

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成23年2月24日 (2011.2.24)

【公表番号】特表2010-519314(P2010-519314A)

【公表日】平成22年6月3日 (2010.6.3)

【年通号数】公開・登録公報2010-022

【出願番号】特願2009-551044(P2009-551044)

【国際特許分類】

C 0 7 D 277/24 (2006.01)

C 0 7 D 277/28 (2006.01)

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/427 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/541 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 277/24

C 0 7 D 277/28 C S P

C 0 7 D 417/14

A 6 1 K 31/427

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/541

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 43/00 1 2 1

【誤訳訂正書】

【提出日】平成22年12月27日 (2010.12.27)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】治療薬の薬物動態特性の調節

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

(関連出願への相互参照)

本願は、「Modulators of Pharmacokinetic Properties of Therapeutics」と題された2007年2月23日に出

願された米国仮特許出願第 60 / 903 , 228 号、および「Modulators of Pharmacokinetic Properties of Therapeutics」と題された 2007 年 7 月 6 日に出版された米国仮特許出願第 60 / 958 , 716 号への優先権を主張する。これらの米国仮特許出願の内容は、その全体がすべての目的のために本明細書中に参考として援用される。

【0002】

(発明の分野)

本出願は一般的に同時投与された薬物の薬物動態を改質、例えば向上させる化合物及び医薬組成物、及び薬物と共に化合物を同時投与することによる薬物の薬物動態を改質、例えば向上させる方法に関する。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

チトクロム P 450 酵素による酸化的代謝は薬物代謝の一次的機序の 1 つである。チトクロム P 450 酵素により急速に代謝される薬物の治療有効血漿中レベルを維持することは困難である場合がある。従って、チトクロム P 450 酵素分解に感受性である薬物の血漿中レベルはチトクロム P 450 阻害剤の同時投与により維持又は増強でき、これにより、薬物の薬物動態を向上させることができる。

【0004】

特定の薬物はチトクロム P 450 酵素を阻害することが知られているが、チトクロム P 450 モノオキシゲナーゼに対するより良好及び / 又は向上した阻害剤が望ましい。特に、チトクロム P 450 阻害以外の評価可能な生物学的活性を有さないチトクロム P 450 モノオキシゲナーゼを有することが望ましい。そのような阻害剤は望ましくない生物学的活性、例えば副作用を最小限にするために有用である場合がある。更に又、プロテアーゼ阻害活性が殆ど欠如しているかそのレベルが低減されている P 450 モノオキシゲナーゼ阻害剤を有することが望ましい。そのような阻害剤は特にプロテアーゼ阻害剤に対するウィルス耐性を誘発する可能性を最小限にしつつ、抗レトロウィルス薬物の有効性を増強するために有用である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

(発明の要旨)

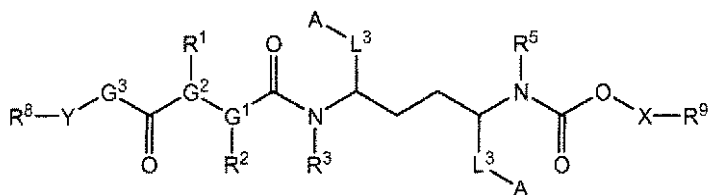
本出願の 1 つの特徴は例えばチトクロム P 450 モノオキシゲナーゼを阻害することにより同時投与された薬物の薬物動態を改質、例えば向上させる化合物及び医薬組成物に関する。

【0006】

1 つの実施形態において、本出願は下記式 I V :

【0007】

【化 1】



式 IV

[式中、

各 L³ は独立してアルキレン又は置換されたアルキレンであり；

各 A は独立してアリール又は置換されたアリールであり；

Xはヘテロシクリルアルキルであり；

Yはヘテロシクリルアルキル又はアルキルであり；

G¹及びG²は独立してCH又はN、であるが、ただしG¹及びG²は異なっており；

G³は-NR⁷-又は-O-であり；

R¹、R³、R⁵、及びR⁷は各々H、アルキル、置換されたアルキル、アリールアルキル、及び、置換されたアリールアルキルよりなる群から独立して選択され；

R²は置換されたアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、トリアルキルシロキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、置換されたヘテロシクリルアルキル、アミノアルキル、置換されたアミノアルキル、-アルキレン-N(R^a)-C(O)-アルキル、-アルキレン-NR^a-C(O)-N(R^a)₂、-アルキレン-NR^a-C(=N-R^b)-N(R^a)₂、-アルキレン-C(=N-R^b)-N(R^a)₂、-アルキレン-C(O)-OH、-アルキレン-C(O)-Oアルキル、及び-アルキレン-C(O)-N(R^c)₂よりなる群から独立して選択され；

R⁸及びR⁹は各々H、アルキル、置換されたアルキル、ハロゲン、及び-CNよりなる群から独立して選択された1つ以上の置換基であり；

各R^aはH、アルキル、及び、置換されたアルキルよりなる群から独立して選択され；

R^bはH、アルキル、置換されたアルキル、CN、及び-S(O₂)-アルキルよりなる群から選択され；そして、

各R^cはH、アルキル、置換されたアルキル、ヘテロシクリル、置換されたヘテロシクリル、-S(O₂)-アルキル、-S(O₂)-アリール、及び、置換された-S(O₂)-アリールよりなる群から独立して選択され]による構造を有する化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルを提供する。

【0008】

別の実施形態においては、本出願は式Iの化合物、及び製薬上許容しうる担体又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0009】

別の実施形態においては、本出願は式Iの化合物、少なくとも1つの追加的治療薬、及び製薬上許容しうる担体又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0010】

別の実施形態においては、本出願は、ある薬物で治療されている患者に対し、式Iの化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルの治療有効量を投与することを含む、該薬物の薬物動態を向上させるための方法を提供する。

【0011】

別の実施形態においては、本出願は、患者におけるチトクロムP450モノオキシゲナーゼを阻害するための方法を提供し、これは上記阻害を必要とする患者に対し、チトクロムP450モノオキシゲナーゼを阻害するために有効な式Iの化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルのある量を投与することを含む。

【0012】

別の実施形態においては、本出願は、ウィルス感染、例えばHIVを治療するための方法を提供し、これは上記治療を必要とする患者に対し、式Iの化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルの治療有効量を、チトクロムP450モノオキシゲナーゼにより代謝され、そしてウィルス感染、例えばHIVを治療するために適している追加的治療薬の1つ以上の治療有効量を組み合わせて投与することを含む。

【0013】

別の実施形態においては、本出願は下記成分：

a) 式Iの化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルを含む第1の医薬組成物；及び、

b) チトクロムP450モノオキシゲナーゼにより代謝される追加的活性剤の少なくとも1つを含む第2の医薬組成物；

を含む複合薬剤を提供する。

(項目 1)

【化 1 9 5】

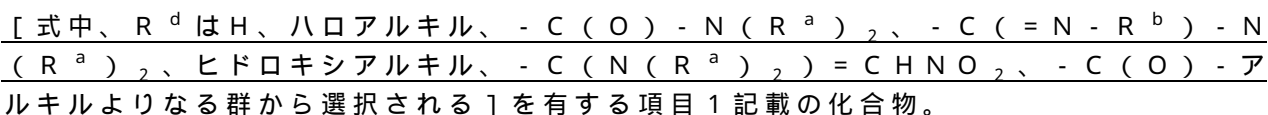
【化 1 9 5】



の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び / 又はエステル。

(項目 2)

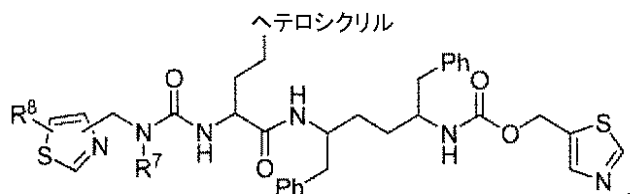
【化 1 9 6】



(項目3)

下記式：

【化197】



を有する項目1記載の化合物。

(項目4)

前記ヘテロシクリルが置換された又は未置換のヘテロアリールである項目3記載の化合物。

(項目5)

前記ヘテロアリールがトリアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジル、ピラゾリル、及びイミダゾリジン - ジオニルよりなる群から選択される項目4記載の化合物。

(項目6)

前記ヘテロシクリルが置換された又は未置換のヘテロシクロアルキルである項目3記載の化合物。

(項目7)

前記ヘテロシクロアルキルがピロリジノニル、ピロリジン - ジオニル、オキサゾリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、及びモルホリニルよりなる群から選択される項目6記載の化合物

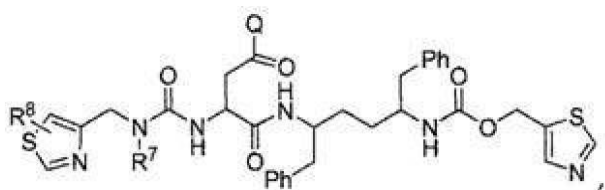
(項目8)

前記ヘテロシクロアルキルがモルホリニルである項目7記載の化合物。

(項目9)

下記式：

【化198】

[式中、Qは - OH又は - N(R^a)₂である]を有する項目1記載の化合物。

(項目10)

Qが - OHである項目9記載の化合物。

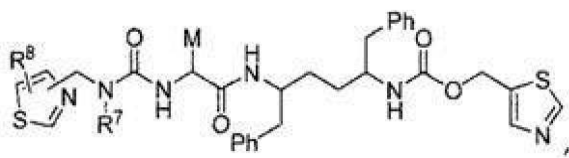
(項目11)

Qが - NHR^aであり、そしてR^aは、置換された又は未置換のヘテロシクリル又はスルホニルアルキルである項目9記載の化合物。

(項目12)

下記式：

【化199】



[式中、Mは置換されたアルキルである] を有する項目 1 記載の化合物。

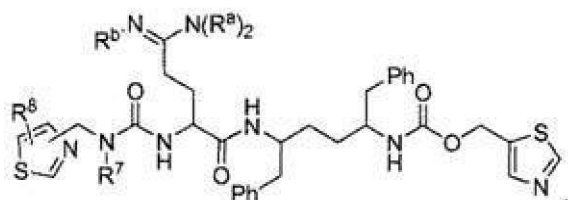
(項目 1 3)

前記置換されたアルキルがヒドロキシアルキル、置換されたヒドロキシアルキル、シアノアルキル、置換されたシアノアルキル、及びトリアルキルシロキシアルキルから選択される項目 1 2 記載の化合物。

(項目 1 4)

下記式：

【化 2 0 0】

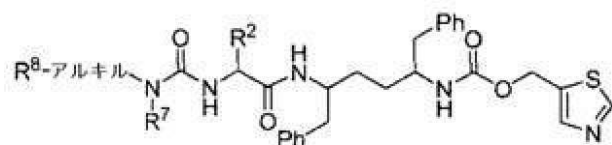


を有する項目 1 記載の化合物。

(項目 1 5)

下記式：

【化 2 0 1】



を有する項目 1 記載の化合物。

(項目 1 6)

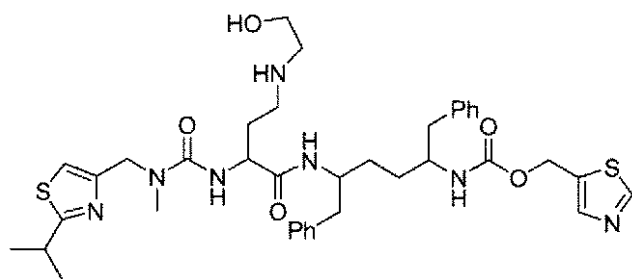
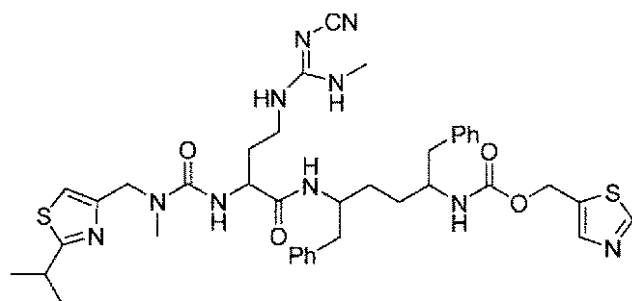
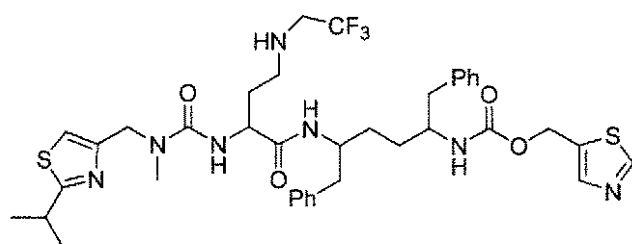
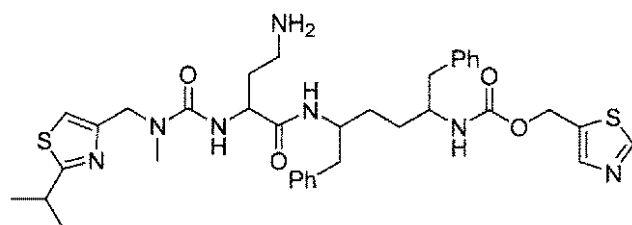
R⁸ が H である項目 1 5 記載の化合物。

(項目 1 7)

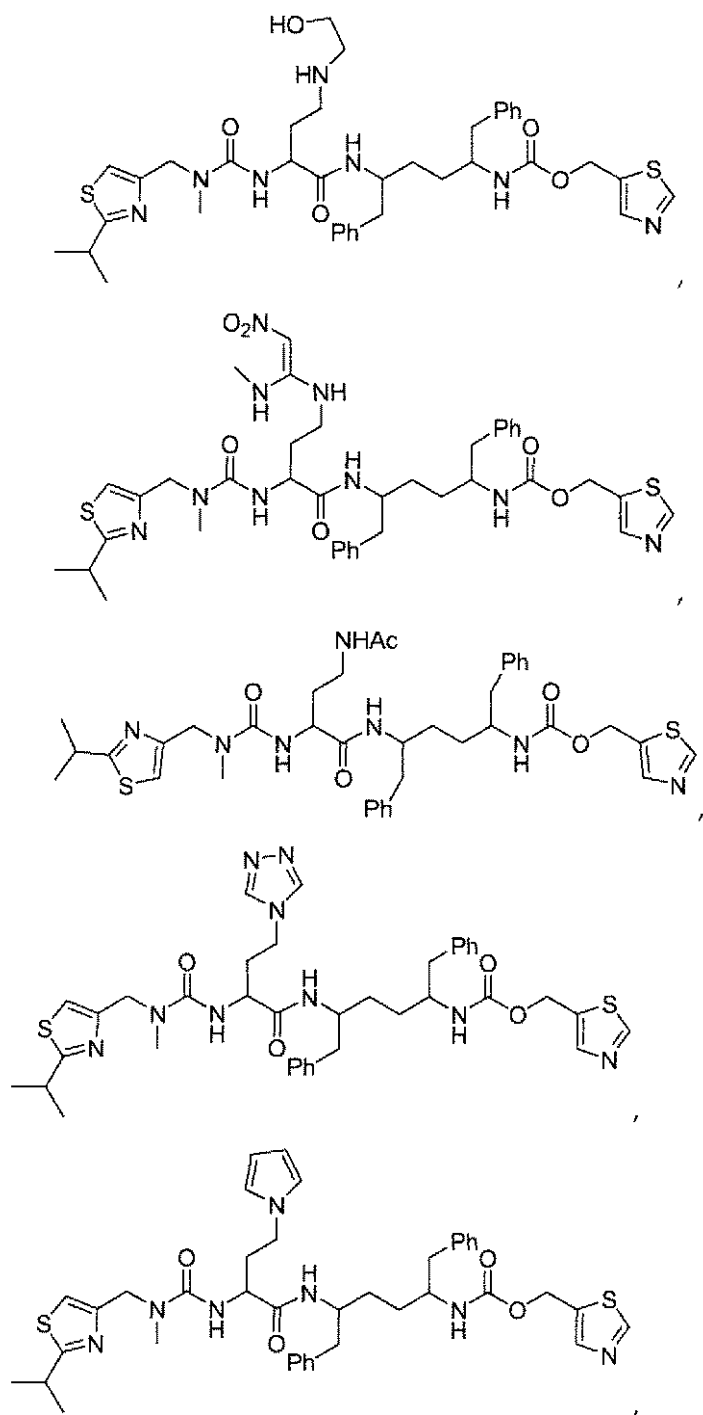
R² がアミノアルキル又はヘテロシクリルアルキルである項目 1 5 記載の化合物。

(項目 1 8)

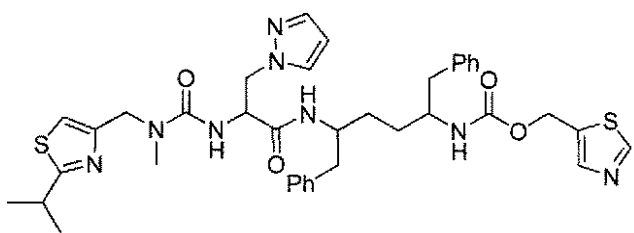
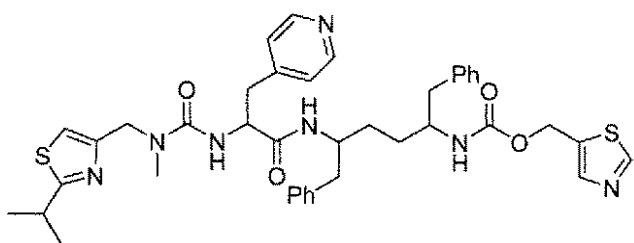
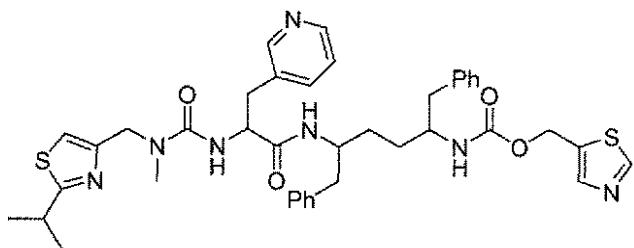
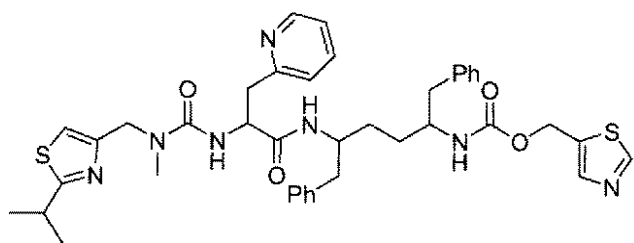
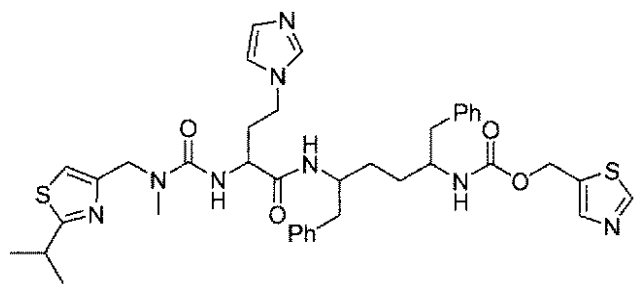
下記：

CC(C)c1c[nH]c2cc(CCN(C)C(=O)NC(CCN(C)C(=O)NC(CCN(C)C(=O)NCCNC(=O)N)Cc3cc[nH]3)Cc4cc[nH]4)cc21

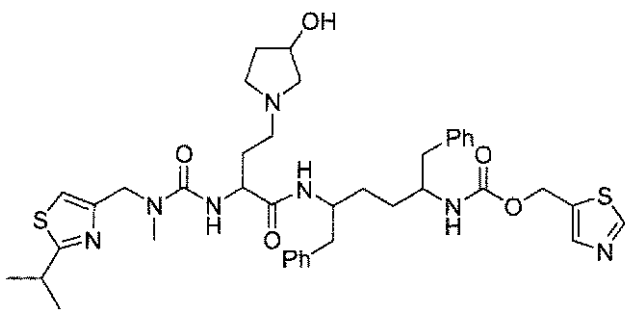
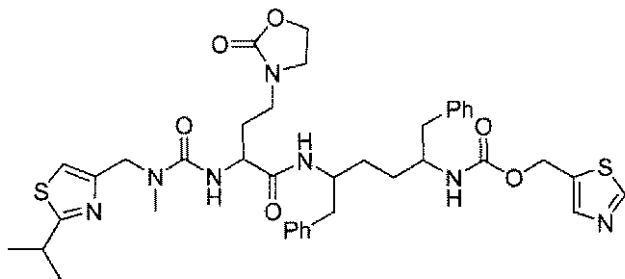
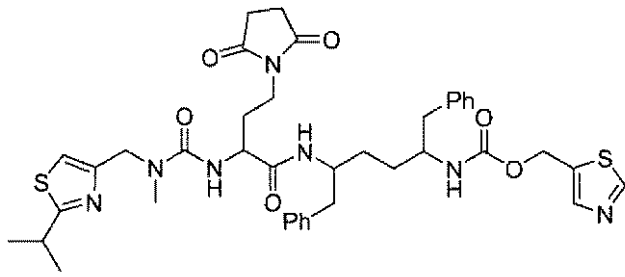
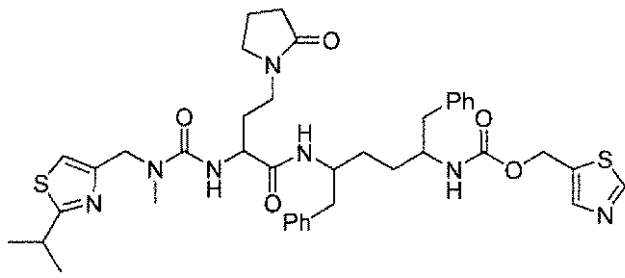
【化 2 0 3】



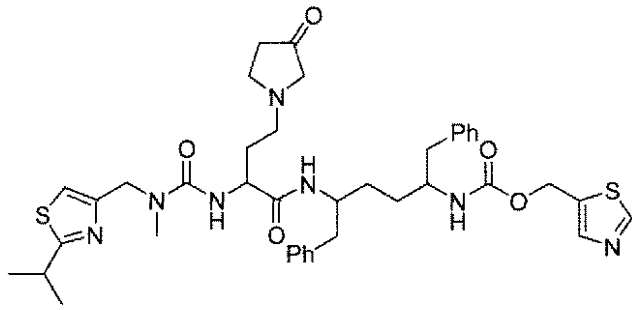
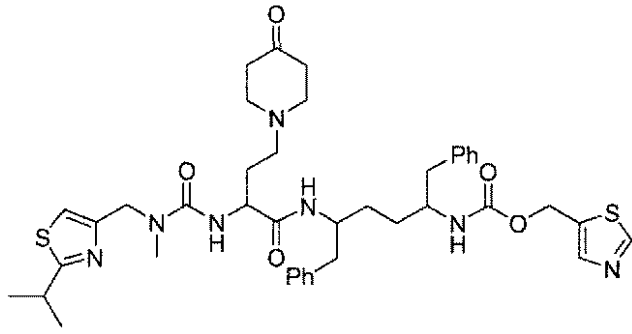
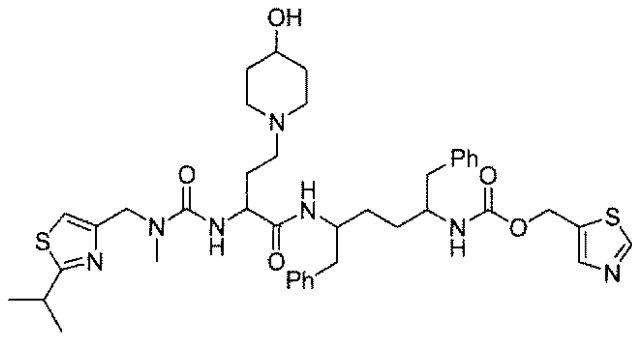
【化 2 0 4】



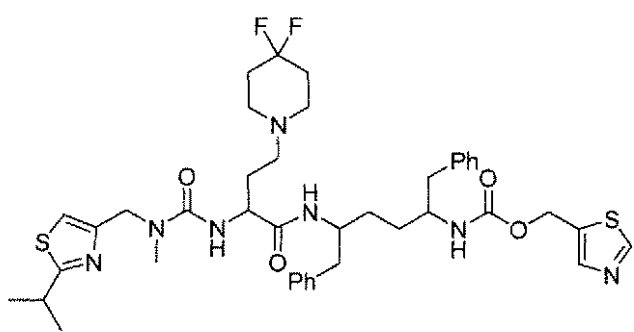
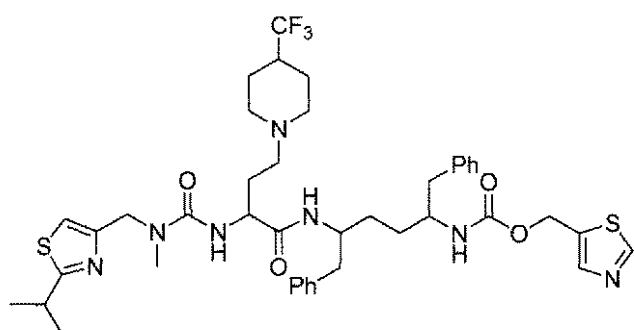
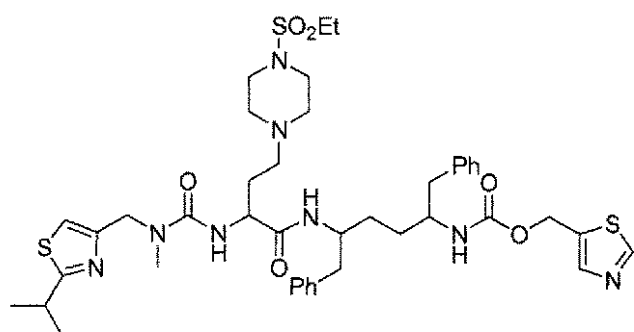
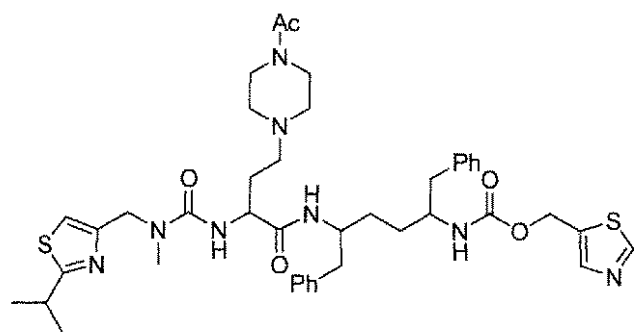
【化 2 0 5】



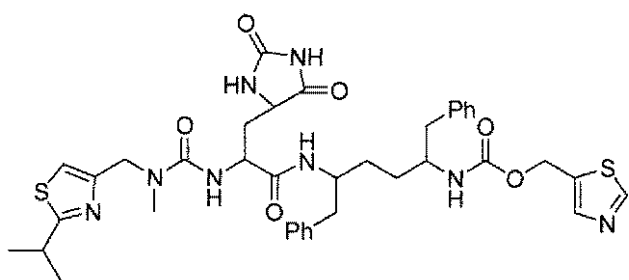
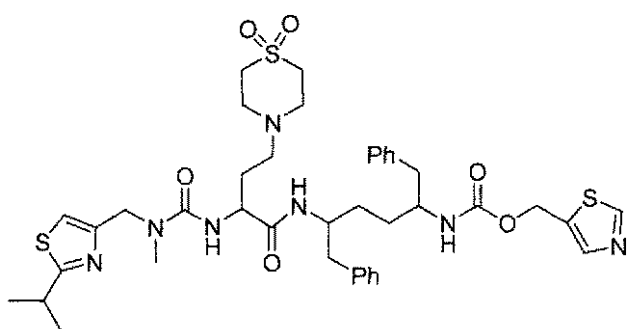
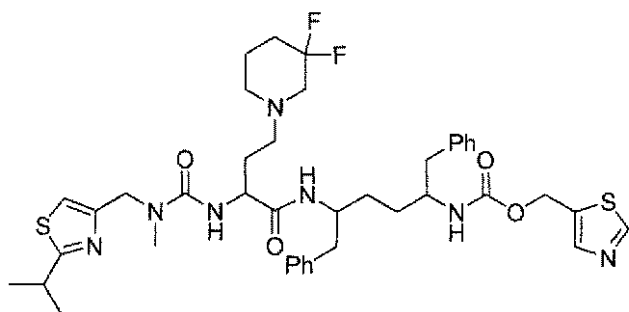
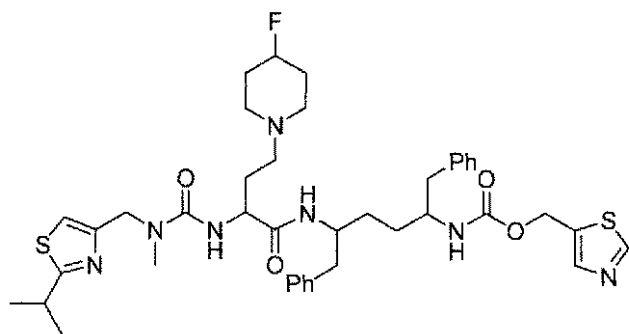
【化 2 0 6】



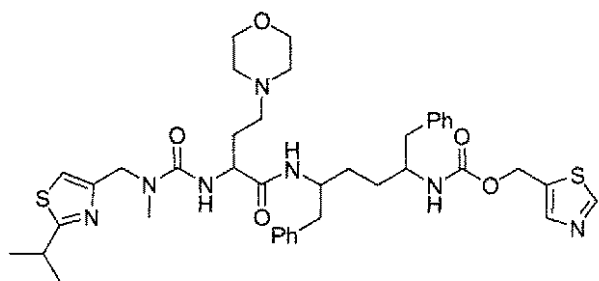
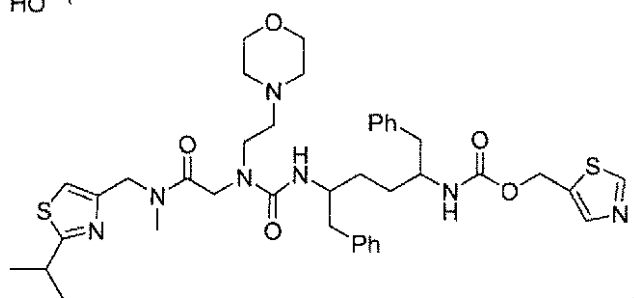
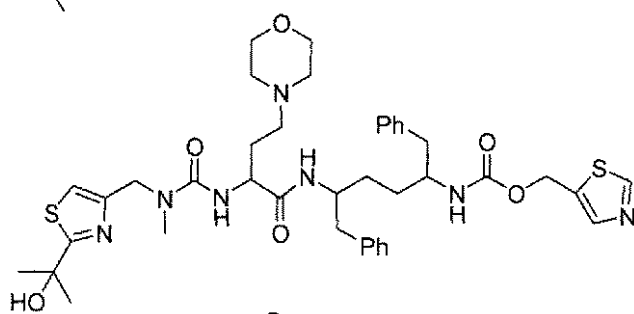
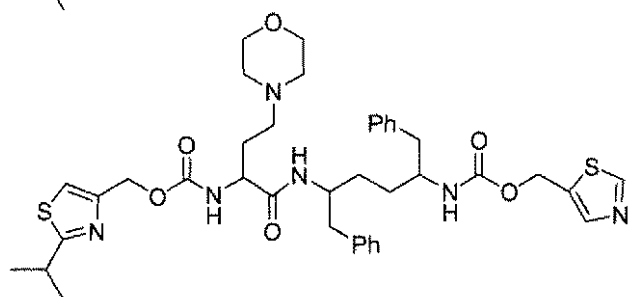
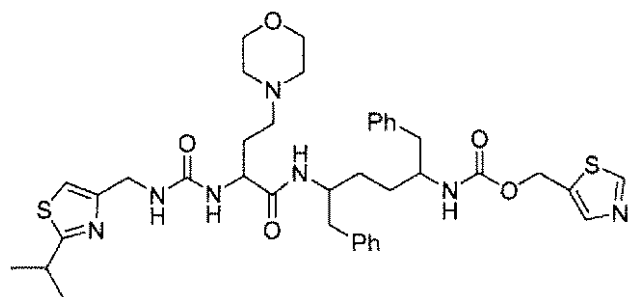
【化 2 0 7】



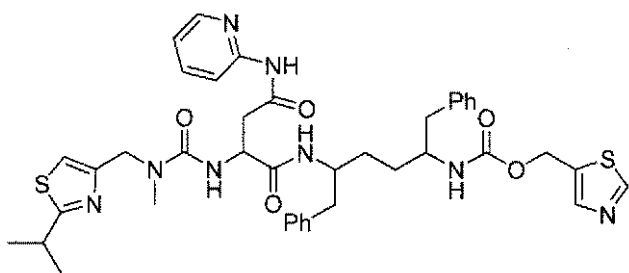
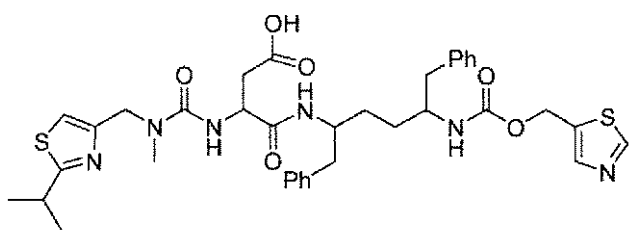
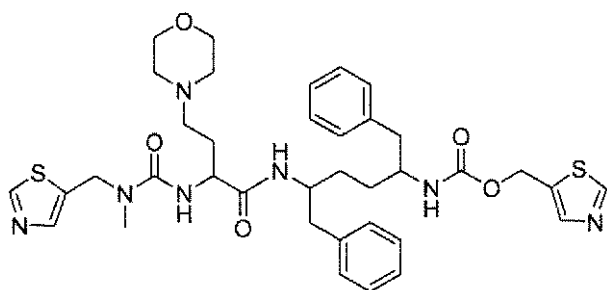
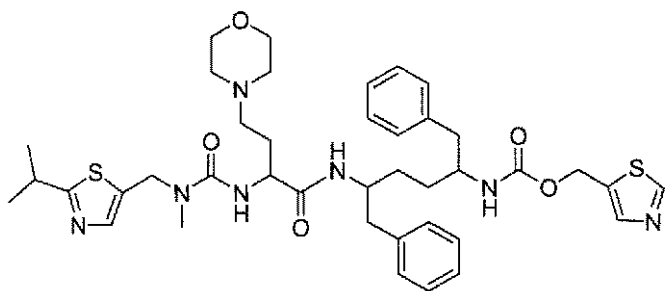
【化 2 0 8】

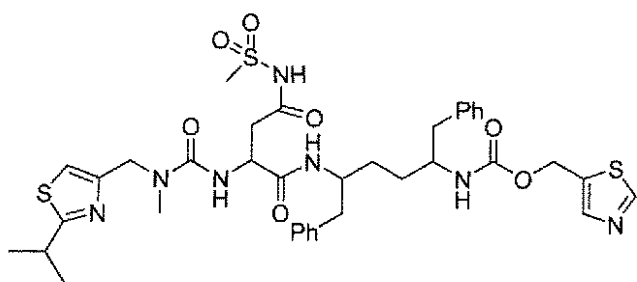
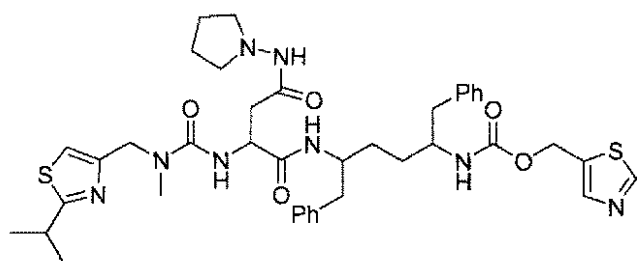
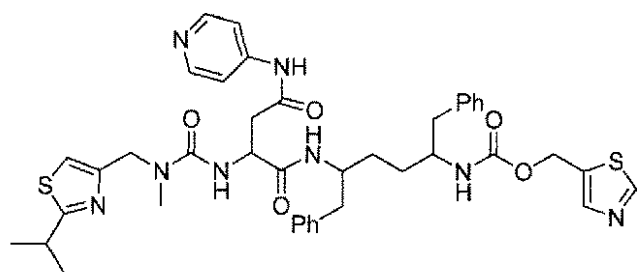


【化 2 0 9】

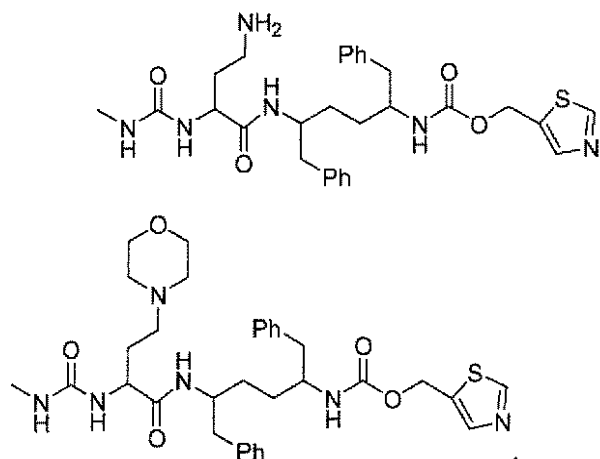


【化 2 1 0】



CC(C)c1nc(CCN(C)C(=O)Nc2c[nH]c3c2C(=O)Nc4c[nH]c5c4C(=O)Nc6c[nH]c7c6C(=O)Nc8c[nH]c9c8C(=O)Nc10c[nH]c11c10C(=O)Nc12c[nH]c13c12C(=O)Nc14c[nH]c15c14C(=O)Nc16c[nH]c17c16C(=O)Nc18c[nH]c19c18C(=O)Nc20c[nH]c21c20C(=O)Nc22c[nH]c23c22C(=O)Nc24c[nH]c25c24C(=O)Nc26c[nH]c27c26C(=O)Nc28c[nH]c29c28C(=O)Nc30c[nH]c31c30C(=O)Nc32c[nH]c33c32C(=O)Nc34c[nH]c35c34C(=O)Nc36c[nH]c37c36C(=O)Nc38c[nH]c39c38C(=O)Nc40c[nH]c41c40C(=O)Nc42c[nH]c43c42C(=O)Nc44c[nH]c45c44C(=O)Nc46c[nH]c47c46C(=O)Nc48c[nH]c49c48C(=O)Nc50c[nH]c51c50C(=O)Nc52c[nH]c53c52C(=O)Nc54c[nH]c55c54C(=O)Nc56c[nH]c57c56C(=O)Nc58c[nH]c59c58C(=O)Nc60c[nH]c61c60C(=O)Nc62c[nH]c63c62C(=O)Nc64c[nH]c65c64C(=O)Nc66c[nH]c67c66C(=O)Nc68c[nH]c69c68C(=O)Nc70c[nH]c71c70C(=O)Nc72c[nH]c73c72C(=O)Nc74c[nH]c75c74C(=O)Nc76c[nH]c77c76C(=O)Nc78c[nH]c79c78C(=O)Nc80c[nH]c81c80C(=O)Nc82c[nH]c83c82C(=O)Nc84c[nH]c85c84C(=O)Nc86c[nH]c87c86C(=O)Nc88c[nH]c89c88C(=O)Nc90c[nH]c91c90C(=O)Nc92c[nH]c93c92C(=O)Nc94c[nH]c95c94C(=O)Nc96c[nH]c97c96C(=O)Nc98c[nH]c99c98C(=O)Nc100c[nH]c101c100C(=O)Nc102c[nH]c103c102C(=O)Nc104c[nH]c105c104C(=O)Nc106c[nH]c107c106C(=O)Nc108c[nH]c109c108C(=O)Nc110c[nH]c111c110C(=O)Nc112c[nH]c113c112C(=O)Nc114c[nH]c115c114C(=O)Nc116c[nH]c117c116C(=O)Nc118c[nH]c119c118C(=O)Nc120c[nH]c121c120C(=O)Nc122c[nH]c123c122C(=O)Nc124c[nH]c125c124C(=O)Nc126c[nH]c127c126C(=O)Nc128c[nH]c129c128C(=O)Nc130c[nH]c131c130C(=O)Nc132c[nH]c133c132C(=O)Nc134c[nH]c135c134C(=O)Nc136c[nH]c137c136C(=O)Nc138c[nH]c139c138C(=O)Nc140c[nH]c141c140C(=O)Nc142c[nH]c143c142C(=O)Nc144c[nH]c145c144C(=O)Nc146c[nH]c147c146C(=O)Nc148c[nH]c149c148C(=O)Nc150c[nH]c151c150C(=O)Nc152c[nH]c153c152C(=O)Nc154c[nH]c155c154C(=O)Nc156c[nH]c157c156C(=O)Nc158c[nH]c159c158C(=O)Nc160c[nH]c161c160C(=O)Nc162c[nH]c163c162C(=O)Nc164c[nH]c165c164C(=O)Nc166c[nH]c167c166C(=O)Nc168c[nH]c169c168C(=O)Nc170c[nH]c171c170C(=O)Nc172c[nH]c173c172C(=O)Nc174c[nH]c175c174C(=O)Nc176c[nH]c177c176C(=O)Nc178c[nH]c179c178C(=O)Nc180c[nH]c181c180C(=O)Nc182c[nH]c183c182C(=O)Nc184c[nH]c185c184C(=O)Nc186c[nH]c187c186C(=O)Nc188c[nH]c189c188C(=O)Nc190c[nH]c191c190C(=O)Nc192c[nH]c193c192C(=O)Nc194c[nH]c195c194C(=O)Nc196c[nH]c197c196C(=O)Nc198c[nH]c199c198C(=O)Nc200c[nH]c201c200C(=O)Nc202c[nH]c203c202C(=O)Nc204c[nH]c205c204C(=O)Nc206c[nH]c207c206C(=O)Nc208c[nH]c209c208C(=O)Nc210c[nH]c211c210C(=O)Nc212c[nH]c213c212C(=O)Nc214c[nH]c215c214C(=O)Nc216c[nH]c217c216C(=O)Nc218c[nH]c219c218C(=O)Nc220c[nH]c221c220C(=O)Nc222c[nH]c223c222C(=O)Nc224c[nH]c225c224C(=O)Nc226c[nH]c227c226C(=O)Nc228c[nH]c229c228C(=O)Nc230c[nH]c231c230C(=O)Nc232c[nH]c233c232C(=O)Nc234c[nH]c235c234C(=O)Nc236c[nH]c237c236C(=O)Nc238c[nH]c239c238C(=O)Nc240c[nH]c241c240C(=O)Nc242c[nH]c243c242C(=O)Nc244c[nH]c245c244C(=O)Nc246c[nH]c247c246C(=O)Nc248c[nH]c249c248C(=O)Nc250c[nH]c251c250C(=O)Nc252c[nH]c253c252C(=O)Nc254c[nH]c255c254C(=O)Nc256c[nH]c257c256C(=O)Nc258c[nH]c259c258C(=O)Nc260c[nH]c261c260C(=O)Nc262c[nH]c263c262C(=O)Nc264c[nH]c265c264C(=O)Nc266c[nH]c267c266C(=O)Nc268c[nH]c269c268C(=O)Nc270c[nH]c271c270C(=O)Nc272c[nH]c273c272C(=O)Nc274c[nH]c275c274C(=O)Nc276c[nH]c277c276C(=O)Nc278c[nH]c279c278C(=O)Nc280c[nH]c281c280C(=O)Nc282c[nH]c283c282C(=O)Nc284c[nH]c285c284C(=O)Nc286c[nH]c287c286C(=O)Nc288c[nH]c289c288C(=O)Nc290c[nH]c291c290C(=O)Nc292c[nH]c293c292C(=O)Nc294c[nH]c295c294C(=O)Nc296c[nH]c297c296C(=O)Nc298c[nH]c299c298C(=O)Nc300c[nH]c301c300C(=O)Nc302c[nH]c303c302C(=O)Nc304c[nH]c305c304C(=O)Nc306c[nH]c307c306C(=O)Nc308c[nH]c309c308C(=O)Nc310c[nH]c311c310C(=O)Nc312c[nH]c313c312C(=O)Nc314c[nH]c315c314C(=O)Nc316c[nH]c317c316C(=O)Nc318c[nH]c319c318C(=O)Nc320c[nH]c321c320C(=O)Nc322c[nH]c323c322C(=O)Nc324c[nH]c325c324C(=O)Nc326c[nH]c327c326C(=O)Nc328c[nH]c329c328C(=O)Nc330c[nH]c331c330C(=O)Nc332c[nH]c333c332C(=O)Nc334c[nH]c335c334C(=O)Nc336c[nH]c337c336C(=O)Nc338c[nH]c339c338C(=O)Nc340c[nH]c341c340C(=O)Nc342c[nH]c343c342C(=O)Nc344c[nH]c345c344C(=O)Nc346c[nH]c347c346C(=O)Nc348c[nH]c349c348C(=O)Nc350c[nH]c351c350C(=O)Nc352c[nH]c353c352C(=O)Nc354c[nH]c355c354C(=O)Nc356c[nH]c357c356C(=O)Nc358c[nH]c359c358C(=O)Nc360c[nH]c361c360C(=O)Nc362c[nH]c363c362C(=O)Nc364c[nH]c365c364C(=O)Nc366c[nH]c367c366C(=O)Nc368c[nH]c369c368C(=O)Nc370c[nH]c371c370C(=O)Nc372c[nH]c373c372C(=O)Nc374c[nH]c375c374C(=O)Nc376c[nH]c377c376C(=O)Nc378c[nH]c379c378C(=O)Nc380c[nH]c381c380C(=O)Nc382c[nH]c383c382C(=O)Nc384c[nH]c385c384C(=O)Nc386c[nH]c387c

【化 2 1 3】

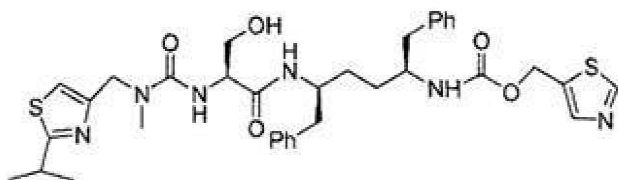


よりなる群から選択される項目 1 記載の化合物。

(項目 1 9)

下記：

【化 2 1 4】

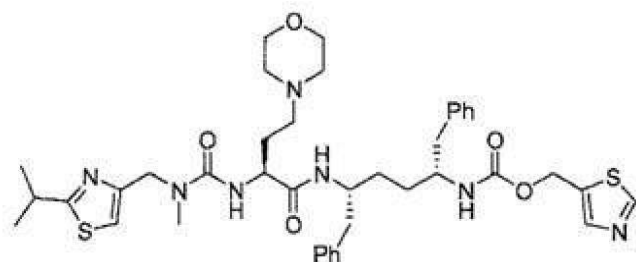


である化合物又は製薬上許容しうるその塩、エステル、及び / 又は溶媒和物。

(項目 2 0)

下記

【化 2 1 5】

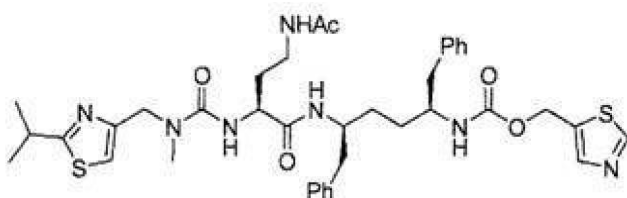


である化合物又は製薬上許容しうるその塩、エステル、及び / 又は溶媒和物。

(項目 2 1)

下記

【化 2 1 6】



である化合物又は製薬上許容しうるその塩、エステル、及び／又は溶媒和物。

(項目 2 2)

チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物の薬物動態を向上させるための方法であって、該薬物により治療される患者に項目 1 記載の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルの治療有効量を投与することを含む方法。

(項目 2 3)

前記投与が前記薬物及び式 I V の化合物又は式 I V の化合物の製薬上許容しうる塩、溶媒和物、及び／又はエステルを含む組み合わせの治療有効量を投与することを含む項目 2 2 記載の方法。

(項目 2 4)

前記チトクロム P 4 5 0 により代謝される薬物が H I V プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、C C R 5 阻害剤、キャプシド重合阻害剤、H I V を治療するための他の薬物、インターフェロン、リバビリン類縁体、N S 3 プロテアーゼ阻害剤、アルファ - グルコシダーゼ 1 阻害剤、肝保護剤、H C V の非ヌクレオシド阻害剤、N S 5 a 阻害剤、N S 5 b ポリメラーゼ阻害剤、H C V を治療するための他の薬物、又はそれらの混合物である項目 2 2 記載の方法。

(項目 2 5)

前記薬物及び項目 1 の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルを単一の組成物として前記患者に投与する項目 2 3 記載の方法。

(項目 2 6)

前記向上がチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物の血漿中レベルを上昇させることである項目 2 2 記載の方法。

(項目 2 7)

患者におけるチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するための方法であって、チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するために有効な量の項目 1 の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルを、該阻害を必要とする患者に投与することを含む方法。

(項目 2 8)

H I V 感染を治療するための方法であって、項目 1 の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルの治療有効量を、H I V プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、G 6 P D 及び N A D H オキシダーゼ阻害剤、C C R 5 阻害剤、H I V を治療するための他の薬物、及びこれらの混合物よりなる群から選択され 1 つ以上の追加的治療薬の治療有効量と組み合わせて、該治療を必要とする患者に投与することを含む方法。

(項目 2 9)

項目 2 8 記載の方法であって、

(1) 前記 H I V プロテアーゼ阻害剤がアンプレナビル、アタザナビル、フォサムプレナビル、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル、プレカナビル、ダルナビル、T M C - 1 2 6、T M C - 1 1 4、モゼナビル (D M P - 4 5 0)、J E - 2 1 4 7 (A G 1 7 7 6)、L - 7 5 6 4 2 3、R O 0 3 3 4 6 4 9、K N I - 2 7 2、D P C - 6 8 1、D P C - 6 8 4、G W 6 4 0 3 8 5 X、D G 1 7、P P L - 1 0 0、D G 3 5、及び A G 1 8 5 9 よりなる群から選択され；

(2) 前記逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤がカブラビリン、エミビリン、デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+)カラノリド A、エトラビリン、G W 5 6 3 4、D P C - 0 8 3、D P C - 9 6 1、D P C - 9 6 3、M I V - 1 5 0、T M C - 1

20、TMC-278（リルピビレン）、BILR355BS、VRX840773、UK-453061、及びRDEA806よりなる群から選択され；

（3）前記逆転写酵素のHIVヌクレオシド阻害剤がジドブジン、エムトリシタビン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタビン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタビン、アロブジン、MIV-210、ラシビル（±-FTC）、D-d4FC、ホスファジド、ホジブジンチドキシル、アプリシチビン（AVX754）、アムドキシビル、KP-1461、及びホサルブジンチドキシル（以前のHDP99.0003）よりなる群から選択され；

（4）前記逆転写酵素のHIVヌクレオチド阻害剤がフマル酸テノホビルジソプロキシル、GS-9131、及びアデホビルジビボキシルよりなる群から選択され；

（5）前記HIVインテグラーゼ阻害剤がクルクミン、クルクミン誘導体、チコリ酸、チコリ酸誘導体、3,5-ジカフェオイルキニン酸、3,5-ジカフェオイルキニン酸誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸誘導体、カフェイン酸フェネチルエステル、カフェイン酸フェネチルエステル誘導体、チルホスチン、チルホスチン誘導体、ケルセチン、ケルセチン誘導体、S-1360、ジンテビル（AR-177）、L-870812、L-870810、MK-0518（ラルテグラビル）、エルビテグラビル、BMS-538158、GSK364735C、BMS-707035、MK-2048、及びBA011よりなる群から選択され；

（6）前記gp41阻害剤がエンフビルチド、シフビルチド、FB006M、及びTRI-1144よりなる群から選択され；

（7）前記CXCR4阻害剤がAMD-070であり；

（8）前記エントリー阻害剤がSP01Aであり；

（9）前記gp120阻害剤がBMS-488043又はBlockAide/CRであり；

（10）前記G6PD及びNADH-オキシダーゼ阻害剤がイムニチンであり；

（11）前記CCR5阻害剤がアブラビロク、ビクリビロク、マラビロク、PRO-140、INCB15050、PF-232798（Pfizer）、及びCCR5mAb004よりなる群から選択され；

（12）前記HIV治療のための他の薬物がBAS-100、SPI-452、REP9、SP-01A、TNX-355、DES6、ODN-93、ODN-112、VGV-1、PA-457（ベピリマット）、アンプリゲン、HRG214、シトリン、VGX-410、KD-247、AMZ0026、CYT99007A-221HIV、DEBIO-025、BAY50-4798、MDX010（イビリムマブ）、PBS119、ALG889、及びPA-1050040（PA-040）よりなる群から選択される方法。

（項目30）

HCV感染を治療するための方法であって、項目1の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルの治療有効量を、インターフェロン、リバビリン類縁体、NS3プロテアーゼ阻害剤、アルファ-グルコシダーゼ1阻害剤、肝保護剤、HCVの非ヌクレオシド阻害剤、HCVを治療するための他の薬物、又はこれらの混合物よりなる群から選択される1つ以上の追加的治療薬の治療有効量と組み合わせて、そのような必要のある患者に投与することを含む方法。

（項目31）

項目30記載の方法であって、

（1）前記インターフェロンがPEG化rIFN-アルファ2b、PEG化rIFN-アルファ2a、rIFN-アルファ2b、rIFN-アルファ2a、コンセンサスIFNアルファ（インファージェン）、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、r-IFN-ベータ、インファージェン+アクチミュン、IFN-オメガ+DUROS、アルブフェロン、ロクテロン、アルブフェロン、レピフ、経口インターフェロンアルファ、IFNアルファ-2bXL、AVI-005、PEG-インファージェン、及びPEG化IFN

- ベータよりなる群から選択され；

(2) 前記リパビリン類縁体がレベトール、コペグス、及びピラミジン（タリバビリン）よりなる群から選択され；

(3) 前記 NS5b ポリメラーゼ阻害剤が NM-283、パロピシタピン、R1626、PSI-6130 (R1656)、HCV-796、BILB1941、XTL-2125、MK-0608、NM-107、R7128 (R4048)、VCH-759、PF-868554、及び GSK625433 よりなる群から選択され；

(4) 前記 NS3 プロテアーゼ阻害剤が SCH-503034 (SCH-7)、VX-950 (テラプレビル)、BILN-2065、BMS-605339、及び ITMN-191 よりなる群から選択され；

(5) 前記 アルファ - グルコシダーゼ 1 阻害剤が MX-3253 (セルゴシビル) 及び UT-231B よりなる群から選択され；

(6) 前記 肝保護剤が IDN-6556、ME3738、LB-84451、及び Mit o Q よりなる群から選択され；

(7) 前記 HCV の非ヌクレオシド阻害剤がベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ - 1, 2, 4 - チアジアジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、A-831、及び A-689 よりなる群から選択され；そして、

(8) 前記 HCV を治療するための別の薬物がザダキシン、ニタゾキサニド（アリネア）、BIVN-401（ピロスタット）、PYN-17（アルチレックス）、KPE02003002、アクチロン（CPG-10101）、KRN-7000、シバシール、GI-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、NIM811、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI4065、パビツキシマブ、オゲルファニド、及び VX-497（メリメボジブ）よりなる群から選択される方法。

(項目 32)

項目 1 の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び / 又はエステル、及び製薬上許容しうる担体又は賦形剤を含む医薬組成物。

(項目 33)

チトクロム P450 により代謝される少なくとも一つの追加的治療薬をさらに含む請求項 32 記載の医薬組成物。

(項目 34)

前記少なくとも一つの追加的治療薬が HIV プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の HIV 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の HIV ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の HIV ヌクレオチド阻害剤、HIV インテグラーゼ阻害剤、gp41 阻害剤、CXCR4 阻害剤、gp120 阻害剤、CCR5 阻害剤、キャプシド重合阻害剤、インターフェロン、リバビリン類縁体、NS3 プロテアーゼ阻害剤、アルファ - グルコシダーゼ 1 阻害剤、肝保護剤、HCV の非ヌクレオシド阻害剤、HCV を治療するための他の薬物、及びこれらの組み合わせよりなる群から選択される項目 33 記載の医薬組成物。

(項目 35)

項目 34 記載の医薬組成物であって、

(1) 前記 HIV プロテアーゼ阻害剤がアンブレナビル、アタザナビル、フォサムブレナビル、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル、ブレカナビル、ダルナビル、TMC-126、TMC-114、モゼナビル (DMP-450)、JE-2147 (AG1776)、L-756423、RO0334649、KNI-272、DPC-681、DPC-684、GW640385X、DG17、PPL-100、DG35、及び AG1859 よりなる群から選択され；

(2) 前記逆転写酵素の HIV 非ヌクレオシド阻害剤がカブラビリン、エミビリン、デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+) カラノリド A、エトラビリン、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、TMC-120、TMC-278 (リルピビレン)、エファビレンツ、BILR355BS、VRX

8 4 0 7 7 3、U K - 4 5 3 0 6 1、及び R D E A 8 0 6 よりなる群から選択され；

(3) 前記逆転写酵素の H I Vヌクレオシド阻害剤がジドブジン、エムトリシタビン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタビン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタビン、アロブジン、M I V - 2 1 0、ラシビル (± - F T C)、D - d 4 F C、エムトリシタビン、ホスファジド、ホジブジンチドキシル、アブリシチビン (A V X 7 5 4)、アムドキシビル、K P - 1 4 6 1、及びホサルブジンチドキシル (以前の H D P 9 9 . 0 0 0 3) よりなる群から選択され；

(4) 前記逆転写酵素の H I Vヌクレオチド阻害剤がフマル酸テノホビルジソプロキシル、G S - 9 1 3 1、及びアデホビルジピボキシルよりなる群から選択され；

(5) 前記 H I Vインテグラーゼ阻害剤がクルクミン、クルクミン誘導体、チコリ酸、チコリ酸誘導体、3 , 5 - ジカフェオイルキニン酸、3 , 5 - ジカフェオイルキニン酸誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸誘導体、カフェイン酸フェネチルエステル、カフェイン酸フェネチルエステル誘導体、チルホスチン、チルホスチン誘導体、ケルセチン、ケルセチン誘導体、S - 1 3 6 0、ジンテビル (A R - 1 7 7)、L - 8 7 0 8 1 2、L - 8 7 0 8 1 0、M K - 0 5 1 8 (ラルテグラビル)、エルビテグラビル、B M S - 5 3 8 1 5 8、G S K 3 6 4 7 3 5 C、B M S - 7 0 7 0 3 5、M K - 2 0 4 8、及び B A 0 1 1 よりなる群から選択され；

(6) 前記 g p 4 1 阻害剤がエンフビルチド、シフビルチド、F B 0 0 6 M、及び T R I - 1 1 4 4 よりなる群から選択され；

(7) 前記 C X C R 4 阻害剤が A M D - 0 7 0 であり；

(8) 前記エントリー阻害剤が S P 0 1 A であり；

(9) 前記 g p 1 2 0 阻害剤が B M S - 4 8 8 0 4 3 又は B l o c k A i d e / C R であり；

(1 0) 前記 G 6 P D 及び N A D H - オキシダーゼ阻害剤がイムニチンであり；

(1 1) 前記 C C R 5 阻害剤がアブラビロク、ピクリビロク、マラビロク、P R O - 1 4 0、I N C B 1 5 0 5 0、P F - 2 3 2 7 9 8 (P f i z e r)、及び C C R 5 m A b 0 0 4 よりなる群から選択され；

(1 2) 前記 H I V 治療のための他の薬物が B A S - 1 0 0、S P I - 4 5 2、R E P 9、S P - 0 1 A、T N X - 3 5 5、D E S 6、O D N - 9 3、O D N - 1 1 2、V G V - 1、P A - 4 5 7 (ベピリマット)、アンプリゲン、H R G 2 1 4、シトリン、V G X - 4 1 0、K D - 2 4 7、A M Z 0 0 2 6、C Y T 9 9 0 0 7 A - 2 2 1 H I V、D E B I O - 0 2 5、B A Y 5 0 - 4 7 9 8、M D X 0 1 0 (イピリムマブ)、P B S 1 1 9、A L G 8 8 9、及び P A - 1 0 5 0 0 4 0 (P A - 0 4 0) よりなる群から選択され；

(1 3) 前記インターフェロンが P E G 化 r I F N - アルファ 2 b、P E G 化 r I F N - アルファ 2 a、r I F N - アルファ 2 b、r I F N - アルファ 2 a、コンセンサス I F N アルファ (インファージェン)、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、r - I F N - ベータ、インファージェン + アクチミュン、I F N - オメガ + D U R O S、アルブフェロン、ロクテロン、アルブフェロン、レビフ、経口インターフェロンアルファ、I F N アルファ - 2 b X L、A V I - 0 0 5、P E G - インファージェン、及び P E G 化 I F N - ベータよりなる群から選択され；

(1 4) 前記リバビリン類縁体がレベトール、コペグス、及びピラミジン (タリバビリン) よりなる群から選択され；

(1 5) 前記 N S 5 b ポリメラーゼ阻害剤が N M - 2 8 3、パロピシタビン、R 1 6 2 6、P S I - 6 1 3 0 (R 1 6 5 6)、H C V - 7 9 6、B I L B 1 9 4 1、X T L - 2 1 2 5、M K - 0 6 0 8、N M - 1 0 7、R 7 1 2 8 (R 4 0 4 8)、V C H - 7 5 9、P F - 8 6 8 5 5 4、及び G S K 6 2 5 4 3 3 よりなる群から選択され；

(1 6) 前記 N S 3 プロテアーゼ阻害剤が S C H - 5 0 3 0 3 4 (S C H - 7)、V X - 9 5 0 (テラプレビル)、B I L N - 2 0 6 5、B M S - 6 0 5 3 3 9、及び I T M N - 1 9 1 よりなる群から選択され；

(1 7) 前記アルファ - グルコシダーゼ 1 阻害剤が M X - 3 2 5 3 (セルゴシビル) 及び

U T - 2 3 1 B よりなる群から選択され；

(1 8) 前記肝保護剤が I D N - 6 5 5 6、M E 3 7 3 8、L B - 8 4 4 5 1、及び M i t o Q よりなる群から選択され；

(1 9) 前記 H C V の非ヌクレオシド阻害剤がベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ - 1 , 2 , 4 - チアジアジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、A - 8 3 1、及び A - 6 8 9 よりなる群から選択され；そして、

(2 0) 前記 H C V を治療するための別の薬物がザダキシン、ニタゾキサニド (アリネア)、B I V N - 4 0 1 (ビロスタット)、P Y N - 1 7 (アルチレックス)、K P E 0 2 0 0 3 0 0 2、アクチロン (C P G - 1 0 1 0 1)、K R N - 7 0 0 0、シバシール、G I - 5 0 0 5、A N A - 9 7 5、X T L - 6 8 6 5、A N A 9 7 1、N O V - 2 0 5、タルバシン、E H C - 1 8、N I M 8 1 1、D E B I O - 0 2 5、V G X - 4 1 0 C、E M Z - 7 0 2、A V I 4 0 6 5、パビツキシマブ、オグルファニド、及び V X - 4 9 7 (メリメポジブ) よりなる群から選択される医薬組成物。

(項目 3 6)

項目 1 の化合物を含む新規の医薬組成物又は医薬の製造のための使用。

(項目 3 7)

治療用物質としての項目 1 記載の化合物。

(項目 3 8)

患者におけるチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物の薬物動態を向上させるための医薬、チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物の血漿中レベルを上昇させるための医薬、チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するための医薬、H I V 感染を治療するための医薬、又は H C V 感染を治療するための医薬の製造のための項目 1 記載の化合物の使用。

(項目 3 9)

前記チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物が H I V プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、G 6 P D 及び N A D H オキシダーゼ阻害剤、C C R 5 阻害剤、H I V を治療するための他の薬物、インターフェロン、リバビリン類縁体、N S 3 プロテアーゼ阻害剤、アルファ - グルコシダーゼ 1 阻害剤、肝保護剤、H C V の非ヌクレオシド阻害剤、及び H C V を治療するための他の薬物、又はこれらの混合物である項目 3 8 記載の使用。

(項目 4 0)

前記医薬が、項目 1 の化合物及び H I V プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、G 6 P D 及び N A D H オキシダーゼ阻害剤、C C R 5 阻害剤、H I V を治療するための他の薬物、インターフェロン、リバビリン類縁体、N S 5 b ポリメラーゼ阻害剤、N S 3 プロテアーゼ阻害剤、アルファ - グルコシダーゼ 1 阻害剤、肝保護剤、H C V の非ヌクレオシド阻害剤、及び H C V を治療するための他の薬物、及びこれらの混合物よりなる群から選択される 1 つ以上の追加的治療薬の組み合わせである項目 3 9 記載の使用。

(項目 4 1)

項目 4 0 記載の使用であって、

(1) 前記 H I V プロテアーゼ阻害剤がアンブレナビル、アタザナビル、フォサムブレナビル、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル、プレカナビル、ダルナビル、T M C - 1 2 6、T M C - 1 1 4、モゼナビル (D M P - 4 5 0)、J E - 2 1 4 7 (A G 1 7 7 6)、L - 7 5 6 4 2 3、R O 0 3 3 4 6 4 9、K N I - 2 7 2、D P C - 6 8 1、D P C - 6 8 4、G W 6 4 0 3 8 5 X、D G 1 7、P P L - 1 0 0、D G 3 5、及び A G 1 8 5 9 よりなる群から選択され；

- (2) 前記逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド阻害剤がカブラピリン、エミピリン、デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+)カラノリドA、エトラピリン、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、TMC-120、TMC-278(リルピビレン)、エファビレンツ、BILR355BS、VRX840773、UK-453061、及びRDEA806よりなる群から選択され；
- (3) 前記逆転写酵素のHIVヌクレオシド阻害剤がジドブジン、エムトリシタビン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタビン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタビン、アロブジン、MIV-210、ラシビル(±-FTC)、D-d4FC、エムトリシタビン、ホスファジド、ホジブジンチドキシル、アブリシチビン(AVX754)、アムドキシビル、KP-1461、及びホサルブジンチドキシル(以前のHDP99.0003)よりなる群から選択され；
- (4) 前記逆転写酵素のHIVヌクレオチド阻害剤がフマル酸テノホビルジソプロキシル、GS-9131、及びアデホビルジビボキシルよりなる群から選択され；
- (5) 前記HIVインテグラーゼ阻害剤がクルクミン、クルクミン誘導体、チコリ酸、チコリ酸誘導体、3,5-ジカフェオイルキニン酸、3,5-ジカフェオイルキニン酸誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸誘導体、カフェイン酸フェネチルエステル、カフェイン酸フェネチルエステル誘導体、チルホスチン、チルホスチン誘導体、ケルセチン、ケルセチン誘導体、S-1360、ジンテビル(AR-177)、L-870812、L-870810、MK-0518(ラルテグラビル)、エルビテグラビル、BMS-538158、GSK364735C、BMS-707035、MK-2048、及びBA011よりなる群から選択され；
- (6) 前記gp41阻害剤がエンフィルチド、シフィルチド、FB006M、及びTRI-1144よりなる群から選択され；
- (7) 前記CXCR4阻害剤がAMD-070であり；
- (8) 前記エントリー阻害剤がSP01Aであり；
- (9) 前記gp120阻害剤がBMS-488043又はBlockAide/CRであり；
- (10) 前記G6PD及びNADH-オキシダーゼ阻害剤がイムニチンであり；
- (11) 前記CCR5阻害剤がアブラビロク、ピクリビロク、マラビロク、PRO-140、INCB15050、PF-232798(Pfizer)、及びCCR5mAb004よりなる群から選択され；
- (12) 前記HIV治療のための他の薬物がBAS-100、SPI-452、REP9、SP-01A、TNX-355、DES6、ODN-93、ODN-112、VGV-1、PA-457(ベピリマット)、アンプリゲン、HRG214、シトリン、VGX-410、KD-247、AMZ0026、CYT99007A-221HIV、DEBIO-025、BAY50-4798、MDX010(イピリムマブ)、PBS119、ALG889、及びPA-1050040(PA-040)よりなる群から選択され；
- (13) 前記インターフェロンがPEG化rIFN-アルファ2b、PEG化rIFN-アルファ2a、rIFN-アルファ2b、rIFN-アルファ2a、コンセンサスIFNアルファ(インファージェン)、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、r-IFN-ベータ、インファージェン+アクチミュン、IFN-オメガ+DUROS、アルブフェロン、ロクテロン、アルブフェロン、レビフ、経口インターフェロンアルファ、IFNアルファ-2bXL、AVI-005、PEG-インファージェン、及びPEG化IFN-ベータよりなる群から選択され；
- (14) 前記リバビリン類縁体がレベトール、コベグス、及びピラミジン(タリバビリン)よりなる群から選択され；
- (15) 前記NS5bポリメラーゼ阻害剤がNM-283、パロピシタビン、R1626、PSI-6130(R1656)、HCV-796、BILB1941、XTL-2125、MK-0608、NM-107、R7128(R4048)、VCH-759、PF-868554、及びGSK625433よりなる群から選択され；

(1 6) 前記 N S 3 プロテアーゼ阻害剤が S C H - 5 0 3 0 3 4 (S C H - 7)、V X - 9 5 0 (テラプレビル)、B I L N - 2 0 6 5、B M S - 6 0 5 3 3 9、及び I T M N - 1 9 1 よりなる群から選択され；

(1 7) 前記 アルファ - グルコシダーゼ 1 阻害剤が M X - 3 2 5 3 (セルゴシビル) 及び U T - 2 3 1 B よりなる群から選択され；

(1 8) 前記 肝保護剤が I D N - 6 5 5 6、M E 3 7 3 8、L B - 8 4 4 5 1、及び M i t o Q よりなる群から選択され；

(1 9) 前記 H C V の非ヌクレオシド阻害剤がベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ - 1 , 2 , 4 - チアジアジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、A - 8 3 1、及び A - 6 8 9 よりなる群から選択され；そして、

(2 0) 前記 H C V を治療するための別の薬物がザダキシン、ニタゾキサニド (アリネア)、B I V N - 4 0 1 (ビロスタット)、P Y N - 1 7 (アルチレックス)、K P E 0 2 0 0 3 0 0 2、アクチロン (C P G - 1 0 1 0 1)、K R N - 7 0 0 0、シバシール、G I - 5 0 0 5、A N A - 9 7 5、X T L - 6 8 6 5、A N A 9 7 1、N O V - 2 0 5、タルバシン、E H C - 1 8、N I M 8 1 1、D E B I O - 0 2 5、V G X - 4 1 0 C、E M Z - 7 0 2、A V I 4 0 6 5、パビツキシマブ、オゲルファニド、及び V X - 4 9 7 (メリメボジブ) よりなる群から選択される使用。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 4 】

(発明の詳細な説明)

ここで本発明の特定の請求項を詳細に参照し、その例は添付した構造及び式において説明される。本発明は列挙した請求項との関わりにおいて説明されるが、それらはこれらの請求項に本発明を限定することを意図していないと理解しなければならない。むしろ、本発明は請求項により定義される本発明の範囲内に包含される全ての改変、変更、及び等価物を網羅することを意図している。

【 0 0 1 5 】

本明細書において引用する全ての文書は全ての目的のために参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【 0 0 1 6 】

定義

特段の記載が無い限り、本明細書において使用する以下の用語及び表現は以下の意味を有することを意図している。

【 0 0 1 7 】

本明細書において商品名を使用する場合は、商品名の製品及び商品名の製品の活性な医薬品成分を独立して包含することを出願人は意図している。

【 0 0 1 8 】

本明細書においては、「本発明の化合物」又は「式 (I) の化合物」は式 (I) の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、エステル又は立体異性体、又は生理学的に機能性のその誘導体を意味する。同様に、単離可能な中間体に関しては、「式 (数) の化合物」という表現はその式の化合物及び製薬上許容しうるその塩、溶媒和物及び生理学的に機能性の誘導体を意味する。

【 0 0 1 9 】

「アルキル」とは第 1、第 2、第 3 又は環状の炭素原子を含有する炭化水素である。例えば、アルキル基は 1 ~ 2 0 個の炭素原子 (即ち C₁ - C₂₀ アルキル)、1 ~ 1 0 個の炭素原子 (即ち C₁ - C₁₀ アルキル)、又は 1 ~ 6 個の炭素原子 (即ち C₁ - C₆ アルキル) を有することができる。適当なアルキル基の例は限定しないが例えばメチル (Me、- C H₃)、エチル (Et、- C H₂ C H₃)、1 - プロピル (n - Pr、n - プロピル、- C H₂ C H₂ C H₃)、2 - プロピル (i - Pr、i - プロピル、- C H (C H₃)₂)、1 - ブチル (n - Bu、n - ブチル、- C H₂ C H₂ C H₂ C H₃)、2 - メチル - 1 - プロピル (i - Bu、i - ブチル、- C H₂ C H (C H₃)₂)、2 - ブチル (

s - Bu、s - ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、2 - メチル - 2 - プロピル (t - Bu、t - ブチル、 $-C(CH_3)_3$)、1 - ペンチル (n - ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2 - ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3 - ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2 - メチル - 2 - ブチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3 - メチル - 2 - ブチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3 - メチル - 1 - ブチル ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2 - メチル - 1 - ブチル ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1 - ヘキシル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2 - ヘキシル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3 - ヘキシル ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2 - メチル - 2 - ペンチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3 - メチル - 2 - ペンチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4 - メチル - 2 - ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3 - メチル - 3 - ペンチル ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2 - メチル - 3 - ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2, 3 - ジメチル - 2 - ブチル ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3, 3 - ジメチル - 2 - ブチル ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、及びオクチル ($-(CH_2)_7CH_3$) を包含する。

【0020】

「アルコキシ」の意味は式 - O - アルキルを有する基であり、ここで上記の通り定義されるアルキル基は酸素原子を介して親分子に結合される。アルコキシ基のアルキル部分は 1 ~ 20 個の炭素原子 (即ち $C_1 - C_{20}$ アルコキシ)、1 ~ 12 炭素原子 (即ち $C_1 - C_{12}$ アルコキシ)、又は 1 ~ 6 炭素原子 (即ち $C_1 - C_6$ アルコキシ) を有することができる。適当なアルコキシ基の例は限定しないが例えばメトキシ ($-O - CH_3$ 又は $-OMe$)、エトキシ ($-OCH_2CH_3$ 又は $-OEt$)、t - ブトキシ ($-O - C(CH_3)_3$ 又は $-OtBu$) 等を包含する。

【0021】

「ハロアルキル」とはアルキル基の水素原子 1 つ以上がハロゲン原子で置き換えられている上記の通り定義されるアルキル基である。ハロアルキル基のアルキル部分は 1 ~ 20 個の炭素原子 (即ち $C_1 - C_{20}$ ハロアルキル)、1 ~ 12 個の炭素原子 (即ち $C_1 - C_{12}$ ハロアルキル)、又は 1 ~ 6 個の炭素原子 (即ち $C_1 - C_6$ アルキル) を有することができる。適当なハロアルキル基の例は限定しないが例えば $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、等である。

【0022】

「アルケニル」とは不飽和部位を少なくとも 1 つ、即ち、炭素 - 炭素の sp^2 二重結合を有する第 1、第 2、第 3 又は環状の炭素原子を含有する炭化水素である。例えば、アルケニル基は 2 ~ 20 個の炭素原子 (即ち $C_2 - C_{20}$ アルケニル)、2 ~ 12 個の炭素原子 (即ち $C_2 - C_{12}$ アルケニル)、又は 2 ~ 6 個の炭素原子 (即ち $C_2 - C_6$ アルケニル) を有することができる。適当なアルケニル基の例は限定しないが例えばエチレン又はビニル ($-CH=CH_2$)、アリル ($-CH_2CH=CH_2$)、シクロペンテニル ($-C_5H_7$)、及び 5 - ヘキセニル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$) を包含する。

【0023】

「アルキニル」とは不飽和部位を少なくとも 1 つ、即ち、炭素 - 炭素の sp 三重結合を有する第 1、第 2、第 3 又は環状の炭素原子を含有する炭化水素である。例えば、アルキニル基は 2 ~ 20 個の炭素原子 (即ち $C_2 - C_{20}$ アルキニル)、2 ~ 12 個の炭素原子 (即ち $C_2 - C_{12}$ アルキン)、又は 2 ~ 6 個の炭素原子 (即ち $C_2 - C_6$ アルキニル) を有することができる。適当なアルキニル基の例は限定しないが例えばアセチレン系 ($-C\equiv CH$)、プロパルギル ($-CH_2C\equiv CH$)、等を包含する。

【0024】

「アルキレン」が指すものは、親アルカンの同じか 2 つの異なる炭素原子から 2 つの水素原子を除去することにより誘導される 2 つの 1 価のラジカル中心を有する飽和の、分枝

【 0 0 2 5 】

【 0 0 2 6 】

【 0 0 2 7 】

【 0 0 2 8 】

【 0 0 2 9 】

「アミノアルキル」の意味は炭素原子、典型的には末端又は sp^3 炭素原子に結合した水素原子の１つが本明細書に定義及び説明したアミノラジカルにより置き換えられている非環状のアルキルラジカルである。アミノアルキルの非限定的な例は $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}_2$ 、
 $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}$

$\text{-NH(CH}_3\text{)}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)-NH(CH}_3\text{)}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)}_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)}_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)}_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)}_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)-N(CH}_3\text{)}_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)-N(CH}_3\text{)}_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{-NH(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-NH(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)-NH(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)-NH(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-N(CH}_2\text{CH}_3\text{)}_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-N(CH}_2\text{CH}_3\text{)}_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N(CH}_2\text{CH}_3\text{)}_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N(CH}_2\text{CH}_3\text{)}_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)-N(CH}_2\text{CH}_3\text{)}_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)-N(CH}_2\text{CH}_3\text{)}_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)-N(CH}_2\text{CH}_3\text{)}_2$ 等を含む。「置換された」又は「保護された」アミノアルキルとはアミノ基のHが、例えばアシル基、例えば従来のアミン保護基、例えば9-フルオレニルメチルカーバメート(「Fmoc」)、t-ブチルカーバメート(「Boc」)、ベンジルカーバメート(「Cbz」)、アセチル、-C(O)-アミノ、トリフルオロアセチル、フタルイミジル、トリフェニルメチル、p-トルエンスルホニル(「トシル」)、メチルスルホニル(「メシル」)等で置き換えられているものとして本明細書に記載及び定義したアミノアルキルを意味する。

【0030】

「アリ-ル」とは親芳香族環系の単一の炭素原子から水素原子1つが除去されることにより誘導される芳香族炭化水素ラジカルを意味する。例えば、アリール基は6～20個の炭素原子、6～14個の炭素原子、又は6～12個の炭素原子を有することができる。典型的なアリ-ル基の例は限定しないが例えばベンゼン、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピフェニル等から誘導されたラジカル(例えば、フェニル)を含む。

【0031】

「アリ-ルアルキル」とは炭素原子、典型的には末端又は sp^3 炭素原子に結合した水素原子の1つがアリールラジカルで置き換えられている非環状のアルキルラジカルを指す。典型的なアリ-ルアルキル基の例は限定しないが例えばベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イル、ナフトベンジル、2-ナフトフェニルエタン-1-イル等を含む。アリ-ルアルキル基は6～20個の炭素原子を含むことができ、例えばアルキル部分は1～6個の炭素原子であり、そしてアリ-ル部分は6～14個の炭素原子である。

【0032】

「アリ-ルアルケニル」とは炭素原子、典型的には末端又は sp^3 炭素原子、しかし可能には sp^2 炭素原子に結合した水素原子の1つがアリールラジカルで置き換えられている非環状のアルケニルラジカルを指す。アリールアルケニルのアリール部分は例えば本明細書に開示したアリール基の何れかを包含することができ、そしてアリールアルケニルのアルケニル部分は例えば本明細書に開示したアルケニル基の何れかを包含することができる。アリールアルケニル基は6～20個の炭素原子を含むことができ、例えばアルケニル部分は1～6個の炭素原子であり、そしてアリ-ル部分は6～14個の炭素原子である。

【0033】

「アリ-ルアルキニル」とは炭素原子、典型的には末端又は sp^3 炭素原子、しかし可能には sp 炭素原子に結合した水素原子の1つがアリールラジカルで置き換えられている非環状のアルキニルラジカルを指す。アリールアルキニルのアリール部分は例えば本明細書に開示したアリール基の何れかを包含することができ、そしてアリールアルキニルのアルキニル部分は例えば本明細書に開示したアルキニル基の何れかを包含することができる。アリールアルキニル基は6～20個の炭素原子を含むことができ、例えばアルキニル部分は1～6個の炭素原子であり、そしてアリ-ル部分は6～14個の炭素原子である。

【0034】

アルキル、アルキレン、アリ-ル、アリ-ルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、カーボサイクリル等に言及する場合の「置換された」という用語は、例えば「置換さ

れたアルキル」、「置換されたアルキレン」、「置換されたアリール」、「置換されたアリールアルキル」、「置換されたヘテロシクリル」、及び「置換されたカーボサイクリル」とは、水素原子1つ以上が各々独立して非水素置換基により置き換えられているアルキル、アルキレン、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、カーボサイクリルをそれぞれ意味する。典型的な置換基は限定しないが例えば $-X$ 、 $-R$ 、 $-O^-$ 、 $=O$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-S^-$ 、 $-NR_2$ 、 $-N^+R_3$ 、 $=NR$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-NCS$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHC(=O)R$ 、 $-NHSS(=O)_2R$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)NRR$ 、 $-S(=O)_2O^-$ 、 $-S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2R$ 、 $-OS(=O)_2OR$ 、 $-S(=O)_2NR$ 、 $-S(=O)R$ 、 $-OP(=O)(OR)_2$ 、 $-P(=O)(OR)_2$ 、 $-P(=O)(O^-)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(OR)(O^-)$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-C(=O)X$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(S)SR$ 、 $-C(O)NRR$ 、 $-C(S)NRR$ 、 $-C(=NR)NRR$ を包含し、ここで各Xは独立してハロゲン：F、Cl、Br、又はIであり；そして各Rは独立してH、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロサイクル、又は保護基又はプロドラッグ部分である。アルキレン、アルケニレン、及びアルキニレン基も又同様に置換されていてよい。炭素原子の数がある置換基に関して標記されていない場合は、炭素原子の数は置換基ではなく基を指す（特段の記載が無い限り）。例えば C_{1-4} 置換アルキルとは C_{1-4} アルキルを指し、これは例えば4炭素原子より多くを有する基で置換されることができる。

【0035】

「プロドラッグ」という用語は本明細書においては、生物系に投与された場合に、自発的化学反应、酵素触媒化学反应、光分解、及び/又は代謝的化学反应の結果として、薬物、即ち活性成分を形成する何れかの化合物を指す。即ちプロドラッグは治療活性化合物の共有結合的に修飾された類縁体又は潜伏形態である。

【0036】

当業者の知る通り、式Iの化合物の置換基及び他の部分は許容できる程度の安定な医薬組成物に製剤することができる薬学的に有用な化合物を提供するために十分安定である化合物が提供されるように選択しなければならない。そのような安定性を有する式Iの化合物は本発明の範囲に属することを意図している。

【0037】

「ヘテロアルキル」とはヘテロ原子、例えばO、N、又はSで炭素原子1つ以上が置き換えられているアルキル基を指す。例えば、親分子に結合しているアルキル基の炭素原子がヘテロ原子（例えばO、N、又はS）で置き換えられる場合、結果として生じるヘテロアルキル基は、それぞれ、アルコキシ基（例えば、 $-OCH_3$ 等）、アミン（例えば、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 等）、又はチオアルキル基（例えば、 $-SCH_3$ ）となる。親分子に結合していないアルキル基の非末端炭素原子がヘテロ原子（例えばO、N、又はS）で置き換えられる場合、結果として生じるヘテロアルキル基は、それぞれ、アルキルエーテル（例えば、 $-CH_2CH_2-O-CH_3$ 等）、アルキルアミン（例えば、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 等）、又はチオアルキルエーテル（例えば $-CH_2-S-CH_3$ ）となる。アルキル基の末端炭素原子がヘテロ原子（例えばO、N、又はS）で置き換えられる場合、結果として生じるヘテロアルキル基は、それぞれ、ヒドロキシアルキル基（例えば、 $-CH_2CH_2-OH$ ）、アミノアルキル基（例えば、 $-CH_2NH_2$ ）、又はアルキルチオール基（例えば、 $-CH_2CH_2-SH$ ）となる。ヘテロアルキル基は例えば1~20個の炭素原子、1~10個の炭素原子、又は1~6個の炭素原子を有することができる。 C_1-C_6 ヘテロアルキル基とは1~6個の炭素原子を有するヘテロアルキル基を意味する。

【0038】

「ヘテロサイクル」又は「ヘテロシクリル」とは本明細書においては、限定しないが例えば Paquette, Leo A.; Principles of Modern He

terocyclic Chemistry (W. A. Benjamin, New York, 1968)、特に1、3、4、6、7、及び9章; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs (John Wiley & Sons, New York, 1950~現在)、特に13、14、16、19、及び28巻; 及び J. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566 に記載されているヘテロサイクルを包含する。本発明の1つの特定の実施形態においては、「ヘテロサイクル」は本明細書において定義する「炭素環」を包含し、ここで炭素原子の1つ以上(例えば1、2、3、又は4)はヘテロ原子(例えばO、N、又はS)で置き換えられている。「ヘテロサイクル」又は「ヘテロシクリル」という用語は飽和環(即ちヘテロシクロアルキル)、部分不飽和環、及び芳香族環(即ちヘテロ芳香族環)を包含する。置換されたヘテロシクリルは例えば、カルボニル基を包含する本明細書に開示した置換基の何れかで置換された複素環を包含する。カルボニル置換されたヘテロシクリルの非限定的な例は下記:

【0039】

【化2】



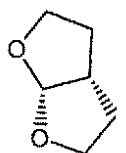
である。

【0040】

ヘテロサイクルの例は限定しないが例えばピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル(ピペリジル)、チアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、イオウ酸化テトラヒドロチオフェニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、チアナフタレニル、インドリル、インドレニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ピペリジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、アゾシニル、トリアジニル、6H-1,2,5-チアジニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、チエニル、チアントレニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチニル、2H-ピロリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、1H-インダゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、4aH-カルバゾリル、カルバゾリル、___-カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フラザニル、フェノキサジニル、イソクロマニル、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソキサゾリル、オキシインドリル、ベンゾオキサゾリニル、イサチノイル、及びビス-テトラヒドロフラニル:

【0041】

【化3】



を包含する。

【 0 0 4 2 】

限定ではなく例示すれば、炭素結合ヘテロシクリルは、ピリジンの 2、3、4、5、又は 6 位において、ピリダジンの 3、4、5、又は 6 位において、ピリミジンの 2、4、5、又は 6 位において、ピラジンの 2、3、5、又は 6 位において、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフエン、ピロール、又はテトラヒドロピロールの 2、3、4、又は 5 位において、オキサゾール、イミダゾール又はチアゾールの 2、4、又は 5 位において、イソオキサゾール、ピラゾール、又はイソチアゾールの 3、4、又は 5 位において、アジリジンの 2 又は 3 位において、アゼチジンの 2、3、又は 4 位において、キノリンの 2、3、4、5、6、7、又は 8 位において、又はイソキノリンの 1、3、4、5、6、7、又は 8 位において結合している。更に典型的には、炭素結合ヘテロシクリルは 2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、5 - ピリジル、6 - ピリジル、3 - ピリダジニル、4 - ピリダジニル、5 - ピリダジニル、6 - ピリダジニル、2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル、6 - ピリミジニル、2 - ピラジニル、3 - ピラジニル、5 - ピラジニル、6 - ピラジニル、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、又は 5 - チアゾリルを包含する。

【 0 0 4 3 】

限定ではなく例示すれば、窒素結合ヘテロシクリルは、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2 - ピロリン、3 - ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2 - イミダゾリン、3 - イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2 - ピラゾリン、3 - ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、1 H - インダゾールの 1 位において、イソインドール、又はイソインドリンの 2 位において、モルホリンの 4 位において、そしてカルバゾール、又は__ - カルボリンの 9 位において結合している。更に典型的には、窒素結合ヘテロシクリルは 1 - アジリジル、1 - アゼチジル、1 - ピロリル、1 - イミダゾリル、1 - ピラゾリル、及び 1 - ピペリジニルを包含する。

【 0 0 4 4 】

「ヘテロシクリルアルキル」とは炭素原子、典型的には末端又は sp^3 炭素原子に結合した水素原子の 1 つがヘテロシクリルラジカル（即ちヘテロシクリル - アルキレン - 部分）で置き換えられている非環状のアルキルラジカルを指す。典型的なヘテロシクリルアルキル基の例は限定しないが例えば、ヘテロシクリル - CH_2 - 、ヘテロシクリル - $CH(CH_3)$ - 、ヘテロシクリル - CH_2CH_2 - 、2 - (ヘテロシクリル) エタン - 1 - イル、等を包含し、ここで「ヘテロシクリル」部分は Principles of Modern Heterocyclic Chemistry に記載されているものを包含する上記ヘテロシクリル基の何れかを包含する。ヘテロシクリル基は、結果として生じる基が化学的に安定であるという条件下において、炭素 - 炭素結合又は炭素 - ヘテロ原子結合を用いることによりヘテロシクリルアルキルのアルキル部分に結合できることは当業者の知る通りである。ヘテロシクリルアルキル基は 2 ~ 20 個の炭素原子を含み、例えばヘテロシクリルアルキル基のアルキル部分は 1 ~ 6 個の炭素原子であり、そしてヘテロシクリル部分は 1 ~ 14 個の炭素原子である。ヘテロシクリルアルキルの例は、限定しないが、5 員のイオウ、酸素、及び / 又は窒素含有ヘテロシクリル、例えばチアゾリルメチル、2 - チアゾリルエタン - 1 - イル、イミダゾリルメチル、オキサゾリルメチル、チアジアゾリルメチル、等、6 員のイオウ、酸素、及び / 又は窒素含有ヘテロシクリル、例えばピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルメチル、ピリジニルメチル、ピリジニルメチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチル等を包含する。

【 0 0 4 5 】

「ヘテロシクリルアルケニル」とは炭素原子、典型的には末端又は sp^3 炭素原子、しかし可能には sp^2 炭素原子に結合した水素原子の 1 つがヘテロシクリルラジカル（即ちヘテロシクリル - アルケニレン - 部分）で置き換えられている非環状のアルケニルラジカルを指す。ヘテロシクリルアルケニル基のヘテロシクリル部分は本明細書に記載したヘテ

ロシクリル基の何れか、例えば Principles of Modern Heterocyclic Chemistry に記載されているものを包含することができ、そしてヘテロシクリルアルケニルのアルケニル部分は本明細書に開示したアルケニル基の何れかを包含することができる。ヘテロシクリル基は、結果として生じる基が化学的に安定であるという条件下において、炭素 - 炭素結合又は炭素 - ヘテロ原子結合を用いることによりヘテロシクリルアルケニルのアルケニル部分に結合できることは当業者の知る通りである。ヘテロシクリルアルケニル基は 3 ~ 20 個の炭素原子を含み、例えばヘテロシクリルアルケニル基のアルケニル部分は 2 ~ 6 個の炭素原子であり、そしてヘテロシクリル部分は 1 ~ 14 個の炭素原子である。

【0046】

「ヘテロシクリルアルキニル」とは炭素原子、典型的には末端又は sp^3 炭素原子、しかし可能には sp 炭素原子に結合した水素原子の 1 つがヘテロシクリルラジカル（即ちヘテロシクリル - アルキニレン - 部分）で置き換えられている非環状のアルキニルラジカルを指す。ヘテロシクリルアルキニルのヘテロシクリル部分は本明細書に記載したヘテロシクリル基の何れか、Principles of Modern Heterocyclic Chemistry に記載されているものを包含することができ、そしてヘテロシクリルアルキニルのアルキニル部分は本明細書に開示したアルキニル基の何れかを包含することができる。ヘテロシクリル基は、結果として生じる基が化学的に安定であるという条件下において、炭素 - 炭素結合又は炭素 - ヘテロ原子結合を用いることによりヘテロシクリルアルキニルのアルキニル部分に結合できることは当業者の知る通りである。ヘテロシクリルアルキニル基は 3 ~ 20 個の炭素原子を含み、例えばヘテロシクリルアルキニル基のアルキニル部分は 2 ~ 6 個の炭素原子であり、そしてヘテロシクリル部分は 1 ~ 14 個の炭素原子である。

【0047】

「ヘテロアリール」とは環内にヘテロ原子を少なくとも 1 つ有する芳香族ヘテロシクリルを指す。芳香族環内に包含できる適当なヘテロ原子の非限定的な例は、酸素、硫黄、及び窒素を包含する。ヘテロアリール環の非限定的な例は「ヘテロシクリル」の定義において列挙したもの全てを包含し、例えばピリジニル、ピロリル、オキサゾリル、インドリル、イソインドリル、プリニル、フラニル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、カルバゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、ピリダジル、ピリミジル、ピラジル等を包含する。

【0048】

「炭素環」又は「カーボサイクリル」とは飽和（即ちシクロアルキル）、部分不飽和（例えばシクロアルケニル、シクロアルカジエニル等）又は単環としての 3 ~ 7 個の炭素原子、2 環としての 7 ~ 12 個の炭素原子、そして多環としての約 20 個の炭素原子までを有する芳香族環を指す。単環の炭素環は 3 ~ 6 個の環原子、更に典型的には 5 又は 6 個の環原子を有する。2 環の炭素環はビシクロ [4, 5]、[5, 5]、[5, 6] 又は [6, 6] 系として配列した 7 ~ 12 個の環原子、又はビシクロ [5, 6] 又は [6, 6] 系として配列した 9 ~ 10 個の環原子、又はスピロ縮合環を有する。単環炭素環の非限定的な例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1 - シクロペンタ - 1 - エニル、1 - シクロペンタ - 2 - エニル、1 - シクロペンタ - 3 - エニル、シクロヘキシル、1 - シクロヘキサ - 1 - エニル、1 - シクロヘキサ - 2 - エニル、1 - シクロヘキサ - 3 - エニル、及びフェニルを包含する。ビシクロ炭素環の非限定的な例はナフチルを包含する。

【0049】

「アリールヘテロアルキル」とは本明細書に定義したアリール基で水素原子（炭素原子又はヘテロ原子の何れかに連結してよい）が置き換えられている本明細書において定義したヘテロアルキルを指す。アリール基はヘテロアルキル基の炭素原子に、又はヘテロアルキル基のヘテロ原子に結合してよいが、ただし、結果として生じるアリールヘテロアルキル基が化学的に安定な部分を与えなければならない。例えばアリールヘテロアル

キル基は一般式 - アルキレン - O - アリール、アルキレン - O - アルキレン - アリール、
- アルキレン - NH - アリール、- アルキレン - NH - アルキレン - アリール、- アルキ
レン - S - アリール、- アルキレン - S - アルキレン - アリール等を有することができる。
更に又、上記一般式におけるアルキレン部分の何れかは更に本明細書において定義又は
例示した置換基の何れかで置換されることができる。

【0050】

「ヘテロアリールアルキル」とは本明細書に定義したヘテロアリール基で水素原子が置
き換えられている本明細書に定義したアルキル基を指す。ヘテロアリールアルキルの非限
定的な例は - CH₂ - ピリジニル、- CH₂ - ピロリル、- CH₂ - オキサゾリル、- C
H₂ - インドリル、- CH₂ - イソインドリル、- CH₂ - プリニル、- CH₂ - フラニ
ル、- CH₂ - チエニル、- CH₂ - ベンゾフラニル、- CH₂ - ベンゾチオフェニル、
- CH₂ - カルバゾリル、- CH₂ - イミダゾリル、- CH₂ - チアゾリル、- CH₂ -
イソオキサゾリル、- CH₂ - ピラゾリル、- CH₂ - イソチアゾリル、- CH₂ - キノ
リ

ル、- CH₂ - イソキノリル、- CH₂ - ピリダジル、- CH₂ - ピリミジル、- CH₂ -
ピラジル、- CH(CH₃) - ピリジニル、- CH(CH₃) - ピロリル、- CH(CH₃) -
オキサゾリル、- CH(CH₃) - インドリル、- CH(CH₃) - イソインド
リル、- CH(CH₃) - プリニル、- CH(CH₃) - フラニル、- CH(CH₃) -
チエニル、- CH(CH₃) - ベンゾフラニル、- CH(CH₃) - ベンゾチオフェニル
、- CH(CH₃) - カルバゾリル、- CH(CH₃) - イミダゾリル、- CH(CH₃)
- チアゾリル、- CH(CH₃) - イソオキサゾリル、- CH(CH₃) - ピラゾリル

、
- CH(CH₃) - イソチアゾリル、- CH(CH₃) - キノリル、- CH(CH₃) -
イソキノリル、- CH(CH₃) - ピリダジル、- CH(CH₃) - ピリミジル、- CH
(CH₃) - ピラジル、等を包含する。

【0051】

式 I の化合物の特定の部分に言及する場合の「場合により置換された」という用語（例
えば場合により置換されたアリール基）は 0、1、2、又はこれより多い置換基を有する
部分を指す。

「Ac」とはアセチル(-C(O)CH₃)を意味する。

「Ac₂O」とは無水酢酸を意味する。

「DCM」とはジクロロメタン(CH₂Cl₂)を意味する。

「DIBAL」とはジイソブチルアルミニウムハイドライドを意味する。

「DMAP」とはジメチルアミノピリジンを意味する。

「EDC」とは 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドを意味
する。

「Et」とはエチルを意味する。

「EtOAc」とは酢酸エチルを意味する。

「HOBt」とは N - ヒドロキシベンゾトリアゾールを意味する。

「Me」とはメチル(-CH₃)を意味する。

「MeOH」とはメタノールを意味する。

「MeCN」とはアセトニトリルを意味する。

「Pr」とはプロピルを意味する。

「i-Pr」とはイソプロピル(-CH(CH₃)₂)を意味する。

「i-PrOH」とはイソプロパノールを意味する。

「rt」とは室温を意味する。

「TFA」とはトリフルオロ酢酸を意味する。

「THF」とはテトラヒドロフランを意味する。

【0052】

「キラル」という用語は鏡像相手と重複不可能である特性を有する分子を指し、「アキ

ラル」という用語はその鏡像相手上に重複可能である分子を指す。

【0053】

「立体異性体」という用語は同一の化学組成を有するが、原子又は基の空間における配置に関して異なっている化合物を指す。

【0054】

「ジアステレオマー」とはキラル性の中心を2つ以上を有するが、その分子は相互に鏡像ではない立体異性体を指す。ジアステレオマーは異なる物理的特性、例えば融点、沸点、スペクトル特性、及び反応性を有する。ジアステレオマーの混合物は高分割能の分析操作法、例えば電気泳動及びクロマトグラフィー下に分離してよい。

【0055】

「エナンチオマー」とは相互に重複不可能な鏡像である化合物の2つの立体異性体を指す。

【0056】

本明細書において使用する立体化学的定義及び慣例は一般的にS. P. Parker 編、McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 及び Eliel, E. 及び Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York に従う。多くの有機化合物が光学活性形態で存在し、即ちそれらは面偏光の面を回転させる能力を有する。光学活性化合物を説明する場合、接頭辞 D 及び L 又は R 及び S を使用することによりそのキラル中心に関する分子の絶対配置を明示する。接頭辞 d 及び l 又は (+) 及び (-) は化合物による面偏光の回転の兆候を標記するために使用され、(-) 又は l は化合物が左旋性であることを意味する。接頭辞 (+) 又は d を有する化合物が右旋性である。所定の化学構造に関し、これらの立体異性体はそれらが相互に鏡像であること以外は同一である。特定の立体異性体は又エナンチオマーと称され、そのような異性体の混合物はしばしばエナンチオマー混合物と称される。エナンチオマーの 50 : 50 混合物はラセミ混合物、又はラセメートと称され、これらは、化学反応又は過程において立体選択性又は立体特異性がなかった場合に生じる場合がある。「ラセミ混合物」及び「ラセメート」という用語は光学活性を欠いた2つのエナンチオマー種の等モル混合物を指す。

【0057】

保護基

本発明の内容においては、保護基はプロドラッグ部分及び化学保護基を包含する。

【0058】

保護基は入手可能であり、一般的に知られ、そして使用されており、そして合成操作法、即ち本発明の化合物を製造するための経路又は方法の間に保護された基との副反応を防止するために場合により使用される。大部分の場合において、どの基かを保護するか、いつ保護するか、の決定、及び化学保護基「PG」の性質は、保護すべき反応の化学的特性（例えば酸性、塩基性、酸化、還元又は他の状態）及び意図される合成方向に依存することとなる。PG基は、化合物が多数のPGで置換されている場合に、同じである必要はなく、そして一般的には同じではない。一般的に、PGは官能基、例えばカルボキシル、ヒドロキシル、チオ、又はアミノ基を保護するため、そしてこれにより副反応を防止するため、又は別様に合成効率を促進するために使用されることになる。遊離の脱保護された基を生じさせるための脱保護の順序は合成の意図される方向及び遭遇すべき反応条件に応じたものとなり、そして当業者の知る通り何れかの順序で行ってよい。

【0059】

本発明の化合物の種々の官能基を保護してよい。例えば-OH基（ヒドロキシル、カルボン酸、ホスホン酸、又は他の官能基に関わらない）のための保護基は「エーテル-又はエステル-形成基」を包含する。エーテル-又はエステル-形成基は本明細書に記載する合成スキームにおける化学保護基として機能することができる。しかしながら、一部のヒ

ドロキシル及びチオ保護基は当業者に知られる通りエーテル - 及びエステル - 形成基の何れでもなく、そしてのちに考察するアミドに包含される。

【0060】

極めて多数のヒドロキシル保護基及びアミド形成基及び相当する化学切断反応が *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodor W. Greene 及び Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) (「Greene」) に記載されている。更に又、参照により全体が本明細書に組み込まれる Kocienski, Philip J.; *Protecting Groups* (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994) も参照できる。特に、Chapter 1, *Protecting Groups: An Overview*, p. 1-20, Chapter 2, *Hydroxyl Protecting Groups*, p. 21-94, Chapter 3, *Diol Protecting Groups*, p. 95-117, Chapter 4, *Carboxyl Protecting Groups*, p. 118-154, Chapter 5, *Carbonyl Protecting Groups*, p. 155-184 が挙げられる。カルボン酸、ホスホン酸、ホスホネート、スルホン酸のための保護基及び酸のための他の保護基は後述する通り Greene を参照できる。そのような基は例えば限定しないがエステル、アミド、ヒドラジド等を包含する。

【0061】

エーテル - 及びエステル - 形成保護基

エステル形成基は (1) ホスホネートエステル形成基、例えばホスホンアミデートエステル、ホスホチオエートエステル、ホスホネートエステル、及びホスホンビスアミデート; (2) カルボキシルエステル形成基、及び (3) イオウエステル形成基、例えばスルホネート、スルフェート、及びスルフィネートを包含する。

【0062】

本発明の化合物の代謝産物

同様に本発明の範囲に属するものは、本明細書に記載した化合物のインビボの代謝産物である。そのような産物は例えば、主に酵素的過程に起因して、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化等から生じる場合がある。従って、本発明は本発明の化合物を、その代謝産物が生じるために十分な時間、哺乳類に接触させることを含むプロセスにより製造される化合物を包含する。そのような産物は典型的には本発明の放射標識 (例えば C^{14} 又は H^3) 化合物を製造すること、それをラット、マウス、モルモット、サル、又はヒトなどの動物に検出可能な用量 (例えば約 0.5 mg/kg 超) において非経口投与すること、代謝がおこるために十分な時間をおくこと (典型的には約 30 秒 ~ 30 時間)、そしてその変換産物を尿、血液又は他の生物学的試料から単離することにより 同定 できる。これらの産物は、それらが標識されているために容易に単離される (他のものは代謝産物中に 残存する エピトープに結合できる抗体の使用により単離する)。代謝産物の構造は従来の態様において、例えば MS 又は NMR 分析により測定される。一般的に、代謝産物の分析は 当業者 に良く知られている従来の薬剤代謝試験と同様の方法において行う。変換産物はそれらが別様にインビボで存在しない限り、それら自身が抗感染活性を保有していなくても本発明の化合物の治療投薬に関する診断試験において有用である。

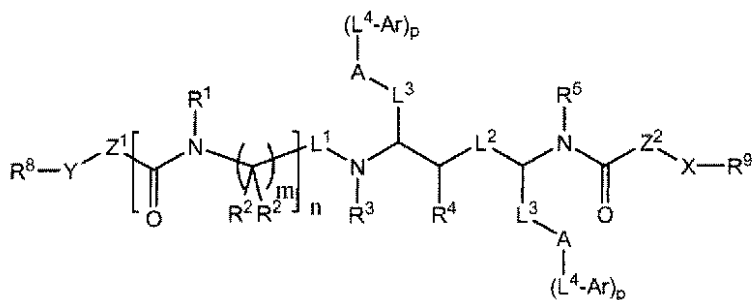
【0063】

式 I の化合物

1 つの実施形態において、本出願は下記式 I :

【0064】

【化 4】



式I

[式中、

L^1 は $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-N(R^7)-C(O)-$ 、及び $-O-C(O)-$ よりなる群から選択され；

L^2 は共有結合、 $-C(R^6)_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；

各 L^3 は独立して共有結合、アルキレン、又は置換されたアルキレンであり；

各 L^4 は共有結合、アルキレン、置換されたアルキレン、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 、及び $-NH-$ よりなる群から独立して選択され；

各 A は H 、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロシクリル、及び置換されたヘテロシクリルよりなる群から独立して選択され、

ただし A が H の場合は p は 0 であり；

Z^1 及び Z^2 は各々独立して $-O-$ 又は $-N(R^7)-$ であり；

Y 及び X はヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルよりなる群から独立して選択され；

各 Ar はアリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、及び置換されたヘテロアリールよりなる群から独立して選択され；

R^1 、 R^3 、及び R^5 は各々 H 、アルキル、置換されたアルキル、アリールアルキル、及び置換されたアリールアルキルよりなる群から独立して選択され；

各 R^2 は H 、アルキル、置換されたアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アリールヘテロアルキル、置換されたアリールヘテロアルキル、アリールアルキル、置換されたアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、置換されたヘテロシクリルアルキル、アミノアルキル、置換されたアミノアルキル、 $-アルキレン-C(O)-OH$ 、 $-アルキレン-C(O)-Oアルキル$ 、 $-アルキレン-C(O)アミノ$ 、 $-アルキレン-C(O)-アルキル$ よりなる群から独立して選択され；

R^4 及び R^6 は H 、アルキル、置換されたアルキル、及びヘテロアルキルよりなる群から独立して選択され；

各 R^7 は H 、アルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、及び置換されたヘテロシクリルよりなる群から独立して選択され；

R^8 及び R^9 は H 、アルキル、置換されたアルキル、ハロゲン、アリール、置換されたアリール、ヘテロシクリル、置換されたヘテロシクリル、及び $-CN$ よりなる群から独立して選択される置換基の各々 1 つ以上であり；

m は 1 又は 2 であり；

n は 0 又は 1 であり；そして、

各 p は独立して 0 又は 1] による化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び / 又はエステルを提供する。

【 0 0 6 5】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 である。

【 0 0 6 6】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 0 である。

【0067】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして L^2 は $-CH(R^6)-$ であり、ここで R^6 は H、アルキル、置換されたアルキル、及びヘテロアルキルよりなる群から選択される。

【0068】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして L^2 は $-CH_2-$ である。

【0069】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして L^2 は $-C(O)-$ である。

【0070】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして Y はヘテロシクリルアルキルである。

【0071】

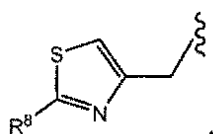
式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして $Y-R^8$ は $-CH_2-$ (置換されたヘテロアリール) である。

【0072】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして $Y-R^8$ は

【0073】

【化 5】



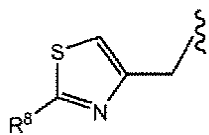
である。

【0074】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして $Y-R^8$ は

【0075】

【化 6】



であり、ここで式中、 R^8 はアルキル、例えば 2 - プロピルである。

【0076】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして X はヘテロシクリルアルキルである。

【0077】

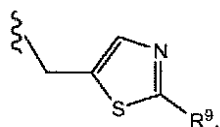
式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして X は $-CH_2-$ - ヘテロアリールである。

【0078】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして $X-R^9$ は

【0079】

【化 7】



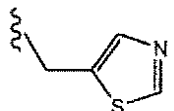
である。

【 0 0 8 0 】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして $X - R^9$ は

【 0 0 8 1 】

【化 8】



である。

【 0 0 8 2 】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして Z^1 は $-N(R^7)-$ である。

【 0 0 8 3 】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして Z^1 は $-N(\text{アルキル})-$ 又は $-N(\text{カルボサイクリル})-$ である。

【 0 0 8 4 】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして Z^1 は $-N(CH_3)-$ 又は $-N(\text{シクロプロピル})-$ である。

【 0 0 8 5 】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして Z^1 は $-NH-$ である。

【 0 0 8 6 】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして各 A は独立してアリール又は置換されたアリールである。

【 0 0 8 7 】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして各 A はフェニルである。

【 0 0 8 8 】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして各 A はフェニル及び各 p は 0 である。

【 0 0 8 9 】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして R^2 は H、アルキル、置換されたアルキル、又はヘテロアルキルである。

【 0 0 9 0 】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 n は 1 であり、そして R^2 は 2 - プロピル、メチル、 $-CH_2-O-$ ベンジル、 $-CH(CH_3)(O-t-Bu)$ 、又は $-CH(CH_3)(OH)$ である。

【 0 0 9 1 】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり；
各 A は独立してアリール、置換されたアリール、アルキル、又は置換されたアルキルであり；
 R^1 は H 又はアルキルであり；

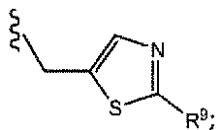
各 R^2 は独立して H、アルキル、置換されたアルキル、又はヘテロアルキルであり；
 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は各々 H であり；
 各 R^7 は独立して H、アルキル、又はカルボサイクリルであり；
 R^8 は H 又はアルキルであり；
 R^9 は H であり；
 X 及び Y は両方ともヘテロシリルアルキルであり；
 Z^2 は - O - であり；そして、
 p は 0 である。

【0092】

式 I の化合物の別の実施形態においては、各 A はフェニルであり；
 R^1 は H 又は - CH₃ であり；
 各 R^2 は H、メチル、エチル、2 - プロピル、- CH₂ - O - ベンジル、- CH (CH₃) - OH、又は - CH (CH₃) (O - t - Bu) であり；
 各 R^7 は H、メチル又はシクロプロピルであり；
 R^8 は H 又は 2 - プロピルであり；
 X は

【0093】

【化9】

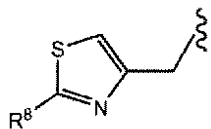


であり；そして、

Y は

【0094】

【化10】

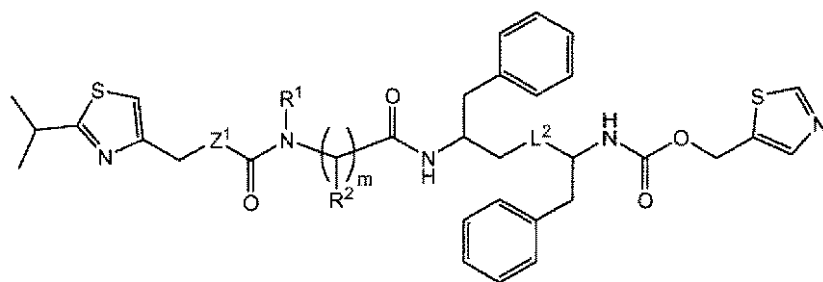


である。

別の実施形態においては、式 I の化合物は以下の一般式 I A：

【0095】

【化11】



式IA.

を有する。

【0096】

式 I A の化合物の別の実施形態においては、 Z^1 は - N (R^7) - である。特定の実施

形態においては、 R^7 は H である。別の特定の実施形態においては、 R^7 はアルキル、例えば本明細書に開示したアルキル基の何れかである。別の特定の実施形態においては、 R^7 はヘテロアルキル、例えば本明細書に開示した何れかのヘテロアルキル基である。別の特定の実施形態においては、 R^7 は置換された又は未置換のカルボサイクリルであり、ここで例えば、該カルボサイクリルは本明細書において開示した何れかのカルボサイクリル基である。別の特定の実施形態においては、 R^7 は置換された又は未置換のヘテロシクリルであり、ここで例えば、該ヘテロシクリルは本明細書において開示した何れかのヘテロシクリル基である。

【0097】

式 I A の化合物の別の実施形態においては、 Z^1 は - O - である。

【0098】

式 I A の化合物の別の実施形態においては、 L^2 は - C (R^6)₂ - であり、ここで各 R^6 は H である。

【0099】

式 I A の化合物の別の実施形態においては、 L^2 は - C (R^6)₂ - であり、ここで各 R^6 は独立して H 又はアルキル、及び該アルキルは本明細書で開示した何れかのアルキルを包含する。

【0100】

式 I A の化合物の別の実施形態においては、 L^2 は - C (R^6)₂ - であり、ここで一方の R^6 は H であり、そしてもう一方の R^6 はアルキルであり、ここで該アルキルは本明細書で開示した何れかのアルキルを包含する。

【0101】

式 I A の化合物の別の実施形態においては、 m は 1 及び R^2 は H である。

【0102】

式 I A の化合物の別の実施形態においては、 m は 1 及び R^2 はアルキルであり、ここで該アルキルは本明細書で開示した何れかのアルキルを包含する。

【0103】

式 I A の化合物の別の実施形態においては、 m は 1 及び R^2 は *i* - プロピルである。

【0104】

式 I A の化合物の別の実施形態においては、 m は 1 及び R^2 は *i* - ブチルである。

【0105】

式 I A の化合物の別の実施形態においては、 m は 1 及び R^2 はエチルである。

【0106】

式 I A の化合物の別の実施形態においては、 m は 1 及び R^2 はメチルである。

【0107】

式 I A の化合物の別の実施形態においては、 m は 2 及び各 R^2 は H 及びアルキルから独立して選択される。

【0108】

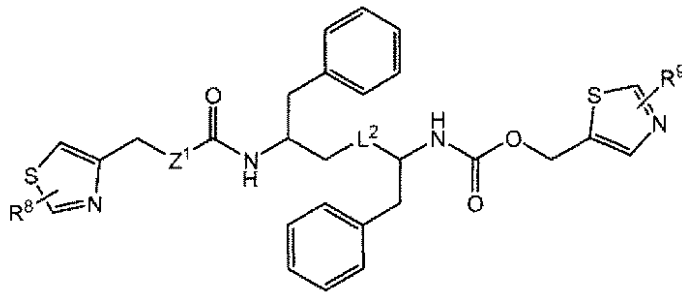
式 I A の化合物の別の実施形態においては、 m は 2 及び各 R^2 は H である。

【0109】

別の実施形態においては、式 I の化合物は以下の一般式 I B :

【0110】

【化 1 2】



式IB.

を有する。

【0111】

式IBの化合物の別の実施形態においては、 Z^1 は $-N(R^7)-$ である。特定の実施形態においては、 R^7 はHである。別の特定の実施形態においては、 R^7 はアルキル、例えば本明細書に開示したアルキル基の何れかである。別の特定の実施形態においては、 R^7 はヘテロアルキル、例えば本明細書に開示した何れかのヘテロアルキル基である。別の特定の実施形態においては、 R^7 は置換された又は未置換のカルボサイクリルであり、ここで例えば、該カルボサイクリルは本明細書において開示した何れかのカルボサイクリル基である。別の特定の実施形態においては、 R^7 は置換された又は未置換のヘテロシクリルであり、ここで例えば、該ヘテロシクリルは本明細書において開示した何れかのヘテロシクリル基である。

【0112】

式IBの化合物の別の実施形態においては、 Z^1 は $-O-$ である。

【0113】

式IBの化合物の別の実施形態においては、 L^2 は $-C(R^6)_2-$ であり、ここで各 R^6 はHである。

【0114】

式IBの化合物の別の実施形態においては、 L^2 は $-C(R^6)_2-$ であり、ここで各 R^6 は独立してH又はアルキル、及び該アルキルは本明細書で開示した何れかのアルキルを包含する。

【0115】

式IBの化合物の別の実施形態においては、 L^2 は $-C(R^6)_2-$ であり、ここで一方の R^6 はHであり、そしてもう一方の R^6 はアルキルであり、ここで該アルキルは本明細書で開示した何れかのアルキルを包含する。

【0116】

式IBの化合物の別の実施形態においては、 R^8 及び R^9 は両方ともHである。

【0117】

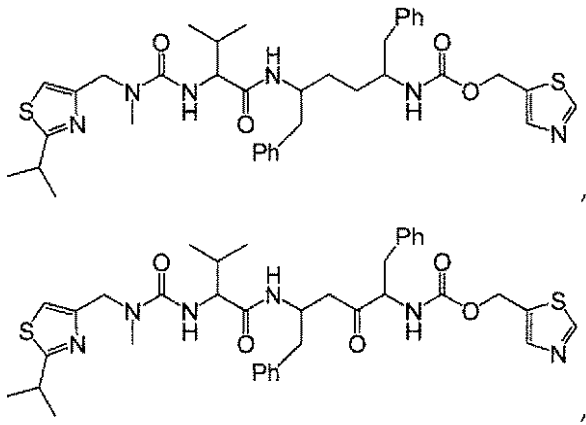
式IBの化合物の別の実施形態においては、 R^8 及び R^9 はH及びアルキルから独立して選択され、ここで該アルキルは本明細書で開示した何れかのアルキルを包含する。

【0118】

別の実施形態においては、式Iの化合物は下記構造：

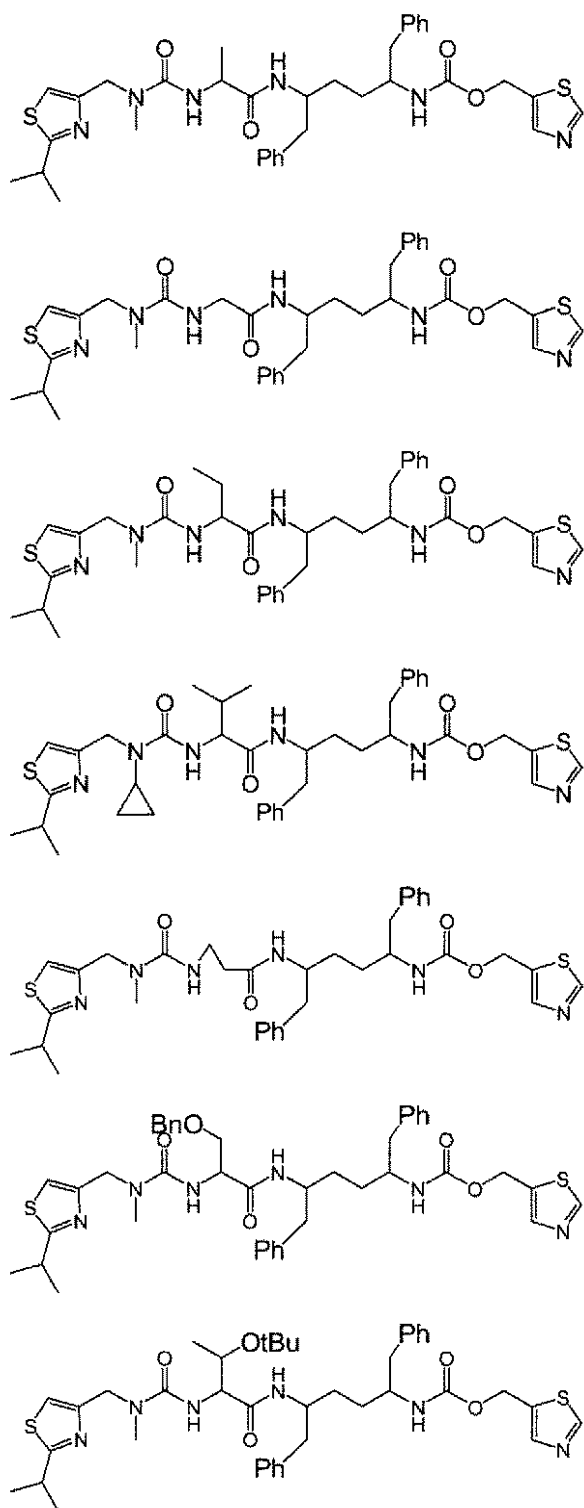
【0119】

【化 1 3】



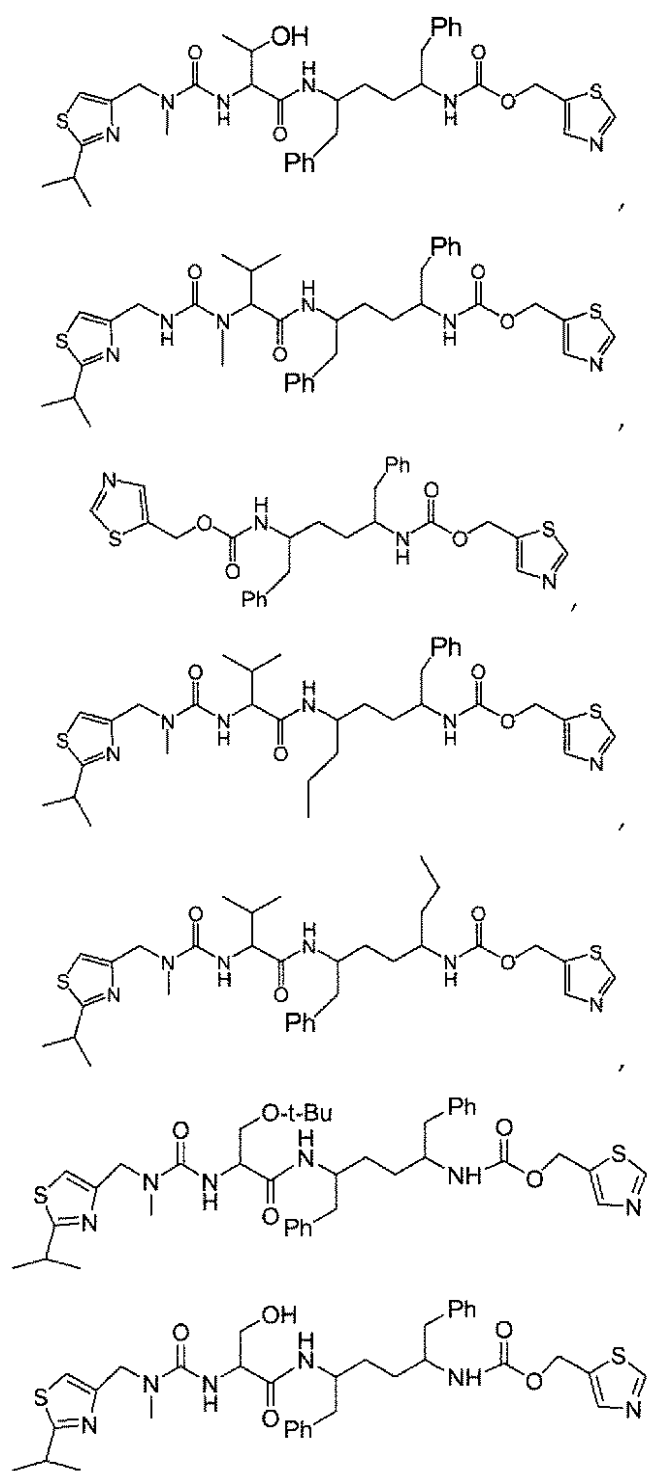
【 0 1 2 0 】

【化 1 4】



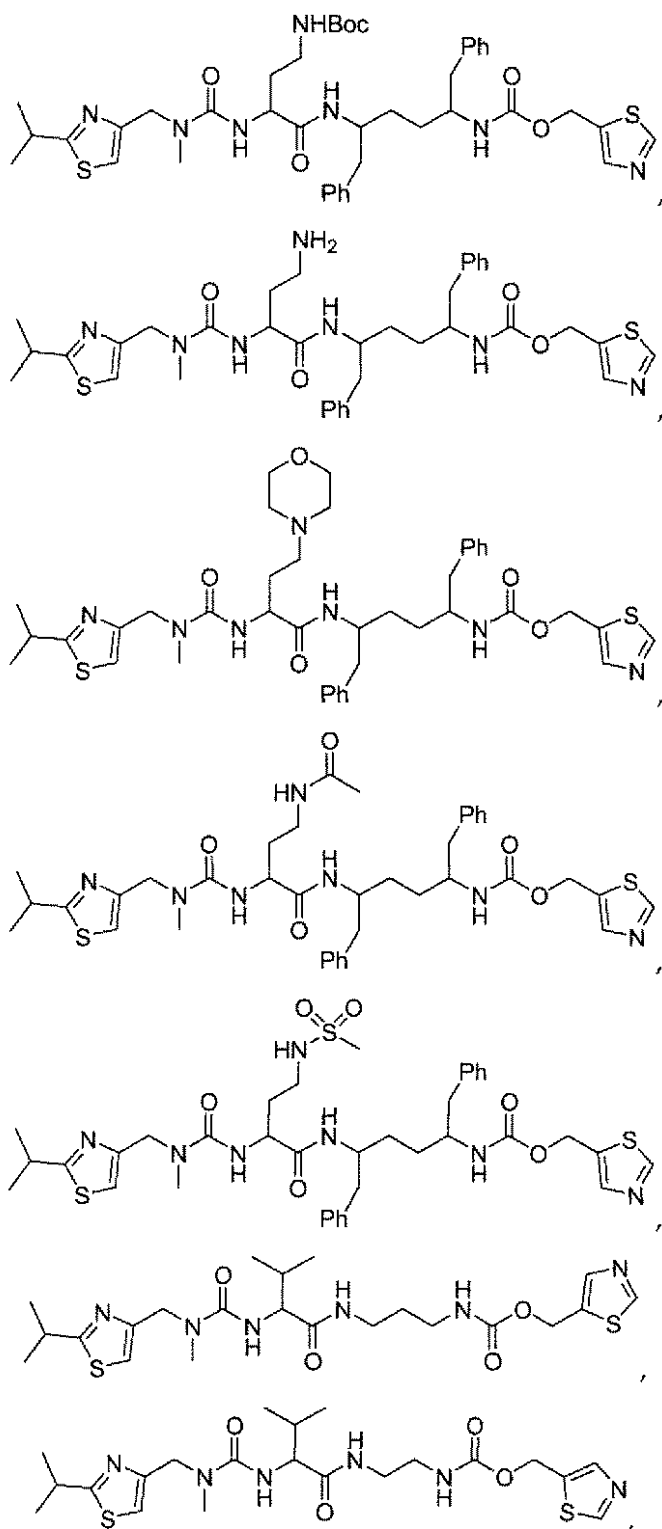
【 0 1 2 1 】

【化 1 5】



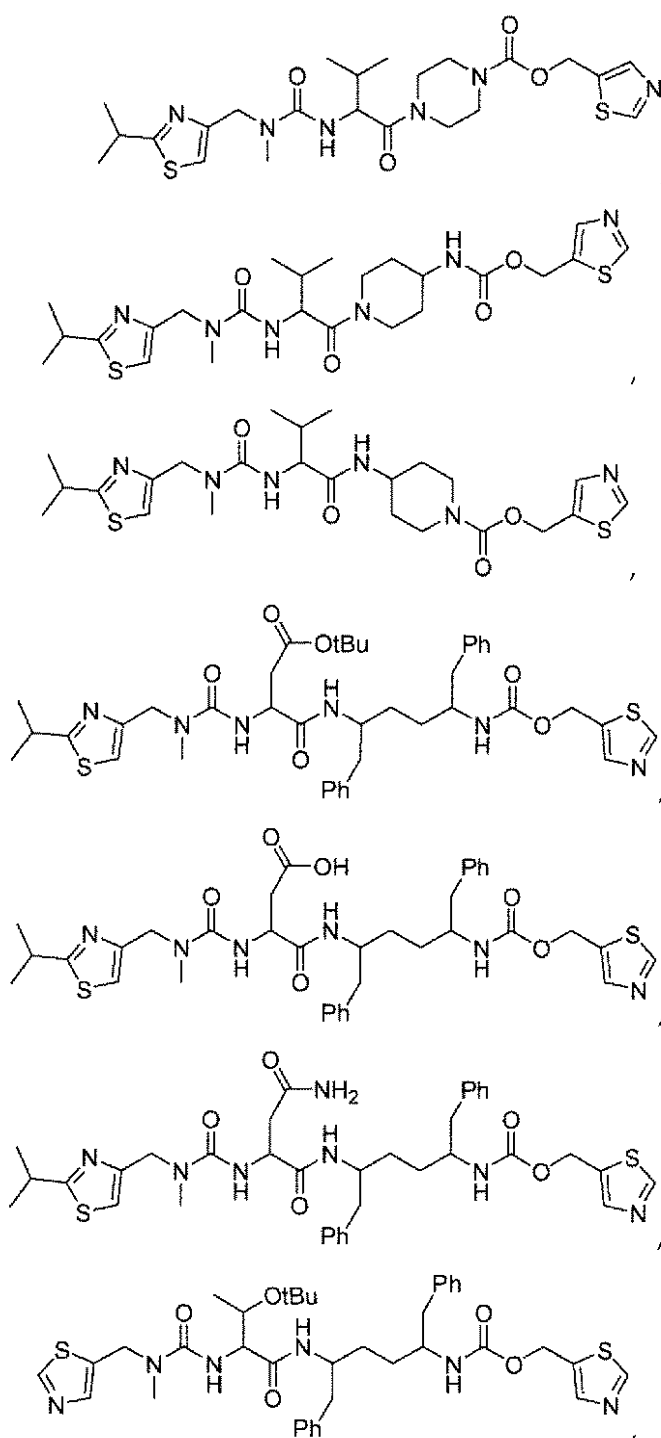
【 0 1 2 2 】

【化 1 6】



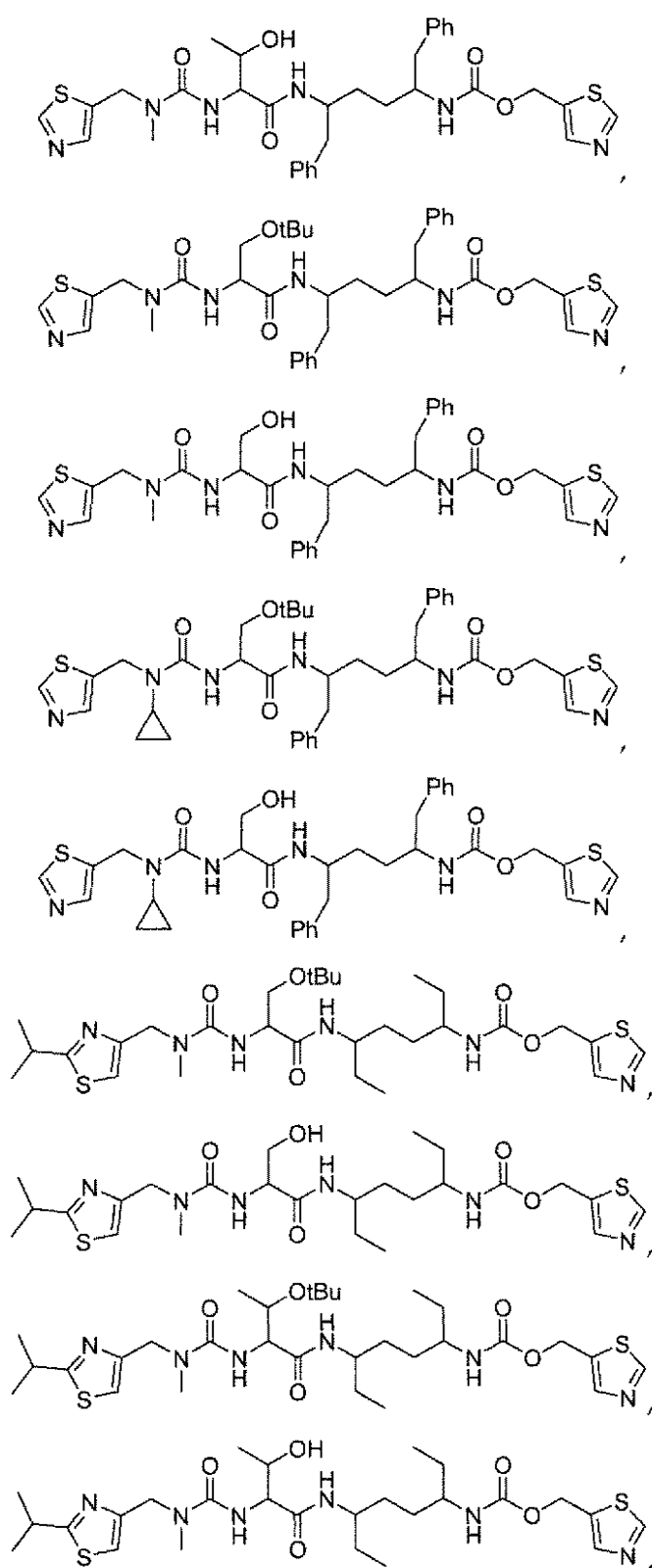
【 0 1 2 3】

【化 1 7】



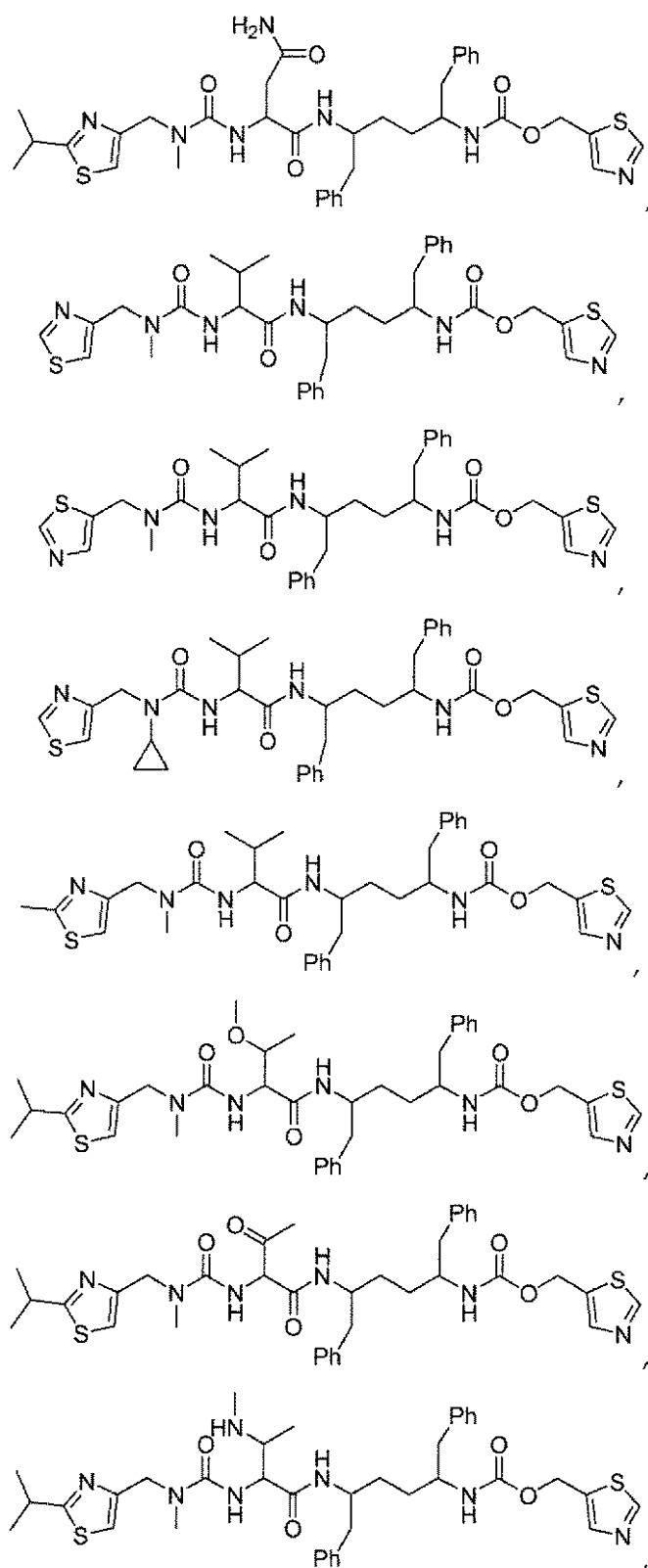
【 0 1 2 4】

【化 1 8】



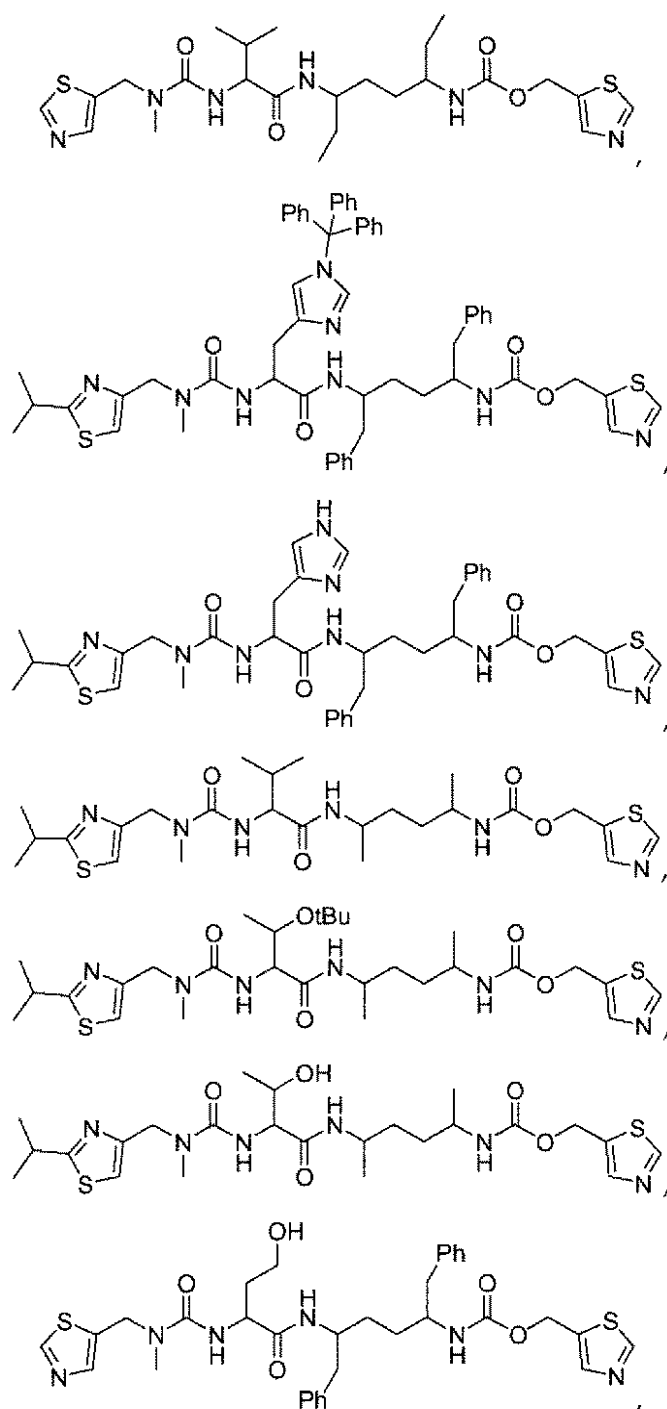
【 0 1 2 5】

【化 1 9】



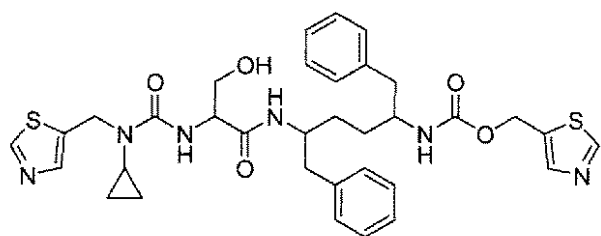
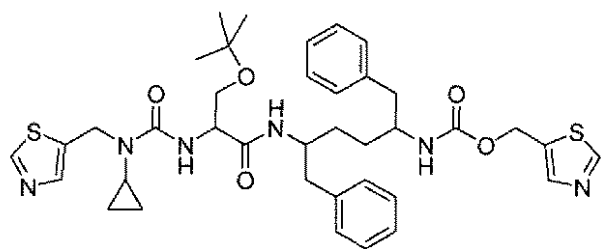
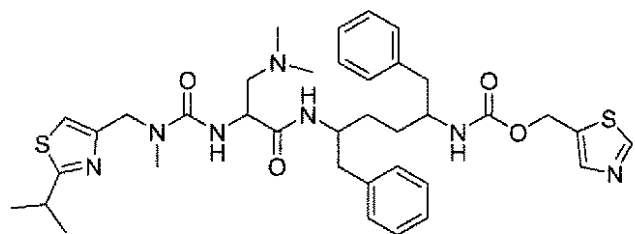
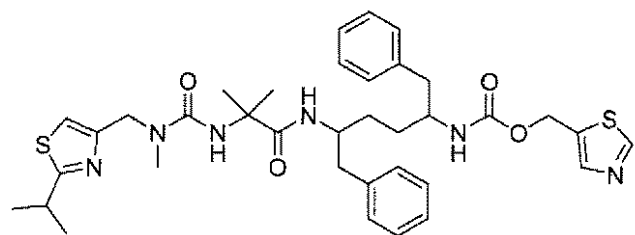
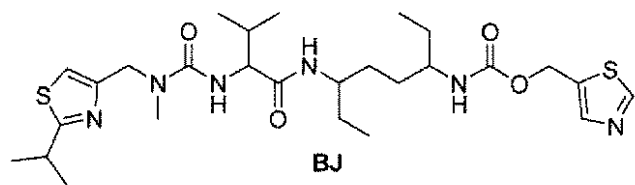
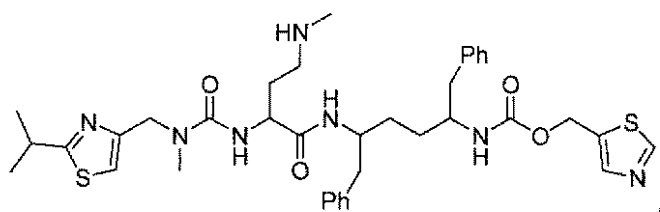
【 0 1 2 6】

【化 20】



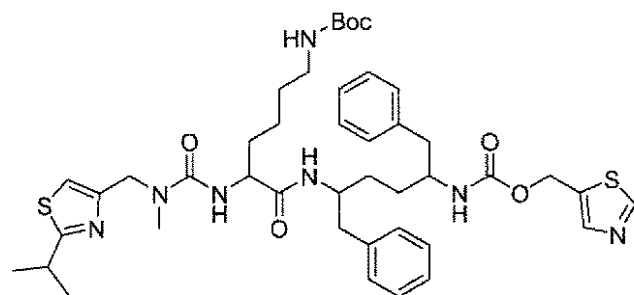
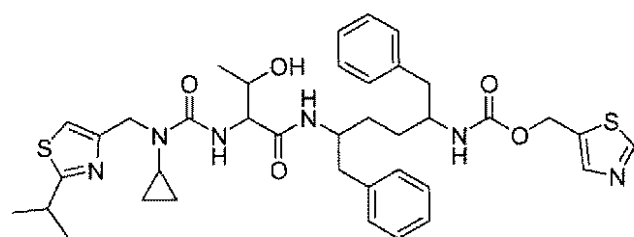
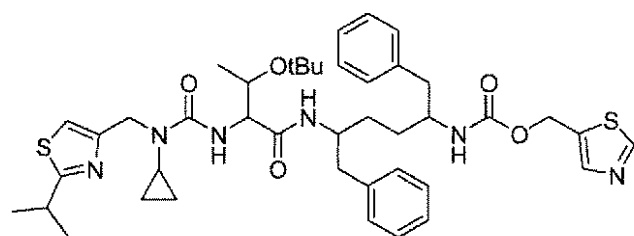
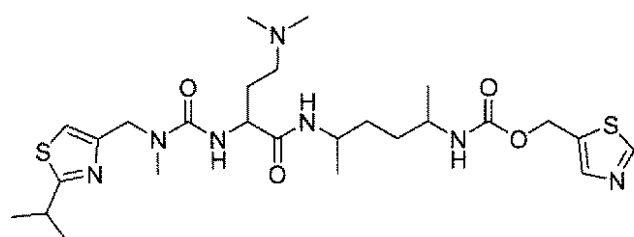
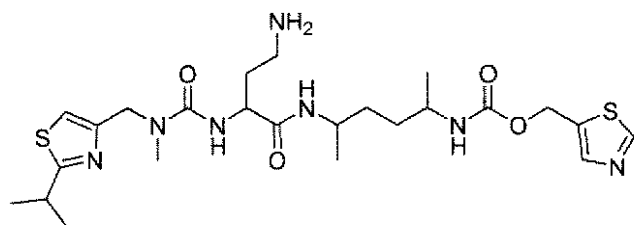
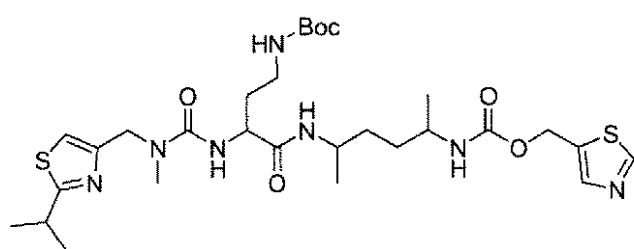
【0127】

【化 2 1】



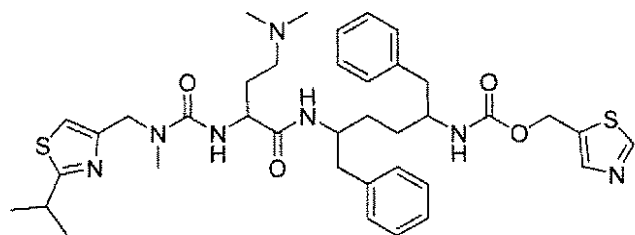
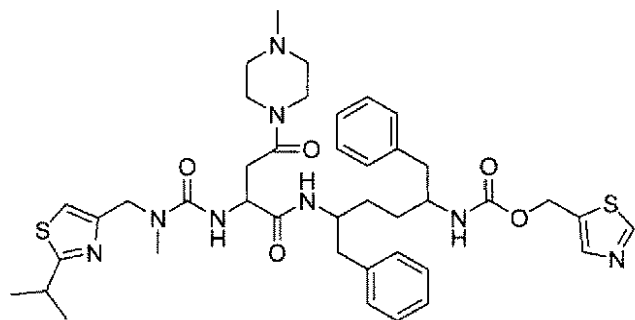
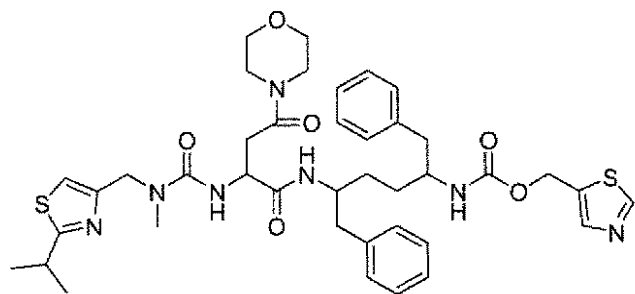
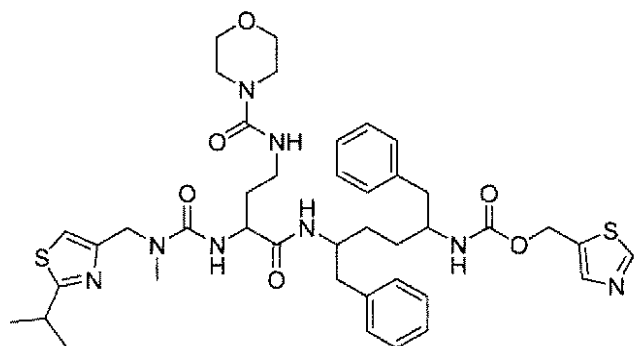
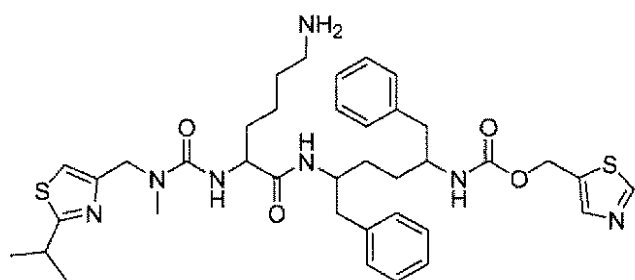
【 0 1 2 8 】

【化 2 2】



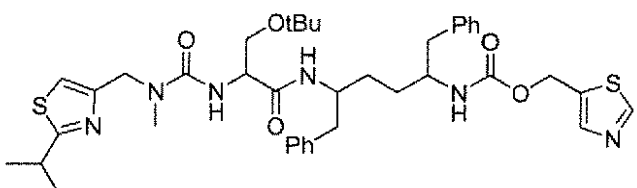
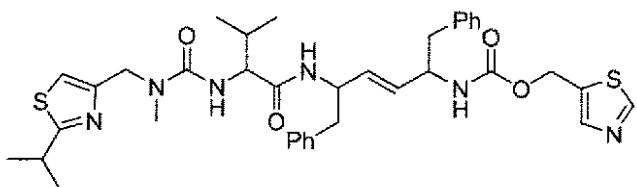
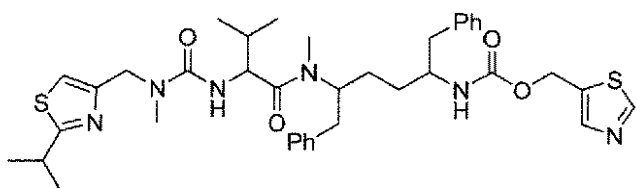
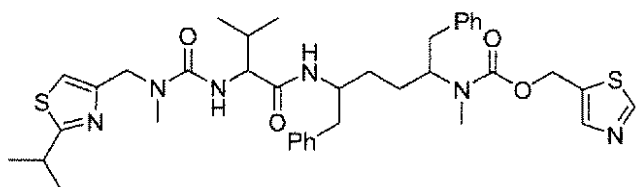
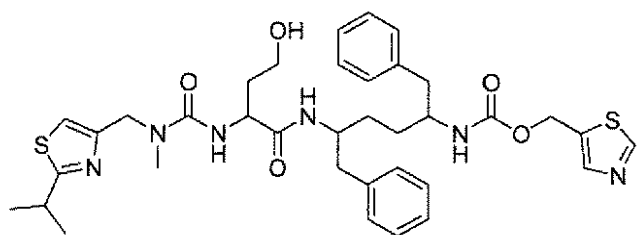
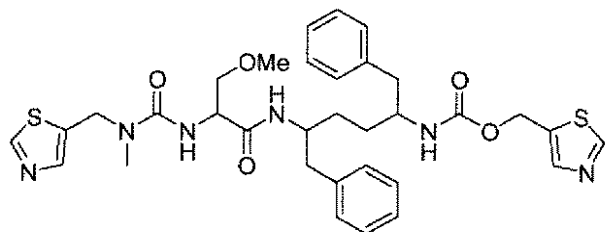
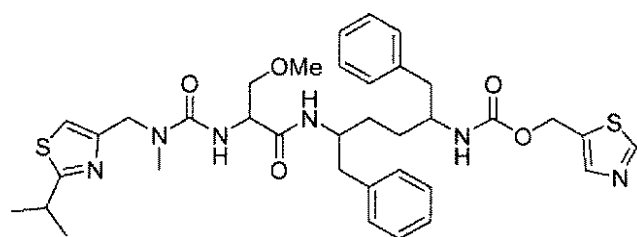
【 0 1 2 9 】

【化 2 3】



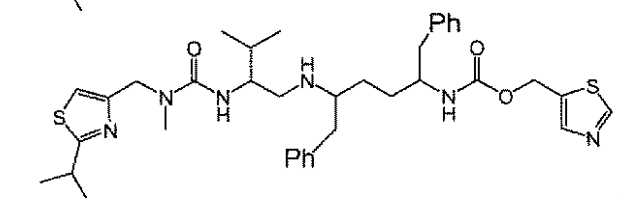
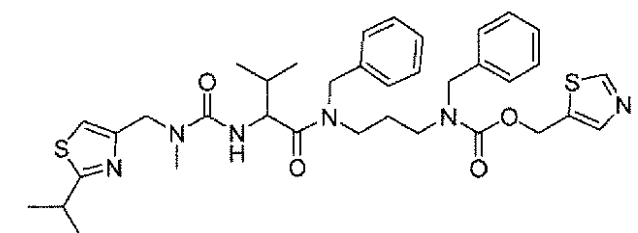
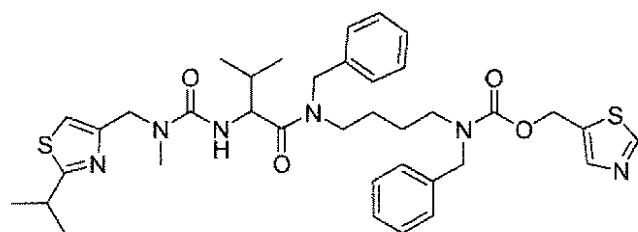
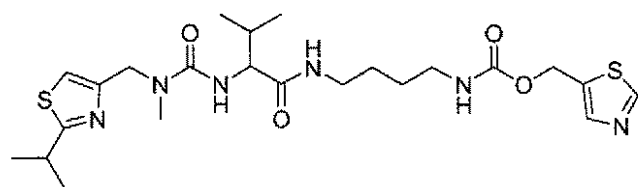
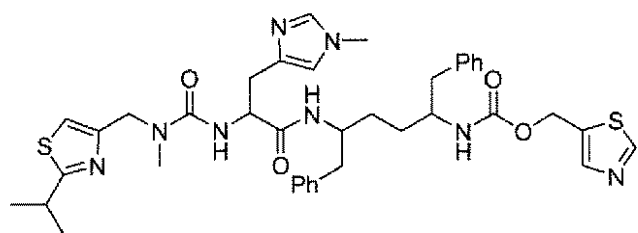
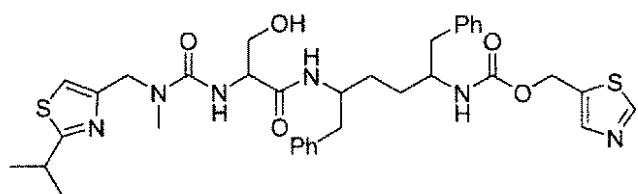
【 0 1 3 0 】

【化 2 4】



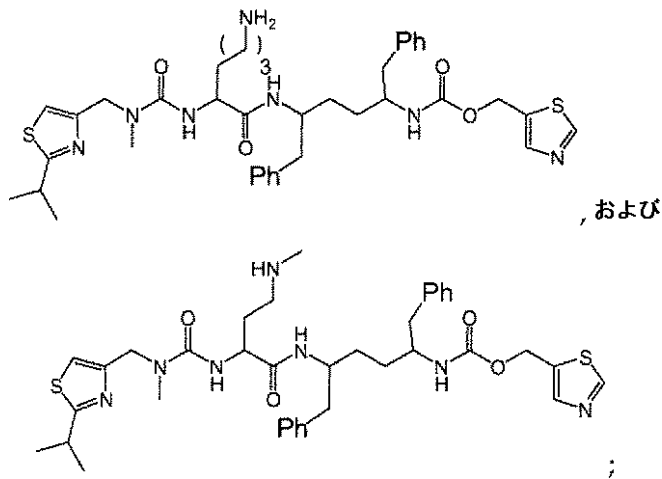
【 0 1 3 1 】

【化 2 5】



【 0 1 3 2 】

【化 2 6】

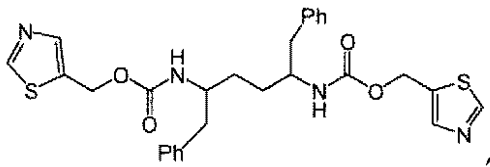


の 1 つを有するもの；例えばその立体異性体又は立体異性体の混合物である。当該分野で知られる通り本出願の化合物の立体異性体又は立体異性体の混合物がエナンチオマー、ジアステレ

オマー、及び他の立体異性体を包含する。例えば下記：

【 0 1 3 3 】

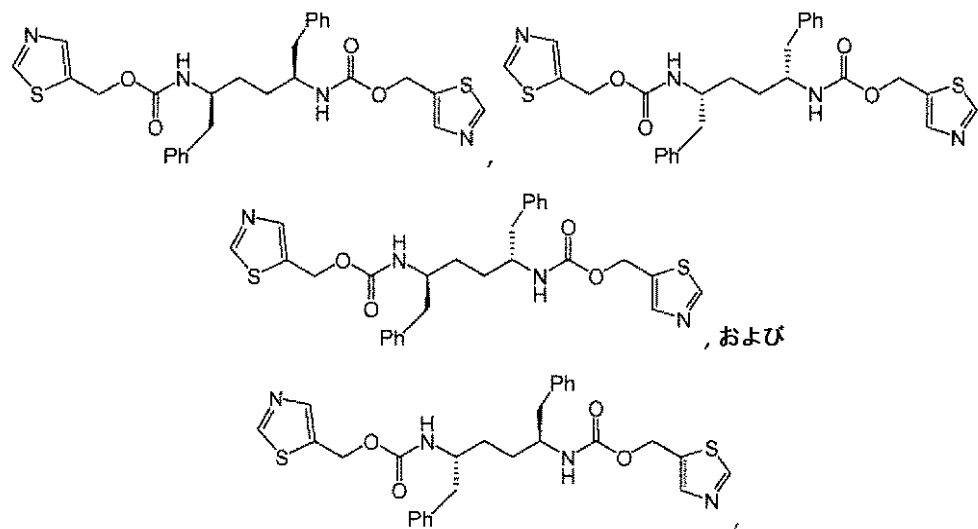
【化 2 7】



の意図される立体異性体は、少なくとも下記：

【 0 1 3 4 】

【化 2 8】



並びにこれらの立体異性体の 2 つ以上の混合物を包含することが企図される。

【 0 1 3 5 】

式 I の化合物の更に別の実施形態においては、 L^1 は $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-N(R^7)-C(O)-$ 、又は $-O-C(O)-$ である。 L^1 が $-C(R^6)_2-$ である場合は、各 R^6 は H、アルキル、置換されたアルキル、及びヘテロアルキルから独立して選択され、ここでアルキル、置換されたアルキル、及びヘテロアルキルは本明細書に定義及び例示した通りである。非限定的例としての $-C(R^6)_2-$ は $-CH_2-$ 、 $-CH(\text{アルキル})-$ 、 $-CH(\text{置換されたアルキル})-$ 、 $-CH(\text{ヘテロアルキル})-$ 、 $-C(\text{アルキル})_2-$ 、 $-C(\text{置換されたアルキル})_2-$ 、 $-C(\text{ヘテロアルキル})_2-$ 、 $-C(\text{アルキル})(\text{置換されたアルキル})-$ 、 $-C(\text{ヘテロアルキル})(\text{置換されたアルキル})-$ 、及び $-C(\text{アルキル})(\text{ヘテロアルキル})-$ を包含し、ここでアルキル、置換されたアルキル、及びヘテロアルキルは本明細書に定義及び例示した通りである。 L^1 が $-N(R^7)-C(O)-$ である場合は、 R^7 は H、アルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルであり、ここでアルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルは本明細書に定義及び例示した通りである。

【0136】

式 I の化合物の更に別の実施形態においては、 L^2 は $-C(R^6)_2-$ 又は $-C(O)-$ である。 L^2 が $-C(R^6)_2-$ である場合は、各 R^6 は H、アルキル、置換されたアルキル又はヘテロアルキルから独立して選択され、ここで各アルキル、置換されたアルキル、又はヘテロアルキルは本明細書において定義又は開示したアルキル、置換されたアルキル、又はヘテロアルキル基の何れかを包含できる。非限定的例としての $-C(R^6)_2-$ は $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(-CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(-CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(-CH(CH_3)_2)-$ 、 $-CH(-CH_2CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(-CH_2CH(CH_3)_2)-$ 、 $-CH(-CH(CH_3)CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(-C(CH_3)_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(OCH_3)-$ 、 $-CH(CH_2OH)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2OH)-$ 、等を包含する。

【0137】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、各 L^3 は独立して共有結合、アルキレン又は置換されたアルキレンである。何れかの L^3 がアルキレンである場合は、アルキレンの非限定的な例は本明細書に定義又は開示したアルキレンの何れかを包含する。何れかの L^3 が置換されたアルキレンである場合は、置換されたアルキレンの非限定的な例は本明細書に定義又は開示した置換されたアルキレンの何れかを包含する。例えば、置換されたアルキレンは $-OH$ 基 1 つ以上で置換されたアルキレン、エーテル基、例えば $-O-Bn$ 基 1 つ以上で置換されたアルキレン、ハロゲン 1 つ以上で置換されたアルキレン、又は置換基 2 つ以上（例えば $-OH$ 及びハロゲン、ハロゲン及びエーテル等）の組み合わせで置換されたアルキレンを包含する。

【0138】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、各 L^3 は同じ、即ち各 L^3 は同じアルキレン又は置換されたアルキレン基である。

【0139】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、各 L^3 は異なり、即ち 1 つの L^3 はアルキレンであり、そしてもう 1 つの L^3 は置換されたアルキレンであるか、1 つの L^3 はアルキレンであり、そしてもう 1 つの L^3 は異なるアルキレンであるか、又は 1 つの L^3 は置換されたアルキレンであり、そしてもう 1 つの L^3 は異なる置換されたアルキレンである。

【0140】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、各 L^4 は共有結合、アルキレン、置換されたアルキレン、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 、及び $-NH-$ よりなる群から独立して選択される。 L^4 がアルキレンである場合は、該アルキレンは本明細書に定義又は例示したアルキ

レンの何れかを包含する。 L^4 が置換されたアルキレンである場合は、該置換されたアルキレンは本明細書に定義した 1 つ以上の置換基で置換された本明細書において定義又は例示したアルキレンの何れかを包含する。

【0141】

式 I の化合物の更に別の実施形態において両方の L^4 基は同じ、即ち両方の L^4 基は共有結合であるか、両方は $-O-$ であるか、両方は $-CH_2-O-$ (ここで CH_2 基は式 I の「A」部分又は「Ar」部分の何れかに結合している) であるか、両方は置換又は未置換のアルキレンであるか、又は両方は $-NH-$ である。

【0142】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、各 L^4 は異なっている。例えば 1 つの L^4 は共有結合であり、もう 1 つの L^4 は $-O-$ であるか、1 つの L^4 は共有結合であり、もう 1 つの L^4 は $-CH_2-O-$ (ここで CH_2 基は式 I の「A」部分又は「Ar」部分の何れかに結合している) であるか、1 つの L^4 は共有結合であり、もう 1 つの L^4 は $-NH-$ であるか、1 つの L^4 は $-O-$ であり、もう 1 つの L^4 は $-CH_2-O-$ (ここで CH_2 基は式 I の「A」部分又は「Ar」部分の何れかに結合している) であるか、1 つの L^4 は $-O-$ であり、もう 1 つの L^4 は $-NH-$ であるか、1 つの L^4 は $-CH_2-O-$ (ここで CH_2 基は式 I の「A」部分又は「Ar」部分の何れかに結合している) であり、もう 1 つの L^4 は $-NH-$ であるか、1 つの L^4 は共有結合であり、もう 1 つの L^4 は置換又は未置換のアルキレンであるか、1 つの L^4 は置換されたアルキレンであり、もう 1 つの L^4 は未置換のアルキレンであるか、1 つの L^4 は置換又は未置換のアルケンであり、もう 1 つの L^4 は $-O-$ であるか、1 つの L^4 は置換又は未置換のアルキレンであり、もう 1 つの L^4 は $-CH_2-O-$ (ここで CH_2 基は式 I の「A」部分又は「Ar」部分の何れかに結合している) であるか、又は 1 つの L^4 は置換又は未置換のアルキレンであり、もう 1 つの L^4 は $-NH-$ である。

【0143】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、各 A は独立して H、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルであるが、ただし A が H である場合は、 p は 0 である。何れかの A がアルキルである場合は、該アルキルは本明細書に定義又は例示した何れかのアルキルを包含する。何れかの A が置換されたアルキルである場合は、該アルキルは本明細書に定義又は例示した何れかの置換基の 1 つ以上により置換された本明細書に定義又は例示した何れかのアルキルを包含する。何れかの A がアリールである場合は、該アリールは本明細書に定義又は例示した何れかのアリールを包含する。何れかの A が置換されたアリールである場合は、該アリールは本明細書に定義又は例示した何れかの置換基の 1 つ以上により置換された本明細書に定義又は例示した何れかのアリールを包含する。何れかの A がヘテロシクリルである場合は、該ヘテロシクリルは本明細書に定義又は例示した何れかのヘテロシクリルを包含する。何れかの A が置換されたヘテロシクリルである場合は、該ヘテロシクリルは本明細書に定義又は例示した何れかの置換基の 1 つ以上により置換された本明細書に定義又は例示した何れかのヘテロシクリルである。

【0144】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、各 A は H であり、そして各 p は 0 である。

【0145】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、各 A は置換又は未置換のアルキルであり、ここでアルキルは本明細書に定義又は例示した何れかのアルキルであり、そして存在する場合は、該アルキル上の置換基は本明細書に定義又は例示した何れかの置換基の 1 つ以上を包含する。

【0146】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、各 A は置換又は未置換のアリールであり、ここでアリールは本明細書に定義又は例示した何れかのアリールであり、そして存在する場合は、該アリール上の置換基は本明細書に定義又は例示した何れかの置換基の 1 つ以上

を包含する。特定の実施形態においては、Aはフェニルである。

【0147】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、各Aは置換又は未置換のヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリルは本明細書に定義又は例示した何れかのヘテロシクリルであり、そして存在する場合は、該ヘテロシクリル上の置換基は本明細書に定義又は例示した何れかの置換基の1つ以上を包含する。

【0148】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、1つのAはHであり、そしてもう1つのAは置換又は未置換のアルキルであり、ここでアルキルは本明細書に定義又は例示した何れかのアルキルであり、そして存在する場合は、該アルキル上の置換基は本明細書に定義又は例示した何れかの置換基の1つ以上を包含する。

【0149】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、1つのAはHであり、そしてもう1つのAは置換又は未置換のアリールであり、ここでアリールは本明細書に定義又は例示した何れかのアリールであり、そして該アリール上の置換基は本明細書に定義又は例示した何れかの置換基である。特定の実施形態においては、1つのAはフェニルである。

【0150】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、1つのAはHであり、そしてもう1つのAは置換又は未置換のヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリルは本明細書に定義又は例示した何れかのヘテロシクリルであり、そして存在する場合は、該ヘテロシクリル上の置換基は本明細書に定義又は例示した何れかの置換基の1つ以上を包含する。

【0151】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、1つのAは置換又は未置換のアルキルであり、そしてもう1つのAは置換又は未置換のアリールであり、ここでアルキル及びアリールは本明細書に定義又は例示した何れかのアルキル及びアリールであり、そして存在する場合は、該アルキル又はアリール上の置換基は本明細書に定義又は例示した何れかの置換基の1つ以上を包含する。

【0152】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、1つのAは置換又は未置換のアルキルであり、そしてもう1つのAは置換又は未置換のヘテロシクリルであり、ここでアルキル及びヘテロシクリルは本明細書に定義又は例示した何れかのアルキル及びヘテロシクリルであり、そして存在する場合は、該アルキル又はヘテロシクリル上の置換基は本明細書に定義又は例示した何れかの置換基の1つ以上を包含する。

【0153】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、1つのAは置換又は未置換のアリールであり、そしてもう1つのAは置換又は未置換のヘテロシクリルであり、ここでアリール及びヘテロシクリルは本明細書に定義又は例示した何れかのアリール及びヘテロシクリルであり、そして存在する場合は、該アリール又はヘテロシクリル上の置換基は本明細書に定義又は例示した何れかの置換基の1つ以上を包含する。

【0154】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、 Z^1 は-O-又は-N(R^7)-である。 Z^1 が-N(R^7)-である場合、 R^7 はH、アルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルであり、ここでアルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルは本明細書に定義又は例示した何れかのアルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルである。

【0155】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、 Z^2 は-O-又は-N(R^7)-である。

Z^2 が $-N(R^7)-$ である場合、 R^7 は H、アルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルであり、ここでアルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルは本明細書に定義又は例示した何れかのアルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルである。

【0156】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、 Z^1 及び Z^2 は同じであり、例えば Z^1 及び Z^2 は両方とも $-O-$ であるか、又は Z^1 及び Z^2 は両方とも $-N(R^7)-$ であり、ここで R^7 は H、アルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルであり、ここでアルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルは本明細書に定義又は例示した何れかのアルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルである。

【0157】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、 Z^1 及び Z^2 は異なっており、例えば Z^1 が $-O-$ であり、そして Z^2 は $-N(R^7)-$ であるか、 Z^1 が $-N(R^7)-$ であり、そして Z^2 は $-O-$ であるか、又は Z^1 及び Z^2 は両方とも $-N(R^7)-$ であるが、 Z^1 において R^7 は Z^2 における R^7 とは異なっている。 Z^1 又は Z^2 の何れかが $-N(R^7)-$ である場合、 R^7 は H、アルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルであり、ここでアルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルは本明細書に定義又は例示した何れかのアルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カルボサイクリル、置換されたカルボサイクリル、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルである。

【0158】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、Y はヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキルであり、ここでヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルは本明細書に定義又は例示した何れかのヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキルである。特定の実施形態においては、Y はヘテロシクリルアルキル、例えばチアゾリルメチル ($-CH_2-$ チアゾリル) である。

【0159】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、X はヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキルであり、ここでヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルは本明細書に定義又は例示した何れかのヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキルである。特定の実施形態においては、X はヘテロシクリルアルキル、例えばチアゾリルメチルである。

【0160】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、X 及び Y は異なっており、例えば X 及び Y は異なるヘテロシクリルであるか、X 及び Y は異なるヘテロシクリルアルキルであるか、X はヘテロシクリルであり、そして Y はヘテロシクリルアルキルであるか、又は X はヘテロシクリルアルキルであり、そして Y はヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルは本明細書に定義又は例示した何れかのヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキルである。

【0161】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、X 及び Y は同じである。特定の実施形態においては、X 及び Y は両方ともヘテロシクリルアルキル、例えばチアゾリルメチルである。

。

【0162】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、各 Ar はアリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、又は置換されたヘテロアリールであり、ここでアリール又はヘテロアリールは本明細書に定義又は例示した何れかのアリール又はヘテロアリールであり、そして存在する場合は、アリール又はヘテロアリール上の置換基は本明細書に定義又は例示した何れかの置換基の 1 つ以上を包含する。

【0163】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、各 Ar は同じであり、例えば各 Ar はフェニルのようなアリールである。

【0164】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、各 Ar は異なっており、例えば 1 つの Ar は置換又は未置換のアリールであり、そしてもう 1 つの Ar は置換又は未置換のヘテロアリールであるか、各 Ar は異なる置換又は未置換のアリールであるか、又は各 Ar は異なる置換又は未置換のヘテロアリールであり、ここでアリール及びヘテロアリールは本明細書に定義又は例示した何れかのアリール又はヘテロアリールであり、そして存在する場合は、アリール又はヘテロアリール上の置換基は本明細書に定義又は例示した何れかの置換基の 1 つ以上を包含する。

【0165】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、 R^1 、 R^3 、及び R^5 は各々独立して H、アルキル、又は置換されたアルキルであり、ここでアルキル及び置換されたアルキルは本明細書に定義又は開示したアルキルまたは置換されたアルキルの何れかを包含する。

【0166】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、 R^1 、 R^3 、及び R^5 は各々同じである。特定の実施形態においては、 R^1 、 R^3 、及び R^5 は各々 H であり、別の特定の実施形態においては、 R^1 、 R^3 、及び R^5 は各々アルキル、例えば本明細書に定義又は開示したアルキル基の 1 つである。

【0167】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、 R^1 、 R^3 、及び R^5 は各々異なっている。

。

【0168】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、 R^1 、 R^3 、及び R^5 の 1 つは他の 2 つの基とは異なっている。

【0169】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、n 及び m は両方とも 1 であり、そして各 R^2 は独立して、H、アルキル、置換されたアルキル、アリールヘテロアルキル、アリールアルキル、又はヘテロシクリルアルキルであり、ここでアルキル、置換されたアルキル、アリールヘテロアルキル、アリールアルキル、又はヘテロシクリルアルキルは本明細書において定義又は開示した何れかのアルキル、置換されたアルキル、アリールヘテロアルキル、アリールアルキル、又はヘテロシクリルアルキルである。

【0170】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、n 及び m は両方とも 1 であり、そして R^2 は H である。

【0171】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、n は 1 であり、m は 2 であり、そして R^2 は H である。

【0172】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、n 及び m は両方とも 1 であり、そして少なくとも 1 つの R^2 はアルキルである。特定の実施形態においては、少なくとも 1 つの R^2 はメチルである。別の特定の実施形態においては、少なくとも 1 つの R^2 はエチルである。

。別の特定の実施形態においては、少なくとも1つの R^2 は*i*-プロピルである。別の特定の実施形態においては、少なくとも1つの R^2 は*t*-ブチルである。別の特定の実施形態においては、1つの R^2 はHであり、そしてもう1つの R^2 はメチルである。別の特定の実施形態においては、1つの R^2 はHであり、そしてもう1つの R^2 はエチルである。別の特定の実施形態においては、1つの R^2 はHであり、そしてもう1つの R^2 は*i*-プロピルである。別の特定の実施形態においては、1つの R^2 はHであり、そしてもう1つの R^2 は*t*-ブチルである。

【0173】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、*n*及び*m*は両方とも1であり、そして R^2 は置換されたアルキルである。特定の実施形態においては、少なくとも1つの R^2 は-CH(CH₃)OH又は-CH(CH₃)O(*t*-Bu)である。

【0174】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、*n*及び*m*は両方とも1であり、そして少なくとも1つの R^2 はアリールヘテロアルキルである。特定の実施形態においては、*n*及び*m*は両方とも1であり、そして少なくとも1つの R^2 はH、メチル、エチル、ベンジル-O-CH₂-、*i*-プロピル、-CH(CH₃)OB*n*、-CH₂CH(CH₃)-O-*t*Bu、-CH(CH₃)OH、-CH₂OH、-CH₂O*t*Bu、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH-P(ここでPは保護基、例えばBoc、Ac、メタンスルホニル等)、-CH₂CH₂-モルホリン、-CH₂C(O)OH、-CH₂C(O)O*t*Bu、及び-CH₂C(O)-NH₂よりなる群から選択される。

【0175】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、*n*及び*m*は両方とも1であり、そして少なくとも1つの R^2 はアリールヘテロアルキルである。特定の実施形態においては、*n*及び*m*は両方とも1であり、そして1つの R^2 はHであり、1つの R^2 はH、メチル、エチル、ベンジル-O-CH₂-、*i*-プロピル、-CH(CH₃)OB*n*、-CH₂CH(CH₃)-O-*t*Bu、-CH(CH₃)OH、-CH₂OH、-CH₂O*t*Bu、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH-P(ここでPは保護基、例えばBoc、Ac、メタンスルホニル等)、-CH₂CH₂-モルホリン、-CH₂C(O)OH、-CH₂C(O)O*t*Bu、及び-CH₂C(O)-NH₂よりなる群から選択される。

【0176】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、 R^4 はH、アルキル、置換されたアルキル、及びヘテロアルキルであり、ここでアルキル、置換されたアルキル、及びヘテロアルキルは本明細書において定義又は開示した何れかのアルキル、置換されたアルキル、又はヘテロアルキルである。特定の実施形態において R^4 はHである。

【0177】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、 R^6 はH、アルキル、置換されたアルキル、及びヘテロアルキルであり、ここでアルキル、置換されたアルキル、及びヘテロアルキルは本明細書において定義又は開示した何れかのアルキル、置換されたアルキル、又はヘテロアルキルである。特定の実施形態において R^6 はHである。

【0178】

式Iの化合物の更に別の実施形態において、 R^8 及び R^9 は各々H、アルキル、置換されたアルキル、ハロゲン、アリール、置換されたアリール、ヘテロシクリル、置換されたヘテロシクリル、及び-CNよりなる群から独立して選択される1つ以上の置換基であり、ここで R^8 または R^9 がアルキル、置換されたアルキル、ハロゲン、アリール、置換され

たアリール、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルである場合は、該アルキル、置換されたアルキル、ハロゲン、アリール、置換されたアリール、ヘテロシクリル、又は置換されたヘテロシクリルは本明細書において定義又は開示した何れかのそのような基である。

【0179】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、 R^8 及び R^9 は同じである。特定の実施形態においては、 R^8 及び R^9 は両方とも H である。

【0180】

式 I の化合物の更に別の実施形態において、 R^8 及び R^9 は異なっている。特定の実施形態においては、 R^8 はアルキルであり、そして R^9 は H である。別の特定の実施形態においては、 R^8 は *i*-プロピルであり、そして R^9 は H である。

【0181】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)$ _p 部分は - アルキレン - アリール基であり、ここで該アルキレン及びアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び / 又はアリール上において場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン及びアリール部分である。

【0182】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)$ _p 部分は - アルキレン - アリール - アルキレン - アリール基であり、ここで該アルキレン及びアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び / 又はアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン及びアリール部分である。

【0183】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)$ _p 部分は - アルキレン - アリール - アルキレン - ヘテロアリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び / 又はアリール、及び / 又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

【0184】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)$ _p 部分は - アルキレン - ヘテロアリール - アルキレン - ヘテロアリール基であり、ここで該アルキレン及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び / 又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン及びヘテロアリール部分である。

【0185】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)$ _p 部分は - アルキレン - ヘテロアリール - アルキレン - アリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び / 又はアリール、及び / 又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

【0186】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)$ _p 部分は - アルキレン - アリール - アリール基であり、ここで該アルキレン及びアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び / 又はアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン及びアリール部分である。

【0187】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)$ _p 部分は - アルキレン - アリール - O - アリール基であり、ここで該アルキレン及びアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び / 又はアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン及びアリール部分である。

【 0 1 8 8 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は - アルキレン - アリール - CH_2-O - アリール基であり、ここで該アルキレン及びアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び / 又はアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン及びアリール部分である。

【 0 1 8 9 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は - アルキレン - アリール - OCH_2 - アリール基であり、ここで該アルキレン及びアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び / 又はアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン及びアリール部分である。

【 0 1 9 0 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は - アルキレン - アリール - NH - アリール基であり、ここで該アルキレン及びアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び / 又はアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン及びアリール部分である。

【 0 1 9 1 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は - アルキレン - アリール - ヘテロシクリル基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び / 又はアリール及び / 又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

【 0 1 9 2 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は - アルキレン - アリール - O - ヘテロシクリル基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び / 又はアリール及び / 又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

【 0 1 9 3 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は - アルキレン - アリール - CH_2-O - ヘテロシクリル基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び / 又はアリール及び / 又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

【 0 1 9 4 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は - アルキレン - アリール - OCH_2 - ヘテロシクリル基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び / 又はアリール及び / 又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

【 0 1 9 5 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は - アルキレン - アリール - NH - ヘテロシクリル基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上

の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

【0196】

式Ⅰの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は-アルキレン-ヘテロシクリル-アリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

【0197】

式Ⅰの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は-アルキレン-ヘテロシクリル-O-アリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

【0198】

式Ⅰの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は-アルキレン-ヘテロシクリル- CH_2 -O-アリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

【0199】

式Ⅰの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は-アルキレン-ヘテロシクリル- OCH_2 -アリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

【0200】

式Ⅰの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は-アルキレン-ヘテロシクリル-NH-アリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

【0201】

式Ⅰの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は-アルキレン-ヘテロシクリル-ヘテロシクリル基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

【0202】

式Ⅰの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は-アルキレン-ヘテロシクリル-O-ヘテロシクリル基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び／又はアリール及び／又はヘテロシクリル上で場合により

置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

【0203】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は - アルキレン - ヘテロシクリル - CH_2 - O - ヘテロシクリル基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び / 又はアリール及び / 又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

【0204】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は - アルキレン - ヘテロシクリル - OCH_2 - ヘテロシクリル基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び / 又はアリール及び / 又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

【0205】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は - アルキレン - ヘテロシクリル - NH - ヘテロシクリル基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び / 又はアリール及び / 又はヘテロシクリル上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロシクリル部分である。

【0206】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は - アルキレン - アリール - ヘテロアリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び / 又はアリール及び / 又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

【0207】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は - アルキレン - アリール - O - ヘテロアリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び / 又はアリール及び / 又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

【0208】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は - アルキレン - アリール - CH_2 - O - ヘテロアリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び / 又はアリール及び / 又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

【0209】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は - アルキレン - アリール - OCH_2 - ヘテロアリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び / 又はアリール及び / 又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテ

ロアリール部分である。

【0210】

式Ⅰの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)$ _p 部分は - アルキレン - アリール - NH - ヘテロアリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び/又はアリール及び/又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

【0211】

式Ⅰの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)$ _p 部分は - アルキレン - ヘテロアリール - アリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び/又はアリール及び/又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

【0212】

式Ⅰの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)$ _p 部分は - アルキレン - ヘテロアリール - O - アリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び/又はアリール及び/又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

【0213】

式Ⅰの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)$ _p 部分は - アルキレン - ヘテロアリール - CH₂ - O - アリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び/又はアリール及び/又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

【0214】

式Ⅰの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)$ _p 部分は - アルキレン - ヘテロアリール - OCH₂ - アリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び/又はアリール及び/又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

【0215】

式Ⅰの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)$ _p 部分は - アルキレン - ヘテロアリール - NH - アリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び/又はアリール及び/又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

【0216】

式Ⅰの化合物の又別の実施形態においては、少なくとも1つの $-L^3-A(L^4-Ar)$ _p 部分は - アルキレン - ヘテロシクリル - ヘテロアリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの1つ以上の置換基でアルキレン及び/又はアリール及び/又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

【 0 2 1 7 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は - アルキレン - ヘテロシクリル - O - ヘテロアリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び / 又はアリール及び / 又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

【 0 2 1 8 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は - アルキレン - ヘテロシクリル - CH_2 - O - ヘテロアリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び / 又はアリール及び / 又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

【 0 2 1 9 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は - アルキレン - ヘテロアリール - OCH_2 - ヘテロアリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び / 又はアリール及び / 又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

【 0 2 2 0 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は - アルキレン - ヘテロアリール - NH - ヘテロアリール基であり、ここで該アルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分は本明細書に定義又は例示した何れかの 1 つ以上の置換基でアルキレン及び / 又はアリール及び / 又はヘテロアリール上で場合により置換されている、本明細書に定義又は例示した何れかのアルキレン、アリール、及びヘテロアリール部分である。

【 0 2 2 1 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分はアルキル基である。

【 0 2 2 2 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分はアルキル基であり、ここでアルキル基は同じか又は異なる。

【 0 2 2 3 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2$ - フェニルであり、そして X 及び Y は両方とも $-CH_2$ - ヘテロシクリルである。

【 0 2 2 4 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2$ - フェニルであり、そして Y は $-CH_2$ - ヘテロシクリルである。

【 0 2 2 5 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2$ - フェニルであり、そして X は $-CH_2$ - ヘテロシクリルである。

【 0 2 2 6 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2$ - フェニルであり、そして Y は $-CH_2$ - チアゾリルである。

【 0 2 2 7 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2$ - フェニルであり、そして X は $-CH_2$ - チアゾリルである。

【 0 2 2 8 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニルであり、そして X 及び Y は両方とも $-CH_2-$ チアゾリルである。

【 0 2 2 9 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニルであり、X 及び Y は両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、そして n 及び m は両方とも 1 である。

【 0 2 3 0 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニルであり、X 及び Y は両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、n 及び m は両方とも 1 であり、そして少なくとも 1 つの R^2 は C_1-C_6 アルキルである。

【 0 2 3 1 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニルであり、X 及び Y は両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、n 及び m は両方とも 1 であり、そして少なくとも 1 つの R^2 は C_1-C_6 ヒドロキシアルキルである。

【 0 2 3 2 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニルであり、X 及び Y は両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、n 及び m は両方とも 1 であり、そして少なくとも 1 つの R^2 は C_2-C_{10} アルコキシアルキルである。

【 0 2 3 3 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニルであり、X 及び Y は両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、n 及び m は両方とも 1 であり、そして少なくとも 1 つの R^2 は C_7-C_{14} アリーラルコキシアルキルである。

【 0 2 3 4 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニルであり、X 及び Y は両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、n 及び m は両方とも 1 であり、そして少なくとも 1 つの R^2 は C_1-C_6 アミノアルキルである。

【 0 2 3 5 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニルであり、X 及び Y は両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、n 及び m は両方とも 1 であり、そして少なくとも 1 つの R^2 はアシル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロシクリルアシル、及びベンジルから選択されるアミン保護基で窒素上置換された C_1-C_6 アミノアルキルである。

【 0 2 3 6 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニルであり、X 及び Y は両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、n 及び m は両方とも 1 であり、そして少なくとも 1 つの R^2 は置換又は未置換のヘテロシクリルアルキルである。

【 0 2 3 7 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニルであり、X 及び Y は両方とも $-CH_2-$ チアゾリルであり、n 及び m は両方とも 1 であり、そして L^2 は $-CH_2-$ である。

【 0 2 3 8 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 部分は $-CH_2-$ フェニル $-CH_2-$ フェニルである。

【 0 2 3 9 】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの $-L^3-A(L^4-Ar)$

) p 部分は - CH_2 - ヘテロアリール - CH_2 - フェニルである。

【0240】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの - L^3 - A (L^4 - Ar

) p 部分は - CH_2 - フェニル - CH_2 - ヘテロアリールである。

【0241】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、少なくとも 1 つの - L^3 - A (L^4 - Ar

) p 部分は - CH_2 - ヘテロアリール - CH_2 - ヘテロアリールである。

【0242】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、X 及び Y は両方ともヘテロシクリルアルキルである。

【0243】

式 I の化合物の又別の実施形態においては、X 及び Y は両方ともヘテロアリールアルキルである。

【0244】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - C (O) - であり、 R^4 は H であり、そして両方の - L^3 - A (L^4 - Ar) p 基は置換又は未置換のベンジルである。

【0245】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - C (O) - であり、 R^4 は H であり、両方の - L^3 - A (L^4 - Ar) p 基は置換又は未置換のベンジルであり、そして L^2 は - CH_2 - である。

【0246】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - C (O) - であり、 R^4 は H であり、両方の - L^3 - A (L^4 - Ar) p 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は - CH_2 - であり、そして m 及び n は両方とも 1 である。

【0247】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - C (O) - であり、 R^4 は H であり、両方の - L^3 - A (L^4 - Ar) p 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は - CH_2 - であり、m 及び n は両方とも 1 であり、そして R^1 は H である。

【0248】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - C (O) - であり、 R^4 は H であり、両方の - L^3 - A (L^4 - Ar) p 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は - CH_2 - であり、m 及び n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、そして Z^1 は - N (アルキル) - である。

【0249】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - C (O) - であり、 R^4 は H であり、両方の - L^3 - A (L^4 - Ar) p 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は - CH_2 - であり、m 及び n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、そして Z^1 は - N (CH_3) - である。

【0250】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - C (O) - であり、 R^4 は H であり、両方の - L^3 - A (L^4 - Ar) p 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は - CH_2 - であり、m 及び n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、 Z^1 は - N (アルキル) - であり、そして Z^2 は - O - である。

【0251】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - C (O) - であり、 R^4 は H であり、両方の - L^3 - A (L^4 - Ar) p 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は - CH_2 - であり、m 及び n は両方とも 1 であり、 R^1 は H であり、 Z^1 は - N (CH_3) - であり、そして Z^2 は - O - である。

【0252】

式 I の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - C (O) - であり、 R^4 は H であり

、両方の - L³ - A (L⁴ - A r)_p 基は置換又は未置換のベンジルであり、L² は - C H₂ - であり、m 及び n は両方とも 1 であり、R¹ は H であり、Z¹ は - N (アルキル) - であり、Z² は - O - であり、そして Y は置換又は未置換の - C H₂ - 4 - チアゾールである。

【 0 2 5 3 】

式 I の化合物の別の実施形態においては、L¹ は - C (O) - であり、R⁴ は H であり、両方の - L³ - A (L⁴ - A r)_p 基は置換又は未置換のベンジルであり、L² は - C H₂ - であり、m 及び n は両方とも 1 であり、R¹ は H であり、Z¹ は - N (アルキル) - であり、Z² は - O - であり、そして R⁸ - Y は - C H₂ - (2 - アルキル - 4 - チアゾール) である。

【 0 2 5 4 】

式 I の化合物の別の実施形態においては、L¹ は - C (O) - であり、R⁴ は H であり、両方の - L³ - A (L⁴ - A r)_p 基は置換又は未置換のベンジルであり、L² は - C H₂ - であり、m 及び n は両方とも 1 であり、R¹ は H であり、Z¹ は - N (H) - であり、Z² は - O - であり、そして R⁸ - Y は - C H₂ - (2 - i P r - 4 - チアゾール) である。

【 0 2 5 5 】

式 I の化合物の別の実施形態においては、L¹ は - C (O) - であり、R⁴ は H であり、両方の - L³ - A (L⁴ - A r)_p 基は置換又は未置換のベンジルであり、L² は - C H₂ - であり、m 及び n は両方とも 1 であり、R¹ は H であり、Z¹ は - N (アルキル) - であり、Z² は - O - であり、Y は置換又は未置換の - C H₂ - 4 - チアゾールであり、そして X は置換又は未置換の - C H₂ - 5 - チアゾールである。

【 0 2 5 6 】

式 I の化合物の別の実施形態においては、L¹ は - C (O) - であり、R⁴ は H であり、両方の - L³ - A (L⁴ - A r)_p 基は置換又は未置換のベンジルであり、L² は - C H₂ - であり、m 及び n は両方とも 1 であり、R¹ は H であり、Z¹ は - N (アルキル) - であり、Z² は - O - であり、Y は置換又は未置換の - C H₂ - 4 - チアゾールであり、そして X は未置換の - C H₂ - 5 - チアゾールである。

【 0 2 5 7 】

式 I の化合物の別の実施形態においては、L¹ は - C (O) - であり、R⁴ は H であり、両方の - L³ - A (L⁴ - A r)_p 基は置換又は未置換のベンジルであり、L² は - C H₂ - であり、m 及び n は両方とも 1 であり、R¹ は H であり、Z¹ は - N (H) - であり、Z² は - O - であり、R⁸ - Y は - C H₂ - (2 - i P r - 4 - チアゾール) であり、そして X は未置換の - C H₂ - 5 - チアゾールである。

【 0 2 5 8 】

式 I の化合物の別の実施形態においては、各 R² は独立して H 又はヒドロキシアルキルである。

【 0 2 5 9 】

式 I の化合物の別の実施形態においては、各 R² は独立して H 又はヘテロシクリルアルキルである。

【 0 2 6 0 】

式 I の化合物の別の実施形態においては、各 R² は独立して H 又は - C H₂ - ヘテロシクリルであり、ここで該ヘテロシクリルは環窒素原子少なくとも 1 つを有する 5 又は 6 員の環である。

【 0 2 6 1 】

式 I の化合物の別の実施形態においては、各 R² は独立して H 又は - C H₂ - ヘテロシクリルであり、ここで該ヘテロシクリルは環窒素原子少なくとも 1 つを有する 6 員の環である。

【 0 2 6 2 】

式 I の化合物の別の実施形態においては、各 R² は独立して H 又は - C H₂ - ヘテロシ

クリルであり、ここで該ヘテロシクリルは環窒素原子少なくとも1つを有する6員の環であり、ここでその $-CH_2-$ 部分は環窒素原子に結合している。

【0263】

式Iの化合物の別の実施形態においては、各 R^2 は独立してH又は $-CH_2-$ ヘテロシクリルであり、ここで該ヘテロシクリルはピペラジル(piperadyl)、ピペラジル(piperazyl)、及びモルホリニルよりなる群から選択される。

【0264】

式Iの化合物の別の実施形態においては、各 R^2 は独立してH又は $-CH_2-$ ヘテロシクリルであり、ここで該ヘテロシクリルはピペラジル(piperadyl)、ピペラジル(piperazyl)、及びモルホリニルよりなる群から選択され、そしてその $-CH_2-$ 部分はヘテロシクリルの環窒素原子に結合している。

【0265】

式Iの化合物の別の実施形態においては、各 R^2 は独立してH又はアミノアルキルである。

【0266】

式Iの化合物の別の実施形態においては、各 R^2 は独立してH又はアセチル、アルキルスルホニル、Boc、Cbz、及びFmocよりなる群から選択されるアミン保護基で置換されたアミノアルキルである。

【0267】

式Iの化合物の別の実施形態においては、各 R^2 は独立してH又はエチルアセトアミド($-CH_2CH_2NHC(O)CH_3$)である。

【0268】

式Iの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 はHであり、両方の $-L^3-A(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、m及びnは両方とも1であり、 R^1 はHであり、 Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は $-CH_2-(2-iPr-4-チアゾール)$ であり、Xは未置換の $-CH_2-5-チアゾール$ であり、そして R^2 は独立してH又はヒドロキシアルキルである。

【0269】

式Iの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 はHであり、両方の $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、m及びnは両方とも1であり、 R^1 はHであり、 Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は $-CH_2-(2-iPr-4-チアゾール)$ であり、Xは未置換の $-CH_2-5-チアゾール$ であり、そして1つの R^2 はHでありもう1つの R^2 はヒドロキシアルキルである。

【0270】

式Iの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 はHであり、両方の $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、m及びnは両方とも1であり、 R^1 はHであり、 Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は $-CH_2-(2-iPr-4-チアゾール)$ であり、Xは未置換の $-CH_2-5-チアゾール$ であり、そして1つの R^2 はHでありもう1つの R^2 はヒドロキシメチルである。

【0271】

式Iの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 はHであり、両方の $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、m及びnは両方とも1であり、 R^1 はHであり、 Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は $-CH_2-(2-iPr-4-チアゾール)$ であり、Xは未置換の $-CH_2-5-チアゾール$ であり、そして各 R^2 は独立してH又は $-CH_2-$ ヘテロシクリルであり、ここで該ヘテロシクリルは環窒素原子少なくとも1つを有する5又は6員の環である。

【0272】

式Iの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 はHであり、両方の $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 m 及び n は両方とも1であり、 R^1 はHであり、 Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は $-CH_2-(2-iPr-4-チアゾール)$ であり、 X は未置換の $-CH_2-5-チアゾール$ であり、そして各 R^2 は独立してH又は $-CH_2-$ ヘテロシクリルであり、ここで該ヘテロシクリルはピペラジル(*piperady l*)、ピペラジル(*piperazy l*)、及びモルホリニルよりなる群から選択され、そしてその $-CH_2-$ 部分はヘテロシクリルの環窒素原子に結合している。

【0273】

式Iの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 はHであり、両方の $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 m 及び n は両方とも1であり、 R^1 はHであり、 Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は $-CH_2-(2-iPr-4-チアゾール)$ であり、 X は未置換の $-CH_2-5-チアゾール$ であり、そして1つの R^2 はHでありもう1つの R^2 は $-CH_2-$ ヘテロシクリルであり、ここで該ヘテロシクリルはピペラジル(*piperady l*)、ピペラジル(*piperazy l*)、及びモルホリニルよりなる群から選択され、そしてその $-CH_2-$ 部分はヘテロシクリルの環窒素原子に結合している。

【0274】

式Iの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 はHであり、両方の $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 m 及び n は両方とも1であり、 R^1 はHであり、 Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は $-CH_2-(2-iPr-4-チアゾール)$ であり、 X は未置換の $-CH_2-5-チアゾール$ であり、そして各 R^2 は独立してH又はアセチル、アルキルスルホニル、*Boc*、*Cbz*、及び*Fmoc*よりなる群から選択されるアミン保護基で置換されたアミノアルキルである。

【0275】

式Iの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 はHであり、両方の $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 m 及び n は両方とも1であり、 R^1 はHであり、 Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は $-CH_2-(2-iPr-4-チアゾール)$ であり、 X は未置換の $-CH_2-5-チアゾール$ であり、そして1つの R^2 はHでありもう1つの R^2 はアセチル、アルキルスルホニル、*Boc*、*Cbz*、及び*Fmoc*よりなる群から選択されるアミン保護基で置換されたアミノアルキルである。

【0276】

式Iの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 はHであり、両方の $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 m 及び n は両方とも1であり、 R^1 はHであり、 Z^1 は $-N(H)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、 R^8-Y は $-CH_2-(2-iPr-4-チアゾール)$ であり、 X は未置換の $-CH_2-5-チアゾール$ であり、そして1つの R^2 はHでありもう1つの R^2 はエチルアセトアミド($-CH_2CH_2NHCOCH_3$)である。

【0277】

式Iの化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(O)-$ であり、 R^4 はHであり、両方の $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基は置換又は未置換のベンジルであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 m 及び n は両方とも1であり、 R^1 はHであり、 Z^1 は $-N(アルキル)-$ であり、 Z^2 は $-O-$ であり、そして Y は置換又は未置換の $-CH_2-$ チアゾールである。

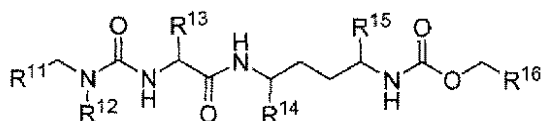
【0278】

更に別の実施形態において、式Iの化合物、又はその製薬上許容しうる塩、溶媒和物、

エステル、又は立体異性体は下記式 I I A :

【 0 2 7 9 】

【 化 2 9 】



式IIA

[式中、 R^{11} 及び R^{16} は独立してヘテロシクリル又は置換されたヘテロシクリルであり；そして R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、及び R^{15} は各々独立して H、 $-C_{1-4}$ アルキル又は $-C_{1-4}$ 置換アルキルである] に示す構造を有する。

【 0 2 8 0 】

式 I I A の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{13} は H、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2R^{22}$ 又は $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ であり； R^{14} 及び R^{15} は各々独立して H、 $-C_{1-4}$ アルキル又はアリールアルキルであり； R^{17} 及び R^{18} は各々独立して H 又は $-C_{1-3}$ アルキルであり； R^{19} は H、 $-C_{1-4}$ アルキル又はアリールアルキルであり； R^{20} 及び R^{21} は各々独立して H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C(O)R^{17}$ 又は $-S(O)_2R^{17}$ であるか；又は R^{20} 及び R^{21} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N 及び O よりなる群から選択されるヘテロ原子 1 ~ 2 個を含有する未置換又は置換の 5 ~ 6 員のヘテロシクリルを形成し； R^{22} は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-OR^{19}$ 又は $-NR^{20}R^{21}$ であり；そして R^{23} は N 及び O よりなる群から選択されるヘテロ原子 1 ~ 2 個を含有する未置換又は置換の 5 ~ 6 員のヘテロシクリルである。

【 0 2 8 1 】

式 I I A の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{13} は $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$ 、又は $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ であり、ここで R^{20} 及び R^{21} は N 及び O よりなる群から選択されるヘテロ原子 1 ~ 2 個を含有する 5 ~ 6 員のヘテロシクリルであるか、 R^{23} は N 及び O よりなる群から選択されるヘテロ原子 1 ~ 2 個を含有する未置換又は置換の 5 ~ 6 員のヘテロシクリル環を形成し、そして 5 ~ 6 員のヘテロシクリル環は場合により C_{1-2} アルキルで置換されている。

【 0 2 8 2 】

式 I I A の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{13} は $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$ である。特定の実施形態においては、 R^{13} は C_{1-2} ヒドロキシアルキル又は C_{1-6} アルコキシアルキル基である。

【 0 2 8 3 】

式 I I A の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{13} は $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ である。特定の実施形態においては、 R^{13} は C_{1-4} アルキレン-NH₂ 基、 C_{1-4} アルキレン-NHP (式中 P は保護基、例えば Boc、Fmoc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、トルエンシルホニル基、ベンジル、等である)、又は C_{1-4} アルキレン-N(アルキル)₂ 基である。

【 0 2 8 4 】

式 I I A の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{13} は $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$ である。特定の実施形態においては、 R^{13} は C_{1-4} アルキレン-C(O)NH₂ 基又は C_{1-4} アルキレン-C(O)N(アルキル)₂ 基である。

【 0 2 8 5 】

式 I I A の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} は各々下記表に示される基から独立して選択される。

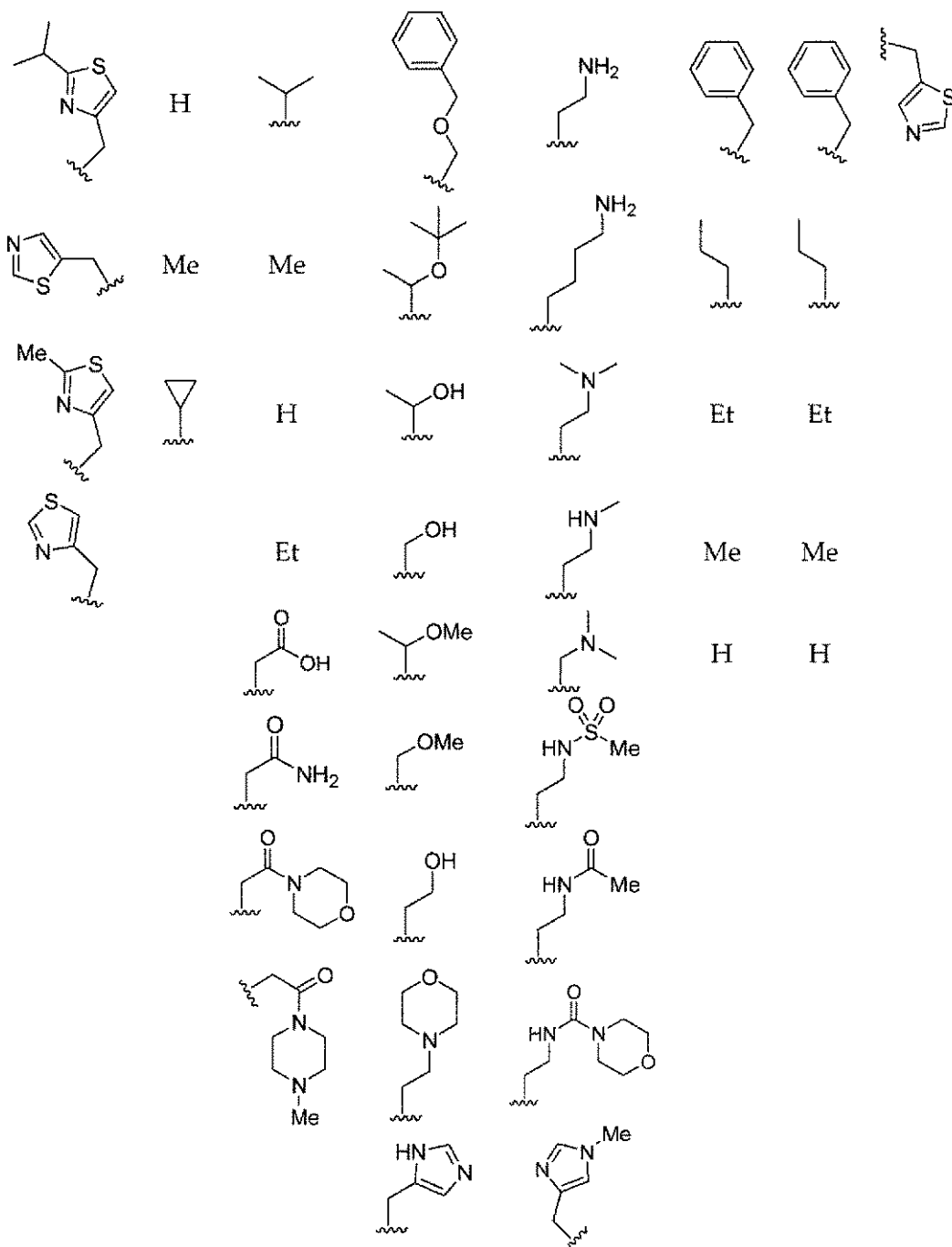
【 0 2 8 6 】

【 化 3 0 】

R^{11}	R^{12}	R^{13}	R^{14}	R^{15}	R^{16}
----------	----------	----------	----------	----------	----------

【 0 2 8 7 】

【 化 3 1 】



式 I I A の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{11} は置換又は未置換ヘテロシクリルであり、 R^{12} はアルキルであり、 R^{13} は置換又は未置換のヘテロシクリルアルキ

ルであり、 R^{14} 及び R^{15} は各々独立して置換又は未置換のアリールアルキルであり、そして R^{16} は置換又は未置換のヘテロシクリルである。

【0288】

式 IIA の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{11} は置換されたヘテロシクリルであり、 R^{12} はアルキルであり、 R^{13} は未置換のヘテロシクリルアルキルであり、 R^{14} 及び R^{15} は両方とも未置換のアリールアルキルであり、そして R^{16} は未置換のヘテロシクリルである。

【0289】

式 IIA の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{11} は置換又は未置換ヘテロシクリルであり、 R^{12} はアルキルであり、 R^{13} はヒドロキシアルキルであり、 R^{14} 及び R^{15} は各々独立して置換又は未置換のアリールアルキルであり、そして R^{16} は置換又は未置換のヘテロシクリルである。

【0290】

式 IIA の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{11} は置換されたヘテロシクリルであり、 R^{12} はアルキルであり、 R^{13} はヒドロキシアルキルであり、 R^{14} 及び R^{15} は両方とも未置換のアリールアルキルであり、そして R^{16} は未置換のヘテロシクリルである。

【0291】

式 IIA の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{11} は置換又は未置換ヘテロシクリルであり、 R^{12} はアルキルであり、 R^{13} は保護又は未保護のアミノアルキルであり、 R^{14} 及び R^{15} は各々独立して置換又は未置換のアリールアルキルであり、そして R^{16} は置換又は未置換のヘテロシクリルである。

【0292】

式 IIA の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{11} は置換されたヘテロシクリルであり、 R^{12} はアルキルであり、 R^{13} は保護されたアミノアルキルであり、 R^{14} 及び R^{15} は両方とも未置換のアリールアルキルであり、そして R^{16} は未置換のヘテロシクリルである。

【0293】

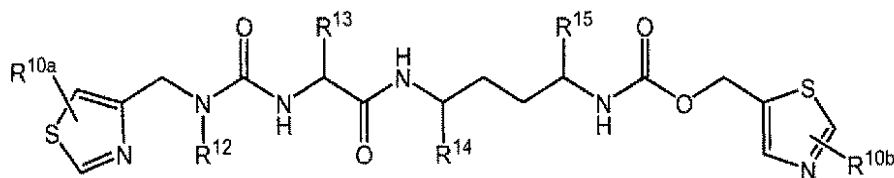
式 IIA の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{11} は置換されたヘテロシクリルであり、 R^{12} はアルキルであり、 R^{13} はアシル化されたアミノアルキルであり、 R^{14} 及び R^{15} は両方とも未置換のアリールアルキルであり、そして R^{16} は未置換のヘテロシクリルである。

【0294】

別の実施形態においては、式 I の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、立体異性体、及び / 又はエステルは下記構造 IIB :

【0295】

【化32】



式IIB

[式中、 R^{10a} 及び R^{10b} は各々独立して H 又は $-C_{1-4}$ アルキルであり； R^{12} は H 又は $-CH_3$ であり； R^{13} は H、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2R^{22}$ 又は $(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ であり； R^{14}

及び R^{15} は各々独立して H、 $-C_{1-4}$ アルキル又はアリールアルキルであり； R^{17} 及び R^{18} は各々独立して H 又は $-C_{1-3}$ アルキルであり； R^{19} は H、 $-C_{1-4}$ アルキル又はアリールアルキルであり； R^{20} 及び R^{21} は各々独立して H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C(O)R^{17}$ 又は $-S(O)_2R^{17}$ であるか；又は R^{20} 及び R^{21} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって N 及び O よりなる群から選択されるヘテロ原子 1 ~ 2 個を含有する未置換又は置換された 5 ~ 6 員のヘテロシクリル環を形成し； R^{22} は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-OR^{19}$ 又は $-NR^{20}R^{21}$ であり；そして R^{23} は N 及び O よりなる群から選択されるヘテロ原子 1 ~ 2 個を含有する未置換又は置換された 5 ~ 6 員のヘテロシクリル環である」を有する。

【0296】

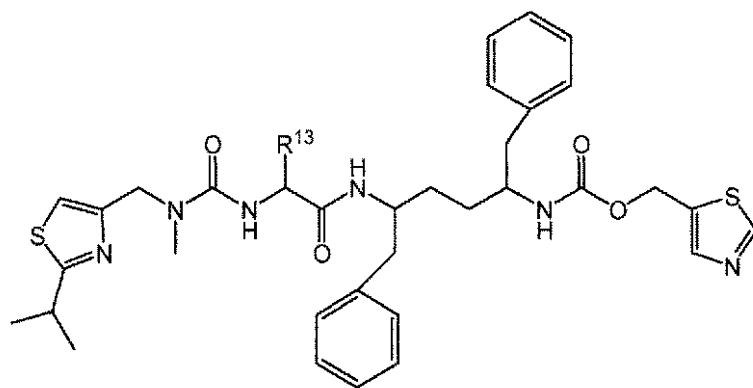
式 IIB の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{13} は $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$ 、又は $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ であり、ここで R^{20} 及び R^{21} は N 及び O よりなる群から選択されるヘテロ原子 1 ~ 2 個を含有する 5 ~ 6 員のヘテロシクリル環を形成するか、又は R^{23} は N 及び O よりなる群から選択されるヘテロ原子 1 ~ 2 個を含有する未置換又は置換された 5 ~ 6 員のヘテロシクリル環であり、そして 5 ~ 6 員のヘテロシクリル環は C_{1-2} アルキルで場合により置換されている。

【0297】

別の実施形態においては、式 I の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、立体異性体及び / 又はエステルは以下の構造 IIC :

【0298】

【化33】



式IIC

[式中、 R^{13} は H、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$ 又は $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ であり； R^{17} 及び R^{18} は各々独立して H 又は C_{1-3} アルキルであり； R^{19} は H、 $-C_{1-4}$ アルキル又はアリールアルキルであり； R^{20} 及び R^{21} は各々独立して H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C(O)R^{17}$ 又は $-S(O)_2R^{17}$ であるか；又は R^{20} 及び R^{21} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって N 及び O よりなる群から選択されるヘテロ原子 1 ~ 2 個を含有する 5 ~ 6 員のヘテロシクリル環を形成し； R^{22} は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-OR^{19}$ 又は $-NR^{20}R^{21}$ であり；そして R^{23} は N 及び O よりなる群から選択されるヘテロ原子 1 ~ 2 個を含有する 5 ~ 6 員のヘテロシクリル環である」を有する。

【0299】

式 IIC の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{13} は $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$

R^{21} 、又は $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ であり、ここで R^{20} 及び R^{21} は N 及び O よりなる群から選択されるヘテロ原子 1 ~ 2 個を含有する 5 ~ 6 員のヘテロシクリル環を形成するか、又は R^{23} は N 及び O よりなる群から選択されるヘテロ原子 1 ~ 2 個を含有する未置換又は置換された 5 ~ 6 員のヘテロシクリル環であり、そして 5 ~ 6 員のヘテロシクリル環は C_{1-2} アルキルで場合により置換されている。

【0300】

式 IIC の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{13} は $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ である。特定の実施形態においては、 R^{13} は C_{1-4} アルキレン-NH₂ 基、 C_{1-4} アルキレン-NHP (式中 P は保護基、例えば Boc、Fmoc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、トルエンシルホニル基、ベンジル、等である。) 又は C_{1-4} アルキレン-N(アルキル)₂ 基である。

【0301】

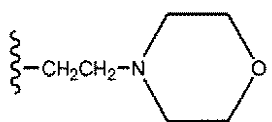
式 IIC の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{13} は $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$ である。特定の実施形態においては、 R^{13} は C_{1-4} アルキレン-C(O)NH₂ 基又は C_{1-4} アルキレン-C(O)N(アルキル)₂ 基である。

【0302】

式 IIC の化合物の更に別の実施形態においては、 R^{13} は $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2NHCH(O)CH_3$ 又は下記：

【0303】

【化34】



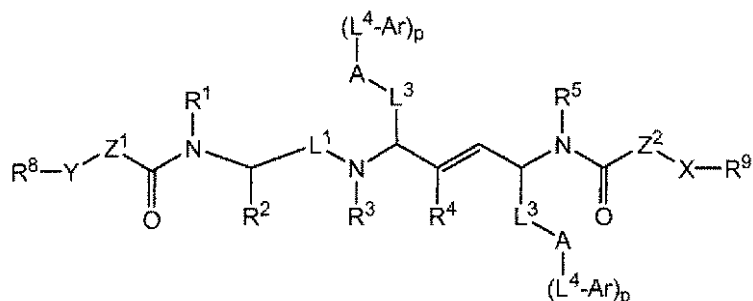
である。

【0304】

別の実施形態においては、本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、立体異性体及び / 又はエステルは下記構造 IID：

【0305】

【化35】



式IID

[式中、

L^1 は $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-N(R^7)-C(O)-$ 、及び $-O-C(O)-$ よりなる群から選択され；

各 L^3 は独立して共有結合、アルキレン、又は置換されたアルキレンであり；

各 L^4 は独立して共有結合、アルキレン、置換されたアルキレン、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 、及び $-NH-$ よりなる群から選択され；

各 A は H、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロシク

リル、及び置換されたヘテロシクリルよりなる群から独立して選択されるが、
ただし A が H の場合は、p は 0 であり；

Z^1 及び Z^2 は各々独立して - O - 又は - N (R^7) - であり；

Y 及び X はヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルよりなる群から独立して選択され；

各 A_r はアリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、及び置換されたヘテロアリールよりなる群から独立して選択され；

R^1 、 R^3 、及び R^5 は各々 H、アルキル、置換されたアルキル、アリールアルキル、及び置換されたアリールアルキルよりなる群から独立して選択され；

R^2 は H、アルキル、置換されたアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アリールヘテロアルキル、置換されたアリールヘテロアルキル、アリールアルキル、置換されたアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、置換されたヘテロシクリルアルキル、アミノアルキル、置換されたアミノアルキル、- アルキレン - C (O) - OH、- アルキレン - C (O) - O アルキル、- アルキレン - C (O) アミノ、- アルキレン - C (O) - アルキルよりなる群から独立して選択され；

R^4 及び R^6 は H、アルキル、置換されたアルキル、及びヘテロアルキルよりなる群から独立して選択され；

各 R^7 は H、アルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、カーボサイクリル、置換されたカーボサイクリル、ヘテロシクリル、及び置換されたヘテロシクリルよりなる群から独立して選択され；

R^8 及び R^9 は各々 H、アルキル、置換されたアルキル、ハロゲン、アリール、置換されたアリール、ヘテロシクリル、置換されたヘテロシクリル、及び - CN よりなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基であり；そして

各 p は独立して 0 又は 1 である] を有する。

【 0 3 0 6 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - C (R^6)₂ - である。

【 0 3 0 7 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - C H₂ - である。

【 0 3 0 8 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、各 L^3 はアルキレンである。

【 0 3 0 9 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、各 L^3 は - C H₂ - である。

【 0 3 1 0 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、各 A はアリール又は置換されたアリールである。

【 0 3 1 1 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、各 A はフェニル又は置換されたフェニルである。

【 0 3 1 2 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、X はヘテロシクリルアルキルである。

【 0 3 1 3 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、X はチアゾリルメチルである。

【 0 3 1 4 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、Y はヘテロシクリルアルキルである。

【 0 3 1 5 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、Y はチアゾリルメチルである。

【 0 3 1 6 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 Z^1 は - N (R^7) - である。

【 0 3 1 7 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 Z^1 は - N H - である。

【 0 3 1 8 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 Z^1 は - N (アルキル) - である。

【 0 3 1 9 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 Z^1 は - N (CH_3) - である。

【 0 3 2 0 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 Z^2 は - O - である。

【 0 3 2 1 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - C (R^6) ₂ であり、そして X 及び Y はヘテロシクリルアルキルである。

【 0 3 2 2 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - CH_2 - であり、そして X 及び Y はヘテロシクリルアルキルである。

【 0 3 2 3 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - CH_2 - であり、そして X 及び Y はチアゾリルメチルである。

【 0 3 2 4 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - C (R^6) ₂ - であり、そして Z^1 は - N (R^7) - である。

【 0 3 2 5 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - CH_2 - であり、そして Z^1 は - N (R^7) - である。

【 0 3 2 6 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - CH_2 - であり、そして Z^1 は - NH - である。

【 0 3 2 7 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - CH_2 - であり、そして Z^1 は - N (アルキル) - である。

【 0 3 2 8 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - CH_2 - であり、そして Z^1 は - N (CH_3) - である。

【 0 3 2 9 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - C (R^6) ₂ - であり、そして Z^2 は - O - である。

【 0 3 3 0 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、各 L^3 はアルキレン及び各 A はアリール又は置換されたアリールである。

【 0 3 3 1 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、各 L^3 は - CH_2 - 及び各 A はアリール又は置換されたアリールである。

【 0 3 3 2 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、各 L^3 - A はベンジル又は置換されたベンジルである。

【 0 3 3 3 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、X 及び Y はヘテロシクリルアルキルであり、そして Z^1 は - N (R^7) - である。

【 0 3 3 4 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、X 及び Y はチアゾリルメチルであり、そして Z^1 は - N (R^7) - である。

【 0 3 3 5 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、X 及び Y はチアゾリルメチルであり、そ

して Z^1 は - N (アルキル) - である。

【 0 3 3 6 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、X 及び Y はチアゾリルメチルであり、そして Z^1 は - N (CH_3) - である。

【 0 3 3 7 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、X 及び Y はチアゾリルメチルであり、そして Z^1 は - NH - である。

【 0 3 3 8 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、X 及び Y はヘテロシクリルアルキルであり、そして Z^2 は - O - である。

【 0 3 3 9 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、X 及び Y はチアゾリルメチルであり、そして Z^2 は - O - である。

【 0 3 4 0 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 Z^1 は - N (R^7) - であり、そして Z^2 は - O - である。

【 0 3 4 1 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 Z^1 は - N (アルキル) - であり、そして Z^2 は - O - である。

【 0 3 4 2 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 Z^1 は - N (CH_3) - であり、そして Z^2 は - O - である。

【 0 3 4 3 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 Z^1 は - NH - であり、そして Z^2 は - O - である。

【 0 3 4 4 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - C (R^6)₂ - 、X 及び Y はヘテロシクリルアルキルであり、そして Z^1 は - N (R^7) - である。

【 0 3 4 5 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - CH_2 - 、X 及び Y はヘテロシクリルアルキルであり、そして Z^1 は - N (R^7) - である。

【 0 3 4 6 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - CH_2 - 、X 及び Y はチアゾリルメチルであり、そして Z^1 は - N (R^7) - である。

【 0 3 4 7 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - CH_2 - 、X 及び Y はチアゾリルメチルであり、そして Z^1 は - N (アルキル) - である。

【 0 3 4 8 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - CH_2 - 、X 及び Y はチアゾリルメチルであり、そして Z^1 は - N (CH_3) - である。

【 0 3 4 9 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - CH_2 - 、X 及び Y はチアゾリルメチルであり、そして Z^1 は - NH - である。

【 0 3 5 0 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - C (R^6)₂ - であり；X 及び Y はヘテロシクリルアルキルであり；そして Z^2 は - O - である。

【 0 3 5 1 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は - CH_2 - であり；X 及び Y はヘテロシクリルアルキルであり；そして Z^2 は - O - である。

【 0 3 5 2 】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-CH_2-$ であり；X 及び Y はチアゾリルメチルであり；そして Z^2 は $-O-$ である。

【0353】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-C(R^6)_2-$ であり；各 L^3 はアルキレンであり；各 A はアリール又は置換されたアリールであり；X 及び Y はヘテロシクリルアルキルであり； Z^1 は $-N(R^7)-$ であり；そして Z^2 は $-O-$ である。

【0354】

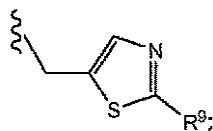
式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-CH_2-$ であり；各 L^3-A はベンジル又は置換されたベンジルであり；X 及び Y はチアゾリルメチルであり； Z^1 は $-N(CH_3)-$ であり；そして Z^2 は $-O-$ である。

【0355】

式 I I D の化合物の別の実施形態においては、 L^1 は $-CH_2-$ であり；各 L^3-A はベンジル又は置換されたベンジルであり； Z^1 は $-N(CH_3)-$ であり； Z^2 は $-O-$ であり；X は下記：

【0356】

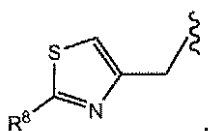
【化36】



であり、そして Y は下記：

【0357】

【化37】



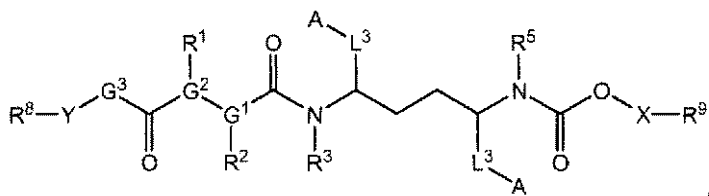
である。

【0358】

別の実施形態においては、本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、立体異性体及び / 又はエステルは下記構造 I V：

【0359】

【化38】



[式中、

各 L^3 は独立してアルキレン又は置換されたアルキレンであり；

各 A は独立してアリール又は置換されたアリールであり；

X はヘテロシクリルアルキルであり；

Y はヘテロシクリルアルキル又はアルキルであり；

G^1 及び G^2 は独立して CH 又は N であるがただし G^1 及び G^2 は異なっており；

G^3 は $-NR^7-$ 又は $-O-$ であり；

R^1, R^3, R^5 , 及び R^7 は各々 H、アルキル、置換されたアルキル、アリールアルキ

ル、及び置換されたアリールアルキルよりなる群から独立して選択され；

R^2 は置換されたアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、トリアルキルシロキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、置換されたヘテロシクリルアルキル、アミノアルキル、置換されたアミノアルキル、 $- \text{アルキレン} - \text{N}(\text{R}^a) - \text{C}(\text{O}) - \text{アルキル}$ 、 $- \text{アルキレン} - \text{NR}^a - \text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $- \text{アルキレン} - \text{NR}^a - \text{C}(=\text{N} - \text{R}^b) - \text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $- \text{アルキレン} - \text{C}(=\text{N} - \text{R}^b) - \text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $- \text{アルキレン} - \text{C}(\text{O}) - \text{OH}$ 、 $- \text{アルキレン} - \text{C}(\text{O}) - \text{Oアルキル}$ 、及び $- \text{アルキレン} - \text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^c)_2$ よりなる群から独立して選択され；

R^8 及び R^9 は各々 H、アルキル、置換されたアルキル、ハロゲン、及び $-\text{CN}$ よりなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基であり；

各 R^a は H、アルキル、及び置換されたアルキルよりなる群から独立して選択され；

R^b は H、アルキル、置換されたアルキル、 CN 、及び $-\text{S}(\text{O}_2) - \text{アルキル}$ よりなる群から選択され；そして、

各 R^c は H、アルキル、置換されたアルキル、ヘテロシクリル、及び $-\text{S}(\text{O}_2) - \text{アルキル}$ よりなる群から独立して選択される] を有する。

【0360】

式 I V の化合物の一部の実施形態においては、各 L^3 はアルキレン、例えば本明細書に記載したものの何れか、例えば $-\text{CH}_2-$ であり、そして各 A はフェニルである。特定の実施形態においては、両方の $-L^3-A$ 部分はベンジルである。

【0361】

式 I V の化合物の一部の実施形態においては、X 及び Y は両方ともヘテロアリール（例えば本明細書に記載した何れかのヘテロアリール）である。特定の実施形態においては、両方の X 及び Y はチアゾリルである。

【0362】

式 I V の化合物の一部の実施形態においては、 G^1 は CH 、及び G^2 は N である。特定の実施形態においては、 G^2 は N 及び R^1 は H である。別の特定の実施形態においては、 G^2 は N、 R^1 は H、及び G^3 は NR^7 である。又別の特定の実施形態においては、 G^2 は N、 R^1 は H、及び G^3 は NCH_3 である。

【0363】

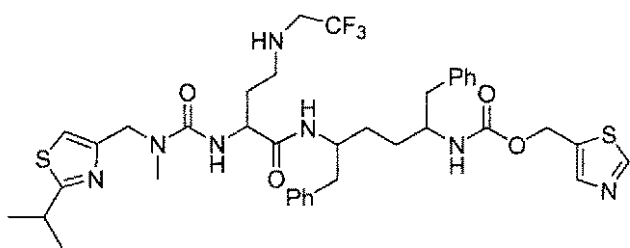
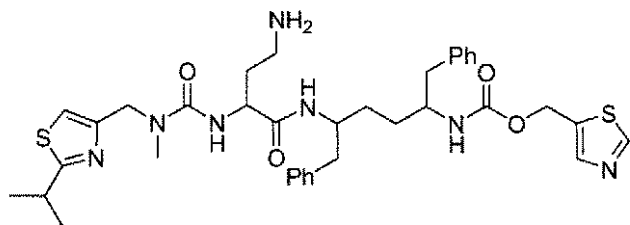
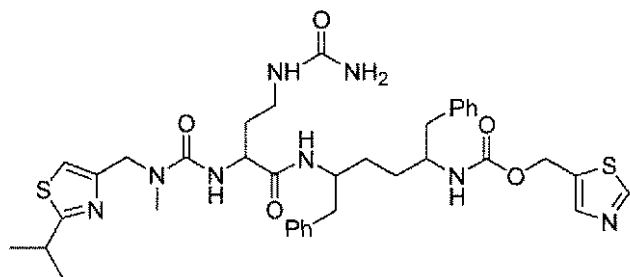
式 I V の化合物の一部の実施形態においては、 R^2 は置換又は未置換のアミノアルキルである。特定の実施形態においては、 R^2 は置換又は未置換のアミノアルキル、 G^2 は N 及び R^1 は H であり、そして両方の X 及び Y はチアゾリルである。別の特定の実施形態においては、 R^2 は $-\text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{NHR}^d$ であり、ここで R^d は H、ハロアルキル、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{N} - \text{R}^b) - \text{N}(\text{R}^a)_2$ 、ヒドロキシアルキル、 $-\text{C}(\text{N}(\text{R}^a)_2) = \text{CHNO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{アルキル}$ よりなる群から選択され、 G^2 は N であり、 R^1 は H であり、そして両方の X 及び Y はチアゾリルである。更に別の特定の実施形態において、 R^2 は $-\text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{NH} - \text{C}(\text{O}) - \text{アルキル}$ である。

【0364】

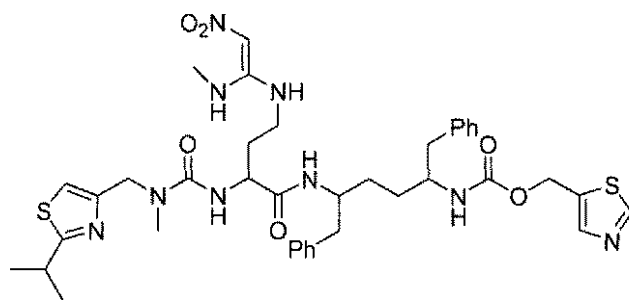
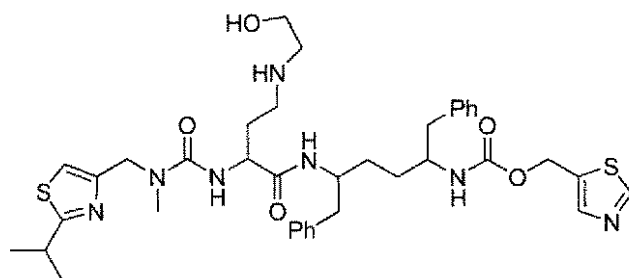
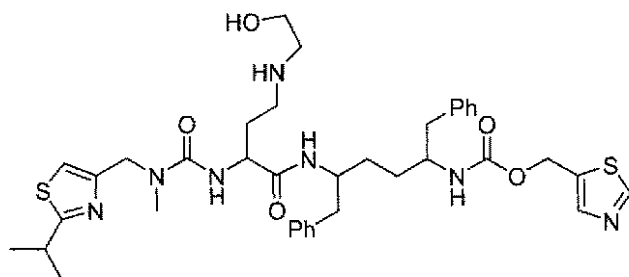
特定の実施形態においては、式 I V の化合物は下記構造：

【0365】

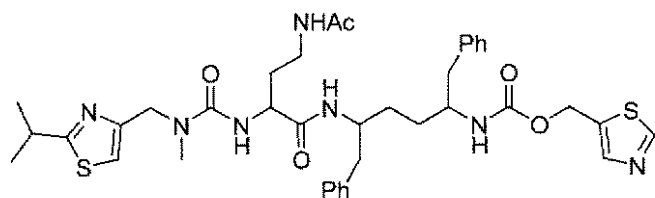
【化 3 9】



【 0 3 6 6 】

CC(C)c1cnc(CCN(C)C(=O)NC(CCN(C)C(=O)NC(CCN(C)C(=O)OCC2=CC=CC=C2S2)c3ccccc3)c4ccccc4)c5ccccc5

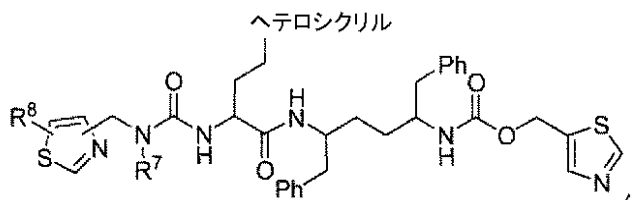
, および



【 0 3 6 7 】

【 0 3 6 8 】

【化 4 1】



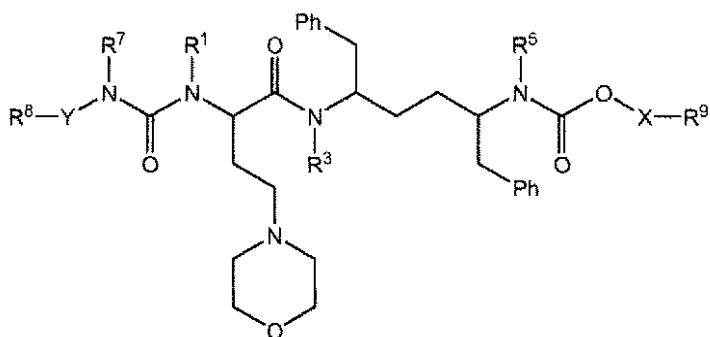
を有し、ここで該「ヘテロシクリル」は置換又は未置換である。特定の実施形態においては、該「ヘテロシクリル」は例えば置換又は未置換のヘテロアリール、そして本明細書に記載したヘテロアリールである。他の実施形態においては、該「ヘテロシクリル」は置換又は未置換のヘテロシクロアルキル、例えば本明細書に記載した何れかのヘテロシクロアルキルである。特定の実施形態においては、ヘテロシクリルは未置換のモルホリニルである。より特定の実施形態においては、ヘテロシクリルは未置換のモルホリニルであり、そして R^8 はアルキルである。

【0369】

他の実施形態においては、式 I V の化合物は下記構造：

【0370】

【化 4 2】



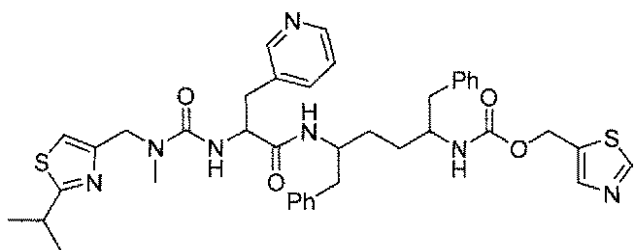
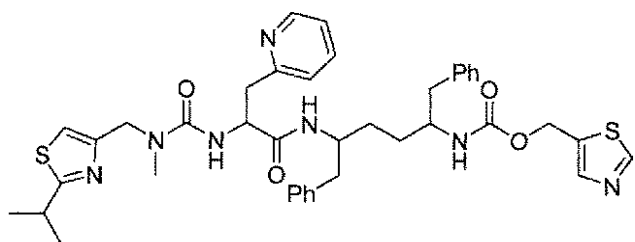
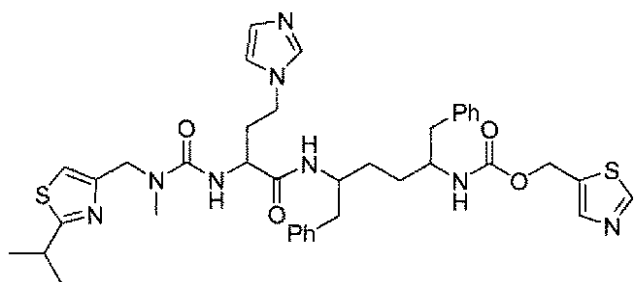
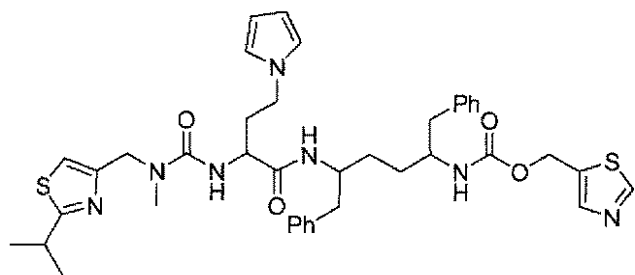
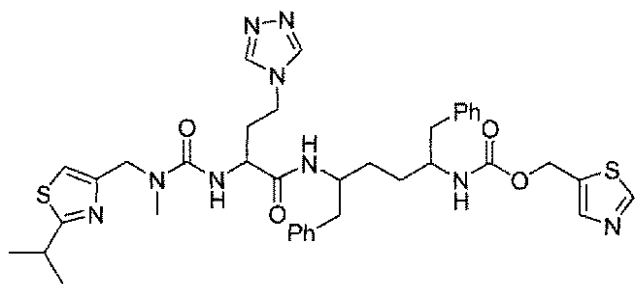
を有する。上記一般式の化合物の特定の実施形態においては、 X 及び Y は両方ともヘテロアリールアルキルである。

【0371】

他の特定の実施形態においては、式 I V の化合物は下記構造：

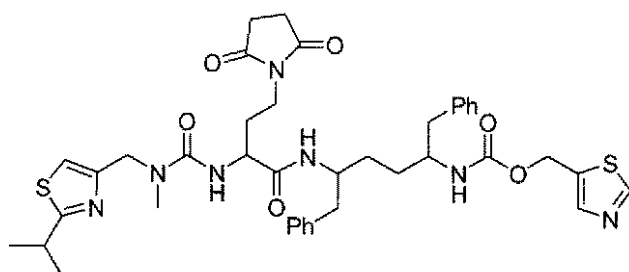
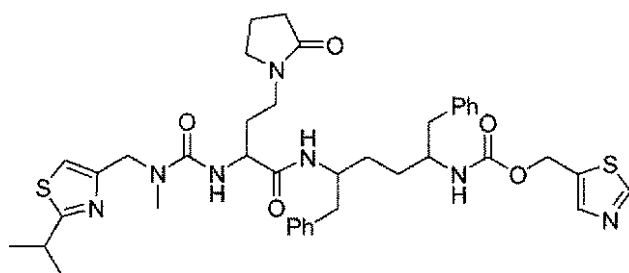
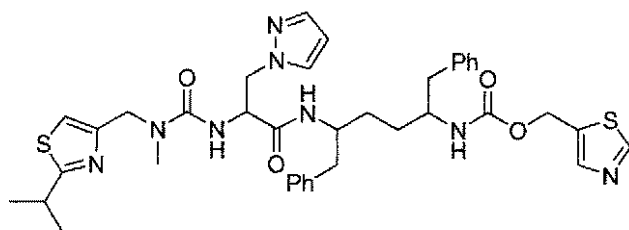
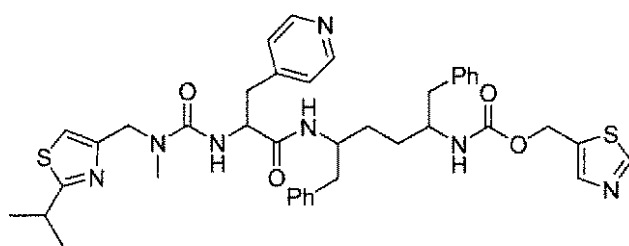
【0372】

【化 4 3】



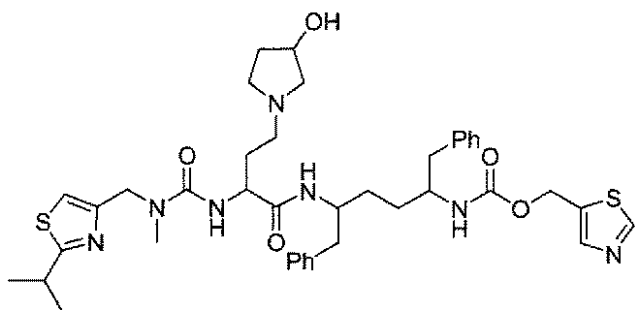
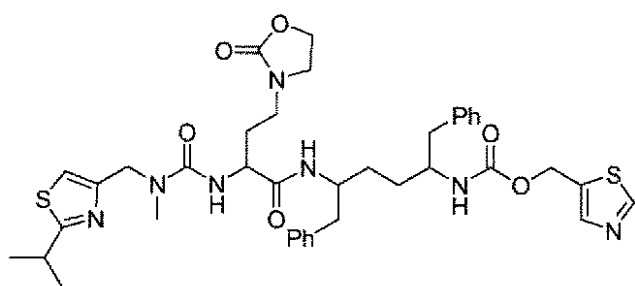
【 0 3 7 3 】

【化 4 4】



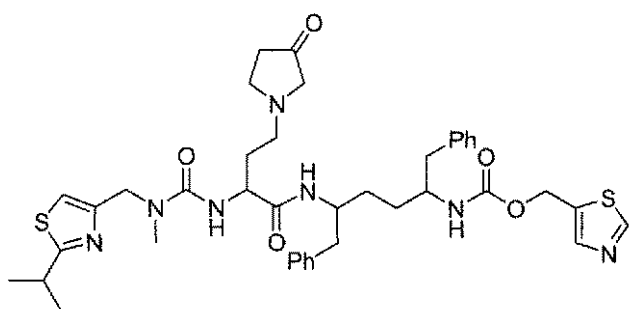
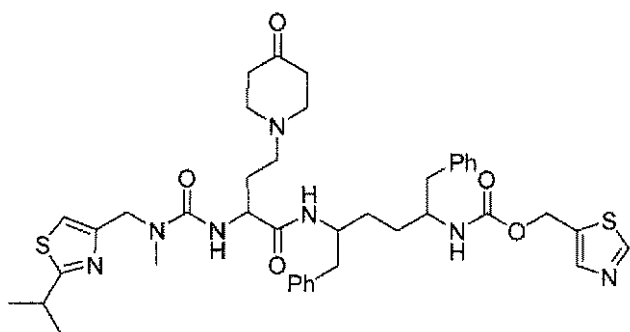
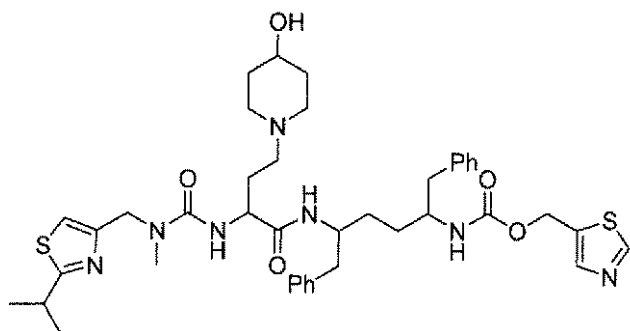
【 0 3 7 4 】

【化 4 5】



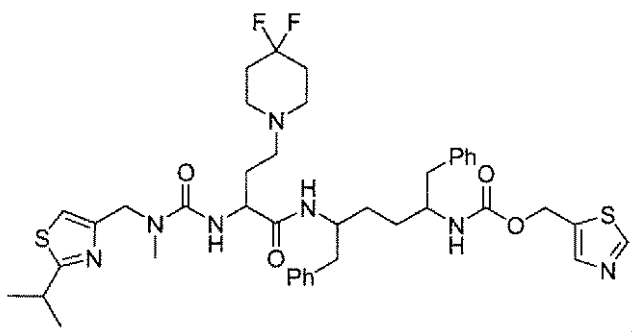
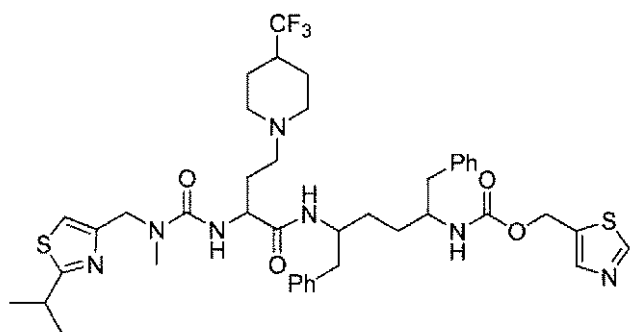
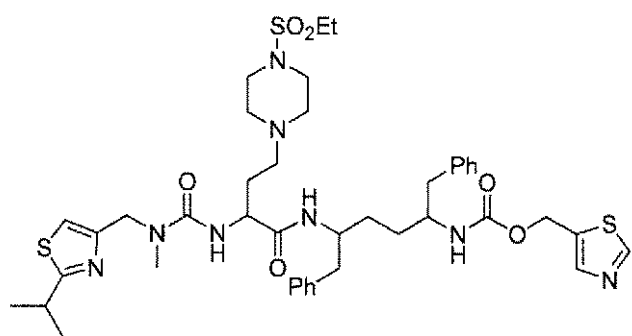
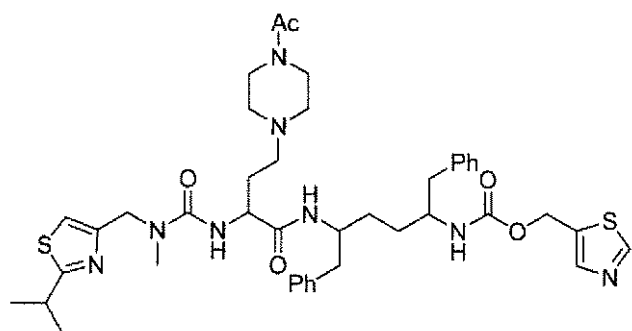
【 0 3 7 5】

【化 4 6】



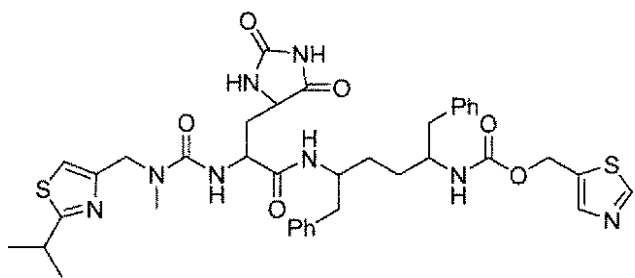
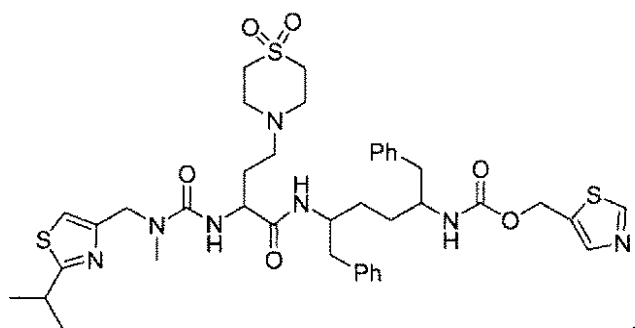
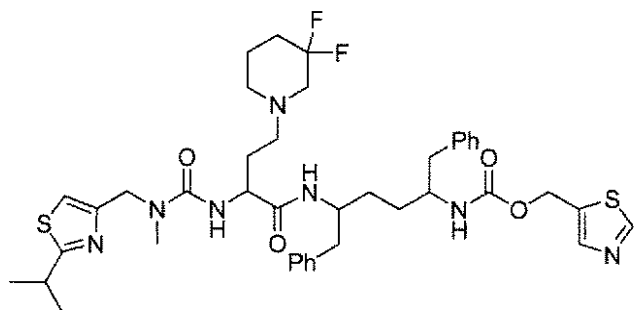
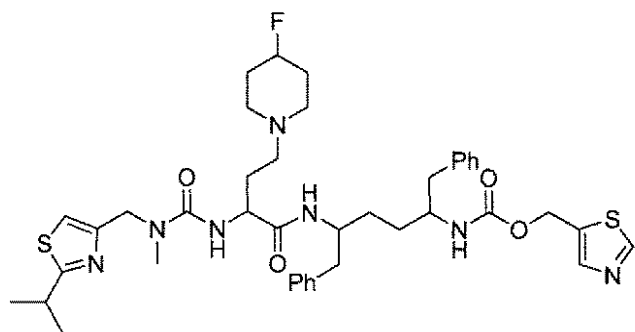
【 0 3 7 6 】

【 化 4 7 】



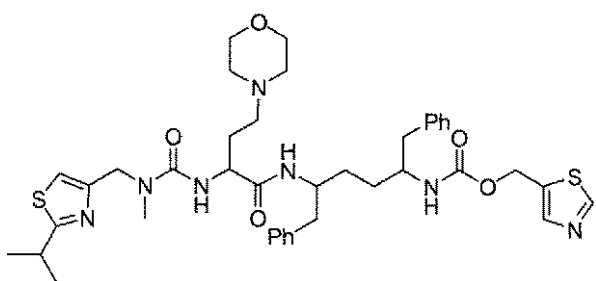
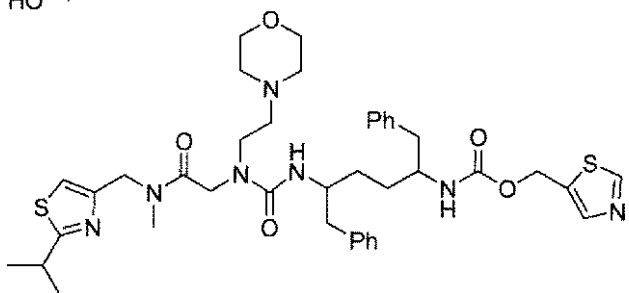
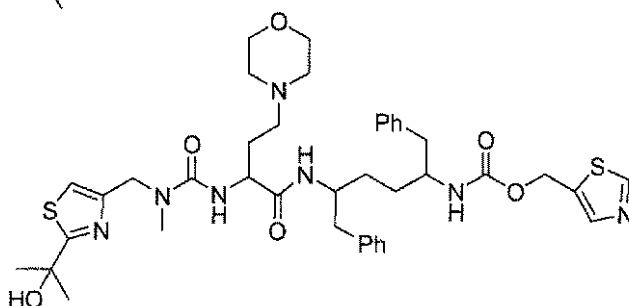
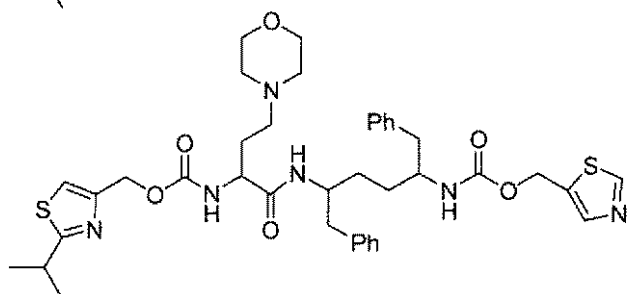
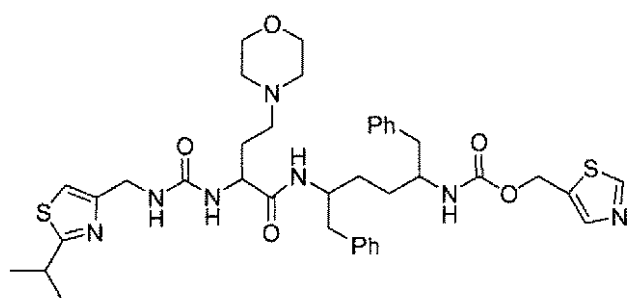
【 0 3 7 7 】

【化 4 8】



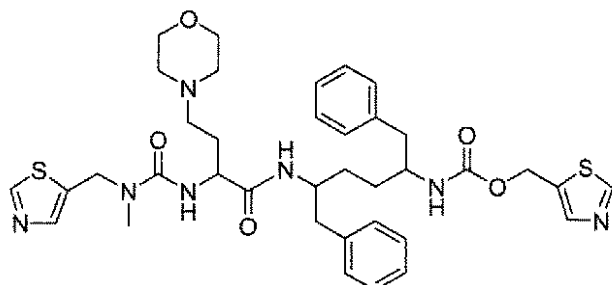
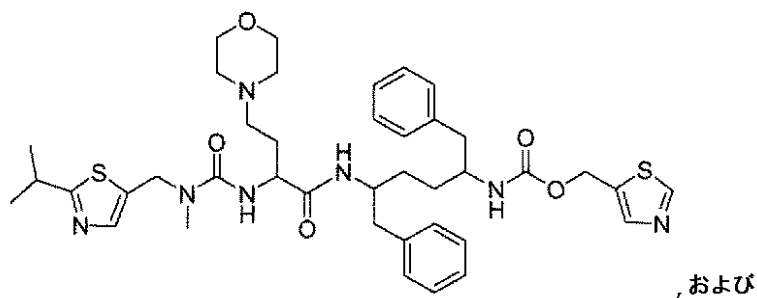
【 0 3 7 8 】

【化 4 9】



【 0 3 7 9 】

【化 5 0】



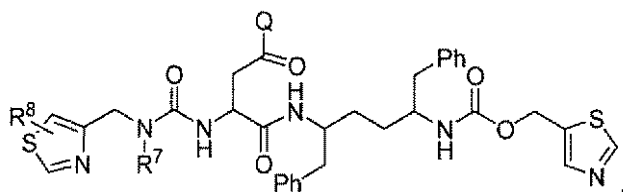
を有する。

【 0 3 8 0】

他の実施形態においては、式 I V の化合物は下記構造：

【 0 3 8 1】

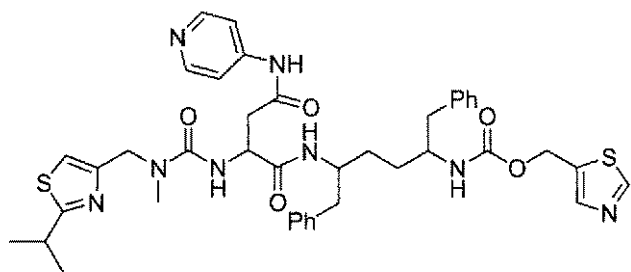
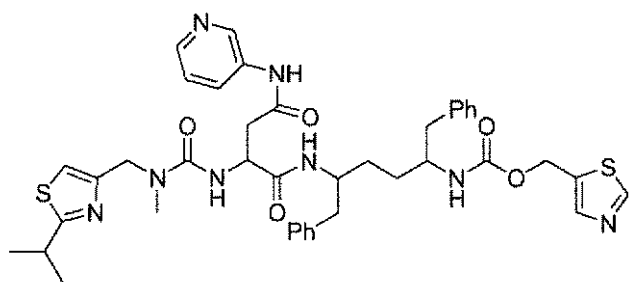
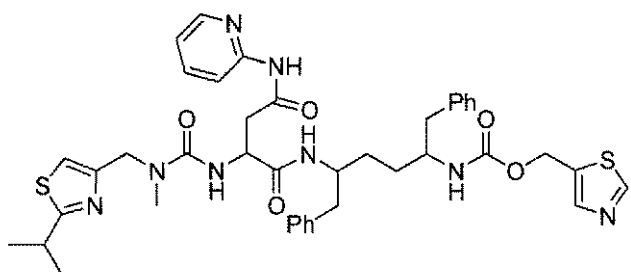
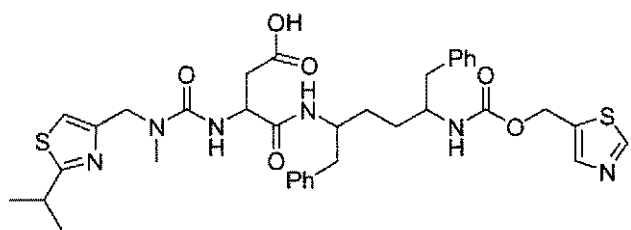
【化 5 1】



[式中、Q は - OH 又は - N (R ^a) ₂] を有する。特定の実施形態においては、Q は - OH である。別の特定の実施形態においては、Q は - N (R ^a) ₂ である。又別の特定の実施形態においては、Q は - NH - ピリジル、- NH - ピロリル、又は - NH - S (O ₂) - アルキルである。他の特定の実施形態においては、上記一般式の化合物は下記構造：

【 0 3 8 2】

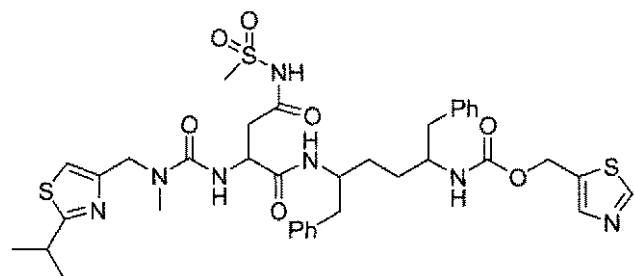
【化 5 2】



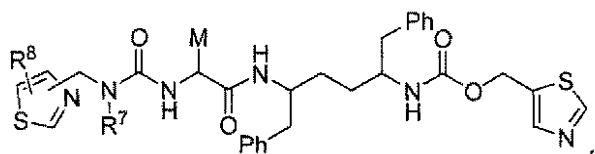
【 0 3 8 3 】

CC(C)c1nc(CCN(C)C(=O)NC(=O)NC(=O)NC(=O)NCCc2ccccc2)cs1

および

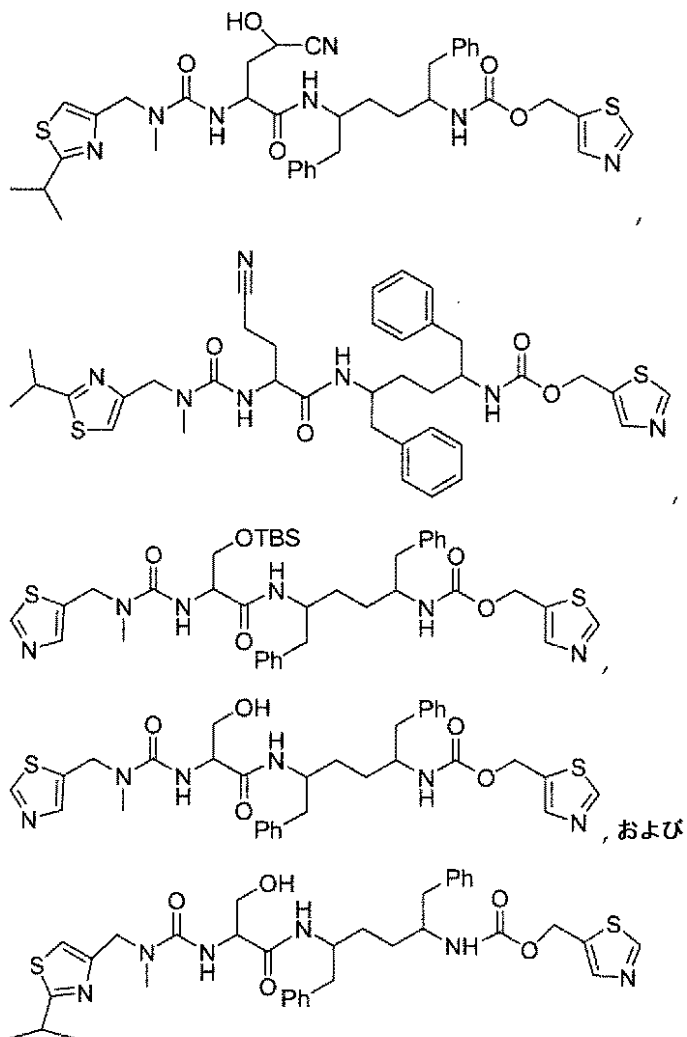


【化 5 4】



【 0 3 8 6 】

【化 5 5】



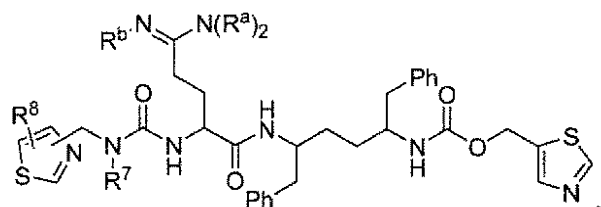
を有する。

【 0 3 8 7 】

更に他の実施形態においては、式 I V の化合物は下記一般式：

【 0 3 8 8 】

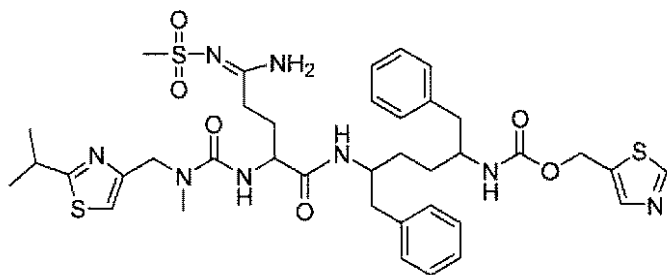
【化 5 6】



を有する。特定の実施形態においては、上記一般式の化合物は下記構造：

【 0 3 8 9 】

【化 5 7】



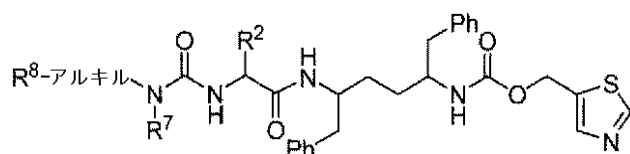
を有する。

【 0 3 9 0】

式 I V の化合物の更に他の実施形態においては、Y はアルキルである。特定の実施形態においては、そのような化合物は以下の一般式：

【 0 3 9 1】

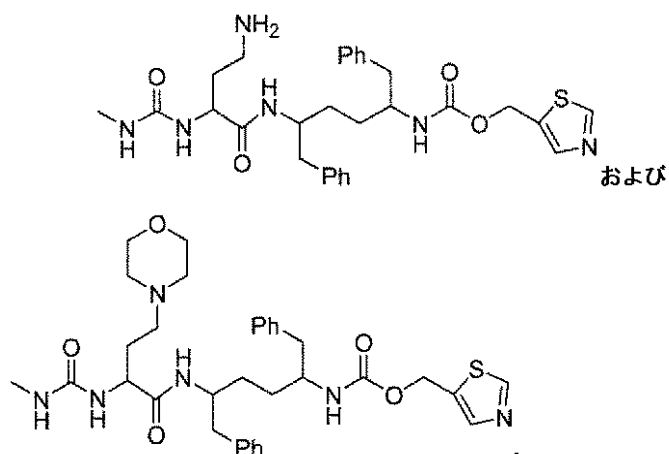
【化 5 8】



を有する。特定の実施形態においては、 R^8 - Y - はアルキル，例えば本明細書に記載した何れかのアルキルである。特定の実施形態においては、 R^8 - Y - はメチルである。上記一般構造の特定の実施形態は下記構造：

【 0 3 9 2】

【化 5 9】



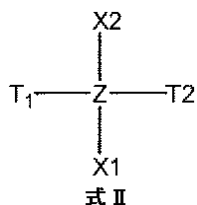
を包含する。

【 0 3 9 3】

更に又別の実施形態においては、式 I の化合物は、下記一般式 I I：

【 0 3 9 4】

【化 6 0】



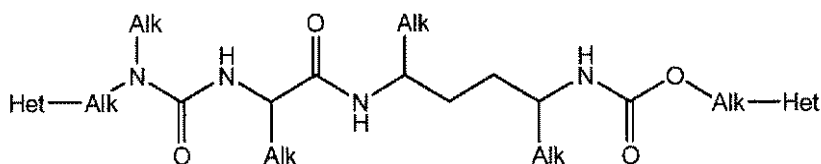
の化合物として表のフォーマット（表 6）中において以下の通り命名する。

【0395】

一般式 I I の化合物は 4 つの部分 T 1、T 2、X 1 及び X 2 で置換された「コア」構造（Z）として示される。コア構造 Z は表 1 に示す。T 1、T 2、X 1 及び X 2 の結合点は表 1 において示すコア構造の何れかの上に示す。表 2～5 はそれぞれ、T 1、T 2、X 1 及び X 2 部分の構造を示している。コア構造 Z の結合点は T 1、T 2、X 1 及び X 2 の構造の各々において示す。表 1 における各コア構造 Z、及び各置換基 T 1、T 2、X 1 及び X 2 及び表 2～5 はそれぞれ、文字及び数を含む「コード」により表示する。式 I I の化合物の各構造は以下の系統的配列：Z・T 1・T 2・X 1・X 2 を用いて各構造部分を表す「コード」を組み合わせることにより表形態において標記することができる。即ち、例えば Z 1・T 1 A・T 2 B・X 1 A・X 2 A は以下の構造：

【0396】

【化 6 1】



を示す。

【0397】

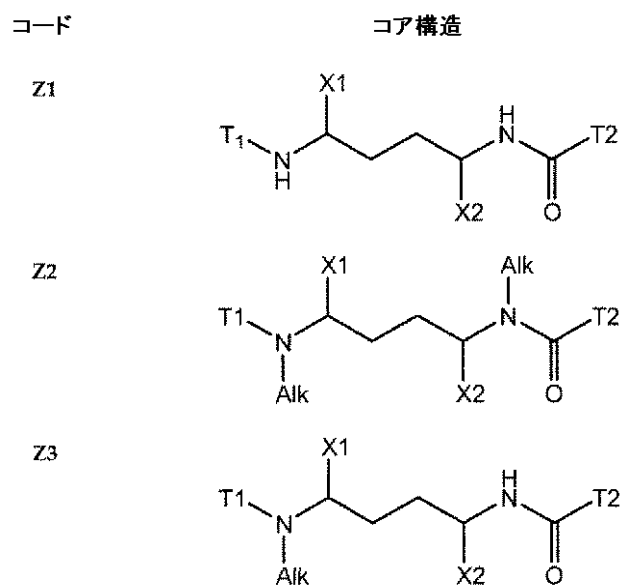
表 1～5 に示した構造において、「Alk」という用語は置換又は未置換のアルキル、シクロアルキル、又はアルキレン基を意味し、ここで「アルキル」、「シクロアルキル」、及び「アルキレン」は本明細書に定義する通りである。「Alk」は 1 価として示されている場合はアルキル又はシクロアルキル基を、そして 2 価として示されている場合はアルキレン基を意味する。「Het」は置換又は未置換のヘテロシクリル又はヘテロサイクリレン基であり、ここで「ヘテロシクリル」という用語は本明細書において定義した通りであり、そして「ヘテロサイクリレン」という用語は水素原子が解放結合価により置き換えられ（アルキレンの場合と同様）ることにより 2 価のヘテロシクリルが定義される、本明細書において定義したヘテロシクリル基を意味する。「Het」は 1 価として示される場合はヘテロシクリル、そして 2 価として示される場合はヘテロサイクリレンとなる。「Ar」は置換又は未置換のアリール又はアリーレン基であり、ここで「アリール」という用語は本明細書において定義した通りであり、そして「アリーレン」という用語は水素原子が解放結合価により置き換えられ（アルキレンの場合と同様）ることにより 2 価のアリールが定義される、本明細書において定義したアリール基を意味する。「Ar」は 1 価として示される場合はアリール、そして 2 価として示される場合はアリーレンとなる。置換されている場合、「Alk」、「Het」及び「Ar」は本明細書において定義又は例示した置換基の何れかで置換されることができる。例えば、「Alk」の置換基はエーテル、ハロゲン、-OH、アミド、アミン、等を包含することができ、「Het」の置換基はアルキル、アリール、カルボニル、-OH、ハロゲンを包含することができ、そして「Ar」の置換基はアルキル、アリール、-OH、ハロゲン、等を包含することができるが、ただし、結果として生じる構造に化学的な合理性があり、そして製薬上許容しうる組成物

としての製剤のために十分安定である化合物を与えなければならない。以下の表に示す構造又はサブ構造が1つより多い「Alk」、「Het」又は「Ar」基を含有する場合は、これらの基は独立して選択され、そして同じかまたは異なっていることができる。従って、例えば、サブ構造T1Aの「Alk」基の各々は独立して選択され、そして同じかまたは異なっていてよい。

【0398】

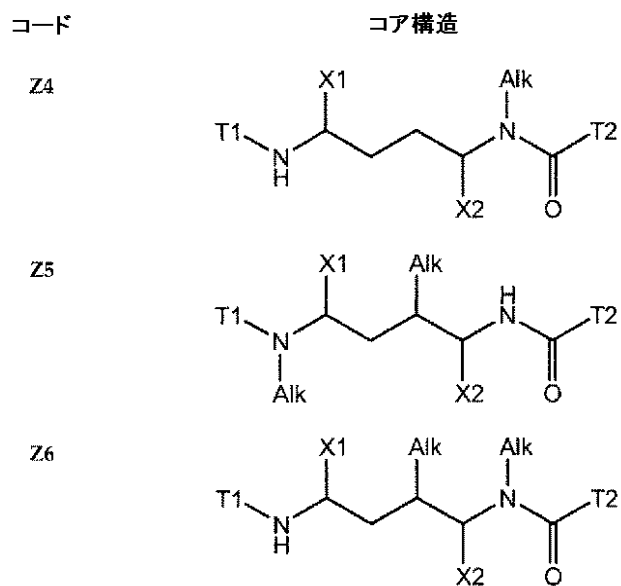
【表1-1】

表1: コア構造



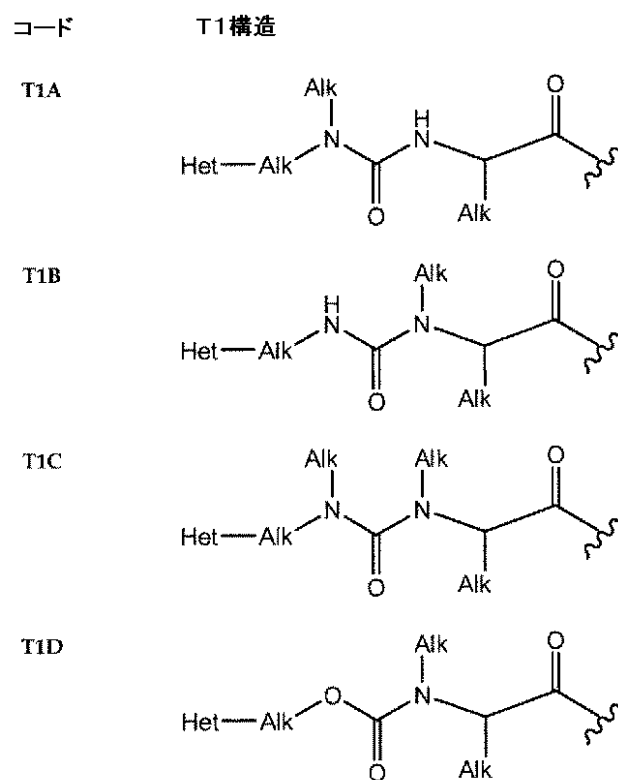
【0399】

【表1-2】



【0400】

【表 2】

表2: T1構造

【 0 4 0 1 】

【表 3】

表3: T2構造

コード	T2構造
T2A	-O-Alk-Het
T2B	-NH-Alk-Het
T2C	-N(Alk)-Alk-Het
T2D	-N(Alk)-Het

【 0 4 0 2 】

【 表 4 】

表4: X1構造

コード	X1構造
X1A	-Alk
X1B	-Alk-Ar
X1C	-Alk-Het
X1D	-Alk-Ar-O-Alk-Ar
X1E	-Alk-Ar-O-Alk-Het

【 0 4 0 3 】

【 表 5 】

表5: X2構造

コード	X2構造
X2A	-Alk
X2B	-Alk-Ar
X2C	-Alk-Het
X2D	-Alk-Ar-O-Alk-Ar
X2E	-Alk-Ar-O-Alk-Het

【 0 4 0 4 】

【表 6 - 1】

表6.式IIの化合物構造のリスト

Z1.T1A.T2A.X1A.X2A, Z2.T1A.T2A.X1A.X2A, Z3.T1A.T2A.X1A.X2A,
 Z4.T1A.T2A.X1A.X2A, Z5.T1A.T2A.X1A.X2A, Z6.T1A.T2A.X1A.X2A,
 Z1.T1B.T2A.X1A.X2A, Z2.T1B.T2A.X1A.X2A, Z3.T1B.T2A.X1A.X2A,
 Z4.T1B.T2A.X1A.X2A, Z5.T1B.T2A.X1A.X2A, Z6.T1B.T2A.X1A.X2A,
 Z1.T1C.T2A.X1A.X2A, Z2.T1C.T2A.X1A.X2A, Z3.T1C.T2A.X1A.X2A,
 Z4.T1C.T2A.X1A.X2A, Z5.T1C.T2A.X1A.X2A, Z6.T1C.T2A.X1A.X2A,
 Z1.T1D.T2A.X1A.X2A, Z2.T1D.T2A.X1A.X2A, Z3.T1D.T2A.X1A.X2A,
 Z4.T1D.T2A.X1A.X2A, Z5.T1D.T2A.X1A.X2A, Z6.T1D.T2A.X1A.X2A,
 Z1.T1A.T2B.X1A.X2A, Z2.T1A.T2B.X1A.X2A, Z3.T1A.T2B.X1A.X2A,
 Z4.T1A.T2B.X1A.X2A, Z5.T1A.T2B.X1A.X2A, Z6.T1A.T2B.X1A.X2A,
 Z1.T1B.T2B.X1A.X2A, Z2.T1B.T2B.X1A.X2A, Z3.T1B.T2B.X1A.X2A,
 Z4.T1B.T2B.X1A.X2A, Z5.T1B.T2B.X1A.X2A, Z6.T1B.T2B.X1A.X2A,
 Z1.T1C.T2B.X1A.X2A, Z2.T1C.T2B.X1A.X2A, Z3.T1C.T2B.X1A.X2A,
 Z4.T1C.T2B.X1A.X2A, Z5.T1C.T2B.X1A.X2A, Z6.T1C.T2B.X1A.X2A,
 Z1.T1D.T2B.X1A.X2A, Z2.T1D.T2B.X1A.X2A, Z3.T1D.T2B.X1A.X2A,
 Z4.T1D.T2B.X1A.X2A, Z5.T1D.T2B.X1A.X2A, Z6.T1D.T2B.X1A.X2A,
 Z1.T1A.T2C.X1A.X2A, Z2.T1A.T2C.X1A.X2A, Z3.T1A.T2C.X1A.X2A,
 Z4.T1A.T2C.X1A.X2A, Z5.T1A.T2C.X1A.X2A, Z6.T1A.T2C.X1A.X2A,
 Z1.T1B.T2C.X1A.X2A, Z2.T1B.T2C.X1A.X2A, Z3.T1B.T2C.X1A.X2A,
 Z4.T1B.T2C.X1A.X2A, Z5.T1B.T2C.X1A.X2A, Z6.T1B.T2C.X1A.X2A,
 Z1.T1C.T2C.X1A.X2A, Z2.T1C.T2C.X1A.X2A, Z3.T1C.T2C.X1A.X2A,
 Z4.T1C.T2C.X1A.X2A, Z5.T1C.T2C.X1A.X2A, Z6.T1C.T2C.X1A.X2A,
 Z1.T1D.T2C.X1A.X2A, Z2.T1D.T2C.X1A.X2A, Z3.T1D.T2C.X1A.X2A,
 Z4.T1D.T2C.X1A.X2A, Z5.T1D.T2C.X1A.X2A, Z6.T1D.T2C.X1A.X2A,
 Z1.T1A.T2D.X1A.X2A, Z2.T1A.T2D.X1A.X2A, Z3.T1A.T2D.X1A.X2A,
 Z4.T1A.T2D.X1A.X2A, Z5.T1A.T2D.X1A.X2A, Z6.T1A.T2D.X1A.X2A,

【表 6 - 2】

Z1.T1B.T2D.X1A.X2A, Z2.T1B.T2D.X1A.X2A, Z3.T1B.T2D.X1A.X2A,
 Z4.T1B.T2D.X1A.X2A, Z5.T1B.T2D.X1A.X2A, Z6.T1B.T2D.X1A.X2A,
 Z1.T1C.T2D.X1A.X2A, Z2.T1C.T2D.X1A.X2A, Z3.T1C.T2D.X1A.X2A,
 Z4.T1C.T2D.X1A.X2A, Z5.T1C.T2D.X1A.X2A, Z6.T1C.T2D.X1A.X2A,
 Z1.T1D.T2D.X1A.X2A, Z2.T1D.T2D.X1A.X2A, Z3.T1D.T2D.X1A.X2A,
 Z4.T1D.T2D.X1A.X2A, Z5.T1D.T2D.X1A.X2A, Z6.T1D.T2D.X1A.X2A,
 Z1.T1A.T2A.X1B.X2A, Z2.T1A.T2A.X1B.X2A, Z3.T1A.T2A.X1B.X2A,
 Z4.T1A.T2A.X1B.X2A, Z5.T1A.T2A.X1B.X2A, Z6.T1A.T2A.X1B.X2A,
 Z1.T1B.T2A.X1B.X2A, Z2.T1B.T2A.X1B.X2A, Z3.T1B.T2A.X1B.X2A,
 Z4.T1B.T2A.X1B.X2A, Z5.T1B.T2A.X1B.X2A, Z6.T1B.T2A.X1B.X2A,
 Z1.T1C.T2A.X1B.X2A, Z2.T1C.T2A.X1B.X2A, Z3.T1C.T2A.X1B.X2A,
 Z4.T1C.T2A.X1B.X2A, Z5.T1C.T2A.X1B.X2A, Z6.T1C.T2A.X1B.X2A,
 Z1.T1D.T2A.X1B.X2A, Z2.T1D.T2A.X1B.X2A, Z3.T1D.T2A.X1B.X2A,
 Z4.T1D.T2A.X1B.X2A, Z5.T1D.T2A.X1B.X2A, Z6.T1D.T2A.X1B.X2A,
 Z1.T1A.T2B.X1B.X2A, Z2.T1A.T2B.X1B.X2A, Z3.T1A.T2B.X1B.X2A,
 Z4.T1A.T2B.X1B.X2A, Z5.T1A.T2B.X1B.X2A, Z6.T1A.T2B.X1B.X2A,
 Z1.T1B.T2B.X1B.X2A, Z2.T1B.T2B.X1B.X2A, Z3.T1B.T2B.X1B.X2A,
 Z4.T1B.T2B.X1B.X2A, Z5.T1B.T2B.X1B.X2A, Z6.T1B.T2B.X1B.X2A,
 Z1.T1C.T2B.X1B.X2A, Z2.T1C.T2B.X1B.X2A, Z3.T1C.T2B.X1B.X2A,
 Z4.T1C.T2B.X1B.X2A, Z5.T1C.T2B.X1B.X2A, Z6.T1C.T2B.X1B.X2A,
 Z1.T1D.T2B.X1B.X2A, Z2.T1D.T2B.X1B.X2A, Z3.T1D.T2B.X1B.X2A,
 Z4.T1D.T2B.X1B.X2A, Z5.T1D.T2B.X1B.X2A, Z6.T1D.T2B.X1B.X2A,
 Z1.T1A.T2C.X1B.X2A, Z2.T1A.T2C.X1B.X2A, Z3.T1A.T2C.X1B.X2A,
 Z4.T1A.T2C.X1B.X2A, Z5.T1A.T2C.X1B.X2A, Z6.T1A.T2C.X1B.X2A,
 Z1.T1B.T2C.X1B.X2A, Z2.T1B.T2C.X1B.X2A, Z3.T1B.T2C.X1B.X2A,
 Z4.T1B.T2C.X1B.X2A, Z5.T1B.T2C.X1B.X2A, Z6.T1B.T2C.X1B.X2A,

【 0 4 0 6 】

【表 6 - 3】

Z1.T1C.T2C.X1B.X2A, Z2.T1C.T2C.X1B.X2A, Z3.T1C.T2C.X1B.X2A,
 Z4.T1C.T2C.X1B.X2A, Z5.T1C.T2C.X1B.X2A, Z6.T1C.T2C.X1B.X2A,
 Z1.T1D.T2C.X1B.X2A, Z2.T1D.T2C.X1B.X2A, Z3.T1D.T2C.X1B.X2A,
 Z4.T1D.T2C.X1B.X2A, Z5.T1D.T2C.X1B.X2A, Z6.T1D.T2C.X1B.X2A,
 Z1.T1A.T2D.X1B.X2A, Z2.T1A.T2D.X1B.X2A, Z3.T1A.T2D.X1B.X2A,
 Z4.T1A.T2D.X1B.X2A, Z5.T1A.T2D.X1B.X2A, Z6.T1A.T2D.X1B.X2A,
 Z1.T1B.T2D.X1B.X2A, Z2.T1B.T2D.X1B.X2A, Z3.T1B.T2D.X1B.X2A,
 Z4.T1B.T2D.X1B.X2A, Z5.T1B.T2D.X1B.X2A, Z6.T1B.T2D.X1B.X2A,
 Z1.T1C.T2D.X1B.X2A, Z2.T1C.T2D.X1B.X2A, Z3.T1C.T2D.X1B.X2A,
 Z4.T1C.T2D.X1B.X2A, Z5.T1C.T2D.X1B.X2A, Z6.T1C.T2D.X1B.X2A,
 Z1.T1D.T2D.X1B.X2A, Z2.T1D.T2D.X1B.X2A, Z3.T1D.T2D.X1B.X2A,
 Z4.T1D.T2D.X1B.X2A, Z5.T1D.T2D.X1B.X2A, Z6.T1D.T2D.X1B.X2A,
 Z1.T1A.T2A.X1C.X2A, Z2.T1A.T2A.X1C.X2A, Z3.T1A.T2A.X1C.X2A,
 Z4.T1A.T2A.X1C.X2A, Z5.T1A.T2A.X1C.X2A, Z6.T1A.T2A.X1C.X2A,
 Z1.T1B.T2A.X1C.X2A, Z2.T1B.T2A.X1C.X2A, Z3.T1B.T2A.X1C.X2A,
 Z4.T1B.T2A.X1C.X2A, Z5.T1B.T2A.X1C.X2A, Z6.T1B.T2A.X1C.X2A,
 Z1.T1C.T2A.X1C.X2A, Z2.T1C.T2A.X1C.X2A, Z3.T1C.T2A.X1C.X2A,
 Z4.T1C.T2A.X1C.X2A, Z5.T1C.T2A.X1C.X2A, Z6.T1C.T2A.X1C.X2A,
 Z1.T1D.T2A.X1C.X2A, Z2.T1D.T2A.X1C.X2A, Z3.T1D.T2A.X1C.X2A,
 Z4.T1D.T2A.X1C.X2A, Z5.T1D.T2A.X1C.X2A, Z6.T1D.T2A.X1C.X2A,
 Z1.T1A.T2B.X1C.X2A, Z2.T1A.T2B.X1C.X2A, Z3.T1A.T2B.X1C.X2A,
 Z4.T1A.T2B.X1C.X2A, Z5.T1A.T2B.X1C.X2A, Z6.T1A.T2B.X1C.X2A,
 Z1.T1B.T2B.X1C.X2A, Z2.T1B.T2B.X1C.X2A, Z3.T1B.T2B.X1C.X2A,
 Z4.T1B.T2B.X1C.X2A, Z5.T1B.T2B.X1C.X2A, Z6.T1B.T2B.X1C.X2A,
 Z1.T1C.T2B.X1C.X2A, Z2.T1C.T2B.X1C.X2A, Z3.T1C.T2B.X1C.X2A,
 Z4.T1C.T2B.X1C.X2A, Z5.T1C.T2B.X1C.X2A, Z6.T1C.T2B.X1C.X2A,

【 0 4 0 7 】

【表 6 - 4】

Z1.T1D.T2B.X1C.X2A, Z2.T1D.T2B.X1C.X2A, Z3.T1D.T2B.X1C.X2A,
 Z4.T1D.T2B.X1C.X2A, Z5.T1D.T2B.X1C.X2A, Z6.T1D.T2B.X1C.X2A,
 Z1.T1A.T2C.X1C.X2A, Z2.T1A.T2C.X1C.X2A, Z3.T1A.T2C.X1C.X2A,
 Z4.T1A.T2C.X1C.X2A, Z5.T1A.T2C.X1C.X2A, Z6.T1A.T2C.X1C.X2A,
 Z1.T1B.T2C.X1C.X2A, Z2.T1B.T2C.X1C.X2A, Z3.T1B.T2C.X1C.X2A,
 Z4.T1B.T2C.X1C.X2A, Z5.T1B.T2C.X1C.X2A, Z6.T1B.T2C.X1C.X2A,
 Z1.T1C.T2C.X1C.X2A, Z2.T1C.T2C.X1C.X2A, Z3.T1C.T2C.X1C.X2A,
 Z4.T1C.T2C.X1C.X2A, Z5.T1C.T2C.X1C.X2A, Z6.T1C.T2C.X1C.X2A,
 Z1.T1D.T2C.X1C.X2A, Z2.T1D.T2C.X1C.X2A, Z3.T1D.T2C.X1C.X2A,
 Z4.T1D.T2C.X1C.X2A, Z5.T1D.T2C.X1C.X2A, Z6.T1D.T2C.X1C.X2A,
 Z1.T1A.T2D.X1C.X2A, Z2.T1A.T2D.X1C.X2A, Z3.T1A.T2D.X1C.X2A,
 Z4.T1A.T2D.X1C.X2A, Z5.T1A.T2D.X1C.X2A, Z6.T1A.T2D.X1C.X2A,
 Z1.T1B.T2D.X1C.X2A, Z2.T1B.T2D.X1C.X2A, Z3.T1B.T2D.X1C.X2A,
 Z4.T1B.T2D.X1C.X2A, Z5.T1B.T2D.X1C.X2A, Z6.T1B.T2D.X1C.X2A,
 Z1.T1C.T2D.X1C.X2A, Z2.T1C.T2D.X1C.X2A, Z3.T1C.T2D.X1C.X2A,
 Z4.T1C.T2D.X1C.X2A, Z5.T1C.T2D.X1C.X2A, Z6.T1C.T2D.X1C.X2A,
 Z1.T1D.T2D.X1C.X2A, Z2.T1D.T2D.X1C.X2A, Z3.T1D.T2D.X1C.X2A,
 Z4.T1D.T2D.X1C.X2A, Z5.T1D.T2D.X1C.X2A, Z6.T1D.T2D.X1C.X2A,
 Z1.T1A.T2A.X1D.X2A, Z2.T1A.T2A.X1D.X2A, Z3.T1A.T2A.X1D.X2A,
 Z4.T1A.T2A.X1D.X2A, Z5.T1A.T2A.X1D.X2A, Z6.T1A.T2A.X1D.X2A,
 Z1.T1B.T2A.X1D.X2A, Z2.T1B.T2A.X1D.X2A, Z3.T1B.T2A.X1D.X2A,
 Z4.T1B.T2A.X1D.X2A, Z5.T1B.T2A.X1D.X2A, Z6.T1B.T2A.X1D.X2A,
 Z1.T1C.T2A.X1D.X2A, Z2.T1C.T2A.X1D.X2A, Z3.T1C.T2A.X1D.X2A,
 Z4.T1C.T2A.X1D.X2A, Z5.T1C.T2A.X1D.X2A, Z6.T1C.T2A.X1D.X2A,
 Z1.T1D.T2A.X1D.X2A, Z2.T1D.T2A.X1D.X2A, Z3.T1D.T2A.X1D.X2A,
 Z4.T1D.T2A.X1D.X2A, Z5.T1D.T2A.X1D.X2A, Z6.T1D.T2A.X1D.X2A,

【 0 4 0 8 】

【表 6 - 5】

Z1.T1A.T2B.X1D.X2A, Z2.T1A.T2B.X1D.X2A, Z3.T1A.T2B.X1D.X2A,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2A, Z5.T1A.T2B.X1D.X2A, Z6.T1A.T2B.X1D.X2A,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2A, Z2.T1B.T2B.X1D.X2A, Z3.T1B.T2B.X1D.X2A,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2A, Z5.T1B.T2B.X1D.X2A, Z6.T1B.T2B.X1D.X2A,
 Z1.T1C.T2B.X1D.X2A, Z2.T1C.T2B.X1D.X2A, Z3.T1C.T2B.X1D.X2A,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2A, Z5.T1C.T2B.X1D.X2A, Z6.T1C.T2B.X1D.X2A,
 Z1.T1D.T2B.X1D.X2A, Z2.T1D.T2B.X1D.X2A, Z3.T1D.T2B.X1D.X2A,
 Z4.T1D.T2B.X1D.X2A, Z5.T1D.T2B.X1D.X2A, Z6.T1D.T2B.X1D.X2A,
 Z1.T1A.T2C.X1D.X2A, Z2.T1A.T2C.X1D.X2A, Z3.T1A.T2C.X1D.X2A,
 Z4.T1A.T2C.X1D.X2A, Z5.T1A.T2C.X1D.X2A, Z6.T1A.T2C.X1D.X2A,
 Z1.T1B.T2C.X1D.X2A, Z2.T1B.T2C.X1D.X2A, Z3.T1B.T2C.X1D.X2A,
 Z4.T1B.T2C.X1D.X2A, Z5.T1B.T2C.X1D.X2A, Z6.T1B.T2C.X1D.X2A,
 Z1.T1C.T2C.X1D.X2A, Z2.T1C.T2C.X1D.X2A, Z3.T1C.T2C.X1D.X2A,
 Z4.T1C.T2C.X1D.X2A, Z5.T1C.T2C.X1D.X2A, Z6.T1C.T2C.X1D.X2A,
 Z1.T1D.T2C.X1D.X2A, Z2.T1D.T2C.X1D.X2A, Z3.T1D.T2C.X1D.X2A,
 Z4.T1D.T2C.X1D.X2A, Z5.T1D.T2C.X1D.X2A, Z6.T1D.T2C.X1D.X2A,
 Z1.T1A.T2D.X1D.X2A, Z2.T1A.T2D.X1D.X2A, Z3.T1A.T2D.X1D.X2A,
 Z4.T1A.T2D.X1D.X2A, Z5.T1A.T2D.X1D.X2A, Z6.T1A.T2D.X1D.X2A,
 Z1.T1B.T2D.X1D.X2A, Z2.T1B.T2D.X1D.X2A, Z3.T1B.T2D.X1D.X2A,
 Z4.T1B.T2D.X1D.X2A, Z5.T1B.T2D.X1D.X2A, Z6.T1B.T2D.X1D.X2A,
 Z1.T1C.T2D.X1D.X2A, Z2.T1C.T2D.X1D.X2A, Z3.T1C.T2D.X1D.X2A,
 Z4.T1C.T2D.X1D.X2A, Z5.T1C.T2D.X1D.X2A, Z6.T1C.T2D.X1D.X2A,
 Z1.T1D.T2D.X1D.X2A, Z2.T1D.T2D.X1D.X2A, Z3.T1D.T2D.X1D.X2A,
 Z4.T1D.T2D.X1D.X2A, Z5.T1D.T2D.X1D.X2A, Z6.T1D.T2D.X1D.X2A,
 Z1.T1A.T2A.X1E.X2A, Z2.T1A.T2A.X1E.X2A, Z3.T1A.T2A.X1E.X2A,
 Z4.T1A.T2A.X1E.X2A, Z5.T1A.T2A.X1E.X2A, Z6.T1A.T2A.X1E.X2A,

【 0 4 0 9 】

【表 6 - 6】

Z1.T1B.T2A.X1E.X2A, Z2.T1B.T2A.X1E.X2A, Z3.T1B.T2A.X1E.X2A,
 Z4.T1B.T2A.X1E.X2A, Z5.T1B.T2A.X1E.X2A, Z6.T1B.T2A.X1E.X2A,
 Z1.T1C.T2A.X1E.X2A, Z2.T1C.T2A.X1E.X2A, Z3.T1C.T2A.X1E.X2A,
 Z4.T1C.T2A.X1E.X2A, Z5.T1C.T2A.X1E.X2A, Z6.T1C.T2A.X1E.X2A,
 Z1.T1D.T2A.X1E.X2A, Z2.T1D.T2A.X1E.X2A, Z3.T1D.T2A.X1E.X2A,
 Z4.T1D.T2A.X1E.X2A, Z5.T1D.T2A.X1E.X2A, Z6.T1D.T2A.X1E.X2A,
 Z1.T1A.T2B.X1E.X2A, Z2.T1A.T2B.X1E.X2A, Z3.T1A.T2B.X1E.X2A,
 Z4.T1A.T2B.X1E.X2A, Z5.T1A.T2B.X1E.X2A, Z6.T1A.T2B.X1E.X2A,
 Z1.T1B.T2B.X1E.X2A, Z2.T1B.T2B.X1E.X2A, Z3.T1B.T2B.X1E.X2A,
 Z4.T1B.T2B.X1E.X2A, Z5.T1B.T2B.X1E.X2A, Z6.T1B.T2B.X1E.X2A,
 Z1.T1C.T2B.X1E.X2A, Z2.T1C.T2B.X1E.X2A, Z3.T1C.T2B.X1E.X2A,
 Z4.T1C.T2B.X1E.X2A, Z5.T1C.T2B.X1E.X2A, Z6.T1C.T2B.X1E.X2A,
 Z1.T1D.T2B.X1E.X2A, Z2.T1D.T2B.X1E.X2A, Z3.T1D.T2B.X1E.X2A,
 Z4.T1D.T2B.X1E.X2A, Z5.T1D.T2B.X1E.X2A, Z6.T1D.T2B.X1E.X2A,
 Z1.T1A.T2C.X1E.X2A, Z2.T1A.T2C.X1E.X2A, Z3.T1A.T2C.X1E.X2A,
 Z4.T1A.T2C.X1E.X2A, Z5.T1A.T2C.X1E.X2A, Z6.T1A.T2C.X1E.X2A,
 Z1.T1B.T2C.X1E.X2A, Z2.T1B.T2C.X1E.X2A, Z3.T1B.T2C.X1E.X2A,
 Z4.T1B.T2C.X1E.X2A, Z5.T1B.T2C.X1E.X2A, Z6.T1B.T2C.X1E.X2A,
 Z1.T1C.T2C.X1E.X2A, Z2.T1C.T2C.X1E.X2A, Z3.T1C.T2C.X1E.X2A,
 Z4.T1C.T2C.X1E.X2A, Z5.T1C.T2C.X1E.X2A, Z6.T1C.T2C.X1E.X2A,
 Z1.T1D.T2C.X1E.X2A, Z2.T1D.T2C.X1E.X2A, Z3.T1D.T2C.X1E.X2A,
 Z4.T1D.T2C.X1E.X2A, Z5.T1D.T2C.X1E.X2A, Z6.T1D.T2C.X1E.X2A,
 Z1.T1A.T2D.X1E.X2A, Z2.T1A.T2D.X1E.X2A, Z3.T1A.T2D.X1E.X2A,
 Z4.T1A.T2D.X1E.X2A, Z5.T1A.T2D.X1E.X2A, Z6.T1A.T2D.X1E.X2A,
 Z1.T1B.T2D.X1E.X2A, Z2.T1B.T2D.X1E.X2A, Z3.T1B.T2D.X1E.X2A,
 Z4.T1B.T2D.X1E.X2A, Z5.T1B.T2D.X1E.X2A, Z6.T1B.T2D.X1E.X2A,

【 0 4 1 0 】

【表 6 - 7】

Z1.T1C.T2D.X1E.X2A, Z2.T1C.T2D.X1E.X2A, Z3.T1C.T2D.X1E.X2A,
 Z4.T1C.T2D.X1E.X2A, Z5.T1C.T2D.X1E.X2A, Z6.T1C.T2D.X1E.X2A,
 Z1.T1D.T2D.X1E.X2A, Z2.T1D.T2D.X1E.X2A, Z3.T1D.T2D.X1E.X2A,
 Z4.T1D.T2D.X1E.X2A, Z5.T1D.T2D.X1E.X2A, Z6.T1D.T2D.X1E.X2A,
 Z1.T1A.T2A.X1A.X2B, Z2.T1A.T2A.X1A.X2B, Z3.T1A.T2A.X1A.X2B,
 Z4.T1A.T2A.X1A.X2B, Z5.T1A.T2A.X1A.X2B, Z6.T1A.T2A.X1A.X2B,
 Z1.T1B.T2A.X1A.X2B, Z2.T1B.T2A.X1A.X2B, Z3.T1B.T2A.X1A.X2B,
 Z4.T1B.T2A.X1A.X2B, Z5.T1B.T2A.X1A.X2B, Z6.T1B.T2A.X1A.X2B,
 Z1.T1C.T2A.X1A.X2B, Z2.T1C.T2A.X1A.X2B, Z3.T1C.T2A.X1A.X2B,
 Z4.T1C.T2A.X1A.X2B, Z5.T1C.T2A.X1A.X2B, Z6.T1C.T2A.X1A.X2B,
 Z1.T1D.T2A.X1A.X2B, Z2.T1D.T2A.X1A.X2B, Z3.T1D.T2A.X1A.X2B,
 Z4.T1D.T2A.X1A.X2B, Z5.T1D.T2A.X1A.X2B, Z6.T1D.T2A.X1A.X2B,
 Z1.T1A.T2B.X1A.X2B, Z2.T1A.T2B.X1A.X2B, Z3.T1A.T2B.X1A.X2B,
 Z4.T1A.T2B.X1A.X2B, Z5.T1A.T2B.X1A.X2B, Z6.T1A.T2B.X1A.X2B,
 Z1.T1B.T2B.X1A.X2B, Z2.T1B.T2B.X1A.X2B, Z3.T1B.T2B.X1A.X2B,
 Z4.T1B.T2B.X1A.X2B, Z5.T1B.T2B.X1A.X2B, Z6.T1B.T2B.X1A.X2B,
 Z1.T1C.T2B.X1A.X2B, Z2.T1C.T2B.X1A.X2B, Z3.T1C.T2B.X1A.X2B,
 Z4.T1C.T2B.X1A.X2B, Z5.T1C.T2B.X1A.X2B, Z6.T1C.T2B.X1A.X2B,
 Z1.T1D.T2B.X1A.X2B, Z2.T1D.T2B.X1A.X2B, Z3.T1D.T2B.X1A.X2B,
 Z4.T1D.T2B.X1A.X2B, Z5.T1D.T2B.X1A.X2B, Z6.T1D.T2B.X1A.X2B,
 Z1.T1A.T2C.X1A.X2B, Z2.T1A.T2C.X1A.X2B, Z3.T1A.T2C.X1A.X2B,
 Z4.T1A.T2C.X1A.X2B, Z5.T1A.T2C.X1A.X2B, Z6.T1A.T2C.X1A.X2B,
 Z1.T1B.T2C.X1A.X2B, Z2.T1B.T2C.X1A.X2B, Z3.T1B.T2C.X1A.X2B,
 Z4.T1B.T2C.X1A.X2B, Z5.T1B.T2C.X1A.X2B, Z6.T1B.T2C.X1A.X2B,
 Z1.T1C.T2C.X1A.X2B, Z2.T1C.T2C.X1A.X2B, Z3.T1C.T2C.X1A.X2B,
 Z4.T1C.T2C.X1A.X2B, Z5.T1C.T2C.X1A.X2B, Z6.T1C.T2C.X1A.X2B,

【 0 4 1 1 】

【表 6 - 8】

Z1.T1D.T2C.X1A.X2B, Z2.T1D.T2C.X1A.X2B, Z3.T1D.T2C.X1A.X2B,
 Z4.T1D.T2C.X1A.X2B, Z5.T1D.T2C.X1A.X2B, Z6.T1D.T2C.X1A.X2B,
 Z1.T1A.T2D.X1A.X2B, Z2.T1A.T2D.X1A.X2B, Z3.T1A.T2D.X1A.X2B,
 Z4.T1A.T2D.X1A.X2B, Z5.T1A.T2D.X1A.X2B, Z6.T1A.T2D.X1A.X2B,
 Z1.T1B.T2D.X1A.X2B, Z2.T1B.T2D.X1A.X2B, Z3.T1B.T2D.X1A.X2B,
 Z4.T1B.T2D.X1A.X2B, Z5.T1B.T2D.X1A.X2B, Z6.T1B.T2D.X1A.X2B,
 Z1.T1C.T2D.X1A.X2B, Z2.T1C.T2D.X1A.X2B, Z3.T1C.T2D.X1A.X2B,
 Z4.T1C.T2D.X1A.X2B, Z5.T1C.T2D.X1A.X2B, Z6.T1C.T2D.X1A.X2B,
 Z1.T1D.T2D.X1A.X2B, Z2.T1D.T2D.X1A.X2B, Z3.T1D.T2D.X1A.X2B,
 Z4.T1D.T2D.X1A.X2B, Z5.T1D.T2D.X1A.X2B, Z6.T1D.T2D.X1A.X2B,
 Z1.T1A.T2A.X1B.X2B, Z2.T1A.T2A.X1B.X2B, Z3.T1A.T2A.X1B.X2B,
 Z4.T1A.T2A.X1B.X2B, Z5.T1A.T2A.X1B.X2B, Z6.T1A.T2A.X1B.X2B,
 Z1.T1B.T2A.X1B.X2B, Z2.T1B.T2A.X1B.X2B, Z3.T1B.T2A.X1B.X2B,
 Z4.T1B.T2A.X1B.X2B, Z5.T1B.T2A.X1B.X2B, Z6.T1B.T2A.X1B.X2B,
 Z1.T1C.T2A.X1B.X2B, Z2.T1C.T2A.X1B.X2B, Z3.T1C.T2A.X1B.X2B,
 Z4.T1C.T2A.X1B.X2B, Z5.T1C.T2A.X1B.X2B, Z6.T1C.T2A.X1B.X2B,
 Z1.T1D.T2A.X1B.X2B, Z2.T1D.T2A.X1B.X2B, Z3.T1D.T2A.X1B.X2B,
 Z4.T1D.T2A.X1B.X2B, Z5.T1D.T2A.X1B.X2B, Z6.T1D.T2A.X1B.X2B,
 Z1.T1A.T2B.X1B.X2B, Z2.T1A.T2B.X1B.X2B, Z3.T1A.T2B.X1B.X2B,
 Z4.T1A.T2B.X1B.X2B, Z5.T1A.T2B.X1B.X2B, Z6.T1A.T2B.X1B.X2B,
 Z1.T1B.T2B.X1B.X2B, Z2.T1B.T2B.X1B.X2B, Z3.T1B.T2B.X1B.X2B,
 Z4.T1B.T2B.X1B.X2B, Z5.T1B.T2B.X1B.X2B, Z6.T1B.T2B.X1B.X2B,
 Z1.T1C.T2B.X1B.X2B, Z2.T1C.T2B.X1B.X2B, Z3.T1C.T2B.X1B.X2B,
 Z4.T1C.T2B.X1B.X2B, Z5.T1C.T2B.X1B.X2B, Z6.T1C.T2B.X1B.X2B,
 Z1.T1D.T2B.X1B.X2B, Z2.T1D.T2B.X1B.X2B, Z3.T1D.T2B.X1B.X2B,
 Z4.T1D.T2B.X1B.X2B, Z5.T1D.T2B.X1B.X2B, Z6.T1D.T2B.X1B.X2B,

【 0 4 1 2 】

【表 6 - 9】

Z1.T1A.T2C.X1B.X2B, Z2.T1A.T2C.X1B.X2B, Z3.T1A.T2C.X1B.X2B,
 Z4.T1A.T2C.X1B.X2B, Z5.T1A.T2C.X1B.X2B, Z6.T1A.T2C.X1B.X2B,
 Z1.T1B.T2C.X1B.X2B, Z2.T1B.T2C.X1B.X2B, Z3.T1B.T2C.X1B.X2B,
 Z4.T1B.T2C.X1B.X2B, Z5.T1B.T2C.X1B.X2B, Z6.T1B.T2C.X1B.X2B,
 Z1.T1C.T2C.X1B.X2B, Z2.T1C.T2C.X1B.X2B, Z3.T1C.T2C.X1B.X2B,
 Z4.T1C.T2C.X1B.X2B, Z5.T1C.T2C.X1B.X2B, Z6.T1C.T2C.X1B.X2B,
 Z1.T1D.T2C.X1B.X2B, Z2.T1D.T2C.X1B.X2B, Z3.T1D.T2C.X1B.X2B,
 Z4.T1D.T2C.X1B.X2B, Z5.T1D.T2C.X1B.X2B, Z6.T1D.T2C.X1B.X2B,
 Z1.T1A.T2D.X1B.X2B, Z2.T1A.T2D.X1B.X2B, Z3.T1A.T2D.X1B.X2B,
 Z4.T1A.T2D.X1B.X2B, Z5.T1A.T2D.X1B.X2B, Z6.T1A.T2D.X1B.X2B,
 Z1.T1B.T2D.X1B.X2B, Z2.T1B.T2D.X1B.X2B, Z3.T1B.T2D.X1B.X2B,
 Z4.T1B.T2D.X1B.X2B, Z5.T1B.T2D.X1B.X2B, Z6.T1B.T2D.X1B.X2B,
 Z1.T1C.T2D.X1B.X2B, Z2.T1C.T2D.X1B.X2B, Z3.T1C.T2D.X1B.X2B,
 Z4.T1C.T2D.X1B.X2B, Z5.T1C.T2D.X1B.X2B, Z6.T1C.T2D.X1B.X2B,
 Z1.T1D.T2D.X1B.X2B, Z2.T1D.T2D.X1B.X2B, Z3.T1D.T2D.X1B.X2B,
 Z4.T1D.T2D.X1B.X2B, Z5.T1D.T2D.X1B.X2B, Z6.T1D.T2D.X1B.X2B,
 Z1.T1A.T2A.X1C.X2B, Z2.T1A.T2A.X1C.X2B, Z3.T1A.T2A.X1C.X2B,
 Z4.T1A.T2A.X1C.X2B, Z5.T1A.T2A.X1C.X2B, Z6.T1A.T2A.X1C.X2B,
 Z1.T1B.T2A.X1C.X2B, Z2.T1B.T2A.X1C.X2B, Z3.T1B.T2A.X1C.X2B,
 Z4.T1B.T2A.X1C.X2B, Z5.T1B.T2A.X1C.X2B, Z6.T1B.T2A.X1C.X2B,
 Z1.T1C.T2A.X1C.X2B, Z2.T1C.T2A.X1C.X2B, Z3.T1C.T2A.X1C.X2B,
 Z4.T1C.T2A.X1C.X2B, Z5.T1C.T2A.X1C.X2B, Z6.T1C.T2A.X1C.X2B,
 Z1.T1D.T2A.X1C.X2B, Z2.T1D.T2A.X1C.X2B, Z3.T1D.T2A.X1C.X2B,
 Z4.T1D.T2A.X1C.X2B, Z5.T1D.T2A.X1C.X2B, Z6.T1D.T2A.X1C.X2B,
 Z1.T1A.T2B.X1C.X2B, Z2.T1A.T2B.X1C.X2B, Z3.T1A.T2B.X1C.X2B,
 Z4.T1A.T2B.X1C.X2B, Z5.T1A.T2B.X1C.X2B, Z6.T1A.T2B.X1C.X2B,

【 0 4 1 3 】

【表 6 - 1 0】

Z1.T1B.T2B.X1C.X2B, Z2.T1B.T2B.X1C.X2B, Z3.T1B.T2B.X1C.X2B,
 Z4.T1B.T2B.X1C.X2B, Z5.T1B.T2B.X1C.X2B, Z6.T1B.T2B.X1C.X2B,
 Z1.T1C.T2B.X1C.X2B, Z2.T1C.T2B.X1C.X2B, Z3.T1C.T2B.X1C.X2B,
 Z4.T1C.T2B.X1C.X2B, Z5.T1C.T2B.X1C.X2B, Z6.T1C.T2B.X1C.X2B,
 Z1.T1D.T2B.X1C.X2B, Z2.T1D.T2B.X1C.X2B, Z3.T1D.T2B.X1C.X2B,
 Z4.T1D.T2B.X1C.X2B, Z5.T1D.T2B.X1C.X2B, Z6.T1D.T2B.X1C.X2B,
 Z1.T1A.T2C.X1C.X2B, Z2.T1A.T2C.X1C.X2B, Z3.T1A.T2C.X1C.X2B,
 Z4.T1A.T2C.X1C.X2B, Z5.T1A.T2C.X1C.X2B, Z6.T1A.T2C.X1C.X2B,
 Z1.T1B.T2C.X1C.X2B, Z2.T1B.T2C.X1C.X2B, Z3.T1B.T2C.X1C.X2B,
 Z4.T1B.T2C.X1C.X2B, Z5.T1B.T2C.X1C.X2B, Z6.T1B.T2C.X1C.X2B,
 Z1.T1C.T2C.X1C.X2B, Z2.T1C.T2C.X1C.X2B, Z3.T1C.T2C.X1C.X2B,
 Z4.T1C.T2C.X1C.X2B, Z5.T1C.T2C.X1C.X2B, Z6.T1C.T2C.X1C.X2B,
 Z1.T1D.T2C.X1C.X2B, Z2.T1D.T2C.X1C.X2B, Z3.T1D.T2C.X1C.X2B,
 Z4.T1D.T2C.X1C.X2B, Z5.T1D.T2C.X1C.X2B, Z6.T1D.T2C.X1C.X2B,
 Z1.T1A.T2D.X1C.X2B, Z2.T1A.T2D.X1C.X2B, Z3.T1A.T2D.X1C.X2B,
 Z4.T1A.T2D.X1C.X2B, Z5.T1A.T2D.X1C.X2B, Z6.T1A.T2D.X1C.X2B,
 Z1.T1B.T2D.X1C.X2B, Z2.T1B.T2D.X1C.X2B, Z3.T1B.T2D.X1C.X2B,
 Z4.T1B.T2D.X1C.X2B, Z5.T1B.T2D.X1C.X2B, Z6.T1B.T2D.X1C.X2B,
 Z1.T1C.T2D.X1C.X2B, Z2.T1C.T2D.X1C.X2B, Z3.T1C.T2D.X1C.X2B,
 Z4.T1C.T2D.X1C.X2B, Z5.T1C.T2D.X1C.X2B, Z6.T1C.T2D.X1C.X2B,
 Z1.T1D.T2D.X1C.X2B, Z2.T1D.T2D.X1C.X2B, Z3.T1D.T2D.X1C.X2B,
 Z4.T1D.T2D.X1C.X2B, Z5.T1D.T2D.X1C.X2B, Z6.T1D.T2D.X1C.X2B,
 Z1.T1A.T2A.X1D.X2B, Z2.T1A.T2A.X1D.X2B, Z3.T1A.T2A.X1D.X2B,
 Z4.T1A.T2A.X1D.X2B, Z5.T1A.T2A.X1D.X2B, Z6.T1A.T2A.X1D.X2B,
 Z1.T1B.T2A.X1D.X2B, Z2.T1B.T2A.X1D.X2B, Z3.T1B.T2A.X1D.X2B,
 Z4.T1B.T2A.X1D.X2B, Z5.T1B.T2A.X1D.X2B, Z6.T1B.T2A.X1D.X2B,

【 0 4 1 4 】

【表 6 - 1 1】

Z1.T1C.T2A.X1D.X2B, Z2.T1C.T2A.X1D.X2B, Z3.T1C.T2A.X1D.X2B,
 Z4.T1C.T2A.X1D.X2B, Z5.T1C.T2A.X1D.X2B, Z6.T1C.T2A.X1D.X2B,
 Z1.T1D.T2A.X1D.X2B, Z2.T1D.T2A.X1D.X2B, Z3.T1D.T2A.X1D.X2B,
 Z4.T1D.T2A.X1D.X2B, Z5.T1D.T2A.X1D.X2B, Z6.T1D.T2A.X1D.X2B,
 Z1.T1A.T2B.X1D.X2B, Z2.T1A.T2B.X1D.X2B, Z3.T1A.T2B.X1D.X2B,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2B, Z5.T1A.T2B.X1D.X2B, Z6.T1A.T2B.X1D.X2B,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2B, Z2.T1B.T2B.X1D.X2B, Z3.T1B.T2B.X1D.X2B,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2B, Z5.T1B.T2B.X1D.X2B, Z6.T1B.T2B.X1D.X2B,
 Z1.T1C.T2B.X1D.X2B, Z2.T1C.T2B.X1D.X2B, Z3.T1C.T2B.X1D.X2B,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2B, Z5.T1C.T2B.X1D.X2B, Z6.T1C.T2B.X1D.X2B,
 Z1.T1D.T2B.X1D.X2B, Z2.T1D.T2B.X1D.X2B, Z3.T1D.T2B.X1D.X2B,
 Z4.T1D.T2B.X1D.X2B, Z5.T1D.T2B.X1D.X2B, Z6.T1D.T2B.X1D.X2B,
 Z1.T1A.T2C.X1D.X2B, Z2.T1A.T2C.X1D.X2B, Z3.T1A.T2C.X1D.X2B,
 Z4.T1A.T2C.X1D.X2B, Z5.T1A.T2C.X1D.X2B, Z6.T1A.T2C.X1D.X2B,
 Z1.T1B.T2C.X1D.X2B, Z2.T1B.T2C.X1D.X2B, Z3.T1B.T2C.X1D.X2B,
 Z4.T1B.T2C.X1D.X2B, Z5.T1B.T2C.X1D.X2B, Z6.T1B.T2C.X1D.X2B,
 Z1.T1C.T2C.X1D.X2B, Z2.T1C.T2C.X1D.X2B, Z3.T1C.T2C.X1D.X2B,
 Z4.T1C.T2C.X1D.X2B, Z5.T1C.T2C.X1D.X2B, Z6.T1C.T2C.X1D.X2B,
 Z1.T1D.T2C.X1D.X2B, Z2.T1D.T2C.X1D.X2B, Z3.T1D.T2C.X1D.X2B,
 Z4.T1D.T2C.X1D.X2B, Z5.T1D.T2C.X1D.X2B, Z6.T1D.T2C.X1D.X2B,
 Z1.T1A.T2D.X1D.X2B, Z2.T1A.T2D.X1D.X2B, Z3.T1A.T2D.X1D.X2B,
 Z4.T1A.T2D.X1D.X2B, Z5.T1A.T2D.X1D.X2B, Z6.T1A.T2D.X1D.X2B,
 Z1.T1B.T2D.X1D.X2B, Z2.T1B.T2D.X1D.X2B, Z3.T1B.T2D.X1D.X2B,
 Z4.T1B.T2D.X1D.X2B, Z5.T1B.T2D.X1D.X2B, Z6.T1B.T2D.X1D.X2B,
 Z1.T1C.T2D.X1D.X2B, Z2.T1C.T2D.X1D.X2B, Z3.T1C.T2D.X1D.X2B,
 Z4.T1C.T2D.X1D.X2B, Z5.T1C.T2D.X1D.X2B, Z6.T1C.T2D.X1D.X2B,

【 0 4 1 5 】

【表 6 - 1 2】

Z1.T1D.T2D.X1D.X2B, Z2.T1D.T2D.X1D.X2B, Z3.T1D.T2D.X1D.X2B,
 Z4.T1D.T2D.X1D.X2B, Z5.T1D.T2D.X1D.X2B, Z6.T1D.T2D.X1D.X2B,
 Z1.T1A.T2A.X1E.X2B, Z2.T1A.T2A.X1E.X2B, Z3.T1A.T2A.X1E.X2B,
 Z4.T1A.T2A.X1E.X2B, Z5.T1A.T2A.X1E.X2B, Z6.T1A.T2A.X1E.X2B,
 Z1.T1B.T2A.X1E.X2B, Z2.T1B.T2A.X1E.X2B, Z3.T1B.T2A.X1E.X2B,
 Z4.T1B.T2A.X1E.X2B, Z5.T1B.T2A.X1E.X2B, Z6.T1B.T2A.X1E.X2B,
 Z1.T1C.T2A.X1E.X2B, Z2.T1C.T2A.X1E.X2B, Z3.T1C.T2A.X1E.X2B,
 Z4.T1C.T2A.X1E.X2B, Z5.T1C.T2A.X1E.X2B, Z6.T1C.T2A.X1E.X2B,
 Z1.T1D.T2A.X1E.X2B, Z2.T1D.T2A.X1E.X2B, Z3.T1D.T2A.X1E.X2B,
 Z4.T1D.T2A.X1E.X2B, Z5.T1D.T2A.X1E.X2B, Z6.T1D.T2A.X1E.X2B,
 Z1.T1A.T2B.X1E.X2B, Z2.T1A.T2B.X1E.X2B, Z3.T1A.T2B.X1E.X2B,
 Z4.T1A.T2B.X1E.X2B, Z5.T1A.T2B.X1E.X2B, Z6.T1A.T2B.X1E.X2B,
 Z1.T1B.T2B.X1E.X2B, Z2.T1B.T2B.X1E.X2B, Z3.T1B.T2B.X1E.X2B,
 Z4.T1B.T2B.X1E.X2B, Z5.T1B.T2B.X1E.X2B, Z6.T1B.T2B.X1E.X2B,
 Z1.T1C.T2B.X1E.X2B, Z2.T1C.T2B.X1E.X2B, Z3.T1C.T2B.X1E.X2B,
 Z4.T1C.T2B.X1E.X2B, Z5.T1C.T2B.X1E.X2B, Z6.T1C.T2B.X1E.X2B,
 Z1.T1D.T2B.X1E.X2B, Z2.T1D.T2B.X1E.X2B, Z3.T1D.T2B.X1E.X2B,
 Z4.T1D.T2B.X1E.X2B, Z5.T1D.T2B.X1E.X2B, Z6.T1D.T2B.X1E.X2B,
 Z1.T1A.T2C.X1E.X2B, Z2.T1A.T2C.X1E.X2B, Z3.T1A.T2C.X1E.X2B,
 Z4.T1A.T2C.X1E.X2B, Z5.T1A.T2C.X1E.X2B, Z6.T1A.T2C.X1E.X2B,
 Z1.T1B.T2C.X1E.X2B, Z2.T1B.T2C.X1E.X2B, Z3.T1B.T2C.X1E.X2B,
 Z4.T1B.T2C.X1E.X2B, Z5.T1B.T2C.X1E.X2B, Z6.T1B.T2C.X1E.X2B,
 Z1.T1C.T2C.X1E.X2B, Z2.T1C.T2C.X1E.X2B, Z3.T1C.T2C.X1E.X2B,
 Z4.T1C.T2C.X1E.X2B, Z5.T1C.T2C.X1E.X2B, Z6.T1C.T2C.X1E.X2B,
 Z1.T1D.T2C.X1E.X2B, Z2.T1D.T2C.X1E.X2B, Z3.T1D.T2C.X1E.X2B,
 Z4.T1D.T2C.X1E.X2B, Z5.T1D.T2C.X1E.X2B, Z6.T1D.T2C.X1E.X2B,

【 0 4 1 6 】

【表 6 - 1 3】

Z1.T1A.T2D.X1E.X2B, Z2.T1A.T2D.X1E.X2B, Z3.T1A.T2D.X1E.X2B,
 Z4.T1A.T2D.X1E.X2B, Z5.T1A.T2D.X1E.X2B, Z6.T1A.T2D.X1E.X2B,
 Z1.T1B.T2D.X1E.X2B, Z2.T1B.T2D.X1E.X2B, Z3.T1B.T2D.X1E.X2B,
 Z4.T1B.T2D.X1E.X2B, Z5.T1B.T2D.X1E.X2B, Z6.T1B.T2D.X1E.X2B,
 Z1.T1C.T2D.X1E.X2B, Z2.T1C.T2D.X1E.X2B, Z3.T1C.T2D.X1E.X2B,
 Z4.T1C.T2D.X1E.X2B, Z5.T1C.T2D.X1E.X2B, Z6.T1C.T2D.X1E.X2B,
 Z1.T1D.T2D.X1E.X2B, Z2.T1D.T2D.X1E.X2B, Z3.T1D.T2D.X1E.X2B,
 Z4.T1D.T2D.X1E.X2B, Z5.T1D.T2D.X1E.X2B, Z6.T1D.T2D.X1E.X2B,
 Z1.T1A.T2A.X1A.X2C, Z2.T1A.T2A.X1A.X2C, Z3.T1A.T2A.X1A.X2C,
 Z4.T1A.T2A.X1A.X2C, Z5.T1A.T2A.X1A.X2C, Z6.T1A.T2A.X1A.X2C,
 Z1.T1B.T2A.X1A.X2C, Z2.T1B.T2A.X1A.X2C, Z3.T1B.T2A.X1A.X2C,
 Z4.T1B.T2A.X1A.X2C, Z5.T1B.T2A.X1A.X2C, Z6.T1B.T2A.X1A.X2C,
 Z1.T1C.T2A.X1A.X2C, Z2.T1C.T2A.X1A.X2C, Z3.T1C.T2A.X1A.X2C,
 Z4.T1C.T2A.X1A.X2C, Z5.T1C.T2A.X1A.X2C, Z6.T1C.T2A.X1A.X2C,
 Z1.T1D.T2A.X1A.X2C, Z2.T1D.T2A.X1A.X2C, Z3.T1D.T2A.X1A.X2C,
 Z4.T1D.T2A.X1A.X2C, Z5.T1D.T2A.X1A.X2C, Z6.T1D.T2A.X1A.X2C,
 Z1.T1A.T2B.X1A.X2C, Z2.T1A.T2B.X1A.X2C, Z3.T1A.T2B.X1A.X2C,
 Z4.T1A.T2B.X1A.X2C, Z5.T1A.T2B.X1A.X2C, Z6.T1A.T2B.X1A.X2C,
 Z1.T1B.T2B.X1A.X2C, Z2.T1B.T2B.X1A.X2C, Z3.T1B.T2B.X1A.X2C,
 Z4.T1B.T2B.X1A.X2C, Z5.T1B.T2B.X1A.X2C, Z6.T1B.T2B.X1A.X2C,
 Z1.T1C.T2B.X1A.X2C, Z2.T1C.T2B.X1A.X2C, Z3.T1C.T2B.X1A.X2C,
 Z4.T1C.T2B.X1A.X2C, Z5.T1C.T2B.X1A.X2C, Z6.T1C.T2B.X1A.X2C,
 Z1.T1D.T2B.X1A.X2C, Z2.T1D.T2B.X1A.X2C, Z3.T1D.T2B.X1A.X2C,
 Z4.T1D.T2B.X1A.X2C, Z5.T1D.T2B.X1A.X2C, Z6.T1D.T2B.X1A.X2C,
 Z1.T1A.T2C.X1A.X2C, Z2.T1A.T2C.X1A.X2C, Z3.T1A.T2C.X1A.X2C,
 Z4.T1A.T2C.X1A.X2C, Z5.T1A.T2C.X1A.X2C, Z6.T1A.T2C.X1A.X2C,

【 0 4 1 7 】

【表 6 - 1 4】

Z1.T1B.T2C.X1A.X2C, Z2.T1B.T2C.X1A.X2C, Z3.T1B.T2C.X1A.X2C,
 Z4.T1B.T2C.X1A.X2C, Z5.T1B.T2C.X1A.X2C, Z6.T1B.T2C.X1A.X2C,
 Z1.T1C.T2C.X1A.X2C, Z2.T1C.T2C.X1A.X2C, Z3.T1C.T2C.X1A.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1A.X2C, Z5.T1C.T2C.X1A.X2C, Z6.T1C.T2C.X1A.X2C,
 Z1.T1D.T2C.X1A.X2C, Z2.T1D.T2C.X1A.X2C, Z3.T1D.T2C.X1A.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1A.X2C, Z5.T1D.T2C.X1A.X2C, Z6.T1D.T2C.X1A.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1A.X2C, Z2.T1A.T2D.X1A.X2C, Z3.T1A.T2D.X1A.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1A.X2C, Z5.T1A.T2D.X1A.X2C, Z6.T1A.T2D.X1A.X2C,
 Z1.T1B.T2D.X1A.X2C, Z2.T1B.T2D.X1A.X2C, Z3.T1B.T2D.X1A.X2C,
 Z4.T1B.T2D.X1A.X2C, Z5.T1B.T2D.X1A.X2C, Z6.T1B.T2D.X1A.X2C,
 Z1.T1C.T2D.X1A.X2C, Z2.T1C.T2D.X1A.X2C, Z3.T1C.T2D.X1A.X2C,
 Z4.T1C.T2D.X1A.X2C, Z5.T1C.T2D.X1A.X2C, Z6.T1C.T2D.X1A.X2C,
 Z1.T1D.T2D.X1A.X2C, Z2.T1D.T2D.X1A.X2C, Z3.T1D.T2D.X1A.X2C,
 Z4.T1D.T2D.X1A.X2C, Z5.T1D.T2D.X1A.X2C, Z6.T1D.T2D.X1A.X2C,
 Z1.T1A.T2A.X1B.X2C, Z2.T1A.T2A.X1B.X2C, Z3.T1A.T2A.X1B.X2C,
 Z4.T1A.T2A.X1B.X2C, Z5.T1A.T2A.X1B.X2C, Z6.T1A.T2A.X1B.X2C,
 Z1.T1B.T2A.X1B.X2C, Z2.T1B.T2A.X1B.X2C, Z3.T1B.T2A.X1B.X2C,
 Z4.T1B.T2A.X1B.X2C, Z5.T1B.T2A.X1B.X2C, Z6.T1B.T2A.X1B.X2C,
 Z1.T1C.T2A.X1B.X2C, Z2.T1C.T2A.X1B.X2C, Z3.T1C.T2A.X1B.X2C,
 Z4.T1C.T2A.X1B.X2C, Z5.T1C.T2A.X1B.X2C, Z6.T1C.T2A.X1B.X2C,
 Z1.T1D.T2A.X1B.X2C, Z2.T1D.T2A.X1B.X2C, Z3.T1D.T2A.X1B.X2C,
 Z4.T1D.T2A.X1B.X2C, Z5.T1D.T2A.X1B.X2C, Z6.T1D.T2A.X1B.X2C,
 Z1.T1A.T2B.X1B.X2C, Z2.T1A.T2B.X1B.X2C, Z3.T1A.T2B.X1B.X2C,
 Z4.T1A.T2B.X1B.X2C, Z5.T1A.T2B.X1B.X2C, Z6.T1A.T2B.X1B.X2C,
 Z1.T1B.T2B.X1B.X2C, Z2.T1B.T2B.X1B.X2C, Z3.T1B.T2B.X1B.X2C,
 Z4.T1B.T2B.X1B.X2C, Z5.T1B.T2B.X1B.X2C, Z6.T1B.T2B.X1B.X2C,

【 0 4 1 8 】

【表 6 - 1 5】

Z1.T1C.T2B.X1B.X2C, Z2.T1C.T2B.X1B.X2C, Z3.T1C.T2B.X1B.X2C,
 Z4.T1C.T2B.X1B.X2C, Z5.T1C.T2B.X1B.X2C, Z6.T1C.T2B.X1B.X2C,
 Z1.T1D.T2B.X1B.X2C, Z2.T1D.T2B.X1B.X2C, Z3.T1D.T2B.X1B.X2C,
 Z4.T1D.T2B.X1B.X2C, Z5.T1D.T2B.X1B.X2C, Z6.T1D.T2B.X1B.X2C,
 Z1.T1A.T2C.X1B.X2C, Z2.T1A.T2C.X1B.X2C, Z3.T1A.T2C.X1B.X2C,
 Z4.T1A.T2C.X1B.X2C, Z5.T1A.T2C.X1B.X2C, Z6.T1A.T2C.X1B.X2C,
 Z1.T1B.T2C.X1B.X2C, Z2.T1B.T2C.X1B.X2C, Z3.T1B.T2C.X1B.X2C,
 Z4.T1B.T2C.X1B.X2C, Z5.T1B.T2C.X1B.X2C, Z6.T1B.T2C.X1B.X2C,
 Z1.T1C.T2C.X1B.X2C, Z2.T1C.T2C.X1B.X2C, Z3.T1C.T2C.X1B.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1B.X2C, Z5.T1C.T2C.X1B.X2C, Z6.T1C.T2C.X1B.X2C,
 Z1.T1D.T2C.X1B.X2C, Z2.T1D.T2C.X1B.X2C, Z3.T1D.T2C.X1B.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1B.X2C, Z5.T1D.T2C.X1B.X2C, Z6.T1D.T2C.X1B.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1B.X2C, Z2.T1A.T2D.X1B.X2C, Z3.T1A.T2D.X1B.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1B.X2C, Z5.T1A.T2D.X1B.X2C, Z6.T1A.T2D.X1B.X2C,
 Z1.T1B.T2D.X1B.X2C, Z2.T1B.T2D.X1B.X2C, Z3.T1B.T2D.X1B.X2C,
 Z4.T1B.T2D.X1B.X2C, Z5.T1B.T2D.X1B.X2C, Z6.T1B.T2D.X1B.X2C,
 Z1.T1C.T2D.X1B.X2C, Z2.T1C.T2D.X1B.X2C, Z3.T1C.T2D.X1B.X2C,
 Z4.T1C.T2D.X1B.X2C, Z5.T1C.T2D.X1B.X2C, Z6.T1C.T2D.X1B.X2C,
 Z1.T1D.T2D.X1B.X2C, Z2.T1D.T2D.X1B.X2C, Z3.T1D.T2D.X1B.X2C,
 Z4.T1D.T2D.X1B.X2C, Z5.T1D.T2D.X1B.X2C, Z6.T1D.T2D.X1B.X2C,
 Z1.T1A.T2A.X1C.X2C, Z2.T1A.T2A.X1C.X2C, Z3.T1A.T2A.X1C.X2C,
 Z4.T1A.T2A.X1C.X2C, Z5.T1A.T2A.X1C.X2C, Z6.T1A.T2A.X1C.X2C,
 Z1.T1B.T2A.X1C.X2C, Z2.T1B.T2A.X1C.X2C, Z3.T1B.T2A.X1C.X2C,
 Z4.T1B.T2A.X1C.X2C, Z5.T1B.T2A.X1C.X2C, Z6.T1B.T2A.X1C.X2C,
 Z1.T1C.T2A.X1C.X2C, Z2.T1C.T2A.X1C.X2C, Z3.T1C.T2A.X1C.X2C,
 Z4.T1C.T2A.X1C.X2C, Z5.T1C.T2A.X1C.X2C, Z6.T1C.T2A.X1C.X2C,

【 0 4 1 9 】

【表 6 - 1 6】

Z1.T1D.T2A.X1C.X2C, Z2.T1D.T2A.X1C.X2C, Z3.T1D.T2A.X1C.X2C,
 Z4.T1D.T2A.X1C.X2C, Z5.T1D.T2A.X1C.X2C, Z6.T1D.T2A.X1C.X2C,
 Z1.T1A.T2B.X1C.X2C, Z2.T1A.T2B.X1C.X2C, Z3.T1A.T2B.X1C.X2C,
 Z4.T1A.T2B.X1C.X2C, Z5.T1A.T2B.X1C.X2C, Z6.T1A.T2B.X1C.X2C,
 Z1.T1B.T2B.X1C.X2C, Z2.T1B.T2B.X1C.X2C, Z3.T1B.T2B.X1C.X2C,
 Z4.T1B.T2B.X1C.X2C, Z5.T1B.T2B.X1C.X2C, Z6.T1B.T2B.X1C.X2C,
 Z1.T1C.T2B.X1C.X2C, Z2.T1C.T2B.X1C.X2C, Z3.T1C.T2B.X1C.X2C,
 Z4.T1C.T2B.X1C.X2C, Z5.T1C.T2B.X1C.X2C, Z6.T1C.T2B.X1C.X2C,
 Z1.T1D.T2B.X1C.X2C, Z2.T1D.T2B.X1C.X2C, Z3.T1D.T2B.X1C.X2C,
 Z4.T1D.T2B.X1C.X2C, Z5.T1D.T2B.X1C.X2C, Z6.T1D.T2B.X1C.X2C,
 Z1.T1A.T2C.X1C.X2C, Z2.T1A.T2C.X1C.X2C, Z3.T1A.T2C.X1C.X2C,
 Z4.T1A.T2C.X1C.X2C, Z5.T1A.T2C.X1C.X2C, Z6.T1A.T2C.X1C.X2C,
 Z1.T1B.T2C.X1C.X2C, Z2.T1B.T2C.X1C.X2C, Z3.T1B.T2C.X1C.X2C,
 Z4.T1B.T2C.X1C.X2C, Z5.T1B.T2C.X1C.X2C, Z6.T1B.T2C.X1C.X2C,
 Z1.T1C.T2C.X1C.X2C, Z2.T1C.T2C.X1C.X2C, Z3.T1C.T2C.X1C.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1C.X2C, Z5.T1C.T2C.X1C.X2C, Z6.T1C.T2C.X1C.X2C,
 Z1.T1D.T2C.X1C.X2C, Z2.T1D.T2C.X1C.X2C, Z3.T1D.T2C.X1C.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1C.X2C, Z5.T1D.T2C.X1C.X2C, Z6.T1D.T2C.X1C.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1C.X2C, Z2.T1A.T2D.X1C.X2C, Z3.T1A.T2D.X1C.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1C.X2C, Z5.T1A.T2D.X1C.X2C, Z6.T1A.T2D.X1C.X2C,
 Z1.T1B.T2D.X1C.X2C, Z2.T1B.T2D.X1C.X2C, Z3.T1B.T2D.X1C.X2C,
 Z4.T1B.T2D.X1C.X2C, Z5.T1B.T2D.X1C.X2C, Z6.T1B.T2D.X1C.X2C,
 Z1.T1C.T2D.X1C.X2C, Z2.T1C.T2D.X1C.X2C, Z3.T1C.T2D.X1C.X2C,
 Z4.T1C.T2D.X1C.X2C, Z5.T1C.T2D.X1C.X2C, Z6.T1C.T2D.X1C.X2C,
 Z1.T1D.T2D.X1C.X2C, Z2.T1D.T2D.X1C.X2C, Z3.T1D.T2D.X1C.X2C,
 Z4.T1D.T2D.X1C.X2C, Z5.T1D.T2D.X1C.X2C, Z6.T1D.T2D.X1C.X2C,

【 0 4 2 0 】

【表 6 - 1 7】

Z1.T1A.T2A.X1D.X2C, Z2.T1A.T2A.X1D.X2C, Z3.T1A.T2A.X1D.X2C,
 Z4.T1A.T2A.X1D.X2C, Z5.T1A.T2A.X1D.X2C, Z6.T1A.T2A.X1D.X2C,
 Z1.T1B.T2A.X1D.X2C, Z2.T1B.T2A.X1D.X2C, Z3.T1B.T2A.X1D.X2C,
 Z4.T1B.T2A.X1D.X2C, Z5.T1B.T2A.X1D.X2C, Z6.T1B.T2A.X1D.X2C,
 Z1.T1C.T2A.X1D.X2C, Z2.T1C.T2A.X1D.X2C, Z3.T1C.T2A.X1D.X2C,
 Z4.T1C.T2A.X1D.X2C, Z5.T1C.T2A.X1D.X2C, Z6.T1C.T2A.X1D.X2C,
 Z1.T1D.T2A.X1D.X2C, Z2.T1D.T2A.X1D.X2C, Z3.T1D.T2A.X1D.X2C,
 Z4.T1D.T2A.X1D.X2C, Z5.T1D.T2A.X1D.X2C, Z6.T1D.T2A.X1D.X2C,
 Z1.T1A.T2B.X1D.X2C, Z2.T1A.T2B.X1D.X2C, Z3.T1A.T2B.X1D.X2C,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2C, Z5.T1A.T2B.X1D.X2C, Z6.T1A.T2B.X1D.X2C,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2C, Z2.T1B.T2B.X1D.X2C, Z3.T1B.T2B.X1D.X2C,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2C, Z5.T1B.T2B.X1D.X2C, Z6.T1B.T2B.X1D.X2C,
 Z1.T1C.T2B.X1D.X2C, Z2.T1C.T2B.X1D.X2C, Z3.T1C.T2B.X1D.X2C,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2C, Z5.T1C.T2B.X1D.X2C, Z6.T1C.T2B.X1D.X2C,
 Z1.T1D.T2B.X1D.X2C, Z2.T1D.T2B.X1D.X2C, Z3.T1D.T2B.X1D.X2C,
 Z4.T1D.T2B.X1D.X2C, Z5.T1D.T2B.X1D.X2C, Z6.T1D.T2B.X1D.X2C,
 Z1.T1A.T2C.X1D.X2C, Z2.T1A.T2C.X1D.X2C, Z3.T1A.T2C.X1D.X2C,
 Z4.T1A.T2C.X1D.X2C, Z5.T1A.T2C.X1D.X2C, Z6.T1A.T2C.X1D.X2C,
 Z1.T1B.T2C.X1D.X2C, Z2.T1B.T2C.X1D.X2C, Z3.T1B.T2C.X1D.X2C,
 Z4.T1B.T2C.X1D.X2C, Z5.T1B.T2C.X1D.X2C, Z6.T1B.T2C.X1D.X2C,
 Z1.T1C.T2C.X1D.X2C, Z2.T1C.T2C.X1D.X2C, Z3.T1C.T2C.X1D.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1D.X2C, Z5.T1C.T2C.X1D.X2C, Z6.T1C.T2C.X1D.X2C,
 Z1.T1D.T2C.X1D.X2C, Z2.T1D.T2C.X1D.X2C, Z3.T1D.T2C.X1D.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1D.X2C, Z5.T1D.T2C.X1D.X2C, Z6.T1D.T2C.X1D.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1D.X2C, Z2.T1A.T2D.X1D.X2C, Z3.T1A.T2D.X1D.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1D.X2C, Z5.T1A.T2D.X1D.X2C, Z6.T1A.T2D.X1D.X2C,

【 0 4 2 1】

【表 6 - 1 8】

Z1.T1B.T2D.X1D.X2C, Z2.T1B.T2D.X1D.X2C, Z3.T1B.T2D.X1D.X2C,
 Z4.T1B.T2D.X1D.X2C, Z5.T1B.T2D.X1D.X2C, Z6.T1B.T2D.X1D.X2C,
 Z1.T1C.T2D.X1D.X2C, Z2.T1C.T2D.X1D.X2C, Z3.T1C.T2D.X1D.X2C,
 Z4.T1C.T2D.X1D.X2C, Z5.T1C.T2D.X1D.X2C, Z6.T1C.T2D.X1D.X2C,
 Z1.T1D.T2D.X1D.X2C, Z2.T1D.T2D.X1D.X2C, Z3.T1D.T2D.X1D.X2C,
 Z4.T1D.T2D.X1D.X2C, Z5.T1D.T2D.X1D.X2C, Z6.T1D.T2D.X1D.X2C,
 Z1.T1A.T2A.X1E.X2C, Z2.T1A.T2A.X1E.X2C, Z3.T1A.T2A.X1E.X2C,
 Z4.T1A.T2A.X1E.X2C, Z5.T1A.T2A.X1E.X2C, Z6.T1A.T2A.X1E.X2C,
 Z1.T1B.T2A.X1E.X2C, Z2.T1B.T2A.X1E.X2C, Z3.T1B.T2A.X1E.X2C,
 Z4.T1B.T2A.X1E.X2C, Z5.T1B.T2A.X1E.X2C, Z6.T1B.T2A.X1E.X2C,
 Z1.T1C.T2A.X1E.X2C, Z2.T1C.T2A.X1E.X2C, Z3.T1C.T2A.X1E.X2C,
 Z4.T1C.T2A.X1E.X2C, Z5.T1C.T2A.X1E.X2C, Z6.T1C.T2A.X1E.X2C,
 Z1.T1D.T2A.X1E.X2C, Z2.T1D.T2A.X1E.X2C, Z3.T1D.T2A.X1E.X2C,
 Z4.T1D.T2A.X1E.X2C, Z5.T1D.T2A.X1E.X2C, Z6.T1D.T2A.X1E.X2C,
 Z1.T1A.T2B.X1E.X2C, Z2.T1A.T2B.X1E.X2C, Z3.T1A.T2B.X1E.X2C,
 Z4.T1A.T2B.X1E.X2C, Z5.T1A.T2B.X1E.X2C, Z6.T1A.T2B.X1E.X2C,
 Z1.T1B.T2B.X1E.X2C, Z2.T1B.T2B.X1E.X2C, Z3.T1B.T2B.X1E.X2C,
 Z4.T1B.T2B.X1E.X2C, Z5.T1B.T2B.X1E.X2C, Z6.T1B.T2B.X1E.X2C,
 Z1.T1C.T2B.X1E.X2C, Z2.T1C.T2B.X1E.X2C, Z3.T1C.T2B.X1E.X2C,
 Z4.T1C.T2B.X1E.X2C, Z5.T1C.T2B.X1E.X2C, Z6.T1C.T2B.X1E.X2C,
 Z1.T1D.T2B.X1E.X2C, Z2.T1D.T2B.X1E.X2C, Z3.T1D.T2B.X1E.X2C,
 Z4.T1D.T2B.X1E.X2C, Z5.T1D.T2B.X1E.X2C, Z6.T1D.T2B.X1E.X2C,
 Z1.T1A.T2C.X1E.X2C, Z2.T1A.T2C.X1E.X2C, Z3.T1A.T2C.X1E.X2C,
 Z4.T1A.T2C.X1E.X2C, Z5.T1A.T2C.X1E.X2C, Z6.T1A.T2C.X1E.X2C,
 Z1.T1B.T2C.X1E.X2C, Z2.T1B.T2C.X1E.X2C, Z3.T1B.T2C.X1E.X2C,
 Z4.T1B.T2C.X1E.X2C, Z5.T1B.T2C.X1E.X2C, Z6.T1B.T2C.X1E.X2C,

【 0 4 2 2 】

【表 6 - 1 9】

Z1.T1C.T2C.X1E.X2C, Z2.T1C.T2C.X1E.X2C, Z3.T1C.T2C.X1E.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1E.X2C, Z5.T1C.T2C.X1E.X2C, Z6.T1C.T2C.X1E.X2C,
 Z1.T1D.T2C.X1E.X2C, Z2.T1D.T2C.X1E.X2C, Z3.T1D.T2C.X1E.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1E.X2C, Z5.T1D.T2C.X1E.X2C, Z6.T1D.T2C.X1E.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1E.X2C, Z2.T1A.T2D.X1E.X2C, Z3.T1A.T2D.X1E.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1E.X2C, Z5.T1A.T2D.X1E.X2C, Z6.T1A.T2D.X1E.X2C,
 Z1.T1B.T2D.X1E.X2C, Z2.T1B.T2D.X1E.X2C, Z3.T1B.T2D.X1E.X2C,
 Z4.T1B.T2D.X1E.X2C, Z5.T1B.T2D.X1E.X2C, Z6.T1B.T2D.X1E.X2C,
 Z1.T1C.T2D.X1E.X2C, Z2.T1C.T2D.X1E.X2C, Z3.T1C.T2D.X1E.X2C,
 Z4.T1C.T2D.X1E.X2C, Z5.T1C.T2D.X1E.X2C, Z6.T1C.T2D.X1E.X2C,
 Z1.T1D.T2D.X1E.X2C, Z2.T1D.T2D.X1E.X2C, Z3.T1D.T2D.X1E.X2C,
 Z4.T1D.T2D.X1E.X2C, Z5.T1D.T2D.X1E.X2C, Z6.T1D.T2D.X1E.X2C,
 Z1.T1A.T2A.X1A.X2D, Z2.T1A.T2A.X1A.X2D, Z3.T1A.T2A.X1A.X2D,
 Z4.T1A.T2A.X1A.X2D, Z5.T1A.T2A.X1A.X2D, Z6.T1A.T2A.X1A.X2D,
 Z1.T1B.T2A.X1A.X2D, Z2.T1B.T2A.X1A.X2D, Z3.T1B.T2A.X1A.X2D,
 Z4.T1B.T2A.X1A.X2D, Z5.T1B.T2A.X1A.X2D, Z6.T1B.T2A.X1A.X2D,
 Z1.T1C.T2A.X1A.X2D, Z2.T1C.T2A.X1A.X2D, Z3.T1C.T2A.X1A.X2D,
 Z4.T1C.T2A.X1A.X2D, Z5.T1C.T2A.X1A.X2D, Z6.T1C.T2A.X1A.X2D,
 Z1.T1D.T2A.X1A.X2D, Z2.T1D.T2A.X1A.X2D, Z3.T1D.T2A.X1A.X2D,
 Z4.T1D.T2A.X1A.X2D, Z5.T1D.T2A.X1A.X2D, Z6.T1D.T2A.X1A.X2D,
 Z1.T1A.T2B.X1A.X2D, Z2.T1A.T2B.X1A.X2D, Z3.T1A.T2B.X1A.X2D,
 Z4.T1A.T2B.X1A.X2D, Z5.T1A.T2B.X1A.X2D, Z6.T1A.T2B.X1A.X2D,
 Z1.T1B.T2B.X1A.X2D, Z2.T1B.T2B.X1A.X2D, Z3.T1B.T2B.X1A.X2D,
 Z4.T1B.T2B.X1A.X2D, Z5.T1B.T2B.X1A.X2D, Z6.T1B.T2B.X1A.X2D,
 Z1.T1C.T2B.X1A.X2D, Z2.T1C.T2B.X1A.X2D, Z3.T1C.T2B.X1A.X2D,
 Z4.T1C.T2B.X1A.X2D, Z5.T1C.T2B.X1A.X2D, Z6.T1C.T2B.X1A.X2D,

【 0 4 2 3 】

【表 6 - 2 0】

Z1.T1D.T2B.X1A.X2D, Z2.T1D.T2B.X1A.X2D, Z3.T1D.T2B.X1A.X2D,
 Z4.T1D.T2B.X1A.X2D, Z5.T1D.T2B.X1A.X2D, Z6.T1D.T2B.X1A.X2D,
 Z1.T1A.T2C.X1A.X2D, Z2.T1A.T2C.X1A.X2D, Z3.T1A.T2C.X1A.X2D,
 Z4.T1A.T2C.X1A.X2D, Z5.T1A.T2C.X1A.X2D, Z6.T1A.T2C.X1A.X2D,
 Z1.T1B.T2C.X1A.X2D, Z2.T1B.T2C.X1A.X2D, Z3.T1B.T2C.X1A.X2D,
 Z4.T1B.T2C.X1A.X2D, Z5.T1B.T2C.X1A.X2D, Z6.T1B.T2C.X1A.X2D,
 Z1.T1C.T2C.X1A.X2D, Z2.T1C.T2C.X1A.X2D, Z3.T1C.T2C.X1A.X2D,
 Z4.T1C.T2C.X1A.X2D, Z5.T1C.T2C.X1A.X2D, Z6.T1C.T2C.X1A.X2D,
 Z1.T1D.T2C.X1A.X2D, Z2.T1D.T2C.X1A.X2D, Z3.T1D.T2C.X1A.X2D,
 Z4.T1D.T2C.X1A.X2D, Z5.T1D.T2C.X1A.X2D, Z6.T1D.T2C.X1A.X2D,
 Z1.T1A.T2D.X1A.X2D, Z2.T1A.T2D.X1A.X2D, Z3.T1A.T2D.X1A.X2D,
 Z4.T1A.T2D.X1A.X2D, Z5.T1A.T2D.X1A.X2D, Z6.T1A.T2D.X1A.X2D,
 Z1.T1B.T2D.X1A.X2D, Z2.T1B.T2D.X1A.X2D, Z3.T1B.T2D.X1A.X2D,
 Z4.T1B.T2D.X1A.X2D, Z5.T1B.T2D.X1A.X2D, Z6.T1B.T2D.X1A.X2D,
 Z1.T1C.T2D.X1A.X2D, Z2.T1C.T2D.X1A.X2D, Z3.T1C.T2D.X1A.X2D,
 Z4.T1C.T2D.X1A.X2D, Z5.T1C.T2D.X1A.X2D, Z6.T1C.T2D.X1A.X2D,
 Z1.T1D.T2D.X1A.X2D, Z2.T1D.T2D.X1A.X2D, Z3.T1D.T2D.X1A.X2D,
 Z4.T1D.T2D.X1A.X2D, Z5.T1D.T2D.X1A.X2D, Z6.T1D.T2D.X1A.X2D,
 Z1.T1A.T2A.X1B.X2D, Z2.T1A.T2A.X1B.X2D, Z3.T1A.T2A.X1B.X2D,
 Z4.T1A.T2A.X1B.X2D, Z5.T1A.T2A.X1B.X2D, Z6.T1A.T2A.X1B.X2D,
 Z1.T1B.T2A.X1B.X2D, Z2.T1B.T2A.X1B.X2D, Z3.T1B.T2A.X1B.X2D,
 Z4.T1B.T2A.X1B.X2D, Z5.T1B.T2A.X1B.X2D, Z6.T1B.T2A.X1B.X2D,
 Z1.T1C.T2A.X1B.X2D, Z2.T1C.T2A.X1B.X2D, Z3.T1C.T2A.X1B.X2D,
 Z4.T1C.T2A.X1B.X2D, Z5.T1C.T2A.X1B.X2D, Z6.T1C.T2A.X1B.X2D,
 Z1.T1D.T2A.X1B.X2D, Z2.T1D.T2A.X1B.X2D, Z3.T1D.T2A.X1B.X2D,
 Z4.T1D.T2A.X1B.X2D, Z5.T1D.T2A.X1B.X2D, Z6.T1D.T2A.X1B.X2D,

【 0 4 2 4 】

【表 6 - 2 1】

Z1.T1A.T2B.X1B.X2D, Z2.T1A.T2B.X1B.X2D, Z3.T1A.T2B.X1B.X2D,
 Z4.T1A.T2B.X1B.X2D, Z5.T1A.T2B.X1B.X2D, Z6.T1A.T2B.X1B.X2D,
 Z1.T1B.T2B.X1B.X2D, Z2.T1B.T2B.X1B.X2D, Z3.T1B.T2B.X1B.X2D,
 Z4.T1B.T2B.X1B.X2D, Z5.T1B.T2B.X1B.X2D, Z6.T1B.T2B.X1B.X2D,
 Z1.T1C.T2B.X1B.X2D, Z2.T1C.T2B.X1B.X2D, Z3.T1C.T2B.X1B.X2D,
 Z4.T1C.T2B.X1B.X2D, Z5.T1C.T2B.X1B.X2D, Z6.T1C.T2B.X1B.X2D,
 Z1.T1D.T2B.X1B.X2D, Z2.T1D.T2B.X1B.X2D, Z3.T1D.T2B.X1B.X2D,
 Z4.T1D.T2B.X1B.X2D, Z5.T1D.T2B.X1B.X2D, Z6.T1D.T2B.X1B.X2D,
 Z1.T1A.T2C.X1B.X2D, Z2.T1A.T2C.X1B.X2D, Z3.T1A.T2C.X1B.X2D,
 Z4.T1A.T2C.X1B.X2D, Z5.T1A.T2C.X1B.X2D, Z6.T1A.T2C.X1B.X2D,
 Z1.T1B.T2C.X1B.X2D, Z2.T1B.T2C.X1B.X2D, Z3.T1B.T2C.X1B.X2D,
 Z4.T1B.T2C.X1B.X2D, Z5.T1B.T2C.X1B.X2D, Z6.T1B.T2C.X1B.X2D,
 Z1.T1C.T2C.X1B.X2D, Z2.T1C.T2C.X1B.X2D, Z3.T1C.T2C.X1B.X2D,
 Z4.T1C.T2C.X1B.X2D, Z5.T1C.T2C.X1B.X2D, Z6.T1C.T2C.X1B.X2D,
 Z1.T1D.T2C.X1B.X2D, Z2.T1D.T2C.X1B.X2D, Z3.T1D.T2C.X1B.X2D,
 Z4.T1D.T2C.X1B.X2D, Z5.T1D.T2C.X1B.X2D, Z6.T1D.T2C.X1B.X2D,
 Z1.T1A.T2D.X1B.X2D, Z2.T1A.T2D.X1B.X2D, Z3.T1A.T2D.X1B.X2D,
 Z4.T1A.T2D.X1B.X2D, Z5.T1A.T2D.X1B.X2D, Z6.T1A.T2D.X1B.X2D,
 Z1.T1B.T2D.X1B.X2D, Z2.T1B.T2D.X1B.X2D, Z3.T1B.T2D.X1B.X2D,
 Z4.T1B.T2D.X1B.X2D, Z5.T1B.T2D.X1B.X2D, Z6.T1B.T2D.X1B.X2D,
 Z1.T1C.T2D.X1B.X2D, Z2.T1C.T2D.X1B.X2D, Z3.T1C.T2D.X1B.X2D,
 Z4.T1C.T2D.X1B.X2D, Z5.T1C.T2D.X1B.X2D, Z6.T1C.T2D.X1B.X2D,
 Z1.T1D.T2D.X1B.X2D, Z2.T1D.T2D.X1B.X2D, Z3.T1D.T2D.X1B.X2D,
 Z4.T1D.T2D.X1B.X2D, Z5.T1D.T2D.X1B.X2D, Z6.T1D.T2D.X1B.X2D,
 Z1.T1A.T2A.X1C.X2D, Z2.T1A.T2A.X1C.X2D, Z3.T1A.T2A.X1C.X2D,
 Z4.T1A.T2A.X1C.X2D, Z5.T1A.T2A.X1C.X2D, Z6.T1A.T2A.X1C.X2D,

【 0 4 2 5 】

【表 6 - 2 2】

Z1.T1B.T2A.X1C.X2D, Z2.T1B.T2A.X1C.X2D, Z3.T1B.T2A.X1C.X2D,
 Z4.T1B.T2A.X1C.X2D, Z5.T1B.T2A.X1C.X2D, Z6.T1B.T2A.X1C.X2D,
 Z1.T1C.T2A.X1C.X2D, Z2.T1C.T2A.X1C.X2D, Z3.T1C.T2A.X1C.X2D,
 Z4.T1C.T2A.X1C.X2D, Z5.T1C.T2A.X1C.X2D, Z6.T1C.T2A.X1C.X2D,
 Z1.T1D.T2A.X1C.X2D, Z2.T1D.T2A.X1C.X2D, Z3.T1D.T2A.X1C.X2D,
 Z4.T1D.T2A.X1C.X2D, Z5.T1D.T2A.X1C.X2D, Z6.T1D.T2A.X1C.X2D,
 Z1.T1A.T2B.X1C.X2D, Z2.T1A.T2B.X1C.X2D, Z3.T1A.T2B.X1C.X2D,
 Z4.T1A.T2B.X1C.X2D, Z5.T1A.T2B.X1C.X2D, Z6.T1A.T2B.X1C.X2D,
 Z1.T1B.T2B.X1C.X2D, Z2.T1B.T2B.X1C.X2D, Z3.T1B.T2B.X1C.X2D,
 Z4.T1B.T2B.X1C.X2D, Z5.T1B.T2B.X1C.X2D, Z6.T1B.T2B.X1C.X2D,
 Z1.T1C.T2B.X1C.X2D, Z2.T1C.T2B.X1C.X2D, Z3.T1C.T2B.X1C.X2D,
 Z4.T1C.T2B.X1C.X2D, Z5.T1C.T2B.X1C.X2D, Z6.T1C.T2B.X1C.X2D,
 Z1.T1D.T2B.X1C.X2D, Z2.T1D.T2B.X1C.X2D, Z3.T1D.T2B.X1C.X2D,
 Z4.T1D.T2B.X1C.X2D, Z5.T1D.T2B.X1C.X2D, Z6.T1D.T2B.X1C.X2D,
 Z1.T1A.T2C.X1C.X2D, Z2.T1A.T2C.X1C.X2D, Z3.T1A.T2C.X1C.X2D,
 Z4.T1A.T2C.X1C.X2D, Z5.T1A.T2C.X1C.X2D, Z6.T1A.T2C.X1C.X2D,
 Z1.T1B.T2C.X1C.X2D, Z2.T1B.T2C.X1C.X2D, Z3.T1B.T2C.X1C.X2D,
 Z4.T1B.T2C.X1C.X2D, Z5.T1B.T2C.X1C.X2D, Z6.T1B.T2C.X1C.X2D,
 Z1.T1C.T2C.X1C.X2D, Z2.T1C.T2C.X1C.X2D, Z3.T1C.T2C.X1C.X2D,
 Z4.T1C.T2C.X1C.X2D, Z5.T1C.T2C.X1C.X2D, Z6.T1C.T2C.X1C.X2D,
 Z1.T1D.T2C.X1C.X2D, Z2.T1D.T2C.X1C.X2D, Z3.T1D.T2C.X1C.X2D,
 Z4.T1D.T2C.X1C.X2D, Z5.T1D.T2C.X1C.X2D, Z6.T1D.T2C.X1C.X2D,
 Z1.T1A.T2D.X1C.X2D, Z2.T1A.T2D.X1C.X2D, Z3.T1A.T2D.X1C.X2D,
 Z4.T1A.T2D.X1C.X2D, Z5.T1A.T2D.X1C.X2D, Z6.T1A.T2D.X1C.X2D,
 Z1.T1B.T2D.X1C.X2D, Z2.T1B.T2D.X1C.X2D, Z3.T1B.T2D.X1C.X2D,
 Z4.T1B.T2D.X1C.X2D, Z5.T1B.T2D.X1C.X2D, Z6.T1B.T2D.X1C.X2D,

【 0 4 2 6 】

【表 6 - 2 3】

Z1.T1C.T2D.X1C.X2D, Z2.T1C.T2D.X1C.X2D, Z3.T1C.T2D.X1C.X2D,
 Z4.T1C.T2D.X1C.X2D, Z5.T1C.T2D.X1C.X2D, Z6.T1C.T2D.X1C.X2D,
 Z1.T1D.T2D.X1C.X2D, Z2.T1D.T2D.X1C.X2D, Z3.T1D.T2D.X1C.X2D,
 Z4.T1D.T2D.X1C.X2D, Z5.T1D.T2D.X1C.X2D, Z6.T1D.T2D.X1C.X2D,
 Z1.T1A.T2A.X1D.X2D, Z2.T1A.T2A.X1D.X2D, Z3.T1A.T2A.X1D.X2D,
 Z4.T1A.T2A.X1D.X2D, Z5.T1A.T2A.X1D.X2D, Z6.T1A.T2A.X1D.X2D,
 Z1.T1B.T2A.X1D.X2D, Z2.T1B.T2A.X1D.X2D, Z3.T1B.T2A.X1D.X2D,
 Z4.T1B.T2A.X1D.X2D, Z5.T1B.T2A.X1D.X2D, Z6.T1B.T2A.X1D.X2D,
 Z1.T1C.T2A.X1D.X2D, Z2.T1C.T2A.X1D.X2D, Z3.T1C.T2A.X1D.X2D,
 Z4.T1C.T2A.X1D.X2D, Z5.T1C.T2A.X1D.X2D, Z6.T1C.T2A.X1D.X2D,
 Z1.T1D.T2A.X1D.X2D, Z2.T1D.T2A.X1D.X2D, Z3.T1D.T2A.X1D.X2D,
 Z4.T1D.T2A.X1D.X2D, Z5.T1D.T2A.X1D.X2D, Z6.T1D.T2A.X1D.X2D,
 Z1.T1A.T2B.X1D.X2D, Z2.T1A.T2B.X1D.X2D, Z3.T1A.T2B.X1D.X2D,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2D, Z5.T1A.T2B.X1D.X2D, Z6.T1A.T2B.X1D.X2D,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2D, Z2.T1B.T2B.X1D.X2D, Z3.T1B.T2B.X1D.X2D,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2D, Z5.T1B.T2B.X1D.X2D, Z6.T1B.T2B.X1D.X2D,
 Z1.T1C.T2B.X1D.X2D, Z2.T1C.T2B.X1D.X2D, Z3.T1C.T2B.X1D.X2D,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2D, Z5.T1C.T2B.X1D.X2D, Z6.T1C.T2B.X1D.X2D,
 Z1.T1D.T2B.X1D.X2D, Z2.T1D.T2B.X1D.X2D, Z3.T1D.T2B.X1D.X2D,
 Z4.T1D.T2B.X1D.X2D, Z5.T1D.T2B.X1D.X2D, Z6.T1D.T2B.X1D.X2D,
 Z1.T1A.T2C.X1D.X2D, Z2.T1A.T2C.X1D.X2D, Z3.T1A.T2C.X1D.X2D,
 Z4.T1A.T2C.X1D.X2D, Z5.T1A.T2C.X1D.X2D, Z6.T1A.T2C.X1D.X2D,
 Z1.T1B.T2C.X1D.X2D, Z2.T1B.T2C.X1D.X2D, Z3.T1B.T2C.X1D.X2D,
 Z4.T1B.T2C.X1D.X2D, Z5.T1B.T2C.X1D.X2D, Z6.T1B.T2C.X1D.X2D,
 Z1.T1C.T2C.X1D.X2D, Z2.T1C.T2C.X1D.X2D, Z3.T1C.T2C.X1D.X2D,
 Z4.T1C.T2C.X1D.X2D, Z5.T1C.T2C.X1D.X2D, Z6.T1C.T2C.X1D.X2D,

【 0 4 2 7 】

【表 6 - 2 4】

Z1.T1D.T2C.X1D.X2D, Z2.T1D.T2C.X1D.X2D, Z3.T1D.T2C.X1D.X2D,
 Z4.T1D.T2C.X1D.X2D, Z5.T1D.T2C.X1D.X2D, Z6.T1D.T2C.X1D.X2D,
 Z1.T1A.T2D.X1D.X2D, Z2.T1A.T2D.X1D.X2D, Z3.T1A.T2D.X1D.X2D,
 Z4.T1A.T2D.X1D.X2D, Z5.T1A.T2D.X1D.X2D, Z6.T1A.T2D.X1D.X2D,
 Z1.T1B.T2D.X1D.X2D, Z2.T1B.T2D.X1D.X2D, Z3.T1B.T2D.X1D.X2D,
 Z4.T1B.T2D.X1D.X2D, Z5.T1B.T2D.X1D.X2D, Z6.T1B.T2D.X1D.X2D,
 Z1.T1C.T2D.X1D.X2D, Z2.T1C.T2D.X1D.X2D, Z3.T1C.T2D.X1D.X2D,
 Z4.T1C.T2D.X1D.X2D, Z5.T1C.T2D.X1D.X2D, Z6.T1C.T2D.X1D.X2D,
 Z1.T1D.T2D.X1D.X2D, Z2.T1D.T2D.X1D.X2D, Z3.T1D.T2D.X1D.X2D,
 Z4.T1D.T2D.X1D.X2D, Z5.T1D.T2D.X1D.X2D, Z6.T1D.T2D.X1D.X2D,
 Z1.T1A.T2A.X1E.X2D, Z2.T1A.T2A.X1E.X2D, Z3.T1A.T2A.X1E.X2D,
 Z4.T1A.T2A.X1E.X2D, Z5.T1A.T2A.X1E.X2D, Z6.T1A.T2A.X1E.X2D,
 Z1.T1B.T2A.X1E.X2D, Z2.T1B.T2A.X1E.X2D, Z3.T1B.T2A.X1E.X2D,
 Z4.T1B.T2A.X1E.X2D, Z5.T1B.T2A.X1E.X2D, Z6.T1B.T2A.X1E.X2D,
 Z1.T1C.T2A.X1E.X2D, Z2.T1C.T2A.X1E.X2D, Z3.T1C.T2A.X1E.X2D,
 Z4.T1C.T2A.X1E.X2D, Z5.T1C.T2A.X1E.X2D, Z6.T1C.T2A.X1E.X2D,
 Z1.T1D.T2A.X1E.X2D, Z2.T1D.T2A.X1E.X2D, Z3.T1D.T2A.X1E.X2D,
 Z4.T1D.T2A.X1E.X2D, Z5.T1D.T2A.X1E.X2D, Z6.T1D.T2A.X1E.X2D,
 Z1.T1A.T2B.X1E.X2D, Z2.T1A.T2B.X1E.X2D, Z3.T1A.T2B.X1E.X2D,
 Z4.T1A.T2B.X1E.X2D, Z5.T1A.T2B.X1E.X2D, Z6.T1A.T2B.X1E.X2D,
 Z1.T1B.T2B.X1E.X2D, Z2.T1B.T2B.X1E.X2D, Z3.T1B.T2B.X1E.X2D,
 Z4.T1B.T2B.X1E.X2D, Z5.T1B.T2B.X1E.X2D, Z6.T1B.T2B.X1E.X2D,
 Z1.T1C.T2B.X1E.X2D, Z2.T1C.T2B.X1E.X2D, Z3.T1C.T2B.X1E.X2D,
 Z4.T1C.T2B.X1E.X2D, Z5.T1C.T2B.X1E.X2D, Z6.T1C.T2B.X1E.X2D,
 Z1.T1D.T2B.X1E.X2D, Z2.T1D.T2B.X1E.X2D, Z3.T1D.T2B.X1E.X2D,
 Z4.T1D.T2B.X1E.X2D, Z5.T1D.T2B.X1E.X2D, Z6.T1D.T2B.X1E.X2D,

【 0 4 2 8 】

【表 6 - 2 5】

Z1.T1A.T2C.X1E.X2D, Z2.T1A.T2C.X1E.X2D, Z3.T1A.T2C.X1E.X2D,
 Z4.T1A.T2C.X1E.X2D, Z5.T1A.T2C.X1E.X2D, Z6.T1A.T2C.X1E.X2D,
 Z1.T1B.T2C.X1E.X2D, Z2.T1B.T2C.X1E.X2D, Z3.T1B.T2C.X1E.X2D,
 Z4.T1B.T2C.X1E.X2D, Z5.T1B.T2C.X1E.X2D, Z6.T1B.T2C.X1E.X2D,
 Z1.T1C.T2C.X1E.X2D, Z2.T1C.T2C.X1E.X2D, Z3.T1C.T2C.X1E.X2D,
 Z4.T1C.T2C.X1E.X2D, Z5.T1C.T2C.X1E.X2D, Z6.T1C.T2C.X1E.X2D,
 Z1.T1D.T2C.X1E.X2D, Z2.T1D.T2C.X1E.X2D, Z3.T1D.T2C.X1E.X2D,
 Z4.T1D.T2C.X1E.X2D, Z5.T1D.T2C.X1E.X2D, Z6.T1D.T2C.X1E.X2D,
 Z1.T1A.T2D.X1E.X2D, Z2.T1A.T2D.X1E.X2D, Z3.T1A.T2D.X1E.X2D,
 Z4.T1A.T2D.X1E.X2D, Z5.T1A.T2D.X1E.X2D, Z6.T1A.T2D.X1E.X2D,
 Z1.T1B.T2D.X1E.X2D, Z2.T1B.T2D.X1E.X2D, Z3.T1B.T2D.X1E.X2D,
 Z4.T1B.T2D.X1E.X2D, Z5.T1B.T2D.X1E.X2D, Z6.T1B.T2D.X1E.X2D,
 Z1.T1C.T2D.X1E.X2D, Z2.T1C.T2D.X1E.X2D, Z3.T1C.T2D.X1E.X2D,
 Z4.T1C.T2D.X1E.X2D, Z5.T1C.T2D.X1E.X2D, Z6.T1C.T2D.X1E.X2D,
 Z1.T1D.T2D.X1E.X2D, Z2.T1D.T2D.X1E.X2D, Z3.T1D.T2D.X1E.X2D,
 Z4.T1D.T2D.X1E.X2D, Z5.T1D.T2D.X1E.X2D, Z6.T1D.T2D.X1E.X2D,
 Z1.T1A.T2A.X1A.X2E, Z2.T1A.T2A.X1A.X2E, Z3.T1A.T2A.X1A.X2E,
 Z4.T1A.T2A.X1A.X2E, Z5.T1A.T2A.X1A.X2E, Z6.T1A.T2A.X1A.X2E,
 Z1.T1B.T2A.X1A.X2E, Z2.T1B.T2A.X1A.X2E, Z3.T1B.T2A.X1A.X2E,
 Z4.T1B.T2A.X1A.X2E, Z5.T1B.T2A.X1A.X2E, Z6.T1B.T2A.X1A.X2E,
 Z1.T1C.T2A.X1A.X2E, Z2.T1C.T2A.X1A.X2E, Z3.T1C.T2A.X1A.X2E,
 Z4.T1C.T2A.X1A.X2E, Z5.T1C.T2A.X1A.X2E, Z6.T1C.T2A.X1A.X2E,
 Z1.T1D.T2A.X1A.X2E, Z2.T1D.T2A.X1A.X2E, Z3.T1D.T2A.X1A.X2E,
 Z4.T1D.T2A.X1A.X2E, Z5.T1D.T2A.X1A.X2E, Z6.T1D.T2A.X1A.X2E,
 Z1.T1A.T2B.X1A.X2E, Z2.T1A.T2B.X1A.X2E, Z3.T1A.T2B.X1A.X2E,
 Z4.T1A.T2B.X1A.X2E, Z5.T1A.T2B.X1A.X2E, Z6.T1A.T2B.X1A.X2E,

【 0 4 2 9 】

【表 6 - 2 6】

Z1.T1B.T2B.X1A.X2E, Z2.T1B.T2B.X1A.X2E, Z3.T1B.T2B.X1A.X2E,
 Z4.T1B.T2B.X1A.X2E, Z5.T1B.T2B.X1A.X2E, Z6.T1B.T2B.X1A.X2E,
 Z1.T1C.T2B.X1A.X2E, Z2.T1C.T2B.X1A.X2E, Z3.T1C.T2B.X1A.X2E,
 Z4.T1C.T2B.X1A.X2E, Z5.T1C.T2B.X1A.X2E, Z6.T1C.T2B.X1A.X2E,
 Z1.T1D.T2B.X1A.X2E, Z2.T1D.T2B.X1A.X2E, Z3.T1D.T2B.X1A.X2E,
 Z4.T1D.T2B.X1A.X2E, Z5.T1D.T2B.X1A.X2E, Z6.T1D.T2B.X1A.X2E,
 Z1.T1A.T2C.X1A.X2E, Z2.T1A.T2C.X1A.X2E, Z3.T1A.T2C.X1A.X2E,
 Z4.T1A.T2C.X1A.X2E, Z5.T1A.T2C.X1A.X2E, Z6.T1A.T2C.X1A.X2E,
 Z1.T1B.T2C.X1A.X2E, Z2.T1B.T2C.X1A.X2E, Z3.T1B.T2C.X1A.X2E,
 Z4.T1B.T2C.X1A.X2E, Z5.T1B.T2C.X1A.X2E, Z6.T1B.T2C.X1A.X2E,
 Z1.T1C.T2C.X1A.X2E, Z2.T1C.T2C.X1A.X2E, Z3.T1C.T2C.X1A.X2E,
 Z4.T1C.T2C.X1A.X2E, Z5.T1C.T2C.X1A.X2E, Z6.T1C.T2C.X1A.X2E,
 Z1.T1D.T2C.X1A.X2E, Z2.T1D.T2C.X1A.X2E, Z3.T1D.T2C.X1A.X2E,
 Z4.T1D.T2C.X1A.X2E, Z5.T1D.T2C.X1A.X2E, Z6.T1D.T2C.X1A.X2E,
 Z1.T1A.T2D.X1A.X2E, Z2.T1A.T2D.X1A.X2E, Z3.T1A.T2D.X1A.X2E,
 Z4.T1A.T2D.X1A.X2E, Z5.T1A.T2D.X1A.X2E, Z6.T1A.T2D.X1A.X2E,
 Z1.T1B.T2D.X1A.X2E, Z2.T1B.T2D.X1A.X2E, Z3.T1B.T2D.X1A.X2E,
 Z4.T1B.T2D.X1A.X2E, Z5.T1B.T2D.X1A.X2E, Z6.T1B.T2D.X1A.X2E,
 Z1.T1C.T2D.X1A.X2E, Z2.T1C.T2D.X1A.X2E, Z3.T1C.T2D.X1A.X2E,
 Z4.T1C.T2D.X1A.X2E, Z5.T1C.T2D.X1A.X2E, Z6.T1C.T2D.X1A.X2E,
 Z1.T1D.T2D.X1A.X2E, Z2.T1D.T2D.X1A.X2E, Z3.T1D.T2D.X1A.X2E,
 Z4.T1D.T2D.X1A.X2E, Z5.T1D.T2D.X1A.X2E, Z6.T1D.T2D.X1A.X2E,
 Z1.T1A.T2A.X1B.X2E, Z2.T1A.T2A.X1B.X2E, Z3.T1A.T2A.X1B.X2E,
 Z4.T1A.T2A.X1B.X2E, Z5.T1A.T2A.X1B.X2E, Z6.T1A.T2A.X1B.X2E,
 Z1.T1B.T2A.X1B.X2E, Z2.T1B.T2A.X1B.X2E, Z3.T1B.T2A.X1B.X2E,
 Z4.T1B.T2A.X1B.X2E, Z5.T1B.T2A.X1B.X2E, Z6.T1B.T2A.X1B.X2E,

【 0 4 3 0 】

【表 6 - 2 7】

Z1.T1C.T2A.X1B.X2E, Z2.T1C.T2A.X1B.X2E, Z3.T1C.T2A.X1B.X2E,
 Z4.T1C.T2A.X1B.X2E, Z5.T1C.T2A.X1B.X2E, Z6.T1C.T2A.X1B.X2E,
 Z1.T1D.T2A.X1B.X2E, Z2.T1D.T2A.X1B.X2E, Z3.T1D.T2A.X1B.X2E,
 Z4.T1D.T2A.X1B.X2E, Z5.T1D.T2A.X1B.X2E, Z6.T1D.T2A.X1B.X2E,
 Z1.T1A.T2B.X1B.X2E, Z2.T1A.T2B.X1B.X2E, Z3.T1A.T2B.X1B.X2E,
 Z4.T1A.T2B.X1B.X2E, Z5.T1A.T2B.X1B.X2E, Z6.T1A.T2B.X1B.X2E,
 Z1.T1B.T2B.X1B.X2E, Z2.T1B.T2B.X1B.X2E, Z3.T1B.T2B.X1B.X2E,
 Z4.T1B.T2B.X1B.X2E, Z5.T1B.T2B.X1B.X2E, Z6.T1B.T2B.X1B.X2E,
 Z1.T1C.T2B.X1B.X2E, Z2.T1C.T2B.X1B.X2E, Z3.T1C.T2B.X1B.X2E,
 Z4.T1C.T2B.X1B.X2E, Z5.T1C.T2B.X1B.X2E, Z6.T1C.T2B.X1B.X2E,
 Z1.T1D.T2B.X1B.X2E, Z2.T1D.T2B.X1B.X2E, Z3.T1D.T2B.X1B.X2E,
 Z4.T1D.T2B.X1B.X2E, Z5.T1D.T2B.X1B.X2E, Z6.T1D.T2B.X1B.X2E,
 Z1.T1A.T2C.X1B.X2E, Z2.T1A.T2C.X1B.X2E, Z3.T1A.T2C.X1B.X2E,
 Z4.T1A.T2C.X1B.X2E, Z5.T1A.T2C.X1B.X2E, Z6.T1A.T2C.X1B.X2E,
 Z1.T1B.T2C.X1B.X2E, Z2.T1B.T2C.X1B.X2E, Z3.T1B.T2C.X1B.X2E,
 Z4.T1B.T2C.X1B.X2E, Z5.T1B.T2C.X1B.X2E, Z6.T1B.T2C.X1B.X2E,
 Z1.T1C.T2C.X1B.X2E, Z2.T1C.T2C.X1B.X2E, Z3.T1C.T2C.X1B.X2E,
 Z4.T1C.T2C.X1B.X2E, Z5.T1C.T2C.X1B.X2E, Z6.T1C.T2C.X1B.X2E,
 Z1.T1D.T2C.X1B.X2E, Z2.T1D.T2C.X1B.X2E, Z3.T1D.T2C.X1B.X2E,
 Z4.T1D.T2C.X1B.X2E, Z5.T1D.T2C.X1B.X2E, Z6.T1D.T2C.X1B.X2E,
 Z1.T1A.T2D.X1B.X2E, Z2.T1A.T2D.X1B.X2E, Z3.T1A.T2D.X1B.X2E,
 Z4.T1A.T2D.X1B.X2E, Z5.T1A.T2D.X1B.X2E, Z6.T1A.T2D.X1B.X2E,
 Z1.T1B.T2D.X1B.X2E, Z2.T1B.T2D.X1B.X2E, Z3.T1B.T2D.X1B.X2E,
 Z4.T1B.T2D.X1B.X2E, Z5.T1B.T2D.X1B.X2E, Z6.T1B.T2D.X1B.X2E,
 Z1.T1C.T2D.X1B.X2E, Z2.T1C.T2D.X1B.X2E, Z3.T1C.T2D.X1B.X2E,
 Z4.T1C.T2D.X1B.X2E, Z5.T1C.T2D.X1B.X2E, Z6.T1C.T2D.X1B.X2E,

【 0 4 3 1 】

【表 6 - 2 8】

Z1.T1D.T2D.X1B.X2E, Z2.T1D.T2D.X1B.X2E, Z3.T1D.T2D.X1B.X2E,
 Z4.T1D.T2D.X1B.X2E, Z5.T1D.T2D.X1B.X2E, Z6.T1D.T2D.X1B.X2E,
 Z1.T1A.T2A.X1C.X2E, Z2.T1A.T2A.X1C.X2E, Z3.T1A.T2A.X1C.X2E,
 Z4.T1A.T2A.X1C.X2E, Z5.T1A.T2A.X1C.X2E, Z6.T1A.T2A.X1C.X2E,
 Z1.T1B.T2A.X1C.X2E, Z2.T1B.T2A.X1C.X2E, Z3.T1B.T2A.X1C.X2E,
 Z4.T1B.T2A.X1C.X2E, Z5.T1B.T2A.X1C.X2E, Z6.T1B.T2A.X1C.X2E,
 Z1.T1C.T2A.X1C.X2E, Z2.T1C.T2A.X1C.X2E, Z3.T1C.T2A.X1C.X2E,
 Z4.T1C.T2A.X1C.X2E, Z5.T1C.T2A.X1C.X2E, Z6.T1C.T2A.X1C.X2E,
 Z1.T1D.T2A.X1C.X2E, Z2.T1D.T2A.X1C.X2E, Z3.T1D.T2A.X1C.X2E,
 Z4.T1D.T2A.X1C.X2E, Z5.T1D.T2A.X1C.X2E, Z6.T1D.T2A.X1C.X2E,
 Z1.T1A.T2B.X1C.X2E, Z2.T1A.T2B.X1C.X2E, Z3.T1A.T2B.X1C.X2E,
 Z4.T1A.T2B.X1C.X2E, Z5.T1A.T2B.X1C.X2E, Z6.T1A.T2B.X1C.X2E,
 Z1.T1B.T2B.X1C.X2E, Z2.T1B.T2B.X1C.X2E, Z3.T1B.T2B.X1C.X2E,
 Z4.T1B.T2B.X1C.X2E, Z5.T1B.T2B.X1C.X2E, Z6.T1B.T2B.X1C.X2E,
 Z1.T1C.T2B.X1C.X2E, Z2.T1C.T2B.X1C.X2E, Z3.T1C.T2B.X1C.X2E,
 Z4.T1C.T2B.X1C.X2E, Z5.T1C.T2B.X1C.X2E, Z6.T1C.T2B.X1C.X2E,
 Z1.T1D.T2B.X1C.X2E, Z2.T1D.T2B.X1C.X2E, Z3.T1D.T2B.X1C.X2E,
 Z4.T1D.T2B.X1C.X2E, Z5.T1D.T2B.X1C.X2E, Z6.T1D.T2B.X1C.X2E,
 Z1.T1A.T2C.X1C.X2E, Z2.T1A.T2C.X1C.X2E, Z3.T1A.T2C.X1C.X2E,
 Z4.T1A.T2C.X1C.X2E, Z5.T1A.T2C.X1C.X2E, Z6.T1A.T2C.X1C.X2E,
 Z1.T1B.T2C.X1C.X2E, Z2.T1B.T2C.X1C.X2E, Z3.T1B.T2C.X1C.X2E,
 Z4.T1B.T2C.X1C.X2E, Z5.T1B.T2C.X1C.X2E, Z6.T1B.T2C.X1C.X2E,
 Z1.T1C.T2C.X1C.X2E, Z2.T1C.T2C.X1C.X2E, Z3.T1C.T2C.X1C.X2E,
 Z4.T1C.T2C.X1C.X2E, Z5.T1C.T2C.X1C.X2E, Z6.T1C.T2C.X1C.X2E,
 Z1.T1D.T2C.X1C.X2E, Z2.T1D.T2C.X1C.X2E, Z3.T1D.T2C.X1C.X2E,
 Z4.T1D.T2C.X1C.X2E, Z5.T1D.T2C.X1C.X2E, Z6.T1D.T2C.X1C.X2E,

【 0 4 3 2 】

【表 6 - 2 9】

Z1.T1A.T2D.X1C.X2E, Z2.T1A.T2D.X1C.X2E, Z3.T1A.T2D.X1C.X2E,
 Z4.T1A.T2D.X1C.X2E, Z5.T1A.T2D.X1C.X2E, Z6.T1A.T2D.X1C.X2E,
 Z1.T1B.T2D.X1C.X2E, Z2.T1B.T2D.X1C.X2E, Z3.T1B.T2D.X1C.X2E,
 Z4.T1B.T2D.X1C.X2E, Z5.T1B.T2D.X1C.X2E, Z6.T1B.T2D.X1C.X2E,
 Z1.T1C.T2D.X1C.X2E, Z2.T1C.T2D.X1C.X2E, Z3.T1C.T2D.X1C.X2E,
 Z4.T1C.T2D.X1C.X2E, Z5.T1C.T2D.X1C.X2E, Z6.T1C.T2D.X1C.X2E,
 Z1.T1D.T2D.X1C.X2E, Z2.T1D.T2D.X1C.X2E, Z3.T1D.T2D.X1C.X2E,
 Z4.T1D.T2D.X1C.X2E, Z5.T1D.T2D.X1C.X2E, Z6.T1D.T2D.X1C.X2E,
 Z1.T1A.T2A.X1D.X2E, Z2.T1A.T2A.X1D.X2E, Z3.T1A.T2A.X1D.X2E,
 Z4.T1A.T2A.X1D.X2E, Z5.T1A.T2A.X1D.X2E, Z6.T1A.T2A.X1D.X2E,
 Z1.T1B.T2A.X1D.X2E, Z2.T1B.T2A.X1D.X2E, Z3.T1B.T2A.X1D.X2E,
 Z4.T1B.T2A.X1D.X2E, Z5.T1B.T2A.X1D.X2E, Z6.T1B.T2A.X1D.X2E,
 Z1.T1C.T2A.X1D.X2E, Z2.T1C.T2A.X1D.X2E, Z3.T1C.T2A.X1D.X2E,
 Z4.T1C.T2A.X1D.X2E, Z5.T1C.T2A.X1D.X2E, Z6.T1C.T2A.X1D.X2E,
 Z1.T1D.T2A.X1D.X2E, Z2.T1D.T2A.X1D.X2E, Z3.T1D.T2A.X1D.X2E,
 Z4.T1D.T2A.X1D.X2E, Z5.T1D.T2A.X1D.X2E, Z6.T1D.T2A.X1D.X2E,
 Z1.T1A.T2B.X1D.X2E, Z2.T1A.T2B.X1D.X2E, Z3.T1A.T2B.X1D.X2E,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2E, Z5.T1A.T2B.X1D.X2E, Z6.T1A.T2B.X1D.X2E,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2E, Z2.T1B.T2B.X1D.X2E, Z3.T1B.T2B.X1D.X2E,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2E, Z5.T1B.T2B.X1D.X2E, Z6.T1B.T2B.X1D.X2E,
 Z1.T1C.T2B.X1D.X2E, Z2.T1C.T2B.X1D.X2E, Z3.T1C.T2B.X1D.X2E,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2E, Z5.T1C.T2B.X1D.X2E, Z6.T1C.T2B.X1D.X2E,
 Z1.T1D.T2B.X1D.X2E, Z2.T1D.T2B.X1D.X2E, Z3.T1D.T2B.X1D.X2E,
 Z4.T1D.T2B.X1D.X2E, Z5.T1D.T2B.X1D.X2E, Z6.T1D.T2B.X1D.X2E,
 Z1.T1A.T2C.X1D.X2E, Z2.T1A.T2C.X1D.X2E, Z3.T1A.T2C.X1D.X2E,
 Z4.T1A.T2C.X1D.X2E, Z5.T1A.T2C.X1D.X2E, Z6.T1A.T2C.X1D.X2E,

【 0 4 3 3 】

【表 6 - 3 0】

Z1.T1B.T2C.X1D.X2E, Z2.T1B.T2C.X1D.X2E, Z3.T1B.T2C.X1D.X2E,
 Z4.T1B.T2C.X1D.X2E, Z5.T1B.T2C.X1D.X2E, Z6.T1B.T2C.X1D.X2E,
 Z1.T1C.T2C.X1D.X2E, Z2.T1C.T2C.X1D.X2E, Z3.T1C.T2C.X1D.X2E,
 Z4.T1C.T2C.X1D.X2E, Z5.T1C.T2C.X1D.X2E, Z6.T1C.T2C.X1D.X2E,
 Z1.T1D.T2C.X1D.X2E, Z2.T1D.T2C.X1D.X2E, Z3.T1D.T2C.X1D.X2E,
 Z4.T1D.T2C.X1D.X2E, Z5.T1D.T2C.X1D.X2E, Z6.T1D.T2C.X1D.X2E,
 Z1.T1A.T2D.X1D.X2E, Z2.T1A.T2D.X1D.X2E, Z3.T1A.T2D.X1D.X2E,
 Z4.T1A.T2D.X1D.X2E, Z5.T1A.T2D.X1D.X2E, Z6.T1A.T2D.X1D.X2E,
 Z1.T1B.T2D.X1D.X2E, Z2.T1B.T2D.X1D.X2E, Z3.T1B.T2D.X1D.X2E,
 Z4.T1B.T2D.X1D.X2E, Z5.T1B.T2D.X1D.X2E, Z6.T1B.T2D.X1D.X2E,
 Z1.T1C.T2D.X1D.X2E, Z2.T1C.T2D.X1D.X2E, Z3.T1C.T2D.X1D.X2E,
 Z4.T1C.T2D.X1D.X2E, Z5.T1C.T2D.X1D.X2E, Z6.T1C.T2D.X1D.X2E,
 Z1.T1D.T2D.X1D.X2E, Z2.T1D.T2D.X1D.X2E, Z3.T1D.T2D.X1D.X2E,
 Z4.T1D.T2D.X1D.X2E, Z5.T1D.T2D.X1D.X2E, Z6.T1D.T2D.X1D.X2E,
 Z1.T1A.T2A.X1E.X2E, Z2.T1A.T2A.X1E.X2E, Z3.T1A.T2A.X1E.X2E,
 Z4.T1A.T2A.X1E.X2E, Z5.T1A.T2A.X1E.X2E, Z6.T1A.T2A.X1E.X2E,
 Z1.T1B.T2A.X1E.X2E, Z2.T1B.T2A.X1E.X2E, Z3.T1B.T2A.X1E.X2E,
 Z4.T1B.T2A.X1E.X2E, Z5.T1B.T2A.X1E.X2E, Z6.T1B.T2A.X1E.X2E,
 Z1.T1C.T2A.X1E.X2E, Z2.T1C.T2A.X1E.X2E, Z3.T1C.T2A.X1E.X2E,
 Z4.T1C.T2A.X1E.X2E, Z5.T1C.T2A.X1E.X2E, Z6.T1C.T2A.X1E.X2E,
 Z1.T1D.T2A.X1E.X2E, Z2.T1D.T2A.X1E.X2E, Z3.T1D.T2A.X1E.X2E,
 Z4.T1D.T2A.X1E.X2E, Z5.T1D.T2A.X1E.X2E, Z6.T1D.T2A.X1E.X2E,
 Z1.T1A.T2B.X1E.X2E, Z2.T1A.T2B.X1E.X2E, Z3.T1A.T2B.X1E.X2E,
 Z4.T1A.T2B.X1E.X2E, Z5.T1A.T2B.X1E.X2E, Z6.T1A.T2B.X1E.X2E,
 Z1.T1B.T2B.X1E.X2E, Z2.T1B.T2B.X1E.X2E, Z3.T1B.T2B.X1E.X2E,
 Z4.T1B.T2B.X1E.X2E, Z5.T1B.T2B.X1E.X2E, Z6.T1B.T2B.X1E.X2E,

【 0 4 3 4 】

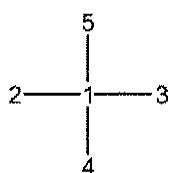
【表 6 - 3 1】

Z1.T1C.T2B.X1E.X2E, Z2.T1C.T2B.X1E.X2E, Z3.T1C.T2B.X1E.X2E,
 Z4.T1C.T2B.X1E.X2E, Z5.T1C.T2B.X1E.X2E, Z6.T1C.T2B.X1E.X2E,
 Z1.T1D.T2B.X1E.X2E, Z2.T1D.T2B.X1E.X2E, Z3.T1D.T2B.X1E.X2E,
 Z4.T1D.T2B.X1E.X2E, Z5.T1D.T2B.X1E.X2E, Z6.T1D.T2B.X1E.X2E,
 Z1.T1A.T2C.X1E.X2E, Z2.T1A.T2C.X1E.X2E, Z3.T1A.T2C.X1E.X2E,
 Z4.T1A.T2C.X1E.X2E, Z5.T1A.T2C.X1E.X2E, Z6.T1A.T2C.X1E.X2E,
 Z1.T1B.T2C.X1E.X2E, Z2.T1B.T2C.X1E.X2E, Z3.T1B.T2C.X1E.X2E,
 Z4.T1B.T2C.X1E.X2E, Z5.T1B.T2C.X1E.X2E, Z6.T1B.T2C.X1E.X2E,
 Z1.T1C.T2C.X1E.X2E, Z2.T1C.T2C.X1E.X2E, Z3.T1C.T2C.X1E.X2E,
 Z4.T1C.T2C.X1E.X2E, Z5.T1C.T2C.X1E.X2E, Z6.T1C.T2C.X1E.X2E,
 Z1.T1D.T2C.X1E.X2E, Z2.T1D.T2C.X1E.X2E, Z3.T1D.T2C.X1E.X2E,
 Z4.T1D.T2C.X1E.X2E, Z5.T1D.T2C.X1E.X2E, Z6.T1D.T2C.X1E.X2E,
 Z1.T1A.T2D.X1E.X2E, Z2.T1A.T2D.X1E.X2E, Z3.T1A.T2D.X1E.X2E,
 Z4.T1A.T2D.X1E.X2E, Z5.T1A.T2D.X1E.X2E, Z6.T1A.T2D.X1E.X2E,
 Z1.T1B.T2D.X1E.X2E, Z2.T1B.T2D.X1E.X2E, Z3.T1B.T2D.X1E.X2E,
 Z4.T1B.T2D.X1E.X2E, Z5.T1B.T2D.X1E.X2E, Z6.T1B.T2D.X1E.X2E,
 Z1.T1C.T2D.X1E.X2E, Z2.T1C.T2D.X1E.X2E, Z3.T1C.T2D.X1E.X2E,
 Z4.T1C.T2D.X1E.X2E, Z5.T1C.T2D.X1E.X2E, Z6.T1C.T2D.X1E.X2E,
 Z1.T1D.T2D.X1E.X2E, Z2.T1D.T2D.X1E.X2E, Z3.T1D.T2D.X1E.X2E,
 Z4.T1D.T2D.X1E.X2E, Z5.T1D.T2D.X1E.X2E, および Z6.T1D.T2D.X1E.X2E.

更に別の実施形態において、式 I の選択された化合物は一般式 I I I (下記) :

【 0 4 3 5 】

【 化 6 2 】



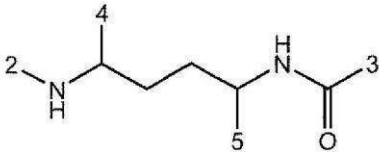
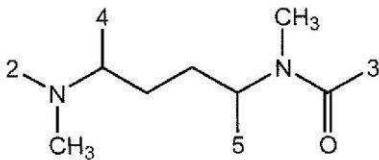
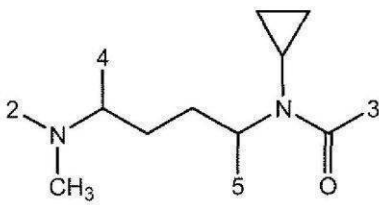
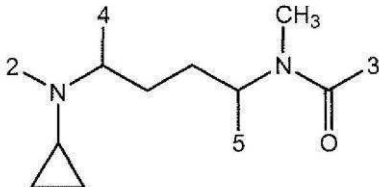
式III

の化合物として表フォーマット (表 1 2) において下記の通り命名し、ここで 1、2、3、4 及び 5 は以下の表 7 ~ 1 1 において定義するとおりである。各化合物は、以下の系統的配列: 1 . 2 . 3 . 4 . 5 を用いて各構造部分を表す「コード」を組み合わせることにより表形態において標記することができる。即ち、例えば、1 a . 2 a . 3 a . 4 a . 5 a は以下の構造:

【 0 4 3 6 】

CC(C)c1nc(CN(C)C(=O)NC(C)C(=O)N(CC)CC(C)CCN(C)C(=O)OCc2ccnc3sc3c2)s1

【表 7 - 1】

コード	「1」の構造
1a	
1b	
1c	
1d	

【 0 4 3 8 】

【表 7 - 2】

コード	「1」の構造
1e	
1f	
1g	
1h	
1i	
1j	
1k	

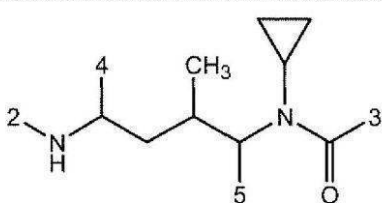
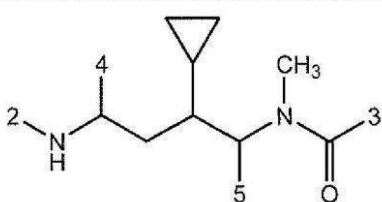
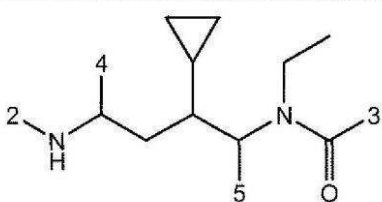
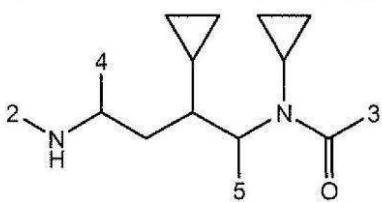
【 0 4 3 9 】

【表 7 - 3】

コード	「1」の構造
1l	
1m	
1n	
1o	
1p	
1q	

【 0 4 4 0 】

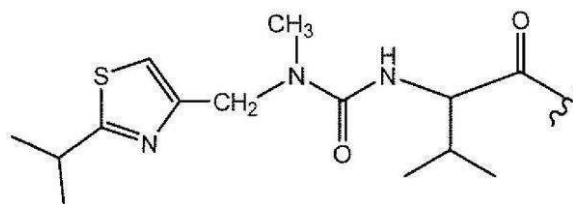
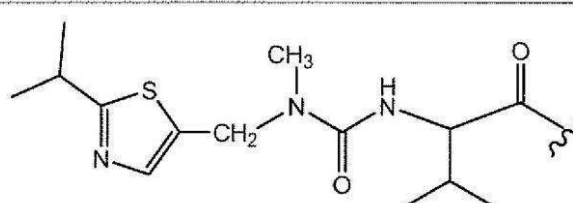
【表 7 - 4】

コード	「1」の構造
1r	
1s	
1t	
1u	

【 0 4 4 1 】

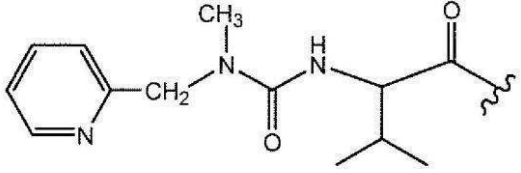
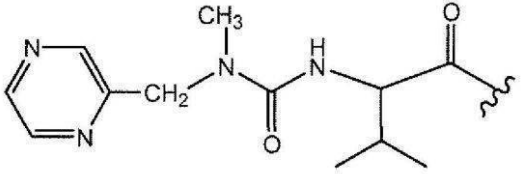
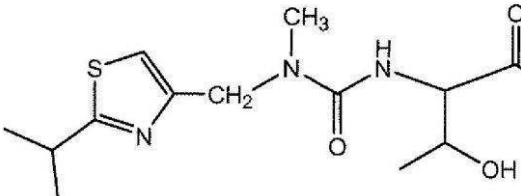
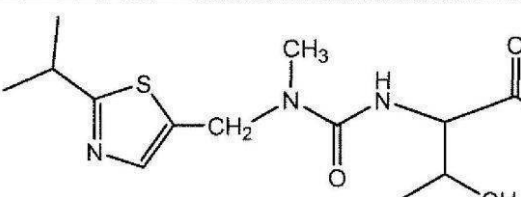
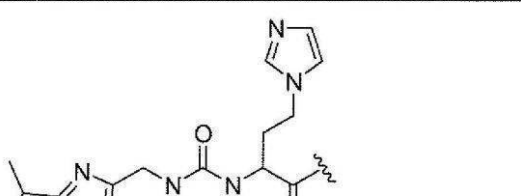
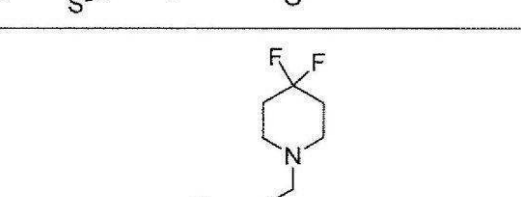
【表 8 - 1】

表8:「2」の構造

コード	「2」の構造
2a	
2b	

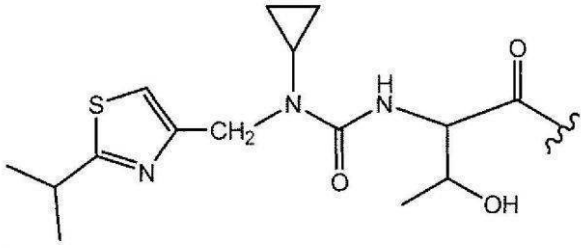
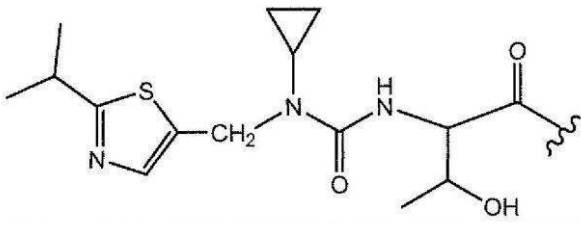
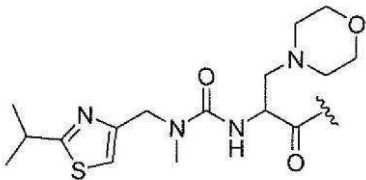
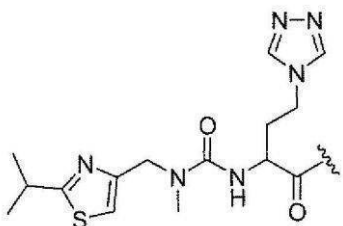
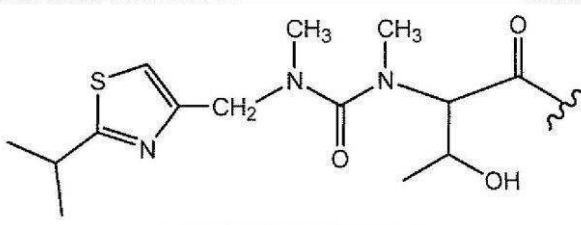
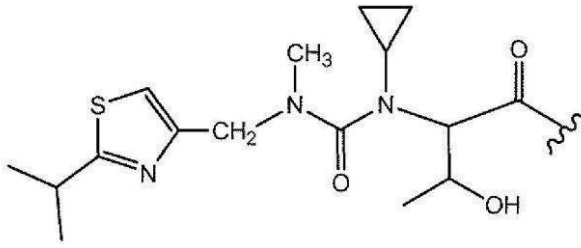
【 0 4 4 2 】

【表 8 - 2】

コード	「2」の構造
2c	
2d	
2e	
2f	
2g	
2h	

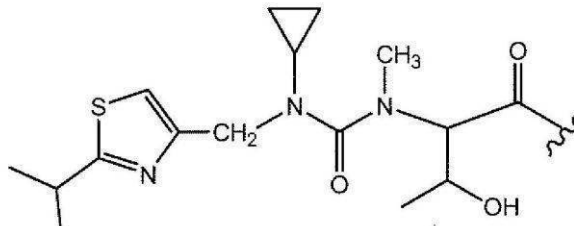
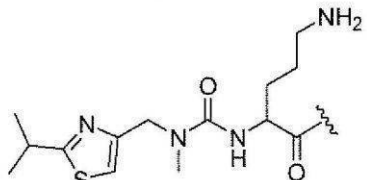
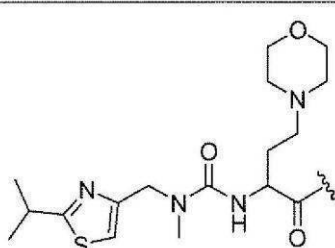
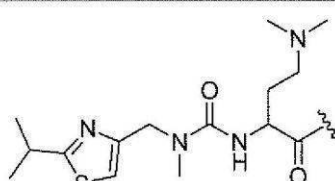
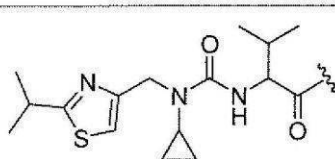
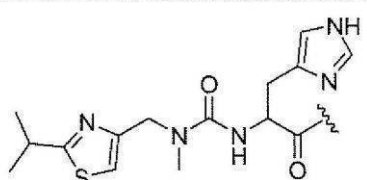
【 0 4 4 3 】

【表 8 - 3】

コード	「2」の構造
2i	
2j	
2k	
2l	
2m	
2n	

【 0 4 4 4 】

【表 8 - 4】

コード	「2」の構造
2o	
2p	
2q	
2r	
2s	
2t	

【 0 4 4 5 】

【表 8 - 5】

コード	「2」の構造
2u	
2v	
2w	
2x	
2y	

【 0 4 4 6 】

【表 9 - 1】

表9:「3」の構造

コード	「3」の構造
3a	-O-CH ₂ -(5-チアゾリル)
3b	-O-CH ₂ -(3-ピリジル)

【 0 4 4 7 】

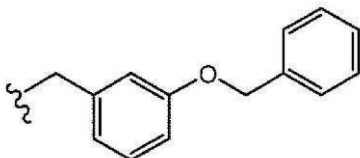
【表 9 - 2】

コード	「3」の構造
3c	-NH-CH ₂ -(5-チアゾリル)
3d	-NH-CH ₂ -(3-ピリジル)
3e	-N(CH ₃)-CH ₂ -(5-チアゾリル)
3f	-N(CH ₃)-CH ₂ -(3-ピリジル)
3g	-N(CH ₃)-(5-チアゾリル)
3h	-N(CH ₃)-(3-ピリジル)

【 0 4 4 8 】

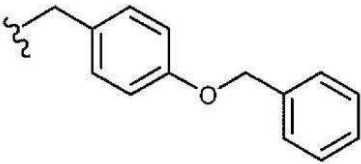
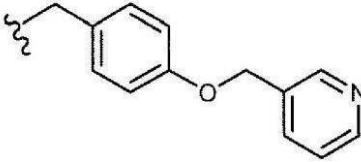
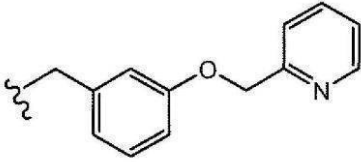
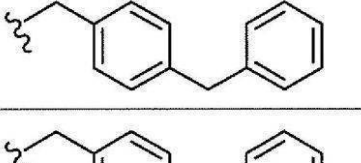
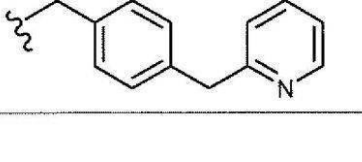
【表 1 0 - 1】

表10:「4」の構造

コード	「4」の構造
4a	n-プロピル
4b	i-ブチル
4c	-CH ₂ -シクロヘキシル
4d	-CH ₂ -フェニル
4e	-CH ₂ -(4-メトキシフェニル)
4f	-CH ₂ -(3-フルオロフェニル)
4g	-CH ₂ -(4-ピリジル)
4h	-CH ₂ -(3-ピリジル)
4i	-CH ₂ -(2-ピリジル)
4j	-CH ₂ CH ₂ -(4-モルホリル)
4k	

【 0 4 4 9 】

【表 10 - 2】

コード	「4」の構造
4l	
4m	
4n	
4o	
4p	

【 0 4 5 0 】

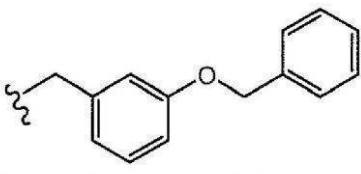
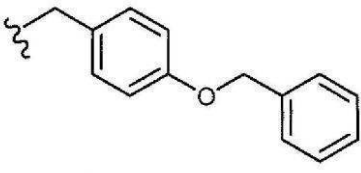
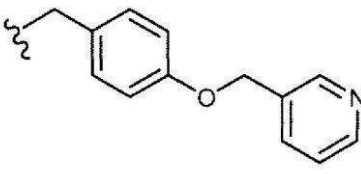
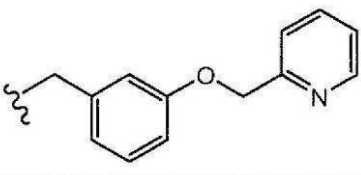
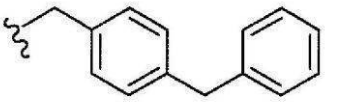
【表 11 - 1】

表11:「5」の構造

コード	「5」の構造
5a	n-プロピル
5b	i-ブチル
5c	-CH ₂ -シクロヘキシル
5d	-CH ₂ -フェニル
5e	-CH ₂ -(4-メトキシフェニル)
5f	-CH ₂ -(3-フルオロフェニル)
5g	-CH ₂ -(4-ピリジル)
5h	-CH ₂ -(3-ピリジル)

【 0 4 5 1 】

【表 1 1 - 2】

コード	「5」の構造
5i	$-\text{CH}_2-(2\text{-ピリジル})$
5j	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-モルホリル})$
5k	
5l	
5m	
5n	
5o	

【 0 4 5 2 】

【表 1 2 - 1】

表12: 式IIの化合物構造のリスト

1a.2a.3a.4a.5a., 1b.2a.3a.4a.5a., 1f.2a.3a.4a.5a., 1h.2a.3a.4a.5a., 1j.2a.3a.4a.5a.,
 1p.2a.3a.4a.5a., 1a.2b.3a.4a.5a., 1b.2b.3a.4a.5a., 1f.2b.3a.4a.5a., 1h.2b.3a.4a.5a.,
 1j.2b.3a.4a.5a., 1p.2b.3a.4a.5a., 1a.2e.3a.4a.5a., 1b.2e.3a.4a.5a., 1f.2e.3a.4a.5a.,
 1h.2e.3a.4a.5a., 1j.2e.3a.4a.5a., 1p.2e.3a.4a.5a., 1a.2f.3a.4a.5a., 1b.2f.3a.4a.5a.,
 1f.2f.3a.4a.5a., 1h.2f.3a.4a.5a., 1j.2f.3a.4a.5a., 1p.2f.3a.4a.5a., 1a.2i.3a.4a.5a.,
 1b.2i.3a.4a.5a., 1f.2i.3a.4a.5a., 1h.2i.3a.4a.5a., 1j.2i.3a.4a.5a., 1p.2i.3a.4a.5a.,
 1a.2m.3a.4a.5a., 1b.2m.3a.4a.5a., 1f.2m.3a.4a.5a., 1h.2m.3a.4a.5a., 1j.2m.3a.4a.5a.,
 1p.2m.3a.4a.5a., 1a.2o.3a.4a.5a., 1b.2o.3a.4a.5a., 1f.2o.3a.4a.5a., 1h.2o.3a.4a.5a.,
 1j.2o.3a.4a.5a., 1p.2o.3a.4a.5a., 1a.2u.3a.4a.5a., 1b.2u.3a.4a.5a., 1f.2u.3a.4a.5a.,
 1h.2u.3a.4a.5a., 1j.2u.3a.4a.5a., 1p.2u.3a.4a.5a., 1a.2y.3a.4a.5a., 1b.2y.3a.4a.5a.,

【 0 4 5 3 】

[illegible]

【 0 4 5 4 】

[illegible]

【 0 4 5 5 】

[illegible]

【 0 4 5 6 】

[illegible]

【 0 4 5 7 】

[illegible]

【 0 4 5 8 】

[illegible]

【 0 4 5 9 】

【表 1 2 - 8】

1f.2o.3g.4i.5a., 1h.2o.3g.4i.5a., 1j.2o.3g.4i.5a., 1p.2o.3g.4i.5a., 1a.2u.3g.4i.5a.,
 1b.2u.3g.4i.5a., 1f.2u.3g.4i.5a., 1h.2u.3g.4i.5a., 1j.2u.3g.4i.5a., 1p.2u.3g.4i.5a.,
 1a.2y.3g.4i.5a., 1b.2y.3g.4i.5a., 1f.2y.3g.4i.5a., 1h.2y.3g.4i.5a., 1j.2y.3g.4i.5a.,
 1p.2y.3g.4i.5a., 1a.2a.3a.4a.5d., 1b.2a.3a.4a.5d., 1f.2a.3a.4a.5d., 1h.2a.3a.4a.5d.,
 1j.2a.3a.4a.5d., 1p.2a.3a.4a.5d., 1a.2b.3a.4a.5d., 1b.2b.3a.4a.5d., 1f.2b.3a.4a.5d.,
 1h.2b.3a.4a.5d., 1j.2b.3a.4a.5d., 1p.2b.3a.4a.5d., 1a.2e.3a.4a.5d., 1b.2e.3a.4a.5d.,
 1f.2e.3a.4a.5d., 1h.2e.3a.4a.5d., 1j.2e.3a.4a.5d., 1p.2e.3a.4a.5d., 1a.2f.3a.4a.5d.,
 1b.2f.3a.4a.5d., 1f.2f.3a.4a.5d., 1h.2f.3a.4a.5d., 1j.2f.3a.4a.5d., 1p.2f.3a.4a.5d.,
 1a.2i.3a.4a.5d., 1b.2i.3a.4a.5d., 1f.2i.3a.4a.5d., 1h.2i.3a.4a.5d., 1j.2i.3a.4a.5d.,
 1p.2i.3a.4a.5d., 1a.2m.3a.4a.5d., 1b.2m.3a.4a.5d., 1f.2m.3a.4a.5d., 1h.2m.3a.4a.5d.,
 1j.2m.3a.4a.5d., 1p.2m.3a.4a.5d., 1a.2o.3a.4a.5d., 1b.2o.3a.4a.5d., 1f.2o.3a.4a.5d.,
 1h.2o.3a.4a.5d., 1j.2o.3a.4a.5d., 1p.2o.3a.4a.5d., 1a.2u.3a.4a.5d., 1b.2u.3a.4a.5d.,
 1f.2u.3a.4a.5d., 1h.2u.3a.4a.5d., 1j.2u.3a.4a.5d., 1p.2u.3a.4a.5d., 1a.2y.3a.4a.5d.,
 1b.2y.3a.4a.5d., 1f.2y.3a.4a.5d., 1h.2y.3a.4a.5d., 1j.2y.3a.4a.5d., 1p.2y.3a.4a.5d.,
 1a.2a.3b.4a.5d., 1b.2a.3b.4a.5d., 1f.2a.3b.4a.5d., 1h.2a.3b.4a.5d., 1j.2a.3b.4a.5d.,
 1p.2a.3b.4a.5d., 1a.2b.3b.4a.5d., 1b.2b.3b.4a.5d., 1f.2b.3b.4a.5d., 1h.2b.3b.4a.5d.,
 1j.2b.3b.4a.5d., 1p.2b.3b.4a.5d., 1a.2e.3b.4a.5d., 1b.2e.3b.4a.5d., 1f.2e.3b.4a.5d.,
 1h.2e.3b.4a.5d., 1j.2e.3b.4a.5d., 1p.2e.3b.4a.5d., 1a.2f.3b.4a.5d., 1b.2f.3b.4a.5d.,
 1f.2f.3b.4a.5d., 1h.2f.3b.4a.5d., 1j.2f.3b.4a.5d., 1p.2f.3b.4a.5d., 1a.2i.3b.4a.5d.,
 1b.2i.3b.4a.5d., 1f.2i.3b.4a.5d., 1h.2i.3b.4a.5d., 1j.2i.3b.4a.5d., 1p.2i.3b.4a.5d.,
 1a.2m.3b.4a.5d., 1b.2m.3b.4a.5d., 1f.2m.3b.4a.5d., 1h.2m.3b.4a.5d., 1j.2m.3b.4a.5d.,
 1p.2m.3b.4a.5d., 1a.2o.3b.4a.5d., 1b.2o.3b.4a.5d., 1f.2o.3b.4a.5d., 1h.2o.3b.4a.5d.,
 1j.2o.3b.4a.5d., 1p.2o.3b.4a.5d., 1a.2u.3b.4a.5d., 1b.2u.3b.4a.5d., 1f.2u.3b.4a.5d.,
 1h.2u.3b.4a.5d., 1j.2u.3b.4a.5d., 1p.2u.3b.4a.5d., 1a.2y.3b.4a.5d., 1b.2y.3b.4a.5d.,
 1f.2y.3b.4a.5d., 1h.2y.3b.4a.5d., 1j.2y.3b.4a.5d., 1p.2y.3b.4a.5d., 1a.2a.3e.4a.5d.,
 1b.2a.3e.4a.5d., 1f.2a.3e.4a.5d., 1h.2a.3e.4a.5d., 1j.2a.3e.4a.5d., 1p.2a.3e.4a.5d.,
 1a.2b.3e.4a.5d., 1b.2b.3e.4a.5d., 1f.2b.3e.4a.5d., 1h.2b.3e.4a.5d., 1j.2b.3e.4a.5d.,
 1p.2b.3e.4a.5d., 1a.2e.3e.4a.5d., 1b.2e.3e.4a.5d., 1f.2e.3e.4a.5d., 1h.2e.3e.4a.5d.,
 1j.2e.3e.4a.5d., 1p.2e.3e.4a.5d., 1a.2f.3e.4a.5d., 1b.2f.3e.4a.5d., 1f.2f.3e.4a.5d.,
 1h.2f.3e.4a.5d., 1j.2f.3e.4a.5d., 1p.2f.3e.4a.5d., 1a.2i.3e.4a.5d., 1b.2i.3e.4a.5d.,
 1f.2i.3e.4a.5d., 1h.2i.3e.4a.5d., 1j.2i.3e.4a.5d., 1p.2i.3e.4a.5d., 1a.2m.3e.4a.5d.,
 1b.2m.3e.4a.5d., 1f.2m.3e.4a.5d., 1h.2m.3e.4a.5d., 1j.2m.3e.4a.5d., 1p.2m.3e.4a.5d.,
 1a.2o.3e.4a.5d., 1b.2o.3e.4a.5d., 1f.2o.3e.4a.5d., 1h.2o.3e.4a.5d., 1j.2o.3e.4a.5d.,
 1p.2o.3e.4a.5d., 1a.2u.3e.4a.5d., 1b.2u.3e.4a.5d., 1f.2u.3e.4a.5d., 1h.2u.3e.4a.5d.,
 1j.2u.3e.4a.5d., 1p.2u.3e.4a.5d., 1a.2y.3e.4a.5d., 1b.2y.3e.4a.5d., 1f.2y.3e.4a.5d.,
 1h.2y.3e.4a.5d., 1j.2y.3e.4a.5d., 1p.2y.3e.4a.5d., 1a.2a.3g.4a.5d., 1b.2a.3g.4a.5d.,
 1f.2a.3g.4a.5d., 1h.2a.3g.4a.5d., 1j.2a.3g.4a.5d., 1p.2a.3g.4a.5d., 1a.2b.3g.4a.5d.,
 1b.2b.3g.4a.5d., 1f.2b.3g.4a.5d., 1h.2b.3g.4a.5d., 1j.2b.3g.4a.5d., 1p.2b.3g.4a.5d.,
 1a.2e.3g.4a.5d., 1b.2e.3g.4a.5d., 1f.2e.3g.4a.5d., 1h.2e.3g.4a.5d., 1j.2e.3g.4a.5d.,
 1p.2e.3g.4a.5d., 1a.2f.3g.4a.5d., 1b.2f.3g.4a.5d., 1f.2f.3g.4a.5d., 1h.2f.3g.4a.5d.,
 1j.2f.3g.4a.5d., 1p.2f.3g.4a.5d., 1a.2i.3g.4a.5d., 1b.2i.3g.4a.5d., 1f.2i.3g.4a.5d.,

【 0 4 6 0 】

[illegible]

【 0 4 6 1 】

[illegible]

【 0 4 6 2 】

[illegible]

【 0 4 6 3 】

[illegible]

【 0 4 6 4 】

[illegible]

【 0 4 6 5 】

【表 1 2 - 1 4】

1b.2i.3e.4i.5d., 1f.2i.3e.4i.5d., 1h.2i.3e.4i.5d., 1j.2i.3e.4i.5d., 1p.2i.3e.4i.5d.,
 1a.2m.3e.4i.5d., 1b.2m.3e.4i.5d., 1f.2m.3e.4i.5d., 1h.2m.3e.4i.5d., 1j.2m.3e.4i.5d.,
 1p.2m.3e.4i.5d., 1a.2o.3e.4i.5d., 1b.2o.3e.4i.5d., 1f.2o.3e.4i.5d., 1h.2o.3e.4i.5d.,
 1j.2o.3e.4i.5d., 1p.2o.3e.4i.5d., 1a.2u.3e.4i.5d., 1b.2u.3e.4i.5d., 1f.2u.3e.4i.5d.,
 1h.2u.3e.4i.5d., 1j.2u.3e.4i.5d., 1p.2u.3e.4i.5d., 1a.2y.3e.4i.5d., 1b.2y.3e.4i.5d.,
 1f.2y.3e.4i.5d., 1h.2y.3e.4i.5d., 1j.2y.3e.4i.5d., 1p.2y.3e.4i.5d., 1a.2a.3g.4i.5d.,
 1b.2a.3g.4i.5d., 1f.2a.3g.4i.5d., 1h.2a.3g.4i.5d., 1j.2a.3g.4i.5d., 1p.2a.3g.4i.5d.,
 1a.2b.3g.4i.5d., 1b.2b.3g.4i.5d., 1f.2b.3g.4i.5d., 1h.2b.3g.4i.5d., 1j.2b.3g.4i.5d.,
 1p.2b.3g.4i.5d., 1a.2e.3g.4i.5d., 1b.2e.3g.4i.5d., 1f.2e.3g.4i.5d., 1h.2e.3g.4i.5d.,
 1j.2e.3g.4i.5d., 1p.2e.3g.4i.5d., 1a.2f.3g.4i.5d., 1b.2f.3g.4i.5d., 1f.2f.3g.4i.5d.,
 1h.2f.3g.4i.5d., 1j.2f.3g.4i.5d., 1p.2f.3g.4i.5d., 1a.2i.3g.4i.5d., 1b.2i.3g.4i.5d.,
 1f.2i.3g.4i.5d., 1h.2i.3g.4i.5d., 1j.2i.3g.4i.5d., 1p.2i.3g.4i.5d., 1a.2m.3g.4i.5d.,
 1b.2m.3g.4i.5d., 1f.2m.3g.4i.5d., 1h.2m.3g.4i.5d., 1j.2m.3g.4i.5d., 1p.2m.3g.4i.5d.,
 1a.2o.3g.4i.5d., 1b.2o.3g.4i.5d., 1f.2o.3g.4i.5d., 1h.2o.3g.4i.5d., 1j.2o.3g.4i.5d.,
 1p.2o.3g.4i.5d., 1a.2u.3g.4i.5d., 1b.2u.3g.4i.5d., 1f.2u.3g.4i.5d., 1h.2u.3g.4i.5d.,
 1j.2u.3g.4i.5d., 1p.2u.3g.4i.5d., 1a.2y.3g.4i.5d., 1b.2y.3g.4i.5d., 1f.2y.3g.4i.5d.,
 1h.2y.3g.4i.5d., 1j.2y.3g.4i.5d., 1p.2y.3g.4i.5d., 1a.2a.3a.4a.5f., 1b.2a.3a.4a.5f.,
 1f.2a.3a.4a.5f., 1h.2a.3a.4a.5f., 1j.2a.3a.4a.5f., 1p.2a.3a.4a.5f., 1a.2b.3a.4a.5f.,
 1b.2b.3a.4a.5f., 1f.2b.3a.4a.5f., 1h.2b.3a.4a.5f., 1j.2b.3a.4a.5f., 1p.2b.3a.4a.5f.,
 1a.2e.3a.4a.5f., 1b.2e.3a.4a.5f., 1f.2e.3a.4a.5f., 1h.2e.3a.4a.5f., 1j.2e.3a.4a.5f.,
 1p.2e.3a.4a.5f., 1a.2f.3a.4a.5f., 1b.2f.3a.4a.5f., 1f.2f.3a.4a.5f., 1h.2f.3a.4a.5f.,
 1j.2f.3a.4a.5f., 1p.2f.3a.4a.5f., 1a.2i.3a.4a.5f., 1b.2i.3a.4a.5f., 1f.2i.3a.4a.5f.,
 1h.2i.3a.4a.5f., 1j.2i.3a.4a.5f., 1p.2i.3a.4a.5f., 1a.2m.3a.4a.5f., 1b.2m.3a.4a.5f.,
 1f.2m.3a.4a.5f., 1h.2m.3a.4a.5f., 1j.2m.3a.4a.5f., 1p.2m.3a.4a.5f., 1a.2o.3a.4a.5f.,
 1b.2o.3a.4a.5f., 1f.2o.3a.4a.5f., 1h.2o.3a.4a.5f., 1j.2o.3a.4a.5f., 1p.2o.3a.4a.5f.,
 1a.2u.3a.4a.5f., 1b.2u.3a.4a.5f., 1f.2u.3a.4a.5f., 1h.2u.3a.4a.5f., 1j.2u.3a.4a.5f.,
 1p.2u.3a.4a.5f., 1a.2y.3a.4a.5f., 1b.2y.3a.4a.5f., 1f.2y.3a.4a.5f., 1h.2y.3a.4a.5f.,
 1j.2y.3a.4a.5f., 1p.2y.3a.4a.5f., 1a.2a.3b.4a.5f., 1b.2a.3b.4a.5f., 1f.2a.3b.4a.5f.,
 1h.2a.3b.4a.5f., 1j.2a.3b.4a.5f., 1p.2a.3b.4a.5f., 1a.2b.3b.4a.5f., 1b.2b.3b.4a.5f.,
 1f.2b.3b.4a.5f., 1h.2b.3b.4a.5f., 1j.2b.3b.4a.5f., 1p.2b.3b.4a.5f., 1a.2e.3b.4a.5f.,
 1b.2e.3b.4a.5f., 1f.2e.3b.4a.5f., 1h.2e.3b.4a.5f., 1j.2e.3b.4a.5f., 1p.2e.3b.4a.5f.,
 1a.2f.3b.4a.5f., 1b.2f.3b.4a.5f., 1f.2f.3b.4a.5f., 1h.2f.3b.4a.5f., 1j.2f.3b.4a.5f.,
 1p.2f.3b.4a.5f., 1a.2i.3b.4a.5f., 1b.2i.3b.4a.5f., 1f.2i.3b.4a.5f., 1h.2i.3b.4a.5f.,
 1j.2i.3b.4a.5f., 1p.2i.3b.4a.5f., 1a.2m.3b.4a.5f., 1b.2m.3b.4a.5f., 1f.2m.3b.4a.5f.,
 1h.2m.3b.4a.5f., 1j.2m.3b.4a.5f., 1p.2m.3b.4a.5f., 1a.2o.3b.4a.5f., 1b.2o.3b.4a.5f.,
 1f.2o.3b.4a.5f., 1h.2o.3b.4a.5f., 1j.2o.3b.4a.5f., 1p.2o.3b.4a.5f., 1a.2u.3b.4a.5f.,
 1b.2u.3b.4a.5f., 1f.2u.3b.4a.5f., 1h.2u.3b.4a.5f., 1j.2u.3b.4a.5f., 1p.2u.3b.4a.5f.,
 1a.2y.3b.4a.5f., 1b.2y.3b.4a.5f., 1f.2y.3b.4a.5f., 1h.2y.3b.4a.5f., 1j.2y.3b.4a.5f.,
 1p.2y.3b.4a.5f., 1a.2a.3e.4a.5f., 1b.2a.3e.4a.5f., 1f.2a.3e.4a.5f., 1h.2a.3e.4a.5f.,
 1j.2a.3e.4a.5f., 1p.2a.3e.4a.5f., 1a.2b.3e.4a.5f., 1b.2b.3e.4a.5f., 1f.2b.3e.4a.5f.,
 1h.2b.3e.4a.5f., 1j.2b.3e.4a.5f., 1p.2b.3e.4a.5f., 1a.2e.3e.4a.5f., 1b.2e.3e.4a.5f.,

【 0 4 6 6 】

[illegible]

【 0 4 6 7 】

[illegible]

【 0 4 6 8 】

[illegible]

【 0 4 6 9 】

[illegible]

【 0 4 7 0 】

[illegible]

【 0 4 7 1 】

【表 1 2 - 2 0】

1b.2e.3b.4i.5f., 1f.2e.3b.4i.5f., 1h.2e.3b.4i.5f., 1j.2e.3b.4i.5f., 1p.2e.3b.4i.5f.,
 1a.2f.3b.4i.5f., 1b.2f.3b.4i.5f., 1f.2f.3b.4i.5f., 1h.2f.3b.4i.5f., 1j.2f.3b.4i.5f.,
 1p.2f.3b.4i.5f., 1a.2i.3b.4i.5f., 1b.2i.3b.4i.5f., 1f.2i.3b.4i.5f., 1h.2i.3b.4i.5f.,
 1j.2i.3b.4i.5f., 1p.2i.3b.4i.5f., 1a.2m.3b.4i.5f., 1b.2m.3b.4i.5f., 1f.2m.3b.4i.5f.,
 1h.2m.3b.4i.5f., 1j.2m.3b.4i.5f., 1p.2m.3b.4i.5f., 1a.2o.3b.4i.5f., 1b.2o.3b.4i.5f.,
 1f.2o.3b.4i.5f., 1h.2o.3b.4i.5f., 1j.2o.3b.4i.5f., 1p.2o.3b.4i.5f., 1a.2u.3b.4i.5f.,
 1b.2u.3b.4i.5f., 1f.2u.3b.4i.5f., 1h.2u.3b.4i.5f., 1j.2u.3b.4i.5f., 1p.2u.3b.4i.5f.,
 1a.2y.3b.4i.5f., 1b.2y.3b.4i.5f., 1f.2y.3b.4i.5f., 1h.2y.3b.4i.5f., 1j.2y.3b.4i.5f.,
 1p.2y.3b.4i.5f., 1a.2a.3e.4i.5f., 1b.2a.3e.4i.5f., 1f.2a.3e.4i.5f., 1h.2a.3e.4i.5f.,
 1j.2a.3e.4i.5f., 1p.2a.3e.4i.5f., 1a.2b.3e.4i.5f., 1b.2b.3e.4i.5f., 1f.2b.3e.4i.5f.,
 1h.2b.3e.4i.5f., 1j.2b.3e.4i.5f., 1p.2b.3e.4i.5f., 1a.2e.3e.4i.5f., 1b.2e.3e.4i.5f.,
 1f.2e.3e.4i.5f., 1h.2e.3e.4i.5f., 1j.2e.3e.4i.5f., 1p.2e.3e.4i.5f., 1a.2f.3e.4i.5f.,
 1b.2f.3e.4i.5f., 1f.2f.3e.4i.5f., 1h.2f.3e.4i.5f., 1j.2f.3e.4i.5f., 1p.2f.3e.4i.5f.,
 1a.2i.3e.4i.5f., 1b.2i.3e.4i.5f., 1f.2i.3e.4i.5f., 1h.2i.3e.4i.5f., 1j.2i.3e.4i.5f., 1p.2i.3e.4i.5f.,
 1a.2m.3e.4i.5f., 1b.2m.3e.4i.5f., 1f.2m.3e.4i.5f., 1h.2m.3e.4i.5f., 1j.2m.3e.4i.5f.,
 1p.2m.3e.4i.5f., 1a.2o.3e.4i.5f., 1b.2o.3e.4i.5f., 1f.2o.3e.4i.5f., 1h.2o.3e.4i.5f.,
 1j.2o.3e.4i.5f., 1p.2o.3e.4i.5f., 1a.2u.3e.4i.5f., 1b.2u.3e.4i.5f., 1f.2u.3e.4i.5f.,
 1h.2u.3e.4i.5f., 1j.2u.3e.4i.5f., 1p.2u.3e.4i.5f., 1a.2y.3e.4i.5f., 1b.2y.3e.4i.5f.,
 1f.2y.3e.4i.5f., 1h.2y.3e.4i.5f., 1j.2y.3e.4i.5f., 1p.2y.3e.4i.5f., 1a.2a.3g.4i.5f.,
 1b.2a.3g.4i.5f., 1f.2a.3g.4i.5f., 1h.2a.3g.4i.5f., 1j.2a.3g.4i.5f., 1p.2a.3g.4i.5f.,
 1a.2b.3g.4i.5f., 1b.2b.3g.4i.5f., 1f.2b.3g.4i.5f., 1h.2b.3g.4i.5f., 1j.2b.3g.4i.5f.,
 1p.2b.3g.4i.5f., 1a.2e.3g.4i.5f., 1b.2e.3g.4i.5f., 1f.2e.3g.4i.5f., 1h.2e.3g.4i.5f.,
 1j.2e.3g.4i.5f., 1p.2e.3g.4i.5f., 1a.2f.3g.4i.5f., 1b.2f.3g.4i.5f., 1f.2f.3g.4i.5f.,
 1h.2f.3g.4i.5f., 1j.2f.3g.4i.5f., 1p.2f.3g.4i.5f., 1a.2i.3g.4i.5f., 1b.2i.3g.4i.5f.,
 1f.2i.3g.4i.5f., 1h.2i.3g.4i.5f., 1j.2i.3g.4i.5f., 1p.2i.3g.4i.5f., 1a.2m.3g.4i.5f.,
 1b.2m.3g.4i.5f., 1f.2m.3g.4i.5f., 1h.2m.3g.4i.5f., 1j.2m.3g.4i.5f., 1p.2m.3g.4i.5f.,
 1a.2o.3g.4i.5f., 1b.2o.3g.4i.5f., 1f.2o.3g.4i.5f., 1h.2o.3g.4i.5f., 1j.2o.3g.4i.5f.,
 1p.2o.3g.4i.5f., 1a.2u.3g.4i.5f., 1b.2u.3g.4i.5f., 1f.2u.3g.4i.5f., 1h.2u.3g.4i.5f.,
 1j.2u.3g.4i.5f., 1p.2u.3g.4i.5f., 1a.2y.3g.4i.5f., 1b.2y.3g.4i.5f., 1f.2y.3g.4i.5f.,
 1h.2y.3g.4i.5f., 1j.2y.3g.4i.5f., 1p.2y.3g.4i.5f., 1a.2a.3a.4a.5g., 1b.2a.3a.4a.5g.,
 1f.2a.3a.4a.5g., 1h.2a.3a.4a.5g., 1j.2a.3a.4a.5g., 1p.2a.3a.4a.5g., 1a.2b.3a.4a.5g.,
 1b.2b.3a.4a.5g., 1f.2b.3a.4a.5g., 1h.2b.3a.4a.5g., 1j.2b.3a.4a.5g., 1p.2b.3a.4a.5g.,
 1a.2e.3a.4a.5g., 1b.2e.3a.4a.5g., 1f.2e.3a.4a.5g., 1h.2e.3a.4a.5g., 1j.2e.3a.4a.5g.,
 1p.2e.3a.4a.5g., 1a.2f.3a.4a.5g., 1b.2f.3a.4a.5g., 1f.2f.3a.4a.5g., 1h.2f.3a.4a.5g.,
 1j.2f.3a.4a.5g., 1p.2f.3a.4a.5g., 1a.2i.3a.4a.5g., 1b.2i.3a.4a.5g., 1f.2i.3a.4a.5g.,
 1h.2i.3a.4a.5g., 1j.2i.3a.4a.5g., 1p.2i.3a.4a.5g., 1a.2m.3a.4a.5g., 1b.2m.3a.4a.5g.,
 1f.2m.3a.4a.5g., 1h.2m.3a.4a.5g., 1j.2m.3a.4a.5g., 1p.2m.3a.4a.5g., 1a.2o.3a.4a.5g.,
 1b.2o.3a.4a.5g., 1f.2o.3a.4a.5g., 1h.2o.3a.4a.5g., 1j.2o.3a.4a.5g., 1p.2o.3a.4a.5g.,
 1a.2u.3a.4a.5g., 1b.2u.3a.4a.5g., 1f.2u.3a.4a.5g., 1h.2u.3a.4a.5g., 1j.2u.3a.4a.5g.,
 1p.2u.3a.4a.5g., 1a.2y.3a.4a.5g., 1b.2y.3a.4a.5g., 1f.2y.3a.4a.5g., 1h.2y.3a.4a.5g.,
 1j.2y.3a.4a.5g., 1p.2y.3a.4a.5g., 1a.2a.3b.4a.5g., 1b.2a.3b.4a.5g., 1f.2a.3b.4a.5g.,

【 0 4 7 2 】

[illegible]

【 0 4 7 3 】

[illegible]

【 0 4 7 4 】

[illegible]

【 0 4 7 5 】

[illegible]

【 0 4 7 6 】

[illegible]

[illegible]

【 0 4 7 8 】

【表 1 2 - 2 7】

1h.2u.3g.4i.5g., 1j.2u.3g.4i.5g., 1p.2u.3g.4i.5g., 1a.2y.3g.4i.5g., 1b.2y.3g.4i.5g.,
 1f.2y.3g.4i.5g., 1h.2y.3g.4i.5g., 1j.2y.3g.4i.5g., 1p.2y.3g.4i.5g., 1a.2a.3a.4a.5h.,
 1b.2a.3a.4a.5h., 1f.2a.3a.4a.5h., 1h.2a.3a.4a.5h., 1j.2a.3a.4a.5h., 1p.2a.3a.4a.5h.,
 1a.2b.3a.4a.5h., 1b.2b.3a.4a.5h., 1f.2b.3a.4a.5h., 1h.2b.3a.4a.5h., 1j.2b.3a.4a.5h.,
 1p.2b.3a.4a.5h., 1a.2e.3a.4a.5h., 1b.2e.3a.4a.5h., 1f.2e.3a.4a.5h., 1h.2e.3a.4a.5h.,
 1j.2e.3a.4a.5h., 1p.2e.3a.4a.5h., 1a.2f.3a.4a.5h., 1b.2f.3a.4a.5h., 1f.2f.3a.4a.5h.,
 1h.2f.3a.4a.5h., 1j.2f.3a.4a.5h., 1p.2f.3a.4a.5h., 1a.2i.3a.4a.5h., 1b.2i.3a.4a.5h.,
 1f.2i.3a.4a.5h., 1h.2i.3a.4a.5h., 1j.2i.3a.4a.5h., 1p.2i.3a.4a.5h., 1a.2m.3a.4a.5h.,
 1b.2m.3a.4a.5h., 1f.2m.3a.4a.5h., 1h.2m.3a.4a.5h., 1j.2m.3a.4a.5h., 1p.2m.3a.4a.5h.,
 1a.2o.3a.4a.5h., 1b.2o.3a.4a.5h., 1f.2o.3a.4a.5h., 1h.2o.3a.4a.5h., 1j.2o.3a.4a.5h.,
 1p.2o.3a.4a.5h., 1a.2u.3a.4a.5h., 1b.2u.3a.4a.5h., 1f.2u.3a.4a.5h., 1h.2u.3a.4a.5h.,
 1j.2u.3a.4a.5h., 1p.2u.3a.4a.5h., 1a.2y.3a.4a.5h., 1b.2y.3a.4a.5h., 1f.2y.3a.4a.5h.,
 1h.2y.3a.4a.5h., 1j.2y.3a.4a.5h., 1p.2y.3a.4a.5h., 1a.2a.3b.4a.5h., 1b.2a.3b.4a.5h.,
 1f.2a.3b.4a.5h., 1h.2a.3b.4a.5h., 1j.2a.3b.4a.5h., 1p.2a.3b.4a.5h., 1a.2b.3b.4a.5h.,
 1b.2b.3b.4a.5h., 1f.2b.3b.4a.5h., 1h.2b.3b.4a.5h., 1j.2b.3b.4a.5h., 1p.2b.3b.4a.5h.,
 1a.2e.3b.4a.5h., 1b.2e.3b.4a.5h., 1f.2e.3b.4a.5h., 1h.2e.3b.4a.5h., 1j.2e.3b.4a.5h.,
 1p.2e.3b.4a.5h., 1a.2f.3b.4a.5h., 1b.2f.3b.4a.5h., 1f.2f.3b.4a.5h., 1h.2f.3b.4a.5h.,
 1j.2f.3b.4a.5h., 1p.2f.3b.4a.5h., 1a.2i.3b.4a.5h., 1b.2i.3b.4a.5h., 1f.2i.3b.4a.5h.,
 1h.2i.3b.4a.5h., 1j.2i.3b.4a.5h., 1p.2i.3b.4a.5h., 1a.2m.3b.4a.5h., 1b.2m.3b.4a.5h.,
 1f.2m.3b.4a.5h., 1h.2m.3b.4a.5h., 1j.2m.3b.4a.5h., 1p.2m.3b.4a.5h., 1a.2o.3b.4a.5h.,
 1b.2o.3b.4a.5h., 1f.2o.3b.4a.5h., 1h.2o.3b.4a.5h., 1j.2o.3b.4a.5h., 1p.2o.3b.4a.5h.,
 1a.2u.3b.4a.5h., 1b.2u.3b.4a.5h., 1f.2u.3b.4a.5h., 1h.2u.3b.4a.5h., 1j.2u.3b.4a.5h.,
 1p.2u.3b.4a.5h., 1a.2y.3b.4a.5h., 1b.2y.3b.4a.5h., 1f.2y.3b.4a.5h., 1h.2y.3b.4a.5h.,
 1j.2y.3b.4a.5h., 1p.2y.3b.4a.5h., 1a.2a.3e.4a.5h., 1b.2a.3e.4a.5h., 1f.2a.3e.4a.5h.,
 1h.2a.3e.4a.5h., 1j.2a.3e.4a.5h., 1p.2a.3e.4a.5h., 1a.2b.3e.4a.5h., 1b.2b.3e.4a.5h.,
 1f.2b.3e.4a.5h., 1h.2b.3e.4a.5h., 1j.2b.3e.4a.5h., 1p.2b.3e.4a.5h., 1a.2c.3e.4a.5h.,
 1b.2c.3e.4a.5h., 1f.2c.3e.4a.5h., 1h.2c.3e.4a.5h., 1j.2c.3e.4a.5h., 1p.2c.3e.4a.5h.,
 1a.2f.3e.4a.5h., 1b.2f.3e.4a.5h., 1f.2f.3e.4a.5h., 1h.2f.3e.4a.5h., 1j.2f.3e.4a.5h.,
 1p.2f.3e.4a.5h., 1a.2i.3e.4a.5h., 1b.2i.3e.4a.5h., 1f.2i.3e.4a.5h., 1h.2i.3e.4a.5h.,
 1j.2i.3e.4a.5h., 1p.2i.3e.4a.5h., 1a.2m.3e.4a.5h., 1b.2m.3e.4a.5h., 1f.2m.3e.4a.5h.,
 1h.2m.3e.4a.5h., 1j.2m.3e.4a.5h., 1p.2m.3e.4a.5h., 1a.2o.3e.4a.5h., 1b.2o.3e.4a.5h.,
 1f.2o.3e.4a.5h., 1h.2o.3e.4a.5h., 1j.2o.3e.4a.5h., 1p.2o.3e.4a.5h., 1a.2u.3e.4a.5h.,
 1b.2u.3e.4a.5h., 1f.2u.3e.4a.5h., 1h.2u.3e.4a.5h., 1j.2u.3e.4a.5h., 1p.2u.3e.4a.5h.,
 1a.2y.3e.4a.5h., 1b.2y.3e.4a.5h., 1f.2y.3e.4a.5h., 1h.2y.3e.4a.5h., 1j.2y.3e.4a.5h.,
 1p.2y.3e.4a.5h., 1a.2a.3g.4a.5h., 1b.2a.3g.4a.5h., 1f.2a.3g.4a.5h., 1h.2a.3g.4a.5h.,
 1j.2a.3g.4a.5h., 1p.2a.3g.4a.5h., 1a.2b.3g.4a.5h., 1b.2b.3g.4a.5h., 1f.2b.3g.4a.5h.,
 1h.2b.3g.4a.5h., 1j.2b.3g.4a.5h., 1p.2b.3g.4a.5h., 1a.2c.3g.4a.5h., 1b.2c.3g.4a.5h.,
 1f.2c.3g.4a.5h., 1h.2c.3g.4a.5h., 1j.2c.3g.4a.5h., 1p.2c.3g.4a.5h., 1a.2f.3g.4a.5h.,
 1b.2f.3g.4a.5h., 1f.2f.3g.4a.5h., 1h.2f.3g.4a.5h., 1j.2f.3g.4a.5h., 1p.2f.3g.4a.5h.,
 1a.2i.3g.4a.5h., 1b.2i.3g.4a.5h., 1f.2i.3g.4a.5h., 1h.2i.3g.4a.5h., 1j.2i.3g.4a.5h.,
 1p.2i.3g.4a.5h., 1a.2m.3g.4a.5h., 1b.2m.3g.4a.5h., 1f.2m.3g.4a.5h., 1h.2m.3g.4a.5h.,

【 0 4 7 9 】

[illegible]

【 0 4 8 0 】

[illegible]

【 0 4 8 1 】

[illegible]

【 0 4 8 2 】

[illegible]

【表 1 2 - 3 2】

1b.2u.3e.4h.5h., 1f.2u.3e.4h.5h., 1h.2u.3e.4h.5h., 1j.2u.3e.4h.5h., 1p.2u.3e.4h.5h.,
 1a.2y.3e.4h.5h., 1b.2y.3e.4h.5h., 1f.2y.3e.4h.5h., 1h.2y.3e.4h.5h., 1j.2y.3e.4h.5h.,
 1p.2y.3e.4h.5h., 1a.2a.3g.4h.5h., 1b.2a.3g.4h.5h., 1f.2a.3g.4h.5h., 1h.2a.3g.4h.5h.,
 1j.2a.3g.4h.5h., 1p.2a.3g.4h.5h., 1a.2b.3g.4h.5h., 1b.2b.3g.4h.5h., 1f.2b.3g.4h.5h.,
 1h.2b.3g.4h.5h., 1j.2b.3g.4h.5h., 1p.2b.3g.4h.5h., 1a.2e.3g.4h.5h., 1b.2e.3g.4h.5h.,
 1f.2e.3g.4h.5h., 1h.2e.3g.4h.5h., 1j.2e.3g.4h.5h., 1p.2e.3g.4h.5h., 1a.2f.3g.4h.5h.,
 1b.2f.3g.4h.5h., 1f.2f.3g.4h.5h., 1h.2f.3g.4h.5h., 1j.2f.3g.4h.5h., 1p.2f.3g.4h.5h.,
 1a.2i.3g.4h.5h., 1b.2i.3g.4h.5h., 1f.2i.3g.4h.5h., 1h.2i.3g.4h.5h., 1j.2i.3g.4h.5h.,
 1p.2i.3g.4h.5h., 1a.2m.3g.4h.5h., 1b.2m.3g.4h.5h., 1f.2m.3g.4h.5h., 1h.2m.3g.4h.5h.,
 1j.2m.3g.4h.5h., 1p.2m.3g.4h.5h., 1a.2o.3g.4h.5h., 1b.2o.3g.4h.5h., 1f.2o.3g.4h.5h.,
 1h.2o.3g.4h.5h., 1j.2o.3g.4h.5h., 1p.2o.3g.4h.5h., 1a.2u.3g.4h.5h., 1b.2u.3g.4h.5h.,
 1f.2u.3g.4h.5h., 1h.2u.3g.4h.5h., 1j.2u.3g.4h.5h., 1p.2u.3g.4h.5h., 1a.2y.3g.4h.5h.,
 1b.2y.3g.4h.5h., 1f.2y.3g.4h.5h., 1h.2y.3g.4h.5h., 1j.2y.3g.4h.5h., 1p.2y.3g.4h.5h.,
 1a.2a.3a.4i.5h., 1b.2a.3a.4i.5h., 1f.2a.3a.4i.5h., 1h.2a.3a.4i.5h., 1j.2a.3a.4i.5h.,
 1p.2a.3a.4i.5h., 1a.2b.3a.4i.5h., 1b.2b.3a.4i.5h., 1f.2b.3a.4i.5h., 1h.2b.3a.4i.5h.,
 1j.2b.3a.4i.5h., 1p.2b.3a.4i.5h., 1a.2e.3a.4i.5h., 1b.2e.3a.4i.5h., 1f.2e.3a.4i.5h.,
 1h.2e.3a.4i.5h., 1j.2e.3a.4i.5h., 1p.2e.3a.4i.5h., 1a.2f.3a.4i.5h., 1b.2f.3a.4i.5h.,
 1f.2f.3a.4i.5h., 1h.2f.3a.4i.5h., 1j.2f.3a.4i.5h., 1p.2f.3a.4i.5h., 1a.2i.3a.4i.5h.,
 1b.2i.3a.4i.5h., 1f.2i.3a.4i.5h., 1h.2i.3a.4i.5h., 1j.2i.3a.4i.5h., 1p.2i.3a.4i.5h.,
 1a.2m.3a.4i.5h., 1b.2m.3a.4i.5h., 1f.2m.3a.4i.5h., 1h.2m.3a.4i.5h., 1j.2m.3a.4i.5h.,
 1p.2m.3a.4i.5h., 1a.2o.3a.4i.5h., 1b.2o.3a.4i.5h., 1f.2o.3a.4i.5h., 1h.2o.3a.4i.5h.,
 1j.2o.3a.4i.5h., 1p.2o.3a.4i.5h., 1a.2u.3a.4i.5h., 1b.2u.3a.4i.5h., 1f.2u.3a.4i.5h.,
 1h.2u.3a.4i.5h., 1j.2u.3a.4i.5h., 1p.2u.3a.4i.5h., 1a.2y.3a.4i.5h., 1b.2y.3a.4i.5h.,
 1f.2y.3a.4i.5h., 1h.2y.3a.4i.5h., 1j.2y.3a.4i.5h., 1p.2y.3a.4i.5h., 1a.2a.3b.4i.5h.,
 1b.2a.3b.4i.5h., 1f.2a.3b.4i.5h., 1h.2a.3b.4i.5h., 1j.2a.3b.4i.5h., 1p.2a.3b.4i.5h.,
 1a.2b.3b.4i.5h., 1b.2b.3b.4i.5h., 1f.2b.3b.4i.5h., 1h.2b.3b.4i.5h., 1j.2b.3b.4i.5h.,
 1p.2b.3b.4i.5h., 1a.2e.3b.4i.5h., 1b.2e.3b.4i.5h., 1f.2e.3b.4i.5h., 1h.2e.3b.4i.5h.,
 1j.2e.3b.4i.5h., 1p.2e.3b.4i.5h., 1a.2f.3b.4i.5h., 1b.2f.3b.4i.5h., 1f.2f.3b.4i.5h.,
 1h.2f.3b.4i.5h., 1j.2f.3b.4i.5h., 1p.2f.3b.4i.5h., 1a.2i.3b.4i.5h., 1b.2i.3b.4i.5h.,
 1f.2i.3b.4i.5h., 1h.2i.3b.4i.5h., 1j.2i.3b.4i.5h., 1p.2i.3b.4i.5h., 1a.2m.3b.4i.5h.,
 1b.2m.3b.4i.5h., 1f.2m.3b.4i.5h., 1h.2m.3b.4i.5h., 1j.2m.3b.4i.5h., 1p.2m.3b.4i.5h.,
 1a.2o.3b.4i.5h., 1b.2o.3b.4i.5h., 1f.2o.3b.4i.5h., 1h.2o.3b.4i.5h., 1j.2o.3b.4i.5h.,
 1p.2o.3b.4i.5h., 1a.2u.3b.4i.5h., 1b.2u.3b.4i.5h., 1f.2u.3b.4i.5h., 1h.2u.3b.4i.5h.,
 1j.2u.3b.4i.5h., 1p.2u.3b.4i.5h., 1a.2y.3b.4i.5h., 1b.2y.3b.4i.5h., 1f.2y.3b.4i.5h.,
 1h.2y.3b.4i.5h., 1j.2y.3b.4i.5h., 1p.2y.3b.4i.5h., 1a.2a.3e.4i.5h., 1b.2a.3e.4i.5h.,
 1f.2a.3e.4i.5h., 1h.2a.3e.4i.5h., 1j.2a.3e.4i.5h., 1p.2a.3e.4i.5h., 1a.2b.3e.4i.5h.,
 1b.2b.3e.4i.5h., 1f.2b.3e.4i.5h., 1h.2b.3e.4i.5h., 1j.2b.3e.4i.5h., 1p.2b.3e.4i.5h.,
 1a.2e.3e.4i.5h., 1b.2e.3e.4i.5h., 1f.2e.3e.4i.5h., 1h.2e.3e.4i.5h., 1j.2e.3e.4i.5h.,
 1p.2e.3e.4i.5h., 1a.2f.3e.4i.5h., 1b.2f.3e.4i.5h., 1f.2f.3e.4i.5h., 1h.2f.3e.4i.5h.,
 1j.2f.3e.4i.5h., 1p.2f.3e.4i.5h., 1a.2i.3e.4i.5h., 1b.2i.3e.4i.5h., 1f.2i.3e.4i.5h.,
 1h.2i.3e.4i.5h., 1j.2i.3e.4i.5h., 1p.2i.3e.4i.5h., 1a.2m.3e.4i.5h., 1b.2m.3e.4i.5h.,

【 0 4 8 4 】

【表 1 2 - 3 3】

1f.2m.3e.4i.5h., 1h.2m.3e.4i.5h., 1j.2m.3e.4i.5h., 1p.2m.3e.4i.5h., 1a.2o.3e.4i.5h.,
 1b.2o.3e.4i.5h., 1f.2o.3e.4i.5h., 1h.2o.3e.4i.5h., 1j.2o.3e.4i.5h., 1p.2o.3e.4i.5h.,
 1a.2u.3e.4i.5h., 1b.2u.3e.4i.5h., 1f.2u.3e.4i.5h., 1h.2u.3e.4i.5h., 1j.2u.3e.4i.5h.,
 1p.2u.3e.4i.5h., 1a.2y.3e.4i.5h., 1b.2y.3e.4i.5h., 1f.2y.3e.4i.5h., 1h.2y.3e.4i.5h.,
 1j.2y.3e.4i.5h., 1p.2y.3e.4i.5h., 1a.2a.3g.4i.5h., 1b.2a.3g.4i.5h., 1f.2a.3g.4i.5h.,
 1h.2a.3g.4i.5h., 1j.2a.3g.4i.5h., 1p.2a.3g.4i.5h., 1a.2b.3g.4i.5h., 1b.2b.3g.4i.5h.,
 1f.2b.3g.4i.5h., 1h.2b.3g.4i.5h., 1j.2b.3g.4i.5h., 1p.2b.3g.4i.5h., 1a.2c.3g.4i.5h.,
 1b.2c.3g.4i.5h., 1f.2c.3g.4i.5h., 1h.2c.3g.4i.5h., 1j.2c.3g.4i.5h., 1p.2c.3g.4i.5h.,
 1a.2f.3g.4i.5h., 1b.2f.3g.4i.5h., 1f.2f.3g.4i.5h., 1h.2f.3g.4i.5h., 1j.2f.3g.4i.5h.,
 1p.2f.3g.4i.5h., 1a.2i.3g.4i.5h., 1b.2i.3g.4i.5h., 1f.2i.3g.4i.5h., 1h.2i.3g.4i.5h.,
 1j.2i.3g.4i.5h., 1p.2i.3g.4i.5h., 1a.2m.3g.4i.5h., 1b.2m.3g.4i.5h., 1f.2m.3g.4i.5h.,
 1h.2m.3g.4i.5h., 1j.2m.3g.4i.5h., 1p.2m.3g.4i.5h., 1a.2o.3g.4i.5h., 1b.2o.3g.4i.5h.,
 1f.2o.3g.4i.5h., 1h.2o.3g.4i.5h., 1j.2o.3g.4i.5h., 1p.2o.3g.4i.5h., 1a.2u.3g.4i.5h.,
 1b.2u.3g.4i.5h., 1f.2u.3g.4i.5h., 1h.2u.3g.4i.5h., 1j.2u.3g.4i.5h., 1p.2u.3g.4i.5h.,
 1a.2y.3g.4i.5h., 1b.2y.3g.4i.5h., 1f.2y.3g.4i.5h., 1h.2y.3g.4i.5h., 1j.2y.3g.4i.5h.,
 1p.2y.3g.4i.5h., 1a.2a.3a.4a.5i., 1b.2a.3a.4a.5i., 1f.2a.3a.4a.5i., 1h.2a.3a.4a.5i.,
 1j.2a.3a.4a.5i., 1p.2a.3a.4a.5i., 1a.2b.3a.4a.5i., 1b.2b.3a.4a.5i., 1f.2b.3a.4a.5i.,
 1h.2b.3a.4a.5i., 1j.2b.3a.4a.5i., 1p.2b.3a.4a.5i., 1a.2c.3a.4a.5i., 1b.2c.3a.4a.5i.,
 1f.2c.3a.4a.5i., 1h.2c.3a.4a.5i., 1j.2c.3a.4a.5i., 1p.2c.3a.4a.5i., 1a.2f.3a.4a.5i.,
 1b.2f.3a.4a.5i., 1f.2f.3a.4a.5i., 1h.2f.3a.4a.5i., 1j.2f.3a.4a.5i., 1p.2f.3a.4a.5i.,
 1a.2i.3a.4a.5i., 1b.2i.3a.4a.5i., 1f.2i.3a.4a.5i., 1h.2i.3a.4a.5i., 1j.2i.3a.4a.5i.,
 1p.2i.3a.4a.5i., 1a.2m.3a.4a.5i., 1b.2m.3a.4a.5i., 1f.2m.3a.4a.5i., 1h.2m.3a.4a.5i.,
 1j.2m.3a.4a.5i., 1p.2m.3a.4a.5i., 1a.2o.3a.4a.5i., 1b.2o.3a.4a.5i., 1f.2o.3a.4a.5i.,
 1h.2o.3a.4a.5i., 1j.2o.3a.4a.5i., 1p.2o.3a.4a.5i., 1a.2u.3a.4a.5i., 1b.2u.3a.4a.5i.,
 1f.2u.3a.4a.5i., 1h.2u.3a.4a.5i., 1j.2u.3a.4a.5i., 1p.2u.3a.4a.5i., 1a.2y.3a.4a.5i.,
 1b.2y.3a.4a.5i., 1f.2y.3a.4a.5i., 1h.2y.3a.4a.5i., 1j.2y.3a.4a.5i., 1p.2y.3a.4a.5i.,
 1a.2a.3b.4a.5i., 1b.2a.3b.4a.5i., 1f.2a.3b.4a.5i., 1h.2a.3b.4a.5i., 1j.2a.3b.4a.5i.,
 1p.2a.3b.4a.5i., 1a.2b.3b.4a.5i., 1b.2b.3b.4a.5i., 1f.2b.3b.4a.5i., 1h.2b.3b.4a.5i.,
 1j.2b.3b.4a.5i., 1p.2b.3b.4a.5i., 1a.2c.3b.4a.5i., 1b.2c.3b.4a.5i., 1f.2c.3b.4a.5i.,
 1h.2c.3b.4a.5i., 1j.2c.3b.4a.5i., 1p.2c.3b.4a.5i., 1a.2f.3b.4a.5i., 1b.2f.3b.4a.5i.,
 1f.2f.3b.4a.5i., 1h.2f.3b.4a.5i., 1j.2f.3b.4a.5i., 1p.2f.3b.4a.5i., 1a.2i.3b.4a.5i.,
 1b.2i.3b.4a.5i., 1f.2i.3b.4a.5i., 1h.2i.3b.4a.5i., 1j.2i.3b.4a.5i., 1p.2i.3b.4a.5i.,
 1a.2m.3b.4a.5i., 1b.2m.3b.4a.5i., 1f.2m.3b.4a.5i., 1h.2m.3b.4a.5i., 1j.2m.3b.4a.5i.,
 1p.2m.3b.4a.5i., 1a.2o.3b.4a.5i., 1b.2o.3b.4a.5i., 1f.2o.3b.4a.5i., 1h.2o.3b.4a.5i.,
 1j.2o.3b.4a.5i., 1p.2o.3b.4a.5i., 1a.2u.3b.4a.5i., 1b.2u.3b.4a.5i., 1f.2u.3b.4a.5i.,
 1h.2u.3b.4a.5i., 1j.2u.3b.4a.5i., 1p.2u.3b.4a.5i., 1a.2y.3b.4a.5i., 1b.2y.3b.4a.5i.,
 1f.2y.3b.4a.5i., 1h.2y.3b.4a.5i., 1j.2y.3b.4a.5i., 1p.2y.3b.4a.5i., 1a.2a.3e.4a.5i.,
 1b.2a.3e.4a.5i., 1f.2a.3e.4a.5i., 1h.2a.3e.4a.5i., 1j.2a.3e.4a.5i., 1p.2a.3e.4a.5i.,
 1a.2b.3e.4a.5i., 1b.2b.3e.4a.5i., 1f.2b.3e.4a.5i., 1h.2b.3e.4a.5i., 1j.2b.3e.4a.5i.,
 1p.2b.3e.4a.5i., 1a.2c.3e.4a.5i., 1b.2c.3e.4a.5i., 1f.2c.3e.4a.5i., 1h.2c.3e.4a.5i.,
 1j.2c.3e.4a.5i., 1p.2c.3e.4a.5i., 1a.2f.3e.4a.5i., 1b.2f.3e.4a.5i., 1f.2f.3e.4a.5i.,

【 0 4 8 5 】

[illegible]

【 0 4 8 6 】

[illegible]

【 0 4 8 7 】

[illegible]

[illegible]

【 0 4 8 9 】

[illegible]

【 0 4 9 0 】

【表 1 2 - 3 9】

1h.2f.3b.4i.5i., 1j.2f.3b.4i.5i., 1p.2f.3b.4i.5i., 1a.2i.3b.4i.5i., 1b.2i.3b.4i.5i.,
 1f.2i.3b.4i.5i., 1h.2i.3b.4i.5i., 1j.2i.3b.4i.5i., 1p.2i.3b.4i.5i., 1a.2m.3b.4i.5i.,
 1b.2m.3b.4i.5i., 1f.2m.3b.4i.5i., 1h.2m.3b.4i.5i., 1j.2m.3b.4i.5i., 1p.2m.3b.4i.5i.,
 1a.2o.3b.4i.5i., 1b.2o.3b.4i.5i., 1f.2o.3b.4i.5i., 1h.2o.3b.4i.5i., 1j.2o.3b.4i.5i.,
 1p.2o.3b.4i.5i., 1a.2u.3b.4i.5i., 1b.2u.3b.4i.5i., 1f.2u.3b.4i.5i., 1h.2u.3b.4i.5i.,
 1j.2u.3b.4i.5i., 1p.2u.3b.4i.5i., 1a.2y.3b.4i.5i., 1b.2y.3b.4i.5i., 1f.2y.3b.4i.5i.,
 1h.2y.3b.4i.5i., 1j.2y.3b.4i.5i., 1p.2y.3b.4i.5i., 1a.2a.3e.4i.5i., 1b.2a.3e.4i.5i.,
 1f.2a.3e.4i.5i., 1h.2a.3e.4i.5i., 1j.2a.3e.4i.5i., 1p.2a.3e.4i.5i., 1a.2b.3e.4i.5i.,
 1b.2b.3e.4i.5i., 1f.2b.3e.4i.5i., 1h.2b.3e.4i.5i., 1j.2b.3e.4i.5i., 1p.2b.3e.4i.5i.,
 1a.2e.3e.4i.5i., 1b.2e.3e.4i.5i., 1f.2e.3e.4i.5i., 1h.2e.3e.4i.5i., 1j.2e.3e.4i.5i.,
 1p.2e.3e.4i.5i., 1a.2f.3e.4i.5i., 1b.2f.3e.4i.5i., 1f.2f.3e.4i.5i., 1h.2f.3e.4i.5i.,
 1j.2f.3e.4i.5i., 1p.2f.3e.4i.5i., 1a.2i.3e.4i.5i., 1b.2i.3e.4i.5i., 1f.2i.3e.4i.5i., 1h.2i.3e.4i.5i.,
 1j.2i.3e.4i.5i., 1p.2i.3e.4i.5i., 1a.2m.3e.4i.5i., 1b.2m.3e.4i.5i., 1f.2m.3e.4i.5i.,
 1h.2m.3e.4i.5i., 1j.2m.3e.4i.5i., 1p.2m.3e.4i.5i., 1a.2o.3e.4i.5i., 1b.2o.3e.4i.5i.,
 1f.2o.3e.4i.5i., 1h.2o.3e.4i.5i., 1j.2o.3e.4i.5i., 1p.2o.3e.4i.5i., 1a.2u.3e.4i.5i.,
 1b.2u.3e.4i.5i., 1f.2u.3e.4i.5i., 1h.2u.3e.4i.5i., 1j.2u.3e.4i.5i., 1p.2u.3e.4i.5i.,
 1a.2y.3e.4i.5i., 1b.2y.3e.4i.5i., 1f.2y.3e.4i.5i., 1h.2y.3e.4i.5i., 1j.2y.3e.4i.5i.,
 1p.2y.3e.4i.5i., 1a.2a.3g.4i.5i., 1b.2a.3g.4i.5i., 1f.2a.3g.4i.5i., 1h.2a.3g.4i.5i.,
 1j.2a.3g.4i.5i., 1p.2a.3g.4i.5i., 1a.2b.3g.4i.5i., 1b.2b.3g.4i.5i., 1f.2b.3g.4i.5i.,
 1h.2b.3g.4i.5i., 1j.2b.3g.4i.5i., 1p.2b.3g.4i.5i., 1a.2e.3g.4i.5i., 1b.2e.3g.4i.5i.,
 1f.2e.3g.4i.5i., 1h.2e.3g.4i.5i., 1j.2e.3g.4i.5i., 1p.2e.3g.4i.5i., 1a.2f.3g.4i.5i.,
 1b.2f.3g.4i.5i., 1f.2f.3g.4i.5i., 1h.2f.3g.4i.5i., 1j.2f.3g.4i.5i., 1p.2f.3g.4i.5i.,
 1a.2i.3g.4i.5i., 1b.2i.3g.4i.5i., 1f.2i.3g.4i.5i., 1h.2i.3g.4i.5i., 1j.2i.3g.4i.5i.,
 1p.2i.3g.4i.5i., 1a.2m.3g.4i.5i., 1b.2m.3g.4i.5i., 1f.2m.3g.4i.5i., 1h.2m.3g.4i.5i.,
 1j.2m.3g.4i.5i., 1p.2m.3g.4i.5i., 1a.2o.3g.4i.5i., 1b.2o.3g.4i.5i., 1f.2o.3g.4i.5i.,
 1h.2o.3g.4i.5i., 1j.2o.3g.4i.5i., 1p.2o.3g.4i.5i., 1a.2u.3g.4i.5i., 1b.2u.3g.4i.5i.,
 1f.2u.3g.4i.5i., 1h.2u.3g.4i.5i., 1j.2u.3g.4i.5i., 1p.2u.3g.4i.5i., 1a.2y.3g.4i.5i.,
 1b.2y.3g.4i.5i., 1f.2y.3g.4i.5i., 1h.2y.3g.4i.5i., 1j.2y.3g.4i.5i., および 1p.2y.3g.4i.5i..

更に別の実施形態において、本発明の化合物は約 2 0 0 0 n M 未満、約 1 5 0 0 n M 未満、約 1 0 0 0 n M 未満、約 9 0 0 n M 未満、約 8 0 0 n M 未満、約 7 0 0 n M 未満、約 6 5 0 n M 未満、約 6 0 0 n M 未満、約 5 5 0 n M 未満、約 5 0 0 n M 未満、約 4 0 0 n M 未満、約 3 5 0 n M 未満、約 3 0 0 n M 未満、約 2 5 0 n M 未満、約 2 0 0 n M 未満、約 1 0 0 n M 未満、又は約 5 0 n M 未満の IC_{50} により表される化合物の阻害活性と等しいかそれより良好なレベルにおける P 4 5 0 に対する阻害活性を有する。

【 0 4 9 1 】

更に別の実施形態において、本発明の化合物は、約 2 0 0 0 n M ~ 約 1 0 0 n M、約 1 0 0 0 n M ~ 約 1 0 0 n M、約 9 0 0 n M ~ 約 2 0 0 n M、約 8 0 0 n M ~ 約 3 0 0 n M、約 7 0 0 n M ~ 約 2 0 0 n M、約 6 0 0 n M ~ 約 2 0 0 n M、約 5 0 0 n M ~ 約 2 0 0 n M、約 7 0 0 n M ~ 約 3 0 0 n M、約 6 0 0 n M ~ 約 3 0 0 n M、約 7 0 0 n M ~ 約 4 0 0 n M、約 6 0 0 n M ~ 約 4 0 0 n M、約 4 0 0 n M ~ 約 1 0 0 n M、約 3 0 0 n M ~ 約 1 0 0 n M、又は約 6 0 0 n M ~ 約 1 5 0 n M の IC_{50} により表される範囲の P 4 5 0 のアイソザイム、例えば 3 A に対する阻害活性を有する。

【 0 4 9 2 】

更に別の実施形態において、本発明の化合物は約 2 0 0 0 n M 未満、約 1 5 0 0 n M 未満、約 1 0 0 0 n M 未満、約 9 0 0 n M 未満、約 8 0 0 n M 未満、約 7 0 0 n M 未満、約 6 5 0 n M 未満、約 6 0 0 n M 未満、約 5 5 0 n M 未満、約 5 0 0 n M 未満、約 4 0 0 n M 未満、約 3 5 0 n M 未満、約 3 0 0 n M 未満、約 2 5 0 n M 未満、約 2 0 0 n M 未満、

約 100 nM 未満、又は約 50 nM 未満の IC_{50} により表される化合物の阻害活性と等しいかそれより良好なレベルにおける P450 に対する阻害活性を有するが、ただし、そのような化合物は P450 に対するその阻害活性以外の生物学的活性を実質的に呈さない。例えば、本発明の化合物はプロテアーゼ阻害の低減された、又は有意ではない活性、例えば限定しないが、約 1000 nM 超、約 900 nM 超、約 800 nM 超、約 700 nM 超、約 600 nM 超、約 500 nM 超、約 400 nM 超、約 300 nM 超、約 200 nM 超、約 100 nM 超、約 50 nM 超、約 40 nM 超、約 30 nM 超、約 20 nM 超、約 10 nM 超、約 5 nM、又は約 1 nM 超の HIV の EC_{50} により表されるプロテアーゼ阻害のレベルを有することができる。

【0493】

又別の実施形態において、本発明の化合物は P450 のアイソザイム、限定しないが例えば 1A2、2B6、2C8、2C19、2C9、2D6、2E1、及び 3A4、5、7、等の 1 つ以上に対して特異的な阻害活性を有する。

【0494】

又別の実施形態において、本発明の化合物は抗ウイルス薬剤、例えばインジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル等の代謝に關与する P450 のアイソザイムに対して特異的な阻害活性を有する。

【0495】

更に別の実施形態において、本発明の化合物は P450 のアイソザイム 1 つ以上に対して特異的な阻害活性を有するが、他のものに対しては有さない。例えば、本発明の化合物は P450 の 3A に対しては特異的な阻害活性を有するが、P450 の別のアイソザイム、例えば P450 の 2C9 に対しては低減された、実質的ではない、又は最小限の阻害作用を有することができる。

【0496】

医薬品製剤

本発明の化合物は通常の慣行に従って選択される従来の担体及び賦形剤と共に製剤される。錠剤は賦形剤、滑剤、充填剤、結合剤等を含む。水性製剤は滅菌された形態において製造され、そして経口投与以外による送達を意図している場合は、一般的に等張性である。全ての製剤は場合により参照により全体が本明細書に組み込まれる *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (1986) に記載されているもののような賦形剤を含むことになる。賦形剤はアスコルビン酸及び他の抗酸化剤、キレート形成剤、例えば EDTA、炭水化物、例えばデキストリン、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸等を包含する。製剤の pH は約 3 ~ 約 11 であるが、通常は約 7 ~ 10 である。

【0497】

活性成分は単独で投与することが可能であるが、それらを医薬品製剤として提供することが好ましい場合がある。獣医科用及び人間用の両方である本発明の製剤は少なくとも 1 つの活性成分、例えば本発明の化合物を、1 つ以上の許容される担体、及び場合により他の治療用成分と共に含む。担体は製剤の他の成分と適合性があり、そしてそのレシピエントに対して生理学的に無害であるという意味において「許容され」なければならない。

【0498】

製剤は上記した投与経路に適するものを包含する。製剤は単位剤型において好都合に提供してよく、そして製剤の当該分野で良く知られている何れかの方法により製造してよい。手法及び製剤は一般的に参照により全体が本明細書に組み込まれる *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, Pa.) に記載されている。そのような方法は副次的成分 1 つ以上を構成する担体に活性成分を会合させる工程を包含する。一般的に製剤は液体担体又は微細分割固体担体又は両方に活性成分を均一及び緊密に会合させること、そして次に、必要に応じて製品を形状化することにより製造する。

【0499】

経口投与に適する本発明の製剤は活性成分の所定量を各々が含有するカプセル、カシエ剤又は錠剤のような個別の単位として；粉末又は顆粒として；水性又は非水性の液体中の溶液又は懸濁液として；又は水中油エマルジョン又は油中水エマルジョンとして提供してよい。活性成分は又瞬時投与物、舐剤又はペーストとして投与してもよい。

【0500】

錠剤は場合により副次的成分1つ以上と共に圧縮又は鑄造することにより製造する。圧縮錠剤は場合により結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、保存料、界面活性剤又は分散剤と混合した粉末又は顆粒のような自由流動形態の活性成分を適当な機械中で圧縮することにより製造してよい。鑄造された錠剤は不活性液体希釈剤により湿潤化した粉末活性成分の混合物を適当な機械中で鑄造することにより製造してよい。錠剤は場合によりコーティングして刻印し、そして場合により活性成分の緩徐又は制御された放出がもたらされるように製剤してよい。

【0501】

眼又は他の外部組織、例えば口腔又は皮膚への投与のためには、製剤は好ましくは例えば0.075～20重量%（0.1～20%の範囲において、0.1重量%漸増する、例えば0.6重量%、0.7重量%等の活性成分を包含する）、好ましくは0.2～15重量%、そして最も好ましくは0.5～10重量%の量で活性成分を含有する局所用の軟膏又はクリームとして適用される。軟膏に製剤する場合、活性成分はパラフィン系又は水混和性の何れかの軟膏基剤と共に使用してよい。或いは、活性成分は水中油クリーム基剤と共にクリーム中に製剤してよい。

【0502】

所望により、クリーム基剤の水相は、例えば少なくとも30重量%の多価アルコール、即ち2つ以上のヒドロキシル基を有するアルコール、例えばプロピレングリコール、ブタン1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール及びポリエチレングリコール（例えばPEG400）及びこれらの混合物を包含してよい。局所用製剤は望ましくは皮膚又は他の罹患領域を通過する活性成分の吸収又は貫通を増強する化合物を包含してよい。そのような皮膚貫通増強剤の例はジメチルスルホキシド及び関連の類縁体を包含する。

【0503】

本発明のエマルジョンの油相は既知の態様において既知の成分から構成してよい。相は単に乳化剤（エマルジェントとも称する）を含むのみであってよいが、望ましくは少なくとも1つの乳化剤と脂肪又は油脂との、又は脂肪及び油脂の両方との混合物を含む。好ましくは、親水性乳化剤を安定化剤として作用する親油性乳化剤と共に包含させる。油脂及び脂肪の両方を包含することも好ましい。これらと共に、乳化剤は、安定化剤を伴うか伴うことなく、いわゆる乳化ワックスを構成し、そしてワックスは油脂及び脂肪と共にいわゆる乳化軟膏基剤を構成し、これがクリーム製剤の油性の分散相を形成する。

【0504】

本発明の製剤における使用に適するエマルジェント及びエマルジョン安定化剤はTween（登録商標）60、Span（登録商標）80、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリルモノステアレート及びラウリル硫酸ナトリウムを包含する。

【0505】

製剤のための適当な油脂又は脂肪の選択は所望の化粧品特性を達成することに基づいている。クリームは好ましくはチューブ又は他の容器からの漏出を回避するための適当なコンシステンシーを有する非脂性、非着色性及び洗浄可能な製品とする。直鎖又は分枝鎖の、1又は2塩基性のアルキルエステル、例えばジイソアジペート、イソセチルステアレート、ココナツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、イソプロピルミリステート、デシルオレエート、イソプロピルパルミテート、ブチルステアレート、2-エチルヘキシルパルミテート又はCrodamol CAPとして知られている分枝鎖エステルのブレンド物を使用してよく、最後の3種が好ましいエステルである。これらは必要な特性に応じ

て単独で、又は組み合わせにおいて使用してよい。或いは、高融点の脂質、例えば白色軟質パラフィン及び／又は流動パラフィン又は他の鉱物油を使用してよい。

【0506】

本発明の医薬品製剤は本発明の化合物1つ以上を、製薬上許容しうる担体又は賦形剤1つ以上、そして場合により他の治療薬と共に含む。活性成分を含有する医薬品製剤は意図する投与方法に適する何れかの形態であってよい。例えば経口用途のために使用する場合、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性又は油性の懸濁液、分散性粉末又は顆粒、エマルジョン、ハード又はソフトカプセル、シロップ又はエリキシルを製造してよい。経口用途を意図する組成物は医薬組成物の製造に関する何れかの当該分野で知られた方法に従って製造してよく、そしてそのような組成物は服用しやすい調製品を与えるための甘味剤、フレーバー剤、着色剤及び保存料を包含する添加剤1つ以上を含有してよい。錠剤の製造に適する非毒性の製薬上許容しうる賦形剤との混合物中に活性成分を含有する錠剤が許容される。これらの賦形剤は例えば不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム又は炭酸ナトリウム、乳糖、乳糖1水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム；顆粒化剤及び錠剤崩壊剤、例えばトウモロコシ澱粉、又はアルギン酸；結合剤、例えばセルロース、微結晶セルロース、澱粉、ゼラチン又はアカシア；及び潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであってよい。錠剤は未コーティングであってよく、或いは知られた手法、例えば胃腸管内の崩壊及び吸収を遅延させることにより長時間に渡って持続性の作用をもたらすマイクロカプセル化によりコーティングしてよい。例えばグリセリルモノステアレート又はグリセリルジステアレートのような遅延化物質を単独又はワックスと共に使用してよい。

【0507】

経口用途のための製剤はまた、活性成分が不活性の固体希釈剤、例えばリン酸カルシウム又はカオリンと混合されるハードゼラチンカプセルとして、又は活性成分が水又は油脂の媒体、例えばピーナツ油、流動パラフィン又はオリーブ油と混合されるソフトゼラチンカプセルとして提供してよい。

【0508】

本発明の水性懸濁液は水性懸濁液の製造に適する賦形剤との混合物中に活性物質を含有する。そのような賦形剤は懸濁剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム及びアカシアガム、及び分散又は湿潤剤、例えば天然に存在するホスファチド（例えばレシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物（例えばポリオキシエチレンステアレート）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物（例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと脂肪酸及び無水ヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合生成物（例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）を包含する。水性懸濁液は又、1つ以上の保存料、例えばエチル又はn-プロピルp-ヒドロキシベンゾエート、又は1つ以上の着色剤、1つ以上のフレーバー剤及び1つ以上の甘味剤、例えばスクロース又はサッカリンも含有してよい。

【0509】

油脂懸濁液は活性成分を植物油、例えばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油又はココナツ油中に、又は鉱物油、例えば流動パラフィン中に懸濁することにより製剤してよい。経口用懸濁液は濃厚化剤、例えば蜜蝋、ハードパラフィン又はセチルアルコールを含有してよい。甘味剤、例えば本明細書に記載したもの、及びフレーバー剤を添加することにより服用し易い経口用調製品を提供してよい。これらの組成物はアスコルビン酸のような抗酸化剤を添加することにより保存してよい。

【0510】

水の添加による水性懸濁液の製造に適する本発明の分散性粉末及び顆粒は、活性成分を分散又は湿潤剤、懸濁剤、及び1つ以上の保存料との混合物中に提供する。適当な分散又は湿潤剤及び懸濁化剤は上記開示したものにより例示される。追加的な賦形剤、例えば甘

味剤、フレーバー剤及び着色剤も存在してよい。

【0511】

本発明の医薬組成物は又、水中油エマルジョンの形態であってよい。油相は植物油、例えばオリーブ油又はラッカセイ油、鉱物油、例えば流動パラフィン、又はこれらの混合物であってよい。適当な乳化剤は、天然に存在するガム、例えばアカシアガム及びトラガカントガム、天然に存在するホスファチド、例えば大豆レシチン、脂肪酸と無水ヘキシトールから誘導されたエステル又は部分エステル、例えばソルビタンモノオレエート、及びこれらの部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートを包含する。エマルジョンは又、甘味剤及びフレーバー剤も含有してよい。シロップ及びエリキシルはグリセロール、ソルビトール又はスクロースのような甘味剤と共に製剤してよい。そのような製剤は又、鎮痛剤、保存料、フレーバー剤又は着色剤を含有してよい。

【0512】

本発明の医薬組成物は滅菌注射用調製品、例えば滅菌された注射用の水性又は油性の懸濁液の形態であってよい。この懸濁液は本明細書において言及した適当な分散又は湿潤剤及び懸濁剤を用いながら当該分野で知られる通り製剤してよい。滅菌注射用調製品は又非毒性の非経口許容性の希釈剤又は溶媒中の滅菌された注射用の溶液又は懸濁液、例えば1, 3-ブタンジオール中の溶液であってよく、或いは、凍結乾燥粉末として製造してよい。使用してよい許容されるベヒクル及び溶媒に包含されるものは水、リンゲル液及び等張性塩化ナトリウム溶液である。更に又、滅菌された固定油が溶媒又は懸濁媒体として従来より使用されている。この目的のためには、何れかの銘柄の固定油を使用してよく、例えば合成のモノ又はジグリセリドが包含される。更に又、オレイン酸のような脂肪酸も同様に注射用調製品中に使用してよい。

【0513】

単一の剤型を製造するために担体物質と組み合わせるとよい活性成分の量は治療される宿主及び特定の投与様式に応じて変動することになる。例えば、ヒトへの経口投与を意図した時限放出製剤は総組成物の約5～約95%（重量：重量）で変動してよい担体物質の適切で好都合な量と共に複合化された活性物質約1～1000mgを含有してよい。医薬組成物は投与のために容易に計測可能な量を与えるように製造できる。例えば、静脈内注入を意図する水溶液は約30mL/時の速度で適当な容量の注入が行えるように、溶液のミリリットル当たり活性成分約3～500μgを含有してよい。

【0514】

眼への投与に適する製剤は、活性成分が適当な担体、特に活性成分用の水性溶媒中に溶解又は懸濁された点眼液を包含する。活性成分は好ましくは0.5～20%、好都合には0.5～10%、特に約1.5%w/wの濃度でそのような製剤中に存在する。

【0515】

口中の局所適用に適する製剤はフレーバー添加基剤、通常はスクロース及びアカシア又はトラガカント中に活性成分を含むロゼンジ剤；不活性基剤、例えばゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアカシア中に活性成分を含む香錠製剤；及び適当な液体担体中に活性成分を含む洗口剤を包含する。

【0516】

直腸投与用の製剤は例えばカカオ脂又はサリシレートを含む適当な基剤と共に座薬として提供してよい。

【0517】

肺内又は鼻内投与に適する製剤は例えば0.1～500μmの範囲の粒径（0.1～500μmの範囲で漸増する粒径、0.5μm、1μm、30μm、35μm、等を包含）を有し、これは鼻腔を通過する急速な吸引により、又は肺胞嚢に到達するように口腔を通過する吸引により投与される。適当な製剤は活性成分の水性又は油性の溶液を包含する。エアロゾル又は乾燥粉末の投与に適する製剤は従来の方法に従って製造してよく、そして本明細書に記載した感染の治療又は予防において使用される従来化合物のような他の治

療薬と共に送達してよい。

【0518】

腔内投与に適する製剤は活性成分の外に当該分野で適切なものとして知られている担体を含むペサリー剤、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡状物又はスプレー製剤として提供してよい。

【0519】

非経口投与に適する製剤は抗酸化剤、緩衝剤、殺菌剤及び製剤を意図するレシピエントの血液と等張性とする溶質を含むよい水性及び非水性の滅菌注射用溶液；及び懸濁化剤及び濃厚化剤を包含してよい水性及び非水性の滅菌懸濁液を包含する。

【0520】

製剤は単位用量又は多用量の容器、例えば密封されたアンプル及びバイアル中に提供され、そして使用直前の滅菌液体担体、例えば注射用水の添加のみを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存してよい。必要時調製用の注射用の溶液及び懸濁液は、前記した種類の滅菌粉末、顆粒及び錠剤から製造する。好ましい単位用量製剤は活性成分の上記した一日当たり用量又は単位一日当たりサブ用量、又は適切なその分割量を含むものである。

【0521】

当然ながら、本発明により提供される成分の外に、本発明の製剤は該当する製剤の型に関連する当該分野で従来より使用されている他の物質を包含してよく、例えば経口投与に適するものはフレーバー剤を包含してよい。

【0522】

本発明は更に少なくとも1つの活性成分、例えば本発明の化合物を獣医科用の担体と共に含む獣医科用の組成物を提供する。

【0523】

獣医科用の担体は組成物を投与する目的のために有用な物質であり、そして獣医科分野において別様には不活性であるか、許容され、そして活性成分と適合する固体、液体又は気体の物質であってよい。これらの獣医科用組成物は経口、非経口又は何れかの他の所望の経路により投与してよい。

【0524】

本発明の化合物は又、投薬頻度を低下させるため、又は活性成分の薬物動態又は毒性のプロファイルを向上するために、活性成分の制御された放出をもたらすように製剤することができる。従って、本発明は又、持続又は制御放出のために製剤された本発明の化合物1つ以上を含む組成物を提供する。

【0525】

活性成分の有効用量は少なくとも治療すべき状態の性質、毒性、化合物を予防的に使用（より低用量）するか活動性の疾患又は状態に対抗すべく使用するか、送達方法、及び医薬品製剤により変動し、そして従来の用量上昇試験を用いて医師が決定することになる。有効用量は一日当たり約0.0001～約100mg/kg体重と推定できる。典型的には、一日当たり約0.01～約10mg/kg体重である。より典型的には、一日当たり約0.01～約5mg/kg体重である。より典型的には、一日当たり約0.05～約0.5mg/kg体重である。例えば、体重約70kgの成人に対する一日当たり候補用量は1mg～1000mg、又は5mg～500mgの範囲となり、そして単用量又は多用量の形態を取ってよい。

【0526】

又別の実施形態において、本出願は本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステル、及び製薬上許容しうる担体又は賦形剤を含む医薬組成物を開示する。

【0527】

又別の実施形態において、本出願は追加的治療薬少なくとも1つと組み合わせた本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステル、ならびに製薬

上許容しうる担体又は賦形剤を含む医薬組成物を開示する。

【0528】

本発明によれば、本発明の化合物と組み合わせて使用される治療薬は本発明の化合物と組み合わせて使用した場合に治療効果を有する如何なる剤であることもできる。例えば、本発明の化合物と組み合わせて使用される治療薬はチトクロム P 4 5 0 酵素、特にチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ、例えば 1 A 2、2 B 6、2 C 8、2 C 1 9、2 C 9、2 D 6、2 E 1、3 A 4、5、7、等による酸化的代謝に介入できる如何なる剤であることもできる。

【0529】

別の実施形態においては、本発明の化合物と組み合わせて使用される治療薬は何れかの抗ウイルス剤、例えば抗 H I V、抗 H C V、等、抗細菌剤、抗カビ剤、免疫調節剤、例えば免疫抑制剤、抗新生物性剤、化学療法剤、心臓血管状態、神経学的状態を治療するための剤等であることができる。

【0530】

又別の実施形態において、本発明の化合物と組み合わせて使用される治療薬は何れかのプロトンポンプ阻害剤、抗癲癇剤、N S A I D、経口血糖降下剤、アンジオテンシン I I、スルホニル尿素、ベータブロッカー、抗鬱剤、抗精神病薬、又は麻酔剤、又はこれらの組み合わせであることができる。

【0531】

又別の実施形態において、本発明の化合物と組み合わせて使用される治療薬は何れかの 1) マクロリド抗生物質、例えばクラリスロマイシン、エリスロマイシン、テリスロマイシン、2) 抗不整脈剤、例えばキニジン 3 - O H、3) ベンゾジアゼピン類、例えばアルプラゾラム、ジアゼパム 3 O H、ミダゾラム、トリアゾラム、4) 免疫調節剤、例えばシクロスポリン、タクロリムス (F K 5 0 6)、5) H I V 抗ウイルス剤、例えばインジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、6) 消化管運動改善薬、例えばシサプリド、7) 抗ヒスタミン類、例えばアステミゾール、クロルフェニラミン、テルフェニジン、8) カルシウムチャンネルブロッカー、例えばアムロジピン、ジルチアゼム、フェロジピン、レルカニジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ベラパミル、9) H M G C o A 還元酵素阻害剤、例えばアトルバスタチン、セリバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、又は 1 0) ステロイド 6 ベータ - O H、例えばエストラジオール、ヒドロコルチゾン、プロゲステロン、テストステロンであることができる。

【0532】

更に又別の実施形態において、本発明の化合物と組み合わせて使用される治療薬は何れかのアルフェンタニル、アプレピタント、アリピプラゾール、ブスピロン、カフェルゴット、カフェイン、T M U、シロスタゾール、コカイン、コデイン、N - 脱メチル化、ダブソン、デキストロメトर्फアン、ドセタキセル、ドンペリドン、エブレレノン、フェンタニル、フィナステリド、グリーベック、ハロペリドール、イリノテカン、L A A M、リドカイン、メタドン、ナテグリニド、オンダンセトロン、ピモジド、プロプラノロール、ケチアピン、キニン、サルメテロール、シルденаフィル、シロリムス、タモキシフェン、タキソール、テルフェナジン、トラゾドン、ピンクリスチン、ザレブロン、又はゾルピデム又はこれらの組み合わせであることができる。

【0533】

1 つの実施形態において、本出願は、H I V プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、H C V の非ヌクレオシド阻害剤、C C R 5 阻害剤、及びこれらの組み合わせよりなる群から選択される追加的治療薬少なくとも 1 つと組み合わせた本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステル、ならびに製薬上許容しうる担体又は賦形剤を含む医薬組成物を開示する。

【0534】

別の実施形態においては、アンブレナビル、アタザナビル、フォサムブレナビル (f o

samprenavir)、インジナビル、ロビナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル、ブレカナビル(brecanavir)、ダルナビル、TMC-126、TMC-114、モゼナビル(mozenavir)(DMP-450)、JE-2147(AG1776)、L-756423、RO0334649、KNI-272、DPC-681、DPC-684、GW640385X、DG17、PPL-100、DG35、AG1859、カブラビリン、エミビリン(emivirine)、デラビリジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+)カラノリド(calanolide)A、エトラビリン、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、TMC-120、TMC-278(リルピビレン)、BILR355BS、VRX840773、UK-453061、RDEA806、ジドブジン、エムトリシタピン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタピン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタピン、アロブジン、MIV-210、ラシビル(Racivir)(±-FTC)、D-d4FC、ホスファジド、ホジブジンチドキシル(fozivudine tidoxil)、アプリシチピンAVX754、アムドキシビル(amdoxovir)、KP-1461、及びホサルブジンチドキシル(fosalvudine tidoxi)(以前のHDP99.0003)、フマル酸テノホビルジソプロキシル、アデホビルジピボキシル、GS-9131、クルクミン、クルクミンの誘導体、チコリ酸(chicoric acid)、チコリ酸の誘導体、3,5-ジカフェオイルキニン酸(dicaffeoylquinic acid)、3,5-ジカフェオイルキニン酸の誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸の誘導体、カフェイン酸フェネチルエステル、カフェイン酸フェネチルエステル誘導体、チルホスチン、チルホスチン誘導体、ケルセチン、ケルセチン誘導体、S-1360、ジンテビル(zintevir)(AR-177)、L-870812、L-870810、MK-0518(ラルテグラビル)、エルビテグラビル(elvitegravir)、BMS-538158、GSK364735C、BMS-707035、MK-2048、BA011、エンフビルチド、シフビルチド(sifuvirtide)、FB006M、TRI-1144、AMD-070、SP01A、BMS-488043、BlockAide/CR、イムニチン、ベンゾイミダゾール誘導体、ベンゾ-1,2,4-チアジアジン誘導体、フェニアラニン誘導体、アブラビロク、ピクリビロク、及びマラビロク、シクロスポリン、FK-506、ラパマイシン、タキソール、タキソテル、クラリスロマイシン、A-77003、A-80987、MK-639、サキナビル、VX-478、AG1343、DMP-323、XM-450、BILA2011BS、BILA1096BS、BILA2185BS、BMS186,318、LB71262、SC-52151、SC-629(N,N-ジメチルグリシル-N-(2-ヒドロキシ-3-((4-メトキシフェニル)スルホニル)(2-メチルプロピル)アミノ)-1-(フェニルメチル)プロピル)-3-メチル-L-バリナミド)、KNI-272、CGP53437、CGP57813及びU-103017よりなる群から選択される追加的治療薬少なくとも1つと組み合わせた本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステル、ならびに製薬上許容しうる担体又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0535】

更に別の実施形態において、本発明は追加的治療薬2つ又は3つと組み合わせた本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルを含む医薬組成物を提供する。例えば、本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルはHIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオチド阻害剤、及びHIVインテグラーゼ阻害剤のクラスから選択される追加的治療薬2つ又は3つと組み合わせる。追加的治療薬2つ又は3つは治療薬の同じクラスから選択される異なる治療薬であることができ、又はそれらは治療薬の異なるクラスから選択することもできる。そのような3元又は4元の組み合わせにおける本発明の化合物は本明細書に開示した式Iの化合物の何れか、例えば式IIA~D又は式IVの化合物を包含できる。特定の実施形態に

おいては、本発明の医薬組成物は、H I Vプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のH I V非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオシド阻害剤、及びH I Vインテグラーゼ阻害剤のクラスから選択される追加的治療薬2つ又は3つと組み合わせた式I Vの化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルを含む。更に別の特定の実施形態において、本発明の医薬組成物は、H I Vプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のH I V非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオチド阻害剤、及びH I Vインテグラーゼ阻害剤のクラスから選択される追加的治療薬2つ又は3つと組み合わせた実施例P、S、又はX、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルを含む。例えば、そのような組み合わせはフマル酸テノホビルジソプロキシル、GS - 9131、エムトリシタビン、エルビテグラビル、エファブレンツ、アタザナビル、ダルナビル、ラルテグラビル、及びリルピビリン（又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステル）よりなる群から選択される追加的治療薬2つ又は3つと組み合わせた実施例P、S、又はX、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルを含む。

【0536】

3元複合体の特定の実施形態は、例えば、実施例P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / GS - 9131、実施例P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エムトリシタビン、実施例P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エルビテグラビル、実施例P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エファブレンツ、実施例P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / アタザナビル、実施例P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / ダルナビル、実施例P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / ラルテグラビル、実施例P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / リルピビリン、実施例P / GS - 9131 / エムトリシタビン、実施例P / GS - 9131 / エルビテグラビル、実施例P / GS - 9131 / エファブレンツ、実施例P / GS - 9131 / アタザナビル、実施例P / GS - 9131 / ダルナビル、実施例P / GS - 9131 / ラルテグラビル、実施例P / GS - 9131 / リルピビリン、実施例P / エムトリシタビン / エルビテグラビル、実施例P / エムトリシタビン / エファブレンツ、実施例P / エムトリシタビン / アタザナビル、実施例P / エムトリシタビン / ダルナビル、実施例P / エムトリシタビン / ラルテグラビル、実施例P / エムトリシタビン / リルピビリン、実施例P / エルビテグラビル / エファブレンツ、実施例P / エルビテグラビル / アタザナビル、実施例P / エルビテグラビル / ダルナビル、実施例P / エルビテグラビル / ラルテグラビル、実施例P / エルビテグラビル / リルピビリン、実施例P / エファブレンツ / アタザナビル、実施例P / エファブレンツ / ダルナビル、実施例P / エファブレンツ / ラルテグラビル、実施例P / エファブレンツ / リルピビリン、実施例P / アタザナビル / ダルナビル、実施例P / アタザナビル / ラルテグラビル、実施例P / アタザナビル / リルピビリン、実施例P / ダルナビル / ラルテグラビル、実施例P / ダルナビル / リルピビリン、実施例P / ラルテグラビル / リルピビリン、実施例S / フマル酸テノホビルジソプロキシル / GS - 9131、実施例S / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エムトリシタビン、実施例S / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エルビテグラビル、実施例S / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エファブレンツ、実施例S / フマル酸テノホビルジソプロキシル / アタザナビル、実施例S / フマル酸テノホビルジソプロキシル / ダルナビル、実施例S / フマル酸テノホビルジソプロキシル / ラルテグラビル、実施例S / フマル酸テノホビルジソプロキシル / リルピビリン、実施例S / GS - 9131 / エムトリシタビン、実施例S / GS - 9131 / エルビテグラビル、実施例S / GS - 9131 / エファブレンツ、実施例S / GS - 9131 / アタザナビル、実施例S / GS - 9131 / ダルナビル、実施例S / GS - 9131 / ラルテグラビル、実施例S / GS - 9131 / リルピビリン、実施例S / エムトリシタビン / エルビテグラビル、実施例S / エムトリシタビン / エファブレンツ、実施例S / エムトリシタビン / アタザナビル、実施例S / エムトリシタビン / ダルナビル、実施例S / エムトリシタビン / ラルテグラビル、実施例S / エムトリシタビン / リルピビリン、実施例S / エルビテグラビル / エファブレンツ、実施例S / エルビテグラビル / アタザナビル、実施例S / エルビテグラビル

／ダルナビル、実施例 S / エルビテグラビル / ラルテグラビル、実施例 S / エルビテグラビル / リルピビリン、実施例 S / エファブレンツ / アタザナビル、実施例 S / エファブレンツ / ダルナビル、実施例 S / エファブレンツ / ラルテグラビル、実施例 S / エファブレンツ / リルピビリン、実施例 S / アタザナビル / ダルナビル、実施例 S / アタザナビル / ラルテグラビル、実施例 S / アタザナビル / リルピビリン、実施例 S / ダルナビル / ラルテグラビル、実施例 S / ダルナビル / リルピビリン、実施例 S / ラルテグラビル / リルピビリン、実施例 X / フマル酸テノホビルジソプロキシル / GS - 9131、実施例 X / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エムトリシタピン、実施例 X / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エルビテグラビル、実施例 X / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エファブレンツ、実施例 X / フマル酸テノホビルジソプロキシル / アタザナビル、実施例 X / フマル酸テノホビルジソプロキシル / ダルナビル、実施例 X / フマル酸テノホビルジソプロキシル / ラルテグラビル、実施例 X / フマル酸テノホビルジソプロキシル / リルピビリン、実施例 X / GS - 9131 / エムトリシタピン、実施例 X / GS - 9131 / エルビテグラビル、実施例 X / GS - 9131 / エファブレンツ、実施例 X / GS - 9131 / アタザナビル、実施例 X / GS - 9131 / ダルナビル、実施例 X / GS - 9131 / ラルテグラビル、実施例 X / GS - 9131 / リルピビリン、実施例 X / エムトリシタピン / エルビテグラビル、実施例 X / エムトリシタピン / エファブレンツ、実施例 X / エムトリシタピン / アタザナビル、実施例 X / エムトリシタピン / ダルナビル、実施例 X / エムトリシタピン / ラルテグラビル、実施例 X / エムトリシタピン / リルピビリン、実施例 X / エルビテグラビル / エファブレンツ、実施例 X / エルビテグラビル / アタザナビル、実施例 X / エルビテグラビル / ダルナビル、実施例 X / エルビテグラビル / ラルテグラビル、実施例 X / エルビテグラビル / リルピビリン、実施例 X / エファブレンツ / アタザナビル、実施例 X / エファブレンツ / ダルナビル、実施例 X / エファブレンツ / ラルテグラビル、実施例 X / エファブレンツ / リルピビリン、実施例 X / アタザナビル / ダルナビル、実施例 X / アタザナビル / ラルテグラビル、実施例 X / アタザナビル / リルピビリン、実施例 X / ダルナビル / ラルテグラビル、実施例 X / ダルナビル / リルピビリン、及び実施例 X / ラルテグラビル / リルピビリン（上記何れかの製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルを包含する）を含む。

【0537】

4 元複合体の特定の実施形態は、例えば、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / GS - 9131 / エムトリシタピン、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / GS - 9131 / エルビテグラビル、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / GS - 9131 / エファブレンツ、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / GS - 9131 / アタザナビル、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / GS - 9131 / ダルナビル、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / GS - 9131 / ラルテグラビル、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / GS - 9131 / リルピビリン、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エムトリシタピン / エルビテグラビル、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エムトリシタピン / エファブレンツ、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エムトリシタピン / アタザナビル、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エムトリシタピン / ダルナビル、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エムトリシタピン / ラルテグラビル、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エムトリシタピン / リルピビリン、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エルビテグラビル / エファブレンツ、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エルビテグラビル / アタザナビル、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エルビテグラビル / ダルナビル、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エルビテグラビル / ラルテグラビル、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エルビテグラビル / リルピビリン、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エファブレンツ / アタザナビル、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エファブレンツ / ダルナビル、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エファブレンツ / ラルテグラビル、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシル / エ

ファブレンツ／リルピビリン、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシシル / アタザナ
ビル／ダルナビル、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシシル / アタザナビル／ラル
テグラビル、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシシル / アタザナビル／リルピビリ
ン、実施例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシシル / ダルナビル／ラルテグラビル、実施
例 P / フマル酸テノホビルジソプロキシシル / ダルナビル／リルピビリン、実施例 P / フマ
ル酸テノホビルジソプロキシシル / ラルテグラビル／リルピビリン、実施例 P / GS - 9 1
3 1 / エムトリシタピン / エルビテグラビル、実施例 P / GS - 9 1 3 1 / エムトリシタ
ピン / エファブレンツ、実施例 P / GS - 9 1 3 1 / エムトリシタピン / アタザナビル、
実施例 P / GS - 9 1 3 1 / エムトリシタピン / ダルナビル、実施例 P / GS - 9 1 3 1
/ エムトリシタピン / ラルテグラビル、実施例 P / GS - 9 1 3 1 / エムトリシタピン /
リルピビリン、実施例 P / GS - 9 1 3 1 / エルビテグラビル / エファブレンツ、実施例
P / GS - 9 1 3 1 / エルビテグラビル / アタザナビル、実施例 P / GS - 9 1 3 1 / エ
ルビテグラビル / ダルナビル、実施例 P / GS - 9 1 3 1 / エルビテグラビル / ラルテグ
ラビル、実施例 P / GS - 9 1 3 1 / エルビテグラビル / リルピビリン、実施例 P / GS
- 9 1 3 1 / エファブレンツ / アタザナビル、実施例 P / GS - 9 1 3 1 / エファブレ
ンツ / ダルナビル、実施例 P / GS - 9 1 3 1 / エファブレンツ / ラルテグラビル、実施例
P / GS - 9 1 3 1 / エファブレンツ / リルピビリン、実施例 P / GS - 9 1 3 1 / アタ
ザナビル / ダルナビル、実施例 P / GS - 9 1 3 1 / アタザナビル / ラルテグラビル、実
施例 P / GS - 9 1 3 1 / アタザナビル / リルピビリン、実施例 P / GS - 9 1 3 1 / ダ
ルナビル / ラルテグラビル、実施例 P / GS - 9 1 3 1 / ダルナビル / リルピビリン、実
施例 P / GS - 9 1 3 1 / ラルテグラビル / リルピビリン、実施例 P / エムトリシタピン
/ エルビテグラビル / エファブレンツ、実施例 P / エムトリシタピン / エルビテグラビル
/ アタザナビル、実施例 P / エムトリシタピン / エルビテグラビル / ダルナビル、実施例
P / エムトリシタピン / エルビテグラビル / ラルテグラビル、実施例 P / エムトリシタ
ピン / エルビテグラビル / リルピビリン、実施例 P / エムトリシタピン / エファブレンツ
/ アタザナビル、実施例 P / エムトリシタピン / エファブレンツ / ダルナビル、実施例 P /
エムトリシタピン / エファブレンツ / ラルテグラビル、実施例 P / エムトリシタピン / エ
ファブレンツ / リルピビリン、実施例 P / エムトリシタピン / アタザナビル / ダルナビル
、実施例 P / エムトリシタピン / アタザナビル / ラルテグラビル、実施例 P / エムトリシ
タピン / アタザナビル / リルピビリン、実施例 P / エムトリシタピン / ダルナビル / ラル
テグラビル、実施例 P / エムトリシタピン / ダルナビル / リルピビリン、実施例 P / エム
トリシタピン / ラルテグラビル / リルピビリン、実施例 P / エルビテグラビル / エファブ
レンツ / アタザナビル、実施例 P / エルビテグラビル / エファブレンツ / ダルナビル、実
施例 P / エルビテグラビル / エファブレンツ / ラルテグラビル、実施例 P / エルビテグラ
ビル / エファブレンツ / リルピビリン、実施例 P / エルビテグラビル / アタザナビル / ダ
ルナビル、実施例 P / エルビテグラビル / アタザナビル / ラルテグラビル、実施例 P / エ
ルビテグラビル / アタザナビル / リルピビリン、実施例 P / エルビテグラビル / ダルナビ
ル / ラルテグラビル、実施例 P / エルビテグラビル / ダルナビル / リルピビリン、実施例
P / エルビテグラビル / ラルテグラビル / リルピビリン、実施例 P / エファブレンツ / ア
タザナビル / ダルナビル、実施例 P / エファブレンツ / アタザナビル / ラルテグラビル、
実施例 P / エファブレンツ / アタザナビル / リルピビリン、実施例 P / エファブレンツ /
ダルナビル / ラルテグラビル、実施例 P / エファブレンツ / ダルナビル / リルピビリン、
実施例 P / エファブレンツ / ラルテグラビル / リルピビリン、実施例 P / アタザナビル /
ダルナビル / ラルテグラビル、実施例 P / アタザナビル / ダルナビル / リルピビリン、実
施例 P / ダルナビル / ラルテグラビル / リルピビリン、実施例 S / フマル酸テノホビルジ
ソプロキシシル / GS - 9 1 3 1 / エムトリシタピン、実施例 S / フマル酸テノホビルジソ
プロキシシル / GS - 9 1 3 1 / エルビテグラビル、実施例 S / フマル酸テノホビルジソプ
ロキシシル / GS - 9 1 3 1 / エファブレンツ、実施例 S / フマル酸テノホビルジソプロキ
シル / GS - 9 1 3 1 / アタザナビル、実施例 S / フマル酸テノホビルジソプロキシシル /
GS - 9 1 3 1 / ダルナビル、実施例 S / フマル酸テノホビルジソプロキシシル / GS - 9

[illegible]

[illegible]

ル/リルピビリン、実施例 X / G S - 9 1 3 1 / ラルテグラビル/リルピビリン、実施例 X / エムトリシタビン/エルビテグラビル/エファブレンツ、実施例 X / エムトリシタビン/エルビテグラビル/アタザナビル、実施例 X / エムトリシタビン/エルビテグラビル/ダルナビル、実施例 X / エムトリシタビン/エルビテグラビル/ラルテグラビル、実施例 X / エムトリシタビン/エルビテグラビル/リルピビリン、実施例 X / エムトリシタビン/エファブレンツ/アタザナビル、実施例 X / エムトリシタビン/エファブレンツ/ダルナビル、実施例 X / エムトリシタビン/エファブレンツ/ラルテグラビル、実施例 X / エムトリシタビン/エファブレンツ/リルピビリン、実施例 X / エムトリシタビン/アタザナビル/ダルナビル、実施例 X / エムトリシタビン/アタザナビル/ラルテグラビル、実施例 X / エムトリシタビン/アタザナビル/リルピビリン、実施例 X / エムトリシタビン/ダルナビル/ラルテグラビル、実施例 X / エムトリシタビン/ダルナビル/リルピビリン、実施例 X / エムトリシタビン/ラルテグラビル/リルピビリン、実施例 X / エルビテグラビル/エファブレンツ/アタザナビル、実施例 X / エルビテグラビル/エファブレンツ/ダルナビル、実施例 X / エルビテグラビル/エファブレンツ/ラルテグラビル、実施例 X / エルビテグラビル/エファブレンツ/リルピビリン、実施例 X / エルビテグラビル/アタザナビル/ダルナビル、実施例 X / エルビテグラビル/アタザナビル/ラルテグラビル、実施例 X / エルビテグラビル/アタザナビル/リルピビリン、実施例 X / エルビテグラビル/ダルナビル/ラルテグラビル、実施例 X / エルビテグラビル/ダルナビル/リルピビリン、実施例 X / エルビテグラビル/ラルテグラビル/リルピビリン、実施例 X / エファブレンツ/アタザナビル/ダルナビル、実施例 X / エファブレンツ/アタザナビル/ラルテグラビル、実施例 X / エファブレンツ/アタザナビル/リルピビリン、実施例 X / エファブレンツ/ダルナビル/ラルテグラビル、実施例 X / エファブレンツ/ダルナビル/リルピビリン、実施例 X / エファブレンツ/ラルテグラビル/リルピビリン、実施例 X / アタザナビル/ダルナビル/ラルテグラビル、実施例 X / アタザナビル/ダルナビル/リルピビリン、及び実施例 X / ダルナビル/ラルテグラビル/リルピビリン（上記何れかの製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルを包含する）を含む。

【0538】

又別の実施形態において、本出願は下記成分：

a) 本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルを含む第1の医薬組成物；及び、

b) H I V プロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、C C R 5 阻害剤、インターフェロン、リバビリン類縁体、N S 3 プロテアーゼ阻害剤、アルファ-グルコシダーゼ1阻害剤、肝保護剤、H C V の非ヌクレオシド阻害剤、及びH C V を治療するための他の薬物およびそれらの組み合わせよりなる群から選択される追加的治療薬少なくとも1つを含む第2の

医薬組成物；

を含む複合医薬組成物を提供する。

【0539】

投与経路

本発明の化合物（本明細書においては活性成分とも称する）1つ以上は、治療すべき状態に対して適切である何れかの経路により投与する。適当な経路は経口、直腸、経鼻、局所（口内及び舌下を包含）、腔内及び非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、髄腔内及び硬膜外を包含）、等を包含する。当然ながら好ましい経路は例えばレシビエントの状態に応じて変動してよい。本発明の化合物の利点は経口生体利用性であり、そして経口投与である。

【0540】

複合療法

1つの実施形態において、本発明の化合物は例えばチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナ

ーゼを阻害するために単独で利用できる。別の実施形態においては、本発明の化合物は他の活性な治療用成分又は剤と組み合わせて使用される。好ましくは他の活性な治療用成分又は剤は、チトクロム P 4 5 0 酵素、例えばモノオキシゲナーゼ酵素、例えば 1 A 2、2 B 6、2 C 8、2 C 1 9、2 C 9、2 D 6、2 E 1、3 A 4、5、7、等による酸化的代謝により代謝されるか、それらに介入する。

【0541】

本発明の化合物の組み合わせは典型的には治療すべき状態、成分の交差反応性及び組み合わせの薬理学的特性に基づいて選択される。例えば、感染（例えば H I V 又は H C V）を治療する場合、本発明の組成物は抗感染剤（例えば本明細書に記載したもの）と組み合わせる。

【0542】

1 つの実施形態において、適当な組み合わせの限定しない例は、本発明の化合物 1 つ以上の、抗ウイルス剤、例えば抗 H I V、抗 H C V、等、抗細菌剤、抗カビ剤、免疫調節剤、例えば免疫抑制剤、抗新生物性剤、化学療法剤、心臓血管状態、神経学的状態を治療するための剤等 1 つ以上との組み合わせを包含する。

【0543】

別の実施形態においては、適当な組み合わせの限定しない例は、本発明の化合物 1 つ以上の、プロトンポンプ阻害剤、抗癰瘍剤、N S A I D、経口血糖降下剤、アンジオテンシン I I、スルホニル尿素、ベータブロッカー、抗鬱剤、抗精神病薬、又は麻酔剤、又はこれらの組み合わせ 1 つ以上との組み合わせを包含する。

【0544】

又別の実施形態において、適当な組み合わせの限定しない例は、本発明の化合物 1 つ以上の、1) マクロリド抗生物質、例えばクラリスロマイシン、エリスロマイシン、テリスロマイシン、2) 抗不整脈剤、例えばキニジン 3 - O H、3) ベンゾジアゼピン類、例えばアルプラゾラム、ジアゼパム 3 O H、ミダゾラム、トリアゾラム、4) 免疫調節剤、例えばシクロスポリン、タクロリムス (F K 5 0 6)、5) H I V 抗ウイルス剤、例えばインジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、6) 消化管運動改善薬、例えばシサプリド、7) 抗ヒスタミン類、例えばアステミゾール、クロルフェニラミン、テルフェニジン、8) カルシウムチャンネルブロッカー、例えばアムロジピン、ジルチアゼム、フェロジピン、レルカニジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ベラパミル、9) H M G C o A 還元酵素阻害剤、例えばアトルバスタチン、セリバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、又は 10) ステロイド 6 ベータ - O H、例えばエストラジオール、ヒドロコルチゾン、プロゲステロン、テストステロン 1 つ以上との組み合わせを包含する。

【0545】

更に又別の実施形態において、適当な組み合わせの限定しない例は、本発明の化合物 1 つ以上の、アルフェンタニル、アプレピタント、アリピプラゾール、ブスピロン、カフェルゴット、カフェイン T M U、シロスタゾール、コカイン、コデイン、N - 脱メチル化、ダブソン、デキストロメトルファン、ドセタキセル、ドンペリドン、エブレレノン、フェンタニル、フィナステリド、グリーベック、ハロペリドール、イリノテカン、L A A M、リドカイン、メタドン、ナテグリニド、オンダンセトロン、ピモジド、プロプラノロール、ケチアピン、キニン、サルメテロール、シルデナフィル、シロリムス、タモキシフェン、タキソール、テルフェナジン、トラゾドン、ピンクリスチン、ザレブロン、及びゾルピデム又はこれらの組み合わせよりなる群から選択される 1 つ以上の化合物との組み合わせを包含する。

【0546】

更に又別の実施形態において、適当な組み合わせの限定しない例は、本発明の化合物 1 つ以上と、H I V プロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、C C

R 5 阻害剤、及びH I Vを治療するための他の薬物、インターフェロン、リバビリン類縁体、H C V N S 3 プロテアーゼ阻害剤、アルファ - グルコシダーゼ 1 阻害剤、肝保護剤、H C V のヌクレオシド又はヌクレオチド阻害剤、H C V の非ヌクレオシド阻害剤、及びH C V を治療するための他の薬物 1 つ以上との組み合わせを包含する。

【 0 5 4 7 】

より具体的には、本発明の化合物 1 つ以上は、1) アンブレナビル、アタザナビル、フォサムブレナビル、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル、ブレカナビル、ダルナビル、T M C - 1 2 6、T M C - 1 1 4、モゼナビル (D M P - 4 5 0)、J E - 2 1 4 7 (A G 1 7 7 6)、L - 7 5 6 4 2 3、R O 0 3 3 4 6 4 9、K N I - 2 7 2、D P C - 6 8 1、D P C - 6 8 4、G W 6 4 0 3 8 5 X、D G 1 7、G S - 8 3 7 4、P P L - 1 0 0、D G 3 5、及びA G 1 8 5 9、2) 逆転写酵素のH I V非ヌクレオシド阻害剤、例えばカブラビリン、エミビリン、デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+) カラノリドA、エトラビリン、G W 5 6 3 4、D P C - 0 8 3、D P C - 9 6 1、D P C - 9 6 3、M I V - 1 5 0、及びT M C - 1 2 0、T M C - 2 7 8 (リルピビレン)、エファビレンツ、B I L R 3 5 5 B S、V R X 8 4 0 7 7 3、U K - 4 5 3 0 6 1、及びR D E A 8 0 6、3) 逆転写酵素のH I Vヌクレオシド阻害剤、例えばジドブジン、エムトリシタビン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタビン、ラミブジン、アパカビル、アムドキシビル、エルブシタビン、アロブジン、M I V - 2 1 0、ラシビル (± - F T C)、D - d 4 F C、エムトリシタビン、ホスファジド、ホジブジンチドキシル、アプリシチビン (A V X 7 5 4)、G S - 7 3 4 0、K P - 1 4 6 1、及びホサルブジンチドキシル (以前のH D P 9 9 . 0 0 0 3)、4) 逆転写酵素のH I Vヌクレオチド阻害剤、例えばフマル酸テノホビルジソプロキシル及びアデホビルジピボキシル、5) H I Vインテグラーゼ阻害剤、例えばクルクミン、クルクミン誘導体、チコリ酸、チコリ酸誘導体、3, 5 - ジカフェオイルキニン酸、3, 5 - ジカフェオイルキニン酸誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸誘導体、カフェイン酸フェネチルエステル、カフェイン酸フェネチルエステル誘導体、チルホスチン、チルホスチン誘導体、ケルセチン、ケルセチン誘導体、S - 1 3 6 0、ジンテビル (A R - 1 7 7)、L - 8 7 0 8 1 2、及びL - 8 7 0 8 1 0、M K - 0 5 1 8 (ラルテグラビル)、エルビテグラビル、B M S - 5 3 8 1 5 8、G S K 3 6 4 7 3 5 C、B M S - 7 0 7 0 3 5、M K - 2 0 4 8、及びB A 0 1 1、6) g p 4 1 阻害剤、例えばエンフビルチド、スフビルチド、F B 0 0 6 M、及びT R I - 1 1 4 4、7) C X C R 4 阻害剤、例えばA M D - 0 7 0、8) エントリー阻害剤、例えばS P 0 1 A、9) g p 1 2 0 阻害剤、例えばB M S - 4 8 8 0 4 3 又はB l o c k A i d e / C R、10) G 6 P D 及びN A D H - オキシダーゼ阻害剤、例えばイムニチン、11) C C R 5 阻害剤、例えばアブラビロク、ピクリピロク、マラビロク、P R O - 1 4 0、I N C B 1 5 0 5 0、P F - 2 3 2 7 9 8 (P f i z e r)、及びC C R 5 m A b 0 0 4、12) H I V 治療のための他の薬物、例えばB A S - 1 0 0、S P I - 4 5 2、R E P 9、S P - 0 1 A、T N X - 3 5 5、D E S 6、O D N - 9 3、O D N - 1 1 2、V G V - 1、P A - 4 5 7 (ベビリマット)、アンプリゲン、H R G 2 1 4、シトリン、V G X - 4 1 0、K D - 2 4 7、A M Z 0 0 2 6、C Y T 9 9 0 0 7 A - 2 2 1 H I V、D E B I O - 0 2 5、B A Y 5 0 - 4 7 9 8、M D X 0 1 0 (イピリムマブ)、P B S 1 1 9、A L G 8 8 9、及びP A - 1 0 5 0 0 4 0 (P A - 0 4 0)、13) インターフェロン、例えばP E G 化 r I F N - アルファ 2 b、P E G 化 r I F N - アルファ 2 a、r I F N - アルファ 2 b、r I F N - アルファ 2 a、コンセンサス I F N アルファ (インファーゲン)、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、r - I F N - ベータ、インファーゲン + アクチミュン、I F N - オメガ + D U R O S、アルブフェロン、ロクテロン、アルブフェロン (A l b u f e r o n)、レピフ (R e b i f)、経口インターフェロンアルファ、I F N アルファ - 2 b X L、A V I - 0 0 5、P E G - インファーゲン、及びP E G 化 I F N - ベータ、14) リバビリン類縁体、例えばレベトール、コペグス (c o p e g u s)、ピラミジン (タリバビリン)、15) N S 5 b ポリメラーゼ阻害剤、例えばN M - 2 8 3、パロビシタビン (v a l

opicitabine)、R1626、PSI-6130(R1656)、HCV-796、BILB1941、XTL-2125、MK-0608、NM-107、R7128(R4048)、VCH-759、PF-868554、及びGSK625433、16)NS3プロテアーゼ阻害剤、例えばSCH-503034(SCH-7)、VX-950(テラプレビル)、BILN-2065、BMS-605339、及びITMN-191、17)アルファ-グルコシダーゼ1阻害剤、例えばMX-3253(セルゴシビル)、UT-231B、18)肝保護剤、例えばIDN-6556、ME3738、LB-84451、及びMitoQ、19)HCVの非ヌクレオシド阻害剤、例えばベンゾイミダゾール誘導体、ベンゾ-1,2,4-チアジアジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、A-831、GS-9190、及びA-689;及び20)HCVを治療するための別の薬物、例えばザダキシン、ニタゾキサニド(アリネア(alinea))、BIVN-401(ピロスタット(virostat))、PYN-17(アルチレックス(altirex))、KPE02003002、アクチロン(CPG-10101)、KRN-7000、シバシール(civacir)、GI-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、NIM811、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI4065、バビツキシマブ(Bavituximab)、オグルファニド(Oglufanide)、及びVX-497(メリメポジブ)よりなる群から選択される化合物1つ以上と組み合わせる。【0548】

本発明の化合物はチトクロムP450モノオキシゲナーゼ酵素、例えばチトクロムP450モノオキシゲナーゼ3Aにより優先的に代謝される何れかの他の活性な治療薬又は成分と共に用いることにより、他の活性な治療薬又は成分が代謝される量又は速度を低減することができ、これにより他の活性な治療薬又は成分の薬物動態を向上させることも意図している。そのような向上は、本発明の化合物を用いることなく投与された他の治療薬又は成分の血漿中濃度と比較して、他の治療薬又は成分の血漿中濃度を上昇させること又は他の活性な治療薬又は成分のより治療有効な血漿中濃度を維持することを包含できる。【0549】

患者への同時又は逐次的投与のための単位剤型中に1つ以上の他の活性な治療薬に本発明の何れかの化合物を組み合わせることもできる。複合療法剤は同時又は逐次的な投薬法として投与してよい。逐次的に投与する場合は、複合療法剤は2回以上の投薬において投与してよい。【0550】

本発明の化合物の1つ以上の別の活性な治療薬との同時投与は一般的に、本発明の化合物及び他の活性な治療薬1つ以上の治療有効量が両方とも患者の身体内に存在するような、本発明の化合物及び他の活性な治療薬1つ以上の同時又は逐次的投与を指す。同時投与は別の活性な治療薬1つ以上の単位用量の投与の前又は後の本発明の化合物の単位用量の投与、例えば別の活性な治療薬1つ以上の投与の数秒、数分、又は数時間以内の本発明の化合物の投与を包含する。例えば、本発明の化合物の単位用量を先ず投与し、その後、数秒又は数分以内に、別の活性な治療薬1つ以上の単位用量の投与を行うことができる。或いは、別の活性な治療薬1つ以上の単位用量を先ず投与し、その後、数秒又は数分以内に本発明の化合物の単位用量を投与することができる。一部の状況においては、本発明の化合物の単位用量を先ず投与し、その後、数時間(例えば1~12時間)の後に、別の活性な治療薬1つ以上の単位用量を投与することが望ましい場合がある。別の状況においては、別の活性な治療薬1つ以上の単位用量を先ず投与し、その後、数時間(例えば1~12時間)の後に、本発明の化合物の単位用量を投与することが望ましい場合がある。【0551】

複合療法は「相乗性」及び「相乗作用」を与える場合があり、即ち、活性成分を共に使用した場合に達成される作用が、別個に化合物を使用することで得られる作用の合計より高値となる。相乗作用は活性成分が(1)複合製剤中で同時製剤及び投与又は送達されるか;(2)別個の製剤として交互又は並行して送達されるか;又は(3)何らかの他の投

薬法による場合に、達成される場合がある。交互療法により送達される場合、相乗作用は、化合物を、例えば別個の錠剤、丸薬又はカプセル中で、又は別個のシリンジにおける異なる注射により、逐次的に投与又は送達する場合に達成される場合がある。一般的に、交互療法の間は、各活性成分の有効用量を逐次的に、即ち順次投与するのに対し、複合療法においては、２種以上の活性成分の有効用量を共に投与する。

【０５５２】

又別の実施形態において、本出願はチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物の薬物動態を向上させるための方法を提供し、これは該薬物で処置される患者に対し、本発明の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルの治療有効量を投与することを含む。

【０５５３】

又別の実施形態において、本出願はチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物の薬物動態を向上させるための方法を提供し、これは該薬物で処置される患者に対し、該薬物及び本発明の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルを含む組み合わせの治療有効量を投与することを含む。

【０５５４】

又別の実施形態において、本出願はチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ 3 A により代謝される薬物の薬物動態を向上させるための方法を提供し、これは該薬物で処置される患者に対し、本発明の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルの治療有効量を投与することを含む。

【０５５５】

又別の実施形態において、本出願はチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物の血漿中レベルを上昇させるための方法を提供し、これは該薬物で処置される患者に対し、本発明の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルの治療有効量を投与することを含む。

【０５５６】

又別の実施形態において、本出願はチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物の血漿中レベルを上昇させるための方法を提供し、これは該薬物で処置される患者に対し、該薬物及び本発明の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルを含む組み合わせの治療有効量を投与することを含む。

【０５５７】

又別の実施形態において、本出願はチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ 3 A により代謝される薬物の血漿中レベルを上昇させるための方法を提供し、これは該薬物で処置される患者に対し、本発明の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルの治療有効量を投与することを含む。

【０５５８】

又別の実施形態において、本出願はチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物の血漿中レベルを上昇させるための方法を提供し、これは該薬物で処置される患者に対し、本発明の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルの治療有効量を投与することを含み、そしてここで、投与される本発明の化合物の量はチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するために有効である。

【０５５９】

又別の実施形態において、本出願は患者におけるチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するための方法を提供し、これは上記阻害を必要とする患者に対し、チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するために有効な本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルのある量を投与することを含む。

【０５６０】

又別の実施形態において、本出願は患者におけるチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ 3 A を阻害するための方法を提供し、これは上記阻害を必要とする患者に対し、チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ 3 A を阻害するために有効な本発明の化合物、又は製薬

上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルのある量を投与することを含む。

【0561】

又別の実施形態において、本出願はチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するために有効な本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルのある量に、チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを接触させることを含む、チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するための方法を提供する。

【0562】

又別の実施形態において、本出願はチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ 3 A を阻害するために有効な本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルのある量に、チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ 3 A を接触させることを含む、チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ 3 A を阻害するための方法を提供する。

【0563】

又別の実施形態において、本出願は、H I V プロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、及び C C R 5 阻害剤よりなる群から選択される 1 つ以上の追加的治療薬の治療有効量と組み合わせた本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び／又はエステルの治療有効量を、H I V 感染の治療を必要とする患者に投与することを含む、そのような治療のための方法を提供する。

【0564】

又別の実施形態において、本出願は、アンブレナビル、アタザナビル、フォサムブレナビル、インジナビル、ロブリナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チブранаビル、ブレカナビル、ダルナビル、T M C - 1 2 6、T M C - 1 1 4、モゼナビル (D M P - 4 5 0)、J E - 2 1 4 7 (A G 1 7 7 6)、L - 7 5 6 4 2 3、R O 0 3 3 4 6 4 9、K N I - 2 7 2、D P C - 6 8 1、D P C - 6 8 4、G W 6 4 0 3 8 5 X、D G 1 7、P P L - 1 0 0、D G 3 5、A G 1 8 5 9、カブラビリン、エミビリン、デラビリジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+)カラノリド A、エトラビリン、G W 5 6 3 4、D P C - 0 8 3、D P C - 9 6 1、D P C - 9 6 3、M I V - 1 5 0、T M C - 1 2 0、T M C - 2 7 8 (リルピビレン)、エファビレンツ、B I L R 3 5 5 B S、V R X 8 4 0 7 7 3、U K - 4 5 3 0 6 1、R D E A 8 0 6、ジドブジン、エムトリシタピン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタピン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタピン、アロブジン、M I V - 2 1 0、ラシビル (± - F T C)、D - d 4 F C、エムトラシタピン、ホスファジド、ホジブジンチドキシル、アプリシチピン (A V X 7 5 4)、アムドキシビル、K P - 1 4 6 1、ホサルブジンチドキシル (以前の H D P 9 9 . 0 0 0 3)、フマル酸テノホビルジソプロキシル、アデホビルジピボキシル、クルクミン、クルクミンの誘導体、チコリ酸、チコリ酸の誘導体、3 , 5 - ジカフェオイルキニン酸、3 , 5 - ジカフェオイルキニン酸の誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸の誘導体、カフェイン酸フェネチルエステル、カフェイン酸フェネチルエステル誘導体、チルホスチン、チルホスチン誘導体、ケルセチン、ケルセチン誘導体、S - 1 3 6 0、ジンテビル (z i n t e v i r) (A R - 1 7 7)、L - 8 7 0 8 1 2、L - 8 7 0 8 1 0、M K - 0 5 1 8 (ラルテグラビル)、エルビテグラビル、B M S - 5 3 8 1 5 8、G S K 3 6 4 7 3 5 C、B M S - 7 0 7 0 3 5、M K - 2 0 4 8、B A 0 1 1、エンフビルチド、シフビルチド、F B 0 0 6 M、T R I - 1 1 4 4、A M D - 0 7 0、エントリー阻害剤、S P 0 1 A、B M S - 4 8 8 0 4 3、B l o c k A i d e / C R、G 6 P D、N A D H - オキシダーゼ阻害剤、イムニチン、アブラビロク、ピクリビロク、マラビロク、P R O - 1 4 0、I N C B 1 5 0 5 0、P F - 2 3 2 7 9 8 (P f i z e r)、C C R 5 m A b 0 0 4、B A S - 1 0 0、S P I - 4 5 2、R E P 9、S P - 0 1 A、T N X - 3 5 5、D E S 6、O D N - 9 3、O D N - 1 1 2、V G V - 1、P A - 4 5 7 (ベビリマット)、アンプリゲン、H R G 2 1 4、シトリン、V G X - 4 1 0、K D - 2 4 7、A M Z 0 0 2 6、C Y T 9 9 0 0 7 A - 2 2 1 H I V、D E B I O - 0 2 5、B A Y 5 0 - 4 7 9 8、M D X 0 1 0 (イピリムマブ)、P B S 1 1 9、A L G 8 8 9、及び P A - 1 0 5

0040 (PA-040) よりなる群から選択される1つ以上の追加的治療薬の治療有効量と組み合わせた本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルの治療有効量を、HIV感染の治療を必要とする患者に投与することを含む、そのような治療のための方法を提供する。

【0565】

又別の実施形態において、本出願は、PEG化rIFN-アルファ2b、PEG化rIFN-アルファ2a、rIFN-アルファ2b、rIFN-アルファ2a、コンセンサスIFNアルファ(インファージェン)、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、r-IFN-ベータ、インファージェン+アクチムン、IFN-オメガ+DUROS、ロクテロン、アルブフェロン、レピフ、経口インターフェロンアルファ、IFNアルファ-2bXL、AVI-005、PEG-インファージェン、及びPEG化IFN-ベータ、レベトール、コペグス、ピラミジン(タリバピリン)、NM-283、バロピシタピン、R1626、PSI-6130(R1656)、HCV-796、BILB1941、XTL-2125、MK-0608、NM-107、R7128(R4048)、VCH-759、PF-868554、GSK625433、SCH-503034(SCH-7)、VX-950(テラプレビル)、BILN-2065、BMS-605339、ITMN-191、MX-3253(セルゴシビル)、UT-231B、IDN-6556、ME3738、LB-84451、MittoQ、ベンゾイミダゾール誘導体、ベンゾ-1,2,4-チアジアジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、A-831、A-689、ザダキシ、ニタゾキサニド(アリネア)、BIVN-401(ピロスタット)、PYN-17(アルチレックス)、KPE02003002、アクチロン(CPG-10101)、KRN-7000、シバシール、GI-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、NIM811、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI4065、バビツキシマブ、オグルファニド、及びVX-497(メリメボジブ)よりなる群から選択される1つ以上の追加的治療薬の治療有効量と組み合わせた本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルの治療有効量を、HCV感染の治療を必要とする患者に投与することを含む、そのような治療のための方法を提供する。

【0566】

更に又別の実施形態において、本出願は患者におけるチトクロムP450モノオキシゲナーゼを阻害するための医薬の製造のための本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルの使用を提供する。

【0567】

更に又別の実施形態において、本出願はHIV感染を治療するための医薬の製造のための本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルの使用を提供する。

【0568】

更に又別の実施形態において、本出願はチトクロムP450モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物の血漿中レベルを上昇させるための医薬の製造のための本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルの使用を提供する。

【0569】

更に又別の実施形態において、本出願はチトクロムP450モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物の薬物動態を向上させるための医薬の製造のための本発明の化合物、又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び/又はエステルの使用を提供する。

【実施例】

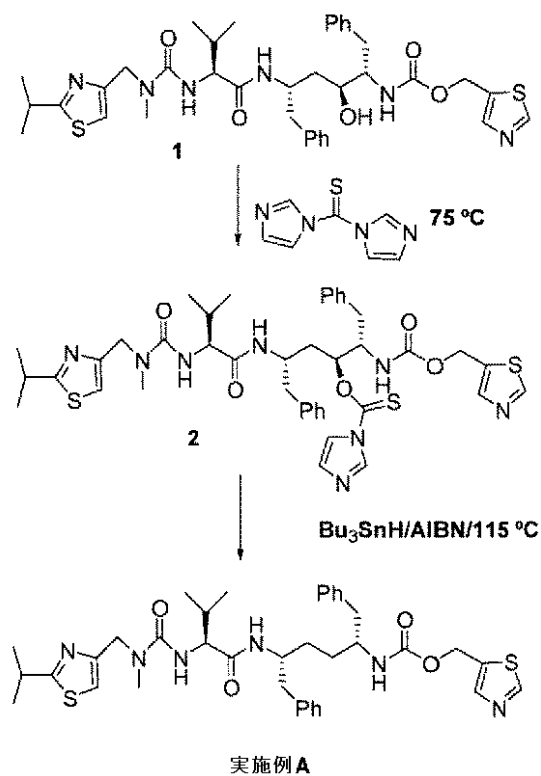
【0570】

実施例Aの製造

スキーム1

【0571】

【化 6 4】



化合物 2

1, 2 - ジクロロエタン (15 mL) 中の化合物 1 (リトナビル) (1.8 g、2.5 ミリモル) の溶液に、1, 1' - チオカルボニルジイミダゾール (890 mg、5.0 ミリモル) を添加した。混合物を 6 時間 75 で加熱し、そして 25 に冷却した。減圧下に蒸発させ白色固体を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (固定相: シリカゲル、溶離剤: EtOAc) による精製により、化合物 2 (1.6 g) を得た。m/z: 831.1 (M + H)⁺。

【0572】

実施例 A

トルエン (130 mL) 中の水素化トリブチルスズ (0.78 mL、2.9 ミリモル) の還流溶液に、30 分間かけてトルエン (30 mL) 中の化合物 2 (1.6 g、1.9 ミリモル) 及び 2, 2' - アゾビスイソブチロニトリル (31 mg、0.19 ミリモル) の溶液を添加した。混合物を 6 時間 115 で加熱し、そして 25 に冷却した。トルエンを減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (固定相: シリカゲル、溶離剤: ヘキサン / EtOAc = 1 / 10) による精製により実施例 A (560 mg) を得た。m/z: 705.2 (M + H)⁺。

【0573】

【数 1】

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.79 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 7.26-7.05

(10 H, m), 6.98 (1 H, s), 6.28 (1 H, m), 6.03 (1 H, m), 5.27 (1 H, m), 5.23 (2 H, s),

4.45-4.22 (2 H, m), 4.17 (1 H, m), 3.98 (1 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.25 (1 H, m), 2.91 (3

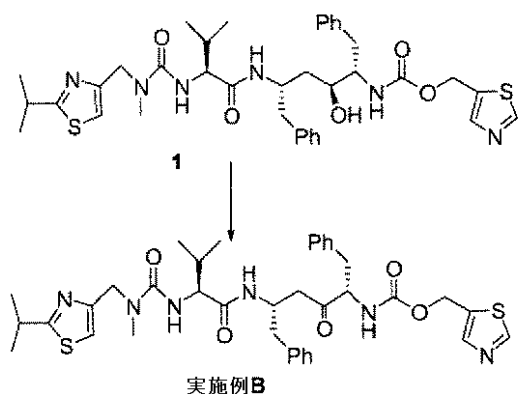
H, s), 2.67 (4 H, m), 2.36 (1 H, m), 1.6-1.2 (10 H, m), 0.85 (6 H, m).

実施例 B の製造

スキーム 2

【 0 5 7 4 】

【 化 6 5 】



実施例 B

ジクロロメタン (4 m L) 中の化合物 1 (リトナビル) (9 8 m g 、 0 . 1 3 6 ミリモル) の溶液にデスマーチンペルヨージナン (6 1 m g 、 0 . 1 4 3 ミリモル) を添加した。混合物を 6 時間室温で攪拌した。次に混合物をジクロロメタンと食塩水との間に分配し、ジクロロメタン層を分離し、乾燥し、蒸発乾固させた。C o m b i f l a s h (登録商標) (固定相 : シリカゲル ; 溶離剤 : 4 0 ~ 8 0 % E t O A c / ヘキサン勾配) による精製により白色固体として実施例 B を得た。実施例 B を M e O H / ヘキサンを用いた磨砕により更に精製し、白色固体 8 3 m g を得た。m / z : 7 1 9 (M + H) ⁺。

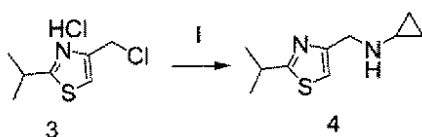
【 0 5 7 5 】

実施例 C の製造

スキーム 3

【 0 5 7 6 】

【 化 6 6 】



I. シクロプロピルアミン, MeCN, rt

化合物 3

化合物 3 は全ての目的のために参照により全体が本明細書に組み込まれる J . M e d . C h e m . 1 9 9 8 , 4 1 , 6 0 2 の操作法に従って製造した。

【 0 5 7 7 】

化合物 4

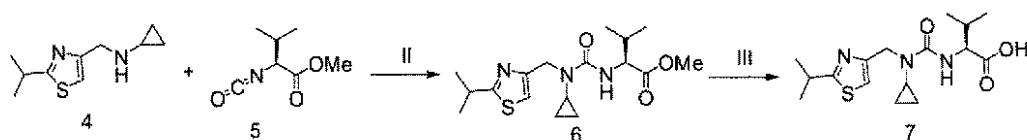
フラスコに室温でシクロプロピルアミン (8 . 2 m L 、 1 1 7 . 8 ミリモル) を添加した。M e C N (8 . 5 m L) 中の化合物 3 (1 g 、 4 . 7 1 ミリモル) の溶液を 5 分間かけて滴下することにより得られた透明の黄色溶液を一夜室温で放置した。揮発性物質を真空下に除去し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配溶離、0 ~ 5 0 % E t O A c / ヘキサン) により精製し、黄色液体として 0 . 6 5 g (7 0 %) の 4 を得た (L C / M S m / z 1 9 7 (M + H) ⁺ ; 2 1 8 (M + N a) ⁺)。

【 0 5 7 8 】

スキーム 4

【 0 5 7 9 】

【 化 6 7 】

II. rt, DCM; III. 1M LiOH, THF/H₂O

化合物 5

化合物 5 は A l d r i c h から購入するか、又は全ての目的のために参照により全体が本明細書に組み込まれる J . O r g . C h e m . 1 9 9 4 , 5 9 , 1 9 3 7 の操作法に従って製造した。

【 0 5 8 0 】

化合物 6

室温の D C M (3 m L) 中の化合物 4 の溶液に 5 (0 . 1 m L 、 0 . 6 9 5 ミリモル) を添加した。得られた透明の溶液を 2 時間室温で放置した。溶媒を真空下に除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配溶離、 0 ~ 5 0 % E t O A c / ヘキサン) を用いて直接クロマトグラフィーに付し、無色ガラス状物として 0 . 2 1 8 g (8 9 %) の 6 を得た (L C / M S m / z 3 5 4 (M + H) ⁺ ; 7 2 9 (2 M + N a) ⁺)。

【 0 5 8 1 】

化合物 7

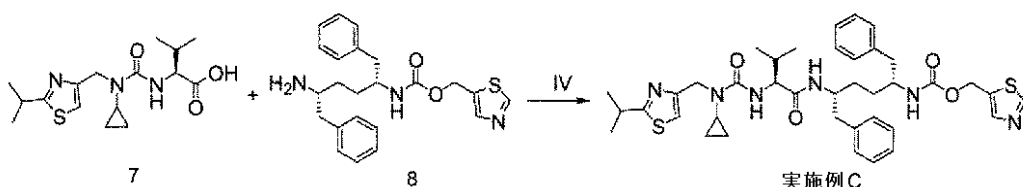
化合物 6 を室温で T H F (5 m L) 中に溶解し、 L i O H (H ₂ O 中 1 M) を添加した。次に得られた反応混合物を 1 . 5 時間激しく攪拌した。反応混合物を 1 M H C l で p H 3 まで酸性化した (p H 試験紙を用いてモニタリング)。次に酸性化した反応混合物を E t O A c で数回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ 上に乾燥し、真空下に濃縮し、無色フィルム状物として 0 . 2 0 g (定量的収率) の 7 を生成した (L C / M S m / z 3 4 0 (M + H) ⁺)。この物質は更に精製することなく使用した。

【 0 5 8 2 】

スキーム 5

【 0 5 8 3 】

【 化 6 8 】



IV. EDC, HOBT, DIPEA, THF

実施例 C

化合物 7 (0 . 0 3 4 g 、 0 . 1 0 0 ミリモル) 及び 8 (0 . 0 3 4 g 、 0 . 0 8 3 ミリモル) を室温で T H F (2 m L) 中に希釈した。得られた溶液に N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 2 2 m L 、 0 . 1 2 5 ミリモル) 、 E D C (0 . 0 1 8 m L 、 0 . 0 9 9 ミリモル) 及び H O B t (0 . 0 1 3 g 、 0 . 0 9 9 ミリモル) を添加した。次に溶液を室温で一晩放置した。溶媒を真空下に除去し、残留物を M e C N (0 . 5 m L) に溶解し、 A c r o d i s c L C 1 3 P V D F フィルター (0 . 4 5 μ M) を通過させた後に分取 H P L C により精製し、羽毛状の白色固体として実施例 C 0 . 0 4 3 g (7 1 %) を得た。

【 0 5 8 4 】

【 数 2 】

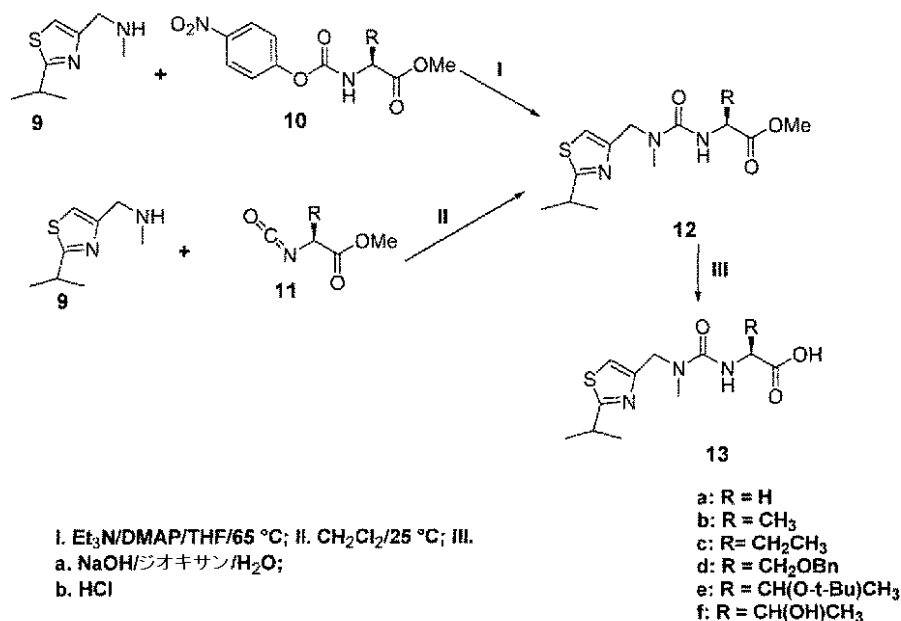
(¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.27-7.02 (m, 10 H); 6.81 (s, 1H); 5.97 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H); 5.76 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H); 5.21 (dt, *J* = 7.5, 12.6 Hz, 2H); 5.02, br d, *J* = 8.4 Hz, 1H); 4.58 (s, 2H); 4.16 (m, 1H); 3.99 (br t, *J* = 6.6 Hz, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.27 (pent, *J* = 6.6 Hz, 1H); 2.85-2.50 (m, 3H); 2.23 (m, 1H); 1.82 (br s, 2H); 1.60-1.22 (m, 4H); 1.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); 0.90-0.7 (m, 4H); 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); LC/MS *m/z* 731 (M⁺)).

実施例 D - I の製造

スキーム 6

【 0 5 8 5 】

【 化 6 9 】



化合物 9

化合物 9 は J . M e d . C h e m . 1 9 9 8 , 4 1 , 6 0 2 の操作法に従って製造した。

【 0 5 8 6 】

化合物 1 0

化合物 1 0 の構造は J . M e d . C h e m . 1 9 9 8 , 4 1 , 6 0 2 の操作法に従って製造した。

【 0 5 8 7 】

化合物 1 1

化合物 1 1 は A l d r i c h から購入するか、J . O r g . C h e m . 1 9 9 4 , 5 9 , 1 9 3 7 の操作法に従って製造した。

【 0 5 8 8 】

化合物 1 2

方法 1 : T H F (2 m L) 中の化合物 9 (0 . 8 ミリモル) の溶液に化合物 1 0 のカー

バメート（０．６ミリモル）、次いでDMAP（１６ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．２５ｍＬ）を添加した。得られた混合物を２時間７０℃で加熱し、そしてEtOAcで希釈した。有機層を分離し、飽和水性Na₂CO₃、水、及び食塩水で順次洗浄し、次に減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１／１～１／３ヘキサン／EtOAc勾配）により残留物を精製することにより構造１２の化合物を得た。

【０５８９】

方法２：CH₂Cl₂（２ｍＬ）中の化合物９（２．４ミリモル）の溶液に化合物１１のイソシアネート（２ミリモル）を添加した。得られた混合物を４時間攪拌し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン／EtOAc １／１～１／３）により残留物を精製することにより化合物１２の構造を得た。

【０５９０】

化合物１３

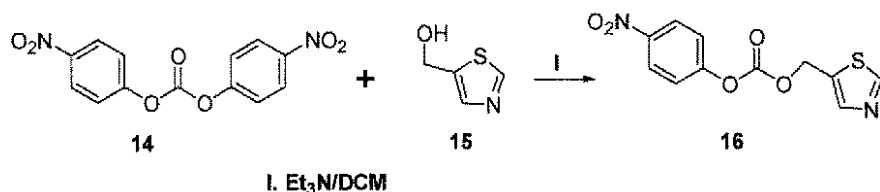
ジオキサン（８ｍＬ）及び水（８ｍＬ）中の化合物１２（１．８ミリモル）の構造の溶液に、水酸化ナトリウム（３．６ミリモル）を添加した。得られた反応混合物を１時間攪拌し、ジオキサン中HCl（３．６ミリモル）で酸性化した。反応混合物をEtOAcで抽出し、有機層を無水MgSO₄で乾燥した。乾燥した有機層を濃縮することにより化合物１３の構造を得た。

【０５９１】

スキーム７

【０５９２】

【化７０】



化合物１６

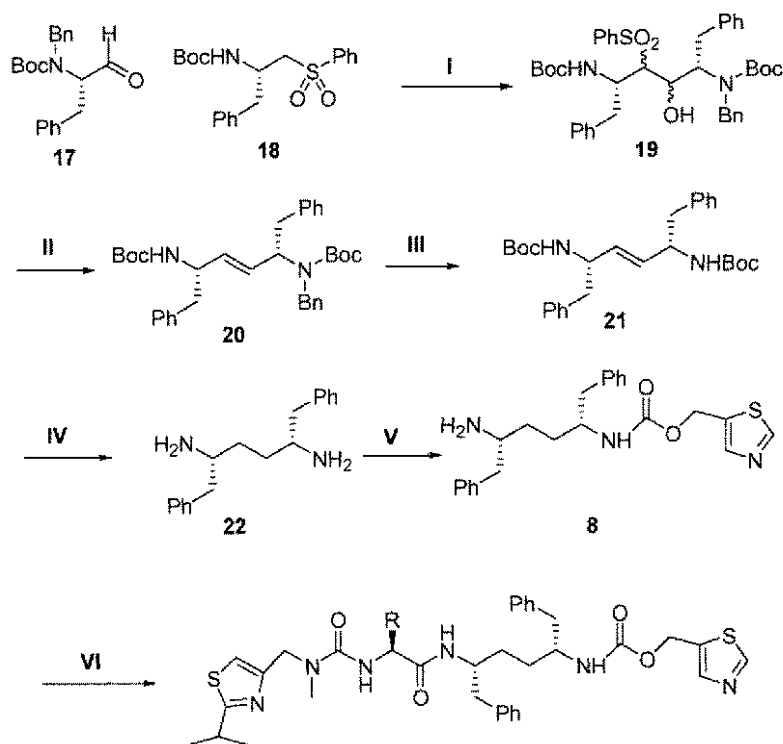
DCM（４０ｍＬ）中の化合物１５（Molekulaより入手）（１７ミリモル）の溶液に化合物１４（１９ミリモル）、次いでトリエチルアミン（２６ミリモル）を添加した。得られた反応混合物を１２時間攪拌し、減圧下に濃縮した。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和水性Na₂CO₃、水、及び食塩水で順次洗浄した。溶媒を減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離剤：ヘキサン／EtOAc = １／１）により残留物を精製することにより化合物１６（４．７ｇ）を得た。

【０５９３】

スキーム８

【０５９４】

【化 7 1】



実施例:

D: R = H

E: R = CH₃F: R = CH₂CH₃G: R = CH₂OBnH: R = CH(O-*t*-Bu)CH₃I: R = CH(OH)CH₃

I. a. *n*-BuLi/-78 °C; b. *i*-Bu₂Al(OMe); II. a. Ac₂O/ピリジン ; b. Na-Hg/MeOH/THF; III. Na/NH₃/-33 °C;
IV. a. H₂/10%Pd/C; b. TFA/DCM; V. 16/Et₃N; VI. 構造13の酸/EDC/HOBt

化合物 17

化合物 17 は全ての目的のために参照により全体が本明細書に組み込まれる Tetrahedron 1997, 53, 4769 の操作法に従って製造した。

【0595】

化合物 18

化合物 18 は全ての目的のために参照により全体が本明細書に組み込まれる J. Org. Chem. 1987, 52, 3759 の操作法に従って製造した。

【0596】

化合物 19

THF (200 mL) 中の化合物 18 (7.4 ミリモル) の懸濁液を透明な溶液が得られるまで還流下に加熱した。溶液を -78 °C に冷却し、そして *n*-ブチルリチウム (14.8 ミリモル) を滴下することによりスルホン 18 のジアニオンの溶液を得た。

【0597】

0 の DIBAL-H 溶液 (7.8 ミリモル) に、THF (5 mL) 中の MeOH (7.8 ミリモル) の溶液を添加した。混合物を 5 分間攪拌し、そして -78 °C に冷却した。THF (5 mL) 中の化合物 17 (6.6 ミリモル) の溶液を上記 DIBAL-H / MeOH 溶液に添加し、得られた反応混合物を更に 5 分間攪拌した。得られたアルデヒド複合体の溶液をスルホン 18 のジアニオンの溶液に移した。得られた混合物を -78 °C で 30 分間攪拌し、NH₄Cl の水溶液でクエンチングし、そして 25 °C に加温した。次に混合

物を EtOAc で抽出し、濃縮し、ジアステレオマーの混合物として化合物 19 を得た (m/z 737.3 ($M + Na$)⁺).

【0598】

実施例 20

DCM (20 mL) 中の化合物 19 の溶液に、Ac₂O (1.5 mL)、次いでピリジン (3 mL) を添加した。得られた混合物を 12 時間攪拌し、そして濃縮した。濃縮物を MeOH (30 mL) に溶解し、0 に冷却した。NaH₂PO₄ (4.9 g)、次いで新しく調製した Na-Hg (6%、6 g) を溶液に添加した。得られた混合物を 25 に加温し、そして 12 時間攪拌した。次に水 (50 mL) を添加し、混合物を濾過し、そして濃縮した。濃縮液を EtOAc で希釈し、食塩水で洗浄した。有機層を濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤: ヘキサン / EtOAc = 10 / 1) により精製し、化合物 20 (1.4 g) を得た。

【0599】

化合物 21

- 33 の液体アンモニア (25 mL) に、THF (2.5 mL) 中の化合物 20 (1.4 g) の溶液を添加した。溶液の青色が持続するようになるまでナトリウムを緩徐に添加した。得られた混合物を 1 時間攪拌した。次に固体の NH₄Cl (6 g) を緩徐に添加し、混合物を 25 に加温し、そしてアンモニアを蒸発させた。混合物を EtOAc で希釈し、水及び食塩水で順次洗浄した。溶媒を減圧下に除去した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤: ヘキサン / EtOAc = 5 / 1) で精製することにより化合物 21 (1.15 g) を得た。

【0600】

化合物 22

MeOH (20 mL) 中の化合物 21 (1.15 g) 及び 10% Pd/C (160 mg) の混合物を 12 時間水素化した。セライトを添加し、得られた混合物を 5 分間攪拌した。次に混合物を濾過し、濃縮して、中間体 (1 g) を得た。中間体 (700 mg) を DCM (20 mL) 及び TFA (4 mL) に溶解し、得られた混合物を 4 時間攪拌し、次に減圧下に濃縮した。濃縮した混合物を EtOAc で希釈し、そして飽和水性 Na₂CO₃、水、及び食塩水で順次洗浄した。洗浄した EtOAc 混合物を濃縮することにより化合物 22 (420 mg) を得た。

【0601】

化合物 8

CH₃CN (16 mL) 中の化合物 22 (1.57 ミリモル) の溶液に化合物 16 (1.57 ミリモル)、次いでジイソプロピルエチルアミン (3.14 ミリモル) を添加した。得られた混合物を 12 時間攪拌した。次に混合物を EtOAc で希釈し、そして飽和水性 Na₂CO₃、水、及び食塩水で順次洗浄した。逆相 HPLC (Phenomenex Synergi (登録商標) Comb-HTS カラム、溶離剤: 水中 25% ~ 100% CH₃CN) による精製により、化合物 8 (460 mg) を得た。

【0602】

実施例 D

THF (1 mL) 中の化合物 13a (R = H; 0.08 ミリモル) 及び化合物 8 (0.06 ミリモル) の溶液に、HOBt (15 mg)、EDC (26 mg) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.25 mL) を添加した。混合物を 12 時間攪拌し、そして濃縮した。逆相 HPLC (Phenomenex Synergi (登録商標) Comb-HTS カラム、溶離剤: 水中 25% ~ 100% CH₃CN) による精製により、実施例 D (27 mg) を得た。m/z 663.1 ($M + H$)⁺。

【0603】

【数 3】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.79 (1 H, s), 7.83 (1 H, s), 7.25-7.04 (10 H, m),
6.98 (1 H, s), 6.25 (1 H, m), 5.25 (3 H, m), 4.40 (2 H, s), 4.12 (1 H, m), 3.8 (3 H, m),
3.22 (1 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.70 (4 H, m), 1.60 (4 H, m), 1.26 (6 H, d, $J = 7$ Hz).

実施例 E

実施例 E は、化合物 1 3 a の代わりに化合物 1 3 b を使用した以外は実施例 D (3 0 m g) に関する操作法に従って製造した。 m/z 6 7 7 . 1 ($M + H$) $^+$ 。

【0 6 0 4】

実施例 F

化合物 F は、化合物 1 3 a の代わりに化合物 1 3 c を使用した以外は実施例 D (4 0 m g) に関する操作法に従って製造した。 m/z 6 9 1 . 2 ($M + H$) $^+$ 。

【0 6 0 5】

【数 4】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.80 (1 H, s), 7.83 (1 H, s), 7.25-7.06 (10 H, m), 6.98 (1 H, s), 6.35 (1 H, m), 6.23 (1 H, m), 5.24 (2 H, s), 5.12 (1 H, m), 4.34 (2 H, s), 4.10 (2 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 2.90 (3 H, s), 2.68 (4 H, m), 1.90 (2 H, m), 1.7-1.4 (4 H, m), 1.36 (6 H, d, $J = 7.0$ Hz), 0.90 (3 H, t, $J = 7.3$ Hz)

実施例 G

実施例 G は、化合物 1 3 a の代わりに化合物 1 3 d を使用した以外は実施例 D (8 4 m g) に関する操作法に従って製造した。 m/z 7 8 3 . 2 ($M + H$) $^+$ 。

【0 6 0 6】

実施例 H

実施例 H は、化合物 1 3 a の代わりに化合物 1 3 e を使用した以外は実施例 D (9 0 m g) に関する操作法に従って製造した。 m/z 7 6 3 . 2 ($M + H$) $^+$ 。

【0 6 0 7】

実施例 I

実施例 H (2 4 m g) を T F A (2 m L) に溶解し、混合物を 1 2 時間攪拌し、次に濃縮した。逆相 H P L C (P h e n o m e n e x S y n e r g i (登録商標) C o m b - H T S カラム、溶離剤：水中 2 5 % ~ 1 0 0 % CH_3CN) による精製により、実施例 I (1 4 m g) を得た。 m/z 7 0 7 . 2 ($M + H$) $^+$ 。

【0 6 0 8】

【数 5】

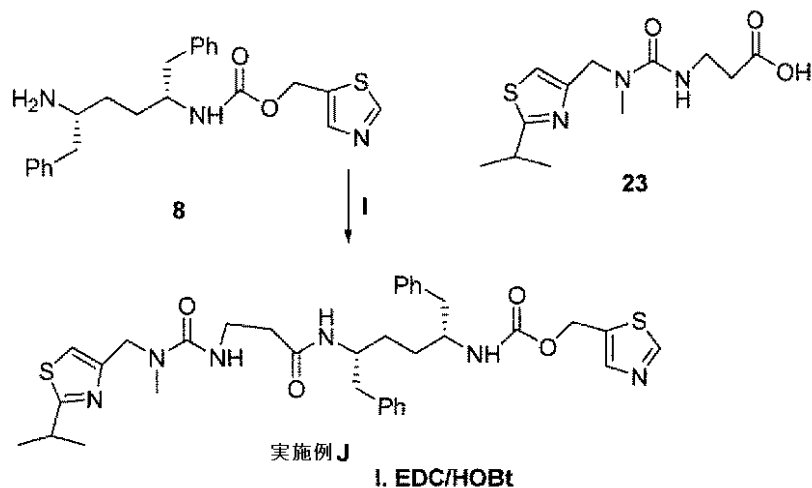
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.82 (1 H, s), 7.85 (1 H, s), 7.26-7.04 (10 H, m), 7.0 (1 H, s), 5.25 (2 H, s), 4.86 (1 H, m), 4.56 (1 H, m), 4.37 (2 H, m), 4.13 (1 H, m), 4.06 (1 H, m), 3.86 (1 H, m), 3.32 (1 H, m), 2.99 (3 H, s), 2.8-2.6 (4 H, m), 1.6-1.4 (4 H, m), 1.37 (6 H, m), 1.15 (3 H, m).

実施例 J の製造

スキーム 9

【0 6 0 9】

【化 7 2】



実施例 J

化合物 23 は化合物 11 の代わりにメチル 3 - イソシアナトプロピオネートを使用した以外は化合物 13 に関する操作法に従って製造した。

【0610】

実施例 J は化合物 13 a の代わりに化合物 23 を使用した以外は実施例 D (37 mg) に関する操作法に従って製造した。m/z 677.2 (M+H)⁺。

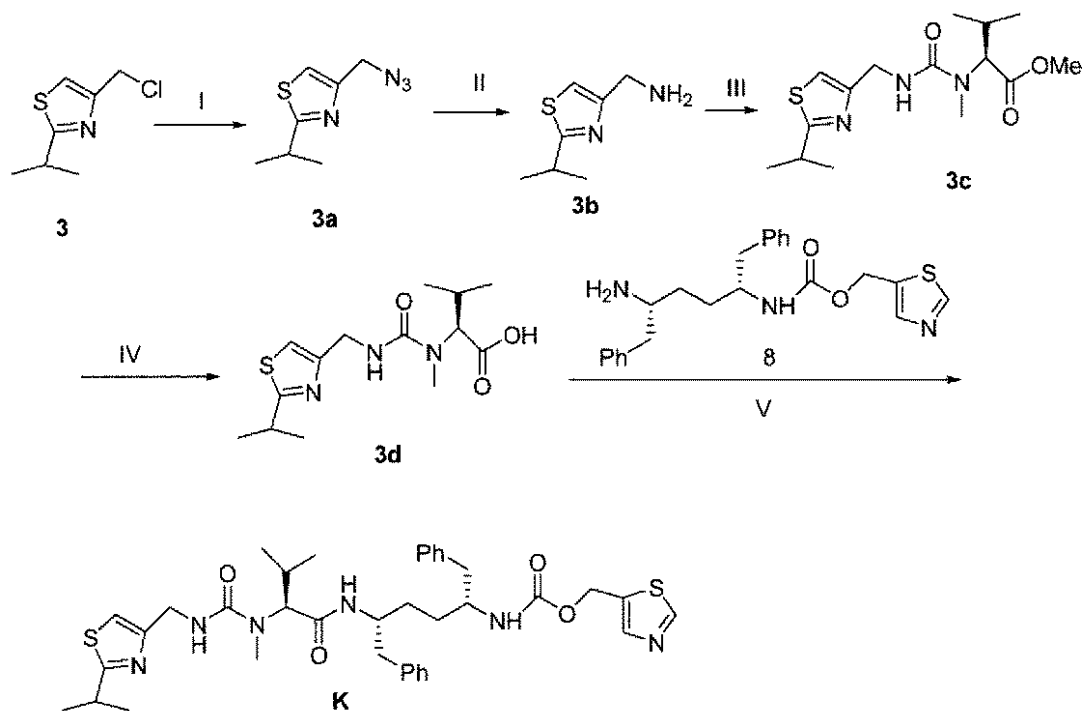
【0611】

実施例 K の製造

スキーム 10

【0612】

【化 7 3】



1. NaN_3/DMF ; II. $\text{PPh}_3/\text{H}_2\text{O}$; III. a. $\text{Cl}_3\text{COCOCCl}_3$; b. $\text{HCl-NH}_2\text{CHiPrCO}_2\text{Et}$;
IV. a. NaOH ; b. HCl ; V. EDC/HOBt/化合物 8

実施例 K

化合物 3 a

化合物 5 a は全ての目的のために参照により全体が本明細書に組み込まれる S y n t h e s i s 8 2 3 , 1 9 7 6 の文献操作法に従って製造した。

【 0 6 1 3 】

化合物 3 b

T H F (1 0 m L) 中の化合物 3 a (7 0 0 m g 、 3 . 9 ミリモル) の溶液に、水 (6 9 μ L 、 3 . 9 ミリモル) 、次いでトリフェニルホスフィン (1 . 0 6 g 、 4 . 0 ミリモル) を添加した。混合物を 1 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、混合物を乾燥し、得られた化合物 3 b を更に精製することなく次の工程に使用した。

【 0 6 1 4 】

化合物 3 c

0 の C H ₂ C l ₂ (2 m L) 中のトリホスゲン (1 1 0 m g 、 0 . 3 7 ミリモル) の溶液に、3 0 分間かけて C H ₂ C l ₂ (3 . 5 m L) 中の化合物 3 b (1 ミリモル) 及び i P r N E t ₂ (0 . 3 8 m L 、 2 . 2 ミリモル) の溶液を添加した。混合物を 3 0 分間攪拌し、C H ₂ C l ₂ (2 m L) 中のアミノ N - メチルロイシンメチルエステル塩酸塩 (1 8 2 m g 、 1 ミリモル) 及び i P r N E t ₂ (0 . 3 4 m L 、 2 . 2 ミリモル) の溶液を添加した。混合物を 1 2 時間攪拌し、E t O A c で希釈した。溶液を飽和 N a ₂ C O ₃ (2 x) 、水 (2 x) 、及び食塩水で洗浄し、そして N a ₂ S O ₄ 上に乾燥した。濃縮し、そしてシリカゲルフラッシュカラムを用いた精製により、化合物 5 c (3 0 0 m g) を得た。

【 0 6 1 5 】

化合物 3 d

化合物 3 d は化合物 1 2 の代わりに化合物 3 c を使用した以外は化合物 1 3 に関する操作法に従って製造した。

【 0 6 1 6 】

実施例 K

実施例 K は、化合物 1 3 a の代わりに化合物 3 d を使用した以外は実施例 D (7 m g) に関する操作法に従って製造した。m / z 7 0 5 . 2 (M + H) ⁺。

【 0 6 1 7 】

【 数 6 】

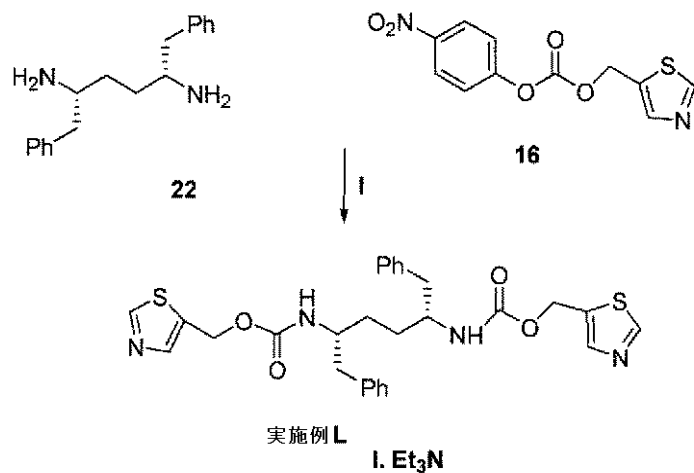
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.8 (1 H, m), 7.86 (1 H, s), 7.26-6.8 (11 H, m), 6.10 (1 H, m), 5.5-5.10 (4 H, m), 4.46 (2 H, m), 4.2-3.75 (3 H, m), 3.25 (1 H, m), 2.82/2.4 (3 H), 2.8-2.5 (4 H, m), 2.17 (1 H, m), 1.7-1.2 (10 H, m), 0.8 (6 H, m).

実施例 L の製造

スキーム 1 1

【 0 6 1 8 】

【化 7 4】



実施例 L

CH₃CN (16 mL) 中の化合物 22 (1.57 ミリモル) の溶液に化合物 16 (3.14 ミリモル)、次いでトリエチルアミン (4.71 ミリモル) を添加した。得られた混合物を 12 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、そして飽和水性 Na₂CO₃、水、及び食塩水で順次洗浄した。溶媒を減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤: ヘキサン / EtOAc = 1 / 1) による残留物の精製により、実施例 L (460 mg) を得た。m/z 551.2 (M + H)⁺。

【0619】

【数 7】

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.81 (2 H, s), 7.85 (2 H, s), 7.26-7.0

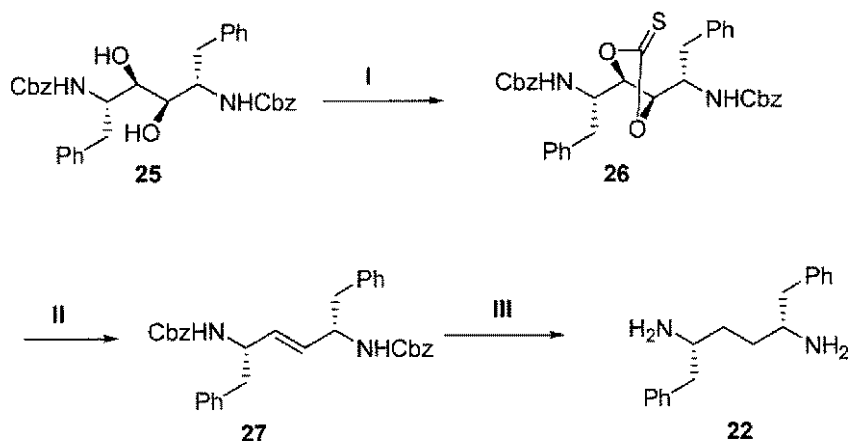
(10 H, m), 5.24 (4 H, s), 4.50 (2 H, m), 3.87 (2 H, m), 2.73 (4 H, m), 1.4-1.2 (4 H, m).

化合物 22 の別法による製造

スキーム 12

【0620】

【化 7 5】



化合物 25

化合物 25 は D 異性体の代わりに L 異性体を製造した以外は J. Org. Chem. 1996, 61, 444 (参照により全体が本明細書に組み込まれる) に記載された文献操作法に従って製造した。

【0621】

化合物 26

THF (260 mL) 中の化合物 25 (7.4 g) 及び 1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール (4.5 g) の混合物を 54 時間 65 で加熱した。溶媒を減圧下に混合物より除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/EtOAc = 1/1) による精製により化合物 26 (7.33 g) を得た。

【0622】

化合物 27

化合物 26 (7.3 g) 及びトリエチルホスファイト (100 mL) の混合物を 4 時間 160 で加熱した。過剰な試薬を減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/EtOAc = 3/1) による精製により化合物 27 (5 g) を得た。

【0623】

化合物 22

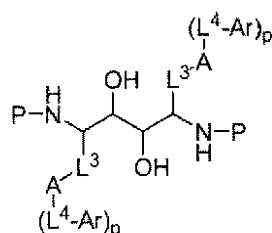
i-PrOH/EtOAc (5 mL/5 mL) 中の化合物 27 (250 mg) の混合物を 10% Pd/C (75 mg) の存在下に 14 時間水素化した。セライトを混合物に添加し、そして混合物を 5 分間攪拌した。濾過及び溶媒の蒸発により化合物 22 (116 mg) を得た。

【0624】

当業者の知る通り、スキーム 12 に示した操作法を用いることにより化合物 22 に類似した種々の 1, 4-置換 1, 4-ジアミンを製造できる。例えば、化合物 25 に類似したアミン保護 2, 3-ジヒドロキシ-1, 4-ジアミン：

【0625】

【化76】

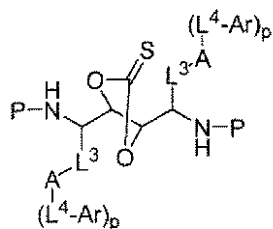


化合物25の類縁体

[式中、 L^3 、A、Ar、及びPは本明細書に定義する通りであり、そして保護基「P」は全ての目的のために参照により全体が本明細書に組み込まれる Protective Groups in Organic Synthesis、Theodora W. Greene 及び Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons、Inc.、New York、1999、ISBN 0-471-16019-9) に記載された何れかのアミン保護基である]を製造することができる。次に化合物 25 の類縁体をスキーム 12 に示した方法に従って変換することにより化合物 26 の類縁体：

【0626】

【化 7 7】

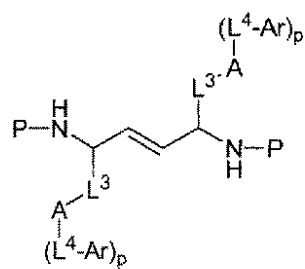


化合物26の類縁体；

、化合物 2 7 の類縁体：

【 0 6 2 7 】

【化 7 8】

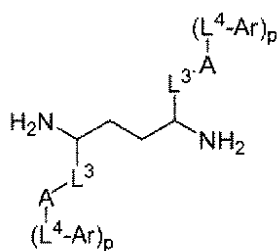


化合物27の類縁体；

、及び化合物 2 2 の類縁体；

【 0 6 2 8 】

【化 7 9】



化合物22の類縁体

を形成できる。

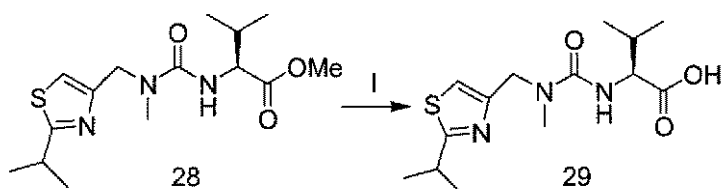
【 0 6 2 9 】

実施例 M 及び N の製造

スキーム 1 3

【 0 6 3 0 】

【化 8 0】



I. a. LiOH, THF/H₂O, 25 °C; b. HCl

化合物 2 9

化合物 2 8 は化合物 4 の代わりに化合物 9 を使用した以外は化合物 6 を製造するために使用した操作法（スキーム 4 に記載）と同様にして製造した。

【 0 6 3 1】

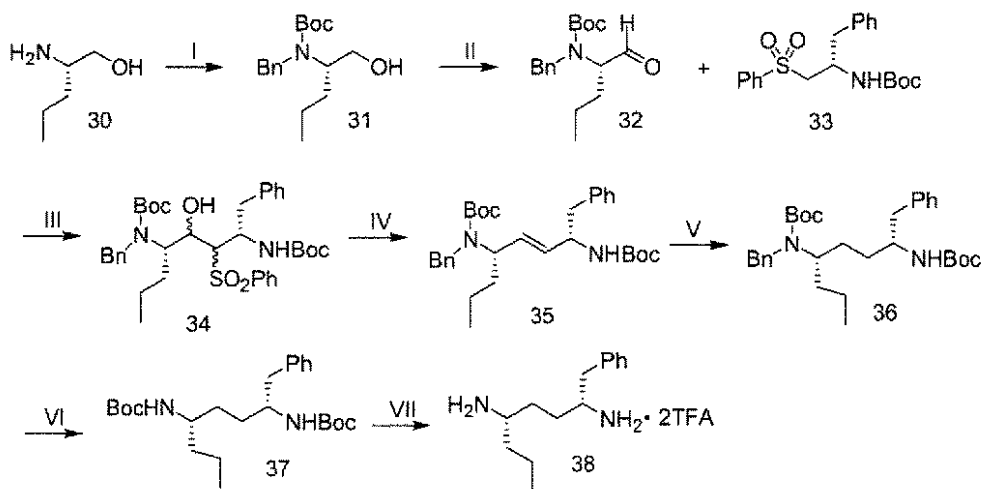
室温の THF（9 mL）中の化合物 2 8（0.757 g、2.31 ミリモル）の溶液に新しく製造した 1 M LiOH（4.6 mL、4.6 ミリモル）を添加した。1.5 時間の後、1 M HCl（7 mL、7 ミリモル）を添加し、反応混合物を EtOAc（5 x 15 mL）で十分に抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ 上に乾燥し、そして揮発性物質を真空中に除去することにより無色ガラス状固体として得られた 0.677 g（93 %）の化合物 2 9（LC/MS m/z 314.0（M+H）⁺）を更に精製することなくその後の操作法において使用した。

【 0 6 3 2】

スキーム 1 4

【 0 6 3 3】

【化 8 1】



I. a. PhCHO, MeOH; b. NaBH₄; c. Boc₂O, THF/H₂O. II. Pyr·SO₃, Et₃N, DMSO 0 °C. III. *n*-BuLi, MeOAl(*i*-Bu)₂, THF, -78 °C. IV. a. Ac₂O, pyr, CH₂Cl₂, b. 6% Na/Hg, Na₂HPO₄, MeOH. V. H₂, 10% Pd/C, MeOH. VI. Na/NH₃, THF, -35 °C. VII. 20% TFA/DCM.

化合物 3 0

化合物 3 0 は Aldrich Chemical Co. から購入し、更に精製することなく使用した。

【 0 6 3 4】

化合物 3 1

MeOH（50 mL）中の化合物 3 0（8.25 g、80 ミリモル）の溶液に、ベンズアルデヒド（8.1 mL、80 ミリモル）を添加し、得られた溶液を室温で攪拌した。2

時間の後、反応混合物を 0 に冷却し、そして NaBH_4 (3.33 g、88 ミリモル) を少しずつ添加した。2 時間かけて反応混合物を室温に戻した後、氷酢酸 (2 mL) を添加した。得られた粘稠な溶液を真空下に濃縮した。EtOAc 及び H_2O を (各々 50 mL) を添加し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 溶液、食塩水で洗浄し、真空下に濃縮した。得られた物質を室温において THF (25 mL) 及び H_2O (25 mL) に溶解し、そして Boc_2O (15.1 g、69.2 ミリモル) を添加することにより得られた不透明の懸濁液を室温で 2 時間激しく攪拌した。THF を真空下に除去し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 上に乾燥し、真空下に濃縮した。 SiO_2 上のクロマトグラフィー (3 / 1 Hex / EtOAc) により無色油状物として 18.5 g (79%) の化合物 31 を得た (LC / MS m / z 293.9 (M + H)⁺)。

【0635】

化合物 32

化合物 31 (5.95 g、20.3 ミリモル) 及び Et_3N (9.9 mL、71 ミリモル) を DMSO (65 mL) 中に希釈し、30 分間室温においてエージングした後、0 に冷却した。ピリジン・ SO_3 を一回で添加し、反応混合物を 5 に維持することにより凍結を防止した。45 分後、反応混合物を氷水に注ぎ込み、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 、 H_2O で洗浄し、無水 MgSO_4 上に乾燥した後、真空下に濃縮 (バス温度 25) することにより透明黄色油状物として得られた 4.39 g (74%) の化合物 32 を更に精製することなく使用した。

【0636】

【数 8】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (多い方の回転異性体) 9.36 (br s, 1H); 5.01 (d,

$J = 15$ Hz, 1H); 4.12 (d, $J = 15$ Hz, 1H); 3.45 (m, 1H); 2.04-1.88 (m, 1H); 1.80-1.58 (m,

1H); 1.54-1.20 (m, 2H); 1.47 (s, 9H); 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). (少ない方の回転異性体) 9.46 (br

s, 1H); 4.71 (d, $J = 15$ Hz, 1H); 4.20 (d, $J = 15$ Hz, 1H); 3.78 (m, 1H); 2.04-1.88 (m,

1H); 1.80-1.58 (m, 1H); 1.54-1.20 (m, 2H); 1.47 (s, 9H); 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

化合物 34

THF (500 mL) 中の化合物 33 (6.23 g、16.6 ミリモル) の懸濁液を均質な溶液が得られるまで還流下に加熱した。溶液を -78 に冷却し、1.6 M $n\text{-BuLi}$ (19.7 mL、31.5 ミリモル) を導入することにより、透明黄色溶液を生成した。その間、THF (8 mL) 中に DIBAL-H (ヘキサン中 1 M、18.1 mL、18.1 ミリモル) を希釈し、そして 0 に冷却した後 MeOH (0.73 mL、18.1 ミリモル) を添加することにより DIBAL-OMe を製造した。この溶液をエージングする間、化合物 32 (4.39 g、15.1 ミリモル) を THF (15 mL) 中に希釈し、そして -78 に冷却した。 DIBAL-OMe 溶液を化合物 32 の溶液に挿管し、そして 5 分間エージングした後イオウジアニオン溶液に挿管した。得られた透明黄色溶液を 1 時間 -78 でエージングさせた。反応は -78 の飽和 NH_4Cl (100 mL) の添加によりクエンチングし、そして室温に戻した。全ての沈澱固体が溶解するまで水を添加し、層を分離させた。THF 層を真空下に濃縮しながら、水層を EtOAc で抽出した。再び合わせた有機層を食塩水で洗浄し、得られた乳液を均質な二層が形成されるまで固体 NaOH で処理した。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機物を無水 Na_2SO_4 上に乾燥した。真空下に濃縮することにより不定形白色固体として得られた 9.57 g (95%) の化合物 34 (LC / MS m / z : 689.3 (M + Na)⁺) を更に精製することなくその後の操作法において使用した。

【0637】

化合物35

粗製の化合物34を CH_2Cl_2 (65 mL) に懸濁し、その後ピリジン (6.7 mL、83 ミリモル) 及び無水酢酸 (3.5 mL、36.5 ミリモル) を添加した。得られた溶液を一夜室温でエージングした。 MeOH (6 mL) を添加し、そして10分後、反応物を食塩水に注ぎ込んだ。水を添加することにより形成された二層を分離し、水層を CH_2Cl_2 で反復して抽出した。合わせた有機層を無水 MgSO_4 上に乾燥し、真空下に濃縮し、得られた白色固体 8.95 g (88%) を即座に MeOH (100 mL) 中に溶解した。 Na_2HPO_4 (11.4 g、80.3 ミリモル) を添加し、得られたスラリーを0 に冷却した後、 Na-Hg (6%、14.5 g、37.8 ミリモル) を少しずつ添加した。一夜室温でエージングした後、 H_2O (30 mL) を添加し、反応物をセライトパッドで濾過した。 MeOH を真空下に除去し、水性の残留物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 上に乾燥し、そして真空下に濃縮することにより得られた黄色油状物を SiO_2 上のクロマトグラフィー (0~15% EtOAc / ヘキサン) で精製することにより無色油状物として2.14 g (34%) の化合物35を得た ($\text{LC}/\text{MS m/z}$: 531.2 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺)。

【0638】

化合物36

化合物35 (1.73 g、3.4 ミリモル) を MeOH (7.5 mL) 中に希釈し、10% Pd/C (0.36 g、0.34 ミリモル) を添加した。雰囲気 H_2 バルーンに交換し、反応混合物を室温でエージングさせた。2時間後、反応混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を数回 MeOH で洗浄し、そして合わせた有機層を真空下に濃縮し、無色油状物として得られた1.45 g (83%) の化合物36 ($\text{LC}/\text{MS m/z}$: 533.2 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺) を更に精製することなくその後の操作法において使用した。

【0639】

化合物37

化合物36 (0.528 g、1.03 ミリモル) を THF (3 mL) に希釈し、液体アンモニア (約20 mL) に-35 で添加した。青色が持続するようになるまで Na 小片を添加した。1.5時間の後、残存する Na が破壊されるまで少しずつ固体の NH_4Cl を添加し、そしてアンモニアを雰囲気温度において散逸させた。水及び EtOAc (各々20 mL) を添加し、そして、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上に乾燥し、真空下に濃縮し、不定形白色固体として得られた0.395 g (91%) の化合物37を更に精製することなくその後の操作法において使用した ($\text{LC}/\text{MS m/z}$: 421.1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺; 443.2 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺)。

【0640】

化合物38

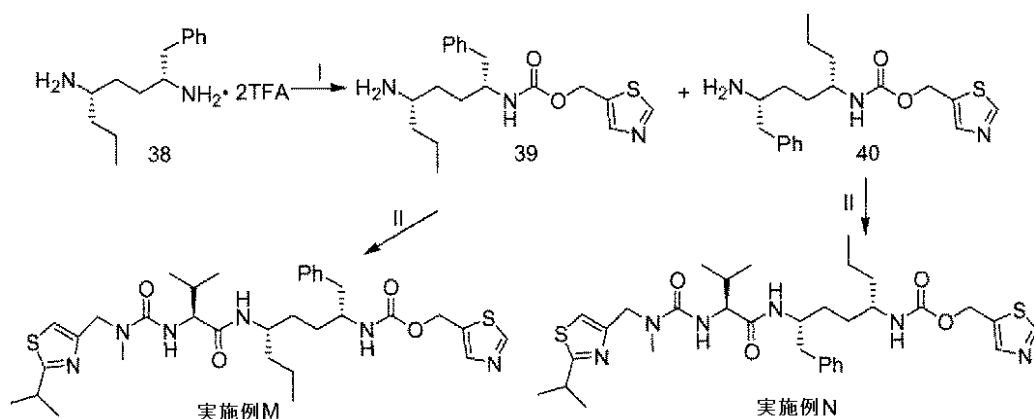
化合物37 (0.362 g、0.861 ミリモル) を CH_2Cl_2 (3.2 mL) 中に希釈した。トリフルオロ酢酸 (0.8 mL) を添加し、透明な溶液を一夜エージングさせた。真空下に濃縮した後、残留物を数回トルエンと共沸し、残存する TFA を除去した。無色油状物として収集された化合物38のビストリフルオロアセテート塩 0.382 g (99%) を更に精製することなく使用した ($\text{LC}/\text{MS m/z}$: 221.1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺)。

【0641】

スキーム15

【0642】

【化 8 2】



I. カーボネート 16, DIPEA, MeCN; II. 酸 29, EDC, HOBT, DIPEA, THF

化合物 3 9 及び 4 0

化合物 3 8 (0.382 g、0.852 ミリモル) を MeCN (10 mL) 中に希釈し、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.60 mL、3.41 ミリモル)、次いで MeCN (1.5 mL) 中の化合物 1 6 の溶液を添加した。透明黄色溶液を 4 時間室温でエージングさせ、揮発性物質を真空下に除去した。残留物を 3 / 1 CHCl₃ / IPA (v / v、13 mL) 中に溶解し、飽和 Na₂CO₃ (3 mL) で処理した。得られた懸濁液を H₂O (3 mL) で希釈し、水層を 3 / 1 CHCl₃ / IPA で十分に抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ / 無水 Na₂CO₃ の 3 / 2 (w / w) 混合物上に乾燥し、真空下に濃縮した。SiO₂ 上のクロマトグラフィー (0 ~ 20 % MeOH / CH₂Cl₂) により無色フィルム状物としての 0.043 g (14 %) の化合物 3 9 (LC / MS m / z : 362.1 (M + H)⁺) 及び無色フィルム状物としての 0.105 g (34 %) の化合物 4 0 (LC / MS m / z : 362.1 (M + H)⁺) を得た。

【0 6 4 3】

実施例 M

フラスコに化合物 3 9 (0.048 g、0.133 ミリモル) を入れ、そして化合物 2 9 を THF 中の 0.2 M 溶液 (0.8 mL、0.160 ミリモル) として添加した。THF (1 mL)、次いで DIPEA (0.026 mL、0.145 ミリモル)、HOBT (0.022 g、0.160 ミリモル) そして最後に EDC (0.028 mL、0.160 ミリモル) を添加した。透明な無色の溶液を一夜エージングさせた。揮発性物質を真空下に除去し、残留物を SiO₂ 上のクロマトグラフィー (0 ~ 20 % MeOH / CH₂Cl₂) に付した。所望の化合物を含有する画分を真空下に濃縮し、そして分取用 LC / MS 精製に付し、無色フィルム状物として実施例 M 0.018 g (20 %) を得た (LC / MS m / z : 657.2 (M + H)⁺)。

【0 6 4 4】

【数 9】

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.95 (s, 1H); 7.88 (br s, 1H); 7.27-7.04 (m, 5H); 7.04 (s, 1H); 6.60-6.20 (m, 2H); 5.22 (m, 2H); 5.12 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 4.50 (m, 2H); 4.01 (br s, 1H); 3.83 (m, 2H); 3.38 (m, 1H); 3.10-2.94 (m, 3H); 2.74 (m, 2H); 2.23 (m, 1H); 1.64-1.15 (m, 8H); 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 6H); 0.96 (m, 6H); 0.83 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

実施例 N

実施例 N は以下の試薬、即ち：化合物 40 (0.055 g、0.152 ミリモル)；化合物 29 (0.92 mL の 0.2 M THF 溶液、0.183 ミリモル)；THF (1 mL)；DIPEA (0.040 mL、0.228 ミリモル)；HOBt (0.025 g、0.182 ミリモル)；EDC (0.032 mL、0.182 ミリモル) を用いながら、実施例 M を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。実施例 N 0.087 g (87%) を無色フィルムとして単離した (LC/MS m/z: 657.2 (M+H)⁺)。

【0645】

【数10】

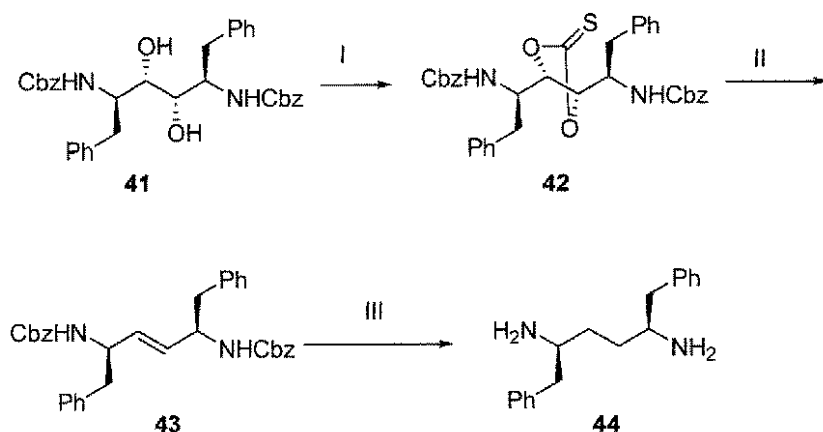
¹H-NMR CDCl₃, 300 MHz) δ 8.84 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.27-7.04 (m, 5H); 7.04 (s, 1H); 6.28 (br s, 1H); 6.12 (br s, 1H); 5.25 (m, 2H); 5.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 4.62-4.32 (m, 2H); 4.19 (m, 1H); 4.01 (br s, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.10-2.90 (m, 3H); 2.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H); 2.29 (m, 1H); 1.65-1.18 (m, 8H); 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 6H); 1.00-0.78 (m, 9H).

実施例 O 及び P の製造

スキーム 16

【0646】

【化83】



I. TCDI/THF/65 °C; II. P(OEt)₃/160 °C; III. H₂, 10% Pd/C.

化合物 41

化合物 41 は J. Org. Chem. 1996, 61, 444 - 450 に記載の操作法に従って製造した。

【0647】

化合物 42

THF (60 mL) 中の化合物 41 (1.73 g、3 ミリモル) 及び 1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール (1.14 g、6.1 ミリモル) の混合物を 72 時間 65 °C に加熱した。溶媒を減圧下に除去した。混合物を EtOAc で希釈し、順次 1 N HCl、水、及び食塩水で洗浄し、そして MgSO₄ 上に乾燥した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / EtOAc = 1 / 1) による精製により化合物 42 (98

0 mg) を得た。m/z : 611.1 (M + H)⁺。

【0648】

化合物43

化合物42 (980 mg) 及びトリエチルホスファイト (10 mL) の混合物を14時間160 で加熱した。過剰な試薬を減圧下に除去した。ヘキサン (11 mL) 及び EtOAc (3.6 mL) の混合物から再結晶させることにより化合物57 (580 mg) を得た。m/z : 557.3 (M + Na)⁺。

【0649】

化合物44

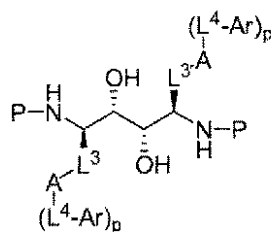
i-PrOH / EtOAc (12 mL / 12 mL) 中の化合物43 (580 mg) の混合物を10% Pd/C (200 mg) の存在下に24時間高圧 (100 psi) 下に水素化した。セライトを添加し、混合物を5分間攪拌した。濾過及び蒸発により化合物44 (285 mg) を得た。m/z : 269.1 (M + H)⁺。

【0650】

当業者の知る通り、スキーム16に示した操作法を用いることにより化合物44に類似した種々の1,4-置換1,4-ジアミンを製造できる。例えば、化合物41に類似したアミン保護2,3-ジヒドロキシ-1,4-ジアミン:

【0651】

【化84】

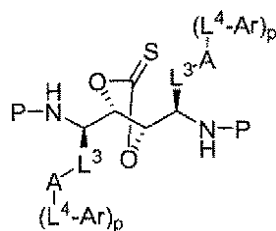


化合物41の類縁体

[式中、L³、A、Ar、及びPは本明細書に定義する通りであり、そして保護基「P」はProtective Groups in Organic Synthesis、Theodora W. Greene及びPeter G.M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999、ISBN 0-471-16019-9) に記載された何れかのアミン保護基である] を製造することができる。次に化合物41の類縁体をスキーム16に示した方法に従って変換することにより化合物42の類縁体:

【0652】

【化85】

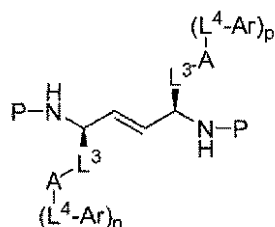


化合物42の類縁体;

、化合物43の類縁体:

【0653】

【化 8 6】

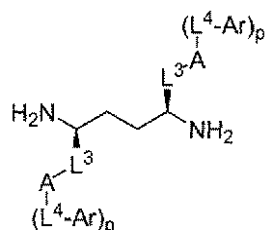


化合物43の類縁体；

、及び化合物 4 4 の類縁体；

【 0 6 5 4】

【化 8 7】



化合物44の類縁体

を形成できる。

【 0 6 5 5】

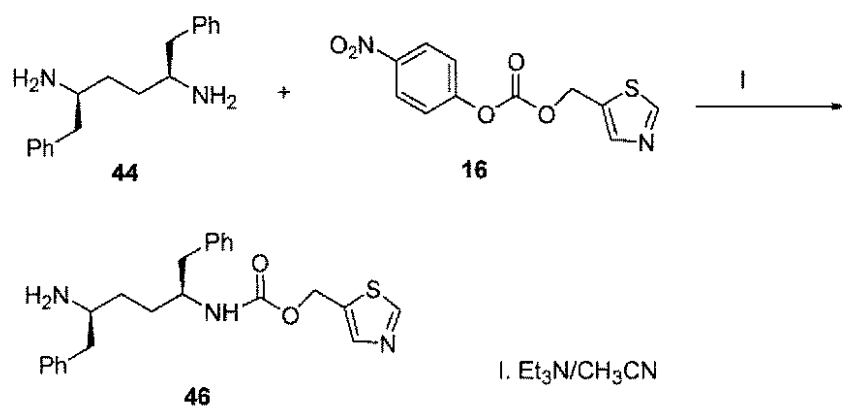
やはり当然ながら、示したものの以外の立体化学的配置（即ちエナンチオマー又はジアステレオマー）も、キラル中心における適切な立体化学的配置を有する化合物 4 1 の類縁体の選択により、製造することができる。

【 0 6 5 6】

スキーム 1 7

【 0 6 5 7】

【化 8 8】



化合物 4 6

0 の CH₃CN (36 mL) 中の化合物 4 5 (950 mg、3.5 ミリモル) の溶液に化合物 1 6 (892 mg、3.2 ミリモル)、次いでジイソプロピルエチルアミン (1.2 mL、7 ミリモル) を添加した。混合物を 25 で 12 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、そして飽和 Na₂CO₃、水、及び食塩水で順次洗浄した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100% EtOAc ~ CH₂Cl₂ / MeOH

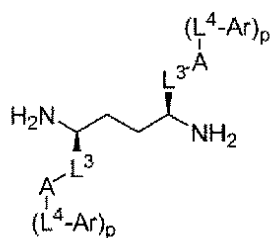
= 4 / 1) による精製により化合物 4 6 (7 7 0 m g) を得た。m / z : 4 1 0 . 1 (M + H) ⁺。

【 0 6 5 8 】

当業者の知る通り、スキーム 1 7 に示した操作法を用いることにより化合物 4 6 に類似した種々の化合物を製造できる。例えば、化合物 4 4 に類似した 1 , 4 - ジアミン：

【 0 6 5 9 】

【 化 8 9 】



化合物44の類縁体

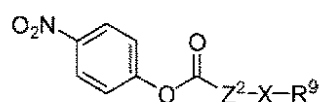
を上記考察した通り製造することができる。

【 0 6 6 0 】

次に化合物 4 4 の類縁体を化合物 1 6 の類縁体：

【 0 6 6 1 】

【 化 9 0 】

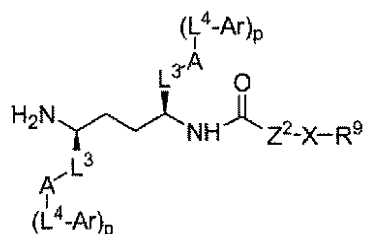


化合物16の類縁体

[式中 Z ²、X、及び R ⁹ は本明細書に定義した通りである] と反応させることにより、化合物 4 6 の類縁体：

【 0 6 6 2 】

【 化 9 1 】



を形成することができる。

【 0 6 6 3 】

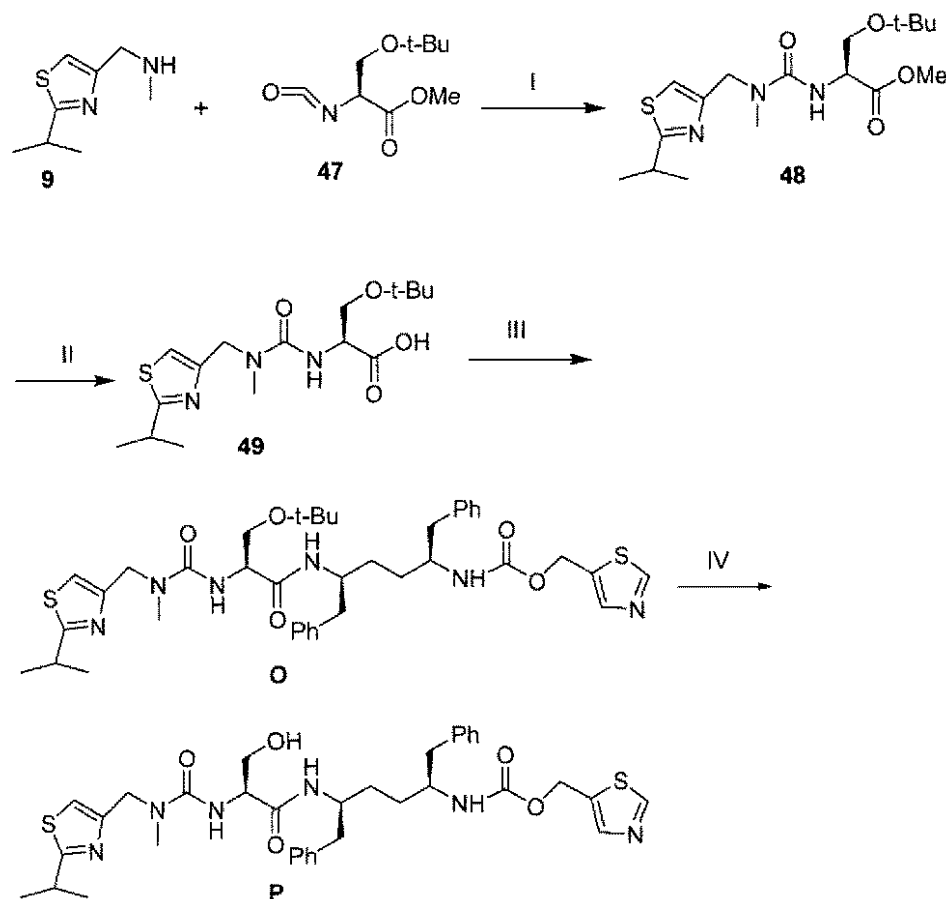
やはり当然ながら、示したものの以外の立体化学的配置（即ちエナンチオマー又はジアステレオマー）も、キラル中心における適切な立体化学的配置を有する化合物 4 4 の類縁体の選択により、製造することができる。

【 0 6 6 4 】

スキーム 1 8

【 0 6 6 5 】

【化 9 2】



I. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/25^\circ\text{C}$; II. a. NaOH /ジオキサン/ H_2O ; b. HCl ; III. アミン 46/ EDC / HOBt ;
IV. a. TFA ; b. NaOH

化合物 4 7

化合物 4 7 は T C I から販売されている。

【0 6 6 6】

化合物 4 8

CH_2Cl_2 (3 mL) 中の化合物 9 (500 mg、3 ミリモル) の溶液を化合物 4 7 (500 mg、2.5 ミリモル) に添加した。混合物を 14 時間攪拌した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ EtOAc = 1/5) による精製により化合物 4 8 (242 mg) を得た。m/z : 372.1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0 6 6 7】

化合物 4 9

ジオキサン (4 mL) 及び水 (4 mL) 中の化合物 4 8 (240 mg、0.65 ミリモル) の溶液に水酸化ナトリウム (40 mg、1 ミリモル) を添加した。混合物を 1 時間攪拌し、そしてジオキサン中 4 N の HCl (0.25 mL、1 ミリモル) で酸性化した。混合物を EtOAc で抽出し、有機層を MgSO_4 上に乾燥した。濃縮して化合物 4 9 (200 mg) を得た。m/z : 356.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0 6 6 8】

実施例 O

THF (1 mL) 中の対応する酸 4 9 (30 mg、0.08 ミリモル) 及び化合物 4 6 (22 mg、0.05 ミリモル) の溶液に、 HOBt (15 mg、0.11 ミリモル)、 EDC (20 μL 、0.11 ミリモル)、及びジイソプロピルエチルアミン (0.2 mL) を添加した。混合物を 12 時間攪拌し、そして濃縮した。フラッシュカラムクロマトグ

ラフィー（ヘキサン/EtOAc = 1/5 ~ 0/100）による精製により実施例 O（17 mg）を得た。m/z: 749.3 (M+H)⁺。

【0669】

実施例 P

実施例 O（17 mg）に TFA（2 mL）を添加した。混合物を 3 時間攪拌し、そして濃縮した。混合物を THF（2 mL）で希釈し、そして pH 11 となるまで 1.0 N の NaOH 溶液を添加した。混合物を 10 分間攪拌し、そして EtOAc で抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（EtOAc）による精製により、実施例 P（12 mg）を得た。

【0670】

【数 11】

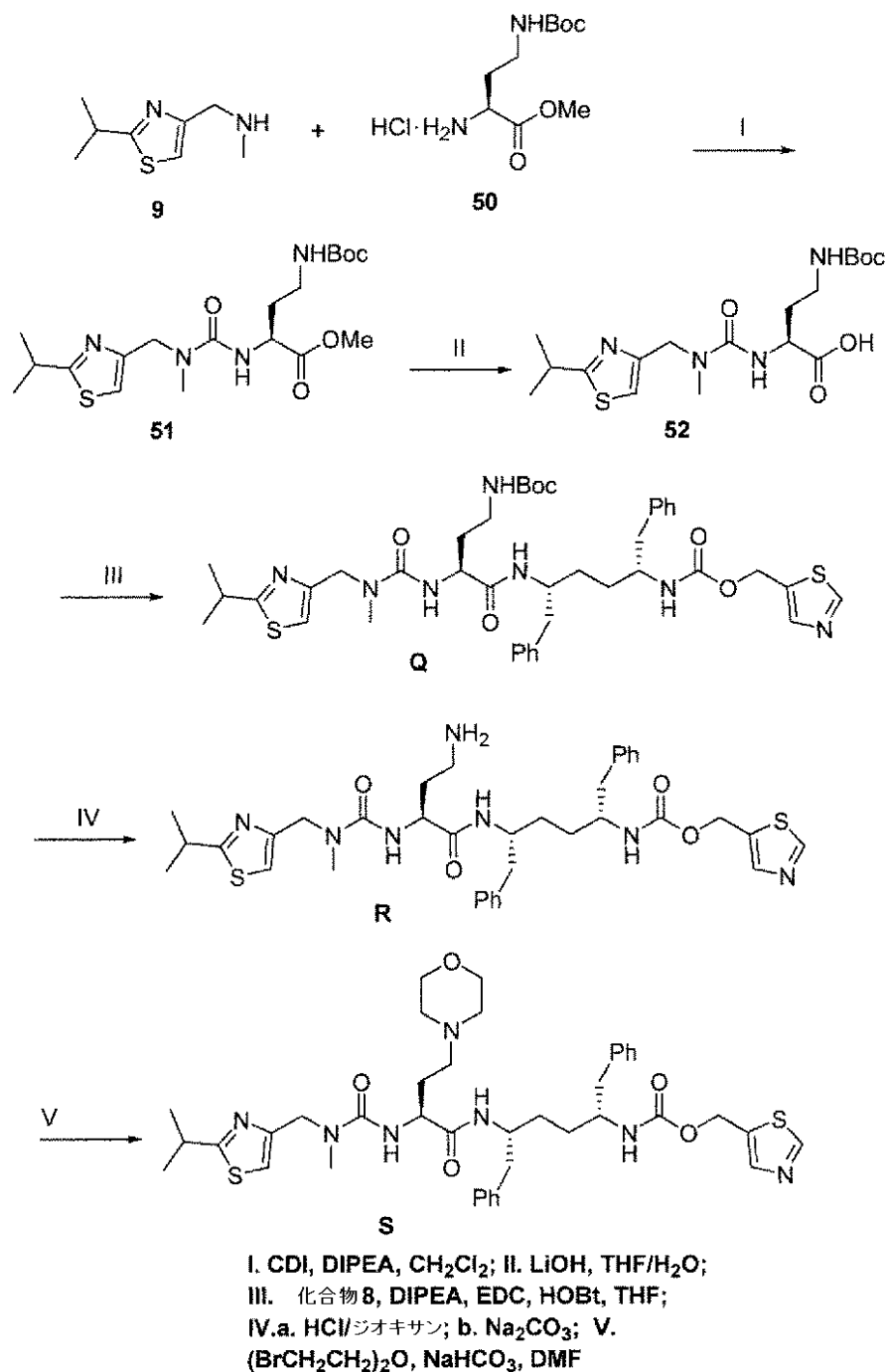
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.76 (1 H, s), 7.79 (1 H, s), 7.25-6.9 (11 H, m), 6.51 (1 H, ブロード), 5.42 (1 H, m), 5.18 (2 H, m), 4.42 (2 H, m), 4.22 (1 H, m), 4.10 (1 H, m), 3.95 (1 H, m), 3.79 (1 H, m), 3.58 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 2.93 (3 H, s), 2.9-2.5 (4 H, m), 1.6-1.2 (10 H, m); m/z: 693.2 (M+H)⁺。

実施例 Q、R 及び S の製造

スキーム 19

【0671】

【化 9 3】



化合物 5 0

化合物 5 0 は Chem Impex International から販売されており、そして更に精製することなく使用した。

【 0 6 7 2 】

化合物 5 1

化合物 5 0 (7.0 g、26.0 ミリモル) を CH_2Cl_2 (330 mL) に溶解し、そして 1, 1 - カルボニルジイミダゾール (4.22 g、26.0 ミリモル)、次いで $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (19 mL、104 ミリモル) を添加した。溶液を 12 時間 25 で攪拌した。化合物 9 (4.44 g、26.0 ミリモル) を CH_2Cl_2 20 mL に溶解し、そして反応混合物に添加した。溶液を 7 時間 25 で攪拌した。溶媒を真空下に除去し、残留物を酢酸エチルで希釈し、水及び食塩水で洗浄した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) し

、濾過し、そして蒸発させた。C o m b i f l a s h (登録商標) (固定相：シリカゲル；溶離剤：66～100% E t O A c / ヘキサン勾配) による精製により、化合物51 (7.34 g) を得た。m / z : 429.0 (M + H)⁺。

【0673】

化合物52

化合物51 (7.34 g、17.13ミリモル) をT H F (90 mL) に溶解し、1 M 水性L i O H (35 mL) を添加した。混合物を0.5時間25 で攪拌した。反応を1 M H C l (51 mL) でクエンチングし、混合物をp H 2 に調節した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をN a₂ S O₄ 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させることにより

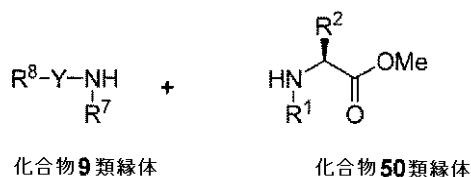
化合物52 (7.00 g) を得た。回収した化合物52 は更に精製することなく次の工程に使用した。m / z : 415.0 (M + H)⁺。

【0674】

当業者の知る通り、スキーム19に示した操作法を用いることにより化合物51及び52に類似した種々の化合物を製造できる。例えば、化合物9に類似したアミンは化合物50に類似した適切なアミノエステルとの反応：

【0675】

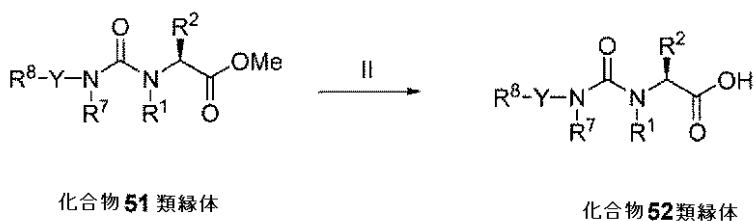
【化94】



により化合物51に類似した化合物を形成することができ、そしてこれを更に反応させることにより化合物52に類似した化合物：

【0676】

【化95】



[式中、R¹、R²、R⁷、R⁸及びYは本明細書に定義する通りである] を形成する。

【0677】

やはり当然ながら、示したものの以外の立体化学的配置 (即ちエナンチオマー又はジアステレオマー) も、キラル中心における適切な立体化学的配置を有する化合物50の類縁体の選択により、製造することができる。

【0678】

実施例Q

化合物52 (2.57 g、6.21ミリモル) をT H F (67 mL) に溶解した。化合物8 (2.10 g、5.13ミリモル)、次いでH O B t (1.04 g、7.70ミリモル)、i - P r₂ N E t (3.67 mL、20.52ミリモル)、及びE D C (1.82 mL、10.26ミリモル) を添加した。混合物を12時間25 で攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和水性N a₂ C O₃、水、及び

食塩水で順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー（固定相：シリカゲル；溶離剤：5% $\text{iPrOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）により精製することにより実施例 Q（3.02 g）を得た。 m/z : 806.2 ($M+H$)⁺。

【0679】

実施例 R

実施例 Q（3.02 g、3.74 ミリモル）を 4.0 NHCl / ジオキサン溶液（30 mL）に懸濁し、3 時間 25 で攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、そして Et_2O を反応混合物に注ぎ込んだ。得られた懸濁液を 1.5 時間激しく攪拌した。固体を沈殿させ、エーテル層を傾斜した。 Et_2O による沈澱の洗浄を更に 2 回反復した。生成物を真空下に乾燥し、白色固体（3.18 g、定量的収率）を得た。飽和水性 Na_2CO_3 溶液を上記固体（3.18 g）に攪拌しながら固体が消失するまで添加した。水溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させ、黄色泡状物として実施例 R を得た（2.44 g、81%）。回収した実施例 R は更に精製することなく次の工程において使用した。 m/z : 706.1 ($M+H$)⁺。

【0680】

実施例 S

方法 I :

実施例 R（1.00 g、1.42 ミリモル）を DMF（20 mL）に溶解し、そしてブロモエチルエーテル（196 μL 、1.56 ミリモル）を滴下し、次に NaHCO_3 （0.239 g、2.84 ミリモル）を添加した。反応混合物を 2 時間 25 で攪拌した。溶液を 65 に加熱し、12 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残渣を EtOAc で希釈し、水及び食塩水で順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。逆相 HPLC（Phenomenex Synergi（登録商標）Comb - HTS カラム、溶離剤：5 ~ 95% $\text{CH}_3\text{CN} / \text{水}$ ）による精製により、化合物 70（580 mg、53%）を得た。

【0681】

【数 12】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.98 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.75 (m, 1H); 7.40-7.00

(m, 11H), 6.55 (br s, 1H); 5.58 (m, 1H); 5.28, 5.19 (d_{AB}, $J=14$ Hz, 2H); 4.70-4.37 (m,

【0682】

【数 13】

3H); 3.99 (m, 5H); 3.76 (br s, 1H); 3.65-3.30 (m, 3H); 2.97 (m, 5H); 2.90-2.60 (m, 6H);

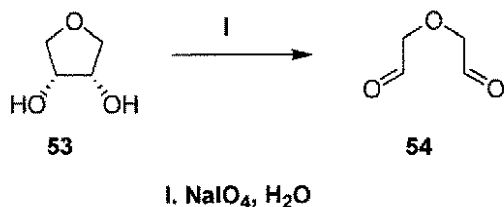
2.28 (br s, 1H); 1.91 (br s, 1H); 1.60-1.30 (m, 10H). m/z : 776.2 ($M+H$)⁺

方法 II :

スキーム 20

【0683】

【化 96】



化合物 5 4

化合物 5 4 は J . M e d . C h e m . 1 9 9 3 , 3 6 , 1 3 8 4 (全ての目的のために参照により全体が本明細書に組み込まれる) に記載された操作法に従って製造した。

【 0 6 8 4 】

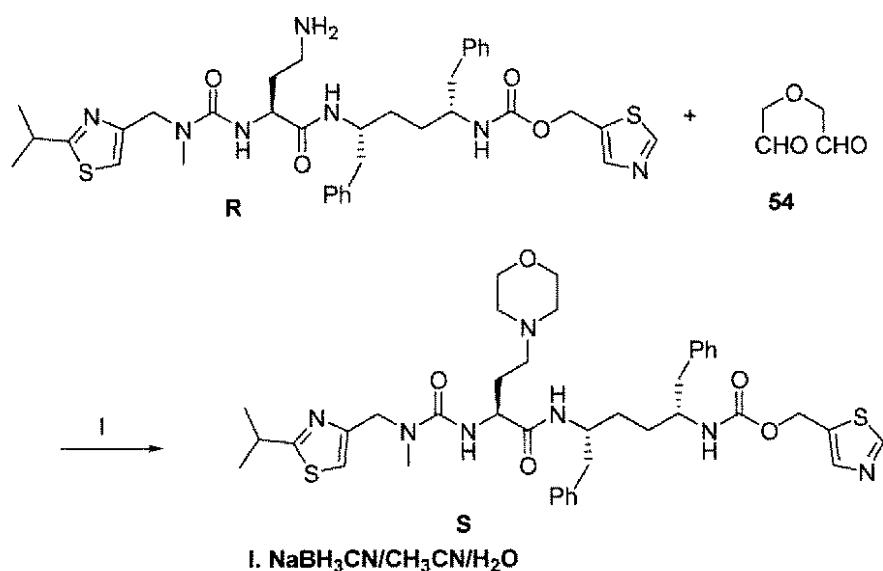
0 の H_2O (8 . 8 m L) 中の化合物 5 3 (0 . 5 5 0 g 、 5 . 2 8 ミリモル) (S i g m a - A l d r i c h) の溶液に、 $NaIO_4$ (1 . 0 1 6 g 、 4 . 7 5 ミリモル) を添加した。混合物を緩徐に 2 5 まで戻し、そして 1 2 時間攪拌した。固体の $NaHCO_3$ を pH 7 となるまで反応混合物に添加した。 $CHCl_3$ (1 6 m L) を添加し、混合物を 5 分間攪拌した。混合物を濾過し、固体を $CHCl_3$ (6 m L) で洗浄した。合わせた H_2O / $CHCl_3$ 溶液を更に精製することなく次の工程に直接使用した。

【 0 6 8 5 】

スキーム 2 1

【 0 6 8 6 】

【 化 9 7 】



実施例 S

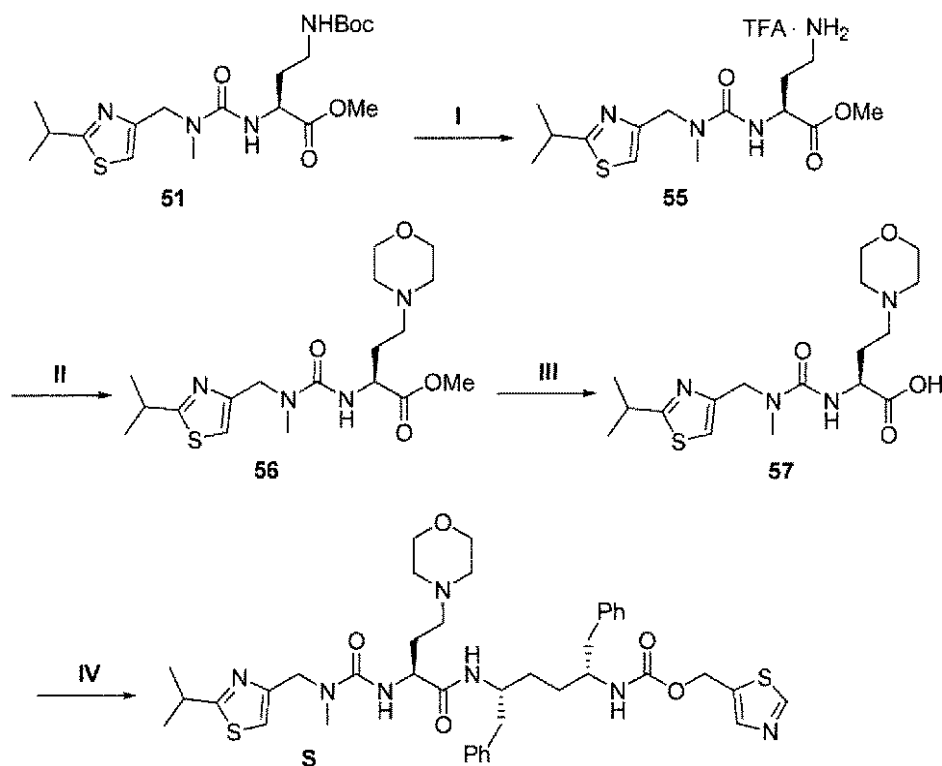
CH_3CN (5 m L) 中の実施例 R (7 0 m g 、 0 . 1 ミリモル) の溶液に、水 (5 m L) 中のナトリウムシアノボロハイドライド (5 0 m g) を添加した。上記混合物に $CHCl_3/H_2O$ (4 m L / 1 m L) 中の化合物 5 4 のジアルデヒド (0 . 6 ミリモル) の溶液を添加した。混合物を 1 2 時間攪拌し、飽和 Na_2CO_3 溶液で塩基性化した。混合物を $EtOAc$ で抽出し、有機層を水及び食塩水で洗浄し、そして Na_2SO_4 上に乾燥した。逆相 HPLC (P h e n o m e n e x S y n e r g i (登録商標) C o m b - H T S カラム) による精製により、実施例 S (5 7 m g) を得た。

方法 I I I

スキーム 2 2

【 0 6 8 7 】

【化 9 8】



I. TFA, CH_2Cl_2 ; II. 化合物 54, NaBH_3CN , $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$; III. LiOH, THF/ H_2O ; IV. アミン化合物 8, DIPEA, EDC, HOBT, THF

化合物 5 5

化合物 5 1 (0.28 g、0.66 ミリモル) を CH_2Cl_2 (4 mL) に溶解し、TFA (1 mL) を滴下した。反応系を 1 時間 25 で攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、化合物 5 5 (0.39 g) を得た。m/z : 329.0 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0 6 8 8】

化合物 5 6

CH_3CN (45 mL) 中の化合物 5 5 (0.39 g、0.89 ミリモル) の溶液に、 NaBH_3CN (0.45 g、7.12 ミリモル) 及び H_2O (45 mL) を添加した。 $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ (40 mL) 中の化合物 5 4 (0.55 g、5.34 ミリモル) の溶液を添加した。混合物を 12 時間 25 で攪拌した。飽和水性 Na_2CO_3 で反応混合物を塩基性化し、酢酸エチル及びジクロロメタンで順次抽出した。合わせた有機層を H_2O 及び食塩水で順次洗浄し、 Na_2SO_4 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。Combiflash (登録商標) (固定相：シリカゲル；溶離剤：0 ~ 10% MeOH / CH_2Cl_2 勾配) による精製により化合物 5 6 (0.17 g) を得た。m/z : 399.1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0 6 8 9】

化合物 5 7

化合物 5 6 (377 mg、0.95 ミリモル) を THF (4 mL) に溶解し、1 M 水性 LiOH (1.90 mL) を添加した。混合物を 1 時間 25 で攪拌した。反応系を 1 M HCl で中和した。THF を減圧下に除去し、水溶液を凍結乾燥して化合物 5 7 (365 mg) を得た。物質は更に精製することなく次の工程に直接使用した。m/z : 385.1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0 6 9 0】

実施例 S

実施例 S (185 mg、57%) は化合物 5 2 の代わりに化合物 5 7 (160 mg、0

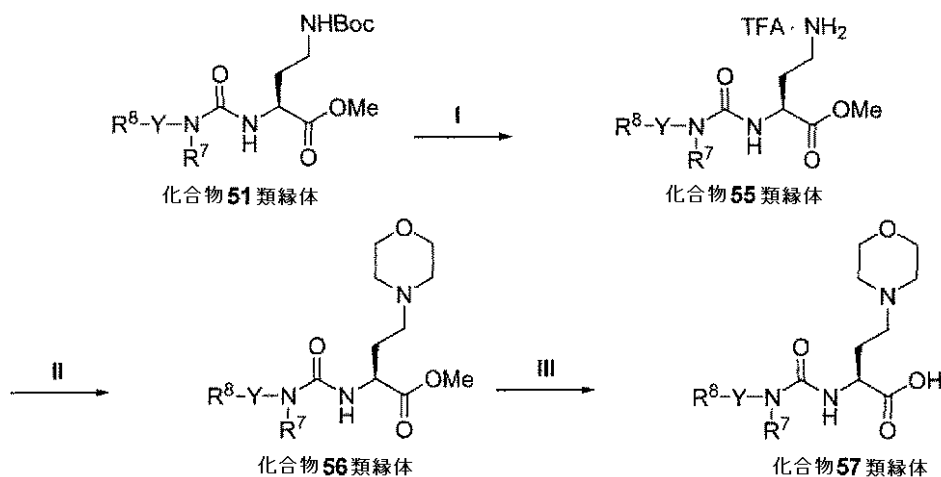
．42ミリモル)を使用した以外は実施例Qに関わる操作法と同様にして製造した。 m/z : 776.2 ($M+H$)⁺。

【0691】

当業者の知る通り、スキーム22に示した操作法を用いることにより化合物55～57に類似した種々の化合物:

【0692】

【化99】



I. TFA, CH₂Cl₂; II. Ex. R, NaBH₃CN, H₂O/CH₃CN; III. LiOH, THF/H₂O

[式中、R⁷、R⁸及びYは本明細書に定義する通りである] を製造できる。

【0693】

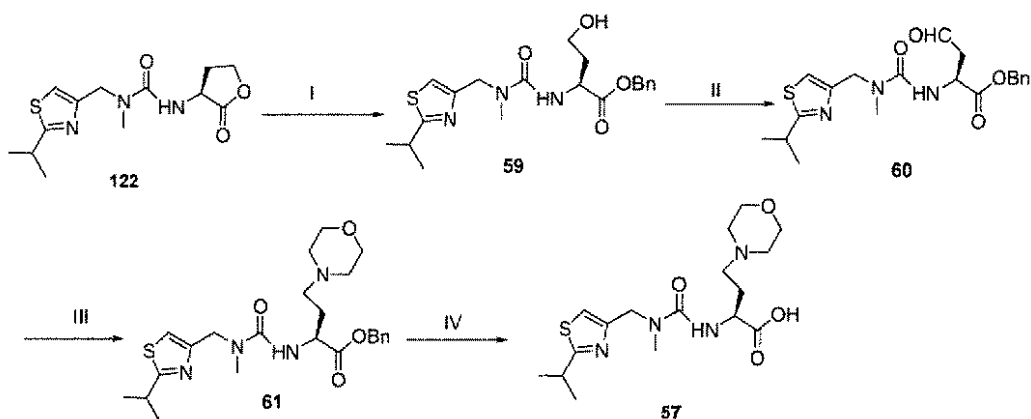
やはり当然ながら、示したものの以外の立体化学的配置(即ちエナンチオマー又はジアステレオマー)も、キラル中心における適切な立体化学的配置を有する化合物51の類縁体の選択により、製造することができる。

方法IV

スキーム23

【0694】

【化 1 0 0】



I. a. NaOH/H₂O; b. BnBr; II. SO₃/ピリジン; III. モルホリン/NaBH(OAc)₃; IV. a. NaOH; b. HCl

化合物 5 9

0 のエタノール (366 mL) 中の化合物 122 (33 g、112 ミリモル) (スキーム 69 参照) の溶液に、水 (62 mL) 中の水酸化ナトリウム (4.7 g、117 ミリモル) の溶液を添加した。混合物を 25 で 1 時間攪拌し、溶媒を減圧下に除去した。混合物をエタノール (3 x 400 mL) と共に同時蒸発させ、高真空下に 2 時間 60 で乾燥し、白色固体を得た。DMF (180 mL) 中の上記固体の溶液にベンジルプロミド (16.2 mL、136 ミリモル) を添加した。混合物を暗所 16 時間攪拌し、そして水 (300 mL) でクエンチングした。混合物を EtOAc (4 x 300 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (5 x) 及び食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上に乾燥した。濃縮により得られた化合物 59 (48 g) を更に精製することなく次の工程に使用した。

【0695】

化合物 6 0

DMSO (225 mL) 及び Et₃N (36 mL) 中の化合物 59 (33 g、74 ミリモル) の混合物を 30 分間攪拌した。混合物を 0 ~ 10 に冷却し、SO₃ - ピリジン (45 g) を添加し、攪拌を 60 分間継続した。氷 (300 g) を添加し、混合物を 30 分間攪拌した。EtOAc (300 mL) を添加し、pH が 9 ~ 10 となるまで飽和 Na₂CO₃ を添加した。有機層を水層から分離し、そして水層を EtOAc (2 x 300 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和 Na₂CO₃ (2 x)、水 (3 x)、及び食塩水で洗浄した。混合物を Na₂SO₄ 上に乾燥し、濃縮し、得られた化合物 60 (32 g) を更に精製することなく次の工程に直接使用した。

【0696】

化合物 6 1

CH₃CN (325 mL) 中の化合物 60 (32 g) の溶液に、反応容器周囲にウォーターバスを使用しながらモルホリン (12.9 mL、148 ミリモル)、次いで HOAc (8.9 mL、148 ミリモル)、及び NaBH(OAc)₃ (47 g、222 ミリモル) を添加した。混合物を 12 時間攪拌した。CH₃CN を減圧下に除去し、混合物を EtOAc (300 mL) で希釈した。pH が 9 ~ 10 になるまで飽和 Na₂CO₃ を添加した。有機層を水層から分離し、そして水層を EtOAc (2 x 300 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和 Na₂CO₃ (2 x)、水 (1 x)、及び食塩水 (1 x) で洗浄した。混合物を Na₂SO₄ 上に乾燥した。得られた残留物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc ~ DCM / iPrOH = 10 / 1) で精製し、化合物 61 (30 g) を得た。

【0697】

化合物 57

0 のエタノール (160 mL) 中の化合物 61 (26.5 g、56 ミリモル) の溶液に水 (30 mL) 中の水酸化ナトリウム (2.5 g、62 ミリモル) の溶液を添加した。混合物を 25 で 1 時間攪拌し、溶媒を減圧下に除去した。混合物を水 (200 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (6 x 100 mL) で洗浄した。水層を 12 N HCl (5.2 mL) で酸性化し、減圧下に乾燥して化合物 57 (22 g) を得た。

【0698】

実施例 S

化合物 57 は上記方法 III に記載した操作法を使用して実施例 S に変換した。

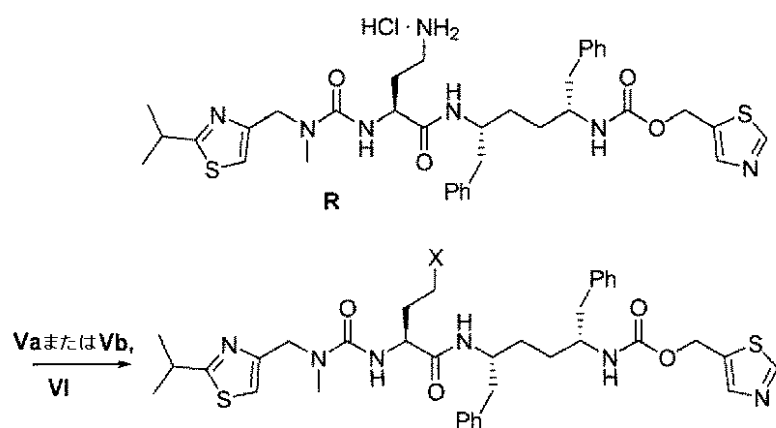
【0699】

化合物 T 及び U の製造

スキーム 24

【0700】

【化101】



Va. CH_3COCl , DIPEA, CH_2Cl_2 ; Vb.
 CH_3COOH , DIPEA, EDC, HOBT, THF; VI.
 MsCl , DIPEA, CH_2Cl_2 ;

化合物:
 Ex. T: $\text{X}=\text{NHAc}$
 Ex. U: $\text{X}=\text{NHMs}$

実施例 T

方法 I

実施例 R の塩酸塩 (100 mg、0.13 ミリモル) を CH_2Cl_2 (2 mL) 中に懸濁し、そして $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (69 μL) を添加することにより溶解した。アセチルクロリド (11 μL) を滴下し、混合物を 4 時間 25 で攪拌した。溶媒を真空下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (固定相: シリカゲル; 溶離剤: 8% $i\text{PrOH}$ / CH_2Cl_2) により残留物を精製することにより、実施例 T (39 mg、40%) を得た。m/z: 748.2 (M+H)⁺。

【0701】

【数14】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.85 (s, 1H); 7.87

(s, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 13H); 6.45 (br s, 1H); 5.70 (m, 1H); 5.32, 5.22 (d_{AB},

$J=13$ Hz, 2H); 4.51 (s, 2H); 4.20-3.90 (m, 4H); 3.78 (m, 1H); 3.38 (m, 2H); 3.20-2.50

(m, 8H); 1.95 (s, 4H); 1.82 (m, 2H); 1.41 (m, 6H).

方法 II

飽和水性 Na_2CO_3 溶液を固体が消失するまで攪拌しながら実施例 R の塩酸塩 (3.

18 g、3.46ミリモル)に添加した。水溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させることにより黄色泡状物として実施例R(2.44 g、81%)を得た。この物質は更に精製することなく次の工程に使用した。 m/z : 706.1 ($M+H$)⁺。

【0702】

実施例R(300 mg、0.43ミリモル)をTHF(5.5 mL)に溶解した。酢酸(37 μL 、0.64ミリモル)、次いでHOBt(85 mg、0.64ミリモル)、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (304 μL 、1.70ミリモル)、及びEDC(151 μL 、0.85ミリモル)を添加した。反応混合物を12時間25℃で攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物をEtOAcで希釈し、そして飽和水性 Na_2CO_3 、水、及び食塩水で順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。Combiflash(登録商標)(固定相:シリカゲル;溶離剤:10% MeOH/ CH_2Cl_2)による精製により実施例T(249 mg、77%)を得た。 m/z : 748.2 ($M+H$)⁺。

【0703】

実施例U

実施例R(100 mg、0.13ミリモル)を CH_2Cl_2 (2 mL)中に懸濁し、そして $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (69 μL)を添加した。メタンスルホニルクロリド(12 μL)を滴下し、混合物を4時間25℃で攪拌した。溶媒を真空下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(固定相:シリカゲル;溶離剤:8% $i\text{PrOH}$ / CH_2Cl_2)により残留物を精製することにより、実施例U(55 mg、54%)を得た。 m/z : 784.2 ($M+H$)⁺。

【0704】

【数15】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H); 7.88

(s, 1H); 7.40-7.00 (m, 12H); 6.54 (br s, 1H); 6.19 (br s, 1H); 5.25 (s, 2H); 4.53 (s, 2H);

4.38 (m, 1H); 4.12 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.48 (m, 1H); 2.99 (s, 3H);

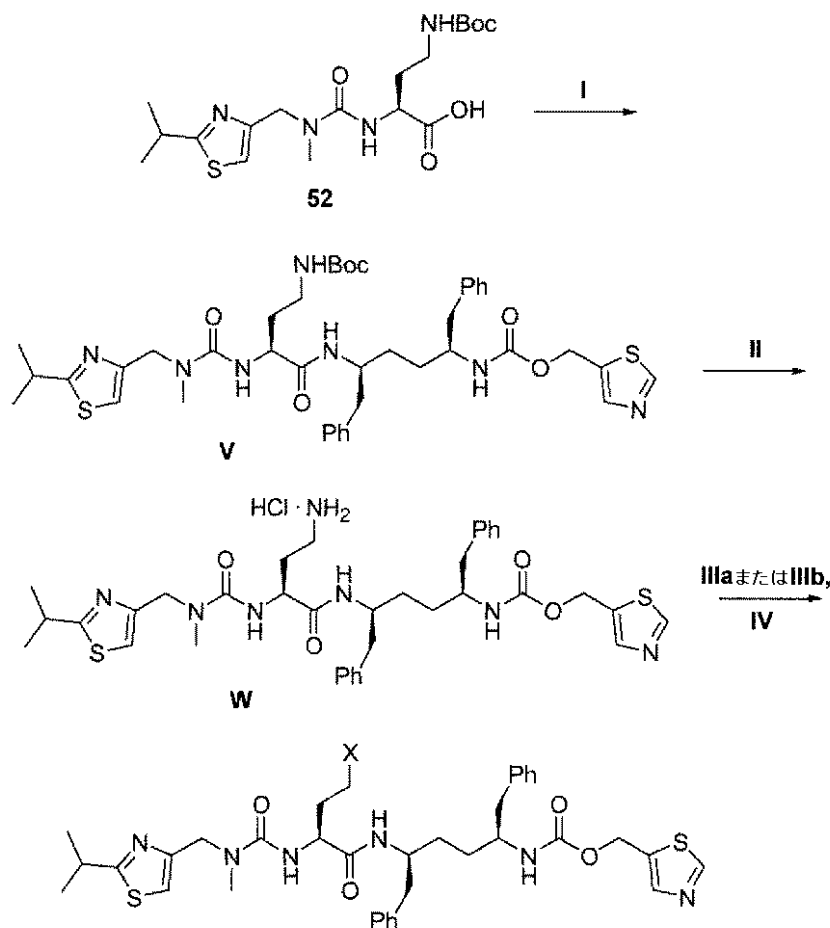
2.90 (m, 3H); 2.73 (m, 6H); 2.00 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.60-1.18 (m, 10H).

実施例V、W、X及びYの製造

スキーム25

【0705】

【化 1 0 2】



I. 化合物 46, DIPEA, EDC, HOBt, THF;
 II. HCl/ジオキサン; IIIa. CH₃COCl, DIPEA,
 CH₂Cl₂; IIIb. CH₃COOH, DIPEA, EDC,
 HOBt, THF; IV. MsCl, DIPEA, CH₂Cl₂

化合物:
 Ex. X: X=NHAc
 Ex. Y: X=NHMs

実施例 V

実施例 V (692 mg) は化合物 8 の代わりに化合物 46 を用いた以外は実施例 Q を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。m/z : 806 . 2 (M + H)⁺。

【0706】

実施例 W

実施例 W (770 mg、定量的収率) は実施例 Q の代わりに実施例 V を使用した以外は実施例 R に関する操作法と同様にして製造した。m/z : 706 . 2 (M + H)⁺。

【0707】

【数 1 6】

¹H NMR (CD₃OD) δ 9.86 (s, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.66 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 5.29, 5.17 (d_{AB}, J=13 Hz, 2H); 4.80-4.60 (m, 2H); 4.18 (s, 2H); 4.26 (m, 2H); 3.67 (br s, 1H); 3.55 (m, 2H); 3.03 (m, 3H); 2.90-2.60 (m, 8H); 2.53 (s, 2H); 2.00-1.80 (m, 2H); 1.85-1.30 (m, 10H).

実施例 X

方法 I

実施例 X (107 mg、55%) は実施例 R の代わりに実施例 W を使用した以外は実施

例 T に関する方法 I の操作法に従って製造した。 $m/z : 748 . 2 (M + H)^+$ 。

【 0 7 0 8 】

【 数 1 7 】

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 8.80 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.40 (m, 1H); 7.38-7.00 (m, 10H), 6.94 (s, 1H); 6.30 (m, 2H); 5.75 (m, 1H); 5.30, 5.23 (d_{AB} , $J=13$ Hz, 2H); 4.54, 4.46 (d_{AB} , $J=8$ Hz, 2H); 4.20-3.90 (m, 2H); 3.74 (br s, 1H); 3.46 (br s, 1H); 3.28 (m, 1H); 2.98 (s, 3H); 2.83 (m, 3H); 2.72 (m, 1H); 2.62 (m, 1H); 2.05-1.20 (m, 15H).

方法 I I

実施例 X (2 0 5 m g 、 6 5 %) は実施例 R の代わりに実施例 W を使用した以外は実施例 T に関する方法 I I の操作法に従って製造した。 $m/z : 748 . 2 (M + H)^+$ 。

【 0 7 0 9 】

実施例 Y

実施例 Y (1 0 6 m g 、 5 0 %) は実施例 R の代わりに実施例 W を使用した以外は実施例 U に関する操作法と同様にして製造した。 $m/z : 784 . 2 (M + H)^+$ 。

【 0 7 1 0 】

【 数 1 8 】

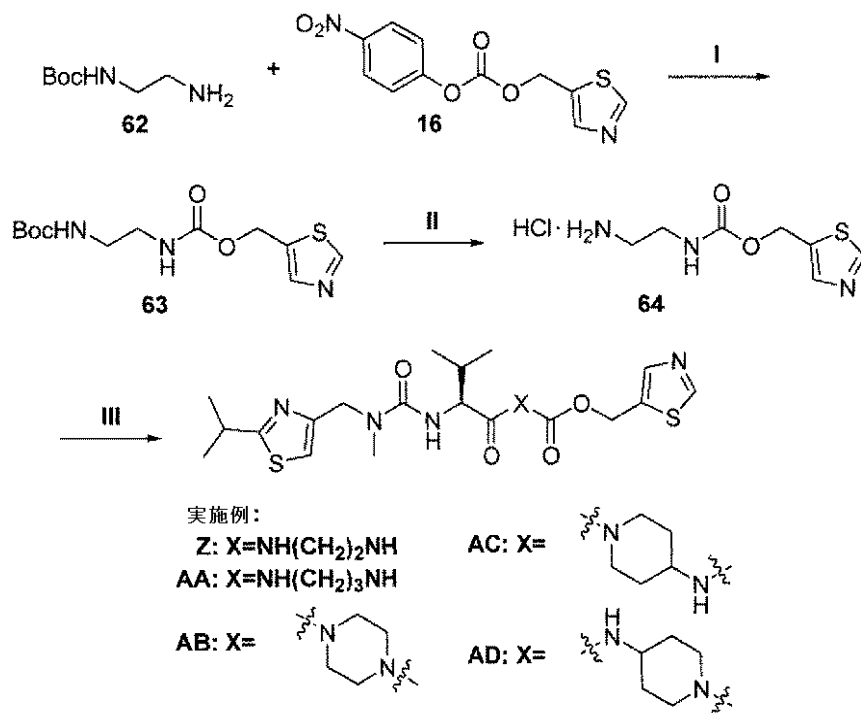
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 8.81 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.40-7.05 (m, 10H), 6.98 (s, 1H); 6.22 (br s, 1H); 5.78 (s, 1H); 5.25 (m, 4H); 4.29 (m, 2H); 4.33 (br s, 1H); 4.12 (br s, 1H); 3.77 (br s, 1H); 3.10 (br s, 1H); 2.98 (s, 3H); 2.90 (s, 3H); 2.73 (m, 6H); 2.00-1.20 (m, 12H).

実施例 Z ~ A D の製造

スキーム 2 6

【 0 7 1 1 】

【化 1 0 3】



I. DIPEA, CH₃CN; II. HCl/ジオキサン, EtOAc; III. 酸 29, DIPEA, EDC, HOBt, THF

化合物 6 2

t - ブチル 2 - アミノエチルカーバメート (6 2) は Aldrich から販売されており、そして更に精製することなく使用した。

【 0 7 1 2 】

化合物 6 3

CH₃CN (1 5 m L) 中の化合物 6 2 (2 . 0 ミリモル) の溶液に化合物 1 6 (1 . 8 2 ミリモル) を添加し、次に N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 6 1 m L) を添加した。混合物を 1 2 時間 2 5 ° で攪拌した。溶媒を真空下に除去し、残留物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和水性 Na₂CO₃、水、及び食塩水で順次洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。CombiFlash (登録商標) (固定相: シリカゲル; 溶離剤: 2 5 ~ 1 0 0 % EtOAc / ヘキサン勾配) による精製により化合物 6 3 を得た。m / z : 3 0 1 . 9 (M + H)⁺。

【 0 7 1 3 】

化合物 6 4

EtOAc (3 m L) 中の化合物 6 3 (1 . 0 5 ミリモル) の溶液に 4 NHCl / ジオキサン溶液 (1 . 1 m L) を添加した。混合物を 1 2 時間 2 5 ° で攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、化合物 6 4 を白色粉末として得た。この物質は更に精製することなく次の工程に使用した。m / z : 2 1 6 . 0 (M + H)⁺。

【 0 7 1 4 】

実施例 Z

化合物 6 4 (7 0 m g 、 0 . 2 9 ミリモル) を THF (2 . 2 m L) に溶解した。化合物 2 9 (9 1 m g 、 0 . 2 9 ミリモル) を THF 中の 1 . 0 M 溶液として反応フラスコに添加し、次に HOBt (5 9 m g 、 0 . 4 4 ミリモル) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (2 0 7 μ L 、 1 . 1 6 ミリモル) 、 及び EDC (1 0 3 μ L 、 0 . 5 8 ミリモル) を添加した。反応物を 2 5 ° で 1 2 時間攪拌し、そして減圧下に濃縮した。残渣を EtOAc で希釈し、そして飽和水性 Na₂CO₃、水、及び食塩水で順次洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。CombiFlash (登録商

標) (固定相: シリカゲル; 溶離剤: 0 ~ 10% MeOH / CH₂Cl₂ 勾配) による精製により実施例 Z (54 mg、38%) を得た。m/z: 497.1 (M + H)⁺。

【0715】

【数19】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 6.99 (s, 1H); 6.80

(br s, 1H); 6.22 (br s, 1H); 5.87 (br s, 1H); 5.25 (s, 2H); 4.43 (s, 2H); 3.97 (m, 1H); 3.34

(m, 4H); 2.95 (s, 3H); 2.22 (m, 2H); 1.38 (d, J=7 Hz, 6H); 0.97 (d, J=7 Hz, 6H).

実施例 A A

実施例 A A は t - ブチル 2 - アミノエチルカーバメート (化合物 62) の代わりに t - ブチル 3 - アミノプロピルカーバメートを使用した以外は実施例 Z に関する工程 I ~ I I I (スキーム 20) に関する操作法に従って製造した。Combiflash (登録商標) 精製の後、実施例 A A 38 mg (34%) を得た。m/z: 511.1 (M + H)⁺。

【0716】

【数20】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 6.96 (s,

2H); 6.17 (br s, 1H); 5.80 (m, 1H); 5.26 (m, 2H); 4.44 (s, 2H); 4.09 (m, 1H); 3.40-3.10

【0717】

【数21】

(m, 5H); 2.97 (s, 3H); 2.20 (m, 1H); 1.60 (m, 2H); 1.36 (d, J=7 Hz, 6H); 0.96 (d, J=7

Hz, 6H).

実施例 A B

実施例 A B は t - ブチル 2 - アミノエチルカーバメート (化合物 62) の代わりに t - ブチル 1 - ピペラジンカルボキシレートを使用した以外は実施例 Z に関する工程 I ~ I I I (スキーム 20) に関する操作法に従って製造した。Combiflash (登録商標) 精製の後、実施例 A B 64 mg (45%) を得た。m/z: 523.1 (M + H)⁺。

【0718】

【数22】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 6.96 (s, 1H); 5.93 (br s, 1H);

5.35 (s, 2H); 4.62 (m, 1H); 4.50 (m, 2H); 3.80-3.40 (m, 8H); 3.34 (m, 1H); 3.00 (s, 3H);

1.97 (m, 1H); 1.40 (d, J=7 Hz, 6H); 0.96, 0.93 (d, J=7 Hz, 6H).

実施例 A C

実施例 A C は t - ブチル 2 - アミノエチルカーバメート (化合物 62) の代わりに t - ブチル 4 - アミノ - 1 - ピペリジンカルボキシレートを使用した以外は実施例 Z に関する工程 I ~ I I I (スキーム 20) に関する操作法に従って製造した。Combiflash (登録商標) 精製の後、実施例 A C 60 mg (44%) を得た。m/z: 537.1 (M + H)⁺。

【0719】

【数 2 3】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.82 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 6.97 (s, 1H); 5.82 (br s, 1H); 5.30 (m, 3H); 4.80-4.40 (m, 5H); 4.03 (m, 1H); 3.72 (br s, 1H); 3.34 (m, 1H); 3.18 (m, 1H); 3.01 (s, 3H); 2.79 (m, 1H); 2.20-1.90 (m, 4H); 1.40 (d, $J=7$ Hz, 6H); 0.97, 0.90 (d, $J=7$ Hz, 6H).

実施例 A D

実施例 A D は t - ブチル 2 - アミノエチルカーバメート (化合物 6 2) の代わりに t - ブチル 4 - ピペリジニルカーバメートを使用した以外は実施例 Z に関する操作法 I ~ I I I に従って製造した。C o m b i f l a s h (登録商標) 精製の後、実施例 A D 4 9 m g (3 6 %) を得た。m / z : 5 3 7 . 1 (M + H)⁺。

【0 7 2 0】

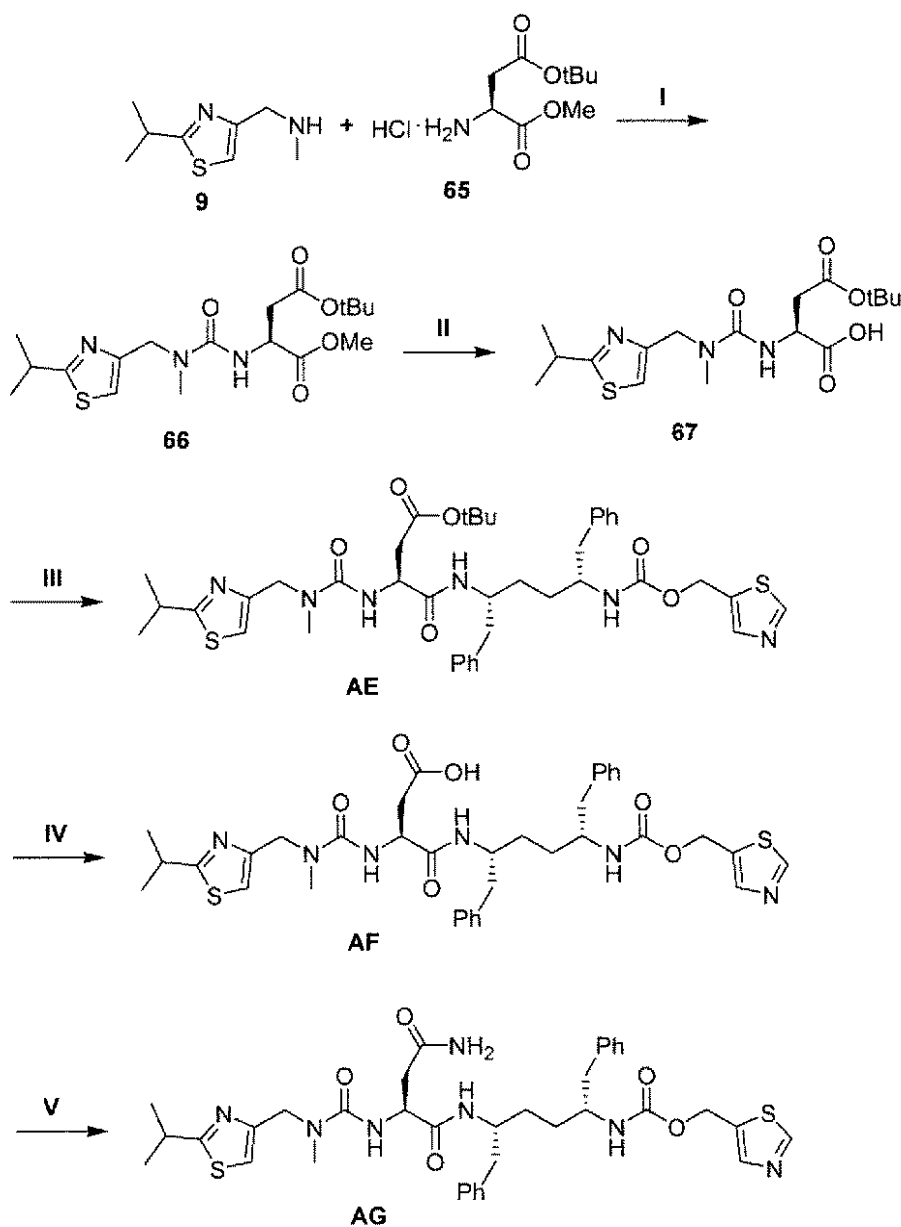
【数 2 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.82 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.01 (s, 1H); 6.33 (br s, 1H); 6.11 (br s, 1H); 5.32 (s, 2H); 4.47 (s, 2H); 4.20-3.80 (m, 4H); 3.35 (m, 1H); 3.10-2.80 (m, 6H); 2.21 (m, 2H); 1.90 (m, 2H); 1.40 (d, $J=7$ Hz, 6H); 0.97 (d, $J=7$ Hz, 6H).

実施例 A E ~ A G の製造
スキーム 2 7

【0 7 2 1】

【化 1 0 4】



I. CDI, DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. NaOH, THF/ H_2O ; III. 化合物 8, DIPEA, EDC, HOBt, THF; IV. 未希釈 TFA; V. $(\text{Boc})_2\text{O}$, NH_4HCO_3 , ピリジン、ジオキサン, DMF

化合物 6 5

化合物 6 5 は Chem Impex International から販売されており、そして更に精製することなく使用した。

【0 7 2 2】

化合物 6 6

化合物 6 5 (956 mg、4.0 ミリモル) を CH_2Cl_2 (45 mL) に溶解し、そして 1, 1 - カルボニルジイミダゾール (648 mg、4.0 ミリモル) を添加し、次いで $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (2.8 mL、16 ミリモル) を添加した。溶液を 12 時間 25 で攪拌した。化合物 9 (679 mg、4.0 ミリモル) を CH_2Cl_2 (5 mL) に溶解し、そして反応系に添加した。混合物を 5 時間攪拌した。次に溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチルで希釈し、そしてセライトで濾過した。次に酢酸エチルを真空下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (固定相: シリカゲル; 溶離剤: EtOAc) による精製により、化合物 6 6 (841 mg) を得た。m/z : 400.0 (M + H)

+。

【0723】

化合物67

化合物66 (841 mg、2.11ミリモル)をTHF (9 mL)に溶解し、そして2 N水性NaOHを添加した。溶液を2時間25 で攪拌した。1 N HClで反応系をpH 2に合わせた。混合物を酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。化合物67 (772 mg)は更に精製することなく次の工程に直接使用した。m/z : 386.0 (M+H)⁺。

【0724】

実施例A E

化合物67 (569 mg、1.48ミリモル)をTHF (17 mL)に溶解した。化合物8 (970 mg、2.37ミリモル)を添加し、次にHOBt (300 mg、2.22ミリモル)、i-Pr₂NEt (1.06 mL、5.92ミリモル)、及びEDC (0.52 mL、2.96ミリモル)を添加した。混合物を36時間25 で攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。得られた残留物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和水性Na₂CO₃、水、及び食塩水で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (固定相: シリカゲル; 溶離剤: 8% i-PrOH / CH₂Cl₂)により精製することにより実施例A E (3.02 g)を得た。m/z : 777.2 (M+H)⁺。

【0725】

実施例A F

実施例A Eを (100 mg、0.13ミリモル)を未希釈TFA (3 mL)に溶解した。混合物を2時間25 で攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。逆相HPLC (Phenomenex Synergi (登録商標) Comb-HTSカラム、溶離剤: 5~95% CH₃CN / H₂O 勾配)による精製により、実施例A F (20 mg、21%)を得た。m/z : 721.2 (M+H)⁺。

【0726】

【数25】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 11H);

6.41 (br s, 1H); 6.12 (br s, 1H); 5.40-5.00 (m, 3H); 4.70-4.50 (m, 3H); 4.05 (br s, 1H);

3.81 (br s, 1H); 3.51 (br s, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.90-2.60 (m, 6H); 1.41 (d, J=7 Hz, 10H).

実施例A G

実施例A F (70 mg、0.10ミリモル)をジオキサン (0.5 mL)に溶解した。DMF (83 μL)、ピリジン (25 μL、0.29ミリモル)、ジ-t-ブチルジカーボネート (27 mg、0.13ミリモル)、及び重炭酸アンモニウム (15 mg、0.19ミリモル)を添加した。混合物を48時間25 で攪拌し、酢酸エチルで希釈し、そして水及び食塩水で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。逆相HPLC (Phenomenex Synergi (登録商標) Comb-HTSカラム、溶離剤: 5~95% CH₃CN / H₂O 勾配)による精製により、実施例A G (35 mg、50%)を得た。

【0727】

【数 2 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.80 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H);
 7.08 (s, 1H); 6.83 (m, 1H); 6.65 (m, 1H); 5.40-5.10 (m, 4H); 4.60-4.40 (m, 3H); 4.06
 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.36 (m, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.90-2.60 (m, 6H); 2.45 (m, 1H);
 1.70-1.20 (m, 10H).

化合物 6 8 及び 6 9 の製造
 スキーム 2 8

【0 7 2 8】

【化 1 0 5】



15

68: R=メチル

69: R=シクロプロピル

I. a. MsCl , TEA, CH_3CN ; b. $\text{MeNH}_2/\text{H}_2\text{O}$; c. シクロプロピル
 アミン

化合物 1 5

化合物 1 5 は M o l e k u l a から販売されており、そして更に精製することなく使用した。

【0 7 2 9】

化合物 6 8

化合物 1 5 (6 . 8 1 g 、 5 9 . 1 ミリモル) を CH_3CN (3 4 0 m L) に溶解し、そしてメタンスルホニルクロリド (7 . 0 3 m L 、 6 5 . 1 ミリモル) 、次いでトリエチルアミン (9 . 0 3 m L 、 6 5 . 1 ミリモル) を添加した。混合物を 2 0 分間攪拌した後、4 0 重量 % のメチルアミン / 水 (5 1 6 m L) を反応混合物に添加した。溶液を 2 5 で 1 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を飽和水性 Na_2CO_3 と CH_2Cl_2 との間に分配した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (固定相 : シリカゲル ; 溶離剤 : 0 ~ 1 0 % $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 勾配) による精製により化合物 6 8 (5 . 0 7 g) を得た。m / z : 1 2 8 . 9 (M + H) $^+$ 。

【0 7 3 0】

化合物 6 9

化合物 1 5 (1 0 . 0 g 、 8 0 ミリモル) を CH_3CN (5 0 0 m L) に溶解し、そしてメタンスルホニルクロリド (7 . 0 m L 、 8 8 ミリモル) 、次いでトリエチルアミン (1 2 . 3 m L 、 8 8 ミリモル) を添加した。混合物を 2 時間攪拌した後、 CH_3CN (5 0 0 m L) 中のシクロプロピルアミン (1 4 0 m L 、 2 0 0 0 ミリモル) を反応混合物に添加した。溶液を 2 5 で 3 6 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、スラリーを飽和水性 Na_2CO_3 と 3 : 1 CH_2Cl_2 : i - P r O H との間に分配した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。化合物 6 9 (1 2 . 8 1 g) は更に精製することなく次の工程に使用した。m / z : 1 5 5 . 0 (M + H) $^+$ 。

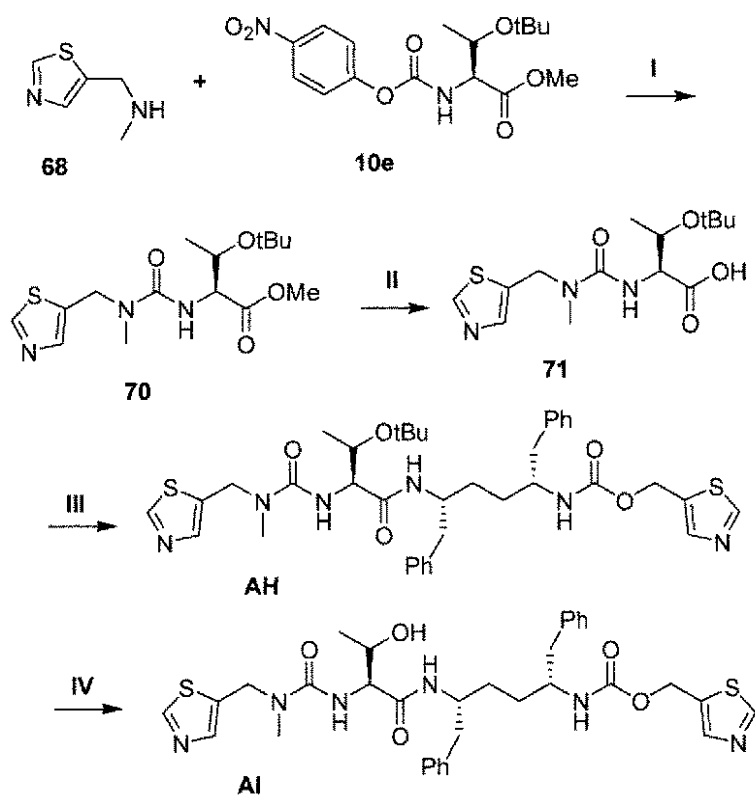
【0 7 3 1】

実施例 A H 及び A I の製造

スキーム 2 9

【0 7 3 2】

【化 1 0 6】



I. DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH, THF/ H_2O ;
 III. 化合物 8, HOBT, EDC, DIPEA, THF;
 IV. a. 未希釈 TFA; b. NaOH, THF, H_2O

化合物 7 0

化合物 6 8 (1.00 g、7.80 ミリモル) を THF (25 mL) に溶解し、そして化合物 1 0 e (2.51 g、7.09 ミリモル)、次いで N, N - ジメタミノピリジン (200 mg、1.63 ミリモル)、及びトリエチルアミン (4.34 mL、31.2 ミリモル) を添加した。混合物を 6 時間 60 で攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和水性 Na_2CO_3 、 H_2O 、及び食塩水で順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。得られた残留物を Combiflash (登録商標) (固定相: シリカゲル; 溶離剤: 20 ~ 100 % EtOAc / ヘキサン勾配) により精製し、化合物 7 0 (2.14 g) を得た。m/z: 343.9 (M + H)⁺。

【0 7 3 3】

化合物 7 1

化合物 7 0 (2.14 g、6.23 ミリモル) を THF (25 mL) に溶解し、1 M の水性 LiOH (12.5 mL) を添加した。混合物を 2 時間 25 で攪拌した。反応系を 1 M HCl (15 mL) でクエンチングし、混合物を pH 2 とした。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させ、化合物 7 1 (1.96 g) を得た。この物質は更に精製することなく次の工程に使用した。m/z: 330.0 (M + H)⁺。

【0 7 3 4】

実施例 A H

化合物 7 1 (43 mg、0.13 ミリモル) を THF (1.5 mL) に溶解した。化合物 8 (50 mg、0.12 ミリモル)、次いで HOBT (24 mg、0.18 ミリモル)

、 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (86 μL 、0.48ミリモル)、及びEDC (42 μL 、0.24ミリモル)を添加した。混合物を12時間25℃で攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、得られた残留物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和水性 Na_2CO_3 、水、及び食塩水で順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー(固定相:シリカゲル;溶離剤:1~10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 勾配)により精製することにより実施例AH(66mg)を得た。 m/z : 721.2 ($M+H$)⁺。

【0735】

化合物AI

実施例AH(66mg、0.09ミリモル)をTFAに溶解し、3時間25℃で攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をTHF(3mL)で希釈し、そして2Nの水性NaOHをpH12となるまで添加した。混合物を20分間攪拌し、そしてEtOAcで抽出した。有機層を水及び食塩水で順次洗浄し、 Na_2SO_4 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー(固定相:シリカゲル;溶離剤:0~20% $i\text{PrOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 勾配)により精製することにより実施例AI(71mg、97%)を得た。 m/z : 665.2 ($M+H$)⁺。

【0736】

【数27】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.84 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.79 (s,

1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.69 (m, 1H); 5.34 (m, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.86 (m, 2H); 4.73,

【0737】

【数28】

4.59 (d_{AB}, $J=16$ Hz, 2H); 4.30 (s, 1H); 4.15 (m, 2H); 3.86 (br s, 1H); 2.88 (s, 3H); 2.85-

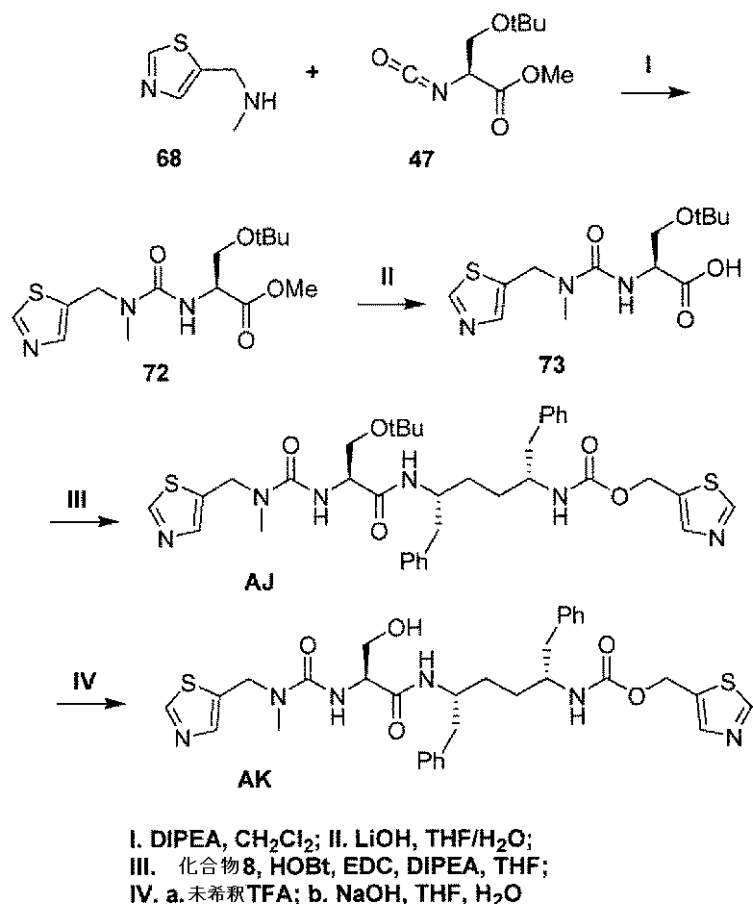
2.60 (m, 4H); 2.01 (s, 1H); 1.58 (s, 2H); 1.44 (s, 2H); 1.09 (d, $J=6$ Hz, 3H).

実施例AJ及びAKの製造

スキーム30

【0738】

【化 1 0 7】



化合物 4 7

化合物 4 7 は T C I A m e r i c a から販売されており、そして更に精製することなく使用した。

【 0 7 3 9】

化合物 7 2

化合物 7 2 は化合物 9 の代わりに化合物 6 8 を使用した以外は化合物 4 8 に関する操作法（方法 I I）に従って製造した。

【 0 7 4 0】

化合物 7 3

化合物 7 3 は化合物 4 8 の代わりに化合物 7 2 を使用した以外は化合物 4 9 に関する操作法に従って製造した。

【 0 7 4 1】

実施例 A J

実施例 A J（70 mg）は化合物 7 1 の代わりに化合物 7 3（41 mg、0.13 ミリモル）を使用した以外は実施例 A H を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。m/z : 707.2 (M + H)⁺。

【 0 7 4 2】

実施例 A K

実施例 A K（43 mg、67%）は実施例 A H の代わりに実施例 A J（70 mg、0.10 ミリモル）を使用した以外は実施例 A I を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。m/z : 651.2 (M + H)⁺。

【 0 7 4 3】

【数 2 9】

 ^1H NMR (CDCl_3) δ

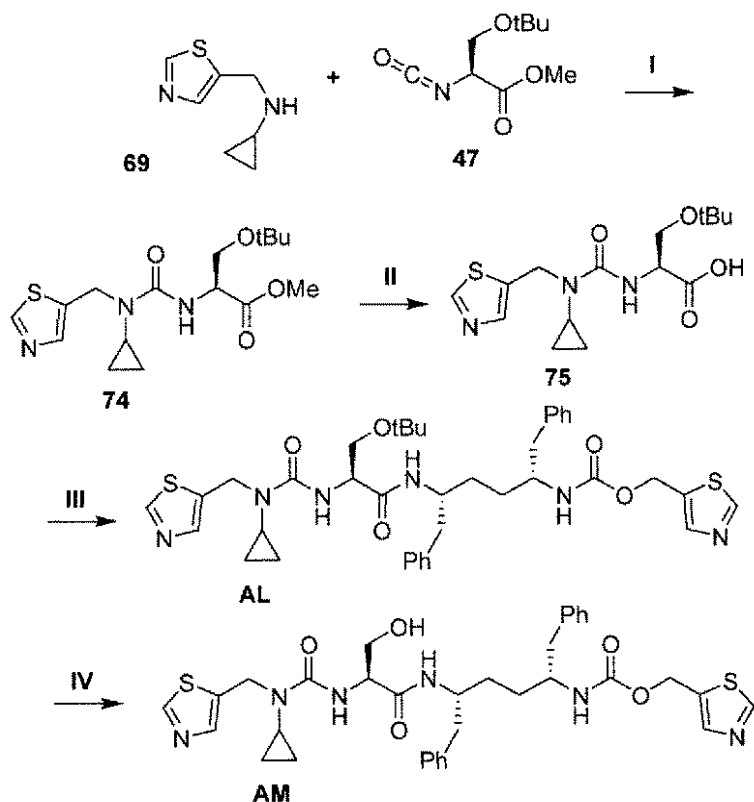
8.83 (s, 2H); 7.84 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.65 (br s, 1H); 5.47 (br s, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.90 (m, 1H); 4.82-4.50 (m, 2H); 4.30-4.00 (m, 3H); 3.84 (br s, 1H); 3.49 (m, 1H); 2.87 (s, 3H); 2.75 (br s, 5H); 1.60-1.20 (m, 4H).

実施例 A L 及び A M の製造

スキーム 3 1

【0 7 4 4】

【化 1 0 8】



I. DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH, THF/ H_2O ;
 III. 化合物 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
 IV. a. 未希釈 TFA; b. NaOH, THF, H_2O

化合物 7 4

化合物 6 9 (1.56 g、10.1 ミリモル) を CH_2Cl_2 (10 mL) に溶解した。 CH_2Cl_2 (20 mL) 中の化合物 4 7 (1.7 g、8.5 ミリモル)、次いで $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (3.02 mL、16.9 ミリモル) を添加した。反応系を 12 時間 25 で攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチルで希釈し、そして水及び食塩水で順次洗浄し、 Na_2SO_4 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。Combi flash (登録商標) (固定相: シリカゲル; 溶離剤: 50 ~ 100% EtOAc / ヘキサン勾配) による精製により、化合物 7 4 (2.92 g) を得た。m/z: 356.0 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0 7 4 5】

化合物 7 5

化合物 74 (0.97 ミリモル) を THF (3 mL) に溶解し、新しく製造した 1 mL iOH (2 ミリモル) で処理し、そして 1 時間激しく攪拌した。反応を 1 M HCl (2.5 ミリモル) でクエンチングし、そして EtOAc (3 x 15 mL) で抽出した。合わせた有機物を食塩水 (25 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上に乾燥し、真空中に濃縮し、無色のフィルム状物として 0.331 g (定量的) の化合物 75 を生成した (m/z 342.0 ($M+H$)⁺)。

【0746】

実施例 AL

実施例 AL (2.20 g) は化合物 71 の代わりに化合物 75 (2.00 g、4.88 ミリモル) を使用した以外は実施例 AH を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。 m/z : 733.2 ($M+H$)⁺。

【0747】

実施例 AM

実施例 AM (1.88 g、92%) は実施例 AH の代わりに実施例 AL (2.20 g、3.01 ミリモル) を使用した以外は実施例 AI を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。 m/z : 677.2 ($M+H$)⁺。

【0748】

【数30】

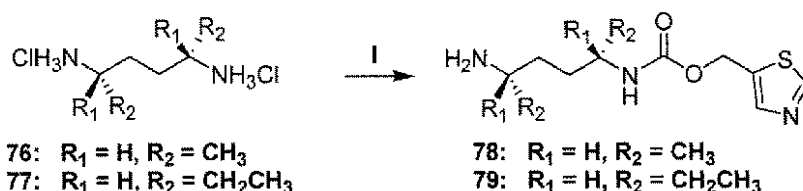
¹H NMR (CDCl₃) δ

8.79 (s, 1H); 8.72 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.59 (m, 1H); 6.31 (m, 1H); 5.23 (s, 2H); 5.00 (m, 1H); 4.72, 4.60 (d_{AB}, $J=15$ Hz, 2H); 4.18 (s, 2H); 4.03 (m, 1H); 3.84 (br s, 1H); 3.48 (m, 1H); 2.85-2.60 (m, 4H); 2.37 (br s, 2H); 1.58 (s, 2H); 1.41 (s, 2H); 0.93 (m, 2H); 0.76 (m, 2H).

スキーム 32

【0749】

【化109】



I. 化合物16, DIPEA, MeCN

化合物 76

化合物 76 (ジアミンの m/z 117.0 ($M+H$)⁺) は CBZ-L-フェニルアリニノールの代わりに CBZ-L-アリニノールを使用し、そして工程 III は 1 M HCl を添加しながら実施した以外は化合物 22 を製造するために使用した操作法 (スキーム 12 に記載) と同様のものを用いながら製造した。

【0750】

化合物 77

化合物 77 (ジアミンの m/z 145.0 ($M+H$)⁺) は CBZ-L-アリニノールの代わりに (S)-(+) - 2 - CBZ - アミノ - 1 - ブタノールを使用した以外は化合物 76 を製造するために使用した操作法と同様のものを用いながら製造した。

【0751】

化合物78

化合物76 (7.93ミリモル) を0 に冷却した H_2O (5 mL) 中の NaOH (16.7ミリモル) の溶液に添加し、 MeCN (40 mL) で希釈する。 DIPEA を添加する (2.1 mL、11.9ミリモル)。化合物16 (7.9ミリモル) を MeCN (40 mL) に溶解し、1時間かけて添加漏斗を用いながら反応溶液に滴下する。得られた溶液を一夜室温に戻す。溶媒を真空下に除去し、残留物を3/1 CHCl_3 / IPA (50 mL) に溶解する。得られた溶液を飽和 Na_2CO_3 (50 mL) で洗浄し、そして水層が均質となるまで水を添加する。水層を3/1 CHCl_3 / IPA (3 x 25 mL) で抽出する。合わせた有機物を飽和 Na_2CO_3 (50 mL)、水 (50 mL) 及び食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上に乾燥する。溶媒を真空下に除去し、残留物を SiO_2 上のカラムクロマトグラフィー (100% EtOAc 、次に0~20% MeOH / DCM) により精製し、オフホワイトの固体として0.63 g (31%) の78を得る (m/z 258.0 ($M+H$)⁺)。

【0752】

化合物79

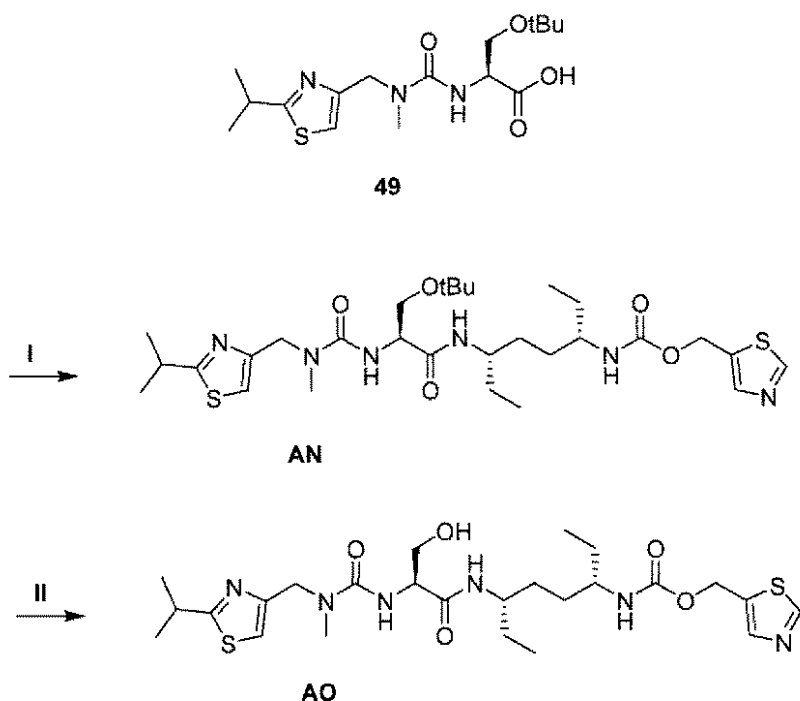
化合物79 (m/z 286.1 ($M+H$)⁺) は化合物76の代わりに化合物77を使用した以外は化合物78に関する操作法に従って製造した。

【0753】

スキーム33

【0754】

【化110】



I. 化合物79, HOBt , EDC , DIPEA , THF ;

II. a. 未希釈 TFA ; b. NaOH , THF , H_2O

実施例AN

実施例AN (68 mg) は、化合物71の代わりに化合物49 (68 mg、0.19ミリモル) を使用し、そして化合物8の代わりに化合物79 (50 mg、0.18ミリモル) を使用した以外は、実施例AHを製造するために使用した操作法と同様にして製造した。 m/z : 625.2 ($M+H$)⁺。

【 0 7 5 5 】

実施例 A O

実施例 A O (6 6 m g 、 7 6 %) は実施例 A H の代わりに実施例 A N (4 3 m g 、 0 . 1 3 ミリモル) を使用した以外は実施例 A I を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。 $m/z : 569.2 (M+H)^+$ 。

【 0 7 5 6 】

【 数 3 1 】

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$

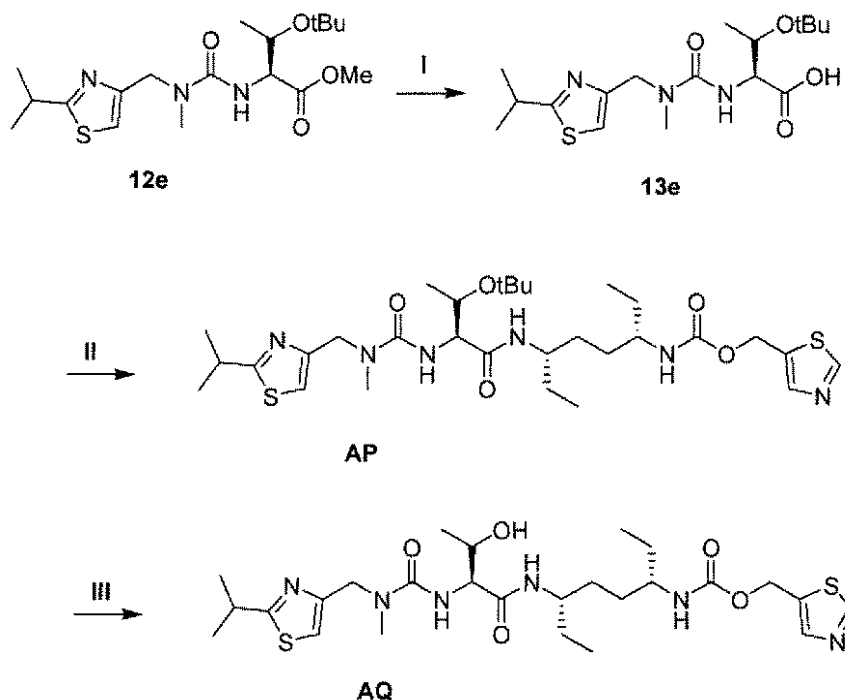
8.85 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.08 (s, 1H); 6.81 (m, 1H); 5.29 (s, 2H); 4.87 (m, 1H); 4.63, 4.48 (d_{AB} , $J=16$ Hz, 2H); 4.31 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 3.76 (m, 2H); 3.44 (m, 2H); 3.02 (m, 4H); 1.60-1.20 (m, 14H); 1.00-0.70 (m, 6H).

実施例 A P 及び A Q の製造

スキーム 3 4

【 0 7 5 7 】

【 化 1 1 1 】



I. LiOH, THF/ H_2O ; II. 化合物 79, HOBT, EDC, DIPEA, THF;
III. a. 未希釈 TFA; b. NaOH, THF, H_2O

化合物 1 3 e

化合物 1 3 e (1 . 3 9 g) は化合物 7 0 の代わりに化合物 1 2 e (1 . 5 3 g 、 3 . 9 7 ミリモル) を使用した以外は、化合物 7 1 を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。 $m/z : 372.0 (M+H)^+$ 。

【 0 7 5 8 】

実施例 A P

実施例 A P (8 7 m g) は、化合物 7 1 の代わりに化合物 1 3 e (7 1 m g 、 0 . 1 9 ミリモル) を使用し、そして化合物 8 の代わりに化合物 7 9 (5 0 m g 、 0 . 1 8 ミリモル)

ル)を使用した以外は、実施例 A Hを製造するために使用した操作法と同様にして製造した。 $m/z: 639.2 (M+H)^+$ 。

【0759】

実施例 A Q

実施例 A Q (61 mg、76%) は実施例 A Hの代わりに実施例 A P (87 mg、0.14 ミリモル) を使用した以外は実施例 A Iを製造するために使用した操作法と同様にして製造した。 $m/z: 583.2 (M+H)^+$ 。

【0760】

【数32】

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$

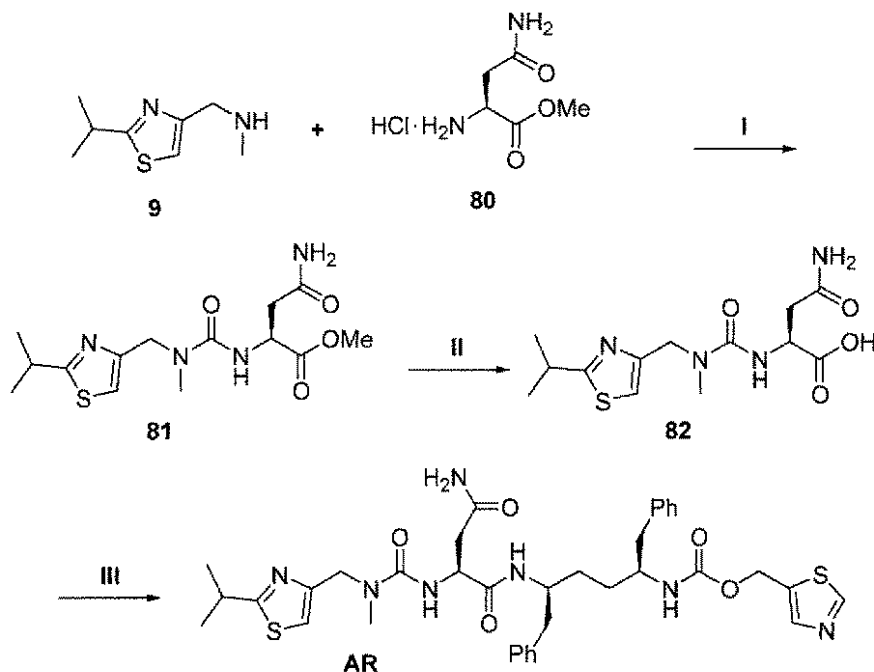
8.81 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.01 (s, 1H); 6.87 (m, 1H); 6.52 (s, 1H); 5.28 (m, 2H); 4.47 (m, 1H); 4.59, 4.43 (d_{AB} , $J=16$ Hz, 2H); 4.45 (m, 1H); 4.17 (br s, 1H); 3.75 (br s, 1H); 3.52 (br s, 1H); 3.35 (br s, 1H); 3.01 (m, 3H); 2.07 (br s, 1H); 1.60-1.10 (m, 17H); 1.00-0.70 (m, 6H).

実施例 A R の製造

スキーム 35

【0761】

【化112】



I. CDI, DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH, THF/ H_2O ;
 III. 化合物 46, DIPEA, EDC, HOBT, THF

化合物 80

化合物 80 は Chem Impex International から販売されており、そして更に精製することなく使用した。

【0762】

化合物 81

化合物 80 (2.0 g、11.0 ミリモル) を CH_2Cl_2 (170 mL) に溶解し、

そして1, 1 - カルボニルジイミダゾール (1 . 7 8 g、1 1 . 0 ミリモル)、次いで iPr_2NEt (7 . 8 3 mL、4 3 . 8 ミリモル) を添加した。溶液を 1 2 時間 2 5 で攪拌した。化合物 9 (1 . 8 6 g、1 1 . 0 ミリモル) を CH_2Cl_2 2 0 mL に溶解し、そして反応混合物に添加した。溶液を 1 2 時間 2 5 で攪拌した。溶媒を真空下に除去し、残留物を酢酸エチルで希釈し、水及び食塩水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。Combiflash (登録商標) (固定相：シリカゲル；溶離剤：6 6 ~ 1 0 0 % $EtOAc$ / ヘキサン勾配) による精製により、化合物 8 1 (0 . 2 5 2 mg) を得た。 m/z : 3 4 3 . 0 ($M+H$) $^+$ 。

【 0 7 6 3 】

化合物 8 2

化合物 8 2 (0 . 2 5 2 g、0 . 7 4 ミリモル) を THF (4 mL) に溶解し、1 M 水性 $LiOH$ (1 . 4 8 mL) を添加した。混合物を 3 時間 2 5 で攪拌した。反応を 1 M HCl (2 mL) でクエンチングし、混合物を pH 2 に調節した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させることにより化合物 8 2 (0 . 1 8 g) を得た。この物質は更に精製することなく次の工程に使用した。 m/z : 3 2 9 . 1 ($M+H$) $^+$ 。

【 0 7 6 4 】

実施例 A R

化合物 8 2 (1 8 2 mg、0 . 5 5 ミリモル) を THF (7 . 1 5 mL) に溶解した。化合物 4 6 (2 2 5 mg、0 . 5 5 ミリモル) を添加し、次に $HOBT$ (1 1 2 mg、0 . 8 3 ミリモル)、 iPr_2NEt (3 9 3 μL 、2 . 2 0 ミリモル)、及び EDC (1 9 4 μL 、1 . 1 0 ミリモル) を添加した。混合物を 1 2 時間 2 5 で攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和水性 Na_2CO_3 、水、及び食塩水で順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (固定相：シリカゲル；溶離剤：5 ~ 1 0 % $MeOH/CH_2Cl_2$ 勾配) により精製することにより実施例 A R (2 0 8 mg、5 3 %) を得た。 m/z : 7 2 0 . 2 ($M+H$) $^+$ 。

【 0 7 6 5 】

【 数 3 3 】

1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.80 (s, 1H); 7.84 (s, 1H);

7.40-7.00 (m, 10H); 6.97 (s, 1H); 6.83 (m, 1H); 6.65 (br s, 1H); 5.99 (m, 1H); 5.40-5.10

(m, 4H); 4.52 (m, 3H); 4.06 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.90-

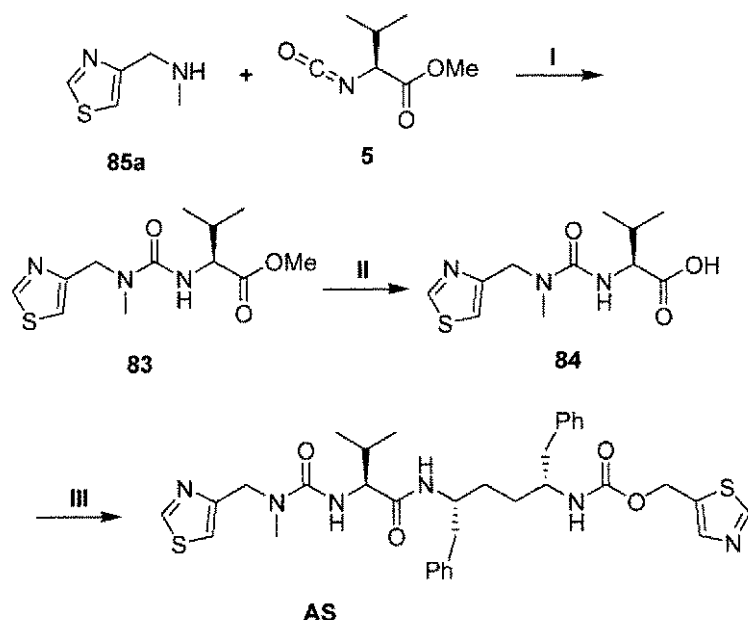
2.60 (m, 5H); 2.50-2.40 (br s, 1H); 1.80-1.20 (m, 10H).

実施例 A S の製造

スキーム 3 6

【 0 7 6 6 】

【化 1 1 3】



I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O; III. 化合物8, HOBT, EDC, DIPEA, THF

化合物 8 5 a

化合物 8 5 a は化合物 3 の代わりに 4 - クロロメチルチアゾール (TCI America から購入) を使用し、そしてイソプロピルアミンの代わりにメチルアミンを使用した以外は、化合物 4 と同様の操作法に従って製造した。

【0767】

化合物 8 3

CH₂Cl₂ (9 mL) 中の化合物 8 5 a (0.40 g、3.12 ミリモル) に N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.04 mL、5.85 ミリモル)、次いで化合物 5 (280 μL、1.95 ミリモル) を添加した。反応混合物を 25 °C で 3.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。Combiflash (登録商標) (固定相: シリカゲル; 溶離剤: 90 ~ 100 % EtOAc / ヘキサン勾配) による精製により、化合物 8 3 (0.51 g) を得た。m/z: 286.0 (M + H)⁺。

【0768】

化合物 8 4

化合物 8 3 (0.51 g、1.77 ミリモル) を THF (10 mL) に溶解し、1 M 水性 LiOH (3.54 mL) を添加した。混合物を 2 時間 25 °C で攪拌した。反応物を 1 M HCl (4.8 mL) でクエンチングし、混合物を pH 2 に調節した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させることにより化合物 8 4 (0.430 g) を得た。この物質は更に精製することなく次の工程に使用した。m/z: 272.0 (M + H)⁺。

【0769】

実施例 A S

化合物 8 4 (150 mg、0.55 ミリモル) を THF (7.15 mL) に溶解した。化合物 8 (225 mg、0.55 ミリモル)、次いで HOBT (112 mg、0.83 ミリモル)、iPr₂NEt (393 μL、2.20 ミリモル)、及び EDC (198 μL、1.11 ミリモル) を添加した。混合物を 12 時間 25 °C で攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和水性 Na₂CO₃、水、及び食塩水で順次洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (固定相: シリカゲル; 溶離剤: 7 % i - PrOH / CH

2 C 1 2) により精製することにより実施例 A S (2 1 9 m g , 6 0 %) を得た。m / z : 6 6 3 . 1 (M + H) ⁺。

【 0 7 7 0 】

【 数 3 4 】

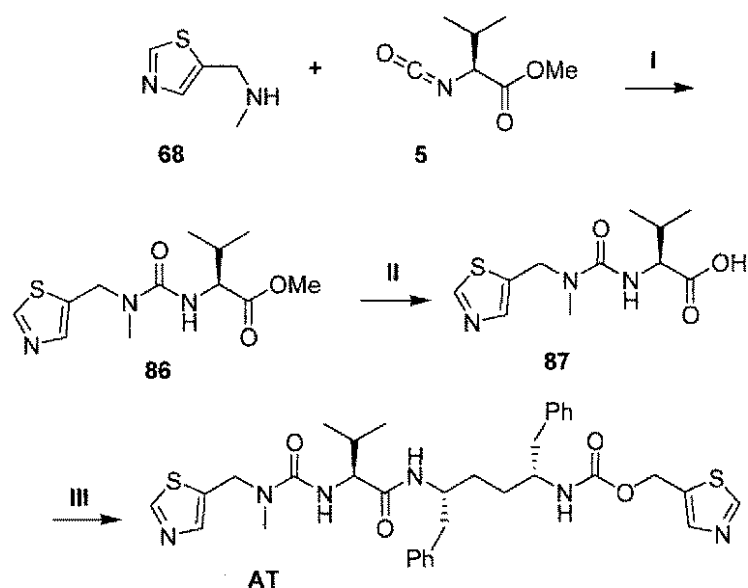
¹H NMR (CDCl₃) δ 8.87 (s, 1H); 8.76 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.22 (br s, 1H); 5.73 (br s, 1H); 5.22 (m, 2H); 4.50 (m, 2H); 4.16 (br s, 1H); 4.05 (br s, 1H); 3.75 (m, 1H); 2.93 (s, 3H); 2.90-2.60 (m, 5H); 2.90 (m, 1H); 2.31 (m, 1H); 1.60-1.30 (m, 4H); 1.00-0.80 (m, 6H).

実施例 A T の製造

スキーム 3 7

【 0 7 7 1 】

【 化 1 1 4 】



I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
 III. 化合物8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

化合物 8 7

化合物 8 7 (3 8 6 m g) は化合物 4 の代わりに化合物 6 8 を使用した以外は化合物 6 から化合物 7 を製造するために使用した操作法と同様にして化合物 8 6 から製造した。m / z : 2 8 6 . 0 (M + H) ⁺。

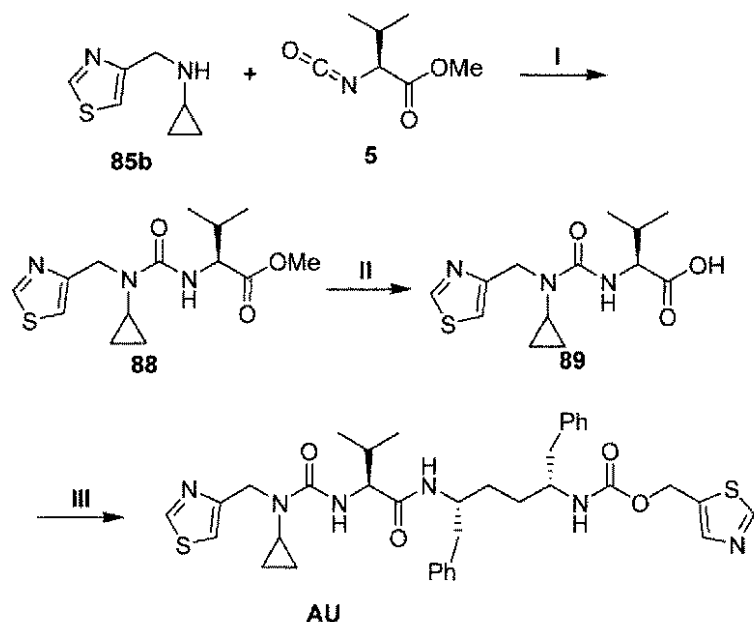
【 0 7 7 2 】

実施例 A U の製造

スキーム 3 8

【 0 7 7 3 】

【化 1 1 5】



化合物 85 b

化合物 85 b は化合物 3 の代わりに 4 - クロロメチルチアゾール (TCI America から購入) を使用した以外は、化合物 4 と同様の操作法に従って製造した。

【0774】

化合物 88

化合物 88 (341 mg) は化合物 85 a の代わりに化合物 85 b (300 mg、1.95 ミリモル) を使用した以外は、化合物 83 を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。m/z : 312.0 (M + H)⁺。

【0775】

化合物 89

化合物 89 (341 mg) は化合物 83 の代わりに化合物 88 (293 mg、0.99 ミリモル) を使用した以外は、84 に関する操作法と同様にして製造した。m/z : 298.0 (M + H)⁺。

【0776】

実施例 A U

実施例 A U (226 mg、64%) は、化合物 84 の代わりに化合物 89 (150 mg、0.51 ミリモル) を使用した以外は、実施例 A S を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。m/z : 689.1 (M + H)⁺。

【0777】

【数 35】

¹H NMR (CDCl₃) δ

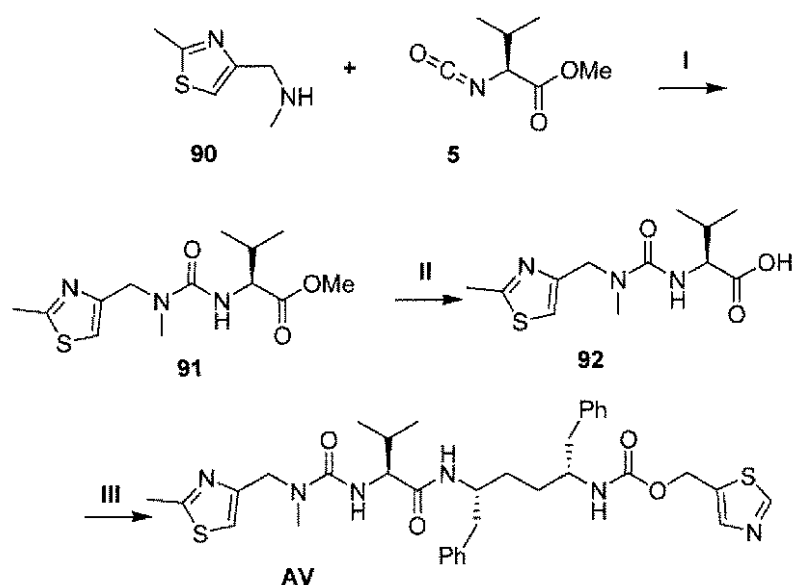
8.87 (s, 1H); 8.74 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.21 (m, 1H); 5.73 (m, 1H); 5.29 (m, 1H); 5.17 (m, 2H); 4.88 (d, J=16 Hz, 1H); 4.47 (d, J=16 Hz, 1H); 4.18 (m, 1H); 3.75 (br s, 1H); 2.90-2.60 (m, 6H); 2.51 (br s, 1H); 2.31 (m, 1H); 1.60-1.30 (m, 4H); 1.00-0.80 (m, 10H).

実施例 A V の製造

スキーム 39

【 0 7 7 8 】

【 化 1 1 6 】



I. DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH, THF/ H_2O ;
 III. 化合物 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

化合物 9 0

化合物 9 0 (1 9 0 m g) は化合物 3 の代わりに 4 - (クロロメチル) - 2 - メチルチアゾールを使用した以外は化合物 4 を製造するために使用した操作法に従って製造した。
 m/z : 1 4 1 . 1 (M - H) 。

【 0 7 7 9 】

化合物 9 1

化合物 9 1 (4 0 0 m g) は化合物 4 の代わりに化合物 9 0 を使用した以外は化合物 6 を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。 m/z : 3 0 0 . 0 (M + H)⁺。

【 0 7 8 0 】

化合物 9 2

化合物 9 2 (1 8 8 m g) は化合物 6 の代わりに化合物 9 1 を使用した以外は化合物 7 と同様の操作法により製造した。 m/z : 2 8 4 . 0 (M - H)⁻。

【 0 7 8 1 】

実施例 A V

実施例 A V (1 0 7 m g) は化合物 7 の代わりに化合物 9 2 を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【 0 7 8 2 】

【 数 3 6 】

¹H

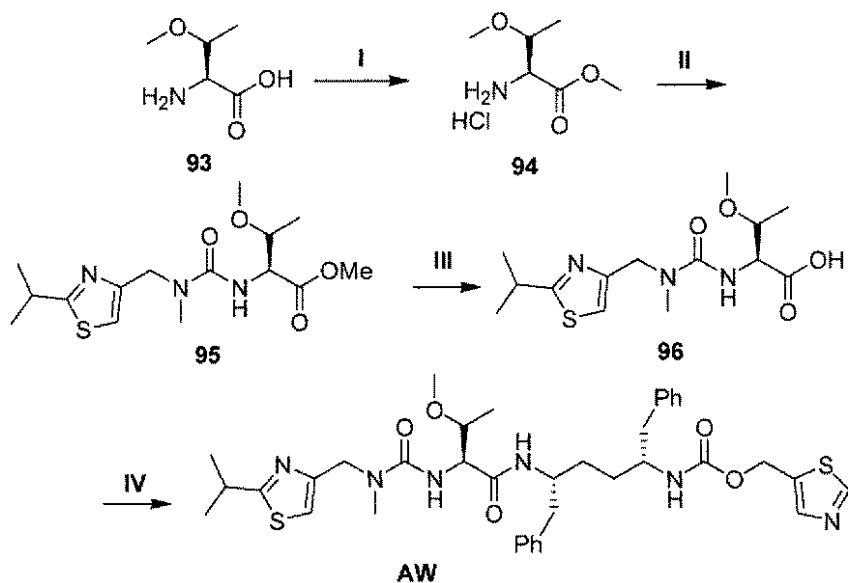
NMR (CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.27-7.07 (m, 10H), 6.93 (s, 1H), 6.25 (m, 2H), 5.39 (m, 1H), 5.19 (m, 2H), 4.37-4.32 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.81 (br s, 1H), 2.83 (m, 4H), 2.65 (br s, 7H), 2.28-2.22 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 4H), 0.82 (m, 6H); m/z 677.2 (M+H)⁺

実施例 A W の製造

スキーム 4 0

【 0 7 8 3 】

【 化 1 1 7 】



I. $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$; II. DIPEA, CH_2Cl_2 ; III. LiOH , THF/ H_2O ;
IV. 化合物 8, HOBt, EDC, IPEA, THF

化合物 9 3

化合物 9 3 は T C I から販売されており、そして更に精製することなく使用した。

【 0 7 8 4 】

化合物 9 4

メタノール (2 0 m L) 中の化合物 9 3 (5 0 0 m g 、 3 . 7 6 ミリモル) の溶液にチオニルクロリド (0 . 5 m L 、 6 . 6 ミリモル) を滴下した。混合物を 2 0 分間 6 0 で加熱し、そして真空下に濃縮して化合物 9 4 を得た。

【 0 7 8 5 】

化合物 9 5

ジクロロメタン (5 0 m L) 中の化合物 9 4 (3 . 7 ミリモル) 及びジイソプロピルエチルアミン (1 . 4 m L 、 8 . 3 ミリモル) の攪拌溶液に C D I (6 0 9 m g 、 3 . 7 ミリモル) を添加した。混合物を 1 2 時間攪拌した。化合物 9 を添加し、混合物を更に 1 2 時間攪拌した。濃縮及びフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 ~ 1 0 0 % : E t O A c / ヘキサン) により精製により、化合物 9 5 (1 0 0 m g) を得た。 m/z 3 4 4 . 3 ($M + H$) $^+$ 。

【 0 7 8 6 】

化合物 9 6

化合物 9 6 (3 9 m g) は化合物 6 の代わりに化合物 9 5 を使用した以外は化合物 7 を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。 m/z 3 2 8 . 3 ($M - H$) $^-$ 。

【 0 7 8 7 】

実施例 A W

実施例 A W (1 0 7 m g) は化合物 7 の代わりに化合物 9 6 を使用した以外は実施例 C に関する操作法に従って製造した。

【 0 7 8 8 】

【数 3 7】

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

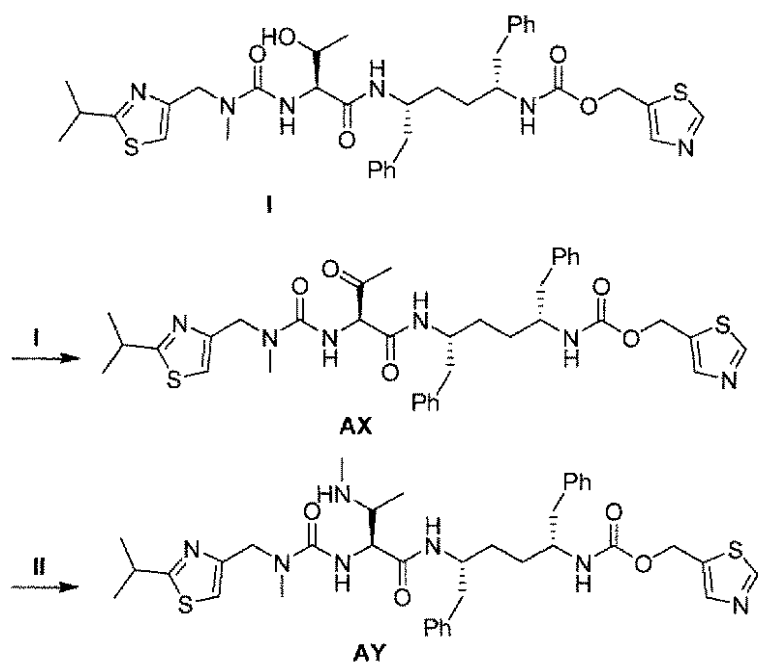
δ 8.79 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.27-7.09 (m, 10H), 6.95 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.22 (s, 3H), 4.45 (m, 2 H), 4.35-4.0 (m, 3 H), 3.8 (m, 1 H), 3.6 (m, 1 H), 3.25 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3 H), 2.8-2.6 (m, 4 H), 2.0-1.4 (m, 4 H), 1.25 (m, 4 H), 1.05 (m, 4H): m/z 721.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

実施例 A X 及び A Y の製造

スキーム 4 1

【0 7 8 9】

【化 1 1 8】

I. DMSO , Et_3N , SO_3 ピリジン:II. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, AcOH , メチルアミン/ MeOH

実施例 A X

DMSO (3.5 mL) 中の実施例 I (650 mg、1.00 ミリモル) の溶液にトリエチルアミン (0.5 mL) を添加した。混合物を 30 分間攪拌した。ピリジン SO_3 を 5 において混合物に添加し、次に 60 分間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ込み、次に 30 分間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、そして水、飽和 NaHCO_3 、及び食塩水で洗浄した。濃縮により実施例 A X を得た。 m/z 705.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0 7 9 0】

実施例 A Y

MeOH (1.5 mL) 中の実施例 A X (70 mg、0.099 ミリモル) 及びメチルアミン (1.5 mL、2 M) の攪拌溶液に AcOH (119 mg、1.99 ミリモル) を添加した。混合物を 2 時間攪拌した。 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (94 mg) を添加し、そして混合物を 2 時間攪拌した。濃縮及び分取用 HPLC による精製により、実施例 A Y (30 mg) を得た。

【0 7 9 1】

【数 3 8】

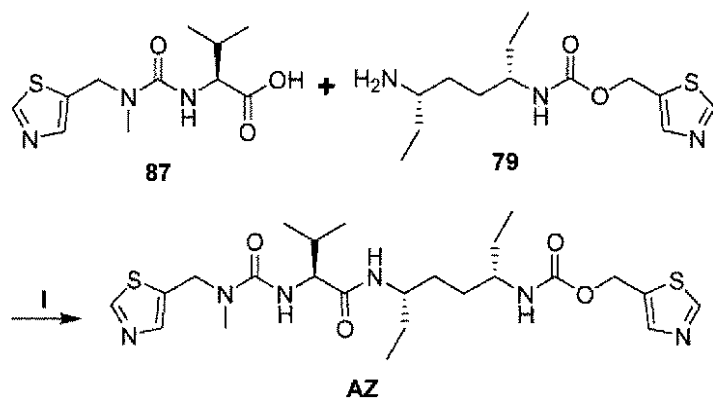
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.79 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.27-7.09 (m, 10H), 6.95 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.22 (s, 2 H), 4.45 (m, 1 H), 4.35-4.0 (m, 4 H), 3.8 (m, 1 H), 3.6 (m, 1 H), 3.21 (m, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 2.93 (s, 3H), 2.8-2.6 (m, 4 H), 2.0-1.4 (m, 4 H), 1.25 (m, 4 H), 1.05 (m, 4H): m/z 720.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

実施例 A Z の製造

スキーム 4 2

【0 7 9 2】

【化 1 1 9】



I. HOBT, EDC, DIPEA, THF

実施例 A Z

実施例 A Z (61 mg) は化合物 7 の代わりに化合物 8 7 を使用し、そして化合物 8 の代わりに化合物 7 9 を使用した以外は実施例 C に関する操作法に従って製造した。

【0 7 9 3】

【数 3 9】

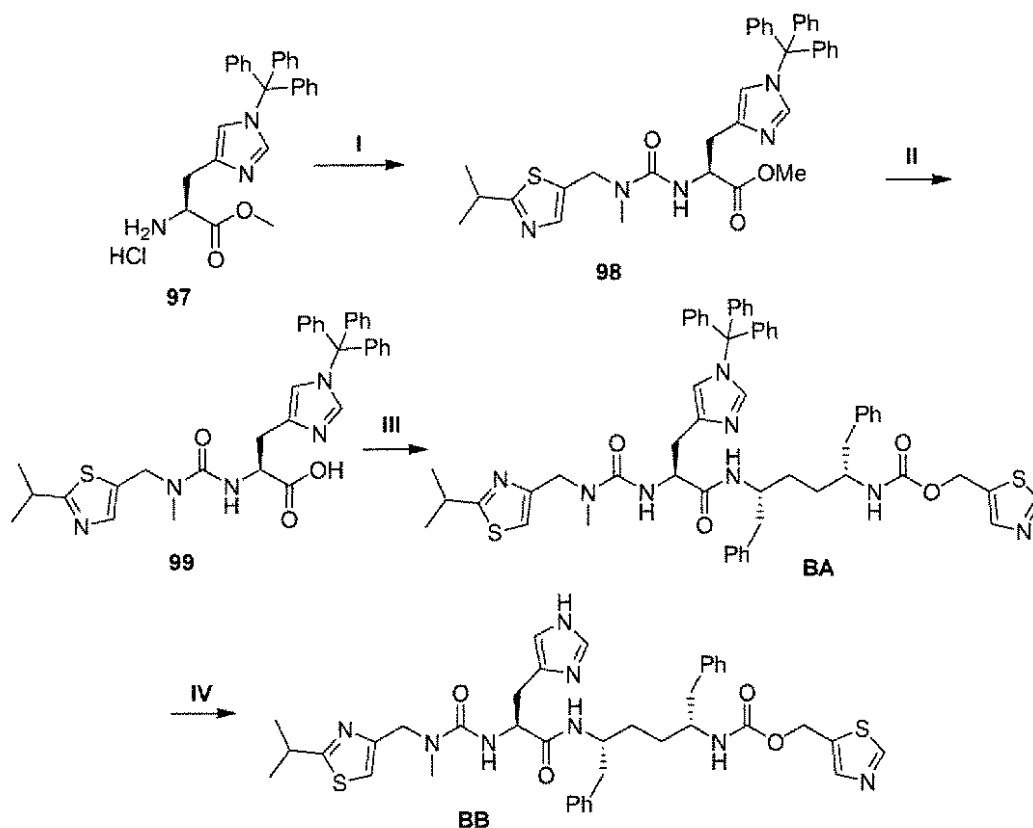
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.77 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.28-5.24 (m, 2H), 4.85 (d, 1H), 4.71-4.57 (m, 2H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.51 (br s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.33 (br s, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.49-1.33 (m, 8H), 0.93-0.80 (m, 12 H): m/z 539.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

実施例 B A 及び B B の製造

スキーム 4 3

【0 7 9 4】

【化 1 2 0】



I. a. CDI/ IPr_2NET ; b. 化合物9; II.a. NaOH/THF/ H_2O ; b. HCl;
III. 化合物8/EDC/HOBt, IPEA, THF; IV. Et_3SiH , TFA

化合物 9 7

化合物 9 7 は T C I から販売されており、そして入手状態で使用した。

【 0 7 9 5】

化合物 9 8

ジクロロメタン (2 6 m L) 中の化合物 9 7 (1 g 、 2 . 2 ミリモル) 及びジイソプロピルエチルアミン (1 . 6 m L 、 8 . 9 ミリモル) の攪拌溶液に C D I (3 6 2 m g 、 2 . 2 ミリモル) を添加した。混合物を 1 2 時間攪拌した。化合物 9 を添加し、混合物を更に 1 2 時間攪拌した。濃縮及びフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 ~ 8 % : M e O H / D C M) による精製により、化合物 9 8 (1 . 2 g) を得た。 m/z 6 0 8 . 1 ($M + H$) $^+$ 。

【 0 7 9 6】

化合物 9 9

化合物 9 9 (1 . 2 g) は化合物 6 6 の代わりに化合物 9 8 を使用した以外は化合物 6 7 を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。 m/z 5 9 2 . 2 ($M - H$) $^-$ 。

【 0 7 9 7】

実施例 B A

実施例 B A (1 1 1 m g) は化合物 7 の代わりに化合物 9 9 を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z 9 8 6 . 1 ($M + H$) $^+$ 。

【 0 7 9 8】

実施例 B B

実施例 B A (1 1 1 m g 、 0 . 1 1 3 ミリモル) 及び T F A (1 . 4 m L) の攪拌溶液に Et_3SiH (0 . 1 m L) を添加した。混合物を 6 0 分間攪拌し、次に濃縮し、そし

てEtOAcと飽和NaHCO₃との間に分配し、その後EtOAc(2×)で抽出し、そしてNa₂SO₄上に乾燥した。濃縮及びフラッシュカラムクロマトグラフィー(0~15%:MeOH/DCM)による精製により実施例BB(50mg)を得た。

【0799】

【数40】

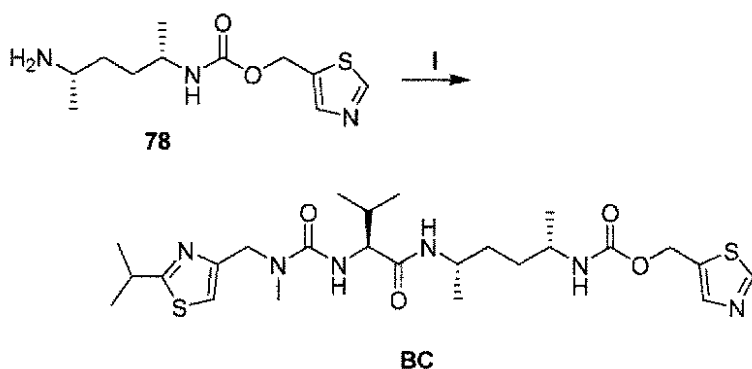
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.22-7.12 (m, 9H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.71 (m, 2H), 5.51 (br s, 1H), 5.17 (m, 2H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.39-4.35 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.74 (br s, 1H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.09-2.76 (m, 6H), 3.65-2.58 (m, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.36-1.20 (m, 8H); m/z 743.2 (M+H)⁺

実施例BCの製造

スキーム44

【0800】

【化121】



I. HOBt, EDC, DIPEA, THF, 化合物29

実施例BC

実施例BC(95mg)は化合物7の代わりに化合物29を使用し、そして化合物8の代わりに化合物78を使用した以外は実施例Cを製造するために使用した操作法に従って製造した。

【0801】

【数41】

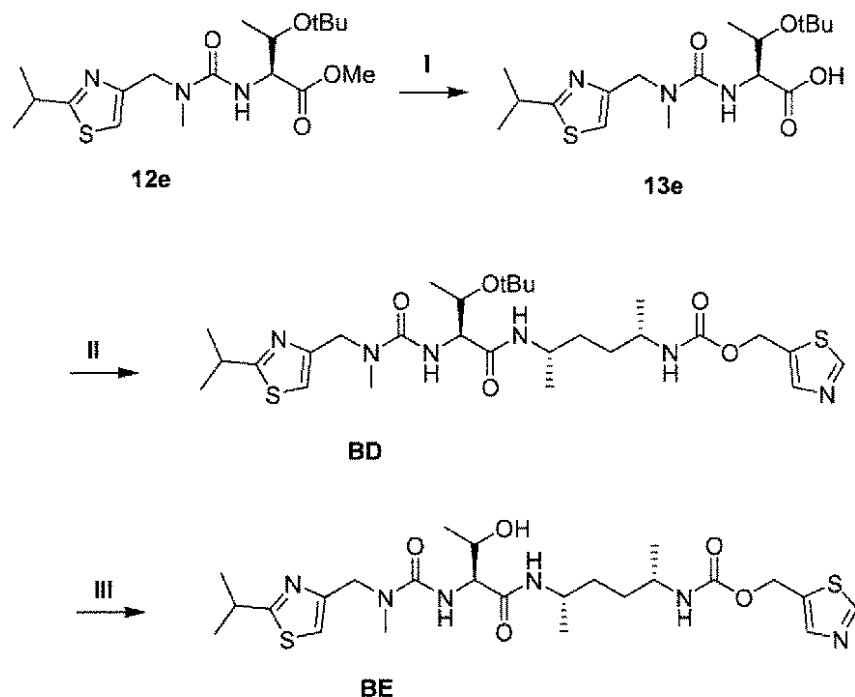
¹H NMR (CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.18 (m, 1H), 5.26-5.21 (m, 3H), 4.47-4.30 (m, 2H), 4.11-4.00 (m, 1H), 3.91 (br s, 1H), 3.59 (br s, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.39-1.24 (m, 10H), 1.09-1.01 (m, 6H), 0.94-0.86 (m, 6H); m/z 553.1 (M+H)⁺

実施例BD及びBEの製造

スキーム45

【0802】

【化 1 2 2】



i. LiOH, THF/H₂O; II. 化合物78, HOBT, EDC, DIPEA, THF;
 III. a. 未希釈TFA; b. NaOH, THF, H₂O

実施例 B D

実施例 B D (1 4 8 m g) は化合物 7 の代わりに化合物 1 3 e を使用し、そしてアミン 8 の代わりに化合物 7 8 を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。m / z 6 1 1 . 1 (M + H) ⁺。

【 0 8 0 3 】

実施例 B E

実施例 B D (1 4 8 m g 、 0 . 2 4 2 ミリモル) を T F A (3 m L) に溶解し、3 時間 2 5 で攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を T H F (3 m L) で希釈し、そして 2 N の水性 N a O H を p H 1 0 となるまで添加した。混合物を 2 0 分間攪拌し、E t O A c で抽出した。有機層を水及び食塩水で順次洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 1 0 % M e O H / C H ₂ C l ₂) で精製することにより実施例 B E (1 0 9 m g) を得た。

【 0 8 0 4 】

【数 4 2】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H),

7.80 (s, 1H), 6.97-6.94 (d, 1 H), 6.90 (s, 1H), 6.32 (br s, 1 H), 5.26-5.22 (m, 2H), 5.12

(d, 1H), 4.51-4.39 (m, 3H), 4.25-4.22 (m, 2 H), 3.87 (br s, 1H), 3.62 (br s, 1 H), 3.27-

3.18 (m, 1 H), 2.94 (s, 3 H), 1.41-1.31 (m, 10 H), 1.13-1.00 (m, 9 H). m/z: 555.1

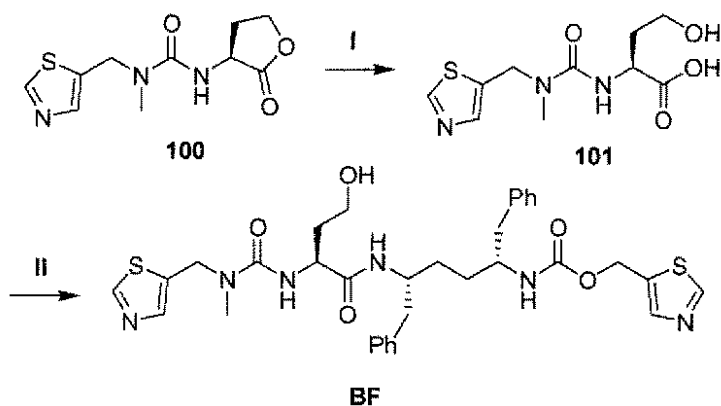
(M+H)⁺.

実施例 B F の製造

スキーム 4 6

【 0 8 0 5 】

【化 1 2 3】



I. LiOH, THF/H₂O; II. 化合物8, HOBt,
EDC, DIPEA, THF

化合物 1 0 0

化合物 1 0 0 は化合物 9 を化合物 6 8 で置き換えた以外は化合物 1 2 2 を製造するために使用した方法と同様にして製造した（スキーム 7 0 参照）。

【 0 8 0 6】

化合物 1 0 1

化合物 1 0 0（1 0 8 m g、0 . 4 2 3 ミリモル）を T H F（2 m L）に溶解し、次に 1 M L i O H / H₂O を 8 4 7 μ L 添加した。一夜攪拌した後、8 4 3 μ L の 1 N H C l を添加した。濃縮により化合物 1 0 1 を得た。

【 0 8 0 7】

実施例 B F

実施例 B F（2 4 m g）は化合物 7 の代わりに化合物 1 0 1 を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【 0 8 0 8】

【数 4 3】

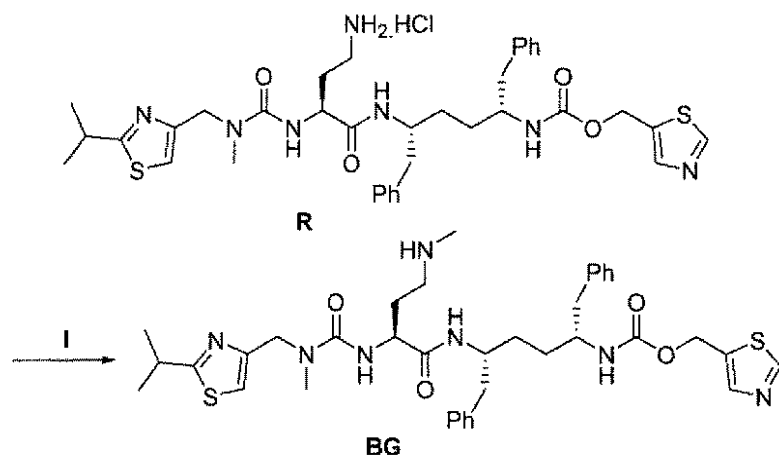
¹H NMR (CDCl₃) δ 8.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.27-7.10 (m, 10H), 6.55-6.52 (d, 1H), 5.84 (d, 1H), 5.21-5.19 (m, 3H), 4.77-4.53 (m, 2H), 4.39 (br s, 1H), 4.11-3.99 (m, 2H), 3.81 (br s, 1H), 3.58 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.81-1.72 (m, 5H), 2.04 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.66-1.37 (m, 6H): m/z 665.2 (M+H)⁺

実施例 B G の製造

スキーム 4 7

【 0 8 0 9】

【化 1 2 4】



I. エチルトリフルオロアセテート, MeI, Cs₂CO₃, THF

実施例 B G

実施例 R (102 mg、0.137 ミリモル) を THF (2 mL) に溶解し、次にエチルトリフルオロアセテート 2 mL を添加した。1.3 当量の MeI 及び過剰量の Cs₂CO₃ を添加した。1 日間攪拌した後、混合物を EtOAc と飽和 Na₂CO₃ との間に分配し、EtOAc (2 x) で抽出し、Na₂SO₄ 上に乾燥した。フラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 20 % MeOH / CH₂Cl₂) による精製により実施例 BG (6.5 mg)

) を得た。

【0810】

【数 4 4】

¹H NMR

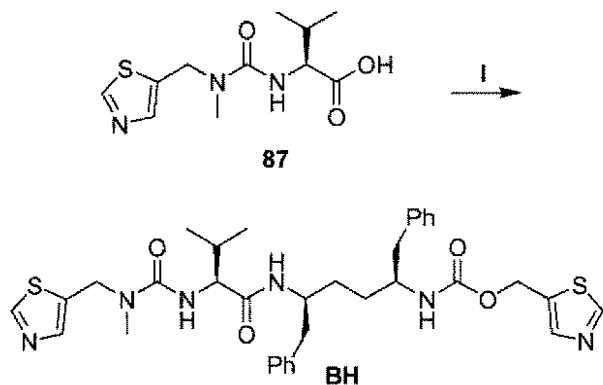
(CD₃OD) δ 9.94 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 10H), 5.29, 5.17 (d 2H), 4.72 (s, 3H), 4.29 (m, 1H), 4.15 (br s, 1H), 3.83 (br s, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 2.82-2.70 (m, 4H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 10H). m/z: 720.2 (M+H)⁺.

実施例 B H の製造

スキーム 48

【0811】

【化 1 2 5】

I. アミン**59**, HOBt, EDC, DIPEA, THF

実施例 B H

実施例 B H (7 8 m g) は化合物 7 の代わりに化合物 8 7 を使用し、そして化合物 8 の代わりに化合物 4 6 を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【 0 8 1 2 】

【 数 4 5 】

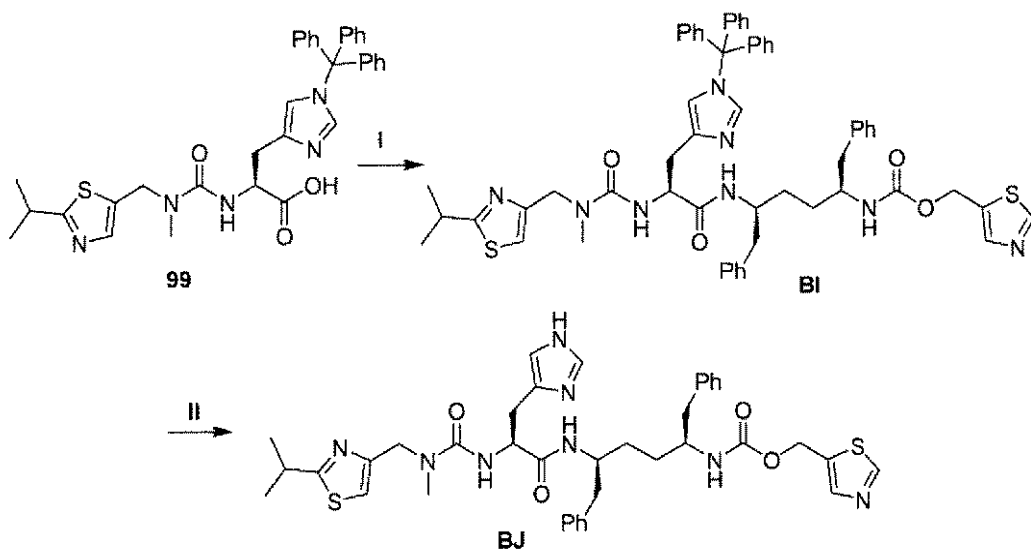
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.73 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.18-7.09 (m, 10H), 6.26 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 5.22-5.18 (m, 4H), 4.71-4.65 (d, 1H), 4.46-4.40 (d, 1H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.81 (br s, 1H), 3.14 (br s, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.76-2.52 (m, 4H), 1.88 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 2H), 0.73-0.69 (m, 6 H) m/z 663.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

実施例 B I 及び B J の製造

スキーム 4 9

【 0 8 1 3 】

【化 1 2 6】



実施例 B I

実施例 B I (1.78 g) は化合物 7 の代わりに化合物 99 を使用し、そして化合物 8 の代わりに化合物 46 を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z 986.1 (M+H)⁺。

【0 8 1 4】

実施例 B J

実施例 B J (728 mg) は実施例 B A の代わりに実施例 B I を使用した以外は実施例 B B を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【0 8 1 5】

【数 4 6】

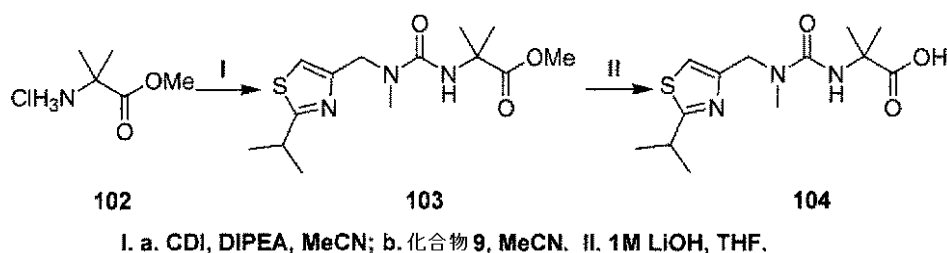
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.75 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.22-7.12 (m, 9H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.71 (m, 2H), 5.51 (br s, 1 H), 5.17 (m, 2H), 4.57-4.52 (m, 1 H), 4.39-4.35 (m, 2 H), 4.07 (m, 1 H), 3.74 (br s 1 H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.09-2.76 (m, 6 H), 3.65-2.58 (m, 3 H), 1.49 (m, 2 H), 1.36-1.20 (m, 8 H); m/z 743.2 (M+H)⁺

化合物 1 0 4 ~ 1 1 5 の製造

スキーム 5 0

【0 8 1 6】

【化 1 2 7】



化合物 1 0 2

化合物 102 は Aldrich Chemical Co. , から販売されており、更に精製することなく使用した。

【0817】

化合物 103

化合物 102 (5 . 5 ミリモル) を MeCN (55 mL) に懸濁し、そして DIPEA (8 . 25 ミリモル) を添加した。カルボニルジイミダゾール (5 . 5 ミリモル) を MeCN (20 mL) 中に希釈し、そして溶液を 45 分間かけて反応混合物に緩徐に添加した。得られた混合物を一夜エージングさせた。化合物 9 (5 . 5 ミリモル) を MeCN (10 mL) 中に希釈し、そして DIPEA (8 . 25 ミリモル) で処理した後、反応混合物に添加し、次にこれを一夜エージングさせた。揮発性物質を真空下に除去し、残留物を EtOAc (50 mL) 中に溶解し、そして 1 M HCl (50 mL) で洗浄した。層を分離させ、水層を EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を洗浄液の pH が約 pH 8 となるまで飽和 Na₂CO₃ で洗浄した。食塩水洗浄 (30 mL) 次いで無水 MgSO₄ 上の乾燥を行った。真空下に濃縮した後、残留物を SiO₂ (0 ~ 65 % EtOAc / ヘキサン) 上で精製し、無色白色固体として 0 . 340 g (20 %) の化合物 103 を得た (m / z 314 . 0 (M + H)⁺)。

【0818】

化合物 104

化合物 103 (1 . 1 ミリモル) を THF (5 mL) 中に希釈し、新しく製造した 1 M LiOH (2 . 2 ミリモル) で処理した。二層の反応系を 2 時間激しく攪拌した後 1 M HCl (3 ミリモル) でクエンチングした。反応系を EtOAc (5 x 15 mL) で抽出し、合わせた有機物を食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上に乾燥し、そして濃縮することにより不定形白色粉末として得られた 0 . 282 g (86 %) の化合物 104 を更に精製することなく使用した。

【0819】

【数 47】

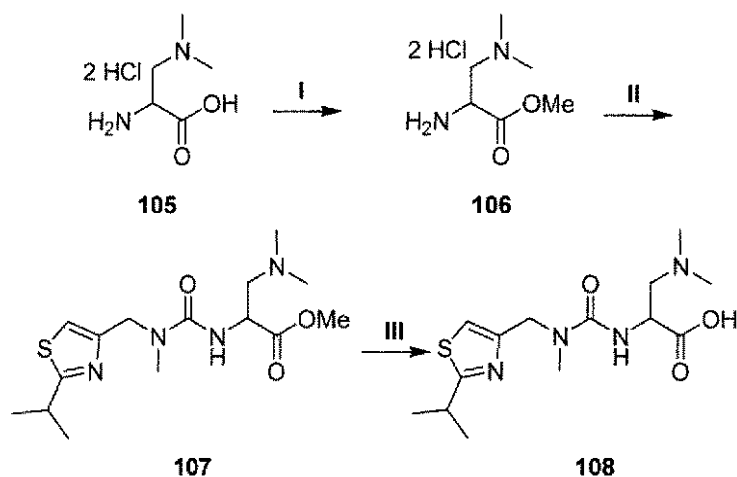
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.06 (s, 1H); 4.37 (s, 1H); 3.28

(p, J = 6.9 Hz, 1H); 3.00 (s, 3H); 1.62 (s, 6H); 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

スキーム 51

【0820】

【化 128】



I. HCl, MeOH; II. a. CDI, DIPEA, MeCN; b. 化合物 9, MeCN. III. 1M LiOH, THF.

化合物 105

化合物 105 は Aldrich Chemical Co. から販売されており、そして更に精製することなく使用した。

【0821】

化合物 106

ラセミ化合物 105 (12.2 ミリモル) を MeOH (100 mL) 中に希釈した。HCl / ジオキサン溶液 (4 M、25 ミリモル) を添加し、そして溶液を一夜還流した。揮発性物質を真空下に除去し、ラセミ混合物として 2.60 g (97%) の化合物 106 を得た。泡状の白色固体は更に精製することなく使用した (m/z 147.0 ($M+H$)⁺)。

【0822】

化合物 107

化合物 106 (5 ミリモル) を MeCN (65 mL) 中に希釈し、DIPEA (25 ミリモル) で処理した。得られた溶液を添加漏斗を用いながら MeCN (30 mL) 中の CDI (5 ミリモル) の溶液に添加し、一夜エージングさせた。化合物 9 (5 ミリモル) 及び DIPEA (3 ミリモル) を反応溶液に添加し、これを一夜エージングさせた。揮発性物質を真空下に除去し、残留物を EtOAc 及び飽和 Na₂CO₃ (各々 30 mL) に溶解した。水層を EtOAc (3 x 25 mL) で抽出し、合わせた有機物を食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ 上に乾燥した。真空下に濃縮した後、SiO₂ 上のカラムクロマトグラフィー (0 ~ 10% MeOH / DCM) による精製により、黄色油状物として 0.36 g (21%) のラセミ化合物 107 を得た (m/z 343.1 ($M+H$)⁺)。

【0823】

化合物 108

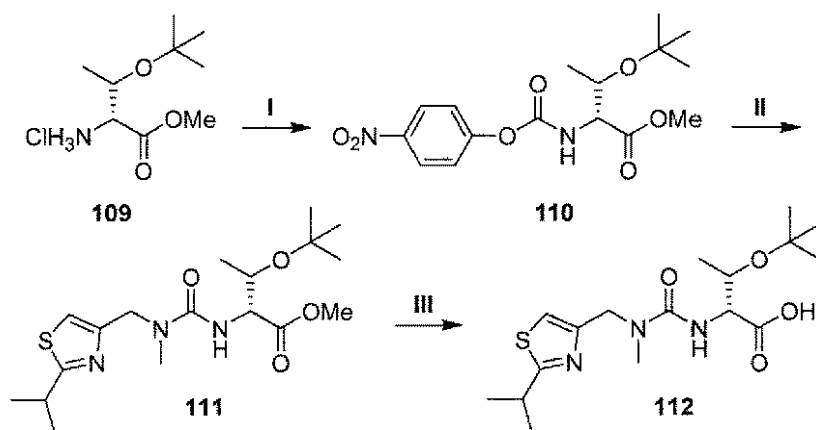
化合物 107 (1.05 ミリモル) を THF (5 mL) に溶解し、新しく製造した 1 M LiOH 溶液 (2.1 ミリモル) で処理した。溶液を 2 時間激しく攪拌し、そして 1 M HCl (2.1 ミリモル) でクエンチングした。揮発性物質を真空下に除去し、得られた油状物のトルエンとの共沸を、ラセミ化合物 108 が定量的収率で生成するまで行い、得られた不定形の白色固体は更に精製することなく使用した (m/z 329.1 ($M+H$)⁺)。

【0824】

スキーム 52

【0825】

【化 129】



I. $p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{O(CO)Cl}$, NMM, DCM, 0 °C ~ rt; II. 化合物 9, Et₃N, DMAP, THF, 70 °C; III. 1M LiOH, THF

化合物 109

化合物 109 は B a c h e m から販売されており、入手状態において使用した。

【0826】

化合物 110

化合物 109 (4.1 ミリモル) を D C M (5 mL) に溶解し、そして N - メチルモルホリン (8.2 ミリモル) で処理した。この溶液を 0 の 4 - ニトロフェニルクロロホルメート (4.1 ミリモル) の D C M (5 mL) 溶液に緩徐に添加した。次に反応系を一夜室温に戻した。揮発性物質を真空下に除去し、そして残留物を E t O A c 及び飽和 N a₂ C O₃ に溶解した。水層を E t O A c (3 x 10 mL) で抽出し、合わせた有機物を食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ 上に乾燥した。真空下に濃縮した後、残留物を S i O₂ 上のカラムクロマトグラフィー (0 ~ 25 % E t O A c / ヘキサン) により精製し、不定形白色固体として 0.75 g (51 %) の化合物 110 を得た (m / z 354.8 (M + H)⁺)。

【0827】

化合物 111

化合物 110 (1.1 ミリモル) を T H F (3.5 mL) 中に希釈した。化合物 9 (1.4 ミリモル) を T H F (3 mL) 中に希釈し、E t₃ N (2.8 ミリモル) で処理し、そして反応溶液に移した。D M A P (0.11 ミリモル) を添加し、そして反応系を 2 時間 70 に加熱した。室温に冷却した後、E t O A c (10 mL) 及び飽和 N a₂ C O₃ を添加した。水層を E t O A c (3 x 10 mL) で抽出し、合わせた有機物を飽和 N a₂ C O₃、H₂ O、及び食塩水 (各々 15 mL) で洗浄した。無水 M g S O₄ 上に乾燥した後、揮発性物質を真空下に除去し、残留物を S i O₂ 上のカラムクロマトグラフィー (0 ~ 50 % E A / ヘキサン) により精製し、0.346 g (82 %) の化合物 111 を得た (m / z 386.0 (M + H)⁺)。

【0828】

化合物 112

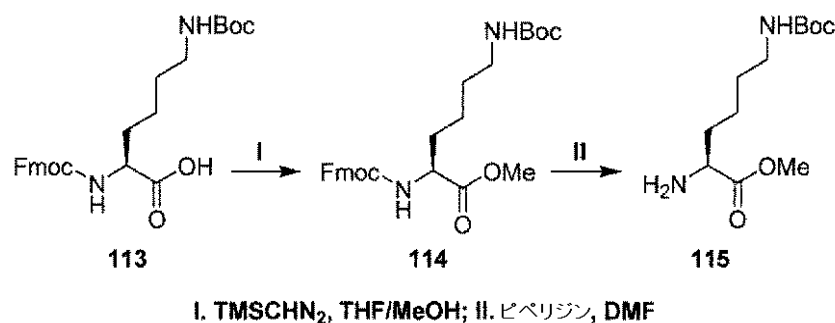
化合物 111 (0.88 ミリモル) を T H F (4 mL) 中に溶解し、新しく製造した 1 M L i O H (1.8 ミリモル) で処理した。反応混合物を 1.5 時間激しく攪拌し、1 M H C l (2.5 ミリモル) でクエンチングした。反応混合物を E t O A c (3 x 10 mL) で抽出し、合わせた有機物を食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ 上に乾燥した。真空下に濃縮し、無色のフィルム状物として得られた 0.300 g (92 %) の化合物 112 は更に精製することなく使用した (m / z 372.0 (M + H)⁺)。

【0829】

スキーム 53

【0830】

【化130】



化合物 113

化合物 113 は C h e m - I m p e x から販売されており、そして更に精製することなく使用した。

【0831】

化合物 1 1 4

化合物 1 1 3 (3 . 2 ミリモル) を T H F (1 5 m L) 中に希釈した。T M S C H N ₂ (3 . 2 ミリモル) を緩徐に添加し、次に M e O H (5 m L) を添加した。溶液は急速に無色となり、旺盛な気体発生が観察された。一夜エージングさせた後、揮発性物質を真空下に除去し、残留物を S i O ₂ 上のカラムクロマトグラフィー (0 ~ 5 0 % E t O A c / ヘキサン) により精製し、0 . 8 0 5 g (5 2 %) の化合物 1 1 4 を得た (m / z 5 0 5 . 2 (M + N a) ⁺) 。

【 0 8 3 2 】

化合物 1 1 5

化合物 1 1 4 (1 . 7 ミリモル) を D M F (4 m L) 中に希釈し、そしてピペリジン (1 m L) を添加した。3 0 分後、揮発性物質を真空下に除去し、残留物を S i O ₂ 上のカラムクロマトグラフィー (0 ~ 5 % M e O H / D C M) により精製し、不定形の白色固体として 0 . 4 1 4 g (9 4 %) の化合物 1 1 5 を得た (m / z 2 6 1 . 0 (M + H) ⁺) 。

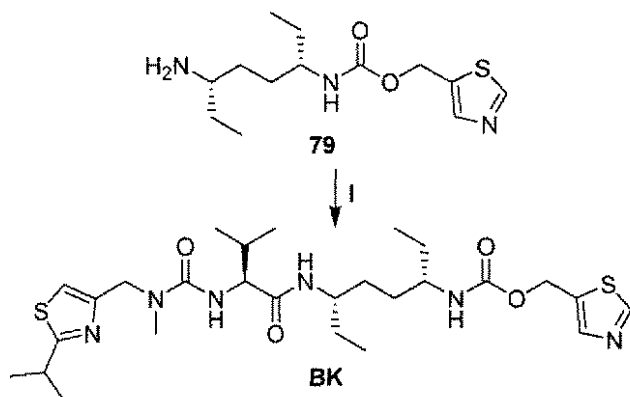
【 0 8 3 3 】

実施例 B K の製造

スキーム 5 4

【 0 8 3 4 】

【 化 1 3 1 】



I. 化合物 29/EDC/HOBT/DIPEA/THF.

化合物 B K

化合物 7 9 (0 . 7 0 ミリモル) 及び化合物 2 9 (0 . 9 1 ミリモル) を T H F (7 m L) 中で混合した。H O B t (0 . 9 1 ミリモル) 、 D I P E A (1 . 0 5 ミリモル) 及び E D C (0 . 9 1 ミリモル) を室温で連続して添加し、そして反応系を一夜エージングさせた。揮発性物質を真空下に除去し、残留物を 3 / 1 C H C l ₃ / I P A 及び飽和 N a ₂ C O ₃ (各 1 5 m L) 中に溶解した。水層を 3 / 1 C H C l ₃ / I P A (3 x 1 0 m L) で抽出し、合わせた有機物を飽和 N a ₂ C O ₃ 、水、及び食塩水 (各々 1 5 m L) で洗浄した。無水 M g S O ₄ 上に乾燥した後、揮発性物質を真空下に除去し、残留物を S i O ₂ 上のカラムクロマトグラフィー (0 ~ 1 0 % M e O H / D C M) により精製し、8 . 5 m g (2 %) の化合物 B K m / z 5 8 1 . 2 (M + H) ⁺ を得た。

【 0 8 3 5 】

【数 4 8 - 1】

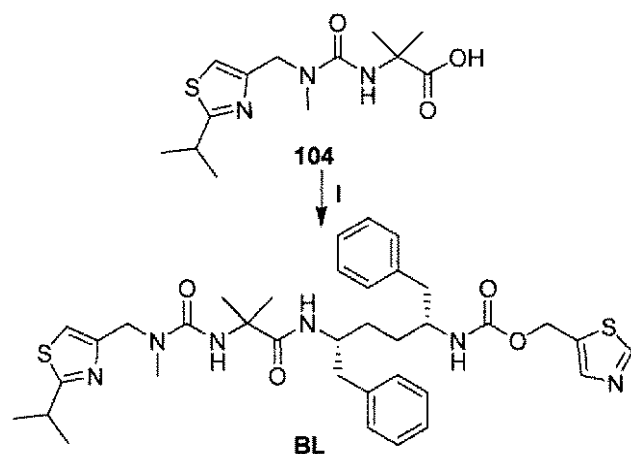
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 8.91 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.15 (s, 1H); 6.52-6.0 (br m, 2H); 5.26 (s, 2H); 5.18 (br d, $J = 8.1$ Hz, 1H); 4.55 (s, 2H); 4.06 (br s, 1H); 3.79 (br s, 1H); 3.48 (m, 2H); 3.09 (s, 3H, 少ない方の回転異性体); 3.01 (s, 3H, 多い方の回転異性体); 2.34 (m, 1H); 1.60-1.30 (m, 8H); 1.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); 0.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H); 0.86 (m, 6H).

実施例 B L の製造

スキーム 5 5

【0 8 3 6】

【化 1 3 2】



I. 化合物 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF.

実施例 B L

実施例 B L は化合物 1 0 4 (0 . 2 6 ミリモル) 及び化合物 8 (0 . 2 9 ミリモル) を用いながら実施例 B K と同様の態様において製造し、不定形の白色固体として 0 . 0 8 7 g (6 4 %) の実施例 B L を得た。 m/z 6 9 1 . 3 ($M + H$) $^+$ 。

【0 8 3 7】

【数 4 8 - 2】

 $^1\text{H-NMR}$

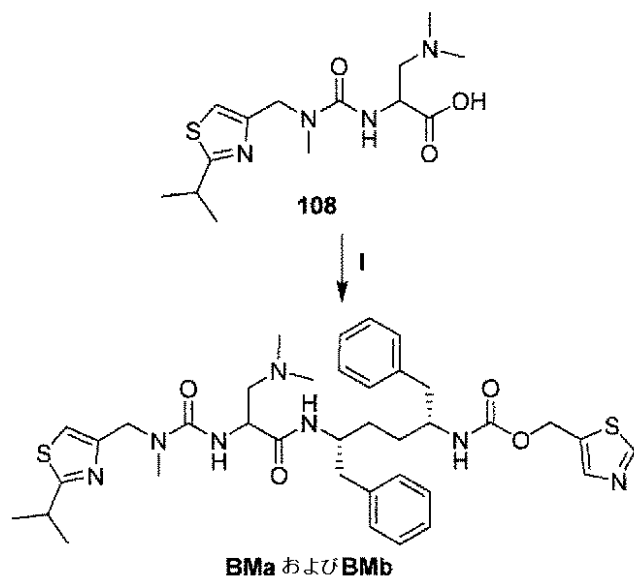
(CDCl_3 , 300 MHz): 8.82 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.30-7.10 (m, 11H); 7.06 (s, 1H); 6.54 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H); 5.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); 5.22 (s, 1H); 5.07 (m, 1H); 4.45 (AB d, $J = 16.5$ Hz, 1H); 4.37 (AB d, $J = 15.6$ Hz, 1H); 4.07 (m, 1 H); 3.68 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.06 (s, 3H, 少ない方の回転異性体); 2.89 (s, 3H, 多い方の回転異性体); 2.90-2.54 (m, 4H); 1.60-1.25 (m, 16H).

実施例 B M a 及び B M b の製造

スキーム 5 6

【0 8 3 8】

【化 1 3 3】



I. 化合物 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF.

実施例 B M a 及び B M b

実施例 B M a 及び B M b はラセミ化合物 1 0 8 (0 . 3 6 ミリモル) 及び化合物 8 (0 . 2 8 ミリモル) を用いながら化合物 B K と同様の態様において製造した。エナンチオマー生成物は分取用 H P L C (C h i r a l c e l O D - H (2 5 0 × 4 . 6 m m 、 7 0 : 3 0 ヘプタン / I P A 、 3 0 分)) により分離することにより 0 . 0 0 8 g (4 %) のエナンチオマー B M a (H P L C R _T = 1 1 . 7 1 分) ; m / z 7 2 0 . 3 (M + H) ⁺ ;

【 0 8 3 9 】

【 数 4 9 】

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.73 (s,

1H); 7.78 (s, 1H); 7.41 (br s, 1H); 7.30-7.00 (m, 11H); 6.94 (s, 1H); 5.40 (br s, 1H); 5.18 (br s, 2H); 4.56 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4.48 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4.39 (br s, 1H); 4.05 (br s, 1H); 3.73 (br s, 1H); 3.25 (s, 3H, 少ない方の回転異性体); 3.23 (m, 1H); 2.98 (s, 3H, 多い方の回転異性体); 2.82-2.30 (m, 10H); 1.60-1.20 (m, 6H); 1.32 (d, J = 7 Hz, 6H)

及び 0 . 0 1 0 g (5 %) のエナンチオマー B M b (H P L C R _T = 1 5 . 4 1 分) ; (m / z 7 2 0 . 3 (M + H) ⁺ ;

【 0 8 4 0 】

【 数 5 0 】

¹H-

NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.78 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.38 (br d, J = 8 Hz, 1H); 7.30-7.705 (m, 11H); 7.02 (s, 1H); 5.52 (d, J = 9 Hz, 1H); 5.25 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 5.21 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 4.85-4.62 (m, 2H); 4.44 (d, J = 16 Hz, 1H); 3.99 (br s, 1H); 3.78

【 0 8 4 1 】

【数 5 1】

(br s, 1H); 3.37 (br s, 3H, 少ない方の回転異性体); 3.26 (m, 1H); 3.07 (s, 3H, 多い方の回転異性体); 2.77 (s, 6H); 2.86-2.60 (m, 4H); 1.6-1.3 (m, 6H); 1.35 (d, $J = 7$ Hz, 6H).

を得た。

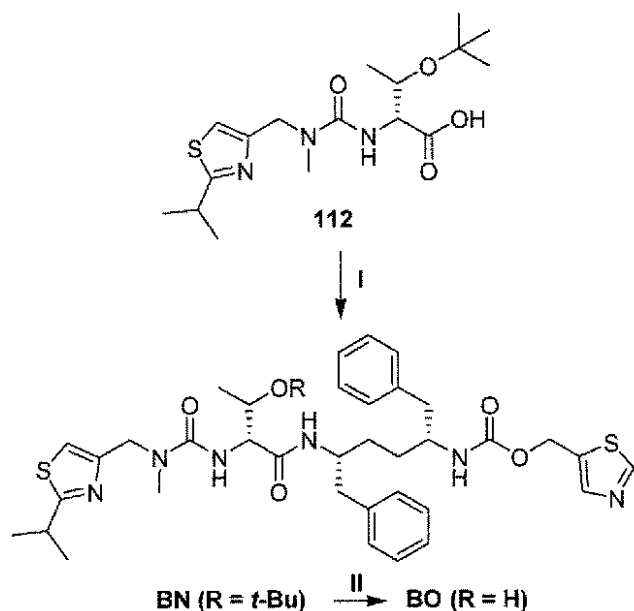
【0 8 4 2】

実施例 B N 及び B O の製造

スキーム 5 7

【0 8 4 3】

【化 1 3 4】



I. 化合物8/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. TFA, 1M NaOH.

実施例 B N

実施例 B N は化合物 1 1 2 (0 . 7 8 ミリモル) 及び化合物 8 (0 . 6 0 ミリモル) を用いながら実施例 B K と同様の態様において製造し、無色フィルム状物として 0 . 2 2 7 g (5 0 %) の化合物 B N を得た (m/z 7 6 3 . 3 ($M + H$) $^{+}$) 。

【0 8 4 4】

実施例 B O

実施例 B O は実施例 B N (0 . 2 9 ミリモル) を用いながら実施例 A M と同様の態様において製造し、不定形白色固体として 0 . 1 4 9 g (7 2 %) の実施例 B O を得た。 (m/z 7 0 7 . 3 ($M + H$) $^{+}$;

【0 8 4 5】

【数 5 2】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 8.82 (s,

1H); 7.84 (s, 1H); 7.26-7.03 (m, 11H); 6.99 (s, 1H); 6.69 (d, $J = 9.6$, 1H); 6.42 (br s, 1H); 5.47 (br d, $J = 8.7$ Hz, 1H); 5.27 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 5.22 (AB d, $J = 13$ Hz, 1H); 4.55 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4.43 (AB d, $J = 16$ Hz, 1H); 4.18 (m, 1H); 4.00 (m,

【0 8 4 6】

【数 5 3】

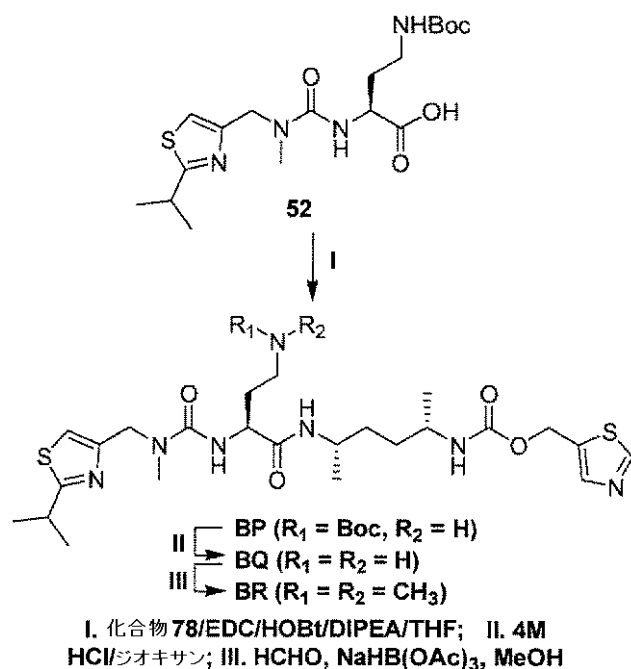
2H); 3.72 (br s, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.99 (s, 3H); 2.84-2.60 (m, 3H); 2.54-2.42 (m, 1H);
1.64-1.12 (m, 4H); 1.37 (d, $J = 7$ Hz, 6H); 1.11 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

実施例 B P ~ B R の製造

スキーム 5 8

【0 8 4 7】

【化 1 3 5】



実施例 B P

実施例 B P は化合物 5 2 (0 . 2 2 ミリモル) 及び化合物 7 8 (0 . 2 0 ミリモル) を用いながら実施例 B K と同様の態様において製造し、無色フィルム状物として 0 . 0 9 1 g (7 1 %) の実施例 B P を得た (m/z 6 5 4 . 2 ($M + H$) ⁺) 。

【0 8 4 8】

実施例 B Q

実施例 B P (0 . 1 4 ミリモル) をジオキサン (2 m l) 中 4 M H C l で処理することにより 5 分以内で白色沈殿を生じさせた。溶媒を除去し、固体を M e O H に溶解した。真空下に濃縮することにより無色のフィルム状物として実施例 B Q の H C l 塩 0 . 0 8 3 g (9 9 %) を得た。 (m/z 5 5 4 . 1 ($M + H$) ⁺ ;

【0 8 4 9】

【数 5 4】

¹H-NMR (CD₃OD,

300 MHz): 10.03 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 7.81 (s, 1H); 5.48 (s, 2H, 少ない方の回転異性体); 5.35

(s, 2H, 多い方の回転異性体); 4.74 (s, 2H); 4.34 (br s, 1H); 3.90 (br s, 1H); 3.78-3.54 (m,

【0 8 5 0】

【数 5 5】

2H); 3.20-2.98 (m, 5H); 2.20 (br s, 1H); 2.07 (br s, 1H); 1.60-1.4 (m, 10H); 1.12 (m, 6H).

実施例 B R

実施例 B Q (0.11 ミリモル) を MeOH (1.5 mL) に溶解した。ホルムアルデヒド (H₂O 中 37%、13.4 ミリモル) を添加し、10 分間エージングした。NaHB(OAc)₃ (0.324 ミリモル) を添加し、そして反応混合物を一夜室温でエージングさせた。更にホルムアルデヒド (13.4 ミリモル) 及び NaHB(OAc)₃ (0.324 ミリモル) を添加し、室温で更に 6 時間エージングさせた。溶媒を真空下に除去し、分取用 HPLC で単離することにより不定形の固体として実施例 B R の TFA 塩 0.058 g (77%) を得た。m/z 582.3 (M+H)⁺;

【0851】

【数 5 6】

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz): 9.07 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.25 (s, 1H);

5.47 (s, 2H, 少ない方の回転異性体); 5.28 (s, 2H, 多い方の回転異性体); 4.59 (AB d, J = 16 Hz, 1H);

4.53 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4.31 (dd, J = 9.2, 5 Hz, 1H); 3.88 (m, 1H); 3.59 (m, 1H);

3.32 (m, 1H); 3.20 (m, 2H); 2.98 (s, 3H); 2.89 (br s, 6H); 2.23 (m, 1H); 2.00 (m, 1H);

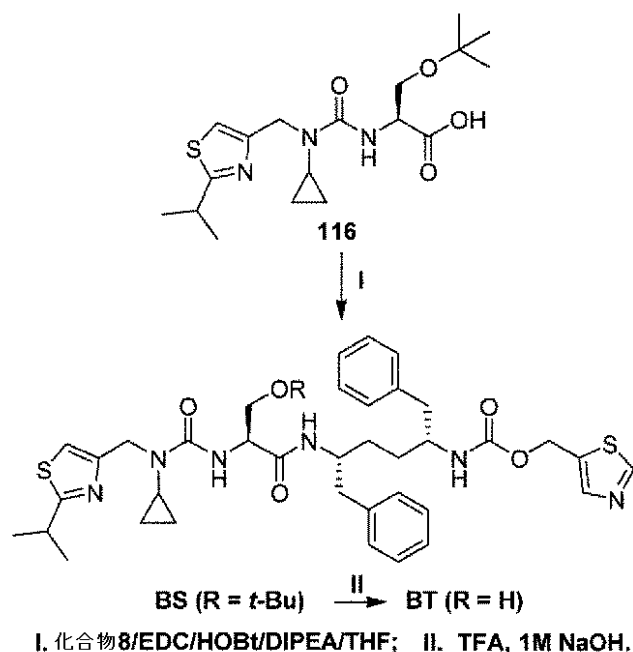
1.44 (m, 4H); 1.37 (d, J = 7 Hz, 6H); 1.10 (m, 6H).

実施例 B S 及び B T の製造

スキーム 5 9

【0852】

【化 1 3 6】



化合物 1 1 6

化合物 1 1 6 は化合物 4 (0.76 ミリモル) 及び化合物 4 7 (0.64 ミリモル) を

用いながら化合物 75 と同様の態様において製造し、泡状の白色固体として 0.218 g (90%) の化合物 116 を得た (m/z 384.1 ($M+H$)⁺)。

【0853】

実施例 B S

実施例 B S は化合物 116 (0.28 ミリモル) 及び化合物 8 (0.25 ミリモル) を用いながら実施例 B K と同様の態様において製造し、無色フィルム状物として 0.139 g (72%) の実施例 B S を得た (m/z 775.3 ($M+H$)⁺)。

【0854】

実施例 B T

実施例 B T は実施例 B S (0.18 ミリモル) を用いながら実施例 A M と同様の態様において製造し、不定形白色固体として 0.080 g (62%) の実施例 B T を得た。 m/z 719.3 ($M+H$)⁺;

【0855】

【数 57】

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.79 (s,

1H); 7.82 (s, 1H); 7.27-7.0 (m, 10H); 6.98-6.82 (m, 1H); 6.85 (s, 1H); 6.44 (br s, 1H);

5.30 (s, 2H, 少ない方の回転異性体); 5.22 (s, 2H, 多い方の回転異性体); 5.04 (br s, 1H); 4.62 (AB d,

【0856】

【数 58】

J = 15 Hz, 1H); 4.54 (AB d, J = 15 Hz, 1H); 4.27 (br s, 1H); 4.11 (br s, 1H); 3.97 (br d,

J = 10 Hz, 1H); 3.82, br s, 1H); 3.57 (br s, 1H); 3.40-3.10 (m, 2H); 2.80-2.60 (m, 4H);

2.55 (m, 1H); 1.54 (m, 2H); 1.46-1.30 (m, 2H); 1.35 (d, J = 7 Hz, 6H); 0.94-0.72 (m,

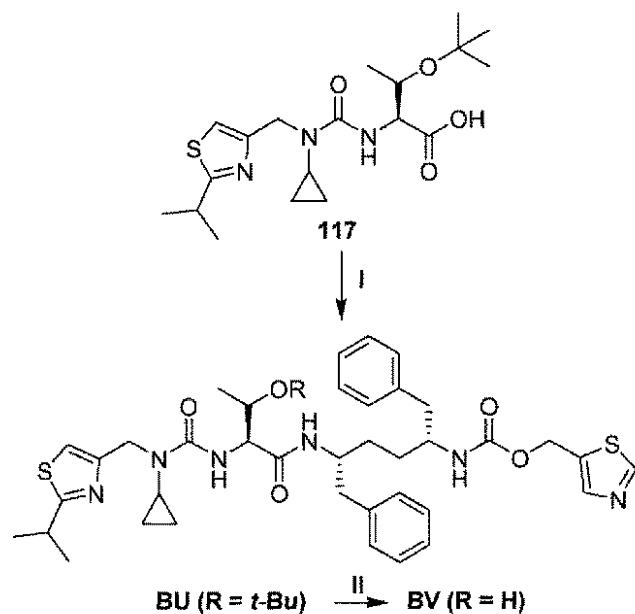
4H).

実施例 B U 及び B V の製造

スキーム 60

【0857】

【化 1 3 7】



I. 化合物 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. TFA, 1M NaOH.

化合物 1 1 7

化合物 1 1 7 は、化合物 4 (1.5 ミリモル) 及び化合物 1 0 d の L - エナンチオマー (1.15 ミリモル) を使用しながら最終的に泡状の白色固体として 0.328 g (88%) の化合物 1 9 0 を生成した以外は、化合物 1 3 d と同様の態様において製造した (m/z 398.1 ($M + H$)⁺)。

【0 8 5 8】

実施例 B U

実施例 B U は化合物 1 1 7 (0.33 ミリモル) 及び化合物 8 (0.30 ミリモル) を用いながら実施例 A L と同様の態様において製造し、不定形白色固体として 0.196 g (84%) の実施例 B U を得た (m/z 789.3 ($M + H$)⁺)。

【0 8 5 9】

実施例 B V

実施例 B V は実施例 B U (0.29 ミリモル) を用いながら実施例 A M と同様の態様において製造し、不定形白色固体として 0.140 g (77%) の実施例 B V を得た。 m/z 733.3 ($M + H$)⁺ ;

【0 8 6 0】

【数 5 9】

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.80 (s,

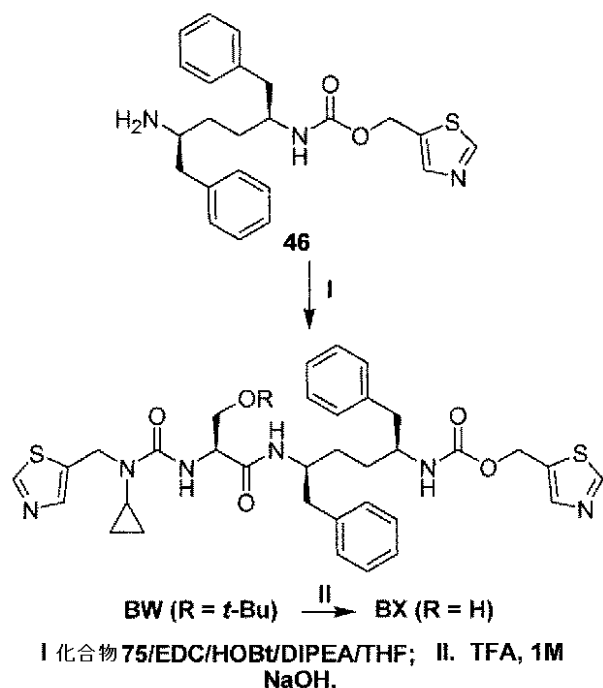
1H); 7.84 (s, 1H); 7.27-7.10 (m, 10H); 6.70-6.10 (m, 1H); 6.86 (s, 1H); 6.20 (br d, $J = 7$ Hz, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.81 (br d, $J = 7$ Hz, 1H); 4.82 (s, 2H); 4.34 (br d, $J = 7$ Hz, 1H); 4.16 (br s, 1H); 4.07 (br d, $J = 6$ Hz, 1H); 3.86 (br s, 1H); 3.38 (br s, 1H); 2.69 (m, 6H); 1.62-1.50 (m, 2H); 1.50-1.34 (m, 2H); 1.38 (m, 6H); 1.13 (d, $J = 6$ Hz, 3H); 0.98-0.76 (m, 4H).

実施例 B W 及び B X の製造

スキーム 6 1

【 0 8 6 1 】

【 化 1 3 8 】



実施例 B W

実施例 B W は化合物 7 5 (0 . 2 7 ミリモル) 及び化合物 4 6 (0 . 2 4 ミリモル) を用いながら実施例 B K と同様の態様において製造し、不定形白色固体として 0 . 1 5 4 g (8 6 %) の実施例 B W を得た (m/z 733 . 3 ($M + H$) $^{+}$) 。

【 0 8 6 2 】

実施例 B X

実施例 B X は実施例 B W (0 . 2 1 ミリモル) を用いながら実施例 A M と同様の態様において製造し、不定形白色固体として 0 . 0 9 1 g (9 8 %) の実施例 B X の T F A 塩を得た。 m/z 677 . 5 ($M + H$) $^{+}$;

【 0 8 6 3 】

【 数 6 0 】

 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3, 300 \text{ MHz): 8.83}$

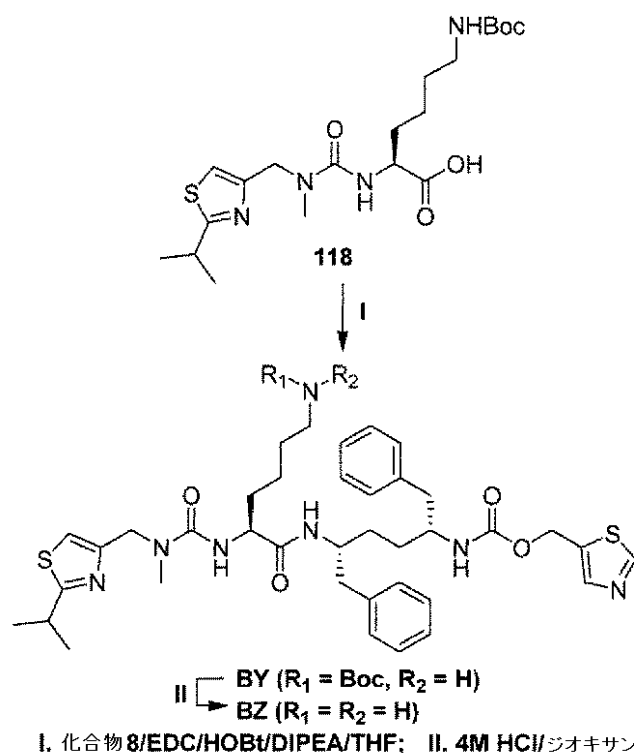
(s, 1H); 8.77 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.27-7.00 (m, 10H); 6.62 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H); 6.44 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H); 5.35 (d, $J = 10 \text{ Hz}$, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.69 (AB d, $J = 15 \text{ Hz}$, 1H); 4.62 (AB d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H); 4.14 (br m, 2H); 3.96-3.78 (m, 2H); 3.51 (dd, $J = 11$, 4.5 Hz, 1H); 3.38 (br s, 1H); 2.82-2.58 (m, 4H); 2.41 (m, 1H); 1.70-1.24 (m, 4H); 1.20-0.88 (m, 2H); 0.88-0.54 (m, 2H).

実施例 B Y 及び B Z の製造

スキーム 6 2

【 0 8 6 4 】

【化 1 3 9】



化合物 1 1 8

化合物 1 1 8 は、化合物 1 1 5 (0.40 ミリモル) を化合物 1 0 2 の代わりに使用し、これを化合物 9 (0.48 ミリモル) と反応させて最終的に泡状の白色固体として 0.075 g (89%) の化合物 1 1 8 を得た以外は、化合物 1 0 4 と同様の態様において製造した。 m/z 443.4 ($M+H$)⁺。

【0865】

実施例 B Y

実施例 B Y は化合物 1 1 8 (0.17 ミリモル) 及び化合物 8 (0.15 ミリモル) を用いながら実施例 B M と同様の態様において製造し、不定形白色固体として 0.079 g (62%) の実施例 B Y を得た (m/z 834.3 ($M+H$)⁺)。

【0866】

実施例 B Z

実施例 B Z は実施例 B Y (0.095 ミリモル) を用いながら実施例 B Q と同様の態様において製造し、不定形白色固体として 0.082 g (99%) の実施例 B Z の HCl 塩を得た。 m/z 734.2 ($M+H$)⁺;

【0867】

【数 6 1】

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

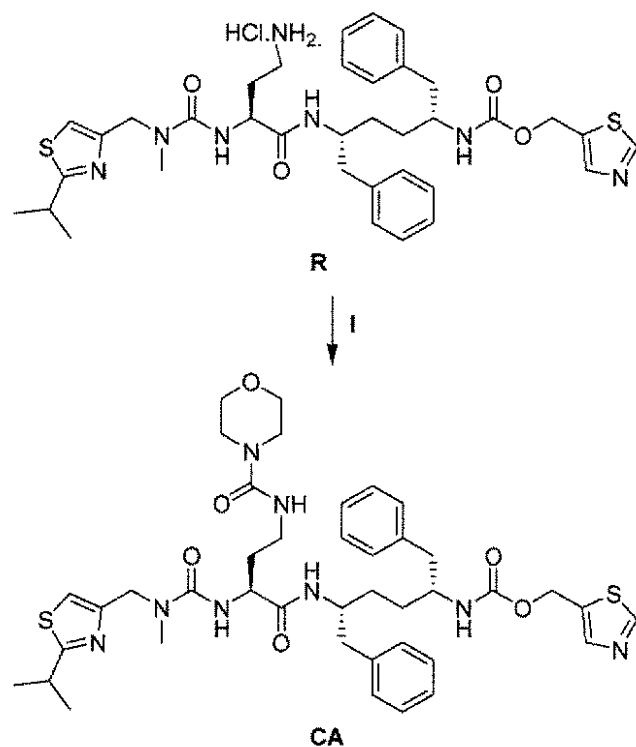
8.08 (s, 1H); 7.86 (br m, 3H); 7.58 (d, *J* = 9 Hz, 1H); 7.25-7.00 (m, 11H); 6.32 (br s, 1H); 5.16 (s, 2H); 4.99 (br m, 4H); 4.48 (AB d, *J* = 15 Hz, 1H); 4.43 (AB d, *J* = 15 Hz, 1H); 4.02 (m, 1H); 3.89 (m, 1H); 3.63 (m, 1H); 3.22 (hep, *J* = 7 Hz, 1H); 2.87 (s, 3H); 2.76-2.56 (m, 4H); 1.58-1.15 (m, 10H); 1.29 (d, *J* = 7 Hz, 6H).

実施例 C A の製造

スキーム 6 3

【 0 8 6 8 】

【 化 1 4 0 】



I. 4-モルホリンカルボニルクロリド, DIPEA, DCM.

実施例 C A

実施例 R (0 . 1 1 ミリモル) を D C M (1 m L) 中に希釈し、 4 - モルホリンカルボニルクロリド (0 . 1 3 ミリモル) 及び D I P E A (0 . 1 6 ミリモル) で処理した。 2 時間後、揮発性物質を真空下に除去し、残留物を S i O ₂ 上のカラムクロマトグラフィー (0 ~ 2 0 % M e O H / D C M) により精製し、不定形の白色固体として 0 . 0 6 8 g (7 6 %) の実施例 C A を得た。 m / z 8 1 9 . 1 (M + H) ⁺ ;

【 0 8 6 9 】

【 数 6 2 】

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

8.82 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.27-7.07 (m, 12H); 6.94 (s, 1H); 6.26 (br s, 1H); 5.73 (d, J = 8 Hz, 1H); 5.28 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 5.22 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 4.50 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4.44 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4.17 (m, 1H); 3.98 (br s, 1H); 3.76 (br s, 1H); 3.68 (br s, 1H); 3.60 (m, 4H); 3.40 (m, 2H); 3.32 (m, 4H); 2.97 (s, 3H); 2.87 (dd, J = 13, 5 Hz, 2H); 2.73, (m, 2H); 2.57 (m, 2H); 1.79 (m, 2H); 1.60-1.20 (m, 6H); 1.37 (d, J = 7 Hz, 6H).

を得た。

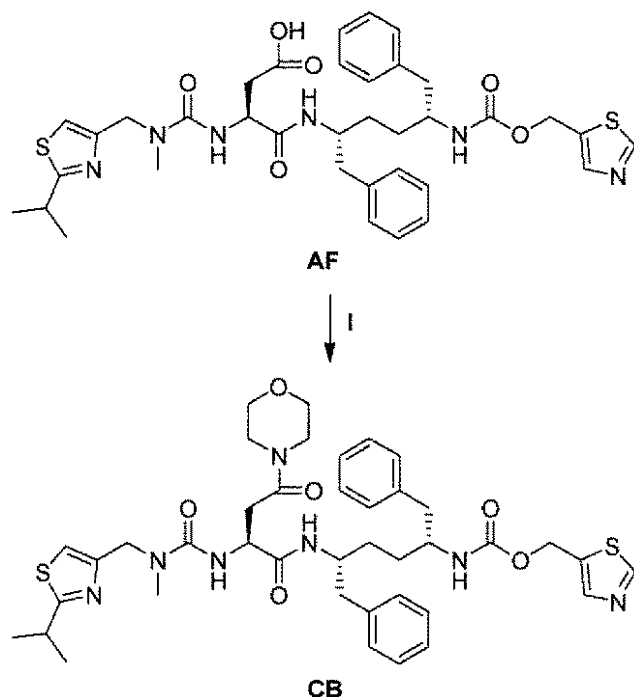
【 0 8 7 0 】

実施例 C B の製造

スキーム 6 4

【 0 8 7 1 】

【化 1 4 1】



I. モルホリン, EDC, HOBT, THF.

実施例 C B

実施例 A F (0.15 ミリモル) を T H F (1 m L) に溶解し、そしてモルホリン (0.61 ミリモル)、H O B t (0.18 ミリモル) そして最後に E D C (0.18 ミリモル) で処理した。反応混合物を一夜エージングさせた。次に反応混合物を E t O A c 及び飽和 N a₂ C O₃ 中に希釈した。水層を E t O A c で抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 M g S O₄ 上に乾燥し、真空下に濃縮した。得られた残留物を分取用 H P L C で精製することにより、不定形の白色固体として 0.024 g (20%) の実施例 C B を得た。m / z 790.4 (M + H)⁺;

【0872】

【数63】

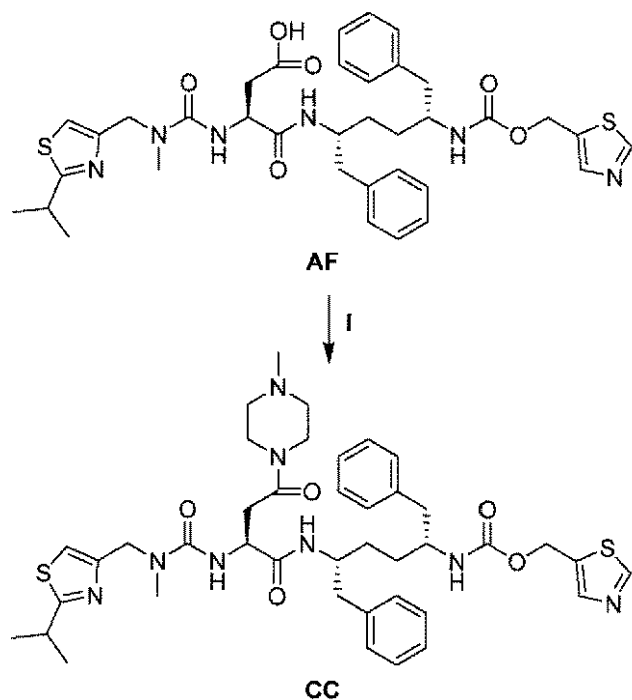
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.81 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.27-7.10 (m, 10H); 6.96 (s, 1H); 6.78 (d, J = 8 Hz, 1H); 6.67 (s, 1H); 5.36 (d, J = 9 Hz, 1H); 5.27 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 5.20 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 4.59 (s, 1H); 4.51 (s, 2H); 4.02 (m, 1H); 3.80-3.30 (m, 10H); 2.98 (s, 3H); 2.90-2.45 (m, 6H); 1.52 (m, 2H); 1.39 (d, J = 7 Hz, 6H); 1.32 (m, 2H).

実施例 C C の製造

スキーム 6 5

【0873】

【化 1 4 2】



I. N-メチルピペラジン, EDC, HOBt, DIPEA, THF.

実施例 C C

実施例 C C は N - メチルピペラジン (0 . 1 6 ミリモル) をモルホリンの代わりに化合物 A F (0 . 1 0 ミリモル) と反応させ、そして D I P E A (0 . 1 9 ミリモル) を添加した以外は実施例 C B と同様の態様において製造し、不定形白色固体として 0 . 0 0 9 g (1 1 %) の実施例 C C を得た。 m/z 803 . 4 (M + H) ⁺ ;

【 0 8 7 4 】

【 数 6 4 】

¹H-NMR

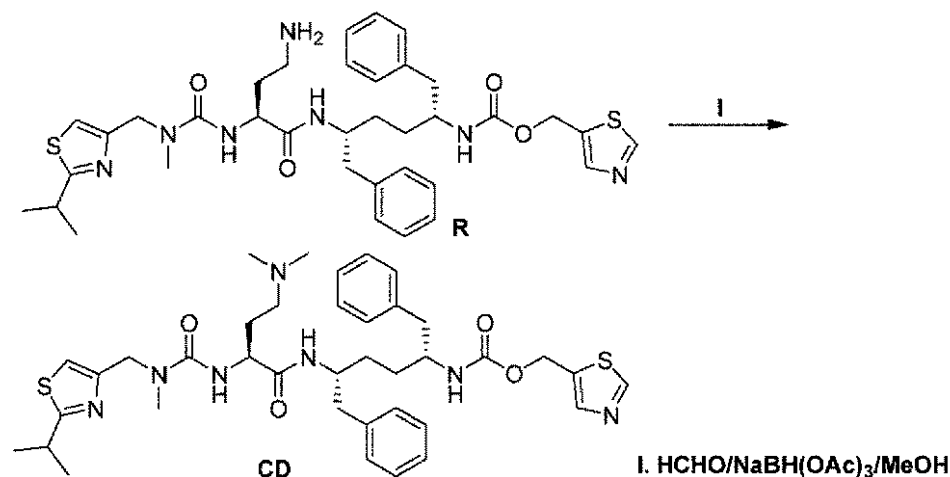
(CDCl₃, 300 MHz): 8.80 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.27-7.10 (m, 11H); 6.91 (s, 1H); 6.78 (m, 2H); 5.27 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 5.21 (AB d, J = 13 Hz, 1H); 4.59 (m, 1H); 4.49 (AB d, J = 16 Hz, 4.44 (AB d, J = 16 Hz, 1H); 4.01 (m, 1H); 3.90-3.40 (m, 4H); 3.27 (hep, J = 7 Hz, 1H); 3.10-2.90 (m, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.90-2.30 (m, 11H); 1.60-1.25 (m, 6H); 1.37 (d, J = 7 Hz, 6H).

実施例 C D の製造

スキーム 6 6

【 0 8 7 5 】

【化 1 4 3】



実施例 C D

メタノール (1 . 5 m L) 中の実施例 R (3 0 . 5 m g 、 0 . 0 4 3 ミリモル) の溶液にホルムアルデヒド (1 m L 、 H₂O 中 3 7 %) を添加した。 1 0 分間攪拌した後、 N a B H (O A c)₃ (4 9 m g 、 0 . 2 3 ミリモル) を添加し、そして得られた混合物を 1 0 時間攪拌した。反応は L C / M S でモニタリングした。 L C / M S が出発物質実施例 R の非存在を示した時点で、反応混合物を蒸発乾固させ、綿花充填物を通過させて濾過した。次に粗生成物を C o m b i F l a s h (1 0 % M e O H / C H₂C l₂) を介して精製することにより、 2 9 . 7 m g の実施例 C D 、

【 0 8 7 6 】

【数 6 5】

¹H-

NMR (CDCl₃, 500 MHz): 8.78 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.12-7.22 (m, 10H); 6.85 (s, 1H); 5.83 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 5.23 (d_{AB}, 2H, J = 13.1 Hz); 4.49 (d_{AB}, 2H, J = 16.5 Hz); 4.29 (m, 1H); 4.15 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.30 (m, 1H); 2.93 (s, 3H); 2.87 (dd, 1H, J₁ = 5.5 Hz, J₂ = 13.5 Hz); 2.72 (m, 2H); 2.66 (dd, J₁ = 7.3 Hz, J₂ = 13.3 Hz), 2.47 (br s, 1H), 2.36 (br s, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.91 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.40 (d, 6H, J = 6.8 Hz). m/z 734 (M+H)⁺; 756 (M+Na)⁺;

を得た。

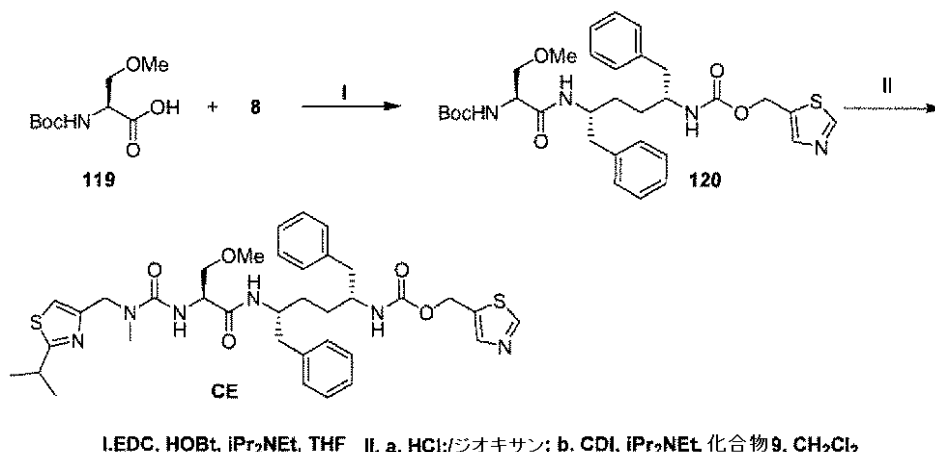
【 0 8 7 7 】

実施例 C E の製造

スキーム 6 7

【 0 8 7 8 】

【化 1 4 4】



化合物 1 1 9

化合物 1 1 9 は Aldrich から販売されており、入手状態で使用した。

【 0 8 7 9】

化合物 1 2 0

THF 中の化合物 1 1 9 (200 mg、0.91 ミリモル)、化合物 8 (373.7 mg、0.91 ミリモル)、EDC (212 mg、1.37 ミリモル)、HOBT (160.3 mg、1.19 ミリモル) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (794.7 μL 、4.56 ミリモル) の混合物を室温で 10 時間攪拌した。次に混合物を蒸発させて少量とし、そして Combiflash (溶離剤 1 ~ 10 % MeOH / CH_2Cl_2) により精製した。標的化合物を含有する画分を収集し、Combiflash (40 ~ 100 % EtOAc / ヘキサン) により再度精製することにより、油状物として 449 mg の化合物 1 2 0 を得た。(m/z 611.0 (M+H)⁺)。

【 0 8 8 0】

実施例 C E

化合物 1 2 0 (449 mg、0.74 ミリモル) を HCl / ジオキサン (3 mL) で処理した。得られた混合物を蒸発乾固させ、凍結乾燥することにより、白色固体 373.6 mg を得た。

【 0 8 8 1】

CH_2Cl_2 (10 mL) 中の上記白色化合物 (52.5 mg、0.096 ミリモル) の溶液に、化合物 9 (19.8 mg、0.096 ミリモル)、CDI (15.6 mg、0.096 ミリモル)、次いで $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (33.4 μL 、0.192 ミリモル) を添加した。混合物を 20 時間攪拌した後、これを蒸発乾固させた。混合物に CH_2Cl_2 を添加し、次に綿花充填物を通して濾過した。濾液を蒸発乾固させ、Combiflash で精製した。実施例 C E を有する画分を収集し、TLC 上で再度精製することにより実施例 C E 15.1 mg を得た。

【 0 8 8 2】

【数 6 6】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

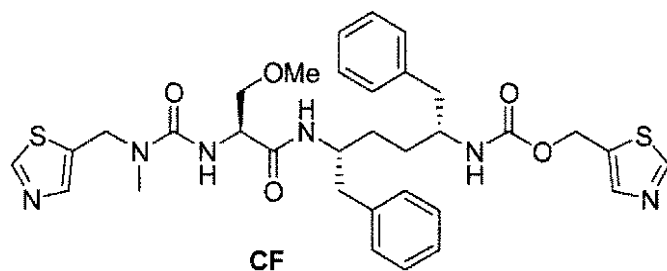
8.79 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.09-7.27 (m, 10H), 6.94 (s, 1H); 6.25 (d, 2H, J = 8.7 Hz); 5.23 (s, 2H); 5.17 (br s, 1H); 4.43 (d_{AB}, 2H, J = 16.5 Hz); 4.29 (m, 1H); 4.13 (m, 1H), 3.76 (m, 2H); 3.48 (m, 1H); 3.29 (s, 3H); 3.25 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.65-2.82 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.39 (d, 5H, J = 6.9 Hz). m/z 707 (M+H)⁺; 729 (M+Na)⁺.

実施例 C F の製造

スキーム 6 8

【 0 8 8 3 】

【 化 1 4 5 】



実施例 C F

実施例 C F は、化合物 9 を化合物 6 8 で置き換えた以外は実施例 C E と同様の方法を用いて製造した。

【 0 8 8 4 】

【 数 6 7 】

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

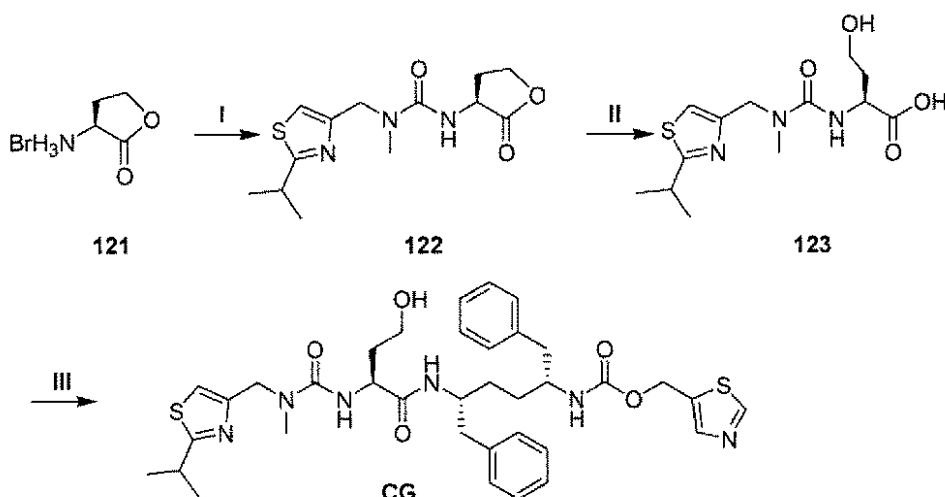
8.79 (s, 1H); 8.74 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (s, 1H); 7.12-7.27 (m, 10H); 6.15 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 5.39 (d, 1H, J = 6.8 Hz); 5.21 (s, 2H), 5.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H); 4.64 (d_{AB}, 2H, J = 15.5 Hz); 4.28 (m, 1H); 4.134 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.70 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 3.28 (s, 3H); 2.87 (s, 3H); 2.72 (m, 4H); 1.57 (m, 2H); 1.50 (m, 2H). (*m/z* 665.2 (M+H)⁺; 687.3 (M+Na)⁺).

実施例 C G の製造

スキーム 6 9

【 0 8 8 5 】

【化 1 4 6】



I. a. CDI, DIPEA, MeCN; b. 化合物 9, MeCN. II. 1M LiOH, THF.

III. EDCI, HOBT, *i*Pr₂NEt, 化合物 8

化合物 121

化合物 121 は Aldrich から販売されており、入手状態で使用した。

【0886】

化合物 122

CH₂Cl₂ (40 mL) 中の化合物 121 (2.05 g、11.3 ミリモル) の懸濁液に、*i*Pr₂NEt (5.87 mL、33.9 ミリモル)、次いで CDI (1.86 g、11.3 ミリモル) を添加した。得られた混合物を 6 時間室温で攪拌し、次に化合物 9 (2.33 g、11.3 ミリモル) を添加した。得られた混合物を更に 10 時間攪拌した後、これを蒸発乾固させた。混合物を CH₂Cl₂ に再溶解し、固体を濾去した。濾液を蒸発乾固させ、そして Combiflash (溶離剤: 20 ~ 80 % EtOAc / ヘキサン) で精製することにより淡黄色油状物として 3.2 g の化合物 207 を得た。m/z 98.0 (M + H)⁺。

【0887】

化合物 123

THF (100 mL) 中の化合物 122 (3.2 g、10.8 ミリモル) の溶液に新しく製造した 1M LiOH (10.8 ミリモル) を添加した。二層の反応系を 16 時間室温で激しく攪拌した後、1M HCl でクエンチングした。混合物の pH を 2.5 ~ 3 に合わせ、次に蒸発させて少量とした。混合物を CH₂Cl₂ と食塩水 (50 mL) との間に分配し、水層を分離し、CH₂Cl₂ で 2 回抽出した。合わせた CH₂Cl₂ 層を無水 Na₂SO₄ 上に乾燥し、そして濃縮することにより淡黄色油状物として得られた 3.37 g の化合物 123 を更に精製し使用した。m/z 316.0 (M + H)⁺、338 (M + Na)⁺;

実施例 CG

実施例 CG は化合物 7 の代わりに化合物 123 を使用した以外は実施例 C に関する操作法と同様にして製造した。

【0888】

【数 6 8】

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,

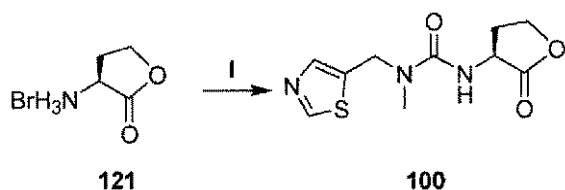
500 MHz): 8.80 (s, 1H); 7.83 (s, 1H), 7.11-7.26 (m, 10H), 6.96 (s, 1H); 7.12-7.27 (m, 10H); 6.52 (br s, 1H), 6.40 (br s, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.20 (m, 1H), 4.44 (d_{AB} , 2H, $J = 15.5$ Hz), 4.39 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.28 (sep, 1H, $J = 7.0$ Hz); 2.94 (s, 3H), 2.79 (dd, 1H, $J_1 = 6.1$ Hz, $J_2 = 13.4$ Hz); 2.71 (m, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.38 (d, 6H, $J = 7.0$ Hz) 1.37 (m, 1H). ($^+$); m/z 707.3 ($(M+H)^+$), 729.2 ($(M+Na)^+$).

化合物 1 0 0 の製造

スキーム 7 0

【0 8 8 9】

【化 1 4 7】



I. a. CDI, DIPEA, MeCN;

化合物 1 0 0 は、化合物 9 を化合物 6 8 で置き換えた以外は化合物 1 2 2 を製造するために使用した方法と同様のものを用いながら製造した。

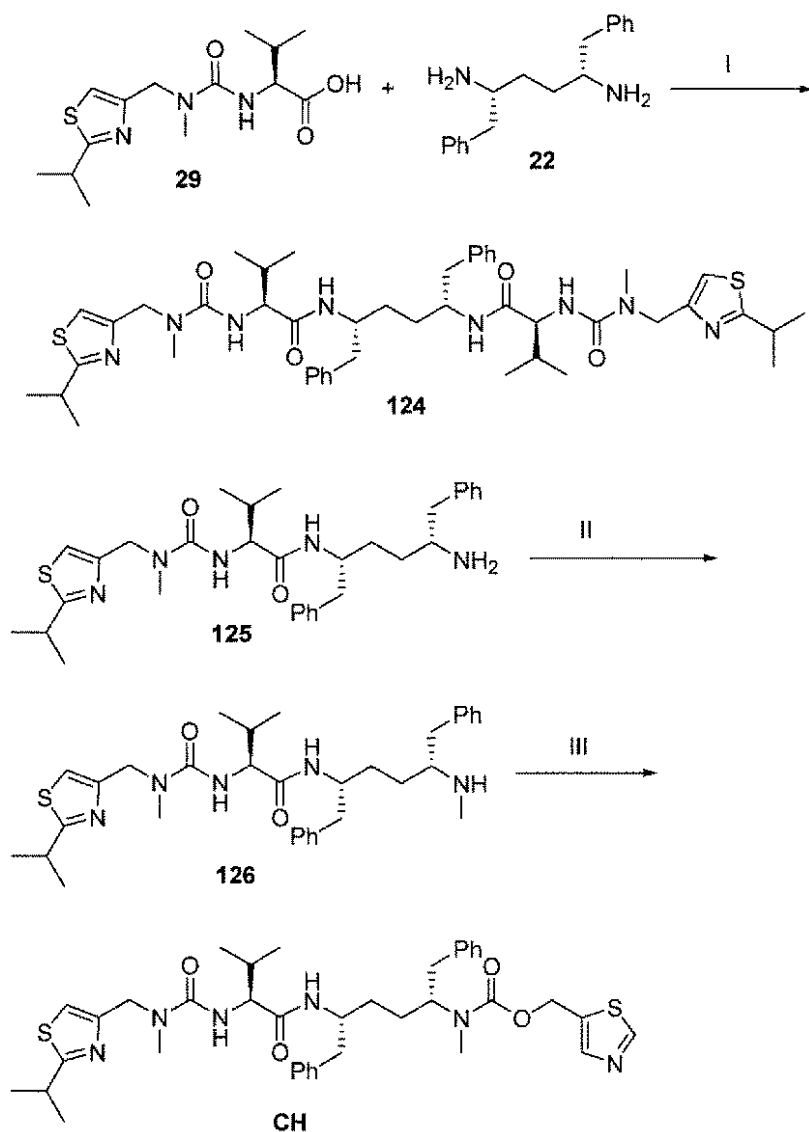
【0 8 9 0】

実施例 C H の製造

スキーム 7 1

【0 8 9 1】

【化 1 4 8】



I. EDCI/HOBt/*i*Pr₂NEt/THF; II. HCHO/NaBH(OAc)₃/HOAc/CH₃CN;
 III. 化合物 16/*i*Pr₂NEt/CH₃CN

化合物 1 2 4 及び 1 2 5

THF (5 mL) 中の化合物 2 9 (135 mg、0.43 ミリモル) 及び化合物 2 2 (116 mg、0.43 ミリモル) の溶液に、HOBt (70 mg、0.52 ミリモル)、EDC (94 µL、0.52 ミリモル)、及びジイソプロピルエチルアミン (150 µL、0.83 ミリモル) を添加した。混合物を 12 時間攪拌し、そして濃縮した。逆相 HPLC による精製により化合物 1 2 4 (70 mg) 及び化合物 1 2 5 (120 mg) を得た。化合物 1 2 4 :

【0 8 9 2】

【数 6 9】

¹H-NMR

(CDCl₃) δ 7.2-7.1 (10 H, m), 7.0 (2 H, s), 6.45 (2 H, m), 6.15 (2 H, m), 4.45 (4 H, s), 4.1 (2 H, m), 3.96 (2 H, m), 3.3 (2 H, m), 2.98 (6 H, s), 2.7 (4 H, m), 2.1 (2 H, m), 1.6-1.3 (16 H, m), 0.90 (12 H, m).

。 m / z 859 . 3 (M + H) ⁺ ; 化合物 1 2 5 : m / z 564 . 3 (M + H) ⁺

化合物 1 2 6

CH₃CN (1 mL) 中の化合物 1 2 5 (120 mg、 0 . 21 ミリモル) の溶液に 3 % ホルムアルデヒド溶液 (17 μL、 0 . 23 ミリモル)、次いで HOAc (24 μL、 0 . 42 ミリモル) を添加した。混合物を 2 時間攪拌し、そして NaBH (OAc)₃ (140 mg、 0 . 63 ミリモル) を添加した。混合物を更に 2 時間攪拌し、そして EtOAc で希釈した。有機層を飽和 Na₂CO₃ 溶液、水、及び食塩水で洗浄し、そして Na₂SO₄ 上に乾燥した。濃縮により得られた化合物 1 2 6 は更に精製することなく次の工程に使用した。 m / z 578 . 3 (M + H) ⁺

実施例 C H

実施例 C H (26 mg) は化合物 2 2 の代わりに化合物 1 2 6 を使用した以外は実施例 L を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【 0 8 9 3 】

【数 7 0】

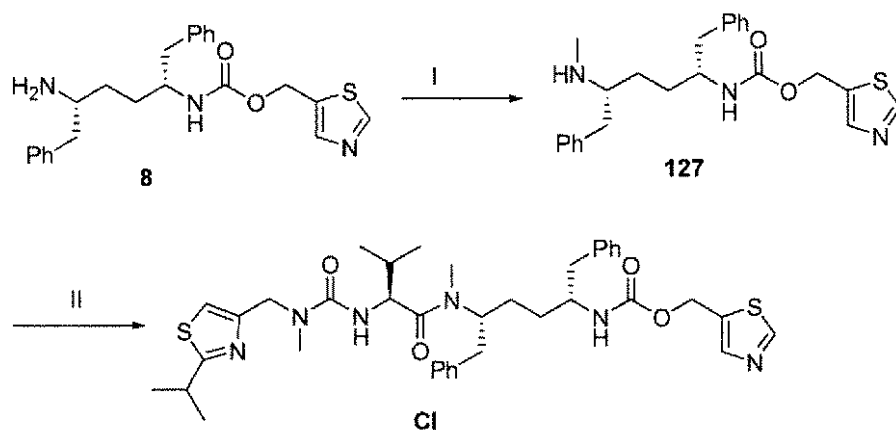
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.91 (1 H, m), 7.82 (1 H, m), 7.2-7.0 (11 H, m), 6.4 (1 H, m), 6.2 (1 H, m), 5.23-5.05 (2 H, m), 4.44 (2 H, s), 4.44 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 3.95 (1 H, m), 3.32 (1 H, m), 2.98 (3 H, s), 2.8-2.5 (7 H, m), 2.15 (1 H, m), 1.7-1.2 (10 H, m), 0.88 (6 H, m). m/z 719.3 (M+H)⁺

実施例 C I の製造

スキーム 7 2

【 0 8 9 4 】

【化 1 4 9】



I. HCHO/NaBH(OAc)₃/HOAc/CH₃CN; II. 化合物 29/EDCI/HOBt/iPr₂NEt/THF

化合物 1 2 7

化合物 1 2 7 (1 1 0 m g) は化合物 1 2 5 の代わりに化合物 8 を使用した以外は化合物 1 2 6 を製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z 424 . 4 ($M + H$)⁺

実施例 C I

実施例 C I (7 m g) は化合物 8 及び 7 の代わりに化合物 1 2 7 及び 2 9 を使用した以外は化合物 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【 0 8 9 5 】

【 数 7 1 】

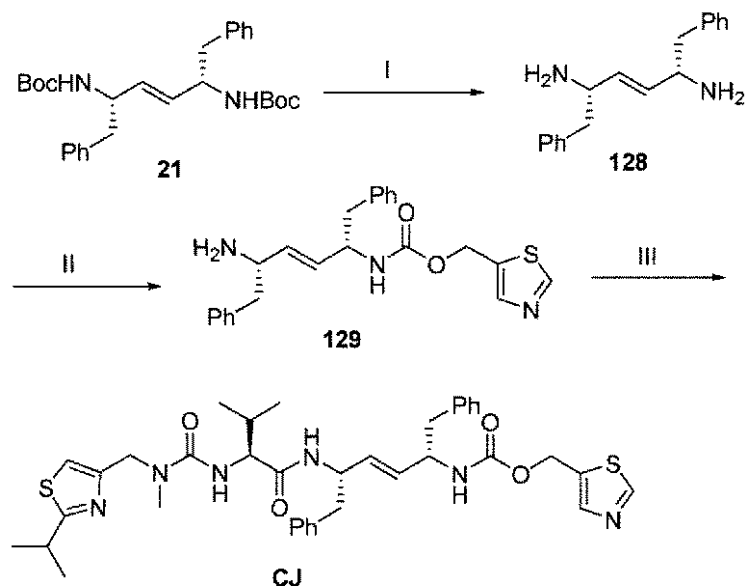
¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.0 (1 H, s), 8.92 (1 H, s), 7.4-7.0 (11 H, m), 5.25 (2 H, m), 4.6-4.0 (5 H, m), 3.4 (1 H, m), 3.1-2.6 (10 H, m), 1.9 (1 H, m), 1.8 (10 H, m), 0.9 (6 H, m); m/z 719.2 (M+H)⁺

化合物 C J の製造

スキーム 7 3

【 0 8 9 6 】

【 化 1 5 0 】



I. a. TFA/CH₂Cl₂; b. Na₂CO₃; II. 化合物16/iPr₂NEt/CH₃CN;
III. 化合物 29/EDCI/HOBt/iPr₂NEt/THF

化合物 1 2 8

ジクロロメタン (5 m L) 中の化合物 2 1 (1 0 0 m g) の溶液に T F A (1 m L) を添加した。混合物を 3 時間攪拌し、過剰な試薬を蒸発させた。油状物を E t O A c で希釈し、次に飽和 N a₂ C O₃ 溶液 (2 x)、水 (2 x)、及び食塩水で洗浄し、そして N a₂ S O₄ 上に乾燥した。濃縮により化合物 1 2 8 (4 6 m g) を得た。 m/z 267 . 1 ($M + H$)⁺

化合物 1 2 9

化合物 1 2 9 (4 4 m g) は化合物 2 2 の代わりに化合物 1 2 8 を使用した以外は化合物 8 に関する操作法に従って製造した。 m/z 408 . 10 ($M + H$)⁺

実施例 C J

実施例 C J (5 5 m g) は化合物 8 及び 7 の代わりに化合物 1 2 9 及び 2 9 を使用した以外は実施例 C に関する操作法に従って製造した。

【 0 8 9 7 】

【 数 7 2 】

¹H-

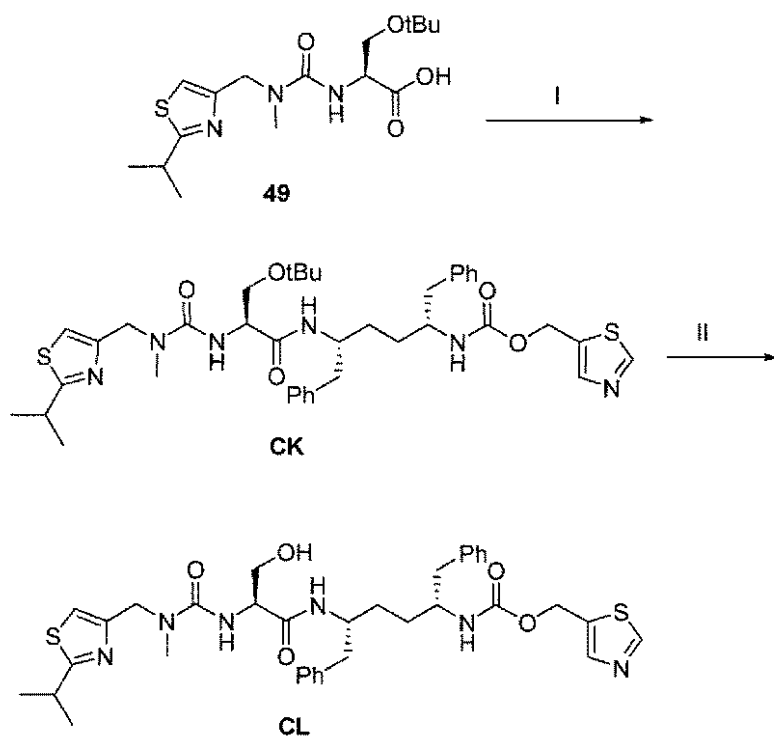
NMR (CDCl₃) δ 8.81 (1 H, s), 7.85 (1 H, s), 7.2-7.0 (11 H, m), 6.4 (1 H, m), 6.12 (1 H, m), 5.44 (2 H, m), 5.26 (2 H, s), 4.85 (1 H, m), 4.70 (1 H, m), 4.4 (3 H, m), 4.06 (1 H, m), 3.25 (1 H, m), 2.98 (3 H, s), 2.78 (4 H, m), 2.21 (1 H, m), 1.38 (6 H, m), 0.88 (6 H, m); m/z 703.2 (M+H)⁺

化合物 C K 及び C L の製造

スキーム 7 4

【 0 8 9 8 】

【 化 1 5 1 】



I. 化合物 8/EDC/HOBt; II. a. TFA; b. NaOH/THF

実施例 C K

実施例 C K (8 8 m g) は化合物 7 の代わりに化合物 4 9 を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法と同様にして製造した。m / z 7 4 9 . 2 (M + H) ⁺。

【 0 8 9 9 】

実施例 C L

実施例 C K (8 5 m g) 及び T F A (5 m L) の混合物を 3 時間攪拌した。過剰な T F A を蒸発させ、混合物を高真空下に乾燥した。混合物を T H F (5 m L) に溶解し、そして 1 . 0 N の水酸化ナトリウム溶液を p H 1 1 となるまで添加した。溶液を 1 0 分間攪拌し、そして E t O A c で抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、そして N a ₂ S O ₄ 上に乾燥した。濃縮及びフラッシュカラムクロマトグラフィー (E t O A c) による精製に

より実施例 C L (6 6 m g) を得た。

【 0 9 0 0 】

【 数 7 3 】

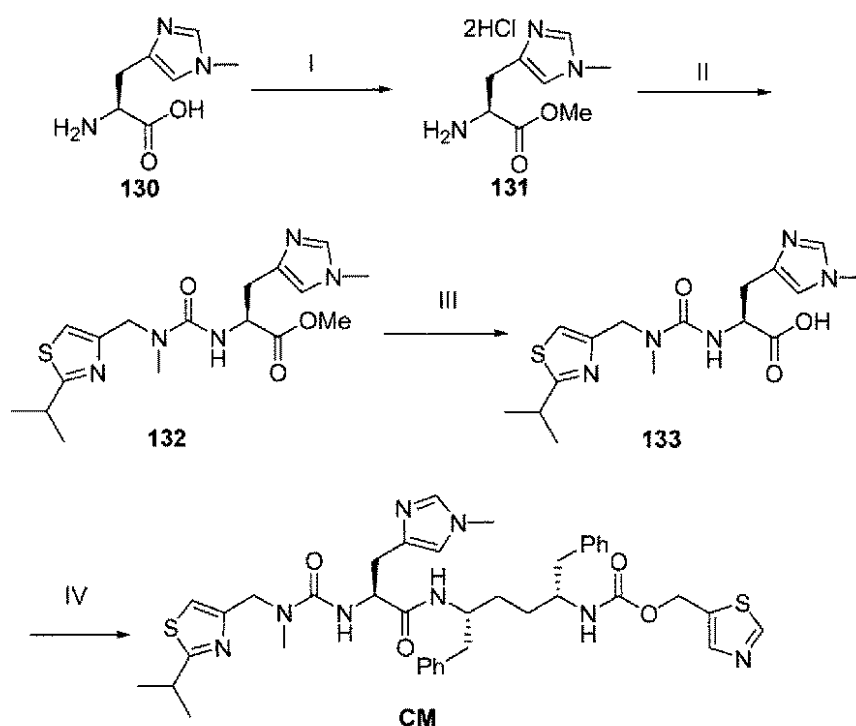
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.81 (1 H, s), 7.84 (1 H, s), 7.30-6.96 (11 H, m), 5.22 (2 H, s), 4.90 (1 H, m), 4.45 (1 H, m), 4.35-4.0 (4 H, m), 3.8 (1 H, m), 3.6 (1 H, m), 3.21 (1 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.8-2.6 (4 H, m), 2.0-1.4 (4 H, m), 1.25 (6H, m).
 m/z 693.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 C M の製造

スキーム 7 5

【 0 9 0 1 】

【 化 1 5 2 】



I. $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$; II. a. $\text{CDI}/i\text{Pr}_2\text{NEt}$; b. 化合物 9; III. a. $\text{NaOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; b. HCl ;
 IV. 化合物 8/EDC/HOBt;

化合物 1 3 0

化合物 1 3 0 は (T C I) から販売されており、そして入手状態で使用した。

【 0 9 0 2 】

化合物 1 3 1

0 のメタノール (1 2 m L) 中の化合物 1 3 0 (5 1 0 m g 、 3 ミリモル) の溶液にチオニルクロリド (0 . 5 m L 、 6 . 6 ミリモル) を滴下した。混合物を 3 0 分間 0 で攪拌し、そして 3 時間還流させた。濃縮により白色固体として化合物 1 3 1 を得た。

【 0 9 0 3 】

化合物 1 3 2

ジクロロメタン (3 5 m L) 中の化合物 1 3 1 (3 ミリモル) 及びジイソプロピルエチルアミン (2 m L 、 1 2 ミリモル) の溶液に C D I (4 8 6 m g 、 3 ミリモル) を添加し

た。混合物を 12 時間攪拌した。化合物 9 を添加し、混合物を更に 12 時間攪拌した。濃縮及びフラッシュカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{iPrOH} = 10 / 1$) による精製により化合物 132 (414 mg) を得た。 m/z 380.0 ($M+H$)⁺。

【0904】

化合物 133

化合物 133 は化合物 66 の代わりに化合物 132 を使用した以外は化合物 67 に関する操作法に従って製造した。 m/z 364.0 ($M-H$)⁻。

【0905】

実施例 C M

実施例 C M (600 mg) は化合物 7 の代わりに化合物 133 を使用した以外は実施例 C に関する操作法に従って製造した。

【0906】

【数 74】

¹H-NMR (CDCl₃) δ

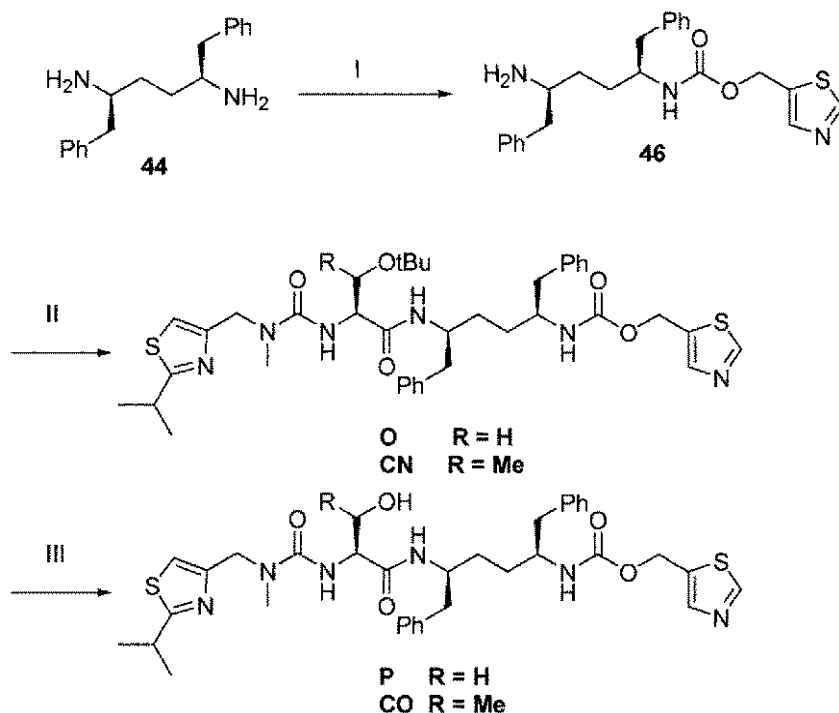
9.18 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 7.95 (1 H, s), 7.6 (1 H, m), 7.3-7.0 (11 H, m), 5.22 (2 H, m),
4.70 (1 H, m), 4.50 (2 H, m), 4.05 (1 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.80 (2 H, m), 3.55 (1 H, m),
3.10 (1 H, m), 2.90 (3 H, s), 2.70 (4 H, m), 1.45 (10 H, m); m/z 757.3 ($M+H$)⁺

実施例 O、P、CN 及び CO の製造

スキーム 76

【0907】

【化 153】



実施例 O

実施例 O (17 mg) は化合物 8 及び 7 の代わりに化合物 46 及び 49 を使用した以外

は実施例 C に関する操作法に従って製造した。 m/z 749 . 3 ($M + H$) ⁺

実施例 C N

実施例 C N (22 mg) は化合物 8 及び 7 の代わりに化合物 46 及び 13e を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z 763 . 2 ($M + H$) ⁺

実施例 P

実施例 P (12 mg) は実施例 C K の代わりに実施例 O を使用した以外は実施例 C L を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【 0908 】

【 数 75 】

¹H-NMR

(CDCl₃) δ 8.76 (1 H, s), 7.79 (1 H, s), 7.25-6.9 (11 H, m), 6.51 (1 H, ブロード), 5.42 (1 H,

【 0909 】

【 数 76 】

m), 5.18 (2 H, m), 4.42 (2 H, m), 4.22 (1 H, m), 4.10 (1 H, m), 3.95 (1 H, m), 3.79 (1 H, m), 3.58 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 2.93 (3 H, s), 2.9-2.5 (4 H, m), 1.6-1.2 (10 H, m);
m/z: 693.2 (M+H)⁺.

実施例 C O

実施例 C O (13 mg) は実施例 C K の代わりに実施例 C N を使用した以外は実施例 C L を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【 0910 】

【 数 77 】

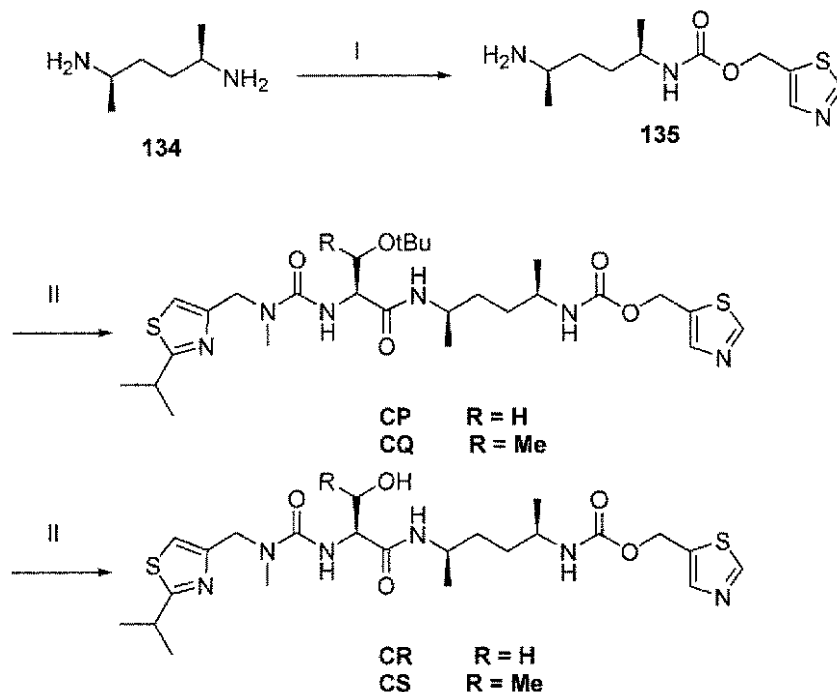
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.85 (1H, m), 7.88 (1 H, m), 7.3-7.0 (11 H, m), 6.55 (1 H, m), 6.24 (1 H, m), 5.45 (1 H, m), 5.23 (2 H, m), 4.6 (2 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.0 (2 H, m), 3.7 (1 H, m), 3.5 (1 H, m), 3.02 (3 H, s), 2.70 (4 H, m), 1.6-1.0 (13 H, m); m/z: 707.3 (M+H)⁺.

実施例 C P ~ C S の製造

スキーム 77

【 0911 】

【化 1 5 4】



I. 化合物16/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}$; II. 化合物13dまたは49/EDC/HOBt; III. a. TFA; b. NaOH/THF

化合物 1 3 4

化合物 1 3 4 は C B Z - L - アラニノールの代わりに C B Z - D - アラニノールを使用した以外は化合物 7 6 に関して記載した操作法を用いて製造した。

【 0 9 1 2 】

化合物 1 3 5

化合物 1 3 5 は化合物 2 2 の代わりに化合物 1 3 4 を使用した以外は化合物 8 を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【 0 9 1 3 】

実施例 C P

実施例 C P (1 2 m g) は化合物 8 及び 7 の代わりに化合物 1 3 5 及び 4 9 を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z 597 . 2 ($M + H$) $^+$ 。

【 0 9 1 4 】

実施例 C Q

実施例 C Q (1 1 m g) は化合物 8 及び 7 の代わりに化合物 1 3 5 及び 1 3 d を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z 611 . 2 ($M + H$) $^+$ 。

【 0 9 1 5 】

実施例 C R

実施例 C R (7 m g) は実施例 O の代わりに実施例 C P を使用した以外は実施例 P を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【 0 9 1 6 】

【数 7 8】

¹H-NMR

(CDCl₃) δ 8.82 (1 H, s), 7.88 (1 H, s), 7.02 (1 H, s), 6.92 (1 H, m), 5.28 (2 H, s), 5.10 (1 H, m), 4.5 (2 H, m), 4.15 (2 H, m), 3.88 (1 H, m), 3.8-3.5 (2 H, m), 3.35 (1 H, m), 3.0 (3 H, s), 1.5-1.0 (16 H, m); m/z: 541.1 (M+H)⁺.

実施例 C S

実施例 C S (8 m g) は実施例 C N の代わりに実施例 C Q を使用した以外は実施例 C O を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【 0 9 1 7 】

【数 7 9】

¹H-

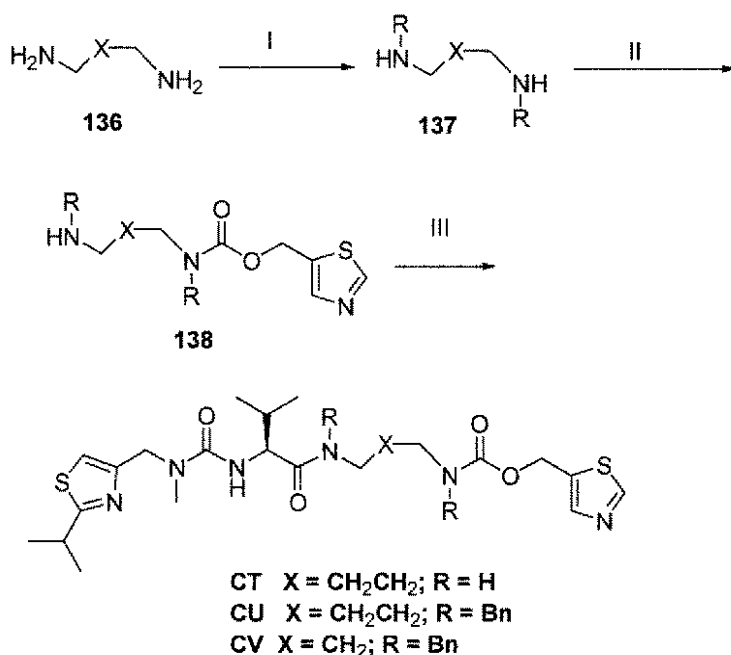
NMR (CDCl₃) δ 8.83 (1 H, s), 7.88 (1 H, s), 6.98 (1 H, s), 6.81 (1 H, m), 6.58 (1 H, m), 5.28 (2 H, s), 5.18 (1 H, m), 4.4-4.3 (2 H, m), 4.03 (1 H, m), 3.85 (1 H, m), 3.58 (2 H, m), 3.3 (1 H, m), 2.99 (3 H, s), 1.5-0.98 (19 H, m); m/z: 555.2 (M+H)⁺.

実施例 C T ~ C V の製造

スキーム 7 8

【 0 9 1 8 】

【化 1 5 5】



I. PhCHO/NaBH₄; II. 化合物 16/iPr₂NEt; III. 化合物 13d/EDC/HOBt;

化合物 1 3 6

化合物 1 3 6 a - c は販売されている (S i g m a - A l d r i c h) 。

【 0 9 1 9 】

化合物 1 3 7

メタノール (2 5 m L) 中の化合物 1 3 6 (2 0 ミリモル) の溶液にベンズアルデヒド (4 0 ミリモル) を滴下した。混合物を 2 時間攪拌し、そして 0 に冷却した。ナトリウムボロハイドライド (4 4 ミリモル) を少しずつ添加した。混合物を 2 5 に加温し、そして 2 時間攪拌した。酢酸 (1 0 m L) を添加し、混合物を 1 0 分攪拌した。メタノールを除去し、混合物を E t O A c と 3 N N a O H 溶液との間に分配した。有機層を分離し、水層を E t O A c (2 x) で抽出した。合わせた有機層を水、食塩水で洗浄し、そして N a ₂ S O ₄ 上に乾燥した。濃縮することにより化合物 1 3 7 を得た。

【 0 9 2 0 】

化合物 1 3 8

化合物 1 3 8 は化合物 2 2 の代わりに化合物 1 3 7 を使用した以外は化合物 8 を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【 0 9 2 1 】

実施例 C T

実施例 C T (7 0 m g) は化合物 7 及び 8 の代わりに化合物 2 9 及び 1 3 8 a を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【 0 9 2 2 】

【 数 8 0 】

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.79 (1 H, s), 7.86 (1 H, s), 6.97 (1 H, s), 6.49 (1 H, m), 6.15 (1 H, m), 5.28 (2 H, s), 5.20 (1 H, m), 4.44 (2 H, m), 4.05 (1 H, m), 3.25 (5 H, m), 3.0 (3 H, s), 2.24 (1 H, m), 1.8-1.45 (4 H, m), 1.38 (6 H, m), 0.97 (6 H, m); m/z: 525.2 (M+H)⁺.

実施例 C U

実施例 C U (1 4 0 m g) は化合物 7 及び 8 の代わりに化合物 2 9 及び 1 3 8 b を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【 0 9 2 3 】

【 数 8 1 】

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.78 (1 H, s), 7.85 (1 H, m), 7.4-7.05 (10 H, m), 6.93 (1 H, s), 5.90 (1 H, m), 5.35 (2 H, s), 4.9-4.6 (2 H, m), 4.6-4.4 (4 H, m), 4.2 (1 H, m), 3.4-3.05 (5 H, m), 3.0 (3 H, s), 2.0 (1 H, m), 1.8-1.3 (10 H, m), 0.90 (6 H, m); m/z: 705.2 (M+H)⁺.

実施例 C V

実施例 C V (1 4 5 m g) は化合物 7 及び 8 の代わりに化合物 2 9 及び 1 3 8 c を使用した以外は実施例 C を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【 0 9 2 4 】

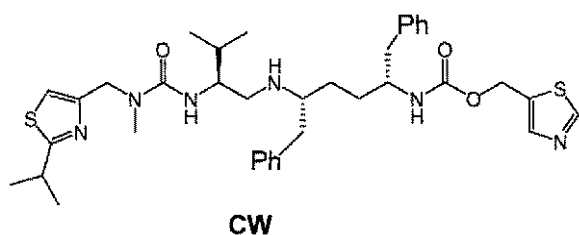
【 数 8 2 】

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.76 (1 H, m), 7.86 (1 H, m), 7.4-7.02 (10 H, m), 6.97 (1 H, m), 5.75 (1 H, m), 5.38 (2 H, m), 4.95-4.3 (6 H, m), 4.15 (1 H, m), 3.4-3.0 (5 H, m), , 3.0 (3 H, s), 2.2-1.6 (3 H, m), 1.4 (6 H, m), 0.88 (6 H, m); m/z: 691.2(M+H)⁺.

化合物CWの製造

【0925】

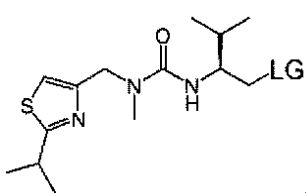
【化156】



実施例CWは例えば化合物8を下記構造：

【0926】

【化157】



[式中「LG」は脱離基、例えばハロゲンである]を有する化合物と反応させることにより製造できる。このような化合物はHunsdieker反応又はKochi反応又は同様の方法のような知られた方法による相当するカルボン酸又はエステル（例えば化合物28又は29）の1炭素分解により製造できる。

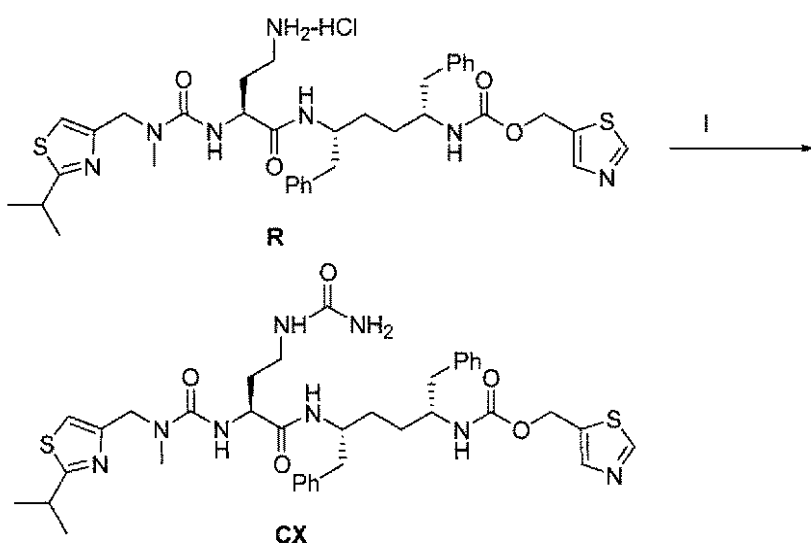
【0927】

実施例CXの製造

スキーム79

【0928】

【化158】

1. a. TMSNCO/*i*Pr₂NEt/THF; b. MeOH

実施例R

実施例R（塩酸塩）はWO2008/010921A2（全ての目的のために参照によ

り全体が本明細書に組み込まれる)に記載されている、又は上記した操作法に従って合成した。

【0929】

実施例 C X

THF (2 mL) 中の実施例 R (塩酸塩) (150 mg、0.2 ミリモル) の懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン (70 μ L、0.4 ミリモル) を添加した。透明な溶液が得られるまで混合物を攪拌した。この溶液にトリメチルシリルイソシアネート (30 μ L、0.22 ミリモル) を滴下し、そして混合物を12時間攪拌した。溶媒を除去し、混合物を MeOH 5 mL と共に2回同時蒸発させた。分取用薄層クロマトグラフィー (分取 TLC) による精製により実施例 C X (86 mg) を得た。m/z : 749.2 (M + H)⁺。

【0930】

【数83】

¹H NMR

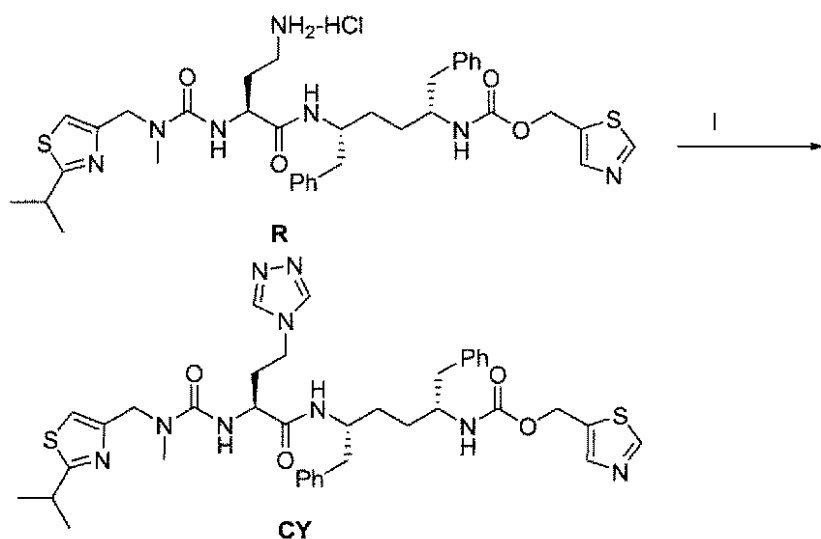
(CD₃OD) δ 8.99 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.72 (m, 1H); 7.30-7.00 (m, 11H); 5.22 (s, 2H); 4.54 (s, 2H); 4.19 (s, 1H); 4.07 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 3.30-2.90 (m, 2H); 2.97 (s, 3H); 2.71 (m, 4H); 1.79 (m, 2H); 1.50 (m, 4H); 1.38 (d, 6H, J=7 Hz).

実施例 C Y の製造

スキーム 80

【0931】

【化159】



I. ジホルミルヒドラジン/ピリジン/Et₃N/TMSCl/100 °C

実施例 C Y

ピリジン (3 mL) 中の実施例 R (塩酸塩) (269 mg、0.36 ミリモル) の溶液にジホルミルヒドラジン (95 mg、1.1 ミリモル)、次いでクロロトリメチルシラン (2.7 mL) 及びトリエチルアミン (0.34 mL) を添加した。混合物を14時間100 °Cで加熱し、そして溶媒を除去した。混合物を水でクエンチングし、そして EtOAc で3回抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上に乾燥し、そして濃縮して白色固体を得た。HPLC 及び分取用 TLC (ジクロロメタン中5% MeOH) による精製により、実施例 C Y (5 mg) を得た。m/z : 758.3 (M + H)⁺。

【0932】

【数 8 4】

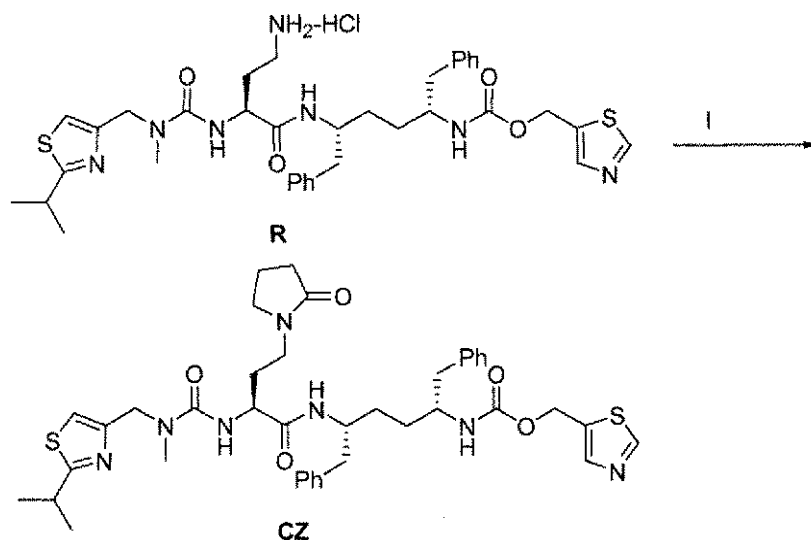
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H); 8.50 (s, 2H); 7.83 (s, 1H); 7.30-7.00 (m, 11H); 5.21 (s, 2H); 4.54 (m, 2H); 4.11 (m, 4H); 3.76 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 2.95 (s, 3H); 2.69 (m, 4H); 2.04 (m, 2H); 1.70-1.20 (m, 10H).

実施例 C Z の製造

スキーム 8 1

【0 9 3 3】

【化 1 6 0】

I, メチル4-プロモブチレート/ NaHCO_3 /DMF/60 C

実施例 C Z

DMF (2 mL) 中の実施例 R (塩酸塩) (200 mg、0.27 ミリモル) 及び重炭酸ナトリウム (92 mg、1.1 ミリモル) の懸濁液に DMF (1 mL) 中のメチル 4-プロモブチレート (74 μl 、0.54 ミリモル) の溶液を添加した。混合物を 20 時間 65 で加熱し、そして溶媒を減圧下に除去した。混合物を水でクエンチングし、そして EtOAc で抽出した。有機層を水で 3 回、炭酸ナトリウム溶液で 2 回、そして食塩水で 1 回洗浄し、そして Na_2SO_4 上に乾燥した。濃縮、次いで HPLC を用いた精製により、白色固体として実施例 CZ を得た (23 mg)。m/z : 774.3 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0 9 3 4】

【数 8 5】

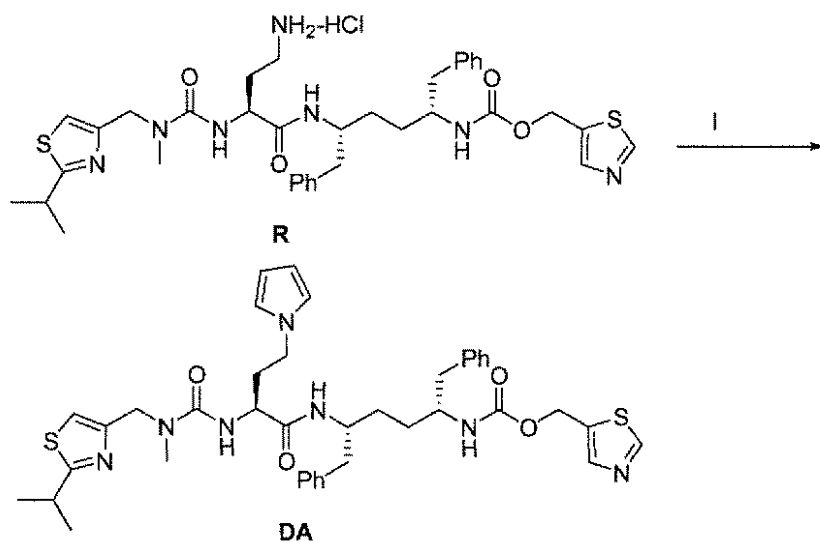
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.30-7.00 (m, 11H); 5.22 (s, 2H); 4.55 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 3.90-3.60 (m, 1H); 3.55-3.10 (m, 5H); 2.98 (s, 3H); 2.71 (m, 4H); 2.37 (m, 2H); 2.04 (m, 2H); 1.81 (m, 2H); 1.70-1.20 (m, 10H).

実施例 D A の製造

スキーム 8 2

【0 9 3 5】

【化 1 6 1】



I. 2,5-ジメトキシTHF/NaOAc/HOAc/125 °C

実施例 D A

酢酸 (0.73 mL) 中の実施例 R (塩酸塩) (250 mg、0.34 ミリモル) の懸濁液に酢酸ナトリウム (153 mg、1.9 ミリモル)、次いで 2,5-ジメトキシTHF (44 μ l、0.34 ミリモル) を添加した。混合物を 90 分 125 °C で加熱し、そして溶媒を減圧下に除去した。残留物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチングし、そして EtOAc で抽出した。有機層を順次、飽和 NaHCO₃ 溶液、水、そして食塩水で洗浄し、そして Na₂SO₄ 上に乾燥した。濃縮及び HPLC による精製により得られた白色固体を分取用 TLC で更に精製することにより実施例 DA (25 mg) を得た。m/z : 756.3 (M + H)⁺。

【0936】

【数 8 6】

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.96 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.30-7.00 (m, 11H); 6.62 (s, 2H); 6.02 (s, 2H); 5.20 (s, 2H); 4.51 (s, 2H); 4.20-3.95

【0937】

【数 8 7】

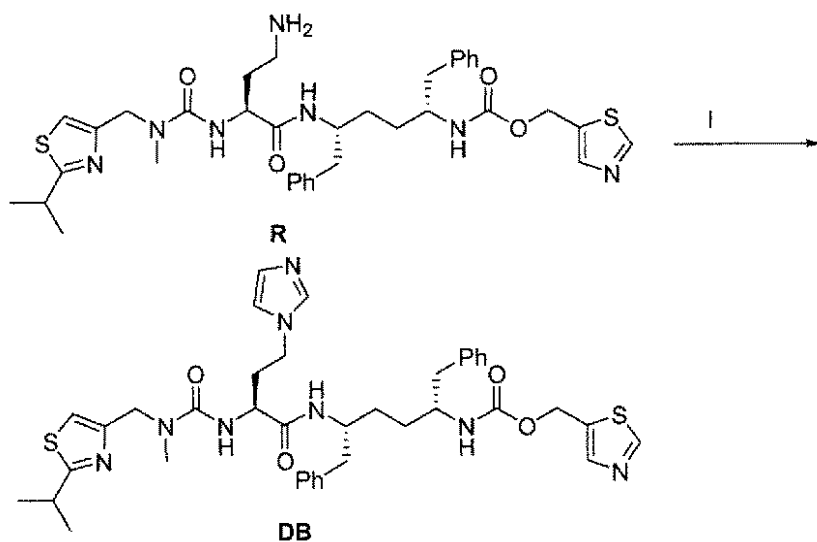
(m, 2H); 3.88 (m, 2H); 3.75 (m, 1H); 3.26 (m, 1H); 2.93 (s, 3H); 2.70 (m, 4H); 2.01 (m, 2H); 1.70-1.20 (m, 10H).

実施例 D B の製造

スキーム 8 3

【0938】

【化 1 6 2】



1. $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ /ホルムアルデヒド/グリオキサール/ $n\text{-PrOH}$ /80 °C

実施例 D B

プロパノール (1 . 9 m L) 中の実施例 R (2 2 0 m g 、 0 . 3 4 ミリモル) に水性アンモニア (3 9 m g 、 0 . 3 4 ミリモル、 2 8 ~ 3 0 %) を添加した。混合物を 5 分間攪拌した。上記混合物に、プロパノール (3 . 7 m L) 中のグリオキサール (5 3 m g 、 0 . 3 7 ミリモル、 4 0 重量 %) 及びホルムアルデヒド (3 0 m g 、 0 . 3 7 ミリモル、 3 7 重量 %) の溶液を滴下した。混合物を 5 時間 8 0 ° で加熱した。溶媒を減圧下に除去し、そして残留物を E t O A c で希釈した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、そして Na_2SO_4 上に乾燥した。有機層を濃縮し、そして H P L C により精製することにより白色固体として実施例 D B (1 0 1 m g) を得た。 m/z : 7 5 7 . 3 ($M + H$) $^+$ 。

【 0 9 3 9 】

【 数 8 8 】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H);

7.82 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.30-7.00 (m, 12H); 6.96 (s, 1H); 5.20 (s, 2H); 4.53 (m, 2H);

4.20-3.90 (m, 4H); 3.76 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 2.95 (s, 3H); 2.70 (m, 4H); 2.02 (m,

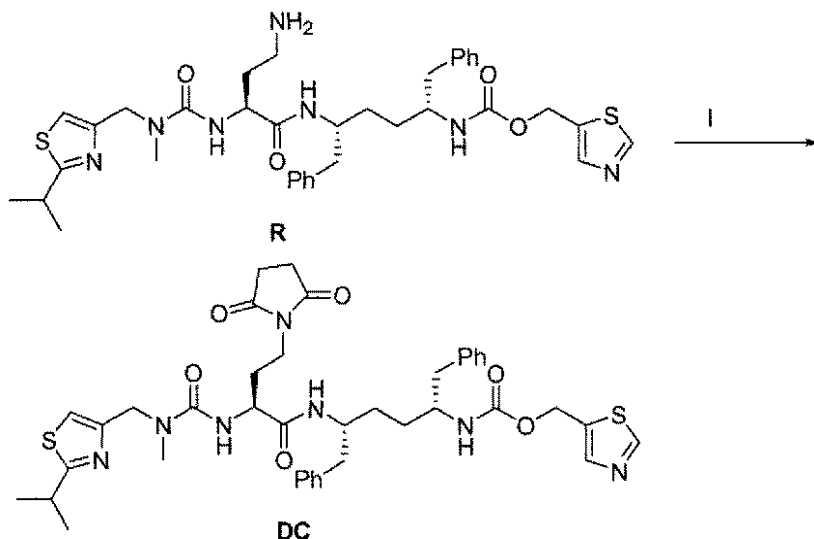
2H); 1.70-1.20 (m, 10H).

実施例 D C の製造

スキーム 8 4

【 0 9 4 0 】

【化 1 6 3】



I. a. 無水コハク酸/ CH_2Cl_2 ; b. $\text{Ac}_2\text{O}/\text{NaOAc}$

実施例 D C

ジクロロメタン (1 . 5 m L) 中の実施例 R (2 2 0 m g 、 0 . 3 4 ミリモル) の溶液に無水コハク酸 (4 1 m g 、 0 . 4 1 ミリモル) を添加した。混合物を 1 2 時間 4 5 で加熱した。溶媒を除去し、白色固体を高真空下に乾燥した。この固体に酢酸ナトリウム (1 0 m g 、 0 . 1 2 ミリモル) 、次いで無水酢酸 (1 . 5 m L) を添加した。混合物を 1 時間 8 5 で加熱し、そして溶媒を減圧下に除去した。残留物を E t O A c で希釈し、そして順次、水、飽和 NaHCO_3 、水、及び食塩水で洗浄し、そして Na_2SO_4 上に乾燥した。濃縮により実施例 D C (1 9 0 m g) を得た。 m/z : 7 8 8 . 2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【 0 9 4 1 】

【 数 8 9 】

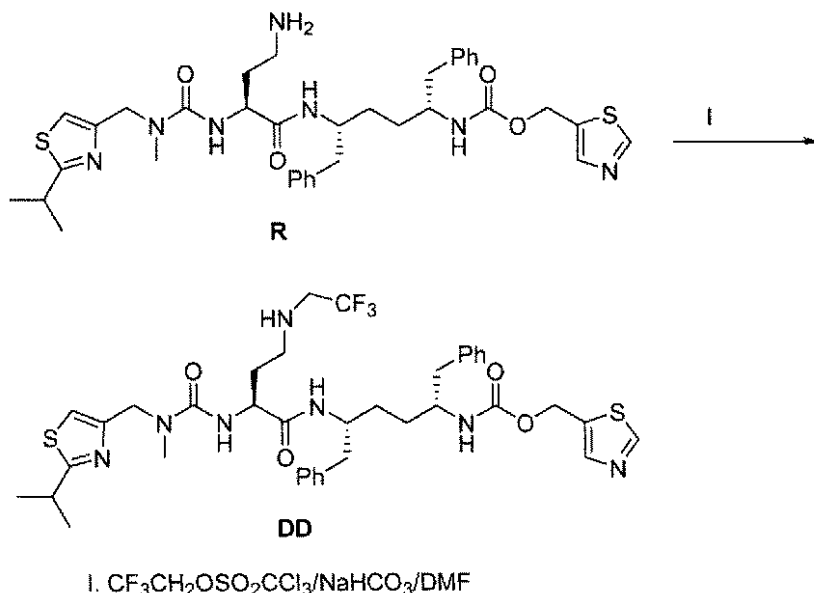
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.30-7.00 (m, 11H); 5.22 (s, 2H); 4.70-4.40 (m, 2H); 4.20-3.90 (m, 2H); 3.75 (m, 1H); 3.54 (m, 1H); 3.42 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 2.98 (s, 3H); 2.67 (m, 8H); 2.00 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.70-1.20 (m, 10H).

実施例 D D の製造

スキーム 8 5

【 0 9 4 2 】

【化 1 6 4】



実施例 D D

DMF (3 mL) 中の実施例 R (220 mg、0.34 ミリモル) の溶液に、炭酸ナトリウム (100 mg)、次いで 2, 2, 2 - トリフルオロエチルトリクロロメタンスルホネート (112 μL 、0.68 ミリモル) を添加した。混合物を 3 日間攪拌し、そして溶媒を減圧下に除去した。残渣を酢酸エチルで希釈した。有機層を順次、飽和炭酸ナトリウム溶液で 2 回、水で 1 回、そして食塩水で 1 回洗浄し、そして Na_2SO_4 上に乾燥した。濃縮及びフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 9% MeOH) により実施例 DD (109 mg) を得た。m/z : 788.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0943】

【数90】

¹H

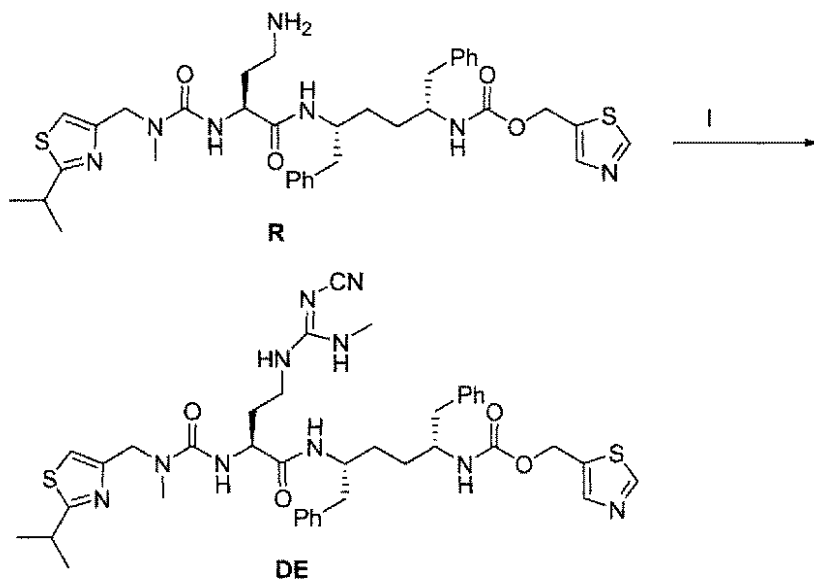
NMR (CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.62 (d, 1H, $J=9$ Hz); 7.30-7.00 (m, 11H); 6.85 (d, 1H, $J=9$ Hz); 5.20 (m, 2H); 4.54 (s, 2H); 4.23 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 3.77 (m, 1H); 3.31 (m, 2H); 3.12 (q, 2H, $J=10$ Hz); 2.95 (m, 3H); 3.80-2.50 (m, 6H); 1.77 (m, 2H); 1.70-1.20 (m, 10H). ¹⁹F NMR (CD_3OD) • -73.28 (t, 1H, $J=10$ Hz).

実施例 D E の製造

スキーム 86

【0944】

【化 1 6 5】



I. a. (MeS)₂C=NCN/EtOH; b. MeNH₂/EtOH

実施例 D E

エタノール (0 . 5 m L) 中のジメチル N - シアノジチオイミノカーボネート (5 0 m g 、 0 . 3 4 ミリモル) の透明溶液に、エタノール (2 . 5 m L) 中の実施例 R (2 2 0 m g 、 0 . 3 4 ミリモル) の溶液を緩徐に添加した。混合物を 1 2 時間攪拌した。上記混合物に E t O H 中のメチルアミンの溶液 (1 . 6 m L 、 3 3 重量 %) を添加した。混合物を 6 時間攪拌し、そして溶媒を減圧下に除去した。H P L C で精製することにより実施例 D E (9 2 m g) を得た。m / z : 7 8 7 . 3 (M + H) ⁺。

【 0 9 4 5 】

【 数 9 1 】

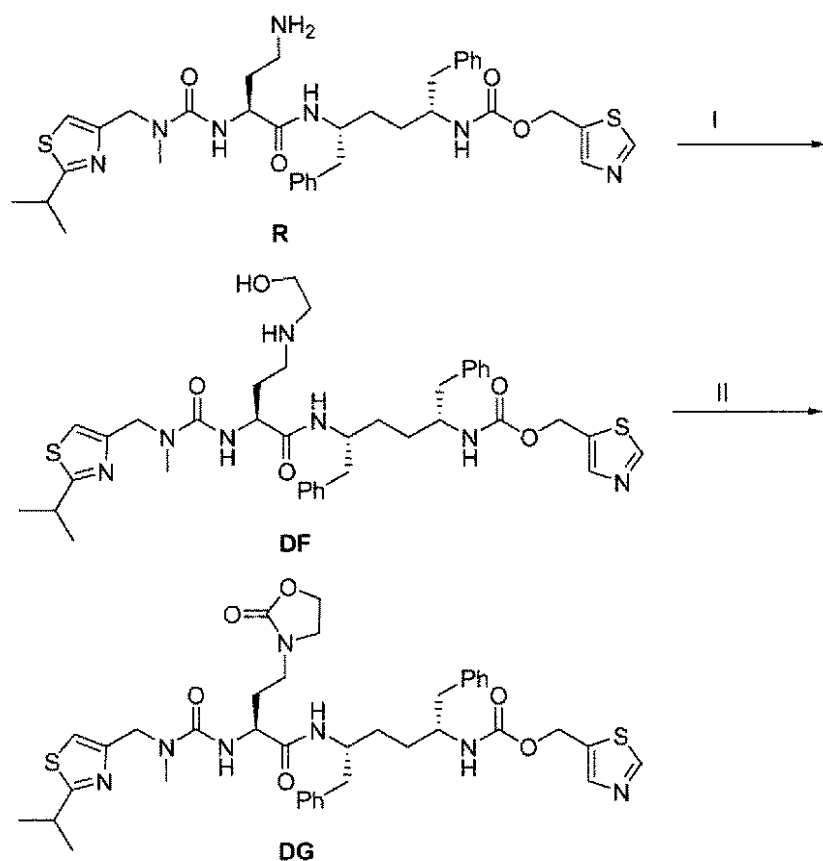
¹H NMR (CD₃OD) δ 8.98 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.30-7.00 (m, 11H); 5.21 (s, 2H); 4.51 (s, 2H); 4.18 (m, 1H); 4.09 (m, 1H); 3.77 (m, 1H); 3.28 (m, 2H); 3.16 (m, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.80 (s, 3H); 2.715 (m, 4H); 1.84 (m, 1H); 1.70 (m, 1H); 1.65-1.20 (m, 10H).

実施例 D F ~ D G の製造

スキーム 8 7

【 0 9 4 6 】

【化 1 6 6】



I. $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OH}/\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{DMF}/70^\circ\text{C}$; II. $\text{CDI}/\text{DMAP}/\text{THF}/70^\circ\text{C}$

実施例 D F

DMF (1 mL) 中の実施例 R (220 mg、0.34 ミリモル) の溶液に、炭酸ナトリウム (72 mg、0.68 ミリモル)、次いで DMF (0.4 mL) 中の 2 - プロモエタノール (24 μL 、0.34 ミリモル) の溶液を添加した。混合物を 12 時間 70 で加熱した。高真空下に濃縮することにより実施例 D F を得た。m/z : 750.2。

【 0 9 4 7】

実施例 D G

THF (3.4 mL) 中の実施例 D F (0.34 ミリモル) の懸濁液にカルボニルジイミダゾール (CDI) (83 mg、0.51 ミリモル)、次いで DMAP (4 mg) を添加した。混合物を 3 時間 70 で加熱し、そして溶媒を除去した。残留物を EtOAc で希釈し、そして水及び食塩水で洗浄し、そして Na_2SO_4 上に乾燥した。濃縮及び分取用 TLC による精製により、実施例 D G (83 mg) を得た。m/z : 776.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【 0 9 4 8】

【数 9 2】

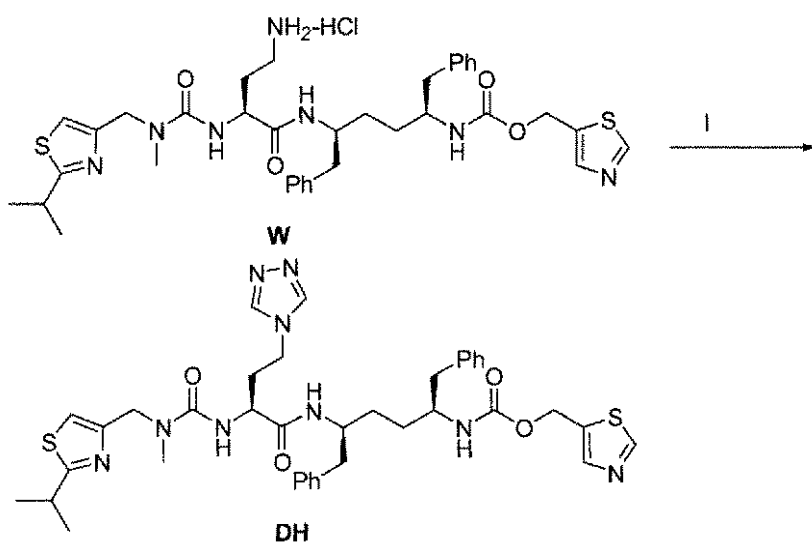
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.67 (m, 1H); 7.30-7.00 (m, 11H); 6.87 (m, 1H); 6.49 (m, 1H); 5.21 (s, 2H); 4.70-4.40 (m, 2H); 4.34 (t, 2H, $J=8$ Hz); 4.18 (m, 1H); 4.06 (m, 1H); 3.76 (m, 1H); 3.60 (t, 2H, $J=8$ Hz); 3.24 (m, 3H); 2.97 (s, 3H); 2.71 (m, 4H); 1.86 (m, 2H); 1.70-1.20 (m, 10H).

実施例 D H の製造

スキーム 8 8

【 0 9 4 9 】

【 化 1 6 7 】

I. ジホルミルヒドラジン/ピリジン/ Et_3N /TMSCl/100 °C

実施例 W

実施例 W は WO 2 0 0 8 / 0 1 0 9 2 1 A 2 に記載されている、又はスキーム 2 5 において上記した操作法に従って合成した。

【 0 9 5 0 】

実施例 D H

実施例 D H (1 0 0 m g) は実施例 R の代わりに実施例 W を使用した以外は実施例 C Y を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【 0 9 5 1 】

【 数 9 3 】

 ^1H

NMR (CD_3OD): δ 8.97 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.15 (m, 10H), 5.20 (s, 2H), 4.54 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.87 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.60 (m, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.60-1.43 (m, 4H), 1.33 (d, $J=7.2$ Hz, 6H).

質量スペクトル (m/e) : ($M+H$) $^+$ 758.2、($M-H$) $^-$ 755.9。

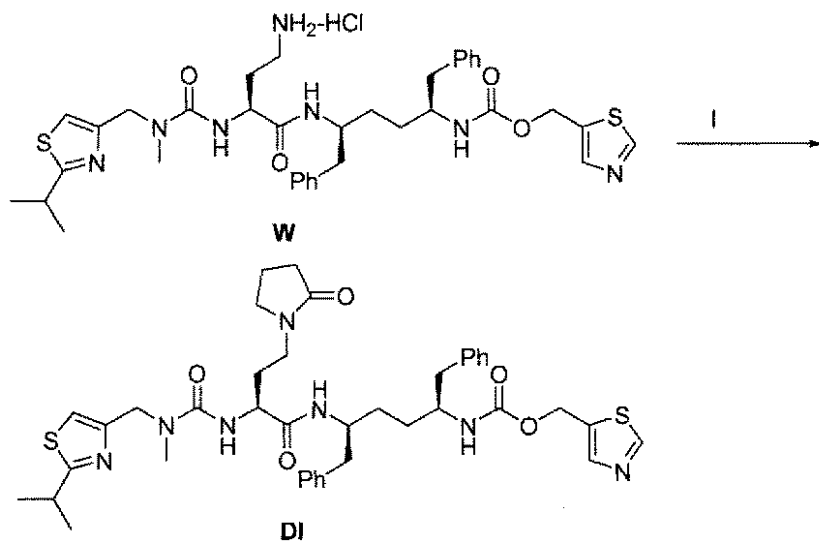
【 0 9 5 2 】

実施例 D I の製造

スキーム 8 9

【 0 9 5 3 】

【化 1 6 8】

I. メチル4-ブロモブチレート/NaHCO₃/DMF/60 C

実施例 D I

実施例 D I (2 8 m g) は実施例 R の代わりに化合物 W (1 6 0 m g) を使用した以外は実施例 C Z を製造するために使用した操作法に従って製造した。m / z : 7 7 4 . 2 (M + H) ⁺。

【 0 9 5 4 】

【 数 9 4 】

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.97 (1 H, s), 7.81 (1 H, s),

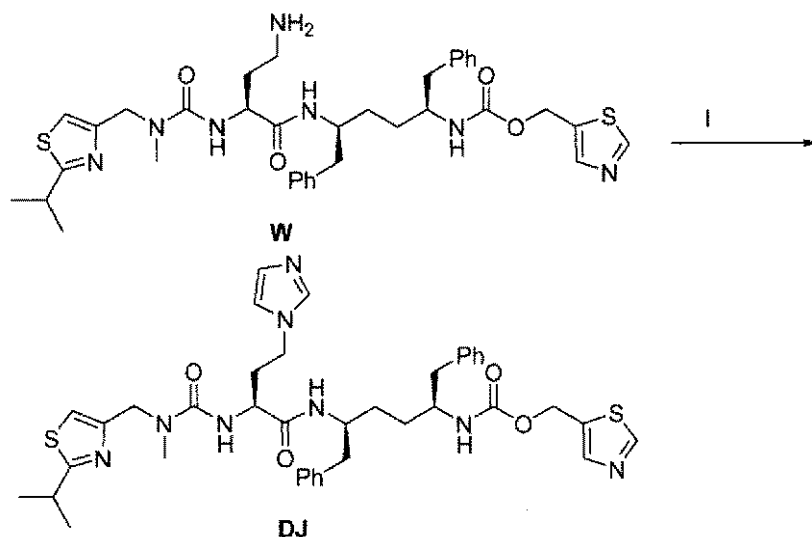
7.24-7.02 (11 H, m), 5.20 (2 H, s), 4.54 (2 H, m), 4.18 (1 H, m), 4.0 (1 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.20 (4 H, m), 3.01 (1 H, m), 2.99 (3 H, s), 2.8-2.5 (4 H, m), 2.38 (2 H, m), 2.04 (2 H, m), 1.62-1.40 (6 H, m), 1.31 (6 H, m).

実施例 D J の製造

スキーム 9 0

【 0 9 5 5 】

【化 1 6 9】

I. $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ /ホルムアルデヒド/グリオキサール/ $n\text{-PrOH}$ /80 C

実施例 D J

実施例 D J (4 4 m g) は実施例 R の代わりに実施例 W (1 6 0 m g) を使用した以外は実施例 D B を製造するために使用した操作法に従って製造した。 $m/z : 757.3 (M + H)^+$ 。

【 0 9 5 6 】

【 数 9 5 】

 $^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)}$ δ 8.97 (1 H, s), 7.83 (1 H, s),

7.50 (1 H, s), 7.25-7.04 (11 H, m), 6.99-6.96 (2 H, m), 5.20 (2 H, s), 4.52 (2 H, m), 4.20

(1 H, m), 4.03 (1 H, m), 3.78 (3 H, m), 3.22 (1 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.9-2.4 (4 H, m),

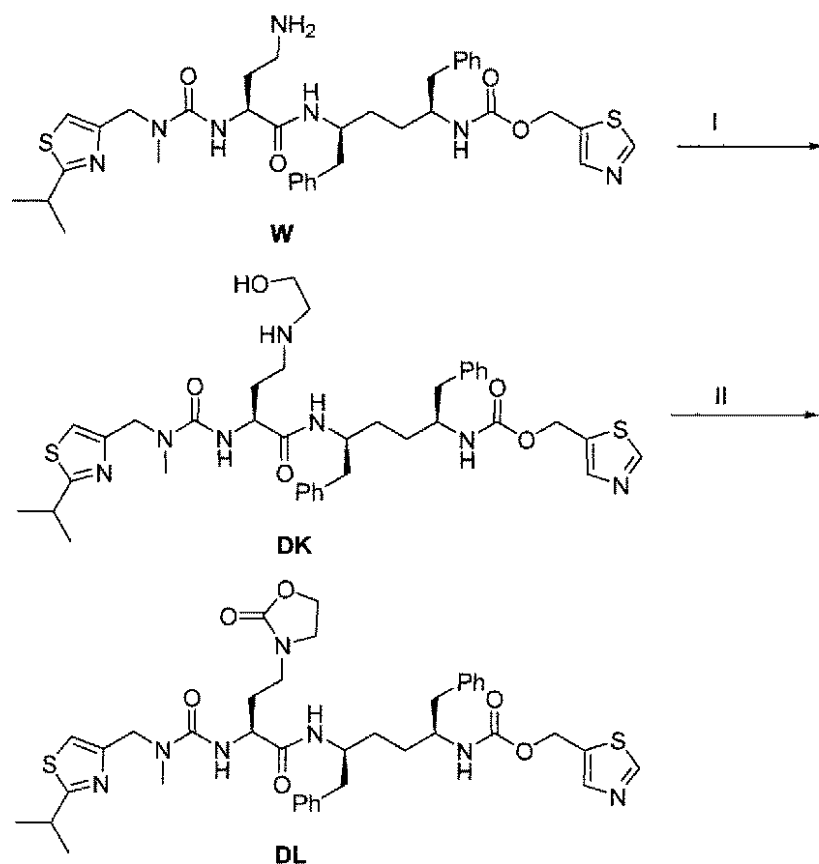
1.8 (2 H, m), 1.7-1.4 (4 H, m), 1.31 (6 H, m).

実施例 D K ~ D L の製造

スキーム 9 1

【 0 9 5 7 】

【化 1 7 0】



I. $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OH}/\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{DMF}/70^\circ\text{C}$; II. $\text{CDI}/\text{DMAP}/\text{THF}/70^\circ\text{C}$

実施例 D K

実施例 D K は実施例 R の代わりに実施例 W (1 6 0 m g) を使用した以外は実施例 D F を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【 0 9 5 8 】

実施例 D L

実施例 D L (2 8 m g) は実施例 D F の代わりに実施例 D K を使用した以外は実施例 D G を製造するために使用した操作法に従って製造した。 $m/z : 776.2 (M+H)^+$ 。

【 0 9 5 9 】

【 数 9 6 】

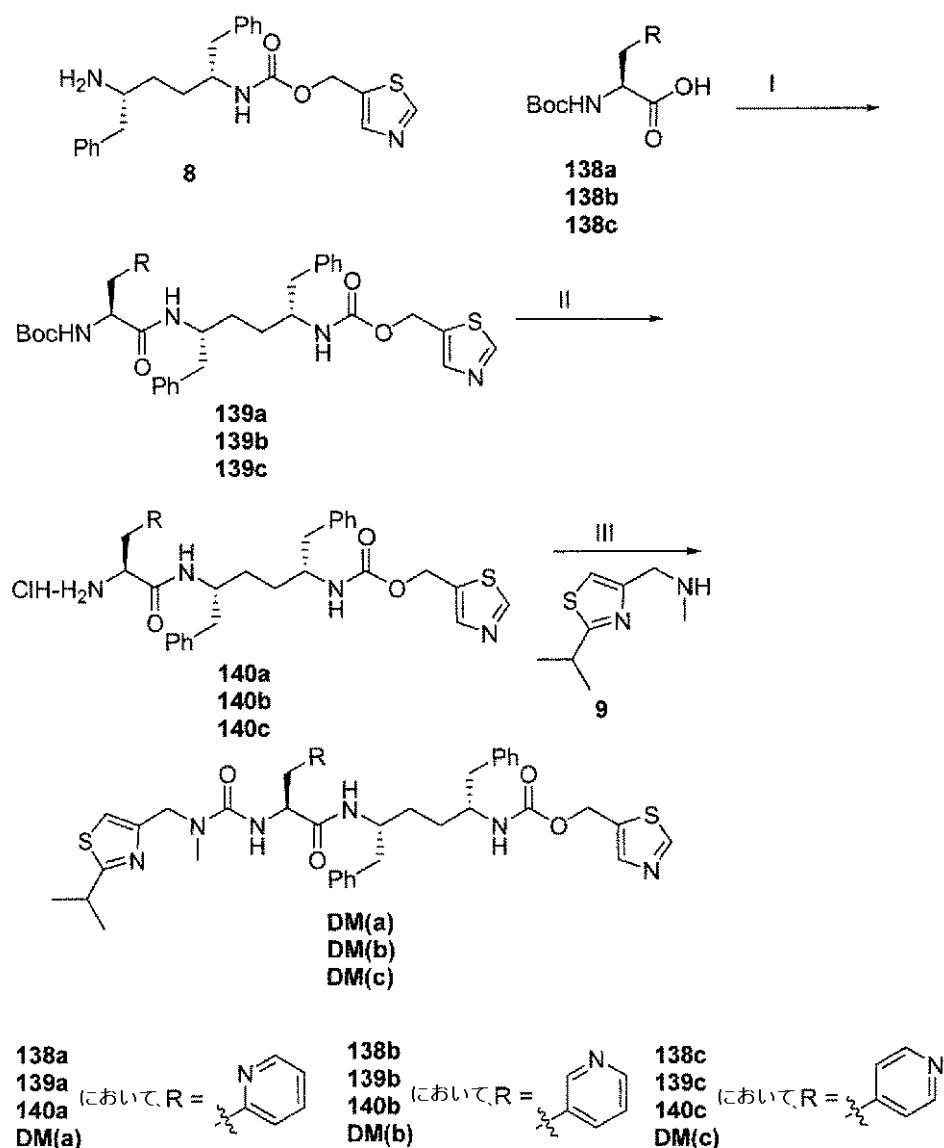
$^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ 8.97 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.25-7.05 (11 H, m), 5.20 (2 H, s), 4.55 (2 H, m), 4.31 (2 H, m), 4.2-4.0 (2 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.44 (2 H, m), 3.3-3.0 (3 H, m), 2.98 (3 H, s), 2.8-2.4 (4 H, m), 1.7-1.4 (6 H, m), 1.32 (6 H, m).

実施例 D M (a ~ c) の製造

スキーム 9 2

【 0 9 6 0 】

【化 1 7 1】



I. EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. HCl/ジオキサン; III. a. CDI/DIPEA; b. 化合物 9/DIPEA

化合物 8

化合物 8 は WO 2 0 0 8 / 0 1 0 9 2 1 A 2 に記載されている、そして上記した操作法に従って合成した。

【0 9 6 1】

化合物 1 3 8 a / 1 3 8 b / 1 3 8 c

化合物 1 3 8 a、1 3 8 b、及び 1 3 8 c は A l d r i c h から入手した。

【0 9 6 2】

化合物 1 3 9 a

THF (10 mL) 中の酸 1 3 8 a (266 mg、1.0 ミリモル) 及びアミン 8 (409 mg、1.0 ミリモル) の溶液に、HOBt (203 mg、1.5 ミリモル)、EDC (294 μ l、2.0 ミリモル)、及びジイソプロピルエチルアミン (0.835 mL、4.0 ミリモル) を添加した。混合物を 12 時間攪拌し、溶媒を除去した。残留物を EtOAc で希釈した。有機層を飽和 Na₂CO₃ 溶液で 3 回、水で 2 回、そして食塩水で 1 回洗浄し、Na₂SO₄ 上に乾燥した。濃縮及びフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0% ~ 10% MeOH) による精製により化合物 1 3 9 a (509 mg) を得た。m/z : 658.1 (M+H)⁺。

【0963】

化合物139b

化合物139b (543 mg) は化合物138aの代わりに化合物138bを使用した以外は化合物139aを製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 658 . 1 (M + H)⁺。

【0964】

化合物139c

化合物139c (587 mg) は化合物138aの代わりに化合物138cを使用した以外は化合物139aを製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 658 . 2 (M + H)⁺。

【0965】

化合物140a

化合物139a (500 mg) にHCl / ジオキサン溶液10 mL (4 N、40ミリモル) を添加した。混合物を1時間攪拌した後、溶媒を除去した。残留物をジエチルエーテルで希釈し、そして1時間攪拌した。ジエチルエーテル層を傾瀉した。固体をジエチルエーテル (2 x) で洗浄し、真空下に乾燥した。得られた化合物140aは茶色粉末であった (520 mg)。m/z : 558 . 3 (M + H)⁺。

【0966】

化合物140b

化合物140b (476 mg) は化合物139aの代わりに化合物139bを使用した以外は化合物140aを製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 558 . 2 (M + H)⁺。

【0967】

化合物140c

化合物140c (536 mg) は化合物139aの代わりに化合物139cを使用した以外は化合物140aを製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 558 . 3 (M + H)⁺。

【0968】

化合物9

化合物9はWO2008 / 010921A2に記載されている操作法に従って合成した。

【0969】

実施例DM (a)

ジクロロメタン (6 mL) 中の化合物140a (520 mg、0.75ミリモル) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.52 mL、3.0ミリモル) の攪拌溶液に、CDI (122 mg、0.75ミリモル) を添加した。混合物を12時間攪拌した。この混合物にジクロロメタン (2 mL) 中の化合物9 (128 mg、0.75ミリモル) の溶液を添加し、混合物を更に5時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物をEtOAcで希釈した。有機層を水で2回、そして食塩水で1回洗浄し、そしてNa₂SO₄上に乾燥した。濃縮及びHPLCによる精製により、実施例DM (a) (270 mg) を得た。m/z : 754 . 3 (M + H)⁺。

【0970】

【数97】

¹H

NMR (CD₃OD) δ 8.97 (s, 1H); 8.41 (m, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.70 (m, 2H); 7.30-7.00 (m, 11H); 6.99 (s, 1H); 5.21 (s, 2H); 4.56 (m, 1H); 4.48 (s, 2H); 4.02 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 3.15-2.90 (m, 2H); 2.93 (s, 3H); 2.68 (m, 4H); 1.60-1.30 (m, 10H)。

実施例 D M (b)

実施例 D M (b) (3 6 m g) は化合物 1 4 0 a の代わりに化合物 1 4 0 b を使用した以外は実施例 D M (a) を製造するために使用した操作法に従って製造した。m / z : 7 5 4 . 3 (M + H) ⁺。

【 0 9 7 1 】

【 数 9 8 】

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.97 (s, 1H); 8.38 (m, 2H); 7.83 (s, 1H); 7.68 (m, 1H); 7.33 (m, 1H); 7.30-7.00 (m, 10H); 6.96 (s, 1H); 5.21 (s, 2H); 4.45 (m, 3H); 4.01 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 3.15-2.90 (m, 2H); 2.90 (s, 3H); 2.68 (m, 4H); 1.60-1.30 (m, 10H).

実施例 D M (c)

実施例 D M (c) (2 8 3 m g) は化合物 1 4 0 a の代わりに化合物 1 4 0 c を使用した以外は実施例 D M (a) を製造するために使用した操作法に従って製造した。m / z : 7 5 4 . 3 (M + H) ⁺。

【 0 9 7 2 】

【 数 9 9 】

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.97 (s, 1H); 8.39 (d, 2H,

【 0 9 7 3 】

【 数 1 0 0 】

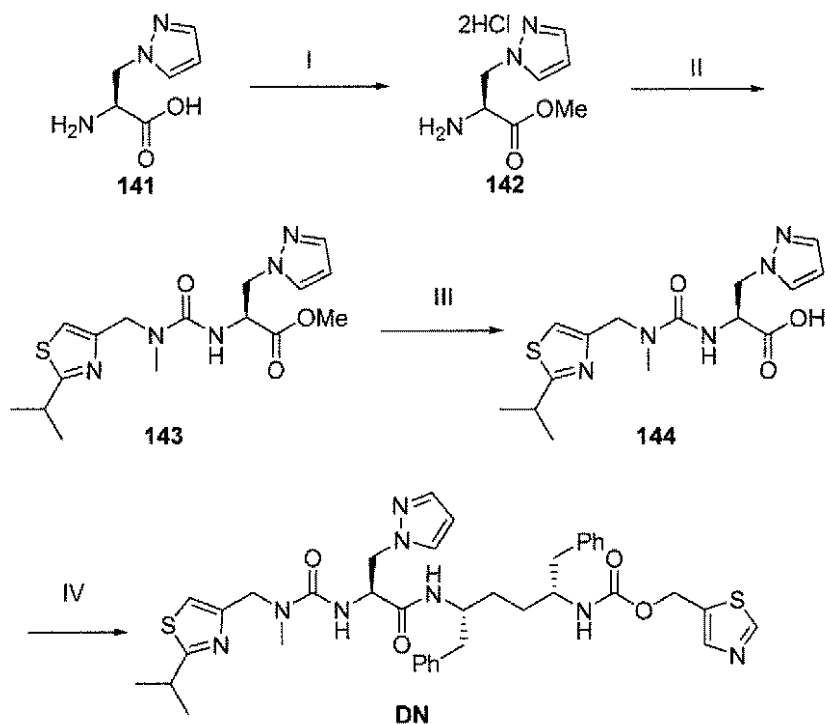
J=6 Hz); 7.82 (s, 1H); 7.27 (d, 2H, J=6 Hz); 7.30-7.00 (m, 10H); 6.94 (s, 1H); 5.21 (s, 2H); 4.53 (m, 1H); 4.45 (s, 2H); 4.03 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 3.32 (m, 1H); 3.10-2.90 (m, 2H); 2.90 (s, 3H); 2.72 (m, 4H); 1.60-1.30 (m, 10H).

実施例 D N の製造

スキーム 9 3

【 0 9 7 4 】

【化 1 7 2】



I. $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$; II. a. $\text{CDI}/i\text{Pr}_2\text{NEt}$; b. 化合物9; III. a. $\text{NaOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; b. HCl ;
IV. 化合物8/ EDC/HOBt ;

化合物 1 4 1

化合物 1 4 1 は T C I から入手した。

【0 9 7 5】

化合物 1 4 2

0 のメタノール (20 mL) 中の化合物 1 4 1 (1.0 g、6.4 ミリモル) の溶液にチオニルクロリド (1.0 mL、14.2 ミリモル) を滴下した。混合物を 30 分間 0 で攪拌し、そして 3 時間還流させた。濃縮により白色固体として化合物 1 4 2 を得た。

【0 9 7 6】

化合物 1 4 3

化合物 1 4 3 (1.68 g) は化合物 1 4 0 a の代わりに化合物 1 4 2 を使用した以外は実施例 D M (a) を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 366.0 (M + H)⁺。

【0 9 7 7】

化合物 1 4 4

0 の MeOH / H₂O (20 mL / 20 mL) 中の化合物 1 4 3 (1.68 g、4.8 ミリモル) の溶液に水酸化ナトリウム (229 mg、5.74 ミリモル) を添加した。混合物を 1 時間攪拌し、そして溶媒を減圧下に除去した。ジオキサン中の塩酸 (1.5 mL、4 N、6 ミリモル) を添加し、混合物を蒸発させ、そして高真空下に乾燥した。化合物 1 4 4 は白色固体として得られた (1.8 g)。

【0 9 7 8】

実施例 D N

実施例 D N (260 mg) は化合物 1 3 8 a の代わりに化合物 1 4 4 を使用した以外は化合物 1 3 9 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 743.2 (M + H)⁺。

【0 9 7 9】

【数 1 0 1】

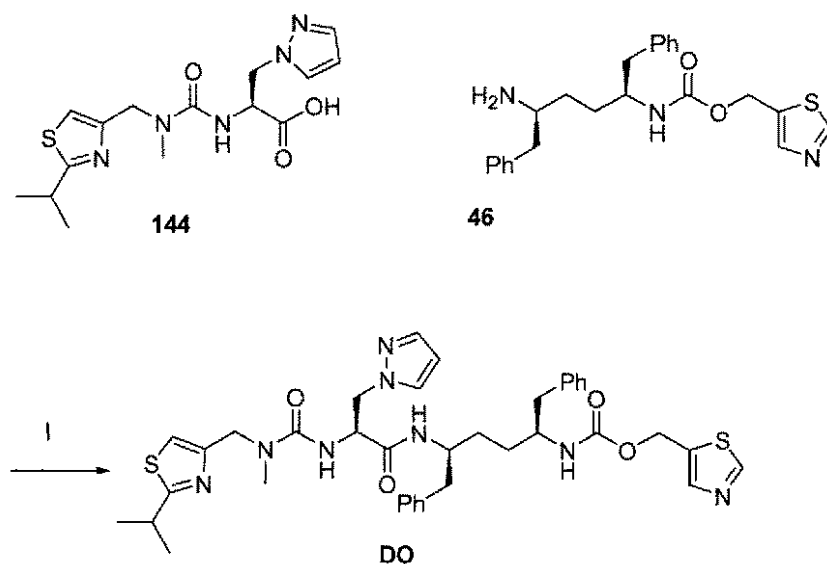
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.78 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.44 (1 H, s), 7.39 (1 H, s), 7.3-7.0 (10 H, m), 6.95 (2 H, m), 6.7 (1 H, br), 6.2 (1 H, m), 5.3 (1 H, m), 5.2 (2 H, m), 4.5-4.2 (5 H, m), 4.1 (1 H, m), 3.70 (1 H, m), 3.22 (1 H, m), 2.96 (3 H, s), 2.8-2.5 (4 H, m), 1.5-1.2 (10 H, m).

実施例 D O の製造

スキーム 9 4

【0 9 8 0】

【化 1 7 3】



I. EDC/HOBt;

化合物 4 6

化合物 4 6 は WO 2 0 0 8 / 0 1 0 9 2 1 A 2 に記載されている操作法に従って合成した。

【0 9 8 1】

実施例 D O

実施例 D O (215 mg) は化合物 8 及び 138 a の代わりに化合物 144 及び 46 を使用した以外は化合物 139 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 743.2 (M + H)⁺。

【0 9 8 2】

【数 1 0 2】

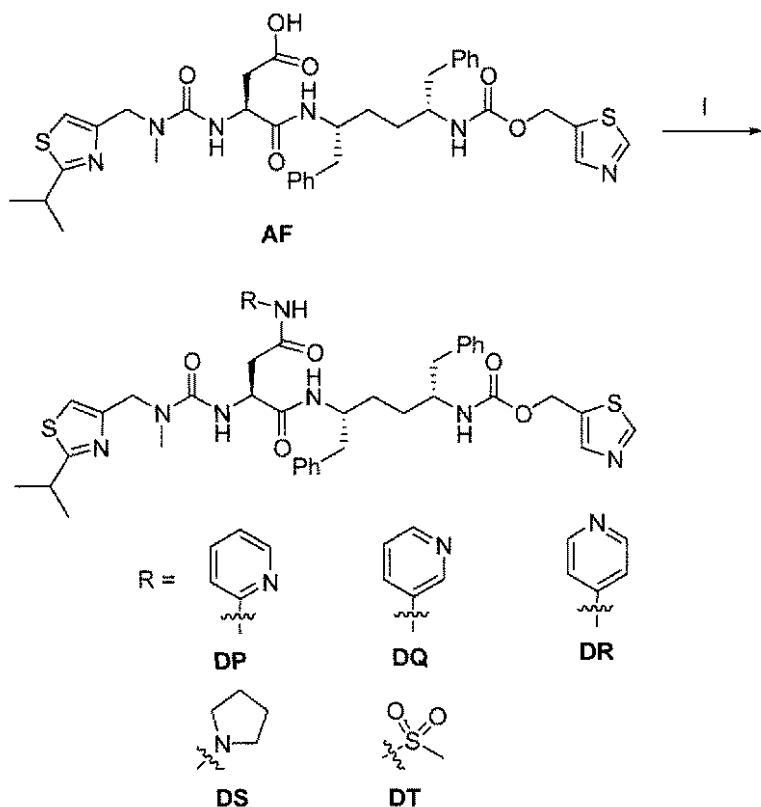
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.30-7.00 (m, 13H); 6.19 (s, 1H); 5.20 (s, 2H); 4.60-4.40 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 4.09 (m, 1H); 3.25 (m, 1H); 2.93 (s, 3H); 2.90-2.50 (m, 5H); 1.70-1.20 (m, 10H).

実施例 D P ~ D T の製造

スキーム 9 5

【0 9 8 3】

【化 1 7 4】

I. RNH₂/EDC/HOBt;

実施例 A F

実施例 A F は W O 2 0 0 8 / 0 1 0 9 2 1 A 2 に記載されている、そしてスキーム 2 7 において上記した操作法に従って合成した。

【 0 9 8 4】

実施例 D P

実施例 D P (2 3 m g) は化合物 8 及び 1 3 8 a の代わりに実施例 A F 及び 2 - アミノピリジンを使用した以外は化合物 1 3 9 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m / z : 7 9 7 . 2 (M + H) ⁺。

【 0 9 8 5】

【数 1 0 3】

¹H NMR (DMSO-d₆)

δ 10.45 (1H, s), 9.06 (1 H, s), 8.31 (1 H, m), 8.04 (1 H, m), 7.85 (1 H, m), 7.75 (1 H, m), 7.55 (1 H, m); 7.2-7.0 (13 H, m), 6.54 (1 H, m), 5.12 (2 H, s), 4.52 (1 H, m), 4.43 (2 H, s), 3.93 (1 H, m), 3.58 (1 H, m), 3.17 (1 H, m), 2.85 (3 H, s), 2.8-2.4 (6 H, m), 1.36 (4 H, m), 1.25 (6 H, m).

実施例 D Q

実施例 D Q (3 2 m g) は化合物 8 及び 1 3 8 a の代わりに実施例 A F 及び 3 - アミノピリジンを使用した以外は化合物 1 3 9 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m / z : 7 9 7 . 2 (M + H) ⁺。

【 0 9 8 6】

【数 1 0 4】

¹H NMR (DMSO-d₆)

δ 10.39 (1H, s), 9.06 (1 H, s), 8.88 (1 H, s), 8.36 (1 H, m), 8.18 (1 H, m), 7.85 (1 H, s), 7.54 (2 H, m), 7.2-7.0 (12 H, m), 6.60 (1 H, m), 5.14 (2 H, s), 4.55 (1 H, m), 4.45 (2 H, s), 4.0-3.5 (2 H, m), 3.19 (1 H, m), 2.86 (3 H, s), 2.8-2.4 (6 H, m), 1.37 (4 H, m), 1.26 (6 H, m).

実施例 D R

実施例 D R (3 0 m g) は化合物 8 及び 1 3 8 a の代わりに実施例 A F 及び 4 - アミノピリジンを使用した以外は化合物 1 3 9 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m / z : 7 9 7 . 3 (M + H) ⁺。

【 0 9 8 7 】

【数 1 0 5】

¹H NMR (DMSO-d₆)

δ 11.24 (1 H, s), 9.05 (1 H, s), 8.61 (2 H, d, J = 6.3 Hz), 7.96 (2 H, d, J = 6.3 Hz), 7.84 (1 H, s), 7.58 (1 H, m), 7.2-7.0 (12 H, m), 6.65 (1 H, m), 5.14 (2 H, s), 4.6 (1 H, m), 4.46 (2 H, s), 3.9 (1 H, m), 3.4 (1 H, m), 3.20 (1 H, m), 2.87 (3 H, s), 2.7-2.4 (6 H, m), 1.37 (4 H, m), 1.25 (6 H, m).

実施例 D S

実施例 D S (5 0 m g) は化合物 8 及び 1 3 8 a の代わりに実施例 A F 及び 1 - アミノピロリジンを使用した以外は化合物 1 3 9 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m / z : 7 8 9 . 2 (M + H) ⁺。

【 0 9 8 8 】

【数 1 0 6】

¹H NMR (DMSO-d₆)

δ 9.06 (1 H, s), 8.63 (1 H, s), 8.26 (1 H, s), 7.85 (1 H, s), 7.55 (1 H, m), 7.35 (1 H, m), 7.2-7.0 (10 H, m); 6.40 (1 H, m), 5.15 (2 H, s), 4.55-4.30 (3 H, m), 3.85 (1 H, m), 3.63 (1 H, m), 3.4-3.1 (5 H, m), 2.86 (3 H, s), 2.8-2.4 (6 H, m), 1.66 (4 H, m), 1.4-1.2 (10 H, m).

実施例 D T

実施例 D T (5 0 m g) は化合物 8 及び 1 3 8 a の代わりに実施例 A F 及びメタンスルホンアミドを使用した以外は化合物 1 3 9 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m / z : 7 9 8 . 2 (M + H) ⁺。

【 0 9 8 9 】

【数 1 0 7】

¹H NMR (DMSO-d₆)

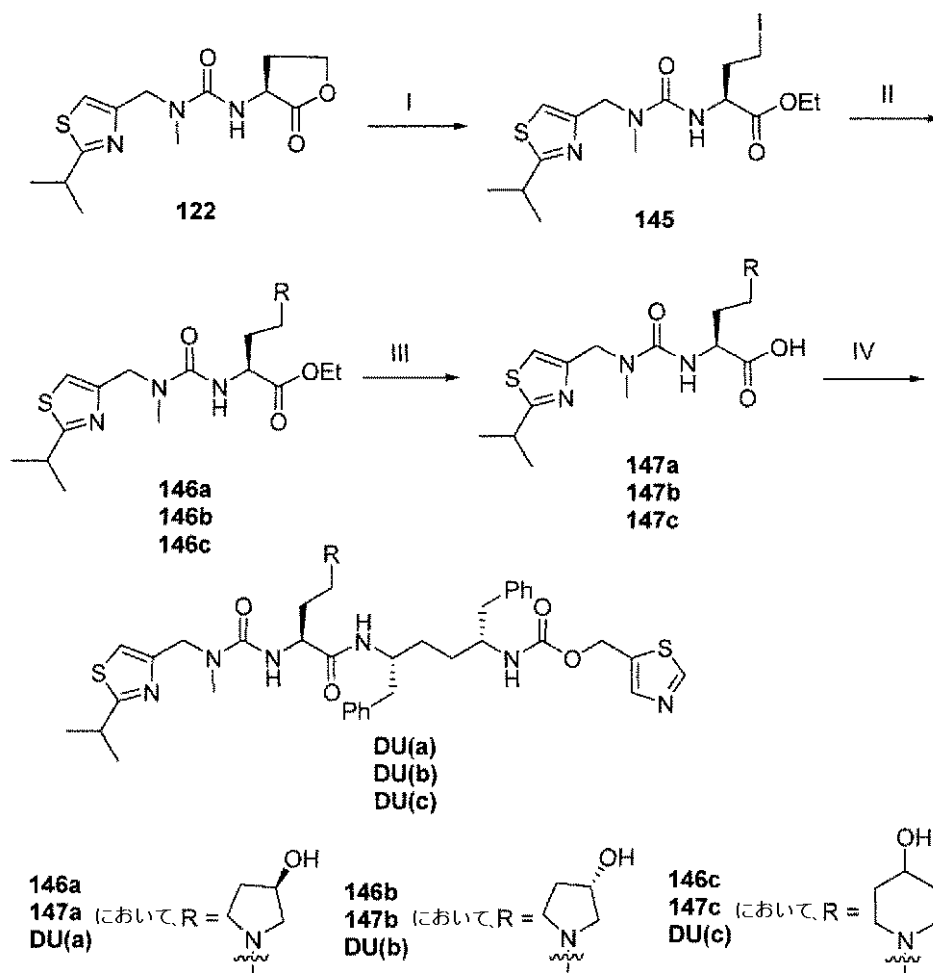
δ 11.65 (1 H, s), 9.10 (1 H, s), 7.88 (1 H, s), 7.50 (1 H, m), 7.2-7.0 (12 H, m), 6.6 (1 H, m), 5.15 (2 H, s), 4.5-4.4 (3 H, m), 4.0-3.4 (2 H, m), 3.20 (1 H, m), 3.15 (3 H, s), 2.85 (3 H, s), 2.7-2.4 (6 H, m), 1.4-1.2 (10 H, m).

実施例 D U (a ~ c) の製造

スキーム 9 6

【 0 9 9 0 】

【 化 1 7 5 】



I. TMSI/EtOH/DCM; II. アミノアルコール/DCM; III. a. NaOH/THF/H₂O; b. HCl;
IV. 化合物 8/EDC/HOBt/DIPEA/DMF

化合物 1 2 2

化合物 1 2 2 は W O 2 0 0 8 / 0 1 0 9 2 1 A 2 に記載されている、そしてスキーム 6 9 において上記した操作法に従って合成した。

【 0 9 9 1 】

化合物 1 4 5

ジクロロメタン (5 m L) 中の化合物 1 2 2 (1 . 0 g 、 4 ミリモル) の溶液に、エチルアルコール (1 . 5 m L 、 2 5 . 6 ミリモル) 、次いでヨードトリメチルシラン (2 m L 、 1 4 . 3 ミリモル) を添加した。混合物を 6 時間攪拌し、そして混合物は直接次の工程に使用した。 m / z : 4 5 3 . 9 (M + H) ⁺。

【0992】

化合物146a

ジクロロメタン(2 mL)中の化合物145(1ミリモル)の溶液にジクロロメタン(1 mL)中の(R)-3-ヒドロキシピロリジン(435 mg、5ミリモル)の溶液を添加した。混合物を12時間攪拌し、そして溶媒を減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中0~20% MeOH)による精製により化合物146a(230 mg)を得た。 m/z : 413.1 (M+H)⁺。

【0993】

化合物146b

化合物146b(200 mg)は化合物(R)-3-ヒドロキシピロリジンの代わりに化合物(S)-3-ヒドロキシピロリジンを使用した以外は化合物146aを製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z : 413.1 (M+H)⁺。

【0994】

化合物146c

化合物146c(380 mg)は化合物(R)-3-ヒドロキシピロリジンの代わりに化合物4-ヒドロキシピペリジンを使用した以外は化合物146aを製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z : 427.1 (M+H)⁺。

【0995】

化合物147a

化合物147a(250 mg)は化合物143の代わりに化合物146aを使用した以外は化合物144を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【0996】

化合物147b

化合物147b(210 mg)は化合物143の代わりに化合物146bを使用した以外は化合物144を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【0997】

化合物147c

化合物147c(400 mg)は化合物143の代わりに化合物146cを使用した以外は化合物144を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【0998】

実施例DU(a)

実施例DU(a)(250 mg)は化合物138aの代わりに化合物147aを使用した以外は化合物139aを製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z : 776.3 (M+H)⁺。

【0999】

【数108】

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.97 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.25-7.05 (11 H, m), 5.19 (2 H, m), 4.54 (2 H, m), 4.25 (1 H, m), 4.2-4.1 (2 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.22 (1 H, m), 2.94 (3 H, s), 2.8-2.7 (6 H, m), 2.5-2.3 (4 H, m), 2.1-1.8 (2 H, m), 1.7-1.4 (6 H, m), 1.37 (6 H, m).

実施例DU(b)

実施例DU(b)(253 mg)は化合物138aの代わりに化合物147bを使用した以外は化合物139aを製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z : 776.3 (M+H)⁺。

【1000】

【数 1 0 9】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.97 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.22-7.05 (11 H, m), 5.18 (2 H, m), 4.5 (2 H, m), 4.25 (1 H, m), 4.2-4.1 (2 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.25 (1 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.8-2.6 (6 H, m), 2.6-2.3 (4 H, m), 2.1-1.8 (2 H, m), 1.8-1.4 (6 H, m), 1.37 (6 H, m).

実施例 D U (c)

実施例 D U (c) (4 5 0 m g) は化合物 1 3 8 a の代わりに化合物 1 4 7 c を使用した以外は化合物 1 3 9 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m / z : 7 9 0 . 3 (M + H) $^{+}$ 。

【 1 0 0 1 】

【数 1 1 0】

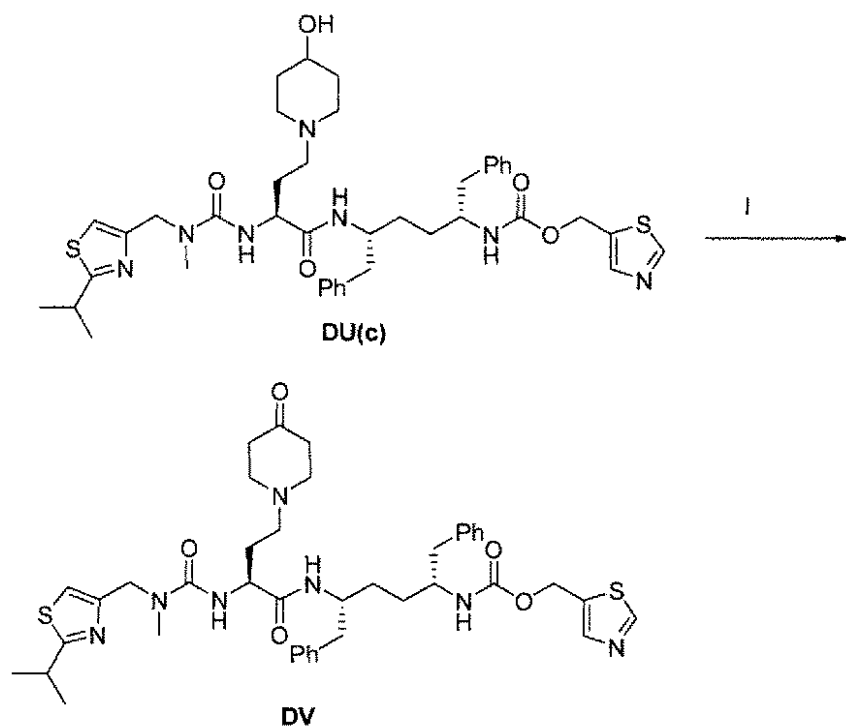
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.97 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.25-7.05 (11 H, m), 5.20 (2 H, m), 4.54 (2 H, m), 4.2-4.0 (2 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.58 (1 H, m), 3.25 (1 H, m), 2.97 (3 H, s), 2.8-2.6 (6 H, m), 2.25 (2 H, m), 2.08 (2 H, m), 1.9-1.6 (4 H, m), 1.6-1.4 (6 H, m), 1.38 (6 H, m).

実施例 D V の製造

スキーム 9 7

【 1 0 0 2 】

【化 1 7 6】

I. SO_3 -ピリジン/ Et_3N /DMSO

実施例 D V

D M S O (1 m L) 中の実施例 D U (c) (2 3 0 m g 、 0 . 2 9 ミリモル) 及びトリ

エチルアミン (0 . 1 4 m L) の混合物を 3 0 分間 2 5 ° で攪拌し、そして次に 5 ~ 1 0 ° に冷却した。イオウ 3 酸化物ピリジン錯体 (0 . 1 7 g) を上記反応混合物に添加し、そして混合物を 5 ~ 1 0 ° で 1 時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ込み、2 0 分間攪拌し、そして E t O A c で抽出した。有機層を水で 2 回、飽和 N a H C O ₃ 溶液で 2 回、水で 2 回、そして食塩水で 1 回洗浄し、そして N a ₂ S O ₄ 上に乾燥した。濃縮及びフラッシュユカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0 ~ 2 0 % M e O H) による精製により、実施例 D V (6 7 m g) を得た。m / z : 7 8 8 . 3 (M + H) ⁺。

【 1 0 0 3 】

【 数 1 1 1 】

¹H NMR

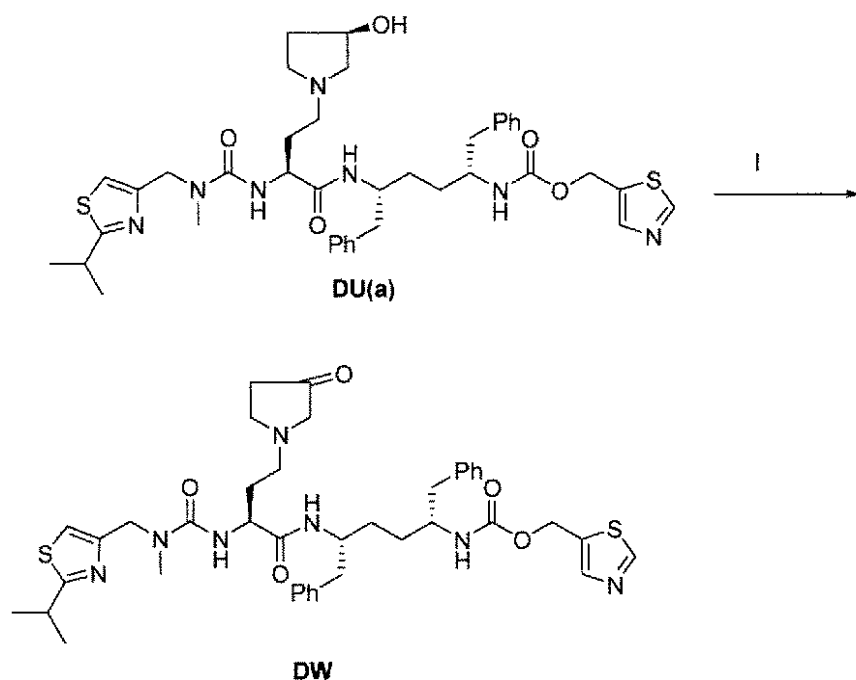
(CDCl₃) δ 8.78 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.3-7.1 (10 H, m), 6.90 (1 H, s), 6.5 (1 H, br), 5.35 (1 H, m), 5.22 (2 H, s), 4.4-4.0 (4 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 2.93 (3 H, s), 2.8-2.5 (8 H, m), 2.4-2.2 (6 H, m), 2.0-1.4 (6 H, m), 1.32 (6 H, m).

実施例 D W の製造

スキーム 9 8

【 1 0 0 4 】

【 化 1 7 7 】



I. SO₃-ピリジン/Et₃N/DMSO

実施例 D W

実施例 D W (7 8 m g) は実施例 D U (c) の代わりに実施例 D U (a) を使用した以外は実施例 D V を製造するために使用した操作法に従って製造した。m / z : 7 7 4 . 3 (M + H) ⁺。

【 1 0 0 5 】

【数 1 1 2】

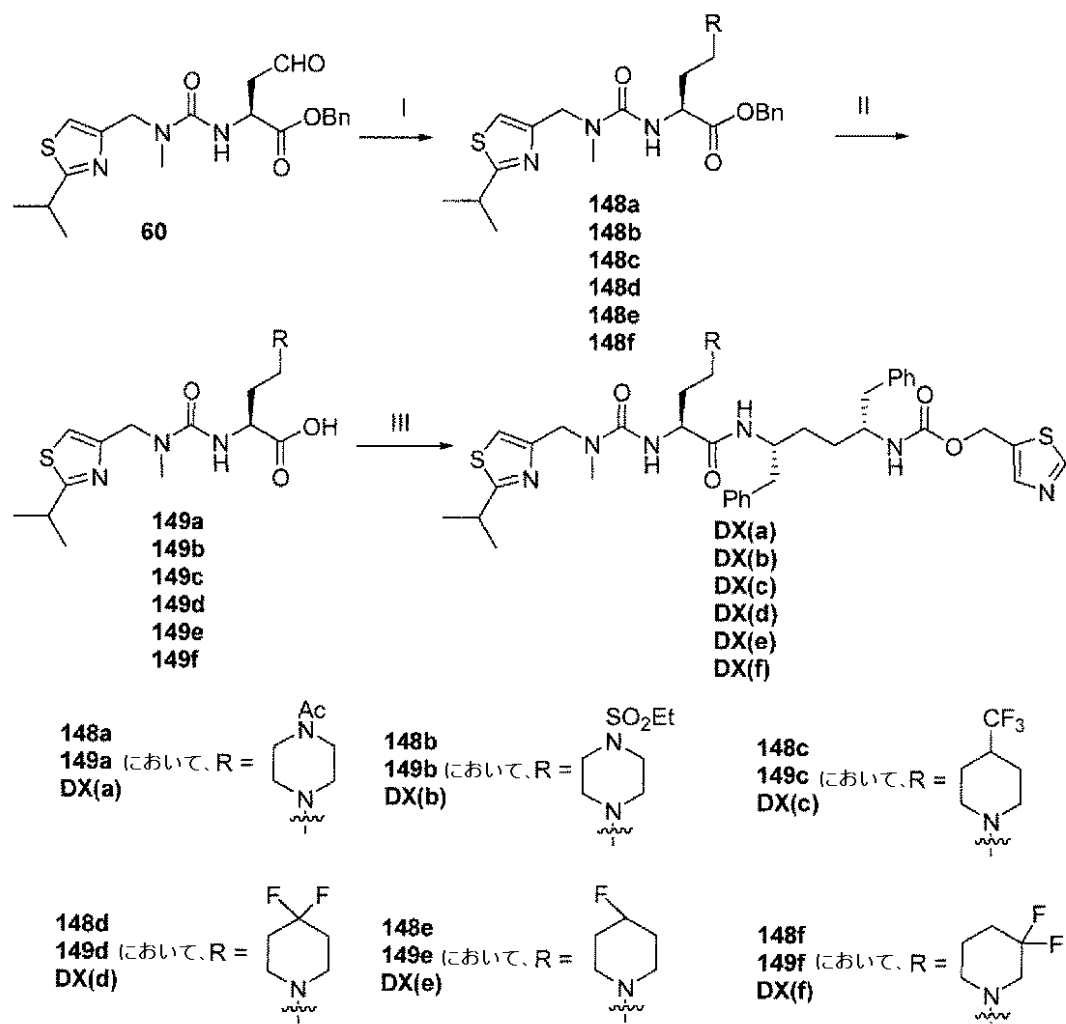
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.78 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 7.3-7.0 (10 H, m), 6.89 (1 H, s), 6.55 (1 H, br), 5.40 (1 H, m), 5.21 (2 H, s), 4.5-4.2 (3 H, m), 4.15 (1 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 3.1-2.9 (4 H, m), 2.9 (3 H, s), 2.8-2.5 (6 H, m), 2.40 (2 H, m), 1.90 (2 H, m), 1.55 (2 H, m), 1.38 (8 H, m).

実施例 D X (a ~ f) の製造

スキーム 9 9

【 1 0 0 6 】

【 化 1 7 8 】



I. アミン/ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{AcOH}/\text{CH}_3\text{CN}$; II. a. $\text{NaOH}/\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$; b. HCl ;
III. 化合物 8/EDC/HOBt/DIPEA

化合物 6 0

化合物 6 0 は W O 2 0 0 8 / 0 1 0 9 2 1 A 2 に記載されている、そしてスキーム 2 3 において上記した操作法に従って合成した。

【 1 0 0 7 】

化合物 1 4 8 a

CH_3CN (8 m L) 中の化合物 6 0 (8 0 0 m g 、 2 ミリモル) の溶液に CH_3CN (1 m L) 中の 1 - アセチルピペラジン (5 1 2 m g 、 4 ミリモル) の溶液、次いで H_2O

Ac (240 μ l、4ミリモル)及びNaBH(OAc)₃ (1.33 g、6ミリモル)を添加した。混合物を12時間攪拌し、そしてEtOAcで希釈した。有機層を飽和Na₂CO₃溶液、水、及び食塩水で洗浄し、そしてNa₂SO₄上に乾燥した。濃縮及びフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン中0~12% iPrOH)で精製することにより化合物148a (250 mg)を得た。m/z: 516.1 (M+H)⁺。

【1008】

化合物148b

化合物148b (530 mg)は1-アセチルピペラジンの代わりに1-エチルスルホニルピペラジンを使用した以外は化合物148aを製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z: 566.1 (M+H)⁺。

【1009】

化合物148c

化合物148c (384 mg)は1-アセチルピペラジンの代わりに4-トリフルオロメチルピペリジンを使用した以外は化合物148aを製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z: 541.2 (M+H)⁺。

【1010】

化合物148d

化合物148d (342 mg)は1-アセチルピペラジンの代わりに4,4-ジフルオロピペリジンを使用した以外は化合物148aを製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z: 509.1 (M+H)⁺。

【1011】

化合物148e

化合物148e (320 mg)は1-アセチルピペラジンの代わりに4-フルオロピペリジンを使用した以外は化合物148aを製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z: 491.1 (M+H)⁺。

【1012】

化合物148f

化合物148f (389 mg)は1-アセチルピペラジンの代わりに3,3-ジフルオロピペリジンを使用した以外は化合物148aを製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z: 509.1 (M+H)⁺。

【1013】

化合物149a

エチルアルコール(3 mL)中の化合物148a (250 mg、0.48ミリモル)の溶液に1.0 Nの水酸化ナトリウム溶液(0.53 mL、0.53ミリモル)を添加した。混合物を1時間攪拌し、そして溶媒を減圧下に除去した。ジオキサン中4.0 N塩酸(0.13 mL、0.52ミリモル)を添加し、そして混合物を蒸発させた。DMF(2 x 100 mL)と共に同時蒸発させることにより得られた化合物149aは更に精製することなく次の工程で使用した。

【1014】

実施例149b

化合物149bは化合物148aの代わりに化合物148bを使用した以外は化合物149aを製造するために使用した操作法に従って製造した。

【1015】

実施例149c

化合物149cは化合物148aの代わりに化合物148cを使用した以外は化合物149aを製造するために使用した操作法に従って製造した。

【1016】

実施例149d

化合物149dは化合物148aの代わりに化合物148dを使用した以外は化合物149aを製造するために使用した操作法に従って製造した。

【 1 0 1 7 】

実施例 1 4 9 e

化合物 1 4 9 e は化合物 1 4 8 a の代わりに化合物 1 4 8 e を使用した以外は化合物 1 4 9 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【 1 0 1 8 】

実施例 1 4 9 f

化合物 1 4 9 f は化合物 1 4 8 a の代わりに化合物 1 4 8 f を使用した以外は化合物 1 4 9 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【 1 0 1 9 】

実施例 D X (a)

実施例 D X (a) (9 0 m g) は化合物 1 3 8 a の代わりに化合物 1 4 9 a を使用した以外は化合物 1 3 9 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m / z : 8 1 7 . 3 (M + H) ⁺。

【 1 0 2 0 】

【 数 1 1 3 】

¹H NMR (CDCl₃) • 8.78 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.3-7.0 (10 H, m), 6.90 (1 H, s), 6.40 (1 H, m), 5.40 (1 H, m), 5.22 (2 H, s), 4.6-4.3 (2 H, m), 4.3-4.1 (2 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.5-3.2 (5 H, m), 2.92 (3 H, s), 2.9-2.6 (4 H, m), 2.4-2.2 (6 H, m), 2.07 (3 H, s), 1.9 (2 H, m), 1.6-1.3 (10 H, m).

実施例 D X (b)

実施例 D X (b) (1 5 0 m g) は化合物 1 3 8 a の代わりに化合物 1 4 9 b を使用した以外は化合物 1 3 9 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m / z : 8 6 7 . 3 (M + H) ⁺。

【 1 0 2 1 】

【 数 1 1 4 】

¹H NMR (CDCl₃) • 8.78 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.3-7.0 (10 H, m), 6.92 (1 H, s), 6.4 (1 H, br), 5.35 (1 H, br), 5.2 (2 H, s), 4.6-4.0 (4 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.3-3.1 (5 H, m), 2.92 (5 H, m), 2.8-2.6 (4 H, m), 2.5-2.2 (6 H, m), 1.90 (2 H, m), 1.6-1.3 (13 H, m).

実施例 D X (c)

実施例 D X (c) (4 2 7 m g) は化合物 1 3 8 a の代わりに化合物 1 4 9 c を使用した以外は化合物 1 3 9 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m / z : 8 4 2 . 2 (M + H) ⁺。

【 1 0 2 2 】

【 数 1 1 5 】

¹H NMR (CDCl₃) • 8.77 (1 H, s), 7.80 (1 H, s), 7.3-7.0 (10 H, m), 6.88 (1 H, s), 6.40 (1 H, br), 5.50 (1 H, br), 5.20 (2 H, m), 4.7-4.3 (2 H, m), 4.18 (2 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 3.05-2.8 (4 H, m), 2.8-2.6 (4 H, m), 2.25 (2 H, m), 2.0-1.65 (6 H, m), 1.6-1.2 (14 H, m).

実施例 D X (d)

実施例 D X (d) (3 9 0 m g) は化合物 1 3 8 a の代わりに化合物 1 4 9 d を使用し

た以外は化合物 139a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m / z : 810 . 2 (M + H) ⁺。

【 1 0 2 3 】

【 数 1 1 6 】

¹H NMR (CDCl₃) • 8.78 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.4-7.0 (10 H, m), 6.89 (1 H, s), 6.40 (1 H, br), 5.40 (1 H, br), 5.22 (2 H, m), 4.6-4.3 (2 H, m), 4.22 (2 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.24 (1 H, m), 3.0-2.6 (7 H, m), 2.5 -2.2 (6 H, m), 2.0-1.7 (6 H, m), 1.6-1.2 (10 H, m).

実施例 D X (e)

実施例 D X (e) (1 6 0 m g) は化合物 138a の代わりに化合物 149e を使用した以外は化合物 139a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m / z : 792 . 3 (M + H) ⁺。

【 1 0 2 4 】

【 数 1 1 7 】

¹H NMR (CDCl₃) • 8.77 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.3-7.0 (10 H, m), 6.87 (1 H, s), 6.45 (1 H, br), 5.55 (1 H, br), 5.20 (2 H, m), 4.9-4.3 (3 H, m), 4.3-4.1 (2 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.25 (1 H, m), 3.1-2.8 (5 H, m), 2.8-2.6 (4 H, m), 2.6-2.1 (6 H, m), 2.0-1.4 (8 H, m), 1.37 (6 H, m).

実施例 D X (f)

実施例 D X (f) (4 8 0 m g) は化合物 138a の代わりに化合物 149f を使用した以外は化合物 139a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m / z : 810 . 2 (M + H) ⁺。

【 1 0 2 5 】

【 数 1 1 8 】

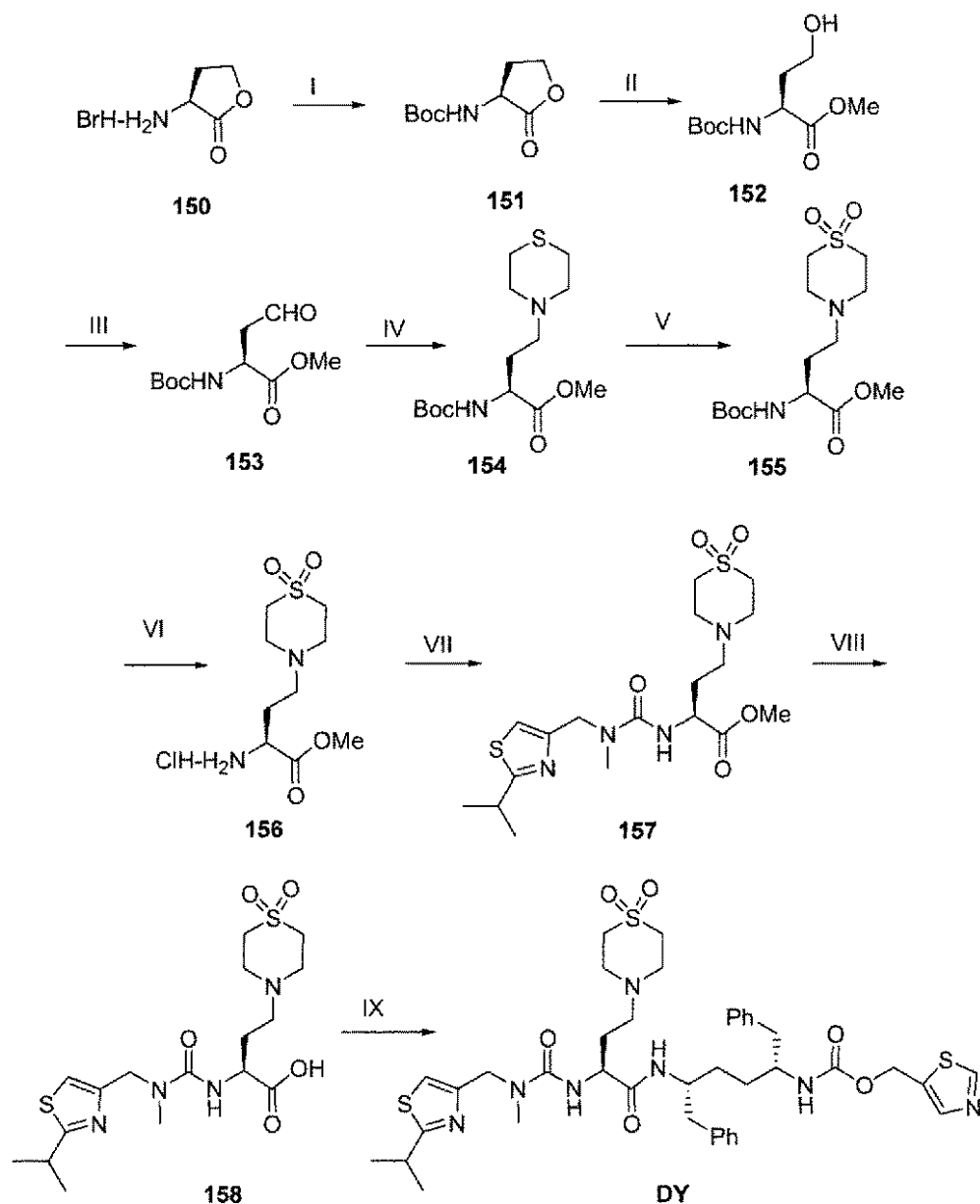
¹H NMR (CDCl₃) • 8.77 (1 H, s), 7.80 (1 H, s), 7.3-7.0 (10 H, m), 6.93 (1 H, br), 6.84 (1 H, s), 6.40 (1 H, br), 5.50 (1 H, br), 5.20 (2 H, m), 4.5-4.3 (2 H, m), 4.3-4.1 (2 H, m), 3.75 (1 H, m), 3.24 (1 H, m), 3.05-2.8 (5 H, m), 2.8-2.6 (4 H, m), 2.5-2.2 (6 H, m), 2.0-1.75 (4 H, m), 1.7-1.37 (10 H, m).

実施例 D Y の製造

スキーム 100

【 1 0 2 6 】

【化 1 7 9】



1. $\text{Boc}_2\text{O}/\text{THF}$; II. NaOMe/MeOH ; III. SO_3 -ピリジン/ $\text{DMSO}/\text{Et}_3\text{N}$;
 IV. チオモルホリン/ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{HOAc}$; V. 4-メチルモルホリン N-オキシド/ OsO_4 ;
 VI. HCl ; VII. a. CDI ; b. 化合物 9; VIII. a. NaOH ; b. HCl ;
 IX. EDC/HOBT /化合物 8

化合物 150

化合物 150 は Aldrich から入手した。

【1027】

化合物 151

THF (400 mL) 中の化合物 150 (25 g、137 ミリモル) の懸濁液にトリエチルアミン (21 mL、151 ミリモル)、次いで Boc_2O (31.5 g、144 ミリモル) を添加した。混合物を 48 時間攪拌し、溶媒を除去した。残留物を EtOAc で希釈し、飽和炭酸ナトリウム溶液で 2 回、水で 1 回、そして食塩水で 1 回洗浄し、そして Na_2SO_4 上に乾燥した。濃縮して化合物 151 (25 g) を得た。

【1028】

化合物 152

0 の MeOH (20 mL) 中の化合物 151 (2.0 g、10 ミリモル) の溶液にメタノール (0.46 mL、2 ミリモル) 中 4.4 N のナトリウムメトキシド溶液を添加した。混合物を 45 分間攪拌し、そして飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチングした。溶媒を蒸発させ、そして残留物を EtOAc で希釈した。有機層を飽和 NH_4Cl 溶液、水、及び食塩水で洗浄し、そして Na_2SO_4 上に乾燥した。濃縮により化合物 152 (2.6 g) を得た。

【1029】

化合物 153

化合物 153 (1.9 g) は実施例 DU (c) の代わりに化合物 152 を使用した以外は実施例 DV を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【1030】

化合物 154

化合物 154 (1.65 g) は化合物 60 及び 1 - アセチルピペラジンの代わりに化合物 153 および 4 - チオモルホリンを使用した以外は化合物 148a を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【1031】

化合物 155

アセトン / 水 (270 mL / 70 mL) 中の化合物 154 (1.55 g、4.86 ミリモル) の溶液に 4 - メチルモルホリン N - オキシド (1.25 g、10 ミリモル)、次いで OsO_4 / tBuOH 溶液 (6.8 mL、2.5%) を添加した。混合物を 12 時間攪拌し、そして溶媒を減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 60 ~ 100% EtOAc) による精製により化合物 155 (1.44 g) を得た。

【1032】

化合物 156

化合物 156 は化合物 139a の代わりに化合物 155 を使用した以外は化合物 140a を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【1033】

化合物 157

化合物 157 (660 mg) は化合物 140a の代わりに化合物 156 を使用した以外は実施例 DM (a) を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 447.0 (M + H)⁺。

【1034】

化合物 158

化合物 158 は化合物 143 の代わりに化合物 157 を使用した以外は化合物 144 を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 433.1 (M + H)⁺。

【1035】

実施例 DY

実施例 DY (350 mg) は化合物 138a の代わりに化合物 158 を使用した以外は化合物 139a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 824.2 (M + H)⁺。

【1036】

【数 119】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) • 8.80 (1 H, s), 7.82 (1 H, s),

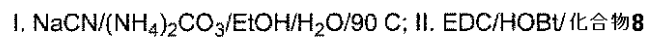
7.2-7.0 (10 H, m), 6.96 (1 H, s), 6.71 (1 H, br), 6.4 (1 H, br), 5.21 (2 H, m), 5.15 (1 H,

br), 4.5-4.1 (4 H, m), 3.80 (1 H, m), 3.22 (1 H, m), 3.0-2.8 (11 H, m), 2.8-2.6 (4 H,

m), 2.47 (2 H, m), 2.0-1.7 (2 H, m), 1.6-1.3 (10 H, m).

実施例 DZ ~ EA の製造

【化 1 8 0】



EtOH/H₂O (1.6 mL / 1.6 mL) 中の化合物 60 (1.6 ミリモル) の溶液に炭酸アンモニウム (600 mg、6.4 ミリモル)、次いでシアン化ナトリウム (158 mg) を添加した。混合物を 16 時間 90 ° で加熱し、そして 25 ° に冷却した。pH 3 ~ 4 となるまで 1 N 塩酸を添加した。残留物を EtOAc で希釈し、そして水及び食塩水で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上に乾燥し、そして濃縮することにより得られた化合物 159 及び 160 を更に精製することなく次の工程に使用した。

実施例 D Z (80 mg) 及び E A (60 mg) は化合物 138 a の代わりに化合物 159 および 160 を使用した以外は化合物 139 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。実施例 D Z : m / z : 732 . 3 (M + H) ⁺。

【 1 0 3 9 】

【数 1 2 0】

¹H NMR

(CDCl₃) • 8.75 (1 H, m), 7.80 (1 H, m), 7.3-7.0 (10 H, m), 6.95 (1 H, m), 6.8 (1 H, br), 6.40 (1 H, br), 5.8 (1 H, br), 5.20 (2 H, m), 4.40 (2 H, m), 4.2-3.8 (3 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 2.95 (3 H, m), 2.8-2.3 (6 H, m), 1.6-1.3 (10 H, m).

実施例 E A : m / z : 755 . 2 (M + H) ⁺ .

【 1 0 4 0 】

【数 1 2 1】

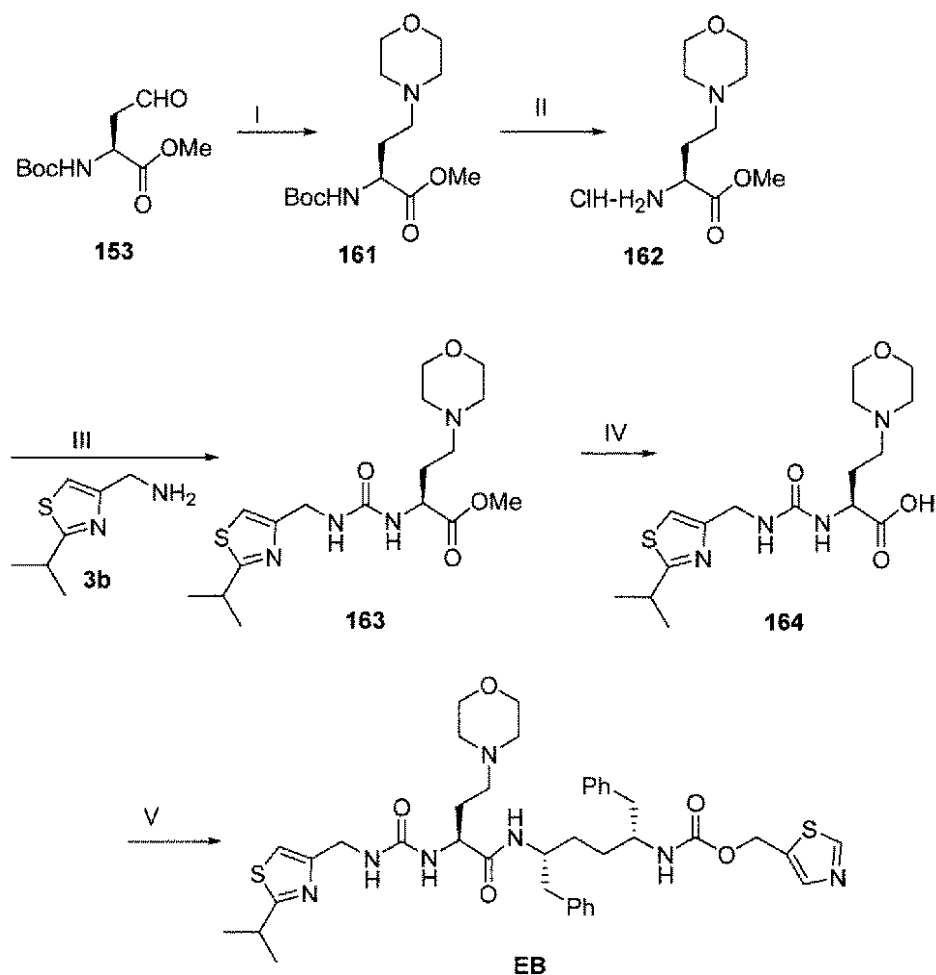
¹H NMR (CDCl₃) • 8.81 (1 H, s), 8.02 (1 H, br), 7.9 (1 H, s), 7.85 (1 H, br), 7.3-7.0 (11 H, m), 6.3 (1 H, br), 5.4-5.1 (3 H, m), 4.6-4.3 (2 H, m), 4.2-3.8 (2 H, m), 3.8-3.4 (1 H, m), 3.3 (1 H, m), 3.1-2.9 (3 H, m), 2.8-2.4 (4 H, m), 2.15 (2 H, m), 1.7-1.2 (10 H, m).

実施例 E B の製造

スキーム 102

【 1 0 4 1 】

【化 1 8 1】



I. モルホリン/NaBH(OAc)₃/HOAc; II. HCl; III. a. CDI; b. 化合物 **3b**; IV. a. NaOH; b. HCl; V. EDC/HOBt/化合物 **8**

化合物 1 6 1

化合物 1 6 1 (1 1 g) は化合物 6 0 及び 1 - アセチルピペラジンの代わりに化合物 1 5 3 およびモルホリンを使用した以外は化合物 1 4 8 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。 $m/z : 303.0 (M+H)^+$ 。

【 1 0 4 2 】

化合物 1 6 2

化合物 1 6 2 (1 0 . 4 g) は化合物 1 3 9 a の代わりに化合物 1 6 1 を使用した以外は化合物 1 4 0 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。 $m/z : 203.1 (M+H)^+$ 。

【 1 0 4 3 】

実施例 3 b

化合物 3 b は WO 2 0 0 8 / 0 1 0 9 2 1 A 2 に記載されている、そしてスキーム 1 0 において上記した操作法に従って合成した。

【 1 0 4 4 】

実施例 1 6 3

化合物 1 6 3 (5 4 0 m g) は化合物 1 4 0 a 及び 9 の代わりに化合物 1 6 2 及び 3 6 を使用した以外は実施例 D M (a) を製造するために使用した操作法に従って製造した。 $m/z : 385.1 (M+H)^+$ 。

【 1 0 4 5 】

実施例 1 6 4

化合物 1 6 4 (7 8 0 m g) は化合物 1 4 3 の代わりに化合物 1 6 3 を使用した以外は化合物 1 4 4 を製造するために使用した操作法に従って製造した。 $m/z : 371.0 (M+H)^+$ 。

【 1 0 4 6 】

実施例 E B

実施例 E B (2 1 0 m g) は化合物 1 3 8 a の代わりに化合物 1 6 4 を使用した以外は化合物 1 3 9 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。 $m/z : 762.2 (M+H)^+$ 。

【 1 0 4 7 】

【 数 1 2 2 】

$^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{)} \bullet 9.06 (1 \text{ H, s}), 7.85 (1$

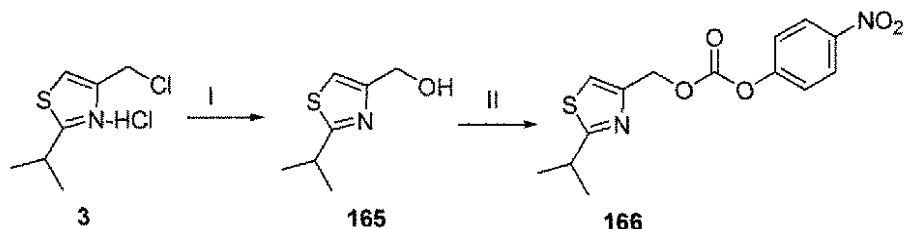
$\text{H, s}), 7.7 (1 \text{ H, br}), 7.2-7.0 (12 \text{ H, m}), 6.55 (1 \text{ H, br}), 6.20 (1 \text{ H, br}), 5.18 (2 \text{ H, s}), 4.23 (2 \text{ H, m}), 4.15-3.8 (2 \text{ H, m}), 3.65 (1 \text{ H, m}), 3.55 (4 \text{ H, m}), 3.2 (1 \text{ H, m}), 2.7-2.4 (6 \text{ H, m}), 2.3-2.0 (6 \text{ H, m}), 1.5-1.2 (10 \text{ H, m}).$

化合物 1 6 6 の製造

スキーム 1 0 3

【 1 0 4 8 】

【化 1 8 2】



I. NaOH/H₂O; II. ビス(4-ニトロフェニル)カーボネート/Et₃N

化合物 3

化合物 3 は WO 2 0 0 8 / 0 1 0 9 2 1 A 2 に記載されている操作法に従って合成した。

【 1 0 4 9 】

化合物 1 6 5

水 (1 0 m L) 中の化合物 3 (2 . 6 5 g 、 1 2 . 5 ミリモル) の懸濁液に、水酸化ナトリウム (1 . 5 g 、 3 8 ミリモル) を添加した。混合物を 1 2 時間 9 0 ° で加熱し、そして 2 5 ° に冷却した。混合物を E t O A c で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、そして Na₂SO₄ 上に乾燥した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 5 0 % E t O A c) による精製により、化合物 1 6 5 (8 1 0 m g) を得た。

【 1 0 5 0 】

化合物 1 6 6

D C M (1 2 m L) 中の化合物 1 6 5 (8 1 0 m g 、 5 . 2 ミリモル) の溶液に、ビス (4 - ニトロフェニル) カーボネート (1 . 7 3 g 、 5 . 7 ミリモル) 、次いでトリエチルアミン (1 . 1 m L 、 7 . 8 ミリモル) を添加した。混合物を 1 4 時間攪拌し、そして溶媒を除去した。残留物を E t O A c で希釈し、2 回飽和炭酸ナトリウムで、その後水、次いで食塩水で洗浄し、そして Na₂SO₄ 上に乾燥した。濃縮及びフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 2 0 % E t O A c) による精製により化合物 1 6 6 (1 . 4 g) を得た。

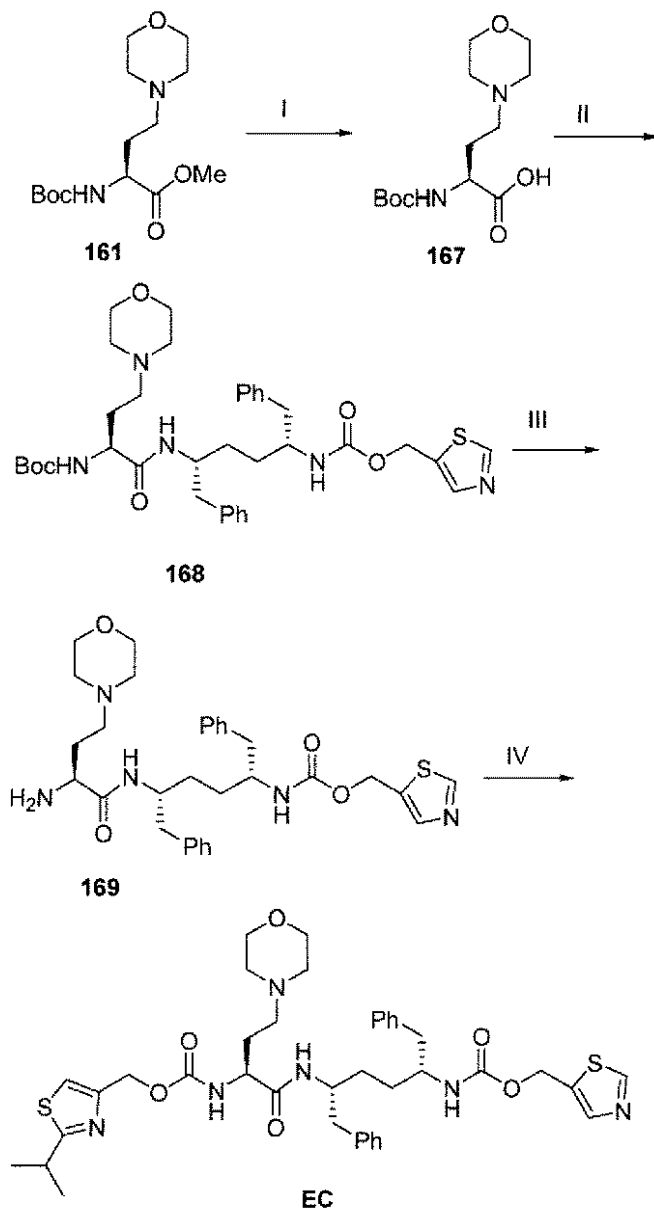
【 1 0 5 1 】

実施例 E C の製造

スキーム 1 0 4

【 1 0 5 2 】

【化 1 8 3】



I. a. NaOH; b. HCl; V. EDC/HOBt/化合物8; III. a. HCl; b. NaOH;
IV. 化合物166/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}$

化合物 1 6 7

化合物 1 6 7 は化合物 1 4 3 の代わりに化合物 1 6 1 を使用した以外は化合物 1 4 4 を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【 1 0 5 3】

化合物 1 6 8

化合物 1 6 8 (1 . 2 g) は化合物 1 3 8 a の代わりに化合物 1 6 7 を使用した以外は化合物 1 3 9 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。 $m/z : 680.3$ ($M + H$) $^+$ 。

【 1 0 5 4】

化合物 1 6 9

MeOH (10 mL) 中の化合物 1 6 8 (1 . 2 g 、 1 . 8 ミリモル) の溶液に 4 N の塩酸 (4 . 4 mL 、 17 . 6 ミリモル) を添加した。混合物を 6 時間攪拌し、そして溶媒を除去した。残留物を 2 N 水酸化ナトリウム溶液で塩基性化 ($\text{pH} = 11$) し、そして EtOAc で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、そして Na_2SO_4 上に乾燥した。濃縮

により化合物 169 (1.0 g) を得た。

【1055】

実施例 E C

CH₃CN (2 mL) 中の化合物 169 (116 mg、0.2 ミリモル) の溶液に化合物 166 (71 mg、0.22 ミリモル)、次いでトリエチルアミン (71 μL、0.4 ミリモル) を添加した。混合物を 48 時間攪拌し、そして EtOAc で希釈した。有機層を飽和炭酸ナトリウム溶液、水、及び食塩水で洗浄し、そして Na₂SO₄ 上に乾燥した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中 0 ~ 15% iPrOH) による精製により化合物 1073 (130 mg) を得た。m/z : 763.3 (M + H)⁺。

【1056】

【数 123】

¹H

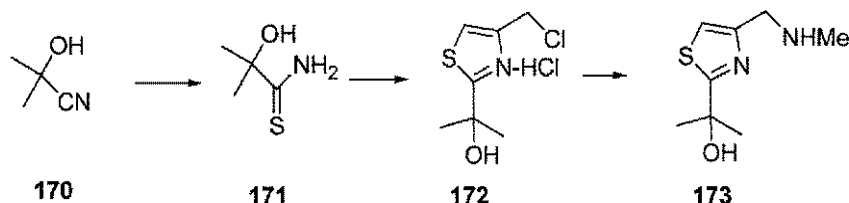
NMR (CDCl₃) • 8.75 (1 H, s), 7.78 (1 H, s), 7.67 (1 H, br), 7.3-7.0 (11 H, m), 6.22 (1 H, m), 5.24 (2 H, s), 5.16 (2 H, s), 5.10 (1 H, br), 4.28-4.10 (2 H, m), 3.8 (1 H, m), 3.6 (4 H, m), 3.32 (1 H, m), 2.9-2.6 (4 H, m), 2.4-2.1 (6 H, m), 1.8 (2 H, m), 1.6 (2 H, m), 1.4 (8 H, m).

化合物 173 の製造

スキーム 105

【1057】

【化 184】



化合物 170

化合物 170 は Aldrich から入手した。

【1058】

化合物 171

硫化水素ガスを 5 時間ピリジン (100 mL) 及びトリエチルアミン (4.4 mL) 中の化合物 170 (1.8 mL、20 ミリモル) の溶液に通した。溶液を 10 分間窒素でパージし、そして溶媒を除去した。残留物をエチルアルコール 10 mL と共に 3 回同時蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中 10% iPrOH) で精製することにより化合物 171 (2.0 g) を得た。

【1059】

化合物 172

アセトン (30 mL) 中の化合物 171 (2 g、17 ミリモル) の溶液に 1,3-ジクロロアセトン (2.1 g、17 ミリモル)、次いで MgSO₄ (2.0 g、17 ミリモル) を添加した。混合物を 12 時間還流し、25 °C に冷却させた。混合物を濾過した。濃縮し、化合物 172 を得た。m/z : 191.9 (M + H)⁺。

【1060】

化合物 173

水中 40% メチルアミンの溶液 (36 mL) に水 (10 mL) 中の化合物 172 (17 ミリモル) の溶液を添加した。混合物を 1 時間攪拌し、そして減圧下に濃縮した。フラッ

シュカラムクロマトグラフィー（DCM中10%MeOH）による精製により化合物173を得た。 m/z : 187.0 ($M+H$)⁺。

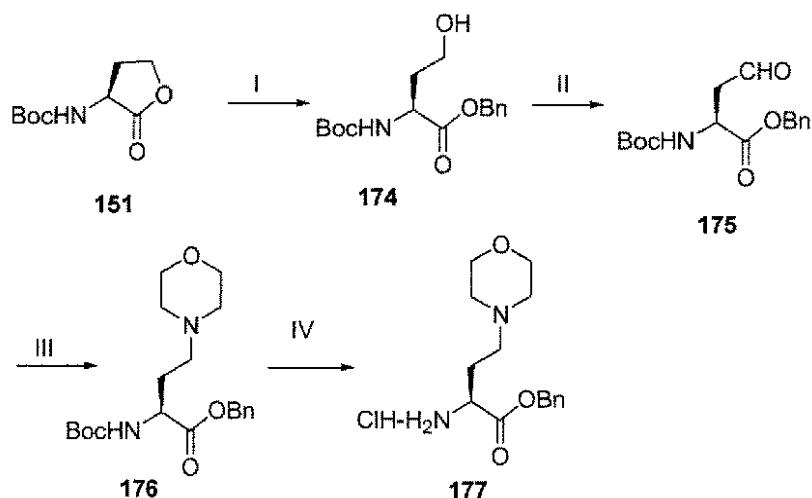
【1061】

化合物177の製造

スキーム106

【1062】

【化185】



I. a. NaOH/EtOH/H₂O; b. BnBr/DMF; II. SO₃-ピリジン;
III. モルホリン/NaBH(OAc)₃/HOAc; IV. HCl

化合物174

エチルアルコール（160 mL）中の化合物151（10.5 g、50ミリモル）溶液に水酸化ナトリウム溶液（2.1 g、52.5ミリモル、30 mL）を添加した。混合物を1時間攪拌し、そして溶媒を減圧下に除去した。残留物をエチルアルコール200 mLと共に3回同時蒸発させた。白色固体を高真空下に2時間60℃で乾燥した。この固体にDMF（80 mL）、次いでベンジルブロミド（7.3 mL、61ミリモル）を添加した。混合物を暗所で12時間攪拌し、そしてEtOAcで希釈した。有機層を水で5回、次いで食塩水で1回洗浄し、そして次にNa₂SO₄上に乾燥した。濃縮により化合物174（15 g）を得た。

【1063】

化合物175

化合物175は実施例DU（c）の代わりに化合物174を使用した以外は実施例DVを製造するために使用した操作法に従って製造した。

【1064】

化合物176

化合物176は化合物60及び1-アセチルピペラジンの代わりに化合物175及びモルホリンを使用した以外は化合物148aを製造するために使用した操作法に従って製造した。

【1065】

化合物177

化合物177（3.4 g）は化合物139aの代わりに化合物176を使用した以外は実施例140aを製造するために使用した操作法に従って製造した。 m/z : 279.1 ($M+H$)⁺。

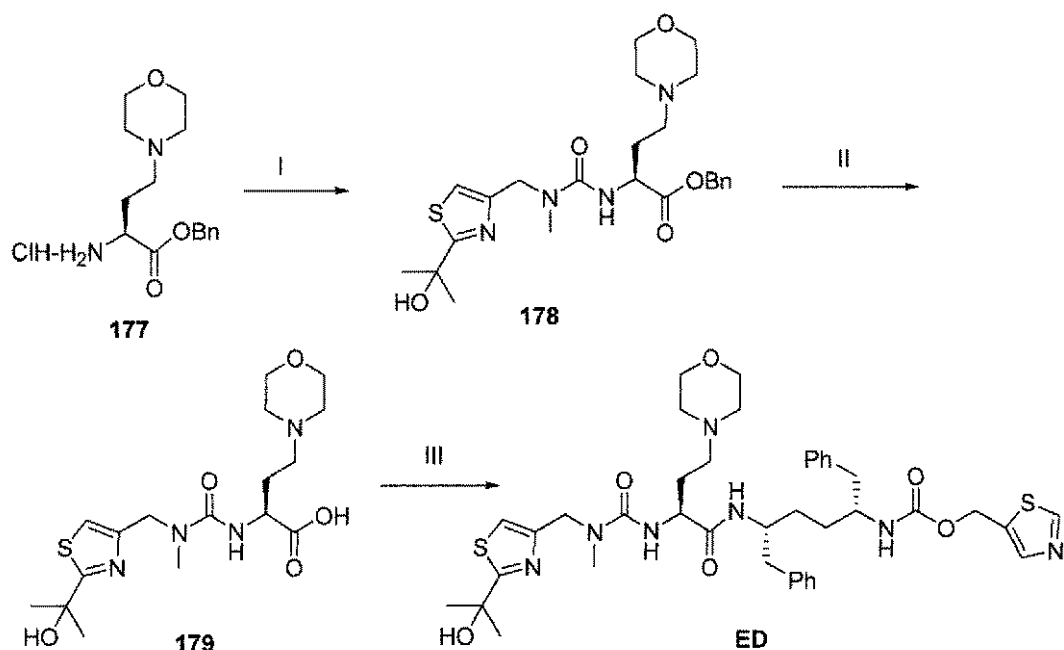
【1066】

実施例EDの製造

スキーム 107

【1067】

【化186】



I. a. CDI/DIPEA; b. 化合物173; II. a. NaOH; b. HCl; III. 化合物8/EDC/HOBt

化合物178

化合物178 (300 mg) は化合物140a及び9の代わりに化合物173及び177を使用した以外は実施例DM(a)を製造するために使用した操作法に従って製造した。 $m/z: 491.3 (M+H)^+$ 。

【1068】

化合物179

化合物179は化合物148aの代わりに化合物178を使用した以外は化合物149aを製造するために使用した操作法に従って製造した。

【1069】

実施例ED

実施例ED (370 mg) は化合物138aの代わりに化合物179を使用した以外は化合物139aを製造するために使用した操作法に従って製造した。 $m/z: 792.3 (M+H)^+$ 。

【1070】

【数124】

 $^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)} \cdot 8.98 (1 \text{ H, s}), 7.83 (1 \text{ H, s}),$ $7.20-7.08 (11 \text{ H, m}), 5.20 (2 \text{ H, m}), 4.55 (2 \text{ H, m}), 4.3-4.0 (4 \text{ H, m}), 3.75 (3 \text{ H, m}),$

【1071】

【数125】

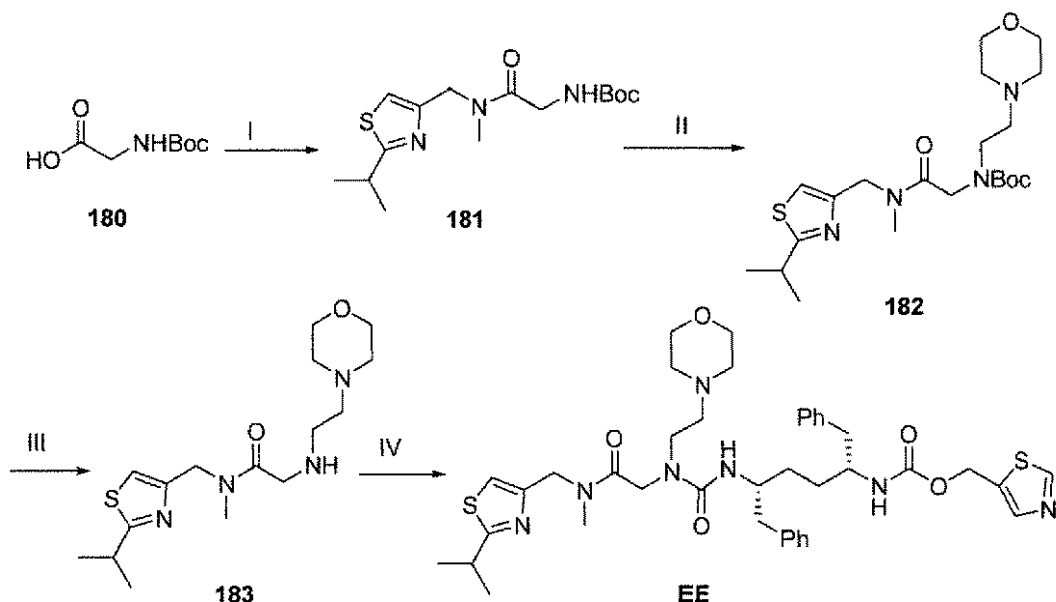
$3.4 (2 \text{ H, m}), 3.2-3.0 (4 \text{ H, m}), 2.99 (3 \text{ H, s}), 2.70 (4 \text{ H, m}), 2.1-1.8 (2 \text{ H, m}), 1.7-1.4 (10 \text{ H, m}).$

実施例EEの製造

スキーム 108

【1072】

【化187】



I. 化合物 9/EDC/HOBt; II. a. NaH/DMF; b. 2-モルホリンエチルブロミド;
 III. a. TFA/DCM; b. NaOH; IV. a. トリホスゲン/DIPEA; b. 化合物 8/DIPEA

化合物 180

化合物 180 は Aldrich から入手した。

【1073】

化合物 181

化合物 181 (1.6 g) は化合物 8 及び 138a の代わりに化合物 180 及び 9 を使用した以外は化合物 139a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 327.9 (M + H)⁺。

【1074】

化合物 182

DMF (4 mL) 中の水素化ナトリウム (52 mg、60%、1.3 ミリモル) の懸濁液に DMF (1 mL) 中の化合物 181 (327 mg、1 ミリモル) の溶液を添加した。混合物を 90 分間攪拌し、そして DMF (1 mL) 中の 2-モルホリンエチルブロミド (212 mg、1.1 ミリモル) の溶液を滴下した。混合物を 12 時間攪拌し、そして水でクエンチングした。水層を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を水で 5 回、そして食塩水で 1 回洗浄し、そして Na₂SO₄ 上に乾燥した。乾燥した有機層を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中 0 ~ 10% MeOH) で精製することにより、化合物 182 (267 mg) を得た。m/z : 441.1 (M + H)⁺。

【1075】

化合物 183

化合物 183 (175 mg) は化合物 168 の代わりに化合物 182 を使用した以外は化合物 169 を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 341.2 (M + H)⁺。

【1076】

実施例 EE

0 の DCM (1 mL) 中のトリホスゲン (56 mg、0.19 ミリモル) の溶液に DCM (1.8 mL) 中の化合物 8 (210 mg、0.51 ミリモル) 及び DIPEA (194 µl) の溶液を添加した。混合物を 30 分間攪拌し、そして DCM (1 mL) 中の化

合物 183 (175 mg、0.51 ミリモル) 及び DIPEA (194 μ l) の溶液を添加した。混合物を 25 に加温し、そして 12 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、飽和炭酸ナトリウムで 2 回、水で 1 回、そして食塩水で 1 回洗浄し、そして Na_2SO_4 上に乾燥した。乾燥した有機層を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中 15% iPrOH) で精製することにより、実施例 EE (150 mg) を得た。m/z: 776.3 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【1077】

【数126】

¹H NMR

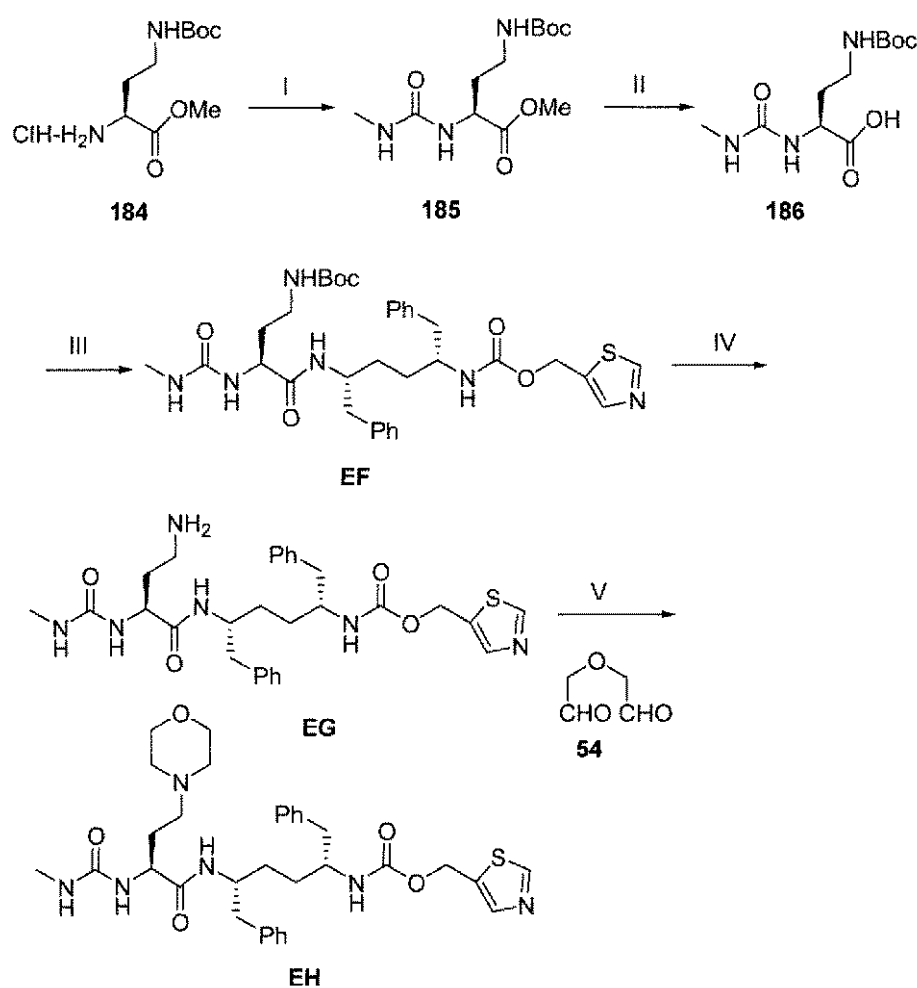
(CD_3OD) • 8.97 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 7.25-7.05 (11 H, m), 5.21 (2 H, s), 4.6 (2 H, m), 4.3-4.1 (2 H, m), 3.95 (1 H, m), 3.75 (1 H, s), 3.47 (4 H, m), 3.3 (5 H, m), 3.06/2.94 (3 H, s), 2.7 (4 H, m), 2.30 (4 H, m), 1.6-1.2 (10 H, m).

実施例 EF ~ EH の製造

スキーム 109

【1078】

【化188】



1. a. CDI/DIPEA; b. MeNH_2 ; II. a. $\text{NaOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; b. HCl ;
 III. 化合物 8/EDC/HOBt/DIPEA; IV. a. TFA/DCM ; b. NaOH ;
 V. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{HOAc}$

化合物 184

化合物 184 は Aldrich から入手した。

【1079】

化合物 185

化合物 185 (291 mg) は化合物 140a 及び 9 の代わりに化合物 184 及びメチルアミンを使用した以外は実施例 DM(a) を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 289 . 9 (M + H)⁺。

【1080】

化合物 186

化合物 186 は化合物 143 の代わりに化合物 185 を使用した以外は化合物 144 を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 275 . 9 (M + H)⁺。

【1081】

実施例 EF

実施例 EF (102 mg) は化合物 138a の代わりに化合物 186 を使用した以外は化合物 139a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 667 . 1 (M + H)⁺。

【1082】

実施例 EG

実施例 EG (144 mg) は化合物 168 の代わりに実施例 EF を使用した以外は化合物 169 を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 567 . 2 (M + H)⁺。

【1083】

化合物 54

化合物 54 は WO 2008 / 010921 A2 に記載されている操作法に従って合成した。

【1084】

実施例 EH

実施例 EH (25 mg) は化合物 60 及び 1 - アセチルピペラジンの代わりに実施例 EG 及び化合物 54 を使用した以外は化合物 148a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 637 . 3 (M + H)⁺。

【1085】

【数 127】

¹H NMR

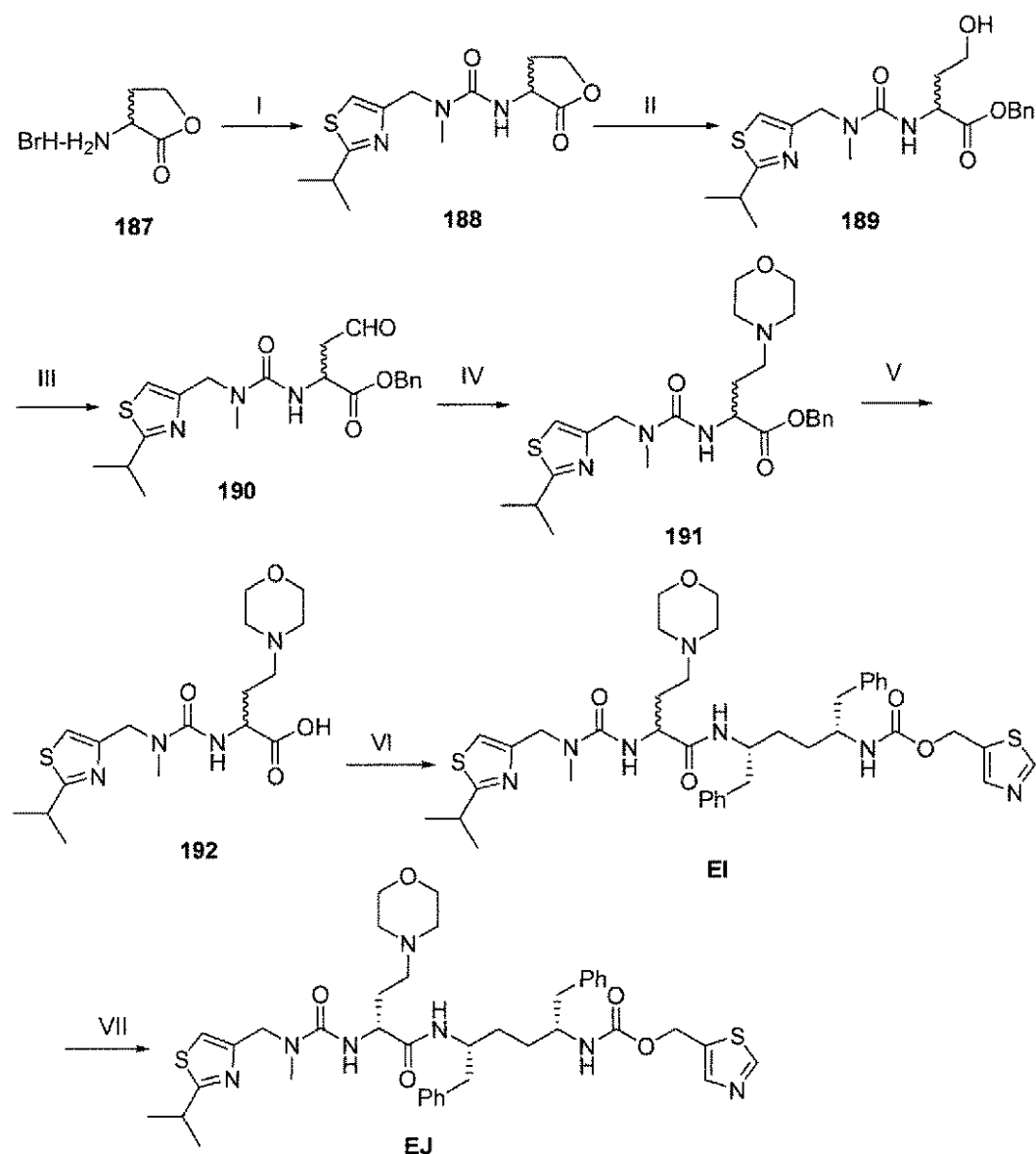
(CDCl₃) • 9.00 (br s, 1H); 7.94 (br s, 1H); 7.72 (br s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 5.49 (m, 1H); 5.25 (s, 2H); 4.47 (m, 1H); 4.30 (m, 1H); 4.02 (br s, 1H); 3.65 (m, 2H); 3.41 (m, 2H); 2.76 (m, 9H); 2.25-1.70 (m, 4H); 1.70-1.40 (m, 6H).

実施例 EI ~ EJ の製造

スキーム 110

【1086】

【化 1 8 9】



I. a. CDI/DIPEA; b. 化合物 9; II. a. NaOH/EtOH; b. BnBr/DMF; III. SO3-ピリジン/Et₃N; IV.

モルホリン/NaBH(OAc)₃/AcOH/CH₃CN; V. a. NaOH/EtOH/H₂O; b. HCl; IV. 化合物 8/EDC/HOBt/DIPEA;

VII. キラルカラム分離

化合物 1 8 7

化合物 1 8 7 は Aldrich から入手した。

【 1 0 8 7】

化合物 1 8 8

化合物 1 8 8 (8 9 7 m g) は化合物 1 4 0 a の代わりに化合物 1 8 7 を使用した以外は実施例 D M (a) を製造するために使用した操作法に従って製造した。m / z : 2 9 8 . 0 (M + H) ⁺。

【 1 0 8 8】

化合物 1 8 9

化合物 1 8 9 (1 . 2 4 g) は化合物 1 5 1 の代わりに化合物 1 8 8 を使用した以外は化合物 1 7 4 を製造するために使用した操作法に従って製造した。m / z : 4 0 6 . 1 (M + H) ⁺。

【 1 0 8 9】

化合物 1 9 0

化合物 190 (712 mg) は実施例 D U (c) の代わりに化合物 189 を使用した以外は実施例 D V を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 40 . 4 . 0 (M + H)⁺。

【1090】

化合物 191

化合物 191 (384 mg) は化合物 60 及び 1 - アセチルピペラジンの代わりに化合物 190 及びモルホリンを使用した以外は化合物 148 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 475 . 1 (M + H)⁺。

【1091】

化合物 192

化合物 192 (900 mg) は化合物 148 a の代わりに化合物 191 を使用した以外は化合物 149 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 385 . 0 (M + H)⁺。

【1092】

実施例 E I

実施例 E I (151 mg) は化合物 138 a の代わりに化合物 192 を使用した以外は化合物 139 a を製造するために使用した操作法に従って製造した。m/z : 776 . 2 (M + H)⁺。

【1093】

【数 128】

¹H NMR (CD₃OD) • 8.97 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 7.3-7.1 (11 H, m), 5.2 (2 H, s), 4.5 (2 H, m), 4.18 (2 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.59 (4 H, m), 3.23 (1 H, m), 2.97 (3 H, s), 2.8-2.5 (4 H, m), 2.5-2.1 (6 H, m), 1.9-1.6 (2 H, m), 1.6-1.3 (10 H, m).

実施例 E J

実施例 E I を HPLC (Chiral Technologies Inc. 製のキラルセル OD - H カラム、ヘプタン / iPrOH = 70 / 30) で精製することにより実施例 E J を得た。m/z : 776 . 2 (M + H)⁺。

【1094】

【数 129】

¹H NMR (CDCl₃) • 8.98 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.75 (m, 1H); 7.40-7.00 (m,

【1095】

【数 130】

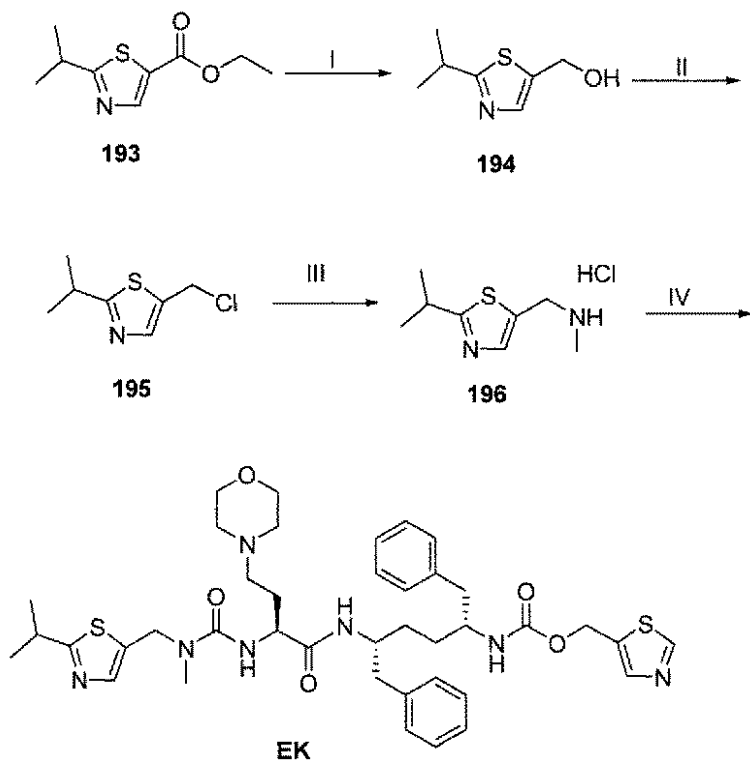
15H), 6.55 (br s, 1H); 5.92 (br s, 1H); 7.75 (d, 1H); 5.28, 5.19 (d_{AB}, J=14 Hz, 2H); 4.70-4.37 (m, 3H); 3.99 (m, 5H); 3.76 (br s, 1H); 3.65-3.30 (m, 3H); 2.97 (m, 5H); 2.90-2.60 (m, 7H); 2.28 (br s, 2H); 1.91 (br s, 2H); 1.6-1.3 (m, 12H).

実施例 E K の製造

スキーム 111

【1096】

【化 1 9 0】



I. LiAlH_4 , THF; II. PCl_5 , トルエン; III. MeOH中 MeNH_2 ;
IV.a. CDI/DIPEA; b. 化合物**169**

化合物 1 9 3

化合物 1 9 3 は J . M e d . C h e m . , 4 1 (4) , 1 9 9 8 , 6 0 2 - 6 1 7 (全
ての目的のために参照により全体が本明細書に組み込まれる) 記載の操作法に従って合成
した。

【 1 0 9 7 】

化合物 1 9 4

化合物 1 9 3 (1 . 4 g 、 7 ミリモル) を無水 T H F (7 m L) 中に溶解し、そして窒
素下 0 で攪拌しながら T H F 中 1 M の LiAlH_4 溶液中に 1 時間かけて滴下した。次
に反応混合物を室温に戻し、1 時間攪拌し、この時点で H P L C は反応終了を示していた
。反応混合物をアイスバスで冷却し、メタノールを徐々に添加した。次に水性の酒石酸ナ
トリウムカリウム溶液を添加した。有機性の溶液を酢酸エチルで抽出し、そして次に無水
硫酸ナトリウム上に乾燥し、減圧下に濃縮して得られた化合物 1 9 4 (1 g 、 9 1 %) を
更に精製することなく次の反応で使用した。

【 1 0 9 8 】

化合物 1 9 5

化合物 1 9 4 (1 g 、 6 . 3 7 ミリモル) を無水トルエン (6 m L) に溶解した。得ら
れた溶液に PCl_5 (1 . 3 g 、 6 . 3 7 ミリモル) を添加した。反応混合物を 1 時間攪
拌した後、反応が終了した。固体の重炭酸ナトリウムを反応混合物に添加し、次にこれを
酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で
洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上に乾燥し、そして減圧下に濃縮することにより
、化合物 1 9 5 (0 . 9 1 g 、 8 1 %) を得た。

【 1 0 9 9 】

化合物 1 9 6

化合物 1 9 5 (0 . 9 1 g 、 5 . 2 ミリモル) をメタノール中 2 M のメチルアミン (1
5 m L) に溶解した。反応混合物を 1 5 時間攪拌し、次に減圧下に濃縮した。得られた油

状物を希塩酸水溶液に溶解することにより pH 2 の溶液を形成した。次に溶液を酢酸エチルで洗浄した。水層を減圧下に濃縮した。残基を分取用 HPLC で精製することにより化合物 196 (0.6 g、56%) を得た。

【1100】

実施例 E K

実施例 E K (14 mg) は化合物 140 a 及び 9 の代わりに化合物 169 及び 196 を使用した以外は実施例 D M (a) を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【1101】

【数 131】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): • 8.98 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.19 (m, 10H), 5.21 (m, 2H), 4.68 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.25 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.73 (m, 4H), 2.23-2.40 (m, 6H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.51 (m, 4H), 1.36 (d, $J=6.9$ Hz, 6H).

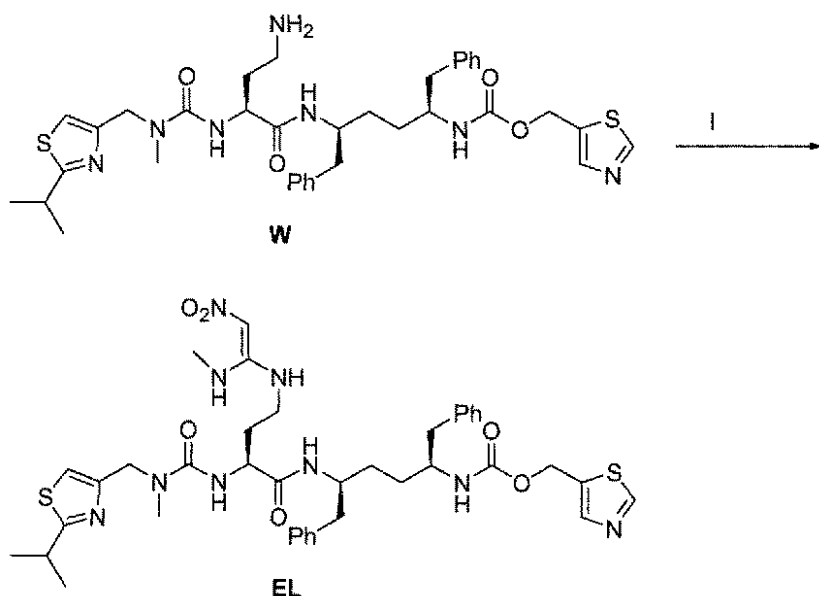
質量スペクトル (m/e) : ($M+H$)⁺ 776.3、($M-H$)⁻ 773.9

実施例 E L の製造

スキーム 112

【1102】

【化 191】



I. a. 1,1-ビス(メチルチオ)-2-ニトロエチレン/DMF; b. $\text{MeNH}_2/\text{MeOH}$

実施例 E L

実施例 W (71 mg、0.1ミリモル) 及び 1,1-ビス(メチルチオ)-2-ニトロエチレン (17 mg、0.1ミリモル) を無水 DMF (2 mL) に溶解した。得られた混合物を 90 分間室温で、次に 40 で更に 16 時間攪拌した。更に 10% の 1,1-ビス(メチルチオ)-2-ニトロエチレンを添加し、そして混合物を 8 時間 60 で攪拌した。メタノール中 2 M のメチルアミンの溶液 (1.2 mL、2.4ミリモル) を添加し、そして混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、そして重炭酸ナトリウム飽和水溶液及び塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上に乾燥し、そして減圧下に濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中 3 ~ 10% MeOH) により精製した。C₁₈-逆相分取用 HPLC

LCによる最終精製により実施例EL(55mg、68%)を得た。

【1103】

【数132】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): • 8.97 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.16 (m, 10H), 6.66 (s, 1H),

5.20 (s, 2H), 4.54 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.23 (m, 1H),

【1104】

【数133】

3.00-2.80 (m, 9H), 2.63 (m, 3H), 1.60-1.43 (m, 6H), 1.33 (d, $J=7.2$ Hz, 6H).

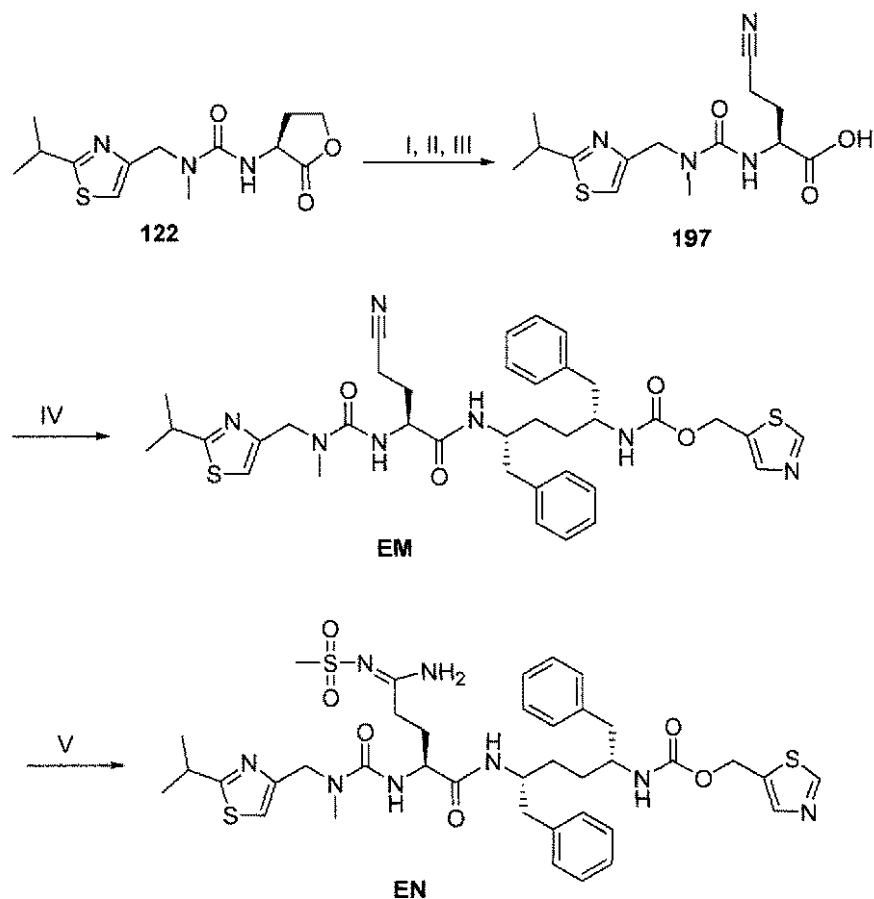
質量スペクトル (m/e): ($M+H$) $^+$ 806.3、($M-H$) $^-$ 804.1.

実施例EM~ENの製造

スキーム113

【1105】

【化192】



I. TMS-I/EtOH; II. KCN/DMSO; III. NaOH/H₂O/EtOH; IV. EDC₁/HOBt/TEA/THF;
V.a. HCl/MeOH; b. H₂NSO₂NH₂

化合物197

化合物122(460mg、1.5ミリモル)を無水DCMに溶解した。形成した溶液にEtOH(540μL、9.28ミリモル)、次いでTMS-I(663μL、4.6ミリモル)を滴下した。混合物を室温で2時間攪拌した。更にTMS-I(200μL)を添加し、混合物を1時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物をEtOHに溶解し、減圧下に濃縮した。残基を再度、追加分のEtOHに溶解した。形成した油状

物を無水DMSO (5 mL) に溶解した。KCNを添加し、そして得られた混合物を16時間室温で攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、そして順次、重炭酸ナトリウム飽和水溶液及び塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上に乾燥し、そして減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc) により精製した。生成物 (260 mg、0.74ミリモル) をEtOHに溶解し、そしてアイスバス中で攪拌した。NaOH (33 mg、0.82ミリモル) を水に溶解し、そしてEtOH溶液に少しずつ添加した。反応混合物を10%クエン酸でpH 2~3まで酸性化し、そしてEtOAcで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上に乾燥し、そして減圧下に濃縮した。得られた化合物197 (228 mg、47%) は更に精製することなく次の工程に使用した。

【1106】

実施例EM

化合物197 (228 mg、0.7ミリモル) を無水THF (5 mL) に溶解した。EDC (202 mg、1.05ミリモル) 及びHOBt (162 mg、1.05ミリモル) を溶液に添加し、そして得られた混合物を30分間攪拌した。化合物8 (214 mg、0.7ミリモル) を無水DMF (3 mL) 及びTEA (294 μ L、2.11ミリモル) と共に反応混合物に添加した。混合物を90分間攪拌し、次にEtOAcで希釈し、そして順次重炭酸ナトリウム飽和水溶液及び塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上に乾燥し、そして減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM中0~10% MeOH) で精製した。C₁₈-逆相分取用HPLCによる最終精製により実施例EM (291 mg、58%) を得た。

【1107】

【数134】

¹H NMR (CD₃OD): • 8.97 (s,

1H), 7.83 (s, 1H), 7.17 (m, 10H), 5.22 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.06 (m, 1H),

3.77 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.72 (m, 4H), 2.37 (m, 2H), 1.88 (m, 2H),

1.52 (m, 4H), 1.38 (d, J=7.2 Hz, 6H).

質量スペクトル (m/e) : (M+H)⁺ 716.2、(M-H)⁻ 713.9。

【1108】

実施例EN

実施例EM (120 mg、0.168ミリモル) を無水MeOH (5 mL) に溶解し、減圧下に濃縮した。この過程を新しい分量のMeOHを用いながら2回反復した。残留物をMeOH (5 mL) に溶解し、そして窒素ガス下にアイスバス中で攪拌した。HClガスを5~10分間MeOH溶液中にバブリングすることにより溶液を飽和させた。反応容器を密封し、反応混合物を8時間0 で攪拌した。次に反応混合物を室温で減圧下に濃縮した。残留物をEtOAcに溶解し、2回10%炭酸ナトリウム水溶液、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上に乾燥し、減圧下に濃縮した。残留物を2-メトキシエタノール (5 mL) 中に溶解した。スルファミド (161 mg、1.68ミリモル) を溶液に添加し、これを8時間80 で、そして次に16時間室温で攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物をEtOAcに溶解し、そして重炭酸ナトリウム飽和水溶液、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上に乾燥し、そして減圧下に濃縮した。粗製の物質をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM中0~10% MeOH) で精製した。C₁₈-逆相分取用HPLCによる最終精製により実施例EN (16 mg、12%) を得た。

【1109】

【数 1 3 5】

^1H NMR (CD_3OD): • 8.98 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.16 (m, 10H), 6.82 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.53 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.68 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.45 (m, 4H), 1.35 (d, $J=7.2$ Hz, 6H).

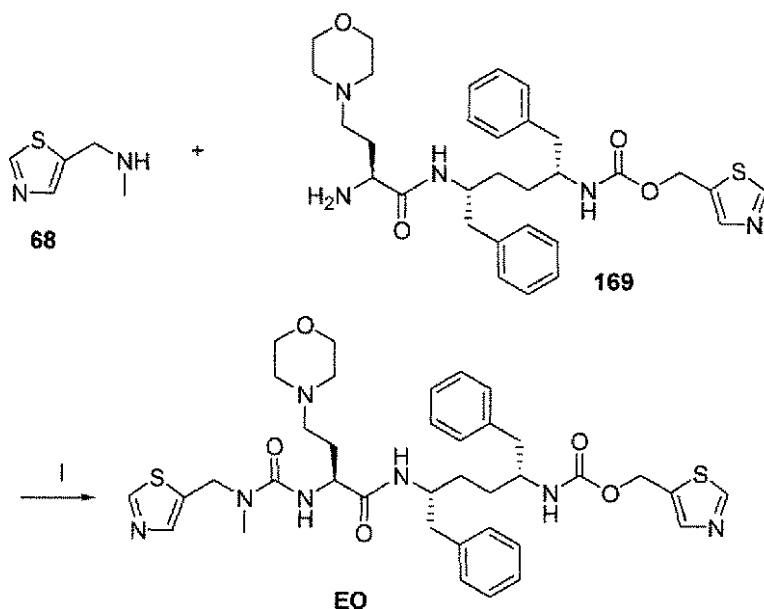
質量スペクトル (m/e): ($M+H$) $^+$ 812.1、($M-H$) $^-$ 810.0.

実施例 E O の製造

スキーム 114

【1110】

【化193】



l. a. 化合物 **169**/CDI/DIPEA; b. 化合物 **68**

化合物 68

化合物 68 は WO 2008 / 010921 A2 に記載されている操作法に従って合成した。

【1111】

実施例 E O

実施例 E O (39 mg) は化合物 140 a 及び 9 の代わりに化合物 68 及び 169 を使用した以外は実施例 D M (a) を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【1112】

【数 1 3 6】

^1H NMR (CD_3OD): • 8.98 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.19 (m, 10H), 5.21 (s, 2H), 4.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.64 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.74 (m, 4H), 2.38-2.28 (m, 6H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.50 (m, 4H).

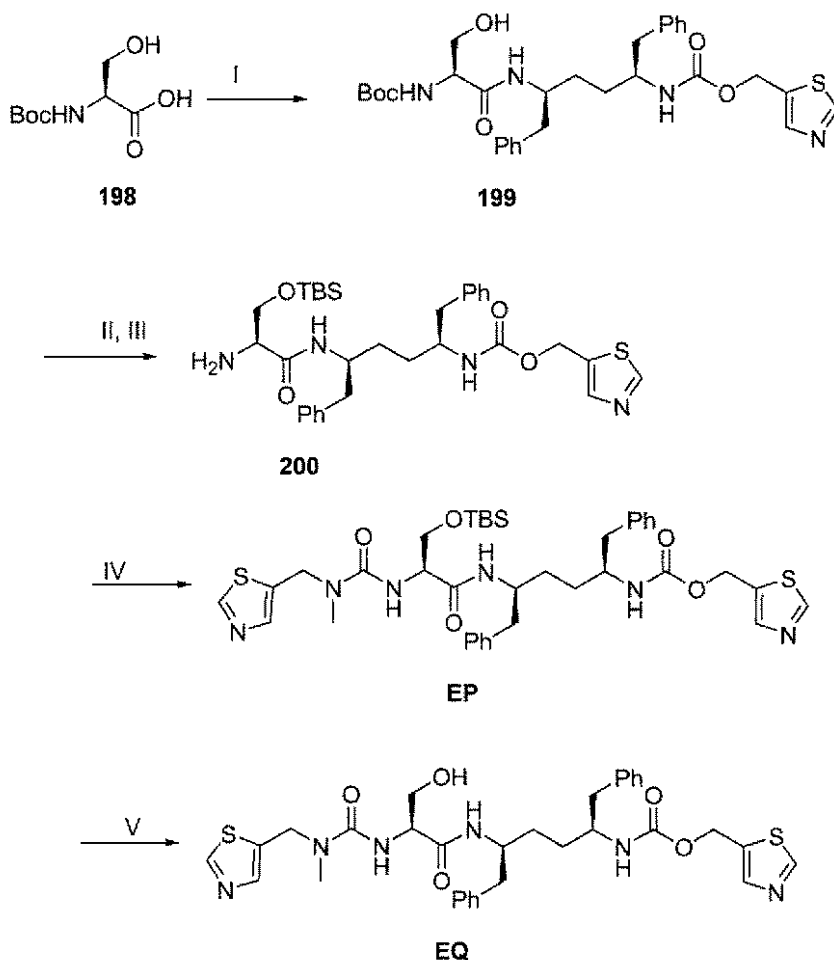
質量スペクトル (m/e): ($M+H$) $^+$ 734.3、($M-H$) $^-$ 731.9

実施例 E P ~ E Q の製造

スキーム 1 1 5

【 1 1 1 3 】

【 化 1 9 4 】



I. 化合物**46**/EDC/HOBt/DIPEA; II. HCl/ジオキサン; III. TBSCl/ピリジン;
IV. a. CDI/DIPEA; b. 化合物**68**; V. HCl/ジオキサン

化合物 1 9 8

化合物 1 9 8 は A l d r i c h から入手した。

【 1 1 1 4 】

化合物 1 9 9

化合物 1 9 8 (2 0 5 m g 、 1 ミリモル) を無水 D M F (5 m L) 中の化合物 4 6 (4 4 6 m g 、 1 ミリモル) 及び H O B t (2 3 0 m g 、 1 . 5 ミリモル) と混合した。次に E D C (2 3 0 m g 、 1 . 2 ミリモル) を添加した。得られた混合物を 3 0 分間攪拌した。D I P E A (3 4 8 μ L 、 2 ミリモル) を添加した。混合物を 2 時間攪拌し、次に E t O A c で希釈し、順次、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上に乾燥し、そして減圧下に濃縮した。粗製の物質をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (D C M 中 0 ~ 1 0 0 % E t O A c) で精製し、化合物 1 9 9 (3 4 5 m g 、 5 8 %) を得た。

【 1 1 1 5 】

化合物 2 0 0

化合物 1 9 9 (3 4 5 m g 、 0 . 5 8 ミリモル) を少量の M e O H に溶解した。ジオキサン中 4 N の H C l 溶液 (5 m L) を添加した。得られた混合物を 1 時間攪拌し、そして減圧下に濃縮した。残留物を E t O A c に溶解し、順次、重炭酸ナトリウム飽和水溶液及

び塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上に乾燥し、そして減圧下に濃縮した。残留物を無水DCM (10 mL) に溶解した。ピリジン (163 μ L、2 ミリモル) 及び t - ブチルジメチルシリルクロリド (166 mg、1.1 ミリモル) を添加した。得られた混合物を15時間攪拌した。更にピリジン (163 μ L) 及び TBS - Cl (60 mg) を添加した。得られた混合物を更に24時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残留物をEtOAcに溶解し、順次、重炭酸ナトリウム飽和水溶液及び塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上に乾燥し、そして減圧下に濃縮した。粗製の物質をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM中0~5% MeOH) で精製することにより化合物200 (248 mg、69%) を得た。

【1116】

実施例EP

実施例EPは化合物140a及び9の代わりに化合物200及び68を使用した以外は実施例DM(a)を製造するために使用した操作法に従って製造した。

【1117】

実施例EQ

実施例EPをジオキサン中4NのHCl (4 mL) に添加した。混合物を1時間攪拌し、そして溶媒を蒸発させた。残留物をEtOAcで希釈し、順次飽和水性炭酸ナトリウム、水、及び食塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上に乾燥し、次に濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM中10% iPrOH) で精製することにより実施例EQ (35 mg) を得た。

【1118】

【数137】

¹H NMR (CD₃OD): δ 8.97 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.81

(s, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.19 (m, 10H), 6.92 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.73 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.56 (d, J=5.4Hz, 2H), 3.31 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.67 (m, 4H), 1.45 (m, 4H).

質量スペクトル (m/e) : (M + H)⁺ 651.2、(M - H)⁻ 648.8。

【1119】

ヒト肝チトクロムP450に関するIC₅₀の測定

材料及び一般的方法

プールした (n=15 ドナー) ヒト肝ミクロソーム画分はヒドロキシ - テルフェナジン、4' - ヒドロキシジクロフェナック及びNADPH再生系も供給しているBD - Gentest (Woburn, MA) から入手した。リトナビルは市販のNorvir (登録商標) 経口溶液 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) から製造した。他の試薬はSigma - Aldrich (St. Louis, MO) から入手し、それにはテルフェナジン、フェキソフェナジン、BRL 15572、ジクロフェナック及びメフェナミン酸が包含されていた。

【1120】

インキュベーションは製造元による説明に従って使用したNADPH再生系を含有する50 mMのリン酸カリウム緩衝液、pH 7.4 中で2連で行った。最終ミクロソーム蛋白濃度は予め活性の直線範囲内であることが測定されており、そしてインキュベーションの過程を通じて20%未満の基質消費をもたらしていた。使用した最終基質濃度は同じ条件下に測定した活性の見かけのKm値と等しかった。阻害剤はDMSOに溶解し、そして基質及び阻害剤ベヒクルの両方からのDMSOの終濃度は、1% (v/v) とした。インキュベーションは振とうしながら37 °C で実施し、そして基質の添加により開始した。次に小分量ずつを0、7及び15分に採取した。試料は内標準を含有するアセトニトリル、ギ

酸、水（94.8% / 0.2% / 5%、v / v / v）の混合物で処理することによりクエンチングした。沈殿した蛋白は10分間3000rpmで遠心分離することにより除去し、そして次に上澄みの小分量ずつをLC-MS分析に付した。

【1121】

LC-MS系は電子スプレーイオン化モードにおいて作動するMicromass Quattro Premierタンデム質量スペクトル分析機にインターフェイス接続した二元溶媒マネージャー及び冷蔵（8）試料オーガナイザー及び試料マネージャー付きのWaters Acquity UPLCよりなるものであった。カラムはWaters Acquity UPLC BEH C₁₈ 2.1 x 50 mm、1.7 µM孔径とした。移動相はアセトニトリル、ギ酸、水の混合物よりなるものであり、移動相Aの組成は1% / 0.2% / 98.8%（v / v / v）であり、移動相Bの組成は94.8% / 0.2% / 5%（v / v / v）とした。注入量は5 µLとし、流量は0.8 mL / 分とした。代謝産物の濃度はインキュベーションと同じ条件下の真正分析対象を用いて作成した標準曲線を参照することにより求めた。

【1122】

IC₅₀値（CYP3A活性を50%低減する阻害剤の濃度）はGraphPad Prism 4.0ソフトウェア及びシグモイドモデルを用いながら非直線回帰により計算した。

【1123】

CYP3A 阻害試験

CYP3Aサブファミリー（特にCYP3A4）のヒト肝チトクロムP450の阻害剤としての化合物の能力はLing, K. - H. J. 等、Drug Metab. Dispos. 23, 631 - 636, (1995)及びJurima-Romet等、Drug Metab. Dispos. 22, 849 - 857, (1994)に記載されている十分特性化されたCYP3A選択的活性であるテルフェナジンオキシダーゼを用いて試験した。ミクロソーム蛋白及びテルフェナジン基質の終濃度はそれぞれ0.25 mg / ml及び3 µMであった。代謝反応は内標準として0.1 µMのBRL 15572を含有するクエンチ溶液の7容量による処理により停止させた。更に8容量の水を添加した後、遠心分離し、そして上澄みの小分量ずつを分析用に採取した。

【1124】

LC-MS分析のために、20% Bで開始し、0.1分間保持し、次に1.5分間かけて80% Bまで上昇させ、0.4分間保持し、そして次に0.05分間出発条件に戻るという一連の直線勾配によりクロマトグラフィー溶離を実施した。系を少なくとも0.25分間再平衡化させた後に、次の注入を行った。質量スペクトロメータは陽イオンモードで操作し、そして以下の前駆体（[M + H]⁺）/生成物イオン対、即ち：ヒドロキシテルフェナジン488.7 / 452.4、フェキソフェナジン502.7 / 466.4及びBRL 15572 407.5 / 209.1をモニタリングし、そしてMasslynx 4.0（SP4, 525）ソフトウェアを用いながら定量した。テルフェナジンオキシダーゼ活性はヒドロキシテルフェナジン及びカルボキシテルフェナジン（フェキソフェナジン）代謝産物の合計から求めた。

【1125】

CYP2C9 阻害試験

ヒト肝CYP2C9の阻害剤としての化合物の能力は、Leeman, T., 等 Life Sci. 52, 29 - 34, (1992)に記載の通り、この酵素に対して特異的な活性であるジクロフェナック4'-ヒドロキシラーゼを用いながら試験した。ミクロソーム蛋白及びジクロフェナック基質の終濃度はそれぞれ0.08 mg / ml及び4 µMであった。代謝反応は内標準として1 µMのメフェナミン酸を含有するクエンチ溶液の3容量による処理により停止させた。遠心分離した後、更に4容量の水を添加した。次に上澄みの小分量ずつをLC-MS分析に付した。

【1126】

LC-MS分析のために、20% Bで開始し、0.3分間保持し、次に1.2分間かけて99% Bまで上昇させ、0.5分間保持し、そして次に0.25分間出発条件に戻るという一連の直線勾配によりクロマトグラフィー溶離を実施した。系を少なくとも0.25分間再平衡化させた後に、次の注入を行った。質量スペクトロメータは陰イオンモードで操作し、そして以下の前駆体 ($[M-H]^-$) / 生成物イオン対、即ち: 4'-ヒドロキシ-ジクロフェナック 312.4 / 294.2 及びメフェナミン酸 242.4 / 224.2 モニタリングし、そして定量した。

【1127】

HIVプロテアーゼ阻害剤の特性化のために使用した生物学的試験

HIV-1プロテアーゼ酵素試験 (K_i)

試験はM. V. Toth及びG. R. Marshall, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 544 (1990) (全ての目的のために参照により全体が本明細書に組み込まれる) により最初に報告された完全合成反応緩衝液中におけるHIV-1プロテアーゼによる合成ヘキサペプチド基質切断の蛍光検出に基づいている。

【1128】

試験では基質としての(2-アミノベンゾイル) Thr-Ile-Nle-(p-ニトロ) Phe-Gln-Arg及び酵素としてのE・コリ中で発現された組み換えHIV-1プロテアーゼを用いた。両方の試薬はBachem California, Inc. (Torrance, CA; カタログ番号H-2992) より入手した。この反応のための緩衝液は100 mM酢酸アンモニウム、pH 5.3、1 M塩化ナトリウム、1 mMエチレンジアミン4酢酸、1 mMジチオスレイトール、及び10%ジメチルスルホキシドとした。

【1129】

阻害定数 K_i を求めるために、反応緩衝液中に同一量の酵素 (1 ~ 2.5 nM) 及び異なる濃度における試験すべき阻害剤を含有する一連の溶液を製造した。その後溶液を白色の96穴プレート (各々190 μ l) に移し、そして37 °Cで15分間予備インキュベートした。基質を800 μ Mの濃度において100%ジメチルスルホキシド中に可溶化し、そして800 μ Mの基質10 μ lを各ウェルに添加することにより40 μ Mの最終基質濃度を達成した。リアルタイムの反応の動態は、 $(Ex) = 330$ nm及び $(Em) = 420$ nmにおいて、Gemini 96穴プレート蛍光光度計 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) を用いながら37 °Cで計測した。異なる阻害剤濃度による反応の初期速度を求め、そして K_i 値 (ピコモル濃度単位) はErmolief J., Lin X., 及びTang J., Biochemistry 36, 12364 (1997) により報告された堅固な結合の競合的阻害に関するアルゴリズムに従ってEnzfitterのプログラム (Biosoft, Cambridge, U.K.) を用いながら計算した。

【1130】

HIV-1プロテアーゼ酵素試験 (IC_{50})

上記 K_i 試験に関する場合と同様、 IC_{50} 試験はM. V. Toth及びG. R. Marshall, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 544 (1990) により最初に報告された完全合成反応緩衝液中におけるHIV-1プロテアーゼによる合成ヘキサペプチド基質切断の蛍光検出に基づいている。

【1131】

試験では基質としての(2-アミノベンゾイル) Thr-Ile-Nle-(p-ニトロ) Phe-Gln-Arg及び酵素としてのE・コリ中で発現された組み換えHIV-1プロテアーゼを用いた。両方の試薬はBachem California, Inc. (Torrance, CA; カタログ番号はそれぞれH-2992及びH-9040) より入手した。この反応のための緩衝液は100 mM酢酸アンモニウム、pH 5.5、1 M塩化ナトリウム、1 mMエチレンジアミン4酢酸、1 mMジチオスレイトール、及び10%ジメチルスルホキシドとした。

【 1 1 3 2 】

IC₅₀値を求めるために反応緩衝液170 μLを白色96穴マイクロプレートのウェルに移した。試験すべき阻害剤のDMSO中の3倍連続希釈物を製造し、得られた希釈物10 μLをマイクロプレートのウェルに移した。反応緩衝液中20～50 nMの酵素保存溶液10 μLを96穴プレートの各ウェルに添加し、最終酵素濃度1～2.5 nMとした。次にプレートを37℃で10分間予備インキュベートした。基質を400 μMの濃度において100%ジメチルスルホキシド中に可溶化し、そして400 μMの基質10 μLを各ウェルに添加することにより20 μMの最終基質濃度を達成した。リアルタイムの反応の動態は、(Ex) = 330 nm及び(Em) = 420 nmにおいて、Gemini 96穴プレート蛍光光度計(Molecular Devices, Sunnyvale, CA)を用いながら計測した。異なる阻害剤濃度による反応の初期速度を求め、そしてIC₅₀値(ナノモル濃度単位)は非直線回帰曲線にフィットさせるためにGraphPad PrismTMソフトウェアを用いながら計算した。

【 1 1 3 3 】

抗HIV-1細胞培養試験(EC₅₀)

試験は被験阻害剤の存在下又は非存在下におけるウィルス感染細胞の生存性の比色検出によるHIV-1関連細胞障害作用の定量に基づいている。HIV-1誘導細胞死はWeislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH及びBoyd MR, J. Natl. Cancer Inst. 81, 577 (1989)(全ての目的のために参照により全体が本明細書に組み込まれる)に記載されている通り、未損傷の細胞によってのみ特異的な吸収特性を有する生成物に変換される代謝基質2,3-ビス(2-メトキシ-4-ニトロ-5-スルホフェニル)-2H-テトラゾリウム-5-カルボキサニリド(XTT)を用いて測定した。

【 1 1 3 4 】

5%ウシ胎児血清及び抗生物質を添加したRPMI-1640培地中に維持されたMT2細胞(NIH AIDS試薬プログラム、カタログ番号237)に0.01に等しい感染多重度に相当するウィルス接種物を用いながら37℃で3時間、野生型HIV-1系統IIB(Advanced Biotechnologies, Columbia, MD)を感染させた。細胞培養物中の感染細胞を96穴プレート中に分配させ(100 μL/ウェル中20,000個の細胞)、そして37℃で5日間被験阻害剤(100 μL/ウェル)の5倍連続希釈物を含有する溶液のセットの存在下においてインキュベートした。未投与感染及び未投与擬似感染の対照細胞を有する試料も又、96穴プレートに分配し、そして同じ条件下にインキュベートした。

【 1 1 3 5 】

被験阻害剤の抗ウィルス活性を測定するためにリン酸塩緩衝食塩水pH 7.4中2 mg/mLの濃度の基質XTT溶液(試験プレート当たり6 mL)を55℃で5分間オートバス中で加熱した後、XTT溶液6 mL当たり50 μLのN-メチルフェナゾニウムメタスルフェート(5 μg/mL)を添加した。試験プレート上の各ウェルから培地100 μLを除去した後、XTT基質溶液100 μLを各ウェルに添加した。細胞及びXTT溶液をCO₂インキュベーター中45～60分間37℃でインキュベートした。ウィルスを不活性化するために、20 μLの2%Triton X-100を各ウェルに添加した。生成したXTT代謝産物の量により測定した場合の生存性は、450 nmの吸光度(650 nmのバックグラウンド吸光度を差し引く)によりスペクトル分析的に定量した。試験から得られたデータは未投与の対照と相対比較した場合のパーセント吸光度として表示し、そして50パーセント有効濃度(EC₅₀)は、感染した化合物投与細胞におけるXTT代謝産物生産のパーセンテージの、未感染の化合物非含有細胞により生産された量の50%までの増大をもたらした化合物の濃度として計算した。

40%ヒト血清又はヒト血清蛋白の存在下における抗HIV-1細胞培養試験(EC₅₀)

本試験は上記抗HIV-1細胞培養試験とほぼ同一であるが、ただし相違点として、こ

ここでは感染は、生理学的濃度における40%ヒト血清（AB型男性、Cambrex 14-498E）又はヒト血清蛋白（ヒト - 酸糖蛋白、Sigma G-9885；ヒト血清アルブミン、Sigma A1653，96～99%）の存在下又は非存在下において実施した。HIV-1誘導細胞死は、96穴プレート中に分配した感染細胞を培地中ではなく80%ヒト血清（2x濃度）中、又は2mg/mlヒト - 酸糖蛋白+70mg/ml HSA（2x濃度）中でインキュベートした以外は上記した通り測定した。

【1136】

細胞毒性細胞培養試験（CC₅₀）

試験はWeisslow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH及びBoyd MR, J. Natl. Cancer Inst. 81, 577 (1989)に記載されている通り、代謝基質2,3-ビス（2-メトキシ-4-ニトロ-5-スルホフェニル）-2H-テトラゾリウム-5-カルボキサニリド（XTT）を用いた被験化合物の細胞毒性作用の評価に基づいている。この試験は細胞を感染させなかったことを除き、記載した前述の試験（抗HIV-1細胞培養試験）とほぼ同一である。化合物誘導細胞死（又は成長の低減）は前述の通り測定した。

【1137】

5%ウシ胎児血清及び抗生物質を添加したRPMI-1640培地中に維持されたMT2細胞を96穴プレート内に分配し（100μL/ウェル中20,000個の細胞）、そして37℃で5日間被験阻害剤（100μL/ウェル）の5倍連続希釈物の存在下又は非存在下においてインキュベートした。対照は未投与の感染細胞及び1μMのP4405（ポドフィロトキシン、Sigmaカタログ番号P4405）で保護された感染細胞とした。

【1138】

細胞毒性を測定するために、リン酸塩緩衝食塩水pH7.4中2mg/mlの濃度のXTT溶液（試験プレート当たり6mL）を55℃で5分間ウォーターバス中暗所で加熱した後、XTT溶液6mL当たり50μLのN-メチルフェナゾニウムメタスルフェート（5μg/ml）を添加した。試験プレート上の各ウェルから培地100μLを除去した後、XTT基質溶液100μLを各ウェルに添加した。細胞及びXTT溶液をCO₂インキュベーター中45～60分間37℃でインキュベートした。ウィルスを不活性化するために、20μLの2%Triton X-100を各ウェルに添加した。生成したXTT代謝産物の量により測定した場合の生存性は、450nmの吸光度（650nmのバックグラウンド吸光度を差し引く）によりスペクトル分析的に定量した。試験から得られたデータは未投与の対照と相対比較した場合のパーセント吸光度として表示し、そして50パーセント細胞毒性濃度（EC₅₀）は、化合物投与細胞における細胞成長のパーセンテージの、未感染の化合物非含有細胞によりもたらされた細胞成長の50%までの増大をもたらした化合物の濃度として計算した。

【1139】

代表的な実施例A～EQに基づく実験データは、本発明の式（IV）の化合物が約100nM～約4700nMのIC₅₀により表される範囲のCYP4503A4阻害活性、及び約100nM～約10,000nMのIC₅₀により表される範囲のCYP4502C9阻害活性を有する場合があることを示している。

【1140】

代表的な実施例A～EQに基づく実験データは、本発明の式（IV）の化合物が約140nM～約30,000nM超のHIVEC₅₀により表される範囲のプロテアーゼ阻害活性を有する場合があることを示している。

【1141】

代表的な実施例P、S及びTに基づく実験データは、約80～150nMのIC₅₀により表される範囲のCYP4503A4阻害活性、約1000～10,000nMのIC₅₀により表される範囲のCYP4502C9阻害活性、及び約30,000nM超のHIVEC₅₀により表される範囲のプロテアーゼ阻害活性を有する。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

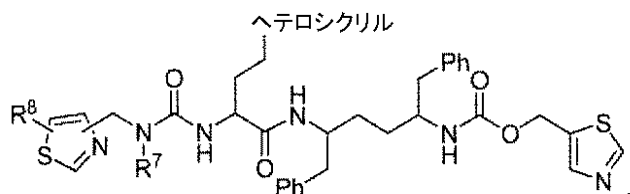
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の式：

【化 1 9 7】



[式中、

R^7 は H、アルキル、置換されたアルキル、アリールアルキル、及び、置換されたアリールアルキルよりなる群から選択され；

R^8 はアルキルであり；

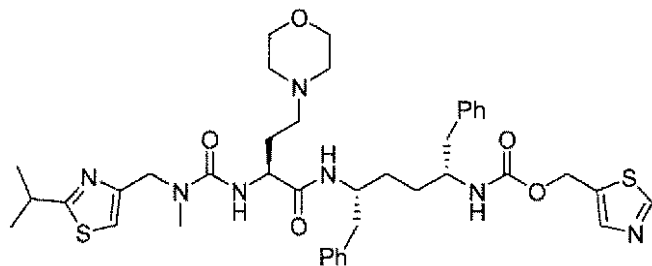
ヘテロシクリルは非置換モルホリニルである]

を有する化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び / 又はエステル。

【請求項 2】

下記

【化 2 1 5】

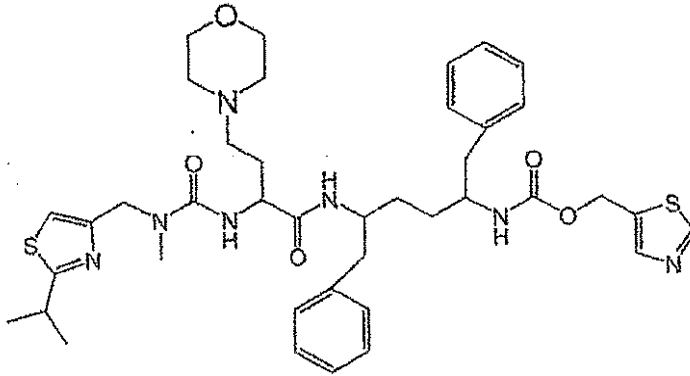


である化合物又は製薬上許容しうるその塩、エステル、及び / 又は溶媒和物。

【請求項 3】

下記

【化 2 1 5 A】



である化合物又は製薬上許容しうるその塩、エステル、及び / 又は溶媒和物。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び / 又はエステルを含む医薬組成物。

【請求項 5】

請求項 2 または 3 に記載の化合物、あるいはその製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び / 又はエステルを含む、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

製薬上許容しうる担体または賦形剤をさらに含む、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

フマル酸テノホビルジソプロキシル、エムトリシタピン、およびエルビテグラビルをさらに含む、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

経口投与のために製剤化される、請求項 6 または 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

錠剤である、請求項 6 または 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

患者における HIV 感染の治療のための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物の薬物動態を向上させるための組成物であって、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び / 又はエステルの治療有効量を 含む、該薬物で治療された患者に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 12】

前記薬物と組み合わせて投与されることをさらに特徴とする、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記チトクロム P 4 5 0 により代謝される薬物が HIV プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の HIV 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の HIV ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の HIV ヌクレオチド阻害剤、HIV インテグラーゼ阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、C C R 5 阻害剤、キャプシド重合阻害剤、HIV を治療するための他の薬物、インターフェロン、リバビリン類縁体、NS 3 プロテアーゼ阻害剤、アルファ - グルコシダーゼ 1 阻害剤、肝保護剤、H C V の非ヌクレオシド阻害剤、NS 5 a 阻害剤、NS 5 b ポリメラーゼ阻害剤、H C V を治療するための他の薬物、又はそれらの混合物である、請求項 1 1 に記載の 組成物。

【請求項 14】

前記薬物及び請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び / 又はエステルが、単一の組成物として前記患者に投与されることを特

徴とする、請求項 1 2 記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記向上がチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物の血漿中レベルを上昇させることである、請求項 1 1 記載の組成物。

【請求項 1 6】

患者におけるチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するための組成物であって、
チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するために有効な量の請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び / 又はエステルを含む組成物。

【請求項 1 7】

H I V 感染を治療するための組成物であって、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び / 又はエステルの治療有効量を含み、
H I V プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、G 6 P D 阻害剤、N A D H オキシダーゼ阻害剤、C C R 5 阻害剤、H I V を治療するための他の薬物、及びこれらの混合物よりなる群から選択される治療有効量の 1 つ以上の追加的治療薬と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 1 8】

請求項 1 7 記載の組成物であって、

(1) 前記 H I V プロテアーゼ阻害剤がアンブレナビル、アタザナビル、フォサムブレナビル、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル、ブレカナビル、ダルナビル、T M C - 1 2 6、T M C - 1 1 4、モゼナビル (D M P - 4 5 0)、J E - 2 1 4 7 (A G 1 7 7 6)、L - 7 5 6 4 2 3、R O 0 3 3 4 6 4 9、K N I - 2 7 2、D P C - 6 8 1、D P C - 6 8 4、G W 6 4 0 3 8 5 X、D G 1 7、P P L - 1 0 0、D G 3 5、及び A G 1 8 5 9 よりなる群から選択され；

(2) 前記逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤がカブラビリン、エミビリン、デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+) カラノリド A、エトラビリン、G W 5 6 3 4、D P C - 0 8 3、D P C - 9 6 1、D P C - 9 6 3、M I V - 1 5 0、T M C - 1 2 0、T M C - 2 7 8 (リルピビレン)、B I L R 3 5 5 B S、V R X 8 4 0 7 7 3、U K - 4 5 3 0 6 1、及び R D E A 8 0 6 よりなる群から選択され；

(3) 前記逆転写酵素の H I V ヌクレオシド阻害剤がジドブジン、エムトリシタピン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタピン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタピン、アロブジン、M I V - 2 1 0、ラシビル (ェ - F T C)、D - d 4 F C、ホスファジド、ホジブジンチドキシル、アブリシチビン (A V X 7 5 4)、アムドキシビル、K P - 1 4 6 1、及びホサルブジンチドキシル (以前の H D P 9 9 . 0 0 0 3) よりなる群から選択され；

(4) 前記逆転写酵素の H I V ヌクレオチド阻害剤がフマル酸テノホビルジソプロキシル、G S - 9 1 3 1、及びアデホビルジピボキシルよりなる群から選択され；

(5) 前記 H I V インテグラーゼ阻害剤がクルクミン、クルクミン誘導体、チコリ酸、チコリ酸誘導体、3, 5 - ジカフェオイルキニン酸、3, 5 - ジカフェオイルキニン酸誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸誘導体、カフェイン酸フェネチルエステル、カフェイン酸フェネチルエステル誘導体、チルホスチン、チルホスチン誘導体、ケルセチン、ケルセチン誘導体、S - 1 3 6 0、ジンテビル (A R - 1 7 7)、L - 8 7 0 8 1 2、L - 8 7 0 8 1 0、M K - 0 5 1 8 (ラルテグラビル)、エルビテグラビル、B M S - 5 3 8 1 5 8、G S K 3 6 4 7 3 5 C、B M S - 7 0 7 0 3 5、M K - 2 0 4 8、及び B A 0 1 1 よりなる群から選択され；

(6) 前記 g p 4 1 阻害剤がエンフビルチド、シフビルチド、F B 0 0 6 M、及び T R I - 1 1 4 4 よりなる群から選択され；

- (7) 前記 C X C R 4 阻害剤が A M D - 0 7 0 であり；
 (8) 前記 エントリー 阻害剤が S P 0 1 A であり；
 (9) 前記 g p 1 2 0 阻害剤が B M S - 4 8 8 0 4 3 又は B l o c k A i d e / C R であり；
 (10) 前記 G 6 P D 及び N A D H - オキシダーゼ阻害剤が イムニチン であり；
 (11) 前記 C C R 5 阻害剤が アブラビロク、ピクリビロク、マラビロク、P R O - 1 4 0、I N C B 1 5 0 5 0、P F - 2 3 2 7 9 8 (P f i z e r)、及び C C R 5 m A b 0 0 4 よりなる群から選択され；
 (12) 前記 H I V 治療のための他の薬物が B A S - 1 0 0、S P I - 4 5 2、R E P 9、S P - 0 1 A、T N X - 3 5 5、D E S 6、O D N - 9 3、O D N - 1 1 2、V G V - 1、P A - 4 5 7 (ベピリマット)、アンプリゲン、H R G 2 1 4、シトリン、V G X - 4 1 0、K D - 2 4 7、A M Z 0 0 2 6、C Y T 9 9 0 0 7 A - 2 2 1 H I V、D E B I O - 0 2 5、B A Y 5 0 - 4 7 9 8、M D X 0 1 0 (イピリムマブ)、P B S 1 1 9、A L G 8 8 9、及び P A - 1 0 5 0 0 4 0 (P A - 0 4 0) よりなる群から選択される 組成物。

【請求項 19】

H C V 感染を治療するための 組成物であって、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物又は製薬上許容しうるその塩、溶媒和物、及び / 又はエステルの治療有効量を 含み、インターフェロン、リバビリン類縁体、N S 3 プロテアーゼ阻害剤、アルファ - グルコシダーゼ 1 阻害剤、肝保護剤、H C V の非ヌクレオシド阻害剤、H C V を治療するための他の薬物、又はこれらの混合物よりなる群から選択される 治療有効量の 1 つ以上の追加的治療薬と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 20】

請求項 19 記載の 組成物であって、

- (1) 前記 インターフェロンが P E G 化 r I F N - アルファ 2 b、P E G 化 r I F N - アルファ 2 a、r I F N - アルファ 2 b、r I F N - アルファ 2 a、コンセンサス I F N アルファ (インファージェン)、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、r - I F N - ベータ、インファージェン + アクチミュン、I F N - オメガ + D U R O S、アルブフェロン、ロクテロン、アルブフェロン、レビフ、経口インターフェロンアルファ、I F N アルファ - 2 b X L、A V I - 0 0 5、P E G - インファージェン、及び P E G 化 I F N - ベータよりなる群から選択され；
 (2) 前記 リバビリン類縁体が レベトール、コペグス、及びピラミジン (タリバビリン) よりなる群から選択され；
 (3) 前記 N S 5 b ポリメラーゼ阻害剤が N M - 2 8 3、バロピシタピン、R 1 6 2 6、P S I - 6 1 3 0 (R 1 6 5 6)、H C V - 7 9 6、B I L B 1 9 4 1、X T L - 2 1 2 5、M K - 0 6 0 8、N M - 1 0 7、R 7 1 2 8 (R 4 0 4 8)、V C H - 7 5 9、P F - 8 6 8 5 5 4、及び G S K 6 2 5 4 3 3 よりなる群から選択され；
 (4) 前記 N S 3 プロテアーゼ阻害剤が S C H - 5 0 3 0 3 4 (S C H - 7)、V X - 9 5 0 (テラプレビル)、B I L N - 2 0 6 5、B M S - 6 0 5 3 3 9、及び I T M N - 1 9 1 よりなる群から選択され；
 (5) 前記 アルファ - グルコシダーゼ 1 阻害剤が M X - 3 2 5 3 (セルゴシビル) 及び U T - 2 3 1 B よりなる群から選択され；
 (6) 前記 肝保護剤が I D N - 6 5 5 6、M E 3 7 3 8、L B - 8 4 4 5 1、及び M i t o Q よりなる群から選択され；
 (7) 前記 H C V の非ヌクレオシド阻害剤が ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ - 1, 2, 4 - チアジジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、A - 8 3 1、及び A - 6 8 9 よりなる群から選択され；そして、
 (8) 前記 H C V を治療するための別の薬物が ザダキシン、ニタゾキサニド (アリネア)、B I V N - 4 0 1 (ピロスタット)、P Y N - 1 7 (アルチレックス)、K P E 0 2 0 0 3 0 0 2、アクチロン (C P G - 1 0 1 0 1)、K R N - 7 0 0 0、シバシール、G I

- 5005、ANA-975、XTL-6865、ANA971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、NIM811、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI4065、バビツキシマブ、オグルファニド、及びVX-497（メリメポジブ）よりなる群から選択される組成物。

【請求項21】

チトクロムP450により代謝される少なくとも一つの治療薬をさらに含む請求項6記載の医薬組成物。

【請求項22】

前記少なくとも一つの治療薬がHIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、gp41阻害剤、CXCR4阻害剤、gp120阻害剤、GPD6阻害剤、NADH-オキシダーゼ阻害剤、CCR5阻害剤、キャプシド重合阻害剤、HIVを治療するための他の薬物、インターフェロン、リバビリン類縁体、NS3プロテアーゼ阻害剤、アルファ-グルコシダーゼ阻害剤、肝保護剤、HCVの非ヌクレオシド阻害剤、NS5a阻害剤、NS5bポリメラーゼ阻害剤、HCVを治療するための他の薬物、及びこれらの組み合わせよりなる群から選択される請求項21記載の医薬組成物。

【請求項23】

請求項22記載の医薬組成物であって、

(1) 前記HIVプロテアーゼ阻害剤がアンブレナビル、アタザナビル、フォサムブレナビル、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル、ブレカナビル、ダルナビル、TMC-126、TMC-114、モゼナビル(DMP-450)、JE-2147(AG1776)、L-756423、RO0334649、KNI-272、DPC-681、DPC-684、GW640385X、DG17、PPL-100、DG35、及びAG1859よりなる群から選択され；

(2) 前記逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド阻害剤がカブラビルン、エミビルン、デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+)カラノリドA、エトラビルン、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、TMC-120、TMC-278(リルピビルン)、エファビレンツ、BILR355BS、VRX840773、UK-453061、及びRDEA806よりなる群から選択され；

(3) 前記逆転写酵素のHIVヌクレオシド阻害剤がジドブジン、エムトリシタビン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタビン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタビン、アロブジン、MIV-210、ラシビル(±FTC)、D-d4FC、エムトリシタビン、ホスファジド、ホジブジンチドキシル、アブリシチビン(AVX754)、アムドキシビル、KP-1461、及びホサルブジンチドキシル(以前のHDP99.0003)よりなる群から選択され；

(4) 前記逆転写酵素のHIVヌクレオチド阻害剤がフマル酸テノホビルジソプロキシル、GS-9131、及びアデホビルジビボキシルよりなる群から選択され；

(5) 前記HIVインテグラーゼ阻害剤がクルクミン、クルクミン誘導体、チコリ酸、チコリ酸誘導体、3,5-ジカフェオイルキニン酸、3,5-ジカフェオイルキニン酸誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸誘導体、カフェイン酸フェネチルエステル、カフェイン酸フェネチルエステル誘導体、チルホスチン、チルホスチン誘導体、ケルセチン、ケルセチン誘導体、S-1360、ジンテビル(AR-177)、L-870812、L-870810、MK-0518(ラルテグラビル)、エルビテグラビル、BMS-538158、GSK364735C、BMS-707035、MK-2048、及びBA011よりなる群から選択され；

(6) 前記gp41阻害剤がエンフビルチド、シフビルチド、FB006M、及びTRI-1144よりなる群から選択され；

(7) 前記CXCR4阻害剤がAMD-070であり；

(8) 前記エントリー阻害剤がSP01Aであり；

- (9) 前記 g p 1 2 0 阻害剤が B M S - 4 8 8 0 4 3 又は B l o c k A i d e / C R であり；
- (1 0) 前記 G 6 P D 及び N A D H - オキシダーゼ阻害剤がイムニチンであり；
- (1 1) 前記 C C R 5 阻害剤がアブラビロク、ピクリビロク、マラビロク、P R O - 1 4 0、I N C B 1 5 0 5 0、P F - 2 3 2 7 9 8 (P f i z e r)、及び C C R 5 m A b 0 0 4 よりなる群から選択され；
- (1 2) 前記 H I V 治療のための他の薬物が B A S - 1 0 0、S P I - 4 5 2、R E P 9、S P - 0 1 A、T N X - 3 5 5、D E S 6、O D N - 9 3、O D N - 1 1 2、V G V - 1、P A - 4 5 7 (ベピリマット)、アンプリゲン、H R G 2 1 4、シトリン、V G X - 4 1 0、K D - 2 4 7、A M Z 0 0 2 6、C Y T 9 9 0 0 7 A - 2 2 1 H I V、D E B I O - 0 2 5、B A Y 5 0 - 4 7 9 8、M D X 0 1 0 (イピリムマブ)、P B S 1 1 9、A L G 8 8 9、及び P A - 1 0 5 0 0 4 0 (P A - 0 4 0) よりなる群から選択され；
- (1 3) 前記インターフェロンが P E G 化 r I F N - アルファ 2 b、P E G 化 r I F N - アルファ 2 a、r I F N - アルファ 2 b、r I F N - アルファ 2 a、コンセンサス I F N アルファ (インファーゲン)、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、r - I F N - ベータ、インファーゲン + アクチミュン、I F N - オメガ + D U R O S、アルブフェロン、ロクテロン、アルブフェロン、レビフ、経口インターフェロンアルファ、I F N アルファ - 2 b X L、A V I - 0 0 5、P E G - インファーゲン、及び P E G 化 I F N - ベータよりなる群から選択され；
- (1 4) 前記リバビリン類縁体がレベトール、コペグス、及びピラミジン (タリバビリン) よりなる群から選択され；
- (1 5) 前記 N S 5 b ポリメラーゼ阻害剤が N M - 2 8 3、パロピシタピン、R 1 6 2 6、P S I - 6 1 3 0 (R 1 6 5 6)、H C V - 7 9 6、B I L B 1 9 4 1、X T L - 2 1 2 5、M K - 0 6 0 8、N M - 1 0 7、R 7 1 2 8 (R 4 0 4 8)、V C H - 7 5 9、P F - 8 6 8 5 5 4、及び G S K 6 2 5 4 3 3 よりなる群から選択され；
- (1 6) 前記 N S 3 プロテアーゼ阻害剤が S C H - 5 0 3 0 3 4 (S C H - 7)、V X - 9 5 0 (テラプレビル)、B I L N - 2 0 6 5、B M S - 6 0 5 3 3 9、及び I T M N - 1 9 1 よりなる群から選択され；
- (1 7) 前記アルファ - グルコシダーゼ 1 阻害剤が M X - 3 2 5 3 (セルゴシビル) 及び U T - 2 3 1 B よりなる群から選択され；
- (1 8) 前記肝保護剤が I D N - 6 5 5 6、M E 3 7 3 8、L B - 8 4 4 5 1、及び M i t o Q よりなる群から選択され；
- (1 9) 前記 H C V の非ヌクレオシド阻害剤がベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ - 1, 2, 4 - チアジアジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、A - 8 3 1、及び A - 6 8 9 よりなる群から選択され；そして、
- (2 0) 前記 H C V を治療するための別の薬物がザダキシン、ニタゾキサニド (アリネア)、B I V N - 4 0 1 (ピロスタット)、P Y N - 1 7 (アルチレックス)、K P E 0 2 0 0 3 0 0 2、アクチロン (C P G - 1 0 1 0 1)、K R N - 7 0 0 0、シバシール、G I - 5 0 0 5、A N A - 9 7 5、X T L - 6 8 6 5、A N A 9 7 1、N O V - 2 0 5、タルバシン、E H C - 1 8、N I M 8 1 1、D E B I O - 0 2 5、V G X - 4 1 0 C、E M Z - 7 0 2、A V I 4 0 6 5、パビツキシマブ、オグルファニド、及び V X - 4 9 7 (メリメポジブ) よりなる群から選択される医薬組成物。

【請求項 2 4】

医薬の製造のための、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 2 5】

治療用物質としての使用のための、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 2 6】

患者におけるチトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物の薬物動態を向上させるための医薬、チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物

の血漿中レベルを上昇させるための医薬、チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害するための医薬、H I V 感染を治療するための医薬、又は H C V 感染を治療するための医薬の製造のための請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 2 7】

前記チトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼにより代謝される薬物が H I V プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、G 6 P D 及び N A D H オキシダーゼ阻害剤、C C R 5 阻害剤、H I V を治療するための他の薬物、インターフェロン、リバビリン類縁体、N S 3 プロテアーゼ阻害剤、アルファ - グルコシダーゼ 1 阻害剤、肝保護剤、H C V の非ヌクレオシド阻害剤、及び H C V を治療するための他の薬物、又はこれらの混合物である請求項 2 6 記載の使用。

【請求項 2 8】

前記医薬が、請求項 1 の化合物及び H I V プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、G 6 P D 及び N A D H オキシダーゼ阻害剤、C C R 5 阻害剤、H I V を治療するための他の薬物、インターフェロン、リバビリン類縁体、N S 5 b ポリメラーゼ阻害剤、N S 3 プロテアーゼ阻害剤、アルファ - グルコシダーゼ 1 阻害剤、肝保護剤、H C V の非ヌクレオシド阻害剤、及び H C V を治療するための他の薬物、及びこれらの混合物よりなる群から選択される 1 つ以上の追加的治療薬の組み合わせである請求項 2 7 記載の使用。

【請求項 2 9】

請求項 2 8 記載の使用であって、

- (1) 前記 H I V プロテアーゼ阻害剤がアンブレナビル、アタザナビル、フォサムブレナビル、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル、ブレカナビル、ダルナビル、T M C - 1 2 6、T M C - 1 1 4、モゼナビル (D M P - 4 5 0)、J E - 2 1 4 7 (A G 1 7 7 6)、L - 7 5 6 4 2 3、R O 0 3 3 4 6 4 9、K N I - 2 7 2、D P C - 6 8 1、D P C - 6 8 4、G W 6 4 0 3 8 5 X、D G 1 7、P P L - 1 0 0、D G 3 5、及び A G 1 8 5 9 よりなる群から選択され；
- (2) 前記逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤がカブラビリン、エミビリン、デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+) カラノリド A、エトラビリン、G W 5 6 3 4、D P C - 0 8 3、D P C - 9 6 1、D P C - 9 6 3、M I V - 1 5 0、T M C - 1 2 0、T M C - 2 7 8 (リルピビレン)、エファビレンツ、B I L R 3 5 5 B S、V R X 8 4 0 7 7 3、U K - 4 5 3 0 6 1、及び R D E A 8 0 6 よりなる群から選択され；
- (3) 前記逆転写酵素の H I V ヌクレオシド阻害剤がジドブジン、エムトリシタピン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタピン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタピン、アロブジン、M I V - 2 1 0、ラシビル (ェ - F T C)、D - d 4 F C、エムトリシタピン、ホスファジド、ホジブジンチドキシル、アブリシチピン (A V X 7 5 4)、アムドキシビル、K P - 1 4 6 1、及びホサルブジンチドキシル (以前の H D P 9 9 . 0 0 0 3) よりなる群から選択され；
- (4) 前記逆転写酵素の H I V ヌクレオチド阻害剤がフマル酸テノホビルジソプロキシル、G S - 9 1 3 1、及びアデホビルジビボキシルよりなる群から選択され；
- (5) 前記 H I V インテグラーゼ阻害剤がクルクミン、クルクミン誘導体、チコリ酸、チコリ酸誘導体、3 , 5 - ジカフェオイルキニン酸、3 , 5 - ジカフェオイルキニン酸誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸誘導体、カフェイン酸フェネチルエステル、カフェイン酸フェネチルエステル誘導体、チルホスチン、チルホスチン誘導体、ケルセチン、ケルセチン誘導体、S - 1 3 6 0、ジンテビル (A R - 1 7 7)、L - 8 7 0 8 1 2、L - 8 7 0 8 1 0、M K - 0 5 1 8 (ラルテグラビル)、エルビテグラビル、B M S - 5 3 8 1 5 8、G S K 3 6 4 7 3 5 C、B M S - 7 0 7 0 3 5、M K - 2 0 4

8、及びB A 0 1 1よりなる群から選択され；

(6) 前記g p 4 1阻害剤がエンフビルチド、シフビルチド、F B 0 0 6 M、及びT R I - 1 1 4 4よりなる群から選択され；

(7) 前記C X C R 4阻害剤がA M D - 0 7 0であり；

(8) 前記エントリー阻害剤がS P 0 1 Aであり；

(9) 前記g p 1 2 0阻害剤がB M S - 4 8 8 0 4 3又はB l o c k A i d e / C Rであり；

(10) 前記G 6 P D及びN A D H - オキシダーゼ阻害剤がイムニチンであり；

(11) 前記C C R 5阻害剤がアプラビロク、ピクリビロク、マラビロク、P R O - 1 4 0、I N C B 1 5 0 5 0、P F - 2 3 2 7 9 8 (P f i z e r)、及びC C R 5 m A b 0 0 4よりなる群から選択され；

(12) 前記H I V治療のための他の薬物がB A S - 1 0 0、S P I - 4 5 2、R E P 9、S P - 0 1 A、T N X - 3 5 5、D E S 6、O D N - 9 3、O D N - 1 1 2、V G V - 1、P A - 4 5 7 (ベビリマット)、アンプリゲン、H R G 2 1 4、シトリン、V G X - 4 1 0、K D - 2 4 7、A M Z 0 0 2 6、C Y T 9 9 0 0 7 A - 2 2 1 H I V、D E B I O - 0 2 5、B A Y 5 0 - 4 7 9 8、M D X 0 1 0 (イピリムマブ)、P B S 1 1 9、A L G 8 8 9、及びP A - 1 0 5 0 0 4 0 (P A - 0 4 0)よりなる群から選択され；

(13) 前記インターフェロンがP E G化r I F N - アルファ2 b、P E G化r I F N - アルファ2 a、r I F N - アルファ2 b、r I F N - アルファ2 a、コンセンサスI F N アルファ (インファージェン)、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、r - I F N - ベータ、インファージェン+アクチミュン、I F N - オメガ+D U R O S、アルブフェロン、ロクテロン、アルブフェロン、レビフ、経口インターフェロンアルファ、I F Nアルファ - 2 b X L、A V I - 0 0 5、P E G - インファージェン、及びP E G化I F N - ベータよりなる群から選択され；

(14) 前記リバビリן類縁体がレベトール、コペグス、及びピラミジン (タリバビリן)よりなる群から選択され；

(15) 前記N S 5 bポリメラーゼ阻害剤がN M - 2 8 3、パロピシタピン、R 1 6 2 6、P S I - 6 1 3 0 (R 1 6 5 6)、H C V - 7 9 6、B I L B 1 9 4 1、X T L - 2 1 2 5、M K - 0 6 0 8、N M - 1 0 7、R 7 1 2 8 (R 4 0 4 8)、V C H - 7 5 9、P F - 8 6 8 5 5 4、及びG S K 6 2 5 4 3 3よりなる群から選択され；

(16) 前記N S 3プロテアーゼ阻害剤がS C H - 5 0 3 0 3 4 (S C H - 7)、V X - 9 5 0 (テラプレビル)、B I L N - 2 0 6 5、B M S - 6 0 5 3 3 9、及びI T M N - 1 9 1よりなる群から選択され；

(17) 前記アルファ - グルコシダーゼ1阻害剤がM X - 3 2 5 3 (セルゴシビル)及びU T - 2 3 1 Bよりなる群から選択され；

(18) 前記肝保護剤がI D N - 6 5 5 6、M E 3 7 3 8、L B - 8 4 4 5 1、及びM i t o Qよりなる群から選択され；

(19) 前記H C Vの非ヌクレオシド阻害剤がベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ - 1, 2, 4 - チアジアジン誘導体、フェニルアラニン誘導体、A - 8 3 1、及びA - 6 8 9よりなる群から選択され；そして、

(20) 前記H C Vを治療するための別の薬物がザダキシン、ニタゾキサニド (アリネア)、B I V N - 4 0 1 (ピロスタット)、P Y N - 1 7 (アルチレックス)、K P E 0 2 0 0 3 0 0 2、アクチロン (C P G - 1 0 1 0 1)、K R N - 7 0 0 0、シバシール、G I - 5 0 0 5、A N A - 9 7 5、X T L - 6 8 6 5、A N A 9 7 1、N O V - 2 0 5、タルバシン、E H C - 1 8、N I M 8 1 1、D E B I O - 0 2 5、V G X - 4 1 0 C、E M Z - 7 0 2、A V I 4 0 6 5、パビツキシマブ、オグルファニド、及びV X - 4 9 7 (メリメポジブ)よりなる群から選択される使用。