＋Ｈ］＋；１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．５５（ｓ，２Ｈ），４．４９（ｄ，１Ｈ），４．３１（ｄｔ，２Ｈ），４．２２－４．０１（ｍ，４Ｈ），４．００－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．７１（ｄｄｔ，１Ｈ），３．５３（ｓ，１Ｈ），３．４５（ｄｄ，１Ｈ），３．３９－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．００（ｍ，５Ｈ），２．９６（ｓ，３Ｈ），２．７８（ｄ，１０Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｄｔ，２Ｈ），２．０７－１．７４（ｍ，５Ｈ），１．５４（ｓ，３Ｈ），１．４８（ｑ，８．６Ｈｚ，１Ｈ），１．３９－１．３５（ｍ，３Ｈ），１．３１（ｄｄ，１２Ｈ），０．９３（ｄ，３Ｈ）。

【０５２８】

【化４０４】



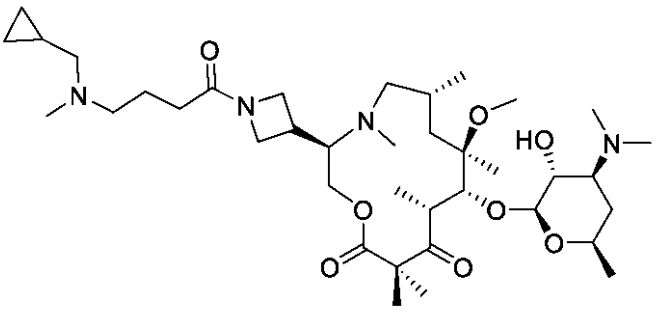
Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－３－３

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－（４－（イソブチル（メチル）アミノ）ブタノイル）アゼチジン－３－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－３－３）（化合物１７８）

４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン酸及びイソブチルアルデヒドを代わりに使用し、Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－１－１の方法に従って調製して、１２．２２ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２３７．９８［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３５６．４１［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，７１１．３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．５３（ｓ，２．５Ｈ），４．４８（ｄ，１Ｈ），４．４４－４．０５（ｍ，５Ｈ），４．０４－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｄｄｔ，１Ｈ），３．６３（ｓ，０．５Ｈ），３．５３－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．３７（ｄｄｄ，１Ｈ），３．１０（ｔ，３Ｈ），２．９９（ｓ，３Ｈ），２．９１（ｄ，２Ｈ），２．８０（ｄ，１０Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），２．３５（ｑ，２Ｈ），２．１１（ｄｑ，１Ｈ），２．０７－１．９１（ｍ，４Ｈ），１．７３（ｄ，１Ｈ），１．５４（ｓ，５Ｈ），１．３８（ｄ，３Ｈ），１．３６－１．２５（ｍ，９Ｈ），１．０４（ｄ，６Ｈ），０．９７（ｄ，３Ｈ）。

【０５２９】

【化４０５】



Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－３－４

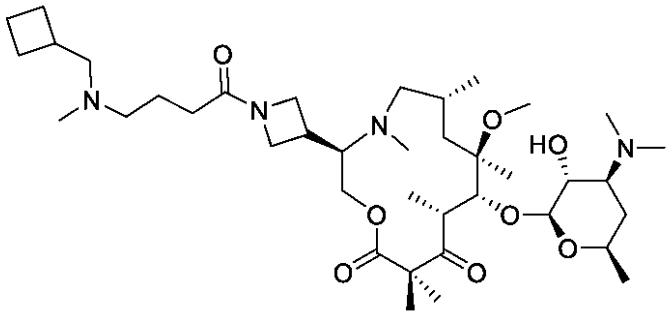
（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－（４－（（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ）ブタノイル）アゼチジン－３－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－３－４）（化合物６１）

４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン酸及びシクロプロパンカルボキ

シアルデヒドを代わりに使用し、Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－１－１の方法に従って調製して、１３．３５ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２３７．３２［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３５５．４０［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，７０９．４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．５３（ｓ，２．５Ｈ），４．４９（ｄｄ，１Ｈ），４．３８（ｔ，０．５Ｈ），４．３１－４．０４（ｍ，５Ｈ），４．０４－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｄｄｔ，１Ｈ），３．５７（ｓ，１Ｈ），３．４７（ｄｔ，２Ｈ），３．４２－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．０４（ｍ，３Ｈ），３．０２（ｄ，２Ｈ），２．９９（ｓ，３Ｈ），２．８９（ｄ，３Ｈ），２．８０（ｄ，７Ｈ），２．７１－２．４６（ｍ，３Ｈ），２．３７－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．１０－１．９１（ｍ，４Ｈ），１．７４（ｓ，１Ｈ），１．５７－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ），１．３６－１．２７（ｍ，９Ｈ），１．１９－１．０８（ｍ，１Ｈ），０．９７（ｄ，３Ｈ），０．８２－０．６９（ｍ，２Ｈ），０．４８－０．３８（ｍ，２Ｈ）。

【０５３０】

【化４０６】



Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－３－５

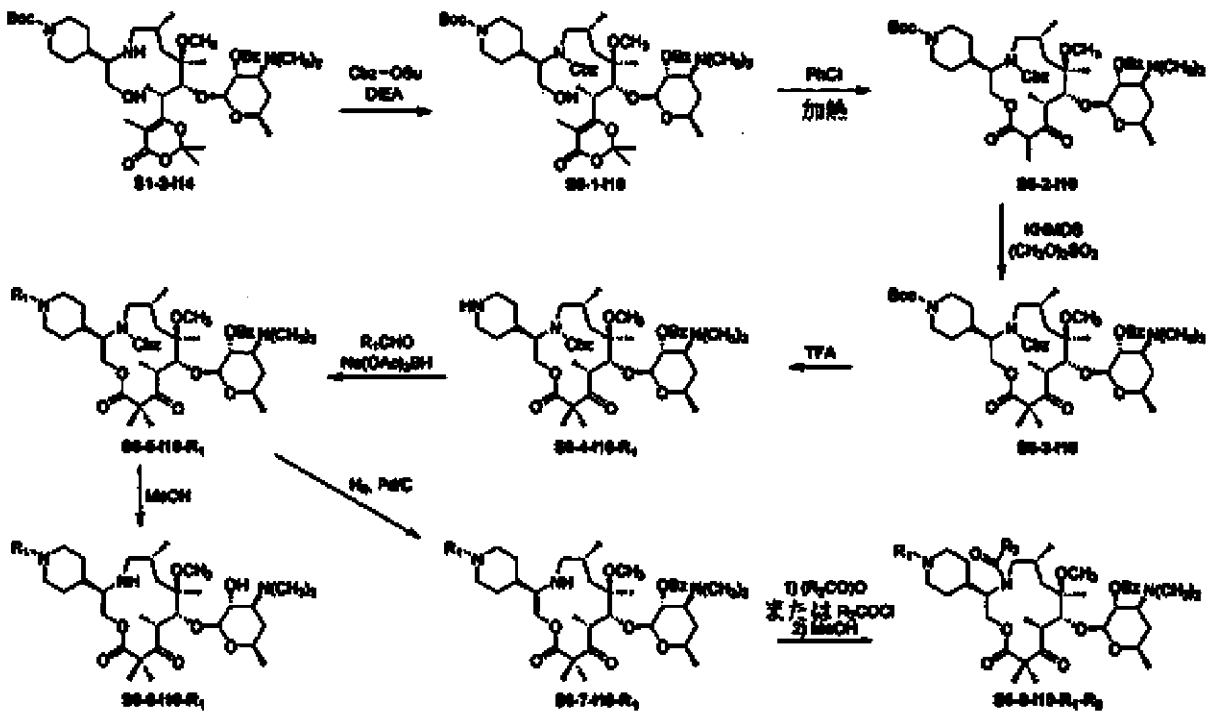
（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－（４－（（シクロブチルメチル）（メチル）アミノ）ブタノイル）アゼチジン－３－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－３－５）（化合物１５６）

４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン酸及びシクロブタンカルボキシアルデヒドを代わりに使用し、Ｓ５－３－Ｉ１８－１－２－１－１の方法に従って調製して、１０．１２ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２４１．９７［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３６２．４５［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，７２３．４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．５４（ｓ，２Ｈ），４．４９（ｄ，１Ｈ），４．３８－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｄｄ，４Ｈ），３．９７（ｓ，０．５Ｈ），３．８６－３．７７（ｍ，０．５Ｈ），３．７１（ｄｄｔ，１Ｈ），３．５２（ｓ，１Ｈ），３．４５（ｄｄ，２Ｈ），３．４１－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．１１（ｄ，２．５Ｈ），３．０４（ｔ，３．５Ｈ），２．９７（ｓ，３Ｈ），２．７８（ｄ，７Ｈ），２．７５（ｄ，４Ｈ），２．５５（ｄ，３Ｈ），２．３１（ｔｄ，２Ｈ），２．２２－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．８０（ｍ，９Ｈ），１．５５－１．４５（ｍ，４Ｈ），１．３９－１．３５（ｍ，３Ｈ），１．３１（ｄｄ，９Ｈ），０．９４（ｄ，３Ｈ）。

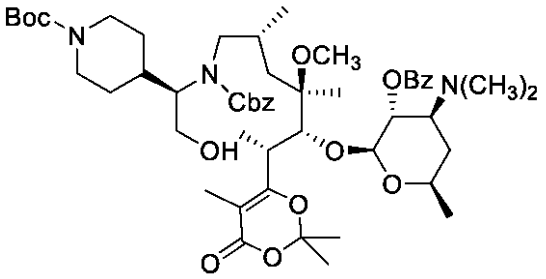
【０５３１】

スキーム６

【化４０７】



【化４０８】



Ｓ６－１－Ｉ１０

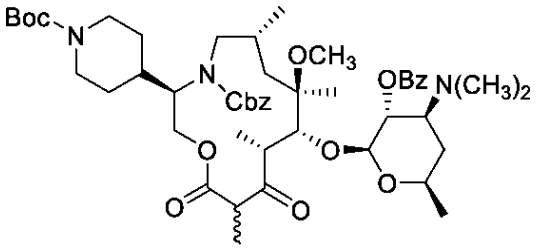
４－（（Ｒ）－１－（（（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－５－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－４－（ジメチルアミノ）－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－４－メトキシ－２，４－ジメチル－６－（２，２，５－トリメチル－４－オキソ－４Ｈ－１，３－ジオキシン－６－イル）ヘプチル）（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ６－１－Ｉ１０）

１００ｍＬフラスコにＳ１－２－Ｉ１０（１．７４１ｇ、２．１２ｍｍｏｌ、Ｉ１０を使用しスキーム１に従って調製）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液を０℃で仕込んだ。ジイソプロピルエチルアミン（０．４１ｍＬ、２．３３ｍｍｏｌ）、続いてＮ－（ベンジルオキシカルボニルオキシ）スクシンイミド（５５３ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）を添加し、氷浴を１時間かけて室温まで自然に加温しながらこの混合物を撹拌した。この混合物を室温で３．５時間撹拌し、次いで追加のＮ－（ベンジルオキシカルボニルオキシ）スクシンイミド（１００ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を１時間撹拌し、次いでジクロロメタンで希釈し、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液に注ぎ込んだ。水相をジクロロメタンで３回抽出し、１つにまとめた有機相をＭｇＳＯ４上で脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣を８０ｇのシリカゲル上（０から１５％のＭｅＯＨ－ジクロロメタン－０．５％のＮＨ４ＯＨで溶離）で精製して、表題化合物を得た（１．８０１ｇの白色固体、９０％）。Ｍ

Ｓ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４２６．９［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，９５２．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５３２】

【化４０９】



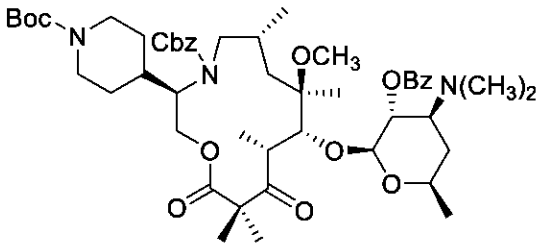
Ｓ６－２－Ｉ１０

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ，１２Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－４－（ジメチルアミノ）－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）－８－メトキシ－６，８，１０，１２－テトラメチル－１１，１３－ジオキソ－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－４－カルボン酸ベンジル（Ｓ６－２－Ｉ１０）

１Ｌフラスコにアルコール Ｓ６－１－Ｉ１０（１．８０ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）を仕込み、これをトルエンから２回共沸させ、真空下で乾燥した。残渣をクロロベンゼン（６００ｍＬ）に溶解し、雰囲気を窒素でパージし、真空下で超音波処理することによりこの溶液を脱気した。雰囲気をパージし、且つ窒素を再充填することを２回行い、次いでこの混合物を２３時間穏やかに加熱還流した（浴温１４８℃）。この反応混合物を濃縮し、残渣を１２０ｇのシリカゲル上（０から１５％のＭｅＯＨ－ジクロロメタン－０．５％のＮＨ４ＯＨで溶離）で精製して、表題化合物を得た（４８６ｍｇの白色固体、２９％）。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：８９４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５３３】

【化４１０】



Ｓ６－３－Ｉ１０

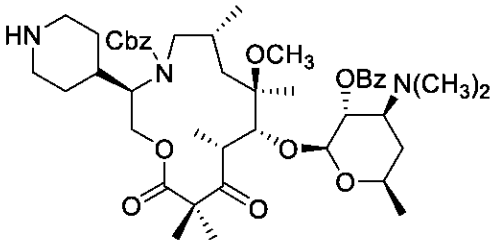
（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－４－（ジメチルアミノ）－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）－８－メトキシ－６，８，１０，１２，１２－ペンタメチル－１１，１３－ジオキソ－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－４－カルボン酸ベンジル（Ｓ６－３－Ｉ１０）

２５ｍＬフラスコにＳ６－２－ＩＩ０（４８６ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）のＤＭＥ（５．５ｍＬ）溶液を仕込み、これをドライアイス－アセトン浴中で－５８℃に冷却した。ＫＨＭＤＳ溶液（１．０ＭのＴＨＦ溶液、０．７１ｍＬ、０．７１ｍｍｏｌ）を滴加し、この混合物を－５８℃で３０分間撹拌した。硫酸ジメチル（１０２μｍｏｌ、１．０８ｍｍｏｌ）を滴加し、得られた混合物を撹拌し、－１０℃まで自然に加温し、－１０～－１５℃に１時間保持した。トリエチルアミン（２２４μＬ、１．６２ｍｍｏｌ）を添加し、フラスコを浴から取り出し、室温で１時間撹拌した。この反応混合物をジクロロメタンで希釈

し、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液に注ぎ込んだ。水相をジクロロメタンで３回抽出し、１つにまとめた有機相をＮａ２ＳＯ４上で脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣を２０ｇのシリカゲル上（０から８％のＭｅＯＨ－ジクロロメタン－０．５％のＮＨ４ＯＨで溶離）で精製して、表題化合物を得た（４０２ｍｇの白色固体、８２％）。ＭＳ（ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ：９０８．１ ［Ｍ ＋ Ｈ］＋。

【０５３４】

【化４１１】



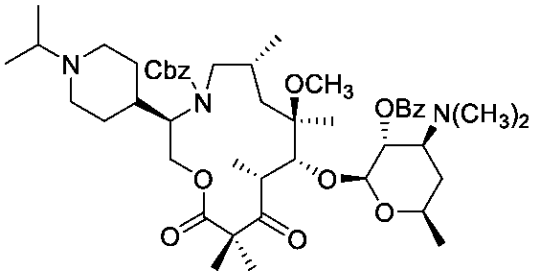
Ｓ６－４－Ｉ１０－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－４－（ジメチルアミノ）－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－６，８，１０，１２，１２－ペンタメチル－１１，１３－ジオキソ－３－（ピペリジン－４－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－４－カルボン酸ベンジル（Ｓ６－４－Ｉ１０－１）。

２０ｍＬバイアルに、Ｓ６－３－Ｉ１０のジクロロメタン（１．３３ｍＬ）溶液を仕込み、ＴＦＡ（０．３３ｍＬ）を添加し、次いでこの混合物を室温で４時間撹拌した。この反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液に注ぎ込み、水相をＥｔＯＡｃで２回抽出した。１つにまとめた有機相を飽和食塩水で洗浄し、次いでＭｇＳＯ４上で脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣をジクロロメタン（１．３３ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（０．３３ｍＬ）を添加し、次いでこの混合物を室温で２時間撹拌した。この反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液に注ぎ込み、水相をＥｔＯＡｃで２回抽出した。１つにまとめた有機相を飽和食塩水で洗浄し、次いでＭｇＳＯ４上で脱水し、ろ過し、濃縮して、表題化合物を得た（３５７ｍｇの白色固体）。ＭＳ（ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ：４０４．７ ［Ｍ ＋ ２Ｈ］２＋，８０８．０ ［Ｍ ＋ Ｈ］＋。

【０５３５】

【化４１２】



Ｓ６－５－Ｉ１０－１

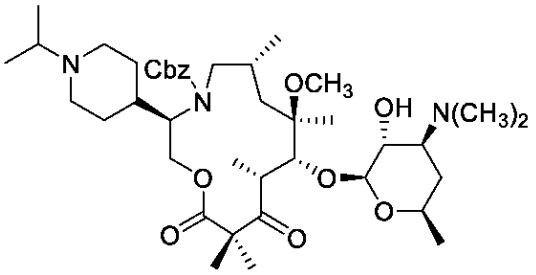
（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ，１２Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－４－（ジメチルアミノ）－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）－８－メトキシ－６，８，１０，１２，１２－ペンタメチル－１１，１３－ジオキソ－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－４－カルボン酸ベンジル（Ｓ６－５－Ｉ１０－１）

２０ｍＬバイアルにＳ６－４－Ｉ１０（３５７ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．７ｍＬ）溶液を仕込み、これを室温で撹拌した。アセトン（１６１μＬ、２．２

ｍｍｏｌ）、酢酸（２５μＬ、０．４４ｍｍｏｌ）、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１８６ｍｇ、０．８８２ｍｍｏｌ）を逐次添加し、この混合物を室温で２３時間撹拌した。この反応混合物をジクロロメタンで希釈し、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液に注ぎ込み、水相をジクロロメタンで３回抽出した。１つにまとめた有機相をＭｇＳＯ４上で脱水し、ろ過し、濃縮して、表題化合物を得た（２９６ｍｇの白色固体）。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：４２５．８［Ｍ＋２Ｈ］２＋，８５０．０［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０５３６】

【化４１３】



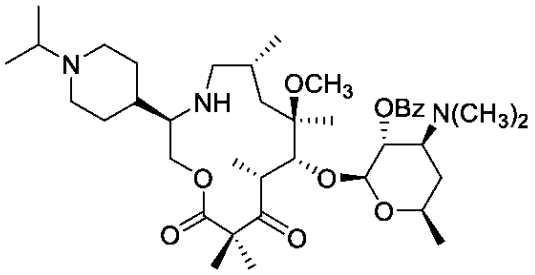
Ｓ６－６－Ｉ１０－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）－８－メトキシ－６，８，１０，１２，１２－ペンタメチル－１１，１３－ジオキソ－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－４－カルボン酸ベンジル（Ｓ６－６－Ｉ１０－１）（化合物１１８）

５ｍＬフラスコにＳ６－５－Ｉ１０－１（２４ｍｇ、２８μｍｏｌ）のＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）溶液を仕込み、これを６５℃で６時間加熱し、次いでこの反応混合物を濃縮した。残渣をＨＰＬＣ（Ａｔｌａｎｔｉｓ　Ｔ３カラム、５から５０％のＭｅＣＮ－水－０．１％　ＨＣＯ２Ｈ）によって精製して、１３．４ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：３７３．８［Ｍ＋２Ｈ］２＋，７４６．３［Ｍ＋Ｈ］＋。１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）、複数の回転異性体、全体をまとめて報告、δ７．４８－７．２２（ｍ，５Ｈ），５．１９（ｑ，２Ｈ），４．６１－４．３９（ｍ，１Ｈ），４．３７（ｄ，１Ｈ），４．２０（ｄｄ，１Ｈ），３．９３（ｔ，２Ｈ），３．６６－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．３８－３．２９（ｍ，１Ｈ），３．２４（ｔ，１Ｈ），３．１６－３．０４（ｍ，１Ｈ），３．０４－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．６９（ｄ，３Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．４４－２．３３（ｍ，５Ｈ），２．０４－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．７４（ｍ，４Ｈ），１．６９（ｄ，１Ｈ），１．５２（ｓ，１Ｈ），１．４６（ｄ，１Ｈ），１．４２（ｓ，２Ｈ），１．３３－１．２８（ｍ，３Ｈ），１．２８－１．１９（ｍ，１１Ｈ），１．１６（ｄ，３Ｈ），１．１３（ｄ，５Ｈ），０．９８（ｄ，１．５Ｈ），０．９２（ｂｒｓ，１．５Ｈ）。

【０５３７】

【化４１４】



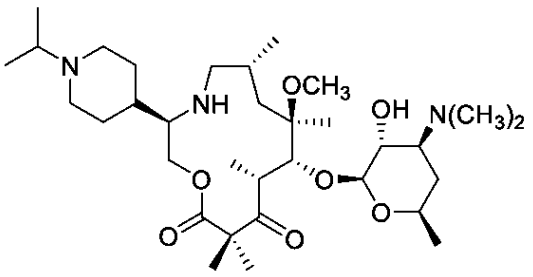
Ｓ６－７－Ｉ１０－１

安息香酸（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－２－（（（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）－８－メトキシ－６，８，１０，１２，１２－ペンタメチル－１１，１３－ジオキソ－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－９－イル）オキシ）－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル（Ｓ６－７－Ｉ１０－１）

２０ｍＬフラスコにＳ６－５－Ｉ１０－１（２９６ｍｇ、０．３４８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ溶液を仕込み、ＨＣｌ水溶液（３．０Ｍ、０．２３ｍＬ、０．６９６ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を濃縮し、真空下で乾燥し、次いでＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）で希釈した。得られた溶液を真空下で脱気し、窒素を再充填した。Ｐｄ／Ｃ（５％　Ｐｄ、７４ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を添加し、このフラスコを水素で５回パージし、次いで静止した状態の水素下、室温で４時間激しく撹拌した。この混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）の充填層を通してろ過し、濃縮し、残渣を１２ｇのシリカゲル上（０から２０％のＭｅＯＨ－ジクロロメタン－０．５％の３０％　ＮＨ４ＯＨ水溶液で溶離）で精製して、１６４ｍｇの表題化合物を得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）　ｍ／ｚ：２３９．５［Ｍ＋３Ｈ］３＋，３５８．７［Ｍ＋２Ｈ］２＋，７１６．１［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０５３８】

【化４１５】



Ｓ６－８－Ｉ１０－１－２

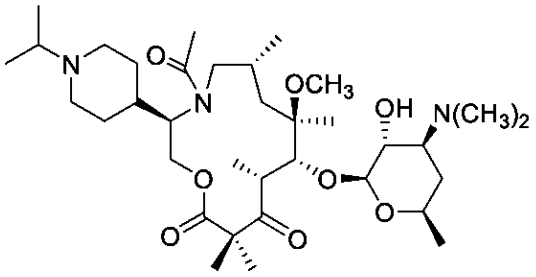
（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）－８－メトキシ－６，８，１０，１２，１２－ペンタメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ６－８－Ｉ１０－１－２）（化合物７）

Ｓ６－７－Ｉ１０－１からＳ６－６－Ｉ１０－１の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）　ｍ／ｚ：２０４．５［Ｍ＋３Ｈ］３＋，３０６．９［Ｍ＋２Ｈ］２＋，６１２．４［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．５０（ｓ，２Ｈ），４．４５（ｄ，１Ｈ），４．１２（ｄ，１Ｈ），３．９９（ｄｄ，１Ｈ），３．７８－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．４０（ｍ，５Ｈ），３．４０－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｄ，１Ｈ），２．

８０（ｓ，６Ｈ），２．７５－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．２７（ｄ，１Ｈ），２．１１－１．９１（ｍ，３Ｈ），１．８９－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６１（ｍ，３Ｈ），１．６１－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｓ，３Ｈ），１．４８－１．４０（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ），１．３５（ｓ，５Ｈ），１．３３（ｄ，６Ｈ），１．３２（ｓ，４Ｈ），１．３０（ｓ，１Ｈ），０．９９（ｄ，３Ｈ）。

【０５３９】

【化４１６】



Ｓ６－８－Ｉ１０－１－２

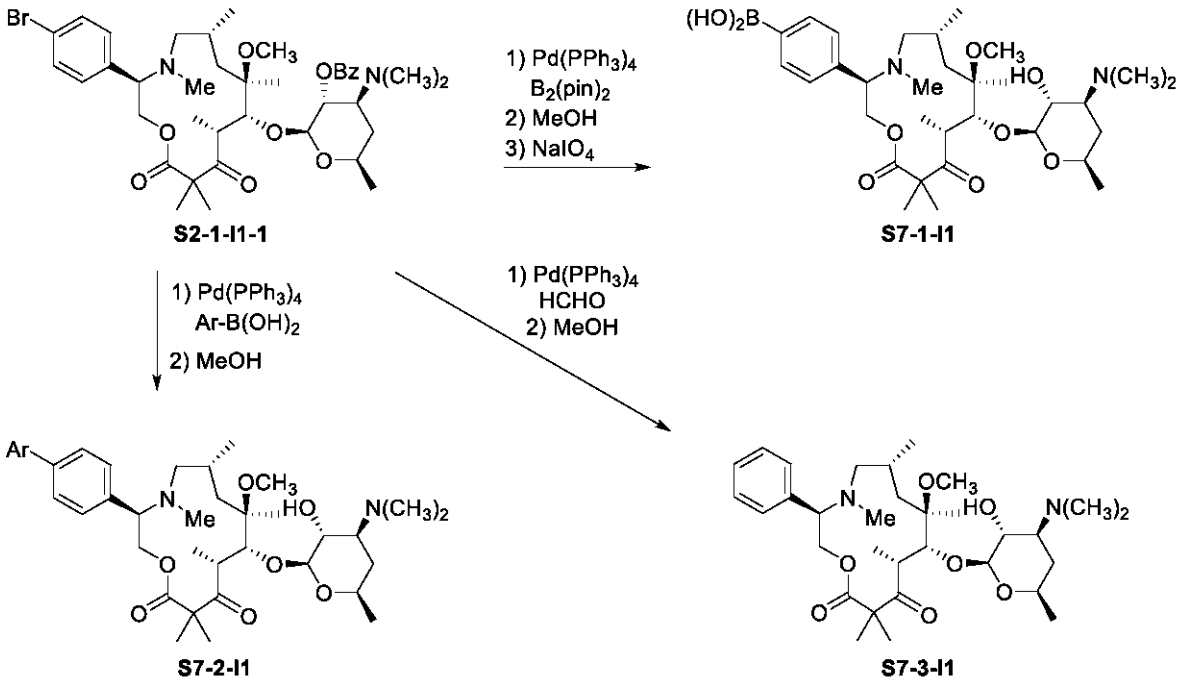
（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－４－アセチル－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－３－（１－イソプロピルイピペリジン－４－イル）－８－メトキシ－６，８，１０，１２，１２－ペンタメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ６－８－Ｉ１０－１－２）（化合物１７４）

５ｍＬフラスコにＳ６－７－Ｉ１０－１（４０ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．２ｍＬ）溶液を仕込み、ジイソプロピルエチルアミン（０．０１９ｍＬ、０．１１１ｍｍｏｌ）、続いて無水酢酸（０．０１０ｍＬ、０．１１１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１．５時間撹拌し、次いでこの反応混合物をジクロロメタンで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液に注ぎ込んだ。水相をジクロロメタンで３回抽出し、１つにまとめた有機相を硫酸マグネシウム上で脱水した。残渣を４ｇのシリカゲル上（０から２０％のＭｅＯＨ－ジクロロメタン－０．５％の３０％　ＮＨ４ＯＨ水溶液で溶離）で精製して、中間体アセトアミドを白色固体として得た（３４ｍｇ、８１％）。Ｓ－６－Ｉ１０－１に記載するように、安息香酸エステルを除去することにより、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：３７９．８［Ｍ＋２Ｈ］２＋，７５８．１［Ｍ＋Ｈ］＋。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：３２８．０［Ｍ＋２Ｈ］２＋，６５４．４［Ｍ＋Ｈ］＋。１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）、複数の回転異性体、全体をまとめて報告、δ８．５５（ｓ，２Ｈ），４．４７－４．３９（ｍ，１Ｈ），４．３２－４．２３（ｍ，１Ｈ），４．１３－３．９１（ｍ，３Ｈ），３．８７（ｔ，１Ｈ），３．６９（ｄｄ，１Ｈ），３．６５－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．３２（ｍ，４Ｈ），３．２２（ｓ，１Ｈ），３．００－２．８１（ｍ，３Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．７５（ｄ，１Ｈ），２．７０（ｄ，３Ｈ），２．６９（ｓ，２Ｈ），２．３６（ｓ，２Ｈ），２．２２（ｓ，１Ｈ），２．１２－１．９１（ｍ，５Ｈ），１．８１（ｄ，２Ｈ），１．６４（ｓ，２Ｈ），１．６０（ｓ，１Ｈ），１．５０（ｑ，２Ｈ），１．３８－１．２５（ｍ，１６Ｈ），１．２４（ｄ，３Ｈ），１．１７－１．０６（ｍ，１Ｈ），１．０４（ｄ，１Ｈ），０．９９（ｄ，２Ｈ）。

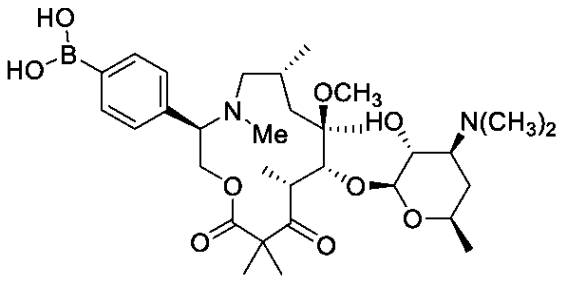
【０５４０】

スキーム７

【化４１７】



【化４１８】



Ｓ７－１－Ｉ１

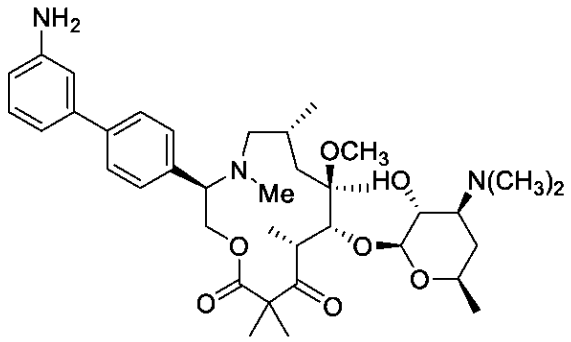
（４－（（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１１，１３－ジオキソ－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－３－イル）フェニル）ボロン酸（Ｓ７－１－Ｉ１）（化合物１３３）

Ｓ２－１－Ｉ１－１（２７ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）及びビス（ピナコラート）ジボロン（Ｂ２ｐｉｎ２）（１３．６ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）をＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）に溶解した。Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（７．６ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を脱気し、室温で１０分間撹拌した。次いで、この反応混合物を８０℃で３時間加熱した。次にこれを冷却し、ジクロロメタンで希釈し、ＮａＨＣＯ３水溶液（１０ｍＬ）を添加した。水層をジクロロメタンで抽出し、１つにまとめた有機層をＭｇＳＯ４上で脱水し、ろ過し、濃縮した。ＭＳ（ＥＳＩ＋）　ｍ／ｚ：　４０４．３　［Ｍ＋２Ｈ］２＋，８０７．５　［Ｍ＋Ｈ］＋。この粗物質（２５ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）に溶解し、ＬＣ／ＭＳによって出発物質が完全に消費されたことが示されるまで（１６時間）６０℃で加熱した。この反応混合物を、メタノールを用いてシリンジフィルターを通してろ過し、濃縮した。残渣をＴＨＦ／Ｈ２Ｏ（０．８ｍＬ／０．２ｍＬ）に溶解し、ＮａＩＯ４（２２．６ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。この反応混合物を室温で２０分間撹拌した。ＨＣｌ（１Ｍ、０．１１ｍＬ、０．１１ｍｍｏｌ

）を添加した。この反応混合物を室温で１６時間撹拌した。残渣をＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ－水－０．１％　ＨＣＯ$_2$Ｈ）によって精製して、８．４２ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２０７．５［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３１０．７［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６２０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８．５４（ｓ，２Ｈ），７．７０（ｄ，２Ｈ），７．３６（ｓ，２Ｈ），４．７５－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．４７（ｄ，１Ｈ），４．２１（ｓ，１Ｈ），３．７６－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．２７（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｓ，１Ｈ），３．０６（ｓ，３Ｈ），２．６７（ｓ，６Ｈ），１．９６（ｄｔ，１Ｈ），１．４８（ｄ，１Ｈ），１．４３（ｓ，３Ｈ），１．４１－１．２６（ｍ，１０Ｈ），１．１０－０．７９（ｍ，４Ｈ）。

【０５４１】

【化４１９】



Ｓ７－２－Ｉ１－１

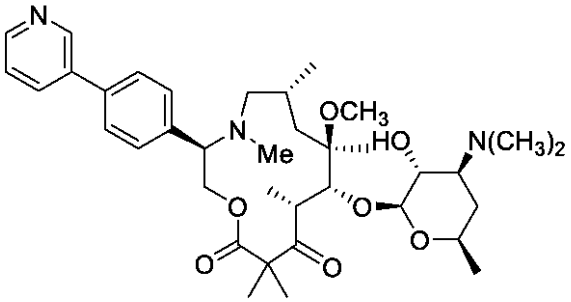
（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（３’－アミノ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ７－２－Ｉ１－１）（化合物９３）

Ｓ２－１－Ｉ１－１（２５ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）及び（３－アミノフェニル）ボロン酸（７．５ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）をトルエン（０．６６ｍＬ）及びＮａＣＯ$_3$溶液（２Ｍ、０．３３ｍＬ）に懸濁した。Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（７．６ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を脱気し、室温で１０分間撹拌し、次いで８０℃で１６時間加熱した。この反応混合物を冷却し、ジクロロメタンで希釈し、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１０ｍＬ）を添加した。水層をジクロロメタンで抽出し、１つにまとめた有機層をＭｇＳＯ$_4$上で脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣を４ｇのシリカゲル上（０から１０％のＭｅＯＨ－ジクロロメタン＋０．５％の３０％　ＮＨ$_4$ＯＨ水溶液で溶離）で精製して、白色固体を得た（２０ｍｇ、７９％）。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２５８．１［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３８６．７［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，７７２．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。この物質（２０ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）に溶解し、ＬＣ／ＭＳによって出発物質が完全に消費したことが示されるまで（１６時間）、６０℃で加熱した。この反応混合物を、メタノールを用いてシリンジフィルターを通してろ過し、濃縮した。残渣をＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ－水－０．１％　ＨＣＯ$_2$Ｈ）によって精製して、６．７７ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２３３．５［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３３４．７［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６６８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８．５６（ｄ，１Ｈ），７．５９（ｓ，２Ｈ），７．１７（ｔ，１Ｈ），７．０３－６．９１（ｍ，２Ｈ），６．７２（ｄｄ，１Ｈ），４．５４（ｓ，１Ｈ），４．４５（ｄ，１Ｈ），４．３４（ｓ，１Ｈ），４．１２（ｄ，１Ｈ），３．８１（ｓ，１Ｈ），３．６４（ｄｔ，１Ｈ），３．３９－３．２８（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｄ，２Ｈ），２．４９（ｓ，５Ｈ），２．３４（ｓ，２Ｈ），２．１５（ｄ，３Ｈ），１．８４（ｄ，１Ｈ），

１．４１（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｄｄ，１０Ｈ），０．８７－０．８０（ｍ，２Ｈ）。

【０５４２】

【化４２０】



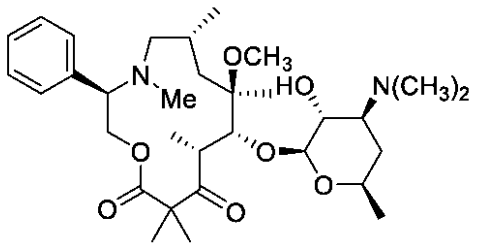
Ｓ７－２－Ｉ１－２

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（４－（ピリジン－３－イル）フェニル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ７－２－Ｉ１－２）（化合物１８９）

ピリジン－３－イルボロン酸を代わりに使用し、Ｓ７－２－Ｉ１－１の方法に従って調製して、２．４７ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：２１８．８［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$，３２７．７［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$，６５４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．８３（ｄ，１Ｈ），８．５４（ｄ，２Ｈ），８．１３（ｄｔ，１Ｈ），７．７２（ｓ，２Ｈ），７．５４（ｄｄ，１Ｈ），４．５９（ｓ，１Ｈ），４．５０（ｄ，１Ｈ），４．１６（ｄ，１Ｈ），３．８１（ｓ，１Ｈ），３．６９（ｄｔ，１Ｈ），３．４１（ｔ，１Ｈ），３．３２（ｈ，２Ｈ），３．１７（ｓ，１Ｈ），２．９６（ｓ，１Ｈ），２．６７（ｓ，５Ｈ），２．３７（ｓ，１Ｈ），２．２８－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．９４（ｄ，１Ｈ），１．４２（ｓ，３Ｈ），１．３２（ｄｔ，８Ｈ），０．８７（ｓ，３Ｈ）。

【０５４３】

【化４２１】



Ｓ７－３－Ｉ１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－フェニル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ７－３－Ｉ１）（化合物４２）

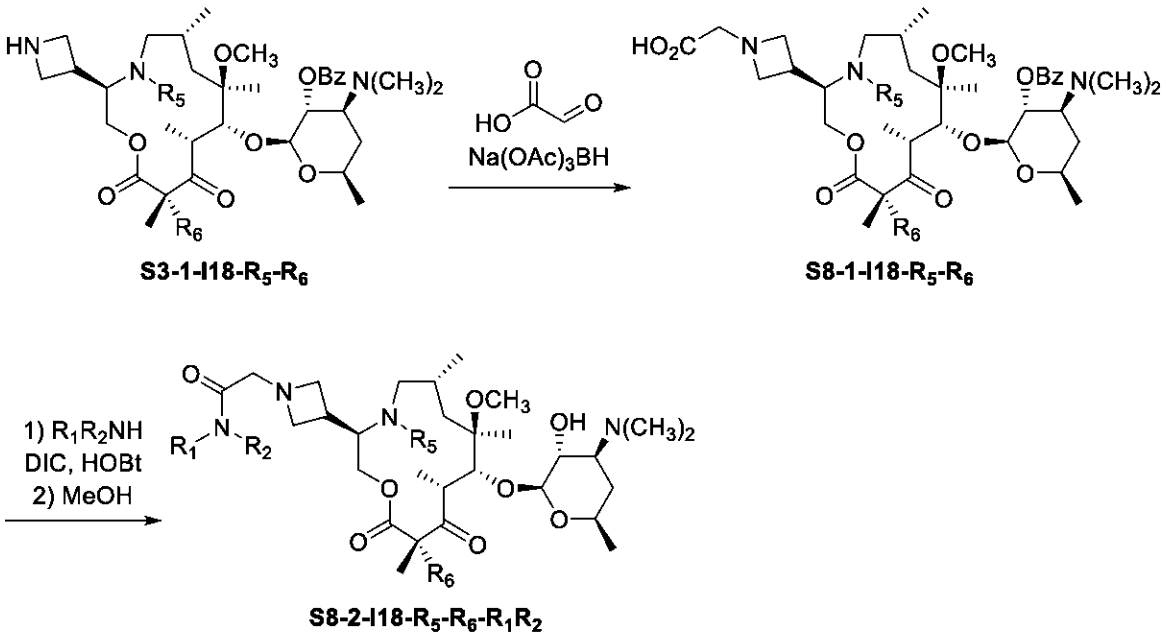
Ｓ２－１－Ｉ１－１（２５ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３２ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）及びＨＣＨＯ（４８％ H_2O溶液、３μＬ、０．０４９ｍｍｏｌ）をＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）に溶解した。Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（７．６ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を脱気し、室温で１０分間撹拌した。この反応混合物

を８０℃で５時間加熱し、その時点で冷却し、ジクロロメタンで希釈し、ＮａＨＣＯ３水溶液（１０ｍＬ）を添加した。水層をジクロロメタンで抽出し、１つにまとめた有機層をＭｇＳＯ４上で脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣を４ｇのシリカゲル上（０から１０％のＭｅＯＨ－ジクロロメタン＋０．５％の３０％　ＮＨ４ＯＨ水溶液で溶離）で精製して、白色固体を得た（２０ｍｇ、７９％）。ＭＳ（ＥＳＩ＋）　ｍ／ｚ：　３４１．２　［Ｍ＋２Ｈ］２＋，　６８１．４　［Ｍ＋Ｈ］＋。この物質（２０ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）に溶解し、ＬＣ／ＭＳによって出発物質が完全に消費したことが示されるまで（１６時間）、この反応混合物を６０℃で加熱した。この反応混合物を、メタノールを用いてシリンジフィルターを通してろ過し、濃縮した。残渣をＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ－水－０．１％　ＨＣＯ２Ｈ）によって精製して、６．０７ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）　ｍ／ｚ：　２３３．５　［Ｍ＋３Ｈ］３＋，　３３４．７　［Ｍ＋２Ｈ］２＋，　６６８．４　［Ｍ＋Ｈ］＋；１Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）　δ　８．５６　（ｓ，　１Ｈ），　７．７２－７．１２　（ｍ，　５Ｈ），　４．４９　（ｔ，　２Ｈ），　４．２１　（ｄ，　２Ｈ），　３．８６　－　３．５８　（ｍ，　２Ｈ），　３．４５　－　３．２４　（ｍ，２Ｈ），　３．１４　－　２．８２　（ｍ，　４Ｈ），　２．５９　（ｓ，　６Ｈ），　２．３３　（ｓ，　３Ｈ），　２．２５　－　１．９８　（ｍ，　２Ｈ），　１．８９（ｔ，　２Ｈ），　１．５０　－　１．１６　（ｍ，　１４Ｈ），　０．８４　（ｄ，　３Ｈ）。

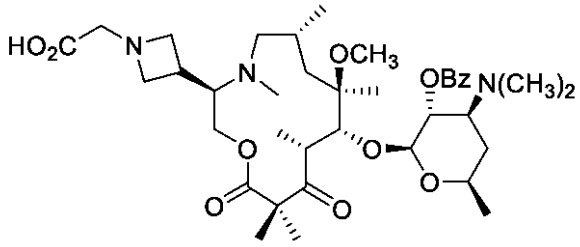
【０５４４】

スキーム８

【化４２２】



【化４２３】

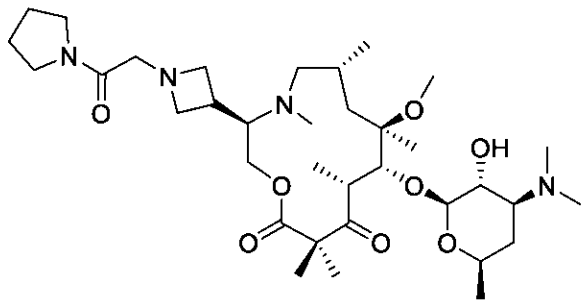


Ｓ８－１－Ｉ１８－１－２

２－（３－（（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－４－（ジメチルアミノ）－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１１，１３－ジオキソ－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－３－イル）アゼチジン－１－イル）酢酸（Ｓ８－１－Ｉ１８－１－２）
Ｓ３－１－Ｉ１８－１－２（１５２ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及びグリオキシル酸一水和物（６３．５ｍｇ、０．６９０ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（３ｍＬ）に溶解し、Ｎａ（ＯＡｃ）３ＢＨ（１４６ｍｇ、０．６９０ｍｍｏｌ）及び酢酸（０．０３９４ｍＬ、０．６９０ｍｍｏｌ）を添加した。終夜撹拌した後、ｐＨが７～８になるまで、ＮａＨＣＯ３（飽和水溶液）をゆっくりと添加することにより、この反応混合物をクエンチした。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで抽出した（４回）。１つにまとめた抽出液をＮａ２ＳＯ４上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製の表題化合物（１５５．８ｍｇ、９４％）を白色固体として得た。この物質をさらに精製することなく使用した。

【０５４５】

【化４２４】

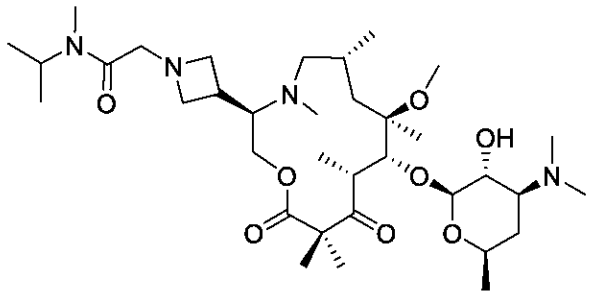


Ｓ８－２－Ｉ１８－１－２－１

（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（１－（２－オキソ－２－（ピロリジン－１－イル）エチル）アゼチジン－３－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ８－２－Ｉ１８－１－２－１）（化合物４５）
粗Ｓ８－１－Ｉ１８－１－２（３７ｍｇ、０．０５１５ｍｍｏｌ）を脱水ＥｔＯＡｃ（０．６ｍＬ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１７．９μＬ、０．１０３ｍｍｏｌ）に溶解した。ピロリジン（５．０６μＬ、０．０６１８ｍｍｏｌ）、続いてプロピルホスホン酸無水物（６０μＬ；５０％　ｗ／ｗのＥｔＯＡｃ溶液）を添加し、この反応混合物を室温で終夜、次いで４０℃で約４時間撹拌した。この反応混合物をＮａＨＣＯ３（飽和水溶液）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１ｍＬ×３）で抽出し、Ｎａ２ＳＯ４上で脱水し、ろ過し、濃縮した。粗物質をＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解し、この反応混合物を４０℃で約２１時間加熱した。この反応混合物を濃縮した。残渣を０．１％ギ酸水溶液（０．２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（０．３ｍＬ）に溶解し、ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ－水－０．１％　ＨＣＯ２Ｈ）によって精製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）　ｍ／ｚ：６６７．３５［Ｍ＋Ｈ］＋，１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．５１（ｓ，２Ｈ），４．７５－４．６２（ｍ，１Ｈ），４．５１－４．４３（ｍ，２Ｈ），４．３３－３．９７（ｍ，３Ｈ），３．９４－３．５６（ｍ，６Ｈ），３．５６－３．３５（ｍ，８Ｈ），３．２６－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．１１－２．８６（ｍ，６Ｈ），２．８２－２．６８（ｍ，９Ｈ），２．０７－１．９３（ｍ，３Ｈ），１．８８（ｐ，２Ｈ），１．４９（ｄ，５Ｈ），１．４２－１．２８（ｍ，１２Ｈ），１．２８－１．１９（ｍ，１Ｈ），１．０７－０．８５（ｍ，３Ｈ）。

【０５４６】

【化４２５】



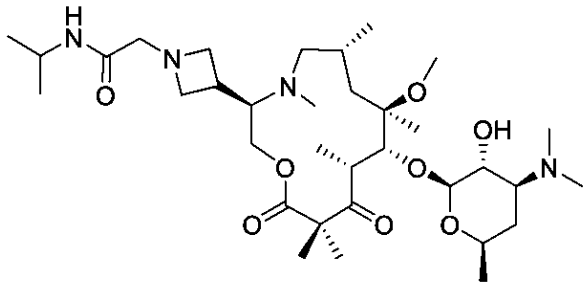
Ｓ８－２－Ｉ１８－１－２－２

２－（３－（（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１１，１３－ジオキソ－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－３－イル）アゼチジン－１－イル）－Ｎ－イソプロピル－Ｎ－メチルアセトアミド（Ｓ８－２－Ｉ１８－１－２－２）（化合物１９２）

Ｓ８－２－Ｉ１８－１－２－１の方法及びＮ－メチルイソプロピルアミンに従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６６９．４０［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．４９（ｓ，２Ｈ），４．７６－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．３６－４．１８（ｍ，１Ｈ），４．１５－３．８５（ｍ，５Ｈ），３．８２－３．６８（ｍ，３Ｈ），３．６５－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．３３（ｍ，４Ｈ），３．１０－２．９５（ｍ，４Ｈ），２．８７－２．７４（ｍ，１０Ｈ），２．７３－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｓ，１Ｈ），２．０１（ｄ，２Ｈ），１．６９（ｔ，１Ｈ），１．４９（ｄ，４Ｈ），１．４３－１．１７（ｍ，１６Ｈ），１．１６－１．０６（ｍ，４Ｈ），１．０４－０．８９（ｍ，３Ｈ）。

【０５４７】

【化４２６】



Ｓ８－２－Ｉ１８－１－２－３

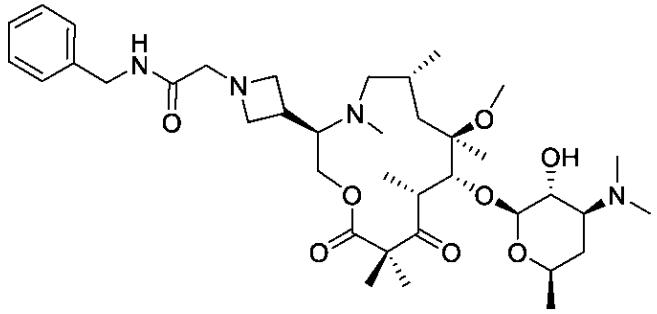
２－（３－（（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１１，１３－ジオキソ－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－３－イル）アゼチジン－１－イル）－Ｎ－イソプロピルアセトアミド（Ｓ８－２－Ｉ１８－１－２－３）（化合物３６）

Ｓ８－２－Ｉ１８－１－２－１の方法及びイソプロピルアミンに従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：６５５．４０［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．４７（ｓ，３Ｈ），４．４６（ｄ，１Ｈ），４．３４－４．１８（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｄｄ，１Ｈ），４．０５－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．８４－３．６８（ｍ，３Ｈ），３．６８

－３．５９（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．３４（ｍ，５Ｈ），３．２１－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．０６（ｄ，３Ｈ），３．０３－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．８６－２．７３（ｍ，９Ｈ），２．１０－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．７３（ｄ，１Ｈ），１．４９（ｄ，５Ｈ），１．４０（ｄ，４Ｈ），１．３３（ｑ，８Ｈ），１．２８－１．１９（ｍ，３Ｈ），１．１４（ｄｄ，６Ｈ），１．０３（ｄ，２Ｈ），０．９３（ｄ，１Ｈ）。

【０５４８】

【化４２７】



Ｓ８－２－Ｉ１８－１－２－４

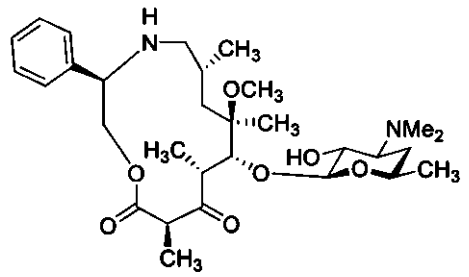
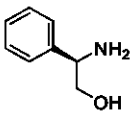
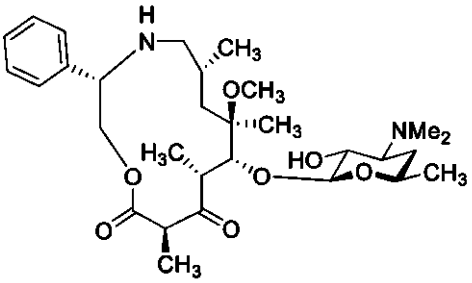
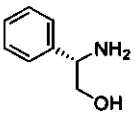
Ｎ－ベンジル－２－（３－（（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１１，１３－ジオキソ－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－３－イル）アゼチジン－１－イル）アセトアミド（Ｓ８－２－Ｉ１８－１－２－４）（化合物２０）

Ｓ８－２－Ｉ１８－１－２－１の方法及びベンジルアミンに従って調製して、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：７０３．４１［Ｍ＋Ｈ］＋；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．５３（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．１４（ｍ，５Ｈ），４．６２－４．４２（ｍ，１Ｈ），４．３８（ｓ，２Ｈ），４．２８－４．０２（ｍ，２Ｈ），４．００－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．５６（ｍ，４Ｈ），３．４９－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．２７－３．１６（ｍ，４Ｈ），３．１５－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．８６（ｍ，５Ｈ），２．８１－２．６６（ｍ，８Ｈ），１．９８（ｄ，２Ｈ），１．４８（ｄ，５Ｈ），１．４２－１．１８（ｍ，１５Ｈ），１．０９－０．８６（ｍ，４Ｈ）。

【０５４９】

以下の化合物を、示したアミノアルコールを使用し、スキーム１のＳ１－５－Ｉ１－１の調製について上記に記載したものと類似の合成手順を使用して調製した。上記のように、ベンゾイル基を脱保護することにより合成が完結した。

【表３】

化合物	アミノアルコール	特徴づけ
 204		^{1}H NMR (600 MHz,メタノール-d_4) δ 8.48 (s, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 5H), 4.75 (ddd, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.25 (ddd, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.48 (ddt, 2H), 3.40 (ddd, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.85 (dd, 1H), 2.81 (s, 5H), 2.37 (t, 1H), 2.03 (ddd, 1H), 1.86 (ddp, 1H), 1.70 (d, 2H), 1.63 - 1.46 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.33 (dd, 5H), 1.28 (s, 2H), 0.97 (d, 3H).
 205		^{1}H NMR (600 MHz,メタノール-d_4) δ 8.40 (s, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 5H), 4.61 (td, 3H), 4.45 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 3.61 (dq, 1H), 3.47 (dd, 1H), 3.42 (ddd, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.98 - 2.95 (m, 2H), 2.83 (s, 5H), 2.69 (dd, 1H), 2.60 (dd, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.83 (dd, 1H), 1.57 - 1.49 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.31 - 1.27 (m, 5H), 0.98 - 0.91 (m, 3H).

【０５５０】

生物活性

本明細書に記載のマクロライドの最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）は、米国特許公開第２０１７／０３０５９５３号に公開されるものと同様の試験手順を使用して、以下の菌株について測定した。

【表４】

S. aureus	MP-12
E. coli	MP-4
K. pneumoniae	MP-546
K. pneumoniae	MP-648
P. aeruginosa	MP-3
A. baumannii	MP-15

いくつかの例示的なマクロライドは、多剤耐性菌株を含むこれらのグラム陰性菌に対して強力な活性を示した。ブロス希釈ＭＩＣ測定のためのＣＬＳＩ標準手順を使用した。ＭＩ

Ｃデータは、４ｍｇ／Ｌ以下の値については「＋＋＋」、４ｍｇ／Ｌを超えて３２ｍｇ／Ｌ以下の値については「＋＋」、３２ｍｇ／Ｌを超える値については「＋」と表す。「－－」は当該化合物が特定の菌株について試験されなかったことを示す。データを表Ｂに示す。

【表Ｂ－１】

表Ｂ.

化合物番号	S. aureus MP-12	E. coli MP-4	K. pneumoniae MP-546	K. pneumoniae MP-648	P aeruginosa MP-3	A. baumanii MP-15
1	+	+	+	--	+	+
2	+	++	+	--	+	+
4	+	+	+	--	+	+
5	+	+++	++	--	+	+
6	+	++	++	--	+	+
7	++	+++	+++	--	+	+
8	+	+++	++	--	+	+
9	+	++	++	--	+	+
10	++	+++	++	--	+	++
11	++	+++	+++	--	+	+
12	++	+++	+++	--	+	+
13	++	++	++	--	+	+
14	+	+++	+	--	+	+
15	++	+++	++	--	+	+
16	++	+++	++	++	+	+
17	++	+++	+++	--	+	++
18	+	+++	++	++	+	+
19	+	+	+	--	+	+
20	++	+++	++	--	+	+
21	+	+	+	--	+	+
22	++	++	+	+	+	+
23	+	++	++	--	+	+
24	++	+++	+++	+++	+	+
25	++	+++	+++	++	+	+
26	+	++	+	--	+	+
27	+	+	+	--	+	+
28	++	+++	+++	--	+	+
29	+	+++	++	--	+	+
30	++	+++	+++	+++	+	+
31	+	+++	+++	++	+	+
32	+	+++	++	++	+	+
33	+	++	+	--	+	+
34	+	++	+	--	+	+

【表Ｂ－２】

化合物番号	S. aureus MP-12	E. coli MP-4	K. pneumoniae MP-546	K. pneumoniae MP-648	P aeruginosa MP-3	A. baumanii MP-15
35	+	+++	++	--	+	+
36	+	++	++	--	+	+
37	++	+++	+++	++	+	+
38	++	+++	++	--	+	+
39	++	++	++	--	+	+
40	++	+++	+++	--	+	+
41	++	+++	+++	++	+	+
42	+	++	+	--	+	+
43	++	+++	+++	--	+	+
44	+	++	+	--	+	+
45	++	+++	++	--	+	+
46	+	+++	++	--	+	+
47	+	++	+	--	+	+
48	++	+++	+++	--	+	+
49	++	+++	+++	++	+	+
50	++	++	++	++	+	+
51	++	+++	+++	++	+	++
52	+	+++	++	--	+	+
53	++	+++	+++	--	+	+
55	++	++	++	+	+	+
56	+	+	+	--	+	+
57	++	+++	++	--	+	+
60	++	+++	++	++	+	+
61	+	++	++	+	+	+
62	++	+++	++	--	+	+
63	++	+++	+++	--	+	+
64	++	+++	+++	--	+	+
65	+	++	+	--	+	+
66	+	+++	++	--	+	+
67	+	+++	++	--	+	+
68	++	+++	++	--	+	+
69	++	+++	+++	++	+	+
70	++	+++	++	--	+	+
71	++	+++	+++	+++	+	+
73	++	+++	+++	--	+	++
74	+	+++	++	--	+	+
76	++	+++	+++	--	+	+
77	+	++	++	--	+	+

【表Ｂ－３】

化合物番号	S. aureus MP-12	E. coli MP-4	K. pneumoniae MP-546	K. pneumoniae MP-648	P aeruginosa MP-3	A. baumanii MP-15
79	+++	+++	++	--	+	+
80	++	+++	++	--	+	+
81	+	+++	++	--	+	+
82	+	+	+	--	+	+
85	+	+++	++	--	+	+
86	++	+++	+++	++	+	+
87	+++	+++	++	--	+	+
88	+	+	+	--	+	+
89	+	++	+	--	+	+
90	+	++	++	--	+	+
91	+	+++	++	--	+	+
92	++	++	+	--	+	+
93	++	++	+	--	+	+
94	++	+++	+++	++	+	+
95	++	+++	+++	++	+	+
96	+	++	+	--	+	+
98	++	+++	++	--	+	+
99	+	+++	+++	--	+	+
100	+	++	++	--	+	+
101	++	+++	+++	--	+	++
102	+	+	+	--	+	+
103	++	+++	+++	++	+	++
104	++	+++	++	--	+	+
105	+	++	+	--	+	+
106	+	+	+	--	+	+
107	+	++	++	--	+	+
108	++	+++	+++	+++	+	+
109	+	+++	+++	--	+	+
110	++	+++	+++	--	+	+
111	++	++	++	++	+	+
112	++	+++	+++	--	+	++
113	+	++	+	--	+	+
114	++	+++	+++	++	+	+
115	++	+++	++	++	+	+
116	++	+++	+++	--	+	+
117	+	++	++	--	+	+
118	+	+	+	--	+	+
119	++	+++	++	++	+	+

【表Ｂ－４】

化合物番号	S. aureus MP-12	E. coli MP-4	K. pneumoniae MP-546	K. pneumoniae MP-648	P aeruginosa MP-3	A. baumanii MP-15
120	+	++	++	+	+	+
121	++	+++	+++	--	+	+
122	++	+++	++	++	+	+
123	++	+++	++	--	+	+
124	++	+++	+++	++	+	+
125	+	+++	++	++	+	+
126	++	+++	++	++	+	+
127	++	+++	++	++	+	+
128	+	+++	++	++	+	+
129	+	+++	++	--	+	+
130	+	++	+	--	+	+
131	++	+++	+++	+++	+	++
132	++	++	++	+	+	+
133	+	++	+	--	+	+
134	+	+++	++	--	+	+
135	+	++	+	++	+	+
136	+	++	+	+	+	+
137	+	++	++	--	+	+
138	++	+++	+++	++	+	+
139	+	++	+	+	+	+
140	+	++	+	--	+	+
142	++	++	++	--	+	+
143	+	+++	+++	+++	+	+
144	+	+++	++	+	+	+
145	+	+++	++	++	+	+
146	+	++	+	+	+	+
147	+	++	++	--	+	+
148	+	+++	++	--	+	+
149	+	+++	++	--	+	+
151	+	+++	+++	+++	+	+
154	++	+++	++	--	+	+
155	++	+++	+++	--	+	++
156	+	+++	++	++	+	+
157	+	++	++	--	+	+
158	++	+++	+++	+++	+	+
159	+	++	+	--	+	+
162	+	++	++	--	+	++
164	++	+++	+++	++	+	+

【表Ｂ－５】

化合物番号	S. aureus MP-12	E. coli MP-4	K. pneumoniae MP-546	K. pneumoniae MP-648	P aeruginosa MP-3	A. baumanii MP-15
165	+	+++	++	++	+	+
166	+	+++	+++	--	+	+
167	++	+++	++	--	+	+
168	++	+++	++	+	+	+
169	++	+++	++	--	+	+
170	++	++	++	--	+	+
171	+	++	++	--	+	+
172	++	+++	+++	+++	+	+
173	+	++	+	--	+	+
174	+	+	+	--	+	+
175	++	+++	+++	--	+	+
176	++	++	++	+	+	+
177	++	++	++	+	+	+
178	+	+++	++	++	+	+
179	++	+++	++	--	+	+
180	+	++	+	--	+	+
181	++	++	+	+	+	+
182	+	+++	+++	--	+	+
183	++	+++	++	++	+	+
184	++	+++	+++	--	+	+
186	+	+++	++	--	+	+
187	+	+++	+++	++	+	+
188	+	+	+	--	+	+
189	+	++	+	--	+	+
190	+	++	++	--	+	+
191	+	++	+	--	+	+
192	++	+++	++	--	+	+
193	+	+++	++	--	+	+
194	++	+++	+++	++	+	+
195	++	+++	--	++	+	+
196	+	++	--	+	+	+
197	+	++	--	+	+	+
198	+	+	--	+	+	+
199	++	+++	+++	--	+	+
200	++	++	--	+	+	+
201	+	++	--	+	+	+
202	+	++	--	+	+	+
203	+	++	--	+	+	+

【表Ｂ－６】

化合物番号	S. aureus MP-12	E. coli MP-4	K. pneumoniae MP-546	K. pneumoniae MP-648	P aeruginosa MP-3	A. baumanii MP-15
204	+	+	+		+	+
205	+	+	+		+	+

【０５５１】

均等物及び範囲
特許請求の範囲において、「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」などの冠詞は、それに反することが示されない限り、または文脈からそうではないことが明らかでない限り、１つまたは複数を意味する場合がある。群の１つ以上の構成要素間に「または」を含む特許請求の範囲または説明は、それに反することが示されない限り、または文脈からそうではないことが明らかでない限り、１つ、複数、もしくはすべての当該群の構成要素が所与の製品またはプロセス中に存在する、そこに使用される、あるいはそれに他の形態で関連する場合に満たされると見なされる。本発明は、正確に１つの構成要素が、所与の製品またはプロセス中に存在する、そこに使用される、あるいはそれに他の形態で関連する実施形態を包含する。本発明は、２つ以上、またはすべての上記群の構成要素が所与の製品またはプロセス中に存在する、そこに使用される、あるいはそれに他の形態で関連する実施形態を包含する。

【０５５２】
さらに、本発明は、すべての変形、組み合わせ、及び挙げられた１つ以上の請求項の１つ以上の限定、要素、条項、及び記述的用語が別の請求項に導入される交換を包含する。例えば、別の請求項に従属する任意の請求項は、同一の被従属項に従属する他の任意の請求項中に存在する１つ以上の限定を含めるように改変することができる。要素が、例えばＭａｒｋｕｓｈ群形式などの列挙として表示される場合、当該要素の各下位群も開示され、任意の要素（複数可）を当該の群から削除できる。一般に、本発明または本発明の態様が特定の要素及び／または機能を含むと言及される場合、本発明のある特定の実施形態または本発明の態様は、かかる要素及び／または機能からなるか、または本質的にそれらからなることを理解されたい。簡潔にすることを目的として、それらの実施形態は、本明細書においてそのとおりの言葉で具体的には記載されていない。「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」及び「含む（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」という用語は、開放型であることを意図しており、さらなる要素またはステップを含むことを許容することにも留意されたい。範囲が指定されている場合、端点は含まれる。さらに、別段の指示がない限り、または文脈及び当業者の理解からそうではないことが明らかでない限り、範囲として表される値は、本発明の異なる実施形態における記載された範囲内の任意の特定の値または下位範囲を、文脈が明らかに別段の指示をしていない限り、当該範囲の下限の単位の１０分の１までとることができる。

【０５５３】
この出願は、様々な発行された特許、公開された特許出願、雑誌論文、及び他の刊行物を参照し、これらのすべては本明細書に援用される。援用される参照文献のいずれかと本明細書との間に矛盾がある場合には、本明細書が優先される。さらに、先行技術に該当する本発明の任意のある特定の実施形態は、特許請求の範囲のいずれの１項以上からも明示的に除外することができる。かかる実施形態は当業者に公知であるとみなされることから、除外が本明細書に明示的に記載されていなくても、それらを除外することができる。本発明の任意のある特定の実施形態は、先行技術の存在に関連するかどうかにかかわらず、理由を問わず、任意の特許請求の範囲から除外することができる。

【０５５４】
当業者であれば、多くの、本明細書に記載の特定の実施形態の均等物を、慣用的に過ぎない実験を使用して認識または確認することができよう。本明細書に記載の実施形態の範囲は、上記の「発明を実施するための形態」に限定されることを意図するものではなく、添付の特許請求の範囲に記載されているとおりである。当業者であれば、添付の特許請求の範囲で規定される、本発明の趣旨または範囲から逸脱することなく、この説明に対する様々な変更及び改変を行うことができることを理解しよう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/062045

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07H17/08 C07H15/18 C07H15/26 C07H1/00 A61K31/7048 A61P31/04
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07H A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/31097 A1 (PFIZER PROD INC [US]; RAFKA ROBERT JOHN [US] ET AL.) 2 June 2000 (2000-06-02) abstract; claims	1-120
A	WO 01/55158 A1 (PFIZER PROD INC [US]; BOETTNER WAYNE ALAN [US]) 2 August 2001 (2001-08-02) abstract; claims; compound (II)	1-120

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 February 2020	09/03/2020

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

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2019/062045

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0031097 A1	02-06-2000	AR 019496 A1	20-02-2002
		AR 059523 A2	09-04-2008
		AR 059524 A2	09-04-2008
		AT 260927 T	15-03-2004
		AU 766106 B2	09-10-2003
		BG 65107 B1	28-02-2007
		BR 9915480 A	31-07-2001
		CA 2351429 A1	02-06-2000
		CN 1326460 A	12-12-2001
		CN 101367853 A	18-02-2009
		CO 5380019 A1	31-03-2004
		CZ 20011754 A3	13-03-2002
		DE 69915336 T2	13-01-2005
		DK 1131331 T3	14-06-2004
		DZ 2944 A1	15-03-2004
		EA 200100416 A1	22-10-2001
		EA 200400701 A1	30-12-2004
		EG 23823 A	19-09-2007
		EP 1131331 A1	12-09-2001
		ES 2216581 T3	16-10-2004
		GT 199900198 A	11-05-2001
		HR P20010374 A2	30-06-2002
		HU 0104313 A2	28-02-2002
		ID 28548 A	31-05-2001
		IL 142631 A	31-05-2010
		IL 189430 A	31-05-2010
		IS 5918 A	17-04-2001
		JP 3842973 B2	08-11-2006
		JP 2002530422 A	17-09-2002
		KR 20010086043 A	07-09-2001
		MA 26707 A1	20-12-2004
		ME 00467 B	10-10-2011
		MY 122353 A	29-04-2006
		NO 319796 B1	19-09-2005
		NO 329629 B1	22-11-2010
		NO 330249 B1	14-03-2011
		NZ 511199 A	29-08-2003
		OA 11713 A	25-01-2005
		PA 8485601 A1	29-09-2000
		PE 20001378 A1	14-12-2000
		PL 347784 A1	22-04-2002
		PT 1131331 E	30-06-2004
		SI 1131331 T1	31-08-2004
		SK 6632001 A3	02-07-2002
		TN SN99214 A1	10-11-2005
		TW I243824 B	21-11-2005
		TW I243825 B	21-11-2005
		US 6329345 B1	11-12-2001
		UY 25805 A1	27-08-2001
		WO 0031097 A1	02-06-2000
		YU 33401 A	12-05-2004
		ZA 200104019 B	17-06-2002
WO 0155158 A1	02-08-2001	AR 030045 A1	13-08-2003
		AR 039387 A2	16-02-2005
		AT 243703 T	15-07-2003
		AU 779748 B2	10-02-2005
		BR 0017013 A	22-10-2002

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2019/062045

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CA 2398485 A1	02-08-2001
		CO 5251404 A1	28-02-2003
		DE 60003586 T2	08-01-2004
		DK 1250343 T3	22-09-2003
		EP 1250343 A1	23-10-2002
		ES 2199884 T3	01-03-2004
		JP 3893059 B2	14-03-2007
		JP 2004500384 A	08-01-2004
		JP 2006282676 A	19-10-2006
		MX PA02007305 A	29-11-2002
		NZ 518665 A	25-02-2005
		PA 8509801 A1	21-02-2002
		PE 20011050 A1	19-10-2001
		PT 1250343 E	28-11-2003
		TN SN01017 A1	10-11-2005
		TW I318880 B	01-01-2010
		TW 201006476 A	16-02-2010
		US 2003013860 A1	16-01-2003
		US 2003073825 A1	17-04-2003
		WO 0155158 A1	02-08-2001
		ZA 200205958 B	29-09-2003

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI	テーマコード（参考）
	C07H 17/08 L	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 クラーク， ロジャー ビー．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４２１， レキシントン， リチャード ロード ２０

(72)発明者 アルム， リチャード
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０１５０３， バーリン， ベルビュー ロード １

(72)発明者 オースティン， ウェスリー フランシス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９， ケンブリッジ， フランクリン ストリート ２４０， ナンバー６

(72)発明者 ゴンディ， ビジャヤ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０１８８６， ウエストフォード， サウスゲート ロード １８

(72)発明者 ホーガン， フィリップ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３５， ブライトン， ワシントン ストリート ４３７， アパートメント １

(72)発明者 ジェウェット， アイヴァン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１５， ボストン， ビーコン ストリート ９０７， アパートメント ７

(72)発明者 ラヒリ， サスミタ ディー．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４２０， レキシントン， バーリントン ストリート １９５

(72)発明者 ローレンス， ジョナサン エフ．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１４４， サマービル， バンクス ストリート ２５， アパートメント １

(72)発明者 リー， シベン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４２０， レキシントン， テレサ アベニュー ２８

(72)発明者 シ， シュハオ
アメリカ合衆国 コネチカット ０６４４３， マディソン， デヴォンシャー レーン ４９

(72)発明者 ワン， ウェンイン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１１６， ボストン， ビーコン ストリート ２０５， アパートメント ９

(72)発明者 市川 幸孝
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３８， ケンブリッジ， レザボア ストリート ５７， ユニット ナンバー２

(72)発明者 マイアーズ， アンドリュー ジー．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１１６，ボストン，ブラドック パーク ４１，ナンバー２

(72)発明者 ジャン， ジヤン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４１５８， サンフランシスコ， ジーン フレンド ウェイ ５５０， アパートメント ６１８

(72)発明者 カールセン， ピーター ニールス
アメリカ合衆国 デラウェア １９７０３， クレーモント， ライトホース レーン １１１２

(72)発明者 ラーマン， エムディー． アタウル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４７４， アーリントン， ブロードウェイ ２６９， アパートメント ナンバー８

Ｆターム（参考） 4C057 CC03 DD01 KK30
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 EA11 ZB32 ZB35 ZB37