(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2020-533374
(P2020-533374A)
(43)公表日　令和2年11月19日(2020.11.19)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07K 7/54	(2006.01)	C07K	7/54		4C084
A61K 38/12	(2006.01)	A61K	38/12		4H045
A61P 31/04	(2006.01)	A61P	31/04		
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	111	
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 409 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-515090 (P2020-515090)
(86)(22)出願日　平成30年9月14日 (2018.9.14)
(85)翻訳文提出日　令和2年4月17日 (2020.4.17)
(86)国際出願番号　PCT/CN2018/105821
(87)国際公開番号　WO2019/052545
(87)国際公開日　平成31年3月21日 (2019.3.21)
(31)優先権主張番号　62/559,244
(32)優先日　平成29年9月15日 (2017.9.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2018/101004
(32)優先日　平成30年8月17日 (2018.8.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国 (CN)

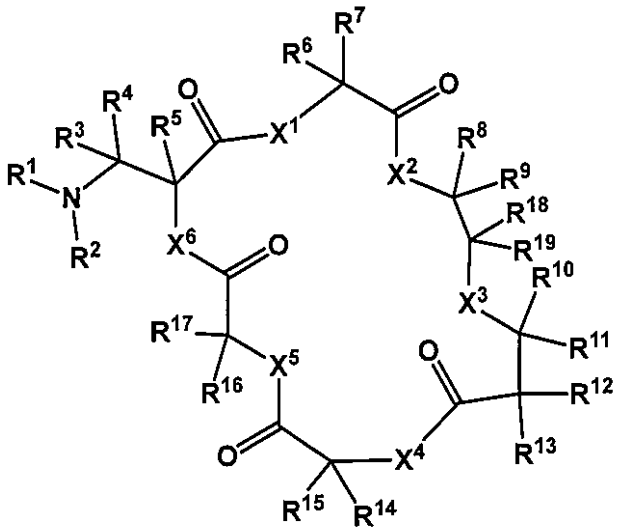
(71)出願人　591003013
エフ．ホフマン－ラ　ロシュ　アーゲー
F．　HOFFMANN－LA　ROCHE　AKTIENGESELLSCHAFT
スイス・シーエイチ－４０７０バーゼル・グレンツアーヘルストラツセ１２４
(74)代理人　100118902
弁理士　山本　修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前　徹
(74)代理人　100120112
弁理士　中西　基晴

最終頁に続く

(54)【発明の名称】環状ペプチド抗生物質

(57)【要約】
本発明に提供されるのは、抗菌化合物であって、ここで該化合物は、いくつかの態様において、広域スペクトルの生物活性を有する。様々な態様において、該化合物は、細菌における重要なタンパク質である、リポタンパク質シグナルペプチダーゼＩＩ（ＬｓｐＡ）の阻害によって作用する。本明細書に記載される化合物を使用する、医薬組成物と治療の方法も提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



式(I)

［式中：
Ｘ^{1}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{1a}－であり；
Ｘ^{2}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{2a}－であり；
Ｘ^{3}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{3a}－であり；
Ｘ^{4}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{4a}－であり；
Ｘ^{5}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{5a}－であり；
Ｘ^{6}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{6a}－であり；
但し、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、又はＸ^{6}の少なくとも１つは、－Ｏ－であり；
Ｒ^{1a}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{3a}、Ｒ^{4a}、Ｒ^{5a}、及びＲ^{6a}は、それぞれ独立して、水素又は置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり；
Ｒ^{1}とＲ^{2}は、それぞれ独立して、水素、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）ヘテロアリール、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、又は－（Ｃ＝ＮＲ^{b}）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}である；
又はＲ^{1}とＲ^{2}は、それらが付く窒素原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し；
Ｒ^{3}とＲ^{4}は、それぞれ独立して、水素、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；
又はＲ^{3}とＲ^{4}は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；
Ｒ^{5}は、水素、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、又は置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニルであり；
Ｒ^{6}とＲ^{7}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アル

キル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^8とR^9は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{10}とR^{11}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_{20}アルキル、置換されてもよいC_2－C_{20}アルケニル、置換されてもよいC_2－C_{20}アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{12}とR^{13}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；

又はR^{10}とR^{12}は、一緒になって、置換されてもよいシクロアルキル又は置換されてもよいシクロアルケニルを形成し；

R^{14}とR^{15}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；

又はR^{14}とR^{4a}は、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{16}とR^{17}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{18}とR^{19}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－

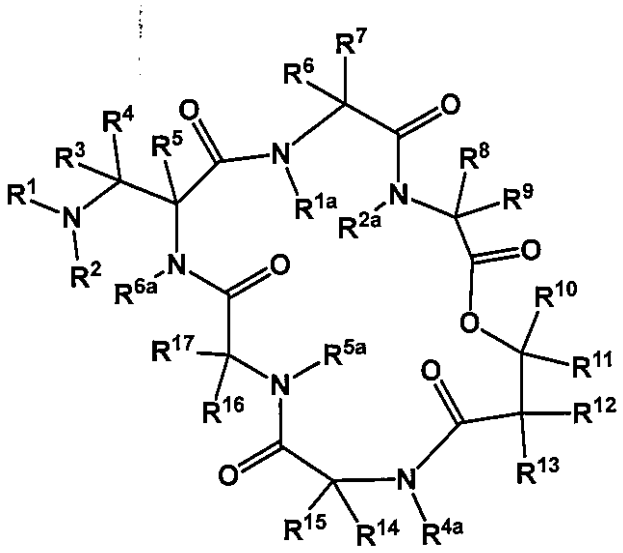
C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；
又はR^{18}とR^{19}は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；
それぞれのR^aは、独立して、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールであり；
それぞれのR^bとR^cは、独立して、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；
又はR^bとR^cは、それらが付く窒素原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成する］の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体。

【請求項２】
R^{18}とR^{19}が、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成する、請求項１の化合物。

【請求項３】
R^{18}とR^{19}が水素である、請求項１の化合物。

【請求項４】
式（Ｉａ）：

【化２】



式(Ia)

の構造を有する、請求項１又は請求項２の化合物。

【請求項５】
R^5が水素である、請求項１～請求項４のいずれか１項の化合物。

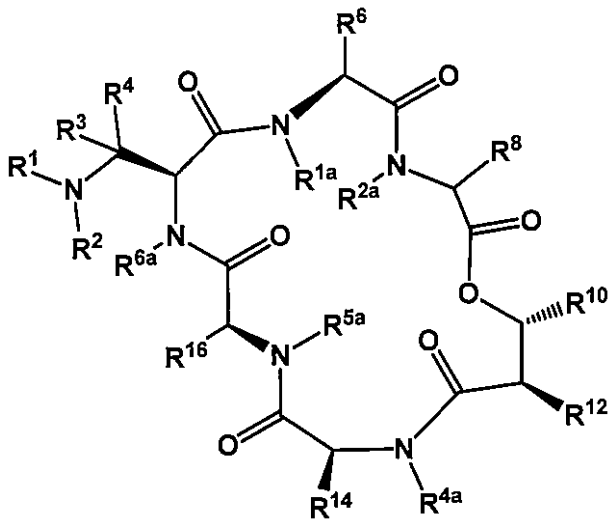
【請求項６】
R^7が水素である、請求項１～請求項５のいずれか１項の化合物.

【請求項７】
R^9が水素である、請求項１～請求項６のいずれか１項の化合物。

【請求項８】
R^{11}が水素である、請求項１～請求項７のいずれか１項の化合物。

【請求項９】
R^{13}が水素である、請求項１～請求項８のいずれか１項の化合物。

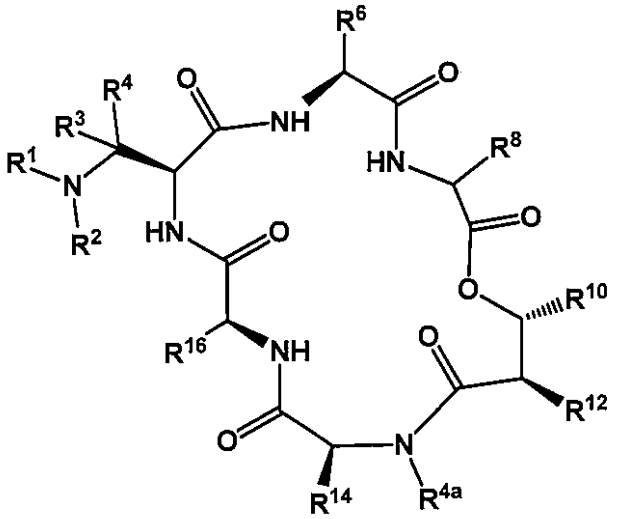
【請求項１０】
Ｒ^{15}が水素である、請求項１～請求項９のいずれか１項の化合物。
【請求項１１】
Ｒ^{17}が水素である、請求項１～請求項１０のいずれか１項の化合物。
【請求項１２】
式（Ｉｂ）：
【化３】



式(Ib)

の構造を有する、請求項１又は請求項２、又は請求項４～請求項１１のいずれか１項の化合物。
【請求項１３】
Ｒ^{1a}が水素である、請求項１～請求項１２のいずれか１項の化合物。
【請求項１４】
Ｒ^{2a}が水素である、請求項１～請求項１３のいずれか１項の化合物。
【請求項１５】
Ｒ^{5a}が水素である、請求項１～請求項１４のいずれか１項の化合物。
【請求項１６】
Ｒ^{6a}が水素である、請求項１～請求項１５のいずれか１項の化合物。
【請求項１７】
式（Ｉｃ）：

【化４】



式(Ic)

の構造を有する、請求項１～請求項１６のいずれか１項の化合物。

【請求項１８】

R^{4a}が水素又はC_1－C_6アルキルである、請求項１～請求項１７のいずれか１項の化合物。

【請求項１９】

それぞれのR^3とR^4が水素である、請求項１～請求項１８のいずれか１項の化合物。

【請求項２０】

R^6が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル又は置換されてもよいヘテロシクロアルキルである、請求項１～請求項１９のいずれか１項の化合物。

【請求項２１】

R^6が、１、２、又は３個のハロゲン、－OR^b、－NR^bR^c、－$NC(=NR^b)NR^bR^c$、－$S(=O)_2R^a$、－$NR^bS(=O)_2R^a$、－$S(=O)_2NR^bR^c$、－$C(=O)R^a$、－$OC(=O)R^a$、－$C(=O)OR^a$、－$OC(=O)OR^b$、－$C(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)[(R^d)_2]_{1-4}NR^bR^c$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}OR^b$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}NR^bR^c$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}OC[(R^d)_2]_{2-4}NR^bR^c$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}NC(=NR^b)NR^bR^c$、－$OC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)R^a$、－$NR^bC(=O)OR^b$、－O－（置換されてもよいヘテロシクロアルキル）、－O－（置換されてもよいアリール）、－O－（置換されてもよいヘテロアリール）、又はヘテロアリールで置換されてもよいC_1－C_6アルキルであり；そして

それぞれのR^dは、独立して、水素、ハロゲン、－OH、－OCH_3、又はC_1－C_6アルキルである、請求項１～請求項２０のいずれか１項の化合物。

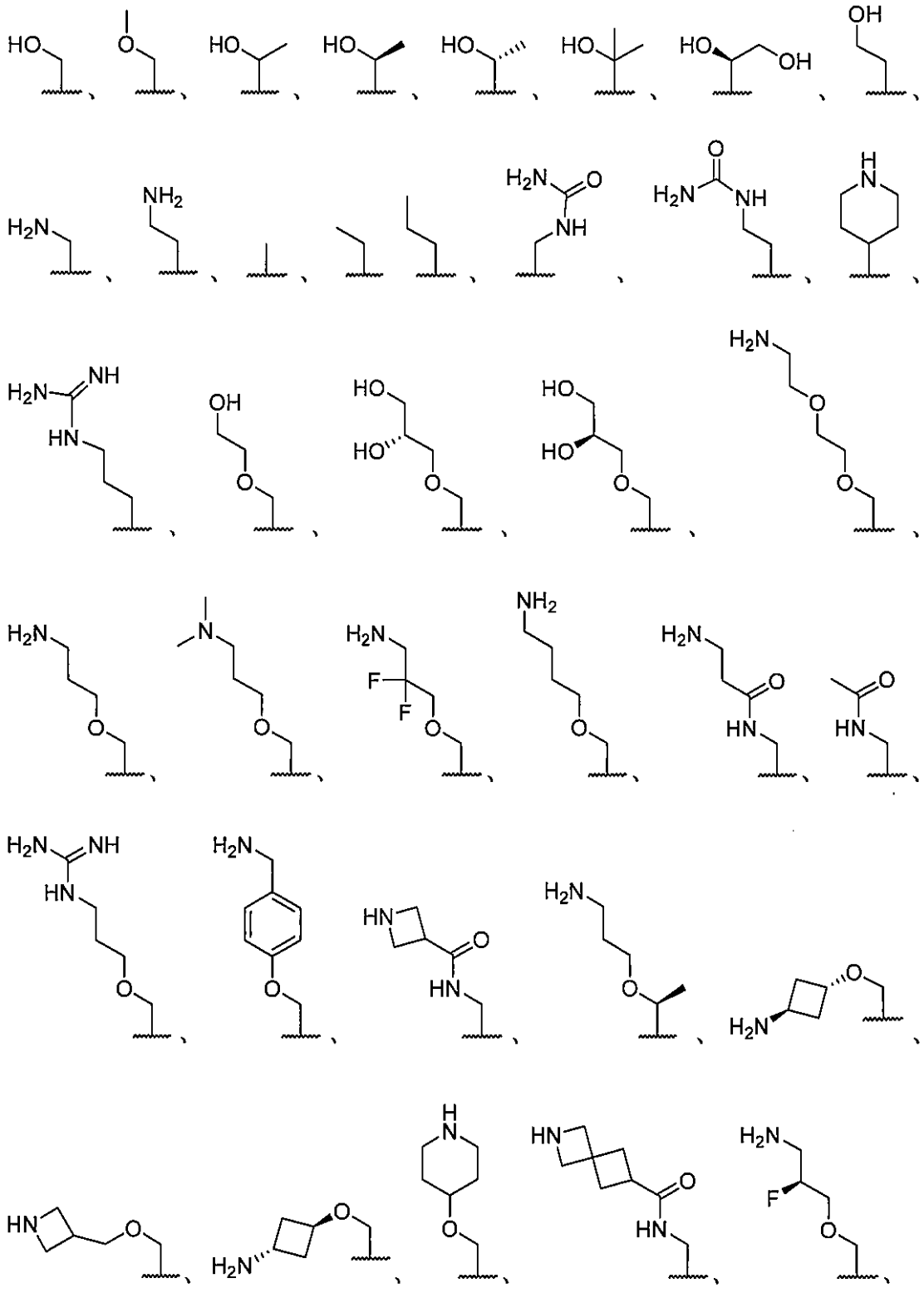
【請求項２２】

R^6が、１、２、又は３個の－OR^bで置換されてもよいC_1－C_6アルキルである、請求項１～請求項２１のいずれか１項の化合物。

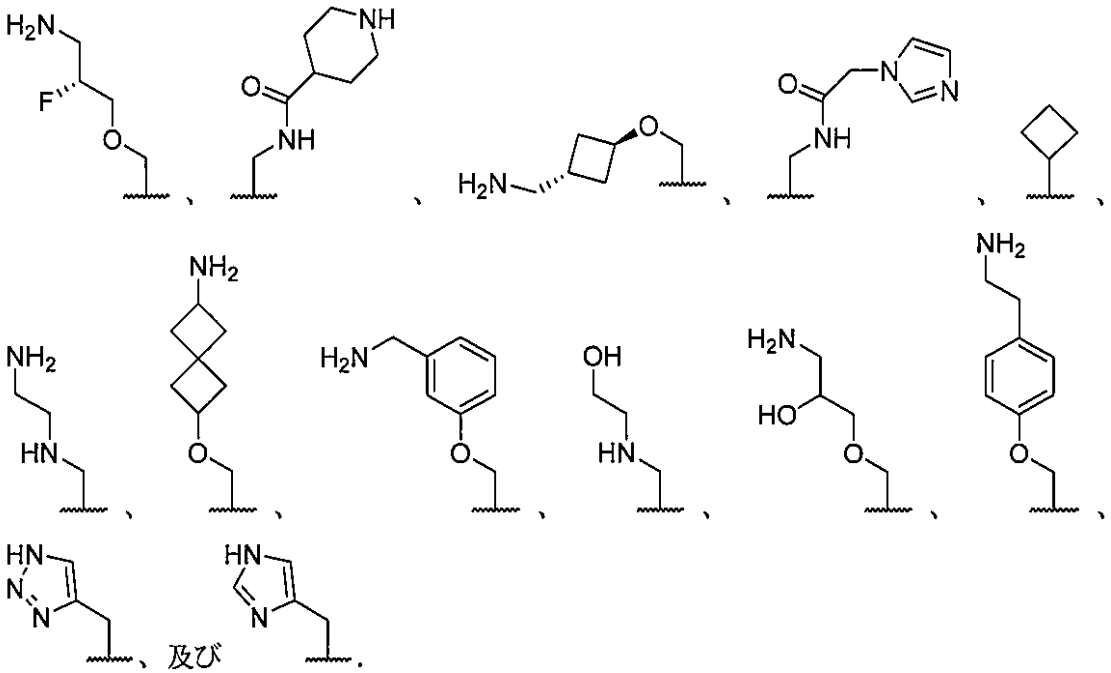
【請求項２３】

R^6が：

【化５－１】



【化５－２】



より選択される、請求項１～請求項２１のいずれか１項の化合物。

【請求項２４】

Ｒ^{8}が水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである、請求項１～請求項２３のいずれか１項の化合物。

【請求項２５】

Ｒ^{8}が水素である、請求項１～請求項２４のいずれか１項の化合物。

【請求項２６】

Ｒ^{10}が、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{20}$アルキル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{20}$アルケニル、又は置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）シクロアルキルである、請求項１～請求項２５のいずれか１項の化合物。

【請求項２７】

Ｒ^{10}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＨ、又は－ＯＣＨ$_{3}$で置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{20}$アルキルである、請求項１～請求項２５のいずれか１項の化合物。

【請求項２８】

Ｒ^{10}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＨ、又は－ＯＣＨ$_{3}$で置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルである、請求項１～請求項２６のいずれか１項の化合物。

【請求項２９】

Ｒ^{10}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＨ、又は－ＯＣＨ$_{3}$で置換されてもよいＣ$_{8}$－Ｃ$_{12}$アルキルである、請求項１～請求項２６のいずれか１項の化合物。

【請求項３０】

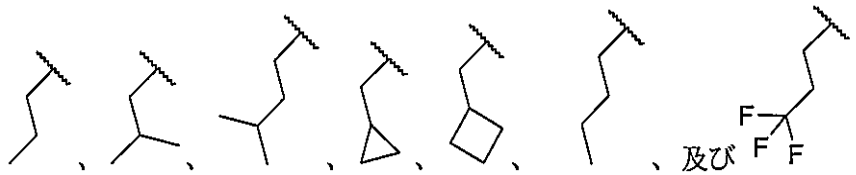
Ｒ^{12}が、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）アリール、又は置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）シクロアルキルである、請求項１～請求項２９のいずれか１項の化合物。

【請求項３１】

Ｒ^{12}が、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）アリール、又は（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）シクロアルキルであり；ここで該アリールは、１、２、又は３個のハロゲン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_{3}$、又はアリールで置換されてもよい、請求項１～請求項２９のいずれか１項の化合物。

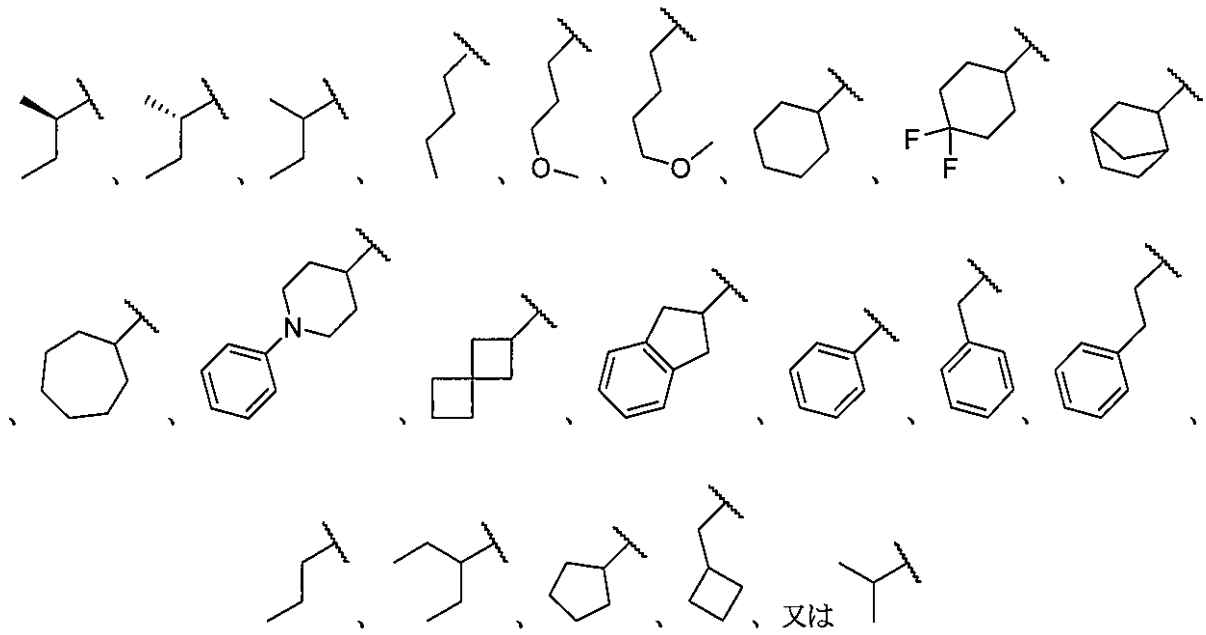
【請求項３２】

R^{12}がメチルである、請求項１～請求項３１のいずれか１項の化合物。
【請求項３３】
R^{14}が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルである、請求項１～請求項３２のいずれか１項の化合物。
【請求項３４】
R^{14}が、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、又は（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルである、請求項１～請求項３３のいずれか１項の化合物。
【請求項３５】
R^{14}が：
【化６】



より選択される、請求項１～請求項３４のいずれか１項の化合物。
【請求項３６】
R^{14}とR^{4a}が、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよい５若しくは６員ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項１～請求項３２のいずれか１項の化合物。
【請求項３７】
R^{16}が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよいアリールである、請求項１～請求項３６のいずれか１項の化合物。
【請求項３８】
R^{16}が、C_1－C_6アルキル、（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、シクロアルキル、（C_1－C_6アルキル）アリール、又はアリールであり、それぞれは、１、２、又は３個のハロゲン、－OR^b、－NR^bR^c、－$S(=O)_2R^a$、－$NR^bS(=O)_2R^a$、－$S(=O)_2NR^bR^c$、－$C(=O)R^a$、－$OC(=O)R^a$、－$C(=O)OR^a$、－$OC(=O)OR^b$、－$C(=O)NR^bR^c$、－$OC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)R^a$、－$NR^bC(=O)OR^b$、又はアリールで置換されてもよい、請求項１～請求項３７のいずれか１項の化合物。
【請求項３９】
R^{16}がC_3－C_7シクロアルキルである、請求項１～請求項３８のいずれか１項の化合物。
【請求項４０】
R^{16}がシクロヘキシル又はシクロヘプチルである、請求項１～請求項３９のいずれか１項の化合物。
【請求項４１】
R^{16}が：

【化７】



より選択される、請求項１～請求項３８のいずれか１項の化合物。

【請求項４２】

R^1が水素である、請求項１～請求項４１のいずれか１項の化合物。

【請求項４３】

R^2が水素である、請求項１～請求項４２のいずれか１項の化合物。

【請求項４４】

それぞれのR^aが独立してC_1－C_6アルキルである、請求項１～請求項４３のいずれか１項の化合物。

【請求項４５】

それぞれのR^bとR^cが独立して水素又はC_1－C_6アルキルである、請求項１～請求項４４のいずれか１項の化合物。

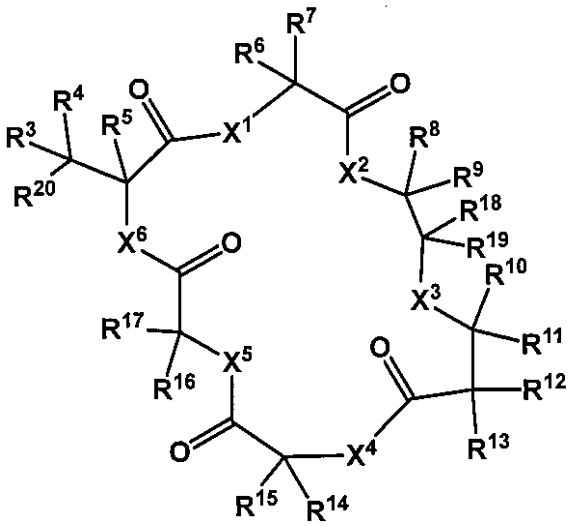
【請求項４６】

それぞれのR^bとR^cが水素である、請求項１～請求項４５のいずれか１項の化合物。

【請求項４７】

式（ＩＩ）：

【化８】



式(II)

［式中：
Ｘ[1]は、－Ｏ－又は－ＮＲ[1a]－であり；
Ｘ[2]は、－Ｏ－又は－ＮＲ[2a]－であり；
Ｘ[3]は、－Ｏ－又は－ＮＲ[3a]－であり；
Ｘ[4]は、－Ｏ－又は－ＮＲ[4a]－であり；
Ｘ[5]は、－Ｏ－又は－ＮＲ[5a]－であり；
Ｘ[6]は、－Ｏ－又は－ＮＲ[6a]－であり；
Ｒ[1a]、Ｒ[2a]、Ｒ[3a]、Ｒ[4a]、Ｒ[5a]、及びＲ[6a]は、それぞれ独立して、水素又は置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり；
Ｒ[1]とＲ[2]は、それぞれ独立して、水素、置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）ヘテロアリール、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ[a]、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ[b]Ｒ[c]、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ[a]、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ[b]、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ[b]Ｒ[c]、又は－（Ｃ＝ＮＲ[b]）ＮＲ[b]Ｒ[c]である；
又はＲ[1]とＲ[2]は、それらが付く窒素原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し；
Ｒ[3]とＲ[4]は、それぞれ独立して、水素、置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；
又はＲ[3]とＲ[4]は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；
Ｒ[5]は、水素、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、又は置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニルであり；
Ｒ[6]とＲ[7]は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$

アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^8とR^9は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{10}とR^{11}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_{20}アルキル、置換されてもよいC_2－C_{20}アルケニル、置換されてもよいC_2－C_{20}アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{12}とR^{13}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；

又はR^{10}とR^{12}は、一緒になって、置換されてもよいシクロアルキル又は置換されてもよいシクロアルケニルを形成し；

R^{14}とR^{15}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；

又はR^{14}とR^{4a}は、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{16}とR^{17}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{18}とR^{19}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{20}は、－NR^1R^2又は－OHであり；

それぞれのR^aは、独立して、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよ

いＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールであり；

それぞれのＲ^{b}とＲ^{c}は、独立して、水素、置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；

又はＲ^{b}とＲ^{c}は、それらが付く窒素原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成する］の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体。

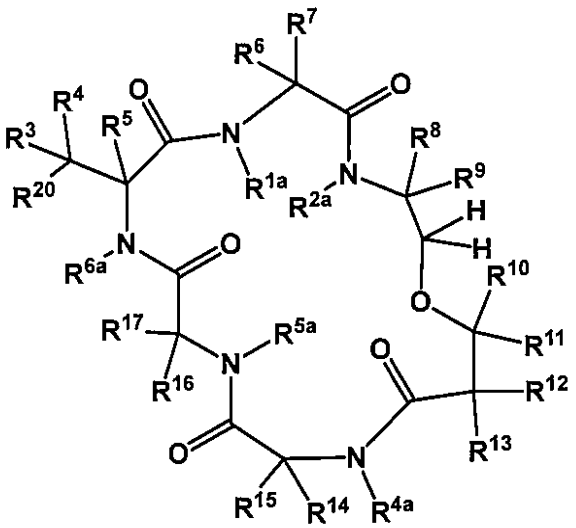
【請求項４８】

Ｒ^{18}とＲ^{19}が水素である、請求項４７の化合物。

【請求項４９】

式（ＩＩａ）：

【化９】



式(IIa)

の構造を有する、請求項４７又は請求項４８の化合物。

【請求項５０】

Ｒ^{5}が水素である、請求項４７～請求項４９のいずれか１項の化合物。

【請求項５１】

Ｒ^{7}が水素である、請求項４７～請求項５０のいずれか１項の化合物。

【請求項５２】

Ｒ^{9}が水素である、請求項４７～請求項５１のいずれか１項の化合物。

【請求項５３】

Ｒ^{11}が水素である、請求項４７～請求項５２のいずれか１項の化合物。

【請求項５４】

Ｒ^{13}が水素である、請求項４７～請求項５３のいずれか１項の化合物。

【請求項５５】

Ｒ^{15}が水素である、請求項４７～請求項５４のいずれか１項の化合物。

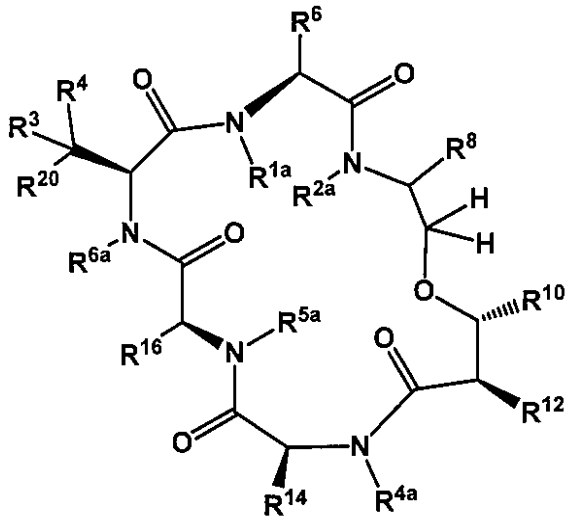
【請求項５６】

Ｒ^{17}が水素である、請求項４７～請求項５５のいずれか１項の化合物。

【請求項５７】

式（ＩＩｂ）：

【化１０】



式(IIb)

の構造を有する、請求項４７～請求項５６のいずれか１項の化合物。

【請求項５８】

Ｒ^{1a}が水素である、請求項４７～請求項５７のいずれか１項の化合物。

【請求項５９】

Ｒ^{2a}が水素である、請求項４７～請求項５８のいずれか１項の化合物。

【請求項６０】

Ｒ^{5a}が水素である、請求項４７～請求項５９のいずれか１項の化合物。

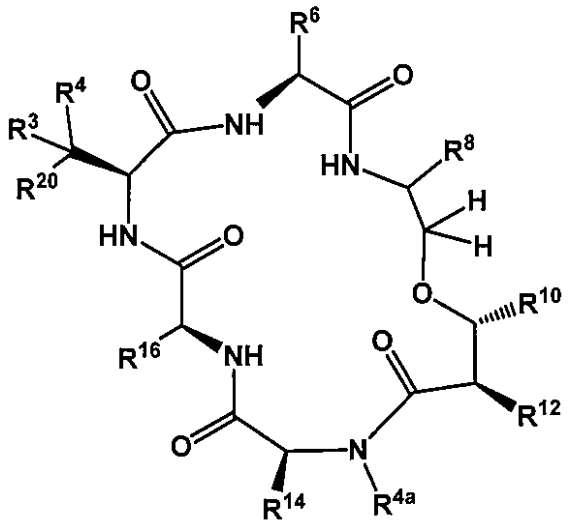
【請求項６１】

Ｒ^{6a}が水素である、請求項４７～請求項６０のいずれか１項の化合物。

【請求項６２】

式（ＩＩｃ）：

【化１１】



式(IIc)

の構造を有する、請求項４７～請求項６１のいずれか１項の化合物。

【請求項６３】

R^{4a}が水素又はC_1－C_6アルキルである、請求項４７～請求項６２のいずれか１項の化合物。

【請求項６４】

それぞれのR^3とR^4が水素である、請求項４７～請求項６３のいずれか１項の化合物。

【請求項６５】

R^6が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル又は置換されてもよいヘテロシクロアルキルである、請求項４７～請求項６４のいずれか１項の化合物。

【請求項６６】

R^6が、１、２、又は３個のハロゲン、－OR^b、－NR^bR^c、－$NC(=NR^b)NR^bR^c$、－$S(=O)_2R^a$、－$NR^bS(=O)_2R^a$、－$S(=O)_2NR^bR^c$、－$C(=O)R^a$、－$OC(=O)R^a$、－$C(=O)OR^a$、－$OC(=O)OR^b$、－$C(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)[(R^d)_2]_{1-4}NR^bR^c$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}OR^b$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}NR^bR^c$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}OC[(R^d)_2]_{2-4}NR^bR^c$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}NC(=NR^b)NR^bR^c$、－$OC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)R^a$、－$NR^bC(=O)OR^b$、－O－（置換されてもよいヘテロシクロアルキル）、－O－（置換されてもよいアリール）、－O－（置換されてもよいヘテロアリール）、又はヘテロアリールで置換されてもよいC_1－C_6アルキルであり；そして

それぞれのR^dは、独立して、水素、ハロゲン、－OH、－OCH_3、又はC_1－C_6アルキルである、請求項４７～請求項６５のいずれか１項の化合物。

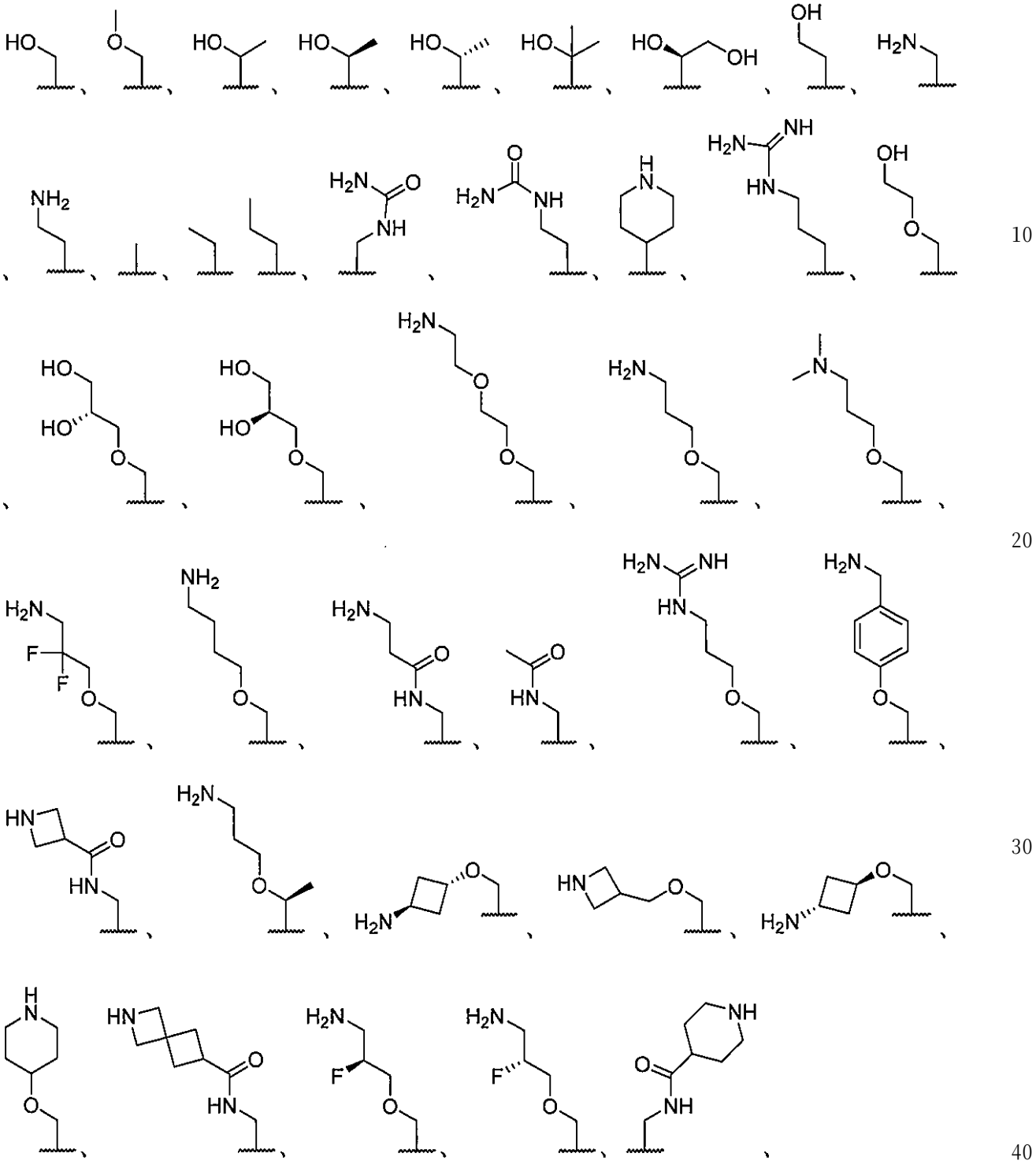
【請求項６７】

R^6が１、２、又は３個の－OR^bで置換されてもよいC_1－C_6アルキルである、請求項４７～請求項６６のいずれか１項の化合物。

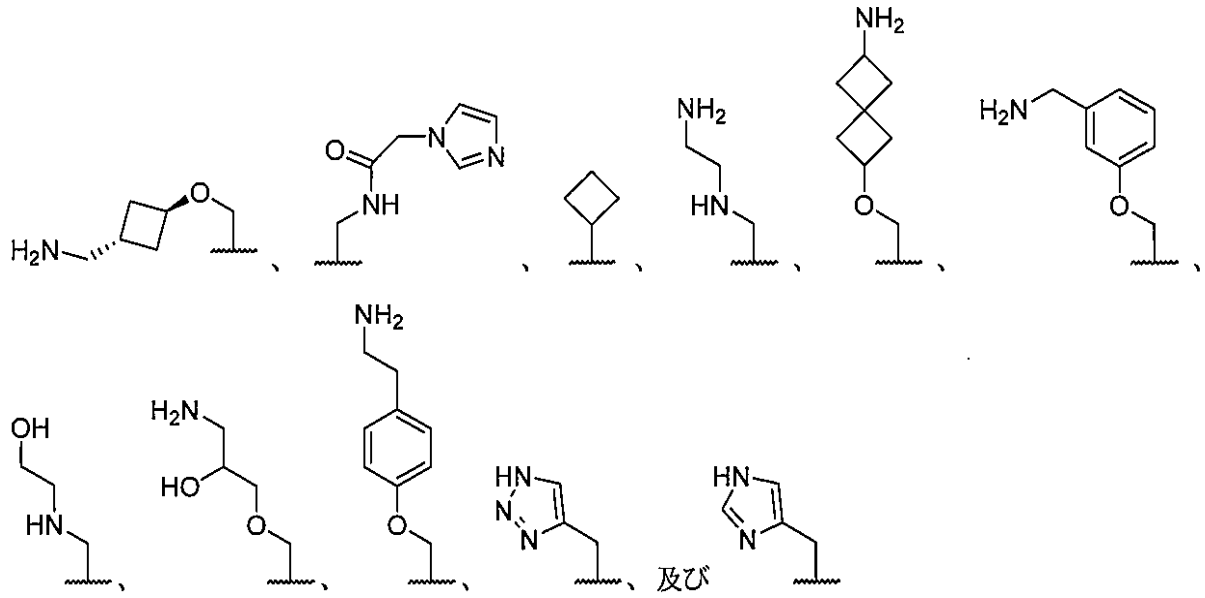
【請求項６８】

R^6が：

【化１２－１】



【化１２－２】



より選択される、請求項４７～請求項６７のいずれか１項の化合物。

【請求項６９】

R^8が水素又はC_1－C_6アルキルである、請求項４７～請求項６８のいずれか１項の化合物。

【請求項７０】

R^8が水素である、請求項４７～請求項６９のいずれか１項の化合物。

【請求項７１】

R^{10}が、置換されてもよいC_1－C_{20}アルキル、置換されてもよいC_2－C_{20}アルケニル、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルである、請求項４７～請求項７０のいずれか１項の化合物。

【請求項７２】

R^{10}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＨ、又は－ＯＣＨ$_3$で置換されてもよいC_1－C_{20}アルキルである、請求項４７～請求項７１のいずれか１項の化合物。

【請求項７３】

R^{10}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＨ、又は－ＯＣＨ$_3$で置換されてもよいC_1－C_8アルキルである、請求項４７～請求項７２のいずれか１項の化合物。

【請求項７４】

R^{10}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＨ、又は－ＯＣＨ$_3$で置換されてもよいC_8－C_{12}アルキルである、請求項４７～請求項７２のいずれか１項の化合物。

【請求項７５】

R^{12}が、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルである、請求項４７～請求項７４のいずれか１項の化合物。

【請求項７６】

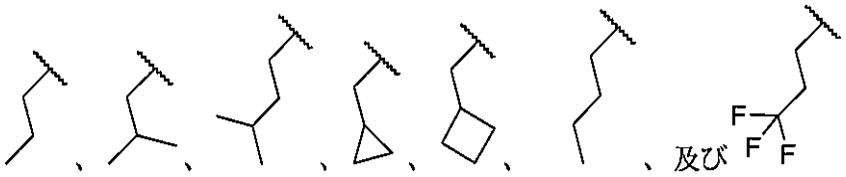
R^{12}が、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、（C_1－C_6アルキル）アリール、又は（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルであり；ここで該アリールは、１、２、又は３個のハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、又はアリールで置換されてもよい、請求項４７～請求項７５のいずれか１項の化合物。

【請求項７７】

R^{12}がメチルである、請求項４７～請求項７６のいずれか１項の化合物。

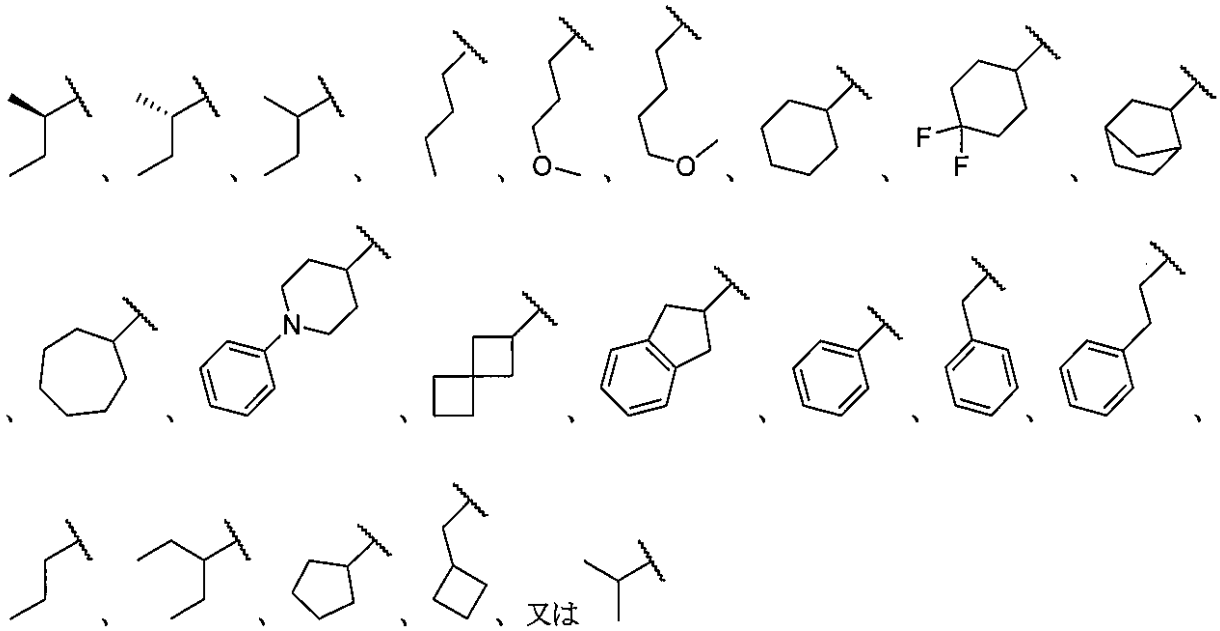
【請求項７８】

R^{14}が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルである、請求項４７～請求項７７のいずれか１項の化合物。
【請求項７９】
R^{14}が、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、又は（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルである、請求項４７～請求項７８のいずれか１項の化合物。
【請求項８０】
R^{14}が：
【化１３】



より選択される、請求項４７～請求項７９のいずれか１項の化合物。
【請求項８１】
R^{14}とR^{4a}が、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよい５若しくは６員ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項４７～請求項８０のいずれか１項の化合物。
【請求項８２】
R^{16}が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよいアリールである、請求項４７～請求項８１のいずれか１項の化合物。
【請求項８３】
R^{16}が、C_1－C_6アルキル、（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、シクロアルキル、（C_1－C_6アルキル）アリール、又はアリールであり、それぞれは、１、２、又は３個のハロゲン、－OR^b、－NR^bR^c、－$S(=O)_2R^a$、－$NR^bS(=O)_2R^a$、－$S(=O)_2NR^bR^c$、－$C(=O)R^a$、－$OC(=O)R^a$、－$C(=O)OR^a$、－$OC(=O)OR^b$、－$C(=O)NR^bR^c$、－$OC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)R^a$、－$NR^bC(=O)OR^b$、又はアリールで置換されてもよい、請求項４７～請求項８２のいずれか１項の化合物。
【請求項８４】
R^{16}がC_3－C_7シクロアルキルである、請求項４７～請求項８３のいずれか１項の化合物。
【請求項８５】
R^{16}がシクロヘキシル又はシクロヘプチルである、請求項４７～請求項８４のいずれか１項の化合物。
【請求項８６】
R^{16}が：

【化１４】



より選択される、請求項４７～請求項８５のいずれか１項の化合物。

【請求項８７】

R^{20}が－NR^1R^2である、請求項４７～請求項８６のいずれか１項の化合物。

【請求項８８】

R^1が水素である、請求項４７～請求項８７のいずれか１項の化合物。

【請求項８９】

R^2が水素である、請求項４７～請求項８８のいずれか１項の化合物。

【請求項９０】

R^{20}が－ＯＨである、請求項４７～請求項８６のいずれか１項の化合物。

【請求項９１】

それぞれのR^aが独立してC_1－C_6アルキルである、請求項４７～請求項９０のいずれか１項の化合物。

【請求項９２】

それぞれのR^bとR^cが独立して水素又はC_1－C_6アルキルである、請求項４７～請求項９１のいずれか１項の化合物。

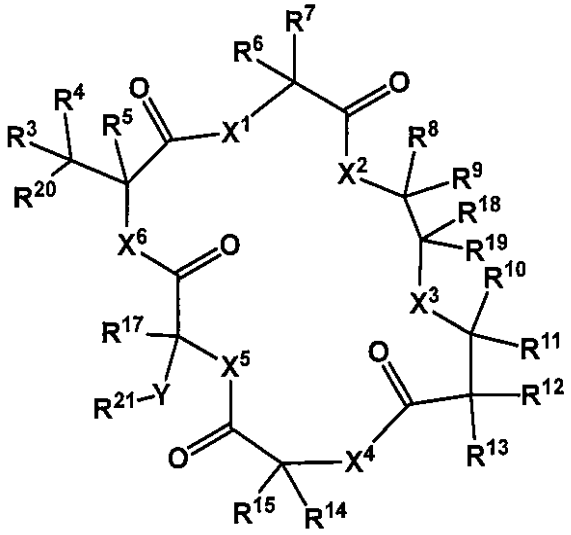
【請求項９３】

それぞれのR^bとR^cが水素である、請求項４７～請求項９２のいずれか１項の化合物。

【請求項９４】

式（ＩＩＩ）：

【化１５】

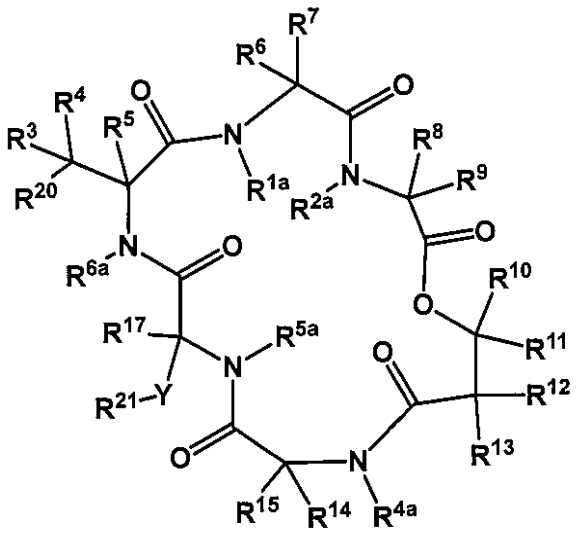


式(III)

［式中：
Ｘ[1]は、－Ｏ－又は－ＮＲ[1a]－であり；
Ｘ[2]は、－Ｏ－又は－ＮＲ[2a]－であり；
Ｘ[3]は、－Ｏ－又は－ＮＲ[3a]－であり；
Ｘ[4]は、－Ｏ－又は－ＮＲ[4a]－であり；
Ｘ[5]は、－Ｏ－又は－ＮＲ[5a]－であり；
Ｘ[6]は、－Ｏ－又は－ＮＲ[6a]－であり；
但し、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、Ｘ[4]、Ｘ[5]、又はＸ[6]の少なくとも１つは、－Ｏ－であり；
Ｙは、結合であるか又は置換されてもよいＣ[1]－Ｃ[6]アルキレンであり；
Ｒ[1a]、Ｒ[2a]、Ｒ[3a]、Ｒ[4a]、Ｒ[5a]、及びＲ[6a]は、それぞれ独立して、水素又は置換されてもよいＣ[1]－Ｃ[6]アルキルであり；
Ｒ[1]とＲ[2]は、それぞれ独立して、水素、置換されてもよいＣ[1]－Ｃ[6]アルキル、置換されてもよいＣ[2]－Ｃ[6]アルケニル、置換されてもよいＣ[2]－Ｃ[6]アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキル）シクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキル）アリール、置換されてもよい（Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキル）ヘテロアリール、－Ｓ（＝Ｏ）[2]Ｒ[a]、－Ｓ（＝Ｏ）[2]ＮＲ[b]Ｒ[c]、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ[a]、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ[b]、又は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ[b]Ｒ[c]である；
又はＲ[1]とＲ[2]は、それらが付く窒素原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し；
Ｒ[3]とＲ[4]は、それぞれ独立して、水素、置換されてもよいＣ[1]－Ｃ[6]アルキル、置換されてもよいＣ[2]－Ｃ[6]アルケニル、置換されてもよいＣ[2]－Ｃ[6]アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；
又はＲ[3]とＲ[4]は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；
Ｒ[5]は、水素、ハロゲン、置換されてもよいＣ[1]－Ｃ[6]アルキル、置換されてもよいＣ[2]－Ｃ[6]アルケニル、又は置換されてもよいＣ[2]－Ｃ[6]アルキニルであり；
Ｒ[6]とＲ[7]は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいＣ[1]－Ｃ[6]アルキル、置換されてもよいＣ[2]－Ｃ[6]アルケニル、置換されてもよいＣ[2]－Ｃ[6]アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキル）シクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキル）アリール、又は置

換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
R^8とR^9は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
R^{10}とR^{11}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_{20}アルキル、置換されてもよいC_2－C_{20}アルケニル、置換されてもよいC_2－C_{20}アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
R^{12}とR^{13}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；
又はR^{10}とR^{12}は、一緒になって、置換されてもよいシクロアルキル又は置換されてもよいシクロアルケニルを形成し；
R^{14}とR^{15}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；
又はR^{14}とR^{4a}は、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し；
R^{17}は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
R^{18}とR^{19}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；
又はR^{18}とR^{19}は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；
R^{20}は、ヒドロキシル又は－NR^1R^2であり；
R^{21}は、置換されてもよいシクロアルキルであり；
それぞれのR^aは、独立して、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールであり；
それぞれのR^bとR^cは、独立して、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換さ

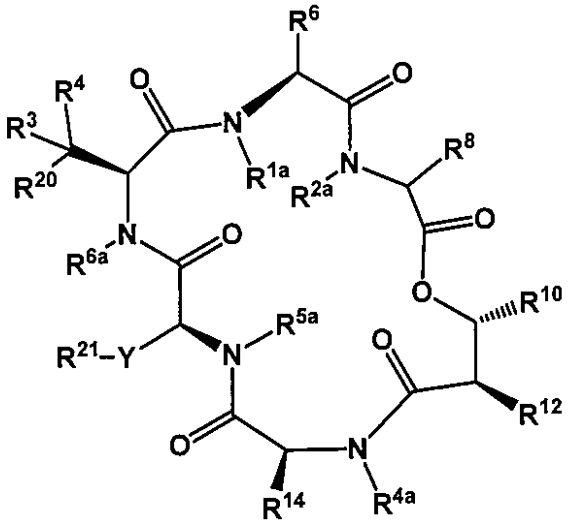
れてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；
又はR^{b}とR^{c}は、それらが付く窒素原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成する］の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体。
【請求項９５】
R^{18}とR^{19}が、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成する、請求項９４の化合物。
【請求項９６】
R^{18}とR^{19}が水素である、請求項９４の化合物。
【請求項９７】
式（ＩＩＩａ）：
【化１６】



式(IIIa)

の構造を有する、請求項９４又は請求項９５の化合物。
【請求項９８】
R^{5}が水素である、請求項９４～請求項９７のいずれか１項の化合物。
【請求項９９】
R^{7}が水素である、請求項９４～請求項９８のいずれか１項の化合物。
【請求項１００】
R^{9}が水素である、請求項９４～請求項９９のいずれか１項の化合物。
【請求項１０１】
R^{11}が水素である、請求項９４～請求項１００のいずれか１項の化合物。
【請求項１０２】
R^{13}が水素である、請求項９４～請求項１０１のいずれか１項の化合物。
【請求項１０３】
R^{15}が水素である、請求項９４～請求項１０２のいずれか１項の化合物。
【請求項１０４】
R^{17}が水素である、請求項９４～請求項１０３のいずれか１項の化合物。
【請求項１０５】
式（ＩＩＩｂ）：

【化１７】



式(IIIb)

の構造を有する、請求項９４又は請求項９５又は請求項９７～請求項１０４のいずれか１項の化合物。

【請求項１０６】

Ｒ^{1a}が水素である、請求項９４～請求項１０５のいずれか１項の化合物。

【請求項１０７】

Ｒ^{2a}が水素である、請求項９４～請求項１０６のいずれか１項の化合物。

【請求項１０８】

Ｒ^{5a}が水素である、請求項９４～請求項１０７のいずれか１項の化合物。

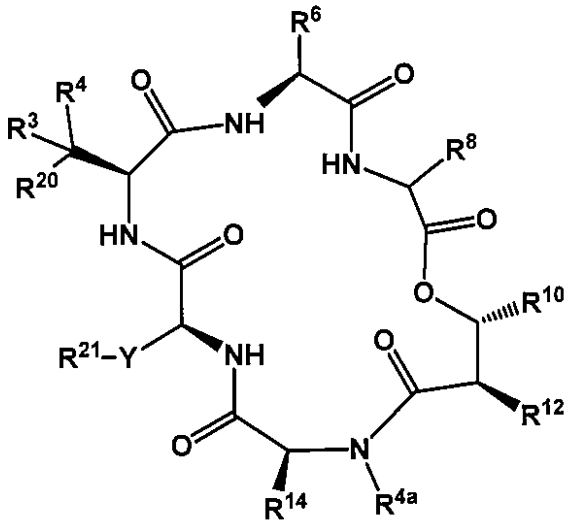
【請求項１０９】

Ｒ^{6a}が水素である、請求項９４～請求項１０８のいずれか１項の化合物。

【請求項１１０】

式（ＩＩＩｃ）：

【化１８】

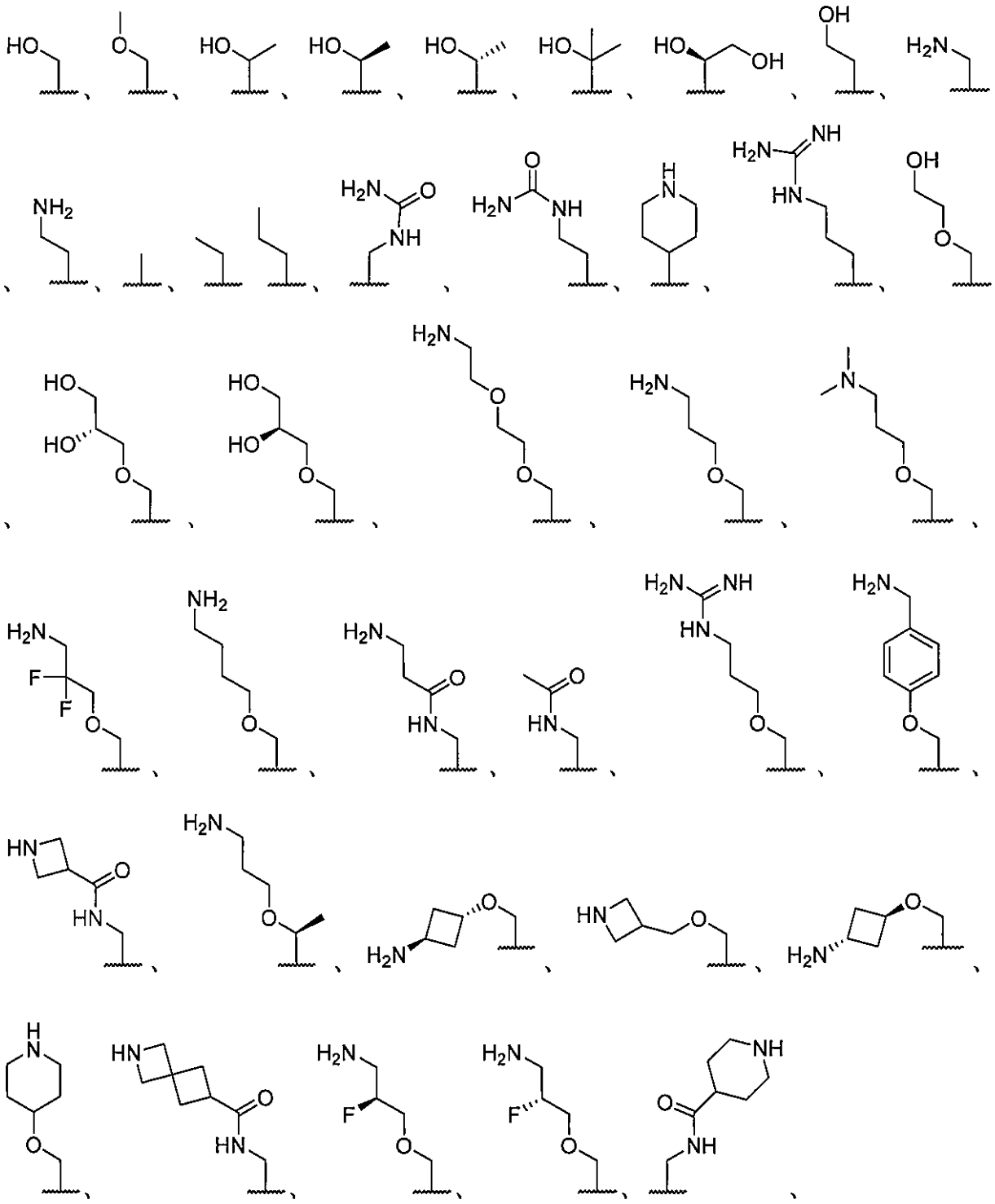


式(IIIc)

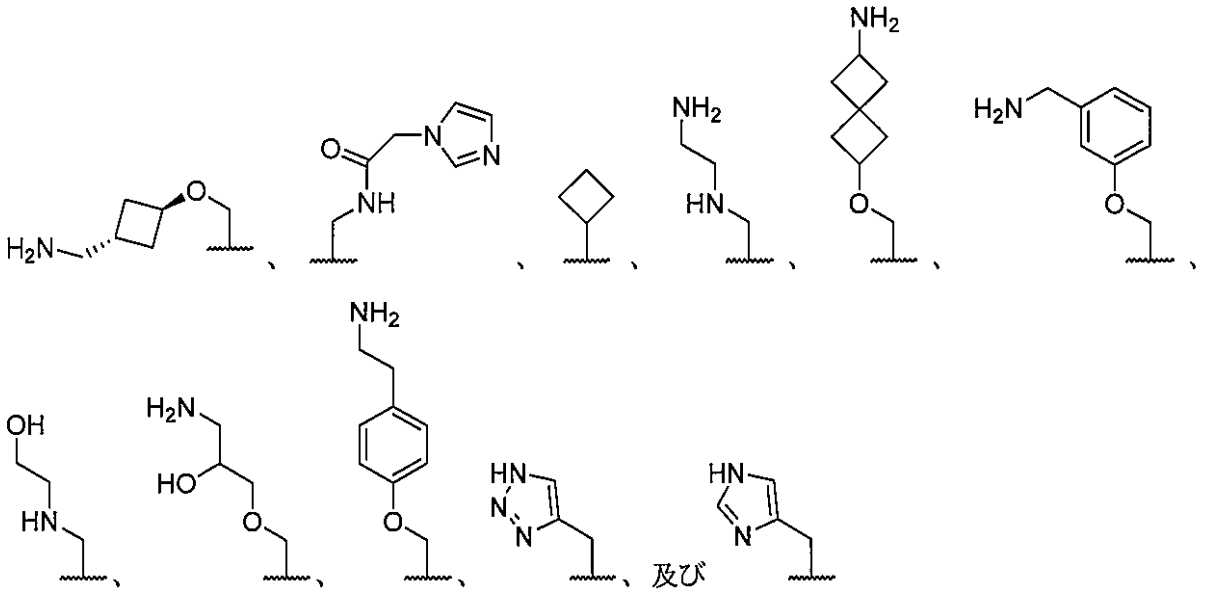
の構造を有する、請求項９４又は請求項９５又は請求項９７～請求項１０９のいずれか１項の化合物。

【請求項１１１】
R^{4a}が水素又はC_1－C_6アルキルである、請求項９４～請求項１１０のいずれか１項の化合物。
【請求項１１２】
それぞれのR^3とR^4が水素である、請求項９４～請求項１１１のいずれか１項の化合物。
【請求項１１３】
R^6が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル又は置換されてもよいヘテロシクロアルキルである、請求項９４～請求項１１２のいずれか１項の化合物。
【請求項１１４】
R^6が、１、２、又は３個のハロゲン、－OR^b、－NR^bR^c、－$NC(=NR^b)NR^bR^c$、－$S(=O)_2R^a$、－$NR^bS(=O)_2R^a$、－$S(=O)_2NR^bR^c$、－$C(=O)R^a$、－$OC(=O)R^a$、－$C(=O)OR^a$、－$OC(=O)OR^b$、－$C(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)[(R^d)_2]_{1-4}NR^bR^c$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}OR^b$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}NR^bR^c$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}OC[(R^d)_2]_{2-4}NR^bR^c$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}NC(=NR^b)NR^bR^c$、－$OC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)R^a$、－$NR^bC(=O)OR^b$、－Ｏ－（置換されてもよいヘテロシクロアルキル）、－Ｏ－（置換されてもよいアリール）、－Ｏ－（置換されてもよいヘテロアリール）、又はヘテロアリールで置換されてもよいC_1－C_6アルキルであり；そして
それぞれのR^dは、独立して、水素、ハロゲン、－ＯＨ、－OCH_3、又はC_1－C_6アルキルである、請求項９４～請求項１１３のいずれか１項の化合物。
【請求項１１５】
R^6が、１、２、又は３個の－OR^bで置換されてもよいC_1－C_6アルキルである、請求項９４～請求項１１４のいずれか１項の化合物。
【請求項１１６】
R^6が：

【化１９－１】



【化１９－２】



より選択される、請求項９４～請求項１１５のいずれか１項の化合物。

【請求項１１７】

R^8が水素又はC_1－C_6アルキルである、請求項９４～請求項１１６のいずれか１項の化合物。

【請求項１１８】

R^8が水素である、請求項９４～請求項１１７のいずれか１項の化合物。

【請求項１１９】

R^{10}が、置換されてもよいC_1－C_{20}アルキル、置換されてもよいC_2－C_{20}アルケニル、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルである、請求項９４～請求項１１８のいずれか１項の化合物。

【請求項１２０】

R^{10}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＨ、又は－ＯＣＨ$_3$で置換されてもよいC_1－C_{20}アルキルである、請求項９４～請求項１１９のいずれか１項の化合物。

【請求項１２１】

R^{10}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＨ、又は－ＯＣＨ$_3$で置換されてもよいC_1－C_8アルキルである、請求項９４～請求項１２０のいずれか１項の化合物。

【請求項１２２】

R^{10}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＨ、又は－ＯＣＨ$_3$で置換されてもよい、置換されてもよいC_8－C_{12}アルキルである、請求項９４～請求項１２０のいずれか１項の化合物。

【請求項１２３】

R^{12}が、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルである、請求項９４～請求項１２２のいずれか１項の化合物。

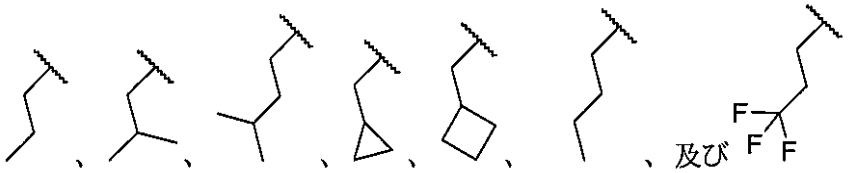
【請求項１２４】

R^{12}が、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、（C_1－C_6アルキル）アリール、又は（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルであり；ここで該アリールは、１、２、又は３個のハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、又はアリールで置換されてもよい、請求項９４～請求項１２３のいずれか１項の化合物。

【請求項１２５】

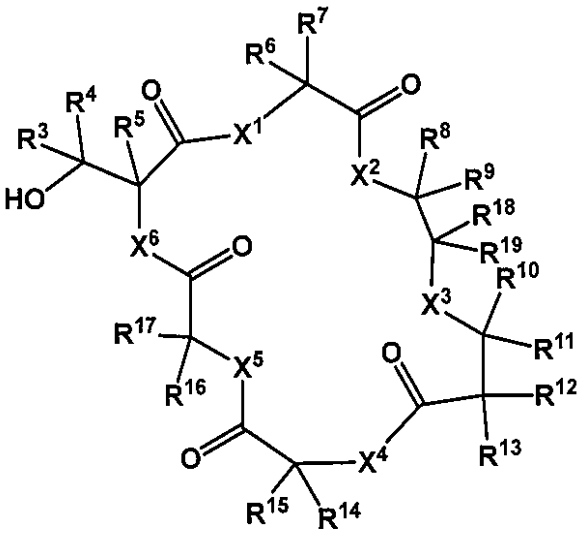
R^{12}がメチルである、請求項９４～請求項１２４のいずれか１項の化合物。

【請求項１２６】
Ｒ^{14}が、置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル又は置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）シクロアルキルである、請求項９４～請求項１２５のいずれか１項の化合物。
【請求項１２７】
Ｒ^{14}が、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、又は（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）シクロアルキルである、請求項９４～請求項１２６のいずれか１項の化合物。
【請求項１２８】
Ｒ^{14}が：
【化２０】



より選択される、請求項９４～請求項１２７のいずれか１項の化合物。
【請求項１２９】
Ｒ^{14}とＲ^{4a}が、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよい５若しくは６員ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項９４～請求項１２８のいずれか１項の化合物。
【請求項１３０】
Ｙが結合である、請求項９４～請求項１２９のいずれか１項の化合物。
【請求項１３１】
Ｒ^{21}が、１、２、又は３個のハロゲンで置換されてもよいＣ$_3$－Ｃ$_7$シクロアルキルである、請求項９４～請求項１３０のいずれか１項の化合物。
【請求項１３２】
Ｒ^{21}がシクロヘキシル又はシクロヘプチルである、請求項９４～請求項１３１のいずれか１項の化合物。
【請求項１３３】
Ｒ^{20}が－ＮＲ^{1}Ｒ^{2}である、請求項９４～請求項１３２のいずれか１項の化合物。
【請求項１３４】
Ｒ^{1}が水素である、請求項９４～請求項１３３のいずれか１項の化合物。
【請求項１３５】
Ｒ^{2}が水素である、請求項９４～請求項１３４のいずれか１項の化合物。
【請求項１３６】
Ｒ^{20}が－ＯＨである、請求項９４～請求項１３２のいずれか１項の化合物。
【請求項１３７】
それぞれのＲ^{a}が独立してＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである、請求項９４～請求項１３６のいずれか１項の化合物。
【請求項１３８】
それぞれのＲ^{b}とＲ^{c}が独立して水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである、請求項９４～請求項１３７のいずれか１項の化合物。
【請求項１３９】
それぞれのＲ^{b}とＲ^{c}が水素である、請求項９４～請求項１３８のいずれか１項の化合物。
【請求項１４０】
式（ＩＶ）：

【化２１】



式(IV)

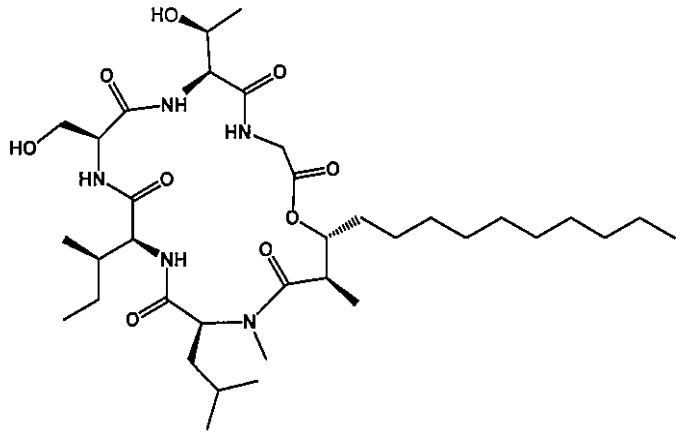
［式中：
X^1は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{1a}－であり；
X^2は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{2a}－であり；
X^3は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{3a}－であり；
X^4は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{4a}－であり；
X^5は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{5a}－であり；
X^6は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{6a}－であり；
但し、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、又はX^6の少なくとも１つは、－Ｏ－であり；
R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、及びR^{6a}は、それぞれ独立して、水素又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルであり；
R^3とR^4は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；
又はR^3とR^4は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；
R^5は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、又は置換されてもよいC_2－C_6アルキニルであり；
R^6とR^7は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
R^8とR^9は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
R^{10}は、置換されてもよい分岐鎖C_3－C_{20}アルキル又は置換されてもよいC_{10}

－C_{20}アルキルであり；
R^{11}は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
R^{12}は、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
R^{13}は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
R^{14}とR^{15}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；
又はR^{14}とR^{4a}は、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し；
R^{16}とR^{17}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
R^{18}とR^{19}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；
又はR^{18}とR^{19}は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；
それぞれのR^aは、独立して、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールであり；
それぞれのR^bとR^cは、独立して、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置

換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；

又はＲ^{b}とＲ^{c}は、それらが付く窒素原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成する］の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体［但し、式（ＩＶ）の化合物は：

【化２２】



ではない］。

【請求項１４１】

Ｒ^{18}とＲ^{19}が、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成する、請求項１４０の化合物。

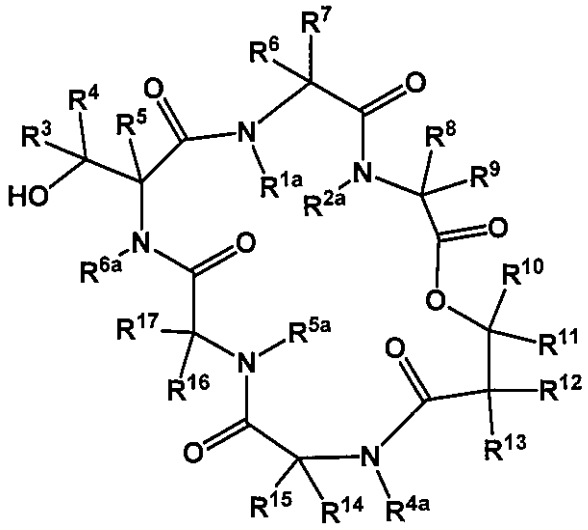
【請求項１４２】

Ｒ^{18}とＲ^{19}が水素である、請求項１４０の化合物。

【請求項１４３】

式（ＩＶａ）：

【化２３】



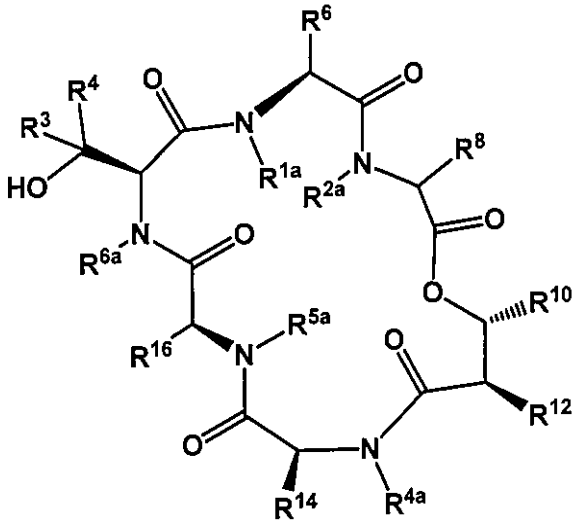
式(IVa)

の構造を有する、請求項１４０又は請求項１４１の化合物。

【請求項１４４】

Ｒ^{5}が水素である、請求項１４０～請求項１４３のいずれか１項の化合物。

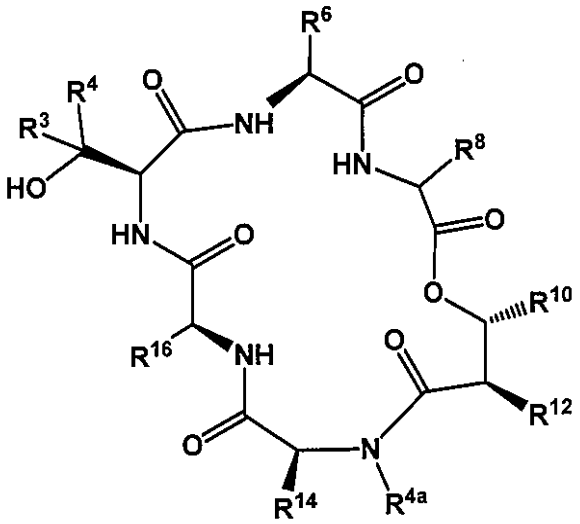
【請求項１４５】
Ｒ^{7}が水素である、請求項１４０～請求項１４４のいずれか１項の化合物。
【請求項１４６】
Ｒ^{9}が水素である、請求項１４０～請求項１４５のいずれか１項の化合物。
【請求項１４７】
Ｒ^{11}が水素である、請求項１４０～請求項１４６のいずれか１項の化合物。
【請求項１４８】
Ｒ^{13}が水素である、請求項１４０～請求項１４７のいずれか１項の化合物。
【請求項１４９】
Ｒ^{15}が水素である、請求項１４０～請求項１４８のいずれか１項の化合物。
【請求項１５０】
Ｒ^{17}が水素である、請求項１４０～請求項１４９のいずれか１項の化合物。
【請求項１５１】
式（ＩＶｂ）：
【化２４】



式(IVb)

の構造を有する、請求項１４０又は請求項１４１又は請求項１４３～請求項１５０のいずれか１項の化合物。
【請求項１５２】
Ｒ^{1a}が水素である、請求項１４０～請求項１５１のいずれか１項の化合物。
【請求項１５３】
Ｒ^{2a}が水素である、請求項１４０～請求項１５２のいずれか１項の化合物。
【請求項１５４】
Ｒ^{5a}が水素である、請求項１４０～請求項１５３のいずれか１項の化合物。
【請求項１５５】
Ｒ^{6a}が水素である、請求項１４０～請求項１５４のいずれか１項の化合物。
【請求項１５６】
式（ＩＶｃ）：

【化２５】



式(IVc)

の構造を有する、請求項１４０又は請求項１４１又は請求項１４３～請求項１５５のいずれか１項の化合物。

【請求項１５７】

R^{4a}が水素又はC_1－C_6アルキルである、請求項１４０～請求項１５６のいずれか１項の化合物。

【請求項１５８】

それぞれのR^3とR^4が水素である、請求項１４０～請求項１５７のいずれか１項の化合物。

【請求項１５９】

R^6が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル又は置換されてもよいヘテロシクロアルキルである、請求項１４０～請求項１５８のいずれか１項の化合物。

【請求項１６０】

R^6が、１、２、又は３個のハロゲン、－OR^b、－NR^bR^c、－$NC(=NR^b)NR^bR^c$、－$S(=O)_2R^a$、－$NR^bS(=O)_2R^a$、－$S(=O)_2NR^bR^c$、－$C(=O)R^a$、－$OC(=O)R^a$、－$C(=O)OR^a$、－$OC(=O)OR^b$、－$C(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)[(R^d)_2]_{1-4}NR^bR^c$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}OR^b$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}NR^bR^c$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}OC[(R^d)_2]_{2-4}NR^bR^c$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}NC(=NR^b)NR^bR^c$、－$OC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)R^a$、－$NR^bC(=O)OR^b$、－O－（置換されてもよいヘテロシクロアルキル）、－O－（置換されてもよいアリール）、－O－（置換されてもよいヘテロアリール）、又はヘテロアリールで置換されてもよいC_1－C_6アルキルであり；そして

それぞれのR^dは、独立して、水素、ハロゲン、－OH、－OCH_3、又はC_1－C_6アルキルである、請求項１４０～請求項１５９のいずれか１項の化合物。

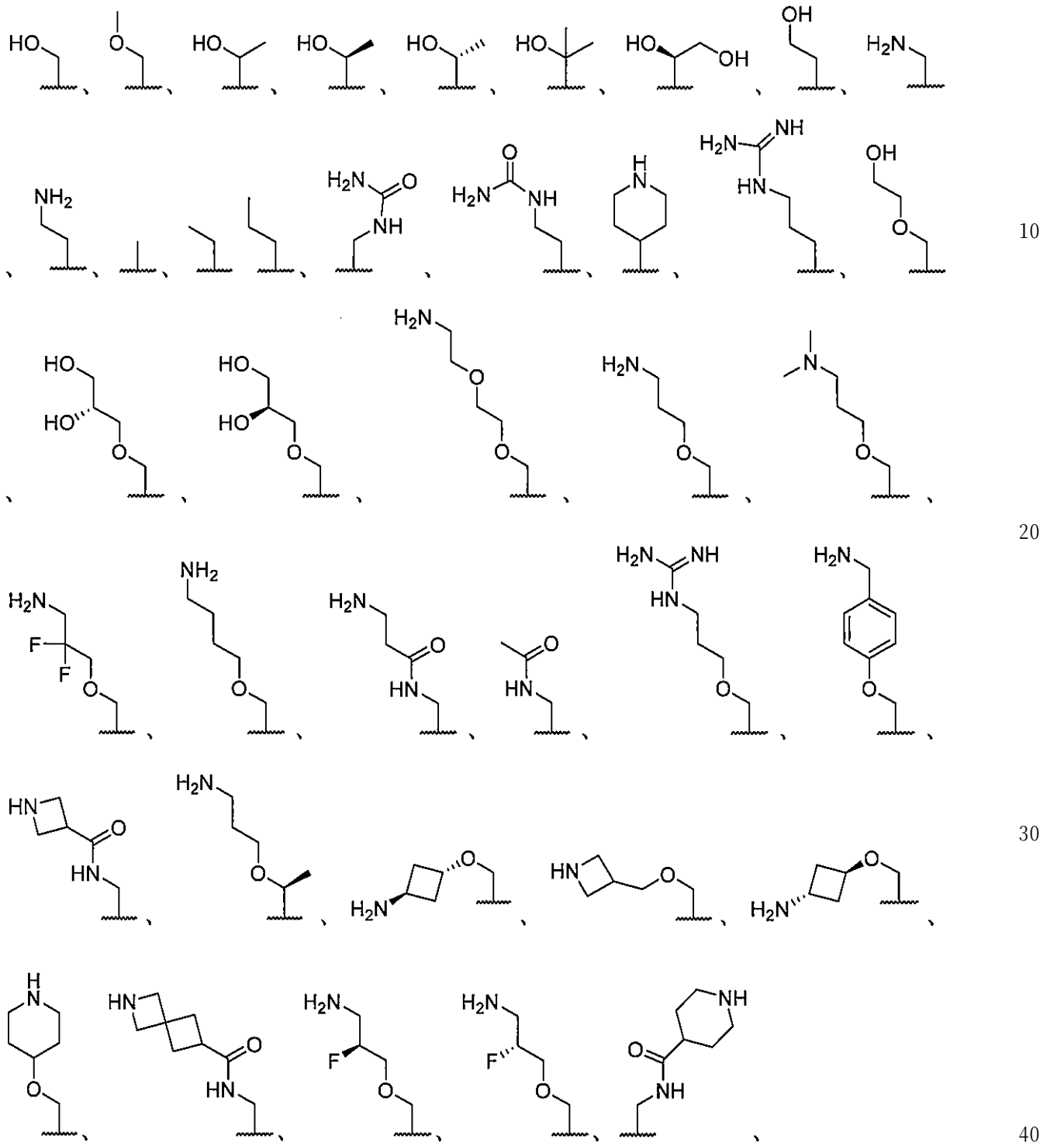
【請求項１６１】

R^6が、１、２、又は３個の－OR^bで置換されてもよいC_1－C_6アルキルである、請求項１４０～請求項１６０のいずれか１項の化合物。

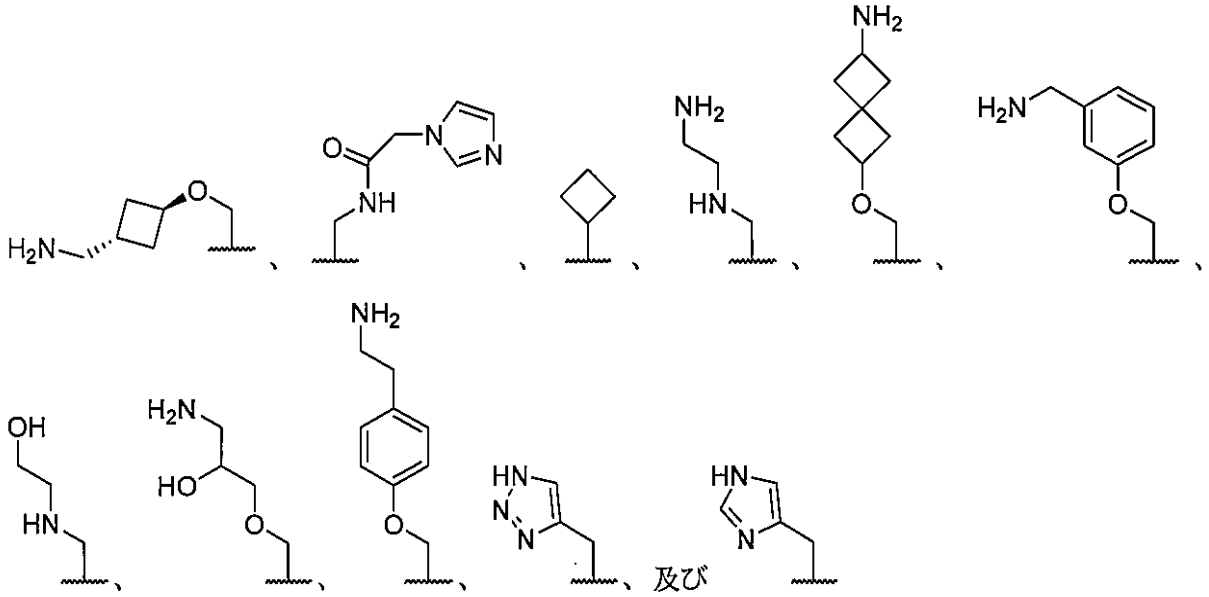
【請求項１６２】

R^6が：

【化２６－１】



【化２６－２】



より選択される、請求項１４０～請求項１６１のいずれか１項の化合物。

【請求項１６３】

Ｒ^{8}が水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである、請求項１４０～請求項１６２のいずれか１項の化合物。

【請求項１６４】

Ｒ^{8}が水素である、請求項１４０～請求項１６３のいずれか１項の化合物。

【請求項１６５】

Ｒ^{10}が置換されてもよい分岐鎖Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$アルキルである、請求項１４０～請求項１６４のいずれか１項の化合物。

【請求項１６６】

Ｒ^{12}が、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）アリール、又は置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）シクロアルキルである、請求項１４０～請求項１６５のいずれか１項の化合物。

【請求項１６７】

Ｒ^{12}が、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）アリール、又は（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）シクロアルキルであり；ここで該アリールは、１、２、又は３個のハロゲン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_{3}$、又はアリールで置換されてもよい、請求項１４０～請求項１６６のいずれか１項の化合物。

【請求項１６８】

Ｒ^{12}がメチルである、請求項１４０～請求項１６７のいずれか１項の化合物。

【請求項１６９】

Ｒ^{14}が、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル又は置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）シクロアルキルである、請求項１４０～請求項１６８のいずれか１項の化合物。

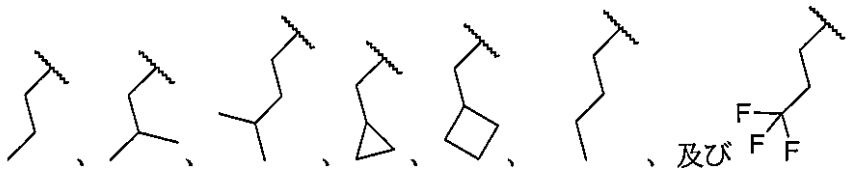
【請求項１７０】

Ｒ^{14}が、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、又は（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）シクロアルキルである、請求項１４０～請求項１６９のいずれか１項の化合物。

【請求項１７１】

Ｒ^{14}が：

【化２７】



より選択される、請求項１４０～請求項１７０のいずれか１項の化合物。

【請求項１７２】

R^{14}とR^{4a}が、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよい５若しくは６員ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項１４０～請求項１７１のいずれか１項の化合物。

【請求項１７３】

R^{16}が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよいアリールである、請求項１４０～請求項１７２のいずれか１項の化合物。

【請求項１７４】

R^{16}が、C_1－C_6アルキル、（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、シクロアルキル、（C_1－C_6アルキル）アリール、又はアリールであり、それぞれは、１、２、又は３個のハロゲン、－OR^b、－NR^bR^c、－$S(=O)_2R^a$、－$NR^bS(=O)_2R^a$、－$S(=O)_2NR^bR^c$、－$C(=O)R^a$、－$OC(=O)R^a$、－$C(=O)OR^a$、－$OC(=O)OR^b$、－$C(=O)NR^bR^c$、－$OC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)R^a$、－$NR^bC(=O)OR^b$、又はアリールで置換されてもよい、請求項１４０～請求項１７３のいずれか１項の化合物。

【請求項１７５】

R^{16}がC_3－C_7シクロアルキルである、請求項１４０～請求項１７４のいずれか１項の化合物。

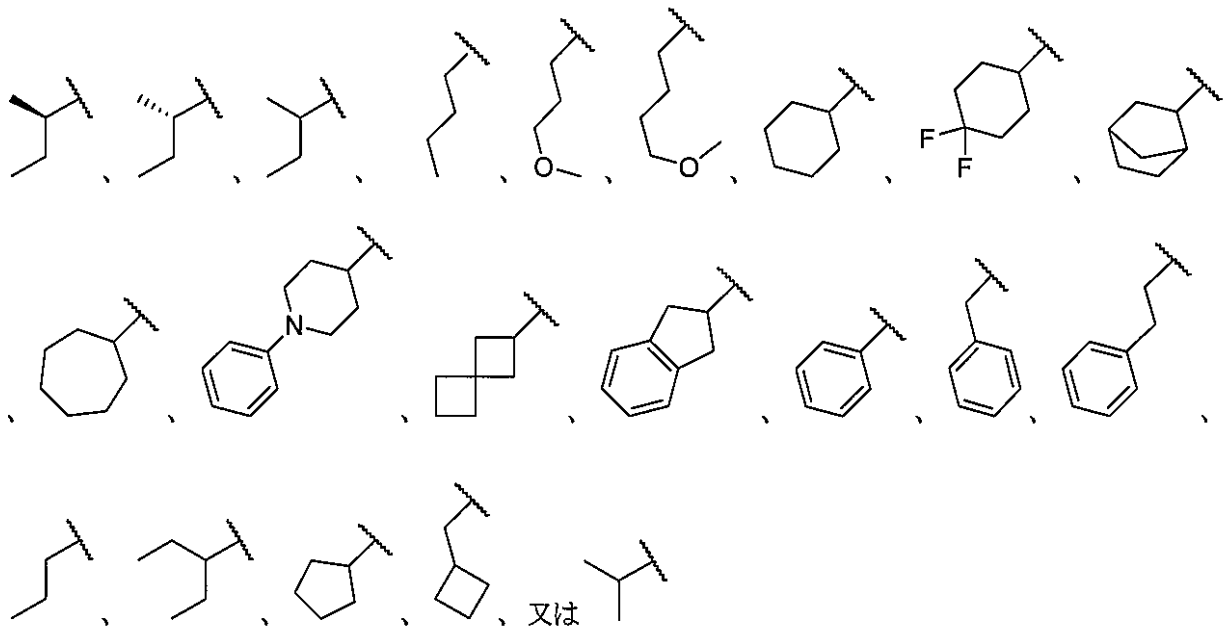
【請求項１７６】

R^{16}がシクロヘキシル又はシクロヘプチルである、請求項１４０～請求項１７５のいずれか１項の化合物。

【請求項１７７】

R^{16}が：

【化２８】



より選択される、請求項１４０～請求項１７６のいずれか１項の化合物。

【請求項１７８】

それぞれのR^aが独立してC_1－C_6アルキルである、請求項１４０～請求項１７７のいずれか１項の化合物。

【請求項１７９】

それぞれのR^bとR^cが独立して水素又はC_1－C_6アルキルである、請求項１４０～請求項１７８のいずれか１項の化合物。

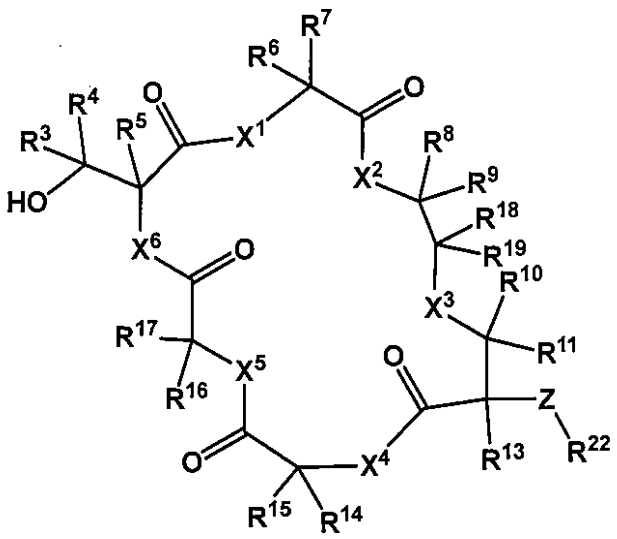
【請求項１８０】

それぞれのR^bとR^cが水素である、請求項１４０～請求項１７９のいずれか１項の化合物。

【請求項１８１】

式（Ｖ）：

【化２９】



式(V)

［式中：

X^1は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{1a}－であり；
X^2は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{2a}－であり；
X^3は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{3a}－であり；
X^4は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{4a}－であり；
X^5は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{5a}－であり；
X^6は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{6a}－であり；
R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、及びR^{6a}は、それぞれ独立して、水素又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルであり；
R^3とR^4は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；
又はR^3とR^4は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；
R^5は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、又は置換されてもよいC_2－C_6アルキニルであり；
R^6とR^7は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
R^8とR^9は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
R^{10}は、置換されてもよいC_2－C_{20}アルキルであり；
R^{11}は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
Ｚは、－ＣＲ^{23}Ｒ^{24}、－Ｏ－、又は－ＮＲ^{25}－であり；
R^{22}は、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
R^{23}、R^{24}、及びR^{25}は、それぞれ独立して、水素又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルであり；
R^{13}は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキ

ル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{14}とR^{15}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；

又はR^{14}とR^{4a}は、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{16}とR^{17}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{18}と^{19}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；

又はR^{18}とR^{19}は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；

それぞれのR^aは、独立して、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールであり；

それぞれのR^bとR^cは、独立して、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；

又はR^bとR^cは、それらが付く窒素原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成する］の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体。

【請求項１８２】

R^{18}とR^{19}が、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成する、請求項１８１の化合物。

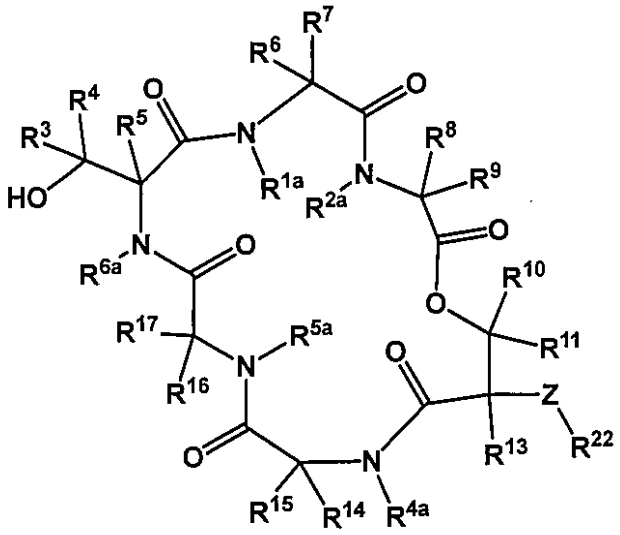
【請求項１８３】

R^{18}とR^{19}が水素である、請求項１８１の化合物。

【請求項１８４】

式（Ｖａ）：

【化３０】



式(Va)

の構造を有する、請求項１８１又は請求項１８２の化合物。

【請求項１８５】

Ｒ[5]が水素である、請求項１８１～請求項１８４のいずれか１項の化合物。

【請求項１８６】

Ｒ[7]が水素である、請求項１８１～請求項１８５のいずれか１項の化合物。

【請求項１８７】

Ｒ[9]が水素である、請求項１８１～請求項１８６のいずれか１項の化合物。

【請求項１８８】

Ｒ[11]が水素である、請求項１８１～請求項１８７のいずれか１項の化合物。

【請求項１８９】

Ｒ[13]が水素である、請求項１８１～請求項１８８のいずれか１項の化合物。

【請求項１９０】

Ｒ[15]が水素である、請求項１８１～請求項１８９のいずれか１項の化合物。

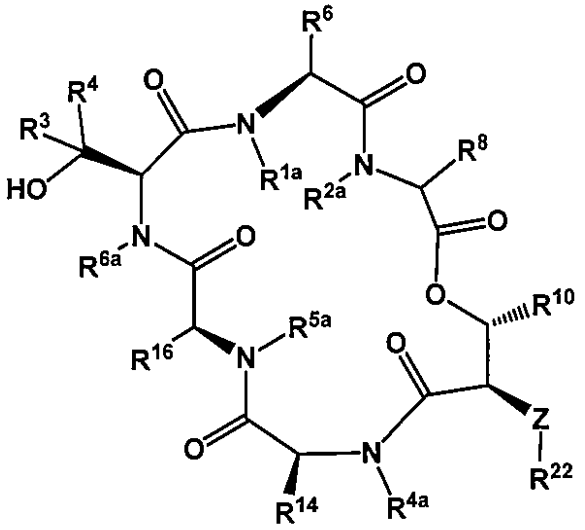
【請求項１９１】

Ｒ[17]が水素である、請求項１８１～請求項１９０のいずれか１項の化合物。

【請求項１９２】

式（Ｖｂ）：

【化３１】



式(Vb)

の構造を有する、請求項１８１又は請求項１８２又は請求項１８４～請求項１９１のいずれか１項の化合物。

【請求項１９３】

Ｒ^{1a}が水素である、請求項１８１～請求項１９２のいずれか１項の化合物。

【請求項１９４】

Ｒ^{2a}が水素である、請求項１８１～請求項１９３のいずれか１項の化合物。

【請求項１９５】

Ｒ^{5a}が水素である、請求項１８１～請求項１９４のいずれか１項の化合物。

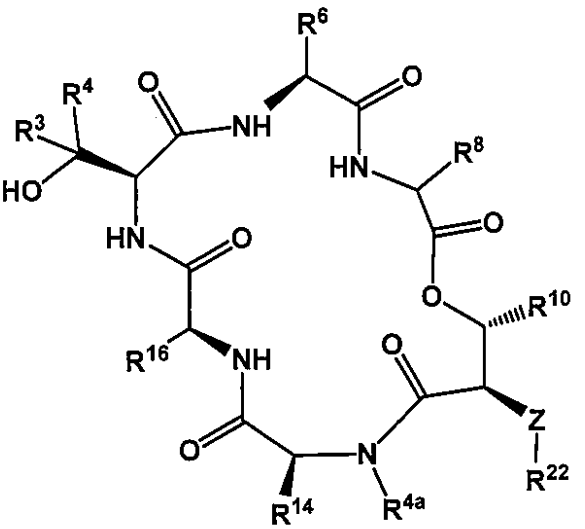
【請求項１９６】

Ｒ^{6a}が水素である、請求項１８１～請求項１９５のいずれか１項の化合物。

【請求項１９７】

式（Ｖｃ）：

【化３２】

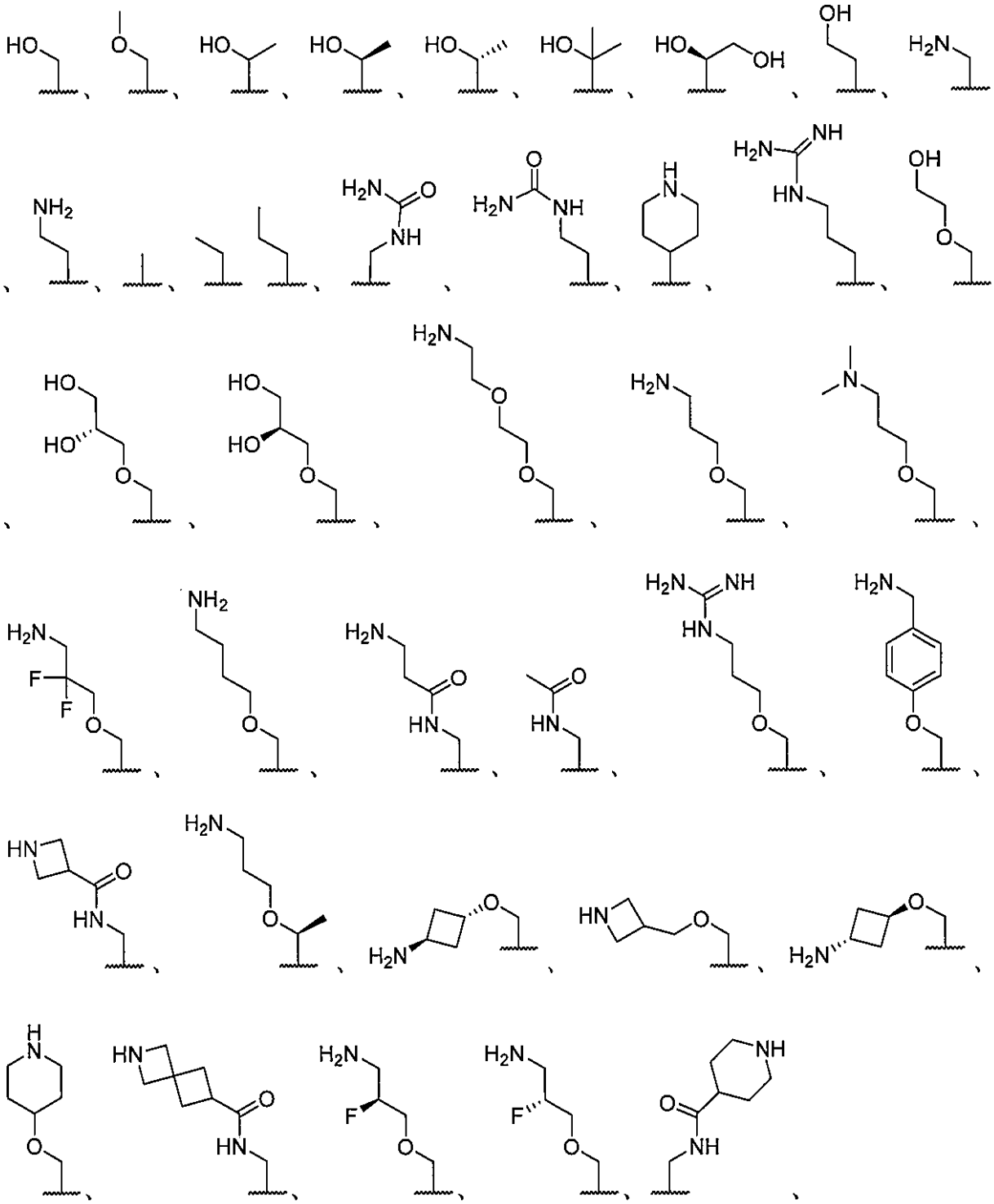


式(Vc)

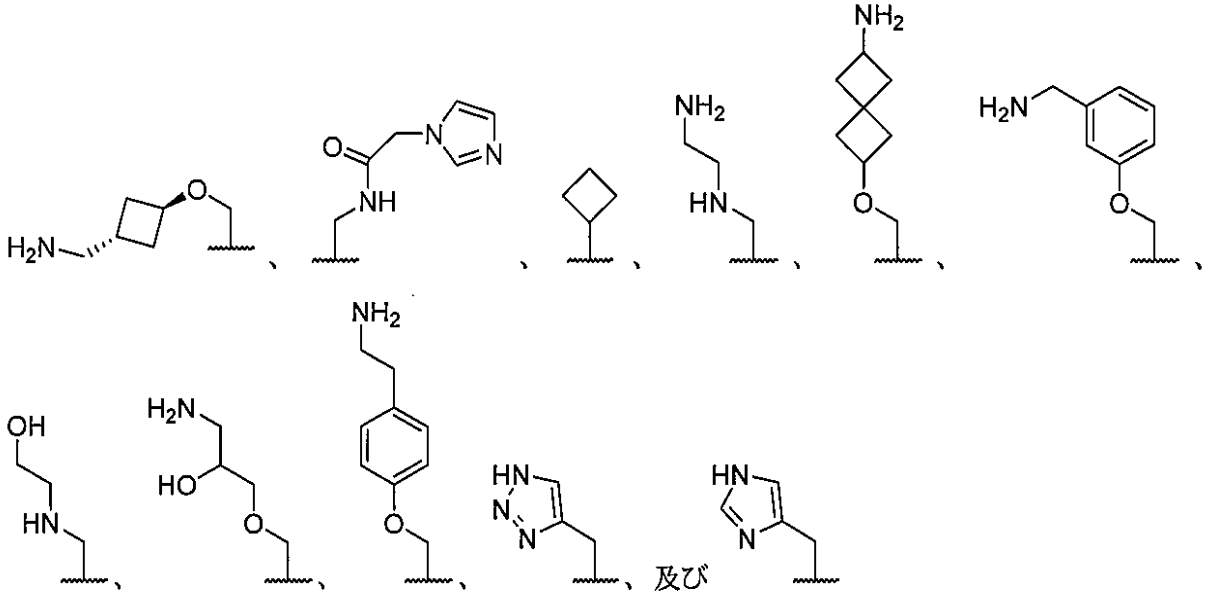
の構造を有する、請求項１８１又は請求項１８２又は請求項１８４～請求項１９６のいずれか１項の化合物。

【請求項１９８】
R^{4a}が水素又はC_1－C_6アルキルである、請求項１８１～請求項１９７のいずれか１項の化合物。
【請求項１９９】
それぞれのR^3とR^4が水素である、請求項１８１～請求項１９８のいずれか１項の化合物。
【請求項２００】
R^6が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル又は置換されてもよいヘテロシクロアルキルである、請求項１８１～請求項１９９のいずれか１項の化合物。
【請求項２０１】
R^6が、１、２、又は３個のハロゲン、－OR^b、－NR^bR^c、－$NC(=NR^b)NR^bR^c$、－$S(=O)_2R^a$、－$NR^bS(=O)_2R^a$、－$S(=O)_2NR^bR^c$、－$C(=O)R^a$、－$OC(=O)R^a$、－$C(=O)OR^a$、－$OC(=O)OR^b$、－$C(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)[(R^d)_2]_{1-4}NR^bR^c$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}OR^b$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}NR^bR^c$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}OC[(R^d)_2]_{2-4}NR^bR^c$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}NC(=NR^b)NR^bR^c$、－$OC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)R^a$、－$NR^bC(=O)OR^b$、－O－（置換されてもよいヘテロシクロアルキル）、－O－（置換されてもよいアリール）、－O－（置換されてもよいヘテロアリール）、又はヘテロアリールで置換されてもよいC_1－C_6アルキルであり；そして
それぞれのR^dは、独立して、水素、ハロゲン、－OH、－OCH_3、又はC_1－C_6アルキルである、請求項１８１～請求項２００のいずれか１項の化合物。
【請求項２０２】
R^6が、１、２、又は３個の－OR^bで置換されてもよいC_1－C_6アルキルである、請求項１８１～請求項２０１のいずれか１項の化合物。
【請求項２０３】
R^6が：

【化３３－１】



【化３３－２】



より選択される、請求項１８１～請求項２０２のいずれか１項の化合物。

【請求項２０４】

Ｒ^{8}が水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである、請求項１８１～請求項２０３のいずれか１項の化合物。

【請求項２０５】

Ｒ^{8}が水素である、請求項１８１～請求項２０４のいずれか１項の化合物。

【請求項２０６】

Ｒ^{10}が置換されてもよいＣ$_{5}$－Ｃ$_{12}$アルキルである、請求項１８１～請求項２０５のいずれか１項の化合物。

【請求項２０７】

Ｒ^{10}がＣ$_{5}$－Ｃ$_{12}$アルキルである、請求項１８１～請求項２０６のいずれか１項の化合物。

【請求項２０８】

Ｒ^{22}が、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）アリール、又はアリールである、請求項１８１～請求項２０７のいずれか１項の化合物。

【請求項２０９】

Ｒ^{22}が（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）アリール又はアリールであり；それぞれは、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、又はアリールで置換されてもよい、請求項１８１～請求項２０８のいずれか１項の化合物。

【請求項２１０】

Ｒ^{22}が（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）アリール又はアリールであり；それぞれは、１、２、又は３個のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルで置換されてもよい、請求項１８１～請求項２０９のいずれか１項の化合物。

【請求項２１１】

Ｚが－ＣＲ^{23}Ｒ^{24}－であり；そしてＲ^{23}とＲ^{24}は水素である、請求項１８１～請求項２１０のいずれか１項の化合物。

【請求項２１２】

Ｒ^{14}が置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル又は置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）シクロアルキルである、請求項１８１～請求項２１１のいずれか１項の化合物。

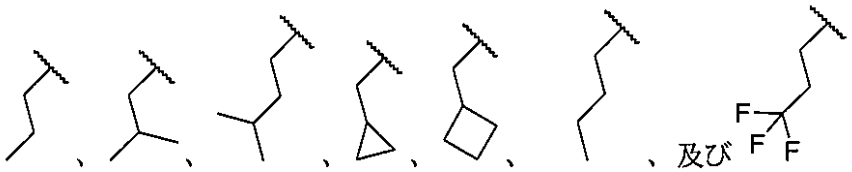
【請求項２１３】

R^{14}が、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、又は（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルである、請求項１８１～請求項２１２のいずれか１項の化合物。

【請求項２１４】

R^{14}が：

【化３４】



より選択される、請求項１８１～請求項２１３のいずれか１項の化合物。

【請求項２１５】

R^{14}とR^{4a}が、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよい５若しくは６員ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項１８１～請求項２１４のいずれか１項の化合物。

【請求項２１６】

R^{16}が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよいアリールである、請求項１８１～請求項２１５のいずれか１項の化合物。

【請求項２１７】

R^{16}が、C_1－C_6アルキル、（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、シクロアルキル、（C_1－C_6アルキル）アリール、又はアリールであり、それぞれは、１、２、又は３個のハロゲン、－OR^b、－NR^bR^c、－$S(=O)_2R^a$、－$NR^bS(=O)_2R^a$、－$S(=O)_2NR^bR^c$、－$C(=O)R^a$、－$OC(=O)R^a$、－$C(=O)OR^a$、－$OC(=O)OR^b$、－$C(=O)NR^bR^c$、－$OC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)R^a$、－$NR^bC(=O)OR^b$、又はアリールで置換されてもよい、請求項１８１～請求項２１６のいずれか１項の化合物。

【請求項２１８】

R^{16}がC_3－C_7シクロアルキルである、請求項１８１～請求項２１７のいずれか１項の化合物。

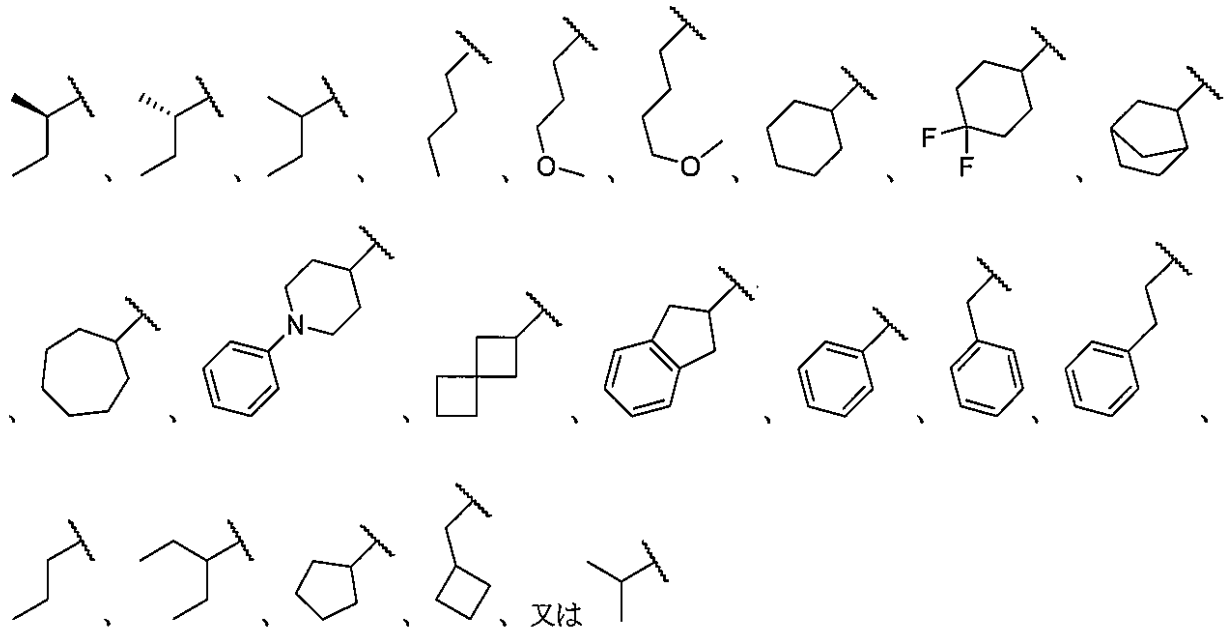
【請求項２１９】

R^{16}がシクロヘキシル又はシクロヘプチルである、請求項１８１～請求項２１８のいずれか１項の化合物。

【請求項２２０】

R^{16}が：

【化３５】



より選択される、請求項１８１～請求項２１９のいずれか１項の化合物。

【請求項２２１】

それぞれのR^aが独立してC_1－C_6アルキルである、請求項１８１～請求項２２０のいずれか１項の化合物。

【請求項２２２】

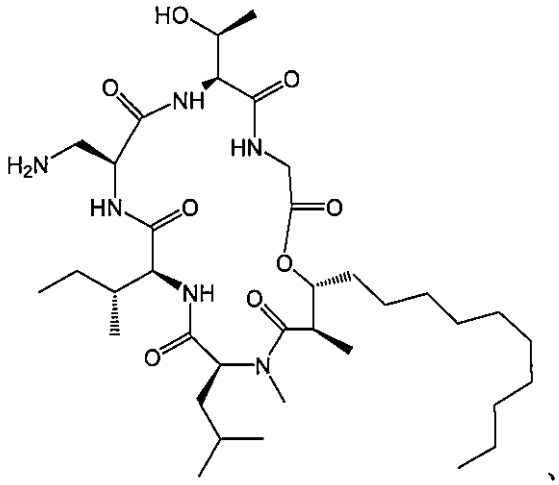
それぞれのR^bとR^cが独立して水素又はC_1－C_6アルキルである、請求項１８１～請求項２２１のいずれか１項の化合物。

【請求項２２３】

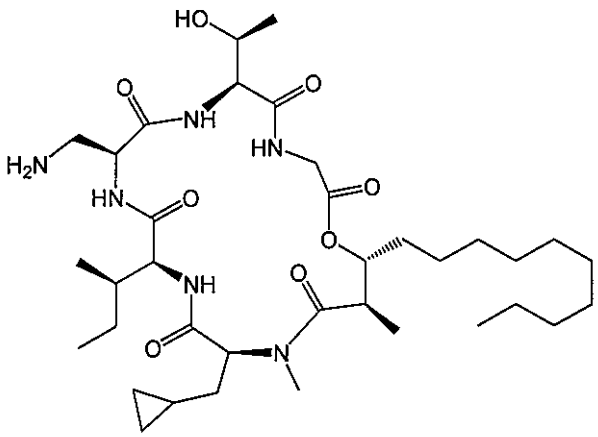
それぞれのR^bとR^cが水素である、請求項１８１～請求項２２２のいずれか１項の化合物。

【請求項２２４】

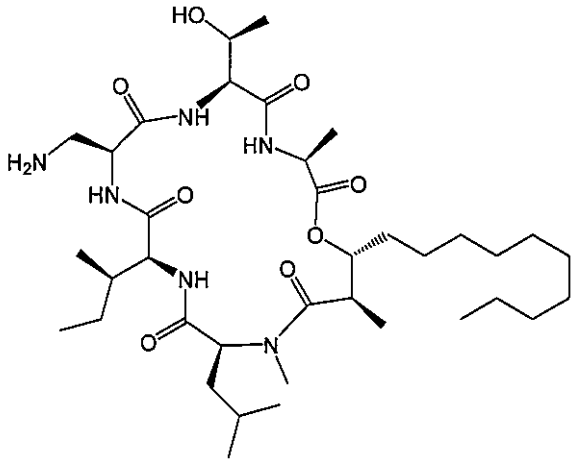
【化３６－１】



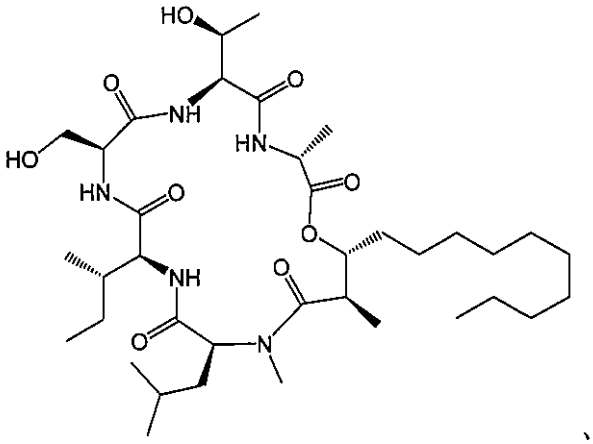
、



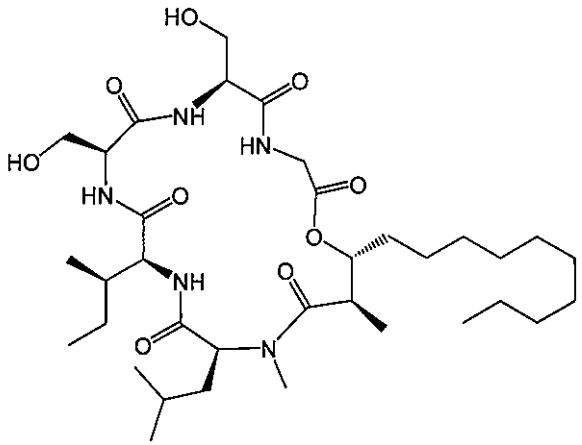
、



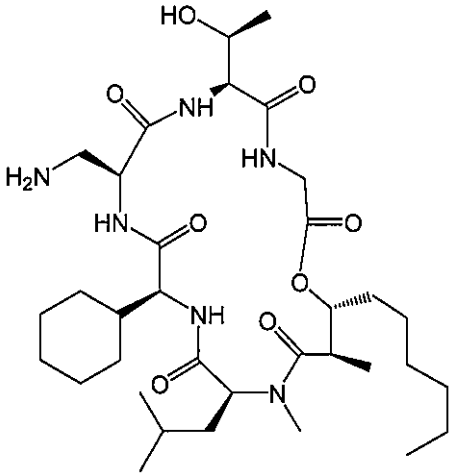
、



、

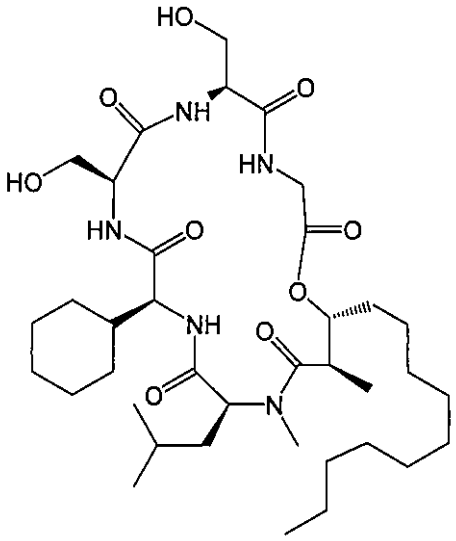


、

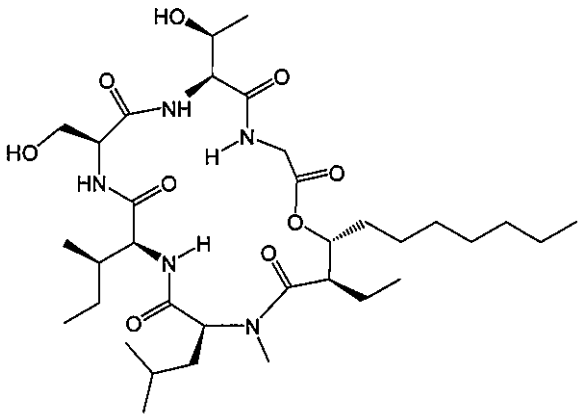


、

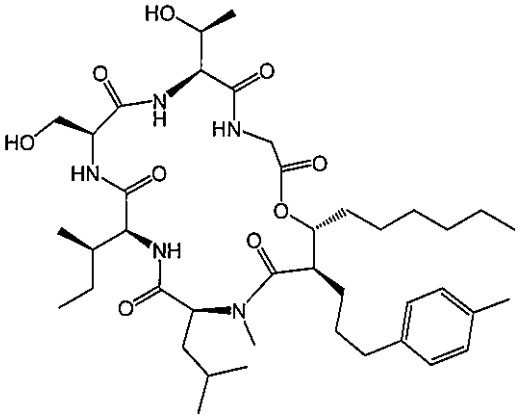
【化３６－２】



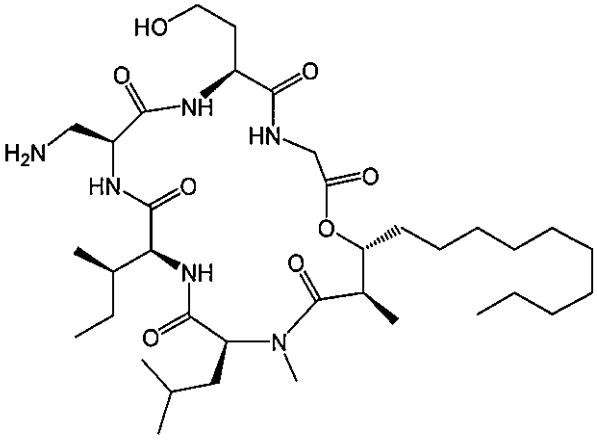
、



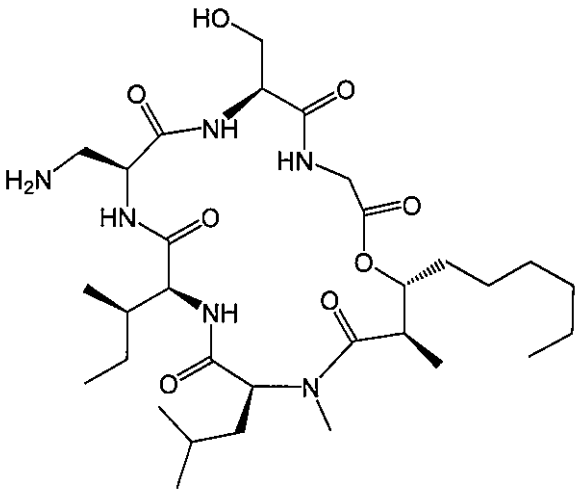
、



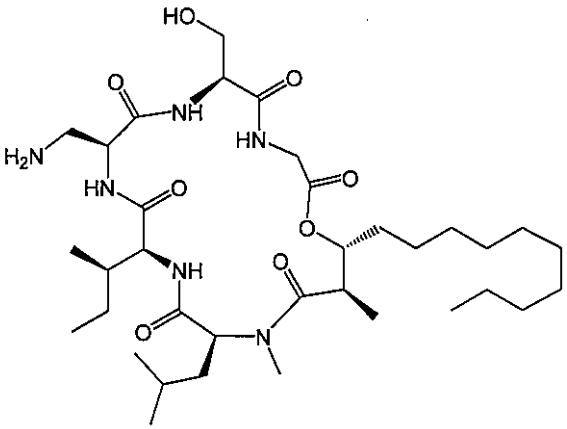
、



、

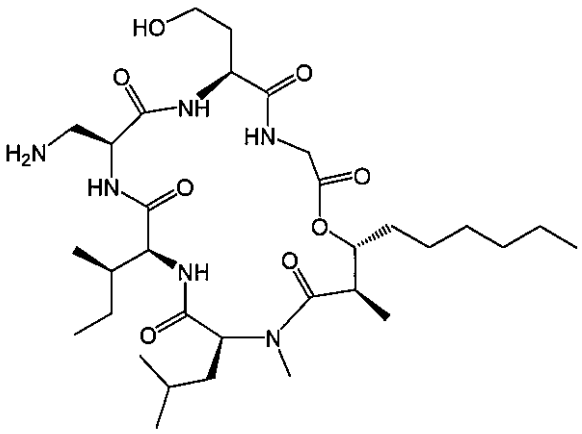


、

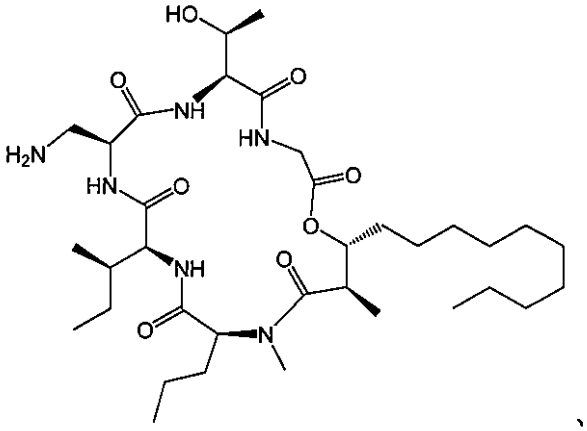


、

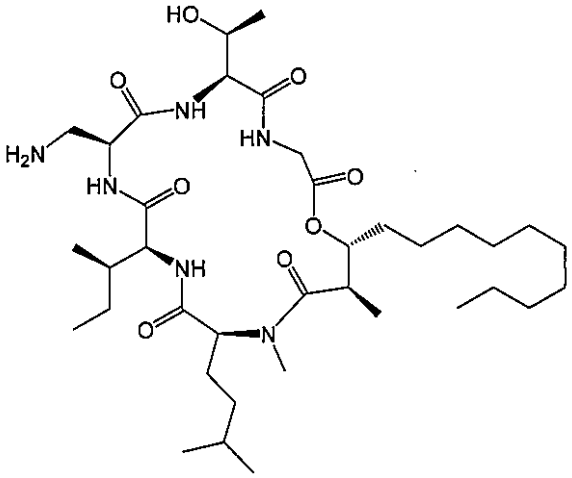
【化３６－３】



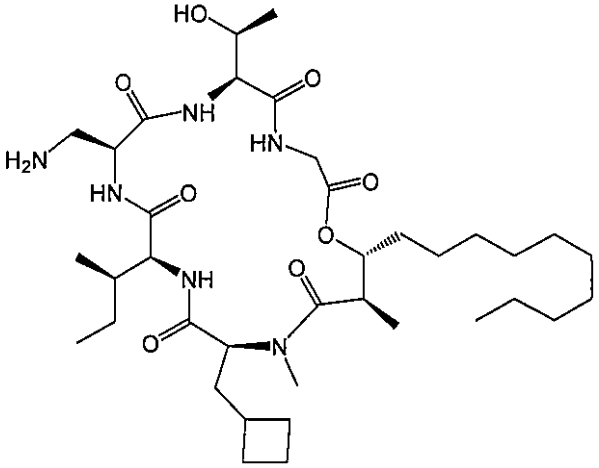
、



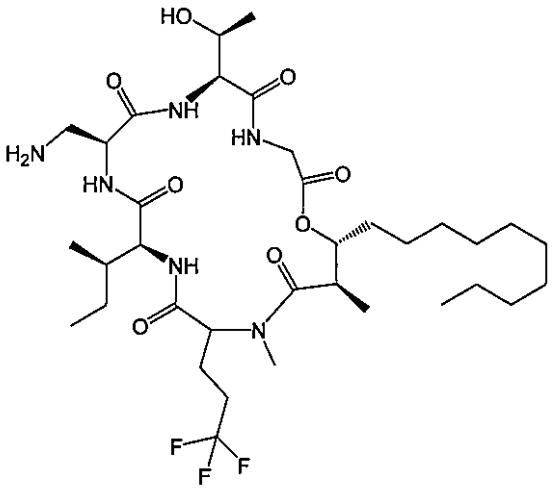
、



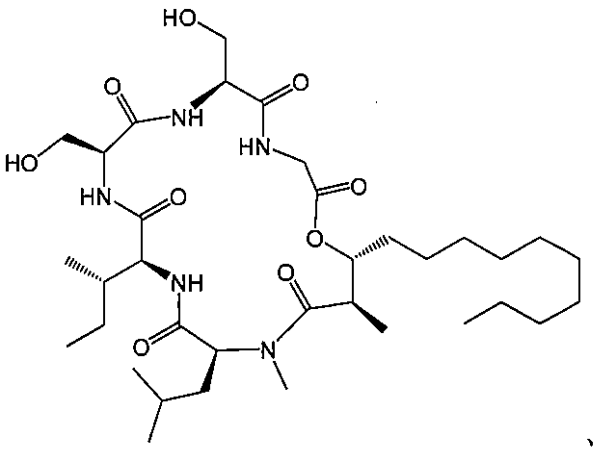
、



、

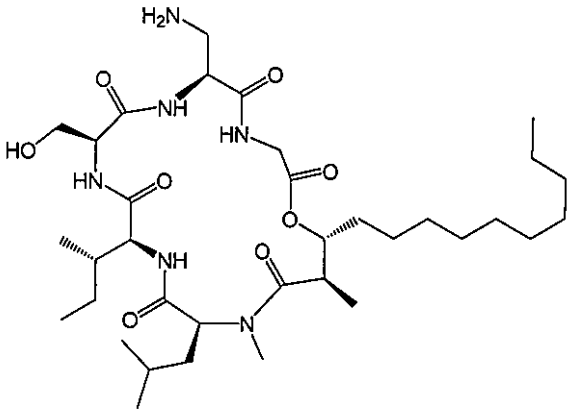
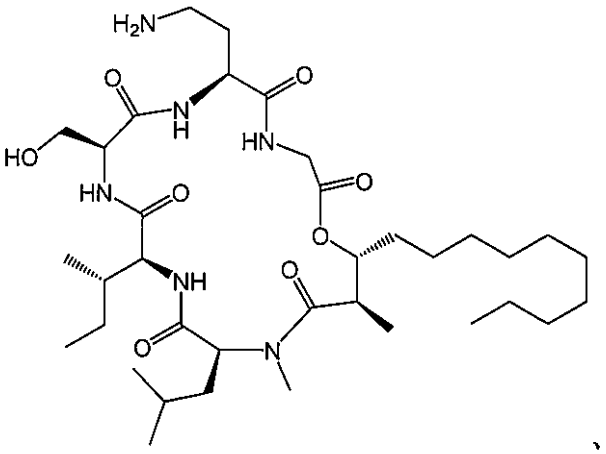
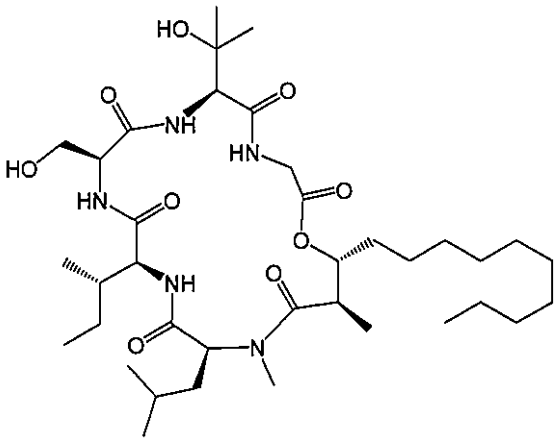
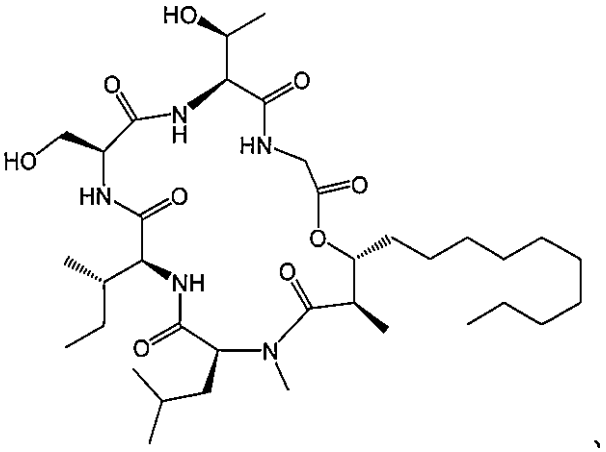
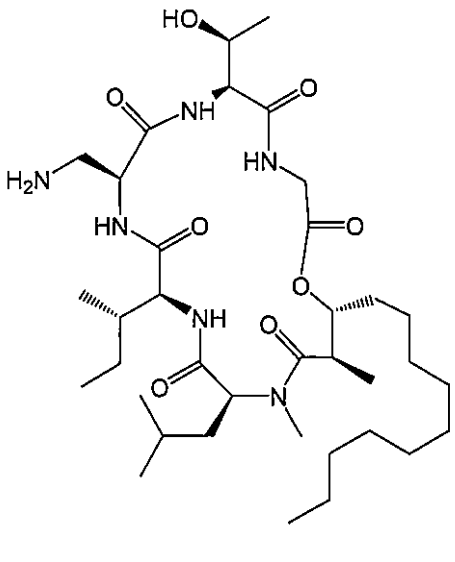
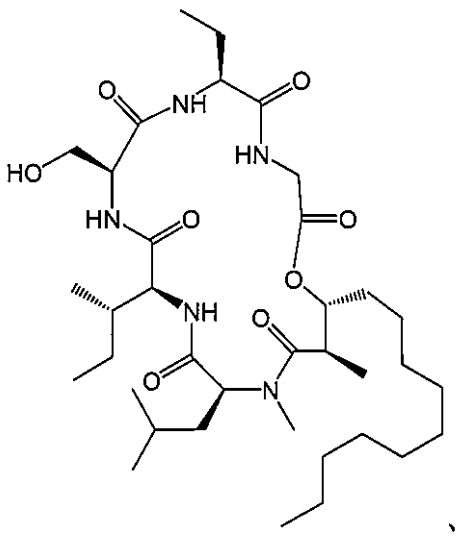


、

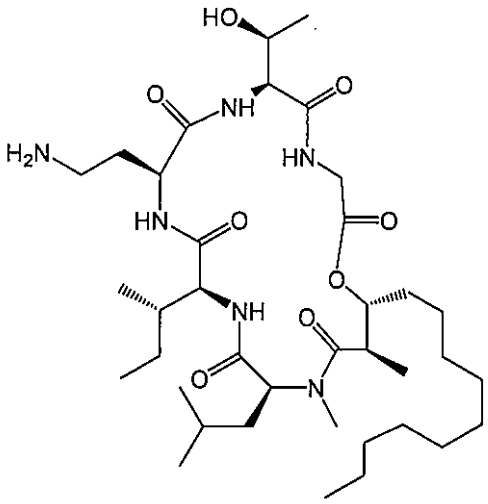


、

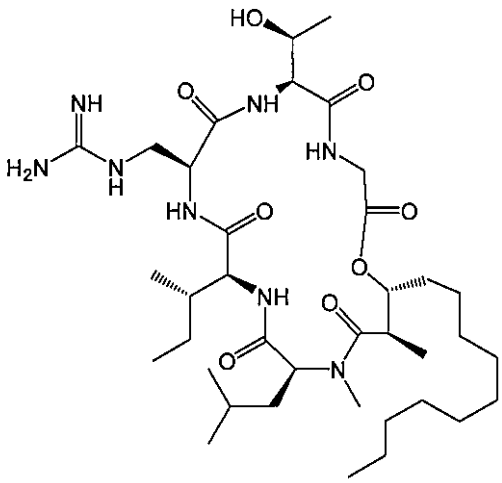
【化３６－４】


、

、

、

、

、

、

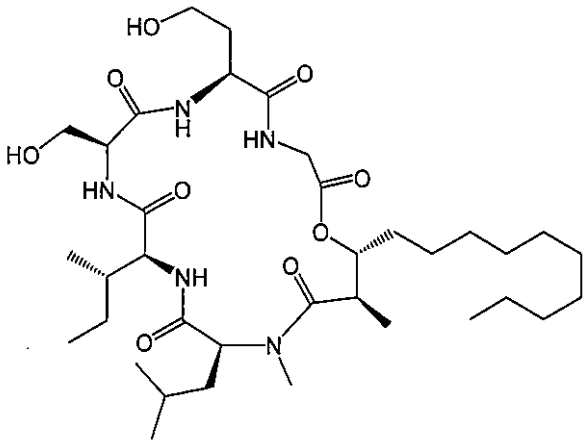
【化３６－５】



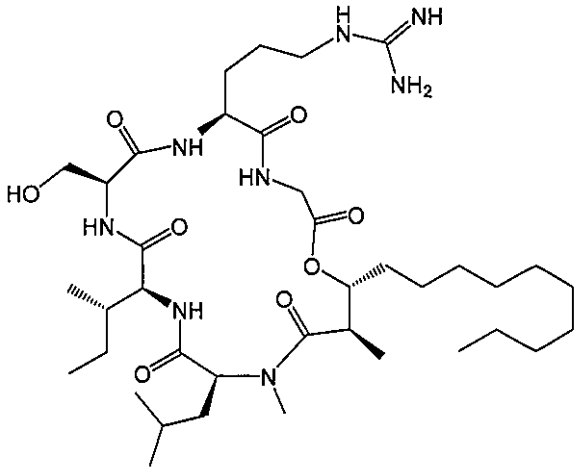
、



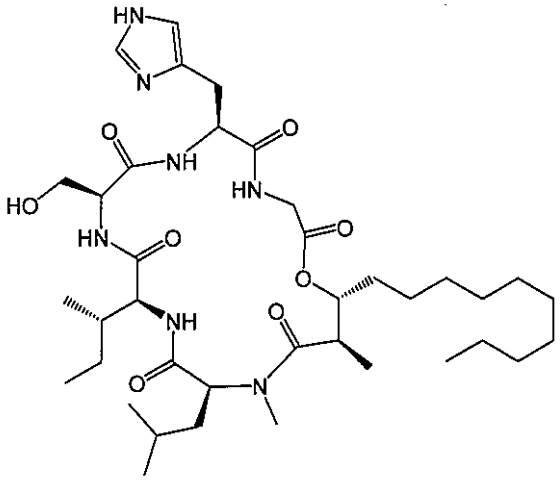
、



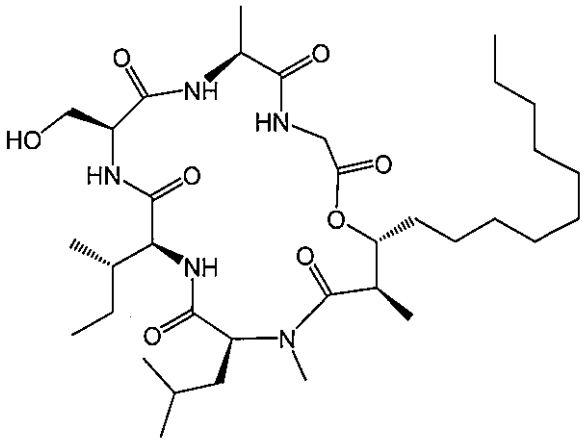
、



、

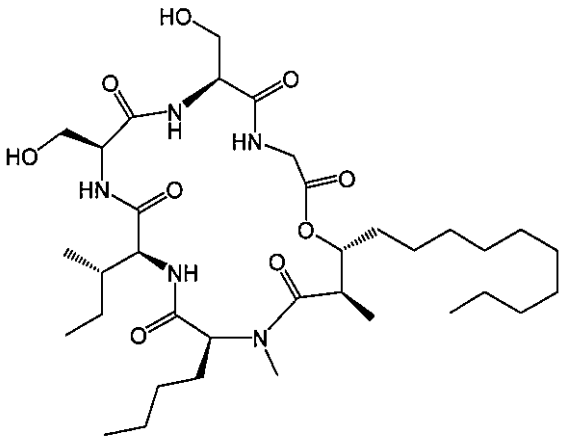


、

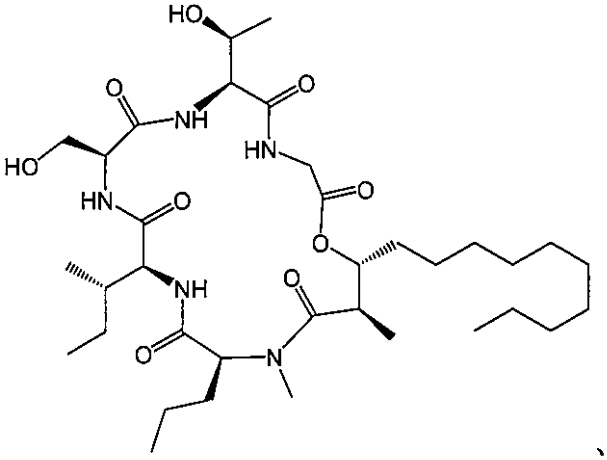


、

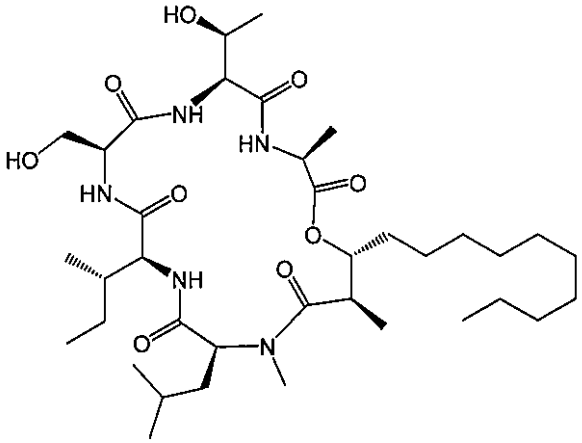
【化３６－６】



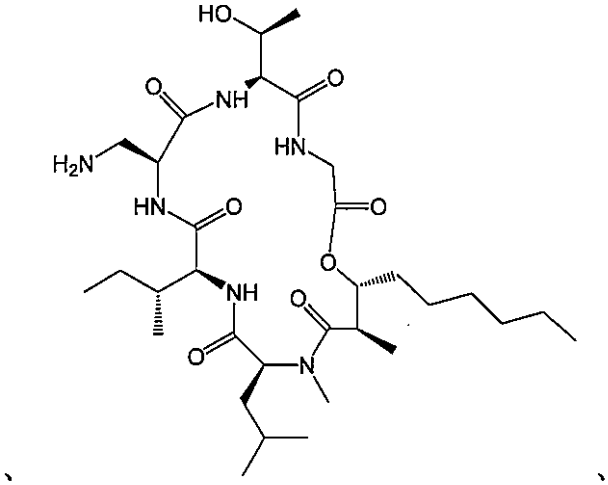
、



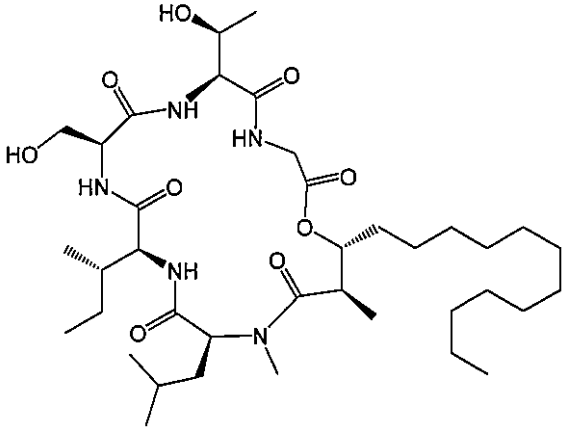
、



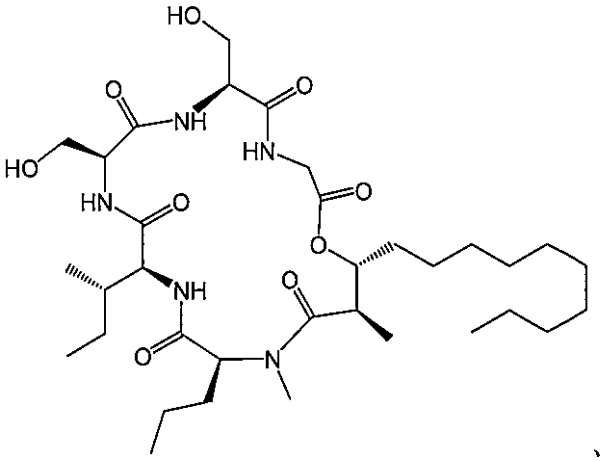
、



、

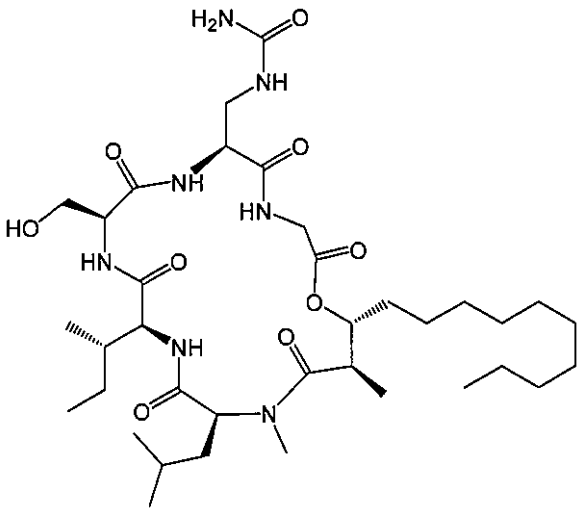


、

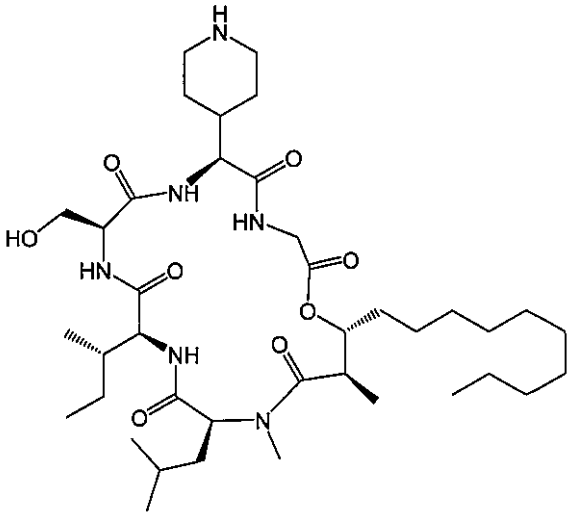


、

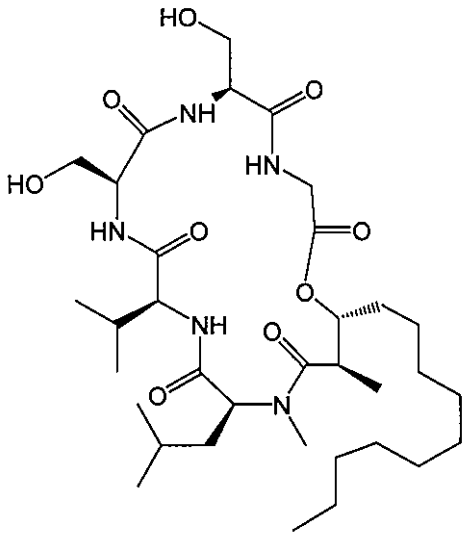
【化３６－７】



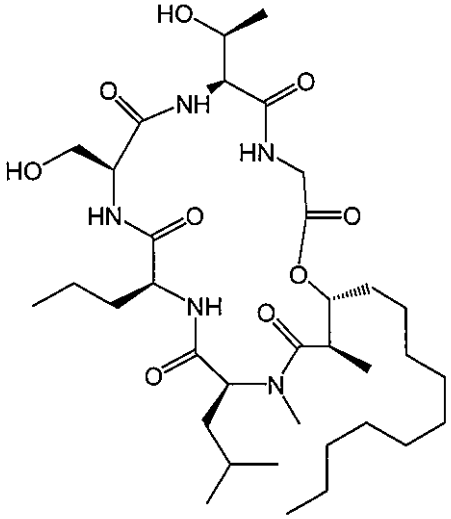
、



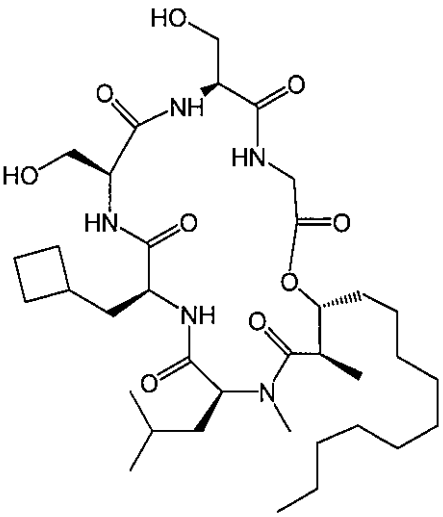
、



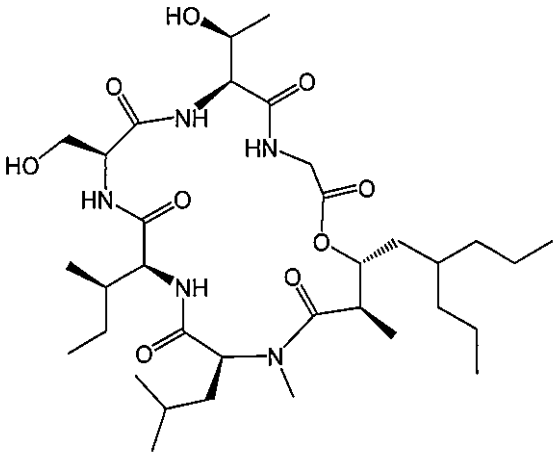
、



、

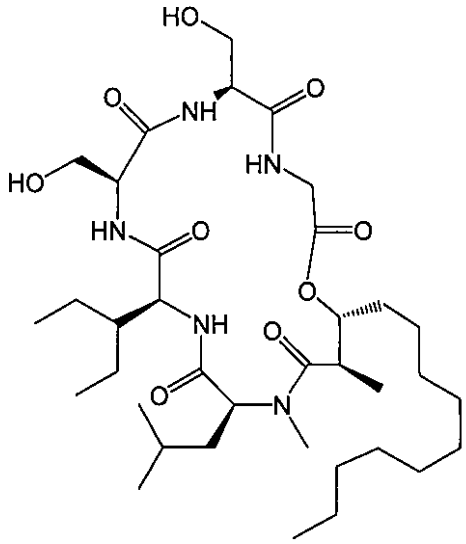


、

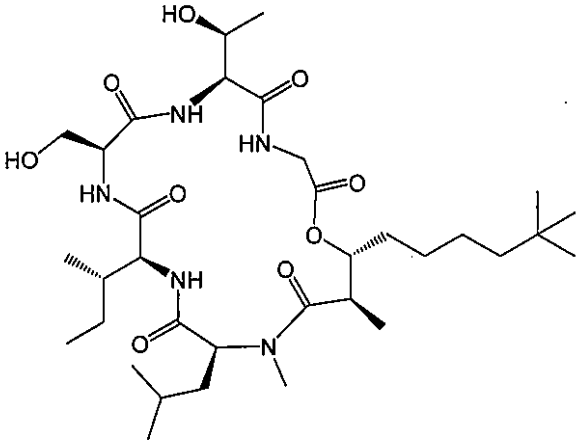


、

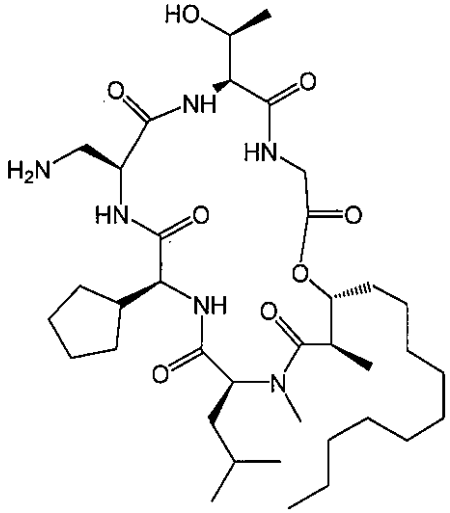
【化３６－８】



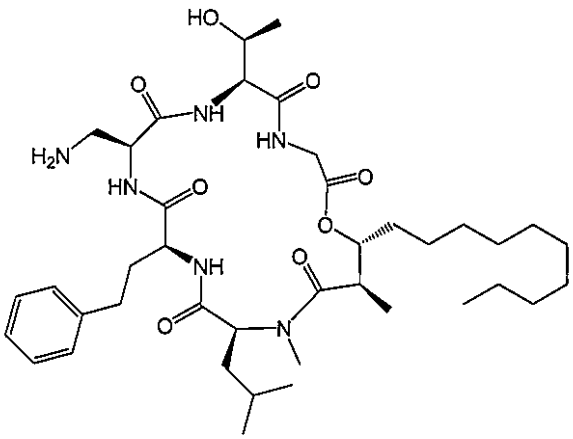
、



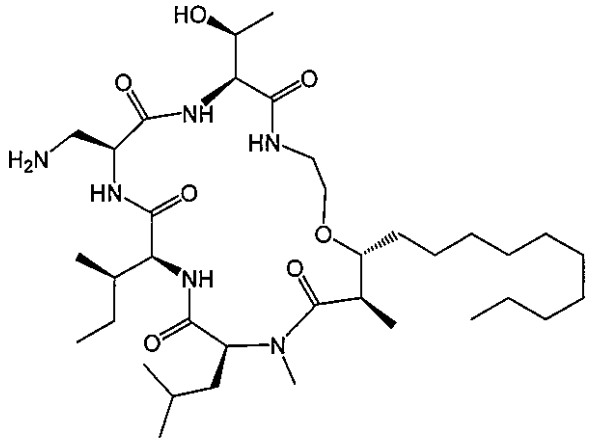
、



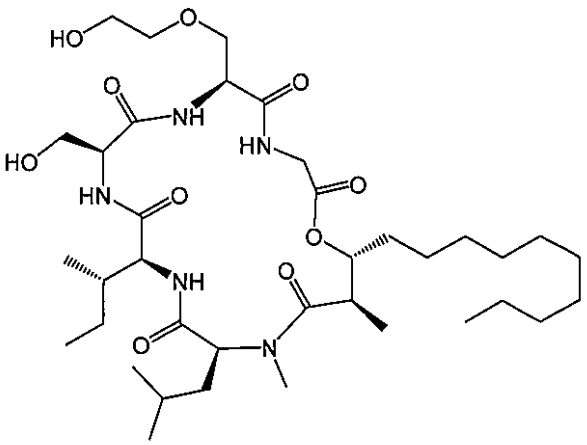
、



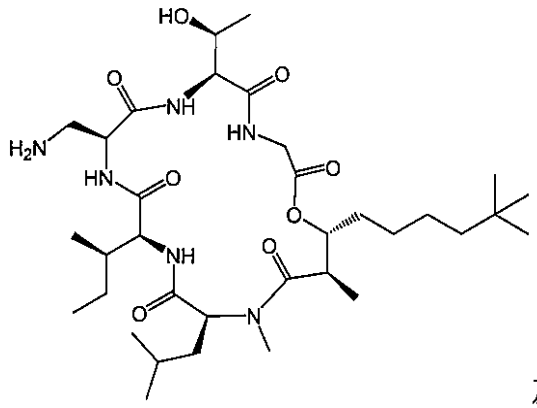
、



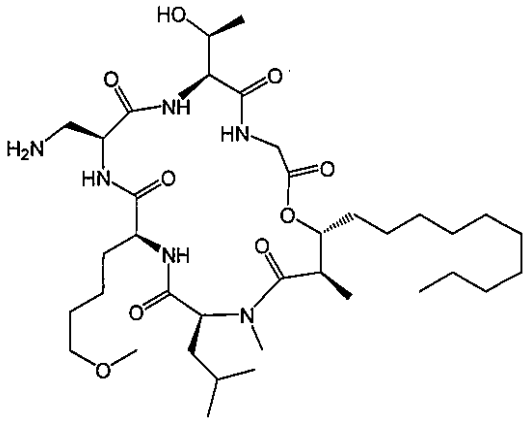
、



【化３６－９】



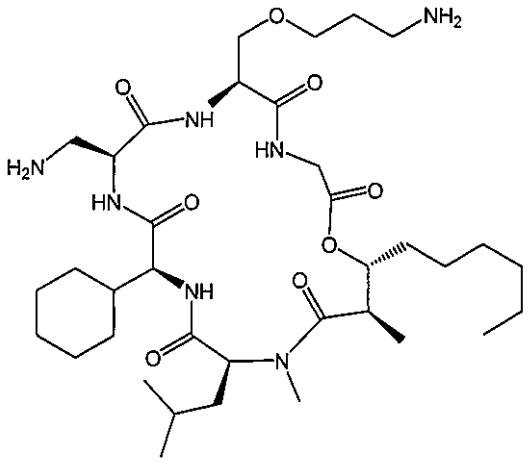
及び、



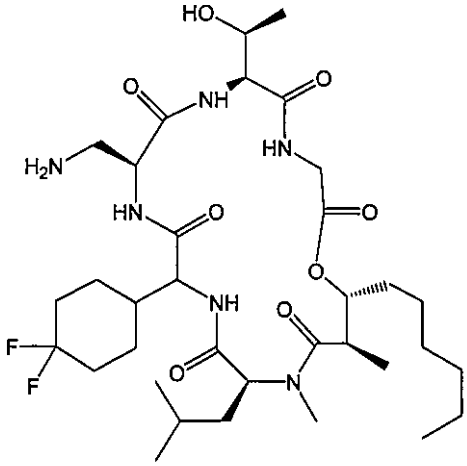
より選択される化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体。

【請求項２２５】

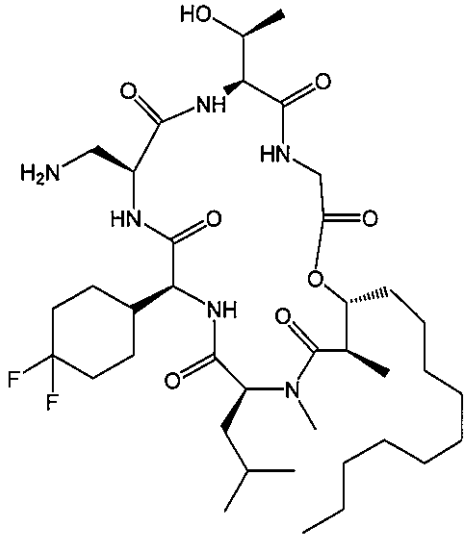
【化３７－１】



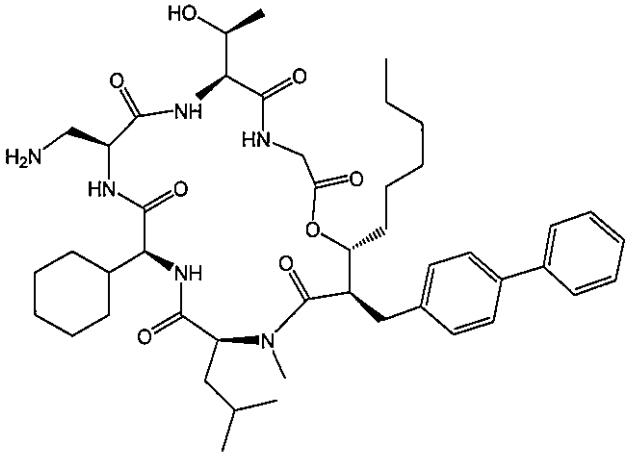
、



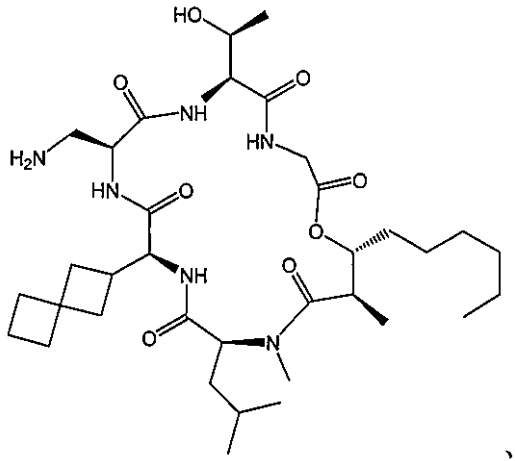
、



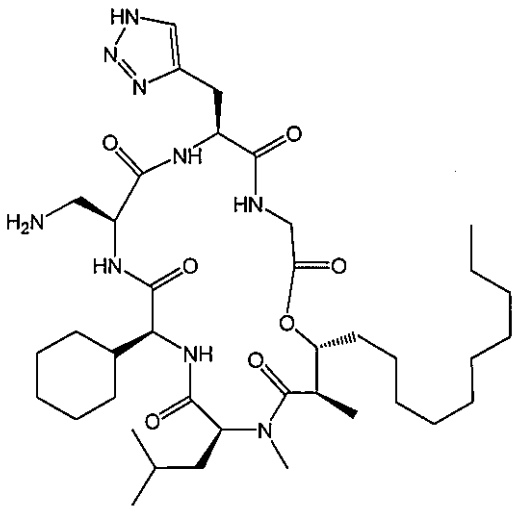
、



、

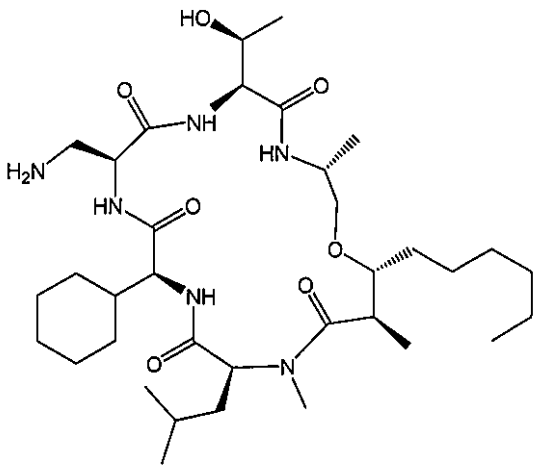


、

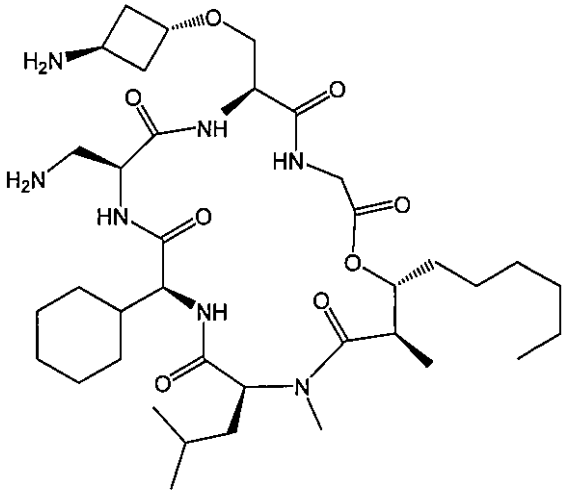


、

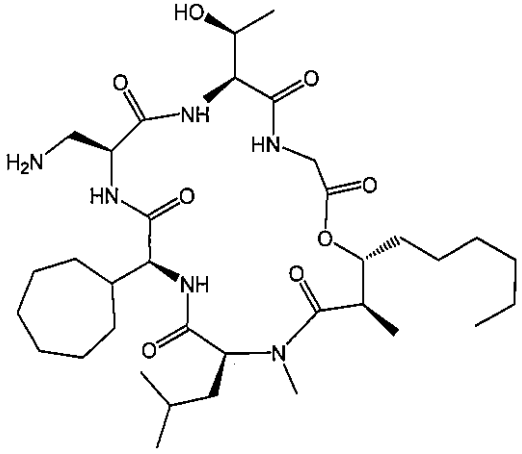
【化３７－２】



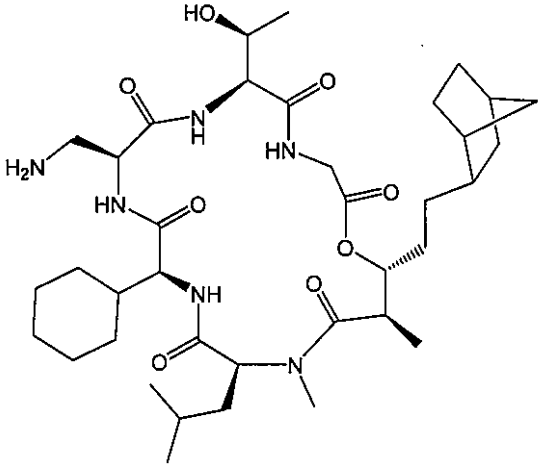
、



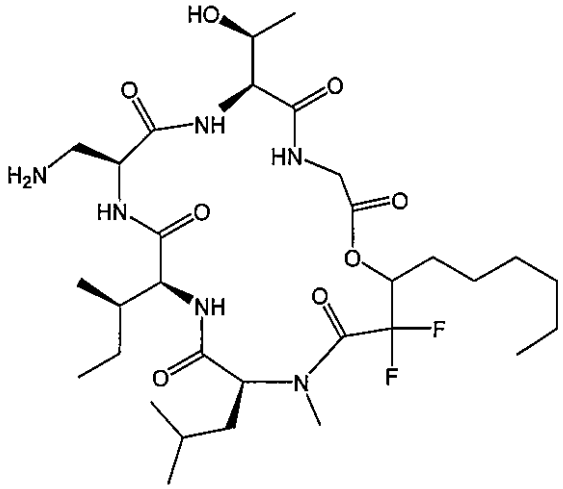
、



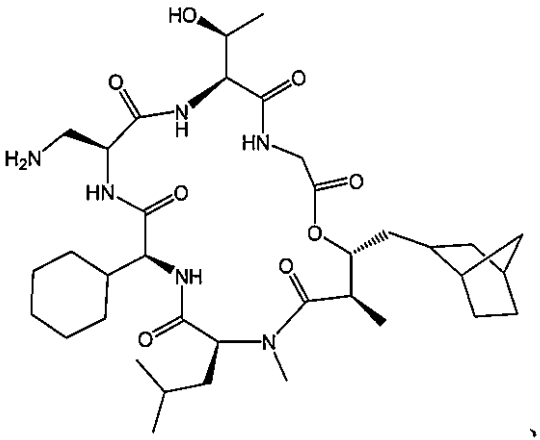
、



、

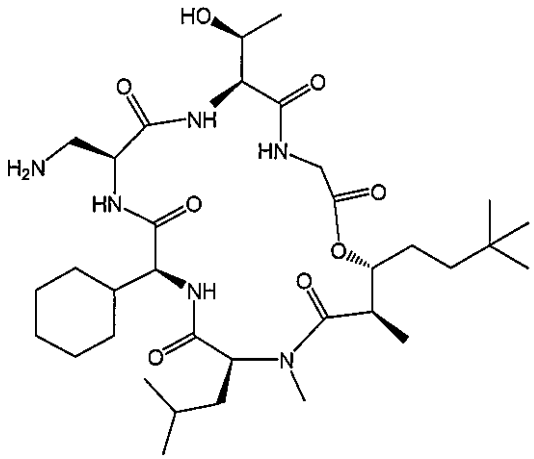


、

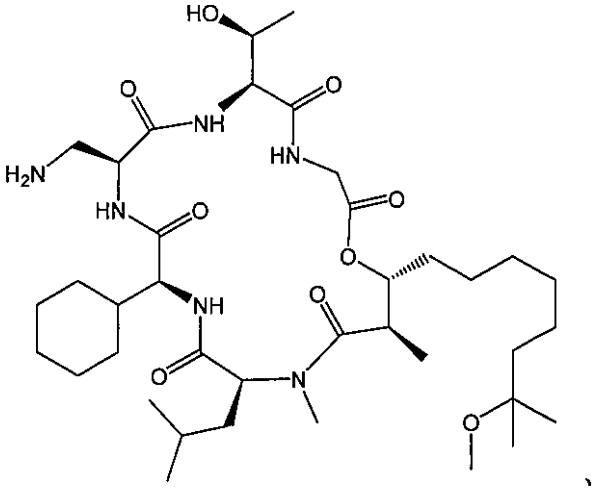


、

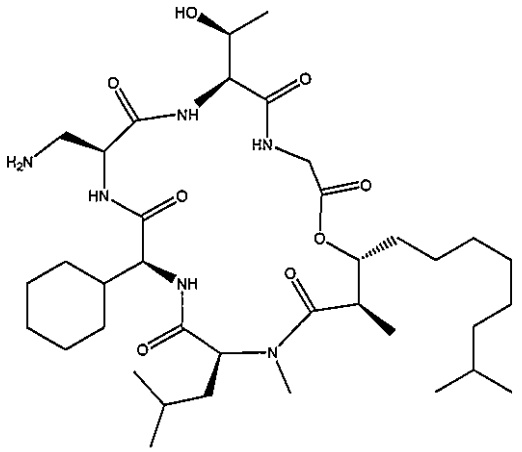
【化３７－３】



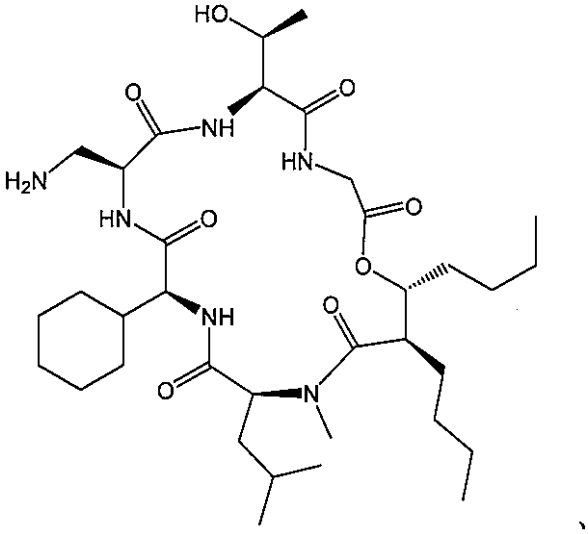
、



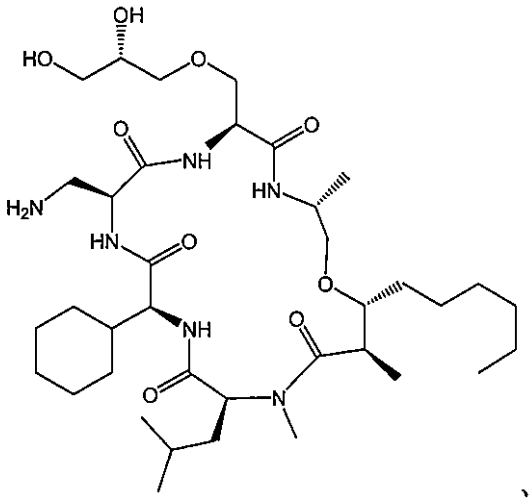
、



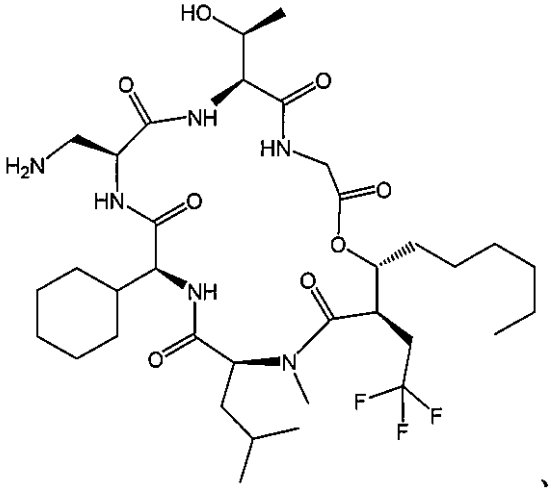
、



、

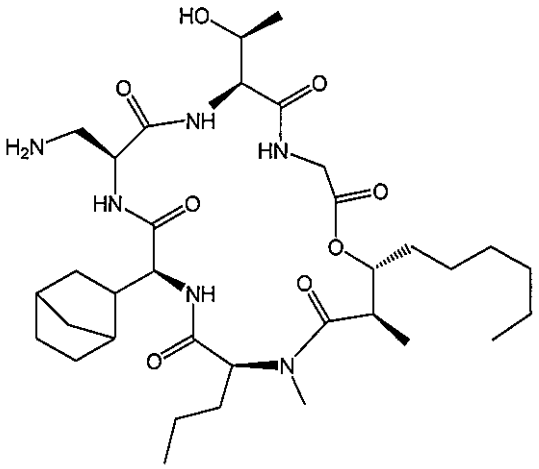


、

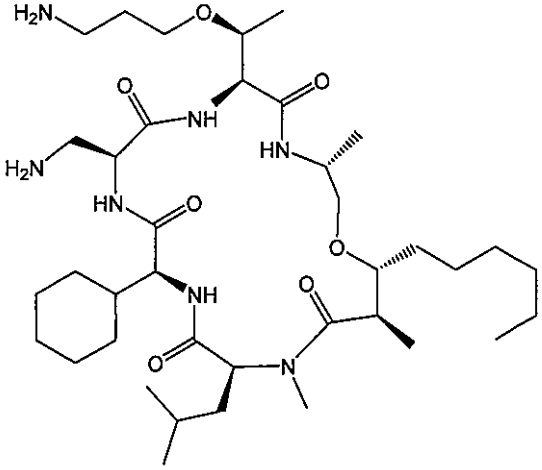


、

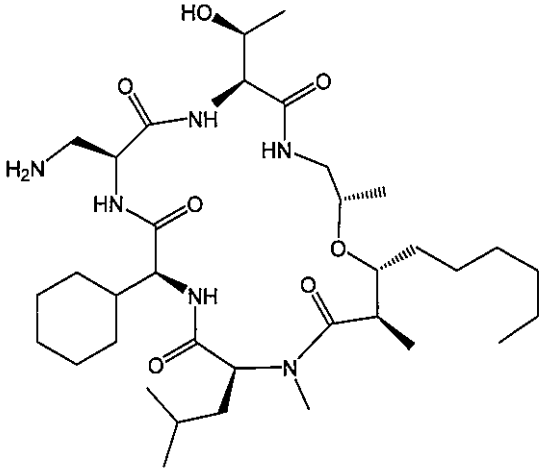
【化３７－４】



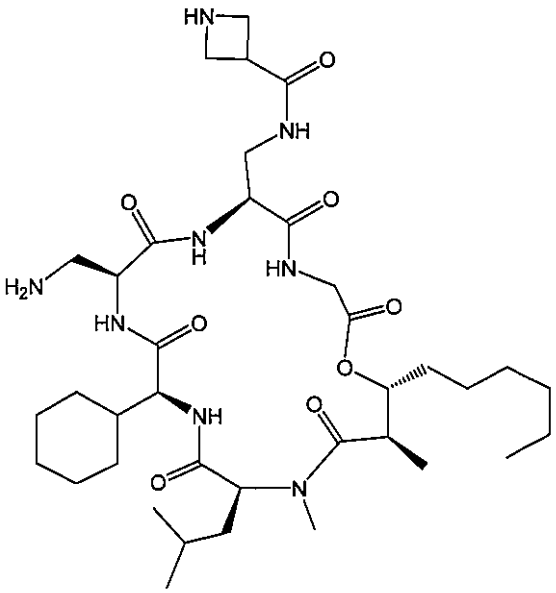
、



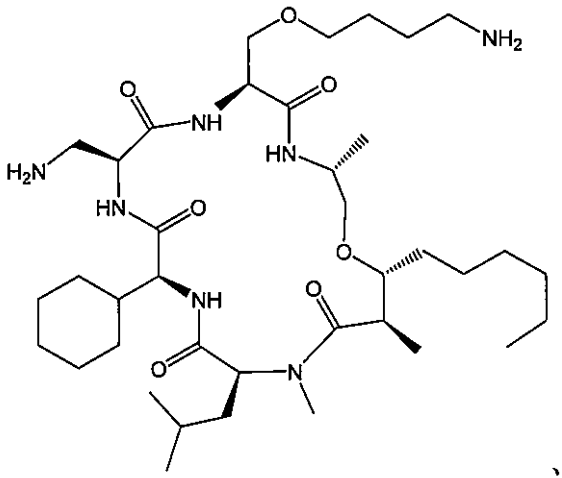
、



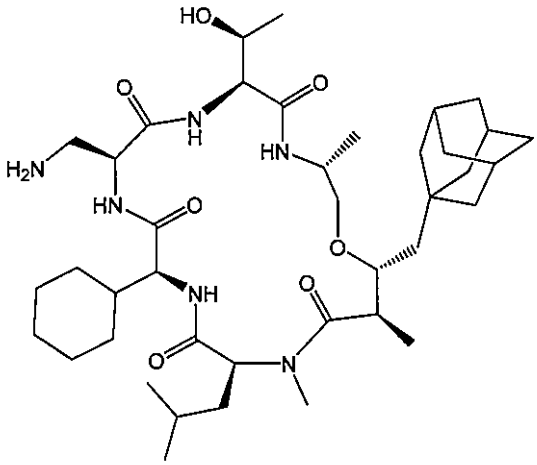
、



、

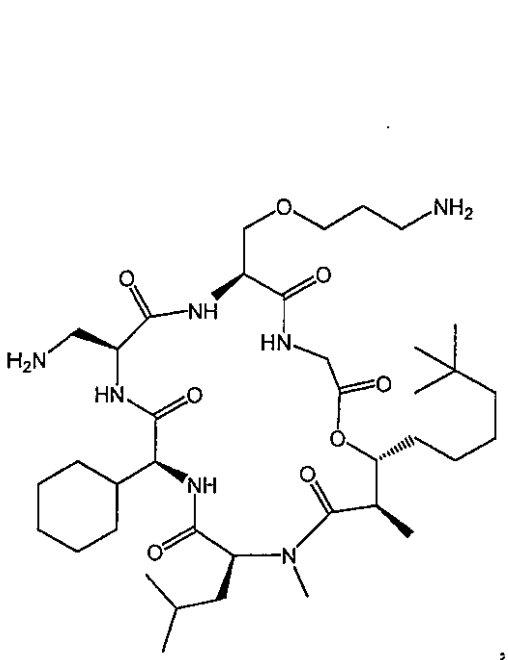
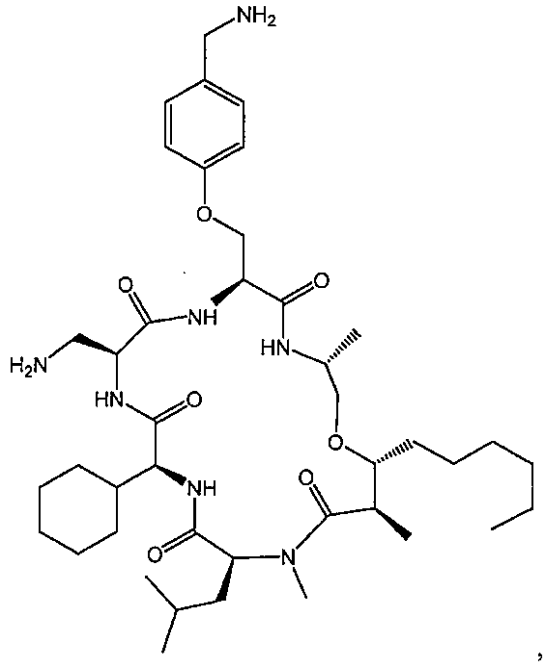
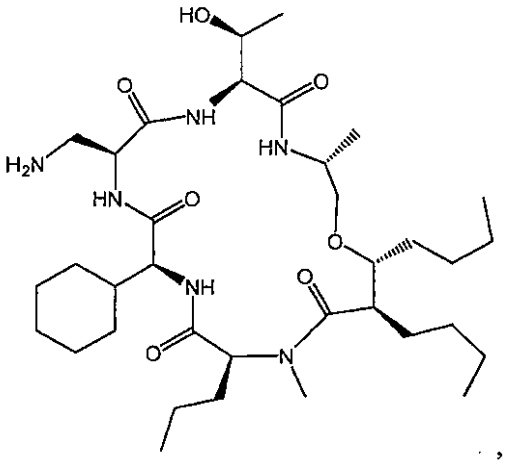
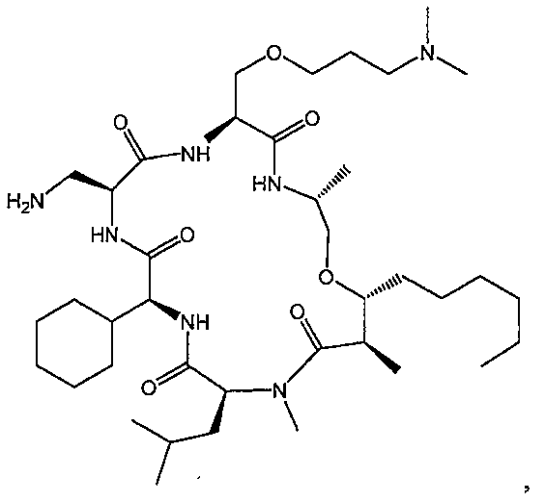
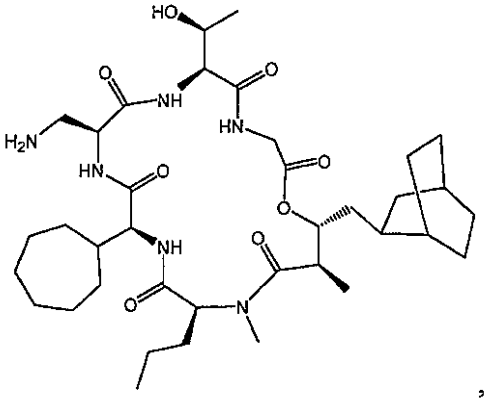
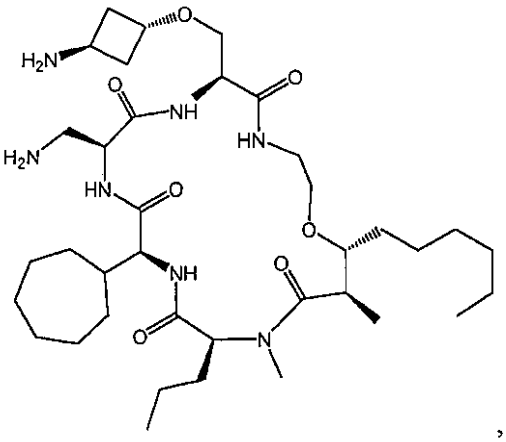


、

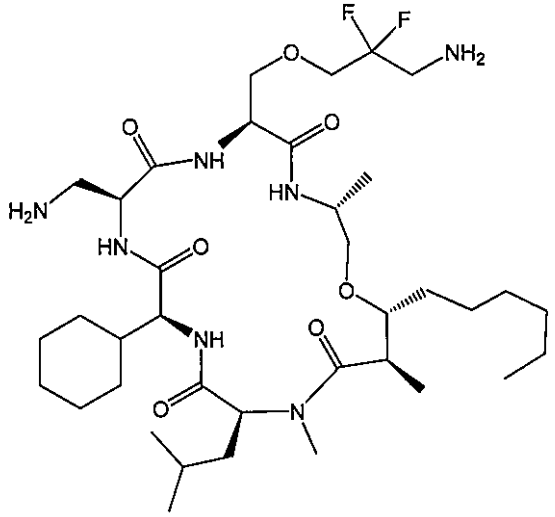


、

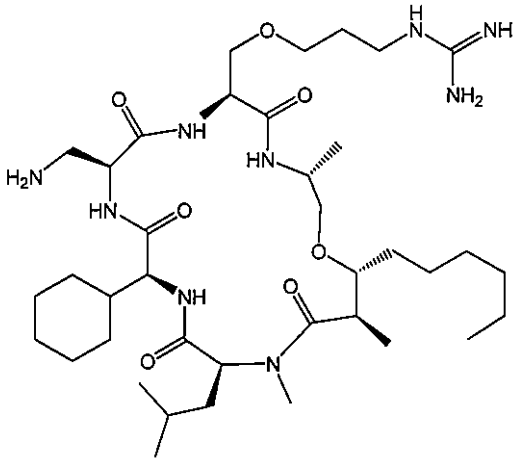
【化３７－５】


,

,

,

,

,

,

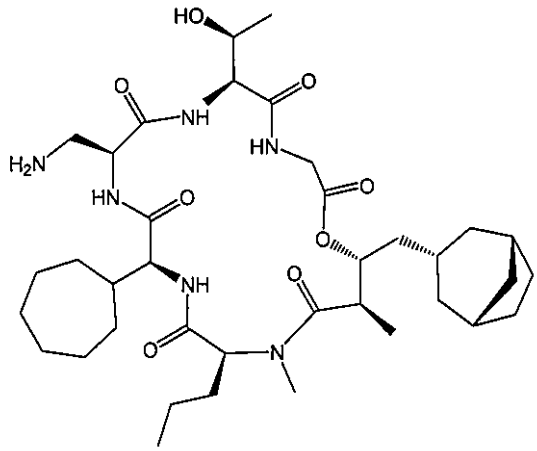
【化３７－６】



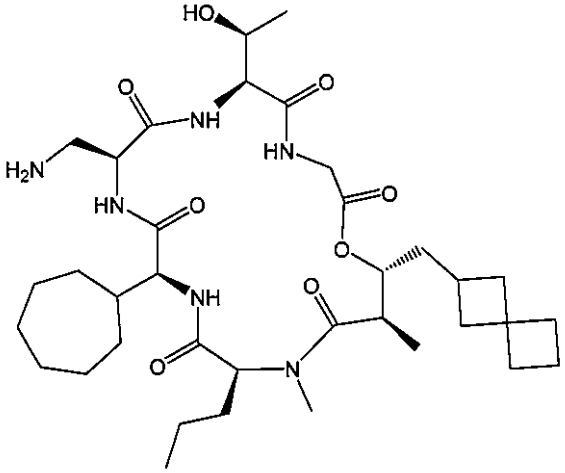
、



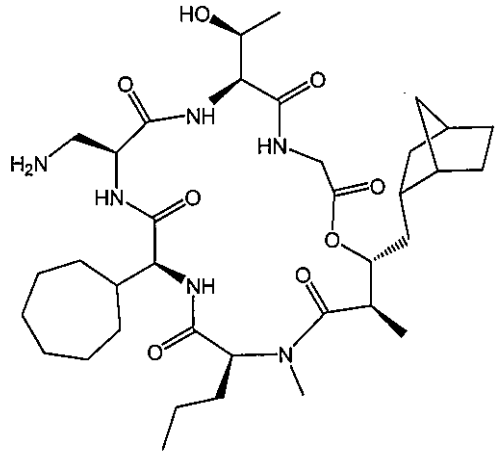
、



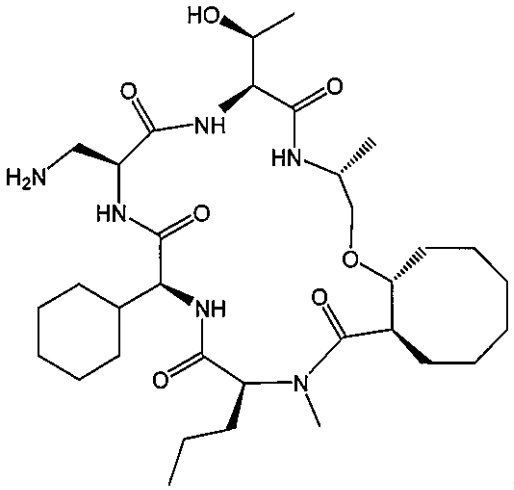
、



、

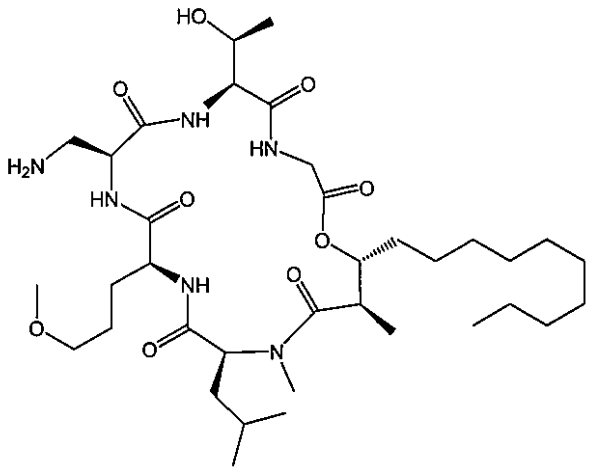


、

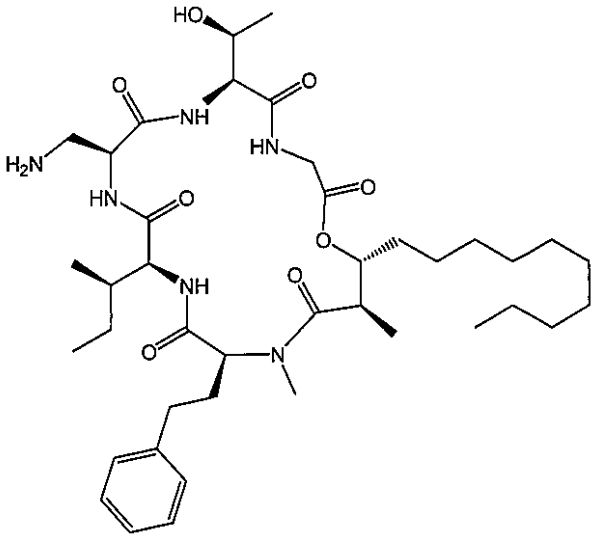


、

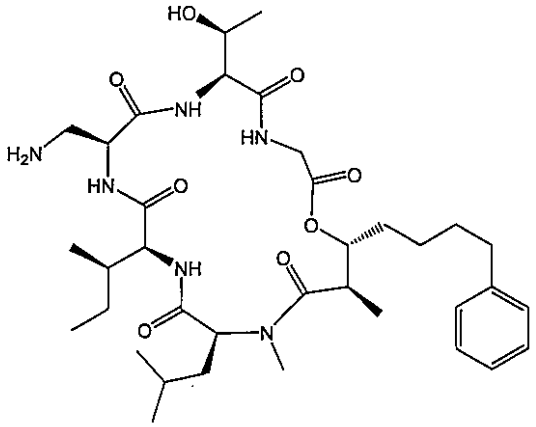
【化３７－７】



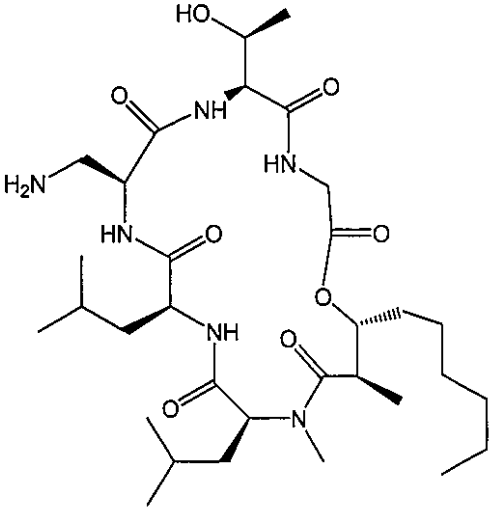
、



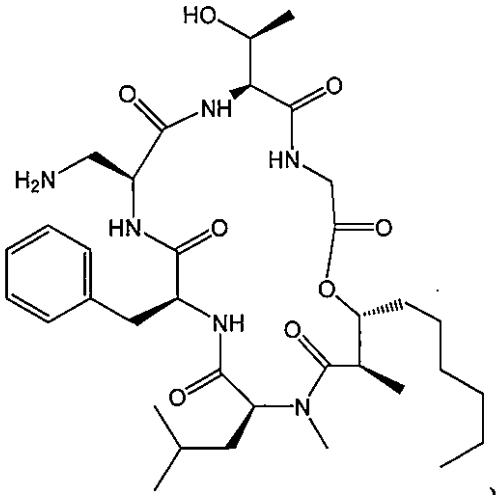
、



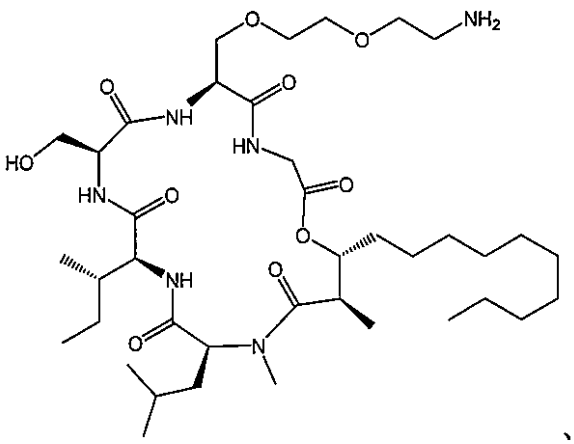
、



、

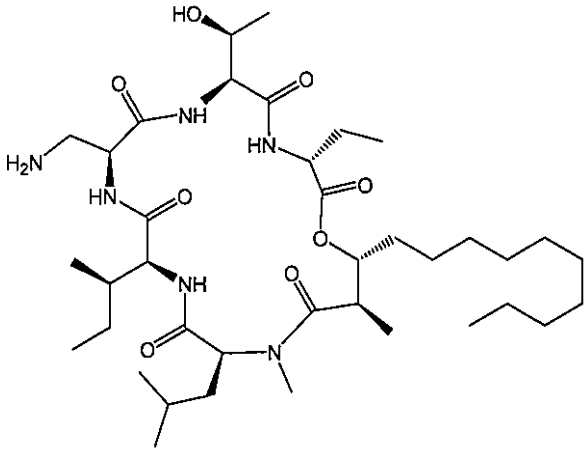


、

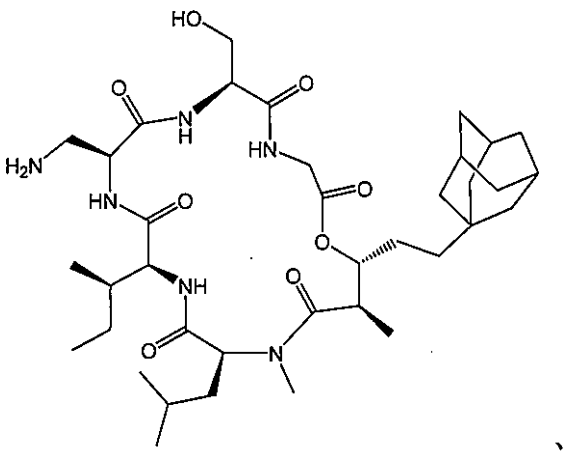


、

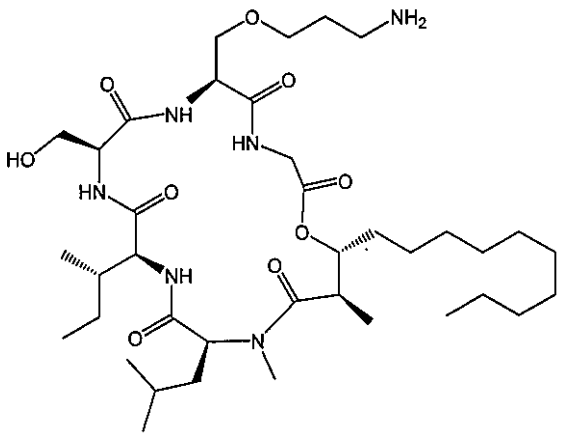
【化３７－８】



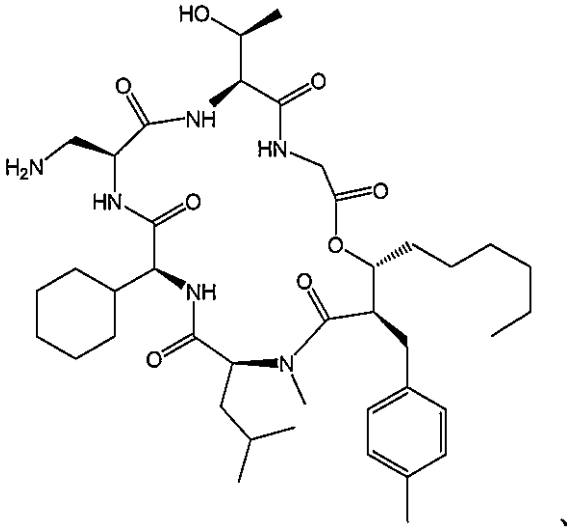
、



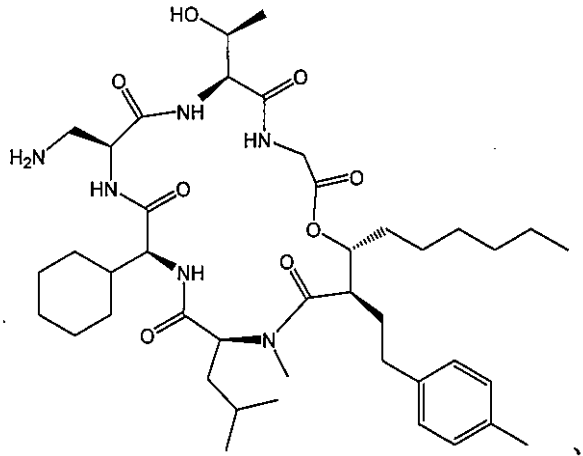
、



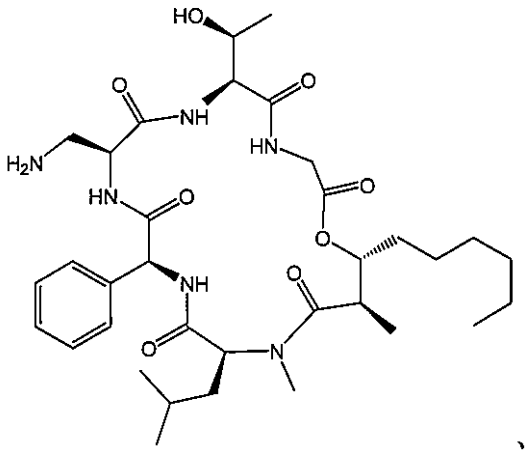
、



、

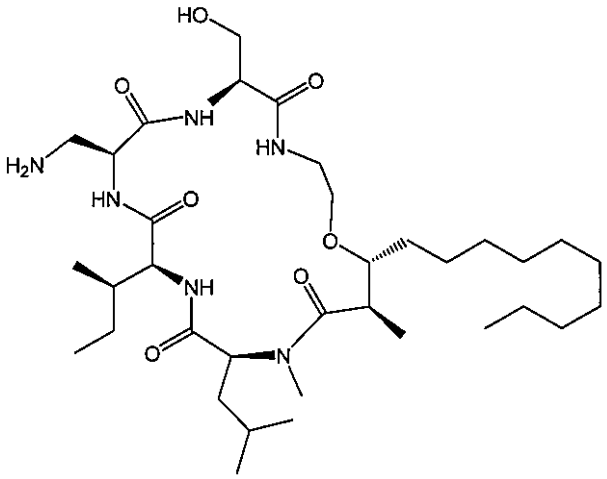


、

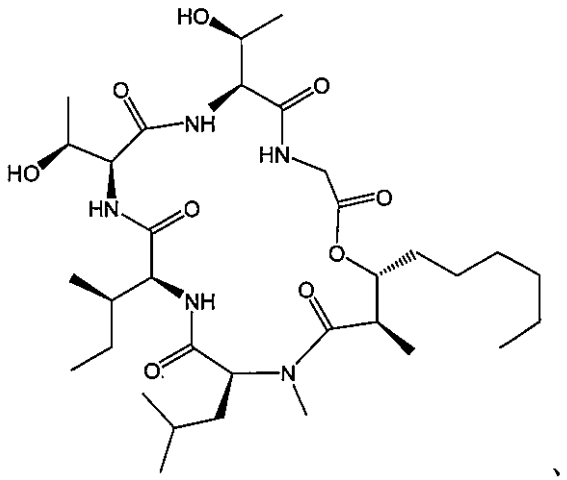


、

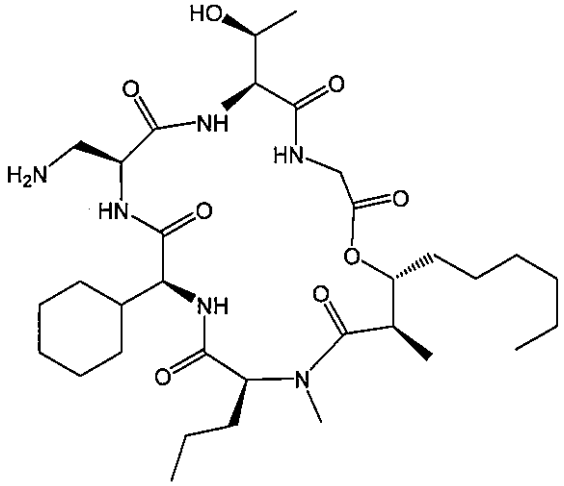
【化３７－９】



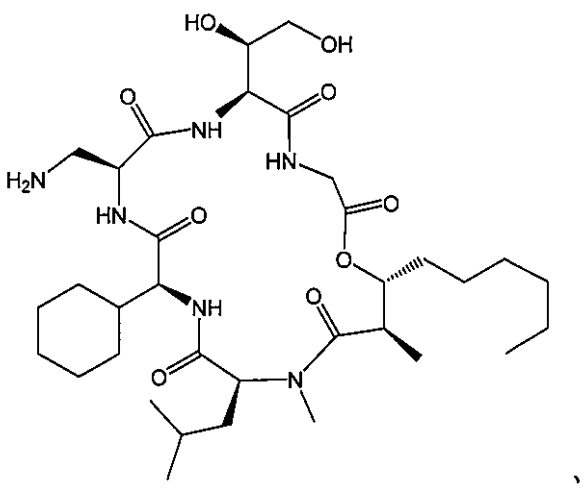
、



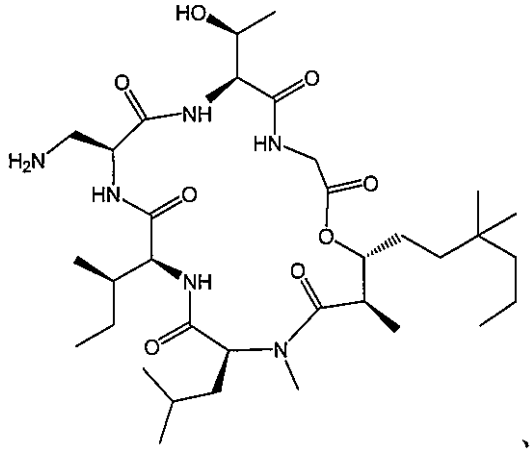
、



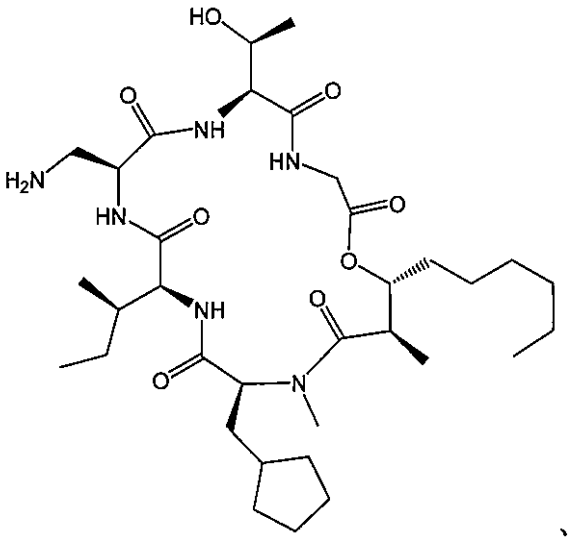
、



、

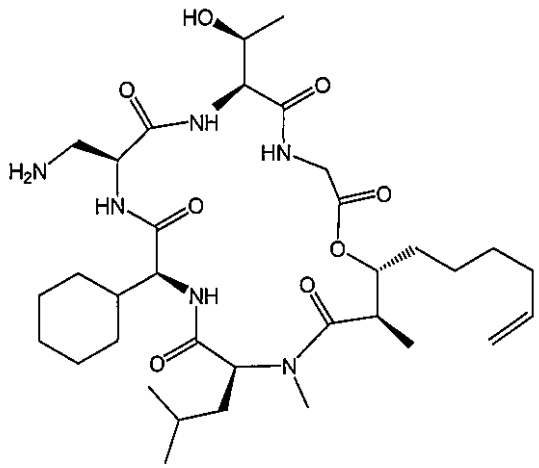


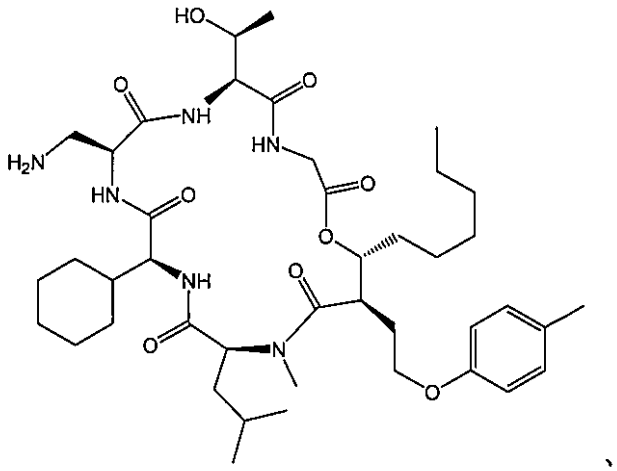
、

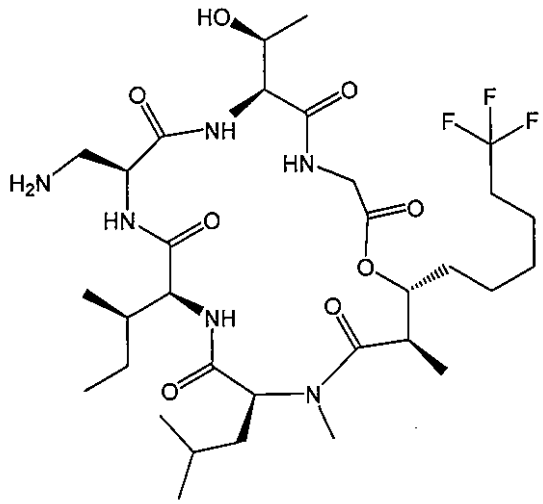


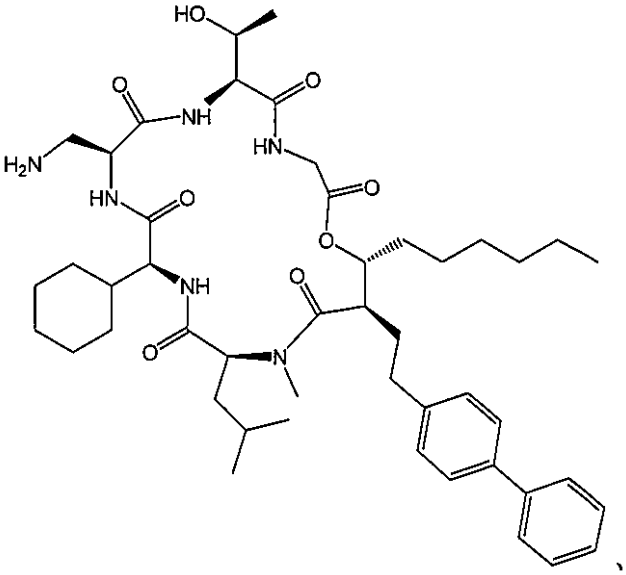
、

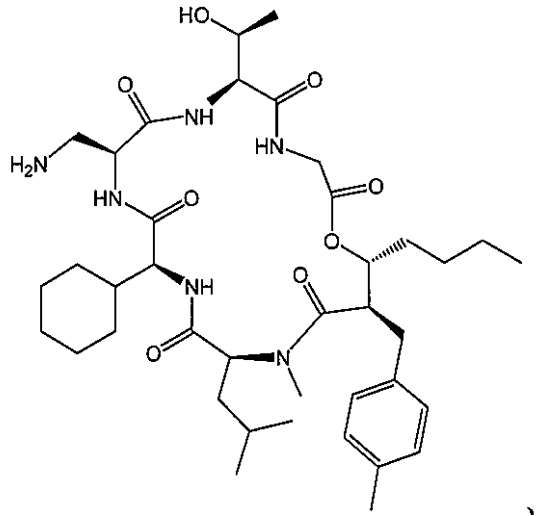
【化３７－１０】

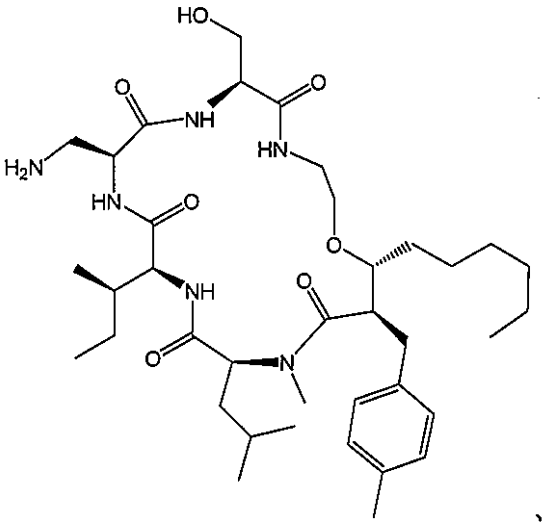

、


、

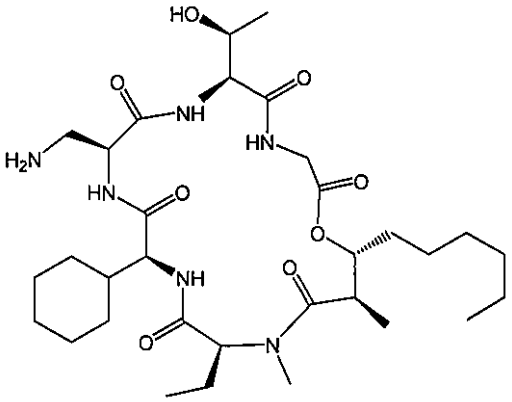

、


、

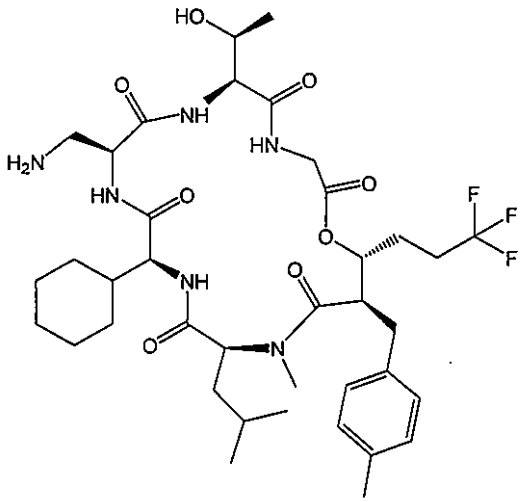

、


、

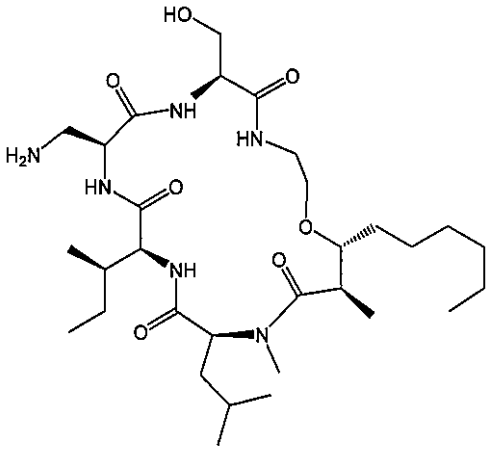
【化３７－１１】



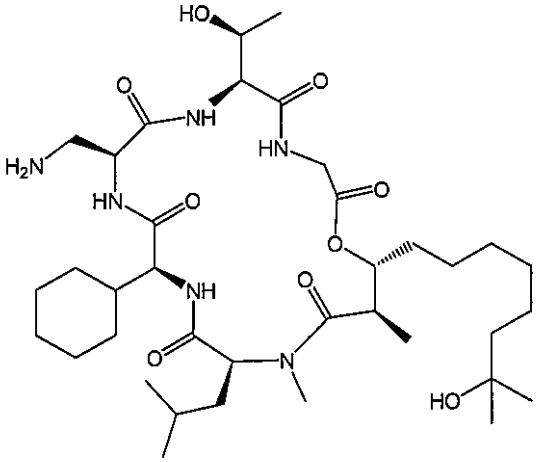
、



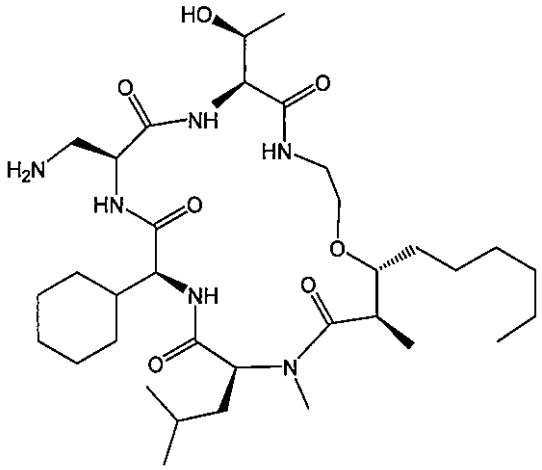
、



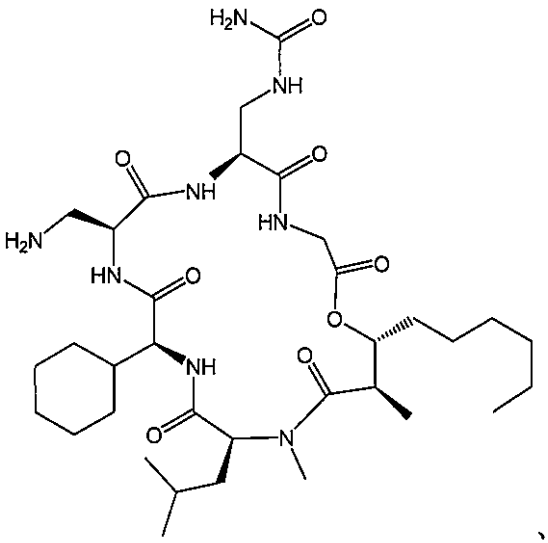
、



、

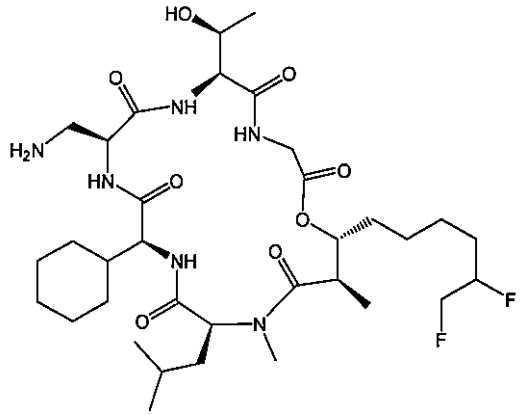
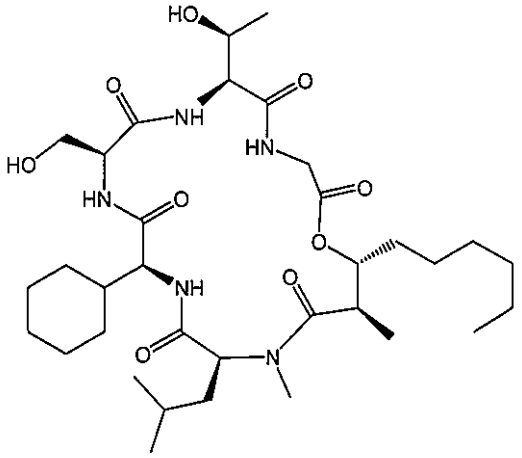
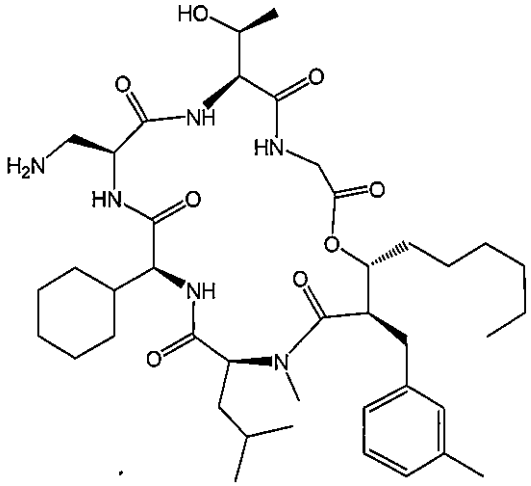
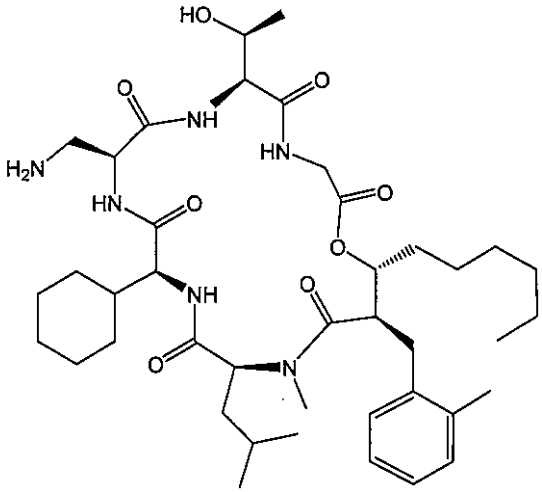
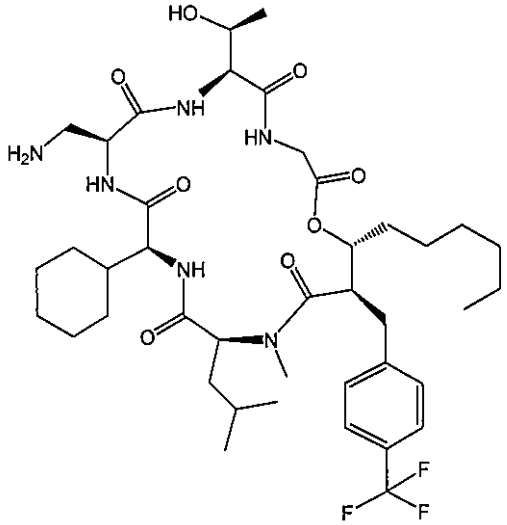
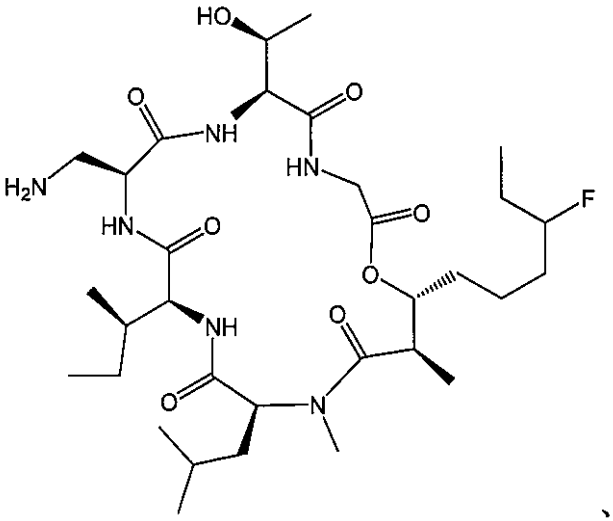


、

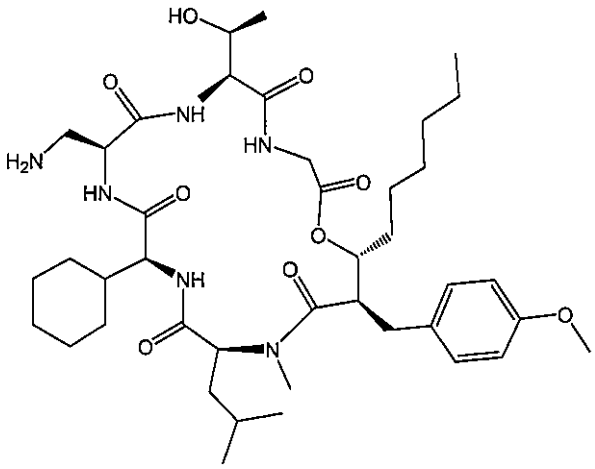


、

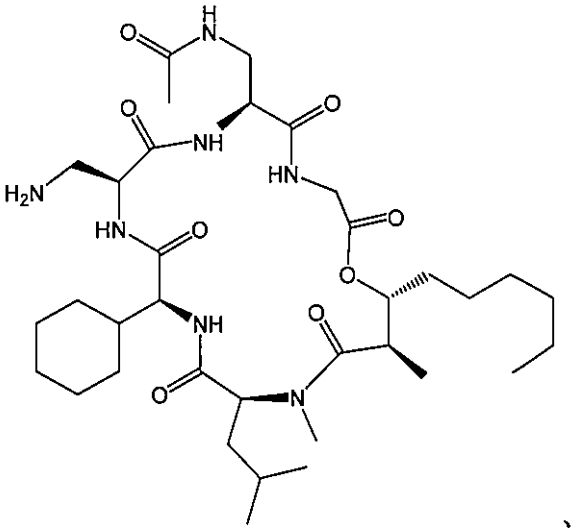
【化３７－１２】


、

、

、

、

、

、

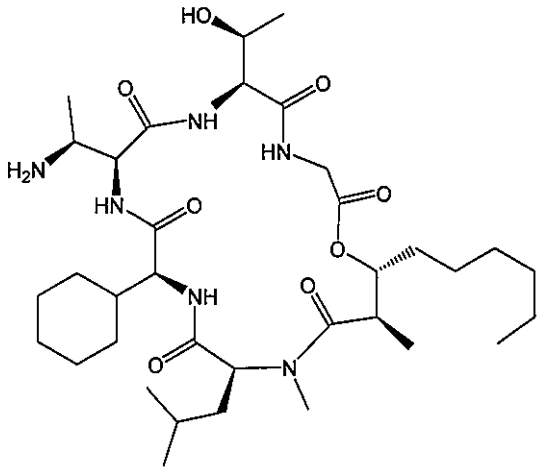
【化３７－１３】



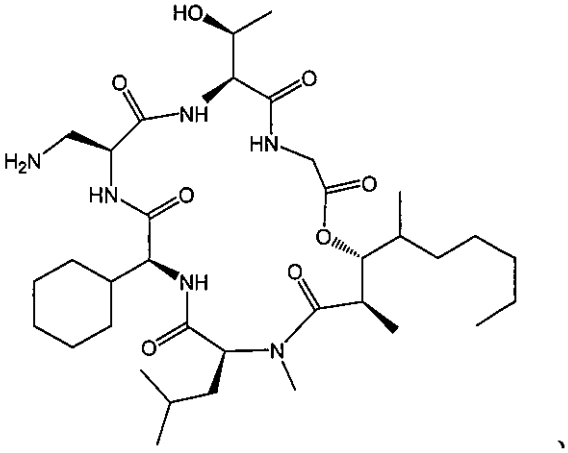
、



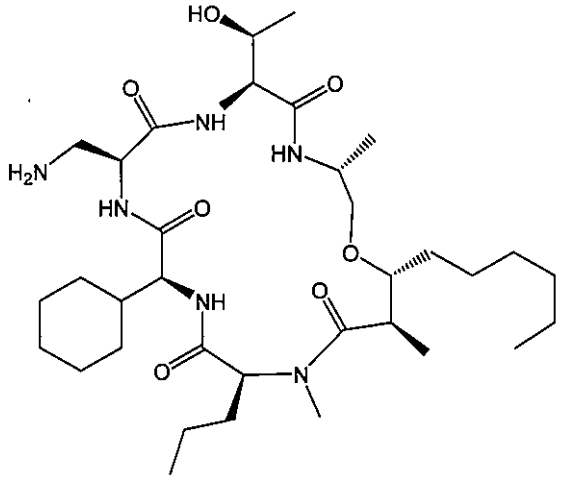
、



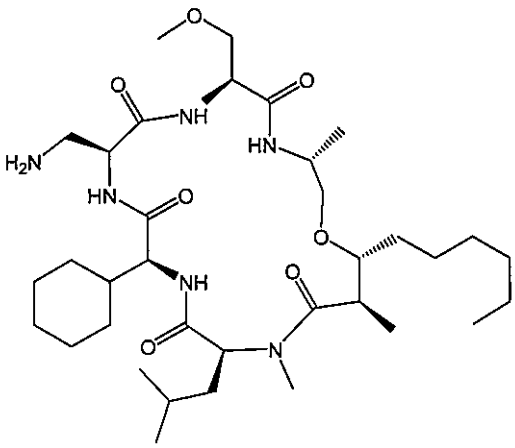
、



、

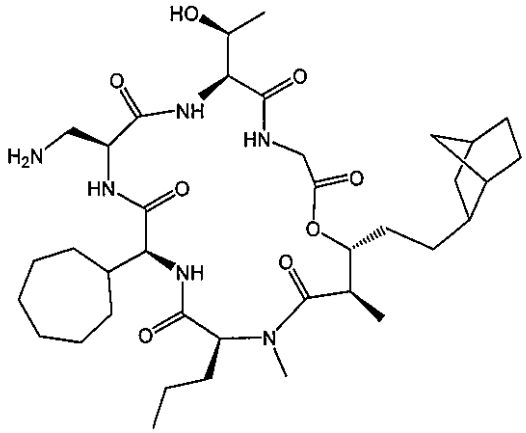


、

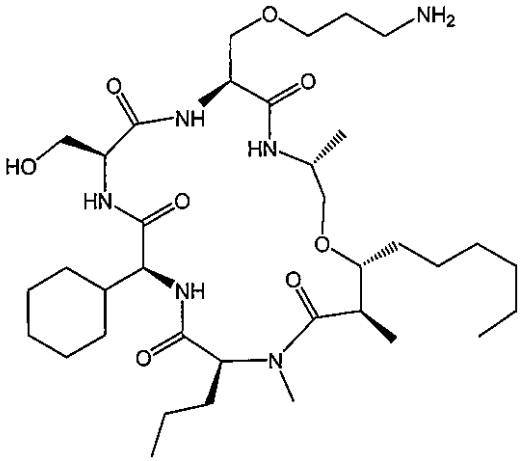


、

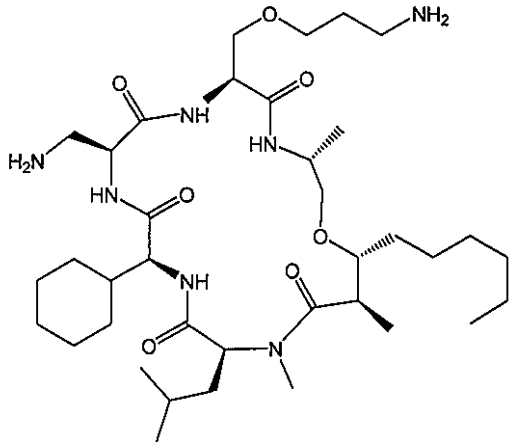
【化３７－１４】



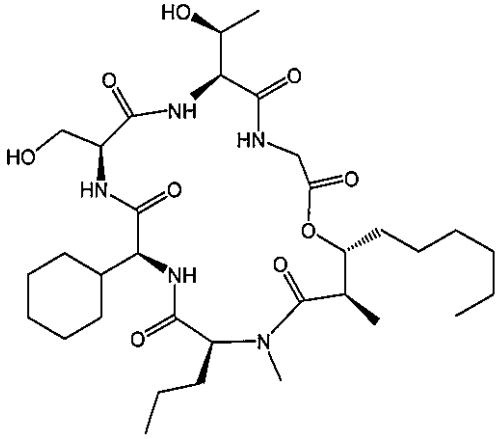
、



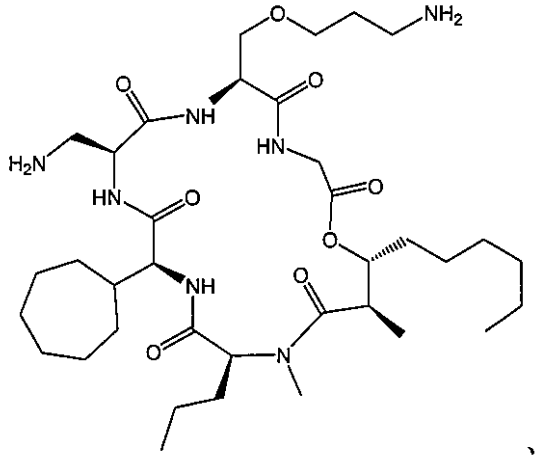
、



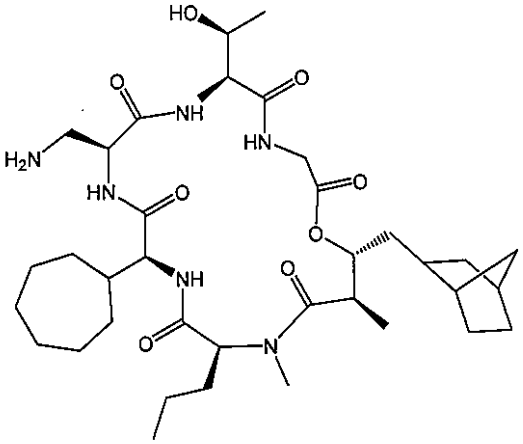
、



、

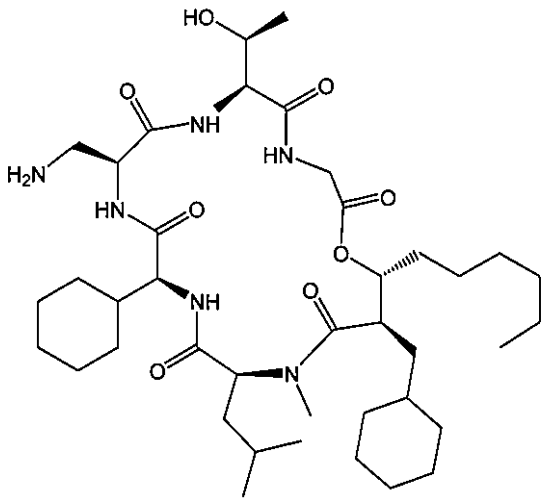
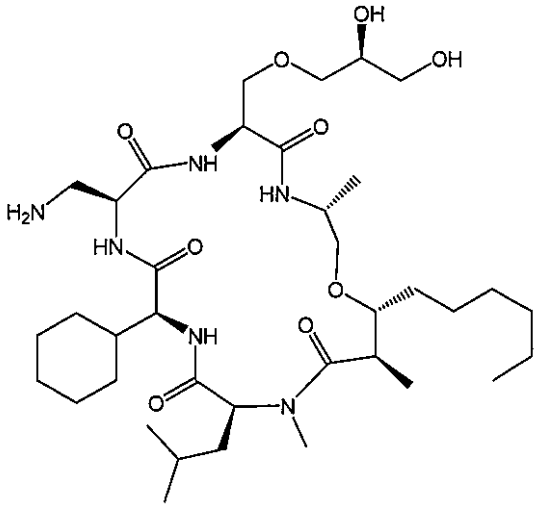
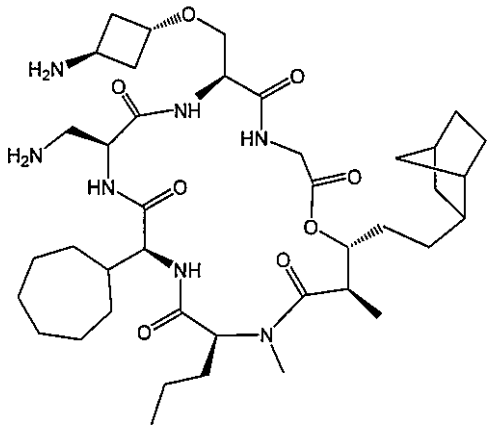
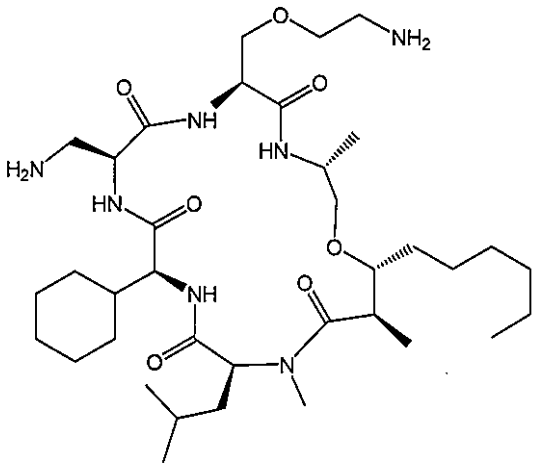
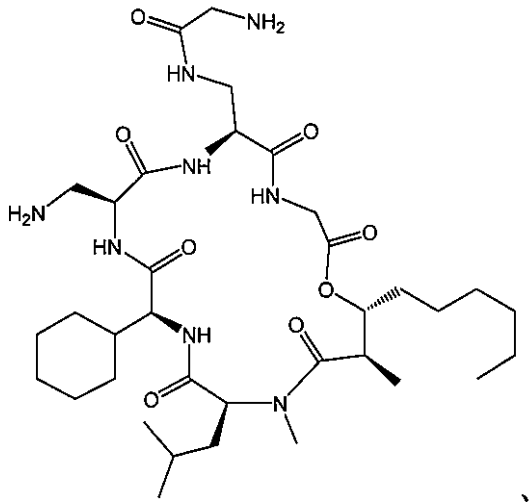
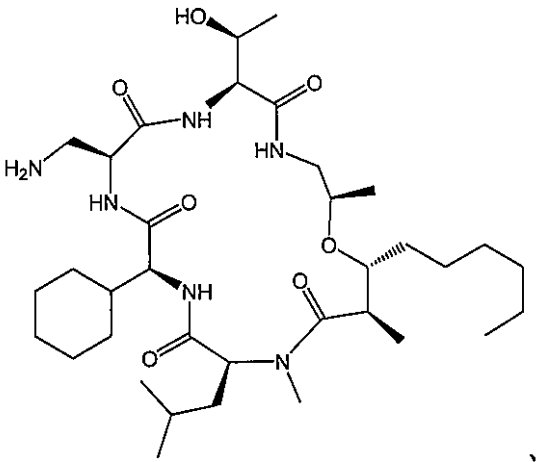


、

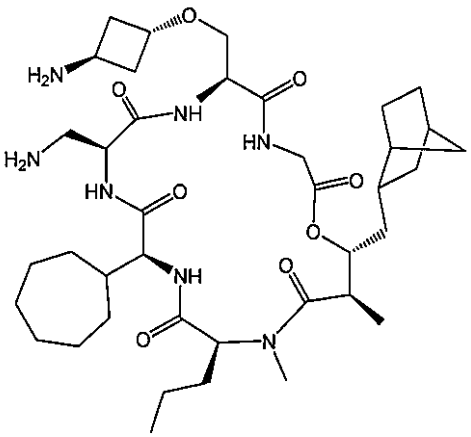


、

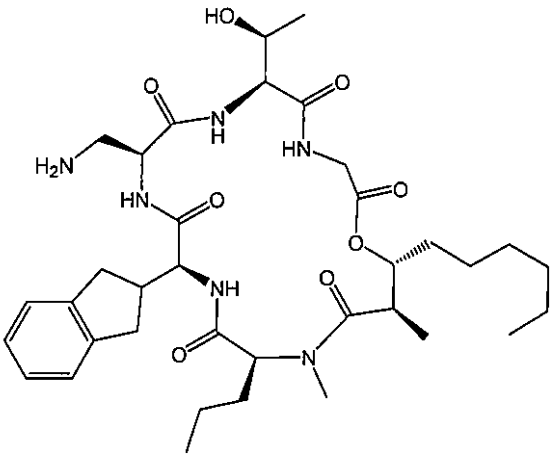
【化３７－１５】


、

、

、

、

、

、

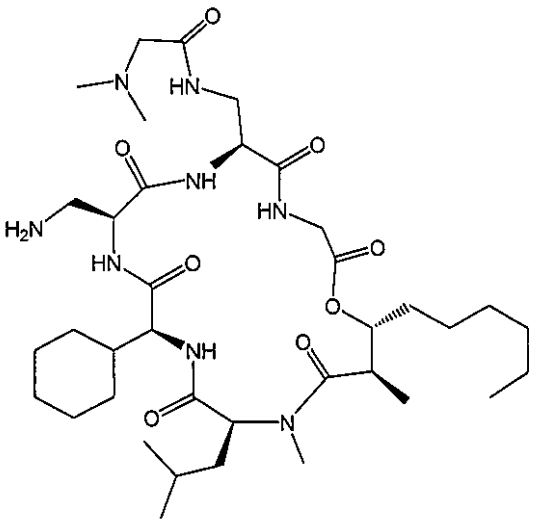
【化３７－１６】



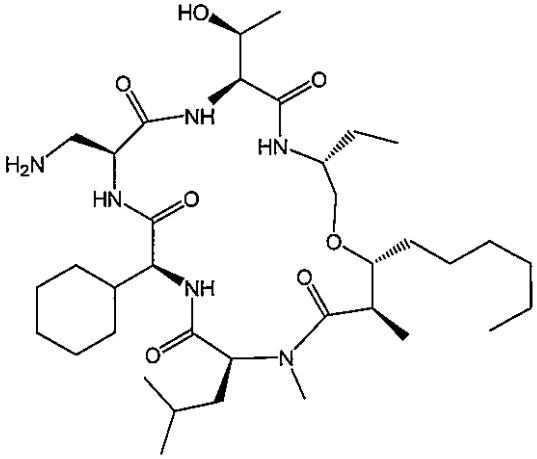
、



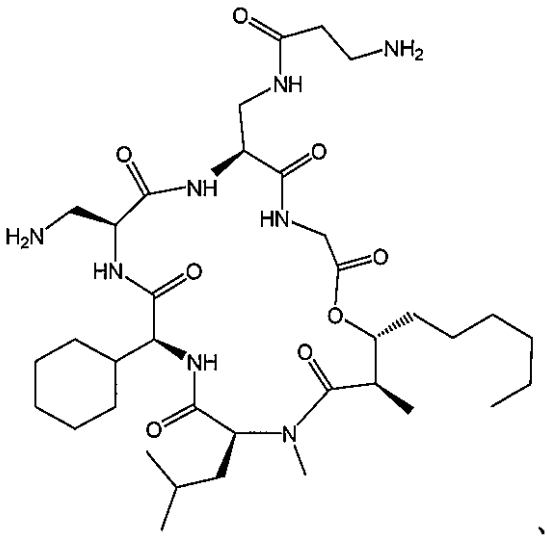
、



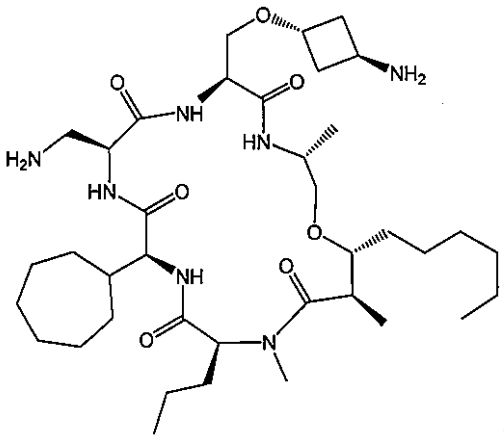
、



、

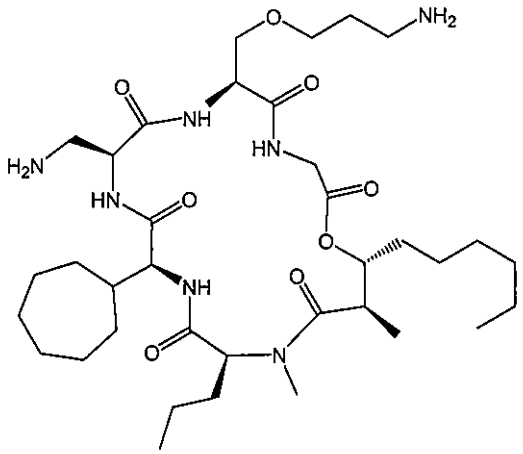


、

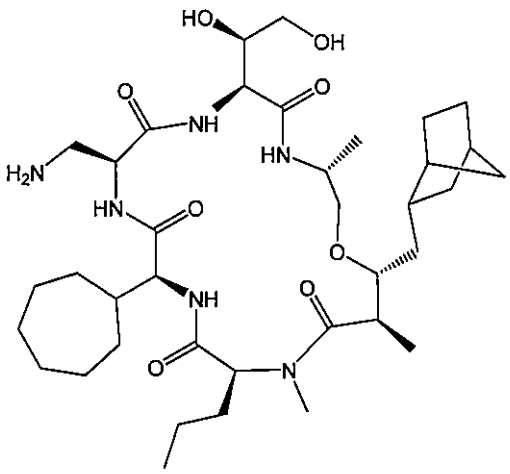


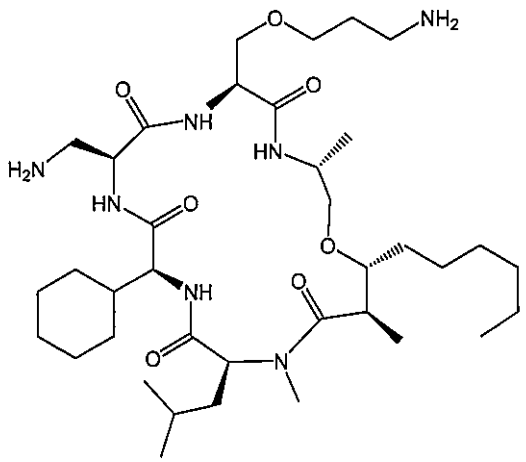
、

【化３７－１７】



、

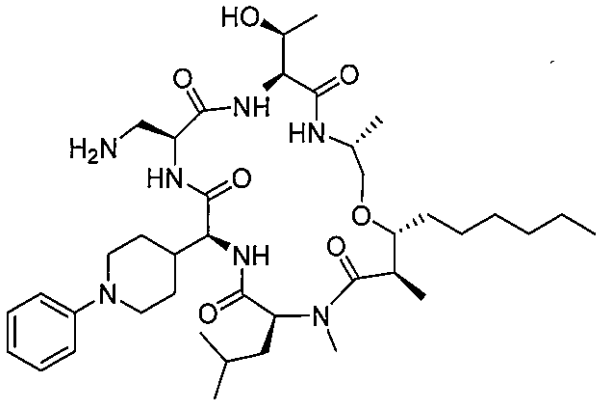




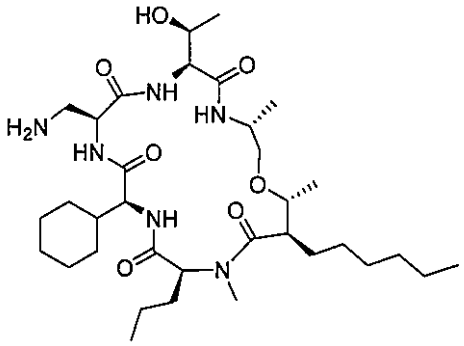
より選択される化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体。

【請求項２２６】

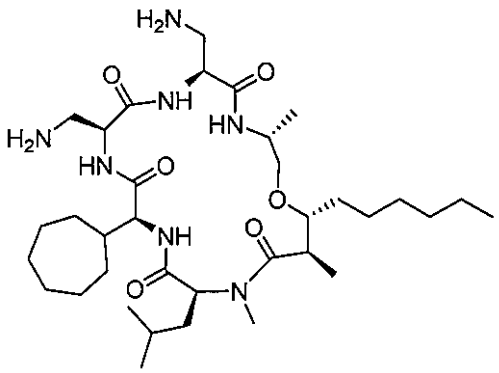
【化３８－１】



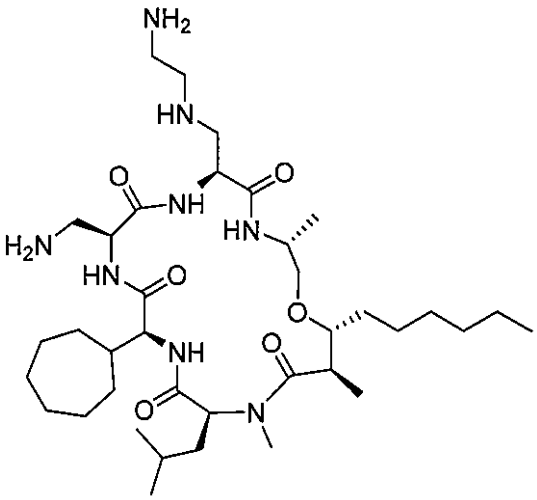
、



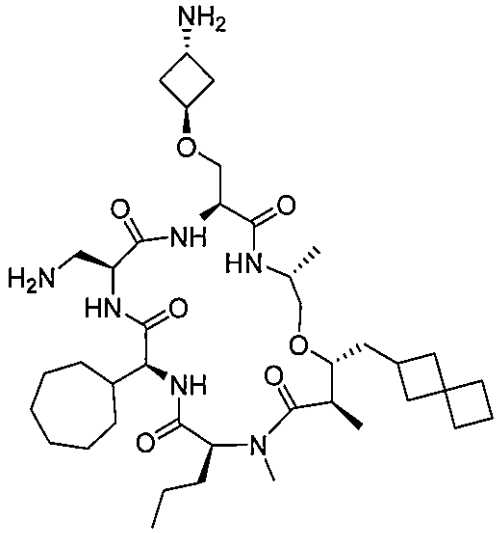
、



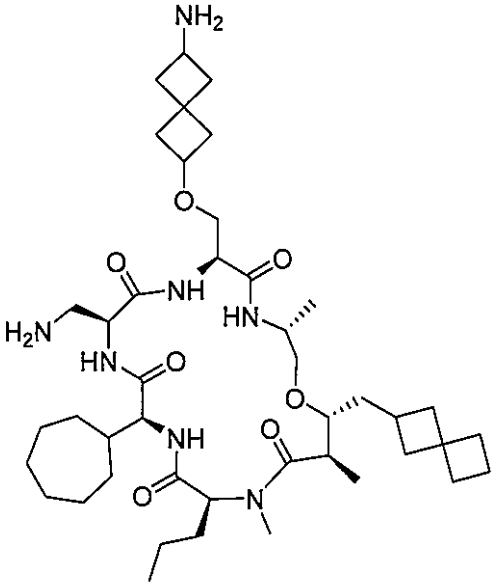
、



、

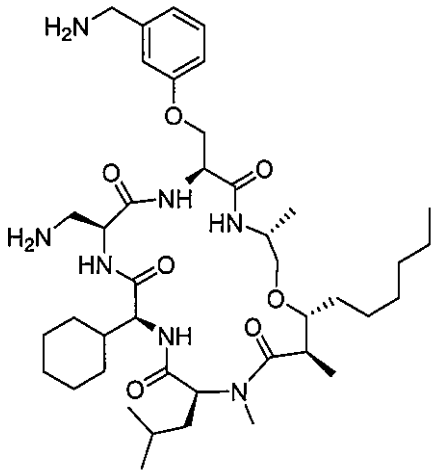


、

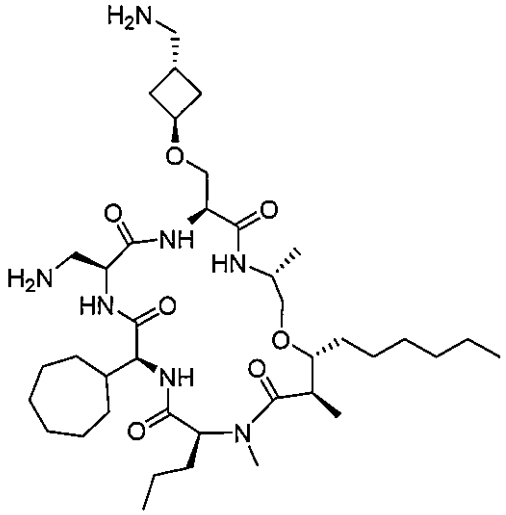


、

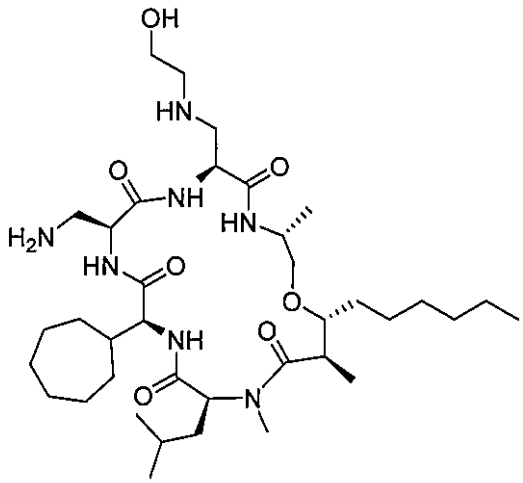
【化３８－２】



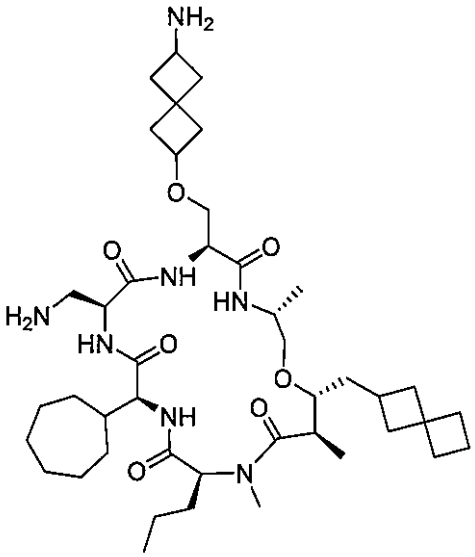
、



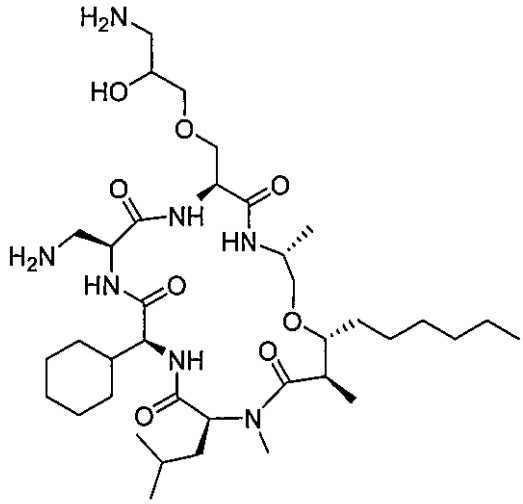
、



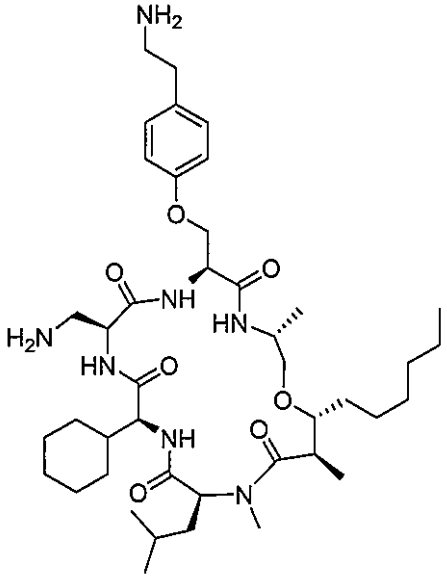
、



、



、

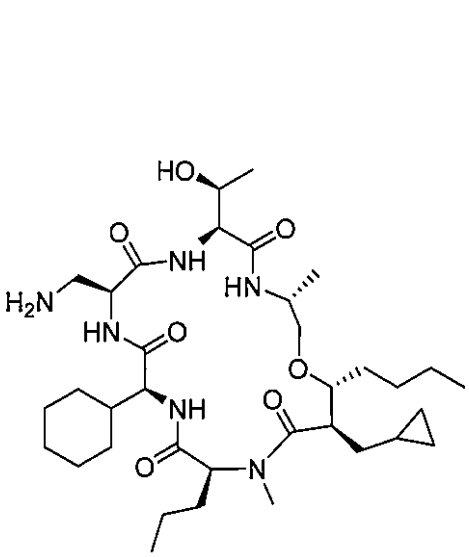


、

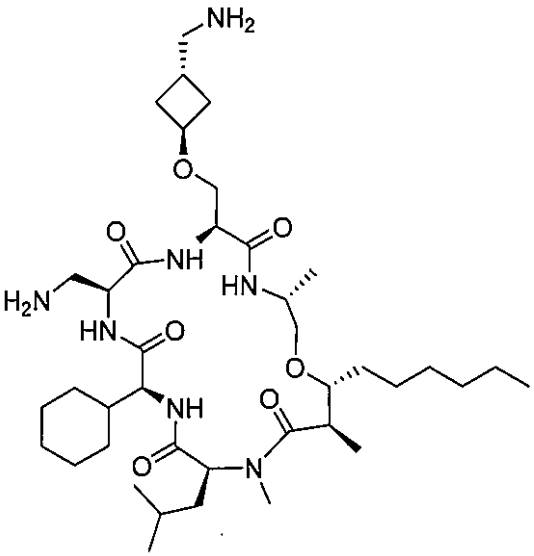
より選択される化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体。

【請求項２２７】

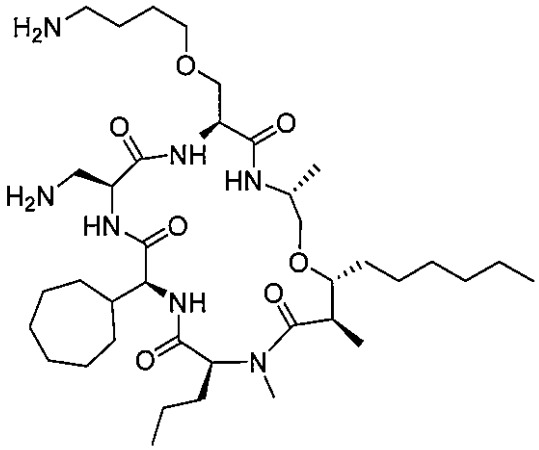
【化３９－１】



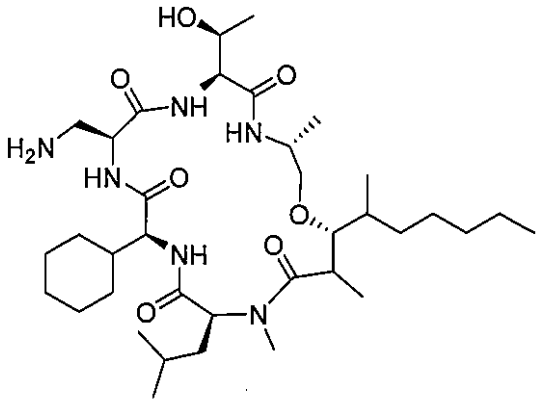
、



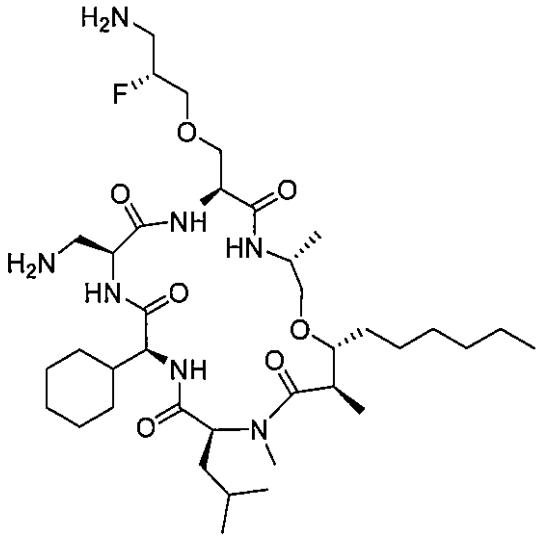
、



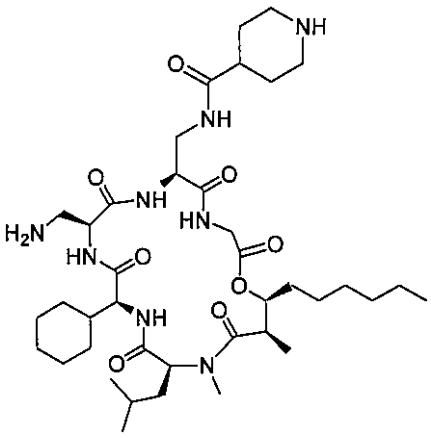
、



、

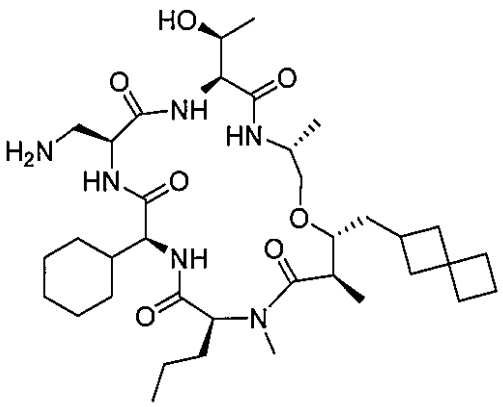


、

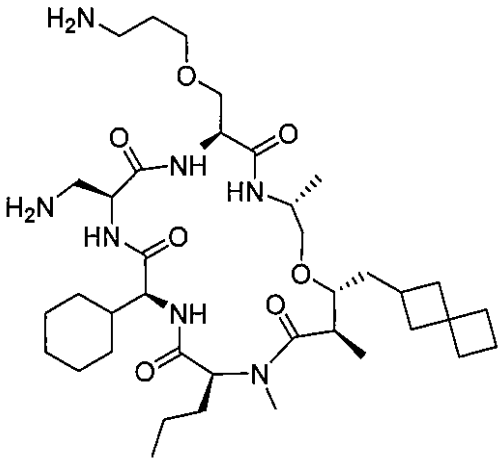


、

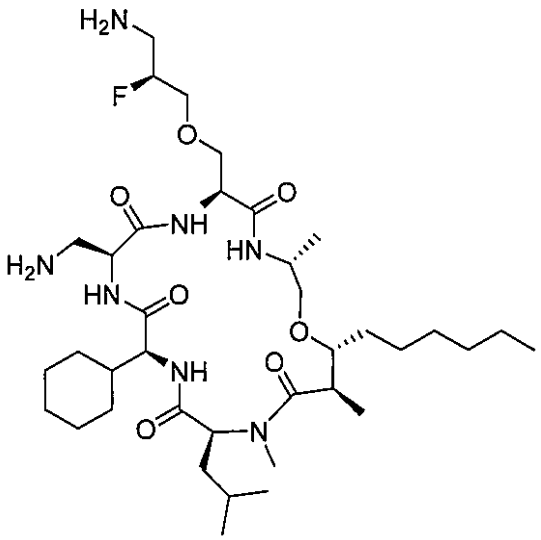
【化３９－２】



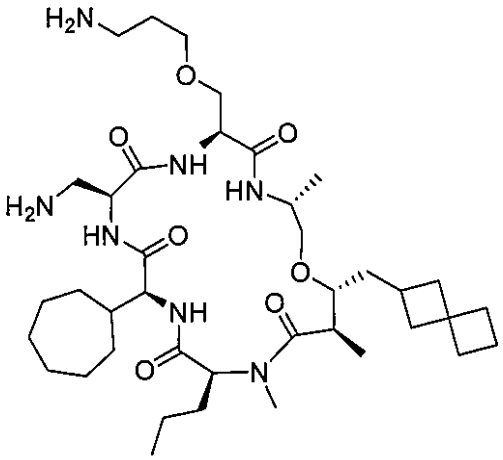
、



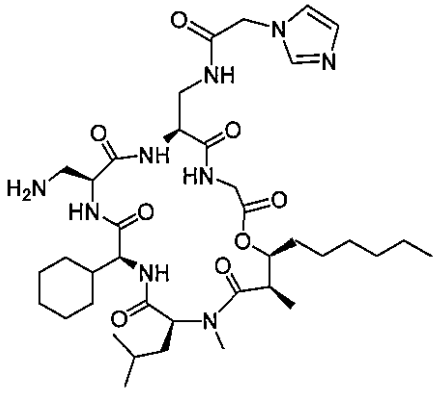
、



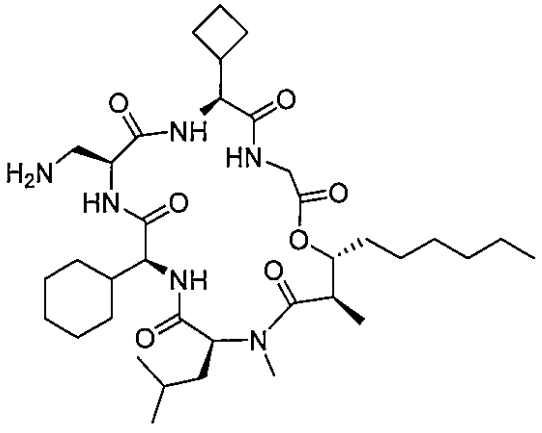
、



、

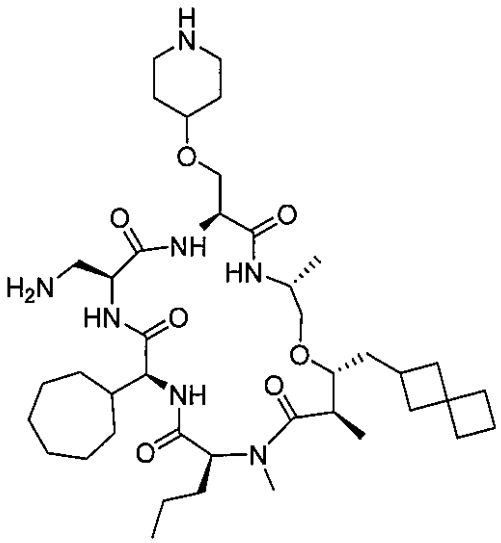
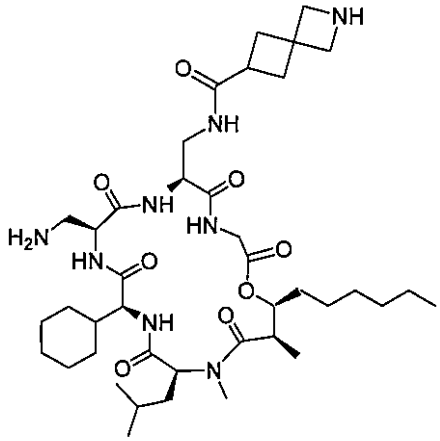
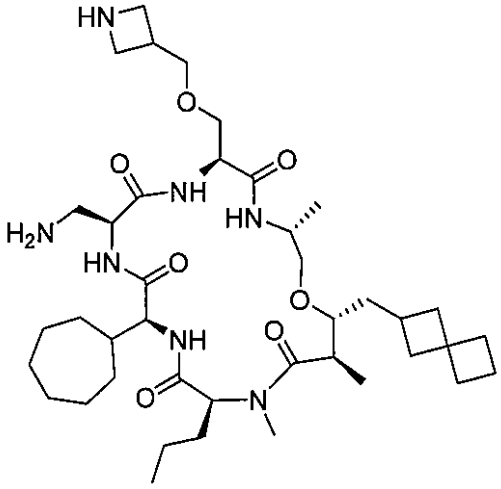
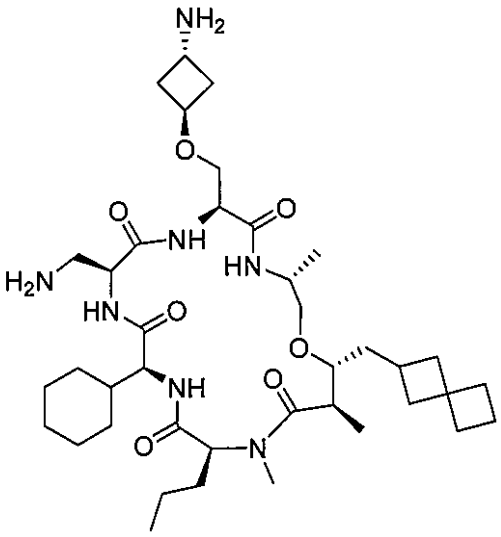


、



、

【化３９－３】


、

、

、


より選択される化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体。

【請求項２２８】

請求項１～請求項２２７のいずれか１項の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体と医薬的に許容される賦形剤を含んでなる医薬組成物。

【請求項２２９】

患者における細菌感染症の治療用医薬品の製造への、請求項１～請求項２２７のいずれか１項の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体の使用。

【請求項２３０】

哺乳動物における細菌感染症の治療の方法であって、請求項１～請求項２２７のいずれか１項の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体の有効量を該哺乳動物にとって有益な効果をもたらすのに十分な頻度と期間で該哺乳動物へ投与することを含んでなる、前記方法。

【請求項２３１】

細菌感染症が、緑膿菌（Pseudomonas aeruginosa）、シュードモナス・フルオレッセンス（Pseudomonas fluorescens）、シュードモナス・アシドボランス（Pseudomonas acidovorans）、シュードモナス・アルカリゲネシス（Pseudomonas alcaligenes）、シュードモナス・プチダ（Pseudomonas putida）、ステノトロホモナス・マルトフィラ（Stenotro

phomonas maltophilia）、バークホルデリア・セパシア（Burkholderia cepacia）、エロモナス・ハイドロフィラ（Aeromonas hydrophilia）、大腸菌（Escherichia coli）、シトロバクター・フレウンディイ（Citrobacter freundii）、ネズミチフス菌（Salmonella typhimurium）、チフス菌（Salmonella typhi）、パラチフス菌（Salmonella paratyphi）、サルモネラ・エンテリティディス（Salmonella enteritidis）、赤痢菌（Shigella dysenteriae）、フレクスナー赤痢菌（Shigella flexneri）、ソンネ赤痢菌（Shigella sonnei）、エンテロバクター・クロアカ（Enterobacter cloacae）、エンテロバクター・アエロゲネス（Enterobacter aerogenes）、肺炎桿菌（Klebsiella pneumoniae）、クレブシエラ・オキシトカ（Klebsiella oxytoca）、霊菌（Serratia marcescens）、野兎病菌（Francisella tularensis）、モーガネラ・モーガニイ（Morganella morganii）、プロテウス・ミラビリス（Proteus mirabilis）、プロテウス・ブルガリス（Proteus vulgaris）、プロビデンシア・アルカリファシエンス（Providencia alcalifaciens）、プロビデンシア・レットゲリ（Providencia rettgeri）、プロビデンシア・スチュアーティイ（Providencia stuartii）、アシネトバクター・バウマニ（Acinetobacter baumannii）、アシネトバクター・カルコアセティカス（Acinetobacterc alcoaceticus）、アシネトバクター・ヘモリティカス（Acinetobacter haemolyticus）、エルシニア・エンテロコリチカ（Yersinia enterocolitica）、ペスト菌（Yersinia pestis）、仮性結核菌（Yersinia pseudotuberculosis）、エルシニア・インターメディア（Yersinia intermedia）、百日咳菌（Bordetella pertussis）、パラ百日咳菌（Bordetella parapertussis）、気管支敗血症菌（Bordetella bronchiseptica）、インフルエンザ菌（Haemophilus influenzae）、パラインフルエンザ菌（Haemophilus parainfluenzae）、ヘモフィラス・ヘモリティカス（Haemophilus haemolyticus）、ヘモフィラス・パラヘモリティカス（Haemophilus parahaemolyticus）、軟性下疳菌（Haemophilus ducreyi）、パスツレラ・ムルトシダ（Pasteurella multocida）、パスツレラ・ヘモリチカ（Pasteurella haemolytica）、ブランハメラ・カタラーリス（Branhamella catarrhalis）、ヘリコバクター・ピロリ（Helicobacter pylori）、カンピロバクター・フィタス（Campylobacter fetus）、カンピロバクター・ジェジュニ（Campylobacter jejuni）、カンピロバクター・コリ（Campylobacter coli）、ボレリア・ブルグドルフェリ（Borrelia burgdorferi）、コレラ菌（Vibrio cholerae）、腸炎ビブリオ（Vibrio parahaemolyticus）、レジオネラ・ニューモフィラ（Legionella pneumophila）、リステリア・モノサイトゲネス（Listeria monocytogenes）、淋菌（Neisseria gonorrhoeae）、髄膜炎菌（Neisseria meningitidis）、キンゲラ属（Kingella）、モラクセラ属（Moraxella）、ガードネレラ・バギナリス（Gardnerella vaginalis）、バクテロイデス・フラジリス（Bacteroides fragilis）、バクテロイデス・ディスタソニス（Bacteroides distasonis）、バクテロイデス３４５２Ａホモロジー群（Bacteroides 3452A homology group）、バクテロイデス・ブルガタス（Bacteroides vulgatus）、バクテロイデス・オバツス（Bacteroides ovatus）、バクテロイデス・シータイオタオミクロン（Bacteroides thetaiotaomicron）、バクテロイデス・ユニフォルミス（Bacteroides uniformis）、バクテロイデス・エガーシイ（Bacteroides eggerthii）、又はバクテロイデス・スプランクニキュス（Bacteroides splanchnicus）の関与する感染症である、請求項２３０の方法。

【請求項２３２】

細菌感染症がグラム陰性菌の関与する感染症である、請求項２２９又は請求項２３０の方法。

【請求項２３３】

投与することが注射によってなされる、請求項２３０～請求項２３２のいずれか１項の方法。

【請求項２３４】

第二の治療薬剤を投与することをさらに含んでなる、請求項２３０～請求項２３３のいずれか１項の方法。

【請求項２３５】

第二の治療薬剤がＬｓｐＡ阻害剤ではない、請求項２３４の方法。
【請求項２３６】
第二の治療薬剤が、アミノグリコシド抗生物質、フルオロキノロン抗生物質、β－ラクタム抗生物質、マクロライド抗生物質、グリコペプチド抗生物質、リファンピシン、クロラムフェニコール、フルオラムフェニコール、コリスチン、ムピロシン、バシトラシン、ダプトマイシン、又はリネゾリドである、請求項２３４の方法。
【請求項２３７】
第二の治療薬剤がβ－ラクタム抗生物質である、請求項２３４の方法。
【請求項２３８】
β－ラクタム抗生物質が、ペニシリン類、モノバクタム類、セファロスポリン類、セファマイシン類、及びカルバペネム類より選択される、請求項２３７の方法。
【請求項２３９】
β－ラクタム抗生物質が、アズロシリン、アモキシシリン、アンピシリン、ドリペネム、メロペネム、ビアペネム、セファマンドール、イミペネム、メズロシリン、セフメタゾール、セフプロジル、ピペラシリン／タゾバクタム、カルベニシリン、セファクロル、セファロチン、エルタペネム、セファゾリン、セフェピム、セフォニシド、セフォキシチン、セフタジジム、オキサシリン、セフジニル、セフィキシム、セフォタキシム、セフォテタン、セフポドキシム、セフチゾキシム、セフトリアキソン、ファロペネム、メシリナム、メチシリン、モキサラクタム、チカルシリン、トモペネム、セフトビプロール、セフタロリン、フロモキセフ、セフィプロム、及びセフォゾプランより選択される、請求項２３７の方法。
【請求項２４０】
β－ラクタマーゼ阻害剤を投与することをさらに含んでなる、請求項２３０～請求項２３９のいずれか１項の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
交互参照
[0001] 本出願は、そのいずれもその全体が参照により本明細書に組み込まれる、ＰＣＴ国際特許出願：ＰＣＴ／ＣＮ２０１８／１０１００４（２０１８年８月１７日出願）と米国特許出願シリアル番号：６２／５５９，２４４（２０１７年９月１５日出願）の利益を特許請求する。
【背景技術】
【０００２】
[0002] 抗生物質耐性は、現代医療において深刻で増大している現象であって、２１世紀の重大な公衆衛生上の懸念として台頭してきた。故に、多剤耐性病原体を治療するのに、新規クラスの広域スペクトル抗生物質（特に、新規の作用機序を狙いとするもの）が必要とされている。ＩＩ型シグナルペプチダーゼのＬｓｐＡは、グラム陰性菌リポタンパク質の生合成において枢要な役割を担っている。ＬｓｐＡ機能の阻害を介したリポタンパク質合成の妨害は、必須であるだけでなく病原性に関連したリポタンパク質を枯渇させるだけでなく、誤った場所に局在化して処理されないリポタンパク質の蓄積をもたらす可能性があり、そのことのすべてが細菌細胞の死につながる。従って、ＬｓｐＡ阻害剤は、グラム陰性菌の感染症を克服することへの新規なアプローチを提供する。
【発明の概要】
【０００３】
[0003] 本明細書に記載されるのは、細菌感染症の治療用のような、微生物感染症の治療用の新規大環状化合物である。様々な態様において、本開示は、細菌感染症の治療のために、環状ペプチド、デプシペプチド、及びペプチド含有化合物を提供する。様々な態様において、本開示は、細菌感染症の治療のために、グロボマイシンに構造的に関連した化学化合物の群及び亜群を提供する。様々な態様において、この環状ペプチド、デプシペプ

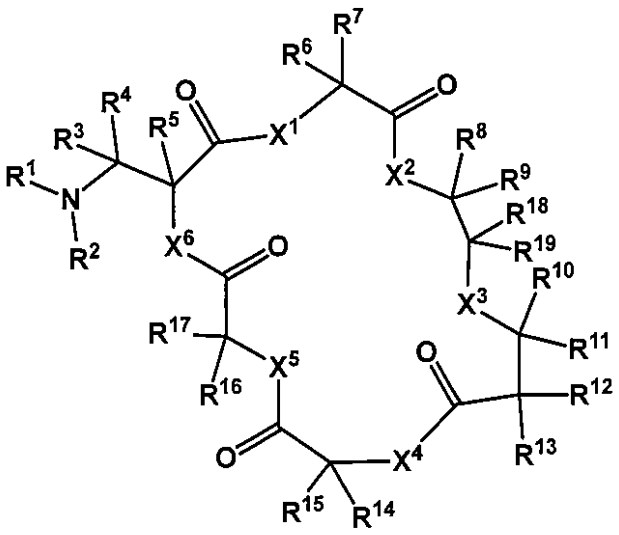
チド、及びペプチド含有化合物は、細菌におけるリポタンパク質の翻訳後プロセシングに関与する重要な酵素である、リポタンパク質シグナルペプチダーゼＩＩ（ｌｓｐＡ）の阻害によって作用する。

【０００４】

[0004] 本明細書に開示されるのは、式（Ｉ）：

【０００５】

【化１】



式(I)

【０００６】

［式中：

X^1は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{1a}－であり；

X^2は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{2a}－であり；

X^3は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{3a}－であり；

X^4は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{4a}－であり；

X^5は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{5a}－であり；

X^6は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{6a}－であり；

但し、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、又はX^6の少なくとも１つは、－Ｏ－であり；R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、及びR^{6a}は、それぞれ独立して、水素又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルであり；

R^1とR^2は、それぞれ独立して、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリール、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^a、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{b}Ｒ^c、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^a、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^b、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^c、又は－（Ｃ＝ＮＲ^b）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}である；

又はR^1とR^2は、それらが付く窒素原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し；

R^3とR^4は、それぞれ独立して、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；

又はR^3とR^4は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；
R^5は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、又は置換されてもよいC_2－C_6アルキニルであり；
R^6とR^7は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
R^8とR^9は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
R^{10}とR^{11}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_{20}アルキル、置換されてもよいC_2－C_{20}アルケニル、置換されてもよいC_2－C_{20}アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
R^{12}とR^{13}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；
又はR^{10}とR^{12}は、一緒になって、置換されてもよいシクロアルキル又は置換されてもよいシクロアルケニルを形成し；
R^{14}とR^{15}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；
又はR^{14}とR^{4a}は、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し；
R^{16}とR^{17}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
R^{18}とR^{19}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6

アルキル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）ヘテロアリールである；

又はＲ^{18}とＲ^{19}は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；

それぞれのＲ^{a}は、独立して、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールであり；

それぞれのＲ^{b}とＲ^{c}は、独立して、水素、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；

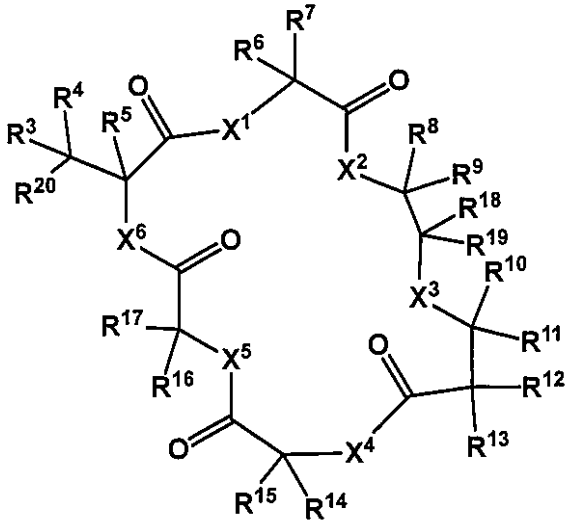
又はＲ^{b}とＲ^{c}は、それらが付く窒素原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成する］の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体である。

【０００７】

[0005] 本明細書にまた開示されるのは、式（ＩＩ）：

【０００８】

【化２】



式(II)

【０００９】

［式中：

Ｘ^{1}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{1a}－であり；

Ｘ^{2}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{2a}－であり；

Ｘ^{3}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{3a}－であり；

Ｘ^{4}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{4a}－であり；

Ｘ^{5}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{5a}－であり；

Ｘ^{6}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{6a}－であり；

Ｒ^{1a}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{3a}、Ｒ^{4a}、Ｒ^{5a}、及びＲ^{6a}は、それぞれ独立して、水素又は置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり；

Ｒ^{1}とＲ^{2}は、それぞれ独立して、水素、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換

されてもよいC$_2$－C$_6$アルケニル、置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）ヘテロアリール、－S（＝O）$_2$R^a、－S（＝O）$_2$NR^{b}R^c、－C（＝O）R^a、－C（＝O）OR^b、－C（＝O）NR^{b}R^c、又は－（C＝NR^b）NR^{b}R^{c}である；

又はR^{1}とR^{2}は、それらが付く窒素原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{3}とR^{4}は、それぞれ独立して、水素、置換されてもよいC$_1$－C$_6$アルキル、置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルケニル、置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；

又はR^{3}とR^{4}は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；

R^{5}は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC$_1$－C$_6$アルキル、置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルケニル、又は置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルキニルであり；

R^{6}とR^{7}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC$_1$－C$_6$アルキル、置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルケニル、置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{8}とR^{9}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC$_1$－C$_6$アルキル、置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルケニル、置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{10}とR^{11}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC$_1$－C$_{20}$アルキル、置換されてもよいC$_2$－C$_{20}$アルケニル、置換されてもよいC$_2$－C$_{20}$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{12}とR^{13}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC$_1$－C$_6$アルキル、置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルケニル、置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）ヘテロアリールである；

又はR^{10}とR^{12}は、一緒になって、置換されてもよいシクロアルキル又は置換されてもよいシクロアルケニルを形成し；

R^{14}とR^{15}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC$_1$－C$_6$アルキル、置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルケニル、置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）シク

ロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；

又はR^{14}とR^{4a}は、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{16}とR^{17}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{18}とR^{19}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{20}は、－NR^1R^2又は－OHであり；

それぞれのR^aは、独立して、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールであり；

それぞれのR^bとR^cは、独立して、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；

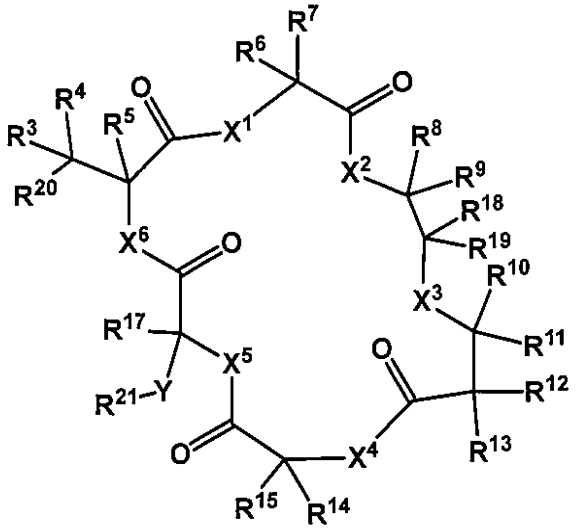
又はR^bとR^cは、それらが付く窒素原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成する］の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体である。

【００１０】

[0006] 本明細書にまた開示されるのは、式（ＩＩＩ）：

【００１１】

【化３】



式(III)

【００１２】

［式中：

X^1は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{1a}－であり；

X^2は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{2a}－であり；

X^3は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{3a}－であり；

X^4は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{4a}－であり；

X^5は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{5a}－であり；

X^6は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{6a}－であり；

但し、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、又はX^6の少なくとも１つは、－Ｏ－であり；

Ｙは、結合であるか又は置換されてもよいC_1－C_6アルキレンであり；

R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、及びR^{6a}は、それぞれ独立して、水素又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルであり；

R^1とR^2は、それぞれ独立して、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリール、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^a、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{b}Ｒ^c、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^a、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^b、又は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}である；

又はR^1とR^2は、それらが付く窒素原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し；

R^3とR^4は、それぞれ独立して、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；

又はR^3とR^4は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；

R^5は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、又は置換されてもよいC_2－C_6アルキニルであり；

R^6とR^7は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されても

よいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^8とR^9は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{10}とR^{11}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_{20}アルキル、置換されてもよいC_2－C_{20}アルケニル、置換されてもよいC_2－C_{20}アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{12}とR^{13}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；

又はR^{10}とR^{12}は、一緒になって、置換されてもよいシクロアルキル又は置換されてもよいシクロアルケニルを形成し；

R^{14}とR^{15}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；

又はR^{14}とR^{4a}は、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{17}は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{18}とR^{19}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；

又はR^{18}とR^{19}は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；

R^{20}は、ヒドロキシル又は－NR^1R^2であり；

R^{21}は、置換されてもよいシクロアルキルであり；

それぞれのR^aは、独立して、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールであり；

それぞれのR^bとR^cは、独立して、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置

換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；

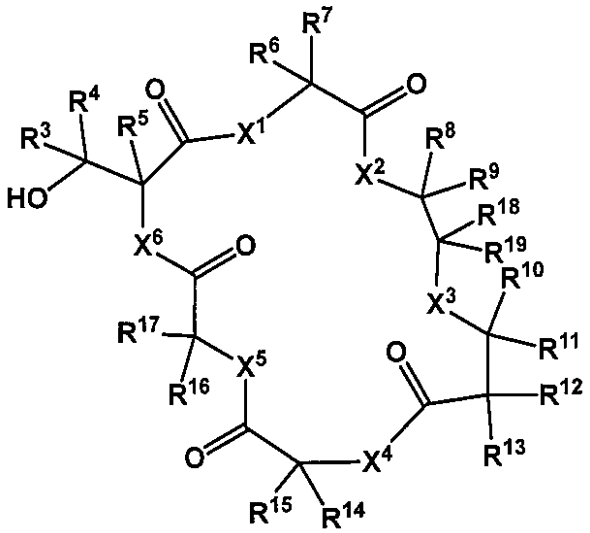
又はＲ^{b}とＲ^{c}は、それらが付く窒素原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成する］の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体である。

【００１３】

[0007] 本明細書にまた開示されるのは、式（ＩＶ）：

【００１４】

【化４】



式(IV)

【００１５】

［式中：

Ｘ^{1}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{1a}－であり；

Ｘ^{2}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{2a}－であり；

Ｘ^{3}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{3a}－であり；

Ｘ^{4}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{4a}－であり；

Ｘ^{5}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{5a}－であり；

Ｘ^{6}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{6a}－であり；

但し、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^3、Ｘ^4、Ｘ^5、又はＸ^{6}の少なくとも１つは、－Ｏ－であり；

Ｒ^{1a}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{3a}、Ｒ^{4a}、Ｒ^{5a}、及びＲ^{6a}は、それぞれ独立して、水素又は置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり；

Ｒ^{3}とＲ^{4}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；

又はＲ^{3}とＲ^{4}は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；

Ｒ^{5}は、水素、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、又は置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニルであり；

Ｒ^{6}とＲ^{7}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキ

ル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^8とR^9は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{10}は、置換されてもよい分岐鎖C_3－C_{20}アルキル又は置換されてもよいC_{10}－C_{20}アルキルであり；

R^{11}は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{12}は、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{13}は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{14}とR^{15}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；

又はR^{14}とR^{4a}は、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{16}とR^{17}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{18}とR^{19}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキ

ニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；

又はR^{18}とR^{19}は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；

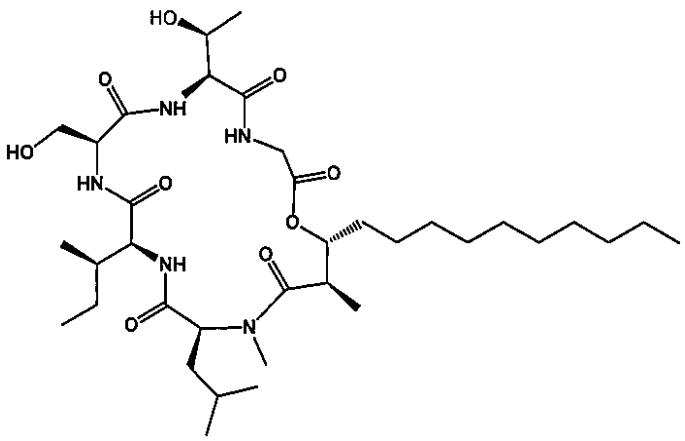
それぞれのR^aは、独立して、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールであり；

それぞれのR^bとR^cは、独立して、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；

又はR^bとR^cは、それらが付く窒素原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成する］の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体である［但し、式（ＩＶ）の化合物は：

【００１６】

【化５】



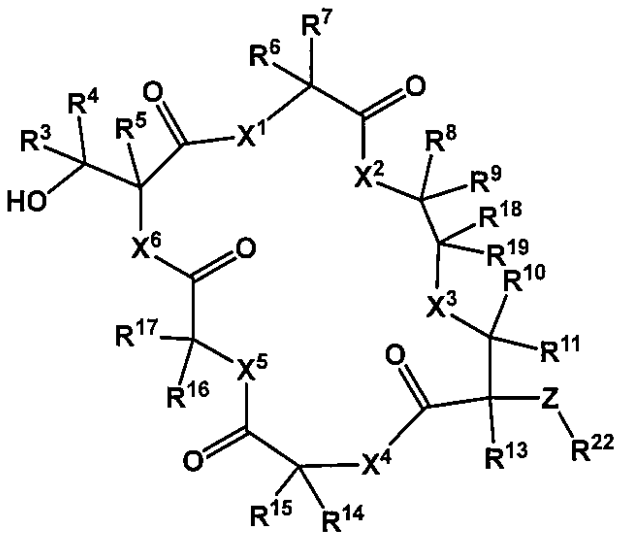
【００１７】

ではない］。

[0008] 本明細書にまた開示されるのは、式（Ｖ）：

【００１８】

【化６】



式(Ⅴ)

【００１９】

［式中：

X^1は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{1a}－であり；

X^2は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{2a}－であり；

X^3は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{3a}－であり；

X^4は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{4a}－であり；

X^5は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{5a}－であり；

X^6は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{6a}－であり；

Ｒ^{1a}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{3a}、Ｒ^{4a}、Ｒ^{5a}、及びＲ^{6a}は、それぞれ独立して、水素又は置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり；

Ｒ^{3}とＲ^{4}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；

又はＲ^{3}とＲ^{4}は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；

Ｒ^{5}は、水素、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、又は置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニルであり；

Ｒ^{6}とＲ^{7}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）ヘテロアリールであり；

Ｒ^{8}とＲ^{9}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{10}は、置換されてもよいC_2－C_{20}アルキルであり；
R^{11}は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
Zは、－$CR^{23}R^{24}$、－O－、又は－NR^{25}－であり；
R^{22}は、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
R^{23}、R^{24}、及びR^{25}は、それぞれ独立して、水素又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルであり；
R^{13}は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
R^{14}とR^{15}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；
又はR^{14}とR^{4a}は、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し；
R^{16}とR^{17}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
R^{18}とR^{19}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；
又はR^{18}とR^{19}は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；
それぞれのR^aは、独立して、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシ

クロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールであり；

それぞれのR^bとR^cは、独立して、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；

又はR^bとR^cは、それらが付く窒素原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成する］の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体である。

【００２０】

[0009] 本明細書にまた開示されるのは、本明細書に開示される化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体と医薬的に許容される賦形剤を含んでなる医薬組成物である。

【００２１】

[0010] 本明細書にまた開示されるのは、患者における細菌感染症の治療用医薬品の製造への、本明細書に開示される化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体の使用である。

【００２２】

[0011] 本明細書にまた開示されるのは、哺乳動物における細菌感染症の治療の方法であって、該方法は、本明細書に開示される化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体の有効量を該哺乳動物にとって有益な効果をもたらすのに十分な頻度と期間で該哺乳動物へ投与することを含んでなる。

【００２３】

参照による組込み

[0012] 本明細書において言及されるすべての公表物、特許、及び特許出願は、それぞれ個別の公表物、特許、又は特許出願が具体的かつ個別的に参照により本明細書に組み込まれるように指示されるのと同じ程度で、参照により本明細書に組み込まれる。

【発明を実施するための形態】

【００２４】

[0013] 本明細書と付帯の特許請求項において使用されるように、単数形の冠詞（「a」、「an」、及び「the」）には、文脈が明確に他に指示しなければ、複数の指示物が含まれる。従って、例えば、「１つの薬剤（an agent）」への言及には、複数のそのような薬剤が含まれて、「その細胞（the cell）」への言及には、１個以上の細胞（又は複数個の細胞）と当業者に知られたその同等物、等への言及が含まれる。本明細書において、分子量のような物理特性、又は化学式のような化学特性について範囲が使用される場合、範囲のすべての組合せ及び副組合せとその中の具体的な態様が含まれると企図される。ある数値又は数的範囲に言及する場合の「約」という用語は、その言及される数値又は数的範囲が実験的変動性の範囲内（又は統計学的実験誤差の範囲内）にある概数であるので、その数値又は数的範囲が、ある事例においては、陳述される数値又は数的範囲の１％～１５％の間で変動するものであることを意味する。「～を含んでなる（comprising）」という用語（及び、「～を含む（comprise）」又は「～を含む（comprises）」又は「～を有している（having）」又は「～が含まれる（including）」のような関連用語）は、他の不特定な態様において、例えば、本明細書に記載される、あらゆる物質組成、組成物、手法、又は方法、等の態様が記載の特徴「からなる（consisting of）」か又は「から本質的になる（consisting essentially of）」ことを排除することを企図しない。

【００２５】

[0014] 本明細書と付帯の特許請求項において使用されるように、以下の用語は、反対に特定されなければ、下記に示す意味を有する。

[0015] 「アルキル」は、１個～約１０個の炭素原子又は１個～６個の炭素原子を有する、置換されてもよい直鎖又は置換されてもよい分岐鎖の飽和炭化水素モノラジカルを意

味し、ここでは、アルキル残基のｓｐ３混成炭素が分子の残りへ単結合によって付く。例には、限定されないが、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、２－メチル－１－プロピル、２－メチル－２－プロピル、２－メチル－１－ブチル、３－メチル－１－ブチル、２－メチル－３－ブチル、２，２－ジメチル－１－プロピル、２－メチル－１－ペンチル、３－メチル－１－ペンチル、４－メチル－１－ペンチル、２－メチル－２－ペンチル、３－メチル－２－ペンチル、４－メチル－２－ペンチル、２，２－ジメチル－１－ブチル、３，３－ジメチル－１－ブチル、２－エチル－１－ブチル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｔｅｒｔ－アミル、及びヘキシル、並びに、ヘプチル、オクチル、等のようなより長鎖のアルキル基が含まれる。本明細書に出現するときはいつでも、「C_1－C_6アルキル」のような数的範囲は、そのアルキル基が１個の炭素原子、２個の炭素原子、３個の炭素原子、４個の炭素原子、５個の炭素原子、又は６個の炭素原子からなることを意味するが、本定義には、数的範囲が明記されない「アルキル」という用語の出現も含まれる。いくつかの態様において、アルキルは、C_1－C_{10}アルキル、C_1－C_9アルキル、C_1－C_8アルキル、C_1－C_7アルキル、C_1－C_6アルキル、C_1－C_5アルキル、C_1－C_4アルキル、C_1－C_3アルキル、C_1－C_2アルキル、又はC_1アルキルである。本明細書において他に具体的に述べなければ、アルキル基は、下記に記載のように、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、等で置換されてもよい。いくつかの態様において、アルキルは、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－CF_3、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－NH_2、又は－NO_2で置換されてもよい。いくつかの態様において、アルキルは、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－CF_3、－ＯＨ、又は－ＯＭｅで置換されてもよい。いくつかの態様において、アルキルは、ハロゲンで置換されてもよい。

【００２６】

[0016] 「アルケニル」は、１以上の炭素－炭素二重結合を有して２個～約１０個の炭素原子、より好ましくは２個～約６個の炭素原子を有する、置換されてもよい直鎖又は置換されてもよい分岐鎖の炭化水素モノラジカルを意味し、ここでは、アルケニル残基のｓｐ２混成炭素が分子の残りへ単結合によって付く。この基は、その二重結合に関してシス（cis）又はトランス（trans）のいずれの配置でもよくて、両方の異性体が含まれると理解されるべきである。例には、限定されないが、エテニル（－ＣＨ＝CH_2）、１－プロペニル（－CH_2ＣＨ＝CH_2）、イソプロペニル［－Ｃ（CH_3）＝CH_2］、ブテニル、１，３－ブタジエニル、等が含まれる。本明細書に出現するときはいつでも、「C_2－C_6アルケニル」のような数的範囲は、アルケニル基が、２個の炭素原子、３個の炭素原子、４個の炭素原子、５個の炭素原子、又は６個の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義には、数的範囲が明記されない「アルケニル」という用語の出現も含まれる。いくつかの態様において、アルケニルは、C_2－C_{10}アルケニル、C_2－C_9アルケニル、C_2－C_8アルケニル、C_2－C_7アルケニル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_5アルケニル、C_2－C_4アルケニル、C_2－C_3アルケニル、又はC_2アルケニルである。本明細書において他に具体的に述べなければ、アルケニル基は、下記に記載のように、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、等で置換されてもよい。いくつかの態様では、アルケニルが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－CF_3、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－NH_2、又は－NO_2で置換されてもよい。いくつかの態様では、アルケニルが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－CF_3、－ＯＨ、又は－ＯＭｅで置換されてもよい。いくつかの態様において、アルケニルは、ハロゲンで置換されてもよい。

【００２７】

[0017] 「アルキニル」は、１以上の炭素－炭素三重結合を有して２個～約１０個の炭素原子、より好ましくは２個～約６個の炭素原子を有する、置換されてもよい直鎖又は置換されてもよい分岐鎖の炭化水素モノラジカルを意味する。例には、限定されないが、エ

チニル、２－プロピニル、２－ブチニル、１，３－ブタジイニル、等が含まれる。本明細書に出現するときはいつでも、「C_2－C_6アルキニル」のような数的範囲は、アルキニル基が、２個の炭素原子、３個の炭素原子、４個の炭素原子、５個の炭素原子、又は６個の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義には、数的範囲が明記されない「アルキニル」という用語の出現も含まれる。いくつかの態様において、アルキニルは、C_2－C_{10}アルキニル、C_2－C_9アルキニル、C_2－C_8アルキニル、C_2－C_7アルキニル、C_2－C_6アルキニル、C_2－C_5アルキニル、C_2－C_4アルキニル、C_2－C_3アルキニル、又はC_2アルキニルである。本明細書において他に具体的に述べなければ、アルキニル基は、下記に記載のように、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、等で置換されてもよい。いくつかの態様では、アルキニルが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－CF_3、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－NH_2、又は－NO_2で置換されてもよい。いくつかの態様では、アルキニルが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－CF_3、－ＯＨ、又は－ＯＭｅで置換されてもよい。いくつかの態様において、アルキニルは、ハロゲンで置換されてもよい。

【００２８】

[0018] 「アルキレン」は、直鎖又は分岐鎖の二価炭化水素鎖を意味する。本明細書において他に具体的に述べなければ、アルキレン基は、下記に記載のように、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、等で置換されてもよい。いくつかの態様では、アルキレンが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－CF_3、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－NH_2、又は－NO_2で置換されてもよい。いくつかの態様では、アルキレンが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－CF_3、－ＯＨ、又は－ＯＭｅで置換されてもよい。いくつかの態様において、アルキレンは、ハロゲンで置換されてもよい。

【００２９】

[0019] 「アルコキシ」は、式：－OR_a（ここでR_aは、定義されるようなアルキル基である）の基を意味する。本明細書において他に具体的に述べなければ、アルコキシ基は、下記に記載のように、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、等で置換されてもよい。いくつかの態様では、アルコキシが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－CF_3、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－NH_2、又は－NO_2で置換されてもよい。いくつかの態様では、アルコキシが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－CF_3、－ＯＨ、又は－ＯＭｅで置換されてもよい。いくつかの態様において、アルコキシは、ハロゲンで置換されてもよい。

【００３０】

[0020] 「アリール」は、水素、６～３０個の炭素原子、及び少なくとも１つの芳香環を含んでなる炭化水素環系より誘導される基を意味する。アリール基は、単環系、二環系、三環系、又は四環系の環系であり得て、縮合環系（シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル環と縮合した場合、アリールは、芳香環の原子を介して結合する）又は架橋環系が含まれ得る。いくつかの態様において、アリールは、６～１０員のアリールである。いくつかの態様において、アリールは、６員アリールである。アリール基には、限定されないが、アントリレン、ナフチレン、フェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランセン、フルオレン、ａｓ－インダセン、ｓ－インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレイアデン、ピレン、及びトリフェニレンの炭化水素環系より誘導されるアリール基が含まれる。いくつかの態様において、アリールは、フェニルである。本明細書において他に具体的に述べなければ、アリールは、下記に記載のように、例えば、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、等で置換されてもよい。いくつかの態様では、アリールが、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－CF_3、－ＯＨ、－

ＯＭｅ、－ＮＨ$_2$、又は－ＮＯ$_2$で置換されてもよい。いくつかの態様では、アリールが、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＯＨ、又は－ＯＭｅで置換されてもよい。いくつかの態様において、アリールは、ハロゲン又はメチルで置換されてもよい。いくつかの態様において、アリールは、ハロゲンで置換されてもよい。

【００３１】

[0021] 「シクロアルキル」は、安定した、部分飽和又は完全飽和で単環系又は多環系の炭素環式環を意味し、縮合環系（アリール又はヘテロアリール環と縮合した場合、シクロアルキルは、非芳香環の原子を介して結合する）又は架橋環系が含まれ得る。代表的なシクロアルキルには、限定されないが、３～１５個の炭素原子を有するシクロアルキル（Ｃ$_3$－Ｃ$_{15}$シクロアルキル）、３～１０個の炭素原子を有するシクロアルキル（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル）、３～８個の炭素原子を有するシクロアルキル（Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル）、３～６個の炭素原子を有するシクロアルキル（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル）、３～５個の炭素原子を有するシクロアルキル（Ｃ$_3$－Ｃ$_5$シクロアルキル）、又は３～４個の炭素原子を有するシクロアルキル（Ｃ$_3$－Ｃ$_4$シクロアルキル）が含まれる。いくつかの態様において、シクロアルキルは、３～６員のシクロアルキルである。いくつかの態様において、シクロアルキルは、５～６員のシクロアルキルである。単環系シクロアルキルには、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが含まれる。多環系シクロアルキル又は炭素環には、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、ビシクロ［３．３．０］オクタン、ビシクロ［４．３．０］ノナン、ｃｉｓ－デカリン、ｔｒａｎｓ－デカリン、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．２］オクタン、ビシクロ［３．２．２］ノナン、及びビシクロ［３．３．２］デカン、並びに７，７－ジメチル－ビシクロ［２．２．１］ヘプタニルが含まれる。部分飽和のシクロアルキルには、例えばシクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、及びシクロオクテニルが含まれる。本明細書において他に具体的に述べなければ、シクロアルキルは、下記に記載のように、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、等で置換されてもよい。いくつかの態様では、シクロアルキルが、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＮＨ$_2$、又は－ＮＯ$_2$で置換されてもよい。いくつかの態様では、シクロアルキルが、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＯＨ、又は－ＯＭｅで置換されてもよい。いくつかの態様において、シクロアルキルは、ハロゲン又はメチルで置換されてもよい。いくつかの態様において、シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい。

【００３２】

[0022] 「ハロ」又は「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨードを意味する。いくつかの態様では、ハロゲンがフルオロ又はクロロである。いくつかの態様では、ハロゲンがフルオロである。

【００３３】

[0023] 「ハロアルキル」は、上記に定義されるような１個以上のハロ基によって置換されている、上記に定義されるようなアルキル基、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、１，２－ジフルオロエチル、３－ブロモ－２－フルオロプロピル、１，２－ジブロモエチル、等を意味する。

【００３４】

[0024] 「ヘテロシクロアルキル」は、２～２３個の炭素原子と、窒素、酸素、リン、及びイオウからなる群より選択される１～８個のヘテロ原子を含んでなる、安定した、３～２４員の部分飽和又は完全飽和の環基を意味する。本明細書において他に具体的に述べなければ、ヘテロシクロアルキル基は、単環系、二環系、三環系、又は四環系の環系であり得て、縮合環系（アリール又はヘテロアリール環と縮合した場合、ヘテロシクロアルキ

ルは、非芳香環の原子を介して結合する）又は架橋環系が含まれ得て；ヘテロシクロアルキル基中の窒素、炭素、又はイオウ原子は、酸化されてもよく；窒素原子は、四級化してもよい。いくつかの態様において、ヘテロシクロアルキルは、３～６員のヘテロシクロアルキルである。いくつかの態様において、ヘテロシクロアルキルは、５～６員のヘテロシクロアルキルである。このようなヘテロシクロアルキル基の例には、限定されないが、アジリジニル、アゼチジニル、ジオキソラニル、チエニル［１，３］ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、２－オキソピペラジニル、２－オキソピペリジニル、２－オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、４－ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、１－オキソ－チオモルホリニル、１，１－ジオキソ－チオモルホリニル、１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル、３－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル、メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル、及び２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イルが含まれる。ヘテロシクロアルキルという用語には、限定されないが、単糖類、二糖類、オリゴ糖類が含まれる、炭水化物のすべての環形態も含まれる。他に述べなければ、ヘテロシクロアルキルは、その環中に２～１０個の炭素を有する。ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数に言及する場合、ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数は、そのヘテロシクロアルキル（即ち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）を構成する原子（ヘテロ原子が含まれる）の全数と同じではないと理解される。本明細書において他に具体的に述べなければ、ヘテロシクロアルキルは、下記に記載のように、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、等で置換されてもよい。いくつかの態様では、ヘテロシクロアルキルが、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－CF_3、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－NH_2、又は－NO_2で置換されてもよい。いくつかの態様では、ヘテロシクロアルキルが、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－CF_3、－ＯＨ、又は－ＯＭｅで置換されてもよい。いくつかの態様において、ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン又はメチルで置換されてもよい。いくつかの態様において、ヘテロシクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい。

【００３５】

[0025] 「ヘテロアルキル」は、該アルキルの１個以上の骨格原子が炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素（例、－ＮＨ－、－Ｎ（アルキル）－）、イオウ、又はこれらの組合せより選択されるアルキル基を意味する。ヘテロアルキルは、分子の残りへ該ヘテロアルキルの炭素原子で付く。１つの側面では、ヘテロアルキルがC_1－C_6ヘテロアルキルである。本明細書において他に具体的に述べなければ、ヘテロアルキルは、下記に記載のように、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、等で置換されてもよい。いくつかの態様では、ヘテロアルキルが、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－CF_3、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－NH_2、又は－NO_2で置換されてもよい。いくつかの態様では、ヘテロアルキルが、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－CF_3、－ＯＨ、又は－ＯＭｅで置換されてもよい。いくつかの態様において、ヘテロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい。

【００３６】

[0026] 「ヘテロアリール」は、水素原子、１～１３個の炭素原子、窒素、酸素、リン、及びイオウからなる群より選択される１～６個のヘテロ原子、並びに少なくとも１つの芳香環を含んでなる、５～１４員の環系ラジカルを意味する。ヘテロアリール基は、単環系、二環系、三環系、又は四環系の環系であり得て、縮合環系（シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル環と縮合した場合、ヘテロアリールは、芳香環の原子を介して結合する

）又は架橋環系が含まれ得て；ヘテロアリール基中の窒素、炭素、又はイオウ原子は、酸化されてもよく；窒素原子は、四級化してもよい。いくつかの態様において、ヘテロアリールは、５～１０員のヘテロアリールである。いくつかの態様において、ヘテロアリールは、５～６員のヘテロアリールである。例には、限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾインドリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピニル、１，４－ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ［４、６］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、カルバゾリル、シンノニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、２－オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、１－オキシドピリジニル、１－オキシドピリミジニル、１－オキシドピラジニル、１－オキシドピリダジニル、１－フェニル－１Ｈ－ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、及びチオフェニル（即ち、チエニル）が含まれる。本明細書において他に具体的に述べなければ、ヘテロアリールは、下記に記載のように、例えば、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、等で置換されてもよい。いくつかの態様では、ヘテロアリールが、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－CF_3、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－NH_2、又は－NO_2で置換されてもよい。いくつかの態様では、ヘテロアリールが、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－CF_3、－ＯＨ、又は－ＯＭｅで置換されてもよい。いくつかの態様において、ヘテロアリールは、ハロゲン又はメチルで置換されてもよい。いくつかの態様において、ヘテロアリールは、ハロゲンで置換されてもよい。

【００３７】

[0027] 「オキソ」という用語は、＝Ｏを意味する。

[0028] 「～を治療する（treat）」、「～を予防する（prevent）」、「～を改善する（ameliorate）」、及び「～を阻害する（inhibit）」という用語、並びにそれらから派生する単語は、本明細書に使用されるように、必ずしも１００％又は完全な治療、予防、改善、又は阻害を含意しない。むしろ、潜在的な利益又は治療効果を有するものとして当業者が認識する、多様な度合いの治療、予防、改善、及び阻害がある。この点に関して、開示される方法は、哺乳動物における障害への治療、予防、改善、又は阻害の任意レベル量を提供することができる。例えば、障害を、その症状又は状態を含めて、例えば、約１００％、約９０％、約８０％、約７０％、約６０％、約５０％、約４０％、約３０％、約２０％、又は約１０％抑制することができる。さらに、本明細書に開示される方法によってもたらされる治療、予防、改善、又は阻害には、障害（例、癌又は炎症性疾患）の１以上の状態又は症状の治療、予防、改善、又は阻害が含まれ得る。また、本明細書の目的では、「治療」、「予防」、「改善」又は「阻害」には、障害、又はその症状又は状態の発現を遅らせることが含まれる。

【００３８】

[0029] 「有効量」又は「治療有効量」という用語は、本明細書に使用されるように、治療される疾患又は状態（例、癌又は炎症性疾患）の症状の１以上をある程度緩和するのに十分な、本明細書に開示される化合物の投与される量を意味する。いくつかの態様において、その結果は、疾患の徴候、症状、又は原因の抑制及び／又は軽減、又は他の所望さ

れる生体系の変化である。例えば、療法上の使用の「有効量」は、疾患症状の臨床的に有意な減少をもたらすために必要とされる、本明細書に開示される化合物を含んでなる組成物の量である。いくつかの態様では、用量漸増試験のような技術を使用して、どの個別症例にも適正な「有効」量が決定される。

【００３９】

[0030] 本明細書に使用されるように、「個体」（治療の被験者のような）は、哺乳動物と非哺乳動物の両方を意味する。哺乳動物には、例えば、ヒト；非ヒト霊長動物（例、類人猿とサル）；及び非霊長動物（例、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヒツジ、及びヤギ）が含まれる。非哺乳動物には、例えば、魚類と鳥類が含まれる。

【００４０】

[0031] 「疾患」又は「障害」という用語は、交換可能的に使用されて、その疾患又は障害に関与する生化学的機序において細菌シグナルペプチダーゼが役割を担っている疾患又は状態を意味するので、その酵素に作用することによって、治療上有益な効果を達成することができる。シグナルペプチダーゼに「作用する」ことには、シグナルペプチダーゼへ結合すること、及び／又はシグナルペプチダーゼの生物活性を阻害することが含まれ得る。

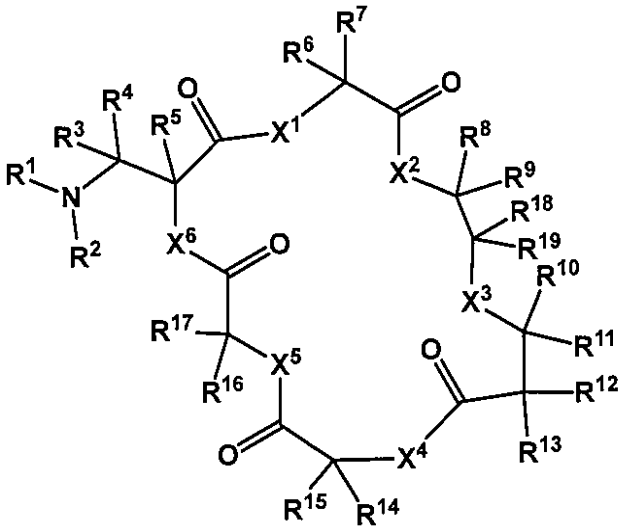
【００４１】

化合物

[0032] １つの側面において、本明細書に記載されるのは、式（Ｉ）：

【００４２】

【化７】



式(I)

【００４３】

［式中：

Ｘ^{1}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{1a}－であり；

Ｘ^{2}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{2a}－であり；

Ｘ^{3}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{3a}－であり；

Ｘ^{4}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{4a}－であり；

Ｘ^{5}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{5a}－であり；

Ｘ^{6}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{6a}－であり；

但し、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、又はＸ^{6}の少なくとも１つは、－Ｏ－であり；

Ｒ^{1a}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{3a}、Ｒ^{4a}、Ｒ^{5a}、及びＲ^{6a}は、それぞれ独立して、水素又は置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり；

Ｒ^{1}とＲ^{2}は、それぞれ独立して、水素、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換

されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリール、－S（＝O）$_2R^a$、－S（＝O）$_2NR^bR^c$、－C（＝O）R^a、－C（＝O）OR^b、－C（＝O）NR^bR^c、又は－（C＝NR^b）NR^bR^cである；

又はR^1とR^2は、それらが付く窒素原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し；

R^3とR^4は、それぞれ独立して、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；

又はR^3とR^4は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；

R^5は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、又は置換されてもよいC_2－C_6アルキニルであり；

R^6とR^7は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^8とR^9は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{10}とR^{11}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_{20}アルキル、置換されてもよいC_2－C_{20}アルケニル、置換されてもよいC_2－C_{20}アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{12}とR^{13}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；

又はR^{10}とR^{12}は、一緒になって、置換されてもよいシクロアルキル又は置換されてもよいシクロアルケニルを形成し；

R^{14}とR^{15}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シク

ロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；

又はR^{14}とR^{4a}は、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{16}とR^{17}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{18}とR^{19}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；

又はR^{18}とR^{19}は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；

それぞれのR^aは、独立して、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールであり；

それぞれのR^bとR^cは、独立して、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；

又はR^bとR^cは、それらが付く窒素原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成する］の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体である。

【００４４】

[0033] 式（Ｉ）の化合物のいくつかの態様では、R^{18}とR^{19}が、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成する。

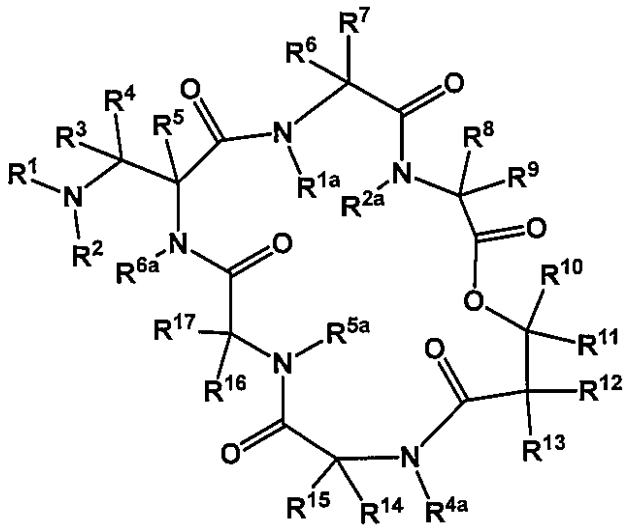
[0034] 式（Ｉ）の化合物のいくつかの態様では、R^{18}とR^{19}が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（Ｉ）の化合物のいくつかの態様では、R^{18}とR^{19}が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（Ｉ）の化合物のいくつかの態様では、R^{18}とR^{19}が、それぞれ独立して、水素又はC_1－C_6アルキルである。式（Ｉ）の化合物のいくつかの態様では、R^{18}とR^{19}が水素である。

【００４５】

[0035] いくつかの態様において、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉａ）：

【００４６】

【化８】



式(Ia)

【００４７】

の構造を有する。

[0036] 式（Ｉ）又は（Ｉａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{5}が、水素又は置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｉ）又は（Ｉａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{5}が水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｉ）又は（Ｉａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{5}が水素である。

【００４８】

[0037] 式（Ｉ）又は（Ｉａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{7}が、水素又は置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｉ）又は（Ｉａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{7}が水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｉ）又は（Ｉａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{7}が水素である。

【００４９】

[0038] 式（Ｉ）又は（Ｉａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{9}が、水素又は置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｉ）又は（Ｉａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{9}が水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｉ）又は（Ｉａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{9}が水素である。

【００５０】

[0039] 式（Ｉ）又は（Ｉａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{11}が、水素又は置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｉ）又は（Ｉａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{11}が水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｉ）又は（Ｉａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{11}が水素である。

【００５１】

[0040] 式（Ｉ）又は（Ｉａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{13}が、水素又は置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｉ）又は（Ｉａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{13}が水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｉ）又は（Ｉａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{13}が水素である。

【００５２】

[0041] 式（Ｉ）又は（Ｉａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{15}が、水素又は置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｉ）又は（Ｉａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{15}が水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｉ）又は（Ｉａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{15}が水素である。

【００５３】

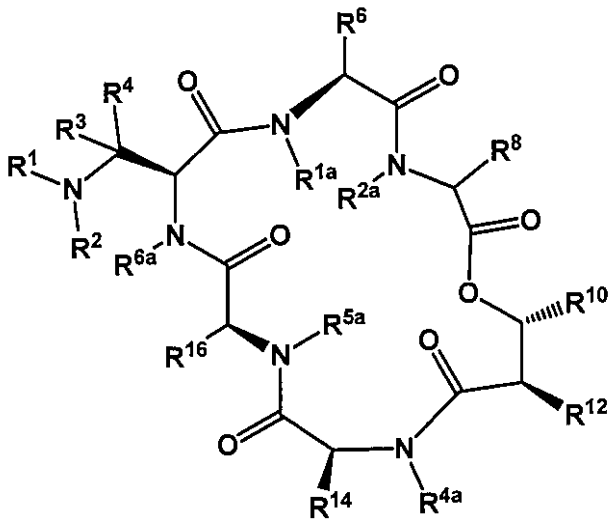
[0042] 式（Ｉ）又は（Ｉａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{17}が、水素又は置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（Ｉ）又は（Ｉａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{17}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（Ｉ）又は（Ｉａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{17}が水素である。

【００５４】

[0043] いくつかの態様において、式（Ｉ）又は（Ｉａ）の化合物は、式（Ｉｂ）：

【００５５】

【化９】



式(Ib)

【００５６】

の構造を有する。

[0044] 式（Ｉ）、（Ｉａ）、又は（Ｉｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{1a}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、又は（Ｉｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{1a}が水素である。式（Ｉ）、（Ｉａ）、又は（Ｉｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{1a}がＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。

【００５７】

[0045] 式（Ｉ）、（Ｉａ）、又は（Ｉｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{2a}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、又は（Ｉｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{2a}が水素である。式（Ｉ）、（Ｉａ）、又は（Ｉｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{2a}がＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。

【００５８】

[0046] 式（Ｉ）、（Ｉａ）、又は（Ｉｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{5a}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、又は（Ｉｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{5a}が水素である。式（Ｉ）、（Ｉａ）、又は（Ｉｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{5a}がＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。

【００５９】

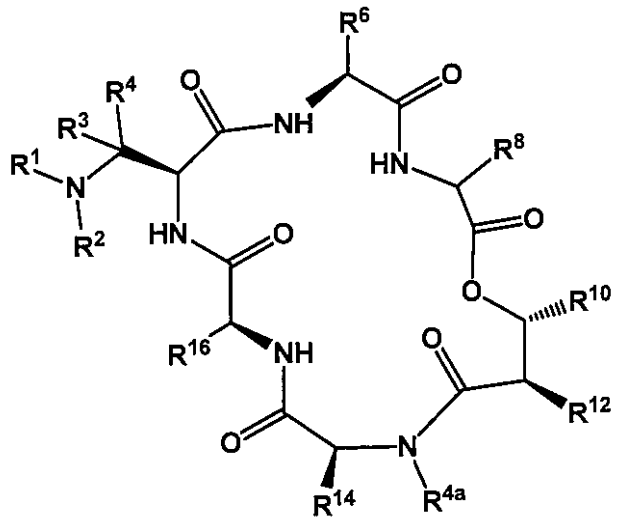
[0047] 式（Ｉ）、（Ｉａ）、又は（Ｉｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{6a}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、又は（Ｉｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{6a}が水素である。式（Ｉ）、（Ｉａ）、又は（Ｉｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{6a}がＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。

【００６０】

[0048] いくつかの態様において、式（Ｉ）、（Ｉａ）、又は（Ｉｂ）の化合物は、式（Ｉｃ）：

【００６１】

【化１０】



式(Ic)

【００６２】

の構造を有する。

[0049] 式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{4a}が水素又はC_1－C_6アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{4a}が水素である。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{4a}がC_1－C_6アルキルである。

【００６３】

[0050] 式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}とR^{4a}が、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよい５若しくは６員ヘテロシクロアルキルを形成する。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}とR^{4a}が、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよい５員ヘテロシクロアルキルを形成する。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}とR^{4a}が、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよい６員ヘテロシクロアルキルを形成する。

【００６４】

[0051] 式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^3とR^4が、独立して、水素又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^3とR^4が、独立して、水素又はC_1－C_6アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^3とR^4が水素である。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^3が水素であって、R^4がC_1－C_6アルキルである。

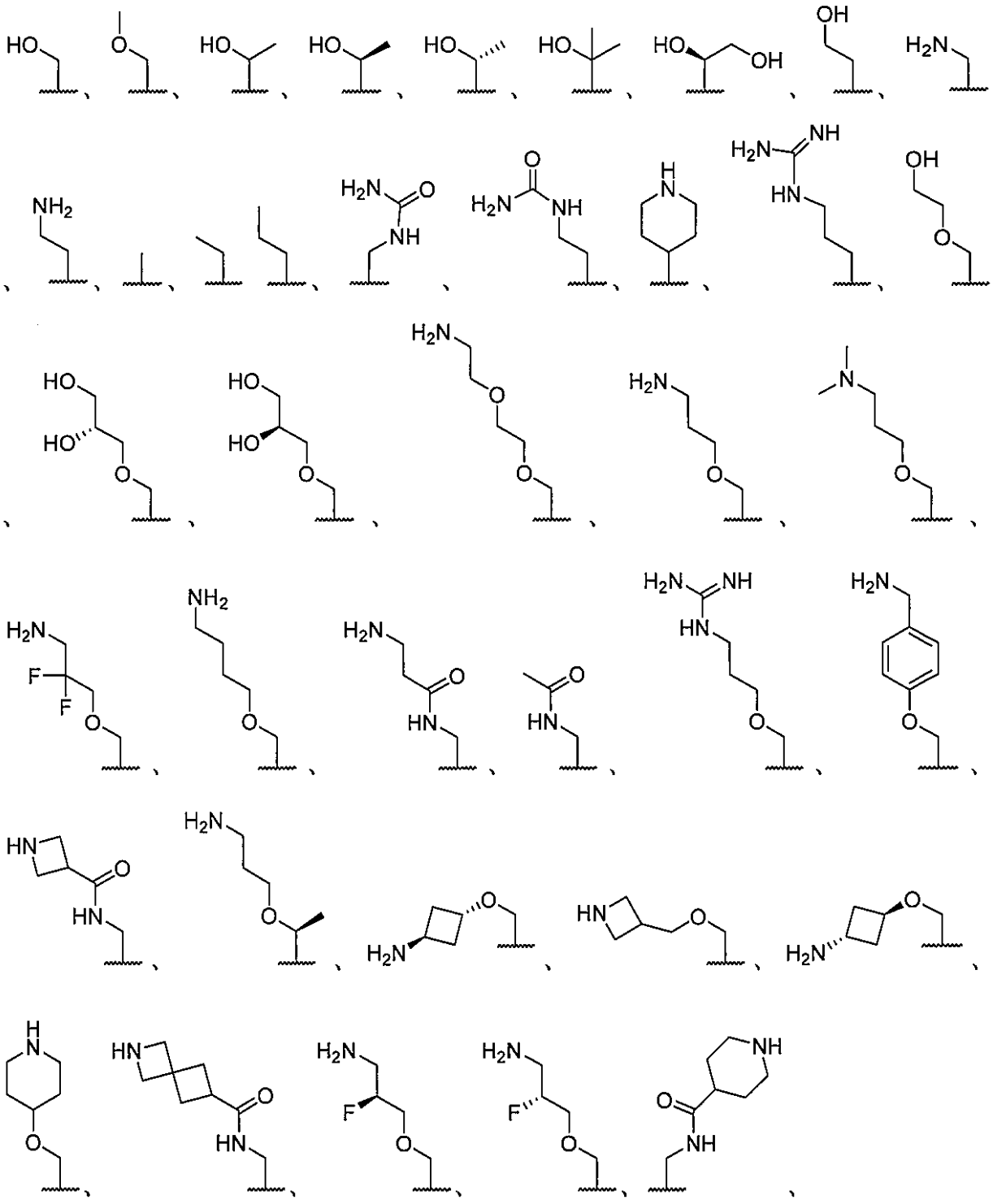
【００６５】

[0052] 式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、又は置換されてもよいヘテロシクロアルキルである。式（Ｉ）（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル又は置換されてもよいヘテロシクロアルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、

又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルより選択される、置換されてもよいヘテロシクロアルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が、１、２、又は３個のハロゲン、－OR^b、－NR^bR^c、－$NC(=NR^b)NR^bR^c$、－$S(=O)_2R^a$、－$NR^bS(=O)_2R^a$、－$S(=O)_2NR^bR^c$、－$C(=O)R^a$、－$OC(=O)R^a$、－$C(=O)OR^a$、－$OC(=O)OR^b$、－$C(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)[(R^d)_2]_{1-4}NR^bR^c$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}OR^b$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}NR^bR^c$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}OC[(R^d)_2]_{2-4}NR^bR^c$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}NC(=NR^b)NR^bR^c$、－$OC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)R^a$、－$NR^bC(=O)OR^b$、－Ｏ－（置換されてもよいヘテロシクロアルキル）、－Ｏ－（置換されてもよいアリール）、又はヘテロアリールで置換されてもよいC_1－C_6アルキルであり；そしてそれぞれのR^dは、独立して、水素、ハロゲン、－ＯＨ、－OCH_3、又はC_1－C_6アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が、ハロゲン、－OR^b、－NR^bR^c、－$S(=O)_2R^a$、－$NR^bS(=O)_2R^a$、－$S(=O)_2NR^bR^c$、－$C(=O)R^a$、－$OC(=O)R^a$、－$C(=O)OR^a$、－$OC(=O)OR^b$、－$C(=O)NR^bR^c$、－$OC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)R^a$、－$NR^bC(=O)OR^b$、又はヘテロアリールで置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が、１、２、又は３個の－OR^bで置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が：

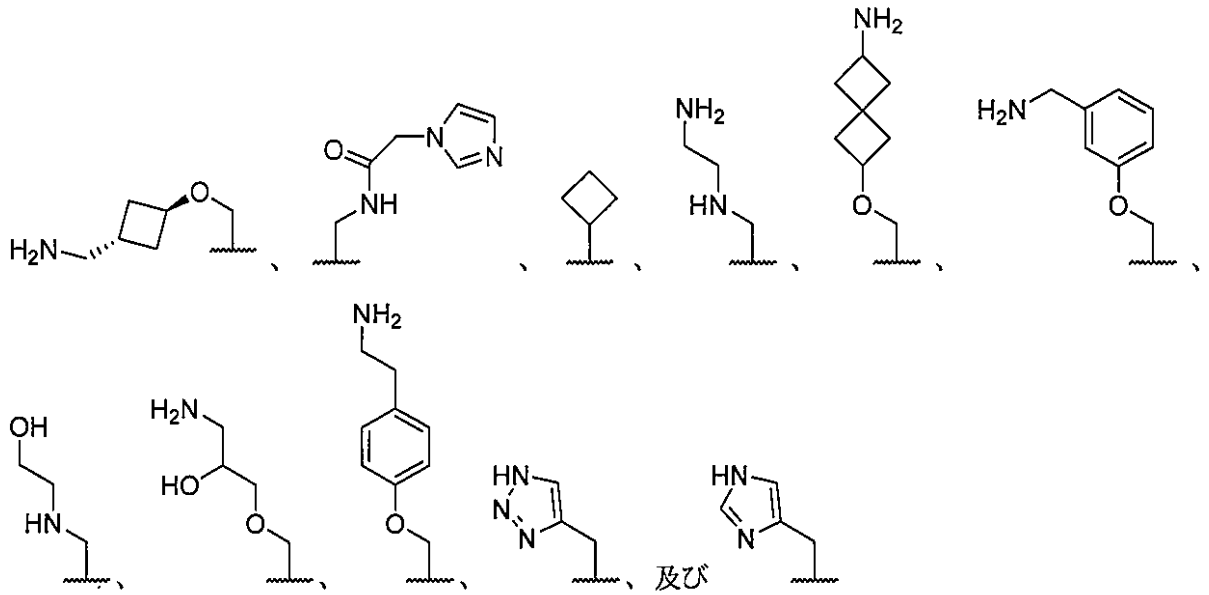
【００６６】

【化１１－１】



【００６７】

【化１１－２】



【００６８】

より選択される。

[0053] 式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^8が、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^8が水素又はC_1－C_6アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^8が水素である。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^8がC_1－C_6アルキルである。

【００６９】

[0054] 式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、置換されてもよいC_1－C_{20}アルキル、置換されてもよいC_2－C_{20}アルケニル、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_{20}アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、水素又は置換されてもよいC_1－C_{20}アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が置換されてもよいC_1－C_{20}アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、シクロアルキル、又はアリールで置換されてもよいC_1－C_{20}アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＨ、又は－ＯＣＨ$_3$で置換されてもよいC_1－C_{20}アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、１つのアリール又は１つのシクロアルキルで置換されてもよいC_1－C_{20}アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が置換されてもよいC_8－C_{12}アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＨ、又は－ＯＣＨ$_3$で置換されてもよいC_8－C_{12}アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が置換されてもよいC_1－C_8アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（

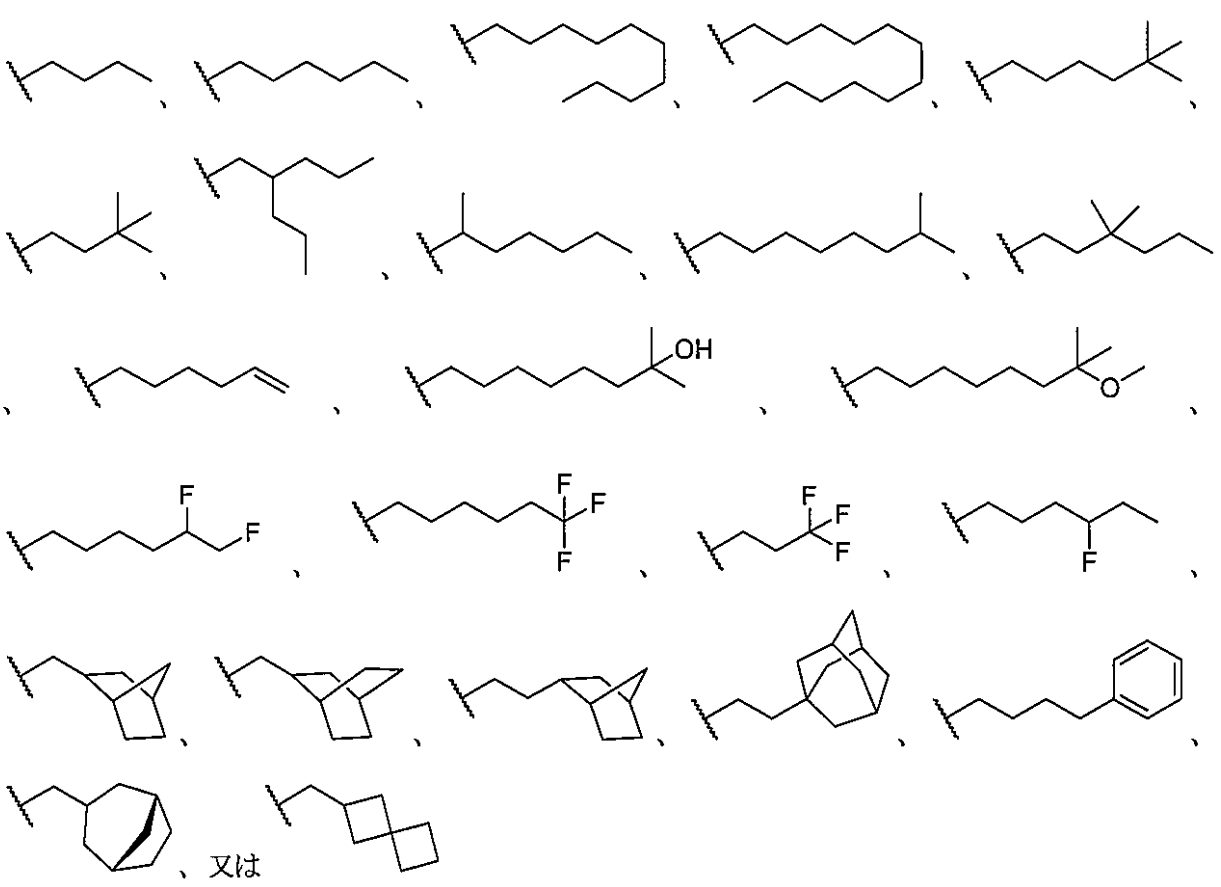
Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、シクロアルキル、又はアリールで置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_8$アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＨ、又は－ＯＣＨ$_3$で置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_8$アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、１つのアリール又は１つのシクロアルキルで置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_8$アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が置換されてもよいＣ$_{11}$－Ｃ$_{20}$アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が置換されてもよいＣ$_6$－Ｃ$_{12}$アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が置換されてもよいＣ$_8$－Ｃ$_{15}$アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}がＣ$_1$－Ｃ$_{20}$アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}がＣ$_8$－Ｃ$_{12}$アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}がＣ$_{11}$－Ｃ$_{20}$アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}がＣ$_6$－Ｃ$_{12}$アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}がＣ$_8$－Ｃ$_{15}$アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が水素である。

【００７０】

[0055] 式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が：

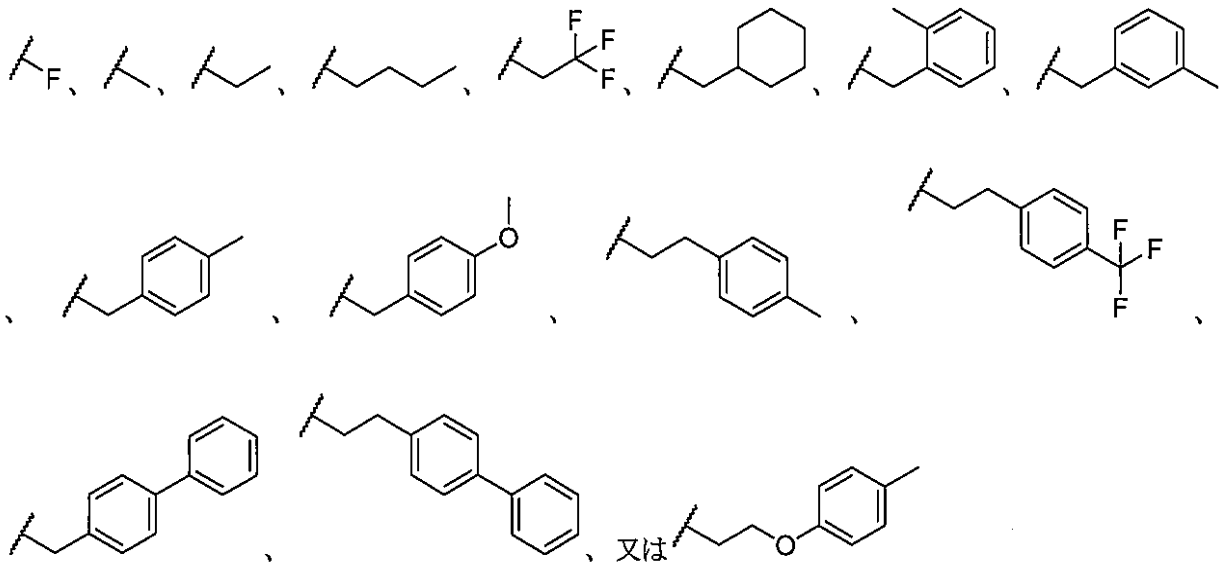
【００７１】

【化１２】



【００７２】
である。
[0056] 式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}が、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}が、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}が、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、（C_1－C_6アルキル）アリール、又は（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルであり；ここで該アリールは、１、２、又は３個のハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、－ＯＨ、－OCH_3、又はアリールで置換されてもよい。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}が、水素又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}が置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}がC_1－C_6アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}がメチル又はエチルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}がメチルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}が水素である。

【００７３】
[0057] 式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}が：
【００７４】
【化１３】



【００７５】
である。
[0058] 式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}とR^{12}が、一緒になって、置換されてもよいシクロアルキルを形成する。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様において、このシクロアルキルは、シクロヘプタンである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様において、このシクロアルキルは、シクロオクタンである。式（

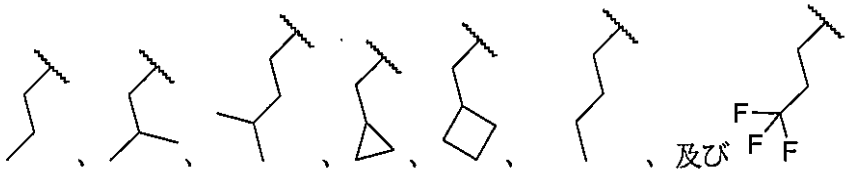
Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}とR^{12}が、一緒になって、置換されてもよいシクロアルケニル基を形成する。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様において、このシクロアルケニル基は、シクロヘプテンである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様において、このシクロアルケニル基は、シクロオクテンである。

【００７６】

[0059] 式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}が、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}が、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}が、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、又は（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}が：

【００７７】

【化１４】



【００７８】

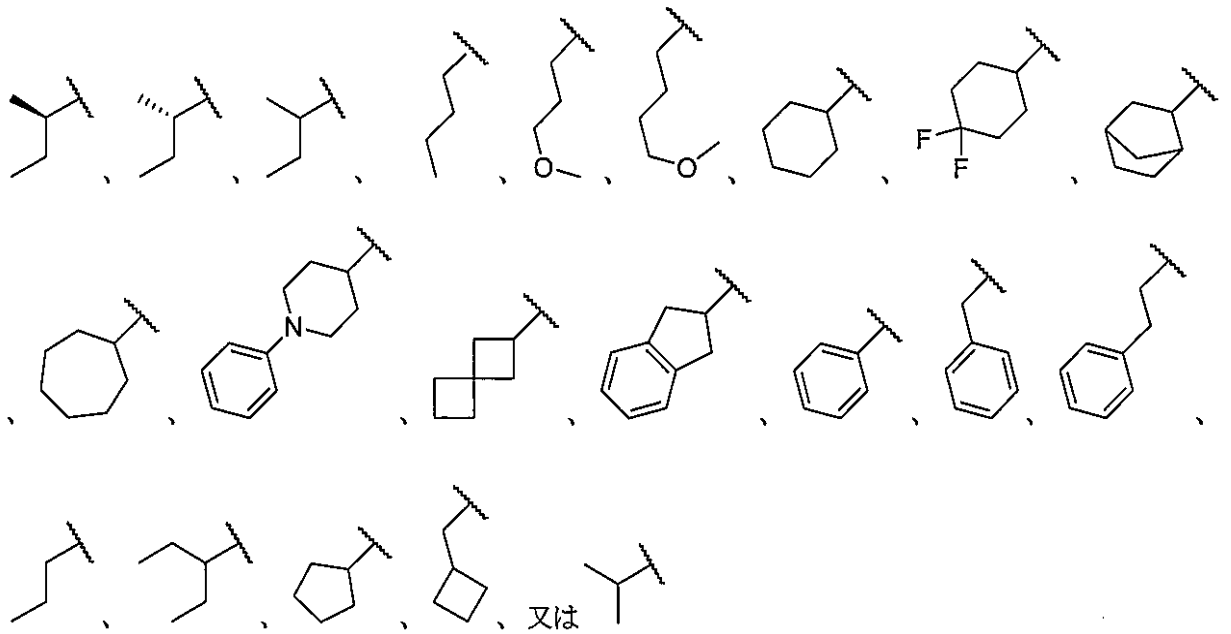
より選択される。

[0060] 式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}が、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよいアリールである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、又は置換されてもよいシクロアルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、又は置換されてもよいシクロアルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}が、C_1－C_6アルキル、（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、シクロアルキル、（C_1－C_6アルキル）アリール、又はアリールであり、それぞれは、１、２、又は３個のハロゲン、－OR^b、－NR^bR^c、－$S(=O)_2R^a$、－$NR^bS(=O)_2R^a$、－$S(=O)_2NR^bR^c$、－$C(=O)R^a$、－$OC(=O)R^a$、－$C(=O)OR^a$、－$OC(=O)OR^b$、－$C(=O)NR$

$^{b}R^{c}$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、又はアリールで置換されてもよい。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{16}が、C_1－C_6アルキル、（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、又はシクロアルキルであり、それぞれは、ハロゲン、－ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{a}、－ＮＲ^{b}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、又はアリールで置換されてもよい。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{16}がC_3－C_7シクロアルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{16}が、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{16}がシクロヘキシルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{16}がシクロヘプチルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{16}が：

【００７９】

【化１５】


F
F
O
O
N
、
、
、

）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^1とR^2が、それぞれ独立して、水素又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^1とR^2が、それぞれ独立して、水素又はC_1－C_6アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^1が水素である。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^2が水素である。

【００８１】

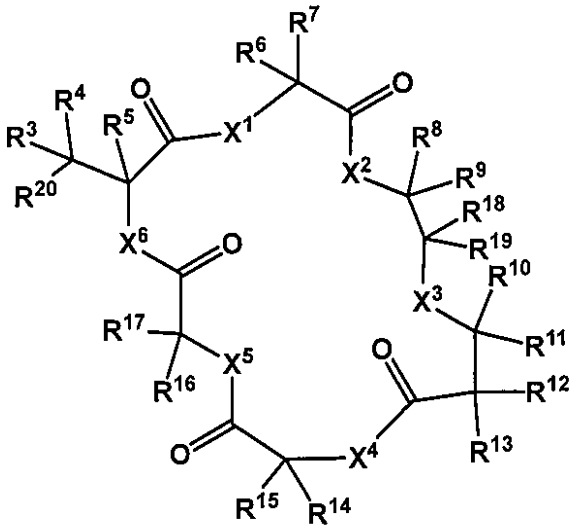
[0062] 式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^aが独立してC_1－C_6アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^bとR^cが、独立して、水素又はC_1－C_6アルキルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^bとR^cが水素である。

【００８２】

[0063] 本明細書にまた開示されるのは、式（ＩＩ）：

【００８３】

【化１６】



式(II)

【００８４】

［式中：

X^1は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{1a}－であり；

X^2は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{2a}－であり；

X^3は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{3a}－であり；

X^4は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{4a}－であり；

X^5は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{5a}－であり；

X^6は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{6a}－であり；

R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、及びR^{6a}は、それぞれ独立して、水素又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルであり；

R^1とR^2は、それぞれ独立して、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリール、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$$R^a$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{b}Ｒ^c、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、

－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、又は－（Ｃ＝ＮＲ^{b}）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}である；

又はＲ^{1}とＲ^{2}は、それらが付く窒素原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し；

Ｒ^{3}とＲ^{4}は、それぞれ独立して、水素、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；

又はＲ^{3}とＲ^{4}は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；

Ｒ^{5}は、水素、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、又は置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニルであり；

Ｒ^{6}とＲ^{7}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）ヘテロアリールであり；

Ｒ^{8}とＲ^{9}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）ヘテロアリールであり；

Ｒ^{10}とＲ^{11}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{20}$アルキル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{20}$アルケニル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{20}$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）ヘテロアリールであり；

Ｒ^{12}とＲ^{13}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）ヘテロアリールである；

又はＲ^{10}とＲ^{12}は、一緒になって、置換されてもよいシクロアルキル又は置換されてもよいシクロアルケニルを形成し；

Ｒ^{14}とＲ^{15}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）ヘテロアリールである；

又はＲ^{14}とＲ^{4a}は、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{16}とR^{17}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{18}とR^{19}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{20}は、－NR^1R^2又は－OHであり；

それぞれのR^aは、独立して、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールであり；

それぞれのR^bとR^cは、独立して、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；

又はR^bとR^cは、それらが付く窒素原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成する］の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体である。

【００８５】

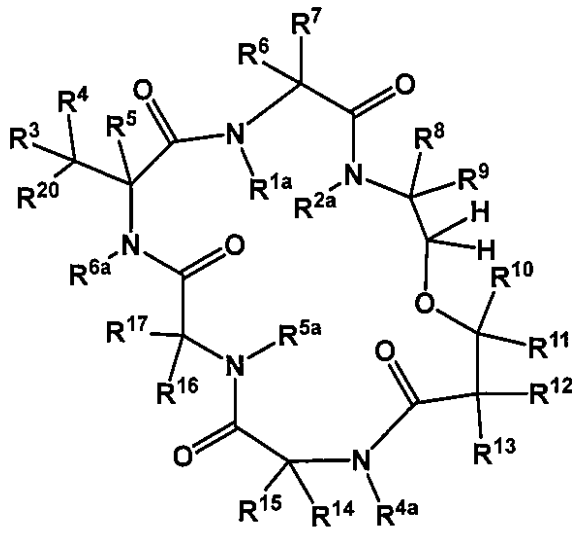
[0064] 式（ＩＩ）の化合物のいくつかの態様では、R^{18}とR^{19}が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（ＩＩ）の化合物のいくつかの態様では、R^{18}とR^{19}が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩ）の化合物のいくつかの態様では、R^{18}とR^{19}が、それぞれ独立して、水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩ）の化合物のいくつかの態様では、R^{18}とR^{19}が水素である。

【００８６】

[0065] いくつかの態様において、式（ＩＩ）の化合物は、式（ＩＩａ）：

【００８７】

【化１７】



式(IIa)

【００８８】

の構造を有する。

[0066] 式（ＩＩ）又は（ＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{5}が、水素又は置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（ＩＩ）又は（ＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{5}が水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（ＩＩ）又は（ＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{5}が水素である。

【００８９】

[0067] 式（ＩＩ）又は（ＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{7}が、水素又は置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（ＩＩ）又は（ＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{7}が水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（ＩＩ）又は（ＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{7}が水素である。

【００９０】

[0068] 式（ＩＩ）又は（ＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{9}が、水素又は置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（ＩＩ）又は（ＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{9}が水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（ＩＩ）又は（ＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{9}が水素である。

【００９１】

[0069] 式（ＩＩ）又は（ＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{11}が、水素又は置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（ＩＩ）又は（ＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{11}が水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（ＩＩ）又は（ＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{11}が水素である。

【００９２】

[0070] 式（ＩＩ）又は（ＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{13}が、水素又は置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（ＩＩ）又は（ＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{13}が水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（ＩＩ）又は（ＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{13}が水素である。

【００９３】

[0071] 式（ＩＩ）又は（ＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{15}が、水素又は置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（ＩＩ）又は（ＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{15}が水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（ＩＩ）又は（ＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{15}が水素である。

【００９４】

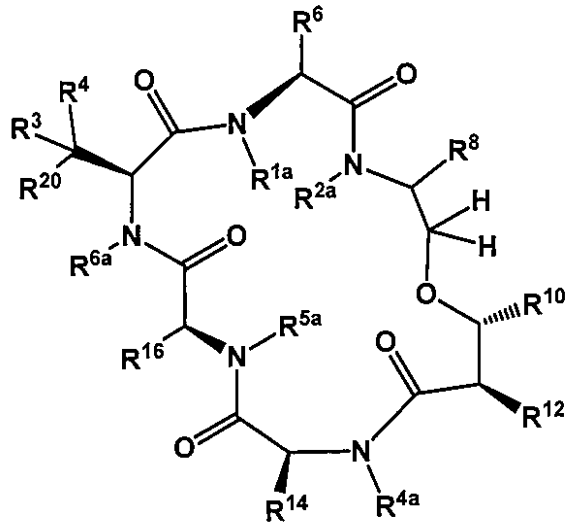
[0072] 式（ＩＩ）又は（ＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{17}が、水素又は置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＩ）又は（ＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{17}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＩ）又は（ＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{17}が水素である。

【００９５】

[0073] いくつかの態様において、式（ＩＩ）又は（ＩＩａ）の化合物は、式（ＩＩｂ）：

【００９６】

【化１８】



式(IIb)

【００９７】

の構造を有する。

[0074] 式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、又は（ＩＩｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{1a}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、又は（ＩＩｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{1a}が水素である。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、又は（ＩＩｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{1a}がＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。

【００９８】

[0075] 式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、又は（ＩＩｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{2a}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、又は（ＩＩｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{2a}が水素である。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、又は（ＩＩｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{2a}がＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。

【００９９】

[0076] 式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、又は（ＩＩｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{5a}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、又は（ＩＩｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{5a}が水素である。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、又は（ＩＩｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{5a}がＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。

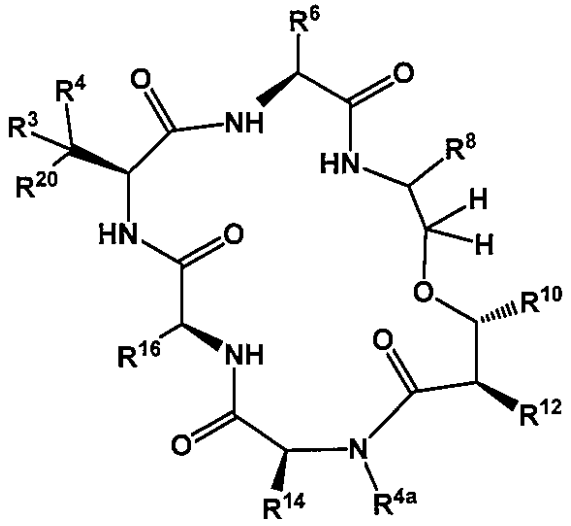
【０１００】

[0077] 式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、又は（ＩＩｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{6a}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、又は（ＩＩｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{6a}が水素である。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、又は（ＩＩｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{6a}がＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。

【０１０１】

[0078] いくつかの態様において、式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、又は（ＩＩｂ）の化合物は、式（ＩＩｃ）：

【０１０２】
【化１９】



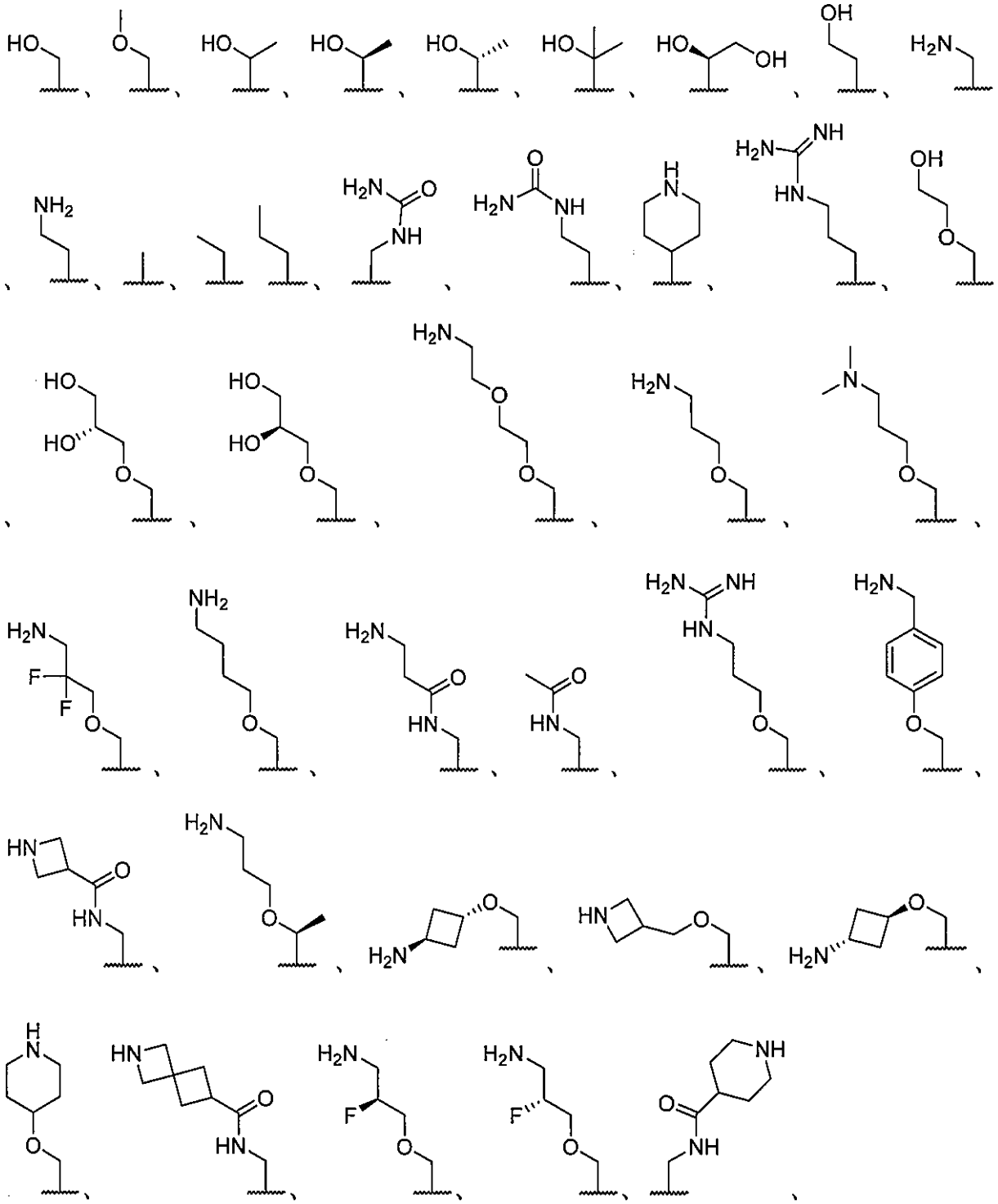
式(IIc)

【０１０３】
の構造を有する。
[0079] 式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{4a}が水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{4a}が水素である。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{4a}がC_1－C_6アルキルである。
【０１０４】
[0080] 式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}とR^{4a}が、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよい５若しくは６員ヘテロシクロアルキルを形成する。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}とR^{4a}が、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよい５員ヘテロシクロアルキルを形成する。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}とR^{4a}が、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよい６員ヘテロシクロアルキルを形成する。
【０１０５】
[0081] 式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^3とR^4が、独立して、水素又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^3とR^4が、独立して、水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^3とR^4が水素である。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^3が水素であって、R^4がC_1－C_6アルキルである。
【０１０６】
[0082] 式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が、水素、置換されてもよいＣ

$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、又は置換されてもよいヘテロシクロアルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{6}が、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル又は置換されてもよいヘテロシクロアルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{6}が、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルより選択される、置換されてもよいヘテロシクロアルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{6}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＮＣ（＝ＮＲ^{b}）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－ＮＲ^{b}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）［（Ｒ^{d}）$_{2}$］$_{1-4}$ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＯＣ［（Ｒ^{d}）$_{2}$］$_{2-4}$ＯＲ^{b}、－ＯＣ［（Ｒ^{d}）$_{2}$］$_{2-4}$ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＯＣ［（Ｒ^{d}）$_{2}$］$_{2-4}$ＯＣ［（Ｒ^{d}）$_{2}$］$_{2-4}$ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＯＣ［（Ｒ^{d}）$_{2}$］$_{2-4}$ＮＣ（＝ＮＲ^{b}）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｏ－（置換されてもよいヘテロシクロアルキル）、－Ｏ－（置換されてもよいアリール）、又はヘテロアリールで置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり；そしてそれぞれのＲ^{d}は、独立して、水素、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_{3}$、又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{6}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－ＮＲ^{b}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、又はヘテロアリールで置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{6}が、１、２、又は３個の－ＯＲ^{b}で置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{6}が：

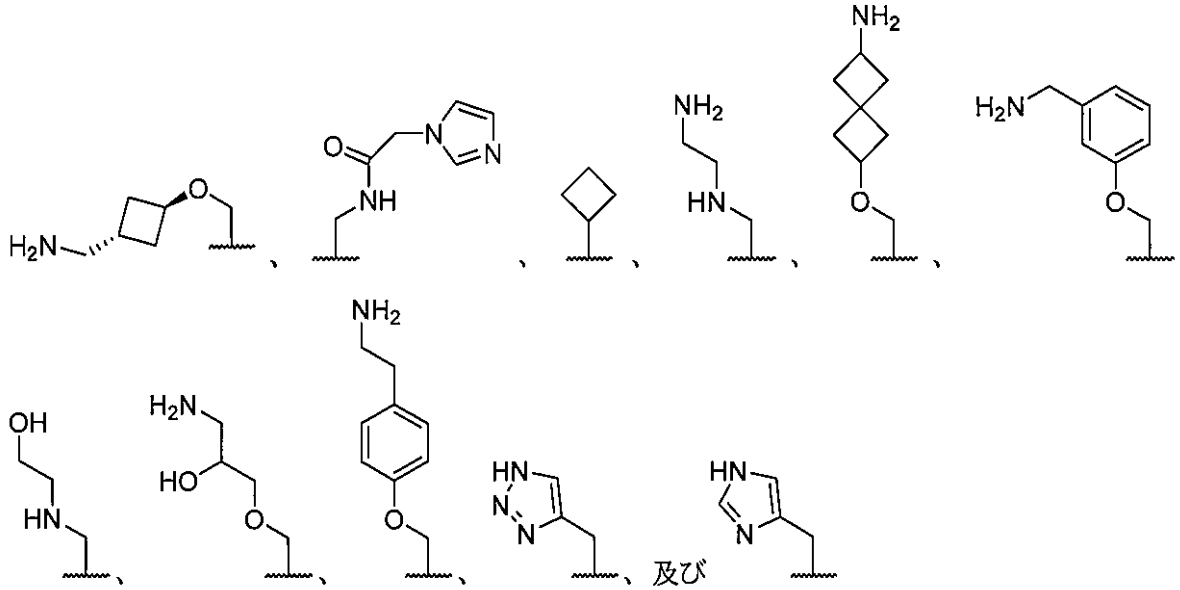
【０１０７】

【化２０－１】



【０１０８】

【化２０－２】



【０１０９】

より選択される。

[0083] 式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^8が、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^8が水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^8が水素である。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^8がC_1－C_6アルキルである。

【０１１０】

[0084] 式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、置換されてもよいC_1－C_{20}アルキル、置換されてもよいC_2－C_{20}アルケニル、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_{20}アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、水素又は置換されてもよいC_1－C_{20}アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＨ、－OCH_3、シクロアルキル、又はアリールで置換されてもよいC_1－C_{20}アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＨ、又は－OCH_3で置換されてもよいC_1－C_{20}アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、１つのアリール又は１つのシクロアルキルで置換されてもよいC_1－C_{20}アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、置換されてもよいC_1－C_{20}アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＨ、又は－OCH_3で置換されてもよい、置換されてもよいC_8－C_{12}アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、置換されてもよ

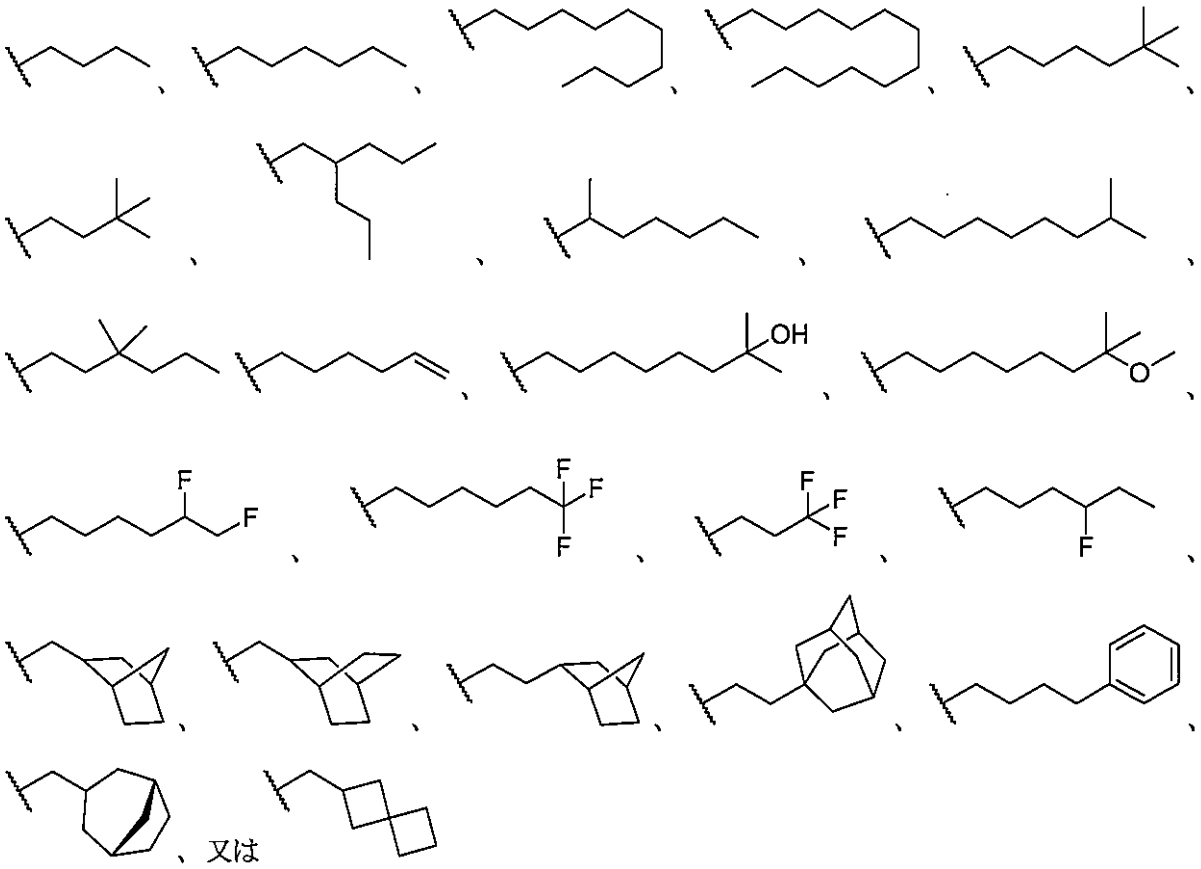
いＣ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{10}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_{3}$、シクロアルキル、又はアリールで置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{10}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＨ、又は－ＯＣＨ$_{3}$で置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{10}が、１つのアリール又は１つのシクロアルキルで置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{10}が、置換されてもよいＣ$_{8}$－Ｃ$_{12}$アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{10}が、置換されてもよいＣ$_{11}$－Ｃ$_{20}$アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{10}が、置換されてもよいＣ$_{6}$－Ｃ$_{12}$アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{10}が、置換されてもよいＣ$_{8}$－Ｃ$_{15}$アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{10}がＣ$_{1}$－Ｃ$_{20}$アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{10}がＣ$_{8}$－Ｃ$_{12}$アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{10}がＣ$_{11}$－Ｃ$_{20}$アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{10}がＣ$_{6}$－Ｃ$_{12}$アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{10}がＣ$_{8}$－Ｃ$_{15}$アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{10}が水素である。

【０１１１】

[0085] 式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{10}が：

【０１１２】

【化２１】



【０１１３】

である。

[0086] 式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}が、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}が、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}が、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、（C_1－C_6アルキル）アリール、又は（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルであり；ここで該アリールは、１、２、又は３個のハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、又はアリールで置換されてもよい。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}が、水素又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}が置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}がC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}がメチル又はエチルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}がメチルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}が水素である。

【０１１４】

[0087] 式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}とR^{12}が、一緒になって、置換されてもよいシクロアルキルを形成す

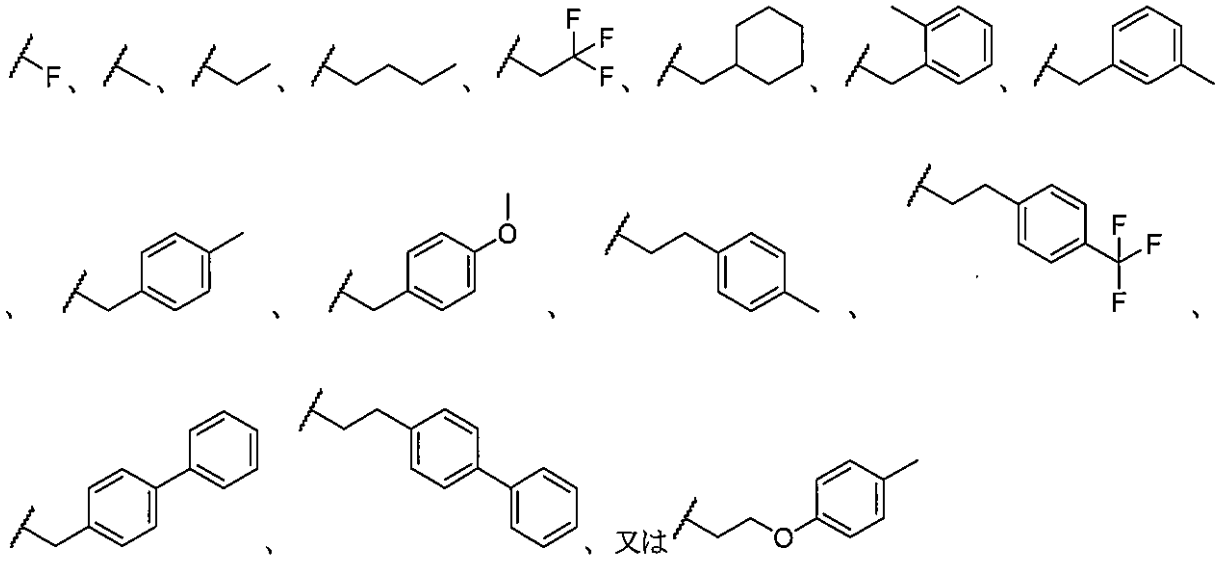
る。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様において、このシクロアルキルは、シクロヘプタンである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様において、このシクロアルキルは、シクロオクタンである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}とR^{12}が、一緒になって、置換されてもよいシクロアルケニル基を形成する。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様において、このシクロアルケニル基は、シクロヘプテンである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様において、このシクロアルケニル基は、シクロオクテンである。

【０１１５】

[0088] 式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}が：

【０１１６】

【化２２】



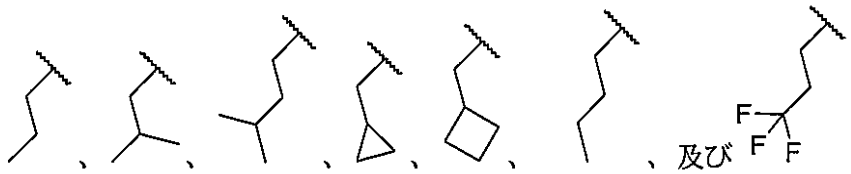
【０１１７】

である。

[0089] 式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}が、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}が、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}が、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、又は（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}が：

【０１１８】

【化２３】



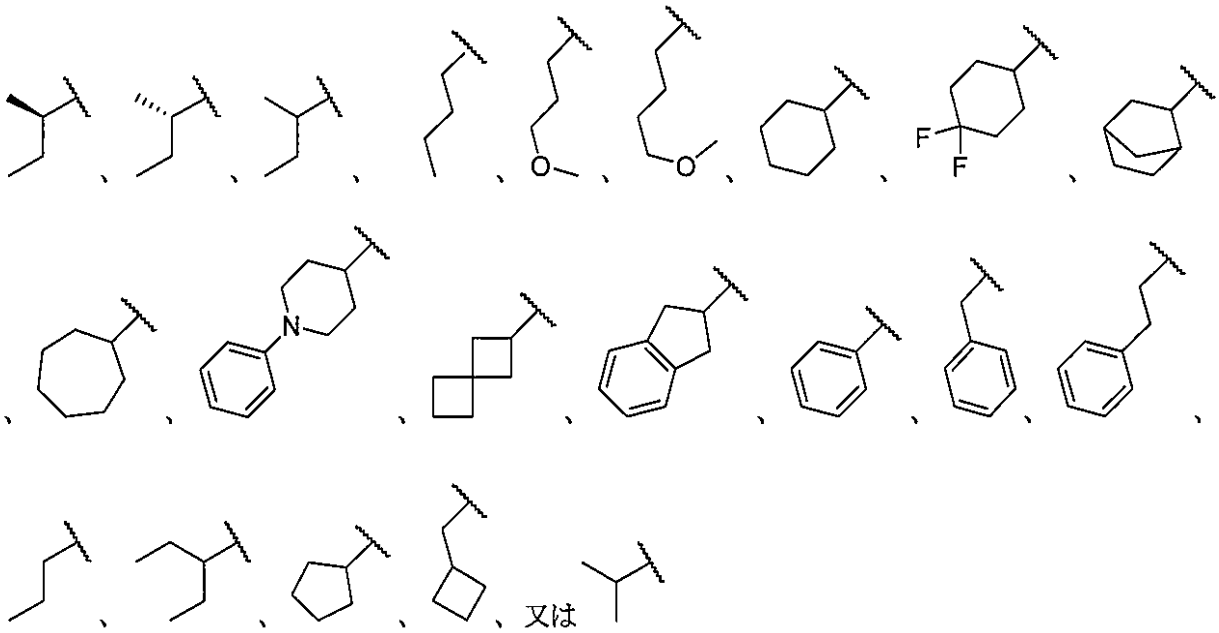
【０１１９】

より選択される。

[0090] 式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}が、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよいアリールである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、又は置換されてもよいシクロアルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、又は置換されてもよいシクロアルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}が、C_1－C_6アルキル、（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、シクロアルキル、（C_1－C_6アルキル）アリール、又はアリールであり、それぞれは、１、２、又は３個のハロゲン、－OR^b、－NR^bR^c、－$S(=O)_2R^a$、－$NR^bS(=O)_2R^a$、－$S(=O)_2NR^bR^c$、－$C(=O)R^a$、－$OC(=O)R^a$、－$C(=O)OR^a$、－$OC(=O)OR^b$、－$C(=O)NR^bR^c$、－$OC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)R^a$、－$NR^bC(=O)OR^b$、又はアリールで置換されてもよい。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}が、C_1－C_6アルキル、（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、又はシクロアルキルであり、それぞれは、１、２、又は３個のハロゲン、－OR^b、－NR^bR^c、－$S(=O)_2R^a$、－$NR^bS(=O)_2R^a$、－$S(=O)_2NR^bR^c$、－$C(=O)R^a$、－$OC(=O)R^a$、－$C(=O)OR^a$、－$OC(=O)OR^b$、－$C(=O)NR^bR^c$、－$OC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)R^a$、－$NR^bC(=O)OR^b$、又はアリールで置換されてもよい。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}がC_3－C_7シクロアルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}が、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}がシクロヘキシルである。式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}がシクロヘプチルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}が：

【０１２０】

【化２４】



【０１２１】

より選択される。

[0091] 式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{20}が－ＯＨである。

【０１２２】

[0092] 式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{20}が－NR^1R^2である。

[0093] 式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^1とR^2が、それぞれ独立して、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R^a$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^bR^c$、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－Ｃ（＝Ｏ）OR^b、－Ｃ（＝Ｏ）NR^bR^c、又は－（Ｃ＝NR^b）NR^bR^cである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^1とR^2が、それぞれ独立して、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R^a$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^bR^c$、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－Ｃ（＝Ｏ）OR^b、－Ｃ（＝Ｏ）NR^bR^c、又は－（Ｃ＝NR^b）NR^bR^cである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^1とR^2が、それぞれ独立して、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、又は－（Ｃ＝NR^b）NR^bR^cである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^1とR^2が、それぞれ独立して、水素又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^1とR^2が、それぞれ独立して、水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^1が水素である。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^2が水素である。

【０１２３】

[0094] 式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^aが、独立して、C_1－C_6アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^bとR^cが、独立して、水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（Ｉ

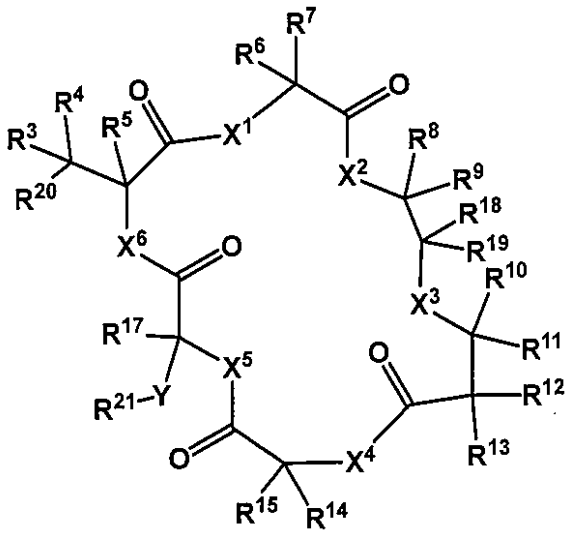
Ｉｂ）、又は（ＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのＲ^{b}とＲ^{c}が水素である。

【０１２４】

[0095] 本明細書にまた開示されるのは、式（ＩＩＩ）：

【０１２５】

【化２５】



式(III)

【０１２６】

［式中：

Ｘ^{1}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{1a}－であり；

Ｘ^{2}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{2a}－であり；

Ｘ^{3}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{3a}－であり；

Ｘ^{4}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{4a}－であり；

Ｘ^{5}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{5a}－であり；

Ｘ^{6}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{6a}－であり；

但し、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、又はＸ^{6}の少なくとも１つは、－Ｏ－であり；

Ｙは、結合であるか又は置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレンであり；

Ｒ^{1a}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{3a}、Ｒ^{4a}、Ｒ^{5a}、及びＲ^{6a}は、それぞれ独立して、水素又は置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり；

Ｒ^{1}とＲ^{2}は、それぞれ独立して、水素、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）アリール、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）ヘテロアリール、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、又は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}である；

又はＲ^{1}とＲ^{2}は、それらが付く窒素原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し；

Ｒ^{3}とＲ^{4}は、それぞれ独立して、水素、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、置換されてもよいＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；

又はＲ^{3}とＲ^{4}は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；

Ｒ^{5}は、水素、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換されてもよいＣ

$_2$－C$_6$アルケニル、又は置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルキニルであり；
R^{6}とR^{7}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC$_1$－C$_6$アルキル、置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルケニル、置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）アリール、又は置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）ヘテロアリールであり；
R^{8}とR^{9}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC$_1$－C$_6$アルキル、置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルケニル、置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）アリール、又は置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）ヘテロアリールであり；
R^{10}とR^{11}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC$_1$－C$_{20}$アルキル、置換されてもよいC$_2$－C$_{20}$アルケニル、置換されてもよいC$_2$－C$_{20}$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）アリール、又は置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）ヘテロアリールであり；
R^{12}とR^{13}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC$_1$－C$_6$アルキル、置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルケニル、置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）アリール、又は置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）ヘテロアリールである；
又はR^{10}とR^{12}は、一緒になって、置換されてもよいシクロアルキル又は置換されてもよいシクロアルケニルを形成し；
R^{14}とR^{15}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC$_1$－C$_6$アルキル、置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルケニル、置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）アリール、又は置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）ヘテロアリールである；
又はR^{14}とR^{4a}は、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し；
R^{17}は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC$_1$－C$_6$アルキル、置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルケニル、置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）アリール、又は置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）ヘテロアリールであり；
R^{18}とR^{19}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC$_1$－C$_6$アルキル、置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルケニル、置換されてもよいC$_2$－C$_6$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C$_1$－C$_6$アルキル）ヘテロアリールである；
又はR^{18}とR^{19}は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；
R^{20}は、ヒドロキシル又は－NR^{1}R^{2}であり；
R^{21}は、置換されてもよいシクロアルキルであり；

それぞれのR^aは、独立して、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールであり；

それぞれのR^bとR^cは、独立して、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；

又はR^bとR^cは、それらが付く窒素原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成する］の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体である。

【０１２７】

[0096] 式（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの態様では、R^{18}とR^{19}が、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成する。

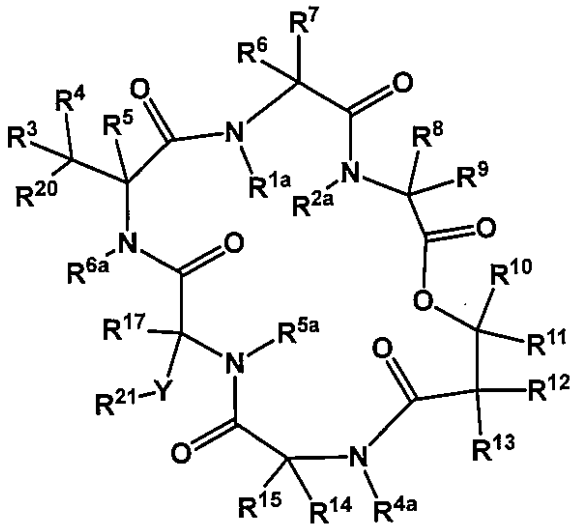
[0097] 式（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの態様では、R^{18}とR^{19}が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの態様では、R^{18}とR^{19}が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの態様では、R^{18}とR^{19}が、それぞれ独立して、水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩＩ）の化合物のいくつかの態様では、R^{18}とR^{19}が水素である。

【０１２８】

[0098] いくつかの態様において、式（ＩＩＩ）の化合物は、式（ＩＩＩａ）：

【０１２９】

【化２６】



式(IIIa)

【０１３０】

の構造を有する。

[0099] 式（ＩＩＩ）又は（ＩＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、R^5が、水素又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩＩ）又は（ＩＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、R^5が水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩＩ）又は（ＩＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、R^5が水素である。

【０１３１】

[00100] 式（ＩＩＩ）又は（ＩＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、R^7が、水素又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩＩ）又は（ＩＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、R^7が水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩＩ）又は（ＩＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、R^7が水素である。

【０１３２】

[00101] 式（ＩＩＩ）又は（ＩＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、R^9が、水素又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩＩ）又は（ＩＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、R^9が水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩＩ）又は（ＩＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、R^9が水素である。

【０１３３】

[00102] 式（ＩＩＩ）又は（ＩＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{11}が、水素又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩＩ）又は（ＩＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{11}が水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩＩ）又は（ＩＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{11}が水素である。

【０１３４】

[00103] 式（ＩＩＩ）又は（ＩＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{13}が、水素又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩＩ）又は（ＩＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{13}が水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩＩ）又は（ＩＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{13}が水素である。

【０１３５】

[00104] 式（ＩＩＩ）又は（ＩＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{15}が、水素又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩＩ）又は（ＩＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{15}が水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩＩ）又は（ＩＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{15}が水素である。

【０１３６】

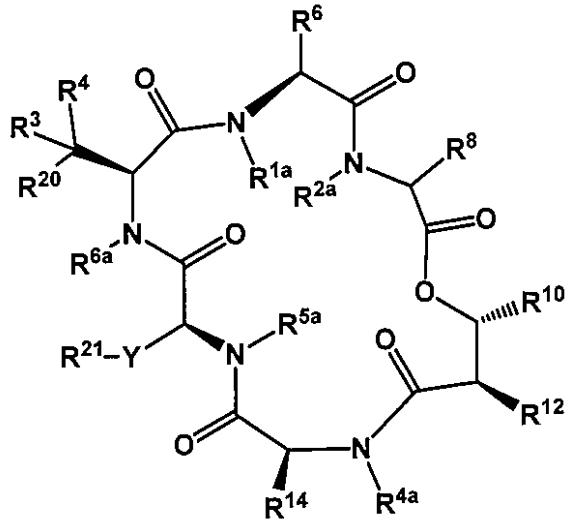
[00105] 式（ＩＩＩ）又は（ＩＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{17}が、水素又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩＩ）又は（ＩＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{17}が水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩＩ）又は（ＩＩＩａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{17}が水素である。

【０１３７】

[00106] いくつかの態様において、式（ＩＩＩ）又は（ＩＩＩａ）の化合物は、式（ＩＩＩｂ）：

【０１３８】

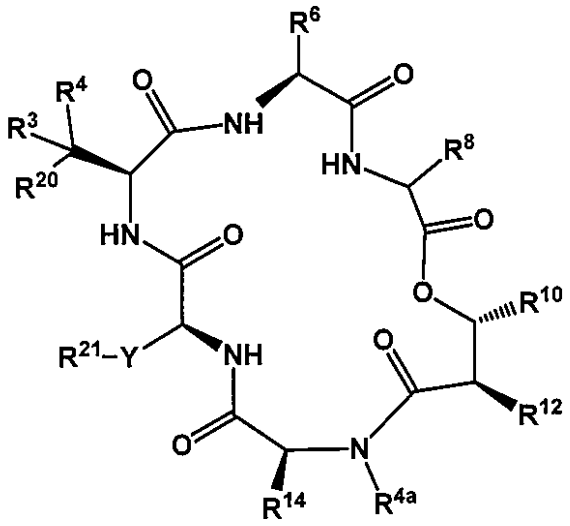
【化２７】



式(IIIb)

【０１３９】
の構造を有する。
[00107] 式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、又は（ＩＩＩｂ）の化合物のいくつかの態様では、R^{1a}が水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、又は（ＩＩＩｂ）の化合物のいくつかの態様では、R^{1a}が水素である。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、又は（ＩＩＩｂ）の化合物のいくつかの態様では、R^{1a}がC_1－C_6アルキルである。
【０１４０】
[00108] 式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、又は（ＩＩＩｂ）の化合物のいくつかの態様では、R^{2a}が水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、又は（ＩＩＩｂ）の化合物のいくつかの態様では、R^{2a}が水素である。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、又は（ＩＩＩｂ）の化合物のいくつかの態様では、R^{2a}がC_1－C_6アルキルである。
【０１４１】
[00109] 式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、又は（ＩＩＩｂ）の化合物のいくつかの態様では、R^{5a}が水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、又は（ＩＩＩｂ）の化合物のいくつかの態様では、R^{5a}が水素である。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、又は（ＩＩＩｂ）の化合物のいくつかの態様では、R^{5a}がC_1－C_6アルキルである。
【０１４２】
[00110] 式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、又は（ＩＩＩｂ）の化合物のいくつかの態様では、R^{6a}が水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、又は（ＩＩＩｂ）の化合物のいくつかの態様では、R^{6a}が水素である。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、又は（ＩＩＩｂ）の化合物のいくつかの態様では、R^{6a}がC_1－C_6アルキルである。
【０１４３】
[00111] いくつかの態様において、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、又は（ＩＩＩｂ）の化合物は、式（ＩＩＩｃ）：
【０１４４】

【化２８】



式(IIIc)

【０１４５】

の構造を有する。

[00112] 式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{4a}が水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{4a}が水素である。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{4a}がC_1－C_6アルキルである。

【０１４６】

[00113] 式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}とR^{4a}が、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよい５若しくは６員ヘテロシクロアルキルを形成する。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}とR^{4a}が、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよい５員ヘテロシクロアルキルを形成する。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}とR^{4a}が、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよい６員ヘテロシクロアルキルを形成する。

【０１４７】

[00114] 式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^3とR^4が、独立して、水素又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^3とR^4が、独立して、水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^3とR^4が水素である。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^3が水素であって、R^4がC_1－C_6アルキルである。

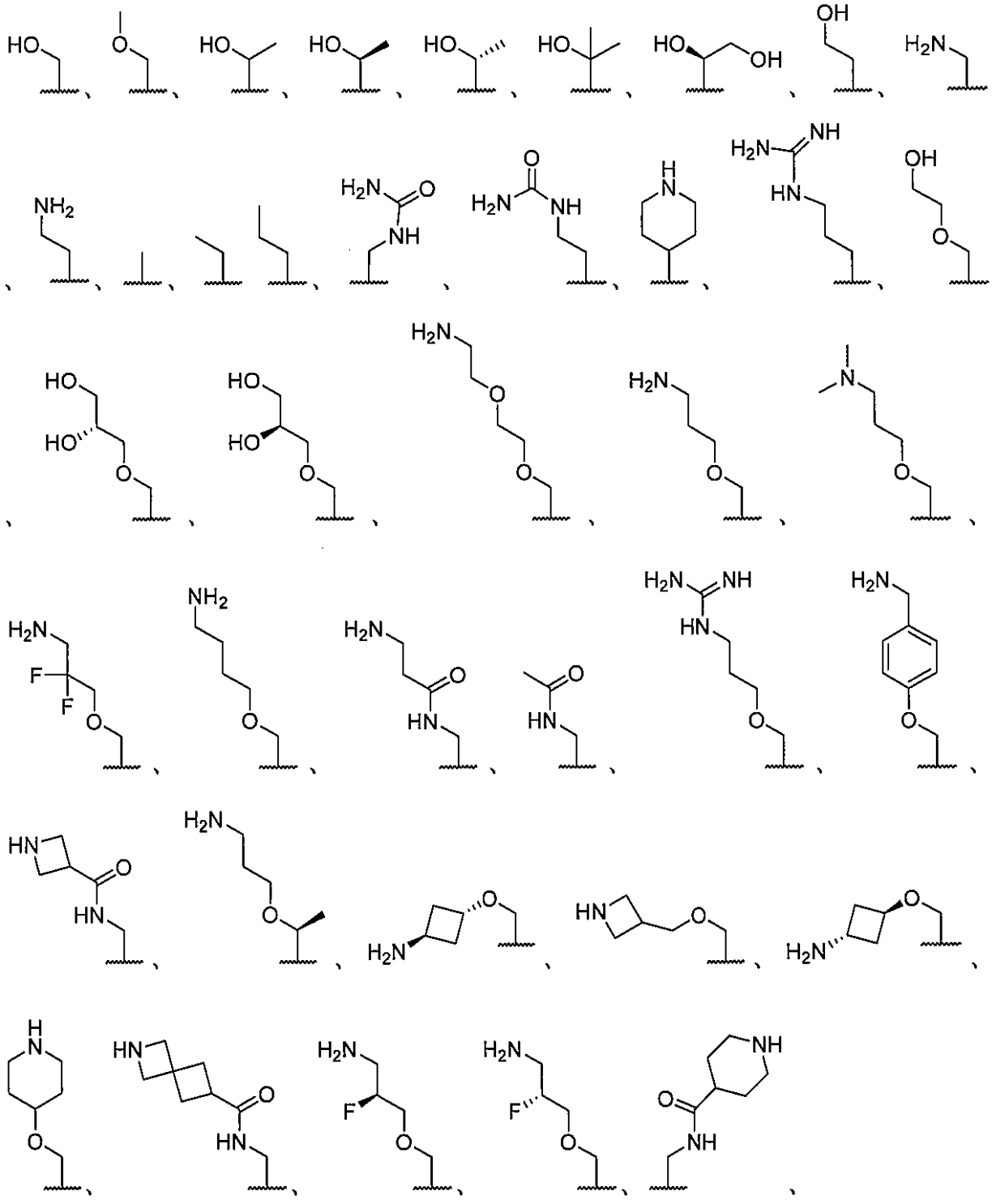
【０１４８】

[00115] 式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、又は置換されてもよいヘテロシクロアルキルであ

る。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{6}が、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル又は置換されてもよいヘテロシクロアルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{6}が、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルより選択される、置換されてもよいヘテロシクロアルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{6}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＮＣ（＝ＮＲ^{b}）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－ＮＲ^{b}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）［（Ｒ^{d}）$_{2}$］$_{1-4}$ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＯＣ［（Ｒ^{d}）$_{2}$］$_{2-4}$ＯＲ^{b}、－ＯＣ［（Ｒ^{d}）$_{2}$］$_{2-4}$ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＯＣ［（Ｒ^{d}）$_{2}$］$_{2-4}$ＯＣ［（Ｒ^{d}）$_{2}$］$_{2-4}$ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＯＣ［（Ｒ^{d}）$_{2}$］$_{2-4}$ＮＣ（＝ＮＲ^{b}）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｏ－（置換されてもよいヘテロシクロアルキル）、－Ｏ－（置換されてもよいアリール）、又はヘテロアリールで置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり；そしてそれぞれのＲ^{d}は、独立して、水素、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_{3}$、又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（ＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{6}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－ＮＲ^{b}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、又はヘテロアリールで置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{6}が、１、２、又は３個の－ＯＲ^{b}で置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{6}が：

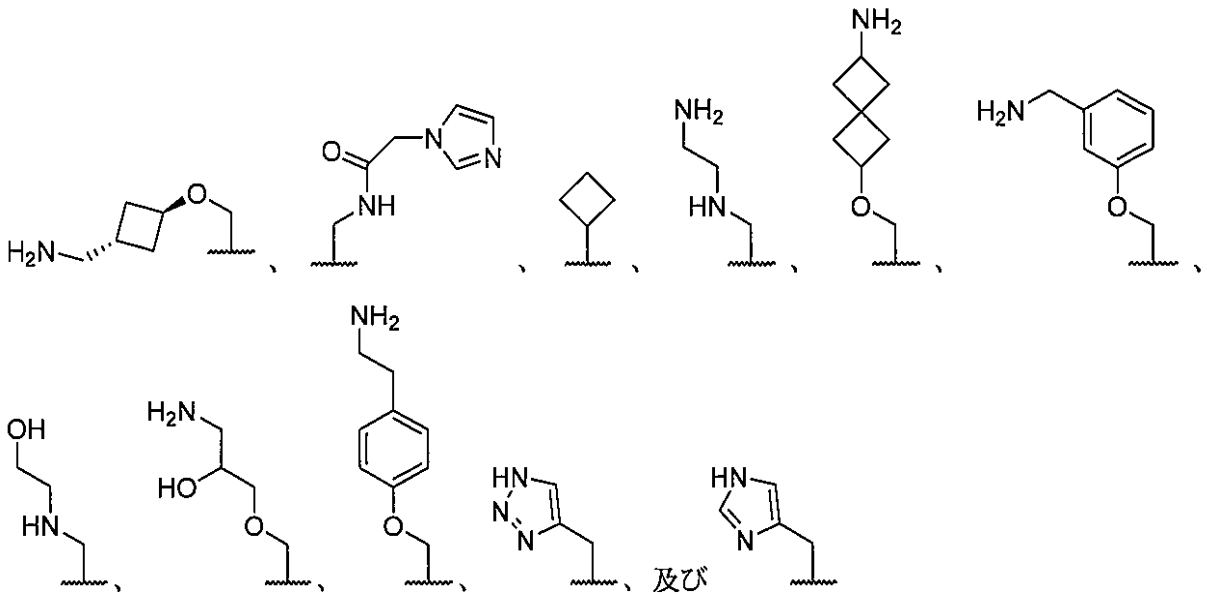
【０１４９】

【化２９－１】



【０１５０】

【化２９－２】



【０１５１】

より選択される。

[00116] 式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^8が、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^8が水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^8が水素である。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^8がC_1－C_6アルキルである。

【０１５２】

[00117] 式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、置換されてもよいC_1－C_{20}アルキル、置換されてもよいC_2－C_{20}アルケニル、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_{20}アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、水素又は置換されてもよいC_1－C_{20}アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、シクロアルキル、又はアリールで置換されてもよいC_1－C_{20}アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＨ、又は－ＯＣＨ$_3$で置換されてもよいC_1－C_{20}アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、１つのアリール又は１つのシクロアルキルで置換されてもよいC_1－C_{20}アルキルある。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、置換されてもよいC_1－C_{20}アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＨ、又は－ＯＣＨ$_3$で置換されてもよい、置換

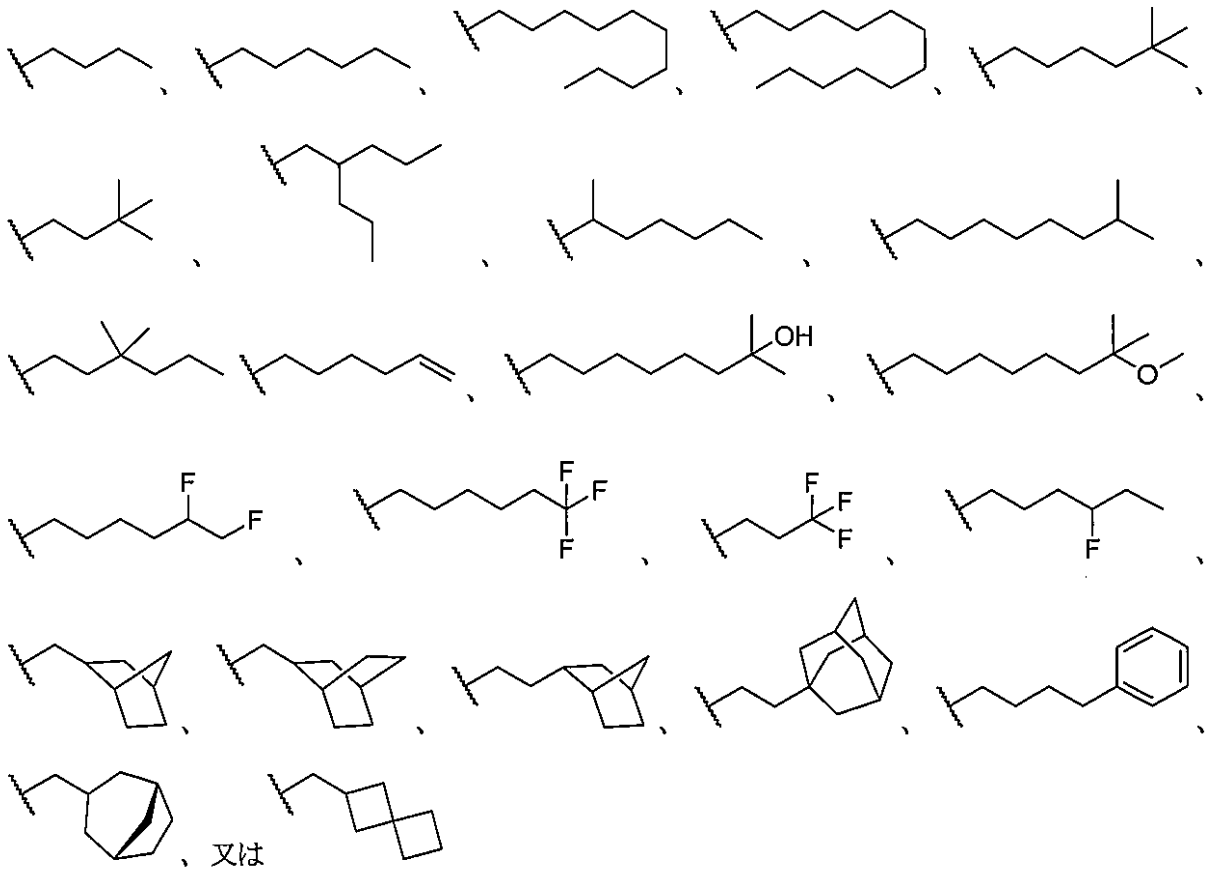
されてもよいC_{8}－C_{12}アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が置換されてもよいC_{1}－C_{8}アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＨ、－OCH_{3}、シクロアルキル、又はアリールで置換されてもよいC_{1}－C_{8}アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＨ、又は－OCH_{3}で置換されてもよいC_{1}－C_{8}アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が、１つのアリール又は１つのシクロアルキルで置換されてもよいC_{1}－C_{8}アルキルある。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が置換されてもよいC_{8}－C_{12}アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が置換されてもよいC_{11}－C_{20}アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が置換されてもよいC_{6}－C_{12}アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が置換されてもよいC_{8}－C_{15}アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}がC_{1}－C_{20}アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}がC_{8}－C_{12}アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}がC_{11}－C_{20}アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}がC_{6}－C_{12}アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}がC_{8}－C_{15}アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が水素である。

【０１５３】

[00118] 式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が：

【０１５４】

【化３０】



【０１５５】

である。

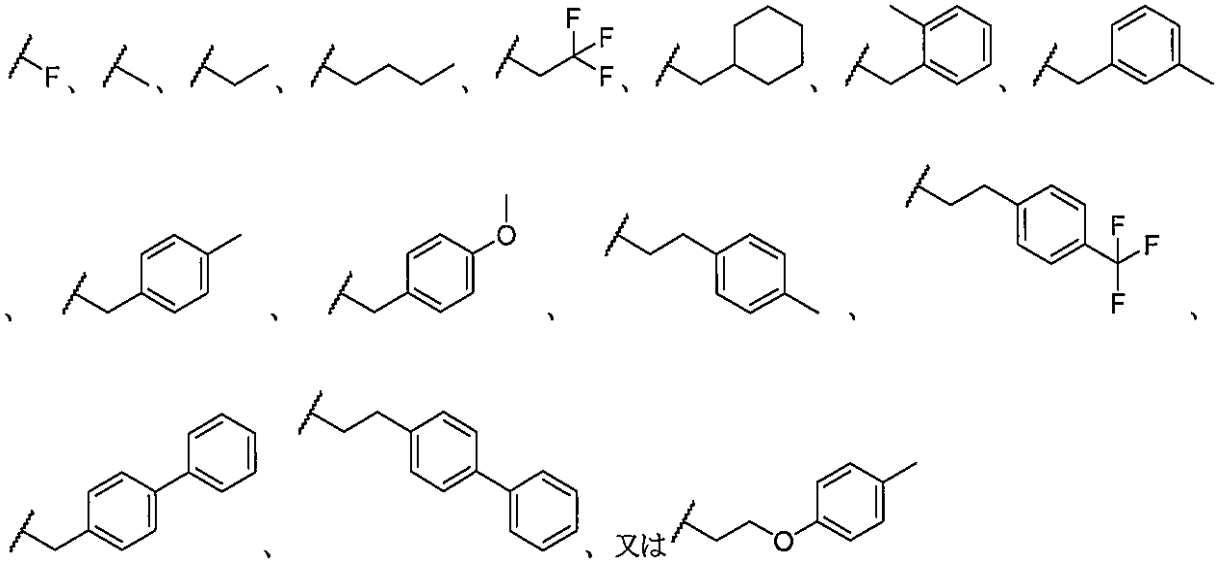
[00119] 式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{12}が、水素、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{12}が、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）アリール、又は置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）シクロアルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{12}が、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）アリール、又は（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）シクロアルキルであり；ここで該アリールは、１、２、又は３個のハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、又はアリールで置換されてもよい。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{12}が、水素又は置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{12}が置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{12}がＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{12}がエチル又はメチルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{12}がメチルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{12}が水素である。

【０１５６】

[00120] 式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{12}が：

【０１５７】

【化３１】



【０１５８】

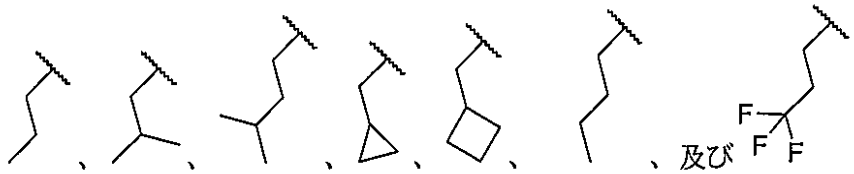
である。

[00121] 式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{10}とＲ^{12}が、一緒になって、置換されてもよいシクロアルキルを形成する。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様において、このシクロアルキルは、シクロヘプタンである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様において、このシクロアルキルは、シクロオクタンである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{10}とＲ^{12}が、一緒になって、置換されてもよいシクロアルケニル基を形成する。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様において、このシクロアルケニル基は、シクロヘプテンである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様において、このシクロアルケニル基は、シクロオクテンである。

【０１５９】

[00122] 式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{14}が、水素、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{14}が、水素、置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、又は置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）シクロアルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{14}が、置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル又は置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）シクロアルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{14}が、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、又は（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）シクロアルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様で

は、Ｒ^{14}が：
【０１６０】
【化３２】



【０１６１】
より選択される。
[00123] 式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｙが結合である。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｙが置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｙが置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_2$アルキレンである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｙが置換されてもよいＣ$_1$アルキレンである。、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、ＹがＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、ＹがＣ$_1$－Ｃ$_2$アルキレンである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、ＹがＣ$_1$アルキレンである。
【０１６２】
[00124] 式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{21}が、１、２、又は３個のハロゲン又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルで置換されてもよいＣ$_3$－Ｃ$_7$シクロアルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{21}が、１、２、又は３個のハロゲンで置換されてもよいＣ$_3$－Ｃ$_7$シクロアルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{21}がＣ$_3$－Ｃ$_7$シクロアルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{21}が、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{16}がシクロヘキシルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{16}がシクロヘプチルである。
【０１６３】
[00125] 式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{20}が－ＯＨである。
[00126] 式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{20}が－ＮＲ^{1}Ｒ^{2}である。
【０１６４】
[00127] 式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{1}とＲ^{2}が、それぞれ独立して、水素、置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^a、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{b}Ｒ^c、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^a、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^b、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^c、又は－（Ｃ＝ＮＲ^b）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}である。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{1}とＲ^{2}が、それぞれ独立して、水素、置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$ア

ルキル、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^a、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{b}Ｒ^c、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^a、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^b、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^c、又は－（Ｃ＝ＮＲ^b）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}である。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{1}とＲ^{2}が、それぞれ独立して、水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{1}が水素である。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{2}が水素である。

【０１６５】

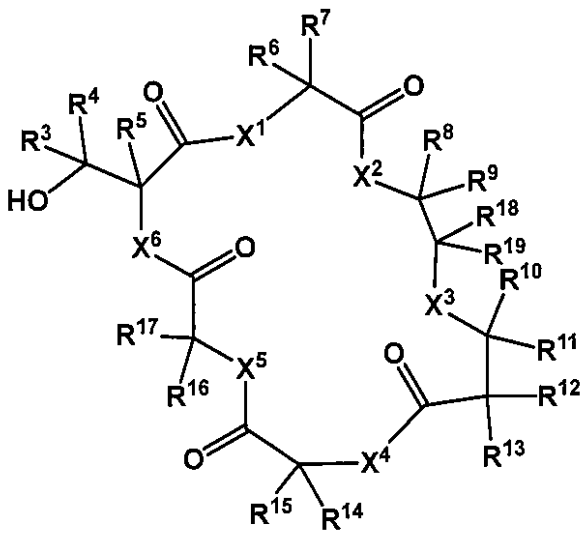
[00128] 式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのＲ^{a}が、独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのＲ^{b}とＲ^{c}が、独立して、水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、又は（ＩＩＩｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのＲ^{b}とＲ^{c}が水素である。

【０１６６】

[00129] 本明細書にまた開示されるのは、式（ＩＶ）：

【０１６７】

【化３３】



式(IV)

【０１６８】

［式中：

Ｘ^{1}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{1a}－であり；

Ｘ^{2}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{2a}－であり；

Ｘ^{3}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{3a}－であり；

Ｘ^{4}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{4a}－であり；

Ｘ^{5}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{5a}－であり；

Ｘ^{6}は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{6a}－であり；

Ｒ^{1a}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{3a}、Ｒ^{4a}、Ｒ^{5a}、及びＲ^{6a}は、それぞれ独立して、水素又は置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり；

R^3とR^4は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1-C_6アルキル、置換されてもよいC_2-C_6アルケニル、置換されてもよいC_2-C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；

又はR^3とR^4は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；

R^5は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1-C_6アルキル、置換されてもよいC_2-C_6アルケニル、又は置換されてもよいC_2-C_6アルキニルであり；

R^6とR^7は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1-C_6アルキル、置換されてもよいC_2-C_6アルケニル、置換されてもよいC_2-C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^8とR^9は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1-C_6アルキル、置換されてもよいC_2-C_6アルケニル、置換されてもよいC_2-C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{10}は、置換されてもよい分岐鎖C_3-C_{20}アルキル又は置換されてもよい$C_{10}-C_{20}$アルキルであり；

R^{11}は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1-C_6アルキル、置換されてもよいC_2-C_6アルケニル、置換されてもよいC_2-C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{12}は、置換されてもよいC_1-C_6アルキル、置換されてもよいC_2-C_6アルケニル、置換されてもよいC_2-C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{13}は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1-C_6アルキル、置換されてもよいC_2-C_6アルケニル、置換されてもよいC_2-C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{14}とR^{15}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1-C_6アルキル、置換されてもよいC_2-C_6アルケニル、置換されてもよいC_2-C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）ヘテロアリールである；

又はR^{14}とR^{4a}は、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{16}とR^{17}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1-C_6アルキル、置換されてもよいC_2-C_6アルケニル、置換されてもよいC_2-C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{18}とR^{19}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1-C_6アルキル、置換されてもよいC_2-C_6アルケニル、置換されてもよいC_2-C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1-C_6アルキル）ヘテロアリールである；

又はR^{18}とR^{19}は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；

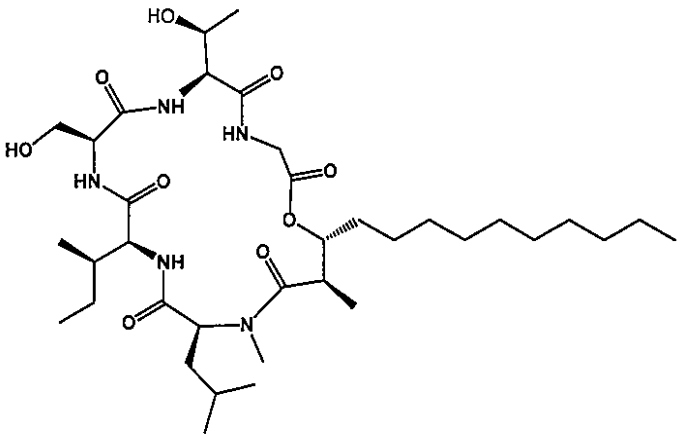
それぞれのR^aは、独立して、置換されてもよいC_1-C_6アルキル、置換されてもよいC_2-C_6アルケニル、置換されてもよいC_2-C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールであり；

それぞれのR^bとR^cは、独立して、水素、置換されてもよいC_1-C_6アルキル、置換されてもよいC_2-C_6アルケニル、置換されてもよいC_2-C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；

又はR^bとR^cは、それらが付く窒素原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成する］の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体である［但し、式（ＩＶ）の化合物は：

【０１６９】

【化３４】



【０１７０】

ではない］。

[00130] 式（ＩＶ）の化合物のいくつかの態様では、R^{18}とR^{19}が、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成する。

【０１７１】

[00131] 式（ＩＶ）の化合物のいくつかの態様では、R^{18}とR^{19}が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1-C_6アルキル、置換されてもよいシク

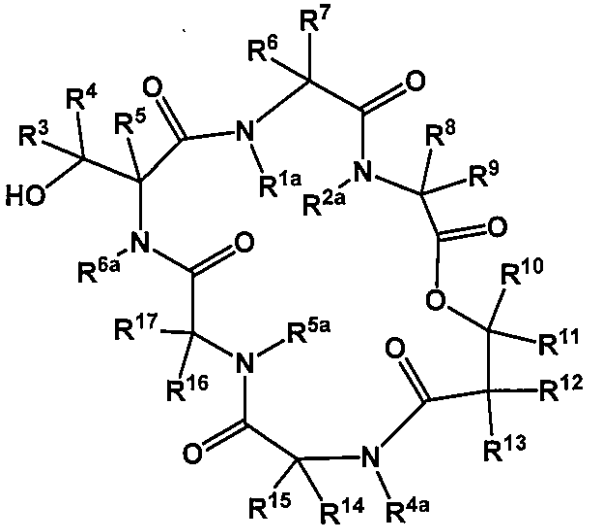
ロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（ＩＶ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{18}とＲ^{19}が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＶ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{18}とＲ^{19}が、それぞれ独立して、水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＶ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{18}とＲ^{19}が水素である。

【０１７２】

[00132] いくつかの態様において、式（ＩＶ）の化合物は、式（ＩＶａ）：

【０１７３】

【化３５】



式(IVa)

【０１７４】

の構造を有する。

[00133] 式（ＩＶ）又は（ＩＶａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{5}が、水素又は置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＶ）又は（ＩＶａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{5}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＶ）又は（ＩＶａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{5}が水素である。

【０１７５】

[00134] 式（ＩＶ）又は（ＩＶａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{7}が、水素又は置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＶ）又は（ＩＶａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{7}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＶ）又は（ＩＶａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{7}が水素である。

【０１７６】

[00135] 式（ＩＶ）又は（ＩＶａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{9}が、水素又は置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＶ）又は（ＩＶａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{9}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＶ）又は（ＩＶａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{9}が水素である。

【０１７７】

[00136] 式（ＩＶ）又は（ＩＶａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{11}が、水素又は置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＶ）又は（ＩＶａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{11}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＶ）又は（ＩＶａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{11}が水素である。

【０１７８】

[00137] 式（ＩＶ）又は（ＩＶａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{13}が、水素

又は置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＶ）又は（ＩＶａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{13}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＶ）又は（ＩＶａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{13}が水素である。

【０１７９】

[00138] 式（ＩＶ）又は（ＩＶａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{15}が、水素又は置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＶ）又は（ＩＶａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{15}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＶ）又は（ＩＶａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{15}が水素である。

【０１８０】

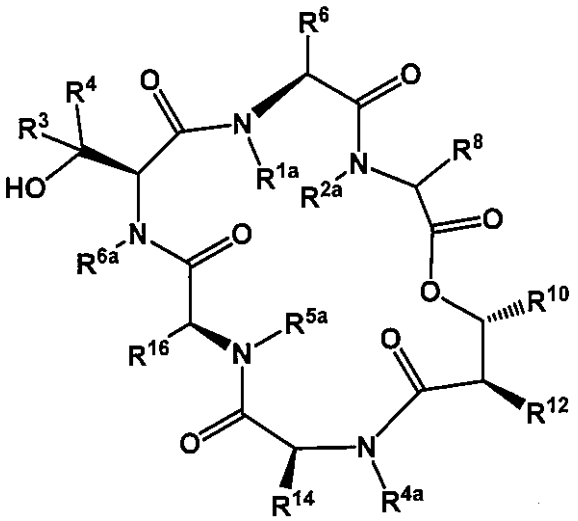
[00139] 式（ＩＶ）又は（ＩＶａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{17}が、水素又は置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＶ）又は（ＩＶａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{17}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＶ）又は（ＩＶａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{17}が水素である。

【０１８１】

[00140] いくつかの態様において、式（ＩＶ）又は（ＩＶａ）の化合物は、式（ＩＶｂ）：

【０１８２】

【化３６】



式(IVb)

【０１８３】

の構造を有する。

[00141] 式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、又は（ＩＶｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{1a}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、又は（ＩＶｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{1a}が水素である。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、又は（ＩＶｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{1a}がＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。

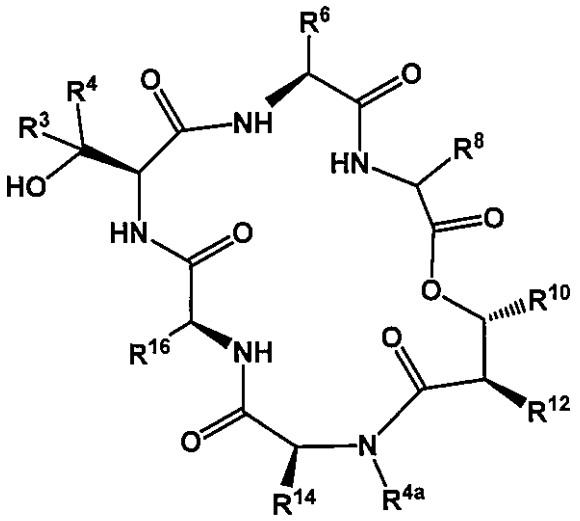
【０１８４】

[00142] 式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、又は（ＩＶｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{2a}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、又は（ＩＶｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{2a}が水素である。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、又は（ＩＶｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{2a}がＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。

【０１８５】

[00143] 式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、又は（ＩＶｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{5a}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、又は（ＩＶｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{5a}が水素である。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、又は（

ＩＶｂ）の化合物のいくつかの態様では、R^{5a}がC_1－C_6アルキルである。
【０１８６】
[00144] 式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、又は（ＩＶｂ）の化合物のいくつかの態様では、R^{6a}が水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、又は（ＩＶｂ）の化合物のいくつかの態様では、R^{6a}が水素である。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、又は（ＩＶｂ）の化合物のいくつかの態様では、R^{6a}がC_1－C_6アルキルである。
【０１８７】
[00145] いくつかの態様において、式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、又は（ＩＶｂ）の化合物は、式（ＩＶｃ）：
【０１８８】
【化３７】



式(IVc)

【０１８９】
の構造を有する。
[00146] 式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{4a}が水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{4a}が水素である。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{4a}がC_1－C_6アルキルである。
【０１９０】
[00147] 式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}とR^{4a}が、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよい５若しくは６員ヘテロシクロアルキルを形成する。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}とR^{4a}が、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよい５員ヘテロシクロアルキルを形成する。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}とR^{4a}が、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよい６員ヘテロシクロアルキルを形成する。
【０１９１】
[00148] 式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^3とR^4が、独立して、水素又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^3とR^4が、独立して、水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様で

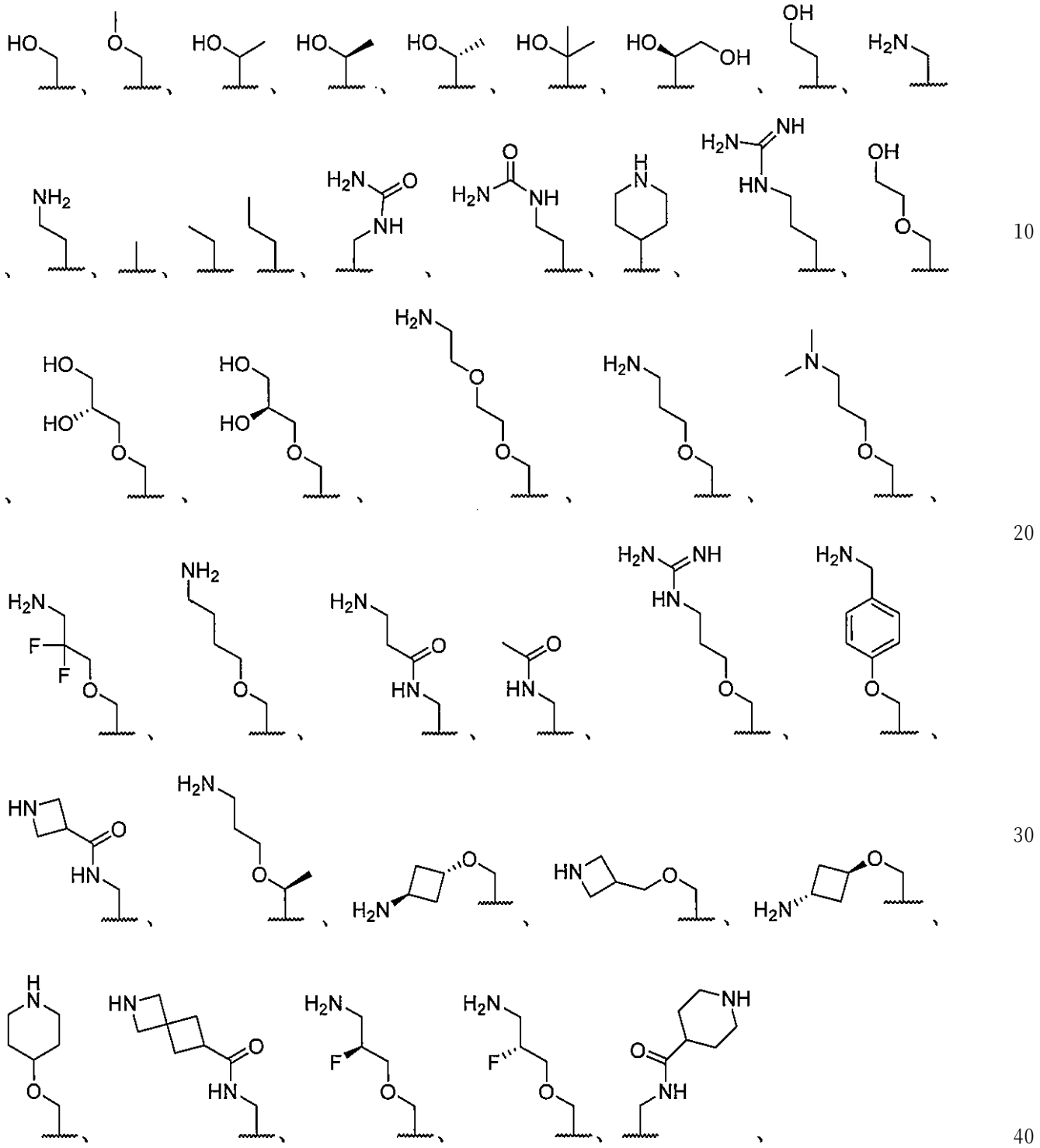
は、それぞれのR^3とR^4が水素である。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^3が水素であって、R^4がC_1－C_6アルキルである。

【０１９２】

[00149] 式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、又は置換されてもよいヘテロシクロアルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル又は置換されてもよいヘテロシクロアルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルより選択される、置換されてもよいヘテロシクロアルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が、１、２、又は３個のハロゲン、－OR^b、－NR^bR^c、－$NC(=NR^b)NR^bR^c$、－$S(=O)_2R^a$、－$NR^bS(=O)_2R^a$、－$S(=O)_2NR^bR^c$、－$C(=O)R^a$、－$OC(=O)R^a$、－$C(=O)OR^a$、－$OC(=O)OR^b$、－$C(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)[(R^d)_2]_{1-4}NR^bR^c$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}OR^b$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}NR^bR^c$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}OC[(R^d)_2]_{2-4}NR^bR^c$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}NC(=NR^b)NR^bR^c$、－$OC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)R^a$、－$NR^bC(=O)OR^b$、－Ｏ－（置換されてもよいヘテロシクロアルキル）、－Ｏ－（置換されてもよいアリール）、又はヘテロアリールで置換されてもよいC_1－C_6アルキルであり；そしてそれぞれのR^dは、独立して、水素、ハロゲン、－ＯＨ、－OCH_3、又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が、１、２、又は３個のハロゲン、－OR^b、－NR^bR^c、－$S(=O)_2R^a$、－$NR^bS(=O)_2R^a$、－$S(=O)_2NR^bR^c$、－$C(=O)R^a$、－$OC(=O)R^a$、－$C(=O)OR^a$、－$OC(=O)OR^b$、－$C(=O)NR^bR^c$、－$OC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)R^a$、－$NR^bC(=O)OR^b$、又はヘテロアリールで置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が、－OR^bで置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が：

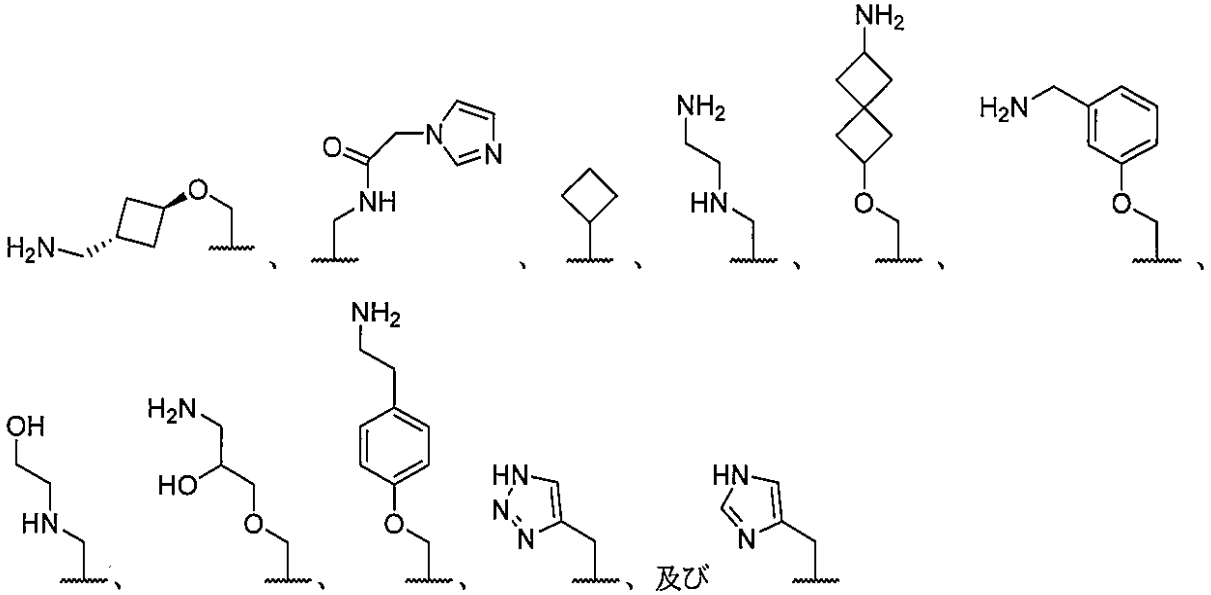
【０１９３】

【化３８－１】



【０１９４】

【化３８－２】



【０１９５】

より選択される。

[00150] 式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^8が、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^8が水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^8が水素である。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^8がC_1－C_6アルキルである。

【０１９６】

[00151] 式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が置換されてもよい分岐鎖C_3－C_{20}アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が置換されてもよい分岐鎖C_3－C_{10}アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が置換されてもよい分岐鎖C_3－C_9アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が分岐鎖C_3－C_{20}アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が分岐鎖C_3－C_{10}アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が分岐鎖C_3－C_9アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が置換されてもよい直鎖C_{10}－C_{20}アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が置換されてもよい直鎖C_{10}－C_{15}アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が置換されてもよい直鎖C_{11}－C_{15}アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が置換されてもよい直鎖C_{10}－C_{12}アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が置換されてもよい直鎖C_{10}アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が直鎖C_{10}－C_{15}アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が

直鎖C_{11}－C_{15}アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が直鎖C_{10}－C_{12}アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が直鎖C_{10}アルキルである。

【０１９７】

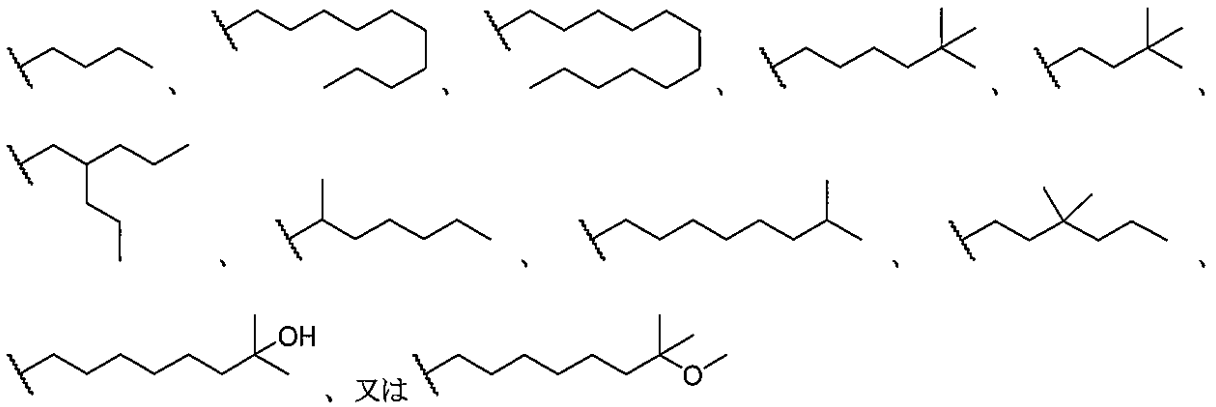
[00152] 式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が置換されてもよいC_{10}－C_{15}アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が置換されてもよいC_{11}－C_{15}アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が置換されてもよいC_{10}－C_{12}アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}がC_{10}－C_{15}アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}がC_{11}－C_{15}アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}がC_{10}－C_{12}アルキルである。

【０１９８】

[00153] 式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{10}が：

【０１９９】

【化３９】



【０２００】

である。

[00154] 式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}が、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}が置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}がC_1－C_6アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}がエチル又はメチルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}がメチルである。

【０２０１】

[00155] 式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{12}が、ハロゲン、置換されてもよいC_2－C_6アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）

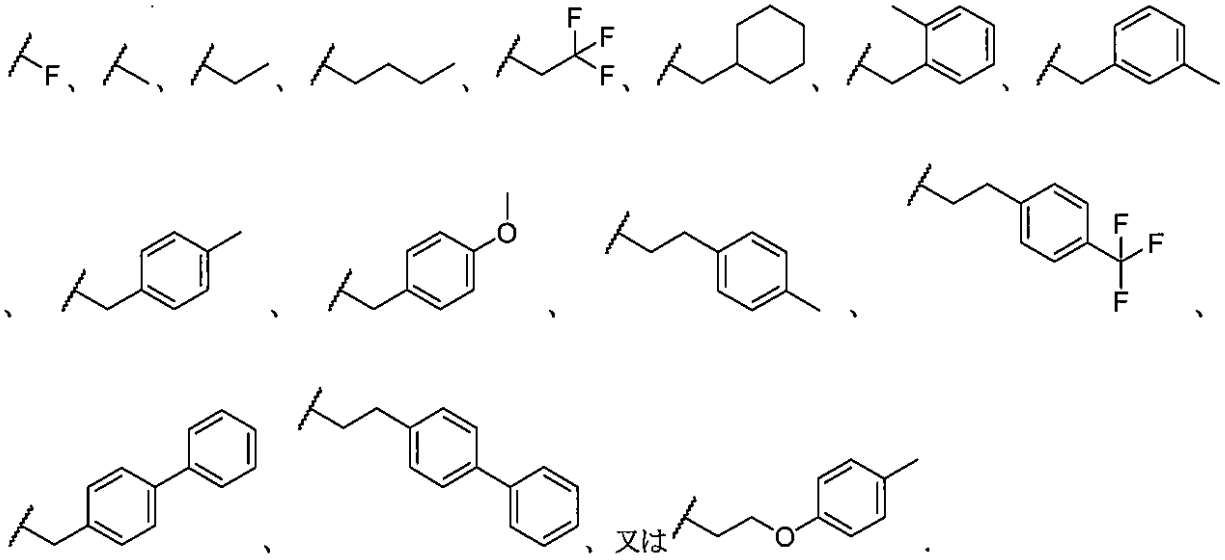
、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{12}が、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）アリール、又は置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）シクロアルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{12}が、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）アリール、又は（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）シクロアルキルであり；ここで該アリールは、１、２、又は３個のハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、又はアリールで置換されてもよい。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{12}がＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{12}が置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）アリールである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{12}が置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）アリールであり、ここで該アリールは、置換されてもよいフェニルである。

【０２０２】

[00156] 式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{12}が：

【０２０３】

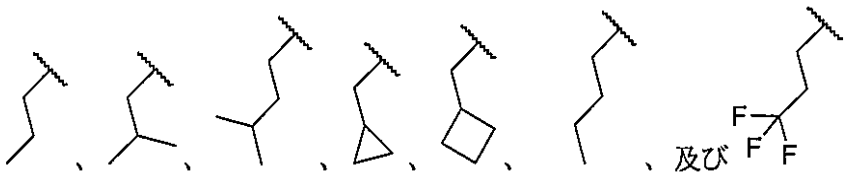
【化４０】


F
F
F
O
F
F
F
、
、
、

又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{14}が：

【０２０５】

【化４１】



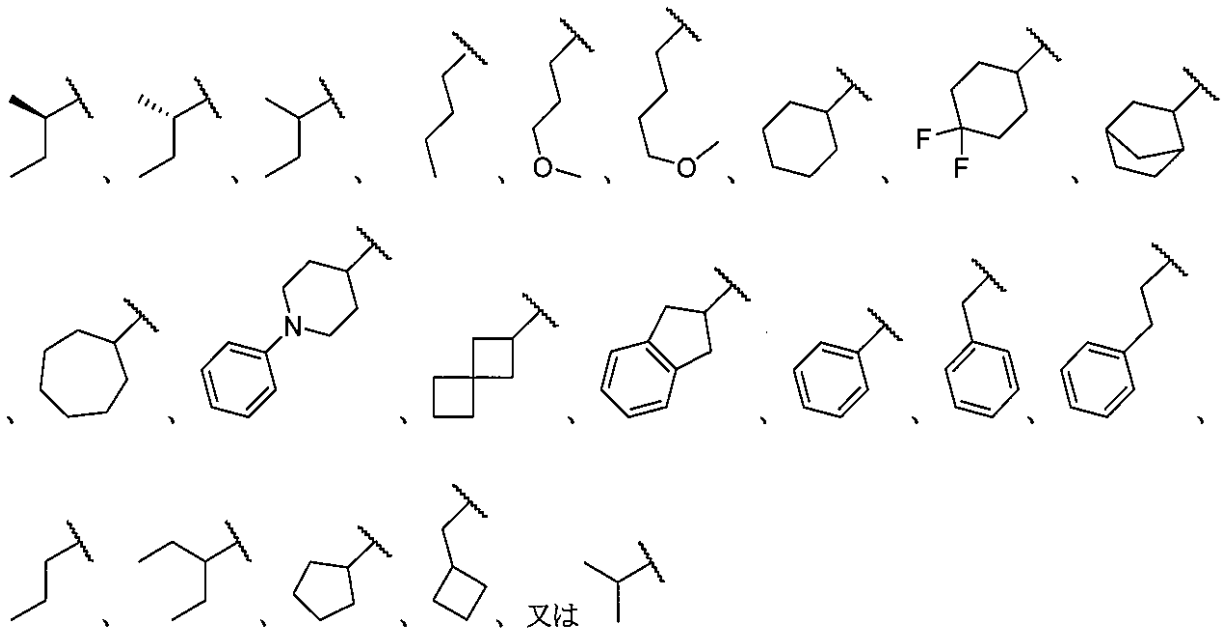
【０２０６】

より選択される。

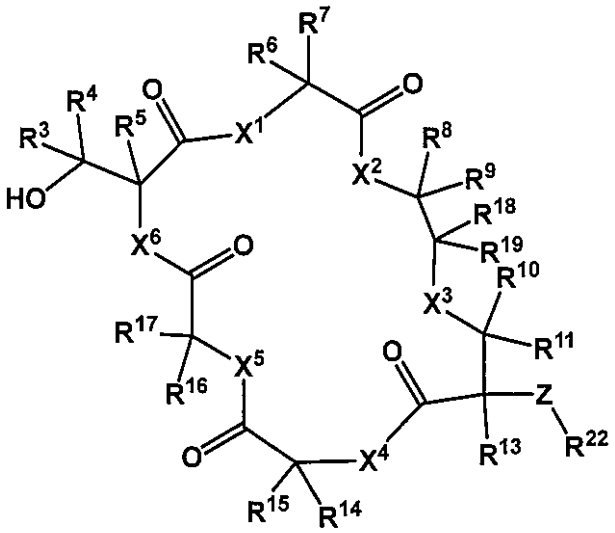
[00158] 式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{16}が、水素、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）アリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{16}が、置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）アリール、又は置換されてもよいアリールである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{16}が、置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）シクロアルキル、又は置換されてもよいシクロアルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{16}が、置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されてもよい（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）シクロアルキル、又は置換されてもよいシクロアルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{16}が、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）シクロアルキル、シクロアルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）アリール、又はアリールであり、それぞれは、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＲ^b、－ＮＲ^{b}Ｒ^c、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^a、－ＮＲ^{b}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^a、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{b}Ｒ^c、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^a、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^a、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^a、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^b、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^c、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^c、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^c、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^a、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^b、又はアリールで置換されてもよい。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{16}が、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）シクロアルキル、又はシクロアルキルであり、それぞれは、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＲ^b、－ＮＲ^{b}Ｒ^c、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^a、－ＮＲ^{b}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^a、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{b}Ｒ^c、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^a、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^a、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^a、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^b、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^c、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^c、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^c、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^a、－ＮＲ^{b}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^b、又はアリールで置換されてもよい。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{16}がＣ$_3$－Ｃ$_7$シクロアルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{16}が、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{16}がシクロヘキシルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{16}がシクロヘプチルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{16}が：

【０２０７】

【化４２】



【０２０８】
より選択される。
[00159] 式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^aが、独立して、C_1－C_6アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^bとR^cが、独立して、水素又はC_1－C_6アルキルである。式（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、又は（ＩＶｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^bとR^cが水素である。
【０２０９】
[00160] 本明細書にまた開示されるのは、式（Ｖ）：
【０２１０】
【化４３】



式(Ⅴ)

【０２１１】
［式中：
X^1は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{1a}－であり；
X^2は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{2a}－であり；
X^3は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{3a}－であり；
X^4は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{4a}－であり；
X^5は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{5a}－であり；
X^6は、－Ｏ－又は－ＮＲ^{6a}－であり；
R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、及びR^{6a}は、それぞれ独立して、水素又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルであり；
R^3とR^4は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；
又はR^3とR^4は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；
R^5は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、又は置換されてもよいC_2－C_6アルキニルであり；
R^6とR^7は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
R^8とR^9は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
R^{10}は、置換されてもよいC_2－C_{20}アルキルであり；
R^{11}は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
Ｚは、－ＣＲ^{23}Ｒ^{24}、－Ｏ－、又は－ＮＲ^{25}－であり；
R^{22}は、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；
R^{23}、R^{24}、及びR^{25}は、それぞれ独立して、水素又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルであり；
R^{13}は、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシク

ロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{14}とR^{15}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；

又はR^{14}とR^{4a}は、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{16}とR^{17}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールであり；

R^{18}とR^{19}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、置換されてもよいヘテロアリール、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロアリールである；

又はR^{18}とR^{19}は、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成し；

それぞれのR^aは、独立して、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールであり；

それぞれのR^bとR^cは、独立して、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいC_2－C_6アルケニル、置換されてもよいC_2－C_6アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである；

又はR^bとR^cは、それらが付く窒素原子と一緒になって、置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成する］の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体である。

【０２１２】

[00161] 式（Ｖ）の化合物のいくつかの態様では、R^{18}とR^{19}が、それらが付く炭素原子と一緒になって、オキソを形成する。

[00162] 式（Ｖ）の化合物のいくつかの態様では、R^{18}とR^{19}が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（Ｖ）の化合物のいくつかの態様では、R^{18}とR^{19}が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（Ｖ）の化合物のいくつかの態様では、R^{18}とR^{19}が、それぞれ独立して、水素又はC_1－C_6アルキルである。式（Ｖ）の化合物のいくつかの態様では、R

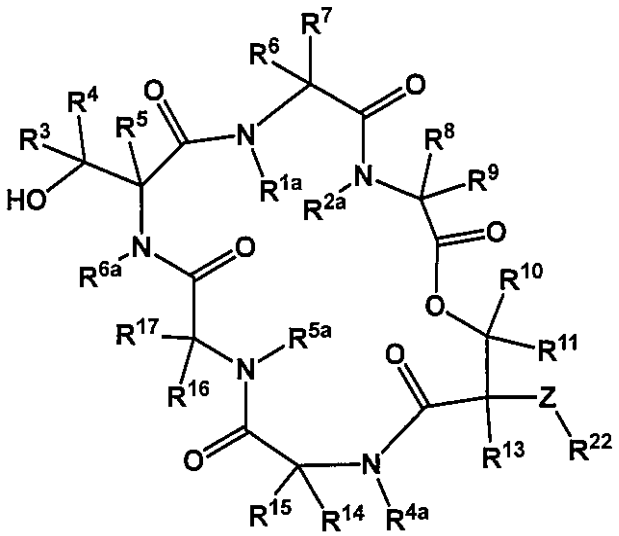
^{18}とR^{19}が水素である。

【０２１３】

[00163] いくつかの態様において、式（Ｖ）の化合物は、式（Ｖａ）：

【０２１４】

【化４４】



式(Va)

【０２１５】

の構造を有する。

[00164] 式（Ｖ）又は（Ｖａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{5}が、水素又は置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｖ）又は（Ｖａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{5}が水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｖ）又は（Ｖａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{5}が水素である。

【０２１６】

[00165] 式（Ｖ）又は（Ｖａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{7}が、水素又は置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｖ）又は（Ｖａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{7}が水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｖ）又は（Ｖａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{7}が水素である。

【０２１７】

[00166] 式（Ｖ）又は（Ｖａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{9}が、水素又は置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｖ）又は（Ｖａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{9}が水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｖ）又は（Ｖａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{9}が水素である。

【０２１８】

[00167] 式（Ｖ）又は（Ｖａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{11}が、水素又は置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｖ）又は（Ｖａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{11}が水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｖ）又は（Ｖａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{11}が水素である。

【０２１９】

[00168] 式（Ｖ）又は（Ｖａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{13}が、水素又は置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｖ）又は（Ｖａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{13}が水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｖ）又は（Ｖａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{13}が水素である。

【０２２０】

[00169] 式（Ｖ）又は（Ｖａ）の化合物のいくつかの態様では、R^{15}が、水素又は

置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（Ｖ）又は（Ｖａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{15}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（Ｖ）又は（Ｖａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{15}が水素である。

【０２２１】

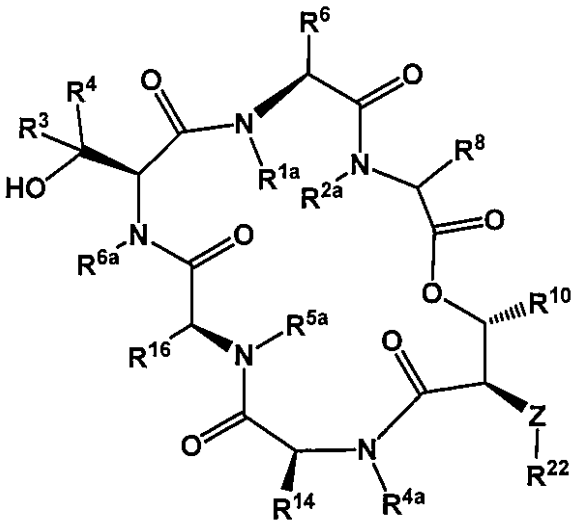
[00170] 式（Ｖ）又は（Ｖａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{17}が、水素又は置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（Ｖ）又は（Ｖａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{17}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（Ｖ）又は（Ｖａ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{17}が水素である。

【０２２２】

[00171] いくつかの態様において、式（Ｖ）又は（Ｖａ）の化合物は、式（Ｖｂ）：

【０２２３】

【化４５】



式(Vb)

【０２２４】

の構造を有する。

[00172] 式（Ｖ）、（Ｖａ）、又は（Ｖｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{1a}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、又は（Ｖｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{1a}が水素である。式（Ｖ）、（Ｖａ）、又は（Ｖｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{1a}がＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。

【０２２５】

[00173] 式（Ｖ）、（Ｖａ）、又は（Ｖｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{2a}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、又は（Ｖｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{2a}が水素である。式（Ｖ）、（Ｖａ）、又は（Ｖｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{2a}がＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。

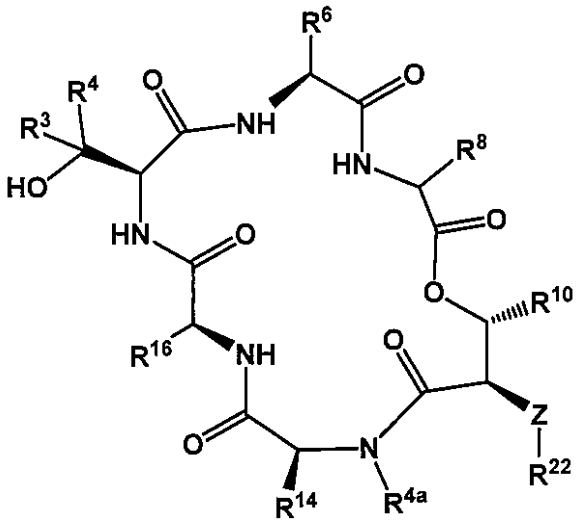
【０２２６】

[00174] 式（Ｖ）、（Ｖａ）、又は（Ｖｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{5a}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、又は（Ｖｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{5a}が水素である。式（Ｖ）、（Ｖａ）、又は（Ｖｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{5a}がＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。

【０２２７】

[00175] 式（Ｖ）、（Ｖａ）、又は（Ｖｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{6a}が水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、又は（Ｖｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{6a}が水素である。式（Ｖ）、（Ｖａ）、又は（Ｖｂ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{6a}がＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。

【０２２８】
[00176] いくつかの態様において、式（Ｖ）、（Ｖａ）、又は（Ｖｂ）の化合物は、式（Ｖｃ）：
【０２２９】
【化４６】



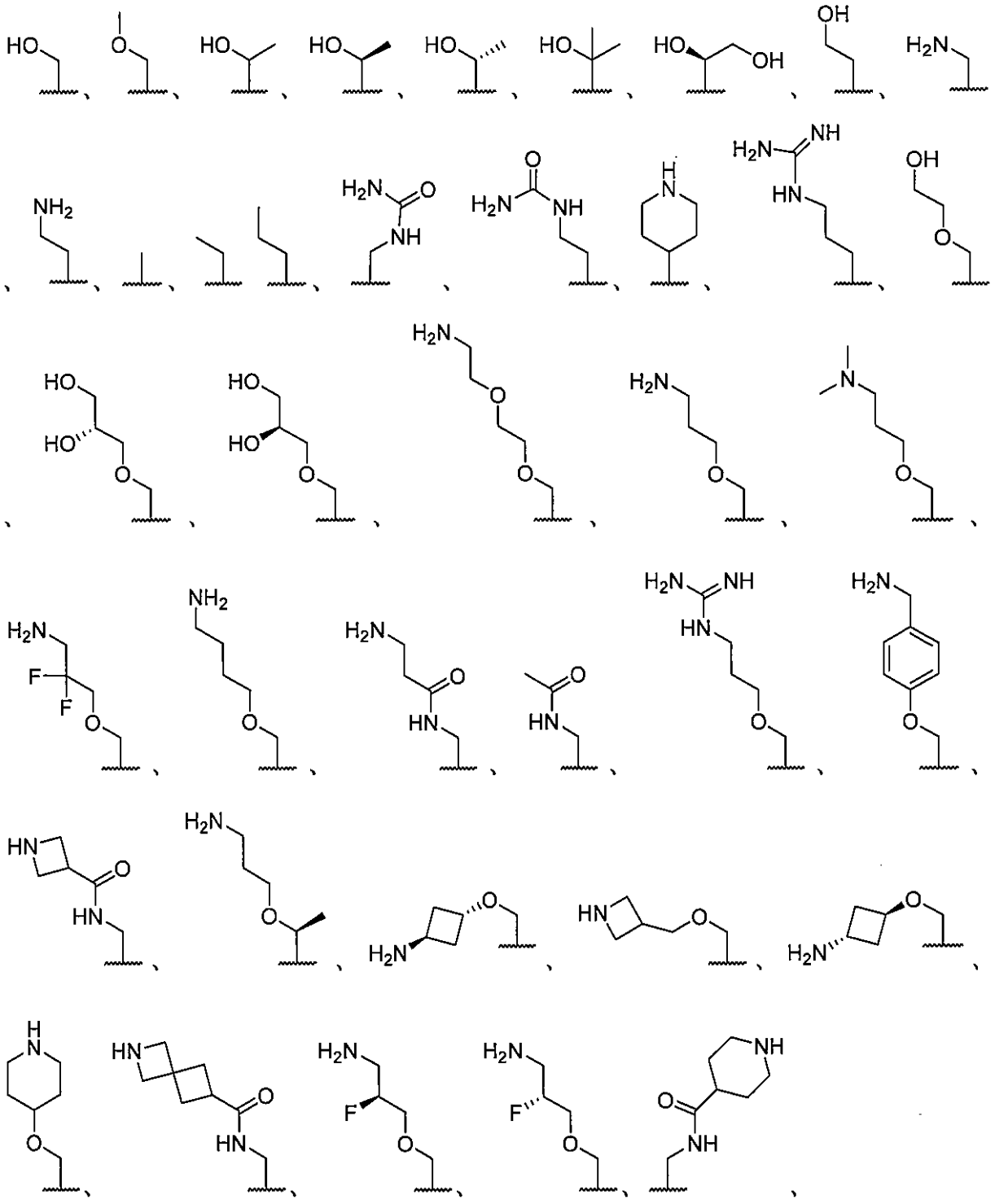
式(Vc)

【０２３０】
の構造を有する。
[00177] 式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{4a}が水素又はC_1－C_6アルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{4a}が水素である。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{4a}がC_1－C_6アルキルである。
【０２３１】
[00178] 式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}とR^{4a}が、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよい５若しくは６員ヘテロシクロアルキルを形成する。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}とR^{4a}が、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよい５員ヘテロシクロアルキルを形成する。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}とR^{4a}が、それらが付く原子と一緒になって、置換されてもよい６員ヘテロシクロアルキルを形成する。
【０２３２】
[00179] 式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^3とR^4が、独立して、水素又は置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^3とR^4が、独立して、水素又はC_1－C_6アルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^3とR^4が水素である。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^3が水素であって、R^4がC_1－C_6アルキルである。
【０２３３】
[00180] 式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖ

ｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が、水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、又は置換されてもよいヘテロシクロアルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル又は置換されてもよいヘテロシクロアルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルより選択される、置換されてもよいヘテロシクロアルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が、１、２、又は３個のハロゲン、－OR^b、－NR^bR^c、－$NC(=NR^b)NR^bR^c$、－$S(=O)_2R^a$、－$NR^bS(=O)_2R^a$、－$S(=O)_2NR^bR^c$、－$C(=O)R^a$、－$OC(=O)R^a$、－$C(=O)OR^a$、－$OC(=O)OR^b$、－$C(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)[(R^d)_2]_{1-4}NR^bR^c$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}OR^b$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}NR^bR^c$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}OC[(R^d)_2]_{2-4}NR^bR^c$、－$OC[(R^d)_2]_{2-4}NC(=NR^b)NR^bR^c$、－$OC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)R^a$、－$NR^bC(=O)OR^b$、－Ｏ－（置換されてもよいヘテロシクロアルキル）、－Ｏ－（置換されてもよいアリール）、又はヘテロアリールで置換されてもよいC_1－C_6アルキルであり；そしてそれぞれのR^dは、独立して、水素、ハロゲン、－ＯＨ、－OCH_3、又はC_1－C_6アルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が、１、２、又は３個のハロゲン、－OR^b、－NR^bR^c、－$S(=O)_2R^a$、－$NR^bS(=O)_2R^a$、－$S(=O)_2NR^bR^c$、－$C(=O)R^a$、－$OC(=O)R^a$、－$C(=O)OR^a$、－$OC(=O)OR^b$、－$C(=O)NR^bR^c$、－$OC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)R^a$、－$NR^bC(=O)OR^b$、又はヘテロアリールで置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が、１、２、又は３個の－OR^bで置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^6が：

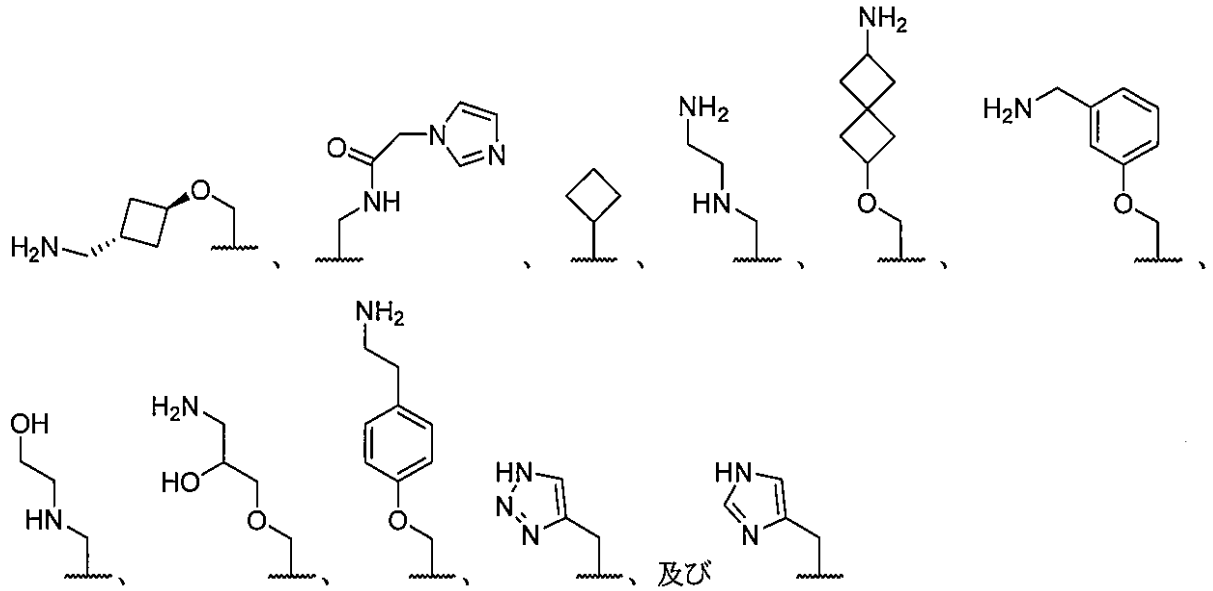
【０２３４】

【化４７－１】



【０２３５】

【化４７－２】



【０２３６】

より選択される。

[00181] 式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{8}が、水素、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{8}が水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{8}が水素である。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{8}がＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。

【０２３７】

[00182] 式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{10}が置換されてもよいＣ$_{5}$－Ｃ$_{12}$アルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{10}が置換されてもよいＣ$_{5}$－Ｃ$_{10}$アルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{10}が置換されてもよいＣ$_{10}$－Ｃ$_{15}$アルキルである。

【０２３８】

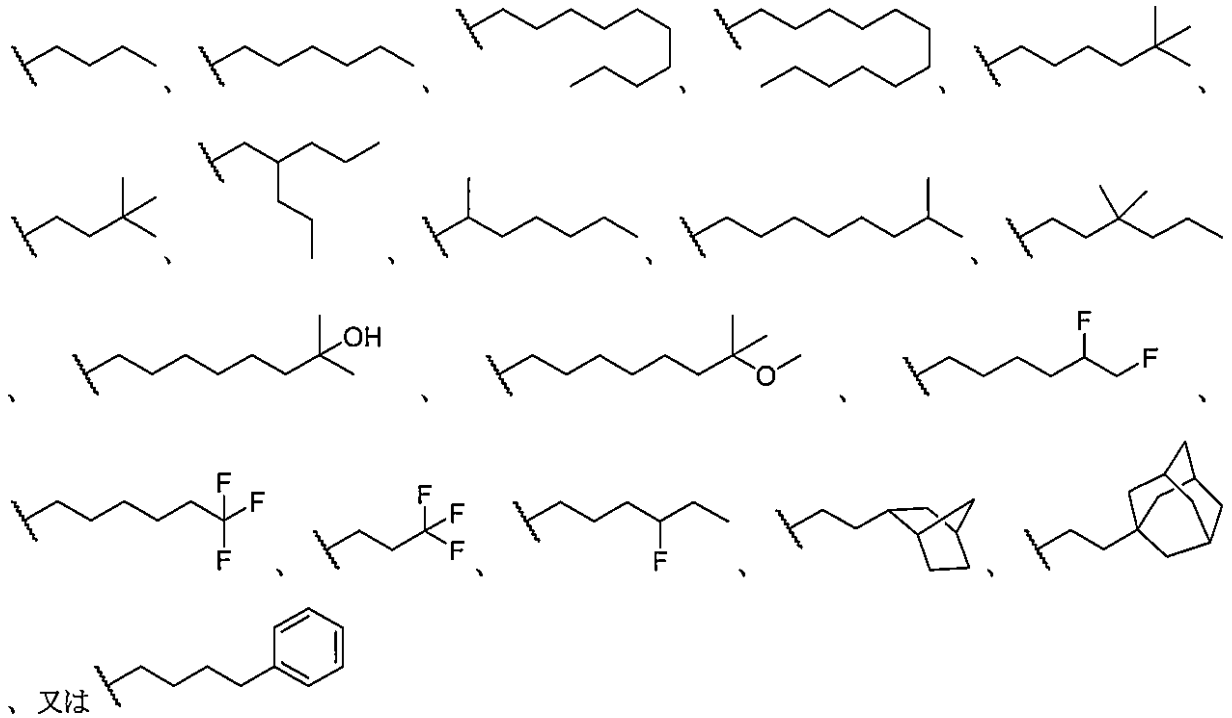
[00183] 式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{10}がＣ$_{2}$－Ｃ$_{20}$アルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{10}がＣ$_{5}$－Ｃ$_{12}$アルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{10}がＣ$_{5}$－Ｃ$_{10}$アルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{10}がＣ$_{10}$－Ｃ$_{15}$アルキルである。

【０２３９】

[00184] 式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、又は（Ｉｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{10}が：

【０２４０】

【化４８】



【０２４１】

である。

[00185] 式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{22}が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリールである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{22}が置換されてもよいC_1－C_6アルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{22}が置換されてもよいC_1アルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{22}がC_1－C_6アルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{22}がC_1アルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{22}が置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリールである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{22}が置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）フェニルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{22}が（C_1－C_6アルキル）アリールである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{22}が（C_1－C_6アルキル）フェニルである。

【０２４２】

[00186] 式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^{22}が、１、２、又は３個のハロゲン、－OR^b、－NR^bR^c、－$S(=O)_2R^a$、－$NR^bS(=O)_2R^a$、－$S(=O)_2NR^bR^c$、－$C(=O)R^a$、－$OC(=O)R^a$、－$C(=O)OR^a$、－$OC(=O)OR^b$、－$C(=O)NR^bR^c$、－$OC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)R^a$、－$NR^bC(=O)OR^b$、又はC_1－C_6アルキルで置換されてもよい。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^{22}が、１、２、又は３個のハロゲン、－OR^b、－NR^bR^c、－$C(=O)OR^a$、－$C(=O)NR^bR^c$、又はC_1－C_6アルキルで置換されてもよい。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^{22}が、１、２、又は３個のハロゲン、－OR^b、－NR^bR^c、－$C(=O)OR^a$、－Ｃ（

＝Ｏ）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、又はアリールで置換されてもよい。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのＲ^{22}が、１、２、又は３個のハロゲン、－ＯＲ^{b}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、又はアリールで置換されてもよい。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのＲ^{22}が、１、２、又は３個のハロゲン又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルで置換されてもよい。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのＲ^{22}が、１、２、又は３個のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルで置換されてもよい。

【０２４３】

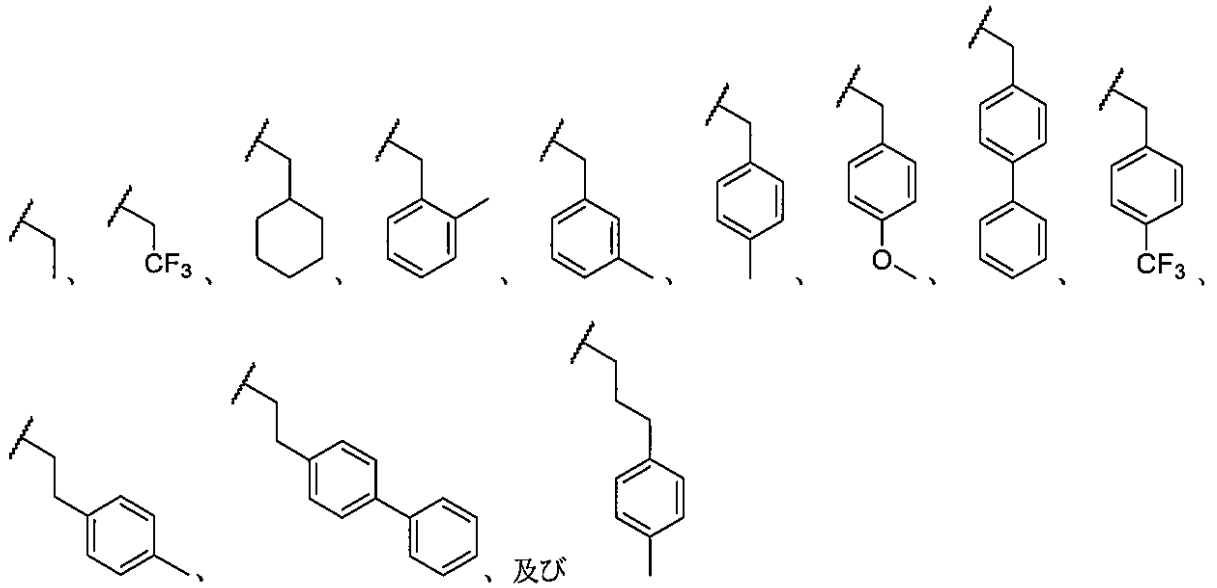
[00187] 式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｚが－Ｏ－である。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｚが－ＮＲ^{25}－であり；そしてＲ^{25}は、水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｚが－ＮＲ^{25}－であり；そしてＲ^{25}は、水素である。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｚが－ＮＲ^{25}－であり；そしてＲ^{25}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｚが－ＣＲ^{23}Ｒ^{24}－であり；そしてＲ^{23}とＲ^{24}は、それぞれ独立して、水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｚが－ＣＲ^{23}Ｒ^{24}－であり；そしてＲ^{23}とＲ^{24}は、水素である。

【０２４４】

[00188] 式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、－Ｚ－Ｒ^{22}が：

【０２４５】

【化４９】



【０２４６】

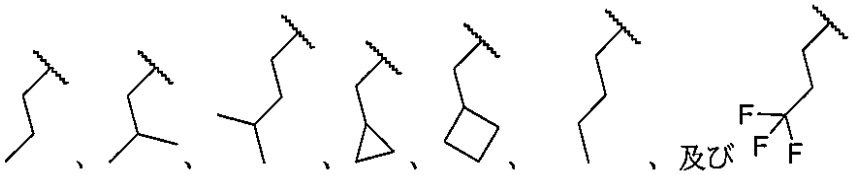
より選択される．

[00189] 式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{14}が、水素、ハロゲン、置換されてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、Ｒ^{14}が、

水素、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル又は置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}が、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、又は（C_1－C_6アルキル）シクロアルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{14}が：

【０２４７】

【化５０】



、、、、、、及び

【０２４８】

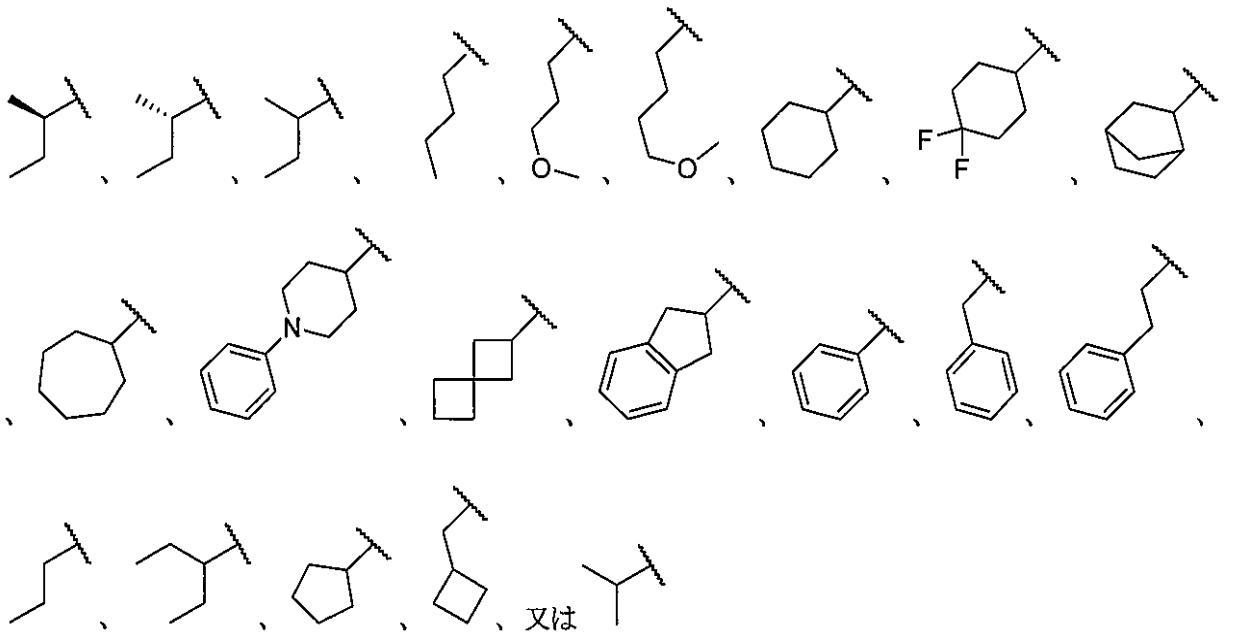
より選択される。

[00190] 式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}が、水素、ハロゲン、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよいヘテロアリールである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよいアリールである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、又は置換されてもよいシクロアルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}が、置換されてもよいC_1－C_6アルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよい（C_1－C_6アルキル）アリール、又は置換されてもよいアリールであり、それぞれは、１、２、又は３個のハロゲン、－OR^b、－NR^bR^c、－$S(=O)_2R^a$、－$NR^bS(=O)_2R^a$、－$S(=O)_2NR^bR^c$、－$C(=O)R^a$、－$OC(=O)R^a$、－$C(=O)OR^a$、－$OC(=O)OR^b$、－$C(=O)NR^bR^c$、－$OC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)R^a$、－$NR^bC(=O)OR^b$、又はアリールで置換されてもよい。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}が、C_1－C_6アルキル、（C_1－C_6アルキル）シクロアルキル、又はシクロアルキルであり、それぞれは、１、２、又は３個のハロゲン、－OR^b、－NR^bR^c、－$S(=O)_2R^a$、－$NR^bS(=O)_2R^a$、－$S(=O)_2NR^bR^c$、－$C(=O)R^a$、－$OC(=O)R^a$、－$C(=O)OR^a$、－$OC(=O)OR^b$、－$C(=O)NR^bR^c$、－$OC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)NR^bR^c$、－$NR^bC(=O)R^a$、－$NR^bC(=O)OR^b$、又はアリールで置換されてもよい。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}がC_3－C_7シクロアルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}が、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルである。式

（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}がシクロヘキシルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}がシクロヘプチルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、R^{16}が：

【０２４９】

【化５１】



【０２５０】

より選択される。

[00191] 式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^{a}が、独立して、C_1－C_6アルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^{b}とR^{c}が、独立して、水素又はC_1－C_6アルキルである。式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、又は（Ｖｃ）の化合物のいくつかの態様では、それぞれのR^{b}とR^{c}が水素である。

【０２５１】

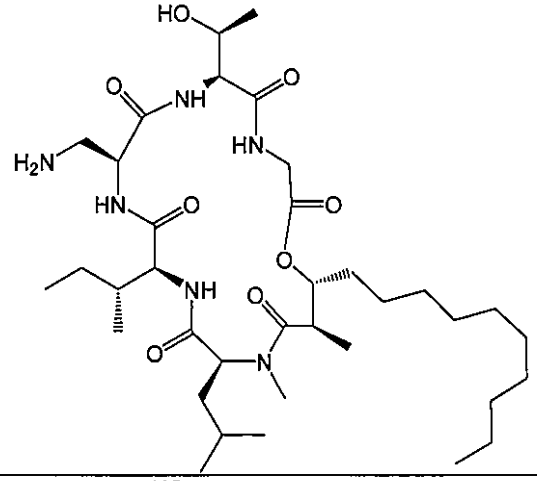
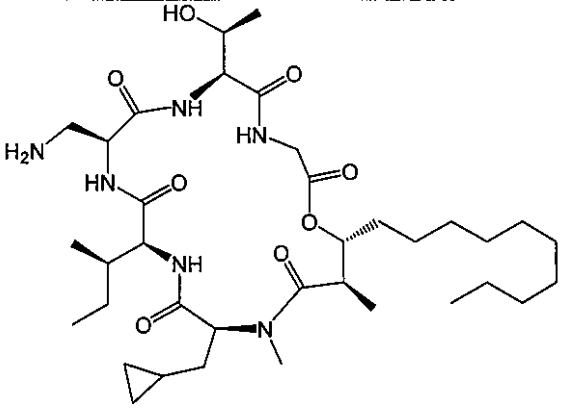
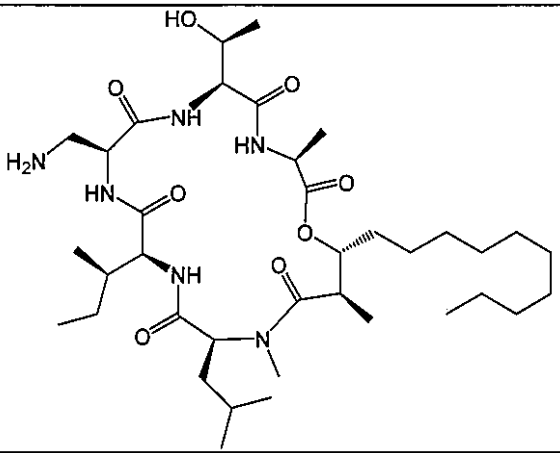
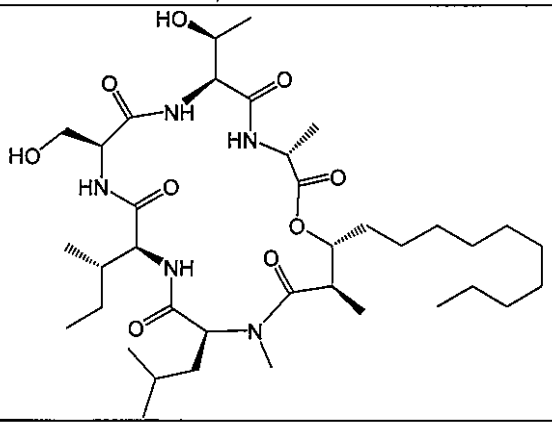
[00192] いくつかの態様において、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、及び（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物は、表１中の化合物又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体より選択される。

【０２５２】

表１

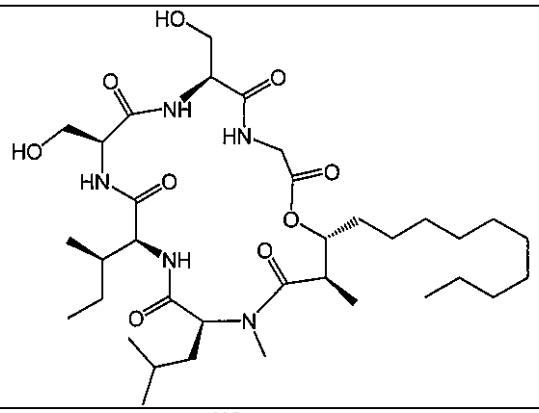
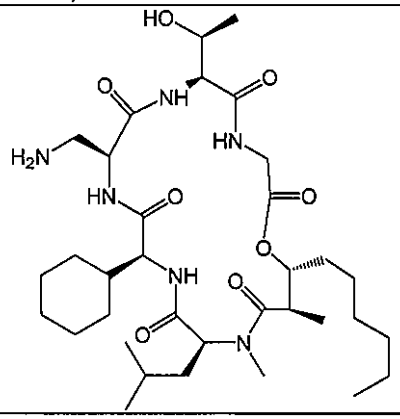
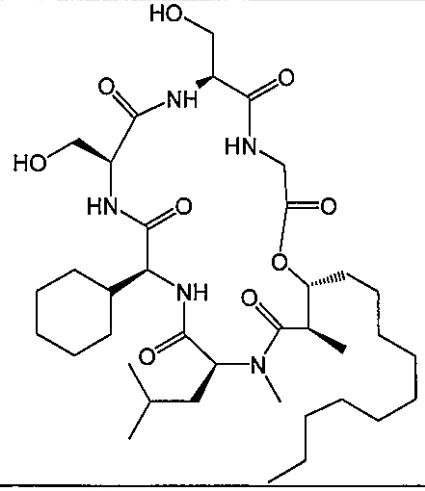
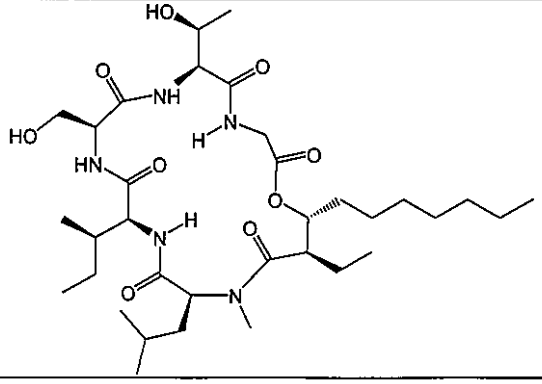
【０２５３】

【表１－１】

実施例	構造	名称
1		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-デシル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
2		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-15-(シクロプロピルメチル)-19-デシル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-16, 18-ジメチル-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
3		(3S, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-デシル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
4		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-デシル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-12-[(1S)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン

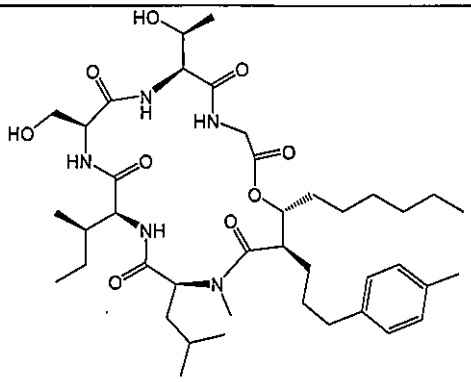
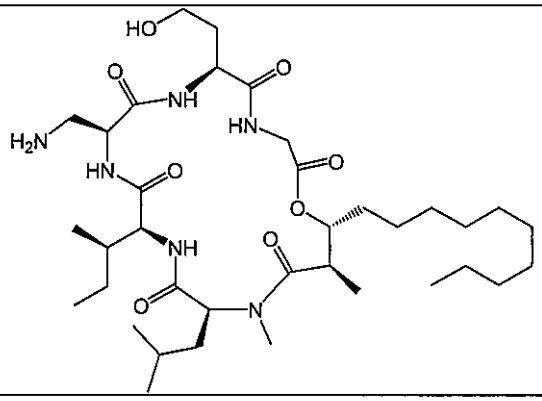
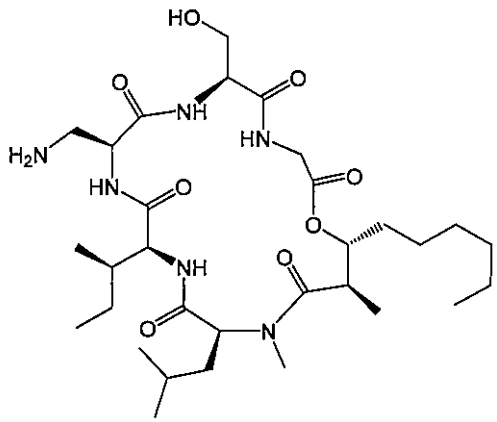
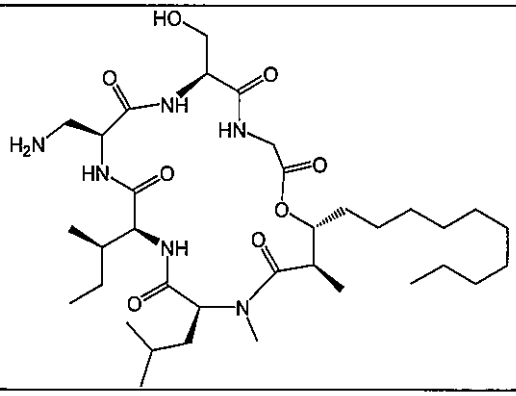
【０２５４】

【表１－２】

5		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-デシル-6, 9-bis(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
6		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
7		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-シクロヘキシル-19-デシル-6, 9-ビス(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
8		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-18-エチル-19-ヘプチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16-メチル-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン

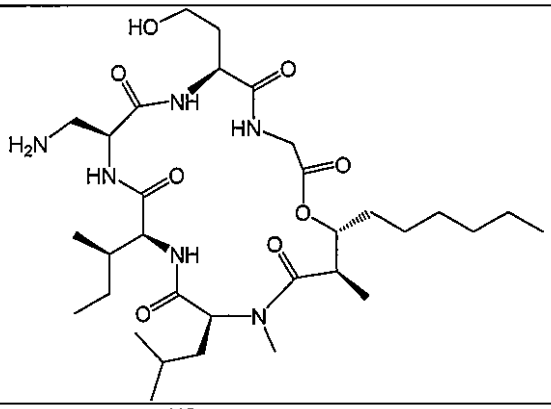
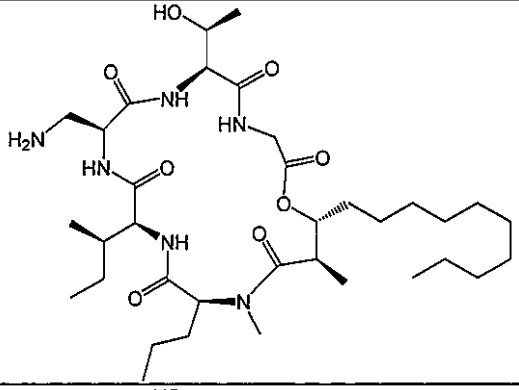
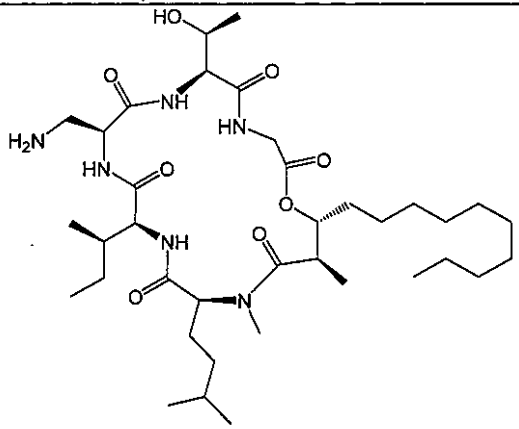
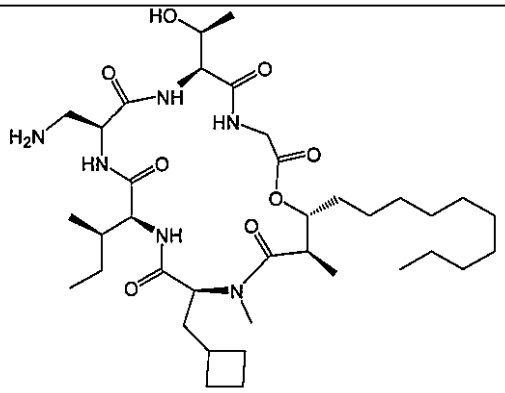
【０２５５】

【表１－３】

9		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-ヘキシル-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16-メチル-18-[3-(p-トリル)プロピル]-6-[rac-(1S)-1-ヒドロキシエチル]-12-[rac-(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
10		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-デシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
11		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-ヘキシル-6-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
12		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-デシル-6-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン

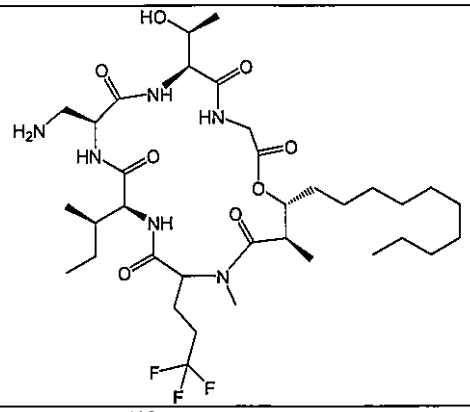
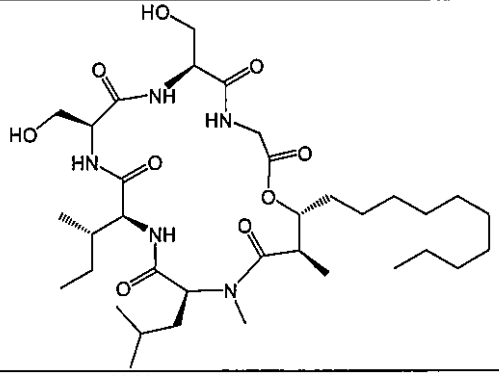
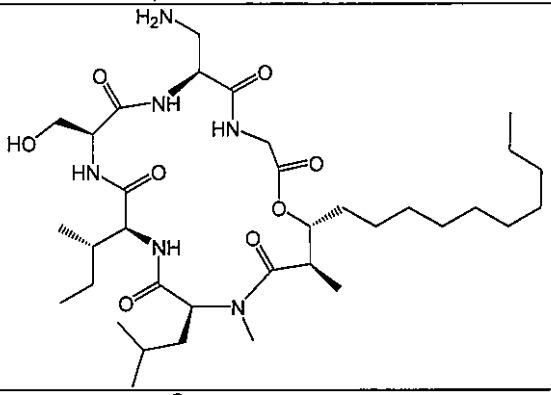
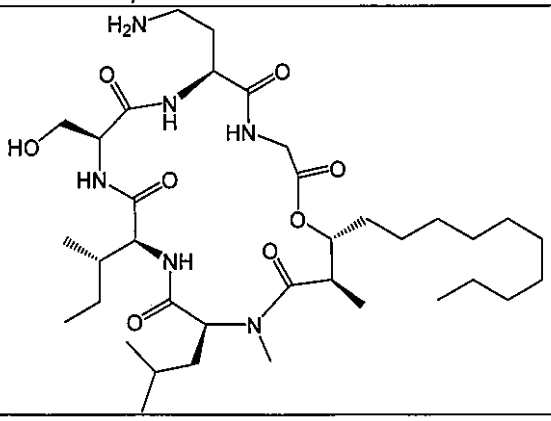
【０２５６】

【表１－４】

13		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-ヘキシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
14		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-デシル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-16, 18-ジメチル-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
15		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-デシル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-15-イソペンチル-16, 18-ジメチル-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
16		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-15-(シクロブチルメチル)-19-デシル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-16, 18-ジメチル-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン

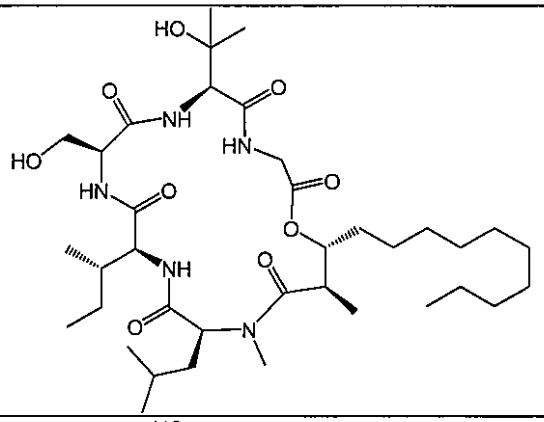
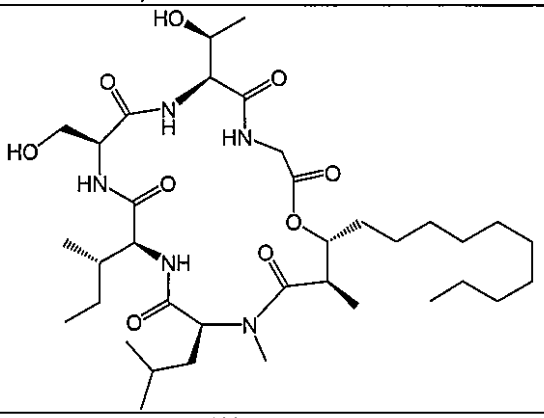
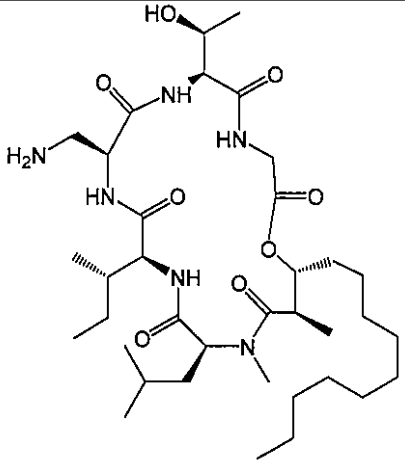
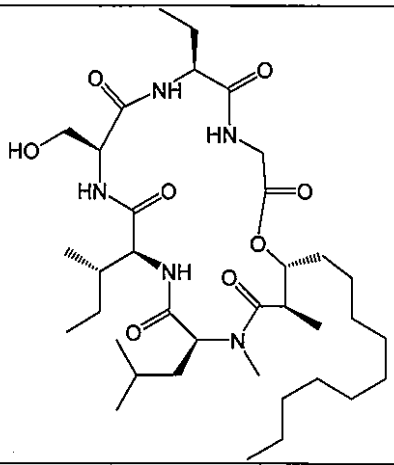
【０２５７】

【表１－５】

17		9-(アミノメチル)-19-デシル-6-(1-ヒドロキシエチル)-16,18-ジメチル-12-sec-ブチル-15-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1-オキサ-4,7,10,13,16-ペンタアザシクロノナデカン-2,5,8,11,14,17-ヘキソン
18		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-19-デシル-6,9-ビス(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16,18-ジメチル-12-[(1S)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4,7,10,13,16-ペンタアザシクロノナデカン-2,5,8,11,14,17-ヘキソン
19		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-(アミノメチル)-19-デシル-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16,18-ジメチル-12-[(1S)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4,7,10,13,16-ペンタアザシクロノナデカン-2,5,8,11,14,17-ヘキソン
20		(6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-(2-アミノエチル)-19-デシル-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16,18-ジメチル-12-[(1S)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4,7,10,13,16-ペンタアザシクロノナデカン-2,5,8,11,14,17-ヘキソン

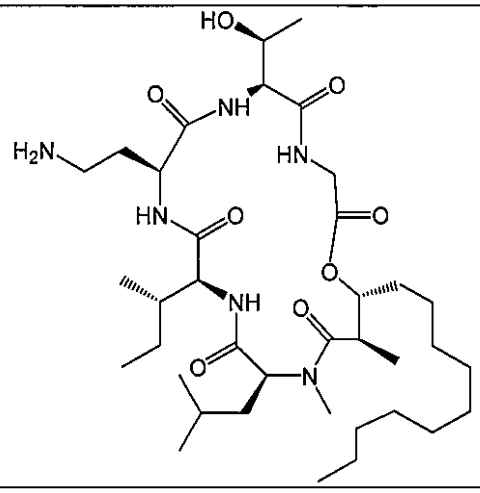
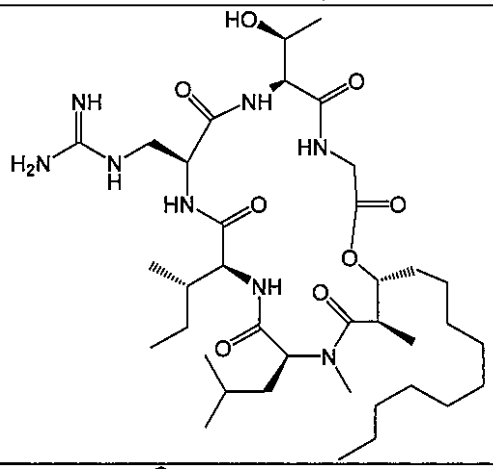
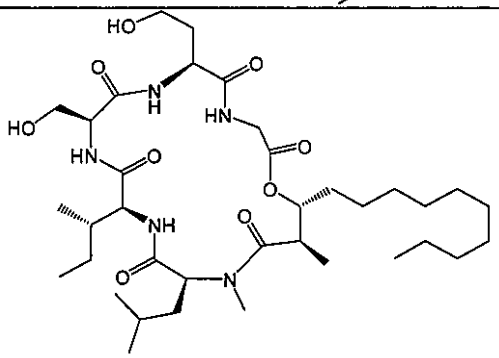
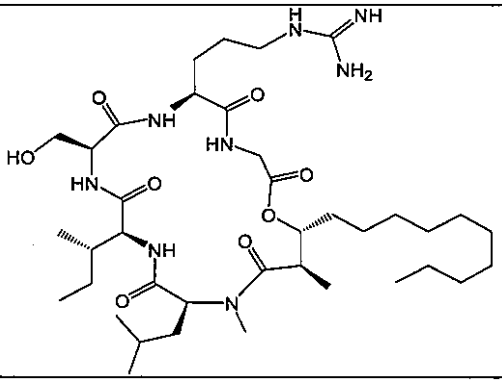
【０２５８】

【表１－６】

21		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-デシル-9-(ヒドロキシメチル)-6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1S)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
22		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-デシル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1S)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
23		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-デシル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1S)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
24		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-デシル-6-エチル-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1S)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン

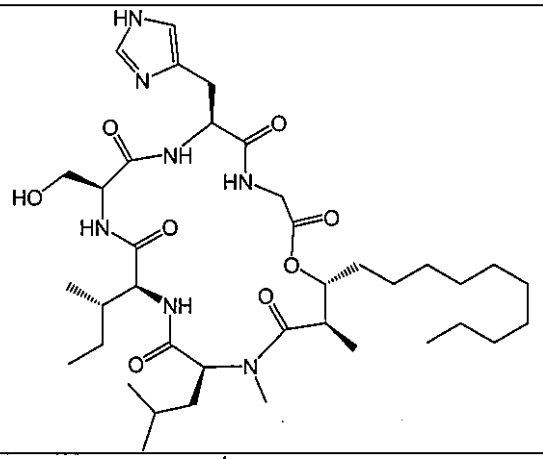
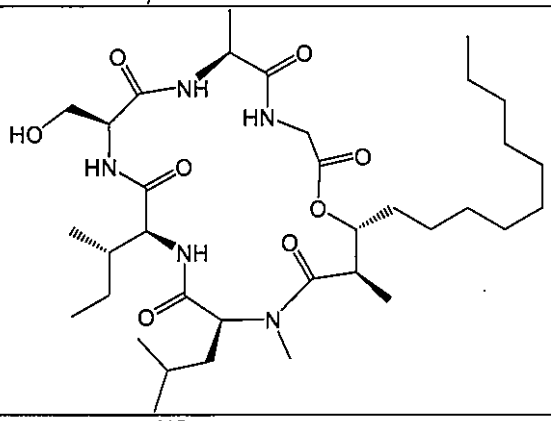
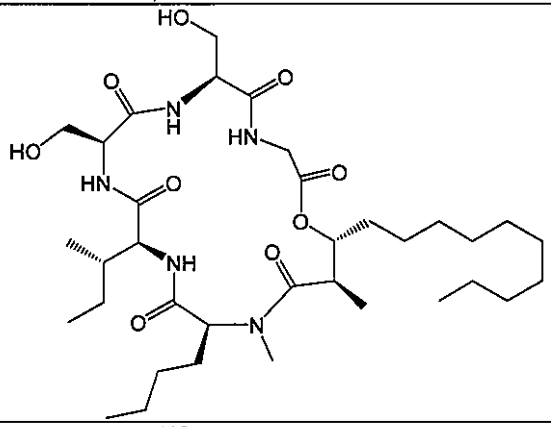
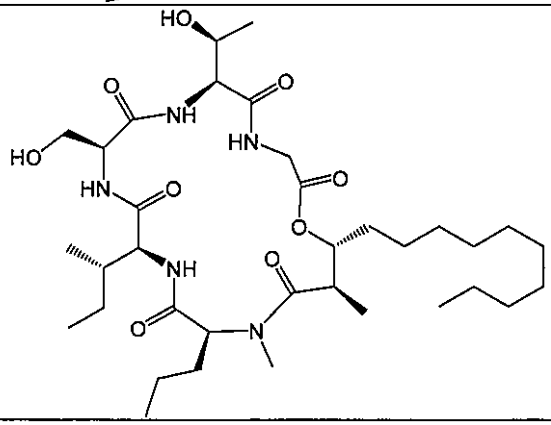
【０２５９】

【表１－７】

25		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(2-アミノエチル)-19-デシル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1S)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
26		1-[[(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-デシル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1S)-1-メチルプロピル]-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-9-イル]メチル]グアニジン
27		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-デシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1S)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
28		1-[3-[(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-デシル-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1S)-1-メチルプロピル]-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]プロピル]グアニジン

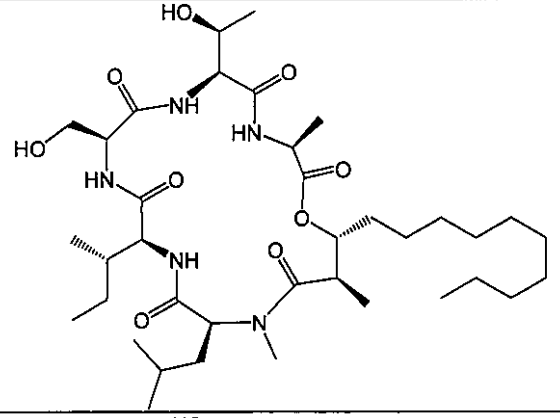
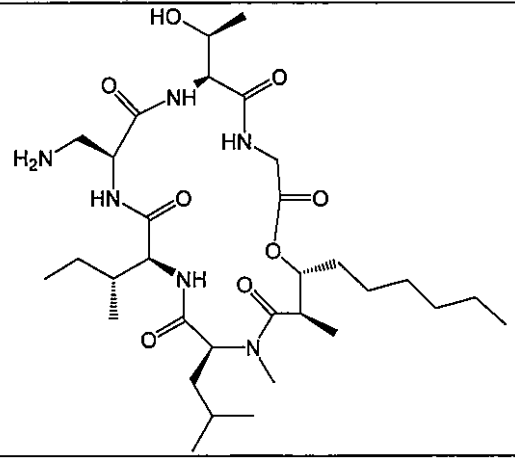
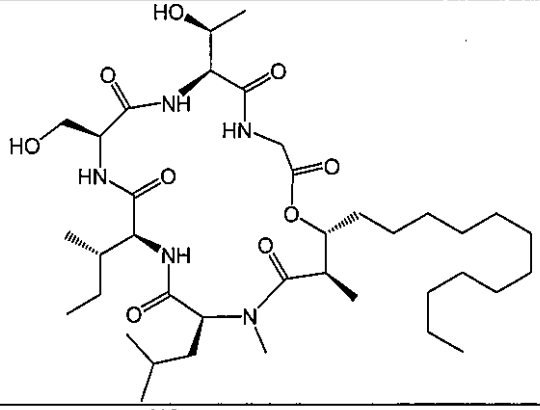
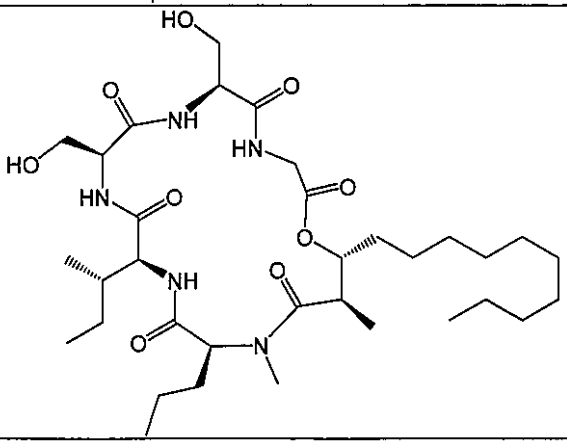
【０２６０】

【表１－８】

29		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-デシル-9-(ヒドロキシメチル)-6-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1S)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
30		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-デシル-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-6, 16, 18-トリメチル-12-[(1S)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
31		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-15-ブチル-19-デシル-6, 9-ビス(ヒドロキシメチル)-16, 18-ジメチル-12-[(1S)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
32		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-デシル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-9-(ヒドロキシメチル)-16, 18-ジメチル-12-[(1S)-1-メチルプロピル]-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン

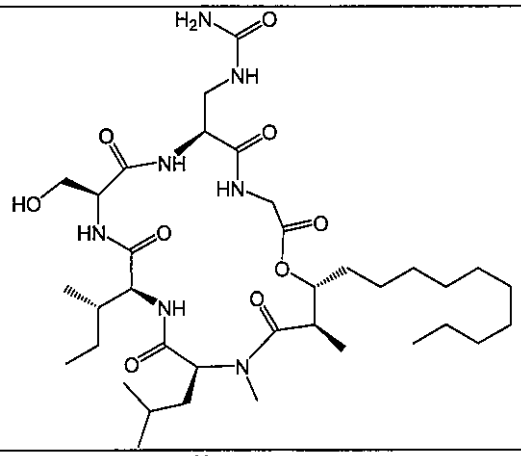
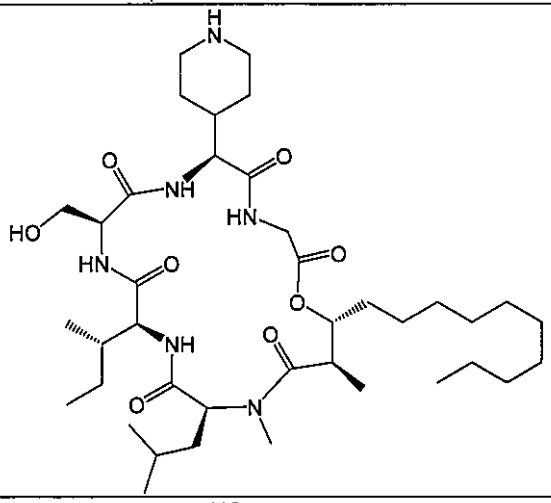
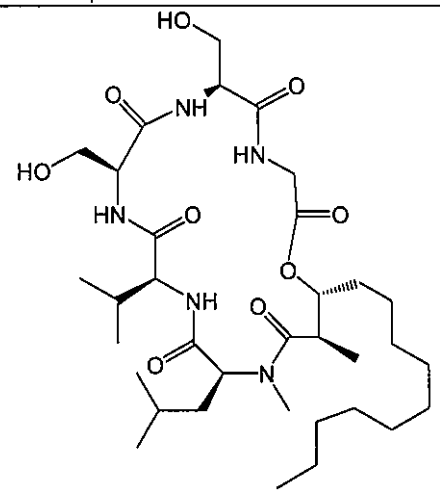
【０２６１】

【表１－９】

33		(3S, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-デシル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-12-[(1S)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
34		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-ヘキシル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
35		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-ドデシル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1S)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
36		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-デシル-6, 9-ビス(ヒドロキシメチル)-16, 18-ジメチル-12-[(1S)-1-メチルプロピル]-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン

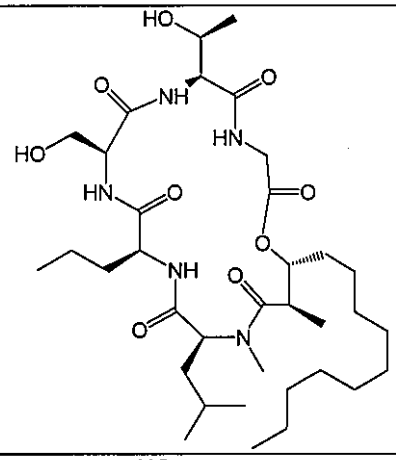
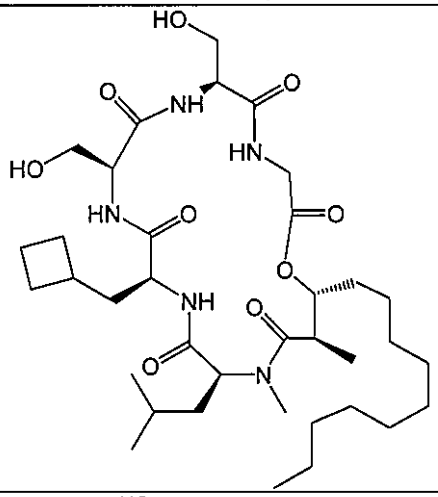
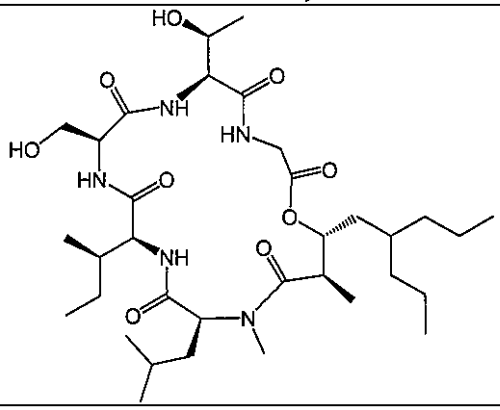
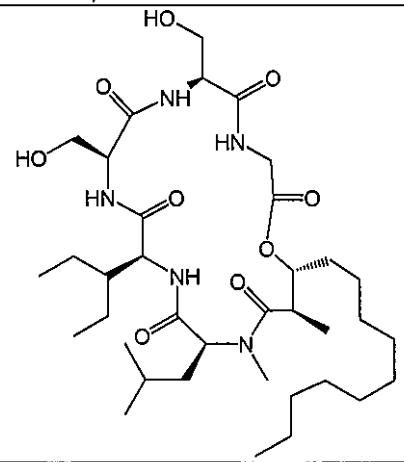
【０２６２】

【表１－１０】

37		[(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-デシル-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1S)-1-メチルプロピル]-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチル尿素
38		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-デシル-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1S)-1-メチルプロピル]-6-(4-ピペリジル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
39		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-デシル-6, 9-ビス(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-12-イソプロピル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン

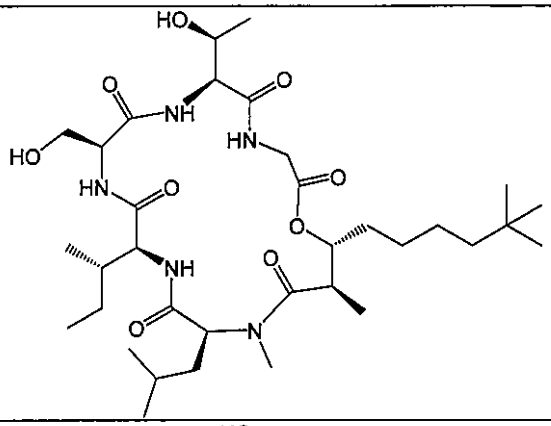
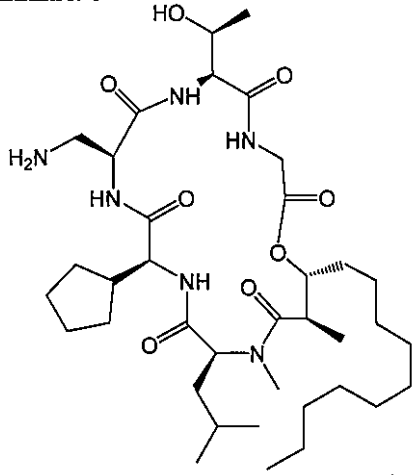
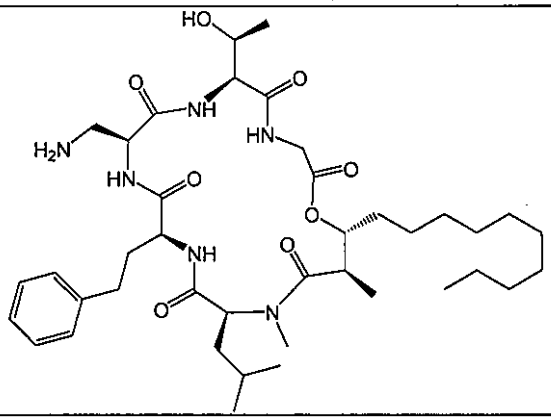
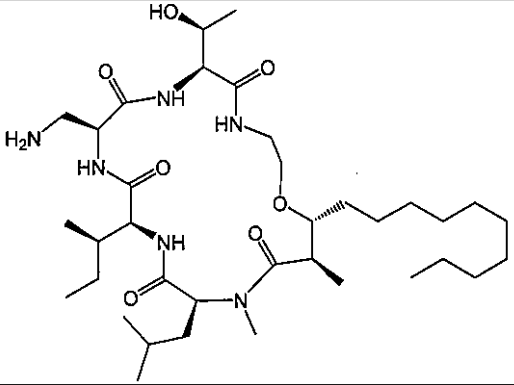
【０２６３】

【表１－１１】

40		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-デシル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
41		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-(シクロブチルメチル)-19-デシル-6, 9-ビス(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
42		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-19-(2-プロピルペンチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
43		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-デシル-12-(1-エチルプロピル)-6, 9-ビス(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン

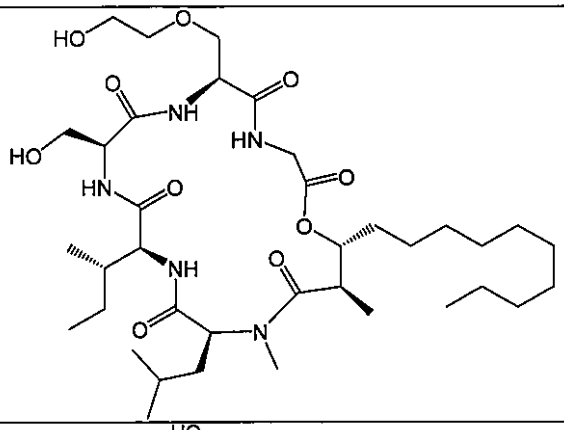
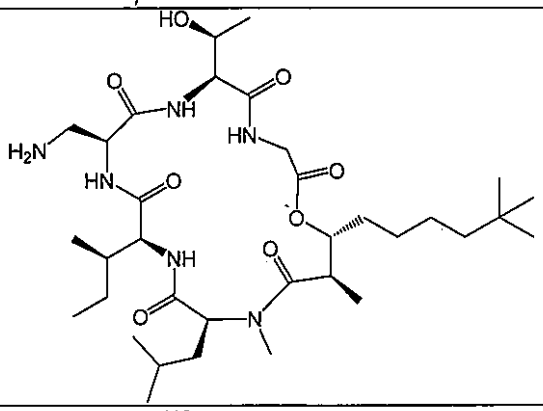
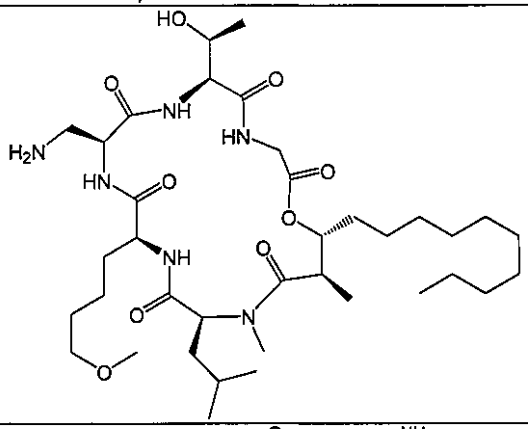
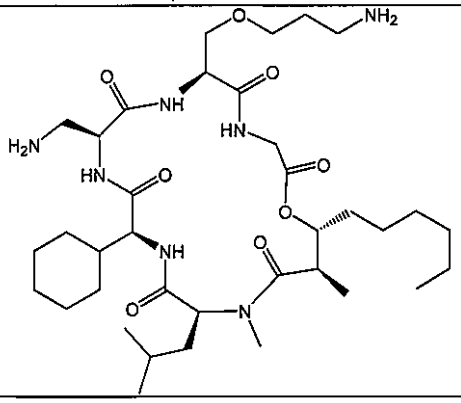
【０２６４】

【表１－１２】

44		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-(5, 5-ジメチルヘキシル)-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1S)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
45		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロペンチル-19-デシル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
46		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-デシル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-(2-フェニルエチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
47		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-デシル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン

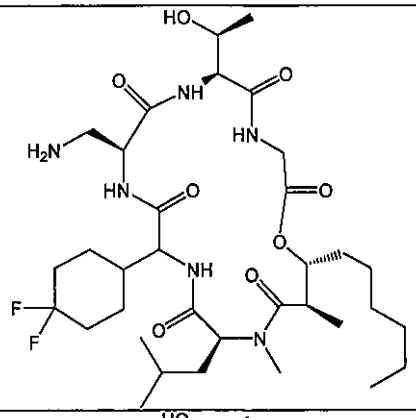
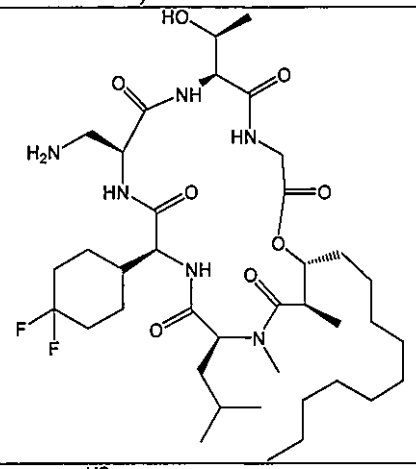
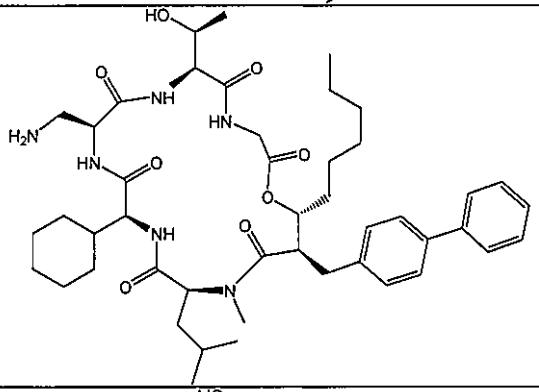
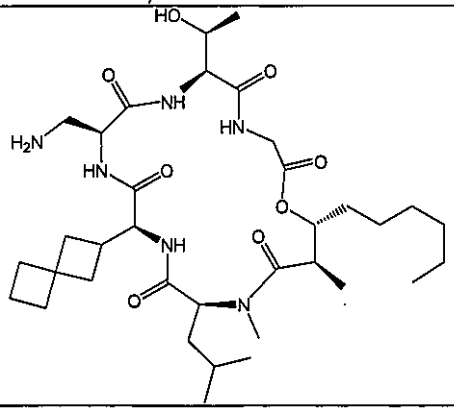
【０２６５】

【表１－１３】

48		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-デシル-6-(2-ヒドロキシエトキシメチル)-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1S)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
49		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-(5, 5-ジメチルヘキシル)-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
50		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-デシル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-15-イソブチル-12-(4-メトキシブチル)-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
51		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-(3-アミノプロポキシメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン

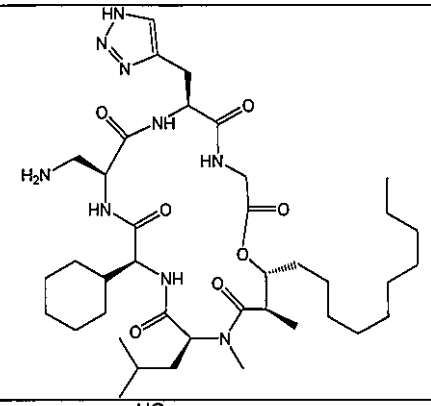
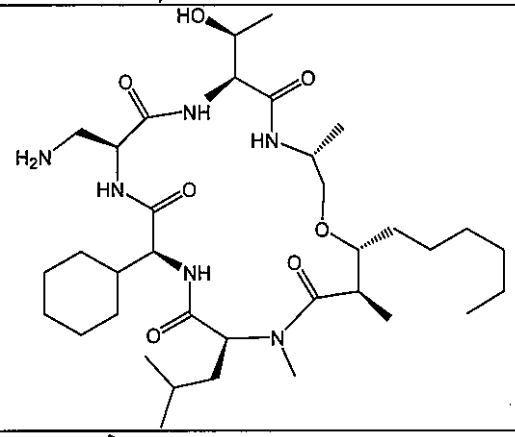
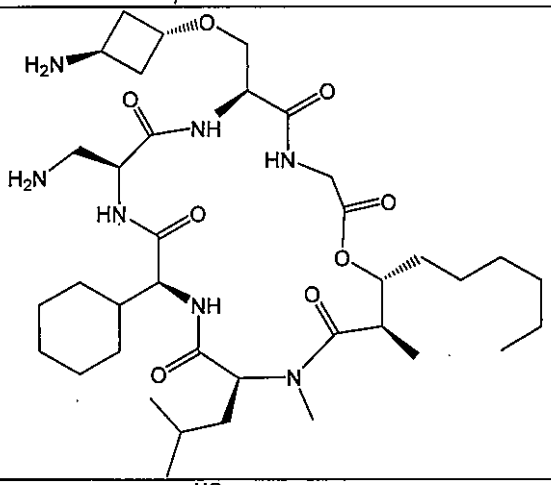
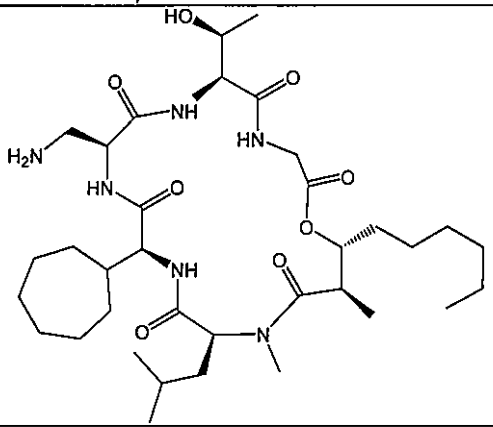
【０２６６】

【表１－１４】

52		(6S, 9S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
53		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-デシル-12-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
54		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16-メチル-18-[(4-フェニルフェニル)メチル]-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
55		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-12-スピロ[3. 3]ヘプタン-2-イル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン

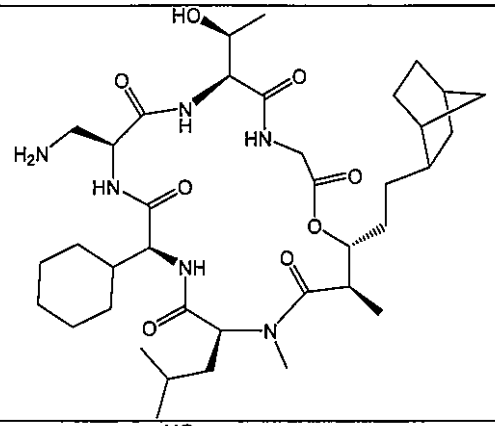
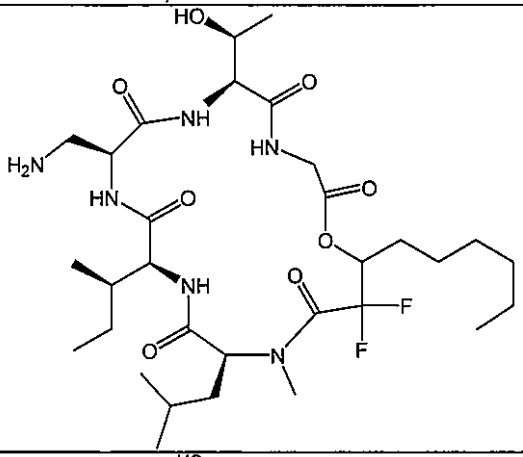
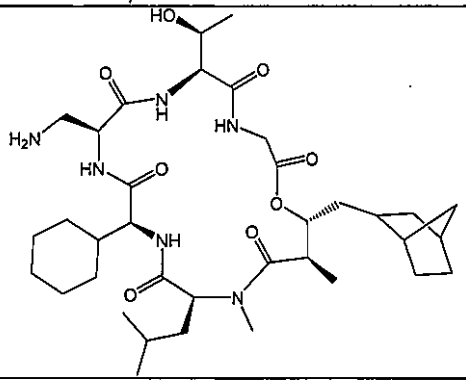
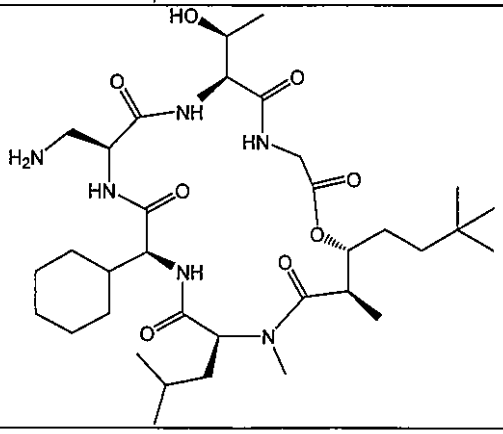
【０２６７】

【表１－１５】

56		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-デシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-6-(1H-トリアゾール-4-イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
57		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン
58		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-[(3-アミノシクロブトキシ)メチル]-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
59		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン

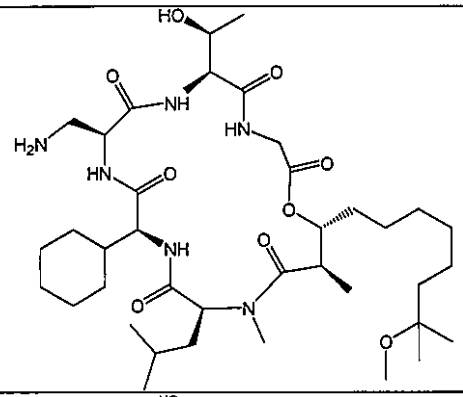
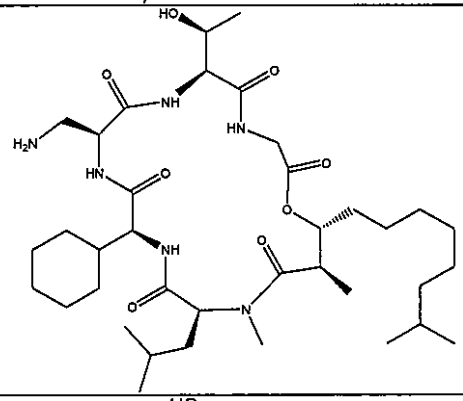
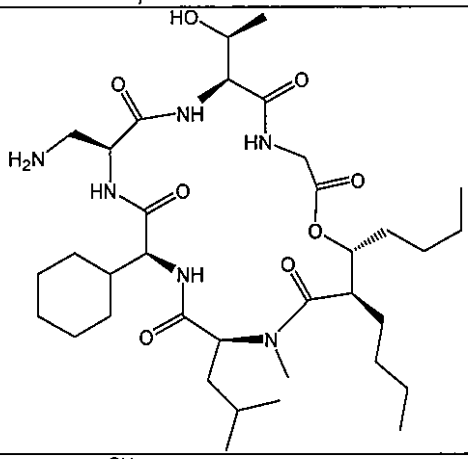
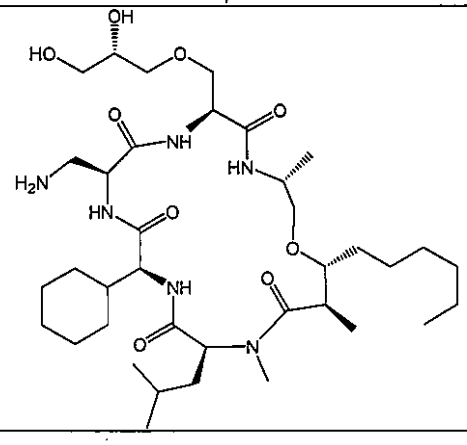
【０２６８】

【表１－１６】

60		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-19-(2-ノルボルナン-2-イルエチル)-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
61		(6S, 9S, 12S, 15S)-9-(アミノメチル)-18, 18-ジフルオロ-19-ヘキシル-15-イソブチル-16-メチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
62		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-19-(ノルボルナン-2-イルメチル)-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
63		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-(3, 3-ジメチルブチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン

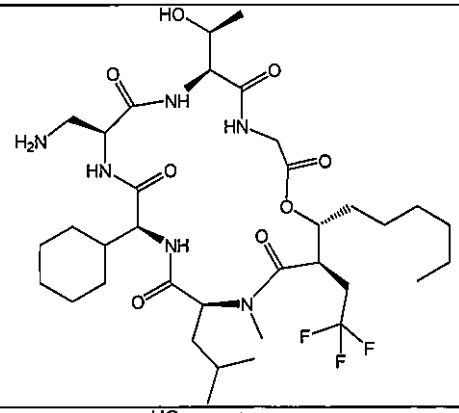
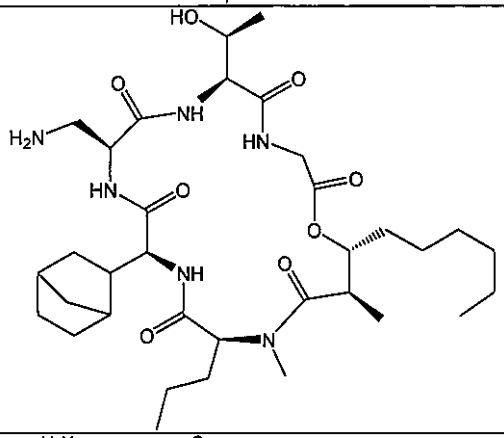
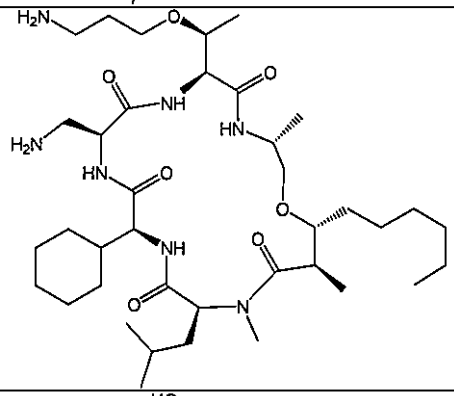
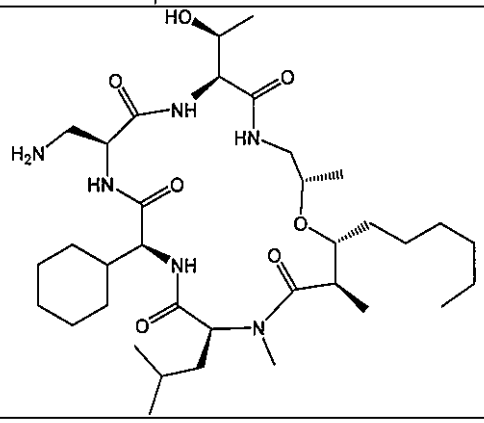
【０２６９】

【表１－１７】

64		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-15-イソブチル-19-(7-メトキシ-7-メチル-オクチル)-16, 18-ジメチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
65		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-19-(7-メチルオクチル)-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
66		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-18, 19-ジブチル-12-シクロヘキシル-15-イソブチル-16-メチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
67		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-6-[[(2S)-2, 3-ジヒドロキシプロポキシ]メチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン

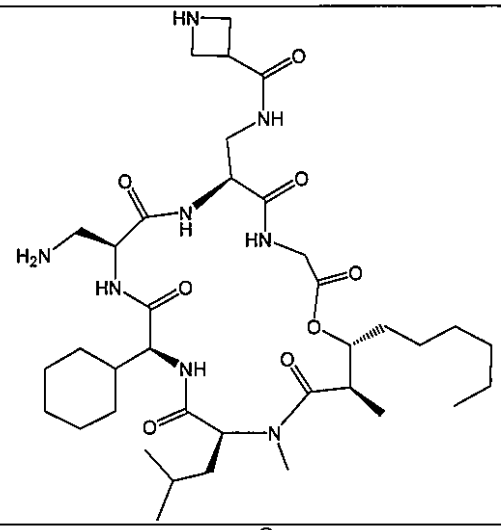
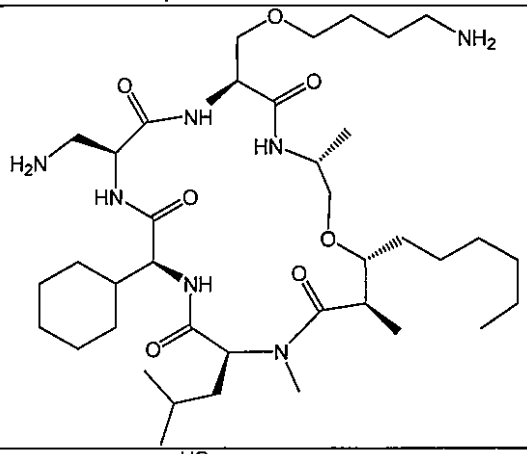
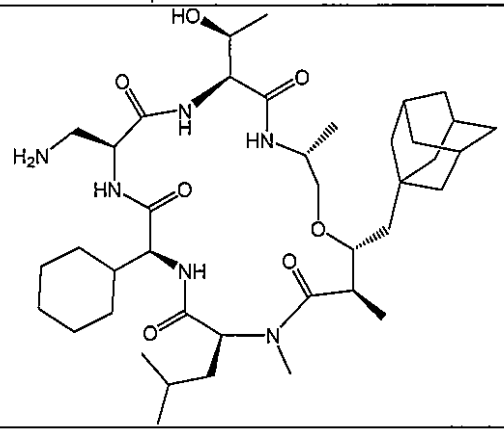
【０２７０】

【表１－１８】

68		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16-メチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-18-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
69		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-ヘキシル-16, 18-ジメチル-12-ノルボルナン-2-イル-15-プロピル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
70		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-6-[(1S)-1-(3-アミノプロポキシ)エチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン
71		(2S, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-2, 16, 18-トリメチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン

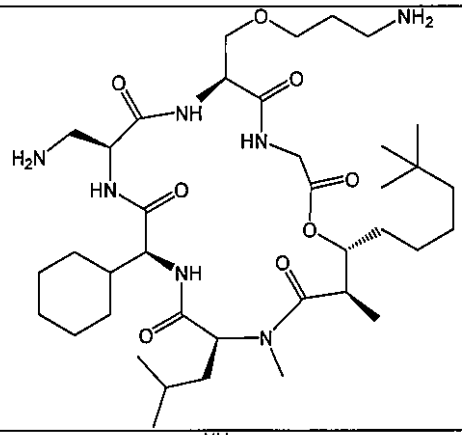
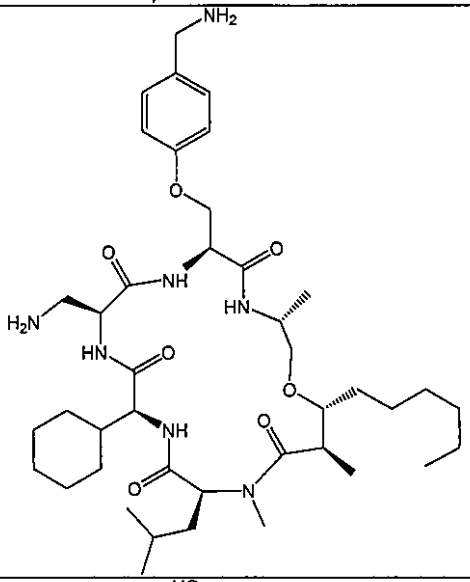
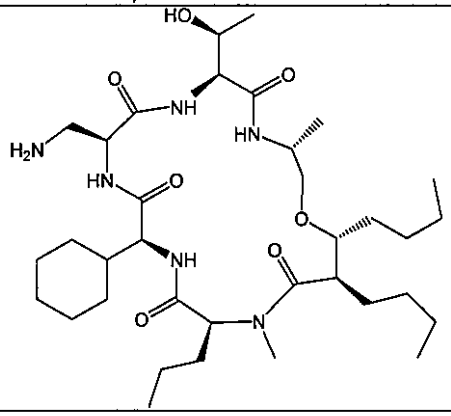
【０２７１】

【表１－１９】

72		N-[[(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボキサミド
73		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-(4-アミノブトキシメチル)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン
74		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-(1-アダマンチルメチル)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン

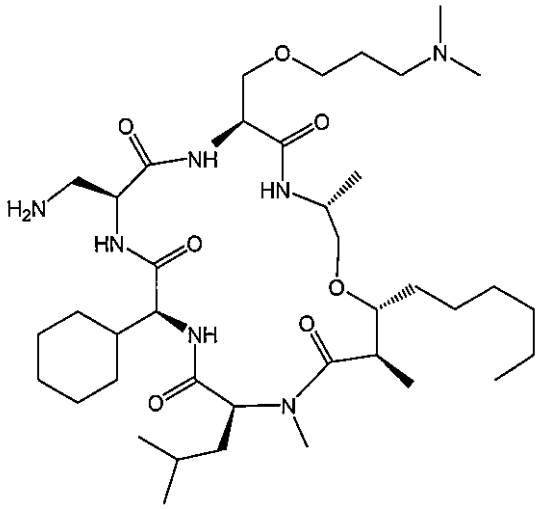
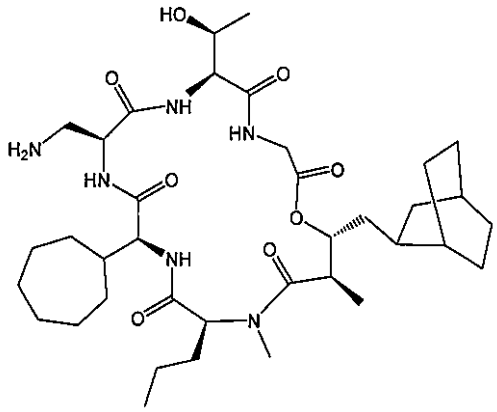
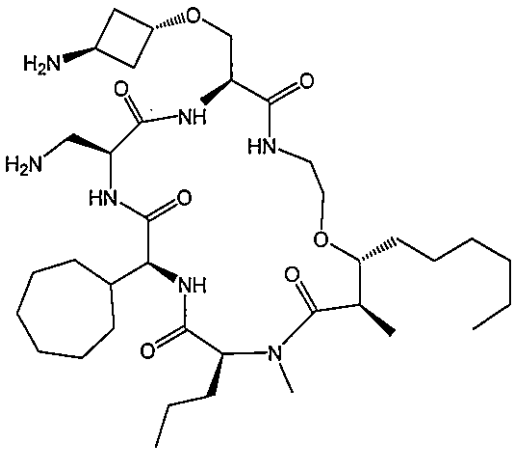
【０２７２】

【表１－２０】

75		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-(3-アミノプロポキシメチル)-12-シクロヘキシル-19-(5, 5-ジメチルヘキシル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
76		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-[[4-(アミノメチル)フェノキシ]メチル]-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン
77		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-18, 19-ジブチル-12-シクロヘキシル-3, 16-ジメチル-15-プロピル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン

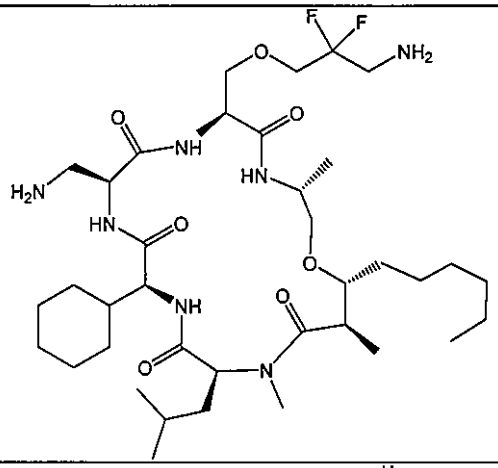
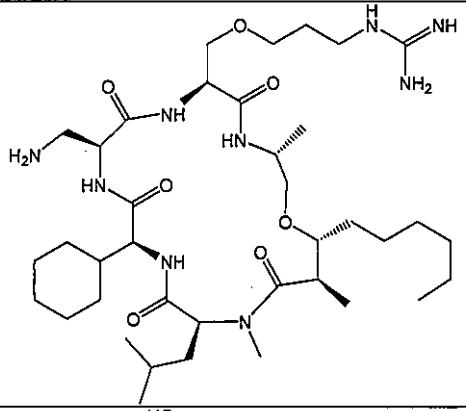
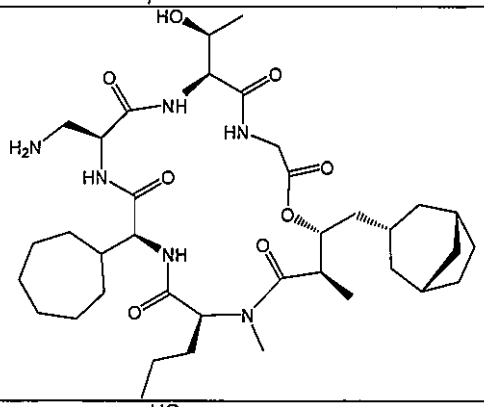
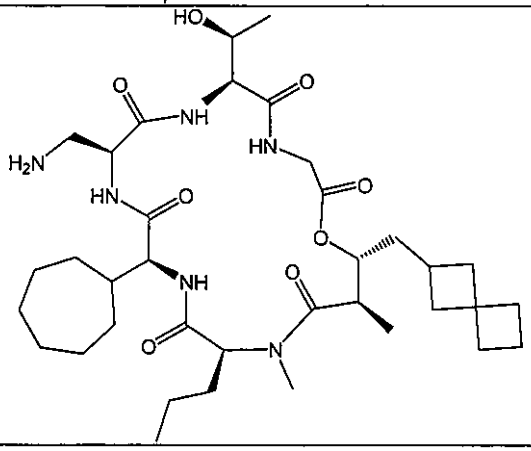
【０２７３】

【表１－２１】

78		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-6-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシメチル]-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン
79		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-(2-ビシクロ[2. 2. 2]オクタニルメチル)-12-シクロヘプチル-16, 18-ジメチル-15-プロピル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
80		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-[(3-アミノシクロブトキシ)メチル]-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-16, 18-ジメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン

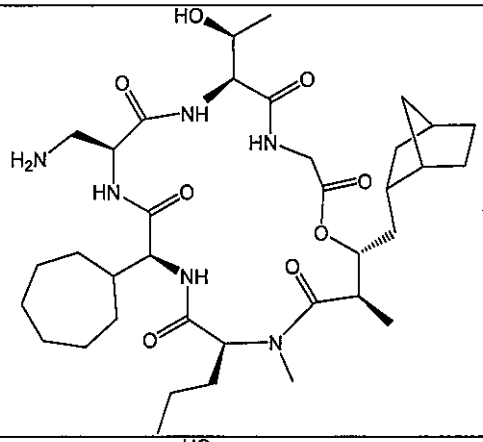
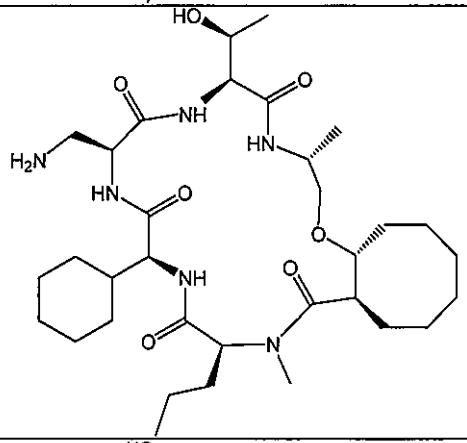
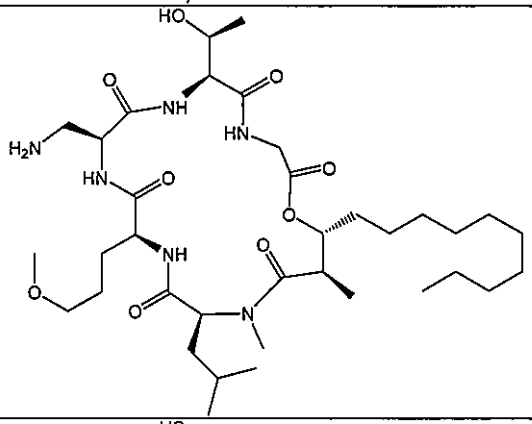
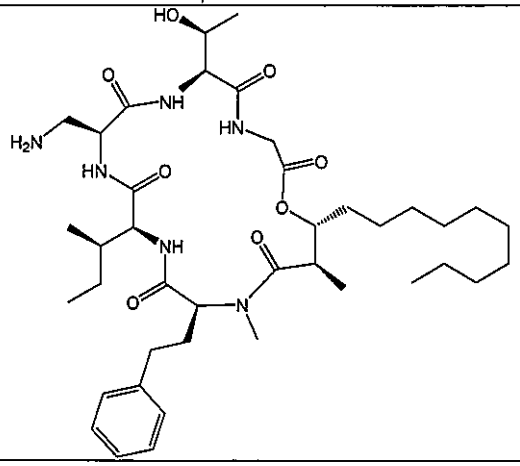
【０２７４】

【表１－２２】

81		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-[(3-アミノ-2, 2-ジフルオロ-プロポキシ)メチル]-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン
82		1-[3-[[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メトキシ]プロピル]グアニジン
83		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-16, 18-ジメチル-15-プロピル-19-[[(1S, 5R)-3-ビシクロ[3. 2. 1]オクタニル]メチル]-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
84		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-16, 18-ジメチル-15-プロピル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-19-(スピロ[3. 3]ヘプタン-2-イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン

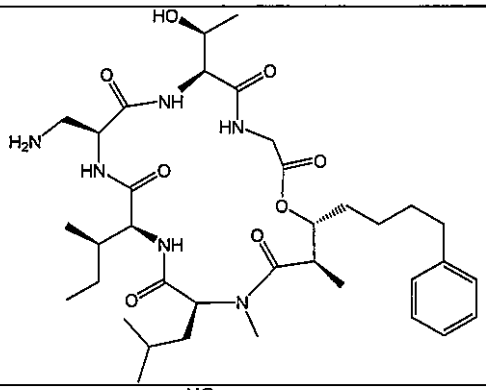
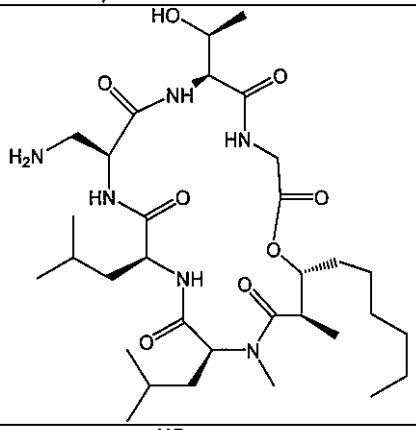
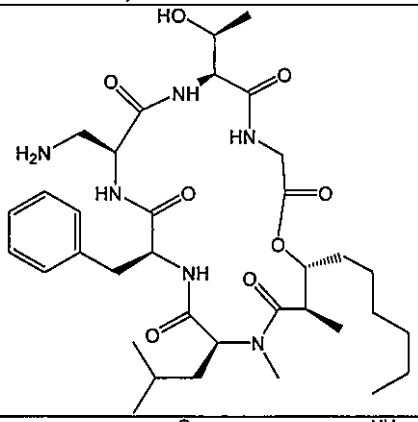
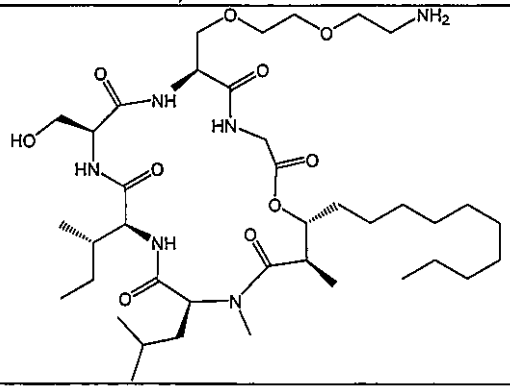
【０２７５】

【表１－２３】

85		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-16, 18-ジメチル-19-(ノルボルナン-2-イルメチル)-15-プロピル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
86		(1R, 4R, 7S, 10S, 13S, 16S, 19R)-10-(アミノメチル)-13-シクロヘキシル-4, 17-ジメチル-16-プロピル-7-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-2-オキサ-5, 8, 11, 14, 17-ペンタアザビシクロ[17. 6. 0]ペンタコサン-6, 9, 12, 15, 18-ペントン
87		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-デシル-15-イソブチル-12-(3-メトキシプロピル)-16, 18-ジメチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
88		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-デシル-16, 18-ジメチル-15-(2-フェニルエチル)-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン

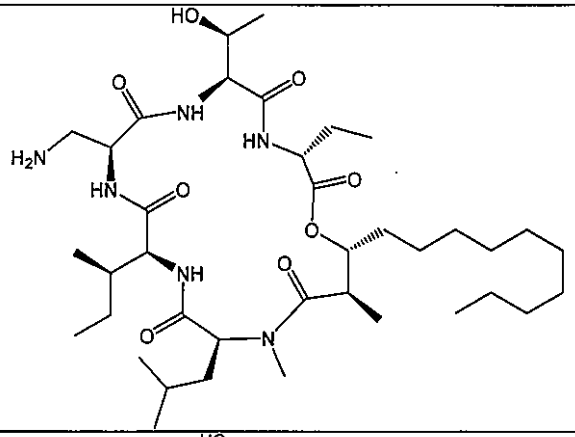
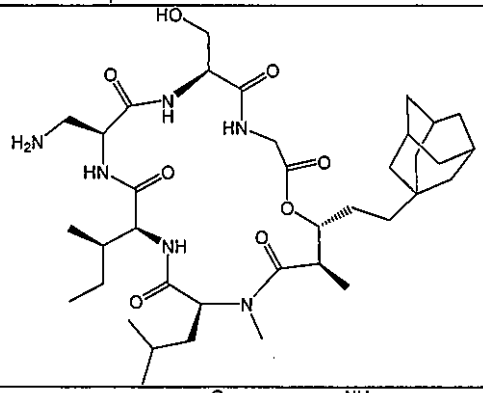
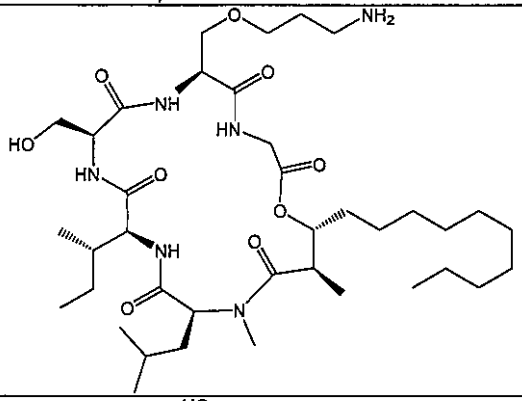
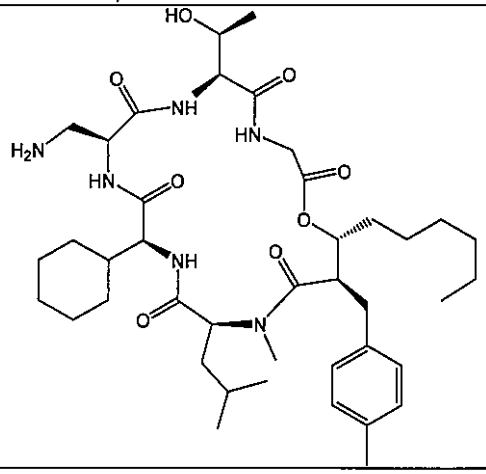
【０２７６】

【表１－２４】

89		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-19-(4-フェニルブチル)-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
90		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-ヘキシル-12, 15-ジイソブチル-16, 18-ジメチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
91		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-ベンジル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
92		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシメチル]-19-デシル-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1S)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン

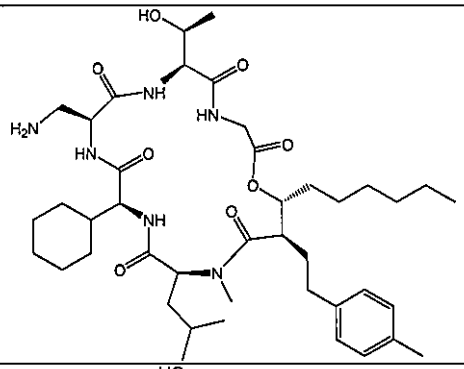
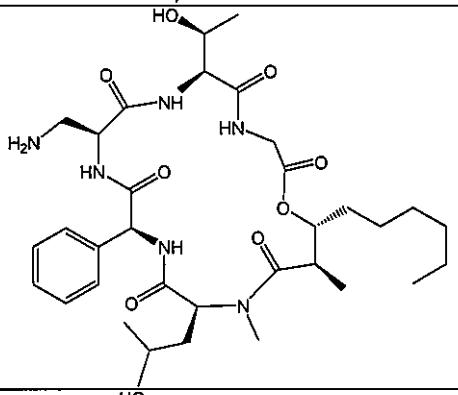
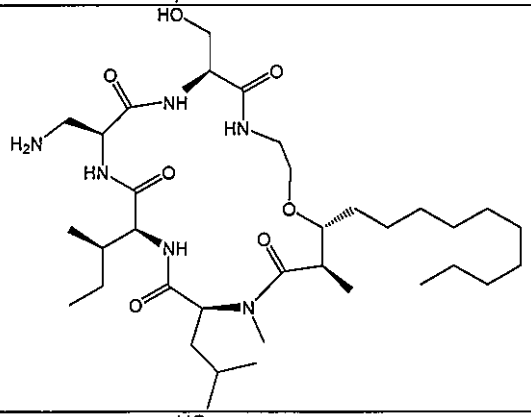
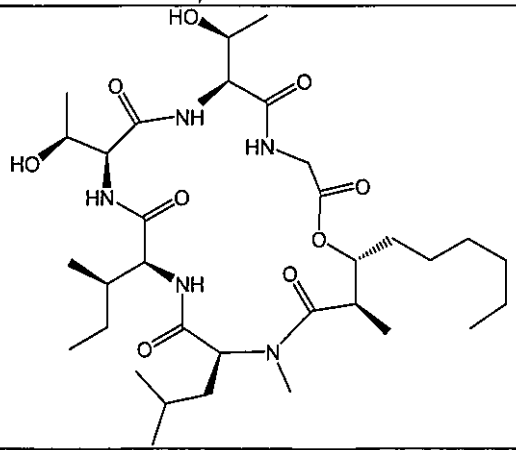
【０２７７】

【表１－２５】

93		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-デシル-3-エチル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
94		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-[2-(1-アダマンチル)エチル]-9-(アミノメチル)-6-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
95		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-(3-アミノプロポキシメチル)-19-デシル-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1S)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
96		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16-メチル-18-(p-トリルメチル)-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン

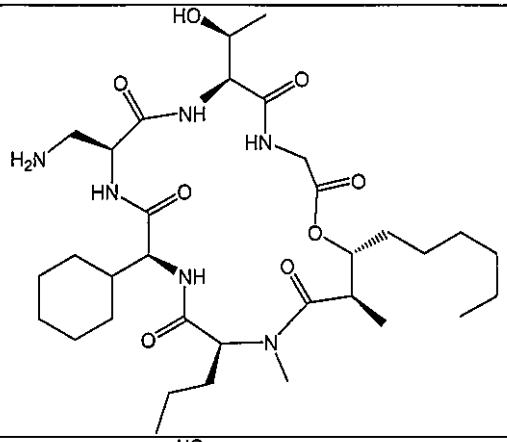
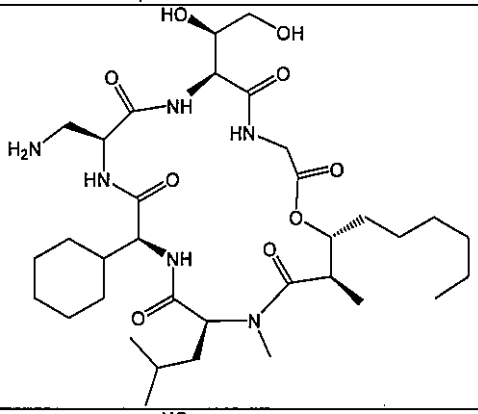
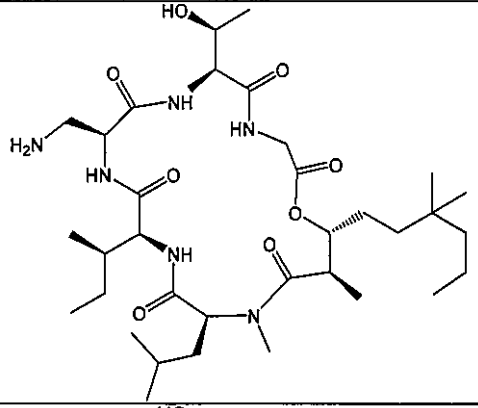
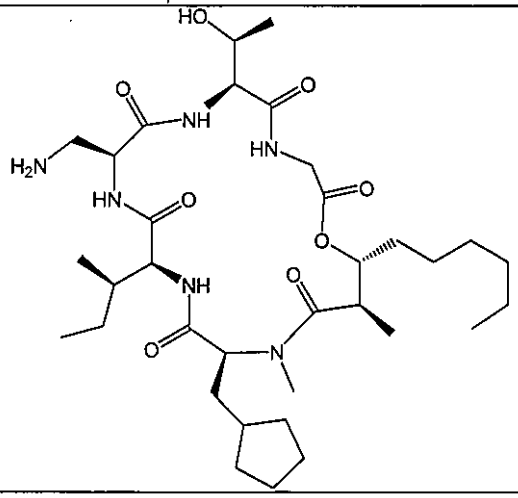
【０２７８】

【表１－２６】

97		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16-メチル-18-[2-(p-トリル)エチル]-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
98		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-フェニル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
99		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-デシル-6-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン
100		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-6, 9-ビス[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン

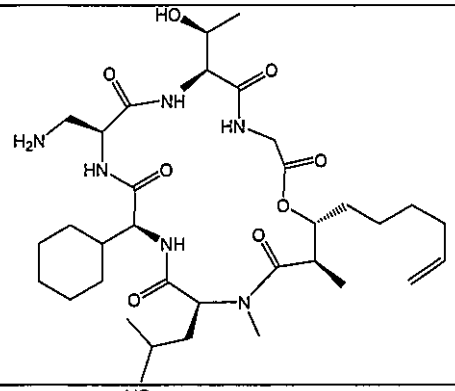
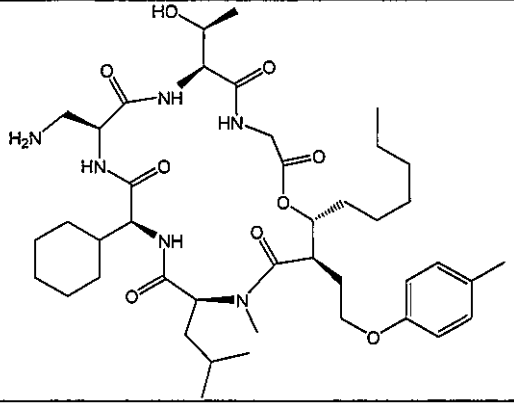
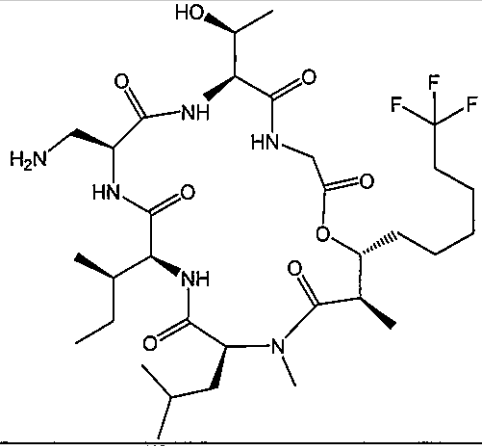
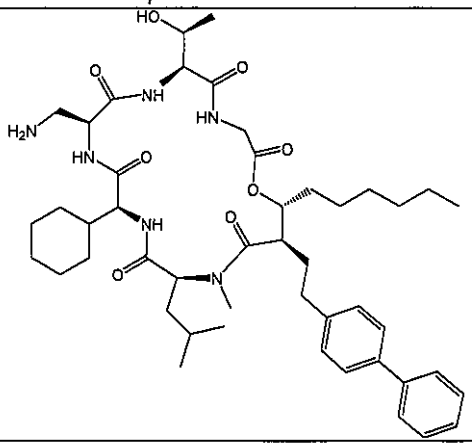
【０２７９】

【表１－２７】

101		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-16, 18-ジメチル-15-プロピル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
102		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-6-[(1R)-1, 2-ジヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
103		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-(3, 3-ジメチルヘキシル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
104		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-15-(シクロペンチルメチル)-19-ヘキシル-16, 18-ジメチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン

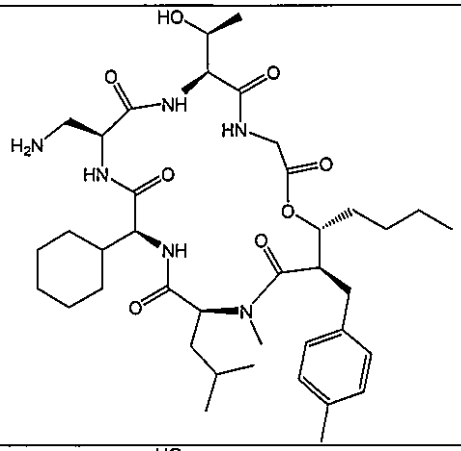
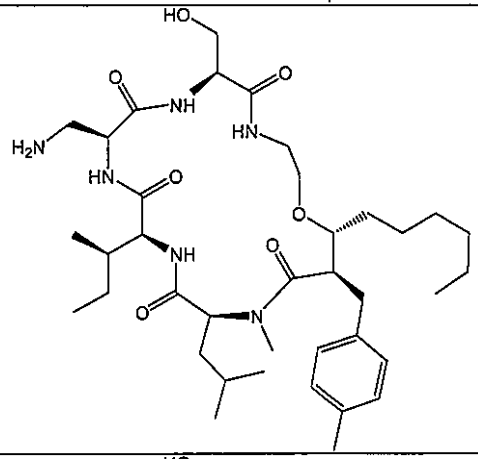
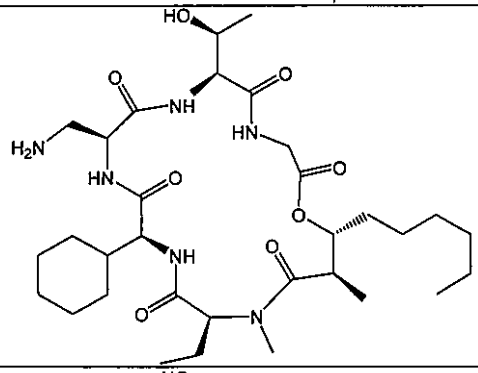
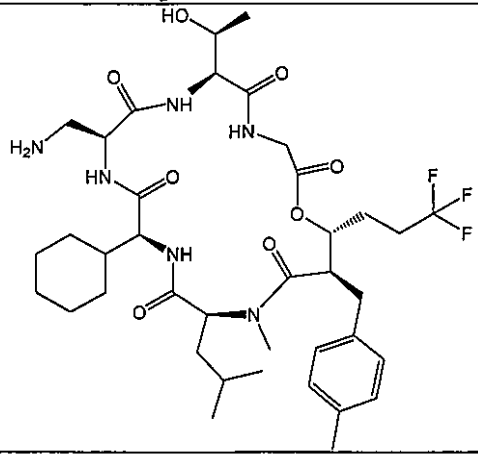
【０２８０】

【表１－２８】

105		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-hex-5-enyl-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
106		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16-メチル-18-[2-(4-メチルフェノキシ)エチル]-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
107		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-19-(6, 6, 6-トリフルオロヘキシル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
108		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16-メチル-18-[2-(4-フェニルフェニル)エチル]-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン

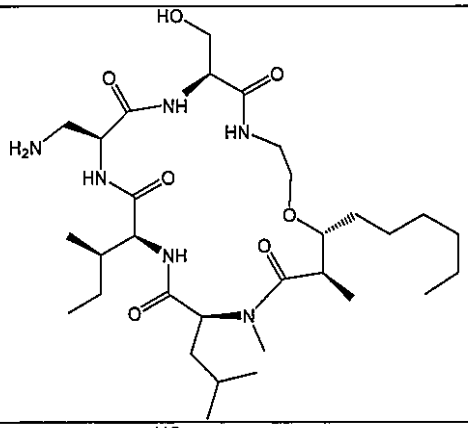
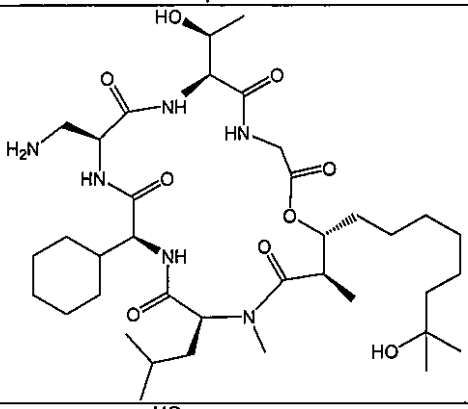
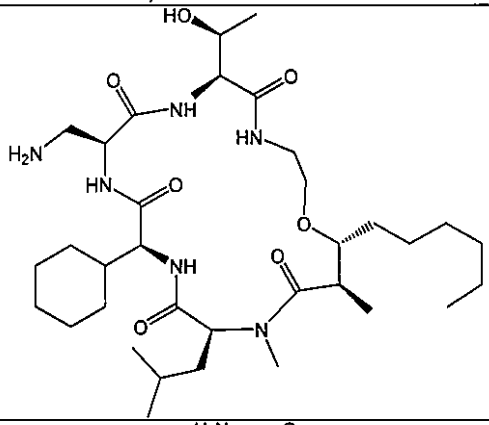
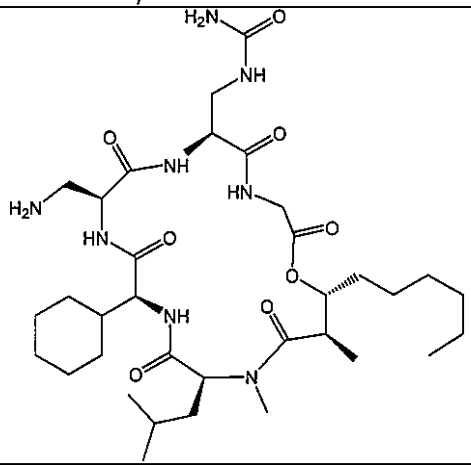
【０２８１】

【表１－２９】

109		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-ブチル-12-シクロヘキシル-15-イソブチル-16-メチル-18-(p-トリルメチル)-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
110		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-ヘキシル-6-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16-メチル-18-(p-トリルメチル)-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン
111		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-15-エチル-19-ヘキシル-16, 18-ジメチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
112		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-15-イソブチル-16-メチル-18-(p-トリルメチル)-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-19-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン

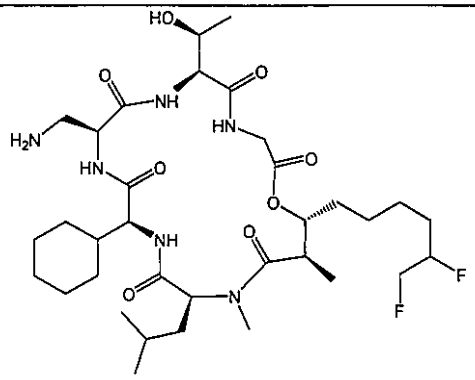
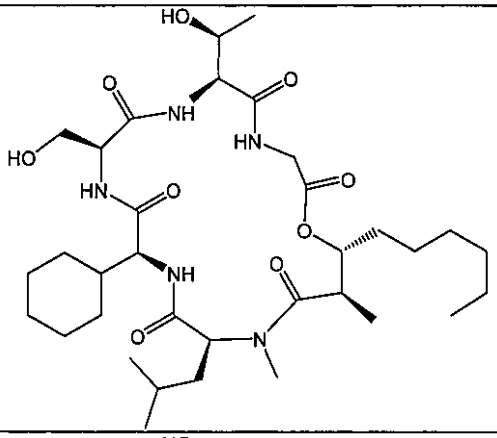
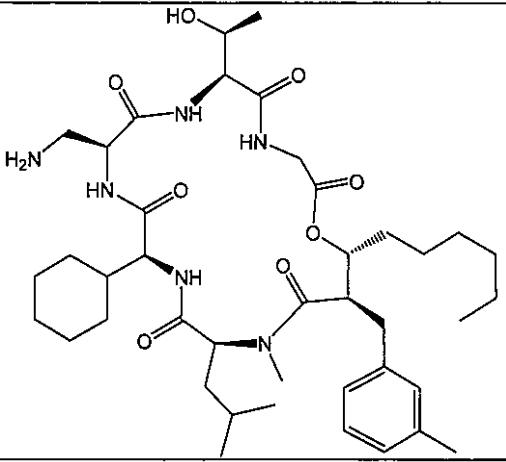
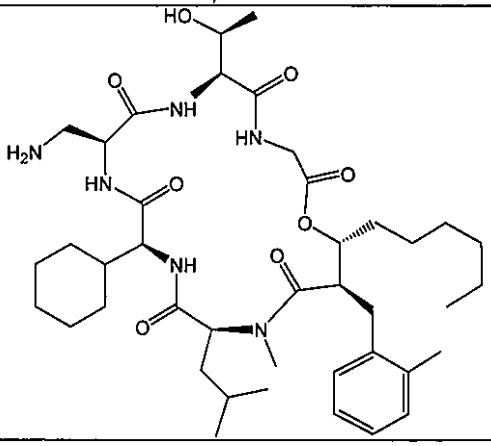
【０２８２】

【表１－３０】

113		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-ヘキシル-6-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン
114		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-(7-ヒドロキシ-7-メチルオクチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
115		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン
116		[(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチル尿素

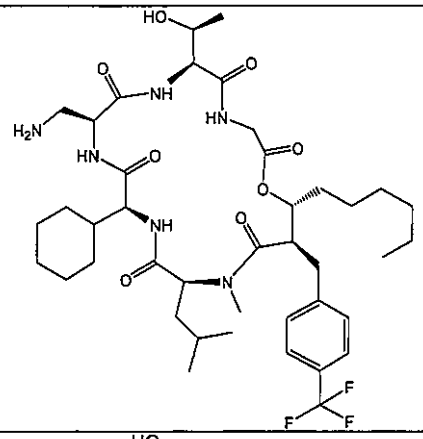
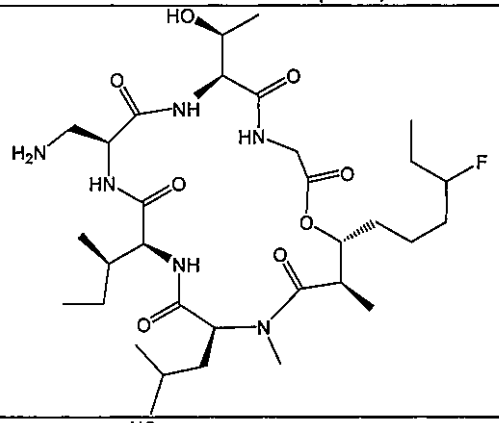
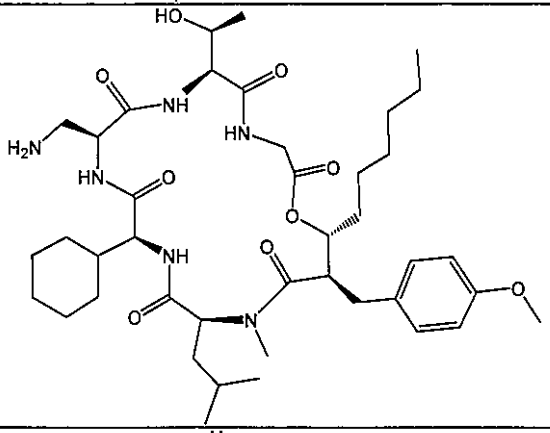
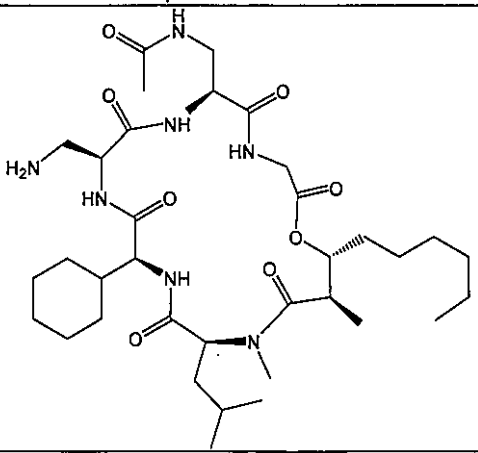
【０２８３】

【表１－３１】

117		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-(5, 6-ジフルオロヘキシル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
118		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
119		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16-メチル-18-(m-トリルメチル)-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
120		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16-メチル-18-(o-トリルメチル)-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン

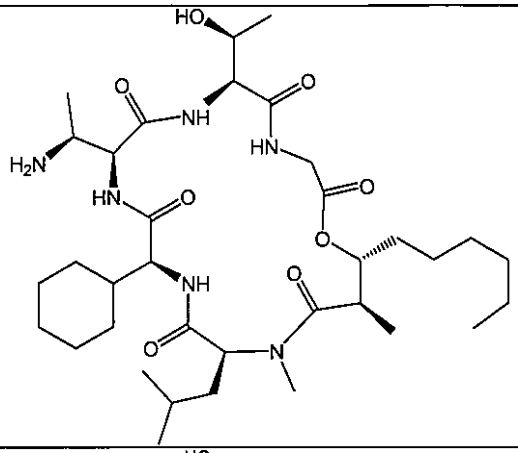
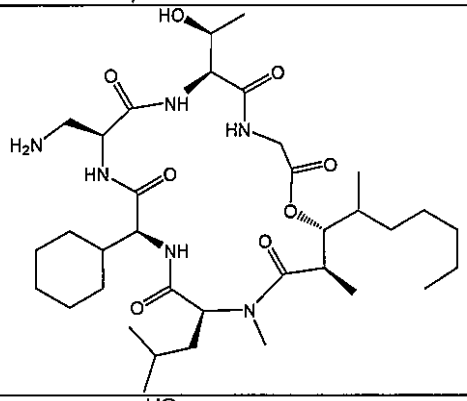
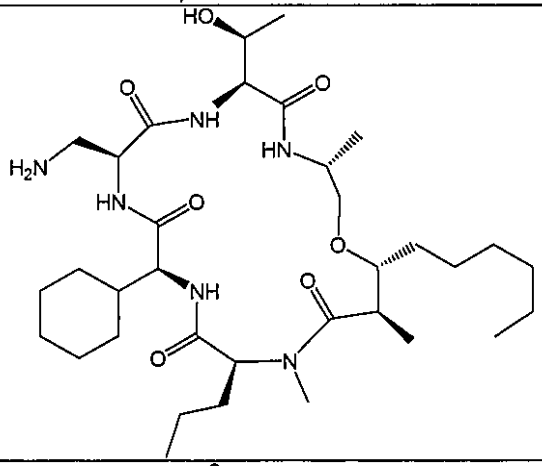
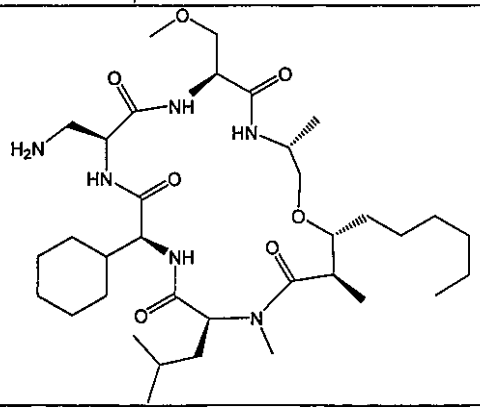
【０２８４】

【表１－３２】

121		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16-メチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-18-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
122		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-(4-フルオロヘキシル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-12-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
123		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-15-イソブチル-18-[(4-メトキシフェニル)メチル]-16-メチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
124		N-[[(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチル]アセトアミド

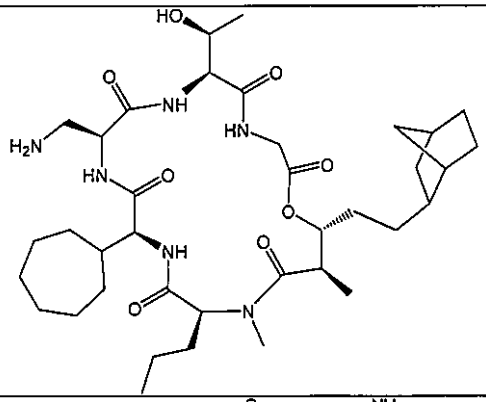
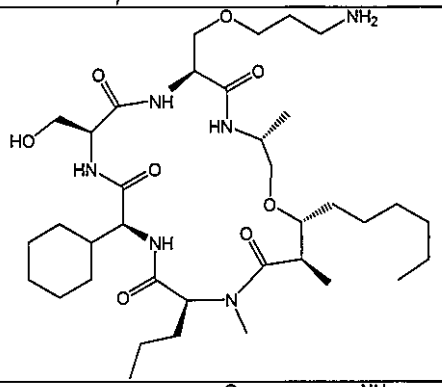
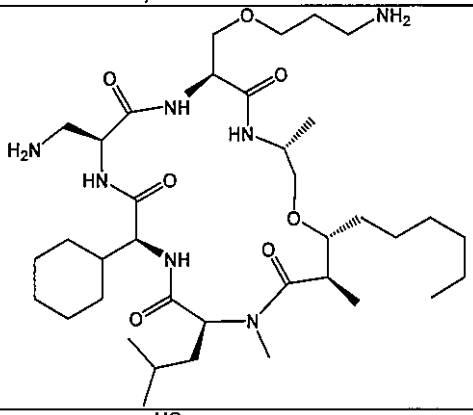
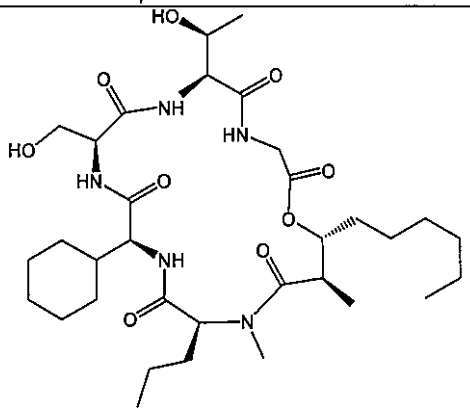
【０２８５】

【表１－３３】

125		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-9-[(1S)-1-アミノエチル]-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
126		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-19-(1-メチルヘキシル)-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
127		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン
128		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-6-(メトキシメチル)-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン

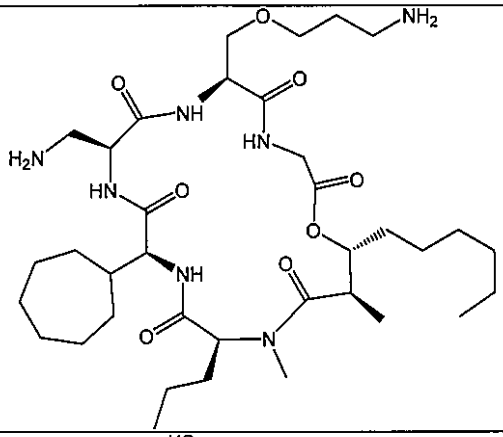
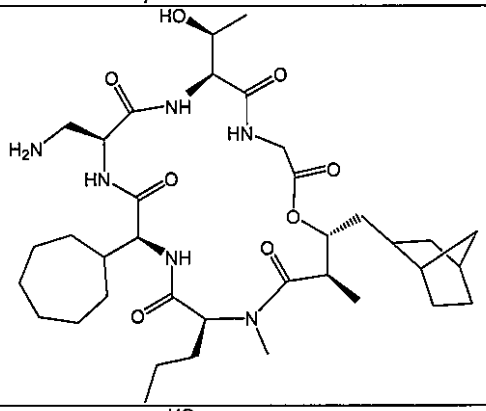
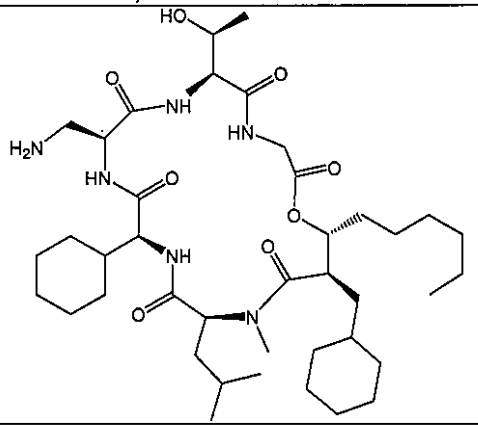
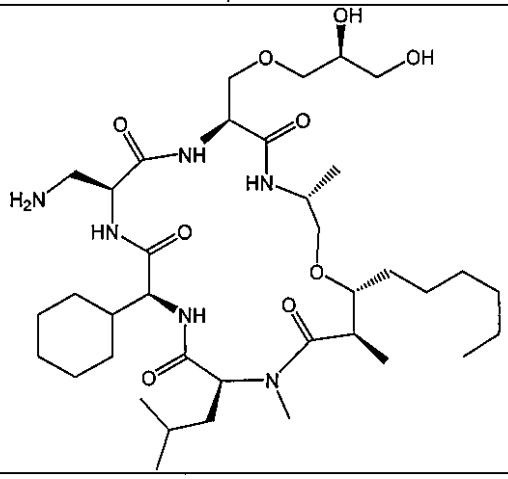
【０２８６】

【表１－３４】

129		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-16, 18-ジメチル-19-(2-ノルボルナン-2-イルエチル)-15-プロピル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
130		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-(3-アミノプロポキシメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-9-(ヒドロキシメチル)-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン
131		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-(3-アミノプロポキシメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン
132		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-9-(ヒドロキシメチル)-16, 18-ジメチル-15-プロピル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン

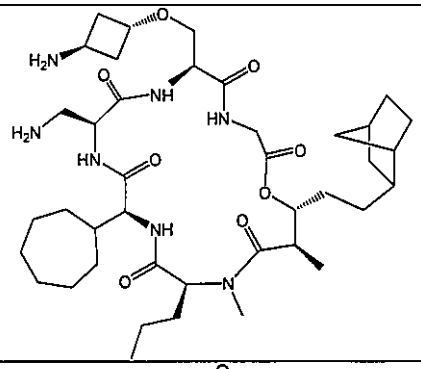
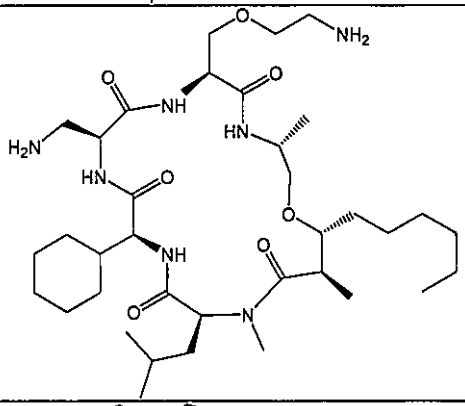
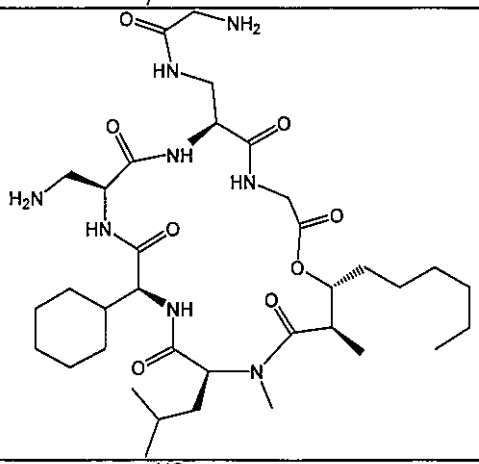
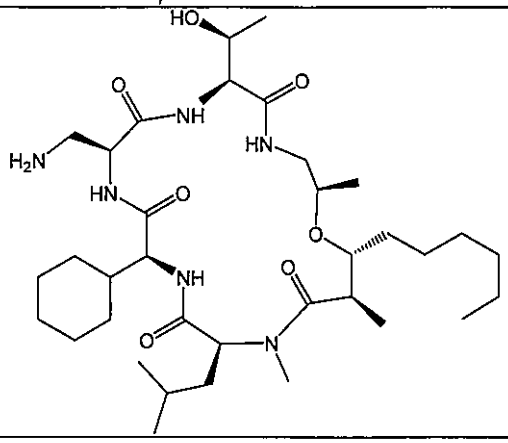
【０２８７】

【表１－３５】

133		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-(3-アミノプロポキシメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-16, 18-ジメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
134		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-16, 18-ジメチル-19-(ノルボルナン-2-イルメチル)-15-プロピル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
135		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-18-(シクロヘキシルメチル)-19-ヘキシル-15-イソブチル-16-メチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
136		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-6-[[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロポキシ]メチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン

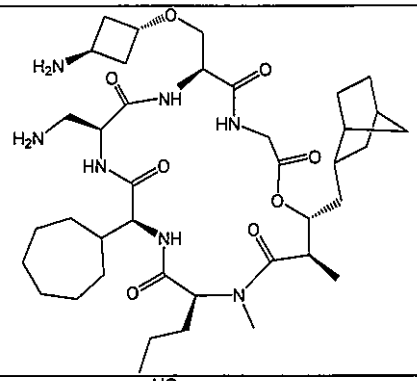
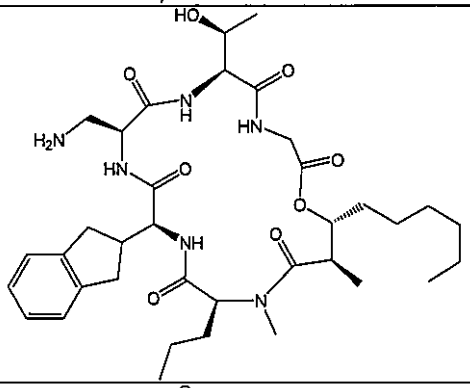
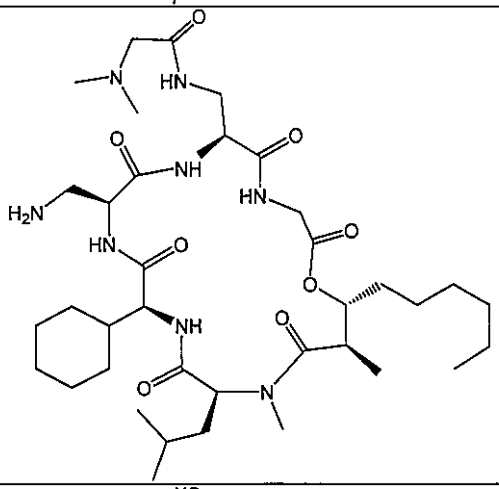
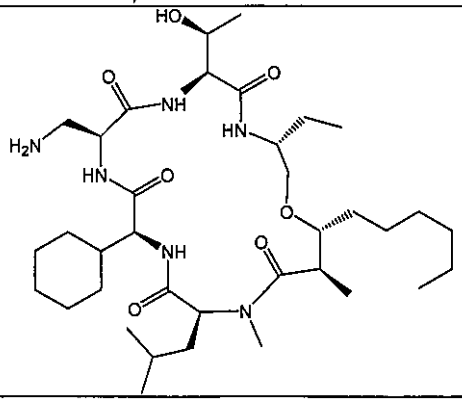
【０２８８】

【表１－３６】

137		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-[(3-アミノシクロブトキシ)メチル]-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-16, 18-ジメチル-19-(2-ノルボルナン-2-イルエチル)-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
138		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-(2-アミノエトキシメチル)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン
139		2-アミノ-N-[[(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチル]アセトアミド
140		(2R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-2, 16, 18-トリメチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン

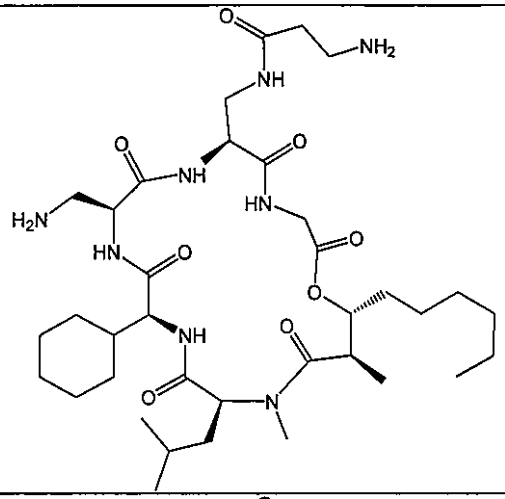
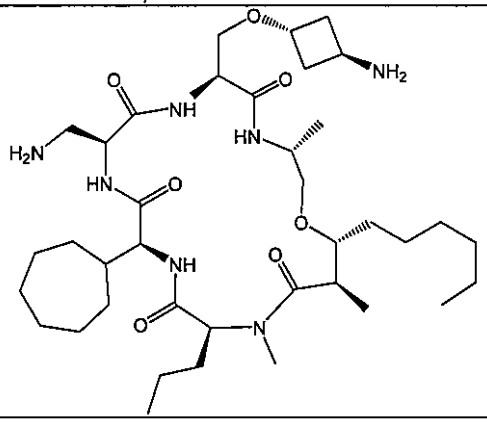
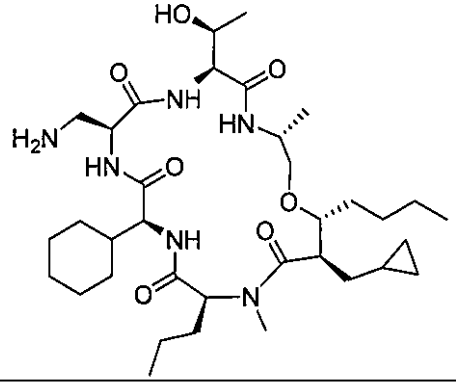
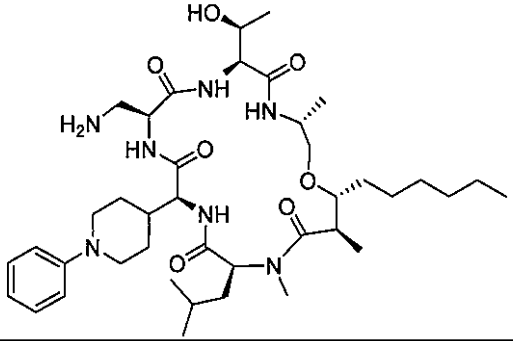
【０２８９】

【表１－３７】

141		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-[(3-アミノシクロブトキシ)メチル]-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-16, 18-ジメチル-19-(ノルボルナン-2-イルメチル)-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
142		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-ヘキシル-12-インダン-2-イル-16, 18-ジメチル-15-プロピル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキソン
143		2-(ジメチルアミノ)-N-[[(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチル]アセトアミド
144		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-3-エチル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-6-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン

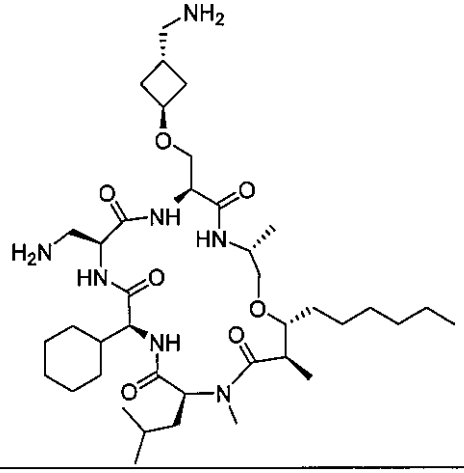
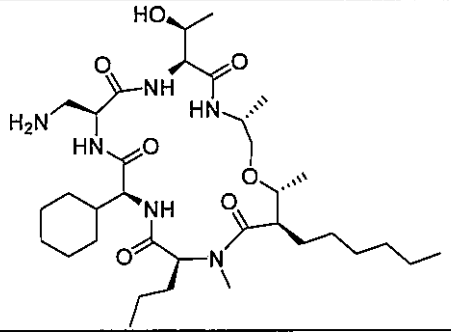
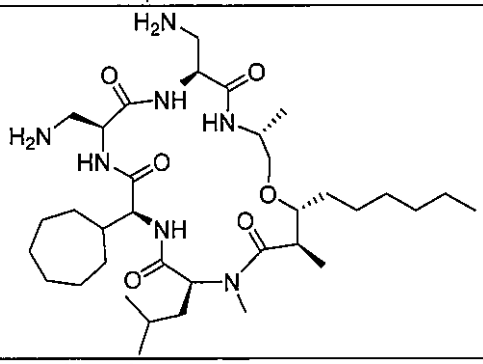
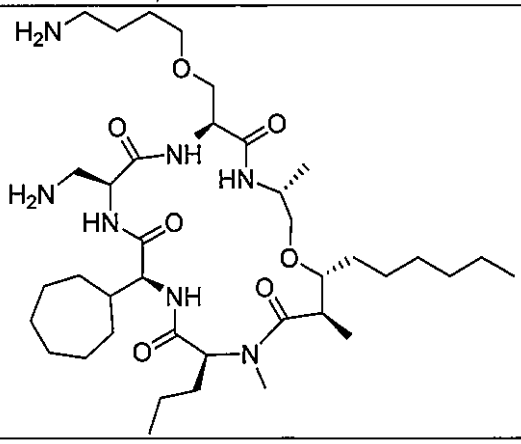
【０２９０】

【表１－３８】

145		3-アミノ-N-[[(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチル]プロパンアミド
146		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-[(3-アミノシクロブトキシ)メチル]-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン
147		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-ブチル-12-シクロヘキシル-18-(シクロプロピルメチル)-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-3, 16-ジメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン
148		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19- ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-12-(1-フェニルピペリジン-4-イル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン

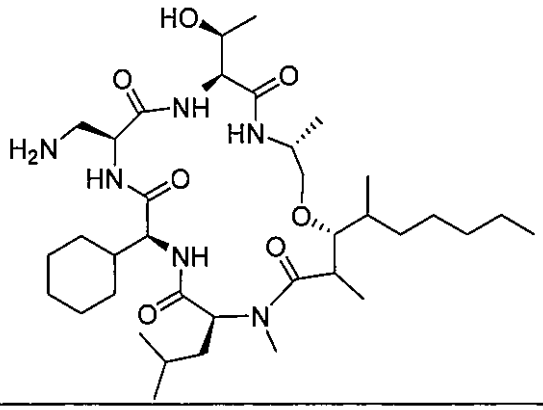
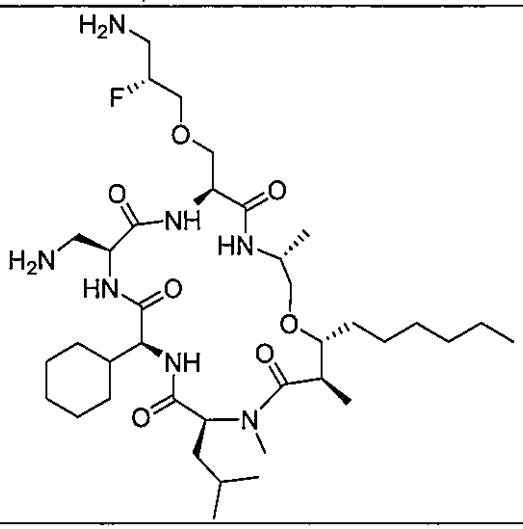
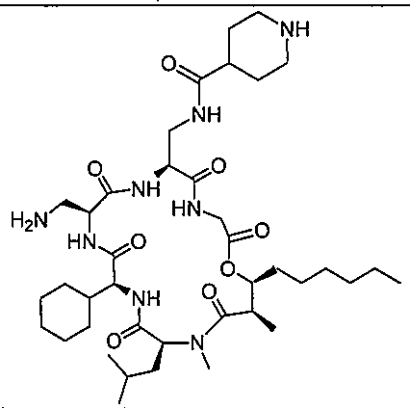
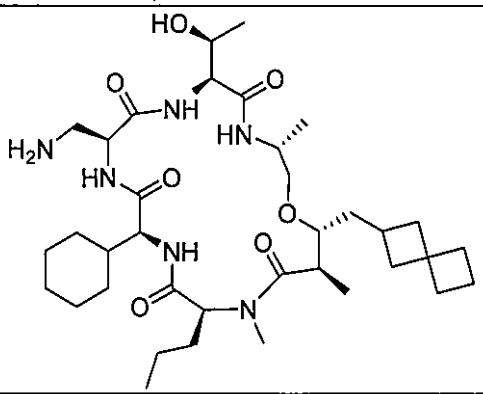
【０２９１】

【表１－３９】

149		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-(((1r, 3S)-3-(アミノメチル)シクロブトキシ)メチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン
150		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-18-ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-3, 16, 19-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン
151		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6, 9-ビス(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン
152		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-((4-アミノブトキシ)メチル)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン

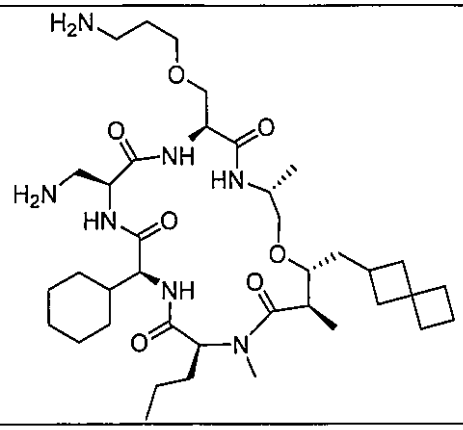
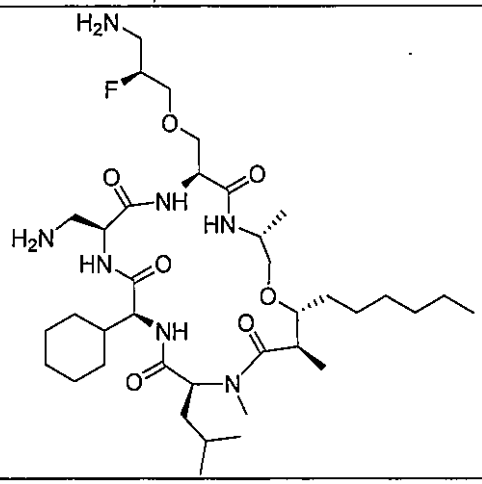
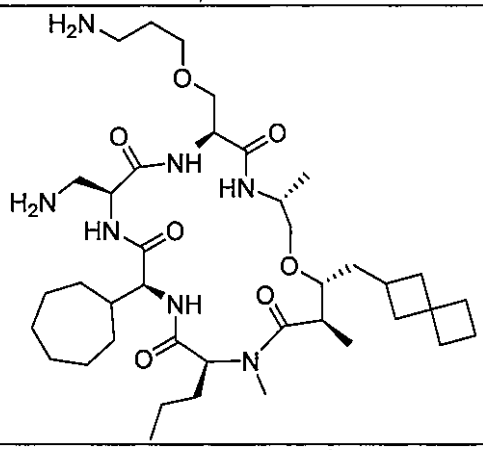
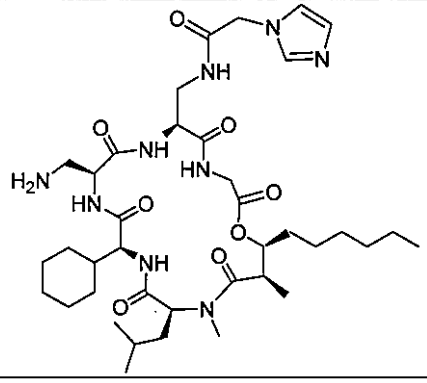
【０２９２】

【表１－４０】

153		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-(ヘプタン-2-イル)-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン
154		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-((R)-3-アミノ-2-フルオロプロポキシ)メチル)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン
155		N-[[(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチル]ピペリジン-4-カルボキサミド
156		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-19-(スピロ[3. 3]ヘプタン-2-イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン

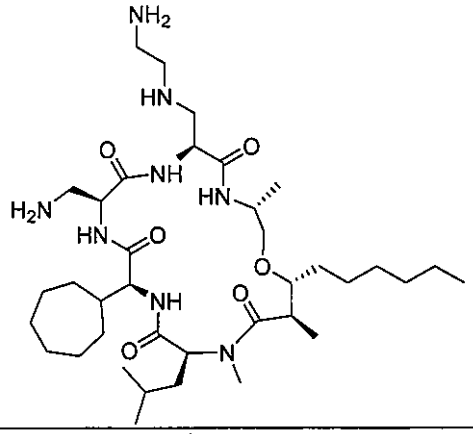
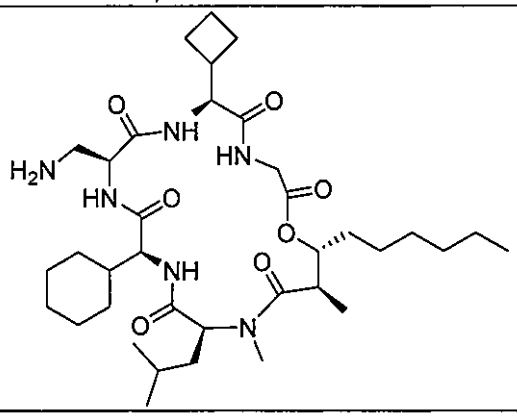
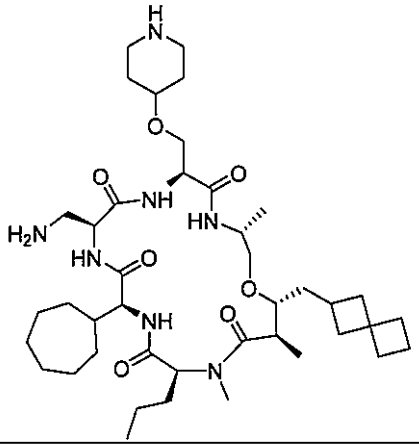
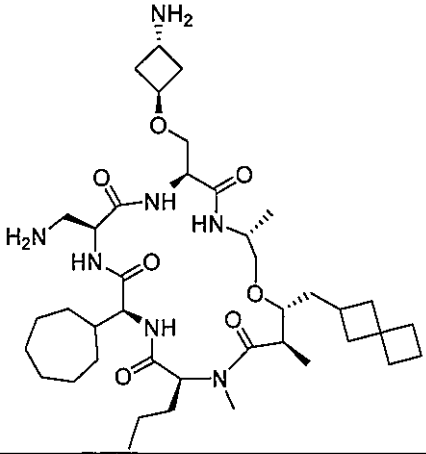
【０２９３】

【表１－４１】

157		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-((3-アミノプロポキシ)メチル)-12-シクロヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-19-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン
158		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-(((S)-3-アミノ-2-フルオロプロポキシ)メチル)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン
159		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-((3-アミノプロポキシ)メチル)-12-シクロヘプチル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-19-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン
160		N-[[(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチル]-2-イミダゾール-1-イル-アセトアミド

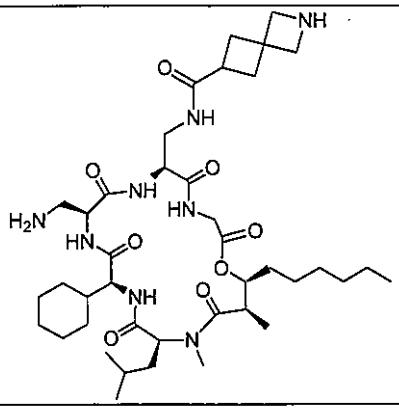
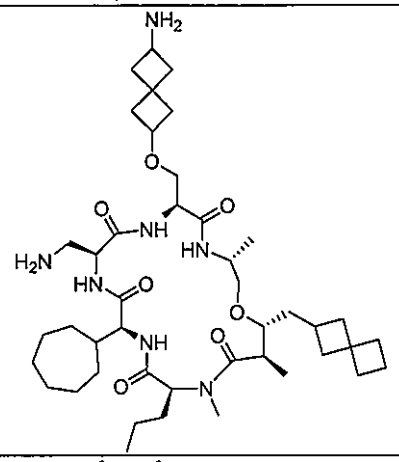
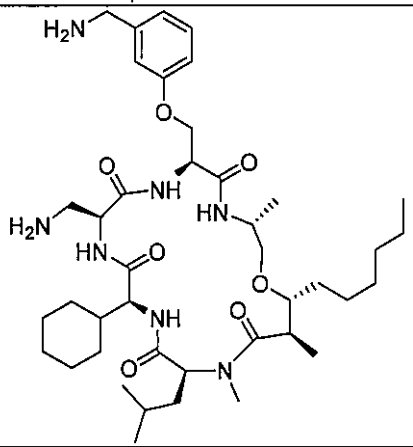
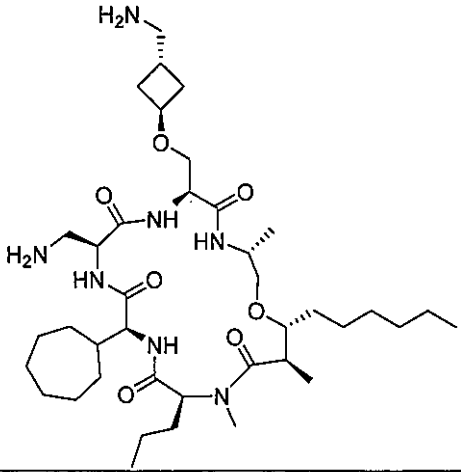
【０２９４】

【表１－４２】

161		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-[(2-アミノエチルアミノ)メチル]-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン-
162		(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-シクロブチル-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン
163		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-3, 16, 18-トリメチル-6-((ピペリジン-4-イルオキシ)メチル)-15-プロピル-19-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン
164		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-(((1r, 3S)-3-アミノシクロブトキシ)メチル)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-19-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン

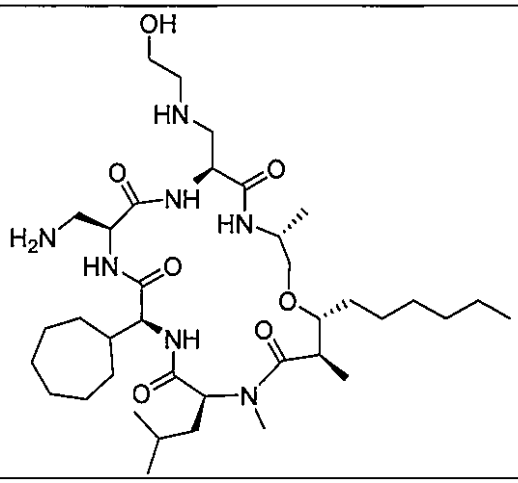
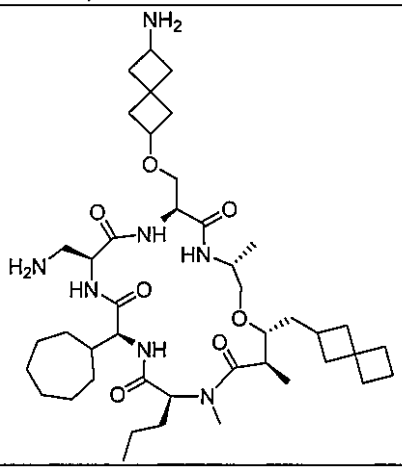
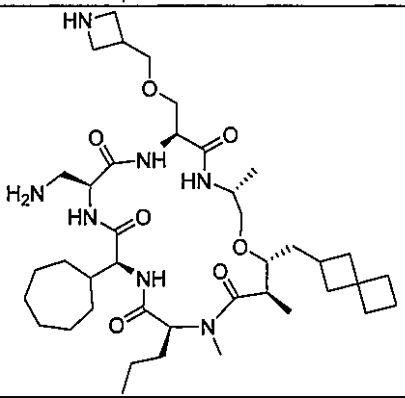
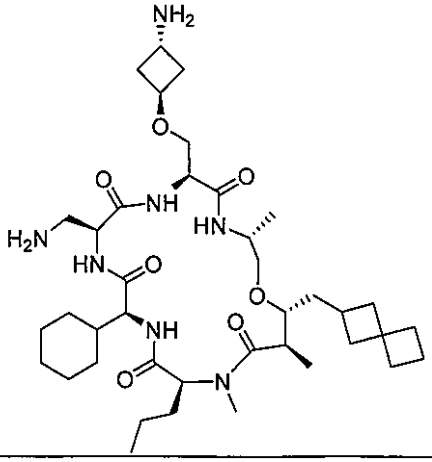
【０２９５】

【表１－４３】

165		N-[[(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド
166		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-(((6-アミノスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)オキシ)メチル)-12-シクロヘプチル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-19-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン
167		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-((3-アミノメチル)フェノキシ)メチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン
168		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-(((1r, 3S)-3-(アミノメチル)シクロブトキシ)メチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン

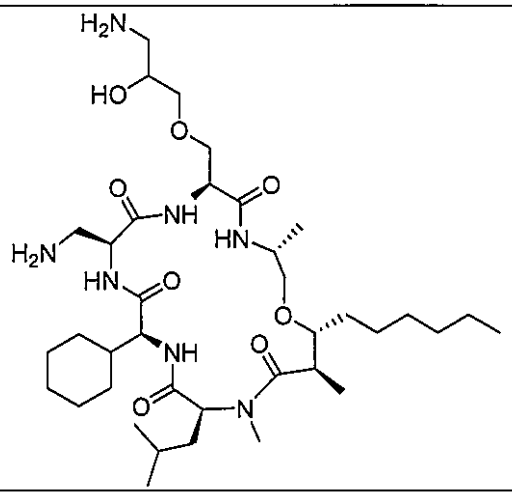
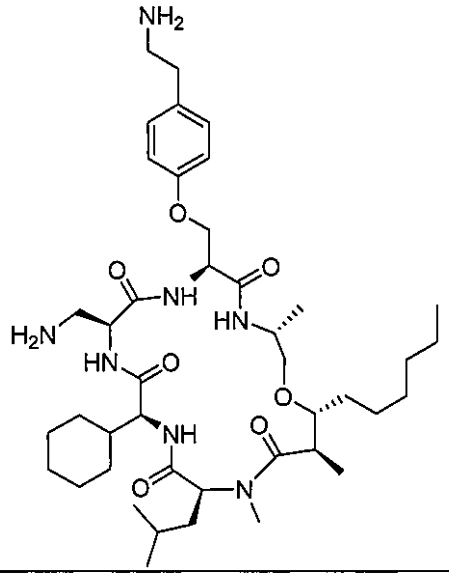
【０２９６】

【表１－４４】

169		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12- シクロヘプチル-19-ヘキシル-6-(((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン
170		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-(((6-アミノスピロ[3. 3]ヘプタン-2-イル)オキシ)メチル)-12-シクロヘプチル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-19-(スピロ[3. 3]ヘプタン-2-イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン
171		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-((アゼチジン-3-イルメトキシ)メチル)-12-シクロヘプチル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-19-(スピロ[3. 3]ヘプタン-2-イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン
172		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-(((1r, 3S)-3-アミノシクロブトキシ)メチル)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-19-(スピロ[3. 3]ヘプタン-2-イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン

【０２９７】

【表１－４５】

173		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-((3-アミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)メチル)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン
174		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-((4-(2-アミノエチル)フェノキシ)メチル)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン

【０２９８】

本明細書に開示される化合物のさらなる形態

異性体／立体異性体

[00193] いくつかの態様において、本明細書に記載される化合物は、幾何異性体として存在する。いくつかの態様において、本明細書に記載される化合物は、１以上の二重結合を保有する。本明細書に提示される化合物には、すべてのシス（cis）、トランス（trans）、シン（syn）、アンチ（anti）、エントゲーゲン（entgegen）（Ｅ）、及びツザメン（zusammen）（Ｚ）異性体、並びにこれらの対応する混合物が含まれる。いくつかの状況において、本明細書に記載される化合物は、１以上のキラル中心を保有して、それぞれの中心は、Ｒ配置又はＳ配置で存在する。本明細書に記載される化合物には、すべてのジアステレオマー、エナンチオマー、及びエピマーの形態、並びにそれらの対応する混合物が含まれる。本発明で提供される化合物及び方法の追加の態様では、単一の製造工程、組合せ、又は相互変換より生じる、エナンチオマー及び／又はジアステレオマーの混合物が本明細書に記載される応用に有用である。いくつかの態様において、本明細書に記載される化合物は、該化合物のラセミ混合物を光学活性のある分割剤と反応させてジアステレオ異性体の化合物の対を生成し、このジアステレオマーを分離して、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することによって、それらの個別の立体異性体として製造される。いくつかの態様では、解離可能な複合体が好ましい。いくつかの態様において、ジアステレオマーは、別個の物理特性（例、融点、沸点、溶解度、反応性、等）を有して、これらの不同性を利用することによって分離される。いくつかの態様において、ジアステレオマーは、

キラルクロマトグラフィーによって、又は好ましくは、溶解性の違いに基づく分離／分割技術によって分離される。従って、いくつかの態様において、光学的に純粋なエナンチオマーは、分割剤とともに回収される。

【０２９９】

標識化合物

[00194] いくつかの態様において、本明細書に記載される化合物は、それらの同位体標識された形態で存在する。いくつかの態様において、本明細書に開示される方法には、そのような同位体標識化合物を投与することによって疾患を治療する方法が含まれる。いくつかの態様において、本明細書に開示される方法には、そのような同位体標識化合物を医薬組成物として投与することによって疾患を治療する方法が含まれる。このように、いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物には、１個以上の原子が天然に通常見出される原子量又は質量数とは異なる原子量又は質量数を有する原子に置き換わっていることを除けば、本明細書に引用される化合物と同一である、同位体標識化合物が含まれる。本明細書に記載される化合物、又はその溶媒和物、又は立体異性体の中へ取り込むことができる同位体の例には、それぞれ、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、及び^{36}Ｃｌのような、水素、炭素、窒素、酸素、リン、イオウ、フッ素、及び塩素の同位体が含まれる。ある種の同位体標識化合物（例えば、^{3}Ｈや^{14}Ｃのような放射活性同位体が取り込まれたもの）は、薬物及び／又は基質の組織分布アッセイに有用である。トリチウム化（即ち、^{3}Ｈ）と炭素－１４（即ち、^{14}Ｃ）の同位体は、それらの製造の容易さと検出可能性のために特に好ましい。さらに、重水素（即ち、^{2}Ｈ）のような重同位体での置換は、より大きな代謝安定性より生じるある種の治療上の利点（例えば、生体内半減期の増加、又は必要投与量の低下）をもたらす。いくつかの態様において、同位体標識化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体は、どの好適な方法によっても製造される。

【０３００】

[00195] いくつかの態様において、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、発色団又は蛍光部分、生物発光ラベル、又は化学発光ラベルの使用が含まれる、他の手段によって標識される。

【０３０１】

医薬的に許容される塩

[00196] いくつかの態様において、本明細書に記載される化合物は、それらの医薬的に許容される塩として存在する。いくつかの態様において、本明細書に開示される方法には、そのような医薬的に許容される塩を投与することによって疾患を治療する方法が含まれる。いくつかの態様において、本明細書に開示される方法には、そのような医薬的に許容される塩を医薬組成物として投与することによって疾患を治療する方法が含まれる。

【０３０２】

いくつかの態様において、本明細書に記載される化合物は、酸性又は塩基性の基を保有して、そのために数多くの無機又は有機塩基と無機及び有機酸のいずれとも反応して、医薬的に許容される塩を生成する。いくつかの態様では、これらの塩が、本明細書に開示される化合物の最終の単離及び精製の間にその場で（in situ）、又はそのフリー形態の精製化合物を好適な酸又は塩基と別々に反応させてそのように生成した塩を単離することによって、製造される。

【０３０３】

[00197] 医薬的に許容される塩の例には、本明細書に記載される化合物の鉱酸、有機酸、又は無機塩基との反応によって製造される塩が含まれ、そのような塩には、酢酸塩、アクリル酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物、酪酸塩、ブチン－１，４－二酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、カプリン酸塩、カプリル酸塩、クロロ安息香酸塩、塩化物、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、デカン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル

酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヘキシン－１，６－二酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、γ－ヒドロキシ酪酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イソ酪酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、１－ナフタレンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パルモ酸塩（palmoate）、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ピロ硫酸塩、ピロリン酸塩、プロピオル酸塩（propiolate）、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩、プロパンスルホン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、ウンデカン酸塩、及びキシレンスルホン酸塩が含まれる。

【０３０４】

[00198] さらに、本明細書に記載される化合物は、該化合物のフリー塩基型を、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタリン酸、等のような無機酸；及び、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、ｐ－トルエンスルホン酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、安息香酸、３－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、アリールスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、１，２－エタンジスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、２－ナフタレンスルホン酸、４－メチルビシクロ－［２．２．２］オクト－２－エン－１－カルボン酸、グルコヘプトン酸、４，４’－メチレンビス－（３－ヒドロキシ－２－エン－１－カルボン酸）、３－フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフト酸、サリチル酸、ステアリン酸、及びムコ酸のような有機酸が含まれる、医薬的に許容される無機酸又は有機酸と反応させることによって生成される医薬的に許容される塩として製造することができる。

【０３０５】

[00199] いくつかの態様において、フリー酸基を含む本明細書に記載される化合物は、医薬的に許容される金属カチオンの好適な塩基（水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、硫酸塩のような）と、アンモニアと、又は医薬的に許容される一級、二級、三級、又は四級の有機アミンと反応する。代表的な塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウムのような、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の塩、及びアルミニウム塩、等が含まれる。塩基の実例には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナトリウム、N^{+}（C_{1-4}アルキル）$_4$、等が含まれる。

【０３０６】

[00200] 塩基付加塩の生成に有用な代表的な有機アミンには、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、等が含まれる。本明細書に記載される化合物には、それらが含有するどの塩基性窒素含有基の四級化も含まれると理解されるべきである。いくつかの態様では、水溶性又は脂溶性又は分散性の生成物がそのような四級化によって入手される。

【０３０７】

溶媒和物

[00201] いくつかの態様において、本明細書に記載される化合物は、溶媒和物として存在する。本開示は、そのような溶媒和物を投与することによって疾患を治療する方法を提供する。本開示はまた、そのような溶媒和物を医薬組成物として投与することによって疾患を治療する方法を提供する。溶媒和物は、化学量論的な量又は非化学量論的な量のいずれかの溶媒を含有して、いくつかの態様では、水、エタノール、等のような医薬的に許容される溶媒との結晶化のプロセスの間に生成される。溶媒が水である場合は水和物が生成されて、溶媒がアルコールである場合はアルコール和物が生成される。本明細書に記載

される化合物の溶媒和物は、簡便には、本明細書に記載される方法の間に製造又は生成され得る。例だけを挙げると、本明細書に記載される化合物の水和物は、簡便には、限定されないが、ジオキサン、テトラヒドロフラン、又はメタノールが含まれる有機溶媒を使用する、水性溶媒／有機溶媒の混合物からの再結晶によって製造することができる。加えて、本発明で提供される化合物は、溶媒和型だけでなく、非溶媒和型でも存在することができる。一般に、本発明で提供される化合物及び方法の目的にとって、溶媒和型は、非溶媒和型と同等とみなされる。

【０３０８】

互変異性体

[00202] いくつかの状況では、化合物が互変異性体として存在する。本明細書に記載される化合物には、本明細書に記載される式内で可能なすべての互変異性体が含まれる。互変異性体は、単結合と隣接二重結合の変換が伴う、水素原子の移動によって相互変換可能である化合物である。互変異性化が可能である結合配置では、互変異性体の化学平衡が存在するものである。本明細書に開示される化合物のすべての互変異性型が考慮される。互変異性体の正確な比は、温度、溶媒、及びｐＨが含まれる、いくつかの因子に依存する。

【０３０９】

治療の方法

[00203] 本明細書にまた開示されるのは、上記化合物のいずれかの抗菌有効量を該哺乳動物にとって有益な効果をもたらすのに十分な頻度と期間で該哺乳動物へ投与することを含んでなる、そのような治療の必要な哺乳動物を治療する方法である。１つの態様において、該哺乳動物は、臨床的に使用されている１以上の抗生物質での治療に抵抗する細菌関連感染症を有する。さらなる態様において、この細菌感染症の起因菌種は、緑膿菌（Pseudomonas aeruginosa）、シュードモナス・フルオレッセンス（Pseudomonas fluorescens）、シュードモナス・アシドボランス（Pseudomonas acidovorans）、シュードモナス・アルカリゲネシス（Pseudomonas alcaligenes）、シュードモナス・プチダ（Pseudomonas putida）、ステノトロホモナス・マルトフィラ（Stenotrophomonas maltophilia）、バークホルデリア・セパシア（Burkholderia cepacia）、エロモナス・ハイドロフィラ（Aeromonas hydrophilia）、大腸菌（Escherichia coli）、シトロバクター・フレウンディイ（Citrobacter freundii）、ネズミチフス菌（Salmonella typhimurium）、チフス菌（Salmonella typhi）、パラチフス菌（Salmonella paratyphi）、サルモネラ・エンテリティディス（Salmonella enteritidis）、赤痢菌（Shigella dysenteriae）、フレクスナー赤痢菌（Shigella flexneri）、ソンネ赤痢菌（Shigella sonnei）、エンテロバクター・クロアカ（Enterobacter cloacae）、エンテロバクター・アエロゲネス（Enterobacter aerogenes）、肺炎桿菌（Klebsiella pneumoniae）、クレブシエラ・オキシトカ（Klebsiella oxytoca）、霊菌（Serratia marcescens）、野兎病菌（Francisella tularensis）、モーガネラ・モーガニイ（Morganella morganii）、プロテウス・ミラビリス（Proteus mirabilis）、プロテウス・ブルガリス（Proteus vulgaris）、プロビデンシア・アルカリファシエンス（Providencia alcalifaciens）、プロビデンシア・レットゲリ（Providencia rettgeri）、プロビデンシア・スチュアーティイ（Providencia stuartii）、アシネトバクター・バウマニ（Acinetobacter baumannii）、アシネトバクター・カルコアセティカス（Acinetobacterc alcoaceticus）、アシネトバクター・ヘモリティカス（Acinetobacter haemolyticus）、エルシニア・エンテロコリチカ（Yersinia enterocolitica）、ペスト菌（Yersinia pestis）、仮性結核菌（Yersinia pseudotuberculosis）、エルシニア・インターメディア（Yersinia intermedia）、百日咳菌（Bordetella pertussis）、パラ百日咳菌（Bordetella parapertussis）、気管支敗血症菌（Bordetella bronchiseptica）、インフルエンザ菌（Haemophilus influenzae）、パラインフルエンザ菌（Haemophilus parainfluenzae）、ヘモフィラス・ヘモリティカス（Haemophilus haemolyticus）、ヘモフィラス・パラヘモリティカス（Haemophilus parahaemolyticus）、軟性下疳菌（Haemophilus ducreyi）、パスツレラ・ムルトシダ（Pasteurella multocida）、パスツレ

ラ・ヘモリチカ（Pasteurella haemolytica）、ブランハメラ・カタラーリス（Branhamella catarrhalis）、ヘリコバクター・ピロリ（Helicobacter pylori）、カンピロバクター・フィタス（Campylobacter fetus）、カンピロバクター・ジェジュニ（Campylobacter jejuni）、カンピロバクター・コリ（Campylobacter coli）、ボレリア・ブルグドルフェリ（Borrelia burgdorferi）、コレラ菌（Vibrio cholerae）、腸炎ビブリオ（Vibrio parahaemolyticus）、レジオネラ・ニューモフィラ（Legionella pneumophila）、リステリア・モノサイトゲネス（Listeria monocytogenes）、淋菌（Neisseria gonorrhoeae）、髄膜炎菌（Neisseria meningitidis）、キンゲラ属（Kingella）、モラクセラ属（Moraxella）、ガードネレラ・バギナリス（Gardnerella vaginalis）、バクテロイデス・フラジリス（Bacteroides fragilis）、バクテロイデス・ディスタソニス（Bacteroides distasonis）、バクテロイデス３４５２Ａホモロジー群（Bacteroides 3452A homology group）、バクテロイデス・ブルガタス（Bacteroides vulgatus）、バクテロイデス・オバツス（Bacteroides ovatus）、バクテロイデス・シータイオタオミクロン（Bacteroides thetaiotaomicron）、バクテロイデス・ユニフォルミス（Bacteroides uniformis）、バクテロイデス・エガーシイ（Bacteroides eggerthii）、又はバクテロイデス・スプランクニキュス（Bacteroides splanchnicus）の関与する感染症である。この態様において、細菌感染症は、グラム陰性菌の関与する感染症である。

【０３１０】

[00204] １つの態様において、本明細書に記載される化合物は、例だけを挙げると、大腸菌（E. coli）、エンテロバクター・クロアカ（E. cloacae）、肺炎桿菌（K. pneumoniae）、アシネトバクター・バウマニ（A. baumannii）、又は緑膿菌（P. aeruginosa）の様々な菌株のような細菌感染症の治療に有用な抗菌活性を示す。

【０３１１】

併用療法

[00205] 本明細書にまた開示されるのは、上記の治療法のいずれに対しても第二の治療薬剤を哺乳動物へ投与することを含んでなる、そのような治療の必要な哺乳動物を治療する方法である。別の態様において、第二の治療薬剤は、ＬｓｐＡ阻害剤ではない。別の態様において、第二の治療薬剤は、アミノグリコシド抗生物質、フルオロキノロン抗生物質、β－ラクタム抗生物質、マクロライド抗生物質、グリコペプチド抗生物質、リファンピシン、クロラムフェニコール、フルオラムフェニコール、コリスチン、ムピロシン、バシトラシン、ダプトマイシン、又はリネゾリドである。

【０３１２】

[00206] いくつかの態様では、細菌感染症を患者、好ましくはヒトにおいて治療するための方法が開示され、ここで該治療には、治療又は薬理有効量の１）β－ラクタム抗生物質；及び２）式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、又は（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体の組合せ；及び３）医薬的に許容される担体を投与することが含まれる。いくつかの態様において、β－ラクタム抗生物質は、カルバペネム、セファロスポリン、セファマイシン、モノバクタム、又はペニシリンである。例示のカルバペネム抗生物質には、限定されないが、エルタペネム、イミペネム、ビアペネム、及びメロペネムが含まれる。例示のセファロスポリン抗生物質には、限定されないが、セフトビプロール、セフタロリン、セフィプロム、セフォゾプラン、セフェピム、セフォタキシム、及びセフトリアゾンが含まれる。例示のペニシリン抗生物質には、限定されないが、アンピシリン、アモキサシリン、ピペラシリン、オキサシリン、クロキサシリン、メチシリン、及びナフシリンが含まれる。いくつかの態様において、β－ラクタムは、β－ラクタマーゼ阻害剤とともに投与される。いくつかの態様において、カルバペネムは、ＤＨＰ阻害剤（例、シラスタチン）とともに投与される。

【０３１３】

[00207] いくつかの態様において、β－ラクタム抗生物質と式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）

、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物は、連続的又は同時的に投与される。いくつかの態様において、β－ラクタム抗生物質と式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物は、一緒に投与される。いくつかの態様において、β－ラクタム抗生物質と式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物は、同じ製剤において、又は別の製剤において投与される。いくつかの態様では、β－ラクタム又は式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物のいずれかが最初に投与される。この第一の化合物の投与の後で、他の化合物は、例えば、１～６０分以内に、例えば、１、２、３、４、５、１０、１５、３０、又は６０分以内に投与される。１つの側面では、β－ラクタマーゼ阻害剤が使用される場合、それは、別々に、又は式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物及び／又はβ－ラクタム抗生物質との製剤において投与される。１つの側面では、カルバペネムの安定性を高めるためにＤＨＰ阻害剤が使用される場合、それは、別々に、又は式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物及び／又はカルバペネムとの製剤において投与される。

【０３１４】

[00208] 本明細書にさらに記載されるのは、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物、医薬的に許容される担体、及び場合によってはβ－ラクタム抗生物質を含んでなる医薬組成物である。ある組合せが使用される態様において、β－ラクタム抗生物質と式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物は、それらの組合せが治療有効量を構成するような量で存在する。式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物の増強効果の故に、ある組合せにおいて存在するβ－ラクタム抗生物質の量は、単独で使用されるβ－ラクタム抗生物質のそれより少なくてよい。ある態様において、該組成物は、β－ラクタマーゼ阻害剤をさらに含む。

【０３１５】

[00209] β－ラクタム抗生物質がカルバペネムであるさらなる態様では、カルバペネム抗生物質、ＤＨＰ阻害剤、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物、及び医薬的に許容される担体を含んでなる医薬組成物が提供される。β－ラクタム抗生物質がカルバペネムであるいくつかの態様において、カルバペネム抗生物質は、好ましくは、エルタペネム、イミペネム、及びメロペネムからなる群より選択される。

【０３１６】

[00210] いくつかの態様では、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物が細菌感染症を治療することにおける使用に提供される。いくつかの態様では、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物が、β－ラクタム抗生物質

が含まれる１以上の追加の治療薬剤との組合せにおいて、細菌感染症を治療することにおける使用に提供される。いくつかの態様では、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物が、細菌感染症を治療するための医薬品としての使用に提供される。いくつかの態様では、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物が、β－ラクタム抗生物質が含まれる１以上の追加の治療薬剤との組合せにおいて、細菌感染症を治療するための医薬品としての使用に提供される。いくつかの態様では、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物が、細菌感染症を治療するための医薬品の製造における使用に提供される。いくつかの態様では、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物が、β－ラクタム抗生物質が含まれる１以上の追加の治療薬剤との組合せにおいて、細菌感染症を治療するための医薬品の製造における使用に提供される。

【０３１７】

[00211] 本明細書に記載されるいくつかの態様では、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物が、ＭＲＳＡのような薬剤耐性菌株において抗菌剤への感受性を誘導することによって、β－ラクタム抗菌剤の活性を高めることができる。いくつかの態様では、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物が、薬剤耐性菌株における治療効果に必要な抗菌剤の投与量を低下させることによって、β－ラクタム抗菌剤の活性を高めることができる。例えば、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物が感受性菌株において抗菌剤の最小阻止濃度（ＭＩＣ）（ここでＭＩＣは、増殖を完全に阻害する抗菌剤の最小濃度である）を低下させれば、そのような治療は、投与される抗菌剤の量の低下を可能にする（抗生物質の副作用を抑えることができる）、又は投与の頻度を減少させるのに有利であり得る。いくつかの態様では、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物が、カルバペネムのような抗菌剤の活性を高めて、耐性のある亜集団を含む雑多な細菌集団における耐性亜集団の出現を妨げることができる。

【０３１８】

[00212] いくつかの態様では、増加する耐性菌株の蔓延によってその臨床効果が制限されてきた抗菌剤の活性を高めるために、増強剤（potentiators）が使用される。本明細書に記載されるいくつかの態様では、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物が増強剤として使用され、ここで式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物は、β－ラクタム抗生物質と一緒に（同時的又は連続的に）投与されて、耐性菌の関与する感染症の有効な治療を可能にするか、又は感染症を治療するのに必要な抗菌剤の量を低下させることができる。

【０３１９】

投与と医薬組成物

[00213] 本明細書に記載される医薬組成物は、本明細書に記載される化合物（即ち、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）のいずれかの化合物）の治療有効量を１以上の医薬的に許容される担体と一緒に製剤化されて含む。本明細書に使用されるように、「医薬的に許容される担体」という用語は、無害の不活性な固体、半固体、又は液体の充填剤、希釈剤、封入材料、又はあらゆる種類の製剤助剤を意味する。医薬的に許容される担体として役立ち得る物質のいくつかの例は、乳糖、ブドウ糖、及びショ糖のような糖類；トウモロコシデンプンとジャガイモデンプンのようなデンプン類；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロースのようなセルロースとその誘導体；粉末状トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；ココア脂と坐剤ワックスのような賦形剤；落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油のような油剤；プロピレングリコールのようなグリコール類；オレイン酸エチルとラウリル酸エチルのようなエステル類；寒天；水酸化マグネシウムと水酸化アルミニウムのような緩衝剤；アルギン酸；発熱性物質除去蒸留水；等張生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール、及びリン酸塩緩衝溶液剤、並びにラウリル硫酸ナトリウムとステアリン酸マグネシウムのような他の無害の適合可能な滑沢剤であり、さらに、着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤と芳香剤、保存剤、及び抗酸化剤も製剤者の裁量に従って該組成物に存在し得る。本明細書に記載される医薬組成物は、ヒトや他の動物へ経口、直腸、非経口、嚢内、膣内、腹腔内、局所（散剤、軟膏剤、又は滴剤による）、頬内に、又は口腔若しくは経鼻スプレー剤として、又は吸入用の液体エアロゾル剤若しくは乾燥粉末製剤として投与することができる。

【０３２０】

[00214] 経口投与用の液体剤形には、医薬的に許容される乳濁液剤、ミクロ乳濁液剤、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤、及びエリキシル剤が含まれる。活性化合物に加えて、液体剤形は、例えば、水又は他の溶媒、可溶化剤、及び乳化剤（エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油剤（特に、綿実油、落花生油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール類と、ソルビタンの脂肪酸エステル、及びこれらの混合物のような）といった、当該技術分野でよく使用される不活性希釈剤を含有してもよい。不活性希釈剤の他に、この経口組成物には、湿潤剤、乳化剤と懸濁剤、甘味剤、香味剤、及び芳香剤のようなアジュバントも含めることができる。

【０３２１】

[00215] 注射用調製品、例えば、無菌の注射用水性若しくは油性懸濁液剤は、好適な分散剤又は湿潤剤と懸濁剤を使用する、既知の技術に従って製剤化されてもよい。無菌の注射用調製品は、例えば、１，３－ブタンジオール溶液のような、無害な非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の無菌の注射用溶液、懸濁液、又は乳濁液であってもよい。場合によっては利用される許容される担体及び溶媒には、水、リンゲル液（Ｕ．Ｓ．Ｐ．）、及び等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、溶媒又は懸濁媒体として、無菌の不揮発性油剤が慣用的に利用される。本発明の目的では、合成のモノグリセリド又はジグリセリドを含めて、どの無刺激性の不揮発性油も利用することができる。加えて、注射剤の調製には、オレイン酸のような脂肪酸が使用される。

【０３２２】

[00216] 注射用製剤は、例えば、細菌捕捉フィルターを通す濾過によるか、又は滅菌水又は他の無菌の注射用媒体に使用前に溶解又は分散させ得る無菌の固形組成物の形態で滅菌剤を取り込むことによって、滅菌することができる。

【０３２３】

[00217] 薬物の効果を延長するためには、皮下又は筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることがしばしば望ましい。このことは、場合によっては、水溶性が乏しい結晶性又は非晶性物質の液体懸濁液剤の使用によって達成される。このとき、薬物の吸収速度は、

その溶解速度に依存して、それはまた、結晶サイズや結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口的に投与される薬剤の遅延吸収は、場合によっては、この薬物を油性担体に溶解又は懸濁させることによって達成される。薬物のマイクロカプセル化マトリックスをポリラクチド－ポリグリコリドのような生分解性ポリマー中に形成することによって、注射用デポー剤形が作製される。薬物対ポリマーの比と利用される特別なポリマーの性質に依存して、薬物放出の速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）とポリ（無水物）が含まれる。デポー注射用製剤は、場合によっては、生体組織と適合可能であるリポソーム剤又はミクロ乳濁液剤に薬物を捕捉することによって調製される。

【０３２４】

[00218] 直腸投与又は膣投与用の組成物は、好ましくは、本明細書に記載される化合物（即ち、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）のいずれかの化合物）を、周囲温度では固体であるが、体温では液体であるので、直腸又は膣腔中に融けて、活性化合物を放出する、ココア脂、ポリエチレングリコール、又は坐剤ワックスのような好適な非刺激性の賦形剤又は担体と混合することによって調製し得る坐剤である。

【０３２５】

[00219] 経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、及び顆粒剤が含まれる。そのような固体剤形において、活性化合物は、クエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウム、及び／又はａ）デンプン、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、マンニトール、及びケイ酸のような充填剤又は増量剤、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、ショ糖、及びアカシアのような結合剤、ｃ）グリセロールのような保湿剤、ｄ）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウムのような崩壊剤、ｅ）パラフィンのような溶解遅延剤、ｆ）四級アンモニウム化合物のような吸収促進剤、ｇ）例えば、アセチルアルコールとグリセロールモノステアレートのような湿潤剤、ｈ）カオリンとベントナイト粘土のような吸着剤、及びｉ）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール類、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物のような滑沢剤といった、少なくとも１つの不活性な医薬的に許容される賦形剤又は担体と混合される。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、この剤形は、緩衝剤を含んでもよい。

【０３２６】

[00220] ラクトース又は乳糖のような賦形剤、並びに高分子量ポリエチレングリコール類、等のような賦形剤を使用する、軟及び硬充填ゼラチンカプセル剤では、類似種の固体組成物を充填剤として利用してもよい。

【０３２７】

[00221] 錠剤、糖衣錠剤、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング剤と医薬製剤技術分野で知られている他のコーティング剤のようなコーティング剤と外皮剤（shells）を用いて調製することができる。それらは、不透明化剤を含有してもよくて、有効成分（複数）だけを、又はそれを選好的に、腸管のある部分において、場合によっては、遅延された形式で放出するような組成物でもあり得る。使用し得る埋込み型組成物の例には、ポリマー物質とワックス類が含まれる。

【０３２８】

[00222] ラクトース又は乳糖のような賦形剤、並びに高分子量ポリエチレングリコール類、等のような賦形剤を使用する、軟及び硬充填ゼラチンカプセル剤では、類似種の固体組成物を充填剤として利用してもよい。

【０３２９】

[00223] 活性化合物はまた、上記に注記したような１以上の賦形剤とともにマイクロカプセル化された形態であり得る。錠剤、糖衣錠剤、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤の固

体剤形は、腸溶コーティング剤、放出制御コーティング剤、及び医薬製剤技術分野で知られている他のコーティング剤のようなコーティング剤と外皮剤（shells）を用いて調製することができる。そのような固体剤形において、活性化合物は、ショ糖、乳糖、又はデンプンのような少なくとも１つの不活性希釈剤と混合されてもよい。そのような剤形は、通常の実践におけるように、不活性希釈剤以外の追加物質、例えば、打錠滑沢剤と、ステアリン酸マグネシウムと微結晶性セルロースのような他の打錠補助剤を含んでもよい。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、この剤形は、緩衝剤を含んでもよい。それらは、不透明化剤を含有してもよくて、有効成分（複数）だけを、又はそれを選好的に、腸管のある部分において、場合によっては、遅延された形式で放出するような組成物でもあり得る。使用し得る埋込み型組成物の例には、ポリマー物質とワックス類が含まれる。

【０３３０】

[00224] 本明細書に記載される化合物の局所又は経皮投与用の剤形には、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、溶液剤、スプレー剤、吸入剤、又はパッチ剤が含まれる。活性成分は、無菌条件の下で、医薬的に許容される担体と、場合によっては要求されるような、必要な保存剤又は緩衝剤とともに混合される。点眼製剤、点耳剤、等も考慮される。

【０３３１】

[00225] 軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、及びゲル剤は、本明細書に記載される活性化合物に加えて、動物脂肪及び植物脂肪、油剤、ワックス類、パラフィン類、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール類、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、及び酸化亜鉛、又はこれらの混合物のような賦形剤を含有してよい。

【０３３２】

[00226] 本明細書に記載される組成物は、液体エアロゾル又は吸入用乾燥粉末としての送達用に製剤化してもよい。液体エアロゾル製剤は、慢性気管支炎や肺炎のような気管支感染症の患者において細菌が存在する終末及び呼吸細気管支へ送達し得る粒径へ優勢的に霧化されてもよい。病原微生物は、通常、気道全体から気管支、細気管支、及び肺実質に、特に終末及び呼吸細気管支に存在する。感染の増悪の間、細菌は、肺胞にも存在し得る。液体エアロゾル製剤と吸入用乾燥粉末製剤は、好ましくは、気管支内樹全体から終末細気管支まで、そして最終的には肺実質組織まで送達される。

【０３３３】

[00227] 本明細書に記載されるエアロゾル化製剤は、好ましくは、マス中位平均径が優勢的に１～５μｍの間にあるエアロゾル粒子の生成を可能にするように選択される、ジェット、振動多孔平板、又は超音波ネブライザーのようなエアロゾル生成デバイスを使用して送達されてもよい。さらに、該製剤は、好ましくは、平衡した浸透圧、イオン強度、及び塩化物濃度と、本明細書に記載される化合物（即ち、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）のいずれかの化合物）の有効用量を感染部位へ送達することが可能な最小のエアロゾル化可能量を有する。加えて、このエアロゾル化製剤は、好ましくは、気道の機能性を不都合に損害しないし、望まれない副作用を引き起こすこともない。

【０３３４】

[00228] 本明細書に記載されるエアロゾル製剤の投与に適したエアロゾル化デバイスには、例えば、ジェット、振動多孔平板、超音波ネブライザー、及び通電式（energized）乾燥粉末吸入器が含まれ、これらは、１～５μｍのサイズ範囲が優勢的なエアロゾル粒径へ該製剤を霧化することができる。本出願において「優勢的」は、産生される全エアロゾル粒子の少なくとも７０％、しかし好ましくは９０％より多くが１～５μの範囲内にあることを意味する。ジェットネブライザーは、気圧によって液体溶液をエアロゾル液滴へ砕くように作用する。振動多孔平板ネブライザーは、速やかに振動する多孔平板によって産生される音波真空を使用して溶媒液滴を多孔平板を通して押し出すように作用する。超

音波ネブライザーは、液体を小さなエアロゾル液滴へ穿断する圧電結晶によって作用する。多様な好適デバイスが利用可能であり、例えば、AeroNebTM と AeroDoseTM の振動多孔平板ネブライザー（AeroGen 社、カリフォルニア州サニーベール）、Sidestream（登録商標）ネブライザー（Medic-Aid 社、ウェストサセックス、イギリス）、Pari LC（登録商標）とPari LC Star（登録商標）ジェットネブライザー（Pari Respiratory Equipment 社、バージニア州リッチモンド）、及び AerosonicTM（DeVilbiss Medizinische Produkte（ドイツ）GmbH、ハイデン、ドイツ）、及び UltraAire（登録商標）（Omron Healthcare 社、イリノイ州バーモンヒルズ）超音波ネブライザーが含まれる。

【０３３５】

[00229] いくつかの態様では、本明細書に記載される化合物（即ち、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）のいずれか化合物）が、本明細書に記載される化合物に加えて、乳糖、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、及びポリアミド粉末、又はこれらの物質の混合物のような賦形剤を含有する局所散剤及びスプレー剤としての使用のために製剤化される。スプレー剤は、クロロフルオロ炭化水素のような通例の発射薬を含有してもよい。

【０３３６】

[00230] 経皮パッチ剤には、化合物の身体への制御送達をもたらすという追加の利点がある。そのような剤形は、該化合物を適切な媒体に溶解又は調合することによって作製することができる。該化合物の皮膚を通過する流入を高めるために、吸収エンハンサーも使用することができる。吸収速度は、速度制御膜を提供すること、又は該化合物をポリマーマトリックス又はゲル中で調合することのいずれによっても制御することができる。

【０３３７】

[00231] 本明細書に記載される治療の方法に従って、ヒト又は低級哺乳動物のような患者へ本明細書に記載される化合物の治療有効量をそのような量で、そして所望される結果を達成するのに必要であるような時間の間投与することによって、その患者において細菌感染症を治療又は予防する。本明細書に記載される化合物の「治療有効量」とは、どの医学的治療にも適用可能な妥当な利益／リスク比で細菌感染症を治療するのに十分な化合物の量を意味する。しかしながら、本明細書に記載される化合物及び組成物の全日使用量は、健全な医学的判断の範囲内で担当医が決定するものである。ある特別な患者への具体的な治療有効用量レベルは、治療されている障害と該障害の重症度；利用される特定化合物の活性；利用される特定の組成物；患者の年齢、体重、健康状態、性別、及び食事；投与の時間、投与の経路、及び利用される特定化合物の排出速度；治療の期間；利用される特定化合物と併用されるか又は同時使用される薬物；及び医療技術分野で知られた同様の要因が含まれる、多様な要因に依存するものである。

【０３３８】

[00232] ヒト又は他の哺乳動物へ単回用量又は分割用量で投与される本明細書に記載される化合物（即ち、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）のいずれかの化合物）の全日用量は、例えば、０．０１～５０ｍｇ／ｋｇ（体重）であるか、又はより通常は０．１～２５ｍｇ／ｋｇ（体重）の量であり得る。単回用量組成物は、１日用量を構成する、そのような量又はその約数量を含有し得る。一般に、本明細書に記載される治療レジメンは、そのような治療を必要とする患者に対して、本明細書に記載される化合物（複数）の約１０ｍｇ～約２０００ｍｇ／日を単回用量又は頻回用量で投与することを含む。

【実施例】

【０３３９】

[00233] 本明細書に開示される化合物は、下記に示す反応スキームに図示される方法によって作製される。本発明で提供される手順を当該技術分野の有機化学者の知識と組み合わせていくつかの態様において使用して、本明細書に開示されて特許請求されるような

化合物の全範囲を製造する。

【０３４０】

[00234] 上記化合物を製造するにあたり使用される出発物質及び試薬は、アルドリッチ・ケミカル社（ウィスコンシン州ミルウォーキー）、Bachem（カリフォルニア州トーランス）、又はシグマ（ミズーリ州セントルイス）のような市販供給業者から入手可能であるか、又は「フィーザー夫妻の有機合成試薬（Fieser and Fieser’s Reagents for Organic Synthesis）」１～１７巻（ジョン・ウィリー・アンドサンズ、1991）；「ロッドの炭素化合物の化学（Rodd’s Chemistry of Carbon Compounds）」１～５巻と補遺（エルゼビア・サイエンス・パブリッシャーズ、1989）；「有機反応（Organic Reactions）」１～４０巻（ジョン・ウィリー・アンドサンズ、1991）；「マーチ最新有機化学（March’s Advanced Organic Chemistry）」（ジョン・ウィリー・アンドサンズ、第４版）；及び「ラロック有機変換総説（Larock’s Comprehensive Organic Transformations）」（ＶＣＨパブリッシャーズ社、1989）のような参考文献において説明される手順に従って、当業者に知られた方法によって製造される。これらのスキームは、本明細書に開示される化合物がそれによっていくつかの態様において合成されるいくつかの方法の例示にすぎないので、当業者には、この開示を参考にして、上記スキームに対する様々な修飾がなし得るし示唆されよう。この反応の出発物質及び中間体と最終生成物は、限定されないが、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィー、等が含まれる慣用技術を使用して、所望されるならば、単離及び精製し得る。そのような物質は、物理定数とスペクトルデータが含まれる慣用手段を使用して、特性決定し得る。化合物は、典型的には、トリフルオロ酢酸を添加剤としてＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏを使用する逆相ＨＰＬＣによってトリフルオロ酢酸塩として単離される。いくつかの事例では、トリフルオロ酢酸無しで精製を行って、該化合物は、フリー塩基として単離される。

【０３４１】

略語

ＡｃＯＨ	酢酸
ＤＣＭ	ジクロロメタン
ＤＩＰＥＡ	Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＡ	Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド
ＤＭＡＰ	４－ジメチルアミノピリジン
ＤＭＦ	Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ	ジメチルスルホキシド
ＥＳＩ	エレクトロスプレーイオン化
ＥｔＯＡｃ	酢酸エチル
ｈ	時間
ＨＡＴＵ	３－オキシドヘキサフルオロリン酸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
ＨＯＢｔ	ヒドロキシベンゾトリアゾール
ＨＰＬＣ	高速液体クロマトグラフィー
ＬＣＭＳ	液体クロマトグラフィー質量分析法
ＬＤＡ	リチウムジイソプロピルアミド
Ｍ	モル濃度
ｍｉｎ	分
Ｎ	規定濃度
ＮＭＲ	核磁気共鳴法
Ｒ$_T$	保持時間
ＳＦＣ	超臨界液体クロマトグラフィー
ＴＨＦ	テトラヒドロフラン
ＴＦＡ	トリフルオロ酢酸
ＴＦＥ	２，２，２－トリフルオロエタノール

ＴｆＯＨ　　トリフルオロメタンスルホン酸

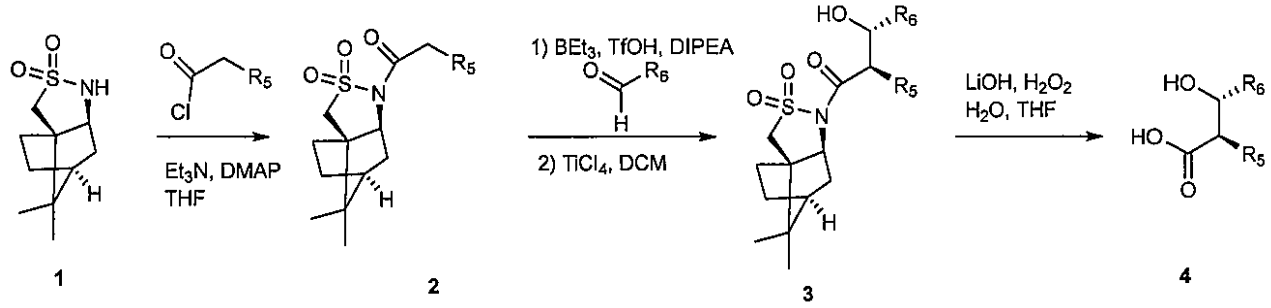
[00235] 一般スキーム１～一般スキーム２に図解されるようにして、本明細書に開示される化合物を製造した。

【０３４２】

スキーム１．

【０３４３】

【化５２】



【０３４４】

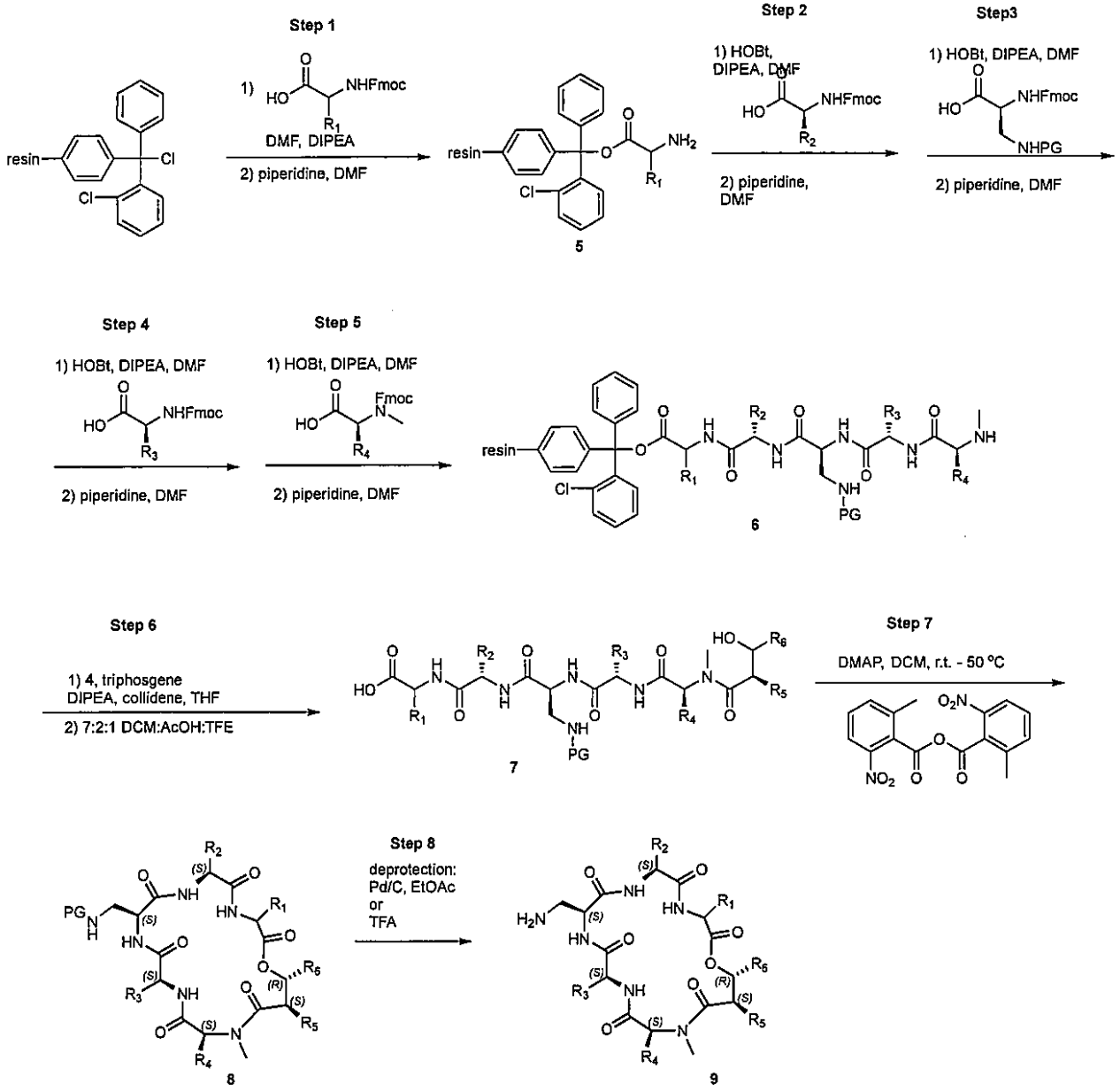
[00236] スキーム１に記載されるように、β－ヒドロキシ酸（４）は、オポライザー・スルタム（Oppolzer’s sultam）（１）より出発して、これを酸塩化物でアシル化して、中間体（２）を産生し得る。中間体（２）をルイス酸媒介アルドールアルキル化へ処して、アンチ（anti）アルドール生成物（３）を産生し得る。化合物（３）を水酸化リチウム水溶液と過酸化水素で加水分解して、所望されるβ－ヒドロキシ酸化合物（４）を入手し得る。

【０３４５】

スキーム２．

【０３４６】

【化５３】



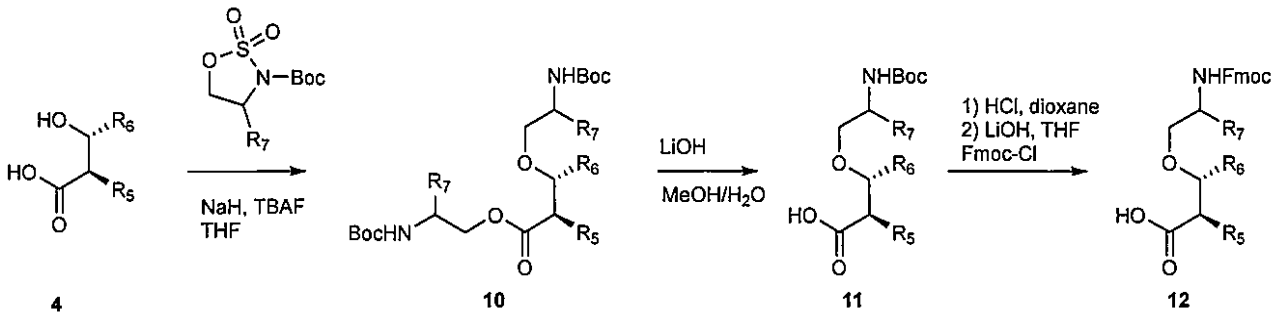
Step：工程、resin：樹脂、piperidine：ピペリジン、triphosgene：トリホスゲン、collidene：コリデン、r.t.：室温、

deprotection：脱保護化

【０３４７】

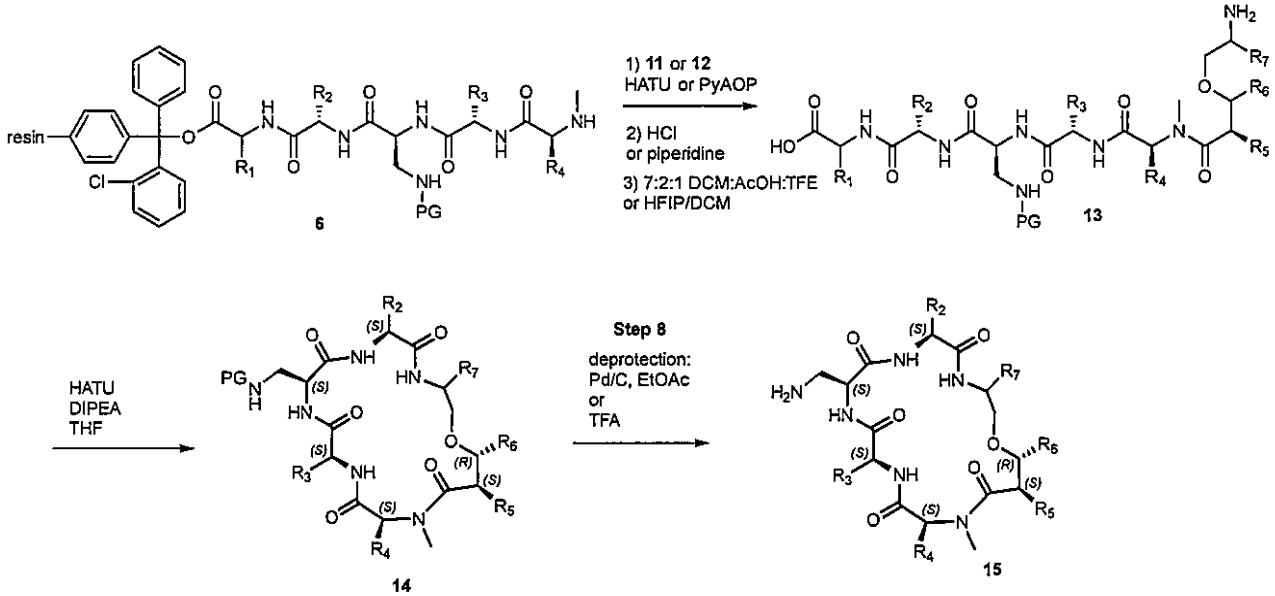
[00237] スキーム２に示されるように、クロロ－（２－クロロトリチル）－樹脂にＦｍｏｃ－保護化アミノ酸をロードし得て、このＦｍｏｃ基をＤＭＦ中のピペリジンで外して、中間体（５）を入手し得る。中間体（５）を、Ｆｍｏｃ－保護化アミノ酸と標準的な側鎖保護基とのＨＯＢｔカップリングを利用する標準固相化学技術を使用する、工程２～工程５により精巧に仕上げて、仕上げられたペプチド（６）を入手し得る。β－ヒドロキシカルボン酸（４）とのトリホスゲン媒介カップリングに続く、ＤＣＭ：ＡｃＯＨ：ＴＦＥを使用する樹脂からの切断により、デプシペプチド（７）を入手する。山口（Yamaguchi）エステル化条件を使用してデプシペプチド（７）を環化させて、マクロラクトン（８）を入手し得る。適正な条件（Ｐｄ水素化又は酸性条件）を使用してマクロラクトン（８）を全体的に脱保護化して、化合物（９）を入手し得る。

【０３４８】
スキーム３．
【０３４９】
【化５４】



dioxane：ジオキサン

【０３５０】
[00238] スキーム３に示されるように、β－ヒドロキシ酸化合物（４）を適正に置換された２，２－ジオキソ－オキサチアゾリジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルでアルキル化して、エステル（１０）を入手し得る。これらのエステルを鹸化して、カルボン酸（１１）を入手し得る。このアミノ保護基を酸性での脱保護化に続いて９－フルオレニルメチルクロロホルメートでの再保護化によってＢｏｃからＦｍｏｃへ変換して、中間体（１２）を入手し得る。
【０３５１】
スキーム４．
【０３５２】
【化５５】



resin：樹脂、piperidine：ピペリジン、deprotection：脱保護化

【０３５３】
[00239] スキーム４に示されるように、樹脂結合ペプチド（６）を、ＨＡＴＵ又はＰｙＡＯＰのような標準カップリング試薬を使用して、カルボン酸（１１）又は（１２）へカップリングして、Ｂｏｃ又はＦｍｏｃの脱保護化と樹脂切断を続けて、保護化ペプチド（１３）を入手し得る。この直鎖ペプチドを、ＨＡＴＵ／ＤＩＰＥＡのようなマクロラク

タム化条件を使用して環化して、マクロ環（１４）を入手し得る。この大環状デプシペプチド（１４）の側鎖を、パラジウム／水素化、及び／又は酸性条件を使用して全体的に脱保護化して、化合物（１５）を入手し得る。

【０３５４】

全般的な実験条件

[00240] ^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルは、Varian Unity Inova（４００ＭＨｚ）分光計（三重共鳴５ｍｍプローブ付き）、Avance III（３００ＭＨｚ）分光計、又は Bruker Ultrashield（４００ＭＨｚ又は５００ＭＨｚ）分光計のいずれかを使用して周囲温度で記録した。化学シフトは、テトラメチルシランに対するｐｐｍで表される。以下の略語を使用した：ｂｒ＝ブロードシグナル、ｓ＝一重項、ｄ＝二重項、ｄｄ＝二重二重項、ｔ＝三重項、ｑ＝四重項、ｍ＝多重項。

【０３５５】

[00241] シングルモード共振器と動的フィールド同調器（このいずれも再現性と制御を与える）を使用する、CEM Discover、Smith Synthesiser、又は Biotage Initiator 60^{TM}を使用して、マイクロ波実験を行った。４０～２５０℃の温度を達成し得て、３０バールまでの気圧に達することができる。

【０３５６】

[00242] 保持時間（R_T）と関連する質量イオンを決定するための高速液体クロマトグラフィー・質量分析法（ＬＣＭＳ）実験は、以下の方法の１つを使用して実施した。分光計は、陽イオンモードと陰イオンモードで作動するエレクトロスプレー源を有する。２２０ｎｍと２５４ｎｍでＵＶ吸光度を収集して、すべての実験へ質量スペクトルフルスキャンを適用した。Sedex 85 蒸発光散乱検出器を使用して、追加の検出を達成した。Thermo Scientific 荷電化粒子検出器（モデル：Corona）を使用して、ＵＶ非感受性分析物の純度を測定した。ＣＡＤパラメータは、以下のように設定する：

・ガス圧：３５～４０ｐｓｉ
・流量比：０．５１
・イオントラップ：２０．３ｖ
・充電電圧：２．９１ｋｖ
・充電電流：１．０１μＡ

[00243] ＬＣＭＳ　方法Ａ：ＥＳＩをイオン化源として使用する Agilent 1290 HPLC 一体型 Agilent MSD 質量分析計で実験を実施した。ＬＣ分離には、Phenomenex XB-C18（１．７μｍ，５０ｘ２．１ｍｍ）カラムを０．４ｍＬ／分の流速で使用した。溶媒Ａは、０．１％ギ酸含有水であり、溶媒Ｂは、０．１％ギ酸含有アセトニトリルである。グラジエントは、「２～９８％の溶媒Ｂで７分、１．５分間の平衡後、９７％　Ｂを１．５分間保持」からなった。ＬＣカラム温度は、４０℃である。

【０３５７】

[00244] ＬＣＭＳ　方法Ｂ：ＰＤＡ　ＵＶ検出器付き Waters Acquity UPLC システムへ連結した Waters Micromass ZQ2000 四重極質量分析計で実験を実施した。この分光計は、陽イオンモードと陰イオンモードで作動するエレクトロスプレー源を有する。このシステムは、４０℃で維持される Acquity BEH C18（１．７μｍ，１００ｘ２．１ｍｍ）カラム又は４０℃と０．４ｍＬ／分の流速で維持される Acquity BEH Shield RP18（１．７μｍ，１００ｘ２．１ｍｍ）カラムを使用する。イニシャル溶媒系は、９５％の０．１％ギ酸含有水（溶媒Ａ）と５％の０．１％ギ酸含有アセトニトリル（溶媒Ｂ）で最初の０．４分間、続いて次の５．６分にわたって５％溶媒Ａと９５％溶媒Ｂまでのグラジエントであった。これを０．８分間維持した後で、次の０．２分にわたって９５％溶媒Ａと５％溶媒Ｂへ戻した。

【０３５８】

[00245] ＬＣＭＳ　方法Ｃ：Shimadzu UFLC 一体型ＤＡＤ検出器、ＥＬＳＤ検出器、及び２０２０ＥＶ　ＭＳで実験を実施した。この分光計は、陽イオンモードで作動するエレクトロスプレー源を有する。このシステムは、４０℃と１．２ｍＬ／分の流速で維持さ

れる Shim-Pack XR-ODS C18（２．２μｍ，５０＊３．０ｍｍ）カラムを使用する。イニシャル溶媒系は、９５％の０．０５％トリフルオロ酢酸含有水（溶媒Ａ）と５％の０．０５％トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル（溶媒Ｂ）で最初の０．０１分間、続いて次の２．０分にわたって５％溶媒Ａと９５％溶媒Ｂまでのグラジエントであった。これを０．７分間維持した後で、次の０．３分にわたって９５％溶媒Ａと５％溶媒Ｂへ戻した。

【０３５９】

[00246] ＬＣＭＳ 方法Ｄ：Shimadzu UFLC 一体型ＤＡＤ検出器、ＥＬＳＤ検出器、及び２０２０ＥＶ ＭＳで実験を実施した。この分光計は、陽イオンモードで作動するエレクトロスプレー源を有する。このシステムは、４０℃と１．２ｍＬ／分の流速で維持される Shim-Pack XR-ODS C18（２．２μｍ，５０＊３．０ｍｍ）カラムを使用する。イニシャル溶媒系は、６０％の０．０５％トリフルオロ酢酸含有水（溶媒Ａ）と４０％の０．０５％トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル（溶媒Ｂ）で最初の０．０１分間、続いて次の３．５分にわたって５％溶媒Ａと９５％溶媒Ｂまでのグラジエントであった。これを０．６分間維持した後で、次の０．２分にわたって９５％溶媒Ａと５％溶媒Ｂへ戻した。

【０３６０】

[00247] ＬＣＭＳ 方法Ｅ：ＥＳＩをイオン化源として使用する、Dionex LC Ultimate 3000 一体型 Thermo Scientific Q Exative オービトラップ質量分析計で実験を実施した。ＬＣ分離には、Phenomenex XB-C18（１．７μｍ，５０ｘ２．１ｍｍ）カラムを０．５ｍＬ／分の流速で使用した。移動相Ａは、０．１％ ＦＡ含有水であり、移動相Ｂは、０．１％ ＦＡ含有アセトニトリルであった。グラジエントは、「２～９８％ Ｂで７分、１．０分間の平衡後、９８％ Ｂを１．５分間保持」からなった。ＬＣカラム温度は、４０℃であった。２２０ｎｍと２５４ｎｍでＵＶ吸光度を収集した。すべての実験へ質量分析計フルスキャン、１００～２０００ａｍｕを分解能１７，５００で適用した。

【０３６１】

[00248] ＬＣＭＳ 方法Ｆ：ＥＳＩをイオン化源として使用する、Agilent 1290 ＨＰＬＣ一体型 Agilent ＭＳＤ質量分析計で実験を実施した。ＬＣ分離は、Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18（３．５μｍ，１００ｘ３．０ｍｍ）カラムで、０．７ｍｌ／分の流速で実施した。ＭＰＡ（移動相Ａ）は、０．１％ ＦＡ含有水で、ＭＰＢ（移動相Ｂ）は、０．１％ ＦＡ含有アセトニトリルであった。グラジエントは、２％ ＭＰＢより開始して、２５．５分にわたって９８％ ＭＰＢで終了し、１．５分間の平衡後、９８％ Ｂで２．５分間保持した。ＬＣカラム温度は、４０℃であった。２２０ｎｍと２５４ｎｍでＵＶ吸光度を収集して、すべての実験へ質量スペクトルフルスキャンを適用した。

【０３６２】

[00249] ＬＣＭＳ 方法Ｇ：Shimadzu UFLC 一体型ＤＡＤ検出器、ＥＬＳＤ検出器、及び２０２０ＥＶ ＭＳで実験を実施した。この分光計は、陽イオンモードで作動するエレクトロスプレー源を有する。このシステムは、４０℃と１．２ｍＬ／分の流速で維持される Poroshell HPH-C18（２．７μｍ，５０＊３．０ｍｍ）カラムを使用する。イニシャル溶媒系は、９０％の５ｍＭ NH_4HCO_3 含有水（溶媒Ａ）と１０％のアセトニトリル（溶媒Ｂ）で最初の０．０１分間、続いて次の２．０分にわたって５％溶媒Ａと９５％溶媒Ｂまでのグラジエントであった。これを０．７分間維持した後で、次の０．３分にわたって９０％溶媒Ａと１０％溶媒Ｂへ戻した。

【０３６３】

[00250] ＬＣＭＳ 方法Ｈ：Shimadzu UFLC 一体型ＤＡＤ検出器、ＥＬＳＤ検出器、及び２０２０ＥＶ ＭＳで実験を実施した。この分光計は、陽イオンモードで作動するエレクトロスプレー源を有する。このシステムは、４０℃と１．２ｍＬ／分の流速で維持される Shim-Pack XR-ODS C18（２．２μｍ，５０＊３．０ｍｍ）カラムを使用する。イニシャル溶媒系は、９５％の０．０５％トリフルオロ酢酸含有水（溶媒Ａ）と５％の０．０５％トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル（溶媒Ｂ）で最初の０．０１分間、続いて次の３．２分にわたって３０％溶媒Ａと７０％溶媒Ｂまでのグラジエントであった。そして次いで、次の０．５分にわたって１００％溶媒Ｂまでのグラジエントを続けた。これを０．

８分間維持した後で、次の０．３分にわたって９５％溶媒Ａと５％溶媒Ｂへ戻した。
【０３６４】
[00251] ＬＣＭＳ 方法Ｉ：Shimadzu UFLC 一体型ＤＡＤ検出器、ＥＬＳＤ検出器、及び２０２０ＥＶ ＭＳで実験を実施した。この分光計は、陽イオンモードで作動するエレクトロスプレー源を有する。このシステムは、４０℃と１．２ｍＬ／分の流速で維持される Shim-Pack XR-ODS C18（２．２μｍ，５０＊３．０ｍｍ）カラムを使用する。イニシャル溶媒系は、５０％の０．０５％トリフルオロ酢酸含有水（溶媒Ａ）と５０％の０．０５％トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル（溶媒Ｂ）で最初の０．０１分間、続いて次の４．０分にわたって１００％溶媒Ｂまでのグラジエントであった。これを０．７分間維持した後で、次の０．３分にわたって９５％溶媒Ａと５％溶媒Ｂへ戻した。
【０３６５】
[00252] ＬＣＭＳ 方法Ｊ：Shimadzu UFLC 一体型ＤＡＤ検出器、ＥＬＳＤ検出器、及び２０２０ＥＶ ＭＳで実験を実施した。この分光計は、陽イオンモードで作動するエレクトロスプレー源を有する。このシステムは、４０℃と１．２ｍＬ／分の流速で維持される Shim-Pack XR-ODS C18（２．２μｍ，５０＊３．０ｍｍ）カラムを使用する。イニシャル溶媒系は、６０％の０．０５％トリフルオロ酢酸含有水（溶媒Ａ）と４０％の０．０５％トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル（溶媒Ｂ）で最初の０．０１分間、続いて次の３．５分にわたって５％溶媒Ａと９５％溶媒Ｂまでのグラジエントであった。これを０．６分間維持した後で、次の０．３分にわたって９５％溶媒Ａと５％溶媒Ｂへ戻した。
【０３６６】
[00253] ＬＣＭＳ 方法Ｋ：Shimadzu UFLC 一体型ＤＡＤ検出器、ＥＬＳＤ検出器、及び２０２０ＥＶ ＭＳで実験を実施した。この分光計は、陽イオンモードで作動するエレクトロスプレー源を有する。このシステムは、４０℃と１．２ｍＬ／分の流速で維持される Shim-Pack XR-ODS C18（２．２μｍ，５０＊３．０ｍｍ）カラムを使用する。イニシャル溶媒系は、７０％の０．０５％トリフルオロ酢酸含有水（溶媒Ａ）と３０％の０．０５％トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル（溶媒Ｂ）で最初の０．０１分間、続いて次の３．５分にわたって５％溶媒Ａと９５％溶媒Ｂまでのグラジエントであった。これを０．６分間維持した後で、次の０．２分にわたって９５％溶媒Ａと５％溶媒Ｂへ戻した。
【０３６７】
[00254] ＬＣＭＳ 方法Ｌ：Shimadzu UFLC 一体型ＤＡＤ検出器、ＥＬＳＤ検出器、及び２０２０ＥＶ ＭＳで実験を実施した。この分光計は、陽イオンモードで作動するエレクトロスプレー源を有する。このシステムは、４０℃と１．２ｍＬ／分の流速で維持される Shim-Pack XR-ODS C18（２．２μｍ，５０＊３．０ｍｍ）カラムを使用する。イニシャル溶媒系は、９５％の０．０５％トリフルオロ酢酸含有水（溶媒Ａ）と５％の０．０５％トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル（溶媒Ｂ）で最初の０．０１分間、続いて次の２．０分にわたって１００％溶媒Ｂまでのグラジエントであった。これを０．７分間維持した後で、次の０．３分にわたって９５％溶媒Ａと５％溶媒Ｂへ戻した。
【０３６８】
[00255] ＬＣＭＳ 方法Ｍ：Shimadzu UFLC 一体型ＤＡＤ検出器、ＥＬＳＤ検出器、及び２０２０ＥＶ ＭＳで実験を実施した。この分光計は、陽イオンモードで作動するエレクトロスプレー源を有する。このシステムは、４０℃と１．２ｍＬ／分の流速で維持される Shim-Pack XR-ODS C18（２．２μｍ，５０＊３．０ｍｍ）カラムを使用する。イニシャル溶媒系は、７０％の０．０５％トリフルオロ酢酸含有水（溶媒Ａ）と３０％の０．０５％トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル（溶媒Ｂ）で最初の０．０１分間、続いて次の３．６分にわたって３０％溶媒Ａと７０％溶媒Ｂまでのグラジエントであった。そして次いで、次の０．４分にわたって１００％溶媒Ｂまでのグラジエントを続けた。これを０．５分間維持した後で、次の０．３分にわたって９５％溶媒Ａと５％溶媒Ｂへ戻した。
【０３６９】
ＬＣＭＳ 方法Ｎ：Shimadzu UFLC 一体型ＤＡＤ検出器、ＥＬＳＤ検出器、及び２０２０ＥＶ ＭＳで実験を実施した。この分光計は、陽イオンモードで作動するエレクトロス

プレー源を有する。このシステムは、４０℃と１．２ｍＬ／分の流速で維持される Shim-Pack XR-ODS C18（２．２μｍ，５０＊３．０ｍｍ）カラムを使用する。イニシャル溶媒系は、７０％の０．０５％トリフルオロ酢酸含有水（溶媒Ａ）と３０％の０．０５％トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル（溶媒Ｂ）で最初の０．０１分間、続いて次の３．２分にわたって１００％溶媒Ｂまでのグラジエントであった。これを０．９分間維持した後で、次の０．２分にわたって９５％溶媒Ａと５％溶媒Ｂへ戻した。

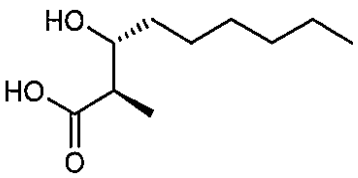
【０３７０】

[00256]

中間体１．（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチルノナン酸

【０３７１】

【化５６】

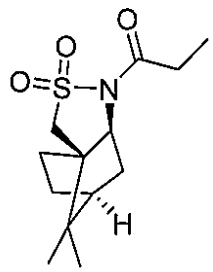


【０３７２】

工程１．１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）プロパン－１－オン

【０３７３】

【化５７】



【０３７４】

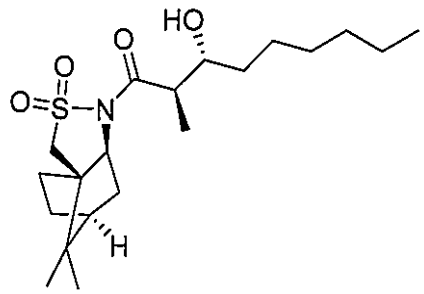
[00257] （３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチルヘキサヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール２，２－ジオキシド（１７５ｇ，８１３ミリモル）、ＤＭＡＰ（１０．５ｇ，８１．３ミリモル）、及びトリエチルアミン（１７２ｍＬ，１２２０ミリモル）のＴＨＦ（１．４Ｌ）溶液へ塩化プロピオニル（８４４ｇ，８９４ミリモル）を０℃で加えた。３０分後、この反応物を室温まで温めて、そのままさらに３時間撹拌した。この反応物を減圧下に蒸発させた。生じる残渣を水と酢酸イソプロピルで希釈した。水層を酢酸イソプロピル（２ｘ）で抽出した。合わせた有機層を１Ｍ　ＮａＯＨ（ｘ２）、１Ｍ　ＨＣｌ（ｘ２）、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、真空蒸発させた。この粗製固形物をＤＣＭとヘプタンより再結晶させて、表題化合物（２１３．３ｇ，収率９７％）を得た。

【０３７５】

工程２．（２Ｒ，３Ｒ）－１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）－３－ヒドロキシ－２－メチルノナン－１－オン

【０３７６】

【化５８】



【０３７７】

[00258] ５００ｍＬの３つ首丸底フラスコ中のトリエチルボラン（９１ｍＬ，ヘキサン中１モル／Ｌ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）溶液へＴｆＯＨ（１３．８２５ｇ，９２．１２２ミリモル）を窒素下に０℃で滴下した。次いでこの混合物を０℃で３０分間撹拌してから－１５℃へ冷やした。これへ１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）プロパン－１－オン（１０．００ｇ，３６．８ミリモル）及びＤＩＰＥＡ（１２．３ｇ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）溶液を－１５℃で滴下した。生じる溶液を水／塩水浴において－１０℃で１時間撹拌した（混合物Ａ）。

【０３７８】

[00259] ２５０ｍＬの３つ首丸底フラスコの中へ四塩化チタン（１１０ｍＬ，ＤＣＭ中１モル／Ｌ，３．０当量）を窒素下に入れた。この溶液へヘプトアルデヒド（６．３ｇ，５５．３ミリモル、１．５当量）を－７８℃で滴下して、この混合物を－５０℃で３０分間撹拌した。次いで、生じる溶液を滴下漏斗へ移した（混合物Ｂ）。

【０３７９】

[00260] この混合物Ｂを混合物Ａへ－７８℃で滴下して、－５０℃で４時間撹拌した。この反応物を３００ｍＬの飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチして、２ｘ５００ｍＬの酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて１ｘ３００ｍＬの塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して真空蒸発させた。この残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：４）で溶出させるシリカゲルカラムに適用した。適正な画分を合わせて真空下に濃縮して、表題化合物（１２ｇ）を純度８５％（約１５％の出発物質を含有する）の淡黄色のオイルとして得て、精製せずに次の工程へ進めた。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 386.

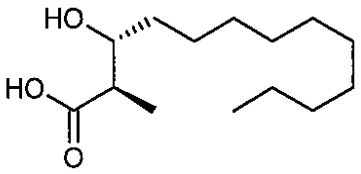
工程３．（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチルノナン酸

[00261] ２５０ｍＬの丸底フラスコの中へＴＨＦ（６０ｍＬ）、３０％ H_2O_2（６．３ｍＬ）、ＬｉＯＨ（１．９６ｇ，８１．８４４ミリモル）、水（３０ｍＬ，１．６６５モル）、（２Ｒ，３Ｒ）－１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）－３－ヒドロキシ－２－メチルノナン－１－オン（６．３０ｇ，１６．３４０ミリモル）を入れた。生じる溶液を２５℃で一晩撹拌した。次いで、この反応物を１００ｍＬの飽和 Na_2SO_3 水溶液の添加によってクエンチした。この溶液のｐＨ値を１Ｎ ＨＣｌ溶液で３へ調整した。生じる溶液を３ｘ２００ｍＬの酢酸エチルで抽出して、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して真空下に濃縮した。この残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：２）で溶出させるシリカゲルカラムに適用した。適正な画分を合わせて真空下に濃縮した。これにより、２．２ｇ（収率７０％）の表題化合物を淡黄色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M-H]^-$ = 187; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (s, 1H), 4.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 2.43-2.31 (m, 1H), 1.48-1.15 (m, 10H), 0.98 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.92-0.82 (m, 3H).

中間体２．（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチルトリデカン酸

【０３８０】

【化５９】



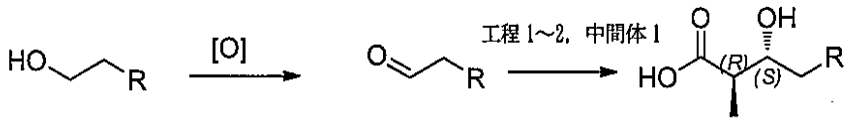
【０３８１】

[00262] 表題化合物は、ヘプタナールの代わりにウンデカナールを使用して、中間体１についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): $[M-H]^-$ = 243; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (s, 1H), 4.60 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 1.41-1.19 (m, 18H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[00263] 表２．下記の表に図示される中間体は、市販されているか又は対応するアルコールより慣用法で容易に製造されるアルキルアルデヒドより、中間体１についての記載に類似した方法を使用して製造した。

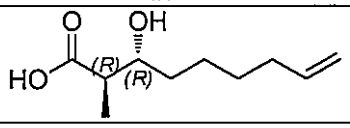
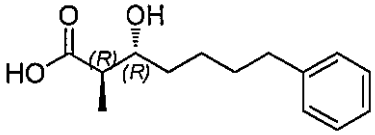
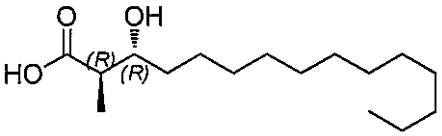
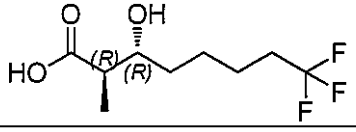
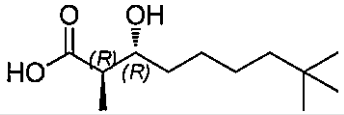
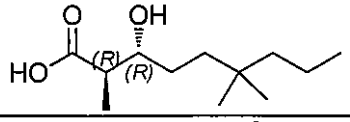
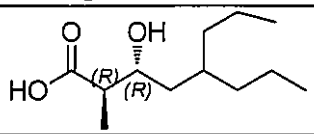
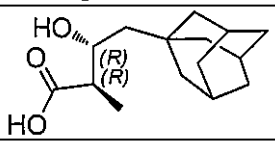
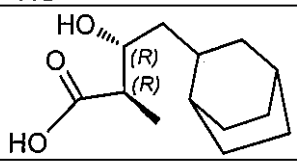
【０３８２】

【化６０】



【０３８３】

【表２】

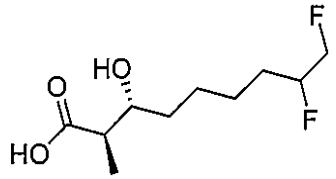
中間体番号	構造	LCMS (ESI): [M-H]⁻
T1		185.1
T2		235.1
T3		271.2
T4		241.0
T5		215.1
T6		215.1
T7		215.2
T8		251.1
T9		225.1

【０３８４】

中間体Ｔ１０：（２Ｒ，３Ｒ）－８，９－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－２－メチルノナン酸

【０３８５】

【化６１】

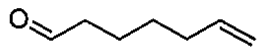


【０３８６】

工程１：ヘプト－６－エナール

【０３８７】

【化６２】



【０３８８】

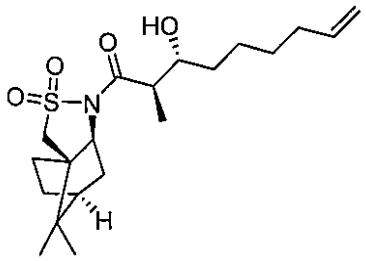
[00264] ヘプト－６－エン－１－オール（１５．０ｇ，１３１．３ミリモル）のＤＣＭ（２０００ｍＬ）溶液へクロロクロム酸ピリジニウム（４２．８７ｇ，１９７．０４ミリモル）を数回の分量で加えた。この反応混合物を室温で２時間撹拌した。固形物を濾過により除去して、濾液を減圧下に蒸発させた。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１／５）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、ヘプト－６－エナール（１３ｇ，収率８８％）を無色のオイルとして得た。ＴＬＣ　R_f＝０．４，ＰＥ／ＥＡ＝４／１。

【０３８９】

工程２：（２Ｒ，３Ｒ）－１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）－３－ヒドロキシ－２－メチルノン－８－エン－１－オン

【０３９０】

【化６３】



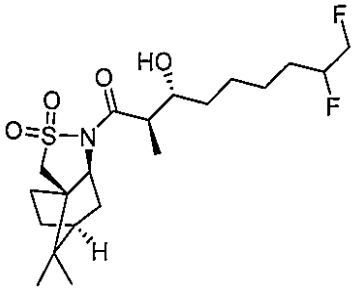
【０３９１】

[00265] 表題化合物は、ヘプトアルデヒドの代わりにヘプト－６－エナールを使用して、中間体１（工程１～工程２）についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 384.2.

工程３：（２Ｒ，３Ｒ）－１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）－８，９－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－２－メチルノナン－１－オン

【０３９２】

【化６４】



【０３９３】

[00266] ４－ヨードトルエン（３４１．１ｍｇ，１．５６ミリモル）及び（２Ｒ，３Ｒ）－１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ)-イル）－３－ヒドロキシ－２－メチルノン－８－エン－１－オン（３．１２ｇ，７．８２ミリモル）の１，２－ジクロロエタン（３０ｍＬ）溶液へEt_3N・３ＨＦ（アミン：ＨＦ＝１：３，２ｍｌ）とＰｙｒ・（ＨＦ）ｘ（オラー［Olah］試薬）（アミン：ＨＦ＝１：９．２３，１ｍＬ）の混合物を０℃で滴下した。次いで、生じる混合物の中へ１－クロロメチル－４

－フルオロ－１，４－ジアゾニアビシクロ［２．２．２］オクタンビス（テトラフルオロホウ酸塩）（４．１６ｇ，１１．７３ミリモル）を０～１０℃で加えた。生じる混合物を室温で一晩撹拌して、飽和重炭酸ナトリウム溶液で約ｐＨ９へクエンチした。生じる溶液を酢酸エチル（３ｘ２００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下に濃縮した。残渣を石油エーテル中３０％酢酸エチルで溶出させるシリカゲルカラムで精製して、表題化合物（２．１３ｇ，収率６０％）を黄色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 422.2.

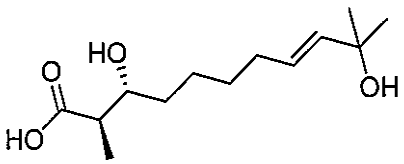
工程４：（２Ｒ，３Ｒ）－８，９－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－２－メチルノナン酸

[00267] （２Ｒ，３Ｒ）－１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）－８，９－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－２－メチルノナン－１－オン（１．０１ｇ，２．４０ミリモル）のＴＨＦ（１００ｍＬ）及び水（１００ｍＬ）中の溶液へＬｉＯＨ（５６９．３ｍｇ，２３．７ミリモル）とH_2O_2（１０ｍＬ）を０℃で加えた。この反応混合物を室温で３時間撹拌して、希塩酸（１モル／Ｌ）で約ｐＨ４へ酸性化した。生じる溶液を酢酸エチル（３ｘ２００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下に蒸発させた。残渣を石油エーテル中３０％酢酸エチルで溶出させるシリカゲルカラムで精製して、表題化合物（２００ｍｇ，収率３７％）を淡黄色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 225.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11.97 (s, 1H), 4.70-4.40 (m, 4H), 3.61-3.57 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 1.60-1.27 (m, 8H), 0.98 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

中間体Ｔ１１：（２Ｒ，３Ｒ，Ｅ）－３，１０－ジヒドロキシ－２，１０－ジメチルウンデク－８－エン酸

【０３９４】

【化６５】



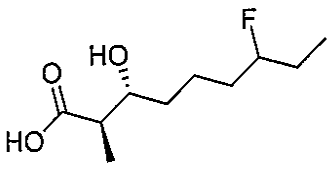
【０３９５】

[00268] （２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチルノン－８－エン酸（中間体Ｔ１）（１．０３ｇ，５．３８ミリモル）及び３－メトキシ－３－メチル－ブト－１－エン（１．０７ｇ，１０．７６ミリモル）のＤＣＭ（４ｍＬ）溶液へベンジリデン－ビス（トリシクロヘキシルホスフィン）ジクロロルテニウム（１．８０ｇ，２．１５ミリモル）を窒素下に加えた。この反応混合物を４０℃で２時間撹拌して減圧下に蒸発させた。残渣をＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１／９）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（５００．６ｍｇ）を淡黄色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 245.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11.89 (s, 1H), 5.50-4.05 (m, 4H), 3.60-3.55 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 1.41-1.21 (m, 8H), 1.05 (s, 6H), 0.97 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

中間体Ｔ１２：（２Ｒ，３Ｒ）－７－フルオロ－３－ヒドロキシ－２－メチルノナン酸

【０３９６】

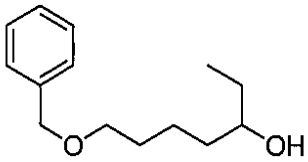
【化６６】



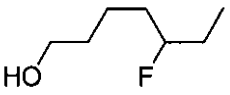
【０３９７】

工程１：７－（ベンジルオキシ）ヘプタン－３－オール

【０３９８】
【化６７】

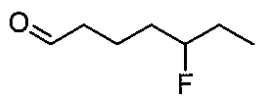


【０３９９】
[00269] ５－ベンジルオキシ－１－ペンタノール（９．６ｇ，４９．４２ミリモル）のＤＣＭ（５００ｍＬ）溶液へクロロクロム酸ピリジニウム（１６．３７ｇ，７５．０４ミリモル）を数回の分量で加えた。この反応混合物を室温で２時間撹拌した。固形物を濾過により除去して、濾液を減圧下に蒸発させた。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１／５）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、５－ベンジルオキシペンタナール（６．９ｇ，収率７２％）を無色のオイルとして得た。
【０４００】
[00270] ５－ベンジルオキシペンタナール（６．９ｇ，３５．８９ミリモル）のＴＨＦ（２００ｍｌ）溶液へ０℃で臭化エチルマグネシウム（３６ｍＬ，ＴＨＦ中１Ｍ溶液）を加えた。生じる溶液を０℃で１．５時間撹拌した。この反応混合物を３０ｍＬの水でクエンチして酢酸エチル（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下に蒸発させた。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１／９）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（５．３ｇ，収率６６％）を無色のオイルとして得た。ＴＬＣ　R_f＝０．４，ＰＥ／ＥＡ＝２／１。
【０４０１】
工程２：５－フルオロヘプタン－１－オール
【０４０２】
【化６８】



【０４０３】
[00271] ７－ベンジルオキシヘプタン－３－オール（５．３ｇ，２４．２ミリモル）のＤＣＭ（１５０ｍＬ）溶液へ三フッ化ジエチルアミノ硫黄（８．１２ｇ，５０．３７ミリモル）を０℃で加えた。この混合物を室温で３時間撹拌して、飽和重炭酸ナトリウム溶液（３０ｍＬ）の添加によってクエンチした。生じる溶液をＤＣＭ（３ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下に蒸発させた。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１／５０）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、５－フルオロヘプトキシメチルベンゼン（２．５ｇ，収率４４％）を黄色のオイルとして得た。
【０４０４】
[00272] ５－フルオロヘプトキシメチルベンゼン（２．５ｇ，１１．１４ミリモル）とパラジウム（５．２６ｇ，１０％担持カーボン）のメタノール（３００ｍＬ）中の混合物を水素バルーン下に室温で２４時間撹拌した。固形物を濾過により除去して、濾液を減圧下に蒸発させた。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１／４）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（７９０ｍｇ，収率５２％）を無色のオイルとして得た。ＴＬＣ　R_f＝０．２，ＰＥ／ＥＡ＝２／１．
工程３：５－フルオロヘプタナール
【０４０５】

【化６９】



【０４０６】

[00273] 二塩化オキサリル（２．７７ｇ，２１．８１ミリモル）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液へＤＭＳＯ（３．４１ｇ，４３．６２ミリモル）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液を窒素下に－７８℃で滴下した。この反応混合物を－７８℃で１０分間撹拌した。次いで、５－フルオロヘプタン－１－オール（１．４６ｇ，１０．９ミリモル）の２０ｍＬ ＤＣＭ溶液を－７８℃で滴下した。この反応混合物を－７８℃で２時間撹拌してからＤＩＰＥＡ（７．０３ｇ，５４．５１ミリモル）を加えた。生じる混合物を０℃で１時間撹拌して、５０ｍＬの飽和塩化アンモニウム水溶液中へ注いでからＤＣＭ（３ｘ）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下に蒸発させて、５－フルオロヘプタナール（１．２ｇ，粗製）を得た。この粗生成物を次の工程に直接使用した。ＴＬＣ R_f＝０．４（ＰＥ／ＥＡ＝４／１）。

【０４０７】

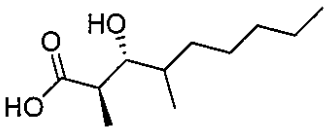
工程４：（２Ｒ，３Ｒ）－７－フルオロ－３－ヒドロキシ－２－メチルノナン酸

[00274] 表題化合物は、ヘプトアルデヒドの代わりに５－フルオロヘプタナールを使用して、中間体１（工程１～工程２）についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 207.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11.96 (s, 1H), 4.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.48-4.33 (m, 1H), 3.66-3.58 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 1.62-1.28 (m, 8H), 0.98 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

中間体Ｔ１３：（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２，４－ジメチルノナン酸（単一の未知立体異性体）

【０４０８】

【化７０】

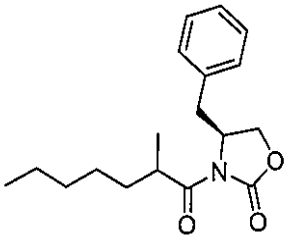


【０４０９】

工程１：（４Ｓ）－４－ベンジル－３－（２－メチルヘプタノイル）オキサゾリジン－２－オン

【０４１０】

【化７１】



【０４１１】

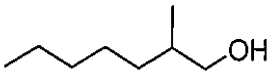
[00275] ２－メチルヘプタン酸（１８．１４ｇ，１２４．８ミリモル）のＤＣＭ（１００ｍＬ）溶液へ二塩化オキサリル（２０．２５ｇ）を窒素下に０℃で滴下した。この反応混合物を室温で３時間撹拌して減圧下に濃縮して、粗製の２－メチルヘプタノイルクロリド（２０．３１ｇ）を淡黄色のオイルとして得た。この物質をＤＣＭ（１５０ｍＬ）に溶かして、（４Ｓ）－４－ベンジル－１，３－オキサゾリジン－２－オン（２０．３ｇ，１１２．８ミリモル）、４－ジメチルアミノピリジン（１．３８ｇ，１１．３ミリモル）、及びトリエチルアミン（４５．６８ｇ，４５１．４ミリモル）のＤＣＭ（１５０ｍＬ）

溶液へ０℃で滴下した。生じる混合物を０℃で３時間撹拌した。水（２００ｍＬ）を加えて、相を分離させた。水相をＤＣＭ（３ｘ）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下に蒸発させた。残渣を石油エーテル中１０％酢酸エチルで溶出させるシリカゲルカラムで精製して、（４Ｓ）－４－ベンジル－３－［（２Ｒ）－２－メチルヘプタノイル］オキサゾリジン－２－オン（３５ｇ）を得て、これをＳＦＣ分離（カラム：Phenomenex Lux ５μ Cellulose－３５＊２５ｃｍ，５μｍ Chiral-P（Lux-3）；流速（ｇ／分）：１５０；溶媒Ａ ％：ＣＯ２：８５；溶媒Ｂ ％：ＥｔＯＨ：１５）へ処して、２つの画分（第一ピーク：１３ｇ、及び第二ピーク：１４．２ｇ）を単一の未知立体異性体として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 304.2.

工程２：２－メチルヘプタン－１－オール

【０４１２】

【化７２】



【０４１３】

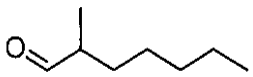
[00276] （４Ｓ）－４－ベンジル－３－［（２Ｓ）－２－メチルヘプタノイル］オキサゾリジン－２－オン（１４．２ｇ，４６．８６ミリモル）（工程１のＳＦＣ分離からの第二ピーク）のＴＨＦ（２００ｍＬ）溶液へ$LiAlH_4$（８．５２ｇ，２２４．１ミリモル）を数回の分量で０℃で加えた。この反応混合物を０℃で３時間撹拌して、水（９ｍＬ）、ＮａＯＨ溶液（２５重量%，９ｍＬ）、及び９ｍＬの水の連続的な添加によってクエンチした。生じる沈殿を濾過により除去した。濾液を減圧下に蒸発させて、生じる残渣を石油エーテル中３０％酢酸エチルでのシリカゲルカラムで精製して、２－メチルヘプタン－１－オール（単一の未知立体異性体、６．１５ｇ，収率８２％）を無色のオイルとして得た。ＴＬＣ R_f＝０．３（ＰＥ／ＥＡ＝１／１）。

【０４１４】

工程３：２－メチルヘプタナール

【０４１５】

【化７３】



【０４１６】

[00277] ２－メチルヘプタン－１－オール（工程２からの単一の未知立体異性体）（６．１５ｇ，４６．０７ミリモル）のＤＣＭ（５０ｍＬ）溶液へクロロクロム酸ピリジニウム（１４．８９ｇ，６９．１１ミリモル）を０℃で加えた。この反応混合物を室温で３時間撹拌した。固形物を濾過により除去して、濾液を減圧下に蒸発させて、２－メチルヘプタナール（単一の未知立体異性体、３．５ｇ，粗製）を淡黄色のオイルとして得て、これを精製せずに次の工程に使用した。ＴＬＣ R_f＝０．４（ＰＥ／ＥＡ＝４／１）。

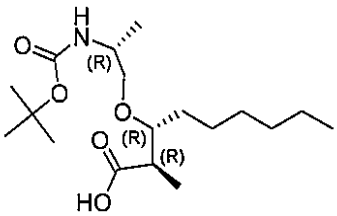
【０４１７】

工程４：（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２，４－ジメチルノナン酸（単一の未知立体異性体）

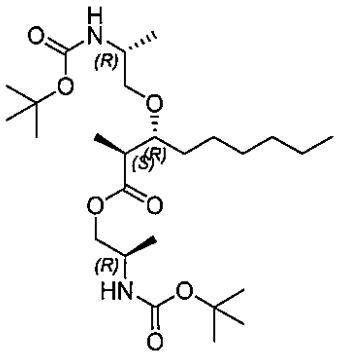
[00278] 表題化合物は、ヘプトアルデヒドの代わりに２－メチルヘプタナール（工程３からの単一の未知立体異性体）を使用して、中間体１（工程１～工程２）についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 203.2; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.90 (s, 1H), 4.65-4.45 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 1.56-1.11 (m, 9H), 0.99 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

中間体３．（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロポキシ）－２－メチルノナン酸

【０４１８】
【化７４】



【０４１９】
工程１：（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロポキシ）－２－メチルノナン酸（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル
【０４２０】
【化７５】



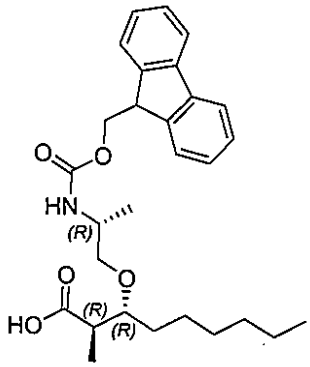
【０４２１】
[00279] （２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチル－ノナン酸（１０．１３ｇ，５３．８１ミリモル、中間体１）の無水ＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液へ（４Ｒ）－４－メチル－２，２－ジオキソ－オキサチアゾリジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３８．３１ｇ，１６１．４６ミリモル）とフッ化テトラブチルアンモニウム（ＴＨＦ中１モル／Ｌ溶液、８０ｍＬ，５３．８１ミリモル）を室温で加えた。水素化ナトリウム（鉱油中６０％，８．６１ｇ，２１５．２ミリモル）を０℃で少量ずつ加えた。水素化ナトリウム添加が完了して水素発生が止んだ後で、この反応混合物をそのまま室温へ温めて、室温で１６時間撹拌した。ＨＣｌ水溶液（１モル／Ｌ）を撹拌しながらｐＨ６～７まで注意深く加えた。生じる溶液を酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）で抽出して、有機層を合わせた。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１／９）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（２３．０１ｇ，収率８５％）を無色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 503.4.
工程３：（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロポキシ）－２－メチルノナン酸
[00280] （２Ｓ，３Ｒ）－３－（（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロポキシ）－２－メチルノナン酸（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル（５．０２ｇ，９．９８ミリモル）のメタノール（５０ｍＬ）溶液へ水酸化リチウム（２．３ｇ，９９．８７ミリモル）の水（２３ｍＬ）溶液を２５℃で加えた。生じる溶液を３０℃で１６時間撹拌した。生じる溶液を減圧下にほぼ１／３の容量まで濃縮した（メタノールを蒸発させる）。ＨＣｌ水溶液（１モル／Ｌ）を約ｐＨ６まで注意深く加えた。生じる溶液を酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１／６）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し

て、（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロポキシ）－２－メチルノナン酸（３．０３ｇ，収率８７％）を無色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$= 346.2; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 1H), 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.53-3.15 (m, 4H), 2.64-2.60 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.35-1.25 (m, 10H), 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

中間体４．（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｒ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）プロポキシ）－２－メチルノナン酸

【０４２２】

【化７６】



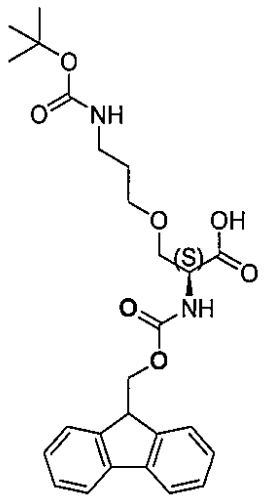
【０４２３】

[00281] （２Ｓ，３Ｒ）－３－［（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロポキシ］－２－メチル－ノナン酸（１．１５ｇ，３．３３ミリモル、中間体３）のジオキサン（１０ｍＬ）溶液へＨＣｌ／ジオキサンの溶液（４０ｍＬ，４モル／Ｌ）を加えた。この混合物を２５℃で１時間撹拌して、減圧下に濃縮した。残渣を水（１０ｍＬ）とＴＨＦ（３０ｍＬ）で溶かして、水酸化リチウム（３２０．０ｍｇ，１３．３３ミリモル）の水（５ｍＬ）溶液を０℃で加えて、続いて９－フルオレニルメチルクロロホルメート（１．０３ｇ，３．９９ミリモル）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液を０℃で加えた。この反応混合物を２５℃で４時間撹拌して、減圧下に濃縮した。残渣を水（１０ｍＬ）で希釈して、ＨＣｌ水溶液（１Ｍ）を約ｐＨ６まで注意深く加えた。生じる溶液を減圧下に濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（２／１）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１．１２ｇ，収率７２％）を無色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$= 468.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.28-4.18 (m, 3H), 3.64-3.47 (m, 2H), 3.36-3.21 (m, 2H), 2.67-2.60 (m, 1H), 1.34-1.18 (m, 10H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.80 (t, J = 6.4 Hz, 3H).

中間体５．Ｎ－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｏ－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）－Ｌ－セリン

【０４２４】

【化７７】

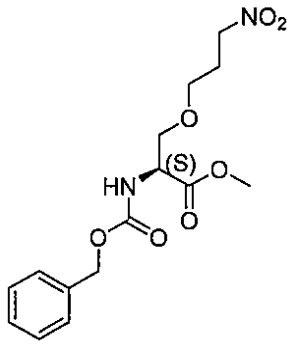


【０４２５】

工程１．Ｎ－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－Ｏ－（３－ニトロプロピル）－Ｌ－セリン酸メチル

【０４２６】

【化７８】



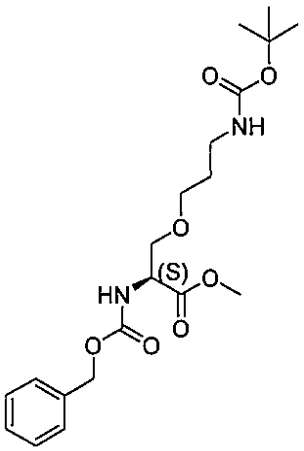
【０４２７】

[00282] （Ｓ）－アジリジン－１，２－ジカルボン酸１－ベンジル２－メチル（１１．３２ｇ，４８．１４ミリモル）及び３－ニトロプロパン－１－オール（５．０６ｇ，４８．１２ミリモル）のクロロホルム（１５０ｍＬ）溶液へBF_3・Et_2O（０．１ｍＬ）を窒素下に０℃で加えた。この反応混合物をそのまま室温へ温めて、室温で１６時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（５／１）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１１．０２ｇ，収率６７％）を無色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 341.1.

工程２．Ｎ－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－Ｏ－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）－Ｌ－セリン酸メチル

【０４２８】

【化７９】



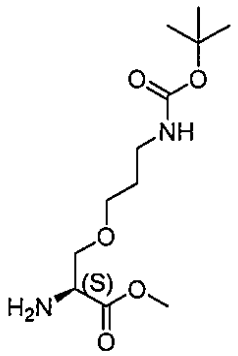
【０４２９】

[00283] Ｎ－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－Ｏ－（３－ニトロプロピル）－Ｌ－セリン酸メチル（１１．０２ｇ，３２．４ミリモル）のエタノール（８０ｍＬ）及び水（８０ｍＬ）中の溶液へNH_4Cl（８．７５ｇ，１６２ミリモル）を加えて、鉄粉（９．０７ｇ，１６２ミリモル）の添加を続けた。この反応混合物を環流で４時間撹拌した。固形物を濾過して除いて、エタノールで洗浄した。この濾液を減圧下に濃縮して、ほぼ半分の容量を除去した。残渣を水と酢酸エチルの間で分配した。水相を酢酸エチル（２ｘ）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下に濃縮して残基（８．８９ｇ）を得て、これをＤＣＭ（１００ｍＬ）に再び溶かしてから、二炭酸ジｔｅｒｔ－ブチル（９．３６ｇ，４２．９５ミリモル）に続いてトリエチルアミン（８．６８ｇ，８５．８９ミリモル）を加えた。この反応混合物を周囲温度で２時間撹拌した。溶媒を減圧下に蒸発させた。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（０～５０％）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（９．２２ｇ，収率７８％）を黄色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 411.2.

工程３．Ｏ－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）－Ｌ－セリン酸メチル

【０４３０】

【化８０】



【０４３１】

[00284] Ｎ－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－Ｏ－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）－Ｌ－セリン酸メチル（９．２２ｇ，２２．４８ミリモル）の酢酸エチル（１００ｍＬ）溶液へパラジウム（１０重量％，担持カーボン、０．９３ｇ）を窒素下に０℃で加えた。このフラスコを真空にして、水素で再充填してから、水素バルーン下に２５℃で３時間撹拌した。この反応混合物をセライトに通して濾過して、濾液を減圧下に濃縮して、表題化合物を得た。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ =277.2.

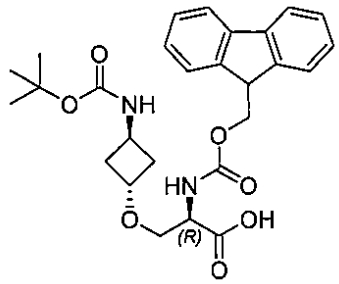
工程４．Ｎ－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｏ－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）－Ｌ－セリン

[00285] ＴＨＦ（１５０ｍＬ）及び水（１５０ｍＬ）中のＯ－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）－Ｌ－セリン酸メチル（５．９０ｇ，２１．３５ミリモル）の溶液へ水酸化リチウム（２．０５ｇ，８５．４１ミリモル）を周囲温度で加えた。生じる混合物を２５℃で３時間撹拌し、０℃へ冷やしてから、９－フルオレニルメチルクロロホルメート（８．７１ｇ，３３．７４ミリモル）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を滴下した。この反応混合物を０℃で２時間撹拌した。この反応混合物を１Ｍ ＨＣｌの添加によって約ｐＨ６へ酸性化して、酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過して減圧下に濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（５／１）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（６．１２ｇ，収率５６％）を白色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 485.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.78 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 6.79 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.30-4.09 (m, 4H), 3.67-3.61 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.00-2.94 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

中間体６．Ｎ－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｏ－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロブチル）－Ｌ－セリン

【０４３２】

【化８１】

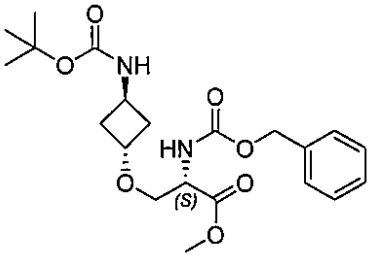


【０４３３】

工程１：Ｎ－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－Ｏ－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロブチル）－Ｌ－セリン酸メチル

【０４３４】

【化８２】



【０４３５】

[00286] Ｎ－（３－ヒドロキシシクロブチル）カルバミン酸ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル（７．９５ｇ，４２．４６ミリモル）及びBF_3・Et_2O（１．２３ｇ，８．５４ミリモル）のクロロホルム（１００ｍＬ）溶液を０℃で撹拌した。次いで、（Ｓ）－アジリジン－１，２－ジカルボン酸１－ベンジル２－メチル（１０．０ｇ，４２．５１ミリモル）のクロロホルム（１０ｍＬ）溶液を０℃で滴下した。次いで、この反応混合物を２５℃で２０時間撹拌して減圧下に濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（２／１）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物

（２．５ｇ，収率１３％）を白色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 423.2.

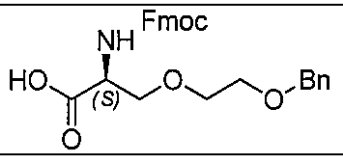
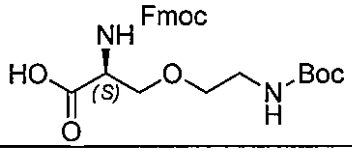
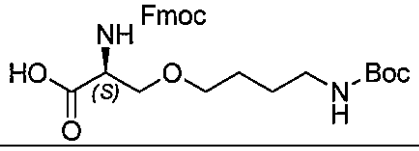
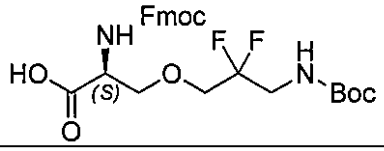
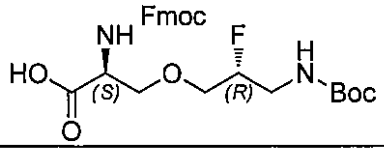
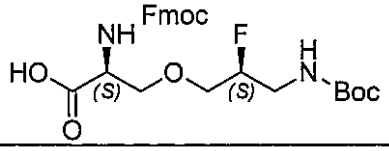
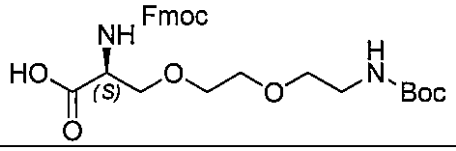
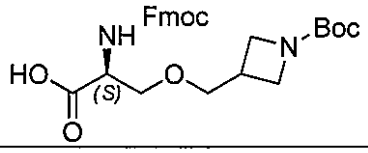
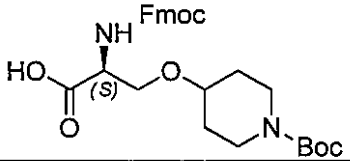
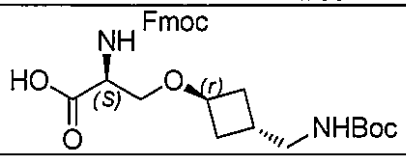
工程２：Ｎ－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｏ－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロブチル）－Ｌ－セリン

[00287] （２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）シクロブトキシ］プロパン酸メチル（２．５ｇ，５．９２ミリモル）の酢酸エチル（３０ｍＬ）溶液へパラジウム（１０重量％担持カーボン、１．０ｇ）を窒素下に加えた。この反応混合物を真空にして、水素で再充填して、水素バルーン下に２５℃で１時間撹拌した。触媒を濾過して除いて、酢酸エチルで濯いだ。濾液を減圧下に濃縮して、（２Ｓ）－２－アミノ－３－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）シクロブトキシ］プロパン酸メチル（１．７ｇ，粗製）を黄色のオイルとして得た。この物質の１．５ｇへ水（５ｍＬ）及びジオキサン（１５ｍＬ）中の水酸化リチウム（２５０．０ｍｇ，１０．４２ミリモル）の溶液を加えた。生じる溶液を２５℃で１時間撹拌した。次いで、９－フルオレニルメチルクロロホルメート（１．６１ｇ，６．２４ミリモル）を加えた。この混合物を２５℃で１時間撹拌し、水（２０ｍｌ）で希釈して、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ６へ酸性化した。生じる溶液を酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下に濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（４／１）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１．８５ｇ，収率７１％）を白色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$= 497.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.76 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.29-4.17 (m, 4H), 4.04-3.98 (m, 2H), 3.58-3.49 (m, 2H), 2.17-2.01 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).

[00288] 表３．下記の表に図示される中間体は、中間体６についての記載に類似した方法を使用して製造した。

【０４３６】

【表３】

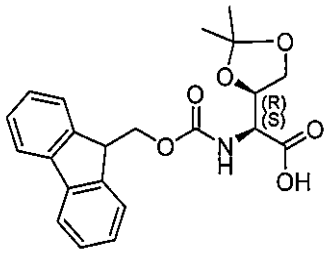
中間体番号	構造	LCMS (ESI): [M+H]+
P2A		462.2
P2B		471.2
P2C		499.2
P2D		521.2
P2E		503.2
P2F		503.2
P2G		515.2
P2H		497.2
P2I		511.3
P2L		511.2

【０４３７】

中間体Ｐ２Ｊ：（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２－（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）酢酸

【０４３８】

【化８３】

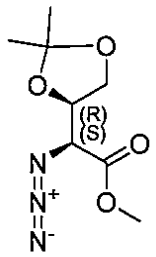


【０４３９】

工程１：（Ｓ）－２－アジド－２－（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）酢酸メチル

【０４４０】

【化８４】



【０４４１】

[00289] （Ｒ）－２－（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）－２－ヒドロキシ酢酸メチル（３．７ｇ，１９．４５ミリモル）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液へトリフルオロメタンスルホン酸無水物（４．５ｍＬ，２６．３ミリモル）を－２０℃で、続いて２，６－ルチジン（２．６ｍＬ，２２．８ミリモル）を窒素下に－２０℃で滴下した。この反応混合物を－２０℃で２時間撹拌した。この反応物を１０ｍＬの水の添加によってクエンチした。生じる溶液をＤＣＭ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下に蒸発させた。

【０４４２】

[00290] 生じる物質をＤＭＦ（５０ｍＬ）に溶かしてから、この溶液へアジ化リチウム（１２ｍＬ，水中２０％）を０℃で滴下した。この反応混合物を室温で３時間撹拌してからＤＣＭ（１００ｍＬ）と水（６０ｍＬ）の間で分配した。水相をＤＣＭ（２ｘ）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下に蒸発させた。残渣を石油エーテル中２０％酢酸エチルで溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（２．４９ｇ，収率５９％）を無色のオイルとして得た。ＴＬＣ　R_f＝０．３（ＰＥ／ＥＡ＝４／１）。

【０４４３】

工程２：（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２－（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）酢酸

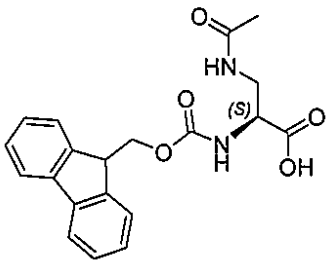
[00291] （Ｓ）－２－アジド－２－（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）酢酸メチル（２．４９ｇ，１１．６２ミリモル）のメタノール（１５０ｍＬ）溶液をパラジウム（６８０ｍｇ，１０％担持カーボン）で処理して、水素バルーン下に室温で２時間撹拌した。固形物を濾過により除去して、濾液を減圧下に蒸発させた。生じる残渣をＴＨＦ（１５０ｍＬ）に溶かした。次いで、ＬｉＯＨ（５５７．０ｍｇ，２３．２１ミリモル）の水（５０ｍＬ）溶液を加えた。生じる混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、９－フルオレニルメチルクロロホルメート（３．６１ｇ，１３．９５ミリモル）を加えた。この混合物を３０分間撹拌して、塩酸水溶液（１Ｍ）で酸性化した。大部分の溶媒を濾過により除去して、残存する溶液を酢酸エチル（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した

。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下に蒸発させた。残渣を石油エーテル中５～１０％酢酸エチルで２０分間、次いでＤＣＭ中９％メタノールで溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（４．０５ｇ，収率８７％）を白色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 398.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ12.75 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 4.35-4.21 (m, 4H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

中間体Ｐ２Ｋ：（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－３－アセトアミドプロパン酸

【０４４４】

【化８５】



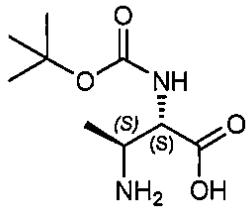
【０４４５】

[00292] （Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－３－アミノプロパン酸（４．０ｇ，１２ミリモル）及びＤＩＰＥＡ（３．２ｍＬ，１８ミリモル）のＤＣＭ（４０ｍＬ）溶液へ無水酢酸（１３７６ｍｇ，１３．４８ミリモル）を０℃で加えた。生じる溶液を室温で２時間撹拌した。この反応物を５０ｍＬの水でクエンチした。生じる溶液を酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）で抽出して、有機層を合わせた。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下に蒸発させた。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１／５）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（３．８ｇ，収率８４％）を白色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 369.1; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ12.73 (s, 1H), 7.94 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 4.30-4.19 (m, 3H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.30-3.15 (m, 1H), 1.78 (s, 3H).

中間体７：（２Ｓ，３Ｓ）－３－アミノ－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン酸

【０４４６】

【化８６】

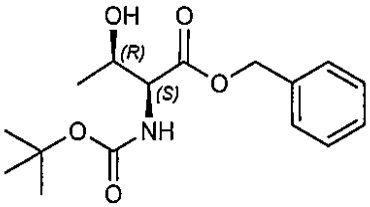


【０４４７】

工程１：（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－スレオニン酸ベンジル

【０４４８】

【化８７】



【０４４９】

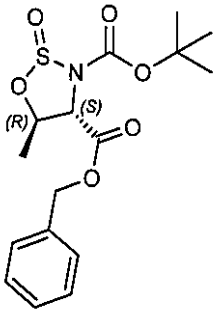
[00293] Ｌ－スレオニン酸ベンジル（４００ｇ，１．５モル、０．５シュウ酸塩）及び二炭酸ジｔｅｒｔ－ブチル（５１４ｇ，２．３モル）のメタノール（３Ｌ）及びH_2O（３Ｌ）中の混合物へ$NaHCO_3$（３９５ｇ，４．７モル）をN_2下に０℃で１分量で加えた。この混合物を２０℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１，R_f０．２）は、この反応が完了していることを示した。この混合物を真空下に濃縮してから１０００ｍＬの１Ｍ ＨＣｌでｐＨ＝７へ処理し、水相を酢酸エチル（６００ｍＬｘ３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２００ｍＬｘ２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。この工程を並行して繰り返して、表題化合物（合計収量８８０ｇ，９０％）を黄色のオイルとして得た。

【０４５０】

工程２：（４Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－１，２，３－オキサチアゾリジン－３，４－ジカルボン酸４－ベンジル３－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－オキシド

【０４５１】

【化８８】



【０４５２】

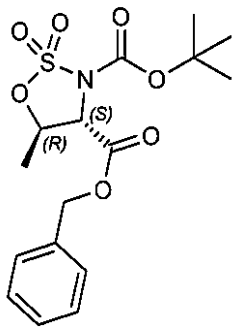
[00294] $SOCl_2$（３６１ｇ，３モル、２２０ｍＬ）のアセトニトリル（４．５Ｌ）中の混合物へ（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－スレオニン酸ベンジル（４７０ｇ，１．５モル、１当量）をN_2下に－５℃で１分量で加えた。この混合物を－５℃で３０分間撹拌してから、ピリジン（６１３ｍＬ）を０℃で加えて、生じる混合物を３時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１，R_f０．５）は、この反応が完了していることを示した。この混合物を真空蒸発させた。生じる残渣を酢酸エチル（５００ｍＬ）に溶かし、H_2O（２００ｍＬｘ３）と塩水（２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して真空下に蒸発させた。この工程を並行して繰り返して、表題化合物（合計８９０ｇ，粗製）を黄色のオイルとして得た。この粗生成物を次の工程に直接使用した。

【０４５３】

工程３：（４Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－１，２，３－オキサチアゾリジン－３，４－ジカルボン酸４－ベンジル３－（ｔｅｒｔ－ブチル）２，２－ジオキシド

【０４５４】

【化８９】



【０４５５】

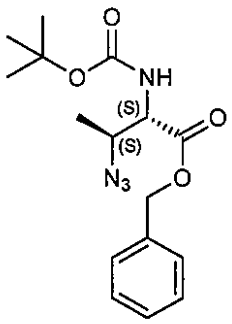
[00295] （４Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－１，２，３－オキサチアゾリジン－３，４－ジカルボン酸４－ベンジル３－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－オキシド（４４５ｇ，１．２モル）のアセトニトリル（２．５Ｌ）中の混合物へ$RuCl_3$（２５．９ｇ，１２５ミリモル）と$NaIO_4$（５３５ｇ，２．５モル）をN_2下に０℃で１分量で加えた。生じる混合物を３０分間撹拌してから、H_2O（２．１Ｌ）を０℃でゆっくり加えた。この混合物を２０℃で１．５時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１，R_f０．５）は、この反応が完了していることを示した。この反応混合物を濾過して、濾液を酢酸エチル（５００ｍＬｘ３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１００ｍＬｘ２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して真空下に蒸発させた。この工程を並行して繰り返して、表題化合物（合計８６０ｇ，粗製）を赤色のオイルとして得た。この粗生成物を次の工程に直接使用した。

【０４５６】

工程４：（２Ｓ，３Ｓ）－３－アジド－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン酸ベンジル

【０４５７】

【化９０】



【０４５８】

[00296] （４Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－１，２，３－オキサチアゾリジン－３，４－ジカルボン酸４－ベンジル３－（ｔｅｒｔ－ブチル）２，２－ジオキシド（３００ｇ，８０７ミリモル）のＤＭＦ（１．５Ｌ）中の混合物へNaN_3（７３ｇ，１．１モル）をN_2下に－４０℃で１分量で加えた。この混合物を２０℃まで温めて、２０℃で３時間撹拌してから０℃へ冷やして、塩水（２Ｌ）とH_2SO_4（２Ｍ，１００ｍＬ，０．２当量）を連続的に加えた。この混合物を２０℃まで温めて８時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１，R_f０．５）は、この反応が完了していることを示した。この混合物を０℃へ冷やして、飽和Na_2CO_3水溶液（５００ｍＬ）を加えてｐＨ＝８へ調整してから、水相をメチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル（４００ｍＬｘ３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１００ｍＬｘ２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して真空下に蒸発させた。この工程を並行して繰り返して、表題化合物（合計４６０．０

０ｇ，粗製）を黄色のオイルとして得た。この粗生成物を次の工程に直接使用した。

【０４５９】

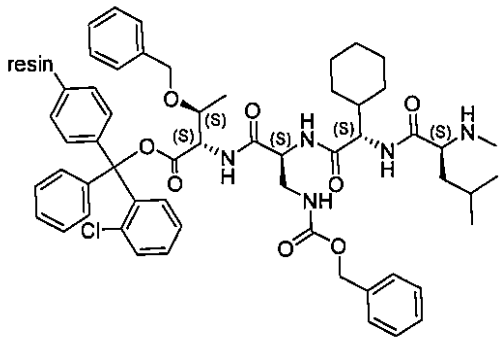
工程５：（２Ｓ，３Ｓ）－３－アミノ－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン酸

[00297] （２Ｓ，３Ｓ）－３－アジド－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン酸ベンジル（３０ｇ，８９ミリモル）のＭｅＯＨ（５００ｍＬ）溶液へパラジウム（１０ｇ，１０％担持カーボン）をN_2下に加えた。この懸濁液を真空下に脱気して、H_2（５０ｐｓｉ）で数回パージした。この混合物をH_2（５０ｐｓｉ）下に２０℃で１２時間撹拌した。この反応混合物を濾過して、濾液を真空蒸発させた。この工程を並行して繰り返して、表題化合物（合計１０ｇ，収率５１％）を白色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 219.2; ^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 4.11 (1H, d, J = 4.02 Hz)、 3.59-3.76 (1H, m)、 1.47 (9H, s) 1.22 (3H, d, J = 6.53 Hz).

中間体８：Ｏ－ベンジル－Ｎ－（（Ｓ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－（（Ｓ）－２－シクロヘキシル－２－（（Ｓ）－４－メチル－２－（メチルアミノ）ペンタンアミド）アセトアミド）プロパノイル）－Ｌ－アロスレオニン－（２－クロロトリチル樹脂）

【０４６０】

【化９１】



【０４６１】

[00298] ２－クロロトリチルクロリド樹脂（ローディング：０．９５６ミリモル／ｇ，５ｇ）をＤＭＦ：ＤＣＭの混合物（１：１，２０ｍＬ）で４０分間膨潤させた。この樹脂を排水してから、（２Ｓ，３Ｓ）－３－ベンジルオキシ－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）ブタン酸（実施例１，工程２）（２．４６１ｇ，５．７０ミリモル）、ＤＭＦ（１０ｍＬ）、及びＤＩＰＥＡ（４９５．６ｍｇ，３．８４ミリモル）の溶液を加えた。この樹脂を窒素バブリングとともに４時間かき混ぜ、排水して、１０ｍＬ　ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／ＤＩＰＥＡ（１０／１０／１＝Ｖ／Ｖ／Ｖ）、１０ｍＬ　ＤＭＦ、１０ｍＬ　ＤＣＭ、１０ｍＬ　ＤＭＦで連続的に濯いだ。

【０４６２】

[00299] この樹脂を２５ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンで処理して、窒素バブリングとともに１．５時間かき混ぜた。この樹脂を排水して、ＤＭＦ（３ｘ２５ｍＬ）とＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で連続的に濯いだ。この樹脂を（２Ｓ）－３－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）プロパン酸（４．３７２ｇ，９．４９４ミリモル）、ＨＯＢｔ／ＨＡＴＵ（１：１）のＤＭＦ中の調製済みストック溶液（０．４ミリモル／ｍＬ，２５ｍＬ）、及びＤＩＰＥＡ（２．４ｇ，１９ミリモル）の溶液で処理した。この樹脂を窒素バブリングとともに２．５時間かき混ぜ、排水して、１０ｍＬ　ＤＭＦ、１０ｍＬ　ＤＣＭ、１０ｍＬ　ＤＭＦで連続的に濯いだ。この樹脂を２５ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンで処理して、窒素バブリングとともに１．５時間かき混ぜた。この樹脂を排水して、ＤＭＦ（３ｘ２５ｍＬ）とＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で連続的に濯いだ。この樹脂を（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２－シクロヘキシル酢酸（３．６１ｇ，９

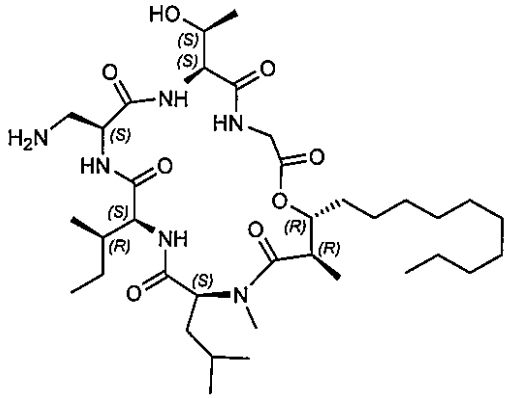
．５２ミリモル）、ＨＯＢｔ／ＨＡＴＵ（１：１）のＤＭＦ中の調製済みストック溶液（０．４ミリモル／ｍＬ，２５ｍＬ）、及びＤＩＰＥＡ（２．４ｇ，１９ミリモル）の溶液で処理した。この樹脂を窒素バブリングとともに２．５時間かき混ぜ、排水して、１０ｍＬ　ＤＭＦ、１０ｍＬ　ＤＣＭ、１０ｍＬ　ＤＭＦで連続的に濯いだ。この樹脂を２５ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンで処理して、窒素バブリングとともに１．５時間かき混ぜた。この樹脂を排水して、ＤＭＦ（３ｘ２５ｍＬ）とＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で連続的に濯いだ。この樹脂を（２Ｓ）－２－｛［（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－４－メチルペンタン酸（３．４９２ｇ，９．５０ミリモル）、ＨＯＢｔ／ＨＡＴＵ（１：１）のＤＭＦ中の調製済みストック溶液（０．４ミリモル／ｍＬ，２５ｍＬ）、及びＤＩＰＥＡ（２．４ｇ，１９ミリモル）の溶液で処理した。この樹脂を窒素バブリングとともに２．５時間かき混ぜ、排水して、１０ｍＬ　ＤＭＦ、１０ｍＬ　ＤＣＭ、１０ｍＬ　ＤＭＦで連続的に濯いだ。この樹脂を２５ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンで処理して、窒素バブリングとともに１．５時間かき混ぜた。この樹脂を排水して、ＤＭＦ（３ｘ２５ｍＬ）とＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で濯いで、樹脂結合テトラペプチドを０．４４ミリモル／ｇのローディングで得た。

【０４６３】

実施例１：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－１９－デシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０４６４】

【化９２】

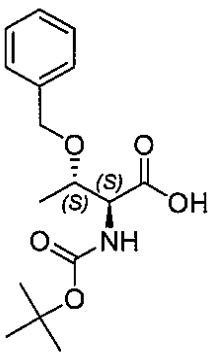


【０４６５】

工程１．Ｏ－ベンジル－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－アロスレオニン

【０４６６】

【化９３】



【０４６７】

[00300]　不活性な窒素雰囲気でパージして維持した２０００ｍＬの３つ首丸底フラス

コの中へ（２Ｓ，３Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシブタン酸（８５ｇ，７１４ミリモル）、メタノール（４５０ｍＬ）、水（４５０ｍＬ）、及び重炭酸ナトリウム（１５０ｇ，１．７９モル）を入れた。これにBoc_2O（１８７ｇ，８５６．８２ミリモル、１．２０当量）の０℃で６０分にわたる数分量での添加を続けた。生じる溶液を２５℃で１２時間撹拌した。生じる混合物を減圧下に濃縮した。生じる溶液を５００ｍＬの水で希釈した。生じる溶液を３ｘ５００ｍＬのエーテルで抽出して、水層を合わせた。水層のｐＨ値を塩酸（１モル／Ｌ）で３へ調整した。生じる溶液を３ｘ５００ｍＬの酢酸エチルで抽出して、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下に濃縮した。これにより、１１０ｇ（６７％）の（２Ｓ，３Ｓ）－２－［［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ］－３－ヒドロキシブタン酸を得た。

【０４６８】

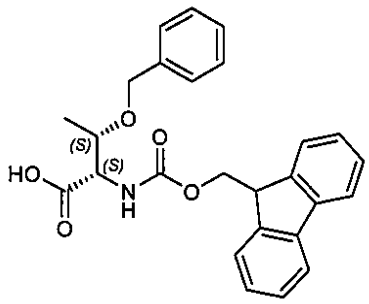
[00301] 不活性な窒素雰囲気でパージして維持した２０００ｍＬの３つ首丸底フラスコの中へ（２Ｓ，３Ｓ）－２－［［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ］－３－ヒドロキシブタン酸（１１０ｇ，５０１．７４ミリモル）とＤＭＦ（１１００ｍＬ）を入れた。これに水素化ナトリウム（８４．４ｇ，３．５２モル）の０℃で６０分にわたる数分量での添加を続けた。生じる溶液を０℃で２時間撹拌した。これへ臭化ベンジル（８５．４ｇ，４９９．３３ミリモル）を撹拌しながら０℃で３０分にわたり滴下した。生じる溶液を０℃で５時間撹拌した。次いで、この反応物を１０００ｍＬの水／氷の添加によってクエンチした。生じる溶液を３ｘ２０００ｍＬの酢酸エチルで抽出して、水層を合わせた。この溶液のｐＨ値を塩酸水溶液（１モル／Ｌ）で３へ調整した。生じる溶液を３ｘ２０００ｍＬの酢酸エチルで抽出して、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させて真空下に濃縮した。この粗生成物を１０：１比の石油エーテル：酢酸エチルより再結晶させた。これにより、６０ｇ（３７％）のＯ－ベンジル－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－アロスレオニンを得た。

【０４６９】

工程２．Ｆｍｏｃ－アロスレオニン（Ｂｚｌ）－ＯＨ

【０４７０】

【化９４】



【０４７１】

[00302] ２０００ｍＬの３つ首丸底フラスコの中へＯ－ベンジル－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－アロスレオニン（６０ｇ，１９３．９５ミリモル）、ジオキサン（６００ｍＬ）、塩酸（ジオキサン中４Ｎ溶液、６００ｍＬ）を入れた。生じる溶液を２５℃で１２時間撹拌した。生じる混合物を真空下に濃縮した。これにより、５０ｇ（粗製）のＯ－ベンジル－Ｌ－アロスレオニン塩酸塩を白色の固形物として得た。

【０４７２】

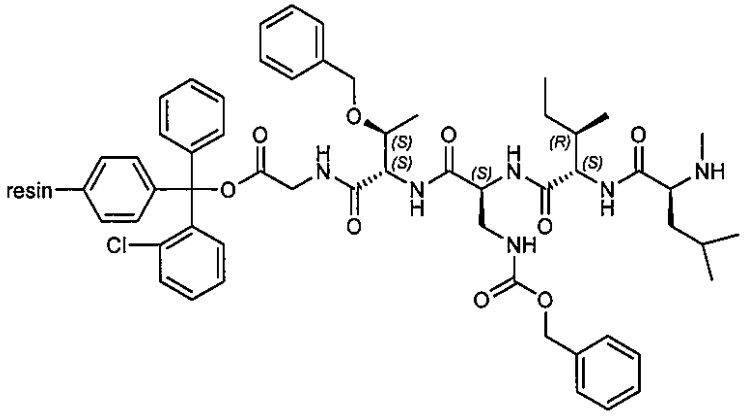
[00303] 不活性な窒素雰囲気でパージして維持した２０００ｍＬの３つ首丸底フラスコの中へＯ－ベンジル－Ｌ－アロスレオニン塩酸塩（５０ｇ，２０３．５０ミリモル）、ジオキサン（５００ｍＬ）、水（５００ｍＬ）、炭酸ナトリウム（４３．３ｇ，４０８．５３ミリモル）、及びＦｍｏｃＯＮＳｕ（６９ｇ，１．００当量）を入れた。生じる溶液を２５℃で１２時間撹拌した。この溶液のｐＨ値を塩酸（１モル／Ｌ）で３へ調整した。生じる溶液を３ｘ５００ｍＬの酢酸エチルで抽出して、有機層を合わせて真空下に濃縮し

た。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１：１）でのシリカゲルクロマトグラフィーより精製した。これにより、５３．４ｇ（２工程で収率５８％）のＦｍｏｃ－アロスレオニン（Ｂｚｌ）－ＯＨを白色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 432; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12.85 (1H, s), 7.88-7.90 (2H, m), 7.74-7.77 (2H, m), 7.64-7.67 (1H, m), 7.41-7.44 (2H, m), 7.22-7.39 (7H, m), 4.46-4.50 (2H, m), 4.34-4.38 (1H, m), 4.20-4.30 (3H, m), 3.89-3.93 (1H, m), 1.16 (3H, s).

工程３．Ｎ－Ｍｅ－ロイシン－アロイソロイシン－Ｄａｐ（Ｃｂｚ）－アロスレオニン（Ｂｚｌ）－グリシン－（２－クロロトリチル樹脂）

【０４７３】

【化９５】



【０４７４】

[00304] グリシンをプレロードした市販の２－クロロトリチル樹脂（樹脂ローディング：０．５３６ミリモル／ｇ，５．６０ｇ）を３０ｍＬのＤＭＡで２時間膨潤させた。この樹脂を排水して、Ｆｍｏｃ－アロスレオニン（Ｂｚｌ）－ＯＨ（３．２６７ｇ，７．５７１ミリモル）、ＨＢＴＵ（２．９０４ｇ，７．６５７ミリモル）、ＤＩＰＥＡ（１．９ｍＬ，１１ミリモル）及びＤＭＡ（２５ｍＬ）の溶液（室温で１５分間プレ混合した）で処理した。この樹脂を窒素バブリングとともに２．５時間かき混ぜてから、排水してＤＭＡで濯いだ。この樹脂を２５ｍＬ　ＤＭＡ、１ｍＬ　ＤＩＰＥＡ、及び１ｍＬ無水酢酸で処理することによって、未反応の出発物質に蓋をした。この樹脂を窒素バブリングとともに５分間かき混ぜてから、排水してＤＭＡ（２ｘ２５ｍＬ）とＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で濯いだ。

【０４７５】

[00305] この樹脂を２５ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンで処理して、窒素バブリングとともに３０分間かき混ぜた。この樹脂を排水して、ＤＭＡ（３ｘ２５ｍＬ）とＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で濯いだ。この樹脂を（Ｓ）－２－（Ｆｍｏｃ－アミノ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸（３．４８ｇ，７．５６ミリモル）、ＨＢＴＵ（２．８８ｇ，７．５９ミリモル）、及びＤＩＰＥＡ（１．９ｍＬ，１１ミリモル）のＤＭＡ（２５ｍＬ）溶液（室温で１５分間プレ混合した）で処理した。この樹脂を窒素バブリングとともに２時間かき混ぜてから排水して、ＤＭＡ（２ｘ２５ｍＬ）とＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で濯いだ。

【０４７６】

[00306] この樹脂を２５ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンで処理して、窒素バブリングとともに６０分間かき混ぜた。この樹脂を排水して、ＤＭＡ（３ｘ２５ｍＬ）とＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で濯いだ。この樹脂をＦｍｏｃ－Ｌ－アロイソロイシン（２．６５ｇ，７．５０ミリモル）、ＨＢＴＵ（２．８７ｇ，７．５７ミリモル）、及びＤＩＰＥＡ（２．０ｍＬ，１１ミリモル）のＤＭＡ（２５ｍＬ）溶液（室温で１５分間プレ混合した）で処理した。この樹脂を窒素バブリングとともに２時間かき混ぜてから排水して、ＤＭＡ（２ｘ２５ｍＬ）とＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で濯いだ。

【０４７７】

[00307] この樹脂を２５ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンで処理して、窒素バブリングとともに６０分間かき混ぜた。この樹脂を排水して、ＤＭＡ（３ｘ２５ｍＬ）とＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で濯いで、真空下に乾燥させて、６．０６ｇのペプチド担持樹脂を得た。この物質のうち１ｇをバイアルに入れて、Ｆｍｏｃ－Ｎ－Ｍｅ－ロイシン－ＯＨ（２８６ｍｇ，０．７７８４ミリモル）、ＨＢＴＵ（２９８ｍｇ，０．７８５７８ミリモル）、及びＤＩＰＥＡ（０．２０ｍＬ，１．１ミリモル）のＤＭＡ（５ｍＬ）溶液（室温で２０分間プレ混合した）で処理した。このバイアルを室温で２．５時間回転機にかけてから排水して、ＤＭＡ（４ｘ５ｍＬ）とＤＣＭ（４ｘ５ｍＬ）で濯いだ。

【０４７８】

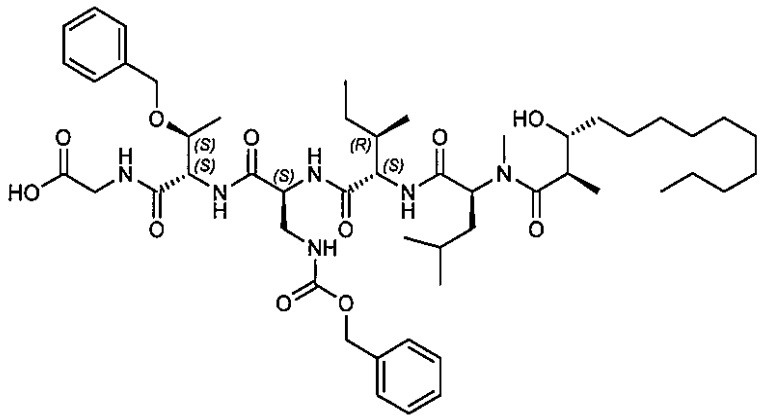
[00308] この樹脂を８ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンで処理して、このバイアルを室温で３時間回転機にかけてから濾過して、ＤＭＡ（４ｘ５ｍＬ）とＤＣＭ（４ｘ５ｍＬ）で濯いで、樹脂結合ペプチドを得た。

【０４７９】

工程４．Ｏ－ベンジル－Ｎ－（（Ｓ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－（（２Ｓ，３Ｒ）－２－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－Ｎ，２－ジメチルトリデカンアミド）－４－メチルペンタンアミド）－３－メチルペンタンアミド）プロパノイル）－Ｌ－アロスレオニルグリシン

【０４８０】

【化９６】



【０４８１】

[00309] 工程２からの樹脂結合ペプチドをＴＨＦ（２ｍＬ）とＤＩＰＥＡ（０．４０ｍＬ，２．３ミリモル）で処理して、そのまま５０分間膨潤させた。別に、（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチル－トリデカン酸（中間体２）（１５０．６ｍｇ，０．６１６２ミリモル）の３ｍＬ ＴＨＦ溶液をトリホスゲン（７４ｍｇ，０．２４９ミリモル）の１ｍＬ ＴＨＦ溶液へ加えた。２，４，６－トリメチルピリジン（０．７０ｍＬ，５．３ミリモル）を滴下すると、この混合物は熱を発生して、無色の沈殿を生成した。この懸濁液を約１分間穏やかに振り混ぜて、その後でこれをプレ処理した樹脂へ加えた。この混合物を室温で２時間回転機にかけてから、ＤＭＡ（４ｘ５ｍＬ）とＤＣＭ（４ｘ５ｍＬ）で濯いだ。

【０４８２】

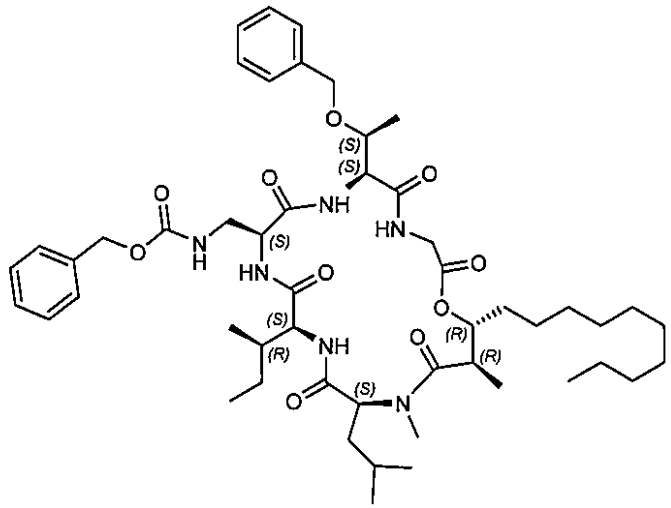
[00310] この樹脂結合デプシペプチドを８ｍＬの（７：２：１）ＤＣＭ：ＡｃＯＨ：ＴＦＥで処理した。この混合物を室温で３時間回転機にかけてから濾過し、８ｍＬ ＤＣＭで濯いだ。合わせた濾液を真空蒸発させ、トルエン（２ｘ２ｍＬ）とジエチルエーテル（１ｘ２ｍＬ）と共沸させて、１６０．７ｍｇ（０．１６８５ミリモル、２工程で収率３７％）の表題化合物を得て、これを精製せずに先へ進めた。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 953.5.

工程５．（（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（Ｓ）－１－

（ベンジルオキシ）エチル）－１２－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－１９－デシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル

【０４８３】

【化９７】



【０４８４】

[00311] Ｏ－ベンジル－Ｎ－（（Ｓ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－（（２Ｓ，３Ｒ）－２－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－Ｎ，２－ジメチルトリデカンアミド）－４－メチルペンタンアミド）－３－メチルペンタンアミド）プロパノイル）－Ｌ－アロスレオニルグリシン（１６０．７ｍｇ，０．１６８６ミリモル）のＴＨＦ（１５０ｍＬ，１８５０ミリモル）溶液を、ＤＣＭ（５０ｍＬ，７８０．１ミリモル）中の２－メチル－６－ニトロ安息香酸無水物（１４４ｍｇ，０．４１０ミリモル）及びＤＭＡＰ（１１１ｍｇ，０．９０９ミリモル）の撹拌混合物へ滴下漏斗より３５℃でほぼ６時間にわたって滴下した。さらに２時間後に、２－メチル－６－ニトロ安息香酸無水物（７２ｍｇ，０．２１ミリモル）とＤＭＡＰ（５５ｍｇ，０．４５ミリモル）を加えて、この反応混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を真空蒸発させて、生じる残渣を１２０ｍＬの酢酸エチルに溶かして、２ｘ２０ｍＬの１０％クエン酸水溶液と２ｘ２０ｍＬの２Ｍ Na_2CO_3 水溶液で連続的に洗浄した。この有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させて濾過して、真空蒸発させた。この粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（１２ｇシリカ、溶媒グラジエント：ジクロロメタン中０～１０％メタノール）より精製して、５５．８ｍｇ（収率３５％）の表題化合物を入手した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 935.45.

工程６．（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－１９－デシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

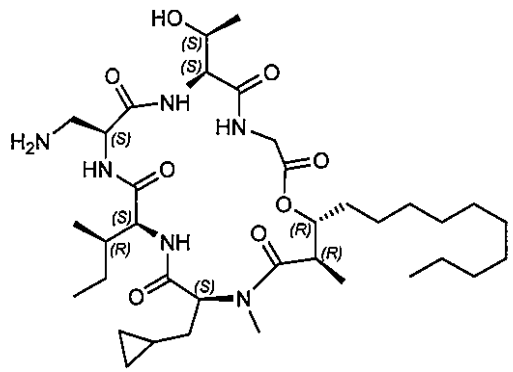
[00312] （（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）エチル）－１２－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－１９－デシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル（５５．８ｍｇ，０．０５９７ミリモル）の酢酸エチル（８ｍＬ，８０ミリモル）溶液へパラジウム（１０重量％担持カーボン）（１５２ｍｇ，０．１４２９ミリモル）を加えた。このフラスコを真空にして、水素で再充填してから水素バルーン下に４０℃で１５時間撹拌した。この反応混合物をセライトに通して濾過し、１００ｍＬのメタノール中５％ ＡｃＯＨで濯いだ。合わせた濾液を真空蒸発させて、この粗

生成物を逆相ＨＰＬＣより精製して、凍結乾燥させて、表題化合物（５．６８ｍｇ，収率１３％）をＴＦＡ塩として入手した。LCMS (ESI): R_T (分) = 5.489, $[M+H]^+$ = 711.5, 方法 = A ; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49-7.33 (m, 4H), 6.51 (br s, 2H), 5.08-4.00 (m, 3H), 3.91-3.69 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.73 (s, 1H), 2.26-1.95 (m, 1H), 1.72-1.30 (m, 6H), 1.29-1.19 (m, 19H), 1.11-0.97 (m, 7H), 0.96-0.82 (m, 15H), 0.82-0.72 (m, 3H).

実施例２：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－１５－（シクロプロピルメチル）－１９－デシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０４８５】

【化９８】

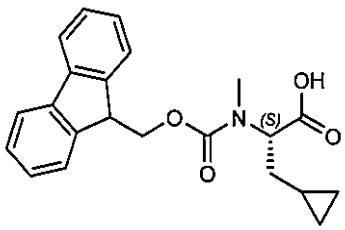


【０４８６】

工程１：（Ｓ）－２－（（Ｆｍｏｃ）（メチル）アミノ）－３－シクロプロピルプロパン酸

【０４８７】

【化９９】



【０４８８】

[00313] （２Ｓ）－３－シクロプロピル－２－（Ｆｍｏｃ－アミノ）プロパン酸（０．９８９ｇ，２．８１ミリモル）、パラホルムアルデヒド（８１６ｍｇ，８．６０５９３ミリモル）、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（５８ｍｇ，０．３００ミリモル）、及びトルエン（１０ｍＬ，９３．４ミリモル）の混合物を１００℃で２４時間加熱した。この反応物へパラホルムアルデヒド（５４２ｍｇ）を加えて、加熱を６時間続けた。この反応混合物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液の間で分配して、有機部分を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して真空蒸発させた。この粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（４０ｇシリカ、溶媒グラジエント：ヘプタン中０～５０％酢酸エチル）より精製して、０．９５３ｇ（９３％）の（Ｓ）－４－（シクロプロピルメチル）－５－オキソオキサゾリジン－３－カルボン酸（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチルを入手した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 364.15.

[00314] この物質をクロロホルム（３．５ｍＬ，４３ミリモル）に溶かして、トリエチルシラン（１．０ｍＬ，６．２ミリモル）とＴＦＡ（３．５ｍＬ，４５ミリモル）で処

理した。生じる混合物を室温で７時間撹拌してから真空蒸発させ、トルエンと２回共沸させた。この粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（４０ｇシリカ、溶媒グラジエント：ジクロロメタン中０～１００％酢酸エチル）より精製して、０．７９６５ｇ（８３％）の表題化合物を入手した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 366.15; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 7.5, 4.1 Hz, 2H), 7.41 (ddd, J = 7.6, 5.4, 2.4 Hz, 2H), 7.33 (td, J = 7.4, 6.9, 4.0 Hz, 2H), 4.58-4.22 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 1.83-1.41 (m, 2H), 0.59-0.25 (m, 3H), 0.11-0.04 (m, 2H).

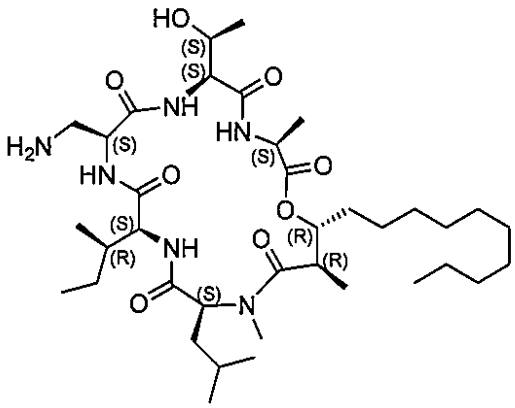
工程２．（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－１５－（シクロプロピルメチル）－１９－デシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

[00315] 表題化合物は、（Ｓ）－２－（（Ｆｍｏｃ）（メチル）アミノ）－３－シクロプロピルプロパン酸を使用して、実施例１についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): R_T（分）= 5.196, $[M+H]^+$ = 709.49, 方法 = A.

実施例３：（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－１９－デシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０４８９】

【化１００】

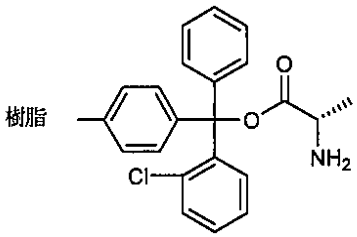


【０４９０】

工程１．アラニンをロードした２－クロロトリチル樹脂

【０４９１】

【化１０１】



【０４９２】

[00316] ２－クロロトリチルクロリド樹脂（ローディング：０．９５６ミリモル／ｇ，８００ｍｇ）をＤＭＦ：ＤＣＭの混合物（１：１，２０ｍＬ）で４０分間膨潤させた。この樹脂を排水してから、Ｆｍｏｃ－アラニン－ＯＨ（４７３ｍｇ，１．５２ミリモル）及びＤＩＰＥＡ（０．５３０ｍＬ，３．０４ミリモル）のＤＭＦ（８．００ｍＬ）溶液を

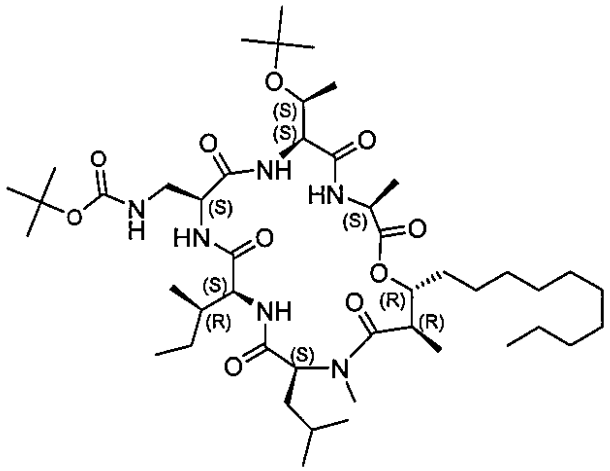
加えた。この混合物を窒素バブリングとともに３時間かき混ぜた。この樹脂を排水してから、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ（１：１，２０ｍＬ）のＤＩＰＥＡ（１．００ｍＬ）との溶液を加えて、この混合物を窒素バブリングとともに１０分間かき混ぜた。この樹脂を排水し、１０ｍＬ　ＤＭＦ、１０ｍＬ　ＤＣＭ、１０ｍＬ　ＤＭＦで濯いで、排水した。次いで、この樹脂へ２ｍＬのピペリジンと８ｍＬのＤＭＦを加えて、この混合物を窒素バブリングとともに１時間かき混ぜた。この樹脂を排水して、１０ｍＬ　ＤＭＦ、１０ｍＬ　ＤＣＭ、１０ｍＬ　ＤＭＦ、及び１０ｍＬ　ＤＭＦで連続的に濯いだ。

【０４９３】

工程２．（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシエチル）－１２－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－１９－デシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０４９４】

【化１０２】



【０４９５】

[00317]　表題化合物は、先の工程からのアラニンをロードした２－クロロトリチル樹脂、Ｆｍｏｃ－アロスレオニン（ｔＢｕ）－ＯＨ、及び（Ｓ）－２－（Ｆｍｏｃ－アミノ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン酸を使用して、実施例１、工程３～工程５についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 881.65.

工程３．（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－１９－デシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

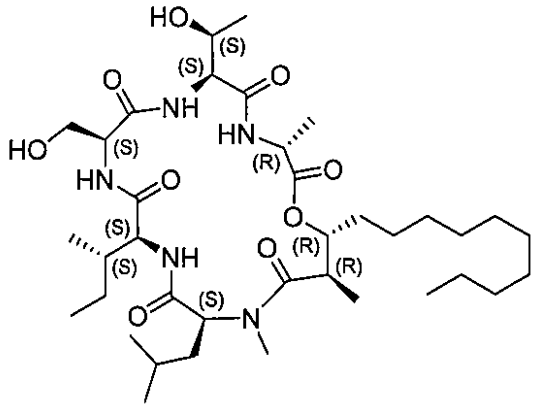
[00318]　（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシエチル）－１２－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－１９－デシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ，０．２２７ミリモル）を純正ＴＦＡ（１４．０ｍＬ，１８０ミリモル）に０℃で溶かした。この混合物を０℃で４時間撹拌した。この混合物をトルエン（２０．０ｍＬ）で希釈して、生じる混合物を室温で真空蒸発させた。残渣を分取用ＬＣＭＳより精製して凍結乾燥させて、表題化合物（５６．８ｍｇ，収率３４％）をＴＦＡ塩として入手した。LCMS (ESI): R_T (分) = 2.089, $[M+H]^+$= 725.5, 方法 = C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33-7.99 (m, 5H), 7.80-7.15

(m, 2H), 5.15-4.55 (m, 3H), 4.50-3.70 (m, 5H), 3.35-3.05 (m, 4H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.25-1.75 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.40-1.10 (m, 21H), 1.10-1.01 (m, 5H), 0.98-0.50 (m, 16H).

実施例４：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－１２－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１９－デシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－９－（ヒドロキシメチル）－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０４９６】

【化１０３】



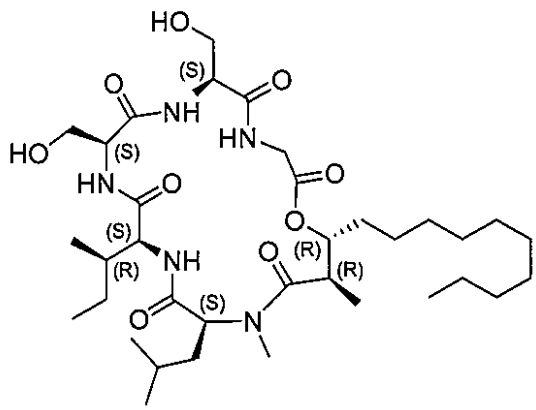
【０４９７】

[00319] 表題化合物は、実施例１についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): R_T(分) = 2.369, $[M+H]^+$ = 726.5, 方法 = C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60-7.95 (m, 2H), 7.70-7.50 (m, 1H), 7.35-7.15 (m, 1H), 5.30-4.70 (m, 3H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.25-3.95 (m, 4H), 3.90-3.55 (m, 3H), 3.10-2.90 (m, 1H), 2.85-2.65 (m, 3H), 2.05-1.70 (m, 2H), 1.65-1.15 (m, 24H), 1.10-0.85 (m, 22H).

実施例５：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－１２－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－１９－デシル－６，９－ビス（ヒドロキシメチル）－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０４９８】

【化１０４】



【０４９９】

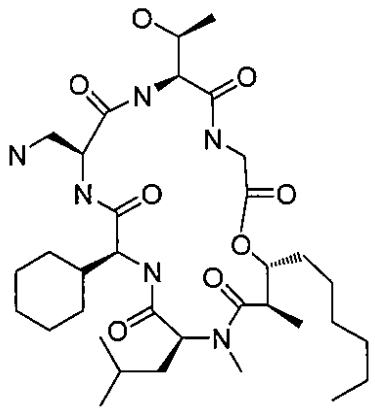
[00320] 表題化合物は、実施例１についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): R_T(分) = 2.729, $[M+H]^+$ = 698.5, 方法 = D; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70-8.60 (m, 1H), 8.05-7.90 (m, 1H), 7.80-7.55 (m, 1H), 7.35-6.90 (m, 1H), 5

.20-4.85 (m, 3H), 4.55-4.25 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.92-3.52 (m, 6H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.15-2.70 (m, 3H), 2.18-1.88 (m, 2H), 1.70-1.31 (m, 6H), 1.30-1.18 (m, 16H), 1.05-0.95 (m, 3H), 0.94-0.79 (m, 13H), 0.78-0.67 (m, 3H).

実施例６：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－６－［（１Ｓ）－１－ヒドロキシエチル］－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキソン

【０５００】

【化１０５】



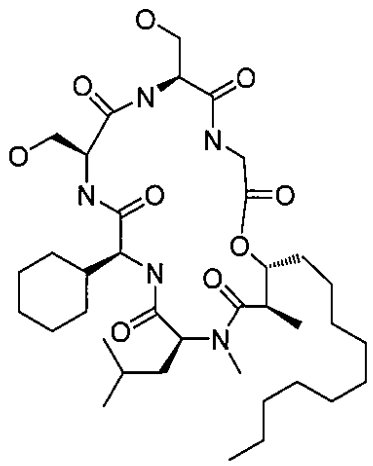
【０５０１】

[00321] 表題化合物は、工程３においてＦｍｏｃ－アロスレオニン－ＯＨをＦｍｏｃ－シクロヘキシルグリシン－ＯＨに置き換えて、工程４において（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチル－トリデカン酸を（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチルノナン酸に置き換えること以外は、実施例１についての記載に類似した手順に従って製造した。残渣を分取用ＬＣＭＳより精製して凍結乾燥させて、７．３ｍｇの表題化合物をＴＦＡ塩として入手した。LCMS (ESI): R_T (分) = 4.66, $[M+H]^+$= 681.45, 法 = A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60-8.46 (m, 1H), 7.97-7.58 (m, 8H), 5.08-4.79 (m, 3H), 4.79-4.47 (m, 1H), 4.34-3.79 (m, 4H), 3.23-3.05 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.80-1.36 (m, 6H), 1.31-1.15 (m, 14H), 1.08-0.97 (m, 6H), 0.95-0.81 (m, 11H).

実施例７：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－１２－シクロヘキシル－１９－デシル－６，９－ビス（ヒドロキシメチル）－１５－イソブチル－１６，１８ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキソン

【０５０２】

【化１０６】



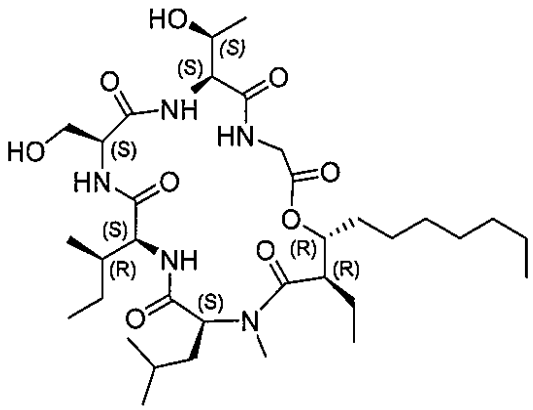
【０５０３】

[00322] 表題化合物は、工程３においてＦｍｏｃ－アロスレオニン（Ｂｚｌ）－ＯＨをＦｍｏｃ－Ｓｅｒ（ＯＢｚｌ）－ＯＨに、そしてＦｍｏｃ－アロスレオニン－ＯＨをＦｍｏｃ－シクロヘキシルグリシン－ＯＨに置き換えること以外は、実施例１についての記載に類似した手順に従って製造した。残渣を分取用ＬＣＭＳより精製して凍結乾燥させて、３６．３ｍｇの表題化合物を入手した。LCMS (ESI): R_T (分) = 6.65, $[M+H]^+$= 724.49, 方法 = E. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71-8.59 (m, 1H), 8.10-7.93 (m, 1H), 7.69-7.40 (m, 1H), 7.31-6.93 (m, 1H), 5.24-4.88 (m, 3H), 4.52-4.07 (m, 3H), 3.94-3.51 (m, 4H), 3.22-3.08 (m, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.05-1.84 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 7H), 1.53-1.36 (m, 1H), 1.28-1.19 (m, 17H), 1.11-0.95 (m, 10H), 0.93-0.83 (m, 10H).

実施例８：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－１２－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－１８－エチル－１９－ヘプチル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－９－（ヒドロキシメチル）－１５－イソブチル－１６－メチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０５０４】

【化１０７】

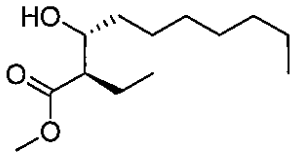


【０５０５】

工程１．（２Ｒ，３Ｒ）－２－エチル－３－ヒドロキシ－デカン酸メチル

【０５０６】

【化１０８】



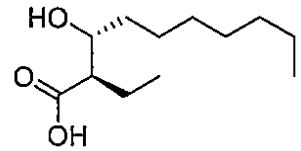
【０５０７】

[00323] ジイソプロピルアミン（７．７１ミリモル、１．０９ｍＬ）のＴＨＦ（１２ｍＬ）溶液へｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中２．５モル／Ｌ，２．２当量、２．８ｍＬ）を－７８℃で滴下した。この混合物を－７８℃で３０分間撹拌してから、０℃までさらに３０分間温めた。生じる溶液を－７８℃へ冷やして、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の（３Ｒ）－３－ヒドロキシデカン酸メチル（１．０当量，６００ｍｇ）を滴下した。完全な添加の後で、ヨードエタン（４．４５ミリモル、０．３５６ｍＬ）とヘキサメチルホスホロアミド（１４．８ミリモル、２．６ｍＬ）を－７８℃で導入してから、この溶液を１時間撹拌して、－４０℃でさらに３時間の間撹拌した。この反応物を飽和塩化アンモニウム溶液の添加によってクエンチして、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させて、真空濃縮した。残渣をシリカカラム（溶媒グラジエント：０～２０％酢酸イソプロピル：ヘプタン）で精製して、表題化合物（１．６０７ミリモル、３７０ｍｇ）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.71 (s, 3H), 3.72-3.64 (m,1H), 2.43-2.35 (m, 2H), 1.81-1.21 (m, 14H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

工程２．（２Ｒ，３Ｒ）－２－エチル－３－ヒドロキシデカン酸

【０５０８】

【化１０９】



【０５０９】

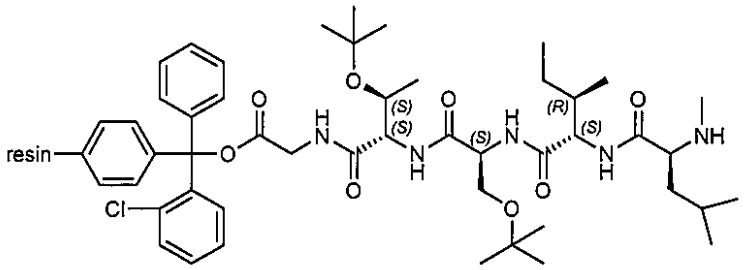
[00324] ＴＨＦ（７ｍＬ）及び水（３ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ）－２－エチル－３－ヒドロキシ－デカン酸メチル（１．３９ミリモル、３２０ｍｇ）の溶液へ水酸化リチウム水和物（３．４７ミリモル、１４６ｍｇ）を加えた。この反応混合物を５０℃で一晩加熱した。次いで、１Ｍ　ＨＣｌ溶液を加えてｐＨ＝３として、この混合物をＤＣＭで３回抽出した。合わせたＤＣＭ抽出物を真空蒸発させて、残渣をシリカカラム（溶媒グラジエント：０～６０％　酢酸イソプロピル：ヘプタン）で精製して、表題化合物（２８０ｍｇ，収率９３％）を得た。

【０５１０】

工程３．Ｎ－Ｍｅ－ロイシン－アロイソロイシン－セリン（ｔＢｕ）－アロスレオニン（ｔＢｕ）－グリシン－（２－クロロトリチル樹脂）

【０５１１】

【化１１０】



【０５１２】

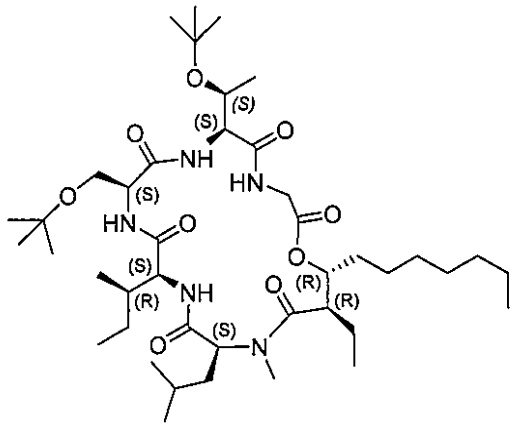
[00325] この樹脂結合ペプチド：Ｎ－Ｍｅ－ロイシン－アロイソロイシン－セリン（ｔＢｕ）－アロスレオニン（ｔＢｕ）－グリシン－（２－クロロトリチル樹脂）は、実施例１、工程３についての記載に類似した方法に従って製造した。

【０５１３】

工程４．（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）エチル）－９－（ｔｅｒｔ－ブトキシメチル）－１２－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－１８－エチル－１９－ヘプチル－１５－イソブチル－１６－メチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０５１４】

【化１１１】



【０５１５】

[00326] 表題化合物は、工程３からの２－クロロトリチル樹脂結合ペプチドと（２Ｒ，３Ｒ）－２－エチル－３－ヒドロキシデカン酸を使用して、実施例１、工程４～工程５についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): [M+H]+ = 797.1.

工程５．（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－１２－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－１８－エチル－１９－ヘプチル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－９－（ヒドロキシメチル）－１５－イソブチル－１６－メチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

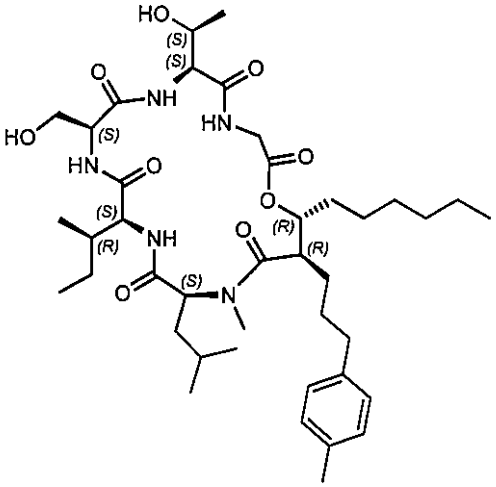
[00327] （６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）エチル）－９－（ｔｅｒｔ－ブトキシメチル）－１２－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－１８－エチル－１９－ヘプチル－１５－イソブチル－１６－メチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン（１５０ｍｇ，０．１８４ミリモル）を純正ＴＦＡ（７．０ｍＬ，５０ミリモル）に０℃で溶かした。この混合物を０℃で４時間撹拌した。この混合物をトルエン（１０．０ｍＬ）で希釈して、生じる混合物を室温で真空蒸発させた。残渣を分取用ＬＣＭＳより精製して凍結乾燥させて、表題化合物（６．５ｍｇ，収率５．２％

）をＴＦＡ塩として入手した。LCMS (ESI): RT (分) = 6.054, $[M+H]^+$= 725.5, 方法 = E; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54-7.98 (m, 2H), 7.80-7.47 (m, 1H), 7.37-7.02 (m, 1H), 5.30-4.85 (m, 4H), 4.70-4.55 (m, 1H), 4.25-3.95 (m, 5H), 3.90-3.55 (m, 3H), 3.12-2.90 (m, 1H), 2.87-2.65 (m, 3H), 2.15-1.00 (m, 21H), 1.11-0.68 (m, 19H).

実施例９：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－１２－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－１９－ヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－９－（ヒドロキシメチル）－１５－イソブチル－１６－メチル－１８－（３－（ｐ－トリル）プロピル）－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０５１６】

【化１１２】

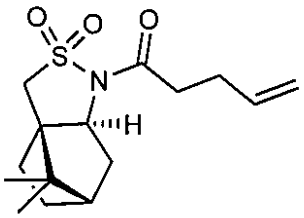


【０５１７】

工程１：１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）ペント－４－エン－１－オン

【０５１８】

【化１１３】



【０５１９】

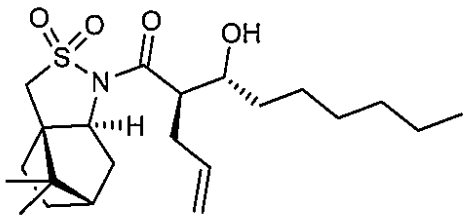
[00328] （３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチルヘキサヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール２，２－ジオキシド（３．００ｇ，１３．９ミリモル）、トリエチルアミン（４．０ｍＬ，２８ミリモル）、ＤＭＡＰ（１７８ｍｇ，１．４６ミリモル）、及びＴＨＦ（３０ｍＬ，３６９ミリモル）の混合物へペント－４－エノイルクロリド（２．０ｍＬ，１８ミリモル）を０℃で加えた。この反応混合物をそのまま室温へ温めて、１７時間撹拌した。この反応混合物を真空蒸発させた。生じる残渣を水（１００ｍＬ）と酢酸エチル（１５０ｍＬ）の間で分配した。水層を追加分量の酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機分量を１Ｍ　ＮａＯＨ（２０ｍＬ）、１Ｍ　ＨＣｌ（２０ｍＬ）、塩水で洗浄し，硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮して蒸発させた。この粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（２２０ｇシリカ、

溶媒グラジエント：ヘプタン中０～２０％酢酸エチル）より精製して、３．８６９ｇ（９３％）の表題化合物を白色の固形物として入手した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 298.1; ^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 5.93-5.77 (m, 1H), 5.15-4.94 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.46 (q, J = 13.7 Hz, 2H), 2.93-2.71 (m, 2H), 2.53-2.37 (m, 2H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 3H), 1.47-1.31 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.97 (s, 3H).

工程２：（２Ｒ，３Ｒ）－２－アリル－１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）－３－ヒドロキシノナン－１－オン

【０５２０】

【化１１４】



【０５２１】

[00329] １００ｍＬフラスコ（オーブン乾燥済み）へＤＣＭ（７ｍＬ，１０９ミリモル）とトリフルオロメタンスルホン酸ジブチルボロン（ＤＣＭ中１モル／Ｌ，１３．５ｍＬ，１３．５ミリモル）を加えて、この混合物を塩水／氷浴において－１０℃へ冷やした。この混合物へ１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）ペント－４－エン－１－オン（１．５９ｇ，５．３５ミリモル）のＤＣＭ（３ｍＬ，４６．７ミリモル）溶液をゆっくり加えて、ＤＩＰＥＡ（２．４ｍＬ，１４ミリモル）の滴下を続けた。次いで、この反応混合物をそのまま０℃で９０分間撹拌してから、－７８℃へ３０分間冷やした。

【０５２２】

[00330] 別に、オーブン乾燥済みフラスコ（５０ｍＬ）中の塩化チタン（ＩＶ）（ＤＣＭ中１．０モル／Ｌ，１５ｍＬ，１５ミリモル）及びＤＣＭ（５ｍＬ，７７．８ミリモル）の混合物を－７８℃へ冷やした。この混合物へヘプトアルデヒド（２．１ｍＬ，１５ミリモル）をゆっくり加えた。生じる混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。

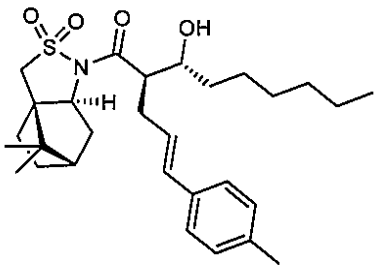
【０５２３】

[00331] このヘプトアルデヒド混合物（－７８℃で維持する）をカニューレ（１８Ｇ）によりトリフルオロメタンスルホン酸ジブチルボロン混合物（－７８℃で維持する）へ移した。生じる反応混合物を－７８℃で３時間撹拌した。次いで、この反応混合物を１００ｍＬの飽和塩化アンモニウム水溶液中へ注いで、室温で１０分間撹拌した。層を分離させ、水性部分をＤＣＭ（２ｘ７５ｍＬ）で抽出して、合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して真空蒸発させた。この粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（８０ｇシリカ、溶媒グラジエント：ヘプタン中０～５０％酢酸エチル）より精製して、１．９７４６ｇ（８９％）の表題化合物を入手した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 412.2.

工程３：（２Ｒ，３Ｒ）－１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）－３－ヒドロキシ－２－（（Ｅ）－３－（ｐ－トリル）アリル）ノナン－１－オン

【０５２４】

【化１１５】



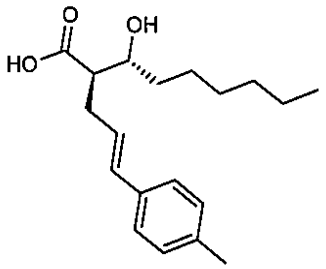
【０５２５】

[00332] （２Ｒ，３Ｒ）－２－アリル－１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）－３－ヒドロキシノナン－１－オン（６０３．５ｍｇ，１．４６６ミリモル）のＤＭＦ（５．０ｍＬ，６４ミリモル）溶液へ１－ブロモ－４－メチル－ベンゼン（３２８ｍｇ，１．９１７８ミリモル）とトリエチルアミン（０．６０ｍＬ，４．３ミリモル）を加えた。窒素をこの混合物に５分間泡立てて通してから、ビス（トリ－ｏ－トリルホスフィン）パラジウム（０）（５１ｍｇ，０．０６９ミリモル）を加えて、この反応バイアルを密封して、１００℃で４時間加熱した。この反応混合物を室温へ冷やし、酢酸エチルで希釈し、水（２ｘ）と塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して真空蒸発させた。この粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（２４ｇシリカ、溶媒グラジエント：ヘプタン中０～２０％酢酸エチル）より精製して、６１０．１ｍｇ（８３％）の表題化合物を入手した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 502.2.

工程４：（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－（（Ｅ）－３－（ｐ－トリル）アリル）ノナン酸

【０５２６】

【化１１６】



【０５２７】

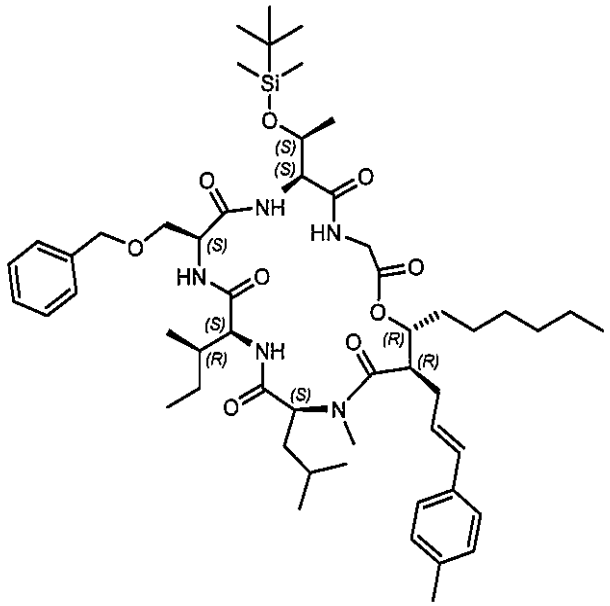
[00333] （２Ｒ，３Ｒ）－１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）－３－ヒドロキシ－２－（（Ｅ）－３－（ｐ－トリル）アリル）ノナン－１－オン（６１０．１ｍｇ，１．２１６ミリモル）のＴＨＦ（５ｍＬ，６１．６ミリモル）溶液へ水酸化リチウム（水中１．０Ｍ，５ｍＬ，５．０ミリモル）を加えた。この反応混合物を室温で１４時間撹拌した。この反応混合物を１０％クエン酸水溶液中へ注いで、ＤＣＭ（２ｘ１００ｍＬ）で抽出した。合わせたＤＣＭ抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して真空蒸発させた。この粗生成物を水（０．１％ギ酸）中３０～７０％ＡＣＮで溶出させる逆相分取用ＨＰＬＣより精製して、１４６．６ｍｇ（４０％）の表題化合物を白色の固形物として入手した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 305.2; ^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.25-7.20 (m, 2H), 7.10 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.16-6.06 (m, 1H), 3.84-3.73 (m, 1H), 2.69-2.56 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.59-1.47 (m, 4H), 1.34-1.25 (m, 6H), 0.95-0.83 (m, 3H).

工程５：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（（ベンジルオキシ）メチル）－１２－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－６－（（Ｓ）－１－（（ｔｅｒｔ－ブ

チルジメチルシリル）オキシ）エチル）－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－１６－メチル－１８－（（Ｅ）－３－（ｐ－トリル）アリル）－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０５２８】

【化１１７】



【０５２９】

[00334] 表題化合物は、適正に保護化されたアミノ酸に置き換えて、（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－（（Ｅ）－３－（ｐ－トリル）アリル）ノナン酸を使用して、実施例１についての記載に類似した方法に従って製造した。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 976.6.

工程６：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－１２－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－１９－ヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－９－（ヒドロキシメチル）－１５－イソブチル－１６－メチル－１８－（３－（ｐ－トリル）プロピル）－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

[00335] （６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（（ベンジルオキシ）メチル）－１２－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－６－（（Ｓ）－１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－１６－メチル－１８－（（Ｅ）－３－（ｐ－トリル）アリル）－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン（４３．６ｍｇ，０．０４４７ミリモル）のＴＨＦ（２ｍＬ，２４．６ミリモル）溶液へ酢酸（０．２ｍＬ，３ミリモル）とフッ化テトラブチルアンモニウム（ＴＨＦ中１モル／Ｌ，１．５ｍＬ，１．５ミリモル）を加えた。生じる混合物を室温で６時間撹拌した。この混合物を酢酸エチル（６０ｍＬ）で希釈して、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（４ｘ２０ｍＬ）と塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して真空蒸発させた。生じる物質をエタノール（３ｍＬ，５２．５ミリモル）に溶かして、このフラスコを窒素でパージした。水酸化パラジウム（２０重量％担持カーボン）（９６ｍｇ，０．１３６８ミリモル）の添加後、この反応混合物を真空にして水素で再充填してから、水素のバルーン下に４０℃で１６時間撹拌した。この反応混合物をセライトに通して濾過し、メタノールで濯いで、真空蒸発させた。この粗生成物を逆相ＨＰＬＣより精製して凍結乾燥させて、８．９ｍｇ（２６％）の表題化合物を入手した。LCMS (ESI): R_T (分) = 6.97, $[M+H]^+$= 774.5, 方法 = A; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55-8.36 (m, 1H), 8.19-7.95 (m, 1H), 7.76-7.24 (m, 1H), 7.14-6.88 (m, 4H), 5.28-4.70 (m, 2H), 4.68-3.44 (m, 7H), 3.08 (s, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.91-1.33 (m, 10H), 1.32-

1.10 (m, 12H), 1.10-0.95 (m, 4H), 0.92-0.80 (m, 11H), 0.80-0.61 (m, 6H).

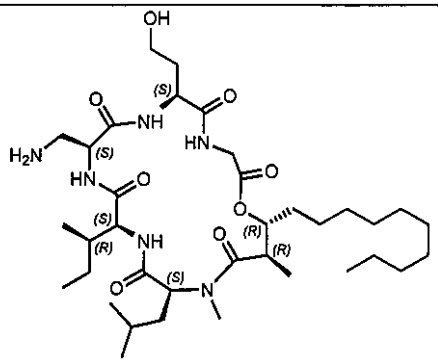
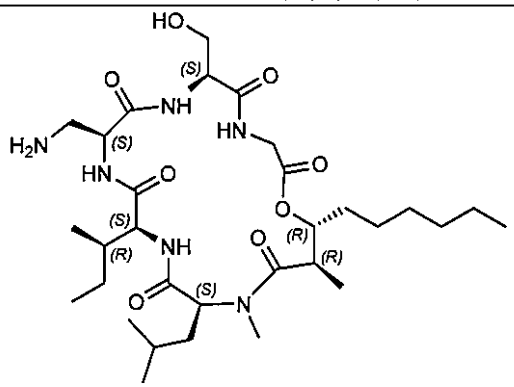
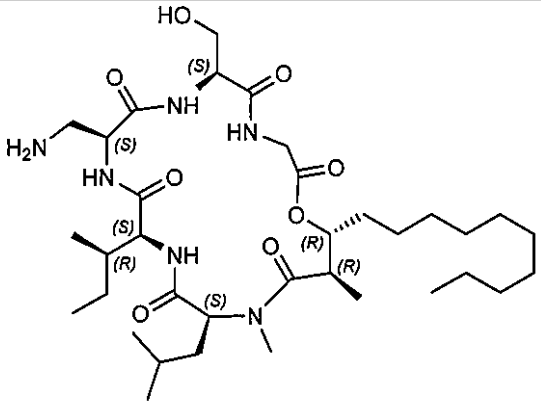
[00336] 表４に収載する実施例は、中間体１又は中間体２のいずれかに記載の適正なＦｍｏｃ－保護化アミノ酸とカルボン酸を置き換えて、上記実施例における記載に類似した手順に従って製造した。

【０５３０】

表４

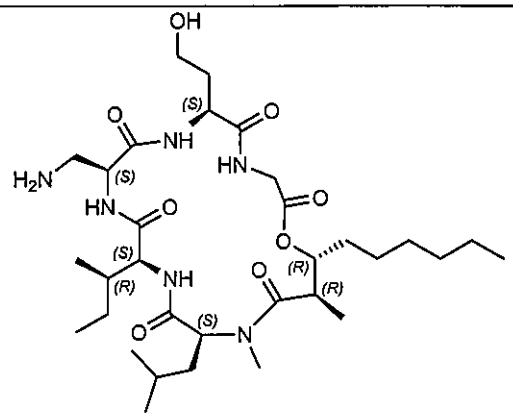
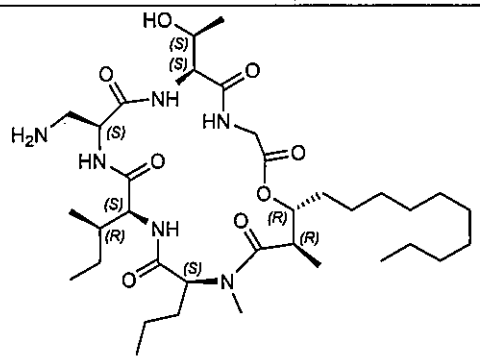
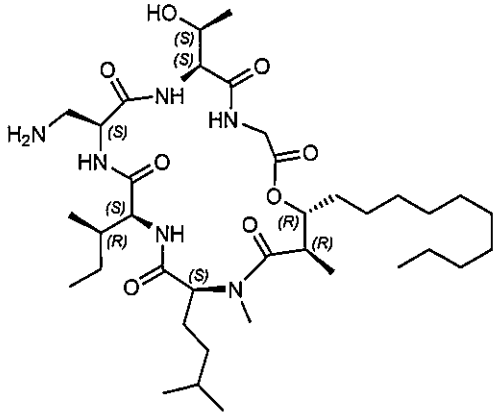
【０５３１】

【表４－１】

実施例	構造/名称	LCMS [M+H]+	LCMS RT（分）、方法
10	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-((R)-sec-ブチル)-19-デシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	711.5	5.347, A
11	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-((R)-sec-ブチル)-19-ヘキシル-6-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	641.5	4.449, A
12	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-((R)-sec-ブチル)-19-デシル-6-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	697.5	5.329, A

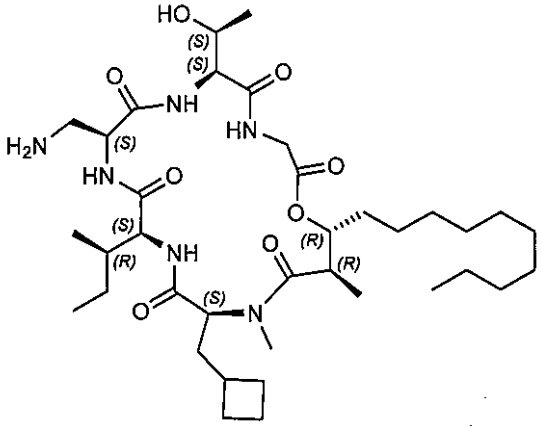
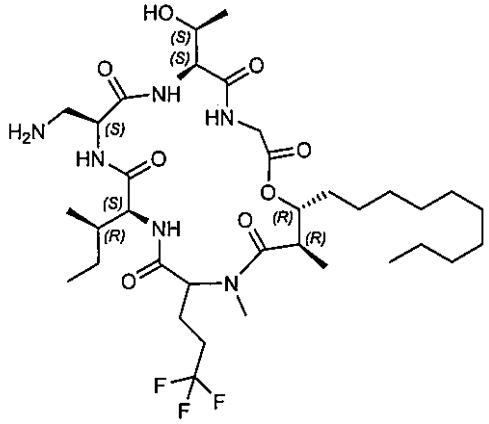
【０５３２】

【表４－２】

実施例	構造/名称	LCMS [M+H]+	LCMS RT（分）、方法
13	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-((R)-sec-ブチル)-19-ヘキシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	655.4	4.474, A
14	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-((R)-sec-ブチル)-19-デシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-16, 18-ジメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	697.5	5.226, A
15	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-((R)-sec-ブチル)-19-デシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソペンチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	725.5	3.37, B

【０５３３】

【表４－３】

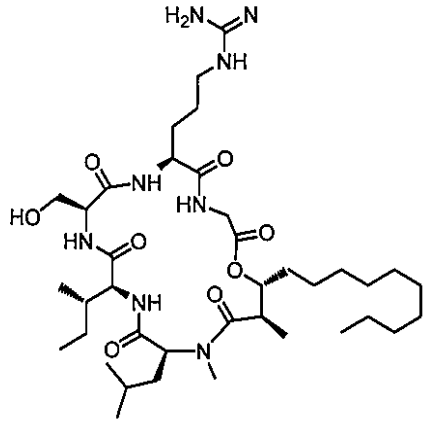
実施例	構造/名称	LCMS [M+H]+	LCMS RT（分）、方法
16	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-((R)-sec-ブチル)-15-(シクロブチルメチル)-19-デシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	723.5	5.489, A
17	 (6S, 9S, 12S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-((R)-sec-ブチル)-19-デシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-16, 18-ジメチル-15-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン (単一の未知立体異性体)	751.5	5.256, A

【０５３４】

実施例２８：１－（３－（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－１２－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１９－デシル－９－（ヒドロキシメチル）－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－６－イル）プロピル）グアニジン

【０５３５】

【化１１８】

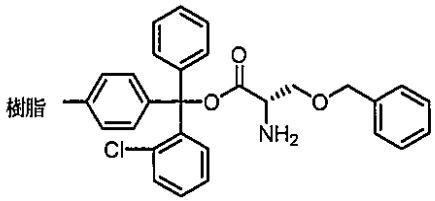


【０５３６】

工程１：Ｏ－ベンジル－Ｌ－セリンをロードした２－クロロトリチル樹脂

【０５３７】

【化１１９】



【０５３８】

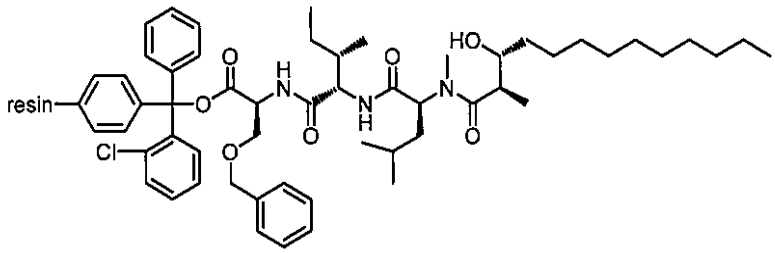
[00337] 表題化合物は、Ｎ－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｏ－ベンジル－Ｌ－セリンを使用して、実施例３、工程１についての記載に類似した方法に従って製造した。

【０５３９】

工程２：Ｏ－ベンジル－Ｎ－Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチルトリデカノイル）－Ｎ－メチル－Ｌ－ロイシル－Ｌ－イソロイシル－Ｌ－セリン－（２－クロロトリチル樹脂）

【０５４０】

【化１２０】



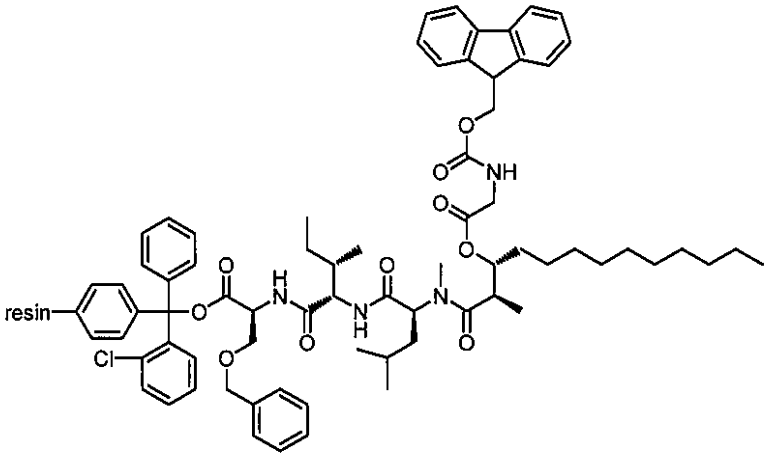
【０５４１】

[00338] 表題化合物は、先の工程からのセリンをロードした２－クロロトリチル樹脂を使用し、適正なＦｍｏｃ－保護化アミノ酸と中間体２に置き換えて、実施例１、工程３～工程５についての記載に類似した手順に従って製造した。

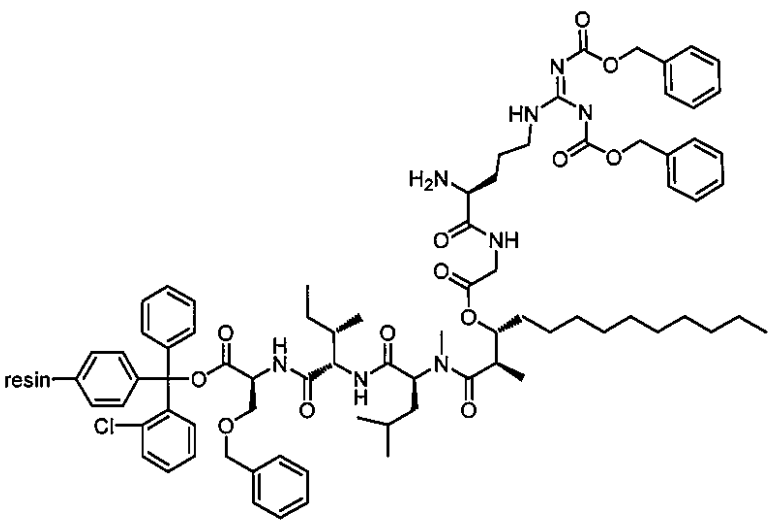
【０５４２】

工程３：Ｎ－Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）グリシル）オキシ）－２－メチルトリデカノイル）－Ｎ－メチル－Ｌ－ロイシル－Ｌ－イソロイシル－Ｏ－ベンジル－Ｌ－セリン－（２－クロロトリチル樹脂）

【０５４３】
【化１２１】



【０５４４】
[00339] バイアルへＮ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（１００ｍｇ，０．８ミリモル）、ＤＭＡＰ（３ｍｇ，０．０３ミリモル）、（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）グリシン（３００ｍｇ，０．８ミリモル）、ＤＣＭ（１ｍＬ）、及びＤＭＦ（１ｍＬ）を加えた。この溶液を１分間撹拌してから、工程２からの樹脂（０．５５ｇ，推定ローディング：０．５０ミリモル／ｇ）へ加えた。２時間後、この反応溶液を排水して樹脂を取って、この樹脂をＤＭＡとＤＣＭで洗浄した。新鮮な試薬の溶液を調製して、この樹脂へ加えた。２時間後、この樹脂を排水して、ＤＭＡとＤＣＭで洗浄した。この樹脂を無水酢酸（０．５ｍＬ）及びＤＩＰＥＡ（０．５ｍＬ）のＤＭＡ（５ｍＬ）溶液で処理して、そのままかき混ぜた。３０分後、この樹脂を排水して、ＤＭＡとＤＣＭで洗浄した。
【０５４５】
工程４：Ｎ－（Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（（Ｚ）－Ｎ^{2}－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｎ$^{\omega}$，Ｎ$^{\omega}$’－ビス（（ベンジルオキシ）カルボニル）－Ｄ－アルギニルグリシル）オキシ）－２－メチルトリデカノイル）－Ｎ－メチル－Ｌ－ロイシル－Ｌ－イソロイシル）－Ｏ－ベンジル－Ｌ－セリン－（２－クロロトリチル樹脂）
【０５４６】
【化１２２】



【０５４７】

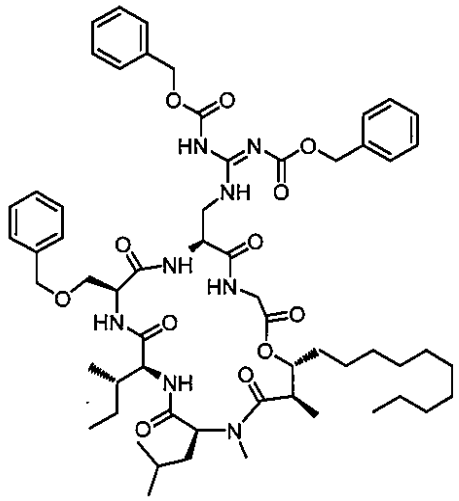
[00340] 工程３からの樹脂へＤＭＦ中２０％ピペリジン溶液を加えて、そのまま３０分間かき混ぜた。この樹脂を排水して、ＤＭＡとＤＣＭで洗浄した。別に、バイアルへ２－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロリン酸塩（３００ｍｇ，０．８ミリモル）、ＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ，２ミリモル）、ＤＭＡ（８ｍＬ）、及び（Ｚ）－Ｎ^{2}－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｎ$^{\omega}$，Ｎ$^{\omega}$’－ビス（（ベンジルオキシ）カルボニル）－Ｌ－アルギニン（５００ｍｇ，０．８ミリモル）を加えた。この溶液を３０分間撹拌してから先の樹脂へ加えた。この反応物を回転機に１時間かけてから排水して、ＤＭＡとＤＣＭで洗浄した。この樹脂を８ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンで処理して、このバイアルを回転機にかけた。３時間後、この樹脂を濾過して、ＤＭＡとＤＣＭで濯いで、所望される樹脂結合デプシペプチドを得た。

【０５４８】

工程５：（ＮＥ）－Ｎ－［ベンジルオキシカルボニルアミノ－［［（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（ベンジルオキシメチル）－１９－デシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１２－［（１Ｓ）－１－メチルプロピル］－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデク－６－イル］メチルアミノ］メチレン］カルバミン酸ベンジル

【０５４９】

【化１２３】



【０５５０】

[00341] 工程４からの樹脂結合デプシペプチドを８ｍＬの（７：２：１）ＤＣＭ：ＡｃＯＨ：ＴＦＥで処理した。この混合物を回転機に室温で３時間かけてから濾過し、ＤＣＭで濯いだ。合わせた濾液を真空蒸発させ、トルエン及びジエチルエーテルと共沸させた。生じる残渣（０．２４ｇ，０．２４ミリモル）をＤＣＭ（２５０ｍＬ）に溶かして、Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド（０．１２ｇ，０．９５ミリモル）、ＨＯＢｔ（０．０３６ｍｇ，０．２６ミリモル）、及びＤＣＭ（２５０ｍＬ）を含有するフラスコへ（滴下漏斗より）ゆっくり加えた。８時間撹拌後、この反応物を濃縮した。生じる残渣を水で処理して、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して濃縮して、表題化合物（０．３０ｇ）を黄色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M+H]^{+}$ = 1143.5.

工程６：１－（３－（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－１２－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－１９－デシル－９－（ヒドロキシメチル）－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－６－イル）プロピル）グアニジン

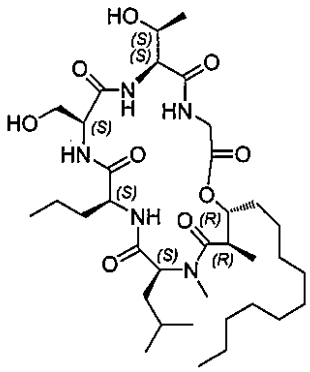
[00342] 表題化合物は、工程５からの生成物を使用して、実施例１、工程６について

の記載に類似した方法に従って製造した。LCMS (ESI): R_T (分) = 5.271, $[M+H]^+$= 767.5, 方法 = A; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50-8.00 (m, 2H), 7.42 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 6.52 (s, 1H), 5.35-4.79 (m, 1H), 4.36-3.95 (m, 3H), 3.95-3.47 (m, 3H), 3.19-2.94 (m, 5H), 2.68 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.19-1.34 (m, 10H), 1.23 (d, J= 3.6 Hz, 18H), 1.09-0.66 (m, 21H).

実施例４０：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－１９－デシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－９－（ヒドロキシメチル）－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１２－プロピル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０５５１】

【化１２４】

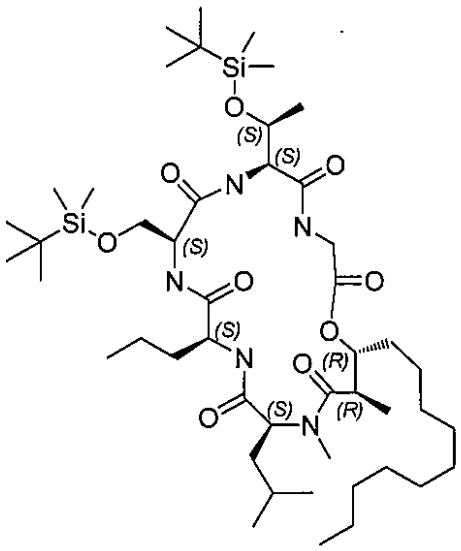


【０５５２】

工程１：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（Ｓ）－１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－９－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－１９－デシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１２－プロピル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０５５３】

【化１２５】



【０５５４】

[00343] 表題化合物は、適正に保護化されたアミノ酸を使用して、実施例５３、工程１～工程２と工程４についての記載に類似した手順に従って合成した。

工程２：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－１９－デシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－９－（ヒドロキシメチル）－１５－イソブチル－１６，

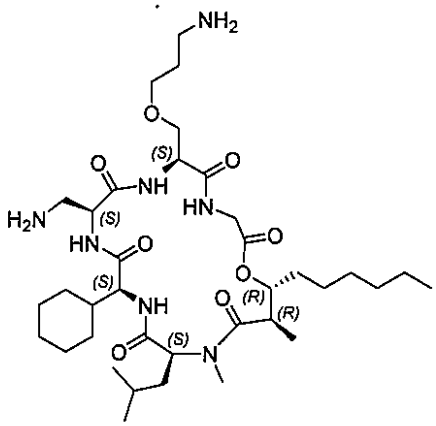
１８－ジメチル－１２－プロピル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

[00344] 表題化合物は、全体的なシリル基脱保護化についての実施例９、工程６での記載に類似した手順に従って合成した。LCMS (ESI): R_T (分) = 6.52, $[M+H]^+$= 698.47, 方法 = E.

実施例５１：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－６－（（３－アミノプロポキシ）メチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０５５５】

【化１２６】

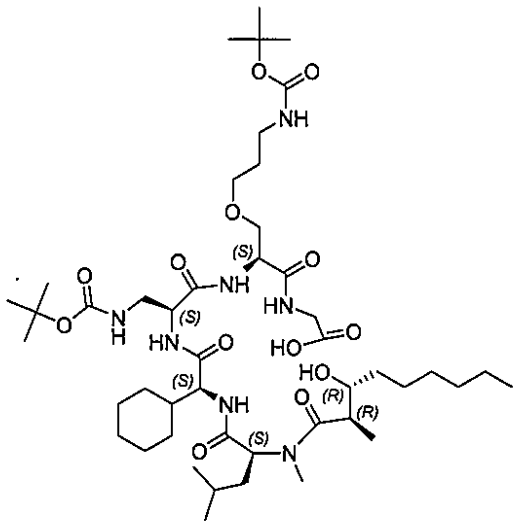


【０５５６】

工程１：Ｎ－（（Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（（Ｓ）－２－シクロヘキシル－２－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－Ｎ，２－ジメチルノナンアミド）－４－メチルペンタンアミド）アセトアミド）プロパノイル）－Ｏ－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）－Ｌ－セリルグリシン

【０５５７】

【化１２７】



【０５５８】

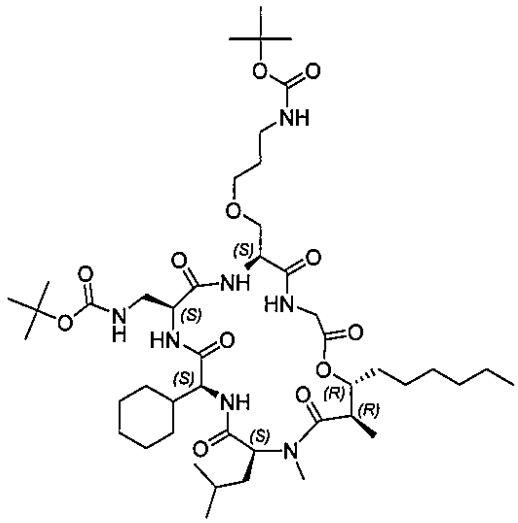
[00345] ２－クロロトリチルクロリド樹脂（ローディング：０．９５６ミリモル／ｇ，１ｇ）をＤＭＦ：ＤＣＭ（１：１，２０ｍＬ）の混合物で４０分間膨潤させた。この樹脂を排水してから、｛［（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシ）カルボニル］アミノ｝

酢酸（５８０．３ｍｇ，１．９５ミリモル）、ＤＭＦ（１０ｍＬ）、及びＤＩＰＥＡ（４９５．６ｍｇ，３．８４ミリモル）の溶液を加えた。この樹脂を窒素バブリングとともに４時間かき混ぜ、排水して、１０ｍＬ　ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／ＤＩＰＥＡ（１０／１０／１＝Ｖ／Ｖ／Ｖ）、１０ｍＬ　ＤＭＦ、１０ｍＬ　ＤＣＭ、１０ｍＬ　ＤＭＦで連続的に濯いだ。この樹脂を２５ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンで処理して、窒素バブリングとともに１．５時間かき混ぜた。この樹脂を排水して、ＤＭＦ（３ｘ２５ｍＬ）とＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で連続的に濯いだ。この樹脂をＮ－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｏ－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）－Ｌ－セリン（中間体５，９２０．６ｍｇ，１．９ミリモル）、ＨＯＢｔ／ＨＡＴＵ（１：１）のＤＭＦ中の調製済みストック溶液（０．４ミリモル／ｍＬ，５ｍＬ）、及びＤＩＰＥＡ（４９１ｍｇ，３．８１ミリモル）の溶液で処理した。この樹脂を窒素バブリングとともに２．５時間かき混ぜ、排水して、１０ｍＬ　ＤＭＦ、１０ｍＬ　ＤＣＭ、１０ｍＬ　ＤＭＦで連続的に濯いだ。この樹脂を２５ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンで処理して、窒素バブリングとともに１．５時間かき混ぜた。この樹脂を排水して、ＤＭＦ（３ｘ２５ｍＬ）とＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で連続的に濯いだ。この樹脂を（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン酸（８１０．４ｍｇ，１．９ミリモル）、ＨＯＢｔ／ＨＡＴＵ（１：１）のＤＭＦ中の調製済みストック溶液（０．４ミリモル／ｍＬ，５ｍＬ）、及びＤＩＰＥＡ（４９８ｍｇ，３．８７ミリモル）の溶液で処理した。この樹脂を窒素バブリングとともに２．５時間かき混ぜ、排水して、１０ｍＬ　ＤＭＦ、１０ｍＬ　ＤＣＭ、１０ｍＬ　ＤＭＦで連続的に濯いだ。この樹脂を２５ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンで処理して、窒素バブリングとともに１．５時間かき混ぜた。この樹脂を排水して、ＤＭＦ（３ｘ２５ｍＬ）とＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で連続的に濯いだ。この樹脂を（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２－シクロヘキシル酢酸（３６０．５ｍｇ，０．９５ミリモル）、ＨＯＢｔ／ＨＡＴＵ（１：１）のＤＭＦ中の調製済みストック溶液（０．４ミリモル／ｍＬ，５ｍＬ）、ＤＩＰＥＡ（４９５ｍｇ，３．８４ミリモル）の溶液で処理した。この樹脂を窒素バブリングとともに２．５時間かき混ぜ、排水して、１０ｍＬ　ＤＭＦ、１０ｍＬ　ＤＣＭ、１０ｍＬ　ＤＭＦで連続的に濯いだ。この樹脂を２５ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンで処理して、窒素バブリングとともに１．５時間かき混ぜた。この樹脂を排水して、ＤＭＦ（３ｘ２５ｍＬ）とＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で連続的に濯いだ。この樹脂を（２Ｓ）－２－｛［（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－４－メチルペンタン酸（７０１．８ｍｇ，１．９１ミリモル）、ＨＯＢｔ／ＨＡＴＵ（１：１）のＤＭＦ中の調製済みストック溶液（０．４ミリモル／ｍＬ，５ｍＬ）、及びＤＩＰＥＡ（４９６ｍｇ，３．８４ミリモル）の溶液で処理した。この樹脂を窒素バブリングとともに２．５時間かき混ぜ、排水して、１０ｍＬ　ＤＭＦ、１０ｍＬ　ＤＣＭ，１０ｍＬ　ＤＭＦで連続的に濯いだ。この樹脂を２５ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンで処理して、窒素バブリングとともに１．５時間かき混ぜた。この樹脂を排水して、ＤＭＦ（３ｘ２５ｍＬ）とＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で連続的に濯いだ。この樹脂を（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチル－ノナン酸（５７９．９ｍｇ，３．０８ミリモル）、ＨＯＢｔ／ＨＡＴＵ（１：１）のＤＭＦ中の調製済みストック溶液（０．４ミリモル／ｍＬ，８ｍＬ）、及びＤＩＰＥＡ（７９６ｍｇ，６．１６ミリモル）の溶液で処理した。この樹脂を窒素バブリングとともに一晩かき混ぜ、排水して、１０ｍＬ　ＤＭＦ、１０ｍＬ　ＤＣＭ、１０ｍＬ　ＤＭＦで連続的に濯いだ。生じる樹脂結合デプシペプチドを１０ｍＬの（７：２：１）ＤＣＭ：ＡｃＯＨ：２，２，２－トリフルオロエタン－１－オールで処理した。この混合物を窒素バブリングとともに２時間かき混ぜてから濾過し、８ｍＬ　ＤＣＭで濯いだ。この切断法を２回繰り返した。合わせた濾液を真空蒸発させた。残渣をCH_3CN／H_2O（４０％　CH_3CN）でのＣ１８フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（６５４．１ｍｇ，０．６９ミリモル、収率４５％）をオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 942.6.

工程２：（３－（（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－６－イル）メトキシ）プロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０５５９】

【化１２８】



【０５６０】

[00346] ＤＭＡＰ（４６８．６ｍｇ，３．８４ミリモル）及び２－メチル－６－ニトロ安息香酸無水物（６６０．３ｍｇ，１．９２ミリモル）のＤＣＭ（５０ｍＬ）溶液を４０℃で合わせた。次いで、Ｎ－（（Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（（Ｓ）－２－シクロヘキシル－２－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－Ｎ，２－ジメチルノナンアミド）－４－メチルペンタンアミド）アセトアミド）プロパノイル）－Ｏ－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）－Ｌ－セリルグリシン（６０２．３ｍｇ，０．６４ミリモル）のＴＨＦ（２００ｍＬ）溶液を４０℃で滴下した。この反応混合物を４０℃でさらに４時間撹拌してから、この反応混合物を真空下に濃縮した。残渣をCH_3CN／水（９６％ CH_3CN）で溶出させるＣ１８フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（２０２．３ｍｇ）を固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 924.6.

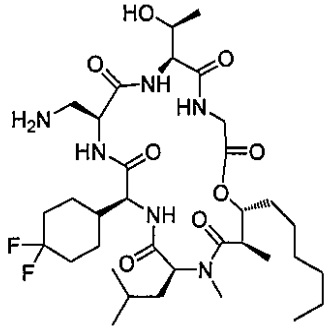
工程３：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－６－（（３－アミノプロポキシ）メチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

[00347] （３－（（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－６－イル）メトキシ）プロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０２ｍｇ，０．２２ミリモル）を純正ＴＦＡ（１５．０ｍＬ）に０℃で溶かした。この混合物を０℃で１時間撹拌した。この混合物をトルエン（２０ｍＬ）で希釈して、生じる混合物を室温で真空蒸発させた。残渣を低ｐＨの分取用ＬＣＭＳより精製して凍結乾燥させて、表題化合物（１３．６ｍｇ，収率２０％）をＴＦＡ塩として入手した。LCMS (ESI): R_T (分) = 1.54, $[M+H]^+$ = 724.5, 方法 = C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08-8.68 (m, 1H), 8.50-7.47 (m, 9H), 4.95-4.01 (m, 5H), 4.00-3.38 (m, 5H), 3.25-2.70 (m, 7H), 2.06-1.32 (m, 13H), 1.28-0.79 (m, 25H).

実施例５２：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－１９－ヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０５６１】

【化１２９】

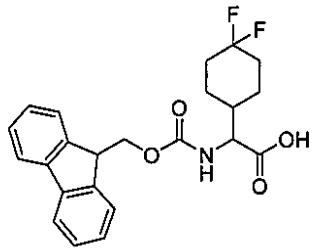


【０５６２】

工程１：２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）酢酸

【０５６３】

【化１３０】



【０５６４】

[00348] ２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）酢酸を使用して、実施例１、工程２についての記載に類似した手順に従って、表題化合物を合成した（２工程で９８％）。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 416.0.

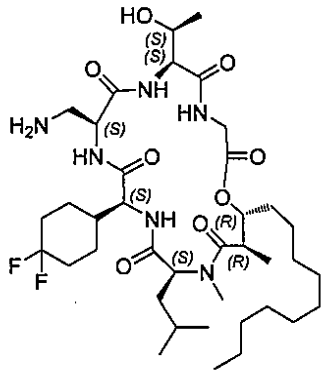
工程２：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－１９－ヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

表題化合物は、２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）酢酸を使用して、実施例１、工程３～工程６についての記載に類似した手順に従って、２つのジアステレオマーの混合物として製造した。この２つの立体異性体を非キラルＨＰＬＣより分離して、第二の溶出ピークを表題化合物として指定した。LCMS (ESI): R_T (分) = 4.61, $[M+H]^+$= 717.5, 方法 = A.

実施例５３：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１９－デシル－１２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０５６５】

【化１３１】

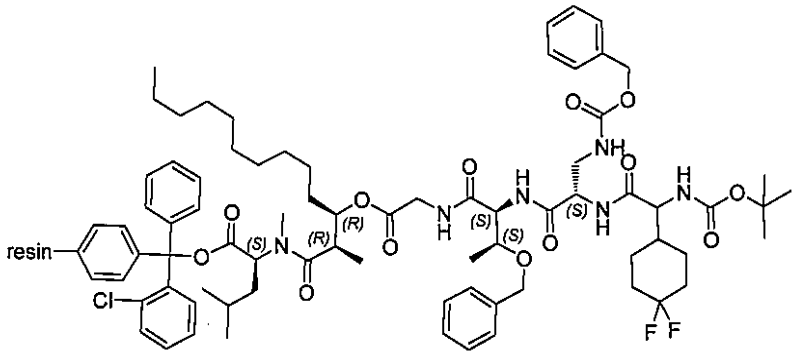


【０５６６】

工程１：Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｏ－ベンジル－Ｎ－（（２Ｓ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）アセトアミド）プロパノイル）－Ｌ－アロスレオニルグリシル）オキシ）－２－メチルトリデカノイル）－Ｎ－メチル－Ｌ－ロイシン－（２－クロロトリチル樹脂）

【０５６７】

【化１３２】



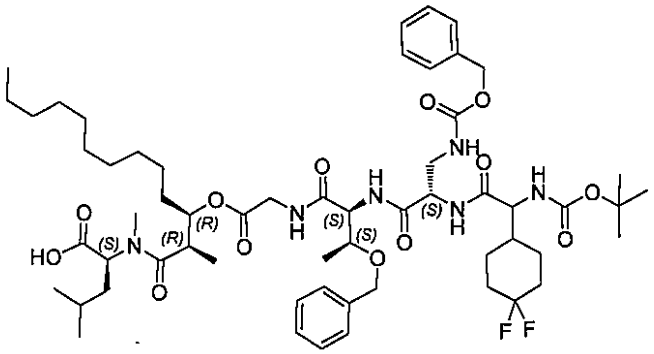
【０５６８】

[00349] 表題化合物は、適正に保護化されたアミノ酸を使用して、実施例２８、工程１～工程４についての記載に類似した手順に従って合成した。

工程２：Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｏ－ベンジル－Ｎ－（（２Ｓ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）アセトアミド）プロパノイル）－Ｌ－アロスレオニルグリシル）オキシ）－２－メチルトリデカノイル）－Ｎ－メチル－Ｌ－ロイシン

【０５６９】

【化１３３】



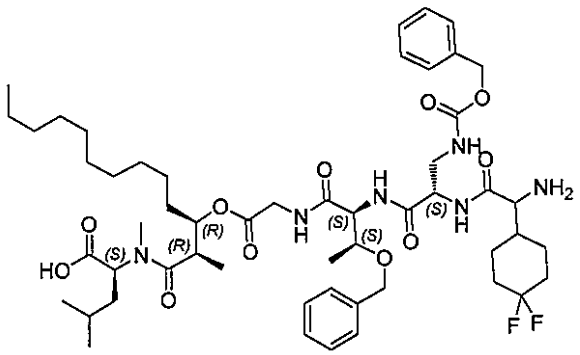
【０５７０】

[00350] 上記の工程１からの樹脂結合デプシペプチドを８ｍＬの（７：２：１）ＤＣＭ：ＡｃＯＨ：ＴＦＥで処理した。この混合物を回転機に室温で３時間かけてから濾過し、ＤＣＭで濯いだ。合わせた濾液を真空蒸発させ、トルエン及びジエチルエーテルと共沸させて表題化合物を得て、これを精製せずに工程３へ直接導いた。LCMS（ESI）$[M+H]^+$ = 1115.

工程３：Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｎ－（（２Ｓ）－２－（２－アミノ－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）アセトアミド）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロパノイル）－Ｏ－ベンジル－Ｌ－アロスレオニルグリシル）オキシ）－２－メチルトリデカノイル）－Ｎ－メチル－Ｌ－ロイシン

【０５７１】

【化１３４】



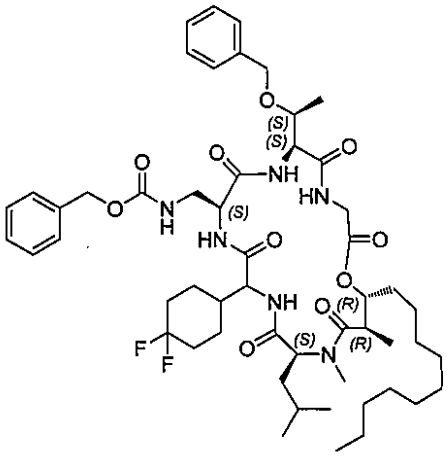
【０５７２】

[00351] 上記の工程２からの粗製残渣をＤＣＭに溶かしてから、ＨＣｌ（ジオキサン中４Ｎ，０．４２ｍＬ）で３時間処理した。この反応混合物を濃縮乾固させて、粗製のデプシペプチドを得た。この粗製物質をＤＣＭに溶かして、ＭＰ－カーボネート（３当量、０．３０ｇ）をそのフリー塩基物質へ加えた。この反応物をオービタルシェーカー上で３時間撹拌してから濾過して濃縮して、表題化合物（０．３２ｇ，０．３２ミリモル、９５％の粗収率）をオイルとして得た。LCMS（ESI）$[M+H]^+$ = 1015.

工程４：（（（６Ｓ，９Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）エチル）－１９－デシル－１２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル

【０５７３】

【化１３５】



【０５７４】

[00352] 工程３からの粗製物質をＤＭＦ（４０ｍＬ）に溶かして、Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド（４当量、１５９ｍｇ，１．２６ミリモル）、ＨＯＢｔ（１．２当量、５２ｍｇ，０．３８ミリモル）、及びＤＭＦ（１８５ｍＬ）を含有するフラスコへ（滴下漏斗より）ゆっくり加えた。この添加が完了した後で、この反応物を４５℃で１８時間撹拌して、すぐにこの反応物を濃縮した。生じる残渣を飽和重炭酸塩水溶液で処理して、ＤＣＭで抽出した。この有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して濃縮して、表題化合物（２４５ｍｇ，７８％の粗収率）をオイルとして得た。LCMS（ESI）$[M+H]^+$ = 997.

工程５：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１９－デシル－１２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

[00353] 工程４からの物質を実施例１、工程６における記載に類似した条件へ処して、逆相ＨＰＬＣと後続のＳＦＣ精製（ピーク２が活性のあるジアステレオマーであった）の後で、１３．３ｍｇ（２０％）の表題化合物を得た。

【０５７５】

[00354] ＳＦＣ精製条件：

波長：２２０ｎｍ

溶媒Ａ：０．０５％トリフルオロ酢酸

溶媒Ｂ：アセトニトリル

イニシャルＢ　％：５

最終Ｂ　％：０

カラム：Ｌｕｎｓ　Ｃ８　５μｍ

カラム寸法：１００ｘ３０ｍｍ，５μｍ

流速：６０

ラン時間：１５分

サイクル時間：１５分

カラム温度：２５℃

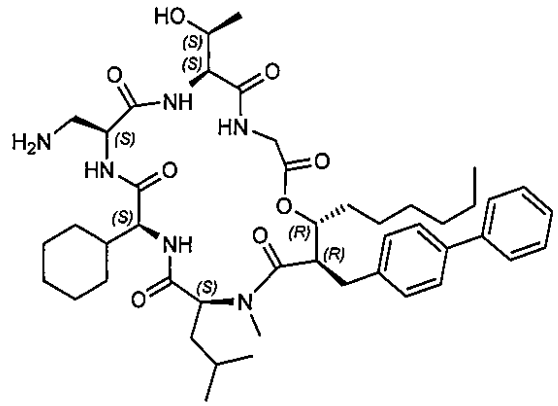
LCMS（ESI）：R_T（分）= 5.56, $[M+H]^+$ = 773.5, 方法 = A; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10-7.17 (m, 8H), 5.46-5.22 (m, 1H), 5.13-4.58 (m, 2H), 4.39-3.36 (m, 5H), 3.05-2.63 (m, 5H), 2.11-1.14 (m, 29H), 1.14-0.75 (m, 18H).

実施例５４：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－１８－（［１，１’－ビフェニル］－４－イルメチル）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１６－メチ

ル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０５７６】

【化１３６】

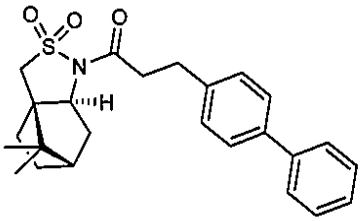


【０５７７】

工程１：３－（［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）プロパン－１－オン

【０５７８】

【化１３７】

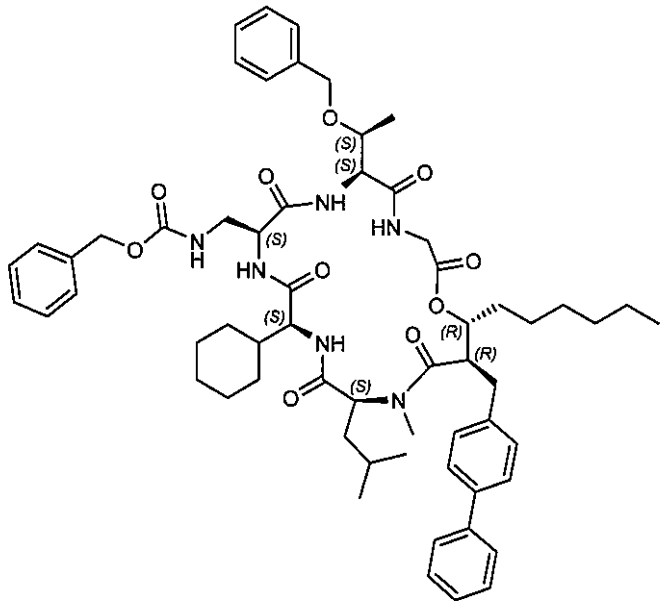


【０５７９】

[00355] ３滴のＤＭＦを含む、３－（４－ビフェニル）プロピオン酸（２．５ｇ，１１ミリモル）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液へ塩化オキサリル（ＤＣＭ中２．０モル／Ｌ，６．５ｍＬ，１３ミリモル）を０℃で加えた。この反応混合物を室温で１時間撹拌してから真空蒸発させて、対応する酸塩化物を入手した。この物質をＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶かして、（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチルヘキサヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール２，２－ジオキシド（２．０００ｇ，９．２８９ミリモル）、ＤＭＡＰ（９３ｍｇ，０．７２３ミリモル）及びトリエチルアミン（２．５ｍＬ，１８ミリモル）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中の混合物へ０℃で加えた。この反応混合物を室温へ温めて、そのまま１７時間撹拌した。この反応混合物を真空蒸発させた。生じる残渣を水（１００ｍＬ）と酢酸エチル（２５０ｍＬ）の間で分配した。この有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して真空蒸発させた。この粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（１２０ｇシリカ、溶媒グラジエント：ヘプタン中０～３０％酢酸エチル）より精製して、３．５９６５ｇ（９１％）の表題化合物を淡黄色のゴムとして入手した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ =424.1.

工程２：（（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－１８－（［１，１’－ビフェニル］－４－イルメチル）－６－（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）エチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－１６－メチル－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル

【０５８０】
【化１３８】



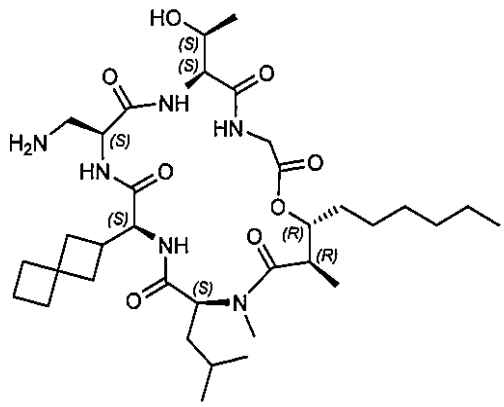
【０５８１】
[00356] 表題化合物は、工程１からの生成物を使用して、適正に保護化アミノ酸に置き換えて、実施例９、工程２及び工程４と実施例１、工程１～工程５についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 1057.5.

工程３．（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－１８－（［１，１’－ビフェニル］－４－イルメチル）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１６－メチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

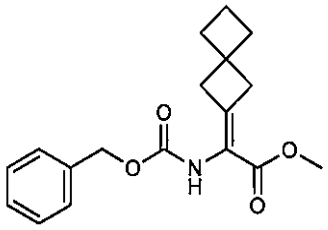
[00357] フラスコに（（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－１８－（［１，１’－ビフェニル］－４－イルメチル）－６－（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）エチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－１６－メチル－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル（３９．８ｍｇ，０．０３７６ミリモル）と酢酸エチル（５．０ｍＬ）を入れて、このフラスコを窒素でパージした。ＴＦＡ（２５μＬ，０．３２３ミリモル）とパラジウム（１０重量％担持カーボン）（４７ｍｇ，０．０４４１７ミリモル）の添加後、この反応混合物を真空にして、水素で再充填してから、水素バルーン下に室温で２４時間撹拌した。この反応混合物をセライトに通して濾過し、１００ｍＬのメタノール中５％ ＡｃＯＨで濯いで、濾液を真空蒸発させ、トルエン（３ｘ１ｍＬ）と共沸させた。この粗生成物を逆相ＨＰＬＣより精製して凍結乾燥させて、１１．９５ｍｇ（収率３８％）の表題化合物を入手した。LCMS (ESI): R_T (分) = 5.711, $[M+H]^+$= 833.5, 方法 = A; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77-8.34 (m, 1H), 8.21-8.09 (m, 1H), 7.95-7.74 (m, 3H), 7.70-7.39 (m, 7H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 1H), 5.28-4.49 (m, 2H), 4.42-4.05 (m, 3H), 4.03-3.55 (m, 2H), 3.21-3.05 (m, 3H), 3.00 (s, 2H), 2.89-2.61 (m, 3H), 2.06-0.61 (m, 32H), 0.60-0.44 (m, 6H).

実施例５５：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１９－ヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１２－（スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０５８２】
【化１３９】

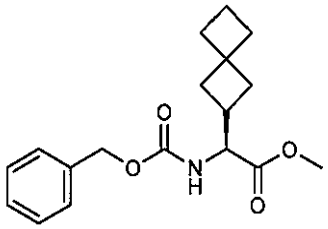


【０５８３】
工程１：２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－（スピロ［３．３］ヘプタン－２－イリデン）酢酸メチル
【０５８４】
【化１４０】



【０５８５】
[00358] ２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－ジメトキシホスホリル－酢酸メチル（１．７３９ｇ，５．２４９ミリモル）の酢酸エチル（１５ｍＬ）溶液へ１，１，３，３－テトラメチルグアニジン（０．８５ｍＬ，６．８ミリモル）を加えた。生じる混合物を室温で３０分間撹拌し、スピロ［３．３］ヘプタン－２－オン（８２６ｍｇ，７．４９８９ミリモル）の酢酸エチル（５ｍＬ）溶液の添加を続けた。この反応混合物を室温で３日間撹拌した。この反応混合物を５ｍＬの１０％クエン酸水溶液の添加でクエンチして、酢酸エチル（２５ｍＬ）で抽出した。有機部分を飽和重炭酸ナトリウム水溶液と塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して真空蒸発させた。この粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（８０ｇシリカ、溶媒グラジエント：ヘプタン中０～５０％酢酸エチル）より精製して、１．０８５７ｇ（６６％）の表題化合物を無色澄明のオイルとして入手した。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 316.05; ^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.43-7.29 (m, 5H), 6.11 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.10 (tt, J = 2.0, 1.0 Hz, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.10-1.99 (m, 5H), 1.90-1.76 (m, 2H), 残留した酢酸エチルが含まれる。
【０５８６】
工程２：（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－（スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）酢酸メチル
【０５８７】

【化１４１】



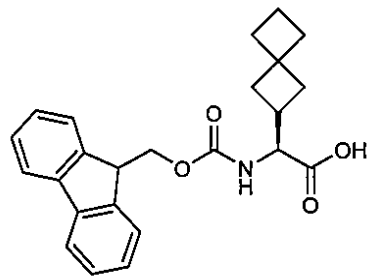
【０５８８】

[00359] ２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－スピロ［３．３］ヘプタン－２－イリデン－酢酸メチル（０．９８０ｇ，３．１１ミリモル）及び（－）－１，２－ビス（（２Ｓ，５Ｓ）－２，５－ジメチルホスホラノ）エタン（１，５－シクロオクタジエン）ロジウム（Ｉ）テトラフルオロホウ酸塩（４２ｍｇ，０．０７３９９９６ミリモル）のエタノール（８ｍＬ）中の混合物を窒素バブリングで１０分間パージした。この反応混合物を７０ｐｓｉ H_2 下に２５℃で１８時間撹拌した。この反応混合物を真空蒸発させて、生じる残渣を酢酸エチル（１０ｍＬ）に取って、セライトに通して濾過した。濾液を真空蒸発させて、０．９５６ｇ（９７％）の表題化合物を入手した。LCMS（ESI）$[M+H]^+$ = 318.1.

工程３：（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２－（スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）酢酸

【０５８９】

【化１４２】



【０５９０】

[00360] （２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル－酢酸メチル（１．１３６ｇ，３．５７９ミリモル）のＴＨＦ（１２ｍＬ）溶液へ水酸化リチウム（水中１．０Ｍ，７ｍＬ，７．０ミリモル）を加えた。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１０％クエン酸水溶液の中へ注いで、ＤＣＭ（３ｘ１００ｍＬ）で抽出した。合わせたＤＣＭ抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して真空蒸発させた。

【０５９１】

生じる物質を０．７５ｍＬ ＴＦＡとともに酢酸エチル（１５ｍＬ）に溶かして、この反応容器を窒素でパージした。パラジウム（１０重量％担持カーボン）（３７８ｍｇ，０．３５５３ミリモル）を加えて、この反応容器を窒素で再びパージしてから水素でパージして、水素バルーン下に室温で１７時間撹拌した。この反応混合物をセライトに通して濾過し、メタノールで濯いで、真空蒸発させた。

【０５９２】

[00361] 生じる物質を水（１０ｍＬ）と１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）に溶かし、炭酸水素ナトリウム（１．０６ｇ，１２．６ミリモル）とＮ－（９－フルオレニルメトキシカルボニルオキシ）スクシンイミド（１．５１９ｇ，４．５０３ミリモル）の添加を続けた。生じる混合物を室温で１９時間撹拌した。この反応混合物を１０％クエン酸水溶液の中へ注いで、ＤＣＭ（３ｘ１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して真空蒸発させた。この粗生成物をシリカゲルでのフラッシュ

クロマトグラフィー（８０ｇシリカ、溶媒グラジエント：ＤＣＭ中０～１００％酢酸エチル）より精製して、０．９７８６ｇ（収率７０％）の表題化合物を白色の固形物として入手した。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 392.15.

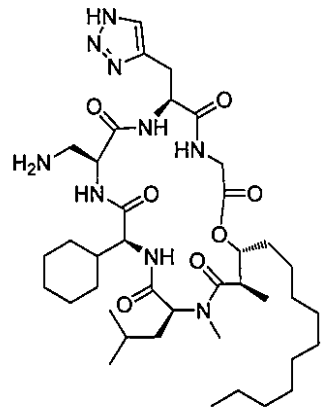
工程４：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１９－ヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１２－（スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

[00362] 表題化合物は、（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２－（スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）酢酸を使用して、実施例１についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): R_T（分）= 4.846, $[M+H]^+$= 693.3, 方法 = A; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45-7.37 (m, 7H), 6.51 (s, 1H), 5.10-4.72 (m, 2H), 4.57-3.77 (m, 6H), 3.26-3.01 (m, 3H), 2.79-2.55 (m, 3H), 2.24-1.36 (m, 15H), 1.35-0.76 (m, 24H).

実施例５６：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－デシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０５９３】

【化１４３】

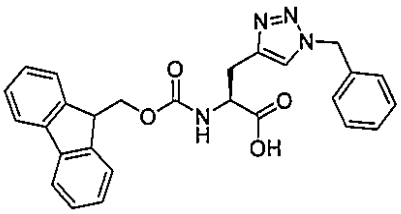


【０５９４】

工程１：（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－ベンジル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）プロパン酸

【０５９５】

【化１４４】



【０５９６】

[00363] （２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ペント－４－イン酸より、Heterocycles, 86, 2012, 735-743 からの手順に従って、（Ｓ）－３－（１－ベンジル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカ

ルボニル）アミノ）プロパン酸を収率５６％で合成した。次いで、（Ｓ）－３－（１－ベンジル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン酸を実施例１、工程２での記載に類似した手順へ処して、（２Ｓ）－３－（１－ベンジルトリアゾール－４－イル）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）プロパン酸を２工程での収率３６％で生成した。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 469.0.

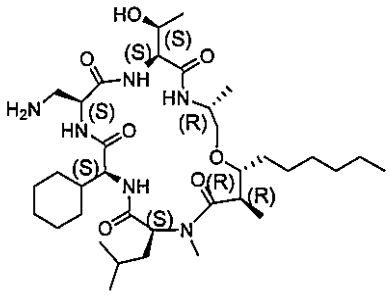
工程２：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－デシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

[00364] 表題化合物は、（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－ベンジル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）プロパン酸を使用して、実施例２８についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): R_T （分）= 5.35, $[M+H]^+$= 774.4, 方法 = A.

実施例５７：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

【０５９７】

【化１４５】

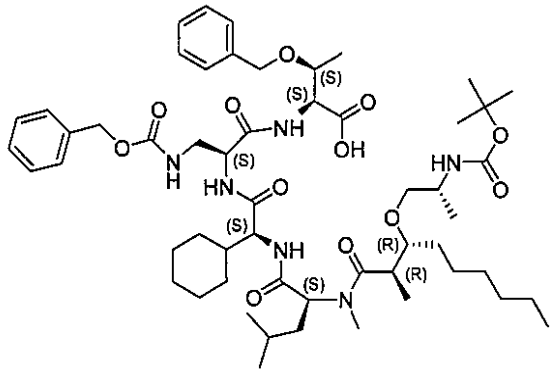


【０５９８】

工程１：Ｏ－ベンジル－Ｎ－（（Ｓ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－（（Ｓ）－２－シクロヘキシル－２－（（６Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ，１３Ｓ）－９－ヘキシル－１３－イソブチル－２，２，６，１０，１２－ペンタメチル－４，１１－ジオキソ－３，８－ジオキサ－５，１２－ジアザテトラデカン－１４－アミド）アセトアミド）プロパノイル）－Ｌ－アロスレオニン

【０５９９】

【化１４６】



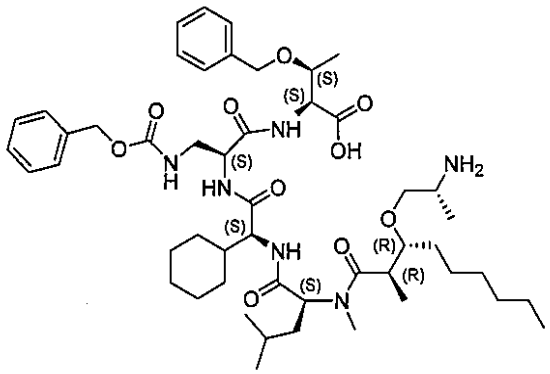
【０６００】

[00365]　中間体８（樹脂ローディング：０．４４ミリモル／ｇ，２．０ｇ）を１０ｍＬ　ＤＭＦで２時間膨潤させた。この樹脂を排水して、（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロポキシ）－２－メチルノナン酸（中間体３，３．２６７ｇ，７．５７１ミリモル）、ＨＡＴＵ／ＨＯＢｔ（１：１）（４．４ｍＬ，ＤＭＦ中０．４Ｍ，１．７６ミリモル）、ＤＩＰＥＡ（４５４ｍｇ，３．５２ミリモル）、及びＤＭＦ（１０ｍＬ）の溶液（室温で１５分間プレ混合した）で処理した。この樹脂をシェーカー上で９時間かき混ぜてから排水して、ＤＭＦで濯いだ。この樹脂を１０ｍＬの（４／１）ＤＣＭ／１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロプロパン－２－オールで処理した。この混合物をシェーカー上で、室温で３時間かき混ぜてから濾過し、８ｍＬ　ＤＣＭで濯いだ。合わせた濾液を減圧下に濃縮して、残渣をＣ１８カラムでの逆相クロマトグラフィー（アセトニトリル－水　４０－７０／水中０．０５％　ＤＩＰＥＡ）によって精製して、ＤＩＰＥＡ塩としての表題化合物（５００ｍｇ）を黄色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 1022.6.

工程２．Ｎ－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｒ）－２－アミノプロポキシ）－Ｎ，２－ジメチルノナンアミド）－４－メチルペンタンアミド）－２－シクロヘキシルアセトアミド）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロパノイル）－Ｏ－ベンジル－Ｌ－アロスレオニン

【０６０１】

【化１４７】



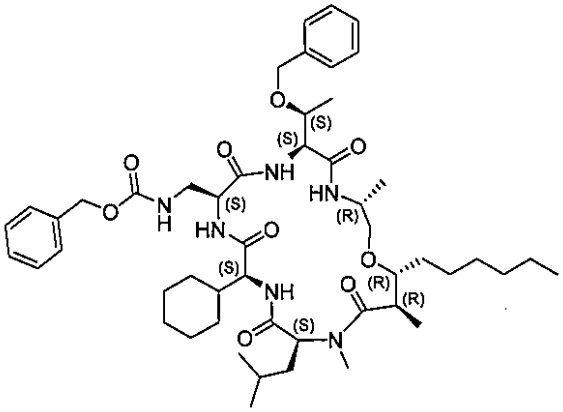
【０６０２】

[00366]　ＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ，５ｍＬ）とＤＣＭ（５ｍＬ）の混合物へＯ－ベンジル－Ｎ－（（Ｓ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－（（Ｓ）－２－シクロヘキシル－２－（（６Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ，１３Ｓ）－９－ヘキシル－１３－イソブチル－２，２，６，１０，１２－ペンタメチル－４，１１－ジオキソ－３，８－ジオキサ－５，１２－ジアザテトラデカン－１４－アミド）アセトアミド）プロパノイル）－Ｌ－アロスレオニン・ＤＩＰＥＡ塩（５００ｍｇ）を０℃で加えた。この反応混合物を０℃で１時間撹拌して、減圧下に濃縮して、４１０ｍｇの表題化合物をＨＣｌ塩として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 923.

工程３．（（（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）エチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル

【０６０３】

【化１４８】



【０６０４】

[00367] 先の工程からの粗生成物（４１０ｍｇ）をＤＭＦ（２ｍＬ）に溶かして、ＤＩＰＥＡ（１８９ｍｇ，１．４７ミリモル）のＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液へ窒素下に０℃で加えた。次いで、ＨＡＴＵ（３３７．７ｍｇ，０．８９ミリモル）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を滴下した。この反応混合物を０℃で１時間撹拌して、減圧下に濃縮して残留ＤＭＦ溶液を得てから、これを激しく撹拌しながら２００ｍＬの水へ滴下した。生じる沈殿を収集し、水（３ｘ１０ｍＬ）によって洗浄して乾燥させて、表題化合物（３３０ｍｇ）を黄色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 905.

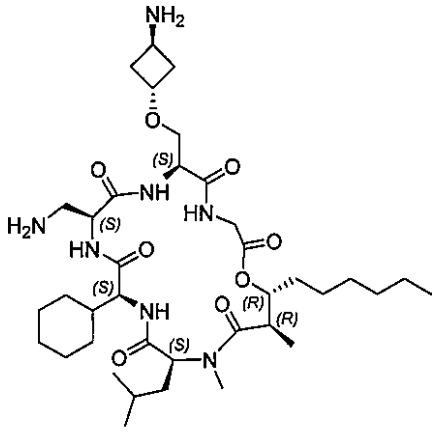
工程４．（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

[00368] 先の工程からの粗生成物（３３０ｍｇ）を０．５容量％のＴＦＡを含有する酢酸エチル（１０ｍＬ）に溶かした。パラジウム（１０重量％担持カーボン）（１５０ｍｇ）を窒素下に加えた。生じる混合物を真空にして、水素で再充填してから、水素バルーン下に２５℃で２時間撹拌した。触媒を濾過して除いて、酢酸エチルで濯いだ。濾液を減圧下に濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー（アセトニトリル－水　３５－４５／水中０．１％　ＴＦＡ）によって精製して、表題化合物（３１．４ｍｇ，収率１０％）をＴＦＡ塩として入手した。LCMS (ESI): R_T = 1.79 分, $[M+H]^+$= 681, 方法 = C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82-8.35 (m, 1H), 8.19-7.28 (m, 6H), 4.66-3.40 (m, 11H), 3.25-2.70 (m, 5H), 2.22-1.42 (m, 9H), 1.35-0.73 (m, 32H).

実施例５８：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロブトキシ）メチル）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０６０５】

【化１４９】



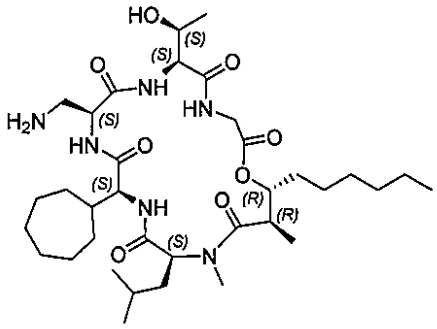
【０６０６】

[00369] 表題化合物は、中間体６を使用して、実施例５１についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): R_T (分) = 1.53, $[M+H]^+$ = 736.5, 方法 = C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41-9.09 (m, 1H), 9.08-8.61 (m, 1H), 8.25-7.81 (m, 6H), 7.68-7.37 (m, 1H), 5.11-4.45 (m, 1H), 4.38-4.06 (m, 3H), 3.97-3.58 (m, 4H), 3.29-3.01 (m, 8H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.36-2.14 (m, 3H), 2.13-1.81 (m, 2H), 1.80-1.38 (m, 7H), 1.37-1.14 (m, 16H), 1.13-0.99 (m, 4H), 0.98-0.77 (m, 8H).

実施例５９：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘプチル－１９－ヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０６０７】

【化１５０】

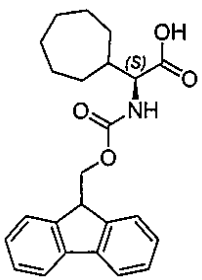


【０６０８】

工程１：（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２－シクロヘプチル酢酸

【０６０９】

【化１５１】



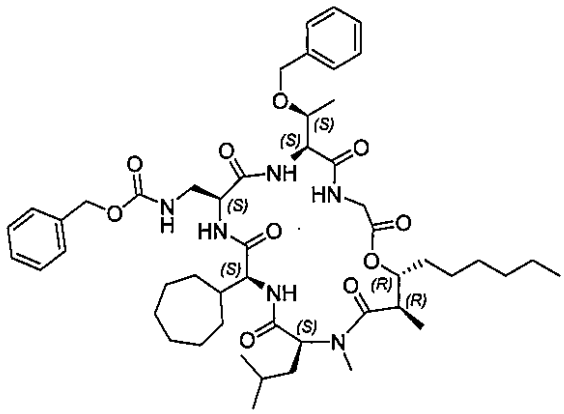
【０６１０】

[00370] （２Ｓ）－２－アミノ－２－シクロヘプチル－酢酸（１．０ｇ，５．８４ミリモル）のＤＭＦ（２５ｍＬ）及び水（２５ｍＬ）中の溶液へ$NaHCO_3$（９８２．０ｍｇ，１１．６９ミリモル）を加えた。９－フルオレニルメチルクロロホルメート（１．８ｇ，６．９８ミリモル）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液を０℃で滴下した。この反応混合物をそのまま室温へ温めて、２５℃で２４時間撹拌した。ＨＣｌ水溶液（１モル／Ｌ）を約ｐＨ６まで注意深く加えた。生じる溶液を酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて水（５ｘ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１．７７ｇ，収率７７％）を白色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 394.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 12.58 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 4.31-3.93 (m, 4H), 1.95-1.33 (m, 13H).

工程２：（（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）エチル）－１２－シクロヘプチル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル

【０６１１】

【化１５２】



【０６１２】

[00371] 表題化合物は、（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２－シクロヘプチル酢酸を使用して、実施例１についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 919.6.

工程３：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘプチル－１９－ヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

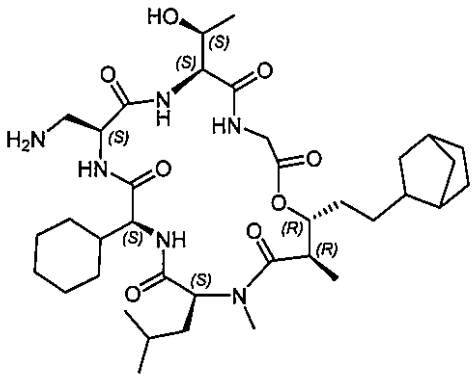
[00372] （（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）エチル）－１２－シクロヘプチル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル（３３０ｍｇ，０．３６ミリモル）の酢酸エチル（１０ｍＬ）溶液（０．５容量％のＴＦＡを含有する）へパラジウム（１０重量％担持カーボン）（１５０ｍｇ）を窒素下に加えた。この混合物を真空にして水素で再充填して、水素バルーン下に２５℃で２時間撹拌した。触媒を濾過して除いて、濾液を減圧下に濃縮した。生じる残渣を分取用ＬＣＭＳによって精製して、表題化合物（３１．４ｍｇ，収率１０％）をＴＦＡ塩として得た。LCMS (ESI): R_T（分）= 1.83, $[M+1]^+$= 695.4, 方法 = C; ^1H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 8.74-8.38 (m, 1H), 8.22-7.88 (m, 3H), 7.86-7.68 (m, 1H), 7.67-7.56 (m, 1H), 7.54-6.97 (m, 1H), 5.25-4.45 (m, 3H), 4.36-3.98 (m, 4H), 3.97-3.71 (m, 2H), 3.32-3.06 (m, 4H), 2.94-2.69 (m, 2H), 2.39-2.06 (m, 1H), 2.05-1.36 (m, 15H), 1.35-0.96 (m, 16H), 0.95-0.78 (m, 9H).

実施例６０：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１９－（２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）エチル）－１２－シクロヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０６１３】

【化１５３】

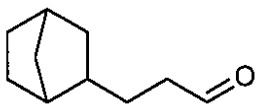


【０６１４】

工程１：３－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）プロパナール

【０６１５】

【化１５４】



【０６１６】

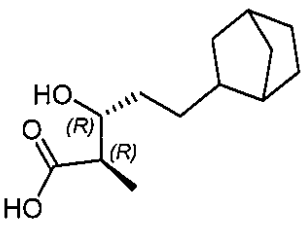
[00373] ENAMINE より購入した３－ノルボルナン－２－イルプロパン－１－オール（カタログ番号：ＥＮ３００－１３１５１９）（４．０６ｇ，２６．３２ミリモル）のＤＣＭ（１００ｍＬ）溶液へクロロクロム酸ピリジニウム（８．４９ｇ，３９．４８ミリモル）を加えた。この反応混合物を周囲温度で２時間撹拌し、セライトに通して濾過して、ＤＣＭで濯いだ。濾液を減圧下に濃縮した。この粗生成物を精製せずに次の工程に使用した。

【０６１７】

工程２：（２Ｒ，３Ｒ）－５－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－３－ヒドロキシ－２－メチルペンタン酸

【０６１８】

【化１５５】



【０６１９】

[00374] 表題化合物は、３－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）プロパナールを使用して、中間体１についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS（ESI）: $[M+H]^+$ = 227.2.

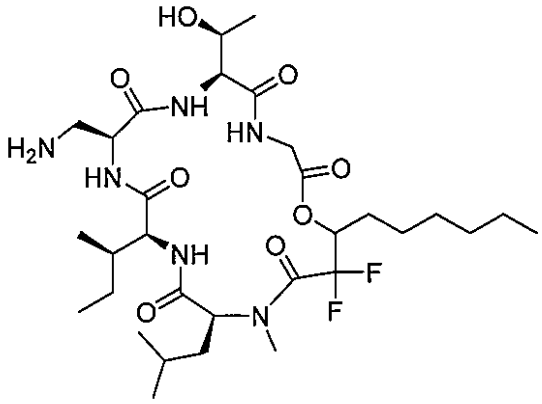
工程３：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１９－（２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）エチル）－１２－シクロヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

[00375] 表題化合物は、（２Ｒ，３Ｒ）－５－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－３－ヒドロキシ－２－メチルペンタン酸を使用して、実施例５９についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS（ESI）: R_T（分）= 1.91, $[M+H]^+$= 719.4, 方法 = C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.74-8.66 (m, 1H), 8.22-7.83 (m, 3H), 7.78-7.49 (m, 2H), 7.28-6.98 (m, 1H), 5.12-4.38 (m, 2H), 4.29-4.09 (m, 3H), 4.08-3.62 (m, 2H), 3.47-3.46 (m, 1H), 3.31-3.02 (m, 7H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.21-1.89 (m, 4H), 1.87-1.55 (m, 8H), 1.54-1.36 (m, 5H), 1.35-1.17 (m, 6H), 1.16-0.98 (m, 9H), 0.77 (m, 7H), 0.61-0.57 (m, 1H).

実施例６１：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ）－９－（アミノメチル）－１２－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－１８，１８－ジフルオロ－１９－ヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１６－メチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０６２０】

【化１５６】

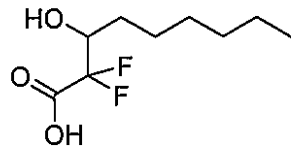


【０６２１】

工程１：２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシノナン酸

【０６２２】

【化１５７】



【０６２３】

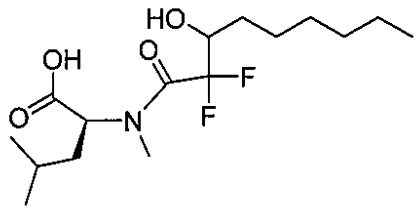
[00376] ヘプトアルデヒド（５．０ｇ，４３．７９ミリモル）及びＺｎ粉末（４．２６ｇ，６５．６８ミリモル）のＴＨＦ（２００ｍＬ）中の混合物へブロモジフルオロ酢酸エチル（１３．３３ｇ，６５．６８ミリモル）を加えた。この反応混合物を室温で１６時間撹拌した。この混合物を１Ｎ　ＨＣｌで約ｐＨ６までクエンチした。生じる溶液を酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）で抽出して、有機層を合わせた。この有機層を無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥させ、濾過して真空下に蒸発させた。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（５／９５）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－ノナン酸エチル（５ｇ，収率４７％）を無色のオイルとして得た。この物質のＴＨＦ（４８ｍＬ）及び水（１６ｍＬ）中の溶液へ水酸化リチウム（１．０１ｇ，４１．９６ミリモル）を０℃で加えた。この混合物を室温で５時間撹拌した。ＴＨＦを真空下に蒸留して除去した。生じる混合物を塩酸水溶液（１モル／Ｌ）でｐＨ＝６へ酸性化した。生じる溶液をＤＣＭ（１００ｍＬｘ３）で抽出して、有機層を合わせた。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して真空下に濃縮した。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１／５）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（８２０ｍｇ，収率１８％）を黄色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M-H]^-$ = 209.1.

工程２：Ｎ－（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシノナノイル）－Ｎ－メチル－Ｌ－ロイシン

【０６２４】

【化１５８】



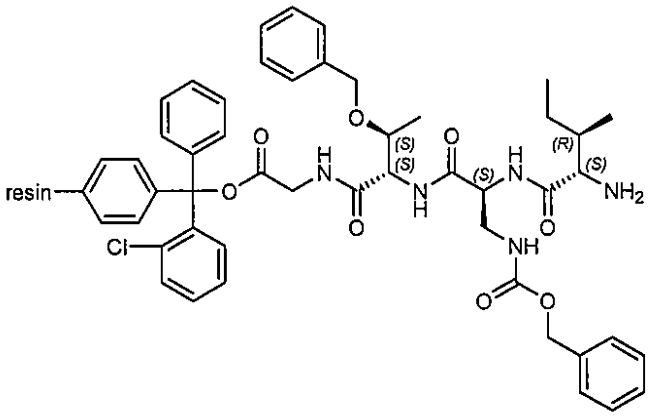
【０６２５】

[00377] （２Ｓ）－４－メチル－２－（メチルアミノ）ペンタン酸メチル塩酸塩（８１９．２ｍｇ，４．１９ミリモル）、ＤＩＰＥＡ（１．９６ｇ，１５．２２ミリモル）、及び２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシノナン酸（８００．０ｍｇ，３．８１ミリモル）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液へ１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（１．０３ｇ，７．６１ミリモル）及びＨＡＴＵ（２．８９ｇ，７．６１ミリモル）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液を０℃で滴下した。生じる混合物を０℃で３時間撹拌した。次いで、この反応混合物を１００ｍＬの水でクエンチした。生じる溶液を３ｘ２００ｍＬの酢酸エチルで抽出して、有機層を合わせた。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、濾液を真空下に濃縮した。生じる残渣を水（０．０５％ NH_4HCO_3）中３０％ CH_3CNでの逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、Ｎ－（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシノナノイル）－Ｎ－メチル－Ｌ－ロイシン酸メチル（８００ｍｇ，収率５９％）を淡黄色のオイルとして得た。この残基をＴＨＦ（２０ｍＬ）と水（２０ｍＬ）に溶かして、ＬｉＯＨ（１６３．９ｍｇ，６．８３ミリモル）で０℃で処理した。生じる混合物を０℃で３時間撹拌した。この反応混合物をＨＣｌ（水中１モル／Ｌ）でｐＨ＝４へ調整して、３ｘ２００ｍＬの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して真空下に濃縮した。残渣を石油エーテル中３０％酢酸エチルで溶出させるシリカゲルカラムで精製して、表題化合物（７５０ｍｇ，収率９７％）を淡黄色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 338.2.

工程３．アロイソロイシン－Ｄａｐ（Ｃｂｚ）－アロスレオニン（Ｂｚｌ）－グリシン－（２－クロロトリチル樹脂）

【０６２６】

【化１５９】



【０６２７】

[00378] ２－クロロトリチルクロリド樹脂（ローディング：０．９５６ミリモル／ｇ，１ｇ）をＤＭＦ：ＤＣＭの混合物（１：１，２０ｍＬ）で４０分間膨潤させた。この樹脂を排水してから、Ｆｍｏｃ－グリシン（５８０．３ｍｇ，１．９５ミリモル）、ＤＭＦ（１０ｍＬ）、及びＤＩＰＥＡ（４９５．６ｍｇ，３．８４ミリモル）の溶液を加えた。この樹脂を窒素バブリングとともに4時間かき混ぜ、排水して、１０ｍＬ　ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／ＤＩＰＥＡ（１０／１０／１＝Ｖ／Ｖ／Ｖ）、１０ｍＬ　ＤＭＦ、１０ｍＬ　ＤＣＭ、１０ｍＬ　ＤＭＦで連続的に濯いだ。この樹脂を２５ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンで処理して、窒素バブリングとともに１．５時間かき混ぜた。この樹脂を排水して、ＤＭＦ（３ｘ２５ｍＬ）とＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で連続的に濯いだ。

【０６２８】

[00379] この樹脂をＦｍｏｃ－アロスレオニン（Ｂｚｌ）－ＯＨ（実施例１、工程２）（０．８６ｇ，１．９９ミリモル）、ＨＯＢｔ／ＨＡＴＵ（１：１）のＤＭＦ中の調製済みストック溶液（０．４ミリモル／ｍＬ，５ｍＬ）、及びＤＩＰＥＡ（４９１ｍｇ，３．８１ミリモル）の溶液で処理した。この樹脂を窒素バブリングとともに２．５時間かき混ぜ、排水して、１０ｍＬ　ＤＭＦ、１０ｍＬ　ＤＣＭ、１０ｍＬ　ＤＭＦで連続的に濯いだ。この樹脂を２５ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンで処理して、窒素バブリングとともに１．５時間かき混ぜた。この樹脂を排水して、ＤＭＦ（３ｘ２５ｍＬ）とＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で連続的に濯いだ。

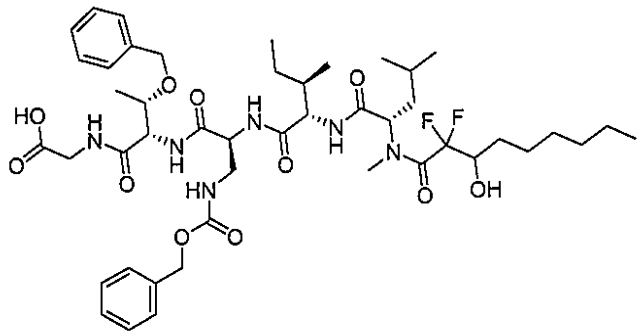
【０６２９】

[00380] この樹脂を（Ｓ）－２－（Ｆｍｏｃ－アミノ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸（０．９２ｇ，１．９７ミリモル）、ＨＯＢｔ／ＨＡＴＵ（１：１）のＤＭＦ中の調製済みストック溶液（０．４ミリモル／ｍＬ，５ｍＬ）、及びＤＩＰＥＡ（４９８ｍｇ，３．８７ミリモル）の溶液で処理した。この樹脂を窒素バブリングとともに２．５時間かき混ぜ、排水して、１０ｍＬ　ＤＭＦ、１０ｍＬ　ＤＣＭ、１０ｍＬ　ＤＭＦで連続的に濯いだ。この樹脂を２５ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンで処理して、窒素バブリングとともに１．５時間かき混ぜた。この樹脂を排水して、ＤＭＦ（３ｘ２５ｍＬ）とＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で連続的に濯いだ。

【０６３０】

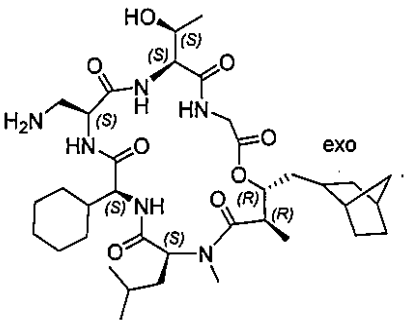
[00381] この樹脂をＦｍｏｃ－Ｌ－アロイソロイシン（０．７１ｇ，２．０１ミリモル）、ＨＯＢｔ／ＨＡＴＵ（１：１）のＤＭＦ中の調製済みストック溶液（０．４ミリモル／ｍＬ，５ｍＬ）、及びＤＩＰＥＡ（４９５ｍｇ，３．８４ミリモル）の溶液で処理した。この樹脂を窒素バブリングとともに２．５時間かき混ぜ、排水して、１０ｍＬ　ＤＭＦ、１０ｍＬ　ＤＣＭ、１０ｍＬ　ＤＭＦで連続的に濯いだ。この樹脂を２５ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンで処理して、窒素バブリングとともに１．５時間かき混ぜた。この樹脂を排水して、ＤＭＦ（３ｘ２５ｍＬ）とＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で連続的に濯いで、この樹脂結合ペプチドの表題化合物を入手した。

【０６３１】
工程４：Ｏ－ベンジル－Ｎ－（（２Ｓ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－（（２Ｓ，３Ｒ）－２－（（２Ｓ）－２－（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－Ｎ－メチルノナンアミド）－４－メチルペンタンアミド）－３－メチルペンタンアミド）プロパノイル）－Ｌ－アロスレオニルグリシン
【０６３２】
【化１６０】



【０６３３】
[00382] 先の工程からの樹脂結合ペプチドをＮ－（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシノナノイル）－Ｎ－メチル－Ｌ－ロイシン（７５０ｍｇ，２．２２ミリモル）、ＨＯＢｔ／ＨＡＴＵ（１：１）のＤＭＦ中の調製済みストック溶液（０．４ミリモル／ｍＬ，８ｍＬ）、及びＤＩＰＥＡ（７９６ｍｇ，６．１６ミリモル）の溶液で処理した。この樹脂を窒素バブリングとともに一晩かき混ぜ、排水して、１０ｍＬ　ＤＭＦ、１０ｍＬ　ＤＣＭ、１０ｍＬ　ＤＭＦで連続的に濯いだ。生じる樹脂結合デプシペプチドを１０ｍＬの（７：２：１）ＤＣＭ：ＡｃＯＨ：２，２，２－トリフルオロエタン－１－オールで処理した。この混合物を窒素バブリングとともに２時間かき混ぜてから濾過し、８ｍＬ　ＤＣＭで濯いだ。この切断法を２回繰り返した。合わせた濾液を真空蒸発させた。残渣をCH_3CN／H_2O（４０％　CH_3CN）でのＣ１８フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（３５４．１ｍｇ）を得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 919.5.
工程５：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ）－９－（アミノメチル）－１２－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－１８，１８－ジフルオロ－１９－ヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１６－メチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン
[00383] 表題化合物は、工程４からのデプシペプチドを使用して、実施例１（工程５～工程６）についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): R_T（分）= 1.84, $[M+H]^+$= 677.4, 方法 = C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81-8.05 (m, 4H), 7.67-6.68 (m, 3H), 5.57-5.45 (m, 1H), 4.95-4.58 (m, 3H), 4.25-4.06 (m, 3H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.32-3.10 (m, 2H), 3.05-2.93 (m, 3H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.91-1.65 (m, 4H), 1.43-1.21 (m, 11H), 1.15-0.73 (m, 18H).
実施例６２：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１９－（（（エクソ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）メチル）－１２－シクロヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン
【０６３４】

【化１６１】

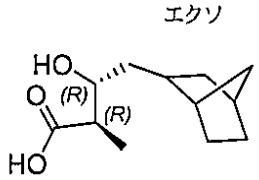


【０６３５】

工程１：（２Ｒ，３Ｒ）－４－（エクソ－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－３－ヒドロキシ－２－メチルブタン酸

【０６３６】

【化１６２】



【０６３７】

[00384] 表題化合物は、ENAMINE より購入したエクソ－２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）エタノール（カタログ番号：ＥＮ３００－１１７１３８，ＣＡＳ：７０２８９－０６－４）より、実施例６０、工程１～工程２についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 213.1.

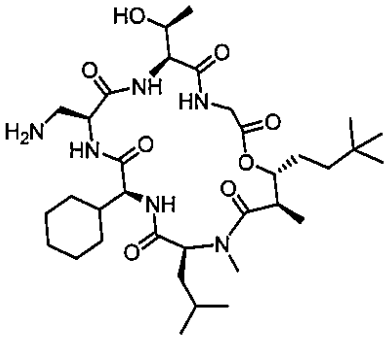
工程２：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１９－（（（エクソ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）メチル）－１２－シクロヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

[00385] 表題化合物は、実施例５９についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): R_T (分) = 1.77, $[M+H]^+$ = 705.5, 方法 = C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.68-8.46 (m, 1H), 8.16-7.84 (m, 4H), 7.83-7.51 (m, 2H), 5.22-4.68 (m, 2H), 4.65-4.34 (m, 1H), 4.30-4.02 (m, 3H), 3.99-3.75 (m, 2H), 3.23-3.01 (m, 4H), 2.86-2.58 (m, 1H), 2.21-1.92 (m, 4H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.70-1.56 (m, 4H), 1.55-1.44 (m, 4H), 1.43-1.21 (m, 6H), 1.20-0.97 (m, 12H), 0.96-0.77 (m, 8H).

実施例６３：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－（３，３－ジメチルブチル）－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０６３８】

【化１６３】

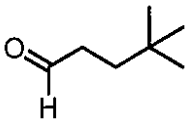


【０６３９】

工程１：４，４－ジメチルペンタナール

【０６４０】

【化１６４】



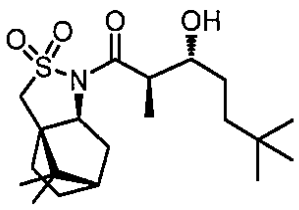
【０６４１】

[00386] 丸底フラスコに４，４－ジメチルペンタン酸エチル（３．８０ｇ，２４．０ミリモル）とＤＣＭ（１．０Ｍ）を入れてから、－７８℃へ冷やした。水素化アルミニウムジイソブチル（ヘプタン中１モル／Ｌ，２６．０ｍＬ，２６．０ミリモル）を１０分にわたってゆっくり加えた。－７８℃で６時間撹拌後、この反応物をロッシェル（Rochelle）塩の１０％水溶液（２００ｍＬ）でクエンチして、０℃で３０分間撹拌した。次いで、この二相性の混合物を酢酸エチルで３回抽出して、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。これにより、１．４ｇの所望される化合物（収率５１％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 2.44-2.35 (m, 2H), 1.49-1.38 (m, 2H), 0.86 (s, 9H).

工程２：（２Ｒ，３Ｒ）－１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）－３－ヒドロキシ－２，６，６－トリメチルヘプタン－１－オン

【０６４２】

【化１６５】



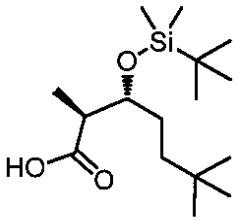
【０６４３】

[00387] 上記の化合物は、（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチルヘキサヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール２，２－ジオキシドと工程１からの生成物を使用して、実施例９、工程２についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 386.2.

工程３：（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，６，６－トリメチルヘプタン酸

【０６４４】

【化１６６】



【０６４５】

[00388] バイアルへ（２Ｒ，３Ｒ）－１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）－３－ヒドロキシ－２，６，６－トリメチルヘプタン－１－オン（０．８０ｇ，２．１ミリモル）とＤＭＦ（０．５Ｍ）に続いてイミダゾール（２２６ｍｇ，３．３ミリモル）を加えた。５分後、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシラン（４５１ｍｇ，２．９ミリモル）を加えた。この反応物に蓋をして、７０℃まで５．５時間加熱してから水でクエンチして、ＤＣＭで３回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。次いで、この粗製残渣をＴＨＦ（０．２Ｍ）、水（０．４Ｍ）、及び水酸化リチウム（３６６ｍｇ，８．７２ミリモル）で処理した。この反応物を８０℃まで８時間加熱してから、室温で一晩放置した。さらに１当量の水酸化リチウムを加えて、この反応物を６０℃まで加熱した。６時間後、この反応物を１Ｍ塩酸水溶液でクエンチして約３のｐＨとしてから、酢酸イソプロピルで３回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。この粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶媒グラジエント：１％ギ酸修飾剤を含むヘプタン中０～１００％酢酸エチル）より精製して、０．２５４ｇ（３９％）の表題化合物を入手した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 303.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.06 (s, 1H), 3.85 (dt, J = 7.0, 4.8 Hz, 1H), 2.41 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.34 (dt, J = 12.1, 4.9 Hz, 2H), 1.24-1.09 (m, 2H), 0.93 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 1.6 Hz, 18H), -0.01 (d, J = 8.3 Hz, 6H).

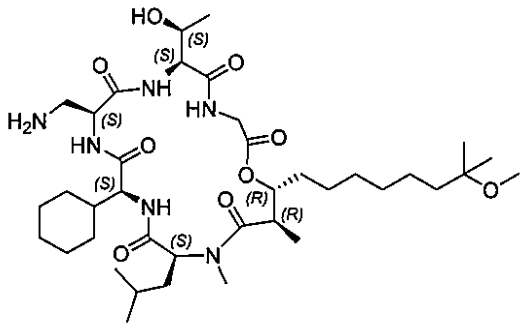
工程４：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－（３，３－ジメチルブチル）－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

[00389] 表題化合物は、適正に保護化されたアミノ酸に置き換えて、（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２，６，６－トリメチルヘプタン酸を使用して、実施例１、工程３～工程６についての記載に類似した方法に従って製造した。LCMS (ESI): R_T（分）= 4.643, $[M+H]^+$= 681.4, 方法 = A.

実施例６４：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１９－（７－メトキシ－７－メチルオクチル）－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０６４６】

【化１６７】

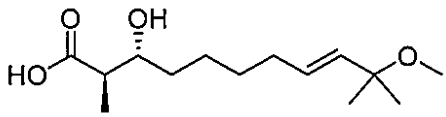


【０６４７】

工程１：（２Ｒ，３Ｒ，Ｅ）－３－ヒドロキシ－１０－メトキシ－２，１０－ジメチルウンデク－８－エン酸

【０６４８】

【化１６８】



【０６４９】

[00390] ２－メチル－３－ブテン－２－オール（１０．６２ｇ，１２３．３ミリモル）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液へＮａＨ（５．９１ｇ，１９５．７ミリモル、鉱油中６０％）を０℃で少量ずつ加えた。ＮａＨ添加の完了後すぐに、この反応混合物を０℃で１０分間撹拌してからヨードメタン（３４．９６ｇ，２４６．３ミリモル）を加えた。この反応混合物を室温で２時間撹拌した。水（２００ｍＬ）を加えた。生じる溶液をＤＣＭ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。３－メトキシ－３－メチル－ブト－１－エン（８．９１ｇ，収率７２％）を分別蒸留によって入手した。

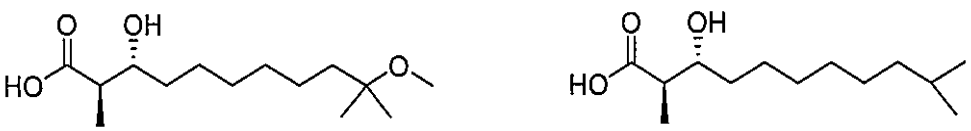
【０６５０】

[00391] （２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチル－ノン－８－エン酸（５００．３ｍｇ，２．６９ミリモル）、３－メトキシ－３－メチル－ブト－１－エン（５３８．１ｍｇ，５．３７ミリモル）、及びベンジリデン－ビス（トリシクロヘキシルホスフィン）ジクロロルテニウム（１８０３．６ｍｇ，２．１５ミリモル）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液を窒素下に４０℃で２時間撹拌してから真空下に蒸発させた。残渣をＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１０％　ＭｅＯＨ）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１１０．６ｍｇ，収率１５％）をオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M-H]^-$ = 257.2.

工程２：（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－１０－メトキシ－２，１０－ジメチルウンデカン酸と（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２，１０－ジメチルウンデカン酸

【０６５１】

【化１６９】



【０６５２】

[00392] （２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチル－ノン－８－エン酸（１．３ｇ，５．０３ミリモル）及びパラジウム（３５ｍｇ，１０％担持カーボン）の酢酸エチル（２０ｍＬ）中の混合物を水素バルーン下に室温で５時間撹拌した。固形物を濾過により除去して、濾液を真空蒸発させて、（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－１０－メトキシ－

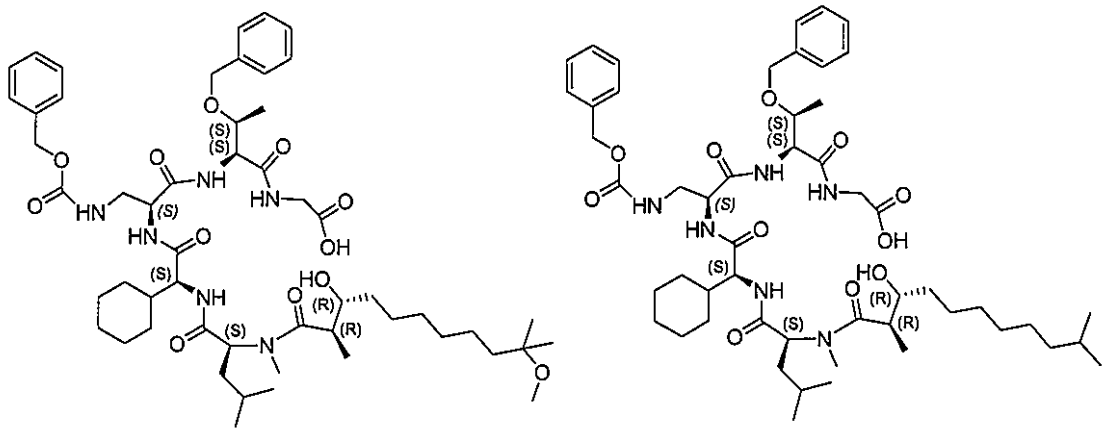
２，１０－ジメチルウンデカン酸及び（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２，１０－ジメチルウンデカン酸の混合物（８５０ｍｇ）を得た。LCMS (ESI): $[M-H]^-$ = 259.2 & LCMS (ESI): $[M-H]^-$ = 229.2. この混合物を分離せずに次の工程に使用した。

【０６５３】

工程３：Ｏ－ベンジル－Ｎ－（（Ｓ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－（（Ｓ）－２－シクロヘキシル－２－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－１０－メトキシ－Ｎ，２，１０－トリメチルウンデカンアミド）－４－メチルペンタンアミド）アセトアミド）プロパノイル）－Ｌ－アロスレオニルグリシンと、Ｏ－ベンジル－Ｎ－（（Ｓ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－（（Ｓ）－２－シクロヘキシル－２－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－Ｎ，２，１０－トリメチルウンデカンアミド）－４－メチルペンタンアミド）アセトアミド）プロパノイル）－Ｌ－アロスレオニルグリシン

【０６５４】

【化１７０】



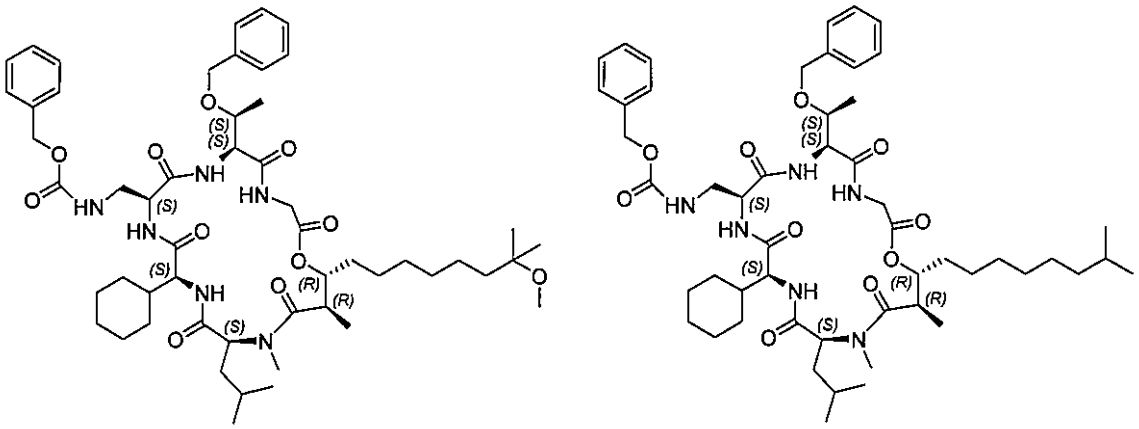
【０６５５】

[00393] 実施例１についての記載に類似した手順に従って、表題化合物の混合物を製造した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 995.6 & LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 965.6.

工程４：（（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）エチル）－１２－シクロヘキシル－１５－イソブチル－１９－（７－メトキシ－７－メチルオクチル）－１６，１８－ジメチル－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジルと、（（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）エチル）－１２－シクロヘキシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１９－（７－メチルオクチル）－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル

【０６５６】

【化１７１】



【０６５７】

[00394] ２－メチル－６－ニトロ安息香酸無水物（３９０．０ｍｇ，１．１３ミリモル）及び４－ジメチルアミノピリジン（８４３．４ｍｇ，２．４４ミリモル）のＤＣＭ（２２０ｍＬ）溶液を０℃で１０分間撹拌した。次いで、Ｏ－ベンジル－Ｎ－（（Ｓ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－（（Ｓ）－２－シクロヘキシル－２－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－１０－メトキシ－Ｎ，２，１０－トリメチルウンデカンアミド）－４－メチルペンタンアミド）アセトアミド）プロパノイル）－Ｌ－アロスレオニルグリシン及びＯ－ベンジル－Ｎ－（（Ｓ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－（（Ｓ）－２－シクロヘキシル－２－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－Ｎ，２，１０－トリメチルウンデカンアミド）－４－メチルペンタンアミド）アセトアミド）プロパノイル）－Ｌ－アロスレオニルグリシン（混合物、４５０．０ｍｇ，０．４５ミリモル）のＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液を０℃で滴下した。生じる混合物を４０℃で５時間撹拌してから真空蒸発させた。生じる残渣を酢酸エチル（１５０ｍＬ）に溶かして、２ｘ５０ｍＬの１０％クエン酸水溶液と２ｘ５０ｍＬの２Ｍ Na_2CO_3 水溶液で連続的に洗浄した。この有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させて、濾過して真空蒸発させた。残渣をＣ１８カラムでのフラッシュクロマトグラフィー（アセトニトリル－水　３０－６０／水中０．０５％　ＤＩＰＥＡ）によって精製して、（（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）エチル）－１２－シクロヘキシル－１５－イソブチル－１９－（７－メトキシ－７－メチルオクチル）－１６，１８－ジメチル－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル（１００．０ｍｇ，収率２３％）[LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 977.6] と、（（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）エチル）－１２－シクロヘキシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１９－（７－メチルオクチル）－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル（１８０．０ｍｇ，収率４０％）[LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 947.6] を黄色の固形物として得た。

【０６５８】

工程５：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１９－（７－メトキシ－７－メチルオクチル）－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

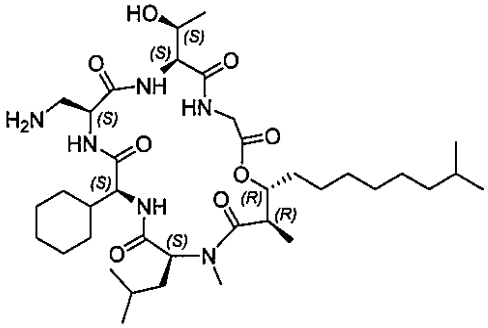
[00395] （（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）エチル）－１２－シクロヘキシル－１５－イソブチル－１９－（７－メトキシ－７－メチルオクチル）－１６，１８－ジメチル－２，５，８，１１，１４，

１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル（１００．０ｍｇ，０．０９ミリモル）及びパラジウム（１２５ｍｇ，１０％担持カーボン）の０．５％　ＴＦＡ含有酢酸エチル（２０ｍＬ）中の混合物を水素バルーン下に室温で４時間撹拌した。固形物を濾過して除いた。濾液を真空蒸発させ、トルエン（５ｍＬ）と共沸させた。この粗生成物を分取用ＬＣＭＳによって精製して、表題化合物（４８．０ｍｇ）を得た。LCMS (ESI): R_T（分）= 1.78, $[M+H]^+$= 753.5, 方法 = C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71-8.52 (m, 1H), 8.18-7.88 (m, 3H), 7.82-7.55 (m, 2H), 5.11-4.81 (m, 2H), 4.68-4.45 (m, 1H), 4.33-4.02 (m, 4H), 3.97-3.78 (m, 2H), 3.21-3.17 (m, 1H), 3.15-3.07 (m, 2H), 3.05-3.01 (m, 3H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.29-1.88 (m, 2H), 1.82-1.32 (m, 12H), 1.31-1.12 (m, 11H), 1.11-0.98 (m, 13H), 0.95-0.78 (m, 8H).

実施例６５：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１９－（７－メチルオクチル）－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０６５９】

【化１７２】



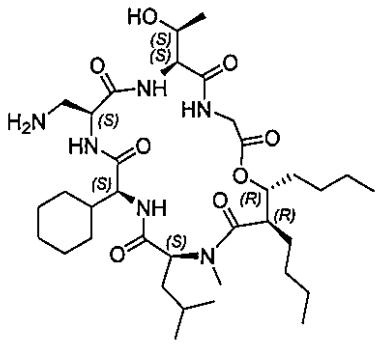
【０６６０】

[00396] 実施例６４、工程５における記載に類似した手順に従って、表題化合物（８１ｍｇ）は、実施例６４、工程４に記載の（（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）エチル）－１２－シクロヘキシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１９－（７－メチルオクチル）－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル（１８０．０ｍｇ，０．１９ミリモル）より入手した。LCMS (ESI): R_T（分）= 2.01, $[M+H]^+$= 723.5, 方法 = C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69-8.51 (m, 1H), 8.16-7.82 (m, 3H), 7.80-7.55 (m, 2H), 5.19-4.71 (m, 2H), 4.62-4.48 (m, 1H), 4.35-3.99 (m, 4H), 3.97-3.68 (m, 2H), 3.25-3.14 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 3H), 2.91-2.72 (m, 2H), 2.15-1.85 (m, 2H), 1.82-1.35 (m, 10H), 1.31-1.11 (m, 12H), 1.10-0.98 (m, 7H), 0.96-0.78 (m, 13H).

実施例６６：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１８，１９－ジブチル－１２－シクロヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１６－メチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０６６１】

【化１７３】

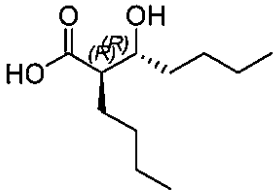


【０６６２】

工程１：（２Ｒ，３Ｒ）－２－ブチル－３－ヒドロキシヘプタン酸

【０６６３】

【化１７４】



【０６６４】

[00397] 表題化合物は、ヘプタナールの代わりにペンタナールを使用して、塩化プロピオニルの代わりに塩化ヘキサノイルを使用して、中間体１についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): $[M-H]^-$ = 201.

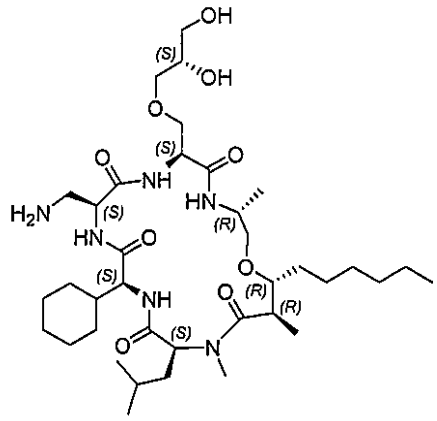
工程２：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１８，１９－ジブチル－１２－シクロヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１６－メチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

[00398] 表題化合物は、実施例５９についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): R_T(分) = 1.82, $[M+H]^+$ = 695.5, 方法= C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.71-7.19 (m, 7H), 5.04-4.82 (m, 1H), 4.75-4.55 (m, 1H), 4.54-4.08 (m, 4H), 3.95-3.63 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.22-3.01 (m, 4H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.12-1.81 (m, 2H), 1.79-1.41 (m, 10H), 1.40-1.02 (m, 16H), 0.98-0.74 (m, 14H).

実施例６７：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－６－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）メチル）－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

【０６６５】

【化１７５】

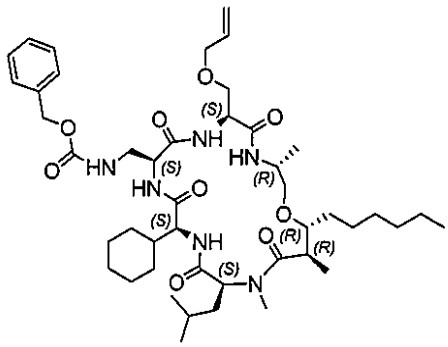


【０６６６】

工程１：（（（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（アリルオキシ）メチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル

【０６６７】

【化１７６】



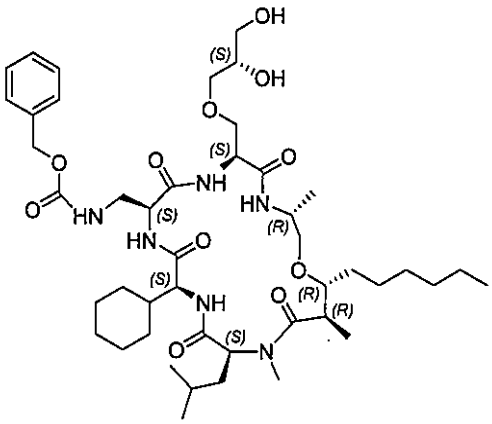
【０６６８】

表題化合物は、実施例８１、工程２～工程４についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 841.5.

工程２：（（（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－１２－シクロヘキシル－６－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）メチル）－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル

【０６６９】

【化１７７】



【０６７０】

[00399] （（（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（アリルオキシ）メチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル（１５０ｍｇ，０．１７ミリモル）のｔ－ＢｕＯＨ（５ｍＬ）及びH_2O（５ｍＬ）中の溶液へＡＤ－ｍｉｘ－β（１４００ｍｇ）（ＣＡＳ：１４８６１８－３２－０）を０℃で加え、続いてメタンスルホンアミド（７０ｍｇ，０．７３ミリモル）を０℃で加えた。この反応混合物を室温で３時間撹拌して、酢酸エチル（１０ｍＬｘ３）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して真空下に蒸発させて、表題化合物（１３０ｍｇ，収率８３％）を黄色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 875.5.

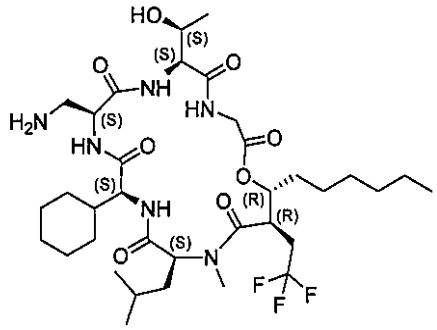
工程３：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－６－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）メチル）－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

[00400] （（（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－１２－シクロヘキシル－６－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）メチル）－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル（１３０ｍｇ，０．１７ミリモル）及びパラジウム（５０ｍｇ，１０％担持カーボン）の０．５％　ＴＦＡ含有酢酸エチル（２０ｍｌ）中の混合物を水素バルーン下に室温で２時間撹拌した。固形物を濾過により除去して、濾液を減圧下に蒸発させた。残渣を分取用ＬＣＭＳによって精製して、表題化合物（９．２ｍｇ，収率６％）を白色の固形物として得た。LCMS (ESI): R_T（分）= 1.75, $[M+H]^+$= 741.5, 方法 = C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89-7.74 (m, 5H), 7.62-6.97 (m, 1H), 4.71-4.03 (m, 4H), 3.99-3.68 (m, 3H), 3.59-3.45 (m, 9H), 3.28-2.96 (m, 8H), 2.91-2.73 (m, 2H), 2.18-1.96 (m, 1H), 1.93-1.50 (m, 5H), 1.49-1.20 (m, 15H), 1.17-0.88 (m, 15H).

実施例６８：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１６－メチル－１８－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０６７１】

【化１７８】

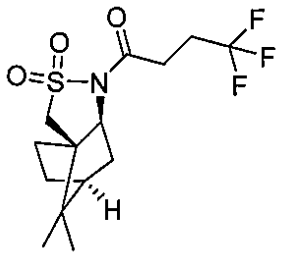


【０６７２】

工程１：１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）－４，４，４－トリフルオロブタン－１－オン

【０６７３】

【化１７９】



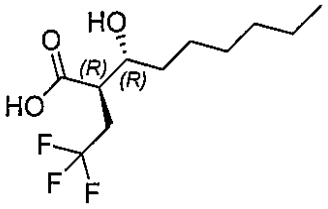
【０６７４】

[00401] ４，４，４－トリフルオロブタン酸（２５．０ｇ，１７５．９６ミリモル）のＤＣＭ（１５０ｍＬ）溶液へ二塩化オキサリル（１１．９１ｍＬ，１４０．７７ミリモル）を窒素下に０℃で加えた。この反応混合物をそのまま室温へ温めて、この温度で１．５時間撹拌した。生じる混合物を真空下に蒸発させて、４，４，４－トリフルオロブタノイルクロリド（２３．２ｇ）を得た。（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチルヘキサヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール２，２－ジオキシド（３１．２ｇ，１４４．５３ミリモル）、ＤＭＡＰ（３．５３ｇ）、及びトリエチルアミン（１３１．６３ｇ）のＤＣＭ（２００ｍＬ）溶液へこの粗製の４，４，４－トリフルオロブタノイルクロリド（２３．２ｇ，１４４．５３ミリモル）を窒素下に０℃で滴下した。この反応混合物をそのまま室温へ温めて、室温で３時間撹拌した。この反応混合物を氷冷３％ NH_4Cl 水溶液（２ｘ２００ｍＬ）と塩水（２００ｍＬ）で洗浄した。有機相を Mg_2SO_4 で乾燥させて、真空蒸発させた。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（６：９４）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（２３．９ｇ，収率４８．７％）を淡黄色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 340.1.

工程２：（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）ノナン酸

【０６７５】

【化１８０】



【０６７６】

[00402] トリエチルボラン（１４７．５ｍＬ，１４７．５ミリモル、ＤＣＭ中１モル／Ｌ）の１００ｍＬ ＤＣＭ溶液へトリフルオロメタンスルホン酸（２２．１５ｇ，１４７．７ミリモル）を－１０℃で滴下した。この反応混合物を室温で３０分間撹拌してから０℃へ冷やした。１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）－４，４，４－トリフルオロブタン－１－オン（２０．１４ｇ，５９．３５ミリモル）の６０ｍＬ ＤＣＭとＤＩＰＥＡ（２６．７４ｍＬ，１５３．５ミリモル）中の溶液を０℃で滴下した。この反応混合物を０℃で３０分間撹拌してから、－７８℃へ冷やした。この混合物へ四塩化チタン（１７７．９ｍＬ，１７７．９ミリモル、ＤＣＭ中１モル／Ｌ）を－７８℃で滴下した。ヘプトアルデヒド（２０．１９ｇ，１７６．８ミリモル）の４０ｍＬ ＤＣＭ溶液を－７８℃で滴下した。生じる混合物を－５０℃で４時間撹拌してから、飽和NH_4Cl水溶液（２００ｍＬ）の中へ注いだ。相を分離させて、水相をＤＣＭ（２００ｍＬｘ３）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させて、減圧下に蒸発させた。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（５／１）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，３Ｒ）－１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）－３－ヒドロキシ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）ノナン－１－オン（３０ｇ，収率５５％）を黄色のオイルとして得た。

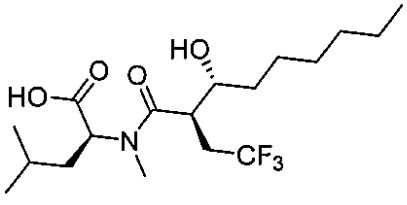
【０６７７】

[00403] （２Ｒ，３Ｒ）－１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）－３－ヒドロキシ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）ノナン－１－オン（８０．２１ｇ，１７６．９ミリモル）のアセトニトリル（６００ｍＬ）及び水（２００ｍＬ）中の溶液へＬｉＯＨ（１６．９７ｇ，７０７．１ミリモル）を０℃で加えた。この反応混合物を２５℃で１６時間撹拌して、１Ｍ ＨＣｌによって約６のｐＨまで酸性化して、酢酸エチル（２００ｍＬｘ３）で抽出した。合わせた有機相を減圧下に蒸発させた。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（５／１）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１０．５９ｇ，収率２３％）を黄色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M-H]^-$ = 255.1.

工程３：Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）ノナノイル）－Ｎ－メチル－Ｌ－ロイシン

【０６７８】

【化１８１】



【０６７９】

[00404] （２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）ノナン酸（２．０２ｇ，７．８２ミリモル）及び（２Ｓ）－４－メチル－２－（メチルアミノ）ペンタン酸メチル（２．２０ｇ，１３．８４ミリモル）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液を０℃で撹拌した。次いで、ＤＩＰＥＡ（４．０４ｇ，３１．２６ミリモル）と、ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶かしたＨＡＴＵ（５．９４ｇ，１５．６３ミリモル）及び４－ヒドロキシベンゾトリアゾール（２．１１ｇ，１５．６３ミリモル）の溶液を０℃で加えて、３時間撹拌した。この反応混合物を真空下に蒸発させた。残渣をCH_3CN／H_2O（８８％CH_3CN）で溶出させるＣ１８カラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）ノナノイル］－メチル－アミノ］－４－メチル－ペンタン酸メチル（７１２．９ｍｇ，収率２２％）をオイルとして得た。この残基をＴＨＦ（１２ｍＬ）と水（３ｍＬ）に溶かして、H_2O_2（０．１ｍＬ，１．８９ミリモル）で０℃で５分間処理した。次いで、ＬｉＯＨ（１８１．３ｍｇ，７．５５ミリモル）を加えた。この反応混合物を２５℃で２４時間撹拌して、真空下に蒸発させた。残渣をCH_3CN／H_2O（６５％CH_3CN）で溶出させるＣ１８カラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（７００．３ｍｇ，収率９６％）を得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 384.2.

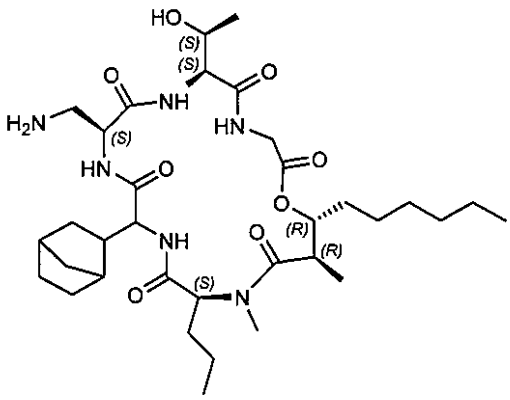
工程４：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－１６－メチル－１８－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

[00405] 表題化合物は、実施例６１についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): R_T (分) = 1.82, $[M+H]^+$ = 749.4, 方法 = C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45-7.89 (m, 5H), 7.47-6.92 (m, 2H), 5.28-5.09 (m, 2H), 4.56-3.95 (m, 5H), 3.67-3.37 (m, 4H), 3.30-3.15 (m, 2H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.93-2.68 (m, 3H), 2.18-2.03 (m, 1H), 1.84-1.47 (m, 9H), 1.36-1.17 (m, 11H), 1.13-0.94 (m, 6H), 0.91-0.72 (m, 9H).

実施例６９：（６Ｓ，９Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－（エクソ－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－１９－ヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１６，１８－ジメチル－１５－プロピル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０６８０】

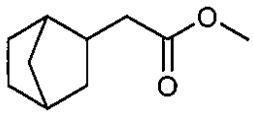
【化１８２】



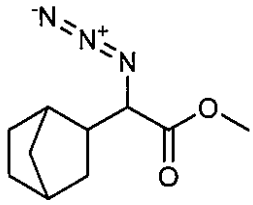
【０６８１】

工程１：２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）酢酸メチル（エクソ）

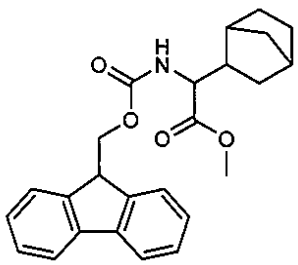
【０６８２】
【化１８３】



【０６８３】
[00406] ２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）酢酸（エクソ）（１．４００ｍＬ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）、及びメタノール（１０ｍＬ）の混合物へ（トリメチルシリル）ジアゾメタン（ヘキサン中２．０モル／Ｌ，６ｍＬ，１２ミリモル）を滴下した。この反応混合物を室温で１時間撹拌してから真空蒸発させて、１．２２ｇの表題化合物を入手した。
【０６８４】
工程２：２－アジド－２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）酢酸メチル（エクソ）
【０６８５】
【化１８４】



【０６８６】
[00407] ２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）酢酸メチル（エクソ）（１．２２ｇ，７．２５ミリモル）のＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液を－７８℃へ冷やした。カリウムビス（トリメチルシリル）アミド（トルエン中１．０モル／Ｌ，１０．０ｍＬ，１０ミリモル）をゆっくり加えて、この反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌して、２，４，６－トリイソプロピルベンゼンスルホニルアジド（３．６４６ｇ，１１．３１ミリモル）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液の滴下を続けた。この反応混合物を－７８℃で１時間撹拌してから、１０ｍＬの飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチして、室温へ温めた。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液と塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して真空蒸発させた。この粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（８０ｇシリカ、溶媒グラジエント：ヘプタン中０～４０％酢酸エチル）より精製して、０．６５８７ｇ（４３％）の表題化合物を入手して、これを精製せずに次の工程へ進めた。
【０６８７】
工程３：２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）酢酸メチル（エクソ）
【０６８８】
【化１８５】



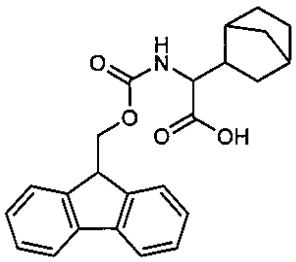
【０６８９】

[00408] ２－アジド－２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）酢酸メチル（エクソ）（２．９４２ｇ，１４．０６ミリモル）のエタノール（３０ｍＬ）溶液を窒素でパージしてから、パラジウム（１０重量％担持カーボン）（３２４ｍｇ，０．３０４５ミリモル）を加えた。この反応容器を水素ガスでパージしてから、水素バルーン下に室温で１６時間撹拌した。この反応混合物をセライトに通して濾過し、メタノールで濯いで、真空蒸発させた。生じる残渣を１，４－ジオキサン（１８ｍＬ）と水（１０ｍＬ）に、Ｎ－（９－フルオレニルメトキシカルボニルオキシ）スクシンイミド（７．１８ｇ，２１．３ミリモル）と炭酸水素ナトリウム（３．５９ｇ，４２．６ミリモル）とともに溶かした。生じる混合物を室温で3時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水と塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して真空蒸発させた。この粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（２２０ｇシリカ、溶媒グラジエント：ヘプタン中０～１００％酢酸エチル）より精製して、１．９６８２ｇの表題化合物を入手した。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 406.1.

工程４：２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）酢酸（エクソ）

【０６９０】

【化１８６】



【０６９１】

[00409] ２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）酢酸メチル（エクソ）（１．９６８２ｇ，４．８５４ミリモル）の１，２－ジクロロエタン（１２ｍＬ）溶液へ水酸化トリメチルスズ（１．８０７ｇ，９．７９３ミリモル）を加えた。生じる混合物を８０℃で５時間加熱した。この反応物へ水酸化トリメチルスズ（０．８９２ｇ）を加えて、加熱を８０℃で２．５時間続けた。この反応混合物を酢酸エチル（１５０ｍＬ）で希釈して、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して真空蒸発させた。この粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（４０ｇシリカ、溶媒グラジエント：ジクロロメタン中０～１００％酢酸エチル）より精製して、１．４０１ｇ（７４％）の表題化合物を白色のフォームとして入手した．LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 392.1.

工程５：（６Ｓ，９Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－（エクソ－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－１９－ヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１６，１８－ジメチル－１５－プロピル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

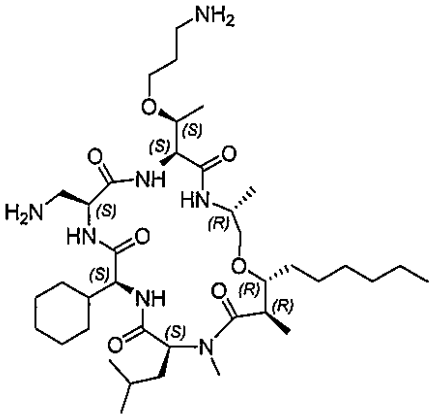
[00410] 表題化合物は、工程４からの物質を使用して、実施例１についての記載に類似した手順に従って製造した。２つの生成物を非キラルＨＰＬＣを使用して分離し、これらがその骨格炭素でＲ又はＳのいずれかであって、両方のピークをエクソジアステレオマーの混合物と仮定した。ピーク２：LCMS (ESI): R_T (分) = 4.508, $[M+H]^+$= 679.5, 方法 = A; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (dd, J = 44.0, 6.8 Hz, 0H), 8.27-7.69 (m, 6H), 4.95-4.83 (m, 1H), 4.62-4.38 (m, 1H), 4.25-3.61 (m, 6H), 3.16-2.61 (m, 5H), 2.27-0.78 (m, 39H).

実施例７０：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノ

メチル）－６－（（Ｓ）－１－（３－アミノプロポキシ）エチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

【０６９２】

【化１８７】

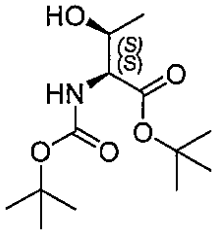


【０６９３】

工程１：（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－アロスレオニン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０６９４】

【化１８８】



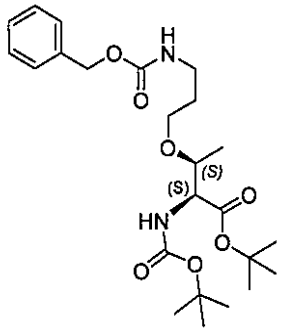
【０６９５】

[00411] （ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－アロスレオニン（１０．０ｇ，４５．６１ミリモル）のＤＣＭ（４５０ｍＬ）溶液へ（Ｅ）－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ’，Ｎ－ビス（プロパン－２－イル）メタンイミダミド（２７．４１ｇ，１３６．８３ミリモル）を２５℃で加えた。生じる溶液を２５℃で１６間撹拌した。この反応混合物を真空下に濃縮した。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１：２）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（６．４２ｇ，収率５１％）を無色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 276.2.

工程２：Ｏ－（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロピル）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－アロスレオニン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０６９６】

【化１８９】



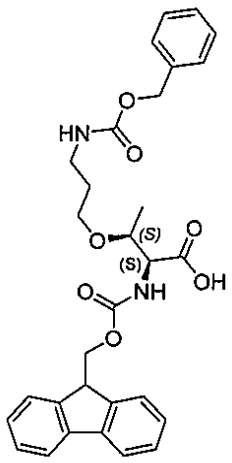
【０６９７】

[00412] （ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－アロスレオニン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６．４１ｇ，２３．２９ミリモル）のＴＨＦ（２００ｍＬ）溶液へＮ－（３－ブロモプロピル）カルバミン酸ベンジル（９．５３ｇ，３５．０３ミリモル）とフッ化テトラブチルアンモニウム（３５ｍＬ，ＴＨＦ中１モル／Ｌ）を加えた。生じる混合物を０℃へ冷やして、ＮａＨ（３．７５ｇ，９３．７５ミリモル、鉱油中６０％）を窒素下に０℃で加えた。この反応混合物を０℃で１時間撹拌して、ＨＣｌ（水中０．５Ｍ）で約ｐＨ６へクエンチした。生じる溶液を酢酸エチル（２００ｍＬｘ３）で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して真空下に蒸発させた。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１：４）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（２．５０ｇ，収率２３％）を無色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 467.2.

工程３：Ｎ－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｏ－（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロピル）－Ｌ－アロスレオニン

【０６９８】

【化１９０】



【０６９９】

[00413] Ｏ－（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロピル）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－アロスレオニン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．７８ｇ，５．９６ミリモル）のＤＣＭ（２５ｍＬ）溶液へＨＣｌ（２５ｍＬ，ジオキサン中４モル／Ｌ）を２５℃で加えた。この反応物を２５℃で１時間撹拌した。生じる溶液を真空下に蒸発させて、Ｏ－（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロピル）－Ｌ－アロスレオニンＨＣｌ塩（１．３８ｇ）を黄色の固形物として得た。この残渣を１，４－ジオキサン（９ｍＬ）に溶かして、水（１１ｍＬ）中の炭酸ナトリウム（１．１４ｇ，４．４７ミリモル）で、室温で処理した。次いで、１，４－ジオキサン（１１ｍＬ）中の９－フルオレニルメチルクロロホルメート（１．３９ｇ，５．３６ミリモル）を滴下し

て、生じる混合物を０℃で１時間撹拌した。この反応物をＨＣｌ（水中１Ｍ）で約ｐＨ６へクエンチした。生じる溶液を酢酸エチル（１００ｍＬｘ３）で抽出して、有機層を合わせた。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して真空下に蒸発させた。残渣をＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１：２０）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１．１０ｇ，収率４６％）を無色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 533.2.

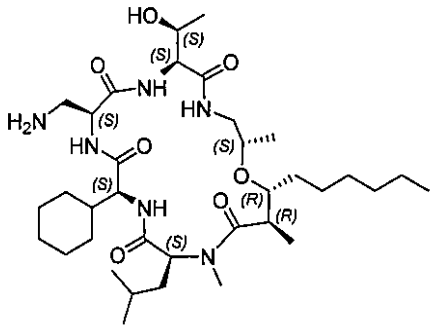
工程４：（（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－６－（（Ｓ）－１－（３－アミノプロポキシ）エチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

[00414] 表題化合物は、Ｎ－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｏ－（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロピル）－Ｌ－アロスレオニンを使用して、実施例５７についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): R_T（分）= 1.54, $[M+H]^+$= 738.5, 方法 = L; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51-7.22 (m, 10H), 5.16-4.32 (m, 4H), 3.89-3.36 (m, 7H), 3.31-2.79 (m, 8H), 1.79-1.54 (m, 10H), 1.52-1.18 (m, 13H), 1.11-1.02 (m, 6H), 0.98-0.89 (m, 15H).

実施例７１：（２Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－２，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

【０７００】

【化１９１】

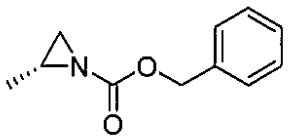


【０７０１】

工程１：（Ｒ）－２－メチルアジリジン－１－カルボン酸ベンジル

【０７０２】

【化１９２】



【０７０３】

[00415] （１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－メチルエチルカルバミン酸ベンジル（５．０ｇ，２３．９ミリモル）及びトリエチルアミン（９．９９ｍＬ，７１．７ミリモル）のＤＣＭ（４０ｍＬ）溶液へｐ－トルエンスルホニルクロリド（５．０１ｇ，２６．２９ミリモル）を小分量で、窒素下に０℃で加えた。生じる溶液を室温で１６時間撹拌した。この反応物を水でクエンチした。生じる溶液を酢酸エチル（２００ｍＬｘ２）で抽出して、有機層を合わせた。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、真空下に濃縮した。残渣をＥＡ／ＰＥ（１／２）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーに

よって精製して、４－メチルベンゼンスルホン酸［（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）プロピル］（６．７ｇ）を無色のオイルとして得た。

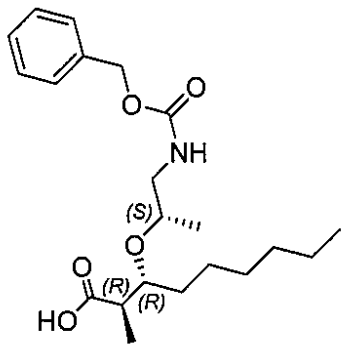
【０７０４】

[00416] ＮａＨ（５３０．９ｍｇ，１３．２５ミリモル、鉱油中６０％）とＴＨＦ（１５０ｍＬ）の混合物へ４－メチルベンゼンスルホン酸［（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）プロピル］（６．７ｇ，１８．４４ミリモル）のＴＨＦ（６０ｍＬ）溶液を６０℃で滴下した。生じる溶液を６０℃で４時間撹拌してから室温へ冷やして、３０ｍＬの水でクエンチした。生じる溶液を酢酸エチル（２００ｍＬｘ２）で抽出して、有機層を合わせた。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて真空下に蒸発させた。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１／９）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１．１２ｇ）を得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 192.1.

工程２：（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロパン－２－イル）オキシ）－２－メチルノナン酸

【０７０５】

【化１９３】



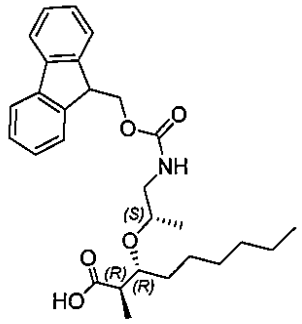
【０７０６】

[00417] （Ｒ）－２－メチルアジリジン－１－カルボン酸ベンジル（１．１２ｇ，５．８６ミリモル）及び（２Ｒ，３Ｒ）－１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）－３－ヒドロキシ－２－メチルノナン－１－オン（２．２６ｇ，５．８６ミリモル）のクロロホルム（１５ｍＬ）溶液へ三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート（０．７２ｍＬ，５．７１ミリモル）を０℃で加えた。生じる溶液を室温で１６時間撹拌した。この混合物を真空下に蒸発させた。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（５／９５）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、（（Ｓ）－２－（（（２Ｒ，３Ｒ）－１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）－２－メチル－１－オキソノナン－３－イル）オキシ）プロピル）カルバミン酸ベンジル（２．６ｇ）を得た。この物質をＴＨＦ（３０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）に溶かして、過酸化水素（０．４ｍＬ，水中３０％）と水酸化リチウム（４３２．７ｍｇ，１８．０３ミリモル）で０℃で処理した。この混合物を０℃で４時間撹拌して、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を０℃で加えた。次いで、この反応混合物をＨＣｌ（水中２モル／Ｌ）で約ｐＨ４へクエンチした。生じる溶液を酢酸エチル（３ｘ２００ｍＬ）で抽出して、有機層を合わせた。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて真空下に蒸発させた。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（１／５）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１ｇ，収率５８％）を固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 380.2.

工程３：（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン－２－イル）オキシ）－２－メチルノナン酸

【０７０７】

【化１９４】



【０７０８】

[00418] （２Ｒ，３Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロパン－２－イル）オキシ）－２－メチルノナン酸（２０５．２ｍｇ，０．５４ミリモル）の酢酸エチル（１０ｍＬ）溶液へパラジウム（１０４ｍｇ，１０％担持カーボン）を加えた。この混合物を水素バルーン下に室温で１時間撹拌した。次いで、固形物を濾過により除去して、濾液を真空下に蒸発させて、（２Ｒ，３Ｒ）－３－［（１Ｓ）－２－アミノ－１－メチル－エトキシ］－２－メチル－ノナン酸（１２０．４ｍｇ，収率９０％）を得た。この残渣を１，４－ジオキサン（２ｍＬ）に溶かして、水（２ｍＬ）中のNa_2CO_3（８０．３ｍｇ，０．７６ミリモル）で室温で処理した。次いで、１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の９－フルオレニルメチルクロロホルメート（１６１．５ｍｇ，０．６２ミリモル）を０℃で加えた。この混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、この反応物をＨＣｌ（水中１Ｍ）で約ｐＨ６へクエンチして、酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、真空下に蒸発させた。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１／５）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１００．４ｍｇ，収率４３％）を無色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 468.2.

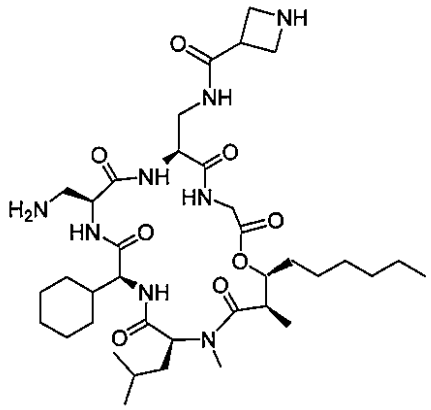
工程４：（２Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－２，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

[00419] 表題化合物は、（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン－２－イル）オキシ）－２－メチルノナン酸を使用して、実施例５７についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): R_T (分) = 1.70, $[M+H]^+$= 681.5, 方法 = L; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81-7.76 (m, 5H), 7.52-6.80 (m, 1H), 5.35-4.41 (m, 2H), 4.38-3.41 (m, 10H), 3.28-3.20 (m, 4H), 2.95-2.61 (m, 6H), 2.38-1.62 (m, 6H), 1.45-1.12 (m, 13H), 1.09-0.68 (m, 17H).

実施例７２：Ｎ－（（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－６－イル）メチル）アゼチジン－３－カルボキサミド

【０７０９】

【化１９５】

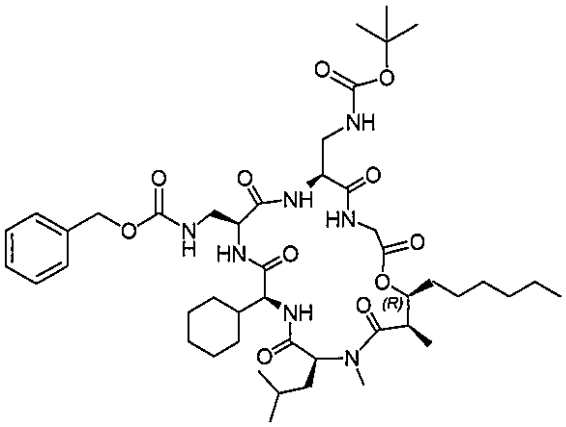


【０７１０】

工程１：（（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－６－イル）メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０７１１】

【化１９６】



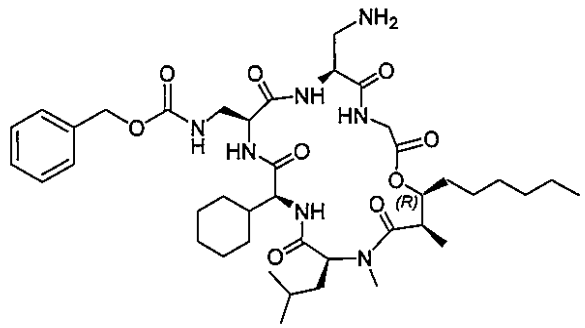
【０７１２】

[00420] 表題化合物は、実施例１、工程１～工程５についての記載に類似した手順を使用して製造した。LCMS（ESI）$[M+H]^+$ = 900.5.

工程２：（（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル

【０７１３】

【化１９７】



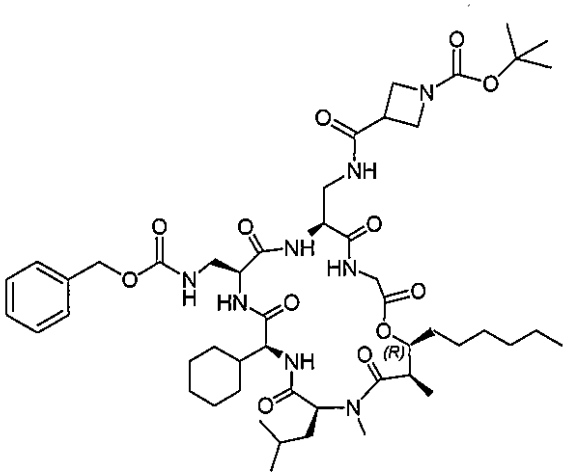
【０７１４】

[00421] （（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－６－イル）メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９０ｍｇ，０．１ミリモル）を１ｍＬのＤＣＭに溶かして、１５０μＬのＴＦＡを入れた。次いでこの混合物を室温で３時間かき混ぜた。０℃へ冷却後、３００μＬのトリエチルアミンを加えて、この混合物を酢酸エチルで希釈した。次いで、この有機物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて真空濃縮して、表題化合物（８０ｍｇ，収率１００％）を得た。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 800.5.

工程３：３－（（（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－６－イル）メチル）カルバモイル）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０７１５】

【化１９８】



【０７１６】

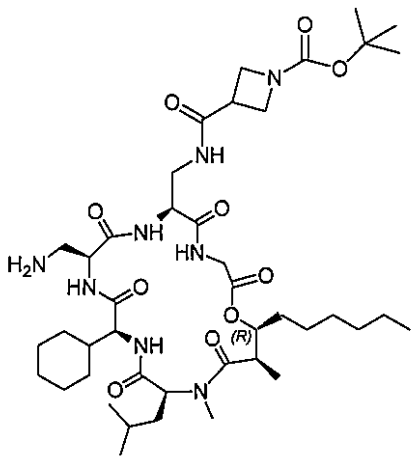
[00422] １－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－カルボン酸（８０ｍｇ，０．４ミリモル）を１ｍＬのジメチルアセトアミドに溶かして、ＨＡＴＵ（１５２ｍｇ，０．４ミリモル）とＤＩＰＥＡ（１７４μＬ，１ミリモル）を入れた。次いで、この混合物を室温で５分間かき混ぜた。次いで、この混合物を（（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－

イル）メチル）カルバミン酸ベンジル（８０ｍｇ）へ加えた。室温で３０分間かき混ぜた後で、この混合物を酢酸エチルで希釈した。次いで、この有機物を水で２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて真空濃縮して表題化合物（１０５ｍｇ）を得て、これを精製せずに先へ進めた。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 983.5.

工程４：３－（（（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－６－イル）メチル）カルバモイル）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０７１７】

【化１９９】



【０７１８】

[00423] ３－（（（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－６－イル）メチル）カルバモイル）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０５ｍｇ，０．１１ミリモル）を１０ｍＬの（７：２：１）酢酸エチル：メタノール：酢酸に溶かして、Hcube 水素化装置（５０ｐｓｉ，３７℃）を使用して、水素下で固定化１０％Ｐｄ／Ｃに通過させた。次いで、この溶出液を真空濃縮して、表題化合物（８４ｍｇ，収率９０％）を得た。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 849.5.

工程５：Ｎ－（（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－６－イル）メチル）アゼチジン－３－カルボキサミド

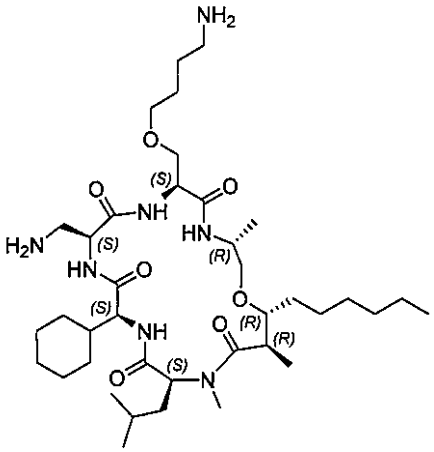
[00424] ３－（（（（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－６－イル）メチル）カルバモイル）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８４ｍｇ，０．１ミリモル）を１ｍＬのＤＣＭに溶かして、２００μＬのトリイソプロピルシランと１５０μＬのＴＦＡを入れた。次いで、この混合物を室温で１時間かき混ぜた。次いで、この混合物をジオキサンで希釈して、真空濃縮した。次いで、残渣を逆相ＨＰＬＣ（５～５０％アセトニトリル／水中０．０５％　ＴＦＡ、２５０ｘ３０ｍｍ，１０μｍ，Ｌｕｎａ　Ｃ１８）によって精製して、表題化合物（１２ｍｇ，０．０１６ミリモル、収率１６％）をＴＦＡ塩として得た。LCMS (ESI): R_T (分) = 4.20, $[M+H]^+$ = 749.5, 方法 = A; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91-

8.55 (m, 3H), 8.19-7.79 (m, 5H), 7.69-7.52 (m, 1H), 5.03-4.85 (m, 1H), 4.51-4.31 (m, 1H), 4.23-3.90 (m, 7H), 3.90-3.51 (m, 6H), 3.23-2.90 (m, 5H), 2.71 (s, 1H), 2.05-1.33 (m, 10H), 1.34-0.75 (m, 25H).

実施例７３：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（４－アミノブトキシ）メチル）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

【０７１９】

【化２００】

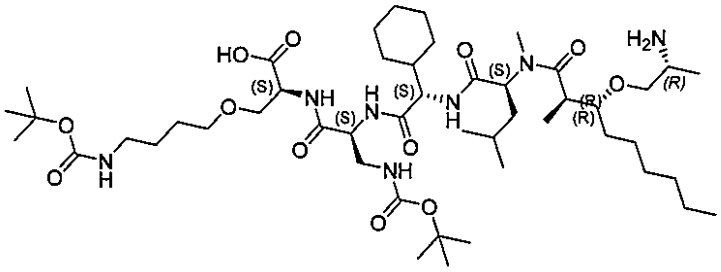


【０７２０】

工程１：Ｎ－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｒ）－２－アミノプロポキシ）－Ｎ，２－ジメチルノナンアミド）－４－メチルペンタンアミド）－２－シクロヘキシルアセトアミド）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノイル）－Ｏ－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）－Ｌ－セリン

【０７２１】

【化２０１】



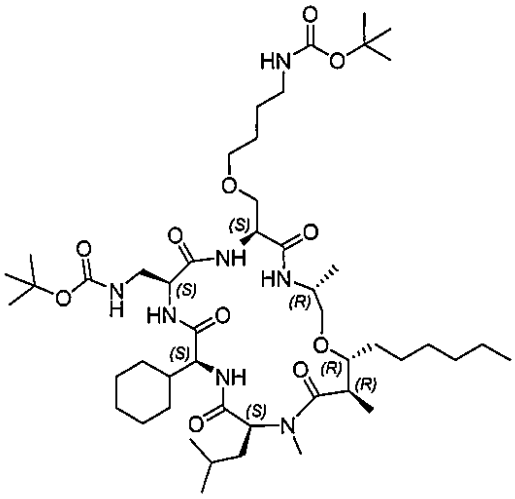
【０７２２】

[00425] 表題化合物は、Ｎ－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｏ－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）－Ｌ－セリン（中間体Ｐ２Ｃ）より、実施例５７、工程１及び工程２についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 956.7.

工程２：（４－（（（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－６－イル）メトキシ）ブチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０７２３】

【化２０２】



【０７２４】

[00426] ＨＡＴＵ／ＨＯＢｔの溶液（ＤＭＦ中０．４Ｍ，０．６５ｍＬ）をＤＭＦ（２ｍＬ）とＴＨＦ（２０ｍＬ）で希釈した。生じる溶液をＤＩＰＥＡ（１６５．５ｍｇ，１．２８ミリモル）及びＮ－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｒ）－２－アミノプロポキシ）－Ｎ，２－ジメチルノナンアミド）－４－メチルペンタンアミド）－２－シクロヘキシルアセトアミド）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノイル）－Ｏ－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）－Ｌ－セリン（２４５．５ｍｇ，０．２６ミリモル）のＴＨＦ（１８０ｍｌ）溶液へ０℃で滴下した。この反応混合物を０℃で１時間撹拌して、減圧下に濃縮した。この残留溶液をＤＭＦ（２ｍＬ）で希釈して、生じる溶液を激しく撹拌しながら水（２００ｍＬ）へ滴下した。沈殿を濾過によって採取し、水（１０ｍＬ）で洗浄して乾燥させて、表題化合物（２３０ｍｇ，収率９５％）を得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 938.7.

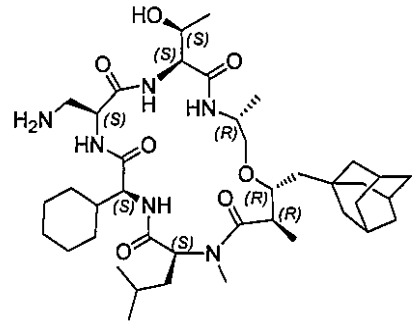
工程３：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（４－アミノブトキシ）メチル）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

[00427] 先の工程からの生成物（２１６．３ｍｇ，０．２３ミリモル）のＴＦＡ（２０ｍＬ）溶液を０℃で１時間撹拌した。この混合物へトルエン（５ｍＬ）を加えて、生じる混合物を減圧下に濃縮乾固させた。この粗生成物を逆相ＨＰＬＣより精製して、表題化合物（１０８ｍｇ）をＴＦＡ塩として得た。LCMS (ESI): R_T (分) = 1.62, $[M+H]^+$= 738.5, 方法 = C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.75-8.17 (m, 2H), 8.16-7.85 (m, 4H), 7.84-7.49 (m, 3H), 4.78-4.61 (m, 1H), 4.49-4.32 (m, 1H), 4.25-4.01 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.38-2.89 (m, 9H), 2.85-2.69 (m, 4H), 2.11-1.94 (m, 1H), 1.92-1.43 (m, 13H), 1.42-1.16 (m, 12H), 1.15-0.75 (m, 18H).

実施例７４：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－１９－（（（１ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－アダマンタン－１－イル）メチル）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

【０７２５】

【化２０３】

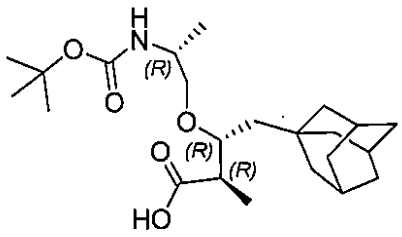


【０７２６】

工程１．（２Ｒ，３Ｒ）－４－（（１ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－アダマンタン－１－イル）－３－（（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロポキシ）－２－メチルブタン酸

【０７２７】

【化２０４】



【０７２８】

[00428] 表題化合物は、中間体Ｔ８より、中間体３についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 410.3.

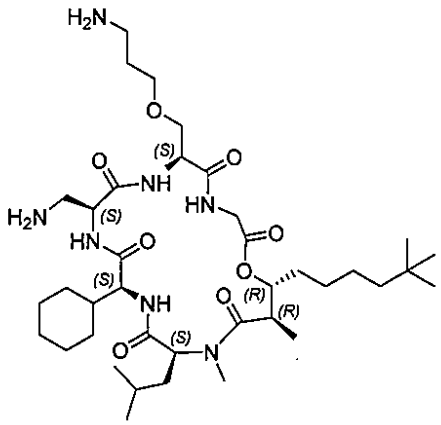
工程２．（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－１９－（（（１ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－アダマンタン－１－イル）メチル）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

[00429] 表題化合物は、実施例５７についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): R_T (分) = 2.02, [M+H]+ = 745.5, 方法 = C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.91-7.72 (m, 5H), 7.63-7.35 (m, 1H), 7.34-7.02 (m, 1H), 5.27-4.40 (m, 2H), 4.39-4.18 (m, 1H), 4.16-3.68 (m, 7H), 3.67-3.51 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.32-3.14 (m, 2H), 3.13-3.07 (m, 1H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.22-2.03 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 4H), 1.78-1.55 (m, 10H), 1.54-1.34 (m, 8H), 1.33-0.65 (m, 21H).

実施例７５：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－６－（（３－アミノプロポキシ）メチル）－１２－シクロヘキシル－１９－（５，５－ジメチルヘキシル）－１５－イソブチル－１６，１８－ジメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０７２９】

【化２０５】



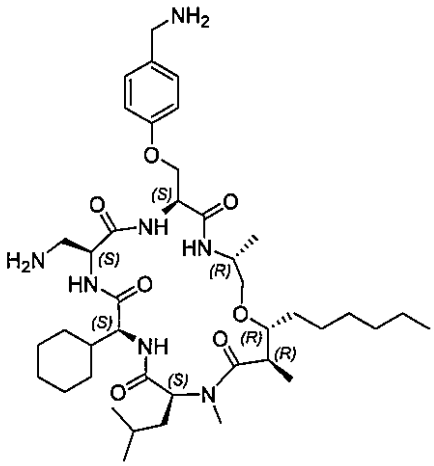
【０７３０】

[00430] 表題化合物は、中間体Ｔ５と中間体５を使用して、実施例３についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): R_T (分) = 1.59, $[M+H]^+$= 752.6, 方法 = C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 9.17-8.65 (m, 1H), 8.32-7.89 (m, 5H), 7.88-7.42 (m, 4H), 5.16-4.89 (m, 1H), 4.77-4.25 (m, 4H), 4.21-3.87 (m, 2H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.77-3.55 (m, 2H), 3.54-3.31 (m, 3H), 3.30-2.97 (m, 4H), 2.94-2.76 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.09-1.34 (m, 13H), 1.32-1.08 (m, 8H), 1.07-0.75 (m, 20H).

実施例７６：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－６－（（４－（アミノメチル）フェノキシ）メチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

【０７３１】

【化２０６】

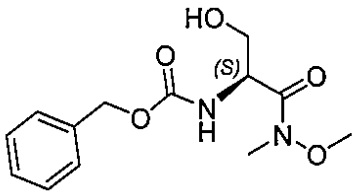


【０７３２】

工程１：（Ｓ）－（３－ヒドロキシ－１－（メトキシ（メチル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ベンジル

【０７３３】

【化２０７】



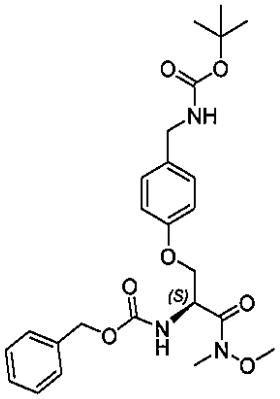
【０７３４】

[00431] （２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－ヒドロキシ－プロパン酸（２．０ｇ，８．３６ミリモル）のＤＭＦ（４０ｍＬ）溶液へＨＡＴＵ（４．７７ｇ，１２．５５ミリモル）、ＤＩＰＥＡ（２．１６ｇ，１６．７ミリモル）、及びＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（１．２２ｇ，１２．５１ミリモル）を加えた。この反応物を室温で３時間撹拌した。生じる溶液を酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈し、０．５Ｍ　ＮａＯＨ水溶液（５０ｍＬｘ２）と塩水（５０ｍＬｘ２）で洗浄した。この有機層を減圧下に濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（２／３）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（９６０ｍｇ，収率４０％）を黄色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 283.1.

工程２：（Ｓ）－（４－（２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－（メトキシ（メチル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）ベンジル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０７３５】

【化２０８】



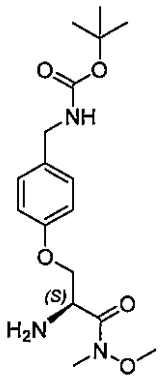
【０７３６】

[00432] Ｎ－［（４－ブロモフェニル）メチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．０ｇ，３．５０ミリモル）及び（Ｓ）－（３－ヒドロキシ－１－（メトキシ（メチル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ベンジル（９９０．０ｍｇ，３．５１ミリモル）のトルエン（１４ｍＬ）溶液へｔ－ＢｕＢｒｅｔｔｐｈｏｓ（１６９．３ｍｇ，０．３５ミリモル）に続いて［Ｐｄ（アリル）Ｃｌ］$_2$（６４．０ｍｇ，０．１８ミリモル）とCs_2CO_3（２．２９ｇ，７．０２ミリモル）を窒素下に加えた。この反応混合物を６０℃で３時間撹拌した。同じスケールの同一反応を並行して繰り返した。合わせた反応混合物を周囲温度で冷やして、減圧下に濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（２／３）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（９０６ｍｇ，収率２７％）を黄色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 488.2.

工程３：（Ｓ）－（４－（２－アミノ－３－（メトキシ（メチル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）ベンジル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０７３７】

【化２０９】



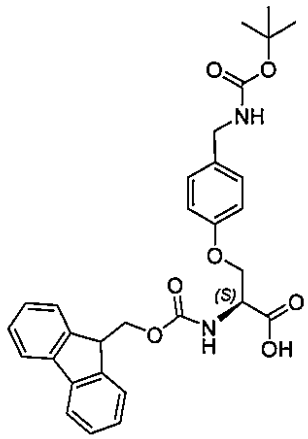
【０７３８】

[00433] （Ｓ）－（４－（２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－（メトキシ（メチル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）ベンジル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７３５．０ｍｇ，１．５１ミリモル）の酢酸エチル（３０ｍＬ）溶液へパラジウム（１０重量％担持カーボン）（５００ｍｇ）を窒素下に加えた。この反応混合物を真空にして、水素で再充填して、水素バルーン下に周囲温度で４５分間撹拌した。触媒を濾過して除いて、酢酸エチルで濯いだ。濾液を減圧下に濃縮して、表題化合物（５００ｍｇ，収率９３％）を黄色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 354.2.

工程４：Ｎ－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｏ－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）－Ｌ－セリン

【０７３９】

【化２１０】



【０７４０】

[00434] （Ｓ）－（４－（２－アミノ－３－（メトキシ（メチル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）ベンジル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３７６ｍｇ，１．０５ミリモル）の水（４ｍＬ）及びＴＨＦ（１２ｍＬ）中の溶液へＬｉＯＨ（５１ｍｇ，２．１ミリモル）を加えた。この反応混合物を２５℃で一晩撹拌した。次いで、９－フルオレニルメチルクロロホルメート（３２９ｍｇ，１．０５ミリモル）を加えた。この反応混合物を２５℃で１時間撹拌して、減圧下に濃縮した。残渣を水（１０ｍＬ）で希釈した。ＨＣｌ水溶液（１モル／Ｌ）を約ｐＨ６まで注意深く加えた。生じる溶液を酢酸エチル（１００ｍＬｘ５）で抽出して、有機層を合わせた。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、減圧下に濃縮した。残渣を石油エーテル／エチルエステル（２／１）に次いでＤＣＭ／メタノール（１０／１）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（３６０ｍｇ，収率６８％）を白色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 533.2.

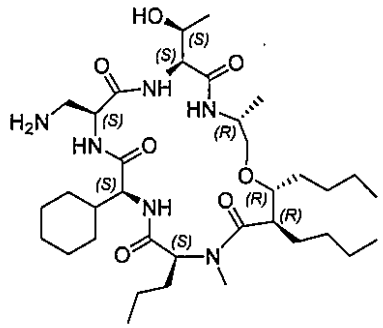
工程５：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－６－（（４－（アミノメチル）フェノキシ）メチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

[00435] 表題化合物は、実施例７３についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): Rt (分) = 1.64, $[M+H]^+$ = 772.5, 方法 = C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 9.02-7.95 (m, 8H), 7.67-7.29 (m, 2H), 7.05-6.91 (m, 2H), 4.78-4.48 (m, 1H), 4.47-4.16 (m, 3H), 4.15-3.71 (m, 5H), 3.69-3.45 (m, 3H), 3.31-3.15 (m, 3H), 3.14-3.09 (m, 1H), 3.08-2.89 (m, 1H), 2.85-2.65 (m, 2H), 1.14-1.84 (m, 2H), 1.83-1.43 (m, 8H), 1.83-1.43 (m, 11H), 1.42-0.76 (m, 17H).

実施例７７：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１８，１９－ジブチル－１２－シクロヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－３，１６－ジメチル－１５－プロピル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

【０７４１】

【化２１１】

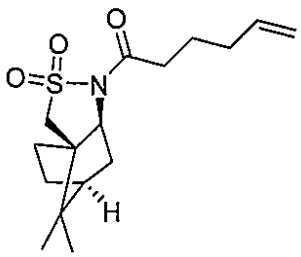


【０７４２】

工程１：１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）ヘクス－５－エン－１－オン

【０７４３】

【化２１２】



【０７４４】

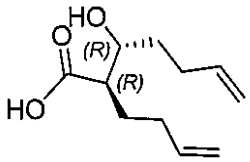
[00436] ５－ヘキセン酸（１０．０ｇ，８７．６１ミリモル）のＤＣＭ（２００ｍＬ）溶液へ二塩化オキサリル（１６．６ｇ，１３０．７８ミリモル）を０℃で加えた。この反応混合物を室温で３時間撹拌して、減圧下に濃縮した。この粗生成物（ヘクス－５－エノイルクロリド、９．６７ｇ）を精製せずに先へ進めた。（２ｒ）－ボルナン－１０，２－スルタム（１５．７ｇ，７２．９２ミリモル）、トリエチルアミン（４４．０ｇ，４３５．６４ミリモル）、及びＤＭＡＰ（１．７８ｇ，１４．５９ミリモル）のＤＣＭ（２００ｍＬ）溶液へヘクス－５－エノイルクロリド（９．６７ｇ）の１０ｍＬ ＤＣＭ溶液を０℃で滴下した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。水（５０ｍＬ）を加えて、相を

分離させた。水相をＤＣＭで抽出した。合わせた有機相をＨＣｌ（水中１モル／Ｌ，３０ｍＬ）、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下に蒸発させた。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（５／１）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（８．０１ｇ，収率３５％）を黄色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 312.2.

工程２：（２Ｒ，３Ｒ）－２－（ブト－３－エン－１－イル）－３－ヒドロキシヘプト－６－エン酸

【０７４５】

【化２１３】



【０７４６】

[00437] １－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）ヘクス－５－エン－１－オン（２．０１ｇ，６．４５ミリモル）のＤＣＭ（３０ｍＬ）溶液へ水素化カルシウム（１００ｍｇ）に続いてトリエチルアミン（７８３．１ｍｇ，７．７４ミリモル）とジメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．８７ｇ，７．０９ミリモル）を室温で加えた。この反応混合物を窒素下に３０℃で一晩撹拌して、減圧下に蒸発させた。残渣をＤＣＭ（１００ｍＬ）に溶かした。この溶液をペント－４－エナール（７０２．８ｍｇ，８．３５ミリモル）及び四塩化チタン（８．３ｍＬ，８．３ミリモル）の無水ＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液へ窒素下に－７８℃で滴下した。この反応物を－７８℃で３０分間撹拌してから飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍＬ）を加えて、相を分離させた。水相をＤＣＭ（２ｘ１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して真空蒸発させた。残渣をＥＡ／ＰＥ（１：１０）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，３Ｒ）－２－（ブト－３－エン－１－イル）－１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）－３－ヒドロキシヘプト－６－エン－１－オン（１．２ｇ，収率４７％）を淡黄色のオイルとして得た。

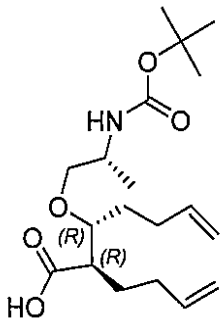
【０７４７】

[00438] （２Ｒ，３Ｒ）－２－（ブト－３－エン－１－イル）－１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）－３－ヒドロキシヘプト－６－エン－１－オン（０．８１ｇ，２．０５ミリモル）のアセトニトリル（１０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中の溶液へ水酸化リチウム（１９３ｍｇ，８．３９ミリモル）を加えた。この反応混合物を０℃で３時間撹拌して、ＨＣｌ（水中１モル／Ｌ）で約ｐＨ４へ酸性化した。生じる溶液を酢酸エチル（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて真空下に蒸発させた。残渣を石油エーテル中３０％酢酸エチルで溶出させるシリカゲルで精製して、表題化合物（３３１ｍｇ，収率８１％）をオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M-H]^-$ = 197.1.

工程３：（２Ｒ，３Ｒ）－２－（ブト－３－エン－１－イル）－３－（（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロポキシ）ヘプト－６－エン酸

【０７４８】

【化２１４】



【０７４９】

[00439] （２Ｒ，３Ｒ）－２－ブト－３－エニル－３－ヒドロキシ－ヘプト－６－エン酸（３．１２ｇ，１５．７４ミリモル）、（４Ｒ）－４－メチル－２，２－ジオキソ－オキサチアゾリジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０．８９ｇ，４５．９ミリモル）、及びフッ化テトラブチルアンモニウム（２３．２ｍＬ，１ＭのＴＨＦ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液へＮａＨ（２．５２ｇ，６３．０ミリモル、鉱油中６０％）を０℃で少量ずつ加えた。この反応混合物を室温で３時間撹拌して、１０ｍＬの水と希塩酸（水中０．５モル／Ｌ）で約ｐＨ６へクエンチした。生じる溶液を酢酸エチル（３ｘ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、真空下に蒸発させた。残渣を石油エーテル中３０％酢酸エチルで溶出させるシリカゲルで精製して、（２Ｒ，３Ｒ）－２－ブト－３－エニル－３－［（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロポキシ］ヘプト－６－エン酸［（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］（４．２１ｇ）を白色の固形物として得た。

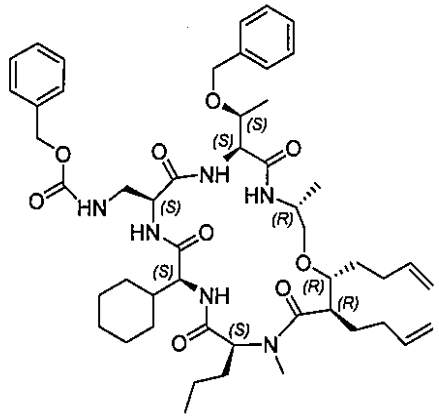
【０７５０】

[00440] （２Ｒ，３Ｒ）－２－ブト－３－エニル－３－［（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロポキシ］ヘプト－６－エン酸［（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］（３．０３ｇ，５．９１ミリモル）のＭｅＯＨ（３０ｍＬ）及び水（３０ｍＬ）中の溶液へＬｉＯＨ（１．６４ｇ，７１．３ミリモル）を加えた。この反応混合物を室温で２日間撹拌して、希塩酸（１モル／Ｌ）で約ｐＨ４へ酸性化した。生じる溶液を酢酸エチル（３ｘ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、真空下に濃縮した。残渣を石油エーテル中３５％酢酸エチルで溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーより精製して、表題化合物（１．８３ｇ，収率８７％）を白色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M-H]^-$ = 354.2.

工程４：（（（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）エチル）－１８，１９－ジ（ブト－３－エン－１－イル）－１２－シクロヘキシル－３，１６－ジメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１５－プロピル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル

【０７５１】

【化２１５】



【０７５２】

[00441] 表題化合物は、実施例５７についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$= 901.5.

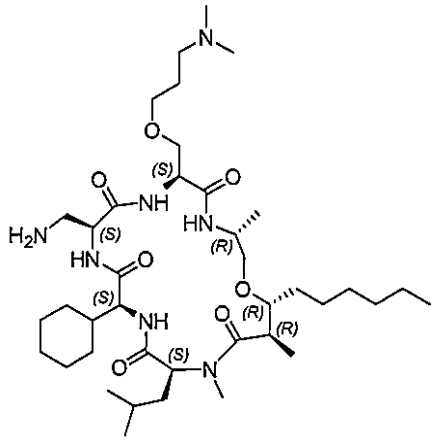
工程５：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１８，１９－ジブチル－１２－シクロヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－３，１６－ジメチル－１５－プロピル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

[00442] （（（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）エチル）－１８，１９－ジ（ブト－３－エン－１－イル）－１２－シクロヘキシル－３，１６－ジメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１５－プロピル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル（２０１．５ｍｇ，０．２２ミリモル）及びパラジウム（１５０ｍｇ，１０％担持カーボン）の０．５％　ＴＦＡ含有酢酸エチル（２０ｍＬ）中の混合物を水素バルーン下に室温で３時間撹拌した。固形物を濾過により除去して、濾液を減圧下に蒸発させた。生じる残渣を分取用ＨＰＬＣによって精製して、表題化合物（９．１ｍｇ，収率５％）を白色の固形物として得た。LCMS (ESI): R_T（分）= 1.71, $[M+H]^+$= 681.5, 方法 = L; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86-8.12 (m, 2H), 8.05-6.88 (m, 5H), 4.81-3.95 (m, 5H), 3.91-3.62 (m, 3H), 3.32-3.08 (m, 6H), 3.01-2.60 (m, 4H), 2.07-1.88 (m, 1H), 1.85-1.52 (m, 7H), 1.49-1.07 (m, 18H), 1.03-0.92 (m, 7H), 0.90-0.83 (m, 7H).

実施例７８：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－６－（（３－（ジメチルアミノ）プロポキシ）メチル）－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

【０７５３】

【化２１６】

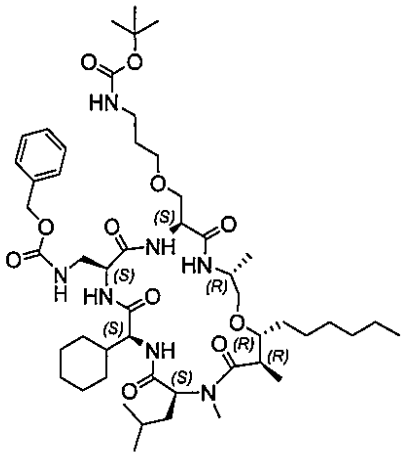


【０７５４】

工程１：（３－（（（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－６－イル）メトキシ）プロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０７５５】

【化２１７】



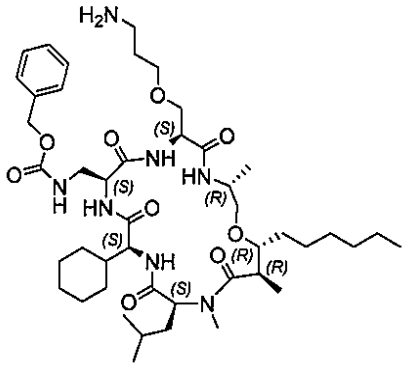
【０７５６】

[00443] 表題化合物は、実施例８１（工程２～工程４）についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 958.6.

工程２：（（（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（３－アミノプロポキシ）メチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル

【０７５７】

【化２１８】



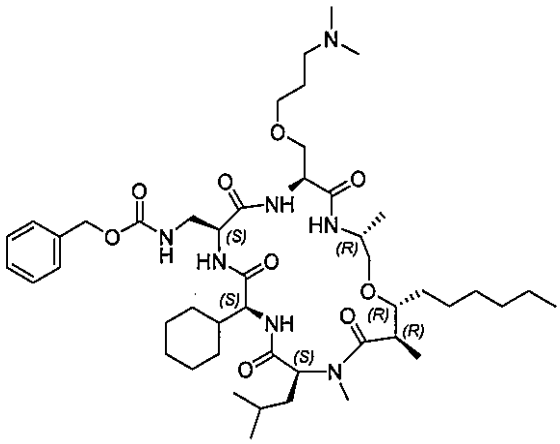
【０７５８】

[00444] （３－（（（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－６－イル）メトキシ）プロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４８１．０ｍｇ，０．５０ミリモル）のＴＦＡ（５ｍＬ）溶液を０℃で３０分間撹拌した。トルエン（１０ｍＬ）を加えて、生じる混合物を減圧下に蒸発させて、表題化合物（４０９．３ｍｇ）をＴＦＡ塩として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 858.6.

工程３：（（（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－１２－シクロヘキシル－６－（（３－（ジメチルアミノ）プロポキシ）メチル）－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル

【０７５９】

【化２１９】



【０７６０】

[00445] （（（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（３－アミノプロポキシ）メチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル（１８０．６ｍｇ，０．１８ミリモル）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液へ$(HCHO)_n$（８０．９ｍｇ）とＤＩＰＥＡ（０．１３ｍＬ，０．７５ミリモル）を０℃で加えた。この反応混合物を室温で２時間撹拌した。次いで$NaBH(OAc)_3$（９２．６ｍｇ，０．４４ミリモル）を加えて、この反応混合物を室温でさらに１２時間撹拌した。この反応混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）と水（５０ｍＬ）の間で分配した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下に蒸発させて、表題化合物（１８０．３ｍ

ｇ）を黄色の固形物として得た．LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 886.6.

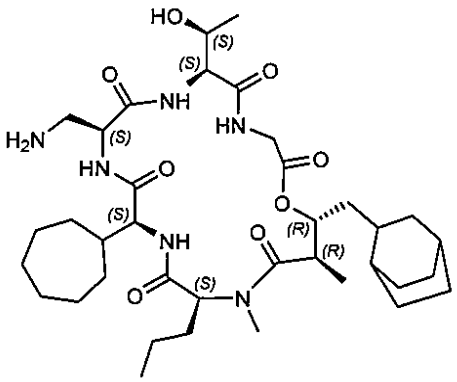
工程４：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－６－（（３－（ジメチルアミノ）プロポキシ）メチル）－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

[00446] （（（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－１２－シクロヘキシル－６－（（３－（ジメチルアミノ）プロポキシ）メチル）－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル（１８０．６ｍｇ，０．２０ミリモル）及びパラジウム（２０５．３ｍｇ，１０％担持カーボン）の０．５％　ＴＦＡ含有酢酸エチル（２０ｍＬ）中の混合物を水素バルーン下に室温で３時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル（５０ｍｌ）で希釈した。固形物を濾過により除去して、濾液を減圧下に蒸発させた。残渣を分取用ＬＣＭＳによって精製して、表題化合物（５４．２ｍｇ，収率３０％）を得た。LCMS (ESI): R_T (分) = 1.61, $[M+H]^+$= 752.6, 方法 = L; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68-8.57 (m, 2H), 8.34-7.82 (m, 5H), 7.68-6.67 (m, 1H), 4.66-3.89 (m, 5H), 3.78-3.62 (m, 3H), 3.59-3.35 (m, 9H), 3.15-2.94 (m, 4H), 2.88-2.72 (m, 8H), 2.13-1.45 (m, 12H), 1.40-1.23 (m, 11H), 1.19-1.06 (m, 4H), 1.01-0.94 (m, 5H), 0.90-0.82 (m, 6H).

実施例７９：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１９－（ビシクロ［２．２．２］オクタｎ－２－イルメチル）－１２－シクロヘプチル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１６，１８－ジメチル－１５－プロピル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０７６１】

【化２２０】

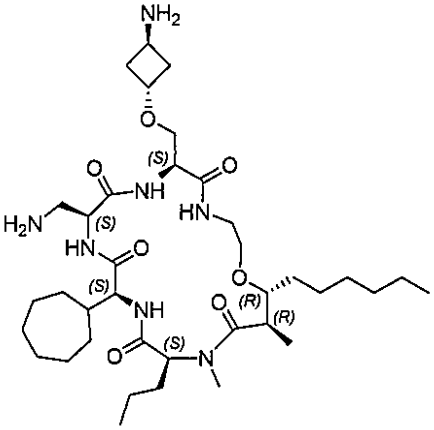


【０７６２】

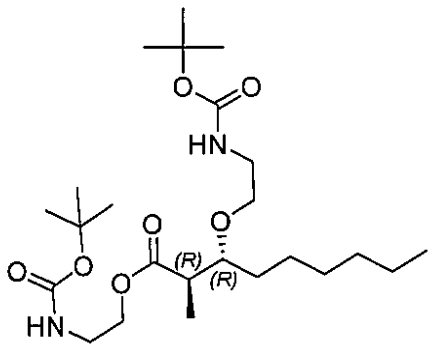
[00447] 表題化合物は、中間体Ｔ９を使用して、実施例５９についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): R_T (分) = 1.77, $[M+H]^+$ = 719.4, 方法 = C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.74-7.01 (m, 7H), 5.12-4.79 (m, 1H), 4.51-4.20 (m, 2H), 4.19-4.01 (m, 2H), 3.99-3.79 (m, 3H), 3.58-3.41 (m, 2H), 3.39-3.24 (m, 2H), 2.23-3.03 (m, 3H), 3.01-2.66 (m, 2H), 2.32-2.19 (m, 1H), 2.05-1.75 (m, 2H), 1.74-1.14 (m, 27H), 1.13-0.98 (m, 6H), 0.97-0.83 (m, 3H).

実施例８０：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロブトキシ）メチル）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘプチル－１９－ヘキシル－１６，１８－ジメチル－１５－プロピル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

【０７６３】
【化２２１】

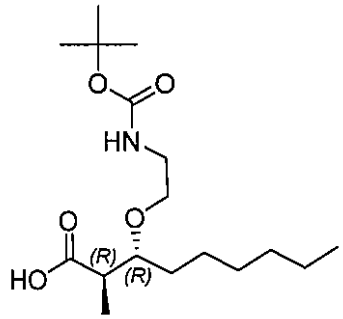


【０７６４】
工程１：（２Ｒ，３Ｒ）－３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２－メチルノナン酸２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル
【０７６５】
【化２２２】



【０７６６】
[00448] （２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチル－ノナン酸（３．０ｇ，１５．９６ミリモル）及び２，２－ジオキソオキサチアゾリジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０．７ｇ，４７．８７ミリモル）のＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液へフッ化テトラブチルアンモニウム（２４ｍＬ，ＴＨＦ中１Ｍ，アルドリッチ）を窒素下に室温で加えた。次いで、水素化ナトリウム（オイル中６０％，２．５５ｇ，６３．８４ミリモル）を０℃で、小分量で加えた。この反応混合物を室温で４時間撹拌した。この反応物をＨＣｌ水溶液（水中１Ｍ）でクエンチした。生じる溶液を酢酸エチル（３ｘ２００ｍＬ）で抽出して、有機層を合わせた。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１／９）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（５．４ｇ，収率７１％）を無色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 475.3.
工程２：（２Ｒ，３Ｒ）－３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２－メチルノナン酸
【０７６７】

【化２２３】



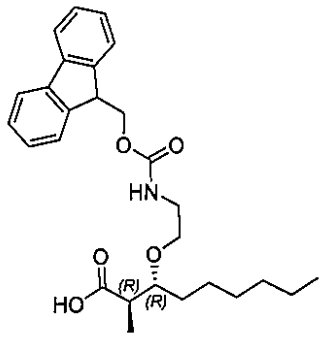
【０７６８】

[00449] （２Ｒ，３Ｒ）－３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２－メチルノナン酸２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル（５．４０ｇ，１１．３７ミリモル）のＴＨＦ（６０ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）中の溶液へH_2O_2（７ｍＬ，水中３０％）と水酸化リチウム（２．７３ｇ，１１３．７ミリモル）を加えた。この反応混合物を室温で３日間撹拌した。次いで、飽和亜硫酸ナトリウム溶液（１０ｍｌ）を加えた。１０分間撹拌後、ＨＣｌ水溶液（１モル／Ｌ）を約ｐＨ６まで加えた。この混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈して、相を分離させた。水相を酢酸エチル（２ｘ）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１／４）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（３．４ｇ，収率９０％）を無色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 332.2.

工程３．（２Ｒ，３Ｒ）－３－（２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）エトキシ）－２－メチルノナン酸

【０７６９】

【化２２４】



【０７７０】

[00450] ＨＣｌのジオキサン溶液（４０ｍＬ，４モル／Ｌ）へ室温で（２Ｒ，３Ｒ）－３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２－メチルノナン酸（２．９２ｇ，８．７９ミリモル）を加えた。この反応混合物を室温で３時間撹拌して減圧下に濃縮して、（２Ｒ，３Ｒ）－３－（２－アミノエトキシ）－２－メチル－ノナン酸（２．０ｇ，粗製）を白色の固形物として得た。Na_2CO_3（２．３０ｇ，２１．７８ミリモル）のジオキサン（２０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中の溶液をこの粗製の（２Ｒ，３Ｒ）－３－（２－アミノエトキシ）－２－メチル－ノナン酸（２．０ｇ）へ加えた。生じる混合物を０℃で５分間撹拌した。次いで、９－フルオレニルメチルクロロホルメート（３．３７ｇ，１３．０５ミリモル）をこの温度で加えた。この反応混合物を室温で２時間撹拌して、水（２０ｍＬ）で希釈して、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ６へ酸性化した。生じる溶液を酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１／４）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，３

Ｒ）－３－［２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）エトキシ］－２－メチル－ノナン酸（３．５２ｇ，２工程で収率８９％）を無色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 454.3.

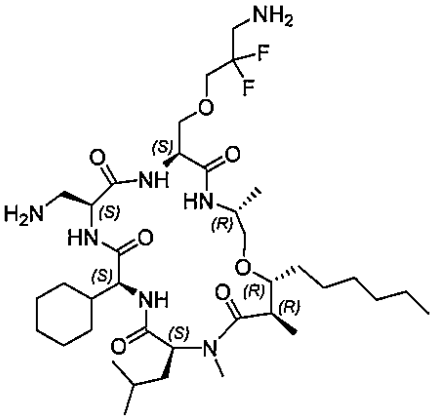
工程４：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロブトキシ）メチル）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘプチル－１９－ヘキシル－１６，１８－ジメチル－１５－プロピル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

[00451] 表題化合物は、実施例７３についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): R_T (分) = 1.56, $[M+H]^+$ = 722.5, 方法 = C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 9.03-7.16 (m, 10H), 4.73-3.82 (m, 5H), 4.75-3.56 (m, 3H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 1H), 3.21-3.19 (m, 1H), 3.08-2.94 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.71-2.66 (m, 2H), 2.32-2.17 (m, 4H), 2.16-1.94 (m, 2H), 1.83-1.47 (m, 9H), 1.46-1.38 (m, 6H), 1.37-1.08 (m, 12H), 1.02-0.76 (m, 9H).

実施例８１：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（３－アミノ－２，２－ジフルオロプロポキシ）メチル）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

【０７７１】

【化２２５】

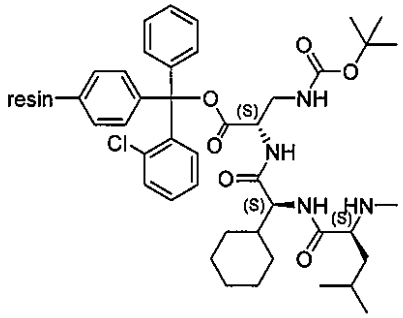


【０７７２】

工程１：Ｎ－Ｍｅ－ロイシン－シクロヘキシルグリシン－（Ｓ）－２－アミノ－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン酸）－（２－クロロトリチル樹脂）

【０７７３】

【化２２６】



【０７７４】

[00452] ２－クロロトリチルクロリド樹脂（ローディング：０．９５６ミリモル／ｇ，１．５ｇ）をＤＭＦ：ＤＣＭの混合物（１：１，２０ｍＬ）で４０分間膨潤させた。この樹脂を排水してから、（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）

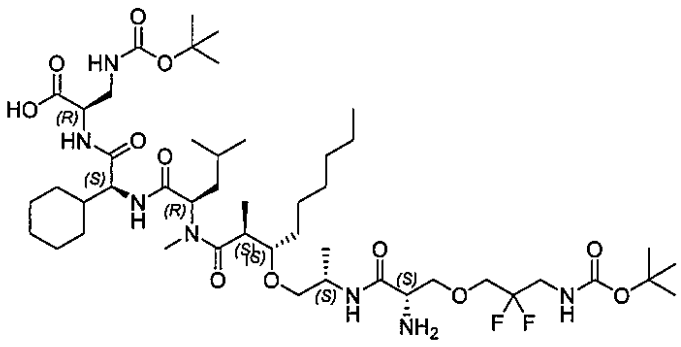
カルボニル）アミノ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン酸（１．６２ｇ，３．８２ミリモル）、ＤＭＦ（１０ｍＬ）、及びＤＩＰＥＡ（４９１ｍｇ，３．８２ミリモル）の溶液を加えた。この樹脂を窒素バブリングとともに４時間かき混ぜ、排水して、１０ｍＬ　ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／ＤＩＰＥＡ（１０／１０／１＝Ｖ／Ｖ／Ｖ）、１０ｍＬ　ＤＭＦ、１０ｍＬ　ＤＣＭ、１０ｍＬ　ＤＭＦで連続的に濯いだ。この樹脂を２５ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンで処理して、窒素バブリングとともに１．５時間かき混ぜた。この樹脂を排水して、ＤＭＦ（３ｘ２５ｍＬ）とＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で連続的に濯いだ。この樹脂を（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２－シクロヘキシル酢酸（１．８１ｇ，４．７６ミリモル）、ＨＯＢｔ／ＨＡＴＵ（１：１）のＤＭＦ中のプレ混合溶液（０．４ミリモル／ｍＬ，１０ｍＬ）、及びＤＩＰＥＡ（１．２２ｇ，９．４６ミリモル）の溶液で処理した。この樹脂を窒素バブリングとともに２．５時間かき混ぜ、排水して、１０ｍＬ　ＤＭＦ、１０ｍＬ　ＤＣＭ、１０ｍＬ　ＤＭＦで連続的に濯いだ。この樹脂を２５ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンで処理して、窒素バブリングとともに１．５時間かき混ぜた。この樹脂を排水して、ＤＭＦ（３ｘ２５ｍＬ）とＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で連続的に濯いだ。この樹脂を（２Ｓ）－２－｛［（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－４－メチルペンタン酸（１．７４ｇ，４．７５ミリモル）、ＤＭＦ中のＨＯＢｔ／ＨＡＴＵ（１：１）（０．４ミリモル／ｍＬ，１０ｍＬ）、及びＤＩＰＥＡ（１．２３ｇ，９．４７ミリモル）の溶液で処理した。この樹脂を窒素バブリングとともに２．５時間かき混ぜ、排水して、１０ｍＬ　ＤＭＦ、１０ｍＬ　ＤＣＭ、１０ｍＬ　ＤＭＦで連続的に濯いだ。この樹脂を２５ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンで処理して、窒素バブリングとともに１．５時間かき混ぜた。この樹脂を排水して、ＤＭＦ（３ｘ２５ｍＬ）とＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で連続的に濯いだ。

【０７７５】

工程２：（１１Ｓ，１４Ｓ，１７Ｓ，１８Ｓ，２１Ｒ，２４Ｓ，２７Ｒ）－１１－アミノ－２７－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－２４－シクロヘキシル－７，７－ジフルオロ－１７－ヘキシル－２１－イソブチル－２，２，１４，１８，２０－ペンタメチル－４，１２，１９，２２，２５－ペンタオキソ－３，９，１６－トリオキサ－５，１３，２０，２３，２６－ペンタアザオクタコサン－２８－オン酸

【０７７６】

【化２２７】



【０７７７】

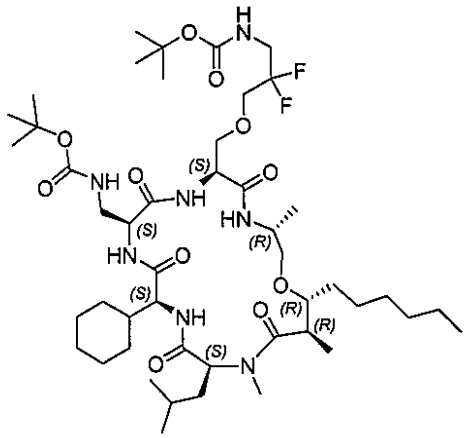
[00453]　工程１からの樹脂結合ペプチド（２．０５ｇ，約０．５７ミリモル／ｇのローディング）へ中間体４（１．３５ｇ，２．８９ミリモル）、ＨＡＴＵ（１．０９ｇ，２．８７ミリモル）、４－ヒドロキシベンゾトリアゾール（３８９．４ｍｇ，２．８８ミリモル）、及びＤＩＰＥＡ（１ｍＬ，５．７５ミリモル）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中のプレ混合溶液を加えた。この樹脂を窒素バブリングとともに２時間かき混ぜ、排水して、２０ｍＬ　ＤＭＦ、２０ｍＬ　ＤＣＭ、及び２０ｍＬ　ＤＭＦで連続的に濯いだ。この樹脂を２０ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンで処理して、窒素バブリングとともに６０分間かき混

ぜた。この樹脂を排水して、ＤＭＦ（３ｘ２０ｍＬ）とＤＣＭ（３ｘ２０ｍＬ）で濯いだ。この樹脂をＮ－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｏ－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２，２－ジフルオロプロピル）－Ｌ－セリン（中間体Ｐ２Ｄ）（９０５．１ｍｇ，１．７４ミリモル）、ＨＡＴＵ（１．３３ｇ，３．４９ミリモル）、４－ヒドロキシベンゾトリアゾール（４７０．２ｍｇ，３．４８ミリモル）、及びＤＩＰＥＡ（１．２１ｍＬ，６．９５ミリモル）のＤＭＦ（２０ｍＬ）溶液（室温で１５分間プレ混合した）で処理した。この樹脂を窒素バブリングとともに２時間かき混ぜてから排水して、ＤＭＦ（２ｘ２０ｍＬ）とＤＣＭ（３ｘ２０ｍＬ）で連続的に濯いだ。この樹脂を２０ｍＬのＤＭＦ中２０％ピペリジンで処理して、窒素バブリングとともに６０分間かき混ぜた。この樹脂を排水して、ＤＭＦ（３ｘ２０ｍＬ）とＤＣＭ（３ｘ２０ｍＬ）で濯いだ。この樹脂を１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロプロパン－２－オール／ＤＣＭの溶液（１／４，２０ｍＬ）で処理して、窒素バブリングとともに１時間かき混ぜた。この反応溶液を濾過により収集した。２０ｍＬの１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロプロパン－２－オール／ＤＣＭ（１／４）での樹脂の処理を繰り返して、この溶液を濾過により収集した。この樹脂をＤＣＭ（２ｘ）で濯いだ。有機溶液を合わせて、減圧下に濃縮した。残渣をCH_3CN／H_2O（４０％）で溶出させるＣ１８でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（５４７．２ｍｇ，収率４８％）を黄色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 978.6.

工程４：（３－（（（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－６－イル）メトキシ）－２，２－ジフルオロプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０７７８】

【化２２８】



【０７７９】

[00454] ＨＡＴＵ（３０７．４ｍｇ，０．８１ミリモル）及び４－ヒドロキシベンゾトリアゾール（１０９．２ｍｇ，０．８１ミリモル）のＤＣＭ（５０ｍＬ）溶液を（１１Ｓ，１４Ｓ，１７Ｓ，１８Ｓ，２１Ｒ，２４Ｓ，２７Ｒ）－１１－アミノ－２７－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－２４－シクロヘキシル－７，７－ジフルオロ－１７－ヘキシル－２１－イソブチル－２，２，１４，１８，２０－ペンタメチル－４，１２，１９，２２，２５－ペンタオキソ－３，９，１６－トリオキサ－５，１３，２０，２３，２６－ペンタアザオクタコサン－２８－オン酸（５２７．５ｍｇ，０．５４ミリモル）及びＤＩＰＥＡ（０．２８ｍＬ，１．６２ミリモル）のＤＣＭ（５０ｍＬ）溶液へ０℃で滴下した。この反応混合物を０℃で１時間撹拌した。水（１００ｍＬ）を加えて、相を分離させた。有機相を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下に濃縮して、表題化合物（４２３ｍｇ，粗製）を黄色の固形物として得て、これを精製せずに先へ進めた。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 960.6.

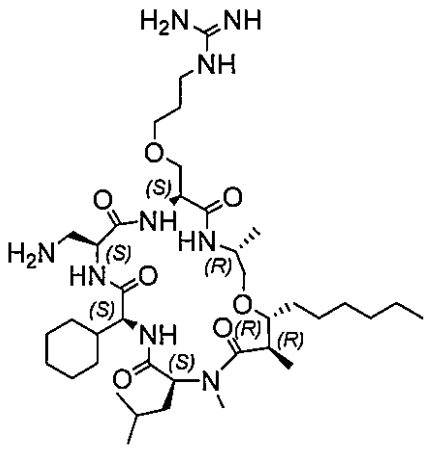
工程５：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（３－アミノ－２，２－ジフルオロプロポキシ）メチル）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

[00455] 先の工程からの粗生成物（４１０ｍｇ，０．４３ミリモル）をＴＦＡ（４ｍＬ）に０℃で溶かした。この反応混合物をこの温度で３０分間撹拌し、トルエン（１０ｍＬ）で希釈して、減圧下に濃縮した。残渣を分取用ＬＣＭＳによって精製して、表題化合物（８３．８ｍｇ）をＴＦＡ塩として得た。LCMS (ESI): R_T (分) = 1.73, $[M+H]^+$= 760.5, 方法 = C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.91-6.98 (m, 8H), 5.33-4.73 (m, 2H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.51-4.38 (m, 1H), 4.22-4.09 (m, 1H), 4.05-3.77 (m, 4H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.63-3.19 (m, 6H), 3.18-3.03 (m, 2H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.82-2.65 (m, 2H), 2.54-2.48 (m, 6H), 2.18-1.99 (m, 1H), 1.98-1.46 (m, 7H), 1.45-1.15 (m, 10H), 1.14-0.75 (m, 16H).

実施例８２：１－（３－（（（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－６－イル）メトキシ）プロピル）グアニジン

【０７８０】

【化２２９】

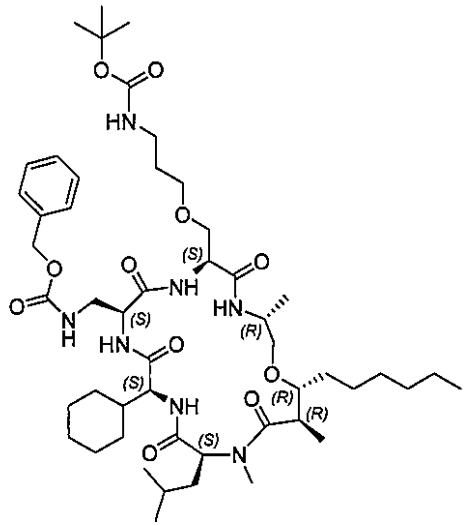


【０７８１】

工程１：（３－（（（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－６－イル）メトキシ）プロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０７８２】

【化２３０】



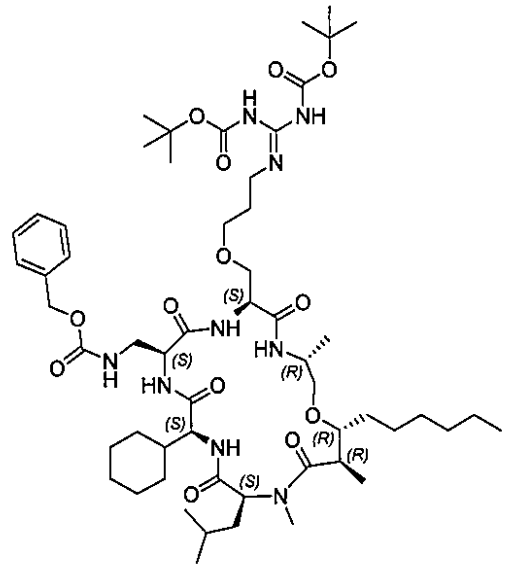
【０７８３】

[00456] 表題化合物は、実施例５７、工程１～工程３についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 958.6.

工程２：Ｎ－［Ｎ’－［３－［［（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（ベンジルオキシカルボニルアミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデク－６－イル］メトキシ］プロピル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバムイミドイル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０７８４】

【化２３１】



【０７８５】

[00457] （３－（（（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－６－イル）メトキシ）プロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ，０．２１ミリモル）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液へＴＦＡ（１０ｍＬ）を０℃で加えた。生じる

混合物を室温で2時間撹拌して真空下に濃縮した。生じる残渣をエタノール（５ｍＬ）中のＤＩＰＥＡ（１４４．２ｍｇ，１．１２ミリモル）で溶かして、（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチレン）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０５．６ｍｇ，０．３４００ミリモル）で処理した。この反応混合物を室温で４時間撹拌して真空下に蒸発させた。残渣をＤＣＭ（１００ｍＬ）と水（５０ｍＬ）の間で分配した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して真空下に濃縮して、表題化合物（１８０．７ｍｇ）を黄色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 1100.7.

工程３：１－（３－（（（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－６－イル）メトキシ）プロピル）グアニジン

[00458] Ｎ－［Ｎ’－［３－［［（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（ベンジルオキシカルボニルアミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデク－６－イル］メトキシ］プロピル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバムイミドイル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８０．７ｍｇ）の０．５％　ＴＦＡ含有酢酸エチル（２０ｍＬ）溶液へパラジウム（２００ｍｇ，１０％担持カーボン）を加えた。この混合物を水素バルーン下に室温で３時間撹拌して、酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈した。固形物を濾過により除去して、濾液を減圧下に蒸発させた。残渣をＣ１８カラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、Ｎ－［Ｎ’－［３－［［（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデク－６－イル］メトキシ］プロピル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバムイミドイル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０２．３ｍｇ，収率６４％）を黄色の固形物として得た。

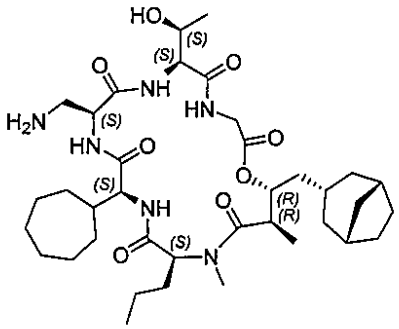
【０７８６】

[00459] この物質（９１．１ｍｇ，０．０９ミリモル）をＴＦＡ（３ｍＬ）へ０℃で加えた。この混合物を０℃で３０分間撹拌して、トルエン（１０ｍＬ）で希釈した。この混合物を真空下に濃縮した。残渣を分取用ＨＰＬＣによって精製して、表題化合物（１３．５ｍｇ，収率１６％）を白色の固形物として得た。LCMS (ESI): R_T（分）= 1.75, $[M+H]^+$= 766.5, 方法 = H; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89-7.78 (m, 5H), 7.67-6.81 (m, 6H), 4.68-4.06 (m, 3H), 3.97-3.41 (m, 7H), 3.28-3.06 (m, 9H), 2.82-2.75 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 1H), 1.85-1.47 (m, 10H), 1.40-1.32 (m, 11H), 1.18-0.85 (m, 18H).

実施例８３：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１９－（（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－ビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）メチル）－１２－シクロヘプチル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１６，１８－ジメチル－１５－プロピル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０７８７】

【化２３２】

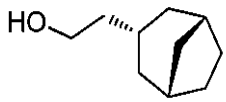


【０７８８】

工程１：２－（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－ビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）エタン－１－オール

【０７８９】

【化２３３】



【０７９０】

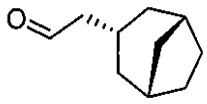
[00460] ＮａＨ（１．９３ｇ，４８．３ミリモル、鉱油中６０％）の１，２－ジメトキシエタン（３０ｍｌ）懸濁液へホスホノ酢酸トリエチル（１１．７ｇ，５２．３ミリモル）を０℃で加えた。生じる混合物を０℃で１５分間撹拌した。次いで、ビシクロ［３．２．１］オクタン－３－オン（４．０６ｇ，３２．７ミリモル）の１，２－ジメトキシエタン（２０ｍＬ）溶液を加えた。生じる溶液を０℃で１５分間撹拌して、室温で３日間撹拌し、ＨＣｌの氷冷溶液（水中１モル／Ｌ，１００ｍｌ）の中へ注いだ。生じる溶液を酢酸エチル（１００ｍｌｘ４）で抽出して、有機層を合わせた。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて真空下に濃縮した。残渣をＥＡ／ＰＥ（１／４）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、２－（３－ビシクロ［３．２．１］オクタニリデン）酢酸エチル（２．５１ｇ）を得た。この物質を酢酸エチル（１００ｍＬ）に溶かした。１滴のＴＦＡを加えてから、このフラスコを真空にして、窒素で３回充たした。パラジウム（１．３ｇ，１０％担持カーボン）を加えた。このシステムを真空にして、水素を入れた。この混合物を水素バルーン下に室温で一晩撹拌した。固形物を濾過して除いて、濾液を真空下に濃縮して、粗製の２－（３－ビシクロ［３．２．１］オクタニル）酢酸エチル（６．５３ｇ）を得た。この物質をＴＨＦ（１２０ｍＬ）に溶かして、窒素下に小分量の水素化アルミニウムリチウム（２．３１ｇ，６０．７ミリモル）で、０℃で処理した。この反応混合物をそのまま室温へ温めて、この温度で２時間撹拌し、氷浴で冷やして、２．３ｍＬの水、２．３ｍＬの水酸化ナトリウム溶液（２５％）、及び２．３ｍＬの水の注意深い添加によって連続的にクエンチした。沈殿を濾過により除去して、濾液を真空下に蒸発させた。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１１～１５％酢酸エチル）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（２．６６ｇ，収率８４％）を無色のオイルとして得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.24 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.13-2.12 (m, 2H), 1.75-1.56 (m, 3H), 1.48-1.32 (m, 5H), 1.29-1.24 (m, 3H), 1.01-0.94 (m, 2H)。１Ｈ　ＮＭＲは、エンド異性体とエクソ異性体の比が約６：１であることを示唆した。

【０７９１】

工程２：２－（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－ビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）アセトアルデヒド

【０７９２】

【化２３４】



【０７９３】

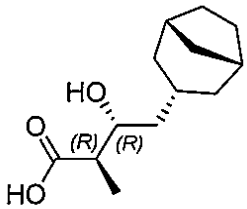
[00461] ２－（３－ビシクロ［３．２．１］オクタニル）エタノール（４．２１ｇ，２７．２９ミリモル）のＤＣＭ（１５０ｍＬ）溶液へクロロクロム酸ピリジニウム（８．８６ｇ，４１．２１ミリモル）を加えた。この反応混合物を室温で３時間撹拌した。固形物を濾過により除去して、濾液を減圧下に蒸発させた。この粗生成物を精製せずに次の工程に直接使用した。ＴＬＣ　R_f＝０．５（ＰＥ／ＥＡ＝４／１）。

【０７９４】

工程３：（２Ｒ，３Ｒ）－４－（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－ビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－３－ヒドロキシ－２－メチルブタン酸

【０７９５】

【化２３５】



【０７９６】

[00462] ＤＣＭ（３０ｍＬ）中のトリエチルボラン（２４．９ｍＬ，２４．９ミリモル、ＴＨＦ中１Ｍ）へトリフルオロメタンスルホン酸（３．６６ｇ，２４．４ミリモル）を－１０℃で滴下し、この反応混合物を室温で３０分間撹拌した。次いで、１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）プロパン－１－オン（５．９５ｇ，２１．９２ミリモル）及びＤＩＰＥＡ（３．６３ｇ，２８．１４ミリモル）のＤＣＭ（３０ｍＬ）溶液を０℃で加えた。この反応混合物を０℃で３０分間撹拌した。次いで、この反応混合物を－７８℃で撹拌した。四塩化チタン（２８．４ｍＬ，ＤＣＭ中１Ｍ）を加えた。次いで、２－（３－ビシクロ［３．２．１］オクタニル）アセトアルデヒド（３．９６ｇ，２６．０１ミリモル）のＤＣＭ（４０ｍＬ）溶液を加えた。この反応混合物を－７８℃で２時間撹拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（１００ｍＬ）の中へ注いで、ＤＣＭ（１５０ｍｌｘ３）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させて減圧下に蒸発させた。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（５／１）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，３Ｒ）－４－（（１Ｒ，５Ｓ）－ビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）－３－ヒドロキシ－２－メチルブタン－１－オン（７．４５ｇ，１７．６ミリモル、収率８０．２％）を黄色のオイルとして得た。

【０７９７】

[00463] ＬｉＯＨ（１．６７ｇ，６９．５２ミリモル）のH_2O（４０ｍＬ）溶液を（２Ｒ，３Ｒ）－４－（（１Ｒ，５Ｓ）－ビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－１－（（３ａＲ，６Ｓ，７ａＳ）－８，８－ジメチル－２，２－ジオキシドテトラヒドロ－３Ｈ－３ａ，６－メタノベンゾ［ｃ］イソチアゾール－１（４Ｈ）－イル）－３－ヒドロキシ－２－メチルブタン－１－オン（７．３７ｇ，１７．３９ミリモル）のアセトニトリル（１２０ｍＬ）溶液へ０℃で加えた。この反応混合物を室温で１６時間撹拌してか

ら、ＨＣｌ（水中１モル／Ｌ）の添加によって約ｐＨ６へ酸性化して、酢酸エチル（１００ｍＬｘ３）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させて減圧下に蒸発させた。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（５／１）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（２．９６ｇ，収率７５％，エンド／エクソ＝６／１）を淡赤色の固形物として得た。この混合物（２．９６ｇ）を石油エーテル／酢酸エチル（５／１，１００ｍｌ）に６０℃で溶かして、０℃へ冷やした。生じる結晶性の固形物を濾過によって収集して、表題化合物（１．０５ｇ）を純粋なエンド異性体として得た。LCMS (ESI): $[M-H]^-$ = 225.2.

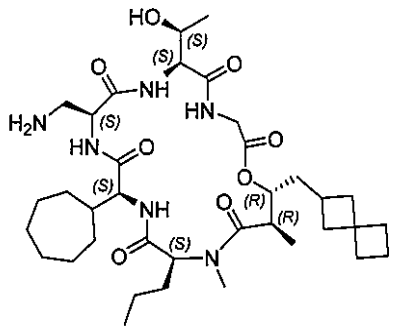
工程４：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１９－（（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－ビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）メチル）－１２－シクロヘプチル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１６，１８－ジメチル－１５－プロピル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

[00464] 表題化合物は、（２Ｒ，３Ｒ）－４－（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－ビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－３－ヒドロキシ－２－メチルブタン酸を使用して、実施例１についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): R_T（分）= 1.77, $[M+H]^+$= 719.4, 方法 = L; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72-7.37 (m, 6H), 4.95-4.72 (m, 1H), 4.46-4.03 (m, 4H), 3.95-3.45 (m, 7H), 3.28-2.91 (m, 4H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.21-2.02 (m, 3H), 1.96-1.74 (m, 1H), 1.69-1.23 (m, 19H), 1.22-1.08 (m, 5H), 1.06-0.93 (m, 6H), 0.87-0.73 (m, 4H).

実施例８４：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘプチル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１６，１８－ジメチル－１５－プロピル－１９－（スピロ［３．３］ヘプタン－２－イルメチル）－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

【０７９８】

【化２３６】

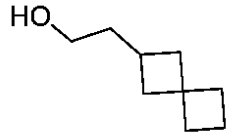


【０７９９】

工程１：２－（スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エタン－１－オール

【０８００】

【化２３７】



【０８０１】

[00465] ホスホノ酢酸トリエチル（１１．４７ｇ，５１．１８ミリモル）のＴＨＦ（１５０ｍＬ）溶液へＮａＨ（２．２３ｇ，５５．８４ミリモル、鉱油中６０％）を０℃で加えた。この反応混合物を室温で１時間撹拌して、０℃へ冷やした。スピロ［３．３］ヘ

プタン－２－オン（５．１３ｇ，４６．５３ミリモル）を０℃で少量ずつ加えた。この反応混合物を室温で２時間撹拌してから、ＨＣｌ（１００ｍＬ，水中１モル／Ｌ）の添加によってクエンチした。この混合物を酢酸エチル（１００ｍＬｘ３）で抽出して、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下に蒸発させた。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（５／１）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、２－スピロ［３．３］ヘプタン－２－イリデン酢酸エチル（８．０２ｇ，収率９５％）を黄色のオイルとして得た。

【０８０２】

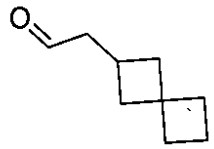
[00466] ２－スピロ［３．３］ヘプタン－２－イリデン酢酸エチル（８．０２ｇ，４４．４７ミリモル）の酢酸エチル（１５０ｍＬ）溶液へパラジウム（０．８ｇ，１０％担持カーボン）を０℃で加えた。この混合物を真空にして、水素を再び入れて水素バルーン下に室温で５時間撹拌した。この混合物を濾過して、濾液を減圧下に蒸発させた。生じる残渣をＴＨＦ（１５０ｍＬ）に溶かしてから、$LiAlH_4$（２．４８ｇ，６５．１９ミリモル）を０℃で加えた。この反応混合物を室温で３時間撹拌して、水（５０ｍＬ）の注意深い添加によってクエンチした。固形物を濾過により除去して、濾液をＤＣＭ（１００ｍＬｘ３）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させて、減圧下に濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（２／１）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（５．５２ｇ，収率９０％）を無色のオイルとして得た。ＴＬＣ　R_f＝０．４（ＰＥ／ＥＡ＝２／１）。

【０８０３】

工程２：２－（スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）アセトアルデヒド

【０８０４】

【化２３８】



【０８０５】

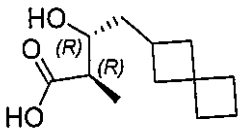
[00467] ２－スピロ［３．３］ヘプタン－２－イルエタノール（５．５２ｇ，３９．３７ミリモル）のＤＣＭ（３００ｍＬ）溶液へクロロクロム酸ピリジニウム（１２．６３ｇ，５８．７４ミリモル）を加えた。この反応混合物を室温で３時間撹拌した。固形物を濾過により除去した。濾液を減圧下に蒸発させて、この粗生成物を次の工程に直接使用した。ＴＬＣ　R_f＝０．５（ＰＥ／ＥＡ＝４／１）。

【０８０６】

工程３：（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチル－４－（スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ブタン酸

【０８０７】

【化２３９】



【０８０８】

[00468] 表題化合物は、ヘプトアルデヒドの代わりに２－（スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）アセトアルデヒドを使用して、中間体１についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): $[M-H]^-$ = 211.1.

工程４：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘプチル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１６，１８－ジメチル

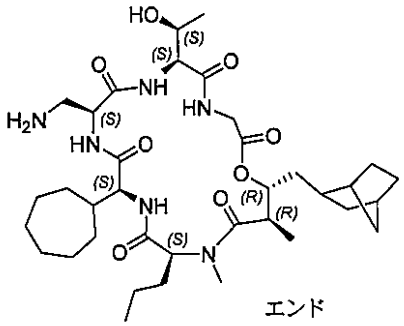
－１５－プロピル－１９－（スピロ［３．３］ヘプタン－２－イルメチル）－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン

[00469] 表題化合物は、（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチル－４－（スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ブタン酸を使用して、実施例１についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): R_T（分）= 1.76, $[M+H]^+$= 705.4, 方法 = L; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79-7.13 (m, 7H), 4.95-4.53 (m, 3H), 4.42-4.08 (m, 3H), 3.98-3.45 (m, 3H), 3.30-2.97 (m, 4H), 2.68 (s, 2H), 2.40-1.88 (m, 6H), 1.87-1.36 (m, 20H), 1.35-1.12 (m, 5H), 1.08-0.97 (m, 5H), 0.93-0.77 (m, 3H).

実施例８５：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１９－（（（２Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）メチル）－１２－シクロヘプチル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１６，１８－ジメチル－１５－プロピル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン（エンド）

【０８０９】

【化２４０】



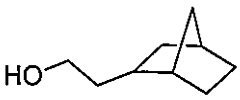
エンド

【０８１０】

工程１：（エンド）２－ノルボルナン－２－イルエタノール

【０８１１】

【化２４１】



エンド

【０８１２】

[00470] ホスホノ酢酸トリエチル（２３．８１ｇ，１０６．２ミリモル）のＴＨＦ（２２０ｍＬ）溶液へＮａＨ（４．３７ｇ，９６．５ミリモル、鉱油中６０％）を０℃で少量ずつ加えた。生じる溶液を室温で１時間撹拌した。次いで、ノルカンファー（norcamphor）（１０．６３ｇ，９６．５ミリモル）のＴＨＦ（９０ｍＬ）溶液を０℃で滴下した。この反応混合物を室温で１．５時間撹拌して、ＨＣｌ（水中１モル／Ｌ，１００ｍｌ）の添加によってクエンチした。生じる溶液を酢酸エチル（２００ｍＬｘ３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、真空下に濃縮した。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１／１０）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｅ）－２－ノルボルナン－２－イリデン酢酸エチル（１２．３２ｇ，収率７０％）を無色のオイルとして得た。

【０８１３】

[00471] （２Ｅ）－２－ノルボルナン－２－イリデン酢酸エチル（１２．３２ｇ，６８．３５ミリモル）の酢酸エチル（４００ｍＬ）溶液へパラジウム（１．５４ｇ，１０％担持カーボン）を２５℃で加えた。生じる溶液を水素バルーン下に２５℃で１６時間撹拌

した。固形物を濾過により除去して、濾液を減圧下に蒸発させた。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１：１０）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、２－ノルボルナン－２－イル酢酸エチル（１１．５２ｇ，収率９２％）を無色のオイルとして得た。

【０８１４】

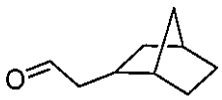
[00472] ２－ノルボルナン－２－イル酢酸エチル（１２．５５ｇ，６８．８６ミリモル）のＴＨＦ（１５０ｍＬ）溶液へＬｉＡｌＨ$_4$（２．６１ｇ，６８．７９ミリモル）を０℃で少量ずつ加えた。この反応混合物を２５℃で１６時間撹拌して、水（２．６ｍＬ）、ＮａＯＨ（水中１０％）（２．６ｍＬ）、及び水（２．６ｍＬ）の連続的な添加によってクエンチした。沈殿を濾過により除去して、濾液を減圧下に蒸発させた。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１：１）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、２－ノルボルナン－２－イルエタノール（エンド）（７．３ｇ，収率７５％）を無色のオイルとして得た。ＴＬＣ　R_f＝０．４（ＰＥ／ＥＡ＝２／１）。

【０８１５】

工程２：２－ノルボルナン－２－イルアセトアルデヒド（エンド）

【０８１６】

【化２４２】



エンド

【０８１７】

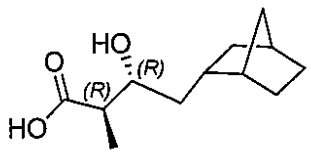
[00473] ２－ノルボルナン－２－イルエタノール（エンド）（８．４２ｇ，６０．０６ミリモル）のＤＣＭ（２００ｍＬ）溶液へクロロクロム酸ピリジニウム（１９．３３ｇ，９０．０８ミリモル）を２５℃で加えた。この反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。固形物を濾過により除去した。濾液を減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭで溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、２－ノルボルナン－２－イルアセトアルデヒド（エンド）（５．６４ｇ，収率６８％）を無色のオイルとして得た。ＴＬＣ　R_f＝０．５（ＰＥ／ＥＡ＝４／１）。

【０８１８】

工程３：（２Ｒ，３Ｒ）－４－（（１Ｓ，２Ｓ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－３－ヒドロキシ－２－メチルブタン酸（エンド）

【０８１９】

【化２４３】



【０８２０】

[00474] 表題化合物は、ヘプトアルデヒドの代わりに２－ノルボルナン－２－イルアセトアルデヒドを使用して、中間体１についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): $[M-H]^-$ = 211.1.

工程４：（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１９－（（（２Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）メチル）－１２－シクロヘプチル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１６，１８－ジメチル－１５－プロピル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオン（エンド）

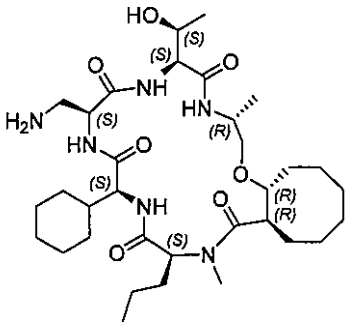
[00475] 表題化合物は、実施例１についての記載に類似した手順に従って製造した。L

CMS (ESI): R_T(分) = 1.71, $[M+H]^+$ = 705.4, 方法 = L; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76-7.47 (m, 6H), 5.11-4.82 (m, 1H), 4.55-4.02 (m, 4H), 3.99-3.36 (m, 8H), 3.30-2.98 (m, 4H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.35-2.11 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.88-1.63 (m, 8H), 1.58-1.16 (m, 13H), 1.11-0.98 (m, 8H), 0.96-0.83 (m, 3H).

実施例８６：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１７ａＲ，２３ａＲ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－３，１６－ジメチル－１５－プロピルオクタデカヒドロシクロオクタ［ｒ］［１］オキサ［４，７，１０，１３，１６］ペンタアザシクロノナデシン－５，８，１１，１４，１７（２Ｈ）－ペンタオン

【０８２１】

【化２４４】

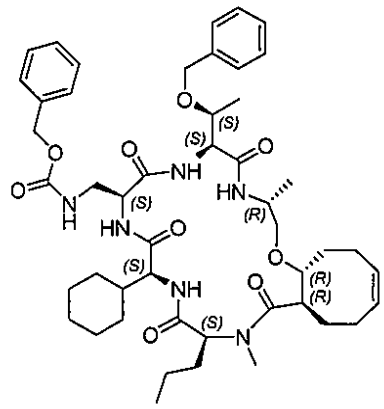


【０８２２】

工程１：（（（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１７ａＲ，２３ａＲ，Ｚ）－６－（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）エチル）－１２－シクロヘキシル－３，１６－ジメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１５－プロピル－２，３，４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１７ａ，１８，１９，２２，２３，２３ａ－ドコサヒドロシクロオクタ［ｒ］［１］オキサ［４，７，１０，１３，１６］ペンタアザシクロノナデシン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル

【０８２３】

【化２４５】



【０８２４】

[00476] （（（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）エチル）－１８，１９－ジ（ブト－３－エン－１－イル）－１２－シクロヘキシル－３，１６－ジメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１５－プロピル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル（実施例７７、工程４に記載）（２８０．３ｍｇ，０．３１ミリモル）の１，２－ジクロロエタン（３００ｍＬ）溶液へジクロロ－［（２－イソプロポキシフェニル）メチレン］－（トリシクロヘキシル－λ＾｛５｝－ホ

スファニル）ルテニウム（２０３．５ｍｇ，０．３４ミリモル）（ＣＡＳ：２０３７１４－７１－０）の１，２－ジクロロエタン（２ｍＬ）溶液を窒素下に０℃で滴下した。この反応混合物を６０℃で５時間撹拌してから減圧下に蒸発させた。残渣を１，２－ジクロロエタン（４ｍＬ）で溶かして、生じる溶液を撹拌しながらヘキサン（７０ｍＬ）へ滴下した。固形物を収集してヘキサン（１０ｍｌｘ３）で洗浄して、表題化合物（２２０ｍｇ，収率８１％）を茶褐色の固形物として得て、これを精製せずに先へ進めた。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 873.5.

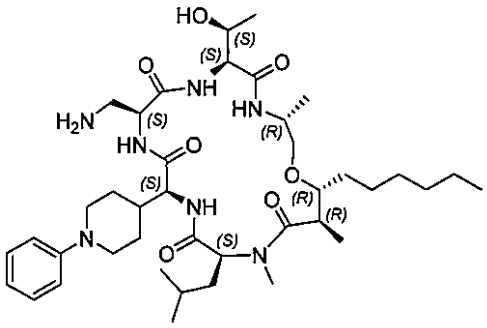
工程２：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１７ａＲ，２３ａＲ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－３，１６－ジメチル－１５－プロピルオクタデカヒドロシクロオクタ［ｒ］［１］オキサ［４，７，１０，１３，１６］ペンタアザシクロノナデシン－５，８，１１，１４，１７（２Ｈ）－ペンタオン

[00477] （（（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１７ａＲ，２３ａＲ，Ｚ）－６－（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）エチル）－１２－シクロヘキシル－３，１６－ジメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１５－プロピル－２，３，４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７，１７ａ，１８，１９，２２，２３，２３ａ－ドコサヒドロシクロオクタ［ｒ］［１］オキサ［４，７，１０，１３，１６］ペンタアザシクロノナデシン－９－イル）メチル）カルバミン酸ベンジル（２００．２ｍｇ，０．２３ミリモル）及びパラジウム（１５０ｍｇ，１０％担持カーボン）の０．５％　ＴＦＡ含有酢酸エチル（１０ｍＬ）溶液を水素バルーン下に室温で２時間撹拌した。固形物を濾過により除去して、濾液を減圧下に蒸発させた。この粗生成物を分取用ＬＣＭＳによって精製して、表題化合物（４．６ｍｇ，収率３％）を白色の固形物として得た。LCMS (ESI): R_T (分) = 2.55, $[M+H]^+$= 651.5, 方法 = L; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51-7.72 (m, 5H), 7.39-6.95 (m, 2H), 4.84-4.07 (m, 4H), 4.02-3.40 (m, 5H), 3.30-3.12 (m, 3H), 3.03-2.61 (m, 3H), 2.23-2.07 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 5H), 1.72-1.64 (m, 7H), 1.63-1.36 (m, 8H), 1.31-1.10 (m, 7H), 1.07-0.92 (m, 9H).

実施例１４８：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１９－ヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１２－（１－フェニルピペリジン－４－イル）－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

【０８２５】

【化２４６】

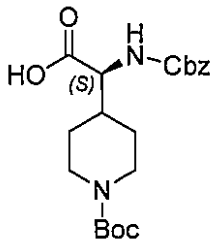


【０８２６】

工程１：（２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）酢酸

【０８２７】

【化２４７】



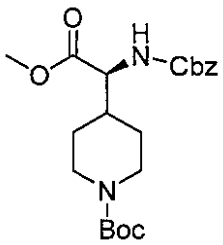
【０８２８】

[00478] （２Ｓ）－２－アミノ－２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）酢酸（１．６３ｇ，６．３１ミリモル）及びNa_2CO_3（１．３１ｇ，１２．２ミリモル）のＴＨＦ（３０ｍＬ）及び水（１３ｍＬ）中の溶液へクロロギ酸ベンジル（１．６２ｇ，９．５１ミリモル）を０℃で滴下した。この反応混合物を室温で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が消費されていることを示した。この溶液が約ｐＨ６に達するまで、塩酸水溶液（１モル／Ｌ）を注意深く加えた。生じる溶液を減圧下に濃縮してＴＨＦを除去して、酢酸エチル（３ｘ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、真空下に蒸発させた。残渣を石油エーテル：酢酸エチル（２：１～１：１のグラジエント）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１．９０ｇ，収率７６．７％）を灰白色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 393.1.

工程２：４－［（１Ｓ）－１－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－メトキシ－２－オキソ－エチル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０８２９】

【化２４８】



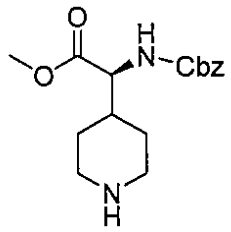
【０８３０】

[00479] （２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）酢酸（１．７ｇ，４．３３ミリモル）のＤＣＭ（３０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中の溶液へトリメチルシリルジアゾメタン（４．８ｍＬ，９．６ミリモル、ヘキサン中２Ｍ）をN_2下に０℃で滴下した。生じる溶液を室温で２時間撹拌して、減圧下に蒸発させた。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（３／１）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１．４５ｇ，収率８２．５％）を無色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 407.2.

工程３：（２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－（４－ピペリジル）酢酸メチル

【０８３１】

【化２４９】



【０８３２】

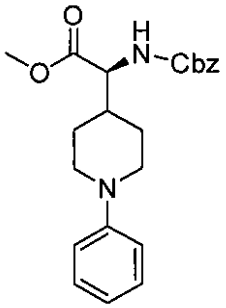
[00480] ４－［（１Ｓ）－１－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－メトキシ－２－オキソ－エチル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．４５２ｇ，３．５７ミリモル）とＨＣｌ／ジオキサン溶液（４．０Ｍ，３０ｍＬ，１２０ミリモル）の混合物を室温で２時間撹拌した。この反応混合物を真空下に蒸発させて、そのＨＣｌ塩としての（２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－（４－ピペリジル）酢酸メチル（１．０２ｇ）を白色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 307.1. この粗生成物をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【０８３３】

工程４：（２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－（１－フェニル－４－ピペリジル）酢酸メチル

【０８３４】

【化２５０】



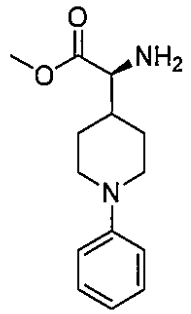
【０８３５】

[00481] 粗製の（２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－（４－ピペリジル）酢酸メチル・ＨＣｌ塩（８１１ｍｇ）の１，２－ジクロロエタン（５０ｍＬ）中の混合物へトリエチルアミン（１．３４ｇ，１３．２ミリモル）、ピリジン（２．０９ｍｇ，２６．４ミリモル）、フェニルボロン酸（６４７ｍｇ，５．３０ミリモル）、及び$Cu(OAc)_2$（９６０ｍｇ，５．２２ミリモル）を加えた。生じる溶液を室温で２４時間撹拌して、真空下に蒸発させた。残渣へ酢酸メチル（２００ｍＬ）を加えた。生じる混合物を塩水（３ｘ５０ｍＬ）で洗浄した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて真空下に蒸発させた。残渣を石油エーテル：酢酸エチル（４：１）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（５４２ｍｇ，収率５３．５％）を無色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 383.2.

工程５：（２Ｓ）－２－アミノ－２－（１－フェニル－４－ピペリジル）酢酸メチル

【０８３６】

【化２５１】



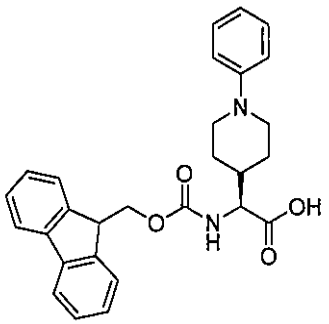
【０８３７】

[00482] （２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－（１－フェニル－４－ピペリジル）酢酸メチル（２７１ｍｇ，０．７７０ミリモル）及びＰｄ（１．５ｇ，１０％担持カーボン）の酢酸エチル（５４ｍＬ）中の混合物をH_2（３気圧）下に２５℃で３０分間撹拌した。固形物を濾過により除去して、濾液を真空下に蒸発させて、表題化合物（２５５ｍｇ，収率７２．５％）を黄色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 249.2.

工程６：（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－２－（１－フェニル－４－ピペリジル）酢酸

【０８３８】

【化２５２】



【０８３９】

[00483] （２Ｓ）－２－アミノ－２－（１－フェニル－４－ピペリジル）酢酸メチル（２５５ｍｇ，１．０３ミリモル）のＴＨＦ（１５ｍＬ）及び水（５ｍＬ）中の溶液へＬｉＯＨ（４９．０ｍｇ，２．０４ミリモル）の水（５．０ｍＬ）溶液を０℃で加えた。この混合物を２５℃で１時間撹拌して、９－フルオレニルメトキシカルボニルクロリド（３１８ｍｇ，１．２３ミリモル）のＴＨＦ溶液を０℃で加えた。この反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＴＨＦを減圧下に蒸発させて、残留した水溶液を水（３ｍＬ）で希釈して、１Ｎ　ＨＣｌで約ｐＨ６まで酸性化した。生じる溶液を真空下に蒸発させた。残渣をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（４１８ｍｇ，収率８９．１％）を白色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 457.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.67 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (m, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.76-6.73 (m, 1H), 4.32-4.20 (m, 3H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.66-1.52 (m, 2H), 1.44-1.36 (m, 2H).

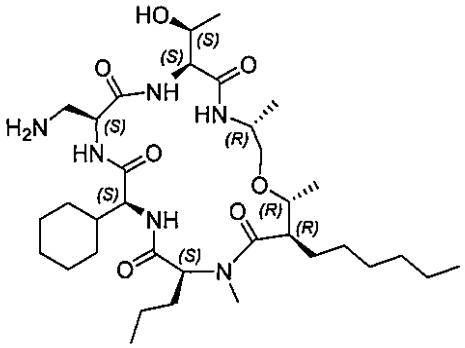
工程７：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１９－ヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１２－（１－フェニルピペリジン－４－イル）－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

[00484] 表題化合物は、化合物７３についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): R_T (分) = 2.60, $[M+H]^+$ = 758.5, 方法 = H; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79-8.52 (m, 1H), 8.32-8.15 (m, 1H), 8.02-7.22 (m, 7H), 7.01-6.81 (m, 3H), 4.72-4.59 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 1H), 4.13-4.01 (m, 7H), 3.46-3.09 (m, 6H), 3.01-2.85 (m, 2H), 2.76-2.65 (m, 4H), 2.25-1.82 (m, 3H), 1.79-1.40 (m, 6H), 1.39-1.21 (m, 9H), 1.07-0.84 (m, 17H).

実施例１５０：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１８－ヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－３，１６，１９－トリメチル－１５－プロピル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

【０８４０】

【化２５３】

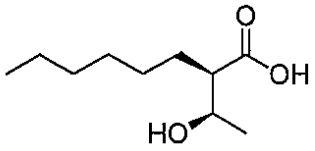


【０８４１】

工程１：（２Ｒ）－２－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］オクタン酸

【０８４２】

【化２５４】



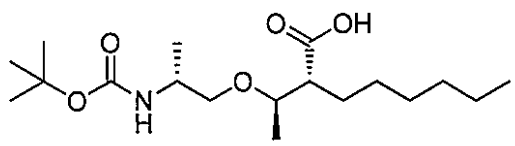
【０８４３】

[00485] 表題化合物は、ヘプタナールの代わりにアセトアルデヒドを使用して、塩化プロピオニルの代わりに塩化オクタノイルを使用して、中間体１についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): $[M-H]^-$ = 187.2; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 4.64 (br, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.42-1.39 (m, 2H), 1.33-1.14 (m, 8H), 1.02 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

工程２：（２Ｒ）－２－［（１Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロポキシ］エチル］オクタン酸

【０８４４】

【化２５５】



【０８４５】

[00486] 表題化合物は、（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチル－ノナン酸の代わりに（２Ｒ）－２－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］オクタン酸を使用して、中間体３についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 346.3;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (s, 1H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.49-3.36 (m, 3H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.29-2.24 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.22-1.10 (m, 8H), 1.03 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.84-0.80 (m, 5H).

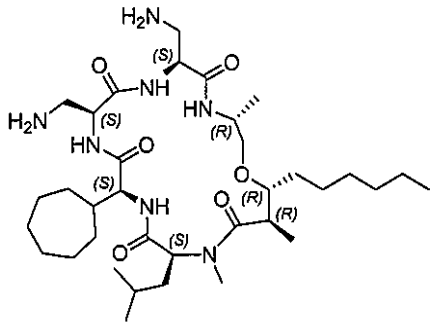
工程３：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１８－ヘキシル－６－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－３，１６，１９－トリメチル－１５－プロピル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

[00487] 表題化合物は、化合物５７についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): R_T (分) = 2.92, $[M+H]^+$ = 667.5, 方法 = H; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82-8.35 (m, 1H), 8.19-7.28 (m, 6H), 4.66-3.40 (m, 11H), 3.25-2.70 (m, 5H), 2.22-1.42 (m, 9H), 1.35-0.73 (m, 32H).

実施例１５１：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６，９－ビス（アミノメチル）－１２－シクロヘプチル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペントン

【０８４６】

【化２５６】

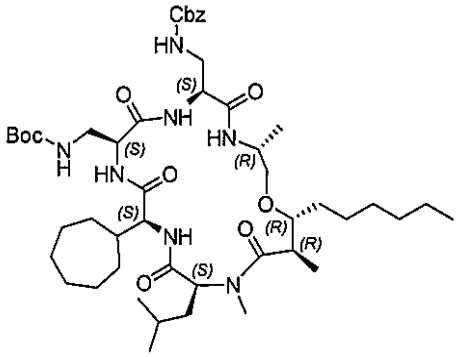


【０８４７】

工程１：Ｎ－［［（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（ベンジルオキシカルボニルアミノメチル）－１２－シクロヘプチル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデク－６－イル］メチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０８４８】

【化２５７】



【０８４９】

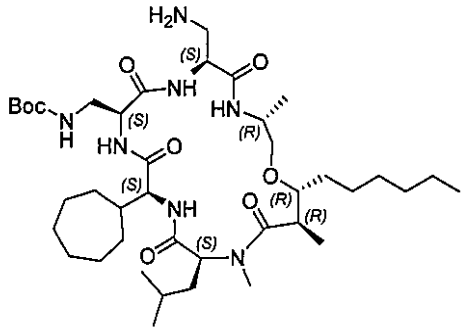
[00488] 表題化合物は、中間体８（関連するＦｍｏｃ－保護化アミノ酸に置き換える）と化合物５７、工程１～工程３についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 914.6.

工程２：Ｎ－［［（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（ア

ミノメチル）－１２－シクロヘプチル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデク－６－イル］メチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０８５０】

【化２５８】



【０８５１】

[00489] Ｎ－［［（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（ベンジルオキシカルボニルアミノメチル）－１２－シクロヘプチル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデク－６－イル］メチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０ｍｇ，０．１６０ミリモル）の０．５％ＴＦＡ含有酢酸エチル（２０ｍＬ）溶液へパラジウム（１０％担持カーボン，２５ｍｇ）を窒素下に加えた。このフラスコを真空にして、水素で再充填してから水素バルーン（３気圧）下に２５℃で４時間撹拌した。この反応混合物をセライトに通して濾過して、酢酸エチルで濯いだ。濾液を真空下に蒸発させて表題化合物を得て、これをさらに精製せずに次の工程へ使用した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 780.5.

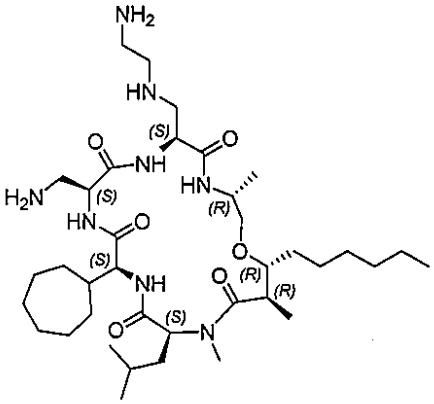
工程３：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６，９－ビス（アミノメチル）－１２－シクロヘプチル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペントン

[00490] Ｎ－［［（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘプチル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデク－６－イル］メチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９８．０ｍｇ）及びＴＦＡ（２０ｍＬ）の混合物を０℃で１時間撹拌した。この反応混合物を真空下に蒸発させた。この粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、ＴＦＡ塩としての表題化合物（２０．８ｍｇ，収率２０．９％）を白色の固形物として得た。LCMS (ESI): R_T = 2.73 分, $[M+H]^+$= 680.5, 方法 = H; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82-8.35 (m, 1H), 8.19-7.28 (m, 6H), 4.66-3.40 (m, 11H), 3.25-2.70 (m, 5H), 2.22-1.42 (m, 9H), 1.35-0.73 (m, 32H).

実施例１６１：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－［（２－アミノエチルアミノ）メチル］－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘプチル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペントン

【０８５２】

【化２５９】

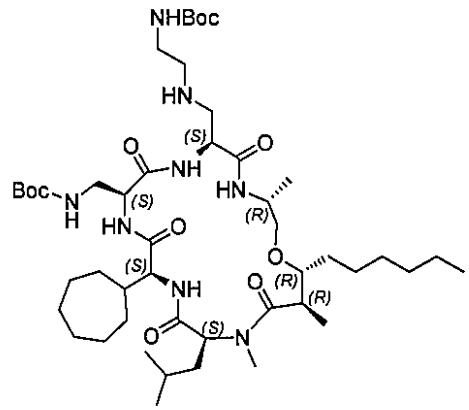


【０８５３】

工程１：Ｎ－［［（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－［［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エチルアミノ］メチル］－１２－シクロヘプチル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデク－９－イル］メチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０８５４】

【化２６０】



【０８５５】

[00491] Ｎ－［［（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（アミノメチル）－１２－シクロヘプチル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデク－９－イル］メチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物１５１の合成、工程２に記載）（２２０ｍｇ，０．２８２ミリモル）のＤＣＭ（２００ｍＬ）溶液へＮ－（２－オキソエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４６．５ｍｇ，０．２９２ミリモル）を加えた。この混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１２２ｍｇ，０．５７５ミリモル）を加えた。この反応物を室温で２時間撹拌して、１０％　ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（２００ｍＬ）でクエンチした。相を分離させて、水相をＤＣＭ（２００ｍＬ）で抽出した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて真空下に蒸発させた。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１７０ｍｇ，収率６５．４％）を白色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 923.6.

工程２：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－［（２－アミノエチルアミノ）メチル］－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘプチル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１

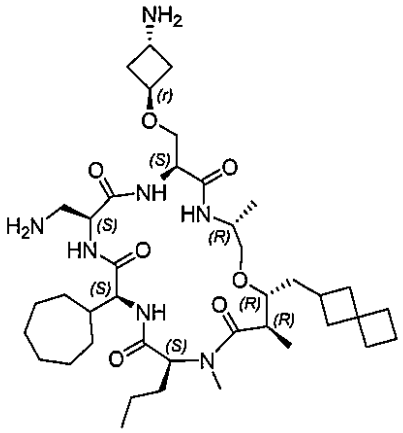
３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペントン

[00492] Ｎ－［［（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－［［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エチルアミノ］メチル］－１２－シクロヘプチル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデク－９－イル］メチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１６５ｍｇ，０．１７９ミリモル）の２，２，２－トリフルオロ酢酸（４．０ｍＬ）中の混合物を０℃で３０分間撹拌した。この反応混合物をトルエン（１０ｍＬ）で希釈して、真空下に蒸発させた。残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、そのＴＦＡ塩としての表題化合物（１４．４ｍｇ，収率９．６％）を白色の固形物として得た。LCMS (ESI): R_T (分) = 1.65, $[M+H]^+$ = 723.6, 方法 = M; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22-7.58 (m, 9H), 4.72-4.58 (m, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.15-2.77 (m, 13H), 2.19-1.27 (m, 30H), 1.05-0.85 (m, 15H).

実施例１６４：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロブトキシ）メチル）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘプチル－３，１６，１８－トリメチル－１５－プロピル－１９－（スピロ［３．３］ヘプタン－２－イルメチル）－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

【０８５６】

【化２６１】

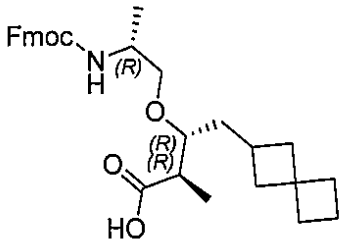


【０８５７】

工程１：（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｒ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－４－（スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ブタン酸

【０８５８】

【化２６２】



【０８５９】

[00493] 表題化合物は、（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチル－ノナン酸の代わりに（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチル－４－（スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ブタン酸（実施例８４，工程３）を使用して、中間体３と中間体４につい

ての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 492.3.

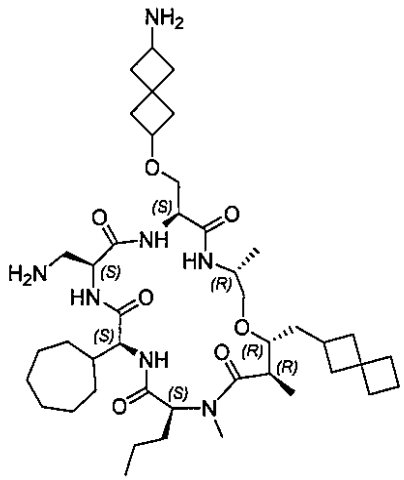
工程２：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロブトキシ）メチル）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘプチル－３，１６，１８－トリメチル－１５－プロピル－１９－（スピロ［３．３］ヘプタン－２－イルメチル）－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

[00494] 表題化合物は、（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｒ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－４－（スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ブタン酸を使用して、化合物７３についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): R_T (分) = 2.75, $[M+H]^+$= 760.5, 方法 = H; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53-8.24 (m, 1H), 8.21-8.01 (m, 1H), 7.93 (d, J = 21.9 Hz, 6H), 7.48-7.29 (m, 1H), 4.61-4.25 (m, 1H), 4.26-3.99 (m, 2H), 3.96-3.40 (m, 6H), 3.27-2.89 (m, 6H), 2.73 (s, 2H), 2.30-2.14 (m, 5H), 2.14-1.87 (m, 5H), 1.87-1.16 (m, 26H), 1.07-0.84 (m, 8H).

実施例１６６：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－６－（（（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）オキシ）メチル）－１２－シクロヘプチル－３，１６，１８－トリメチル－１５－プロピル－１９－（スピロ［３．３］ヘプタン－２－イルメチル）－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン（単一の未知立体異性体１）

【０８６０】

【化２６３】

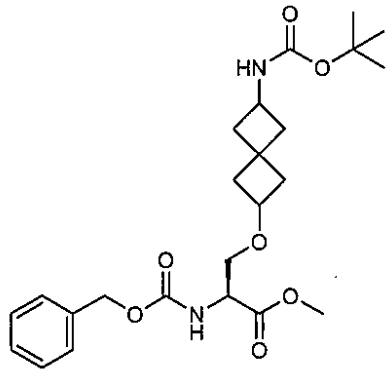


【０８６１】

工程１：（２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－［６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］オキシ－プロパン酸メチル

【０８６２】

【化２６４】



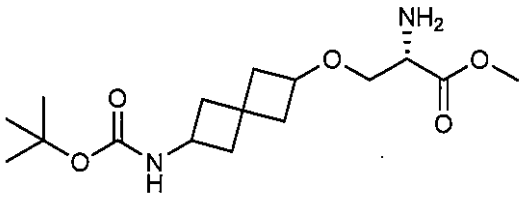
【０８６３】

[00495] Ｎ－（２－ヒドロキシスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．１３ｇ，９．３７ミリモル）の$CHCl_3$（３０ｍＬ）溶液へBF_3・Et_2O（２７０ｍｇ，１．８７ミリモル）を加えた。次いで、アジリジン－１，２－ジカルボン酸（Ｓ）－１－ベンジル２－メチル（２．２０ｇ，９．３５ミリモル）のクロロホルム（５．０ｍＬ）溶液を２５℃で滴下した。この反応混合物を２５℃で８時間撹拌してから真空下に蒸発させた。残渣を石油エーテル／エチルエステル（２／１）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（８１１ｍｇ，収率１８．７％）を得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 463.2.

工程２：（２Ｓ）－２－アミノ－３－［６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］オキシ－プロパン酸メチル

【０８６４】

【化２６５】



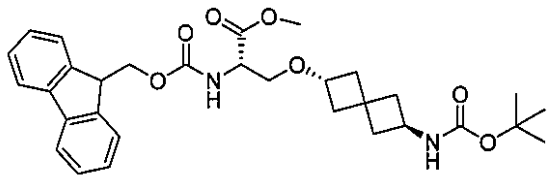
【０８６５】

[00496] （２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－［６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］オキシ－プロパン酸メチル（８１１ｍｇ，１．７５ミリモル）及びパラジウム（２００ｍｇ，１０％担持カーボン）の酢酸エチル（３０ｍＬ）中の混合物をH_2（３気圧）下に２５℃で１時間撹拌した。この混合物をセライトに通して濾過して、濾液を真空下に蒸発させて、表題化合物（５５７ｍｇ，収率９６．７％）を黄色のオイルとして得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 329.2.

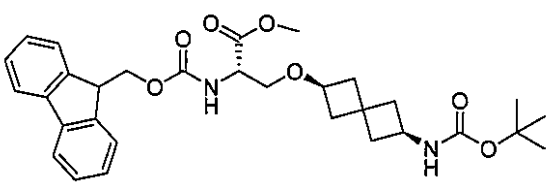
工程３：（２Ｓ）－３－［６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］オキシ－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）プロパン酸メチル

【０８６６】

【化２６６】



及び



【０８６７】

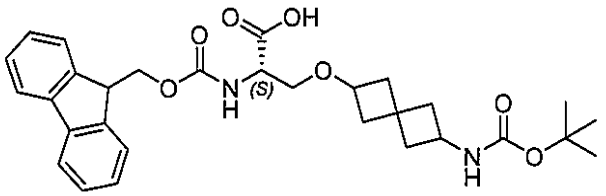
[00497] （２Ｓ）－２－アミノ－３－［６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］オキシ－プロパン酸メチル（５５７ｍｇ，１．７０ミリモル）のＤＭＦ（２８ｍＬ）及び水（２８ｍＬ）中の溶液へ$NaHCO_3$（２８５ｍｇ，３．３９ミリモル）の水（１０ｍＬ）溶液を０℃で加えた。次いで、９－フルオレニルメトキシカルボニルクロリド（５２５ｍｇ，２．０４ミリモル）のＤＭＦ（５．０ｍＬ）溶液を０℃で加えた。この反応混合物を２５℃で１時間撹拌してから、１Ｎ　ＨＣｌ溶液で約ｐＨ６へ酸性化して、酢酸エチル（３ｘ１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（５０ｍＬｘ５）で洗浄して、真空下に蒸発させた。残渣をＰＥ／ＥＡ（２／１）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、２つのジアステレオマーの混合物としての表題化合物（９３０ｍｇ）を白色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 551.2. この混合物を以下の条件によって分離して、２種の単一の未知立体異性体を入手した：カラム：CHIRALPAK AD-H SFC, ５＊２５ｃｍ，５μｍ；移動相Ａ：CO_2：６０，移動相Ｂ：ＩＰＡ（２ｍＭ　NH_3－ＭＥＯＨ）：４０；流速：１５０ｍＬ／分；２２０ｎｍ：第一ピーク：R_T　６．７分，２７０ｍｇ。第二ピーク：R_T　７．９分，３０４ｍｇ。

【０８６８】

工程４：（２Ｓ）－３－［６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］オキシ－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）プロパン酸（単一の未知立体異性体１）

【０８６９】

【化２６７】



【０８７０】

[00498] （２Ｓ）－３－［６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］オキシ－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）プロパン酸メチル（工程３からのピーク１）（２５０ｍｇ，０．４５０ミリモル）のＴＨＦ（３０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中の溶液へ水（２．０ｍＬ）中のＬｉＯＨ（２１．８ｍｇ，０．９１０ミリモル）を０℃で加えた。この反応混合物２５℃で１時間撹拌してから真空下に蒸発させて、ＴＨＦを除去した。残留した溶液を水（３．０ｍＬ）で希釈して、１Ｎ　ＨＣｌ溶液で約ｐＨ６へ酸性化した。生じる溶液を真空下に蒸発乾固させた。残渣をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１）で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（２３７ｍｇ，収率９７．３％）を白色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 537.3. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.30-4.22 (m, 3H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.51 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.31-2.08 (m, 3H), 1.91-1.77 (m, 5H), 1.36 (s, 9H).

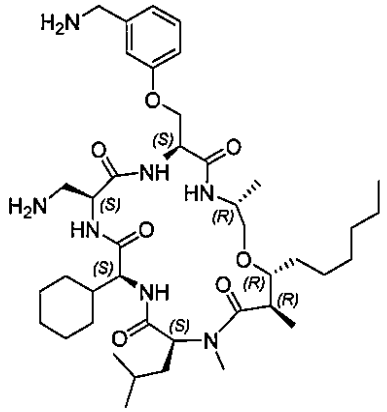
工程５：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－６－（（（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）オキシ）メチル）－１２－シクロヘプチル－３，１６，１８－トリメチル－１５－プロピル－１９－（スピロ［３．３］ヘプタン－２－イルメチル）－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン（単一の未知立体異性体１）

[00499] 表題化合物は、化合物７３についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): R_T (分) = 2.11, $[M+H]^+$ = 800.6, 方法 = M; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54-8.18 (m, 1H), 8.05-7.63 (m, 6H), 7.35-7.29 (m, 1H), 4.56-4.19 (m, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.83-3.72 (m, 2H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.38-3.06 (m, 7H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 2H),2.33-1.95 (m, 13H), 1.87-1.24 (m, 26H), 1.01-0.87 (m, 9H).

実施例１６７：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－６－（（３－（アミノメチル）フェノキシ）メチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

【０８７１】

【化２６８】

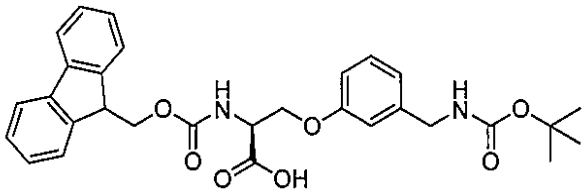


【０８７２】

工程１：（２Ｓ）－３－［３－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）メチル］フェノキシ］－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）プロパン酸

【０８７３】

【化２６９】



【０８７４】

[00500] 表題化合物は、Ｎ－［（４－ブロモフェニル）メチル］カルバミン酸ｔ－ブチルの代わりにＮ－［（３－ブロモフェニル）メチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルを使用して、化合物７６の合成、工程１～工程４についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 533.4; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75-7.66 (m, 3H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.83-6.75 (m, 3H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.31-4.29 (m, 2H), 4.25-4.21 (m, 3H), 4.10 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H).

工程２：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－６－（（３－（アミノメチル）フェノキシ）メチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

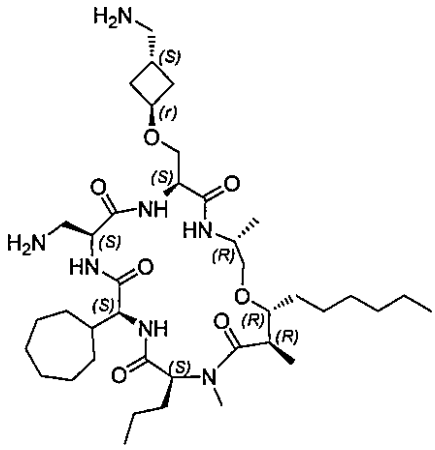
[00501] 表題化合物は、化合物７３についての記載に類似した手順に従って製造した

。LCMS (ESI): R_T (分) = 2.15, $[M+H]^+$ = 772.5, 方法 = M; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72-8.13 (m, 9H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.96-6.90 (m, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.40-4.12 (m, 3H), 4.00-3.60 (m, 8H), 3.32-3.15 (m, 5H), 3.10-2.92 (m, 2H), 2.80-2.71 (m, 2H), 2.02-1.53 (m, 9H), 1.49-0.85 (m, 27H).

実施例１６８：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－６－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（アミノメチル）シクロブトキシ）メチル）－１２－シクロヘプチル－１９－ヘキシル－３，１６，１８－トリメチル－１５－プロピル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

【０８７５】

【化２７０】



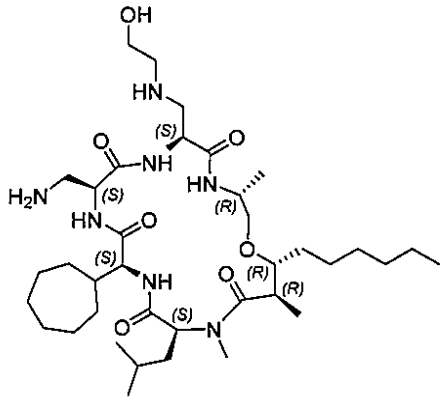
【０８７６】

[00502] 表題化合物は、中間体Ｐ２Ｌを使用して、化合物７３についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): R_T (分) =1.95, $[M+1]^+$ = 750.6, 方法 = M; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66-8.39 (m, 1H), 8.36-8.09 (m, 1H), 8.02-7.82 (m, 4H), 7.75-7.57 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.69-4.13 (m, 2H), 4.14-3.58 (m, 5H), 3.30-2.83 (m, 9H), 2.75 (s, 2H), 2.43-2.14 (m, 2H), 2.12-1.84 (m, 6H), 1.85-1.16 (m, 25H), 1.06-0.74 (m, 12H).

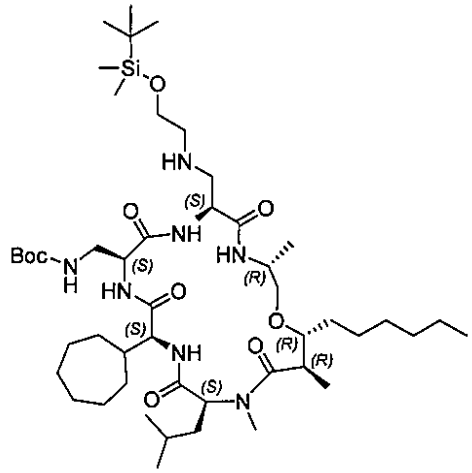
実施例１６９：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘプチル－１９－ヘキシル－６－（（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

【０８７７】

【化２７１】



【０８７８】
工程１：Ｎ－［［（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－［［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチルアミノ］メチル］－１２－シクロヘプチル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデク－９－イル］メチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【０８７９】
【化２７２】



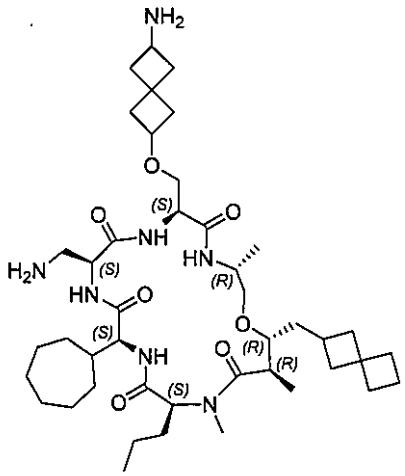
【０８８０】
[00503] Ｎ－［［（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（アミノメチル）－１２－シクロヘプチル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデク－９－イル］メチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０６ｍｇ，０．２６４ミリモル）（化合物１５１の合成、工程２）及び２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）アセトアルデヒド（４８．６ｍｇ，０．２７９ミリモル）のＤＣＭ（２００ｍＬ）溶液を室温で２時間撹拌した。次いで、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１０９ｍｇ，０．５１７ミリモル）を加えた。この反応混合物を室温でさらに２時間撹拌してから真空下に蒸発させた。残渣をアセトニトリル／水（９０／１０）で溶出させる逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１０３．４ｍｇ，収率４１．６％）を白色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 938.6.
工程２：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘプチル－１９－ヘキシル－６－（（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン
[00504] Ｎ－［［（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－［［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチルアミノ］メチル］－１２－シクロヘプチル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデク－９－イル］メチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９３．２ｍｇ，０．１００ミリモル）へ氷冷ＴＦＡ（１０ｍＬ）を加えた。生じる混合物を０℃で４時間撹拌してから真空下に蒸発させた。残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、表題化合物（２３．８ｍｇ，収率２５．２％）を白色の固形物として得た。LCMS (ESI): R_T（分）= 2.11, $[M+H]^+$= 724.5, 方法 = M; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75-8.61 (m, 2H), 8.59-8.31 (m, 2H), 8.19-7.87 (m, 4H), 7.52-7.39 (m, 1H), 4.69-4.51 (m, 2H), 4.29-4.19 (m, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 2H), 3.71-3.55 (m, 4H), 3.30-3.

21 (m, 9H), 3.14-3.06 (m, 7H), 2.95-2.75 (m, 3H), 2.14-1.97 (m, 1H), 1.78-1.18 (m, 20H), 1.08-0.81 (m, 12H).

実施例１７０：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－６－（（（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）オキシ）メチル）－１２－シクロヘプチル－３，１６，１８－トリメチル－１５－プロピル－１９－（スピロ［３．３］ヘプタン－２－イルメチル）－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン（単一の未知立体異性体２）

【０８８１】

【化２７３】

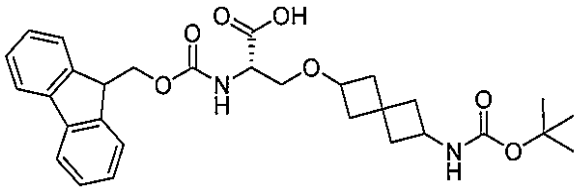


【０８８２】

工程１．（２Ｓ）－３－［６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］オキシ－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）プロパン酸（単一の未知立体異性体２）

【０８８３】

【化２７４】



【０８８４】

[00505] （２Ｓ）－３－［６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］オキシ－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）プロパン酸メチル（化合物１６６、工程３からのピーク２）（２８５ｍｇ，０．５２０ミリモル）を、化合物１６６の合成、工程４における記載と同じ方法に従って加水分解して、表題化合物（２０６ｍｇ，収率７４．２％）を白色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 537.3; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.20 (br, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.35-4.22 (m, 3H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 2H), 3.51 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.31-2.08 (m, 3H), 1.91-1.77 (m, 5H), 1.35 (s, 9H).

工程２：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－９－（アミノメチル）－６－（（（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）オキシ）メチル）－１２－シクロヘプチル－３，１６，１８－トリメチル－１５－プロピル－１９－（スピロ

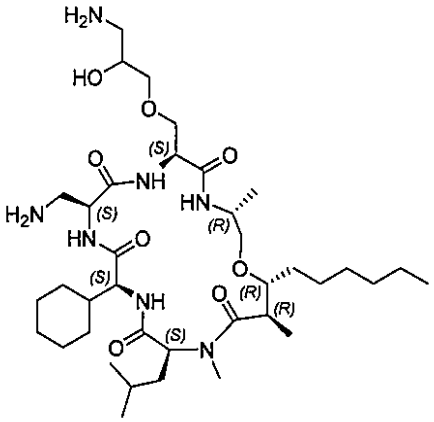
［３．３］ヘプタン－２－イルメチル）－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン（単一の未知立体異性体２）

[00506] 表題化合物は、化合物７３についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): R_T (分) = 2.10, $[M+H]^+$ = 800.5, 方法 = M; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54-8.18 (m, 1H), 8.08-7.65 (m, 7H), 7.35-7.30 (m, 1H), 4.56-4.22 (m, 2H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.38-3.14 (m, 7H), 2.94-2.92 (m, 1H), 2.86-2.73 (m, 2H), 2.33-1.96 (m, 13H), 1.89-1.24 (m, 26H), 1.01-0.87 (m, 9H).

実施例１７３：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（３－アミノ－２－ヒドロキシプロポキシ）メチル）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

【０８８５】

【化２７５】

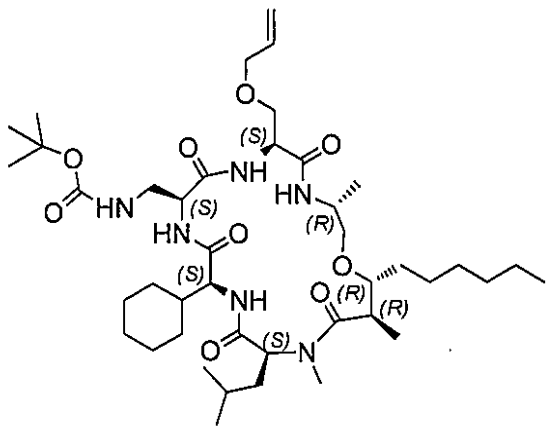


【０８８６】

工程１：（（（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（アリルオキシ）メチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０８８７】

【化２７６】



【０８８８】

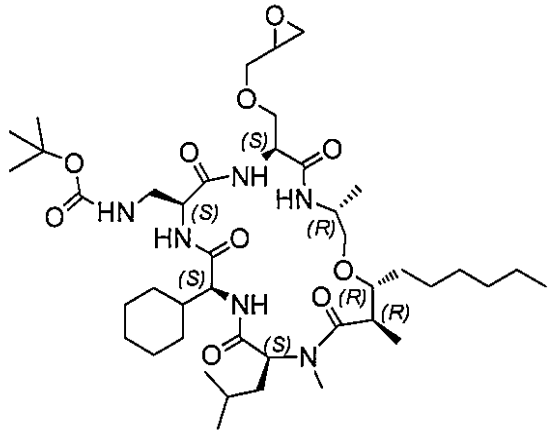
[00507] 表題化合物は、中間体Ｐ２Ｄの代わりに市販のＦｍｏｃ－Ｌ－Ｓｅｒ（Ｏ－

アリル）－ＯＨに置き換えて、実施例８１、工程２～工程４についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 807.4.

工程２：Ｎ－［［（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－６－（オキシラン－２－イルメトキシメチル）－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデク－９－イル］メチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０８８９】

【化２７７】



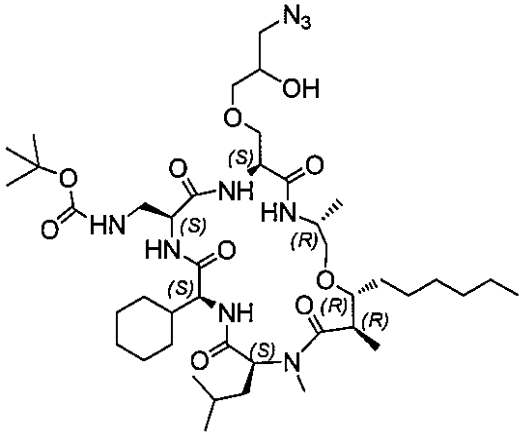
【０８９０】

[00508] （（（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（アリルオキシ）メチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－９－イル）メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ，０．２５０ミリモル）の１，２－ジクロロエタン（１５ｍＬ）溶液へ３－クロロペルオキシ安息香酸（４２７．８ｍｇ，２．４８ミリモル）の１，２－ジクロロエタン（１．０ｍＬ）溶液を０℃で加えた。この反応混合物を２５℃で一晩撹拌した。追加量の３－クロロペルオキシ安息香酸（４２８ｍｇ，２．４８ミリモル）を加えて、この反応混合物を２５℃でさらに６時間撹拌した。飽和Na_2CO_3水溶液（１０ｍＬ）を０℃で加えた。生じる溶液をＤＣＭ（３０ｍＬｘ３）で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、真空下に蒸発させて表題化合物（１６５ｍｇ）を得て、これを精製せずに次の工程へ進めた。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 823.5.

工程３：Ｎ－［［（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－［（３－アジド－２－ヒドロキシ－プロポキシ）メチル］－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデク－９－イル］メチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０８９１】

【化２７８】



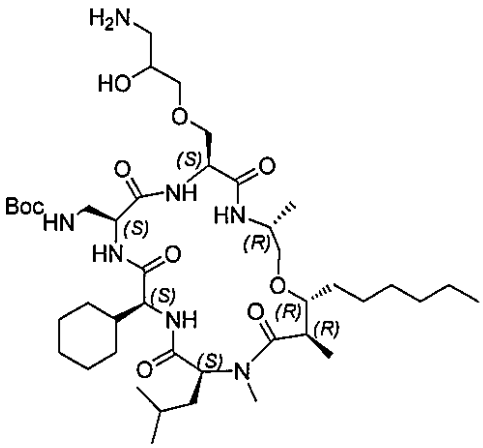
【０８９２】

[00509] Ｎ－［［（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－６－（オキシラン－２－イルメトキシメチル）－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデク－９－イル］メチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１６５ｍｇ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液へNaN_3（６７．６ｍｇ，１．０４ミリモル）を加えた。この反応混合物を７０℃で２０時間撹拌した。この反応混合物を０℃へ冷やして、水（６０ｍＬ）を反応混合物へ滴下した。生じる溶液をＤＣＭ（３０ｍＬｘ３）で抽出して、有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させて、減圧下に蒸発させて表題化合物（１３０ｍｇ）を黄色のオイルとして得て、これを精製せずに次の工程へ進めた。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 866.5.

工程４：Ｎ－［［（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－［（３－アミノ－２－ヒドロキシ－プロポキシ）メチル］－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデク－９－イル］メチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０８９３】

【化２７９】



【０８９４】

[00510] Ｎ－［［（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－［（３－アジド－２－ヒドロキシ－プロポキシ）メチル］－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデク－９－イル］メチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２０ｍｇ，０．１３８ミリモル）

のエタノール（２０ｍＬ）溶液へパラジウム（１３６ｍｇ，１０％担持カーボン）を窒素下に加えた。次いで、この混合物をH_2（３気圧）下に室温で２時間撹拌した。この反応混合物をＥｔＯＨ（２０ｍＬ）で希釈して濾過した。濾液を減圧下に蒸発させて、表題化合物（３６．２ｍｇ）を茶褐色の固形物として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 840.5.

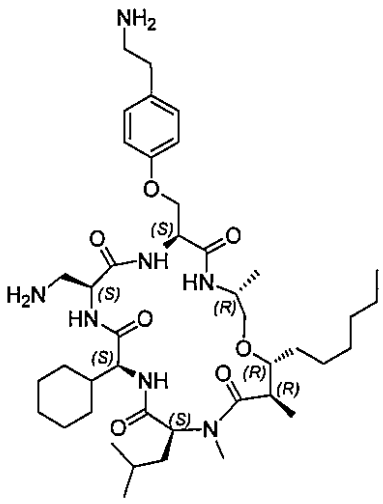
工程５：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（３－アミノ－２－ヒドロキシプロポキシ）メチル）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

[00511] Ｎ－［［（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－［（３－アミノ－２－ヒドロキシ－プロポキシ）メチル］－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－５，８，１１，１４，１７－ペンタオキソ－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデク－９－イル］メチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３１．２ｍｇ，０．０３７１ミリモル）及び２，２，２－トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）の混合物を０℃で３０分間撹拌した。生じる混合物を真空下に濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、ＴＦＡ塩としての表題化合物（３．７ｍｇ，収率１０．３％）を白色の固形物として入手した。LCMS (ESI): R_T = 2.70 分, $[M+H]^+$= 740.6, 方法 = H; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82-8.74 (m, 1H), 8.32-8.25 (m, 1H), 8.09-7.95 (m, 4H), 7.79-7.70 (m, 3H), 5.60-5.52 (m, 1H), 4.49-4.38 (m, 1H), 4.16-3.96 (m, 4H), 3.94-3.62 (m, 5H), 3.32-3.20 (m, 6H), 3.09-2.67 (m, 8H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.95-1.51 (m, 7H), 1.33-1.07 (m, 12H), 0.98-0.86 (m, 17H).

実施例１７４：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（４－（２－アミノエチル）フェノキシ）メチル）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

【０８９５】

【化２８０】

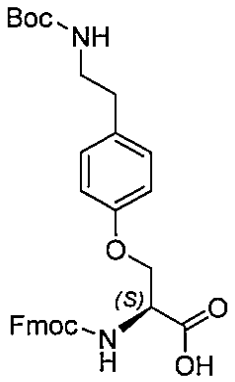


【０８９６】

工程１：（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）フェノキシ）プロパン酸

【０８９７】

【化２８１】



【０８９８】

[00512] 表題化合物は、Ｎ－［（４－ブロモフェニル）メチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの代わりに４－ブロモフェネチルカルバミン酸ｔ－ブチルを使用して、化合物７６の合成、工程１～工程４についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 547.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86-6.82 (m, 3H), 4.31-4.17 (m, 6H), 3.10-3.05 (m, 2H), 2.61 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H).

工程２：（３Ｒ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１８Ｒ，１９Ｒ）－６－（（４－（２－アミノエチル）フェノキシ）メチル）－９－（アミノメチル）－１２－シクロヘキシル－１９－ヘキシル－１５－イソブチル－３，１６，１８－トリメチル－１－オキサ－４，７，１０，１３，１６－ペンタアザシクロノナデカン－５，８，１１，１４，１７－ペンタオン

[00513] 表題化合物は、化合物７３についての記載に類似した手順に従って製造した。LCMS (ESI): R_T (分) = 2.12, $[M+H]^+$= 786.5, 方法 = M; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30-7.56 (m, 8H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91-6.88 (m, 2H), 4.74-4.62 (m, 1H), 4.39-4.12 (m, 3H), 4.08-3.72 (m, 3H), 3.16-2.72 (m, 10H), 2.18-1.53 (m, 11H), 1.48-1.25 (m, 12H), 1.08-0.85 (m, 19H).

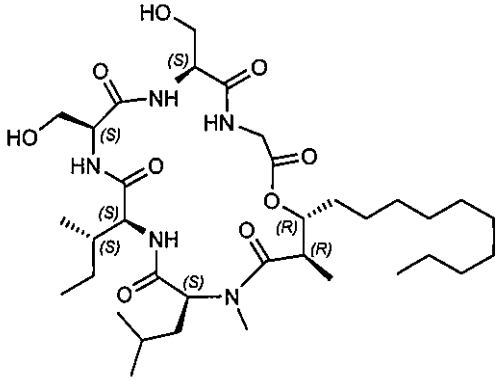
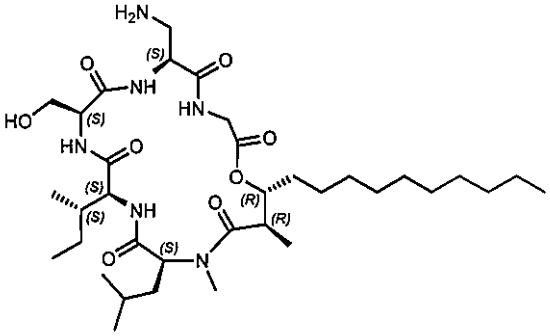
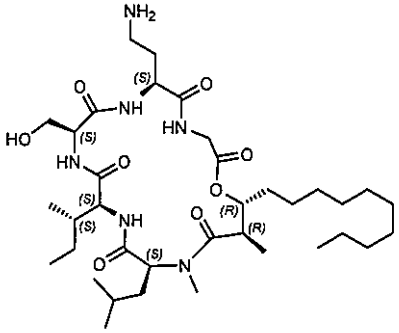
[00514] 表５に収載する実施例は、適正なＦｍｏｃ－保護化アミノ酸、中間体１～中間体８の１以上、及び／又は指定の中間体番号に置き換えて、上記実施例における記載に類似した手順に従って製造した。

【０８９９】

表５

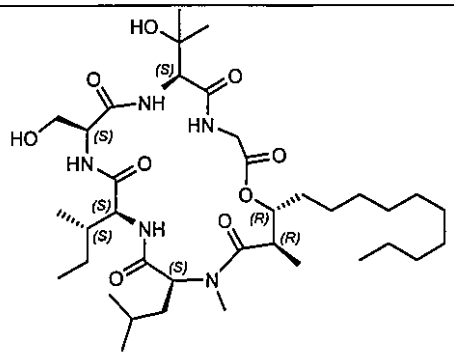
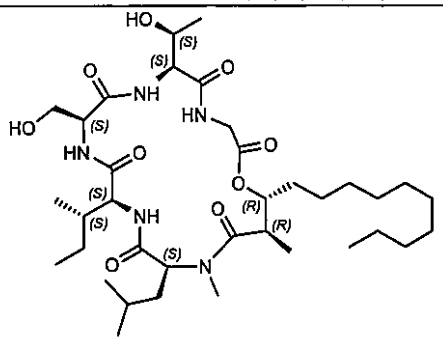
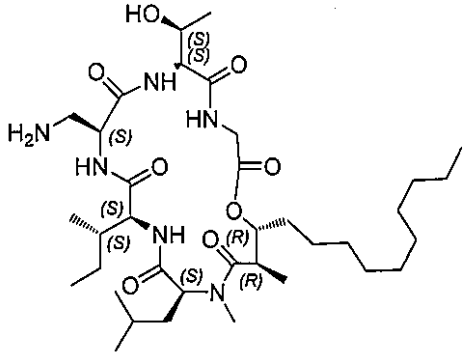
【０９００】

【表５－１】

実施例	構造/名称	LCMS $[M+H]^+$	LCMS R^T(分) 方法	合成法/実施例番号(中間体番号)
18	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-((S)-sec-ブチル)-19-デシル-6, 9-ビス(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	698.4	6.747, A	1
19	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-(アミノメチル)-12-((S)-sec-ブチル)-19-デシル-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	697.4	14.28, F	8
20	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-(2-アミノエチル)-12-((S)-sec-ブチル)-19-デシル-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	711.5	14.34, F	8

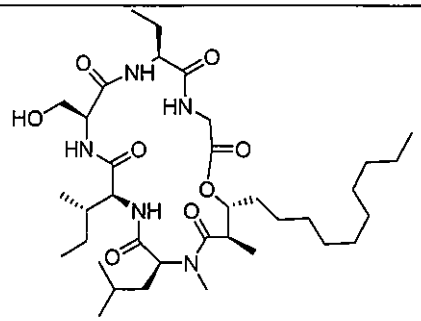
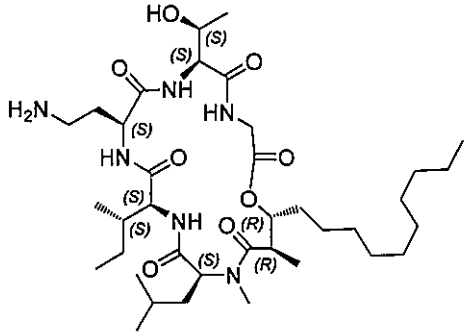
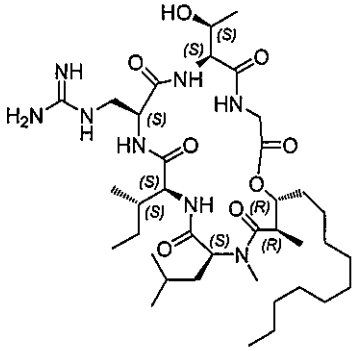
【０９０１】

【表５－２】

21	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-((S)-sec-ブチル)-19-デシル-9-(ヒドロキシメチル)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	726.5	7.161, A	1
22	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-((S)-sec-ブチル)-19-デシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	712.4	6.923, A	8
23	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-((S)-sec-ブチル)-19-デシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	711.4	5.37, A	28 (工程 1-5) & 3 (工程 3)

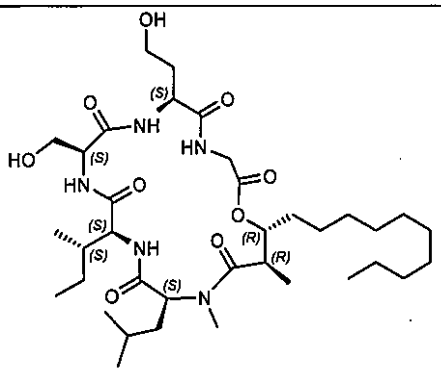
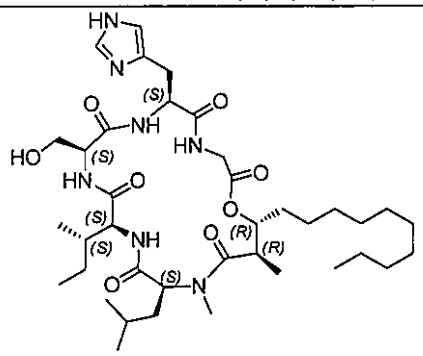
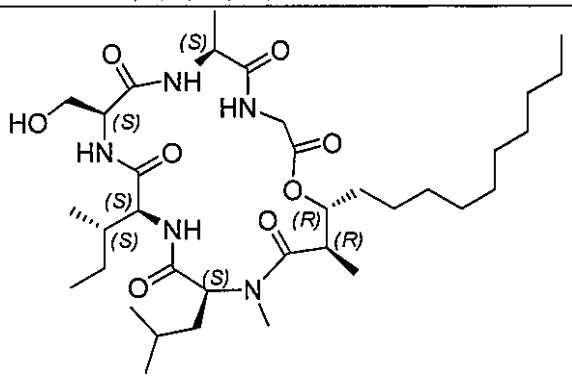
【０９０２】

【表５－３】

24	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-((S)-sec-ブチル)-19-デシル-6-エチル-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	696.4	19.32, F	28
25	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(2-アミノエチル)-12-((S)-sec-ブチル)-19-デシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン		5.43, A	26
26	 1-(((6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-((S)-sec-ブチル)-19-デシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-9-イル)メチル)グアニジン	753.5	5.46, A	28(工程1-5)及び3(工程3)

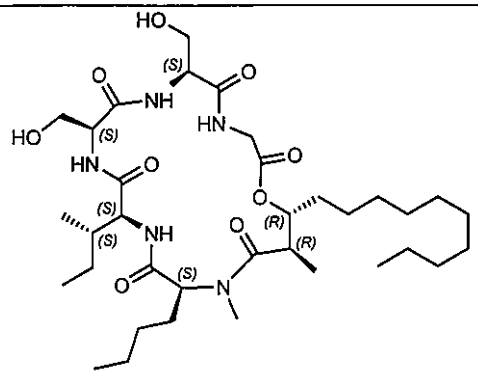
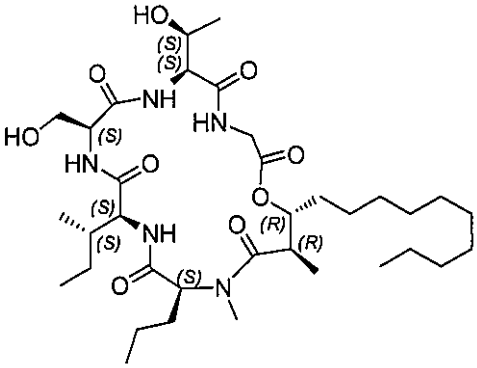
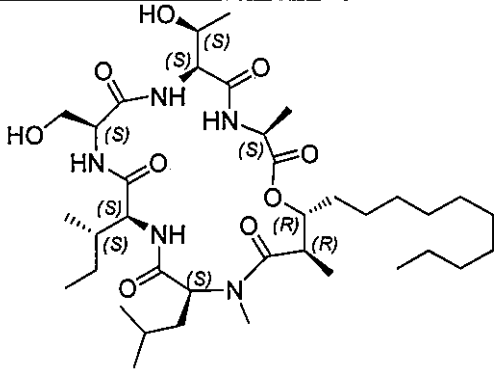
【０９０３】

【表５－４】

27	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-((S)-sec-ブチル)-19-デシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	712.4	6.747, A	1
29	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-((1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-12-((S)-sec-ブチル)-19-デシル-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	748.5	1.94, C	1
30	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-((S)-sec-ブチル)-19-デシル-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-6, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	682.6	2.18, G	1

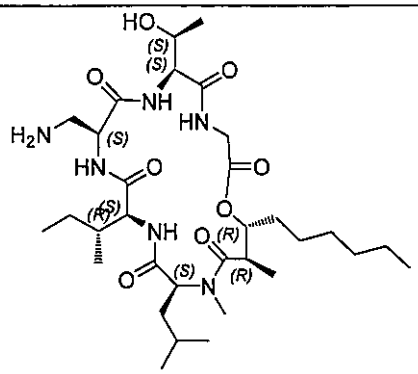
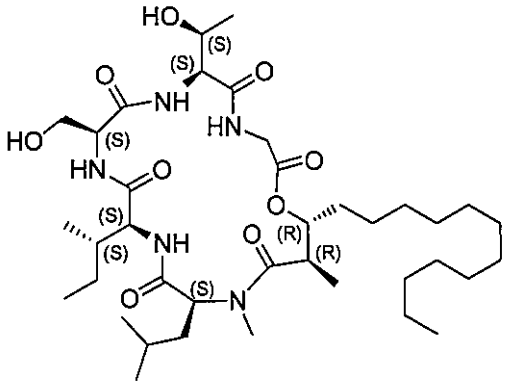
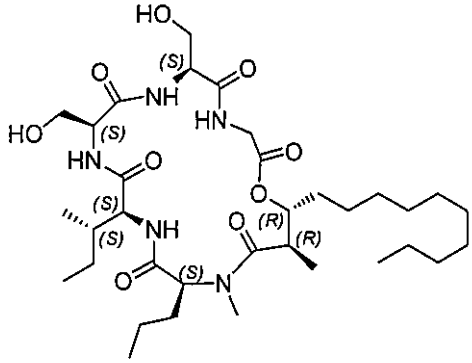
【０９０４】

【表５－５】

31	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-((S)-sec-ブチル)-15-ブチル-19-デシル-6, 9-ビス(ヒドロキシメチル)-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	698.5	6.726, A	1
32	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-((S)-sec-ブチル)-19-デシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-9-(ヒドロキシメチル)-16, 18-ジメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	698.5	2.28, C	1
33	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-((S)-sec-ブチル)-19-ドデシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	726.5	2.38, C	1

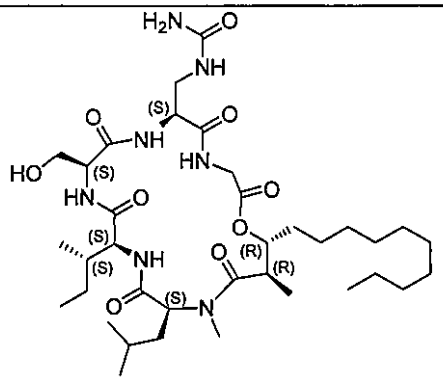
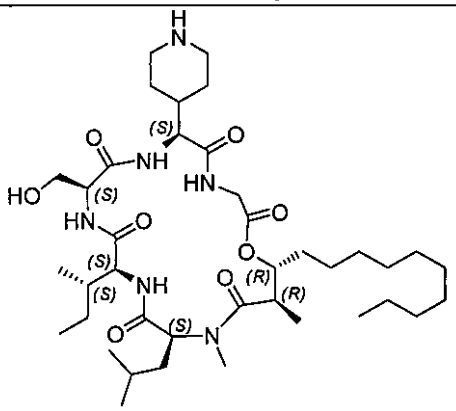
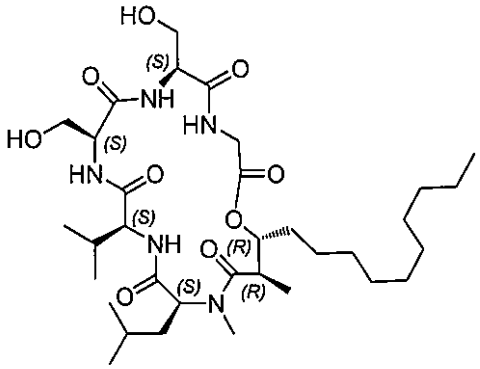
【０９０５】

【表５－６】

34	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-((R)-sec-ブチル)-19-ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	655.5	4.53, A	26
35	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-((S)-sec-ブチル)-19-ドデシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	740.5	3.05, I	1 (T3)
36	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-((S)-sec-ブチル)-19-デシル-6, 9-ビス(ヒドロキシメチル)-16, 18-ジメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	684.5	2.23, C	1

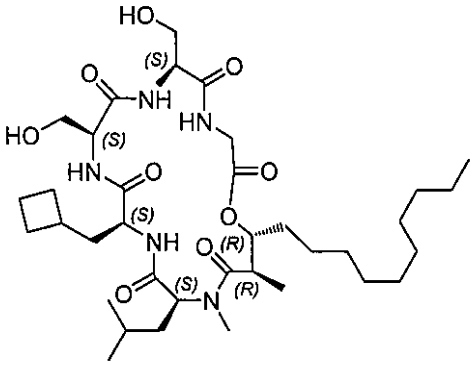
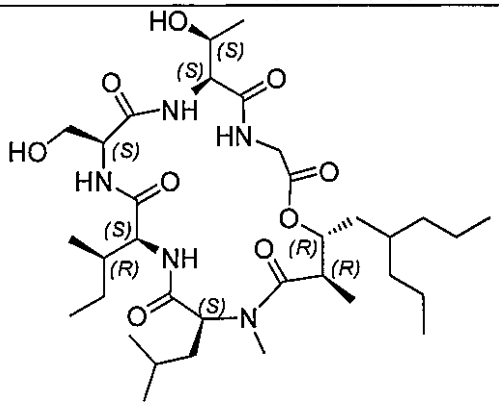
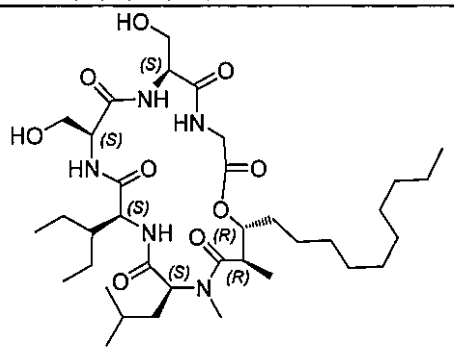
【０９０６】

【表５－７】

37	 1-(((6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-((S)-sec-ブチル)-19-デシル-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル)メチル)ウレチル酢酸 (urethyl acetate)	740.5	2.27 C	3
38	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-((S)-sec-ブチル)-19-デシル-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	751.6	1.97, C	1
39	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-デシル-6, 9-ビス(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-12-イソプロピル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	684.5	6.53, A	1

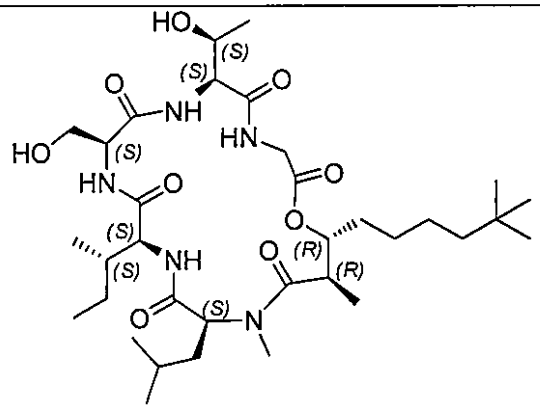
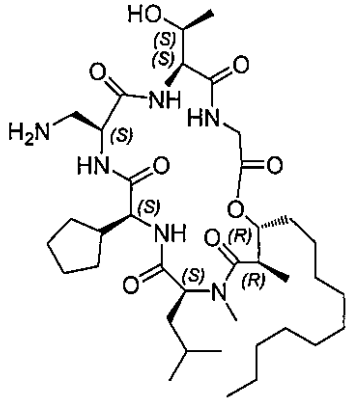
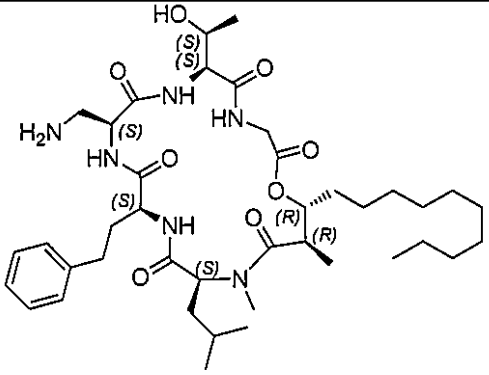
【０９０７】

【表５－８】

41	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-(シクロブチルメチル)-19-デシル-6, 9-ビス(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	710.47	6.63, E	1
42	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-((R)-sec-ブチル)-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-19-(2-プロピルペンチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	684.5	2.09, J	1 (T7)
43	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-デシル-6, 9-ビス(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-(ペンタン-3-イル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	712.48	6.78, E	1

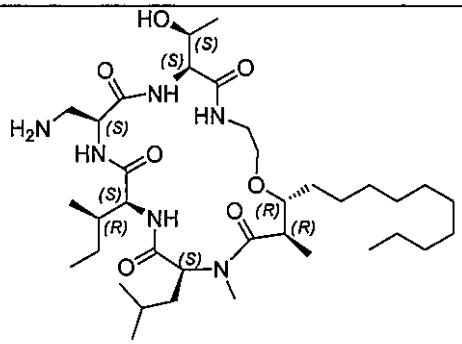
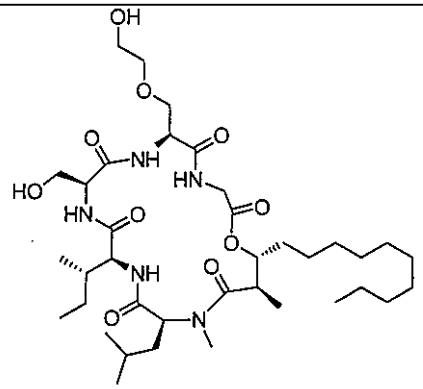
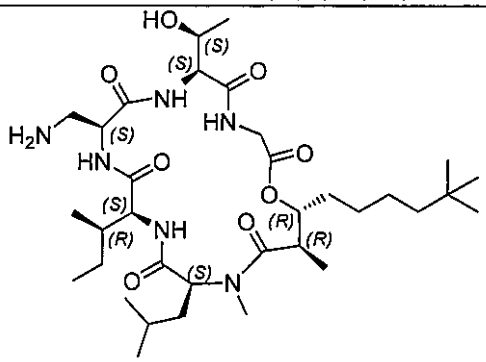
【０９０８】

【表５－９】

44	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-((S)-sec-ブチル)-19-(5, 5-ジメチルヘキシル)-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	684.5	2.11, C	1 (T5)
45	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロペンチル-19-デシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	723.5	5.43, E	53
46	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-デシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-フェネチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	759.5	2.09, C	1

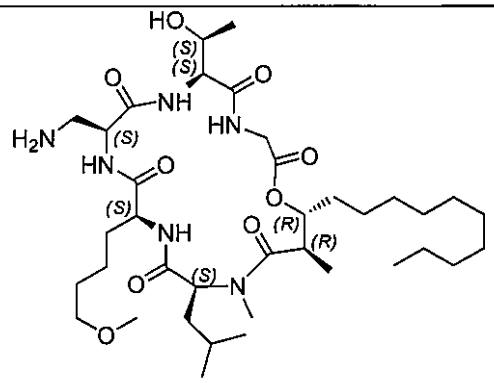
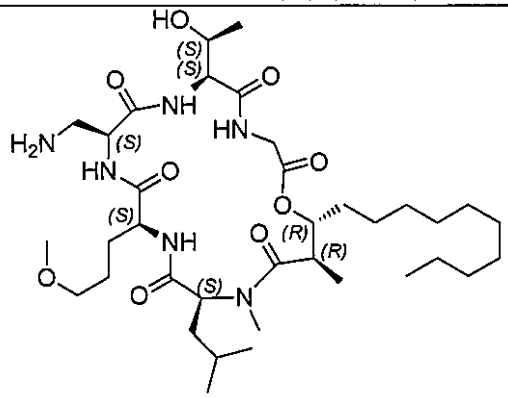
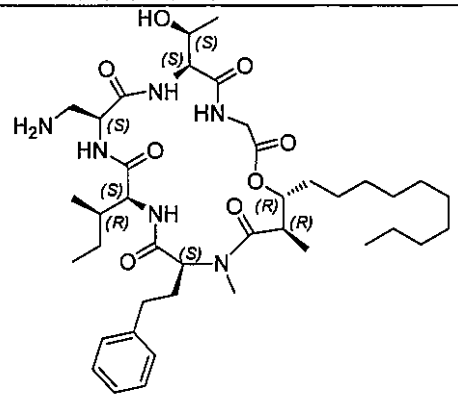
【０９０９】

【表５－１０】

47	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-((R)-sec-ブチル)-19-デシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン	697.6	2.06, C	57
48	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-((S)-sec-ブチル)-19-デシル-6-((2-ヒドロキシエトキシ)メチル)-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	742.5	2.26, C	1 (P2A)
49	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-((R)-sec-ブチル)-19-(5, 5-ジメチルヘキシル)-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	683.6	1.86, C	1 (T5)

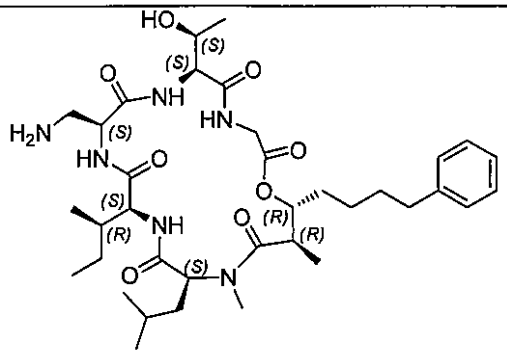
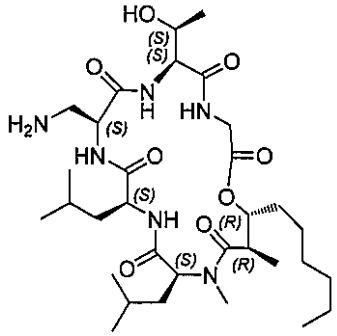
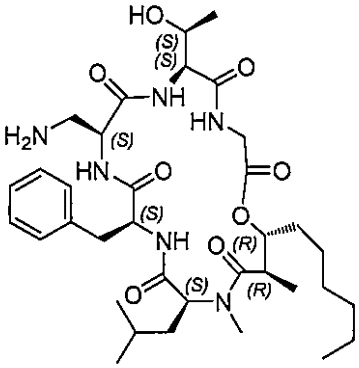
【０９１０】

【表５－１１】

50	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-デシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-12-(4-メトキシブチル)-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	741.6	1.99, C	1
87	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-デシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-12-(3-メトキシプロピル)-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	727.5	1.96, C	1
88	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-((R)-sec-ブチル)-19-デシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-16, 18-ジメチル-15-フェネチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	759.5	2.12, C	1

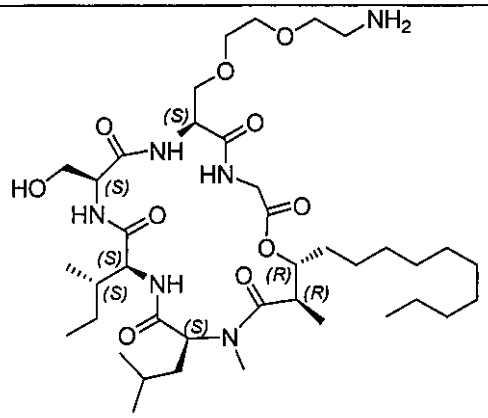
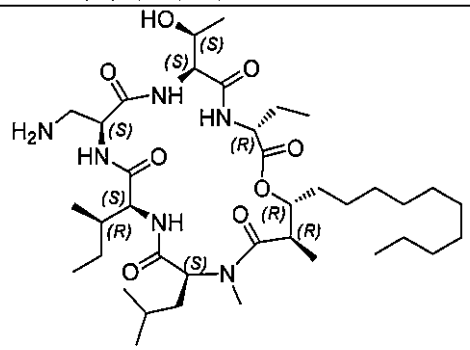
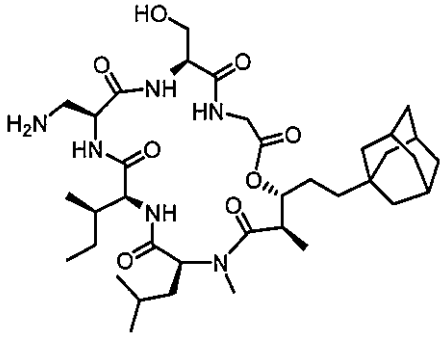
【０９１１】

【表５－１２】

89	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-((R)-sec-ブチル)-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-19-(4-フェニルブチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	703.4	1.75, C	1
90	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-12, 15-ジイソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	55.5	4.57 A	1
91	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-ベンジル-19-ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	89.5	4.56 A	1

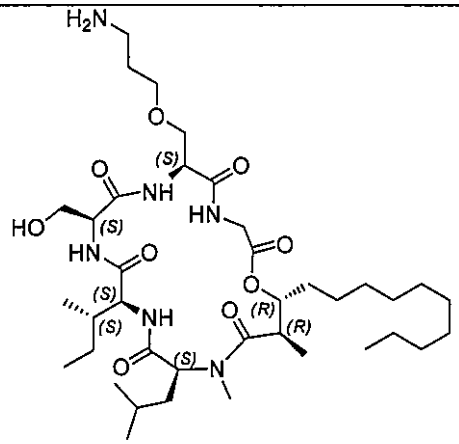
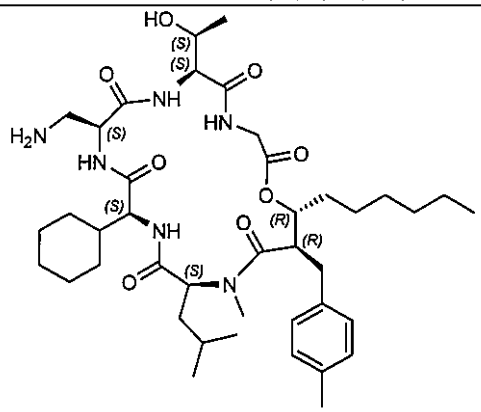
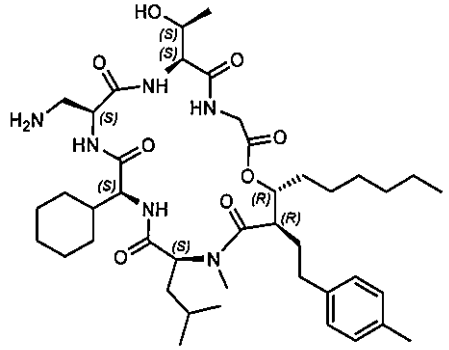
【０９１２】

【表５－１３】

92	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-((2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)メチル)-12-((S)-sec-ブチル)-19-デシル-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	785.5	1.98, C	3 (P2G)
93	 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-((R)-sec-ブチル)-19-デシル-3-エチル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	739.6	2.13 C	1
94	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-19-(2-((1r, 3S)-アダマンタン-1-イル)エチル)-9-(アミノメチル)-12-((R)-sec-ブチル)-6-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	719.5	5.059, A	63

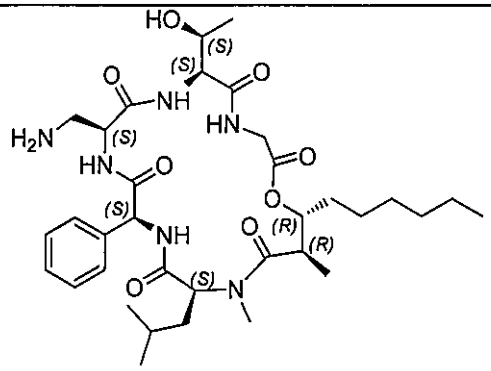
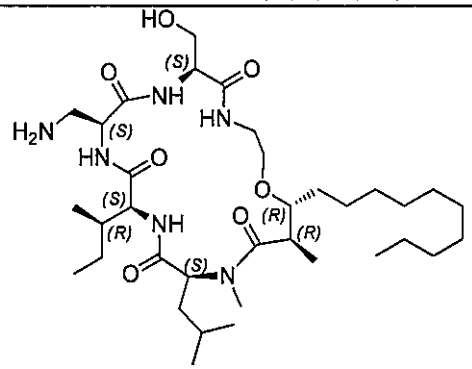
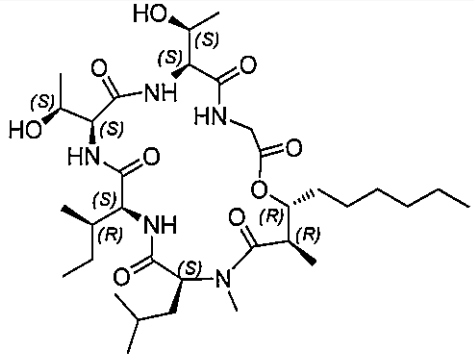
【０９１３】

【表５－１４】

95	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-((3-アミノプロポキシ)メチル)-12-((S)-sec-ブチル)-19-デシル-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	755.5	2.00, C	3
96	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16-メチル-18-(4-メチルベンジル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	771.4	5.384, A	54
97	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16-メチル-18-(4-メチルフェネチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	785.4	5.56, A	54

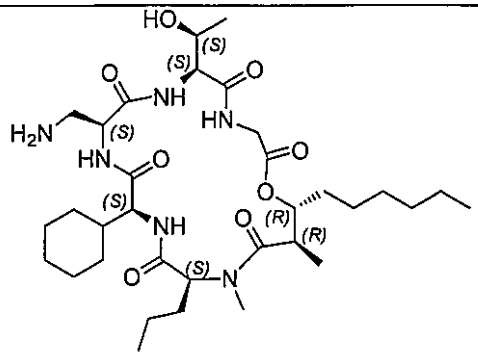
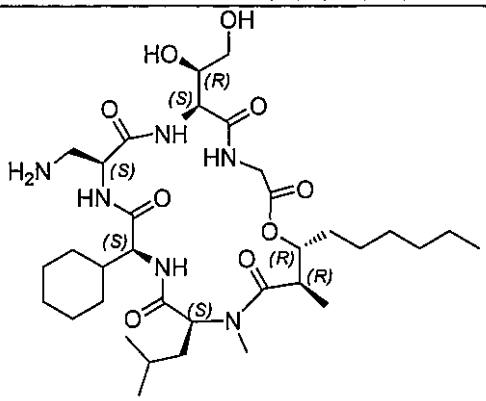
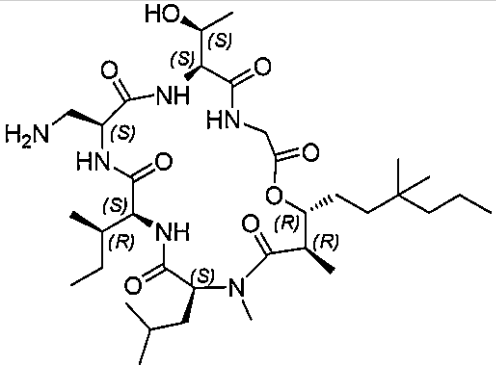
【０９１４】

【表５－１５】

98	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-12-フェニル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	675.4	1.77 C	1
99	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-((R)-sec-ブチル)-19-デシル-6-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン	683.6	2.10, C	57
100	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-((R)-sec-ブチル)-19-ヘキシル-6, 9-ビス((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	670.4	1.98, C	1

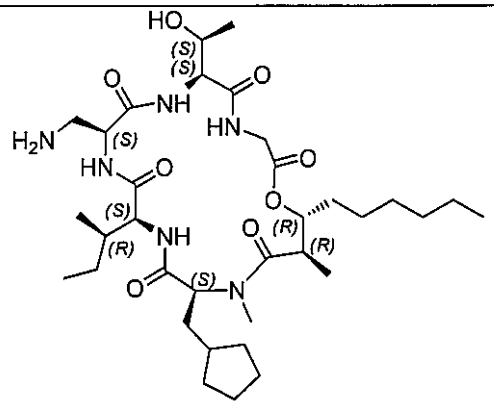
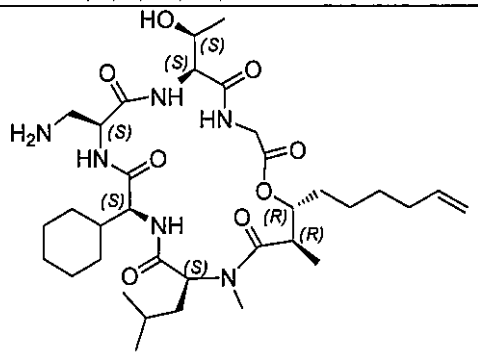
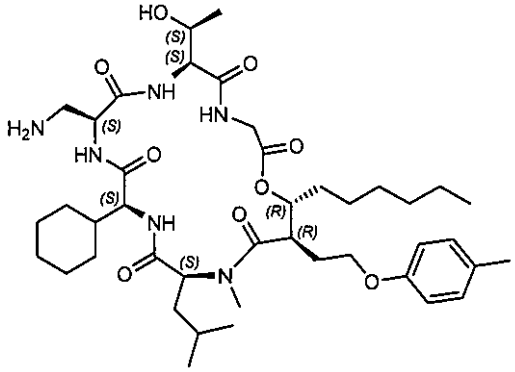
【０９１５】

【表５－１６】

101	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-16, 18-ジメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	667.5	1.72, C	1
102	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-6-((R)-1, 2-ジヒドロキシエチル)-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	697.4	1.72, C	3 (P2J)
103	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-((R)-sec-ブチル)-19-(3, 3-ジメチルヘキシル)-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	683.5	1.85, C	1 (T6)

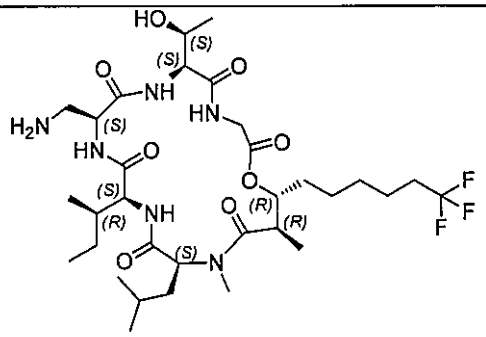
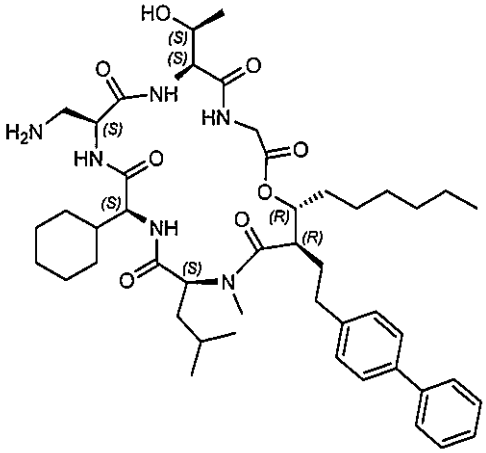
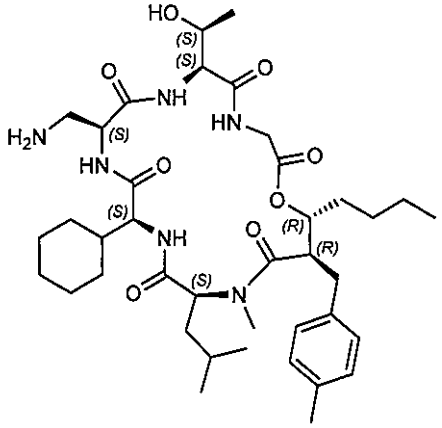
【０９１６】

【表５－１７】

104	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-((R)-sec-ブチル)-15-(シクロペンチルメチル)-19-ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	681.4	1.83, C	1
105	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-(ヘクス-5-en-1-イル)-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	679.4	1.73, C	3
106	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16-メチル-18-(2-(p-トリルオキシ)エチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	801.4	5.545, A	54

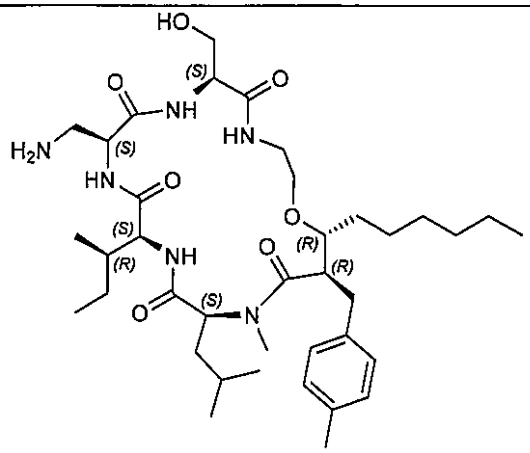
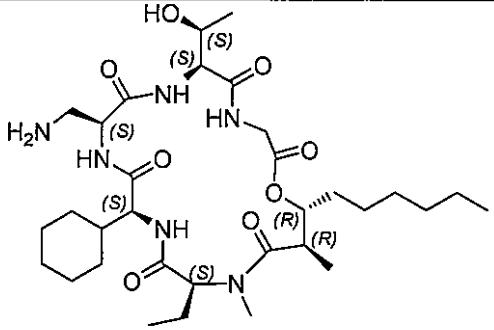
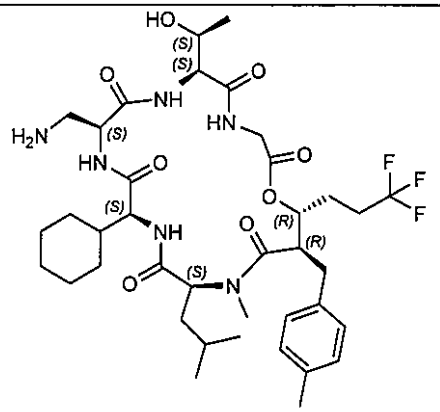
【０９１７】

【表５－１８】

107	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-((R)-sec-ブチル)-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-19-(6, 6, 6-トリフルオロヘキシル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	709.4	1.69, C	1 (T4)
108	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-18-(2-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16-メチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	847.4	5.846, A	54
109	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-ブチル-12-シクロヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16-メチル-18-(4-メチルベンジル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	743.3	4.961, A	54

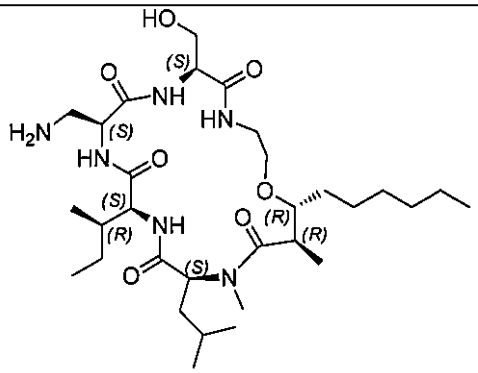
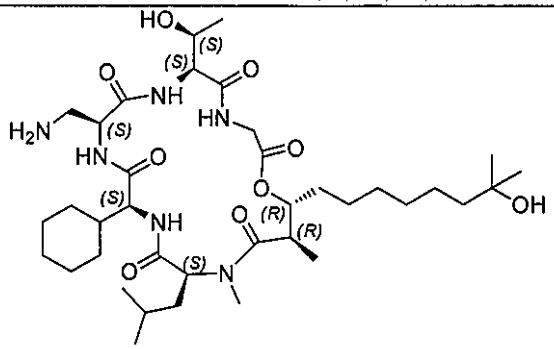
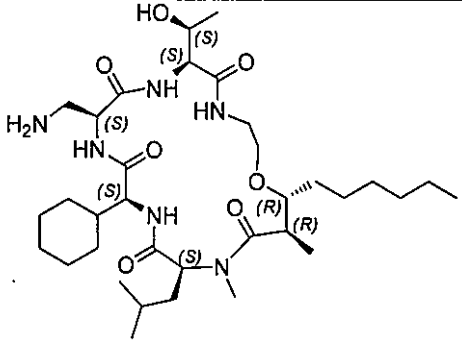
【０９１８】

【表５－１９】

110	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-((R)-sec-ブチル)-19-ヘキシル-6-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16-メチル-18-(4-メチルベンジル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン	717.4	5.266, A	57及び54
111	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-15-エチル-19-ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	653.4	1.64, C	1
112	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16-メチル-18-(4-メチルベンジル)-19-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	783.3	4.832, A	54

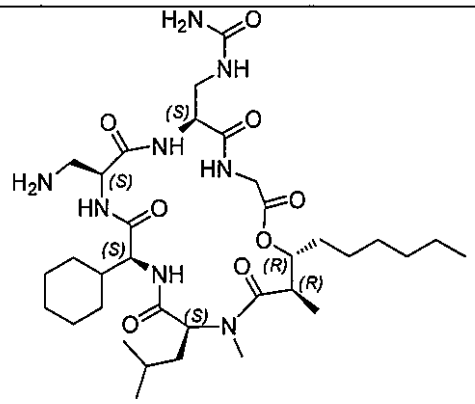
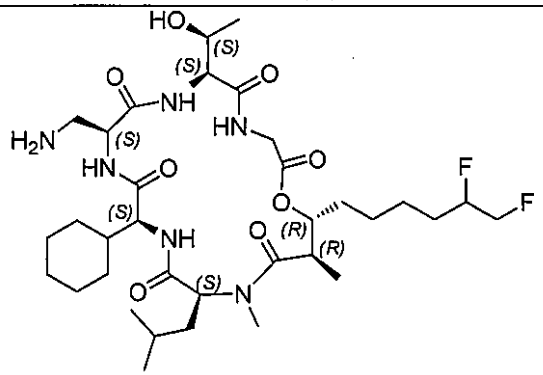
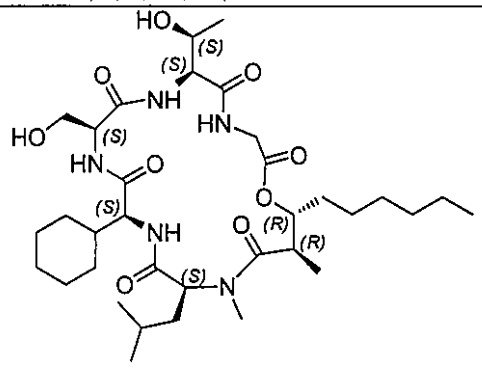
【０９１９】

【表５－２０】

113	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-((R)-sec-ブチル)-19-ヘキシル-6-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン	627.4	1.69, C	57
114	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-(7-ヒドロキシ-7-メチルオクチル)-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	739.5	1.61, C	1
115	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン	667.5	1.84, K	57

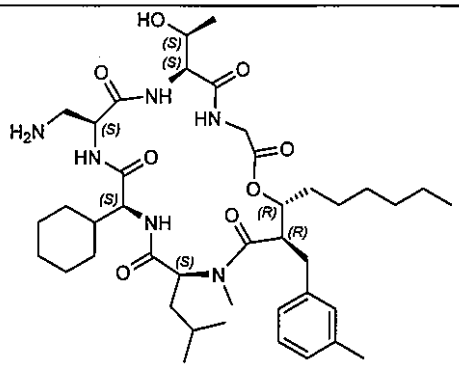
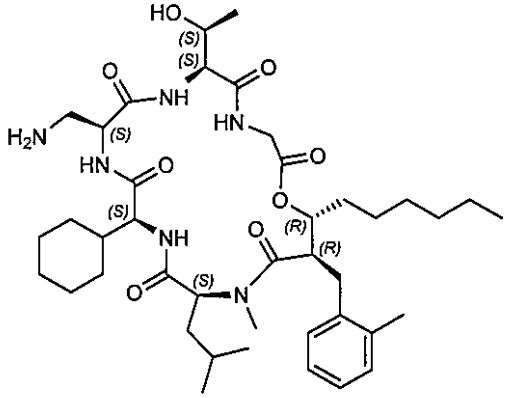
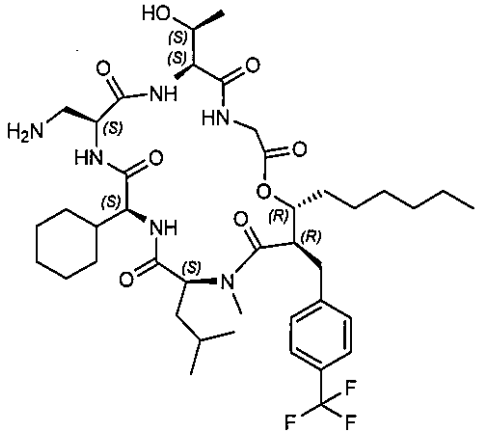
【０９２０】

【表５－２１】

116	 1-(((6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル)メチル)尿素	709.4	1.72, C	1
117	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-(5, 6-ジフルオロヘキシル)-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	717.4	2.62, H	1 (T10)
118	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-9-(ヒドロキシメチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	682.4	2.04, C	1

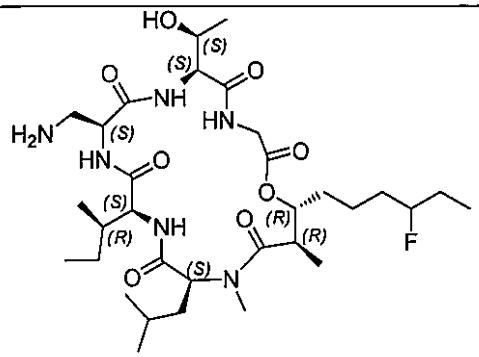
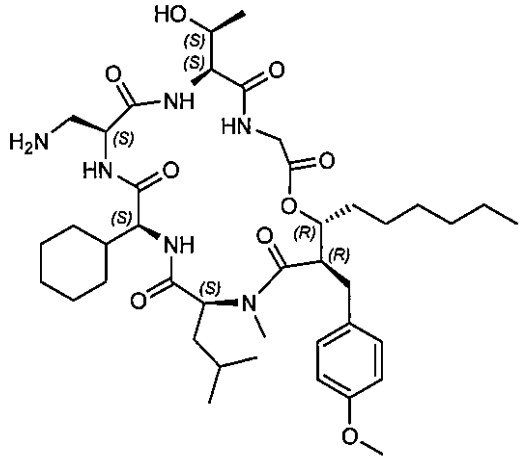
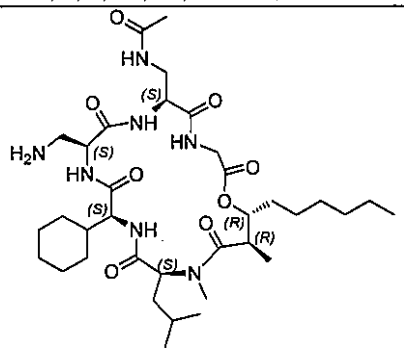
【０９２１】

【表５－２２】

119	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16-メチル-18-(3-メチルベンジル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	771.4	5.35, A	54
120	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16-メチル-18-(2-メチルベンジル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	771.4	5.34, A	54
121	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16-メチル-18-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	825.3	5.39, A	54

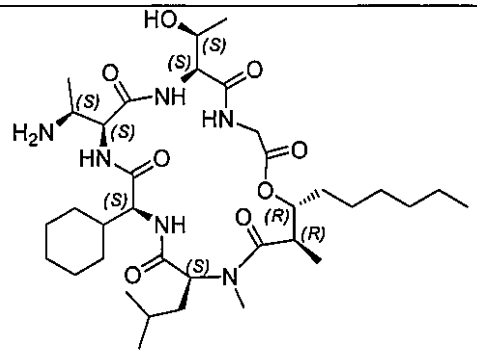
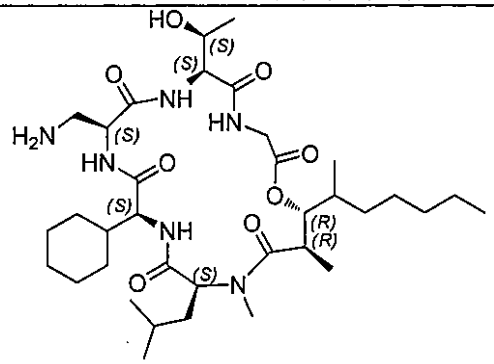
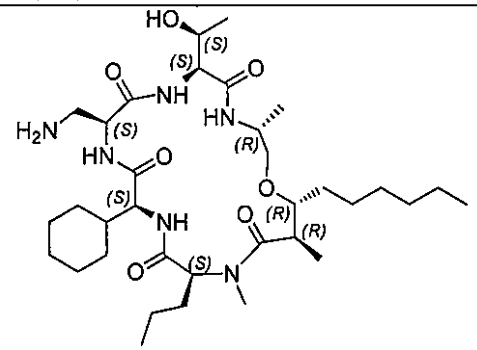
【０９２２】

【表５－２３】

122	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-((R)-sec-ブチル)-19-(4-フルオロヘキシル)-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	673.4	1.60, C	1 (T12)
123	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-18-(4-メトキシベンジル)-16-メチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	787.4	5.11, A	54
124	 N-(((6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル)メチル)アセトアミド	708.4	1.75, C	1 (P2K)

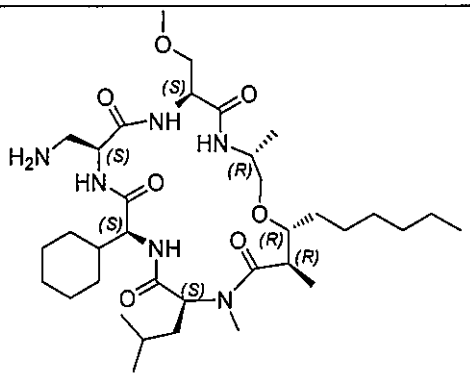
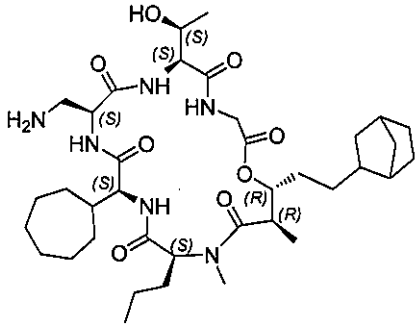
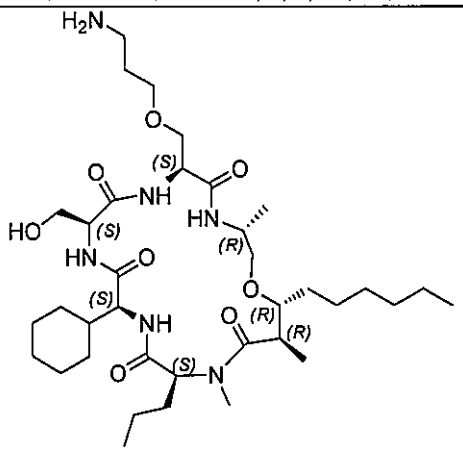
【０９２３】

【表５－２４】

125	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-((S)-1-アミノエチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	695.4	1.79, C	1
126	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-(ヘプタン-2-イル)-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン(単一の未知立体異性体)	695.4	1.85, C	1 (T13)
127	 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン	667.5	1.75, C	57

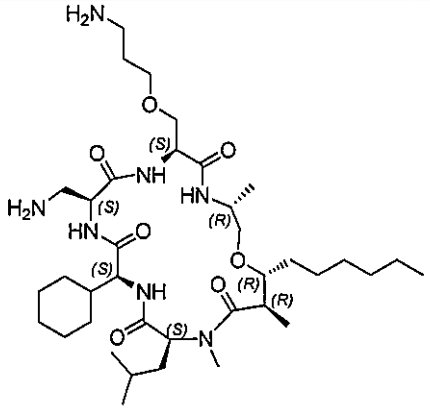
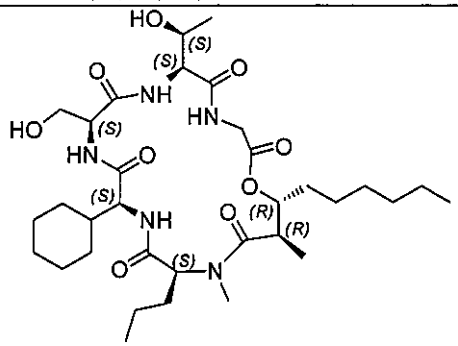
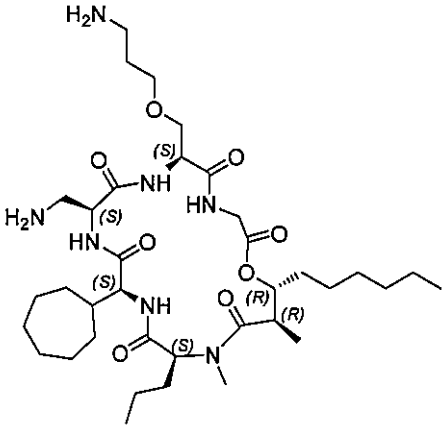
【０９２４】

【表５－２５】

128	 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-6-(メトキシメチル)-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン	681.5	1.89, C	57
129	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-(2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)エチル)-12-シクロヘプチル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-16, 18-ジメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	719.4	1.78 C	60
130	 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-((3-アミノプロポキシ)メチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-9-(ヒドロキシメチル)-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン	711.5	1.72, C	81

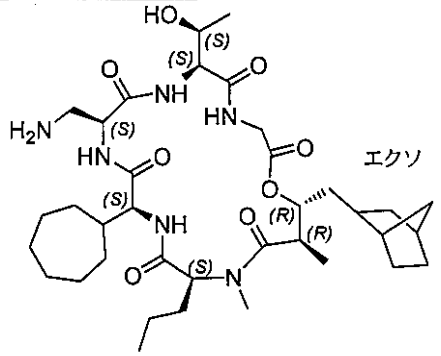
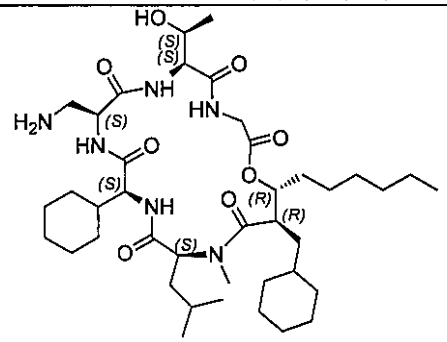
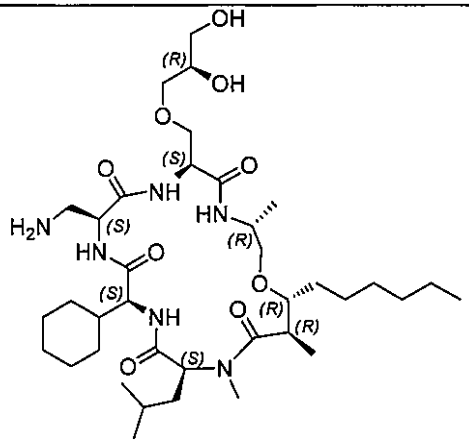
【０９２５】

【表５－２６】

131	 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-((3-アミノプロポキシ)メチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン	724.5	1.60 C	81
132	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-9-(ヒドロキシメチル)-16, 18-ジメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	668.4	1.94, C	1
133	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-((3-アミノプロポキシ)メチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-16, 18-ジメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	724.5	1.56, C	51

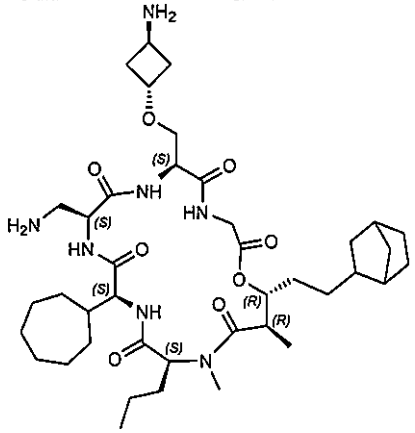
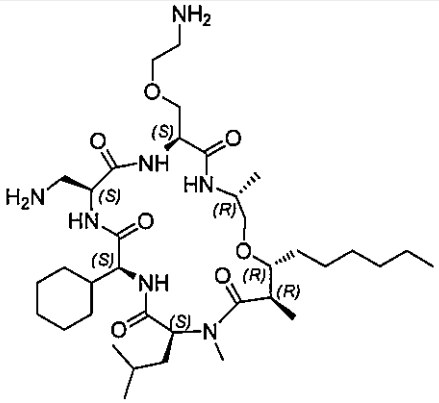
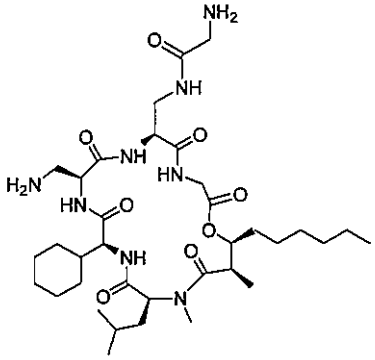
【０９２６】

【表５－２７】

134	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-(エクソ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルメチル)-12-シクロヘプチル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-16, 18-ジメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	705.4	1.76, C	62
135	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-18-(シクロヘキシルメチル)-19-ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16-メチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	763.5	2.16, C	1
136	 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-6-((R)-2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)メチル)-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン	741.5	1.75, C	67

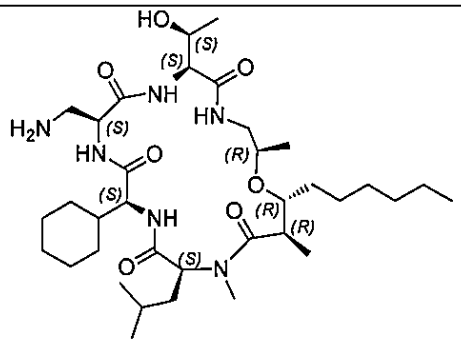
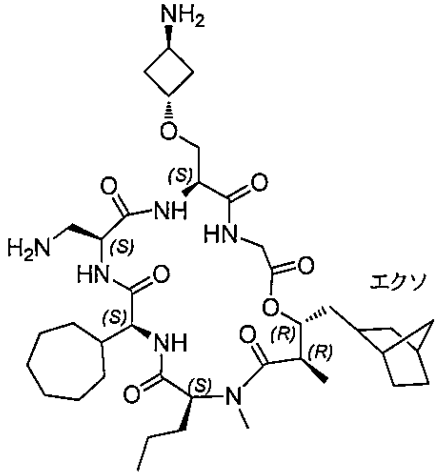
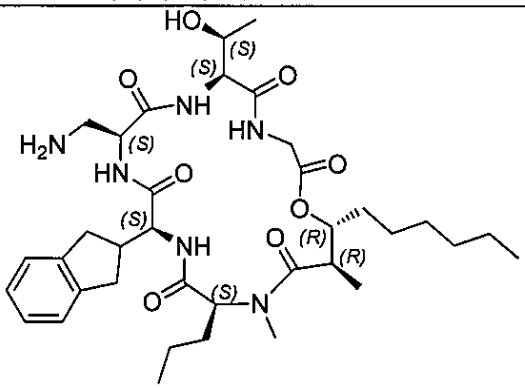
【０９２７】

【表５－２８】

137	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-(((1r, 3S)-3-アミノシクロブトキシ)メチル)-9-(アミノメチル)-19-(2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)エチル)-12-シクロヘプチル-16, 18-ジメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	774.5	1.60 C	58 & 60
138	 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-((2-アミノエトキシ)メチル)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン	710.5	1.60, C	81 (P2B)
139	 2-アミノ-N-(((6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル)メチル)アセトアミド	723.4	4.00, A	72

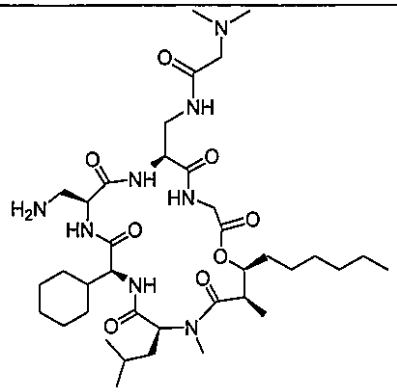
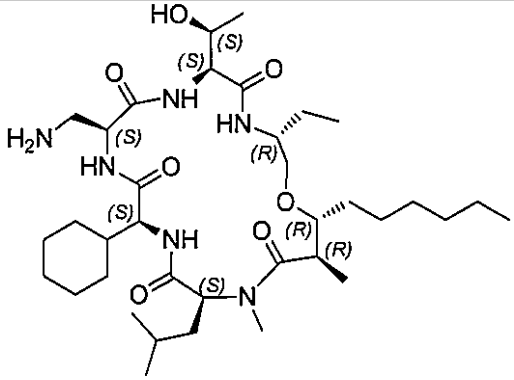
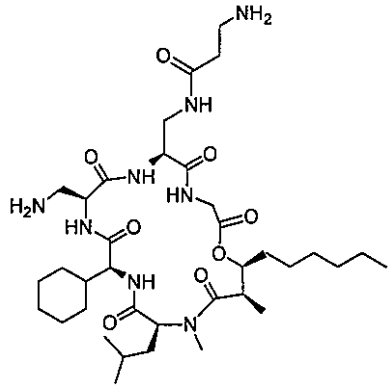
【０９２８】

【表５－２９】

140	 (2R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-2, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン	681.5	1.72, L	71
141	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-(((1r, 3S)-3-アミノシクロブトキシ)メチル)-9-(アミノメチル)-19-(エクソ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルメチル)-12-シクロヘプチル-16, 18-ジメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	760.5	1.53 C	58 & 62
142	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-(2, 3-ジヒドロ-1H-inden-2-イル)-19-ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-16, 18-ジメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	701.4	1.65, L	1

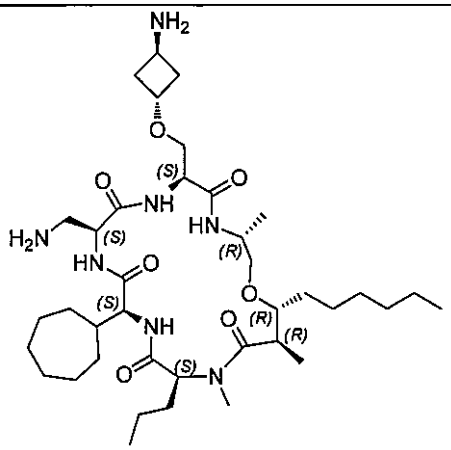
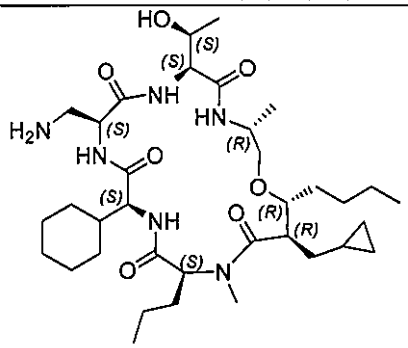
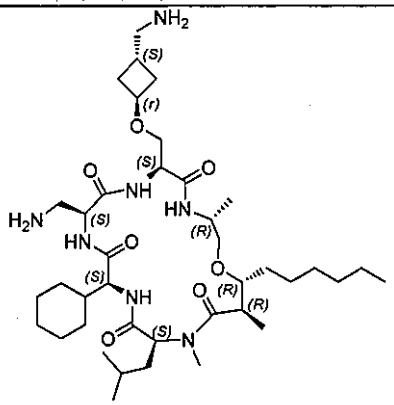
【０９２９】

【表５－３０】

143	 N-(((6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル)メチル)-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド	751.5	4.17, A	72
144	 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-3-エチル-19-ヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン	695.5	1.80, L	57
145	 3-アミノ-N-(((6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル)メチル)プロパンアミド	737.5	4.00, A	72

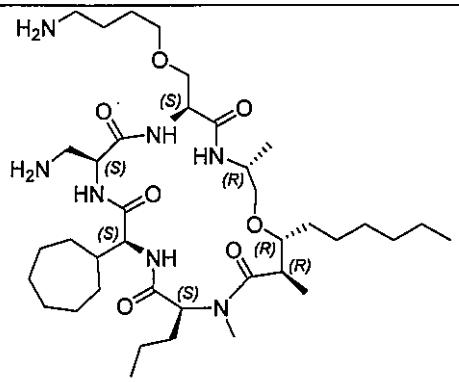
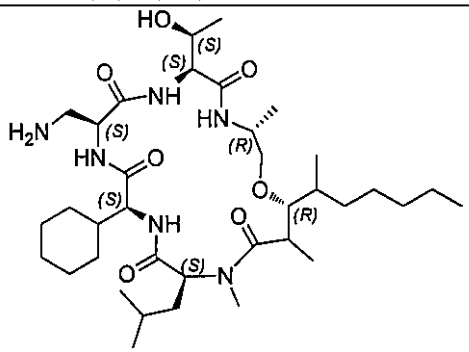
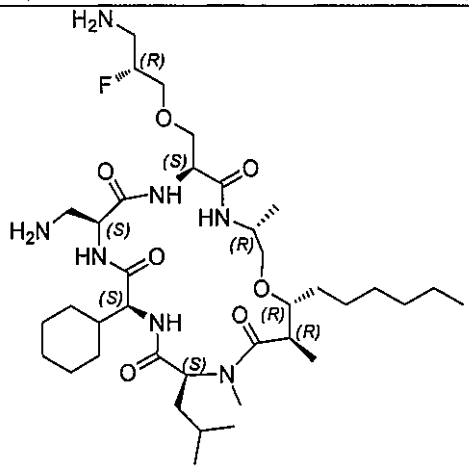
【０９３０】

【表５－３１】

146	 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-(((1r, 3S)-3-アミノシクロブトキシ)メチル)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン	736.6	1.52 C	73
147	 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-19-ブチル-12-シクロヘキシル-18-(シクロプロピルメチル)-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-3, 16-ジメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン	679.5	2.82, H	57
149	 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-(((1r, 3S)-3-(アミノメチル)シクロブトキシ)メチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン	750.6	2.69, H	73 (P2L)

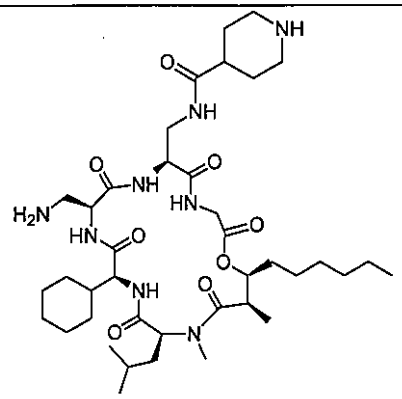
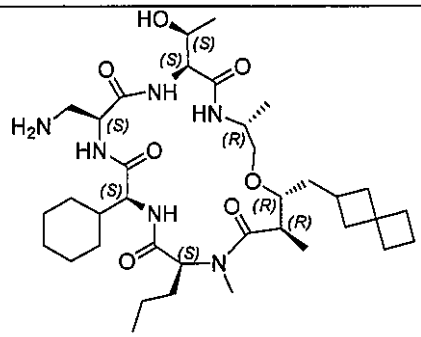
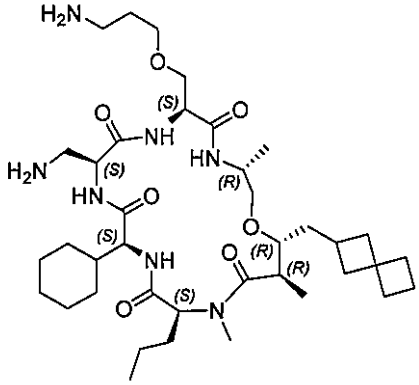
【０９３１】

【表５－３２】

152	 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-((4-アミノブトキシ)メチル)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン	738.5	2.68, H	73
153	 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-(ヘプタン-2-イル)-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン(ジアステレオマーの混合物)	695.5	3.28, H	57
154	 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-((R)-3-アミノ-2-フルオロプロポキシ)メチル)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン	742.5	2.7, H	73

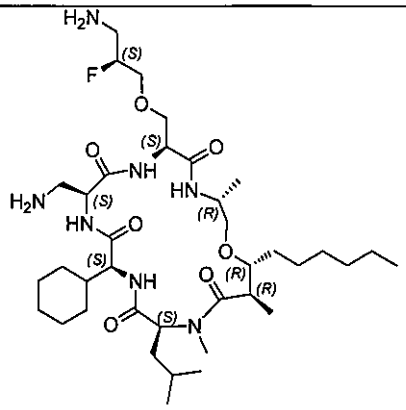
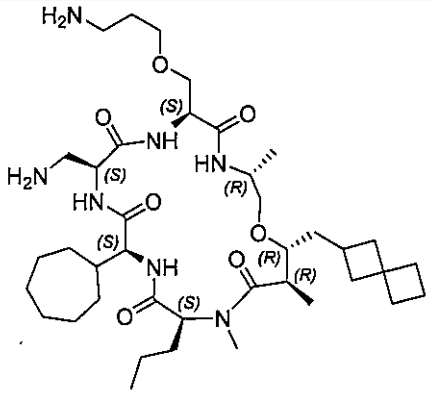
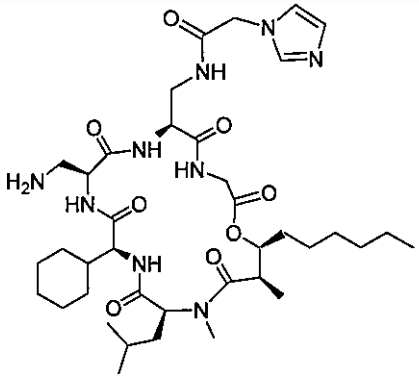
【０９３２】

【表５－３３】

155	 N-[[(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチル]ピペリジン-4-カルボキサミド	777.5	10.2, F	72
156	 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-6-((S)-1-ヒドロキシエチル)-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-19-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン	691.5	3.0, H	57
157	 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-((3-アミノプロポキシ)メチル)-12-シクロヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-19-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン	734.5	2.65, H	73

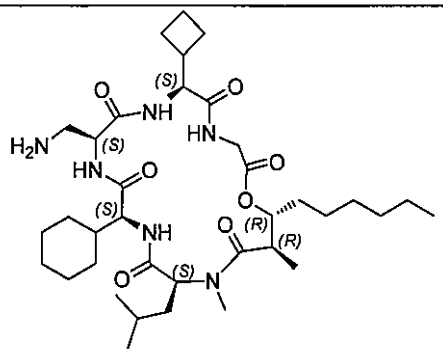
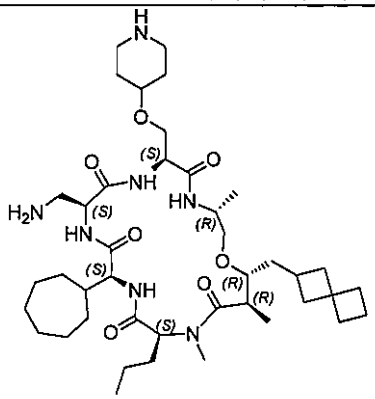
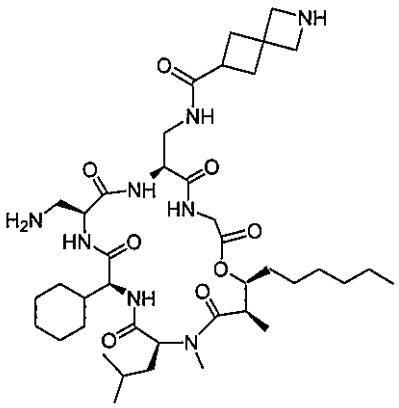
【０９３３】

【表５－３４】

158	 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-((((S)-3-アミノ-2-フルオロプロポキシ)メチル)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン	742.5	2.7, H	73
159	 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-((3-アミノプロポキシ)メチル)-12-シクロヘプチル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-19-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン	748.5	2.73, H	164
160	 N-[[(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチル]-2-イミダゾール-1-イル-アセトアミド	774.5	10.8, F	72

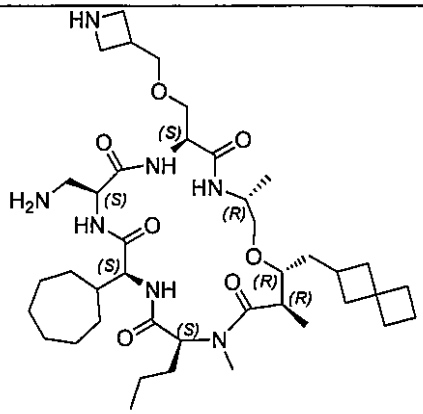
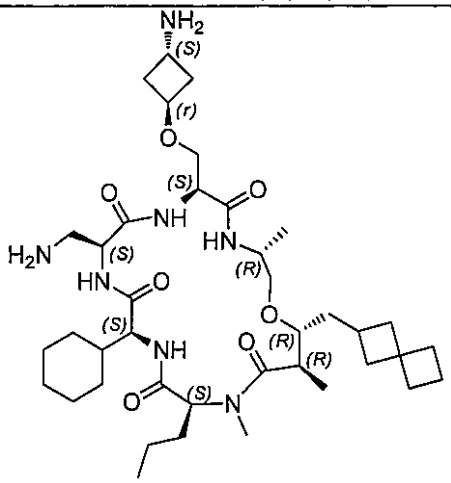
【０９３４】

【表５－３５】

162	 (6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-シクロブチル-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオン	691.5	1.91, N	1
163	 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-3, 16, 18-トリメチル-6-((ピペリジン-4-イルオキシ)メチル)-15-プロピル-19-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン	774.6	2.78, H	164 (P2I)
165	 N-[[(6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-16, 18-ジメチル-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド	789.5	9.9, F	72

【０９３５】

【表５－３６】

171	 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-((アゼチジン-3-イルメトキシ)メチル)-12-シクロヘプチル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-19-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン	760.6	2.14, M	164 (P2H)
172	 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-(((1r, 3S)-3-アミノシクロブトキシ)メチル)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-19-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン	746.5	1.65, H	164

【０９３６】

生物学的アッセイ

実施例Ｂ１：最小発育阻止濃度の決定

[00515] 各化合物の試験管内（in vitro）抗微生物活性は、米国臨床検査標準協会（Clinical and Laboratory Standard Institute, ＣＬＳＩ）によって承認されたような微量液体希釈技術（好気的に増殖する細菌についての希釈抗微生物感受性試験法；承認基準－第８回改定版［Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard - Eighth Edition］ ＣＬＳＩ文書：Ｍ０７－Ａ８、ペンシルヴェニア州ウェイン：臨床検査標準法；2009）を使用して最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）を測定することによって決定した。臨床的に重要なグラム陰性菌株である、Escherichia coli (E. coli)（大腸菌）株の CFT073 ATCC 700928 に対する抗菌活性を測定した。菌細胞をミュラー・ヒントン寒天培地（Mueller Hinton Agar）のプレート上に接種して、３７℃で１６～１８時間増殖させた。１ｍＬの試験培地（０．００２％（ｖ／ｖ）Ｔｗｅｅｎ－８０を補充したミュラー・ヒントンＩＩ陽イオン調整ブロス）

の中へ菌細胞を擦り込んで０．０１の最終ＯＤ$_{600nm}$へ希釈することによって接種源懸濁液を調製した。

【０９３７】

[00516] 試験化合物をＤＭＳＯにおいて１００μＭの濃度で調製した。これらの化合物について、いくつかの異なる希釈フォーマットの下で試験して、そのデータを表６、表７、及び表８に報告する。プロトコル１において、化合物ストックは、試験培地へ６４μｇ／ｍｌの濃度で希釈して、全部で１０種の化合物濃度について、９６穴Ｕ底マイクロタイターディッシュにおいて、同じ培地で２倍連続希釈液を作製した。プロトコル２において、化合物ストックは、試験培地へ４μｇ／ｍｌの濃度で希釈して、全部で１０種の化合物濃度について、９６穴Ｕ底マイクロタイターディッシュにおいて、同じ培地で２倍連続希釈液を作製した。プロトコル３では、化合物ストックを試験培地へ０．５μｇ／ｍｌの濃度で希釈して、２倍連続希釈を上記に記載のように行った。プロトコル４では、化合物ストックを試験培地へ０．１３μｇ／ｍｌの濃度で希釈して、２倍連続希釈を上記に記載のように行った。試験化合物の２倍連続希釈液に対して接種源懸濁液を０．０００５のＯＤ$_{600nm}$の最終密度になるように加えて、３５℃で２２時間インキュベートした。インキュベーション後にこのプレートを視覚的に検査して、細菌増殖を完全に阻止する試験化合物の最低濃度をＭＩＣとして記録した。この結果を表６に収載する。

【０９３８】

表６

【０９３９】

【表６－１】

	MIC (μM)		MIC (μM)
1	3.1	88	50
2	3.1	89	12
3	3.1	90	21
4	13	91	50
5	4.7	92	19
5	3.1	93	10
7	3.1	94	4.4
8	25	95	14
9	6.3	96	5.3
10	6.3	97	3.7
11	25	98	71
12	4.7	99	17
13	50	100	35
14	3.1	101	4.1
15	6.3	102	3.1
16	6.3	103	3.1
17	25	104	6.3
18	19	105	5.2
19	25	106	6.3
20	50	107	25
21	50	108	35
22	13	109	25
23	3.1	110	25
24	13	111	8.8
25	25	112	71
26	50	113	50
27	13	114	15
28	25	115	8.7
29	13	116	50
30	13	117	25
31	13	118	4.4
32	9.4	119	3.1
33	13	120	3.1
34	9.4	121	6.3
35	6.3	122	25
36	25	123	12

【０９４０】

【表６－２】

37	25	124	18
38	50	125	3.2
39	25	126	3.1
40	50	127	4.4
41	25	128	3.1
42	50	129	0.66
43	13	130	44
44	25	131	11
45	25	132	6.1
46	25	133	3.1
47	3.1	134	0.78
48	50	135	3.7
49	3.1	136	8.8
50	25	137	0.78
51	8.7	138	12
52	12	139	18
53	25	140	35
54	8.7	141	2.2
55	18	142	8.8
56	4.4	143	25
57	2.9	144	2.2
58	6.3	145	12
59	1.1	146	6.3
60	0.73	147	12
61	6.3	148	8.8
62	1.6	149	8.8
63	4.4	150	25
64	2.2	151	6.3
65	0.78	152	6.3
66	1.3	153	1.6
67	8.8	154	12
68	3.1	155	18
69	8.8	156	2.2
70	15	157	12
71	12	158	12
72	12	159	3.1

【０９４１】

【表６－３】

73	6.3	160	71
74	1.6	161	6.3
75	3.1	162	3.1
76	6.3	163	4.4
77	4.4	164	2.2
78	25	165	4.4
79	0.78	166	1.1
80	12	167	1.6
81	12	168	3.1
82	4.4	169	6.3
83	0.39	170	0.78
84	0.78	171	6.3
85	0.78	172	4.4
86	50	173	12
87	50	174	1.6

【０９４２】

医薬組成物

実施例Ｃ１：非経口用組成物

[00517] 注射による投与に適した非経口用医薬組成物を調製するために、１００ｍｇの式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物をＤＭＳＯに溶かしてから、１０ｍＬの０．９％滅菌生理食塩水と混合する。この混合物を注射による投与に適した単位剤形の中へ取り込む。

【０９４３】

[00518] 別の態様では、以下の成分を混合して、注射用製剤を成形する：

【０９４４】

【表７】

成分	量
式(I)、(Ia) ～ (Ic)、(II)、(IIa) ～ (IIc)、(III)、(IIIa) ～ (IIIc)、(IV)、(IVa) ～ (IVc)、(V)、又は (Va) ～ (Vc) の化合物	1.2g
酢酸ナトリウム緩衝溶液(0.4M)	2.0mL
HCl(1N)又はNaOH(1M)	好適なpHへ調節
水(蒸留、無菌)	20mL へ調製

【０９４５】

[00519] 水以外の上記成分のすべてを合わせて、必要ならばわずかに加熱しながら、必要ならば撹拌する。次いで、十分量の水を加える。

実施例Ｃ２：経口組成物

[00520] 経口送達用の医薬組成物を調製するために、１００ｍｇの式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩ

Ｉｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物を７５０ｍｇのデンプンと混合する。この混合物を、経口投与に適している、硬ゼラチンカプセル剤のような経口投与単位の中へ取り込む。

【０９４６】

[00521] 別の態様では、以下の成分を緊密に混合して、単一の分割錠へ圧縮する。

【０９４７】

【表８】

成分	1錠あたりの量 (mg)
式(I)、(Ia)～(Ic)、(II)、(IIa)～(IIc)、(III)、(IIIa)～(IIIc)、(IV)、(IVa)～(IVc)、(V)、又は(Va)～(Vc)の化合物	200
トウモロコシデンプン	50
クロスカルメロースナトリウム	25
乳糖	120
ステアリン酸マグネシウム	5

【０９４８】

[00522] なお別の態様では、以下の成分を緊密に混合して、硬殻ゼラチンカプセル剤の中へロードする。

【０９４９】

【表９】

成分	1錠あたりの量 (mg)
式(I)、(Ia)～(Ic)、(II)、(IIa)～(IIc)、(III)、(IIIa)～(IIIc)、(IV)、(IVa)～(IVc)、(V)、又は(Va)～(Vc)の化合物	200
乳糖、スプレー乾燥済み	148
ステアリン酸マグネシウム	2

【０９５０】

[00523] なお別の態様では、以下の成分を混合して、経口投与用の溶液剤／懸濁液剤を成形する：

【０９５１】

【表１０】

成分	量
式(I)、(Ia)～(Ic)、(II)、(IIa)～(IIc)、	1 g
(III)、(IIIa)～(IIIc)、(IV)、	0.1 g
(IVa)～(IVc)、(V)、又は(Va)～(Vc)の化合物	
エタノール(200 プルーフ)、USP	10 mL
精製水、USP	90 mL
アスパルテーム	0.003g

【０９５２】

実施例Ｃ３：局所ゲル組成物

[00524] 医薬用の局所ゲル組成物を調製するために、１００ｍｇの式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｃ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｃ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、又は（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物を１．７５ｇのヒドロキシプロピルセルロース、１０ｍＬのプロピレングリコール、１０ｍＬのミリスチン酸イソプロピル、及び１００ｍＬの精製アルコール（ＵＳＰ）と混合する。次いで、生じるゲル混合物を、局所投与に適している、チューブのような容器の中へ取り込む。

【０９５３】

[00525] 本開示の好ましい態様について本明細書において示して記載したが、当業者には、そのような態様が例示のためにのみ提供されることが明らかであろう。今や当業者には、本開示から逸脱することなく、数多くの変更態様、変化態様、及び代用態様が思いつくはずである。本発明を実施する場合には、本明細書に記載される態様に対する様々な代替態様を利用し得ると理解されたい。以下の特許請求項は、本開示の範囲を明確化して、これら特許請求項の範囲内の方法及び構造とそれらの等価物がそれによって含まれることを企図している。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/105821

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 273/00(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; 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)

DWPI; SIPOABS; CNKI; CNABS; STN on the Web:genentech, cyclic peptide,globomycin, sf-1902, antibacterial, bacteria, LspA, antibiotic

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KIHO T.et al. "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters" *Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Globomycin Analogues,* Vol. 13, 31 December 2003 (2003-12-31), 2315–2318	1-240
X	KIHO T.et al. "Tetrahedron" *Total synthesis and NMR conformational study of signal peptidase II inhibitors, globomycin and SF-1902 A5,* Vol. 59, 31 December 2003 (2003-12-31), 1685–1697	1-240
X	SARABIA F. et al. "The Journal of Organic Chemistry" *Solid Phase Synthesis of Globomycin and SF-1902 A5,* Vol. 76, 02 March 2011 (2011-03-02), 2132–2144	1-240
X	JP S5547644 A (MEIJI SEIKA KAISHA) 04 April 1980 (1980-04-04) the abstract, claims 1-2	1-40
X	JP S53141202 A (SANKYO CO.LTD.) 08 December 1978 (1978-12-08) the abstract, claims 1-6	1-40
A	US 5384309 A (GENENTECH INC.) 24 January 1995 (1995-01-24) the abstract	1-40

☐ 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 November 2018	**12 December 2018**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF THE P.R.CHINA **6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088** **China**	**CUI,Chuanming**
Facsimile No. **(86-10)62019451**	Telephone No. **86-(10)-53961869**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/105821

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **230-240**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claims 230-240 direct to a method of treatment of infection in mammal, and do not meet the criteria set out in PCT Rules 39.1(iv). The search report has been carried out and based on the use of the compounds for the manufacturing of a medicament for the treatment of infection in mammal.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/105821

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
JP	S5547644	A	04 April 1980	JP	S6127039	B2	23 June 1986
JP	S53141202	A	08 December 1978	JP	S594990	B2	02 February 1984
US	5384309	A	24 January 1995	AU	6049690	A	22 February 1991
				DE	69030315	T2	11 September 1997
				EP	0482080	B1	26 March 1997
				CA	2063557	A1	18 January 1991
				WO	9101331	A1	07 February 1991
				JP	H04506803	A	26 November 1992
				AT	150767	T	15 April 1997
				EP	0482080	A1	29 April 1992
				DE	69030315	D1	30 April 1997

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ 45/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/06	
Ｃ１２Ｎ 9/99	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	9/99	

(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,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

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ

(72)発明者 ハナン，エミリー・ジェイ
アメリカ合衆国カリフォルニア州９４０８０，サウス・サンフランシスコ，ディーエヌエイ・ウェイ １，ケア／オブ ジェネンテック，インコーポレーテッド
(72)発明者 カスタネド，ジョーゼット
アメリカ合衆国カリフォルニア州９４０８０，サウス・サンフランシスコ，ディーエヌエイ・ウェイ １，ケア／オブ ジェネンテック，インコーポレーテッド
(72)発明者 ブラウン，マリー・ガブリエル
アメリカ合衆国カリフォルニア州９４０８０，サウス・サンフランシスコ，ディーエヌエイ・ウェイ １，ケア／オブ ジェネンテック，インコーポレーテッド
(72)発明者 ガーランド，ケイラ
アメリカ合衆国カリフォルニア州９４０８０，サウス・サンフランシスコ，ディーエヌエイ・ウェイ １，ケア／オブ ジェネンテック，インコーポレーテッド
(72)発明者 スミス，ピーター・アンドリュー
アメリカ合衆国カリフォルニア州９４０８０，サウス・サンフランシスコ，ディーエヌエイ・ウェイ １，ケア／オブ ジェネンテック，インコーポレーテッド
(72)発明者 パスター，リチャード
アメリカ合衆国カリフォルニア州９４０８０，サウス・サンフランシスコ，ディーエヌエイ・ウェイ １，ケア／オブ ジェネンテック，インコーポレーテッド
(72)発明者 ギボンズ，ポール
アメリカ合衆国カリフォルニア州９４０８０，サウス・サンフランシスコ，ディーエヌエイ・ウェイ １，ケア／オブ ジェネンテック，インコーポレーテッド
(72)発明者 ユエン，ポーワイ
中華人民共和国 １００１７６ ビーディーエイ，タイヘ・ロード ６
(72)発明者 チェン，ユンシーン
中華人民共和国 １００１７６ ビーディーエイ，タイヘ・ロード ６
(72)発明者 ウー，グオシェン
中華人民共和国 １００１７６ ビーディーエイ，タイヘ・ロード ６
(72)発明者 フー，ユーホーン
中華人民共和国 １００１７６ ビーディーエイ，タイヘ・ロード ６

Ｆターム(参考) 4C084 AA02 AA07 AA19 AA22 AA23 BA17 BA28 CA59 DA43 MA16
MA66 NA05 NA14 ZB351 ZB352 ZC201 ZC202
4H045 AA10 AA30 BA13 BA30 BA50 DA55 EA29 FA10