

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5395432号
(P5395432)

(45) 発行日 平成26年1月22日 (2014. 1. 22)

(24) 登録日 平成25年10月25日 (2013. 10. 25)

(51) Int. Cl.

F I

C07H 17/08 (2006.01)
A61K 31/7052 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

C O 7 H 17/08 C S P A
 C O 7 H 17/08 B
 C O 7 H 17/08 L
 A 6 1 K 31/7052
 A 6 1 P 31/04

請求項の数 18 (全 308 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-528247 (P2008-528247)
 (86) (22) 出願日 平成18年8月24日 (2006. 8. 24)
 (65) 公表番号 特表2009-506075 (P2009-506075A)
 (43) 公表日 平成21年2月12日 (2009. 2. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/033645
 (87) 国際公開番号 W02007/025284
 (87) 国際公開日 平成19年3月1日 (2007. 3. 1)
 審査請求日 平成21年8月21日 (2009. 8. 21)
 (31) 優先権主張番号 60/711, 443
 (32) 優先日 平成17年8月24日 (2005. 8. 24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/762, 907
 (32) 優先日 平成18年1月26日 (2006. 1. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 502427253
 リブ-エックス ファーマシューティカル
 ズ, インコーポレイテッド
 Rib-X Pharmaceuticals,
 Inc.
 アメリカ合衆国 コネチカット 0651
 1, ニュー ヘイブン, ジョージ ス
 トリート 300, スイート 301
 New Haven, Connecti
 cut, U. S. A.
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明

最終頁に続く

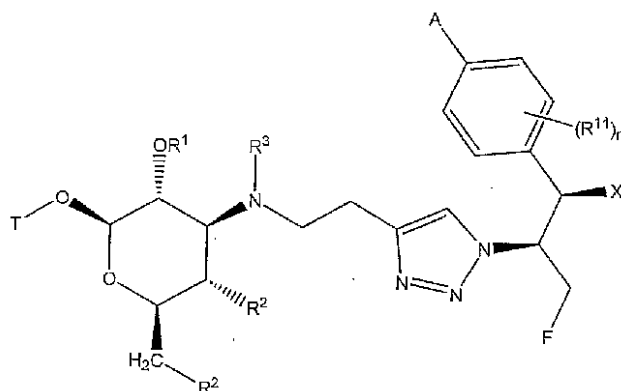
(54) 【発明の名称】 トリアゾール化合物ならびにこれを作製する方法および使用する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造を有する化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、またはN-オキシド
 :

【化 1】



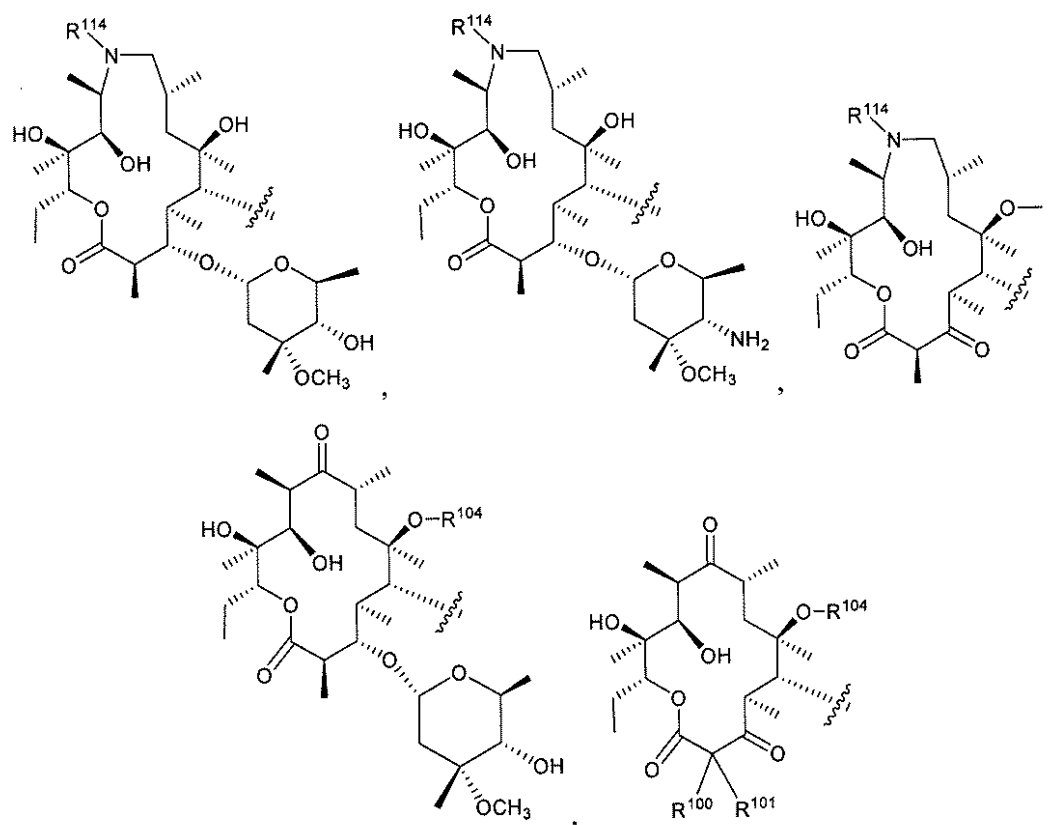
〔式中、

Aは、(a) C₁ ~ 6 アルキル基、(b) C₂ ~ 6 アルケニル基、(c) C₂ ~ 6 アル
 キニル基、(d) C₃ ~ 12 の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(e) 1 個以上の窒
 素、酸素または硫黄原子を含有する 3 ~ 12 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、

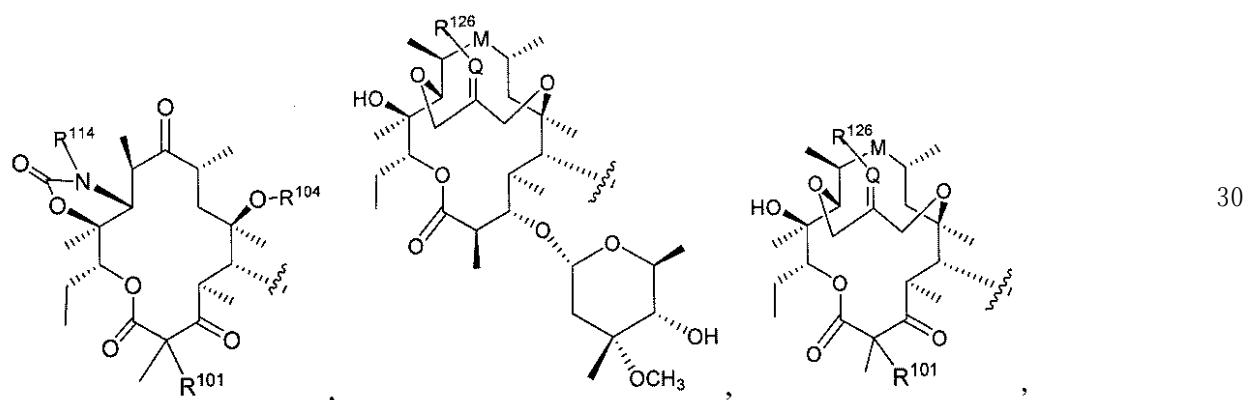
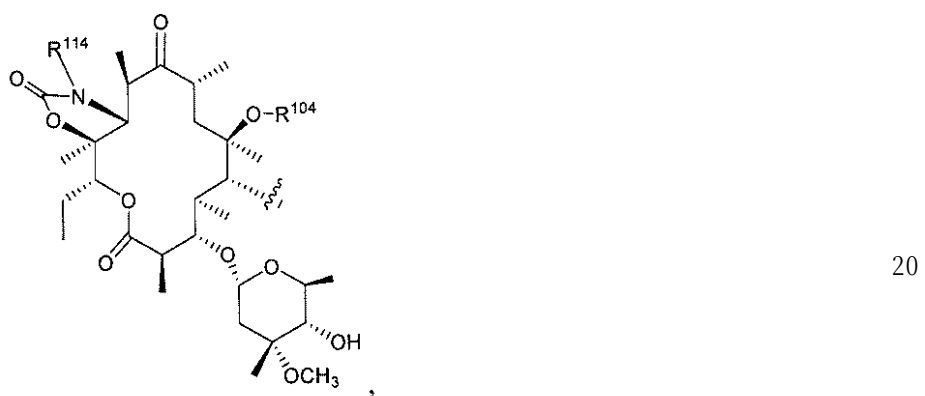
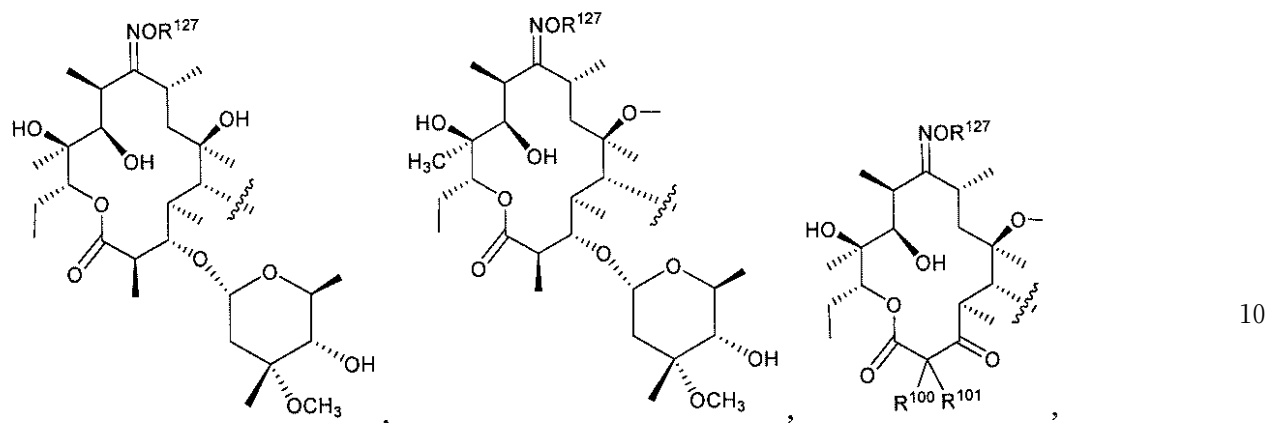
(f) H、(g) -OH、(h) -SH、(i) F、(j) Cl、(k) Br、(l) I、(m) -CF₃、(n) -CN、(o) -N₃、(p) -NO₂、(q) -NR⁶ (CR⁶R⁶)_tR⁹、(r) -OR⁹、(s) -S (CR⁶R⁶)_tR⁹、(t) -C (O) (CR⁶R⁶)_tR⁹、(u) -OC (O) (CR⁶R⁶)_tR⁹、(v) -OC (O) O (CR⁶R⁶)_tR⁹、(w) -SC (O) (CR⁶R⁶)_tR⁹、(x) -C (O) O (CR⁶R⁶)_tR⁹、(y) -NR⁶ C (O) (CR⁶R⁶)_tR⁹、(z) -C (O) NR⁶ (CR⁶R⁶)_tR⁹、(aa) -C (=NR⁶) (CR⁶R⁶)_tR⁹、(bb) -C (=NNR⁶R⁶) (CR⁶R⁶)_tR⁹、(cc) -C [=NNR⁶C (O) R⁶] (CR⁶R⁶)_tR⁹、(dd) -NR⁶ C (O) O (CR⁶R⁶)_tR⁹、(ee) -OC (O) NR⁶ (CR⁶R⁶)_tR⁹、(ff) -NR⁶ C (O) NR⁶ (CR⁶R⁶)_tR⁹、(gg) -NR⁶ S (O)_p (CR⁶R⁶)_tR⁹、(hh) -S (O)_p NR⁶ (CR⁶R⁶)_tR⁹、(ii) -NR⁶ R⁶、(jj) -SR⁶、(kk) -S (O) R⁶、(ll) -NR⁶ C (O) R⁶、(mm) -Si (R¹³)₃および (nn) -C (=O) Hから選択され；ここで、(a) ~ (e) は、場合により1個以上のR¹⁴基で置換され；

Tは

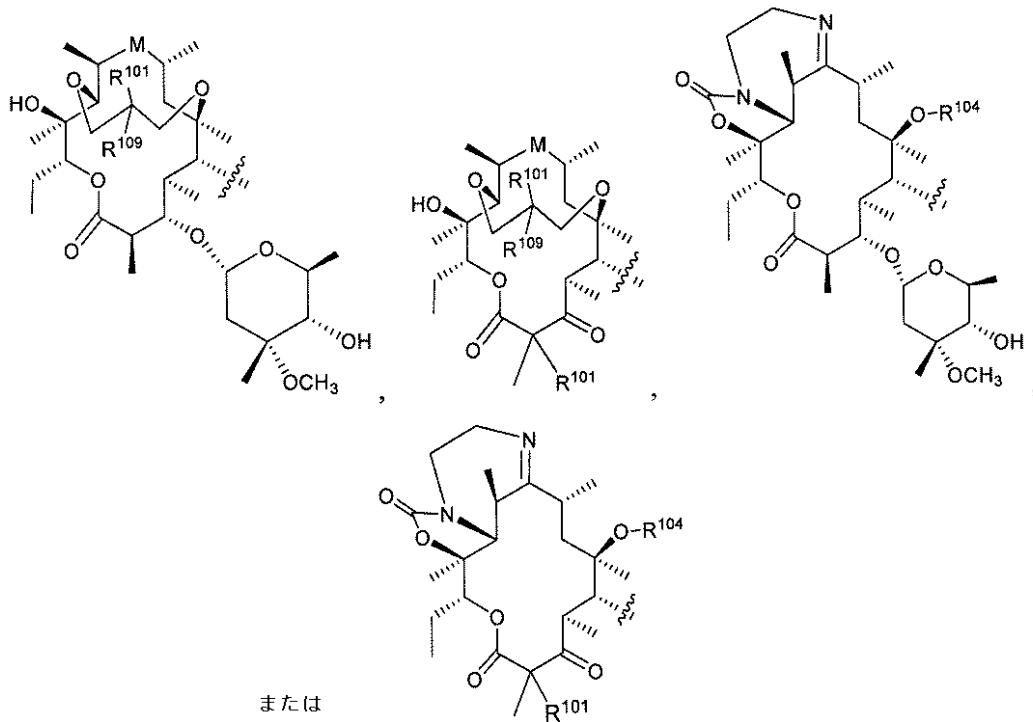
【化1A】



【化 1 B】



【化1C】



であり、

ここで、Mは、(a) $-C(O)-$ 、(b) $-CH(-OR^{114})-$ 、(c) $-NR^{114}-CH_2-$ 、(d) $-CH_2-NR^{114}-$ 、(e) $-CH(NR^{114}R^{114})-$ 、(f) $-C(=NNR^{114}R^{114})-$ 、(g) $-NR^{114}-C(O)-$ 、(h) $-C(O)NR^{114}-$ 、(i) $-C(=NR^{114})-$ 、(j) $-CR^{115}R^{115}-$ および(k) $-C(=NOR^{127})-$ から選択され；

R^{100} は、(a) H、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) $-SR^{114}$ および(f) $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ここで、(f)は、1個以上の R^{115} 基で場合により置換され；

R^{101} は、(a) H、(b) Cl、(c) F、(d) Br、(e) I、(f) $-NR^{114}R^{114}$ 、(g) $-NR^{114}C(O)R^{114}$ 、(h) $-OR^{114}$ 、(i) $-OC(O)R^{114}$ 、(j) $-OC(O)OR^{114}$ 、(k) $-OC(O)NR^{114}R^{114}$ 、(l) $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、(m) $-OC(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、(n) $-OC(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、(o) $-OC(O)NR^{114}C_1 \sim 6$ アルキル、(p) $C_1 \sim 6$ アルキル、(q) $C_2 \sim 6$ アルケニルおよび(r) $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、

ここで、(l)～(r)のいずれかは1個以上の R^{115} 基で場合により置換され；

R^{104} は、(a) H、(b) R^{114} 、(c) $-C(O)R^{114}$ 、(d) $-C(O)OR^{114}$ 、(e) $-C(O)NR^{114}R^{114}$ 、(f) $-C_1 \sim 6$ アルキル-K- R^{114} 、(g) $-C_2 \sim 6$ アルケニル-K- R^{114} および(h) $-C_2 \sim 6$ アルキニル-K- R^{114} から選択され；

Kは、(a) $-C(O)-$ 、(b) $-C(O)O-$ 、(c) $-C(O)NR^{114}-$ 、(d) $-C(=NR^{114})-$ 、(e) $-C(=NR^{114})O-$ 、(f) $-C(=NR^{114})NR^{114}-$ 、(g) $-OC(O)-$ 、(h) $-OC(O)O-$ 、(i) $-OC(O)NR^{114}-$ 、(j) $-NR^{114}C(O)-$ 、(k) $-NR^{114}C(O)O-$ 、(l) $-NR^{114}C(O)NR^{114}-$ 、(m) $-NR^{114}C(=NR^{114})NR^{114}-$ および(o) $-S(O)_p-$ から選択され；

QはCHまたはNであり、

R^{126} は、 $-OR^{114}$ 、 $-NR^{114}$ または R^{114} である；

10

20

30

40

50

R^{114} は、それぞれの出現において、独立して、(a) H、(b) $C_{1\sim6}$ アルキル、(c) $C_{2\sim6}$ アルケニル、(d) $C_{2\sim6}$ アルキニル、(e) $C_{6\sim10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3～12員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(g) $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキル、(h) $-C(O)-C_{2\sim6}$ アルケニル、(i) $-C(O)-C_{2\sim6}$ アルキニル、(j) $-C(O)-C_{6\sim10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(k) $-C(O)-3\sim12$ 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環、(l) $-C(O)-O-C_{1\sim6}$ アルキル、(m) $-C(O)-O-C_{2\sim6}$ アルケニル、(n) $-C(O)-O-C_{2\sim6}$ アルキニル、(o) $-C(O)-O-C_{6\sim10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(p) $-C(O)-O-3\sim12$ 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環、(q) $-C(O)-NR^{116}R^{116}$ 、(r) $-NR^{116}CO-C_{2\sim6}$ アルキル、(s) $-NR^{116}CO-C_{6\sim10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環および(t) $-NR^{116}C(O)-3\sim12$ 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環から選択され、

10

(b)～(t)のいずれかは1個以上の R^{115} 基で場合により置換され、(b)～(d)のいずれかの末端ではない1個以上の炭素部分が、場合により酸素、 $S(O)_p$ または $-NR^{116}$ と交換され、

または、 $NR^{114}R^{114}$ は、 R^{114} 基が結合した窒素原子を含み、場合によりO、 $S(O)_p$ 、Nおよび NR^{118} から選択される1つ以上の部分を含む3～7員環の飽和、不飽和または芳香族の環を形成し；

20

R^{115} は、(a) R^{117} 、(b) $C_{1\sim8}$ アルキル、(c) $C_{2\sim8}$ アルケニル、(d) $C_{2\sim8}$ アルキニル、(e) $C_{3\sim12}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3～12員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

(b)～(f)のいずれかは1個以上の R^{117} 基で場合により置換され；

R^{116} は、それぞれの出現において、独立して、(a) H、(b) $C_{1\sim6}$ アルキル、(c) $C_{2\sim6}$ アルケニル、(d) $C_{2\sim6}$ アルキニル、(e) $C_{3\sim10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環および(f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3～10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

30

(b)～(d)のいずれかの末端ではない1個以上の炭素部分が、場合により酸素、 $S(O)_p$ または $-NR^{114}$ と交換され、(b)～(f)のいずれかは、場合により、(aa) カルボニル、(bb) ホルミル、(cc) F、(dd) Cl、(ee) Br、(ff) I、(gg) CN、(hh) N_3 、(ii) NO_2 、(jj) OR^{118} 、(kk) $-S(O)_pR^{118}$ 、(ll) $-C(O)R^{118}$ 、(mm) $-C(O)OR^{118}$ 、(nn) $-OC(O)R^{118}$ 、(oo) $-C(O)NR^{118}R^{118}$ 、(pp) $-OC(O)NR^{118}R^{118}$ 、(qq) $-C(=NR^{118})R^{118}$ 、(rr) $-C(R^{118})(R^{118})OR^{118}$ 、(ss) $-C(R^{118})_2OC(O)R^{118}$ 、(tt) $-C(R^{118})(OR^{118})(CH_2)_rNR^{118}R^{118}$ 、(uu) $-NR^{118}R^{118}$ ；(vv) $-NR^{118}OR^{118}$ 、(ww) $-NR^{118}C(O)R^{118}$ 、(xx) $-NR^{118}C(O)OR^{118}$ 、(yy) $-NR^{118}C(O)NR^{118}R^{118}$ 、(zz) $-NR^{118}S(O)_rR^{118}$ 、(ab) $-C(OR^{118})(OR^{118})R^{118}$ 、(ac) $-C(R^{118})_2NR^{118}R^{118}$ 、(ad) $=NR^{118}$ 、(ae) $-C(S)NR^{118}R^{118}$ 、(af) $-NR^{118}C(S)R^{118}$ 、(ag) $-OC(S)NR^{118}R^{118}$ 、(ah) $-NR^{118}C(S)OR^{118}$ 、(ai) $-NR^{118}C(S)NR^{118}R^{118}$ 、(aj) $-SC(O)R^{118}$ 、(ak) $C_{1\sim8}$ アルキル、(al) $C_{2\sim8}$ アルケニル、(am) $C_{2\sim8}$ アルキニル、(an) $C_{1\sim8}$ アルコキシ、(ao) $C_{1\sim8}$ アルキルチオ、(ap) $C_{1\sim8}$ アシル、(aq) 飽和、不飽和または芳香族の $C_{3\sim10}$ 炭素環および(ar)

40

50

窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3～10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択される1つ以上の部分で置換され、

または、 $\text{NR}^{116}\text{R}^{116}$ は、 R^{116} 基が結合する窒素原子を含み、 O 、 $\text{S}(\text{O})_{\text{p}}$ 、 N および NR^{118} から選択される1つ以上の部分の場合により含む3～10員環の飽和、不飽和または芳香族の環を形成し；

または、 $\text{CR}^{116}\text{R}^{116}$ はカルボニル基を形成し；

R^{117} は、それぞれの出現において、(a) H 、(b) $=\text{O}$ 、(c) F 、(d) Cl 、(e) Br 、(f) I 、(g) $(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{r}}\text{CF}_3$ 、(h) $(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{r}}\text{CN}$ 、(i) $(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{r}}\text{NO}_2$ 、(j) $(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{r}}\text{NR}^{116}(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{t}}\text{R}^{119}$ 、(k) $(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{r}}\text{OR}^{119}$ 、(l) $(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{r}}\text{S}(\text{O})_{\text{p}}(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{t}}\text{R}^{119}$ 、(m) $(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{r}}\text{C}(\text{O})(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{t}}\text{R}^{119}$ 、(n) $(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{r}}\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{t}}\text{R}^{119}$ 、(o) $(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{r}}\text{SC}(\text{O})(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{t}}\text{R}^{119}$ 、(p) $(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{r}}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{t}}\text{R}^{119}$ 、(q) $(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{r}}\text{NR}^{116}\text{C}(\text{O})(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{t}}\text{R}^{119}$ 、(r) $(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{r}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{116}(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{t}}\text{R}^{119}$ 、(s) $(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{r}}\text{C}(=\text{NR}^{116})(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{t}}\text{R}^{119}$ 、(t) $(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{r}}\text{C}(=\text{NNR}^{116}\text{R}^{116})(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{t}}\text{R}^{119}$ 、(u) $(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{r}}\text{C}(=\text{NNR}^{116}\text{C}(\text{O})\text{R}^{116})(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{t}}\text{R}^{119}$ 、(v) $(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{r}}\text{C}(=\text{NOR}^{119})(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{t}}\text{R}^{119}$ 、(w) $(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{r}}\text{NR}^{116}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{t}}\text{R}^{119}$ 、(x) $(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{r}}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{116}(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{t}}\text{R}^{119}$ 、(y) $(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{r}}\text{NR}^{116}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{116}(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{t}}\text{R}^{119}$ 、(z) $(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{r}}\text{NR}^{116}\text{S}(\text{O})_{\text{p}}(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{t}}\text{R}^{119}$ 、(aa) $(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{r}}\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}^{116}(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{t}}\text{R}^{119}$ 、(bb) $(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{r}}\text{NR}^{116}\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}^{116}(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{t}}\text{R}^{119}$ 、(cc) $(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{r}}\text{NR}^{116}\text{R}^{116}$ 、(dd) $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、(ee) $\text{C}_{2\sim6}$ アルケニル、(ff) $\text{C}_{2\sim6}$ アルキニル、(gg) $(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{r}}-\text{C}_{3\sim10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(hh) $(\text{CR}^{116}\text{R}^{116})_{\text{r}}-3\sim10$ 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環から選択され、

(dd)～(hh)のいずれかは1個以上の R^{119} 基で場合により置換され；

または、2個の R^{117} 基は $-\text{O}(\text{CH}_2)_{\text{u}}\text{O}-$ を形成し；

R^{118} は、(a) H 、(b) $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、(c) $\text{C}_{2\sim6}$ アルケニル、(d) $\text{C}_{2\sim6}$ アルキニル、(e) $\text{C}_{3\sim10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3～10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(g) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、(h) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{2\sim6}$ アルケニル、(i) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{2\sim6}$ アルキニル、(j) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{3\sim10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(k) $-\text{C}(\text{O})-3\sim10$ 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環から選択され、

(b)～(k)のいずれかは、(aa) H 、(bb) F 、(cc) Cl 、(dd) Br 、(ee) I 、(ff) CN 、(gg) NO_2 、(hh) OH 、(ii) NH_2 、(jj) $\text{NH}(\text{C}_{2\sim6}\text{アルキル})$ 、(kk) $\text{N}(\text{C}_{2\sim6}\text{アルキル})_2$ 、(ll) $\text{C}_{1\sim6}$ アルコキシ、(mm) アリール、(nn) 置換アリール、(oo) ヘテロアリール、(pp) 置換ヘテロアリールおよび(qq) アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 および OH から選択される1つ以上の部分で場合により置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキルから選択される1つ以上の部分で場合に

10

20

30

40

50

より置換され；

R^{119} は、それぞれの出現において、独立して、(a) R^{120} 、(b) $C_{1\sim6}$ アルキル、(c) $C_{2\sim6}$ アルケニル、(d) $C_{2\sim6}$ アルキニル、(e) $C_{3\sim10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3～10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

R^{120} は、それぞれの出現において、独立して、(a) H、(b) =O、(c) F、(d) Cl、(e) Br、(f) I、(g) $(CR^{116}R^{116})_rCF_3$ 、(h) $(CR^{116}R^{116})_rCN$ 、(i) $(CR^{116}R^{116})_rNO_2$ 、(j) $(CR^{116}R^{116})_rNR^{116}R^{116}$ 、(k) $(CR^{116}R^{116})_rOR^{114}$ 、(l) $(CR^{116}R^{116})_rS(O)_pR^{116}$ 、(m) $(CR^{116}R^{116})_rC(O)R^{116}$ 、(n) $(CR^{116}R^{116})_rC(O)OR^{116}$ 、(o) $(CR^{116}R^{116})_rOC(O)R^{116}$ 、(p) $(CR^{116}R^{116})_rNR^{116}C(O)R^{116}$ 、(q) $(CR^{116}R^{116})_rC(O)NR^{116}R^{116}$ 、(r) $(CR^{116}R^{116})_rC(=NR^{116})R^{116}$ 、(s) $(CR^{116}R^{116})_rNR^{116}C(O)NR^{116}R^{116}$ 、(t) $(CR^{116}R^{116})_rNR^{116}S(O)_pR^{116}$ 、(u) $(CR^{116}R^{116})_rS(O)_pNR^{116}R^{116}$ 、(v) $(CR^{116}R^{116})_rNR^{116}S(O)_pNR^{116}R^{116}$ 、(w) $C_{1\sim6}$ アルキル、(x) $C_{2\sim6}$ アルケニル、(y) $C_{2\sim6}$ アルキニル、(z) $(CR^{116}R^{116})_r-C_{3\sim10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(aa) $(CR^{116}R^{116})_r-3\sim10$ 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環から選択され、

ここで、(w)～(aa)のいずれかは、場合により、 R^{116} 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 $-OR^{116}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1\sim6}$ アルキル)、 $-N(C_{1\sim6}$ アルキル) $_2$ 、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオおよび $C_{1\sim6}$ アシルから選択される1つ以上の部分で置換され；

R^{109} はHまたはFであり；

R^{127} は、 R^{114} 、単糖類または二糖類（アミノ糖およびハロ糖を含む）、 $-(CH_2)_n^a-(O-CH_2CH_2-)_m-O(CH_2)_pCH_3$ または $-(CH_2)_n^a-(O-CH_2CH_2-)_m-OH$ であり；

mは、それぞれの出現において、0、1、2、3、4または5であり；

n^a は、それぞれの出現において、1、2または3であり；

Xは $-OR^{15}$ および $-SR^{15}$ から選択され；

R^1 および R^3 は独立して、(a) H、(b) $C_{1\sim6}$ アルキル基、(c) $C_{2\sim6}$ アルケニル基、(d) $C_{2\sim6}$ アルキニル基、(e) $-C(O)R^5$ 、(f) $-C(O)OR^5$ 、(g) $-C(O)-NR^4R^4$ 、(h) $-C(S)R^5$ 、(i) $-C(S)OR^5$ 、(j) $-C(O)SR^5$ および(k) $-C(S)-NR^4R^4$ から選択され；

または、 R^1 および R^3 は、 R^1 が結合する酸素、 R^3 が結合する窒素およびその間の2個の炭素とともに5員環または6員環を形成し、この環は、1個以上の R^5 基で場合により置換され；

R^2 は水素または $-OR^{12}$ であり；

R^4 はそれぞれの出現において、独立して、(a) H、(b) $C_{1\sim6}$ アルキル基、(c) $C_{2\sim6}$ アルケニル基、(d) $C_{2\sim6}$ アルキニル基、(e) $C_{6\sim10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3～12員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(g) $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキル、(h) $-C(O)-C_{2\sim6}$ アルケニル、(i) $-C(O)-C_{2\sim6}$ アルキニル、(j) $-C(O)-C_{6\sim10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(k) $-C(O)-3\sim12$ 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環、(l) $-C(O)O-C_{1\sim6}$ アルキル、(m) $-C(O)O-C_{2\sim6}$ アルケニル、(n) $-C(O)O-C_{2\sim6}$ ア

10

20

30

40

50

ルキニル、(o) - C (O) O - C_{6 ~ 10} の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(p) - C (O) O - 3 ~ 12 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環、および (q) - C (O) NR⁶ R⁶ から選択され、

ここで、(b) ~ (p) のいずれかは、場合により、1個以上のR⁵基で置換され、

または、NR⁶ R⁶ は、R⁶基が結合した窒素原子を含む3 ~ 7員環の飽和、不飽和または芳香族の環を形成し、上記環は、場合により、R⁶基が結合した窒素原子以外の位置でO、S (O)_p、NおよびNR⁸から選択される1つ以上の置換基で置換され；

R⁵は、(a) R⁷、(b) C_{1 ~ 8}アルキル基、(c) C_{2 ~ 8}アルケニル基、(d) C_{2 ~ 8}アルキニル基、(e) C_{3 ~ 12}の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および (f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3 ~ 12員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され；または同じ炭素原子上に2個のR⁵基が存在している場合には、この2個のR⁵基がこれらの基が結合する炭素原子とともに、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3 ~ 6員環のスピロ炭素環またはスピロ複素環を形成することができ；

ここで、(b) ~ (f) のいずれかは、場合により、1個以上のR⁷基で置換され；

R⁶はそれぞれの出現において、独立して、(a) H、(b) C_{1 ~ 6}アルキル基、(c) C_{2 ~ 6}アルケニル基、(d) C_{2 ~ 6}アルキニル基、(e) C_{3 ~ 10}の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および (f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3 ~ 10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

ここで、(b) ~ (f) のいずれかは、場合により、(a a) カルボニル基、(b b) ホルミル基、(c c) F、(d d) Cl、(e e) Br、(f f) I、(g g) CN、(h h) NO₂、(i i) -OR⁸、(j j) -S (O)_p R⁸、(k k) -C (O) R⁸、(l l) -C (O) OR⁸、(m m) -OC (O) R⁸、(n n) -C (O) NR⁸ R⁸、(o o) -OC (O) NR⁸ R⁸、(p p) -C (=NR⁸) R⁸、(q q) -C (R⁸) (R⁸) OR⁸、(r r) -C (R⁸)₂ OC (O) R⁸、(s s) -C (R⁸) (OR⁸) (CH₂)_r NR⁸ R⁸、(t t) -NR⁸ R⁸、(u u) -NR⁸ OR⁸、(v v) -NR⁸ C (O) R⁸、(w w) -NR⁸ C (O) OR⁸、(x x) -NR⁸ C (O) NR⁸ R⁸、(y y) -NR⁸ S (O)_r R⁸、(z z) -C (OR⁸) (OR⁸) R⁸、(a b) -C (R⁸)₂ NR⁸ R⁸、(a c) =NR⁸、(a d) -C (S) NR⁸ R⁸、(a e) -NR⁸ C (S) R⁸、(a f) -OC (S) NR⁸ R⁸、(a g) -NR⁸ C (S) OR⁸、(a h) -NR⁸ C (S) NR⁸ R⁸、(a i) -SC (O) R⁸、(a j) C_{1 ~ 8}アルキル基、(a k) C_{2 ~ 8}アルケニル基、(a l) C_{2 ~ 8}アルキニル基、(a m) C_{1 ~ 8}アルコキシ基、(a n) C_{1 ~ 8}アルキルチオ基、(a o) C_{1 ~ 8}アシル基、(a p) -CF₃、(a q) -SCF₃、(a r) C_{3 ~ 10}の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および (a s) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3 ~ 10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択される1つ以上の部分で置換されるか、

または、NR⁶ R⁶ は、R⁶基が結合した窒素原子を含む3 ~ 10員環の飽和、不飽和または芳香族の環を形成し、上記環は、場合により、R⁶基が結合した窒素原子以外の位置でO、S (O)_p、NおよびNR⁸から選択される1つ以上の部分で置換され；

または、CR⁶ R⁶ はカルボニル基を形成し；

R⁷はそれぞれの出現において、(a) H、(b) =O、(c) =S、(d) F、(e) Cl、(f) Br、(g) I、(h) -CF₃、(i) -CN、(j) -N₃、(k) -NO₂、(l) -NR⁶ (CR⁶ R⁶)_t R⁹、(m) -OR⁹、(n) -S (O)_p C (R⁶ R⁶)_t R⁹、(o) -C (O) (CR⁶ R⁶)_t R⁹、(p) -OC (O) (CR⁶ R⁶)_t R⁹、(q) -SC (O) (CR⁶ R⁶)_t R⁹、(r) -C (O) O (CR⁶ R⁶)_t R⁹、(s) -NR⁶ C (O) (CR⁶ R⁶)_t R⁹、(t) -C (O) NR⁶ (CR⁶ R⁶)_t R⁹、(u) -C (=NR⁶) (CR⁶ R⁶)_t R⁹、(v) -

10

20

30

40

50

$C(=NNR^6R^6)(CR^6R^6)_tR^9$ 、 $(w)-C(=NNR^6C(O)R^6)(CR^6R^6)_tR^9$ 、 $(x)-C(=NOR^9)(CR^6R^6)_tR^9$ 、 $(y)-NR^6C(O)O(CR^6R^6)_tR^9$ 、 $(z)-OC(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^9$ 、 $(aa)-NR^6C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^9$ 、 $(bb)-NR^6S(O)_p(CR^6R^6)_tR^9$ 、 $(cc)-S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^9$ 、 $(dd)-NR^6S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^9$ 、 $(ee)-NR^6R^6$ 、 $(ff)-NR^6(CR^6R^6)$ 、 $(gg)-OH$ 、 $(hh)-NR^6R^6$ 、 $(ii)-OCH_3$ 、 $(jj)-S(O)_pR^6$ 、 $(kk)-NC(O)R^6$ 、 $(ll)C_1\sim 6$ アルキル基、 $(mm)C_2\sim 6$ アルケニル基、 $(nn)C_2\sim 6$ アルキニル基、 $(oo)C_3\sim 10$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および (pp) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3～10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

10

ここで、 $(ll)\sim(pp)$ のいずれかは、場合により、1個以上の R^9 基で置換されるか、

または、2個の R^7 基は一緒になって $-O(CH_2)_uO-$ を形成し；

R^8 は、 $(a)H$ 、 $(b)C_1\sim 6$ アルキル基、 $(c)C_2\sim 6$ アルケニル基、 $(d)C_2\sim 6$ アルキニル基、 $(e)C_3\sim 10$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、 (f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3～10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、 $(g)-C(O)-C_1\sim 6$ アルキル、 $(h)-C(O)-C_2\sim 6$ アルケニル、 $(i)-C(O)-C_2\sim 6$ アルキニル、 $(j)-C(O)-C_3\sim 10$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および $(k)-C(O)-3\sim 10$ 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環から選択され、

20

ここで、 $(c)\sim(k)$ のいずれかは、場合により、 $(aa)H$ 、 $(bb)F$ 、 $(cc)Cl$ 、 $(dd)Br$ 、 $(ee)I$ 、 $(ff)CN$ 、 $(gg)NO_2$ 、 $(hh)OH$ 、 $(ii)NH_2$ 、 $(jj)NH(C_1\sim 6$ アルキル)、 $(kk)N(C_1\sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $(ll)C_1\sim 6$ アルコキシ基、 (mm) アリール基、 (nn) 置換アリール基、 (oo) ヘテロアリール基、 (pp) 置換ヘテロアリール基および (qq) アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 SCF_3 および OH から選択される1つ以上の部分で場合により置換された $C_1\sim 6$ アルキル基から選択される1つ以上の部分で場合により置換され；

30

R^9 はそれぞれの出現において、独立して、 $(a)R^{10}$ 、 $(b)C_1\sim 6$ アルキル基、 $(c)C_2\sim 6$ アルケニル基、 $(d)C_2\sim 6$ アルキニル基、 $(e)C_3\sim 10$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および (f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3～10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

ここで、 $(b)\sim(f)$ のいずれかは、場合により1個以上の R^{10} 基で置換され；

R^{10} はそれぞれの出現において、独立して、 $(a)H$ 、 $(b)=O$ 、 $(c)F$ 、 $(d)Cl$ 、 $(e)Br$ 、 $(f)I$ 、 $(g)-CF_3$ 、 $(h)-CN$ 、 $(i)-NO_2$ 、 $(j)-NR^6R^6$ 、 $(k)-OR^6$ 、 $(l)-S(O)_pR^6$ 、 $(m)-C(O)R^6$ 、 $(n)-C(O)OR^6$ 、 $(o)-OC(O)R^6$ 、 $(p)-NR^6C(O)R^6$ 、 $(q)-C(O)NR^6R^6$ 、 $(r)-C(=NR^6)R^6$ 、 $(s)-NR^6C(O)NR^6R^6$ 、 $(t)-NR^6S(O)_pR^6$ 、 $(u)-S(O)_pNR^6R^6$ 、 $(v)-NR^6S(O)_pNR^6R^6$ 、 $(w)C_1\sim 6$ アルキル基、 $(x)C_2\sim 6$ アルケニル基、 $(y)C_2\sim 6$ アルキニル基、 $(z)C_3\sim 10$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および (aa) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3～10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

40

ここで、 $(w)\sim(aa)$ のいずれかは、場合により、 R^6 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 $-OR^6$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim 6$ アルキル)、 $-N(C_1\sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $C_1\sim 6$ アルコキシ基、 $C_1\sim 6$ アルキルチオ基および $C_1\sim 6$ アシル基から

50

選択される1つ以上の部分で置換され；

R^{11} はそれぞれの出現において、独立して、(a) H、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) CN、(g) NO₂、(h) OR⁸、(i) -S(O)_pR⁸、(j) -C(O)R⁸、(k) -C(O)OR⁸、(l) -OC(O)R⁸、(m) -C(O)NR⁸R⁸、(n) -OC(O)NR⁸R⁸、(o) -C(=NR⁸)R⁸、(p) -C(R⁸)(R⁸)OR⁸、(q) -C(R⁸)₂OC(O)R⁸、(r) -C(R⁸)(OR⁸)(CH₂)_rNR⁸R⁸、(s) -NR⁸R⁸、(t) -NR⁸OR⁸、(u) -NR⁸C(O)R⁸、(v) -NR⁸C(O)OR⁸、(w) -NR⁸C(O)NR⁸R⁸、(x) -NR⁸S(O)_pR⁸、(y) -C(OR⁸)(OR⁸)R⁸、(z) -C(R⁸)₂NR⁸R⁸、(aa) -C(S)NR⁸R⁸、(bb) -NR⁸C(S)R⁸、(cc) -OC(S)NR⁸R⁸、(dd) -NR⁸C(S)OR⁸、(ee) -NR⁸C(S)NR⁸R⁸、(ff) -SC(O)R⁸、(gg) -N₃、(hh) -Si(R¹³)₃、(ii) C₁~₈アルキル基、(jj) C₂~₈アルケニル基、(kk) C₂~₈アルキニル基、(ll) C₃~₁₀の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(mm)窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、ここで、(ii)~(mm)は場合により1つ以上のR⁵基で置換され；

10

R^{12} は、(a) H、(b) C₁~₆アルキル基、(c) C₂~₆アルケニル基、(d) C₂~₆アルキニル基、(e) -C(O)R⁵、(f) -C(O)OR⁵、(g) -C(S)R⁵、(h) -C(S)OR⁵、(i) -C(O)SR⁵、(j) C₃~₁₀の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(k)窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(l) -C(C₁~₆アルキル)-C₃~₁₀の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(m) -C(C₁~₆アルキル)-3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環から選択され、

20

(a)~(d)および(j)~(m)は場合により1個以上のR⁵基で置換され；

R^{13} はそれぞれの出現において、独立して、(a) -C₁~₆アルキルおよび(b) -O-(C₁~₆アルキル)から選択され；

R^{14} はそれぞれの出現において、独立して、(a) H、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) CN、(g) NO₂、(h) OR⁸、(i) -S(O)_pR⁸、(j) -C(O)R⁸、(k) -C(O)OR⁸、(l) -OC(O)R⁸、(m) -C(O)NR⁸R⁸、(n) -OC(O)NR⁸R⁸、(o) -C(=NR⁸)R⁸、(p) -C(R⁸)(R⁸)OR⁸、(q) -C(R⁸)₂OC(O)R⁸、(r) -C(R⁸)(OR⁸)(CH₂)_rNR⁸R⁸、(s) -NR⁸R⁸、(t) -NR⁸OR⁸、(u) -NR⁸C(O)R⁸、(v) -NR⁸C(O)OR⁸、(w) -NR⁸C(O)NR⁸R⁸、(x) -NR⁸S(O)_pR⁸、(y) -C(OR⁸)(OR⁸)R⁸、(z) -C(R⁸)₂NR⁸R⁸、(aa) -C(S)NR⁸R⁸、(bb) -NR⁸C(S)R⁸、(cc) -OC(S)NR⁸R⁸、(dd) -NR⁸C(S)OR⁸、(ee) -NR⁸C(S)NR⁸R⁸、(ff) -SC(O)R⁸、(gg) -N₃、(hh) -Si(R¹³)₃、(ii) C₁~₈アルキル基、(jj) C₂~₈アルケニル基、(kk) C₂~₈アルキニル基、(ll) C₃~₁₀の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(mm)窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、ここで、(ii)~(mm)は場合により1つ以上のR⁵基で置換され；

30

40

または2個のR¹⁴基は一緒になって(a)=O、(b)=S、(c)=NR⁸、または(e)=NOR⁸を形成し；

R^{15} は、1~13個のフッ素原子で場合により置換されたC₁~₆アルキルであり；

nはそれぞれの出現において0、1、2、3または4であり；

pはそれぞれの出現において0、1または2であり；

rはそれぞれの出現において0、1または2であり；

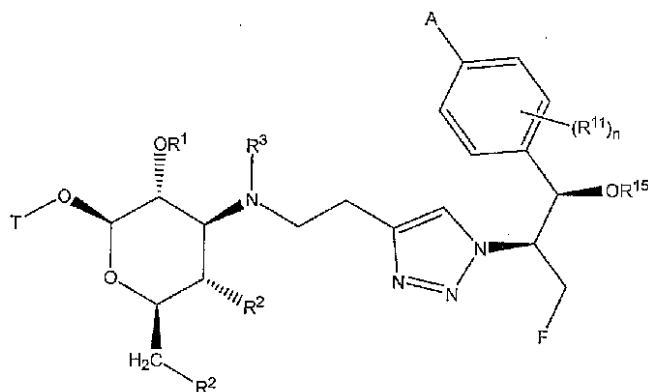
50

t はそれぞれの出現において 0、1 または 2 であり；
u はそれぞれの出現において 1、2、3 または 4 である〕。

【請求項 2】

以下の構造を有する請求項 1 に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、または N-オキシド：

【化 2】

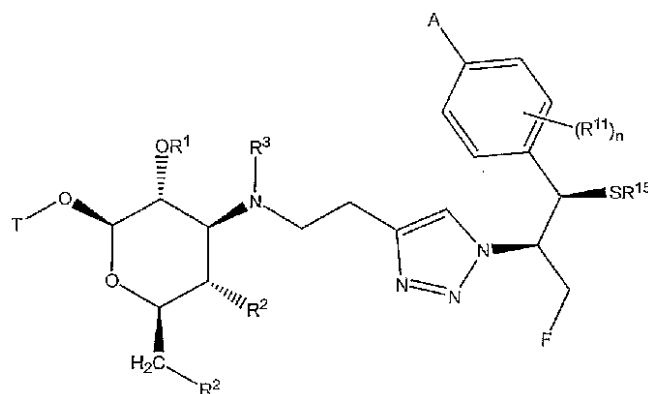


10

【請求項 3】

以下の構造を有する請求項 1 に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、または N-オキシド：

【化 3】



30

【請求項 4】

R¹⁵ が、1～7 個のフッ素原子で場合により置換された C₁～₃ アルキルである、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、または N-オキシド。

【請求項 5】

R¹⁵ が、1～5 個のフッ素原子で場合により置換された C₁～₂ アルキルである、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、または N-オキシド。

40

【請求項 6】

R¹⁵ が、-CH₃、-CH₂F、-CHF₂ および -CF₃ から選択される、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、または N-オキシド。

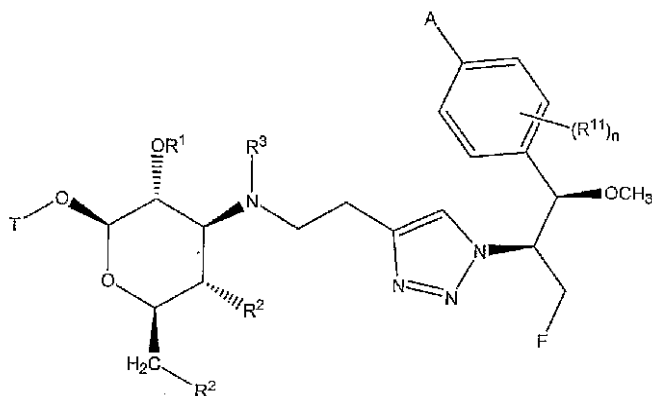
【請求項 7】

R¹⁵ が -CH₃ である、請求項 6 に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、または N-オキシド。

【請求項 8】

50

【化 4】



【請求項 10】

【請求項 1 1】

【請求項 1 2】

【請求項 13】

【請求項 14】

A が、(a) C₁ ~₆ アルキル基、(b) C₂ ~₆ アルケニル基、(c) C₂ ~₆ アルキニル基、(d) C₃ ~₁₂ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および (e) 1 つ以上の窒素、酸素または硫黄原子を含有する 3 ~ 12 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

ここで、(a)～(e)は、場合により1個以上の R^{1-4} 基で置換される、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、またはN-オキシド。

【請求項15】

Aが、(a) $-NR^6(CR^6R^6)_tR^9$ 、(b) $-OR^9$ 、(c) $-S(CR^6R^6)_tR^9$ 、(d) $-C(O)(CR^6R^6)_tR^9$ 、(e) $-OC(O)(CR^6R^6)_tR^9$ 、(f) $-OC(O)O(CR^6R^6)_tR^9$ 、(g) $-SC(O)(CR^6R^6)_tR^9$ 、(h) $-C(O)O(CR^6R^6)_tR^9$ 、(i) $-NR^6C(O)(CR^6R^6)_tR^9$ 、(j) $-C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^9$ 、(k) $-C(=NR^6)(CR^6R^6)_tR^9$ 、(l) $-C(=NNR^6R^6)(CR^6R^6)_tR^9$ 、(m) $-C[=NNR^6C(O)R^6](CR^6R^6)_tR^9$ 、(n) $-NR^6C(O)O(CR^6R^6)_tR^9$ 、(o) $-OC(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^9$ 、(p) $-NR^6C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^9$ 、(q) $-NR^6S(O)_p(CR^6R^6)_tR^9$ 、(r) $-S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^9$ 、(s) $-NR^6R^6$ 、(t) $-SR^6$ 、(u) $-S(O)R^6$ 、および(v) $-NR^6C(O)R^6$ から選択される、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、またはN-オキシド。

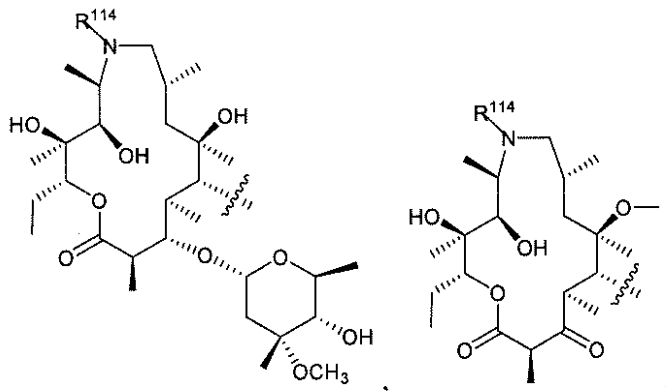
10

【請求項16】

Tが

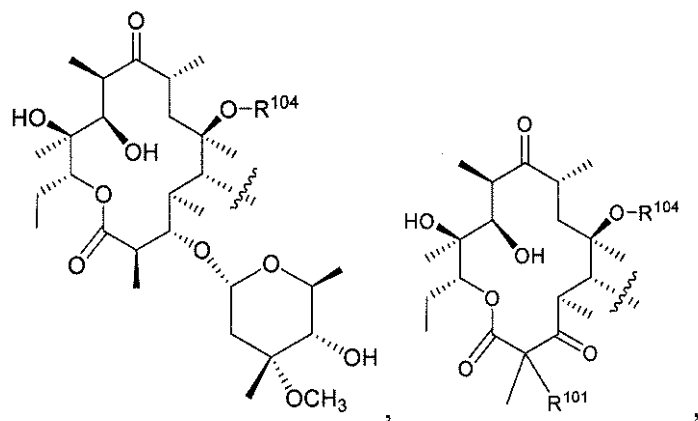
【化23A】

20

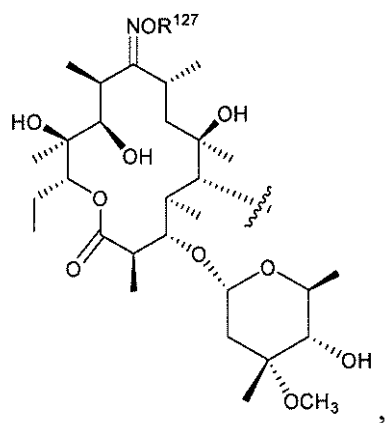


30

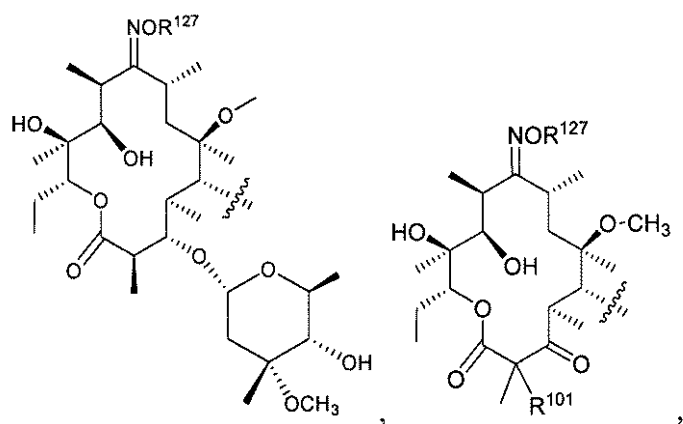
【化 2 3 B】



10

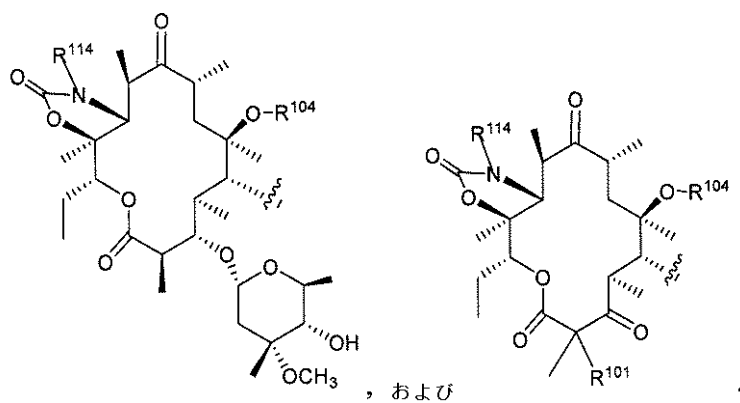


20



30

【化 2 3 C】



40

から選択される、請求項 1 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に

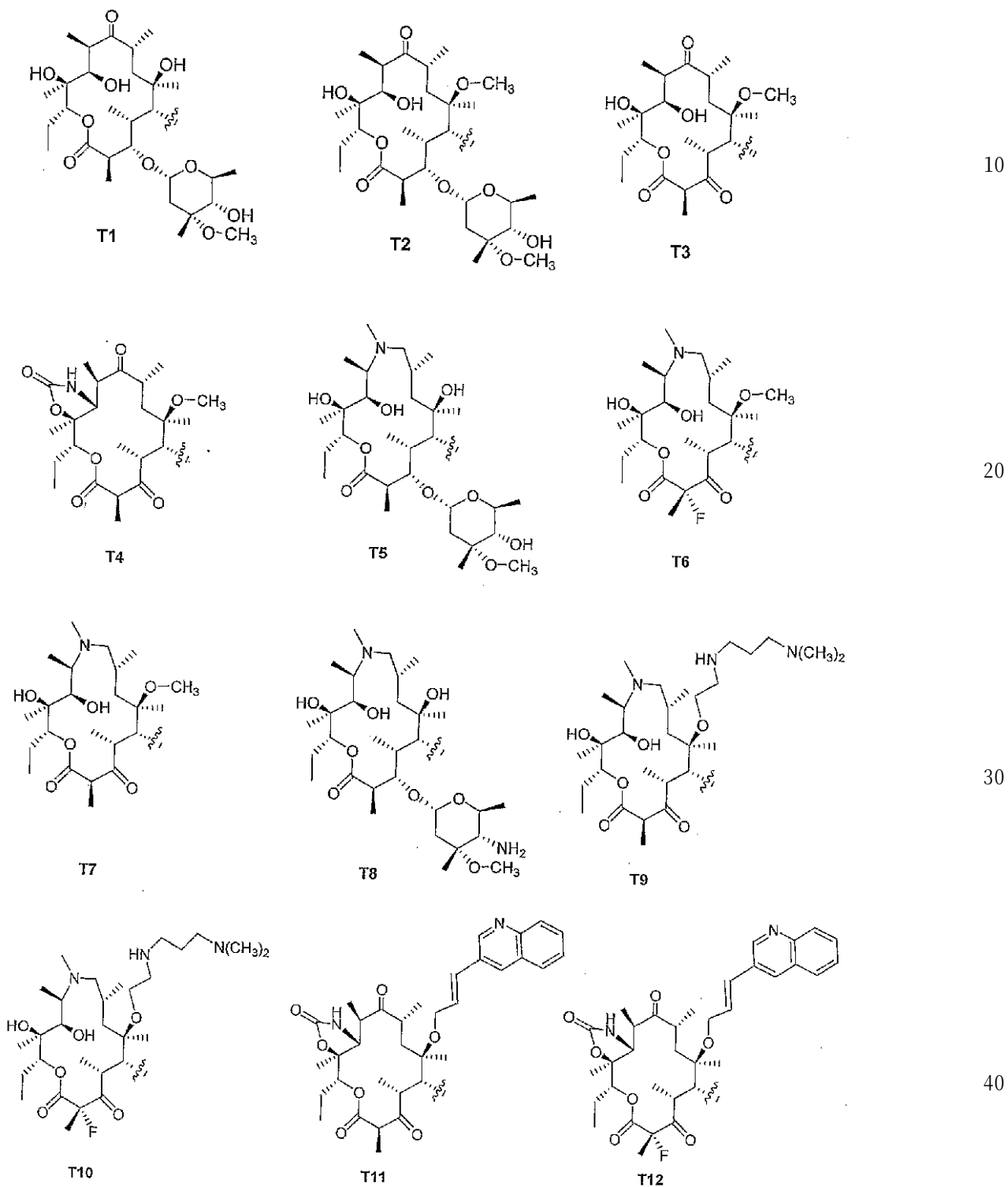
50

受容可能な塩、またはN-オキシド。

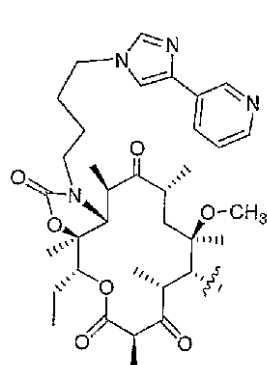
【請求項17】

TがT1～T33

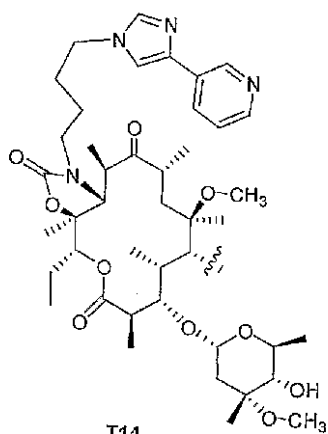
【化25】



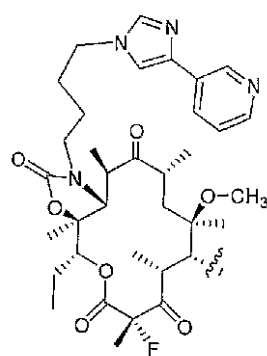
【化 2 6】



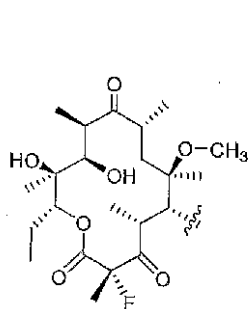
T13



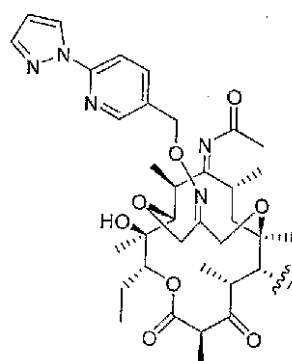
T14



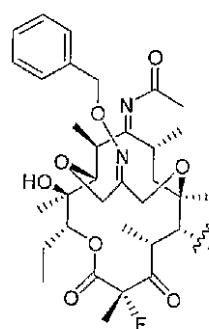
T15



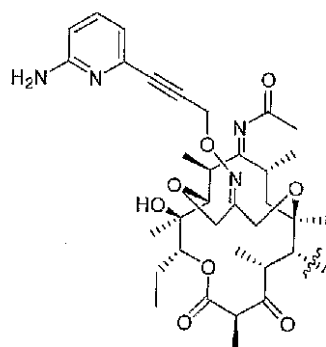
T16



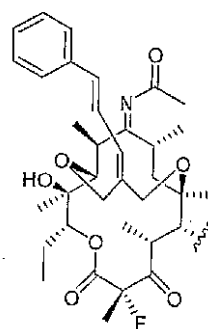
T17



T18



T19



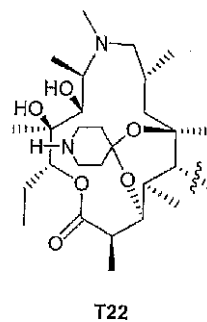
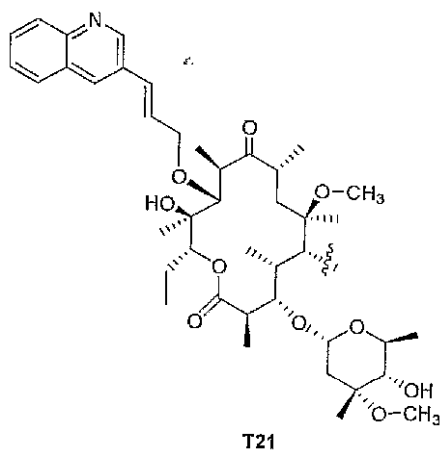
T20

10

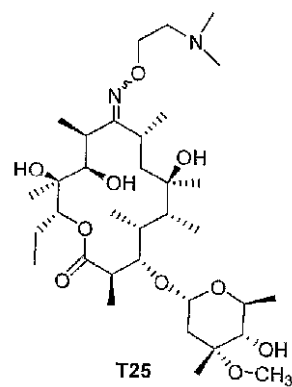
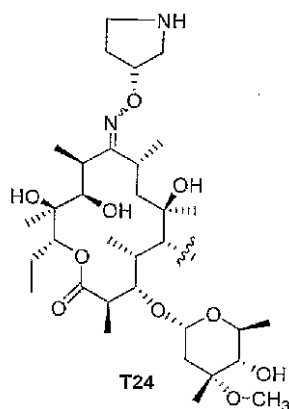
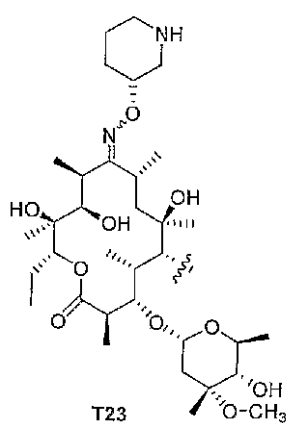
20

30

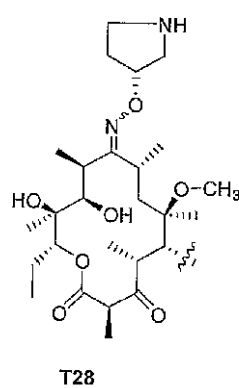
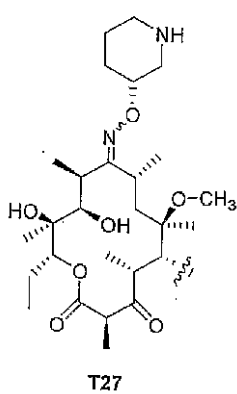
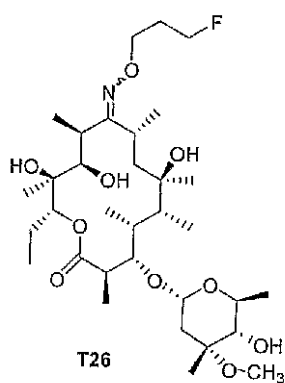
【化 2 7】



10

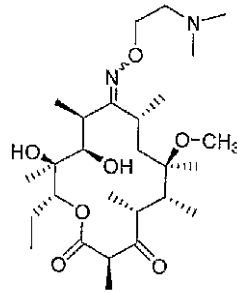


20

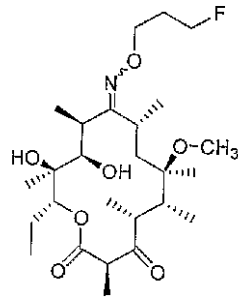


30

【化 2 8】

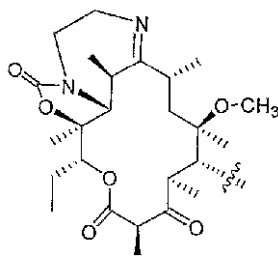


T29

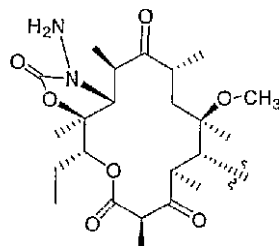


T30

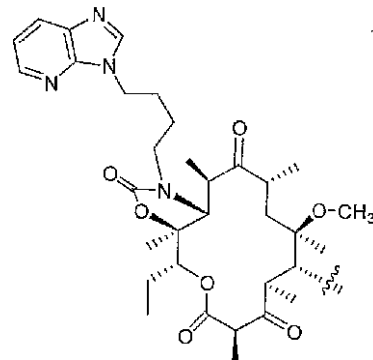
10



T31



T32



T33

20

から選択される、請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、または N-オキシド。

【請求項 1 8】

以下の表 1、表 1 A または表 1 C に列挙された構造のいずれか 1 つに対応する構造を有する化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、または N-オキシド

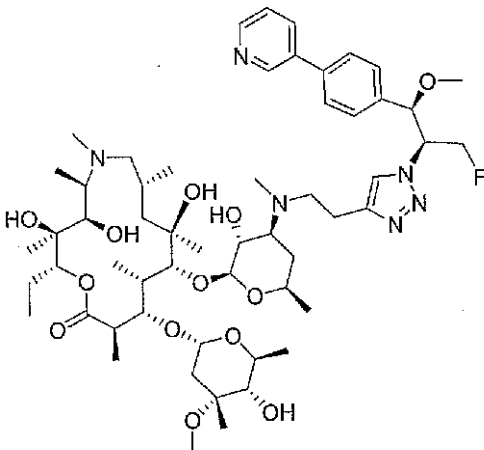
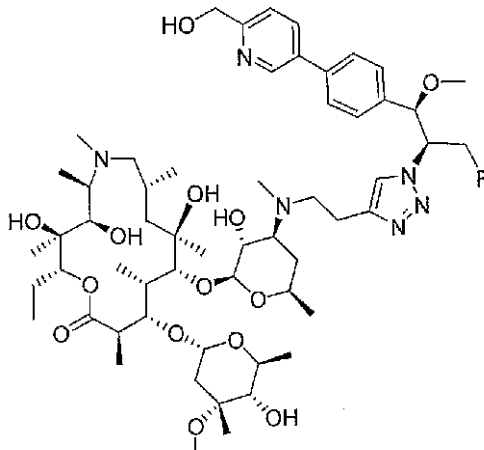
【化 6 0】

表 1

30

化合物番号	構造

【化 6 1】

101	
102	

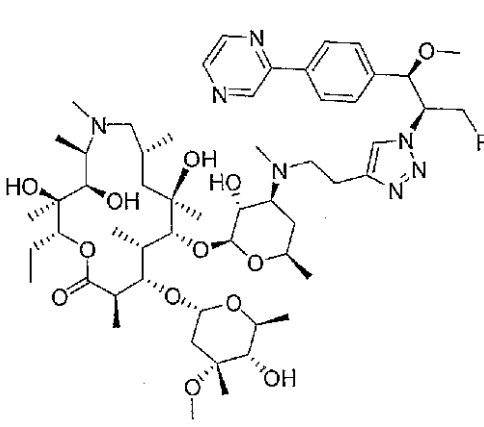
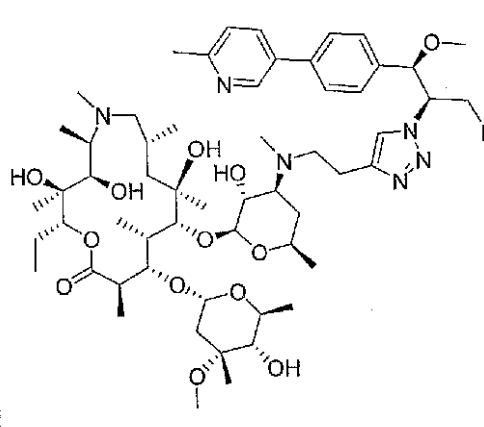
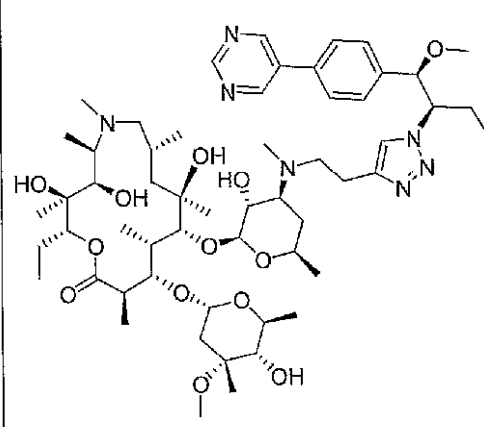
10

20

30

40

【化 6 2】

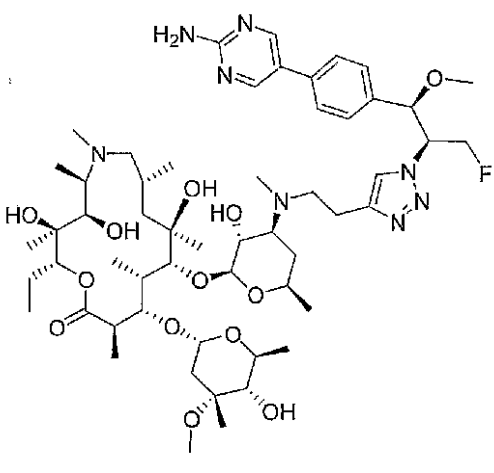
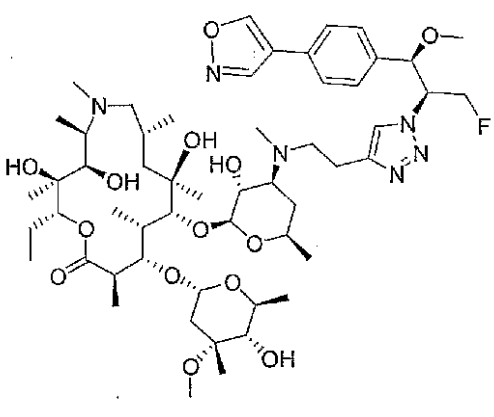
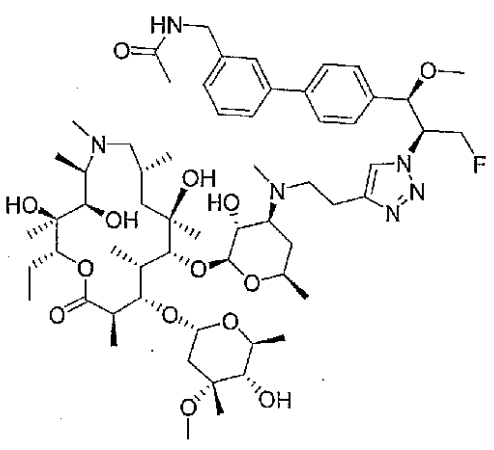
103	
104	
105	

10

20

30

【化 6 3】

106	
107	
108	

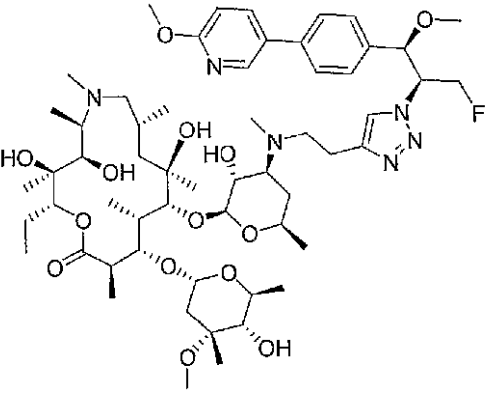
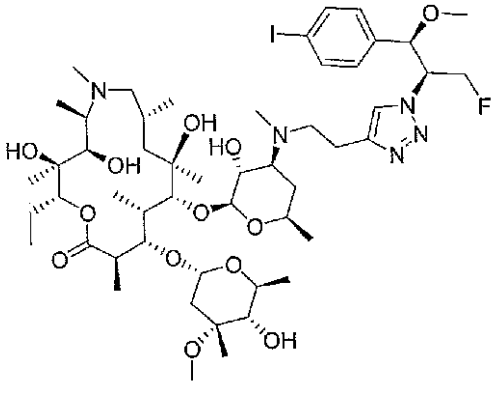
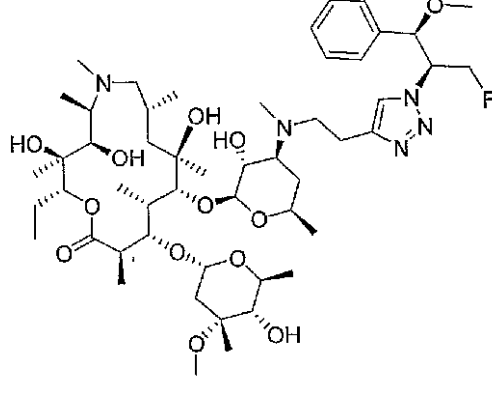
10

20

30

40

【化 6 4】

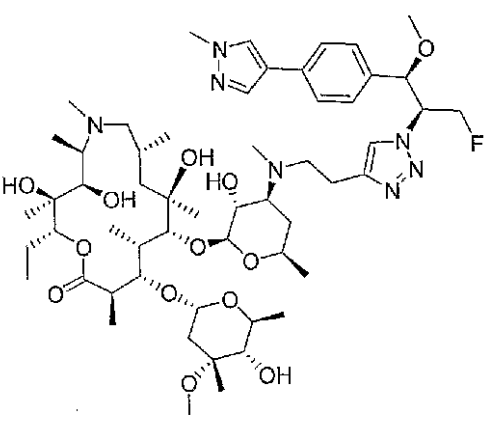
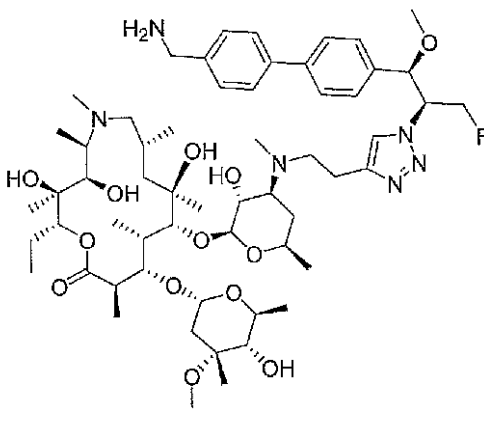
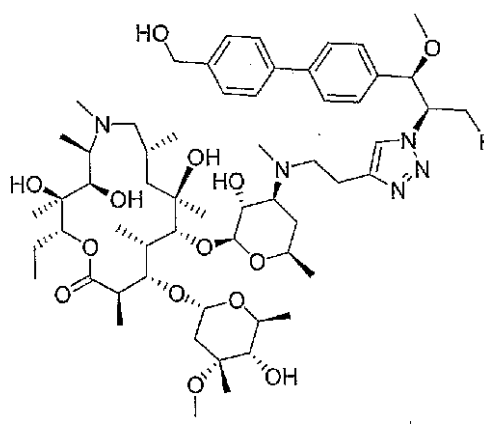
109	
110	
111	

10

20

30

【化 6 5】

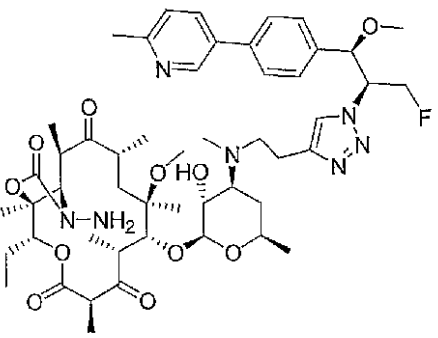
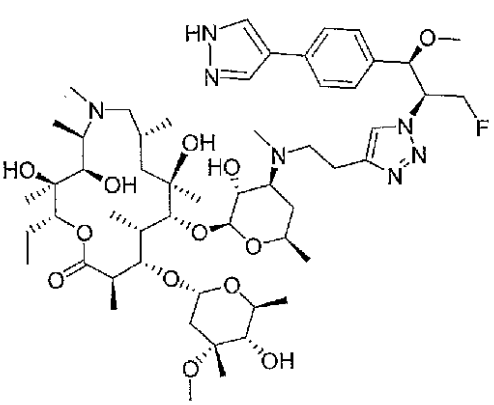
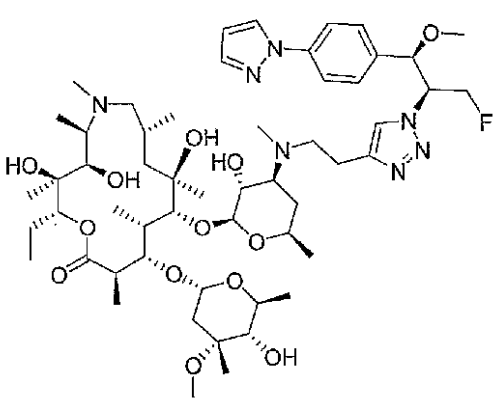
112	
113	
114	

10

20

30

【化 6 6】

115	
116	
117	

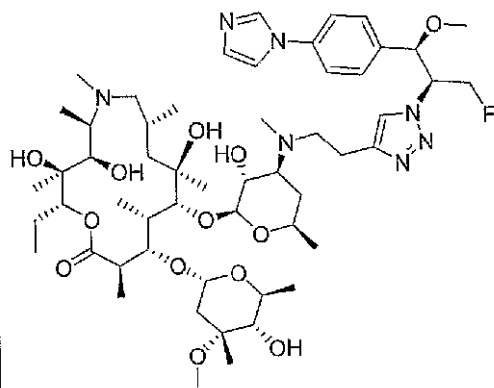
10

20

30

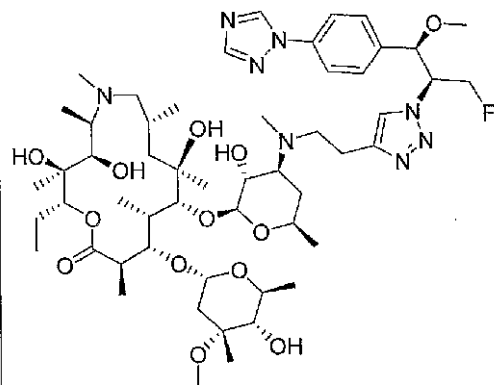
【化 6 7】

118



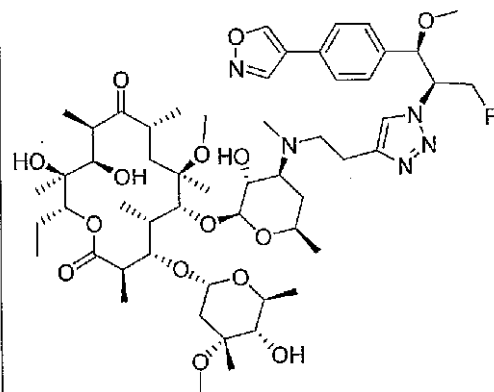
10

119



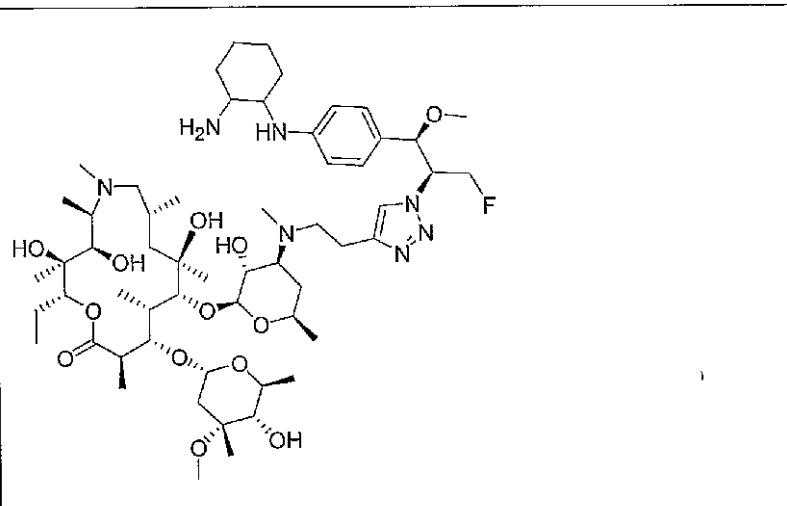
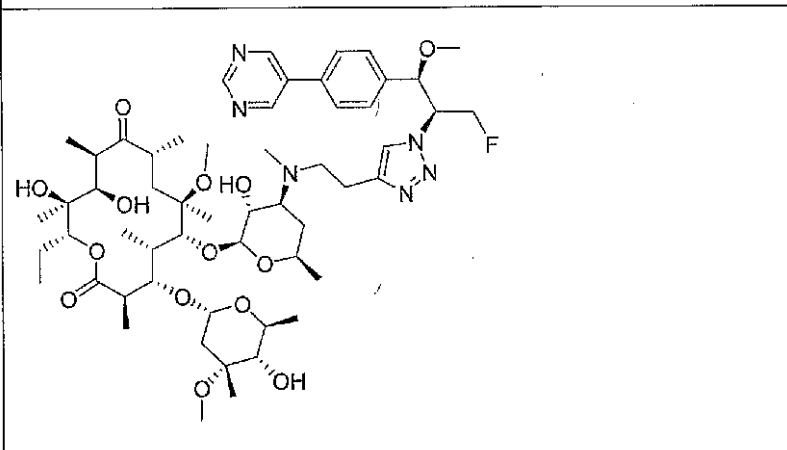
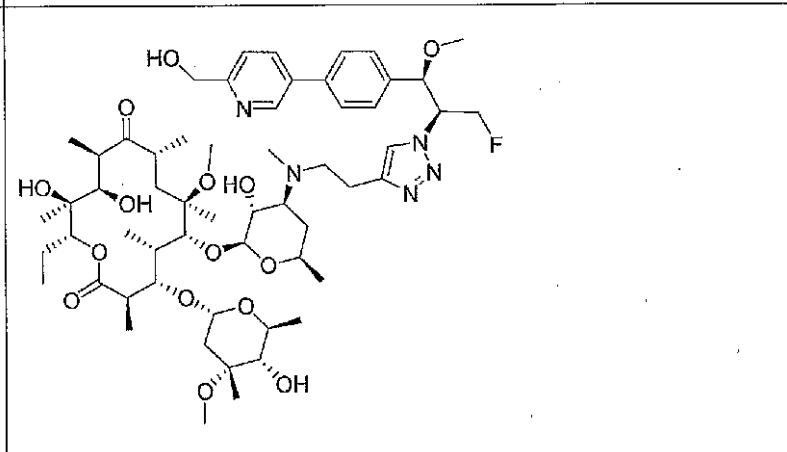
20

120



30

【化 6 8】

121	
122	
123	

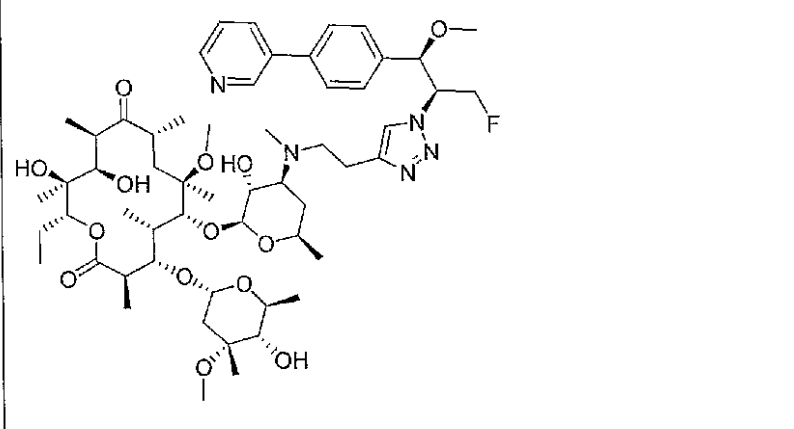
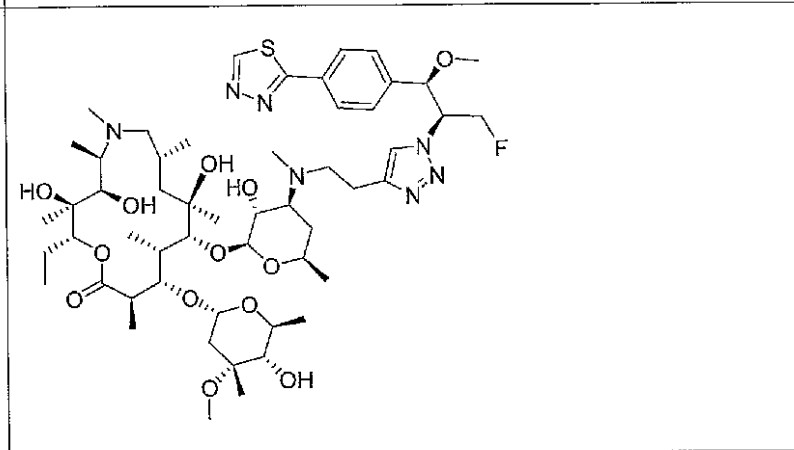
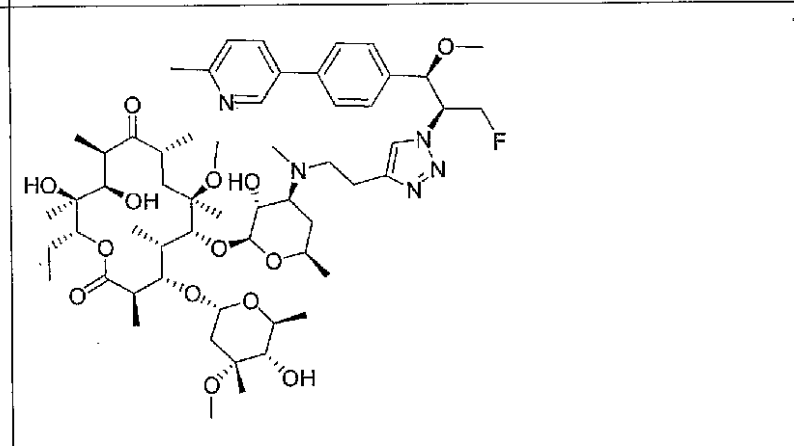
10

20

30

40

【化 6 9】

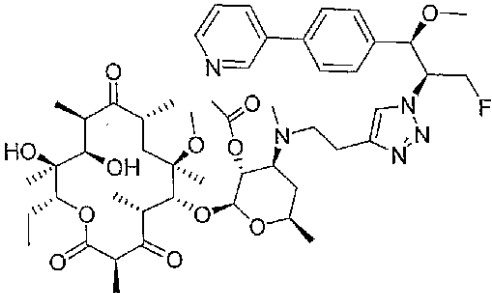
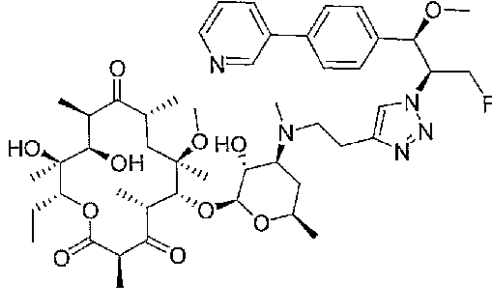
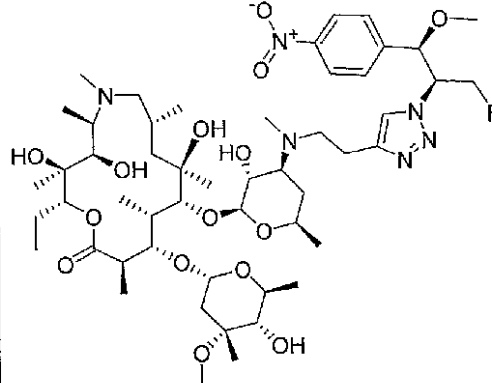
124	
125	
126	

10

20

30

【化 7 0】

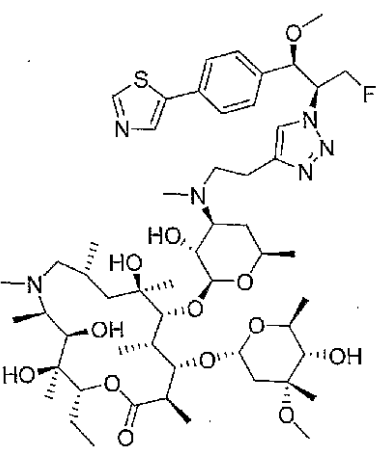
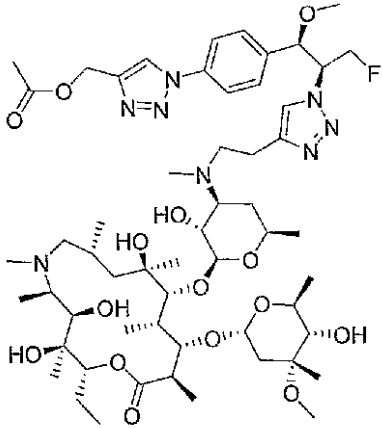
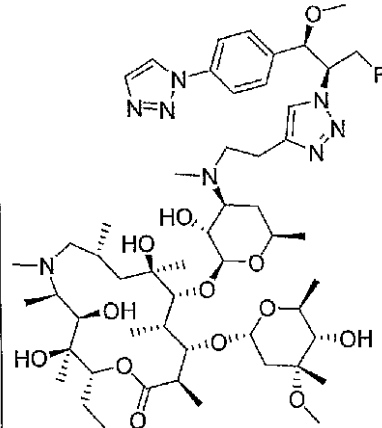
127	
128	
129	

10

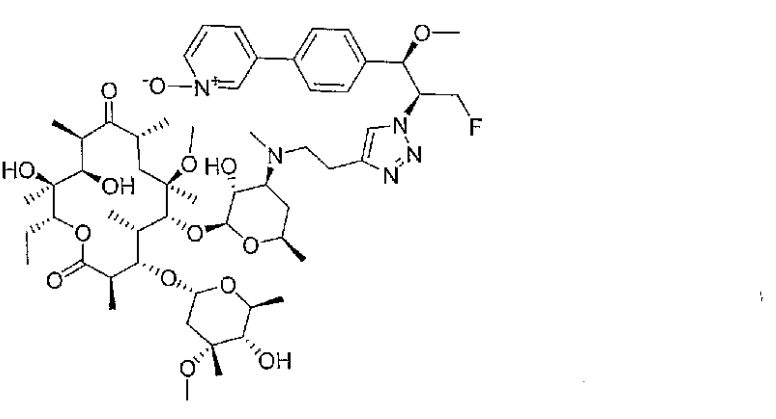
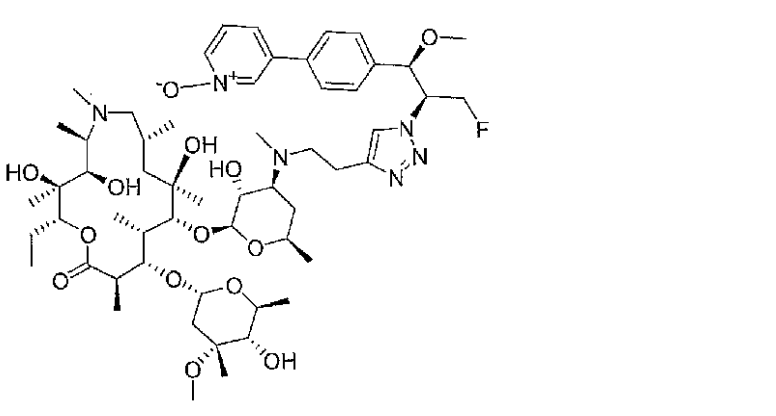
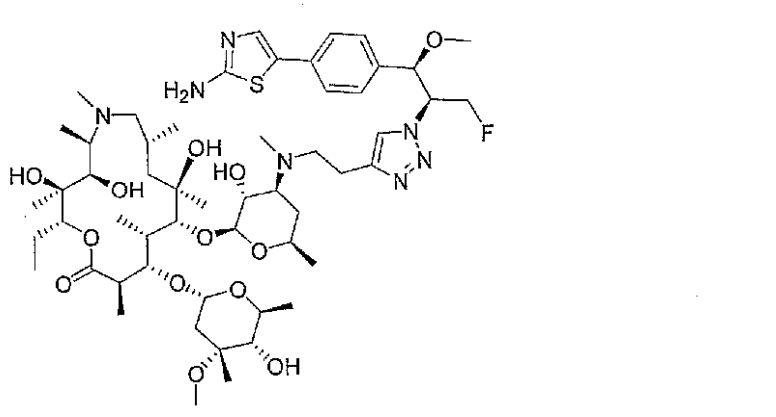
20

30

【化 7 1】

130		10
131		20
132		30 40

【化 7 2】

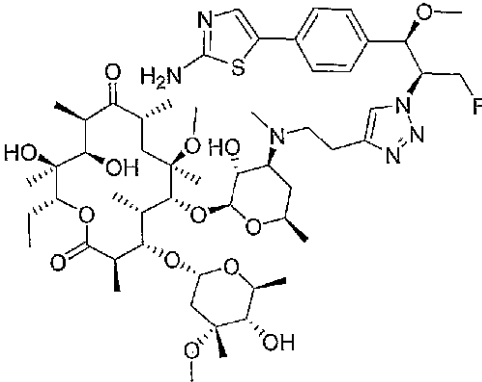
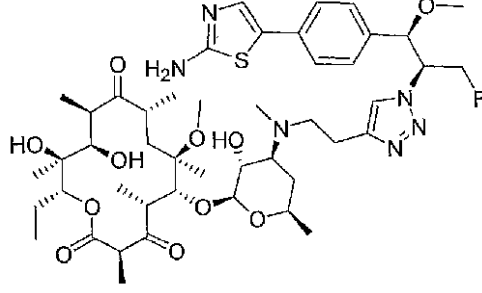
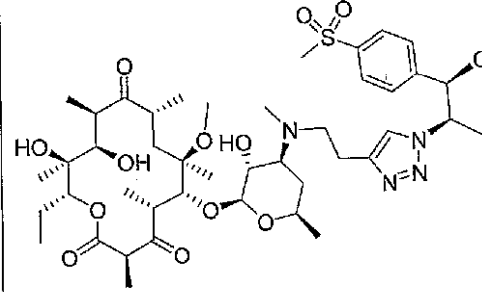
133	
134	
135	

10

20

30

【化 7 3】

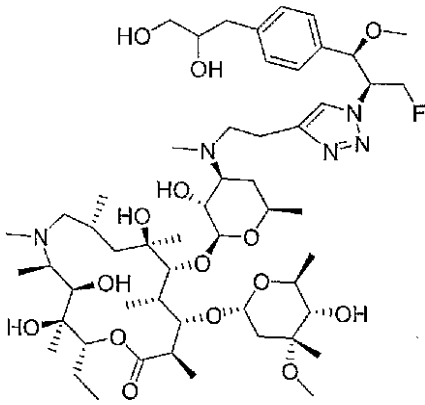
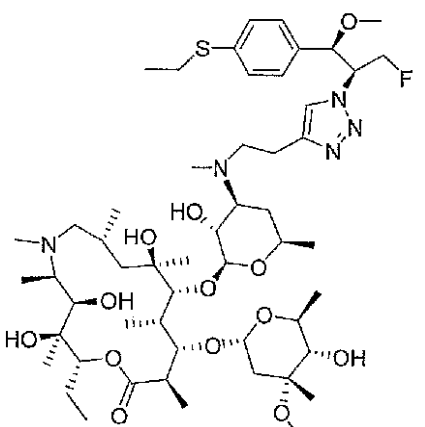
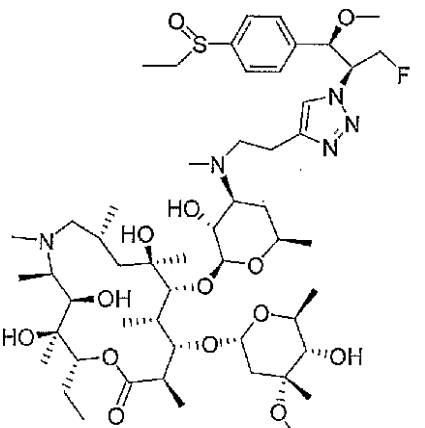
136	
137	
138	

10

20

30

【化 7 4】

139	
140	
141	

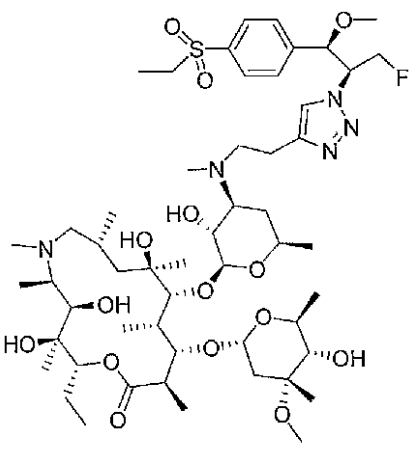
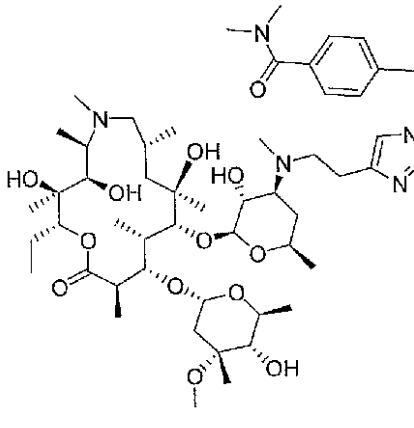
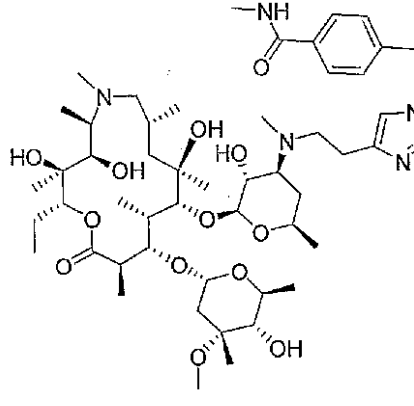
10

20

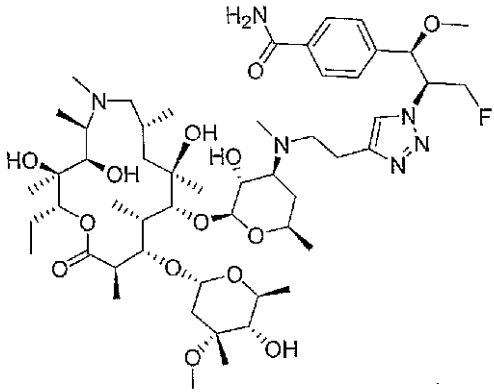
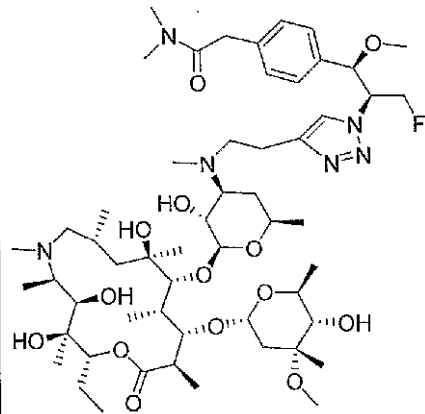
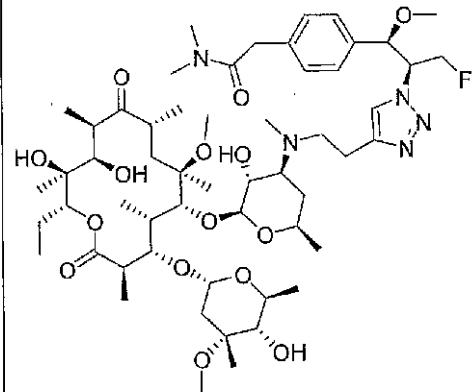
30

40

【化 7 5】

142		10
143		20
144		30

【化 7 6】

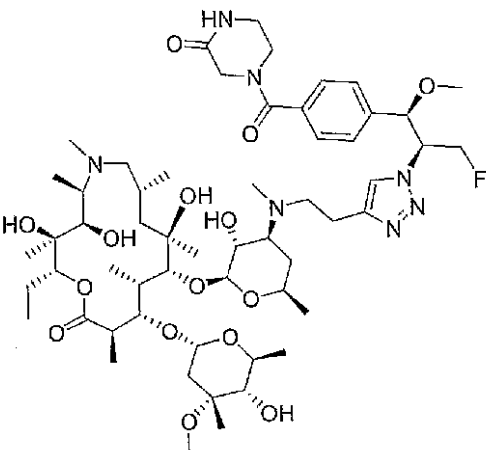
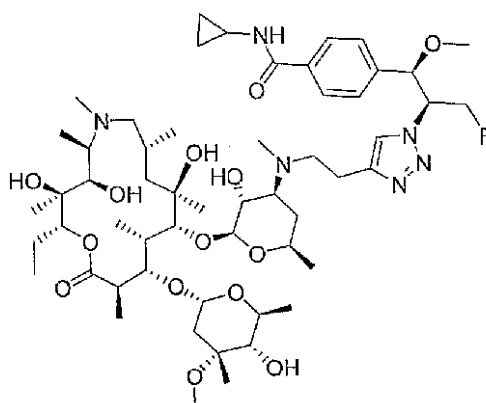
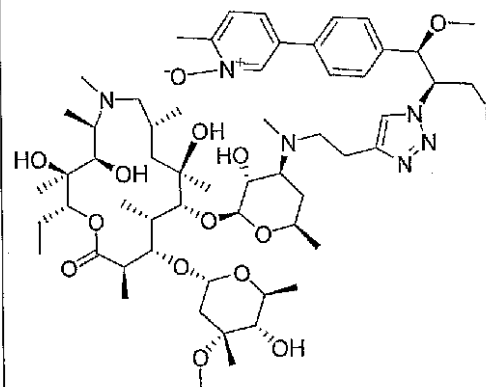
145	
146	
147	

10

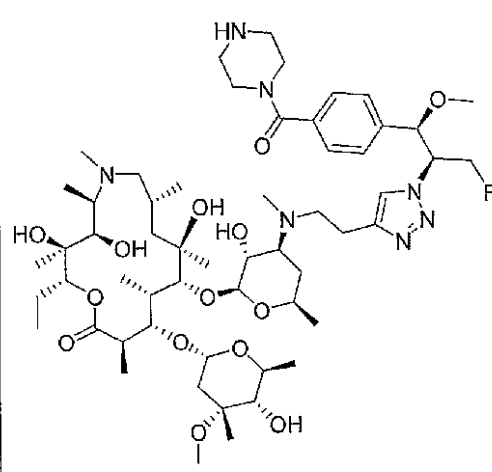
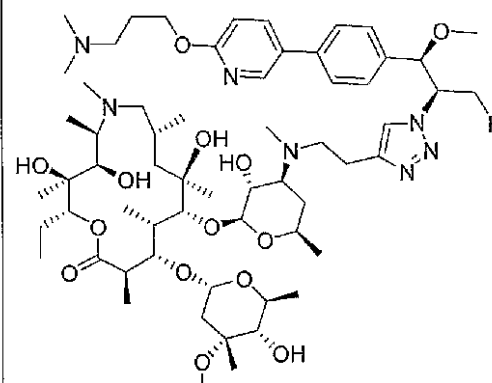
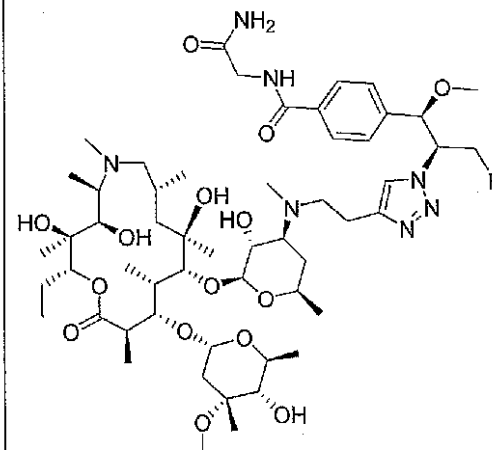
20

30

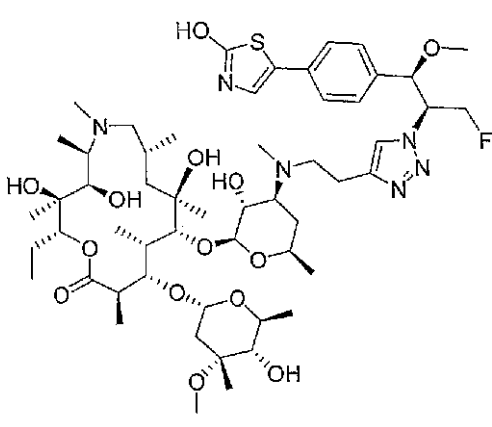
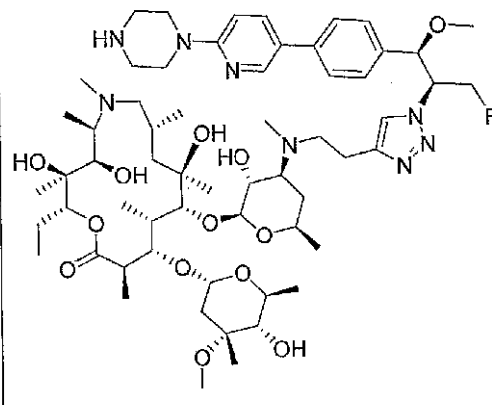
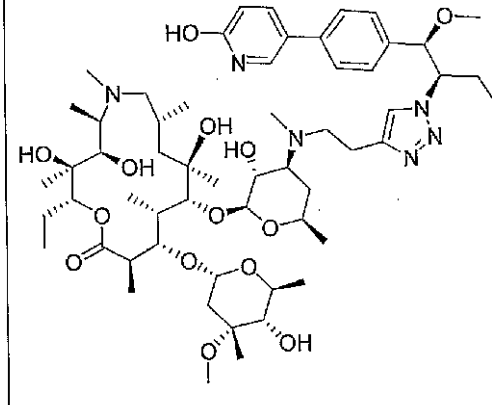
【化 7 7】

148		10
149		20
150		30

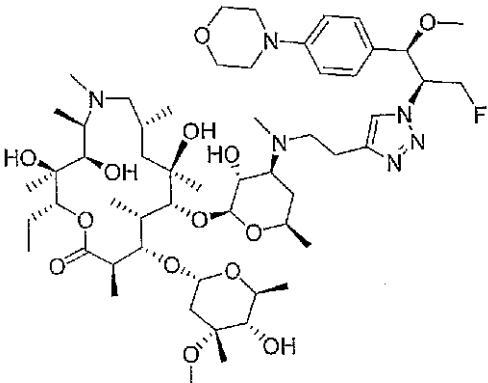
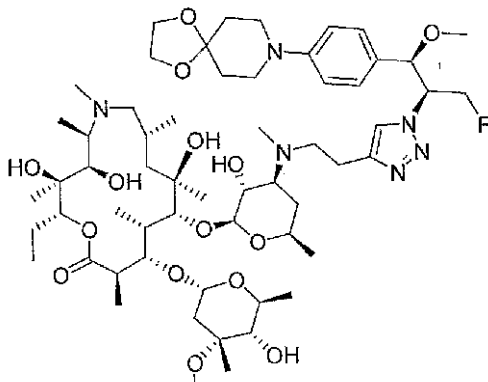
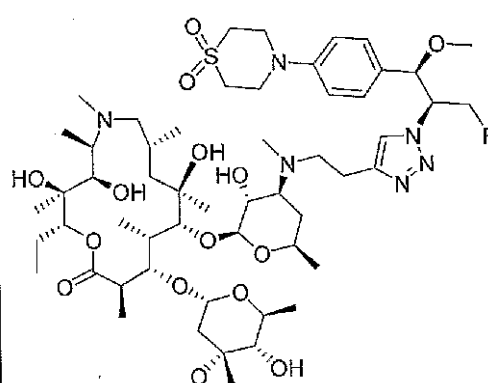
【化 7 8】

151		10
152		20
153		30

【化 7 9】

154		10
155		20
156		30

【化 8 0】

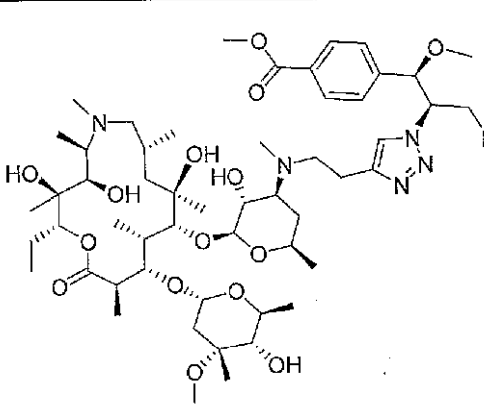
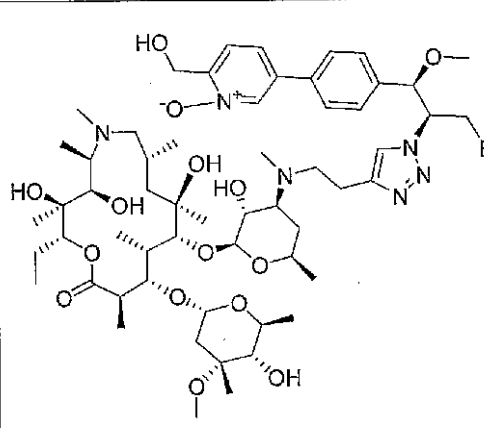
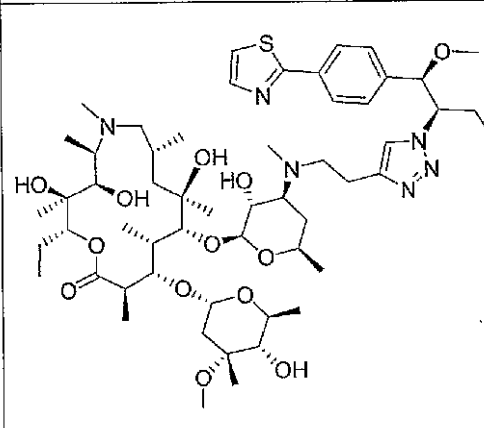
157	
158	
159	

10

20

30

【化 8 1】

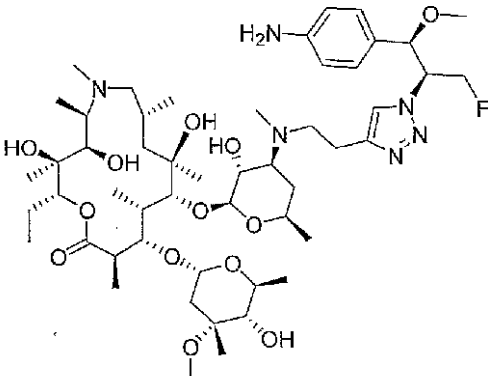
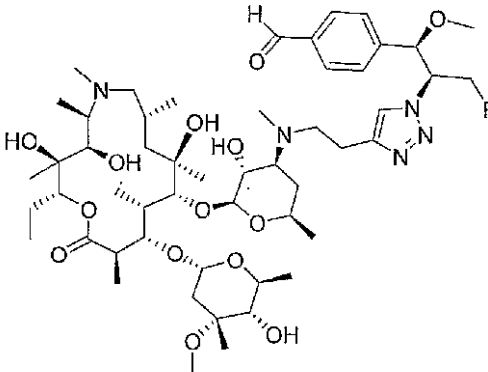
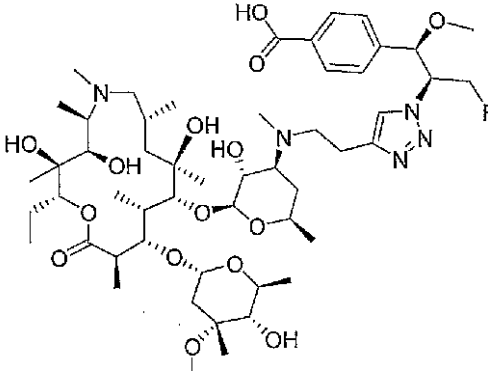
160	
161	
162	

10

20

30

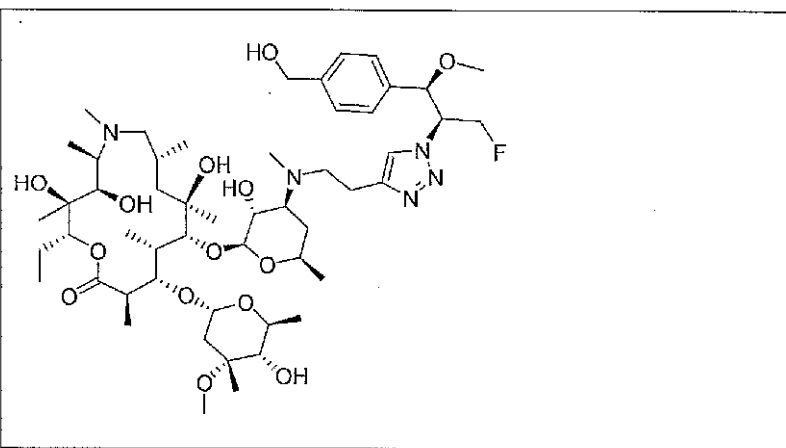
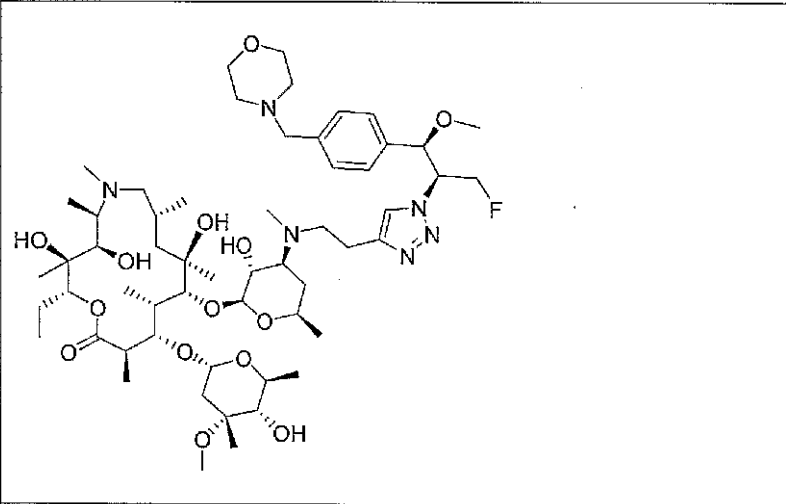
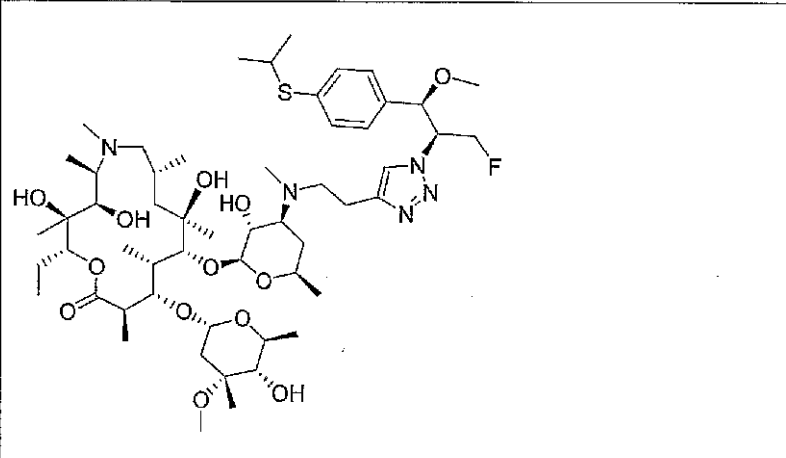
【化 8 2】

163	
164	
165	

20

30

【化 8 3】

166	
167	
168	

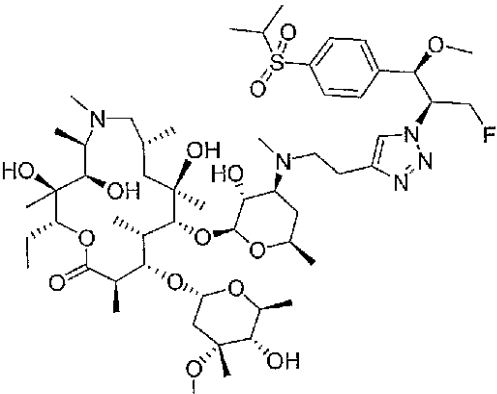
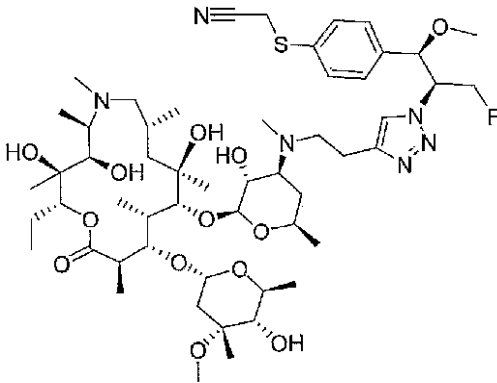
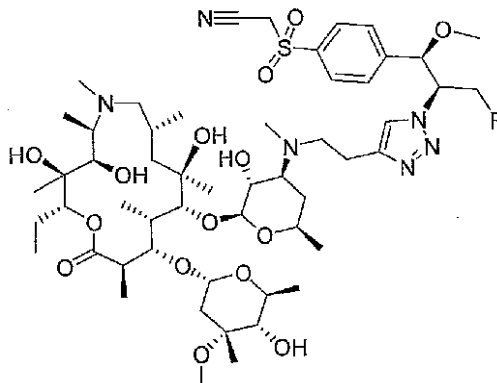
10

20

30

40

【化 8 4】

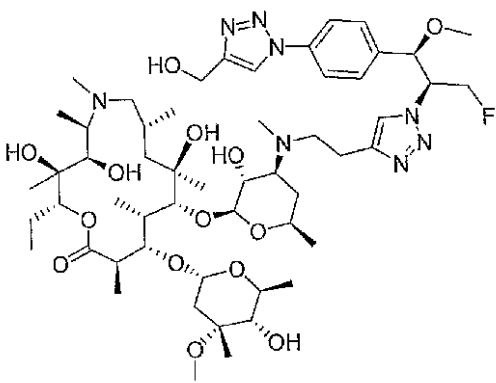
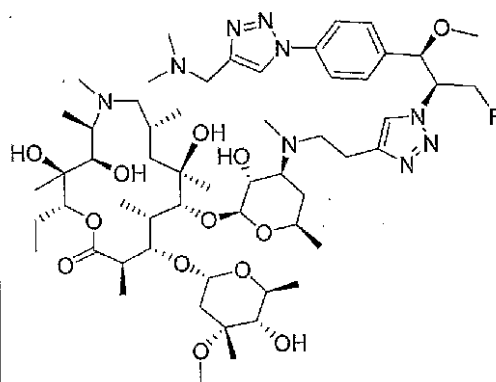
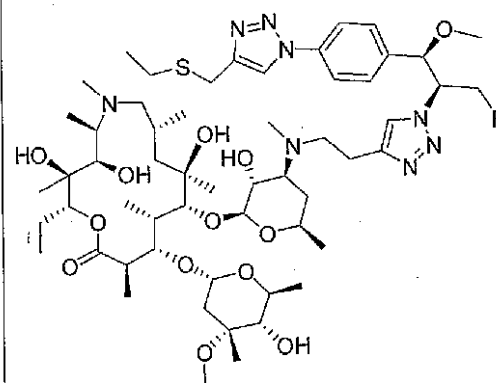
169	
170	
171	

10

20

30

【化 8 5】

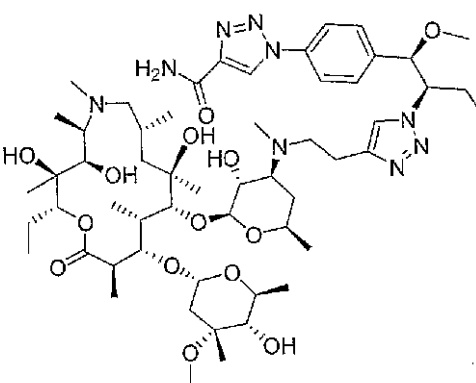
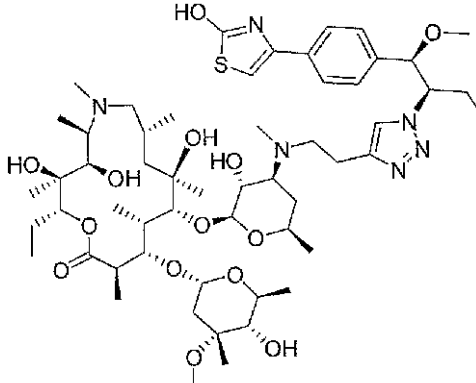
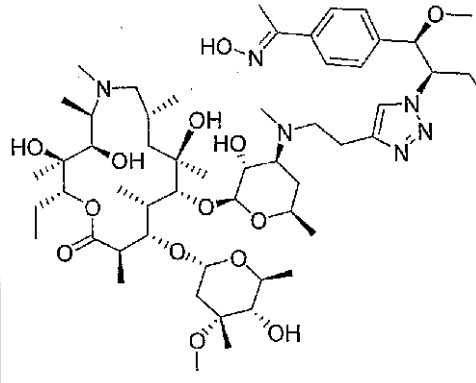
172	
173	
174	

10

20

30

【化 8 6】

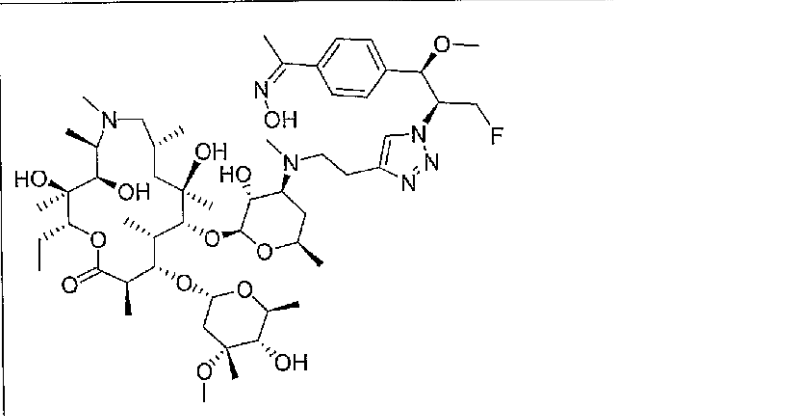
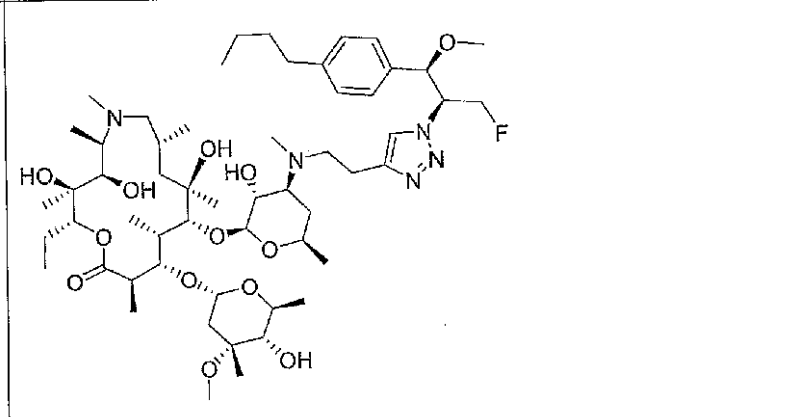
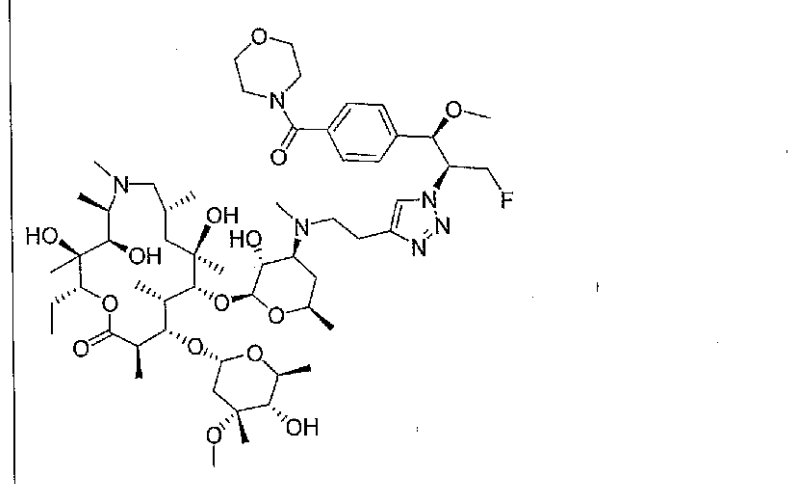
175	
176	
177	

10

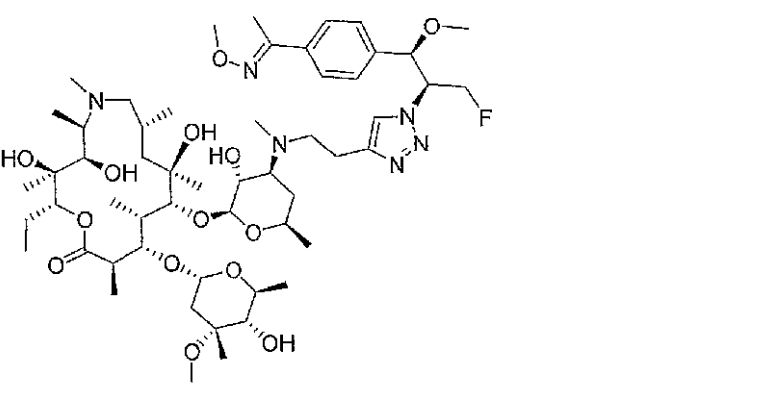
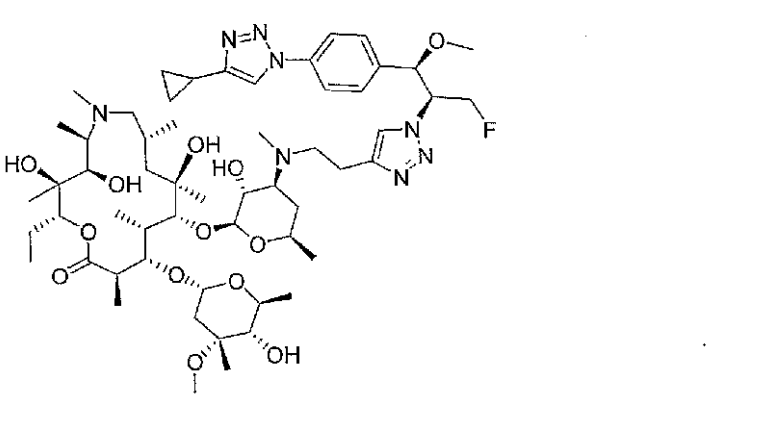
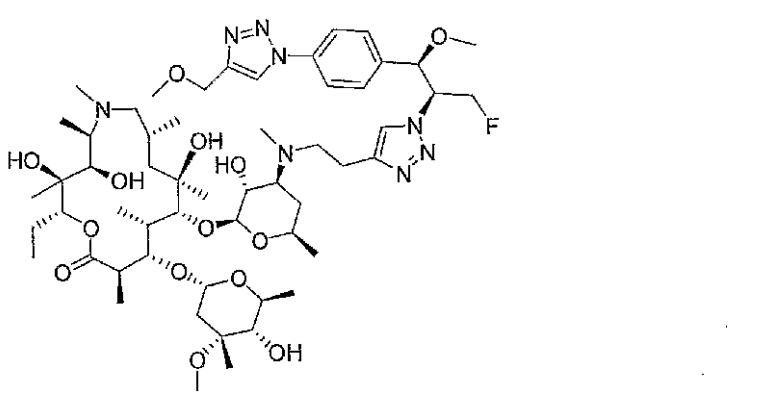
20

30

【化 8 7】

178		10
179		20
180		30

【化 8 8】

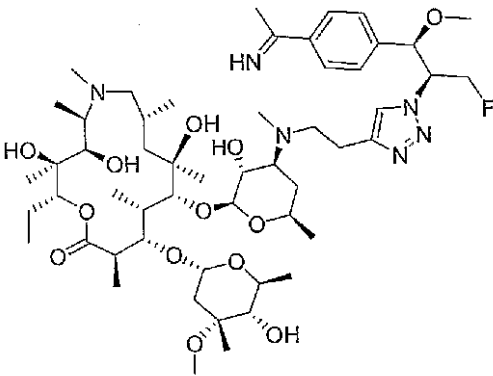
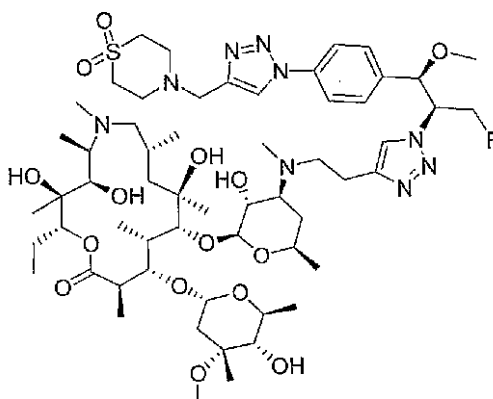
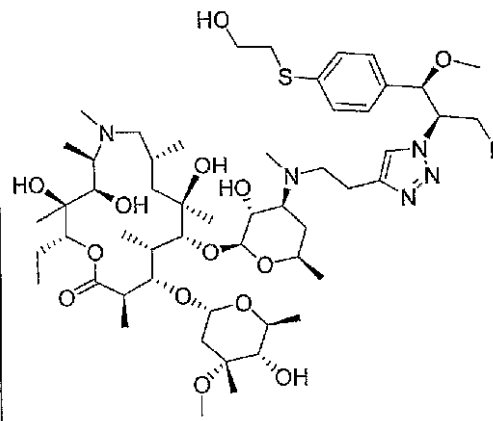
181	
182	
183	

10

20

30

【化 8 9】

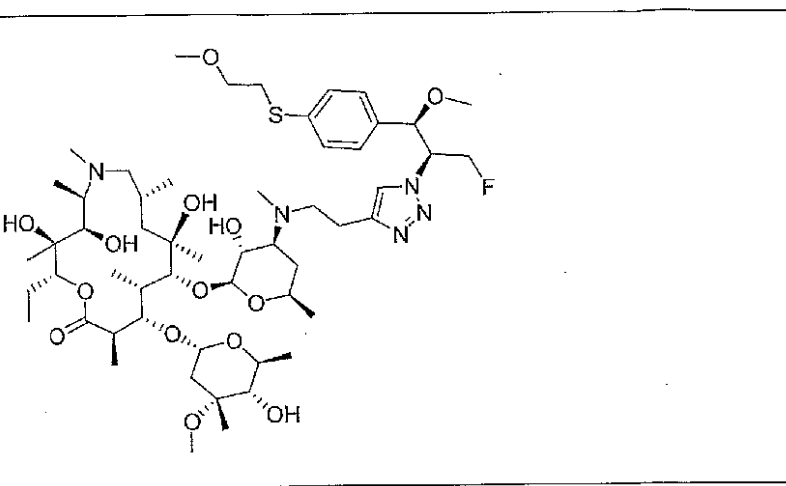
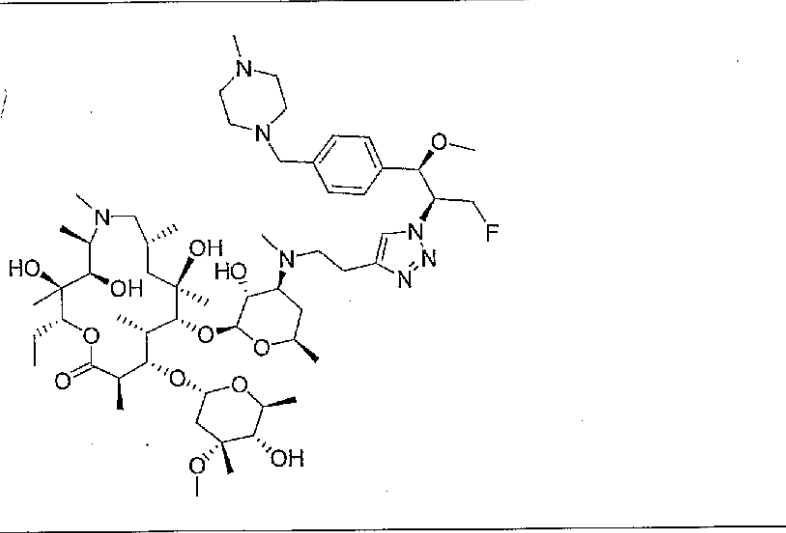
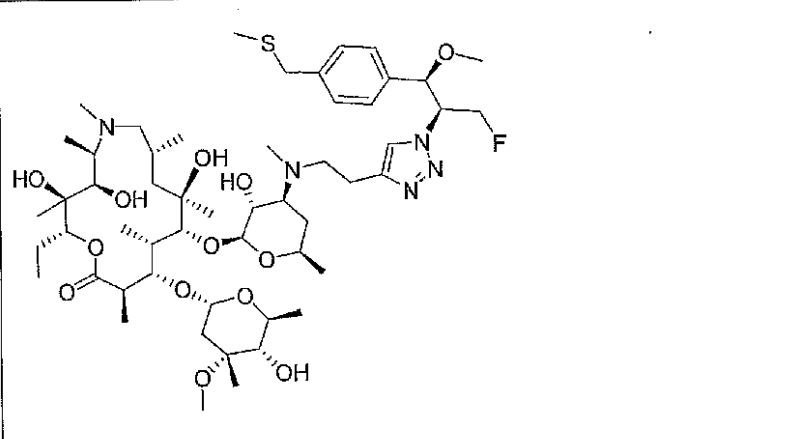
184	
185	
186	

10

20

30

【化 9 0】

187	
188	
189	

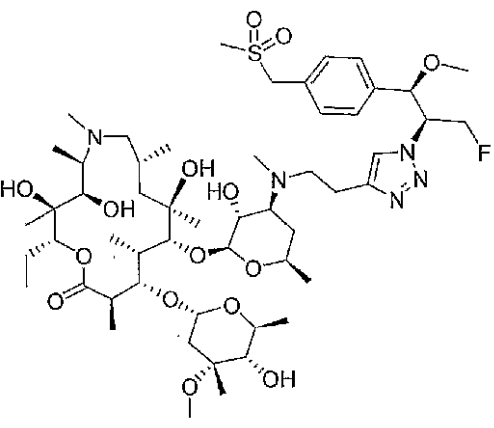
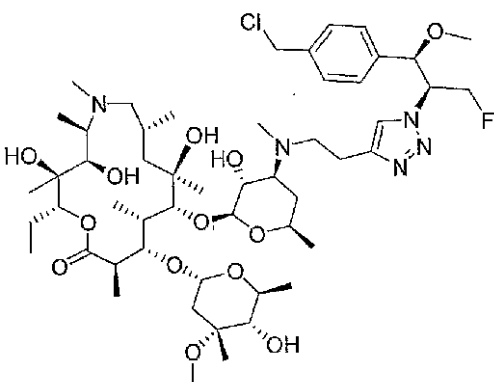
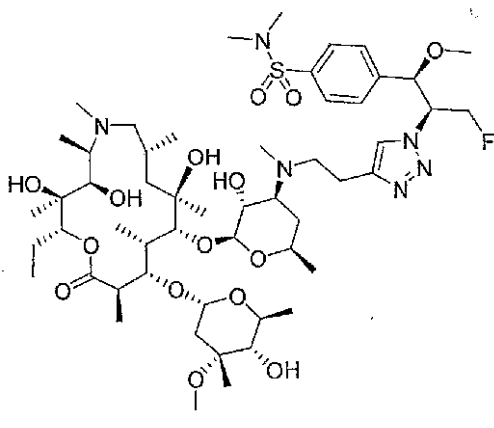
10

20

30

40

【化 9 1】

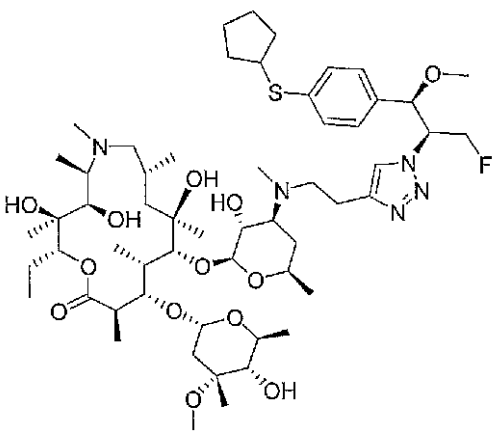
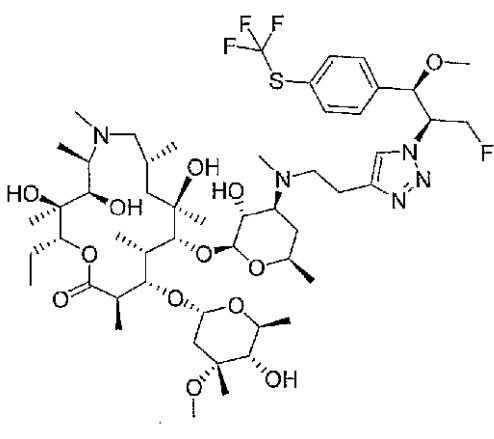
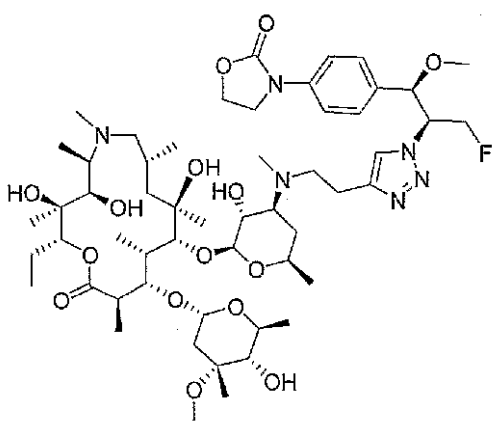
190	
191	
192	

10

20

30

【化 9 2】

193	
194	
195	

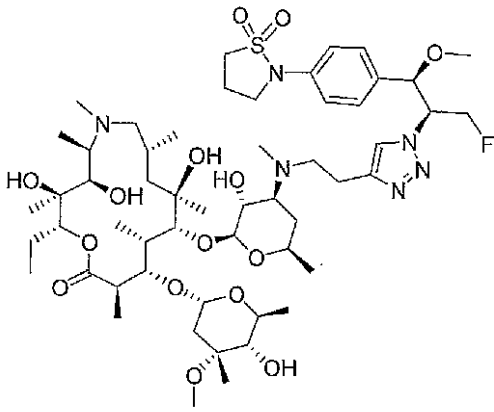
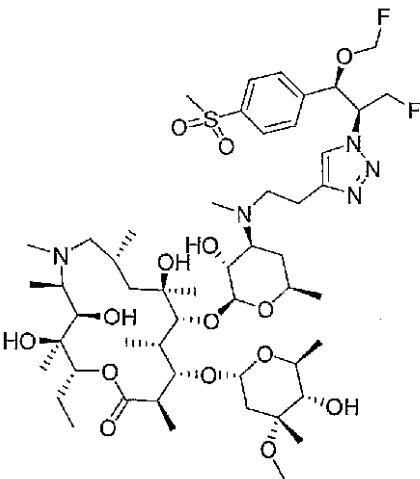
10

20

30

40

【化 9 3】

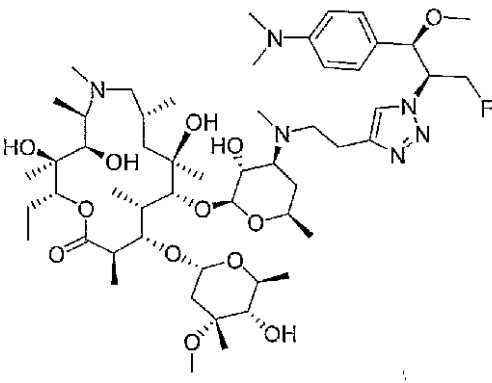
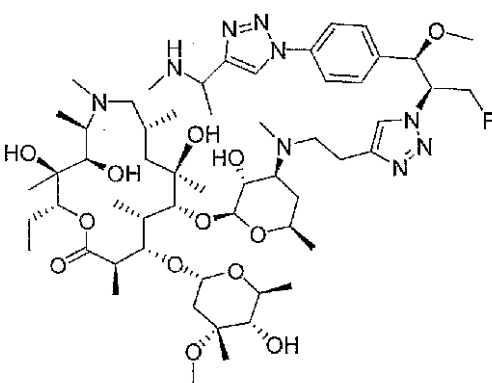
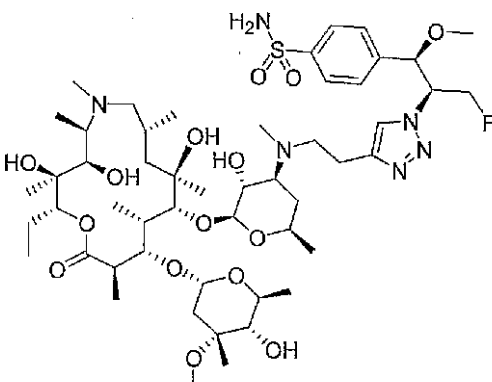
196	
197	

10

20

30

【化 9 4】

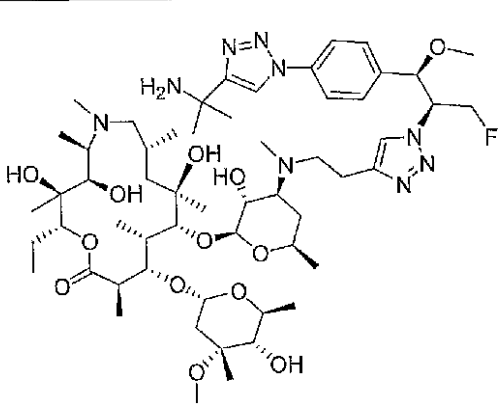
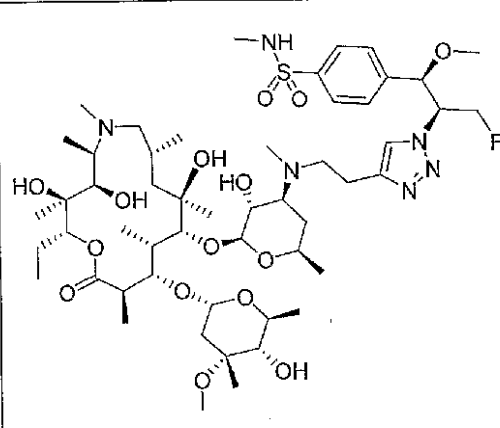
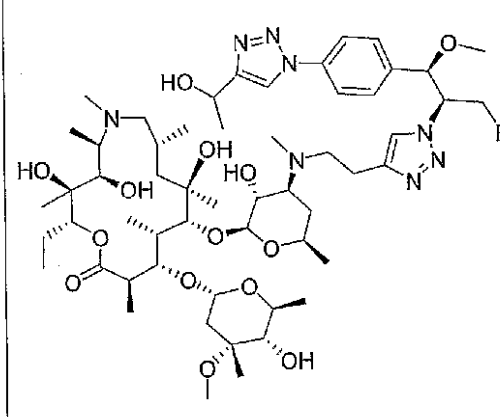
198	
199	
200	

10

20

30

【化 9 5】

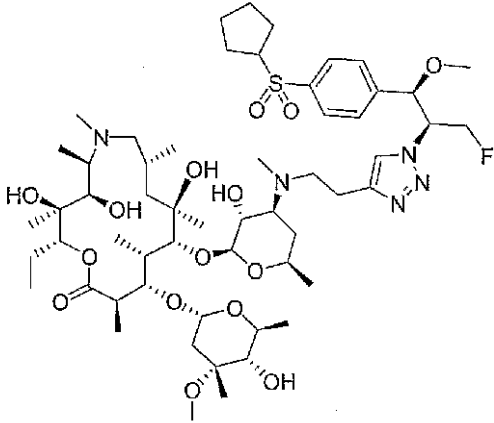
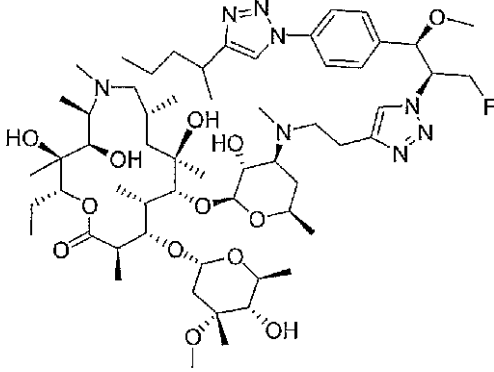
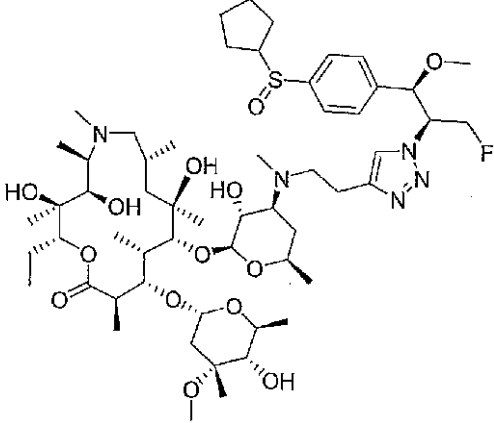
201	
202	
203	

10

20

30

【化 9 6】

204	
205	
206	

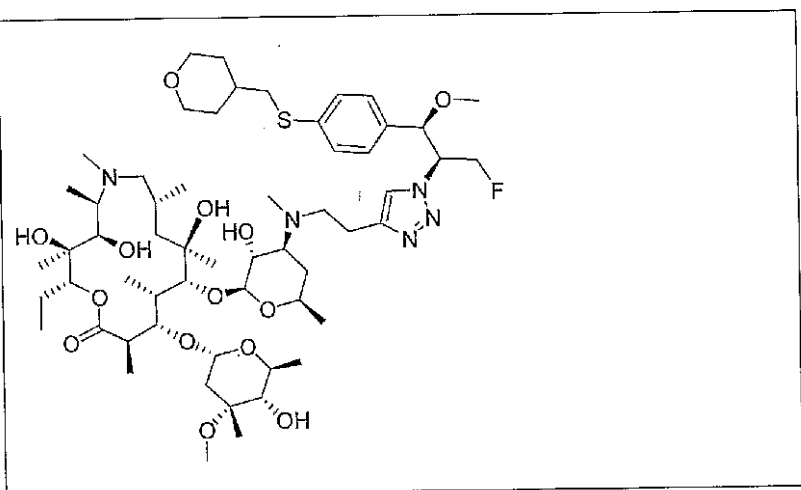
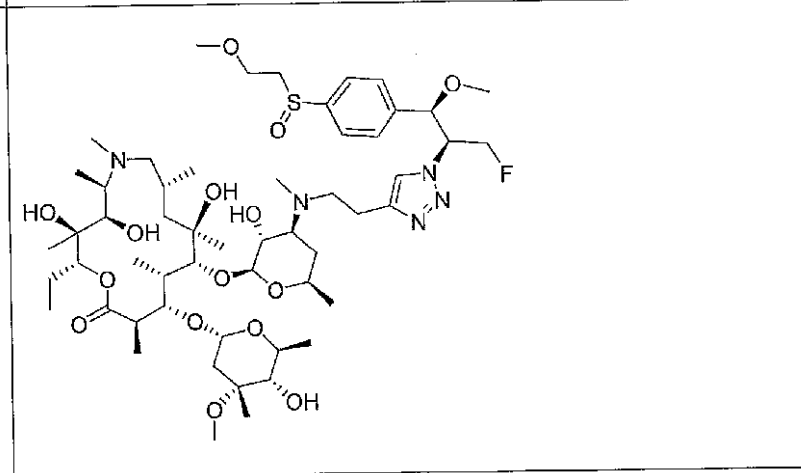
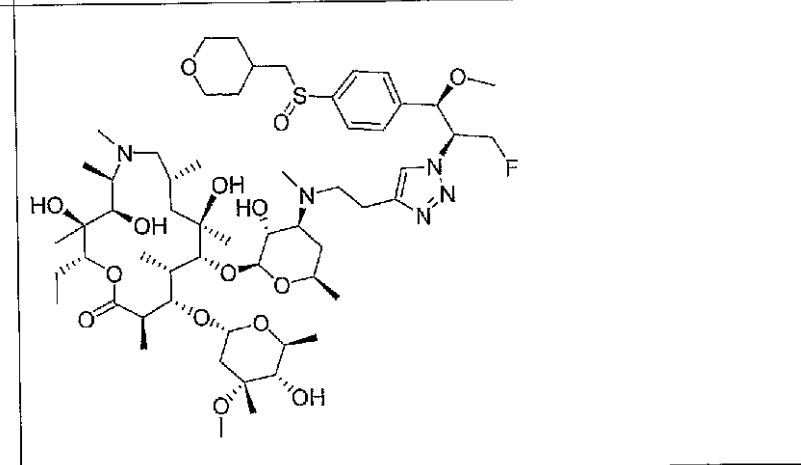
10

20

30

40

【化 9 7】

207	
208	
209	

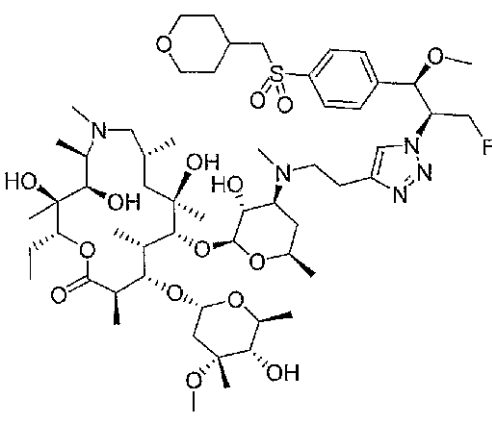
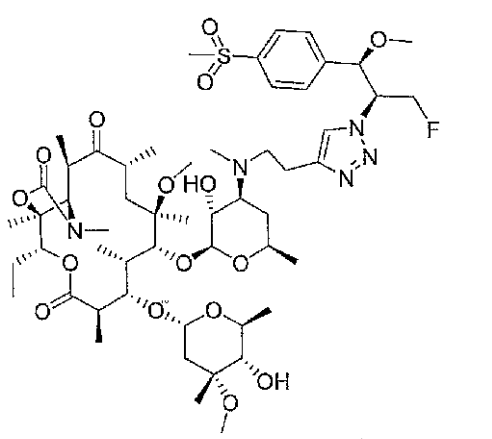
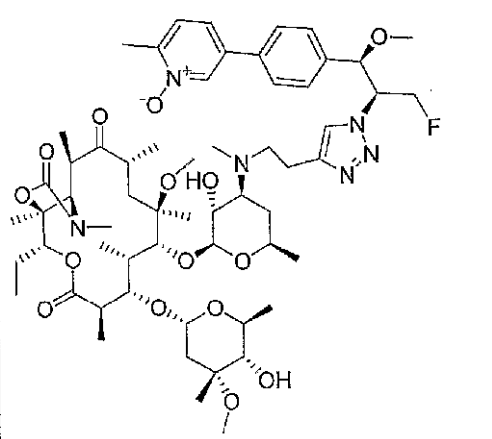
10

20

30

40

【化 9 8】

210	
211	
212	

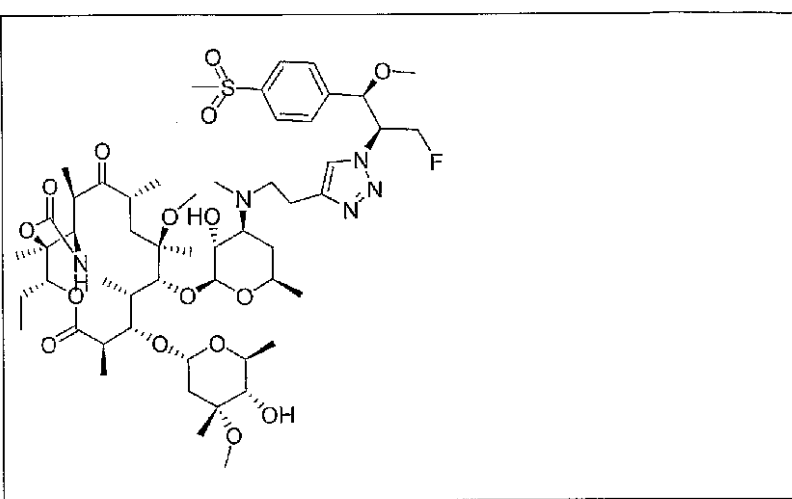
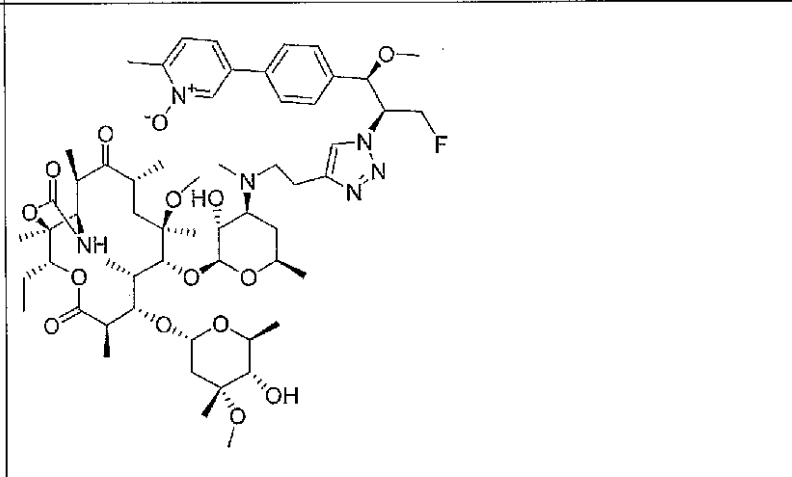
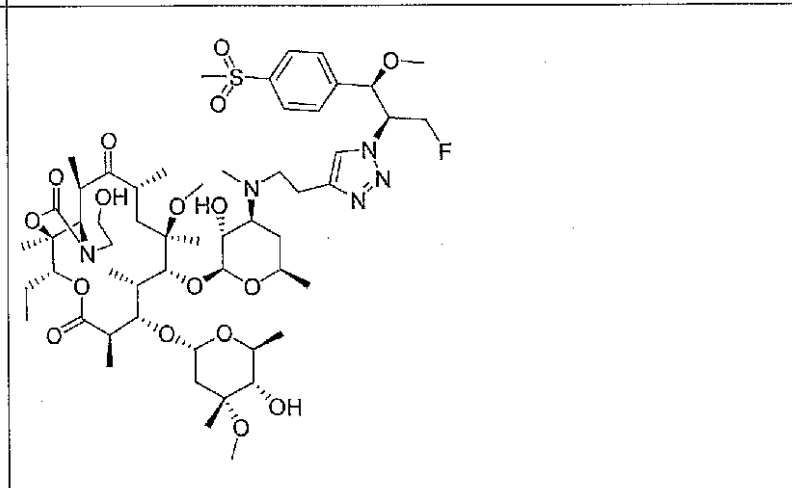
10

20

30

40

【化 9 9】

213	
214	
215	

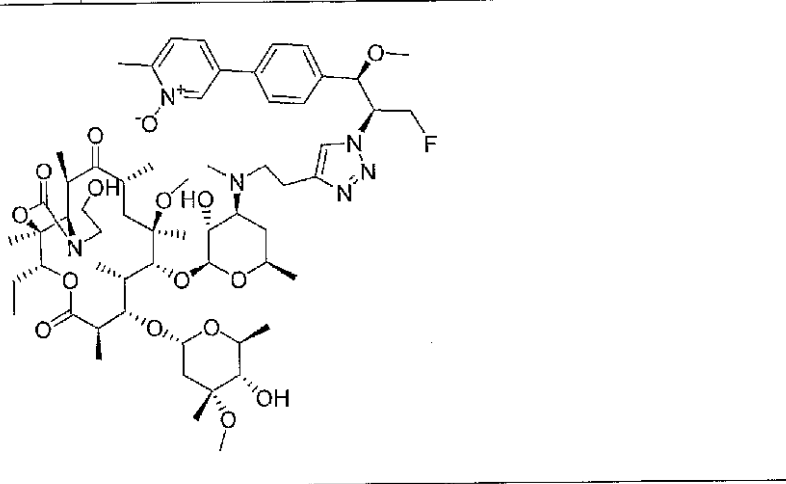
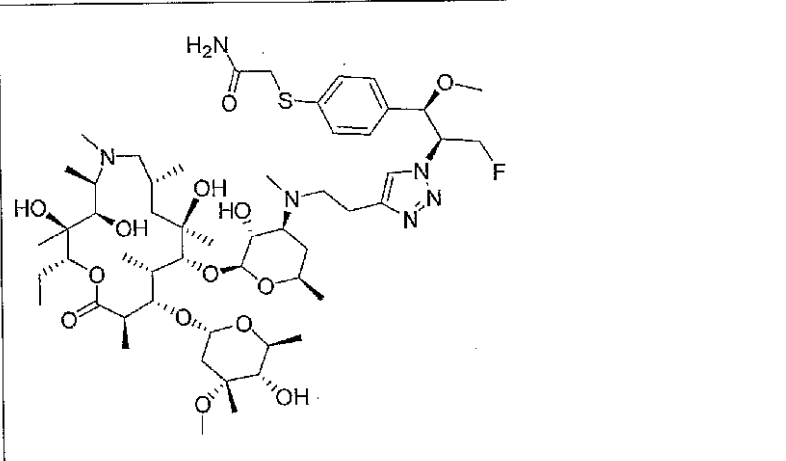
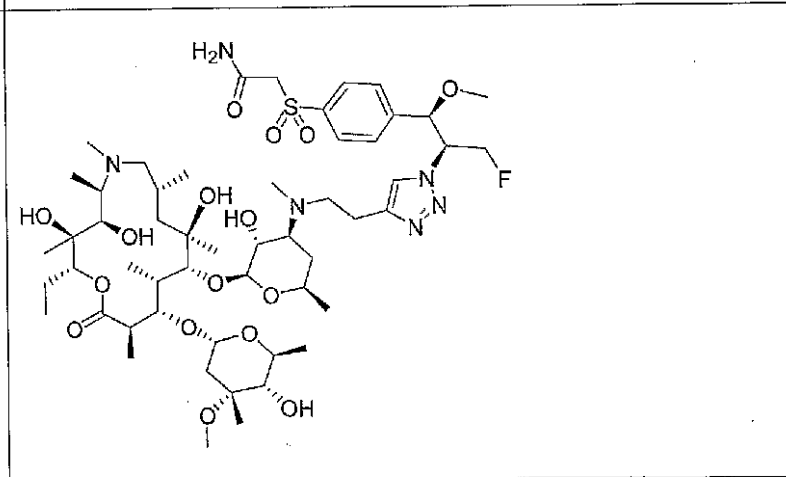
10

20

30

40

【化 1 0 0】

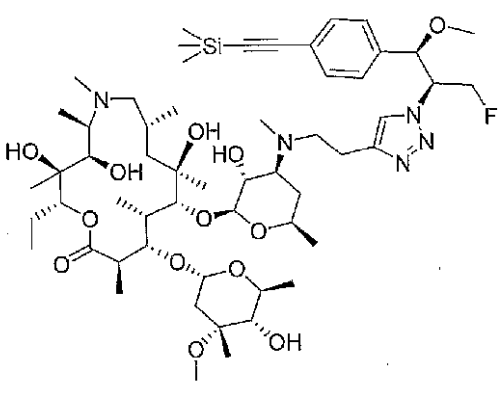
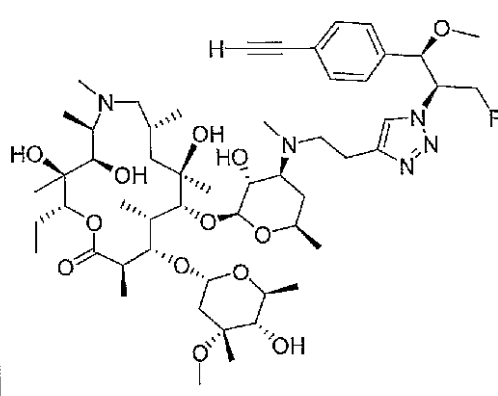
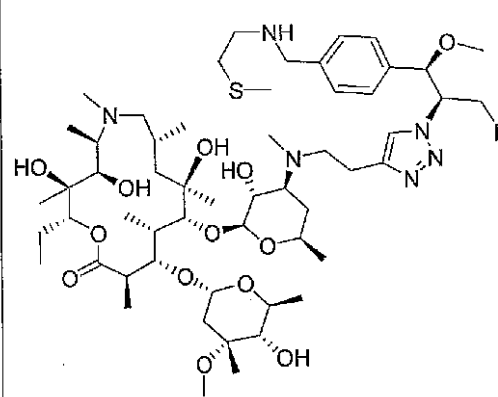
216	
217	
218	

10

20

30

【化 1 0 1】

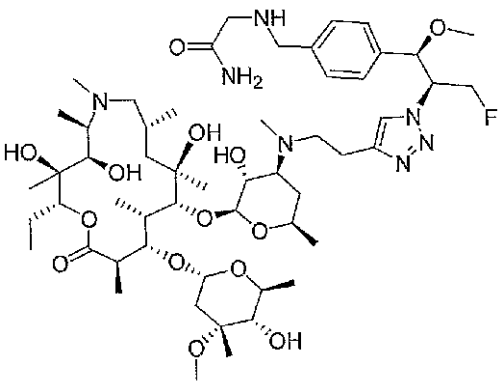
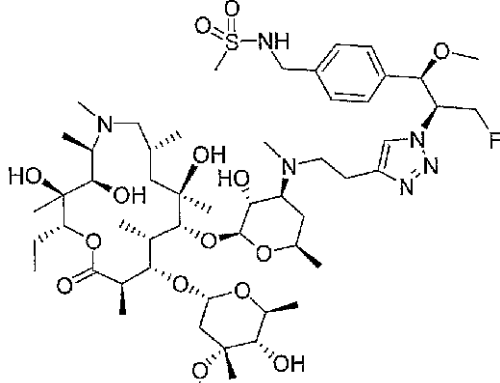
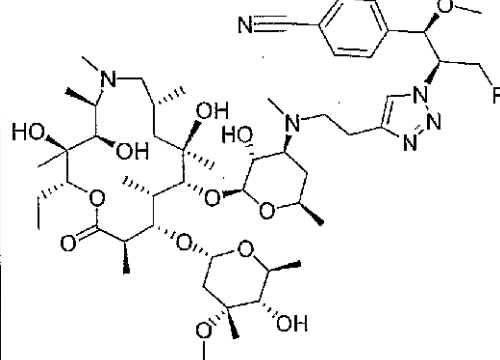
219	
220	
221	

10

20

30

【化 1 0 2】

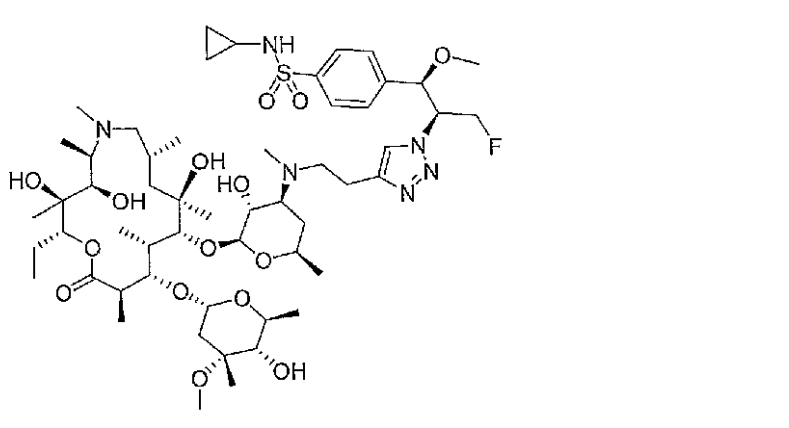
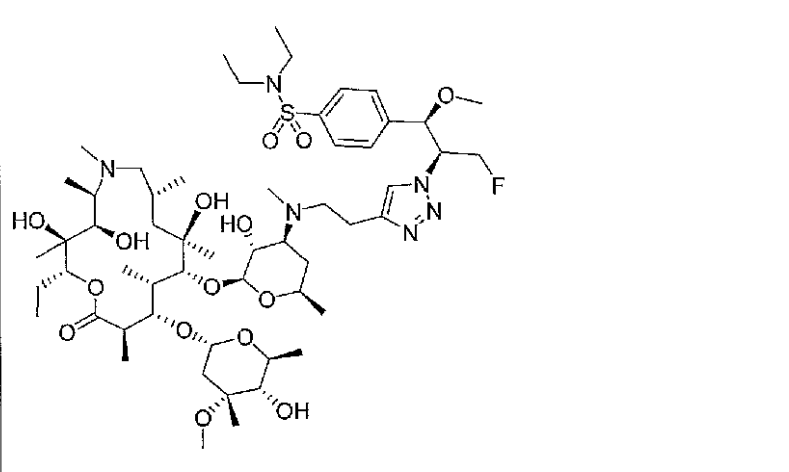
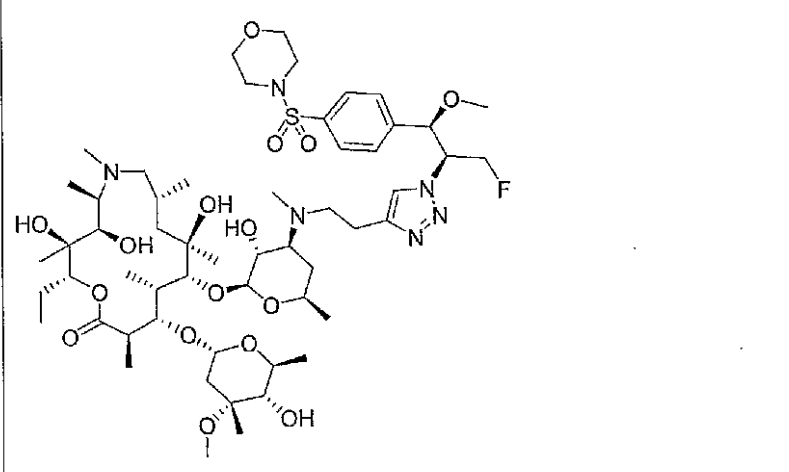
222	
223	
224	

10

20

30

【化 1 0 3】

225	
226	
227	

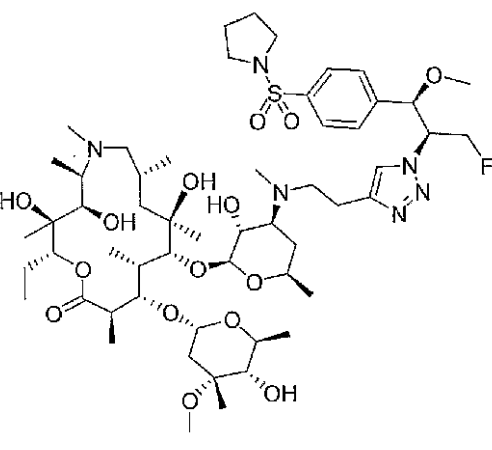
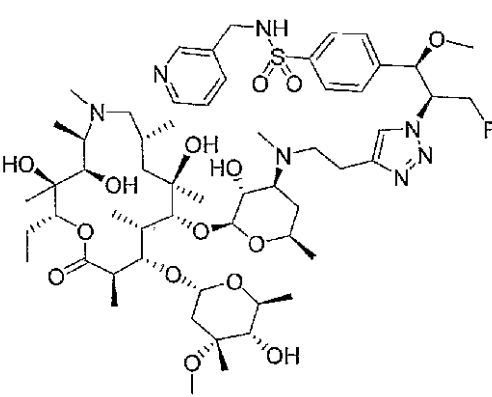
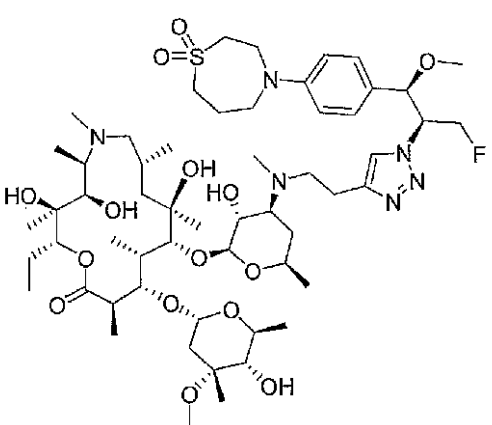
10

20

30

40

【化 1 0 4】

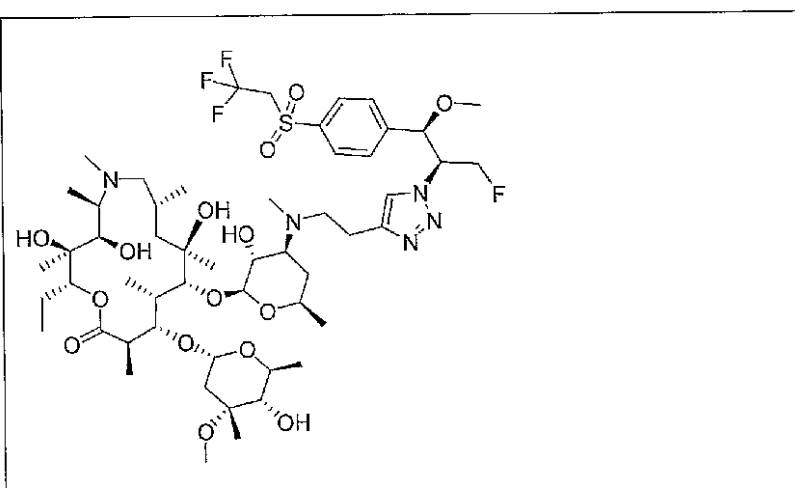
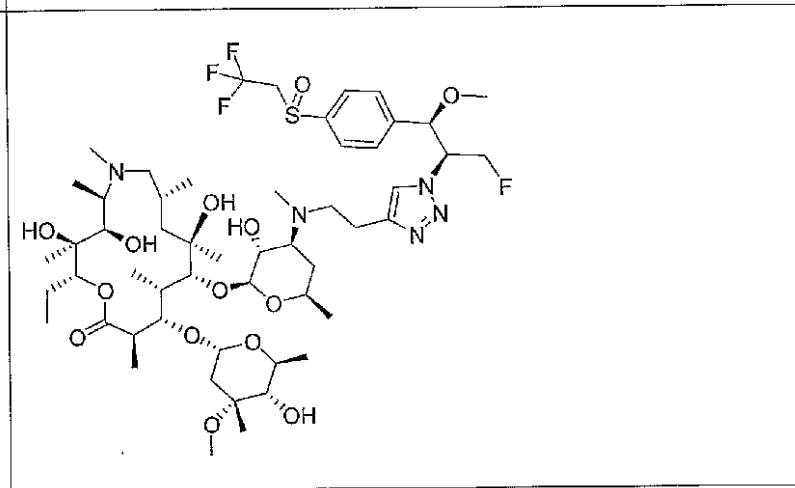
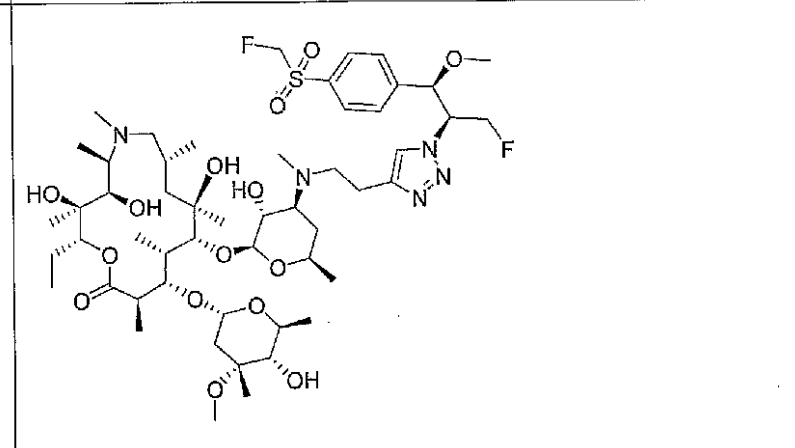
228	
229	
230	

10

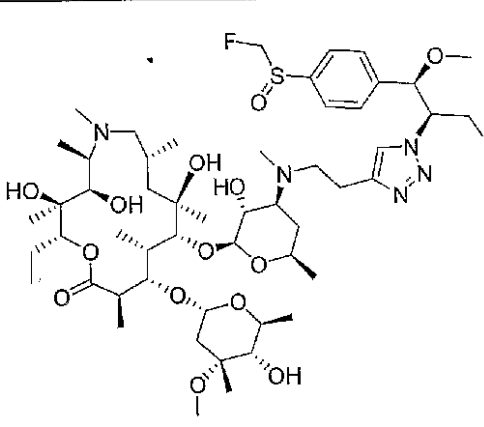
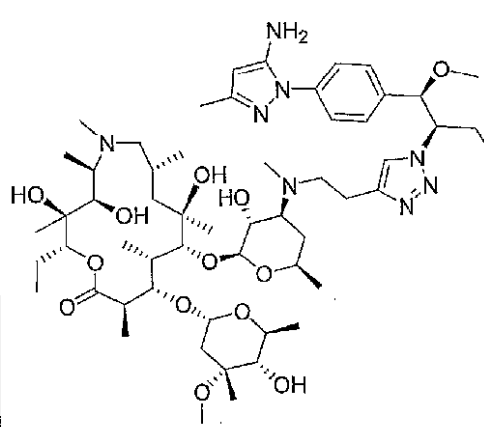
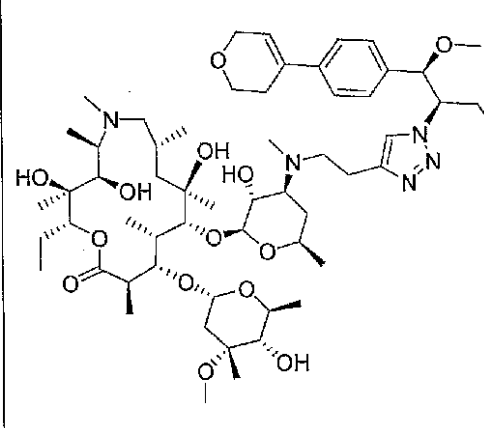
20

30

【化 1 0 5】

231		10
232		20
233		30

【化 1 0 6】

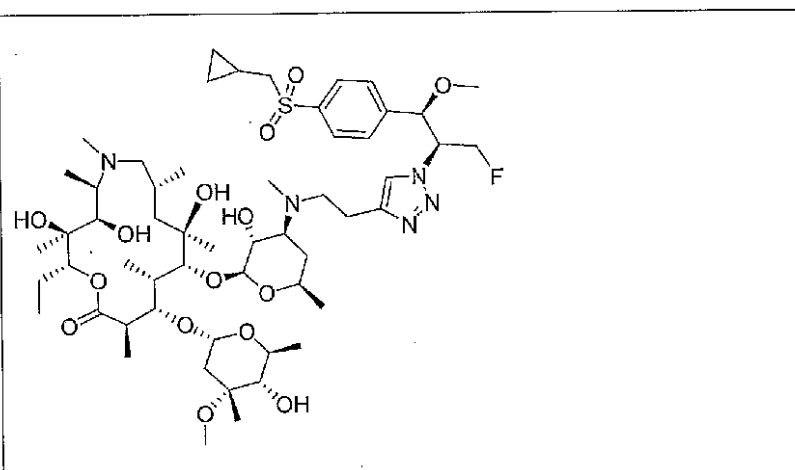
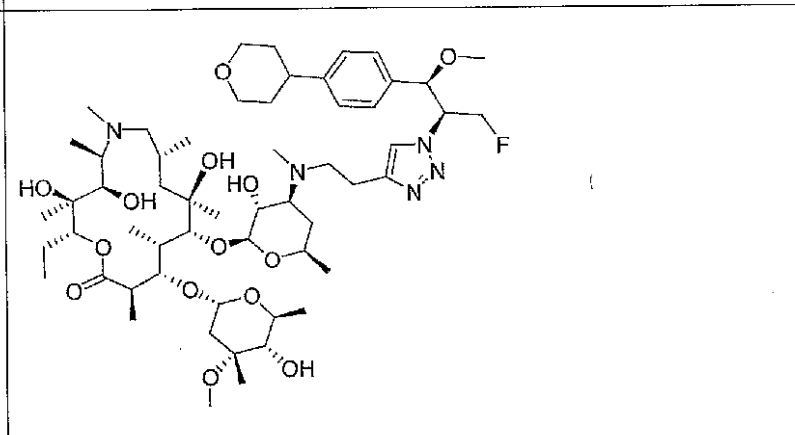
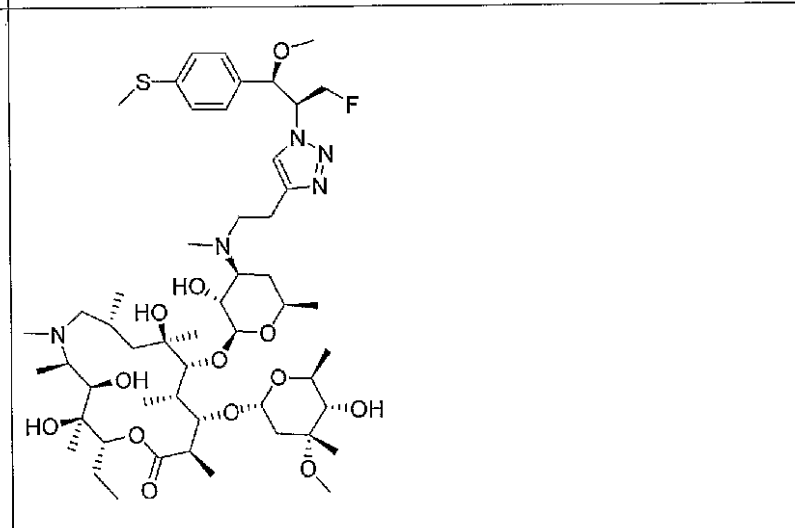
234	
235	
236	

10

20

30

【化 1 0 7】

237	
238	
239	

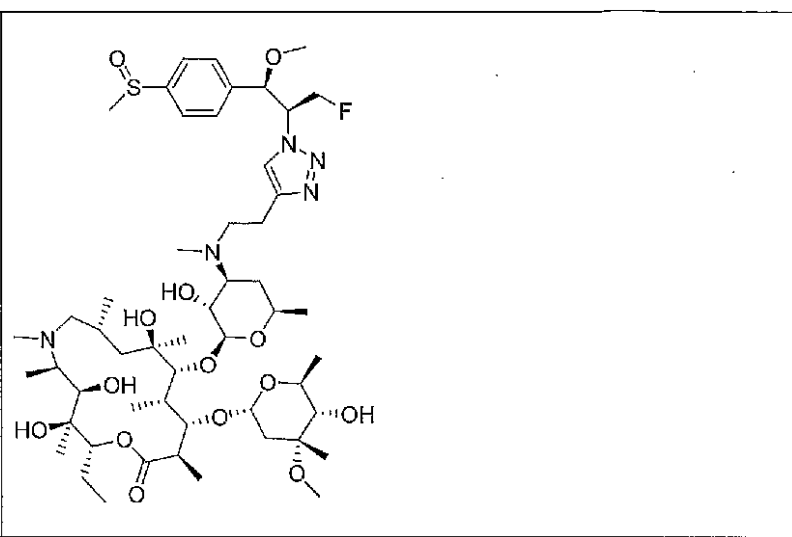
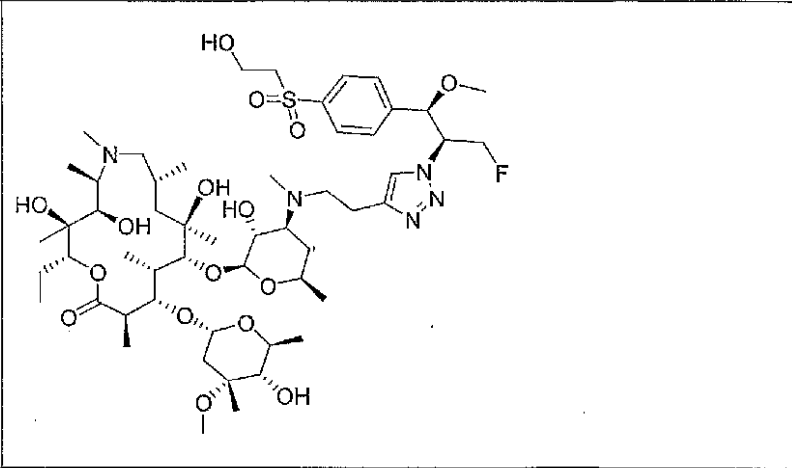
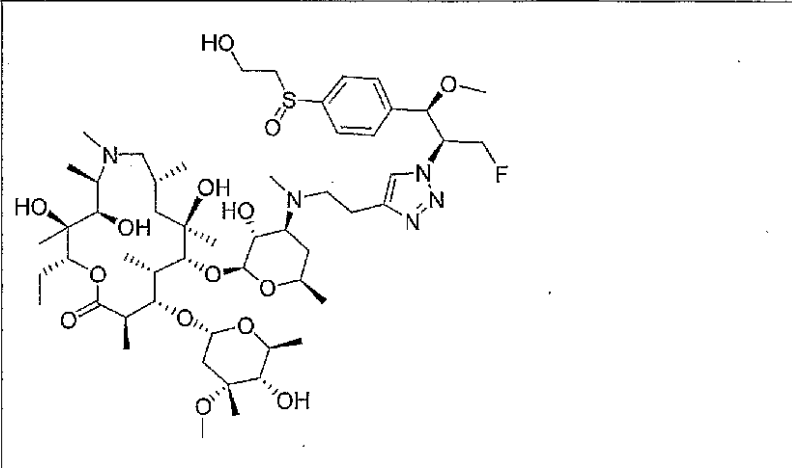
10

20

30

40

【化 1 0 8】

240	
241	
242	

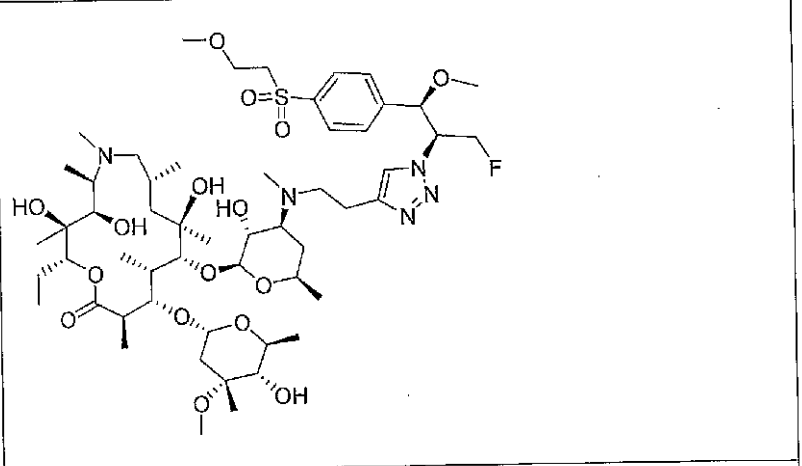
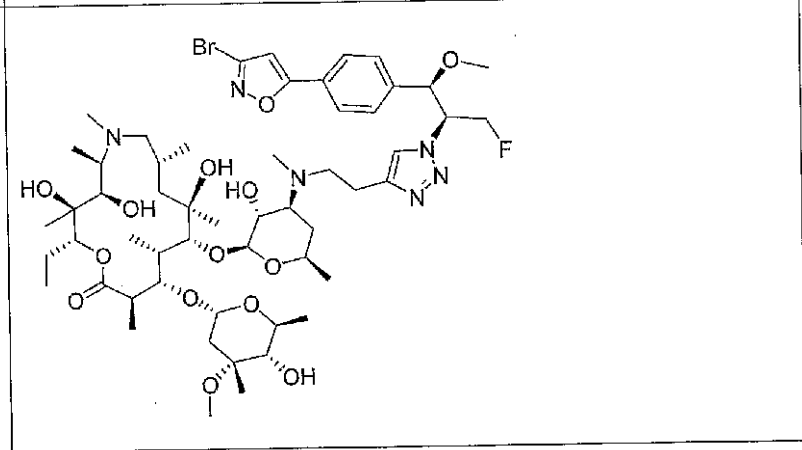
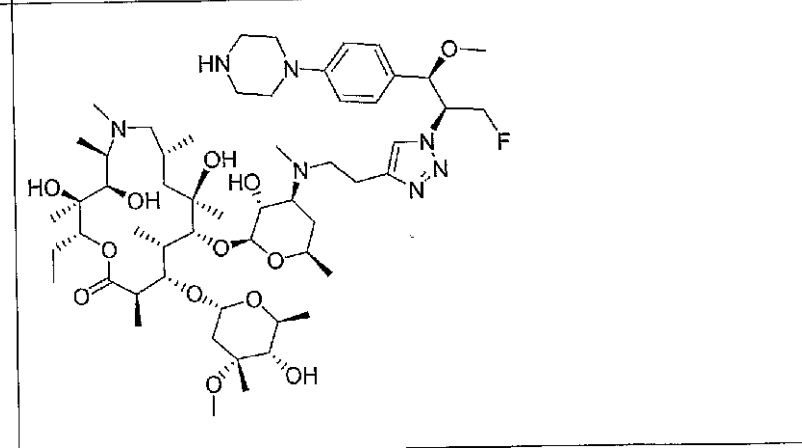
10

20

30

40

【化 1 0 9】

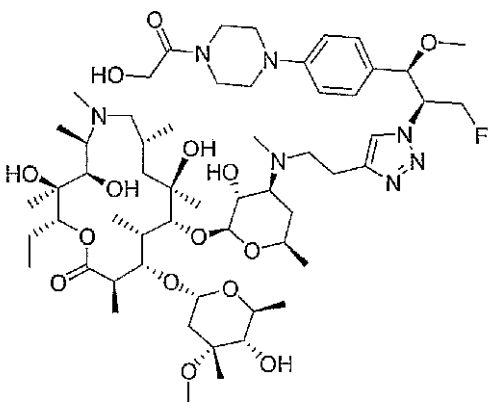
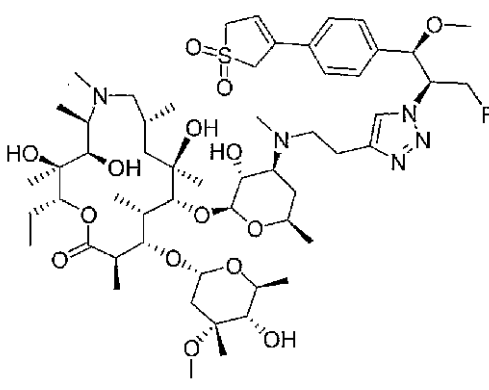
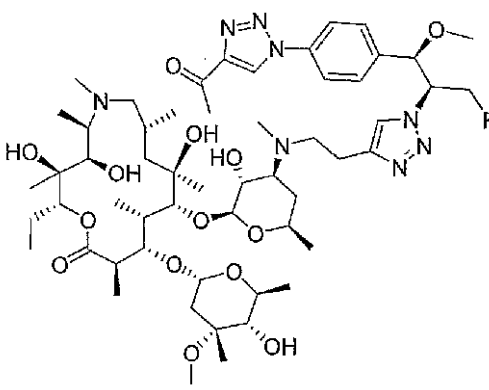
243	
244	
245	

10

20

30

【化 1 1 0】

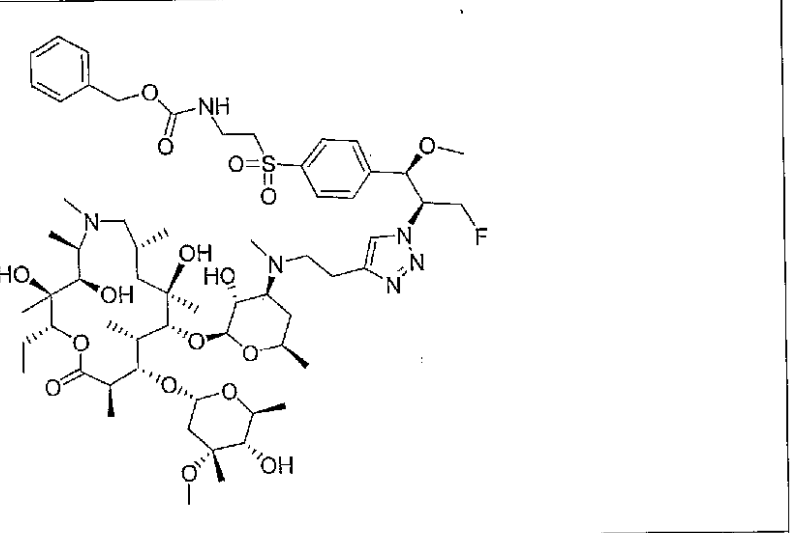
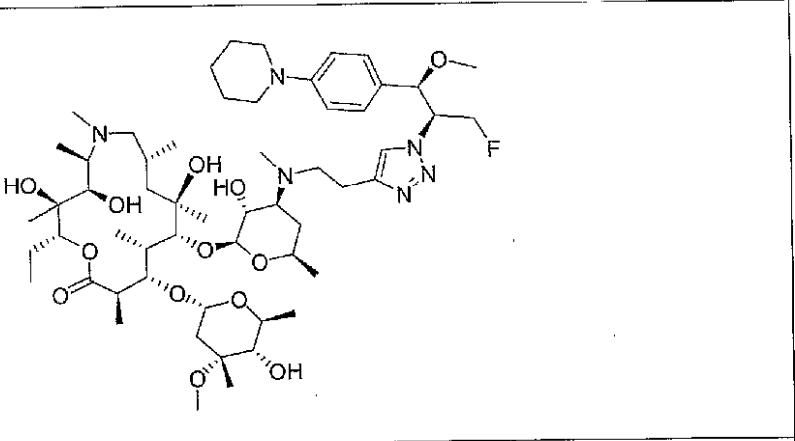
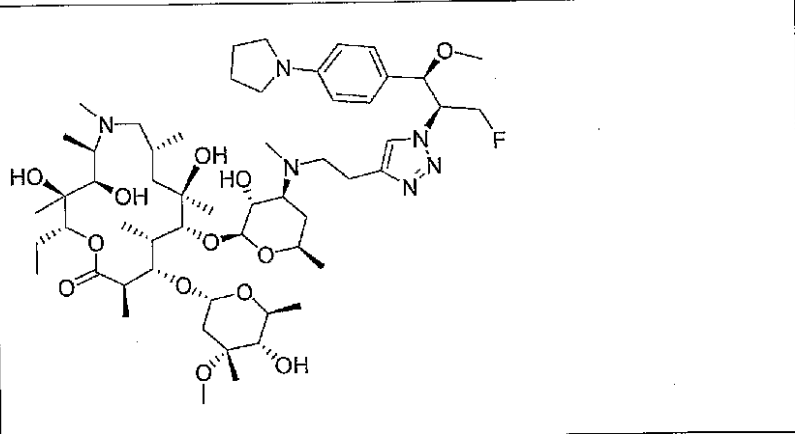
246	
247	
248	

10

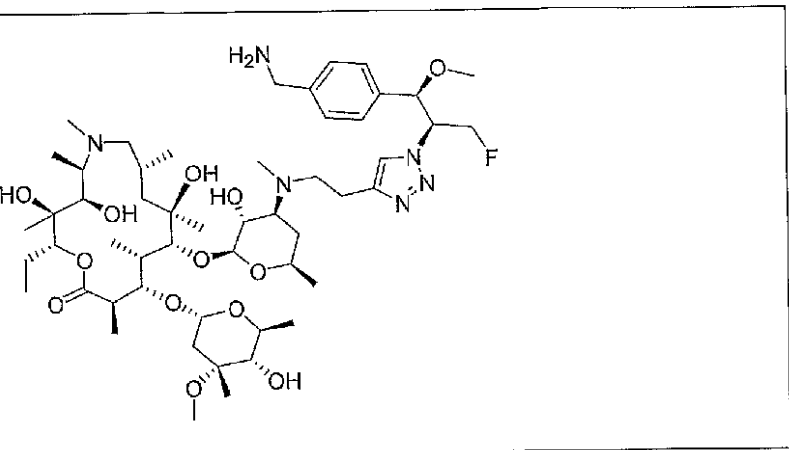
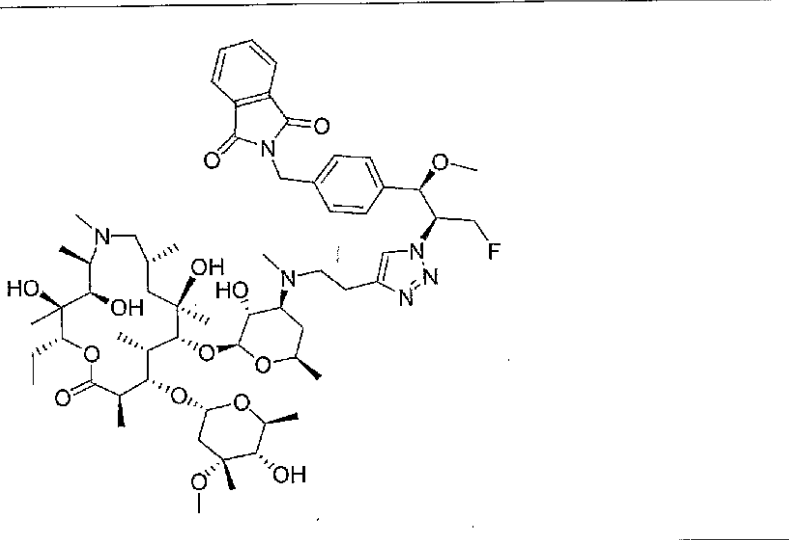
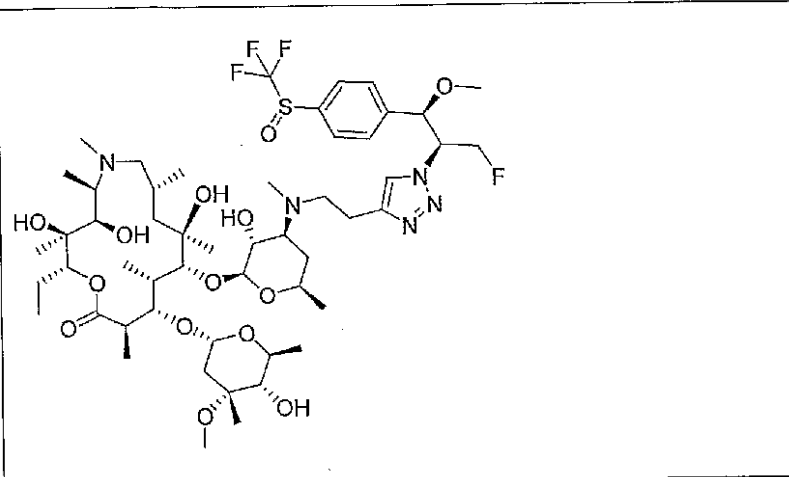
20

30

【化 1 1 1】

249		10
250		20
251		30

【化 1 1 2】

252	
253	
254	

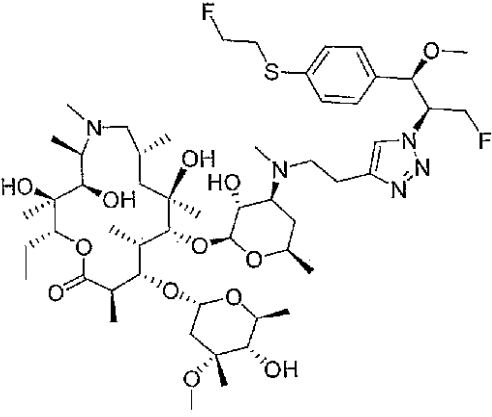
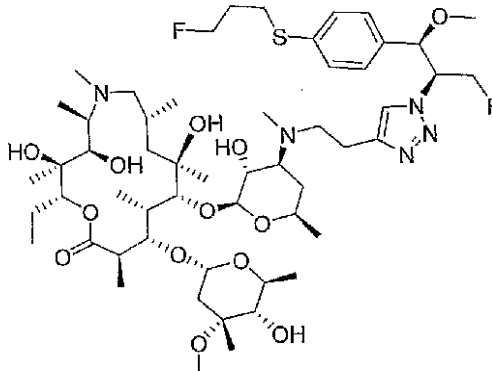
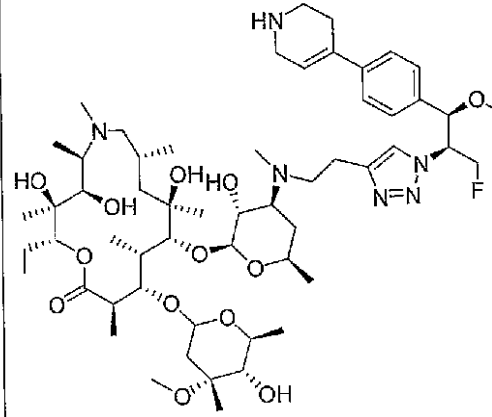
10

20

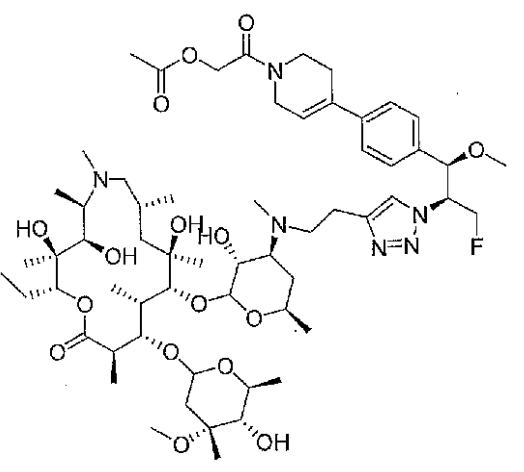
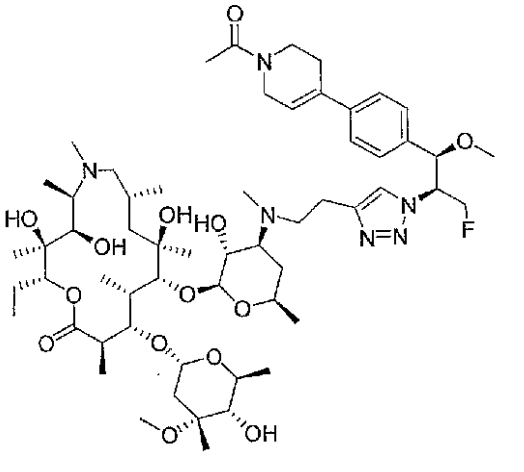
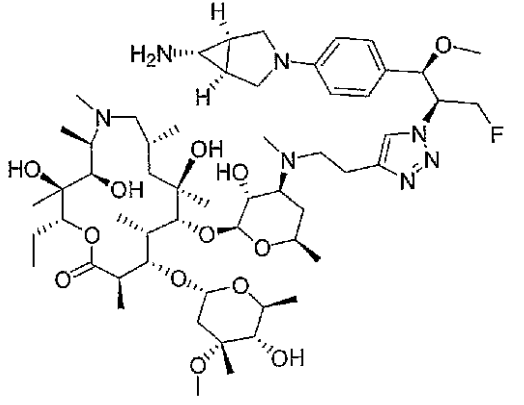
30

40

【化 1 1 3】

255		10
256		20
257		30

【化 1 1 4】

258	
259	
260	

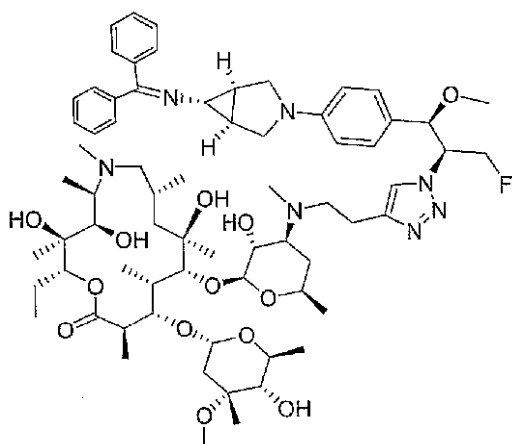
10

20

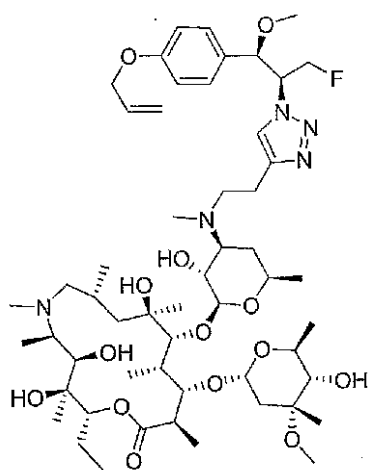
30

40

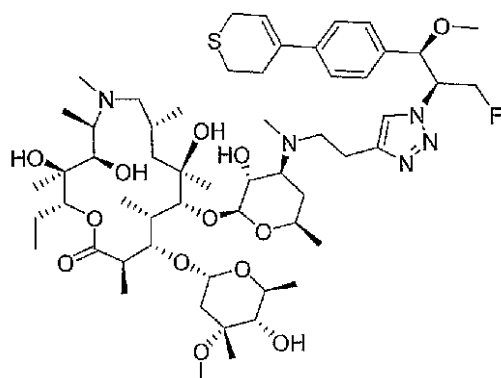
10



20

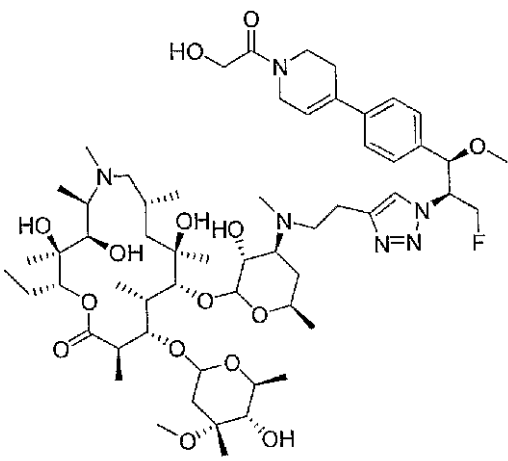
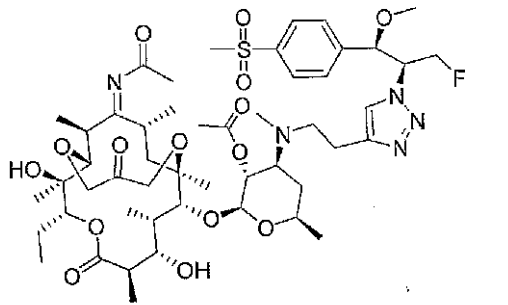
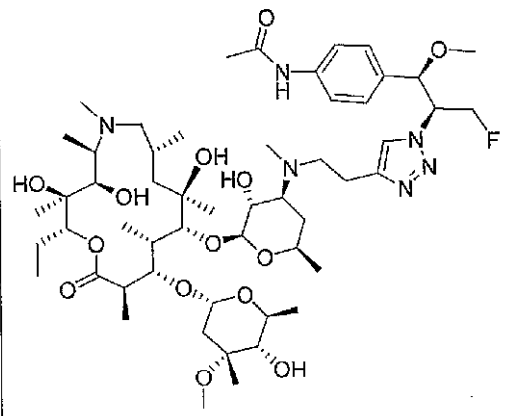


30

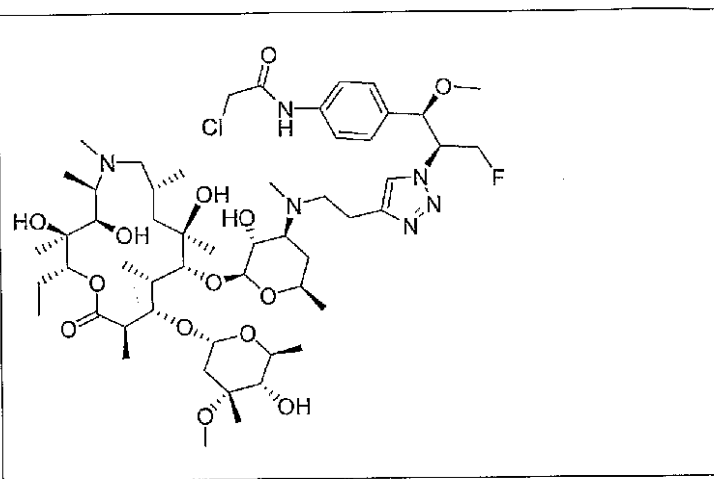
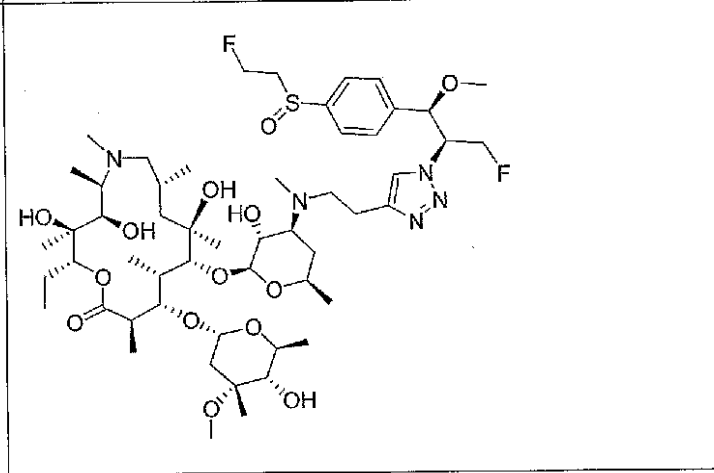
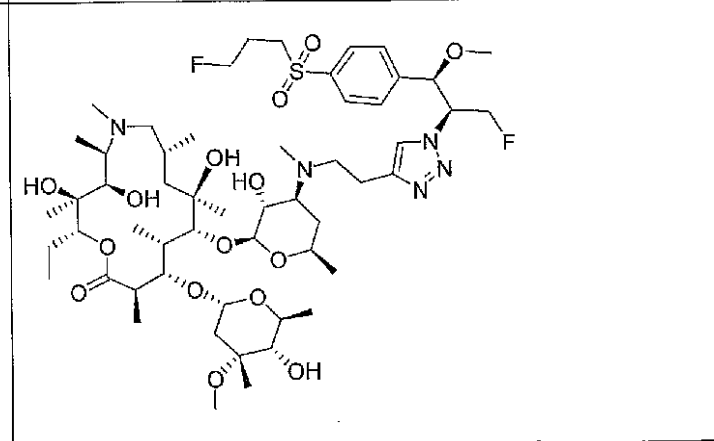


40

【化 1 1 6】

264		10
265		20
266		30

【化 1 1 7】

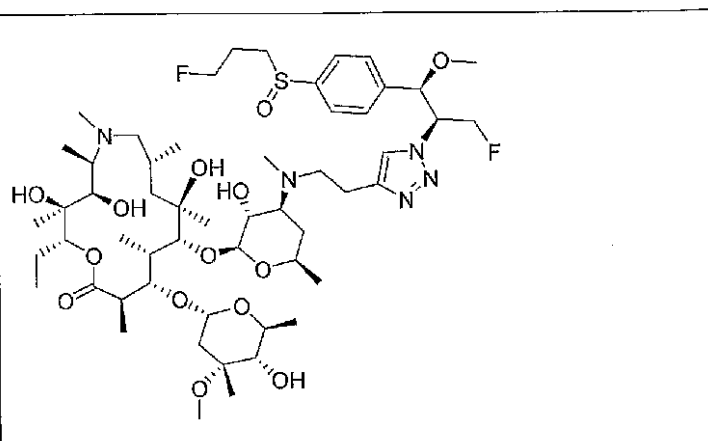
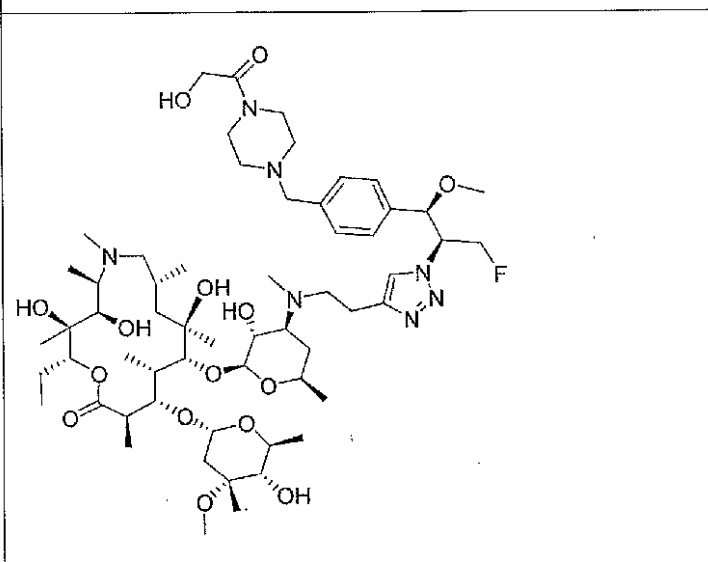
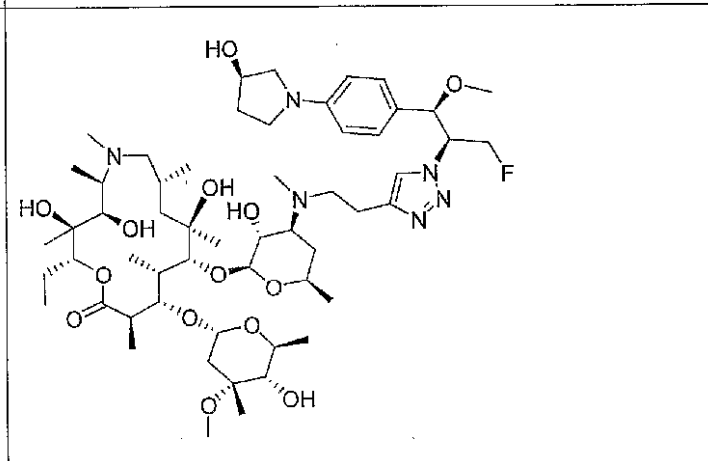
267	
268	
269	

10

20

30

【化 1 1 8】

270	
271	
272	

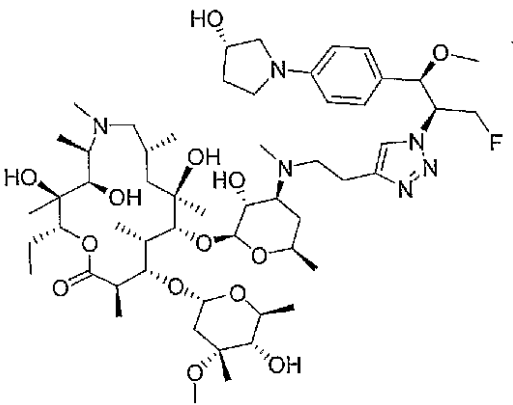
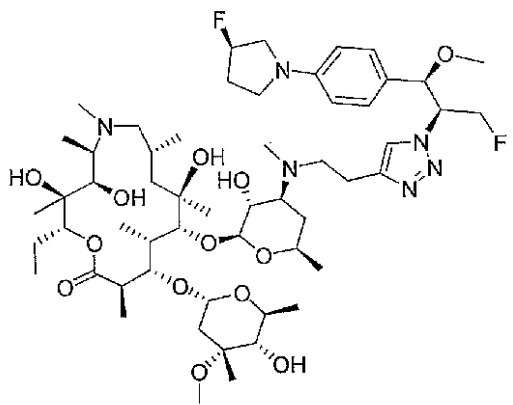
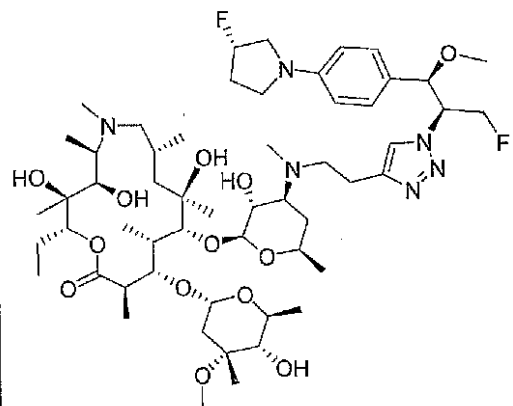
10

20

30

40

【化 1 1 9】

273	
274	
275	

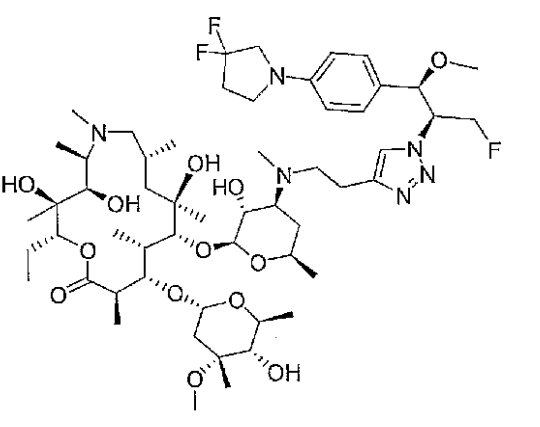
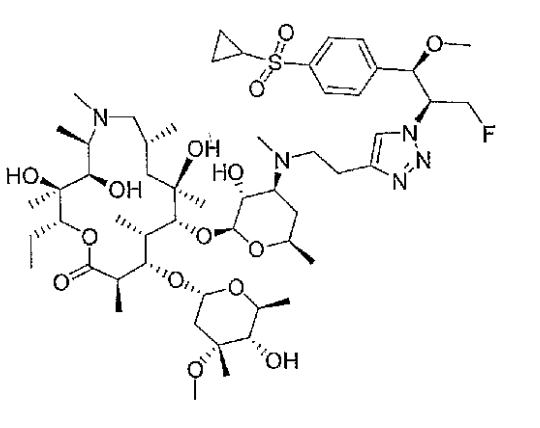
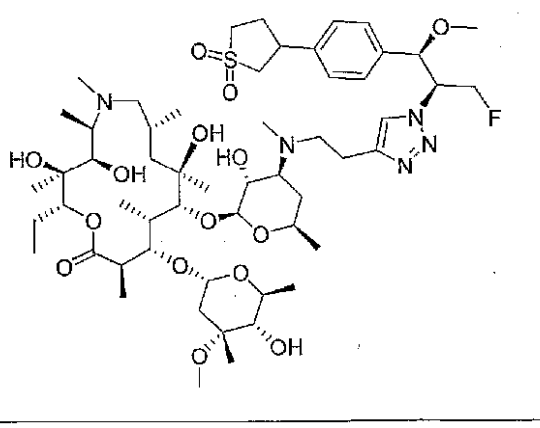
10

20

30

40

【化 1 2 0】

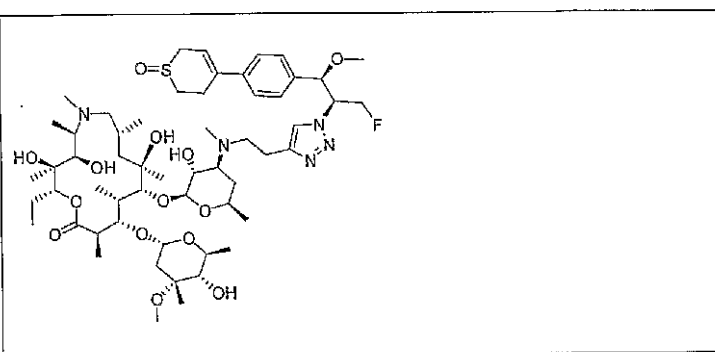
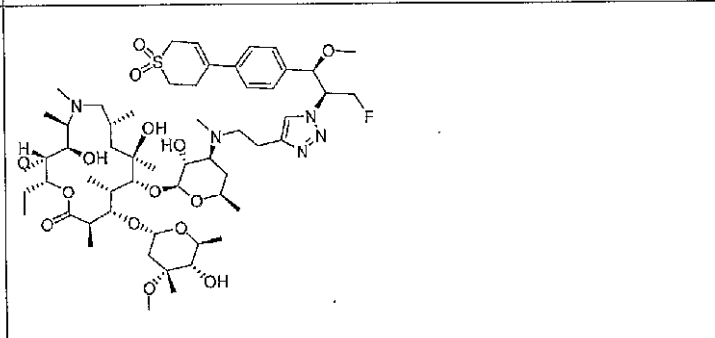
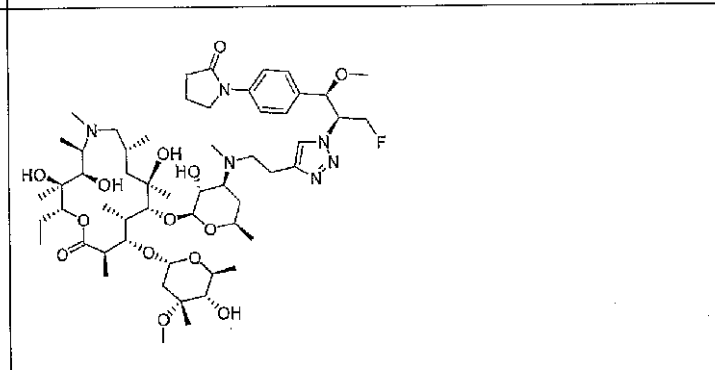
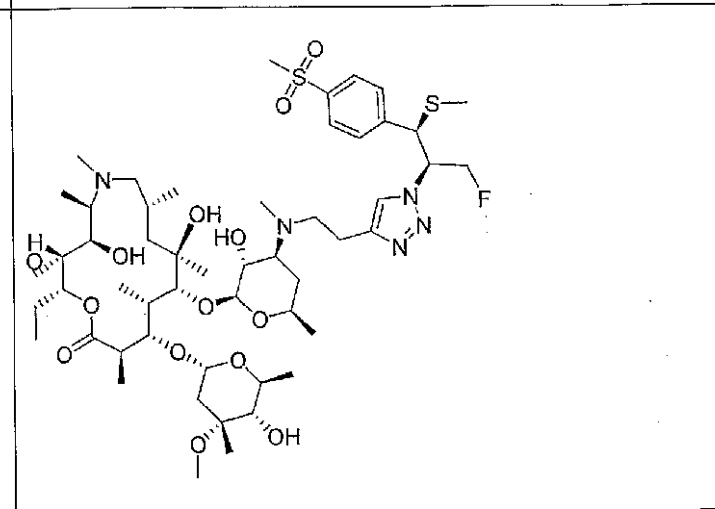
276	
277	
278	

10

20

30

【化 1 2 1】

279	
280	
281	
282	

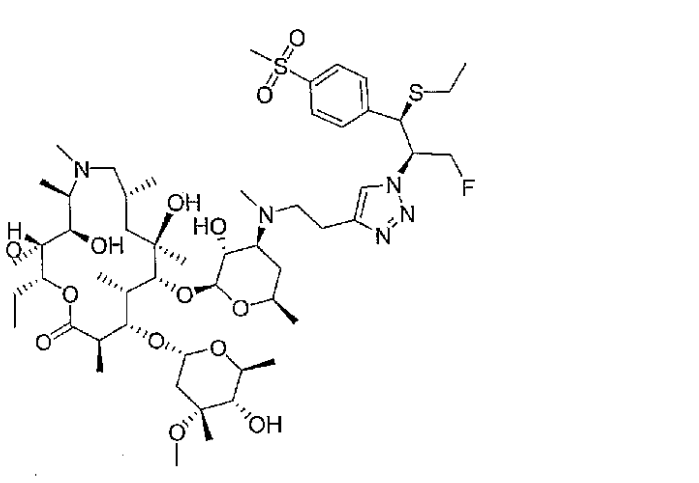
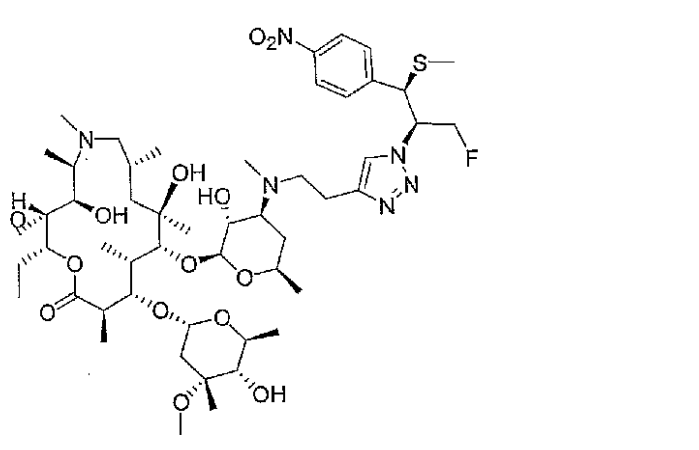
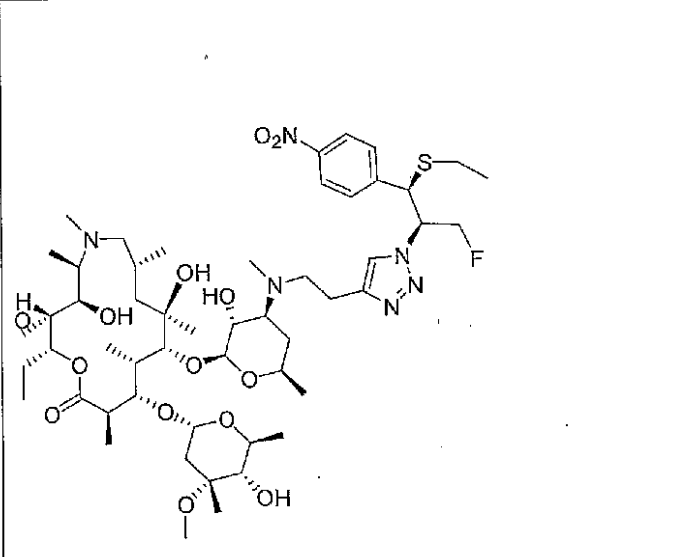
10

20

30

40

【化 1 2 2】

283	
284	
285	

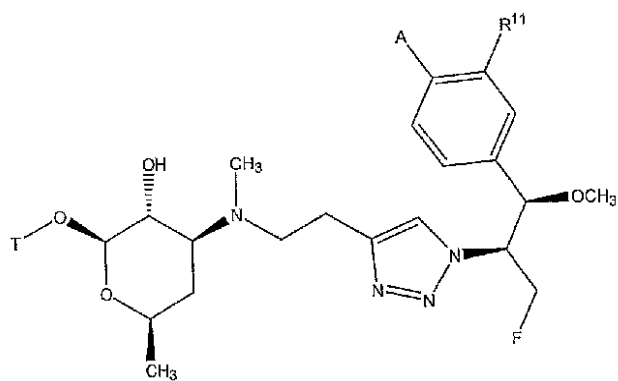
10

20

30

40

【化 1 2 3】

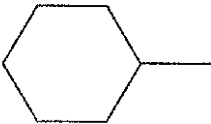
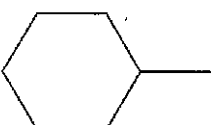
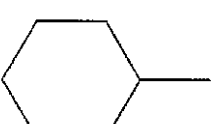
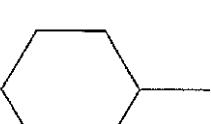


【化 1 2 4】

表1A

化合物	T	A	R ¹¹
1000a	T1	H	H
1000b	T1	H	F
1000c	T2	H	H
1000d	T2	H	F
1000e	T3	H	H
1000f	T3	H	F
1000g	T4	H	H
1000h	T4	H	F
1001a	T1	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H
1001b	T1	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	F
1001c	T2	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H
1001d	T2	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	F
1001e	T3	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H
1001f	T3	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	F
1001g	T4	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H
1001h	T4	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	F
1002a	T1	CH ₂ =CHCH ₂ -	H
1002b	T1	CH ₂ =CHCH ₂ -	F
1002c	T2	CH ₂ =CHCH ₂ -	H
1002d	T2	CH ₂ =CHCH ₂ -	F
1002e	T3	CH ₂ =CHCH ₂ -	H
1002f	T3	CH ₂ =CHCH ₂ -	F
1002g	T4	CH ₂ =CHCH ₂ -	H

【化 1 2 5】

1002h	T4	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2-$	F
1003a	T1	$\text{HC}\equiv\text{CCH}_2-$	H
1003b	T1	$\text{HC}\equiv\text{CCH}_2-$	F
1003c	T2	$\text{HC}\equiv\text{CCH}_2-$	H
1003d	T2	$\text{HC}\equiv\text{CCH}_2-$	F
1003e	T3	$\text{HC}\equiv\text{CCH}_2-$	H
1003f	T3	$\text{HC}\equiv\text{CCH}_2-$	F
1003g	T4	$\text{HC}\equiv\text{CCH}_2-$	H
1003h	T4	$\text{HC}\equiv\text{CCH}_2-$	F
1004a	T1		H
1004b	T1		F
1004c	T2		H
1004d	T2		F

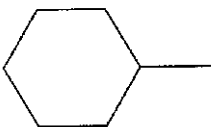
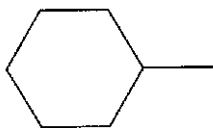
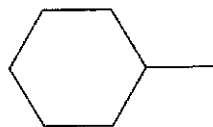
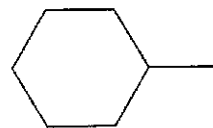
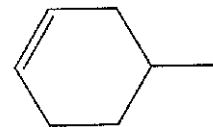
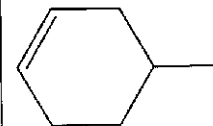
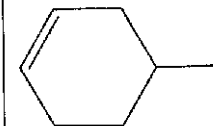
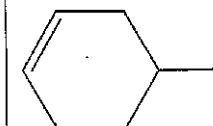
10

20

30

40

【化 1 2 6】

1004e	T3		H
1004f	T3		F
1004g	T4		H
1004h	T4		F
1005a	T1		H
1005b	T1		F
1005c	T2		H
1005d	T2		F
1005e	T3		H

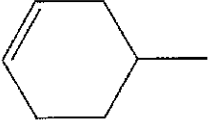
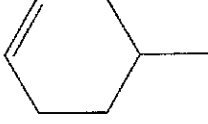
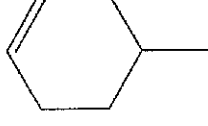
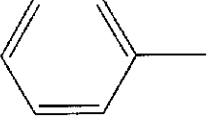
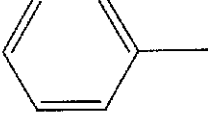
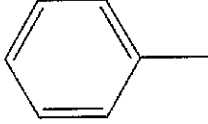
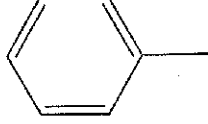
10

20

30

40

【化 1 2 7】

			
1005f	T3		F
1005g	T4		H
1005h	T4		F
1006a	T1		H
1006b	T1		F
1006c	T2		H
1006d	T2		F
1006e	T3		H

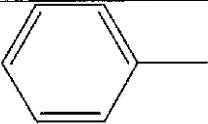
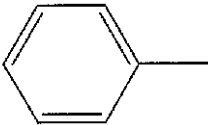
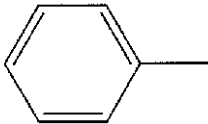
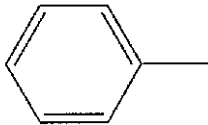
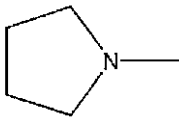
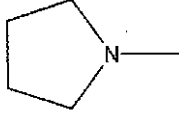
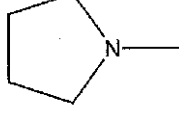
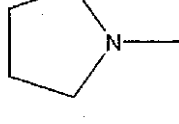
10

20

30

40

【化 1 2 8】

			
1006f	T3		F
1006g	T4		H
1006h	T4		F
1007a	T1		H
1007b	T1		F
1007c	T2		H
1007d	T2		F
1007e	T3		H

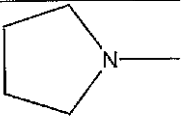
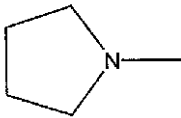
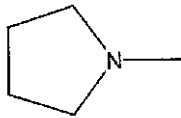
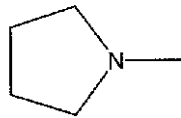
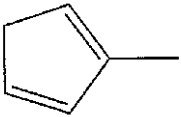
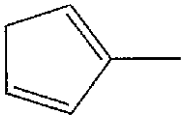
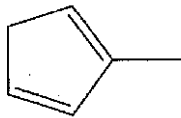
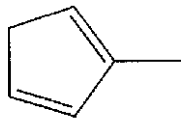
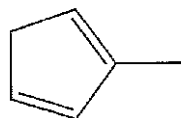
10

20

30

40

【化 1 2 9】

			
1007f	T3		F
1007g	T4		H
1007h	T4		F
1008a	T1		H
1008b	T1		F
1008c	T2		H
1008d	T2		F
1008e	T3		H

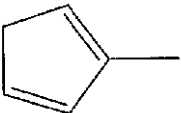
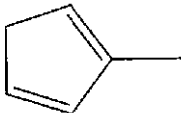
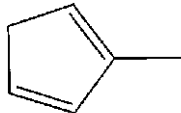
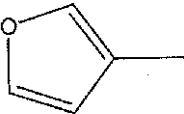
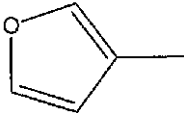
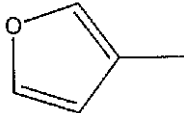
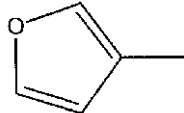
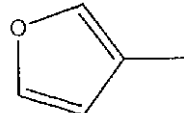
10

20

30

40

【化 1 3 0】

1008f	T3		H
1008g	T4		H
1008h	T4		F
1009a	T1		H
1009b	T1		F
1009c	T2		H
1009d	T2		F
1009e	T3		H
1009f	T3		F

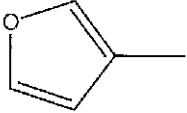
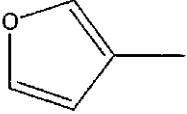
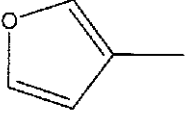
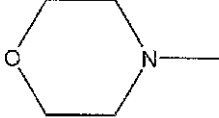
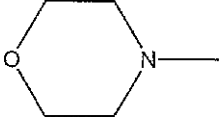
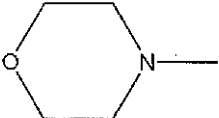
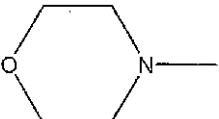
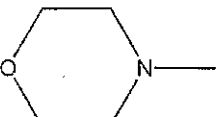
10

20

30

40

【化 1 3 1】

			
1009g	T4		H
1009h	T4		F
1010a	T1		H
1010b	T1		F
1010c	T2		H
1010d	T2		F
1010e	T3		H
1010f	T3		F

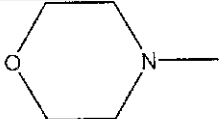
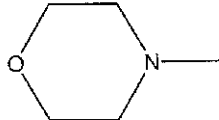
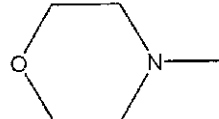
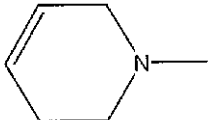
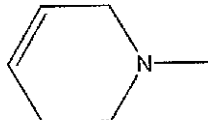
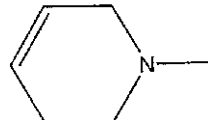
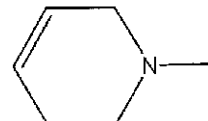
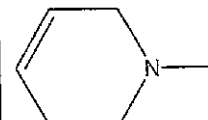
10

20

30

40

【化 1 3 2】

			
1010g	T4		H
1010h	T4		F
1011a	T1		H
1011b	T1		F
1011c	T2		H
1011d	T2		F
1011e	T3		H
1011f	T3		F

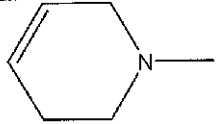
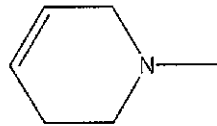
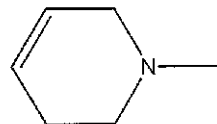
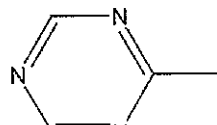
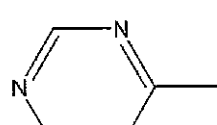
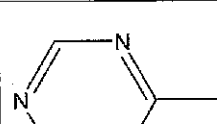
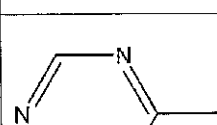
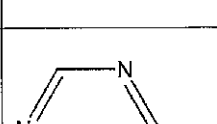
10

20

30

40

【化 1 3 3】

			
1011g	T4		H
1011h	T4		F
1012a	T1		H
1012b	T1		F
1012c	T2		H
1012d	T2		F
1012e	T3		H
1012f	T3		F

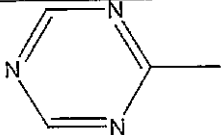
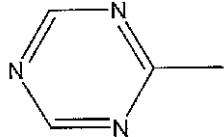
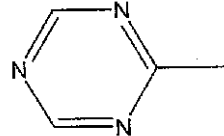
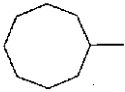
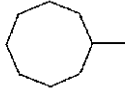
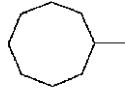
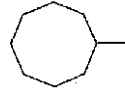
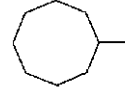
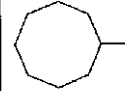
10

20

30

40

【化 1 3 4】

			
1012g	T4		H
1012h	T4		F
1013a	T1		H
1013b	T1		F
1013c	T2		H
1013d	T2		F
1013e	T3		H
1013f	T3		F
1013g	T4		H

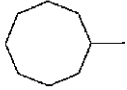
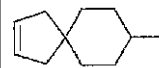
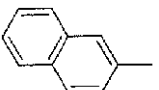
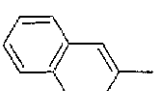
10

20

30

40

【化 1 3 5】

			
10140a	T1		H
1014b	T1		F
1014c	T2		H
1014d	T2		F
1014e	T3		H
1014f	T3		F
1014g	T4		H
1014h	T4		F
1015a	T1		H
1015b	T1		F

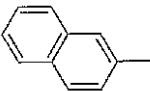
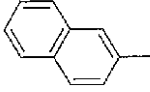
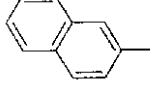
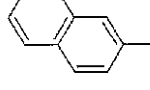
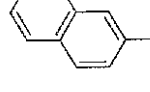
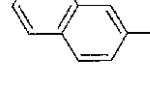
10

20

30

40

【化 1 3 6】

1015c	T2		H
1015d	T2		F
1015e	T3		H
1015f	T3		F
1015g	T4		H
1015h	T4		F
1016a	T1	HO-	H
1016b	T1	HO-	F
1016c	T2	HO-	H
1016d	T2	HO-	F
1016e	T3	HO-	H
1016f	T3	HO-	F
1016g	T4	HO-	H
1016h	T4	HO-	F
1017a	T1	HS-	H
1017b	T1	HS-	F
1017c	T2	HS-	H
1017d	T2	HS-	F
1017e	T3	HS-	H
1017f	T3	HS-	F
1017g	T4	HS-	H
1017h	T4	HS-	F
1018a	T1	F	H
1018b	T1	F	F
1018c	T2	F	H
1018d	T2	F	F

10

20

30

40

【化 1 3 7】

1018e	T3	F	H
1018f	T3	F	F
1018g	T4	F	H
1018h	T4	F	F
1019a	T1	Cl	H
1019b	T1	Cl	F
1019c	T2	Cl	H
1019d	T2	Cl	F
1019e	T3	Cl	H
1019f	T3	Cl	F
1019g	T4	Cl	H
1019h	T4	Cl	F
1020a	T1	Br	H
1020b	T1	Br	F
1020c	T2	Br	H
1020d	T2	Br	F
1020e	T3	Br	H
1020f	T3	Br	F
1020g	T4	Br	H
1020h	T4	Br	F
1021a	T1	I	H
1021b	T1	I	F
1021c	T2	I	H
1021d	T2	I	F
1021e	T3	I	H
1021f	T3	I	F
1021g	T4	I	H
1021h	T4	I	F
1022a	T1	F ₃ C-	H
1022b	T1	F ₃ C-	F
1022c	T2	F ₃ C-	H
1022d	T2	F ₃ C-	F
1022e	T3	F ₃ C-	H
1022f	T3	F ₃ C-	F
1022g	T4	F ₃ C-	H
1022h	T4	F ₃ C-	F
1023a	T1	NC-	H
1023b	T1	NC-	F
1023c	T2	NC-	H
1023d	T2	NC-	F
1023e	T3	NC-	H
1023f	T3	NC-	F
1023g	T4	NC-	H
1023h	T4	NC-	F
1024a	T1	N ₃ -	H
1024b	T1	N ₃ -	F
1024c	T2	N ₃ -	H
1024d	T2	N ₃ -	F

10

20

30

40

【化 1 3 8】

1024e	T3	N ₃ -	H
1024f	T3	N ₃ -	F
1024g	T4	N ₃ -	H
1024h	T4	N ₃ -	F
1025a	T1	NO ₂ -	H
1025b	T1	NO ₂ -	F
1025c	T2	NO ₂ -	H
1025d	T2	NO ₂ -	F
1025e	T3	NO ₂ -	H
1025f	T3	NO ₂ -	F
1025g	T4	NO ₂ -	H
1025h	T4	NO ₂ -	F
1026a	T1	(CH ₃) ₂ N-	H
1026b	T1	(CH ₃) ₂ N-	F
1026c	T2	(CH ₃) ₂ N-	H
1026d	T2	(CH ₃) ₂ N-	F
1026e	T3	(CH ₃) ₂ N-	H
1026f	T3	(CH ₃) ₂ N-	F
1026g	T4	(CH ₃) ₂ N-	H
1026h	T4	(CH ₃) ₂ N-	F
1027a	T1	CH ₃ O-	H
1027b	T1	CH ₃ O-	F
1027c	T2	CH ₃ O-	H
1027d	T2	CH ₃ O-	F
1027e	T3	CH ₃ O-	H
1027f	T3	CH ₃ O-	F
1027g	T4	CH ₃ O-	H
1027h	T4	CH ₃ O-	F
1028a	T1	CH ₃ S-	H
1028b	T1	CH ₃ S-	F
1028c	T2	CH ₃ S-	H
1028d	T2	CH ₃ S-	F
1028e	T3	CH ₃ S-	H
1028f	T3	CH ₃ S-	F
1028g	T4	CH ₃ S-	H
1028h	T4	CH ₃ S-	F
1029a	T1	CH ₃ S(=O)-	H
1029b	T1	CH ₃ S(=O)-	F
1029c	T2	CH ₃ S(=O)-	H
1029d	T2	CH ₃ S(=O)-	F
1029e	T3	CH ₃ S(=O)-	H
1029f	T3	CH ₃ S(=O)-	F
1029g	T4	CH ₃ S(=O)-	H
1029h	T4	CH ₃ S(=O)-	F
1030a	T1	CH ₃ S(=O) ₂ -	H
1030b	T1	CH ₃ S(=O) ₂ -	F
1030c	T2	CH ₃ S(=O) ₂ -	H
1030d	T2	CH ₃ S(=O) ₂ -	F

10

20

30

40

【化 1 3 9】

1030e	T3	$\text{CH}_3\text{S(=O)}_2-$	H
1030f	T3	$\text{CH}_3\text{S(=O)}_2-$	F
1030g	T4	$\text{CH}_3\text{S(=O)}_2-$	H
1030h	T4	$\text{CH}_3\text{S(=O)}_2-$	F
1031a	T1	HC(=O)-	H
1031b	T1	HC(=O)-	F
1031c	T2	HC(=O)-	H
1031d	T2	HC(=O)-	F
1031e	T3	HC(=O)-	H
1031f	T3	HC(=O)-	F
1031g	T4	HC(=O)-	H
1031h	T4	HC(=O)-	F
1032a	T1	$\text{CH}_3\text{C(=O)-}$	H
1032b	T1	$\text{CH}_3\text{C(=O)-}$	F
1032c	T2	$\text{CH}_3\text{C(=O)-}$	H
1032d	T2	$\text{CH}_3\text{C(=O)-}$	F
1032e	T3	$\text{CH}_3\text{C(=O)-}$	H
1032f	T3	$\text{CH}_3\text{C(=O)-}$	F
1032g	T4	$\text{CH}_3\text{C(=O)-}$	H
1032h	T4	$\text{CH}_3\text{C(=O)-}$	F
1033a	T1	$\text{CH}_3\text{OC(=O)-}$	H
1033b	T1	$\text{CH}_3\text{OC(=O)-}$	F
1033c	T2	$\text{CH}_3\text{OC(=O)-}$	H
1033d	T2	$\text{CH}_3\text{OC(=O)-}$	F
1033e	T3	$\text{CH}_3\text{OC(=O)-}$	H
1033f	T3	$\text{CH}_3\text{OC(=O)-}$	F
1033g	T4	$\text{CH}_3\text{OC(=O)-}$	H
1033h	T4	$\text{CH}_3\text{OC(=O)-}$	F
1034a	T1	$\text{CH}_3\text{COO-}$	H
1034b	T1	$\text{CH}_3\text{COO-}$	F
1034c	T2	$\text{CH}_3\text{COO-}$	H
1034d	T2	$\text{CH}_3\text{COO-}$	F
1034e	T3	$\text{CH}_3\text{COO-}$	H
1034f	T3	$\text{CH}_3\text{COO-}$	F
1034g	T4	$\text{CH}_3\text{COO-}$	H
1034h	T4	$\text{CH}_3\text{COO-}$	F
1035a	T1	$\text{CH}_3\text{OCOO-}$	H
1035b	T1	$\text{CH}_3\text{OCOO-}$	F
1035c	T2	$\text{CH}_3\text{OCOO-}$	H
1035d	T2	$\text{CH}_3\text{OCOO-}$	F
1035e	T3	$\text{CH}_3\text{OCOO-}$	H
1035f	T3	$\text{CH}_3\text{OCOO-}$	F
1035g	T4	$\text{CH}_3\text{OCOO-}$	H
1035h	T4	$\text{CH}_3\text{OCOO-}$	F
1036a	T1	$\text{CH}_3\text{C(=O)S-}$	H
1036b	T1	$\text{CH}_3\text{C(=O)S-}$	F
1036c	T2	$\text{CH}_3\text{C(=O)S-}$	H
1036d	T2	$\text{CH}_3\text{C(=O)S-}$	F

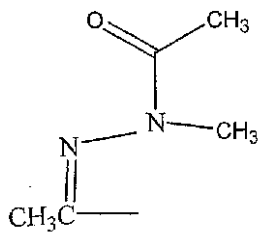
10

20

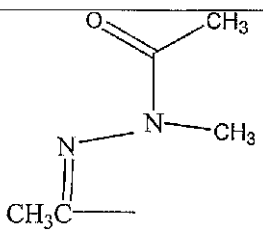
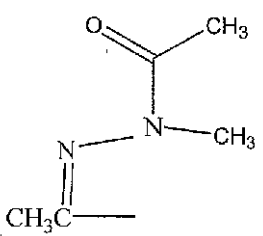
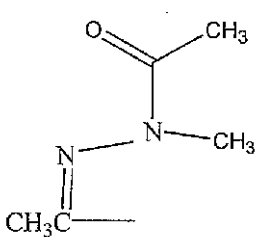
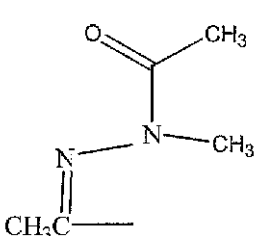
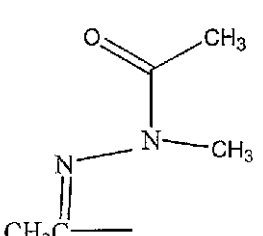
30

40

【化 1 4 0】

1036e	T3	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{S}-$	H
1036f	T3	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{S}-$	F
1036g	T4	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{S}-$	H
1036h	T4	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{S}-$	F
1037a	T1	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	H
1037b	T1	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	F
1037c	T2	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	H
1037d	T2	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	F
1037e	T3	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	H
1037f	T3	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	F
1037g	T4	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	H
1037h	T4	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	F
1038a	T1	$\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O})-$	H
1038b	T1	$\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O})-$	F
1038c	T2	$\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O})-$	H
1038d	T2	$\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O})-$	F
1038e	T3	$\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O})-$	H
1038f	T3	$\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O})-$	F
1038g	T4	$\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O})-$	H
1038h	T4	$\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O})-$	F
1039a	T1	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOH})-$	H
1039b	T1	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOH})-$	F
1039c	T2	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOH})-$	H
1039d	T2	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOH})-$	F
1039e	T3	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOH})-$	H
1039f	T3	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOH})-$	F
1039g	T4	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOH})-$	H
1039h	T4	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOH})-$	F
1040a	T1	$\text{CH}_3\text{C}[=\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]-$	H
1040b	T1	$\text{CH}_3\text{C}[=\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]-$	F
1040c	T2	$\text{CH}_3\text{C}[=\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]-$	H
1040d	T2	$\text{CH}_3\text{C}[=\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]-$	F
1040e	T3	$\text{CH}_3\text{C}[=\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]-$	H
1040f	T3	$\text{CH}_3\text{C}[=\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]-$	F
1040g	T4	$\text{CH}_3\text{C}[=\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]-$	H
1040h	T4	$\text{CH}_3\text{C}[=\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]-$	F
1041a	T1		H
1041b	T1		F

【化 1 4 1】

		 <chem>CC(=O)N(C)C=C</chem>	
1041c	T2	 <chem>CC(=O)N(C)C=C</chem>	H
1041d	T2	 <chem>CC(=O)N(C)C=C</chem>	F
1041e	T3	 <chem>CC(=O)N(C)C=C</chem>	H
1041f	T3	 <chem>CC(=O)N(C)C=C</chem>	F
1041g	T4		H

10

20

30

40

【化 1 4 2】

1041h	T4		F
1042a	T1	$\text{CH}_3\text{C}(\text{=N-OCH}_3)\text{-}$	H
1042b	T1	$\text{CH}_3\text{C}(\text{=N-OCH}_3)\text{-}$	F
1042c	T2	$\text{CH}_3\text{C}(\text{=N-OCH}_3)\text{-}$	H
1042d	T2	$\text{CH}_3\text{C}(\text{=N-OCH}_3)\text{-}$	F
1042e	T3	$\text{CH}_3\text{C}(\text{=N-OCH}_3)\text{-}$	H
1042f	T3	$\text{CH}_3\text{C}(\text{=N-OCH}_3)\text{-}$	F
1042g	T4	$\text{CH}_3\text{C}(\text{=N-OCH}_3)\text{-}$	H
1042h	T4	$\text{CH}_3\text{C}(\text{=N-OCH}_3)\text{-}$	F
1043a	T1	$\text{CH}_3\text{OC}(\text{=O})\text{NH-}$	H
1043b	T1	$\text{CH}_3\text{OC}(\text{=O})\text{NH-}$	F
1043c	T2	$\text{CH}_3\text{OC}(\text{=O})\text{NH-}$	H
1043d	T2	$\text{CH}_3\text{OC}(\text{=O})\text{NH-}$	F
1043e	T3	$\text{CH}_3\text{OC}(\text{=O})\text{NH-}$	H
1043f	T3	$\text{CH}_3\text{OC}(\text{=O})\text{NH-}$	F
1043g	T4	$\text{CH}_3\text{OC}(\text{=O})\text{NH-}$	H
1043h	T4	$\text{CH}_3\text{OC}(\text{=O})\text{NH-}$	F
1044a	T1	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{O-}$	H
1044b	T1	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{O-}$	F
1044c	T2	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{O-}$	H
1044d	T2	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{O-}$	F
1044e	T3	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{O-}$	H
1044f	T3	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{O-}$	F
1044g	T4	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{O-}$	H
1044h	T4	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{O-}$	F
1045a	T1	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{NH-}$	H
1045b	T1	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{NH-}$	F
1045c	T2	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{NH-}$	H
1045d	T2	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{NH-}$	F
1045e	T3	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{NH-}$	H
1045f	T3	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{NH-}$	F
1045g	T4	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{NH-}$	H
1045h	T4	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{NH-}$	F

10

20

30

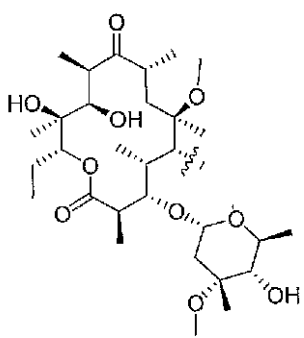
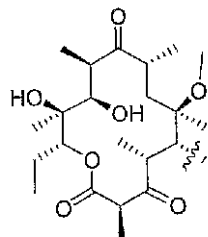
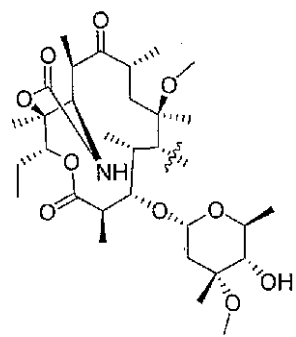
40

【化 1 4 3】

1046a	T1	$\text{CH}_3\text{S(=O)}_2\text{NH-}$	H
1046b	T1	$\text{CH}_3\text{S(=O)}_2\text{NH-}$	F
1046c	T2	$\text{CH}_3\text{S(=O)}_2\text{NH-}$	H
1046d	T2	$\text{CH}_3\text{S(=O)}_2\text{NH-}$	F
1046e	T3	$\text{CH}_3\text{S(=O)}_2\text{NH-}$	H
1046f	T3	$\text{CH}_3\text{S(=O)}_2\text{NH-}$	F
1046g	T4	$\text{CH}_3\text{S(=O)}_2\text{NH-}$	H
1046h	T4	$\text{CH}_3\text{S(=O)}_2\text{NH-}$	F
1047a	T1	$\text{CH}_3\text{NHS(=O)}_2\text{-}$	H
1047b	T1	$\text{CH}_3\text{NHS(=O)}_2\text{-}$	F
1047c	T2	$\text{CH}_3\text{NHS(=O)}_2\text{-}$	H
1047d	T2	$\text{CH}_3\text{NHS(=O)}_2\text{-}$	F
1047e	T3	$\text{CH}_3\text{NHS(=O)}_2\text{-}$	H
1047f	T3	$\text{CH}_3\text{NHS(=O)}_2\text{-}$	F
1047g	T4	$\text{CH}_3\text{NHS(=O)}_2\text{-}$	H
1047h	T4	$\text{CH}_3\text{NHS(=O)}_2\text{-}$	F
1048a	T1	$\text{NH}_2\text{-}$	H
1048b	T1	$\text{NH}_2\text{-}$	F
1048c	T2	$\text{NH}_2\text{-}$	H
1048d	T2	$\text{NH}_2\text{-}$	F
1048e	T3	$\text{NH}_2\text{-}$	H
1048f	T3	$\text{NH}_2\text{-}$	F
1048g	T4	$\text{NH}_2\text{-}$	H
1048h	T4	$\text{NH}_2\text{-}$	F
1049a	T1	$(\text{CH}_3)_2\text{N-}$	H
1049b	T1	$(\text{CH}_3)_2\text{N-}$	F
1049c	T2	$(\text{CH}_3)_2\text{N-}$	H
1049d	T2	$(\text{CH}_3)_2\text{N-}$	F
1049e	T3	$(\text{CH}_3)_2\text{N-}$	H
1049f	T3	$(\text{CH}_3)_2\text{N-}$	F
1049g	T4	$(\text{CH}_3)_2\text{N-}$	H
1049h	T4	$(\text{CH}_3)_2\text{N-}$	F
1050a	T1	$(\text{CH}_3)_3\text{Si-}$	H
1050b	T1	$(\text{CH}_3)_3\text{Si-}$	F
1050c	T2	$(\text{CH}_3)_3\text{Si-}$	H
1050d	T2	$(\text{CH}_3)_3\text{Si-}$	F
1050e	T3	$(\text{CH}_3)_3\text{Si-}$	H
1050f	T3	$(\text{CH}_3)_3\text{Si-}$	F
1050g	T4	$(\text{CH}_3)_3\text{Si-}$	H
1050h	T4	$(\text{CH}_3)_3\text{Si-}$	F
1051a	T1	$(\text{CH}_3\text{O})_3\text{Si-}$	H
1051b	T1	$(\text{CH}_3\text{O})_3\text{Si-}$	F
1051c	T2	$(\text{CH}_3\text{O})_3\text{Si-}$	H
1051d	T2	$(\text{CH}_3\text{O})_3\text{Si-}$	F
1051e	T3	$(\text{CH}_3\text{O})_3\text{Si-}$	H
1051f	T3	$(\text{CH}_3\text{O})_3\text{Si-}$	F
1051g	T4	$(\text{CH}_3\text{O})_3\text{Si-}$	H
1051h	T4	$(\text{CH}_3\text{O})_3\text{Si-}$	F

上の表 1 A では、T 1、T 2、T 3 および T 4 は以下の表 1 B に定義される以下の構造に対応する：

【化 1 4 4】

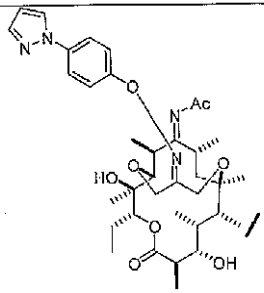
表1B	
T	
T1	
T2	
T3	
T4	

10

20

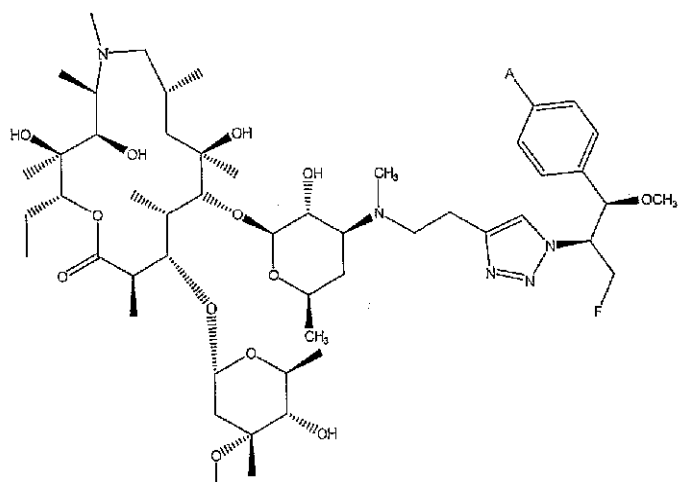
30

【化 1 4 5】

40

【化 1 4 8】



10

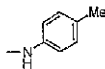
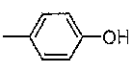
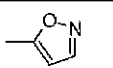
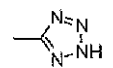
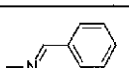
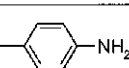
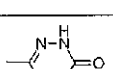
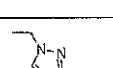
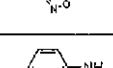
【化 1 4 9】

表1C A基、左側で結合している			

20

【化 1 5 0】

【化 1 5 1】

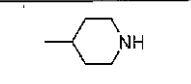
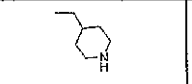
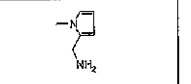
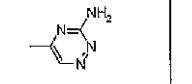
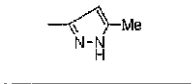
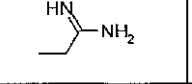
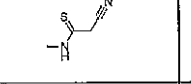
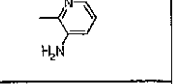
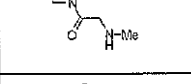
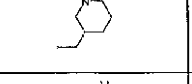
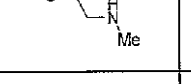
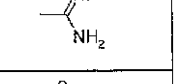
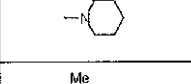
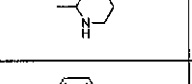
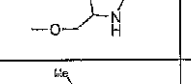
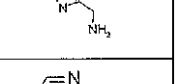
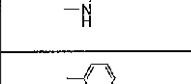
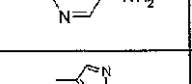
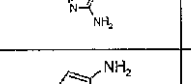
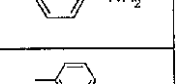
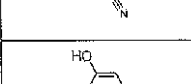
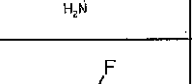
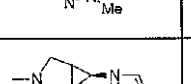
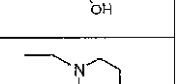
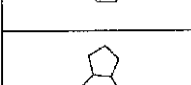
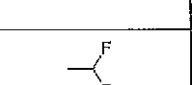
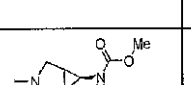
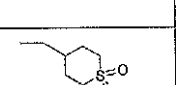
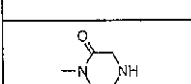
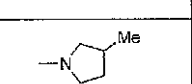
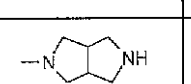
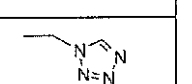
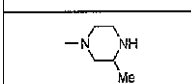
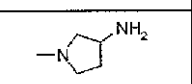
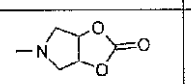
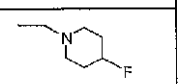
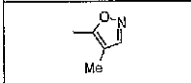
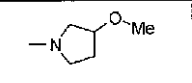
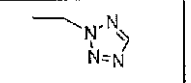
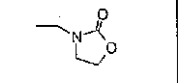
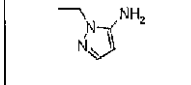
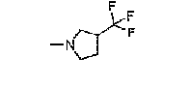
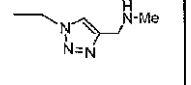
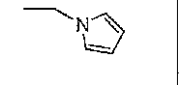
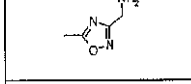
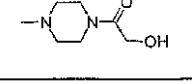
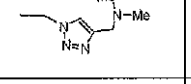
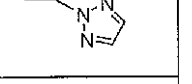
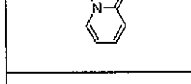
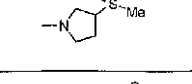
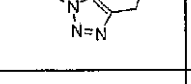
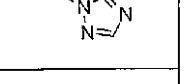
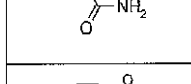
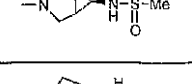
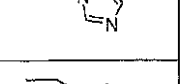
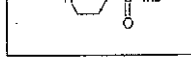
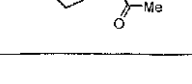
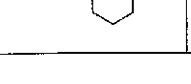
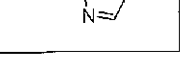
10

20

30

40

【化 1 5 2】

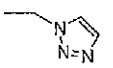
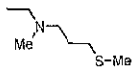
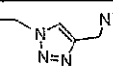
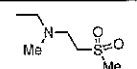
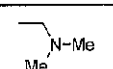
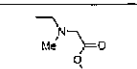
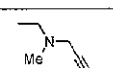
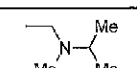
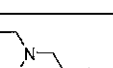
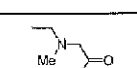
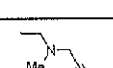
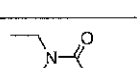
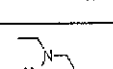
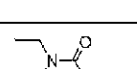
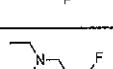
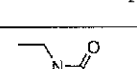
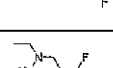
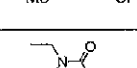
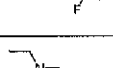
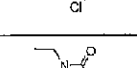
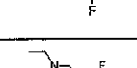
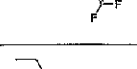
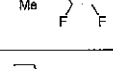
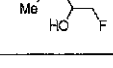
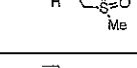
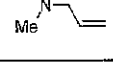
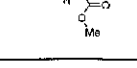
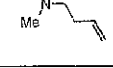
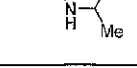
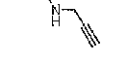
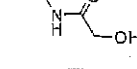
10

20

30

40

【化 1 5 3】

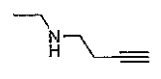
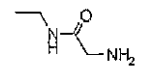
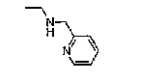
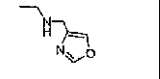
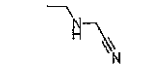
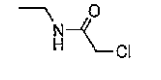
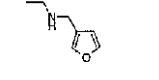
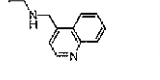
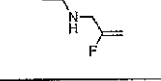
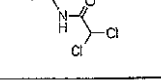
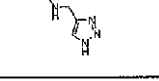
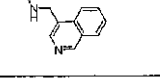
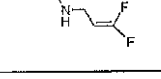
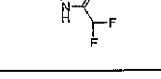
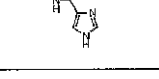
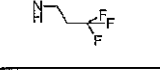
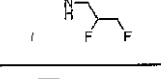
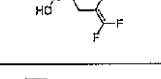
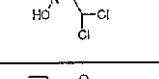
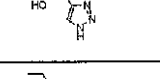
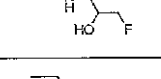
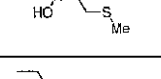
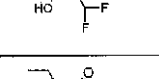
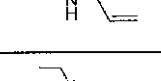
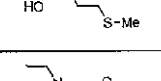
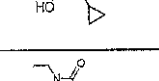
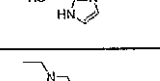
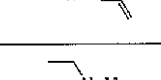
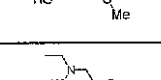
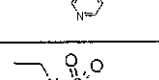
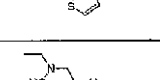
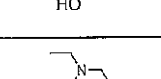
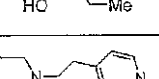
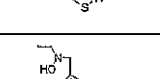
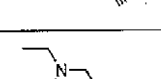
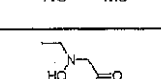
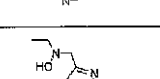
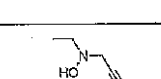
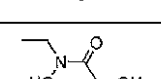
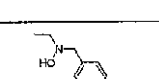
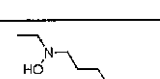
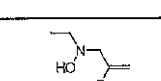
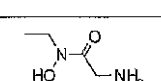
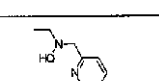
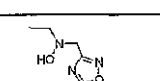
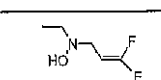
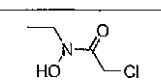
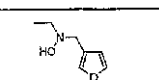
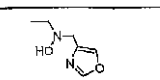
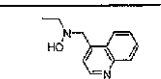
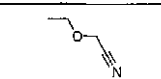
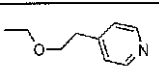
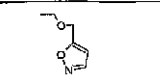
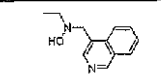
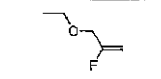
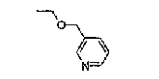
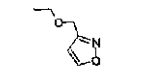
10

20

30

40

【化 1 5 4】

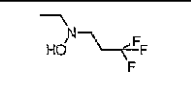
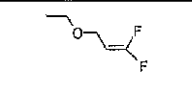
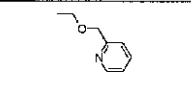
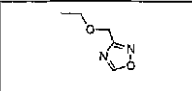
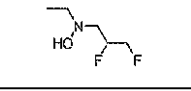
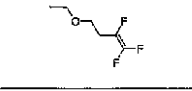
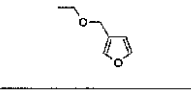
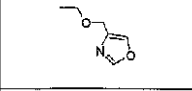
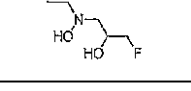
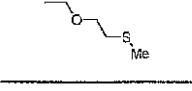
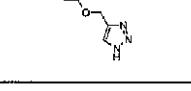
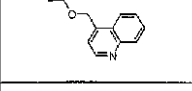
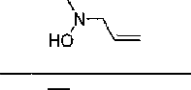
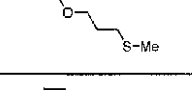
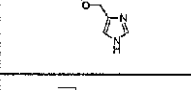
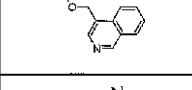
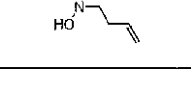
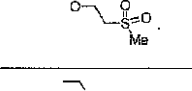
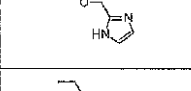
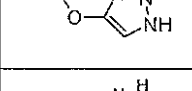
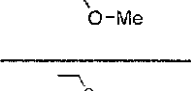
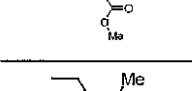
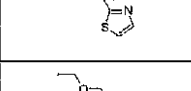
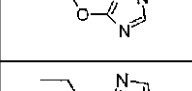
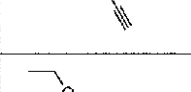
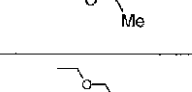
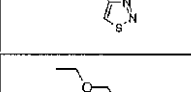
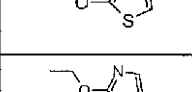
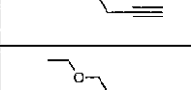
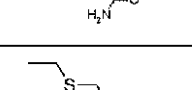
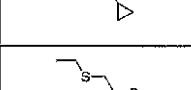
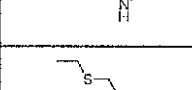
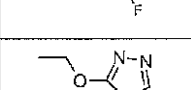
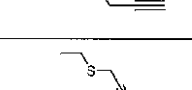
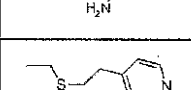
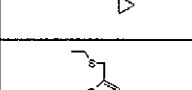
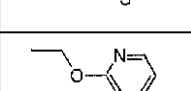
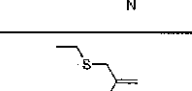
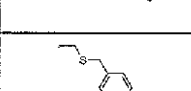
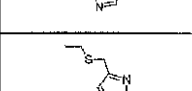
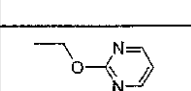
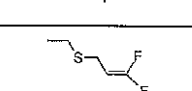
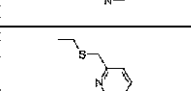
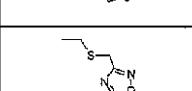
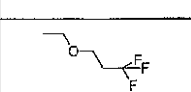
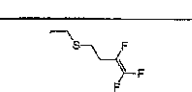
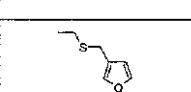
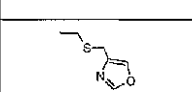
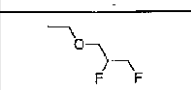
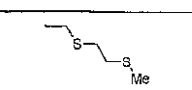
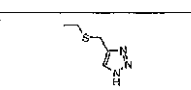
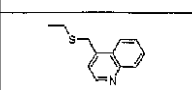
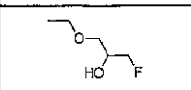
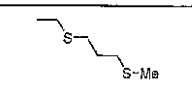
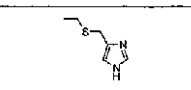
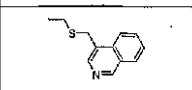
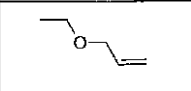
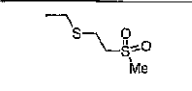
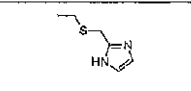
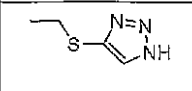
10

20

30

40

【化 1 5 5】

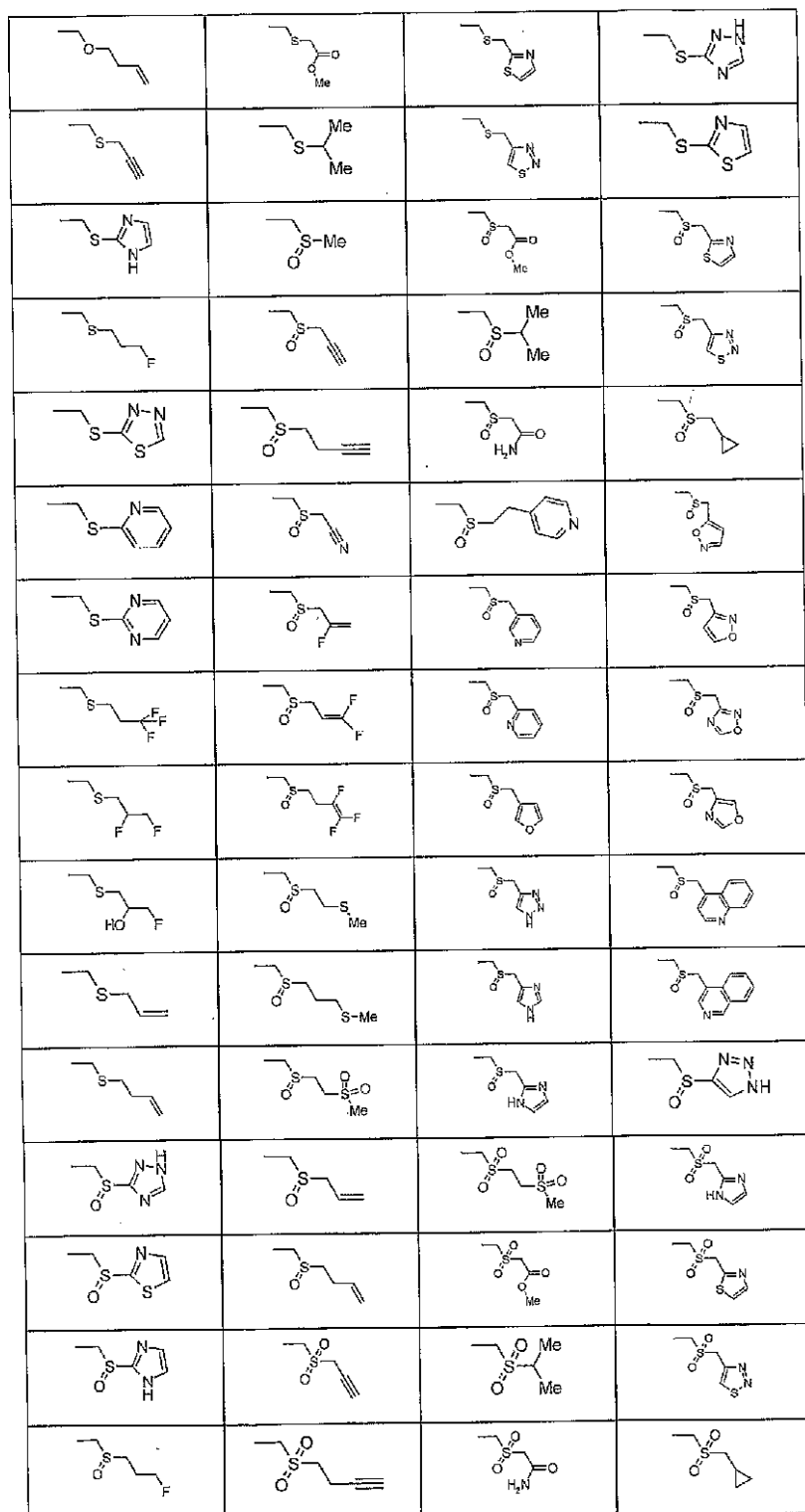
10

20

30

40

【化 1 5 6】



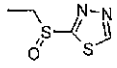
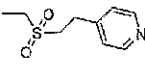
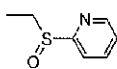
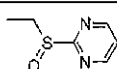
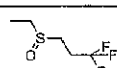
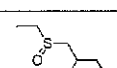
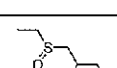
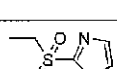
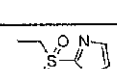
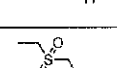
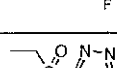
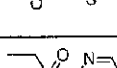
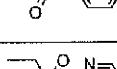
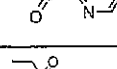
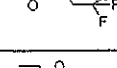
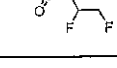
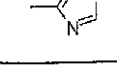
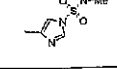
10

20

30

40

【化 1 5 7】

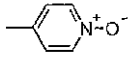
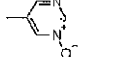
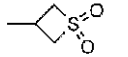
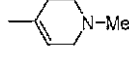
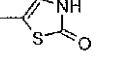
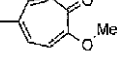
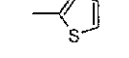
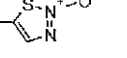
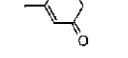
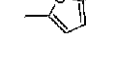
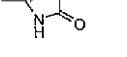
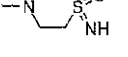
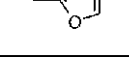
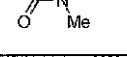
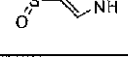
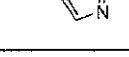
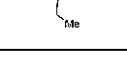
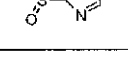
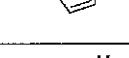
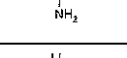
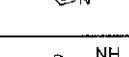
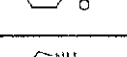
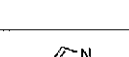
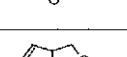
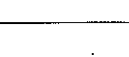
10

20

30

40

【化 1 5 8】

10

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

(発明の分野)

本発明は、一般的には抗感染剤、抗増殖剤、抗炎症剤および運動促進剤の分野に関する。さらに特定的には、本発明は、このような薬剤として有用なトリアゾール大環状化合物群に関するものである。

【背景技術】

【0002】

(背景)

1920年代のペニシリンの発見および1940年代のストレプトマイシンの発見以来、抗生物質として使用する多くの新規化合物が開発されるか、または特定の設計されている。かつては、このような治療剤を用いることによって感染性疾患を完全に制御できるか、または撲滅できると考えられていた。しかし、現時点で有効な治療薬剤に耐性をもつ細胞株または微生物が進化を続けているため、このような信念はいまや揺らいできている。実際に、臨床用途で開発された実質的に全ての抗生物質は、最終的に耐性菌が発生するという問題に直面してしまっている。例えば、グラム陽性菌の耐性株（例えば、メチシリン耐性のブドウ球菌、ペニシリン耐性の連鎖球菌およびバンコマイシン耐性の腸球菌）が見つかっている。これらの耐性菌は、このような耐性菌に感染した患者に重篤な結果をもたらす、時には致命的な結果をもたらすことがある。マクロライド抗生物質に耐性のある菌が見つかっている。また、グラム陰性菌の耐性株（例えば、H. influenzae および M. catarrhalis）が確認されている。例えば、非特許文献1；およ

40

50

び非特許文献2参照。

【0003】

耐性の問題は、抗感染剤の分野に限定されない。癌治療に用いる抗増殖剤も耐性の問題に直面している。従って、耐性菌および癌細胞の耐性株に対して有効な新規な抗感染剤および抗増殖剤の存在が必要とされている。

【0004】

抗生物質への耐性が高まるという問題があるにもかかわらず、2000年に米国でオキサゾリジノン環を含有する抗生物質であるリネゾリドが承認されて以来（商標名 Zyvox (R) で販売）、それほど多くの臨床用途の新規抗生物質は開発されていない。非特許文献3参照。リネゾリドは、グラム陽性菌に有効な抗菌剤用途として承認された。しかし、リネゾリド耐性菌がすでに報告されている。非特許文献4；非特許文献5；非特許文献6。

10

【0005】

別の種類の抗生物質はマクロライドであり、この物質が14～16員環の環であるという特徴からこう名付けられている。マクロライドは、マクロライドの主環に結合した1個以上の6員環の糖から誘導された環を有していることが多い。最初に開発されたマクロライド抗生物質はエリスロマイシンであり、1952年にフィリピンの土壌サンプルから単離された。エリスロマイシンは最も広く処方された抗生物質の1つであったが、欠点は、バイオアベイラビリティが比較的低いことと、胃腸に副作用があることと、活性スペクトルが狭いことである。別のマクロライドはアジスロマイシンという化合物であり、これはマクロライド環にメチル置換された窒素が組み込まれたエリスロマイシンのアゾリド誘導体である。アジスロマイシンは、商標名 Zithromax (R) で販売されている。これより後発のマクロライドはテリスロマイシンであり、これは商標名 Ketek (R) で販売されている。テリスロマイシンは合成マクロライドであり、マクロライド環のヒドロキシル基がケトン基に酸化されている。非特許文献7および非特許文献8参照。

20

【0006】

新規治療薬剤の探索で、研究者らは抗生物質分子の種々の部分を組み合わせるかまたは結合して多官能化合物またはハイブリッド化合物を作製しようと試みた。他の研究者らは、大きなマクロライド環または関連する糖環にさらなる置換基を付加することによってマクロライド誘導体を製造しようと試みた。しかし、このマクロライド誘導体を製造するアプローチは、限定的な成功しかしていない。

30

【非特許文献1】F. D. Lowry, 「Antimicrobial Resistance: The Example of Staphylococcus aureus」J. Clin. Invest, vol. 111, no. 9, pp. 1265-1273 (2003)

【非特許文献2】Gold, H. SおよびMoellering, R. C., Jr., 「Antimicrobial-Drug Resistance」N. Engl. J. Med., vol. 335, pp. 1445-53 (1996)

【非特許文献3】R. C. Moellering, Jr., 「Linezolid: The First Oxazolidinone Antimicrobial」Annals of Internal Medicine, vol. 138, no. 2, pp. 135-142 (2003)

40

【非特許文献4】Tsiodrasら, Lancet, vol. 358, p. 207 (2001)

【非特許文献5】Gonzalesら, Lancet, vol 357, p. 1179 (2001)

【非特許文献6】Zurenkoら, Proceedings Of The 39th Annual Interscience Conference On Antibacterial Agents And Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, CA, USA (1999年9月26～29日)

50

【非特許文献7】Yong-Ji Wu, Highlights of Semi-synthetic Developments from Erythromycin A, Current Pharm. Design, vol. 6, pp. 181-223 (2000)

【非特許文献8】Yong-Ji WuおよびWei-u Su, Recent Developments on Ketolides and Macrolides, Curr. Med. Chem., vol. 8, no. 14, pp. 1727-1758 (2001)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0007】

上述の事実にかかわらず、新規抗感染剤および抗増殖剤の必要性はいまだ存在する。さらに、多くの抗感染剤および抗増殖剤は、抗炎症剤および運動促進剤としても有用であるため、抗炎症剤および運動促進剤として有用な新規化合物の必要性もいまだ存在している。本発明は、これらの必要性を満たす化合物を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

(発明の概要)

本発明は、抗感染剤および／または抗増殖剤として、例えば、抗生物質薬剤、抗菌剤、抗微生物剤、抗真菌剤、抗寄生虫剤、抗ウイルス剤および化学療法剤として有用な化合物を提供する。本発明はさらに、抗炎症剤および／または運動促進（胃腸調整）剤として有用な化合物も提供する。本発明はさらに、これらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N-オキシドまたはプロドラッグも提供する。

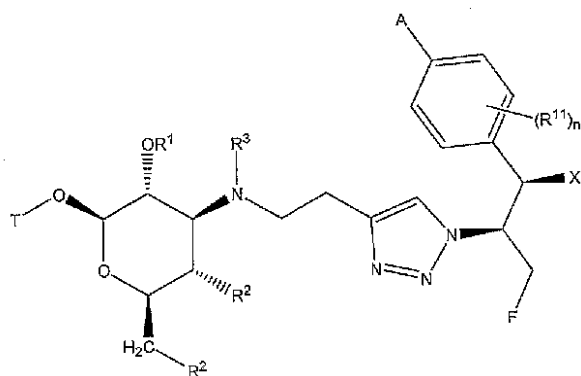
20

【0009】

本発明は、以下の構造を有する化合物またはこの立体異性体、薬学的に受容可能な塩、エステル、N-オキシドまたはプロドラッグを提供する。

【0010】

【化29】



30

式中、変数A、G、T、R¹、R²およびR³は以下の詳細な記載に定義される化学部分のそれぞれの基から選択することができる。さらに、本発明は、上述の化合物を合成する方法を提供する。合成した後、抗癌剤、抗菌剤、抗微生物剤、抗細菌剤、抗真菌剤、抗寄生虫剤または抗ウイルス剤として使用するために、または増殖性疾患、炎症性疾患または消化管の自動運動性の障害を処置するために、またはナンセンス変異またはミスセンス変異によって生じるかまたは媒介される疾患状態または状態を抑制するために、哺乳動物（特にヒト）に投与用に治療的に有効量の1つ以上の上記化合物を薬学的に受容可能なキャリアとともに処方することができる。従って、上記化合物または処方物は、例えば、経口、非経口または局所経路で投与することができ、有効量の上記化合物を哺乳動物に与えることができる。

40

【0011】

本発明の上記および他の局面および実施形態を、以下の詳細な説明および特許請求の範

50

図を参照してさらに完全に理解することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

(発明の詳細な説明)

本発明は、抗増殖剤および／または抗感染剤として使用可能な化合物群を提供する。上記化合物は、限定されないが、例えば、抗癌剤、抗微生物剤、抗細菌剤、抗真菌剤、抗寄生虫剤および／または抗ウイルス剤として使用することができる。さらに、本発明は、限定されないが、抗炎症剤（例えば、慢性炎症性気道疾患の処置に使用）および／または運動促進剤（例えば胃食道逆流性疾患、胃不全麻痺（糖尿病性および術後）、過敏性腸症候群および便秘のような消化管の運動性の障害を処置するのに使用）として使用可能な化合物群を提供する。さらに、上記化合物は、ナンセンス変異またはミスセンス変異によって生じるかまたは媒介される哺乳動物の疾患状態を処置又は予防するのに使用することができる。

10

【0013】

本明細書に記載の化合物は、不斉中心を有することがある。非対称に置換された原子を有する本発明の化合物を光学活性形態またはラセミ形態に単離することができる。光学活性形態を調製する方法は当業者に周知であり、例えば、ラセミ形態を分割する方法または光学活性な出発物質から合成する方法がある。本明細書に記載の化合物中にオレフィン、C=N結合などの多くの幾何異性体も存在することがあり、このようなあらゆる安定な異性体は、本発明で想定されている。本発明の化合物のシスおよびトランスの幾何異性体が記載されており、異性体の混合物または別個の異性体形態として単離することができる。特定の立体化学または異性体形態が特に示されていない限り、ある構造のあらゆるキラル異性体、ジアステレオマー異性体、ラセミ体および幾何異性体を含むことが意図される。本発明の化合物を調製するのに使用するあらゆるプロセスおよびプロセス中に製造される中間体は、本発明の一部であると考えられる。図示または記載された化合物のあらゆる互変異性体も本発明の一部であると考えられる。

20

【0014】

(1. 定義)

用語「置換された」は、本明細書で使用する場合、指定の原子上にある任意の1つ以上の任意の水素が指定の基から選択される基と交換されたことを意味するが、但し、この数はこの指定の原子の通常の価数を超えず、置換によって安定な化合物を生じるものに限る。置換基がケト（すなわち=O）である場合、この原子上にある2個の水素が交換される。環二重結合は、本明細書で使用される場合、2個の隣接する原子間に形成する二重結合である（例えば、C=C、C=NまたはN=N）。

30

【0015】

本発明は、この化合物中の原子のあらゆる同位体を含むことを意図している。同位体としては、原子数が同じであるが質量数が異なる原子が挙げられる。限定されない一般例を挙げると、水素の同位体としては、三重水素および二重水素が挙げられる。炭素の同位体としては、C-13およびC-14が挙げられる。

【0016】

ある化合物の構成要素または式に任意の変数（例えばR³）が2個以上存在する場合、それぞれの場合の変数の定義は他の場合の変数の定義と独立している。従って、例えば、ある基が1個以上のR³部分で置換されていると示されている場合、この基は、場合により、1個、2個、3個、4個、5個またはそれ以上のR³部分で置換することが可能であり、それぞれの出現において、R³は、独立してR³の定義から選択される。また、置換基および／または変数の組み合わせが可能であるが、この組み合わせによって安定な化合物を生じる場合に限る。

40

【0017】

化学結合を点線で示した化学構造は、その結合が任意に存在することを示す。例えば、実線の単結合の近くに書かれた点線は、その結合が単結合であっても二重結合であっても

50

よいことを示す。

【0018】

置換基に対する結合が環の2個の原子を接続する結合に交わるように示されている場合、この置換基は、その環にある任意の原子に結合することができる。所与の式を有する化合物の残りの部分と置換基とがどの原子で接続しているかが示されずに置換基が列挙されている場合、この置換基は、この置換基中の任意の原子を介して結合することができる。置換基および／または変数の組み合わせは可能であるが、この組み合わせによって安定な化合物を生じる場合に限る。

【0019】

本発明の化合物中に窒素が存在する場合、この窒素を酸化剤（例えばMCPPBAおよび／または過酸化水素）で処理することによってN-オキシドに変換することができ、本発明の他の化合物を得ることができる。従って、図示され、特許請求の範囲に記載される窒素は全て、示されている窒素とそのN-オキシド（N→O）誘導体とを両方とも含むと考える。

10

【0020】

本明細書で使用される場合、用語「アノマー炭素」は、グリコシドのアセタール炭素を意味する。

【0021】

本明細書で使用される場合、用語「グリコシド」は環状アセタールである。

【0022】

本明細書で使用される場合、「アルキル」は、特定数の炭素原子を有する分枝および直鎖の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図している。C₁～6アルキルは、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅およびC₆のアルキル基を含むことを意図している。C₁～8アルキルは、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇およびC₈のアルキル基を含むことを意図している。アルキルの例としては、限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、s-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチルおよびn-オクチルが挙げられる。

20

【0023】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」は、直鎖または分枝構造の炭化水素鎖を含み、鎖中の任意の安定な点に可能な1個以上の不飽和炭素-炭素結合を有することを意図しており、例えば、エチニルおよびプロペニルがある。C₂～6アルケニルは、C₂、C₃、C₄、C₅およびC₆のアルケニル基を含むことを意図している。C₂～8アルケニルは、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇およびC₈のアルケニル基を含むことを意図している。

30

【0024】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」は、直鎖または分枝構造の炭化水素鎖を含み、鎖中の任意の安定な点に可能な1個以上の不飽和炭素-炭素三重結合を有することを意図しており、例えば、エチニルおよびプロピニルがある。C₂～6アルキニルは、C₂、C₃、C₄、C₅およびC₆のアルキニル基を含むことを意図している。C₂～8アルキニルは、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇およびC₈のアルキニル基を含むことを意図している。

40

【0025】

さらに、「アルキル」、「アルケニル」および「アルキニル」は、ジラジカルである部分を含む（すなわち、2つの結合点を有する）ことを意図しており、本発明での一例は、Dがこれらの化学基から選択されるものである。このようなジラジカルであるアルキル部分の非限定例は、-CH₂CH₂-（すなわち、分子の残りの部分に対して各末端炭素原子を介して共有結合しているC₂アルキル基）である。

【0026】

本明細書で使用される場合、種々の炭素含有部分を記載するのに使用する用語としては、例えば、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「フェニル」およびこの任

50

意の変形が挙げられ、これらは一価、二価または三価の種を含むことが意図される。例えば、「 $C_1 \sim 6$ アルキル- R^3 」は、 R^3 基で置換された一価 $C_1 \sim 6$ アルキル基をあらわし、「 $C_1 \sim 6$ アルキル- R^3 」は、二価の $C_1 \sim 6$ アルキル基（すなわち、酸素原子と R^3 基とで置換された「アルキレン」基）をあらわす。

【0027】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」は、飽和の環基を含むことを意図しており、例えば、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルがある。 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルは、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 および C_8 のシクロアルキル基を含むことを意図している。

【0028】

本明細書で使用される場合、「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を指す。「対イオン」は、小さな負に帯電した種をあらわすために使用され、例えば、塩化物イオン、臭化物イオン、水酸化イオン、酢酸イオンおよび硫酸イオンがある。

【0029】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」は、特定数の炭素原子を有し、1 個以上のハロゲンで置換された分枝および直鎖の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図している（例えば- $C_v F_w$ 、式中 $v = 1 \sim 3$ であり、 $w = 1 \sim (2v + 1)$ である）。ハロアルキルの例としては、限定されないが、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチルおよびペンタクロロエチルが挙げられる。

【0030】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」は、酸素架橋を介して結合した指定数の炭素原子を有する上に定義されるようなアルキル基を差す。 $C_1 \sim 6$ アルコキシは、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 および C_6 のアルコキシ基を含むことを意図している。 $C_1 \sim 8$ アルコキシは、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 および C_8 のアルコキシ基を含むことを意図している。アルコキシの例としては、限定されないが、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 i -プロポキシ、 n -ブトキシ、 s -ブトキシ、 t -ブトキシ、 n -ペントキシ、 s -ペントキシ、 n -ヘプトキシおよび n -オクトキシが挙げられる。

【0031】

本明細書で使用される場合、「アルキルチオ」は、硫黄架橋を介して結合した指定数の炭素原子を有する上に定義されるようなアルキル基を差す。 $C_1 \sim 6$ アルキルチオは、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 および C_6 のアルキルチオ基を含むことを意図している。 $C_1 \sim 8$ アルキルチオは、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 および C_8 のアルキルチオ基を含むことを意図している。

【0032】

本明細書で使用される場合、「炭素環」または「炭素環」は、他に特定されない限り、任意の安定な 3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 員環の単環、二環または三環の環を意味することが意図され、これらのいずれかは、飽和、不飽和（部分的および完全に不飽和を含む）または芳香族であることができ、特定数の環原子を有する環は、二環または三環にはなり得ないことがわかる（例えば 3 員環は単環にしかなり得ない）。このような炭素環の例としては、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘプテニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3. 3. 0] ビシクロオクタン、[4. 3. 0] ビシクロノナン、[4. 4. 0] ビシクロデカン、[2. 2. 2] ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチルおよびテトラヒドロナフチルが挙げられる。上に示されるように、架橋した環も炭素環の定義に含まれる（例えば [2. 2. 2] ビシクロオクタン）。1 個以上の炭素原子が 2 個の隣接しない炭素原子と結合すると架橋した環が生じる。好ましい架橋は 1 個または 2 個の炭素原子である。1 個の架橋によって常に単環が三環へと変換されることを注記しておく。1 個の環が架橋される場合、この

環について引用された置換基はこの架橋に存在してもよい。縮合環（例えば、ナフチルおよびテトラヒドロナフチル）およびスピロ環も含まれる。

【0033】

本明細書で使用される場合、用語「複素環」は、他に言及されない限り、安定な3、4、5、6、7、8、9、10、11または12員環の単環、二環または三環の環を意味し（特定数の環原子を有する環は、二環または三環にはなり得ないことがわかっており（例えば3員環は単環にしかなり得ない））、この環は、飽和、不飽和（部分的小および完全に不飽和を含む）または芳香族であり、炭素原子と、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1個以上の環ヘテロ原子（例えば、1個または1～2個または1～3個または1～4個または1～5個または1～6個のヘテロ原子）とからなり、上に定義される複素環のいずれかが第2の環（例えばベンゼン環）に縮合した二環基または三環基を含む。ヘテロ原子のうち窒素および硫黄は、場合により酸化することができる（すなわち、 $N \rightarrow O$ および $S(O)_p$ （ $p = 1$ または2））。窒素原子がこの環に含まれる場合、窒素原子が環の二重結合に結合しているか否かに依存して、NまたはNHのいずれかである（すなわち、窒素原子の価数3を維持するのに必要なだけ水素が存在する）。窒素原子は置換されていてもよいし、置換されていなくてもよい（すなわち、NまたはNR（RはHまたは定義される別の置換基である））。複素環は、任意のヘテロ原子または炭素原子でペンダント基に接続して安定な構造を生じていてもよい。本明細書に記載の複素環は、得られる化合物が安定な場合には炭素原子または窒素原子上で置換することができる。複素環中の窒素は、場合により四級化することができる。架橋した環も複素環の定義に含まれる。1個以上の原子（すなわち、C、O、NまたはS）が2個の隣接しない炭素原子または窒素原子と結合する場合に架橋した環が生じる。好ましい架橋としては、限定されないが、1個の炭素原子、2個の炭素原子、1個の窒素原子、2個の窒素原子および炭素-窒素基が挙げられる。1個の架橋によって常に単環が三環へと変換されることを注記しておく。1個の環が架橋される場合、この環について引用された置換基はこの架橋に存在してもよい。スピロ環および縮合環も含まれる。

【0034】

本明細書で使用される場合、用語「芳香族複素環」または「ヘテロアリール」は、安定な5、6、7、8、9、10、11または12員環の単環または二環の環を意味することが意図され（特定数の環原子を有する環は、二環の芳香族にはなり得ないことがわかっており（例えば5員環は単環の芳香族環にしかなり得ない））、炭素原子と、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1個以上の環ヘテロ原子（例えば、1個または1～2個または1～3個または1～4個または1～5個または1～6個のヘテロ原子）とからなる。二環のヘテロ芳香族環の場合には、2個の環のうち1個は芳香族である必要があり（例えば、2,3-ジヒドロインドール）、両方とも芳香族であってもよい（例えば、キノリン）。第2の環は複素環について上に定義されるように縮合または架橋していてもよい。窒素原子は、置換していても置換していなくてもよい（すなわち、NまたはNR（RはHまたは定義される別の置換基である））。ヘテロ原子のうち窒素および硫黄は、場合により酸化することができる（すなわち、 $N \rightarrow O$ および $S(O)_p$ （ $p = 1$ または2））。いくつかの化合物では、芳香族複素環中のS原子およびO原子の合計数が1を超えない。

【0035】

複素環の例としては、限定されないが、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサゾリニル、ベンゾチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イサチノイル（isatinoyl）、イソベンゾフラニル、イ

ソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキシインドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピローリル、ピローリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、チアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリルおよびキサンテニルが挙げられる。

10

【0036】

本明細書で使用される場合、句「薬学的に受容可能な」は、妥当な医学的判断の範囲内出ヒトに投与するのに適しており、例えば、過剰な毒性、刺激性を有さず、アレルギー反応または他の問題または合併症を引き起こさず、適度な対危険便益比を有するヒトおよび動物の組織と接触させて使用する化合物、物質、組成物および／または投薬形態を指す。

20

【0037】

本明細書で使用される場合、「薬学的に受容可能な塩」は、開示された化合物の誘導体であり、親化合物を酸塩または塩基塩に改変したものを指す。薬学的に受容可能な塩の例としては、限定されないが、塩基性残基（例えばアミン）の鉱酸または有機酸の塩、酸性残基（例えばカルボン酸）のアルカリ塩または有機塩などが挙げられる。薬学的に受容可能な塩としては、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から合成する親化合物の従来の非毒性塩または四級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、このような従来の非毒性塩としては、限定されないが、2-アセトキシ安息香酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸 (glucoheptonic)、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコールリャーサン酸 (glycollyarsanilic)、ヘキシルレゾルシン酸、ヒドラバミン酸 (hydrabamic)、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナプシリン酸 (napsylic)、硝酸、酒石酸、パモン酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクトロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、サブアセチン酸 (subacetic)、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸およびトルエンスルホン酸から選択される無機酸および有機酸から誘導されたものが挙げられる。

30

40

【0038】

本発明の薬学的に受容可能な塩は、従来の化学法によって塩基性部分または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般的に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸形態または遊離塩基形態と化学量論量の適切な塩基または酸とを水中または有機溶媒中または水と有機溶媒との混合物中で反応させることによって調製することができる。一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。適切な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publ

50

ishing Company, Easton, PA, USA, p. 1445 (1990) に記載されている。

【0039】

プロドラッグは医薬品の多くの所望な性質（例えば、溶解性、バイオアベイラビリティ、製造品質など）を高めることが知られているため、本発明の化合物はプロドラッグ形態で送達することができる。従って、本発明は、現時点で特許請求の範囲に記載されている化合物のプロドラッグ、このプロドラッグを送達する方法およびこのプロドラッグを含有する組成物を含むことが意図される。「プロドラッグ」は、このプロドラッグが哺乳動物被検体に投与されると *in vivo* で本発明の活性親薬物を放出する、共有結合した任意のキャリアを含むことが意図される。本発明のプロドラッグは、通常の方法または *in vivo* で親化合物に開裂する様式で上記化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製される。プロドラッグとしては、ヒドロキシ、アミノまたはスルフヒドリル基が任意の基に結合し、本発明のプロドラッグが哺乳動物被検体に投与されると遊離ヒドロキシル、遊離アミノまたは遊離スルフヒドリル基をそれぞれ生成する本発明の化合物が挙げられる。プロドラッグの例としては、限定されないが、本発明の化合物中のアルコール官能基およびアミン官能基のアセテート、ホルメートおよびベンゾエート誘導体が挙げられる。

10

【0040】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度で単離でき、有効な治療薬剤に処方化できるほど強い化合物を示す意味である。

20

【0041】

本明細書で使用される場合、「処置する」または「処置」は、哺乳動物（特にヒト）の疾患状態の処置を意味し、例えば以下のものが挙げられる：（a）哺乳動物で生じる疾患状態を予防すること（特にこの哺乳動物は上記疾患状態にかかりやすいが、まだ上記疾患状態であるとは診断されていない場合）；（b）上記疾患状態を阻害すること。すなわち、進行をくいとめること；および／または（c）上記疾患状態を緩和すること。すなわち、上記疾患状態を退行させること。

【0042】

本明細書で使用される場合、「哺乳動物」は、ヒト患者および非ヒト患者を指す。

【0043】

本明細書で使用される場合、用語「治療的に有効量」は、生体活性（例えば、抗微生物活性、抗真菌活性、抗ウイルス活性、抗寄生虫活性および／または抗増殖活性）を引き出すのに十分な量で受容体中に存在する本発明の化合物または化合物の組み合わせを指す。化合物の組み合わせは、好ましくは相乗作用のある組み合わせである。相乗効果は、例えば、Chou および Talalay, Adv. Enzyme Regul. vol. 22, pp. 27-55 (1984) に記載されるように、組み合わせで投与されると個々の薬剤を単独で投与する場合よりも化合物の効果が大きくなる場合に生じる。一般的に、相乗効果は、各化合物の最適濃度以下の濃度で最も明らかに示される。個々の成分と比較して、組み合わせると細胞毒性の低下、抗増殖効果および／または抗感染効果の向上、またはいくつかの他の有益な効果の観点で相乗効果が見られることがある。

30

40

【0044】

本明細書で使用されるあらゆるパーセントおよび比は、他に言及されない限り、重量パーセントおよび重量比である。

【0045】

本記載の中に、組成物が特定の成分を有するか、包含するか、または含むと記載されているか、またはプロセスが特定の工程を有するか、包含するか、または含むと記載されている場合、発明の組成物は引用された成分から本質的になるか、または引用された成分からなり、本発明のプロセスは引用された工程から本質的になるか、または引用された工程からなることが想定される。さらに、工程の順序または特定の動作を行う順序は、本発明の操作可能性が維持されている限り、あまり重要ではない。さらに、2つ以上の工程また

50

は動作を同時に行うことができる。

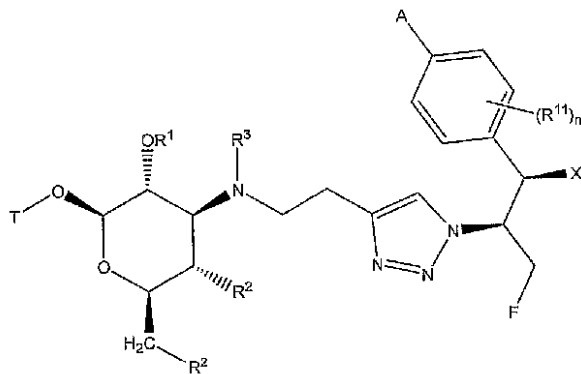
【0046】

(2. 本発明の化合物)

本発明は、以下の構造を有する化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N-オキシド、またはプロドラッグを提供する。

【0047】

【化30】



〔式中、

Aは、(a) C₁ ~ 6 アルキル基、(b) C₂ ~ 6 アルケニル基、(c) C₂ ~ 6 アルキニル基、(d) C₃ ~ 12 の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(e) 1 個以上の窒素、酸素および硫黄原子を含有する 3 ~ 12 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、

(f) H、(g) -OH、(h) -SH、(i) F、(j) Cl、(k) Br、(l) I、(m) -CF₃、(n) -CN、(o) -N₃、(p) -NO₂、(q) -NR⁶ (CR⁶R⁶)_tR⁹、(r) -OR⁹、(s) -S (CR⁶R⁶)_tR⁹、(t) -S (O) (CR⁶R⁶)_tR⁹、(u) -S (O)₂ (CR⁶R⁶)_tR⁹、(v) -C (O) (CR⁶R⁶)_tR⁹、(w) -OC (O) (CR⁶R⁶)_tR⁹、(x) -OC (O) O (CR⁶R⁶)_tR⁹、(y) -SC (O) (CR⁶R⁶)_tR⁹、(z) -C (O) O (CR⁶R⁶)_tR⁹、(aa) -NR⁶ C (O) (CR⁶R⁶)_tR⁹、(bb) -C (O) NR⁶ (CR⁶R⁶)_tR⁹、(cc) -C (=NR⁶) (CR⁶R⁶)_tR⁹、(dd) -C (=NNR⁶R⁶) (CR⁶R⁶)_tR⁹、(ee) -C [=NNR⁶C (O) R⁶] (CR⁶R⁶)_tR⁹、(ff) NR⁶ C (O) O (CR⁶R⁶)_tR⁹、(gg) -OC (O) NR⁶ (CR⁶R⁶)_tR⁹、(hh) -NR⁶ C (O) NR⁶ (CR⁶R⁶)_tR⁹、(ii) -NR⁶ S (O)_p (CR⁶R⁶)_tR⁹、(jj) -S (O)_p NR⁶ (CR⁶R⁶)_tR⁹、(kk) -NR⁶ R⁶、(ll) -NR⁶ (CR⁶R⁶NR⁹、(mm) -SR⁶、(nn) -S (O) R⁶、(oo) -S (O)₂ R⁶、(pp) -NR⁶ C (O) R⁶、(qq) -Si (R¹³)₃ および (rr) -C (=O) H から選択され；ここで、(a) ~ (e) は、場合により 1 個以上の R¹⁴ 基でさらに置換され；

T は環炭素原子を介して結合する 14 員環または 15 員環のマクロライドであり；

X は -OR¹⁵ および -SR¹⁵ から選択され；

R¹ および R³ は独立して、(a) H、(b) C₁ ~ 6 アルキル基、(c) C₂ ~ 6 アルケニル基、(d) C₂ ~ 6 アルキニル基、(e) -C (O) R⁵、(f) -C (O) O R⁵、(g) -C (O) -NR⁴ R⁴、(h) -C (S) R⁵、(i) -C (S) OR⁵、(j) -C (O) SR⁵ または (k) -C (S) -NR⁴ R⁴ から選択され；

または、R¹ および R³ は、R¹ が結合する酸素、R³ が結合する窒素およびその間の 2 個の炭素とともに 5 員環または 6 員環を形成し、この環は、1 個以上の R⁵ 基で場合により置換され；

R² は水素または -OR¹² であり；

R⁴ はそれぞれの出現において、独立して、(a) H、(b) C₁ ~ 6 アルキル基、(c) C₂ ~ 6 アルケニル基、(d) C₂ ~ 6 アルキニル基、(e) C₆ ~ 10 の飽和、不

10

20

30

40

50

飽和または芳香族の炭素環、(f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3～12員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(g) $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキル、(h) $-C(O)-C_{2\sim6}$ アルケニル、(i) $-C(O)-C_{2\sim6}$ アルキニル、(j) $-C(O)-C_{6\sim10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(k) $-C(O)-3\sim12$ 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環、(l) $-C(O)O-C_{1\sim6}$ アルキル、(m) $-C(O)O-C_{2\sim6}$ アルケニル、(n) $-C(O)O-C_{2\sim6}$ アルキニル、(o) $-C(O)O-C_{6\sim10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(p) $-C(O)O-3\sim12$ 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環、および(q) $-C(O)NR^6R^6$ から選択され、

10

ここで、(b)～(p)のいずれかは、場合により、1個以上の R^5 基で置換され、または、 NR^6R^6 は、 R^6 基が結合した窒素原子を含む3～7員環の飽和、不飽和または芳香族の環を形成し、上記環は、場合により、 R^6 基が結合した窒素原子以外の位置でO、 $S(O)_p$ 、Nおよび NR^8 から選択される1つ以上の部分で置換され；

R^5 は、(a) R^7 、(b) $C_{1\sim8}$ アルキル基、(c) $C_{2\sim8}$ アルケニル基、(d) $C_{2\sim8}$ アルキニル基、(e) $C_{3\sim12}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3～12員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され；または同じ炭素原子上に2個の R^5 基が存在している場合には、この2個の R^5 基がこれらの基が結合する炭素原子とともに、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3～6員環のスピロ炭素環またはスピロ複素環を形成することができ；

20

ここで、 R^5 の(b)～(f)のいずれかは、場合により、1個以上の R^7 基で置換され；

R^6 はそれぞれの出現において、独立して、(a) H、(b) $C_{1\sim6}$ アルキル基、(c) $C_{2\sim6}$ アルケニル基、(d) $C_{2\sim6}$ アルキニル基、(e) $C_{3\sim10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3～10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

ここで、(b)～(f)のいずれかは、場合により、(aa) カルボニル基、(bb) ホルミル基、(cc) F、(dd) Cl、(ee) Br、(ff) I、(gg) CN、(hh) NO_2 、(ii) $-OR^8$ 、(jj) $-S(O)_pR^8$ 、(kk) $-C(O)R^8$ 、(ll) $-C(O)OR^8$ 、(mm) $-OC(O)R^8$ 、(nn) $-C(O)NR^8R^8$ 、(oo) $-OC(O)NR^8R^8$ 、(pp) $-C(=NR^8)R^8$ 、(qq) $-C(R^8)(R^8)OR^8$ 、(rr) $-C(R^8)_2OC(O)R^8$ 、(ss) $-C(R^8)(OR^8)(CH_2)_rNR^8R^8$ 、(tt) $-NR^8R^8$ 、(uu) $-NR^8OR^8$ 、(vv) $-NR^8C(O)R^8$ 、(ww) $-NR^8C(O)OR^8$ 、(xx) $-NR^8C(O)NR^8R^8$ 、(yy) $-NR^8S(O)_rR^8$ 、(zz) $-C(OR^8)(OR^8)R^8$ 、(ab) $-C(R^8)_2NR^8R^8$ 、(ac) $=NR^8$ 、(ad) $-C(S)NR^8R^8$ 、(ae) $-NR^8C(S)R^8$ 、(af) $-OC(S)NR^8R^8$ 、(ag) $-NR^8C(S)OR^8$ 、(ah) $-NR^8C(S)NR^8R^8$ 、(ai) $-SC(O)R^8$ 、(aj) $C_{1\sim8}$ アルキル基、(ak) $C_{2\sim8}$ アルケニル基、(al) $C_{2\sim8}$ アルキニル基、(am) $C_{1\sim8}$ アルコキシ基、(an) $C_{1\sim8}$ アルキルチオ基、(ao) $C_{1\sim8}$ アシル基、(ap) $-CF_3$ 、(aq) $-SCF_3$ 、(ar) $C_{3\sim10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(as) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3～10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択される1つ以上の部分で置換されるか、

30

40

または、 NR^6R^6 は、 R^6 基が結合した窒素原子を含む3～10員環の飽和、不飽和または芳香族の環を形成し、上記環は、場合により、 R^6 基が結合した窒素原子以外の位置でO、 $S(O)_p$ 、Nおよび NR^8 から選択される1つ以上の部分で置換され；

50

または、 CR^6R^6 はカルボニル基を形成し；

R^7 はそれぞれの出現において、(a) H、(b) =O、(c) =S、(d) F、(e) Cl、(f) Br、(g) I、(h) $-\text{CF}_3$ 、(i) $-\text{CN}$ 、(j) $-\text{N}_3$ 、(k) $-\text{NO}_2$ 、(l) $-\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$ 、(m) $-\text{OR}^9$ 、(n) $-\text{S}(\text{O})_p\text{C}(\text{R}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$ 、(o) $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$ 、(p) $-\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$ 、(q) $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$ 、(r) $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$ 、(s) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$ 、(t) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$ 、(u) $-\text{C}(=\text{NR}^6)(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$ 、(v) $-\text{C}(=\text{NNR}^6\text{R}^6)(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$ 、(w) $-\text{C}(=\text{NNR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6)(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$ 、(x) $-\text{C}(=\text{NOR}^9)(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$ 、(y) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$ 、(z) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$ 、(aa) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$ 、(bb) $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_p(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$ 、(cc) $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$ 、(dd) $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$ 、(ee) $-\text{NR}^6\text{R}^6$ 、(ff) $-\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)$ 、(gg) $-\text{OH}$ 、(hh) $-\text{NR}^6\text{R}^6$ 、(ii) $-\text{OCH}_3$ 、(jj) $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^6$ 、(kk) $-\text{NC}(\text{O})\text{R}^6$ 、(ll) $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル基、(mm) $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル基、(nn) $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキニル基、(oo) $\text{C}_{3\sim 10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および (pp) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3～10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

ここで、(ll)～(pp)のいずれかは、場合により、1個以上の R^9 基で置換されるか、

または、2個の R^7 基は $-\text{O}(\text{CH}_2)_u\text{O}-$ を形成することができ；

R^8 は、(a) H、(b) $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル基、(c) $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル基、(d) $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキニル基、(e) $\text{C}_{3\sim 10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3～10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(g) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、(h) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1\sim 6}$ アルケニル、(i) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキニル、(j) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{3\sim 10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および (k) $-\text{C}(\text{O})-3\sim 10$ 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環から選択され、

ここで、(c)～(k)のいずれかは、場合により、(aa) H、(bb) F、(cc) Cl、(dd) Br、(ee) I、(ff) CN、(gg) NO_2 、(hh) OH、(ii) NH_2 、(jj) $\text{NH}(\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル)、(kk) $\text{N}(\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ 、(ll) $\text{C}_{1\sim 6}$ アルコキシ基、(mm) アリール基、(nn) 置換アリール基、(oo) ヘテロアリール基、(pp) 置換ヘテロアリール基および (qq) アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 CF_3 、 SCF_3 および OH から選択される1つ以上の部分で場合により置換された $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル基から選択される1つ以上の部分で場合により置換され；

R^9 はそれぞれの出現において、独立して、(a) R^{10} 、(b) $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル基、(c) $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル基、(d) $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキニル基、(e) $\text{C}_{3\sim 10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および (f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3～10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

ここで、(b)～(f)のいずれかは、場合により1個以上の R^{10} 基で置換され；

R^{10} はそれぞれの出現において、独立して、(a) H、(b) =O、(c) F、(d) Cl、(e) Br、(f) I、(g) $-\text{CF}_3$ 、(h) $-\text{CN}$ 、(i) $-\text{NO}_2$ 、(j) $-\text{NR}^6\text{R}^6$ 、(k) $-\text{OR}^6$ 、(l) $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^6$ 、(m) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、(n) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、(o) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、(p) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、(q) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$ 、(r) $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{R}^6$ 、(s) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$

⁶、(t) -NR⁶S(O)_pR⁶、(u) -S(O)_pNR⁶R⁶、(v) -NR⁶S(O)_pNR⁶R⁶、(w) C₁~₆アルキル基、(x) C₂~₆アルケニル基、(y) C₂~₆アルキニル基、(z) C₃~₁₀の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および (aa) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

ここで、(w)~(aa)のいずれかは、場合により、R⁶、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、-OR⁶、-NH₂、-NH(C₁~₆アルキル)、-N(C₁~₆アルキル)₂、C₁~₆アルコキシ基、C₁~₆アルキルチオ基およびC₁~₆アシル基から選択される1つ以上の部分で置換され；

R¹¹はそれぞれの出現において、独立して、(a) H、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) CN、(g) NO₂、(h) OR⁸、(i) -S(O)_pR⁸、(j) -C(O)R⁸、(k) -C(O)OR⁸、(l) -OC(O)R⁸、(m) -C(O)NR⁸R⁸、(n) -OC(O)NR⁸R⁸、(o) -C(=NR⁸)R⁸、(p) -C(R⁸)(R⁸)OR⁸、(q) -C(R⁸)₂OC(O)R⁸、(r) -C(R⁸)(OR⁸)(CH₂)_rNR⁸R⁸、(s) -NR⁸R⁸、(t) -NR⁸OR⁸、(u) -NR⁸C(O)R⁸、(v) -NR⁸C(O)OR⁸、(w) -NR⁸C(O)NR⁸R⁸、(x) -NR⁸S(O)_pR⁸、(y) -C(OR⁸)(OR⁸)R⁸、(z) -C(R⁸)₂NR⁸R⁸、(aa) -C(S)NR⁸R⁸、(bb) -NR⁸C(S)R⁸、(cc) -OC(S)NR⁸R⁸、(dd) -NR⁸C(S)OR⁸、(ee) -NR⁸C(S)NR⁸R⁸、(ff) -SC(O)R⁸、(gg) -N₃、(hh) -Si(R¹³)₃、(ii) C₁~₈アルキル基、(jj) C₂~₈アルケニル基、(kk) C₂~₈アルキニル基、(ll) C₃~₁₀の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(mm) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、ここで、(ii)~(mm)は場合により1つ以上のR⁵基で置換され；

R¹²は、(a) H、(b) C₁~₆アルキル基、(c) C₂~₆アルケニル基、(d) C₂~₆アルキニル基、(e) -C(O)R⁵、(f) -C(O)OR⁵、(g) -C(O)-NR⁴R⁴R⁴R⁴、(h) -C(S)R⁵、(i) -C(S)OR⁵、(j) -C(O)SR⁵、(k) -C(S)-NR⁴R⁴R⁴R⁴、(l) C₃~₁₀の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、または(m) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(n) -(C₁~₆アルキル)-C₃~₁₀の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、または(o) -(C₁~₆アルキル)₃~₁₀員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環から選択され、

(a)~(d)および(l)~(o)は場合により1個以上のR⁵基で置換され；

R¹³はそれぞれ独立して、(a) -C₁~₆アルキルおよび(b) -O-(C₁~₆アルキル)から選択され；

R¹⁴はそれぞれの出現において、独立して、(a) H、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) CN、(g) NO₂、(h) OR⁸、(i) -S(O)_pR⁸、(j) -C(O)R⁸、(k) -C(O)OR⁸、(l) -OC(O)R⁸、(m) -C(O)NR⁸R⁸、(n) -OC(O)NR⁸R⁸、(o) -C(=NR⁸)R⁸、(p) -C(R⁸)(R⁸)OR⁸、(q) -C(R⁸)₂OC(O)R⁸、(r) -C(R⁸)(OR⁸)(CH₂)_rNR⁸R⁸、(s) -NR⁸R⁸、(t) -NR⁸OR⁸、(u) -NR⁸C(O)R⁸、(v) -NR⁸C(O)OR⁸、(w) -NR⁸C(O)NR⁸R⁸、(x) -NR⁸S(O)_pR⁸、(y) -C(OR⁸)(OR⁸)R⁸、(z) -C(R⁸)₂NR⁸R⁸、(aa) -C(S)NR⁸R⁸、(bb) -NR⁸C(S)R⁸、(cc) -OC(S)NR⁸R⁸、(dd) -NR⁸C(S)OR⁸、(ee) -NR⁸C(S)NR⁸R⁸、(ff) -SC(O)R⁸、(gg) -N₃、(hh) -Si(R¹³)₃、(ii) C₁~₈アルキル基、(jj) C₂~₈アルケニル基、(kk) C₂~₈アルキニル基、(ll) C₃~₁₀の飽和、不飽和または芳香族の炭素

環、および (mm) 窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 3 ～ 10 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、ここで、(ii) ～ (mm) は場合により 1 つ以上の R⁵ 基で置換され；

または 2 個の R¹⁴ 基で (a) = O、(b) = S、(c) = NR⁸、(e) = NOR⁸ を形成し；

R¹⁵ は、1 ～ 13 個のフッ素原子で場合により置換された C₁ ～ C₆ アルキルから選択され；

n はそれぞれの出現において 0、1、2、3 または 4 であり；

p はそれぞれの出現において 0、1 または 2 であり；

r はそれぞれの出現において 0、1 または 2 であり；

t はそれぞれの出現において 0、1 または 2 であり；

u はそれぞれの出現において 1、2、3 または 4 である。]

本発明のさらなる実施形態では、n は 1 または 2 である。

【0048】

本発明のさらなる実施形態では、n は 1 である。

【0049】

本発明のさらなる実施形態では、R¹¹ は F である。

【0050】

本発明のさらなる実施形態では、n は 0 である。

【0051】

本発明のさらなる実施形態では、X は -OR¹⁵ である。

【0052】

本発明のさらなる実施形態では、X は -SR¹⁵ である。

【0053】

本発明のさらなる実施形態では、R¹⁵ は、場合により 1 ～ 7 個のフッ素で置換された C₁ ～ C₃ アルキルである。

【0054】

本発明のさらなる実施形態では、R¹⁵ は、場合により 1 ～ 5 個のフッ素で置換された C₁ ～ C₂ アルキルである。

【0055】

本発明のさらなる実施形態では、R¹⁵ は、-CH₃、-CH₂F、-CHF₂ および -CF₃ から選択される。

【0056】

本発明のさらなる実施形態では、R¹⁵ は -CH₃ である。

【0057】

本発明のさらなる実施形態では、A は、(a) C₁ ～ C₆ アルキル基、(b) C₂ ～ C₆ アルケニル基、(c) C₂ ～ C₆ アルキニル基、(d) C₃ ～ C₁₂ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(e) 窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 3 ～ 12 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(f) -CF₃、(g) -NR⁶ (CR⁶R⁶)_tR⁹、(h) -OR⁹、(i) -S (CR⁶R⁶)_tR⁹、(j) -S (O) (CR⁶R⁶)_tR⁹、(k) -S (O)₂ (CR⁶R⁶)_tR⁹、(l) -C (O) (CR⁶R⁶)_tR⁹、(m) -OC (O) (CR⁶R⁶)_tR⁹、(n) -OC (O) O (CR⁶R⁶)_tR⁹、(o) -SC (O) (CR⁶R⁶)_tR⁹、(p) -C (O) O (CR⁶R⁶)_tR⁹、(q) -NR⁶ C (O) (CR⁶R⁶)_tR⁹、(r) -C (O) NR⁶ (CR⁶R⁶)_tR⁹、(s) -C (=NR⁶) (CR⁶R⁶)_tR⁹、(t) -C (=NNR⁶R⁶) (CR⁶R⁶)_tR⁹、(u) -C [=NNR⁶C (O) R⁶] (CR⁶R⁶)_tR⁹、(v) NR⁶ C (O) O (CR⁶R⁶)_tR⁹、(w) -OC (O) NR⁶ (CR⁶R⁶)_tR⁹、(x) -NR⁶ C (O) NR⁶ (CR⁶R⁶)_tR⁹、(y) -NR⁶ S (O)_p (CR⁶R⁶)_tR⁹、(z) -S (O)_p NR⁶ (CR⁶R⁶)_tR⁹、(aa) -NR⁶ R⁶、(bb) -NR⁶ (CR⁶R⁶)_tR⁹、

10

20

30

40

50

(cc) - SR⁶、(dd) - S(O)R⁶、(ee) - S(O)₂R⁶ および (ff) - NR⁶C(O)R⁶ から選択され、ここで、(a) ~ (e) は、場合により 1 個以上の R¹⁻⁴ 基でさらに置換される。

【0058】

本発明のさらなる実施形態では、A は、(a) C₁₋₆ アルキル基、(b) C₂₋₆ アルケニル基、(c) C₂₋₆ アルキニル基、(d) C₃₋₁₂ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(e) 窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 3 ~ 12 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、ここで、(a) ~ (e) は、場合により 1 個以上の R¹⁻⁴ 基でさらに置換される。

【0059】

本発明のさらなる実施形態では、A は、(a) -NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹、(b) -OR⁹、(c) -S(CR⁶R⁶)_tR⁹、(d) -S(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(e) -S(O)₂(CR⁶R⁶)_tR⁹、(f) -C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(g) -OC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(h) -OC(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁹、(i) -SC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(j) -C(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁹、(k) -NR⁶C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(l) -C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹、(m) -C(=NR⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(n) -C(=NNR⁶R⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁹、(o) -C[=NNR⁶C(O)R⁶](CR⁶R⁶)_tR⁹、(p) -NR⁶C(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁹、(q) -OC(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹、(r) -NR⁶C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹、(s) -NR⁶S(O)_p(CR⁶R⁶)_tR⁹、(t) -S(O)_pNR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹、(u) -NR⁶R⁶、(v) -NR⁶(CR⁶R⁶)NR⁹、(w) -SR⁶、(x) -S(O)R⁶、(y) -S(O)₂R⁶ および (z) -NR⁶C(O)R⁶ から選択される。

【0060】

本発明のさらなる実施形態では、A は、場合により 1 個以上の R¹⁻⁴ 基でさらに置換された C₁₋₆ アルキルである。

【0061】

本発明のさらなる実施形態では、A は、場合により 1 個以上の R¹⁻⁴ 基でさらに置換された C₂₋₆ アルケニルである。

【0062】

本発明のさらなる実施形態では、A は、場合により 1 個以上の R¹⁻⁴ 基でさらに置換された C₂₋₆ アルキニルである。

【0063】

本発明のさらなる実施形態では、A は、場合により 1 個以上の R¹⁻⁴ 基でさらに置換された C₃₋₁₂ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環である。

【0064】

本発明のさらなる実施形態では、A は、場合により 1 個以上の R¹⁻⁴ 基でさらに置換され、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 3 ~ 12 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環である。

【0065】

本発明のさらなる実施形態では、A は H である。

【0066】

本発明のさらなる実施形態では、A は -OH である。

【0067】

本発明のさらなる実施形態では、A は -SH である。

【0068】

本発明のさらなる実施形態では、A は F である。

【0069】

本発明のさらなる実施形態では、A は Cl である。

【0070】

10

20

30

40

50

本発明のさらなる実施形態では、AはBrである。

【0071】

本発明のさらなる実施形態では、AはIである。

【0072】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-CF_3$ である。

【0073】

本発明のさらなる実施形態では、Aは-CNである。

【0074】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-N_3$ である。

【0075】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-NO_2$ である。

【0076】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-NR^6(CR^6R^6)_tR^9$ である。

【0077】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-OR^9$ である。

【0078】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-S(CR^6R^6)_tR^9$ である。

【0079】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-S(O)(CR^6R^6)_tR^9$ である。

【0080】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-S(O)_2(CR^6R^6)_tR^9$ である。

【0081】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-C(O)(CR^6R^6)_tR^9$ である。

【0082】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-OC(O)(CR^6R^6)_tR^9$ である。

【0083】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-OC(O)O(CR^6R^6)_tR^9$ である。

【0084】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-SC(O)(CR^6R^6)_tR^9$ である。

【0085】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-C(O)O(CR^6R^6)_tR^9$ である。

【0086】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-NR^6C(O)(CR^6R^6)_tR^9$ である。

【0087】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^9$ である。

【0088】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-C(=NR^6)(CR^6R^6)_tR^9$ である。

【0089】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-C(=NNR^6R^6)(CR^6R^6)_tR^9$ である。

【0090】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-C[=NNR^6C(O)R^6](CR^6R^6)_tR^9$ である。

【0091】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-NR^6C(O)O(CR^6R^6)_tR^9$ である。

【0092】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-OC(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^9$ である。

【0093】

10

20

30

40

50

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-NR^6C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^9$ である。

【0094】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-NR^6S(O)_p(CR^6R^6)_tR^9$ である。

【0095】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^9$ である。

【0096】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-NR^6R^6$ である。

10

【0097】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-NR^6(CR^6R^6)_tR^9$ である。

【0098】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-SR^6$ である。

【0099】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-S(O)R^6$ である。

【0100】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-S(O)_2R^6$ である。

【0101】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-NR^6C(O)R^6$ である。

20

【0102】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-Si(R^{13})_3$ である。

【0103】

本発明のさらなる実施形態では、Aは $-C(=O)H$ である。

【0104】

本発明のさらなる実施形態では、 R^{13} は $-CH_3$ 及び $-OCH_3$ である。

【0105】

本発明のさらなる実施形態では、 R^{13} は $-CH_3$ である。

【0106】

本発明のさらなる実施形態では、 R^{13} は $-OCH_3$ である。

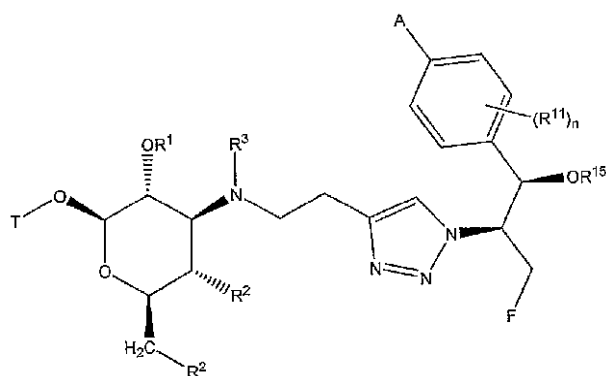
30

【0107】

さらなる実施形態では、本発明は以下の構造を有する化合物

【0108】

【化31】



40

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{11} 、 R^{15} 、 n 、AおよびTは上述のとおりである。〕

またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N-オキシド、またはプロドラッグを提供する。

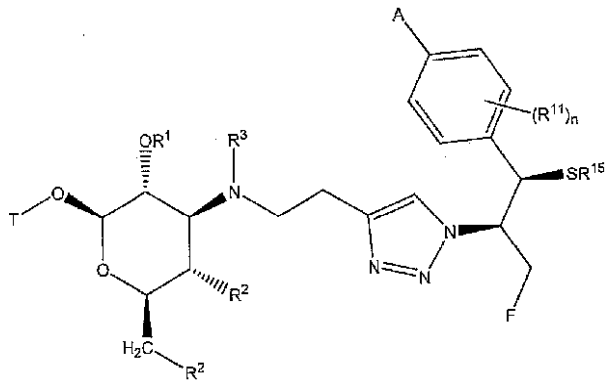
【0109】

さらなる実施形態では、本発明は以下の構造を有する化合物

50

【0110】

【化32】



10

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{11} 、 R^{15} 、 n 、 A および T は上述のとおりである。

〕

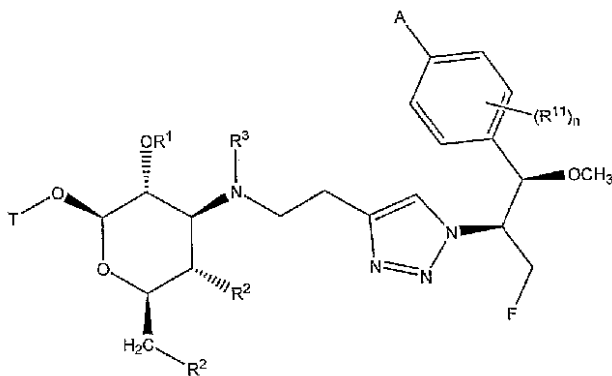
またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、 N -オキシド、またはプロドラッグを提供する。

【0111】

さらなる実施形態では、本発明は以下の構造を有する化合物

【0112】

【化33】



20

30

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{11} 、 n 、 A および T は上述のとおりである。〕

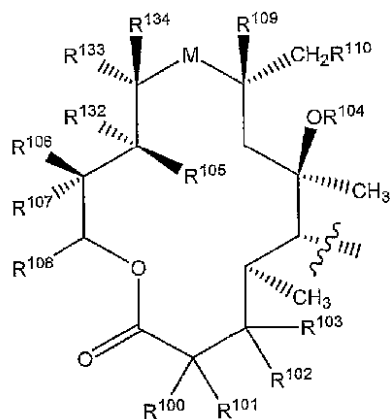
またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、 N -オキシド、またはプロドラッグを提供する。

【0113】

本発明のさらなる実施形態では、 T は

【0114】

【化34】



40

50

〔式中、

Mは、(a) $-\text{C}(\text{O})-$ 、(b) $-\text{CH}(\text{OR}^{114})-$ 、(c) $-\text{NR}^{114}-\text{CH}_2-$ 、(d) $-\text{CH}_2-\text{NR}^{114}-$ 、(e) $-\text{CH}(\text{NR}^{114}\text{R}^{114})-$ 、(f) $-\text{C}(=\text{NNR}^{114}\text{R}^{114})-$ 、(g) $-\text{NR}^{114}-\text{C}(\text{O})-$ 、(h) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{114}-$ 、(i) $-\text{C}(=\text{NR}^{114})-$ 、(j) $-\text{CR}^{115}\text{R}^{115}-$ および (k) $-\text{C}(=\text{NOR}^{127})-$ から選択され；

R^{100} は、(a) H、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) $-\text{SR}^{114}$ および (f) $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ここで、(f)は、1個以上の R^{115} 基で場合により置換され；

R^{101} は、(a) H、(b) Cl、(c) F、(d) Br、(e) I、(f) $-\text{NR}^{114}\text{R}^{114}$ 、(g) $-\text{NR}^{114}\text{C}(\text{O})\text{R}^{114}$ 、(h) $-\text{OR}^{114}$ 、(i) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{114}$ 、(j) $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{114}$ 、(k) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{114}\text{R}^{114}$ 、(l) $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、(m) $-\text{OC}(\text{O})-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、(n) $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、(o) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{114}\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、(p) $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、(q) $\text{C}_1 \sim 6$ アルケニルおよび (r) $\text{C}_1 \sim 6$ アルキニルから選択され、

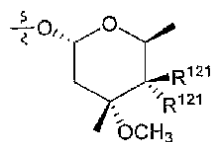
ここで、(l) ~ (r) のいずれかは1個以上の R^{115} 基で場合により置換され；

R^{102} は、H、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) $-\text{SR}^{114}$ 、(f) $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルであり、ここで、(f)は1個以上の R^{115} 基で場合により置換され；

R^{103} は、(a) H、(b) $-\text{OR}^{114}$ 、(c) $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- R^{115} 、(d) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{114}$ 、(e) $-\text{OC}(\text{O})-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- R^{115} 、(f) $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{114}$ 、(g) $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- R^{115} 、(h) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{114}\text{R}^{114}$ 、(i) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{114}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- R^{115} および (j)

【0115】

【化35】



から選択されるか；

または、 R^{102} および R^{103} はこれらが結合する炭素とともに、(a) カルボニル基または (b) 1個以上の R^{114} 基で場合により置換可能な3~7員環の飽和、不飽和または芳香族の炭素環または複素環を形成し；

または、 R^{101} および R^{103} はこれらの2つの基が結合するそれぞれの炭素の間の単結合であり、これにより、 R^{100} および R^{102} が結合する炭素との間に二重結合を形成し；

または、 R^{101} および R^{103} はこれらが結合する炭素とともに、1個以上の R^{114} 基で場合により置換可能な3員環の飽和、不飽和または芳香族の炭素環または複素環を形成し；

R^{104} は、(a) H、(b) R^{114} 、(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{114}$ 、(d) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{114}$ 、(e) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{114}\text{R}^{114}$ 、(f) $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-K- R^{114} 、(g) $-\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル-K- R^{114} および (h) $-\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル-K- R^{114} から選択され；

Kは、(a) $-\text{C}(\text{O})-$ 、(b) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、(c) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{114}-$ 、(d) $-\text{C}(=\text{NR}^{114})-$ 、(e) $-\text{C}(=\text{NR}^{114})\text{O}-$ 、(f) $-\text{C}(=\text{NR}^{114})\text{NR}^{114}-$ 、(g) $-\text{OC}(\text{O})-$ 、(h) $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 、(i) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{114}-$ 、(j) $-\text{NR}^{114}\text{C}(\text{O})-$ 、(k) $-\text{NR}^{114}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、(l) $-\text{NR}^{114}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{114}-$ 、(m) $-\text{NR}^{114}\text{C}(=\text{NR}^{114})\text{NR}^{114}-$ および (o) $-\text{S}(\text{O})_p-$ から選択され；

10

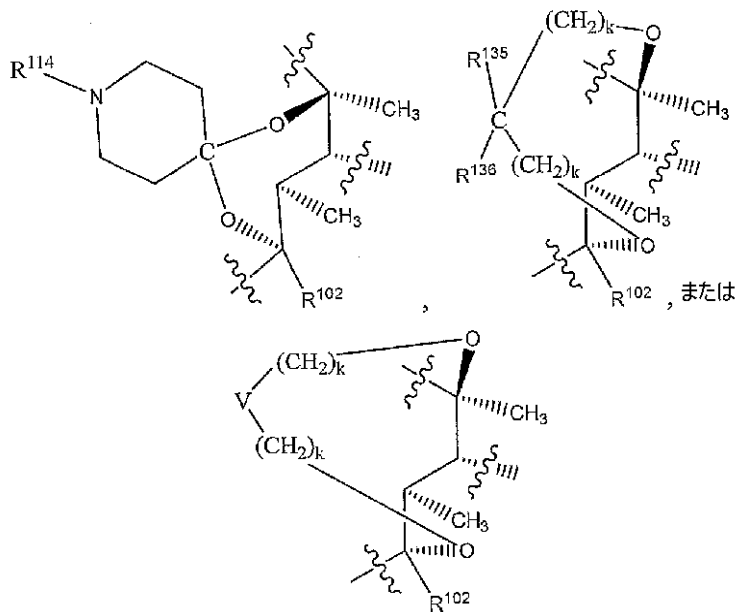
20

30

40

50

または、 R^{103} および R^{104} は、これらが結合する原子とともに、
 【0116】
 【化36】



10

20

を形成し；

ここで、 R^{135} および R^{136} は、(a) 水素、(b) $C_1 \sim 6$ アルキル、(c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、(d) $C_2 \sim 6$ アルキニル、(e) $C_3 \sim 14$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(f) 1つ以上の酸素、窒素または硫黄原子を含有する3～14員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(g) F、(h) Br、(i) I、(j) OH、(k) $-N_3$ から選択され、(b)～(e)は1個以上の R^{117} で場合により置換され；または、 R^{135} と R^{136} とで $=O$ 、 $=S$ および $=NR^{114}$ 、 $=NOR^{114}$ 、 $=NR^{114}$ および $=N-NR^{114}$ 、 R^{114} を形成し；

ここで、Vは、(a) $-(C_4\text{-アルキル})-$ 、(b) $-(C_4\text{-アルケニル})-$ 、(c) O、(d) Sおよび(e) NR^{114} から選択され、(a)および(b)は、1個以上の R^{117} で場合によりさらに置換され；

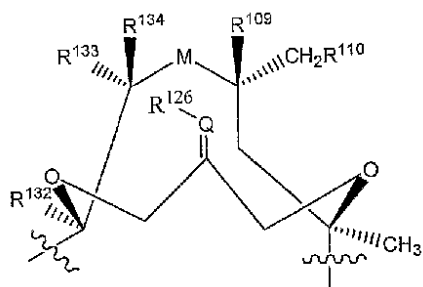
30

R^{105} は、(a) R^{114} 、(b) $-OR^{114}$ 、(c) $-NR^{114}R^{114}$ 、(d) $-O-C_1 \sim 6$ アルキル- R^{115} 、(e) $-C(O)-R^{114}$ 、(f) $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル- R^{115} 、(g) $-OC(O)-R^{114}$ 、(h) $-OC(O)-C_1 \sim 6$ アルキル- R^{115} 、(i) $-OC(O)O-R^{114}$ 、(j) $-OC(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル- R^{115} 、(k) $-OC(O)NR^{114}R^{114}$ 、(l) $-OC(O)NR^{114}-C_1 \sim 6$ アルキル- R^{115} 、(m) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルケニル- R^{115} および (n) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルキニル- R^{115} から選択され；

または、 R^{104} および R^{105} は、これらが結合する原子とともに、

【0117】

【化37】



〔式中、QはCHまたはNであり、 R^{126} は、 $-OR^{114}$ 、 $-NR^{114}$ またはR

50

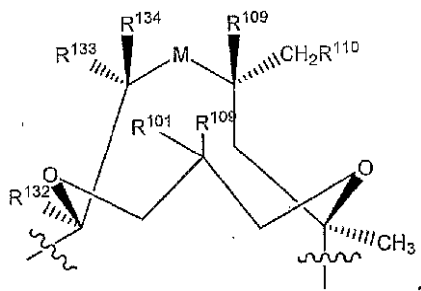
114である]

を形成し；

または、 R^{104} および R^{105} は、これらが結合する原子とともに、

【0118】

【化38】



10

を形成し；

式中、

(i) R^{101} は上に定義されるとおりであり；

(ii) または、 R^{101} および R^{109} はこれらが結合した炭素とともにカルボニル基を形成し；

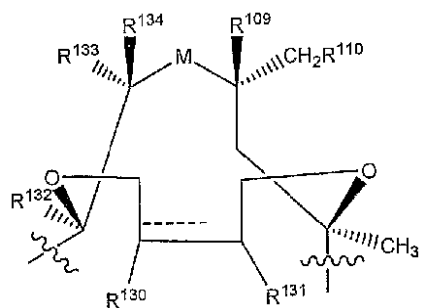
(iii) または、 R^{101} と R^{109} とで基 $-O(CR^{116}R^{116})_uO-$ を形成することができ；

20

または、 R^{104} および R^{105} は、これらが結合する原子とともに、

【0119】

【化39】



30

を形成し；

上の構造で、点線は任意の二重結合を示し、

(i) R^{130} は $-OH$ または R^{114} であり、

(ii) R^{131} は $-OH$ または R^{114} であり、

(iii) または、 R^{130} および R^{131} は、これらが結合する炭素とともに、1個以上の R^{114} 基で場合により置換可能な3～7員環の飽和、不飽和または芳香族の炭素環または複素環を形成し；

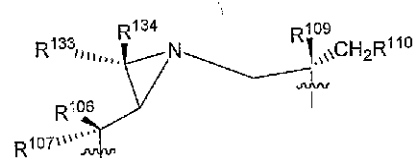
(iv) または、 R^{130} とこれが結合する炭素とで、または R^{131} とこれが結合する炭素とで、それぞれ独立して $-C(=O)-$ であり；

40

または、 R^{105} 、 R^{132} および M は、これらが結合する原子とともに

【0120】

【化40】



を形成し、

50

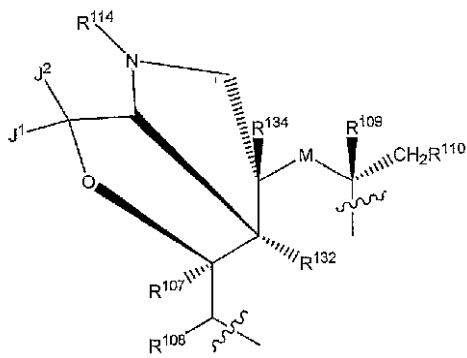
R^{106} は、(a) $-OR^{114}$ 、(b) $-C_{1\sim6}$ アルコキシ- R^{115} 、(c) $-C(O)R^{114}$ 、(d) $-OC(O)R^{114}$ 、(e) $-OC(O)OR^{114}$ 、(f) $-OC(O)NR^{114}R^{114}$ および (g) $-NR^{114}R^{114}$ から選択され、

または、 R^{105} および R^{106} は、これらが結合する原子とともに、(a) $-OC(R^{115})_2O-$ 、(b) $-OC(O)O-$ 、(c) $-OC(O)NR^{114}-$ 、(d) $-NR^{114}C(O)O-$ 、(e) $-OC(O)NOR^{114}-$ 、(f) $-NOR^{114}-C(O)O-$ 、(g) $-OC(O)NNR^{114}R^{114}-$ 、(h) $-NNR^{114}R^{114}-C(O)O-$ 、(i) $-OC(O)C(R^{115})_2-$ 、(j) $-C(R^{115})_2C(O)O-$ 、(k) $-OC(S)O-$ 、(l) $-OC((S)NR^{114}-$ 、(m) $-NR^{114}C(S)O-$ 、(n) $-OC(S)NOR^{114}-$ 、(o) $-NOR^{114}-C(S)O-$ 、(p) $-OC(S)NNR^{114}R^{114}-$ 、(q) $-NNR^{114}R^{114}-C(S)O-$ 、(r) $-OC(S)C(R^{115})_2-$ および (s) $-C(R^{115})_2C(S)O-$ から選択される化学部分を介して互いに結合して5員環を形成し；

または、 R^{105} 、 R^{106} および R^{133} は、これらが結合する原子とともに、

【0121】

【化41】

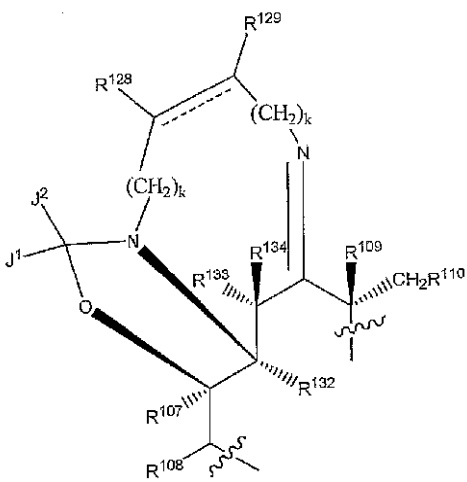


を形成し；

または、M、 R^{105} および R^{106} は、これらが結合する原子とともに、

【0122】

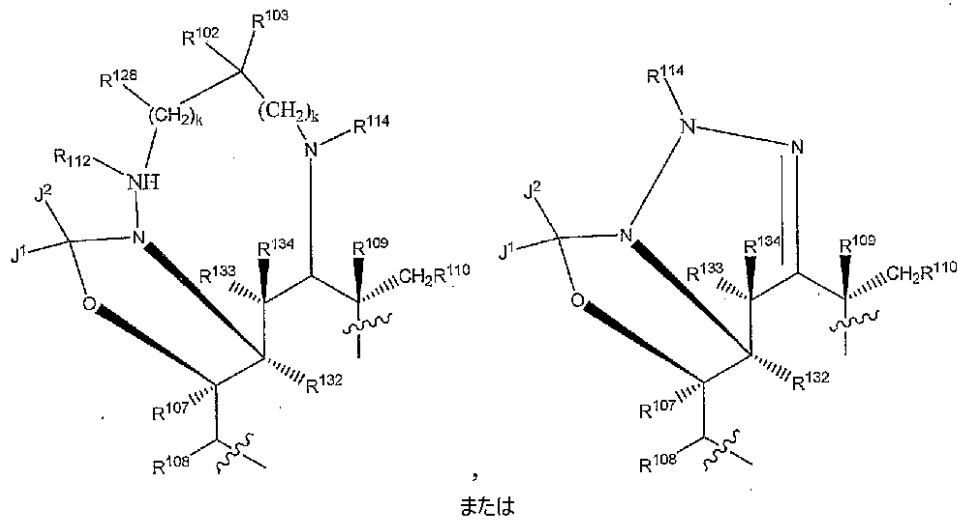
【化42】



〔上の構造で、点線は任意の二重結合を示す〕

【0123】

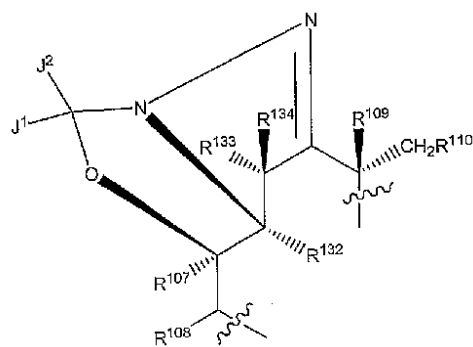
【化 4 3】



10

【 0 1 2 4】

【化 4 4】



20

を形成し、

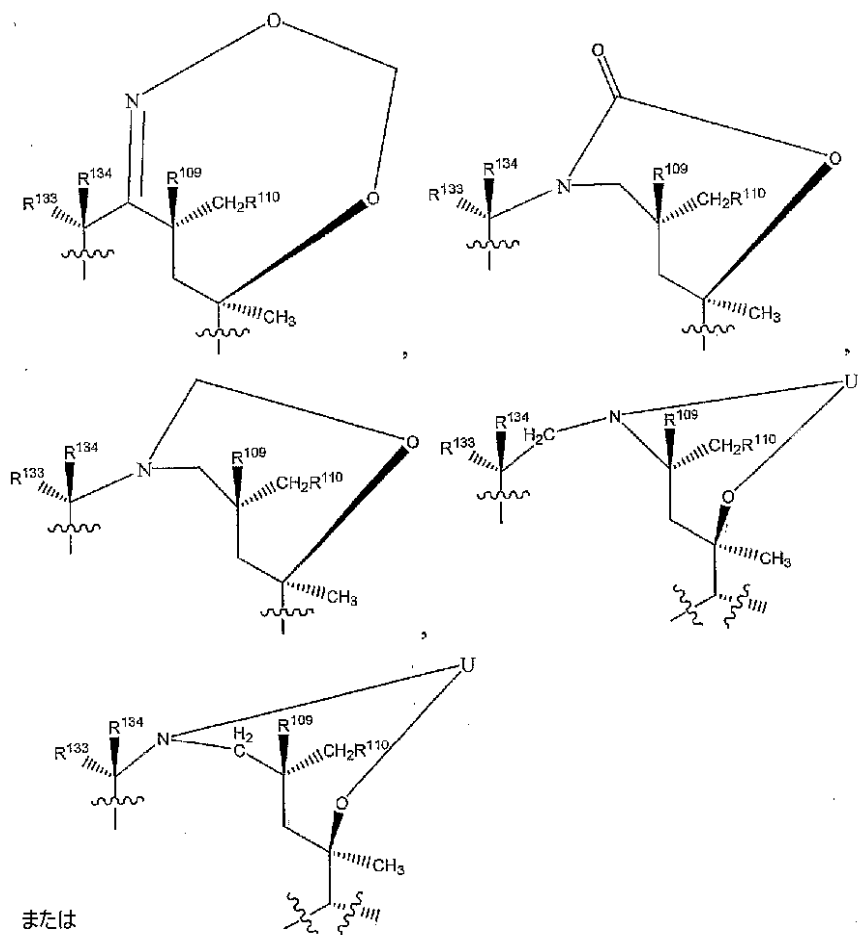
式中、 J^1 および J^2 は、水素、Cl、F、Br、I、OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキルおよび $-O(C_1 \sim 6$ アルキル) から選択されるか、または J^1 と J^2 とで $=O$ 、 $=S$ および $=NR^{114}$ 、 $=NOR^{114}$ 、 $=NR^{114}$ および $=N-NR^{114}$ 、 R^{114} を形成し；

30

または、M および R^{104} は、これらが結合する原子とともに、

【 0 1 2 5】

【化 4 5】



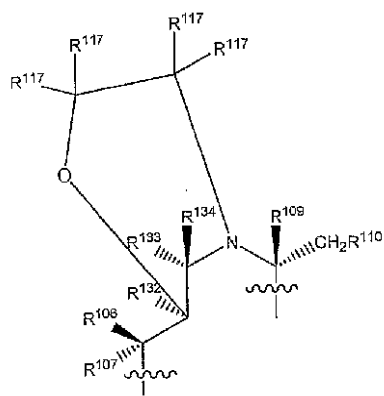
を形成し、

式中、Uは、(a) - (C₄-アルキル) - および (b) - (C₄-アルケニル) - から選択され、(a) および (b) は、1 個以上の R^{1 1 7} で場合によりさらに置換され；

または、M および R^{1 0 5} は、これらが結合する原子とともに、

【0 1 2 6】

【化 4 6】



を形成し；

R^{1 0 7} は、(a) H、(b) - C₁ ~ 4 アルキル、(c) - C₂ ~ 4 アルケニル (C₁ ~ 1 2 アルキルまたは 1 個以上のハロゲンでさらに置換可能)、(d) - C₂ ~ 4 アルキニル (C₁ ~ 1 2 アルキルまたは 1 個以上のハロゲンでさらに置換可能)、(e) アリールまたはヘテロアリール (C₁ ~ 1 2 アルキルまたは 1 個以上のハロゲンでさらに置換可能)、(f) - C (O) H、(g) - C O O H、(h) - C N、(i) - C O O R^{1 1 4}、(j) - C (O) N R^{1 1 4} R^{1 1 4}、(k) - C (O) R^{1 1 4} および (l) - C

10

20

30

40

50

(O) SR^{114} から選択され、(b) は、(aa) $-OR^{114}$ 、(bb) ハロゲン、(cc) $-SR^{114}$ 、(dd) $C_{1\sim 12}$ アルキル (ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシまたはアミノでさらに置換可能)、(ee) $-OR^{114}$ 、(ff) $-SR^{114}$ 、(gg) $-NR^{114}R^{114}$ 、(hh) $-CN$ 、(ii) $-NO_2$ 、(jj) $-NC(O)R^{114}$ 、(kk) $-COOR^{114}$ 、(ll) $-N_3$ 、(mm) $=N-O-R^{114}$ 、(nn) $=NR^{114}$ 、(oo) $=N-NR^{114}R^{114}$ 、(pp) $=N-NH-C(O)R^{114}$ および (qq) $=N-NH-C(O)NR^{114}R^{114}$ から選択され；

または、 R^{106} および R^{107} は、これらが結合する原子とともに、エポキシド、カルボニル、オレフィン、または置換オレフィン、または $C_3\sim C_7$ 炭素環 (carbocyclic)、カーボネートまたはカルバメートを形成し、前記カルバメートの窒素は、 $C_{1\sim 6}$ アルキルでさらに置換可能であり；

R^{108} は、(a) $C_{1\sim 6}$ アルキル、(b) $C_{2\sim 6}$ アルケニルおよび (c) $C_{2\sim 6}$ アルキニルから選択され、

(a) $\sim$ (c) のいずれかは 1 個以上の R^{114} 基で場合により置換され、

R^{111} は H および $-C(O)R^{114}$ から選択され；

R^{112} は、H、OH および OR^{114} から選択され；

R^{113} は、(a) H、(b) R^{114} 、(c) $-C_{1\sim 6}$ アルキル $-K-R^{114}$ 、(d) $-C_{2\sim 6}$ アルケニル $-K-R^{114}$ および (e) $-C_{2\sim 6}$ アルキニル $-K-R^{114}$ から選択され、

(c) $\sim$ (e) のいずれかは 1 個以上の R^{115} 基で場合により置換され；

R^{114} は、それぞれの出現において、独立して、(a) H、(b) $C_{1\sim 6}$ アルキル、(c) $C_{2\sim 6}$ アルケニル、(d) $C_{2\sim 6}$ アルキニル、(e) $C_{6\sim 10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(f) 窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 3 $\sim$ 12 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(g) $-C(O)-C_{1\sim 6}$ アルキル、(h) $-C(O)-C_{2\sim 6}$ アルケニル、(i) $-C(O)-C_{2\sim 6}$ アルキニル、(j) $-C(O)-C_{6\sim 10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(k) $-C(O)-3\sim 12$ 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する複素環、(l) $-C(O)O-C_{1\sim 6}$ アルキル、(m) $-C(O)O-C_{2\sim 6}$ アルケニル、(n) $-C(O)O-C_{2\sim 6}$ アルキニル、(o) $-C(O)O-C_{6\sim 10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(p) $-C(O)O-3\sim 12$ 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する複素環、(q) $-C(O)NR^{116}R^{116}$ 、(r) $-NR^{116}CO-C_{2\sim 6}$ アルキル、(s) $-NR^{116}CO-C_{6\sim 10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環および (t) $-NR^{116}C(O)-3\sim 12$ 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する複素環から選択され、

(b) $\sim$ (t) のいずれかは 1 個以上の R^{115} 基で場合により置換され、(b) $\sim$

(d) のいずれかの末端ではない 1 個以上の炭素部分が、場合により酸素、 $S(O)_p$ または $-NR^{116}$ と交換され、

または、 $NR^{114}R^{114}$ は、 R^{114} 基が結合した窒素原子を含み、場合により O、 $S(O)_p$ 、N および NR^{118} から選択される 1 つ以上の部分を含む 3 $\sim$ 7 員環の飽和、不飽和または芳香族の環を形成し；

R^{115} は、(a) R^{117} 、(b) $C_{1\sim 8}$ アルキル、(c) $C_{2\sim 8}$ アルケニル、(d) $C_{2\sim 8}$ アルキニル、(e) $C_{3\sim 12}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(f) 窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 3 $\sim$ 12 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

(b) $\sim$ (f) のいずれかは 1 個以上の R^{117} 基で場合により置換され；

R^{116} は、それぞれの出現において、独立して、(a) H、(b) $C_{1\sim 6}$ アルキル、(c) $C_{2\sim 6}$ アルケニル、(d) $C_{2\sim 6}$ アルキニル、(e) $C_{3\sim 10}$ の飽和、不

10

20

30

40

50

飽和または芳香族の炭素環および (f) 窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 3 ～ 10 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

(b) ～ (d) のいずれかの末端ではない 1 個以上の炭素部分が、場合により酸素、 $S(O)_p$ または $-NR^{114}$ と交換され、(b) ～ (f) のいずれかは、場合により、

(aa) カルボニル、(bb) ホルミル、(cc) F、(dd) Cl、(ee) Br、(ff) I、(gg) CN、(hh) N_3 、(ii) NO_2 、(jj) OR^{118} 、(kk) $-S(O)_p R^{118}$ 、(ll) $-C(O)R^{118}$ 、(mm) $-C(O)OR^{118}$ 、(nn) $-OC(O)R^{118}$ 、(oo) $-C(O)NR^{118}R^{118}$ 、(pp) $-OC(O)NR^{118}R^{118}$ 、(qq) $-C(=NR^{118})R^{118}$ 、(rr) $-C$

$(R^{118})(R^{118})OR^{118}$ 、(ss) $-C(R^{118})_2OC(O)R^{118}$

10

、(tt) $-C(R^{118})(OR^{118})(CH_2)_r NR^{118}R^{118}$ 、(uu) $-NR^{118}R^{118}$ ；(vv) $-NR^{118}OR^{118}$ 、(ww) $-NR^{118}C(O)$

R^{118} 、(xx) $-NR^{118}C(O)OR^{118}$ 、(yy) $-NR^{118}C(O)$

$NR^{118}R^{118}$ 、(zz) $-NR^{118}S(O)_r R^{118}$ 、(ab) $-C(OR^{118})$

$(OR^{118})R^{118}$ 、(ac) $-C(R^{118})_2 NR^{118}R^{118}$ 、(ad) $=NR^{118}$ 、(ae) $-C(S)NR^{118}R^{118}$ 、(af) $-NR^{118}C(S)$

R^{118} 、(ag) $-OC(S)NR^{118}R^{118}$ 、(ah) $-NR^{118}C(S)$

OR^{118} 、(ai) $-NR^{118}C(S)NR^{118}R^{118}$ 、(aj) $-SC(O)$

R^{118} 、(ak) $C_{1 \sim 8}$ アルキル、(al) $C_{2 \sim 8}$ アルケニル、(am) $C_{2 \sim 8}$ アルキニル、(an) $C_{1 \sim 8}$ アルコキシ、(ao) $C_{1 \sim 8}$ アルキルチオ、(ap)

20

$C_{1 \sim 8}$ アシル、(aq) 飽和、不飽和または芳香族の $C_{3 \sim 10}$ 炭素環および (ar) 窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 3 ～ 10 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択される 1 つ以上の部分で置換され、

または、 $NR^{116}R^{116}$ は、 R^{116} 基が結合する窒素原子を含み、O、 $S(O)_p$ 、N および NR^{118} から選択される 1 つ以上の部分を場合により含む 3 ～ 10 員環の飽和、不飽和または芳香族の環を形成し；

または、 $CR^{116}R^{116}$ はカルボニル基を形成し；

R^{117} は、それぞれの出現において、(a) H、(b) =O、(c) F、(d) Cl

、(e) Br、(f) I、(g) $(CR^{116}R^{116})_r CF_3$ 、(h) $(CR^{116}R^{116})_r CN$ 、(i) $(CR^{116}R^{116})_r NO_2$ 、(j) $(CR^{116}R^{116})_r NR^{116}$

30

$(CR^{116}R^{116})_t R^{119}$ 、(k) $(CR^{116}R^{116})_r OR^{119}$ 、(l) $(CR^{116}R^{116})_r S(O)_p (CR^{116}R^{116}) R^{119}$ 、(m) $(CR^{116}R^{116})_r C(O)(CR^{116}R^{116}) R^{119}$ 、(n)

$(CR^{116}R^{116}) OC(O)(CR^{116}R^{116}) R^{119}$ 、(o) $(CR^{116}R^{116})_r SC(O)(CR^{116}R^{116})_t R^{119}$ 、(p) $(CR^{116}R^{116})_r C(O)O(CR^{116}R^{116})_t R^{119}$ 、(q) $(CR^{116}R^{116})_r NR^{116}C(O)(CR^{116}R^{116})_t R^{119}$ 、(r) $(CR^{116}R^{116})_r C(O)NR^{116}(CR^{116}R^{116})_t R^{119}$ 、(s) $(CR^{116}R^{116})_r C(=NR^{116})(CR^{116}R^{116})_t R^{119}$ 、(t) $(CR^{116}R^{116})_r C(=NNR^{116}R^{116})(CR^{116}R^{116})_t R^{119}$ 、(u) $(CR^{116}R^{116})_r C(=NNR^{116}C(O)R^{116})(CR^{116}R^{116})_t R^{119}$ 、(v) $(CR^{116}R^{116})_r C(=NOR^{119})(CR^{116}R^{116})_t R^{119}$ 、(w) $(CR^{116}R^{116})_r NR^{116}C(O)O(CR^{116}R^{116})_t R^{119}$ 、(x) $(CR^{116}R^{116})_r OC(O)NR^{116}(CR^{116}R^{116})_t R^{119}$ 、(y) $(CR^{116}R^{116})_r NR^{116}C(O)NR^{116}(CR^{116}R^{116})_t R^{119}$ 、(z) $(CR^{116}R^{116})_r NR^{116}S(O)_p (CR^{116}R^{116})_t R^{119}$ 、(aa) $(CR^{116}R^{116})_r S(O)_p NR^{116}(CR^{116}R^{116})_t R^{119}$ 、(bb) $(CR^{116}R^{116})_r NR^{116}S(O)_p NR^{116}(CR^{116}R^{116})_t R^{119}$ 、(cc) $(CR^{116}R^{116})_r NR^{116}R^{116}$ 、(dd) $C_{1 \sim 6}$ アルキル、(ee) $C_{2 \sim 6}$ アルケ

40

50

ニル、(ff) $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、(gg) $(CR^{116}R^{116})_r - C_{3 \sim 10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(hh) $(CR^{116}R^{116})_r - 3 \sim 10$ 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環から選択され、

(dd) ~ (hh) のいずれかは1個以上の R^{119} 基で場合により置換され；

または、2個の R^{117} 基で $-O(CH_2)_uO-$ を形成してもよく；

R^{118} は、(a) H、(b) $C_{1 \sim 6}$ アルキル、(c) $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、(d) $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、(e) $C_{3 \sim 10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、(f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(g) $-C(O)-C_{1 \sim 6}$ アルキル、(h) $-C(O)-C_{1 \sim 6}$ アルケニル、(g) $-C(O)-C_{1 \sim 6}$ アルキニル、(i) $-C(O)-C_{3 \sim 10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(j) $-C(O)-3 \sim 10$ 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環から選択され、

(b) ~ (j) のいずれかは、(aa) H、(bb) F、(cc) Cl、(dd) Br、(ee) I、(ff) CN、(gg) NO_2 、(hh) OH、(ii) NH_2 、(jj) $NH(C_{1 \sim 6} \text{アルキル})$ 、(kk) $N(C_{1 \sim 6} \text{アルキル})_2$ 、(ll) $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、(mm) アリール、(nn) 置換アリール、(oo) ヘテロアリール、(pp) 置換ヘテロアリールおよび(qq) アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 およびOHから選択される1つ以上の部分で場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルから選択される1つ以上の部分で場合により置換され；

R^{119} は、それぞれの出現において、独立して、(a) R^{120} 、(b) $C_{1 \sim 6}$ アルキル、(c) $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、(d) $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、(e) $C_{3 \sim 10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(f) 窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する3~10員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環から選択され、

ここで、(b) ~ (f) のいずれかは、場合により、1個以上の R^{119} 基で置換され；

R^{120} は、それぞれの出現において、独立して、(a) H、(b) =O、(c) F、(d) Cl、(e) Br、(f) I、(g) $(CR^{116}R^{116})_r CF_3$ 、(h) $(CR^{116}R^{116})_r CN$ 、(i) $(CR^{116}R^{116})_r NO_2$ 、(j) $(CR^{116}R^{116})_r NR^{116}R^{116}$ 、(k) $(CR^{116}R^{116})_r OR^{114}$ 、(l) $(CR^{116}R^{116})_r S(O)_p R^{116}$ 、(m) $(CR^{116}R^{116})_r C(O)R^{116}$ 、(n) $(CR^{116}R^{116})_r C(O)OR^{116}$ 、(o) $(CR^{116}R^{116})_r -OC(O)R^{116}$ 、(p) $(CR^{116}R^{116})_r NR^{116}C(O)R^{116}$ 、(q) $(CR^{116}R^{116})_r C(O)NR^{116}R^{116}$ 、(r) $(CR^{116}R^{116})_r C(=NR^{116})R^{116}$ 、(s) $(CR^{116}R^{116})_r NR^{116}C(O)NR^{116}R^{116}$ 、(t) $(CR^{116}R^{116})_r NR^{116}S(O)_p R^{116}$ 、(u) $(CR^{116}R^{116})_r S(O)_p NR^{116}R^{116}$ 、(v) $(CR^{116}R^{116})_r NR^{116}S(O)_p NR^{116}R^{116}$ 、(w) $C_{1 \sim 6}$ アルキル、(x) $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、(y) $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、(z) $(CR^{116}R^{116})_r - C_{3 \sim 10}$ の飽和、不飽和または芳香族の炭素環、および(aa) $(CR^{116}R^{116})_r - 3 \sim 10$ 員環の飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する複素環から選択され、

ここで、(w) ~ (aa) のいずれかは、場合により、 R^{116} 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 $-OR^{116}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1 \sim 6} \text{アルキル})$ 、 $-N(C_{1 \sim 6} \text{アルキル})_2$ 、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルチオおよび $C_{1 \sim 6}$ アシルから選択される1つ以上の部分で置換され；

R^{121} は、それぞれの出現において、独立して、(a) H、(b) $-OR^{118}$ 、(

10

20

30

40

50

c) $-O-C_1 \sim 6$ アルキル- OCR^{118} 、(d) $-O-C_1 \sim 6$ アルキル- $OC(O)OR^{118}$ 、(e) $-O-C_1 \sim 6$ アルキル- $OC(O)NR^{118}R^{118}$ 、(f) $-O-C_1 \sim 6$ アルキル- $C(O)NR^{118}R^{118}$ 、(g) $-O-C_1 \sim 6$ アルキル- $NR^{118}C(O)R^{118}$ 、(h) $-O-C_1 \sim 6$ アルキル- $NR^{118}C(O)OR^{118}$ 、(i) $-O-C_1 \sim 6$ アルキル- $NR^{118}C(O)NR^{118}R^{118}$ 、(j) $-O-C_1 \sim 6$ アルキル- $NR^{118}C(=N(H))NR^{118}R^{118}$ 、(k) $-O-C_1 \sim 6$ アルキル- $S(O)_pR^{118}$ 、(l) $-O-C_2 \sim 6$ アルケニル- $OC(O)R^{118}$ 、(m) $-O-C_2 \sim 6$ アルケニル- $OC(O)OR^{118}$ 、(n) $-O-C_2 \sim 6$ アルケニル- $OC(O)NR^{118}R^{118}$ 、(o) $-O-C_2 \sim 6$ アルケニル- $C(O)NR^{118}R^{118}$ 、(p) $-O-C_2 \sim 6$ アルケニル- $NR^{118}C(O)R^{118}$ 、(q) $-O-C_2 \sim 6$ アルケニル- $NR^{118}C(O)OR^{118}$ 、(r) $-O-C_2 \sim 6$ アルケニル- $NR^{118}C(O)NR^{118}R^{118}$ 、(s) $-O-C_2 \sim 6$ アルケニル- $NR^{118}C(=N(H))NR^{118}R^{118}$ 、(t) $-O-C_2 \sim 6$ アルケニル- $S(O)_pR^{118}$ 、(u) $-O-C_2 \sim 6$ アルキニル- $OC(O)R^{118}$ 、(v) $-O-C_2 \sim 6$ アルキニル- $OC(O)OR^{118}$ 、(w) $-O-C_2 \sim 6$ アルキニル- $OC(O)NR^{118}R^{118}$ 、(x) $-O-C_2 \sim 6$ アルキニル- $C(O)NR^{118}R^{118}$ 、(y) $-O-C_2 \sim 6$ アルキニル- $NR^{118}C(O)R^{118}$ 、(z) $-O-C_2 \sim 6$ アルキニル- $NR^{118}C(O)OR^{118}$ 、(aa) $-O-C_2 \sim 6$ アルキニル- $NR^{118}C(O)NR^{118}R^{118}$ 、(bb) $-O-C_2 \sim 6$ アルキニル- $NR^{118}C(=N(H))NR^{118}R^{118}$ 、(cc) $-O-C_2 \sim 6$ アルキニル- $S(O)_pR^{118}$ および (dd) $-NR^{118}R^{118}$ から選択され；

または、2 個の R^{121} 基で $=O$ 、 $=NOR^{118}$ または $=NNR^{118}R^{118}$ を形成し；

R^{122} は R^{115} であり；

R^{123} は、(a) R^{116} 、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) CN、(g) NO_2 および (h) $-OR^{114}$ から選択され；

または、 R^{122} と R^{123} とで $-O(CH_2)_uO-$ を形成し；

R^{124} は、それぞれの出現において、独立して、(a) H、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) I、(f) CN、(g) $-OR^{114}$ 、(h) $-NO_2$ 、(i) $-NR^{114}R^{114}$ 、(j) $C_1 \sim 6$ アルキル、(k) $C_1 \sim 6$ アシルおよび (l) $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され；

R^{125} は、(a) $C_1 \sim 6$ アルキル、(b) $C_2 \sim 6$ アルケニル、(c) $C_2 \sim 6$ アルキニル、(d) $C_1 \sim 6$ アシル、(e) $C_1 \sim 6$ アルコキシ、(f) $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、(g) 飽和、不飽和または芳香族の $C_5 \sim 10$ 炭素環、(h) 窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 5 ～ 10 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(i) $-O-C_1 \sim 6$ アルキル-飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 5 ～ 10 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(j) $-NR^{114}-C_1 \sim 6$ アルキル-飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 5 ～ 10 員環の飽和、不飽和または芳香族の複素環、(k) 飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を場合により含有する 10 員環二環系、(l) 飽和、不飽和または芳香族の、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を場合により含有する 13 員環三環系、(m) $-OR^{114}$ 、(n) $-NR^{114}R^{114}$ 、(o) $-S(O)_pR^{114}$ および (p) $-R^{124}$ から選択され、

(a) ～ (l) のいずれかは 1 個以上の R^{115} 基で場合により置換され；

または、 R^{125} および 1 個の R^{124} は、これらが結合する原子とともに、1 個以上の R^{115} 基で場合により置換された 5 ～ 7 員環の飽和または不飽和の炭素環を形成し；または、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有し、1 個以上の R^{115} 基で場合により置換された 5 ～ 7 員環の飽和または不飽和の複素環を形成し；

R^{126} は、それぞれの出現において、独立して、(a) 水素、(b) 電子吸引基、(

10

20

30

40

50

c) アリール、(d) 置換アリール、(e) ヘテロアリール、(f) 置換ヘテロアリールおよび(g) 1個以上の R^{115} 基で場合により置換された $C_{1\sim6}$ アルキルから選択され；

または、任意の R^{126} および任意の R^{123} は、これらが結合した原子とともに、1個以上の R^{115} 基で場合により置換された5～7員環の飽和または不飽和の炭素環を形成し；または、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有し、1個以上の R^{115} 基で場合により置換された5～7員環の飽和または不飽和の複素環を形成し；

R^{109} はHまたはFであり；

R^{127} は、 R^{114} 、単糖類または二糖類（アミノ糖およびハロ糖を含む）、 $-(CH_2)_n-(O-CH_2-CH_2-O)_m-CH_3$ または $-(CH_2)_n-(O-CH_2-CH_2-O)_m-OH$ であり；

R^{128} は R^{114} であり；

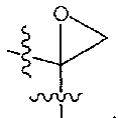
R^{129} は R^{114} であり；

R^{110} は R^{114} であり；

または、 R^{109} および R^{110} はこれが結合した炭素とともに、

【0127】

【化47】



20

を形成し；

または、 R^{128} および R^{129} は、これらが結合した炭素とともに、1個以上の R^{114} 基で場合により置換された3～6員環の飽和、不飽和または芳香族の炭素環（carbocyclic）または複素環を形成し；

R^{132} 、 R^{133} および R^{134} はそれぞれ独立して、(a) H、(b) F、(c) Cl、(d) Br、(e) $-OR^{114}$ 、(f) $-SR^{114}$ 、(g) $-NR^{114}R^{114}$ および(h) $C_{1\sim6}$ アルキルから選択され、(h)は1個以上の R^{115} 基で場合により置換され；

30

または、 R^{132} と R^{133} とで炭素－炭素二重結合を形成し；

または、 R^{133} と R^{134} とで $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{114}$ 、 $=NR^{114}$ および $N-NR^{114}$ 、 R^{114} を形成し；

または、 R^{105} および R^{134} は、これらが結合する炭素とともに3員環を形成し、この環は、場合により酸素原子または窒素原子を含有し、この環は、1個以上の R^{114} 基で場合により置換され；

または、Mが炭素部分である場合、 R^{134} とMとで炭素－炭素二重結合を形成し；

kは、それぞれの出現において、0、1または2であり；

mは、それぞれの出現において、0、1、2、3、4または5であり；

nは、それぞれの出現において、1、2または3である；

40

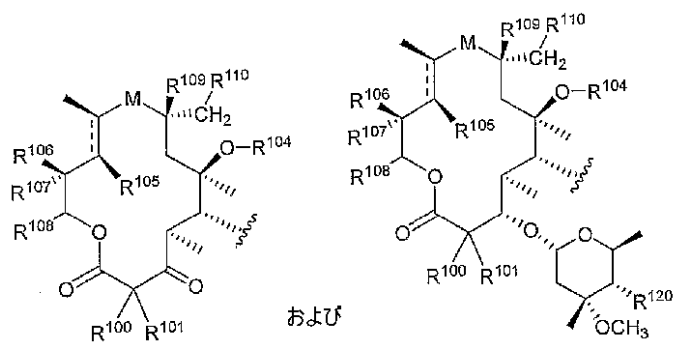
である。

【0128】

本発明のさらなる実施形態では、Tは

【0129】

【化 4 8】



〔式中、M、 R^{100} 、 R^{101} 、 R^{104} 、 R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、 R^{108} 、 R^{109} 、 R^{110} および R^{120} は上述のとおりであり、点線は任意の二重結合を示す〕

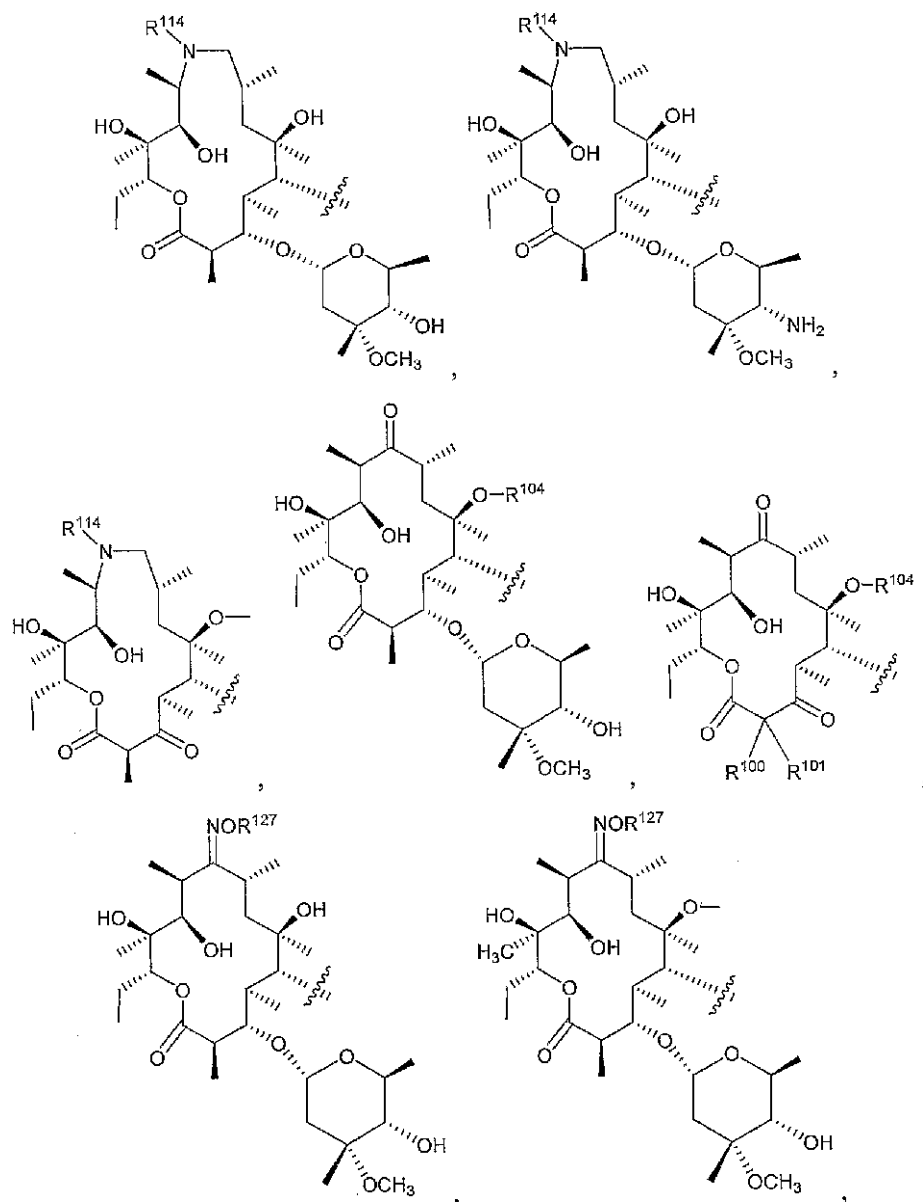
から選択される。

【0130】

本発明のさらなる実施形態では、Tは

【0131】

【化 4 9】



10

20

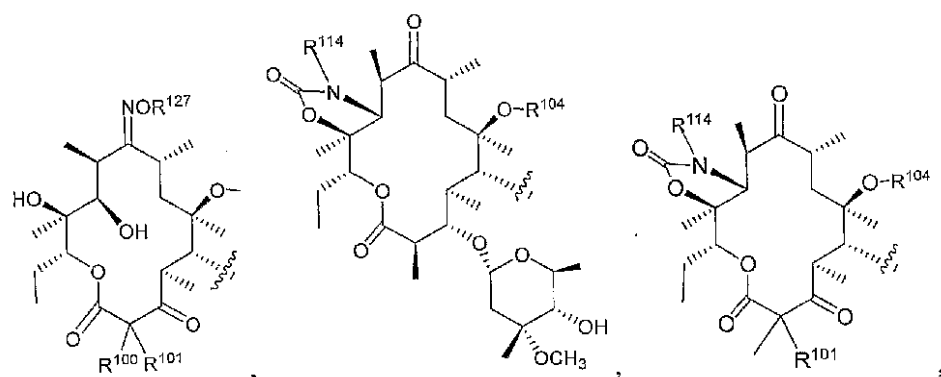
30

40

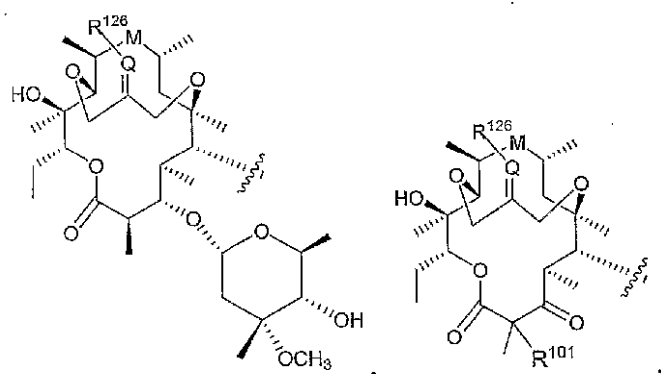
50

【0132】

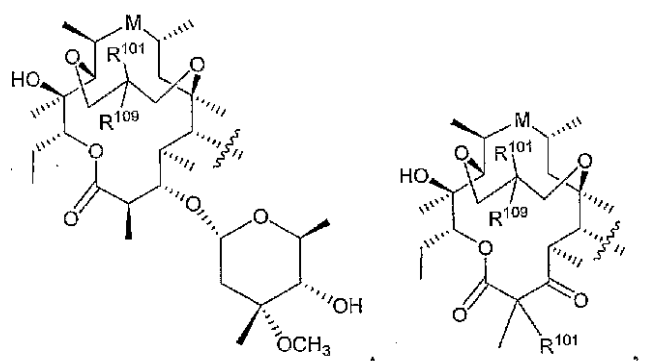
【化50】



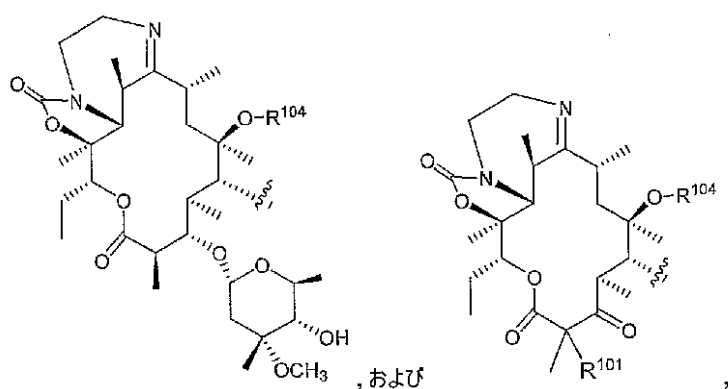
10



20



30



40

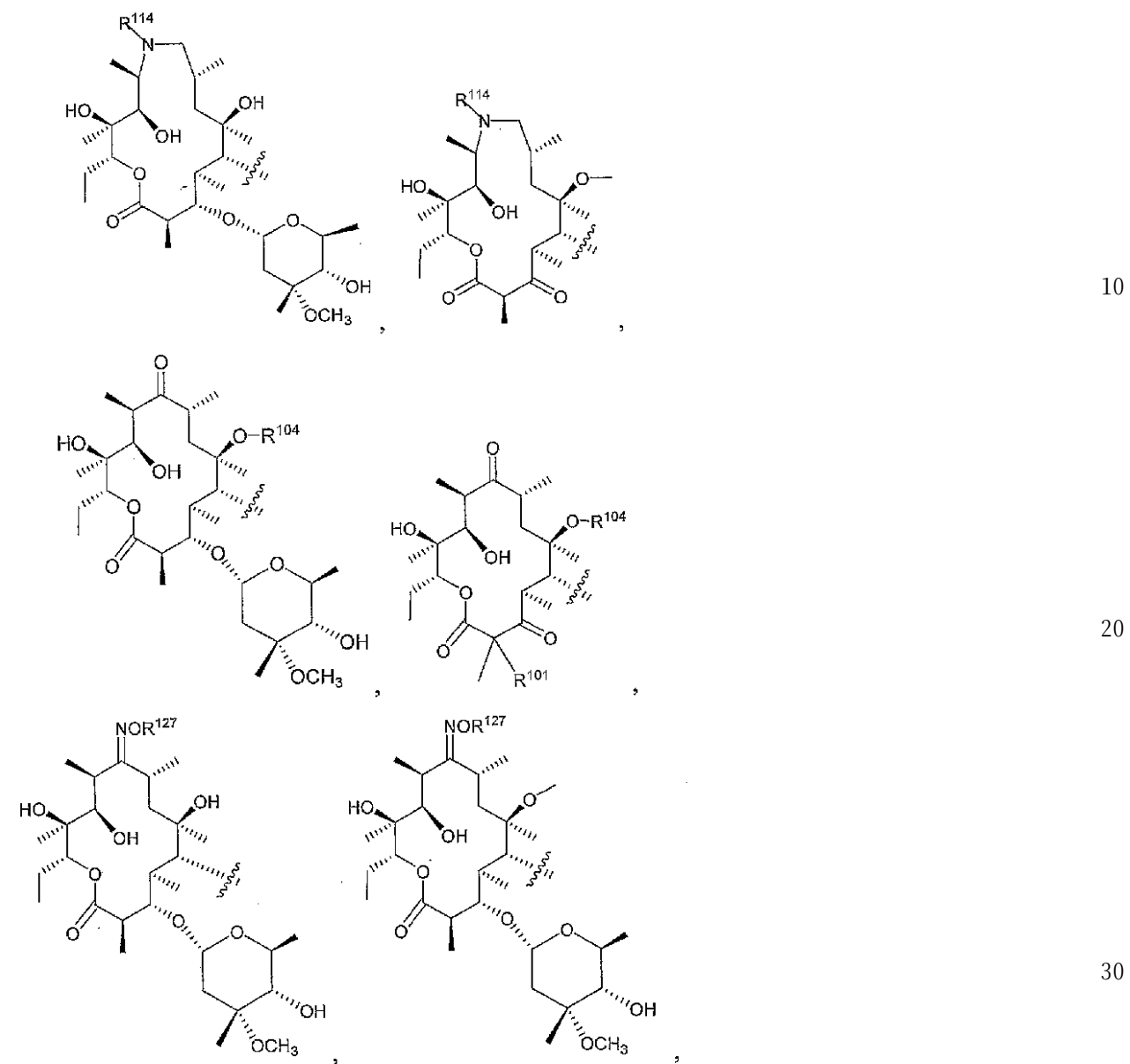
〔式中、M、R¹⁰⁰、R¹⁰¹、R¹⁰²、R¹⁰⁴、R¹⁰⁹、R¹¹⁴、R¹²⁶およびR¹²⁷は上述のとおりである〕
から選択される。

【0133】

本発明のさらなる実施形態では、Tは

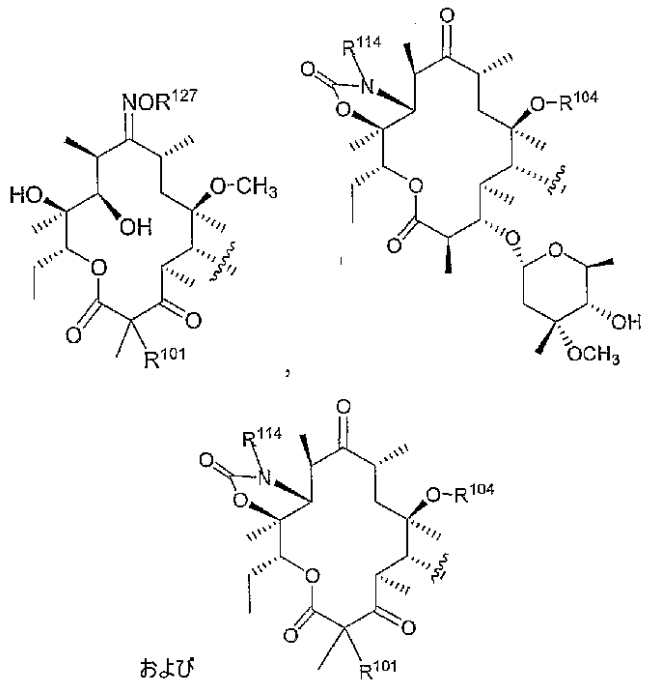
【0134】

【化 5 1】



【 0 1 3 5】

【化 5 2】



10

および

〔式中、M、R¹、R²、R¹⁰⁴、R¹¹⁴、R¹⁰⁹およびR¹²⁷は上述のとおりである〕
から選択される。

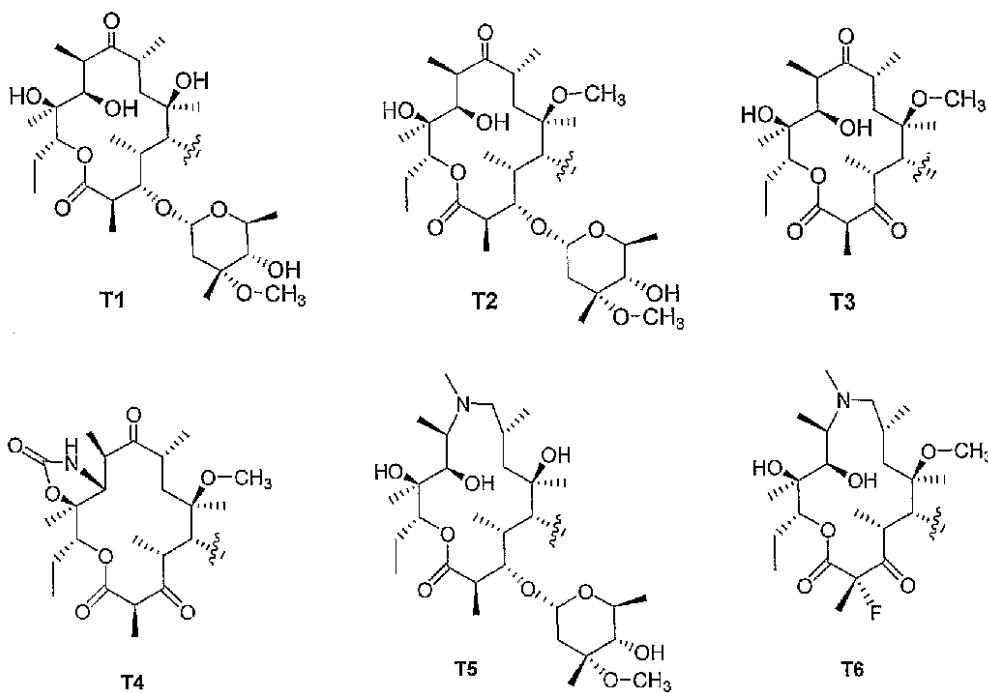
20

【0136】

本発明のさらなる実施形態では、TはT1～T33

【0137】

【化 5 3】

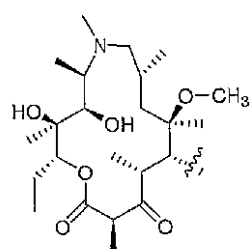


30

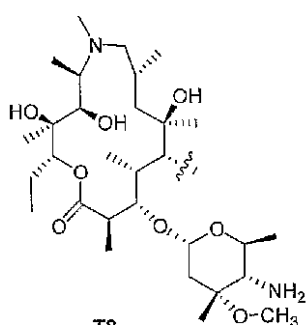
40

【0138】

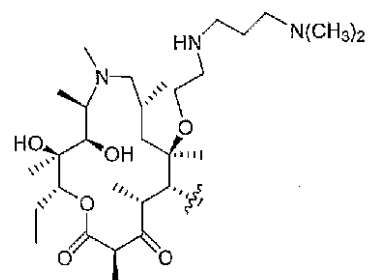
【化 5 4】



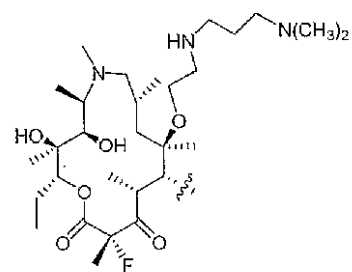
T7



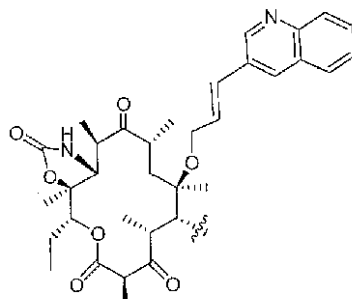
T8



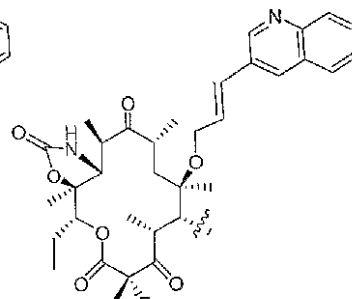
T9



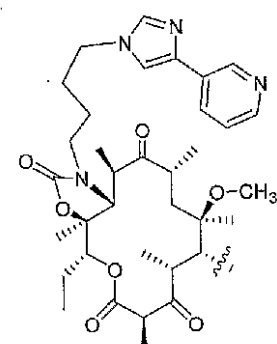
T10



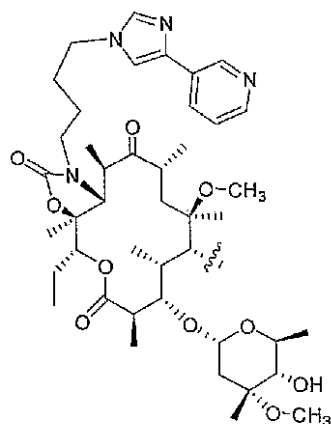
T11



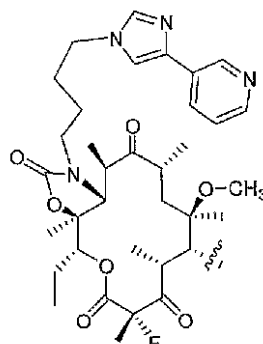
T12



T13



T14



T15

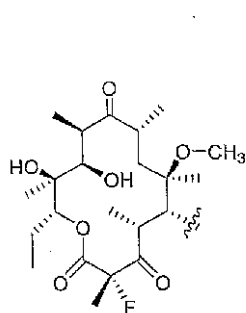
【 0 1 3 9 】

10

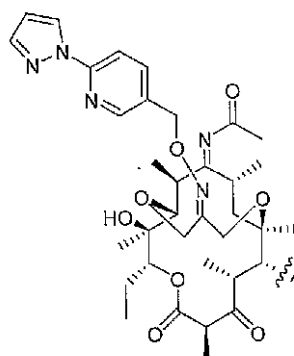
20

30

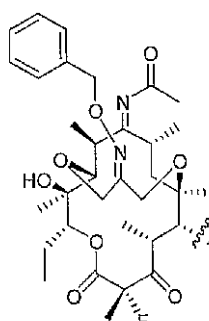
【化 5 5】



T16

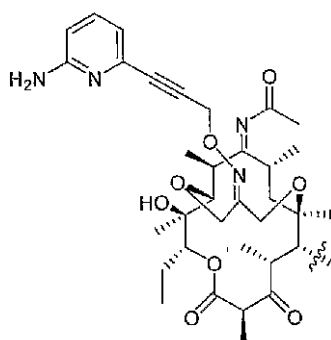


T17

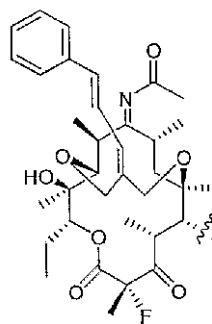


T18

10

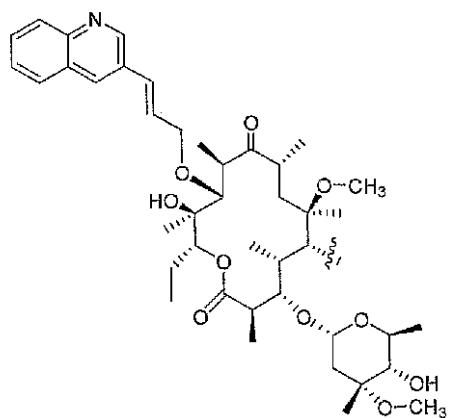


T19

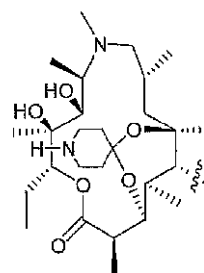


T20

20



T21

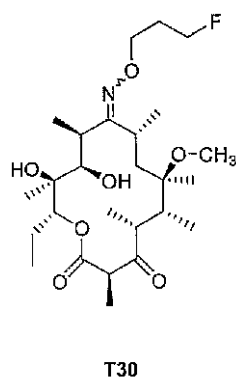
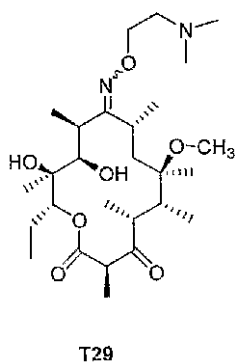
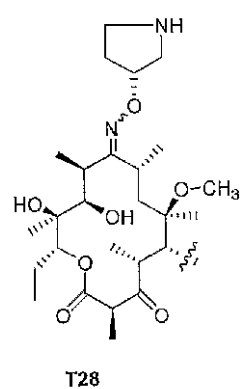
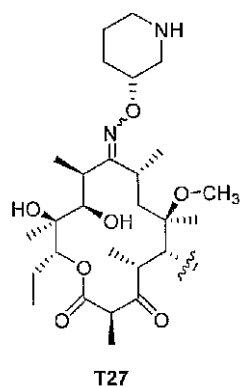
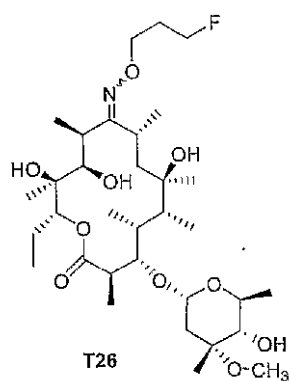
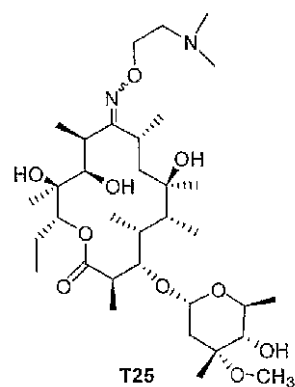
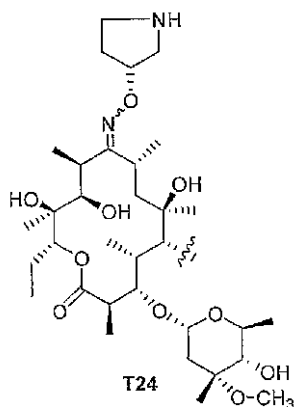
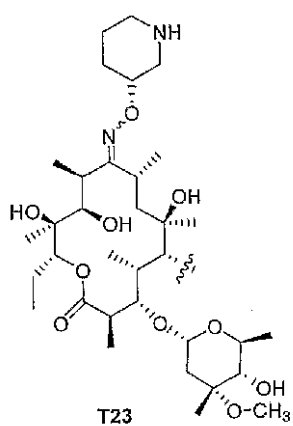


T22

30

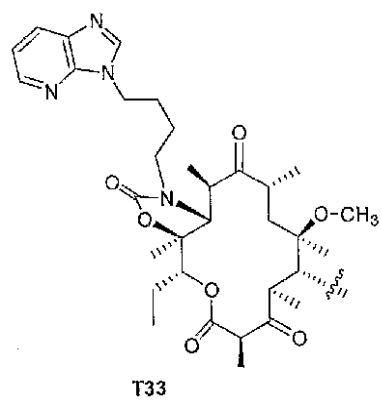
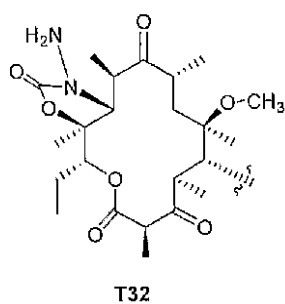
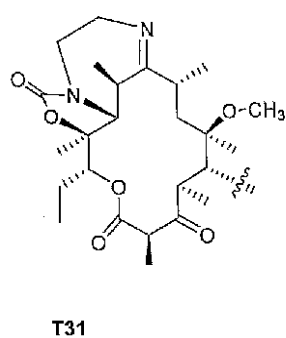
【 0 1 4 0 】

【化 5 6】



【 0 1 4 1】

【化 5 7】



から選択される。

【 0 1 4 2】

本発明では、マクロライド「T」は、種々の14員環および15員環の環系を含むものであると定義され、これらは1つ以上のヘテロ原子を含むことができる。さらに、本明細書で定義されるように、マクロライド「T」は、大環状の環炭素原子を介して接続し、これはマクロライド部分の14員環または15員環の炭素原子での接続または結合を意味する。マクロライドは、環の置換基を含むさらなる置換基を含むことができる。例えば、 R^{103} と称される置換基は、特定の実施形態では、糖部分（例えば、クラジノース糖）であることができる。または特定の実施形態では、置換基（例えば R^{104} と R^{105} と）でマクロライド環を有する架橋二環系を形成するか、または特定の実施形態では、置換基 R^{105} と R^{106} とでマクロライド環を有する縮合二環系を形成するか、または置換基または成分M、 R^{105} および R^{106} はともにマクロライド環を有する縮合三環系を形成するなど。本発明では、「T」は、6員環に接続しているもの、例えば、特定の実施形態ではデソサミン糖環も示すことも理解される。

10

【0143】

上に示されるように、本発明の化合物のマクロライド成分は広範囲の構造を包含することができる。このようなマクロライド成分の例および合成法は以下の文献に記載されており、これらの内容全体は本明細書に参考として組み込まれる：PCT出願番号WO2005/118610 (Rib-X Pharmaceuticals, Inc.、2005年12月15日公開)；PCT出願番号WO2005/085266 (Rib-X Pharmaceuticals, Inc.、2005年9月15日公開)；PCT出願番号WO2005/049632 (Rib-X Pharmaceuticals, Inc.、2005年6月2日公開)；PCT出願番号WO2005/042554 (Rib-X Pharmaceuticals, Inc.、2005年5月12日公開)；PCT出願番号WO2004/078770 (Rib-X Pharmaceuticals, Inc.、2004年9月16日公開)；PCT出願番号WO2004/029066 (Rib-X Pharmaceuticals, Inc.、2004年4月8日公開)；米国特許第6,992,069号 (Guら、2006年1月31日登録)；米国特許第6,953,782号 (Phanら、2005年10月11日登録)；米国特許第6,939,861号 (Ashleyら、2005年9月6日登録)；米国特許第6,927,057号 (Khoslaら、2005年8月9日登録)；米国特許第6,794,366 (Chuら、2004年9月21日登録)；米国特許第6,762,168号 (Chu、2004年7月13日登録)；米国特許第6,756,359号 (Chuら、2004年6月29日登録)；米国特許第6,750,205号 (Ashleyら、2004年6月15日登録)；米国特許第6,740,642号 (Anghehrnら、2004年5月25日登録)；米国特許第6,727,352号 (Chengら、2004年4月27日登録)；米国特許出願第US2006/0154881号 (Orら、2006年7月13日公開)；米国特許出願第US2006/0142215号 (Tangら、2006年6月29日公開)；米国特許出願第US2006/0142214号 (Orら、2006年6月29日公開)；米国特許出願第US2006/0122128号 (Orら、2006年6月8日公開)；米国特許出願第US2006/0069048号 (Orら、2006年3月30日公開)；米国特許出願第US2005/0272672号 (Liら、2005年12月8日公開)；米国特許出願第US2005/0009764号 (Burgerら、2005年1月13日公開)；PCT出願番号WO2006/067589 (Pfizer Products Inc.、2006年6月29日公開)；PCT出願番号WO2004/096823 (Chiron Corporation、2004年11月11日公開)；PCT出願番号WO2004/096822 (Chiron Corporation、2004年11月11日公開)；PCT出願番号WO2004/080391 (Optimer Pharmaceuticals, Inc.、2004年9月23日公開)；PCT出願番号WO2004/078771 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.、2004年9月16日公開)；PCT出願番号WO03/061671 (Kosan Biosciences, Inc.、2003年7月31

20

30

40

50

日公開) ; および欧州特許 E P 1 2 5 6 5 8 7 B 1 (K i t a s a t o I n s t i t u t e (2 0 0 6 年 3 月 2 9 日 に 付 与) 。

【 0 1 4 4 】

本発明はさらに、表 1、表 1 A または表 1 C に 列挙した構造のいずれか 1 つに対応する構造を有する化合物またはこれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、N-オキシド、またはプロドラッグを提供する。

【 0 1 4 5 】

本発明はさらに、1 つ以上の上述の化合物と薬学的に受容可能なキャリアとを含有する薬学的組成物を提供する。

【 0 1 4 6 】

10

本発明はさらに、有効量の 1 つ以上の上述の化合物を必要とする哺乳動物に投与することによる、哺乳動物の疾患状態を処置または予防する方法を提供する。

【 0 1 4 7 】

本発明はさらに、有効量の 1 つ以上の上述の化合物を必要とする哺乳動物に投与することによる、哺乳動物の微生物感染症を処置する方法を提供する。

【 0 1 4 8 】

本発明はさらに、有効量の 1 つ以上の上述の化合物を必要とする哺乳動物に投与することによる、哺乳動物の真菌感染症を処置する方法を提供する。

【 0 1 4 9 】

本発明はさらに、有効量の 1 つ以上の上述の化合物を必要とする哺乳動物に投与することによる、哺乳動物の寄生虫症を処置する方法を提供する。

20

【 0 1 5 0 】

本発明はさらに、有効量の 1 つ以上の上述の化合物を必要とする哺乳動物に投与することによる、哺乳動物の増殖性疾患を処置する方法を提供する。

【 0 1 5 1 】

本発明はさらに、有効量の 1 つ以上の上述の化合物を必要とする哺乳動物に投与することによる、哺乳動物のウイルス感染症を処置する方法を提供する。

【 0 1 5 2 】

本発明はさらに、有効量の 1 つ以上の上述の化合物を必要とする哺乳動物に投与することによる、哺乳動物の炎症性疾患を処置する方法を提供する。

30

【 0 1 5 3 】

本発明はさらに、有効量の 1 つ以上の上述の化合物を必要とする哺乳動物に投与することによる、哺乳動物の消化管の自動運動性の障害を処置する方法を提供する。

【 0 1 5 4 】

本発明はさらに、有効量の 1 つ以上の上述の化合物を必要とする哺乳動物に投与してナンセンス変異またはミスセンス変異の発現を抑制することによる、ナンセンス変異またはミスセンス変異によって生じるかまたは媒介される哺乳動物の疾患状態を処置または予防する方法を提供する。

【 0 1 5 5 】

上述の方法では、上述の 1 つ以上の化合物は、経口投与、非経口投与または局所投与される。

40

【 0 1 5 6 】

本発明はさらに、上述の化合物を合成する方法を提供する。

【 0 1 5 7 】

本発明はさらに、上述の 1 つ以上の化合物を含有する医療デバイスを提供する。例えば、デバイスはステントである。

【 0 1 5 8 】

(3 . 本発明の化合物の合成)

本発明は、本発明の化合物を製造する方法を提供する。以下のスキームは、本発明の化合物を合成するのに利用可能な例示的な化学を示す。

50

【0159】

スキーム1は、トリアゾール化合物（5および6）の合成を示す。エリスロマイシンは、当該技術分野で記載されているようにN-脱メチル化し（米国特許第3,725,385; Flynnら（1954）J. AM. CHEM. SOC. 76:3121; Kuら（1997）BIOORG. MED. CHEM. LETT. 7:1203; Stenmarkら（2000）J. ORG. CHEM. 65:3875）、二級アミン1を得ることができる。二級アミン1を求電子試薬2でアルキル化し、適切なアルキル鎖長（一般的には、窒素原子とアルキン基の間に炭素原子1～約4個）を有するアルキン3を得る。アジド4をアルキン3で環化付加し、2個の位置異性体を有するトリアゾール生成物が得られる。この反応は熱によって触媒されるか、または反応を促進するために多くの触媒を添加することができる（例えば、限定されないが、ヨウ化銅（I）: Tornøe, CWら（2002）J. ORG. CHEM. 67:3057参照）。主要な異性体（立体的な理由による）は「アンチ」異性体である1,4-二置換トリアゾール5である。少量成分は「シン」異性体である1,5-二置換トリアゾール6である。

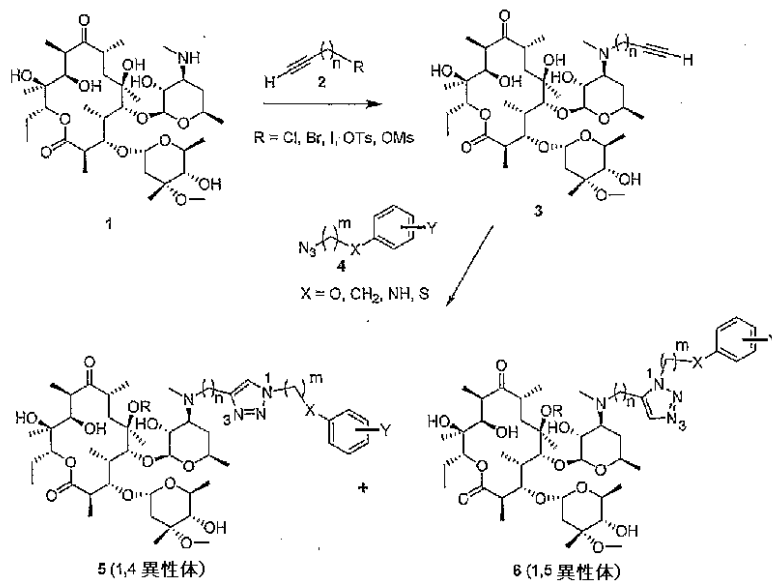
10

【0160】

スキーム1

【0161】

【化58】



20

30

他のマクロライド化合物（例えば、限定されないが、アジスロマイシンおよびクラリスロマイシン）は、N-脱メチル化することができ、スキーム1に例示される化学の出発物質として使えることが理解されるべきである。このような代替マクロライド前駆体から誘導される標的化合物は、本発明の範囲内にあると考える。

【0162】

化合物5および6の誘導体に対する代替的なアプローチをスキーム2に示す。アセチレン性アルコール14をアジド4で処理し、中間体アルコール15を得ることができる（少量の位置異性体のトリアゾールとともに）。中間体アルコール15をトシル化し、マクロライドアミン1のアルキル化剤として役立つトシレート16を得て、標的5（およびその異性体6）を得る。中間体アルコール15から他のスルホネート誘導体またはハロゲン化物を合成することができ、これらの化合物はマクロライドアミン（例えば1）をアルキル化し、本発明の化合物を得るための求電子試薬として有用であることが理解される。

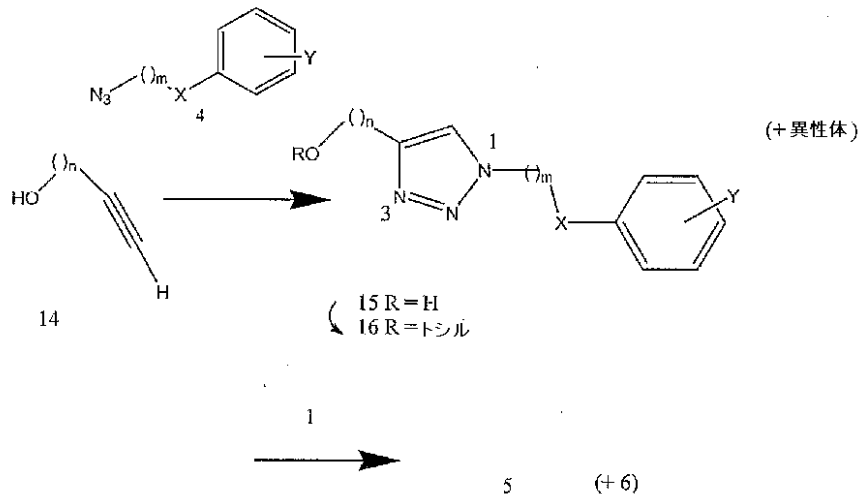
40

【0163】

スキーム2

【0164】

【化 5 9】



10

本発明の化合物を合成するための他の出発物質を容易に合成することができる。

【0165】

(4. 本発明の化合物の特性決定)

上述の方法によって命名され、選択されおよび／または最適化された化合物を製造したら、当業者に既知の種々のアッセイを用いて特性決定し、その化合物が生体活性を有しているか否かを決定することができる。例えば、従来のアッセイ（限定されないが、以下に挙げられるものを含む）によって分子を特性決定し、その分子が予想されたとおりの活性、結合活性および／または結合特異性を有するか否かを決定することができる。

20

【0166】

さらに、高スループットスクリーニングを用いてこのようなアッセイを用いた分析をスピードアップすることができる。その結果、上述の分子の活性を例えば、抗癌剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗寄生虫剤または抗ウイルス剤として迅速にスクリーニングすることができる。さらに、この化合物がリボソームまたはリボソームサブユニットと相互作用するかどうかをアッセイすることができ、および／または当該技術分野で既知の技術を用いたタンパク質合成の調整剤（例えばインヒビター）として有効であるかどうかをアッセイすることができる。高スループットスクリーニングを行なう一般的な方法論は、例えば、Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; および米国特許第5,763,263号に記載されている。高スループットアッセイには、限定されないが以下に記載されるような1つ以上の異なるアッセイ技術を用いることができる。

30

【0167】

(1) 表面結合試験。新規分子の結合活性についてのスクリーニングに種々の結合アッセイを用いることができる。1つのアプローチとしては、リボソーム、リボソームサブユニットまたはこれらのフラグメントに対する目的の分子の結合性能を評価するのに使用可能な表面プラズモン共鳴 (SPR) が挙げられる。

40

【0168】

SPR法は、量子力学的に表面プラズモンを生成して2つ以上の高分子間の相互作用をリアルタイムで測定する。あるデバイス (BIAcore Biosensor RTM、Pharmacia Biosensor (Piscataway, NJ.) 製) によって金膜（使い捨てバイオセンサ「チップ」として提供される）とユーザによって調整可能なバッファコンパートメントとの間の界面に多色光の集束ビームが当てられる。厚み100nmの「ヒドロゲル」はカルボキシル化デキストランから構成されており、このデキストランは金膜に結合した目的の検体を共有結合で固定するためのマトリックスを与える。集束光が金膜の遊離電子雲と相互作用すると、プラズモン共鳴が大きくなる。得られた反射光は、最適な共鳴が得られる波長でスペクトルが打ち消される。この反射した多色光

50

を各波長成分に分割する（プリズムを用いて）し、打ち消された周波数を決定することによって、B I A c o r eによって、生成した表面プラズモン共鳴の挙動を正確に示す光学表面が得られる。上述のように設計すると、プラズモン共鳴（およびこれにより得られた打ち消されたスペクトル）は、エバネセント場（ほぼヒドロゲルの厚みに対応する）での質量に感受性である。相互作用する一対のうち1つの成分がヒドロゲルに固定されている場合、この成分と相互作用する成分はバッファコンパートメントを介して提供され、エバネセント場での質量の合計と、打ち消されたスペクトルによって測定されるようなプラズモン共鳴の対応する効果とに基づいて、これらの2つの成分間の相互作用をリアルタイムで測定することができる。このシステムによって、いずれかの成分を標識する必要なく、分子間相互作用を迅速かつ高感度でリアルタイムに測定することができる。

10

【0169】

（2）蛍光偏光。蛍光偏光（F P）は、2つの分子間の会合反応の IC_{50} およびK dを誘導するためにタンパク質-タンパク質、タンパク質-リガンドまたはRNA-リガンドの相互作用を手軽に利用できる測定技術である。この技術では、目的の分子の1つが蛍光体と接合している。この分子は、一般的に、システム（この場合には目的の化合物）の小さい方の分子である。このサンプル混合物はリガンド-プローブ接合体と、リボソーム、リボソームサブユニットまたはそのフラグメントとを両方含有し、この混合物が垂直偏光で励起される。プローブ傾向体によって光が吸収され、短時間経過後に再び発光する。放射光の偏光度を測定する。放射光の偏光はいくつかの因子に依存するが、最も重要なのは溶液粘度と蛍光体の見かけ分子量である。適切に制御すると、放射光の偏光度の変化は、蛍光体の見かけ分子量の変化にのみ依存し、次いで、溶液中にプローブ-リガンド接合体が遊離状態で存在するか、またはレセプターに結合しているかに依存する。F Pによる結合アッセイは、多くの重要な利点を有しており、その利点には、真に均一な平衡条件下で IC_{50} およびK dを測定できること、分析速度および快適な自動化、および濁った懸濁物および着色溶液でスクリーニングできることが挙げられる。

20

【0170】

（3）タンパク質合成。上述の生化学アッセイによる特性決定に加え、目的の化合物をリボソームまたはリボソームサブユニットの機能活性の調整剤（例えば、タンパク質合成のインヒビターとして）として特性決定することもできることが想定されている。

【0171】

さらに、さらに特定のたんぱく質合成阻害アッセイは、有機体全体、組織、臓器、細胞小器官、細胞、細胞抽出物または細胞内抽出物、または精製したリボソーム調製物に化合物を投与し、例えば、タンパク質合成を阻害する阻害定数（ IC_{50} ）を決定して薬理学的特性および阻害特性を観察することによって行なうことができる。タンパク質合成活性を観察するために ^3H ロイシンまたは ^{35}S メチオニン分子の組み込みまたは同様の実験を行なうことができる。目的の分子存在下で細胞内でのタンパク質合成の量または速度が変化することは、その分子がタンパク質分子の調整剤であることを示す。タンパク質合成の速度または量の低下は、その分子がタンパク質合成の阻害剤であることを示す。

30

【0172】

さらに、細胞内濃度で抗増殖性または抗感染性についてその化合物をアッセイすることができる。例えば、標的有機体が微生物である場合、目的の化合物を含有する媒体中または含有しない媒体中で目的の微生物を成長させることによって、目的の化合物の活性をアッセイすることができる。成長阻害によって、その分子がタンパク質合成阻害剤として作用可能であることを示すことができる。さらに特定のには、病原菌に対する目的の化合物の活性は、その化合物が明確に決定されているヒト病原株の成長を阻害する能力によって示すことができる。この目的のために、種々の標的病原種と、ある特性決定された耐性機構とを含むように細菌株のパネルを組立てることができる。このような有機体のパネルを使用すると、効力およびスペクトルに関するだけでなく、耐性機構を取り除くという観点から構造と活性との関係を決定することができる。The National CommitteeによってClinical Laboratory Standards

40

50

(NCCLS) ガイドライン (NCCLS. M7-A5-Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Fifth Edition. NCCLS Document M100-S12/M7 (ISBN 1-56238-394-9)) で公開された従来の方法に従って、マイクロタイタートレイでアッセイを行なうことができる。

【0173】

(5. 処方物および投与)

本発明の化合物は、種々のヒトまたは他の動物（哺乳動物および非哺乳動物を含む）の障害（例えば、微生物感染症、真菌感染症、ウイルス感染症、寄生虫症および癌を含む）を予防または処置するのに有用である。一旦同定されれば、本発明の活性分子を使用前に任意の適切なキャリアに組み込むことができると想定される。活性分子の投薬量、投与態様および適切なキャリアの使用は、目的の受容体および標的有機体に依存する。動物用およびヒト用の医療用途で、本発明の化合物の処方物は、典型的には、薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて上記化合物を含む。

【0174】

キャリアは、処方物の他の成分と適合性であり、受容体に悪影響を与えないという観点で「受容可能で」あるべきである。薬学的に受容可能なキャリアは、この観点で、医薬品投与と適合性の任意およびあらゆる溶媒、分散媒体、コーティング、抗細菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを含むことが意図されている。薬学的に活性な基質に対するこのような媒体および薬剤の使用は当該技術で既知である。任意の従来の媒体または薬剤が活性化合物と適合しない場合を除き、組成物中でのこれらの媒体または溶媒の使用が想定される。追加の活性化合物（本発明によって同定または設計された化合物および／または当該技術分野で既知の化合物）を組成物に組み込むこともできる。上記処方物は、投薬単位形態で簡便に存在することができ、製薬学／微生物学の分野で周知の任意の方法によって調製することができる。一般的に、上記化合物と液体キャリアまたは正確に分割した固体キャリアまたは両キャリアとを組み合わせ、必要な場合にはこの生成物を所望の処方物に成形することによって調製される処方物もある。

【0175】

本発明の薬学的組成物は、目的の投与形態に適合するように処方すべきである。投与経路の例としては、経口投与または非経口投与、例えば、静脈投与、皮内投与、吸入投与、経皮（局所）投与、経粘膜投与および直腸投与が挙げられる。非経口、皮内または皮下に適用するのに使用される溶液または懸濁物は、以下の成分を含むことができる：滅菌希釈剤、例えば、注射用水、食塩水溶液、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒；抗微生物剤、例えば、ベンジルアルコールまたはメチルパラベン；抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム；キレート剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸；バッファ、例えば、酢酸バッファ、クエン酸バッファまたはリン酸バッファおよび等張化調整剤、例えば、塩化ナトリウムまたはデキストロース。酸または塩基（例えば塩酸または水酸化ナトリウム）でpHを調整することができる。

【0176】

例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, (Gennaro, A., 編), Mack Pub., (1990) に記載される薬学分野で周知の任意の方法によって経口投与または非経口投与に有用な溶液を調製することができる。非経口投与用の処方物は、口腔投与のためにグリココレートを、直腸投与のためにメトキシサリチレートを、または腔投与のためにクエン酸を含んでもよい。非経口調製物は、ガラス製またはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジまたは複数回投薬バイアル中に封入することができる。直腸投与のための座剤は、薬物と非刺激性賦形剤（例えば、ココアバター、他のグリセリド、または室温で固体であり、体温で液体の他の組成物）とを混合することによって調製することもできる。処方物は、例えば、ポリアルキ

レングリコール（例えば、ポリエチレングリコール）、植物油および水素化ナフタレンを含むことができる。直接投与のための処方物は、グリセロールおよび高粘度の他の組成物を含むことができる。これらの薬物のための他の潜在的に有用な非経口キャリアとしては、エチレン-酢酸ビニルコポリマー粒子、浸透圧ポンプ、移植可能な注入システムおよびリポソームが挙げられる。吸入投与のための処方物は、賦形剤（例えばラクトース）を含有することができるか、または例えば、ポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル、グリココレートおよびデオキシコレートを含有する水溶液、または点鼻剤の形態で投与するための油状溶液、または鼻腔内に適用されるゲルであることができる。直腸送達のために停留かん腸を使用することもできる。

【0177】

経口投与に適した本発明の処方物は、別個の単位、例えば、所定量の薬物を含有するカプセル、ゼラチンカプセル、小袋、錠剤、トローチまたはドロップ、粉末組成物または顆粒組成物、水性液体または非水性液体中の溶液または懸濁物、または水中油エマルションまたは油中水エマルションの形態であることができる。上記薬物は、ボーラス、舐剤またはペーストの形態で投与することもできる。任意により1つ以上の付随成分を用いて薬物を圧縮成形または注型することによって錠剤を製造することができる。圧縮成形された錠剤は、適切な機械で、場合によりバインダー、滑沢剤、不活性希釈剤、表面活性剤または分散剤と混合して、流動しない形態（例えば粉末または顆粒）に薬物を圧縮することによって調製することができる。注型された錠剤は、適切な機械で、粉末状の薬物の混合物を不活性な液体希釈剤で適切に湿らせた型に注型することによって製造することができる。

【0178】

経口組成物は、一般的に、不活性希釈剤または食用キャリアを含む。治療経口投与のために、活性化化合物を賦形剤と組み込むことができる。うがい薬として使用するための流体キャリアを用いて調製する経口組成物は流体キャリア中に化合物を含み、経口で適用され、口の中でグチュグチュと動かされ、吐出されるかまたは飲み込まれる。薬学的に適合性の結合剤および／またはアジュバント物質を組成物の一部分として含むことができる。錠剤、丸薬、カプセル、トローチなどは、以下の成分または同様の性質を有する化合物のうち任意のものを含有することができる：バインダー、例えば、微結晶性セルロース、トラガカントゴムまたはゼラチン；賦形剤、例えば、デンプンまたはラクトース；崩壊剤、例えば、アルギン酸、P r i m o g e l またはコーンスターチ；滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはS t e r o t e s；流動促進剤、例えば、コロイド状に酸化ケイ素；甘味剤、例えば、ショ糖またはサッカリン；または香味剤、例えば、ペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジフレーバー。

【0179】

注射用途に適した薬学的組成物は、滅菌注射可能な溶液または分散物をその場で調製するための滅菌水溶液（水溶性の場合）または分散物および滅菌粉末を含む。静脈投与に適したキャリアとしては、生理食塩水、静菌水、C r e m o p h o r E L T M（B A S F, P a r s i p p a n y, N J）またはリン酸緩衝食塩水（P B S）が挙げられる。上記薬学的組成物は製造条件下および貯蔵条件下で安定であるべきであり、微生物（例えばバクテリアおよび真菌類）の汚染作用から保護されるべきである。上記キャリアは、溶媒または分散媒体であることができ、これらは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）およびこれらの適切な混合物を含有する。例えば、コーティング（例えば、レシチン）を用いることによって、分散物の場合には必要な粒径を維持することによって、および界面活性剤を用いることによって、適切な流動性を維持することができる。多くの場合には、等張性薬剤（例えば、糖、ポリアルコール、例えば、マンニトール（m a n i t o l）、ソルビトールおよび／または塩化ナトリウム）を組成物に含むことが好ましい。注射可能な組成物の吸収を遅らせることは、吸収を遅らせる薬剤（例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン）を組成物に含むことによってもたらしすることができる。

【0180】

滅菌注射用溶液は、所望な量の活性化合物を上列挙した1つ以上の組み合わせを有する適切な溶媒に組み込み、必要な場合には滅菌ろ過することによって調製することができる。一般的に、分散物は、塩基性分散媒体と上列挙した必要な他の成分とを含有する滅菌ビヒクルに活性化合物を組み込むことによって調製される。滅菌注射用溶液を調製するための滅菌粉末の場合には、調製方法は、上記活性成分とあらかじめ滅菌ろ過した溶液中の任意のさらなる所望な成分とを減圧乾燥および凍結乾燥することを含む。

【0181】

関節内投与に適した処方物は、薬物の滅菌水性調製物の微晶形態（例えば水性微晶懸濁物形態）であることができる。関節内投与および眼内投与のために薬物を含むリポソーム処方物または生分解性ポリマー系を用いることもできる。

10

【0182】

局所投与（眼の処理を含む）に適した処方物は、液体または半液体の調製物、例えば、塗布薬、ローション、ゲル、アプリアント（*applicant*）、水中油エマルションまたは油中水エマルション、例えば、クリーム、軟膏またはペースト；または溶液または懸濁物、例えば点眼薬を含む。皮膚表面に局所投与するための処方物は、薬物を皮膚に受容可能なキャリア（例えば、ローション、クリーム、軟膏または石鹸）を用いて分散させることによって調製することができる。皮膚に膜または層を形成して局所的に塗布し、除去されないようにするキャリアが特に有用である。内部組織表面に局所投与するために、上記薬剤は、液体組織接着剤または組織表面への吸着性を高めることが知られている他の基質に分散することができる。例えば、ヒドロキシプロピルセルロースまたはフィブリノ

20

【0183】

吸入処理のためには、スプレー缶、ネブライザまたはアトマイザを用いて粉末を分注して注入（自己噴射またはスプレー処方物）することができる。このような処方物は、粉末吸入デバイスまたは自己噴射性の粉末分散処方物から肺投与するための微細粉末形態であることができる。自己噴射性溶液およびスプレー処方物の場合には、所望な噴射特性を有する（すなわち、所望な粒径を有するスプレーを製造可能な）バルブを選択するか、または懸濁粉末として活性成分を制御された粒径で組み込むことによって上述の効果が達成される。吸入投与の場合、上記化合物は、加圧容器または適切な噴射剤（例えば、二酸化炭素のようなガス）またはネブライザを含有するディスペンサからエアロゾルスプレーの形態で送達することもできる。

30

【0184】

全身投与は、経粘膜投与または経皮投与によることもできる。経粘膜投与または経皮投与の場合、上記処方物で浸透する障壁に適した浸透剤を使用することができる。このような浸透剤は一般的に当該技術分野で既知であり、例えば、経粘膜投与の場合には、洗浄剤および胆汁塩が挙げられる。経粘膜投与は、経鼻スプレーまたは座剤を用いて達成することができる。経皮投与の場合、活性化合物は、典型的には、当該技術分野で一般的に既知の軟膏（*ointments*）、軟膏（*salve*）、ゲルまたはクリームになるように処方される。

40

【0185】

上記活性化合物は、この化合物が体内から迅速に排泄されるのを防ぐキャリア（例えば放出制御処方物）を用いて調製することができ、インプラントおよびマイクロカプセル化送達系が挙げられる。生分解可能な生体適合性ポリマーを使用することができ、例えば、エチレン酢酸ビニル、ポリヒドリド、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステルおよびポリ乳酸が挙げられる。このような処方物を調製する方法は当業者には明らかである。リポソーム懸濁物を薬学的に受容可能な化合物として使用することもできる。これらのものは、例えば、米国特許第4,522,811号に記載されるような当業者に既知の方法によって調製することができる。

【0186】

50

経口または非経口の組成物は、投与を簡単にし、均一に投薬できるように単位投薬形態に処方化することができる。単位投薬形態とは、処置対象の被検体に単一投薬するのに適した物理的に分かれた単位を指し、各単位は、所望の治療効果を与える所定量の活性化化合物を必要な薬学的キャリアと組み合わせて含有する。本発明の単位投薬形態の特定は、活性化化合物の固有の特徴および達成されるべき特定の治療効果、およびこのような活性化化合物を個々の治療のために混合する技術分野での制限によって示され、これらの要因に直接依存する。さらに、ボラスを断続的に投与することによって投与することができ、または外部容器（例えば静脈用バッグ）から静脈内投与、筋肉内投与または腹腔内投与することによって連続的に投与することができる。

【0187】

組織表面への吸着が望ましい場合、上記組成物は、フィブリノゲン・トロンビン組成物または他の生体接着材料に分散された薬物を含むことができる。次いで、上記化合物を所望の組織表面に塗布するか、噴霧するか、または他の方法で適用することができる。または、非経口投与または経口投与によってヒトまたは他の哺乳動物に投与できるように薬物を治療的に有効な量で（例えば、標的組織で所望な効果を与えるのに十分な時間、適切な濃度の薬物を与える量で）処方することができる。

【0188】

活性化化合物が移植手技の一部として使用される場合、ドナーの組織または臓器を切除する前に、移植対象の生体組織または臓器にこの活性化化合物を与えることができる。上記化合物をドナー宿主に与えることができる。この方法以外に、またはこの方法に加えて、ドナーから切除したら、臓器または生体組織を上記活性化化合物を含有する保存溶液に入れておくことができる。これら全ての場合において、上記活性化化合物を、本明細書に記載の方法および処方物および／または当該技術分野で既知の方法および組成物のいずれかを用いて組織に注射することによって所望の組織に直接投与することができ、または経口投与または非経口投与によって全身投与することができる。上記薬物が組織または臓器を保護する溶液の一部を含む場合、任意の市販の保存溶液を使用することが有益である場合もある。例えば、当該技術分野で有用な溶液としては、Collins溶液、Wisconsin溶液、Belzer溶液、Eurocollins溶液および乳酸化Ringer溶液が挙げられる。

【0189】

本発明の化合物は、組織と接触して配置された医療デバイスにこの化合物を適用することによって組織のある部分に直接投与することができる。医療デバイスの例はステントであり、本発明の1つ以上の化合物を含有するか、またはこの化合物でコーティングされている。

【0190】

例えば、血管損傷部位で活性化化合物をステントに適用することができる。ステントは、薬学分野で周知の任意の方法によって調製することができる。例えば、Fattori, R. および Piva, T., 「Drug Eluting Stents in Vascular Intervention」, Lancet, 2003, 361, 247-249; Morice, M. C., 「A New Era in the Treatment of Coronary Disease?」 European Heart Journal, 2003, 24, 209-211; および Toutouzas, K. ら, 「Sirolimus-Eluting Stents: A Review of Experimental and Clinical Findings」, Z. Kardiol., 2002, 91(3), 49-57を参照。ステントは、ステンレス鋼または別の生体適合性の金属から製造することができ、または生体適合性ポリマーから製造することができる。上記活性化化合物は、ステント表面に結合しているか、ステント上にコーティングされたポリマー材料に封入され、放出されるか、またはステントにコーティングされるかまたは広げられたキャリアに囲まれており、これらを介して周囲に放出される。ステントは、このステントに隣接する組織に1種または複数の活性化化合物を投与するために

10

20

30

40

50

使用することができる。

【0191】

本明細書に記載の方法で同定されるかまたは示される活性化化合物は、個々に投与して障害を処置（予防的または治療的に）することができる。このような処置と組み合わせて、薬理ゲノミクス（すなわち、個々の遺伝子型と外来化合物または薬物に対する個々の応答との間の関係の研究）を考慮することができる。治療薬の代謝の違いによって、薬理学的に活性な薬剤の投薬量と血中濃度との関係が変わることによって重大な毒性または治療の失敗をもたらすことがある。従って、医師または臨床医は、関連する薬理ゲノミクス研究で得た知見もあわせて考慮して、薬物を投与するか否か、および投薬量および／またはこの薬物を用いた投薬計画を変えるか否かを決定することができる。

10

【0192】

哺乳動物の微生物感染を処置するか、またはこの微生物感染と闘うための治療用途では、上記化合物または薬学的組成物は、動物に対して抗微生物効果を用いた処置ができるような量または血中濃度または組織濃度を得て、その濃度を維持する投薬量で経口投与、非経口投与および／または局所投与される。一般的に、上記活性成分の有効な投薬量は、約0.1～約100mg/kg体重/日、さらに好ましくは約1.0～約50mg/kg体重/日である。投与される量は、疾患の種類および程度または処置されるべき適応症、特定の患者の全体的な健康状態、送達される化合物の関連する生体での効力、この薬物の処方、処方物中の賦形剤の存在および種類、および投与形態にも依存する。また、最初の投薬量は所望な血中濃度または組織濃度をすぐに達成するために上限値よりも多い量であってもよく、または最初の投薬量を最適値よりも少なくし、1日の投薬量を特定の状況に依存して一連の処置中に徐々に上げていってもよいことが理解されるべきである。所望な場合、1日の投薬量は、複数回（例えば1日に2～4回）に分けて投薬することもできる。

20

【0193】

ヒトおよび他の動物の種々の疾患状態または状態には、ナンセンス変異またはミスセンス変異によって生じるかまたは媒介されるものがあることがわかっている。これらの変異は、例えば、タンパク質合成、折りたたみ、タンパク質輸送および／またはタンパク質の機能が悪影響を受けることによって、疾患状態または状態を生じるかまたは媒介する。このような疾患または状態がかなりの割合でナンセンス変異またはミスセンス変異から生じると考えられている疾患状態または状態の例としては、血友病（因子はVIII遺伝子）、神経線維腫症（NF1遺伝子およびNF2遺伝子）、網膜色素変性症（ヒトUSH2A遺伝子）、水疱性の皮膚疾患、例えば、表皮水疱症（Epidermolysis bullosa pruriginosa）（COL7A1遺伝子）、嚢胞性線維症（嚢胞性線維症膜透過制御遺伝子）、乳癌および卵巣癌（BRCA1遺伝子およびBRCA2遺伝子）、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（ジストロフィン遺伝子）、直腸癌（ミスマッチ修正遺伝子、主にMLH1およびMSH2にある）、およびリソソーム蓄積障害、例えば、Neimann-Pick病（酸性スフィンゴミエリナーゼ遺伝子）が挙げられる。Sanders CR, Myers JK. Disease-related misassembly of membrane proteins. Annu Rev Biochem Biophys Biomol Struct. 2004; 33: 25-51; National Center for Biotechnology Information (U.S.) Genes and disease Bethesda, MD: NCBI, NLM ID: 101138560; および Rasko, Istvan; Downes, C S Genes in medicine: molecular biology and human genetic disorders 1st ed. London; New York: Chapman & Hall, 1995. NLM ID: 9502404を参照。本発明の化合物を使用して、ある疾患状態に関与するナンセンス変異またはミスセンス変異を抑制するのに有効な量の本発明の化合物を必要な哺乳動物に投与して、ナンセンス変異またはミスセンス変異によって生じるかまたは媒介される哺乳動物の疾患状態に処置または予防することができる。

30

40

50

【実施例】

【0194】

核磁気共鳴（NMR）スペクトルは、Bruker Avance 300またはAvance 500スペクトロメータで得たか、いくつかの場合には、GE-Nicolet 300スペクトロメータで得た。共通の反応溶媒は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）グレードまたは米国化学協会（ACS）グレードのいずれかであり、他に注記されない限り、製造業者から無水のものを得た。「クロマトグラフィー」または「シリカゲルで精製」は、他に注記されない限り、シリカゲル（EM Merck, Silica Gel 60, 230～400メッシュ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーを指す。

10

【0195】

以下の合成例の実験の詳細で使用されるいくつかの省略形を以下に定義する。

Ac = アセチル

hr = 時間

min = 分

mol = モル

mmol = ミリモル

M = モル濃度

 μ M = マイクロモル濃度

g = グラム

 μ g = マイクログラム

rt = 室温

L = リットル

mL = ミリリットル

Et₂O = ジエチルエーテル

THF = テトラヒドロフラン

DMSO = ジメチルスルホキシド

EtOAc = 酢酸エチル

Et₃N = トリエチルアミンi-Pr₂NEt = ジイソプロピルエチルアミンCH₂Cl₂ = 塩化メチレンCHCl₃ = クロロホルムCDCl₃ = 重水素化クロロホルムCCl₄ = 四塩化炭素

MeOH = メタノール

CD₃OD = 重水素化メタノール

EtOH = エタノール

DMF = ジメチルホルムアミド

BOC = t-ブトキシカルボニル

CBZ = ベンジルオキシカルボニル

TBS = t-ブチルジメチルシリル

TBSCl = t-ブチルジメチルシリルクロリド

TFA = トリフルオロ酢酸

DBU = ジアザビシクロウンデセン

TBDPSCl = t-ブチルジフェニルクロロシラン

Hunig 塩基 = N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMAp = 4-ジメチルアミノピリジン

CuI = 塩化銅（I）

MsCl = メタンスルホニルクロリド

NaN₃ = ナトリウムアジド

20

30

40

50

Na_2SO_4 = 硫酸ナトリウム

NaHCO_3 = 炭酸水素ナトリウム

NaOH = 水酸化ナトリウム

MgSO_4 = 硫酸マグネシウム

K_2CO_3 = 炭酸カリウム

KOH = 水酸化カリウム

NH_4OH = 水酸化アンモニウム

NH_4Cl = 塩化アンモニウム

SiO_2 = シリカ

$\text{Pd}-\text{C}$ = 炭素担持型パラジウム

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ = ジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II)。

10

【0196】

本発明にしたがって合成される例示的な化合物を表1、表1Aおよび表1Cに列挙する。太線または点線の結合は、キラル中心での特定の立体化学を示しており、波線はその置換基がいずれの配置であってもよい、または両配置の混合物であることを示す。スペースの関係上、いくつかの化合物の化学構造は簡略化されており、メチル置換基およびエチル置換基は、単に炭素骨格のみで表記され、トリアゾール環の不飽和結合が常に記載されているわけではないことは理解されたい。

【0197】

20

本発明の化合物は、薬学的に受容可能な塩、エステルおよびプロドラッグとして調製され、処方され、送達されてもよい。簡便のために、これらの化合物は、特定の塩、エステルまたはプロドラッグの形態を示すことなく一般的に示されている。

【0198】

【化60】

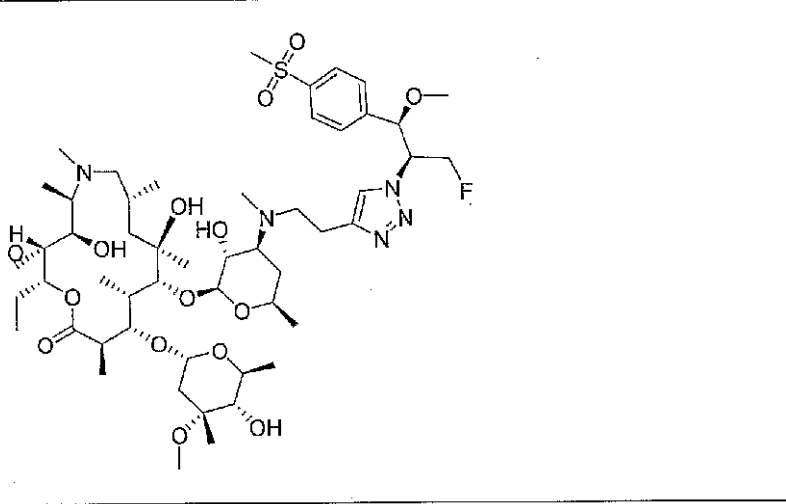
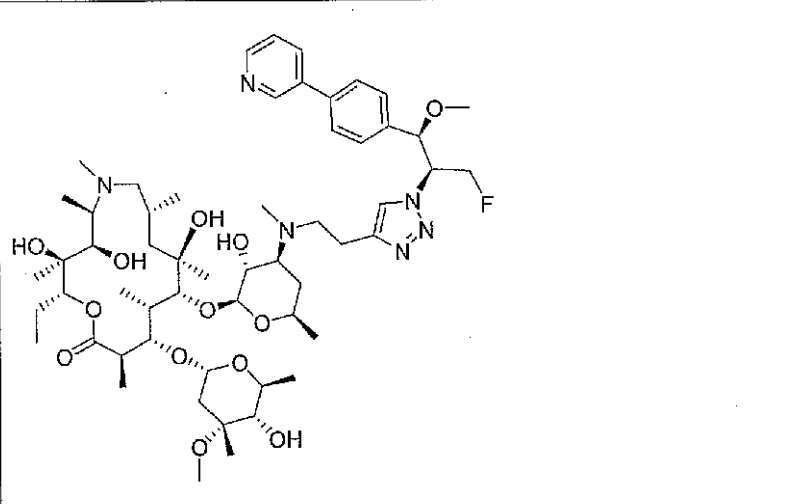
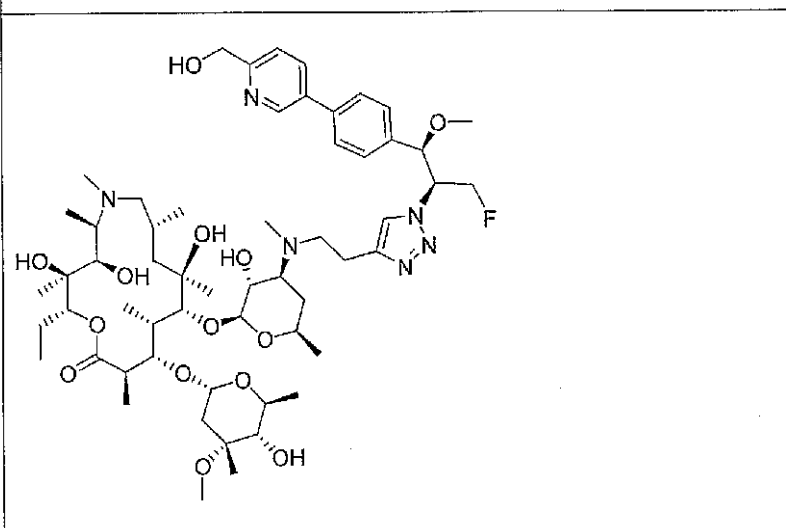
表1

化合物番号	構造

30

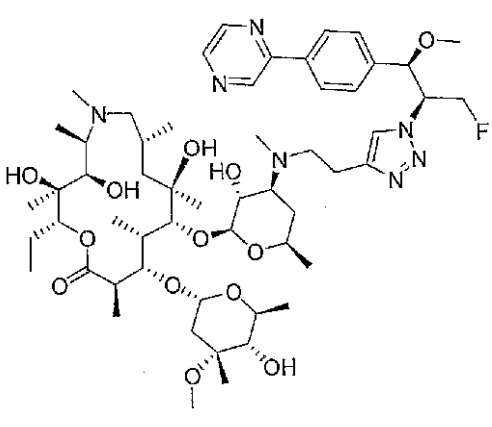
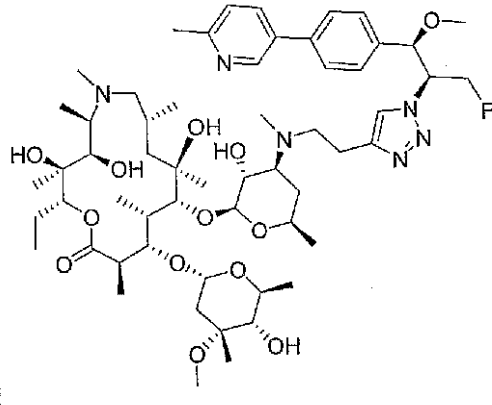
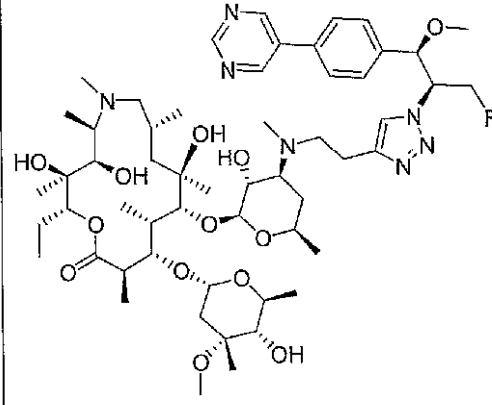
【0199】

【化 6 1】

100	
101	
102	

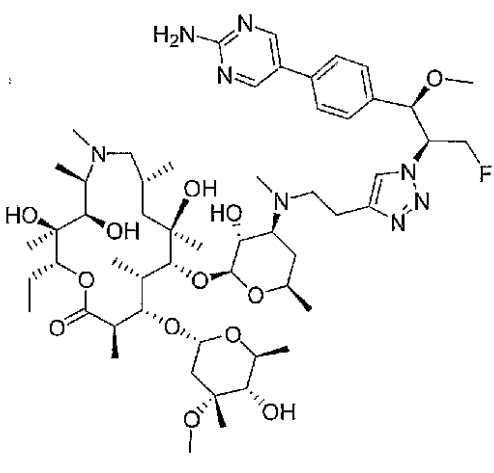
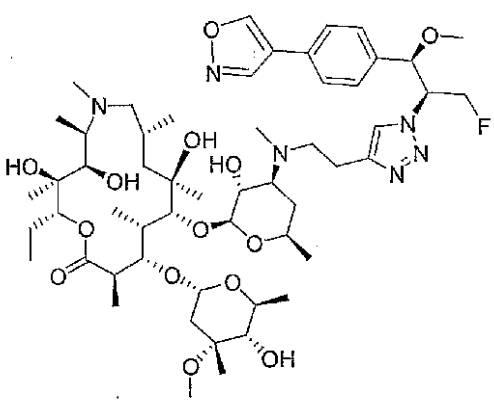
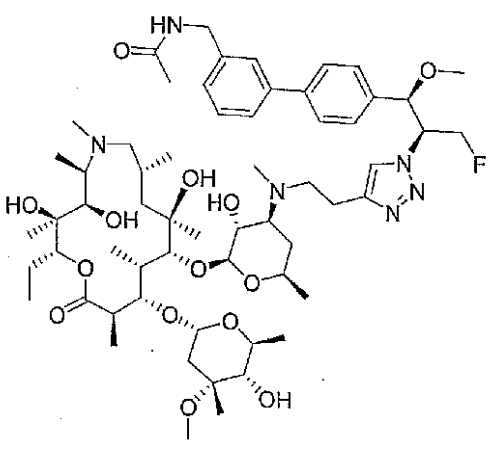
【0200】

【化 6 2】

103		10
104		20
105		30

【 0 2 0 1 】

【化 6 3】

106	
107	
108	

【0 2 0 2】

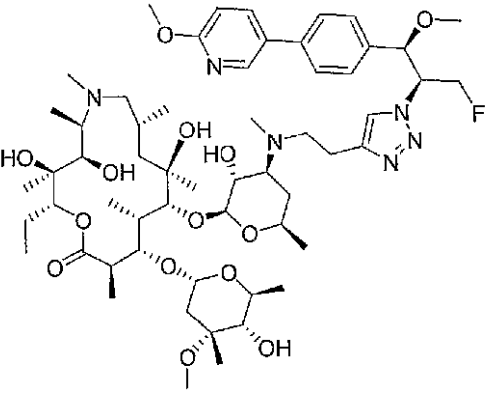
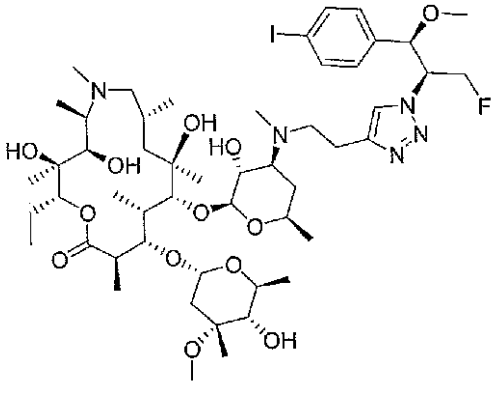
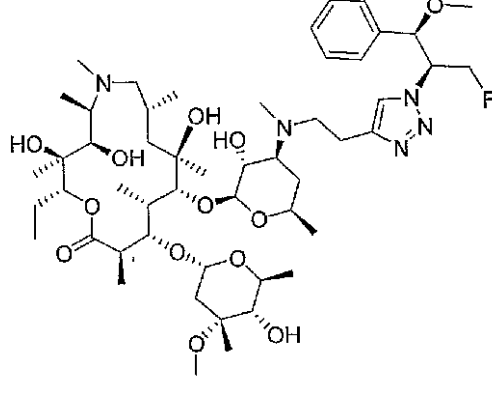
10

20

30

40

【化 6 4】

109	
110	
111	

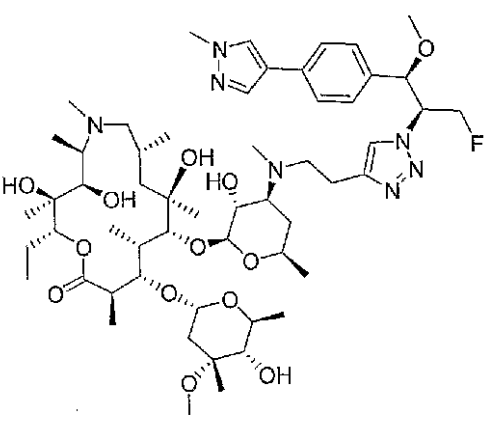
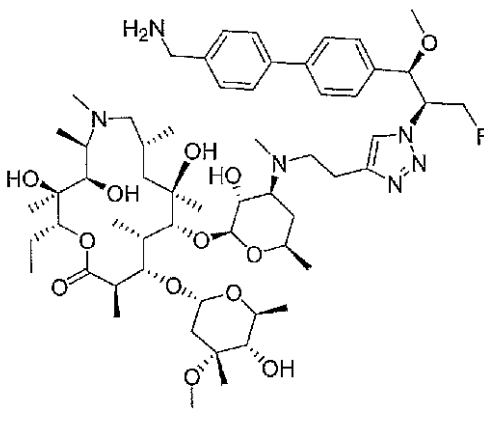
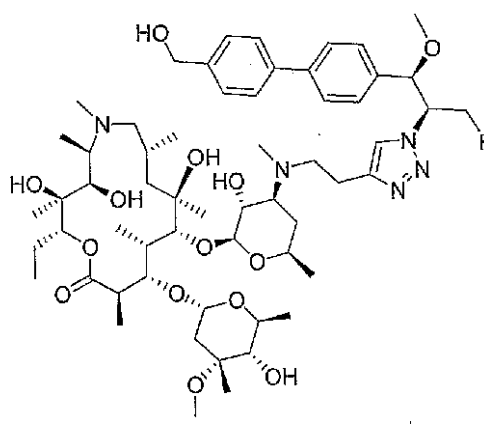
10

20

30

【 0 2 0 3 】

【化 6 5】

112	
113	
114	

【 0 2 0 4 】

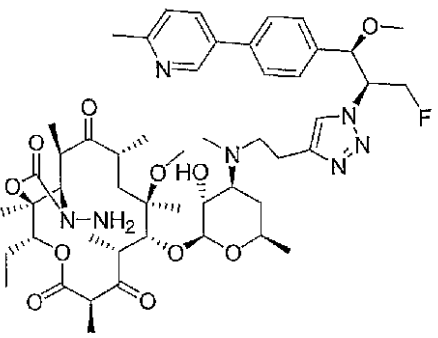
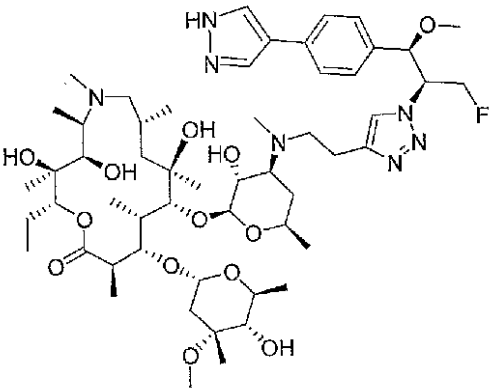
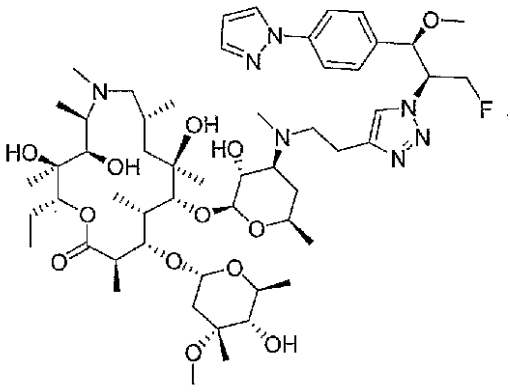
10

20

30

40

【化 6 6】

115	
116	
117	

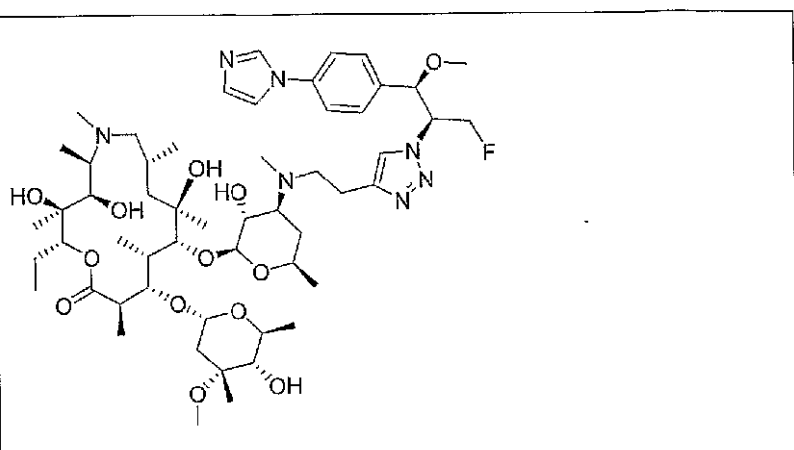
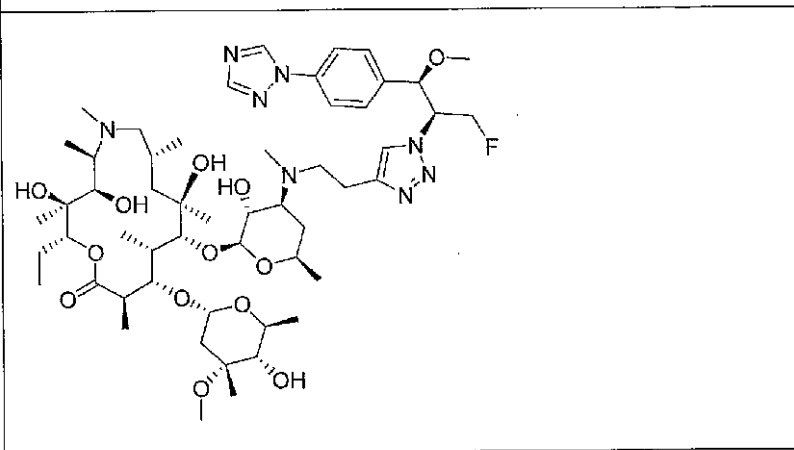
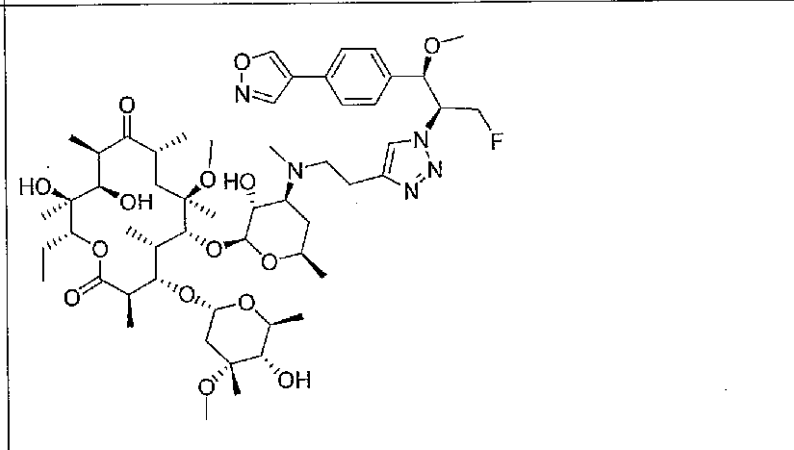
10

20

30

【 0 2 0 5】

【化 6 7】

118	
119	
120	

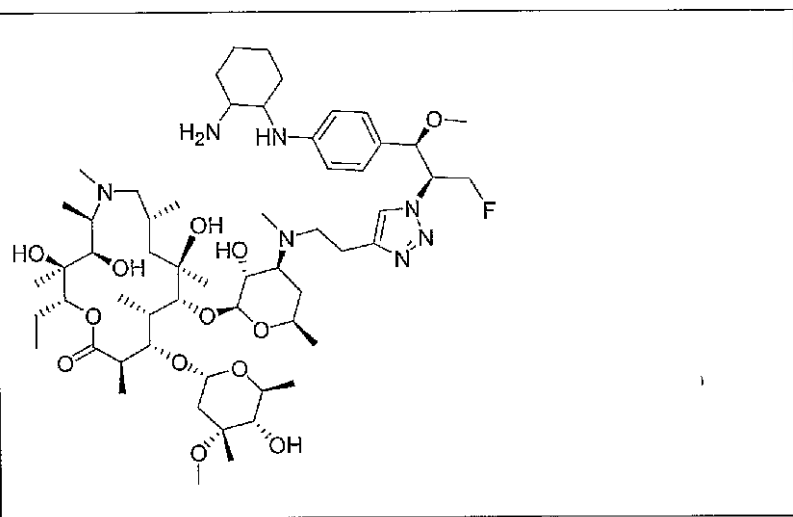
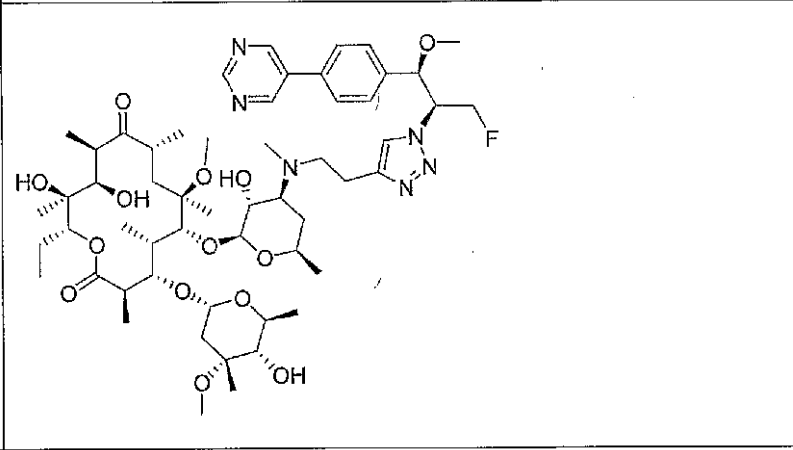
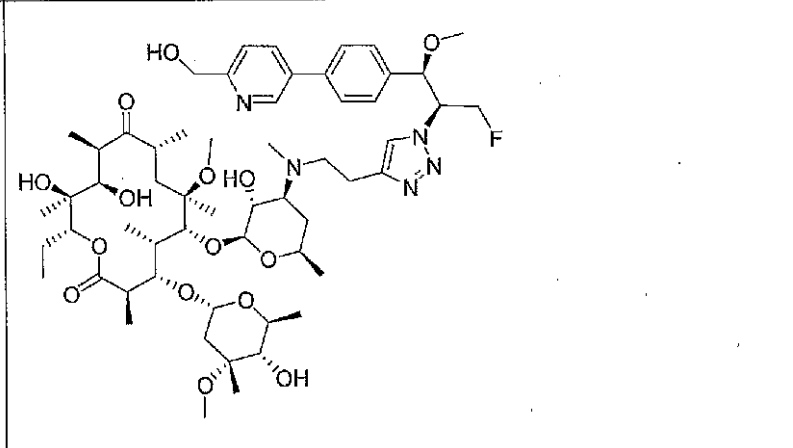
10

20

30

【 0 2 0 6 】

【化 6 8】

121	
122	
123	

【 0 2 0 7 】

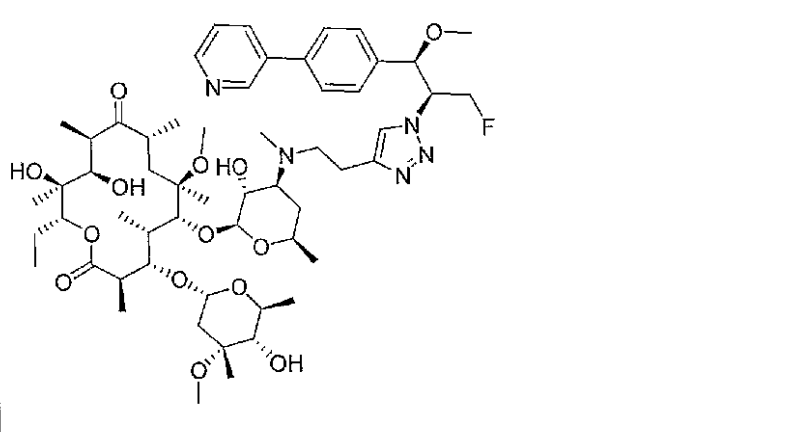
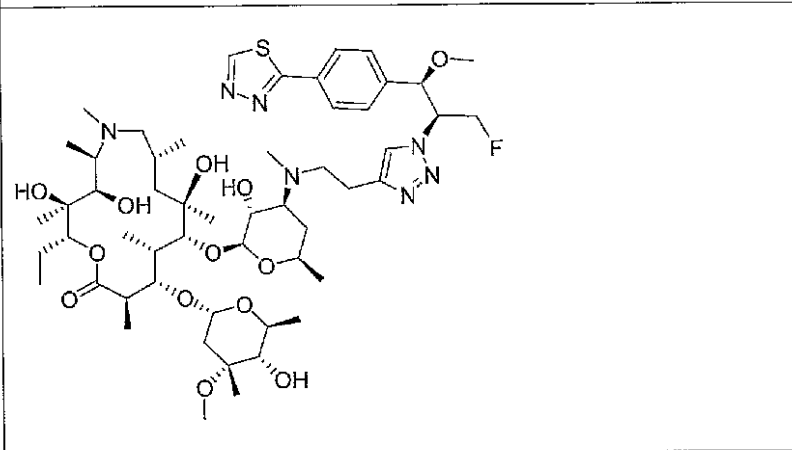
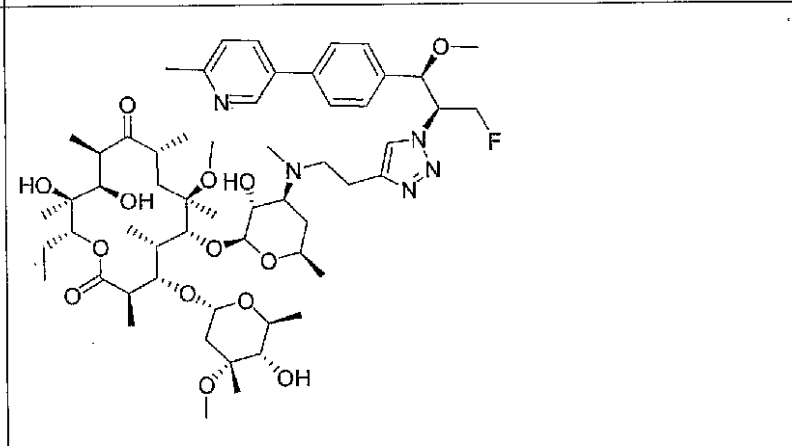
10

20

30

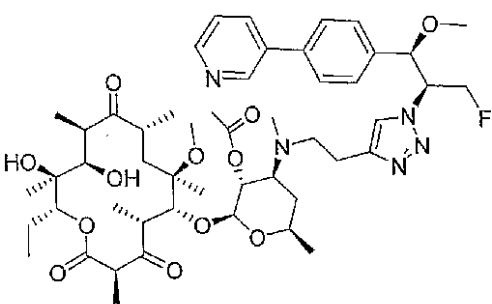
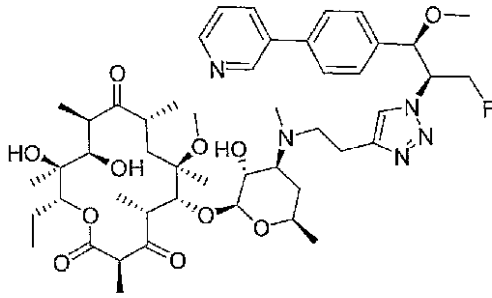
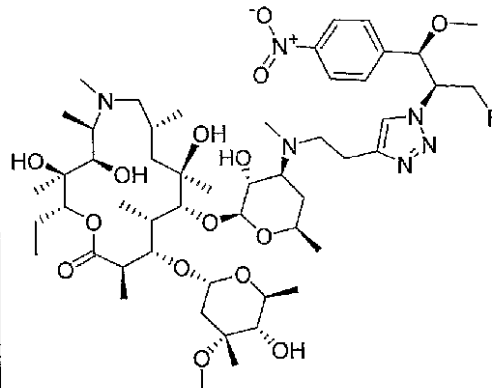
40

【化 6 9】

124	
125	
126	

【 0 2 0 8 】

【化 7 0】

127	
128	
129	

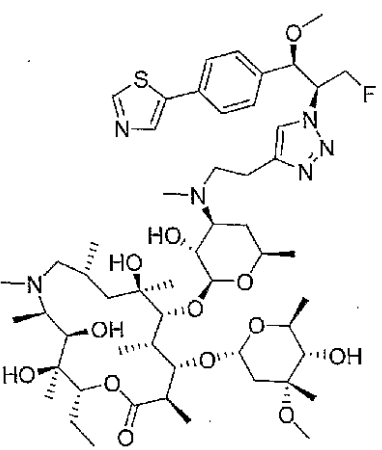
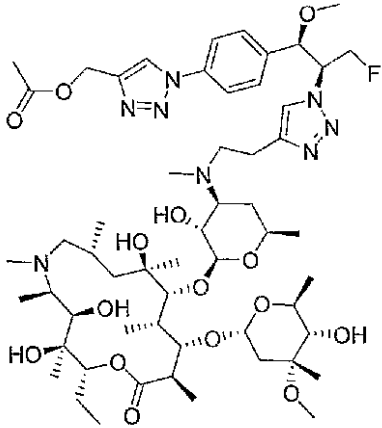
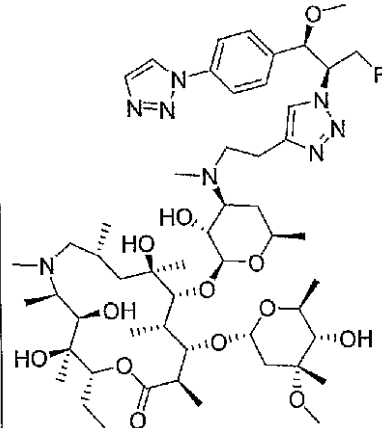
10

20

30

【 0 2 0 9】

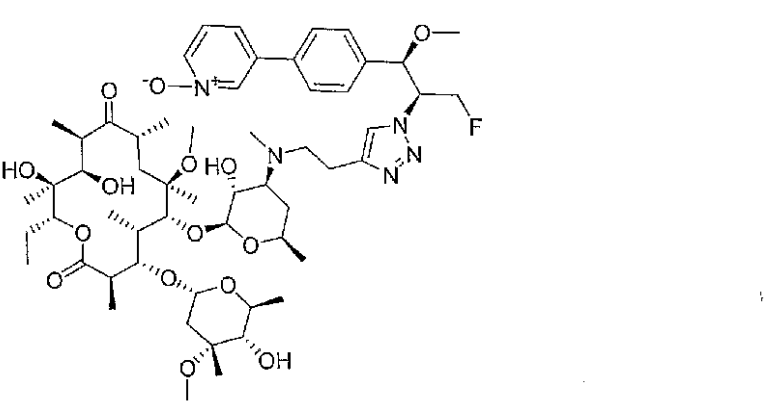
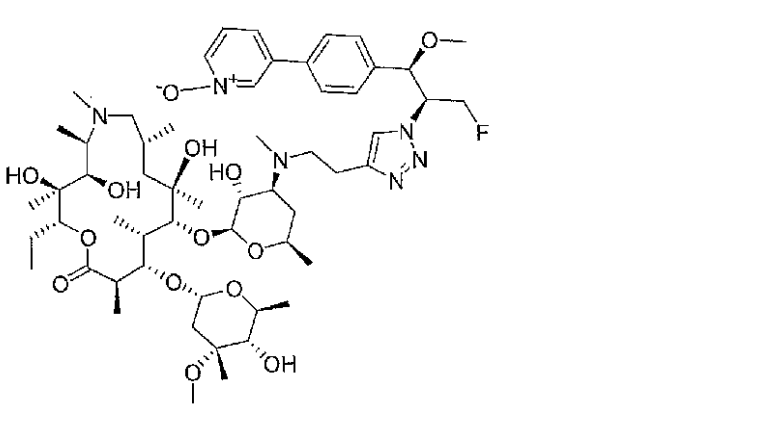
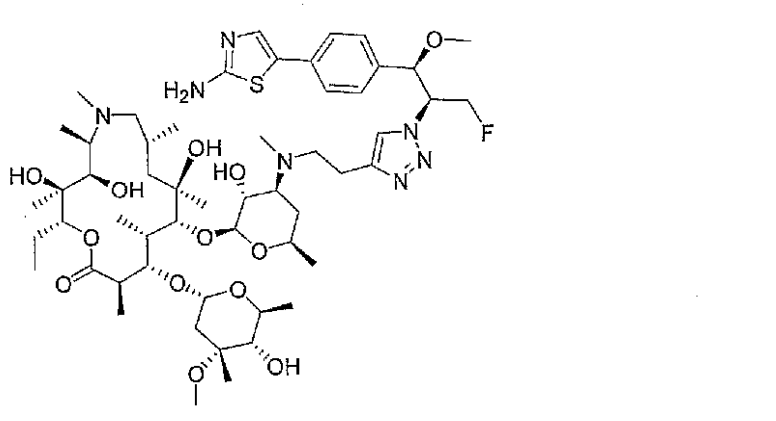
【化 7 1】

130		10
131		20
132		30

40

【 0 2 1 0 】

【化 7 2】

133	
134	
135	

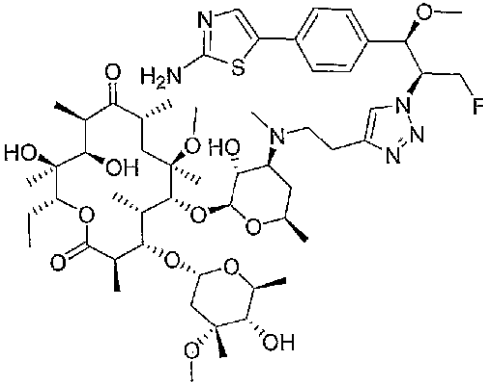
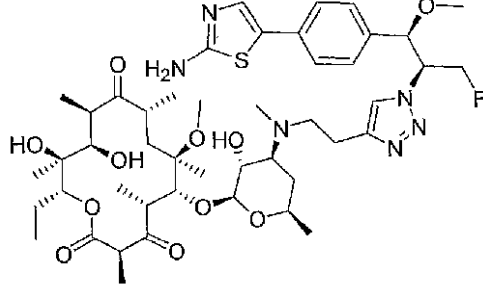
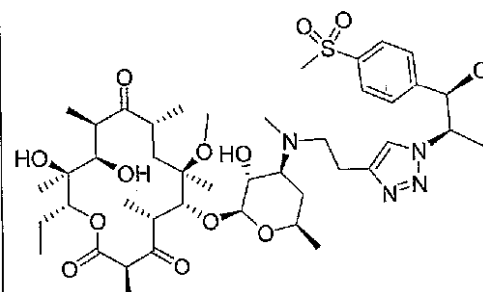
10

20

30

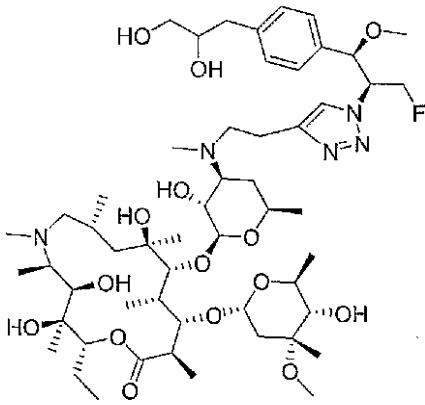
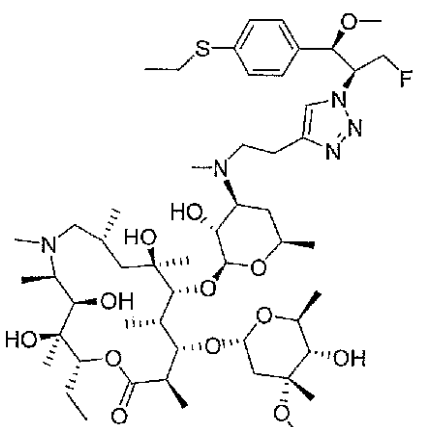
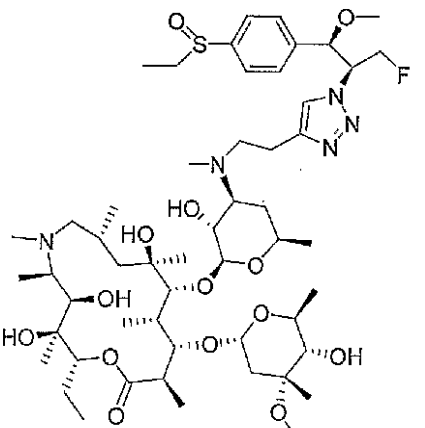
【 0 2 1 1 】

【化 7 3】

136		10
137		20
138		30

【 0 2 1 2 】

【化 7 4】

139	
140	
141	

10

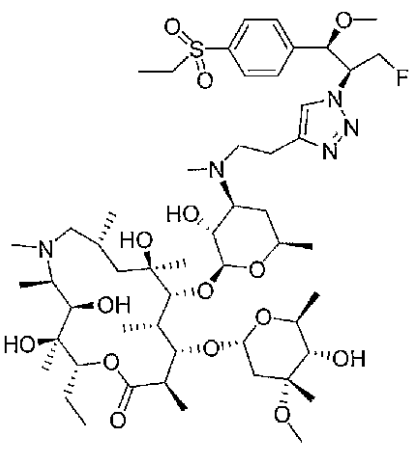
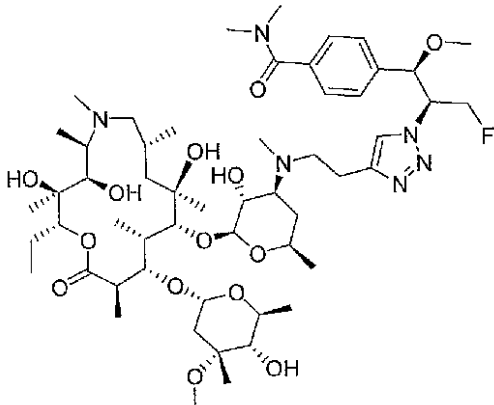
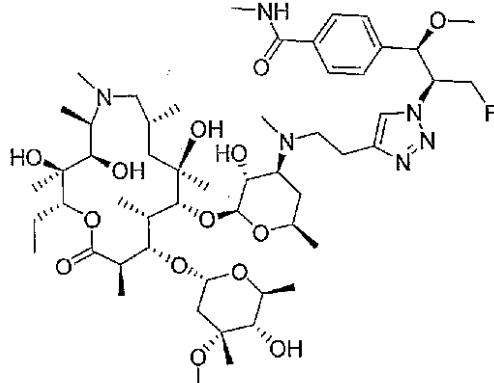
20

30

40

【 0 2 1 3 】

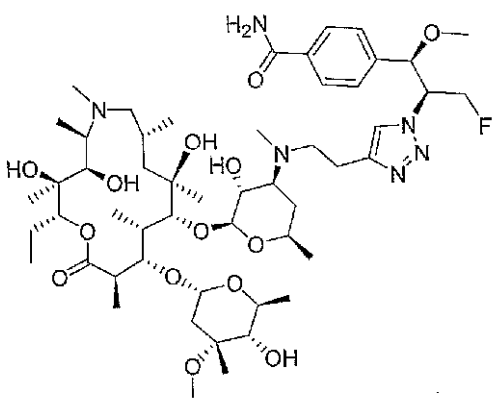
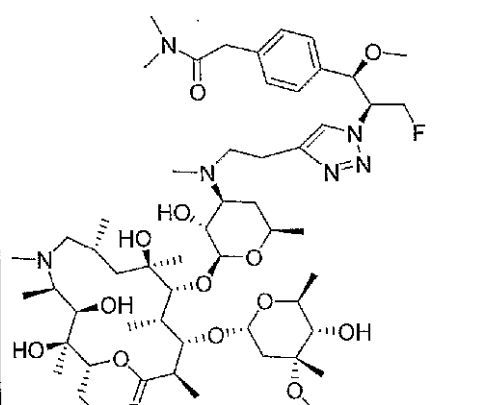
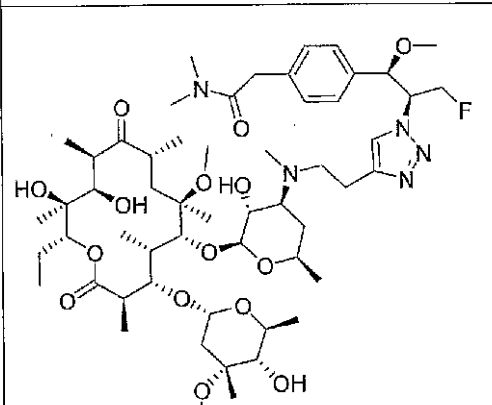
【化 7 5】

142		10
143		20
144		30

【 0 2 1 4 】

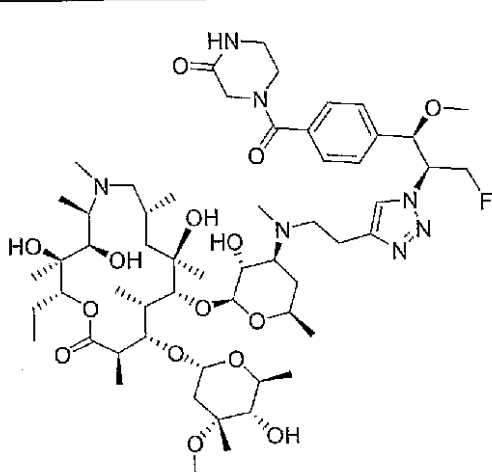
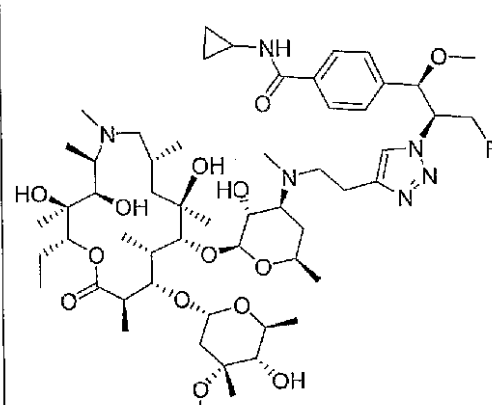
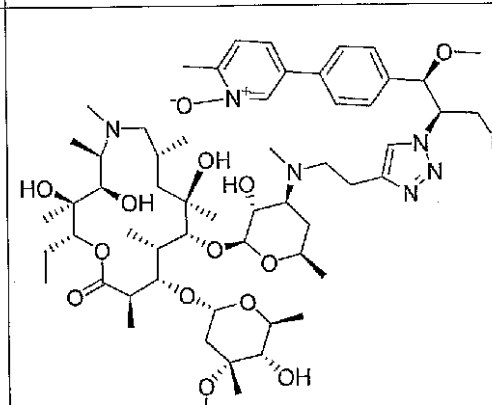
40

【化 7 6】

145		10
146		20
147		30

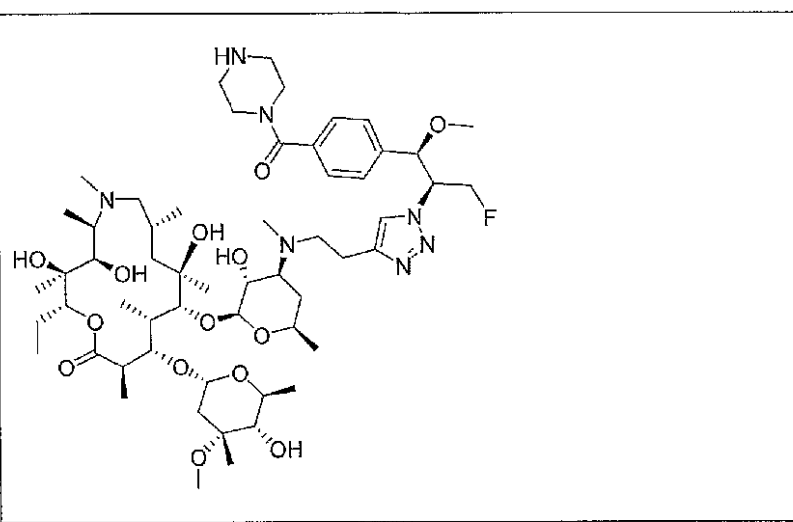
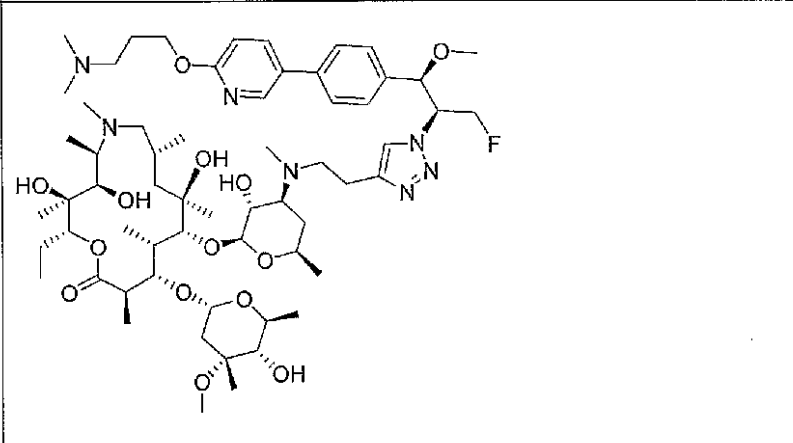
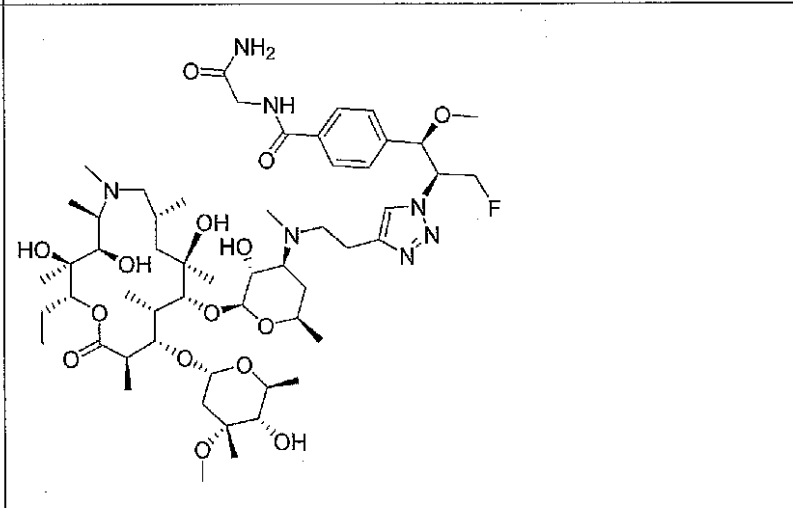
【 0 2 1 5 】

【化 7 7】

148		10
149		20
150		30

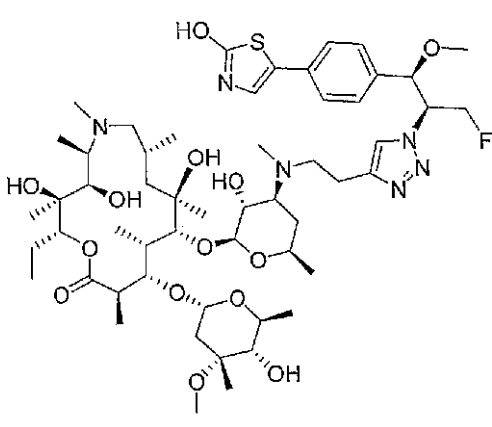
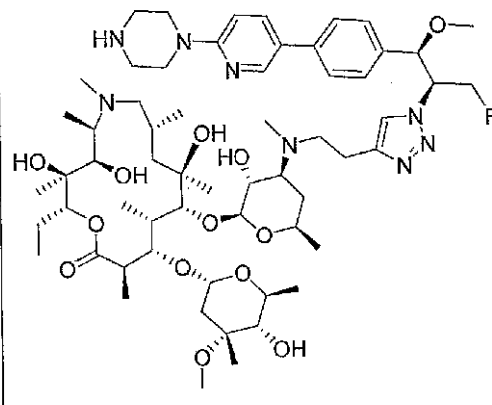
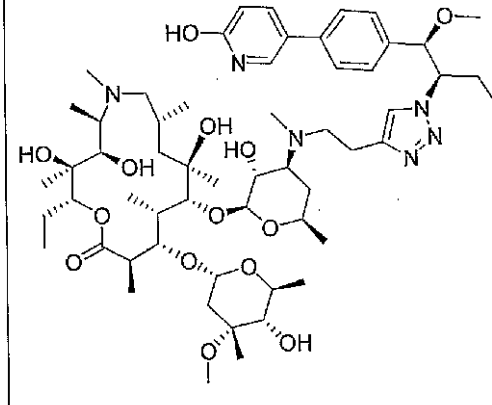
【 0 2 1 6】

【化 7 8】

151	
152	
153	

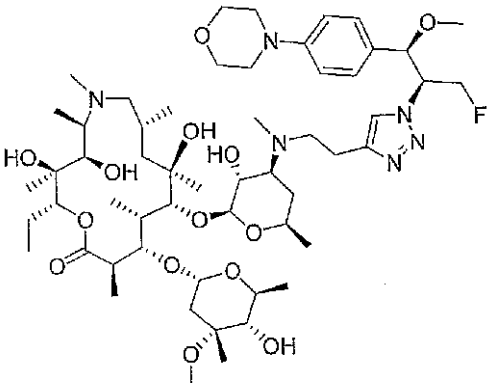
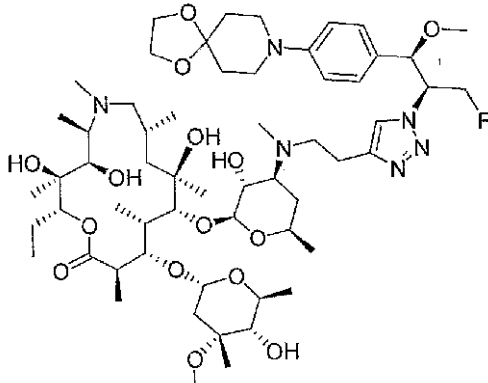
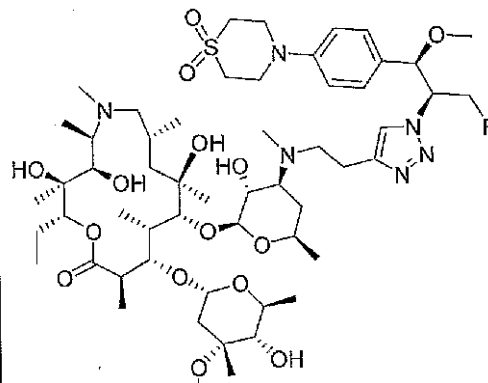
【 0 2 1 7 】

【化 7 9】

154		10
155		20
156		30

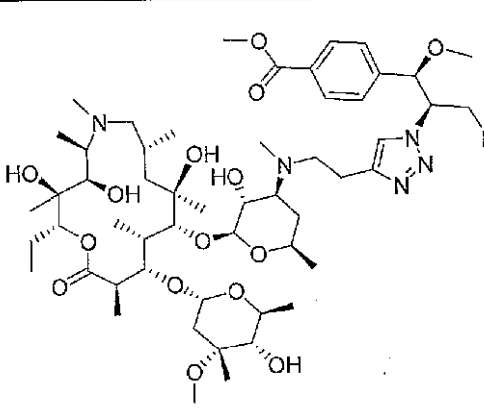
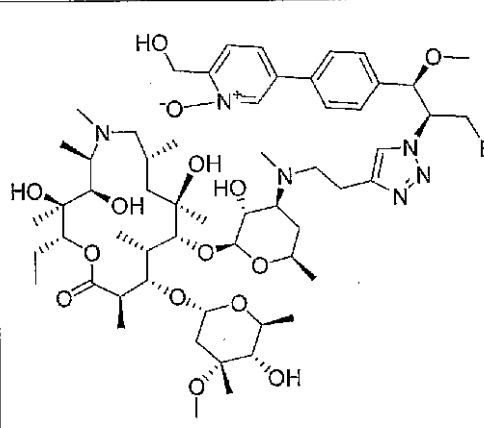
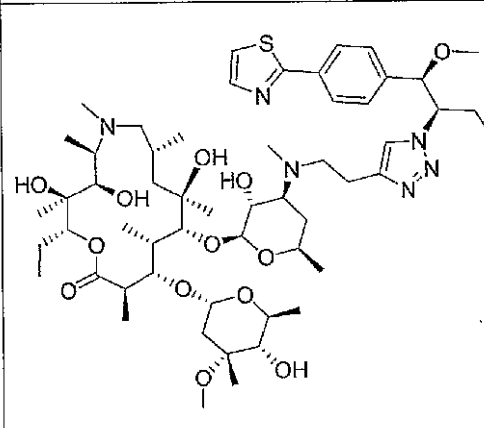
【 0 2 1 8 】

【化 8 0】

157		10
158		20
159		30

【 0 2 1 9 】

【化 8 1】

160	
161	
162	

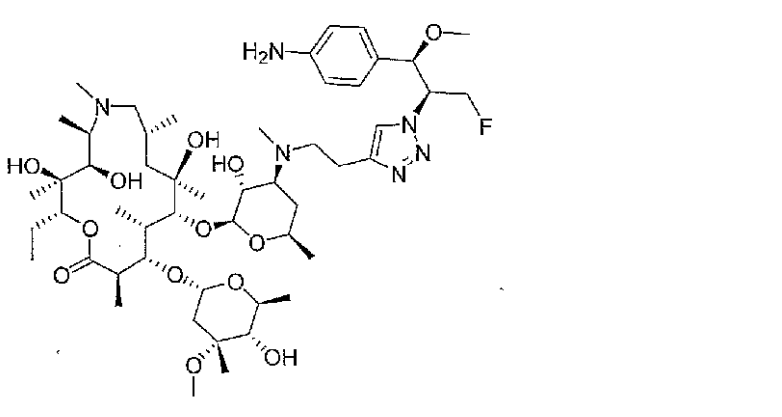
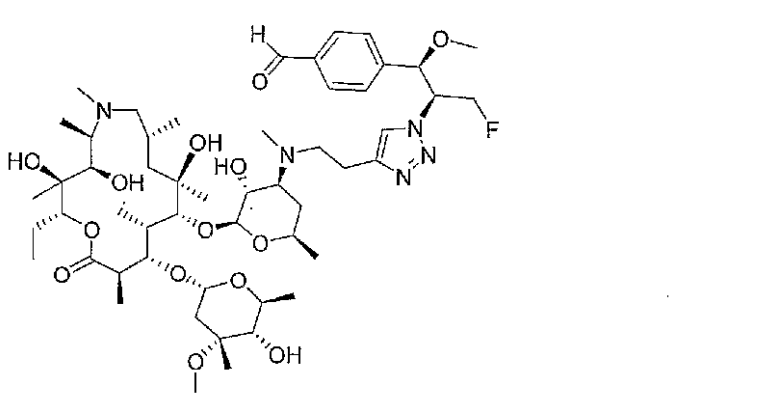
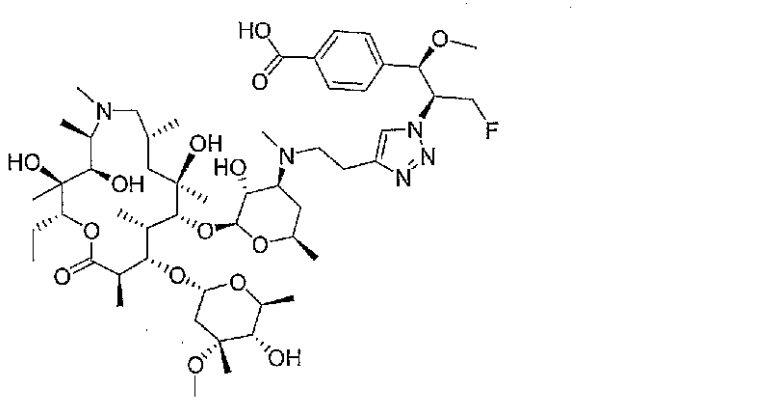
10

20

30

【 0 2 2 0 】

【化 8 2】

163	
164	
165	

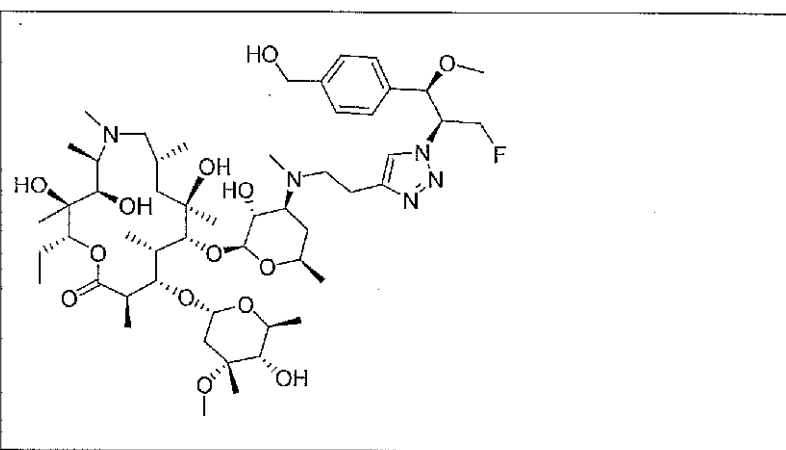
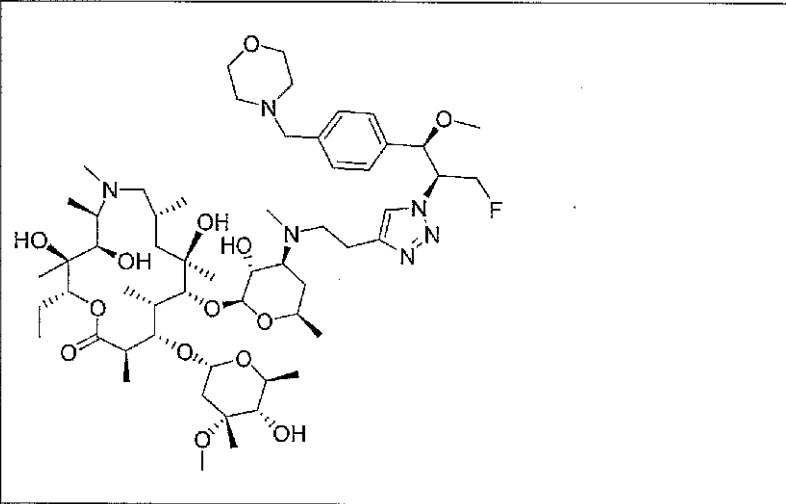
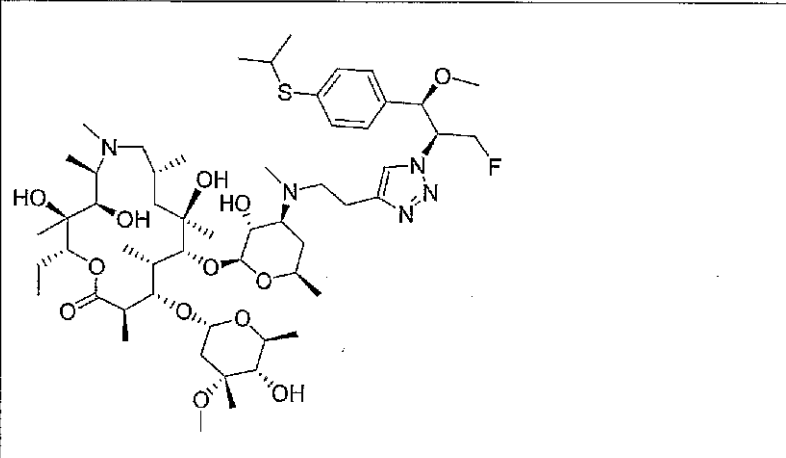
10

20

30

【 0 2 2 1】

【化 8 3】

166	
167	
168	

【 0 2 2 2 】

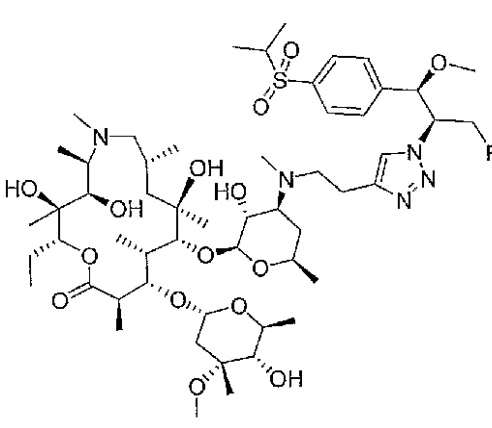
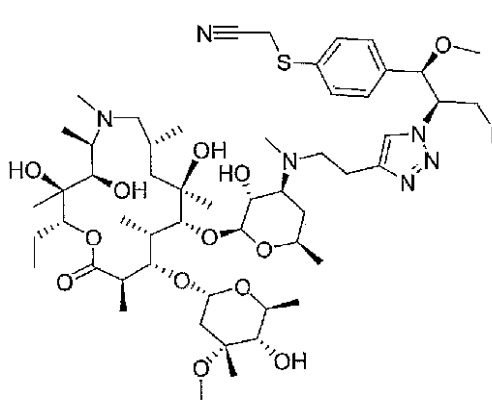
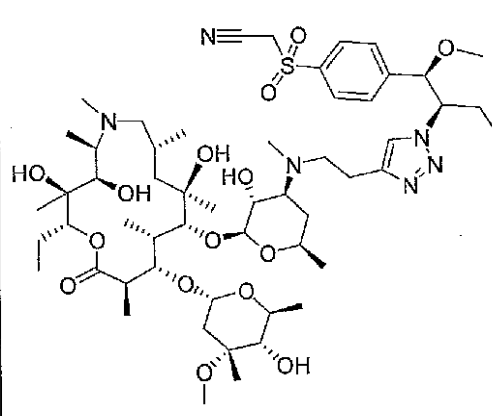
10

20

30

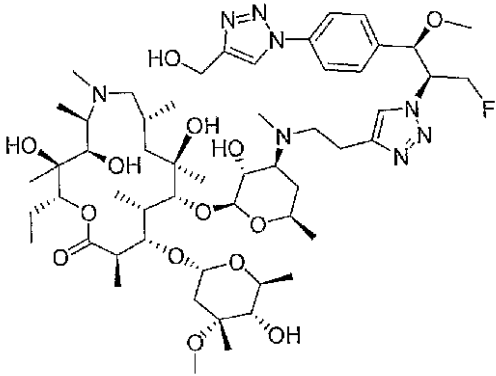
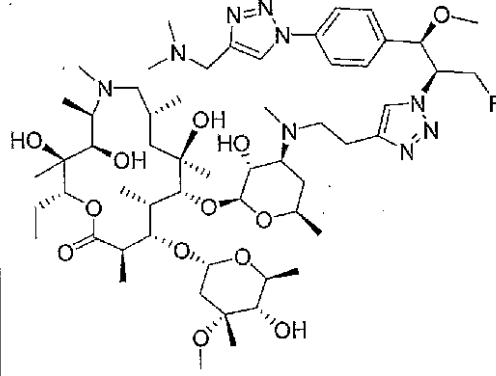
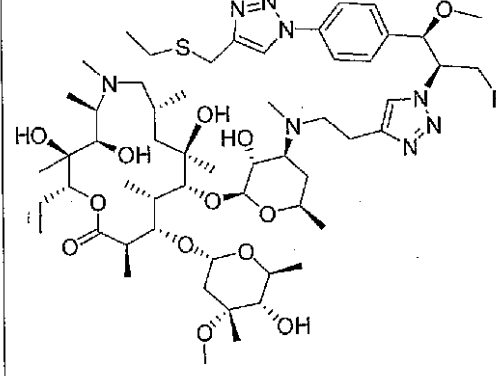
40

【化 8 4】

169		10
170		20
171		30

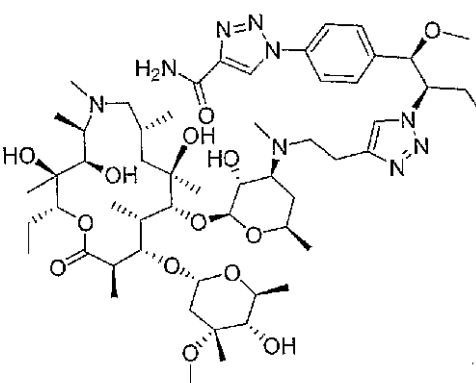
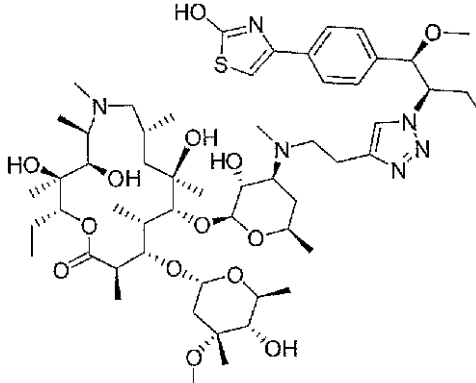
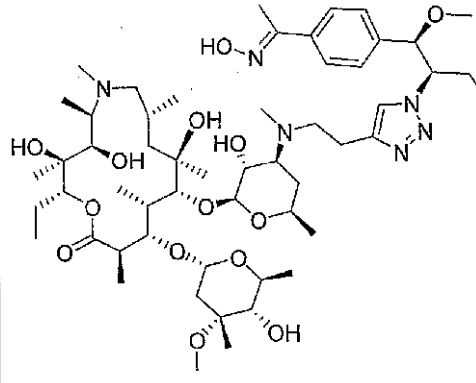
【 0 2 2 3 】

【化 8 5】

172		10
173		20
174		30

【 0 2 2 4 】

【化 8 6】

175	
176	
177	

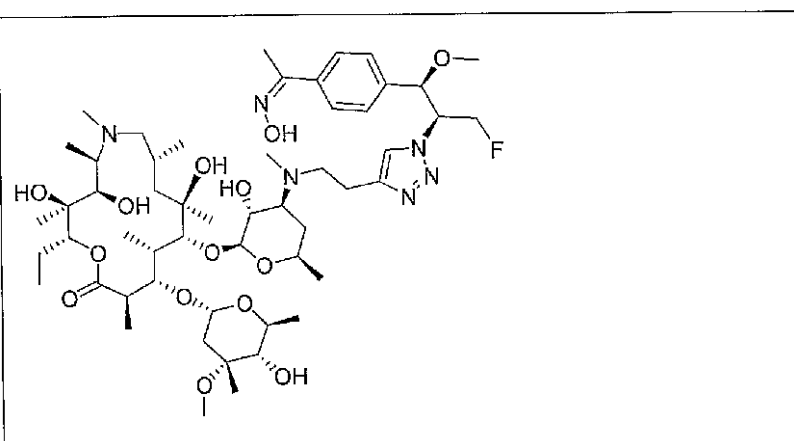
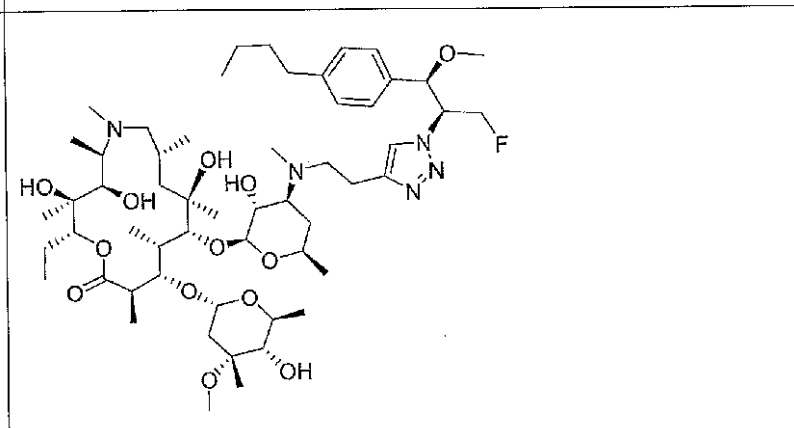
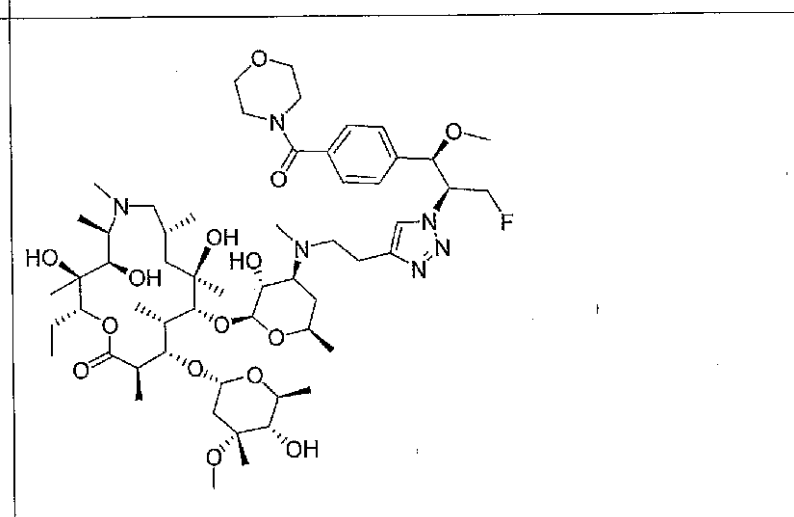
10

20

30

【 0 2 2 5 】

【化 8 7】

178	
179	
180	

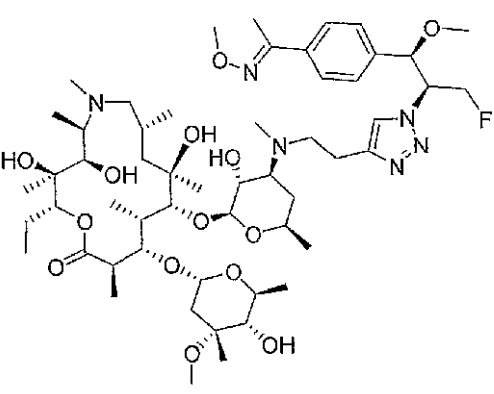
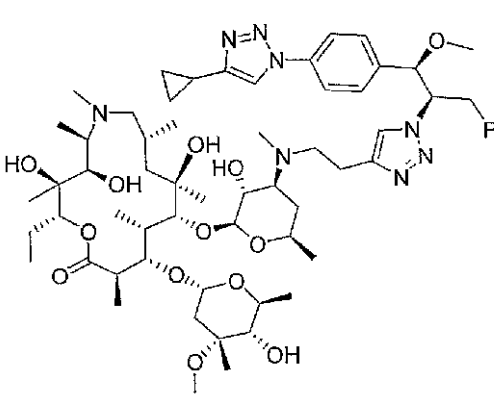
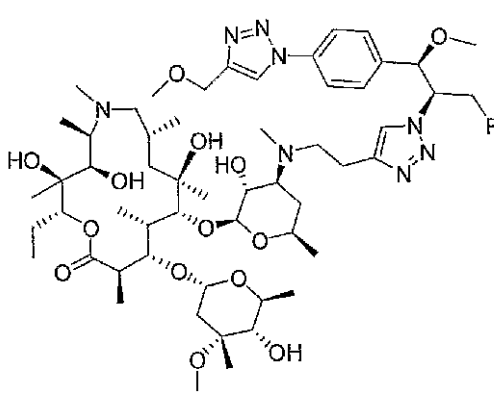
【 0 2 2 6 】

10

20

30

【化 8 8】

181	
182	
183	

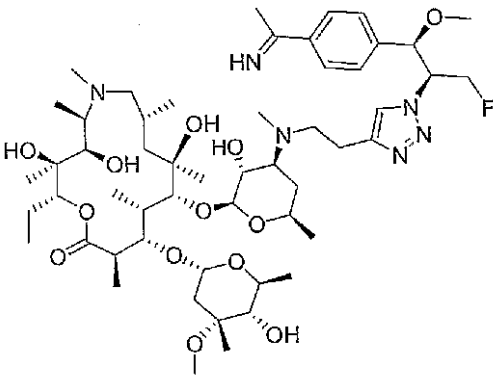
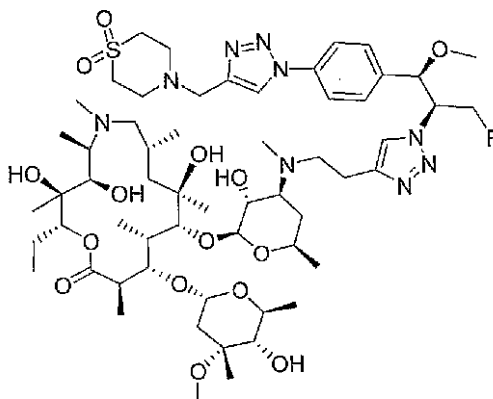
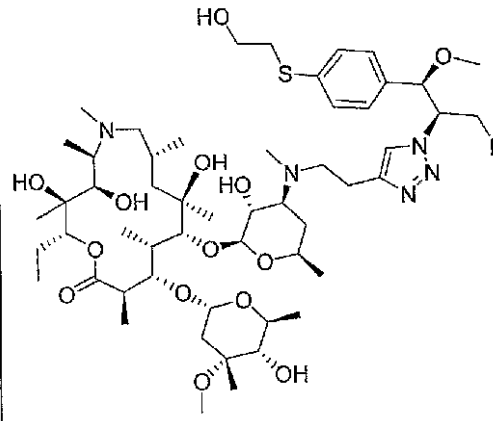
10

20

30

【 0 2 2 7 】

【化 8 9】

184	
185	
186	

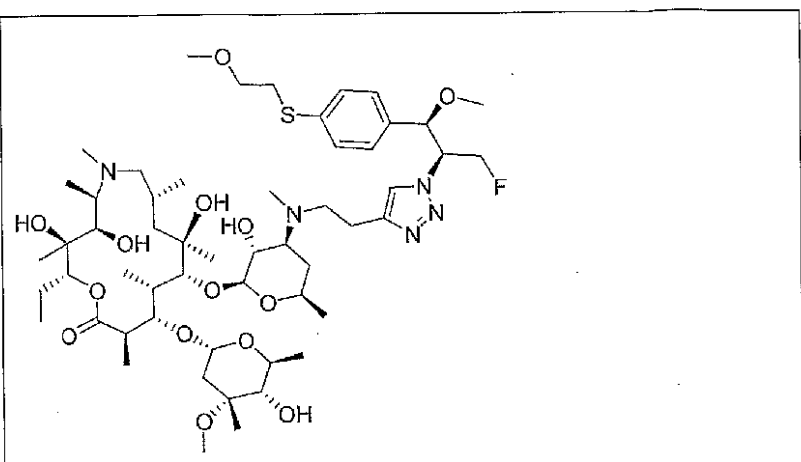
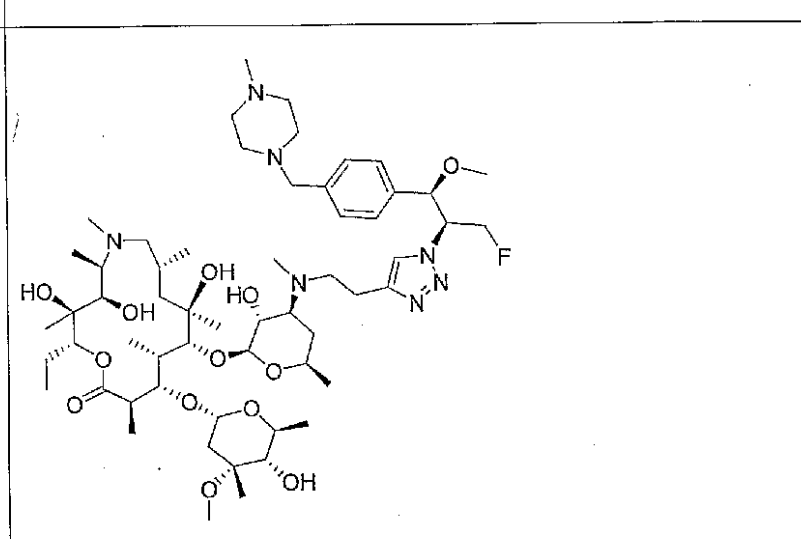
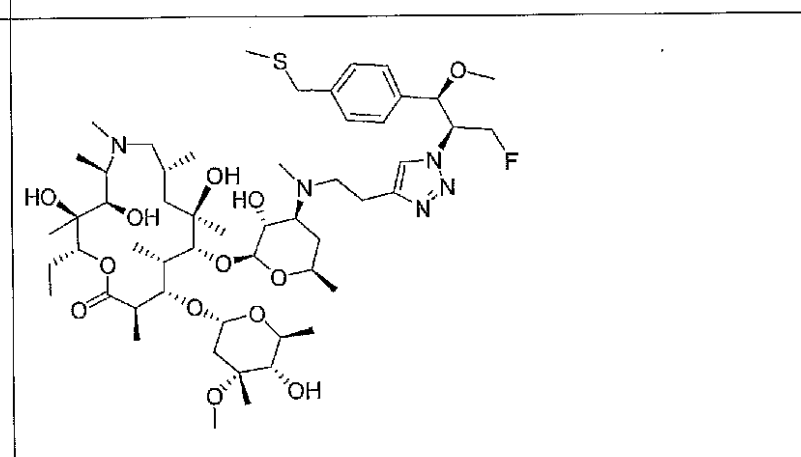
10

20

30

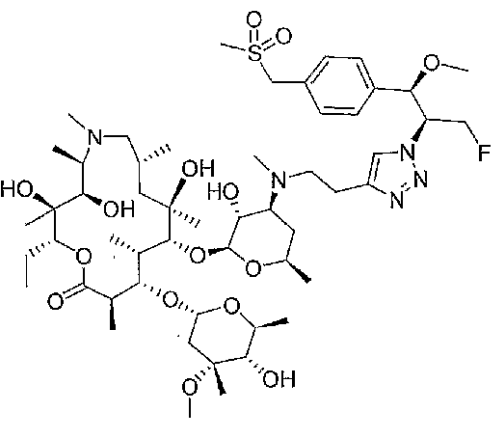
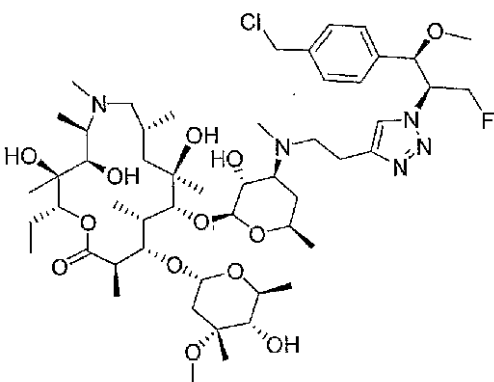
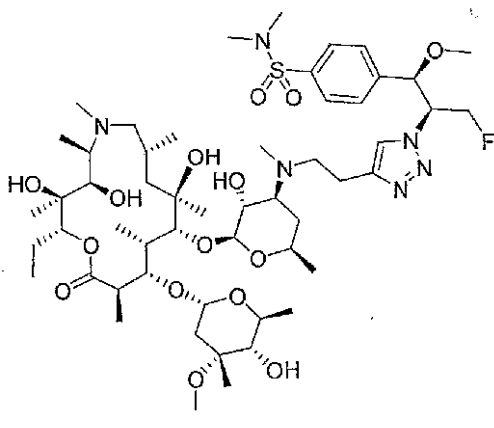
【 0 2 2 8 】

【化 9 0】

187	
188	
189	

【 0 2 2 9】

【化 9 1】

190	
191	
192	

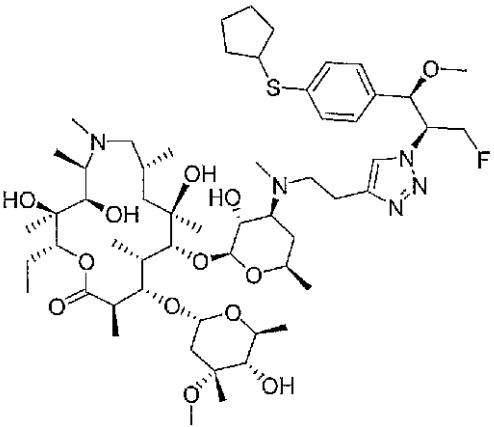
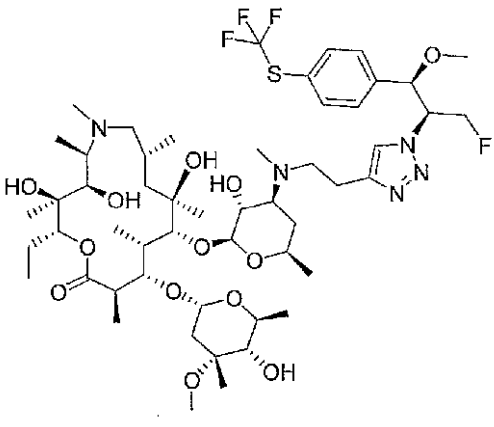
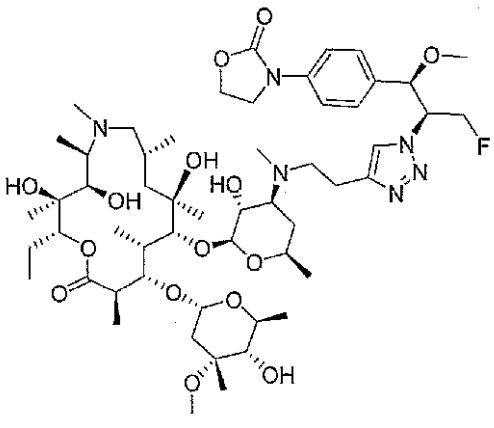
10

20

30

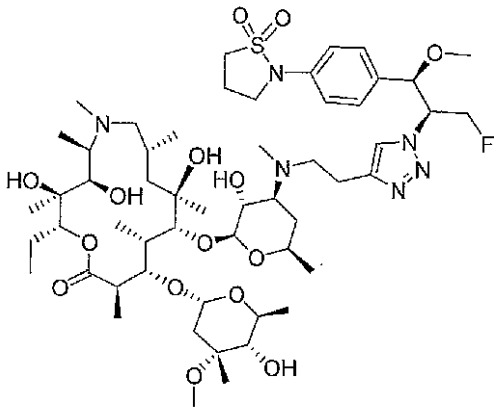
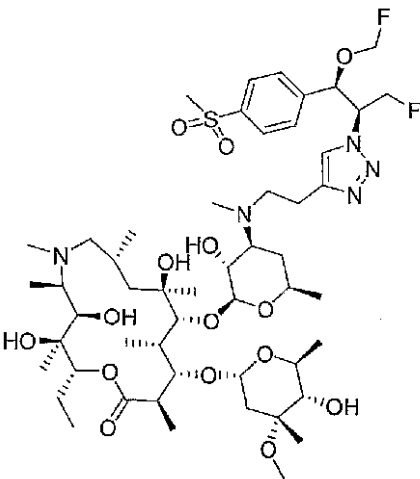
【 0 2 3 0 】

【化 9 2】

193		10
194		20
195		30

【 0 2 3 1】

【化 9 3】

196	
197	

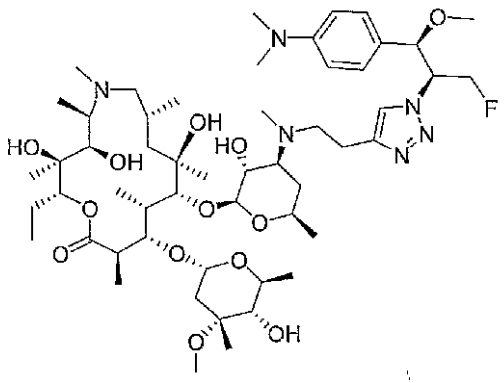
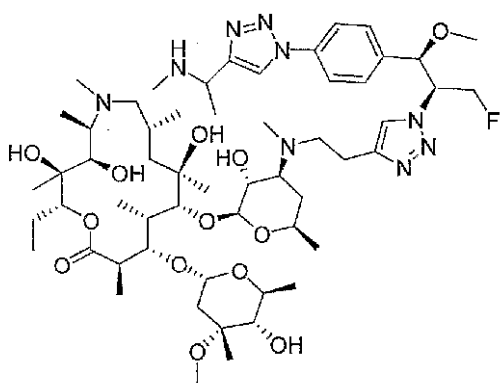
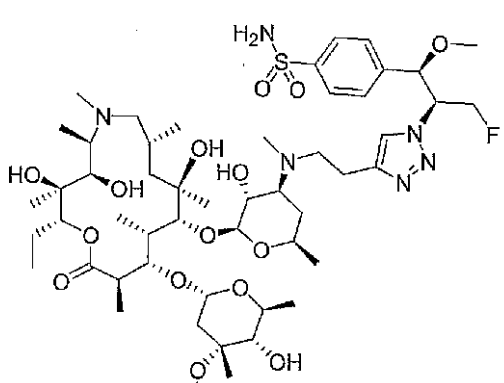
10

20

30

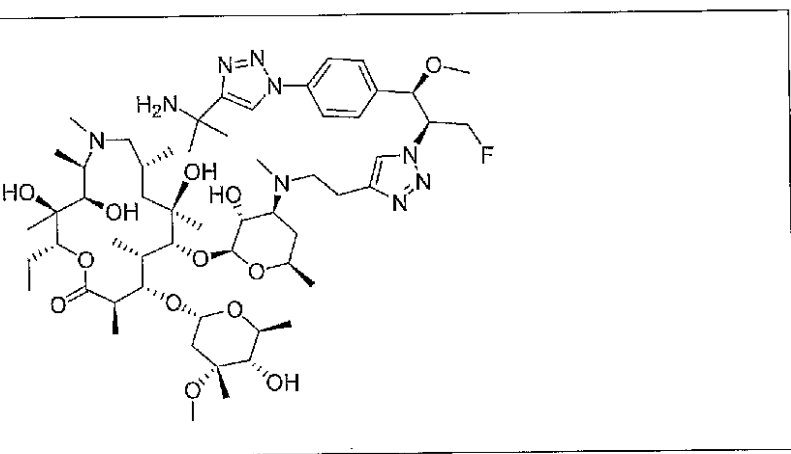
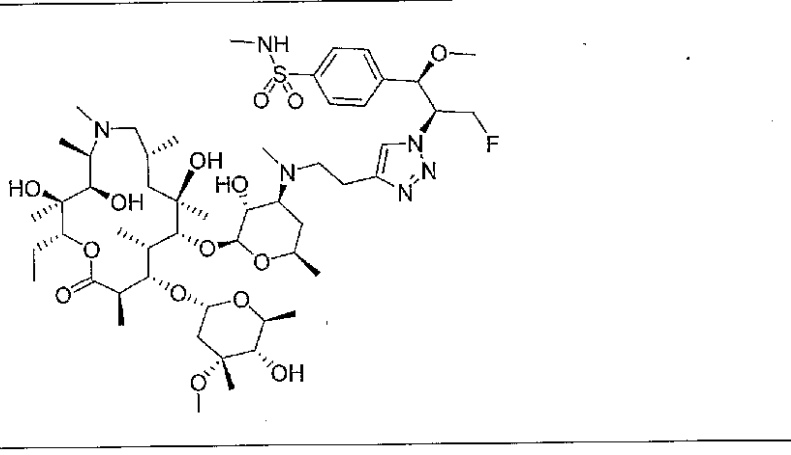
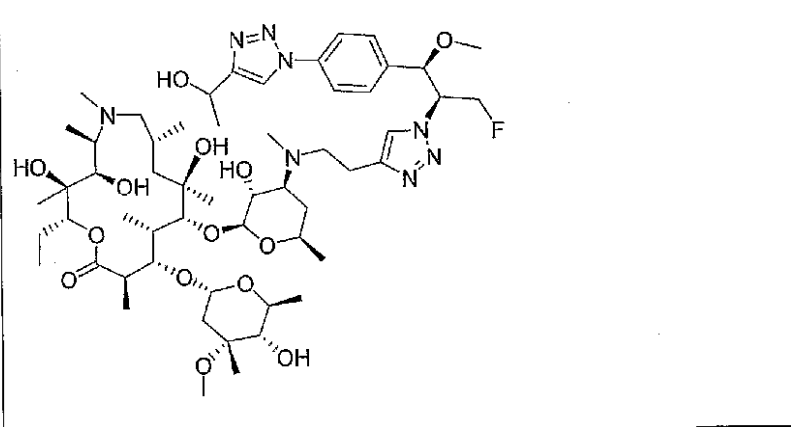
【 0 2 3 2 】

【化 9 4】

198		10
199		20
200		30

【 0 2 3 3 】

【化 9 5】

201	
202	
203	

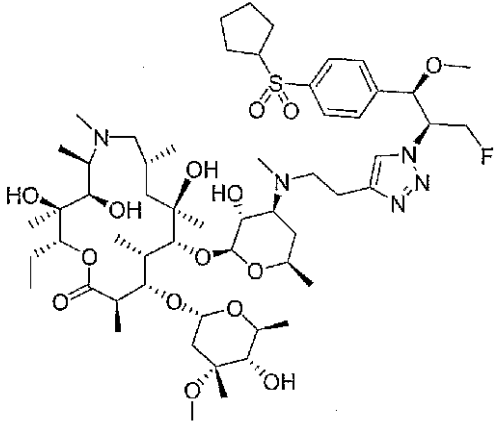
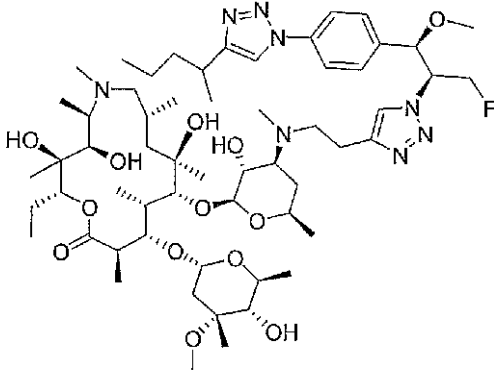
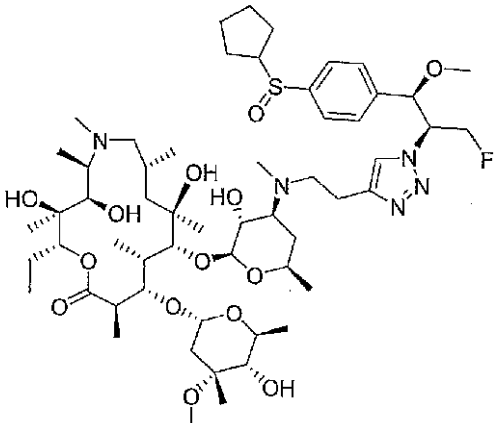
10

20

30

【 0 2 3 4 】

【化 9 6】

204	
205	
206	

【 0 2 3 5】

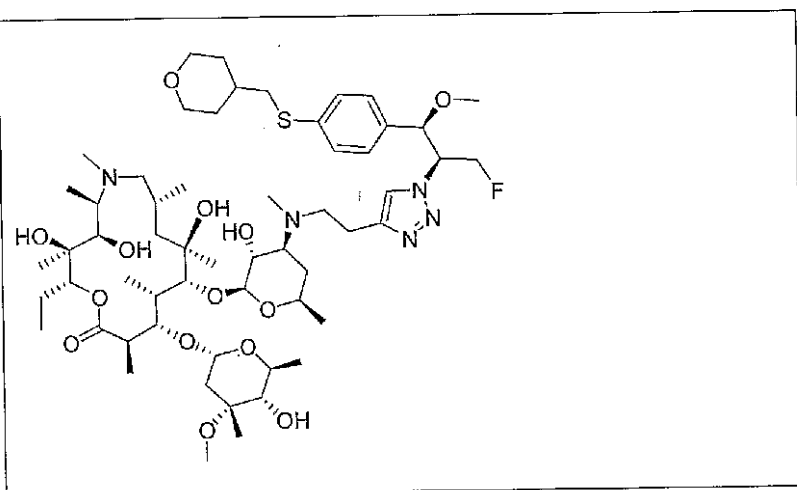
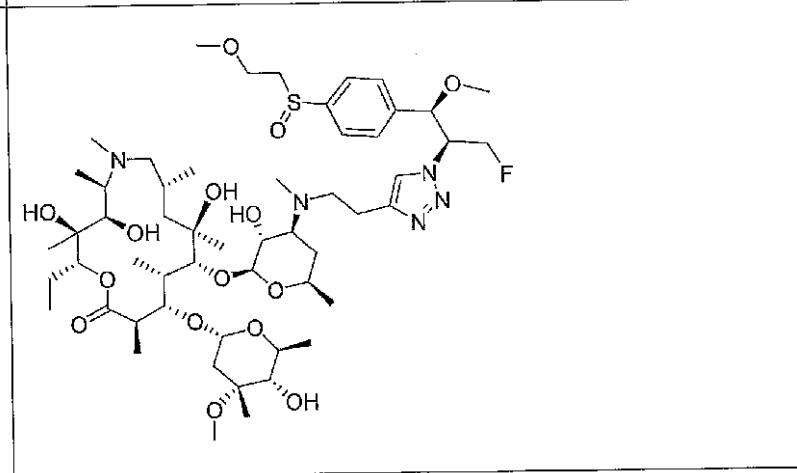
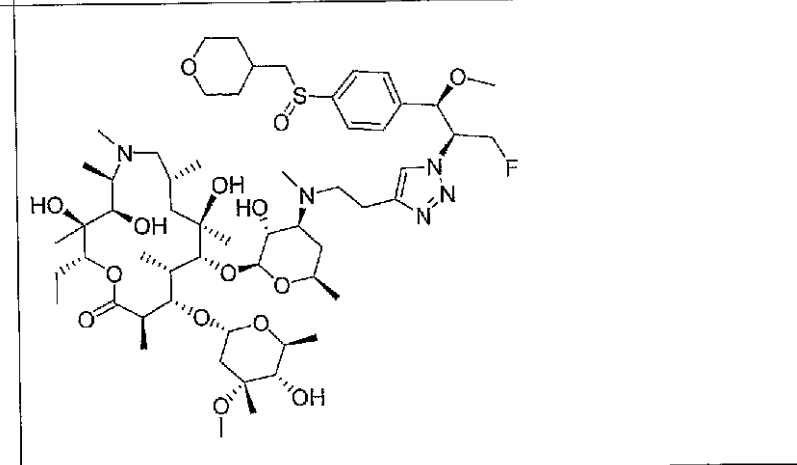
10

20

30

40

【化 9 7】

207	
208	
209	

【 0 2 3 6 】

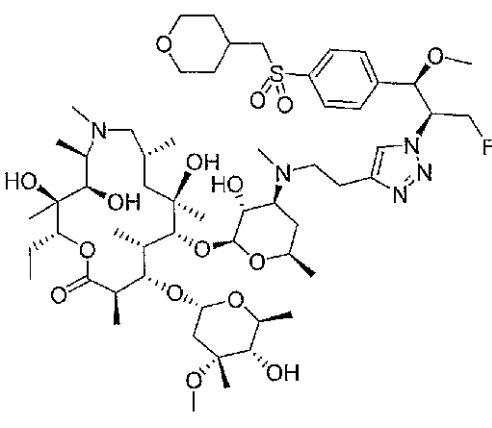
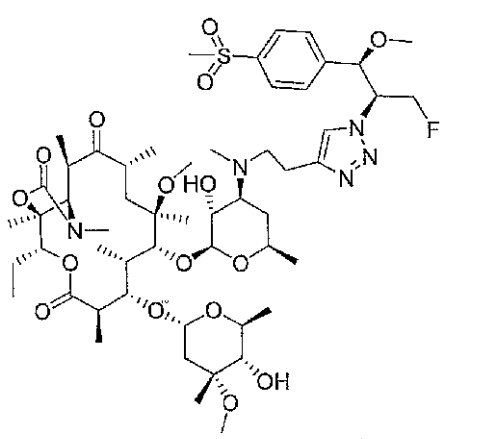
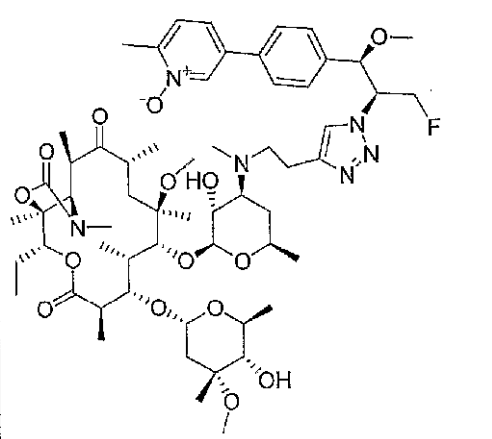
10

20

30

40

【化 9 8】

210	
211	
212	

【 0 2 3 7 】

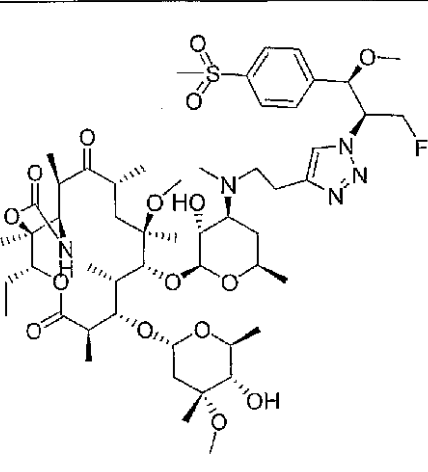
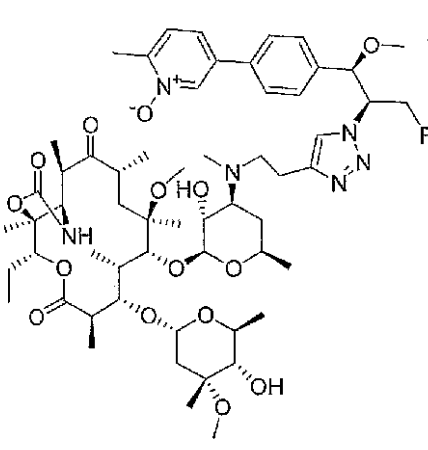
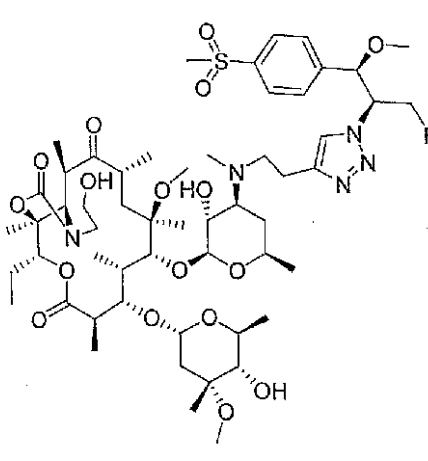
10

20

30

40

【化 9 9】

213	
214	
215	

【 0 2 3 8 】

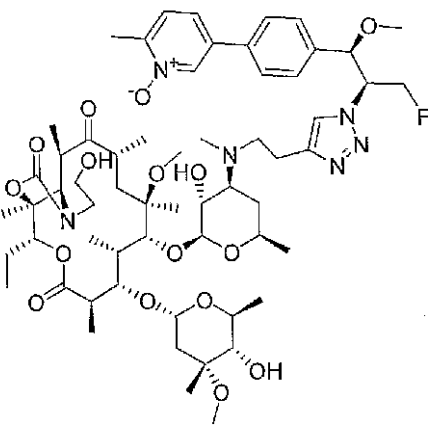
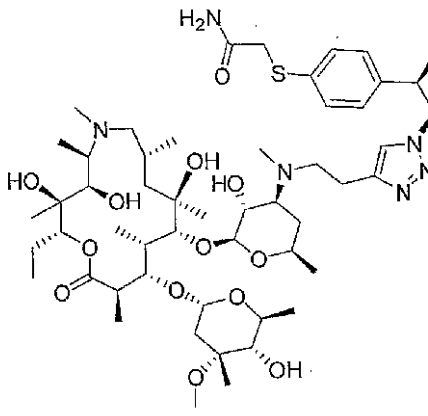
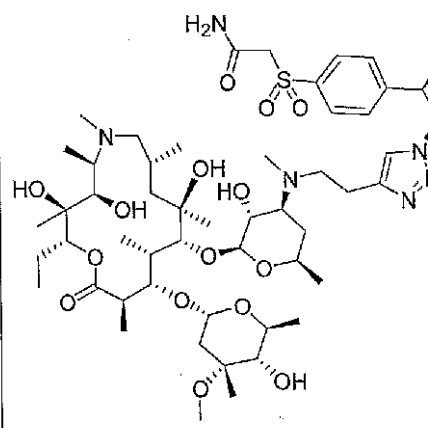
10

20

30

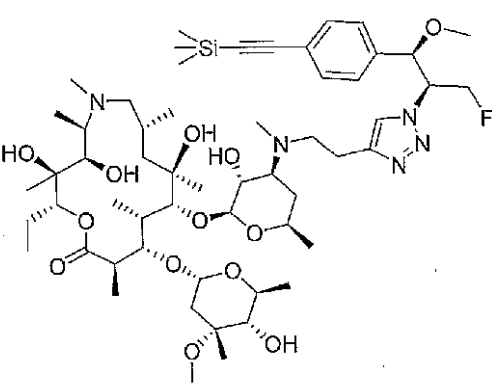
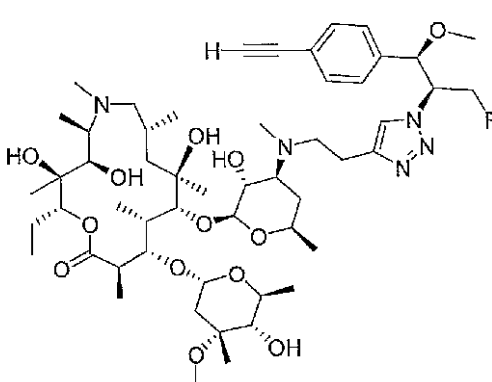
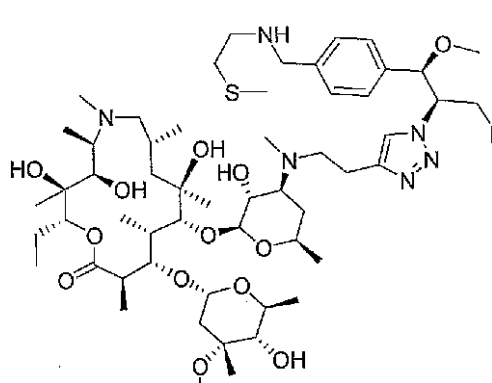
40

【化 1 0 0】

216	
217	
218	

【 0 2 3 9】

【化 1 0 1】

219	
220	
221	

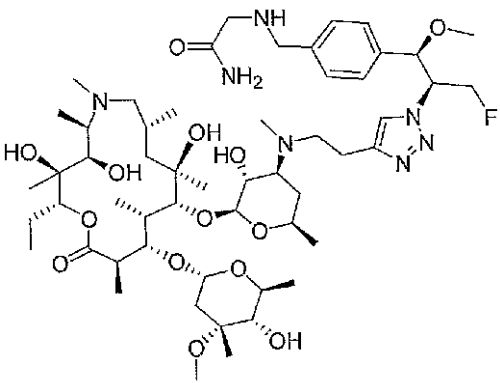
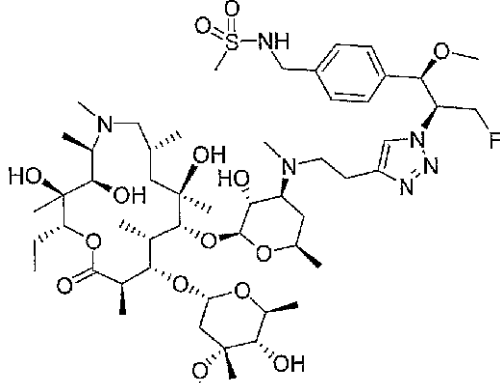
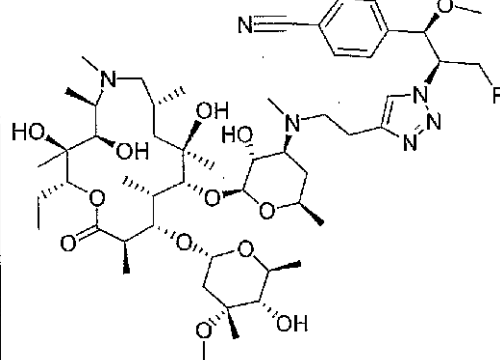
【 0 2 4 0】

10

20

30

【化 1 0 2】

222	
223	
224	

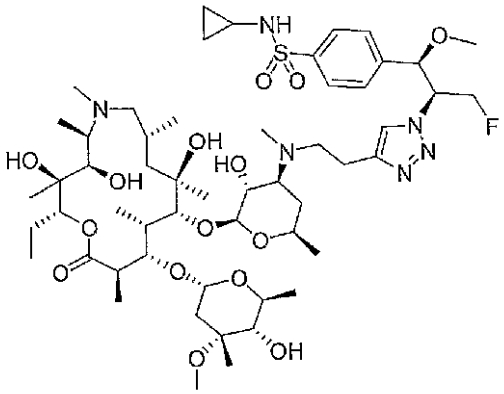
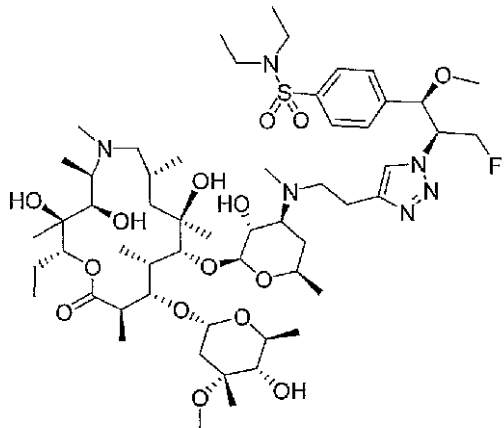
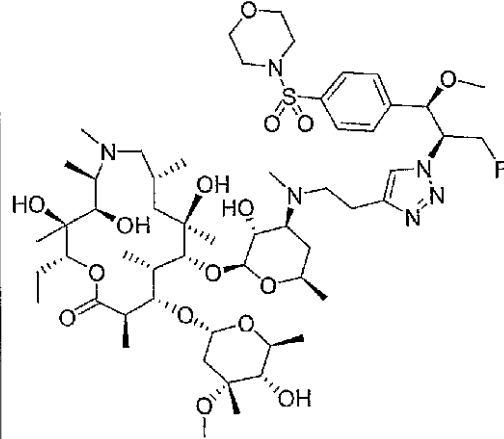
10

20

30

【 0 2 4 1】

【化 1 0 3】

225	
226	
227	

【 0 2 4 2】

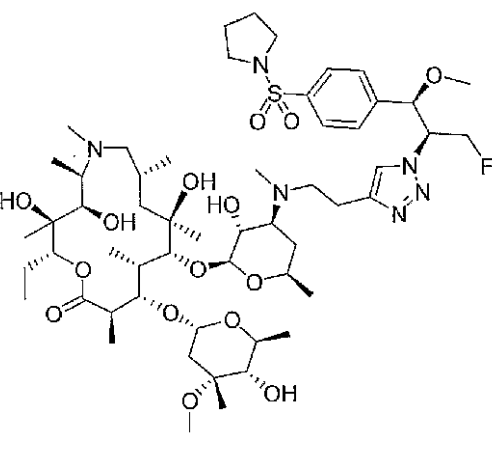
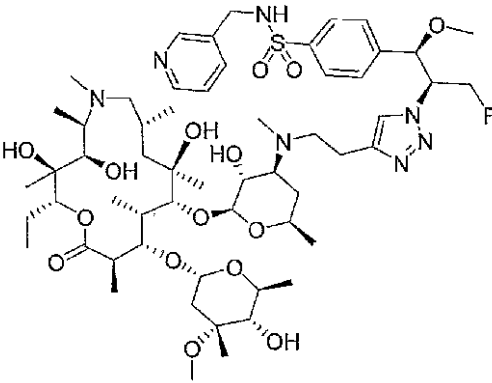
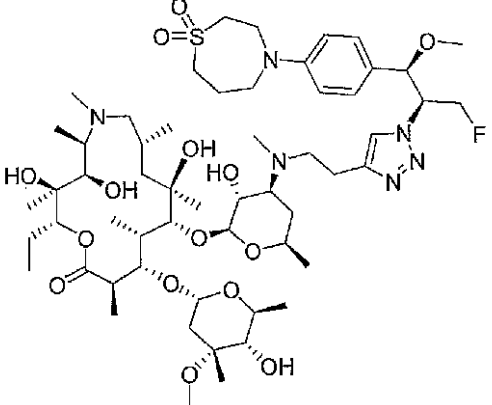
10

20

30

40

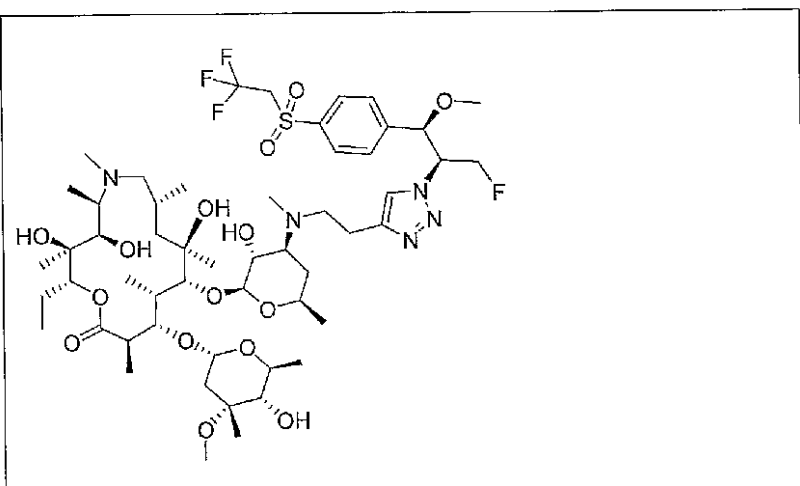
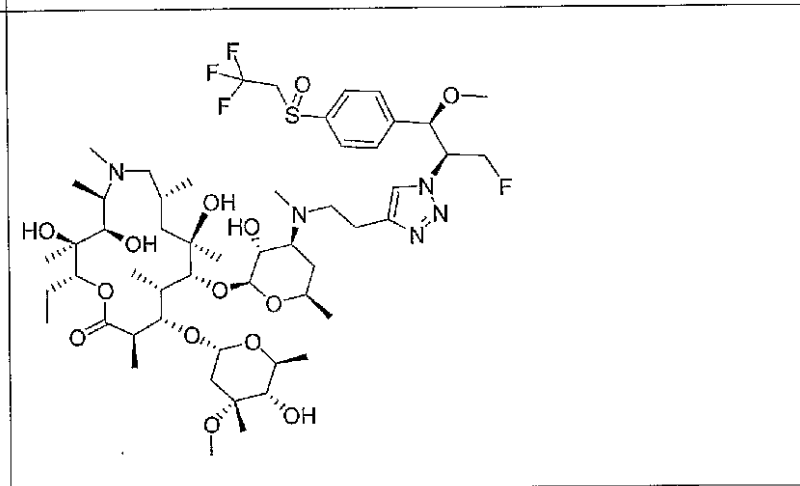
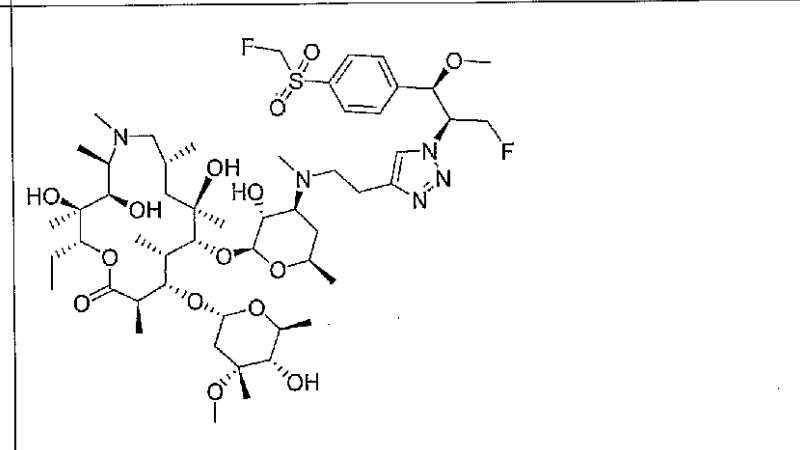
【化 1 0 4】

228		10
229		20
230		30

【 0 2 4 3】

40

【化 1 0 5】

231	
232	
233	

【 0 2 4 4 】

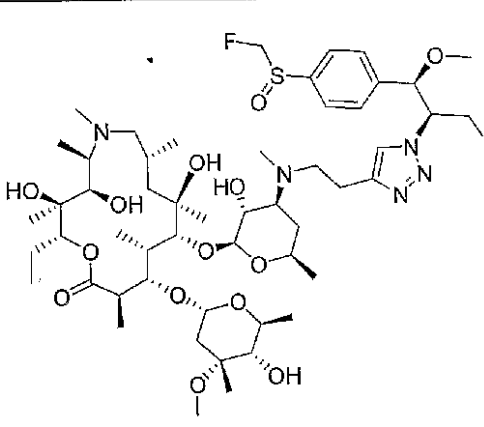
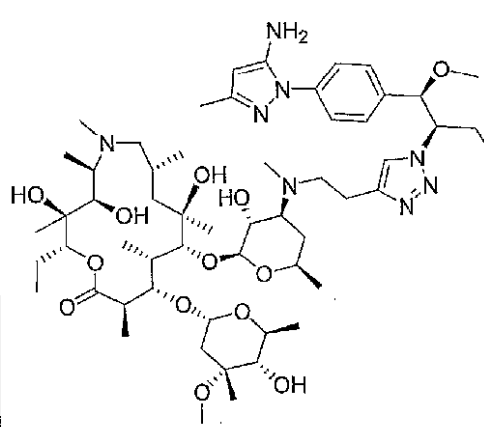
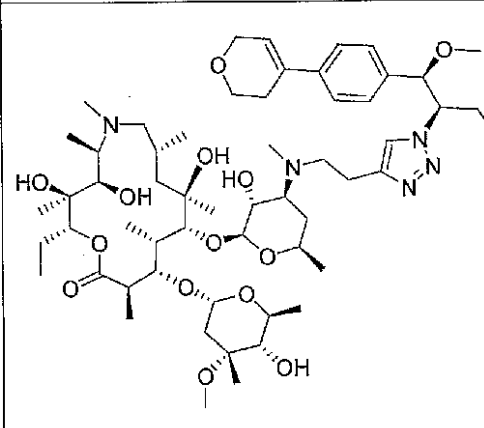
10

20

30

40

【化 1 0 6】

234	
235	
236	

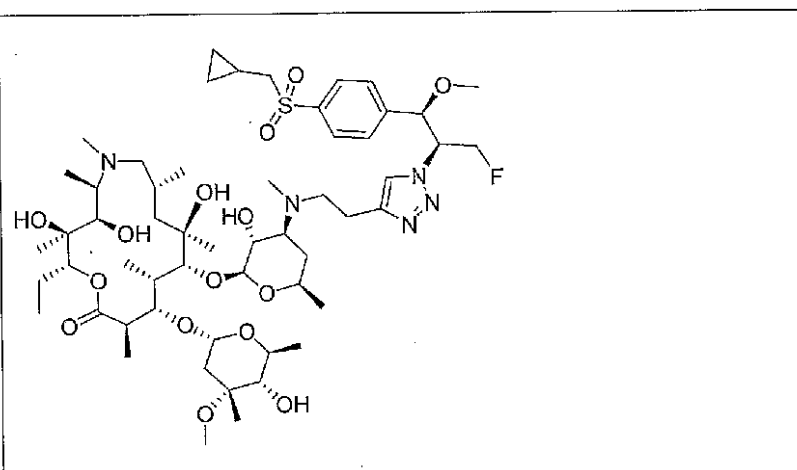
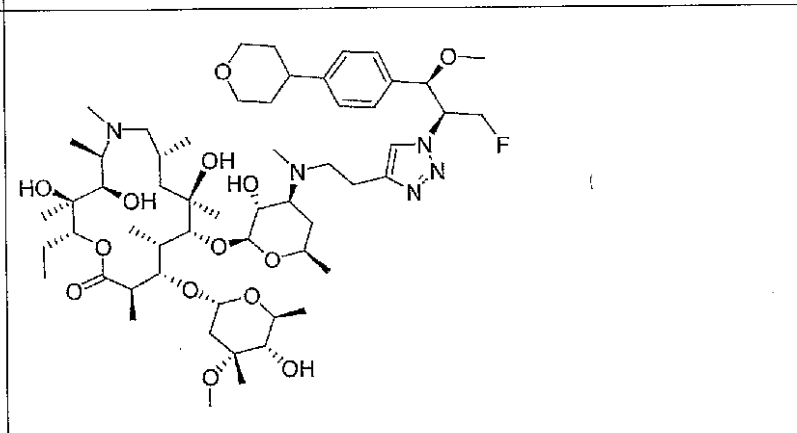
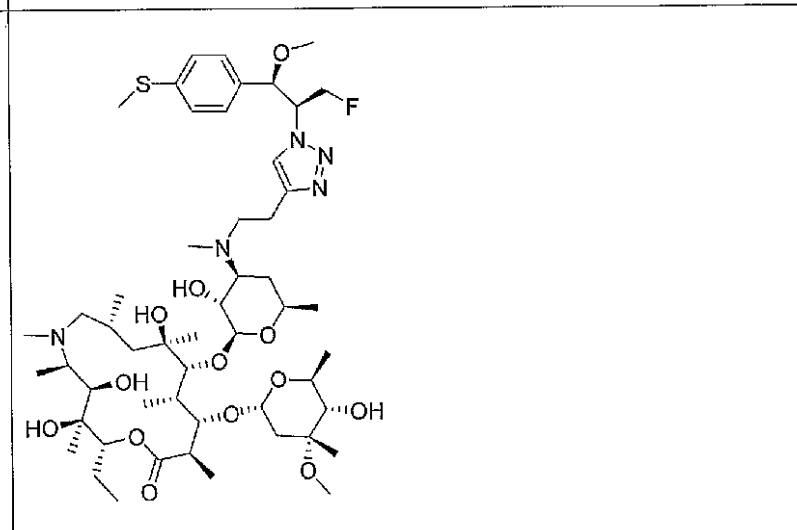
10

20

30

【 0 2 4 5 】

【化 1 0 7】

237	
238	
239	

【 0 2 4 6】

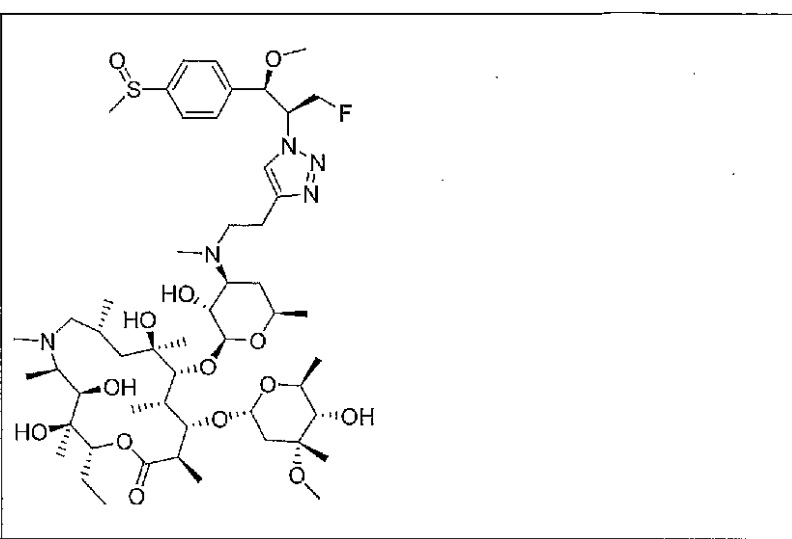
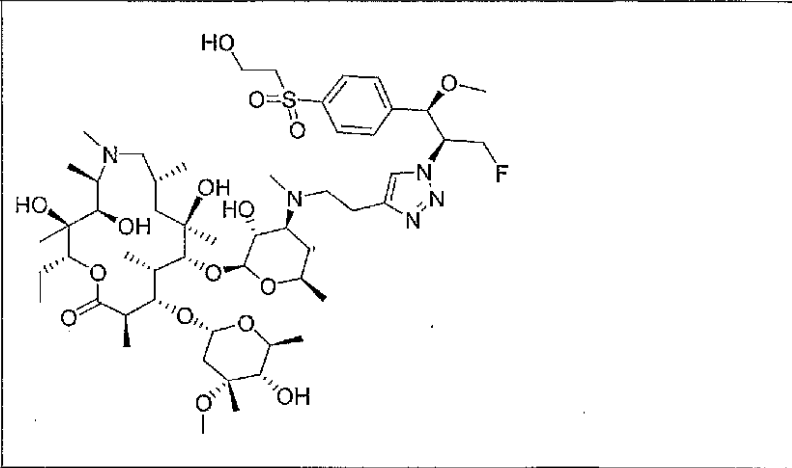
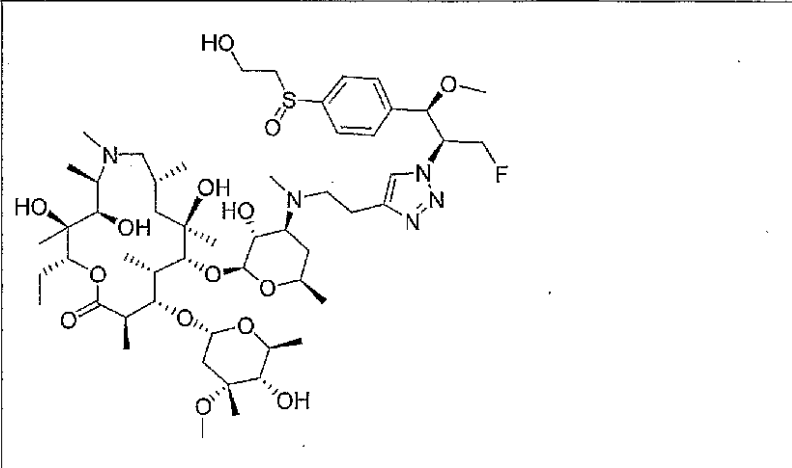
10

20

30

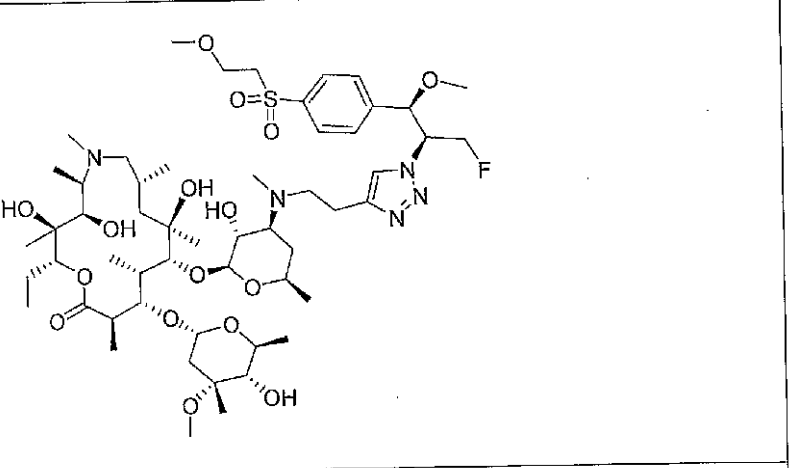
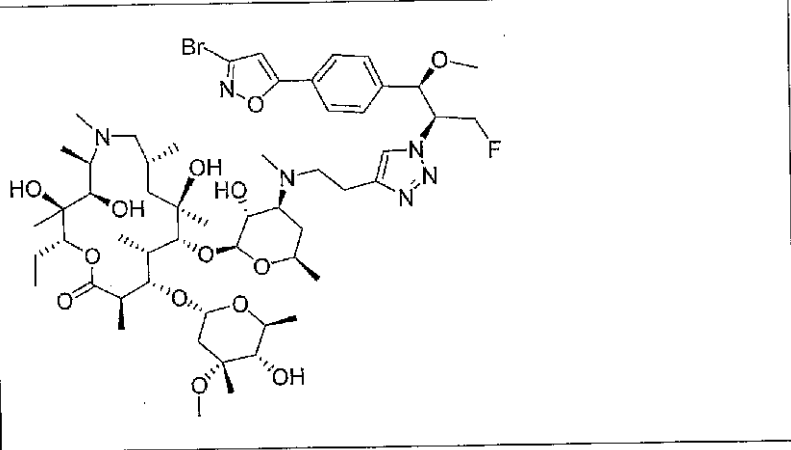
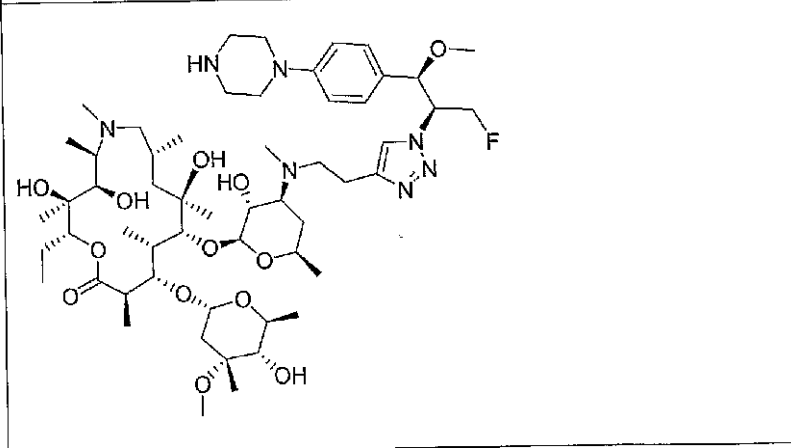
40

【化 1 0 8】

240	
241	
242	

【 0 2 4 7 】

【化 1 0 9】

243	
244	
245	

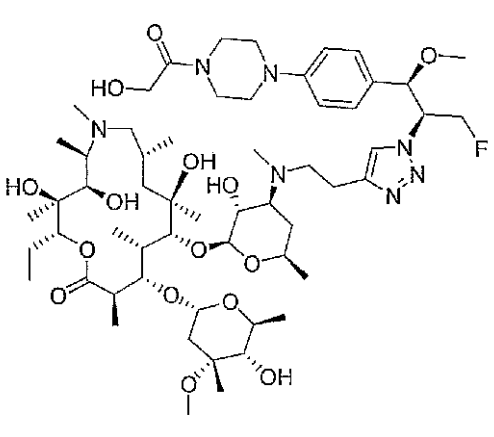
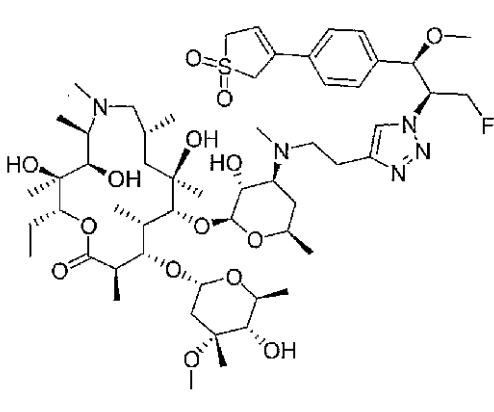
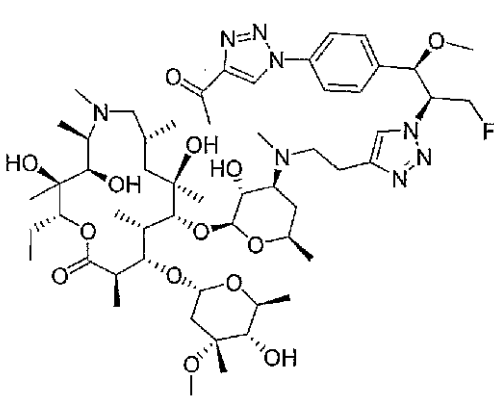
【 0 2 4 8】

10

20

30

【化 1 1 0】

246	
247	
248	

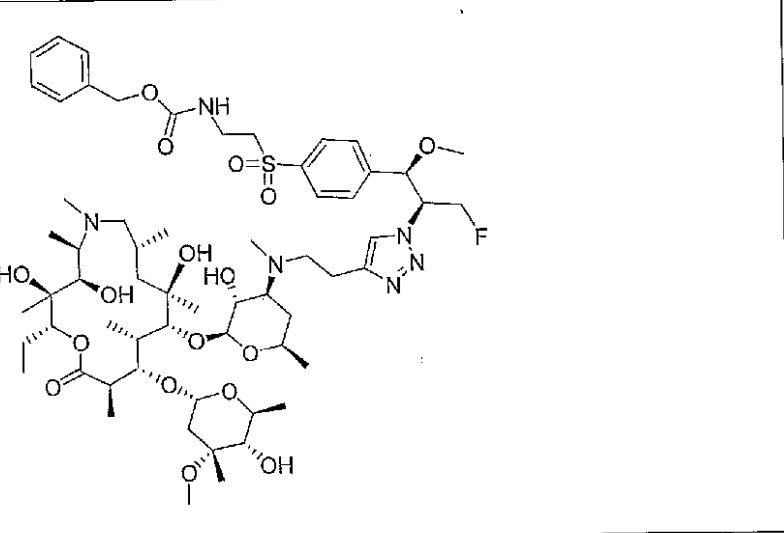
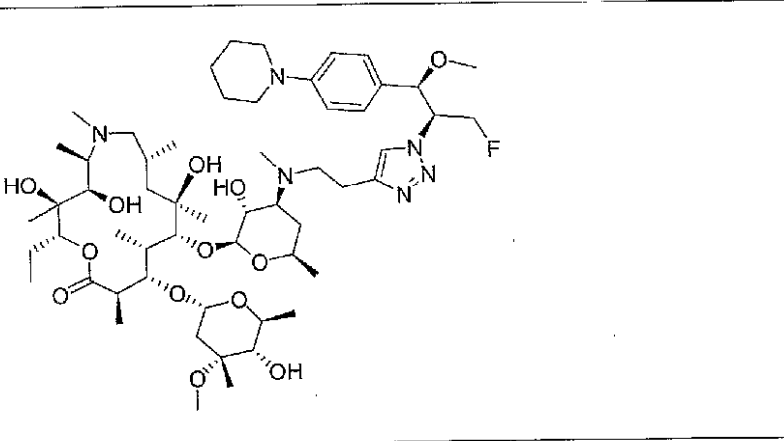
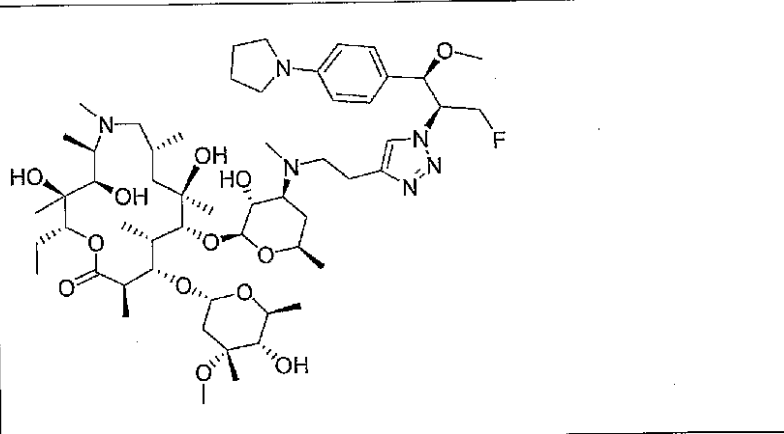
10

20

30

【 0 2 4 9】

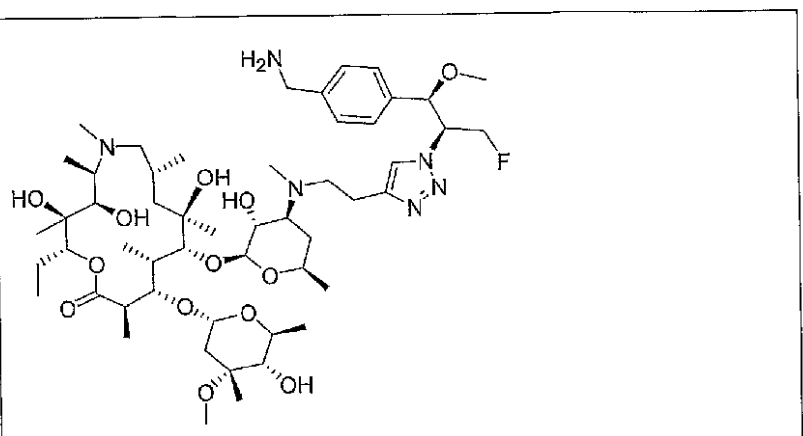
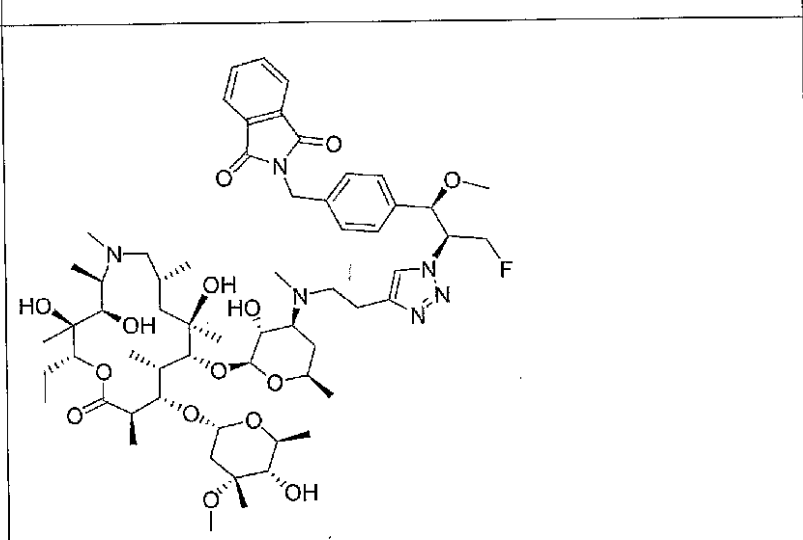
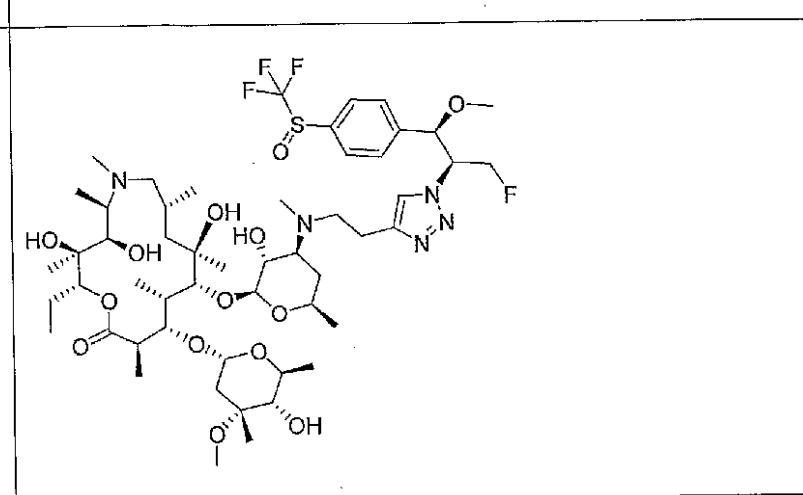
【化 1 1 1】

249		10
250		20
251		30

【 0 2 5 0】

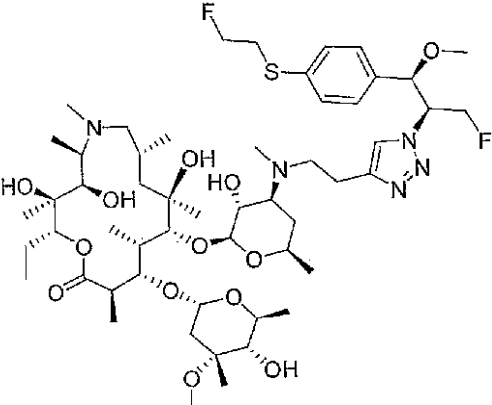
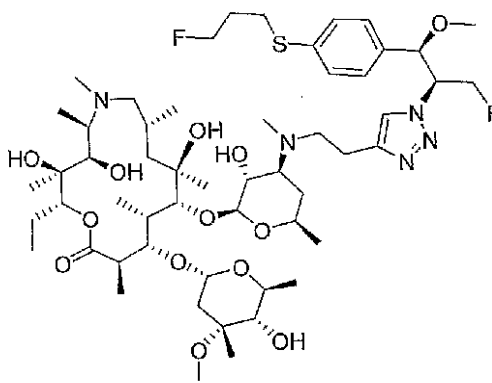
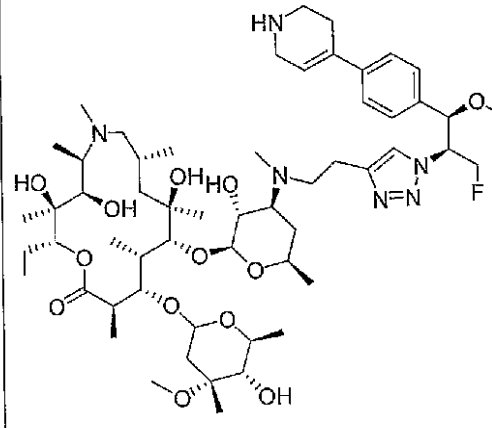
40

【化 1 1 2】

252	
253	
254	

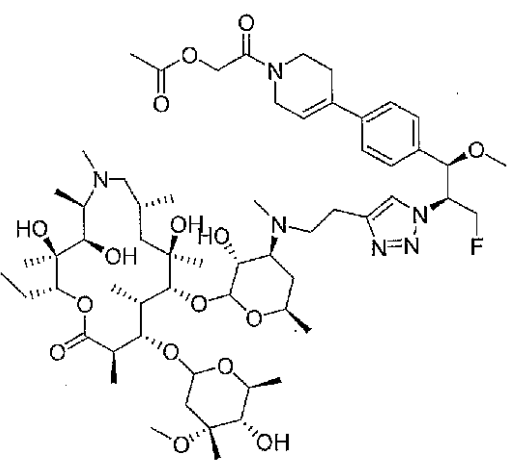
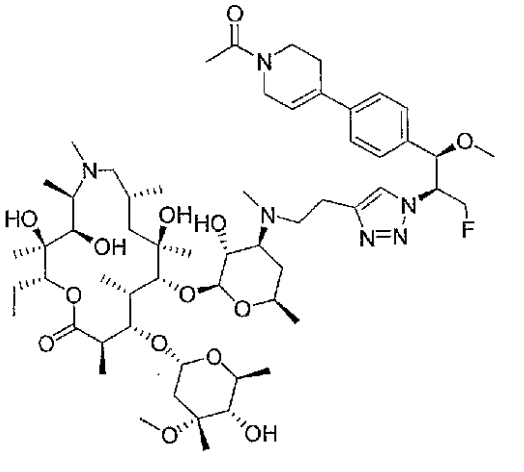
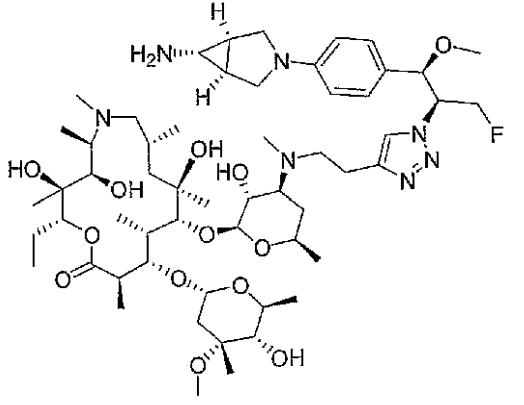
【 0 2 5 1】

【化 1 1 3】

255		10
256		20
257		30

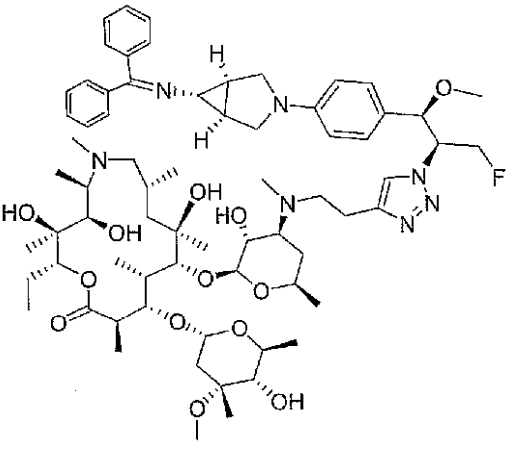
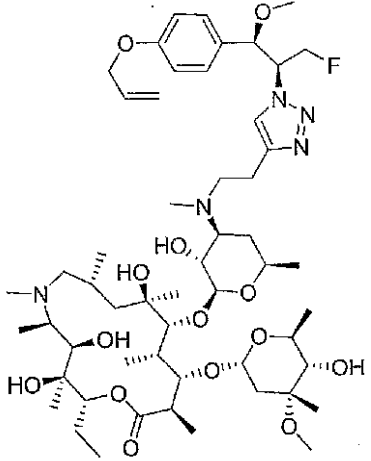
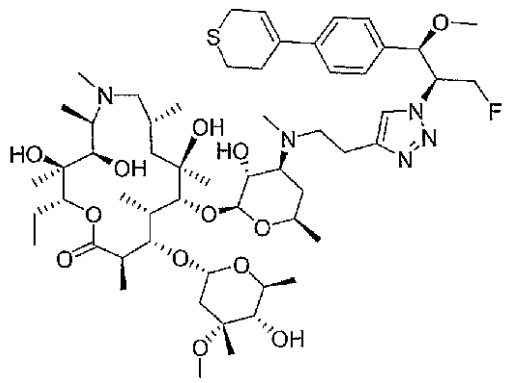
【 0 2 5 2 】

【化 1 1 4】

258	
259	
260	

【 0 2 5 3】

【化 1 1 5】

261	
262	
263	

【 0 2 5 4】

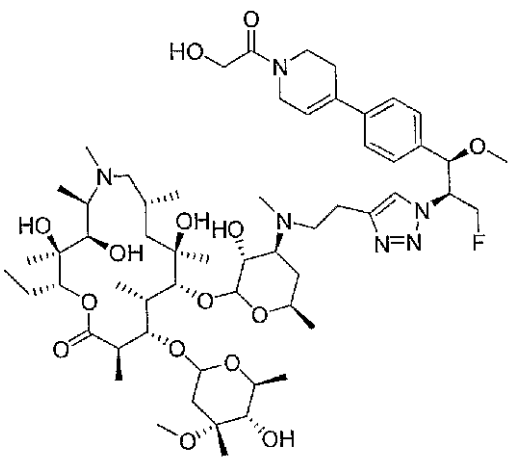
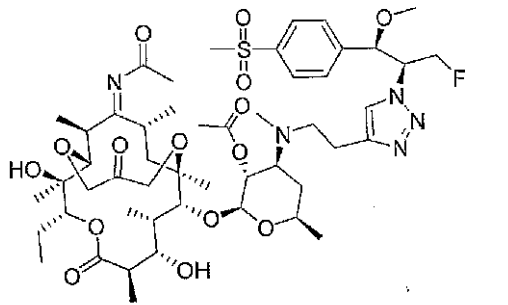
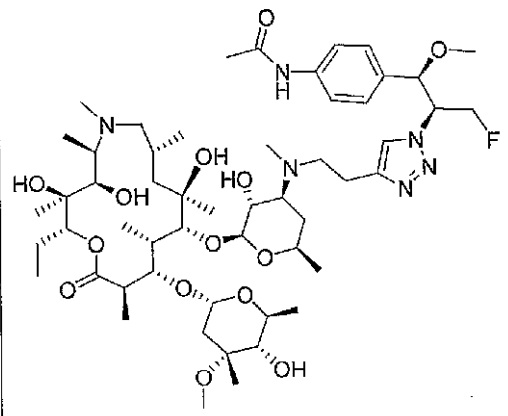
10

20

30

40

【化 1 1 6】

264	
265	
266	

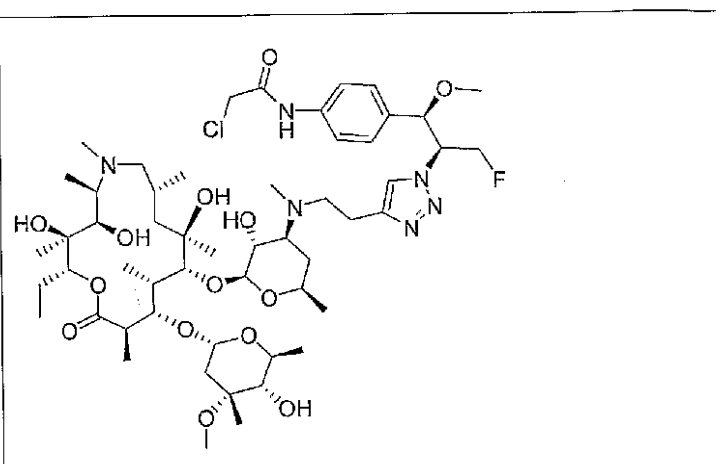
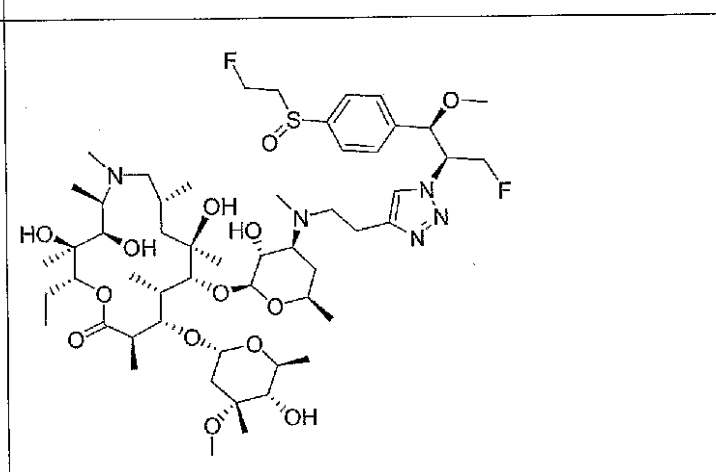
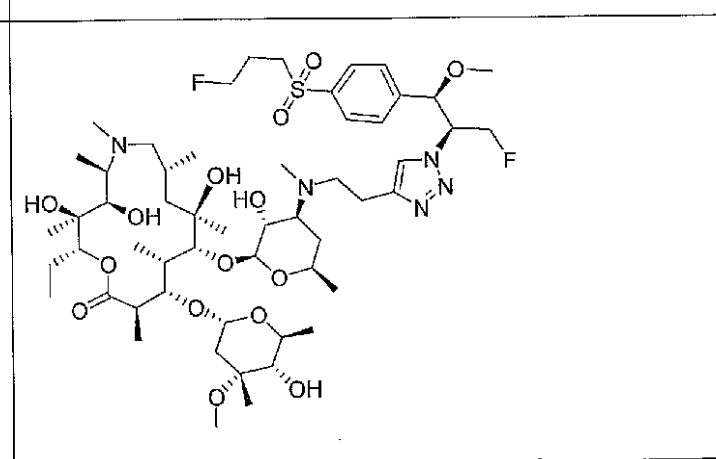
10

20

30

【 0 2 5 5】

【化 1 1 7】

267	
268	
269	

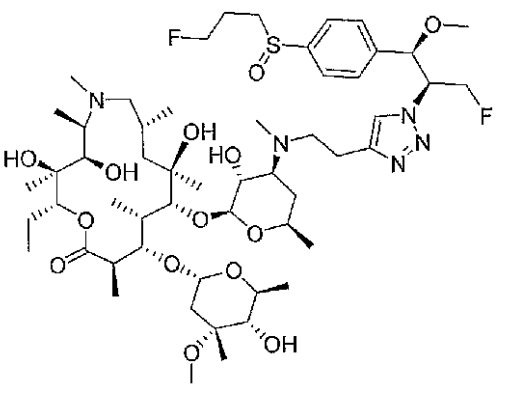
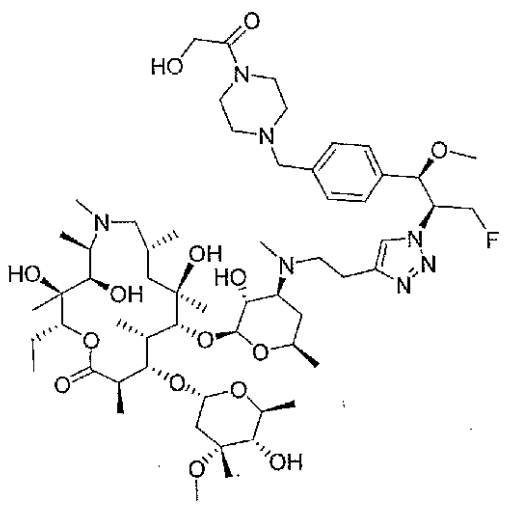
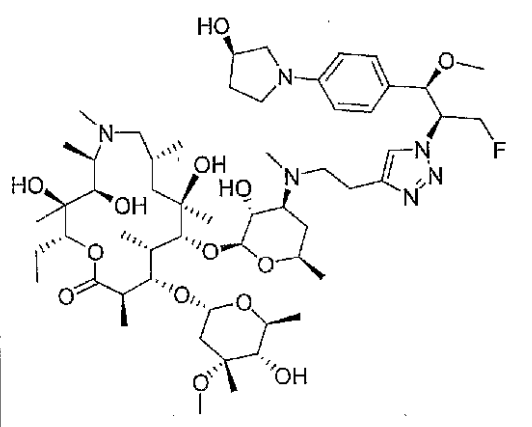
【 0 2 5 6 】

10

20

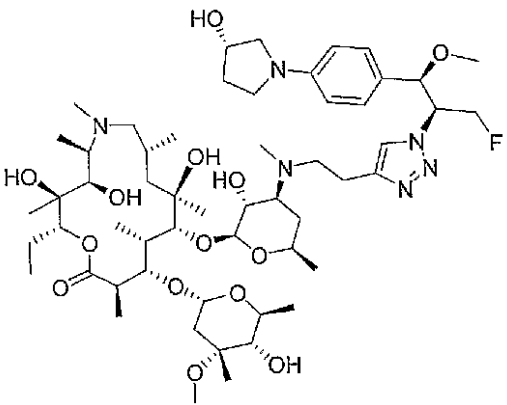
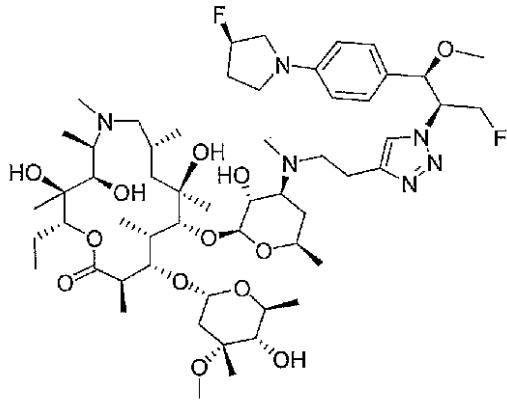
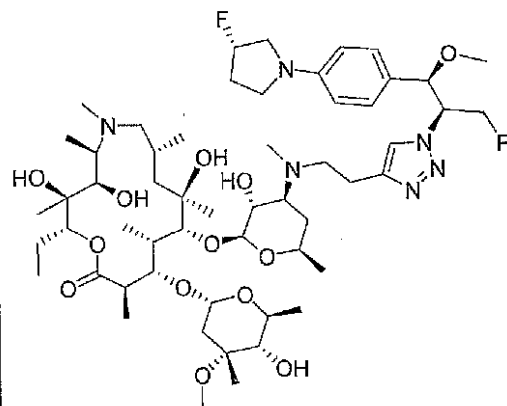
30

【化 1 1 8】

270	
271	
272	

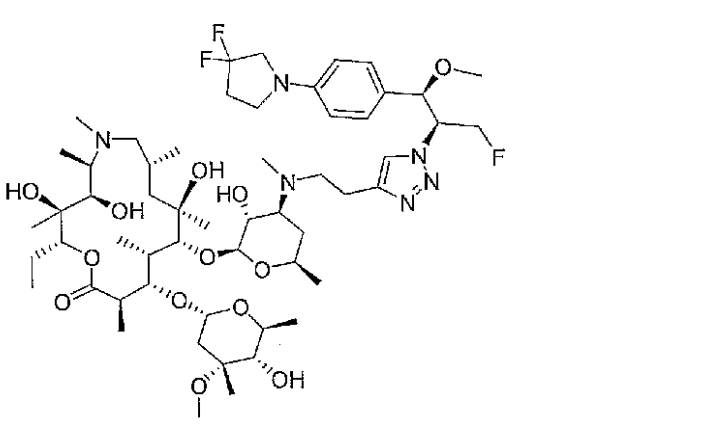
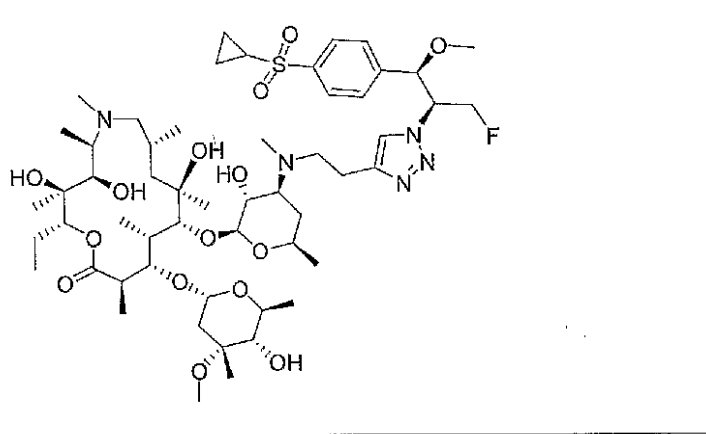
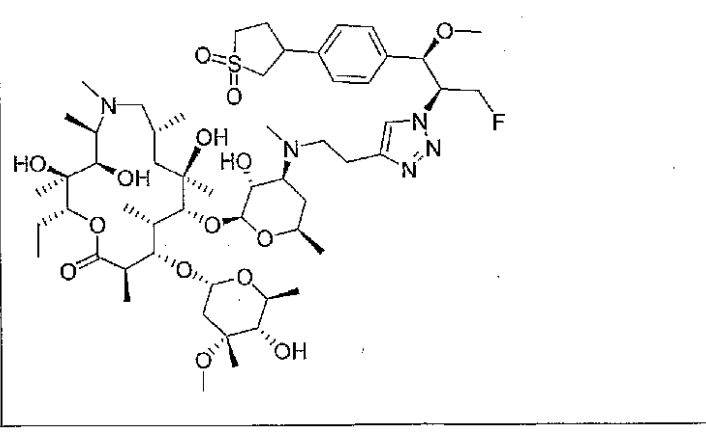
【 0 2 5 7 】

【化 1 1 9】

273	
274	
275	

【 0 2 5 8】

【化 1 2 0】

276	
277	
278	

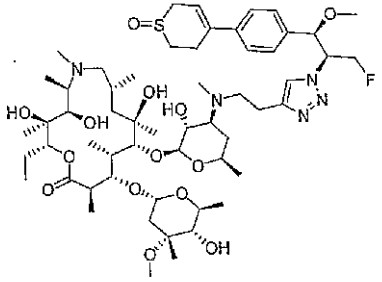
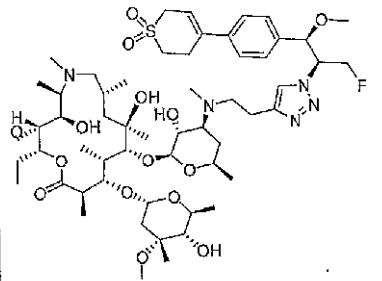
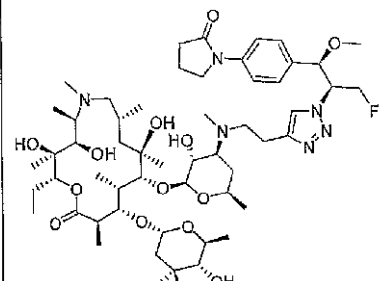
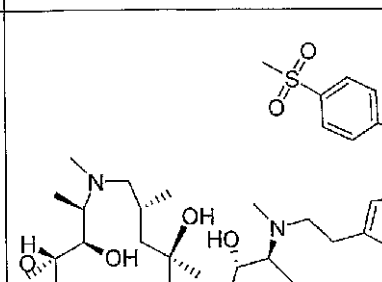
10

20

30

【 0 2 5 9】

【化 1 2 1】

279	
280	
281	
282	

10

20

30

40

【 0 2 6 0】

【化 1 2 2】

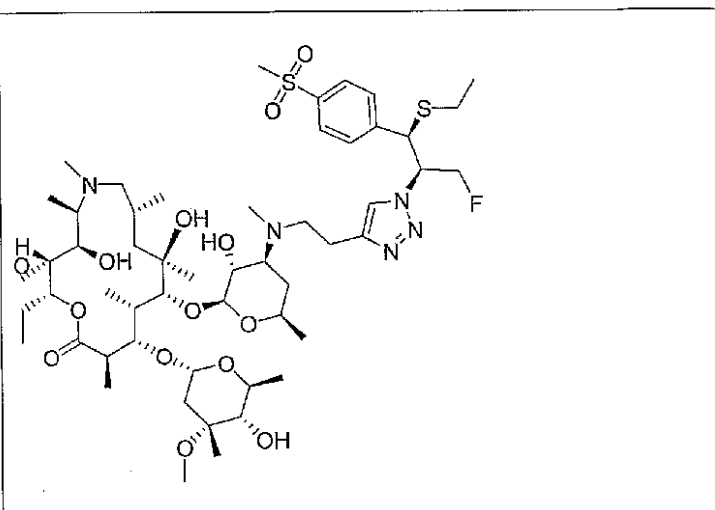
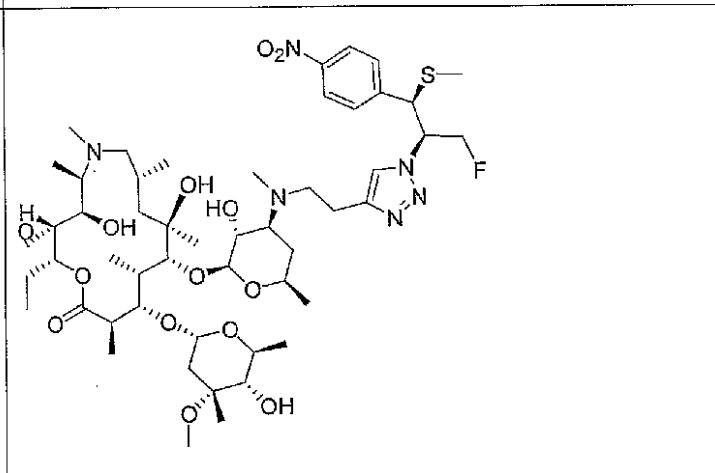
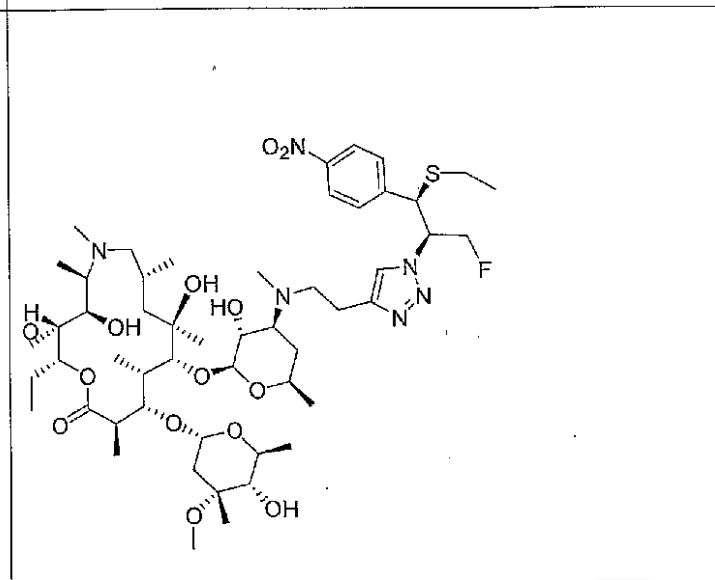
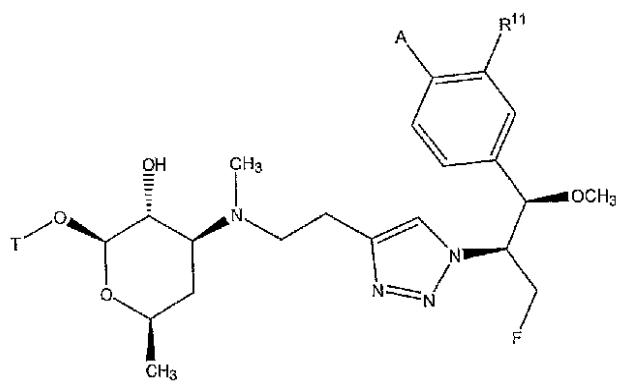
283		10
284		20
285		30 40

表 1 A には本発明のさらなる例である化合物 1000a~h から 1051a~h までを示している。これらの化合物は以下の構造に対応し、ここで、「T」、「A」および R^1 は以下の表 1 B に定義されるとおりである。例えば、 $-OCH_3$ 置換基が $-OCH_2F$ または $-SCH_3$ と交換された化合物を調製することもでき、これらの化合物も本発明の範囲内にあることが想定されている。

【0 2 6 1】

【化 1 2 3】



【 0 2 6 2】

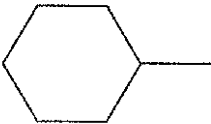
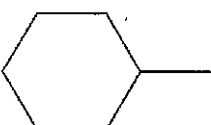
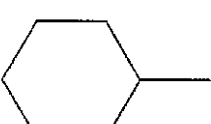
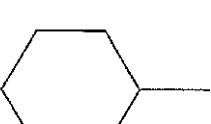
【化 1 2 4】

表1A

化合物	T	A	R ¹¹
1000a	T1	H	H
1000b	T1	H	F
1000c	T2	H	H
1000d	T2	H	F
1000e	T3	H	H
1000f	T3	H	F
1000g	T4	H	H
1000h	T4	H	F
1001a	T1	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H
1001b	T1	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	F
1001c	T2	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H
1001d	T2	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	F
1001e	T3	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H
1001f	T3	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	F
1001g	T4	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H
1001h	T4	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	F
1002a	T1	CH ₂ =CHCH ₂ -	H
1002b	T1	CH ₂ =CHCH ₂ -	F
1002c	T2	CH ₂ =CHCH ₂ -	H
1002d	T2	CH ₂ =CHCH ₂ -	F
1002e	T3	CH ₂ =CHCH ₂ -	H
1002f	T3	CH ₂ =CHCH ₂ -	F
1002g	T4	CH ₂ =CHCH ₂ -	H

【 0 2 6 3】

【化 1 2 5】

1002h	T4	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2-$	F
1003a	T1	$\text{HC}\equiv\text{CCH}_2-$	H
1003b	T1	$\text{HC}\equiv\text{CCH}_2-$	F
1003c	T2	$\text{HC}\equiv\text{CCH}_2-$	H
1003d	T2	$\text{HC}\equiv\text{CCH}_2-$	F
1003e	T3	$\text{HC}\equiv\text{CCH}_2-$	H
1003f	T3	$\text{HC}\equiv\text{CCH}_2-$	F
1003g	T4	$\text{HC}\equiv\text{CCH}_2-$	H
1003h	T4	$\text{HC}\equiv\text{CCH}_2-$	F
1004a	T1		H
1004b	T1		F
1004c	T2		H
1004d	T2		F

【 0 2 6 4】

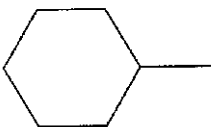
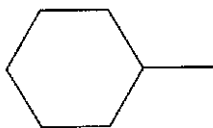
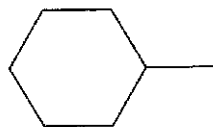
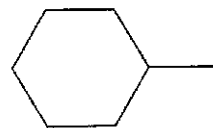
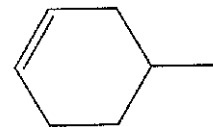
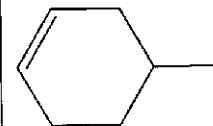
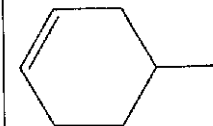
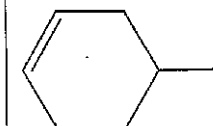
10

20

30

40

【化 1 2 6】

1004e	T3		H
1004f	T3		F
1004g	T4		H
1004h	T4		F
1005a	T1		H
1005b	T1		F
1005c	T2		H
1005d	T2		F
1005e	T3		H

【 0 2 6 5】

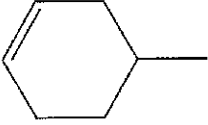
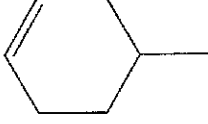
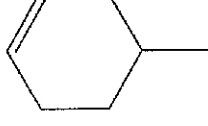
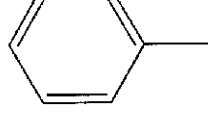
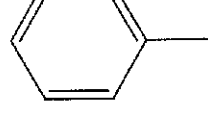
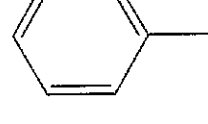
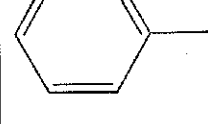
10

20

30

40

【化 1 2 7】

			
1005f	T3		F
1005g	T4		H
1005h	T4		F
1006a	T1		H
1006b	T1		F
1006c	T2		H
1006d	T2		F
1006e	T3		H

【 0 2 6 6】

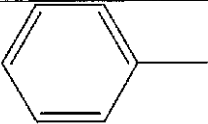
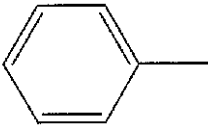
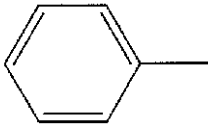
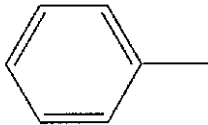
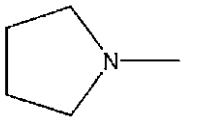
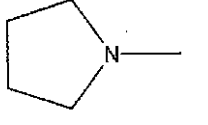
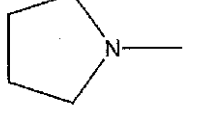
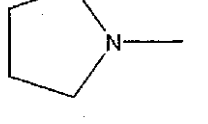
10

20

30

40

【化 1 2 8】

			
1006f	T3		F
1006g	T4		H
1006h	T4		F
1007a	T1		H
1007b	T1		F
1007c	T2		H
1007d	T2		F
1007e	T3		H

【 0 2 6 7】

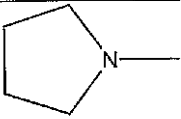
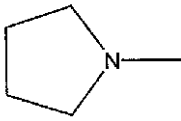
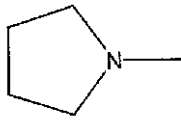
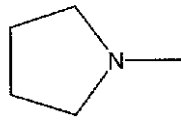
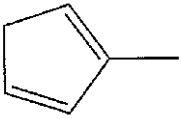
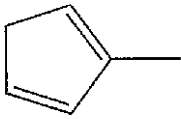
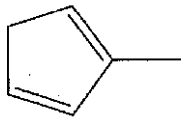
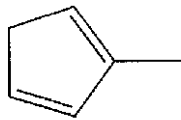
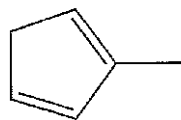
10

20

30

40

【化 1 2 9】

			
1007f	T3		F
1007g	T4		H
1007h	T4		F
1008a	T1		H
1008b	T1		F
1008c	T2		H
1008d	T2		F
1008e	T3		H

【 0 2 6 8】

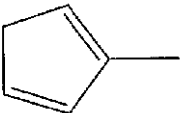
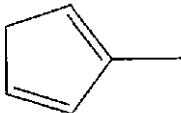
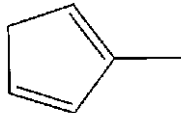
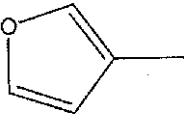
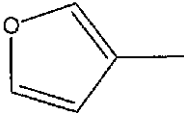
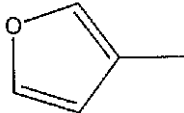
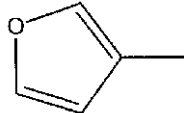
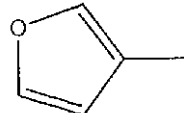
10

20

30

40

【化 1 3 0】

1008f	T3		H
1008g	T4		H
1008h	T4		F
1009a	T1		H
1009b	T1		F
1009c	T2		H
1009d	T2		F
1009e	T3		H
1009f	T3		F

【 0 2 6 9】

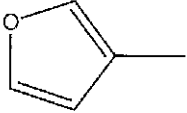
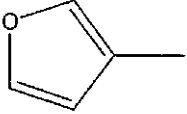
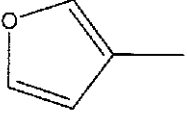
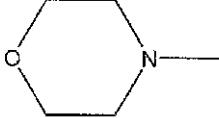
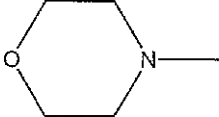
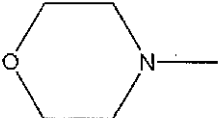
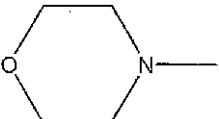
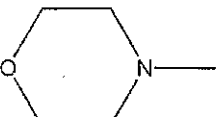
10

20

30

40

【化 1 3 1】

			
1009g	T4		H
1009h	T4		F
1010a	T1		H
1010b	T1		F
1010c	T2		H
1010d	T2		F
1010e	T3		H
1010f	T3		F

【 0 2 7 0】

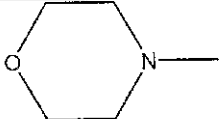
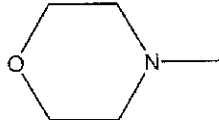
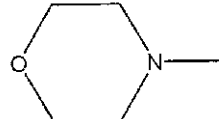
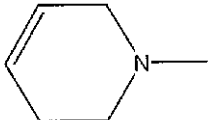
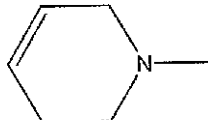
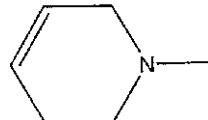
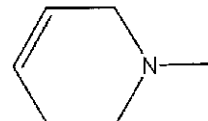
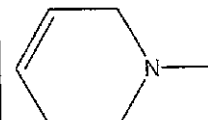
10

20

30

40

【化 1 3 2】

			
1010g	T4		H
1010h	T4		F
1011a	T1		H
1011b	T1		F
1011c	T2		H
1011d	T2		F
1011e	T3		H
1011f	T3		F

【 0 2 7 1】

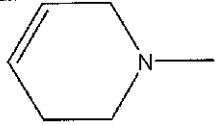
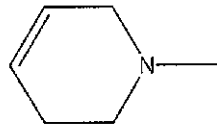
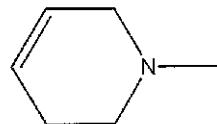
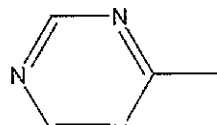
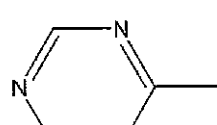
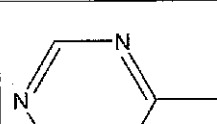
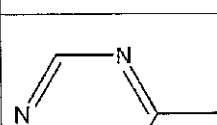
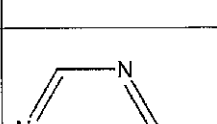
10

20

30

40

【化 1 3 3】

			
1011g	T4		H
1011h	T4		F
1012a	T1		H
1012b	T1		F
1012c	T2		H
1012d	T2		F
1012e	T3		H
1012f	T3		F

【 0 2 7 2 】

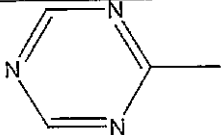
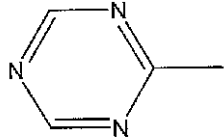
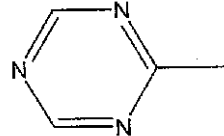
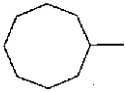
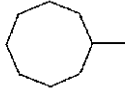
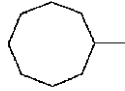
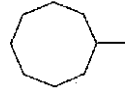
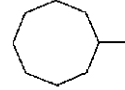
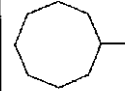
10

20

30

40

【化 1 3 4】

			
1012g	T4		H
1012h	T4		F
1013a	T1		H
1013b	T1		F
1013c	T2		H
1013d	T2		F
1013e	T3		H
1013f	T3		F
1013g	T4		H

【 0 2 7 3 】

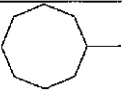
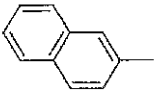
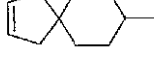
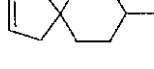
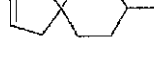
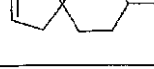
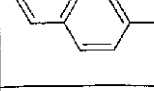
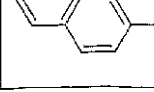
10

20

30

40

【化 1 3 5】

			
1013h	T4		F
10140a	T1		H
1014b	T1		F
1014c	T2		H
1014d	T2		F
1014e	T3		H
1014f	T3		F
1014g	T4		H
1014h	T4		F
1015a	T1		H
1015b	T1		F

【 0 2 7 4】

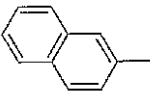
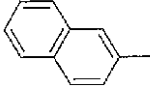
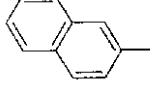
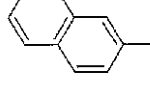
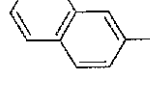
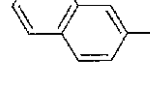
10

20

30

40

【化 1 3 6】

1015c	T2		H
1015d	T2		F
1015e	T3		H
1015f	T3		F
1015g	T4		H
1015h	T4		F
1016a	T1	HO-	H
1016b	T1	HO-	F
1016c	T2	HO-	H
1016d	T2	HO-	F
1016e	T3	HO-	H
1016f	T3	HO-	F
1016g	T4	HO-	H
1016h	T4	HO-	F
1017a	T1	HS-	H
1017b	T1	HS-	F
1017c	T2	HS-	H
1017d	T2	HS-	F
1017e	T3	HS-	H
1017f	T3	HS-	F
1017g	T4	HS-	H
1017h	T4	HS-	F
1018a	T1	F	H
1018b	T1	F	F
1018c	T2	F	H
1018d	T2	F	F

【0 2 7 5】

10

20

30

40

【化 1 3 7】

1018e	T3	F	H
1018f	T3	F	F
1018g	T4	F	H
1018h	T4	F	F
1019a	T1	Cl	H
1019b	T1	Cl	F
1019c	T2	Cl	H
1019d	T2	Cl	F
1019e	T3	Cl	H
1019f	T3	Cl	F
1019g	T4	Cl	H
1019h	T4	Cl	F
1020a	T1	Br	H
1020b	T1	Br	F
1020c	T2	Br	H
1020d	T2	Br	F
1020e	T3	Br	H
1020f	T3	Br	F
1020g	T4	Br	H
1020h	T4	Br	F
1021a	T1	I	H
1021b	T1	I	F
1021c	T2	I	H
1021d	T2	I	F
1021e	T3	I	H
1021f	T3	I	F
1021g	T4	I	H
1021h	T4	I	F
1022a	T1	F ₃ C-	H
1022b	T1	F ₃ C-	F
1022c	T2	F ₃ C-	H
1022d	T2	F ₃ C-	F
1022e	T3	F ₃ C-	H
1022f	T3	F ₃ C-	F
1022g	T4	F ₃ C-	H
1022h	T4	F ₃ C-	F
1023a	T1	NC-	H
1023b	T1	NC-	F
1023c	T2	NC-	H
1023d	T2	NC-	F
1023e	T3	NC-	H
1023f	T3	NC-	F
1023g	T4	NC-	H
1023h	T4	NC-	F
1024a	T1	N ₃ -	H
1024b	T1	N ₃ -	F
1024c	T2	N ₃ -	H
1024d	T2	N ₃ -	F

【0 2 7 6】

10

20

30

40

【化 1 3 8】

1024e	T3	N ₃ -	H
1024f	T3	N ₃ -	F
1024g	T4	N ₃ -	H
1024h	T4	N ₃ -	F
1025a	T1	NO ₂ -	H
1025b	T1	NO ₂ -	F
1025c	T2	NO ₂ -	H
1025d	T2	NO ₂ -	F
1025e	T3	NO ₂ -	H
1025f	T3	NO ₂ -	F
1025g	T4	NO ₂ -	H
1025h	T4	NO ₂ -	F
1026a	T1	(CH ₃) ₂ N-	H
1026b	T1	(CH ₃) ₂ N-	F
1026c	T2	(CH ₃) ₂ N-	H
1026d	T2	(CH ₃) ₂ N-	F
1026e	T3	(CH ₃) ₂ N-	H
1026f	T3	(CH ₃) ₂ N-	F
1026g	T4	(CH ₃) ₂ N-	H
1026h	T4	(CH ₃) ₂ N-	F
1027a	T1	CH ₃ O-	H
1027b	T1	CH ₃ O-	F
1027c	T2	CH ₃ O-	H
1027d	T2	CH ₃ O-	F
1027e	T3	CH ₃ O-	H
1027f	T3	CH ₃ O-	F
1027g	T4	CH ₃ O-	H
1027h	T4	CH ₃ O-	F
1028a	T1	CH ₃ S-	H
1028b	T1	CH ₃ S-	F
1028c	T2	CH ₃ S-	H
1028d	T2	CH ₃ S-	F
1028e	T3	CH ₃ S-	H
1028f	T3	CH ₃ S-	F
1028g	T4	CH ₃ S-	H
1028h	T4	CH ₃ S-	F
1029a	T1	CH ₃ S(=O)-	H
1029b	T1	CH ₃ S(=O)-	F
1029c	T2	CH ₃ S(=O)-	H
1029d	T2	CH ₃ S(=O)-	F
1029e	T3	CH ₃ S(=O)-	H
1029f	T3	CH ₃ S(=O)-	F
1029g	T4	CH ₃ S(=O)-	H
1029h	T4	CH ₃ S(=O)-	F
1030a	T1	CH ₃ S(=O) ₂ -	H
1030b	T1	CH ₃ S(=O) ₂ -	F
1030c	T2	CH ₃ S(=O) ₂ -	H
1030d	T2	CH ₃ S(=O) ₂ -	F

【 0 2 7 7 】

10

20

30

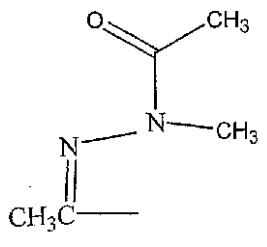
40

【化 1 3 9】

1030e	T3	$\text{CH}_3\text{S(=O)}_2-$	H
1030f	T3	$\text{CH}_3\text{S(=O)}_2-$	F
1030g	T4	$\text{CH}_3\text{S(=O)}_2-$	H
1030h	T4	$\text{CH}_3\text{S(=O)}_2-$	F
1031a	T1	HC(=O)-	H
1031b	T1	HC(=O)-	F
1031c	T2	HC(=O)-	H
1031d	T2	HC(=O)-	F
1031e	T3	HC(=O)-	H
1031f	T3	HC(=O)-	F
1031g	T4	HC(=O)-	H
1031h	T4	HC(=O)-	F
1032a	T1	$\text{CH}_3\text{C(=O)-}$	H
1032b	T1	$\text{CH}_3\text{C(=O)-}$	F
1032c	T2	$\text{CH}_3\text{C(=O)-}$	H
1032d	T2	$\text{CH}_3\text{C(=O)-}$	F
1032e	T3	$\text{CH}_3\text{C(=O)-}$	H
1032f	T3	$\text{CH}_3\text{C(=O)-}$	F
1032g	T4	$\text{CH}_3\text{C(=O)-}$	H
1032h	T4	$\text{CH}_3\text{C(=O)-}$	F
1033a	T1	$\text{CH}_3\text{OC(=O)-}$	H
1033b	T1	$\text{CH}_3\text{OC(=O)-}$	F
1033c	T2	$\text{CH}_3\text{OC(=O)-}$	H
1033d	T2	$\text{CH}_3\text{OC(=O)-}$	F
1033e	T3	$\text{CH}_3\text{OC(=O)-}$	H
1033f	T3	$\text{CH}_3\text{OC(=O)-}$	F
1033g	T4	$\text{CH}_3\text{OC(=O)-}$	H
1033h	T4	$\text{CH}_3\text{OC(=O)-}$	F
1034a	T1	$\text{CH}_3\text{COO-}$	H
1034b	T1	$\text{CH}_3\text{COO-}$	F
1034c	T2	$\text{CH}_3\text{COO-}$	H
1034d	T2	$\text{CH}_3\text{COO-}$	F
1034e	T3	$\text{CH}_3\text{COO-}$	H
1034f	T3	$\text{CH}_3\text{COO-}$	F
1034g	T4	$\text{CH}_3\text{COO-}$	H
1034h	T4	$\text{CH}_3\text{COO-}$	F
1035a	T1	$\text{CH}_3\text{OCOO-}$	H
1035b	T1	$\text{CH}_3\text{OCOO-}$	F
1035c	T2	$\text{CH}_3\text{OCOO-}$	H
1035d	T2	$\text{CH}_3\text{OCOO-}$	F
1035e	T3	$\text{CH}_3\text{OCOO-}$	H
1035f	T3	$\text{CH}_3\text{OCOO-}$	F
1035g	T4	$\text{CH}_3\text{OCOO-}$	H
1035h	T4	$\text{CH}_3\text{OCOO-}$	F
1036a	T1	$\text{CH}_3\text{C(=O)S-}$	H
1036b	T1	$\text{CH}_3\text{C(=O)S-}$	F
1036c	T2	$\text{CH}_3\text{C(=O)S-}$	H
1036d	T2	$\text{CH}_3\text{C(=O)S-}$	F

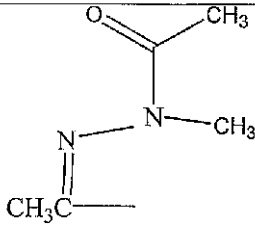
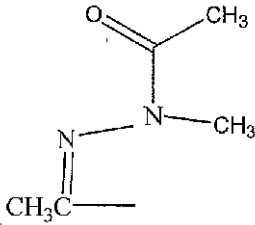
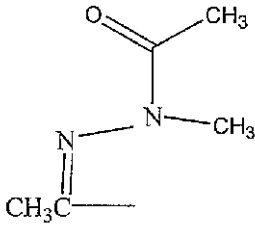
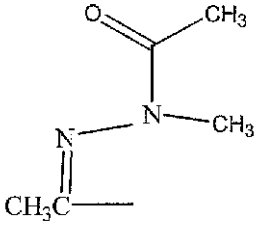
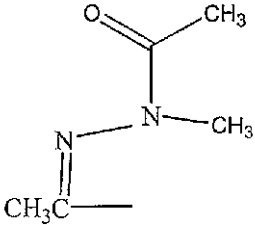
【0 2 7 8】

【化 1 4 0】

1036e	T3	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{S}-$	H
1036f	T3	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{S}-$	F
1036g	T4	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{S}-$	H
1036h	T4	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{S}-$	F
1037a	T1	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	H
1037b	T1	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	F
1037c	T2	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	H
1037d	T2	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	F
1037e	T3	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	H
1037f	T3	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	F
1037g	T4	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	H
1037h	T4	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	F
1038a	T1	$\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O})-$	H
1038b	T1	$\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O})-$	F
1038c	T2	$\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O})-$	H
1038d	T2	$\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O})-$	F
1038e	T3	$\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O})-$	H
1038f	T3	$\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O})-$	F
1038g	T4	$\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O})-$	H
1038h	T4	$\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O})-$	F
1039a	T1	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOH})-$	H
1039b	T1	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOH})-$	F
1039c	T2	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOH})-$	H
1039d	T2	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOH})-$	F
1039e	T3	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOH})-$	H
1039f	T3	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOH})-$	F
1039g	T4	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOH})-$	H
1039h	T4	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOH})-$	F
1040a	T1	$\text{CH}_3\text{C}[=\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]-$	H
1040b	T1	$\text{CH}_3\text{C}[=\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]-$	F
1040c	T2	$\text{CH}_3\text{C}[=\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]-$	H
1040d	T2	$\text{CH}_3\text{C}[=\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]-$	F
1040e	T3	$\text{CH}_3\text{C}[=\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]-$	H
1040f	T3	$\text{CH}_3\text{C}[=\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]-$	F
1040g	T4	$\text{CH}_3\text{C}[=\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]-$	H
1040h	T4	$\text{CH}_3\text{C}[=\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]-$	F
1041a	T1		H
1041b	T1		F

【0 2 7 9】

【化 1 4 1】

			
1041c	T2		H
1041d	T2		F
1041e	T3		H
1041f	T3		F
1041g	T4		H

【0 2 8 0】

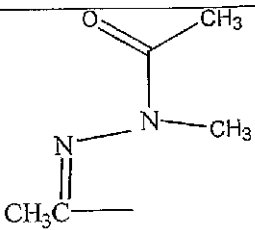
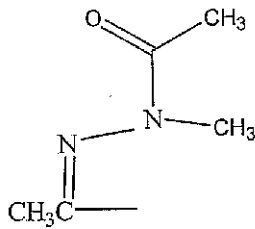
10

20

30

40

【化 1 4 2】

			
1041h	T4		F
1042a	T1	$\text{CH}_3\text{C}(\text{=N-OCH}_3)\text{-}$	H
1042b	T1	$\text{CH}_3\text{C}(\text{=N-OCH}_3)\text{-}$	F
1042c	T2	$\text{CH}_3\text{C}(\text{=N-OCH}_3)\text{-}$	H
1042d	T2	$\text{CH}_3\text{C}(\text{=N-OCH}_3)\text{-}$	F
1042e	T3	$\text{CH}_3\text{C}(\text{=N-OCH}_3)\text{-}$	H
1042f	T3	$\text{CH}_3\text{C}(\text{=N-OCH}_3)\text{-}$	F
1042g	T4	$\text{CH}_3\text{C}(\text{=N-OCH}_3)\text{-}$	H
1042h	T4	$\text{CH}_3\text{C}(\text{=N-OCH}_3)\text{-}$	F
1043a	T1	$\text{CH}_3\text{OC}(\text{=O})\text{NH-}$	H
1043b	T1	$\text{CH}_3\text{OC}(\text{=O})\text{NH-}$	F
1043c	T2	$\text{CH}_3\text{OC}(\text{=O})\text{NH-}$	H
1043d	T2	$\text{CH}_3\text{OC}(\text{=O})\text{NH-}$	F
1043e	T3	$\text{CH}_3\text{OC}(\text{=O})\text{NH-}$	H
1043f	T3	$\text{CH}_3\text{OC}(\text{=O})\text{NH-}$	F
1043g	T4	$\text{CH}_3\text{OC}(\text{=O})\text{NH-}$	H
1043h	T4	$\text{CH}_3\text{OC}(\text{=O})\text{NH-}$	F
1044a	T1	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{O-}$	H
1044b	T1	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{O-}$	F
1044c	T2	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{O-}$	H
1044d	T2	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{O-}$	F
1044e	T3	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{O-}$	H
1044f	T3	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{O-}$	F
1044g	T4	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{O-}$	H
1044h	T4	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{O-}$	F
1045a	T1	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{NH-}$	H
1045b	T1	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{NH-}$	F
1045c	T2	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{NH-}$	H
1045d	T2	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{NH-}$	F
1045e	T3	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{NH-}$	H
1045f	T3	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{NH-}$	F
1045g	T4	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{NH-}$	H
1045h	T4	$\text{CH}_3\text{NHC}(\text{=O})\text{NH-}$	F

【0 2 8 1】

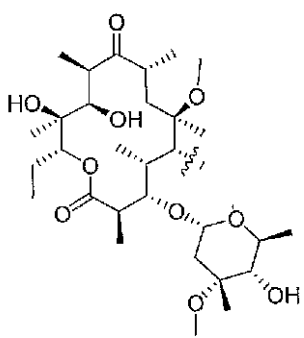
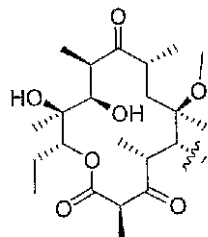
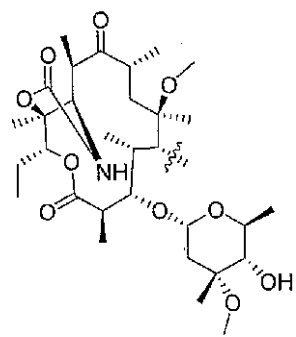
【化 1 4 3】

1046a	T1	$\text{CH}_3\text{S(=O)}_2\text{NH-}$	H
1046b	T1	$\text{CH}_3\text{S(=O)}_2\text{NH-}$	F
1046c	T2	$\text{CH}_3\text{S(=O)}_2\text{NH-}$	H
1046d	T2	$\text{CH}_3\text{S(=O)}_2\text{NH-}$	F
1046e	T3	$\text{CH}_3\text{S(=O)}_2\text{NH-}$	H
1046f	T3	$\text{CH}_3\text{S(=O)}_2\text{NH-}$	F
1046g	T4	$\text{CH}_3\text{S(=O)}_2\text{NH-}$	H
1046h	T4	$\text{CH}_3\text{S(=O)}_2\text{NH-}$	F
1047a	T1	$\text{CH}_3\text{NHS(=O)}_2\text{-}$	H
1047b	T1	$\text{CH}_3\text{NHS(=O)}_2\text{-}$	F
1047c	T2	$\text{CH}_3\text{NHS(=O)}_2\text{-}$	H
1047d	T2	$\text{CH}_3\text{NHS(=O)}_2\text{-}$	F
1047e	T3	$\text{CH}_3\text{NHS(=O)}_2\text{-}$	H
1047f	T3	$\text{CH}_3\text{NHS(=O)}_2\text{-}$	F
1047g	T4	$\text{CH}_3\text{NHS(=O)}_2\text{-}$	H
1047h	T4	$\text{CH}_3\text{NHS(=O)}_2\text{-}$	F
1048a	T1	$\text{NH}_2\text{-}$	H
1048b	T1	$\text{NH}_2\text{-}$	F
1048c	T2	$\text{NH}_2\text{-}$	H
1048d	T2	$\text{NH}_2\text{-}$	F
1048e	T3	$\text{NH}_2\text{-}$	H
1048f	T3	$\text{NH}_2\text{-}$	F
1048g	T4	$\text{NH}_2\text{-}$	H
1048h	T4	$\text{NH}_2\text{-}$	F
1049a	T1	$(\text{CH}_3)_2\text{N-}$	H
1049b	T1	$(\text{CH}_3)_2\text{N-}$	F
1049c	T2	$(\text{CH}_3)_2\text{N-}$	H
1049d	T2	$(\text{CH}_3)_2\text{N-}$	F
1049e	T3	$(\text{CH}_3)_2\text{N-}$	H
1049f	T3	$(\text{CH}_3)_2\text{N-}$	F
1049g	T4	$(\text{CH}_3)_2\text{N-}$	H
1049h	T4	$(\text{CH}_3)_2\text{N-}$	F
1050a	T1	$(\text{CH}_3)_3\text{Si-}$	H
1050b	T1	$(\text{CH}_3)_3\text{Si-}$	F
1050c	T2	$(\text{CH}_3)_3\text{Si-}$	H
1050d	T2	$(\text{CH}_3)_3\text{Si-}$	F
1050e	T3	$(\text{CH}_3)_3\text{Si-}$	H
1050f	T3	$(\text{CH}_3)_3\text{Si-}$	F
1050g	T4	$(\text{CH}_3)_3\text{Si-}$	H
1050h	T4	$(\text{CH}_3)_3\text{Si-}$	F
1051a	T1	$(\text{CH}_3\text{O})_3\text{Si-}$	H
1051b	T1	$(\text{CH}_3\text{O})_3\text{Si-}$	F
1051c	T2	$(\text{CH}_3\text{O})_3\text{Si-}$	H
1051d	T2	$(\text{CH}_3\text{O})_3\text{Si-}$	F
1051e	T3	$(\text{CH}_3\text{O})_3\text{Si-}$	H
1051f	T3	$(\text{CH}_3\text{O})_3\text{Si-}$	F
1051g	T4	$(\text{CH}_3\text{O})_3\text{Si-}$	H
1051h	T4	$(\text{CH}_3\text{O})_3\text{Si-}$	F

上の表 1 A では、T 1、T 2、T 3 および T 4 は以下の表 1 B に定義される以下の構造に対応する。

【0 2 8 2】

【化 1 4 4】

表1B	
T	
T1	
T2	
T3	
T4	

【0 2 8 3】

【化 1 4 5】

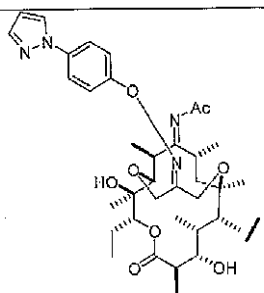
	

表 1 C は本発明のさらなる化合物例を提供する。これらの化合物は以下の構造に対応し、「A」は以下の表 1 C に定義されるとおりである。「A」のフラグメントは、以下の構造の中で左側の結合を介してフェニル基に結合するように図示されている。例えば、第 1 のフラグメント

10

20

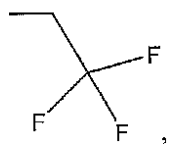
30

40

50

【0284】

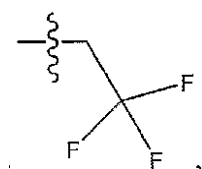
【化146】



は、

【0285】

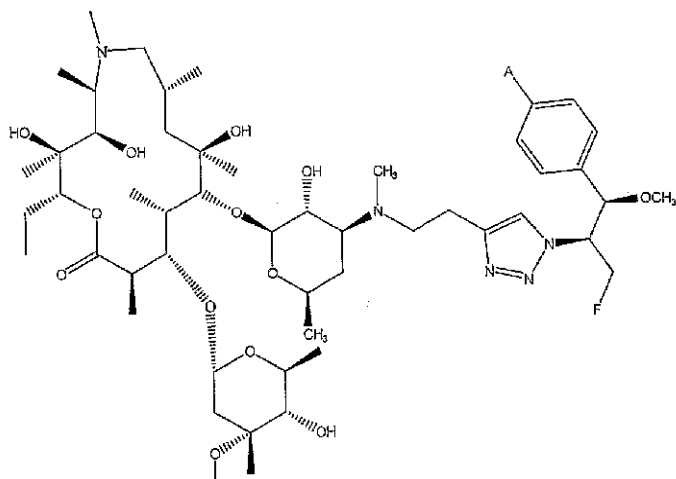
【化147】



または $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ と書くこともできる。

【0286】

【化148】



【0287】

【化149】

表1C A基、左側で結合している

【0288】

10

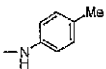
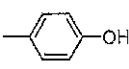
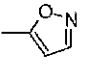
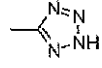
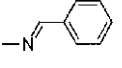
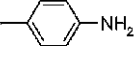
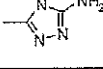
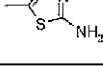
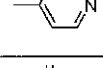
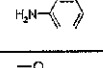
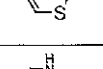
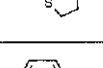
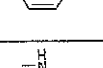
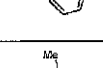
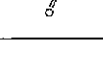
20

30

40

【化 1 5 0】

【化 1 5 1】

10

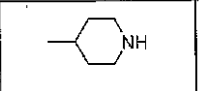
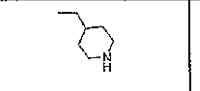
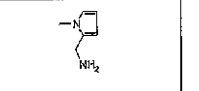
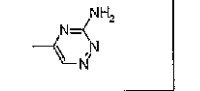
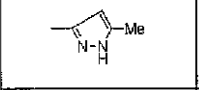
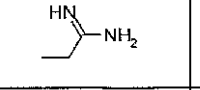
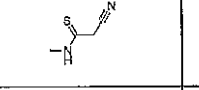
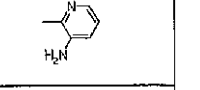
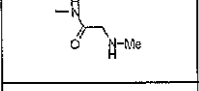
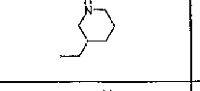
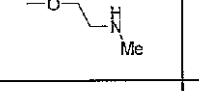
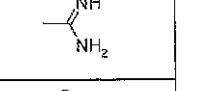
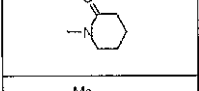
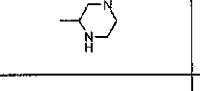
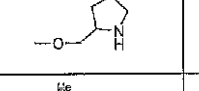
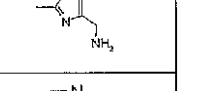
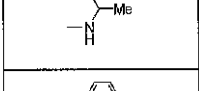
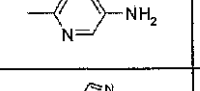
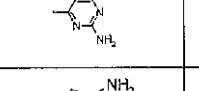
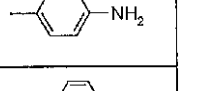
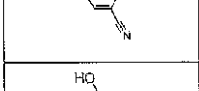
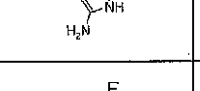
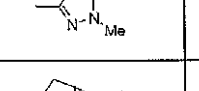
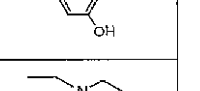
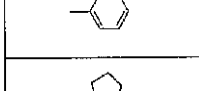
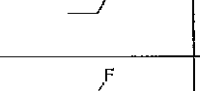
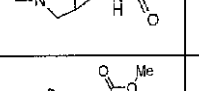
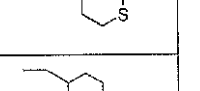
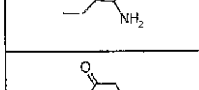
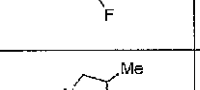
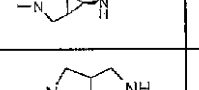
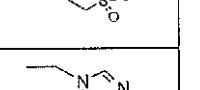
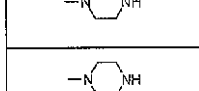
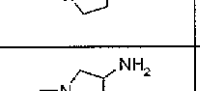
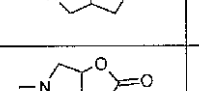
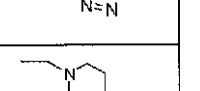
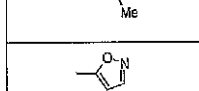
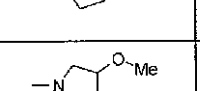
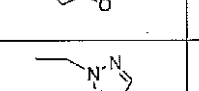
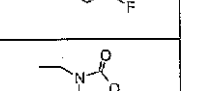
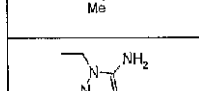
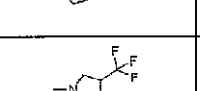
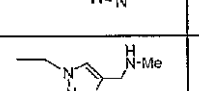
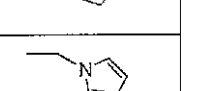
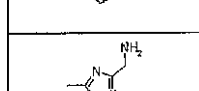
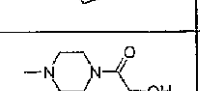
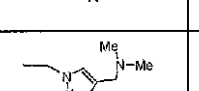
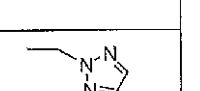
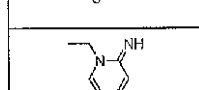
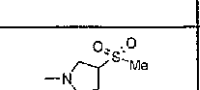
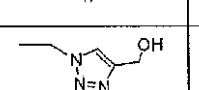
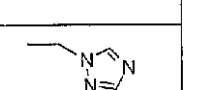
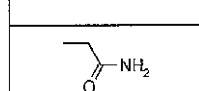
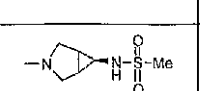
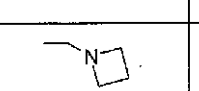
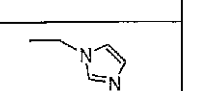
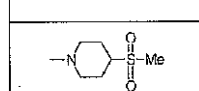
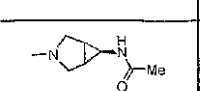
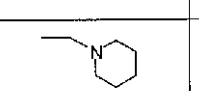
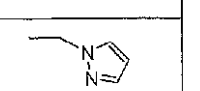
20

30

40

【0 2 9 0】

【化 1 5 2】

10

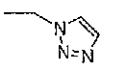
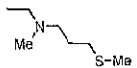
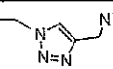
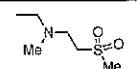
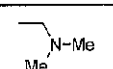
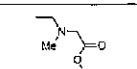
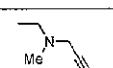
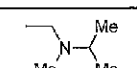
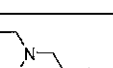
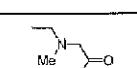
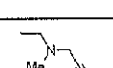
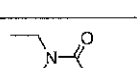
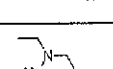
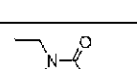
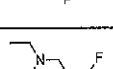
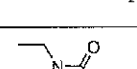
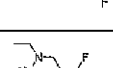
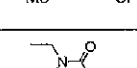
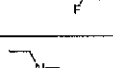
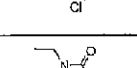
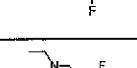
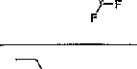
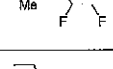
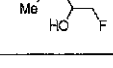
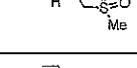
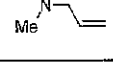
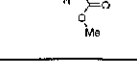
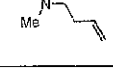
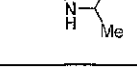
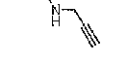
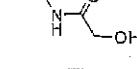
20

30

40

【0 2 9 1】

【化 1 5 3】

10

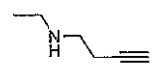
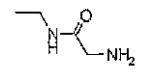
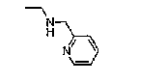
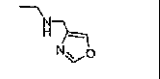
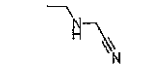
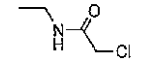
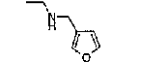
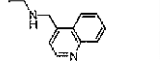
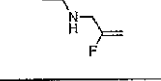
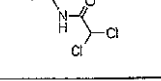
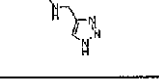
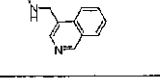
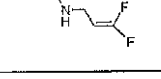
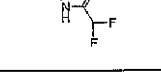
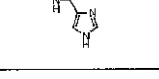
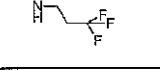
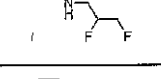
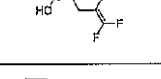
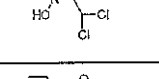
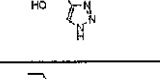
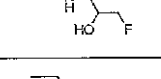
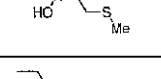
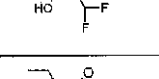
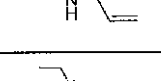
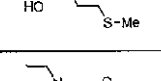
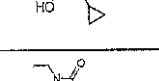
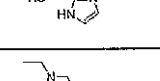
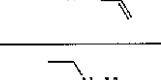
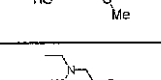
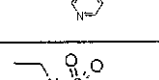
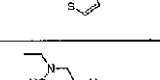
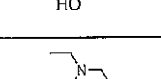
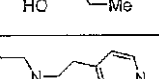
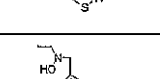
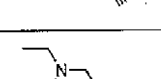
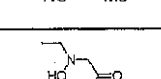
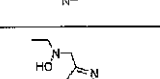
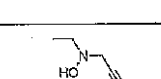
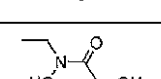
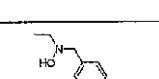
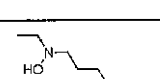
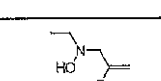
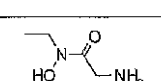
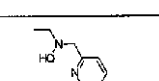
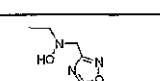
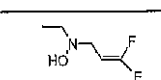
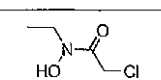
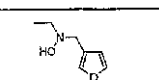
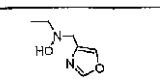
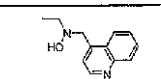
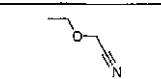
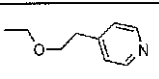
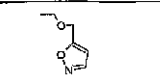
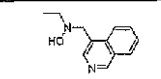
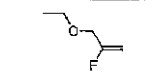
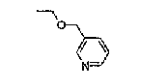
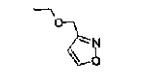
20

30

40

【 0 2 9 2】

【化 1 5 4】

【0 2 9 3】

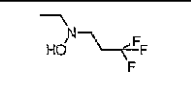
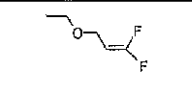
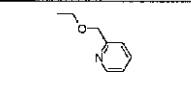
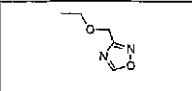
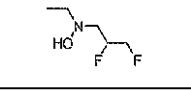
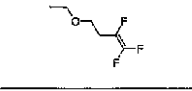
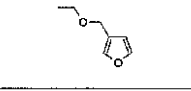
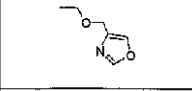
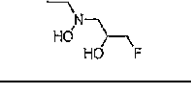
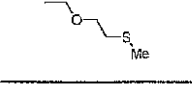
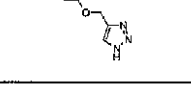
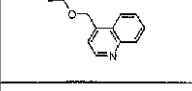
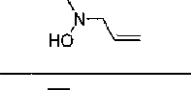
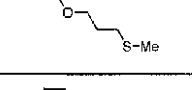
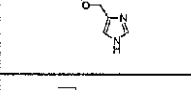
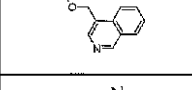
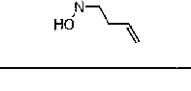
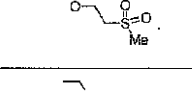
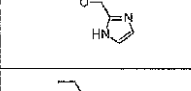
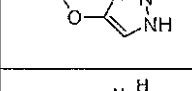
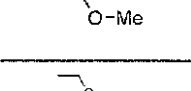
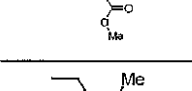
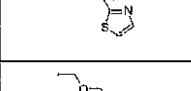
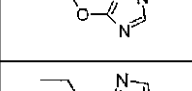
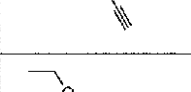
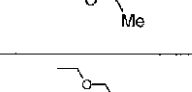
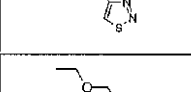
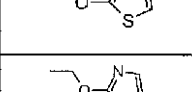
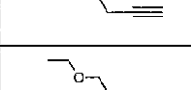
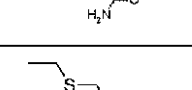
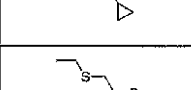
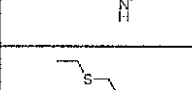
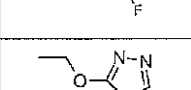
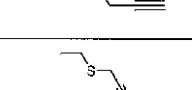
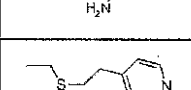
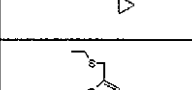
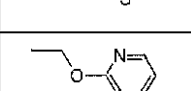
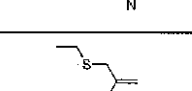
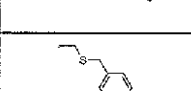
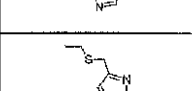
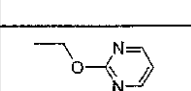
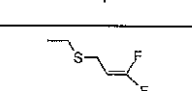
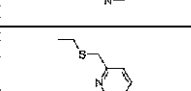
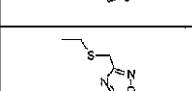
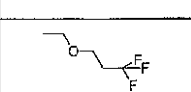
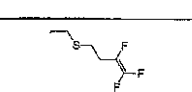
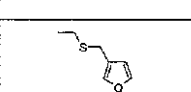
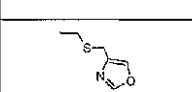
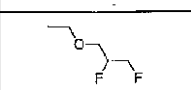
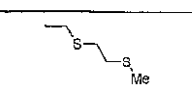
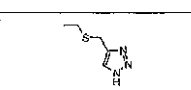
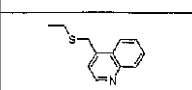
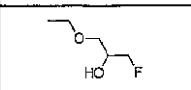
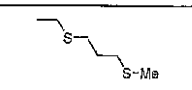
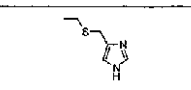
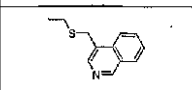
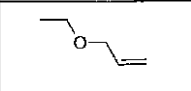
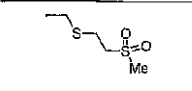
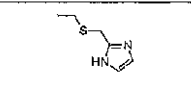
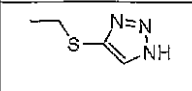
10

20

30

40

【化 1 5 5】

10

20

30

40

【 0 2 9 4】

【化 1 5 6】

【0 2 9 5】

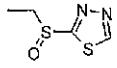
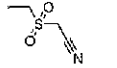
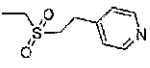
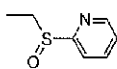
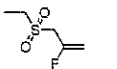
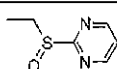
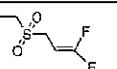
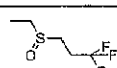
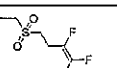
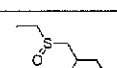
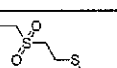
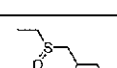
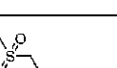
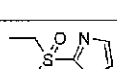
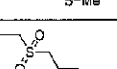
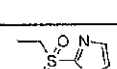
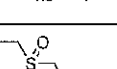
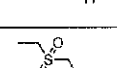
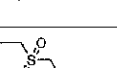
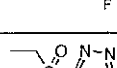
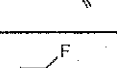
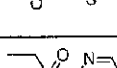
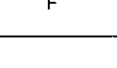
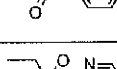
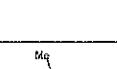
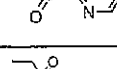
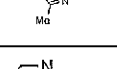
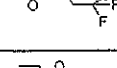
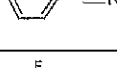
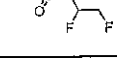
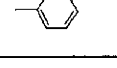
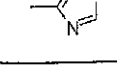
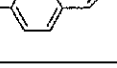
10

20

30

40

【化 1 5 7】

【0 2 9 6】

10

20

30

40

【化 1 5 8】

10

20

(本発明の化合物の合成)

本発明の化合物は、例えば、アルキニルマクロライドとアジド化合物とを環化付加反応させることによって製造することができる。この環化付加反応では、得られた化合物にトリアゾール官能基が形成される。本発明の他の化合物は、環化付加反応から得られた化合物をさらに化学修飾することによって製造される。

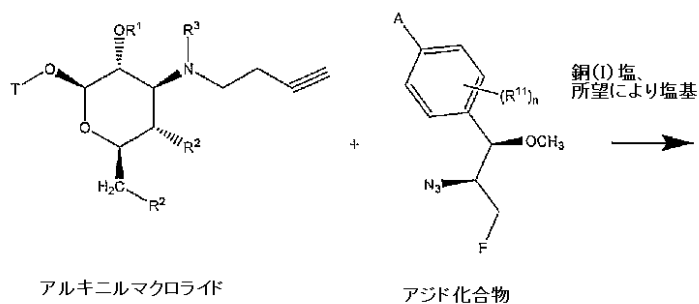
30

【0297】

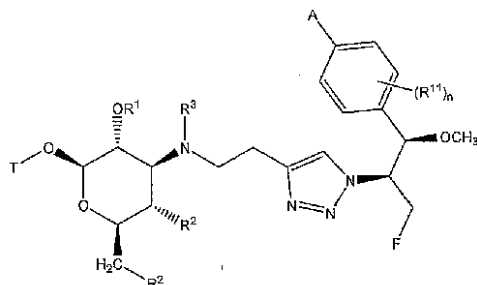
環化付加反応は、一般的にはヨウ化銅 (CuI) のような銅 (I) 塩の存在下で進行する。Hunig 塩基 (N, N-ジイソプロピルエチルアミン) のような塩基も場合によって使用することができる。以下の一般的な反応スキームには、アルキルマクロライドとアジド化合物との環化付加反応の概略を示している。

【0298】

【化 1 5 9】



10



それぞれの反応が完結するまでに必要な時間はさまざまであり、以下に挙げるいくつかの因子に依存している：特定のアルキンマクロライドおよびアジド化合物およびこれらの濃度；Cu (I) 塩の使用量；塩基（例えばHunig塩基（N，N-ジイソプロピルエチルアミン））の有無；および反応物の濃度。TLCおよび／またはLCMSによって出発物質の消失について反応をモニタリングし、典型的には約2時間～約72時間かかった。分析によって出発物質のアルキニルマクロライドが実質的に消費されたことが示されたら、反応を停止させた。ワークアップおよび精製のプロトコルは標準的なものである。記載されたワークアップ手順をわずかに改変したものを使用してもよい。このような改変としては、異なる水性洗浄溶液を使用、抽出に異なる有機溶媒を使用、有機抽出物を乾燥するのに他の無水塩を使用、および化合物のクロマトグラフィー精製に異なる溶媒混合物を使用、が挙げられる。反応混合物をワークアップし、生成物を抽出し、有機抽出物を乾燥するのに使用する方法、および標題化合物を単離し、精製する方法は、典型的には、有機合成分野の当業者にはよく知られた手順である。これらの化合物を合成するための単離された化学物質の収率はさまざまであり、この収率を表2に示している。

20

30

【0299】

本発明のほとんどの化合物を、以下の条件A、B、CおよびDに例示されるものといくらか類似した反応条件下で所望のアルキニルマクロライドおよびアジド化合物から調製することができる。反応混合物を脱気する工程を含まない条件AおよびCを用いると、所望の生成物に加えてヨウ素化した副生成物が生成し、一般的に単離収率が低くなった。さらに、条件BおよびDで、この反応で使用する銅塩の量を0.5モル当量以下まで減らすと、ヨウ素化した副生成物の生成量が減少した。条件Dに示されるように、トリアゾール精製工程をうまく進行させるのにHunig塩基の存在は必須ではないが、反応速度が大きくなり、対応して反応時間が短くなることが多いため、塩基が存在していることが好ましいことがわかっている。

40

【0300】

条件A：

アルキニルマクロライド（0.04 mmol）、アジド化合物（0.07 mmol）およびHunig塩基（10 μL）のテトラヒドロフラン（THF）0.5 mL溶液を攪拌し、この溶液にCuI（5 mg，0.03 mmol）を添加した。この混合物を周囲温度で16時間攪拌し、CH₂Cl₂（10 mL）で希釈し、飽和NH₄Cl水溶液および28% NH₄OH水溶液（10 mL）の3：1混合物で洗浄し、食塩水（10 mL）で洗浄し、この水溶性洗浄液をCH₂Cl₂（2×10 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物

50

を K_2CO_3 で乾燥し、ろ過し、濃縮して粗生成物52mgを得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(40:1 MeOH中2M NH_3 および CH_2Cl_2)によって精製し、所望の化合物を得た。

【0301】

条件B:

アルキニル化合物(0.10mmol)およびアジド化合物(0.12mmol)およびHunig塩基のTHF 0.4mL溶液を、反応容器を脱気し、乾燥アルゴンをパージする工程を交互に行なうことによって十分に脱気する。次いで、CuI(2mg, 0.01mmol)を添加し、混合物をさらに脱気する。この混合物をアルゴン下で6時間攪拌し、 CH_2Cl_2 (20mL)で希釈し、飽和 NH_4Cl 水溶液および28% NH_4OH 水溶液(10mL)の3:1混合物で洗浄し、食塩水(10mL)で洗浄し、この水溶性洗浄液を CH_2Cl_2 (2×10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を K_2CO_3 で乾燥し、ろ過し、濃縮して粗生成物115mgを得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(MeOH(2.5%)および CH_2Cl_2 (97.5%)に NH_3 を溶かした2M NH_3)によって精製し、所望の化合物を得た。

10

【0302】

条件C:

アルキニル化合物(0.10mmol)およびHunig塩基(0.2mL)のTHF 3mL溶液を攪拌し、この溶液に、アジド化合物(0.50mmol)およびCuI(20mg, 0.10mmol)を添加する。この反応混合物をアルゴン雰囲気下で60時間攪拌し、飽和 NH_4Cl 水溶液に注ぎ、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(25:1:0.1 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH で溶出)によって精製し、分取TLC(25:1:0.1 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH で溶出)によって精製して所望の化合物を得た。

20

【0303】

条件D

アルキニル化合物(0.15mmol)およびアジド化合物(0.25mmol)のTHF 2.7mL溶液を、反応容器を脱気し、乾燥アルゴンをパージする工程を交互に行なうことによって十分に脱気する。次いで、CuI(10mg, 0.05mmol)を添加し、混合物をさらに脱気する。この混合物をアルゴン下で4時間攪拌し、減圧下で濃縮し、 CH_2Cl_2 (1mL)に溶解し、シリカゲルカラムに直接置いた。MeOH(3%)および CH_2Cl_2 (97%)に NH_3 を溶かした2M(モル濃度) NH_3 溶液で溶出させ、所望の化合物を得た。

30

【0304】

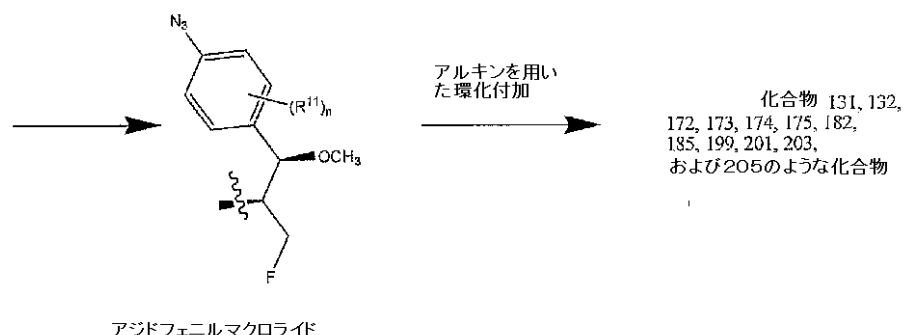
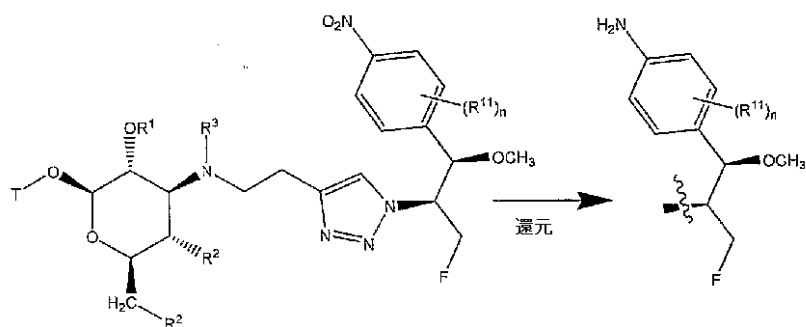
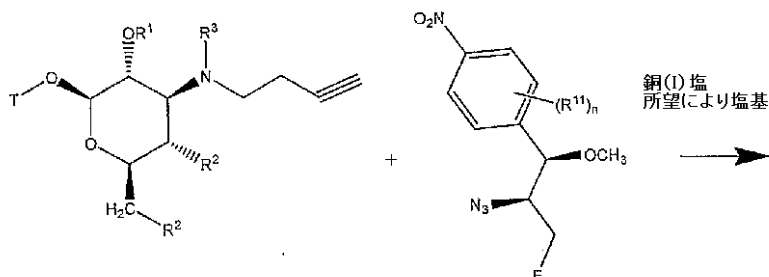
(置換基「A」がトリアゾール環を含有する化合物の合成)

化合物131、132、172、173、174、175、182、185、199、201、203および205ならびに他の同様の化合物は、本明細書の化合物について定義されるような置換基Aがトリアゾール環を含有する一般構造に対応する。化合物131、132、172、173、174、175、182、185、199、201、203および205について、(R^{11})_nは水素であり、すなわち、フェニル環はAでのみ置換されている。これらの化合物は、一般的に、所望のアルキニルマクロライドおよびニトロフェニルアジド化合物の環化付加反応から調製され、ニトロフェニルマクロライド化合物を形成する。次いで、このニトロフェニルマクロライド化合物をさらに変換し、所望の化合物を得る。化合物131、132、172、173、174、175、182、185、199、201、203および205について、アミンを介してニトロ基をアジド基に変換する。次いで、第2の環化付加反応でアジド基を適切な官能化アルキンと反応させ、所望の化合物を得る。

40

【0305】

【化 1 6 0】



本発明の化合物のいくつかに関するさらなる詳細が表 2 に記載されており、以下のよう
にまとめられている。

【0306】

第 1 列（「化合物」と示されている）には、上述の表 1 の化合物に対応する化合物番号
が列挙されている。

【0307】

第 2 列（「アルキニルマクロライド」と示されている）は、本発明の化合物を合成する
のに使用可能なアルキニルマクロライド化合物に対応する。アルキニルマクロライド化
合物の非限定例（M1～M28 と示されている）を以下の表 3 に別個に示す。

【0308】

第 3 列（「アジド」と示されている）は、本発明の化合物を合成するのに使用可能なア
ジド化合物に対応する。化合物 131、132、172、173、174、175、182、185、199、201、203 および 205 ならびに他の類似の化合物が、共通の
ニトロフェニルアジド中間体 X を介して調製されることを注記すべきである。環化付加反
応後にニトロ基をさらに変換し、所望の最終生成物を得る。

【0309】

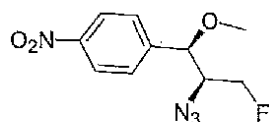
10

20

30

40

【化 1 6 1】



X

第 4 列（「収率」と示されている）には、アルキニルマクロライドおよびアジド化合物の環化付加反応に対応する％であらわした指定の化合物の収率が与えられている。化合物 131、132、172、173、174、175、182、185、199、201、203 および 205 の場合には、収率は、アルキニルマクロライドおよびニトロフェニルアジド X の反応の全体平均である。

10

【0310】

第 5 列（「LCMS」と示されている）には、各化合物について入手可能な場合、液体クロマトグラフィー質量分析データが与えられている。

【0311】

【化 1 6 2】

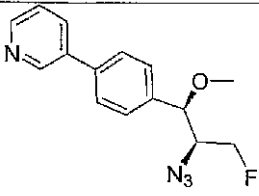
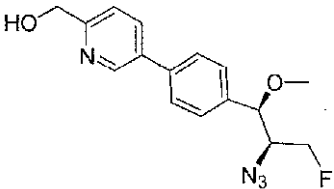
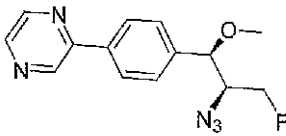
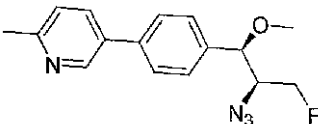
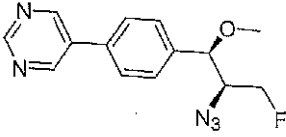
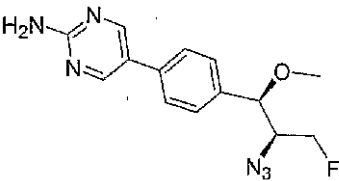
表2			
化合物	アルキニルマクロライド	アジド	LCMS
100	M1		538.2 (M + 2H) ²⁺
101	M1		537.7 (M + 2H) ²⁺

20

30

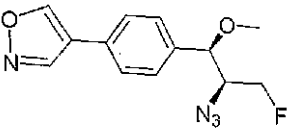
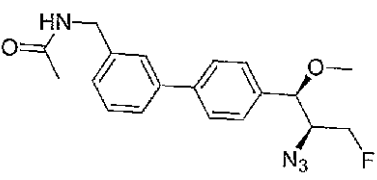
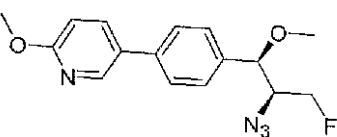
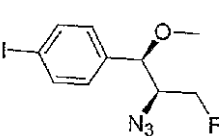
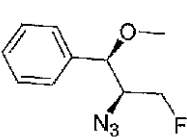
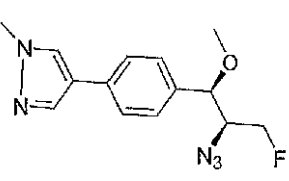
【0312】

【化 1 6 3】

				
102	M1		552.6 (M + 2H) ²⁺	10
103	M1		538.2 (M + 2H) ²⁺	20
104	M1		544.6 (M + 2H) ²⁺	
105	M1		538.2 (M + 2H) ²⁺	30
106	M1		545.675 (M + 2H) ²⁺	40

【 0 3 1 3】

【化 1 6 4】

107	M1		532.6 (M + 2H) ²⁺
108	M1		572.7 (M + 2H) ²⁺
109	M1		552.6 (M + 2H) ²⁺
110	M1		562.1 (M + 2H) ²⁺
111	M1		499.1 (M + 2H) ²⁺
112	M1		539.2 (M + 2H) ²⁺
113	M1		551.7 (M + 2H) ²⁺

【 0 3 1 4】

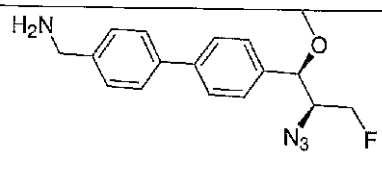
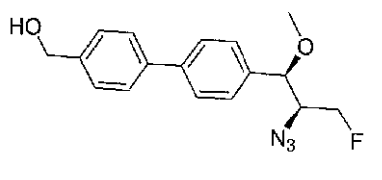
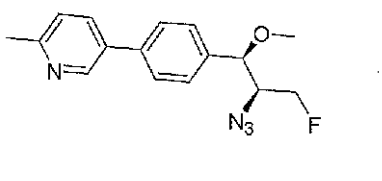
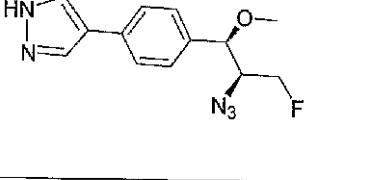
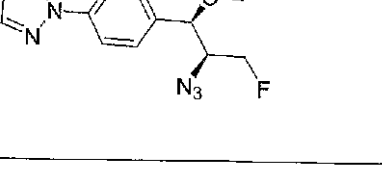
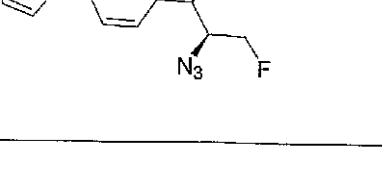
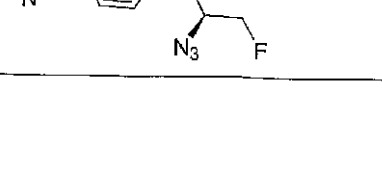
10

20

30

40

【化 1 6 5】

			
114	M1		552.2 (M + 2H) ²⁺
115	M2		---
116	M1		532.2 (M + 2H) ²⁺
117	M1		532.2 (M + 2H) ²⁺
118	M1		532.2 (M + 2H) ²⁺
119	M1		532.1 (M + 2H) ²⁺

【 0 3 1 5】

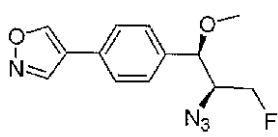
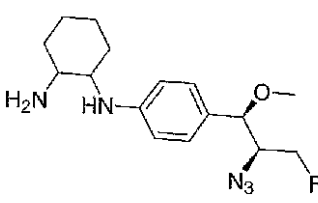
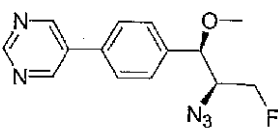
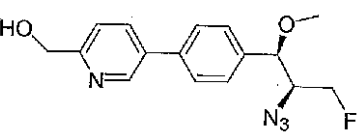
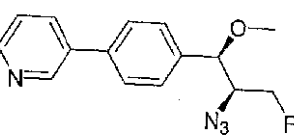
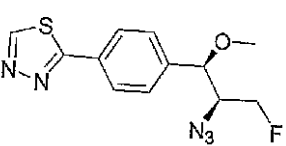
10

20

30

40

【化 1 6 6】

120	M3		1063.0 (M + H) ⁺
121	M1		555.2 (M + 2H) ²⁺
122	M3		1074.1 (M + H) ⁺
123	M3		552.2 (M + 2H) ²⁺
124	M3		1073.3 (M + H) ⁺
125	M1		541.2 (M + 2H) ²⁺
126	M3		1087

【 0 3 1 6 】

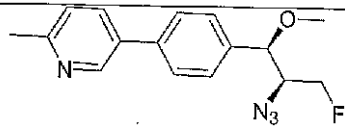
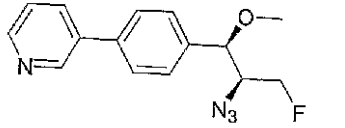
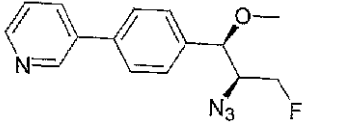
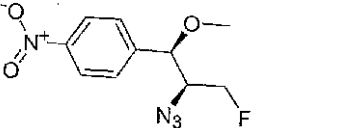
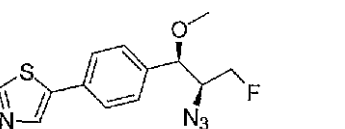
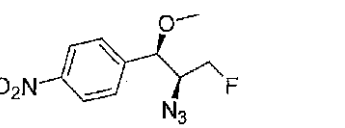
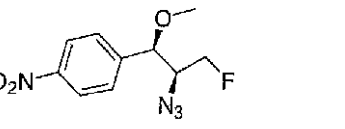
10

20

30

40

【化 1 6 7】

			$(M + H)^+$
127	M4		955 $(M + 2)^+$
128	M5		913 $(M + H)^+$
129	M1		521.6 $(M + 2H)^{2+}$
130	M1		540.7 $(M + 2H)^{2+}$
131	M1		568.7 $(M + 2H)^{2+}$
132	M1		532.7 $(M + 2H)^{2+}$

【 0 3 1 7】

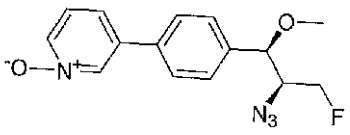
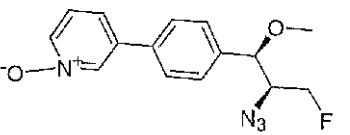
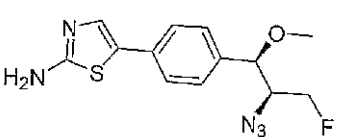
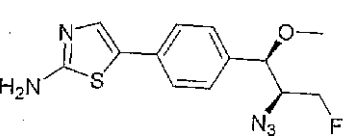
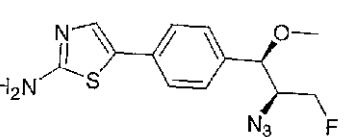
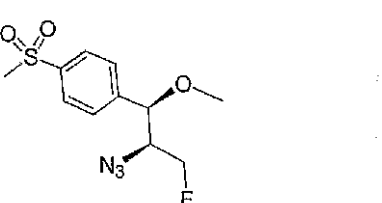
10

20

30

40

【化 1 6 8】

133	M3		1088.8 (M + H) ⁺
134	M1		545.7 (M + 2H) ²⁺
135	M1		548.2 (M + 2H) ²⁺
136	M3		1093.8 (M + H) ⁺
137	M5		934 (M + H) ⁺
138	M3		914 (M + H) ⁺
139	M1		536.1

【0 3 1 8】

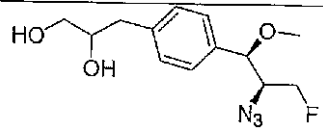
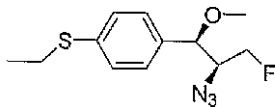
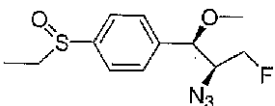
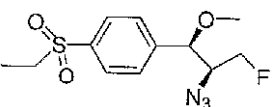
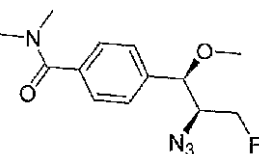
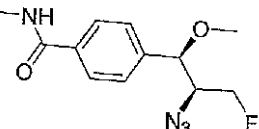
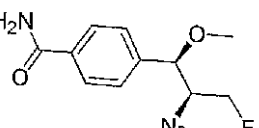
10

20

30

40

【化 1 6 9】

			$(M + 2H)^{2+}$
140	M1		529.2 $(M + 2H)^{2+}$
141	M1		537.2 $(M + 2H)^{2+}$
142	M1		545.2 $(M + 2H)^{2+}$
143	M1		534.7 $(M + 2H)^{2+}$
144	M1		527.7 $(M + 2H)^{2+}$
145	M1		520.6 $(M + 2H)^{2+}$

10

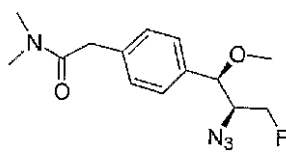
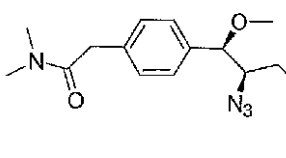
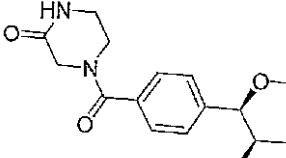
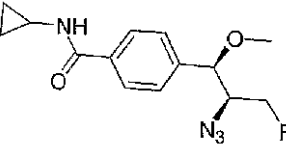
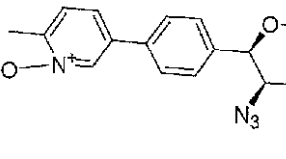
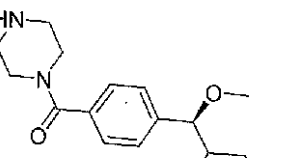
20

30

40

【 0 3 1 9】

【化 1 7 0】

146	M1		541.6 (M + 2H) ²⁺
147	M3		541.2 (M + 2H) ²⁺
148	M1		562.2 (M + 2H) ²⁺
149	M1		540.7 (M + 2H) ²⁺
150	M1		552.7 (M + 2H) ²⁺
151	M1		555.2 (M + 2H) ²⁺

10

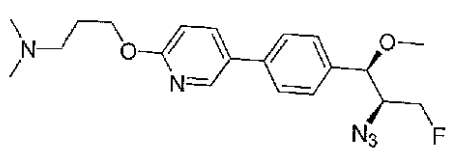
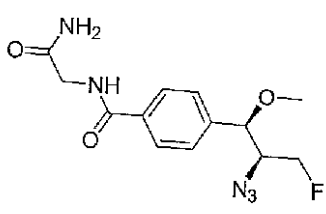
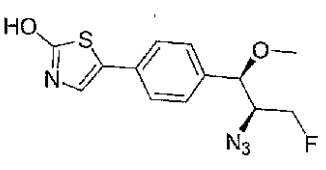
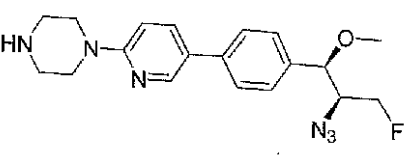
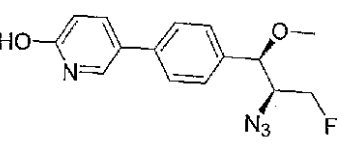
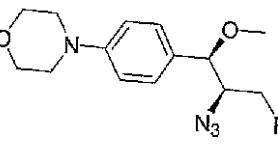
20

30

40

【0 3 2 0】

【化 1 7 1】

152	M1		588.2 (M + 2H) ²⁺
153	M1		549.2 (M + 2H) ²⁺
154	M1		548.7 (M + 2H) ²⁺
155	M1		579.7 (M + 2H) ²⁺
156	M1		545.7 (M + 2H) ²⁺
157	M1		541.7 (M + 2H) ²⁺
158	M1		569.8 (M + 2H) ²⁺

【 0 3 2 1】

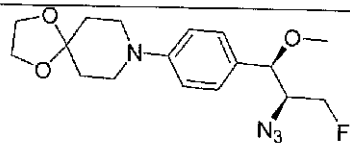
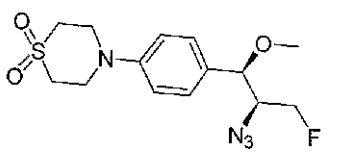
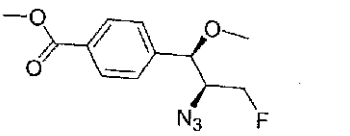
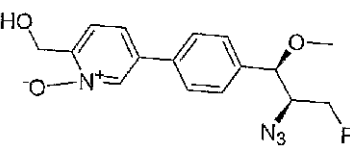
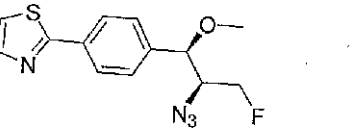
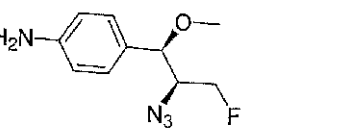
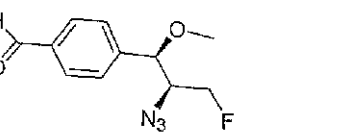
10

20

30

40

【化 1 7 2】

			
159	M1		565.7 (M + 2H) ²⁺
160	M1		528.2 (M + 2H) ²⁺
161	M1		560.5 (M + 2H) ²⁺
162	M1		540.7 (M + 2H) ²⁺
163	M1		506.6 (M + 2H) ²⁺
164	M1		513.1 (M + 2H) ²⁺

【 0 3 2 2】

10

20

30

40

【化 1 7 3】

165	M1		521.1 (M + 2H) ²⁺
166	M1		514.1 (M + 2H) ²⁺
167	M1		548.6 (M + 2H) ²⁺
168	M1		536 (M + 2H) ²⁺
169	M1		552 (M + 2H) ²⁺
170	M1		534.5 (M + 2H) ²⁺

【0 3 2 3】

10

20

30

40

【化 1 7 4】

171	M1		550.5 (M + 2H) ²⁺
172	M1		547.8 (M + 2H) ²⁺
173	M1		561.2 (M + 2H) ²⁺
174	M1		569.8 (M + 2H) ²⁺
175	M1		554.3 (M + 2H) ²⁺
176	M1		548.7 (M + 2H) ²⁺
177	M1		527.7 (M + 2H) ²⁺

【 0 3 2 4】

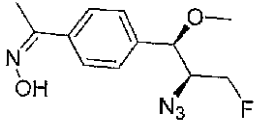
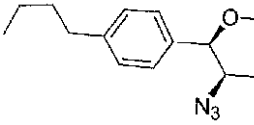
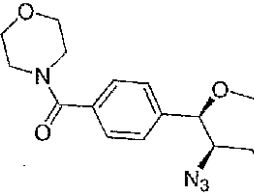
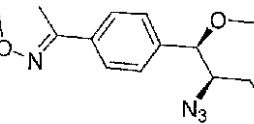
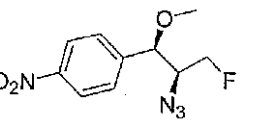
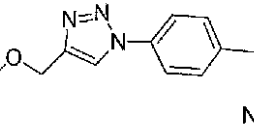
10

20

30

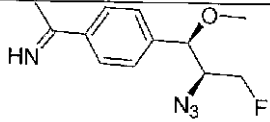
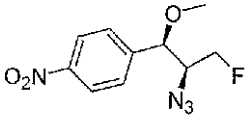
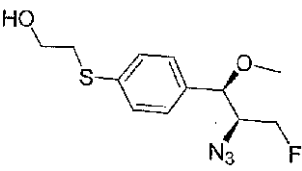
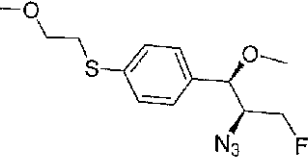
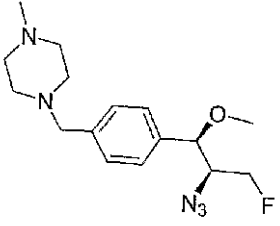
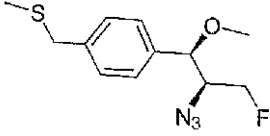
40

【化 1 7 5】

178	M1		527.7 (M + 2H) ²⁺
179	M1		527.2 (M + 2H) ²⁺
180	M1		555.7 (M + 2H) ²⁺
181	M1		534.6(M + 2H) ²⁺
182	M1		552.8 (M + 2H) ²⁺
183	M1		554.7 (M + 2H) ²⁺
184	M1		519.7 (M + 2H) ²⁺

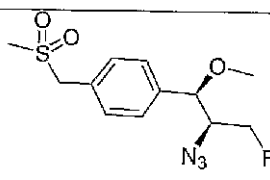
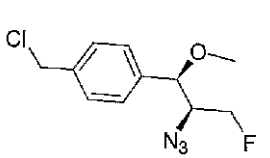
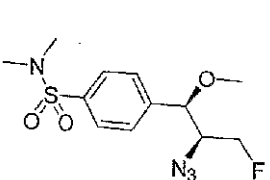
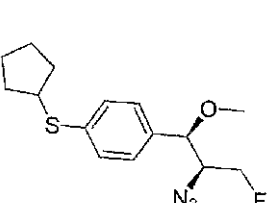
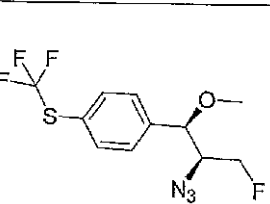
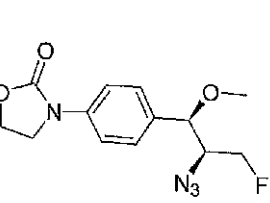
【 0 3 2 5】

【化 1 7 6】

			
185	M1		606.3 (M + 2H) ²⁺
186	M1		537.1 (M + 2H) ²⁺
187	M1		544.1 (M + 2H) ²⁺
188	M1		555.1 (M + 2H) ²⁺
189	M1		529.1 (M + 2H) ²⁺
190	M1		545.1

【0 3 2 6】

【化 1 7 7】

			$(M + 2H)^{2+}$
191	M1		523.3 $(M + 2H)^{2+}$
192	M1		552.7 $(M + 2H)^{2+}$
193	M1		549.2 $(M + 2H)^{2+}$
194	M1		549.1 $(M + 2H)^{2+}$
195	M1		541.8 $(M + 2H)^{2+}$
196	M1		558.5

【 0 3 2 7】

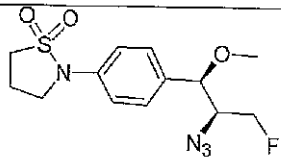
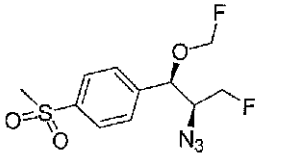
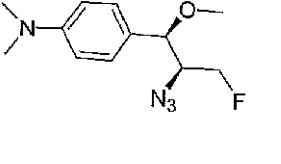
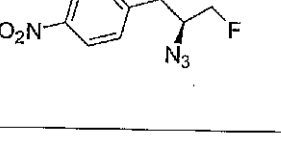
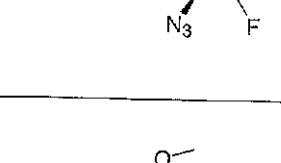
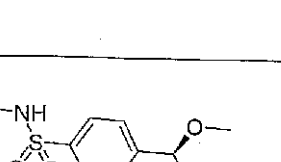
10

20

30

40

【化 1 7 8】

			$(M + 2H)^{2+}$
197	M1		547.1 $(M + 2H)^{2+}$
198	M1		520.6 $(M + 2H)^{2+}$
199	M1		560.9 $(M + 2H)^{2+}$
200	M1		538.5 $(M + 2H)^{2+}$
201	M1		561.1 $(M + 2H)^{2+}$
202	M1		545.7 $(M + 2H)^{2+}$

【 0 3 2 8】

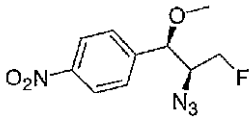
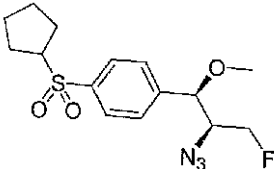
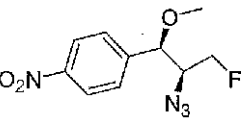
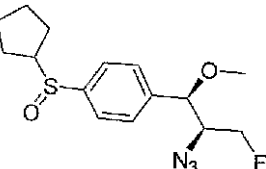
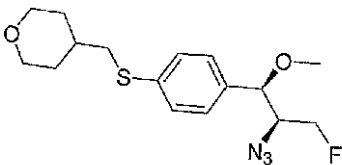
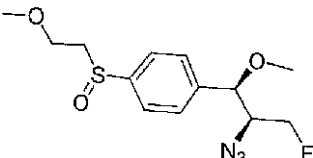
10

20

30

40

【化 1 7 9】

203	M1		554.8 (M + 2H) ²⁺
204	M1		565.2 (M + 2H) ²⁺
205	M1		567.8 (M + 2H) ²⁺
206	M1		557.2 (M + 2H) ²⁺
207	M1		564.2 (M + 2H) ²⁺
208	M1		552.1 (M + 2H) ²⁺

【0 3 2 9】

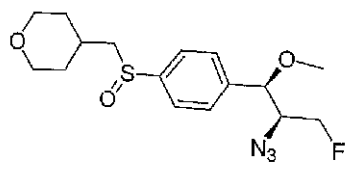
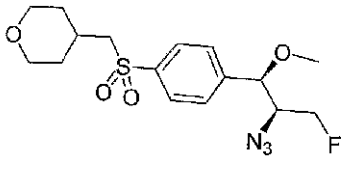
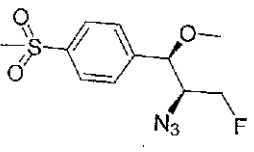
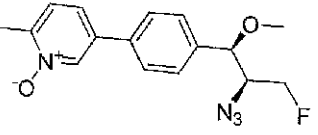
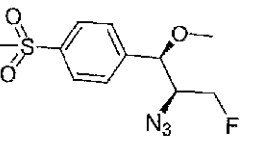
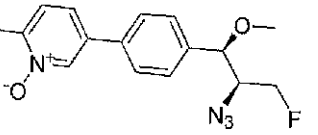
10

20

30

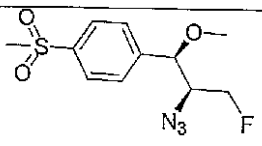
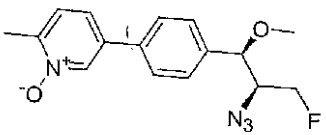
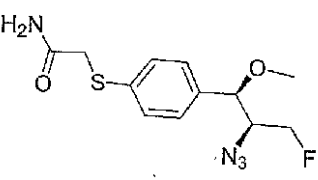
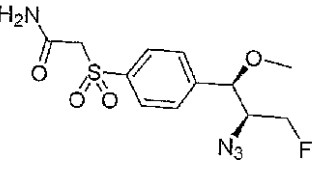
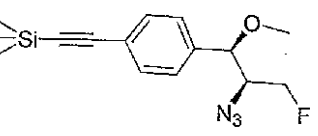
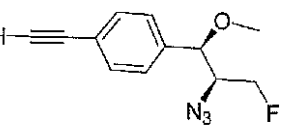
40

【化 1 8 0】

209	M1		572.2 (M + 2H) ²⁺
210	M1		580.2 (M + 2H) ²⁺
211	M6		1113.4 (M + H) ⁺
212	M6		1142.4 (M + H) ⁺
213	M7		1099.4 (M + H) ⁺
214	M7		1128.4 (M + H) ⁺
215	M8		1143.4

【0 3 3 0】

【化 1 8 1】

			$(M + H)^+$
216	M8		1172.4 $(M + H)^+$
217	M1		543.6 $(M + 2H)^{2+}$
218	M1		559.8 $(M + 2H)^{2+}$
219	M1		547.2 $(M + 2H)^{2+}$
220	M1		511.0 $(M + 2H)^{2+}$
221	M1		550.5 $(M + 2H)^{2+}$

【 0 3 3 1】

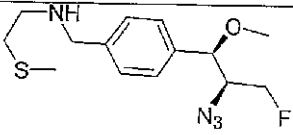
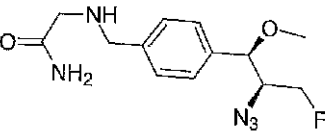
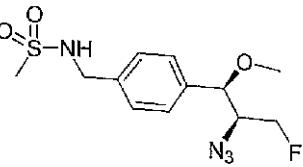
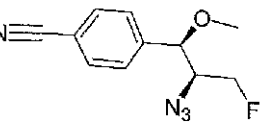
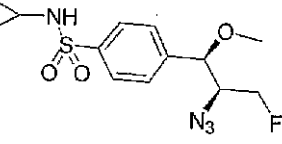
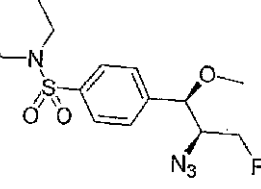
10

20

30

40

【化 1 8 2】

			
222	M1		542.1 (M + 2H) ²⁺
223	M1		552.5 (M + 2H) ²⁺
224	M1		511.6 (M + 2H) ²⁺
225	M1		558.7 (M + 2H) ²⁺
226	M1		566.6 (M + 2H) ²⁺
227	M1		573.6 (M + 2H) ²⁺

【 0 3 3 2】

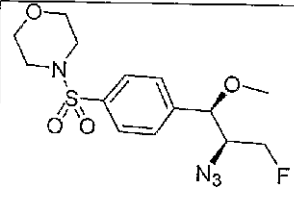
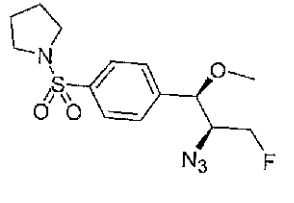
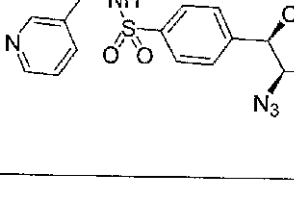
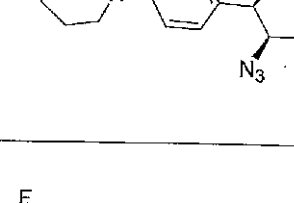
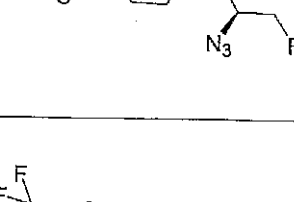
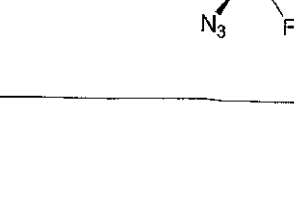
10

20

30

40

【化 1 8 3】

			
228	M1		565.6 (M + 2H) ²⁺
229	M1		584.1 (M + 2H) ²⁺
230	M1		573.1 (M + 2H) ²⁺
231	M1		572.5 (M + 2H) ²⁺
232	M1		564.2 (M + 2H) ²⁺

10

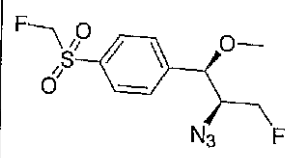
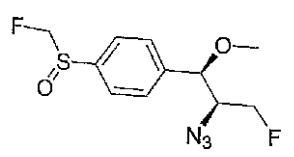
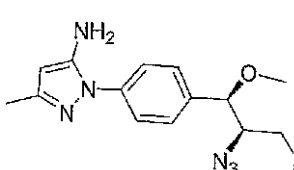
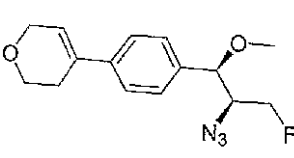
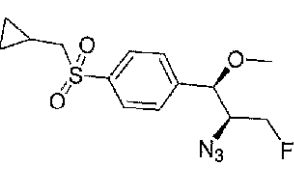
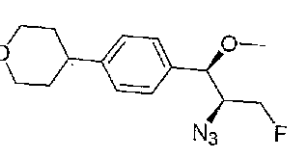
20

30

40

【 0 3 3 3】

【化 1 8 4】

233	M1		547.1 (M + 2H) ²⁺
234	M1		539.1 (M + 2H) ²⁺
235	M1		546.6 (M + 2H) ²⁺
236	M1		540.3 (M + 2H) ²⁺
237	M1		558.3 (M + 2H) ²⁺
238	M1		541.1 (M + 2H) ²⁺
239	M1		522.2 (M + 2H) ²⁺

【 0 3 3 4】

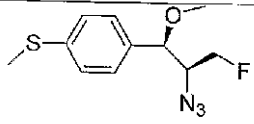
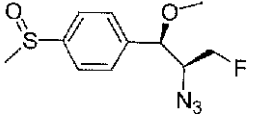
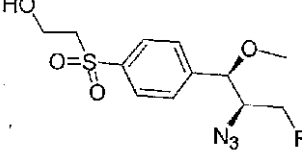
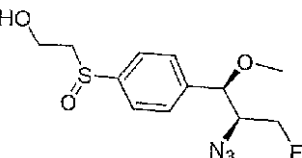
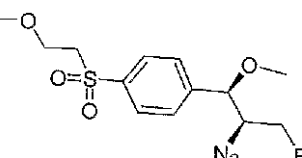
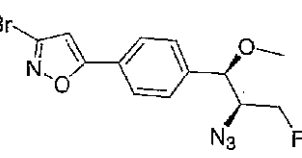
10

20

30

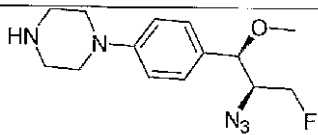
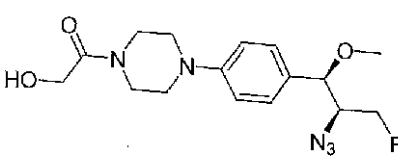
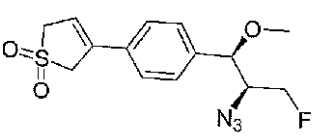
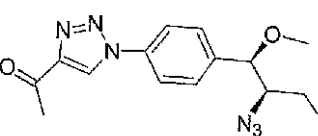
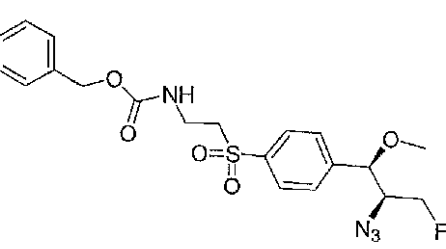
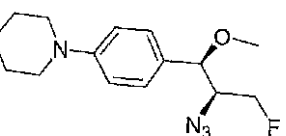
40

【化 1 8 5】

			
240	M1		530.1 (M + 2H) ²⁺
241	M1		553.0 (M + 2H) ²⁺
242	M1		545.1 (M + 2H) ²⁺
243	M1		560.1 (M + 2H) ²⁺
244	M1		572.4 (M + 2H) ²⁺
245	M1		541.3 (M + 2H) ²⁺

【 0 3 3 5】

【化 1 8 6】

			
246	M1		570.2 (M + 2H) ²⁺
247	M1		557.1 (M + 2H) ²⁺
248	M1		553.7 (M + 2H) ²⁺
249	M1		619.9 (M + 2H) ²⁺
250	M1		540.8 (M + 2H) ²⁺
251	M1		533.7 (M + 2H) ²⁺

【 0 3 3 6】

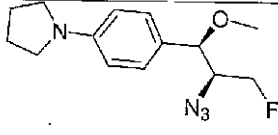
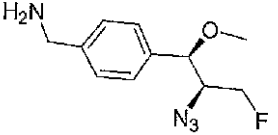
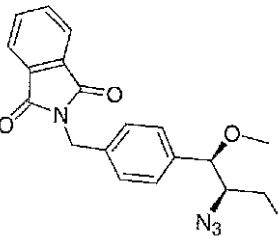
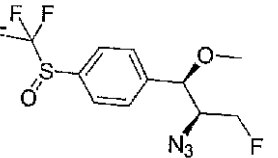
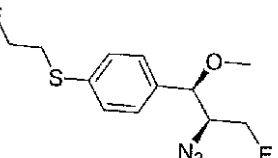
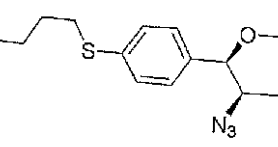
10

20

30

40

【化 1 8 7】

			
252	M1		513.7 (M + 2H) ²⁺
253	M1		578.8 (M + 2H) ²⁺
254	M1		557.2 (M + 2H) ²⁺
255	M1		538.1 (M + 2H) ²⁺
256	M1		545.2 (M + 2H) ²⁺
257	M1		539.8

【 0 3 3 7】

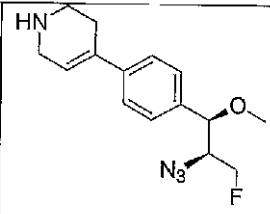
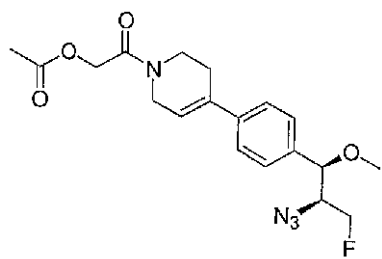
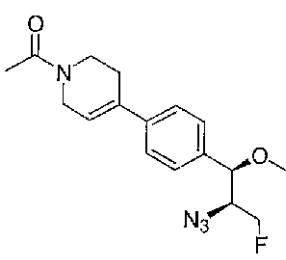
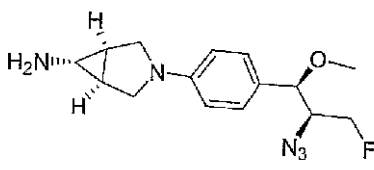
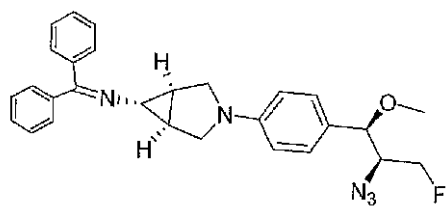
10

20

30

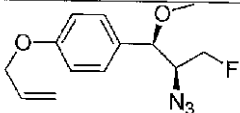
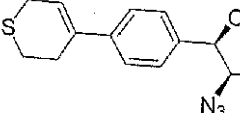
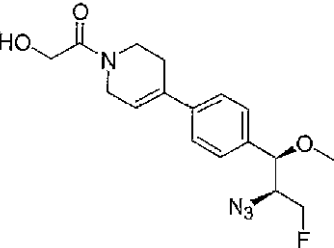
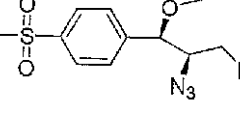
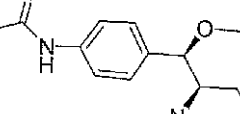
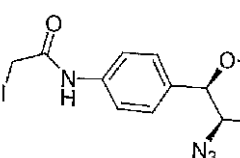
40

【化 1 8 8】

			$(M + 2H)^{2+}$	
258	M1		589.8 $(M + 2H)^{2+}$	10
259	M1		560.7 $(M + 2H)^{2+}$	20
260	M1		547.1 $(M + 2H)^{2+}$	30
261	M1		419.9 $(M + 3H)^{3+}$ 629.5 $(M + 2H)^{2+}$	40
262	M1		527.3	

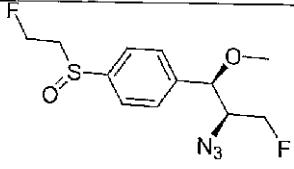
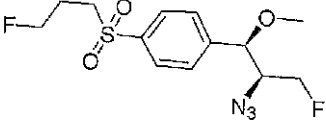
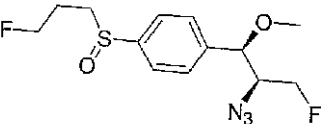
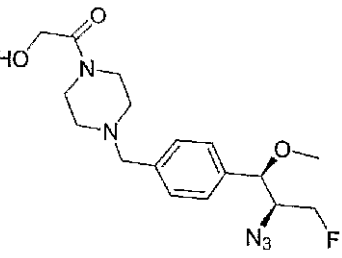
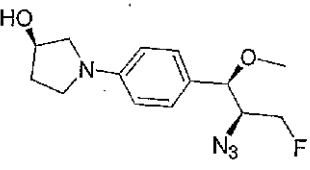
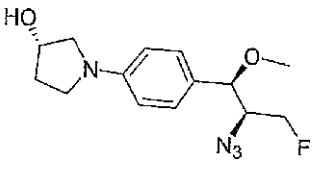
【 0 3 3 8 】

【化 1 8 9】

			$(M + 2H)^{2+}$
263	M1		548.1 $(M + 2H)^{2+}$
264	M1		568.6 $(M + 2H)^{2+}$
265	M27		1039.3 $(M + H)^+$
266	M1		527.7 $(M + 2H)^{2+}$
267	M1		544.8 $(M + 2H)^{2+}$
268	M1		546.1

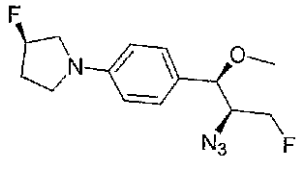
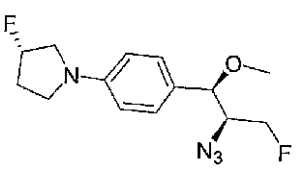
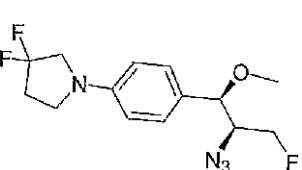
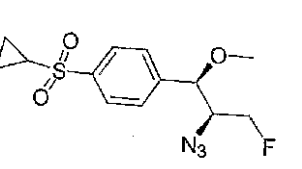
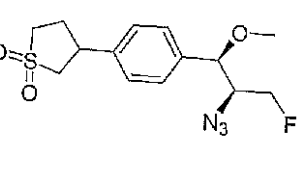
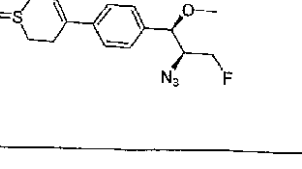
【 0 3 3 9】

【化 1 9 0】

			$(M + 2H)^{2+}$	
269	M1		561.3 $(M + 2H)^{2+}$	10
270	M1		553.1 $(M + 2H)^{2+}$	
271	M1		577.3 $(M + 2H)^{2+}$	20
272	M1		541.6 $(M + 2H)^{2+}$	30
273	M1		541.8 $(M + 2H)^{2+}$	40

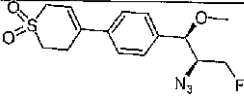
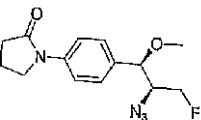
【 0 3 4 0】

【化 1 9 1】

274	M1		542.8 (M + 2H) ²⁺
275	M1		542.8 (M + 2H) ²⁺
276	M1		551.8 (M + 2H) ²⁺
277	M1		551.1 (M + 2H) ²⁺
278	M1		558.3 (M + 2H) ²⁺
279	M1		556.2 (M + 2H) ²⁺
280	M1		564.3 (M + 2H) ²⁺

【 0 3 4 1】

【化 1 9 2】

			
281	M1		540.6 (M + 2H) ²⁺

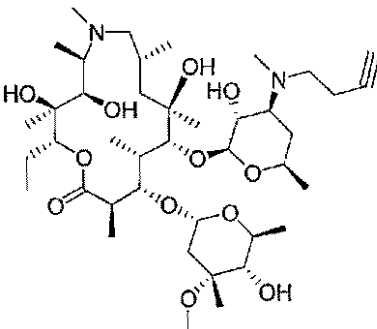
10

本発明の合成で使用可能なアルキニルマクロライド化合物を以下の表 3 に示す。当業者は、これらのアルキニルマクロライド化合物 M 1 ～ M 2 8 が非限定例であり、広範囲のさらなるアルキルマクロライドを使用して本発明の他の化合物を調製することができることを理解する。

【 0 3 4 2】

【化 1 9 3】

20

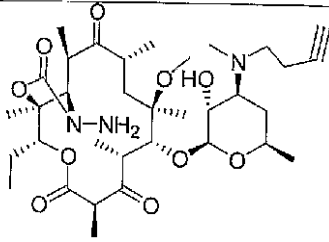
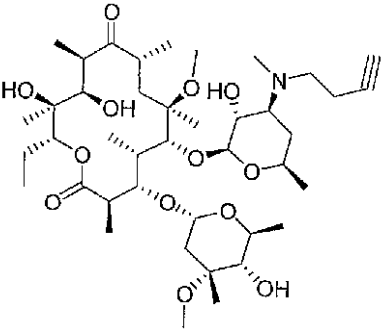
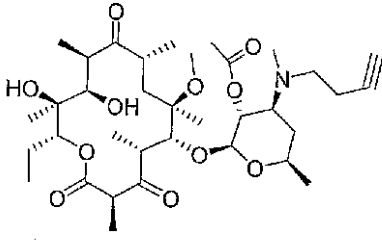
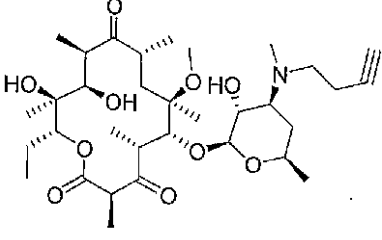
表 3	
アルキニルマクロライド化合物	構造
M1	
M2	

30

【 0 3 4 3】

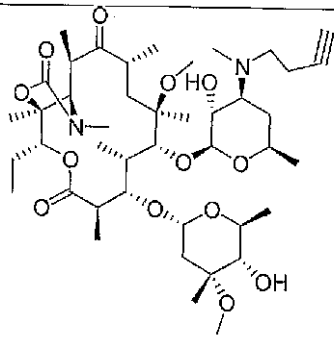
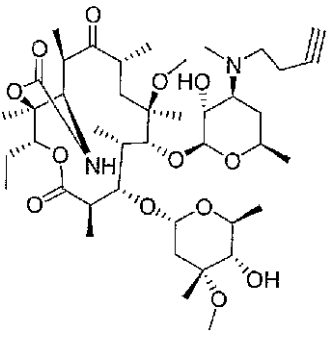
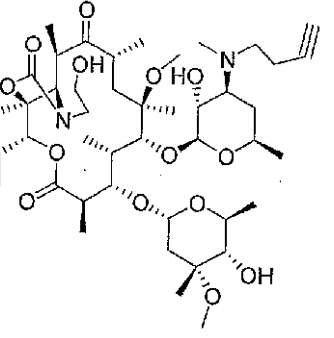
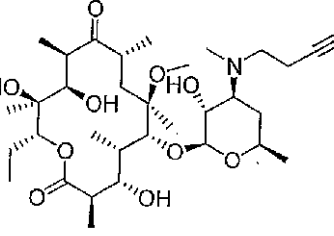
40

【化 1 9 4】

		10
M3		20
M4		30
M5		40
M6		

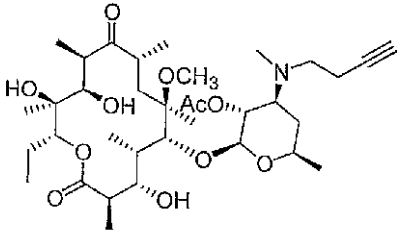
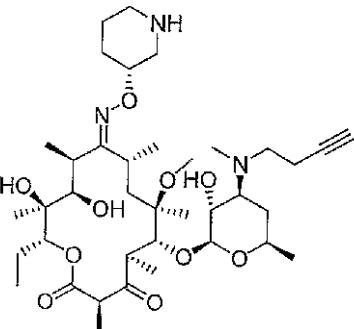
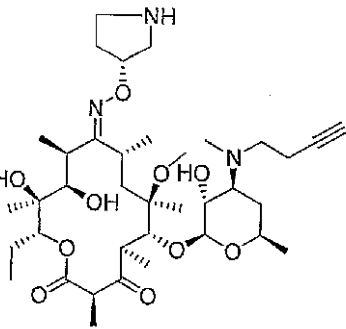
【 0 3 4 4】

【化 1 9 5】

	 Chemical structure of compound 10, a complex polycyclic molecule featuring a central nitrogen atom, multiple hydroxyl groups, and a terminal alkyne group.	10
M7	 Chemical structure of compound 20, a complex polycyclic molecule featuring a central nitrogen atom, multiple hydroxyl groups, and a terminal alkyne group.	20
M8	 Chemical structure of compound 30, a complex polycyclic molecule featuring a central nitrogen atom, multiple hydroxyl groups, and a terminal alkyne group.	30
M9	 Chemical structure of compound 40, a complex polycyclic molecule featuring a central nitrogen atom, multiple hydroxyl groups, and a terminal alkyne group.	40

【 0 3 4 5】

【化 1 9 6】

M10	
M11	
M12	
M13	

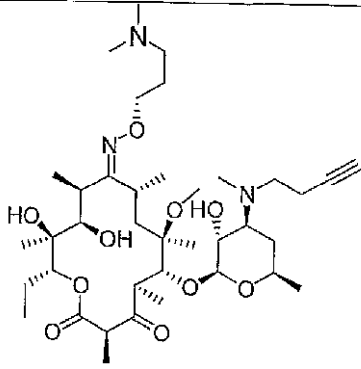
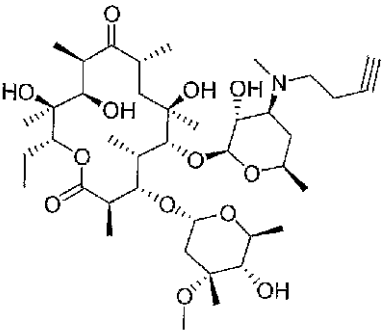
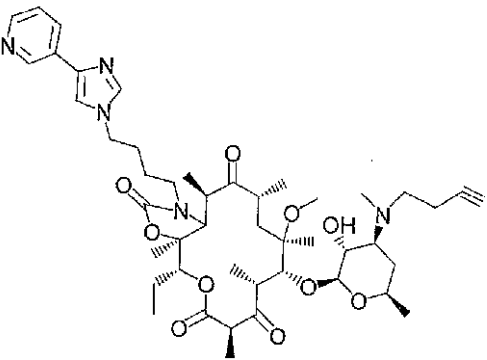
10

20

30

【 0 3 4 6】

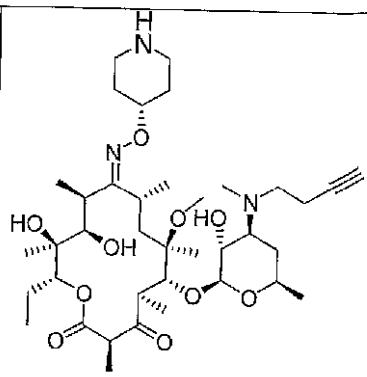
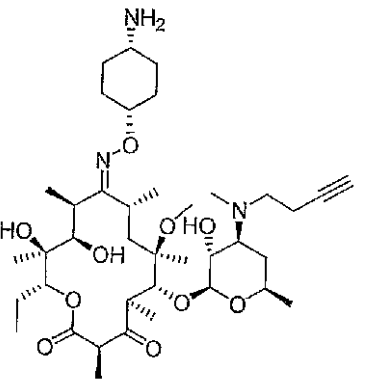
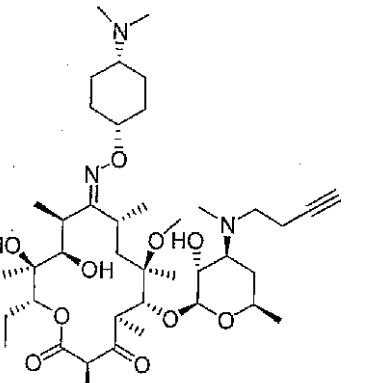
【化 1 9 7】

		10
M14		20
M15		30
M16		

【 0 3 4 7 】

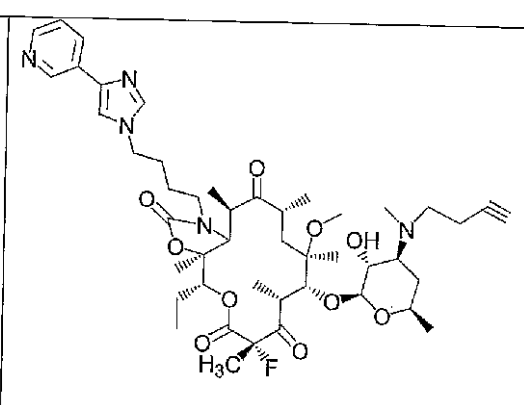
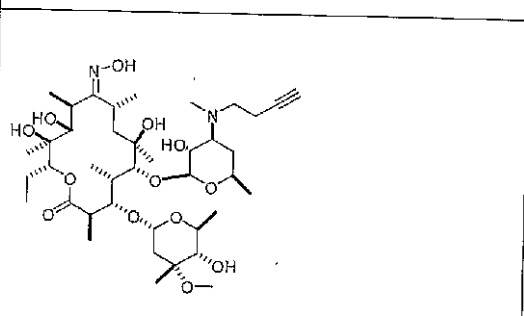
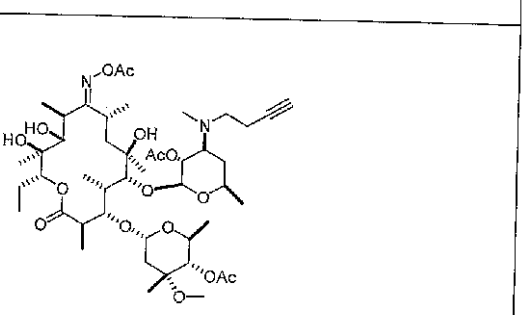
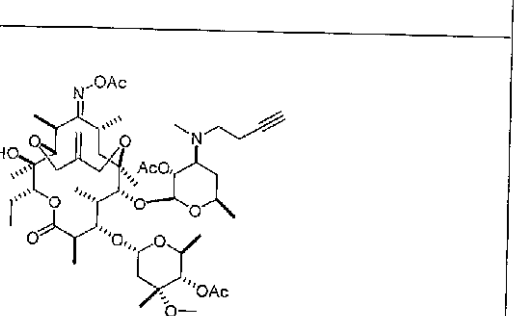
40

【化 1 9 8】

		10
M17		20
M18		30
M19		40

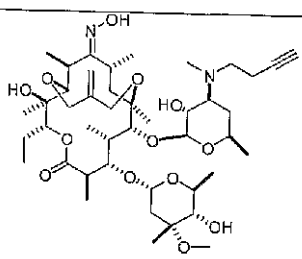
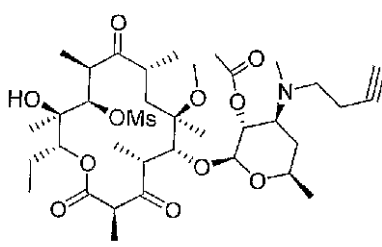
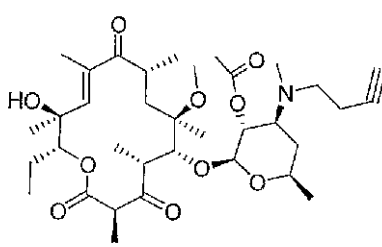
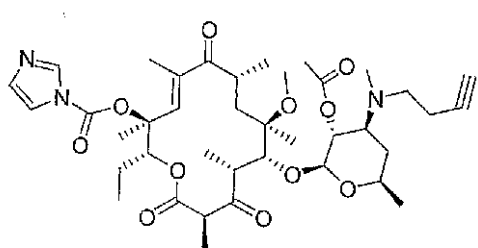
【 0 3 4 8】

【化 1 9 9】

		10
M20		20
M21		30
M22		40
M23		

【 0 3 4 9】

【化 2 0 0】

	 Chemical structure of compound M23, a complex macrocyclic molecule. It features a large 14-membered ring with multiple ester and ether linkages. A hydroxyl group (HO) is attached to the ring, and a side chain contains a terminal alkyne group (C≡CH).
M24	 Chemical structure of compound M24, a complex macrocyclic molecule. It features a large 14-membered ring with multiple ester and ether linkages. A hydroxyl group (HO) is attached to the ring, and a side chain contains a terminal alkyne group (C≡CH).
M25	 Chemical structure of compound M25, a complex macrocyclic molecule. It features a large 14-membered ring with multiple ester and ether linkages. A hydroxyl group (HO) is attached to the ring, and a side chain contains a terminal alkyne group (C≡CH).
M26	 Chemical structure of compound M26, a complex macrocyclic molecule. It features a large 14-membered ring with multiple ester and ether linkages. A hydroxyl group (HO) is attached to the ring, and a side chain contains a terminal alkyne group (C≡CH).
M27	

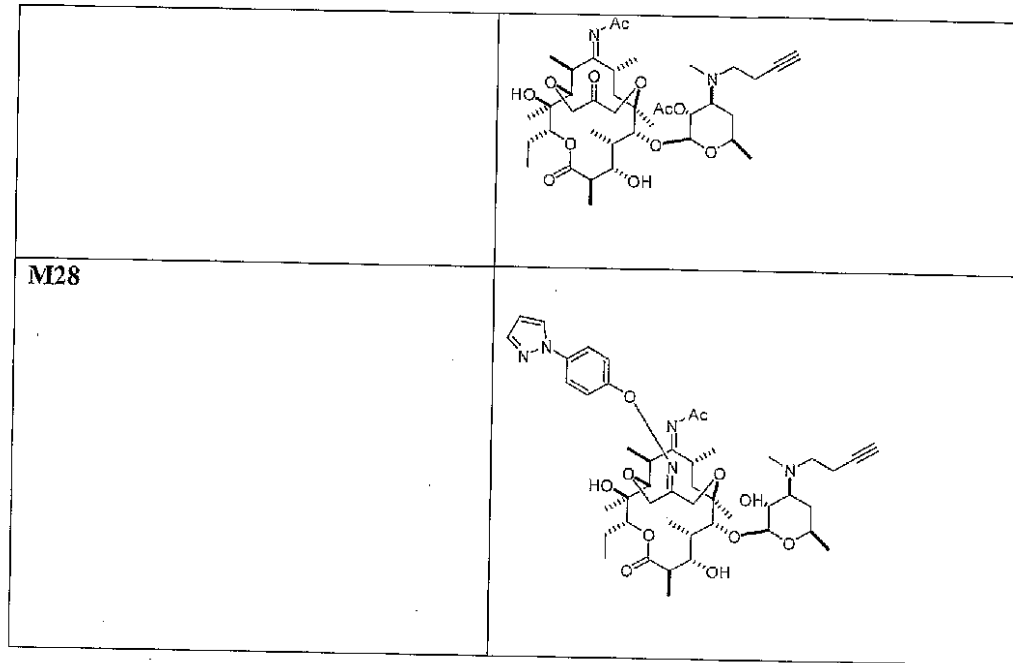
10

20

30

【 0 3 5 0】

【化 2 0 1】



10

20

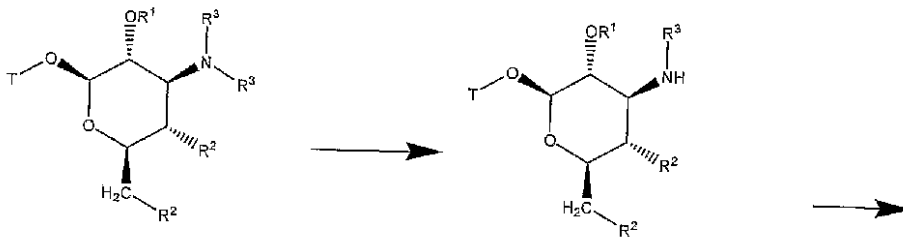
(アルキニルマクロライドの合成)

アルキニルマクロライド化合物（例えばアルキニルマクロライド化合物M1～M28）は、一般的に、モノメチルアミンマクロライド化合物に対するアルキニル化（すなわち、アルキニル基の付加）によって製造される。このモノメチルアミンマクロライドは、一般的に、対応するマクロライド化合物を脱メチル化することによって製造される。マクロライド化合物および存在する官能基に依存して、脱メチル化プロセスは、種々の保護工程および脱保護工程を含むいくつかの工程を含むことができる。脱メチルマクロライド化合物は、対応するアルキニル化合物（一般的にはアルキニルハライド、トシレートまたはメシレート）でアルキニル化される。本発明の化合物では、4-ブロモ-1-ブチン、4-ヨード-1-ブチン、または1-ブチン-4-オールのトシレートまたはメシレートが一般的に使用される。アルキニルマクロライドを調製する合成手順の例は、PCT国際出願第WO2005/085266号（2005年9月15日、Rib-X Pharmaceuticals, Inc.）に記載されている。以下の一般的な反応スキームには、このアルキニル化プロセスの概略が記載されている。

30

【0351】

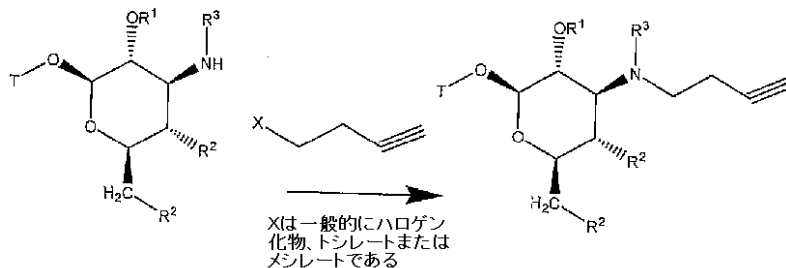
【化 2 0 2】



マクロライド、
R³は一般的にメチルである

デスメチルマクロライド

10



Xは一般的にハロゲン
化物、トシレートまたは
メシレートである

デスメチルマクロライド

アルキニルマクロライド

20

以下の手順には、本発明の種々のアルキニルマクロライド化合物の合成の概略が記載されている。

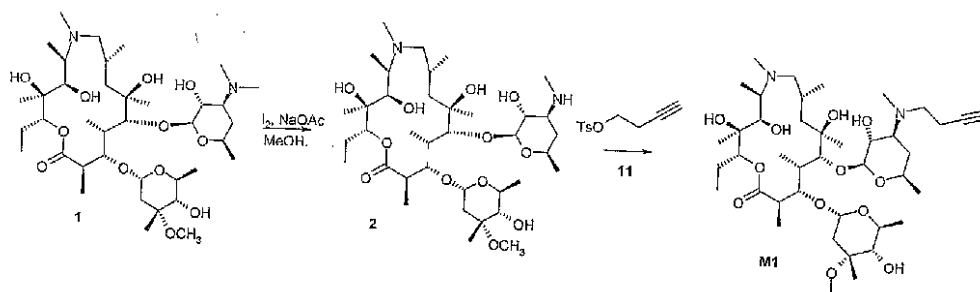
【0352】

(アルキニルマクロライドM1の合成)

アルキニルマクロライドM1は、アジスロマイシン1を選択的に脱メチル化し、3'-N-脱メチルアジスロマイシン2を合成することによって製造される。この化合物2をアルキニルトシレート11で選択的にアルキル化してアルキニルマクロライドM1を得る。

【0353】

【化 2 0 3】



(3'-N-脱メチルアジスロマイシン(2)の合成)

アジスロマイシン1 (0.80 g、1.02 mmol) および酢酸ナトリウム (NaOAc) (0.712 g、8.06 mmol) を80% MeOH水溶液 (25 mL) に溶解した。溶液を50℃まで加熱した後、ヨウ素 (I₂) (0.272 g、1.07 mmol) を3回のバッチに分けて3分以内に添加した。1 N水酸化ナトリウム (NaOH) (1 mL) を10分間隔および45分間隔で添加してpH 8~9で反応を維持した。45分以内に溶液は無色になった。2時間攪拌を続けた。2時間後に、TLC (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 10:1:0.05) によって1個の主生成物が示された (Rf = 0.66)。反応物を室温まで冷却し、NH₄OH (1.5 mL) を含有するH₂O (75 mL) に注ぎ、CHCl₃ (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をNH₄OH (1.5 mL) を含有するH₂O (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を

30

40

50

蒸発させて白色残渣を得た。残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 18:1:0.05~10:1:0.05で溶出するシリカゲルカラムで精製し、化合物2 (0.41 g、55%)を得た。

【0354】

(アルキニルマクロライドM1の合成)

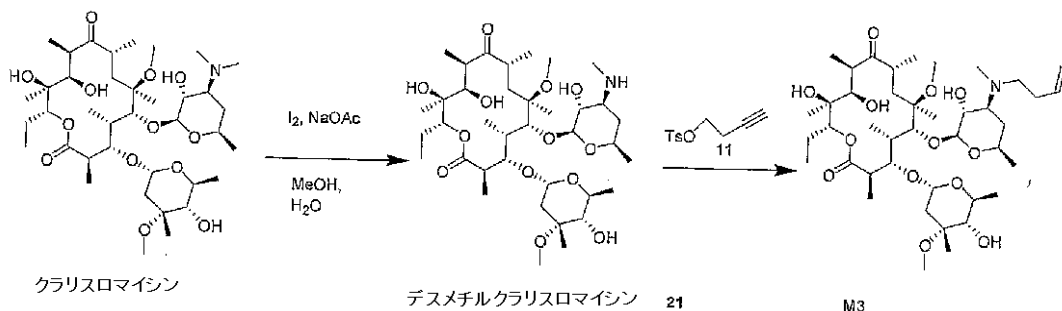
3'-N-脱メチルアジスロマイシン2およびトシレート11の混合物をHunig塩基中で攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、 NaHCO_3 (aq) および食塩水で洗浄した。有機層を K_2CO_3 で乾燥し、溶媒を蒸発させて生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムで精製し、M1を白色固体として得た。

【0355】

(アルキニルマクロライドM3の合成)

【0356】

【化204】



(3'-N-脱メチルークラリスロマイシン21の合成)

クラリスロマイシン (1.00 g, 1.3 mmol) および $\text{NaOAc} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.885 g, 6.5 mmol) の混合物に $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ (20 mL, 4:1) を添加し、この混合物を55~60℃に加熱した。ヨウ素 (0.330 g, 1.3 mmol) を何度かにわけて添加し、この反応物を55~60℃で3時間攪拌した。この反応混合物を水酸化アンモニウム1 mLを含有する CHCl_3 50 mLに注いだ。 CHCl_3 (4×50 mL) で抽出し、水酸化アンモニウム5 mLを含有する水 (70 mL) で洗浄し、乾燥し (無水 Na_2SO_4)、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ 100:10:0.1) で精製し、21を得た。収量: 0.9 g (92%)。

【0357】

(アルキニルマクロライドM3の合成)

無水THFおよびHunig塩基中の3'-N-脱メチルークラリスロマイシン21およびトシレート11の混合物を攪拌した。この反応物を CH_2Cl_2 に注ぎ、2% NH_4OH 水溶液および飽和食塩水で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラムで精製してM3を得た。

【0358】

(アルキニルマクロライドM14の合成)

アルキニルマクロライドM14は、エリスロマイシンAからM3を合成するのと同じ手順で調製される。3'-N-脱メチルークラリスロマイシンA中間体を米国特許第3,725,385号 (Freiberg, 1973年4月3日発行) に記載される手順を用いて製造する。アルキニルマクロライドM14をさらに使用して、クラリスロマイシンコアすでに示された化合物の種々のマクロライド類似体を調製することができる。

【0359】

無水THF (15 mL) およびHunig塩基 (2.2 mL, 11.9 mmol) 中の3'-N-脱メチルークラリスロマイシン (1.0 g, 1.4 mmol) および1-ブチン-4-オール (1.25 g, 5.6 mmol) の混合物を55℃で48時間攪拌した。この反応物に CH_2Cl_2 (50 mL) を注ぎ、2% NH_4OH 水溶液 (3

× 30 mL) で抽出し、飽和食塩水 (1 × 30 mL) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を蒸発させた。残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10 : 1 で溶出するシリカゲルカラムで精製し、アルキニルマクロライド 14 (0.35 g, 32%) を得た。

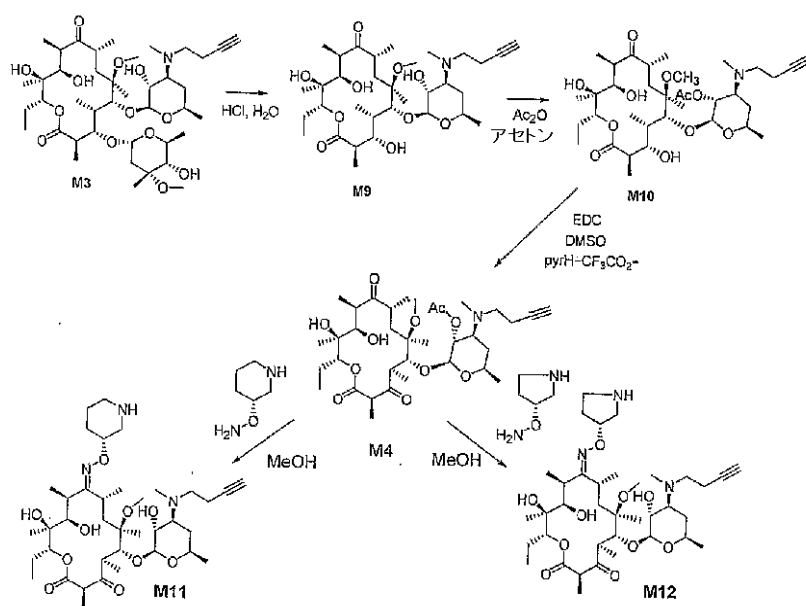
【0360】

(アルキニルマクロライド M4、M9、M10、M11 および M12 の合成)

アルキニルマクロライド M4、M9、M10、M11 および M12 の合成を以下のスキームに示す。アルキニルマクロライド M9 は、酸性条件下でアルキニルマクロライド M3 のクラジノース糖を除去して調製される。アルキニルマクロライド M10 は、マクロライド M9 をアセチル化して製造される。マクロライド M4 は、マクロライド M10 のヒドロキシル基を酸化することによって製造される。アルキニルマクロライド M11 および M12 は、アルキニルマクロライド M4 のケト基を所望のオキシムに変換することによって製造される。大環状の環の 9 位に置換オキシム官能基を有する前駆体であるアルキニルマクロライドのオキシム官能基は、以下に示されるようにアルキン M3 から調製された。

【0361】

【化205】



(アルキニルマクロライド M9 の合成)

アルキニルマクロライド M3 (0.700 g) を 0.9 N HCl 10 mL に添加し、混合物を室温で 4 時間攪拌した。この反応混合物を塩化ナトリウムで飽和させ、 NH_4OH 水溶液で pH 8 になるまで調整した。この溶液を酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出し、乾燥し (Na_2SO_4 を用いて)、減圧下で濃縮した。粗反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中酢酸エチル 60%) で精製して、脱クラジノースアルキニルマクロライド M9 0.200 g (収率 35%) を得た。M9 のデータ：

【0362】

【数1】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 不完全): δ 0.82 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.25 (dd, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 4.40 (d, 1H), 5.15 (dd, 1H).

(アルキニルマクロライド M5 の合成)

アルキニルマクロライド M4 (1 g, 1.5 mmol) の MeOH (30 mL) 溶液を 12 時間還流させた。この溶液を濃縮し、粗物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中酢酸エチル 50%) で精製した。M5 の収量：0.5 g (53%)。

【0363】

(アルキニルマクロライドM10の合成)

アルキニルマクロライドM9 (0.200 g, 0.32 mmol) のアセトン (2 mL) 溶液に無水酢酸 (0.050 mL, 0.5 mmol) を添加し、この混合物を室温で一晩攪拌した。この反応物を水でクエンチし、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機フラクションを飽和炭酸水素ナトリウム (3×50 mL) で洗浄し、乾燥し (無水Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。粗反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中酢酸エチル50%) で精製して、酢酸官能化されたアルキニルマクロライドM10 0.100 g (収率50%) を得た。M10のデータ:

【0364】

【数2】

¹HNMR(300 MHz, CDCl₃, 不完全): δ 0.84 (t, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.00 (q, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.70 (bs, 1H), 3.82 (bs, 1H), 3.97 (s, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.77 (dd, 1H), 5.15 (dd, 1H).

10

(アルキニルマクロライドM4の合成)

アルキニルマクロライドM10 (0.090 g, 0.134 mmol)、EDC・HCl (0.172 g, 0.90 mmol) およびDMSO (0.171 mL, 2.41 mmol) のCH₂Cl₂ (1.5 mL) 溶液に、ピリジニウムトリフルオロアセテート (0.174 g, 0.90 mmol) のCH₂Cl₂ (1 mL) 溶液を15℃で滴下した。この反応混合物を室温までゆっくりと加温し、3時間攪拌した。この反応物を水 (2 mL) でクエンチし、30分間攪拌した。この混合物をCHCl₃ (50 mL) に注ぎ、有機層を水 (2×50 mL) で洗浄し、乾燥し (無水Na₂SO₄で)、減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中酢酸エチル30%) で精製し、アルキルマクロライドM4 (一般的にケトリドとも呼ばれる) 0.070 g (78%) を得た。M4のデータ: MS (ESI) m/e 668 (M+H)⁺;

【0365】

【数3】

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃, 不完全): δ 0.86 (t, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.95-3.10 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 3.45-3.65 (m, 1H), 3.80 (q, 1H), 3.90 (s, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.76 (dd, 1H), 5.10 (dd, 1H).

20

30

(アルキニルマクロライドM11の合成)

M4 (2.0 g, 2.9 mmol) のMeOH (10 mL) 溶液に(R)-N-ピペリジン-3-イル-ヒドロキシルアミン臭化水素酸塩 (1.26 g, 4.4 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で14時間攪拌した。この混合物を (50 mL) に注ぎ、水 (50 mL) に注ぎ、NH₄OHを添加してpHを11に調整し、有機層を分離し、食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥し (無水Na₂SO₄で)、減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、12:1 CH₂Cl₂ および2M メタノール性アンモニア) で精製し、官能基化アルキニルマクロライドM11 2 g (78%) をE/Z異性体1:1混合物として得た。M11のデータ: MS (ESI) m/e 724.7 (M+H)⁺。

【0366】

(アルキニルマクロライドM12の合成)

アルキニルマクロライドM12を、アルキニルマクロライドM11の合成について上述の条件を用いてアルキニルマクロライドM4および(R)-N-ピペリジン-3-イル-ヒドロキシルアミン臭化水素酸塩から合成した。M12のデータ: MS (ESI) m/e 710.6 (M+H)⁺。

【0367】

(アルキニルマクロライドM13、M16、M17およびM18の合成)

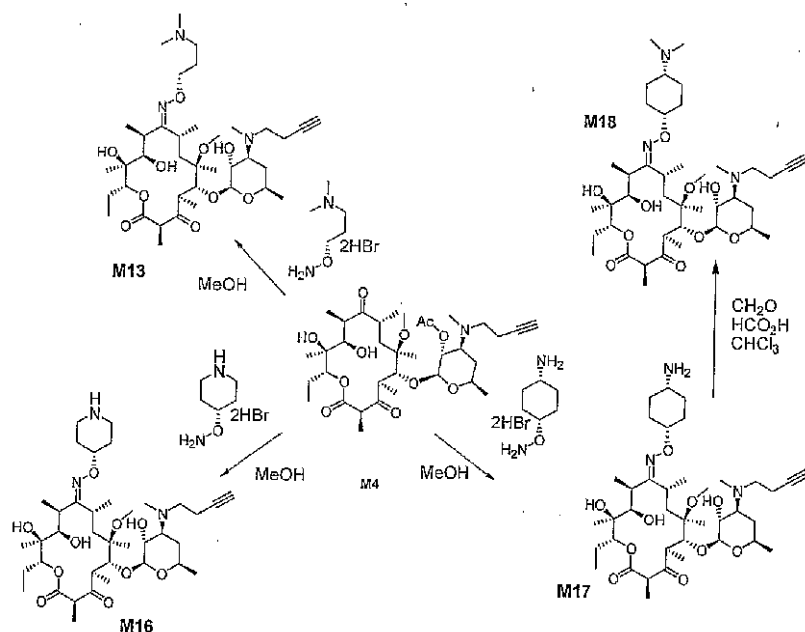
40

50

アルキニルマクロライドM13、M16およびM17をアルキニルマクロライドM4から合成する。アルキニルマクロライドM18をアルキニルマクロライドM17から合成する。これらの合成の概略を以下の反応スキームに記載する。

【0368】

【化206】



10

20

(アルキニルマクロライドM13の合成)

アルキニルマクロライドM13を、オキシムM11の合成について上述の条件を用いてアルキニルマクロライドM4およびN-[2-ジメチルアミノエチル]-ヒドロキシルアミン臭化水素酸塩から合成した。M13のデータ：MS (ESI) m/e 726.5 (M+H)⁺。

【0369】

(アルキニルマクロライドM16の合成)

アルキニルマクロライドM16を、オキシムM11の合成について上述の条件を用いてアルキニルM4およびN-ピペリジン-4-イル-ヒドロキシルアミン臭化水素酸塩から合成した。M16のデータ：MS (ESI) m/e 724.6 (M+H)⁺。

30

【0370】

(アルキニルマクロライドM17の合成)

アルキニルマクロライドM17を、オキシムM11の合成について上述の条件を用いてアルキニルM4およびN-シス-4-アミノシクロヘキシル-ヒドロキシルアミン臭化水素酸塩から合成した。M17のデータ：MS (ESI) m/e 738.7 (M+H)⁺。

【0371】

(アルキニルマクロライドM18の合成)

アルキニルマクロライドM17 (20 mg, 0.02 mmol) のCHCl₃ (0.2 mL) 溶液にホルムアルデヒド (37%水溶液 5 mg, 0.06 mmol) およびギ酸 (6 mg, 0.12 mmol) を添加した。この混合物を密閉管で50℃で12時間加熱した。この反応混合物をNaHCO₃水溶液 (10 mL) とクロロホルム (10 mL) との間で分配し、有機フラクションをK₂CO₃で乾燥し、ろ過し、濃縮してアルキニルマクロライドM18を白色固体 (18 mg) として得た。M18のデータ：MS (ESI) m/e 766.3 (M+H)⁺。

40

【0372】

(アルキニルマクロライドM15の合成)

テリスロマイシンを選択的にN-脱メチル化し、アジスロマイシン、エリスロマイシンおよびクラリスロマイシンについて上述のように1-ブチン-4-オールの特シレートで

50

アルキル化した。

【0373】

(3'-N-脱メチルテリスロマイシン30の合成)

テリスロマイシン29 (3.0 g, 3.60 mmol) の無水アセトニトリル (70 mL) 溶液にN-ヨードコハク酸イミド (NIS) (0.98 g, 4.32 mmol) をアルゴン下0℃で30分以内に2回にわけて添加した。この混合物を室温まで戻し、一晚攪拌した。CH₂Cl₂ (250 mL) および5% Na₂S₂O₃ (80 mL) を添加し、二層に分けた。有機層を5% Na₂S₂O₃ (1×80 mL)、希NH₄Cl (1×80 mL) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣をCH₂Cl₂ 中の0~8% メタノール性アンモニア (2N NH₃) で溶出するシリカゲルで精製し、化合物30を白色固体 (1.95 g, 68%) として得た。MS (ESI) m/e (M+H)⁺ 798.6。

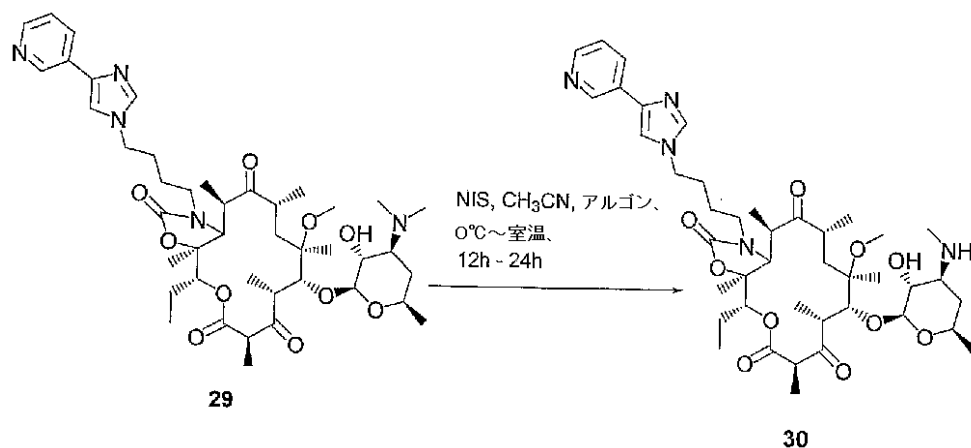
10

【0374】

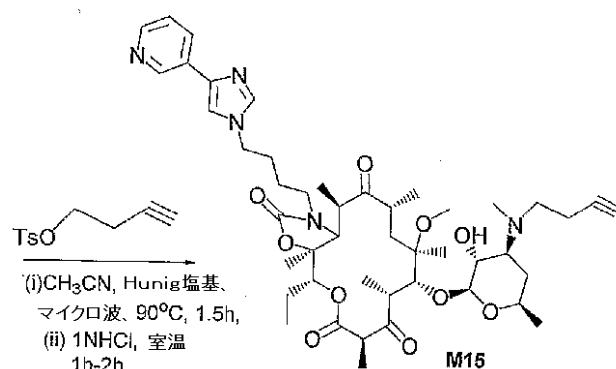
スキーム105：アルキニルマクロライドM15の合成。

【0375】

【化207】



20



30

(3'-N-(ブター3-イニル)テリスロマイシンM15の合成)

40

プロトコルA：THF (15 mL) およびHunig塩基 (3 mL) 中のアミン30 (0.66 g, 0.83 mmol) およびトシレート11 (0.33 g, 1.49 mmol) の混合物を90℃で5日間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を1N HCl (50 mL) に溶解し、室温で約1時間攪拌した。CH₃Cl₂ (30 mL) を添加し、二層に分けた。水層をCH₃Cl₂ (2×30 mL) で抽出し、NaOH (1N) で塩基性にして白みがかった懸濁物を得た。この懸濁物をCH₃Cl₂ (3×30 mL) で抽出し、有機層をNa₂SO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣をCH₂Cl₂ 中の0~6% メタノール性アンモニア (2N NH₃) で溶出するシリカゲルで精製し、化合物M15を白色固体 (0.12 g, 17%) として得た。MS (ESI) m/e 850.8 (M+H)⁺。

50

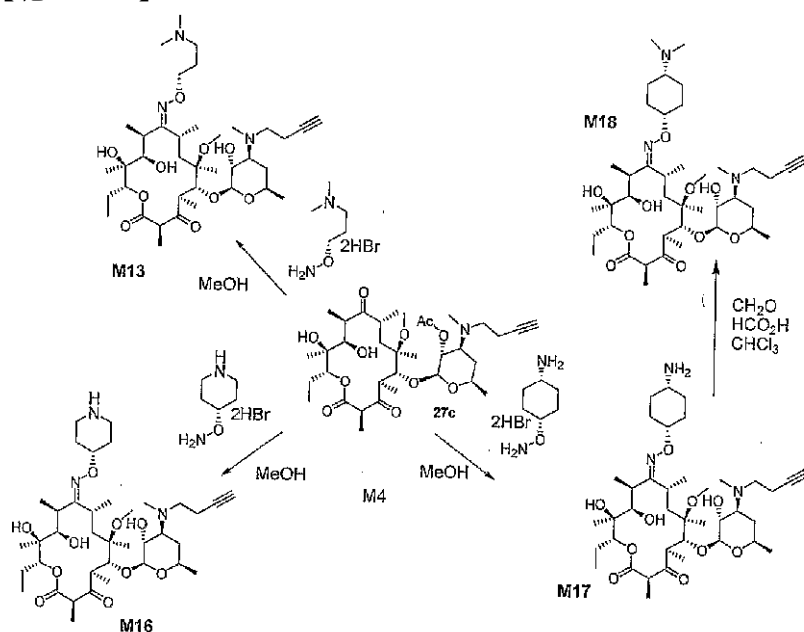
【0376】

(3'-N-(ブター-3-イニル)テリスロマイシンM15の合成)

プロトコルB：アセトニトリル(10mL)およびHunig塩基(0.18mL, 1.0mmol)中のアミン30(0.66g, 0.83mmol)およびトシレート11(0.40g, 1.84mmol)の混合物を10分以内にマイクロ波で90℃まで加熱し、90℃で1.5時間維持した。反応物を15分以内に排気し、溶媒を蒸発させた。残渣を1N HCl(60mL)に溶解し、室温で約2時間攪拌した。CH₃Cl₂(30mL)を添加し、二層に分けた。水層をCH₃Cl₂(2×30mL)で抽出し、50% KOHで塩基性にして白みがあった懸濁物を得た。この懸濁物をCH₃Cl₂(3×30mL)で抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣をCH₂Cl₂/メタノール性アンモニア(2N NH₃)12:1で溶出するTLC(2000マイクロプレート)で精製し、化合物M15を白色固体(0.19g, 27%)として得た。MS(ESI)m/e 850.8(M+H)⁺。

【0377】

【化208】

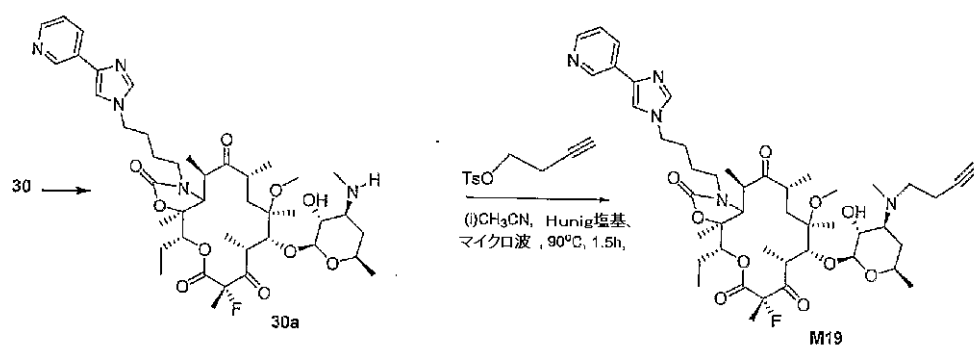


(アルキルマクロライドM19の合成)

脱メチルテリスロマイシン30を米国特許第6,124,269号の手順に従って処理し、2-フルオロアミン30aを得た。次いで、これをM15を製造する条件下で1-ブチン-4-オールのトシレートでアルキル化し、フッ素化したアルキニルマクロライドM19を得た。この反応の概略を以下のスキームに示す。

【0378】

【化209】

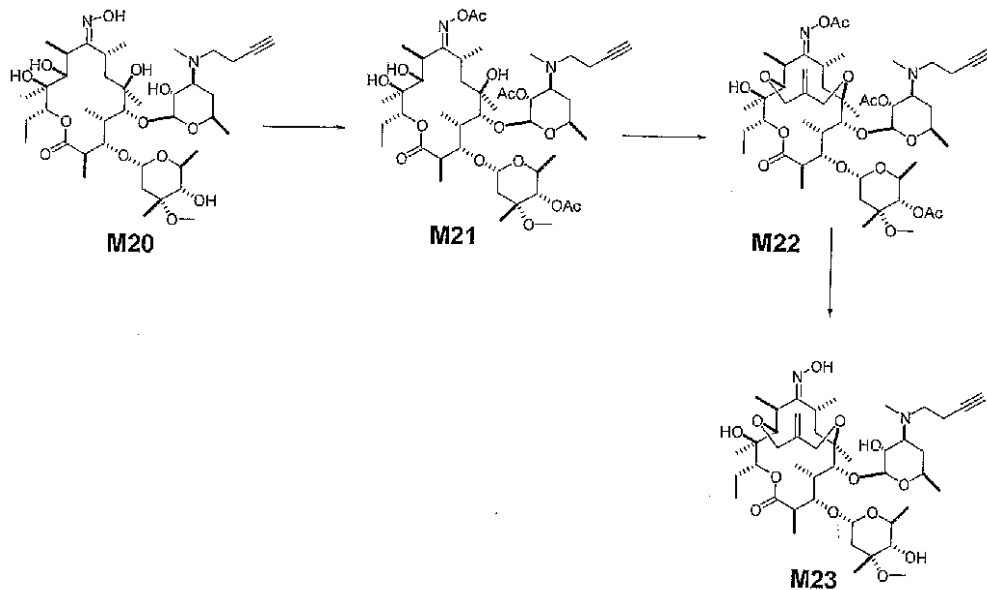


(アルキルマクロライドM20、M21、M22およびM23の合成)

アルキルマクロライドM21、M22およびM23を以下の反応スキームにしたがってアルキニルマクロライドM20から調製する。アルキニルマクロライドM20は、アルキニルマクロライドM14から製造される。

【0379】

【化210】



10

20

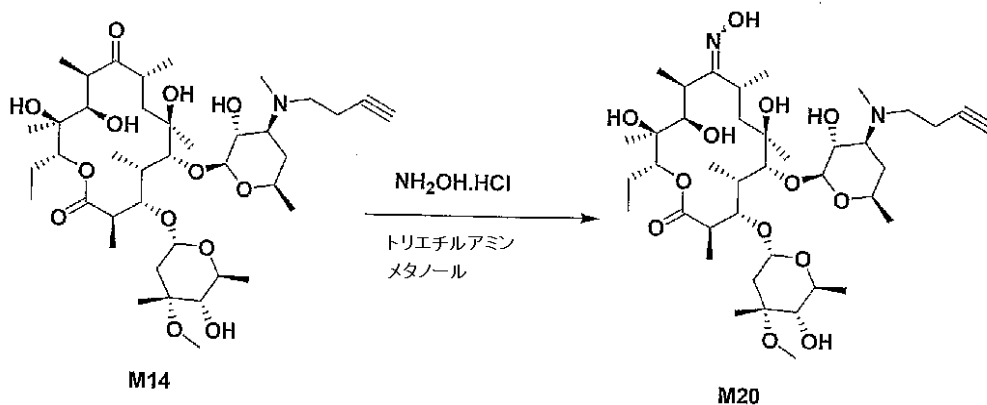
(アルキニルマクロライドM20の合成)

アルキニルマクロライドM14 (1 g, 1.3 mmol) および塩酸ヒドロキシルアミン (0.4 g, 6.4 mmol) の混合物にメタノール (15 mL) およびトリエチルアミン (3.2 mmol) を添加した。この溶液を72時間還流させた。周囲温度まで冷却し、水 (50 mL) を注ぎ、pH 11に調整した。得られた溶液をジクロロメタン (4 × 50 mL) で抽出し、乾燥し、濃縮した。粗物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (C₂Cl₂ : 2N NH₃-MeOH = 10 : 1) で精製し、M20を得た。収量 :

0.6 g (60%)。

【0380】

【化211】



30

40

(アルキニルマクロライドM21の合成)

アルキニルマクロライドM20 (2.00 g, 2.54 mmol) のTHF (17 mL) 溶液に、0℃でEt₃N (1.50 mL, 10.67 mmol) を添加し、無水酢酸 (946 μL, 9.91 mmol) を添加し、次いでDMAP (34 mg, 0.25 mmol) を添加した。この混合物を0℃で3時間攪拌し、次いでEt₃N (150 μL, 1.07 mmol) および無水酢酸 (95 μL, 0.99 mmol) を添加した。この反応混合物を3時間攪拌し、MeOH (2.0 mL) を添加した。この反応混合物を濃縮し、E

50

t O A c (1 0 0 m L) を添加し、飽和 N a H C O ₃ (3 0 . 0 m L) で洗浄し、食塩水 (3 0 . 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、アルキニルマクロライド M 2 1 2 . 2 8 g を得た。この残渣を精製することなく次の工程で使用した。M S (E S I) m / e 9 1 3 (M + H) ⁺。

【0381】

(アルキニルマクロライド M 2 2 の合成)

トリアセテートアルキニル M 2 1 (9 1 3 m g , 1 . 0 0 m m o l , クールド) 、 2 - メチレン-1, 3 - プロパン- [ビス- (t e r t - ブチル) カーボネート] (8 6 5 m g , 3 . 0 0 m m o l) および 1, 4 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - ブタン (d p p b) (3 0 5 m g , 0 . 7 0 m m o l) の T H F (1 0 m L , 脱気) 溶液に P d ₂ (d b a) ₃ (9 2 m g , 0 . 1 0 m m o l) を室温で添加した。この混合物を 1 2 時間還流し、次いで反応混合物を濃縮し、E t O A c (1 0 0 m L) を添加した。飽和 N a H C O ₃ (3 0 m L) 、食塩水 (3 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ から 0 . 2 % N H ₄ O H を含有する C H ₂ C l ₂ 中 M e O H 2 % まで) で精製し、アルキニルマクロライド M 2 2 3 4 0 m g を 2 工程で収率 3 5 % で得た。M S (E S I) m / e 9 6 6 (M + H) ⁺。

10

【0382】

(アルキニルマクロライド M 2 3 の合成)

M e O H (6 m L) 中のアルキニルマクロライド M 2 2 (3 3 0 m g , 0 . 3 4 m m o l) を 5 日間還流させた。残渣を F C (C H ₂ C l ₂ から 0 . 2 % N H ₄ O H を含有する C H ₂ C l ₂ 中 M e O H 2 % まで) で精製し、アルキニルマクロライド M 2 3 1 4 3 m g を収率 5 0 % で得た。M S (E S I) m / e 8 3 9 (M + H) ⁺。

20

【0383】

(アルキニルマクロライド M 2 4 の合成)

アルキニルマクロライド M 4 (6 . 4 g , 9 . 6 m m o l) のピリジン (2 5 m L) 溶液に無水メタンスルホン酸 (4 . 0 g , 2 2 . 9 m m o l) を 1 0 ° C で添加した。この反応物を周囲温度で 2 4 時間攪拌した。この溶液を濃縮し、酢酸エチル (1 5 0 m L) と飽和 N a H C O ₃ 溶液 (1 5 0 m L) との間で分配した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2 × 1 0 0 m l) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (2 × 1 5 0 m L) で洗浄し、乾燥し、濃縮した。粗物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中酢酸エチル 5 0 %) で精製し、M 2 4 5 . 9 g (8 3 %) を得た。

30

【0384】

(アルキニルマクロライド M 2 5 の合成)

アルキニルマクロライド M 2 4 (5 . 9 g , 7 . 9 m m o l) のアセトン (2 5 m L) 溶液にジアザビスクロウンデセン (D B U) (1 . 4 m L , 9 . 5 m m o l) を周囲温度で添加した。4 8 時間攪拌した後、この反応物を塩化メチレンで希釈し、水で洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中酢酸エチル 4 0 %) で精製した。M 2 5 の収量 3 . 6 g (7 0 %) 。

【0385】

(アルキニルマクロライド M 2 6 の合成)

M 2 5 (3 . 3 g , 5 . 0 m m o l) の塩化メチレン (3 0 m L) 溶液に D B U (1 . 0 m L , 6 . 5 m m o l) を 0 ° C で添加した。次いで、カルボニルジイミダゾール (1 . 0 g , 6 . 1 m m o l) を一度に加えた。3 時間攪拌した後、この反応物を塩化メチレンで希釈し、水で洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中酢酸エチル 7 0 %) で精製した。M 2 6 の収量 3 . 4 g (8 9 %) 。

40

【0386】

(アルキニルマクロライド M 2 7 の合成)

アルキニルマクロライド M 2 7 をアルキニルマクロライド M 2 3 からオキシムをイミンに還元し、この化合物をアセチル化し、酸化して架橋ケトンを得ることによって製造する

50

。次いで、希塩酸で処理することによってクラジノース糖を加水分解する。

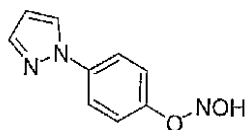
【0387】

(アルキニルマクロライドM28の合成)

アルキニルマクロライドM27と以下のヒドロキシルアミン化合物とをメタノール中で還流させることによってアルキニルマクロライドM28を製造する。

【0388】

【化212】



10

(アルキニルマクロライドM2の合成)

アセトニトリル(40 mL)および水(6 mL)中のM26(1.48 g, 2.0 mmol)およびヒドラジン(0.65 mL, 20 mmol)の混合物を50℃に加熱した。5時間後、溶液を濃縮し、MeOH(100 mL)で20時間還流させた。この溶液を濃縮し、粗物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中酢酸エチル60%)で精製した。M2の収量: 0.8 g(60%)。

【0389】

(アルキニルマクロライドM6、M7およびM8の合成)

アルキニルマクロライドM6、M7およびM8をM26から製造する(M2を製造するのと類似の手順を用い、ヒドラジンをそれぞれメチルアミン、水酸化アンモニウムおよびエタノールアミンと交換する)。

20

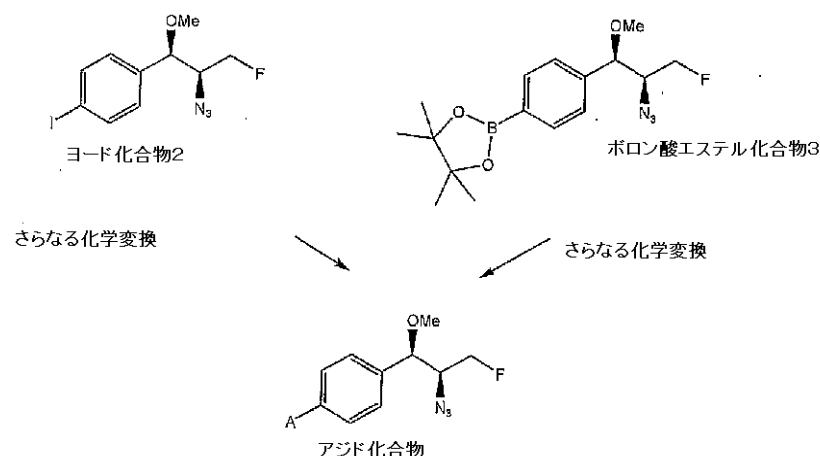
【0390】

(アジド化合物の合成)

本発明の化合物を合成するのに使用される有機アジド化合物は、ヨード化合物2またはボロン酸エステル化合物3から一般的に調製される。典型的には、ヨード官能基またはボロン酸官能基は、当業者が利用可能な方法を用いて広範囲の化合物を調製する手段を提供する。

【0391】

【化213】



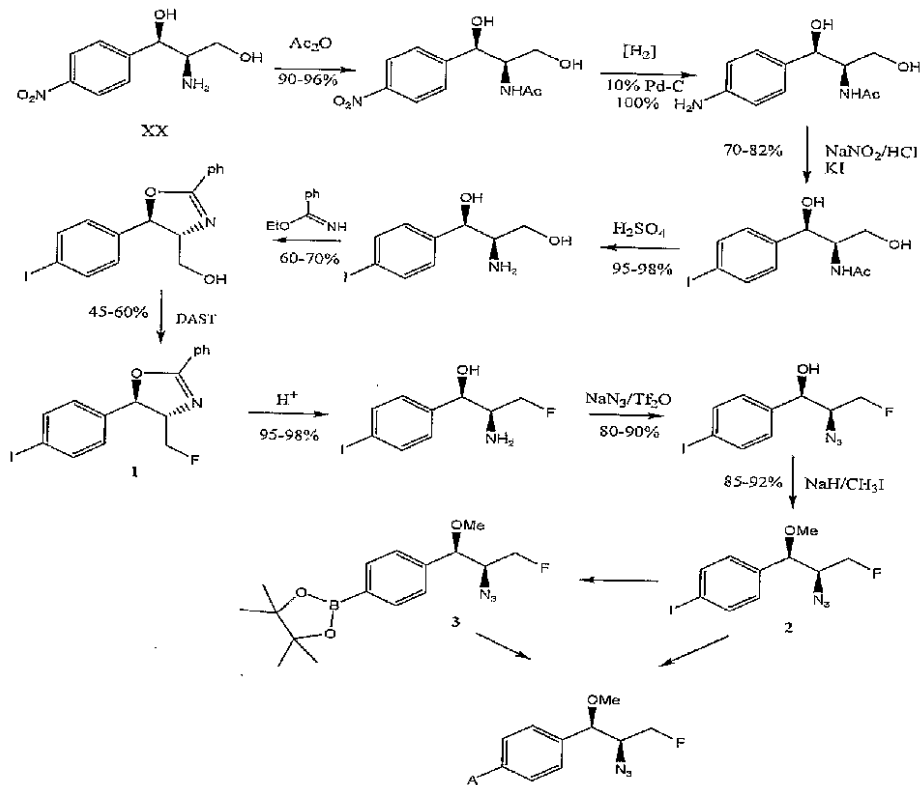
30

40

ヨード化合物2は、市販の(1R, 2R) - (-) - 2-アミノ-1-(4-ニトロフェニル)-1, 3-プロパンジオールから以下のスキームに従って調製される。ボロン酸エステル化合物3はヨード化合物2から調製される。

【0392】

【化 2 1 4】



10

20

以下の反応スキームは、ヨード化合物 2 から製造可能な種々のアジド化合物を示す。R^a、R^b、R^c および R^d は、種々のアルキル基、置換アルキル基、アリール基および置換アリール基をあらわす。

【0393】

ヨード化合物 2 から種々のアジド化合物を合成する一般的なスキーム

【0394】

10



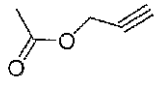
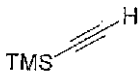
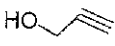
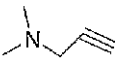
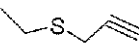
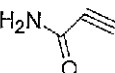
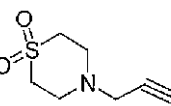
30

40

上述のように、化合物 131、132、172、173、174、175、182、185、199、201、203 および 205 ならびに他の同様の化合物は、所望のアルキニルマクロライドおよびニトロフェニルアジド化合物の環化付加反応から調製され、ニトロフェニルマクロライド化合物を形成する。次いで、このニトロフェニルマクロライド化合物をアミンの還元を経てアジド基にさらに変換する。このアジドは共通の中間体であり、次いで、第2の環化付加反応でアジドを適切な官能化アルキンと反応させ、所望の化合物を得る。以下の表4には、化合物 131、132、172、173、174、175、182、185、199、201、203 および 205 を調製するのに使用される対応するアルキンを示す。化合物 132 の場合には、TMS-アセチレンをアルキンとして使用し、その後、TMS基を標準的な条件下で除去することを注記しておくべきである。

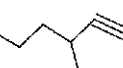
【 0 3 9 5 】

【化 2 1 6】

表4	
化合物	アルキン
131	
132	
172	
173	
174	
175	
182	
185	
199	

【 0 3 9 6】

【化 2 1 7】

201	
203	
205	

10

20

30

40

50

(参考文献の援用)

本明細書に記載の特許文献および科学文献それぞれの開示内容はすべてあらゆる目的のために参考として組み込まれる。

【0397】

(等価物)

本発明は、本発明の精神または本質的な特徴を逸脱することなく他の特定の形態を包含することができる。従って、上述の実施形態は、本発明を本明細書に記載される発明に限定するものではなく、あらゆる観点で代表例を示すものである。本発明の範囲は、上述の記載によってではなく、添付の特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲と等価な意味および範囲に入るあらゆる変更は本明細書に含まれるものとする。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 33/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/10
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 33/00
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5
		A 6 1 P 29/00
		A 6 1 P 1/00

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 バッタチャルジー, アショーク

アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 5 1 6, ウェスト ハイブン, エルム ストリート 1
4 7, ナンバー 7

(72)発明者 カンヨ, ゴルタン エフ.

アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 4 7 3, ノース ハイブン, リッジ ロード 1 2 7 0

(72)発明者 シュレール, エドワード シー.

アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 4 7 1, ノース ブランフォード, アシュレー パーク
ドライブ 5 8

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 4 / 0 1 3 1 5 3 (WO, A 1)

国際公開第 9 9 / 0 1 6 7 7 9 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 2 / 0 5 1 8 5 5 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 4 / 0 2 9 0 6 6 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 5 / 0 8 5 2 6 6 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 7 / 0 2 5 0 8 9 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 7 / 0 2 5 0 9 8 (WO, A 1)

Tetrahedron Lett., 2 0 0 2 年, 4 3, 4 1 7 1 - 4 1 7 4

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 H 1 7 / 0 8

A 6 1 K 3 1 / 7 0 5 2

A 6 1 P 1 / 0 0

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 3 1 / 0 4 ~ 1 2

A 6 1 P 3 3 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)