(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7134177号
(P7134177)

(45)発行日　令和4年9月9日(2022.9.9)

(24)登録日　令和4年9月1日(2022.9.1)

(51)国際特許分類

C07K 5/10 (2006.01)	C07K	5/10	
A61K 38/12 (2006.01)	A61K	38/12	
A61P 31/04 (2006.01)	A61P	31/04	
A61P 43/00 (2006.01)	A61P	43/00	121
A61K 45/00 (2006.01)	A61P	43/00	111

FI

請求項の数　32　（全682頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-542369(P2019-542369)
(86)(22)出願日　平成30年2月22日(2018.2.22)
(65)公表番号　特表2020-507564(P2020-507564A)
(43)公表日　令和2年3月12日(2020.3.12)
(86)国際出願番号　PCT/CN2018/076957
(87)国際公開番号　WO2018/149419
(87)国際公開日　平成30年8月23日(2018.8.23)
審査請求日　令和3年2月18日(2021.2.18)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2017/073575
(32)優先日　平成29年2月15日(2017.2.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2017/085075
(32)優先日　平成29年5月19日(2017.5.19)
最終頁に続く

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

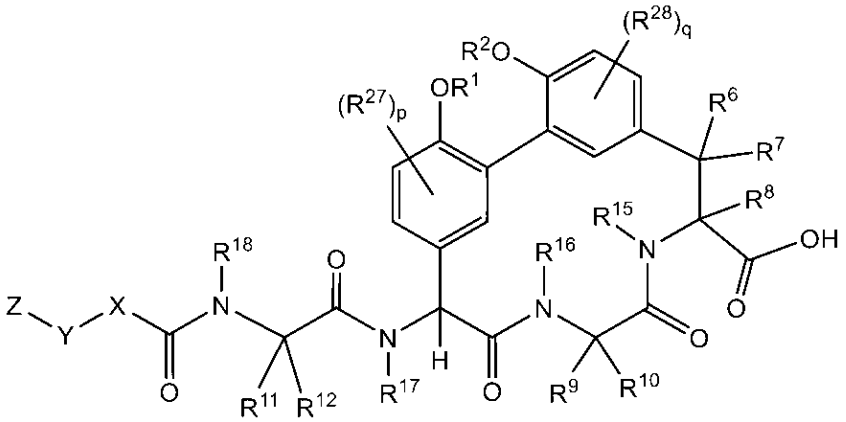
(54)【発明の名称】　大環状広域抗生物質

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式（Ｖ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物であって、

【化１】



式(V);

式中、

R^1とR^2はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－CH_2CH（OH）CH_2NH_2、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－CH_2C（O）NH_2、－CH_2C（O）N（H）CH_2CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝NH）$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝NH）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－［（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$］$_2$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、または随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；

またはR^1とR^2、およびそれらが付着している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；

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

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

R^{10}は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；

またはR^9とR^{10}は、結合してヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキルの環を形成し；

R^{11}とR^{12}はそれぞれ独立して、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－NHC（O）$NR^{23}OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－O－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（O）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル－CO_2H、－（C_1－C_6）アルキル－S（O）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）CH＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－C（NH_2）＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）C（＝NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）S（O）$_2NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）S（O）$_2$（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキルC（O）N（H）［随意に置換された（C_2－C_6）アルキル］－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキルN（H）C（O）（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキルC（O）N（H）ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキルC（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－C（O）－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－（C_1－C_6）アルキルC（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－N（H）ヘテロシクロアルキル、または－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；

またはR^{11}とR^{18}は、結合して随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；

および、R^{12}はHであり；

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

Xは、随意に置換されたヘテロアリールであり；

Yは、単結合、－O－、－S－、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C

$_2$－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－O（C_6－C_{10}）アリール－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_6）アルキル－、－C（O）（C_1－C_6）アルキル－、－S（C_1－C_6）アルキル－、－SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－C（O）NH（C_1－C_6）アルキル－、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換された－C（O）N（R^{24}）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）C（O）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）SO_2アリール－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；

Zは、H、ハロゲン、－NH_2、－CN、－CF_3、－CO_2H、－（C_1－C_{12}）アルキル、－（C_2－C_{12}）アルケニル、－CH＝（（C_3－C_7）シクロアルキル）、－（C_2－C_{12}）アルキニル、－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－O－（C_1－C_{12}）アルキル、－S－（C_1－C_{12}）アルキル、<u>－O－［随意に置換された（C_3－C_7）シクロアルキル］</u>、－O－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_{12}）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_{12}）アルキル－CN、－S－（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_{12}）アルキル、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－（C_3－C_7）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；

R^{21}およびR^{22}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－CO_2H、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、－C（O）O（C_1－C_6）アルキル、－C（O）O（C_1－C_6）ハロアルキル、－C（＝NH）（C_1－C_6）アルキル、－C（＝NH）N（R^{31}）$_2$、－C（O）N（R^{31}）$_2$、または－SO_2N（R^{31}）$_2$であり；

またはR^{21}とR^{22}、およびそれらが付着する窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{31}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；

または2つのR^{31}と、それらが付着する窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

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

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

R^{25}とR^{26}はそれぞれ独立して、Hまたは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルであり；

またはR^{25}とR^{26}、およびそれらが付着する窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{27}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－$NR^{23}R^{24}$、－NHC（O）R^{23}、－NHC（O）$NR^{23}R^{24}$、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルアミノ、－（C_1－C_6）アルコキシ、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、または－S（O）$_2$（C_1－C_6）アルキルであり；

または、R^1とR^{27}、およびそれらが付着する原子は、随意に置換された5－または6－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{28}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－$NR^{23}R^{24}$、－NHC（O）R^{23}、－NHC（O）$NR^{23}R^{24}$、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルアミノ、－（C_1－C_6）アルコキシ、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、または－S（O）$_2$（

Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
　またはＲ２とＲ２８、およびそれらが付着する原子は、随意に置換された５－または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；
　ｐは、０、１、または２であり；および
　ｑは、０、１、または２である、
化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。
【請求項２】
　Ｒ６、Ｒ７、およびＲ８はＨである、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。
【請求項３】
　Ｒ１５およびＲ１６はＨである、請求項１または２に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。
【請求項４】
　Ｒ１７は－ＣＨ３である、請求項１－３のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。
【請求項５】
　Ｒ１８はＨである、請求項１－４のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。
【請求項６】
　Ｒ９は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルである、請求項１－５のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。
【請求項７】
　Ｒ９は－ＣＨ３である、請求項６に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。
【請求項８】
　Ｒ１１は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３である、請求項１－７のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。
【請求項９】
　Ｒ１１は－ＣＨ２ＣＨ２ＯＨである、請求項1-8のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。
【請求項１０】
　Ｒ１１は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルである、請求項１－７のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。
【請求項１１】
　Ｒ１１は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２である、請求項１－７のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。
【請求項１２】
　Ｒ１１は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＨ２である、請求項１－７のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。
【請求項１３】
　Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、ＯＲ２３、－ＮＲ２５Ｒ２６、および－ＮＯ２から独立して選択された置換基で、一置換または二置換されたヘテロアリールである、請求項１－１２のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。
【請求項１４】
　Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、ＯＲ２３、－ＮＲ２５Ｒ２６、または－ＮＯ２から独立して選択された置換基で、一置換または二置換されたピリジニルまたはピリミジニルである、請求項１－１２のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩

、あるいは溶媒和物。
【請求項１５】
Ｙは随意に置換されたアリールである、請求項１－１４のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。
【請求項１６】
Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである、請求項１－１４のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。
【請求項１７】
Ｙは随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル－である、請求項１－１４のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。
【請求項１８】
Ｙは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである、請求項１－１４のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。
【請求項１９】
請求項１に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、または溶媒和物、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。
【請求項２０】
R^{27}はヒドロキシで置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルオキシである、請求項１－１９のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。
【請求項２１】
前記ヒドロキシで置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルオキシは、前記－（C_1－C_6）ヘテロアルキルオキシにおいてアルコキシ単位より遠位のアミン基を含む、請求項２０に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物。
【請求項２２】
哺乳動物の細菌感染の処置のための薬剤の製造における、請求項１に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、または溶媒和物の使用。
【請求項２３】
細菌感染は、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｓ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｃｉｄｏｖｏｒａｎｓ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｌｃａｌｉｇｅｎｅｓ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ｐｕｔｉｄａ、Ｓｔｅｎｏｔｒｏｐｈｏｍｏｎａｓ ｍａｌｔｏｐｈｉｌｉａ、Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ ｃｅｐａｃｉａ、Ａｅｒｏｍｏｎａｓ ｈｙｄｒｏｐｈｉｌｉａ、Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ、Ｃｉｔｒｏｂａｃｔｅｒ ｆｒｅｕｎｄｉｉ、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｔｙｐｈｉｍｕｒｉｕｍ、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｔｙｐｈｉ、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｐａｒａｔｙｐｈｉ、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｅｎｔｅｒｉｔｉｄｉｓ、Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｄｙｓｅｎｔｅｒｉａｅ、Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｆｌｅｘｎｅｒｉ、Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｓｏｎｎｅｉ、Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ ｃｌｏａｃａｅ、Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ ａｅｒｏｇｅｎｅｓ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｏｘｙｔｏｃａ、Ｓｅｒｒａｔｉａ ｍａｒｃｅｓｃｅｎｓ、Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ ｔｕｌａｒｅｎｓｉｓ、Ｍｏｒｇａｎｅｌｌａ ｍｏｒｇａｎｉｉ、Ｐｒｏｔｅｕｓ ｍｉｒａｂｉｌｉｓ、Ｐｒｏｔｅｕｓ ｖｕｌｇａｒｉｓ、Ｐｒｏｖｉｄｅｎｃｉａ ａｌｃａｌｉｆａｃｉｅｎｓ、Ｐｒｏｖｉｄｅｎｃｉａ ｒｅｔｔｇｅｒｉ、Ｐｒｏｖｉｄｅｎｃｉａ ｓｔｕａｒｔｉｉ、Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉ、Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｃａｌｃｏａｃｅｔｉｃｕｓ、Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓ、Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｅｎｔｅｒｏｃｏｌｉｔｉｃａ、Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｐｅｓｔｉｓ、Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｐｓｅｕｄｏｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ、Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｉｎｔｅｒｍｅｄｉａ、Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｐｅｒｔｕｓｓｉｓ、Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｐａｒａｐｅｒｔｕｓｓｉｓ、Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｂｒｏｎｃｈｉｓｅｐｔｉｃａ、Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ、Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｐａｒａｉｎ

ｆｌｕｅｎｚａｅ、Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓ、Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｐａｒａｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓ、Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｄｕｃｒｅｙｉ、Ｐａｓｔｅｕｒｅｌｌａ ｍｕｌｔｏｃｉｄａ、Ｐａｓｔｅｕｒｅｌｌａ ｈａｅｍｏｌｙｔｉｃａ、Ｂｒａｎｈａｍｅｌｌａ ｃａｔａｒｒｈａｌｉｓ、Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｉ、Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ ｆｅｔｕｓ、Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ ｊｅｊｕｎｉ、Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ ｃｏｌｉ、Ｂｏｒｒｅｌｉａ ｂｕｒｇｄｏｒｆｅｒｉ、Ｖｉｂｒｉｏ ｃｈｏｌｅｒａｅ、Ｖｉｂｒｉｏ ｐａｒａｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓ、Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｐｈｉｌａ、Ｌｉｓｔｅｒｉａ ｍｏｎｏｃｙｔｏｇｅｎｅｓ、Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｇｏｎｏｒｒｈｏｅａｅ、Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ、Ｋｉｎｇｅｌｌａ、Ｍｏｒａｘｅｌｌａ、Ｇａｒｄｎｅｒｅｌｌａ ｖａｇｉｎａｌｉｓ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｆｒａｇｉｌｉｓ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｄｉｓｔａｓｏｎｉｓ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ３４５２Ａ ｈｏｍｏｌｏｇｙ ｇｒｏｕｐ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｖｕｌｇａｔｕｓ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｏｖａｌｕｓ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｔｈｅｔａｉｏｔａｏｍｉｃｒｏｎ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｕｎｉｆｏｒｍｉｓ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｅｇｇｅｒｔｈｉｉ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｓｐｌａｎｃｈｎｉｃｕｓ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｖｉｕｍ、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｉｎｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒｅ、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌｅｐｒａｅ、Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｄｉｐｈｔｈｅｒｉａｅ、Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｕｌｃｅｒａｎｓ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ａｇａｌａｃｔｉａｅ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｙｏｇｅｎｅｓ、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃａｌｉｓ、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｅｐｉｄｅｒｍｉｄｉｓ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｓａｐｒｏｐｈｙｔｉｃｕｓ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｉｎｔｅｒｍｅｄｉｕｓ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｈｙｉｃｕｓ ｓｕｂｓｐ．ｈｙｉｃｕｓ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｈｏｍｉｎｉｓ、または、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｓａｃｃｈａｒｏｌｙｔｉｃｕｓに関係する感染である、請求項２２に記載の使用。

【請求項２４】

細菌感染がグラム陰性菌に関係する感染である、請求項２２または２３に記載の使用。

【請求項２５】

前記薬剤が局所投与のために製剤される、請求項２２－２４のいずれか１つに記載の使用。

【請求項２６】

前記薬剤が第２の治療薬を含むか、またはそれとの組み合わせで投与される、請求項２２－２４のいずれか１つに記載の使用。

【請求項２７】

第２の治療薬がＳｐｓＢ阻害剤ではない、請求項２６に記載の使用。

【請求項２８】

第２の治療薬が、アミノグリコシド系抗生物質、フルオロキノロン抗生物質、β－ラクタム抗生物質、マクロライド抗生物質、グリコペプチド抗生物質、リファンピシン、クロラムフェニコール、フルオラムフェニコール、コリスチン、ムピロシン、バシトラシン、ダプトマイシン、またはリネゾリドである、請求項２７に記載の使用。

【請求項２９】

第２の治療薬がβ－ラクタム抗生物質である、請求項２８に記載の使用。

【請求項３０】

β－ラクタム抗生物質がペニシリン、モノバクタム、セファロスポリン、セファマイシン、およびカルバペネムから選択される、請求項２９に記載の使用。

【請求項３１】

β－ラクタム抗生物質が、アズロシリン、アモキシシリン、アンピシリン、ドリペネム

、メロペネム、ビアペネム、セファマンドール、イミペネム、メズロシリン、セフメタゾール、セフプロジル、ピペラシリン／タゾバクタム、カルベニシリン、セファクロル、セファロチン、エルタペネム、セファゾリン、セフェピム、セフォニシド、セホキシチン、セフタジジム、オキサシリン、セフジニル、セフィキシム、セフォタキシム、セフォテタン、セフポドキシム、セフチゾキシム、セフトリアキソン、ファロペネム、メシリナム、メチシリン、モキサラクタム、チカルシリン、トモペネム、セフトビプロール、セフタロリン、フロモキセフ、セフピロム、およびセフォゾプランから選択される、請求項２９に記載の使用。

【請求項３２】

前記薬剤がβ－ラクタマーゼ阻害剤を含むか、またはそれとの組み合わせで投与される、請求項２９－３１のいずれか１つに記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

相互参照

本特許出願は、２０１７年２月１５日に出願されたＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＣＮ２０１７／０７３５７５と、２０１７年５月１９日に出願されたＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＣＮ２０１７／０８５０７５の利益を主張するものであり、その各々は、その全体において参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【０００２】

抗生物質耐性は現代医学の重大かつ増大しつつある現象であり、２１世紀の主要な公衆衛生に係る関心事として台頭してきた。したがって、新規なクラスの広域抗生物質、とりわけ、多剤抵抗性の病原菌を処置するために新規な作用機序を標的とするものが必要とされている。

【発明の概要】

【０００３】

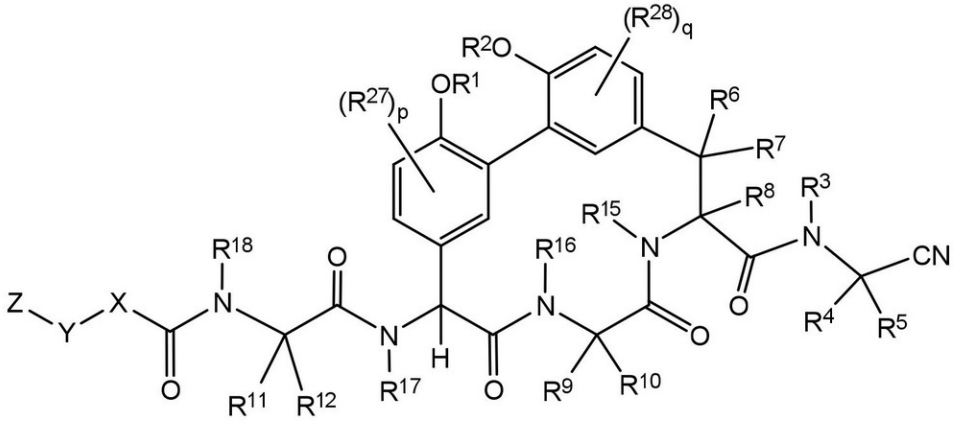
本明細書では、細菌感染の処置など、微生物の感染の処置のための新規な大環状化合物が提供される。様々な実施形態では、本開示は、細菌感染の処置のためのリポペプチド大環状化合物を提供する。様々な実施形態では、本開示は、細菌感染の処置のためのアリロマイシン（ａｒｙｌｏｍｙｃｉｎ）に構造的に関連付けられる化合物のクラスとサブクラスを提供する。様々な実施形態では、大環状化合物は、細菌中の必須なタンパク質である、１型細菌シグナルペプチダーゼ（ＳｐｓＢ）の阻害によって作用する。いくつかの実施形態において、シグナルペプチターゼはグラム陰性シグナルペプチターゼである。いくつかの実施形態において、シグナルペプチダーゼはＬｅｐＢである。

【０００４】

１つの態様において、本明細書には、式（Ｉ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグが記載され、

【０００５】

【化１】



式 (I);

式中、
R^1とR^2はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－CH_2CH（OH）CH_2NH_2、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－CH_2C（O）NH_2、－CH_2C（O）N（H）CH_2CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝NH）$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝NH）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－［（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$］$_2$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、R^1とR^2、およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^3はHあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^4はH、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OH、－（C_3－C_6）シクロアルキル、あるいは－C（O）NH_2であり；
あるいは、R^3とR^4は組み合わされてヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^5はHあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^4とR^5およびそれらが結合している炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；
R^6、R^7、およびR^8はそれぞれ独立して、H、フルオロ、ヒドロキシル、アミノ、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたヘテロアルキル、あるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^9はH、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、あるいは－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；
R^{10}はH、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、あるいは－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；
あるいは、R^9とR^{10}は組み合わされて、ヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキルの環を形成し；
R^{11}とR^{12}はそれぞれ独立して、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－NHC（O）$NR^{23}OR^{23}$

、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＣＮ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２３Ｃ（Ｏ）Ｒ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル－ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｓ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）ＣＨ＝ＮＨ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（ＮＨ２）＝ＮＨ、－（Ｃ１－Ｃ６）－アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）２ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）［随意に置換された（Ｃ２－Ｃ６）アルキル］－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＮ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）ヘテロシクロアルキル、あるいは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロアリールであり；

あるいは、Ｒ１１とＲ１８は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；

および、Ｒ１２はＨであり、Ｒ１５、Ｒ１６、Ｒ１７、およびＲ１８はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２３、あるいは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２であり；

Ｘは、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ６－Ｃ１０）アリール－、あるいは－ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－であり；

Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏアリール－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｓ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２４）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２アリール－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；

ＺはＨ、ハロゲン、－ＮＨ２、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルケニル、－ＣＨ＝（（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル）、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ１０）［随意に置換された（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル］、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＣＮ、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；

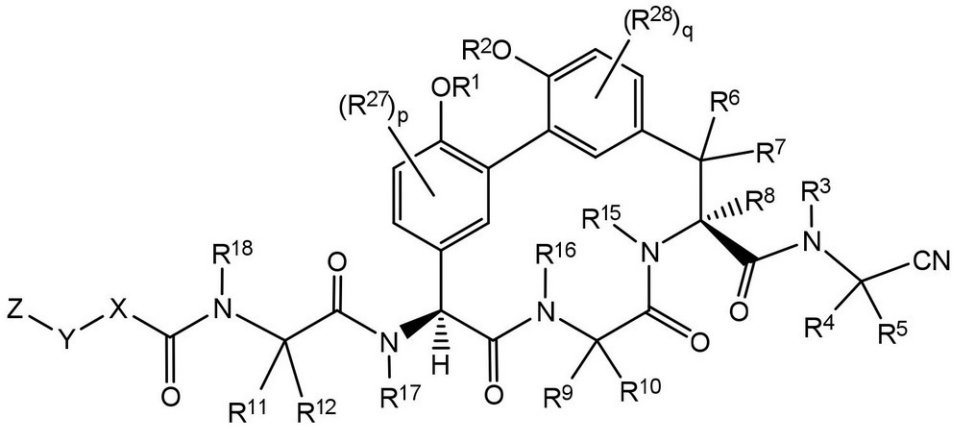
R^{21}とR^{22}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－CO_2H、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、－C（O）O（C_1－C_6）アルキル、－C（O）O（C_1－C_6）ハロアルキル、－C（＝NH）（C_1－C_6）アルキル、－C（＝NH）N（R^{31}）$_2$、－C（O）N（R^{31}）$_2$、あるいは－SO_2N（R^{31}）$_2$であり；
あるいは、R^{21}とR^{22}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{31}はそれぞれ独立して、Hあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、２つのR^{31}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{23}はそれぞれ独立して、Hあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{24}はそれぞれ独立して、Hあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{25}とR^{26}はそれぞれ独立して、Hまたは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^{25}とR^{26}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{27}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－$NR^{23}R^{24}$、－NHC（O）R^{23}、－NHC（O）$NR^{23}R^{24}$、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルアミノ、－（C_1－C_6）アルコキシ、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、あるいは－S（O）$_2$（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^1とR^{27}、およびそれらが結合している原子は、随意に置換された５または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{28}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－$NR^{23}R^{24}$、－NHC（O）R^{23}、－NHC（O）$NR^{23}R^{24}$、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルアミノ、－（C_1－C_6）アルコキシ、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、あるいは－S（O）$_2$（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^2とR^{28}、およびそれらが結合している原子は、随意に置換された５または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；
ｐは０、１、または、２であり、
ｑは、０、１、または２である。

【０００６】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の構造を有する式（Ｉ）の化合物がある：

【０００７】

【化２】



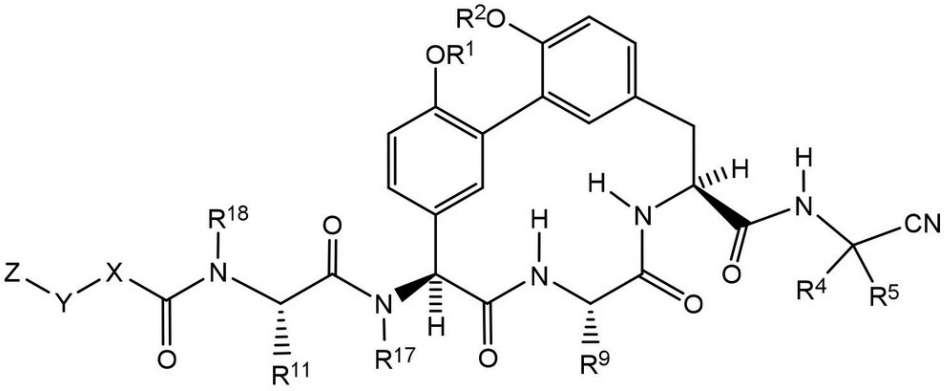
式 (Ia).

【０００８】

別の実施形態において、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、およびＲ^{8}がＨである、式（Ｉ）あるいは（Ｉａ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ^{15}とＲ^{16}がＨである、式（Ｉ）あるいは（Ｉａ）の化合物がある。別の実施形態において、以下の式（Ｉｂ）の構造を有する、式（Ｉ）あるいは（Ｉａ）の化合物がある：

【０００９】

【化３】



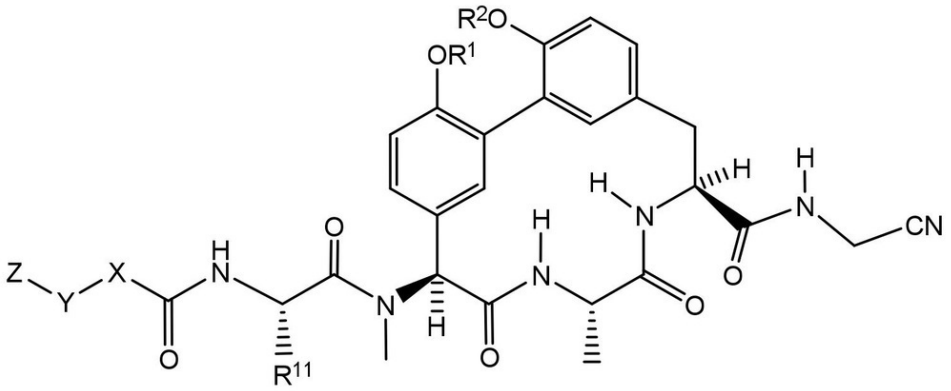
式 (Ib).

【００１０】

別の実施形態では、Ｒ^{17}が－ＣＨ$_{3}$である、式（Ｉ）、（Ｉａ）、あるいは（Ｉｂ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{18}がＨである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、あるいは（Ｉｂ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{5}がＨである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、あるいは（Ｉｂ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{4}がＨである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、あるいは（Ｉｂ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{4}が－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、あるいは（Ｉｂ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{4}が－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキルである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、あるいは（Ｉｂ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{4}とＲ^{5}およびそれらが結合している炭素原子がシクロプロピル環を形成する、式（Ｉ）、（Ｉａ）、あるいは（Ｉｂ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{9}が－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルである、式（Ｉ）、（Ｉａ）、あるいは（Ｉｂ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{9}が－ＣＨ$_{3}$である、式（Ｉ）、（Ｉａ）、あるいは（Ｉｂ）の化合物がある。別の実施形態において、以下の式（Ｉｃ）の構造を有する、式（Ｉａ）あるいは（Ｉｂ）の化合物がある：

【００１１】

【化４】



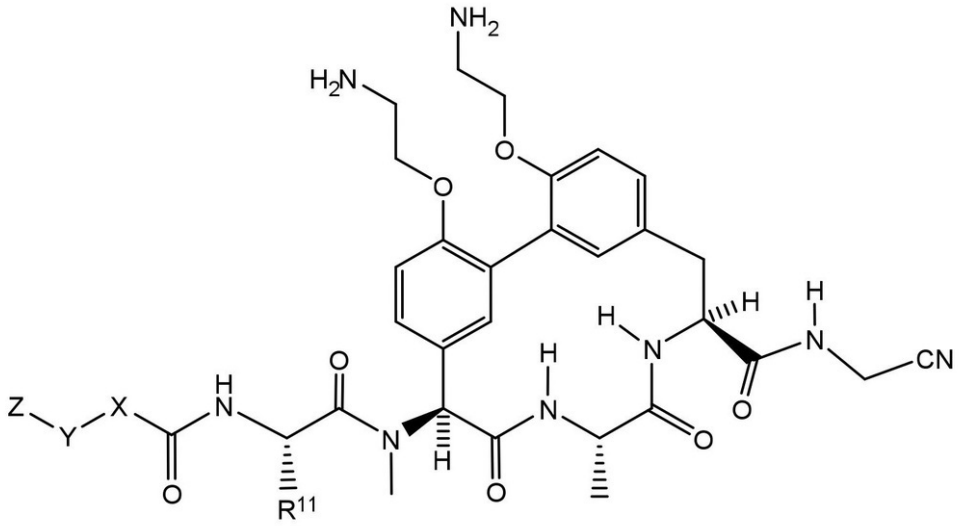
式 (Ic).

【００１２】

別の実施形態では、Ｒ１１が－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３である、式（Ｉ）あるいは（Ｉａ）－（Ｉｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１１が－ＣＨ２ＣＨ２ＯＨである、式（Ｉ）あるいは（Ｉａ）－（Ｉｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１１が－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルである、式（Ｉ）あるいは（Ｉａ）－（Ｉｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１１が－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２である、式（Ｉ）あるいは（Ｉａ）－（Ｉｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１１が－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＨ２である、式（Ｉ）あるいは（Ｉａ）－（Ｉｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１１が－ＣＨ２ＮＨ２である、式（Ｉ）あるいは（Ｉａ）－（Ｉｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１１が－ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２である、式（Ｉ）あるいは（Ｉａ）－（Ｉｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１１が－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２である、式（Ｉ）あるいは（Ｉａ）－（Ｉｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１１が－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２である、式（Ｉ）あるいは（Ｉａ）－（Ｉｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１とＲ２がそれぞれ独立して、－Ｈあるいは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２である、式（Ｉ）あるいは（Ｉａ）－（Ｉｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１とＲ２がそれぞれ独立して、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２である、式（Ｉ）あるいは（Ｉａ）－（Ｉｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１とＲ２がそれぞれ－ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２である、式（Ｉ）あるいは（Ｉａ）－（Ｉｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１が－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２であり、Ｒ２がＨである、式（Ｉ）あるいは（Ｉａ）－（Ｉｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１が－ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２であり、Ｒ２がＨである、式（Ｉ）あるいは（Ｉａ）－（Ｉｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１がＨであり、Ｒ２が－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２である、式（Ｉ）あるいは（Ｉａ）－（Ｉｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１がＨであり、Ｒ２が－ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２である、式（Ｉ）あるいは（Ｉａ）－（Ｉｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１がＨであり、Ｒ２がＨである、式（Ｉ）あるいは（Ｉａ）－（Ｉｃ）の化合物がある。別の実施形態において、以下の式（Ｉｄ）の構造を有する、式（Ｉ）あるいは（Ｉａ）－（Ｉｃ）の化合物があり：

【００１３】

【化５】



式 (Id);

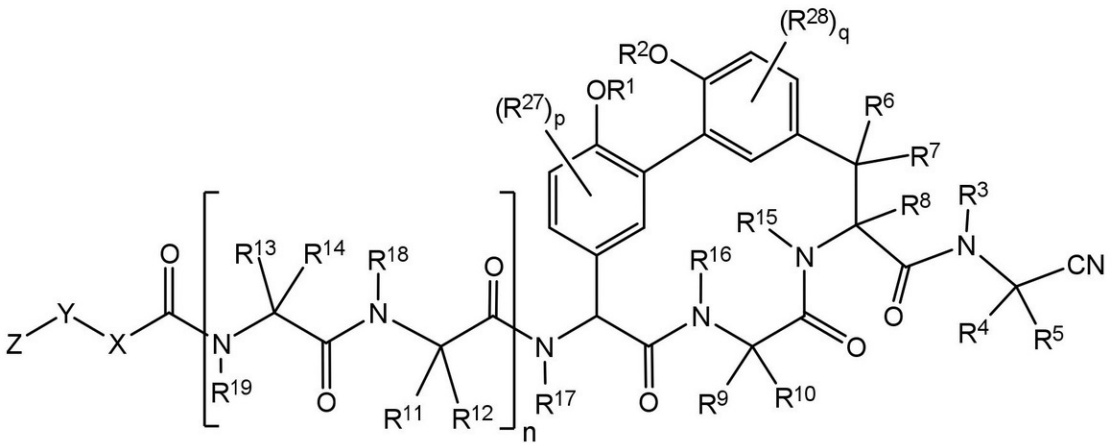
式中、Ｒ１１は、－ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２あるいは－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２である。

【００１４】

１つの態様において、本明細書には、式（ＩＩ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグが記載され、

【００１５】

【化６】



式 (II);

式中、Ｒ１とＲ２はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－ＣＨ２ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ２ＮＨ２、－ＣＨ２ＣＨ（ヘテロシクロアルキル）ＣＨ２ＮＨ２、－ＣＨ２Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＣＨ２Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＣＨ２ＣＮ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２３）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＮＲ２１Ｒ２２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２３）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２３）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２３）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２３Ｃ（＝ＮＨ）ＮＲ２１Ｒ２２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２３Ｃ（＝ＮＨ）Ｒ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－［（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２］２、－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテ

ロアルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、R^1とR^2、およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^3はHあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^4は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OH、－（C_3－C_6）シクロアルキル、または－C（O）NH_2であり；
あるいは、R^3とR^4は組み合わされてヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^5はHあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^4とR^5およびそれらが結合している炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；
R^6、R^7、およびR^8はそれぞれ独立して、Hあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^9は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；
R^{10}はHあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{11}とR^{12}はそれぞれ独立して、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－NHC（O）$NR^{23}OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－O－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－NR^{23}C（O）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル－CO_2H、－（C_1－C_6）アルキル－S（O）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）CH＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－C（NH_2）＝NH、－（C_1－C_6）－アルキル－N（H）C（＝NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）S（O）$_2$$NR^{25}R^{26}$、－（$C_1$－$C_6$）アルキル－N（H）S（O）$_2$（$C_1$－$C_6$）アルキル、－（$C_1$－$C_6$）アルキル－N（H）－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（$C_1$－$C_6$）アルキルC（O）N（H）［随意に置換された（$C_2$－$C_6$）アルキル］－$OR^{23}$、－（$C_1$－$C_6$）アルキルN（H）C（O）（$C_1$－$C_6$）アルキル－$OR^{23}$、－（$C_1$－$C_6$）アルキルC（O）N（H）ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキルC（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－C（O）－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－（C_1－C_6）アルキルC（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－N（H）ヘテロシクロアルキル、あるいは－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；
R^{13}とR^{14}はそれぞれ独立して、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）C（NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、または－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；
あるいは、R^{13}とR^{19}は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；
および、R^{14}はHであり、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、およびR^{19}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり；
Xは、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロ

アリール、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ６－Ｃ１０）アリール－、あるいは－ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－であり；
Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ（Ｃ６－Ｃ１０）アリール－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｓ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２４）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２アリール－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；
ＺはＨ、ハロゲン、－ＮＨ２、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルケニル、－ＣＨ＝（（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル）、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ１０）［随意に置換された（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル］、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＣＮ、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｒ２１とＲ２２はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＣＯ２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ３１）２、または－ＳＯ２Ｎ（Ｒ３１）２であり；
あるいは、Ｒ２１とＲ２２およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ３１はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
あるいは、２つのＲ３１およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ２３はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
Ｒ２４はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
Ｒ２５とＲ２６はそれぞれ独立して、Ｈまたは随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
あるいは、Ｒ２５とＲ２６およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ２７はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＮＲ２３Ｒ２４、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２３、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ２３Ｒ２４、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキルアミノ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、あるいは－Ｓ（Ｏ）２（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
あるいは、Ｒ１とＲ２７、およびそれらが結合している原子は、随意に置換された５または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ２８はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＮＲ２３Ｒ２４、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２３、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ２３Ｒ２４、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ

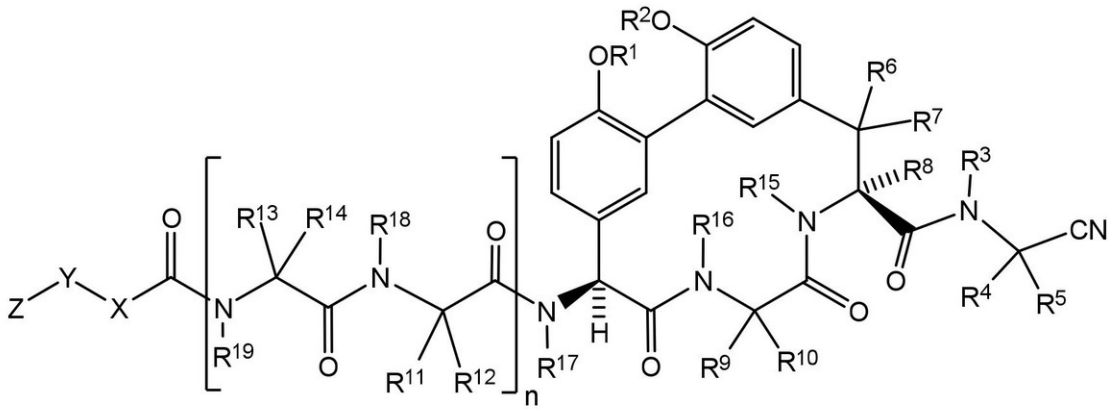
$_6$）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルアミノ、－（C_1－C_6）アルコキシ、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、あるいは－S（O）$_2$（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^2とR^{28}、およびそれらが結合している原子は、随意に置換された５または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；
ｎは０または１であり、
ｐは０、１、または、２であり、
ｑは、０、１、または２である。

【００１６】

別の実施形態において、本明細書には、以下の式（ＩＩａ）の構造を有する式（ＩＩ）の化合物がある：

【００１７】

【化７】



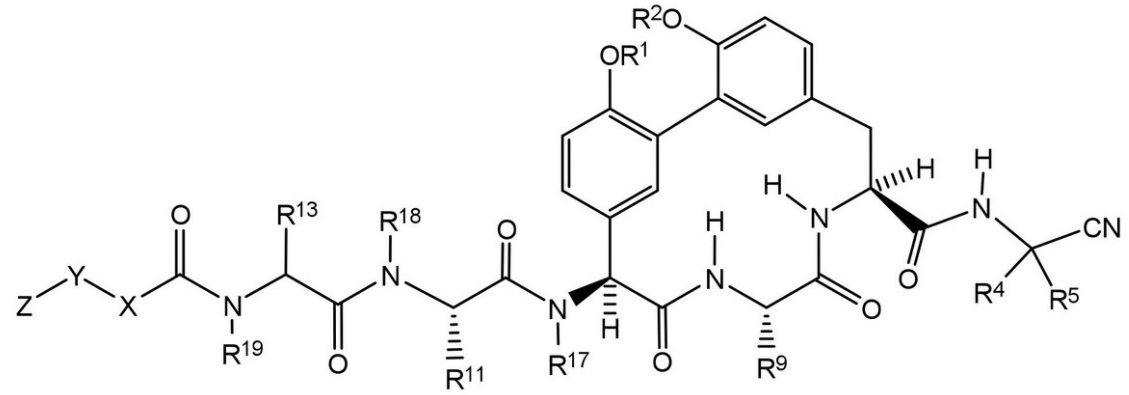
式 (IIa).

【００１８】

別の実施形態において、R^6、R^7、およびR^8がＨである、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）の化合物がある。別の実施形態において、R^{15}とR^{16}がＨである、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）の化合物がある。別の実施形態において、以下の式（ＩＩｂ）の構造を有する、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）の化合物がある：

【００１９】

【化８】



式 (IIb).

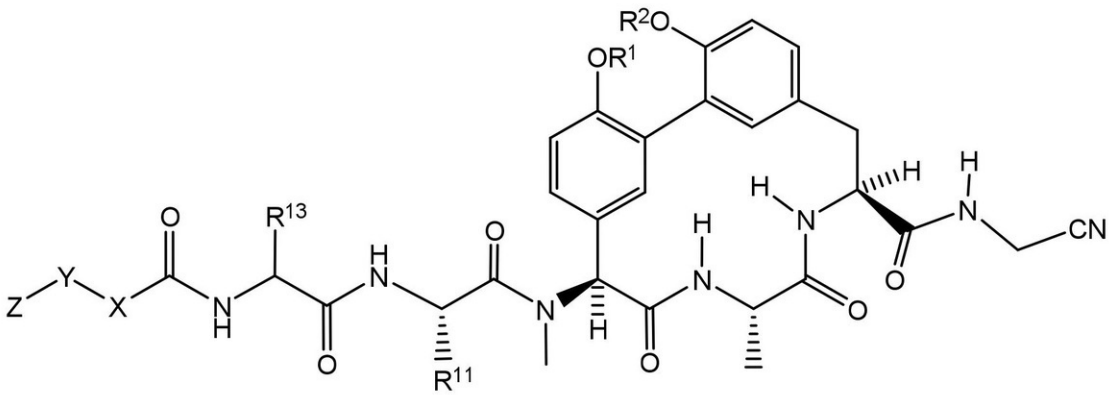
【００２０】

別の実施形態では、R^{18}がＨである、式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、あるいは（ＩＩｂ）の化合物がある。別の実施形態において、R^{19}がＨである、式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、

あるいは（ＩＩｂ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ^{17}が－ＣＨ$_3$である、式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、あるいは（ＩＩｂ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ^{5}がＨである、式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、あるいは（ＩＩｂ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ^{4}がＨである、式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、あるいは（ＩＩｂ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{4}が－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである、式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、あるいは（ＩＩｂ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{4}が－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキルである、式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、あるいは（ＩＩｂ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{4}とＲ^{5}およびそれらが結合している炭素原子がシクロプロピル環を形成する、式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、あるいは（ＩＩｂ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{9}が－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである、式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、あるいは（ＩＩｂ）の化合物がある。別の実施形態において、Ｒ^{9}が－ＣＨ$_3$である、式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、あるいは（ＩＩｂ）の化合物がある。別の実施形態において、以下の式（ＩＩｃ）の構造を有する、式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、あるいは（ＩＩｂ）の化合物があり、

【００２１】

【化９】



式 (IIc);

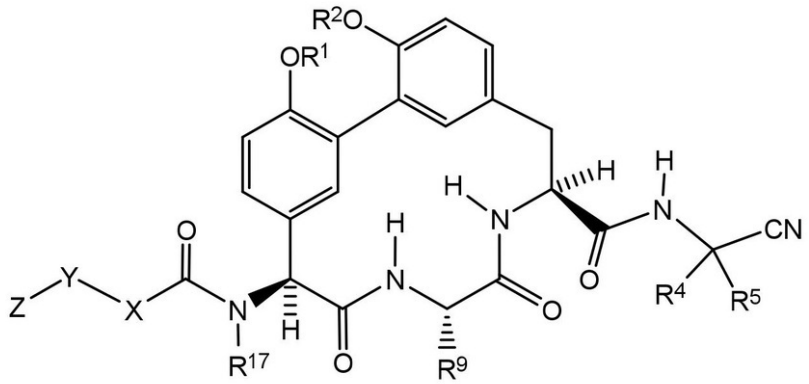
式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、Ｈあるいは－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。

【００２２】

別の実施形態では、Ｒ^{11}が－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}である、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{11}が－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨである、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{11}が－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{11}が－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{11}が－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＨ$_2$である、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{11}が－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{11}が－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{11}が－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{11}が－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{13}が－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}である、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{13}が－ＣＨ$_2$ＯＨである、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{13}が－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨである、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｃ）の化合物がある。別の実施形態において、以下の式（ＩＩｄ）の構造を有する、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｃ）の化合物がある：

【００２３】

【化１０】



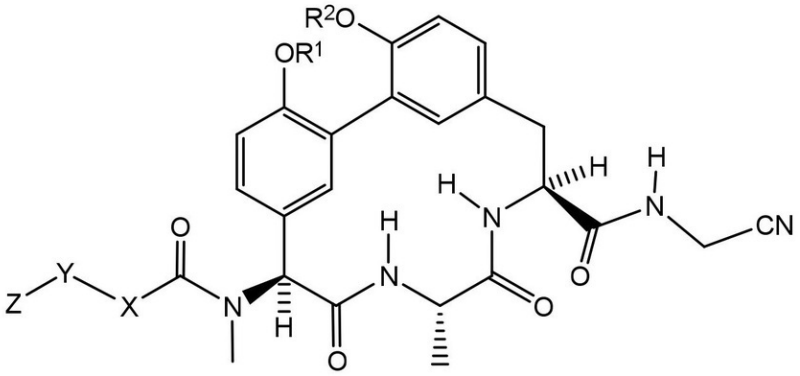
式 (IId).

【００２４】

別の実施形態では、Ｒ^{17}が－ＣＨ$_3$である、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｃ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{5}が－Ｈである、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｄ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{4}がＨである、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｄ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{4}が－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｄ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{4}が－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキルである、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｄ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{4}とＲ^{5}およびそれらが結合している炭素原子がシクロプロピル環を形成する、式（ＩＩ）、（ＩＩａ）－（ＩＩｄ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{9}が－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｄ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{9}が－ＣＨ$_3$である、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｄ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{1}とＲ^{2}がそれぞれ独立して、－Ｈあるいは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｄ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{1}とＲ^{2}がそれぞれ独立して、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｄ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ^{1}とＲ^{2}がそれぞれ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｄ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１が－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり、Ｒ２がＨである、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｄ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１が－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$であり、Ｒ２がＨである、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｄ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１がＨであり、Ｒ２が－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｄ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｒ１がＨであり、Ｒ２が－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｄ）の化合物がある。別の実施形態において、以下の式（ＩＩｅ）の構造を有する、式（ＩＩ）あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｄ）の化合物があり：

【００２５】

【化１１】



式 (IIe);

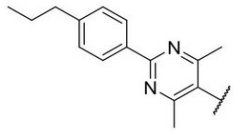
式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、Ｈあるいは－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。

【００２６】

別の実施形態では、Ｘが随意に置換されたアリールである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｘが随意に置換されたフェニルである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｘが随意に置換されたヘテロアリールである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｘが二置換ヘテロアリールである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｘがハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、および－ＮＯ$_{2}$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｘが－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｘがメチルで二置換されたヘテロアリールである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｘがハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、あるいは－ＮＯ$_{2}$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｘが－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｘがメチルで二置換されたピリジニルである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｘがハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、あるいは－ＮＯ$_{2}$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｘが－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｘがメチルで二置換されたピリジニルである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｘが随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ

）の化合物がある。別の実施形態では、Ｙが随意に置換されたアリールである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｙが随意に置換されたフェニルである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｙが随意に置換されたヘテロアリールである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｙが随意に置換された－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－である、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｙが随意に置換された（$Ｃ_3$－$Ｃ_7$）シクロアルキル－である、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｙが随意に置換されたヘテロシクロアルキルである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｙが－Ｏ－である、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｙが－（$Ｃ_2$－$Ｃ_6$）アルキニル－である、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｙが－Ｏ－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－である、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｙが単結合である、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｚが－（$Ｃ_1$－$Ｃ_{12}$）アルキルである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｚがｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｚが－Ｏ－（$Ｃ_1$－$Ｃ_{12}$）アルキルである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｚが－Ｏ－（$Ｃ_3$－$Ｃ_7$）シクロアルキルである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｚが－（$Ｃ_2$－$Ｃ_{12}$）アルケニルである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｚが随意に置換されたアリールである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｚが随意に置換されたフェニルである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｚが－（$Ｃ_1$－$Ｃ_8$）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｚがｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｚがｎ－ブチルで一置換されたフェニルである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｚがイソブチルで一置換されたフェニルである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｚがｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｚが随意に置換されたヘテロアリールである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｚが随意に置換された－（$Ｃ_3$－$Ｃ_7$）シクロアルキルである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｚが随意に置換されたヘテロシクロアルキルである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｚがハロゲンである、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、Ｚ－Ｙ－Ｘ－が

【００２７】
【化１２】



ではない、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。別の実施形態では、化合物が、表１の化合物のいずれか、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグから選択される、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｄ）、（ＩＩ）、あるいは（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）の化合物がある。

【００２８】
１つの態様では、本明細書に開示される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグ、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が本明細書に記載される。

【００２９】
１つの態様では、患者の細菌感染の処置のための薬剤の調製のための、本明細書に開示される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグの使用が本明細書に記載される。

【００３０】
１つの態様において、哺乳動物の細菌感染の処置の方法が本明細書に記載され、該方法は、哺乳動物に有益な効果を提供するのに十分な頻度で、および、持続時間にわたって、有効な量の本明細書に開示される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを、哺乳動物に投与する工程を含む。

【００３１】
１つの態様において、哺乳動物のｌｅｐＢ媒介性の感染症の処置の方法が本明細書に記載され、該方法は、哺乳動物に有益な効果を提供するのに十分な頻度で、および、持続時間にわたって、有効な量の本明細書に開示される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを、哺乳動物に投与する工程を含む。

【００３２】
引用による組み込み
本明細書で言及されるすべての公報、特許、および特許出願は、個々の公報、特許、特許出願が引用によって組み込まれるように具体的且つ個別に示される程度まで、引用によって本明細書に組み込まれる。

【発明を実施するための形態】
【００３３】
定義
本明細書と請求項で使用されているように、単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、特段の定めのない限り、複数の指示対象を含んでいる。

【００３４】
本明細書で使用されるような「約」との用語は、数値または数値範囲を参照する際、例えば、記載された値または記載された制限範囲の１０％以内、または５％以内の数値または数値範囲の変動率を可能にする。

【００３５】
成分パーセントはすべて、特段の定めのない限り、重量パーセントで与えられる。

【００３６】
ポリマーの平均分子量は、特段の定めのない限り、重量平均分子量である。

【００３７】

本明細書で使用されるように、「個体」（処置の被験体でのように）は哺乳動物と非哺乳動物の両方を意味する。哺乳動物は例えば、ヒト；非ヒト霊長類、例えば、類人猿やサル；および非霊長類、例えば、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ならびにヤギ、を含む。非哺乳動物は例えば、魚と鳥を含んでいる。

【００３８】

用語「疾患」または「障害」あるいは「異常状態（ｍａｌｃｏｎｄｉｔｉｏｎ）」は、交換可能に使用され、細菌のＳＰａｓｅが、酵素に作用することによって治療上有益な効果が達成され得るように、疾患または異常状態に関係する生化学的メカニズムにおいて役割を果たす、疾患または疾病を指すために使用される。ＳＰａｓｅへの「作用」は、ＳＰａｓｅに結合すること、および／またはＳＰａｓｅの生物活性を阻害することを含み得る。

【００３９】

「有効な量」との表現は、障害を患う個体に対する治療について記載するために使用されるときに、個体の組織でＳＰａｓｅを阻害するかまたはそうでなければそれに作用することに有効である本明細書に記載される化合物の量を指し、ここで障害に関係するＳＰａｓｅは活性であり、そのような阻害または他の作用は、有益な治療効果をもたらすのに十分な程度で生じる。

【００４０】

用語「実質的に（ｓｕｂｓｔａｎｔｉａｌｌｙ）」とは、本明細書で使用されるように、完全またはほぼ完全であることを意味し、例えば、成分を「実質的に含まない」組成物は、成分がまったくないか、あるいは、存在しても組成物のどの関連する機能特性も痕跡量の存在の影響を受けないような痕跡量を含んでおり、あるいは、化合物が「実質的に純粋であり」、無視できる程度の不純物の痕跡しか存在していない。

【００４１】

本明細書に記載される意味の範囲内での「処置すること（Ｔｒｅａｔｉｎｇ）」または「処置（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」は、障害または疾患に関連する症状の緩和、これらの症状のさらなる進行または悪化の阻害、あるいは疾患または障害の予防または予防法、あるいは疾患または障害の治癒を指す。同様に、本明細書で使用されるように、化合物の「有効な量」または「治療上有効な量」とは、全体的にまたは部分的に、障害または疾患に関連付けられる症状を緩和する、あるいはこうした症状のさらなる進行または悪化を止めるまたは遅らせる、あるいは障害または疾病を予防するまたは発症予防する量のことをいう。「治療上有効な量」とは、所望の治療結果を達成するために、必要な投与回数および期間の有効な量を指す。治療上有効な量は、治療上有効な効果が本明細書に記載された化合物の有毒または有害な効果を上回る量でもある。

【００４２】

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

【００４３】

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

【００４４】

特定の立体化学形態または異性体形態が具体的に指示されていない限り、構造のすべてのキラル形態、ジアステレオマー形態、ラセミ体形態が意図される。本明細書に記載された化合物は、いかなるまたはすべての不斉原子で、記述から明らかなように、任意の濃縮の程度で、濃縮された光学異性体または分割された光学異性体を含み得る。ラセミ混合物

とジアステレオマー混合物は両方とも、個々の光学異性体と同様に、エナンチオマーまたはジアステレオマーのパートナーをほぼ含まないように単離または合成することができ、これらはすべて本発明の範囲内である。

【００４５】

自然界における原子の自然発生する同位体分布とは異なる分子中の１つ以上の原子の同位体形態の包含は、分子の「同位体標識された形態」と呼ばれる。原子の特定のアイソトープ形態が示されていない限り、原子のすべてのアイソトープ形態は、任意の分子の組成にオプションとして含まれる。例えば、分子中のどんな水素原子またはそのセットも、水素のアイソトープ形態のいずれか、すなわち、任意の組み合わせのプロチウム（^{1}Ｈ）、ジューテリウム（^{2}Ｈ）、トリチウム（^{3}Ｈ）でありえる。同様に、分子中の任意の炭素原子またはそのセットは、^{11}Ｃ、^{12}Ｃ、^{13}Ｃ、または^{14}Ｃなどの炭素のアイソトープ形態のいずれかであり得るか、あるいは、分子中の任意の窒素原子またはそのセットは、^{13}Ｎ、^{14}Ｎ、または^{15}Ｎなどの窒素のアイソトープ形態のいずれかであり得る。分子は、分子を構成する成分原子中にアイソトープの形態の任意の組み合わせを含むことができ、分子を形成するすべての原子のアイソトープの形態は独立して選択される。化合物の多重分子サンプルでは、すべての個々の分子が必ずしも同じ同位体組成を有しているわけではない。例えば、化合物のあるサンプルは、巨視的なサンプルを構築する分子のセットのわずかな部分だけが放射性原子を含むトリチウムまたは^{14}Ｃ放射標識されたサンプルなどの様々な異なる同位体組成を含む分子を含むことができる。人為的に同位体濃縮される多くの要素は、それ自体で^{14}Ｎおよび^{15}Ｎ、^{32}Ｓおよび^{34}Ｓなどの自然発生するアイソトープ形態の混合物であることが同様に理解される。本明細書に列挙される分子は、分子中のそれぞれの位置でそのすべての構成要素のアイソトープ形態を含むものとして定義される。当該技術分野で周知なように、同位体標識された化合物は、同位体標識された前駆体分子を交換することを除けば、化学合成の通常の方法によって調製することができる。放射性標識されたまたは安定したアイソトープは、原子炉中の前駆体核種の中性子吸収、サイクロトロン反応、または質量分析による生成などの当該技術分野の既存の方法で得ることができる。アイソトープの形態は任意の特別な合成ルートで使用するのに必要な前駆体に組み入れられる。例えば、^{14}Ｃおよび^{3}Ｈは、原子炉で生成される中性子を使用して調製することができる。核変換後、^{14}Ｃおよび^{3}Ｈを前駆体分子に組み入れ、その後、必要に応じてさらなる合成を伴う。

【００４６】

本明細書で使用されるような用語「アミノ保護基」または「Ｎ保護された」とは、合成手順中に望ましくない反応からアミノ基を保護し、それを後に除去してアミンを露出させることを意図している基を指す。一般に使用されるアミノ保護基はＰｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．；Ｗｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ，（３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，１９９９）で開示されている。アミノ保護基は、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、ｔ－ブチルアセチル、２－クロロアセチル、２－ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、ｏ－ニトロフェノキシアセチル、α－クロロブチリル、ベンゾイル、４－クロロベンゾイル、４－ブロモベンゾイル、４－ニトロベンゾイルなどのアシル基；ベンゼンスルホニル、ｐ－トルエンスルホニル、および同種のものなどのスルホニル基；ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）、ｐ－クロロベンジルオキシカルボニル、ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル、ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル、２－ニトロベンジルオキシカルボニル、ｐ－ブロモベンジルオキシカルボニル、３，４－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、３，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、２，４－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、４－メトキシベンジルオキシカルボニル、２－ニトロ－４，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、３，４，５－トリメトキシベンジルオキシカルボニル、１－（ｐ－ビフェニリル）－１－メチルエトキシカルボニル、α，α－ジメチル－３，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、ｔ－ブチルオキシカルボ

ニル（Ｂｏｃ）、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル（Ａｌｌｏｃ）、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル、２－トリメチルシリルエチルオキシカルボニル（Ｔｅｏｃ）、フェノキシカルボニル、４－ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル－９－メトキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）、シクロペンチロキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル（ａｄａｍａｎｔｙｌｏｘｙｃａｒｂｏｎｙｌ）、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニルチオカルボニルなどの（保護されたアミンを含むウレタンを形成する）アルコキシルカルボニル基またはアリールオキシカルボニル基；ベンジル、トリフェニルメチル、ベンジルオキシメチルなどのアラルキル基；ならびに、トリメチルシリルや同種のものなどのシリル基、を含んでいる。アミン保護基は、複素環にアミノ窒素を組み入れる、フタロイルおよびジチオスクシンイミジル（ｄｉｔｈｉｏｓｕｃｃｉｎｉｍｉｄｙｌ）などの環状のアミノ保護基も含む。一般に、アミノ保護基は、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、ｔ－ブチルアセチル、フェニルスルホニル、Ａｌｌｏｃ、Ｔｅｏｃ、ベンジル、Ｆｍｏｃ、Ｂｏｃ、およびＣｂｚを含む。現在の合成タスクに適切なアミノ保護基を選んで使用することは当業者の十分範囲内である。

【００４７】

用語「ヒドロキシル保護基」または「Ｏ保護された」は、本明細書に記載されるように、合成手順中に望ましくない反応からＯＨ基を保護し、それを後に除去してアミンを露出させることを意図している基を指す。一般に用いられているヒドロキシル保護基は、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．；Ｗｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ，（３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，１９９９）で開示される。ヒドロキシル保護基は、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、ｔ－ブチルアセチル、２－クロロアセチル、２－ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、ｏ－ニトロフェノキシアセチル、α－クロロブチリル、ベンゾイル、４－クロロベンゾイル、４－ブロモベンゾイル、４－ニトロベンゾイル、および同種のものなどのアシル基；ベンゼンスルホニル、ｐ－トルエンスルホニル、および同種のものなどのスルホニル基；ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）、ｐ－クロロベンジルオキシカルボニル、ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル、ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル、２－ニトロベンジルオキシカルボニル、ｐ－ブロモベンジルオキシカルボニル、３，４－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、３，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、２，４－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、４－メトキシベンジルオキシカルボニル、２－ニトロ－４，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、３，４，５－トリメトキシベンジルオキシカルボニル、１－（ｐ－ビフェニリル）－１－メチルエトキシカルボニル、α，α－ジメチル－３，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、ｔ－ブチルオキシカルボニル（Ｂｏｃ）、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル（Ａｌｌｏｃ）、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル、２－トリメチルシリルエチルオキシカルボニル（Ｔｅｏｃ）、フェノキシカルボニル、４－ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル－９－メトキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）、シクロペンチロキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル（ａｄａｍａｎｔｙｌｏｘｙｃａｒｂｏｎｙｌ）、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニルチオカルボニル、およびその同種のものなどの（保護されたアミンを含むウレタンを形成する）アシルオキシ基；ベンジル、トリフェニルメチル、ベンジルオキシメチルなどのアラルキル基；ならびに、トリメチルシリルや同種のものなどのシリル基、を含んでいる。現在の合成タスクに適切なヒドロキシル保護基を選んで使用することは当業者の十分な範囲内である。

【００４８】

一般に、「置換された」とは、本明細書に包含される水素原子への１つ以上の結合が、限定されないが、ハロゲン（つまり、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、およびＩ）などの非水素原子；ヒドロキシル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、Ｏ（カルボニル

）基、カルボン酸、カルボン酸塩、およびカルボン酸エステルを含むカルボキシル基などの基の中の酸素原子；チオール基、アルキルおよびアリールスルフィド基、スルホキシド基、スルホン基、スルホニル基、およびスルホンアミド基などの基の中の硫黄原子；アミン、ヒドロキシルアミン、ニトリル、ニトロ基、Ｎ－オキシド、ヒドラジド、アジ化物、およびエナミンなどの基の窒素原子；および様々な他の基の他のヘテロ原子の１つ以上との結合と取り替えられるような、本明細書で定義される有機基を指す。置換された炭素（または他の）原子に結合され得る置換基の非限定的な例としては、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＲ’、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＣＮ、ＮＯ、ＮＯ$_2$、ＯＮＯ$_2$、アジド、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、Ｒ’、Ｏ（オキソ）、Ｓ（チオノ）、Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＳＲ’、ＳＯＲ’、ＳＯ$_2$Ｒ’、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＳＯ$_3$Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｓ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ’、（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｎ（Ｒ’）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｎ（Ｒ’）Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ’、Ｎ（Ｒ’）Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、Ｎ（Ｒ’）Ｎ（Ｒ’）ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$、Ｎ（Ｒ’）ＳＯ$_2$Ｒ’、Ｎ（Ｒ’）ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ’、Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｓ）Ｒ’、Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ$_2$、ＲＮ（Ｒ’）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｎ（ＣＯＲ’）ＣＯＲ’、Ｎ（ＯＲ’）Ｒ、Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＲ’）Ｒ’またはＣ（＝ＮＯＲ’）Ｒ’が挙げられ、ここで、Ｒ’は、水素または炭素ベースの部分であり得、炭素ベースの部分はそれ自体がさらに置換され得る。

【００４９】

置換基は、例えばＦまたはＣｌなどの一価である場合、単結合によって置換している原子に結合される。置換基が二価であるＯのような一価以上である場合、１つ以上の結合によって置換している原子に結合することができ、つまり、二価の置換基は二重結合によって結合し、例えば、Ｏで置換されたＣはＣ＝Ｏであるカルボニル基を形成し、これは「ＣＯ」、「Ｃ（Ｏ）」、または「Ｃ（＝Ｏ）」として書くことができ、ＣとＯは二重結合される。炭素原子が二重結合酸素（＝Ｏ）基で置換されるとき、酸素置換基は「オキソ」基と名付けられる。ＮＲのような二価の置換基が炭素原子に二重結合される場合、結果として生じるＣ（＝ＮＲ）基は「イミノ」基と名付けられる。Ｓのような二価の置換基が炭素原子に二重結合される場合、結果として生じるＣ（＝Ｓ）基は「チオカルボニル」基と名付けられる。

【００５０】

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

【００５１】

Ｃ（Ｏ）とＳ（Ｏ）$_2$の基は、炭素原子よりもむしろ窒素などの１つまたは２つのヘテロ原子に結合され得る。例えば、Ｃ（Ｏ）基が１つの炭素および１つの窒素原子に結合しているとき、結果として生じる基は「アミド」または「カルボキサミド」と呼ばれる。Ｃ（Ｏ）基が２つの窒素原子に結合される場合、官能基は尿素と名付けられる。Ｓ（Ｏ）$_2$基が１つの炭素および１つの窒素原子に結合される場合、生じる単位は「スルホンアミド」と名付けられる。Ｓ（Ｏ）$_2$基が２つの窒素原子に結合されるとき、結果として生じる単位は「スルファメート」と名付けられる。

【００５２】

他の置換された基と同様に、置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロア

ルキル、およびシクロアルケニルの基は、水素原子への１つ以上の結合が、炭素原子への、または限定されないが、カルボニル（オキソ）、カルボキシル、エステル、アミド、イミド、ウレタン、およびウレアの基における酸素；および、イミン、ヒドロキシイミン、オキシム、ヒドラゾン、アミジン、グアニジン、およびニトリル中の窒素などの炭素原子またはヘテロ原子との、二重結合または三重結合を含む１つ以上の結合によって取り替えられるような基をさらに含んでいる。

【００５３】

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

【００５４】

本明細書で使用されるように、用語「環系」は、１つ、２つ、３つ、またはそれ以上の環を含む部分を意味し、これは非環基または他の環系、あるいはその両方で置換され、完全に飽和されるか、部分的に飽和されるか、完全に不飽和であるか、または芳香族であり得、環系が１つを超える環を含むとき、環は、縮合、架橋、またはスピロの環であり得る。「スピロ環式」によって、当該技術分野で周知のように、２つの環が単一の正四面体炭素原子で融合される構造のクラスを意味する。

【００５５】

１つ以上の置換基を含む本明細書に記載される基のいずれかに関して、当然のことながら、こうした基が立体的に実際的ではないおよび／または合成的に実行可能ではない置換または置換パターンを含まないことが理解されよう。さらに、この開示された主題の化合物は、これらの化合物の置換から発生するすべての立体化学的異性体を含んでいる。

【００５６】

本明細書に記載される化合物内の選択される置換基は、繰り返し使用できる程度に存在する。本文脈では、「繰り返し使用できる置換基」は、ある置換基がそれ自体の別の例、または最初の置換基を列挙する別の置換基の例を列挙することもあるということを意味する。こうした置換基の繰り返し使用できる性質のため、理論上、所定の請求項には数多く存在することもある。医薬品化学と有機化学の当業者は、こうした置換基の総数が意図した化合物の所望の特性によって合理的に制限されていることを理解している。そうした特性は、一例として、限定されないが、分子量、溶解度、または対数Ｐなどの物理的な特徴、所望の標的に対する活性などの適用性特徴、および合成のしやすさなどの実際的な特性を含む。

【００５７】

繰り返し使用できる置換基は、開示された主題の意図した態様である。医薬および有機化学の当業者はこうした置換基の万能性を理解している。繰り返し使用できる置換基が開示された主題の請求項の中にあるという程度で、総数は上に記載されるように決定されなければならない。

【００５８】

アルキル基は、１から約２０の炭素原子、および典型的には１から１２の炭素、または幾つかの実施形態では１～８つの炭素原子を有する、直鎖と分枝鎖のアルキル基およびシクロアルキル基を含む。直鎖アルキル基の例は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、およびｎ－オクチルの基などの１～８の炭素原子を含む基を含んでいる。分枝鎖アルキル基の例はとしては、限定されないが、イソプロピル、イソ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチル、ネオペンチル、イソペンチル、および２，２－ジメチルプロピル基が挙げられる。本明細書に使用されるように、「アルキル」との用語は、アルキルの他の分枝鎖形態と同様に、ｎ－アルキル、イソアルキル、およびアンテイソアルキル（ａｎｔｅｉｓｏアルキル）の基も包含する。代表的な置換されたアルキル基は、上に列挙された基のいずれか、例えば、アミノ、ヒドロキシ、

シアノ、カルボキシ、ニトロ、チオ、アルコキシ、およびハロゲンの基で１回以上置換することができる。

【００５９】

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

【００６０】

用語「カルボニル」はＣ＝Ｏを意味している。

【００６１】

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

【００６２】

シクロアルキル基は、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルの基などの環状アルキル基である。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、３乃至約８－１２の環状のメンバーを有し得るが、他の実施形態では、３乃至４、５、６、または７の範囲の環状の炭素原子の数を有し得る。シクロアルキル基は、限定されないが、ノルボルニル、アダマンチル、ボルニル、カンフェニル（ｃａｍｐｈｅｎｙｌ）、イソカンフェニル（ｉｓｏｃａｍｐｈｅｎｙｌ）、およびカレニル（ｃａｒｅｎｙｌ）の基などの多環式シクロアルキル基と、限定されないがデカリニル（ｄｅｃａｌｉｎｙｌ）などの縮合環とをさらに含んでいる。シクロアルキル基は、上に定義されるような直鎖または分枝鎖のアルキル基で置換される環をさらに含んでいる。代表的な置換されたシクロアルキル基は、一置換であり得るか、あるいは、限定されないが、２，２－、２，３－、２，４－２，５－、または２，６－二置換されたシクロヘキシル基など一度以上置換され得るか、あるいは、例えば、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、チオ、アルコキシ、およびハロゲンの基で置換することが可能な、一、二、または三置換されたノルボルニルまたはシクロヘプチルの基であり得る。「シクロアルケニル」との用語は、単独でまたは組み合わせて、環状のアルケニル基を意味する。

【００６３】

用語「炭素環式」、「カルボシクリル」、および「炭素環（ｃａｒｂｏｃｙｃｌｅ）」とは、例えば、シクロアルキル基またはアリール基などの、環の原子が炭素である環構造を示している。いくつかの実施形態において、炭素環は３～８つの環状メンバーを有するが、他の実施形態において、環状の炭素原子の数は４、５、６、または７である。特別に逆の定めのない限り、環状炭素はＮ－１の置換基で置換することができ、ここで、Ｎは、例えばアルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アリール、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ニトロ、チオ、アルコキシ、およびハロゲンの基、あるいは上に列挙されたようなそれ以外の基を含む環状炭素の大きさである。カルボシクリル環は、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、またはアリール環であり得る。カルボシクリルは単環式または多環式であり得る。多環式の場合、環はそれぞれ独立して、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、またはアリール環であり得る。

【００６４】

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

【００６５】

アルケニル基は、少なくとも１つの二重結合が２つの炭素原子間に存在することを除いて、上に定義されるような直鎖または分枝鎖と環状アルキル基を含む。したがって、アルケニル基は、２から約２０の炭素原子、典型的には２から１２の炭素、または、いくつかの実施形態において２～８の炭素原子を有する。例としては、限定されないが、とりわけ、ビニル、ＣＨ＝ＣＨ（CH_3）、ＣＨ＝Ｃ（CH_3）$_2$、Ｃ（CH_3）＝CH_2、Ｃ（Ｃ

Ｈ３）＝ＣＨ（ＣＨ３）、Ｃ（ＣＨ２ＣＨ３）＝ＣＨ２、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、およびヘキサジエニルが挙げられる。

【００６６】

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

【００６７】

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

【００６８】

アルキニル基は、少なくとも１つの三重結合が２つの炭素原子間に存在することを除いて、直鎖または分枝鎖のアルキル基を含む。したがって、アルキニル基は、２から約２０の炭素原子、典型的には２から１２の炭素、またはいくつかの実施形態において２～８の炭素原子を有する。例としては、限定されないが、とりわけ、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｃ（ＣＨ３）、－Ｃ≡Ｃ（ＣＨ２ＣＨ３）、ＣＨ２Ｃ≡ＣＨ、ＣＨ２Ｃ≡Ｃ（ＣＨ３）、およびＣＨ２Ｃ≡Ｃ（ＣＨ２ＣＨ３）が挙げられる。

【００６９】

用語「ヘテロアルキル」は、単独で、または他の用語と組み合わされると、特段の定めのない限り、記載された数の炭素原子と、Ｏ、Ｎ、およびＳからなる群から選択される１つまたは２つのヘテロ原子とからなる安定した直鎖または分枝鎖のアルキル基を意味し、窒素原子と硫黄原子は随意に酸化され得、窒素ヘテロ原子は随意に四級化され得る。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の残りとそれが付くフラグメントとの間を含むヘテロアルキル基のどの位置に置かれてもよく、同様に、ヘテロアルキル基の最も遠位の炭素原子に付くこともある。例としては以下が挙げられる：－Ｏ－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ３、－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ２－ＯＨ、－ＣＨ２－ＣＨ２－ＮＨ－ＣＨ３、－ＣＨ２－Ｓ－ＣＨ２－ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２－Ｓ（＝Ｏ）－ＣＨ３、および－ＣＨ２ＣＨ２－Ｏ－ＣＨ２ＣＨ２－Ｏ－ＣＨ３。最大で２つのヘテロ原子、例えば、－ＣＨ２－ＮＨ－ＯＣＨ３、または－ＣＨ２－ＣＨ２－Ｓ－Ｓ－ＣＨ３が連続することもある。

【００７０】

「ヘテロシクロアルキル」環は、少なくとも１つのヘテロ原子を含むシクロアルキル環である。ヘテロシクロアルキル環は以下に記載される「ヘテロシクリル」と呼ばれることもある。

【００７１】

用語「ヘテロアルケニル」は、単独で、または他の用語と組み合わされると、特段の定めのない限り、記載された数の炭素原子と、Ｏ、Ｎ、およびＳからなる群から選択される１つまたは２つのヘテロ原子とからなる安定した直鎖または分枝鎖の一不飽和または二不飽和炭化水素基を意味し、窒素原子と硫黄原子は随意に酸化されることがあり、窒素ヘテロ原子は随意に四級化されることがある。最大で２つのヘテロ原子が連続的に置かれることもある。例としては、－ＣＨ＝ＣＨ－Ｏ－ＣＨ３、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ２－ＯＨ、－ＣＨ２－ＣＨ＝Ｎ－ＯＣＨ３、－ＣＨ＝ＣＨ－Ｎ（ＣＨ３）ＣＨ３、－ＣＨ２－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ２－ＳＨ、および－ＣＨ＝ＣＨ－Ｏ－ＣＨ２ＣＨ２－Ｏ－ＣＨ３が挙げられる。

【００７２】
アリール基は、環にヘテロ原子を含まない環状の芳香族炭化水素である。したがって、アリール基は、限定されないが、フェニル、アズレニル、ヘプタレニル（ｈｅｐｔａｌｅｎｙｌ）、ビフェニル、インダセニル（ｉｎｄａｃｅｎｙｌ）、フルオレニル（ｆｌｕｏｒｅｎｙｌ）、フェナントレニル、トリフェニルエニル、ピレニル、ナフタセニル（ｎａｐｈｔｈａｃｅｎｙｌ）、クリセニル（ｃｈｒｙｓｅｎｙｌ）、ビフェニレニル（ｂｉｐｈｅｎｙｌｅｎｙｌ）、アントラセニル、およびナフチルの基を含む。いくつかの実施形態において、アリール基は基の環部分に約６乃至約１４の炭素を含んでいる。上に定義されるように、アリール基を非置換または置換することができる。代表的な置換されたアリール基は、一置換であり得るか、あるいは、限定されないが、上に列挙されたような炭素基または非炭素基で置換可能な、２－、３－、４－５－、または６－置換されたフェニル、または２－８置換されたナフチル基など一度以上置換され得る。
【００７３】
アラルキル基は、アルキル基の水素結合または炭素結合が上に定義されるようなアリール基への結合と取り替えられる、上に定義されるようなアルキル基である。代表的なアラルキル基は、ベンジルとフェニルエチルの基、および４－エチル－インダニルなどの縮合（シクロアルキルアリール）アルキル基を含んでいる。アラルケニル基は、アルキル基の水素または炭素の結合が上に定義されるようなアリール基との結合と取り替えられる、上に定義されるようなアルケニル基である。
【００７４】
ヘテロシクリル基または用語「ヘテロシクリル」は、３つ以上の環員を含む芳香族または非芳香族の環化合物を含み、その１つ以上は、限定されないが、Ｎ、Ｏ、およびＳなどのヘテロ原子である。したがって、ヘテロシクリルはヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールであり得るか、または多環式である場合は、その任意の組み合わせであり得る。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、約３乃至２０の環状メンバーを含んでいるが、他のこうした基は約３乃至１５の環状メンバーを有している。C_2－ヘテロシクリルとして示されたヘテロシクリル基は、２つの炭素原子と３つのヘテロ原子を含む５環、２つの炭素原子と４つのヘテロ原子を含む６環などであり得る。同様に、C_4－ヘテロシクリルは、１つのヘテロ原子を含む５環、２つのヘテロ原子を含む６環などであり得る。ヘテロ原子の数と炭素原子数の数を足すと環原子の総数に等しい。ヘテロシクリル環は１つ以上の二重結合をさらに含むこともある。ヘテロアリール環はヘテロシクリル基の一実施形態である。「ヘテロシクリル基」との語句は、縮合した芳香族基および非芳香族基を含む種を含んでいる縮合環種を含む。例えば、ジオキソラニル環とベンズジオキソラニル系（メチレンジオキシフェニル環系）は両方とも本明細書の意味の範囲のヘテロシクリル基である。この語句は、限定されないが、キヌクリジニル（ｑｕｉｎｕｃｌｉｄｙｌ）などのヘテロ原子を含む多環式の環系も含んでいる。ヘテロシクリル基は、上で議論されるように、非置換であり得るか、または置換され得る。ヘテロシクリル基としては、限定されないが、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリル、ジヒドロインドリル、アザインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、アザベンズイミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イミダゾピリジニル、イソキサゾロピリジニル、チアナフタレニル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル、および、キナゾリニルの基が挙げられる。代表的な置換されたヘテロシクリル基は、一置換であり得るか、あるいは、限定されないが、２－、３－、４－、５－、あるいは６－置換された、ピペリジニルまたはキノリニルの基など一度以上置換され得るか、あるいは、上に列挙されたような基で二置換され得る。
【００７５】
ヘテロアリール基は、５つ以上の環員を含む芳香族環化合物であり、その１つ以上は、

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

【００７６】

アリールとヘテロアリールの基のさらなる例としては、限定されないが、フェニル、ビフェニル、インデニル、ナフチル（１－ナフチル、２－ナフチル）、Ｎ－ヒドロキシテトラゾリル、Ｎ－ヒドロキシトリアゾリル、Ｎ－ヒドロキシイミダゾリル、アントラセニル（１－アントラセニル、２－アントラセニル、３－アントラセニル）、チオフェニル（２－チエニル、３－チエニル）、フリル（２－フリル、３－フリル）、インドリル、オキサジアゾリル、イソキサゾリル、キナゾリニル、フルオレニル、キサンテニル（ｘａｎｔｈｅｎｙｌ）、イソインダニル（ｉｓｏｉｎｄａｎｙｌ）、ベンズヒドリル、アクリジニル、チアゾリル、ピロリル（２－ピロリル）、ピラゾリル（３－ピラゾリル）、イミダゾリル（１－イミダゾリル、２－イミダゾリル、４－イミダゾリル、５－イミダゾリル）、トリアゾリル（１，２，３－トリアゾル－１－イル、１，２，３－トリアゾル－２－イル、１，２，３－トリアゾル－４－イル、１，２，４－トリアゾル－３－イル）、オキサゾリル（２－オキサゾリル、４－オキサゾリル、５－オキサゾリル）、チアゾリル（２－チアゾリル、４－チアゾリル、５－チアゾリル）、ピリジル（２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル）、ピリミジニル（２－ピリミジニル、４－ピリミジニル、５－ピリミジニル、６－ピリミジニル）、ピラジニル、ピリダジニル（３－ピリダジニル、４－ピリダジニル、５－ピリダジニル）、キノリル（２－キノリル、３－キノリル、４－キノリル、５－キノリル、６－キノリル、７－キノリル、８－キノリル）、イソキノリル（１－イソキノリル、３－イソキノリル、４－イソキノリル、５－イソキノリル、６－イソキノリル、７－イソキノリル、８－イソキノリル）、ベンゾ［ｂ］フラニル（２－ベンゾ［ｂ］フラニル、３－ベンゾ［ｂ］フラニル、４－ベンゾ［ｂ］フラニル、５－ベンゾ［ｂ］フラニル、６－ベンゾ［ｂ］フラニル、７－ベンゾ［ｂ］フラニル）、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］フラニル（２－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］フラニル）、３－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］フラニル）、４－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］フラニル、５（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］フラニル）、６－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］フラニル）、７－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］フラニル））、ベンゾ［ｂ］チオフェニル（２－ベンゾ［ｂ］チオフェニル、３－ベンゾ［ｂ］チオフェニル、４－ベンゾ［ｂ］チオフェニル、５－ベンゾ［ｂ］チオフェニル、６－ベンゾ［ｂ］チオフェニル、７－ベンゾ［ｂ］チオフェニル、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］チオフェニル、（２－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］チオフェニル）、３－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］チオフェニル）、４－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］チオフェニル）、５－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］チオフェニル）、６－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］チオフェニル）、７－（２，３－ジヒドロ－ベンゾ［ｂ］チオフェニル）、インドリル（１－インドリル、２－インドリル、３－インドリル、４－インドリル、５－インドリル、

６－インドリル、７－インドリル）、インダゾール（１－インダゾリル、３－インダゾリル、４－インダゾリル、５－インダゾリル、６－インダゾリル、７－インダゾリル）、ベンズイミダゾリル（１－ベンズイミダゾリル、２－ベンズイミダゾリル、４－ベンズイミダゾリル、５－ベンズイミダゾリル、６－ベンズイミダゾリル、７－ベンズイミダゾリル、８－ベンズイミダゾリル）、ベンゾオキサゾリル（１－ベンゾオキサゾリル、２－ベンゾオキサゾリル）、ベンゾチアゾリル（１－ベンゾチアゾリル、２－ベンゾチアゾリル、４－ベンゾチアゾリル、５－ベンゾチアゾリル、６－ベンゾチアゾリル、７－ベンゾチアゾリル）、カルバゾリル（１－カルバゾリル、２－カルバゾリル、３－カルバゾリル、４－カルバゾリル）、５Ｈ－ジベンズ［ｂ，ｆ］アゼピン（５Ｈ－ジベンズ［ｂ，ｆ］アゼピン－１－イル、５Ｈ－ジベンズ［ｂ，ｆ］アゼピン－２－イル、５Ｈ－ジベンズ［ｂ，ｆ］アゼピン－３－イル、５Ｈ－ジベンズ［ｂ，ｆ］アゼピン－４－イル、５Ｈ－ジベンズ［ｂ，ｆ］アゼピン－５－イル）、１０，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ジベンズ［ｂ，ｆ］アゼピン（１０，１１－ジヒドロ－５Ｈジベンズ［ｂ，ｆ］アゼピン－１－イル、１０，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ジベンズ［ｂ，ｆ］アゼピン－２－イル、１０，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ジベンズ［ｂ，ｆ］アゼピン－３－イル、１０，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ジベンズ［ｂ，ｆ］アゼピン－４－イル、１０，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ジベンズ［ｂ，ｆ］アゼピン－５－イル）などが挙げられる。

【００７７】

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

【００７８】

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

【００７９】

用語「アルコキシ」は、上に定義されるように、シクロアルキル基を含む、アルキル基に結合された酸素原子を指す。直鎖アルコキシ基の例としては、限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチロキシ、ヘキシロキシなどが挙げられる。分枝鎖アルコキシ基の例としては、限定されないが、イソプロポキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、イソペンチロキシ、イソヘキシルオキシなどが挙げられる。環状のアルコキシの例としては、限定されないが、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチロキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。アルコキシ基は、酸素原子に結合した１乃至約１２－２０の炭素原子を含むことができ、さらに二重または三重三重結合を含むことができ、さらもヘテロ原子を含むことも可能である。例えば、アリルオキシ基は本明細書の意義の範囲内のアルコキシ基である。メトキシエトキシ基は、ある構造の２つの隣接する原子がそれによって置換される文脈ではメチレンジオキシ基であるように、本明細書の意味の範囲内のアルコキシ基である。

【００８０】

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

【００８１】

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

【００８２】

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

ボニル基などである。

【００８３】

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

【００８４】

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

【００８５】

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

【００８６】

用語「（Ｃｘ－Ｃｙ）ペルフルオロアルキル」は、ｘ＜ｙであるとき、最小限のｘ炭素原子と最大限のｙ炭素原子を含むアルキル基を意味し、水素原子はすべてフッ素原子と取り替えられる。好ましくは－（$Ｃ_{１}$－$Ｃ_{６}$）ペルフルオロアルキルであり、より好ましくは－（$Ｃ_{１}$－$Ｃ_{３}$）ペルフルオロアルキルであり、もっとも好ましくは－$ＣＦ_{３}$である。

【００８７】

用語「（Ｃｘ－Ｃｙ）ペルフルオロアルキレン」は、ｘ＜ｙであるとき、最小限のｘ炭素原子と最大限のｙ炭素原子を含むアルキル基を意味し、水素原子はすべてフッ素原子と取り替えられる。好ましくは－（$Ｃ_{１}$－$Ｃ_{６}$）ペルフルオロアルキレンであり、より好ましくは－（$Ｃ_{１}$－$Ｃ_{３}$）ペルフルオロアルキレンであり、もっとも好ましくは－$ＣＦ_{２}$－である。

【００８８】

用語「アリールオキシ」と「アリールアルコキシ」はそれぞれ、酸素原子に結合されたアリール基とアルキル部分で酸素原子に結合されたアラルキル基を指す。例としては、限定されないが、フェノキシ、ナフチルオキシ、およびベンジルオキシが挙げられる。

【００８９】

本明細書で使用されるように、「アシル」基との用語はカルボニル部分を含有する基を指し、該基はカルボニル炭素原子によって結合される。カルボニル炭素原子は別の炭素原子にも結合し、これは、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルの基などの一部であり得る。カルボニル炭素原子が水素に結合する特殊な場合には、基は「ホルミル」基、本明細書に定義されるようなアシル基である。アシル基は、カルボニル基に結合した０乃至約１２－２０の追加の炭素原子を含むこともある。アシル基は、本明細書の意義の範囲内の二重または三重結合を含むこともある。アクリロイル基はアシル基の一例である。アシル基は、本明細書の意義の範囲内のヘテロ原子を含むこともある。ニコチノイル（ｎｉｃｏｔｉｎｏｙｌ）基（ピリジル－３－カルボニル）基は、本明細書の意義の範囲内アシル基の一例である。他の例としては、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチル、ピリジルアセチル（ｐｙｒｉｄｙｌａｃｅｔｙｌ）、シンナモイル（ｃｉｎｎａｍｏｙｌ）、およびアクリロイルの基などを含む。カルボニル炭素原子に結合した炭素原子を含む基がハロゲンを含んでいる場合、基は「ハロアシル（ｈａｌｏａｃｙｌ）」基と呼ばれる。一例はトリフルオロアセチル基である。

【００９０】
用語「アミン」は、例えば、式、Ｎ（基）$_3$を有する、一級、二級、および三級のアミンを含み、基はそれぞれ独立して、例えば、アルキル、アリールなどの、Ｈまたは非Ｈであり得る。アミンは、限定されないが、Ｒ－ＮＨ$_2$、例えば、アルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン；ジアルキルアミン、ジアリールアミン、アラルキルアミン、ヘテロシクリルアミンなどの、それぞれのＲが独立して選択されるＲ$_2$ＮＨ；および、トリアルキルアミン、ジアルキルアリールアミン、アルキルジアリールアミン、トリアリールアミンなどの、それぞれのＲが独立して選択されるＲ$_3$Ｎを含む。「アミン」との用語は、本明細書で使用されるようなアンモニウムイオンを含んでいる。
【００９１】
「アミノ」基は、形態－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ、－ＮＲ$_2$、－ＮＲ$_3^+$、－ＮＲ$_3^+$の置換基であり、Ｒはそれぞれ独立して選択され、プロトン化できない－ＮＲ$_3^+$を除いて、各々のプロトン化形態である。従って、アミノ基で置換されたどんな化合物もアミンとして見ることができる。本明細書の意義の範囲内の「アミノ基」は一級、二級、三級、または四級のアミノ基であり得る。「アルキルアミノ」基は、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、およびトリアルキルアミノ基を含んでいる。
【００９２】
「アンモニウム」イオンは、非置換のアンモニウムイオンＮＨ$_4^+$を含んでいるが、特段の定めのない限り、アミンのプロトン化されたまたは四級化された形態も含む。したがって、トリメチルアンモニウム塩酸塩と塩化テトラメチルアンモニウムは両方ともアンモニウムイオンであり、本明細書の意義の範囲内でアミンである。
【００９３】
用語「アミド（ａｍｉｄｅ）」（または「アミド（ａｍｉｄｏ）」）は、Ｃ－アミド基とＮ－アミド基、つまり、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_2$）基と－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ基をそれぞれ含んでいる。したがって、アミド基は、限定されないが、主要なカルボキサミド基（－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$）およびホルムアミド基（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ）を含む。「カルボキサミド（ｃａｒｂｏｘａｍｉｄｏ）」または「アミノカルボニル」基は、式Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_2$の基であり、ＲはＨ、アルキル、アリルなどであり得る。
【００９４】
用語「アジド」はＮ$_3$基を指す。「アジ化物」は有機的なアジ化物であるか、あるいはアジ化物（Ｎ３－）アニオンの塩であり得る。「ニトロ」との用語は有機部分に結合したＮＯ$_2$基を指す。「ニトロソ」との用語は、有機部分に結合したＮＯ基を指す。硝酸塩との用語は、有機部分または硝酸塩（ＮＯ$_3$－）アニオンの塩に結合したＯＮＯ$_2$基を指す。
【００９５】
用語「ウレタン」（「カルバモイル」または「カルバミル」）は、Ｎ－ウレタン基とＯウレタン基、つまり、－ＮＲＣ（Ｏ）ＯＲ基と－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ$_2$基をそれぞれ含む。
【００９６】
用語「スルホンアミド」（または「スルホンアミド」）は、Ｓ－スルホンアミド基とＮ－スルホンアミド基、つまり、－ＳＯ$_2$ＮＲ$_2$基と－ＮＲＳＯ$_2$Ｒ基をそれぞれ含む。したがって、スルホンアミド基としては、限定されないが、スルファモイル基（－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$）が挙げられる。式－Ｓ（Ｏ）（ＮＲ）－によって表される有機硫黄構造は、スルホキシミンを指すことが理解され、ここで、酸素と窒素の原子の両方は、２つの炭素原子にも結合する硫黄原子に結合される。
【００９７】
用語「アミジン」または「アミジノ」は、式－Ｃ（ＮＲ）ＮＲ$_2$の基を含む。典型的には、アミジノ基は－Ｃ（ＮＨ）ＮＨ$_2$である。
【００９８】
用語「グアニジン」または「グアニジノ」は、式－ＮＲＣ（ＮＲ）ＮＲ$_2$の基を含む。典型的には、グアニジノ基は－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ$_2$である。
【００９９】

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

【０１００】

「塩」は、当業者に周知なように、対イオンと組み合わさって、イオン形態でカルボン酸、スルホン酸、またはアミンなどの有機化合物を含む。例えば、こうしたアニオン形態の酸は、例えば、ナトリウム、カリウムなどの金属カチオンといったカチオン、NH_4^+などのアンモニウム塩、または、テトラメチルアンモニウムなどのテトラアルキルアンモニウム塩を含む様々なアミンのカチオン、あるいはトリメチルスルホンイウムのようなそれ以外のカチオンなどを含む塩を形成することができる。「薬学的に許容可能な」または「薬理学的に許容可能な」塩は、ヒトの摂取を承認され、かつ塩化物またはナトリウム塩などの一般に無毒なイオンから形成される塩である。「双性イオン」は分子中で形成され得るような分子内塩であり、これは少なくとも２つのイオン化可能な基を有し、１つはアニオンを形成し、もう１つはカチオンを形成し、互いに平衡を保つ役目をする。例えば、グリシンのようなアミノ酸は両性イオンの形態で存在することができる。「双性イオン」は本明細書の意義の範囲内の塩である。本明細書に記載された化合物は塩の形態をとることもある。「塩」との用語は本明細書に記載される化合物である遊離酸または遊離塩基の付加塩を包含する。塩は「薬学的に許容可能な塩」であり得る。「薬学的に許容可能な塩」との用語は、医薬品用途での実用性を提供する範囲内の毒性プロファイルを有する塩のことをいう。薬学的に許容されない塩は、それにもかかわらず、高い結晶度のような特性を有することもあり、これは、例えば、本開示の化合物の合成、精製、または形成のプロセスにおける実用性といった、本開示の実施での実用性を有している。

【０１０１】

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

【０１０２】

本開示の化合物の適切な薬学的に許容可能な塩基付加塩は、例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、および亜鉛塩などの、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、および遷移金属塩を含む金属塩を含んでいる。薬学的に許容可能な塩基付加塩は、例えば、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（Ｎ－メチルグルカミン）、およびプロカインなどの塩基性アミンから作られた有機塩も含んでいる。薬学的に許容されない塩基付加塩の例としてはリチウム塩とシアン酸塩が挙げられる。薬学的に許容されない塩は、薬剤としては一般に有用ではないが、そのような塩は、例えば、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｆ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）－（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）－（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）－（Ｖｃ）の化合物の合成における、例えば、再結晶によるそれらの精製における、中間体として有用であり得る。これらの塩はすべて、例えば、適切な酸または塩基を、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｆ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）－（ＩＩＩｃ）、

（ＩＶ）、（ＩＶａ）－（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）－（Ｖｃ）の化合物と反応させることによって、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｆ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）－（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）－（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）－（Ｖｃ）の対応する化合物から従来の手段で調製されることもある。「薬学的に許容可能な塩」との用語は、無毒の無機または有機の酸および／または塩基付加塩を指し、例えば、本明細書に参照により組み込まれるＬｉｔ ｅｔ ａｌ．， Ｓａｌｔ Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｂａｓｉｃ Ｄｒｕｇｓ （１９８６）， Ｉｎｔ Ｊ． Ｐｈａｒｍ．， ３３， ２０１－２１７を参照のこと。

【０１０３】

「水和物」は水分子を有する組成物中に存在する化合物である。組成物は一水化物または二水和物などの化学量論量で水を含むこともあれば、あるいは任意の量で水を含むこともある。この用語が本明細書に使用される際、「水化物」は固体形態、つまり、水溶液中の化合物を指すが、本明細書に使用されるような水和物ではなく、水和していることもある。

【０１０４】

「溶媒和物」は、水以外の溶媒が水に取って代わる以外は同様の組成物である。例えば、メタノールまたはエタノールは「アルコラート」を形成することができ、これは再度、化学量論または非化学量論であり得る。この用語が本明細書で使用される際、「溶媒和物」とは固体形態、つまり、溶剤中の溶液内の化合物であるが、本明細書に使用されるような溶媒和物ではなく、溶媒和されていることもある。

【０１０５】

「プロドラッグ」は、当業者に周知なように、患者に投与することができる物質であり、該物質は、酵素などの患者の身体内での生化学物質の作用によってインビボで有効活性成分に変換される。プロドラッグの例としては、ヒトや他の哺乳動物の血流で見られるように、内因性のエステラーゼによって加水分解することができるカルボン酸基のエステルが挙げられる。プロドラッグのさらなる例としては、対応するボロン酸を提供するために生理学的条件下で加水分解可能なボロウ酸エステルが挙げられる。適切なプロドラッグ誘導体の選択と調製に関する従来の手順は、例えば、“Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ”， ｅｄ． Ｈ． Ｂｕｎｄｇａａｒｄ， Ｅｌｓｅｖｉｅｒ， １９８５に記載されている。

【０１０６】

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

【０１０７】

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

【０１０８】

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

【０１０９】
様々な実施形態では、実施例のいずれかで示される、または典型的な化合物中の化合物が提供される。
【０１１０】
開示されたカテゴリーあるいは実施形態のいずれかに条件が当てはめられることがあり、他の上で開示された実施形態または種のいずれか１つ以上がこうしたカテゴリーまたは実施形態から除外されることもある。
【０１１１】
本開示はさらに、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｆ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）－（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）－（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）－（Ｖｃ）の単離した化合物を包含する。「単離した化合物」との表現は、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｆ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）－（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）－（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）－（Ｖｃ）の化合物、あるいは、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｆ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）－（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）－（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）－（Ｖｃ）の化合物の混合物の調製を指し、ここで、単離した化合物は、化合物（複数可）の合成において使用された試薬および／または形成された副産物から分離された。「単離した」とは、調製が技術的に純粋（均質）であることを意味しないが、治療上使用することができる形態で配合するには十分に純粋である。好ましくは、「単離した化合物」とは、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｆ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）－（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）－（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）－（Ｖｃ）の化合物、あるいは、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｆ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）－（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）－（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）－（Ｖｃ）の化合物の混合物の調製を指し、これは、総重量の少なくとも１０重量パーセントの量で指名された化合物または式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｆ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）－（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）－（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）－（Ｖｃ）の化合物の混合物を含有する。好ましくは、調製物は、総重量の少なくとも５０重量パーセント；より好ましくは総重量の少なくとも８０重量パーセント；最も好ましくは調製物の全重量の少なくとも９０重量パーセント、少なくとも９５重量パーセント、または少なくとも９８重量パーセントを含む。
【０１１２】
本明細書に記載される化合物と中間体はその反応混合物から分離され、濾過、液液抽出、固体相抽出、蒸留、再結晶化、またはフラッシュカラムクロマトグラフィーあるいはＨＰＬＣを含むクロマトグラフィーなどの標準的な技術によって精製されてもよい。
【０１１３】
本明細書に記載された化合物中の異性と互変異性互変異性
本開示内において、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｆ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）－（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）－（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）－（Ｖｃ）の化合物、あるいはそれらの塩が、互変異性の現象を示し得、それによって、２つの化学化合物は、いずれかが共有結合を形成する２つの原子間の水素原子を交換することによって、容易な相互転換を行うことができるということを理解されたい。互変体の化合物が互いに対して平衡移動状態で存在するので、こうした化合物は同じ化合物の異なる異性体の形態とみなされることもある。本明細書内の定型の図面は可能な互変異性型のほんの１つしか表すことができないことが理解されよう。しかしながら、本開示は任意の互変異性型も包含し、定型の図面内で利用される任意の１つの互変異性型に限定されないことも理解されよう。本明細書内の定型図面は可能な互変異性型のただ１つだけを表すことができ、本明細書は、本明細書の図表で示すのに都合の良い形態だけではなく、描かれた化合物のあらゆる互変異性型を包含することが理解されよう。例えば、互変異性は、波線で示されるように結合したピラゾリル基によって示されることも

ある。両方の置換基は４－ピラゾリル基と名付けられることもあるが、異なる窒素原子が各構造中の水素原子を有することは明白である。

【０１１４】

【化１３】

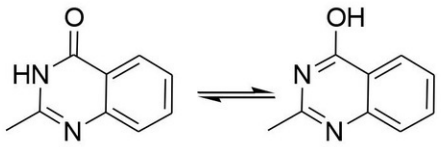


【０１１５】

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

【０１１６】

【化１４】



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

【０１１７】

光学異性

本開示の化合物が１つ以上のキラル中心を含んでいる場合、化合物は純粋なエナンチオマー形態またはジアステレオマー形態あるいはラセミ混合物で存在することもあれば、純粋なエナンチオマー形態またはジアステレオマー形態あるいはラセミ混合物として単離されることもある。したがって、本開示は、本明細書に記載された化合物の任意の可能なエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、またはその混合物を含む。

【０１１８】

キラル中心の存在に起因する異性体は、「エナンチオマー」と呼ばれる１対の重ねることができない異性体を含む。純粋な化合物の単一のエナンチオマーは光学活性であり、つまり、それらは平面偏光の面を回転させることができる。単一のエナンチオマーはＣａｈｎ　Ｉｎｇｏｌｄ　Ｐｒｅｌｏｇ系に従って示される。置換基の優先度は原子量に基づいてランク付けされ、系統的の手順によって決定される高い原子量は優先度が高い。いったん４つの基の優先度順位が決定されると、最低順位の基が見る人から離れて示されるように分子は方向づけられる。その後、下降順位順の他の基が右回りに進む場合、分子は（Ｒ）と示され、下降順位順の他の基が左回りに進む場合、分子は（Ｓ）と示される。以下の実施例において、Ｃａｈｎ　Ｉｎｇｏｌｄ　Ｐｒｅｌｏｇ　の順位はＡ＞Ｂ＞Ｃ＞Ｄである。最下位の順位の原子であるＤは、見る人から遠ざかるように方向づけられる。

【０１１９】

【化１５】



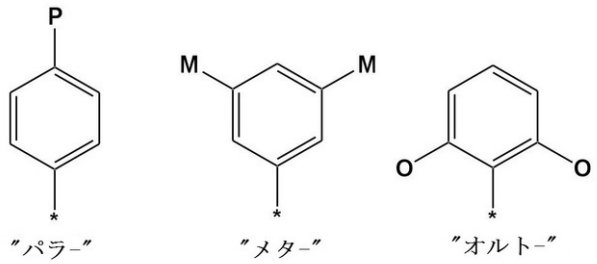
(R) 配置　　(S) 配置

【０１２０】
本開示は、ジアステレオマーと、同様に、そのラセミ体および分解されたジアステレオマーとして純粋な、エナンチオマーとして純粋な形態や塩を包含することを目的としている。ジアステレオマー対は、順相クロマトグラフィーや逆相クロマトグラフィーを含む既知の分離技術と結晶化によって分解されることもある。
【０１２１】
「単離した光学異性体」は、同じ式の対応する光学異性体から実質的に精製された化合物を意味する。好ましくは、単離した異性体は少なくとも約８０重量％、より好ましくは少なくとも９０重量％、さらに好ましくは少なくとも９８重量％、最も好ましくは少なくとも約９９重量％純粋である。
【０１２２】
単離した光学異性体は周知のキラル分離技術によってからラセミ混合物から精製されることもある。１つのこうした方法によれば、本明細書に記載された化合物のラセミ混合物またはそのキラル中間物は、ＤＡＩＣＥＬ（登録商標）ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ファミリーのカラム（Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ，Ｌｔｄ．，Ｔｏｋｙｏ　Ｊａｐａｎ）のシリーズのメンバーのような適切なキラルカラムを使用するＨＰＬＣによって、９９重量％純粋な光学異性体に分離される。カラムはメーカーの指示によって操作される。
【０１２３】
回転異性
アミド結合結合（ａｍｉｄｅ　ｂｏｎｄ　ｌｉｎｋａｇｅ）（以下に例証される）のまわりでの制限された回転の化学的性質（つまり、Ｃ－Ｎ結合に対して二重結合特性を与える共振）により、別々の回転異性体種を観察することができ、状況によってはこうした種を分離することさえ可能であるということが理解されよう（以下を参照）。アミド窒素上の立体容積または置換基を含む特定の構造要素が、化合物が単離し、単一の安定した回転異性体として永久的に存在する程度に、回転異性体の安定性を高めることもあることが理解されよう。したがって、本開示は、癌あるいは他の増殖性疾患の状態の処置で生物学的に活性な式（Ｉ）のあらゆる可能な安定した回転異性体を含んでいる。
【０１２４】
【化１６】



【０１２５】
位置異性（Ｒｅｇｉｏｉｓｏｍｅｒｉｓｍ）
いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、芳香族環上での置換基の特別な空間的配置を有しており、それは合成のクラスによって実証される構造活性関係に関連する。しばしば、こうした置換配置は番号方式によって表示される；しかしながら、番号方式は異なる環系間で一貫しないことが多い。６員の芳香族系では、空間的配置は、以下に示されるように、１，４－置換については共通の用語「パラ（ｐａｒａ）」によって、１，３－置換については「メタ（ｍｅｔａ）」によって、１，２－置換については「オルト（ｏｒｔｈｏ）」によって、指定される。
【０１２６】

【化１７】



【０１２７】

さまざまな実施形態において、化合物または化合物のセットは、革新的な化合物中にあるか、あるいは、革新的な方法で使用されるなどしており、上記の列挙された実施形態の組み合わせおよび／または部分的な組み合わせのいずれかのいずれか１つであり得る。

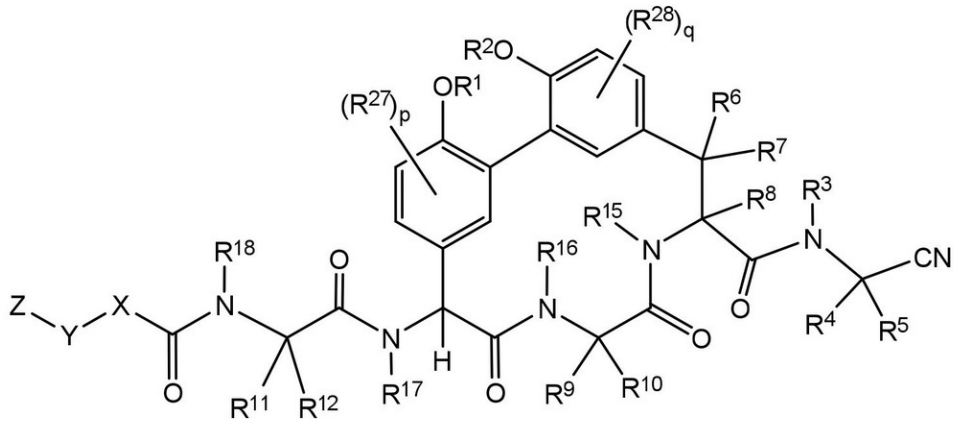
【０１２８】

化合物

１つの態様において、式（Ｉ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグが本明細書に記載され：

【０１２９】

【化１８】



式 (I);

式中、

Ｒ１とＲ２はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－ＣＨ２ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ２ＮＨ２、－ＣＨ２ＣＨ（ヘテロシクロアルキル）ＣＨ２ＮＨ２、－ＣＨ２Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＣＨ２Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＣＨ２ＣＮ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２３）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＮＲ２１Ｒ２２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２３）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２３）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２３）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２３Ｃ（＝ＮＨ）ＮＲ２１Ｒ２２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２３Ｃ（＝ＮＨ）Ｒ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－［（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２］２、－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；

あるいは、Ｒ１とＲ２、およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；

Ｒ３はＨあるいは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；

R^4は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OH、－（C_3－C_6）シクロアルキル、または－C（O）NH_2であり；
あるいは、R^3とR^4は組み合わされてヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^5はHあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^4とR^5およびそれらが結合している炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；
R^6、R^7、およびR^8はそれぞれ独立して、H、フルオロ、ヒドロキシル、アミノ、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたヘテロアルキル、あるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^9は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；
R^{10}は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；
あるいは、R^9とR^{10}は組み合わされて、ヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキルの環を形成し；
R^{11}とR^{12}はそれぞれ独立して、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－NHC（O）$NR^{23}OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－O－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－NR^{23}C（O）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル－CO_2H、－（C_1－C_6）アルキル－S（O）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）CH＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－C（NH_2）＝NH、－（C_1－C_6）－アルキル－N（H）C（＝NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）S（O）$_2$$NR^{25}R^{26}$、－（$C_1$－$C_6$）アルキル－N（H）S（O）$_2$（$C_1$－$C_6$）アルキル、－（$C_1$－$C_6$）アルキル－N（H）－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（$C_1$－$C_6$）アルキルC（O）N（H）［随意に置換された（$C_2$－$C_6$）アルキル］－$OR^{23}$、－（$C_1$－$C_6$）アルキルN（H）C（O）（$C_1$－$C_6$）アルキル－$OR^{23}$、－（$C_1$－$C_6$）アルキルC（O）N（H）ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキルC（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－C（O）－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－（C_1－C_6）アルキルC（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－N（H）ヘテロシクロアルキル、あるいは－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；
あるいは、R^{11}とR^{18}は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；
および、R^{12}はHであり、R^{15}、R^{16}、R^{17}、およびR^{18}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり；
Xは、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_6－C_{10}）アリール－、あるいは－SO_2（C_1－C_6）アルキル－であり；
Yは、単結合、－O－、－S－、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－O（C_6－C_{10}

）アリール－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｓ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２４）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２アリール－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；

ＺはＨ、ハロゲン、－ＮＨ２、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルケニル、－ＣＨ＝（（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル）、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ１０）［随意に置換された（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル］、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＣＮ、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；

Ｒ２１とＲ２２はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＣＯ２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｒ３１）２、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ３１）２、または－ＳＯ２Ｎ（Ｒ３１）２であり；

あるいは、Ｒ２１とＲ２２およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

Ｒ３１はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；

あるいは、２つのＲ３１およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

Ｒ２３はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；

Ｒ２４はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；

Ｒ２５とＲ２６はそれぞれ独立して、Ｈまたは随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；

あるいは、Ｒ２５とＲ２６およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

Ｒ２７はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＮＲ２３Ｒ２４、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２３、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ２３Ｒ２４、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキルアミノ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、あるいは－Ｓ（Ｏ）２（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；

あるいは、Ｒ１とＲ２７、およびそれらが結合している原子は、随意に置換された５または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；

Ｒ２８はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＮＲ２３Ｒ２４、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２３、－ＮＣ（Ｏ）ＮＲ２３Ｒ２４、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキルアミノ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、あるいは－Ｓ（Ｏ）２（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；

あるいは、Ｒ２とＲ２８、およびそれらが結合している原子は、随意に置換された５または

６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；
ｐは０、１、または、２であり、
ｑは、０、１、または２である。
【０１３０】
一実施形態では、R^6、R^7、およびR^8がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。
【０１３１】
別の実施形態では、R^{15}とR^{16}がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。
【０１３２】
一実施形態では、R^{17}が－（C_1－C_6）アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、R^{17}が－CH_3である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、R^{17}が－CH_2CH_3である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、R^{17}が－（C_3－C_6）シクロアルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、R^{17}がシクロプロピルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、R^{17}が－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）OR^{23}である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、R^{17}が－CH_2CH_2OHである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、R^{17}が－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、R^{17}が－$CH_2CH_2NH_2$である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、R^{17}がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。
【０１３３】
別の実施形態では、R^{18}がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。
【０１３４】
別の実施形態では、R^3がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。
【０１３５】
別の実施形態では、R^5がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。
【０１３６】
別の実施形態では、R^4がＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、R^4が－（C_1－C_6）アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、R^4が－CH_3である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、R^4が－CH_2CH_3である、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、R^4が－（C_1－C_6）アルキル－ＯＨである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、R^4が－CH_2OHである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、R^4が－（C_3－C_6）シクロアルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、R^4がシクロプロピルである、式（Ｉ）の化合物がある。別の実施形態では、R^4が－Ｃ（Ｏ）NH_2である、式（Ｉ）の化合物がある。
【０１３７】
別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^3、R^4、およびR^5はＨである。
【０１３８】
別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^4とR^5およびそれらが結合している炭素原子は、シクロプロピル環を形成する
【０１３９】
別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨである。
【０１４０】
別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－（C_1－C_6）ハロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－CH_2Fである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－CHF_2である

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

【０１４１】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨである。

【０１４２】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2CNである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2N（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}はＨである。

【０１４３】

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

【０１４４】

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

ルキルである。

【０１４５】

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

【０１４６】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ、－$CH_2CH_2NH_2$である。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1とR^2およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、または－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、R^1は－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2であり、R^2はＨである。

【０１４７】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉ）の化合物があり、Ｘは二置換ヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、および$-NO_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、あるいは$-NO_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（Ｉ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（Ｉ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、あるいは$-NO_2$からそれぞれ独

立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態において、式（Ｉ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリミジニルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－である。

【０１４８】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、ここでＹは－Ｏ－である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｙは－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。

【０１４９】

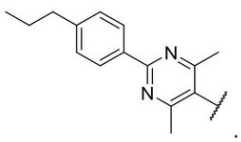
別の実施形態では、Ｚが－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキルである、式（Ｉ）の化合物がある。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、またはｔｅｒｔ－ブチルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ２－Ｃ１２）アルケニルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ１－Ｃ８）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、またはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０１５０】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物があり、式中、Ｚ－Ｙ－Ｘ－は

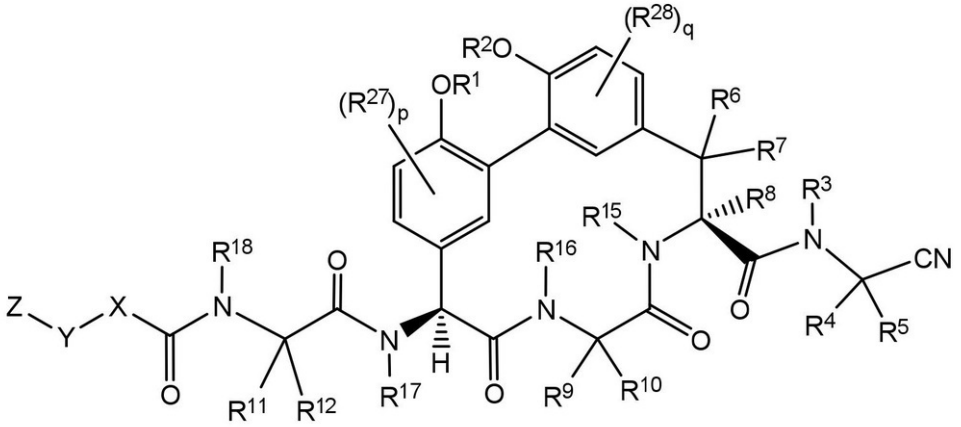
【０１５１】

【化１９】



ではない。

【０１５２】
別の実施形態では、式（Ｉａ）の構造を有する式（Ｉ）、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグの化合物があり：
【０１５３】
【化２０】



式 (Ia);

式中、
R^1とR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－CH_2C（Ｏ）NH_2、－CH_2C（Ｏ）Ｎ（Ｈ）CH_2CN、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ（R^{23}）Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ（R^{23}）Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝ＮＨ）$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝ＮＨ）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－［（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$］$_2$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、R^1とR^2、およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^3はＨあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^4は、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ＯＨ、－（C_3－C_6）シクロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）NH_2であり；
あるいは、R^3とR^4は組み合わされてヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^5はＨあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^4とR^5およびそれらが結合している炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；
R^6、R^7、およびR^8はそれぞれ独立して、Ｈ、フルオロ、ヒドロキシル、アミノ、随意に置換されたアルキル、ヘテロアルキル、あるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^9は、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；
R^{10}は、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；
あるいは、R^9とR^{10}は組み合わされて、ヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキルの環を形成し；
R^{11}とR^{12}はそれぞれ独立して、Ｈ、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1

－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＳＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２３ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ２３ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＣＮ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２３Ｃ（Ｏ）Ｒ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル－ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｓ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）ＣＨ＝ＮＨ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（ＮＨ２）＝ＮＨ、－（Ｃ１－Ｃ６）－アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）２ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）［随意に置換された（Ｃ２－Ｃ６）アルキル］－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＮ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）ヘテロシクロアルキル、あるいは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロアリールであり；

あるいは、Ｒ１１とＲ１８は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；

および、Ｒ１２はＨであり、Ｒ１５、Ｒ１６、Ｒ１７、およびＲ１８はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２３、または－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２であり；

Ｘは、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ６－Ｃ１０）アリール－、あるいは－ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－であり；

Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ（Ｃ６－Ｃ１０）アリール－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｓ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２４）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２アリール－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；

ＺはＨ、ハロゲン、－ＮＨ２、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルケニル、－ＣＨ＝（（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル）、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ１０）［随意に置換された（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル］、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＣＮ、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキ

ル－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｒ２１とＲ２２はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＣＯ２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｒ３１）２、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ３１）２、または－ＳＯ２Ｎ（Ｒ３１）２であり；
あるいは、Ｒ２１とＲ２２およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ３１はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
あるいは、２つのＲ３１およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ２３はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
Ｒ２４はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
Ｒ２５とＲ２６はそれぞれ独立して、Ｈまたは随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
あるいは、Ｒ２５とＲ２６およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ２７はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＮＲ２３Ｒ２４、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２３、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ２３Ｒ２４、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキルアミノ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、あるいは－Ｓ（Ｏ）２（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
あるいは、Ｒ１とＲ２７、およびそれらが結合している原子は、随意に置換された５または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ２８はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＮＲ２３Ｒ２４、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２３、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ２３Ｒ２４、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキルアミノ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、あるいは－Ｓ（Ｏ）２（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
あるいは、Ｒ２とＲ２８、およびそれらが結合している原子は、随意に置換された５または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；
ｐは０、１、または、２であり、
ｑは、０、１、または２である。
【０１５４】
一実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ６、Ｒ７、およびＲ８はＨである。
【０１５５】
別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ１５とＲ１６はＨである。
【０１５６】
一実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－ＣＨ３である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－ＣＨ２ＣＨ３である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ１７はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２３である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、

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

【０１５７】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{18}はＨである。

【０１５８】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^3はＨである。

【０１５９】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^5はＨである。

【０１６０】

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

【０１６１】

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

【０１６２】

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

【０１６３】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨである。

【０１６４】

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

【０１６５】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨである。

【０１６６】

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

はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＮである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{25}Ｒ^{26}である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}はＨである。

【０１６７】

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

【０１６８】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、ｐは１であり、Ｒ^{27}はハロゲンである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、ｐは１であり、Ｒ^{27}は随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、ｑは０であり、ｐは１であり、およびＲ^{27}はハロゲンである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、ｑは０であり、ｐは１であり、およびＲ^{27}は随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、ｑは１であり、Ｒ^{28}はハロゲンである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、ｑは１であり、Ｒ^{28}は随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは１であり、およびＲ^{28}はハロゲンである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは１であり、およびＲ^{28}は随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。

【０１６９】

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

【０１７０】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、Ｈあるいは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり、Ｒ^{2}はＨである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、

式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ－$CH_2CH_2NH_2$である。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、あるいは－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^1は－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2であり、R^2はＨである。

【０１７１】

さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、R^1とR^2およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０１７２】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉａ）の化合物があり、Ｘは二置換ヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉａ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、および$-NO_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉａ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉａ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、あるいは$-NO_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（Ｉａ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（Ｉａ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、あるいは$-NO_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態において、式（Ｉａ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリミジニルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－である。

【０１７３】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉａ

）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、ここでＹは－Ｏ－である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｙは－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。

【０１７４】

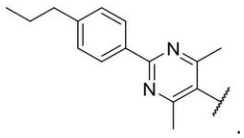
別の実施形態では、Ｚが－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキルである、式（Ｉａ）の化合物がある。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ２－Ｃ１２）アルケニルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ１－Ｃ８）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０１７５】

別の実施形態では、式（Ｉａ）の化合物があり、式中、Ｚ－Ｙ－Ｘ－は

【０１７６】

【化２１】



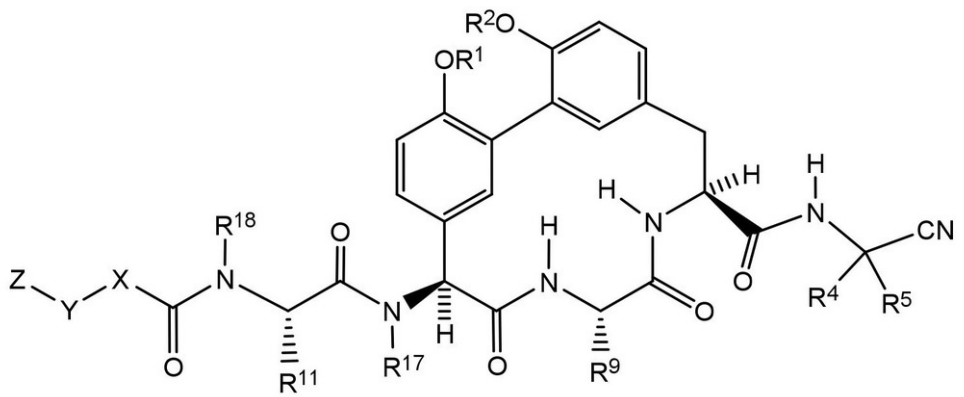
ではない。

【０１７７】

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

【０１７８】

【化２２】



式 (Ib);

式中、
R^1とR^2はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－CH_2CH（OH）CH_2NH_2、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－CH_2C（O）NH_2、－CH_2C（O）N（H）CH_2CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝NH）$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝NH）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－［（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$］$_2$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、R^1とR^2、およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^4は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OH、－（C_3－C_6）シクロアルキル、または－C（O）NH_2であり；
R^5はHあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^4とR^5およびそれらが結合している炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；
R^9は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；
R^{11}は、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－NHC（O）$NR^{23}OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－O－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（O）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N$R^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル－CO_2H、－（C_1－C_6）アルキル－S（O）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）CH＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－C（NH_2）＝NH、－（C_1－C_6）－アルキル－N（H）C（＝NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）S（O）$_2NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）S（O）$_2$（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキルC（O）N（H）［随意に置換された（C_2－C_6）アルキル］－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキルN（H）C（O）（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキルC（O）N（H）

ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）ヘテロシクロアルキル、あるいは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロアリールであり；
あるいは、Ｒ１１とＲ１８は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；
および、Ｒ１２はＨであり、Ｒ１７とＲ１８はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２３、または－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２であり；
Ｘは、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ６－Ｃ１０）アリール－、あるいは－ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－であり；
Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ（Ｃ６－Ｃ１０）アリール－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｓ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２４）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２アリール－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；
ＺはＨ、ハロゲン、－ＮＨ２、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルケニル、－ＣＨ＝（（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル）、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ１０）［随意に置換された（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル］、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＣＮ、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｒ２１とＲ２２はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＣＯ２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｒ３１）２、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ３１）２、または－ＳＯ２Ｎ（Ｒ３１）２であり；
あるいは、Ｒ２１とＲ２２およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ３１はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
あるいは、２つのＲ３１およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{23}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{24}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{25}とR^{26}はそれぞれ独立して、Hまたは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^{25}とR^{26}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

【０１７９】

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

【０１８０】

別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{18}はＨである。

【０１８１】

別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^5はＨである。

【０１８２】

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

【０１８３】

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

【０１８４】

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

【０１８５】

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

H_2OHである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CNである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2N（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^{11}はＨである。

【０１８６】

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

【０１８７】

別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、Ｈあるいは－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ－$CH_2CH_2NH_2$である。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、あるいは－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1は－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2であり、R^2はＨである。

【０１８８】

さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、R^1とR^2およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０１８９】
別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉｂ）の化合物があり、Ｘは二置換ヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉｂ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、および－ＮＯ$_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉｂ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉｂ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、あるいは－ＮＯ$_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（Ｉｂ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（Ｉｂ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、あるいは－ＮＯ$_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（Ｉｂ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリジニルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。
【０１９０】
別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｙは－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。
【０１９１】
別の実施形態では、Ｚが－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキルである、式（Ｉｂ）の化合物がある。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{12}$）アルケニルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$

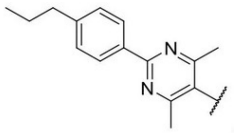
）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０１９２】

別の実施形態では、式（Ｉｂ）の化合物があり、式中、Ｚ－Ｙ－Ｘ－は

【０１９３】

【化２３】



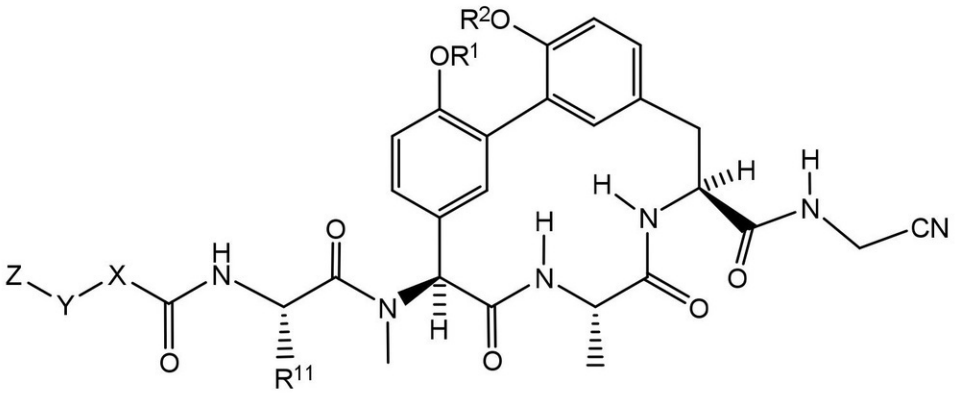
ではない。

【０１９４】

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

【０１９５】

【化２４】



式 (Ic);

式中、

Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ヘテロシクロアルキル）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＣＨ$_2$ＣＮ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｒ^{23}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルＮＲ^{21}Ｒ^{22}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｒ^{23}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{23}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{23}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{23}Ｃ（＝ＮＨ）ＮＲ

$^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝NH）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－［（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$］$_2$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、R^1とR^2、およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{11}は、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－NHC（O）$NR^{23}OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－O－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（O）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル－CO_2H、－（C_1－C_6）アルキル－S（O）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）CH＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－C（NH_2）＝NH、－（C_1－C_6）－アルキル－N（H）C（＝NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）S（O）$_2NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）S（O）$_2$（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキルC（O）N（H）［随意に置換された（C_2－C_6）アルキル］－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキルN（H）C（O）（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキルC（O）N（H）ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキルC（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－C（O）－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－（C_1－C_6）アルキルC（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－N（H）ヘテロシクロアルキル、あるいは－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；
Xは、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_6－C_{10}）アリール－、あるいは－SO_2（C_1－C_6）アルキル－であり；
Yは、単結合、－O－、－S－、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－O（C_6－C_{10}）アリール－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_6）アルキル－、－C（O）（C_1－C_6）アルキル－、－S（C_1－C_6）アルキル－、－SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－C（O）NH（C_1－C_6）アルキル－、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換された－C（O）N（R^{24}）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）C（O）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）SO_2アリール－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；
ZはH、ハロゲン、－NH_2、－CN、－CF_3、－CO_2H、－（C_1－C_{12}）アルキル、－（C_2－C_{12}）アルケニル、－CH＝（（C_3－C_7）シクロアルキル）、－（C_2－C_{12}）アルキニル、－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－O－（C_1－C_{12}）－アルキル、－S－（C_1－C_{12}）－アルキル、－O－（C_3－C_{10}）［随意に置換された（C_3－C_7）シクロアルキル］、－O－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_{12}）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_{12}）アルキル－CN、－S－（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_{12}）アルキル、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキ

ル－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｒ２１とＲ２２はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＣＯ２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｒ３１）２、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ３１）２、または－ＳＯ２Ｎ（Ｒ３１）２であり；
あるいは、Ｒ２１とＲ２２およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ３１はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
あるいは、２つのＲ３１およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ２３はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
Ｒ２４はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
Ｒ２５とＲ２６はそれぞれ独立して、Ｈまたは随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
あるいは、Ｒ２５とＲ２６およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０１９６】

別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１１は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１１は－ＣＨ３である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１１は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１１は－ＣＨ２ＯＨである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１１は－ＣＨ２ＣＨ２ＯＨである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１１は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１１は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１１は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＨ２である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１１は－ＣＨ２ＮＨ２である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１１は－ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１１は－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１１は－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１１は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１１は－ＣＨ２ＣＮである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１１は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１１は－ＣＨ２Ｃ（Ｏ）ＮＨ２である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１１は－ＣＨ２ＣＨ２Ｃ（Ｏ）ＮＨ２である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１１は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１１は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）２ＮＲ２５Ｒ２６である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１１は－ＣＨ２Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）２ＮＨ２である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１１はＨである。

【０１９７】

別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１とＲ２はそれぞれ独立して、Ｈあるいは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１とＲ２はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１とＲ２はそれぞれ独立して－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１はＨで

あり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ－$CH_2CH_2NH_2$である。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、あるいは－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1は－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2であり、R^2はＨである。

【０１９８】

さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０１９９】

別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉｃ）の化合物があり、Ｘは二置換ヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉｃ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、および$-NO_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉｃ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉｃ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、あるいは$-NO_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（Ｉｃ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（Ｉｃ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、あるいは$-NO_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（Ｉｃ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリジニルである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－である。

【０２００】

別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリール

である。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｙは－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニルである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。

【０２０１】

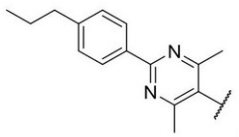
別の実施形態では、Ｚが－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルである、式（Ｉｃ）の化合物がある。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$）アルケニルである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０２０２】

別の実施形態では、式（Ｉｃ）の化合物があり、式中、Ｚ－Ｙ－Ｘ－は

【０２０３】

【化２５】



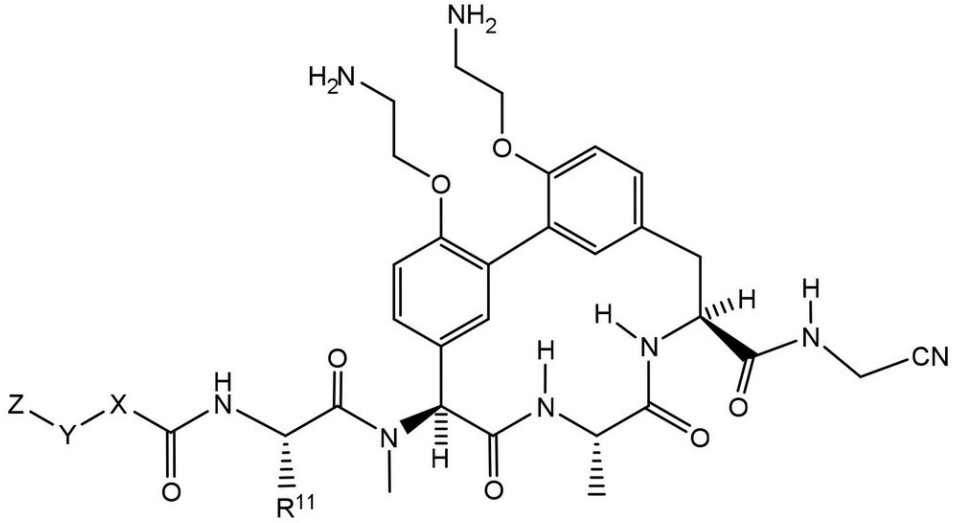
ではない。

【０２０４】

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

【０２０５】

【化２６】



式 (Id);

式中、
R^{11}は、－CH_2NH_2、－CH_2CH_2NH、または－$CH_2CH_2CH_2NH_2$であり；
Ｘは、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－、－Ｎ（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－Ｎ（R^{24}）（C_6－C_{10}）アリール－、あるいは－SO_2（C_1－C_6）アルキル－であり；
Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－、－Ｏ（C_6－C_{10}）アリール－、－Ｎ（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－Ｎ（R^{24}）SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－Ｎ（R^{24}）Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6）アルキル－、－Ｓ（C_1－C_6）アルキル－、－SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6）アルキル－、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{24}）アリール－、随意に置換された－Ｎ（R^{24}）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換された－Ｎ（R^{24}）SO_2アリール－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；
ＺはＨ、ハロゲン、－NH_2、－ＣＮ、－CF_3、－CO_2H、－（C_1－C_{12}）アルキル、－（C_2－C_{12}）アルケニル、－ＣＨ＝（（C_3－C_7）シクロアルキル）、－（C_2－C_{12}）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ$R^{25}R^{26}$、－Ｏ－（C_1－C_{12}）－アルキル、－Ｓ－（C_1－C_{12}）－アルキル、－Ｏ－（C_3－C_{10}）［随意に置換された（C_3－C_7）シクロアルキル］、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－ＯR^{23}、－（C_1－C_{12}）アルキル－ＯR^{23}、－（C_1－C_{12}）アルキル－ＣＮ、－Ｓ－（C_1－C_{12}）アルキル、－Ｎ（R^{24}）（C_1－C_{12}）アルキル、－Ｎ（R^{24}）Ｃ（Ｏ）（C_1－C_{12}）アルキル、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－（C_3－C_7）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；
R^{23}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；

R^{24}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{25}とR^{26}はそれぞれ独立して、Ｈまたは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^{25}とR^{26}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０２０６】

一実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。

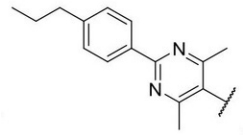
【０２０７】

別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉｄ）の化合物があり、Ｘは二置換ヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉｄ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、および$-NO_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉｄ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉｄ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、あるいは$-NO_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（Ｉｄ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（Ｉｄ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、あるいは$-NO_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（Ｉｄ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリジニルである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－である。

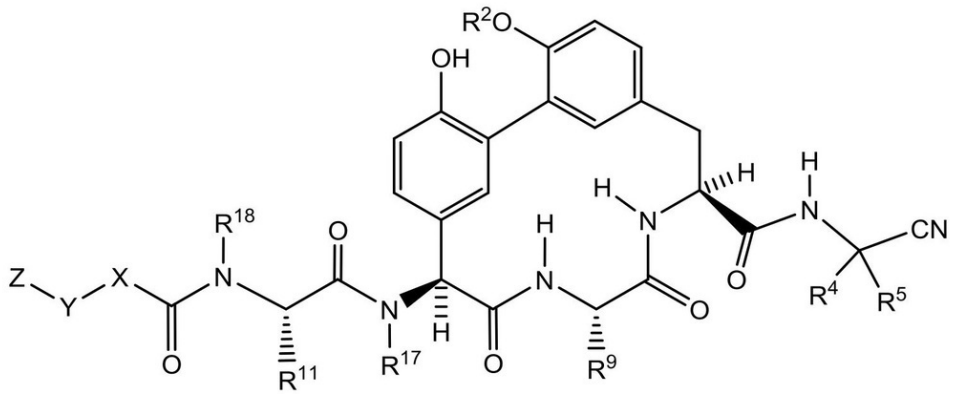
【０２０８】

別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された（C_3－C_7）シクロアルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－である。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｙは－（C_2－C_6）アルキニルである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。

【０２０９】
別の実施形態では、Ｚが－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキルである、式（Ｉｄ）の化合物がある。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ２－Ｃ１２）アルケニルである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ１－Ｃ８）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。
【０２１０】
別の実施形態では、式（Ｉｄ）の化合物があり、式中、Ｚ－Ｙ－Ｘ－は
【０２１１】
【化２７】



ではない。
【０２１２】
別の実施形態では、式（Ｉｃ）の構造を有する式（Ｉ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグがあり：
【０２１３】
【化２８】



式 (Ie);

式中、
R^2は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－CH_2CH（OH）CH_2NH_2、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－CH_2C（O）NH_2、－CH_2C（O）N（H）CH_2CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－N$R^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N$R^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキルN$R^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、（C_1－C_6）ヘテロアルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；
R^4は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OH、－（C_3－C_6）シクロアルキル、または－C（O）NH_2であり；
R^5はHあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^4とR^5およびそれらが結合している炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；
R^9は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；
R^{11}は、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－N$R^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－NR^{23}OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－NHC（O）NR^{23}OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－O－（C_1－C_6）アルキル－N$R^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－NR^{23}C（O）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N$R^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル－CO_2H、－（C_1－C_6）アルキル－S（O）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）CH＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－C（NH_2）＝NH、－（C_1－C_6）－アルキル－N（H）C（＝NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）S（O）$_2$N$R^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）S（O）$_2$（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－C（O）N$R^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキルC（O）N（H）［随意に置換された（C_2－C_6）アルキル］－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキルN（H）C（O）（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキルC（O）N（H）ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキルC（O）N$R^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－C（O）－（C_1－C_6）アルキル－N$R^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－（C_1－C_6）アルキルC（O）N$R^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－N（H）ヘテロシクロアルキル、あるいは－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；
あるいは、R^{11}とR^{18}は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；
および、R^{12}はHであり、R^{17}とR^{18}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、または－（C_1－C_6）アルキル－N$R^{21}R^{22}$であり；
Xは、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_6－C_{10}）アリール－、あるいは－SO_2（C_1－C_6）アルキル－であり；

Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ（Ｃ６－Ｃ１０）アリール－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｓ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２４）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２アリール－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；

ＺはＨ、ハロゲン、－ＮＨ２、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルケニル、－ＣＨ＝（（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル）、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ１０）［随意に置換された（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル］、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＣＮ、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；

Ｒ２１とＲ２２はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＣＯ２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｒ３１）２、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ３１）２、または－ＳＯ２Ｎ（Ｒ３１）２であり；

あるいは、Ｒ２１とＲ２２およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

Ｒ３１はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；

あるいは、２つのＲ３１およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

Ｒ２３はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；

Ｒ２４はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；

Ｒ２５とＲ２６はそれぞれ独立して、Ｈまたは随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；

あるいは、Ｒ２５とＲ２６およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０２１４】

一実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－ＣＨ３である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－ＣＨ２ＣＨ３である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｒ１７はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２３である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－ＣＨ２ＣＨ２ＯＨである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｒ１７はＨである。

【０２１５】
別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{18}はＨである。
【０２１６】
別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{5}はＨである。
【０２１７】
別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{4}はＨである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、R^{4}が－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{4}は－CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、R^{4}が－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、R^{4}が－（C_1－C_6）アルキル－ＯＨである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、R^{4}が－CH_2OHである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、R^{4}が－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、R^{4}がシクロプロピルである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、R^{4}が－Ｃ（Ｏ）NH_2である。
【０２１８】
別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{4}とR^{5}およびそれらが結合している炭素原子は、シクロプロピル環を形成する。
【０２１９】
別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{9}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{9}は－CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{9}は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{9}は－（C_1－C_6）ハロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{9}は－CH_2Fである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{9}は－CHF_2である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{9}は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{9}はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{9}はＨである。
【０２２０】
別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CNである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（Ｉｅ

）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2N（H）S（O）$_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{11}はＨである。

【０２２１】

別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^{11}とR^{18}は組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０２２２】

別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^2はＨあるいは－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^2は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^2は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^2はＨ、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、あるいは－CH_2CH（OH）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^2は－CH_2CH（OH）CH_2NH_2である。

【０２２３】

別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉｅ）の化合物があり、Ｘは二置換ヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉｅ）の化合物があり、Ｘは二置換ヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉｅ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、および$-NO_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で一置換または二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で一置換または二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉｅ）の化合物があり、Ｘはメチルで一置換または二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉｅ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、または$-NO_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で一置換または二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で一置換または二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（Ｉｅ）の化合物があり、Ｘはメチルで一置換または二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（Ｉｅ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、または$-NO_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で一置換または二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で一置換または二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態において、式（Ｉｅ）の化合物があり、Ｘはメチルで一置換または二置換されたピリミジニルである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－である。

【０２２４】

別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、

Ｙは随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｙは－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニルである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。

【０２２５】

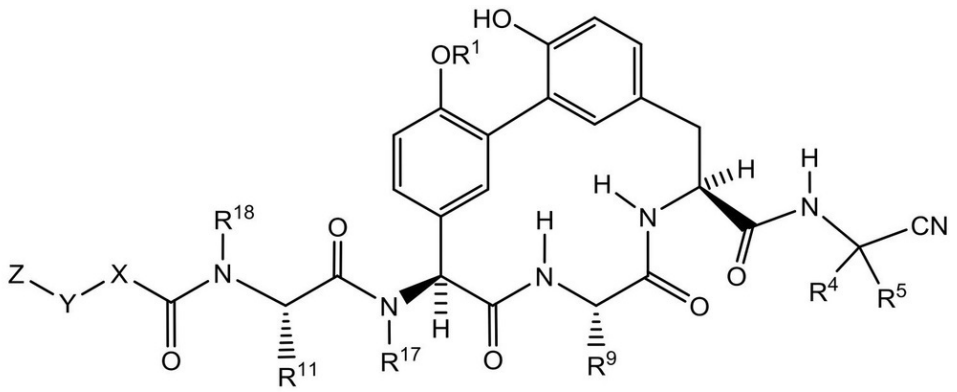
別の実施形態では、Ｚが－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキルである、式（Ｉｅ）の化合物がある。さらなる実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ２－Ｃ１２）アルケニルである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ１－Ｃ８）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０２２６】

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

【０２２７】

【化２９】



式 (If);

式中、

Ｒ１は、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－ＣＨ２

ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ヘテロシクロアルキル）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＣＨ$_2$ＣＮ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｒ^{23}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルＮＲ^{21}Ｒ^{22}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｒ^{23}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{23}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{23}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；

Ｒ^{4}は、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＨ、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$であり；

Ｒ^{5}はＨあるいは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；

あるいは、Ｒ^{4}とＲ^{5}およびそれらが結合している炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；

Ｒ^{9}は、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキル、または－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキルであり；

Ｒ^{11}は、Ｈ、－ＮＨ$_2$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＳＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{23}ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{23}ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＣＮ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{23}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキル－ＣＯ$_2$Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｓ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）ＣＨ＝ＮＨ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（ＮＨ$_2$）＝ＮＨ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）－アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルＣ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）［随意に置換された（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキル］－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルＮ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルＣ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルＣ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルＣ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）ヘテロシクロアルキル、あるいは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロアリールであり；

あるいは、Ｒ^{11}とＲ^{18}は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；

および、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{17}とＲ^{18}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23}、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり；

Ｘは、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルケニル－、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニル、随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール－、あるいは－ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－であり；

Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルケニル－、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｒ

^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－、－Ｏ（C_6－C_{10}）アリール－、－Ｎ（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－Ｎ（R^{24}）SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－Ｎ（R^{24}）Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6）アルキル－、－Ｓ（C_1－C_6）アルキル－、－SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6）アルキル－、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{24}）アリール－、随意に置換された－Ｎ（R^{24}）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換された－Ｎ（R^{24}）SO_2アリール－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；

ＺはＨ、ハロゲン、－NH_2、－ＣＮ、－CF_3、－CO_2H、－（C_1－C_{12}）アルキル、－（C_2－C_{12}）アルケニル、－ＣＨ＝（（C_3－C_7）シクロアルキル）、－（C_2－C_{12}）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$、－Ｏ－（C_1－C_{12}）－アルキル、－Ｓ－（C_1－C_{12}）－アルキル、－Ｏ－（C_3－C_{10}）［随意に置換された（C_3－C_7）シクロアルキル］、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_{12}）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_{12}）アルキル－ＣＮ、－Ｓ－（C_1－C_{12}）アルキル、－Ｎ（R^{24}）（C_1－C_{12}）アルキル、－Ｎ（R^{24}）Ｃ（Ｏ）（C_1－C_{12}）アルキル、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－（C_3－C_7）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；

R^{21}とR^{22}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－CO_2H、－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）ハロアルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）（C_1－C_6）アルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（R^{31}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{31}）$_2$、または－SO_2N（R^{31}）$_2$であり；

あるいは、R^{21}とR^{22}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{31}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；

あるいは、２つのR^{31}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

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

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

R^{25}とR^{26}はそれぞれ独立して、Ｈまたは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルであり；

あるいは、R^{25}とR^{26}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０２２８】

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

【０２２９】

別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{18}はＨである。

【０２３０】
別の実施形態では、R^5がＨである、式（Ｉｆ）の化合物がある。
【０２３１】
別の実施形態では、R^4がＨである、式（Ｉｆ）の化合物がある。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^4は－CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、R^4が－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_1－C_6）アルキル－ＯＨである。別の実施形態では、式（Ｉｅ）の化合物があり、式中、R^4は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、R^4がシクロプロピルである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^4は－Ｃ（Ｏ）NH_2である。
【０２３２】
別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^4とR^5およびそれらが結合している炭素原子は、シクロプロピル環を形成する。
【０２３３】
別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^9は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^9は－CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^9は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^9は－（C_1－C_6）ハロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^9は－CH_2Fである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^9は－CHF_2である。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^9は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^9はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^9はＨである。
【０２３４】
別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、R^{11}は－CH_3である。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}である。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CNである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{11}はＨである。

【０２３５】
別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{11}とR^{18}は組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成する。
【０２３６】
別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{1}はＨあるいは－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{1}はＨである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{1}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{1}は$-CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{1}は$-CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{1}は$-CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{1}はＨ、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、あるいは$-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、R^{1}は$-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$である。
【０２３７】
別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｘは二置換ヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｘは二置換ヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、および$-NO_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で一置換または二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で一置換または二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｘはメチルで一置換または二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、または$-NO_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で一置換または二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で一置換または二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｘはメチルで一置換または二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、または$-NO_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で一置換または二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で一置換または二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態において、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｘはメチルで一置換または二置換されたピリミジニルである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－である。
【０２３８】
別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｆ

）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－である。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｙは－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニルである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。

【０２３９】

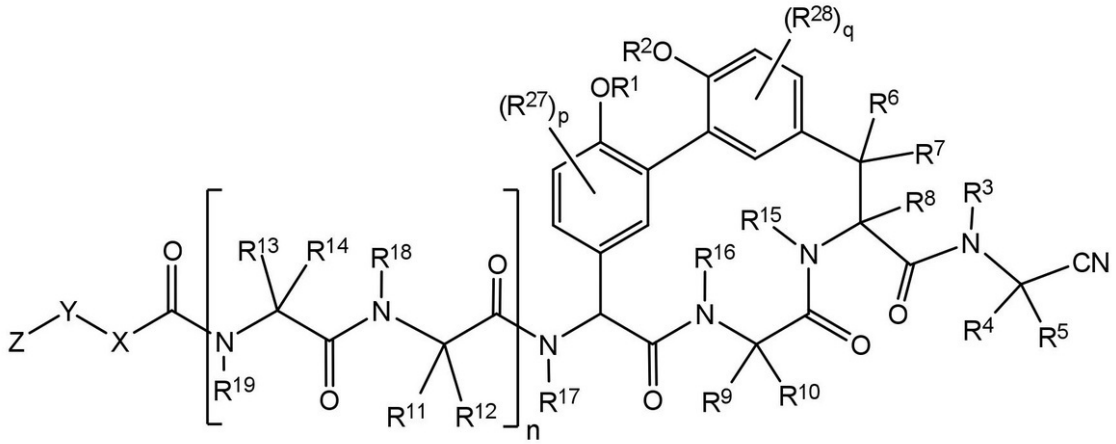
別の実施形態では、Ｚが－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキルである、式（Ｉｆ）の化合物がある。さらなる実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ２－Ｃ１２）アルケニルである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ１－Ｃ８）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０２４０】

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

【０２４１】

【化３０】



式 (II);

式中、

R^1とR^2はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－CH_2CH（OH）CH_2NH_2、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－CH_2C（O）NH_2、－CH_2C（O）N（H）CH_2CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝NH）$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝NH）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－［（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$］$_2$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；

あるいは、R^1とR^2、およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^3はHあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；

R^4は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OH、－（C_3－C_6）シクロアルキル、または－C（O）NH_2であり；

あるいは、R^3とR^4は組み合わされてヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^5はHあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；

あるいは、R^4とR^5およびそれらが結合している炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；

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

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

R^{10}はHあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；

R^{11}とR^{12}はそれぞれ独立して、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－NHC（O）$NR^{23}OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－O－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（O）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル－CO_2H、－（C_1－C_6）アルキル－S（O）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）CH＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－C（NH_2）＝NH、－（C_1－C_6）－アルキル－N（H）C（＝NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）S（O）$_2$$NR^{25}R^{26}$、－（$C_1$－$C_6$）アルキル－N（H）S（O）$_2$（$C_1$－$C_6$）アルキル、－（$C_1$－$C_6$）アルキル－N（H）－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（$C_1$－$C_6$）アルキルC（O）N（H）［随意に置換された（$C_2$－$C_6$）アルキル］－$OR^{23}$、－（$C_1$－$C_6$）アルキルN（H）C（O）（$C_1$－$C_6$）アルキル－$OR^{23}$、－（$C_1$－$C_6$）アルキルC（O）N（H）ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキルC（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－C（O）－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－（C_1－C_6）アルキルC（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－N（H）ヘテロシクロアルキル、あるいは－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；

R^{13}とR^{14}はそれぞれ独立して、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6

）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｃ（ＮＨ）ＮＨ$_2$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロアリールであり；
あるいは、Ｒ^{13}とＲ^{19}は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；
および、Ｒ^{14}はＨであり、Ｒ^{15}、Ｒ^{16}、Ｒ^{17}、Ｒ^{18}、およびＲ^{19}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23}、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり；
Ｘは、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルケニル－、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニル、随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール－、あるいは－ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－であり；
Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルケニル－、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｏ（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール－、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｓ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{24}）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ^{24}）ＳＯ$_2$アリール－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；
ＺはＨ、ハロゲン、－ＮＨ$_2$、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＣＯ$_2$Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{12}$）アルケニル、－ＣＨ＝（（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル）、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{12}$）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）－アルキル、－Ｓ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）－アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）［随意に置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル］、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル－ＣＮ、－Ｓ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｒ^{21}とＲ^{22}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{31}）$_2$、または－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{31}）$_2$であり；
あるいは、Ｒ^{21}とＲ^{22}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{31}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
あるいは、２つのＲ^{31}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{23}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
Ｒ^{24}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
Ｒ^{25}とＲ^{26}はそれぞれ独立して、Ｈまたは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
あるいは、Ｒ^{25}とＲ^{26}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{27}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－$NR^{23}R^{24}$、－NHC（O）R^{23}、－NHC（O）$NR^{23}R^{24}$、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルアミノ、－（C_1－C_6）アルコキシ、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、あるいは－S（O）$_2$（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^1とR^{27}、およびそれらが結合している原子は、随意に置換された５または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{28}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－$NR^{23}R^{24}$、－NHC（O）R^{23}、－NHC（O）$NR^{23}R^{24}$、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルアミノ、－（C_1－C_6）アルコキシ、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、あるいは－S（O）$_2$（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^2とR^{28}、およびそれらが結合している原子は、随意に置換された５または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；
ｎは０または１であり、
ｐは０、１、または、２であり、
ｑは、０、１、または２である。

【０２４２】

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

【０２４３】

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

【０２４４】

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

【０２４５】

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

【０２４６】

別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{18}はＨである。

【０２４７】

別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{19}はＨである。

【０２４８】

別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^3はＨである。

【０２４９】

別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^5はＨである。

【０２５０】

別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^4はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実

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

【０２５１】

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

【０２５２】

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

【０２５３】

別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨである。

【０２５４】

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

【０２５５】

別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨである。

【０２５６】

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

（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－C_1－C_6アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2N（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}はＨである。

【０２５７】

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

【０２５８】

別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨである。

【０２５９】

別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ Ｎである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－CH_2CＮである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－CH_2CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{14}はＨであり、R^{13}はＨである。

【０２６０】

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

【０２６１】

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

びR^{27}は随意に置換された－（C$_1$－C$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、ｑは１であり、R^{28}はハロゲンである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、ｑは１であり、R^{28}は随意に置換された－（C$_1$－C$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは１であり、およびR^{28}はハロゲンである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは１であり、およびR^{28}は随意に置換された－（C$_1$－C$_6$）アルキルである。

【０２６２】

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

【０２６３】

別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{1}とR^{2}はそれぞれ独立して、Ｈあるいは－（C$_1$－C$_6$）アルキル－NR^{21}R^{22}である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{1}とR^{2}はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{1}とR^{2}はそれぞれ独立して、－（C$_1$－C$_6$）アルキル－NR^{21}R^{22}である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{1}はＨであり、R^{2}は－（C$_1$－C$_6$）アルキル－NR^{21}R^{22}である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{1}は－（C$_1$－C$_6$）アルキル－NR^{21}R^{22}であり、R^{2}はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{1}はＨであり、R^{2}は－CH$_2$CH$_2$NH$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{1}は－CH$_2$CH$_2$NH$_2$であり、R^{2}はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{1}とR^{2}はそれぞれ－CH$_2$CH$_2$NH$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{1}とR^{2}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（C$_1$－C$_6$）アルキル－NR^{21}R^{22}、あるいは－CH$_2$CH（ＯＨ）CH$_2$NH$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{1}とR^{2}はそれぞれ独立して、－CH$_2$CH（ＯＨ）CH$_2$NH$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{1}はＨであり、R^{2}は－CH$_2$CH（ＯＨ）CH$_2$NH$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{1}は－CH$_2$CH（ＯＨ）CH$_2$NH$_2$であり、R^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、R^{1}とR^{2}およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０２６４】

別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｘは二置換ヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C$_1$－C$_6$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C$_1$－C$_6$）アルキル、ＯR^{23}、－NR^{25}R^{26}、および－NO$_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C$_1$－C$_6$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C$_1$－C$_6$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C$_1$－C$_6$）アルキル、ＯR^{23}、－NR^{25}R^{26}、あるいは－NO$_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C$_1$－C$_6$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C$_1$－C$_6$）アル

キル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、あるいは－ＮＯ$_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリミジニルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。

【０２６５】

別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｉｆ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。

【０２６６】

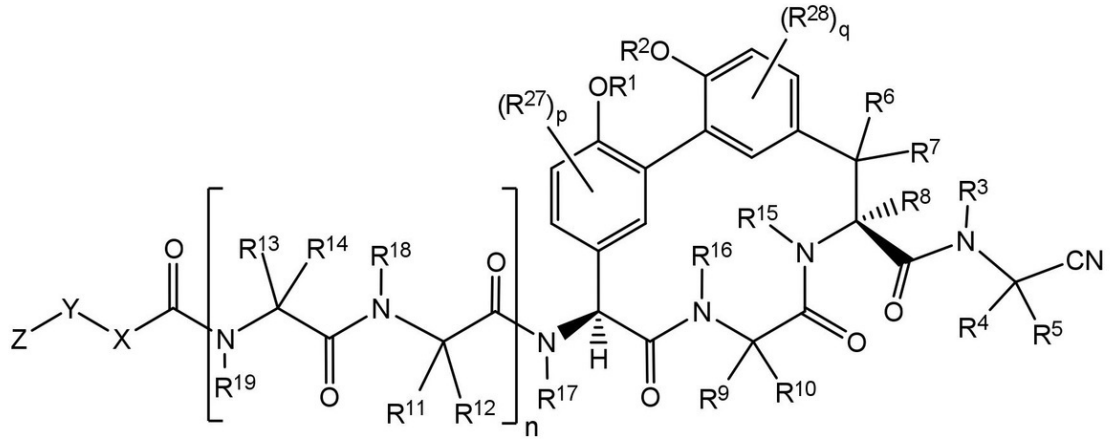
別の実施形態では、Ｚが－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキルである、式（ＩＩ）の化合物がある。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{12}$）アルケニルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０２６７】

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

【０２６８】

【化３１】



式 (IIa);

式中、
R^1とR^2はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－CH_2CH（OH）CH_2NH_2、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－CH_2C（O）NH_2、－CH_2C（O）N（H）CH_2CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝NH）$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝NH）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－［（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$］$_2$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、R^1とR^2、およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^3はHあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^4は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OH、－（C_3－C_6）シクロアルキル、または－C（O）NH_2であり；
あるいは、R^3とR^4は組み合わされてヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^5はHあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^4とR^5およびそれらが結合している炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；
R^6、R^7、およびR^8はそれぞれ独立して、Hあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^9は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；
R^{10}はHあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{11}とR^{12}はそれぞれ独立して、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－NHC（O）$NR^{23}OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－O－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（O）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル－CO_2H、－（C_1－C_6）アルキル－S（O）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N

（Ｈ）ＣＨ＝ＮＨ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（ＮＨ２）＝ＮＨ、－（Ｃ１－Ｃ６）－アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）２ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）［随意に置換された（Ｃ２－Ｃ６）アルキル］－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＮ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）ヘテロシクロアルキル、あるいは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロアリールであり；

Ｒ１３とＲ１４はそれぞれ独立して、Ｈ、－ＮＨ２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＳＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＣＮ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｃ（ＮＨ）ＮＨ２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、または－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロアリールであり；

あるいは、Ｒ１３とＲ１９は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；

および、Ｒ１４はＨであり、Ｒ１５、Ｒ１６、Ｒ１７、Ｒ１８、およびＲ１９はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２３、または－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２であり；

Ｘは、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ６－Ｃ１０）アリール－、あるいは－ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－であり；

Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ（Ｃ６－Ｃ１０）アリール－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｓ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２４）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２アリール－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；

ＺはＨ、ハロゲン、－ＮＨ２、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルケニル、－ＣＨ＝（（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル）、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ１０）［随意に置換された（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル］、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＣＮ、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、

随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；
R^{21}とR^{22}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－CO_2H、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、－C（O）N（R^{31}）$_2$、または－SO_2N（R^{31}）$_2$であり；
あるいは、R^{21}とR^{22}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{31}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、２つのR^{31}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{23}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{24}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{25}とR^{26}はそれぞれ独立して、Hまたは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^{25}とR^{26}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{27}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－$NR^{23}R^{24}$、－NHC（O）R^{23}、－NHC（O）$NR^{23}R^{24}$、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルアミノ、－（C_1－C_6）アルコキシ、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、あるいは－S（O）$_2$（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^1とR^{27}、およびそれらが結合している原子は、随意に置換された５または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{28}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－$NR^{23}R^{24}$、－NHC（O）R^{23}、－NHC（O）$NR^{23}R^{24}$、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルアミノ、－（C_1－C_6）アルコキシ、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、あるいは－S（O）$_2$（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^2とR^{28}、およびそれらが結合している原子は、随意に置換された５または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；
ｎは０または１であり、
ｐは０、１、または、２であり、
ｑは０、１、または２である。

【０２６９】

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

【０２７０】

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

【０２７１】

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

【０２７２】

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

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

【０２７３】

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

【０２７４】

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

【０２７５】

別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{3}はＨである。

【０２７６】

別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{5}はＨである。

【０２７７】

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

【０２７８】

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

【０２７９】

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

【０２８０】

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

【０２８１】

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

【０２８２】

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

【０２８３】

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

があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2CNである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－$CH_2C(O)NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－$CH_2CH_2C(O)NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－C_1－C_6アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－$CH_2N(H)S(O)_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}はＨである。

【０２８４】

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

【０２８５】

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

【０２８６】

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

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

【０２８７】

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

【０２８８】

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

【０２８９】

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

【０２９０】

別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、Ｈあるいは－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、あるいは－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^1は－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、R^1とR^2およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０２９１】

別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換

されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｘは二置換ヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩａ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、および－ＮＯ$_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩａ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩａ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、あるいは－ＮＯ$_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩａ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩａ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、あるいは－ＮＯ$_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩａ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリミジニルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。

【０２９２】

別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。

【０２９３】

別の実施形態では、Ｚが－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキルである、式（ＩＩａ）の化合物がある。さらなる実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{12}$）アルケニルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。さ

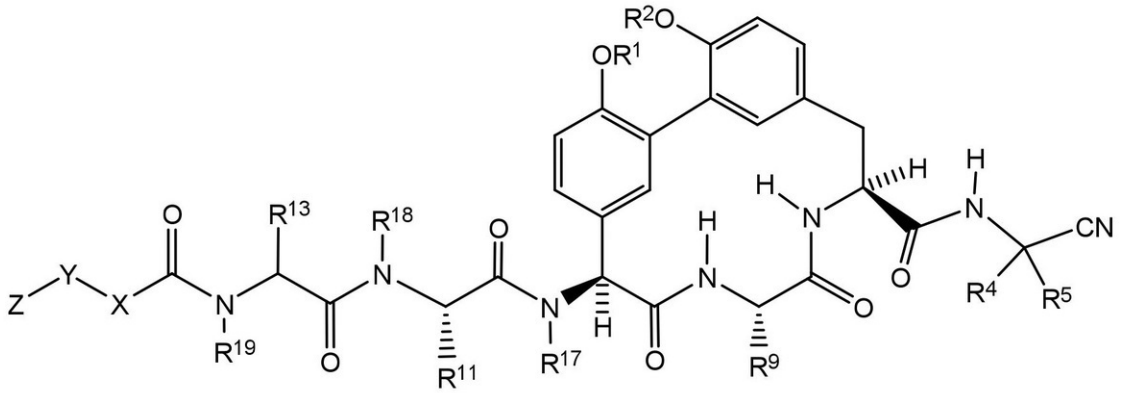
らなる実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０２９４】

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

【０２９５】

【化３２】



式 (IIb);

式中、

R^1とR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－CH_2C（Ｏ）NH_2、－CH_2C（Ｏ）Ｎ（Ｈ）CH_2CN、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ（R^{23}）Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ（R^{23}）Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝ＮＨ）$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝ＮＨ）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－［（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$］$_2$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；

あるいは、R^1とR^2、およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^4は、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ＯＨ、－（C_3－C_6）シクロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）NH_2であり；

R^5はＨあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；

あるいは、R^4とR^5およびそれらが結合している炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；

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

R^{11}は、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－NHC（O）$NR^{23}OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－O－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－NR^{23}C（O）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル－CO_2H、－（C_1－C_6）アルキル－S（O）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）CH＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－C（NH_2）＝NH、－（C_1－C_6）－アルキル－N（H）C（＝NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）S（O）$_2NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）S（O）$_2$（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキルC（O）N（H）［随意に置換された（C_2－C_6）アルキル］－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキルN（H）C（O）（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキルC（O）N（H）ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキルC（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－C（O）－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－（C_1－C_6）アルキルC（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－N（H）ヘテロシクロアルキル、あるいは－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；

R^{13}は、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）C（NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、または－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；

あるいは、R^{13}とR^{19}は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；

および、R^{14}はHであり、R^{17}、R^{18}、およびR^{19}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり；

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

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

ZはH、ハロゲン、－NH_2、－CN、－CF_3、－CO_2H、－（C_1－C_{12}）アルキ

ル、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルケニル、－ＣＨ＝（（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル）、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ１０）［随意に置換された（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル］、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＣＮ、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；

Ｒ２１とＲ２２はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＣＯ２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ３１）２、または－ＳＯ２Ｎ（Ｒ３１）２であり；

あるいは、Ｒ２１とＲ２２およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

Ｒ３１はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；

あるいは、２つのＲ３１およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

Ｒ２３はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；

Ｒ２４はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；

Ｒ２５とＲ２６はそれぞれ独立して、Ｈまたは随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；

ならびに、Ｒ２５とＲ２６およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０２９６】

一実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－ＣＨ３である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－ＣＨ２ＣＨ３である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ１７はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２３である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－ＣＨ２ＣＨ２ＯＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ１７はＨである。

【０２９７】

別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ１８はＨである。

【０２９８】

別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ１９はＨである。

【０２９９】

別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ５はＨである。

【０３００】

別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ４はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ４は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ４は－ＣＨ３である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ４は－ＣＨ２ＣＨ３である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ４は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ４は－ＣＨ２ＯＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ４は－（Ｃ３－Ｃ６）シクロ

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

【０３０１】

別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ４およびR^5はＨである。

【０３０２】

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

【０３０３】

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

【０３０４】

別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CNである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}はＨである。

【０３０５】

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

【０３０６】

別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{13}は－（C_1－C_6）アル

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

【０３０７】

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

【０３０８】

別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、あるいは－CH_2ＣＨ（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、－CH_2ＣＨ（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－CH_2ＣＨ（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^1は－CH_2ＣＨ（ＯＨ）CH_2NH_2であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^1とR^2およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０３０９】

別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｂ）の化合

物があり、式中、Ｘは二置換ヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｂ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、および－ＮＯ$_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｂ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｂ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、あるいは－ＮＯ$_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｂ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｂ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、あるいは－ＮＯ$_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｂ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリミジニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。

【０３１０】

別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。

【０３１１】

別の実施形態では、Ｚが－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキルである、式（ＩＩｂ）の化合物がある。さらなる実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{12}$）アルケニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは

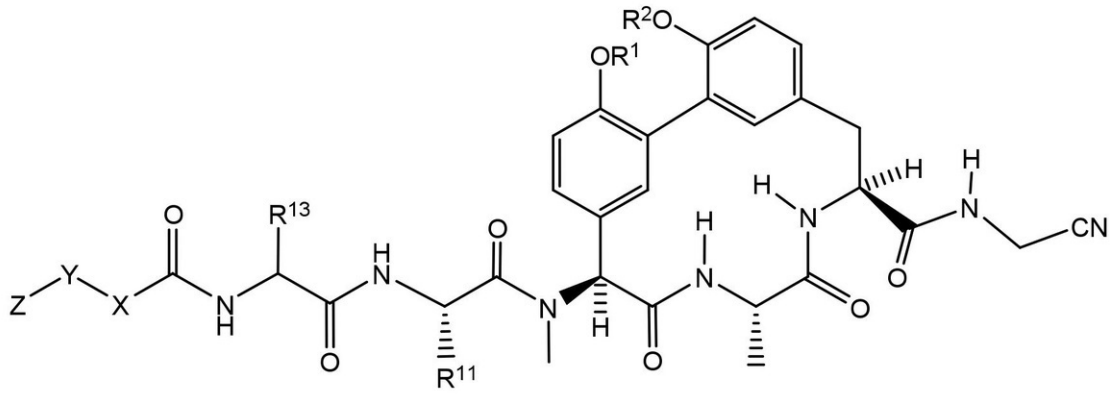
、イソブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（$Ｃ_3$－$Ｃ_7$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０３１２】

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

【０３１３】

【化３３】



式 (IIc);

式中、

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

$Ｒ^{11}$は、Ｈ、－$ＮＨ_2$、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－$ＯＲ^{23}$、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－$ＳＲ^{23}$、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）$ＯＲ^{23}$、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－$ＮＲ^{21}Ｒ^{22}$、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－$ＮＲ^{23}ＯＲ^{23}$、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－ＮＨＣ（Ｏ）$ＮＲ^{23}ＯＲ^{23}$、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－Ｏ－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－$ＮＲ^{25}Ｒ^{26}$、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－ＣＮ、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－$ＮＲ^{23}$Ｃ（Ｏ）$Ｒ^{23}$、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）$ＮＲ^{25}Ｒ^{26}$、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）ヘテロアルキル－$ＣＯ_2Ｈ$、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－Ｓ（Ｏ）（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）ＣＨ＝ＮＨ、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－Ｃ（$ＮＨ_2$）＝ＮＨ、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）－アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｃ（＝ＮＨ）$ＮＨ_2$、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$$ＮＲ^{25}Ｒ^{26}$、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）$ＮＲ^{25}Ｒ^{26}$、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキルＣ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）［随意に置換された（$Ｃ_2$－$Ｃ_6$）アルキル］－$ＯＲ^{23}$、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキルＮ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－$ＯＲ^{23}$、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキルＣ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ヘテロシクロアルキル、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキルＣ（Ｏ）$ＮＲ^{25}Ｒ^{26}$、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－$ＮＲ^{25}Ｒ^{26}$、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキルＣ（Ｏ）$ＮＲ^{25}Ｒ^{26}$、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）ヘテロシクロアルキル、あるいは、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－ヘテロアリールであり；

$Ｒ^{13}$は、Ｈ、－$ＮＨ_2$、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－$ＯＲ^{23}$、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－$ＳＲ^{23}$、－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）$ＯＲ^{23}$、

－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＣＮ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｃ（ＮＨ）ＮＨ２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、または－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロアリールであり；
Ｘは、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ６－Ｃ１０）アリール－、あるいは－ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－であり；
Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ（Ｃ６－Ｃ１０）アリール－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｓ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２４）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２アリール－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；
ＺはＨ、ハロゲン、－ＮＨ２、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルケニル、－ＣＨ＝（（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル）、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ１０）［随意に置換された（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル］、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＣＮ、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｒ２１とＲ２２はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＣＯ２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ３１）２、または－ＳＯ２Ｎ（Ｒ３１）２であり；
あるいは、Ｒ２１とＲ２２およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ３１はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
あるいは、２つのＲ３１およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ２３はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
Ｒ２４はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
Ｒ２５とＲ２６はそれぞれ独立して、Ｈまたは随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
ならびに、Ｒ２５とＲ２６およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０３１４】

別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１１は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１１は－ＣＨ３である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ１１は－（Ｃ１－Ｃ６）

アルキル－ＯＲ^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＯＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＮである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{25}Ｒ^{26}である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}はＨである。

【０３１５】

別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{13}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{13}は－ＣＨ$_3$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{13}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{13}は－ＣＨ$_2$ＯＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{13}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{13}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{13}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{13}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{13}は－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{13}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{13}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{13}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{13}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{13}は－ＣＨ$_2$ＣＮである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{13}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{13}は－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{13}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{13}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{13}はＨである。

【０３１６】

別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$であり、Ｒ^{2}はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合

物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ－$CH_2CH_2NH_2$である。さらなる実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０３１７】

別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｘは二置換ヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｃ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、および$-NO_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｃ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｃ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、あるいは$-NO_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｃ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｃ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、あるいは$-NO_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｃ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリミジニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－である。

【０３１８】

別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された（C_3－C_7）シクロアルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは－（C_2－C_6）アルキニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。

【０３１９】

別の実施形態では、Ｚが－（C_1－C_{12}）アルキルである、式（ＩＩｃ）の化合物がある。さらなる実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（C_1－C_{12}）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（C_3－C_7）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは－（C_2－C_{12}）アルケニルである

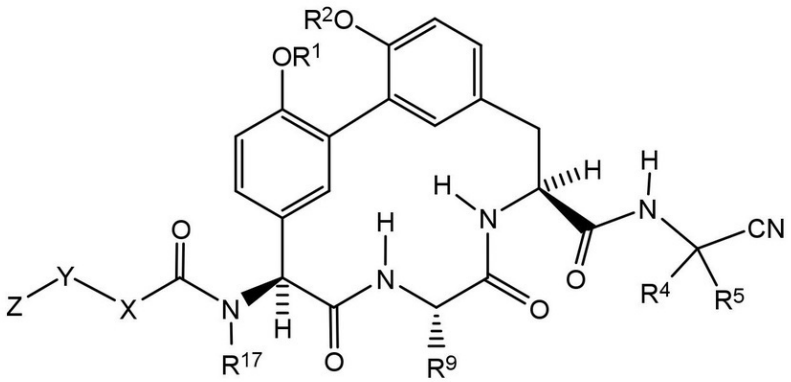
。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ１－Ｃ８）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０３２０】

別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の構造を有する式（ＩＩ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグが本明細書に記載され：

【０３２１】

【化３４】



式 (IId);

式中、

Ｒ１とＲ２はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－ＣＨ２ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ２ＮＨ２、－ＣＨ２ＣＨ（ヘテロシクロアルキル）ＣＨ２ＮＨ２、－ＣＨ２Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＣＨ２Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＣＨ２ＣＮ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２３）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＮＲ２１Ｒ２２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２３）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２３）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２３）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２３Ｃ（＝ＮＨ）ＮＲ２１Ｒ２２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２３Ｃ（＝ＮＨ）Ｒ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－［（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２］２、－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；

あるいは、Ｒ１とＲ２、およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；

Ｒ４は、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＨ、－（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２であり；

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

【０３２２】
一実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^{17}はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）OR^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^{17}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^{17}はＨである。

【０３２３】
別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^5はＨである。

【０３２４】
別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^4はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^4は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^4は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_1－C_6）アルキル－ＯＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^4は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^4はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^4は－Ｃ（Ｏ）NH_2である。

【０３２５】
別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ４およびR^5はＨである。

【０３２６】
別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^4とR^5およびそれらが結合している炭素原子は、シクロプロピル環を形成する。

【０３２７】
別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^9は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^9は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^9は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^9は－（C_1－C_6）ハロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^9は－CH_2Fである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^9は－CHF_2である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^9は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^9はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^9はＨである。

【０３２８】
別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、Ｈあるいは－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ

^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$であり、Ｒ^{2}はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}、あるいは－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$であり、Ｒ^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０３２９】

別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｘは二置換ヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｄ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、および－ＮＯ$_{2}$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｄ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｄ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、あるいは－ＮＯ$_{2}$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｄ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｄ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、あるいは－ＮＯ$_{2}$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｄ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリミジニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。

【０３３０】

別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｙは－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式

中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。

【０３３１】

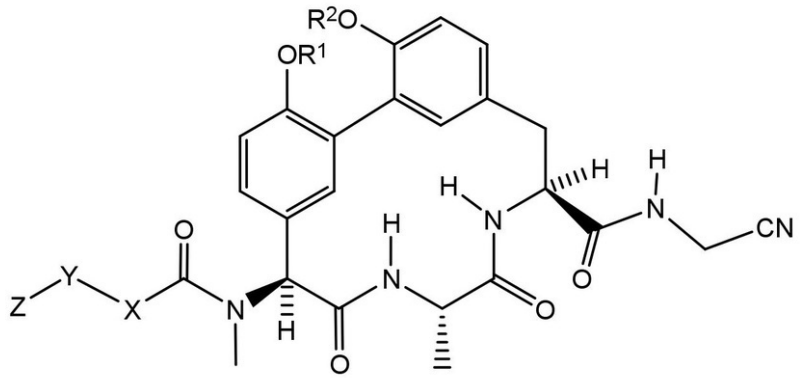
別の実施形態では、Ｚが－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキルである、式（ＩＩｄ）の化合物がある。さらなる実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ２－Ｃ１２）アルケニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ１－Ｃ８）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｄ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０３３２】

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

【０３３３】

【化３５】



式 (IIe);

式中、

Ｒ１とＲ２はそれぞれ独立して、Ｈまたは－ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２であり；

Ｘは、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ６－Ｃ１０）アリール－、あるいは－ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－

であり；
Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ（Ｃ６－Ｃ１０）アリール－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｓ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２４）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２アリール－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；
ＺはＨ、ハロゲン、－ＮＨ２、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルケニル、－ＣＨ＝（（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル）、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ１０）［随意に置換された（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル］、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＣＮ、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｒ２３はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
Ｒ２４はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
Ｒ２５とＲ２６はそれぞれ独立して、Ｈまたは随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
ならびに、Ｒ２５とＲ２６およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０３３４】

一実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｒ１とＲ２はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｒ１はＨであり、Ｒ２は－ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２である。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｒ１は－ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２であり、Ｒ２はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｒ１とＲ２はそれぞれ－ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２である。

【０３３５】

別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｘは二置換ヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｅ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、ＯＲ２３、－ＮＲ２５Ｒ２６、および－ＮＯ２からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｅ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｅ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、ＯＲ２３、－ＮＲ２５Ｒ２６、あるいは－ＮＯ２からそれぞ

れ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｅ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｅ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、あるいは－ＮＯ$_{2}$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩｅ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリミジニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。

【０３３６】

別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－である。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｙは－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。

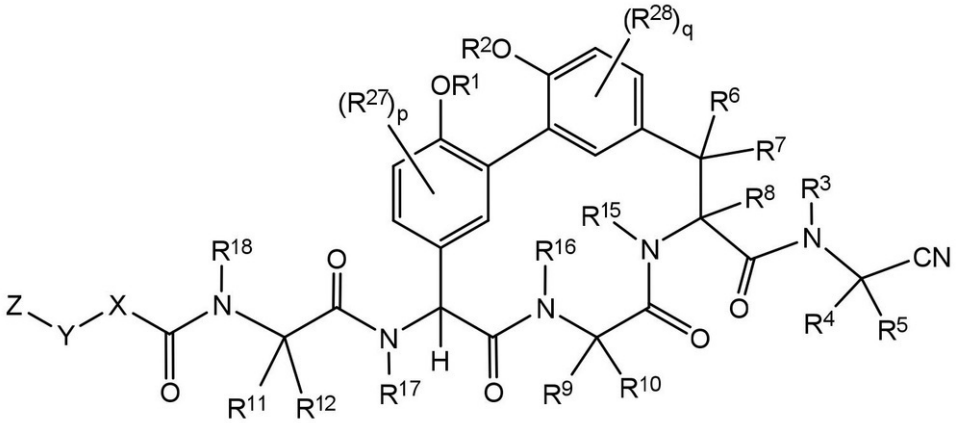
【０３３７】

別の実施形態では、Ｚが－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルである、式（ＩＩｅ）の化合物がある。さらなる実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$）アルケニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩｅ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０３３８】

１つの態様において、式（ＩＩＩ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグが本明細書に記載され：

【０３３９】
【化３６】



式 (III);

式中、
R^1とR^2はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－CH_2CH（OH）CH_2NH_2、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－CH_2C（O）NH_2、－CH_2C（O）N（H）CH_2CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝NH）$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝NH）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－［（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$］$_2$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、R^1とR^2、およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^3はHあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^4は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OH、－（C_3－C_6）シクロアルキル、または－C（O）NH_2であり；
あるいは、R^3とR^4は組み合わされてヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^5はHあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^4とR^5およびそれらが結合している炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；
R^6、R^7、およびR^8はそれぞれ独立して、H、フルオロ、ヒドロキシル、アミノ、随意に置換されたアルキル、ヘテロアルキル、あるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^9は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；
R^{10}は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；
あるいは、R^9とR^{10}は組み合わされて、ヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキルの環を形成し；
R^{11}とR^{12}はそれぞれ独立して、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－NHC（O）$NR^{23}OR^{23}$

、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＣＮ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２３Ｃ（Ｏ）Ｒ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル－ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｓ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）ＣＨ＝ＮＨ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（ＮＨ２）＝ＮＨ、－（Ｃ１－Ｃ６）－アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）２ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）［随意に置換された（Ｃ２－Ｃ６）アルキル］－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＮ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）ヘテロシクロアルキル、あるいは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロアリールであり；

あるいは、Ｒ１１とＲ１８は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；

および、Ｒ１２はＨであり、Ｒ１５、Ｒ１６、Ｒ１７、およびＲ１８はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２３、または－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２であり；

Ｘは二置換ヘテロアリールであり；

Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ（Ｃ６－Ｃ１０）アリール－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｓ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２４）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２アリール－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；

ＺはＨ、ハロゲン、－ＮＨ２、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルケニル、－ＣＨ＝（（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル）、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ１０）［随意に置換された（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル］、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＣＮ、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；

Ｒ２１とＲ２２はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＣＯ２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｒ３１）２、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ３１）２、または－ＳＯ２Ｎ（Ｒ３１）２であり；

あるいは、R^{21}とR^{22}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{31}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、２つのR^{31}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{23}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{24}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{25}とR^{26}はそれぞれ独立して、Hまたは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^{25}とR^{26}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{27}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－$NR^{23}R^{24}$、－NHC（O）R^{23}、－NHC（O）$NR^{23}R^{24}$、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルアミノ、－（C_1－C_6）アルコキシ、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、あるいは－S（O）$_2$（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^{1}とR^{27}、およびそれらが結合している原子は、随意に置換された５または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{28}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－$NR^{23}R^{24}$、－NHC（O）R^{23}、－NHC（O）$NR^{23}R^{24}$、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルアミノ、－（C_1－C_6）アルコキシ、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、あるいは－S（O）$_2$（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^{2}とR^{28}、およびそれらが結合している原子は、随意に置換された５または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；
ｐは０、１、または、２であり、
ｑは０、１、または２である。

【０３４０】

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

【０３４１】

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

【０３４２】

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

【０３４３】

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

【０３４４】

別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^{3}はＨである。

【０３４５】
別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^5はＨである。
【０３４６】
別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^4はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^4は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^4は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_1－C_6）アルキル－ＯＨである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^4は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^4はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^4は－Ｃ（Ｏ）NH_2である。
【０３４７】
別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^3、R^4、およびR^5はＨである。
【０３４８】
別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^4とR^5およびそれらが結合している炭素原子は、シクロプロピル環を形成する。
【０３４９】
別の実施形態では、Ｒ１０がＨである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。
【０３５０】
別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－（C_1－C_6）ハロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－CH_2Fである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－CHF_2である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^9はＨである。
【０３５１】
別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨである。
【０３５２】
別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^{12}

はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＮである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{25}Ｒ^{26}である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}はＨである。

【０３５３】

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

【０３５４】

別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、ｐは１であり、Ｒ^{27}はハロゲンである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、ｐは１であり、Ｒ^{27}は随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、ｑは０であり、ｐは１であり、およびＲ^{27}はハロゲンである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、ｑは０であり、ｐは１であり、およびＲ^{27}は随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、ｑは１であり、Ｒ^{28}はハロゲンである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、ｑは１であり、Ｒ^{28}は随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは１であり、およびＲ^{28}はハロゲンである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは１であり、およびＲ^{28}は随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。

【０３５５】

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

【０３５６】

別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、Ｈあるいは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり、Ｒ^{2}はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$であり、Ｒ^{2}はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり、Ｒ^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$であり、Ｒ^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり

、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、あるいは－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^1は－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、R^1とR^2およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０３５７】

別の実施形態において、式（ＩＩＩ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、－$NR^{25}R^{26}$、および－NO_2からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩＩ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩＩ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、－$NR^{25}R^{26}$、あるいは－NO_2からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩＩ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩＩ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、－$NR^{25}R^{26}$、あるいは－NO_2からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩＩ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリミジニルである。

【０３５８】

別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された（C_3－C_7）シクロアルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは－（C_2－C_6）アルキニルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。

【０３５９】

別の実施形態では、Ｚが－（C_1－C_{12}）アルキルである、式（ＩＩＩ）の化合物がある。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（C_1－C_{12}）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（C_3－C_7）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは－（C_2－C_{12}）アルケニルである

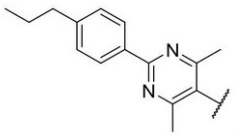
。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０３６０】

別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物があり、式中、Ｚ－Ｙ－Ｘ－は

【０３６１】

【化３７】



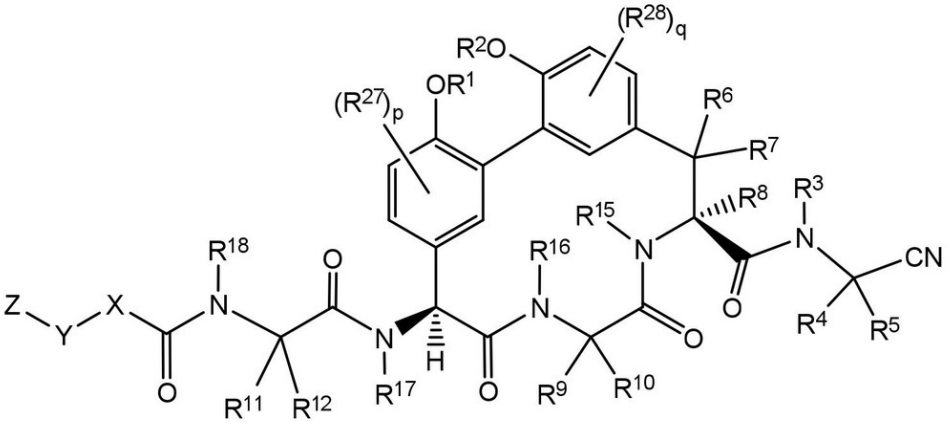
ではない。

【０３６２】

別の実施形態において、式（ＩＩＩａ）の構造を有する式（ＩＩＩ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグがあり：

【０３６３】

【化３８】



式 (IIIa);

式中、

Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ヘテロシクロアルキル）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＣＨ$_2$ＣＮ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｒ^{23}

）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＮＲ２１Ｒ２２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２３）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２３）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２３）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２３Ｃ（＝ＮＨ）ＮＲ２１Ｒ２２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２３Ｃ（＝ＮＨ）Ｒ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－［（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２］２、－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、Ｒ１とＲ２、およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ３はＨあるいは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
Ｒ４は、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＨ、－（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２であり；
あるいは、Ｒ３とＲ４は組み合わされてヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ５はＨあるいは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
あるいは、Ｒ４とＲ５およびそれらが結合している炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；
Ｒ６、Ｒ７、およびＲ８はそれぞれ独立して、Ｈ、フルオロ、ヒドロキシル、アミノ、随意に置換されたアルキル、ヘテロアルキル、あるいは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
Ｒ９は、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、または－（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキルであり；
Ｒ１０は、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、または－（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキルであり；
あるいは、Ｒ９とＲ１０は組み合わされて、ヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキルの環を形成し；
Ｒ１１とＲ１２はそれぞれ独立して、Ｈ、－ＮＨ２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＳＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２３ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ２３ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＣＮ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２３Ｃ（Ｏ）Ｒ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル－ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｓ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）ＣＨ＝ＮＨ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（ＮＨ２）＝ＮＨ、－（Ｃ１－Ｃ６）－アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）２ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）［随意に置換された（Ｃ２－Ｃ６）アルキル］－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＮ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）ヘテロシクロアルキル、あるいは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロアリールであり；
あるいは、Ｒ１１とＲ１８は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；
および、Ｒ１２はＨであり、Ｒ１５、Ｒ１６、Ｒ１７、およびＲ１８はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２３、または－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２であり；

Ｘは二置換ヘテロアリールであり；
Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ（Ｃ６－Ｃ１０）アリール－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｓ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２４）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２アリール－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；
ＺはＨ、ハロゲン、－ＮＨ２、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルケニル、－ＣＨ＝（（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル）、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ１０）［随意に置換された（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル］、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＣＮ、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｒ２１とＲ２２はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＣＯ２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｒ３１）２、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ３１）２、または－ＳＯ２Ｎ（Ｒ３１）２であり；
あるいは、Ｒ２１とＲ２２およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ３１はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
あるいは、２つのＲ３１およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ２３はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
Ｒ２４はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
Ｒ２５とＲ２６はそれぞれ独立して、Ｈまたは随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
あるいは、Ｒ２５とＲ２６およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ２７はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＮＲ２３Ｒ２４、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２３、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ２３Ｒ２４、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキルアミノ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、あるいは－Ｓ（Ｏ）２（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
あるいは、Ｒ１とＲ２７、およびそれらが結合している原子は、随意に置換された５または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ２８はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＮＲ２３Ｒ２４、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２３、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ２３Ｒ２４、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ

$_6$）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルアミノ、－（C_1－C_6）アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6）アルキル、あるいは－Ｓ（Ｏ）$_2$（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^2とR^{28}、およびそれらが結合している原子は、随意に置換された５または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；
ｐは０、１、または、２であり、
ｑは０、１、または２である。
【０３６４】
一実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^6、R^7、およびR^8はＨである。
【０３６５】
別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{15}とR^{16}はＨである。
【０３６６】
一実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{17}はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯR^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ$R^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{17}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{17}はＨである。
【０３６７】
別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{18}はＨである。
【０３６８】
別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^3はＨである。
【０３６９】
別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^5はＨである。
【０３７０】
別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^4はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^4は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^4は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_1－C_6）アルキル－ＯＨである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^4は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^4は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^4はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^4は－Ｃ（Ｏ）NH_2である。
【０３７１】
別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^4とR^5およびそれらが結合している炭素原子は、シクロプロピル環を形成する。
【０３７２】
別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^3、R^4、およびR^5はＨである。
【０３７３】
別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨである。

【０３７４】
別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^{9}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^{9}は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^{9}は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^{9}は－（C_1－C_6）ハロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^{9}は－CH_2Fである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^{9}は－CHF_2である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^{9}は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^{9}はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨであり、R^{9}はＨである。
【０３７５】
別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨである。
【０３７６】
別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2CNである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－C_1－C_6アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}はＨである。
【０３７７】
別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、R^{11}とR^{18}は組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し、およびR^{12}はＨである。
【０３７８】

別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、ｐは１であり、Ｒ^{27}はハロゲンである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、ｐは１であり、Ｒ^{27}は随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、ｑは０であり、ｐは１であり、およびＲ^{27}はハロゲンである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、ｑは０であり、ｐは１であり、およびＲ^{27}は随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、ｑは１であり、Ｒ^{28}はハロゲンである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、ｑは１であり、Ｒ^{28}は随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは１であり、およびＲ^{28}はハロゲンである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは１であり、およびＲ^{28}は随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。

【０３７９】

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

【０３８０】

別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、Ｈあるいは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり、Ｒ^{2}はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$であり、Ｒ^{2}はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり、Ｒ^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$であり、Ｒ^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}、あるいは－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$であり、Ｒ^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０３８１】

別の実施形態において、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、および－ＮＯ$_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態におい

て、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、あるいは－ＮＯ$_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、あるいは－ＮＯ$_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリミジニルである。

【０３８２】

別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。

【０３８３】

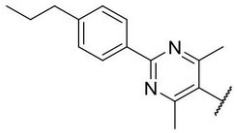
別の実施形態では、Ｚが－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキルである、式（ＩＩＩａ）の化合物がある。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{12}$）アルケニルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０３８４】

別の実施形態では、式（ＩＩＩａ）の化合物があり、式中、Ｚ－Ｙ－Ｘ－は

【０３８５】

【化３９】



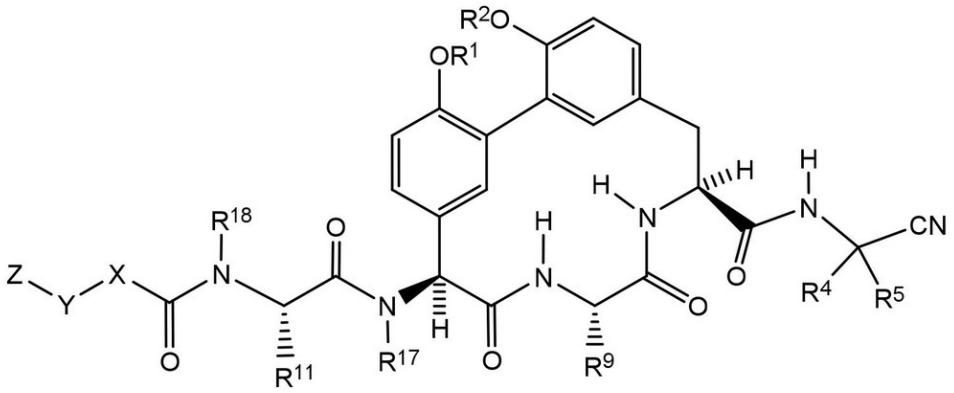
ではない。

【０３８６】

別の実施形態において、式（ＩＩＩｂ）の構造を有する式（ＩＩＩ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグがあり：

【０３８７】

【化４０】



式 (IIIb);

式中、

R^1とR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－CH_2C（Ｏ）NH_2、－CH_2C（Ｏ）Ｎ（Ｈ）CH_2CN、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ（R^{23}）Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ（R^{23}）Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝ＮＨ）$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝ＮＨ）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－［（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$］$_2$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；

あるいは、R^1とR^2、およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^4は、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ＯＨ、－（C_3－C_6）シクロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）NH_2であり；

R^5はＨあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；

あるいは、R^4とR^5およびそれらが結合している炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；

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

R^{11}は、Ｈ、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}

、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＳＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２３ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ２３ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＣＮ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２３Ｃ（Ｏ）Ｒ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル－ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｓ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）ＣＨ＝ＮＨ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（ＮＨ２）＝ＮＨ、－（Ｃ１－Ｃ６）－アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）２ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）［随意に置換された（Ｃ２－Ｃ６）アルキル］－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＮ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）ヘテロシクロアルキル、あるいは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロアリールであり；

あるいは、Ｒ１１とＲ１８は、組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；

および、Ｒ１２はＨであり、Ｒ１７とＲ１８はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２３、または－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２であり；

Ｘは二置換ヘテロアリールであり；

Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ（Ｃ６－Ｃ１０）アリール－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｓ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２４）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２アリール－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；

ＺはＨ、ハロゲン、－ＮＨ２、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルケニル、－ＣＨ＝（（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル）、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ１０）［随意に置換された（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル］、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＣＮ、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；

Ｒ２１とＲ２２はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＣＯ２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル

、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｒ^{31}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{31}）$_2$、または－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{31}）$_2$であり；
あるいは、Ｒ^{21}とＲ^{22}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{31}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
あるいは、２つのＲ^{31}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{23}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
Ｒ^{24}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
Ｒ^{25}とＲ^{26}はそれぞれ独立して、Ｈまたは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
あるいは、Ｒ^{25}とＲ^{26}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０３８８】

一実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－ＣＨ$_3$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}はＨである。

【０３８９】

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

【０３９０】

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

【０３９１】

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

【０３９２】

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

【０３９３】

別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{9}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{9}は－ＣＨ$_3$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{9}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{9}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$

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

【０３９４】

別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_3である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CNである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2N（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}はＨである。

【０３９５】

別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、R^{11}とR^{18}は組み合わされて、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０３９６】

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

Ｈである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{1}$はＨであり、$Ｒ^{2}$は－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル－$ＮＲ^{21}Ｒ^{22}$である。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{1}$はＨであり、$Ｒ^{2}$は－$ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}ＮＨ_{2}$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{1}$と$Ｒ^{2}$はそれぞれ独立して、Ｈ、－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル－$ＮＲ^{21}Ｒ^{22}$、あるいは－$ＣＨ_{2}ＣＨ$（ＯＨ）$ＣＨ_{2}ＮＨ_{2}$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{1}$と$Ｒ^{2}$はそれぞれ独立して、－$ＣＨ_{2}ＣＨ$（ＯＨ）$ＣＨ_{2}ＮＨ_{2}$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{1}$はＨであり、$Ｒ^{2}$は－$ＣＨ_{2}ＣＨ$（ＯＨ）$ＣＨ_{2}ＮＨ_{2}$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{1}$は－$ＣＨ_{2}ＣＨ$（ＯＨ）$ＣＨ_{2}ＮＨ_{2}$であり、$Ｒ^{2}$はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、$Ｒ^{1}$と$Ｒ^{2}$およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０３９７】

別の実施形態において、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル、$ＯＲ^{23}$、$－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}$、および$－ＮＯ_{2}$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル、$ＯＲ^{23}$、$－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}$、あるいは$－ＮＯ_{2}$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル、$ＯＲ^{23}$、$－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}$、あるいは$－ＮＯ_{2}$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリミジニルである。

【０３９８】

別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された（$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{7}$）シクロアルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは－（$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{6}$）アルキニルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。

【０３９９】

別の実施形態では、Ｚが－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{12}$）アルキルである、式（ＩＩＩｂ）の化合物がある。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル

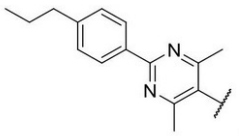
、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{12}$）アルケニルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０４００】

別の実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の化合物があり、式中、Ｚ－Ｙ－Ｘ－は

【０４０１】

【化４１】



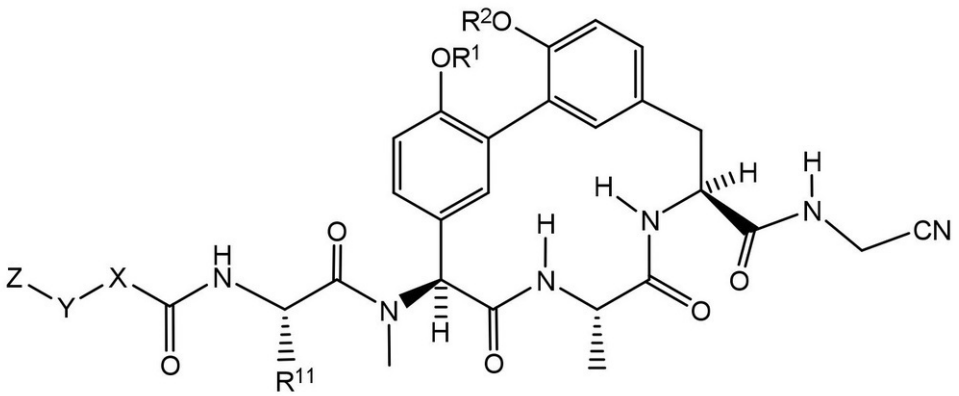
ではない。

【０４０２】

別の実施形態において、式（ＩＩＩｃ）の構造を有する式（ＩＩＩ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグがあり：

【０４０３】

【化４２】



式 (IIIc);

式中、

R^1とR^2はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－CH_2CH（OH）CH_2NH_2、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－CH_2C（O）NH_2、－CH_2C（O）N（H）CH_2CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝NH）$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝NH）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－［（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$］$_2$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；

あるいは、R^1とR^2、およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{11}は、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－NHC（O）$NR^{23}OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－O－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（O）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル－CO_2H、－（C_1－C_6）アルキル－S（O）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）CH＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－C（NH_2）＝NH、－（C_1－C_6）－アルキル－N（H）C（＝NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）S（O）$_2NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）S（O）$_2$（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキルC（O）N（H）［随意に置換された（C_2－C_6）アルキル］－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキルN（H）C（O）（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキルC（O）N（H）ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキルC（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－C（O）－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－（C_1－C_6）アルキルC（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－N（H）ヘテロシクロアルキル、あるいは－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；

Xは二置換ヘテロアリールであり；

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

ZはH、ハロゲン、－NH_2、－CN、－CF_3、－CO_2H、－（C_1－C_{12}）アルキル、－（C_2－C_{12}）アルケニル、－CH＝（（C_3－C_7）シクロアルキル）、－（C_2－C_{12}）アルキニル、－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－O－（C_1－C_{12}）－アルキル、－S－（C_1－C_{12}）－アルキル、－O－（C_3－C_{10}）［随意に置換された（C_3

－Ｃ$_7$）シクロアルキル］、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル－ＣＮ、－Ｓ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｒ^{21}とＲ^{22}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｒ^{31}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{31}）$_2$、または－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{31}）$_2$であり；
あるいは、Ｒ^{21}とＲ^{22}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{31}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
あるいは、２つのＲ^{31}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{23}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
Ｒ^{24}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
Ｒ^{25}とＲ^{26}はそれぞれ独立して、Ｈまたは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
あるいは、Ｒ^{25}とＲ^{26}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０４０４】

別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_3$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＯＨである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＮである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{25}Ｒ^{26}である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}はＨである。

【０４０５】

別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、Ｈあるいは－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ－$CH_2CH_2NH_2$である。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、あるいは－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^1は－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０４０６】

別の実施形態において、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、および$-NO_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、あるいは$-NO_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、あるいは$-NO_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリミジニルである。

【０４０７】

別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリ

ールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。

【０４０８】

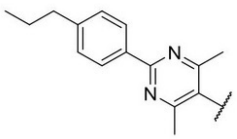
別の実施形態では、Ｚが－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキルである、式（ＩＩＩｃ）の化合物がある。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{12}$）アルケニルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０４０９】

別の実施形態では、式（ＩＩＩｃ）の化合物があり、式中、Ｚ－Ｙ－Ｘ－は

【０４１０】

【化４３】



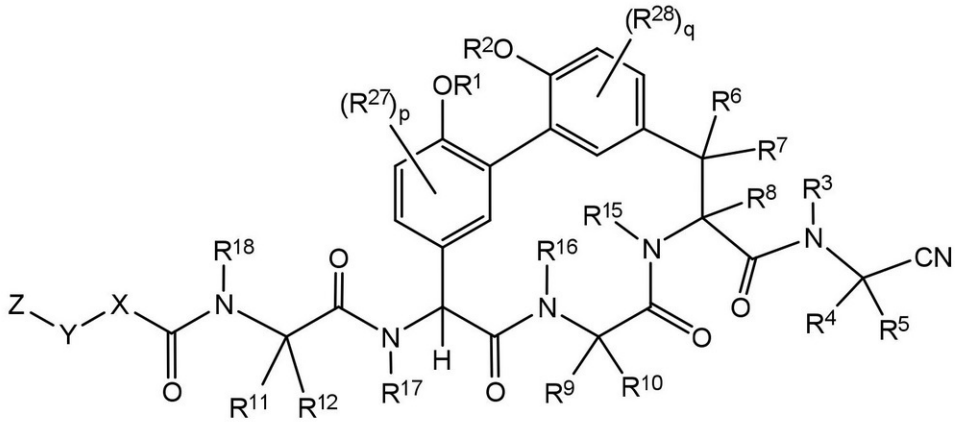
ではない。

【０４１１】

１つの態様において、式（ＩＶ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグが本明細書に記載され：

【０４１２】

【化４４】



式 (IV);

式中、
R^1とR^2はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－CH_2CH（OH）CH_2NH_2、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－CH_2C（O）NH_2、－CH_2C（O）N（H）CH_2CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－N$R^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N$R^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキルN$R^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－NR^{23}C（＝NH）N$R^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－NR^{23}C（＝NH）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－［（C_1－C_6）アルキル－N$R^{21}R^{22}$］$_2$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、R^1とR^2、およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^3はHあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^4は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OH、－（C_3－C_6）シクロアルキル、または－C（O）NH_2であり；
あるいは、R^3とR^4は組み合わされてヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^5はHあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^4とR^5およびそれらが結合している炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；
R^6、R^7、およびR^8はそれぞれ独立して、H、フルオロ、ヒドロキシル、アミノ、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたヘテロアルキル、あるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^9は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；
R^{10}は、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、または－（C_3－C_6）シクロアルキルであり；
あるいは、R^9とR^{10}は組み合わされて、ヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキルの環を形成し；
R^{11}とR^{12}はそれぞれ独立して、Hあるいは－（C_1－C_6）アルキル－N（H）S（O）$_2$N$R^{25}R^{26}$であり；
R^{15}、R^{16}、R^{17}、およびR^{18}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－

C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、または－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり；
Xは、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）（C_6－C_{10}）アリール－、あるいは－SO_2（C_1－C_6）アルキル－であり；
Yは、単結合、－O－、－S－、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－、－（C_2－C_6）アルケニル－、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－O－（C_1－C_6）アルキル－、－O（C_6－C_{10}）アリール－、－N（R^{24}）（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_6）アルキル－、－C（O）（C_1－C_6）アルキル－、－S（C_1－C_6）アルキル－、－SO_2（C_1－C_6）アルキル－、－C（O）NH（C_1－C_6）アルキル－、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル－、随意に置換された－C（O）N（R^{24}）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）C（O）アリール－、随意に置換された－N（R^{24}）SO_2アリール－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；
ZはH、ハロゲン、－NH_2、－CN、－CF_3、－CO_2H、－（C_1－C_{12}）アルキル、－（C_2－C_{12}）アルケニル、－CH＝（（C_3－C_7）シクロアルキル）、－（C_2－C_{12}）アルキニル、－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－O－（C_1－C_{12}）－アルキル、－S－（C_1－C_{12}）－アルキル、－O－（C_3－C_{10}）［随意に置換された（C_3－C_7）シクロアルキル］、－O－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_{12}）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_{12}）アルキル－CN、－S－（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_{12}）アルキル、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－（C_3－C_7）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；
R^{21}とR^{22}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－CO_2H、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、－C（O）O（C_1－C_6）アルキル、－C（O）O（C_1－C_6）ハロアルキル、－C（＝NH）（C_1－C_6）アルキル、－C（＝NH）N（R^{31}）$_2$、－C（O）N（R^{31}）$_2$、または－SO_2N（R^{31}）$_2$であり；
あるいは、R^{21}とR^{22}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{31}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、２つのR^{31}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R^{23}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{24}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{25}とR^{26}はそれぞれ独立して、Hまたは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^{25}とR^{26}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成する。R^{27}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－$NR^{23}R^{24}$、－NHC（O）R^{23}、－NHC（O）$NR^{23}R^{24}$、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルアミノ、－（C_1－C_6）アルコキシ、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、あるいは

－Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
あるいは、Ｒ^{1}とＲ^{27}、およびそれらが結合している原子は、随意に置換された５または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{28}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{23}、－ＮＣ（Ｏ）ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキル、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキルアミノ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、あるいは－Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
あるいは、Ｒ^{2}とＲ^{28}、およびそれらが結合している原子は、随意に置換された５または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；
ｐは０、１、または、２であり、
ｑは０、１、または２である。

【０４１３】

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

【０４１４】

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

【０４１５】

一実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－ＣＨ$_3$である。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23}である。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨである。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}はＨである。

【０４１６】

別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｒ^{18}はＨである。

【０４１７】

別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｒ^{3}はＨである。

【０４１８】

別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｒ^{5}はＨである。

【０４１９】

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

【０４２０】

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

【０４２１】

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

【０４２２】

別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、R^{10}はＨである。

【０４２３】

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

【０４２４】

別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨである。

【０４２５】

別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－C_1－C_6アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ$R^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、R^{12}はＨであり、R^{11}は－CH_2Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮH_2である。

【０４２６】

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

【０４２７】

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

【０４２８】

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

施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり、Ｒ^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$であり、Ｒ^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。さらなる実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}、あるいは－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＨＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$であり、Ｒ^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０４２９】

別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｘは二置換ヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＶ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、および－ＮＯ$_{2}$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＶ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＶ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、あるいは－ＮＯ$_{2}$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＶ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＶ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、あるいは－ＮＯ$_{2}$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＶ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリミジニルである。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。

【０４３０】

別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－

である。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｙは－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニルである。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。

【０４３１】

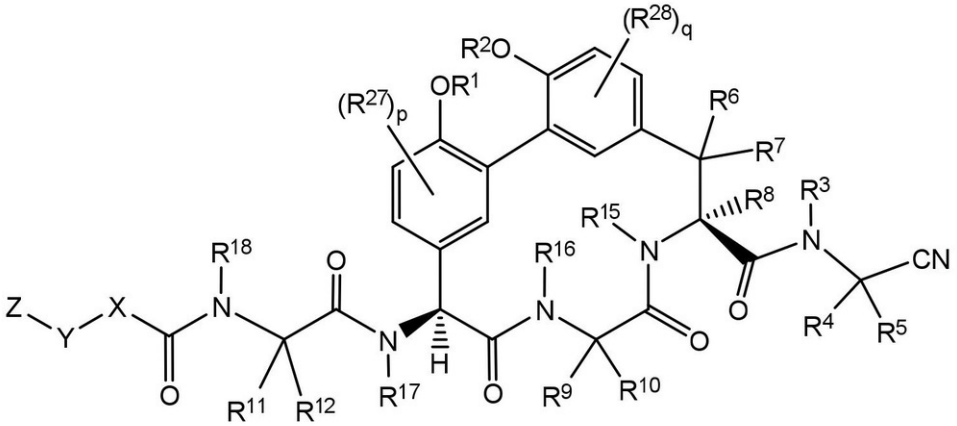
別の実施形態では、Ｚが－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキルである、式（ＩＶ）の化合物がある。さらなる実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルである。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ２－Ｃ１２）アルケニルである。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ１－Ｃ８）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＶ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０４３２】

別の実施形態において、式（ＩＶａ）の構造を有する式（ＩＶ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグがあり：

【０４３３】

【化４５】



式 (IVa);

式中、

Ｒ１とＲ２はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－ＣＨ２ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ２ＮＨ２、－ＣＨ２ＣＨ（ヘテロシクロアルキル）ＣＨ２ＮＨ２、－ＣＨ２Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＣＨ２Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＣＨ２ＣＮ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２、－

（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２３）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＮＲ２１Ｒ２２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２３）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２３）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２３）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２３Ｃ（＝ＮＨ）ＮＲ２１Ｒ２２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２３Ｃ（＝ＮＨ）Ｒ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－［（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２］２、－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、Ｒ１とＲ２、およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ３はＨあるいは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
Ｒ４は、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＨ、－（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２であり；
あるいは、Ｒ３とＲ４は組み合わされてヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ５はＨあるいは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
あるいは、Ｒ４とＲ５およびそれらが結合している炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；
Ｒ６、Ｒ７、およびＲ８はそれぞれ独立して、Ｈ、フルオロ、ヒドロキシル、アミノ、随意に置換されたアルキル、ヘテロアルキル、あるいは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
Ｒ９は、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、または－（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキルであり；
Ｒ１０は、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、または－（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキルであり；
あるいは、Ｒ９とＲ１０は組み合わされて、ヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキルの環を形成し；
Ｒ１１とＲ１２はそれぞれ独立して、Ｈおよび－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）２ＮＲ２５Ｒ２６であり；
Ｒ１５、Ｒ１６、Ｒ１７、およびＲ１８はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２３、または－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２であり；
Ｘは、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ６－Ｃ１０）アリール－、あるいは－ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－であり；
Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ（Ｃ６－Ｃ１０）アリール－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｓ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２４）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２アリール－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；
ＺはＨ、ハロゲン、－ＮＨ２、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルケニル、－ＣＨ＝（（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル）、－（Ｃ

$_2$－C_{12}）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－Ｏ－（C_1－C_{12}）－アルキル、－Ｓ－（C_1－C_{12}）－アルキル、－Ｏ－（C_3－C_{10}）［随意に置換された（C_3－C_7）シクロアルキル］、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－ＯＲ^{23}、－（C_1－C_{12}）アルキル－ＯＲ^{23}、－（C_1－C_{12}）アルキル－ＣＮ、－Ｓ－（C_1－C_{12}）アルキル、－Ｎ（Ｒ^{24}）（C_1－C_{12}）アルキル、－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）（C_1－C_{12}）アルキル、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－（C_3－C_7）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；

Ｒ^{21}とＲ^{22}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－CO_2Ｈ、－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6）ハロアルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）（C_1－C_6）アルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｒ^{31}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{31}）$_2$、または－SO_2Ｎ（Ｒ^{31}）$_2$であり；

あるいは、Ｒ^{21}とＲ^{22}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

Ｒ^{31}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；

あるいは、２つのＲ^{31}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

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

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

Ｒ^{25}とＲ^{26}はそれぞれ独立して、Ｈまたは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルであり；

あるいは、Ｒ^{25}とＲ^{26}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成する。Ｒ^{27}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{23}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルアミノ、－（C_1－C_6）アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6）アルキル、あるいは－Ｓ（Ｏ）$_2$（C_1－C_6）アルキルであり；

あるいは、Ｒ^{1}とＲ^{27}、およびそれらが結合している原子は、随意に置換された５または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；

Ｒ^{28}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{23}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（C_1－C_6）ヘテロアルキルアミノ、－（C_1－C_6）アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6）アルキル、あるいは－Ｓ（Ｏ）$_2$（C_1－C_6）アルキルであり；

あるいは、Ｒ^{2}とＲ^{28}、およびそれらが結合している原子は、随意に置換された５または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；

ｐは０、１、または、２であり、および、

ｑは０、１、または２である。

【０４３４】

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

【０４３５】

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

【０４３６】

一実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－CH_3であ

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

【０４３７】

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

【０４３８】

別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、R^{3}はＨである。

【０４３９】

別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、R^{5}はＨである。

【０４４０】

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

【０４４１】

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

【０４４２】

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

【０４４３】

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

【０４４４】

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

【０４４５】

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

【０４４６】

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

C_1-C_6アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{25}Ｒ^{26}である。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$である。

【０４４７】

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

【０４４８】

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

【０４４９】

別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、Ｈあるいは－（C_1-C_6）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、－（C_1-C_6）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－（C_1-C_6）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－（C_1-C_6）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり、Ｒ^{2}はＨである。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$であり、Ｒ^{2}はＨである。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。さらなる実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－（C_1-C_6）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり、Ｒ^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$であり、Ｒ^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－（C_1-C_6）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。さらなる実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（C_1-C_6）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}、あるいは－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$であり、Ｒ^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０４５０】

別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｘは二置換ヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（Ｉ

Ｖａ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、および－ＮＯ$_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＶａ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＶａ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、あるいは－ＮＯ$_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＶａ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＶａ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、あるいは－ＮＯ$_2$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＶａ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリミジニルである。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。

【０４５１】

別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－である。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｙは－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニルである。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。

【０４５２】

別の実施形態では、Ｚが－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキルである、式（ＩＶａ）の化合物がある。さらなる実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルである。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{12}$）アルケニルである。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶａ）の化

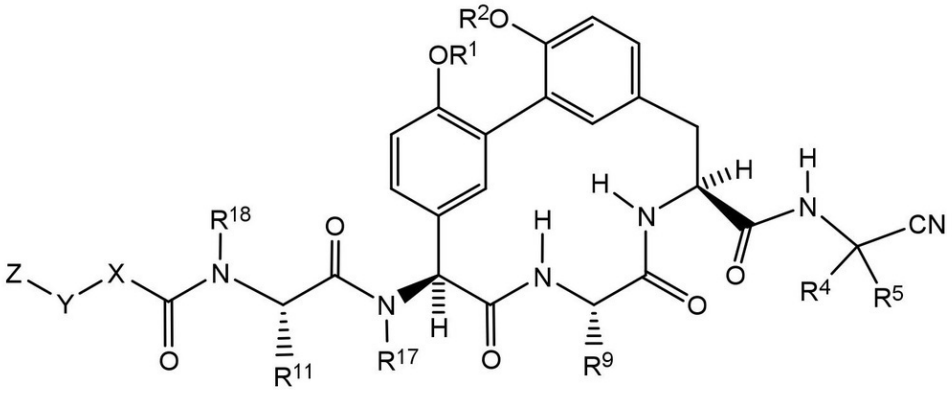
合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０４５３】

別の実施形態において、式（ＩＶｂ）の構造を有する式（ＩＶ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグがあり：

【０４５４】

【化４６】



式 (IVb);

式中、

R^1とR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－CH_2C（Ｏ）NH_2、－CH_2C（Ｏ）Ｎ（Ｈ）CH_2CN、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ（R^{23}）Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ（R^{23}）Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝ＮＨ）$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝ＮＨ）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－［（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$］$_2$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；

あるいは、R^1とR^2、およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^4は、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ＯＨ、－（C_3－C_6）シクロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）NH_2であり；

R^5はＨあるいは－（C_1－C_6）アルキルであり；

あるいは、R^4とR^5およびそれらが結合している炭素原子は、シクロプロピル環を形成し；

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

R^{11}は、－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2NR^{25}R^{26}$であり；

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

Ｘは、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ６－Ｃ１０）アリール－、あるいは－ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－であり；
Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ（Ｃ６－Ｃ１０）アリール－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｓ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２４）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２アリール－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；
ＺはＨ、ハロゲン、－ＮＨ２、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルケニル、－ＣＨ＝（（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル）、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）－アルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ１０）［随意に置換された（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル］、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＣＮ、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｒ２１とＲ２２はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＣＯ２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｒ３１）２、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ３１）２、または－ＳＯ２Ｎ（Ｒ３１）２であり；
あるいは、Ｒ２１とＲ２２およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ３１はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
あるいは、２つのＲ３１およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ２３はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
Ｒ２４はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
Ｒ２５とＲ２６はそれぞれ独立して、Ｈまたは随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
あるいは、Ｒ２５とＲ２６およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０４５５】

一実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－ＣＨ３である。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－ＣＨ２ＣＨ３である。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は

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

【０４５６】

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

【０４５７】

別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、R^{5}はＨである。

【０４５８】

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

【０４５９】

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

【０４６０】

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

【０４６１】

別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2NH_2$である。

【０４６２】

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

は、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。さらなる実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり、Ｒ^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$であり、Ｒ^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。さらなる実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}、あるいは－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＨＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$である。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$であり、Ｒ^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０４６３】

別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｘは二置換ヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＶｂ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、および－ＮＯ$_{2}$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＶｂ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＶｂ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、あるいは－ＮＯ$_{2}$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＶｂ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＶｂ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、あるいは－ＮＯ$_{2}$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＶｂ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリミジニルである。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。

【０４６４】

別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換さ

れたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－である。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｙは－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニルである。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。

【０４６５】

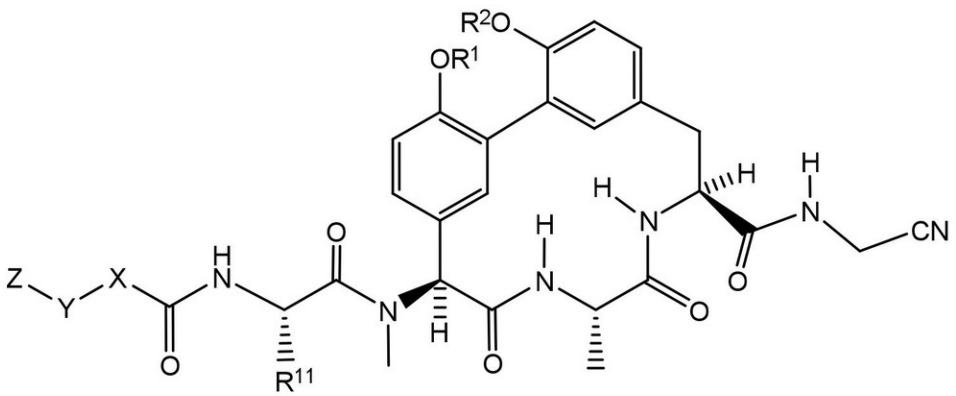
別の実施形態では、Ｚが－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキルである、式（ＩＶｂ）の化合物がある。さらなる実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルである。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ２－Ｃ１２）アルケニルである。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ１－Ｃ８）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＶｂ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０４６６】

別の実施形態において、式（ＩＶｃ）の構造を有する式（ＩＶ）の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグがあり：

【０４６７】

【化４７】



式 (IVc);

式中、

Ｒ１とＲ２はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－ＣＨ２ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ２ＮＨ２、－ＣＨ２ＣＨ（ヘテロシクロアルキル）ＣＨ２ＮＨ２、－ＣＨ２Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＣＨ２Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＣＨ２ＣＮ、－（Ｃ

$_1$－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝NH）$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝NH）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－［（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$］$_2$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、あるいは随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；

あるいは、R^1とR^2、およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{11}は、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）S（O）$_2NR^{25}R^{26}$であり；

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

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

ZはH、ハロゲン、－NH_2、－CN、－CF_3、－CO_2H、－（C_1－C_{12}）アルキル、－（C_2－C_{12}）アルケニル、－CH＝（（C_3－C_7）シクロアルキル）、－（C_2－C_{12}）アルキニル、－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－O－（C_1－C_{12}）－アルキル、－S－（C_1－C_{12}）－アルキル、－O－（C_3－C_{10}）［随意に置換された（C_3－C_7）シクロアルキル］、－O－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_{12}）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_{12}）アルキル－CN、－S－（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）（C_1－C_{12}）アルキル、－N（R^{24}）C（O）（C_1－C_{12}）アルキル、随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－（C_3－C_7）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、あるいは随意に置換されたヘテロアリールであり；

R^{21}とR^{22}はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－CO_2H、－C（O）（C_1－C_6）アルキル、－C（O）O（C_1－C_6）アルキル、－C（O）O（C_1－C_6）ハロアルキル、－C（＝NH）（C_1－C_6）アルキル、－C（＝NH）N（R^{31}）$_2$、－C（O）N（R^{31}）$_2$、または－SO_2N（R^{31}）$_2$であり；

あるいは、R^{21}とR^{22}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{31}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；

あるいは、２つのR^{31}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{23}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{24}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{25}とR^{26}はそれぞれ独立して、Hまたは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルであり；
あるいは、R^{25}とR^{26}およびそれらが結合している窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０４６８】

別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ$R^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$$NH_2$である。

【０４６９】

別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、Ｈあるいは－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ$R^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ$R^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ$R^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ$R^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ－$CH_2CH_2NH_2$である。さらなる実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ$R^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ$R^{21}R^{22}$である。さらなる実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ$R^{21}R^{22}$、あるいは－CH_2ＣＨ（ＯＨCH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、－CH_2ＣＨ（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－CH_2ＣＨ（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、R^1は－CH_2ＣＨ（ＯＨ）CH_2NH_2であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2およびそれらが結合している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０４７０】

別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｘは二置換ヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＶｃ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、ＯR^{23}、－Ｎ$R^{25}R^{26}$、および－NO_2からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＶｃ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、式（ＩＶｃ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－

Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、あるいは－ＮＯ$_{2}$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＶｃ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＶｃ）の化合物があり、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、あるいは－ＮＯ$_{2}$からそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルからそれぞれ独立して選択された置換基で二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態において、式（ＩＶｃ）の化合物があり、Ｘはメチルで二置換されたピリミジニルである。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。

【０４７１】

別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－である。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｙは－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニルである。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－である。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。

【０４７２】

別の実施形態では、Ｚが－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルである、式（ＩＶｃ）の化合物がある。さらなる実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルである。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$）アルキルである。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$）アルケニルである。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、あるいはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（ＩＶｃ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０４７３】

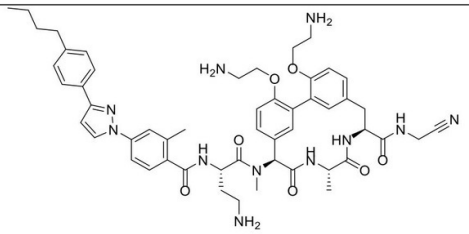
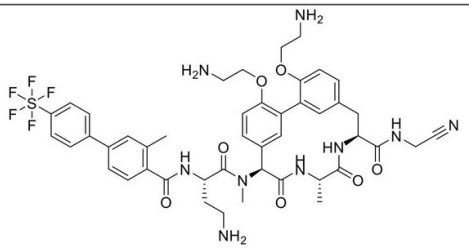
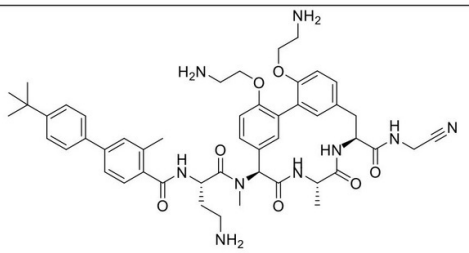
いくつかの実施形態において、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、

（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、および、（ＩＶｃ）の化合物は、表１に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグから選択される。

【０４７４】

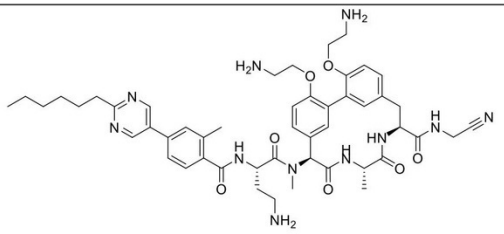
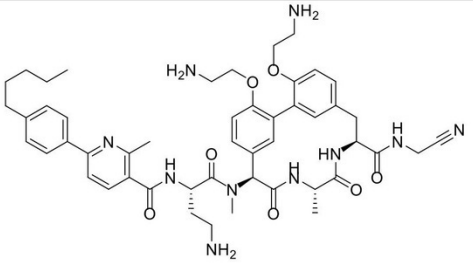
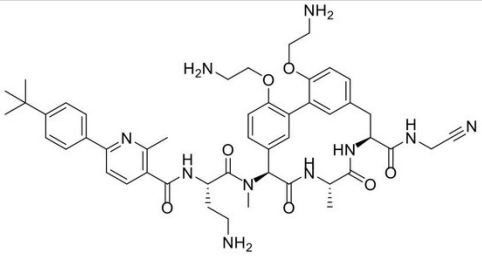
【表１－１】

表 1

Cp. #	名前	構造
201	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-[3-(4-ブチルフェニル)ピラゾール-1-イル]-2-メチル-ベンゾイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
202	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-メチル-4-[4-(ペンタフルオロ-lambda6-スルファニル)フェニル]ベンゾイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
203	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチル-ベンゾイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

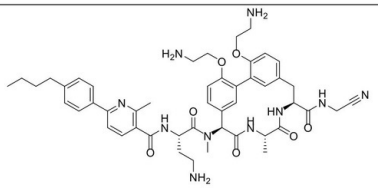
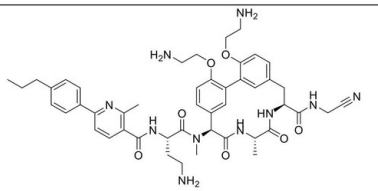
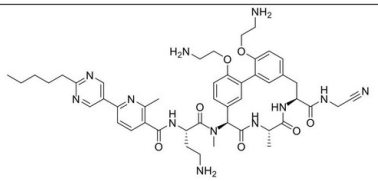
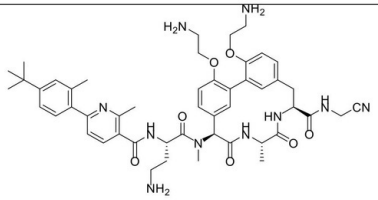
【０４７５】

【表１－２】

Cp. #	名前	構造
204	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-(2-ヘキシルピリミジン-5-イル)-2-メチル-ベンゾイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
205	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-メチル-6-(4-ペンチルフェニル)ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
206	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

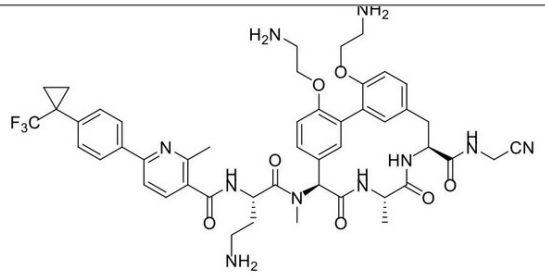
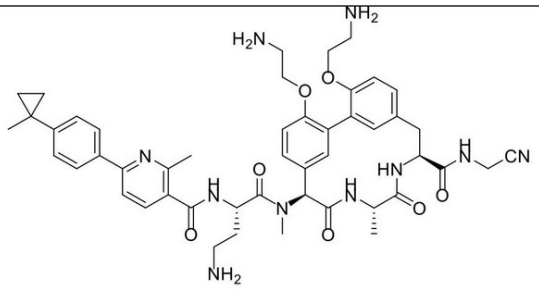
【０４７６】

【表１－３】

Cp. #	名前	構造
207	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-ブチルフェニル)-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
208	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-メチル-6-(4-プロピルフェニル)ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
209	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-メチル-6-(2-ペンチルピリミジン-5-イル)ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
210	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

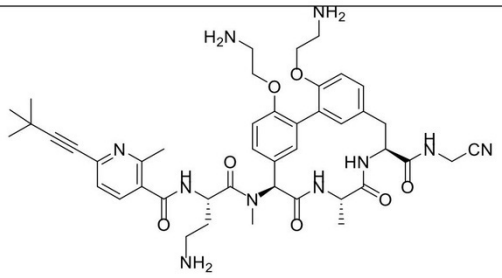
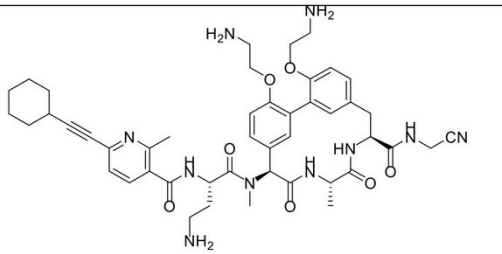
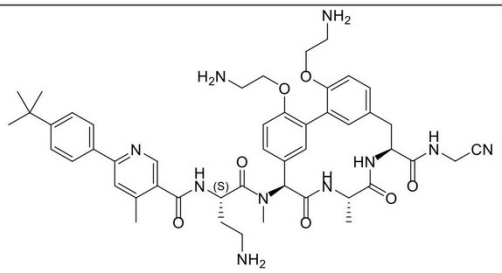
【０４７７】

【表１－４】

Cp. #	名前	構造
211	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-メチル-6-[4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]フェニル]ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
212	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-メチル-6-[4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

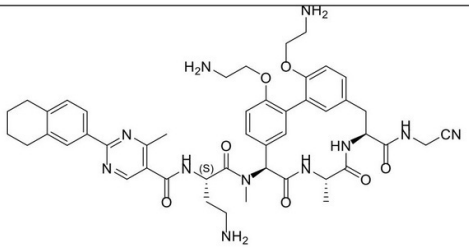
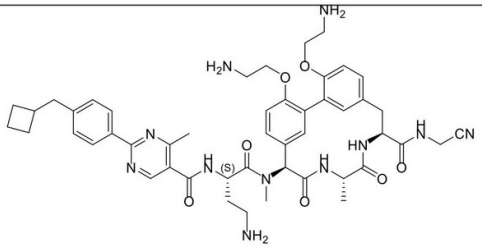
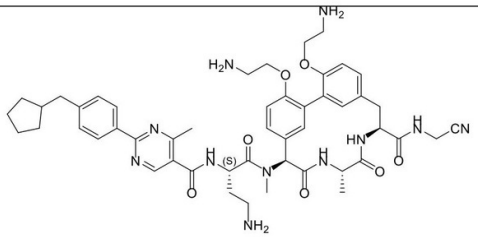
【０４７８】

【表１－５】

Cp. #	名前	構造
213	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
214	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(2-シクロヘキシルエチニル)-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
215	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

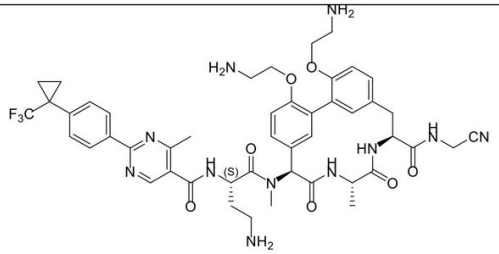
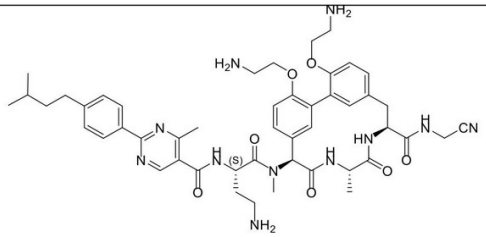
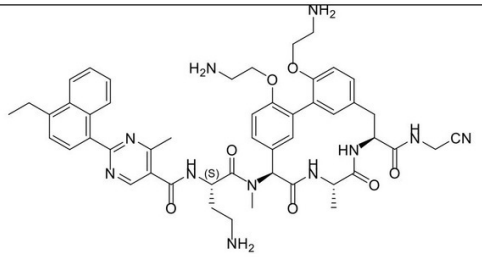
【０４７９】

【表１－６】

Cp. #	名前	構造
216	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[(4-メチル-2-テトラリン-6-イル-ピリミジン-5-カルボニル)アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
217	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(シクロブチルメチル)フェニル]-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
218	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(シクロペンチルメチル)フェニル]-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

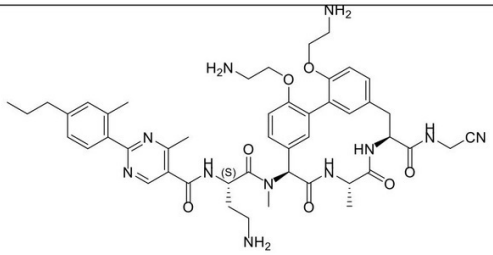
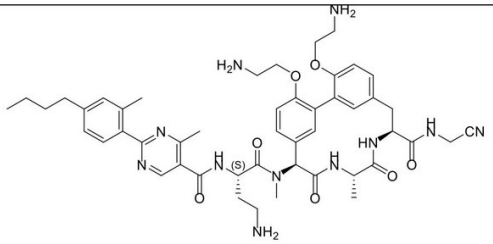
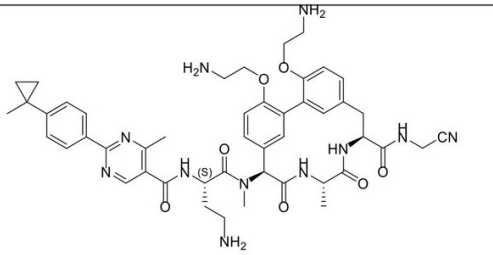
【０４８０】

【表１－７】

Cp. #	名前	構造
219	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-メチル-2-[4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]フェニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
220	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-イソペンチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
221	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-エチル-1-ナフチル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

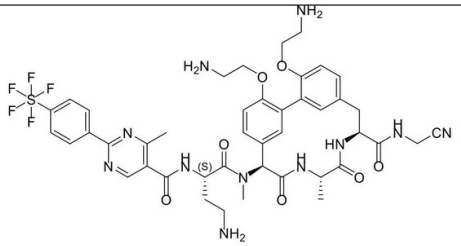
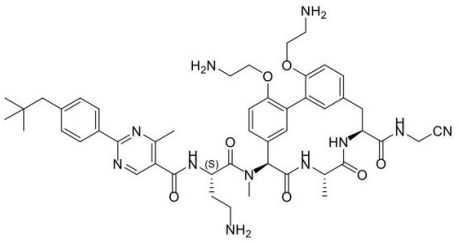
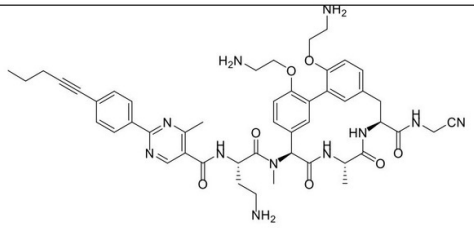
【０４８１】

【表１－８】

Cp. #	名前	構造
222	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-メチル-2-(2-メチル-4-プロピルフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
223	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-ブチル-2-メチル-フェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
224	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-メチル-2-[4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

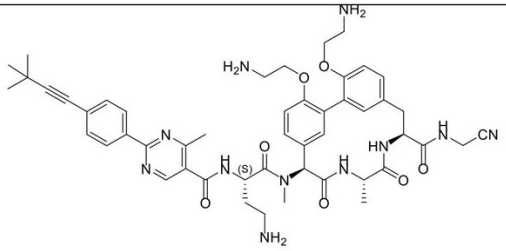
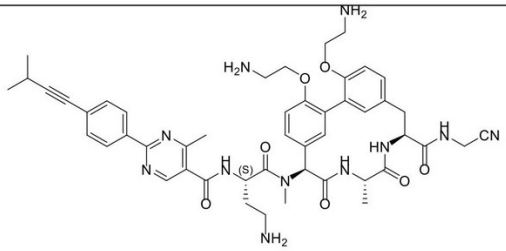
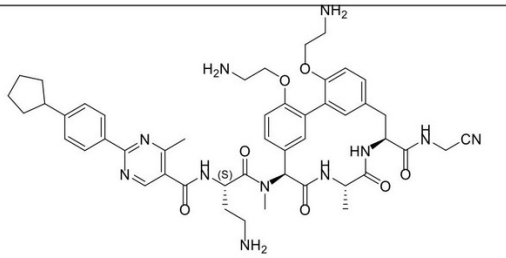
【０４８２】

【表１－９】

Cp.#	名前	構造
225	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-メチル-2-[4-(ペンタフルオロ-lambda6-スルファニル)フェニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
226	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(2,2-ジメチルプロピル)フェニル]-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
227	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-メチル-2-(4-ペンタ-1-イニルフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

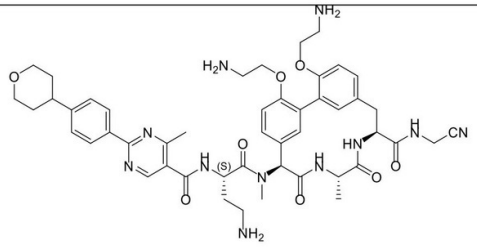
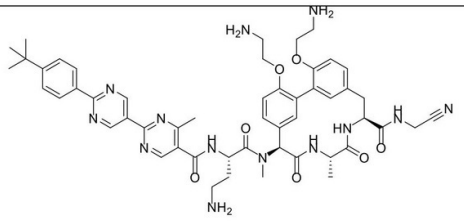
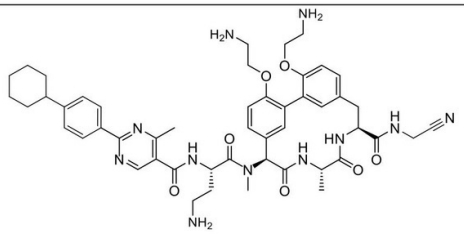
【０４８３】

【表１－１０】

Cp. #	名前	構造
228	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
229	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-メチル-2-(3-メチルブタ-1-イニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
230	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-シクロペンチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

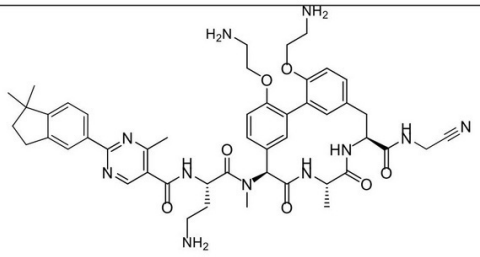
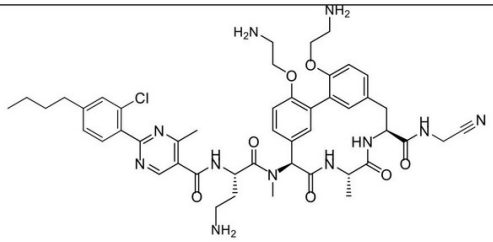
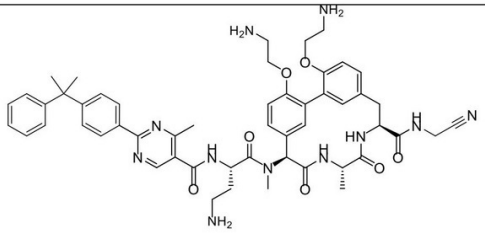
【０４８４】

【表１－１１】

Cp.#	名前	構造
231	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-メチル-2-(4-テトラヒドロピラン-4-イルフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
232	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[2-(4-tert-ブチルフェニル)ピリミジン-5-イル]-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
233	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-シクロヘキシルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

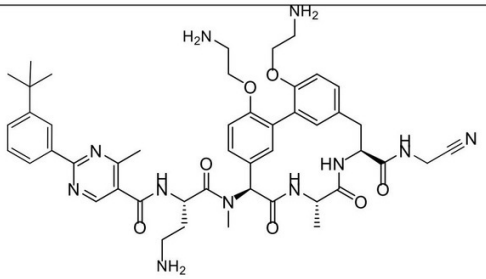
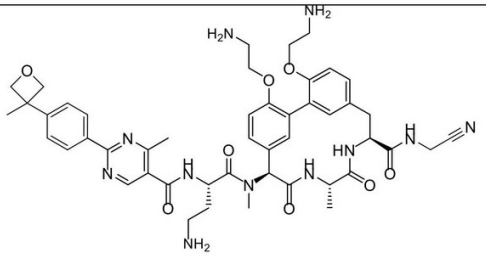
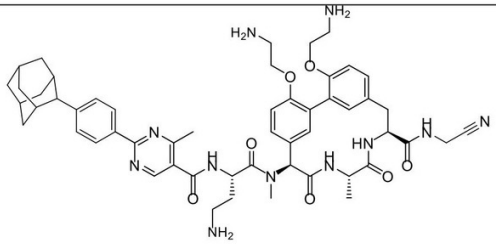
【０４８５】

【表１－１２】

Cp. #	名前	構造
234	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(1,1-ジメチルインダン-5-イル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
235	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-ブチル-2-クロロ-フェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
236	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-メチル-2-[4-(1-メチル-1-フェニル-エチル)フェニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

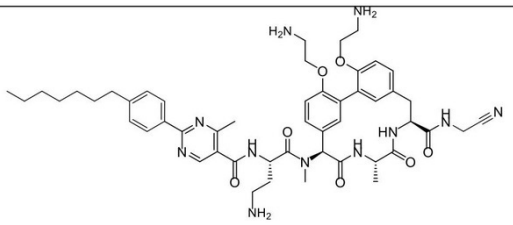
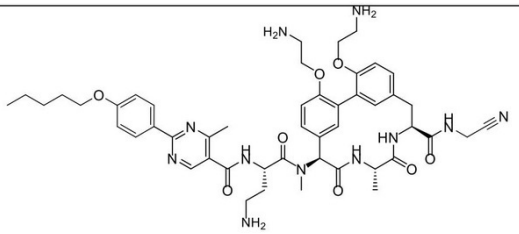
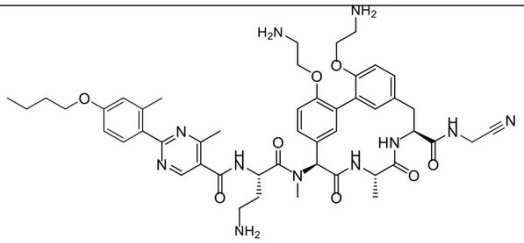
【０４８６】

【表１－１３】

Cp. #	名前	構造
237	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(3-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
238	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-メチル-2-[4-(3-メチルオキセタン-3-イル)フェニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
239	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-[4-(2-アダマンチル)フェニル]-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-4-アミノ-ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

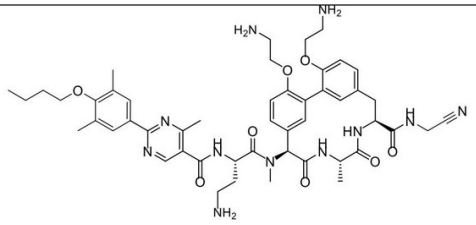
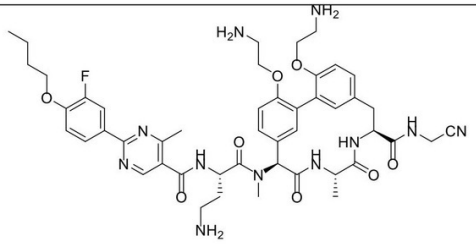
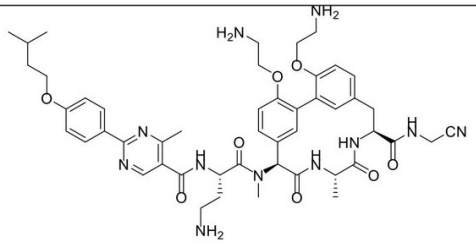
【０４８７】

【表１－１４】

Cp. #	名前	構造
240	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-ヘプチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
241	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-メチル-2-(4-ペントキシフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
242	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-ブトキシ-2-メチル-フェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

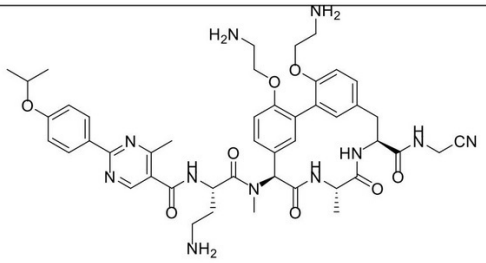
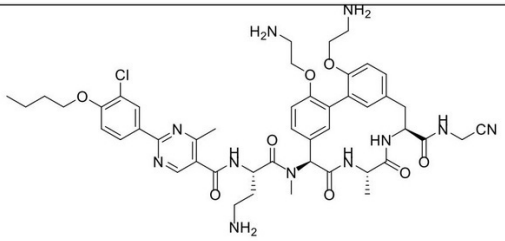
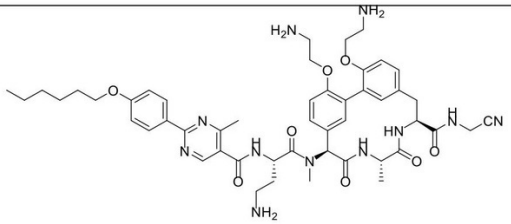
【０４８８】

【表１－１５】

Cp. #	名前	構造
243	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-ブトキシ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
244	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-ブトキシ-3-フルオロ-フェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
245	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-イソペンチルオキシフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

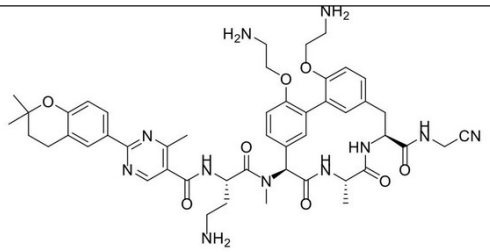
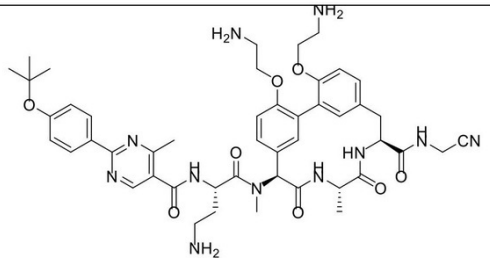
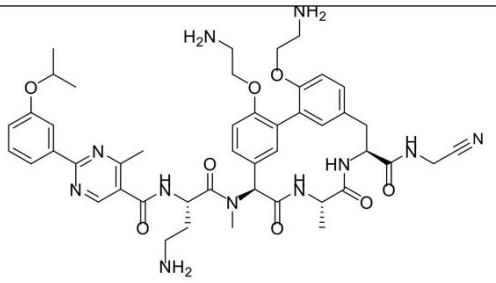
【０４８９】

【表１－１６】

Cp. #	名前	構造
246	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-イソプロポキシフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
247	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-ブトキシ-3-クロロ-フェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
248	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-ヘキソキシフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

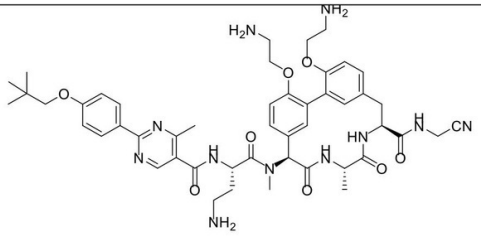
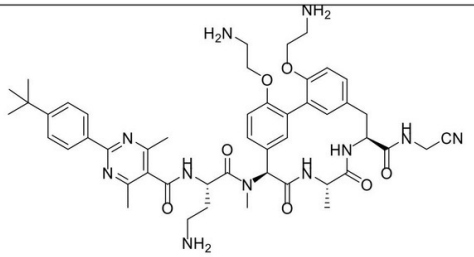
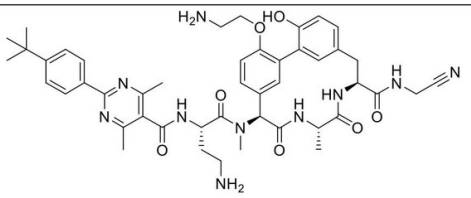
【０４９０】

【表１－１７】

Cp. #	名前	構造
249	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(2,2-ジメチルクロマン-6-イル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
250	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブトキシフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
251	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(3-イソプロポキシフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

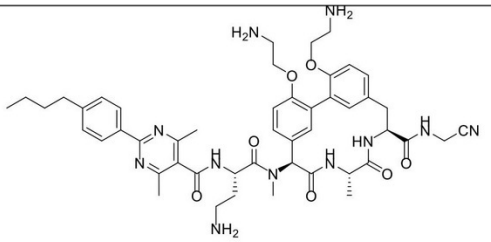
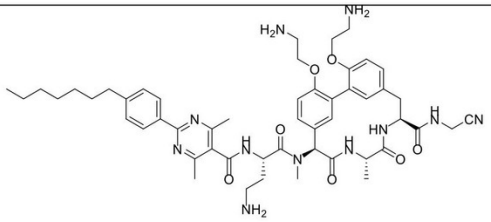
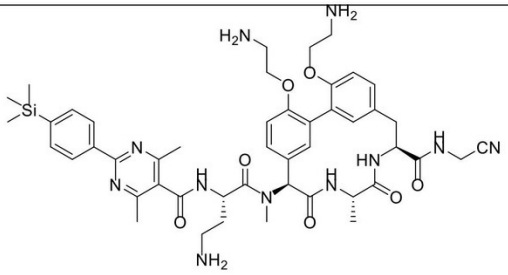
【０４９１】

【表１－１８】

Cp. #	名前	構造
252	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル]-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
253	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
254	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

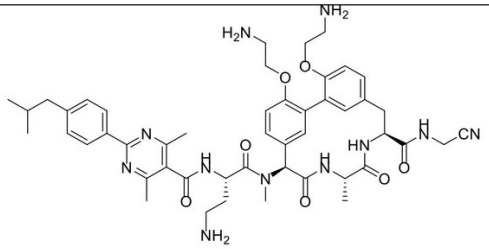
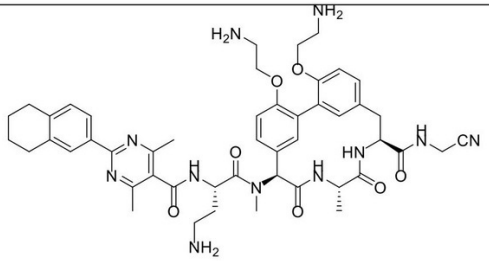
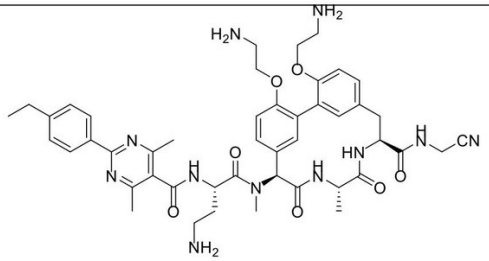
【０４９２】

【表１－１９】

Cp. #	名前	構造
255	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
256	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-ヘプチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
257	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-(4-トリメチルシリルフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

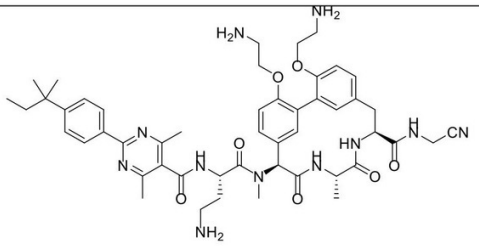
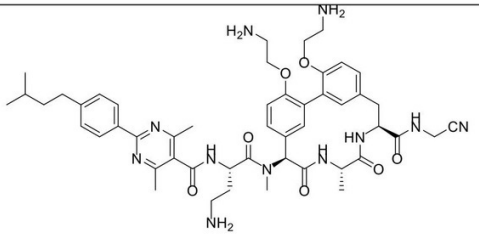
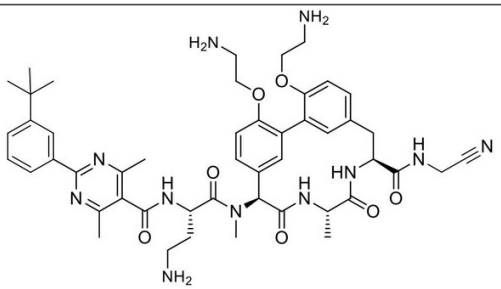
【０４９３】

【表１－２０】

Cp. #	名前	構造
258	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-イソブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
259	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[(4,6-ジメチル 2-テトラリン-6-イル-ピリミジン-5-カルボニル)アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
260	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-エチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

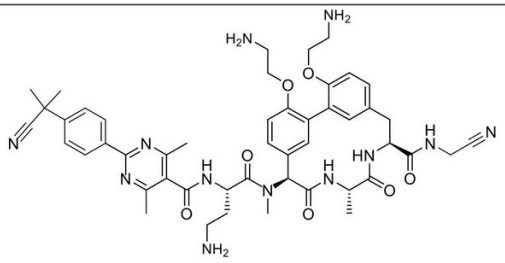
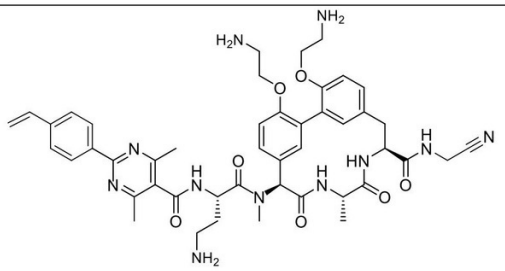
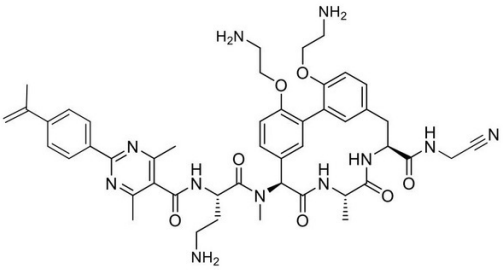
【０４９４】

【表１－２１】

Cp. #	名前	構造
261	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
262	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-イソペンチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
263	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(3-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

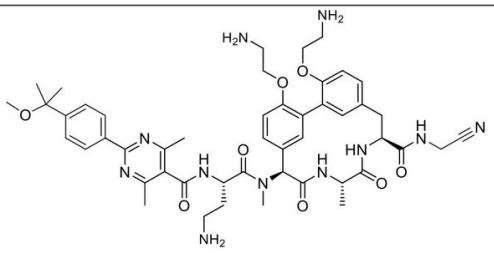
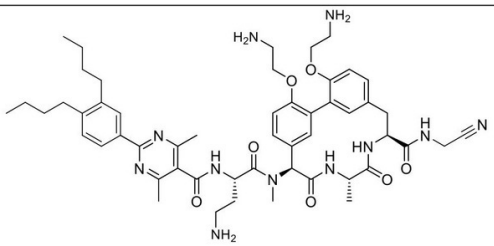
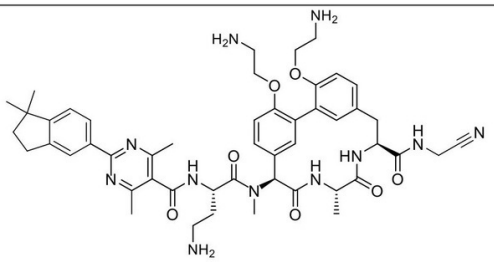
【０４９５】

【表１－２２】

Cp. #	名前	構造
264	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(1-シアノ-1-メチル-エチル)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
265	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-(4-ビニルフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
266	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-イソプロペニルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

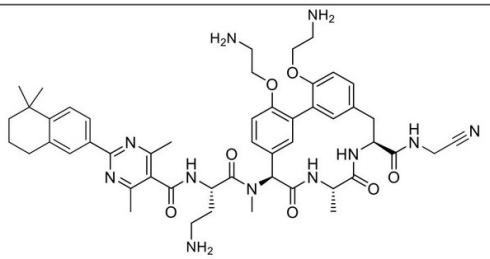
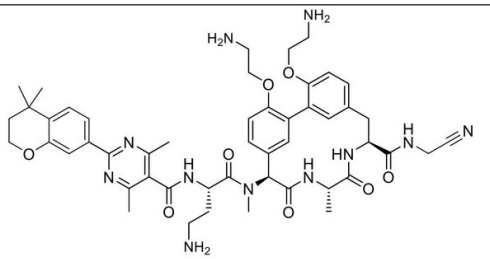
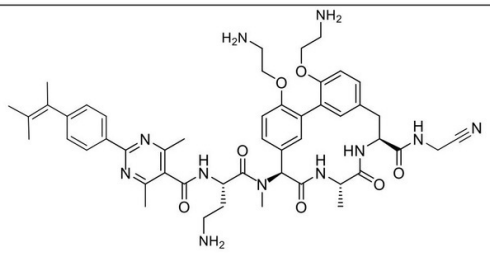
【０４９６】

【表１－２３】

Cp. #	名前	構造
267	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(1-メトキシ-1-メチル-エチル)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
268	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(3,4-ジブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
269	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(1,1-ジメチルインダン-5-イル)-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

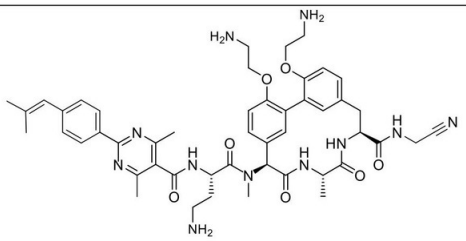
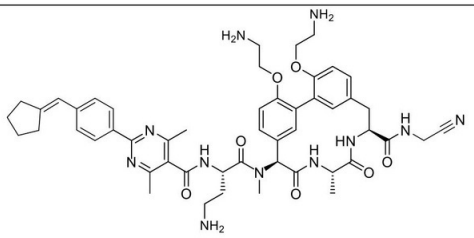
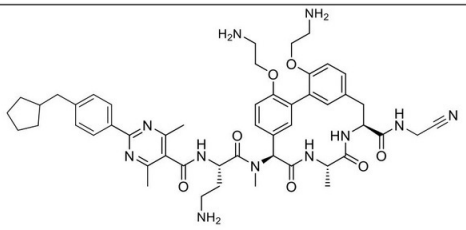
【０４９７】

【表１－２４】

Cp. #	名前	構造
270	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(1,1-ジメチルテトラリン-6-イル)-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
271	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4,4-ジメチルクロマン-7-イル)-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
272	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(1,2-ジメチルプロパ-1-エニル)フェニル]-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

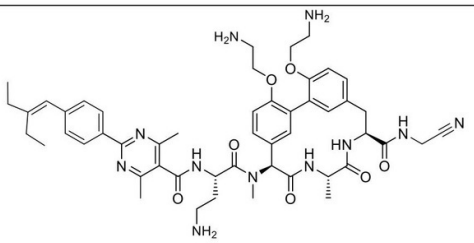
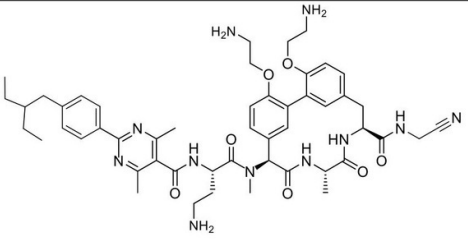
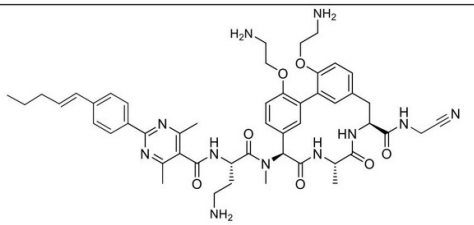
【０４９８】

【表１－２５】

Cp. #	名前	構造
273	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル-2-[4-(2-メチルプロパ-1-エニル)フェニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
274	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(シクロペンチリデンメチル)フェニル]-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
275	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(シクロペンチルメチル)フェニル]-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

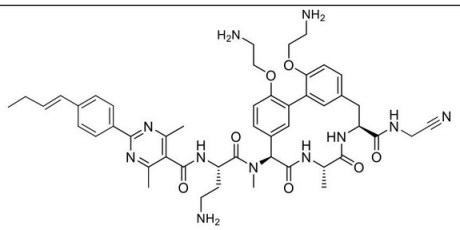
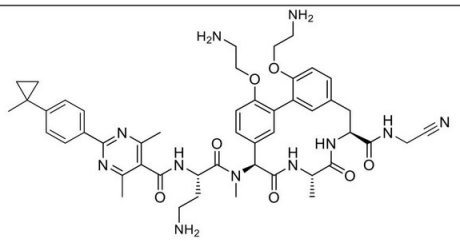
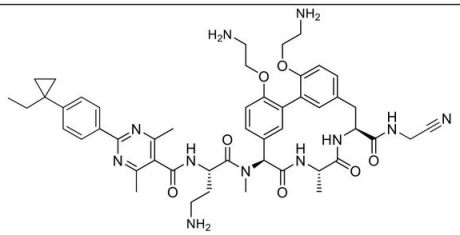
【０４９９】

【表１－２６】

Cp. #	名前	構造
276	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(2-エチルブタ-1-エニル)フェニル]-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
277	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(2-エチルブチル)フェニル]-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
278	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル-2-[4-[rac-(E)-ペンタ-1-エニル]フェニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

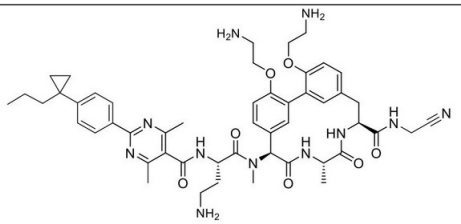
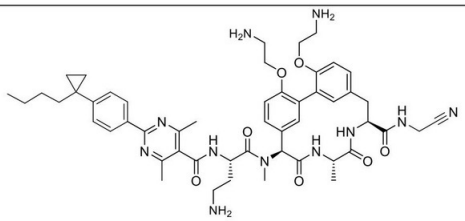
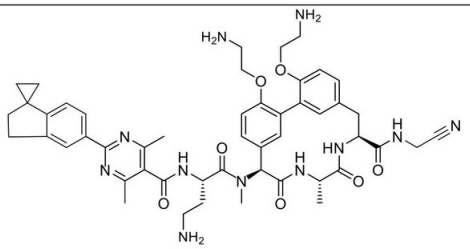
【０５００】

【表１－２７】

Cp. #	名前	構造
279	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル-2-[4-[rac-(E)-ブタ-1-エニル]フェニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
280	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル-2-[4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
281	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(1-エチルシクロプロピル)フェニル]-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

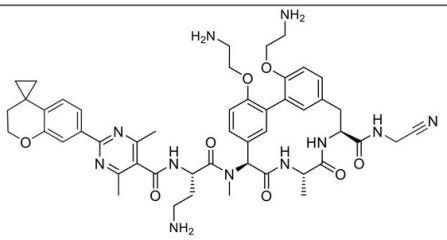
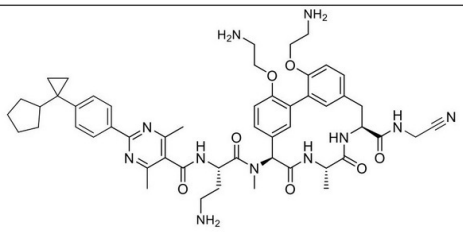
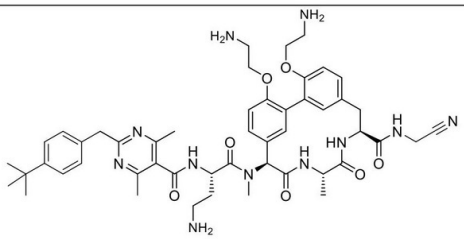
【０５０１】

【表１－２８】

Cp. #	名前	構造
282	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル-2-[4-(1-プロピルシクロプロピル)フェニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
283	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(1-ブチルシクロプロピル)フェニル]-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
284	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[(4,6-ジメチル-2-スピロ[シクロプロパン-1,1'-インダン]-5'-イル-ピリミジン-5-カルボニル)アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

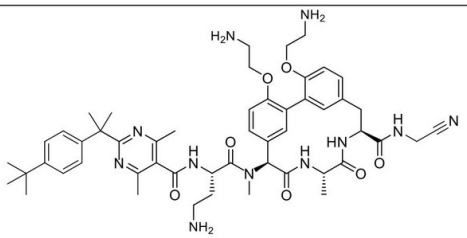
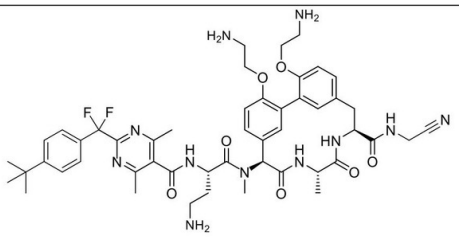
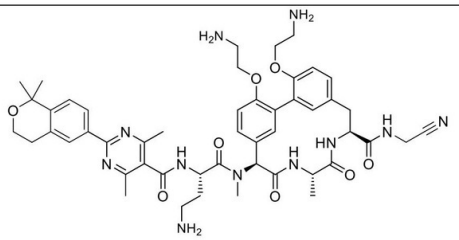
【０５０２】

【表１－２９】

Cp. #	名前	構造
285	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[(4,6-ジメチル-2-スピロ[クロマン -4,1'-シクロプロパン]-7-イル-ピリミジン-5-カルボニル)アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
286	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(1-シクロペンチルシクロプロピル)フェニル]-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
287	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[(4-tert-ブチルフェニル)メチル]-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

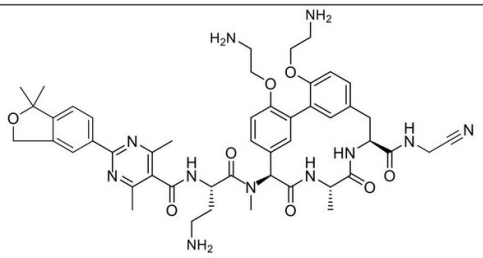
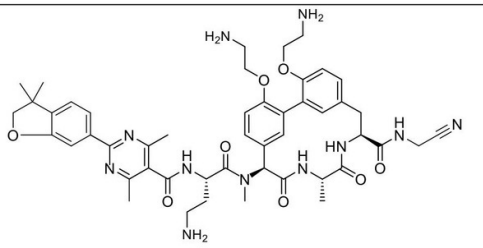
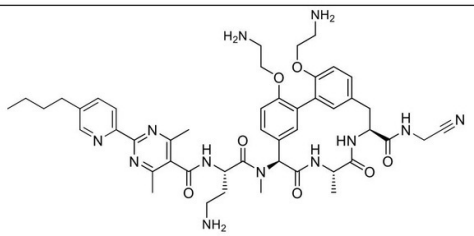
【０５０３】

【表１－３０】

Cp. #	名前	構造
288	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[1-(4-tert-ブチルフェニル)-1-メチル-エチル]-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
289	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[(4-tert-ブチルフェニル)-ジフルオロ-メチル]-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
290	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(1,1-ジメチルイソクロマン-6-イル)-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

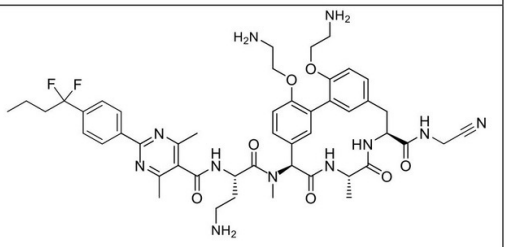
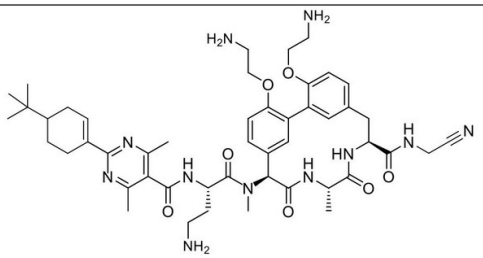
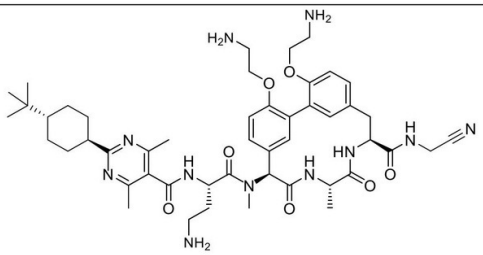
【０５０４】

【表１－３１】

Cp. #	名前	構造
291	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(2,2-ジメチル-3H-ベンゾフラン-5-イル)-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
292	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(3,3-ジメチル-2H-ベンゾフラン-6-イル)-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
293	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(5-ブチル-2-ピリジル)-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

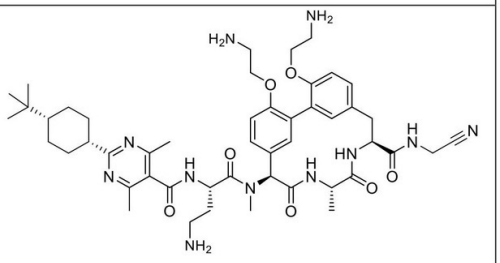
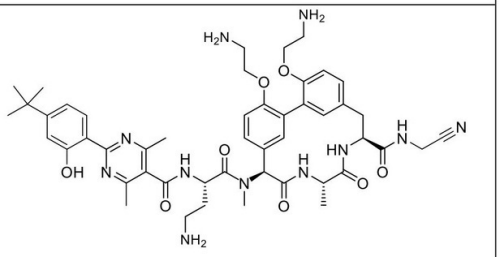
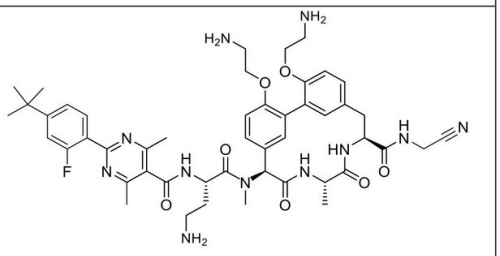
【０５０５】

【表１－３２】

Cp. #	名前	構造
294	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(1,1-ジフルオロブチル)フェニル]-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
295	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルシクロヘキセン-1-イル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
296	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

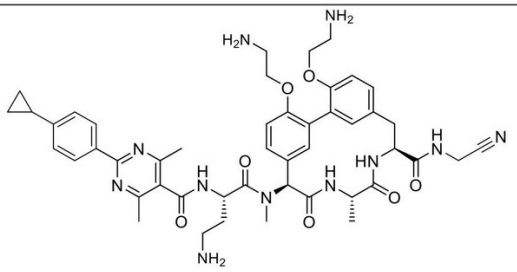
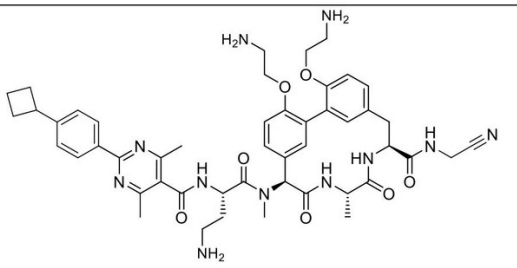
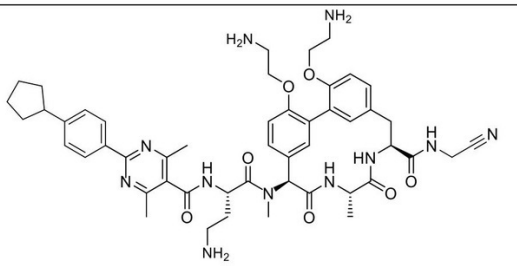
【０５０６】

【表１－３３】

Cp. #	名前	構造
297	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
298	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
299	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチル-2-フルオロ-フェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

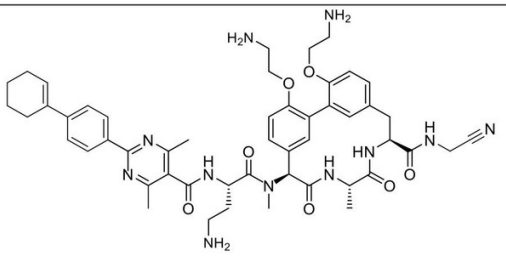
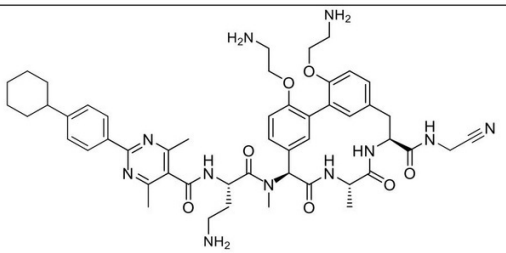
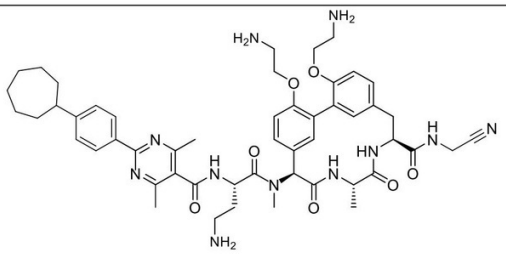
【０５０７】

【表１－３４】

Cp. #	名前	構造
300	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-シクロプロピルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
301	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-シクロブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
302	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-シクロペンチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

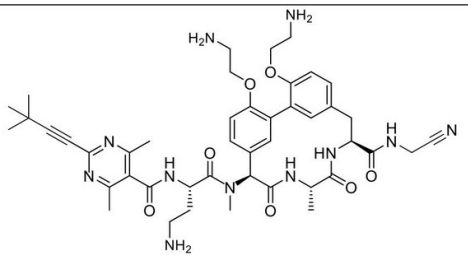
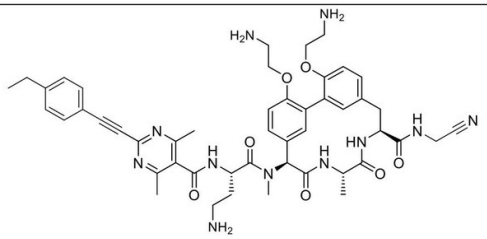
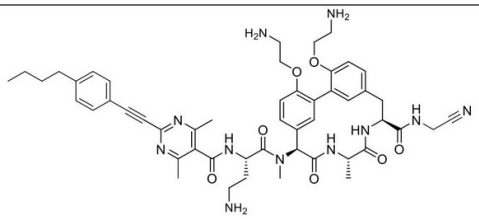
【０５０８】

【表１－３５】

Cp. #	名前	構造
303	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(シクロヘキセン-1-イル)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
304	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-シクロヘキシルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
305	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-シクロヘプチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

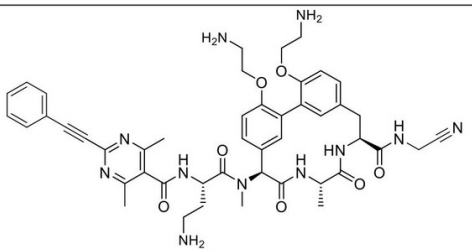
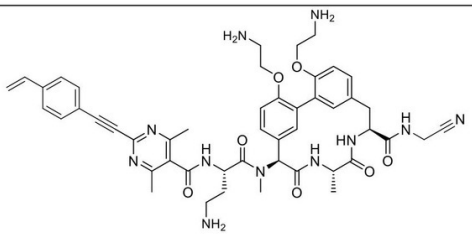
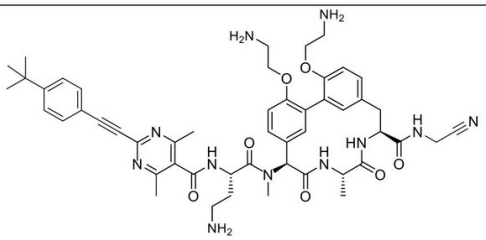
【０５０９】

【表１－３６】

Cp. #	名前	構造
306	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
307	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[2-(4-エチルフェニル)エチニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
308	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[2-(4-ブチルフェニル)エチニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

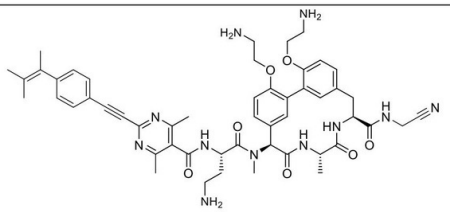
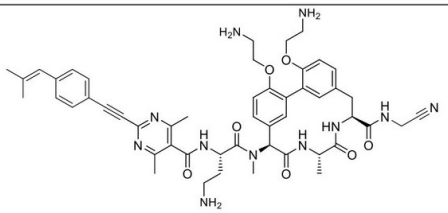
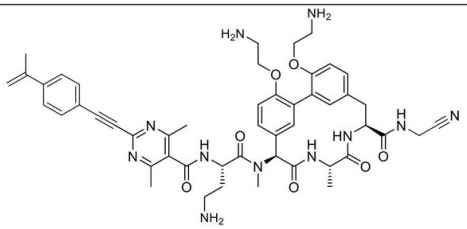
【０５１０】

【表１－３７】

Cp. #	名前	構造
309	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-(2-フェニルエチニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
310	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-[2-(4-ビニルフェニル)エチニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
311	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[2-(4-tert-ブチルフェニル)エチニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

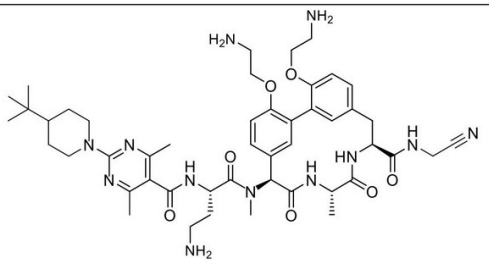
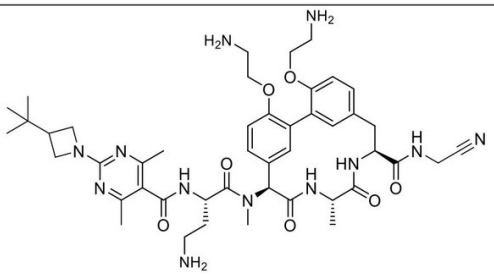
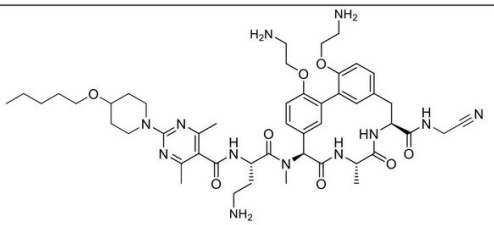
【０５１１】

【表１－３８】

Cp. #	名前	構造
312	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[2-[4-(1,2-ジメチルプロパ-1-エニル)フェニル]エチニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
313	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-[2-[4-(2-メチルプロパ-1-エニル)フェニル]エチニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
314	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[2-(4-イソプロペニルフェニル)エチニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

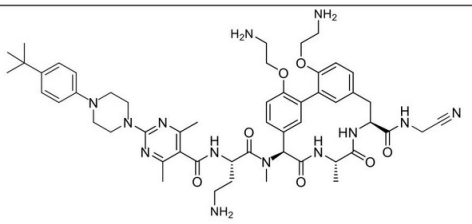
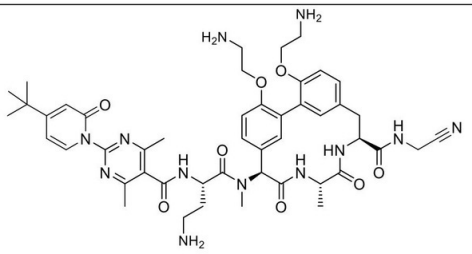
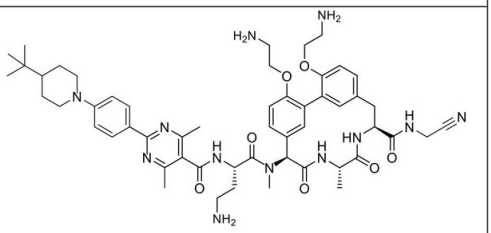
【０５１２】

【表１－３９】

Cp. #	名前	構造
315	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチル-1-ピペリジル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
316	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(3-tert-ブチルアゼチジン-1-イル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
317	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-(4-ペントキシ-1-ピペリジル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

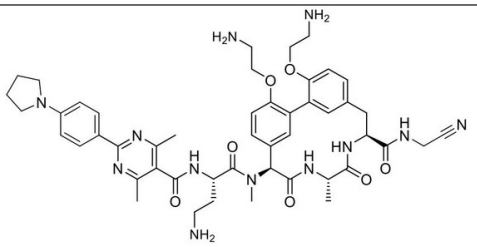
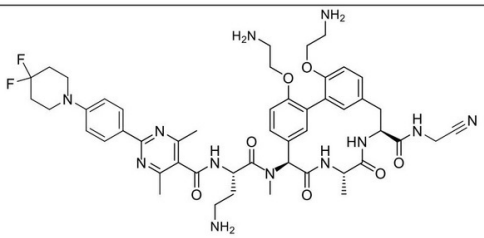
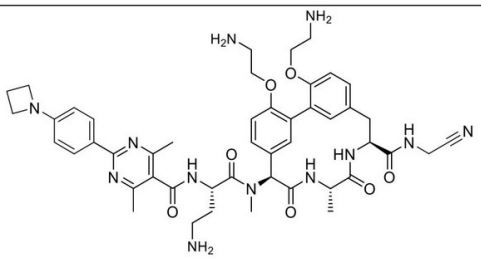
【０５１３】

【表１－４０】

Cp. #	名前	構造
318	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(4-tert-ブチルフェニル)ピペラジン-1-イル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
319	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチル-2-オキソ-1-ピリジル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
320	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(4-tert-ブチル-1-ピペリジル)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

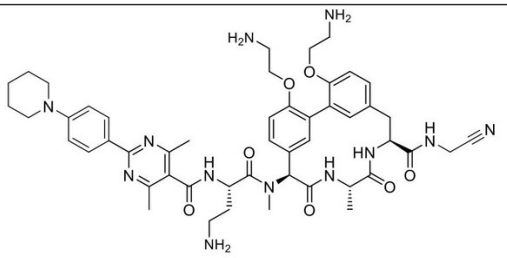
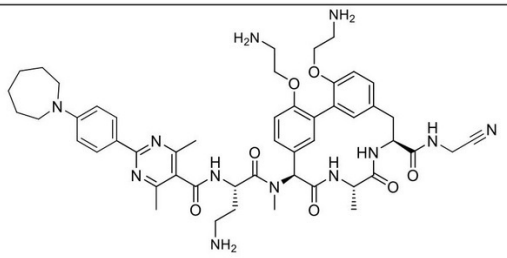
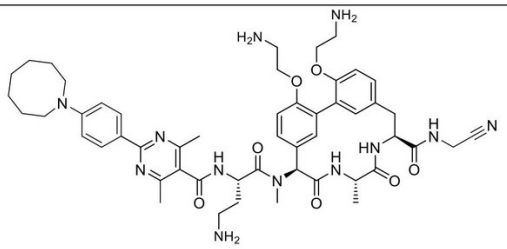
【０５１４】

【表１－４１】

Cp. #	名前	構造
321	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
322	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(4,4-ジフルオロ-1-ピペリジル)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
323	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(アゼチジン-1-イル)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

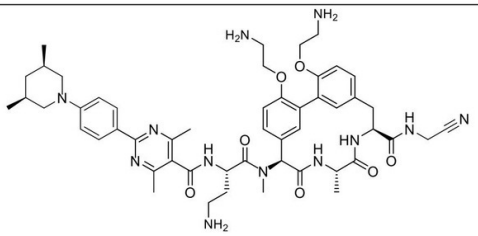
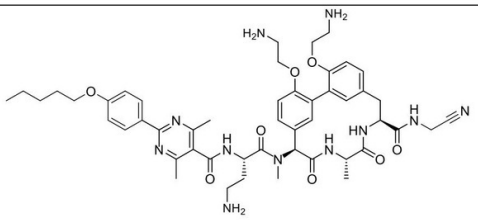
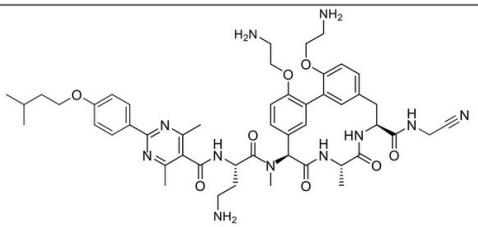
【０５１５】

【表１－４２】

Cp. #	名前	構造
324	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-[4-(1-ピペリジル)フェニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
325	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(アゼパン-1-イル)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
326	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(アゾカン-1-イル)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

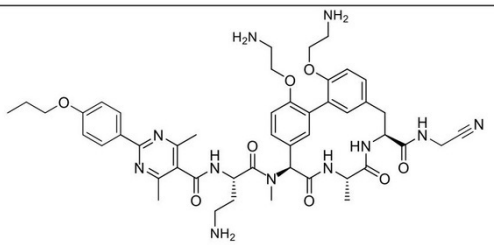
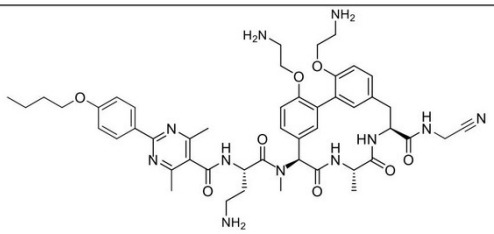
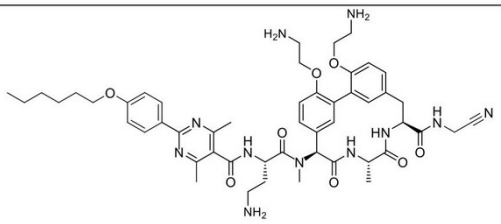
【０５１６】

【表１－４３】

Cp. #	名前	構造
327	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-[4-[rac-(3S,5R)-3,5-ジメチル 1-ピペリジル]フェニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
328	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-(4-ペントキシフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
329	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-イソペンチルオキシフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

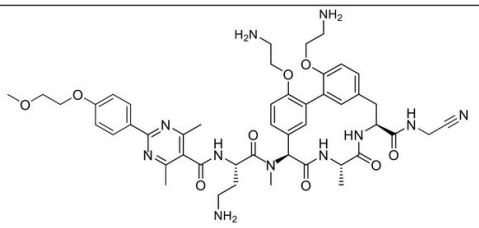
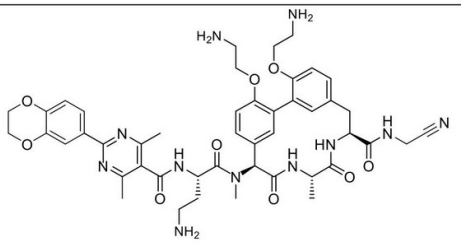
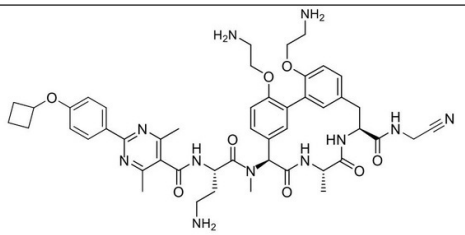
【０５１７】

【表１－４４】

Cp. #	名前	構造
330	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-(4-プロポキシフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
331	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-ブトキシフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
332	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-ヘキソキシフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

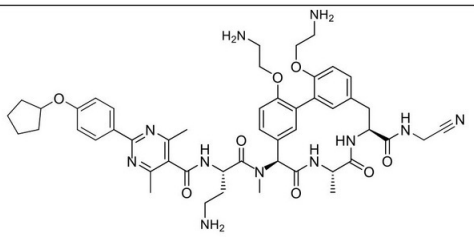
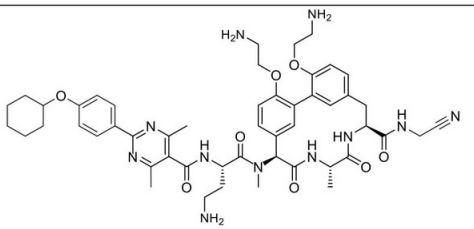
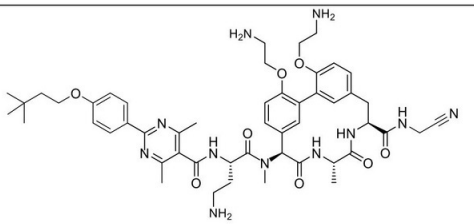
【０５１８】

【表１－４５】

Cp. #	名前	構造
333	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
334	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
335	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(シクロブトキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

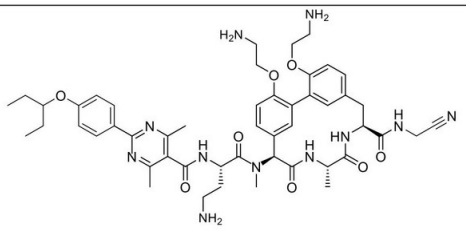
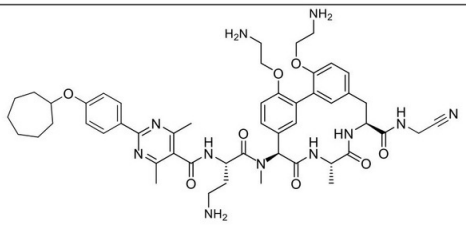
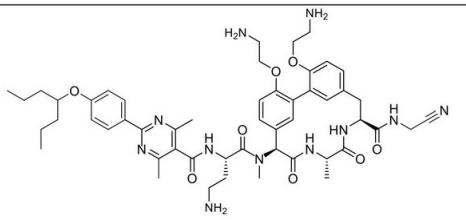
【０５１９】

【表１－４６】

Cp. #	名前	構造
336	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(シクロペントキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
337	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
338	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

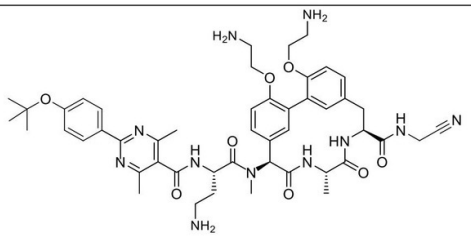
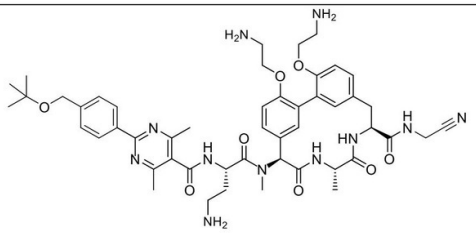
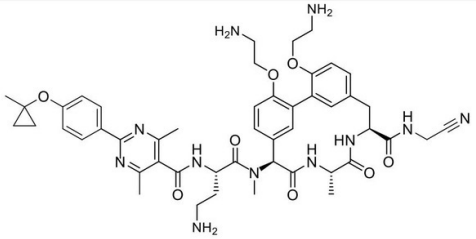
【０５２０】

【表１－４７】

Cp. #	名前	構造
339	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(1-エチルプロポキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
340	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(シクロヘプトキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
341	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-[4-(1-プロピルブトキシ)フェニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

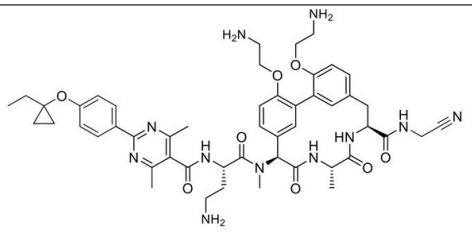
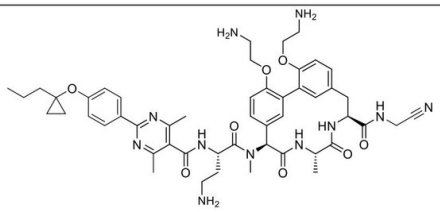
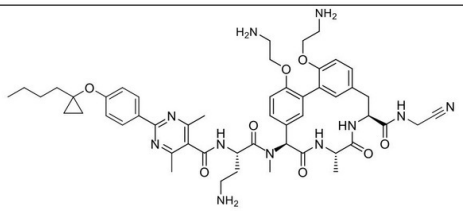
【０５２１】

【表１－４８】

Cp. #	名前	構造
342	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブトキシフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
343	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(tert-ブトキシメチル)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
344	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-[4-(1-メチルシクロプロポキシ)フェニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

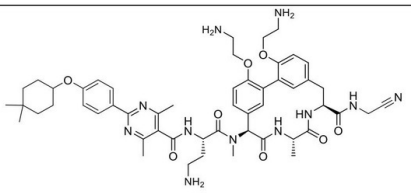
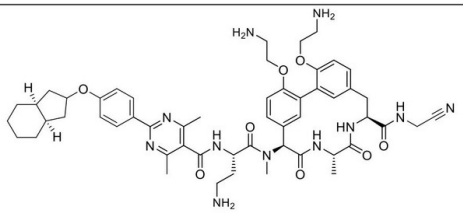
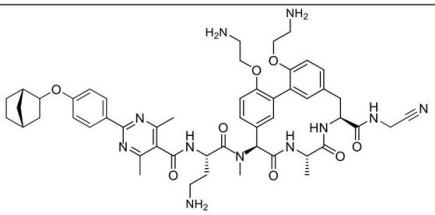
【０５２２】

【表１－４９】

Cp. #	名前	構造
345	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(1-エチルシクロプロポキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
346	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-[4-(1-プロピルシクロプロポキシ)フェニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
347	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(1-ブチルシクロプロポキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

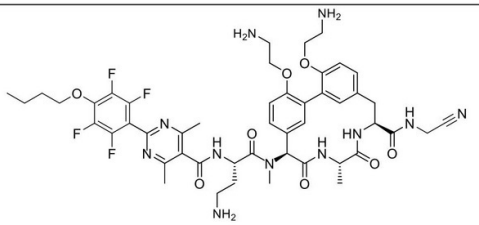
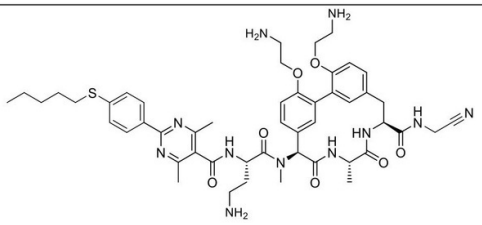
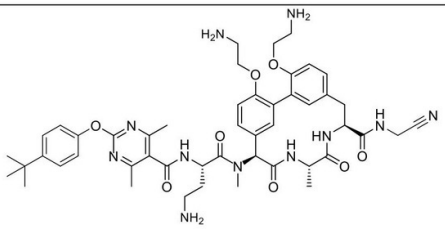
【０５２３】

【表１－５０】

Cp. #	名前	構造
348	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(4,4-ジメチルシクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
349	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-[4-[[rac-(3aR,7aS)-2,3,3a,4,5,6,7,7a-オクタヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ]フェニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
350	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-[4-[rac-(1S,4R)-ノルボルナン-2-イル]オキシフェニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

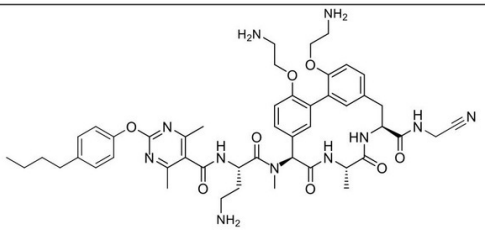
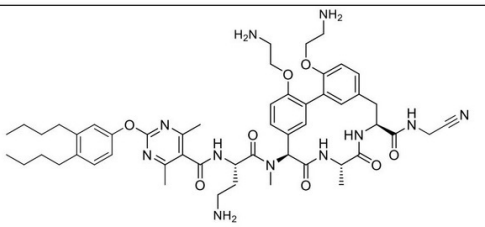
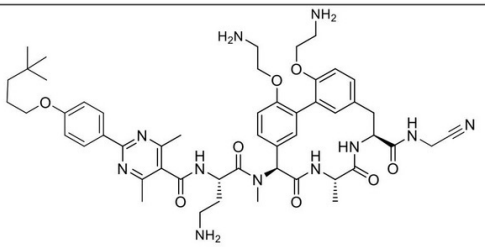
【０５２４】

【表１－５１】

Cp. #	名前	構造
351	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-ブトキシ-2,3,5,6-テトラフルオロ-フェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
352	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-(4-ペンチルスルファニルフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
353	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェノキシ)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

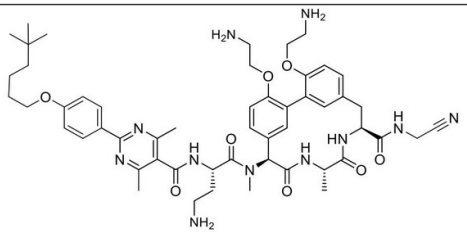
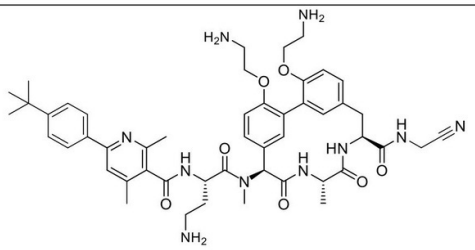
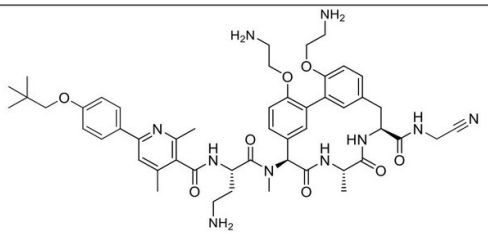
【０５２５】

【表１－５２】

Cp. #	名前	構造
354	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-ブチルフェノキシ)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
355	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(3,4-ジブチルフェノキシ)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
356	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(4,4-ジメチルペントキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

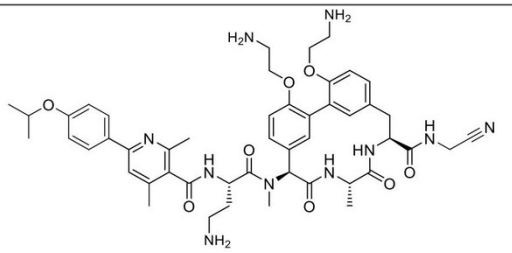
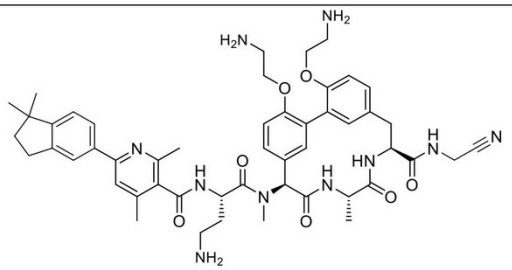
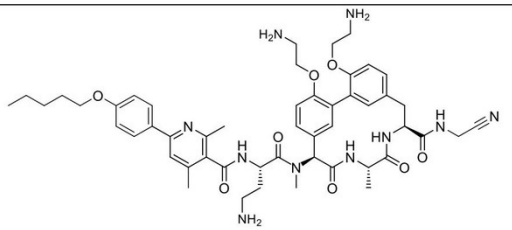
【０５２６】

【表１－５３】

Cp.#	名前	構造
357	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(5,5-ジメチルヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
358	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-tert-ブチルフェニル)-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
359	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-[4-(2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル]-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

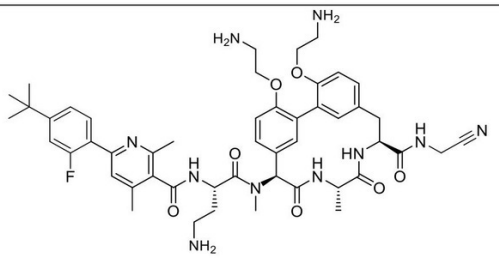
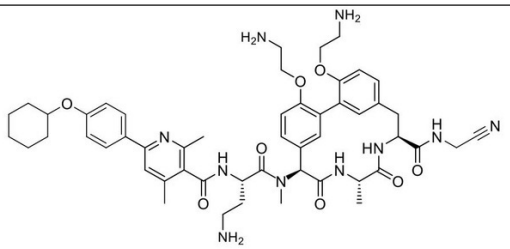
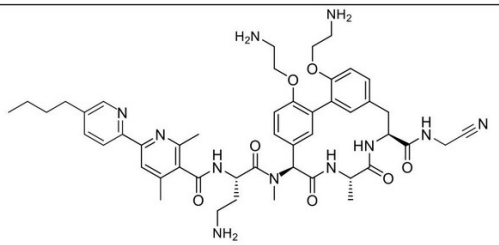
【０５２７】

【表１－５４】

Cp. #	名前	構造
360	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-イソプロポキシフェニル)-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
361	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(1,1-ジメチルインダン-5-イル)-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
362	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2,4-ジメチル 6-(4-ペントキシフェニル)ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

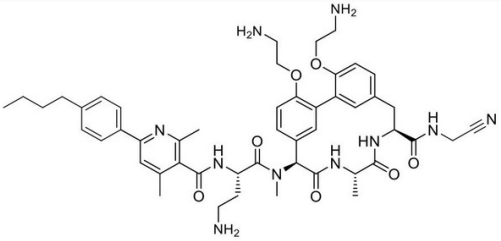
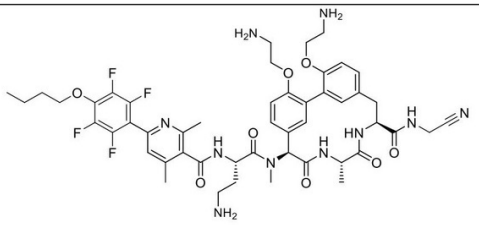
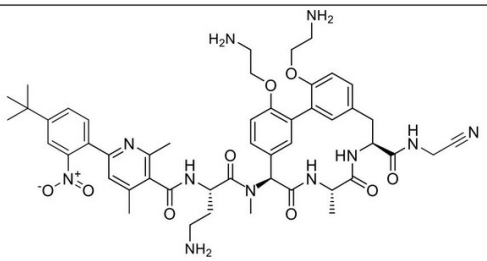
【０５２８】

【表１－５５】

Cp. #	名前	構造
363	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-tert-ブチル-2-フルオロ-フェニル)-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
364	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
365	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(5-ブチル-2-ピリジル)-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

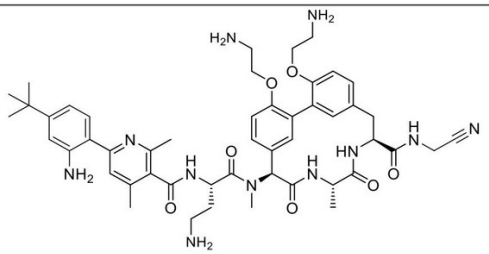
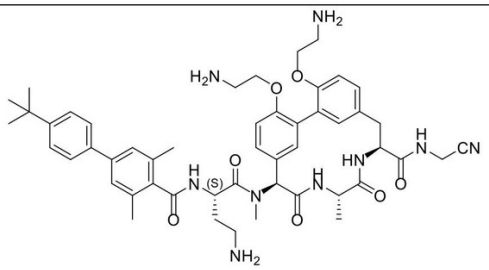
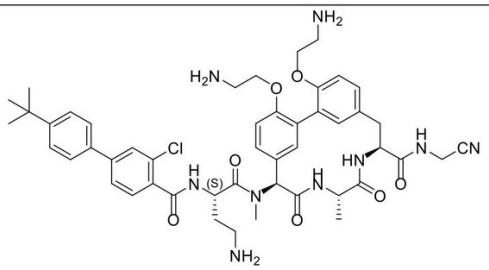
【０５２９】

【表１－５６】

Cp. #	名前	構造
366	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-ブチルフェニル)-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
367	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-ブトキシ-2,3,5,6-テトラフルオロ-フェニル)-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
368	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-tert-ブチル-2-ニトロ-フェニル)-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

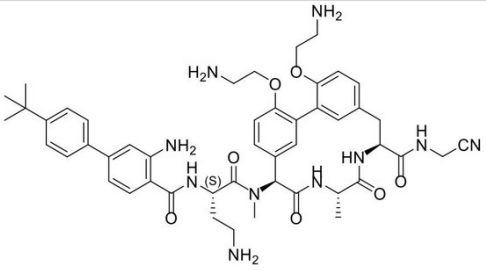
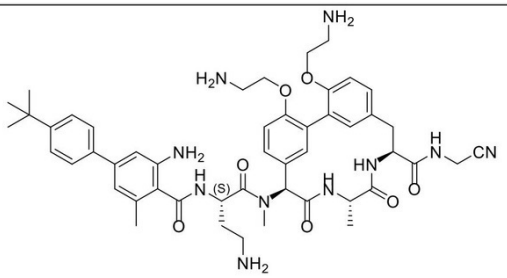
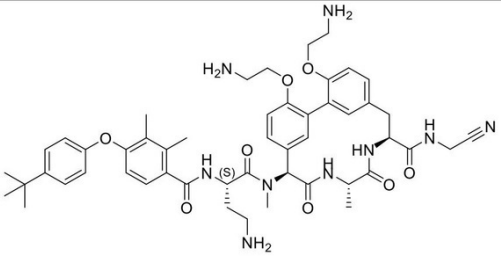
【０５３０】

【表１－５７】

Cp. #	名前	構造
369	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(2-アミノ-4-tert-ブチルフェニル)-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
370	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-(4-tert-ブチルフェニル)-2,6-ジメチルベンゾイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
371	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-(4-tert-ブチルフェニル)-2-クロロ-ベンゾイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

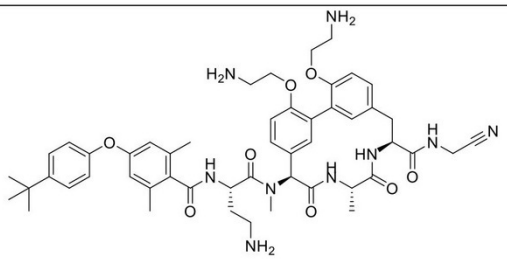
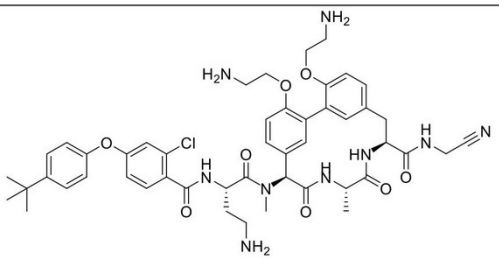
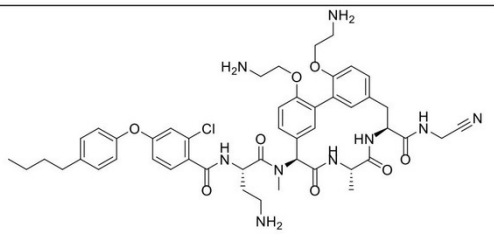
【０５３１】

【表１－５８】

Cp. #	名前	構造
372	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-アミノ-4-(4-tert-ブチルフェニル)ベンゾイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
373	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-アミノ-4-(4-tert-ブチルフェニル)-6-メチル-ベンゾイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
374	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,3-ジメチルベンゾイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

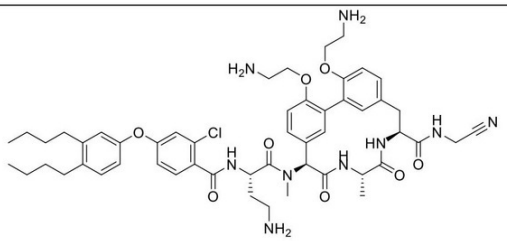
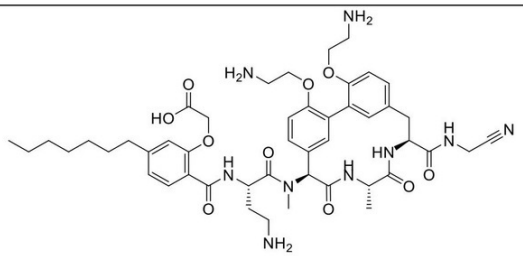
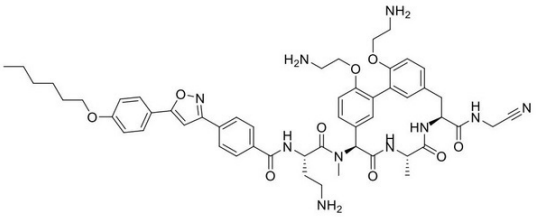
【０５３２】

【表１－５９】

Cp. #	名前	構造
375	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,6-ジメチルベンゾイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
376	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2-クロロ-ベンゾイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
377	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-(4-ブチルフェノキシ)-2-クロロ-ベンゾイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

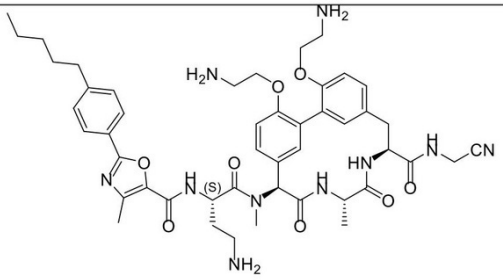
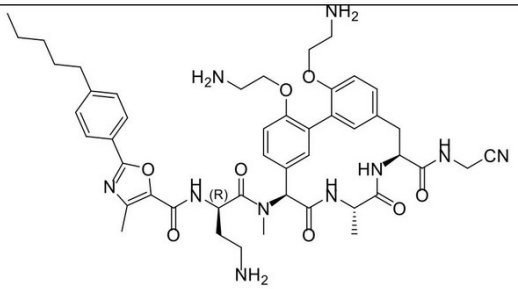
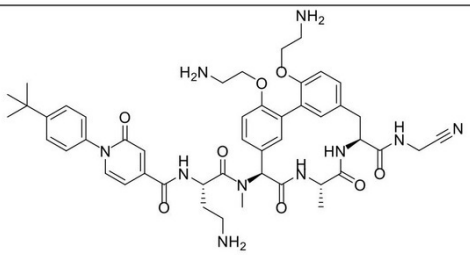
【０５３３】

【表１－６０】

Cp. #	名前	構造
378	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-クロロ-4-(3,4-ジブチルフェノキシ)ベンゾイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
379	2-[5-ヘプチル-2-[[rac-(1S)-3-アミノ-1-[メチル-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-13-(シアノメチルカルバモイル)-10-メチル-8,11-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(19),2,4,6(20),15,17-ヘキサエン-7-イル]カルバモイル]プロピル]カルバモイル]フェノキシ]酢酸	
380	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-[5-(4-ヘキソキシフェニル)イソオキサゾール-3-イル]ベンゾイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

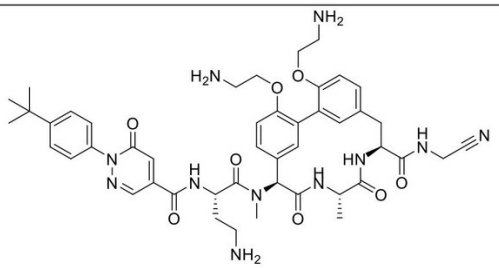
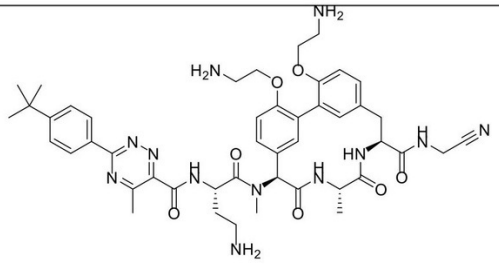
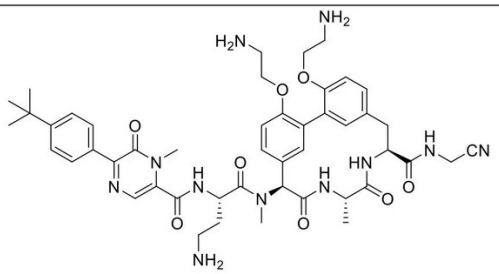
【０５３４】

【表１－６１】

Cp. #	名前	構造
381	4-メチル-2-(4-ペンチルフェニル)-N-[rac-(1S)-3-アミノ-1-[メチル-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-13-(シアノメチルカルバモイル)-10-メチル-8,11-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(19),2,4,6(20),15,17-ヘキサエン-7-イル]カルバモイル]プロピル]オキサゾール-5-カルボキサミド	
382	4-メチル-2-(4-ペンチルフェニル)-N-[rac-(1R)-3-アミノ-1-[メチル-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-13-(シアノメチルカルバモイル)-10-メチル-8,11-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(19),2,4,6(20),15,17-ヘキサエン-7-イル]カルバモイル]プロピル]オキサゾール-5-カルボキサミド	
383	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[1-(4-tert-ブチルフェニル)-2-オキソ-ピリジン-4-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

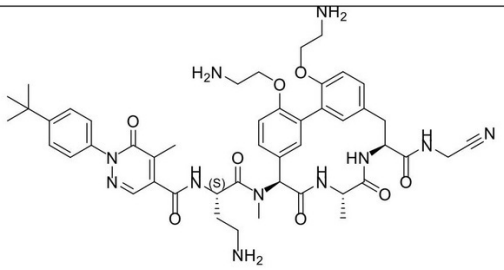
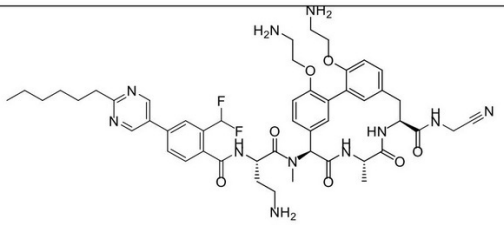
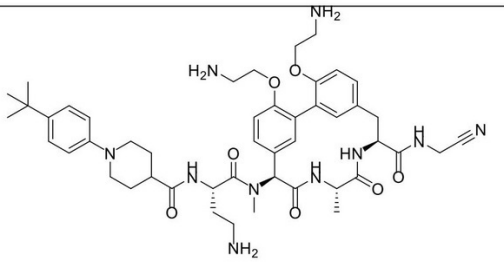
【０５３５】

【表１－６２】

Cp. #	名前	構造
384	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[1-(4-tert-ブチルフェニル)-6-オキソ-ピリダジン-4-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
385	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[3-(4-tert-ブチルフェニル)-5-メチル-1,2,4-トリアジン-6-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
386	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[5-(4-tert-ブチルフェニル)-1-メチル-6-オキソ-ピラジン-2-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

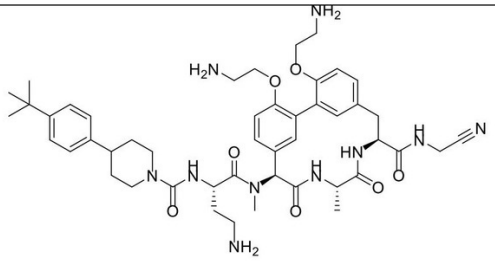
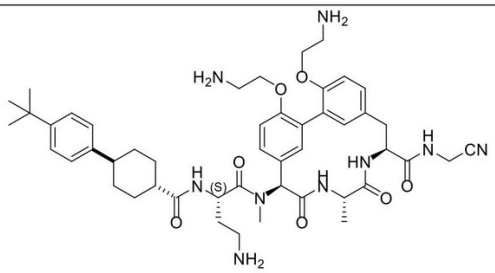
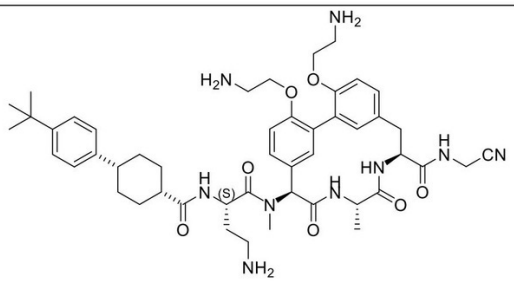
【０５３６】

【表１－６３】

Cp. #	名前	構造
387	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-メチル-6-オキソ-ピリダジン-4-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
388	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(ジフルオロメチル)-4-(2-ヘキシルピリミジン-5-イル)ベンゾイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
389	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[1-(4-tert-ブチルフェニル)ピペリジン-4-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

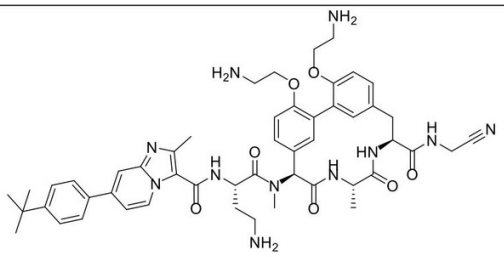
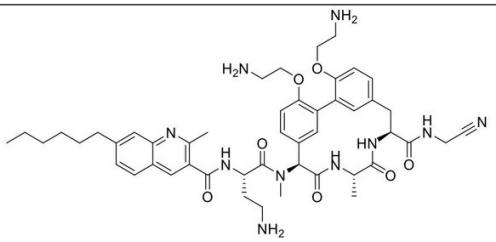
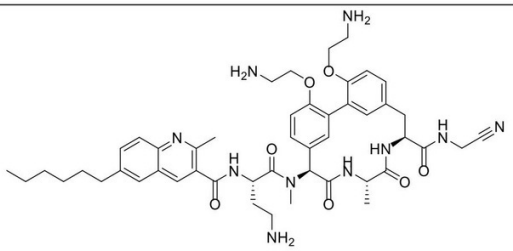
【０５３７】

【表１－６４】

Cp. #	名前	構造
390	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-(4-tert-ブチルフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
391	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-(4-tert-ブチルフェニル)シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
392	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-(4-tert-ブチルフェニル)シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

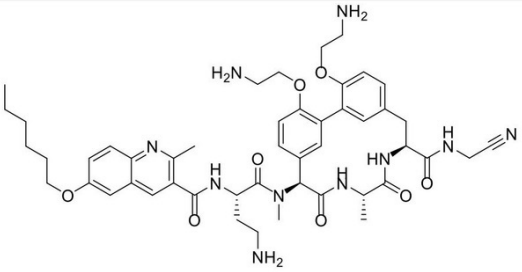
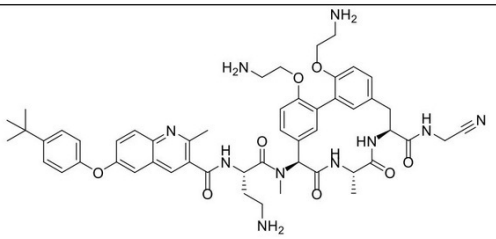
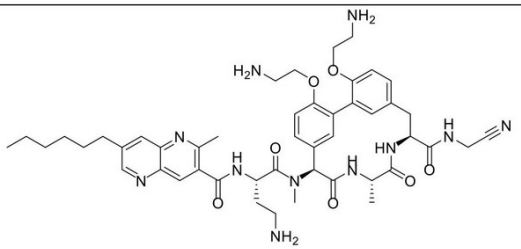
【０５３８】

【表１－６５】

Cp. #	名前	構造
393	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[7-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
394	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[(7-ヘキシル-2-メチル-キノリン-3-カルボニル)アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
395	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[(6-ヘキシル-2-メチル-キノリン-3-カルボニル)アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

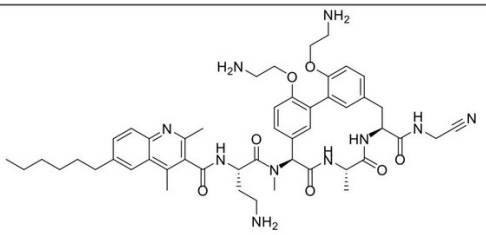
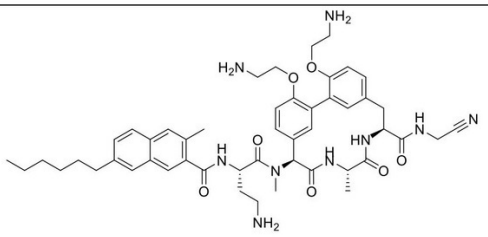
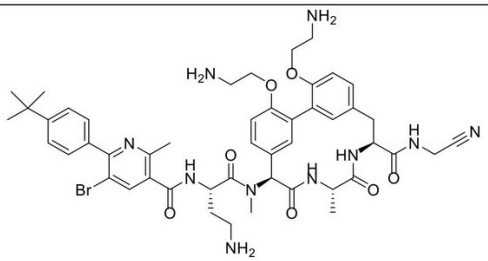
【０５３９】

【表１－６６】

Cp. #	名前	構造
396	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[(6-ヘキソキシ-2-メチル-キノリン-3-カルボニル)アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
397	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2-メチル-キノリン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
398	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[(7-ヘキシル-2-メチル-1,5-ナフチリジン-3-カルボニル)アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

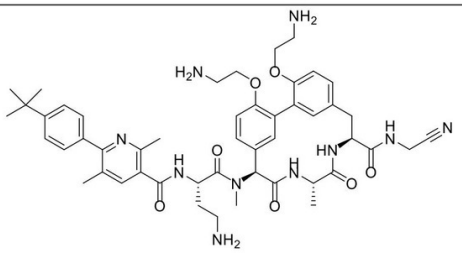
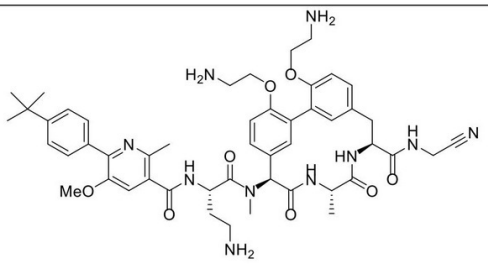
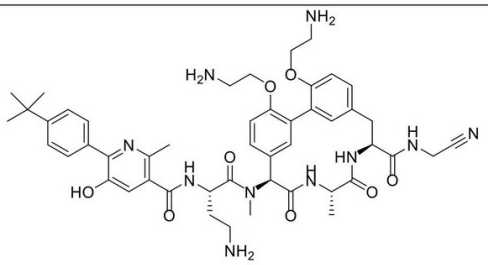
【０５４０】

【表１－６７】

Cp. #	名前	構造
399	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[(6-ヘキシル-2,4-ジメチルキノリン-3-カルボニル)アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
400	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[(7-ヘキシル-3-メチル-ナフタレン-2-カルボニル)アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
401	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[5-ブロモ-6-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

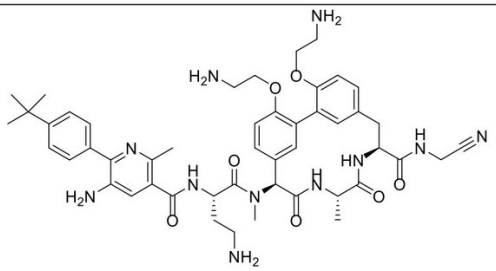
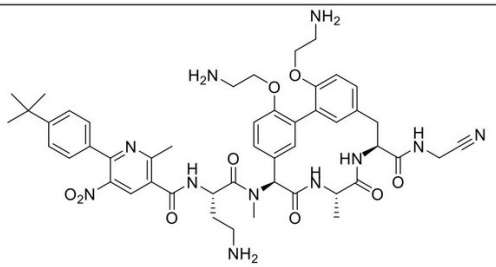
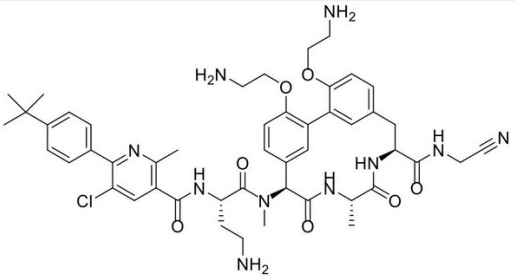
【０５４１】

【表１－６８】

Cp. #	名前	構造
402	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-tert-ブチルフェニル)-2,5-ジメチルピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
403	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-tert-ブチルフェニル)-5-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
404	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

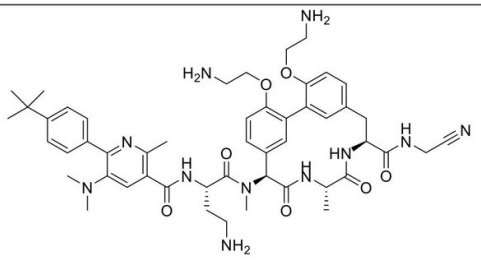
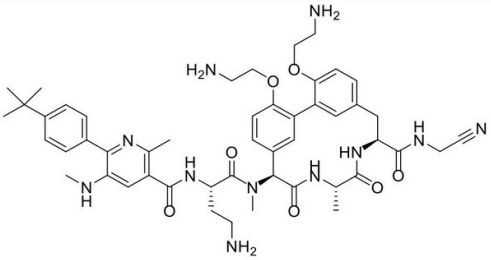
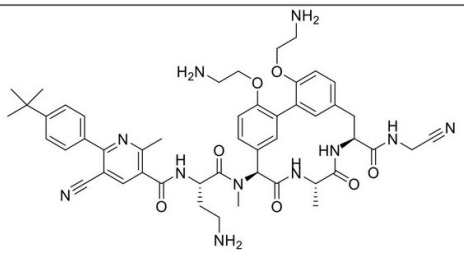
【０５４２】

【表１－６９】

Cp. #	名前	構造
405	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[5-アミノ-6-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
406	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチル-5-ニトロ-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
407	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-tert-ブチルフェニル)-5-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

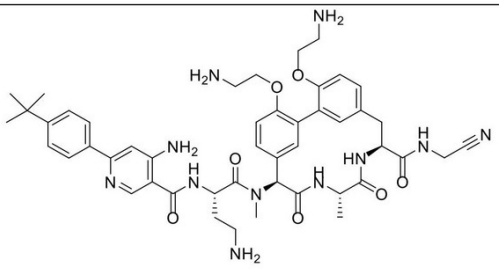
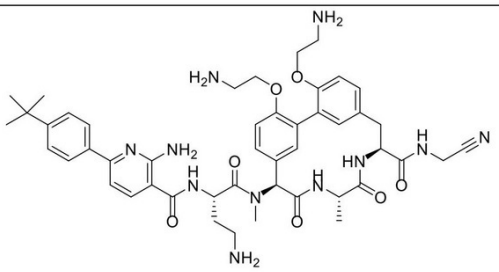
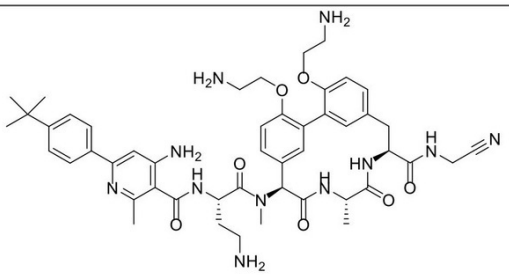
【０５４３】

【表１－７０】

Cp. #	名前	構造
408	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(ジメチルアミノ)-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
409	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチル-5-(メチルアミノ)ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
410	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-tert-ブチルフェニル)-5-シアノ-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

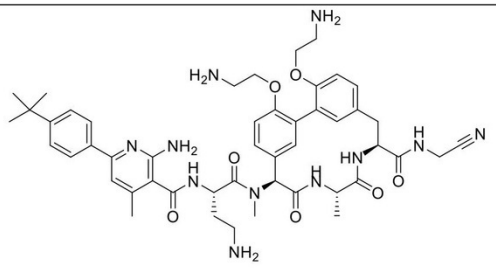
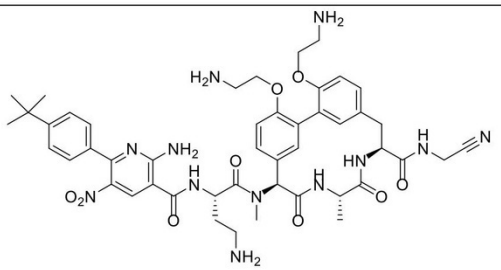
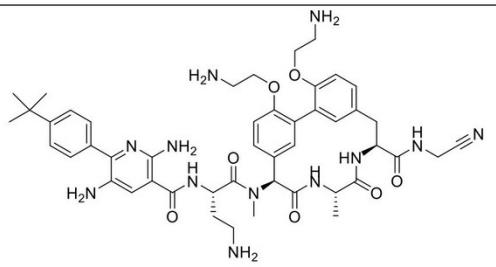
【０５４４】

【表１－７１】

Cp. #	名前	構造
411	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-アミノ-6-(4-tert-ブチルフェニル)ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
412	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-アミノ-6-(4-tert-ブチルフェニル)ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
413	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-アミノ-6-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

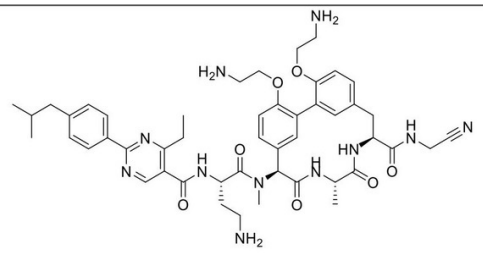
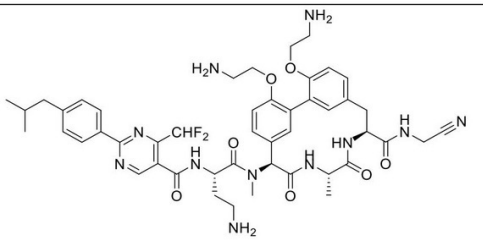
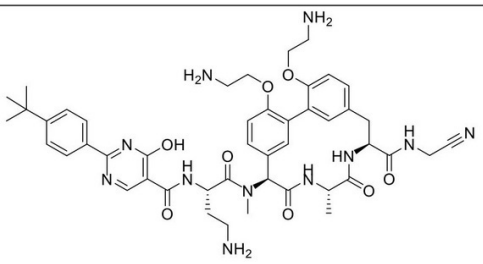
【０５４５】

【表１－７２】

Cp. #	名前	構造
414	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-アミノ-6-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
415	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-アミノ-6-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ニトロ-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
416	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2,5-ジアミノ-6-(4-tert-ブチルフェニル)ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

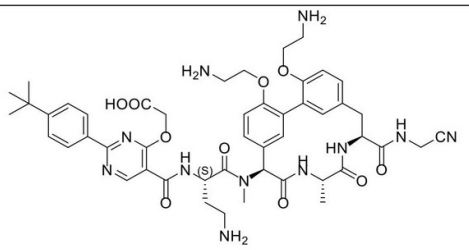
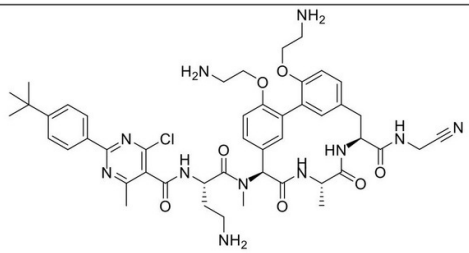
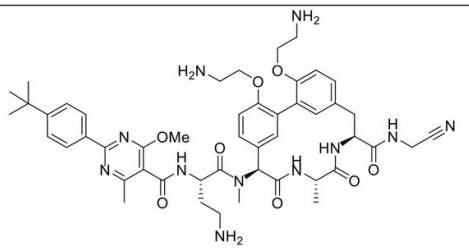
【０５４６】

【表１－７３】

Cp. #	名前	構造
417	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-エチル-2-(4-イソブチルフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
418	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-(ジフルオロメチル)-2-(4-イソブチルフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
419	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-ヒドロキシ-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

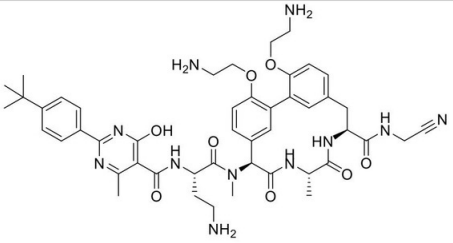
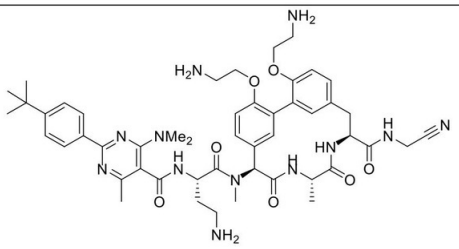
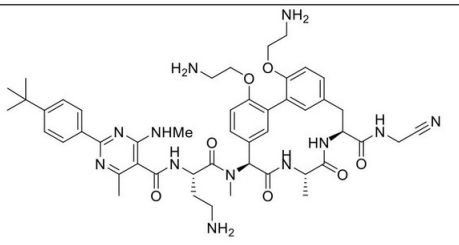
【０５４７】

【表１－７４】

Cp. #	名前	構造
420	2-[2-(4-tert-ブチルフェニル)-5-[[rac-(1S)-3-アミノ-1-[メチル-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-13-(シアノメチルカルバモイル)-10-メチル-8,11-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(19),2,4,6(20),15,17-ヘキサエン-7-イル]カルバモイル]プロピル]カルバモイル]ピリミジン-4-イル]オキシ酢酸	
421	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-クロロ-6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
422	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メトキシ-6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

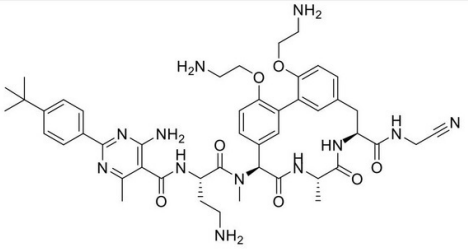
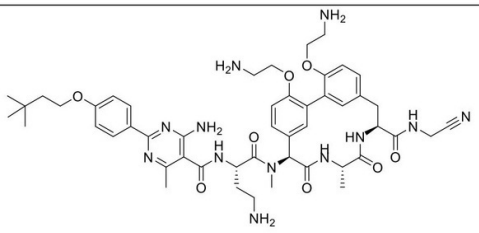
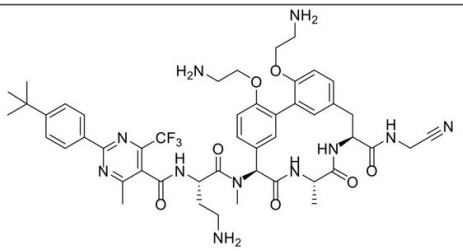
【０５４８】

【表１－７５】

Cp. #	名前	構造
423	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-ヒドロキシ-6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
424	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
425	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-6-(メチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

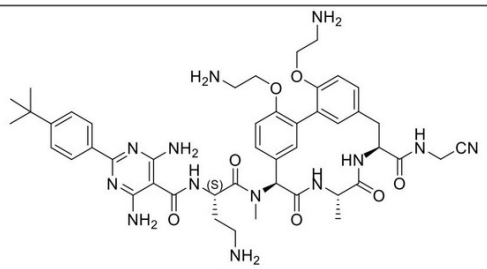
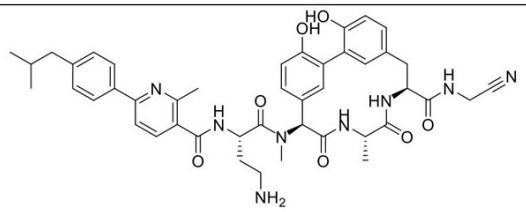
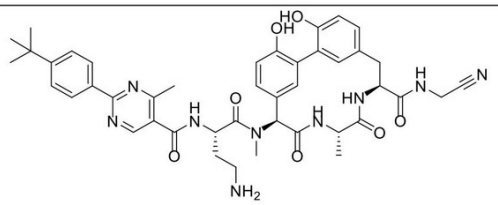
【０５４９】

【表１－７６】

Cp. #	名前	構造
426	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-アミノ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
427	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-アミノ-2-[4-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル]-6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
428	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

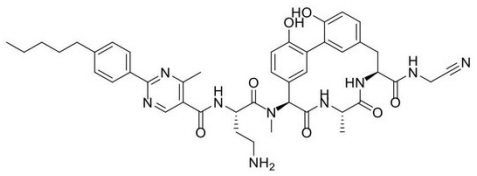
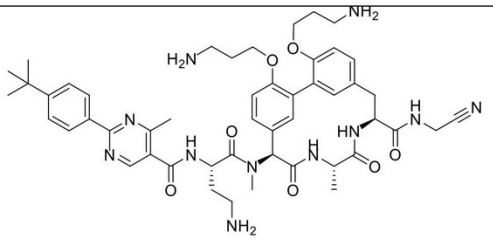
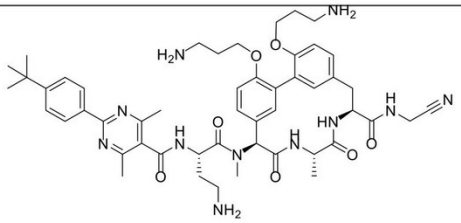
【０５５０】

【表１－７７】

Cp. #	名前	構造
429	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジアミノ-2-(4-tert-ブチルフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
430	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-3,18-ジヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-イソブチルフェニル)-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
431	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-3,18-ジヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

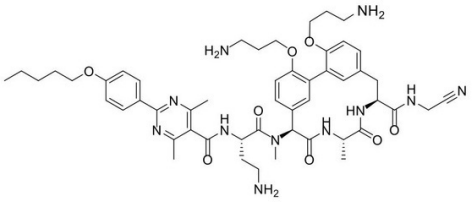
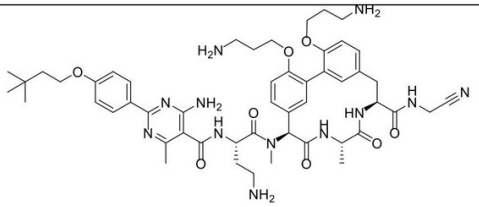
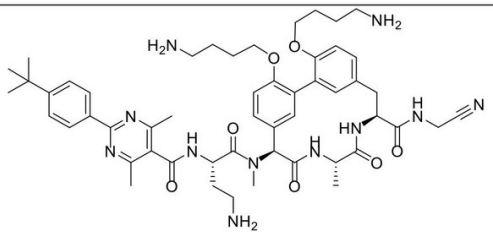
【０５５１】

【表１－７８】

Cp. #	名前	構造
432	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-3,18-ジヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-メチル-2-(4-ペンチルフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
433	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(3-アミノプロポキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
434	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(3-アミノプロポキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

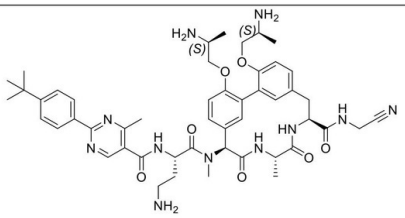
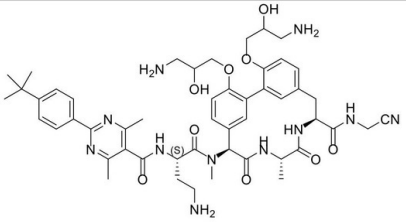
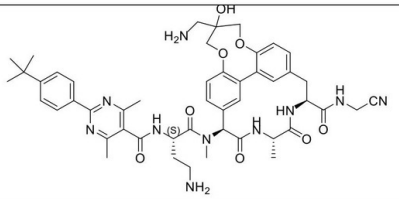
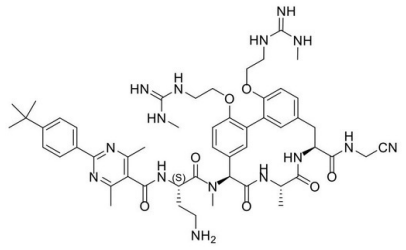
【０５５２】

【表１－７９】

Cp. #	名前	構造
435	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(3-アミノプロポキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-(4-ペントキシフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
436	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(3-アミノプロポキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-アミノ-2-[4-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル]-6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
437	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(4-アミノブトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

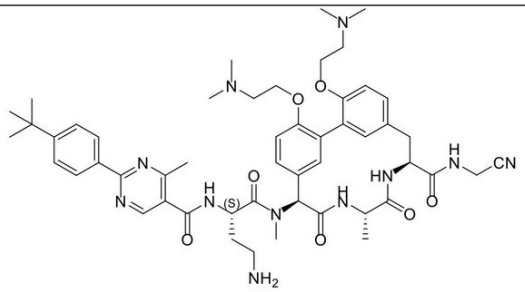
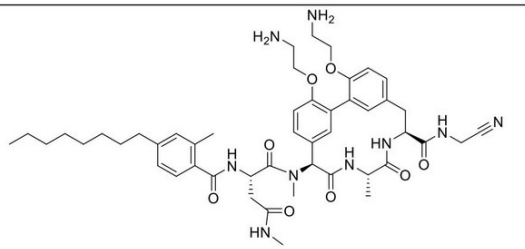
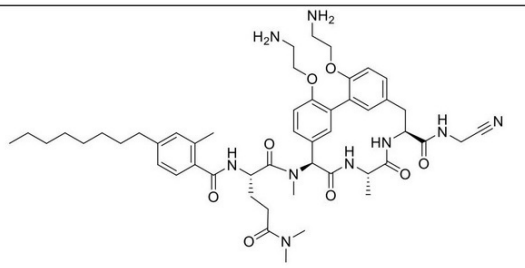
【０５５３】

【表１－８０】

Cp. #	名前	構造
438	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-3,18-ビス[rac-(2S)-2-アミノプロポキシ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
439	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
440		
441	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-11-メチル-3,18-ビス[2-[(N-メチルカルバムイミドイル)アミノ]エトキシ]-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

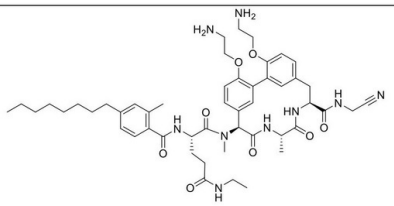
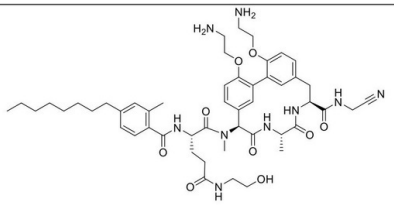
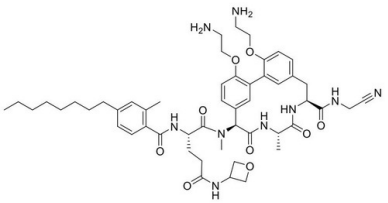
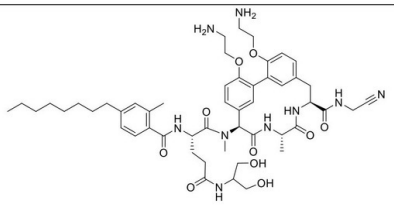
【０５５４】

【表１－８１】

Cp. #	名前	構造
442	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-3,18-ビス[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
443	rac-(2S)-N,N'-ジメチル 2-[(2-メチル-4-オクチル-ベンゾイル)アミノ]-N-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-13-(シアノメチルカルバモイル)-10-メチル-8,11-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(19),2,4,6(20),15,17-ヘキサエン-7-イル]ブタンジアミン	
444	rac-(2S)-N,N',N'-トリメチル-2-[(2-メチル-4-オクチル-ベンゾイル)アミノ]-N-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-13-(シアノメチルカルバモイル)-10-メチル-8,11-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(19),2,4,6(20),15,17-ヘキサエン-7-イル]ペンタンジアミド	

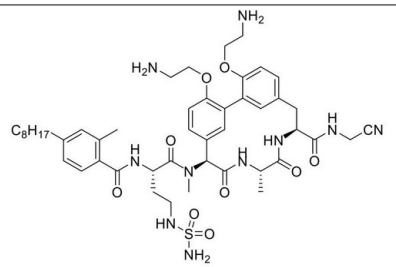
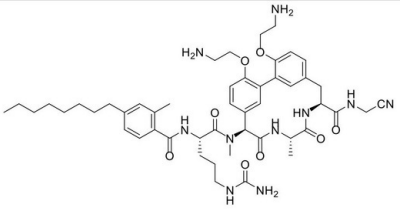
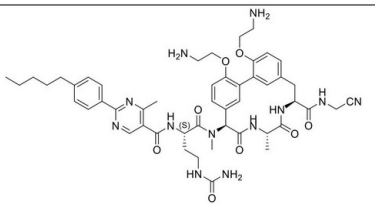
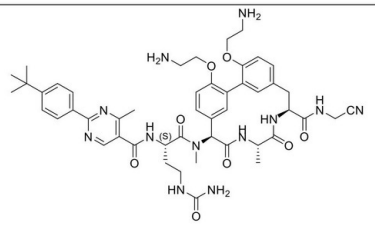
【０５５５】

【表１－８２】

Cp. #	名前	構造
445	rac-(2S)-N'-エチル-N-メチル-2-[(2-メチル-4-オクチル-ベンゾイル)アミノ]-N-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-13-(シアノメチルカルバモイル)-10-メチル-8,11-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(19),2,4,6(20),15,17-ヘキサエン-7-イル]ペンタンジアミド	
446	rac-(2S)-N'-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-2-[(2-メチル-4-オクチル-ベンゾイル)アミノ]-N-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-13-(シアノメチルカルバモイル)-10-メチル-8,11-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(19),2,4,6(20),15,17-ヘキサエン-7-イル]ペンタンジアミド	
447	rac-(2S)-N-メチル-2-[(2-メチル-4-オクチル-ベンゾイル)アミノ]-N'-(オキセタン-3-イル)-N-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-13-(シアノメチルカルバモイル)-10-メチル-8,11-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(19),2,4,6(20),15,17-ヘキサエン-7-イル]ペンタンジアミド	
448	rac-(2S)-N'-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-N-メチル-2-[(2-メチル-4-オクチル-ベンゾイル)アミノ]-N-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-13-(シアノメチルカルバモイル)-10-メチル-8,11-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(19),2,4,6(20),15,17-ヘキサエン-7-イル]ペンタンジアミド	

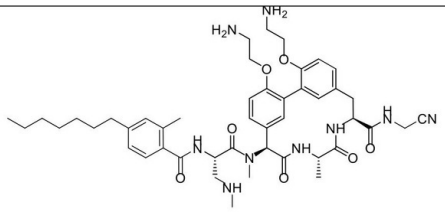
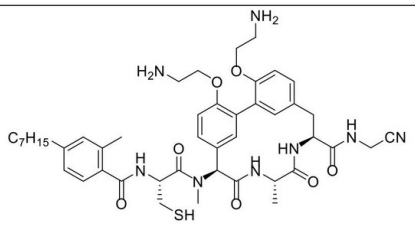
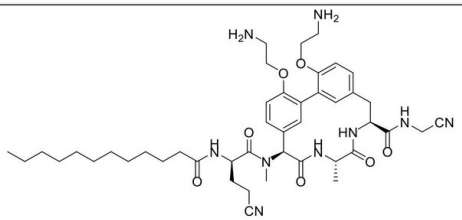
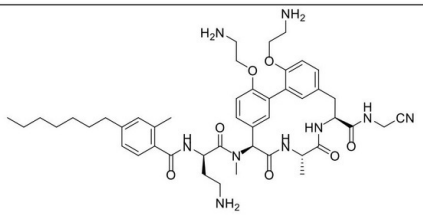
【０５５６】

【表１－８３】

Cp. #	名前	構造
449	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[(2-メチル-4-オクチル-ベンゾイル)アミノ]-4-(スルファモイルアミノ)ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
450	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[(2-メチル-4-オクチル-ベンゾイル)アミノ]-5-ウレイド-ペンタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
451	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[4-メチル-2-(4-ペンチルフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-4-ウレイド-ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
452	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-4-ウレイド-ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

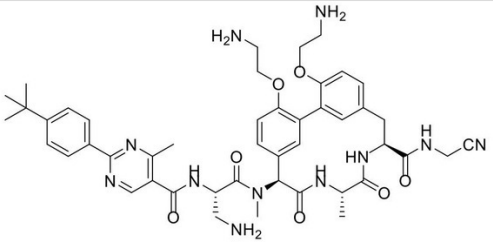
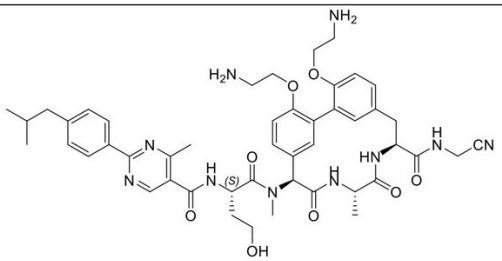
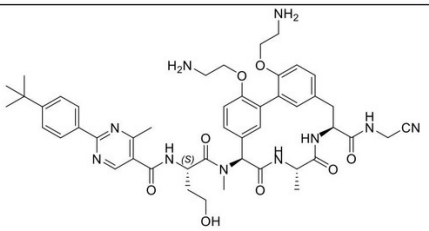
【０５５７】

【表１－８４】

Cp. #	名前	構造
453	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[(4-ヘプチル-2-メチル-ベンゾイル)アミノ]-3-(メチルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
454	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2R)-2-[(4-ヘプチル-2-メチル-ベンゾイル)アミノ]-3-スルファニル-プロパノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
455		
456	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2R)-4-アミノ-2-[(4-ヘプチル-2-メチル-ベンゾイル)アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

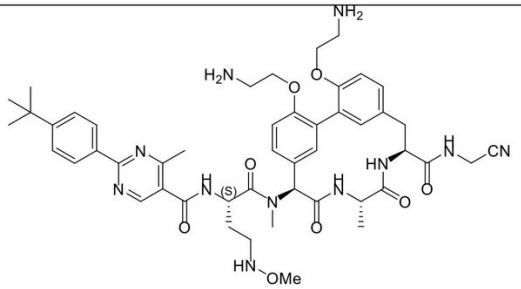
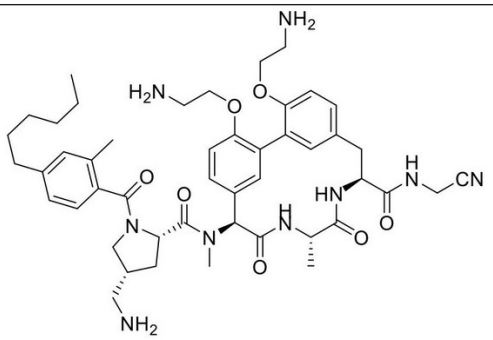
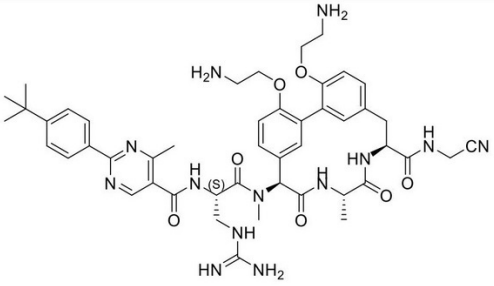
【０５５８】

【表１－８５】

Cp. #	名前	構造
457	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-3-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]プロパノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
458	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-ヒドロキシ-2-[[2-(4-イソブチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
459	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-4-ヒドロキシ-ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

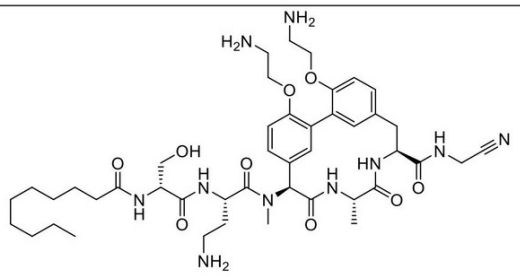
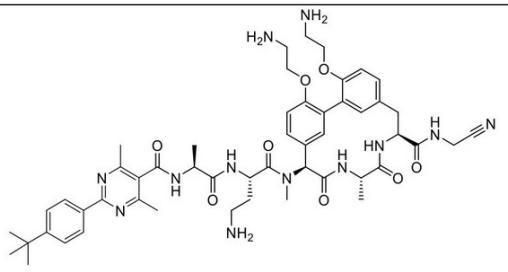
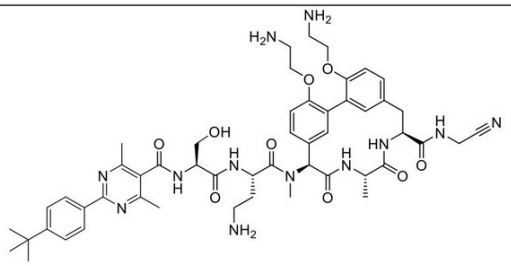
【０５５９】

【表１－８６】

Cp. #	名前	構造
460	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-4-(メトキシアミノ)ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
461	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S,4R)-4-(アミノメチル)-1-(4-ヘキシル-2-メチル-ベンゾイル)ピロリジン -2-カルボニル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
462	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-グアニジノ-プロパノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

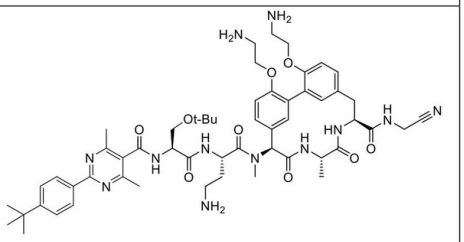
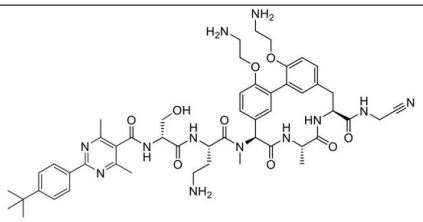
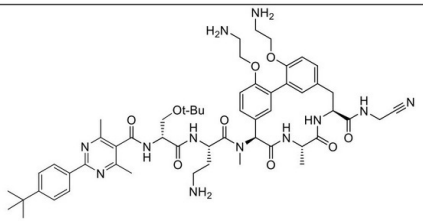
【０５６０】

【表１－８７】

Cp.#	名前	構造
463		
464	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[rac-(2S)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]プロパノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
465	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[rac-(2S)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-ヒドロキシ-プロパノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

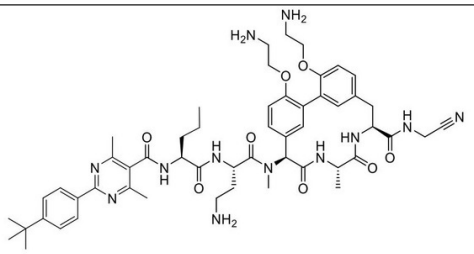
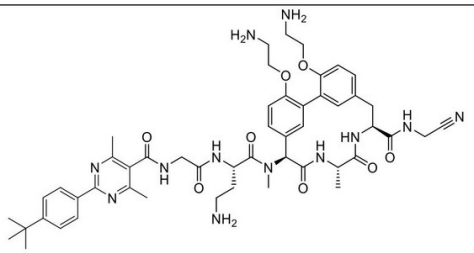
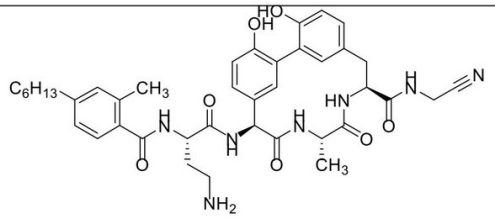
【０５６１】

【表１－８８】

Cp. #	名前	構造
466	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[rac-(2S)-3-tert-ブトキシ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]プロパノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
467	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[rac-(2R)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-ヒドロキシ-プロパノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
468	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[rac-(2R)-3-tert-ブトキシ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]プロパノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

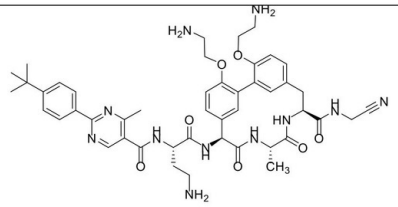
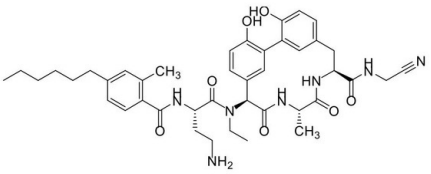
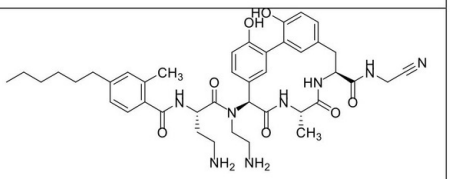
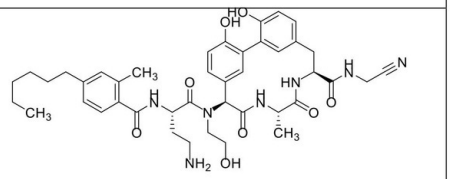
【０５６２】

【表１－８９】

Cp. #	名前	構造
469	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[rac-(2S)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ペンタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
470	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
471	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-3,18-ジヒドロキシ-11-メチル-10,13-ジオキソ-14-[[rac-(2S)-4-アミノ-2-[(4-ヘキシル-2-メチル-ベンゾイル)アミノ]ブタノイル]アミノ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

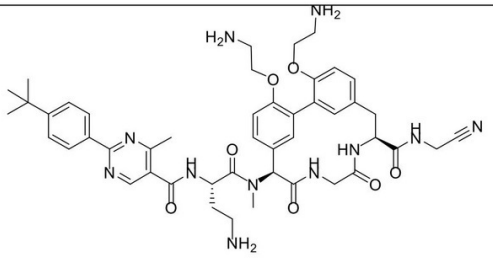
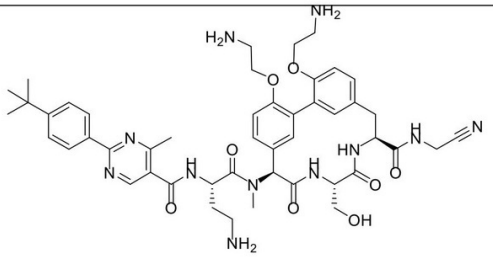
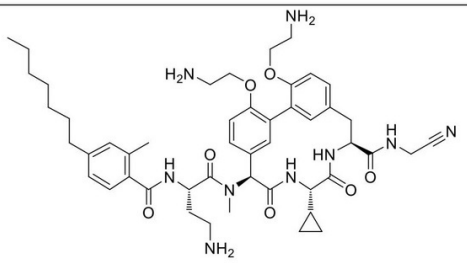
【０５６３】

【表１－９０】

Cp. #	名前	構造
472	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-10,13-ジオキソ-14-[[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
473	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-14-[エチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[(4-ヘキシル-2-メチル-ベンゾイル)アミノ]ブタノイル]アミノ]-3,18-ジヒドロキシ-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
474	rac-(8S,11S,14S)-14-[2-アミノエチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[(4-ヘキシル-2-メチル-ベンゾイル)アミノ]ブタノイル]アミノ]-N-(シアノメチル)-3,18-ジヒドロキシ-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
475	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-3,18-ジヒドロキシ-14-[2-ヒドロキシエチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[(4-ヘキシル-2-メチル-ベンゾイル)アミノ]ブタノイル]アミノ]-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

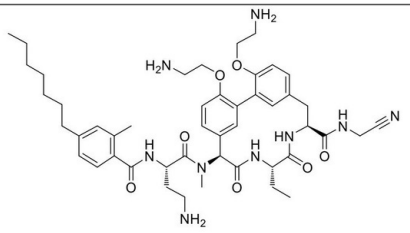
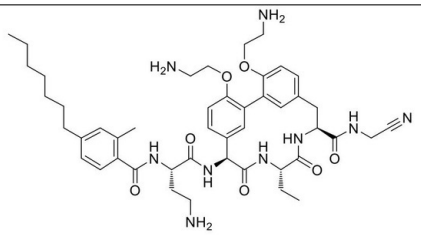
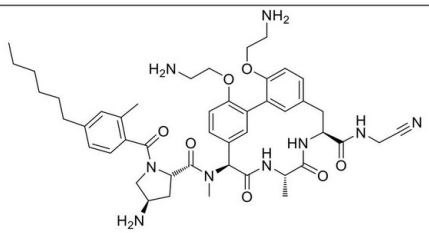
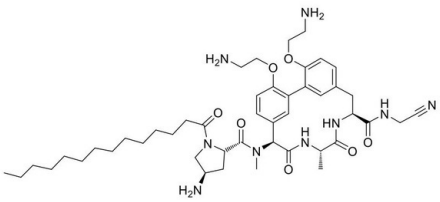
【０５６４】

【表１－９１】

Cp. #	名前	構造
476	rac-(8S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
477	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-(ヒドロキシメチル)-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
478	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-シクロプロピル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[(4-ヘプチル-2-メチル-ベンゾイル)アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

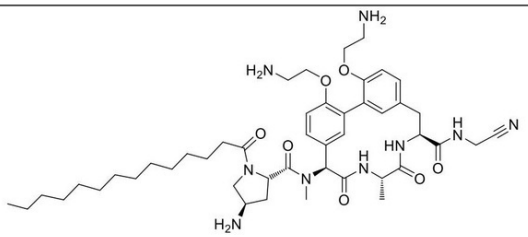
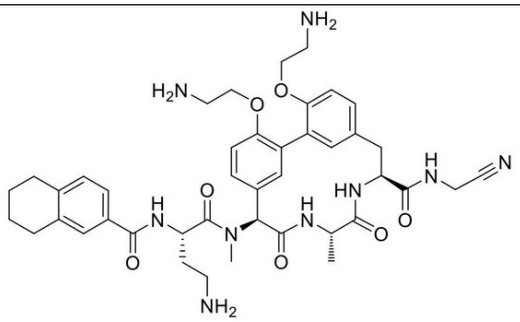
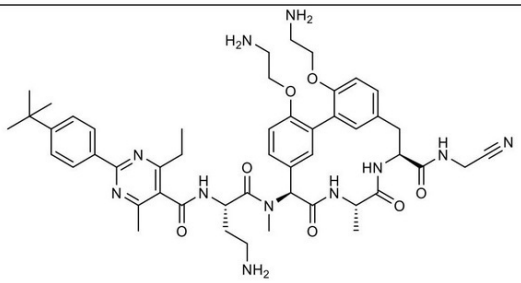
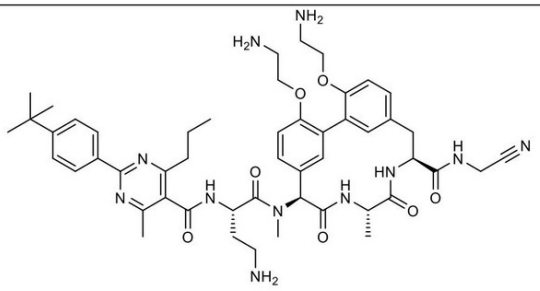
【０５６５】

【表１－９２】

Cp. #	名前	構造
479	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-エチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[(4-ヘプチル-2-メチル-ベンゾイル)アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
480	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-エチル-10,13-ジオキソ-14-[[rac-(2S)-4-アミノ-2-[(4-ヘプチル-2-メチル-ベンゾイル)アミノ]ブタノイル]アミノ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
481	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-14-[[4-アミノ-1-(4-ヘキシル-2-メチル-ベンゾイル)ピロリジン -2-カルボニル]-メチル-アミノ]-N-(シアノメチル)-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
482	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-14-[(4-アミノ-1-テトラデカノイル-ピロリジン -2-カルボニル)-メチル-アミノ]-N-(シアノメチル)-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

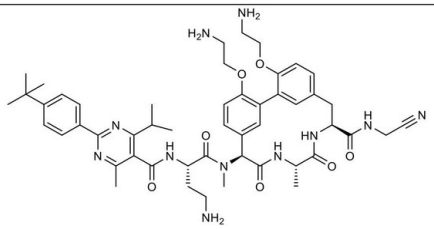
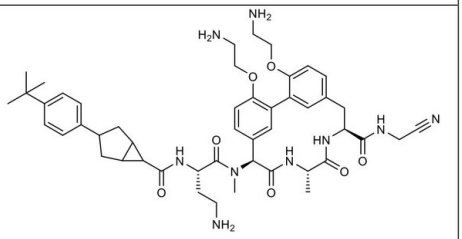
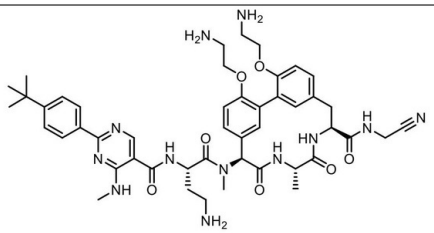
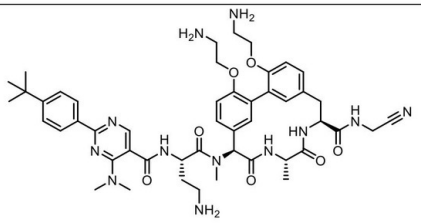
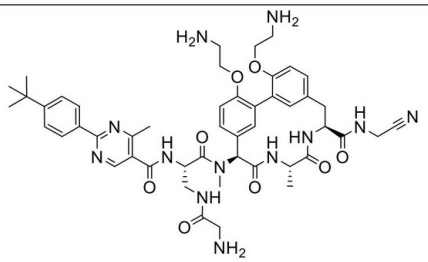
【０５６６】

【表１－９３】

Cp. #	名前	構造
483	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-14-[(4-アミノ-1-テトラデカノイル-ピロリジン -2-カルボニル)-メチル-アミノ]-N-(シアノメチル)-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
484		
485		
486		

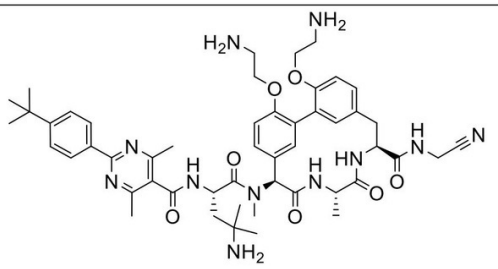
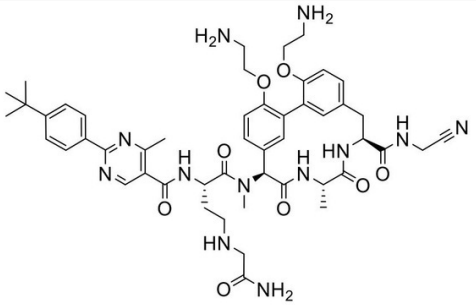
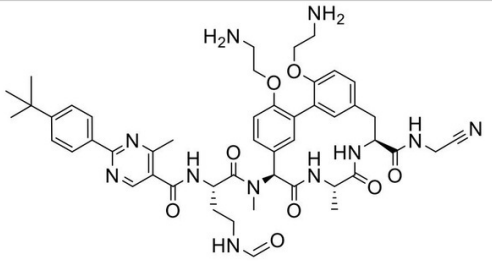
【０５６７】

【表１－９４】

Cp. #	名前	構造
487		
488		
489		
490		
491	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-3-[(2-アミノアセチル)アミノ]-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]プロパノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

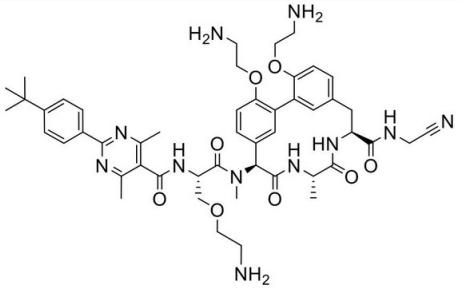
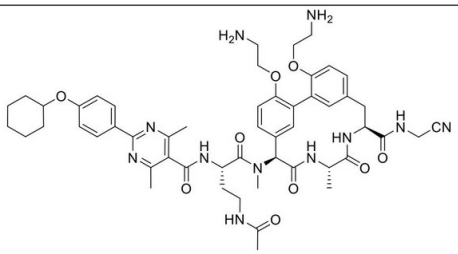
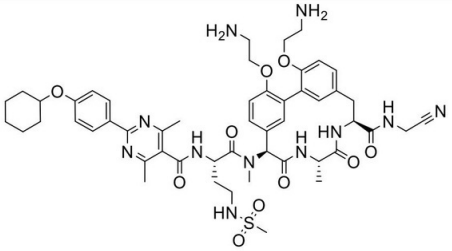
【０５６８】

【表１－９５】

Cp. #	名前	構造
492	(8S,11S,14S)-14-[[(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-4-メチル-ペンタノイル]-メチル-アミノ]-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
493	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-[(2-アミノ-2-オキソ-エチル)アミノ]-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
494	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-4-ホルムアミド-ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

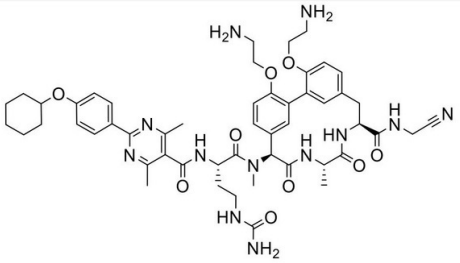
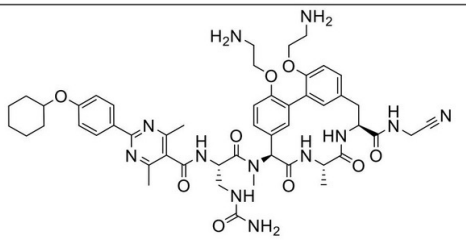
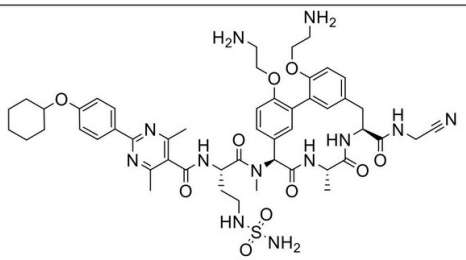
【０５６９】

【表１－９６】

Cp. #	名前	構造
495	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-3-(2-アミノエトキシ)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]プロパノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
496	(8S,11S,14S)-14-[[(2S)-4-アセトアミド-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]-メチル-アミノ]-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
497	(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-4-(メタンスルホンアミド)ブタノイル]-メチル-アミノ]-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

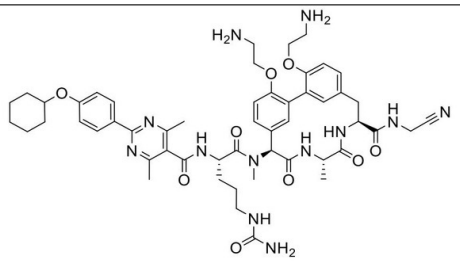
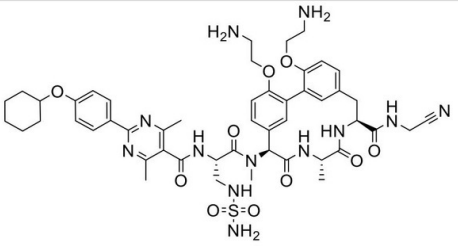
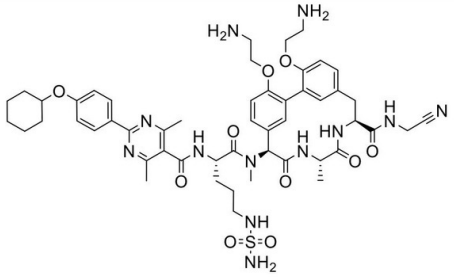
【０５７０】

【表１－９７】

Cp. #	名前	構造
498	(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-4-ウレイド-ブタノイル]-メチル-アミノ]-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
499	(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-ウレイド-プロパノイル]-メチル-アミノ]-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
500	(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-4-(スルファモイルアミノ)ブタノイル]-メチル-アミノ]-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

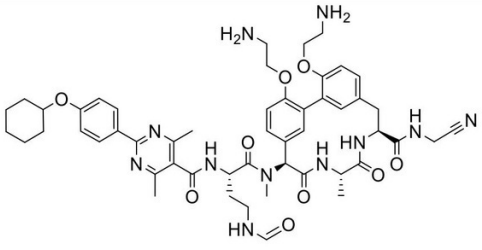
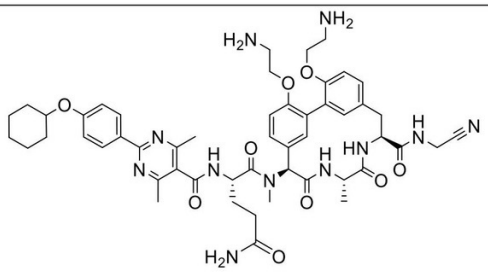
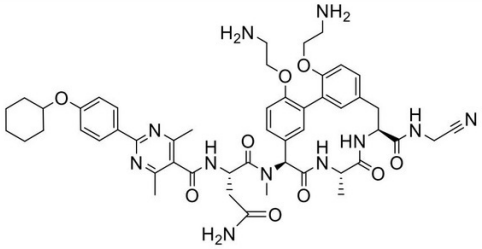
【０５７１】

【表１－９８】

Cp. #	名前	構造
501	(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-5-ウレイド-ペンタノイル]-メチル-アミノ]-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
502	(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]-メチル-アミノ]-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
503	(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-5-(スルファモイルアミノ)ペンタノイル]-メチル-アミノ]-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

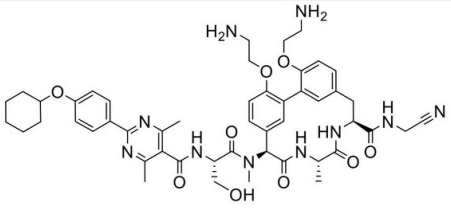
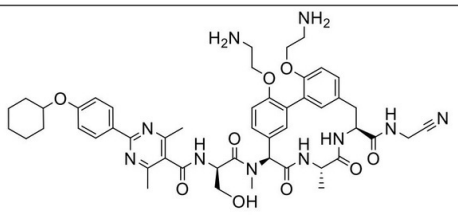
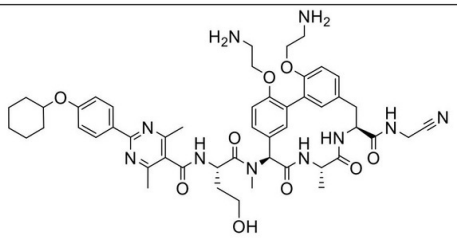
【０５７２】

【表１－９９】

Cp. #	名前	構造
504	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-4-ホルムアミド-ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
505	rac-(2S)-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-N-メチル-N-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-13-(シアノメチルカルバモイル)-10-メチル-8,11-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(19),2,4,6(20),15,17-ヘキサエン-7-イル]ペンタンジアミド	
506	(2S)-N-[(7S,10S,13S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-13-(シアノメチルカルバモイル)-10-メチル-8,11-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(19),2,4,6(20),15,17-ヘキサエン-7-イル]-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ブタンジアミン	

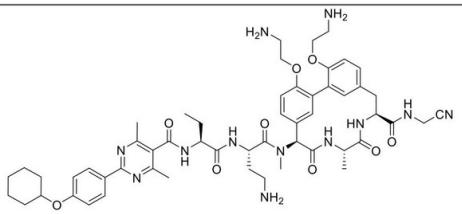
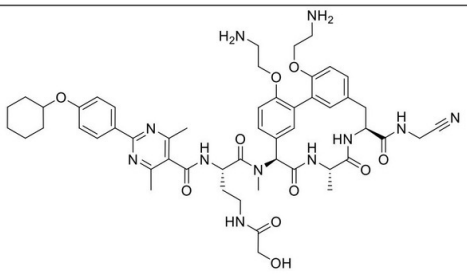
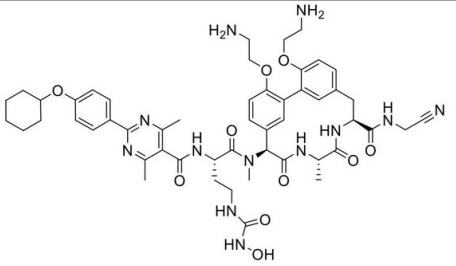
【０５７３】

【表１－１００】

Cp. #	名前	構造
507	(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-ヒドロキシ-プロパノイル]-メチル-アミノ]-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
508	(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-14-[[(2R)-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-ヒドロキシ-プロパノイル]-メチル-アミノ]-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
509	(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-4-ヒドロキシ-ブタノイル]-メチル-アミノ]-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

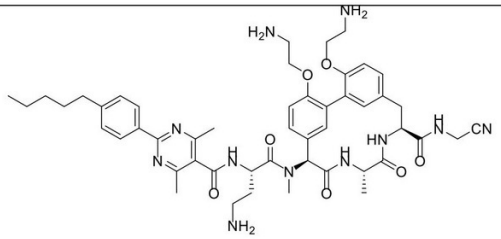
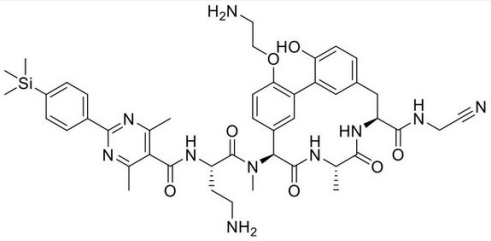
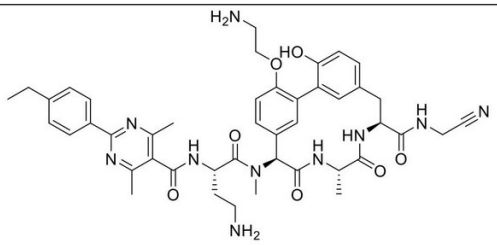
【０５７４】

【表１－１０１】

Cp. #	名前	構造
510	(8S,11S,14S)-14-[[(2S)-4-アミノ-2-[[(2S)-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]-メチル-アミノ]-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
511	(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-4-[(2-ヒドロキシアセチル)アミノ]ブタノイル]-メチル-アミノ]-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
512	(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-4-(ヒドロキシカルバモイルアミノ)ブタノイル]-メチル-アミノ]-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

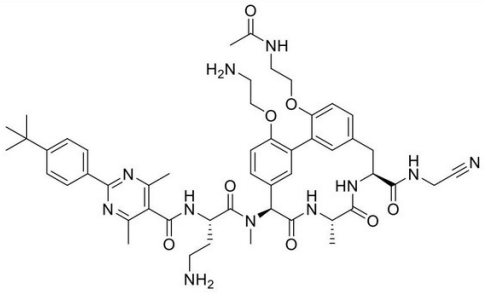
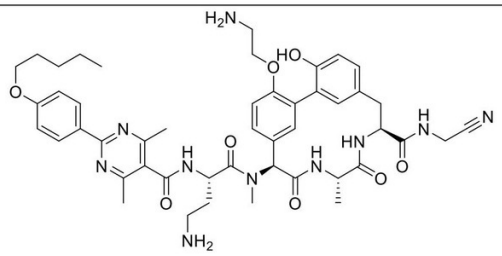
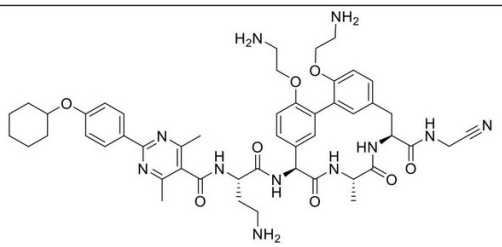
【０５７５】

【表１－１０２】

Cp. #	名前	構造
513	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-(4-ペンチルフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
514	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-(4-トリメチルシリルフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
516	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-エチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

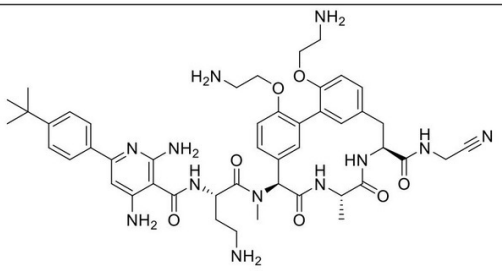
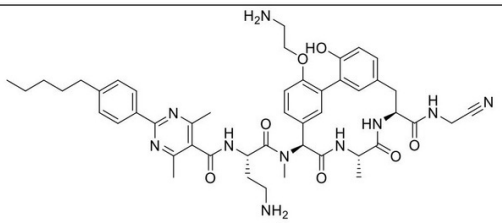
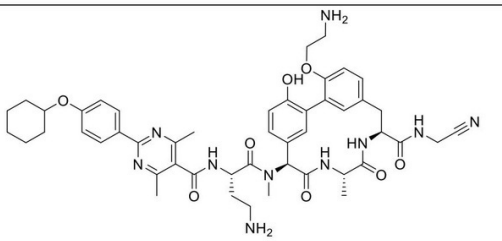
【０５７６】

【表１－１０３】

Cp. #	名前	構造
517	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-アセトアミドエトキシ)-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
518	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-(4-ペントキシフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
519	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-10,13-ジオキソ-14-[[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

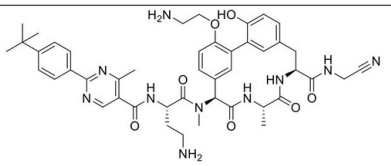
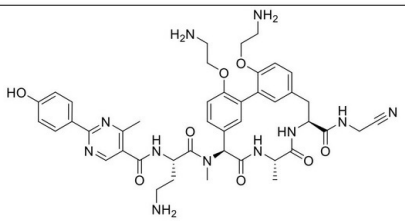
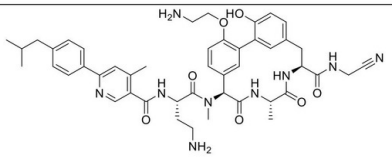
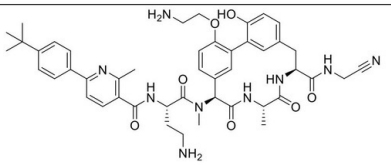
【０５７７】

【表１－１０４】

Cp. #	名前	構造
520	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2,4-ジアミノ 6-(4-tert-ブチルフェニル)ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
521	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-(4-ペンチルフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
522	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

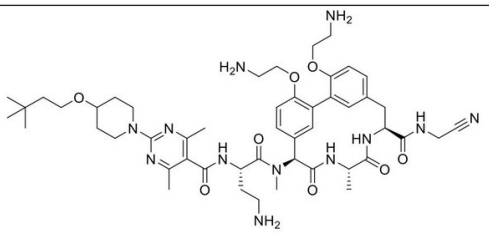
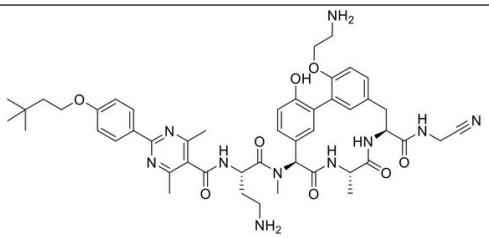
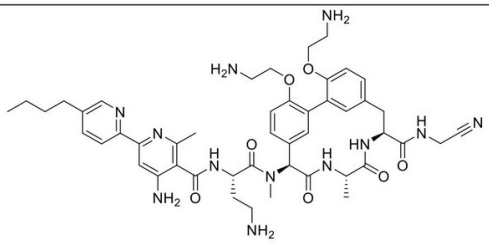
【０５７８】

【表１－１０５】

Cp. #	名前	構造
523	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
524	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
525	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-イソブチルフェニル)-4-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
526	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

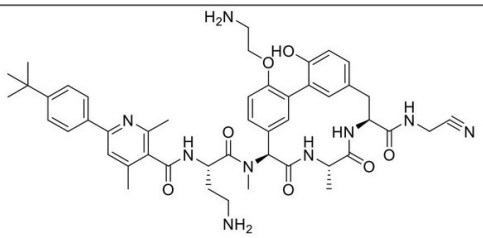
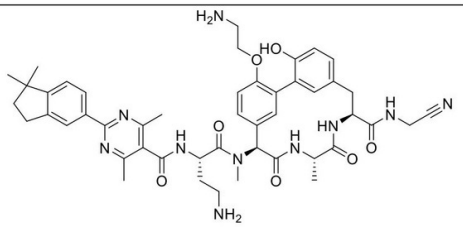
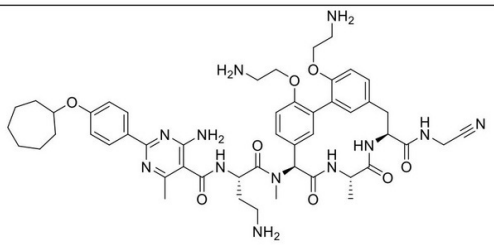
【０５７９】

【表１－１０６】

Cp. #	名前	構造
527	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(3,3-ジメチルブトキシ)-1-ピペリジル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
528	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
529	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-アミノ-6-(5-ブチル-2-ピリジル)-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

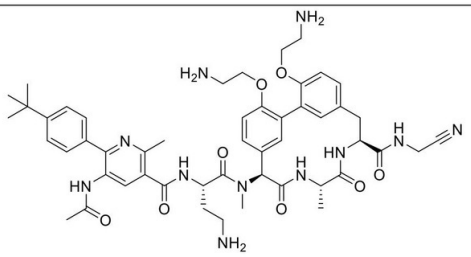
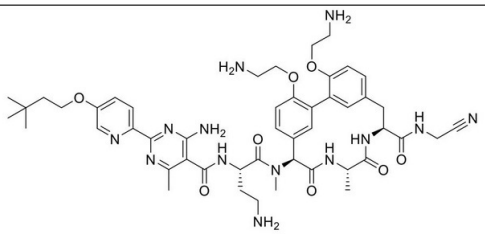
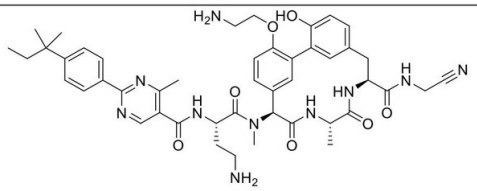
【０５８０】

【表１－１０７】

Cp. #	名前	構造
530	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-tert-ブチルフェニル)-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
531	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(1,1-ジメチルインダン-5-イル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
532	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-アミノ-2-[4-(シクロヘプトキシ)フェニル]-6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

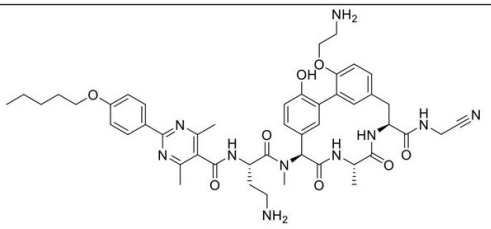
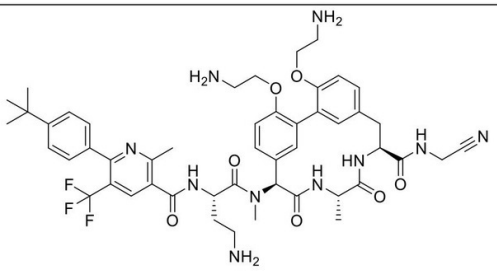
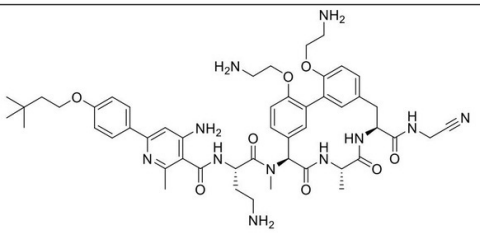
【０５８１】

【表１－１０８】

Cp. #	名前	構造
533	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[5-アセトアミド-6-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-アミノ-ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
534	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-アミノ-2-[5-(3,3-ジメチルブトキシ)-2-ピリジル]-6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
535	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

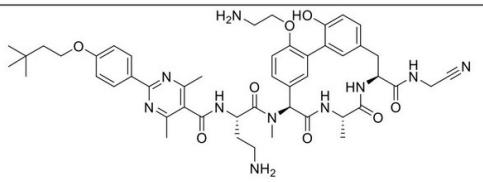
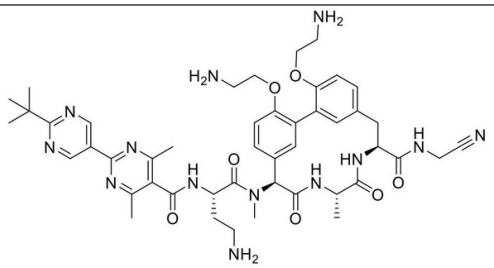
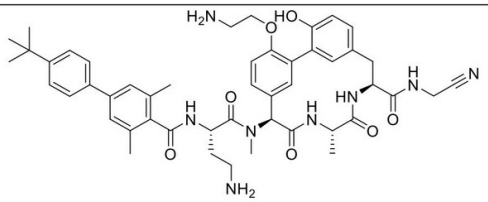
【０５８２】

【表１－１０９】

Cp. #	名前	構造
536	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-(4-ペントキシフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
537	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
538	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-アミノ-6-[4-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル]-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

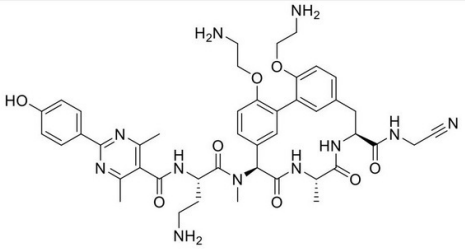
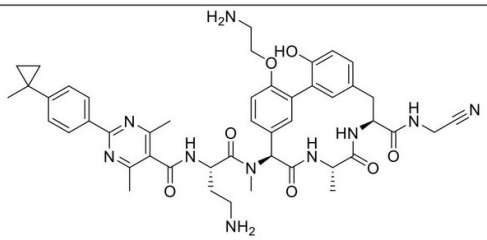
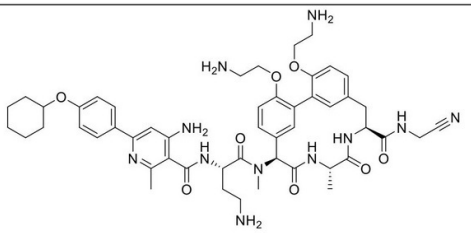
【０５８３】

【表１－１１０】

Cp. #	名前	構造
539	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
540	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(2-tert-ブチルピリミジン-5-イル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
541	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-(4-tert-ブチルフェニル)-2,6-ジメチルベンゾイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

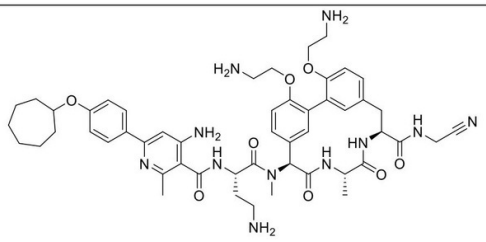
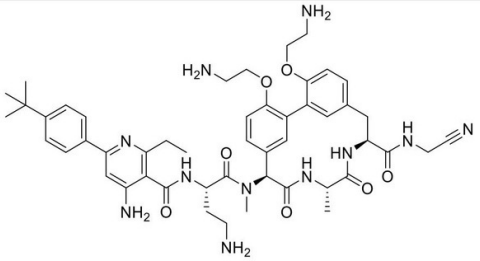
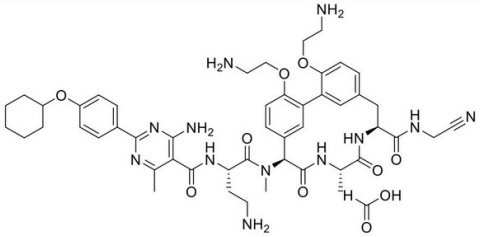
【０５８４】

【表１－１１１】

Cp. #	名前	構造
542	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-ヒドロキシフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
543	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-[4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
544	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-アミノ-6-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

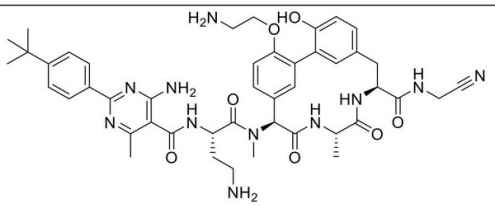
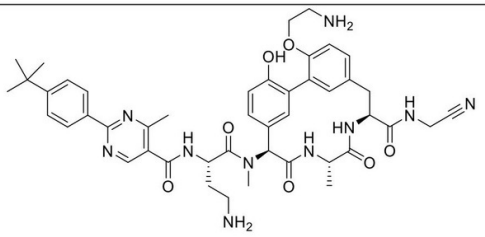
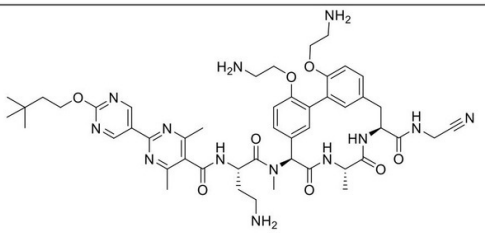
【０５８５】

【表１－１１２】

Cp. #	名前	構造
545	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-アミノ-6-[4-(シクロヘプトキシ)フェニル]-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
546	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-アミノ-6-(4-tert-ブチルフェニル)-2-エチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
547	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-アミノ-2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

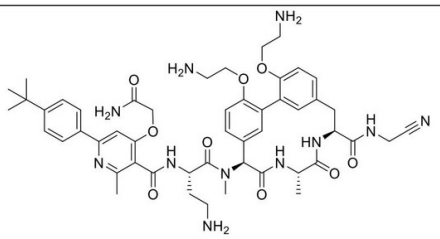
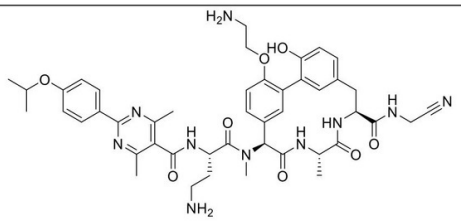
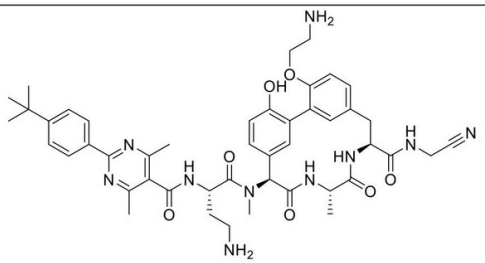
【０５８６】

【表１－１１３】

Cp. #	名前	構造
548	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-アミノ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
549	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
550	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[2-(3,3-ジメチルブトキシ)ピリミジン-5-イル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

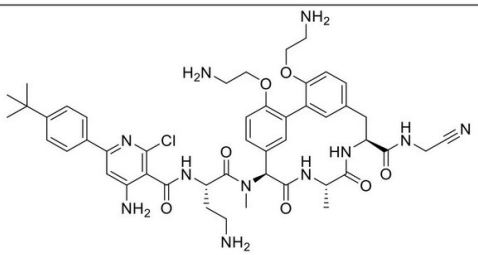
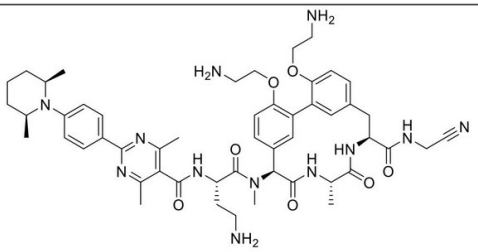
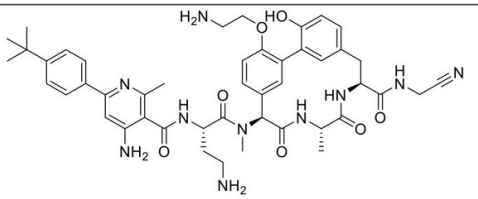
【０５８７】

【表１－１１４】

Cp. #	名前	構造
551	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-(2-アミノ-2-オキソ-エトキシ)-6-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
552	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-イソプロポキシフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
553	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

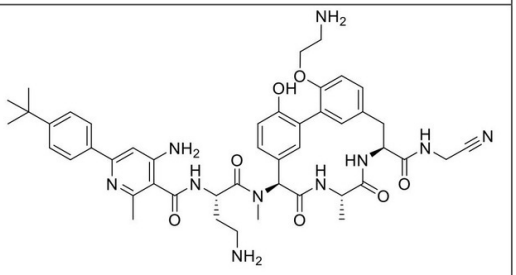
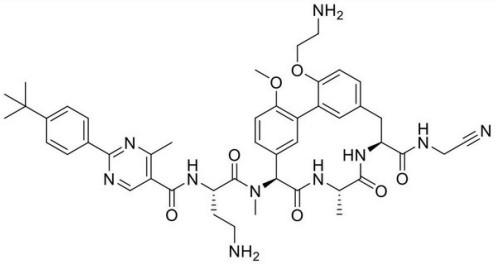
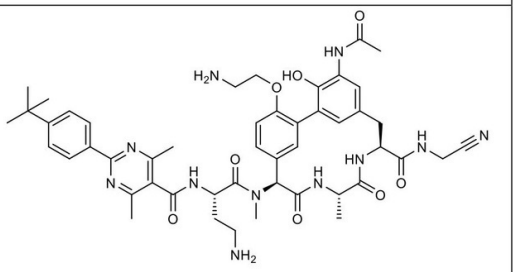
【０５８８】

【表１－１１５】

Cp. #	名前	構造
554	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-アミノ-6-(4-tert-ブチルフェニル)-2-クロロ-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
555	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-[4-[rac-(2R,6S)-2,6-ジメチル 1-ピペリジル]フェニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
556	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-アミノ-6-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

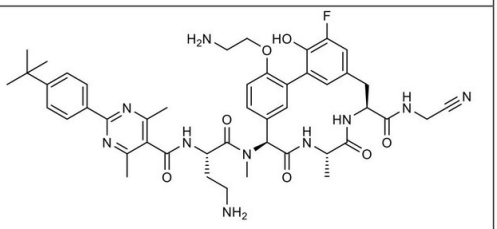
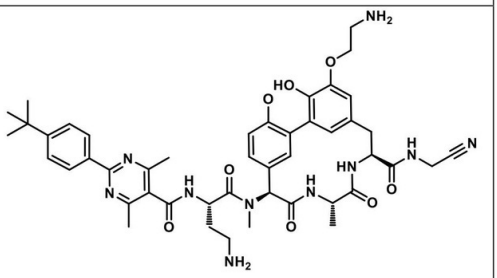
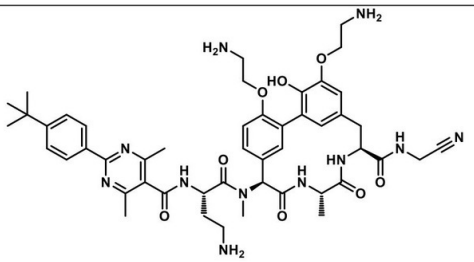
【０５８９】

【表１－１１６】

Cp. #	名前	構造
557	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-アミノ-6-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
558	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-18-メトキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
559	rac-(8S,11S,14S)-4-アセトアミド-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

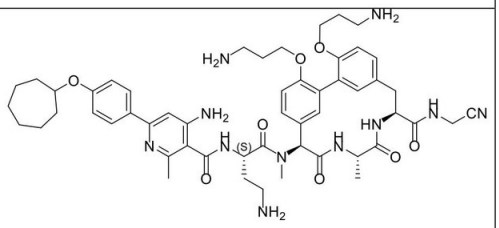
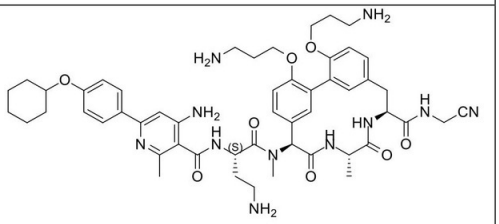
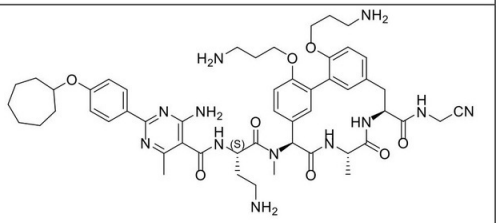
【０５９０】

【表１－１１７】

Cp. #	名前	構造
560	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
561	rac-(8S,11S,14S)-4-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3,18-ジヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2,4,6(20),15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
562	rac-(8S,11S,14S)-4,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2,4,6(20),15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

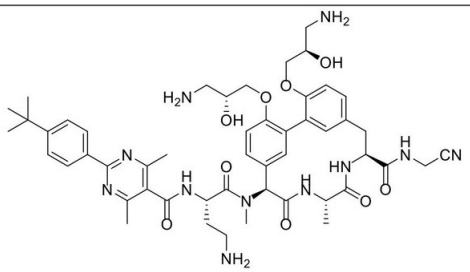
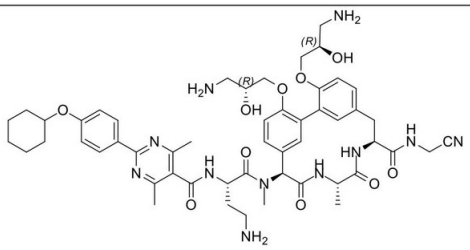
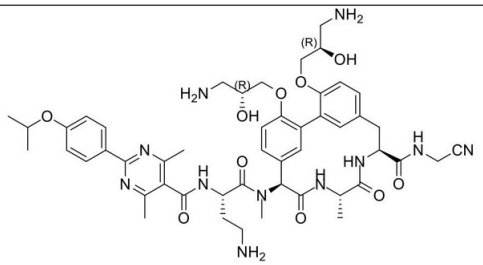
【０５９１】

【表１－１１８】

Cp. #	名前	構造
564	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(3-アミノプロポキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-アミノ-6-[4-(シクロヘプトキシ)フェニル]-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
565	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(3-アミノプロポキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-アミノ-6-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
566	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(3-アミノプロポキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4-アミノ-2-[4-(シクロヘプトキシ)フェニル]-6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

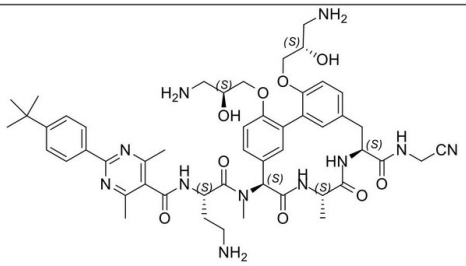
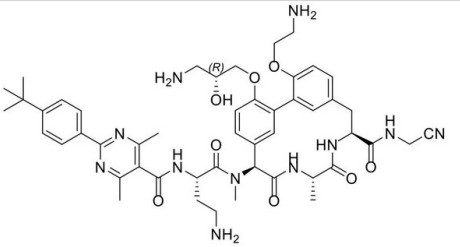
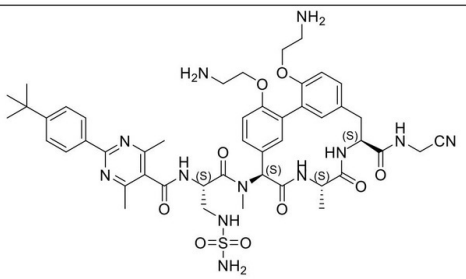
【０５９２】

【表１－１１９】

Cp. #	名前	構造
567	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-3,18-ビス[rac-(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
568	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-3,18-ビス[rac-(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
569	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-イソプロポキシフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-3,18-ビス[rac-(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

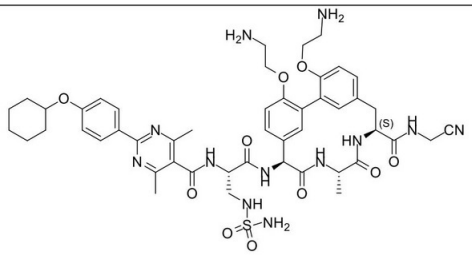
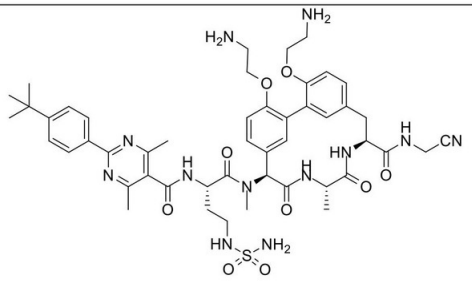
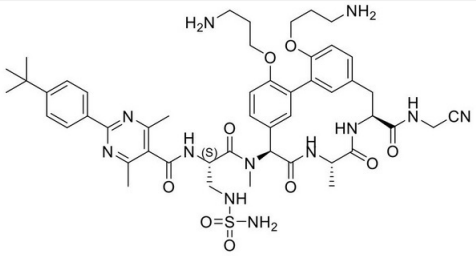
【０５９３】

【表１－１２０】

Cp. #	名前	構造
570	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-3,18-ビス[rac-(2S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
571	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-18-[rac-(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
572	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

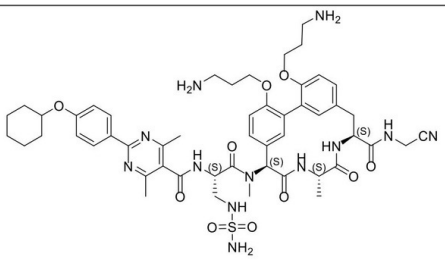
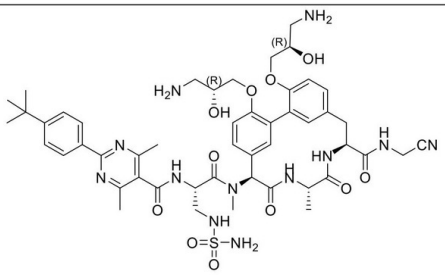
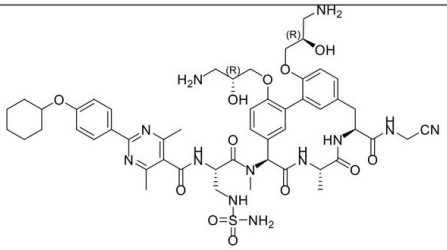
【０５９４】

【表１－１２１】

Cp. #	名前	構造
573	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-10,13-ジオキソ-14-[[rac-(2S)-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
574	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-4-(スルファモイルアミノ)ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
575	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(3-アミノプロポキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

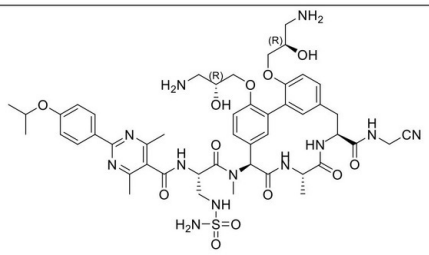
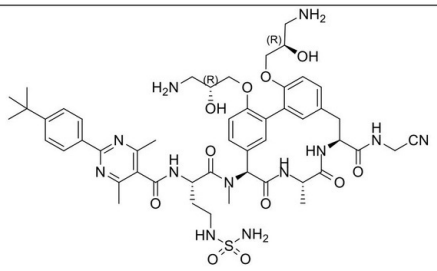
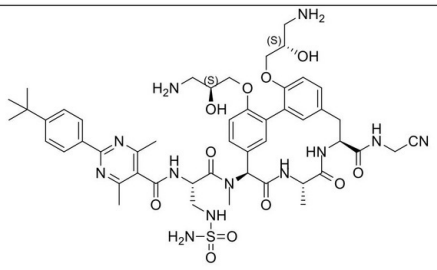
【０５９５】

【表１－１２２】

Cp. #	名前	構造
576	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(3-アミノプロポキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
577	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-3,18-ビス[rac-(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
578	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-3,18-ビス[rac-(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

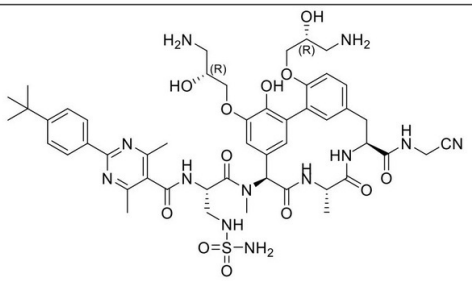
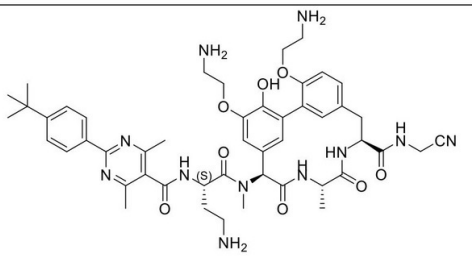
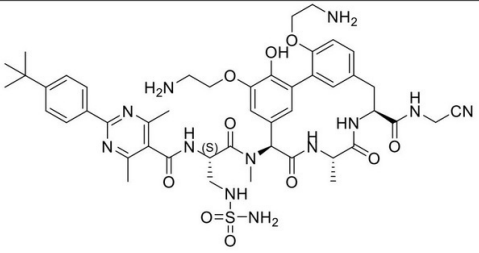
【０５９６】

【表１－１２３】

Cp. #	名前	構造
579	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-(4-イソプロポキシフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-3,18-ビス[rac-(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
580	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-4-(スルファモイルアミノ)ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-3,18-ビス[rac-(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
581	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-3,18-ビス[rac-(2S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

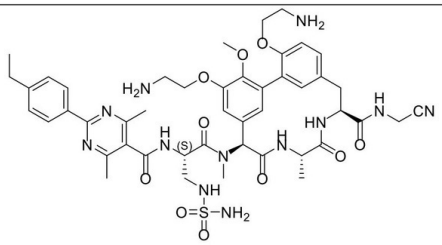
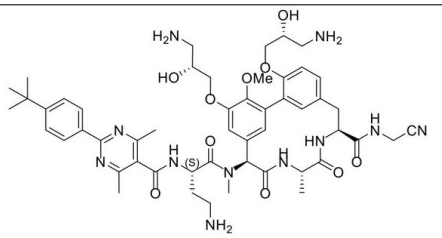
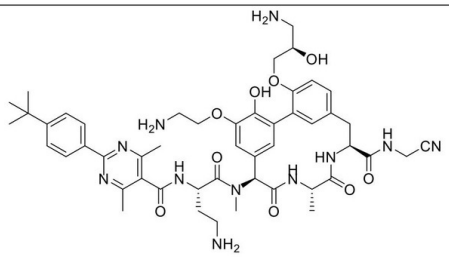
【０５９７】

【表１－１２４】

Cp. #	名前	構造
582	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-3,17-ビス[rac-(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
583	(8S,11S,14S)-14-[[(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]-メチル-アミノ]-3,17-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
584	rac-(8S,11S,14S)-3,17-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

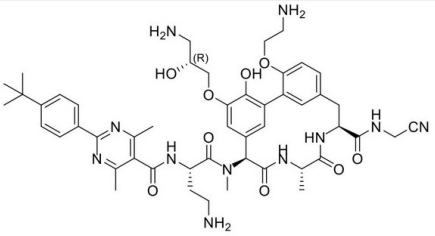
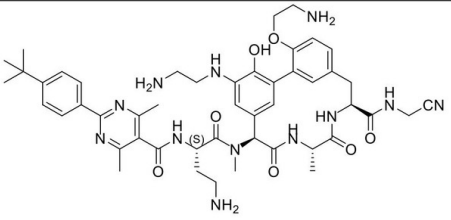
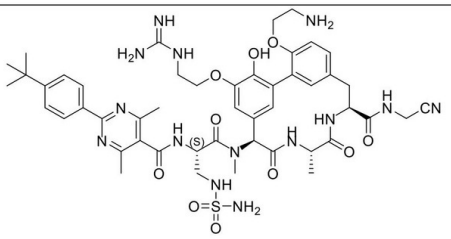
【０５９８】

【表１－１２５】

Cp. #	名前	構造
585	rac-(8S,11S,14S)-3,17-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-18-メトキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
586	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-18-メトキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-3,17-ビス[rac-(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
587	rac-(8S,11S,14S)-17-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-3-[rac-(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

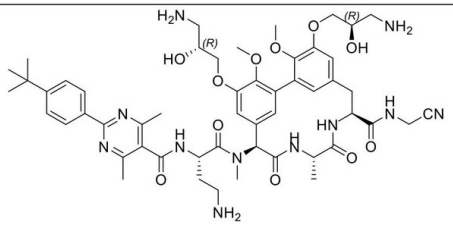
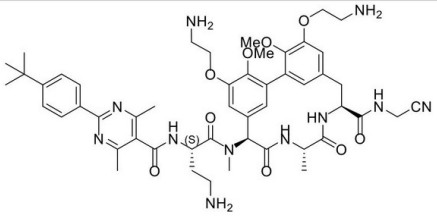
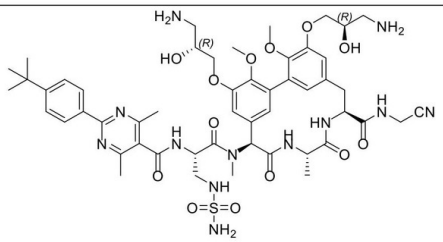
【０５９９】

【表１－１２６】

Cp. #	名前	構造
588	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-17-[rac-(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
589	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-アミノエトキシ)-17-(2-アミノエチルアミノ)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
590	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-17-(2-グアニジノエトキシ)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

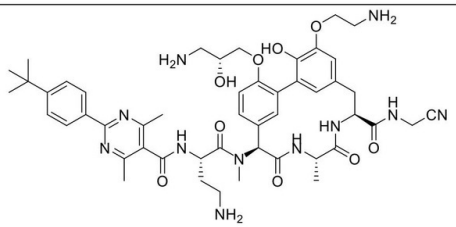
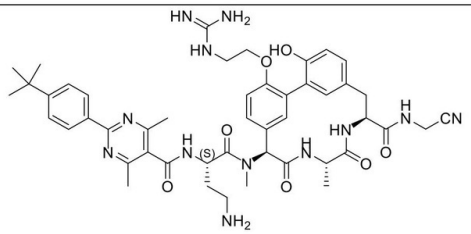
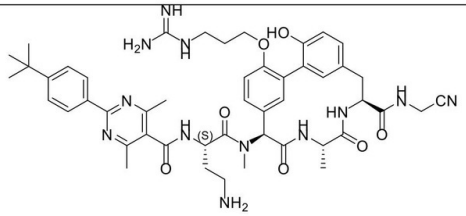
【０６００】

【表１－１２７】

Cp. #	名前	構造
591	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-3,18-ジメトキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-4,17-ビス[rac-(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
592	rac-(8S,11S,14S)-4,17-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3,18-ジメトキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
593	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-3,18-ジメトキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-4,17-ビス[rac-(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

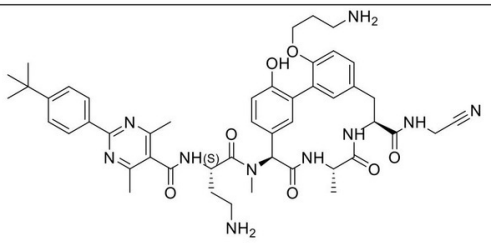
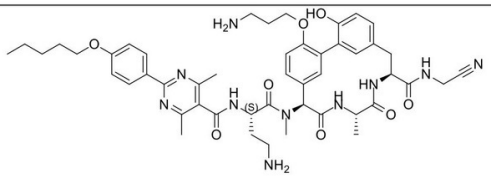
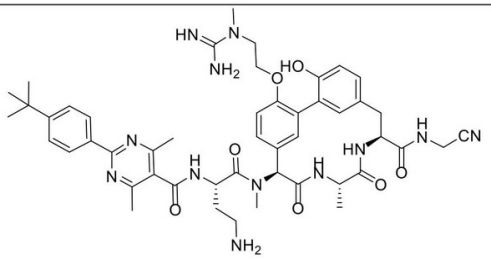
【０６０１】

【表１－１２８】

Cp. #	名前	構造
594	rac-(8S,11S,14S)-4-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-18-[rac-(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
595	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-18-(2-グアニジノエトキシ)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
596	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-18-(3-グアニジノプロポキシ)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

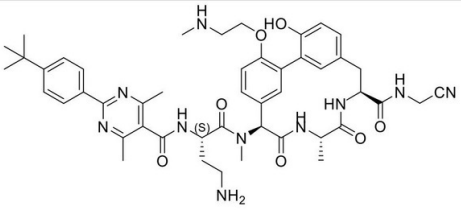
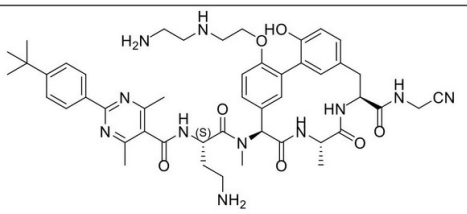
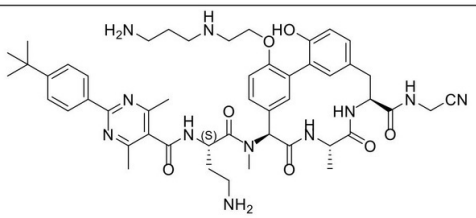
【０６０２】

【表１－１２９】

Cp. #	名前	構造
597	rac-(8S,11S,14S)-3-(3-アミノプロポキシ)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
598	rac-(8S,11S,14S)-18-(3-アミノプロポキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-(4-ペントキシフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
599	rac-(8S,11S,14S)-18-[2-[カルバムイミドイル(メチル)アミノ]エトキシ]-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

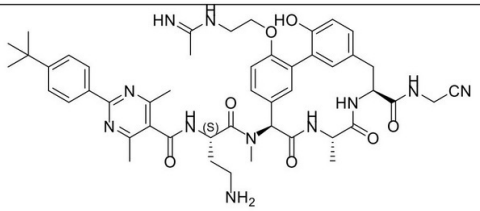
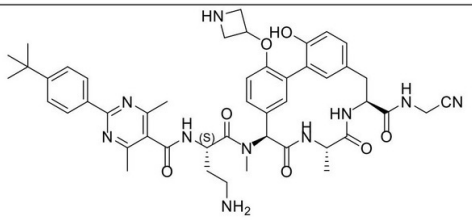
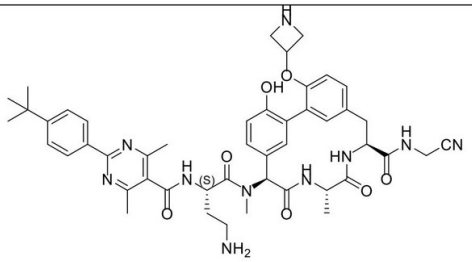
【０６０３】

【表１－１３０】

Cp. #	名前	構造
600	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-18-[2-(メチルアミノ)エトキシ]-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
601	rac-(8S,11S,14S)-18-[2-(2-アミノエチルアミノ)エトキシ]-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
602	rac-(8S,11S,14S)-18-[2-(3-アミノプロピルアミノ)エトキシ]-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

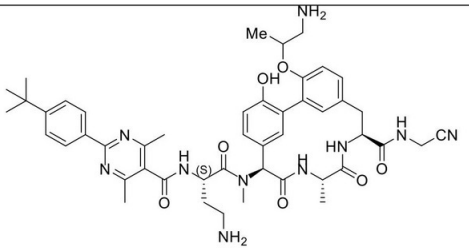
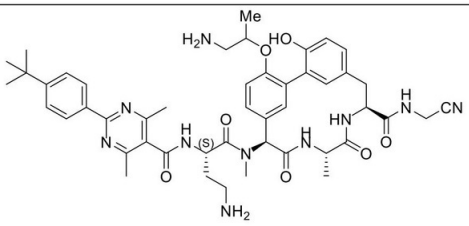
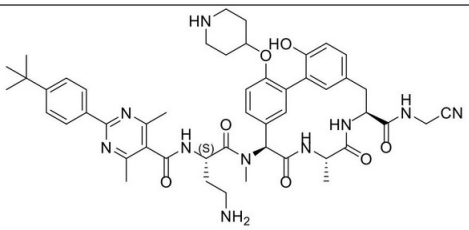
【０６０４】

【表１－１３１】

Cp. #	名前	構造
603	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-18-[2-(エタンイミドイルアミノ)エトキシ]-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
604	rac-(8S,11S,14S)-18-(アゼチジン-3-イルオキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
605	rac-(8S,11S,14S)-3-(アゼチジン-3-イルオキシ)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

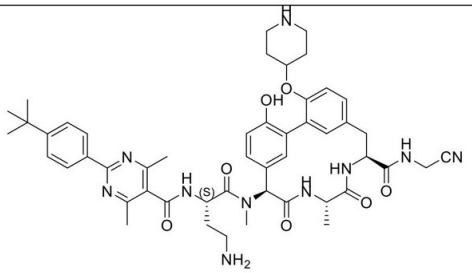
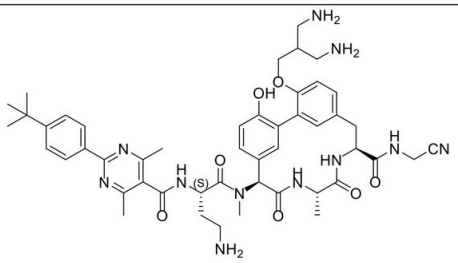
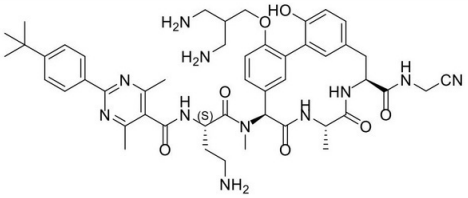
【０６０５】

【表１－１３２】

Cp. #	名前	構造
606	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-アミノ-1-メチル-エトキシ)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
607	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノ-1-メチル-エトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
608	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-18-(4-ピペリジルオキシ)-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

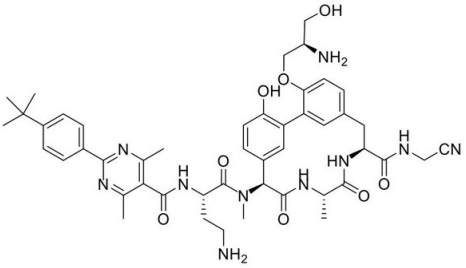
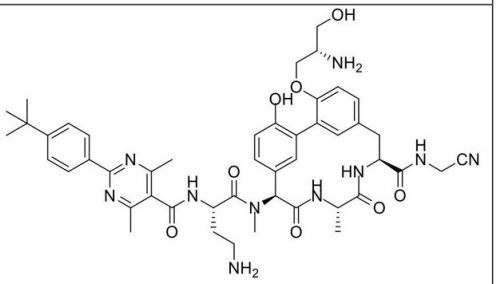
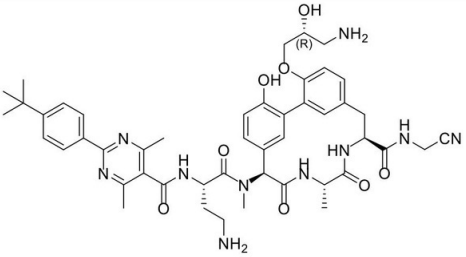
【０６０６】

【表１－１３３】

Cp. #	名前	構造
609	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-3-(4-ピペリジルオキシ)-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
610	rac-(8S,11S,14S)-3-[3-アミノ-2-(アミノメチル)プロポキシ]-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
611	rac-(8S,11S,14S)-18-[3-アミノ-2-(アミノメチル)プロポキシ]-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

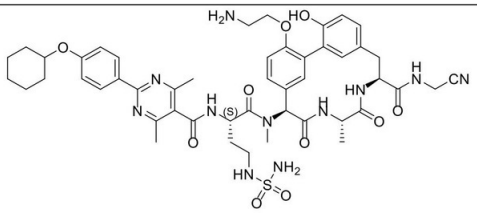
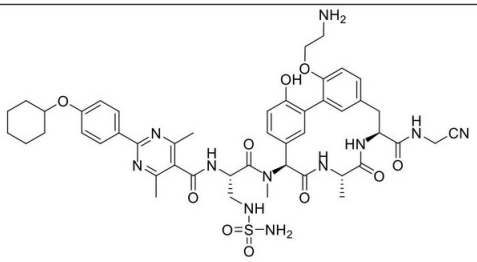
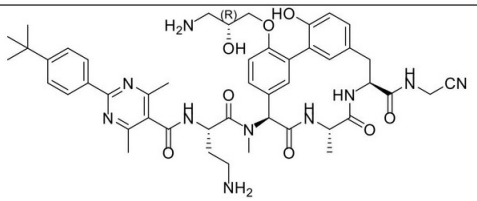
【０６０７】

【表１－１３４】

Cp. #	名前	構造
612	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-3-[rac-(2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-プロポキシ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
613	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-3-[rac-(2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-プロポキシ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
614	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-3-[rac-(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

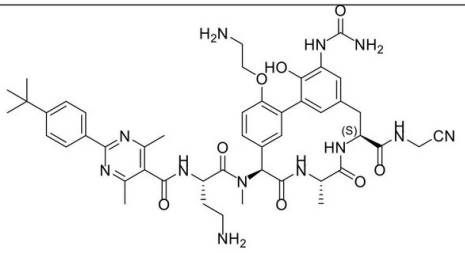
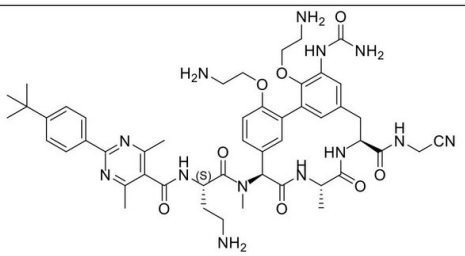
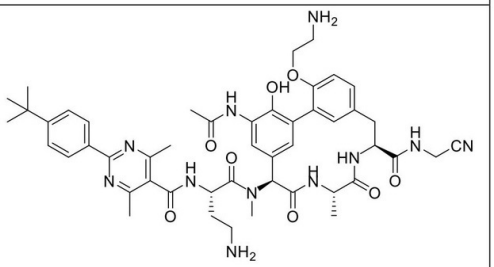
【０６０８】

【表１－１３５】

Cp. #	名前	構造
615	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-4-(スルファモイルアミノ)ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
616	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
617	rac-(8S,11S,14S)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-18-[rac-(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

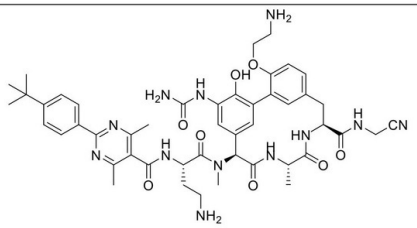
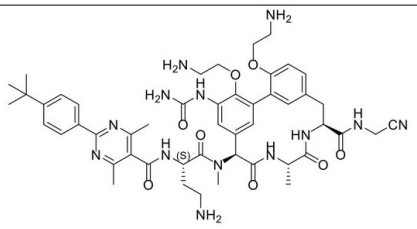
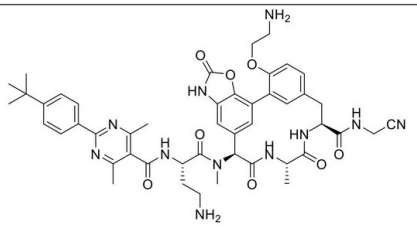
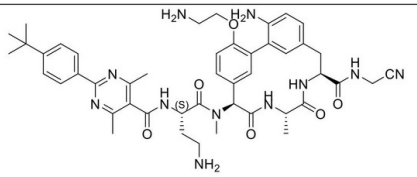
【０６０９】

【表１－１３６】

Cp. #	名前	構造
618	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-4-ウレイド-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
619	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-4-ウレイド-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
620	rac-(8S,11S,14S)-17-アセトアミド-3-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

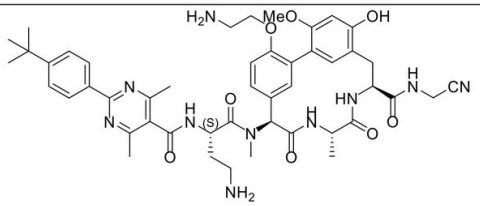
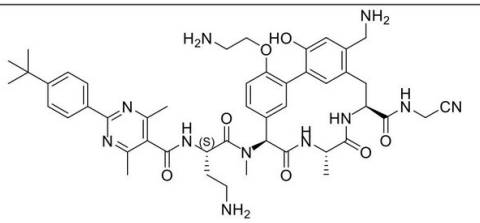
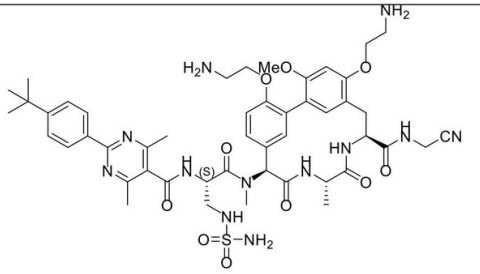
【０６１０】

【表１－１３７】

Cp. #	名前	構造
621	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-17-ウレイド-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
622	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-17-ウレイド-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
623		
624	rac-(8S,11S,14S)-3-アミノ-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

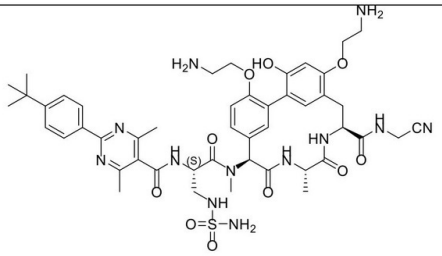
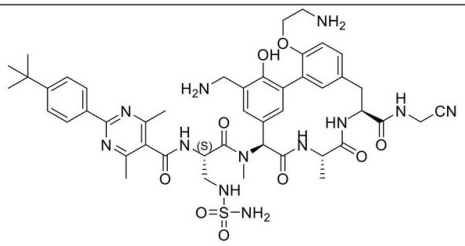
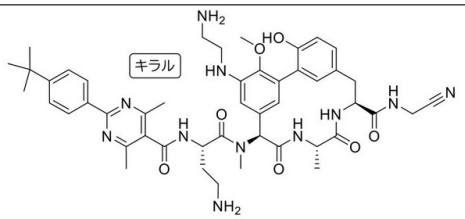
【０６１１】

【表１－１３８】

Cp. #	名前	構造
625	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-5-ヒドロキシ-3-メトキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
626	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-5-(アミノメチル)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
627	rac-(8S,11S,14S)-5,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-メトキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

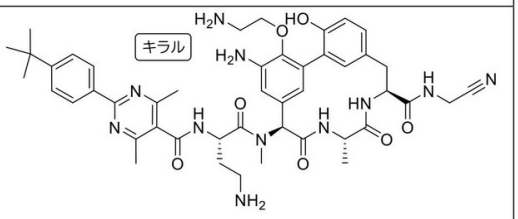
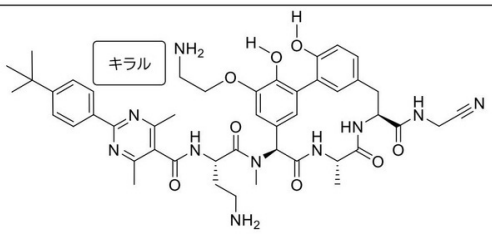
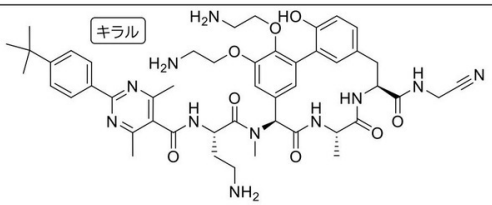
【０６１２】

【表１－１３９】

Cp.#	名前	構造
628	rac-(8S,11S,14S)-5,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
629	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-アミノエトキシ)-17-(アミノメチル)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
630	(8S,11S,14S)-14-[[(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]-メチル-アミノ]-17-(2-アミノエチルアミノ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-18-メトキシ-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

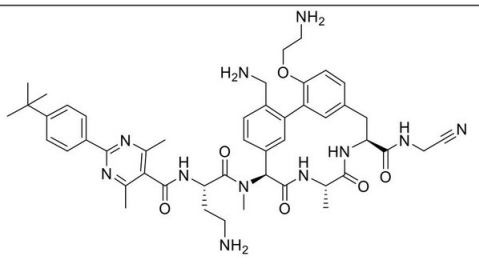
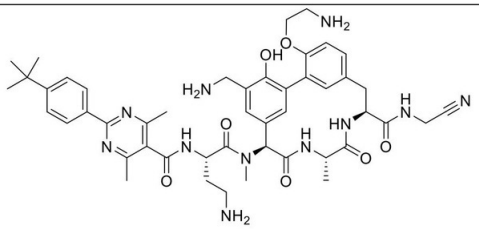
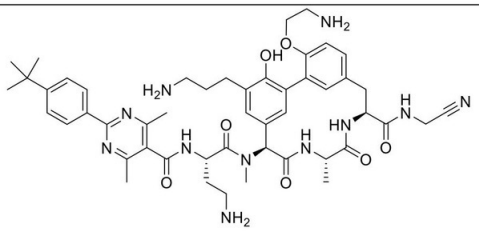
【０６１３】

【表１－１４０】

Cp. #	名前	構造
631	(8S,11S,14S)-17-アミノ-14-[[(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]-メチル-アミノ]-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
632	(8S,11S,14S)-14-[[(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]-メチル-アミノ]-17-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3,18-ジヒドロキシ-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
633	(8S,11S,14S)-14-[[(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]-メチル-アミノ]-17,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

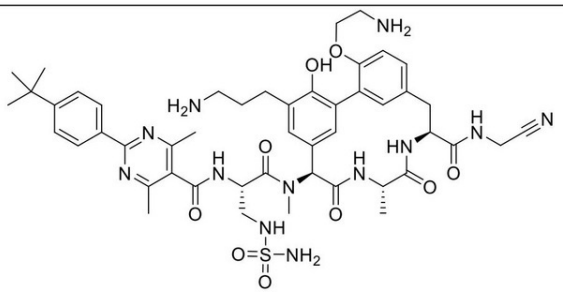
【０６１４】

【表１－１４１】

Cp. #	名前	構造
634	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-アミノエトキシ)-18-(アミノメチル)-N-(シアノメチル)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2,4,6(20),15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
635	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-アミノエトキシ)-17-(アミノメチル)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	
636	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-アミノエトキシ)-17-(3-アミノプロピル)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

【０６１５】

【表１－１４２】

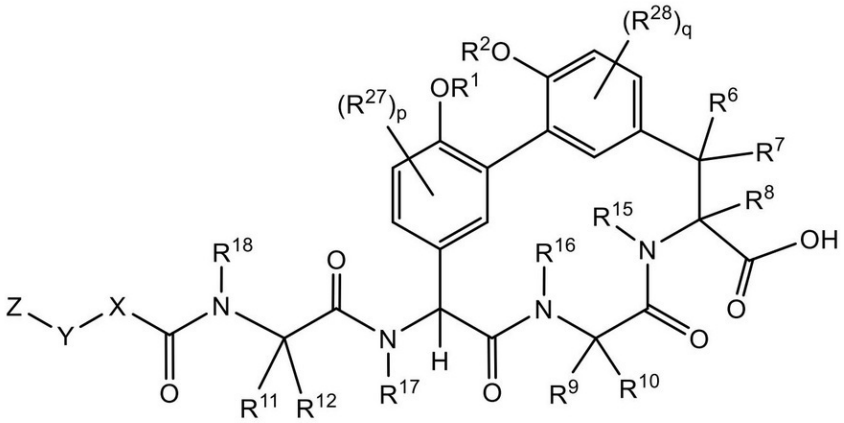
Cp. #	名前	構造
637	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-アミノエトキシ)-17-(3-アミノプロピル)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボキサミド	

【０６１６】

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

【０６１７】

【化４８】



式 (V);

式中、

R^1とR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－ＣＨ２ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ２ＮＨ２、－ＣＨ２ＣＨ（ヘテロシクロアルキル）ＣＨ２ＮＨ２、－ＣＨ２Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＣＨ２Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＣＨ２ＣＮ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２３）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＮＲ２１Ｒ２２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２３）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２３）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２３）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２３Ｃ（＝ＮＨ）

ＮＲ^{21}Ｒ^{22}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{23}Ｃ（＝ＮＨ）Ｒ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}］$_2$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキル、または随意に置換されたヘテロシクロアルキル；

またはＲ^{1}とＲ^{2}、およびそれらが付着している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；

Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、およびＲ^{8}はそれぞれ独立して、Ｈ、フルオロ、ヒドロキシル、アミノ、随意に置換されたアルキル、ヘテロアルキル、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；

Ｒ^{9}は、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキル、または－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキルであり；

Ｒ^{10}は、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキル、または－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキルであり；

またはＲ^{9}とＲ^{10}は、結合してヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキルの環を形成し；

Ｒ^{11}とＲ^{12}はそれぞれ独立して、Ｈ、－ＮＨ$_2$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＳＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{23}ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{23}ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＣＮ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{23}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキル－ＣＯ$_2$Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｓ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）ＣＨ＝ＮＨ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（ＮＨ$_2$）＝ＮＨ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルＣ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）［随意に置換された（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキル］－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルＮ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルＣ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルＣ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルＣ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）ヘテロシクロアルキル、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロアリールであり；

またはＲ^{11}とＲ^{18}は、結合して随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；

および、Ｒ^{12}はＨであり；

Ｒ^{15}、Ｒ^{16}、Ｒ^{17}、およびＲ^{18}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23}、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり；

Ｘは、随意に置換されたヘテロアリールであり；

Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルケニル－、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｏ（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール－、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｓ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{24}）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換された－Ｎ（Ｒ^{24}）ＳＯ$_2$アリール－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換され

たヘテロアリールであり；
Ｚは、Ｈ、ハロゲン、－ＮＨ$_2$、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＣＯ$_2$Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{12}$）アルケニル、－ＣＨ＝（（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル）、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{12}$）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｓ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）［随意に置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル］、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル－ＣＮ、－Ｓ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｒ^{21}およびＲ^{22}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｒ^{31}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{31}）$_2$、または－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{31}）$_2$であり；
またはＲ^{21}とＲ^{22}、およびそれらが付着する窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{31}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
または２つのＲ^{31}と、それらが付着する窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{23}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
Ｒ^{24}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；および
Ｒ^{25}とＲ^{26}はそれぞれ独立して、Ｈまたは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
またはＲ^{25}とＲ^{26}、およびそれらが付着する窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{27}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{23}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキル、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキルアミノ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、または－Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
または、Ｒ^{1}とＲ^{27}、およびそれらが付着する原子は、随意に置換された５－または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{28}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{23}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキル、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキルアミノ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、または－Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；
またはＲ^{2}とＲ^{28}、およびそれらが付着する原子は、随意に置換された５－または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；
ｐは、０、１、または２であり；および
ｑは、０、１、または２である。
【０６１８】
一実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、およびＲ^{8}はＨである。
【０６１９】
別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{15}およびＲ^{16}はＨである。

【０６２０】
一実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－ＣＨ$_3$である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23}である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{17}はＨである。

【０６２１】
別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{18}はＨである。

【０６２２】
別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{10}はＨである。

【０６２３】
別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{10}はＨであり、Ｒ^{9}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{10}はＨであり、Ｒ^{9}は－ＣＨ$_3$である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{10}はＨであり、Ｒ^{9}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{10}はＨであり、Ｒ^{9}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{10}はＨであり、Ｒ^{9}は－ＣＨ$_2$Ｆである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{10}はＨであり、Ｒ^{9}は－ＣＨＦ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{10}はＨであり、Ｒ^{9}は－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{10}はＨであり、Ｒ^{9}はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{10}はＨであり、Ｒ^{9}はＨである。

【０６２４】
別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨである。

【０６２５】
別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_3$である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＯＨである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＮである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$

－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{25}Ｒ^{26}である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロアリールである。

【０６２６】

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

【０６２７】

別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}とＲ^{18}は結合して随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し、およびＲ^{12}はＨである。

【０６２８】

別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、ｐは１であり、Ｒ^{27}はハロゲンである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、ｐは１であり、Ｒ^{27}は随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、ｑは０であり、ｐは１であり、およびＲ^{27}はハロゲンである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、ｑは０であり、ｐは１であり、およびＲ^{27}は随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、ｑは１であり、Ｒ^{28}はハロゲンである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、ｑは１であり、Ｒ^{28}は随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは１であり、およびＲ^{28}はハロゲンである。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは１であり、およびＲ^{28}は随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。

【０６２９】

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

【０６３０】

別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、Ｈ、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり、Ｒ^{2}はＨである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$であり、Ｒ^{2}はＨである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。さらなる実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり、Ｒ^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$であり、Ｒ^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。さらなる実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}、または－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖ）の

化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、R^1は－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、R^1とR^2、およびそれらが付着する原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０６３１】

別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。またさらなる実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｘは、一置換または二置換のヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、および$-NO_2$から独立して選択された置換基で、一置換または二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで一置換または二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、または$-NO_2$から独立して選択された置換基で、一置換または二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで一置換または二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、または$-NO_2$から独立して選択された置換基で、一置換または二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、Ｘは、メチルで一置換または二置換されたピリミジニルである。

【０６３２】

別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（C_3－C_7）シクロアルキル－である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｙは－（C_2－C_6）アルキニルである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。

【０６３３】

別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｚは－（C_1－C_{12}）アルキルである。さらなる実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、またはｔｅｒｔ－ブチルである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（C_1－C_{12}）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（C_3－C_7）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｚは－（C_2－C_{12}）アルケニルである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さ

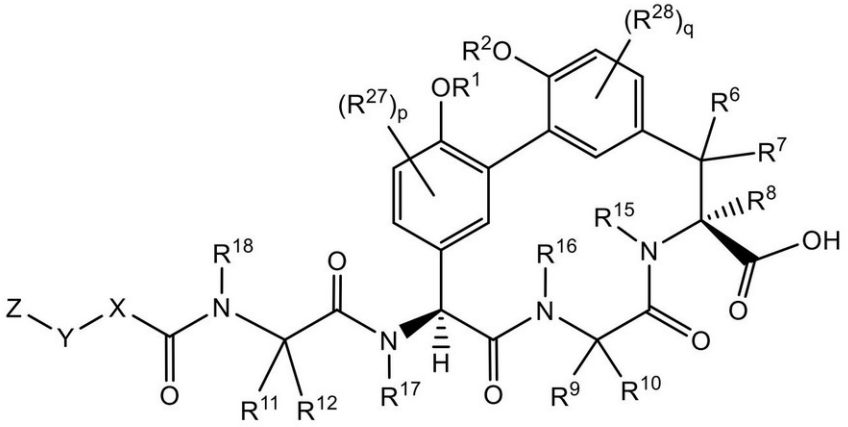
らなる実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ１－Ｃ８）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、またはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｖ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０６３４】

別の実施形態において、式（Ｖａ）の構造を有する式（Ｖ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグがあり：

【０６３５】

【化４９】



式 (Va);

式中、

Ｒ１とＲ２はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－ＣＨ２ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ２ＮＨ２、－ＣＨ２ＣＨ（ヘテロシクロアルキル）ＣＨ２ＮＨ２、－ＣＨ２Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－ＣＨ２Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＣＨ２ＣＮ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２３）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＮＲ２１Ｒ２２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２３）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２３）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２３）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２３Ｃ（＝ＮＨ）ＮＲ２１Ｒ２２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２３Ｃ（＝ＮＨ）Ｒ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－［（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２］２、－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、または随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；

またはＲ１とＲ２、およびそれらが付着している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；

Ｒ６、Ｒ７、およびＲ８はそれぞれ独立して、Ｈ、フルオロ、ヒドロキシル、アミノ、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたヘテロアルキル、または－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；

Ｒ９は、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、または－（Ｃ

３－Ｃ６）シクロアルキルであり；
Ｒ１０は、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、または－（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキルであり；
またはＲ９とＲ１０は、結合してヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキルの環を形成し；
Ｒ１１とＲ１２はそれぞれ独立して、Ｈ、－ＮＨ２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＳＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２３ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ２３ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＣＮ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２３Ｃ（Ｏ）Ｒ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル－ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｓ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）ＣＨ＝ＮＨ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（ＮＨ２）＝ＮＨ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）２ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）［随意に置換された（Ｃ２－Ｃ６）アルキル］－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＮ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルＣ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｈ）ヘテロシクロアルキル、または－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロアリールであり；
またはＲ１１とＲ１８は、結合して随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；
および、Ｒ１２はＨであり；
Ｒ１５、Ｒ１６、Ｒ１７、およびＲ１８はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２３、または－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＮＲ２１Ｒ２２であり；
Ｘは、随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、随意に置換された（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル－、－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｏ（Ｃ６－Ｃ１０）アリール－、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｓ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－、随意に置換された（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２４）アリール－、随意に置換されたＮ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換されたＮ（Ｒ２４）ＳＯ２アリール－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｚは、Ｈ、ハロゲン、－ＮＨ２、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルケニル、－ＣＨ＝（（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル）、－（Ｃ２－Ｃ１２）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２５Ｒ２６、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ１０）［随意に置換された（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル］、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＯＲ２３、－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル－ＣＮ、－Ｓ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）（Ｃ１－Ｃ１２）アルキル、－Ｎ（Ｒ２４）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ１２

）アルキル、随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；

Ｒ２１とＲ２２はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－ＣＯ２Ｈ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｒ３１）２、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ３１）２、または－ＳＯ２Ｎ（Ｒ３１）２であり；

またはＲ２１とＲ２２、およびそれらが付着する窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

Ｒ３１はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；

または２つのＲ３１と、それらが付着する窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

Ｒ２３はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；

Ｒ２４はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；および

Ｒ２５とＲ２６はそれぞれ独立して、Ｈまたは随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；

またはＲ２５とＲ２６、およびそれらが付着する窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

Ｒ２７はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＮＲ２３Ｒ２４、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２３、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ２３Ｒ２４、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキルアミノ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、または－Ｓ（Ｏ）２（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；

または、Ｒ１とＲ２７、およびそれらが付着する原子は、随意に置換された５－または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；

Ｒ２８はそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＮＲ２３Ｒ２４、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ２３、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ２３Ｒ２４、ニトロ、ヒドロキシル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキル、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキルオキシ、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）ヘテロアルキルアミノ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、または－Ｓ（Ｏ）２（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；

またはＲ２とＲ２８、およびそれらが付着する原子は、随意に置換された５－または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；

ｐは、０、１、または２であり；および

ｑは、０、１、または２である。

【０６３６】

一実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ６、Ｒ７、およびＲ８はＨである。

【０６３７】

別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ１５とＲ１６はＨである。

【０６３８】

一実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－ＣＨ３である。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－ＣＨ２ＣＨ３である。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ１７はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ１７は－（Ｃ１－Ｃ

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

【０６３９】

別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{18}はＨである。

【０６４０】

別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{10}はＨである。

【０６４１】

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

【０６４２】

別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨである。

【０６４３】

別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_3$である。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}である。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＯＨである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＮである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}である。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{25}Ｒ^{26}である。別の実施形

態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{12}はＨであり、Ｒ^{11}はＨである。

【０６４４】

別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}とＲ^{18}は結合して随意に置換されたシクロアルキル環を形成し、およびＲ^{12}はＨである。

【０６４５】

別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、ｐは１であり、Ｒ^{27}はハロゲンである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、ｐは１であり、Ｒ^{27}は随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、ｑは０であり、ｐは１であり、およびＲ^{27}はハロゲンである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、ｑは０であり、ｐは１であり、およびＲ^{27}は随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、ｑは１であり、Ｒ^{28}はハロゲンである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、ｑは１であり、Ｒ^{28}は随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは１であり、およびＲ^{28}はハロゲンである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、ｐは０であり、ｑは１であり、およびＲ^{28}は随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルである。

【０６４６】

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

【０６４７】

別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり、Ｒ^{2}はＨである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$であり、Ｒ^{2}はＨである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。さらなる実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり、Ｒ^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$であり、Ｒ^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。さらなる実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}、または－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$であり、Ｒ^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}、およびそれらが付着する原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０６４８】

別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｘは、一置換

または二置換のヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、および－ＮＯ$_2$から独立して選択された置換基で、一置換または二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで一置換または二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、または－ＮＯ$_2$から独立して選択された置換基で、一置換または二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで一置換または二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、または－ＮＯ$_2$から独立して選択された置換基で、一置換または二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、Ｘは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで一置換または二置換されたピリミジニルである。

【０６４９】

別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－である。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｙは－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニルである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。

【０６５０】

別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキルである。さらなる実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、またはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{12}$）アルケニルである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、またはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖａ）の化合物が

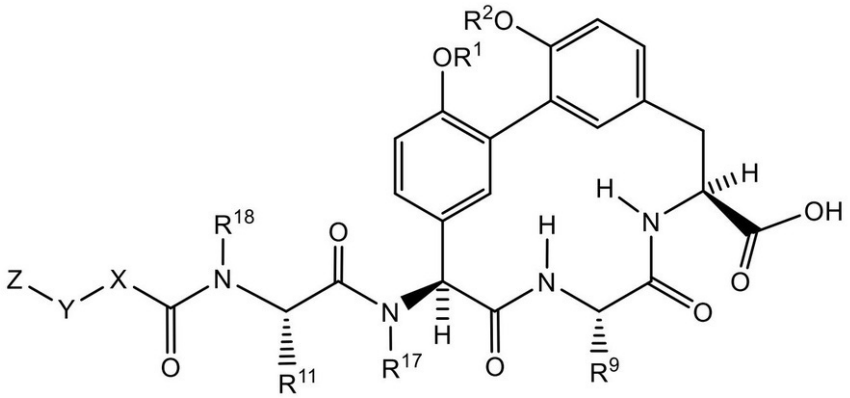
あり、式中、Ｚは、イソブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｖａ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０６５１】

別の実施形態において、式（Ｖｂ）の構造を有する式（Ｖ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグがあり：

【０６５２】

【化５０】



式 (Vb);

式中、

R^1とR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－CH_2C（Ｏ）ＮＨ２、－CH_2C（Ｏ）Ｎ（Ｈ）CH_2CN、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ（R^{23}）Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ（R^{23}）Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝ＮＨ）$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝ＮＨ）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－［（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$］２、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、または随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；

またはR^1とR^2、およびそれらが付着している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；

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

R^{11}は、Ｈ、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－NHC（Ｏ）$NR^{23}OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮ、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（Ｏ）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル－CO_2H、－（C_1－C_6）アルキル

－Ｓ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）ＣＨ＝ＮＨ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（ＮＨ$_2$）＝ＮＨ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルＣ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）［随意に置換された（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキル］－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルＮ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルＣ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）ヘテロシクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルＣ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルＣ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）ヘテロシクロアルキル、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロアリールであり；

またはＲ^{11}とＲ^{18}は、結合して随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；

および、Ｒ^{12}はＨであり；

Ｒ^{17}とＲ^{18}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23}、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり；

Ｘは、随意に置換されたヘテロアリールであり；

Ｙは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、随意に置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルケニル－、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｏ（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール－、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｓ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、随意に置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル－、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{24}）アリール－、随意に置換されたＮ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）アリール－、随意に置換されたＮ（Ｒ^{24}）ＳＯ$_2$アリール－、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；

Ｚは、Ｈ、ハロゲン、－ＮＨ$_2$、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＣＯ$_2$Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{12}$）アルケニル、－ＣＨ＝（（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル）、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{12}$）アルキニル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｓ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）［随意に置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル］、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル－ＯＲ^{23}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル－ＣＮ、－Ｓ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ^{24}）（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、－Ｎ（Ｒ^{24}）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキル、随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールであり；

Ｒ^{21}とＲ^{22}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヘテロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｒ^{31}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{31}）$_2$、または－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{31}）$_2$であり；

またはＲ^{21}とＲ^{22}、およびそれらが付着する窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

Ｒ^{31}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；

または２つのＲ^{31}と、それらが付着する窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成

し；
R^{23}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{24}はそれぞれ独立して、Hまたは－（C_1－C_6）アルキルであり；および
R^{25}とR^{26}はそれぞれ独立して、Hまたは随意に置換された－（C_1－C_6）アルキルであり；
またはR^{25}とR^{26}、およびそれらが付着する窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成する。
【０６５３】
一実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_3である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{17}はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）OR^{23}である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{17}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{17}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{17}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{17}はＨである。
【０６５４】
別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{18}はＨである。
【０６５５】
別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{9}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{9}は－CH_3である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{9}は－CH_2CH_3である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{9}は－（C_1－C_6）ハロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{9}は－CH_2Fである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{9}は－CHF_2である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{9}は－（C_3－C_6）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{9}はシクロプロピルである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{9}はＨである。
【０６５６】
別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_3である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2OHである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CH_2OHである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－NH_2である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CNである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（

Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{25}Ｒ^{26}である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}は－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}はＨである。

【０６５７】

別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{11}とＲ^{18}は結合して随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０６５８】

別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり、Ｒ^{2}はＨである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$であり、Ｒ^{2}はＨである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。さらなる実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}であり、Ｒ^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$であり、Ｒ^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}である。さらなる実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}、または－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}はそれぞれ独立して、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}は－ＣＨ$_2$ＣＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$であり、Ｒ^{2}はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｒ^{1}とＲ^{2}、およびそれらが付着する原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０６５９】

別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。またさらなる実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、一置換または二置換のヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、および－ＮＯ$_2$から独立して選択された置換基で、一置換または二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで一置換または二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、または－ＮＯ$_2$から独立して選択された置換基で、一置換または二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキ

ルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで一置換または二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ＯＲ^{23}、－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}、または－ＮＯ$_2$から独立して選択された置換基で、一置換または二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、Ｘは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたピリミジニル基である。さらなる実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、Ｘは、メチルで一置換または二置換されたピリミジニルである。

【０６６０】

別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル－である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｙは－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニルである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。

【０６６１】

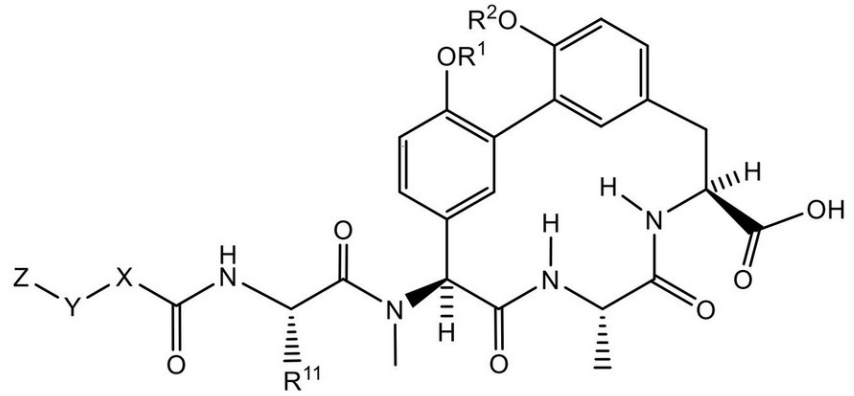
別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキルである。さらなる実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、またはｔｅｒｔ－ブチルである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{12}$）アルケニルである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、またはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｖｂ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

【０６６２】

別の実施形態において、式（Ｖｃ）の構造を有する式（Ｖ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグがあり：

【０６６３】

【化５１】



式 (Vc);

式中、

R^1とR^2はそれぞれ独立して、H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－CH_2CH（OH）CH_2NH_2、－CH_2CH（ヘテロシクロアルキル）CH_2NH_2、－CH_2C（O）NH_2、－CH_2C（O）N（H）CH_2CN、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（R^{23}）C（O）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）N（R^{23}）（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝NH）$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（＝NH）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－［（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$］$_2$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル、または随意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；

またはR^1とR^2、およびそれらが付着している原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{11}は、H、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－SR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－NHC（O）$NR^{23}OR^{23}$、－（C_1－C_6）アルキル－O－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－CN、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{23}C$（O）R^{23}、－（C_1－C_6）アルキル－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）ヘテロアルキル－CO_2H、－（C_1－C_6）アルキル－S（O）（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）CH＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－C（NH_2）＝NH、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）C（＝NH）NH_2、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）S（O）$_2NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）S（O）$_2$（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－C（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキルC（O）N（H）［随意に置換された（C_2－C_6）アルキル］－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキルN（H）C（O）（C_1－C_6）アルキル－OR^{23}、－（C_1－C_6）アルキルC（O）N（H）ヘテロシクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキルC（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－C（O）－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－N（H）－（C_1－C_6）アルキルC（O）$NR^{25}R^{26}$、－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロシクロアルキル、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル－N（H）ヘテロシクロアルキル、または－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールであり；

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

【０６６４】

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

式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ＣＮである。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CNである。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）$NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2CH_2C（Ｏ）NH_2である。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－ヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－（C_1－C_6）アルキル－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2NR^{25}R^{26}$である。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^{11}は－CH_2N（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^{11}はＨである。

【０６６５】

別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、Ｈまたは－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれＨである。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ－$CH_2CH_2NH_2$である。さらなる実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^1は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^1は－$CH_2CH_2NH_2$であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$である。さらなる実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－$CH_2CH_2NH_2$である。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル－$NR^{21}R^{22}$、または－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2はそれぞれ独立して、－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^1はＨであり、R^2は－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2である。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^1は－CH_2CH（ＯＨ）CH_2NH_2であり、R^2はＨである。さらなる実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、R^1とR^2、およびそれらが付着する原子は、随意に置換されたヘテロシクロアルキル環を形成する。

【０６６６】

別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｘは随意に置換されたヘテロアリールである。またさらなる実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、一置換または二置換のヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（C_1－C_6）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、OR^{23}、－$NR^{25}R^{26}$、および－NO_2から独立して選択された置換基で、一置換または二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（C_1－C_6）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで一置換ま

たは二置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、ＯＲ２３、－ＮＲ２５Ｒ２６、または－ＮＯ２から独立して選択された置換基で、一置換または二置換されたピリジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、メチルで一置換または二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｘは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、随意に置換された－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、ＯＲ２３、－ＮＲ２５Ｒ２６、または－ＮＯ２から独立して選択された置換基で、一置換または二置換されたピリミジニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、Ｘは、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたピリミジニル基である。さらなる実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、Ｘは、メチルで一置換または二置換されたピリミジニルである。

【０６６７】

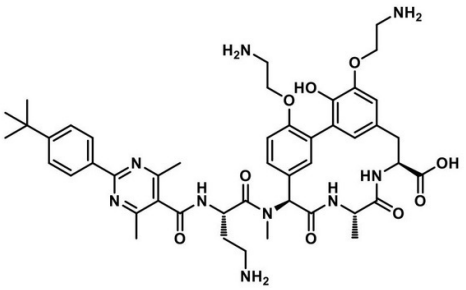
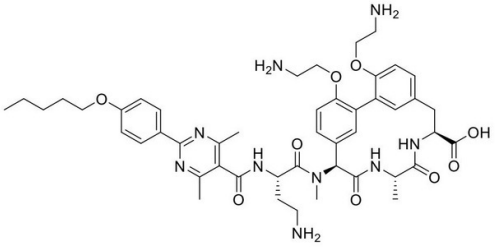
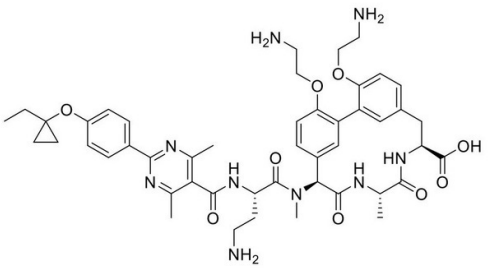
別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル－である。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｙは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－である。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｙは－（Ｃ２－Ｃ６）アルキニルである。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル－である。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｙは単結合である。

【０６６８】

別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキルである。さらなる実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、またはｔｅｒｔ－ブチルである。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｙは－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ１２）アルキルである。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｚは－Ｏ－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｚは－（Ｃ２－Ｃ１２）アルケニルである。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたアリールである。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、－（Ｃ１－Ｃ８）アルキルから独立して選択された置換基で一置換または二置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチル、イソブチル、またはｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｎ－ブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、イソブチルで一置換されたフェニルである。さらなる実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｚは、ｔｅｒｔ－ブチルで一置換されたフェニルである。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換された－（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｚは随意に置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式（Ｖｃ）の化合物があり、式中、Ｚはハロゲンである。

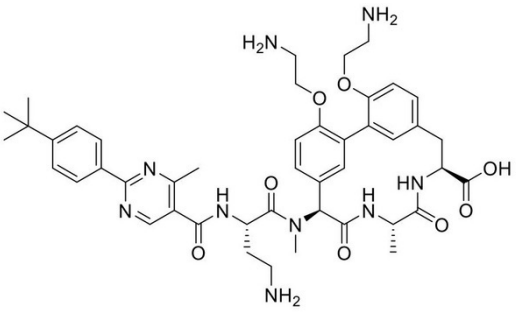
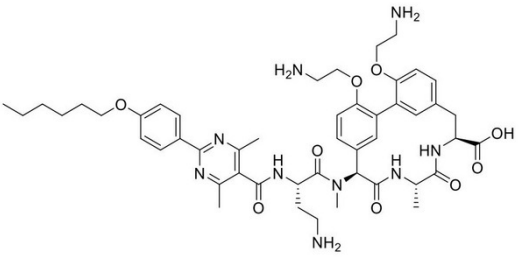
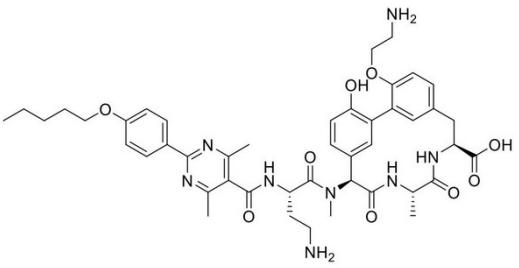
【０６６９】
いくつかの実施形態において、式（Ｖ）（Ｖａ）（Ｖｂ）および（Ｖｃ）の化合物は、表２の化合物、またその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグから選択される。
【０６７０】
【表２－１】

表 2

Cp. #	名前	構造
563	rac-(8S,11S,14S)-4,18-ビス(2-アミノエトキシ)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2,4,6(20),15(19),16-ヘキサエン-8-カルボン酸	
638	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-(4-ペントキシフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボン酸	
639	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(1-エチルシクロプロポキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボン酸	

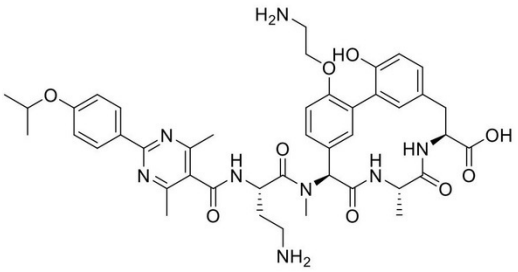
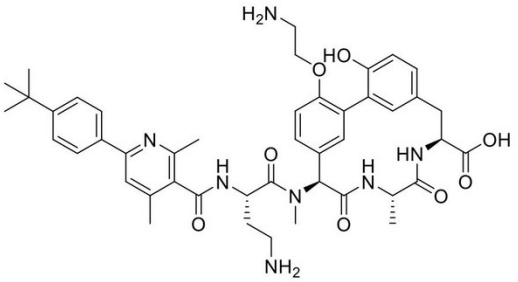
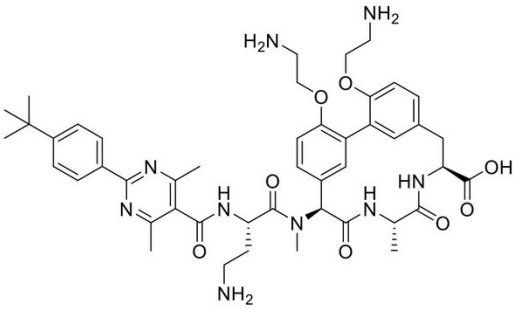
【０６７１】

【表２－２】

Cp. #	名前	構造
640	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボン酸	
641	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-ヘキソキシフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボン酸	
642	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-アミノエトキシ)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-(4-ペントキシフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボン酸	

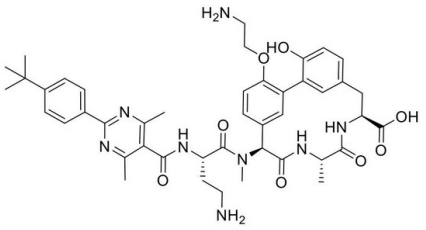
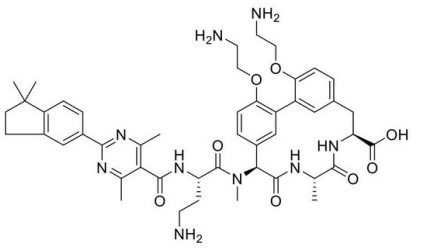
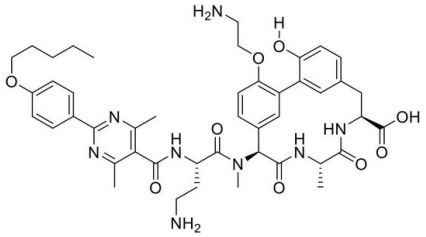
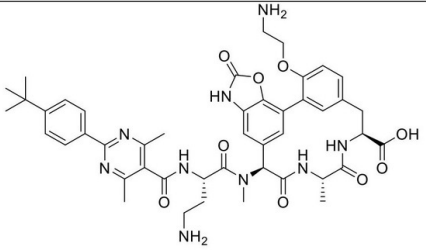
【０６７２】

【表２－３】

Cp. #	名前	構造
643	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-イソプロポキシフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボン酸	
644	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-tert-ブチルフェニル)-2,4-ジメチルピリジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボン酸	
645	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボン酸	

【０６７３】

【表２－４】

Cp. #	名前	構造
646	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボン酸	
647	rac-(8S,11S,14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(1,1-ジメチルインダン-5-イル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボン酸	
648	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-アミノエトキシ)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル 2-(4-ペントキシフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボン酸	
649		

【０６７４】
別の態様では、前述の化合物のいずれかの水和物または代謝産物がある。
【０６７５】
別の態様では、薬学的に許容可能な賦形剤とともに前述の化合物のいずれかを含む医薬組成物がある。
【０６７６】
別の態様において、本明細書には、患者の細菌感染の処置のための薬剤の製造における、本明細書に記載される化合物の使用が記載される。
【０６７７】

別の態様では、そのような処置を必要としている哺乳動物を処置する方法があり、該方法は、哺乳動物に有益な効果を提供するのに十分な頻度と持続期間で、抗菌的に有効な量の前述の化合物のいずれかを哺乳動物に投与する工程を含む。一実施形態では、哺乳動物は、アリロマイシンＡ２での処置に耐性のある細菌関連の感染を有する。さらなる実施形態では、細菌感染の原因となる細菌類は、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ, Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｓ, Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｃｉｄｏｖｏｒａｎｓ, Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｌｃａｌｉｇｅｎｅｓ, Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ｐｕｔｉｄａ, Ｓｔｅｎｏｔｒｏｐｈｏｍｏｎａｓ ｍａｌｔｏｐｈｉｌｉａ, Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ ｃｅｐａｃｉａ, Ａｅｒｏｍｏｎａｓ ｈｙｄｒｏｐｈｉｌｉａ, Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ, Ｃｉｔｒｏｂａｃｔｅｒ ｆｒｅｕｎｄｉｉ, Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｔｙｐｈｉｍｕｒｉｕｍ, Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｔｙｐｈｉ, Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｐａｒａｔｙｐｈｉ, Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｅｎｔｅｒｉｔｉｄｉｓ, Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｄｙｓｅｎｔｅｒｉａｅ, Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｆｌｅｘｎｅｒｉ, Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｓｏｎｎｅｉ, Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ ｃｌｏａｃａｅ, Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ ａｅｒｏｇｅｎｅｓ, Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ, Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｏｘｙｔｏｃａ, Ｓｅｒｒａｔｉａ ｍａｒｃｅｓｃｅｎｓ, Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ ｔｕｌａｒｅｎｓｉｓ, Ｍｏｒｇａｎｅｌｌａ ｍｏｒｇａｎｉｉ, Ｐｒｏｔｅｕｓ ｍｉｒａｂｉｌｉｓ, Ｐｒｏｔｅｕｓ ｖｕｌｇａｒｉｓ, Ｐｒｏｖｉｄｅｎｃｉａ ａｌｃａｌｉｆａｃｉｅｎｓ, Ｐｒｏｖｉｄｅｎｃｉａ ｒｅｔｔｇｅｒｉ, Ｐｒｏｖｉｄｅｎｃｉａ ｓｔｕａｒｔｉｉ, Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉ, Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｃａｌｃｏａｃｅｔｉｃｕｓ, Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓ, Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｅｎｔｅｒｏｃｏｌｉｔｉｃａ, Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｐｅｓｔｉｓ, Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｐｓｅｕｄｏｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ, Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｉｎｔｅｒｍｅｄｉａ, Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｐｅｒｔｕｓｓｉｓ, Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｐａｒａｐｅｒｔｕｓｓｉｓ, Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｂｒｏｎｃｈｉｓｅｐｔｉｃａ, Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ, Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｐａｒａｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ, Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓ, Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｐａｒａｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓ, Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｄｕｃｒｅｙｉ, Ｐａｓｔｅｕｒｅｌｌａ ｍｕｌｔｏｃｉｄａ, Ｐａｓｔｅｕｒｅｌｌａ ｈａｅｍｏｌｙｔｉｃａ, Ｂｒａｎｈａｍｅｌｌａ ｃａｔａｒｒｈａｌｉｓ, Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｉ, Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ ｆｅｔｕｓ, Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ ｊｅｊｕｎｉ, Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ ｃｏｌｉ, Ｂｏｒｒｅｌｉａ ｂｕｒｇｄｏｒｆｅｒｉ, Ｖｉｂｒｉｏ ｃｈｏｌｅｒａｅ, Ｖｉｂｒｉｏ ｐａｒａｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓ, Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｐｈｉｌａ, Ｌｉｓｔｅｒｉａ ｍｏｎｏｃｙｔｏｇｅｎｅｓ, Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｇｏｎｏｒｒｈｏｅａｅ, Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ, Ｋｉｎｇｅｌｌａ, Ｍｏｒａｘｅｌｌａ, Ｇａｒｄｎｅｒｅｌｌａ ｖａｇｉｎａｌｉｓ, Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｆｒａｇｉｌｉｓ, Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｄｉｓｔａｓｏｎｉｓ, Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ３４５２Ａ ｈｏｍｏｌｏｇｙ ｇｒｏｕｐ, Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｖｕｌｇａｔｕｓ, Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｏｖａｌｕｓ, Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｔｈｅｔａｉｏｔａｏｍｉｃｒｏｎ, Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｕｎｉｆｏｒｍｉｓ, Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｅｇｇｅｒｔｈｉｉ, Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｓｐｌａｎｃｈｎｉｃｕｓ, Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ, Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ, Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｖｉｕｍ, Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｉｎｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒｅ, Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌｅｐｒａｅ, Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｄｉｐｈｔｈｅｒｉａｅ, Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｕｌｃｅｒａｎｓ, Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ, Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ａｇａｌａｃｔｉａｅ, Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｙｏｇｅｎｅｓ, Ｅｎｔｅｒｏｃｏ

ｃｃｕｓ ｆａｅｃａｌｉｓ，Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍ，Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ，Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｅｐｉｄｅｒｍｉｄｉｓ，Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｓａｐｒｏｐｈｙｔｉｃｕｓ，Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｉｎｔｅｒｍｅｄｉｕｓ，Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｈｙｉｃｕｓ ｓｕｂｓｐ．ｈｙｉｃｕｓ，Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓ，Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｈｏｍｉｎｉｓ，または、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｓａｃｃｈａｒｏｌｙｔｉｃｕｓに関係する感染である。別の実施形態では、細菌感染は、グラム陰性菌に関係する感染である。別の実施形態では、細菌感染は、ｌｅｐＢを媒介とした感染である。さらなる実施形態では、細菌感染は、グラム陽性菌に関係する感染である。

【０６７８】

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

【０６７９】

いくつかの実施形態において、患者、好ましくはヒトにおける細菌感染を処置するための方法があり、処置は、１）β－ラクタム抗生物質；および２）式（Ｉ）（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩；および３）薬学的に許容可能な担体の、治療上または薬学的に効果的な量の組み合わせを投与する工程を含む。β－ラクタム抗生物質が、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物と併用して使用される実施形態では、β－ラクタム抗生物質は、カルバペネム、セファロスポリン、セファマイシン、モノバクタム、またはペニシリンであってもよい。本発明の方法に有用な典型的なカルバペネム抗生物質は、エルタペネム、イミペネム、ビアペネム、およびメロペネムを含む。本発明の方法に有用な典型的なセファロスポリン抗生物質は、セフトビプロール、セフタロリン、セフピロム、セフォゾプラン、セフェピム、セフォタキシム、およびセフトリアゾン（ｃｅｆｔｒｉａｚｏｎｅ）を含む。本発明の方法に有用な典型的なペニシリン抗生物質は、アンピシリン、アモキサシリン（ａｍｏｘａｃｉｌｌｉｎ）、ピペラシリン、オキサシリン、クロキサシリン、メチシリン、およびナフシリンを含む。本発明のいくつかの実施形態では、β－ラクタムは、β－ラクタマーゼ阻害剤とともに投与されてもよい。本発明のいくつかの実施形態では、カルバペネムは、ＤＨＰ阻害剤、例えばシラスタチンとともに投与されてもよい。

【０６８０】

本発明の様々な実施形態において、式（Ｉ）（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物、およびβ－ラクタム抗生物質が併用して使用される場合、β－ラクタム抗生物質と、式（Ｉ）（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物は、連続して、または同時に投与することができる。好ましくは、β－ラクタム抗生物質と、式（Ｉ）（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物は、一緒に投与される。同時に投与される場合、β－ラクタム抗生物質と、式（Ｉ）（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ

）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物は、同じ製剤または別々の製剤で投与されてもよい。連続して投与される場合、β－ラクタム抗生物質と、式（Ｉ）（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物がまず投与されてもよい。第１の化合物の投与後に、別の化合物が、例えば、１～６０分以内、例えば、１、２、３、４、５、１０、１５、３０、または６０分以内に投与される。本発明の一態様では、β－ラクタマーゼ阻害剤は、使用される際に別々に、あるいは式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物および／またはβ－ラクタム抗生物質と共に製剤形態で投与されてもよい。本発明の一態様では、ＤＨＰ阻害剤は、カルバペネムの安定性を改善するために使用される場合、別々に、あるいは式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物および／またはカルバペネムとともに製剤形態で投与されてもよい。

【０６８１】

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

【０６８２】

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

【０６８３】

いくつかの実施形態では、細菌感染の処置に使用するための式（Ｉ）（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物がある。いくつかの実施形態において、細菌感染の処置に使用するための、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物は、β－ラクタム抗生物質を含む１つ以上の追加の治療薬と組み合わせられる。いくつかの実施形態では、細菌感染の処置用の薬剤として使用するための、式（Ｉ）（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、細菌感染の処置用の薬剤として使用するための、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物は、

β－ラクタム抗生物質を含む１つ以上の追加の治療薬と組み合わせられる。いくつかの実施形態では、細菌感染の処置用の薬剤の調製において使用するための、式（Ｉ）（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物がある。いくつかの実施形態では、細菌感染の処置用の薬剤の調製において使用するための、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物は、β－ラクタム抗生物質を含む１つ以上の追加の治療薬と組み合わせられる。

【０６８４】

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

【０６８５】

増強剤は、耐性株がますます蔓延することによって臨床効果の限定された抗菌剤の活性を増強させるために使用され得る。本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物は増強剤として使用され、ここで、式（Ｉ）、（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物は、耐性菌を含む感染の効果的な処置を可能にするために、または感染を処置するのに必要な抗菌剤の量を減らすために、β－ラクタム抗生物質と一緒に（同時または連続のいずれかで）投与され得る。

【０６８６】

一実施形態では、本明細書に記載される化合物は、細菌感染の処置に有用な抗生物質活性を示し、ほんの一例として、メチシリン耐性の黄色ブドウ球菌（ＭＲＳＡ）、バイコマイシン耐性腸球菌スパイク（ＶＲＥ）、多剤耐性のあるＥ．ｆａｅｃｉｕｍ、耐マクロライド性の黄色ブドウ球菌およびＳ．ｅｐｉｄｅｒｍｉｄｉｓ、および耐ｌｉｎｅｚｏｌｉｄｅ性の黄色ブドウ球菌およびＥ．ｆａｅｃｉｕｍ等の多くの既知の抗生物質に耐性のある種を含む、黄色ブドウ球菌の様々な菌株、肺炎レンサ球菌、Ｅ．ｆａｅｃａｌｉｓ、Ｅ．ｆａｅｃｉｕｍ、枯草菌および大腸菌等である。

【０６８７】

＜メチシリン耐性の黄色ブドウ球菌＞

黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）は、ブドウ状球菌感染症（ｓｔａｐｈ　ｉｎｆｅ

ｃｔｉｏｎｓ）の最も一般的な原因である。黄色ブドウ球菌は、面皰、膿痂疹、おでき、蜂巣炎、毛包炎、フルンケル、カルブンケル、熱傷様皮膚症候群、膿瘍等の小さな皮膚感染から、肺炎、脳膜炎、骨髄炎、心内膜炎、トキシックショック症候群、および敗血症等の生死にかかわる疾患までの範囲の病気を引き起こすことが知られてきた。さらに、黄色ブドウ球菌は、院内感染の最も一般的な原因の１つであり、術後の創傷感染をしばしば引き起こす。

【０６８８】

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

【０６８９】

一態様は、耐性菌を有する被験体を処置するための方法であって、該方法は、式（Ｉ）（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを被験体に投与する工程を含む。一実施形態では、細菌はグラム陽性菌である。別の実施形態では、グラム陽性菌は黄色ブドウ球菌である。さらなる実施形態では、黄色ブドウ球菌は、β－ラクタム抗生物質に耐性または不応性である。またさらなる実施形態では、β－ラクタム抗生物質は、ペニシリンのクラスに属する。さらなる実施形態では、β－ラクタム抗生物質は、メチシリンである。また別の実施形態では、被験体は、メチシリン耐性の黄色ブドウ球菌の細菌を有する。一実施形態では、β－ラクタム抗生物質は、フルクロキサシリンである。別の態様は、耐ジクロキサシリン性の細菌を有する被験体を処置するための方法であって、該方法は、式（Ｉ）（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、ここで被験体は、ジクロキサシリンに不応性である。さらに本明細書に記載されるのは、耐メチシリン性の細菌を有する被験体を処置するための方法であって、該方法は、式（Ｉ）（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、ここで被験体は、メチシリン耐性菌を有すると判定されている。一実施形態では、被験体は、メチシリン耐性菌に関してスクリーニングされる。別の実施形態では、被験体のスクリーニングは、鼻汁培養によって行われる。さらなる実施形態では、メチシリン耐性菌は、被験体の鼻孔を拭き取り、細菌を分離することによって検出される。別の実施形態では、被験体がメチシリン耐性菌を有しているかどうかを判断するために、リアルタイムＰＣＲおよび／または定量的ＰＣＲが利用される。

【０６９０】

一実施形態は、第一世代セファロスポリンに耐性のある細菌を有する被験体を処置するための方法であって、該方法は、式（Ｉ）（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、ここで被験体は、第一世代セファロスポリンに不応性である。一実施形態では、細菌は、第一世代セファロスポリン

に耐性がある。さらなる実施形態では、細菌は、セファセトリルに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セファドロキシルに耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、セファレキシンに耐性がある。一実施形態では、細菌は、セファログリシンに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セファロニウムに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セファロリジンに耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、セファロチンに耐性がある。さらなる実施形態では、細菌は、セファピリンに耐性がある。またさらなる実施形態では、細菌は、セファトリジンに耐性がある。一実施形態では、細菌は、セファザフルに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セファゼドンに耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、セファゾリンに耐性がある。さらなる実施形態では、細菌は、セフラジンに耐性がある。またさらなる実施形態では、細菌は、セフロキサジンに耐性がある。一実施形態では、細菌は、セフテゾールに耐性がある。

【０６９１】

一実施形態は、第二代セファロスポリンに耐性のある細菌を有する被験体を処置するための方法であって、該方法は、式（Ｉ）（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、ここで被験体は、第二代セファロスポリンに不応性である。別の実施形態では、細菌は、第二世代セファロスポリンに耐性がある。さらなる実施形態では、細菌は、セファクロルに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セフォニシドに耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、セフプロジルに耐性がある。一実施形態では、細菌は、セフロキシムに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セフゾナムに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セフメタゾールに耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、セフォテタンに耐性がある。さらなる実施形態では、細菌は、セホキシチンに耐性がある。

【０６９２】

一実施形態は、第三代セファロスポリンに耐性のある細菌を有する被験体を処置するための方法であって、該方法は、式（Ｉ）（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、ここで被験体は、第三代セファロスポリンに不応性である。別の実施形態では、細菌は、第三世代セファロスポリンに耐性がある。さらなる実施形態では、細菌は、セフカペンに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セフダロキシム（ｃｅｆｄａｌｏｘｉｍｅ）に耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、セフジニルに耐性がある。一実施形態では、細菌は、セフジトレンに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セフィキシムに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セフメノキシムに耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、セフォジジムに耐性がある。さらなる実施形態では、細菌は、セフォタキシムに耐性がある。またさらなる実施形態では、細菌は、セフピミゾールに耐性がある。一実施形態では、細菌は、セフポドキシムに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セフテラムに耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、セフチブテンに耐性がある。さらなる実施形態では、細菌は、セフチオフルに耐性がある。またさらなる実施形態では、細菌は、セフチオレン（ｃｅｆｔｉｏｌｅｎｅ）に耐性がある。一実施形態では、細菌は、セフチゾキシムに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セフトリアキソンに耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、セフォペラゾンに耐性がある。またさらなる実施形態では、細菌は、セフタジジムに耐性がある。

【０６９３】

一実施形態は、第四代セファロスポリンに耐性のある細菌を有する被験体を処置するための方法であって、該方法は、式（Ｉ）（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒

和物、またはプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、ここで被験体は、第四代セファロスポリンに不応性である。別の実施形態では、細菌は、第四世代セファロスポリンに耐性がある。さらなる実施形態では、細菌は、セフクリジン（ｃｅｆｃｌｉｄｉｎｅ）に耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セフェピムに耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、セフルプレナムに耐性がある。一実施形態では、細菌は、セフォセリスに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セフォゾプランに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、セフピロムに耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、セフキノムに不応性である。

【０６９４】

一実施形態は、耐カルバペネム菌を有する被験体を処置するための方法であって、該方法は、式（Ｉ）（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、ここで被験体は、カルバペネムに不応性である。別の実施形態では、細菌は、カルバペネムに耐性がある。さらなる実施形態では、細菌は、イミペネムに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、メロペネムに耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、エルタペネムに耐性がある。一実施形態では、細菌は、ファロペネムに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、ドリペネムに耐性がある。別の実施形態では、細菌は、パニペネムに耐性がある。また別の実施形態では、細菌は、ビアペネム、バンコマイシン中間体およびバイコマイシン耐性の黄色ブドウ球菌に耐性がある。

【０６９５】

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

【０６９６】

本明細書で使用されるように、用語「最小発育阻止濃度」（ＭＩＣ）は、細菌分離菌の成長をインビトロで阻害するために必要な抗生物質の最少濃度を指す。抗生物質のＭＩＣを判定するための一般的な方法は、抗生物質の連続希釈液を含有するいくつかのチューブを調製することであり、これらは次に、対象の細菌分離菌の接種を受ける。抗生物質のＭＩＣは、濁度を示さない（成長のない）最小濃度でチューブから判定される。

【０６９７】

一態様は、細菌感染を有する被験体を処置する方法であって、該方法は、式（Ｉ）（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、ここで細菌感染は、バンコマイシン中間体の黄色ブドウ球菌細菌を含む。一実施形態では、バンコマイシン中間体の黄色ブドウ球菌の細菌は、約４～約８μｇ／ｍＬのＭＩＣを有する。別の実施形態では、バンコマイシン中間体の黄色ブドウ球菌の細菌は、約４μｇ／ｍＬのＭＩＣを有する。また別の実施形態では、バンコマイシン中間体の黄色ブドウ球菌の細菌は、約５μｇ／ｍＬのＭＩＣを有する。さらなる実施形態では、バンコマイシン中間体の黄色ブドウ球菌の細菌は、約６μｇ／ｍＬのＭＩＣを有する。またさらなる実施形態では、バンコマイシン中間体の黄色ブドウ球菌の細菌は、約７μｇ／ｍＬのＭＩＣを有する。一実施形態では、バンコマイシン中間体の黄色ブドウ球菌の細菌は

、約８μｇ／ｍＬのＭＩＣを有する。
【０６９８】
別の態様は、細菌感染を有する被験体を処置する方法であって、該方法は、式（Ｉ）（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、ここで細菌感染は、バンコマイシン耐性の黄色ブドウ球菌の細菌を含む。一実施形態では、バイコマイシン耐性の黄色ブドウ球菌の細菌は、約１６μｇ／ｍＬのＭＩＣを有する。別の実施形態では、バイコマイシン耐性の黄色ブドウ球菌の細菌は、約≧１６μｇ／ｍＬのＭＩＣを有する。また別の実施形態では、バイコマイシン耐性の黄色ブドウ球菌の細菌は、約２０μｇ／ｍＬのＭＩＣを有する。さらなる実施形態では、バイコマイシン耐性の黄色ブドウ球菌の細菌は、約２５μｇ／ｍＬのＭＩＣを有する。
【０６９９】
一実施形態では、本明細書に記載される化合物によって処置される疾病は、限定されないが、心内膜炎、骨髄炎、髄膜炎、皮膚および皮膚組織の感染症、尿生殖器管感染症、膿瘍、および壊死性感染症を含む。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、限定されないが、糖尿病性足感染症、褥瘡性潰瘍、熱傷部感染症、動物またはヒト咬傷の創傷感染、相乗性壊死性壊疽、壊死性筋膜炎、腸管バリアのブリーチング（ｂｒｅｅｃｈｉｎｇ）に関係する腹腔内感染症、腸管バリアのブリーチングに関係する骨盤内感染症、吸引性肺炎、および術後創傷感染等の疾病を処置するために使用される。別の実施形態では、本明細書にリストされる疾病は、ＶＩＳＡおよび／またはＶＲＳＡの存在に起因する、それらを含む、またはそれらを結果としてもたらす。
【０７００】
＜バンコマイシン耐性腸球菌（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｉ）＞
腸球菌は、ヒトの腸および女性生殖管に通常存在し、およびその環境に頻繁に見られる細菌である。これらの細菌は時に感染を引き起こす。場合によっては、腸球菌は、バンコマイシン耐性を有するようになる（バンコマイシン耐性腸球菌またはＶＲＥとしても知られている）。バンコマイシンに対する耐性の一般的形態は、Ｄ－Ａｌａ－Ｄ－Ａｌａの代わりにＤ－Ａｌａ－Ｄ－Ｌａｃを組み込むようにペプチドグリカン前駆体を配向するタンパク質をコードする１セットの遺伝子の獲得を伴う腸球菌株に生じる。腸球菌によって示される６つの異なるタイプのバンコマイシン耐性は以下の通りである：Ｖａｎ－Ａ、Ｖａｎ－Ｂ、Ｖａｎ－Ｃ、Ｖａｎ－Ｄ、Ｖａｎ－Ｅ、およびＶａｎ－Ｆ。場合によっては、Ｖａｎ－Ａ　ＶＲＥは、バンコマイシンとテイコプラニンの両方に耐性があり、他の場合には、Ｖａｎ－Ｂ　ＶＲＥは、バンコマイシンに耐性があるが、テイコプラニンに感受性があり；さらなる場合では、Ｖａｎ－Ｃは、バンコマイシンに部分的に耐性があり、テイコプラニンに感受性がある。
【０７０１】
一態様は、バンコマイシン耐性腸球菌を有する被験体を処置する方法であって、該方法は、式（Ｉ）（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、ここで腸球菌は、バンコマイシンに対する耐性が発達している。一実施形態では、被験体は、以前に長期間バンコマイシンで処置されている。別の実施形態では、被験体は入院している。また別の実施形態では、被験体は、集中治療室または癌病棟あるいは移植病棟にいる患者等のように、免疫系が低下している。さらなる実施形態では、被験体は、例えば、腹部または胸部の外科手術等の外科的処置を経験している。またさらなる実施形態では、被験体は、ＶＲＥでコロニー形成されている。一実施形態では、被験体は、感染を発症したときのための医療機器を有する。別の実施形態では、医療機器は、尿道カテーテルまたは中央静脈（ＩＶ）カテーテルである。
【０７０２】

別の実施形態では、バンコマイシン耐性腸球菌を有する被験体を処置する方法であって、該方法は、式（Ｉ）（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、ここで腸球菌はＶａｎ－Ａ耐性を有する。

【０７０３】

別の実施形態では、バンコマイシン耐性腸球菌を有する被験体を処置する方法であって、該方法は、式（Ｉ）（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、ここで腸球菌はＶａｎ－Ｂ耐性を有する。

【０７０４】

別の実施形態では、バンコマイシン耐性腸球菌を有する被験体を処置する方法であって、該方法は、式（Ｉ）（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、ここで腸球菌はＶａｎ－Ｃ耐性を有する。

【０７０５】

＜投与および医薬組成物＞

本明細書に記載される医薬組成物は、１つ以上の薬学的に許容可能な担体と一緒に製剤された、本明細書に記載される治療上有効な量の化合物（つまり、式（Ｉ）（Ｉａ）～（Ｉｆ）、（ＩＩ）（ＩＩａ）～（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）～（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）～（Ｖｃ）のいずれかの化合物）を含む。本明細書で使用されるように、用語「薬学的に許容可能な担体」は、あらゆるタイプの無毒な、不活性固体、半固体または液体注入剤、希釈剤、カプセル化材料または調合助剤（ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ　ａｕｘｉｌｉａｒｙ）を意味する。薬学的に許容可能な担体としての役割を担うことのできる物質のいくつかの例は、ラクトース、グルコースおよびスクロース等の糖；トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン等のデンプン；セルロースと、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロース等のその誘導体；トラガント粉末；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバターおよび坐剤ワックス（ｓｕｐｐｏｓｉｔｏｒｙ　ｗａｘｅｓ）等の賦形剤；落花生油、綿実油；サンフラワー油；胡麻油；オリーブ油；トウモロコシ油および大豆油等の油；プロピレングリコール等のグリコール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル等のエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム等の緩衝剤；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝液、さらに、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム等の他の無毒な相溶性滑沢剤を含み、加えて着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、保存剤および抗酸化剤もまた、調合者の判断に従って組成物中に存在し得る。本明細書に記載される医薬組成物は、ヒトおよび他の動物に対して、経口、直腸、非経口、槽内、膣内、腹腔内、局所に（粉末剤、軟膏剤、または滴剤等によって）、頬側に、または口腔または鼻内噴霧、または吸入用の液体エアロゾルまたは乾燥粉末製剤として投与され得る。

【０７０６】

経口投与用の液体剤形は、薬学的に許容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ剤、およびエリキシル剤を含んでいる。活性化合物に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド油（特に、綿の実、落花生類、トウモロコシ、トウゴマ細菌、オリーブ、カストリウム（ｃａｓｔｏｒ）およびごま油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソ

ルビタンの脂肪酸エステル等の可溶化剤と乳化剤、およびそれらの混合物等の、当技術分野で通常使用される不活性賦形剤を随意に含む。不活性希釈剤に加えて、経口組成物もまた、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、香味剤、および芳香剤などのアジュバントを含み得る。

【０７０７】

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

【０７０８】

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

【０７０９】

薬物の効果を引き延ばすために、しばしば、皮下注射または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが望ましい。これは随意に、水溶解度が乏しい結晶または非晶質の物質の液体懸濁液の使用によって達成される。その後、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、これは順に、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。代替的に、非経口で投与された薬物形態のゆっくりとした吸収は、随意に、薬物を油のビヒクル（ｏｉｌ　ｖｅｈｉｃｌｅ）に溶解または懸濁することによって達成される。注射可能なデポー形態は、ポリラクチド－ポリグリコリド等の生分解性ポリマー中で薬物のマイクロカプセル化マトリックス（ｍｉｃｒｏｅｎｃａｐｓｕｌｅ　ｍａｔｒｉｃｅｓ）を形成することによって作られる。薬物とポリマーの比率および利用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出の速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例は、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物類）を含む。デポー注射可能製剤は、随意に、体内組織と相溶性のあるリポソームまたはマイクロエマルジョン中に薬物を閉じ込めることによって調製される。

【０７１０】

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

【０７１１】

経口投与用の固形剤形として、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉末剤、および果粒剤があげられる。そのような固体剤形では、活性化合物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸カルシウム等の、少なくとも１つの不活性の、薬学的に許容可能な賦形剤または担体、および／または（ａ）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸等の注入剤または増量剤、ｂ）例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアラビアゴム等の結合剤、ｃ）グリセロール等の保水剤、ｄ）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム等の崩壊剤、ｅ）パラフィン等の溶液遅延剤（ｓｏｌｕｔｉｏｎ　ｒｅｔａｒｄｉｎｇ　ａｇｅｎｔｓ）、ｆ）第四級アンモニウム化合物等の吸収促進剤、ｇ）例えば、アセチルアルコールおよびグリセロー

ルモノステアレート等の湿潤剤、ｈ）カオリンおよびベントナイト粘土等の吸収剤、およびｉ）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム等の滑沢剤、およびそれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合には、剤形は、随意に緩衝剤を含む。

【０７１２】

同様のタイプの固形組成物は、高分子量ポリエチレングリコール等と同様にラクトースまたは乳糖等の賦形剤を使用する、ソフトおよびハード充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤として随意に使用されてもよい。

【０７１３】

錠剤、糖剤、カプセル剤、丸剤、および果粒剤の固体剤形は、腸溶コーティングおよび医薬製剤の分野において既知の他のコーティング等の、コーティングおよびシェルを用いて調製され得る。それらは随意に、不透明剤を含み、および随意に遅延方式で、腸管の特定の部分において有効成分のみを放出する、または有効成分を優先的に放出する組成物の剤形でもあり得る。使用可能な埋め込み組成物の例として、高分子物質およびワックスがあげられる。

【０７１４】

同様のタイプの固形組成物は、高分子量ポリエチレングリコール等と同様にラクトースまたは乳糖等の賦形剤を使用する、ソフトおよびハード充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤として随意に使用されてもよい。

【０７１５】

活性化合物はまた、上記のような１つ以上の賦形剤を有するマイクロカプセル化された形態であり得る。錠剤、糖剤、カプセル剤、丸剤、および果粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング、および医薬製剤の分野において既知の他のコーティング等の、コーティングおよびシェルを用いて調製され得る。そのような固体剤形では、活性化合物は随意に、スクロース、ラクトースまたはデンプン等の少なくとも１つの不活性希釈剤と混合される。そのような剤形は随意に、通常行われるように、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、打錠用（ｔａｂｌｅｔｉｎｇ）滑沢剤、およびステアリン酸マグネシウムと微結晶性セルロース等の他の打錠用助剤を含む。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合には、剤形は随意に、緩衝剤を含む。それらは随意に、不透明剤を含み、および随意に遅延方式で、腸管の特定の部分において有効成分のみを放出する、または有効成分を優先的に放出する組成物の剤形でもあり得る。使用可能な埋め込み組成物の例として、高分子物質およびワックスがあげられる。

【０７１６】

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

【０７１７】

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

【０７１８】

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

内全体にわたって送達される。

【０７１９】

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

【０７２０】

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

【０７２１】

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

【０７２２】

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

【０７２３】

本明細書に記載される処置の方法に従って、細菌感染は、ヒトまたは下等哺乳類などの

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

【０７２４】

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

【実施例】

【０７２５】

本明細書に開示される化合物は、以下に示される反応スキームに記載される方法によって作られる。当該技術分野の合成有機化学者の知識と組み合わせて、いくつかの実施形態では、本明細書に開示または請求される化合物の全範囲を調製するために使用される手順が、本明細書に提供される。

【０７２６】

これらの化合物を調製するのに使用される出発物質と試薬は、Ａｌｄｒｉｃｈ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．，（Ｍｉｌｗａｕｋｅｅ，Ｗｉｓ．）、Ｂａｃｈｅｍ（Ｔｏｒｒａｎｃｅ，Ｃａｌｉｆ．）、またはＳｉｇｍａ（Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，Ｍｏ．）等の商業サプライヤーから入手可能であり、またはＦｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｆｉｅｓｅｒ’ｓ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｖｏｌｕｍｅｓ １－１７（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，１９９１）；Ｒｏｄｄ’ｓ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｖｏｌｕｍｅｓ １－５ ａｎｄ Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔａｌｓ（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，１９８９）；Ｏｒｇａｎｉｃ Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｖｏｌｕｍｅｓ １－４０（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，１９９１），Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，４ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ）およびＬａｒｏｃｋ’ｓ Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ（ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ Ｉｎｃ．，１９８９）等の参考文献に記載される手順に従った、当業者に既知の方法によって調製される。これらのスキームは、本明細書に開示される化合物がいくつかの実施形態において合成されるいくつかの方法を単に例示するものであり、これらのスキームに対する様々な修正を行うことができ、それが本開示を参照する当業者に示唆される。出発物質および中間体と、反応の最終産物は、望まれれば、限定されないが濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィー等を含む従来技術を使用して、分離され、精製され得る。そのような物質は、物理定数とスペクトルデータを含む従来の手段を使用して特徴分析をされてもよい。化合物は典型的に、添加剤としてのギ酸と共にＡｃＣＮ／$Ｈ_2Ｏ$を使用して、逆相ＨＰＬＣによってギ酸塩として分離され

る。いくつかの事例では、精製はギ酸なしで行われ、化合物は遊離基として分離される。

【０７２７】

ＬＣＭＳ解析の方法は以下の通りである：

【０７２８】

ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ＥＳＩ、５％のＡｃＣＮ／H_2O、０．７分；９５％のＡｃＣＮ／H_2Oまで、０．４分；１．５ｍＬ／分、Ｍｅｒｋ　ＲＰ－１８ｅ、２×２５ｍｍ。

【０７２９】

ＬＣＭＳ（方法１０－８０ＡＢ、２分、ＥＳＩ）：ＥＳＩ、１０％のＡｃＣＮ／H_2O（０．０４％のＴＦＡ）、８０％のＡｃＣＮ／H_2O（０．０４％のＴＦＡ）まで０．９分、その後、０．６分間保持した；１．２ｍＬ／分、Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８、３μｍ、２．１×３０ｍｍ。

【０７３０】

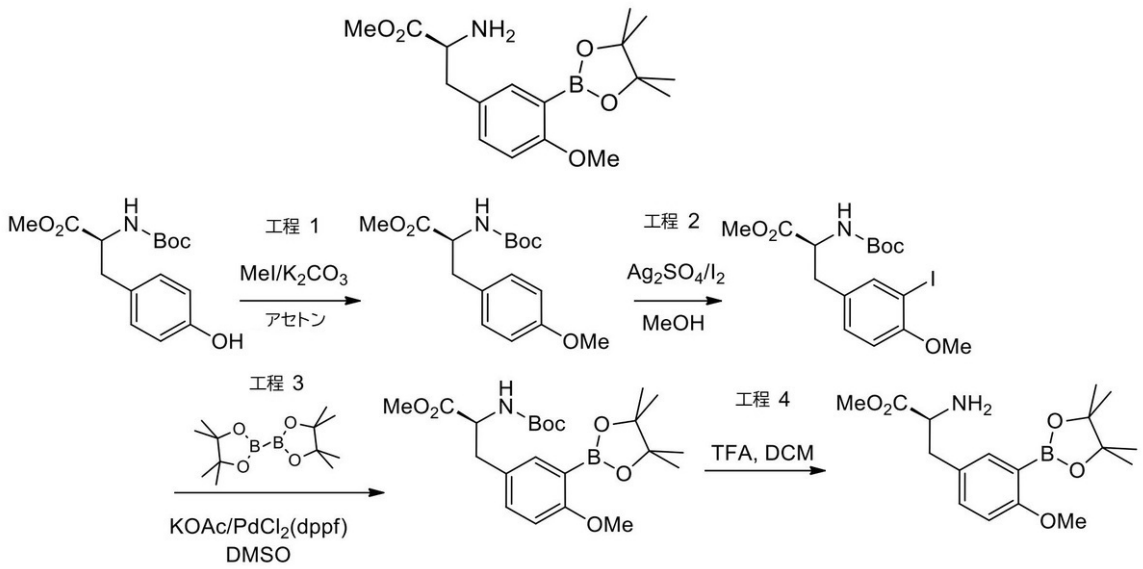
ＬＣＭＳ（方法１０－８０ＡＢ、７分、ＥＳＩ）：ＥＳＩ、１０％のＡｃＣＮ／H_2O（０．０４％のＴＦＡ）、８０％のＡｃＣＮ／H_2O（０．０４％のＴＦＡ）まで６分、その後、０．９分間保持した；０．８ｍＬ／分、Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８、３μｍ、２．１×３０ｍｍ。

【０７３１】

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

【０７３２】

【化５２】



【０７３３】

工程１：アセトン（２．０Ｌ）中の（Ｓ）－メチル２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（４－ヒドロキシフェニル）プロパノエート（１００ｇ、０．３２３ｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（３７ｇ、０．３４ｍｏｌ）を加えた。添加後、ＭｅＩ（３２ｍＬ、０．９７ｍｏｌ）を滴加し、反応混合物を室温で７２時間撹拌し、ＴＬＣによってモニタリングした。反応がまだ完了していなかったため、ＮａＯＨ（０．１当量）を反応混合物に加えた。２時間後、反応を完了した。固形物を濾過し、溶媒を除去した。残留物を酢酸エチル中に取り込み、H_2Oで洗浄し、酢酸エチル（３００ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、（Ｓ）－メチル２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（４－メトキシフェニル）プロパノエート（１００ｇ、９５．４％）を得た。

【０７３４】

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

【０７３５】

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

【０７３６】

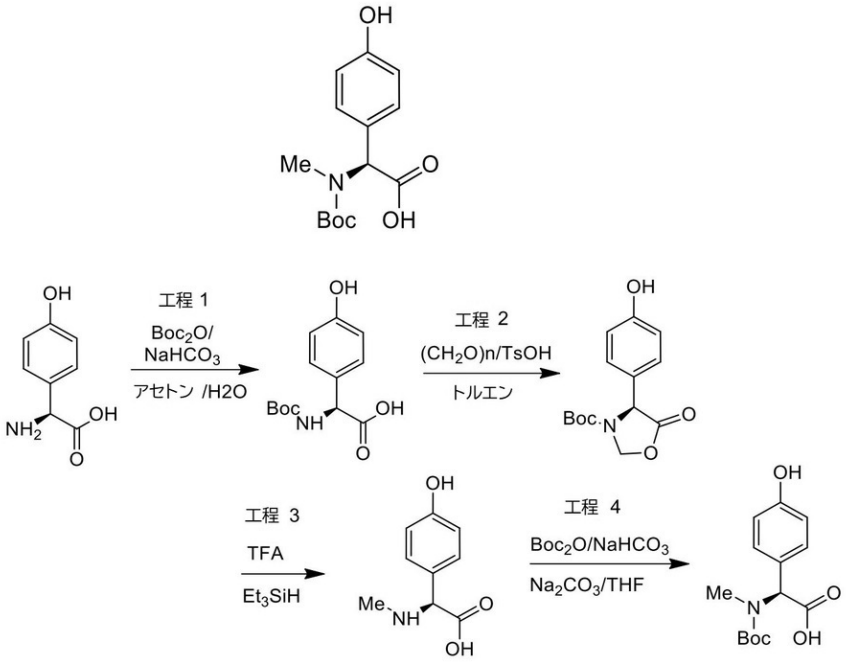
工程４：（Ｓ）－メチル２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（４－メトキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）プロパノエート（２２ｇ、５０．６ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（１５０ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（５０ｍＬ）で処理した。反応混合物を室温で撹拌し、反応をＨＰＬＣによってモニタリングした。出発物質がすべて消費されると、溶媒を蒸発させ、ＤＣＭを加え、Na_2CO_3を加えて、ＴＦＡを中和した。混合物を濾過し、溶液を濃縮した。ＤＣＭを濃縮油に加え、混合物を０℃で１時間冷却し、そして形成された固体沈殿物を濾過した。濾液を濃縮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

【０７３７】

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

【０７３８】

【化５３】



【０７３９】

工程１：アセトン（４００ｍＬ）と水（４００ｍＬ）の混合物中の（Ｓ）－２－アミノ－２－（４－ヒドロキシフェニル）酢酸（１００ｇ、０．６ｍｏｌ、１当量）の撹拌混合物に、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１３０．５ｇ、０．６ｍｏｌ、１当量）および$NaHCO_3$（７５．４ｇ、０．９ｍｏｌ、１．５当量）を加えた。混合物を２５℃で一晩撹拌した。ＨＰＬＣが反応の完了を示した後、混合物を５％のクエン酸（ｐＨ～３）で酸性化した。混合物を濾過し、濾過ケーキを水で洗浄し、次に乾燥させて、（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）酢酸（１４０ｇ、８７．５％）を得た。粗製の生成物をさらなる精製なしで直接使用した。

【０７４０】

工程２：乾燥したベンゼン（５００ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）酢酸（４５ｇ、０．１７ｍｏｌ）の溶液に、パラホルムアルデヒド（７５．６ｇ、０．８４ｍｏｌ、５当量）およびｐ－トルエンスルホン酸（１．６ｇ、８．５ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。その後、冷却管を取り付けたディーン・スターク装置を、フラスコの上部に合わせ、ＬＣ－ＭＳが反応の完了を示すまで、混合物をおよそ１２０℃で加熱した。その後、反応物を冷却し、ベンゼンを蒸発させた。残留物を酢酸エチル中に取り込み、飽和した$NaHCO_3$（２×１５０ｍＬ）で洗浄し、その後、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過した。溶媒を除去して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ヒドロキシフェニル）－５－オキソオキサゾリジン－３－カルボン酸塩（３６ｇ、７６．５％）を得た。

【０７４１】

工程３：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ヒドロキシフェニル）－５－オキソオキサゾリジン－３－カルボン酸塩（３６ｇ、０．１３ｍｏｌ、１当量）を、０℃でトリフルオロ酢酸（７５ｍＬ）に溶解し、その後、トリエチルシラン（８０ｍＬ、４当量）で処理した。混合物を室温で一晩撹拌した。ＬＣ－ＭＳが反応の完了を示した後、ＴＦＡを蒸発させて、（Ｓ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）－２－（メチルアミノ）酢酸を得て、これをさらなる精製なしで使用した。

【０７４２】

工程４：結果として生じた（Ｓ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）－２－（メチルアミノ）酢酸を、水（８５ｍＬ）に溶解し、ｐＨが７に達するまで、この溶液に固体のＮａ

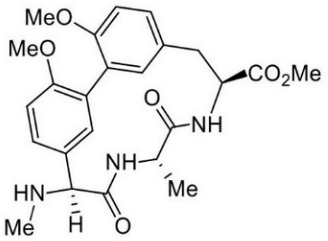
ＨＣＯ$_3$を加えた。溶液を０℃に冷却し、その後、ｐＨが９に達するまで、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$を加えた。ＴＨＦ（７５ｍＬ）中のジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（２８．３ｇ、１．０当量）の溶液を混合物に加えた。混合物を室温に暖め、その後、一晩撹拌した。反応が完了したことをＨＰＬＣが示した後、ＴＨＦを蒸発させた。水溶液をヘキサンで２ｘ抽出し、その後、ｐＨ～３－４までクエン酸で酸性化した。酸性化した溶液を、次に酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミ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

【０７４３】

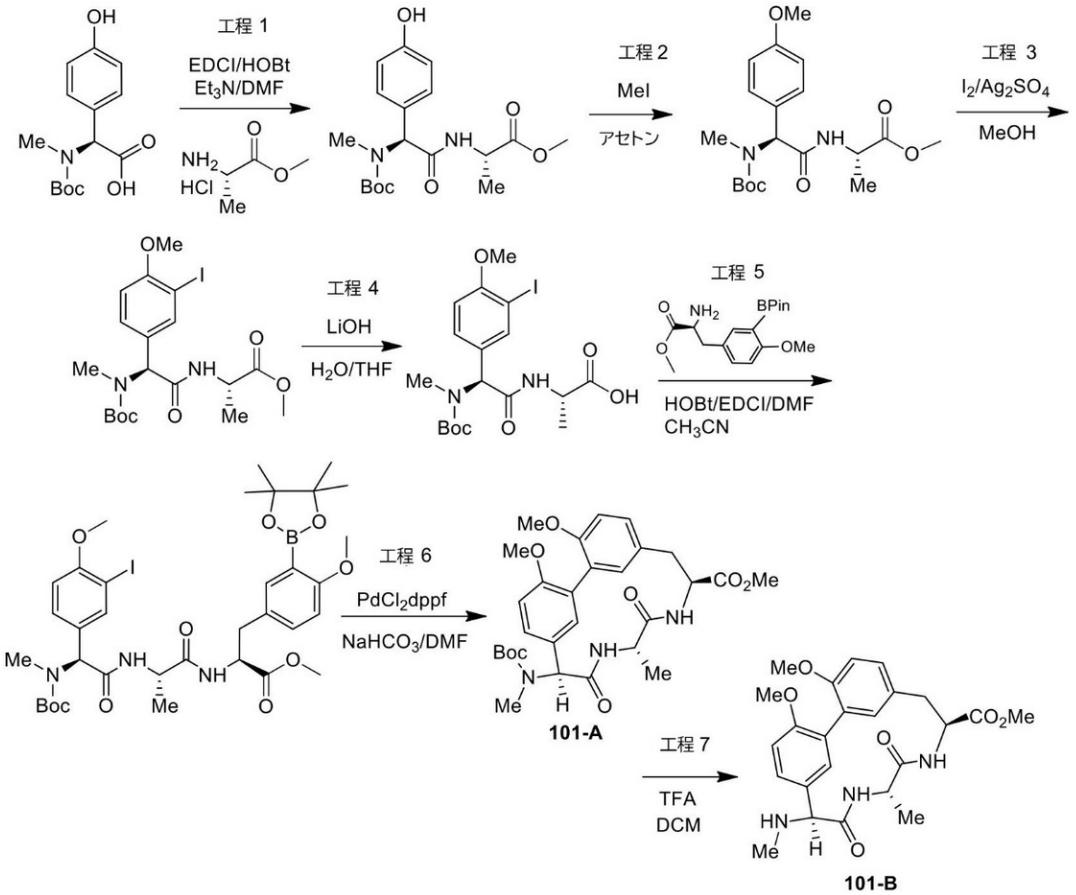
実施例Ｃ：化合物１０１－Ｂの合成

【０７４４】

【化５４】



101-B



【０７４５】

工程１：ＤＭＦ（３００ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）

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

【０７４６】

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

【０７４７】

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

【０７４８】

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

【０７４９】

工程５：アセトニトリル：ＤＭＦ（２．２：１、１６８ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル２－アミノ－３－（４－メトキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）プロパノエート（６．５ｇ、１９．４ｍｍｏｌ、１

当量）および（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－２－（３－ヨード－４－メトキシフェニル）アセトアミド）プロパン酸（１０ｇ、２０．３ｍｍｏｌ、１．０５当量）の溶液に、ＨＯＢｔ（６．５ｇ、４８．５ｍｍｏｌ、２．５当量）とＥＤＣ（８．１ｇ、４２．７ｍｍｏｌ、２．２当量）を加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。ＬＣ－ＭＳが反応の完了を示した後、希釈したクエン酸（ｐＨ－３）を加え、水溶液（ａｑｕｅｏｕｓ）をＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をその後、飽和$NaHCO_3$溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗製の生成物（６Ｓ、９Ｓ、１２Ｓ）－メチル６－（３－ヨード－４－メトキシフェニル）－１２－（４－メトキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）－２，２，５，９－テトラメチル－４，７，１０－トリオキソ－３－オキサ－５，８，１１－トリアザトリデカン－１３－オエートを得て、これをさらなる精製なしで直接使用した。

【０７５０】

工程６：（６Ｓ、９Ｓ、１２Ｓ）－メチル６－（３－ヨード－４－メトキシフェニル）－１２－（４－メトキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）－２，２，５，９－テトラメチル－４，７，１０－トリオキソ－３－オキサ－５，８，１１－トリアザトリデカン－１３－オエート（１６ｇ、１９．４ｍｍｏｌ、１当量）および$NaHCO_3$（１６．３ｇ、０．１９ｍｏｌ）を、冷却管を備え付けたフラスコ中に密封し、アルゴンの雰囲気下に置いた。丸底フラスコ中のＤＭＦ（６００ｍＬ）を、真空およびＡｒでの循環によって数回浄化した。その後、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（３．３ｇ、４．５ｍｍｏｌ）をＤＭＦに加えた。次に、ＤＭＦ溶液を１５分間Ａｒで脱気した。その後、ＤＭＦに溶解した$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）の溶液を、シリンジによって基質と$NaHCO_3$を含有するフラスコに移した。結果として生じた混合物を、真空およびＡｒのさらにいくつかのサイクルにさらし、その後、一晩１２０℃に加熱した。ＬＣＭＳが反応の完了を示した後、ＤＭＦを真空下で蒸発させた。粗製物を、簡略化したカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中に４０％のＥＡ）にかけて、ほとんどのＰｄ種を除去し、その後、分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物１０１－Ａ（２．１ｇ、２工程にわたって１９．５％）を得た。

【０７５１】

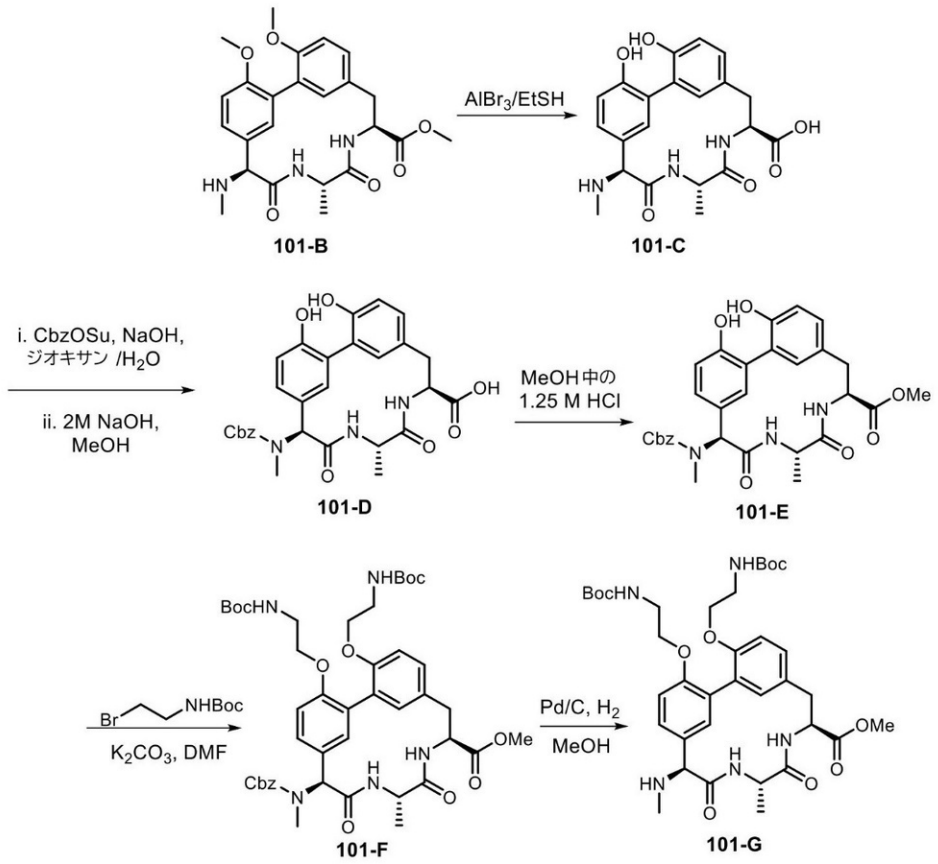
工程７：ＤＣＭ（２５ｍＬ）中の化合物１０１－Ａ（２．１ｇ、３．７８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を加えた。ＴＬＣによってその反応をモニタリングし、出発物質が消費されると、溶媒を真空下で蒸発させた。その後、残留物をＥｔＯＡｃに溶解し、有機質層を飽和した$NaHCO_3$（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、化合物１０１－Ｂ（１．７ｇ、９８．８％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４５６．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７５２】

実施例Ｄ：化合物１０１－Ｇの合成

【０７５３】

【化５５】



【０７５４】

工程１：ＥｔＳＨ（１１６ｍＬ、１．６１ｍｏｌ）中の化合物１０１－Ｂ（５．０ｇ、１１．０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＡｌＢｒ３（１６５ｍＬ、１６５ｍｍｏｌ）をＮ２下で、０℃でゆっくり加えた。混合物を１８時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残留物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、これをＤＣＭ（２０ｍＬ×３）によってさらに洗浄した。水層を、分取ＨＰＬＣ（水中にアセトニトリル１－２０％／０．１％のＴＦＡ）によって精製し、白色固形物として化合物１０１－Ｃ（４．５ｇ、９９．２％の収率）を得た。

【０７５５】

工程２：１，４－ジオキサン／Ｈ２Ｏ（９：１、１６５ｍＬ）中の化合物１０１－Ｃ（４．７ｇ、８．９ｍｍｏｌ）の溶液に、ｐＨ～１１まで１ＮのＮａＯＨを滴加した。その後、１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）に溶解したＣｂｚ－ＯＳｕ（６．６６ｇ、２６．７ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。１時間撹拌した後、ＮａＯＨ（１．０７ｇ、２６．７ｍｍｏｌ）を反応物に加え、次にＭｅＯＨ（６０ｍＬ）を加えた。この結果として生じた混合物を、２０分間撹拌した。次に、反応物に希釈したクエン酸（１０％のｖ／ｖ、５０ｍＬ）を加え、水層をＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機質層を、ブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濃縮して、粗製の生成物を得た。残留物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、懸濁液を濾過して、望ましい化合物（３．２ｇ）を得た。ＤＣＭ相を濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（ＥｔＯＡｃ中に１０～２０％のメタノールを溶出）によって精製して、望ましい化合物（１．０ｇ）を得た。組み合わせたバッチによって、白色固形物として化合物１０１－Ｄ（４．２ｇ、８６．１％の収率）を得た。

【０７５６】

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

を次の工程で直接使用した。

【０７５７】

工程４：ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の化合物１０１－Ｅ（３．９ｇ、６．９４ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（１４．４ｇ、１０４ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモエチルカルバメート（１５．６ｇ、６９．５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で４８時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で希釈した。ＥｔＯＡｃ層を、ブライン（２×４００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、シリカ上のクロマトグラフィー（溶媒グラジエント：石油エーテル中に０－６０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色固形物として化合物１０１－Ｆ（４．８ｇ、８１．５％の収率）を得た。

【０７５８】

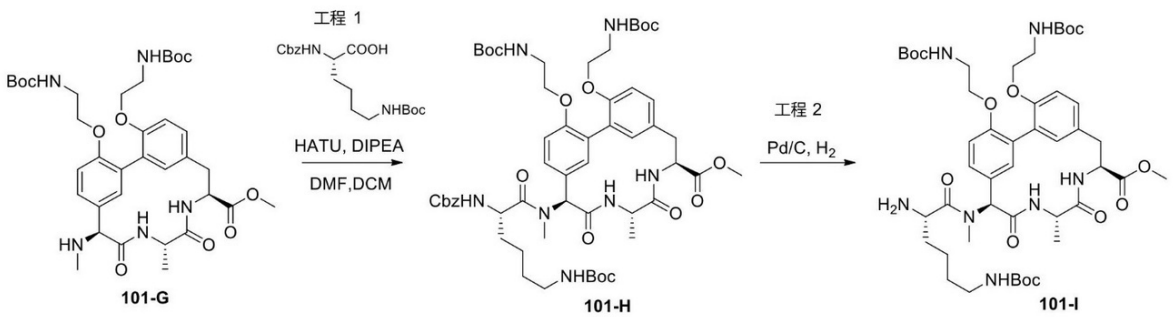
工程５：ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の化合物１０１－Ｆ（４．８ｇ、５．７ｍｍｏｌ）の溶液に、炭素上の１０％のＰｄ／Ｃ（１．２６ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を、水素雰囲気（１５ｐｓｉ）下の同じ温度で１時間撹拌した。その後、濾液を濃縮して、白色固形物として化合物１０１－Ｇ（４．０ｇ、９９％の収率）を得た。

【０７５９】

実施例Ｅ：化合物１０１－Ｉ、１０１－Ｊ、１０１－Ｋ、および１０１－Ｌの合成

【０７６０】

【化５６】



【０７６１】

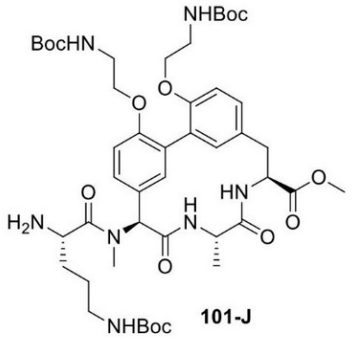
工程１：０℃のＤＣＭ（３０ｍＬ）中の化合物１０１－Ｇ（３．５ｇ、４．９ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘキサン酸（２．４ｇ、６．４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（３．７ｇ、９．８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．９ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）を加えた。結果として生じた混合物を室温まで徐々に暖め、２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、これをブライン（１００ｍＬ×３）で洗浄した。有機質層を、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、残留物をシリカカラムクロマトグラフィーによって精製し、白色固形物として化合物１０１－Ｈ（５．３ｇ、９９％の収率）を得た。

【０７６２】

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

【０７６３】

【化５７】



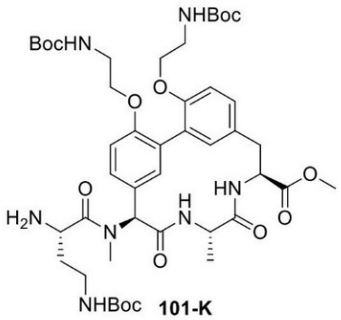
101-J

【０７６４】

化合物１０１－Ｊを、上記の化合物１０１－Ｇと（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－５－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ペンタン酸から調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８４１、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２８．４。

【０７６５】

【化５８】



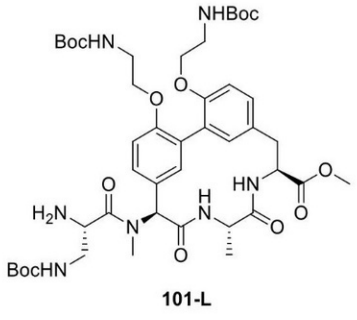
101-K

【０７６６】

化合物１０１－Ｋを、上記の化合物１０１－Ｇと（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン酸から調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８３８、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１４．５。

【０７６７】

【化５９】



101-L

【０７６８】

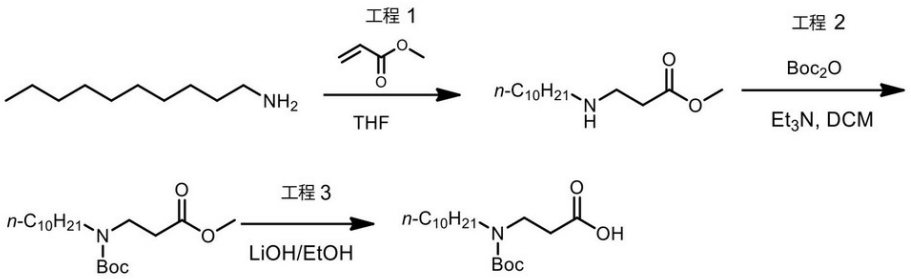
化合物１０１－Ｌを、上記の化合物１０１－Ｇと（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン酸から調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８３３、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９００．５。

【０７６９】

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

【０７７０】

【化６０】



【０７７１】

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

【０７７２】

工程２：ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の粗製のメチル３－（デシルアミノ）プロパノエート（６．４ｇ、１５ｍｍｏｌ）とＥｔ$_3$Ｎ（４ｇ、４０ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＤＣＭ（２０ｍＬ）中のＢｏｃ$_2$Ｏ（５．７ｇ、２６ｍｍｏｌ）の溶液を滴加した。その後、反応混合物を３０℃まで徐々に暖め、１８時間撹拌した。反応が完了した後、Ｈ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）を加え、結果として生じた水層をＤＣＭ（５０ｍＬ＊２）でさらに抽出した。組み合わせた有機質層を濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５０／１～２０／１）によって精製して、無色の油としてメチル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（デシル）アミノ）プロパノエート（６．５ｇ、７３％）を得た。

【０７７３】

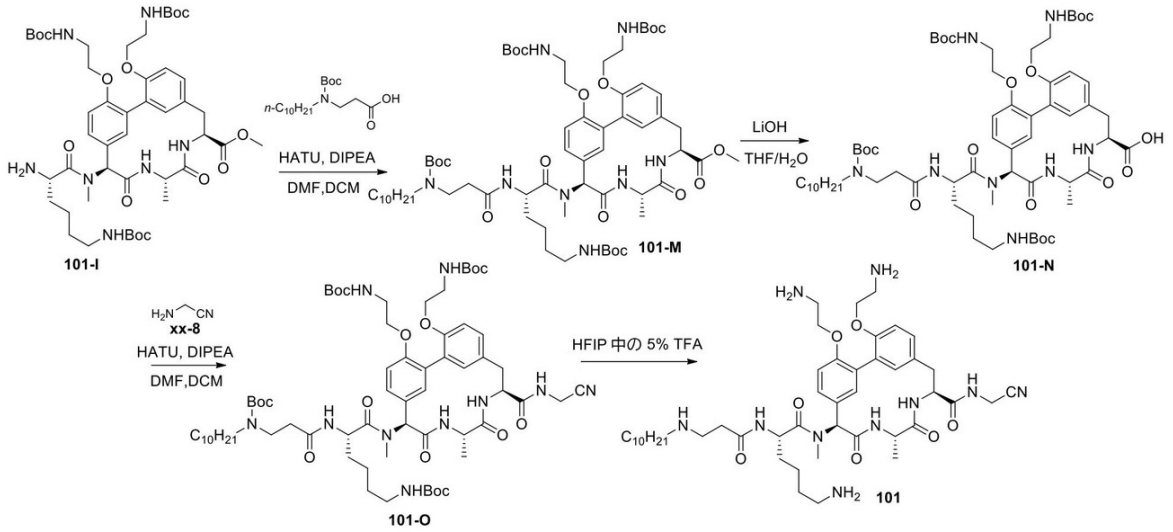
工程３：ＥｔＯＨ（４０ｍＬ）中のメチル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（デシル）アミノ）プロパノエート（８．２ｇ、２３．９ｍｍｏｌ、粗製）の溶液に、０℃でＨ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）中のＬｉＯＨ（１．１５ｇ、４８ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。その後、反応混合物を３０℃まで徐々に暖め、１８時間撹拌した。反応が完了した後、ＥｔＯＨを減圧下で除去した。その後、残りの水溶液を、６ＮのＨＣｌでｐＨ＝２～３に調整し、次にＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ＊３）で抽出した。組み合わせたＥｔＯＡｃ層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮し、無色の油として３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（デシル）アミノ）プロパン酸（７ｇ、８８．６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ３．４７－３．４３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１９－３．１５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６１（ｂｒｓ，２Ｈ），１．５１－１．３９（ｍ，１１Ｈ），１．２４－１．２２（ｍ，１４Ｈ），０．８８－０．８４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【０７７４】

実施例Ｇ：化合物１０１の合成

【０７７５】

【化６１】



【０７７６】

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

【０７７７】

工程２：ＴＨＦ／H_2O（４０ｍＬ、１：１）中の化合物１０１－Ｍ（１．３ｇ、１．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＬｉＯＨ一水和物（８７ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温まで徐々に暖め、１時間撹拌した。ほとんどのＴＨＦを減圧下で除去し、結果として生じた混合物を飽和したクエン酸でｐＨ＝５に調整し、これをＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）によってさらに抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、白色固形物として化合物１０１－Ｎ（１．１ｇ、８６％の収率）を得た。

【０７７８】

工程３および４：０℃のＤＣＭ／ＤＭＦ（３ｍＬ、２：１）中の化合物１０１－Ｎ（１８０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、アミノアセトニトリル塩酸塩（３１ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３８ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液に、撹拌しながらＨＡＴＵ（５６ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。結果として生じた混合物を１時間、室温で撹拌した。ほとんどのＤＣＭを減圧下で除去し、残留物を水（１０ｍＬ）へと注ぎ、これをＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して残留物にし、これをフラッシュクロマトグラフィーカラムによって精製し、白色固形物として化合物１０１－Ｏ（１４０ｍｇ、７６％）を得た。

【０７７９】

化合物１０１－Ｏ（１３０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）をＨＦＩＰ（６．５ｍＬ）中の５％のＴＦＡに加え、混合物を室温で２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、結果として生じた粗製物をＤＭＦ（５ｍＬ）で再溶解し、これを固体の$NaHCO_3$で中和した。その後、濾液をＨＰＬＣによって精製し、白色固形物として化合物１０１（５４ｍｇ、６０％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１０、$M+H^+$＝８７７．６；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）δ８．５１（ｂｒｓ，２Ｈ，ＨＣＯＯＨ），７．２８－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｂｒｓ，１Ｈ），６．８４（ｂｒｓ，１Ｈ），６．３７（ｓ，１Ｈ），４．８２－４．７９（ｍ，３Ｈ），４．２８－４．２０（ｍ，４Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），３．３３－３．２６（ｍ，２Ｈ），３．

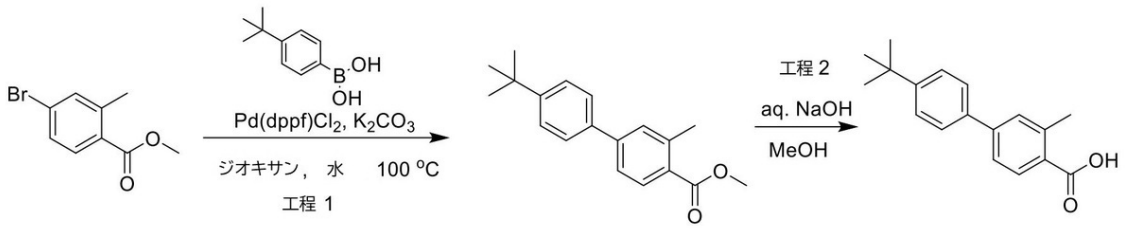
２６－３．１６（ｍ，５Ｈ），３．１６－３．１２（ｍ，１Ｈ），３．１１－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ），２．７３－２．６６（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．６５（ｍ，６Ｈ），１．６４－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．１６（ｍ，１８Ｈ），０．９２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【０７８０】

実施例Ｈ：４’－ｔｅｒｔ－ブチル－３－メチル－［１，１」－ビフェニル］－４－カルボン酸の合成

【０７８１】

【化６２】



【０７８２】

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

【０７８３】

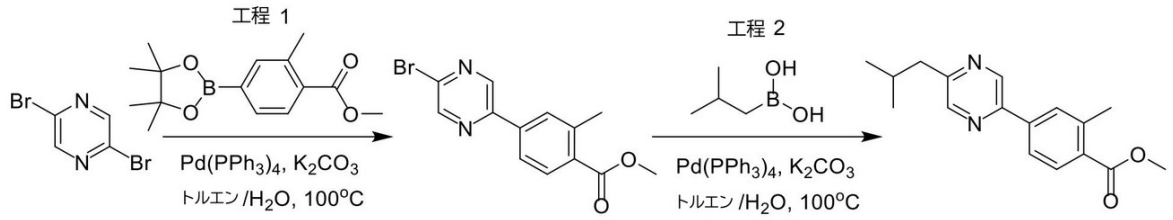
工程２：メチル４－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－２－安息香酸メチル（１２０．０ｍｇ、０．４３０ｍｍｏｌ）を加水分解して、白色固形物として４’－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－メチル－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸（１００ｍｇ、０．３７２６ｍｍｏｌ、８７．７％の収率）を得た。

【０７８４】

実施例Ｉ：メチル４－（５－イソブチルピラジン－２－イル）－２－安息香酸メチルの合成

【０７８５】

【化６３】



【０７８６】

トルエン（５ｍＬ）と水（１ｍＬ）中の２，５－ジブロモピラジン（２００．０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（３４８．６ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ）、メチル２－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾアート（２３２．２ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）とテトラキス（トリフ

ェニルフォスフィン）パラジウム（０）（９７．２ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で１６時間、撹拌し、そして濾過した。濾液をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機質層を、水（８０ｍＬ×３）とブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の７．５％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色固形物としてメチル４－（５－ブロモピラジン－２－イル）－２－安息香酸メチル（１５０ｍｇ、５８．１％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ８．８１（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ）。

【０７８７】

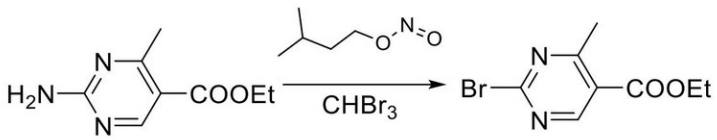
トルエン（３ｍＬ）と水（０．３ｍＬ）中のイソブチルボロン酸（９９．６ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム（０）（５６．４ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２０２．５ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）、およびメチル４－（５－ブロモピラジン－２－イル）－２－安息香酸メチル（１５０．０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で１６時間、撹拌し、そして濾過した。濾液をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機質層を、水（５０ｍＬ×３）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の９．５％のＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．４）によって精製して、黄色の油としてメチル４－（５－イソブチルピラジン－２－イル）－２－安息香酸メチル（５２ｍｇ、３７．４％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９５６分、$[M+H]^+$＝２８４．９。

【０７８８】

実施例Ｊ：エチル２－ブロモ－４－メチルピリミジン－５－カルボキシラートの合成

【０７８９】

【化６４】

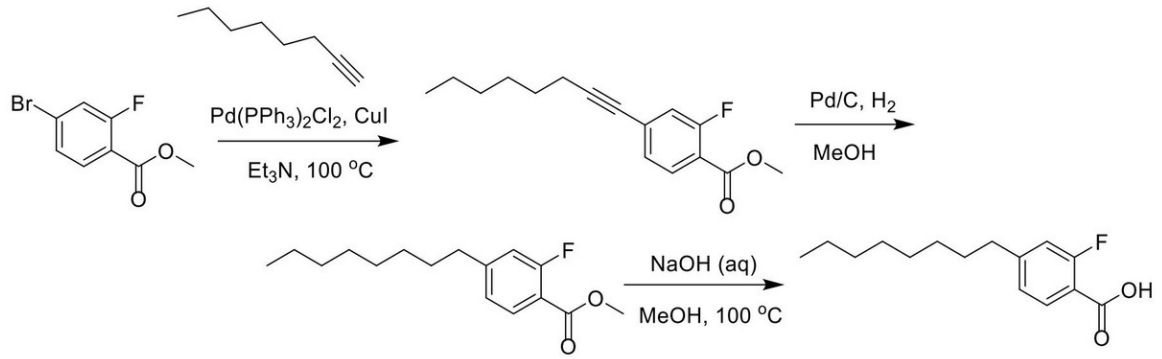


【０７９０】

$CHBr_3$（６６ｍＬ）中のエチル２－アミノ－４－メチルピリミジン－５－カルボキシラート（４．０ｇ、２２ｍｍｏｌ）の溶液に、イソペンチル亜硝酸塩（４４ｍＬ）を加え、混合物を８５℃で４時間、撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で取り込み、これをブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、そして残留物をシリカゲルフラッシュカラムによって精製して、白色固形物としてエチル２－ブロモ－４－メチルピリミジン－５－カルボキシラート（３．０ｇ、５５．５％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ８．９３（ｓ，１Ｈ），４．４１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【０７９１】

【化６５】



【０７９２】

実施例Ｋ：２－フルオロ－４－オクチル安息香酸の合成

【０７９３】

トリエチルアミン（９．８３ｍＬ、７０．９ｍｍｏｌ）中のメチル４－ブロモ－２－フルオロベンゾアート（５００．０ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）、オクター１－イン（７０２．９ｍｇ、６．４４ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（７５．３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、および銅（Ｉ）ヨウ化物（２０．４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下で２時間、１００℃で撹拌した。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ／１．５分）：t_R＝１．００６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$２６２．９は６０％のＤＰを示した。反応物を水（１５０ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（３×２５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、無水のNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、そして残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の５％の酢酸エチルで溶出、Ｒｆ＝０．５）によって精製して、茶色固形物としてメチル２－フルオロ－４－（オクター１－イン－１－イル）ベンゾアート（５５０ｍｇ、９７．７％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ＿１．５分）：t_R＝１．００６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$２６２．９。

【０７９４】

メタノール（２５ｍＬ）中のメチル２－フルオロ－４－（オクター１－イン－１－イル）ベンゾアート（５５０．０ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）の溶液に、炭素上の１０％のパラディウム（１１１．５６ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１６時間、水素（４０ｐｓｉ）下で３０℃で撹拌した。反応物をセライトのパッドを介して濾過し、そして濃縮した。残留物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（１００：１から１０：１の石油エーテル／酢酸エチルで溶出）によって精製して、黄色固形物としてメチル２－フルオロ－４－オクチルベンゾアート（５００ｍｇ、８９．５％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ＿１．５分）：t_R＝１．０３３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$２６６。

【０７９５】

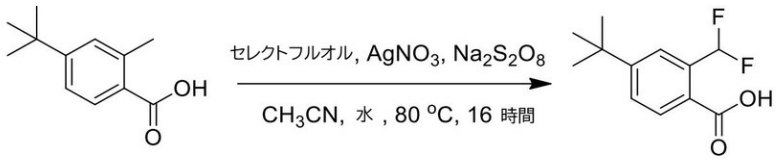
メタノール（５ｍＬ）中のメチル２－フルオロ－４－オクチルベンゾアート（５００．０ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）の溶液に、水（５ｍＬ）中のＮａＯＨ（１０００．０ｍｇ、２５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で２時間撹拌し、ＲＴに冷まし、塩酸（１．０Ｍ）をｐＨ＝３～４まで加えた。混合物を酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を濃縮して、黄色固形物として２－フルオロ－４－オクチル安息香酸（４５０ｍｇ、９５％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ７．９４（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６６（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．６５－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．３１＊１．２８（ｍ，１０Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【０７９６】

実施例Ｌ：４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（ジフルオロメチル）安息香酸の合成

【０７９７】

【化６６】



【０７９８】

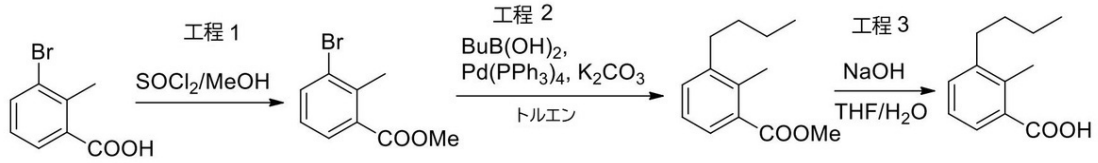
ドライアイスのアセトン浴にある、アセトニトリル（４ｍＬ）と水（４ｍＬ）中の、４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－メチル－安息香酸（１９２．０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、過硫酸ナトリウム（１．１９ｇ、４．９９ｍｍｏｌ）、およびセレクトフルオル（Ｓｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒ）（１．７７ｇ、４．９９ｍｍｏｌ）の脱気した混合物に、硝酸銀（１７．０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、３つの冷凍－ポンプ－解凍サイクルによって脱気し、８０℃で１６時間加熱した。水（１０ｍＬ）を加え、混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機質層を濃縮し、そして残留物をＴＬＣ（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ／ＨＯＡｃ２／１／０．０１、Ｒｆ＝０．３）によって精製して、白色固形物として４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（ジフルオロメチル）安息香酸（７５ｍｇ、３２．９％の収率）を得た。

【０７９９】

実施例Ｍ：３－ブチル－２－メチル安息香酸の合成

【０８００】

【化６７】



【０８０１】

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

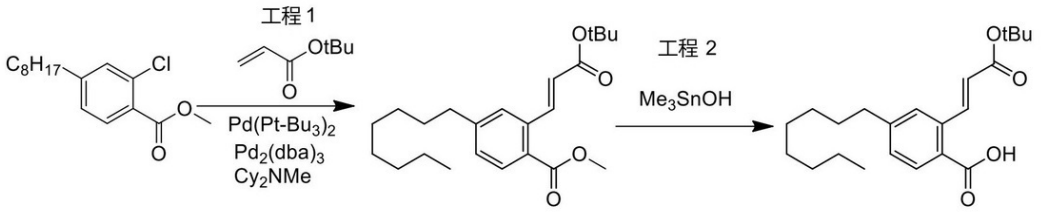
【０８０２】

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

【０８０３】

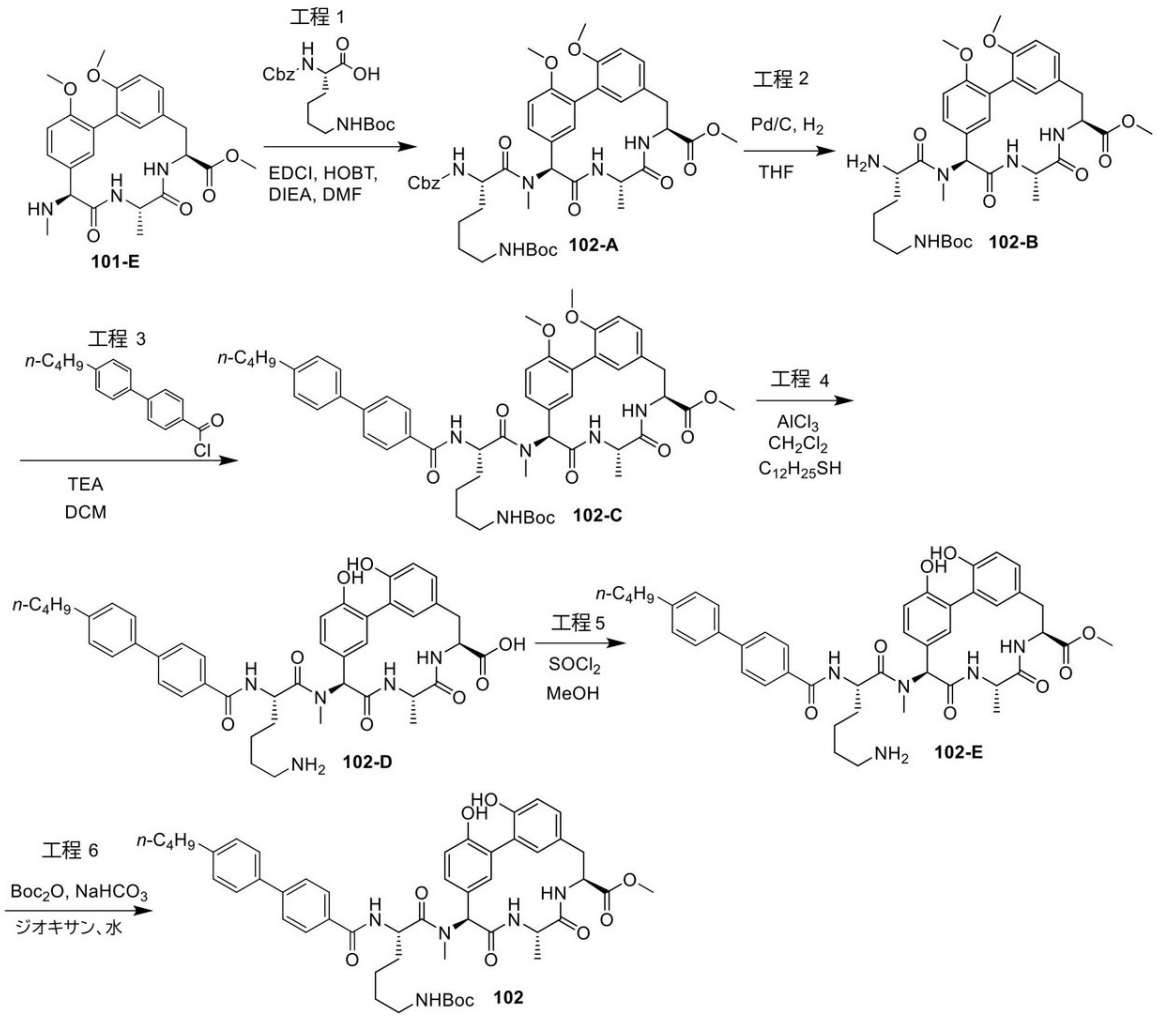
工程３：先に記載した（実施例Ｈ）ＮａＯＨを用いたエステル加水分解法を、メチル３－ブチル－２－安息香酸メチル（１２０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）に適用して、白色固形

物として３－ブチル－２－メチル安息香酸（１１０ｍｇ、９８％の収率）を得た。
【０８０４】
実施例Ｎ：メチル２－［（Ｅ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシ－３－オキソ－プロパ－１－エニル］－４－オクチル－安息香酸の合成
【０８０５】
【化６８】



【０８０６】
工程１：１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中のメチル２－クロロ－４－オクチル－ベンゾアート（３５０．０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔ－アクリル酸ブチル（１７４．５ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）、ビス（トリ－ｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）（９．５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（３４．０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、およびＮ，Ｎ－ジシクロヘキシルメチルアミン（２６５．９ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、$Ｎ_2$下で１６時間、２５℃で撹拌し、そして濾過した。濾液を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層を、$Ｎａ_2ＳＯ_4$上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の１０％のＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．７）によって精製して、黄色油としてメチル２－［（Ｅ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシ－３－オキソ－プロパ－１－エニル］－４－オクチル－安息香酸（２９０ｍｇ、６２．６％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$ＣＤＣｌ_3$）：δ８．３５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．２３（ｄ，Ｊ＝１５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），２．６４（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６５－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．５４（ｓ，９Ｈ），１．３３－１．２２（ｍ，１０Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。
【０８０７】
工程２：１，２－ジクロロエタン（２ｍＬ）中のメチル２－［（Ｅ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシ－３－オキソ－プロパ－１－エニル］－４－オクチル－安息香酸塩（２９０．０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルすずヒドロキシド（１４００．２ｍｇ、７．７４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ／１．５分）：$ｔ_R$＝１．１５８分、$［Ｍ＋Ｎａ］^+$３８３．１は３６％のＤＰと５１％のＳＭを示した。混合物を０．１Ｎの$ＫＨＳＯ_4$（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の５０％のＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．２）によって精製して、黄色固形物として２－［（Ｅ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシ－３－オキソ－プロパ－１－エニル］－４－オクチル－安息香酸（８０ｍｇ、２８．７％の収率）を得た。
【０８０８】
実施例Ｏ：化合物１０２の合成
【０８０９】

【化６９】



【０８１０】

工程１：ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の化合物１０１－Ｅ（８００ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）の溶液に、（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘキサン酸（７３５ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）、３－［（Ｅ）－エチルアゾ］－Ｎ，Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン－プロパノ－１－アミン塩酸塩（９４６．７７ｍｇ、５．２７ｍｍｏｌ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（７１１．９４ｍｇ、５．２７ｍｍｏｌ）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６８１ｍｇ、５．２７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を３０℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣは、出発物質が消費されたことを示した（石油エーテル中の５０％の酢酸エチル、Ｒｆ＝０．５）。混合物を水（３０ｍＬ）に注いだ。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、メタノールに再度溶解し、そして濃縮して、黄色固形物として化合物１０２－Ａ（１２００ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ、８３．５％の収率）を得た。

【０８１１】

工程２：メタノール（１５ｍＬ）中の化合物１０２－Ａ（１２００ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（２００．０ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）を加え、および混合物を３０℃で１６時間、水素（５０ｐｓｉ）下で撹拌した。触媒を濾過し、濾液を濃縮して、白色固形物として化合物１０２－Ｂ（９００ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、８１．６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ＿１．５分＿１５００）：t_R＝０．７８２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６８４．４。

【０８１２】

工程３：塩化チオニル（５．０ｍＬ）中の４－（４－ブチルフェニル）安息香酸（２００ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で１６時間撹拌した。溶液を濃縮し、ジクロロメタン（２ｍＬ）に溶解した。ジクロロメタン（１５ｍＬ）中の化合物１０２－Ｂ（５００ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（７４ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、ジクロロメタン中の４－（４－ブチルフェニル）ベンゾイル塩化物の上記の溶液を加えた。反応混合物を２５℃で３時間、撹拌した。ＬＣＭＳは、すべての出発物質が完全に消費されたことを示した。ＴＬＣ（メタノール中の１０％のジクロロメタン、Ｒｆ＝０．４）。反応物を濃縮乾固し、および残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（メタノール中の５％のジクロロメタンで溶出）によって精製した。所望のフラクションを濃縮して、白色固形物として化合物１０２－Ｃ（６５０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ、９６．６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ／１．５分）：t_R＝０．９５１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２１．４。代替的に、このカップリング反応を、実施例４の条件を使用し４’－ブチル－［１’，１－ビフェニル］－４－カルボン酸を使用して行った。

【０８１３】

工程４：ジクロロメタン（１２ｍＬ）中の塩化アルミニウム（２．８ｇ、２１．１９ｍｍｏｌ）と１－ドデカンチオール（４．３ｇ、２１．１９ｍｍｏｌ）の混合物を、２６℃で５分間撹拌し、次に０℃に冷やした。次に、化合物１０２－Ｃ（６５０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。溶液を２６℃で２時間、撹拌した。ＬＣＭＳは、すべての出発物質が完全に消費されたことを示した。溶液を１Ｎの塩酸塩でクエンチし、そして濾過した。濾過ケークを乾燥させて、白色固形物として粗製の化合物（１０２－Ｄ）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ／１．５分）：t_R＝０．８２８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７７８．４。

【０８１４】

工程５：メタノール（１０ｍＬ）中の化合物３３１－Ｄ（５００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）と塩化チオニル（２２９ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）の溶液を、６０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、すべての出発物質が完全に消費されたことを示した。溶液を濃縮して、黄色固形物として化合物１０２－Ｅ（５００ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ、９８．２％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ／１．５分）：t_R＝０．８５６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７９２．８。

【０８１５】

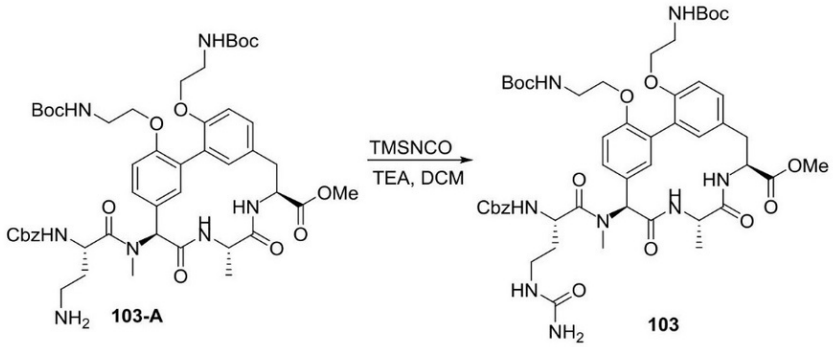
工程６：１，４－ジオキサン（６ｍＬ）と水（２ｍＬ）中の化合物１０２－Ｅ（５００ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）と炭酸水素ナトリウム（１０．６ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル重炭酸塩（１３８ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を加えた。ＬＣＭＳは、すべての出発物質が完全に消費されたことを示した。ＴＬＣ（メタノール中の５％のジクロロメタン、Ｒｆ＝０．２）。反応物を濃縮乾固し、および残留物を酢酸エチル（５０ｍＬ）中で採取した。それを水（２０ｍＬ×２）とブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、そして濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（メタノール中の５％のジクロロメタンで溶出）により精製した。所望のフラクションを真空内で濃縮して、白色固形物として化合物１０２－Ｆ（５００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、８８．８％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５ＡＢ／１．５分）：t_R＝１．０４８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９２．４。

【０８１６】

＜実施例Ｐ＞化合物１０３の合成

【０８１７】

【化７０】



【０８１８】

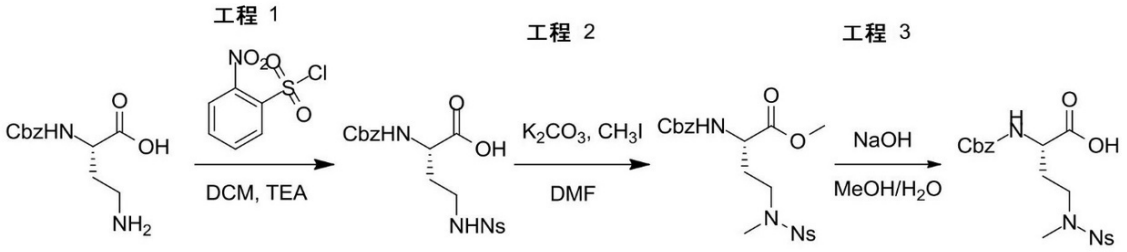
ＤＣＭ（５ｍｌ）中の化合物１０３－Ａの溶液（１２０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）およびＥｔ３Ｎ（５３μＬ、０．３８ｍｍｏｌ）に、トリメチルシリル イソシアネート（４４ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。結果としてもたらされる混合物を、撹拌しながら最大で室温にまで温め、同じ温度で２時間撹拌した。揮発物を除去し、残留物を分取－ＴＬＣによって浄化し、白色固形物として化合物１０３（９０ｍｇ、７２％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．７５９、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９９１．７．

【０８１９】

＜実施例Ｑ＞（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（Ｎ－メチル－２－ニトロフェニルスルホンアミド）ブタン酸の合成

【０８２０】

【化７１】



【０８２１】

工程１：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）中の（Ｓ）－４－アミノ－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ブタン酸（２０００．０ｍｇ、７．９３ｍｍｏｌ）の溶液に、２－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（０．４６ｍＬ（２３．７８ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（４．４２ｍＬ、３１．７１ｍｍｏｌ）を液滴で加えた。反応混合物を２５℃で１２時間撹拌し、濾過した。濾液に水（５０ｍＬ）を加え、結果としてもたらされる沈殿物を集めて、（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（２－ニトロフェニルスルホンアミド）ブタン酸（２０００ｍｇ、４．５７２３ｍｍｏｌ、５７．７％の収率）を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．７９０分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３７．０。工程２：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍｌ）中の（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（２－ニトロフェニルスルホンアミド）ブタン酸（８００．０ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨードメタン（４．５９ｍＬ、７３．４３ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（７５８．３ｍｇ、５．４９ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を２５℃で１４時間撹拌し、H_2O（２０ｍｌ）で希釈し、およびＥｔＯＡｃ（３５ｍＬｘ３）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（３０ｍＬｘ４）およびブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、凝縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の３０％のＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．３）によって精製し、（Ｓ）－メチル２

－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（Ｎ－メチル－２－ニトロフェニルスルホンアミド）ブタノアート（６１０ｍｇ、７１．７％の収率）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ＲＴ＝０．８１３分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４６６．１。

【０８２２】

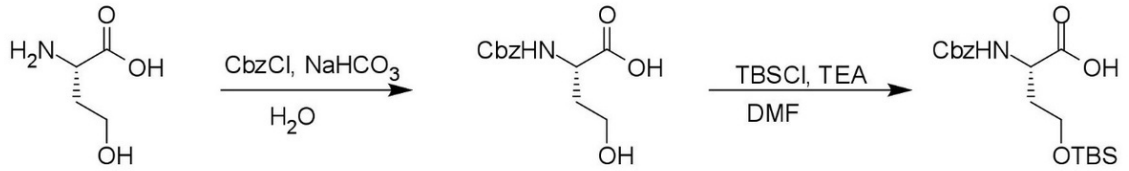
工程３：（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（Ｎ－メチル－２－ニトロフェニルスルホンアミド）ブタン酸をエステルのＮａＯＨ加水分解によって得た。

【０８２３】

＜実施例Ｒ＞（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ブタン酸の合成

【０８２４】

【化７２】



【０８２５】

水（１０ｍＬ）中のクロロギ酸ベンジル（９３０．８４ｍｇ、５．４６ｍｍｏｌ）および炭酸水素ナトリウム（７０５．２５ｍｇ、８．３９ｍｍｏｌ）の混合物に、（２Ｓ）－２－アミノ－４－ヒドロキシ－ブタン酸（５００．０ｍｇ、４．２ｍｍｏｌ）を加え、窒素下で１５℃で３時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬｘ３）で洗浄し、０℃で２ＮのＨＣｌ（約２０ｍＬ）を使用してｐＨ４になるまで酸性化し、酢酸エチル（３０ｍＬｘ３）で抽出した。組み合わせた有機質層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、無色油として（２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－４－ヒドロキシ－ブタン酸（４５０ｍｇ、１．７７６９ｍｍｏｌ、４２．３％の収率）を得た。これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【０８２６】

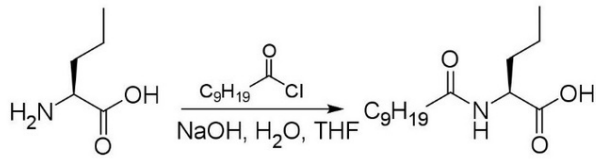
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－４－ヒドロキシ－ブタン酸（４５０．０ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（３９５．５７ｍｇ、３．９１ｍｍｏｌ）の混合物に、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシラン（４０１．７２ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、１５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、炭酸ナトリウム（５ｇ）を加えた。結果として生じた混合物を酢酸エチル（１５ｍＬｘ３）で洗浄した。０℃で２ＮのＨＣｌ（約２０ｍＬ）を使用して水相をｐＨ４になるまで酸性化し、酢酸エチル（３０ｍＬｘ３）で抽出した。組み合わせた有機質層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮させることで、無色油として（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ブタン酸（４５０ｍｇ、１．２２４５ｍｍｏｌ、６８．９％の収率）を得た。これをさらに精製することなく次の工程で使用した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８３３分、［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$＝３８９．９。

【０８２７】

＜実施例Ｓ＞（Ｓ）－２デカンアミドペンタン酸の合成

【０８２８】

【化７３】



【０８２９】

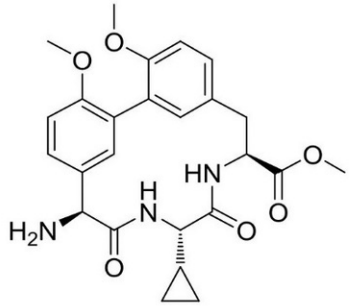
ＴＨＦ（５ｍＬ）中の塩化デカノイル（５００ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、（Ｓ）－２－アミノペンタン酸（４６１ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ）および２ＮのＮａＯＨ（５．０ｍＬ）を０℃で加え、結果として生じた混合物を１時間０℃で撹拌した。１ＮのＨＣｌを使用して混合物のｐＨをｐＨ＝２に調整し、これをＥｔＯＡｃ（２０ｍＬｘ３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（５０ｍＬｘ２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮することで、白色固形物として（Ｓ）－２－デカンアミドペンタン酸（６３０ｍｇ、８８．５％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９０４、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７２．０．

【０８３０】

＜実施例Ｔ＞化合物１０４の合成

【０８３１】

【化７４】



【０８３２】

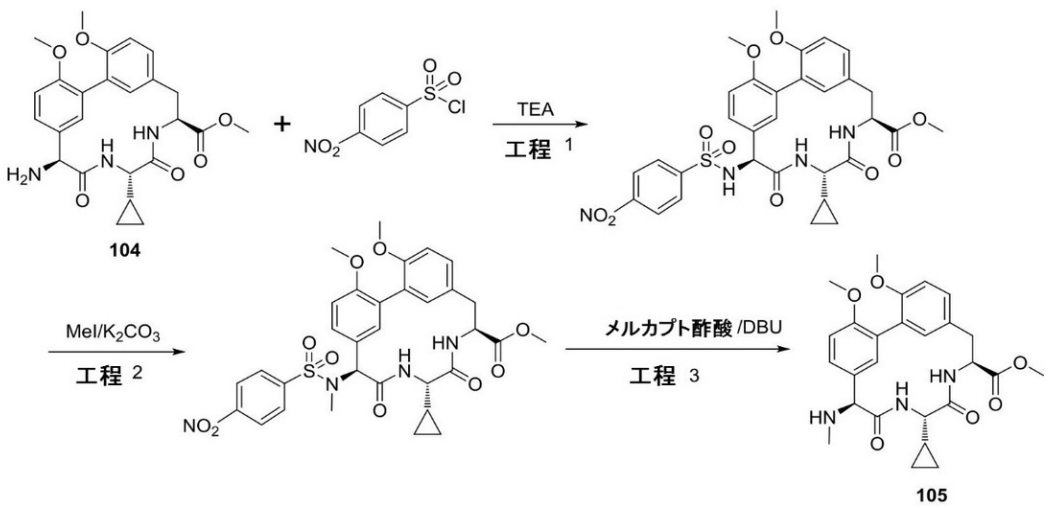
（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）酢酸）およびメチル（Ｓ）－２－アミノ－２－シクロプロピルアセタート（ｃｙｃｌｏｐｒｏｐｙｌａｃｅｔａｔｅ）を工程１で使用する実施例Ｃ（化合物１０１－Ｂ）について記載される手順と類似する手順に従って、化合物１０４を合成して、茶色固形物として表題化合物を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５４。

【０８３３】

＜実施例Ｕ＞化合物１０５の合成

【０８３４】

【化７５】



【０８３５】

工程１：アセトニトリル（２５ｍｌ）中の化合物１０４（１．１６ｇ、２．４８ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．８６ｍＬ（６．２０ｍｍｏｌ））の溶液に、４－ニトロ　ベンゼンスルホニル塩化物（６６０ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ）を複数回に分けて加え、および結果としてもたらされる反応混合物を室温で４時間撹拌した。濾過によって沈殿物を集めて、微量のアセトニトリルで洗浄し、真空下で一晩乾燥させることで、オフホワイト固形物として、１．１４ｇ（７０％）のメチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－７－シクロプロピル－１^{6}，２^{6}－ジメトキシ－１０－（（４－ニトロフェニル）スルホンアミド）－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンジルアシクロデカファン（ｄｉｂｅｎｚｅｎａｃｙｃｌｏｄｅｃａｐｈａｎｅ）－４－カルボン酸塩を得て、さらに精製せずに続けて使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６５３。

【０８３６】

工程２：アセトン（２０ｍｌ）中の（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－７－シクロプロピル－１^{6}，２^{6}－ジメトキシ－１０－（（４－ニトロフェニル）スルホンアミド）－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンジルアシクロデカファン－４－カルボン酸塩（１．１４ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（１．９３ｇ、１４．０ｍｍｏｌ）の混合物に、ヨードメタン（０．８７０ｍＬ、１４．０ｍｍｏｌ）を加えた。結果としてもたらされる反応混合物を室温で一晩撹拌した。その混合物を真空内で濾過し、蒸発させた。残留物を水で希釈し、酢酸イソプロピル（２×１００ｍｌ）で抽出し、Mg_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空内で蒸発させ、および真空下で乾燥させることで、オフホワイト固形物として、１．２１ｇ（１００％）のメチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－７－シクロプロピル－１^{6}，２^{6}－ジメトキシ－１０－（（Ｎ－メチル－４－ニトロフェニル）スルホンアミド）－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンジルアシクロデカファン－４－カルボン酸塩を得て、精製なしで続けて使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６６７。

【０８３７】

工程３：アセトニトリル（２２ｍＬ）中のメチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－７－シクロプロピル－１^{6}，２^{6}－ジメトキシ－１０－（（Ｎ－メチル－４－ニトロフェニル）スルホンアミド）－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンジルアシクロデカファン－４－カルボン酸塩（１．１１ｇ、１．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、メルカプト酢酸（６．６当量、１．０１ｇ、１１．０ｍｍｏｌ）およびＤＢＵ（２．５０ｍＬ、１６．６ｍｍｏｌ））を加え、結果としてもたらされる混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を真空内で蒸発させ、酢酸イソプロピル（５０ｍＬ）で希釈し、および飽和した$NaHCO_3$（５０ｍＬ）水溶液で洗浄した。水層をｉＰｒＯＡｃ（５０ｍＬ）で再び抽出した。組み合わせた有機物を水およびブラインで洗浄し、Mg_2SO_4上で乾燥させ

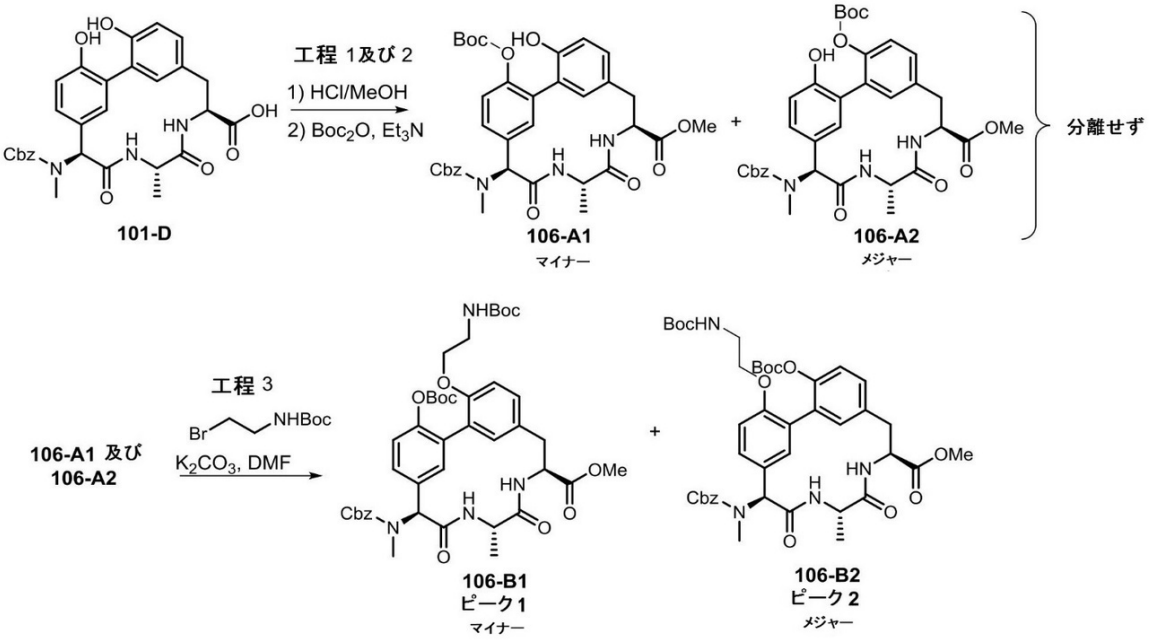
、濾過し、真空内で蒸発させ、および真空下で乾燥させることで、オフホワイト固形物として７６ｍｇ（９６．８％）の化合物１０５を得た。ＬＣＭ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４８２。

【０８３８】

実施例Ｖ：化合物１０６－Ｂ１および１０６－Ｂ２の合成

【０８３９】

【化７６】



【０８４０】

工程１：化合物１０１－Ｄ（２．０ｇ、３．６５ｍｍｏｌ）を、１．２５ＮのＨＣｌ／ＭｅＯＨ（１５０ｍＬ）の溶液に加え、その混合物を０℃で４時間撹拌した。揮発物を除去することで、白色固形物として粗製物を得た。

【０８４１】

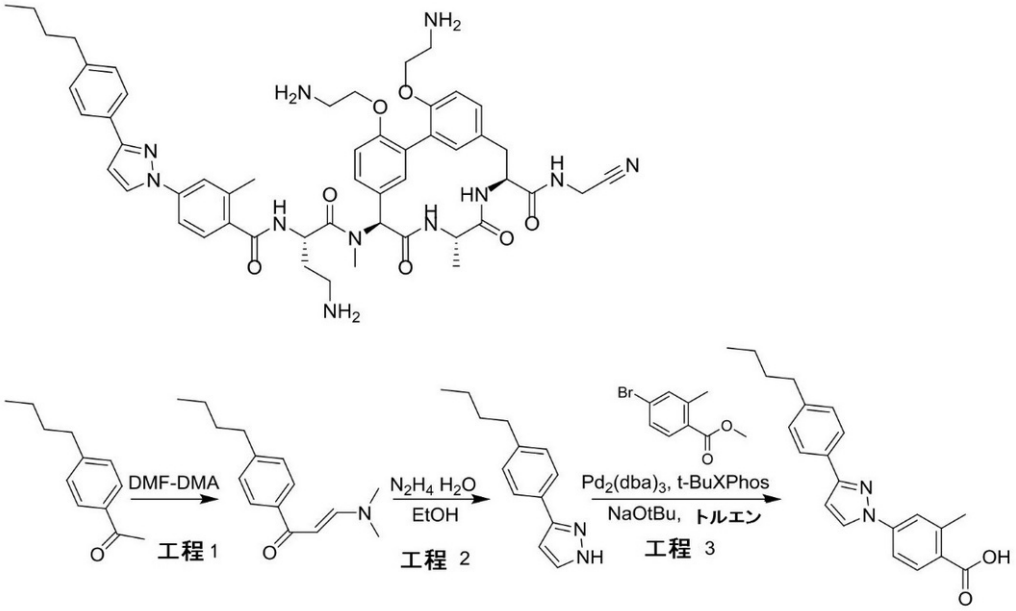
工程２：上記の粗製物をＤＣＭ（５ｍＬ）中に溶かし、混合物にBoc_2O（０．９３ｇ、４．２７ｍｍｏｌ）とＴＥＡ（１．０８ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）を加えた。結果として生じた混合物を室温で１６時間撹拌した。揮発物を除去し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムによって精製することで、白色固形物として、位置異性体（１．８ｇ、７６．４％の収率）の混合物として化合物１０６－Ａ１および１０６－Ａ２を得た。ＬＣＭＳ（５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８８０、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６８４．６。ＤＭＦ（５ｍｌ）中の化合物１０６－Ａ１および１０６－Ａ２（１．８ｇ、２．７２ｍｍｏｌ）およびｔ－ブチル（２－ブロモエチル）カルバマート（３．０ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）の混合物に、K_2CO_3（３．８ｇ、２７．２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で３時間撹拌した。その後、その反応混合物にＤＣＭ（５０ｍＬ）を加え、これを２ＮのＨＣｌ、飽和した$NaHCO_3$、およびブライン（各々２０ｍＬ）で洗浄した。その後、有機質層を、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュカラム上で精製することで、位置異性体の混合物を得て、これを、ＳＦＣ（ＯＤ、２５０ｍｍｘ３０ｍｍ、５ｕｍ）によってさらに精製することで、白色固形物として、化合物１０６－Ｂ１（８０ｍｇ、３．６％の収率）および化合物１０６－Ｂ２（１．６ｇ、７３．２％の収率）を得た。

【０８４２】

実施例１：化合物２０１の合成

【０８４３】

【化７７】



【０８４４】

工程１：１－（４－ブチルフェニル）エタノ－１－オン（５００ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ－ＤＭＡ（４０６ｍｇ、３．４ｍｍｏｌ）、およびプロリン（３２．６６ｍｇ、０．２８００ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で３時間撹拌した。その反応混合物を水（１５ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、粗製物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテル中の０－２０％のＥｔＯＡｃで溶出して、黄色固形物として１－（４－ブチルフェニル）－３－（ジメチルアミノ）ｐｒｏｐ－２－エン－１－オン（５５０ｍｇ、８４％の収率）を得た。

【０８４５】

工程２：ＥｔＯＨ（５ｍｌ）中の１－（４－ブチルフェニル）－３－（ジメチルアミノ）ｐｒｏｐ－２－エン－１－オン（４００ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）およびヒドラジン一水和物（９０μＬ、８．６５ｍｍｏｌ）の溶液を９０℃で２時間撹拌した。その反応混合物を水とＥｔＯＡｃ（各５０ｍＬ）とに分けた。有機質層を、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、黄色油として３－（４－ブチルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール（３００ｍｇ、８７％の収率）を得て、それを次の工程で直接使用した。

【０８４６】

工程３：トルエン（３ｍＬ）中の３－（４－ブチルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール（２４０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）、メチル４－ブロモ－２－安息香酸メチル（４１２ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（２７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ（５１ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、およびＮａＯｔ－Ｂｕ（１７３ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2下で８０℃で７時間撹拌した。その反応混合物を、水およびＥｔＯＡｃ（各５０ｍＬ）で分けた。有機質層を、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をＨＰＬＣによって精製し、白色固形物として４－（３－（４－ブチルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチル安息香酸（９０ｍｇ、２２．５％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ８．６５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．８９－７．８０（ｍ、４Ｈ）、７．２８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．０５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、２．６３（ｓ、３Ｈ）、２．６０（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、１．６２－１．５５（ｍ、２Ｈ）１．３７－１．２８（ｍ、２Ｈ）、０．９１（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【０８４７】

化合物２０１（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）に記

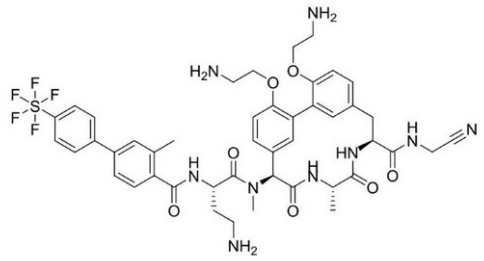
載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび４－（３－（４－ブチルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチル安息香酸から白色固形物として調製した：t_R＝０．６５６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９５４．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ４） δ８．５０（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、８．２８（ｂｒ ｓ、１Ｈ）、７．８２－７．７４（ｍ、４Ｈ）、７．５４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．３４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．２７（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ、２Ｈ）、７．２４－７．１６（ｍ、２Ｈ）、７．１０－７．０５（ｍ、１Ｈ）、６．９３－６．８５（ｍ、２Ｈ）、６．７７（ｓ、１Ｈ）、６．４２（ｓ、１Ｈ）、５．２１－５．１４（ｍ、１Ｈ）、４．８２－４．７７（ｍ、２Ｈ）、４．２８－４．１０（ｍ、４Ｈ）、４．２０（ｓ、２Ｈ）、３．３０－３．０７（ｍ、８Ｈ）、２．９５（ｓ、３Ｈ）、２．６７（ｔ、Ｊ＝８Ｈｚ、２Ｈ）、２．５１（ｓ、３Ｈ）、２．３６－２．２４（ｍ、１Ｈ）、２．２３－２．１０（ｍ、１Ｈ）、１．７０－１．６０（ｍ、２Ｈ）、１．４６－１．３３（ｍ、５Ｈ）、０．９７（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【０８４８】

実施例２：化合物２０２の合成

【０８４９】

【化７８】



【０８５０】

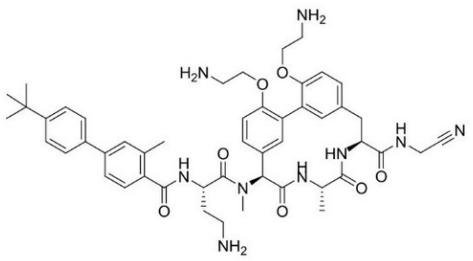
化合物２０２（ギ酸塩）を、実施例Ｈ．ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した：t_R＝０．６０８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９５８．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ８．４８（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、７．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．８６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．６６－７．５７（ｍ、３Ｈ）、７．３６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９３（ｓ、１Ｈ）、６．８５（ｓ、１Ｈ）、６．３８（ｓ、１Ｈ）、５．２１－５．１８（ｍ、１Ｈ）、４．９５－４．７８（ｍ、２Ｈ）、４．３０－４．１０（ｍ、４Ｈ）、４．２０（ｓ、２Ｈ）、３．５０－３．１８（ｍ、８Ｈ）、２．９８（ｓ、３Ｈ）、２．５５（ｓ、３Ｈ）、２．３３－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．２５－２．１６（ｍ、１Ｈ）、１．３８（ｄ，Ｊ＝６．８、３Ｈ）。

【０８５１】

実施例３：化合物２０３の合成

【０８５２】

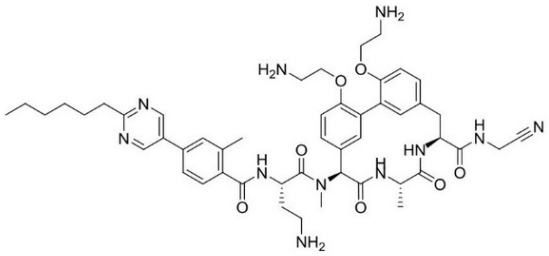
【化７９】



【０８５３】
化合物２０３（ギ酸塩）を、実施例Ｈ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した：t_R＝０．７３５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８８．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５１（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、７．５８－７．３５（ｍ、７Ｈ）、７．３５－７．３３（ｍ、１Ｈ）、７．２３－７．１８（ｍ、２Ｈ）、７．１１－７．０８（ｍ、２Ｈ）、６．８８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、６．３８（ｓ、１Ｈ）、５．１７－５．１０（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．８０（ｍ、２Ｈ）、４．２５－４．２０（ｍ、４Ｈ）、４．２２（ｓ、２Ｈ）、３．２７－３．００（ｍ、８Ｈ）、２．９５（ｓ、３Ｈ）、２．５２（ｓ、３Ｈ）、２．２９－２．１６（ｍ、２Ｈ）、１．４２（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．３９（ｓ、９Ｈ）。

【０８５４】
実施例４：化合物２０４の合成

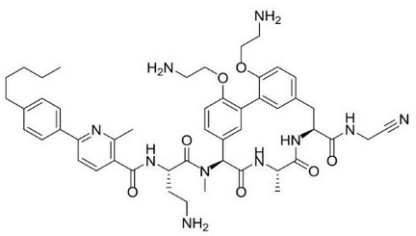
【０８５５】
【化８０】



【０８５６】
化合物２０４（ギ酸塩）を、実施例Ｉ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）と類似する方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した：t_R＝０．７１０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１８．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）δ８．９５（ｓ、２Ｈ）、８．５０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、７．６５－７．５８（ｍ、２Ｈ）、７．５０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．３３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．２４－７．１６（ｍ、２Ｈ）、７．０７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、６．９０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．６９（ｓ、１Ｈ）、６．４５（ｓ、１Ｈ）、５．２２－５．１６（ｍ、１Ｈ）、４．８０－４．７６（ｍ、２Ｈ）、４．３０－４．１８（ｍ、４Ｈ）、４．２０（ｓ、２Ｈ）、３．２７－３．０６（ｍ、８Ｈ）、３．００（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．９８（ｓ、３Ｈ）、２．４８（ｓ、３Ｈ）、２．３５－２．２４（ｍ、１Ｈ）、２．２２－２．１１（ｍ、１Ｈ）、１．９１－１．８１（ｍ、２Ｈ）、１．４２－１．３３（ｍ、９Ｈ）、０．９３（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【０８５７】
実施例５：化合物２０５の合成

【０８５８】
【化８１】



【０８５９】
工程１：トルエン／H_2O（１１ｍＬ、ｖ／ｖ＝１０／１）中の６－ブロモ－２－メチルニコチン酸（１４０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、４－ｎ－ペンチル－ベンゼンボロン酸

（１８７ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（９５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（６３４ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）の溶液を、Ｎ$_2$下で１１０℃で１６時間撹拌した。濾過の後、濾液をＥｔＯＡｃおよびＨ$_2$Ｏ（各５０ｍＬ）で分けた。有機質層を、ブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物を分取ＴＬＣによって精製し、無色油として２－メチル－６－（４－ペンチルフェニル）ニコチン酸（１２０ｍｇ、６５％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$Ｃｌ）　δ８．３６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、８．０１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．６６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．３１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．６８（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、１．６６－１．３４（ｍ、６Ｈ）、０．９１（ｔ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、３Ｈ）。

【０８６０】

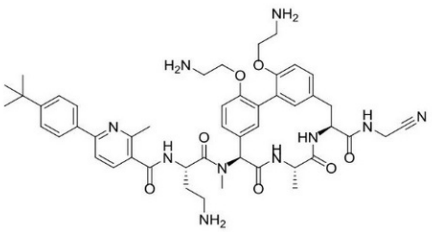
化合物２０５（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）と類似する方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－メチル－６－（４－ペンチルフェニル）ニコチン酸から白色固形物として調製した：ｔ$_R$＝０．６４３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０３．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）　δ　８．５０（ｓ、１Ｈ）、７．８０－７．６５（ｍ、３Ｈ）、７．３１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．３１－７．２１（ｍ、２Ｈ）、７．１９－７．１２（ｍ、２Ｈ）、６．９２（ｓ、１Ｈ）、６．８２（ｓ、１Ｈ）、６．３９（ｓ、１Ｈ）、５．１９－５．１６（ｍ、１Ｈ）、４．９０－４．７９（ｍ、２Ｈ）、４．３０－４．１５（ｍ、４Ｈ）、４．２０（ｓ、２Ｈ）、３．３０－３．１５（ｍ、８Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．６８（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．６５（ｓ、３Ｈ）、２．３２－２．２７（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．１３（ｍ、１Ｈ）、１．３８－１．２５（ｍ、　６Ｈ）、０．９３（ｔ、Ｊ＝６．４　Ｈｚ、３Ｈ）。

【０８６１】

実施例６：化合物２０６の合成

【０８６２】

【化８２】



【０８６３】

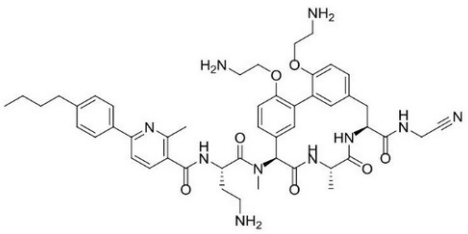
化合物２０６（ギ酸塩）を、実施例５に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_R$＝０．７０６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８９．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）　δ８．５０（ｓ、２Ｈ）、７．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．８４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．７３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．５４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．３６－７．２８（ｍ、１Ｈ）、７．２５－７．１６（ｍ、２Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．７７（ｓ、１Ｈ）、６．４１（ｓ、１Ｈ）、５．１９－５．１６（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７９（ｍ、２Ｈ）、４．２４－４．１５（ｍ、４Ｈ）、４．２０（ｓ、２Ｈ）、３．１７－３．０８（ｍ、８Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．６８（ｓ、３Ｈ）、２．３０－２．２６（ｍ、１Ｈ）、２．１８－２．１２（ｍ、１Ｈ）、１．３７（ｓ、９Ｈ）、１．３６（ｔ、Ｊ＝６．４　Ｈｚ、３Ｈ）。

【０８６４】

実施例７：化合物２０７の合成

【０８６５】

【化８３】



【０８６６】

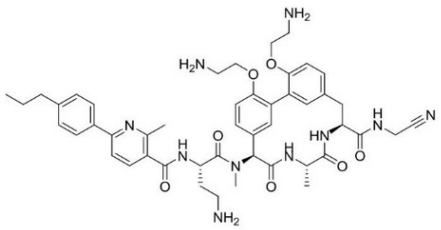
化合物２０７（ギ酸塩）を、実施例５に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８９．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．４９（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、７．８８－７．８２（ｍ、３Ｈ）、７．７２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．３１－７．２９（ｍ、３Ｈ）、７．２０－７．１８（ｍ、２Ｈ）、７．１１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．７４（ｓ、１Ｈ）、６．４３（ｓ、１Ｈ）、５．１７－５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．７９－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．３０－４．１５（ｍ、４Ｈ）、４．２０（ｓ、２Ｈ）、３．３４－３．１０（ｍ、８Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．６９（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．６６（ｓ、３Ｈ）、２．４０－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．０５（ｍ、１Ｈ）、１．５５－１．５０（ｍ、２Ｈ）、１．４２－１．３４（ｍ、４Ｈ）、０．９６（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【０８６７】

実施例８：化合物２０８の合成

【０８６８】

【化８４】



【０８６９】

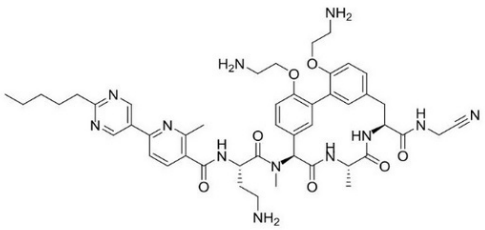
化合物２０８（ギ酸塩）を、実施例５に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７５．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．４２（ｓ、１Ｈ）、７．９３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．８６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．７４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．３３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．２４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１（ｓ、１Ｈ）、６．８２（ｓ、１Ｈ）、６．３７（ｓ、１Ｈ）、５．１９－５．１７（ｍ、１Ｈ）、４．９８－４．７８（ｍ、２Ｈ）、４．２３－４．１５（ｍ、４Ｈ）、４．１９（ｓ、２Ｈ）、３．５５－３．１３（ｍ、８Ｈ）、２．９５（ｓ、３Ｈ）、２．６９（ｓ、３Ｈ）、２．６７（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．３３－２．２４（ｍ、１Ｈ）、２．２４－２．０８（ｍ、１Ｈ）、１．７２－１．６７（ｍ、２Ｈ）、１．３９－１．３３（ｍ、２Ｈ）、０．９７（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、３Ｈ）。

【０８７０】

実施例９：化合物２０９の合成

【０８７１】

【化８５】



【０８７２】

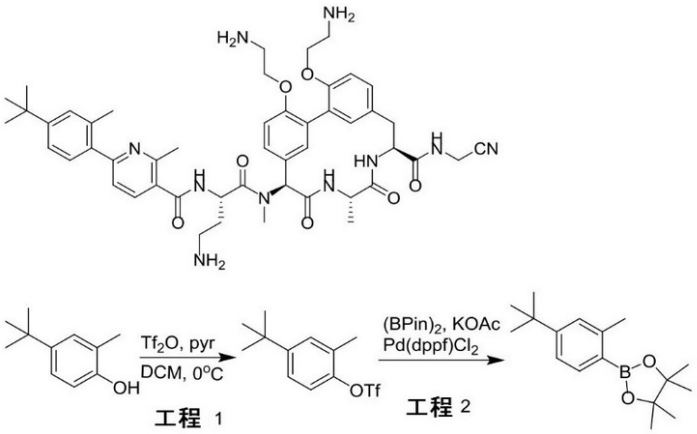
化合物２０９（ギ酸塩）を、実施例５および実施例Ｉ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した：t_R＝０．６７９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０５．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ９．２９（ｓ、２Ｈ）、７．８９（ｓ、２Ｈ）、７．３２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５－７．１１（ｍ、２Ｈ）、７．１０－７．００（ｍ、１Ｈ）、６．８８（ｓ、１Ｈ）、６．６７（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、６．４４（ｓ、１Ｈ）、５．２０－５．１６（ｍ、１Ｈ）、４．７６－４．６４（ｍ、２Ｈ）、４．４０－４．１１（ｍ、６Ｈ）、３．２９－２．８９（ｍ、１３Ｈ）、２．６４（ｓ、３Ｈ）、２．３６－２．０９（ｍ、２Ｈ）、１．９０－１．８４（ｍ、２Ｈ）、１．４３－１．３２（ｍ、６Ｈ）、０．９３（ｔ、Ｊ＝６．４　Ｈｚ、３Ｈ）。

【０８７３】

実施例１０：化合物２１０の合成

【０８７４】

【化８６】



【０８７５】

工程１：ＤＣＭ（１０ｍｌ）中の４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－メチルフェノール（１．０ｇ、６．１ｍｍｏｌ）、ピリジン（０．９６ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）、およびトリフルオロメタンスルホン無水物（２．１ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、水（３０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、$MgSO_4$上で乾燥させることで、無色油として４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－メチルフェニル　トリフルオロメタンスルフォナート（１．５ｇ、８３％の収率）を得た。

【０８７６】

工程２：１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－メチルフェニル　トリフルオロメタンスルフォナート（１．０ｇ、３．４ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（２．６ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２４７ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、および酢酸カリウム（１．７ｇ、１７．０ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で窒素下で１２時間撹拌した。反応混合物を、水（３０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（２×５０

ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$の上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の５％のＥｔＯＡｃ）によって精製することで、無色油として２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－メチルフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（７００ｍｇ、７６％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．７２（ｄ、Ｊ＝　８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３－７．１８（ｍ、２Ｈ）、２．５０（ｓ、３Ｈ）、１．３２（ｓ、１２Ｈ）、１．３０（ｓ、９Ｈ）。

【０８７７】

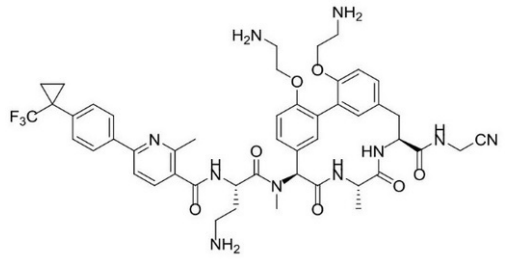
化合物２１０（ギ酸塩）を、実施例５に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよびおよび２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－メチルフェニル）－４、４、５、５－テトラメチル－１、３、２－ジオキサボロランから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_R$＝０．７０６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０４．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）　δ８．４９（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、７．９１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．４１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．３６－７．１０（ｍ、７Ｈ）、６．９０（ｓ、１Ｈ）、６．８２（ｓ、１Ｈ）、６．３７（ｓ、１Ｈ）、５．１９－５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．９０－４．７８（ｍ、２Ｈ）、４．２４－４．１７（ｍ、４Ｈ）、４．１９（ｓ、２Ｈ）、３．３４－３．０５（ｍ、８Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．４０－２．２０（ｍ、１Ｈ）、２．３２（ｓ、３Ｈ）、２．２０－２．０５（ｍ、１Ｈ）、１．３６（ｓ、９Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【０８７８】

実施例１１：化合物２１１の合成

【０８７９】

【化８７】



【０８８０】

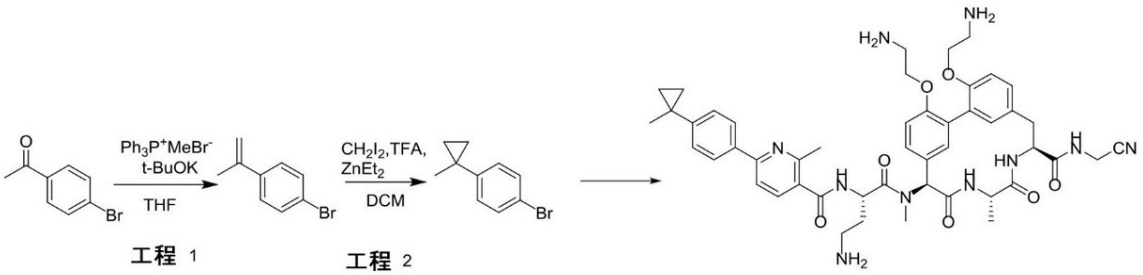
化合物２１１（ギ酸塩）を、実施例５に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_R$＝０．７０５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９４１．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）　δ８．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．６１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３７－７．２８（ｍ、１Ｈ）、７．２６－７．１７（ｍ、２Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１（ｓ、１Ｈ）、６．８１（ｓ、１Ｈ）、６．３９（ｓ、１Ｈ）、５．２０－５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．８３－４．７８（ｍ、２Ｈ）、４．２８－４．１７（ｍ、４Ｈ）、４．２０（ｓ、２Ｈ）、３．３７－３．０８（ｍ、８Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．７０（ｓ、３Ｈ）、２．３４－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．１２（ｍ、１Ｈ）、１．４３（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．１７－１．１１（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）。

【０８８１】

実施例１２：化合物２１２の合成

【０８８２】

【化８８】



【０８８３】

工程１：ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の１－（４－ブロモフェニル）エタノ－１－オン（１．０ｇ、５．０ｍｍｏｌ）、メチル（トリフェニル）ホスホニウムクロライド（４．１ｇ、１３ｍｍｏｌ）、およびｔ－ＢｕＯＫ（１．５ｇ、１３ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で３時間撹拌した。揮発物を除去し、および、残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中で再溶解し、ブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機質層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中の５％のＥｔＯＡｃで溶出することで、無色油として１－ブロモ－４－（ｐｒｏｐ－１－エン－２－イル）ベンゼン（８００ｍｇ、８１％の収率）を得た。

【０８８４】

工程２：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のEt_2Zn（トルエン中の１Ｎ、３．５ｍＬ）の溶液に、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のトリフルオロ酢酸（１．５４ｍＬ（２０．０ｍｍｏｌ）の溶液を注射器を介して０℃でN_2下で液滴で加え、および、その混合物を同じ温度で２０分間撹拌し、続いて、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の１－ブロモ－４－（ｐｒｏｐ－１－エン－２－イル）ベンゼン（３４６ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。さらに２０分間撹拌した後、CH_2I_2（０．２８ｍＬ、３．５ｍｍｏｌ）を加え、結果としてもたらされる混合物を２５℃で１６時間撹拌した。その反応混合物を、石油エーテル（３０　ｍＬ）で希釈し、１Ｎのａｑ　ＨＣｌ、飽和した$NaHC_3$およびブライン（各２０ｍＬ）で洗浄した。有機質層を、$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をＨＰＬＣによって精製することで、無色油として１－ブロモ－４－（１－メチルシクロプロピル）ベンゼン（１５０ｍｇ、４０％の収率）を得た。

【０８８５】

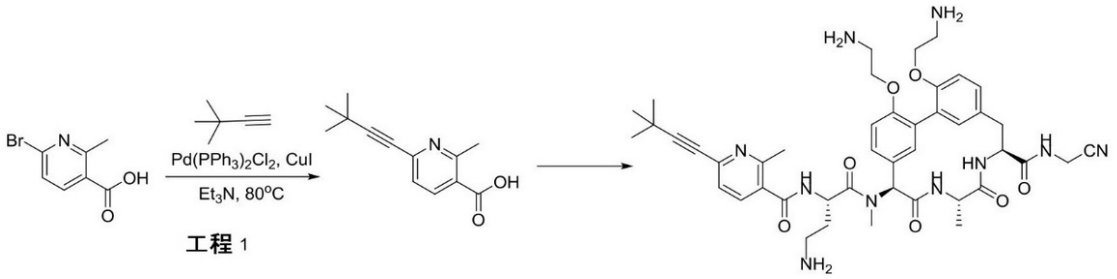
化合物２１２（ギ酸塩）を、実施例１０に記載されるものと同様の方法を利用することによって、１０１－Ｋから白色固形物および１－ブロモ－４－（１－メチルシクロプロピル）ベンゼンとして精製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６８９分、$[M+H]^+$＝８８７．４；^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．４６（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、７．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．８５（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．３７（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．１８（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄ、Ｊ　＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０（ｓ、１Ｈ）、６．８０（ｓ、１Ｈ）、６．３８（ｓ、１Ｈ）、５．２０－５．１３（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７９（ｍ、２Ｈ）、４．２６－４．１６（ｍ、４Ｈ）、４．１９（ｓ、２Ｈ）、３．２８－３．０７（ｍ、８Ｈ）、２．９５（ｓ、３Ｈ）、２．６８（ｓ、３Ｈ）、２．３３－２．２３（ｍ、１Ｈ）、２．２１－２．０９（ｍ、１Ｈ）、１．４５（ｓ、３Ｈ）、１．３５（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、０．９２（ｓ、２Ｈ）、０．８３（ｓ、２Ｈ）。

【０８８６】

実施例１３：化合物２１３の合成

【０８８７】

【化８９】



【０８８８】

工程１：Ｅｔ３Ｎ（１０ｍＬ）中の化合物６－ブロモ－２－メチルニコチン酸（１００ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、３，３－ジメチル－１－ブチン（３８０ｍｇ、４．６ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１７．６ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（３２．５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃でＮ$_2$下で１６時間撹拌した。その混合物を水（２０　ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を洗浄し、ブライン（２×４０ｍＬ）で洗浄した。有機質層を、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ中の１０％のＭｅＯＨで溶出、Ｒｆ＝０．４）によって精製することで、黄色固形物として６－（３，３－ジメチルブト－１－イン－１－イル）－２－メチルニコチン酸（６０ｍｇ、６０％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_R$＝０．６４２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２１７．８。

【０８８９】

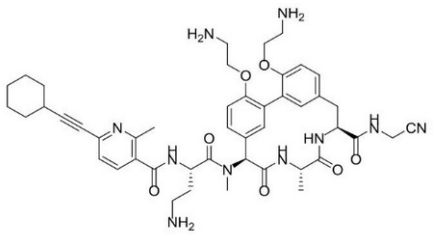
化合物２１３（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび６－（３，３－ジメチルブト－１－イン－１－イル）－２－メチルニコチン酸から白色固形物として調製した：ｔ$_R$＝０．６１６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８３７．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）　δ８．５０（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．３６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．２８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．１８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、６．８９（ｓ、１Ｈ）、６．７８（ｓ、１Ｈ）、６．４０（ｓ、１Ｈ）、５．１５－５．１３（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７８（ｍ、２Ｈ）、４．２８－４．１８（ｍ、４Ｈ）、４．２０（ｓ、２Ｈ）、３．２４－３．１０（ｍ、８Ｈ）、２．９４（ｓ、３Ｈ）、２．５７（ｓ、３Ｈ）、１．３６（ｓ、９Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【０８９０】

実施例１４：化合物２１４の合成

【０８９１】

【化９０】



【０８９２】

化合物２１４（ギ酸塩）を、実施例１３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_R$＝０．６８９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６３．９；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）　δ８．４６（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、７．７８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈ

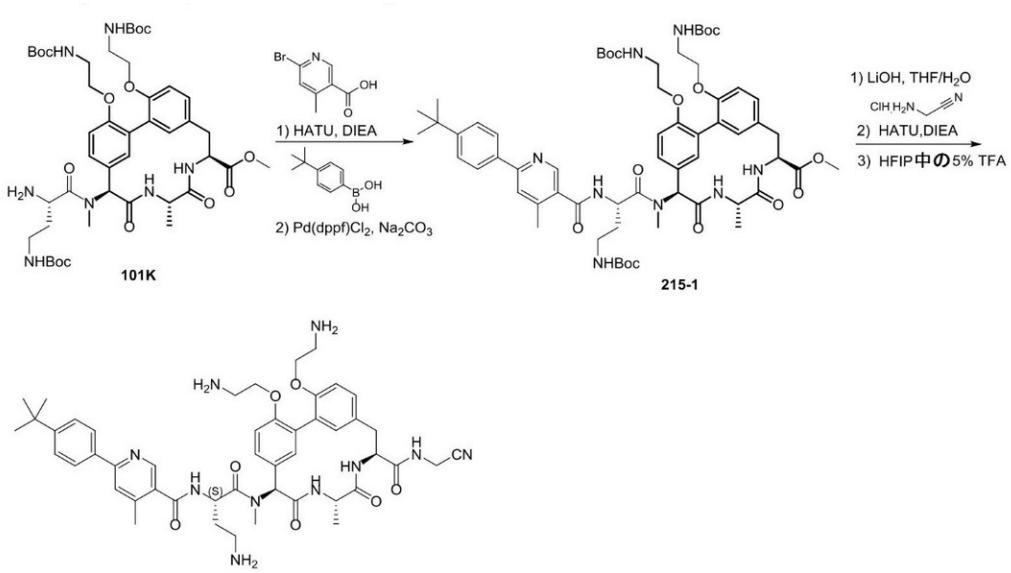
ｚ、１Ｈ）、７．３７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３３－７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．２４（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９（ｄ、Ｊ ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．８１（ｓ、１Ｈ）、６．３６（ｓ、１Ｈ）、５．１６－５．０９（ｍ、１Ｈ）、４．８０－４．７１（ｍ、２Ｈ）、４．２５－４．１６（ｍ、４Ｈ）、４．１９（ｓ、２Ｈ）、３．３４－３．０８（ｍ、８Ｈ）、２．９３（ｓ、３Ｈ）、２．７４－２．６６（ｍ、１Ｈ）、２．５７（ｓ、３Ｈ）、２．３３－２．２０（ｍ、１Ｈ）、２．１８－２．０６（ｍ、１Ｈ）、１．９５－１．８９（ｍ、２Ｈ）、１．７９－１．７６（ｍ、２Ｈ）、１．５９－１．５５（ｍ、３Ｈ）、１．４５－１．３７（ｍ、３Ｈ）、１．３４（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【０８９３】

実施例１５：化合物２１５の合成

【０８９４】

【化９１】



【０８９５】

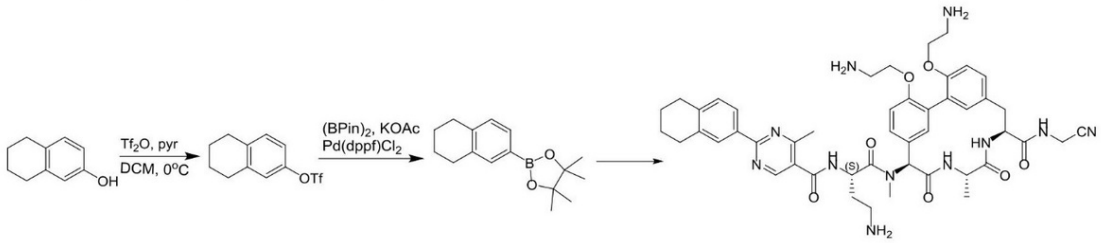
化合物１０１－Ｋから開始して、実施例ＧおよびＨに記載される方法と類似する典型的なアミドカップリング（ＨＡＴＵ／ＤＩＥＡ）、スズキカップリングエステル加水分解（ＬｉＯＨ、ＴＨＦ／$Ｈ_2Ｏ$）、アミドカップリング（ＨＡＴＵ／ＤＩＥＡ）、およびＢｏｃ除去（ＴＦＡ／ＨＦＩＰ）条件を適用して、白色固形物として化合物２１５（ギ酸塩）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：$ｔ_R$＝０．７０２分、［Ｍ＋　Ｈ］＋＝８８９．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－$ｄ_4$）　δ８．５８（ｓ、１Ｈ）、８．４９（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、７．９２－７．８７（ｍ、２Ｈ）、７．７８（ｓ、１Ｈ）、７．５７－７．５１（ｍ、３Ｈ）、７．３２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．２０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．０８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、６．８９（ｓ、１Ｈ）、６．４３（ｓ、１Ｈ）、５．２０－５．１７（ｍ、１Ｈ）、４．８２－４．７９（ｍ、２Ｈ）、４．２４－４．１８（ｍ、４Ｈ）、４．２０（ｓ、２Ｈ）、３．１６－３．１２（ｍ、８Ｈ）、２．９５（ｓ、３Ｈ）、２．５２（ｓ、３Ｈ）、２．２９－２．１７（ｍ、２Ｈ）、１．３８（ｓ、９Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【０８９６】

実施例１６：化合物２１６の合成

【０８９７】

【化９２】



【０８９８】

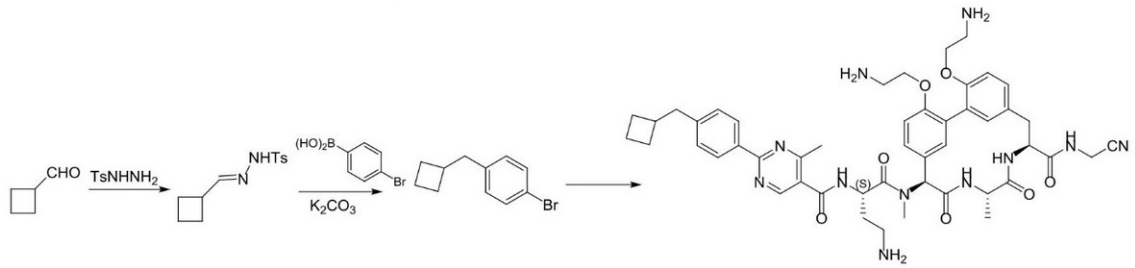
化合物２１６（ギ酸塩）を、実施例１０および実施例Ｊ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、５、６、７、８－テトラヒドロナフタレン－２－オールおよび化合物１０１－Ｋから開始する白色固形物として調製した：t_R＝０．７０９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８８．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．７７（ｓ、１Ｈ）、８．４８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、８．２０－８．０５（ｍ、２Ｈ）、７．４０－７．３０（ｍ、１Ｈ）、７．３０－７．１５（ｍ、３Ｈ）、７．１５－７．０５（ｍ、１Ｈ）、６．９１（ｓ、１Ｈ）、６．８０（ｓ、１Ｈ）、６．４０（ｓ、１Ｈ）、５．２５－５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．７５－４．７０（ｍ、２Ｈ）、４．２５－４．１５（ｍ、４Ｈ）、４．１９（ｓ、２Ｈ）、３．２５－３．０５（ｍ、８Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．８７（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、２．７５（ｓ、３Ｈ）、２．３５－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．２５－２．１０（ｍ、１Ｈ）、１．８６（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【０８９９】

実施例１７：化合物２１７の合成

【０９００】

【化９３】



【０９０１】

工程１：１，４－ジオキサン（１ｍｌ）中のシクロブタン　カルバルデヒド（２０２ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）および４－メチルベンゼンスルホノヒドラジド（４４８ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で１時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、Ｎ’－（シクロブチルメチレン）－４－メチルベンゼンスルホノヒドラジド（６０７ｍｇ）を得て、それを次の工程で直接使用した。

【０９０２】

工程２：１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中のＮ’－（シクロブチルメチレン）－４－メチルベンゼンスルホノヒドラジド（６００ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）、４－ブロモフェニルボロン酸（７１６ｍｇ、３．６ｍｍｏｌ）、およびK_2CO_3（６５７ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０℃で１６時間撹拌した。その反応混合物を、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮し、および、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテルで溶出することで、無色油として１－ブロモ－４－（シクロブチルメチル）ベンゼン（３７８ｍｇ、７１％の収率）を得た。

【０９０３】

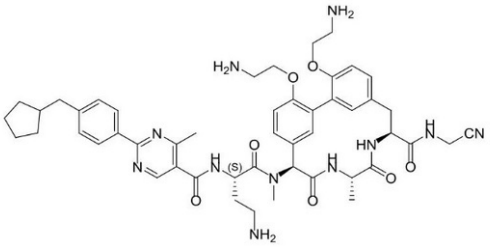
化合物２１７（ギ酸塩）を、実施例１０および実施例Ｊ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、１－ブロモ－４－（シクロブチルメチル）ベンゼンおよび化合物１０１－Ｋから白色固形物を調製した：t_R＝０．６４０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０２．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．７７（ｓ、２Ｈ）、８．５５（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、８．３１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２－７．２８（ｍ、３Ｈ）、７．２０－７．１７（ｍ、２Ｈ）、７．０７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８８（ｓ、１Ｈ）、６．７６（ｓ、１Ｈ）、６．７４（ｓ、１Ｈ）、５．１８（ｔ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．８５－４．７８（ｍ、２Ｈ）、４．２１－４．１５（ｍ、４Ｈ）、４．１９（ｓ、２Ｈ）、３．１４－３．００（ｍ、８Ｈ）、２．９５（ｓ、３Ｈ）、２．７８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．６６（ｓ、３Ｈ）、２．２０－２．１０（ｍ、１Ｈ）、２．０７－２．００（ｍ、３Ｈ）、１．９５－１．７８（ｍ、４Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【０９０４】

実施例１８：化合物２１８の合成

【０９０５】

【化９４】



【０９０６】

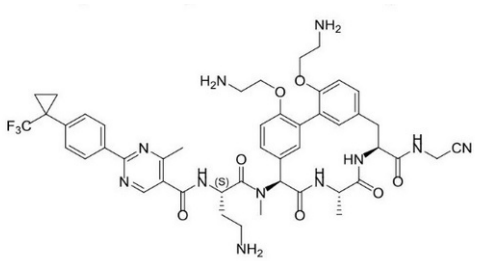
化合物２１８（ギ酸塩）を、実施例１７に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１６．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．７９（ｓ、１Ｈ）、８．４８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、８．３６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．３４－７．３０（ｍ、３Ｈ）、７．２５－７．１７（ｍ、２Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．８２（ｓ、１Ｈ）、６．３９（ｓ、１Ｈ）、５．２１－５．１６（ｍ、１Ｈ）、４．７２－４．６８（ｍ、２Ｈ）、４．２６－４．１６（ｍ、４Ｈ）、４．２０（ｓ、２Ｈ）、３．４０－３．０４（ｍ、８Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．７０－２．５０（ｍ、２Ｈ）、２．４０（ｓ、６Ｈ）、２．３３－２．２７（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．１２（ｍ、２Ｈ）、１．８０－１．６５（ｍ、４Ｈ）、１．６１－１．５３（ｍ、２Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．３０－１．２２（ｍ、２Ｈ）。

【０９０７】

実施例１９：化合物２１９の合成

【０９０８】

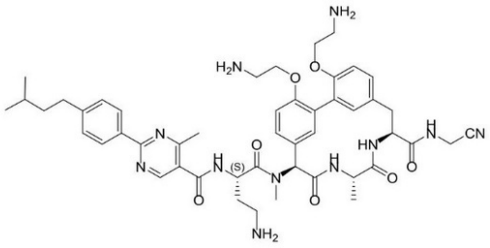
【化９５】



【０９０９】
化合物２１９（ギ酸塩）を、実施例１０および実施例Ｊ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した：t_R＝０．７１４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９４２．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．８２（ｓ、１Ｈ）、８．４６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｍ、２Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．８１（ｓ、１Ｈ）、６．４０（ｓ、１Ｈ）、５．２２－５．１７（ｍ、１Ｈ）、４．７５－４．７１（ｍ、２Ｈ）、４．２８－４．１５（ｍ、４Ｈ）、４．２０（ｓ、２Ｈ）、３．３５－３．０７（ｍ、８Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．７２（ｓ、３Ｈ）、２．３３－２．２７（ｍ、１Ｈ）、２．２１－２．１４（ｍ、１Ｈ）、１．４３（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．１６（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）。

【０９１０】
実施例２０：化合物２２０の合成

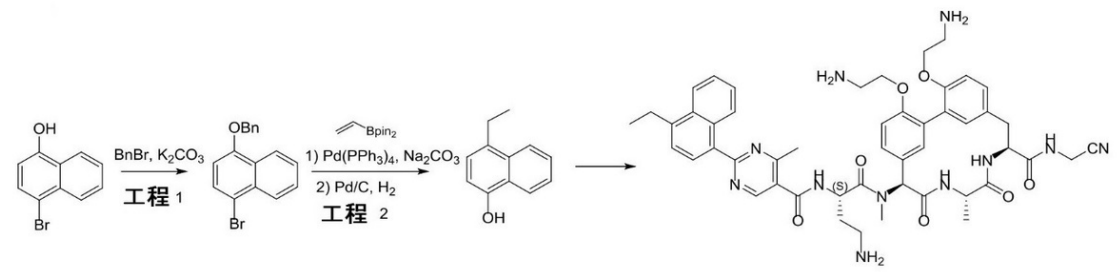
【０９１１】
【化９６】



【０９１２】
化合物２２０（ギ酸塩）を、実施例１７に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６３２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０４．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．７７（ｓ、１Ｈ）、８．４８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、８．３２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．４０－７．３０（ｍ、３Ｈ）、７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、６．８９（ｓ、１Ｈ）、６．７５（ｓ、１Ｈ）、６．４４（ｓ、１Ｈ）、５．２０－５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．３５－４．１５（ｍ、４Ｈ）、４．２０（ｓ、２Ｈ）、３．４０－３．０５（ｍ、８Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．７２（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．６９（ｓ、３Ｈ）、２．３５－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．１０（ｍ、１Ｈ）、１．７０－１．５０（ｍ、３Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）、０．９８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ、６Ｈ）。

【０９１３】
実施例２１：化合物２２１の合成

【０９１４】
【化９７】

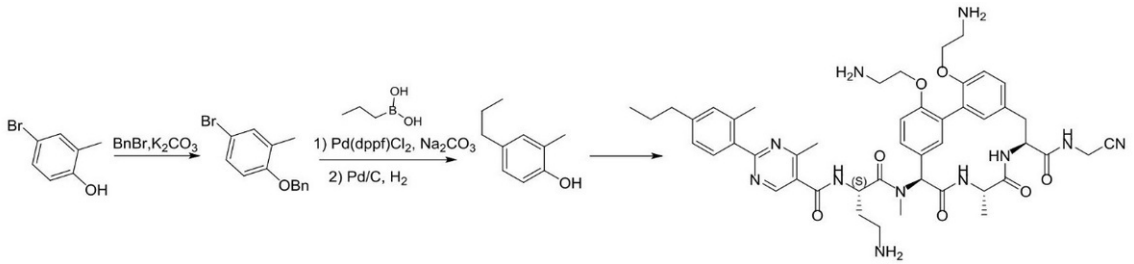


【０９１５】
工程１：ＤＭＦ（１ｍｌ）中の４－ブロモナフタレン－１－オール（２．０ｇ、９．０ｍｍｏｌ）、臭化ベンジル（２．３ｇ、１３．５ｍｍｏｌ）、およびK_2CO_3（３．７ｇ、２７ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で１６時間撹拌した。その反応混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製することで、黄色油として１－（ベンジルオキシ）－４－ブロモナフタレン（２．０ｇ、７１．２％の収率）を得た。工程２：典型的なスズキ（実施例Ｈ）および水素添加条件（実施例Ｄ）を１－（ベンジルオキシ）－４－ブロモナフタレンに適用して、白色固形物として４－エチルナフタレン－１－オールを得た。

【０９１６】
化合物２２１（ギ酸塩）を、実施例１０および実施例Ｊ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび４－エチルナフタレン－１－オールから白色固形物を調製した：t_R＝０．７０１分、$[M+H]^+$＝９１２．５；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．９３（ｓ、１Ｈ）、８．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、８．２３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．６３－７．５３（ｍ、３Ｈ）、７．３７－７．３２（ｍ、１Ｈ）、７．２５－７．１６（ｍ、２Ｈ）、７．１１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、６．９２（ｓ、１Ｈ）、６．８４（ｓ、１Ｈ）、６．４２（ｓ、１Ｈ）、５．２４－５．２０（ｍ、１Ｈ）、４．８３－４．８０（ｍ、２Ｈ）、４．２７－４．１３（ｍ、４Ｈ）、４．１９（ｓ、２Ｈ）、３．５０－３．４６（ｍ、１Ｈ）、３．２９－３．０７（ｍ、９Ｈ）、２．９８（ｓ、３Ｈ）、２．７７（ｓ、３Ｈ）、２．３５－２．２９（ｍ、１Ｈ）、２．２１－２．１６（ｍ、１Ｈ）、１．４３（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【０９１７】
実施例２２：化合物２２２の合成

【０９１８】
【化９８】



【０９１９】
アルキル化（実施例２１）、スズキ（実施例Ｈ）および水素添加（Ｐｄ／Ｃ、H_2、実施例Ｄ）条件、４－ブロモ－２－メチルフェノールに適用して、無色油として２－メチル－４－プロピルフェノールを得た。化合物２２２（ギ酸塩）を、実施例２１および実施例Ｊ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、白色固形物の化合物として調製した：t_R＝０．６８０分、$[M+H]^+$＝８９０．５；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．８２（ｓ、１Ｈ）、８．４５（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、７．６４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２－７．２５（ｍ、１Ｈ）、７．２０－７．０９（ｍ、５Ｈ）、６．８９（ｓ、１Ｈ）、６．７７（ｓ、１Ｈ）、６．４２（ｓ、１Ｈ）、５．２０－５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７８（ｍ、２Ｈ）、４．２７－４．１５（ｍ、４Ｈ）、４．２０（ｓ、２Ｈ）、３．３０－３．１３（ｍ、８Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．６３（ｓ、３Ｈ）、２．６２（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．４９（ｓ、３Ｈ）、２．４０－２．２５（ｍ、１

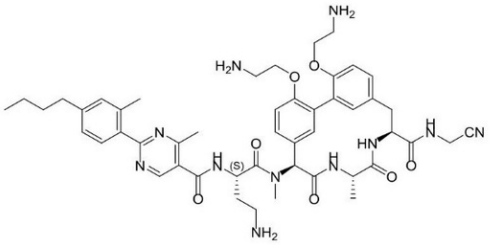
Ｈ）、２．２０－２．０５（ｍ、１Ｈ）、１．７１－１．６６（ｍ、２Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、０．９７（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【０９２０】

実施例２３：化合物２２３の合成

【０９２１】

【化９９】



【０９２２】

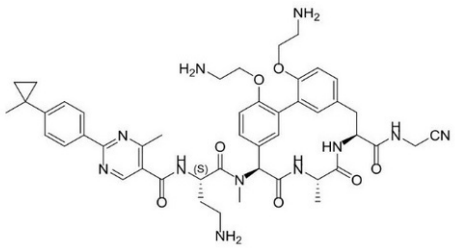
化合物２２３（ギ酸塩）を、実施例２２に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０４．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．８２（ｓ、１Ｈ）、８．４６（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、７．６８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２－７．２５（ｍ、１Ｈ）、７．２２－７．１０（ｍ、５Ｈ）、６．９０（ｓ、１Ｈ）、６．８０（ｓ、１Ｈ）、６．３９（ｓ、１Ｈ）、５．２０－５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７８（ｍ、２Ｈ）、４．２７－４．１５（ｍ、４Ｈ）、４．２０（ｓ、２Ｈ）、３．３０－３．１３（ｍ、８Ｈ）、２．９５（ｓ、３Ｈ）、２．７５－２．６１（ｍ、２Ｈ）、２．６９（ｓ、３Ｈ）、２．５０（ｓ、３Ｈ）、２．４０－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．０５（ｍ、１Ｈ）、１．６６－１．６２（ｍ、２Ｈ）、１．３９－１．３４（ｍ、５Ｈ）、０．９６（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、３Ｈ）。

【０９２３】

実施例２４：化合物２２４の合成

【０９２４】

【化１００】



【０９２５】

化合物２２４（ギ酸塩）を、実施例１２および実施例Ｊ．ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した：t_R＝０．５９９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８８．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．７５（ｓ、１Ｈ）、８．５０（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、８．２８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３７－７．３０（ｍ、３Ｈ）、７．２１－７．１９（ｍ、２Ｈ）、７．０７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、６．８８（ｓ、１Ｈ）、６．７０（ｓ、１Ｈ）、６．４８（ｓ、１Ｈ）、５．２０－５．１６（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７８（ｍ、２Ｈ）、４．２８－４．２１（ｍ、６Ｈ）、３．３１－３．１３（ｍ、８Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．６７（ｓ、３Ｈ）、２．３１－２．２７（ｍ、１Ｈ）、２．１９－２．１６（ｍ、１Ｈ）、１．４７（ｓ、３Ｈ）、１．３

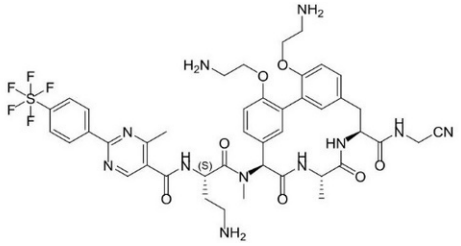
５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、０．９７－０．９４（ｍ、２Ｈ）、０．８６－０．８３（ｍ、２Ｈ）。

【０９２６】

実施例２５：化合物２２５の合成

【０９２７】

【化１０１】



【０９２８】

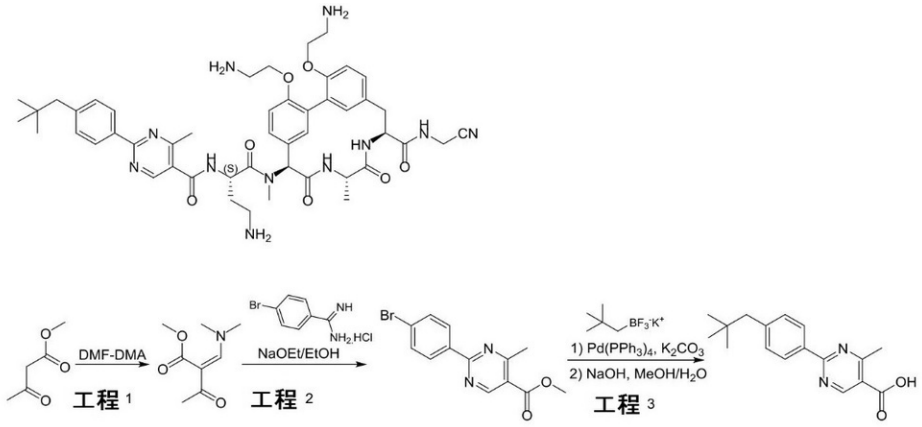
化合物２２５（ギ酸塩）を、実施例２および実施例Ｊ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した：t_R＝０．６０７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９６０．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．８７（ｓ、１Ｈ）、８．６５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、８．５０（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、７．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．３３－７．３１（ｍ、１Ｈ）、７．２４－７．１８（ｍ、２Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１（ｓ、１Ｈ）、６．７９（ｓ、１Ｈ）、６．４１（ｓ、１Ｈ）、５．２０－５．１８（ｍ、１Ｈ）、４．８０－４．７８（ｍ、２Ｈ）４．２５－４．２０（ｍ、６Ｈ）、３．４８－３．４４（ｍ、１Ｈ）、３．１７－３．０７（ｍ、７Ｈ）、２．９７（ｓ、３Ｈ）、２．７３（ｓ、３Ｈ）、２．３０－２．２８（ｍ、１Ｈ）、２．１８－２．１７（ｍ、１Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ、３Ｈ）。

【０９２９】

実施例２６：化合物２２６の合成

【０９３０】

【化１０２】



【０９３１】

工程１：ＤＭＦ－ＤＭＡ（２．５ｇ、２１ｍｍｏｌ）およびアセト酢酸メチル（２．０ｇ、１７ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で２時間撹拌した。その反応混合物を濃縮して、メチル２－（（ジメチルアミノ）メチレン）－３－オキソブタノアート（２．８ｇ）を得て、それを次の工程で直接使用した。

【０９３２】

工程２：エタノール（１５ｍＬ）中のメチル２－（（ジメチルアミノ）メチレン）－３－オキソブタノアート（８００ｍｇ、４．７ｍｍｏｌ）、４－ブロモベンズアミジン塩酸塩（１．０ｇ、４．３ｍｍｏｌ）、およびナトリウムエトキシド（２９３ｍｇ、４．３ｍ

ｍｏｌ）の混合物を、７０℃で２時間撹拌した。揮発物を除去し、および、残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出し、ブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機質層を、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および残留物をシリカゲルカラム上で精製し、石油エーテル中の０－２％のＥｔＯＡｃで溶出することで、白色固形物としてメチル２－（４－ブロモフェニル）－４－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩（７００ｍｇ、４７％の収率）を得た。

【０９３３】

工程３：メチル２－（４－ブロモフェニル）－４－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩から開始して、典型的なスズキおよびエステル加水分解（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ）条件を適用して、白色固形物として４－メチル－２－（４－ネオペンチルフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸を得た。

【０９３４】

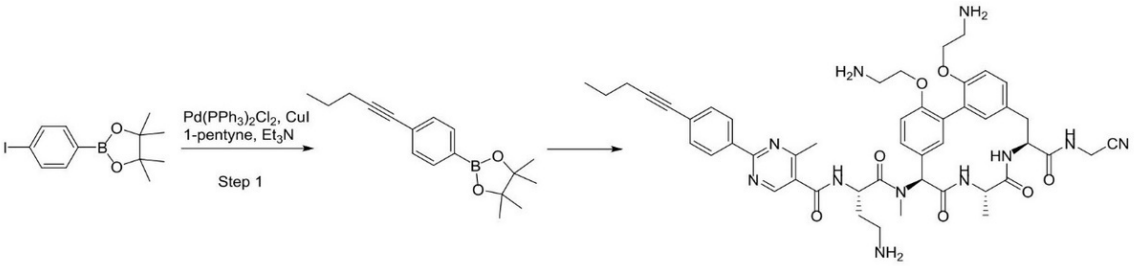
化合物２２６（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物および４－メチル－２－（４－ネオペンチルフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸を調製した：t_R＝０．６１７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０４．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．７７（ｓ、１Ｈ）、８．４７（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３５－７．２７（ｍ、３Ｈ）、７．２４－７．１７（ｍ、２Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．７２（ｓ、１Ｈ）、６．４７（ｓ、１Ｈ）、５．２２－５．１６（ｍ、１Ｈ）、４．８２－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．３２－４．１７（ｍ、４Ｈ）、４．１９（ｓ、２Ｈ）、３．２９－３．０６（ｍ、８Ｈ）、２．９７（ｓ、３Ｈ）、２．６９（ｓ、３Ｈ）、２．６１（ｓ、２Ｈ）、２．３６－２．２７（ｍ、１Ｈ）、２．２３－２．１４（ｍ、１Ｈ）、１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、０．９７（ｓ、９Ｈ）。

【０９３５】

実施例２７：化合物２２７の合成

【０９３６】

【化１０３】



【０９３７】

工程１：典型的な薗頭条件（実施例Ｋ）を２－（４－ヨードフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランに適用して、黄色油として４，４，５，５－テトラメチル－２－（４－（ペント－１－イン－１－イル）フェニル）－１，３，２－ジオキサボロランを得た。

【０９３８】

化合物２２７（ギ酸塩）を、実施例Ｊ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物および４、４、５、５－テトラメチルの－２－（４－（ペント－１－イン－１－イル）フェニル）－１、３、２－ジオキサボロランとして調製した：t_R＝０．６１３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９００．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．７８（ｓ、１Ｈ）、８．４８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、８．３６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．４８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９（ｓ、

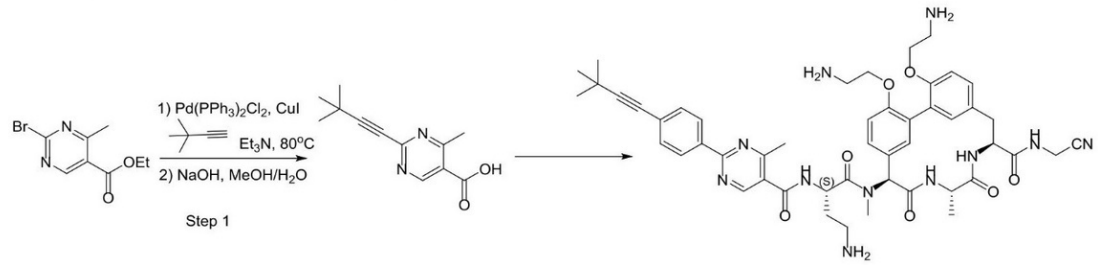
１Ｈ）、６．７４（ｓ、１Ｈ）、６．４５（ｓ、１Ｈ）、５．２５－５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．８０－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．３０－４．１５（ｍ、６Ｈ）、３．４０－３．３５（ｍ、１Ｈ）、３．３０－３．１０（ｍ、７Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．６９（ｓ、３Ｈ）、２．４４（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．３５－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．２５－２．１５（ｍ、１Ｈ）、１．６６（ｑ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ、３Ｈ）、１．０９（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、３Ｈ）。

【０９３９】

実施例２８：化合物２２８の合成

【０９４０】

【化１０４】



【０９４１】

工程１：エチル２－ブロモ－４－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩から開始して（実施例２６に記載）、典型的な薗頭（実施例Ｋ）、およびエステル加水分解（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ、実施例Ｈに記載）条件を適用して、黄色の固体として２－（３，３－ジメチルブト－１－イン－１－イル）－４－メチルピリミジン－５－カルボン酸を得た。

【０９４２】

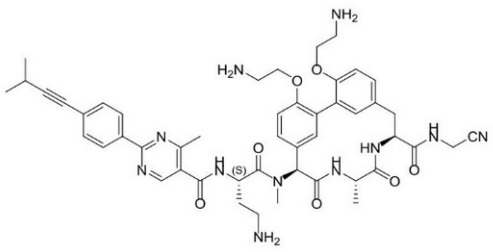
化合物２２８（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として、２－（３，３－ジメチルブト－１－イン－１－イル）－４－メチルピリミジン－５－カルボン酸として調製した：ｔ$_R$＝０．５４２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８３８．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）　δ８．６８（ｓ、１Ｈ）、８．４７（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、７．３０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０（ｓ、１Ｈ）、６．８１（ｓ、１Ｈ）、６．３７（ｓ、１Ｈ）、５．１６－５．１２（ｍ、１Ｈ）、４．８１－４．７７（ｍ、２Ｈ）、４．２６－４．１６（ｍ、４Ｈ）、４．１９（ｓ、２Ｈ）、３．４８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、３．２１－３．０９（ｍ、７Ｈ）、２．９３（ｓ、３Ｈ）、２．６１（ｓ、３Ｈ）、２．２９－２．２４（ｍ、１Ｈ）、２．１６－２．１１（ｍ、１Ｈ）、１．３８（ｓ、９Ｈ）、１．３６（ｔ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）。

【０９４３】

実施例２９：化合物２２９の合成

【０９４４】

【化１０５】



【０９４５】

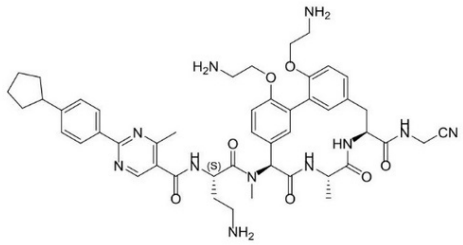
化合物２２９（ギ酸塩）を、実施例２８に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法０－３０ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９９９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２４．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ８．６８（ｓ、１Ｈ）、８．４９（ｂｒ． ｓ、１Ｈ）、７．２９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．０８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９（ｓ、１Ｈ）、６．８０（ｓ、１Ｈ）、６．３７（ｓ、１Ｈ）、５．１４（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．８７－４．７６（ｍ、２Ｈ）、４．２５－４．１６（ｍ、４Ｈ）、４．１９（ｓ、２Ｈ）、３．４０－３．３０（ｍ、１Ｈ）、３．２０－３．０８（ｍ、７Ｈ）、２．９３（ｓ、３Ｈ）、２．９０－２．８３（ｍ、１Ｈ）、２．６０（ｓ、３Ｈ）、２．３２－２．２１（ｍ、１Ｈ）、２．１８－２．０８（ｍ、１Ｈ）、１．３４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．３１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、６Ｈ）。

【０９４６】

実施例３０：化合物２３０の合成

【０９４７】

【化１０６】



【０９４８】

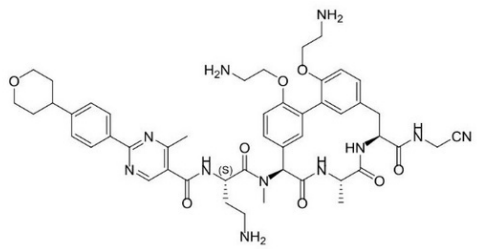
化合物２３０（ギ酸塩）を、実施例Ｊ．ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した：t_R＝０．７２７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０２．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．７８（ｓ、１Ｈ）、８．４０－８．３３（ｍ、２Ｈ）、７．４０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．３７－７．３１（ｍ、１Ｈ）、７．２３－７．１７（ｍ、２Ｈ）、７．１４－７．０８（ｍ、２Ｈ）、６．９３（ｓ、１Ｈ）、６．８４（ｓ、１Ｈ）、６．３８（ｓ、１Ｈ）、５．２０－５．１６（ｍ、１Ｈ）、４．８３－４．７８（ｍ、２Ｈ）、４．３８－４．１６（ｍ、６Ｈ）、３．４８－３．１８（ｍ、８Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．７１（ｓ、３Ｈ）、２．４０－２．３０（ｍ、１Ｈ）、２．２５－２．０７（ｍ、４Ｈ）、１．９４－１．６１（ｍ、８Ｈ）、１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【０９４９】

実施例３１：化合物２３１の合成

【０９５０】

【化１０７】



【０９５１】

化合物２３１（ギ酸塩）を、実施例１７に記載されるものと同様の方法を利用すること

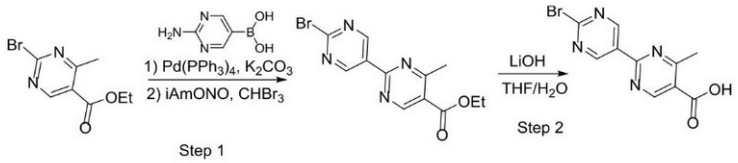
によって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６４９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１８．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．８１（ｓ、１Ｈ）、８．４５（ｂｒ ｓ、１Ｈ）、８．４２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．４３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３８－７．３２（ｍ、１Ｈ）、７．２８－７．１９（ｍ、２Ｈ）、７．１１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９３（ｓ、１Ｈ）、６．８３（ｓ、１Ｈ）、６．４１（ｓ、１Ｈ）、５．２２－５．２０（ｍ、１Ｈ）、４．８４－４．８０（ｍ、２Ｈ）、４．３０－４．２１（ｍ、６Ｈ）、４．１１－４．０８（ｍ、２Ｈ）、３．６５－３．５８（ｍ、２Ｈ）、３．２５－３．１１（ｍ、８Ｈ）、２．９７（ｓ、３Ｈ）、２．７３（ｓ、３Ｈ）、２．３４－２．２８（ｍ、１Ｈ）、２．２３－２．１４（ｍ、１Ｈ）、１．８８－１．８１（ｍ、５Ｈ）、１．３９（ｔ、Ｊ＝６．４ Ｈｚ、３Ｈ）。

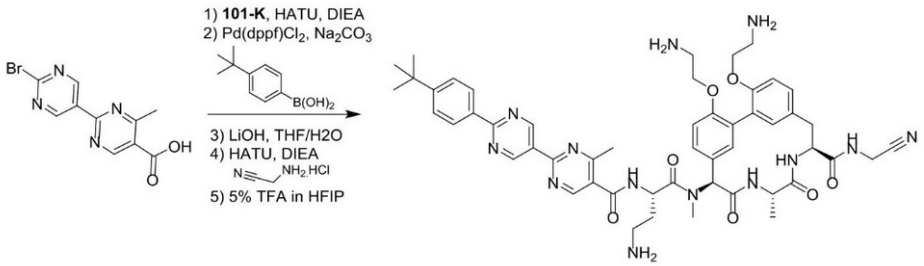
【０９５２】

実施例３２：化合物２３２の合成

【０９５３】

【化１０８】





【０９５４】

工程１：エチル２－ブロモ－４－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩（実施例２６に記載）、典型的なスズキ（実施例Ｈ）、およびザンドマイヤー条件（実施例Ｊ）に従って、白色固形物としてエチル２’－ブロモ－４－メチル－［２，５’－ビピリミジン］－５－カルボン酸塩を得た。

【０９５５】

工程２：典型的なエステル加水分解条件（ＬｉＯＨ、ＴＨＦ／H_2O、実施例Ｇ）を、エチル２’－ブロモ－４－メチル－［２，５’－ビピリミジン］－５－カルボン酸塩に適用して、白色固形物として２’－ブロモ－４－メチル－［２，５’－ビピリミジン］－５－カルボン酸を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６７１、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２９５．０。

【０９５６】

工程３：実施例ＧおよびＨに記載される方法と類似する、化合物１０１Ｋおよび２’－ブロモ－４－メチル－［２、５’－ビピリミジン］－５のカルボン酸、典型的なアミドカップリング（ＨＡＴＵ／ＤＩＥＡ）、スズキ、エステル加水分解（ＬｉＯＨ（ＴＨＦ／H_2O））、アミドカップリング（ＨＡＴＵ／ＤＩＥＡ）、およびＢｏｃ除去（ＴＦＡ／ＨＦＩＰ）条件に従って、白色固形物として化合物に２３２（ギ酸塩）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９６８．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ ９．６６（ｓ、２Ｈ）、８．８０（ｓ、１Ｈ）、８．５４－８．３６（ｍ、５Ｈ）、７．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、７．３３－７．２２（ｍ、２Ｈ）、７．０９－６．９７（ｍ、２Ｈ）、６．８５（ｓ、１Ｈ）、６

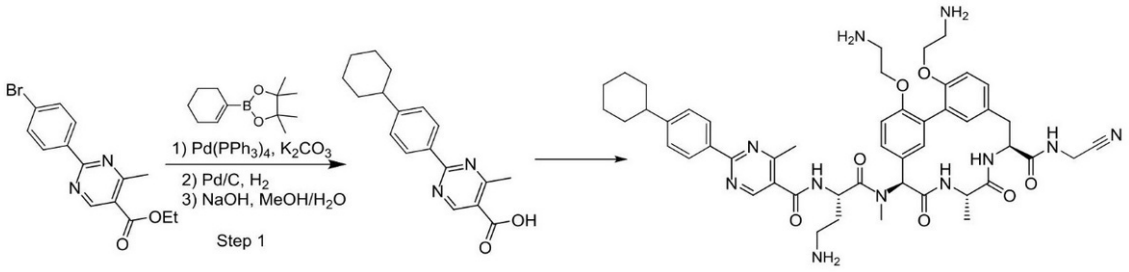
．６１（ｓ、１Ｈ）、６．４８（ｓ、１Ｈ）、５．２２－５．１８（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７４（ｍ、２Ｈ）、４．３９－４．１６（ｍ、６Ｈ）、３．２８－３．０５（ｍ、８Ｈ）、２．９７（ｓ、３Ｈ）、２．６８（ｓ、３Ｈ）、２．３３－２．１５（ｍ、２Ｈ）、１．３９（ｓ、９Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【０９５７】

実施例３３：化合物２３３の合成

【０９５８】

【化１０９】



【０９５９】

工程１：エチル２－（４－ブロモフェニル）－４－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩（実施例２６に記載）から開始して、実施例ＧおよびＨに記載される方法と類似する典型的なスズキ、水素添加（Ｐｄ／Ｃ、$Ｈ_2$）、およびエステル加水分解（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／$Ｈ_2$Ｏ）条件を適用して、白色固形物として２－（４－シクロヘキシルフェニル）－４－メチルピリミジン－５－カルボン酸を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：$ｔ_R$＝０．９０１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２９６．９。

【０９６０】

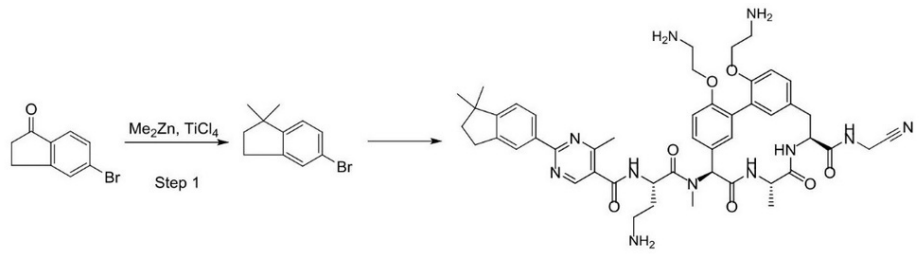
化合物２３３（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物および２－（４－シクロヘキシルフェニル）－４－メチルピリミジン－５－カルボン酸として調製した：$ｔ_R$＝０．７４６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１６．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－$ｄ_4$）　δ８．７８（ｓ、１Ｈ）、８．３７－８．３０（ｍ、３Ｈ）、７．４０－７．３１（ｍ、２Ｈ）、７．２５－７．２０（ｍ、２Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２（ｓ、１Ｈ）、６．８３（ｓ、１Ｈ）、６．３８（ｓ、１Ｈ）、５．２１－５．１６（ｍ、１Ｈ）、４．８４－４．８０（ｍ、２Ｈ）、４．３３－４．１７（ｍ、４Ｈ）、４．２０（ｓ、２Ｈ）、３．５０－３．４６（ｍ、１Ｈ）、３．２７－３．１０（ｍ、７Ｈ）、２．９５（ｓ、３Ｈ）、２．７１（ｓ、３Ｈ）、２．６０－２．５０（ｍ、１Ｈ）、２．３４－２．２９（ｍ、１Ｈ）、２．１９－２．１５（ｍ、１Ｈ）、１．９２－１．８７（ｍ、４Ｈ）、１．８２－１．７７（ｍ、２Ｈ）、１．５５－１．４５（ｍ、４Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【０９６１】

実施例３４：化合物２３４の合成

【０９６２】

【化１１０】

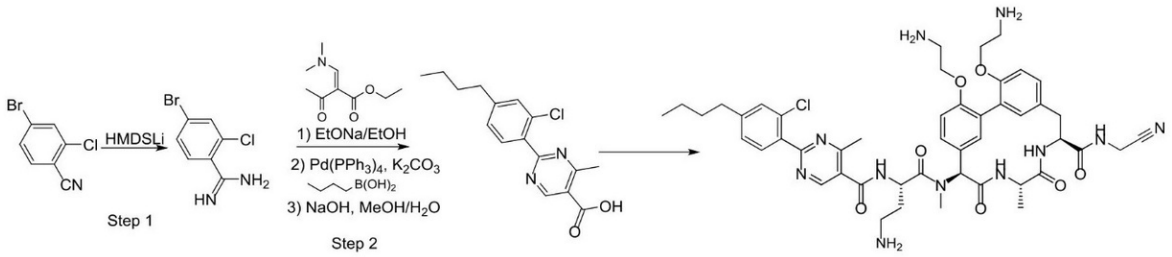


【０９６３】
工程１：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＴｉＣｌ４（３．２ｍＬ、２８．４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｍｅ２Ｚｎ（トルエン中の１Ｎ、２８．４ｍＬ）を－７８℃で加え、結果としてもたらされるオレンジ褐色の溶液を同じ温度で１時間勢いよく撹拌し、続いて、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の５－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１－インデン－１－オン（１．０ｇ、４．７４ｍｍｏｌ）の溶液を液滴で加えた。その混合物を、－７８℃で２時間撹拌した；その後、氷冷の飽和したＮＨ４Ｃｌ水溶液でクエンチする前に、－１０℃に到達させる。有機質層を分配し、および、水層をＤＣＭ（２×４０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルカラムで精製し、石油エーテルで溶出することで、黄色油として５－ブロモ－１，１－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン（４５０ｍｇ、４２％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$） δ ７．３５（ｓ、１Ｈ）、７．２０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、２．９０（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、１．９５（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、１．２７（ｓ、６Ｈ）。

【０９６４】
化合物２３４（ギ酸塩）を、実施例１０および時間Ｊ．ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋ白色固形物および５－ブロモ－１，１－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデンとして調製した：t_R＝０．７２５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０２．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．７４（ｓ、１Ｈ）、８．５２（ｂｒ ｓ、１Ｈ）、８．１８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、８．１３（ｓ、１Ｈ）、７．３１－７．２１（ｍ、３Ｈ）、７．１２－７．０５（ｍ、２Ｈ）、６．８５（ｓ、１Ｈ）、６．６０（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．２０－５．１５（ｍ、１Ｈ），４．８２－４．６９（ｍ、２Ｈ）、４．３４－４．１８（ｍ、６Ｈ）、３．２３－３．１２（ｍ、８Ｈ）、２．９５（ｂｒ ｓ、５Ｈ）、２．６５（ｓ、３Ｈ）、２．２０－２．１７（ｍ、２Ｈ）、２．０１（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．３２（ｓ、６Ｈ）。

【０９６５】
実施例３５：化合物２３５の合成

【０９６６】
【化１１１】



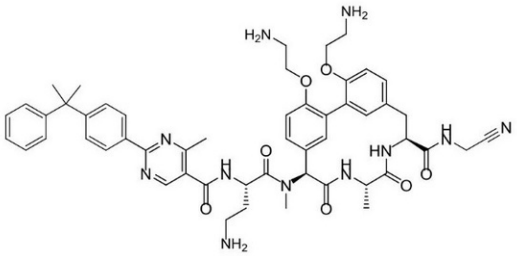
【０９６７】
工程１：ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－クロロベンゾニトリル（２．０ｇ、９．２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＭＤＳＬｉ（ＴＨＦ中の１Ｎ溶液、１３．９ｍＬ）を０℃で液滴で加え、その反応混合物を０℃で１６時間撹拌し、続いて、ＨＣｌ水溶液（１Ｎ、１０ｍＬ）を加えた。結果としてもたらされる沈殿物を集めて、ＥｔＯＡｃで洗浄し、真空下で乾燥させることで、４－ブロモ－２－クロロベンズイミドアミド（４．０ｇ、９３％の収率）を得た。

【０９６８】
工程２：２－（４－ブチル－２－クロロフェニル）－４－メチルピリミジン－５－カルボン酸を、実施例２６に記載されるものと同様の方法を利用することによって、４－ブロモ－２－クロロベンズイミドアミドから白色固形物として調製した。

【０９６９】
化合物２３５（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－（４－ブチル－２－クロロフェニル）－４－メチルピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した：t_R＝０．７１３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２４．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．８６（ｓ、１Ｈ）、８．５０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．４０（ｓ、１Ｈ）、７．３５－７．２８（ｍ、２Ｈ）、７．２５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２（ｓ、１Ｈ）、６．８２（ｓ、１Ｈ）、６．４０（ｓ、１Ｈ）、５．２３－５．１６（ｍ、１Ｈ）、４．８１－４．７８（ｍ、２Ｈ）、４．２７－４．１７（ｍ、４Ｈ）、４．２０（ｓ、２Ｈ）、３．３６－３．１３（ｍ、８Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．７４－２．６９（ｍ、２Ｈ）、２．７１（ｓ、３Ｈ）、２．３４－２．２７（ｍ、１Ｈ）、２．２１－２．１５（ｍ、１Ｈ）、１．７１－１．６２（ｍ、２Ｈ）、１．４６－１．３５（ｍ、５Ｈ）、０．９８（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【０９７０】
実施例３６：化合物２３６の合成

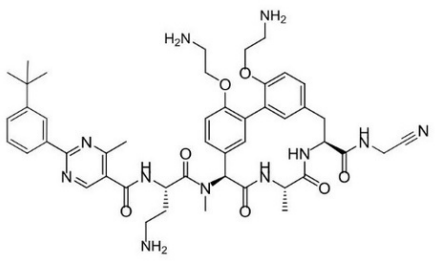
【０９７１】
【化１１２】



【０９７２】
化合物２３６（ギ酸塩）を、実施例３４に記載されるものと同様の方法を利用することによって、（４－ブロモフェニル）（フェニル）メタノンおよび化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６３２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９５２．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）δ８．７４（ｓ、１Ｈ）、８．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、８．２７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、７．３６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．３２－７．１０（ｍ、８Ｈ）、７．０３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８６（ｓ、１Ｈ）、６．６７（ｓ、１Ｈ）、６．４７（ｓ、１Ｈ）、５．２１－５．１４（ｍ、１Ｈ）、４．７９－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．３２－４．１３（ｍ、６Ｈ）、３．２５－３．０７（ｍ、８Ｈ）、２．９５（ｓ、３Ｈ）、２．６６（ｓ、３Ｈ）、２．３７－２．２３（ｍ、１Ｈ）、２．２１－２．０８（ｍ、１Ｈ）、１．７３（ｓ、６Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【０９７３】
実施例３７：化合物２３７の合成

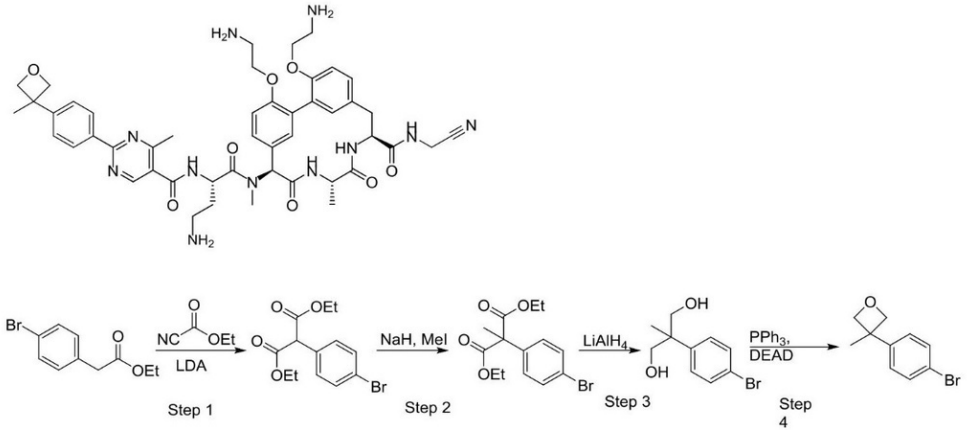
【０９７４】
【化１１３】



【０９７５】
化合物２３７（ギ酸塩）を、実施例Ｊ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した：t_R＝０．７０６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９０．７；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．８１（ｓ、１Ｈ）、８．５０（ｓ、１Ｈ）、８．４５（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．２６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．６１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．４４（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．３７－７．３０（ｍ、１Ｈ）、７．２６－７．１７（ｍ、２Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、６．９１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．８２（ｓ、１Ｈ）、６．３９（ｓ、１Ｈ）、５．２３－５．１６（ｍ、１Ｈ）、４．８０－４．７６（ｍ、２Ｈ）、４．２９－４．１５（ｍ、６Ｈ）、３．２７－３．０９（ｍ、８Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．７２（ｓ、３Ｈ）、２．３５－２．２６（ｍ、１Ｈ）、２．２２－２．１３（ｍ、１Ｈ）、１．４０（ｓ、９Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９７６】
実施例３８：化合物２３８の合成

【０９７７】
【化１１４】



【０９７８】
工程１：乾燥ＴＨＦ（６０ｍＬ）中のエチル２－（４－ブロモフェニル）酢酸塩（１０．０ｇ、４１ｍｍｏｌ）およびリチウム　ジイソプロピルアミド（ＴＨＦ中の２Ｎ、４１ｍＬ）の混合物を、－７８℃で０．５時間撹拌し、続いて、エチル　シアノ－ギ酸（４．１４ｍＬ、４５ｍｍｏｌ）を加えた。結果としてもたらされる混合物を、撹拌しながら徐々に２０℃まで温め、同じ温度で１８時間撹拌した。その反応混合物を水（３０ｍｌ）でクエンチし、１ＮのＨＣｌ水溶液（１５０ｍｌ）とＤＣＭ（１５０ｍｌ）とに分けた。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテル中の０－２０％のＥｔＯＡｃで溶出することで、無色油としてジエチル２－（４－ブロモフェニル）マロン酸塩（８．５ｇ、６６％の収率）を得た。工程２：乾燥ＴＨＦ（８０ｍＬ）中のジエチル２－（４－ブロモフェニル）マロン酸塩（１０．０ｇ、３２ｍｍｏｌ）およびＮａＨ（油中６０％分散、２．５ｇ、６４ｍｍｏｌ）の混合物を０℃で０．５時間撹拌し、続いて、ヨードメタン（６．０ｍＬ、９６ｍｍｏｌ）を加えた。結果としてもたらされる混合物を、撹拌しながら２０℃まで徐々に温め、同じ温度で１６時間撹拌した。その反応混合物を、１ＮのＨＣｌ水溶液（１５０ｍｌ）とＤＣＭ（１５０ｍｌ）とに分けた。有機層をNa_2SO_4上に乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテル中の０－２０％のＥｔＯＡｃで溶出することで、無色油としてジエチル２－（４－ブロモフェニル）－２－マロン酸メチル（５．２ｇ、５０％の収率）を得た。

【０９７９】
工程３：ジエチル２－（４－ブロモフェニル）－２－マロン酸メチル（５．２ｇ、１５

．８ｍｍｏｌ）およびＬｉＡｌＨ４（３．０ｇ、７９ｍｍｏｌ）の混合物を、０℃で５時間撹拌した。その混合物を水（２０ｍｌ）でクエンチし、１ＮのＨＣｌ水溶液（１００ｍｌ）とＤＣＭ（１５０ｍｌ）とに分けた。有機質層を、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、ＥｔＯＡｃ／石油エーテル（１：１）で溶出することで、白色固形物として２－（４－ブロモフェニル）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール（２．３ｇ、５９％の収率）を得た。

【０９８０】

工程４：トルエン（２０ｍｌ）中の２－（４－ブロモフェニル）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール（２．０ｇ、８．２ｍｍｏｌ）、トリフェニルフォスフィン（４．３ｇ、１６．４ｍｍｏｌ）、およびジイソプロピル　アゾジカルボキシラート（３．２ｍＬ、１６．４ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波照射下で、１４０℃で１時間加熱した。揮発物を除去し、残留物をシリカゲルカラムによって精製し、１０％のＥｔＯＡｃ／石油エーテルで溶出することで、無色油として３－（４－ブロモフェニル）－３－メチルオキセタン（０．５８ｇ、３１％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００ＭＨｚ、CD_3Cl）δ７．４８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、４．９２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ、２Ｈ）、４．６３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ、２Ｈ）、１．７１（ｓ、３Ｈ）。

【０９８１】

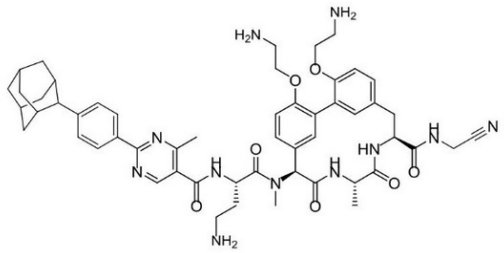
化合物２３８（ギ酸塩）を、実施例１０および実施例Ｊ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび３－（４－ブロモフェニル）－３－メチルオキセタンから白色固形物として調製した：t_R＝０．６１８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０４．７；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．８０（ｓ、１Ｈ）、８．４６（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、８．４３（ｓ、１Ｈ）、７．３８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．２３－７．１９（ｍ、２Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ）、６．９１（ｓ、１Ｈ）、６．７７（ｓ、１Ｈ），６．４２（ｓ、１Ｈ）、５．２０－５．１６（ｍ、１Ｈ）、５．０３－５．００（ｍ、２Ｈ）、４．８３－４．８０（ｍ、２Ｈ）、４．７３－４．７０（ｍ、２Ｈ）、４．３０－４．２０（ｍ、６Ｈ）、３．２５－３．１２（ｍ、８Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．７１（ｓ、３Ｈ）、２．３０－２．１６（ｍ、２Ｈ）、１．７６（ｓ、３Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【０９８２】

実施例３９：化合物２３９の合成

【０９８３】

【化１１５】



【０９８４】

化合物２３９（ギ酸塩）を、実施例１７に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７９０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９６８．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．７８（ｓ、１Ｈ）、８．５１（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、８．３６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．５２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．３３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．２３－７．１７（ｍ、２Ｈ）、７．０８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９（ｓ、１Ｈ）、６．７３（ｓ、１Ｈ）、６．４６（ｓ、１Ｈ

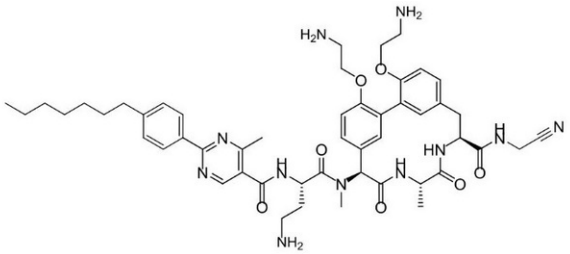
）、５．１７－５．２１（ｍ、１Ｈ）、４．８１－４．７９（ｍ、２Ｈ）、４．３１－４．１９（ｍ、６Ｈ）、３．１０－３．２２（ｍ、８Ｈ）、２．９７（ｓ、３Ｈ）、２．６９（ｓ、３Ｈ）、２．５６（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、２．２７－２．３２（ｍ、１Ｈ）、２．１９－２．１６（ｍ、１Ｈ）、２．００－２．１０（ｍ、６Ｈ）、１．７８－１．９４（ｍ、６Ｈ）、１．７０－１．６２（ｍ、２Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【０９８５】

実施例４０：化合物２４０の合成

【０９８６】

【化１１６】



【０９８７】

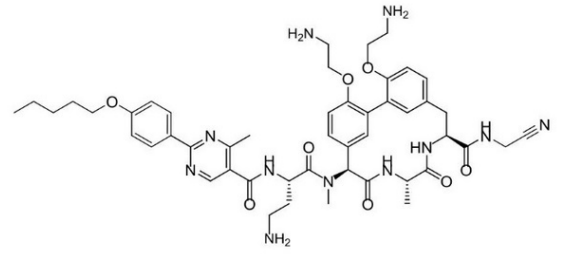
化合物２４０（ギ酸塩）を、実施例２６に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７７４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３２．７；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．７５（ｓ、１Ｈ）、８．４８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、８．２９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、８．３１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．２４－７．１３（ｍ、２Ｈ）、７．０８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、６．８８（ｓ、１Ｈ）、６．７１（ｓ、１Ｈ）、６．４７（ｓ、１Ｈ）、５．２１－５．１６（ｍ、１Ｈ）、４．８２－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．３５－４．１６（ｍ、４Ｈ）、４．２１（ｓ、２Ｈ）、３．２７－３．０５（ｍ、８Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．７６－２．６４（ｍ、２Ｈ）、２．６７（ｓ、３Ｈ）、２．３２－２．２７（ｍ、１Ｈ）、２．２１－２．１４（ｍ、１Ｈ）、１．７１－１．６４（ｍ、２Ｈ）、１．４５－１．２５（ｍ、１１Ｈ）、０．９０（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ　３Ｈ）。

【０９８８】

実施例４１：化合物２４１の合成

【０９８９】

【化１１７】



【０９９０】

化合物２４１（ギ酸塩）を、実施例Ｊ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した：t_R＝０．７３１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２０．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．７２（ｓ、１Ｈ）、８．５１（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、８．３３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．３１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．２３－７．１６（ｍ、２Ｈ）、７．０８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．０１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、６．８８（ｓ、１Ｈ）、６．７１（ｓ、１Ｈ）、６．４８（ｓ、１Ｈ）、

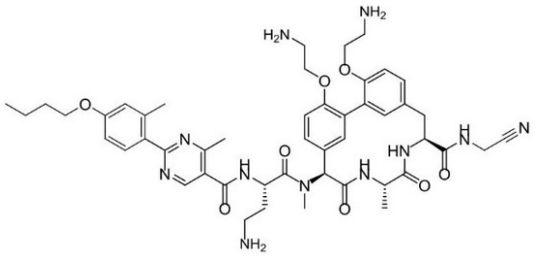
５．２２－５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７９（ｍ、２Ｈ）、４．３５－４．１３（ｍ、６Ｈ）、４．０７（ｔ、Ｊ＝６．４　Ｈｚ、２Ｈ）、３．２９－３．０１（ｍ、８Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．６６（ｓ、３Ｈ）、２．３５－２．２４（ｍ、１Ｈ）、２．２２－２．１５（ｍ、１Ｈ）、１．８８－１．７８（ｍ、２Ｈ）、１．５０－１．３８（ｍ、６Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、０．９８（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【０９９１】

実施例４２：化合物２４２の合成

【０９９２】

【化１１８】



【０９９３】

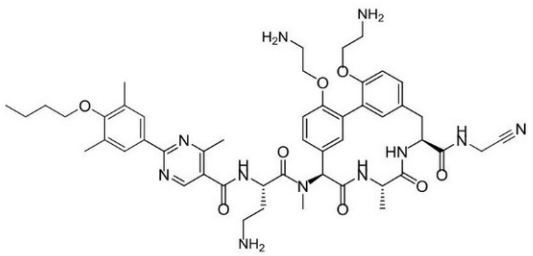
化合物２４２（ギ酸塩）を、実施例Ｊ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した：t_R＝０．７１３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２０．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．８０（ｓ、１Ｈ）、７．８２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．３６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２（ｓ、１Ｈ）、６．８９－６．８５（ｍ、２Ｈ）、６．８３（ｓ、１Ｈ）、６．３９（ｓ、１Ｈ）、５．２１－５．１６（ｍ、１Ｈ）、４．８４－４．７９（ｍ、２Ｈ）、４．３４－４．１８（ｍ、６Ｈ）、４．０５（ｔ、Ｊ＝６．４　Ｈｚ、２Ｈ）、３．３７－３．１１（ｍ、８Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．７０（ｓ、３Ｈ）、２．５６（ｓ、３Ｈ）、２．３２－２．２７（ｍ、１Ｈ）、２．２１－２．１５（ｍ、１Ｈ）、１．８２－１．７５（ｍ、２Ｈ）、１．６１－１．４８（ｍ、４Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．０１（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、３Ｈ）。

【０９９４】

実施例４３：化合物２４３の合成

【０９９５】

【化１１９】



【０９９６】

化合物２４３（ギ酸塩）を、実施例Ｊ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した：t_R＝０．７３１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３４．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．７５（ｓ、１Ｈ）、８．０８（ｓ、２Ｈ）、７．３３－７．２８（ｍ、１Ｈ）、７．２３－７．１７（ｍ、２Ｈ）、７．１１－７．０５（ｍ、１

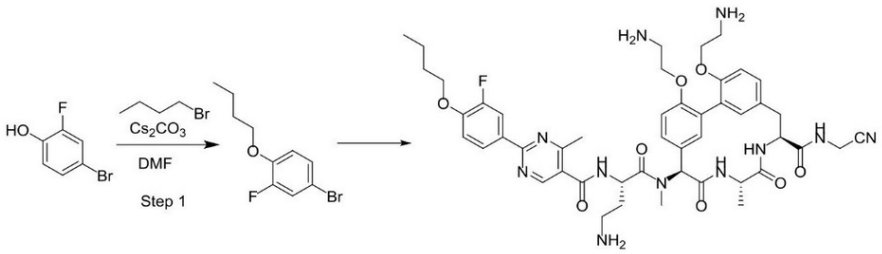
Ｈ）、６．８８（ｓ、１Ｈ）、６．７３（ｓ、１Ｈ）、６．４５（ｓ、１Ｈ）、５．２０－５．１４（ｍ、１Ｈ）、４．８２－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．２９－４．１７（ｍ、６Ｈ）、３．８９－３．８３（ｍ、２Ｈ）、３．２５－３．１０（ｍ、８Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．６７（ｓ、３Ｈ）、２．４３（ｓ、６Ｈ）、２．３３－２．１０（ｍ、２Ｈ）、１．８９－１．７７（ｍ、２Ｈ）、１．６６－１．５４（ｍ、２Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．０４（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【０９９７】

実施例４４：化合物２４４の合成

【０９９８】

【化１２０】



【０９９９】

工程１：ＤＭＦ（２０ｍｌ）中の４－ブロモ－２－フルオロフェノール（１．０ｇ、５．２ｍｍｏｌ）、１－ブロモブタン（１．１ｇ、７．８ｍｍｏｌ）、およびCs_2CO_3（５．１ｇ、１５．７ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下で２０℃で１６時間撹拌した。揮発物を除去し、残留物をＥｔＯＡｃ（１００ｍｌ）で再溶解し、ブライン（２×１００ｍＬ）洗浄した。有機質層を、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムによって精製し、石油エーテルで溶出することで、黄色油として４－ブロモ－１－ブトキシ－２－フルオロベンゼン（１．１ｇ、８５％の収率）を得た。

【１０００】

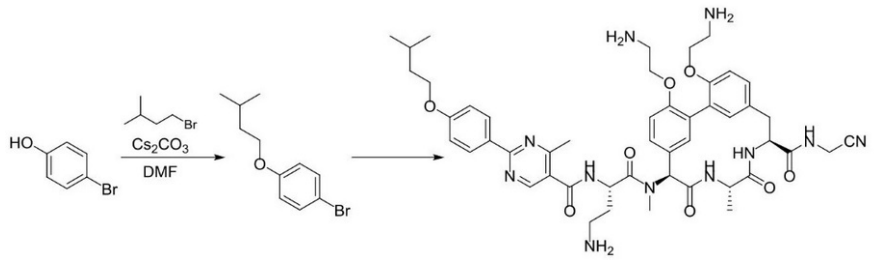
化合物２４４（ギ酸塩）を、実施例１０および実施例Ｊ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１Ｋおよび４－ブロモ－１－ブトキシ－２－フルオロベンゼンから白色固形物として調製した。t_R＝０．７２０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２４．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．７２（ｓ、１Ｈ）、８．５０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．２２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、８．０７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５－７．１５（ｍ、３Ｈ）、７．０８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８８（ｓ、１Ｈ）、６．６９（ｓ、１Ｈ）、６．４７（ｓ、１Ｈ）、５．２２－５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．８２－４．７７（ｍ、２Ｈ）、４．３９－４．１９（ｍ、６Ｈ）、４．１６（ｔ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、２Ｈ）、３．２９－３．０３（ｍ、８Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．６６（ｓ、３Ｈ）、２．３１－２．２８（ｍ、１Ｈ）、２．１９－２．１６（ｍ、１Ｈ）、１．９０－１．７９（ｍ、２Ｈ）、１．６０－１．５２（ｍ、２Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．０３（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【１００１】

実施例４５：化合物２４５の合成

【１００２】

【化１２１】



【１００３】

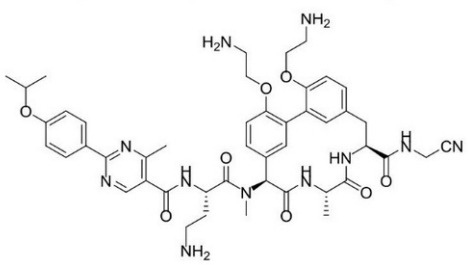
化合物２４５（ギ酸塩）を、実施例２４４に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１Ｋおよび１－ブロモ－４－（イソペンチルオキシ）ベンゼンから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６２３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２０．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．７１（ｓ、１Ｈ）、８．５１（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．２８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、７．３２－７．３０（ｍ、１Ｈ）、７．２２－７．１５（ｍ、２Ｈ）、７．０９－７．０７（ｍ、１Ｈ）、７．０５－７．０１（ｍ、２Ｈ）、６．８７（ｓ、１Ｈ）、６．６６（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、６．４８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、５．１９－５．１８（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７８（ｍ、２Ｈ）、４．２９－４．１８（ｍ、６Ｈ）、４．１１（ｔ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、２Ｈ）、３．３１－３．１３（ｍ、８Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．６５（ｓ、３Ｈ）、２．２８－２．１７（ｍ、１Ｈ）、２．１７－２．１５（ｍ、１Ｈ）、１．９０－１．８６（ｍ、１Ｈ）、１．７４－１．６９（ｍ、２Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ、３Ｈ）、１．０１（ｔ、Ｊ＝６．４　Ｈｚ、６Ｈ）。

【１００４】

実施例４６：化合物２４６の合成

【１００５】

【化１２２】



【１００６】

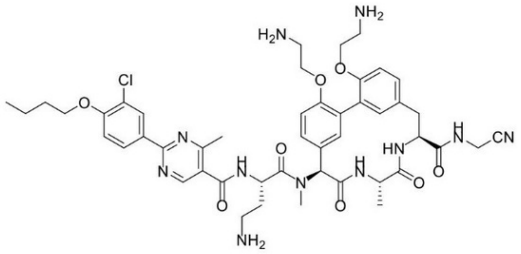
化合物２４６（ギ酸塩）を、実施例Ｊ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１Ｋから白色固形物として調製した：t_R＝０．５５６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９２．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．７０（ｓ、１Ｈ）、８．４９（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．２９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ、２Ｈ）、７．３５－７．２８（ｍ、１Ｈ）、７．２４－７．１３（ｍ、２Ｈ）、７．０８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ、２Ｈ）、６．８７（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．６８（ｓ、１Ｈ）、６．４８（ｓ、１Ｈ）、５．２２－５．１３（ｍ、１Ｈ）、４．８０－４．７１（ｍ、２Ｈ）、４．３６－４．１２（ｍ、７Ｈ）、３．２６－３．０７（ｍ、８Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．６５（ｓ、３Ｈ）、２．３２－２．２４（ｍ、１Ｈ）、２．２２－２．１３（ｍ、１Ｈ）、１．３８－１．３（ｍ、９Ｈ）。

【１００７】

実施例４７：化合物２４７の合成

【１００８】

【化１２３】



【１００９】

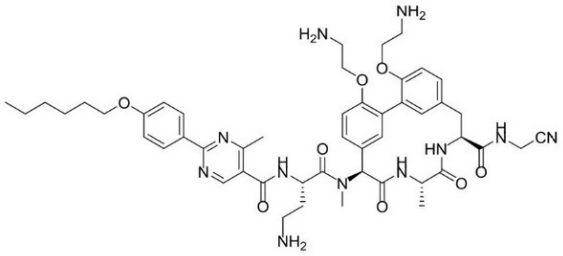
化合物２４７（ギ酸塩）を、実施例Ｊ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１Ｋから白色固形物として調製した：t_R＝０．６３２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９４０．８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．７２（ｓ、１Ｈ）、８．５０（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、８．４０－８．３０（ｍ、２Ｈ）、７．３１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５－７．１０（ｍ、３Ｈ）、７．０７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．８６（ｓ、１Ｈ）、６．６３（ｓ、１Ｈ）、６．５１（ｓ、１Ｈ）、５．２５－５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．８０－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．４０－４．２０（ｍ、６Ｈ）、４．１７（ｔ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、２Ｈｚ）、３．４０－３．０５（ｍ、８Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．６６（ｓ、３Ｈ）、２．３５－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．１５（ｍ、１Ｈ）、１．９０－１．８０（ｍ、２Ｈ）、１．６２－１．５５（ｍ、２Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．０４（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、３Ｈ）。

【１０１０】

実施例４８：化合物２４８の合成

【１０１１】

【化１２４】



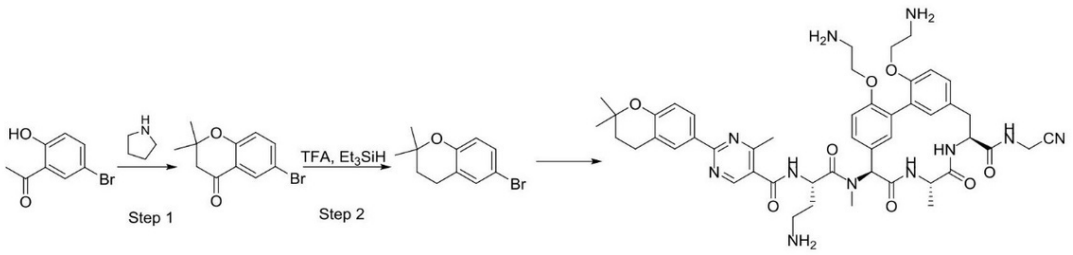
【１０１２】

化合物２４８（ギ酸塩）を、実施例Ｊ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１Ｋから白色固形物として調製した：t_R＝０．６３４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３４．７；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．７４（ｓ、１Ｈ）、８．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、８．３８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、７．３２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３－７．１７（ｍ、２Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．０５－６．９９（ｍ、２Ｈ）、６．９１（ｓ、１Ｈ）、６．７８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、６．４２（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、５．２０－５．１４（ｍ、１Ｈ）、４．８１－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．２５－４．１６（ｍ、６Ｈ）、４．０７（ｔ、Ｊ＝６．４　Ｈｚ、２Ｈ）、３．４８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、３．２７－３．０７（ｍ、７Ｈ）、２．９５（ｓ、３Ｈ）、２．６８（ｓ、３Ｈ）、２．３７－２．２０（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．０７（ｍ、１Ｈ）、１．８８－１．７５（ｍ、３Ｈ）、１．５１－１．４９（ｍ、２Ｈ）、１．４４－１．２９（ｍ、６Ｈ）、０．９４（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【１０１３】

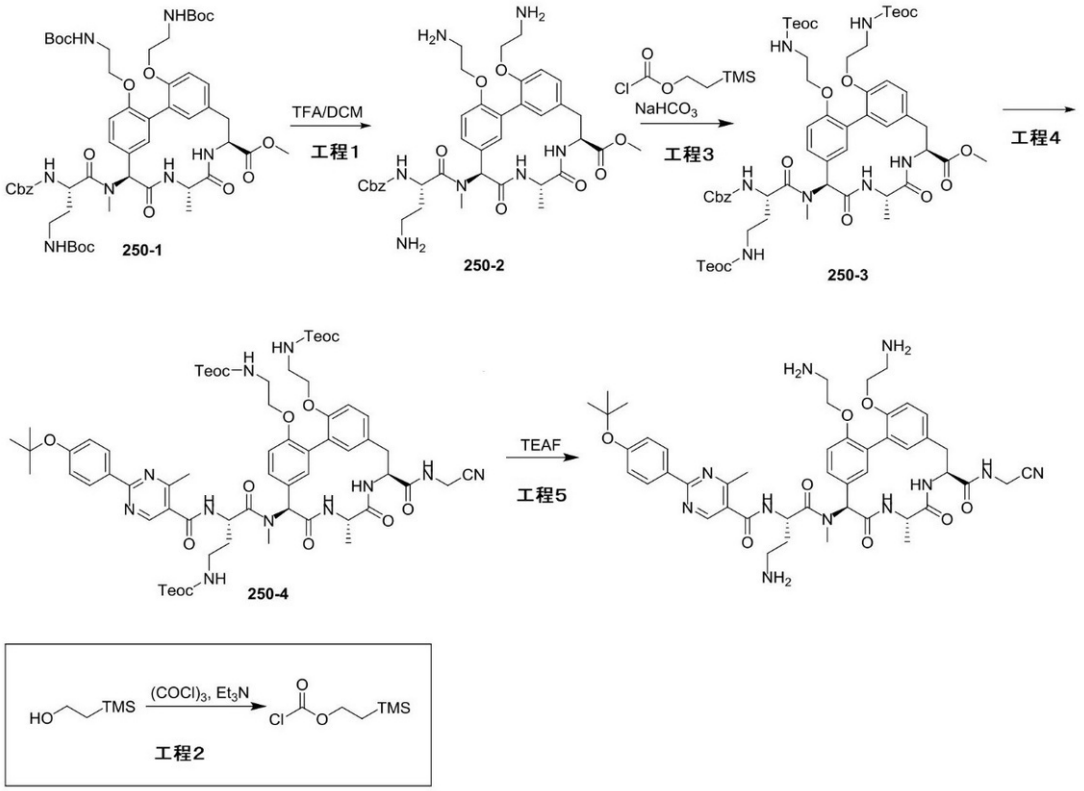
実施例４９：化合物２４９の合成

【１０１４】
【化１２５】



【１０１５】
工程１：トルエン（８ｍＬ）中の１－（５－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）エタノ－１－オン（１．０ｇ、４．６５ｍｍｏｌ）およびピロリジン（０．７８ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で１０分間撹拌し、続いて、アセトン（３ｍＬ）を添加した。結果としてもたらされる混合物を、同じ温度で１６時間撹拌した。揮発物を除去し、残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）によって取り上げ、ブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機質層を濃縮し、Na_2SO_4上で乾燥させ、残留物をシリカゲルカラムによって精製し、石油エーテル中の０－５％のＥｔＯＡｃで溶出することで、黄色油として６－ブロモ－２，２－ジメチルクロマン－４－オン（８５０ｍｇ、７２％の収率）を得た。
【１０１６】
工程２：ＴＦＡ（６ｍＬ）中の６－ブロモ－２，２－ジメチルクロマン－４－オン（６５０ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ）およびトリエチルシラン（１．４５ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）の混合物を、０℃で１２時間撹拌した。揮発性を除去し、および、残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）によって取り上げ、飽和した$NaHCO_3$水溶液およびブライン（各５０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルカラムによって浄化し、石油エーテル中の１－５％のＥｔＯＡｃで溶出することで、無色油として６－ブロモ－２，２－ジメチルクロマン（４９０ｍｇ、８０％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）　δ７．１９－７．１６（ｍ、２Ｈ）、６．６６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、２．７６（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ）、１．７９（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ）、１．３３（ｓ、６Ｈ）。．
【１０１７】
実施例１０および実施例Ｊ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物２４９（ギ酸塩）を、化合物１０１Ｋおよび６－ブロモ－２，２－ジメチルクロマンから白色固形物として調製した：t_R＝０．７０９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１８．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）δ８．６８（ｓ、１Ｈ）、８．４６（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．１２－８．０６（ｍ、２Ｈ）、７．３１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．２２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．０８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８６（ｓ、１Ｈ）、６．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．６３（ｓ、１Ｈ）、６．５２（ｓ、１Ｈ）、５．２１－５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．８１－４．７０（ｍ、２Ｈ）、４．３６－４．２１（ｍ、６Ｈ）、３．２９－３．１５（ｍ、８Ｈ）、２．９７（ｓ、３Ｈ）、２．８８（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ、２Ｈ）、２．６４（ｓ、３Ｈ）、２．３５－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．２２－２．１２（ｍ、１Ｈ）、１．８９（ｔ、Ｊ＝６．４　Ｈｚ、２Ｈ）、１．３８（ｓ、６Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。
【１０１８】
実施例５０：化合物２５０の合成
【１０１９】

【化１２６】



【１０２０】

工程１：典型的なＢｏｃ除去（ＴＦＡ／ＤＣＭ）条件を化合物２５０－１に適用し（化合物１０１－Ｈについて記載される方法と類似する手順に従って調製）、化合物２５０－１を得た。工程２：乾燥ジエチルエーテル（６ｍＬ）中の（ＣＯＣｌ）３（９１６ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）の溶液に、２－（トリエチルシリル）－エタノール（１．０ｇ、８．４６ｍｍｏｌ）およびピリジン（５３５ｍｇ、６．７７ｍｍｏｌ）を加え、その混合物を－３０℃で４時間撹拌した。濾過の後、濾液を減圧下で蒸発させ、および、残留物を蒸留することで、２－（トリメチルシリル）エチル　カルボノクロリダート（１．０ｇ、６５％の収率）を得た。

【１０２１】

工程３：１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（トリメチルシリル）エチル　カルボノクロリダート（５８０ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ）の溶液を、飽和した$NaHCO_3$水溶液でｐＨ～７－８まで処理し、続いて、化合物２５０－２（４００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を加えた。結果としてもたらされる混合物を、２０℃で２時間撹拌した。揮発物を除去し、留物をＥｔＯＡｃ（３０ｍｌ）によって取り上げ、飽和したブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物を予備的－ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１、Ｒｆ＝０．４）によって精製した。黄色固形物として化合物２５０－３（５００ｍｇ、７９％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．００７分、$[M+H]^+$＝１１８０．７。

【１０２２】

工程４：化合物２５０－４を、実施例１０および実施例Ｊ．ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物２５０－３から白色固形物として調製した：t_R＝１．０４８分、$[M+H]^+$＝１３３９．７。

【１０２３】

工程５：ＴＨＦ（３ｍＬ）中の化合物２５０－４（７０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）およびテトラエチルアンモニウム　フルオライド（ＴＨＦ中の１Ｎ、０．２６ｍＬ）の混合物を、６０℃で６時間撹拌した。揮発性を除去し、および、残留物をＨＰＬＣによって精製

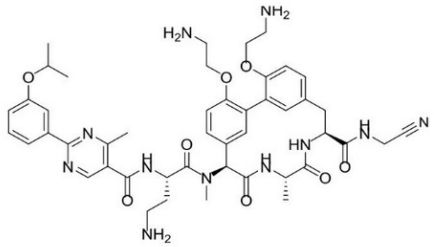
し、水中の１４－４５％のアセトニトリル（０．２２５％のギ酸）で溶出することで、白色固形物として化合物に２５０（ギ酸塩）（３１．７ｍｇ、６７％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９４分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝９２８．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．７６（ｓ、１Ｈ）、８．４３（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、８．３５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．３２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３－７．１７（ｍ、２Ｈ）、７．１３－７．０７（ｍ、３Ｈ）、６．８９（ｓ、１Ｈ）、６．７６（ｓ、１Ｈ）、６．４２（ｓ、１Ｈ）、５．２０－５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．３０－４．１８（ｍ、６Ｈ）、３．２８－３．１１（ｍ、８Ｈ）、２．９５（ｓ、３Ｈ）、２．６８（ｓ、３Ｈ）、２．４０－２．３０（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．１４（ｍ、１Ｈ）、１．４３（ｓ、９Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【１０２４】

実施例５１：化合物２５１の合成

【１０２５】

【化１２７】



【１０２６】

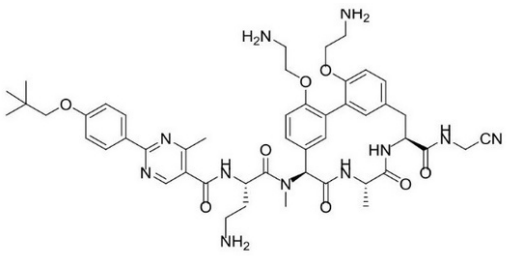
化合物２５１（ギ酸塩）を、実施例Ｊ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１Ｋから白色固形物として調製した：t_R＝０．６６３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９２．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．７８（ｓ、１Ｈ）、８．４８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、７．９７－７．９３（ｍ、２Ｈ）、７．３８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．３２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．０８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、６．８９（ｓ、１Ｈ）、６．７２（ｓ、１Ｈ）、６．４６（ｓ、１Ｈ）、５．２１－５．１７（ｍ、１Ｈ）、４．８３－４．８０（ｍ、２Ｈ）、４．７２－４．６８（ｍ、１Ｈ）、４．３１－４．２０（ｍ、６Ｈ）、３．２５－３．１３（ｍ、８Ｈ）、２．９６（ｓ、３Ｈ）、２．６９（ｓ、３Ｈ）、２．２１－２．１８（ｍ、１Ｈ）、２．１７－２．１３（ｍ、１Ｈ）、１．３８－１．３５（ｍ、９Ｈ）。

【１０２７】

実施例５２：化合物２５２の合成

【１０２８】

【化１２８】



【１０２９】

化合物２５２（ギ酸塩）を、実施例１０および実施例Ｊ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１Ｋか

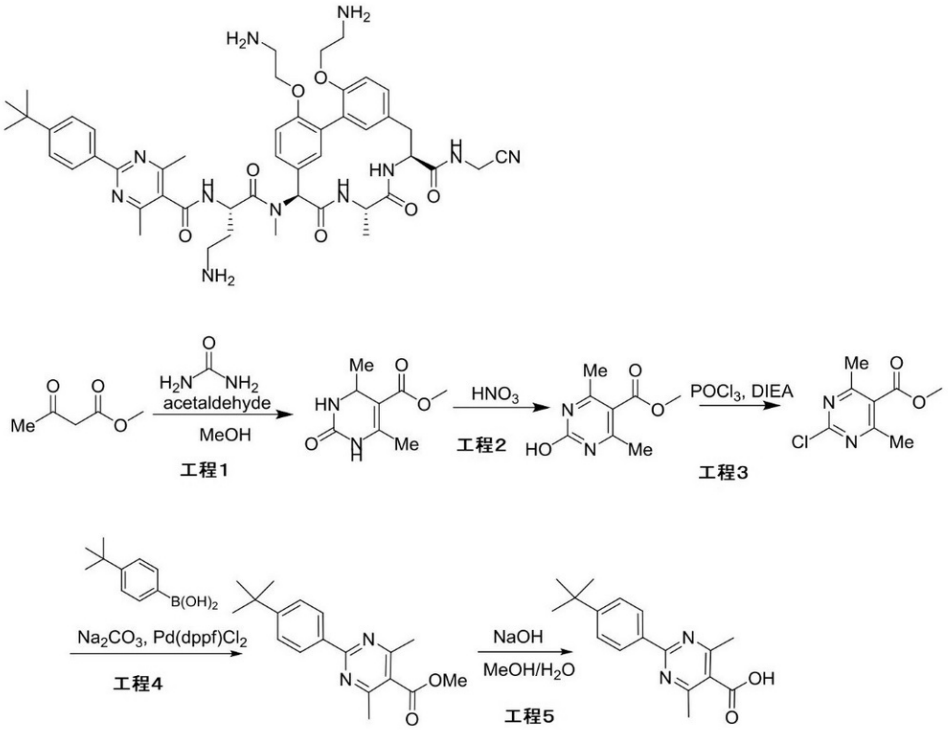
ら白色固形物として調製した：t_R＝０．６１９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２０．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ$_4$） δ８．７５（ｓ、１Ｈ）、８．５２（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、８．３７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．３４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．２２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．１１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．０５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、６．９１（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．７６（ｓ、１Ｈ）、６．４６（ｓ、１Ｈ）、５．２３－５．１６（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７８（ｍ、２Ｈ）、４．３２－４．１９（ｍ、６Ｈ）、３．７５（ｓ、２Ｈ）、３．２８－３．１２（ｍ、８Ｈ）、２．９７（ｓ、３Ｈ）、２．６９（ｓ、３Ｈ）、２．３６－２．２７（ｍ、１Ｈ）、２．２３－２．１１（ｍ、１Ｈ）、１．３８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．１０（ｓ、９Ｈ）。

【１０３０】

実施例５３：化合物２５３の合成

【１０３１】

【化１２９】



【１０３２】

工程１：メタノール（２ｍｌ）中の尿素（０．５２ｇ、８．６ｍｍｏｌ）、アセトアルデヒド（０．４９ｍＬ、８．６ｍｍｏｌ）、メチル３－オキソブタノアート（１．０ｇ、８．６ｍｍｏｌ）、および氷酢酸（１滴）の混合物を、９０℃で１６時間撹拌した。その反応混合物に水（１０ｍｌ）を加え、続いて、濾過した：その後、ケーキを水で洗浄し、空気中で乾燥させることで、淡黄色固形物としてメチル４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－カルボン酸塩（９００ｍｇ、５６．７％の収率）を得た。

【１０３３】

工程２：メチル４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－カルボン酸塩（９００ｍｇ、４．９ｍｍｏｌ）を、５０％のHNO_3（４．０ｍＬ）の氷冷の溶液に３分にわたって複数回に分けて加えた。その反応混合物を０℃で１０分間撹拌した。その混合物を氷水（２０ｍｌ）に注ぎ、固体K_2CO_3で中和し、結果としてもたらされる混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ）で抽出した。水層を$CHCl_3$（４０ｍＬｘ２）で再び抽出した。有機質層を組み合わせて、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮することで、淡黄色固形物としてメチル２－ヒドロキシ－４，６－ジメチルピリミジン

－５－カルボン酸塩（５００ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ、５６．１％の収率）を得た。

【１０３４】

工程３：メチル２－ヒドロキシ－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩、ＰＯＣｌ３（６．２ｍＬ、６６．５ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（１．２８ｇ、９．９ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０℃で３時間撹拌した。その混合物を真空内で蒸発させ、酢酸エチル（４０ｍＬ）で希釈し、飽和した$NaHCO_3$水溶液（２５ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、および真空内で蒸発させた。残留物を、シリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル中の０－３０％の酢酸エチル）を介して精製して、白色固形物としてメチル２－クロロ－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（３５０ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ、６３．６％の収率）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ３．９８（ｓ、３Ｈ）、２．５５（ｓ、６Ｈ）。

【１０３５】

工程４：ジオキサン／水（１１０ｍＬ、ｖ／ｖ＝１０／１）中のメチル２－クロロ－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（４．５ｇ、２２．４ｍｍｏｌ）、４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼン ボロン酸（４．８ｇ、２６．９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１．６ｇ、２．２４ｍｍｏｌ）、およびNa_2CO_3（４．８ｇ、４４．９ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下で１００℃で１６時間撹拌した。その混合物を水（１５０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬｘ３）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（３００ｍＬｘ２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテル中の０－５％のＥｔＯＡｃで溶出することで、白色固形物としてメチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（６．２ｇ、９３％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０７５分、$[M+H]^+$＝２９９．１。

【１０３６】

工程５：ＭｅＯＨ／水（８０ｍＬ、ｖ／ｖ＝１：１）中のメチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（６．２ｇ、２０．８ｍｍｏｌ）およびＮａＯＨ（１．７ｇ、４１．６ｍｍｏｌ）の混合物を、９０℃で４時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、および、残留物を１ＮのＨＣｌでｐＨ＝４～５に酸性化し、その後、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬｘ２）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（１００ｍＬｘ２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮することで、白色固形物として２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸（５．８ｇ、９８％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９３６分、$[M+H]^+$＝２８５．０；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）δ８．３９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．５２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、２．７５（ｓ、６Ｈ）、１．３７（ｓ、９Ｈ）。

【１０３７】

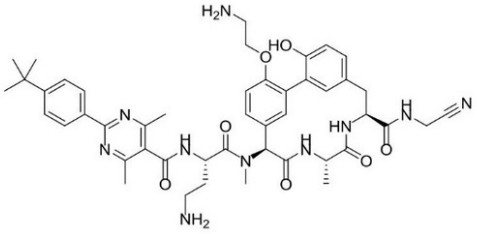
化合物２５３（ギ酸塩）を、実施例Ｊ．ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１Ｋおよび２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した：t_R＝０．７１５分、$[M+H]^+$＝９０４．６；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）δ８．４８（ｂｒ ｓ、１Ｈ）、８．３４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．５５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．２４－７．１５（ｍ、２Ｈ）、７．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、６．９５－６．９０（ｍ、１Ｈ）、６．８３（ｓ、１Ｈ）、６．７３（ｓ、１Ｈ）、６．４７（ｓ、１Ｈ）、５．２８－５．２３（ｍ、１Ｈ）、４．８３－４．８０（ｍ、２Ｈ）、４．５４－４．４５（ｍ、２Ｈ）、４．３２－４．２３（ｍ、４Ｈ）、３．４２－３．３８（ｍ、１Ｈ）、３．２７－３．１２（ｍ、７Ｈ）、３．０５（ｓ、３Ｈ）、２．５７（ｓ、６Ｈ）、２．３８－２．２６（ｍ、１Ｈ）、２．２５－２．１３（ｍ、１Ｈ）、１．３９（ｓ、３Ｈ）、１．３５（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【１０３８】

実施例５４：化合物２５４の合成

【１０３９】

【化１３０】



【１０４０】

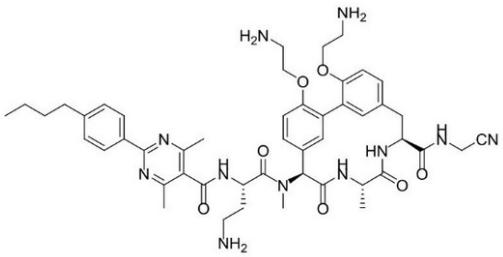
化合物２５４（ギ酸塩）を、実施例５３およびＶ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０６－Ｂ２から白色固形物として調製した：t_R＝０．７７６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６１．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．１７（ｄ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、１Ｈ）、８．９８（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、８．７１（ｔ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、１Ｈ）、８．４４（ｄ、Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．３６－８．２９（ｍ、２Ｈ）、７．５９－７．５２（ｍ、２Ｈ）、７．１９－７．０４（ｍ、３Ｈ）、６．９０－６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．７１（ｓ、１Ｈ）、６．４２（ｓ、１Ｈ）、５．０９－５．０１（ｍ、１Ｈ）、４．８０－４．６６（ｍ、２Ｈ）、４．２９－４．１５（ｍ、４Ｈ）、３．１９－３．０９（ｍ、３Ｈ）、３．０２－２．８８（ｍ、６Ｈ）、２．５０（ｓ、６Ｈ）、２．１４－２．０３（ｍ、１Ｈ）、２．０２－１．９１（ｍ、１Ｈ）、１．３５（ｓ、９Ｈ）、１．２１（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、３Ｈ）。

【１０４１】

実施例５５：化合物２５５の合成

【１０４２】

【化１３１】



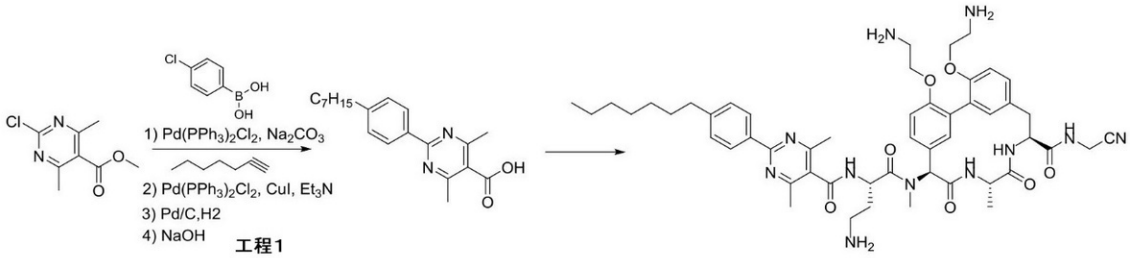
【１０４３】

化合物２５５（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０４．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）δ８．４４（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、８．３３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、７．３５－７．２７（ｍ、３Ｈ）、７．２６－７．１８（ｍ、２Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２（ｓ、１Ｈ）、６．８３（ｓ、１Ｈ）、６．４２（ｓ、１Ｈ）、５．２４－５．２０（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．３０－４．１６（ｍ、６Ｈ）、３．４９－３．４７（ｍ、１Ｈ）、３．２６－３．１０（ｍ、６Ｈ）、３．０１（ｓ、３Ｈ）、２．６９（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．５７（ｓ、６Ｈ）、２．３２－２．２４（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．１２（ｍ、１Ｈ）、１．６９－１．６３（ｍ、２Ｈ）、１．４３－１．３８（ｍ、２Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、０．９７（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、３Ｈ）。

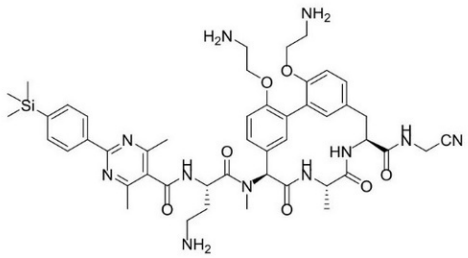
【１０４４】

実施例５６：化合物２５６の合成

【１０４５】
【化１３２】



【１０４６】
工程１：メチル２－クロロ－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（実施例５３に記載）から開始して、実施例例Ｄ、ＨおよびＫに記載される方法と同様の、典型的なスズキ、薗頭、水素添加（Ｐｄ／Ｃ、$Ｈ_2$）およびエステル加水分解（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$）条件を適用して、白色固形物として２－（４ヘプチルフェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸を得た。
【１０４７】
化合物２５６（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１Ｋおよび２－（４ヘプチルフェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した：$ｔ_R$＝０．６５２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９４６．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－$ｄ_4$）δ８．４８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、８．２４－８．１８（ｍ、２Ｈ）、７．３１－７．２２（ｍ、４Ｈ）、７．１２－７．０６（ｍ、２Ｈ）、６．８８（ｓ、１Ｈ）、６．６６（ｓ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．２５－５．２１（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７７（ｍ、２Ｈ）、４．３４（ｓ、２Ｈ）、４．３０－４．２２（ｍ、４Ｈ）、３．２７－３．１６（ｍ、４Ｈ）、３．１８－３．０５（ｍ、４Ｈ）、３．０２（ｓ、３Ｈ）、２．６９（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．５０（ｓ、６Ｈ）、２．３２－２．２６（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．１４（ｍ、１Ｈ）、１．７０－１．６１（ｍ、２Ｈ）、１．４２－１．２８（ｍ、１１Ｈ）、０．９１（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。
【１０４８】
実施例５７：化合物２５７の合成
【１０４９】
【化１３３】



【１０５０】
化合物２５７（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：$ｔ_R$＝０．７３７分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝９４２．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－$ｄ_4$）δ８．５０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．４０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．６８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．３０－７．１５（ｍ、２Ｈ）、７．１１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、６．９４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．８３（ｓ、１Ｈ）、６．４５（ｓ、１Ｈ）、５．３０－５．２０（ｍ、１Ｈ）、４．８０－４．７０（ｍ、２Ｈ）、４．３０－４．１０

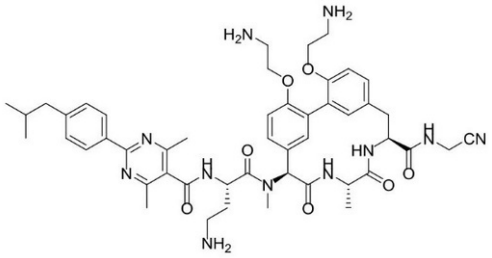
（ｍ、６Ｈ）、３．２５－３．１０（ｍ、８Ｈ）、３．０３（ｓ、３Ｈ）、２．５９（ｓ、６Ｈ）、２．３５－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．２５－２．１０（ｍ、１Ｈ）、１．３８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、０．３３（ｓ、９Ｈ）。

【１０５１】

実施例５８：化合物２５８の合成

【１０５２】

【化１３４】



【１０５３】

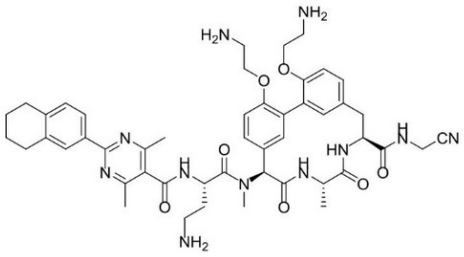
化合物２５８（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０５．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）δ８．５０（ｂｒ ｓ、１Ｈ）、８．２８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３５－７．２５（ｍ、３Ｈ）、７．２５－７．１５（ｍ、２Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０（ｓ、１Ｈ）、６．７５（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．４８（ｓ、１Ｈ）、５．３５－５．２０（ｍ、１Ｈ）、４．８０－４．７０（ｍ、２Ｈ）、４．４０－４．１０（ｍ、６Ｈ）、３．３０－３．０５（ｍ、８Ｈ）、３．０１（ｓ、３Ｈ）、２．６０－２．４５（ｍ、８Ｈ）、２．３５－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．２５－２．１０（ｍ、１Ｈ）、２．００－１．９０（ｍ、１Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、０．９６（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、６Ｈ）。

【１０５４】

実施例５９：化合物２５９の合成

【１０５５】

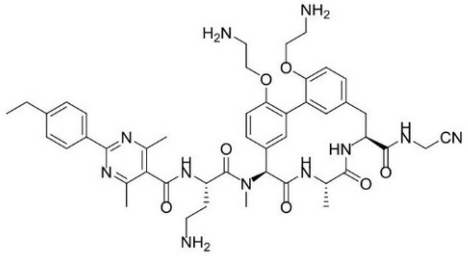
【化１３５】



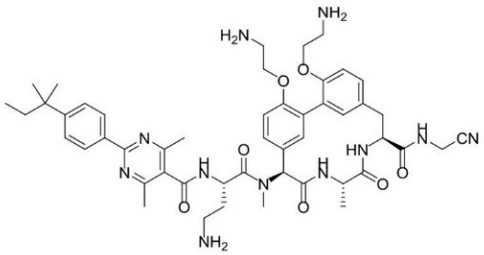
【１０５６】

化合物２５９（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６２１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０２．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）δ８．５１（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、８．０４（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、７．４５－７．３５（ｍ、１Ｈ）、７．３０－７．０５（ｍ、５Ｈ）、６．８９（ｓ、１Ｈ）、６．７２（ｓ、１Ｈ）、６．４９（ｓ、１Ｈ）、５．３０－５．２０（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．３５－４．１０（ｍ、６Ｈ）、３．３５－３．０５（ｍ、８Ｈ）、３．０１（ｓ、３Ｈ）、２．８４（ｂｒｓ、４Ｈ）、２．５２（ｓ、６Ｈ）、２．３０－２．２０（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．１０（ｍ、１Ｈ）、１．８６（ｂｒｓ、４Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【１０５７】
実施例６０：化合物２６０の合成
【１０５８】
【化１３６】



【１０５９】
化合物２６０（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６８２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７６．７；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）δ８．４９（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、８．３５－８．１５（ｍ、２Ｈ）、７．４０－７．３０（ｍ、３Ｈ）、７．３０－７．１５（ｍ、２Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９（ｓ、１Ｈ）、６．７３（ｓ、１Ｈ）、６．４８（ｓ、１Ｈ）、５．３５－５．２０（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．３５－４．１０（ｍ、６Ｈ）、３．３０－３．０５（ｍ、８Ｈ）、３．０１（ｓ、３Ｈ）、２．７４ （ｑ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．５３（ｓ、６Ｈ）、２．３５－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．２５－２．０５（ｍ、１Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ、３Ｈ）、１．３０（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。
【１０６０】
実施例６１：化合物２６１の合成
【１０６１】
【化１３７】

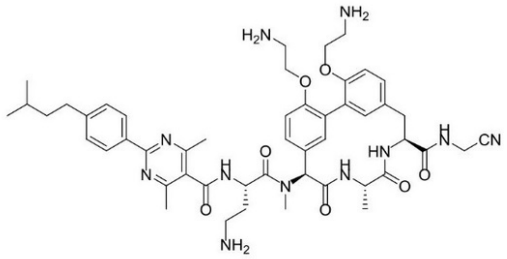


【１０６２】
化合物２６１（ギ酸塩）を、実施例５３および１０に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１８．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．４２（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、８．３３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．４８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．３０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．２０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、６．９２（ｓ、１Ｈ）、６．７９（ｓ、１Ｈ）、６．４４（ｓ、１Ｈ）、５．３０－５．２０（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．３５－４．１５（ｍ、６Ｈ）、３．３０－３．０５（ｍ、８Ｈ）、３．０１（ｓ、３Ｈ）、２．５６（ｓ、６Ｈ）、２．３５－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．２５－２．１０（ｍ、１Ｈ）、１．７８（ｑ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、１．４０－１．３５（ｍ、９Ｈ）、０．７２（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。
【１０６３】

実施例６２：化合物２６２の合成

【１０６４】

【化１３８】



【１０６５】

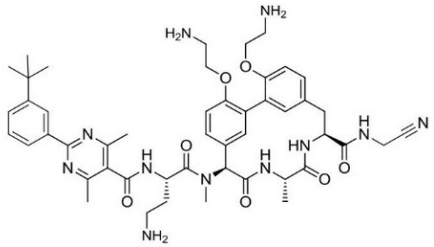
化合物２６２（ギ酸塩）を、実施例５３および１７に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７７５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１８．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）δ８．４５（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３５－７．１５（ｍ、４Ｈ）、７．１５－７．０５（ｍ、２Ｈ）、６．８８（ｓ、１Ｈ）、６．６６（ｓ、１Ｈ）、６．５２（ｓ、１Ｈ）、５．３０－５．２０（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７０（ｍ、２Ｈ）、４．４０－４．１５（ｍ、６Ｈ）、３．４０－３．３５（ｍ、１Ｈ）、３．３０－３．２０（ｍ、３Ｈ）、３．１５－　２．９５（ｍ、７Ｈ）、２．７１（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．５０（ｓ、６Ｈ）、２．３５－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．２５－２．１５（ｍ、１Ｈ）、１．６５－１．５０（ｍ、３Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、０．９８（ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、６Ｈ）。

【１０６６】

実施例６３：化合物２６３の合成

【１０６７】

【化１３９】



【１０６８】

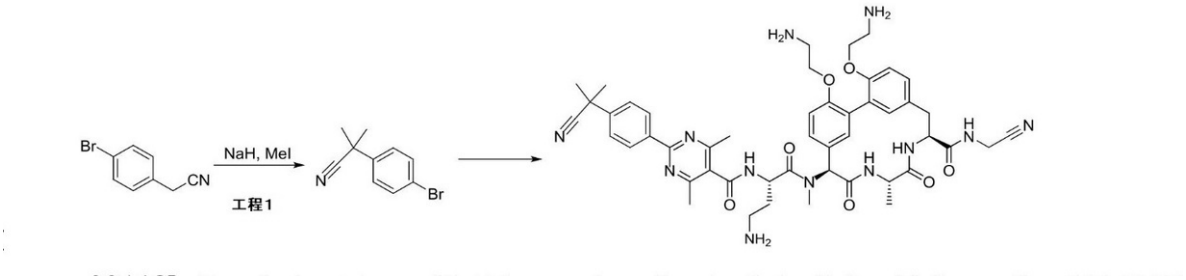
化合物２６３（ギ酸塩）を、実施例１０および５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０４．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）δ８．４８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．１４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．５８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．４２－７．２８（ｍ、３Ｈ）、７．２５－７．１６（ｍ、２Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０（ｓ、１Ｈ）、６．７３（ｓ、１Ｈ）、６．４８（ｓ、１Ｈ）、５．２７－５．２３（ｍ、１Ｈ）、４．８２－４．７６（ｍ、２Ｈ）、４．３６－４．１７（ｍ、６Ｈ）、３．２９－３．０９（ｍ、８Ｈ）、３．０２（ｓ、３Ｈ）、２．５５（ｓ、６Ｈ）、２．３４－２．２６（ｍ、１Ｈ）、２．２２－２．１４（ｍ、１Ｈ）、１．４０（ｓ、９Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ、３Ｈ）。

【１０６９】

実施例６４：化合物２６４の合成

【１０７０】

【化１４０】



【１０７１】

工程１：ＴＨＦ（１００ ｍＬ）中の２－（４ブロモフェニル）アセトニトリル（３．０ｇ、１５．３ｍｍｏｌ）およびＮａＨ（油中６０％、１．８４ｇ、４５．９ｍｍｏｌ）の混合物を、０℃で１時間撹拌し、続いて、ヨードメタン（９．５ｇ、６７．２ｍｍｏｌ）を液滴で加えた。結果としてもたらされる混合物を、２０℃で１６時間撹拌した。その反応混合物を飽和したＮＨ４Ｃ水ｌ溶液（５０ｍＬ）で抽出し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍｌ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（２×１００ ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空内で濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテ中の０－５％のＥｔＯＡｃで溶出することで、淡黄色油として２－（４－ブロモフェニル）－２－メチルプロパンニトリル（３．３ｇ、９６％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７２（ｓ，６Ｈ）。

【１０７２】

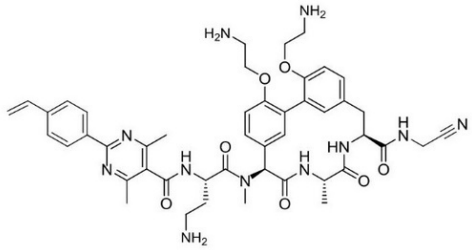
化合物２６４（ギ酸塩）を、 実施例１０および５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１Ｋおよび２－（４－ブロモフェニル）－２－メチルプロパンニトリルから白色固形物として調製した：ＬＣＭＳ（方法０－３０ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．１５３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１５．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）δ８．５０（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、８．３２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．５８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．２７（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、７．１０－７．０１（ｍ、２Ｈ）、６．８４（ｓ、１Ｈ）、６．６０（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．４９（ｂｒｓ、１Ｈ）、５．３５－５．２９（ｍ、１Ｈ）、４．８２－４．７２（ｍ、２Ｈ）、４．４０（ｓ、２Ｈ）、４．３０－４．２２（ｍ、４Ｈ）、３．２９－３．２１（ｍ、４Ｈ）、３．１４（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．０２（ｓ、３Ｈ）、３．０１－２．９０（ｍ、２Ｈ）、２．４６（ｓ、６Ｈ）、２．３２－２．２６（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．１３（ｍ、１Ｈ）、１．７９（ｓ、６Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ、３Ｈ）。

【１０７３】

実施例６５：化合物２６５の合成

【１０７４】

【化１４１】



【１０７５】

化合物２６５（ギ酸塩）を、実施例１０および５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６７１分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝８９６．８；^{1}Ｈ Ｎ

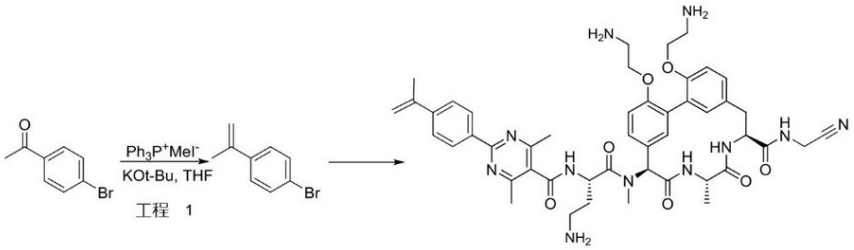
ＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ４）δ８．５８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、８．３１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．５３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３１－７．２１（ｍ、２Ｈ）、７．１６－７．０８（ｍ、２Ｈ）、６．９０－６．７８（ｍ、２Ｈ）、６．６７（ｓ、１Ｈ）、６．５１（ｓ、１Ｈ）、５．９２（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．３６（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．００－４．７０（ｍ、３Ｈ）、４．３４－４．２６（ｍ、４Ｈ）、４．２２（ｓ、２Ｈ）、３．２７－３．２３（ｍ、４Ｈ）、３．１８－３．０５（ｍ、４Ｈ）、３．０２（ｓ、３Ｈ）、２．５２（ｓ、６Ｈ）、２．３０－２．２８（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．１３（ｍ、１Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ、３Ｈ）。

【１０７６】

実施例６６：化合物２６６の合成

【１０７７】

【化１４２】



【１０７８】

工程１：実施例１２に記載される方法と類似する条件を１－（４－ブロモフェニル）エタノ－１－オンに適用し、無色油として１－ブロモ－４－（ｐｒｏｐ－１－エン－２－イル）ベンゼンを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．４５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．３８（ｓ、１Ｈ）、５．１２（ｓ、１Ｈ）、２．１４（ｓ、３Ｈ）。

【１０７９】

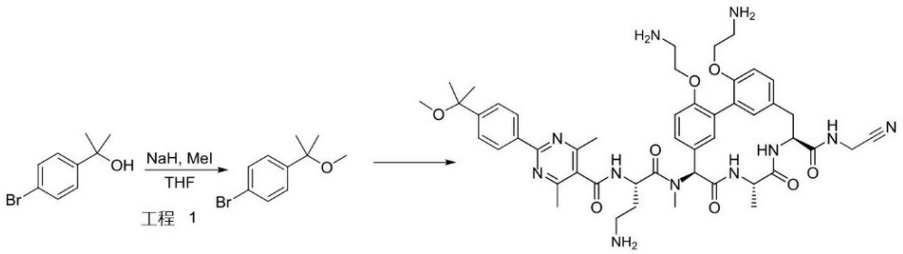
化合物２６６（ギ酸塩）を、実施例１０および５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１Ｋおよび１－ブロモ－４－（ｐｒｏｐ－１－ｅｎ－２－イル）ベンゼンから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．７０４分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８８８．８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ４）　δ　８．４７（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．３７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．６１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３２－７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．２３－７．１６（ｍ、２Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、６．９０（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．７６（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．４４（ｓ、１Ｈ）、５．５１（ｓ、１Ｈ）、５．２５－５．２０（ｍ、１Ｈ）、４．９５－４．７６（ｍ、３Ｈ）、４．３０－４．１６（ｍ、６Ｈ）、３．２７－３．０５（ｍ、８Ｈ）、３．００（ｓ、３Ｈ）、２．５５（ｓ、６Ｈ）、２．２９－２．２４（ｍ、１Ｈ）、２．２０（ｓ、３Ｈ）、２．１８－２．１２（ｍ、１Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【１０８０】

実施例６７：化合物２６７の合成

【１０８１】

【化１４３】



【１０８２】

工程１：ＴＨＦ（５ｍＬ）中の２－（４－ブロモフェニル）プロパノ－２－オール（３００ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）およびＮａＨ（油中６０％、６２ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）の混合物を、０℃で１時間撹拌し、続いて、ヨードメタン（３．８ｇ、２７ｍｍｏｌ）を加えた。結果としてもたらされる混合物を、１５℃で５時間撹拌した。その反応混合物を、水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮することで、無色油として１－ブロモ－４－（２－メトキシプロパン－２－イル）ベンゼン（３００ｍｇ）を得、それをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$） δ ７．４７（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．２８（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、３．０５（ｓ、３Ｈ）、１．５０（ｓ、６Ｈ）。

【１０８３】

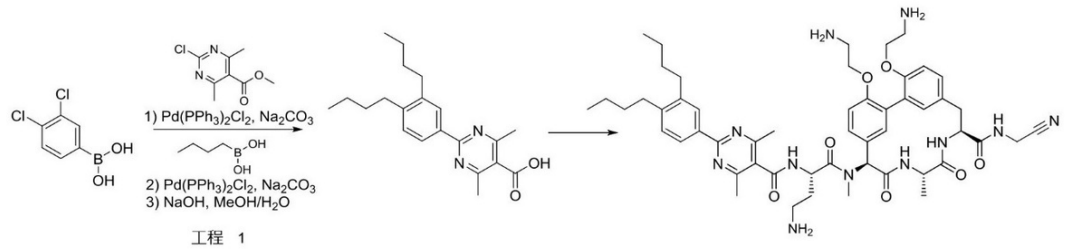
化合物２６７（ギ酸塩）を、実施例１０および５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１Ｋおよび１－ブロモ－４－（２－メトキシプロパン－２－イル）ベンゼンから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６６４分、$[M+H]^+$＝９２０．５；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．４６（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、８．３７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．５３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２－７．１７（ｍ、２Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０（ｓ、１Ｈ）、６．７４（ｓ、１Ｈ）、６．４６（ｓ、１Ｈ）、５．２５－５．２３（ｍ、１Ｈ）、４．８０－４．７６（ｍ、１Ｈ）、４．４５－４．１５（ｍ、７Ｈ）、３．２６－３．０５（ｍ、１１Ｈ）、３．０１（ｓ、３Ｈ）、２．５４（ｓ、６Ｈ）、２．４０－２．２０（ｍ、１Ｈ）、２．１５－２．０５（ｍ、１Ｈ）、１．５６（ｓ、６Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ、３Ｈ）。

【１０８４】

実施例６８：化合物２６８の合成

【１０８５】

【化１４４】



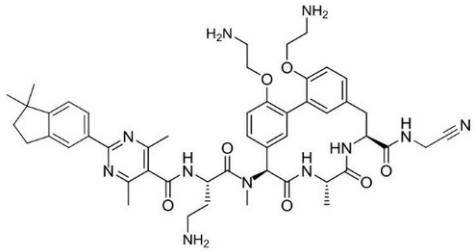
【１０８６】

工程１：（３，４－ジクロロフェニル）ボロン酸から開始して、実施例Ｈに記載される方法と同様の連続的なスズキカップリングおよびエステル加水分解（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／H_2O）条件に従って、白色固形物として２－（３，４－ジブチルフェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸を得た。

【１０８７】
化合物２６８（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－（３，４－ジブチルフェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した：t_R＝０．６８７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９６０．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４７（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、８．１９（ｓ、１Ｈ）、８．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２－７．１６（ｍ、４Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０（ｓ、１Ｈ）、６．７７（ｓ、１Ｈ）、６．４５（ｓ、１Ｈ）、５．２６－５．２０（ｍ、１Ｈ）、４．８３－４．７７（ｍ、２Ｈ）、４．３３－４．１５（ｍ、６Ｈ）、３．２７－３．０６（ｍ、８Ｈ）、３．００（ｓ、３Ｈ）、２．７８－２．６６（ｍ、４Ｈ）、２．５４（ｓ、６Ｈ）、２．３１－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．１９－２．１３（ｍ、１Ｈ）、１．６８－１．５６（ｍ、４Ｈ）、１．５２－１．４１（ｍ、４Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、０．９９（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、６Ｈ）。

【１０８８】
実施例６９：化合物２６９の合成

【１０８９】
【化１４５】

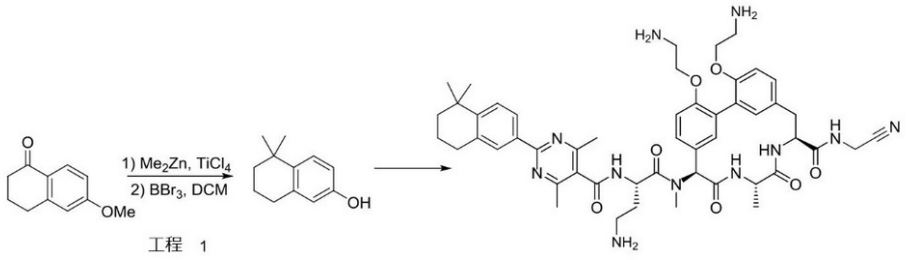


【１０９０】
化合物２６９（ギ酸塩）を、実施例５３および３４に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１６．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４４（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、８．１３－８．０２（ｍ、２Ｈ），７．２７－７．１８（ｍ、４Ｈ），７．０８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），６．８５（ｓ、１Ｈ），６．６０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、５．３２－５．２８（ｍ、１Ｈ）、４．８０－４．７６（ｍ、２Ｈ）、４．４０（ｓ、２Ｈ）、４．３５－４．２４（ｍ、４Ｈ）、３．４０－３．３３（ｍ、１Ｈ），３．２８－３．２３（ｍ、２Ｈ），３．１４（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、３Ｈ）、３．０６－２．８９（ｍ、８Ｈ）、２．４６（ｓ、６Ｈ）、２．３４－２．２４（ｍ、１Ｈ）、２．２１－２．１１（ｍ、１Ｈ）、２．００（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、３Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ、３Ｈ）、１．３１（ｓ、６Ｈ）。

【１０９１】
実施例７０：化合物２７０の合成

【１０９２】

【化１４６】



【１０９３】

工程１：６－メトキシ－３，４－ジヒドロナフタレン－１（２Ｈ）－オンから開始して、ジメチル化およびデメチル化の条件（実施例３４および９８に記載）に従って、黄色油として５，５－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－オールを得た。

【１０９４】

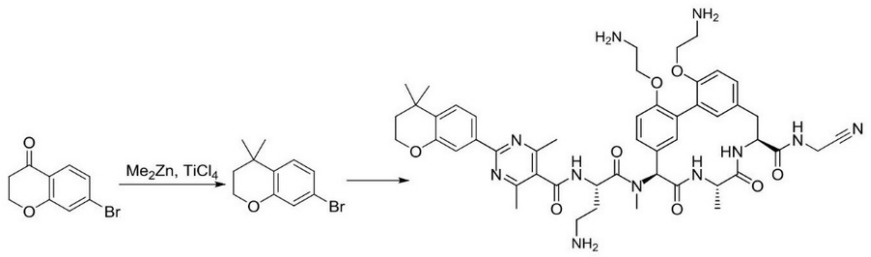
化合物２７０（ギ酸塩）を、実施例１０および５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび５，５－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－オールから白色固形物として調製した：ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３０．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５１（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、８．０３－７．９５（ｍ、２Ｈ）、７．４２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．２８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、７．１０－７．０２（ｍ、２Ｈ）、６．８６（ｓ、１Ｈ）、６．６３（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、５．３１（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、４．８０－４．７８（ｍ、２Ｈ）、４．３９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．２７（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、３．２５－３．１４（ｍ、６Ｈ）、３．１０－２．９５（ｍ、２Ｈ）、３．０４（ｓ、３Ｈ）、２．８７－２．７９（ｍ、２Ｈ）、２．４７（ｓ、６Ｈ）、２．３２－２．１７（ｍ、２Ｈ）、２．３１－２．１７（ｍ、２Ｈ）、１．８９－１．８８（ｍ、２Ｈ）、１．７７－１．７６（ｍ、２Ｈ）、１．４０－１．３５（ｍ、９Ｈ）。

【１０９５】

実施例７１：化合物２７１の合成

【１０９６】

【化１４７】



【１０９７】

工程１：実施例３４に記載される条件と同様のジメチル化条件に従って、７－ブロモクロマン－４－オンを７－ブロモ－４，４－ジメチルクロマンに変換した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．１１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．００－６．９５（ｍ、２Ｈ）、４．１８（ｔ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、２Ｈ）、１．８２（ｔ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、２Ｈ）、１．３１（ｓ、６Ｈ）。

【１０９８】

化合物２７１（ギ酸塩）を、実施例１０および５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび７－ブロモ－４，４－ジメチルクロマンから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３２．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ

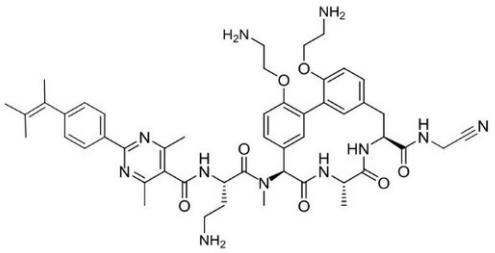
８．５０（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、７．８４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．４０－７．２２（ｍ、４Ｈ）、７．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、６．８６－６．７０（ｍ、３Ｈ）、５．３７－５．３３（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７２（ｍ、２Ｈ）、４．５４－４．４５（ｍ、２Ｈ）、４．２５－４．１５（ｍ、６Ｈ）、３．４５－３．４１（ｍ、３Ｈ）、３．２８－３．２４（ｍ、３Ｈ）、３．１６－３．１２（ｍ、２Ｈ）、３．０２（ｓ、３Ｈ）、２．８５－２．７７（ｍ、１Ｈ）、２．３７－２．３１（ｍ、５Ｈ）、２．１７－２．１２（ｍ、２Ｈ）、１．９３－１．８９（ｍ、２Ｈ）、１．４３－１．３４（ｍ、９Ｈ）。

【１０９９】

実施例７２：化合物２７２の合成

【１１００】

【化１４８】



【１１０１】

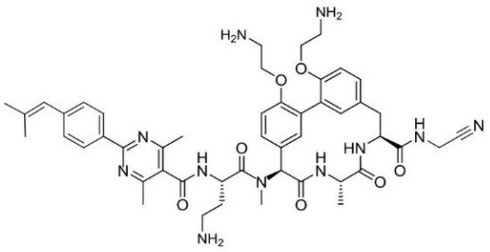
化合物２７２（ギ酸塩）を、実施例６６に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１６．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４５（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、８．２８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．２９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．２４－７．１５（ｍ、４Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９（ｓ、１Ｈ）、６．６９（ｓ、１Ｈ）、６．５０（ｓ、１Ｈ）、５．２６－５．２３（ｍ、１Ｈ）、４．８１－４．７６（ｍ、２Ｈ）、４．３２－４．１７（ｍ、６Ｈ）、３．３１－３．１２（ｍ、８Ｈ）、３．０１（ｓ、３Ｈ）、２．５２（ｓ、６Ｈ）、２．３２－２．１３（ｍ、２Ｈ）、２．００（ｓ、３Ｈ）、１．８６（ｓ、３Ｈ）、１．６３（ｓ、３Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）。

【１１０２】

実施例７３：化合物２７３の合成

【１１０３】

【化１４９】



【１１０４】

化合物２７３（ギ酸塩）を、実施例６６に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０２．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４９（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、８．１９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、７．３０－７．２０（ｍ、４Ｈ）、７．０８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、６．８

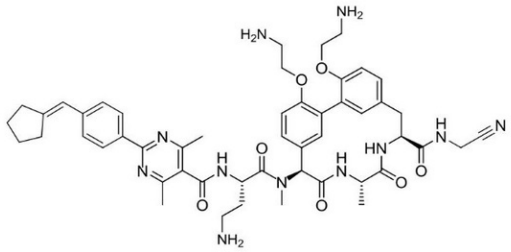
６（ｓ、１Ｈ）、６．６１（ｓ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、６．３５（ｓ、１Ｈ）、５．３５－５．２５（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．４０－４．２０（ｍ、８Ｈ）、３．２８－３．２４（ｍ、２Ｈ）、３．１７－３．１３（ｍ、２Ｈ）、３．０５－２．９５（ｍ、２Ｈ）、３．０１（ｓ、３Ｈ）、２．４６（ｓ、６Ｈ）、２．３５－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．１０（ｍ、１Ｈ）、１．９６（ｓ、３Ｈ）、１．９４（ｓ、３Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【１１０５】

実施例７４：化合物２７４の合成

【１１０６】

【化１５０】



【１１０７】

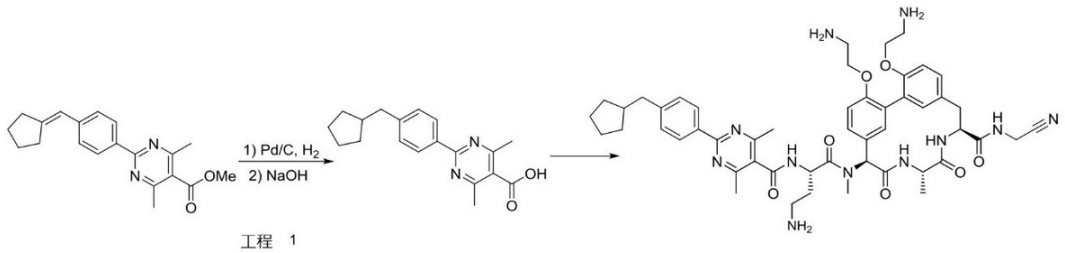
化合物２７４（ギ酸塩）を、実施例６６に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６８２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２８．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．４９（ｂｒ ｓ、３Ｈ）、８．２６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．２９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．２４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．１４－７．０９（ｍ、２Ｈ）、６．８９（ｓ、１Ｈ）、６．６６（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、６．４５（ｓ、１Ｈ）、５．２９－５．２６（ｍ、１Ｈ）、４．７９－４．６０（ｍ、２Ｈ）、４．３４－４．２３（ｍ、６Ｈ）、３．２７－３．００（ｍ、８Ｈ）、３．０２（ｓ、３Ｈ）、２．６７－２．６１（ｍ、２Ｈ）、２．５６－２．４９（ｍ、６Ｈ）、２．５２（ｓ、２Ｈ）、２．３３－２．２８（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．１６（ｍ、１Ｈ）、１．９０－１．８３（ｍ、２Ｈ）、１．７５－１．７１（ｍ、２Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【１１０８】

実施例７５：化合物２７５の合成

【１１０９】

【化１５１】



工程 1

【１１１０】

工程１：メチル２－（４－（シクロペンチリデンメチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩から開始して（実施例７４に記載にされるような）、典型的な水素添加（Ｐｄ／Ｃ、H_2、実施例Ｄ）、およびエステル加水分解（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／H_2O、実施例Ｈ）の条件を適用して、白色固形物として２－（４－（シクロペンチルメチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸を得た。ＬＣ

ＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０１５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１１．０。

【１１１１】

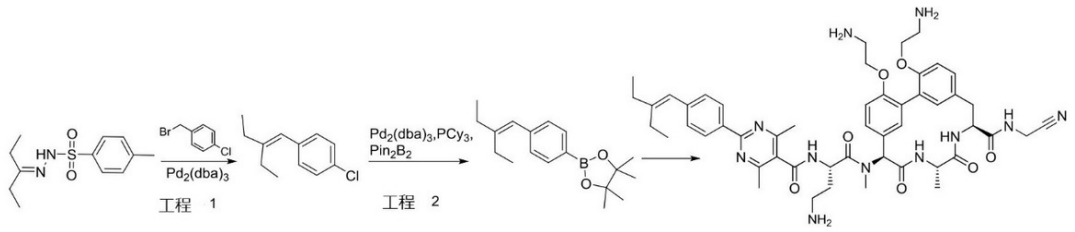
化合物２７５（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－（４－（シクロペンチルメチル）フェニル）－４、６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した：t_R＝０．７４７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３０．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５３（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、８．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３０－７．２２（ｍ、４Ｈ）、７．１３－７．０７（ｍ、２Ｈ）、６．８７（ｓ、１Ｈ）、６．６４（ｓ、１Ｈ）、６．５５（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、５．３４－５．３０（ｍ、１Ｈ）、４．８２－４．７７（ｍ、２Ｈ）、４．３８－４．２６（ｍ、６Ｈ）、３．２９－３．１４（ｍ、８Ｈ）、３．０４（ｓ、３Ｈ）、２．７１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．４７（ｓ、６Ｈ）、２．３４－２．２９（ｍ、１Ｈ）、２．１９－２．１８（ｍ、１Ｈ）、１．７６－１．６０（ｍ、７Ｈ）、１．３７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．３３－１．２６（ｍ、２Ｈ）。

【１１１２】

実施例７６：化合物２７６の合成

【１１１３】

【化１５２】



【１１１４】

工程１：トルエン（４０ｍＬ）中の４－メチル－Ｎ’－（ペンタン－３－イリデン）ベンゼンスルホノヒドラジド（１．０ｇ、３．９ｍｍｏｌ）、１－（ブロモメチル）－４－クロロベンゼン（８８ｍｇ、４．３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、トリ（２－フリル）ホスフィン（１８３ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）、およびｔ－ＢｕＯＬｉ（９４４ｍｇ、１１．８ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で８０℃で１６時間撹拌した。揮発物を減圧したで除去し、残留物をＥｔＯＡｃ（１００ｍｌ）によって取り上げ、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄した。有機質層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテル中の５％のＥｔＯＡｃで溶出することで、無色油として１－クロロ－４－（２－エチルブト－１－エン－１－イル）ベンゼン（２００ｍｇ、２６％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$、４００ＭＨｚ）：７．２８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．１４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、６．１８（ｓ、１Ｈ）、２．２４－２．１４（ｍ、４Ｈ）、１．１４－１．０５（ｍ、６Ｈ）。

【１１１５】

工程２：１，４－ジオキサン（２０ｍｌ）中の１－クロロ－４－（２－エチルブ－１－エン－１－イル）ベンゼン（５００ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（７８３ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１１８ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（８６ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、および酢酸カリウム（７５５ｍｇ、７．７ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で１６時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテル中の０－１％のＥｔＯＡｃで溶出することで、緑がかった油として２－（４－（２－エチルブト－１－エン－１－イル）フェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（４００ｍｇ、５４％の収率）を得た。

【１１１６】

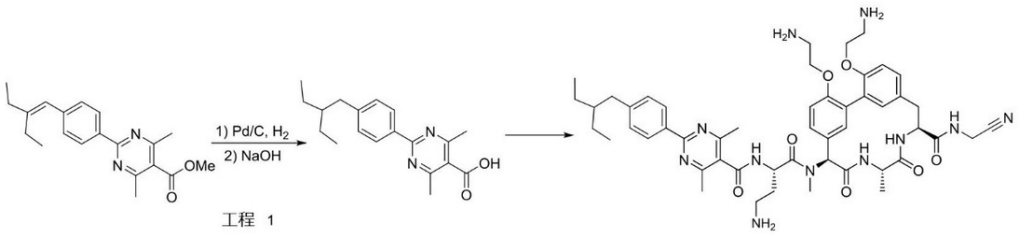
化合物２７６（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－（４－（２－エチルブト－１－エン－１－イル）フェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６４１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３０．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５１（ｓ、２Ｈ）、８．２０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３１－７．２２（ｍ、４Ｈ）、７．０８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、６．８６（ｓ、１Ｈ）、６．６６－６．５１（ｍ、２Ｈ）、６．３２（ｓ、１Ｈ）、５．３３－５．２６（ｍ、１Ｈ）、４．８７－４．７２（ｍ、２Ｈ）、４．３２（ｓ、２Ｈ）、４．２９－４．２０（ｍ、４Ｈ）、３．２９－３．２０（ｍ、４Ｈ）、３．１８－３．１２（ｓ、２Ｈ）、３．０８－２．９８（ｍ、５Ｈ）、２．４７（ｓ、６Ｈ）、２．４０－２．２４（ｍ、５Ｈ）、２．２２－２．１２（ｍ、１Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ、３Ｈ）、１．２０－１．１０（ｍ、６Ｈ）。

【１１１７】

実施例７７：化合物２７７の合成

【１１１８】

【化１５３】



【１１１９】

工程１：メチル２－（４－（２－エチルブト－１－エン－１－イル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（実施例７６に記載されるように調製した）から開始して、典型的な水素添加（Ｐｄ／Ｃ、H_2、実施例Ｄ）、およびエステル加水分解（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／H_2O、実施例Ｈ）の条件を適用して、白色固形物として２－（４－（２－エチルブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸を得た。

【１１２０】

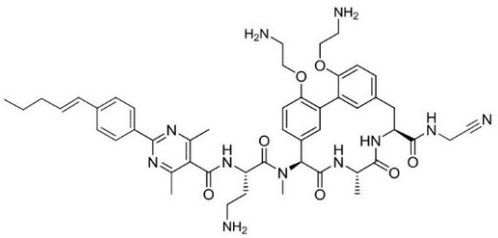
化合物２７７（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－（４－（２－チルブチル）フェニル）－４，６－メチルピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した：t_R＝０．７６７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３２．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、８．２０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３２－７．１８（ｍ、４Ｈ）、７．１５－７．０４（ｍ、２Ｈ）、６．８６（ｓ、１Ｈ）、６．６２（ｓ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．３０－５．２３（ｍ、１Ｈ）、４．７８－４．５５（ｍ、２Ｈ）、４．３４（ｓ、２Ｈ）、４．２７－４．１６（ｍ、４Ｈ）、３．２８－３．１９（ｍ、４Ｈ）、３．１３－３．０５（ｍ、４Ｈ）、３．０１（ｓ、３Ｈ）、２．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．４９（ｓ、６Ｈ）、２．３５－２．２３（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．１２（ｍ、１Ｈ）、１．６４－１．５３（ｍ、１Ｈ）、１．３９－１．３１（ｍ、７Ｈ）、０．９３（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、６Ｈ）。

【１１２１】

実施例７８：化合物２７８の合成

【１１２２】

【化１５４】



【１１２３】

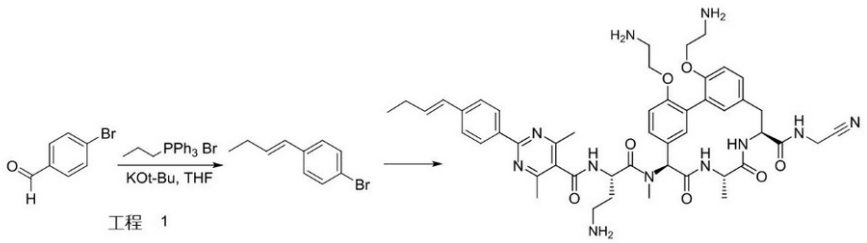
化合物２７８（ギ酸塩）を、実施例５６に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６３１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１６．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．１４－８．１０（ｍ、２Ｈ）、７．４８－７．４０（ｍ、２Ｈ）、７．２６（ｂｒ ｓ、２Ｈ），７．０７－７．００（ｍ、２Ｈ）、６．８３（ｓ、１Ｈ）、６．６６（ｓ、１Ｈ）、６．５０－６．３８（ｍ、３Ｈ）、５．３４－５．３０（ｍ、１Ｈ）、４．７９－４．７４（ｍ、２Ｈ）、４．３０－４．２０（ｍ、６Ｈ）、３．３１－３．１４（ｍ、６Ｈ）、２．９１（ｓ、３Ｈ）、２．９０－２．８０（ｍ、２Ｈ）、２．４５（ｓ、６Ｈ）、２．２８－２．２１（ｍ、４Ｈ）、１．６０－１．５１（ｍ、２Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．０１（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、３Ｈ）。

【１１２４】

実施例７９：化合物２７９の合成

【１１２５】

【化１５５】



【１１２６】

工程１：典型的なウィッティヒ反応条件（実施例１２に記載されるような）を４－ブロモベンズアルデヒドに適用して、無色油として（Ｅ）－１－ブロモ－４－（ブト－１－エン－１－イル）ベンゼンを得た。

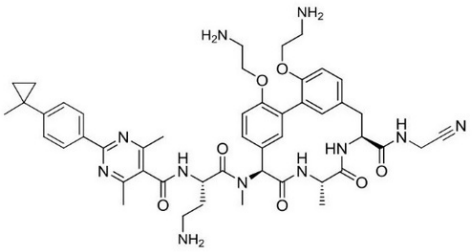
【１１２７】

化合物２７９（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１Ｋおよび（Ｅ）－１－ブロモ－４－（ブト－１－エン－１－イル）ベンゼンから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０２．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．４６（ｂｒ ｓ、１Ｈ）、８．２５－８．２１（ｍ、２Ｈ）、７．４５－７．０５（ｍ、７Ｈ）、６．８８（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．５０－６．４０（ｍ、３Ｈ）、５．７９－５．７３（ｍ、１Ｈ）、５．２７－５．２２（ｍ、１Ｈ）、４．８１－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．３２－４．２０（ｍ、６Ｈ）、３．２４－３．１１（ｍ、６Ｈ）、３．０５－２．９６（ｍ、５Ｈ）、２．５２（ｓ、６Ｈ）、２．４１－２．２７（ｍ、３Ｈ）、２．２０－２．１３（ｍ、１Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．１０（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、３Ｈ）。

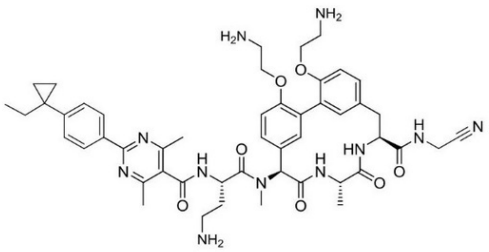
【１１２８】

実施例８０：化合物２８０の合成

【１１２９】
【化１５６】

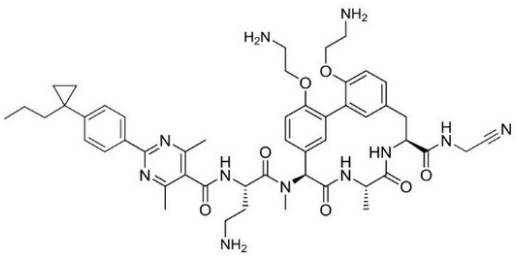


【１１３０】
化合物２８０（ギ酸塩）を、実施例１２および５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５８６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０２．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．３５－８．２０（ｍ、２Ｈ）、７．３６－７．２８（ｍ、３Ｈ）、７．２１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、６．７６（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、６．４６（ｓ、１Ｈ）、５．２６－５．２０（ｍ、１Ｈ）、４．７９－４．７０（ｍ、２Ｈ）、４．３５－４．１９（ｍ、４Ｈ）、４．２１（ｓ、２Ｈ）、３．２６－３．１８（ｍ、４Ｈ）、３．１６－３．０９（ｍ、４Ｈ）、３．０１（ｓ、３Ｈ）、２．５４（ｓ、６Ｈ）、２．３２－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．１３（ｍ、１Ｈ）、１．４７（ｓ、３Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ、３Ｈ）、０．９４（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、０．８４（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）。
【１１３１】
実施例８１：化合物２８１の合成
【１１３２】
【化１５７】

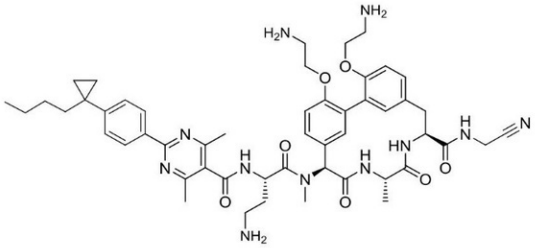


【１１３３】
化合物２８１（ギ酸塩）を、実施例１２および５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１６．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５０（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、８．２０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３０－７．２０（ｍ、２Ｈ）、７．０８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、６．８６（ｓ、１Ｈ）、６．５７（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、５．３５－５．２５（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．４０－４．２０（ｍ、６Ｈ）、３．３０－３．２０（ｍ、４Ｈ）、３．１６－３．１２（ｍ、２Ｈ）、３．０５－２．９５（ｍ、５Ｈ）、２．４８（ｓ、６Ｈ）、２．３５－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．１０（ｍ、１Ｈ）、１．６８（ｑ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、０．９２（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、０．８４（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、０．７８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）。
【１１３４】
実施例８２：化合物２８２の合成

【１１３５】
【化１５８】

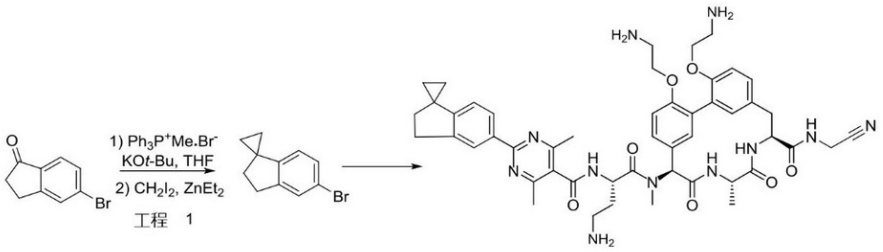


【１１３６】
化合物２８２（ギ酸塩）を、実施例１２および５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３０．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５１（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、８．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３１－７．２５（ｍ、２Ｈ）、７．１０（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、６．８８（ｓ、１Ｈ）、６．６２（ｓ、１Ｈ）、６．５８（ｓ、１Ｈ）、５．３２－５．２８（ｍ、１Ｈ）、４．８２－４．７７（ｍ、３Ｈ）、４．３６（ｓ、２Ｈ）、４．３０－４．２１（ｍ、４Ｈ）、３．３２－３．１０（ｍ、８Ｈ）、３．０４（ｓ、３Ｈ）、２．５０（ｓ、６Ｈ）、２．３５－２．１５（ｍ、２Ｈ）、１．６７－１．６３（ｍ、２Ｈ）、１．４１－１．３１（ｍ、５Ｈ）、０．９２（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、０．８８－０．８４（ｍ、２Ｈ）、０．８０－０．７６（ｍ、２Ｈ）。
【１１３７】
実施例８３：化合物２８３の合成
【１１３８】
【化１５９】



【１１３９】
化合物２８３（ギ酸塩）を、実施例１２および５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７７５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９４４．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．４６（ｂｒｓ、３Ｈ）、８．３１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．４０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．２０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１（ｓ、１Ｈ）、６．８０（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．４４（ｓ、１Ｈ）、５．２５－５．２１（ｍ、１Ｈ）、４．８９－４．８０（ｍ、２Ｈ）、４．３０－４．１８（ｍ、６Ｈ）、３．２５－３．０９（ｍ、８Ｈ）、３．０１（ｓ、３Ｈ）、２．５６（ｓ、６Ｈ）、２．３１－２．２６（ｍ、１Ｈ）、２．１９－２．１４（ｍ、１Ｈ）、１．６５（ｂｒｓ、３Ｈ）、１．３９－１．２６（ｍ、７Ｈ）、０．９１－０．８０（ｍ、５Ｈ）、０．７９－０．７２（ｍ、２Ｈ）。
【１１４０】
実施例８４：化合物２８４の合成

【１１４１】
【化１６０】

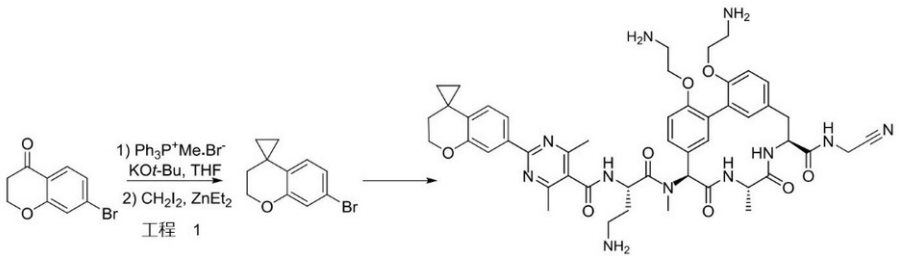


【１１４２】
工程１：５－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－オンから開始して、ウィッティヒおよびシクロプロパン化の条件（実施例１２に記載されるような）に従って、黄色油として５’－ブロモ－２’，３’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，１’インデン］を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．３２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３（ｄｄ，Ｊ＝８．０、１．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．５３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、３．０３（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．１３（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、０．９７－０．９３（ｍ、２Ｈ）、０．８９－０．８７（ｍ、２Ｈ）。

【１１４３】
化合物２８４（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび５’－ブロモ－２’、３’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１、１’－インデン］から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{Ｒ}$＝０．７１１分、［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$＝９３６．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）　δ　８．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、８．１５－８．０２（ｍ、２Ｈ）、７．３１－７．２１（ｍ、２Ｈ）、７．１６－７．０７（ｍ、２Ｈ）、６．９０－６．８１（ｍ、１Ｈ）、６．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、６．７０－６．４７（ｍ、２Ｈ）、５．２８－５．２５（ｍ、１Ｈ）、４．８４－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．３５（ｓ、２Ｈ）、４．２９－４．１９（ｍ、４Ｈ）、３．２９－３．１９（ｍ、４Ｈ）、３．１８－２．９７（ｍ、９Ｈ）、２．４８（ｓ、６Ｈ）、２．３４－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．２８－２．１１（ｍ、３Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．０４－０．９５（ｍ、４Ｈ）。

【１１４４】
実施例８５：化合物２８５の合成

【１１４５】
【化１６１】



【１１４６】
工程１：７－ブロモクロマン－４－オンから開始して、ウィッティヒおよびシクロプロパンの条件（実施例１２に記載されるような）に従って、黄色油として７－ブロモスピロ［クロマン－４、１’－シクロプロパン］を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　６．９６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、６．９５（ｓ、１Ｈ）、６．５１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、４．２８（ｔ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、２Ｈ）、１．８５（ｔ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、２Ｈ）、１．０３（ｔ、Ｊ＝４．４　Ｈｚ、２Ｈ）、０．８６（ｔ、Ｊ＝４．４

Ｈｚ、２Ｈ）。

【１１４７】

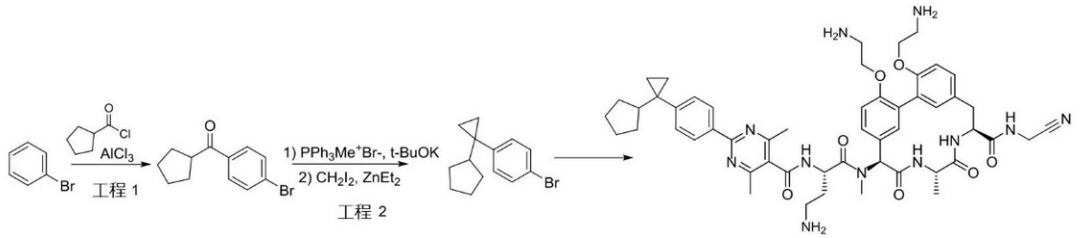
化合物２８５（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび７－ブロモスピロ［クロマン－４、１’－シクロプロパン］から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６８３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３０．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５１（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、７．８０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、７．５３－７．４１（ｍ、１Ｈ）、７．３１－７．２０（ｍ、２Ｈ）、７．１５－６．８９（ｍ、３Ｈ）、６．８５－６．７２（ｍ、２Ｈ）、６．６７（ｓ、１Ｈ）、５．３２－５．２１（ｍ、１Ｈ）、４．８０－４．７０（ｍ、２Ｈ）、４．３７－４．２５（ｍ、８Ｈ）、３．４６－３．３５（ｍ、２Ｈ）、３．２７－３．２０（ｍ、４Ｈ）、３．１８－３．１０（ｍ、２Ｈ）、３．０２（ｓ、３Ｈ）、２．９６－２．８５（ｍ、２Ｈ）、２．３８（ｓ、６Ｈ）、２．３０－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．１９－２．１０（ｍ、１Ｈ）、１．９６－１．８７（ｍ、２Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．２０－１．１２（ｍ、２Ｈ）、１．００－０．９１（ｍ、２Ｈ）。

【１１４８】

実施例８６：化合物２８６の合成

【１１４９】

【化１６２】



【１１５０】

工程１：シクロペンタン　カルボニルクロリド（２．０ｇ、１５ｍｍｏｌ）およびブロモ－ベンゼン（７．１ｇ、４５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＡｌＣｌ３（３．０ｇ、２２．５ｍｍｏｌ）を０℃で徐々に加え、その混合物を２０℃で３時間撹拌した。その混合物を飽和したＮＨ４Ｃｌ水溶液（２０ｍｌ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（１００ｍｌ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテル中の０－５％のＥｔＯＡｃで溶出することで、黄色油として（４－ブロモフェニル）（シクロペンチル）メタノン（１．５６ｇ、４１％の収率）を得た。

【１１５１】

工程２：（４－ブロモフェニル）（シクロペンチル）メタノンから開始して、ウィッティヒおよびシクロプロパン化の条件（実施例１２に記載されるような）に従って、黄色油として１－ブロモ－４－（１－シクロペンチルシクロプロピル）ベンゼンを得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）　δ　７．３９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．１９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、１．８０－１．７５（ｍ、１Ｈ）、１．６３－１．６０（ｍ、２Ｈ）、１．５０－１．４５（ｍ、４Ｈ）、１．１２－１．０７（ｍ、２Ｈ）、０．７１（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、０．６７（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）。

【１１５２】

化合物２８６（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１Ｋおよび１－ブロモ－４－（１－シクロペンチルシクロプロピル）ベンゼンから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９５６．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４７（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、８．２０（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、７．３９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、７．２６（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、７．０９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、６

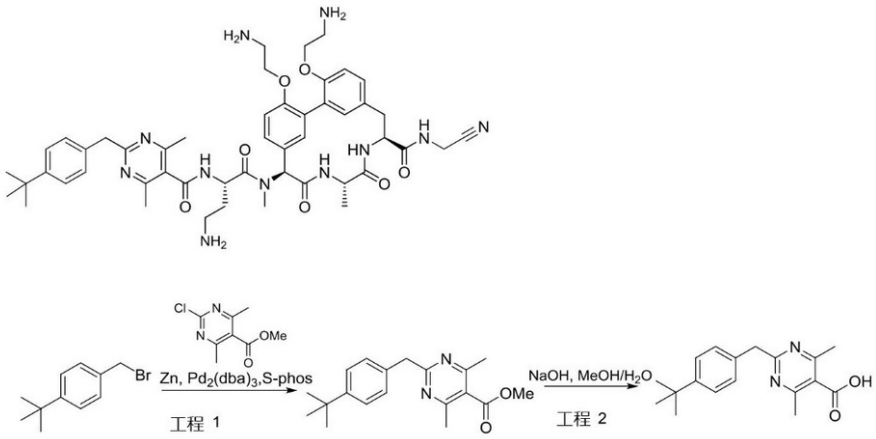
．８７（ｓ、１Ｈ）、６．６４（ｓ、１Ｈ）、６．５０（ｓ、１Ｈ）、５．３２－５．２４（ｍ、１Ｈ）、４．８０－４．７２（ｍ、２Ｈ）、４．３６（ｓ、２Ｈ）、４．２９－４．１７（ｍ、４Ｈ）、３．２９－３．０８（ｍ、８Ｈ）、３．０２（ｓ、３Ｈ）、２．４９（ｓ、６Ｈ）、２．３３－２．２２（ｍ、１Ｈ）、２．２１－２．１２（ｍ、１Ｈ），１．９７－１．８８（ｍ、１Ｈ），１．７４－１．６２（ｍ、２Ｈ）、１．５１（ｂｒｓ、４Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ、３Ｈ）、１．２２（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、０．８１（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、０．７５（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）。

【１１５３】

実施例８７：化合物２８７の合成

【１１５４】

【化１６３】



【１１５５】

工程１：ＤＭＦ（３ｍＬ）中のＺｎ（６８４ｍｇ、１０．５ｍｍｏｌ）、１－（ブロモメチル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゼン（７９２ｍｇ、３．５ｍｍｏｌ）、およびヨウ素（１００ｍｇ）の混合物を、窒素下で２５℃で１時間撹拌し、続いて、メチル２－クロロ－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（実施例５３に記載されるような）（３５０ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’６’－ジメトキシビフェニル（３６ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、およびＰｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（４０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を加えた。結果としてもたらされる混合物を、窒素下で６０℃でさらに３時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテル中の２０％のＥｔＯＡｃで溶出することで、無色油としてメチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンジル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（３５０ｍｇ、５１％の収率）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．３２（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、４．１８（ｓ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、２．５１（ｓ、６Ｈ）、１．３０（ｓ、９Ｈ）。

【１１５６】

工程２：実施例Ｈに記載されるような典型的なエステル加水分解条件（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ）をメチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンジル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩に適用して、白色固形物として２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンジル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸を得た。

【１１５７】

化合物２８７（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１Ｋおよび２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンジル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した：ｔ$_R$＝０．６９４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１８．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）　δ　８．４６（ｂｒｓ、３Ｈ）、７．３１－７．１８（

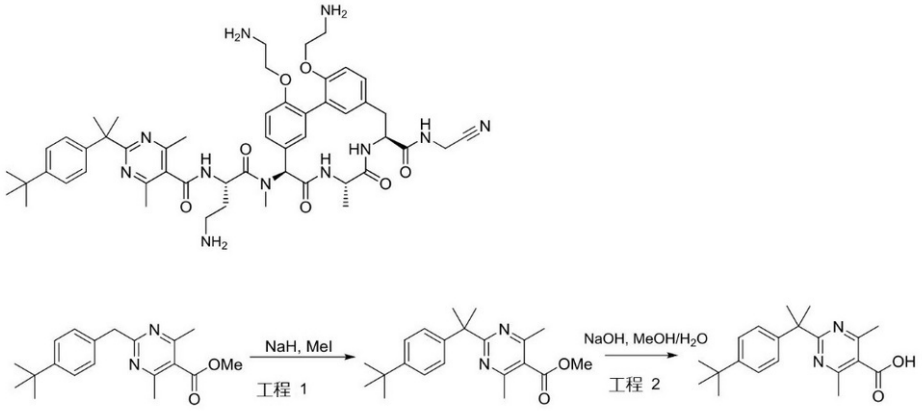
ｍ、７Ｈ）、７．１１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．８０（ｓ、１Ｈ）、６．３８（ｓ、１Ｈ）、５．１７－５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．８３－４．７７（ｍ、２Ｈ）、４．２６－４．１３（ｍ、８Ｈ）、３．３４－３．０５（ｍ、８Ｈ）、２．９７（ｓ、３Ｈ）、２．４９（ｓ、６Ｈ）、２．２５－２．１５（ｍ、１Ｈ）、２．１５－２．０１（ｍ、１Ｈ）、１．３４（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ、３Ｈ）、１．２９（ｓ、９Ｈ）。

【１１５８】

実施例８８：化合物２８８の合成

【１１５９】

【化１６４】



【１１６０】

工程１：ＤＭＦ（５ｍＬ）中のメチル、２－［（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）メチル］－４，６－ジメチル－ピリミジン－５－カルボン酸塩（実施例８７に記載されるような）（１５０．０ｍｇ、０．４８００ｍｍｏｌ）およびＮａＨ（２８．８ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）の混合物を、０℃で２時間撹拌し、続いて、ヨードメタン（２．６ｇ、１８．３ｍｍｏｌ）を加えた。結果としてもたらされる混合物を、２０℃で５時間撹拌した。その反応混合物を、水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬｘ３）で抽出した。組み合わせた有機質層を$MgSO_4$上で乾燥させ、ブライン（５０ｍＬｘ２）で洗浄し、濃縮し、および、残留物を分取ＴＬＣ（溶離液：石油中の１０％のＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．５）によって精製することで、無色油としてメチル２－［１－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－１－メチル－エチル］－４，６－ジメチル－ピリミジン－５－カルボン酸塩（４０ｍｇ、２４．５％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０５０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４１．３。

【１１６１】

工程２：メチル２－［１－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－１－メチル－エチル］－４，６－ジメチル－ピリミジン－５－カルボン酸塩（４０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）から開始して、エステル加水分解条件（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／H_2O、実施例Ｈに記載）に従って、白色固形物として２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）プロパン－２－イル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸（３８ｍｇ、９９％の収率）を得た。

【１１６２】

化合物２８８（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）プロパン－２－イル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した：t_R＝０．７５５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９４６．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４７（ｂｒｓ、４Ｈ）、７．４０－７．２０（ｍ、６Ｈ）、７．１７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６

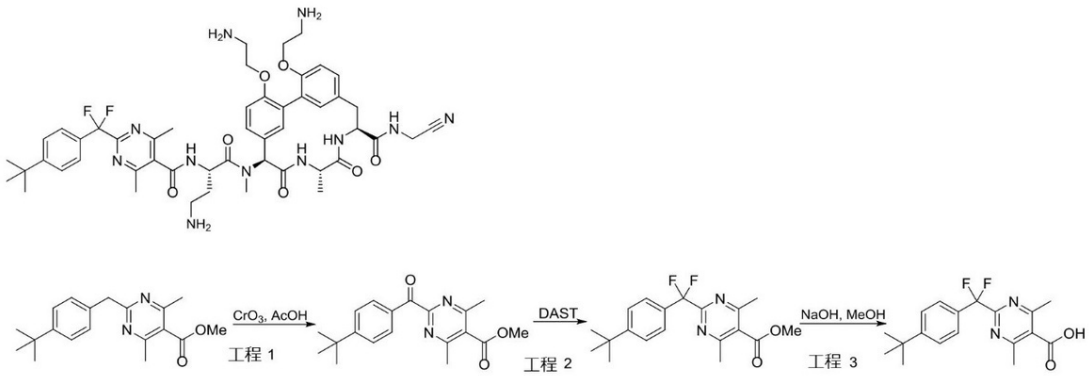
．８２（ｓ、１Ｈ）、６．３７（ｓ、１Ｈ）、５．１７－５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．８０－４．７７（ｍ、１Ｈ）、４．４０－４．１０（ｍ、７Ｈ）、３．３４－３．００（ｍ、８Ｈ）、２．９７（ｓ、３Ｈ）、２．８０－２．７０（ｍ、３Ｈ）、２．４８（ｓ、３Ｈ）、２．２５－２．１５（ｍ、１Ｈ）、２．１５－２．００（ｍ、１Ｈ）、１．７０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．３４－１．２５（ｍ、１５Ｈ）。

【１１６３】

実施例８９：化合物２８９の合成

【１１６４】

【化１６５】



【１１６５】

工程１：酢酸（５ｍＬ）中のメチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンジル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（実施例８８に記載されるように調製した）（２５０ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）およびCrO_3（２４０ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）の混合物を、３０℃で６時間撹拌した。反応混合物を、水（３０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の２０％のＥｔＯＡｃで溶出）によって精製することで、白色固形物としてメチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾイル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（１５０ｍｇ、５７％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９３２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２６．９。

【１１６６】

工程２：メチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾイル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（１２０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）およびジエチルアミノ硫黄トリフルオリド（２ｍＬ）の混合物を５０℃で２時間撹拌した。その反応混合物を、水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物を分取ＴＬＣ（る石油エーテル中の２０％のＥｔＯＡｃで溶出）によって精製することで、白色固形物としてメチル２－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ジフルオロメチル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（８０ｍｇ、６２％の収率）を得た。工程３：典型的なエステル加水分解条件（実施例Ｈに記載されるようなＮａＯＨおよびＭｅＯＨ／H_2O）を、メチル２－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ジフルオロメチル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩に適用し、白色固形物として２－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ジフルオロメチル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８９９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３４．９。

【１１６７】

化合物２８９（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ジフルオロメチル）－４，６－ジメチルピリミジン－

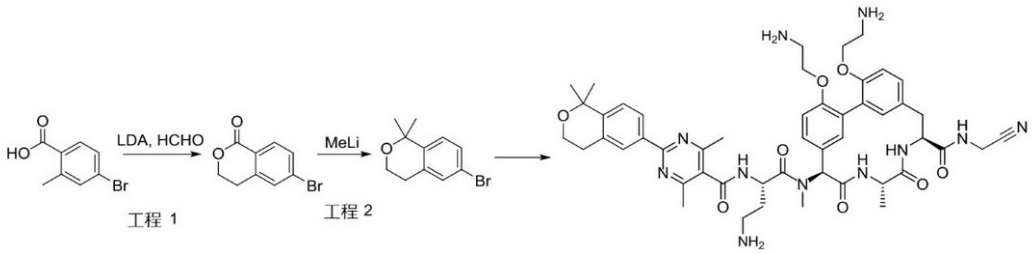
５－カルボン酸から白色固形物として調製した：t_R＝０．７４８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９５４．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ$_4$） δ ８．５１（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、７．５４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．４８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３０－７．２０（ｍ、２Ｈ）、７．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、６．９０（ｓ、１Ｈ）、６．８３（ｓ、１Ｈ）、６．３８（ｓ、１Ｈ）、５．２０－５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．７９－４．７５（ｍ、１Ｈ）、４．２５－４．１５（ｍ、７Ｈ）、３．３５－３．３２（ｍ、１Ｈ）、３．２０－３．０５（ｍ、７Ｈ）、２．９７（ｓ、３Ｈ）、２．５６（ｓ、６Ｈ）、２．３０－２．２０（ｍ、１Ｈ）、２．１５－２．０５（ｍ、１Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．３２（ｓ、９Ｈ）。

【１１６８】

実施例９０：化合物２９０の合成

【１１６９】

【化１６６】



【１１７０】

工程１：ＬＤＡ（ＴＨＦ中の２Ｎ、３５ｍＬ）の溶液に、４－ブロモ－２－メチル安息香酸（５．０ｇ、２３．２ｍｍｏｌ）を１５分にわたって加え、反応混合物を－４０℃で３０分間撹拌した。１５℃まで温めた後に、内部温度（氷水槽）を１８℃より下に維持しながらＨＣＨＯ（２．７ｇ、９３ｍｍｏｌ）を加えた。結果としてもたらされる混合物を１５℃で２時間撹拌し、次に０℃に冷却し、続いて３ＮのＨＣｌ水溶液をｐＨ＜３になるまで加えた。その後、上記の混合物をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出し、および、組み合わせた有機質層をおよそ５０ｍＬに濃縮し、Ａｍｂｅｒｌｙｓｔ（登録商標） １５イオン交換樹脂（１．５ｇ）を加え、その混合物を４８℃で１４時間撹拌した。揮発性を除去し、および、残留物をシリカゲルカラムによって精製し、石油エーテル中の２０－３０％のＥｔＯＡｃで溶出することで、黄淡色固形物として６－ブロモイソクロマン－１－オン（１．５ｇ、２８％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．９７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．５５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．４６（ｓ、１Ｈ）、４．５５（ｔ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、２Ｈ）、３．０６（ｔ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、２Ｈ）。

【１１７１】

工程２：ＴＨＦ（１０ｍｌ）中の６－ブロモイソクロマン－１－オン（８００ｍｇ、３．５ｍｍｏｌ）の溶液に、－７８℃でＭｅＭｇＢｒ（Ｅｔ$_2$Ｏ中の３Ｎ溶液、８．２ｍＬ）を加えた。その混合物を、同じ温度で０．５時間撹拌した；その後、撹拌しながら２０℃まで温めて、さらに１時間撹拌した。その反応混合物を、冷飽和したＮＨ４Ｃｌ水溶液（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空内で蒸発させ、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーで精製し、石油エーテル中の５０－６０％のＥｔＯＡｃで溶出することで、白色固形物として６－ブロモ－１，１－ジメチルイソクロメン（６００ｍｇ、７１％の収率）を得た。

【１１７２】

化合物２９０（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび６－ブロモ－１，１－ジメチルイソクロメンから白色

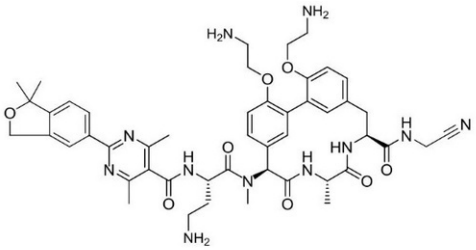
固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５３２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３２．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．１０－７．９５（ｍ、２Ｈ）、７．３３－７．１８（ｍ、３Ｈ）、７．１３－６．９５（ｍ、２Ｈ）、６．８３（ｓ、１Ｈ）、６．６３（ｓ、１Ｈ）、６．４８（ｓ、１Ｈ）、５．３５－５．２５（ｍ、１Ｈ）、４．８２－４．７０（ｍ、２Ｈ）、４．４８－４．３０（ｍ、４Ｈ）、４．２５（ｓ、２Ｈ）、３．９８（ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．３０－３．２８（ｍ、２Ｈ）、３．２４（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、３．１４（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、３．０２（ｓ、３Ｈ）、２．９７－２．６２（ｍ、４Ｈ）、２．４４（ｓ、６Ｈ）、２．３３－２．１６（ｍ、２Ｈ）、１．５７（ｓ、６Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【１１７３】

実施例９１：化合物２９１の合成

【１１７４】

【化１６７】



【１１７５】

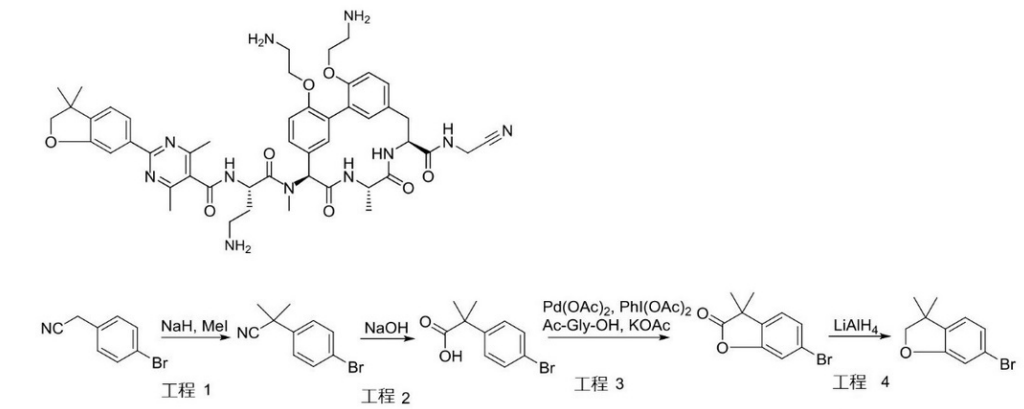
化合物２９１（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６７４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１８．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５３（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、８．１０－８．０４（ｍ、３Ｈ）、７．２５－７．２１（ｍ、２Ｈ）、７．０６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、６．８２（ｓ、１Ｈ）、６．６８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、５．３１－５．２７（ｍ、２Ｈ）、４．８０－４．７５（ｍ、３Ｈ）、４．２６－４．１７（ｍ、６Ｈ）、３．３１－３．２５（ｍ、１Ｈ）、３．１７－３．１３（ｍ、７Ｈ）、３．０９（ｓ、３Ｈ）、２．３９（ｓ、６Ｈ）、２．２３－２．１５（ｍ、１Ｈ）、２．１２－２．０５（ｍ、１Ｈ）、１．５１（ｓ、６Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【１１７６】

実施例９２：化合物２９２の合成

【１１７７】

【化１６８】



【１１７８】

工程１：典型的なアルキル化（ＮａＨ、ＭｅＩ）条件（実施例８８に記載されるような）を１－ブロモ－４－（イソシアノメチル）ベンゼンに適用して、黄色油として１－ブロモ－４－（２－イソシアノプロパン－２－イル）ベンゼンを得た。

【１１７９】

工程２：ＥｔＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$（４０ｍＬ、ｖ／ｖ＝１／１）中の１－ブロモ－４－（２－イソシアノプロパン－２－イル）ベンゼン（１．７７ｇ、７．９ｍｍｏｌ）およびＮａＯＨ（９４８ｍｇ、２３．７ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１６時間撹拌した。揮発性を除去し、および、残留物をｐＨ＝４になるまでａｑ　１Ｎ　ＨＣｌで処理し、その後、ＥｔＯＡｃ（３ｘ３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（２×８０ｍＬ）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$上で乾燥させ、真空内で蒸発させることで、黄色の固体として２－（４－ブロモフェニル）－２－メチルプロパン酸（１．９ｇ、９９％の収率）を得た。

【１１８０】

工程３：ｔｅｒｔ－ブタノール（１０ｍｌ）中の２－（４－ブロモフェニル）－２－メチルプロパン酸（１．０ｇ、４．１ｍｍｏｌ）、ＰｈＩ（ＯＡｃ）２（２．０ｇ、６．２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）２（４６ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、２－アセツル酸（１４４ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）、および$Ｋ_2ＣＯ_3$（８０７ｍｇ、８．２ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で２０時間撹拌した。揮発物を除去し、および、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって浄化し、石油エーテル中の０－１０％のＥｔＯＡｃで溶出することで、オフホワイト固体として６－ブロモ－３，３－ジメチルベンゾフラン－２（３Ｈ）－オン（２６０ｍｇ、２６％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－$ｄ_4$）　δ　７．３７（ｓ、１Ｈ）、７．３６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、１．４７（ｓ、６Ｈ）。

【１１８１】

工程４：ＴＨＦ（１ｍｌ）中の水素化アルミニウムリチウム（４９ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）の溶液に、６－ブロモ－３，３－ジメチルベンゾフラン－２（３Ｈ）－オン（２６０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、その混合物を２５℃で２時間撹拌した。その反応混合物を飽和したＮＨ４Ｃｌ水溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、および、残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の３０％の酢酸エチルで溶出、Ｒｆ＝０．５）によって精製することで、オフホワイト固体として６－ブロモ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン（１８０ｍｇ、７４％の収率）を得た。

【１１８２】

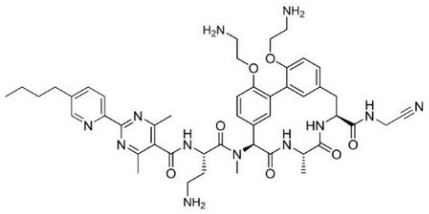
化合物２９２（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび６－ブロモ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾフランから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：$ｔ_Ｒ$＝０．６８８分、$[Ｍ＋Ｈ]^+$＝９１８．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－$ｄ_4$）　δ　８．５３（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、７．９２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．４９－７．３８（ｍ、１Ｈ）、７．３２－７．２６（ｍ、１Ｈ）、７．２４－７．１９（ｍ、１Ｈ）、７．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．００－６．９３（ｍ、１Ｈ）、６．８９－６．６６（ｍ、３Ｈ）、６．１３（ｂｒｓ、１Ｈ）、５．３９－５．３１（ｍ、１Ｈ）、４．８０－４．７０（ｍ、２Ｈ）、４．５１－４．３３（ｍ、２Ｈ）、４．３３－４．１６（ｍ、６Ｈ）、３．４０－３．３３（ｍ、２Ｈ）、３．２０－３．０５（ｍ、４Ｈ）、３．０２（ｓ、３Ｈ）、２．８８－２．６７（ｍ、２Ｈ）、２．３１（ｓ、６Ｈ）、２．２３－１．９８（ｍ、２Ｈ）、１．４３－１．３０（ｍ、９Ｈ）。

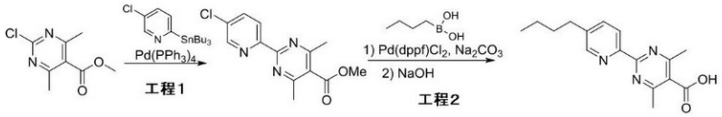
【１１８３】

実施例９３：化合物２９３の合成

【１１８４】

【化１６９】





【１１８５】

工程１：トルエン（６ｍＬ）中のメチル２－クロロ－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（実施例５３に記載）（２００ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、５－クロロ－２－（トリブチルスタンニル）ピリジン（４００ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ＰＰｈ３）４（１１５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１１０℃で１６時間撹拌した。揮発物を除去し、および、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって浄化し、石油エーテル中の０－５０％のＥｔＯＡｃで溶出することで、白色固形物としてメチル２－（５－クロロピリジン－２－イル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（１４０ｍｇ、５１％の収率）を得た。

【１１８６】

工程２：メチル２－（５－クロロピリジン－２－イル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩から開始して、実施例Ｈに記載されるような、典型的なスズキカップリング、およびエステル加水分解の条件に従って、白色固形物として２－（５－ブチルピリジン－２－イル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸を得た。

【１１８７】

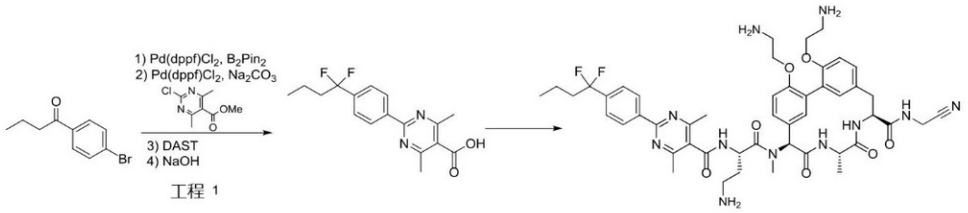
化合物２９３（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－（５－ブチルピリジン－２－イル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した：t_R＝０．６３６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０５．８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．８５（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．４２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．７６－７．７２（ｍ、１Ｈ）、７．２９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．２４－７．２０（ｍ、１Ｈ）、６．８６－６．５９（ｍ、４Ｈ）、５．４５－５．３６（ｍ、１Ｈ）、４．７９－４．７０（ｍ、２Ｈ）、４．６７－４．４１（ｍ、２Ｈ）、４．３１－４．１５（ｍ、４Ｈ）、３．５９－３．３４（ｍ、４Ｈ）、３．３０－３．０３（ｍ、４Ｈ）、３．０１（ｓ、３Ｈ）、２．７６（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．３７（ｓ、６Ｈ）、２．２７－２．００（ｍ、２Ｈ）、１．７９－１．６７（ｍ、２Ｈ）、１．５５－１．４４（ｍ、２Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．０４（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【１１８８】

実施例９４：化合物２９４の合成

【１１８９】

【化１７０】



【１１９０】

工程１：１－（４－ブロモフェニル）ブタノ－１－オンから開始して、典型的なスズキホウ素化（ｂｏｒｙｌａｔｉｏｎ）、スズキジフッ素化（実施例８９に記載）、およびエステル加水分解（ＮａＯＨ（ＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$））の条件を適用し、白色固形物として２－（４－（１，１－ジフルオロブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：$ｔ_R$＝０．８４４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２０．９。

【１１９１】

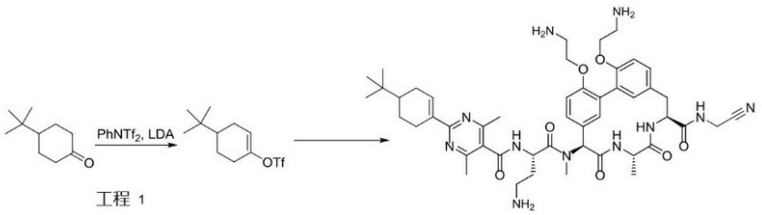
化合物２９４（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－（４－（１，１－ジフルオロブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した。$ｔ_R$＝０．７２５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９４０．５；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－$ｄ_4$）　δ　８．３７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．５５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３２－７．２２（ｍ、２Ｈ）、７．０８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、６．８６（ｓ、１Ｈ）、６．５６（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、５．３１－５．２５（ｍ、１Ｈ）、４．８２－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．４４－４．２０（ｍ、６Ｈ）、３．３８－３．３２（ｍ、３Ｈ）、３．１８－３．１３（ｍ、３Ｈ）、３．０７－２．９６（ｍ、５Ｈ）、２．４９（ｓ、６Ｈ）、２．３５－２．０９（ｍ、４Ｈ）、１．５２－１．４２（ｍ、２Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、０．９８（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【１１９２】

実施例９５：化合物２９５の合成

【１１９３】

【化１７１】



【１１９４】

工程１：ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の４－（ｔｅｒｔ－ブチル）シクロヘキサン－１－オン（１．５４ｇ、１０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬＤＡ（ＴＨＦ中の２Ｎ、５．５ｍＬ）を－７８℃で液滴で加え、その混合物を同じ温度で２時間撹拌し、続いて、ＰｈＮＴｆ２（３．９ｇ、１１ｍｍｏｌ）を加えた。結果としてもたらされる混合物を、２０℃で１２時間撹拌した。その反応混合物をｐＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）で希釈し、ブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機質層を$Ｎａ_2ＳＯ_4$上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中の５％のＥｔＯＡｃで溶出することで、無色油として４－（ｔｅｒｔ－ブチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル　トリフルオロメタンスルフォナート（８００ｍｇ、２８％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－$ｄ_4$）：δ　５．７４（ｔ、Ｊ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、２．４

０－２．１０（ｍ、３Ｈ）、２．００－１．８５（ｍ、２Ｈ）、１．４０－１．２０（ｍ、２Ｈ）、０．８７（ｓ、９Ｈ）。

【１１９５】

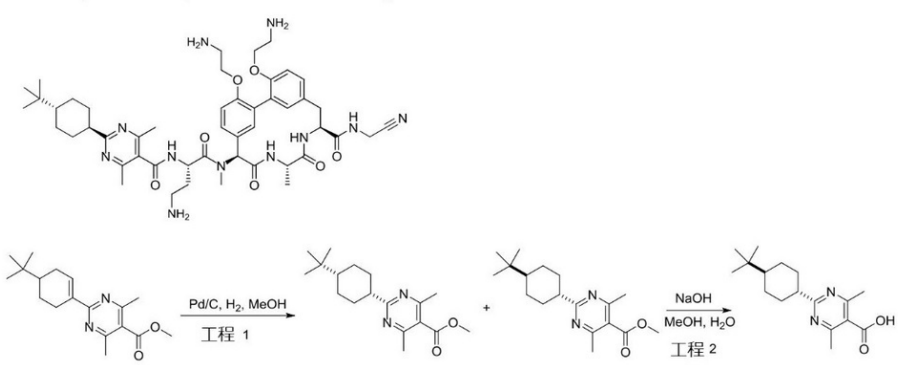
化合物２９５（ギ酸塩）を、実施例５３および１０に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび４－（ｔｅｒｔ－ブチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル　トリフルオロメタンスルフォナートから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０８．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５６（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、７．３０－７．１５（ｍ、４Ｈ）、７．１２－７．０５（ｍ、１Ｈ）、６．８５（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．６８（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．４５（ｂｒｓ、１Ｈ）、５．２０－５．１０（ｍ、１Ｈ）、４．７９－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．４０－４．１０（ｍ、６Ｈ）、３．３３－３．０５（ｍ、８Ｈ）、２．９８（ｓ、３Ｈ）、２．９０－２．６０（ｍ、１Ｈ）、２．４４（ｓ、６Ｈ）、２．４０－１．９０（ｍ、７Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．２３－１．０５（ｍ、１Ｈ）、０．９８（ｓ、９Ｈ）。

【１１９６】

実施例９６：化合物２９６の合成

【１１９７】

【化１７２】



【１１９８】

工程１：ＭｅＯＨ（１００ｍｌ）中の２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルシクロヘキセン－１－イル）－４，６－ジメチル－ピリミジン－５－カルボン酸塩（実施例９５に記載）（２５０ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）および１０％のＰｄ／Ｃ（８８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の混合物を、H_2下で１５℃で５時間撹拌した。揮発物を除去し、残留物を精製し、シスおよびトランスの立体異性体を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の１０％のＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．７）によって分離することで、白色固形物として（シス）－メチル２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルシクロヘキシル）－４，６－ジメチル－ピリミジン－５－カルボン酸塩（７０ｍｇ、２８％の収率）ならびに（トランス）－メチル２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルシクロヘキシル）－４，６－ジメチル－ピリミジン－５－カルボン酸塩（１００ｍｇ、４０％の収率）を得た。

【１１９９】

工程２：（トランス）－メチル２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルシクロヘキシル）－４，６－ジメチル－ピリミジン－５－カルボン酸塩（７０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）から開始して、典型的なエステル加水分解の条件（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／H_2O）に従って、白色固形物として（トランス）－４－ｔｅｒｔ－ブチルシクロヘキシル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸（６５ｍｇ、９７％の収率）を得た。

【１２００】

化合物２９６（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび（トランス）－４－ｔｅｒｔ－ブチルシクロヘキシル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した。Ｌ

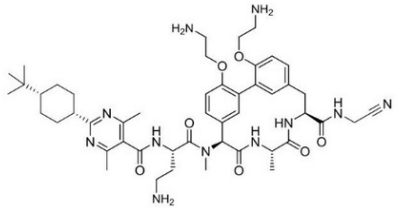
ＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１０．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５６（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、７．２９－７．２６（ｍ、２Ｈ）、７．１９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．８２（ｓ、１Ｈ）、６．３８（ｓ、１Ｈ）、５．２０－５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．７９－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．４０－４．１０（ｍ、６Ｈ）、３．３３－３．０５（ｍ、８Ｈ）、２．９７（ｓ、３Ｈ）、２．７５－２．６５（ｍ、１Ｈ）、２．４９（ｓ、６Ｈ）、２．３０－２．０５（ｍ、２Ｈ）、２．００－１．８５（ｍ、４Ｈ）、１．７０－１．５５（ｍ、２Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．２５－１．０５（ｍ、３Ｈ）、０．９１（ｓ、９Ｈ）。

【１２０１】

実施例９７：化合物２９７の合成

【１２０２】

【化１７３】



【１２０３】

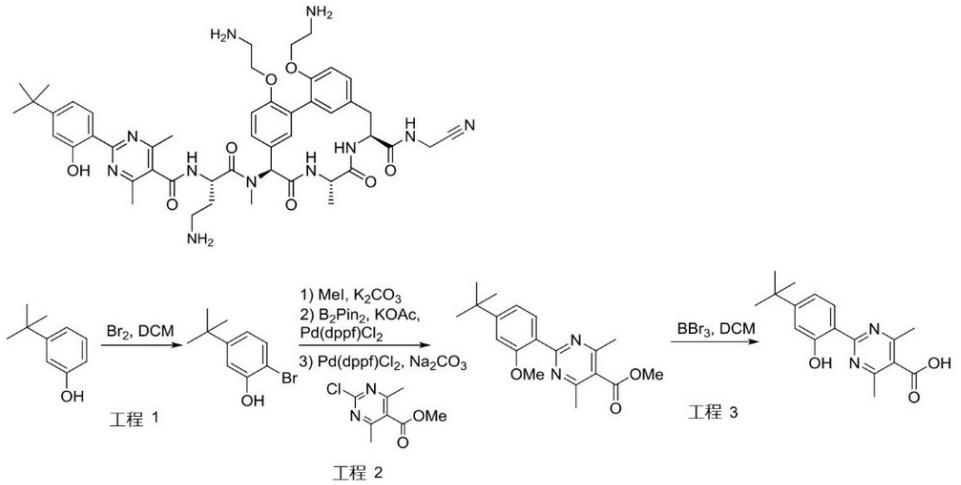
化合物２９７（ギ酸塩）を、実施例９６に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび（シス）－２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルシクロヘキシル）－４，６－ジメチル－ピリミジン－５－カルボン酸塩メチルから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１０．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５０（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、７．２８－７．２６（ｍ、２Ｈ）、７．１８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ），、６．９０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．８２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．３９（ｓ、１Ｈ）、５．２０－５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．７９－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．４０－４．１０（ｍ、６Ｈ）、３．２５－３．０５（ｍ、８Ｈ）、２．９８（ｓ、３Ｈ）、２．５５（ｓ、６Ｈ）、２．５５－２．４０（ｍ、２Ｈ）、２．３０－２．００（ｍ、２Ｈ）、１．７５－１．６０（ｍ、２Ｈ）、１．６０－１．５０（ｍ、２Ｈ）、１．４０－１．２０（ｍ、３Ｈ）、１．３８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．２０－１．０５（ｍ、１Ｈ）、０．８１（ｓ、９Ｈ）。

【１２０４】

実施例９８：化合物２９８の合成

【１２０５】

【化１７４】



【１２０６】

工程１：ＤＣＭ（２０ｍｌ）中の３－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェノール（１．５ｇ、１０ｍｍｏｌ）の溶液に、３５℃より下の反応温度を維持しながら、ＤＣＭ（５ｍｌ）中の臭素（０．５１ｍＬ、１０ｍｍｏｌ）の溶液を１５分にわたって加えた。その後、反応混合物を撹拌しながら５％のＮａ２Ｓ２ＳＯ３水溶液（１５ｍＬ）でクエンチした。有機質層を分離し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、および、残留物をシリカ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中の０－５％のＥｔＯＡｃで溶出することで、無色油として２－ブロモ－５－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェノール（１．６ｇ、７０％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$） δ ７．３７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．０７（ｓ、１Ｈ）、６．８５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、５．４４（ｓ、１Ｈ）、１．３０（ｓ、９Ｈ）。

【１２０７】

工程２：２－ブロモ－５－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェノールから開始して、典型的なアルキル化（実施例２１に記載）、スズキホウ素化およびスズキカップリングの条件（実施例１０に記載）を適用して、黄色油としてメチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－メトキシフェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２９．０。

【１２０８】

工程３：ＤＣＭ（１０ｍｌ）中の２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－メトキシフェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（１５０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＢＢｒ３（８７μＬ、０．９１ｍｍｏｌ）を加え、および、その混合物を０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を５％のＮａ２Ｓ２ＳＯ３水溶液（１　ｍｌ）でクエンチし、有機質層を分離し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をＨＰＬＣによって精製することで、黄色の固体として２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－ヒドロキシフェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸（５０ｍｇ、３６．４％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３００．９。

【１２０９】

化合物２９８（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－ヒドロキシフェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した：t_R＝０．７３０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２０．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５０（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、８．３４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．３０－７．２５（ｍ、２Ｈ）、７．０２－６．９８（ｍ、２Ｈ）、６．８２（ｓ、１Ｈ）、６．６９（ｂｒｓ、１Ｈ）、５．３

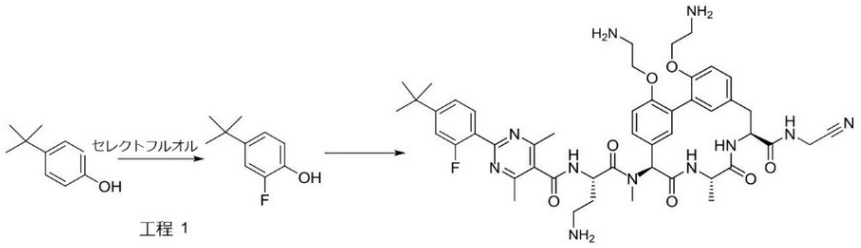
５－５．３１（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７８（ｍ、２Ｈ）、４．３２－４．１２（ｍ、６Ｈ）、３．３８－３．３４（ｍ、２Ｈ）、３．１６－３．１２（ｍ、４Ｈ）、３．０２（ｓ、３Ｈ）、３．００－２．９０（ｍ、２Ｈ）、２．４３（ｓ、６Ｈ）、２．３１－２．１０（ｍ、２Ｈ）、１．４０－１．３５（ｍ、１２Ｈ）。

【１２１０】

実施例９９：化合物２９９の合成

【１２１１】

【化１７５】



【１２１２】

工程１：ＭｅＯＨ（ｍｌ）中の４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェノール（２．０ｇ、１３ｍｍｏｌ）およびセレクトフルオル（５．２ｇ、１４．６ｍｍｏｌ）の混合物を、８５℃４時間撹拌した。揮発物を除去し、および、残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）によって取り上げ、ブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテル中の０－１０％のＥｔＯＡｃで溶出することで、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－フルオロフェノール（９００ｍｇ、４０％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$） δ ７．１２－７．００（ｍ、２Ｈ）、６．９６－６．８９（ｍ、１Ｈ）、５．０４（ｓ、１Ｈ）、１．２９（ｓ、９Ｈ）。

【１２１３】

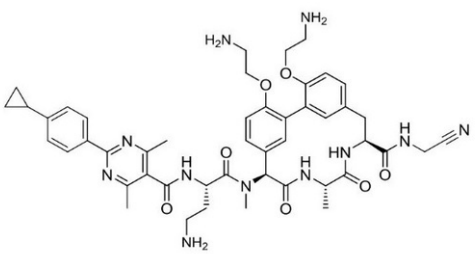
化合物２９９（ギ酸塩）を、実施例１０および５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－フルオロフェノールから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１１分、$[M+H]^+$＝９２２．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$MeOH-d_4$） δ ８．５１（ｂｒ ｓ、３Ｈ）、７．８５－７．８２（ｍ、１Ｈ）、７．３６－７．０５（ｍ、６Ｈ）、６．８８（ｓ、１Ｈ）、６．６８（ｓ、１Ｈ）、６．５１（ｓ、１Ｈ）、５．３０－５．２４（ｍ、１Ｈ）、４．８０－４．７０（ｍ、２Ｈ）、４．３０－４．２０（ｍ、６Ｈ）、３．３２－３．００（ｍ、８Ｈ）、２．９５（ｓ、３Ｈ）、２．５６（ｓ、６Ｈ）、２．３５－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．２５－２．１５（ｍ、１Ｈ）、１．３８（ｓ、９Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ、３Ｈ）。

【１２１４】

実施例１００：化合物３００の合成

【１２１５】

【化１７６】



【１２１６】

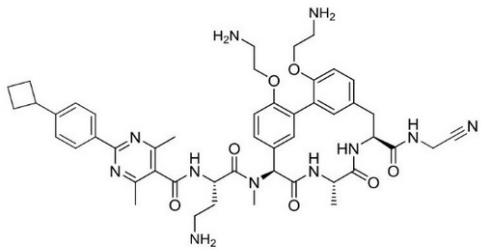
化合物３００（ギ酸塩）を、実施例５６に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６８３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８８．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５２（ｂｒ ｓ、１Ｈ）、８．１０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、７．２６（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、７．１５－７．０１（ｍ、４Ｈ）、６．８４（ｓ、１Ｈ）、６．６２（ｓ、１Ｈ）、６．５１（ｓ、１Ｈ）、５．３３－５．２７（ｍ、１Ｈ）、４．８０－４．７２（ｍ、１Ｈ）、４．３６（ｂｒｓ、３Ｈ）、４．２７－４．２３（ｍ、４Ｈ）、３．２９－３．２６（ｍ、２Ｈ）、３．２２－３．０６（ｍ、６Ｈ）、３．０２（ｓ、３Ｈ）、２．９９－２．９０（ｍ、２Ｈ）、２．４３（ｓ、６Ｈ）、２．３３－２．２３（ｍ、１Ｈ）、２．２１－２．１０（ｍ、１Ｈ）、２．０３－１．９３（ｍ、１Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．１０－１．０３（ｍ、２Ｈ）、０．８１－０．７５（ｍ、２Ｈ）。

【１２１７】

実施例１０１：化合物３０１の合成

【１２１８】

【化１７７】



【１２１９】

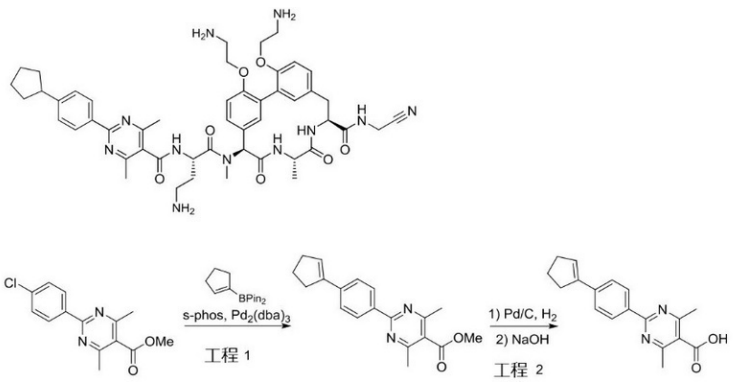
化合物３０１（ギ酸塩）を、実施例５６に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０２．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５３（ｂｒ ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、２Ｈ）、７．２８－７．２３（ｍ、４Ｈ）、７．０７－６．９５（ｍ、２Ｈ）、６．８３（ｓ、１Ｈ）、６．６７（ｓ、１Ｈ）、６．４６（ｓ、１Ｈ）、５．３３－５．２９（ｍ、１Ｈ）、４．７９－４．７４（ｍ、２Ｈ）、４．３２－４．１９（ｍ、６Ｈ）、３．６８－３．５８（ｍ、１Ｈ）、３．２２－３．０６（ｍ、７Ｈ）、３．０２（ｓ、３Ｈ）、２．４７－２．３８（ｍ、２Ｈ）、２．４２（ｓ、６Ｈ）、２．３２－２．０４（ｍ、６Ｈ）、１．９７－１．８８（ｍ、１Ｈ）、１．３４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【１２２０】

実施例１０２：化合物３０２の合成

【１２２１】

【化１７８】



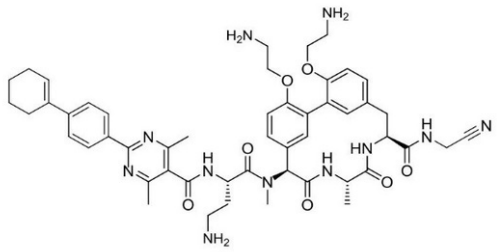
【１２２２】
工程１：１，４－ジオキサン／H_2O（６ｍＬ、ｖ／ｖ＝５／１）中のメチル、２－（４－クロロフェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ、実施例５６に記載）、２－（シクロペント－１－エン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（９１ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（８．３ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、Ｓ－ｐｈｏｓ（７．４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、およびK_3PO_4（２３０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2下で１１０℃で１６時間撹拌した。濾過後、揮発物を減圧下で除去し、および残留物を分取ＴＬＣ（溶離剤：ＥｔＯＡｃ石油エーテル＝１：１０）によって精製することで、白色固形物としてメチル２－（４－（シクロペンタ－１－エン－１－イル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（１１０ｍｇ、９９％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９６９分、$[M+H]^+$＝３０９．３。

【１２２３】
工程２：メチル２－（４－（シクロペンタ－１－エン－１－イル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩から開始して、水素添加（実施例Ｄに記載されるような）およびエステル加水分解（実施例Ｈに記載されるような）の条件に従って、白色固形物として２－（４－シクロペンチルフェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９８６分、$[M+H]^+$＝２９７．０

【１２２４】
化合物３０２（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－（４－シクロペンチルフェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．７２７分、$[M+H]^+$＝９１６．４；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５０（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、８．３４－８．３０（ｍ、２Ｈ）、７．４０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ、２Ｈ）、７．３７－７．２９（ｍ、２Ｈ）、７．２２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ、２Ｈ）、７．１３－７．０８（ｍ、２Ｈ）、６．５１（ｂｒｓ、１Ｈ）、５．２８－５．２２（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．３５－４．２３（ｍ、６Ｈ）、３．２６－３．００（ｍ、８Ｈ）、３．０１（ｓ、３Ｈ）、２．５７（ｓ、６Ｈ）、２．３３－２．１３（ｍ、４Ｈ）、１．９５－１．６２（ｍ、７Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【１２２５】
実施例１０３：化合物３０３の合成

【１２２６】
【化１７９】



【１２２７】
化合物３０３（ギ酸塩）を、実施例３０２に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６１０分、$[M+H]^+$＝９２８．５；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４７（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、８．３７－８．３１（ｍ、２Ｈ）、７．５２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３３－７．１７（ｍ、３Ｈ）、７

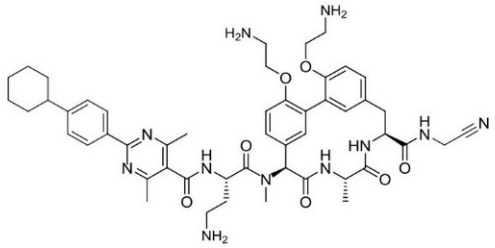
．１６－７．０１（ｍ、２Ｈ）、６．７９（ｓ、１Ｈ）、６．５０（ｓ、１Ｈ）、６．２９（ｓ、１Ｈ）、５．２９－５．１８（ｍ、１Ｈ）、４．８３－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．２５－４．１０（ｍ、４Ｈ）、４．２０（ｓ、２Ｈ）、３．５６－３．３６（ｍ、１Ｈ）、３．２９－２．９９（ｍ、１０Ｈ）、２．５５（ｓ、６Ｈ）、２．５１－２．４５（ｍ、２Ｈ）、２．３６－２．２４（ｍ、３Ｈ）、２．２２－２．１１（ｍ、１Ｈ）、１．９０－１．８０（ｍ、２Ｈ）、１．７５－１．６５（ｍ、２Ｈ）、１．４４－１．３５（ｍ、３Ｈ）。

【１２２８】

実施例１０４：化合物３０４の合成

【１２２９】

【化１８０】



【１２３０】

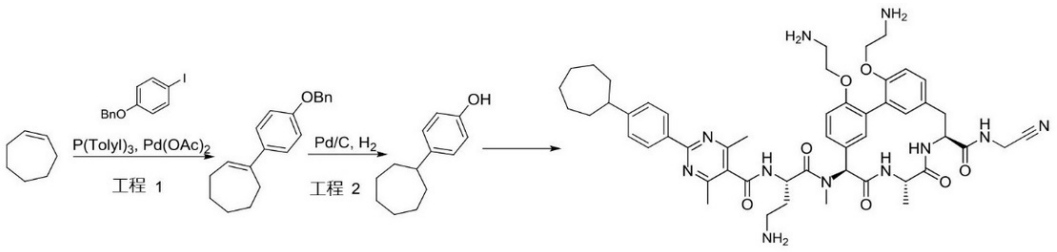
化合物３０４（ギ酸塩）を、実施例３０２に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６１０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２８．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５４（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．３４－８．３０（ｍ、２Ｈ）、７．３８－７．１５（ｍ、５Ｈ）、７．１４－７．０３（ｍ、２Ｈ）、６．９２（ｓ、０．５Ｈ）、６．７９（ｓ、０．５Ｈ）、６．５０（ｓ、０．５　Ｈ）、６．４１（ｓ、０．５Ｈ）、５．２６－５．１９（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７８（ｍ、２Ｈ）、４．２５－４．１７（ｍ、４Ｈ）、４．２０（ｓ、２Ｈ）、３．３０－２．９７（ｍ、１１Ｈ）、２．６６－２．６０（ｍ、１Ｈ）、２．５７（ｓ、６Ｈ）、２．３６－２．２４（ｍ、１Ｈ）、２．２１－２．０９（ｍ、１Ｈ）、１．９６－１．７７（ｍ、５Ｈ）、１．５５－１．４２（ｍ、５Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【１２３１】

実施例１０５：化合物３０５の合成

【１２３２】

【化１８１】



【１２３３】

工程１：ＤＭＦ（１０ｍｌ）中のシクロヘプテン（１５５ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）、１－（ベンジルオキシ）－４－ヨードベンゼン（２００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）２（３．６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、Ｐ（トリル）３（９．８ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、（ｔ－Ｂｕ）４ＮＢｒ（２０８ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（２２４ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０で１６時間撹拌した。揮発物を除去し、および残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中で取り上げ、ブライン（２×５０ｍＬ）で

洗浄した。有機質層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物を、分取ＴＬＣ（石油エーテル中の１％のＥｔＯＡｃで溶出）によって精製し、無色油として１－（４－（ベンジルオキシ）フェニル）シクロヘプター１－エン（１００ｍｇ、５６％の収率）を得た。

【１２３４】

工程２：典型的な水素添加の条件（Ｐｄ／Ｃ、H_2、実施例Ｄに記載）を、１－（４－（ベンジルオキシ）フェニル）シクロヘプター１－エンに適用して、白色固形物として４－シクロヘプチルフェノールを得た。

【１２３５】

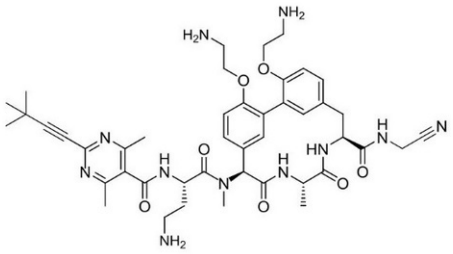
化合物３０５（ギ酸塩）を、実施例５３および１０に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび４－シクロヘプチルフェノールから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６５分、$[M+H]^+$＝９４４．５；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５４（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、８．２１－８．１７（ｍ、２Ｈ）、７．３０－７．１８（ｍ、４Ｈ）、７．０５（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、６．８４（ｓ、１Ｈ）、６．６５－６．５５（ｍ、２Ｈ）、５．３０－５．２２（ｍ、１Ｈ）、４．８３－４．７９（ｍ、２Ｈ）、４．３３－４．１１（ｍ、６Ｈ）、３．１７－３．０４（ｍ、６Ｈ）、３．０４－２．８５（ｍ、５Ｈ）、２．８０－２．７０（ｍ、１Ｈ）、２．４６（ｓ、６Ｈ）、２．３０－２．２０（ｍ、１Ｈ）、２．１６－２．０３（ｍ、１Ｈ）、１．９８－１．８２（ｍ、４Ｈ）、１．８０－１．６０（ｍ、８Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【１２３６】

実施例１０６：化合物３０６の合成

【１２３７】

【化１８２】



【１２３８】

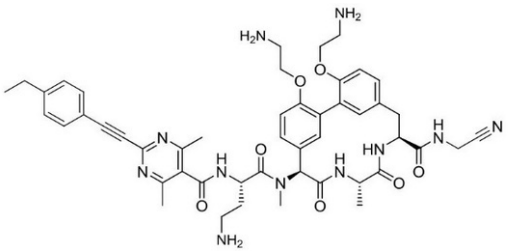
化合物３０６（ギ酸塩）を、実施例５３および２７に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５３５分、$[M+H]^+$＝８５２．５；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５０（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．３０－７．２２（ｍ、２Ｈ）、７．２０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．１１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、６．８９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．７６（ｓ、１Ｈ）、６．４４（ｓ、１Ｈ）、５．２５－５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７０（ｍ、２Ｈ）、４．３５－４．１５（ｍ、６Ｈ）、３．４０－３．１２（ｍ、８Ｈ）、２．９９（ｓ、３Ｈ）、２．４７（ｓ、６Ｈ）、２．３５－２．１５（ｍ、２Ｈ）、１．４１（ｓ、９Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【１２３９】

実施例１０７：化合物３０７の合成

【１２４０】

【化１８３】



【１２４１】

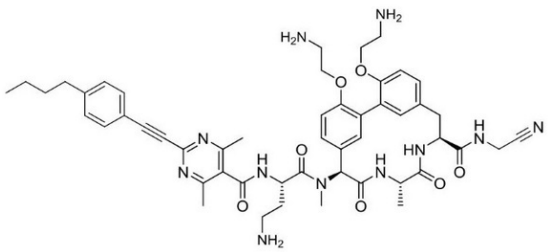
化合物３０７（ギ酸塩）を、実施例５３および２７に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９００．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４５（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３２－７．１９（ｍ、５Ｈ）、７．０８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、６．８９（ｄ，Ｊ＝２．４　Ｈｚ、１Ｈ）、６．７５（ｓ、１Ｈ）、６．４５（ｓ、１Ｈ）、５．２３－５．２０（ｍ、１Ｈ）、４．８０－４．７８（ｍ、２Ｈ）、４．２９（ｓ、２Ｈ）、４．２４－４．２０（ｂｒｓ、４Ｈ）、３．３６－３．３４（ｍ、１Ｈ）、３．２５－３．０９（ｍ、７Ｈ）、２．９９（ｓ、３Ｈ）、２．７０（ｑ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．５０（ｓ、６Ｈ）、２．２９－２．１４（ｍ、２Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．２６（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、３Ｈ）。

【１２４２】

実施例１０８：化合物３０８の合成

【１２４３】

【化１８４】



【１２４４】

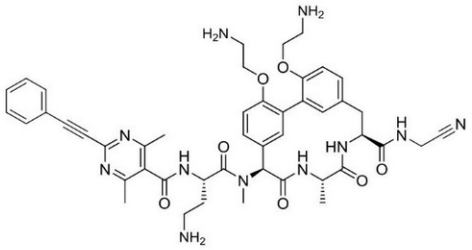
化合物３０８（ギ酸塩）を、実施例５３および２７に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２８．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４７（ｂｒｓ、３Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３１－７．２７（ｍ、３Ｈ）、７．２４－７．１９（ｍ、２Ｈ）、７．０８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、６．８９（ｓ、１Ｈ）、６．７５（ｓ、１Ｈ）、６．４６（ｓ、１Ｈ）、５．２４－５．２０（ｍ、１Ｈ）、４．８１－４．７７（ｍ、２Ｈ）、４．３０（ｓ、２Ｈ）、４．２１（ｂｒｓ、４Ｈ）、３．３６－３．２１（ｍ、８Ｈ）、３．１３（ｓ、３Ｈ）、２．６９（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．５０（ｓ、６Ｈ）、２．３１－２．１１（ｍ、２Ｈ），１．６８－１．６０（ｍ、２Ｈ）、１．４３－１．３５（ｍ、５Ｈ）、０．９７（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【１２４５】

実施例１０９：化合物３０９の合成

【１２４６】

【化１８５】



【１２４７】

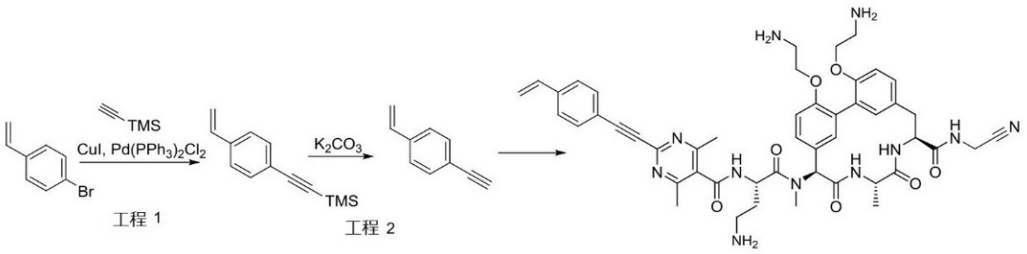
化合物３０９（ギ酸塩）を、実施例５３および２７に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６３８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７２．７；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、７．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．５３－７．４５（ｍ、３Ｈ）、７．２８－７．１８（ｍ、３Ｈ）、７．０５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、６．８６（ｓ、１Ｈ）、６．６４（ｓ、１Ｈ）、６．５１（ｓ、１Ｈ）、５．２６－５．２３（ｍ、１Ｈ）、４．８１－４．７６（ｍ、２Ｈ）、４．３５（ｓ、２Ｈ）、４．２２（ｂｒｓ、４Ｈ）、３．３８－３．２２（ｍ、５Ｈ）、３．１４－３．０７（ｍ，３Ｈ）、２．９９（ｓ、３Ｈ）、２．４７（ｓ、６Ｈ）、２．３１－２．１２（ｍ、２Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【１２４８】

実施例１１０：化合物３１０の合成

【１２４９】

【化１８６】



【１２５０】

工程１：典型的なＳｏｎｏｇｏｓｈｉｒａ条件（実施例１３に記載される）を、１－ブロモ－４－ビニルベンゼンに適用して、黄色油としてトリメチル（（４－ビニルフェニル）エチニル）シランを得た。工程２：ＭｅＯＨ（１０ｍｌ）中のトリメチル（（４－ビニルフェニル）エチニル）シラン（２００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（３４５ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で３時間撹拌した。揮発物を除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって浄化し、石油エーテル中の０－１％のＥｔＯＡｃで溶出することで、黄色油として１－エチニル－４－ビニルベンゼン（６０ｍｇ、４７％の収率）を得た。

【１２５１】

化合物３１０（ギ酸塩）を、実施例５３および２７に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび１－エチニル－４－ビニルベンゼンから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９８．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．１４（ｂｒｓ、３Ｈ）、７．６３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．５４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．３０－７．０９（ｍ、４Ｈ）、６．９３（ｓ、１Ｈ）、６．８４－６．７５（ｍ、２Ｈ）、６．４２（ｓ、１Ｈ）、５．９３（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．３８（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．２３－５．１９（ｍ、１Ｈ）、

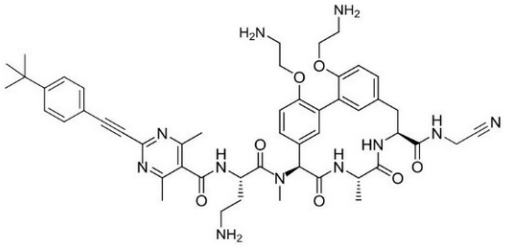
４．８１－４．７７（ｍ、２Ｈ）、４．３４－４．２２（ｍ、４Ｈ）、４．２０（ｓ、２Ｈ）、３．４９－３．４６（ｍ、１Ｈ）、３．２０－３．０９（ｍ、７Ｈ）、３．０１（ｓ、３Ｈ）、２．５４（ｓ、６Ｈ）、２．３０－２．２４（ｍ、１Ｈ）、２．２２－２．１３（ｍ、１Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【１２５２】

実施例１１１：化合物３１１の合成

【１２５３】

【化１８７】



【１２５４】

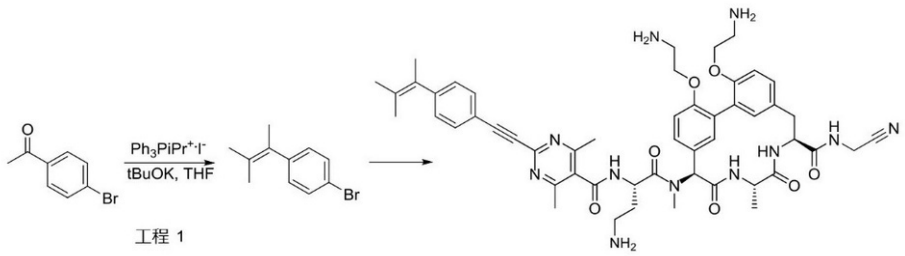
化合物３１１（ギ酸塩）を、実施例１１０に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２８．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．４９（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、７．５９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．５０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３２－７．１７（ｍ、３Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．８４－６．８０（ｍ、１Ｈ）、６．２４（ｓ、１Ｈ）、５．３８－５．３４（ｍ、１Ｈ）、４．８３－４．７６（ｍ、２Ｈ）、４．２８－４．１８（ｍ、４Ｈ）、４．２０（ｓ、２Ｈ）、３．３８－３．０８（ｍ、８Ｈ）、３．０１（ｓ、３Ｈ）、２．５２（ｓ、６Ｈ）、２．２８－２．２３（ｓ、１Ｈ）、２．２０－２．１６（ｍ、２Ｈ）、１．３５（ｓ、９Ｈ）、１．３３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【１２５５】

実施例１１２：化合物３１２の合成

【１２５６】

【化１８８】



【１２５７】

工程１：典型的なウィッティヒの条件（実施例１２に記載されるような）を、１－（４－ブロモフェニル）エタン－１－オンに適用して、無色油として１－ブロモ－４－（３－ｍエチルブ－２－エン－２－イル）ベンゼンを得た。

【１２５８】

化合物３１２（ギ酸塩）を、実施例１１０に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび１－ブロモ－４－（３－メチルブト－２－エン－２－イル）ベンゼンから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９４０．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．４９（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、７．６１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ

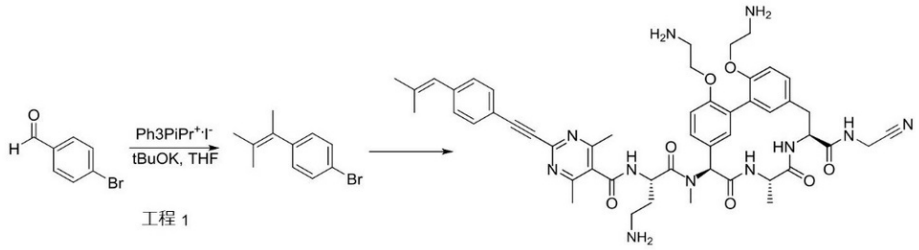
）、７．３１－７．１８（ｍ、５Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８３（ｓ、１Ｈ）、６．４２（ｓ、１Ｈ）、５．２３－５．１９（ｍ、１Ｈ）、４．８３－４．７８（ｍ、２Ｈ）、４．２５－４．１９（ｍ、４Ｈ）、４．２０（ｓ、２Ｈ）、３．４８－３．４５（ｍ、１Ｈ）、３．２０－３．０８（ｍ、７Ｈ）、３．００（ｓ、３Ｈ）、２．５４（ｓ、６Ｈ）、２．２９－２．２４（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．１２（ｍ、１Ｈ）、１．９８（ｓ、３Ｈ）、１．８５（ｓ、３Ｈ）、１．６１（ｓ、３Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）。

【１２５９】

実施例１１３：化合物３１３の合成

【１２６０】

【化１８９】



【１２６１】

工程１：典型的なウィッティヒの条件（実施例１２に記載されるような）を、４－ブロモベンズアルデヒドに適用して、無色油として１－ブロモ－４－（３－メチルブト－２－エン－２－イル）ベンゼンを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．４４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），１．９０（ｓ、３Ｈ），１．８５（ｓ、３Ｈ）。

【１２６２】

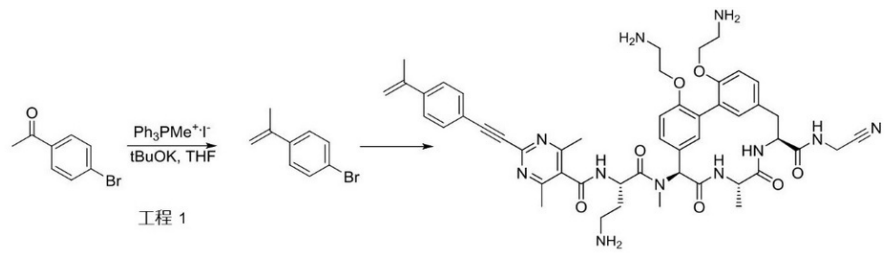
化合物３１３（ギ酸塩）を、実施例１１０に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび１－ブロモ－４－（３－メチルブト－２－エン－２－イル）ベンゼンから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．７２８分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９２６．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）　δ　８．４５（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．６０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３６－７．１７（ｍ、５Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．７９（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．４３（ｓ、１Ｈ）、６．３２（ｓ、１Ｈ）、５．２４－５．１８（ｍ、１Ｈ）、４．８３－４．７８（ｍ、２Ｈ）、４．３４－４．１７（ｍ、６Ｈ）、３．４９－３．４６（ｍ、１Ｈ）、３．２６－３．０７（ｍ、７Ｈ）、３．００（ｓ、３Ｈ）、２．５２（ｓ、６Ｈ）、２．３２－２．２４（ｍ、１Ｈ）、２．１９－２．１４（ｍ、１Ｈ）、１．９５（ｓ、３Ｈ）、１．９１（ｓ、３Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【１２６３】

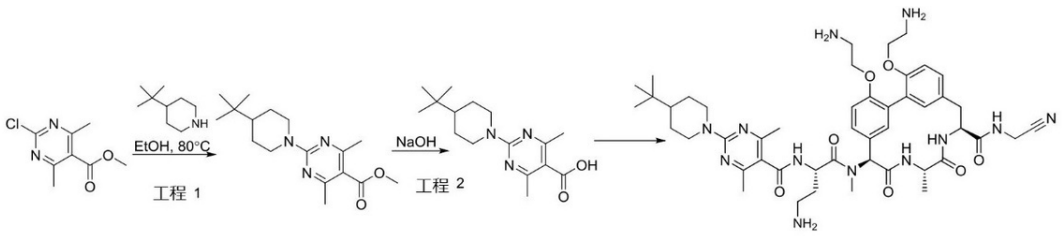
実施例１１４：化合物３１４の合成

【１２６４】

【化１９０】



【１２６５】
工程１：典型的なウィッティヒの条件（実施例１２に記載されるような）を、１－（４－ブロモフェニル）エタン－１－オンに適用して、無色油として１－ブロモ－４－（ｐｒｏｐ－１－エン－２－イル）ベンゼンを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　７．４５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．３６（ｓ、１Ｈ），５．１１（ｓ、１Ｈ），２．１３（ｓ、３Ｈ）。
【１２６６】
化合物３１４（ギ酸塩）を、実施例１１０に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび１－ブロモ－４－（ｐｒｏｐ－１－エン－２－イル）ベンゼンから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３０分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９１２．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　７．６５－７．５７（ｍ、３Ｈ）、７．３９－７．０５（ｍ、５Ｈ）、６．９３（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．８４（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．４２（ｂｒｓ、１Ｈ）、５．５１（ｓ、１Ｈ）、５．２３－５．１９（ｍ、１Ｈ）、４．８２－４．７７（ｍ、２Ｈ）、４．３５－４．１８（ｓ、６Ｈ）、３．４８－３．３５（ｍ、３Ｈ）、３．２８－３．０７（ｍ、５Ｈ）、３．００（ｓ、３Ｈ）、２．５４（ｓ、３Ｈ）、２．２３－２．１２（ｍ、９Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ、３Ｈ）。
【１２６７】
実施例１１５：化合物３１５の合成
【１２６８】
【化１９１】



【１２６９】
工程１：ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中のメチル２－クロロ－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（実施例５３に記載される）（１５０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）および４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピペリジン（１５８ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で２時間撹拌した。揮発物を除去し、および、残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中２０％のＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．６）によって精製することで、黄色油としてメチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピペリジン－１－イル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（１４０ｍｇ、６１％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９８７分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３０６．０。
【１２７０】
工程２：典型的なエステル加水分解の条件（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／H_2O、実施例Ｈに記載）を、メチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピペリジン－１－イル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩に適用して、白色固形物として２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピペリジン－１－イル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸を得た。
【１２７１】
化合物３１５（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピペリジン－１－イル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸の白色固形物として調製した。t_R＝０．７１３分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９１１．８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４９（ｂｒｓ、４Ｈ）、７．２５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１１（ｄ

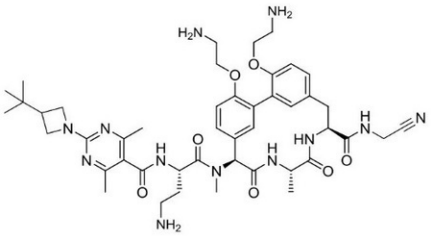
，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８８（ｓ、１Ｈ）、６．７２（ｓ、１Ｈ）、６．４９（ｓ、１Ｈ）、５．２０－５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．３５－４．２０（ｍ、６Ｈ）、３．３０－３．２６（ｍ、１Ｈ）、３．２６－３．２０（ｍ、４Ｈ）、３．１８－３．０８（ｍ、３Ｈ）、２．９８（ｓ、３Ｈ）、２．８０－２．６０（ｍ、４Ｈ）、２．２７（ｓ、６Ｈ）、２．２６－２．２０（ｍ、１Ｈ）、２．１８－２．１０（ｍ、１Ｈ）、１．６４－１．５６（ｍ、２Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．３２－１．０５（ｍ、３Ｈ）、０．８９（ｓ、９Ｈ）。

【１２７２】

実施例１１６：化合物３１６の合成

【１２７３】

【化１９２】



【１２７４】

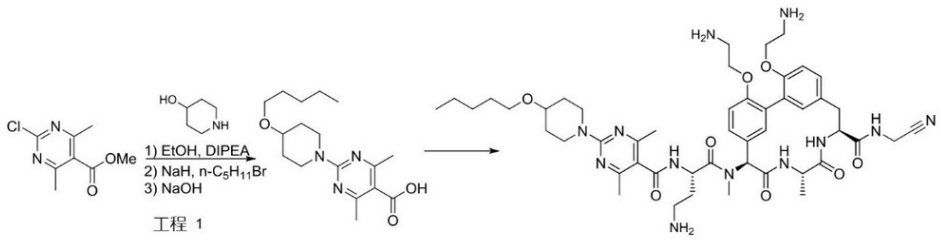
化合物３１６（ギ酸塩）を、実施例３１５に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５３２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８３．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．４５（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、７．２６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．１９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９（ｓ、１Ｈ）、６．７７（ｓ、１Ｈ）、６．４３（ｓ、１Ｈ）、５．１７－５．１０（ｍ、１Ｈ）、４．８０－５．７５（ｍ、２Ｈ）、４．３０－４．１９（ｍ、４Ｈ）、４．２１（ｓ、２Ｈ）、４．０７－４．０４（ｍ、２Ｈ）、３．９０－３．８８（ｍ、２Ｈ）、３．２５－３．２０（ｍ、４Ｈ）、３．１９－３．０７（ｍ、４Ｈ）、２．９７（ｓ、３Ｈ）、２．６２－２．６０（ｍ、１Ｈ）、２．３１（ｓ、６Ｈ）、２．２７－２．２２（ｍ、１Ｈ）、２．１６－２．１０（ｍ、１Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、０．９４（ｓ、９Ｈ）。

【１２７５】

実施例１１７：化合物３１７の合成

【１２７６】

【化１９３】



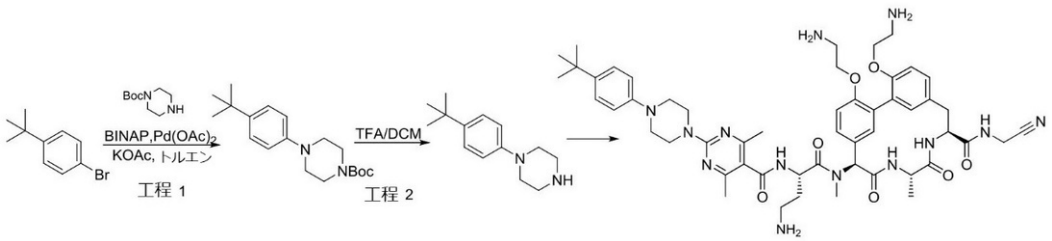
【１２７７】

工程１：実施例５３に記載されるメチル２－クロロ－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩、典型的なＳＮＡｒ（実施例３１５に記載されるような）、アルキル化（実施例３８に記載されるような）、およびエステル加水分解（実施例Ｈに記載されるような）の条件に従って、白色固形物として４，６－ジメチル－２－（４－（ペンチロキシ）ピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－カルボン酸を得た。

【１２７８】
化合物３１７（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび４，６－ジメチル－２－（４－（ペンチロキシ）ピペリジン－１－イル）ピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．５９２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９４１．４；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．３６（ｂｒｓ、４Ｈ）、７．２６－７．２０（ｍ、３Ｈ）、７．１１（ｄ，Ｊ＝８．０、１Ｈ）、６．８８（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．７３（ｓ、１Ｈ）、６．４７（ｓ、１Ｈ）、５．１９－５．１６（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７８（ｍ、２Ｈ）、４．３１－４．２１（ｍ、８Ｈ）、３．５５－３．５０（ｍ、３Ｈ）、３．２５－３．０９（ｍ、８Ｈ）、２．９７（ｓ、３Ｈ）、２．２６（ｓ、６Ｈ）、２．２４－２．１１（ｍ、３Ｈ）、１．８８－１．８５（ｍ、２Ｈ）、１．５８－１．５６（ｍ、２Ｈ）、１．４３－１．３４（ｍ，１１Ｈ）、０．９３（ｓ、３Ｈ）。

【１２７９】
実施例１１８：化合物３１８の合成

【１２８０】
【化１９４】



【１２８１】
工程１：トルエン（１０ｍｌ）中の１－ブロモ－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゼン（５５０ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボン酸塩（５７７ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）２（２３ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（１．６ｇ、２．６ｍｍｏｌ）、およびCs_2CO_3（１．２３ｇ、３．９ｍｍｏｌ）の混合物を、９０℃で１６時間撹拌した。揮発物を除去し、および、残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で再分解し、それをブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中の５％のＥｔＯＡｃで溶出することで、黄色の固体としてｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸塩（３００ｍｇ、３７％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８７２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１８．９。

【１２８２】
工程２：ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の２０％のＴＦＡにおいて、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸塩（３００ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）の溶液を、２０℃で１６時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、および、残留物をｐＨ＞７になるまで飽和した$NaHCO_3$水溶液で処理し、その後、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬｘ３）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮することで、黄色の固体として１－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）ピペラジン（２００ｍｇ、９７％の収率）を得た。

【１２８３】
化合物３１８（ギ酸塩）を、実施例３１５に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ピペラジンから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９８８．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、７．３１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．２８

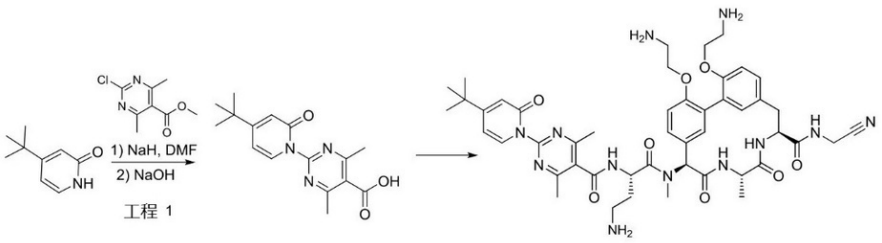
－７．１８（ｍ、３Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、６．８８（ｓ、１Ｈ）、６．７１（ｓ、１Ｈ）、６．４８（ｓ、１Ｈ）、５．２０－５．１６（ｍ、１Ｈ）、４．８１－４．７７（ｍ、２Ｈ）、４．３０（ｓ、２Ｈ）、４．２２（ｂｒｓ、４Ｈ）、３．９３（ｂｒｓ、４Ｈ）、３．２８－３．０５（ｍ、８Ｈ）、２．９８（ｓ、３Ｈ）、２．２９（ｓ、６Ｈ）、２．２０－２．１２（ｍ、１Ｈ）、２．０９－２．０２（ｍ、１Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．３０（ｓ、９Ｈ）。

【１２８４】

実施例１１９：化合物３１９の合成

【１２８５】

【化１９５】



【１２８６】

工程１：４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピリジン－２（１Ｈ）－オンおよびメチル２－クロロ－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（実施例５３に記載されるような）から開始して、典型的なアルキル化（実施例３１５に記載されるような）、およびエステル加水分解（実施例Ｈ）条件を適用して、白色固形物として２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．３７８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３０２．１。

【１２８７】

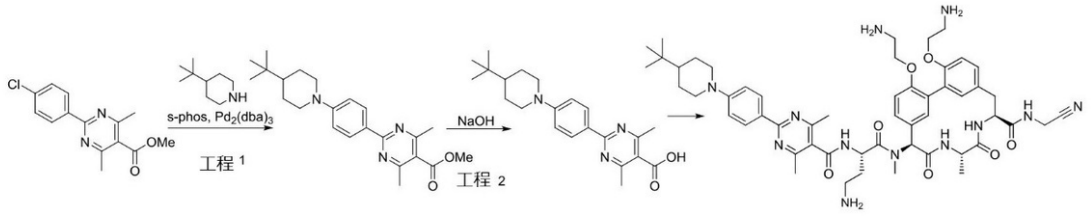
化合物３１９（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した：t_R＝０．６４４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２１．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４８（ｂｒｓ、３Ｈ）、７．６８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．２９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、７．２６－７．１７（ｍ、２Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、６．９２（ｓ、１Ｈ）、６．７８（ｓ、１Ｈ）、６．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ）、６．５７（ｓ、１Ｈ）、６．４５（ｓ、１Ｈ）、５．２６－５．２３（ｍ、１Ｈ）、４．８１－４．７４（ｍ、２Ｈ）、４．３０－４．１９（ｍ、６Ｈ）、３．２２－３．１０（ｍ、８Ｈ）、３．０１（ｓ、３Ｈ）、２．５５（ｓ、６Ｈ）、２．３５－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．２２－２．１２（ｍ、１Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．３３（ｓ、９Ｈ）。

【１２８８】

実施例１２０：化合物３２０の合成

【１２８９】

【化１９６】



【１２９０】

工程１：トルエン（８ｍＬ）中のメチル２－（４－クロロフェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（１２０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）および４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピペリジン（７８０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（２０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’６’－ジメトキシビフェニル（１８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、およびｔ－ＢｕＯＮａ（６２．５ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃でN_2下で２４時間撹拌した。減圧下で揮発物を除去し、および残留物を分取ＴＬＣによって精製して（石油エーテル中の２０％のＥｔＯＡｃで溶出して）、黄色固形物としてメチル２－（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（８０ｍｇ、４８％の収率）を得た。

【１２９１】

工程２：実施例Ｈに記載されるような典型的なエステル加水分解の条件（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／H_2O）を、メチル２－（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩に適用して、白色固形物として２－（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸を得た。

【１２９２】

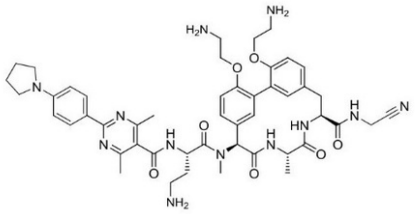
化合物３２０（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピペリジン－１－イル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．９２４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９８７．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５０（ｂｒｓ、２Ｈ）、８．１８－８．１４（ｍ、２Ｈ）、７．３１－７．２６（ｍ、１Ｈ）、７．２５－７．２０（ｍ、１Ｈ）、７．１８－７．０７（ｍ、２Ｈ）、６．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、６．８８（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．６６（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．２８－５．２１（ｍ、１Ｈ）、４．８３－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．３５－４．１９（ｍ、４Ｈ）、４．２３（ｓ、２Ｈ）、４．０３－３．９３（ｍ、２Ｈ）、３．２９－３．０７（ｍ、８Ｈ）、３．０１（ｓ、３Ｈ）、２．８０－２．６９（ｍ、２Ｈ）、２．４７（ｓ、６Ｈ）、２．３２－２．２１（ｍ、１Ｈ）、２．１９－２．１０（ｍ、１Ｈ）、１．８９－１．８１（ｍ、２Ｈ）、１．５０－１．４０（ｍ、２Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．３０－１．２５（ｍ、１Ｈ）、０．９３（ｓ、９Ｈ）。

【１２９３】

実施例１２１：化合物３２１の合成

【１２９４】

【化１９７】



【１２９５】

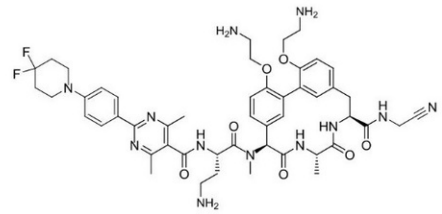
化合物３２１（ギ酸塩）を、実施例１２０に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１７．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５１（ｂｒｓ、３Ｈ）、８．２０－８．１０（ｍ、２Ｈ）、７．３０－７．１５（ｍ、３Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８８（ｓ、１Ｈ）、６．６９（ｓ、１Ｈ）、６．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、６．５２（ｓ、１Ｈ）、５．３０－５．２０（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．３０－４．１５（ｍ、６Ｈ）、３．４５－３．３５（ｍ、５Ｈ）、３．２６－３．０５（ｍ、７Ｈ）、３．０１（ｓ、３Ｈ）、２．４６（ｓ、６Ｈ）、２．３０－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．０５（ｍ、５Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ、３Ｈ）。

【１２９６】

実施例１２２：化合物３２２の合成

【１２９７】

【化１９８】



【１２９８】

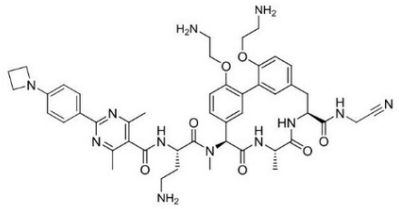
化合物３２２（ギ酸塩）を、実施例１２０に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９６７．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．４９（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．２４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．３１－７．２５（ｍ、１Ｈ）、７．２４－７．１３（ｍ、２Ｈ）、７．１１－７．０２（ｍ、３Ｈ）、６．８８（ｓ、１Ｈ）、６．７０（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．４９（ｓ、１Ｈ）、５．２６－５．２１（ｍ、１Ｈ）、４．８０－４．７７（ｍ、２Ｈ）、４．３２－４．１６（ｍ、４Ｈ）、４．２２（ｓ、２Ｈ）、３．５６－３．５１（ｍ、４Ｈ）、３．３０－３．０４（ｍ、８Ｈ）、３．００（ｓ、３Ｈ）、２．４８（ｓ、６Ｈ）、２．３５－２．０２（ｍ、６Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ、３Ｈ）。

【１２９９】

実施例１２３：化合物３２３の合成

【１３００】

【化１９９】



【１３０１】

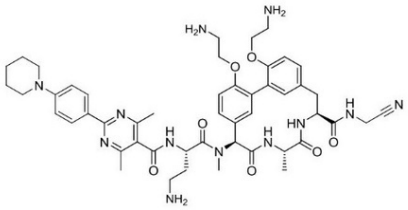
化合物３２３（ギ酸塩）を、実施例１２０に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６５１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０３．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．０９（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、７．３４－７．０６（ｍ、５Ｈ）、６．８７（ｓ、１Ｈ）、６．６５－６．３８（ｍ、５Ｈ）、５．３０－５．２４（ｍ、１Ｈ）、４．８４－４．８１（ｍ、２Ｈ）、４．４３－４．２３（ｍ、６Ｈ）、４．０４－３．９４（ｍ、４Ｈ）、３．３３－３．１０（ｍ、５Ｈ）、３．０２（ｂｒｓ、６Ｈ）、２．４３（ｓ、６Ｈ）、２．４０－２．３５（ｍ、２Ｈ）、２．３２－２．１１（ｍ、２Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【１３０２】

実施例１２４：化合物３２４の合成

【１３０３】

【化２００】



【１３０４】

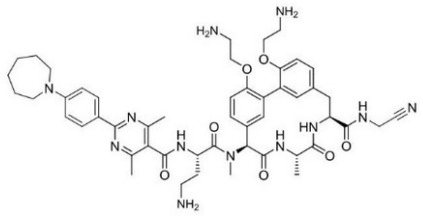
化合物３２４（ギ酸塩）を、実施例１２０に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９５０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３１．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５１（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、８．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．２６（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、７．０９（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、６．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、６．８６（ｓ、１Ｈ）、６．６１（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．５７（ｂｒｓ、１Ｈ）、５．３１－５．２７（ｍ、１Ｈ）４．８５－４．７８（ｍ、２Ｈ）、４．３５（ｓ、２Ｈ）、４．２５（ｂｒｓ、４Ｈ）、３．３７－３．３４（ｍ、４Ｈ）、３．２８－３．１０（ｍ、６Ｈ）、３．０５－２．９３（ｍ、２Ｈ）、３．０２（ｓ、３Ｈ）、２．４２（ｓ、６Ｈ）、２．３４－２．２３（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．１０（ｍ、１Ｈ）、１．７６－１．６６（ｍ、６Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【１３０５】

実施例１２５：化合物３２５の合成

【１３０６】

【化２０１】



【１３０７】

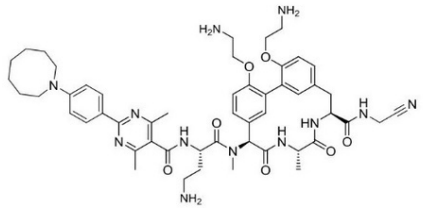
化合物３２５（ギ酸塩）を、実施例１２０に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９４５．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５０（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．０２－７．９８（ｍ、２Ｈ）、７．２８－７．２４（ｍ、２Ｈ）、７．１３－６．９９（ｍ、２Ｈ）、６．８３（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．７５－６．６０（ｍ、３Ｈ）、６．５０（ｂｒｓ、１Ｈ）、５．３５－５．２５（ｍ、１Ｈ）、４．７８－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．２７（ｓ、２Ｈ）、４．２５－４．１８（ｍ、４Ｈ）、３．６２－３．５８（ｍ、４Ｈ）、３．３１－３．２６（ｍ、４Ｈ）、３．２５－３．２１（ｍ、２Ｈ）、３．１５－３．１１（ｍ、２Ｈ）、３．０２（ｓ、３Ｈ）、２．３７（ｓ、６Ｈ）、２．３０－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．２１－２．０９（ｍ、１Ｈ）、１．８６（ｂｒｓ、４Ｈ）、１．６１（ｂｒｓ、４Ｈ）、１．３４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【１３０８】

実施例１２６：化合物３２６の合成

【１３０９】

【化２０２】



【１３１０】

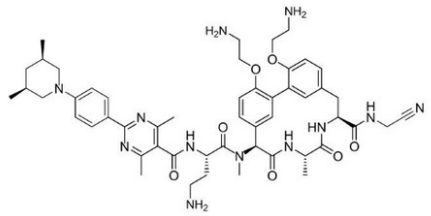
化合物３２６（ギ酸塩）を、実施例１２０に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６１５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９５９．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．２３（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、８．２２－８．１８（ｍ、２Ｈ）、７．３９－６．８６（ｍ、６Ｈ）、６．７９－６．５９（ｍ、２Ｈ）、６．４９（ｓ、１Ｈ）、５．２９－５．１１（ｍ、１Ｈ）、４．７５－４．６７（ｍ、２Ｈ）、４．３９－４．０４（ｍ、６Ｈ）、３．６４－３．５５（ｍ、４Ｈ）、３．３０－２．８３ｍ，１１Ｈ）、２．５０（ｓ、６Ｈ）、２．３５－２．０６（ｍ、２Ｈ）、１．８１（ｂｒｓ、４Ｈ）、１．５５（ｂｒｓ、４Ｈ）、１．４５－１．３９（ｍ、２Ｈ）、１．３６（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【１３１１】

実施例１２７：化合物３２７の合成

【１３１２】

【化２０３】



【１３１３】

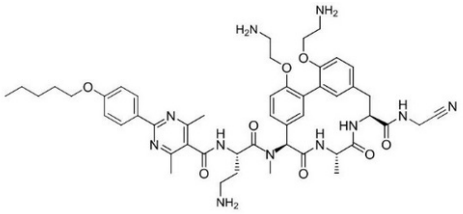
化合物３２７（ギ酸塩）を、実施例１２０に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６８１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９５９．７；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．４１（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、８．２５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３０－７．１０（ｍ、４Ｈ）、７．００（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、６．９１（ｓ、１Ｈ）、６．７９（ｓ、１Ｈ）、６．４４（ｓ、１Ｈ）、５．２４－５．２０（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ）、４．３６－４．１８（ｍ、８Ｈ）、３．９０－３．８２（ｍ、２Ｈ）、３．２９－３．２２（ｍ、６Ｈ）、３．１６－３．１１（ｍ、２Ｈ）、３．０１（ｓ、３Ｈ）、２．５２（ｓ、６Ｈ）、２．４０－２．２５（ｍ、３Ｈ）、２．２０－２．１０（ｍ、１Ｈ）、１．９０－１．８３（ｍ、１Ｈ）、１．８０－１．７２（ｍ、２Ｈ）、１．３６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）、０．９８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ、６Ｈ）、０．８７－０．７４（ｍ、１Ｈ）。

【１３１４】

実施例１２８：化合物３２８の合成

【１３１５】

【化２０４】



【１３１６】

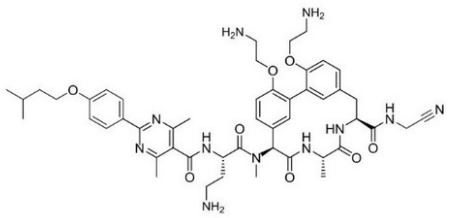
化合物３２８（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６６７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３４．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．２６（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、７．１５－７．０５（ｍ、２Ｈ）、６．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、６．８５（ｓ、１Ｈ）、６．６２（ｓ、１Ｈ）、６．５１（ｓ、１Ｈ）、５．３５－５．２５（ｍ、１Ｈ）、４．８０－４．７０（ｍ、２Ｈ）、４．２７（ｓ、２Ｈ）、４．２５－４．１５（ｍ、４Ｈ）、４．０６（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．４０－３．３５（ｍ、１Ｈ）、３．３０－２．８５（ｍ、１０Ｈ）、２．４２（ｓ、６Ｈ）、２．３５－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．２５－２．１５（ｍ、１Ｈ）、１．８５－１．７５（ｍ、２Ｈ）、１．５５－１．４０（ｍ、４Ｈ）、１．３５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）、０．９８（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【１３１７】

実施例１２９：化合物３２９の合成

【１３１８】

【化２０５】



【１３１９】

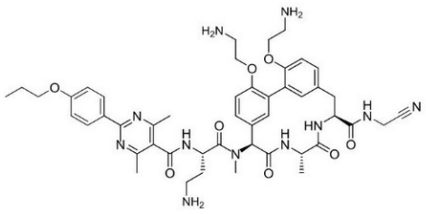
化合物３２９（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３４．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．４７（ｂｒｓ、１Ｈ），８．２５－８．１８（ｍ、２Ｈ），７．２８－７．２２（ｍ、２Ｈ），７．１０（ｂｒ ｓ、２Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８６（ｂｒｓ、１Ｈ），６．５７（ｂｒｓ、１Ｈ），５．２９－５．２５（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．３８－４．２２（ｍ，６Ｈ），４．１０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２７－３．０５（ｍ、８Ｈ），３．０１（ｓ、３Ｈ），２．４８（ｓ，６Ｈ），２．３４－２．２４（ｍ、１Ｈ），２．２１－２．１０（ｍ、１Ｈ），１．９５－１．８２（ｍ、１Ｈ），１．７５－１．６３（ｍ、２Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．００（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。

【１３２０】

実施例１３０：化合物３３０の合成

【１３２１】

【化２０６】



【１３２２】

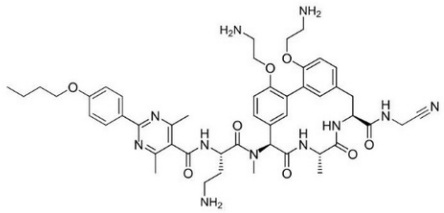
化合物３３０（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０６．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．４９（ｂｒ ｓ、２Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．２２（ｍ、２Ｈ），７．０９（ｂｒ ｓ、２Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８６（ｓ、１Ｈ），６．６０（ｂｒｓ、１Ｈ），６．５６（ｂｒｓ、１Ｈ），５．３５－５．２５（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．７０（ｍ、２Ｈ），４．３７（ｓ、２Ｈ），４．３０－４．１５（ｍ、４Ｈ），４．０３（ｔ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．２５－２．９０（ｍ、８Ｈ），３．０２（ｓ、３Ｈ），２．４４（ｓ，６Ｈ），２．３５－２．２０（ｍ、１Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ、１Ｈ），１．９０－１．８０（ｍ、２Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３２３】

実施例１３１：化合物３３１の合成

【１３２４】

【化２０７】



【１３２５】

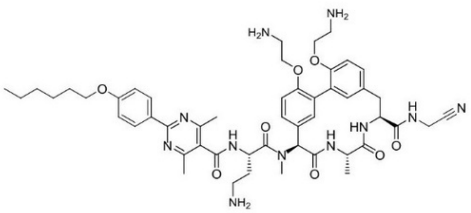
化合物３３１（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２０．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５０（ｂｒｓ、３Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｂｒ ｓ、２Ｈ），７．１５－７．００（ｍ、２Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８４（ｓ、１Ｈ），６．６５（ｓ、１Ｈ），６．４８（ｓ、１Ｈ），５．３５－５．２５（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．７０（ｍ、２Ｈ），４．２８（ｓ、３Ｈ），４．３０－４．１５（ｍ、４Ｈ），４．０７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．４０－２．９０（ｍ、８Ｈ），３．０２（ｓ、３Ｈ），２．４１（ｓ，６Ｈ），２．３５－２．２５（ｍ、１Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ、１Ｈ），１．８５－１．７５（ｍ、２Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ、２Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３２６】

実施例１３２：化合物３３２の合成

【１３２７】

【化２０８】



【１３２８】

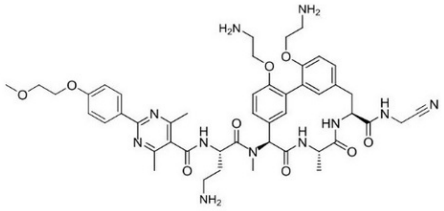
化合物３３２（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７８０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９４８．７；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５０（ｂｒｓ、３Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｂｒ ｓ、２Ｈ），７．０９（ｂｒ ｓ、２Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．８６（ｓ、１Ｈ），６．６０（ｂｒｓ、１Ｈ），６．５６（ｂｒｓ、１Ｈ），５．３２－５．２５（ｍ、１Ｈ），４．８１－４．７１（ｍ、２Ｈ），４．３７（ｓ、２Ｈ），４．３０－４．２１（ｍ、４Ｈ），４．０６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２５－２．９５（ｍ、８Ｈ），３．０２（ｓ、３Ｈ），２．４４（ｓ，６Ｈ），２．３０－２．１５（ｍ、２Ｈ），１．８７－１．７９（ｍ、２Ｈ），１．５７－１．４８（ｍ、２Ｈ），１．４７－１．２４（ｍ，７Ｈ），０．９５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３２９】

実施例１３３：化合物３３３の合成

【１３３０】

【化２０９】



【１３３１】

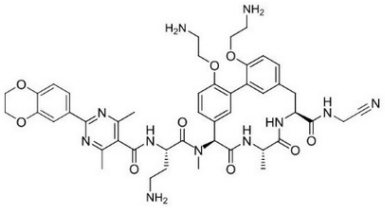
化合物３３３（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５０２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２２．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．２４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２９－７．２０（ｍ、２Ｈ），７．１６－７．０５（ｍ、２Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．８７（ｓ、１Ｈ），６．６２（ｓ、１Ｈ），６．５５（ｓ、１Ｈ），５．３１－５．２４（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．７６（ｍ、２Ｈ），４．４０－４．１７（ｍ、８Ｈ），３．７９ （ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．４６（ｓ、３Ｈ），３．２８－２．９５（ｍ、８Ｈ），３．０１（ｓ、３Ｈ），２．４７（ｓ，６Ｈ），２．３４－２．２５（ｍ、１Ｈ），２．１９－２．１０（ｍ、１Ｈ），１．３５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）。

【１３３２】

実施例１３４：化合物３３４の合成

【１３３３】

【化２１０】



【１３３４】

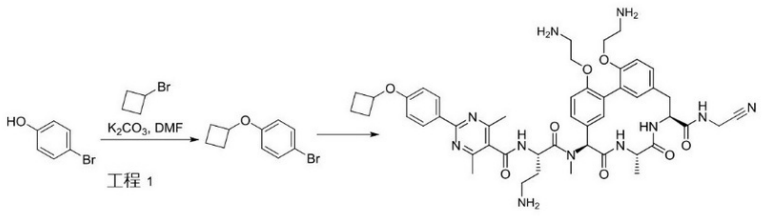
化合物３３４（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６４０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０６．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．４９（ｂｒ ｓ、２Ｈ），７．９０－７．７５（ｍ、２Ｈ），７．４０－７．０２（ｍ、４Ｈ），６．９５－６．８０（ｍ、２Ｈ），６．６７（ｂｒｓ、１Ｈ），６．４９（ｂｒｓ、１Ｈ），５．３０－５．２０（ｍ、１Ｈ），４．７９－４．７５（ｍ、１Ｈ），４．４０－４．１０（ｍ，１１Ｈ），３．２５－３．１０（ｍ、８Ｈ），３．００（ｓ、３Ｈ），２．４７（ｓ，６Ｈ），２．３５－２．１５（ｍ、１Ｈ），２．１５－２．０５（ｍ、１Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３３５】

実施例１３５：化合物３３５の合成

【１３３６】

【化２１１】



【１３３７】

工程１：ＤＭＦ（２ｍｌ）中の４－ブロモフェノール（５００ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）、ブロモシクロブタン（５８５ｍｇ、４．４ｍｍｏｌ）、およびK_2CO_3（８００ｍｇ、５．８ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で１６時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、および残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中で取り上げ、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機質層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の５％のＥｔＯＡｃで溶出、Ｒｆ＝０．３）によって精製することで、無色油として１－ブロモ－４－シクロブトキシベンゼン（４００ｍｇ、６１％の収率）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　７．３５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．６５－４．５５（ｍ、１Ｈ），２．４７－２．４３（ｍ、２Ｈ），２．１９－２．１３（ｍ、２Ｈ），１．８５－１．７５（ｍ、１Ｈ），１．７０－１．６０（ｍ、１Ｈ）。

【１３３８】

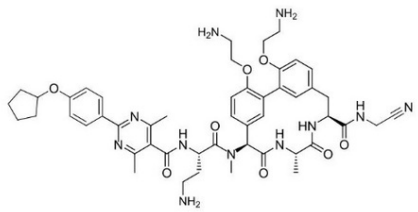
化合物３３５（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１Ｋおよび１－ブロモ－４－シクロブトキシベンゼンから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６８７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１８．７；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），８．２５（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），７．３０－７．２０（ｍ、２Ｈ），７．１７－７．０６（ｍ、２Ｈ），６．８８（ｂｒｓ、３Ｈ），６．６７（ｂｒｓ、１Ｈ），６．５２（ｓ、１Ｈ），５．２７－５．２３（ｍ、１Ｈ），４．８４－４．７３　ｍ，３Ｈ），４．３５－４．１９（ｍ，６Ｈ），３．２５－３．００（ｍ，１１Ｈ），２．５８－　２．４５（ｍ、２Ｈ），２．４９（ｓ，６Ｈ），２．３６－２．０９（ｍ，５Ｈ），１．９６－１．８６（ｍ、１Ｈ），１．８２－１．７３（ｍ、１Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３３９】

実施例１３６：化合物３３６の合成

【１３４０】

【化２１２】



【１３４１】

化合物３３６（ギ酸塩）を、実施例１３５に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３２．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５０（ｂｒｓ、３Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），７．１５－７．００（ｍ、２Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８４（ｓ、１Ｈ），６．６３（ｓ、１Ｈ），６．５

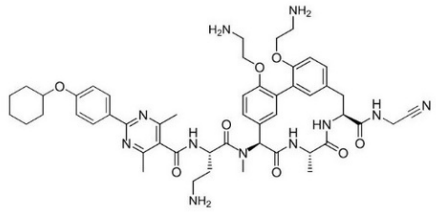
１（ｓ、１Ｈ），５．３５－５．２５（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．７０（ｍ，３Ｈ），４．３９（ｓ、２Ｈ），４．２５－４．１５（ｍ、４Ｈ），３．４０－３．１０（ｍ，５Ｈ），３．０２（ｓ、３Ｈ），３．００－２．８５（ｍ、２Ｈ），２．４２（ｓ，６Ｈ），２．３５－２．２０（ｍ、１Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ、１Ｈ），２．１０－１．９５（ｍ、２Ｈ），１．９５－１．８０（ｍ、４Ｈ），１．８０－１．６５（ｍ、２Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３４２】

実施例１３７：化合物３３７の合成

【１３４３】

【化２１３】



【１３４４】

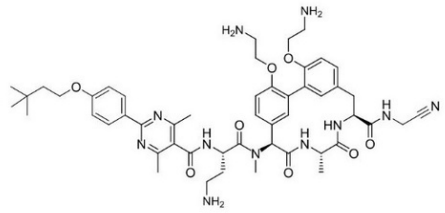
化合物３３７（ギ酸塩）を、実施例１３５に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９４６．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５０（ｂｒｓ、３Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｂｒ ｓ、２Ｈ），７．１０－７．００（ｍ、２Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８４（ｓ、１Ｈ），６．６２（ｓ、１Ｈ），６．５２（ｓ、１Ｈ），５．３５－５．２５（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．７０（ｍ、２Ｈ），４．５０－４．３０（ｍ，３Ｈ），４．２５（ｂｒｓ，４Ｈ），３．４０－３．１０（ｍ，５Ｈ），３．０２（ｓ、３Ｈ），３．００－２．８５（ｍ、２Ｈ），２．４２（ｓ，６Ｈ），２．３５－２．２０（ｍ、１Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ、１Ｈ），２．１０－２．００（ｍ、２Ｈ），１．９０－１．８０（ｍ、２Ｈ），１．７０－１．４０（ｍ，６Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３４５】

実施例１３８：化合物３３８の合成

【１３４６】

【化２１４】



【１３４７】

化合物３３８（ギ酸塩）を、実施例１３５に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９４８．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．４９（ｂｒ ｓ、２Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．２４－７．１３（ｍ、２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．８９（ｓ、１Ｈ），６．７０（ｓ、１Ｈ），６．５０（ｓ、１Ｈ），５．２７－５．２３

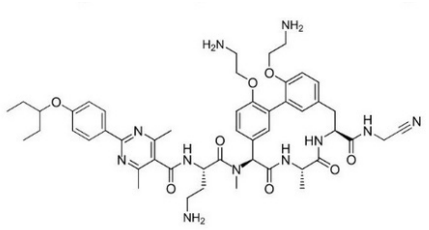
（ｍ、１Ｈ），４．８１－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．２９（ｓ、２Ｈ），４．２５－４．２０（ｍ、４Ｈ），４．１４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２４－３．１１（ｍ、８Ｈ），３．０１（ｓ、３Ｈ），２．５０（ｓ，６Ｈ），２．３４－２．２２（ｍ、１Ｈ），２．２１－２．０９（ｍ、１Ｈ），１．７７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，３Ｈ），１．０４（ｓ，９Ｈ）。

【１３４８】

実施例１３９：化合物３３９の合成

【１３４９】

【化２１５】



【１３５０】

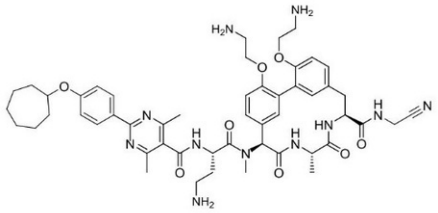
化合物３３９（ギ酸塩）を、実施例１３５に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６１２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３４．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５１（ｂｒｓ、３Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．２８－７．２４（ｍ、２Ｈ），７．１１－６．８８（ｍ，６Ｈ），６．６７（ｓ，０．５Ｈ），６．６１（０．５Ｈ），５．３４－５．２９（ｍ、１Ｈ），４．８０－４．７７（ｍ、２Ｈ），４．３７－４．２２（ｍ，７Ｈ），３．３６－３．００（ｍ，１１Ｈ），２．５０（ｓ、３Ｈ），２．４３（ｓ、３Ｈ），２．３４－２．１８（ｍ、２Ｈ），１．７７－１．７２（ｍ、４Ｈ）１．４５－１．３５（ｍ，３Ｈ），１．０４－１．００（ｍ，６Ｈ）。

【１３５１】

実施例１４０：化合物３４０の合成

【１３５２】

【化２１６】



【１３５３】

化合物３４０（ギ酸塩）を、実施例１３５に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６１８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９６０．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５２（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．０２－６．９６（ｍ、１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８２（ｓ、１Ｈ），６．６７（ｓ、１Ｈ），６．４４（ｓ、１Ｈ），５．３３－５．３０（ｍ、１Ｈ），４．７９－４．７４（ｍ、２Ｈ），４．６３－４．５６（ｍ、１Ｈ），４．３７（ｓ、２Ｈ），４．２６－４．２３（ｍ、４Ｈ），３．２７－３．００（ｍ、８Ｈ），３．０２（ｓ、３Ｈ），２．３８（ｓ，６Ｈ），２．３２－２．２６（ｍ、１Ｈ），２．１１－２．０３　ｍ，３Ｈ），１．８８－１．７７（ｍ，５Ｈ），１．６８－１．６５（ｍ，

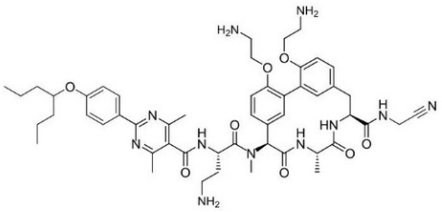
５Ｈ），１．５７－１．５３（ｍ、２Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３５４】

実施例１４１：化合物３４１の合成

【１３５５】

【化２１７】



【１３５６】

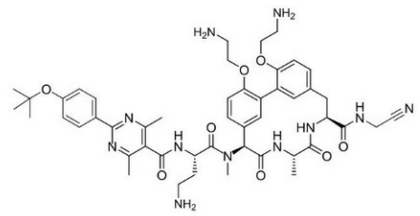
化合物３４１（ギ酸塩）を、実施例１３５に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７８９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９６２．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５１（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．３０－７．２０（ｍ、２Ｈ），７．１３－７．０４（ｍ、２Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８７（ｓ、１Ｈ），６．６１（ｂｒｓ、１Ｈ），６．５６（ｂｒｓ、１Ｈ），５．３０－５．２４（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．７３（ｍ、２Ｈ），４．４９－４．４４（ｍ、１Ｈ），４．３１（ｓ、２Ｈ），４．２６－４．２１（ｍ、４Ｈ），３．３１－２．９５（ｍ、８Ｈ），３．０１（ｓ、３Ｈ），２．４６（ｓ，６Ｈ），２．３１－２．２６（ｍ、１Ｈ），２．１５　－２．０５（ｍ、１Ｈ），１．７７－１．６４（ｍ、４Ｈ），１．５６－１．４０（ｍ、４Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，６Ｈ）。

【１３５７】

実施例１４２：化合物３４２の合成

【１３５８】

【化２１８】



【１３５９】

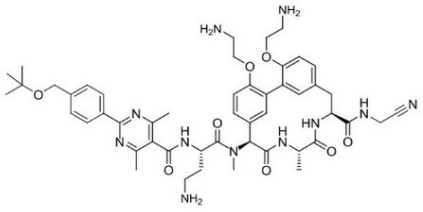
化合物３４２（ギ酸塩）を、実施例５０に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２０．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２５（ｂｒｓ、２Ｈ），７．１１－６．９９（ｍ、４Ｈ），６．８４（ｓ、１Ｈ），６．６４（ｓ、１Ｈ），６．５２（ｓ、１Ｈ），５．３６－５．２３（ｍ、１Ｈ），４．８４－４．７４（ｍ、２Ｈ），４．３６（ｓ、２Ｈ），４．２８－４．１５（ｍ、４Ｈ），３．２６－３．１０（ｍ，６Ｈ），３．１０－２．８９（ｍ、２Ｈ），３．０２（ｓ、３Ｈ），２．４４（ｓ，６Ｈ），２．３４－２．２２（ｍ、１Ｈ），２．１８－２．０９（ｍ、１Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３６０】

実施例１４３：化合物３４３の合成

【１３６１】

【化２１９】



【１３６２】

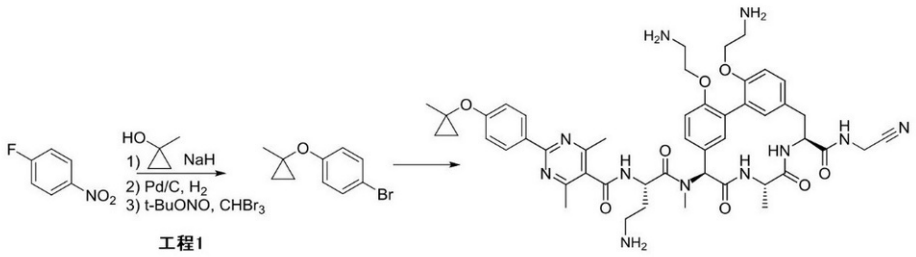
化合物３４３（ギ酸塩）を、実施例５０に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３４．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５２（ｂｒｓ、３Ｈ），８．３５－８．２９（ｍ，３Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ、４Ｈ），７．３０－７．２７（ｍ、１Ｈ），７．１１（ｂｒｓ、１Ｈ），６．９１（ｓ、１Ｈ），６．５４（ｓ、１Ｈ），４．８２－４．８０（ｍ、２Ｈ），４．５８（ｂｒｓ，４Ｈ），４．２４（ｂｒｓ，５Ｈ），３．２１－３．１３（ｍ、８Ｈ），３．０４（ｓ、３Ｈ），２．５４（ｓ，６Ｈ），２．３０－２．１０（ｍ、２Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．３５（ｓ，９Ｈ）。

【１３６３】

実施例１４４：化合物３４４の合成

【１３６４】

【化２２０】



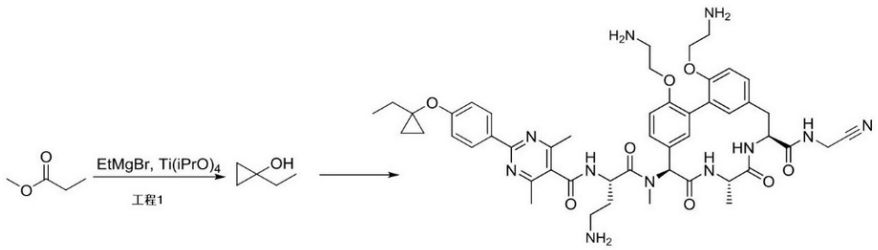
【１３６５】

工程１：１－フルオロ－４－ニトロベンゼンから開始して、典型的なアルキル化（実施例３８に記載されるようなＮａＨの使用）、水素添加（実施例Ｅに記載されるようなＰｄ／ＣおよびＨ２の使用）、およびザンドマイヤー（実施例Ｊに記載されるような）の条件に従って、黄色固形物として１－ブロモ－４－（１－メチルシクロプロポキシ）ベンゼンを得た。

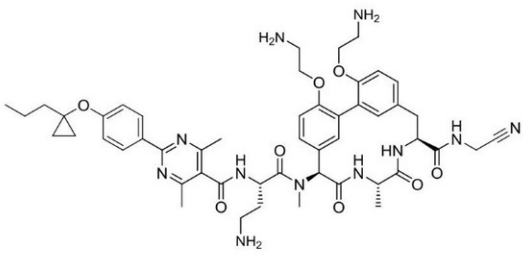
【１３６６】

化合物３４４（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび１－ブロモ－４－（１－メチルシクロプロポキシ）ベンゼンから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１８．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．４６（ｂｒ ｓ、２Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３１－７．２１（ｍ、２Ｈ），７．２０－７．１２（ｍ、１Ｈ），７．１１－７．０４（ｍ，３Ｈ），６．８８（ｓ、１Ｈ），６．６８（ｓ、１Ｈ），６．５２（ｓ、１Ｈ），５．３０－６．２２（ｍ、１Ｈ），４．８１－４．７４（ｍ、２Ｈ），４．３７－４．１７（ｍ，６Ｈ），３．２９－３．２０（ｍ，５Ｈ），３．１７－３．０８（ｍ，３Ｈ），３．０２（ｓ、３Ｈ），２．４９（ｓ，６Ｈ），２．３４－２．２４（ｍ、１Ｈ），２．２１－２．１１（ｍ、１Ｈ），１．５９（ｓ、３Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０２－０．９５（ｍ、２Ｈ），０．８４－０．７６（ｍ、２Ｈ）。

【１３６７】
実施例１４５：化合物３４５の合成
【１３６８】
【化２２１】



【１３６９】
工程１：Ｅｔ２Ｏ（８０ｍＬ）中のプロピオン酸メチル（５．０ｇ、５６．８ｍｍｏｌ）およびＴｉ（ｉ－ＰｒＯ）４（１．６ｇ、５．７ｍｍｏｌ）の撹拌した溶液に、ＥｔＭｇＢｒ（３Ｎ中のＥｔ２Ｏ、４１．６ｍＬ）を１時間にわたって加え、その混合物をさらに１０分にわたって撹拌した。その後、その混合物を５℃より下の温度に維持しながら、冷たい１０％のH_2SO_4水溶液（１００ｍｌ）に注いだ。結果としてもたらされる混合物をＥｔ２Ｏ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮することで、黄色油として１－エチルシクロプロパン－１－オール（４．５ｇ、９２％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ １．５６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．７０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），０．４２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ ２Ｈ）。
【１３７０】
化合物３４５（ギ酸塩）を、実施例１４４に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび１－エチルシクロプロパン－１－オールから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６０２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３２．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$） δ ８．４５（ｂｒ ｓ、２Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝ ８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｂｒ ｓ、２Ｈ），７．１６－７．０３（ｍ、４Ｈ），６．８９（ｓ、１Ｈ），６．６２（ｂｒｓ、１Ｈ），６．５８（ｂｒｓ、１Ｈ），５．３０－５．２８（ｍ、１Ｈ），４．８４－４．７９（ｍ、２Ｈ），４．４０（ｓ、２Ｈ），４．３５－４．２３（ｍ、４Ｈ），３．３２－３．２８（ｍ、４Ｈ），３．０４（ｂｒｓ，７Ｈ），２．４９（ｓ，６Ｈ），２．３４－２．２５（ｍ、１Ｈ），２．２４－２．１３（ｍ、１Ｈ），１．８７（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ），１．０７（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０１－０．９５（ｍ、２Ｈ），０．８６－０．８１（ｍ、２Ｈ）。
【１３７１】
実施例１４６：化合物３４６の合成
【１３７２】
【化２２２】



【１３７３】

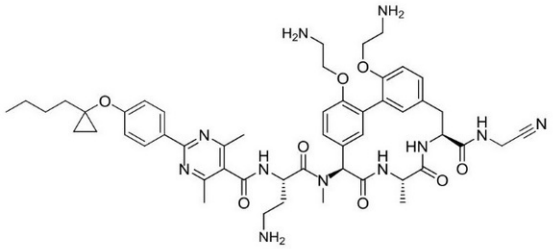
化合物３４６（ギ酸塩）を、実施例１４５に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９４６．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５２（ｂｒ ｓ、２Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２５（ｂｒ ｓ、２Ｈ），７．１２－６．９７（ｍ、４Ｈ），６．８３（ｓ、１Ｈ），６．６４（ｓ、１Ｈ），６．５０（ｓ、１Ｈ），５．２９－５．２６（ｍ、１Ｈ），４．８４－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．３７－４．１７（ｍ，６Ｈ），３．２５－２．９５（ｍ、８Ｈ），３．０２（ｓ、３Ｈ），２．４２（ｓ，６Ｈ），２．３０－２．２３（ｍ、１Ｈ），２．１４－２．１１（ｍ、１Ｈ），１．８６－１．７４（ｍ、２Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ、２Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０３－０．８８（ｍ，５Ｈ），０．８４－０．８０（ｍ、２Ｈ）。

【１３７４】

実施例１４７：化合物３４７の合成

【１３７５】

【化２２３】



【１３７６】

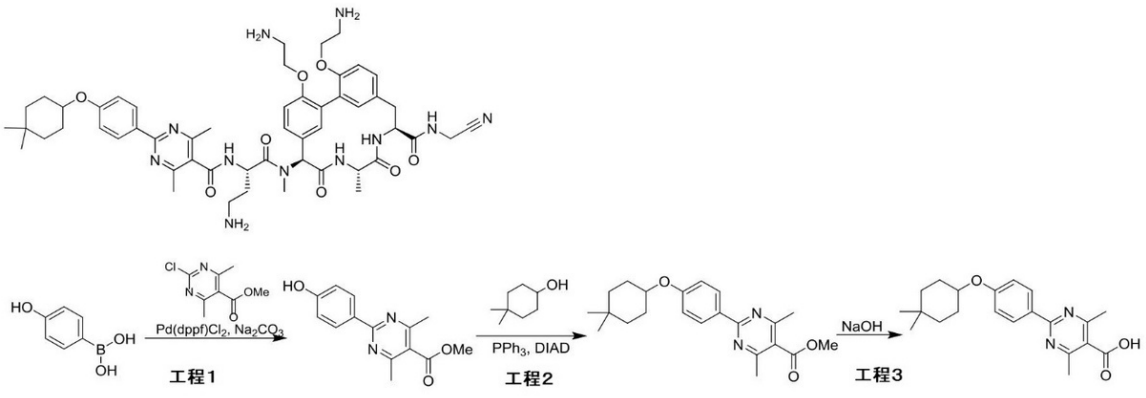
化合物３４７（ギ酸塩）を、実施例１４５に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９６０．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５１（ｂｒｓ、１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．１１－６．９７（ｍ、４Ｈ），６．８５（ｓ、１Ｈ），６．５８（ｂｒ ｓ、２Ｈ），５．３０－５．２６（ｍ、１Ｈ），４．８３－４．７２（ｍ、２Ｈ），４．２４（ｓ、２Ｈ），４．２０－４．１０（ｍ、４Ｈ），３．３０－３．０８（ｍ、８Ｈ），３．０１（ｓ、３Ｈ），２．４３（ｓ，６Ｈ），２．３２－２．２２（ｍ、１Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ、１Ｈ），１．８９－１．７６（ｍ、２Ｈ），１．５１－１．４５（ｍ、２Ｈ），１．４３－１．３０（ｍ，５Ｈ），１．００－０．８５（ｍ，５Ｈ），０．８５－０．７８（ｍ、２Ｈ）。

【１３７７】

実施例１４８：化合物３４８の合成

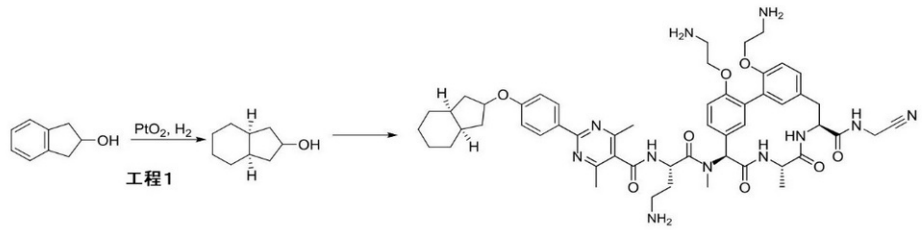
【１３７８】

【化２２４】



【１３７９】
工程１：実施例Ｈに記載されるような典型的なスズキの条件を、（４－ヒドロキシフェニル）ボロン酸およびメチル２－クロロ－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（実施例５３に記載）に適用して、白色固形物としてメチル２－（４－ヒドロキシフェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ８．３９（ｄ，Ｊ＝　８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），５．１１（ｓ、１Ｈ），３．９５（ｓ、３Ｈ），２．５８（ｓ，６Ｈ）。
【１３８０】
工程２：トルエン（５ｍＬ）中のメチル２－（４－ヒドロキシフェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（５０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、４，４－ジメチルシクロヘキサン－１－オール（６２ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、およびＰＰｈ３（１２７ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の溶液を、ジイソプロピル　アゾジカルボキシラート（９８ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）に０℃で液滴で加え、結果としてもたらされる混合物を、８０℃で２時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、および残留物を分取ＴＬＣによって精製して（石油エーテル中の３０％のＥｔＯＡｃで溶出して）、白色固形物としてメチル２－（４－（（４，４－ジメチルシクロヘキシル）オキシ）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（５０ｍｇ、７０％の収率）を得た。
【１３８１】
工程３：典型的なエステル加水分解条件（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／Ｈ$_{2}$Ｏ、実施例Ｈに記載）を、メチル２－（４－（（４，４－ジメチルシクロヘキシル）オキシ）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩に適用して、白色固形物として２－（４－（（４，４－ジメチルシクロヘキシル）オキシ）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝１．０２２分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５５．０。
【１３８２】
化合物３４８（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－（４－（（４，４－ジメチルシクロヘキシル）オキシ）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した。ｔ$_{R}$＝０．７４０分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９７４．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）　δ　８．５１（ｂｒｓ、１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝　８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．１５（ｍ、２Ｈ），７．１４－７．０５（ｍ、２Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８７（ｓ、１Ｈ），６．６４（ｓ、１Ｈ），６．５２（ｓ、１Ｈ），５．２６－５．２３（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．４５－４．４０（ｍ、１Ｈ），４．３０－４．１０（ｍ，６Ｈ），３．３０－２．９５（ｍ、８Ｈ），３．００（ｓ、３Ｈ），２．４７（ｓ，６Ｈ），２．２５－２．１５（ｍ、１Ｈ），２．１５－２．００（ｍ、１Ｈ），１．９５－１．８５（ｍ、２Ｈ），１．７５－１．６０（ｍ、２Ｈ），１．５９－１．４５（ｍ、２Ｈ），１．４０－１．２５（ｍ，５Ｈ），１．０１（ｓ、３Ｈ），０．９９（ｓ、３Ｈ）。
【１３８３】
実施例１４９：化合物３４９の合成
【１３８４】

【化２２５】



【１３８５】

工程１：２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－オール（１００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）およびＰｔＯ２（３０．０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の混合物を、ＭｅＯＨ／ＡｃＯＨ（１１ｍＬ、ｖ／ｖ＝１０／１）中でＨ２（１５ｐｓｉ）下で１６時間撹拌した。濾過後、揮発物を減圧下で除去し、および残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中の１５％のＥｔＯＡｃで溶出することで、無色油として（シス）－オクタヒドロ－１Ｈ－インデン－２－オール（２０ｍｇ、１９％の収率）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　４．４１－４．３５（ｍ、１Ｈ），２．１０－１．９８（ｍ、２Ｈ），１．９５－１．８０（ｍ、２Ｈ），１．５５－１．４５（ｍ，６Ｈ），１．３８－１．２２（ｍ，３Ｈ），０．９０－０．８０（ｍ、１Ｈ）。

【１３８６】

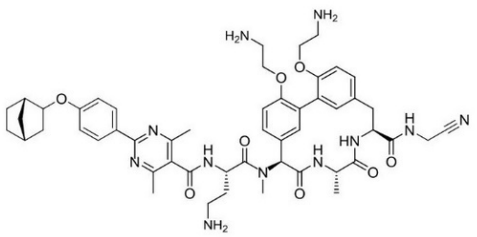
化合物３４９（ギ酸塩、ジアステレオマーの混合物）を、実施例１４８に記載されるものと同様の方法を利用することによって、１０１－Ｋおよび（シス）－オクタヒドロ－１Ｈ－インデン－２－オールを使用して、白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．７５０分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９８６．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）　δ　８．５１（ｂｒｓ、３Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．００－６．８０（ｍ，３Ｈ），６．７４（ｓ、１Ｈ），６．４６（ｓ、１Ｈ），５．２６－５．２０（ｍ、１Ｈ），５．００－４．７５（ｍ，３Ｈ），４．２１（ｓ、２Ｈ），４．２０－４．１６（ｍ、４Ｈ），３．３４－３．０５（ｍ、８Ｈ），３．００（ｓ、３Ｈ），２．５１（ｓ，６Ｈ），２．４０－２．０５（ｍ，７Ｈ），１．８５－１．７５（ｍ、２Ｈ），１．７０－１．４５（ｍ、４Ｈ），１．４０－１．３０（ｍ，６Ｈ）。

【１３８７】

実施例１５０：化合物３５０の合成

【１３８８】

【化２２６】



【１３８９】

化合物３５０（ギ酸塩）を、実施例１４８に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．７５０分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９５８．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）　δ　８．４９（ｂｒｓ、３Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２８－７．２２（ｍ、２Ｈ），７．０９－７．０７（ｍ、２Ｈ），６．

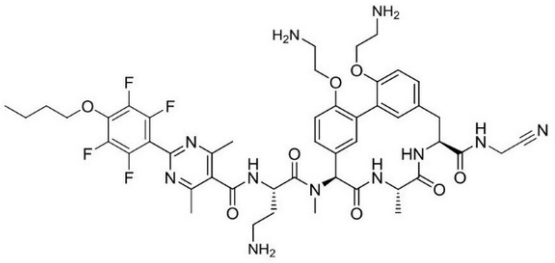
９０－６．８６（ｍ，３Ｈ），６．６０（ｂｒｓ、１Ｈ），６．５５（ｂｒｓ、１Ｈ），５．２８－５．２５（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．７７（ｍ、２Ｈ），４．３２－４．３０（ｍ，３Ｈ），４．２５－４．１９（ｍ、４Ｈ），３．２５－３．０５（ｍ、８Ｈ），３．０１（ｓ、１Ｈ），２．４５（ｓ，６Ｈ），２．３１－２．１２（ｍ、２Ｈ），１．８９－１．８４（ｍ、１Ｈ），１．７０－１．５７（ｍ，５Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，３Ｈ），１．２６－１．２２（ｍ、４Ｈ）。

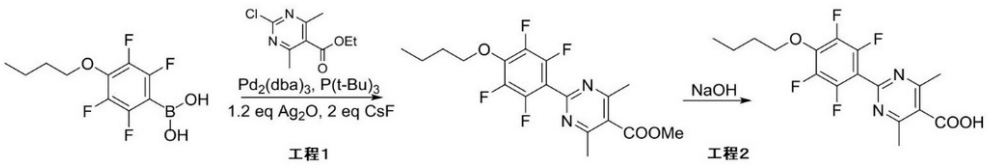
【１３９０】

実施例１５１：化合物３５１の合成

【１３９１】

【化２２７】





【１３９２】

工程１：トルエン（５ｍｌ）中の（４－ブトキシ－２，３，５，６－テトラフルオロフェニル）ボロン酸（１４６ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、エチル２－クロロ－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（１００ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（２３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、Ｐ（ｔ－Ｂｕ）$_3$（１５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、Ag_2O（１３９ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）、およびＣｓＦ（１８９ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下で１００℃で２０時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、および残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の１０％のＥｔＯＡｃで溶出、Ｒｆ＝０．４）によって精製することで、無色油としてメチル２－（４－ブトキシ－２，３，５，６－テトラフルオロフェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（５０ｍｇ、２６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝３８７．１。

【１３９３】

工程２：典型的なエステル加水分解の条件（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／H_2O、実施例Ｈ）を、メチル２－（４－ブトキシ－２，３，５，６－テトラフルオロフェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩に適用して、白色固形物として２－（４－ブトキシ－２，３，５，６－テトラフルオロフェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸を得た。

【１３９４】

化合物３５１（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－（４－ブトキシ－２，３，５，６－テトラフルオロフェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．６１９分、$[M+H]^+$＝９９２．５；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５０（ｂｒｓ、１Ｈ），７．３４－７．２８（ｍ、１Ｈ），７．２７－７．２２（ｍ、１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ

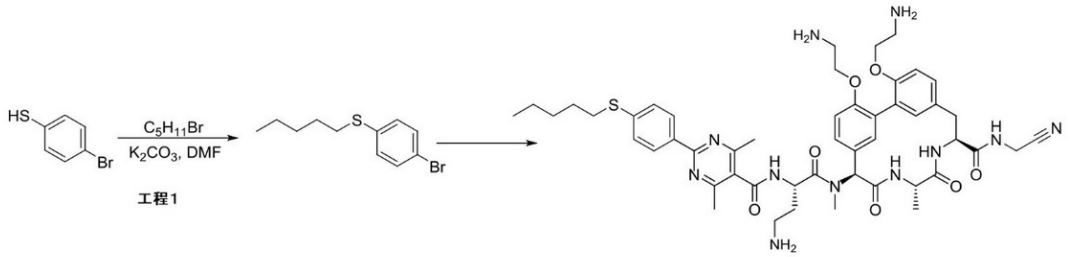
＝２．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝２．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｓ、１Ｈ），５．２４－５．１８（ｍ、１Ｈ），４．８２－４．８０（ｍ、２Ｈ），４．３６（ｔ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，２Ｈ），４．２６－４．１７（ｍ，６Ｈ），３．３６－３．３７（ｍ、１Ｈ），３．２１－３．１０（ｍ，７Ｈ），３．０１（ｓ、３Ｈ），２．６１（ｓ，６Ｈ），２．３４－２．２４（ｍ、１Ｈ），２．２１－２．１１（ｍ、１Ｈ），１．８５－１．７６（ｍ、２Ｈ），１．６１－１．５１（ｍ、２Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ＝７．４　Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３９５】

実施例１５２：化合物３５２の合成

【１３９６】

【化２２８】



【１３９７】

工程１：ＤＭＦ（７ｍＬ）中の４－ブロモベンゼンチオール（３００ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）、１－ブロモペンタン（１．２ｇ、８．０ｍｍｏｌ）、およびK_2CO_3（６５８ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で１６時間撹拌した。その反応混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（２×５０　ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーを介して精製し、石油エーテル中の５％のＥｔＯＡｃで溶出することで、無色油として（４－ブロモフェニル）（ペンチル）スルファン（３００ｍｇ、７３％の収率）を得た。

【１３９８】

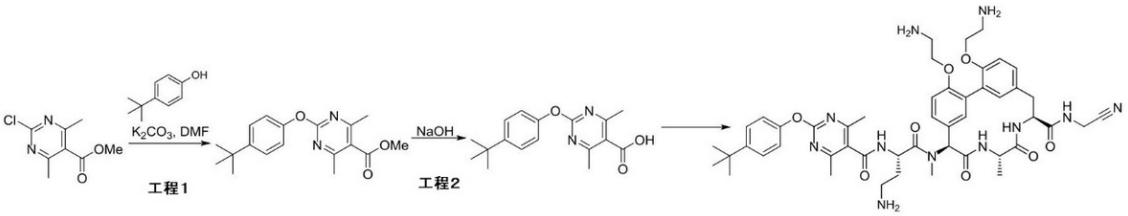
化合物３５２（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび（４－ブロモフェニル）（ペンチル）スルファンから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９５０．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５０（ｂｒｓ、３Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｓ、１Ｈ），６．８９（ｓ、１Ｈ），６．４５（ｓ、１Ｈ），５．２４－５．２０（ｍ、１Ｈ），４．８６－４．７５（ｍ、１Ｈ），４．２４－４．１５（ｍ，７Ｈ），３．２０－２．９５（ｍ，１３Ｈ），２．５３（ｓ，６Ｈ），２．２５－２．１５（ｍ、１Ｈ），２．１５－２．０５（ｍ、１Ｈ），１．７５－１．６０（ｍ、２Ｈ），１．５０－１．２５（ｍ，７Ｈ），０．９３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３９９】

実施例１５３：化合物３５３の合成

【１４００】

【化２２９】



【１４０１】

工程１：ＤＭＦ（３ｍＬ）中のメチル２－クロロ－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（実施例５３に記載）（１００ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、４－ｔｅｒｔ－ブチル フェノール（９７ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、およびK_2CO_3（２０７ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で４時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、および、残留物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）によって取り上げ、ブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物を逆相ＨＰＬＣによって精製することで、白色固形物としてメチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェノキシ）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（７３ｍｇ、４７％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９５３分、$[M+H]^+$＝３１４．９。

【１４０２】

工程２：典型的なエステル加水分解の条件（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／H_2O、実施例Ｈに記載）を、メチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェノキシ）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩に適用して、白色固形物として２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェノキシ）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸を得た。

【１４０３】

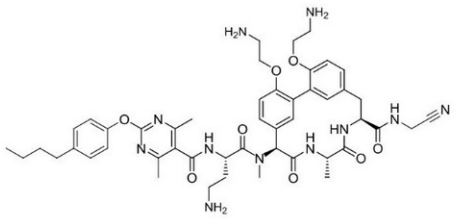
化合物３５３（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェノキシ）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．７２１分、$[M+H]^+$＝９２０．５；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２６－７．１４（ｍ，３Ｈ），７．１１－７．０３　ｍ，３Ｈ），６．８９（ｓ、１Ｈ），６．７９（ｓ、１Ｈ），６．４０（ｓ、１Ｈ），５．２０－５．１４（ｍ、１Ｈ），４．７９－４．６２（ｍ、２Ｈ），４．２９－４．１８（ｍ，６Ｈ），３．４０－３．３５（ｍ、１Ｈ），３．２１－３．０８（ｍ，７Ｈ），２．９７（ｓ、３Ｈ），２．４１（ｓ，６Ｈ），２．３０－２．１０（ｍ、２Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４０４】

実施例１５４：化合物３５４の合成

【１４０５】

【化２３０】



【１４０６】

化合物３５４（ギ酸塩）を、実施例１５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５

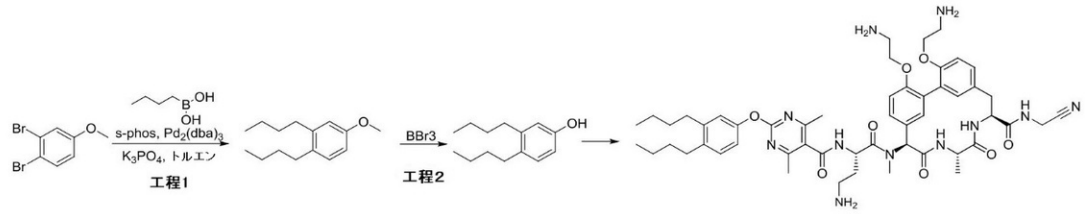
ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２０．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５１（ｂｒ ｓ、２Ｈ），７．２６－７．２１（ｍ、４Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｓ、１Ｈ），６．４４（ｓ、１Ｈ），５．２０－５．１７（ｍ、１Ｈ），４．８２－４．７７（ｍ、２Ｈ），４．２５－４．１８（ｍ，６Ｈ），３．４０－３．３５（ｍ、１Ｈ），３．１８－３．００（ｍ，７Ｈ），２．９８（ｓ、３Ｈ），２．６６（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４０（ｓ，６Ｈ），２．３０－２．２１（ｍ、１Ｈ），２．１８－２．０８（ｍ、１Ｈ），１．６７－１．６１（ｍ、２Ｈ），１．４９－１．３０（ｍ，５Ｈ），０．９７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４０７】

実施例１５５：化合物３５５の合成

【１４０８】

【化２３１】



【１４０９】

工程１：実施例Ｈに記載されるような典型的なスズキ条件を、１，２－ジブロモ－４－メトキシベンゼンに適用して、無色油として１，２－ジブチル－４－メトキシベンゼンを得た。

【１４１０】

工程２：ＤＣＭ（２０ｍｌ）中の１，２－ジブチル－４－メトキシベンゼン（４１０ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）の溶液にＢＢｒ３（０．５４ｍＬ、５．６ｍｍｏｌ）を０℃で加え、その混合物を１５℃で１６時間撹拌した。その反応混合物をＭｅＯＨ（２０ｍｌ）でクエンチし、揮発物を減圧下で除去し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテル中の０－２０％のＥｔＯＡｃで溶出することで、赤油として３，４－ジブチルフェノール（３７０ｍｇ、９６％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）：δ ６．９１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５５－６．５０（ｍ、１Ｈ），２．６０－２．４５（ｍ、４Ｈ），１．６０－１．４５（ｍ、４Ｈ），１．４５－１．３０（ｍ、４Ｈ），１．００－０．９２（ｍ，６Ｈ）。

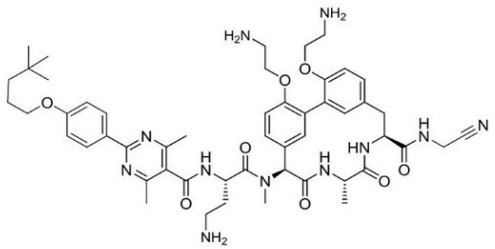
【１４１１】

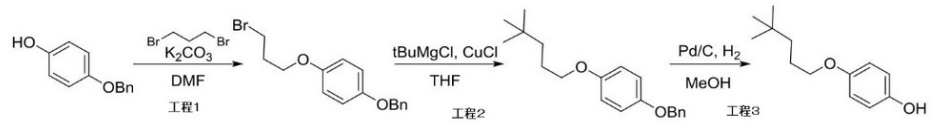
化合物３５５（ギ酸塩）を、実施例１５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび３，４－ジブチルフェノールから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７９１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９７６．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５０（ｂｒｓ、１Ｈ），７．３２－７．２６（ｍ、２Ｈ），７．２１－７．１５（ｍ、２Ｈ），７．１１－７．０４（ｍ，３Ｈ），６．９３－６．８８（ｍ、２Ｈ），６．４６（ｓ、１Ｈ），５．２０－５．１５（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．２３－４．１２（ｍ，６Ｈ），３．１８－２．９９（ｍ，１１Ｈ），２．６６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，４Ｈ），２．４４（ｓ，６Ｈ），２．３０－２．２３（ｍ、１Ｈ），２．１６－２．１０（ｍ、１Ｈ），１．６５－１．５５（ｍ、４Ｈ），１．４９－１．３８（ｍ，７Ｈ），０．９７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，６Ｈ）。

【１４１２】

実施例１５６：化合物３５６の合成

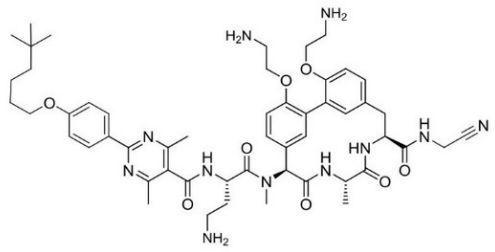
【１４１３】
【化２３２】



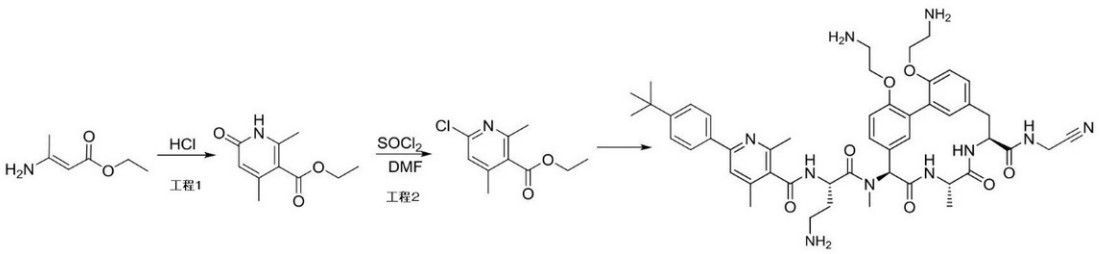


【１４１４】
工程１：典型的なアルキル化条件（実施例２１に記載されるような）を４－（ベンジルオキシ）フェノールに適用して、無色油として１－（ベンジルオキシ）－４－（３－ブロモプロポキシ）ベンゼンを得た。
【１４１５】
工程２：ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の１－（ベンジルオキシ）－４－（３－ブロモプロポキシ）ベンゼン（１．５ｇ、４．６７ｍｍｏｌ）およびＣｕＩ（２３１ｍｇ、２．３３ｍｍｏｌ）の溶液にｔ－ＢｕＭｇＣｌ（Ｅｔ２Ｏ中の２Ｎ、２３．４ｍＬ）を加え、および混合物を２５℃で４時間撹拌した。その反応混合物を飽和したＮＨ４Ｃｌ水溶液（３０ｍｌ）でクエンチし、結果としてもたらされる混合物をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物を逆相ＨＰＬＣ（水中のアセトニトリル６０－９８％／０．２２５％ギ酸）によって精製することで、白色固形物として１－（ベンジルオキシ）－４－（（４，４－ジメチルペンチル）オキシ）ベンゼンを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）　δ　７．３５－７．２１（ｍ，５Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），５．０１（ｓ、２Ｈ），３．８８（ｔ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，２Ｈ），１．７６－１．７０（ｍ、２Ｈ），１．３０－１．２０（ｍ、２Ｈ），０．９１（ｓ，９Ｈ）。
【１４１６】
工程３：実施例Ｄに記載されるような典型的な水素添加条件を、１－（ベンジルオキシ）－４－（（４，４－ジメチルペンチル）オキシ）ベンゼンに適用して、無色油として４－（（４，４－ジメチルペンチル）オキシ）フェノールを得た。
【１４１７】
化合物３５６（ギ酸塩）を、実施例１０および５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび４－（（４，４－ジメチルペンチル）オキシ）フェノールから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６６分、$[M+H]^+$＝９６２．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$MeOH-d_4$）　δ　８．５２（ｂｒｓ、１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２６－７．２１（ｍ、２Ｈ），７．１２－７．０８（ｍ、２Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝　２．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｂｒｓ、１Ｈ），６．５４（ｂｒｓ、１Ｈ），５．２８－５．２５（ｍ、１Ｈ），４．８０－４．７５（ｍ、１Ｈ），４．６０－４．４５（ｍ、１Ｈ），４．４０－４．１０（ｍ，６Ｈ），４．０３（ｔ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，２Ｈ），３．３３－３．１５（ｍ、４Ｈ），３．１５－２．９０（ｍ，７Ｈ），２．４６（ｓ，６Ｈ），２．４０－２．２０（ｍ、１Ｈ），２．２０－２．０５（ｍ、１Ｈ），１．８４－１．７６（ｍ、２Ｈ），１．４２－１．３３　ｍ，５Ｈ），０．９６　（ｓ，９Ｈ）。

【１４１８】
実施例１５７：化合物３５７の合成
【１４１９】
【化２３３】



【１４２０】
化合物３５７（ギ酸塩）を、実施例１５６に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７８０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９７６．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５２（ｂｒｓ、１Ｈ），８．２７－８．２２（ｍ、２Ｈ），７．２５－７．１８（ｍ、２Ｈ），７．１４－７．０５（ｍ、２Ｈ），７．０４－６．９５（ｍ、２Ｈ），６．８６（ｓ、１Ｈ），６．６５（ｂｒｓ、１Ｈ），６．５３（ｂｒｓ、１Ｈ），５．２７－５．２４（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．３５－４．２０（ｍ，６Ｈ），４．０７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２０－２．９０（ｍ，１１Ｈ），２．４７（ｓ，６Ｈ），２．２５－２．１５（ｍ、１Ｈ），２．１４－２．０５（ｍ、１Ｈ），１．８１－１．７０（ｍ、２Ｈ），１．５０－１．４０（ｍ、２Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３０－１．２０（ｍ、２Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）。
【１４２１】
実施例１５８：化合物３５８の合成
【１４２２】
【化２３４】



【１４２３】
工程１：トルエン（１００ｍｌ）中のエチル（Ｅ）－３－アミノブト－２－エノエート（１７．０ｇ、１３２ｍｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ（ジオキサン中の４Ｎ、６６ｍＬ）を加え、およびその混合物を１６時間還流で撹拌した。濾過後に、濾液を濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、５％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃで溶出することで、白色固形物としてエチル２，４－ジメチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸塩（５．０ｇ、２０％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ ６．２５（ｓ、１Ｈ），４．３３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５２（ｓ、３Ｈ），２．２９（ｓ、３Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。
【１４２４】
工程２：トルエン（１００ｍｌ）中のエチル２，４－ジメチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸塩（２．０ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＳＯＣ

ｌ２（３．６６ｇ、３０．７ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（１．１２ｇ、１５．４ｍｍｏｌ）を加え、その混合物を８０℃で１２時間撹拌した。その反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機部分をブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテル中の１０％のＥｔＯＡｃで溶出することで、赤油としてエチル６－クロロ－２，４－ジメチルニコチナート（２．０ｇ、９１％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８１６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２１３．８。

【１４２５】

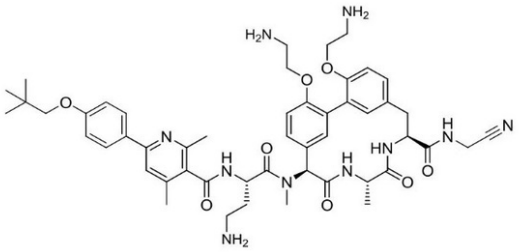
化合物３５８（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよびエチル６－クロロ－２，４－ジメチルニコチナートから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６７０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０３．８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）　δ　８．４６（ｂｒｓ、３Ｈ），７．８０－７．７４（ｍ、２Ｈ），７．５１－７．４７（ｍ，３Ｈ），７．２９－７．２２（ｍ、２Ｈ），７．２０－７．０５（ｍ、２Ｈ），６．８７（ｓ、１Ｈ），６．５６（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），５．３０－５．２６（ｍ、１Ｈ），４．８６－４．７７（ｍ、１Ｈ），４．４５－４．１５（ｍ，７Ｈ），３．３４－３．１０（ｍ、８Ｈ），３．０３（ｓ、３Ｈ），２．５０（ｓ、３Ｈ），２．４０－２．１０（ｍ，５Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４２６】

実施例１５９：化合物３５９の合成

【１４２７】

【化２３５】



【１４２８】

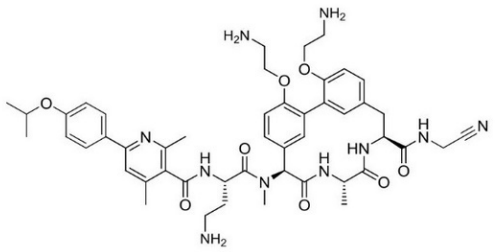
化合物３５９（ギ酸塩）を、実施例１５８に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３３．７；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）　δ　８．４６（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），７．６０（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），７．４１（ｂｒｓ、１Ｈ），７．２９－７．２０（ｍ、２Ｈ），７．１５－７．０１（ｍ、２Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８１（ｓ、１Ｈ），６．７５（ｓ、１Ｈ），６．３７（ｓ、１Ｈ），５．３４（ｂｒｓ、１Ｈ），４．７９－４．７４（ｍ、１Ｈ），４．５５－４．３０（ｍ、２Ｈ），４．３０－４．１０（ｍ，５Ｈ），３．６８（ｓ、２Ｈ），３．４４－３．３４（ｍ、１Ｈ），３．３１－３．０５（ｍ，５Ｈ），３．０４（ｓ、３Ｈ），３．００－２．８５（ｍ、２Ｈ），２．５０－２．００（ｍ、８Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０７（ｓ，９Ｈ）。

【１４２９】

実施例１６０：化合物３６０の合成

【１４３０】

【化２３６】



【１４３１】

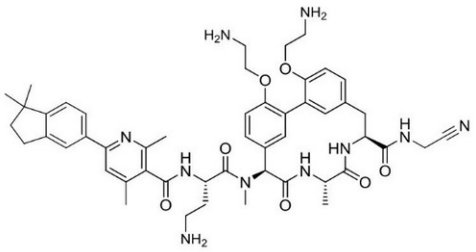
化合物３６０（ギ酸塩）を、実施例１５８に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５１５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０５．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．４７（ｂｒｓ、３Ｈ），７．６１（ｂｒ ｓ、２Ｈ），７．３８（ｂｒｓ、１Ｈ），７．２７－７．２３（ｍ、２Ｈ），７．１１－７．０５（ｍ、２Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８２（ｓ、１Ｈ），６．６９（ｓ、１Ｈ），６．３７（ｓ、１Ｈ），５．４０－５．３０（ｍ、１Ｈ），４．７６－４．６５（ｍ、２Ｈ），４．５５－４．３１（ｍ、２Ｈ），４．３０－４．１０（ｍ，５Ｈ），３．３４－３．１１（ｍ，６Ｈ），３．０３（ｓ、３Ｈ），３．０１－２．８５（ｍ、２Ｈ），２．５０－２．００（ｍ、８Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４３２】

実施例１６１：化合物３６１の合成

【１４３３】

【化２３７】



【１４３４】

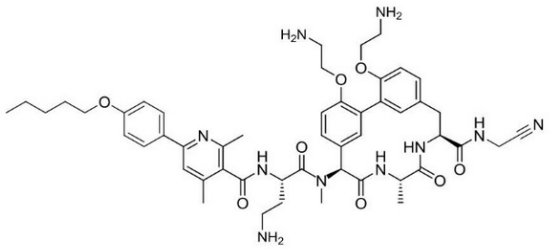
化合物３６１（ギ酸塩）を、実施例１５８に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６８８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１５．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．４３（ｂｒ ｓ、２Ｈ），７．６３－７．１５（ｍ，６Ｈ），７．１２（ｂｒ ｓ、２Ｈ），６．８６（ｓ、１Ｈ），６．５９（ｂｒｓ、１Ｈ），５．３３－５．２７（ｍ、１Ｈ），４．７９－４．７６（ｍ、２Ｈ），４．４４－４．２０（ｍ，６Ｈ），３．３１－３．１２（ｍ、８Ｈ），３．０４（ｓ、３Ｈ），２．９５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．４８（ｓ、３Ｈ），２．３０（ｓ、３Ｈ），２．２８－２．１４（ｍ、２Ｈ），１．９９ （ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．３６ （ｓ，６Ｈ）。

【１４３５】

実施例１６２：化合物３６２の合成

【１４３６】

【化２３８】



【１４３７】

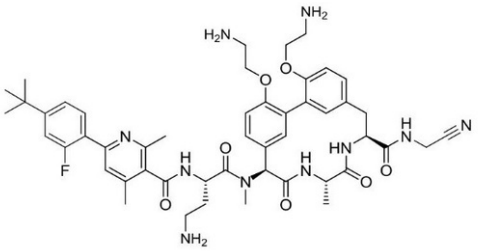
化合物３６２（ギ酸塩）を、実施例１５８に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７００分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３３．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５０（ｂｒ ｓ、２Ｈ），７．９４－７．８６（ｍ、２Ｈ），７．５０（ｂｒｓ、１Ｈ），７．３２－７．１５（ｍ，３Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０４－６．９８（ｍ、２Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８６－６．８１（ｍ、１Ｈ），６．５７（ｓ、１Ｈ），５．３７－５．３０（ｍ、１Ｈ），４．８２－４．７３（ｍ、２Ｈ），４．２６－４．１７（ｍ，６Ｈ），４．０３（ｔ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．２２－３．０９（ｍ、８Ｈ），３．０２（ｓ、３Ｈ），２．５６（ｓ、３Ｈ），２．４３（ｓ、３Ｈ），２．３１－２．２５（ｍ、１Ｈ），２．１７－２．１１（ｍ、１Ｈ），１．８４－１．７８（ｍ、２Ｈ），１．５４－１．３８（ｍ、４Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９７（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４３８】

実施例１６３：化合物３６３の合成

【１４３９】

【化２３９】



【１４４０】

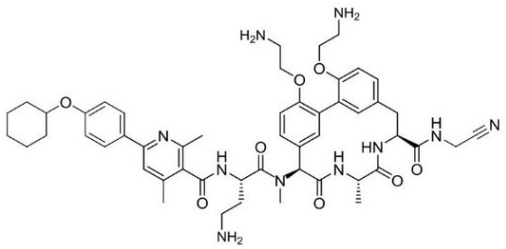
化合物３６３（ギ酸塩）を、実施例１５８に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７００分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２１．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５０（ｓ、１Ｈ），７．７５－７．６４（ｍ、１Ｈ），７．５０（ｓ、１Ｈ），７．３６－７．０５（ｍ，５Ｈ），６．８８（ｓ、１Ｈ），６．６４（ｂｒｓ、１Ｈ），６．５４（ｂｒｓ、１Ｈ），５．３０－５．２５（ｍ、１Ｈ），４．８０－４．７２（ｍ、２Ｈ），４．３９－４．１６（ｍ，６Ｈ），３．２８－３．０６（ｍ、８Ｈ），３．０３（ｓ、３Ｈ），２．５２（ｓ、３Ｈ），２．３４（ｓ、３Ｈ），２．３１－２．１２（ｍ、２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４４１】

実施例１６４：化合物３６４の合成

【１４４２】

【化２４０】



【１４４３】

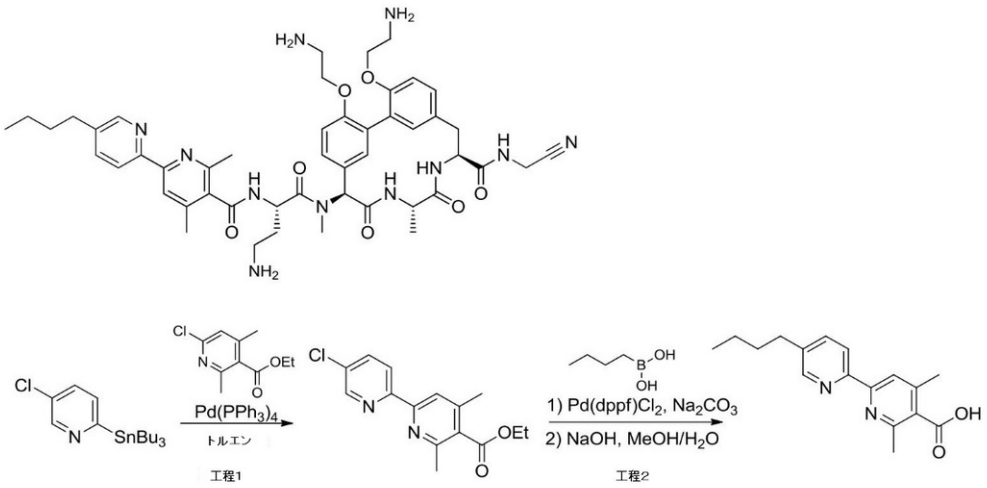
化合物３６４（ギ酸塩）を、実施例１５８に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９４５．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$） δ ８．４７（ｂｒｓ、３Ｈ），７．７８（ｂｒ ｓ、２Ｈ），７．４５（ｂｒｓ、１Ｈ），７．２７－７．０８（ｍ、４Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８７（ｓ、１Ｈ），６．６５（ｂｒｓ、１Ｈ），６．５２（ｂｒｓ、１Ｈ），５．３０－５．２０（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．５０－４．１５（ｍ，７Ｈ），３．２５－３．１０（ｍ、８Ｈ），３．０２（ｓ、３Ｈ），２．５１（ｓ、３Ｈ），２．４０－２．０５（ｍ，７Ｈ），２．０５－１．９５（ｍ、２Ｈ），１．９０－１．７５（ｍ、２Ｈ），１．７０－１．４０（ｍ，６Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４４４】

実施例１６５：化合物３６５の合成

【１４４５】

【化２４１】



【１４４６】

工程１：トルエン（１０ｍｌ）中の５－クロロ－２－（トリブチルスタンニル）ピリジン（４００ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）、エチル６－クロロ－２，４－ジメチル－ピリジン－３－カルボン酸塩（２３４ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１１５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の溶液を、１１０℃で８時間撹拌した。濾過後、揮発物を減圧下で除去し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーを介して精製し、石油エーテル中の０－５％のＥｔＯＡｃで溶出することで、白色固形物としてエチル６－（５－クロロ－２－ピリジン）－２，４－ジメチル－ピリジン－３－カルボン酸塩（１２０ｍｇ、４２％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ ８．６２（ｓ、１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｓ、１Ｈ），７．８１－７．７５（ｍ、１Ｈ），４．４２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６３（ｓ、３Ｈ

），２．４３（ｓ、３Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４４７】

工程２：エチル６－（５－クロロ－２－ピリジン）－２，４－ジメチル－ピリジン－３－カルボン酸塩から開始して、典型的なスズキおよびエステル加水分解の条件（実施例１０に記載されるような）に従って、無色油として５’－ブチル－４，６－ジメチル－［２，２’－ビピリジン］－５－カルボン酸を得た。

【１４４８】

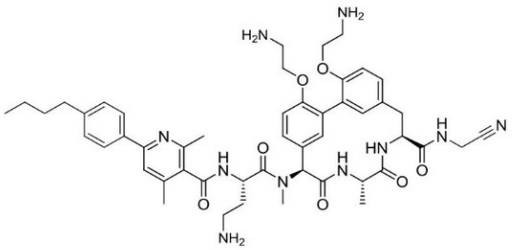
化合物３６５（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび５’－ブチル－４，６－ジメチル－［２，２’－ビピリジン］－５－カルボン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．５３６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０４．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．６０（ｂｒｓ、１Ｈ），８．３８（ｂｒｓ、１Ｈ），８．１２（ｂｒｓ、１Ｈ），７．８５－７．６１（ｍ、２Ｈ），７．３２－７．２１（ｍ、２Ｈ），６．９２（ｂｒｓ、１Ｈ），６．８０（ｂｒｓ、１Ｈ），６．６６（ｂｒｓ、１Ｈ），６．２５（ｂｒｓ、１Ｈ），５．４０－５．２９（ｍ、１Ｈ），４．９０－４．８３（ｍ、１Ｈ），４．７９－４．７１（ｍ、１Ｈ），４．４６（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），４．２９－４．２０（ｍ、４Ｈ），３．４８－３．３９（ｍ、１Ｈ），３．３３－３．１０（ｍ，７Ｈ），３．０３（ｓ、３Ｈ），２．７４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５１－２．３８（ｍ、２Ｈ），２．３４－２．０９（ｍ、４Ｈ），１．７５－１．６７（ｍ、２Ｈ），１．４９－１．４２（ｍ、２Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４４９】

実施例１６６：化合物３６６の合成

【１４５０】

【化２４２】



【１４５１】

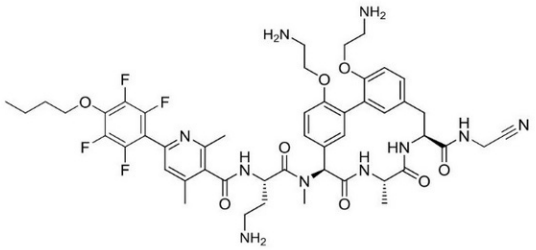
化合物３６６（トリフルオロ酢酸塩）を、実施例１５８に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋ　から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０３．３；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　７．７０－７．６４（ｍ、２Ｈ），７．４６－７．４２（ｍ、１Ｈ），７．３０－７．２２（ｍ、４Ｈ），７．２０－７．０１（ｍ、２Ｈ），６．８６（ｓ、１Ｈ），６．７０（ｂｒｓ、１Ｈ），６．４８（ｂｒｓ、１Ｈ），５．３８－５．３２（ｍ、１Ｈ），４．８０－４．７４（ｍ、１Ｈ），４．４９－４．１５（ｍ，７Ｈ），３．２６－２．８７（ｍ、８Ｈ），３．０５（ｓ、３Ｈ），２．７０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５１（ｓ、３Ｈ），２．３６－２．１２（ｍ，５Ｈ），１．７１－１．６３（ｍ、２Ｈ），１．４５－１．３６（ｍ、２Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４５２】

実施例１６７：化合物３６７の合成

【１４５３】

【化２４３】



【１４５４】

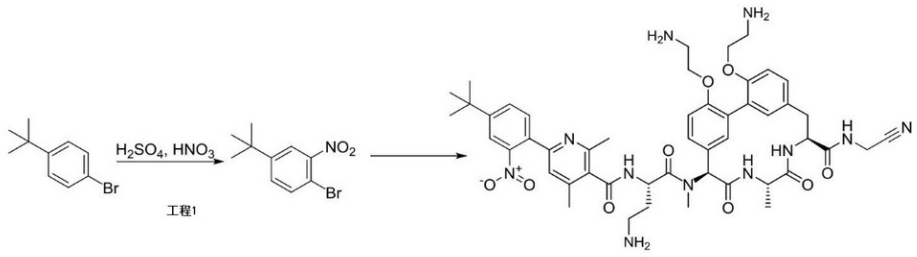
化合物３６７（ギ酸塩）を、実施例１５１に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９９１．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$） δ ８．５０（ｂｒｓ、１Ｈ），７．４１（ｓ、１Ｈ），７．３４－７．２２（ｍ、２Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｓ、１Ｈ），５．２３－５．２０（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．７７（ｍ、２Ｈ），４．３４（ｔ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，２Ｈ），４．２８－４．１６（ｍ，６Ｈ），３．２３－３．０９（ｍ、８Ｈ），３．０１（ｓ、３Ｈ），２．６０（ｓ、３Ｈ），２．４５（ｓ、３Ｈ），２．３３－２．２３（ｍ、１Ｈ），２．２１－２．１１（ｍ、１Ｈ），１．８４－１．７６（ｍ、２Ｈ），１．６１－１．５１（ｍ、２Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４５５】

実施例１６８：化合物３６８の合成

【１４５６】

【化２４４】



【１４５７】

工程１：濃硫酸（１２ｍＬ）中の１－ブロモ－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゼン（３．０ｇ、１４ｍｍｏｌ）の撹拌された溶液に、HNO_3（０．６９ｍＬ、１５．５ｍｍｏｌ）を０℃で液滴で加えた。その混合物を０℃で１時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、および、残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）によって取り上げ、飽和したNa_2CO_3水溶液およびブライン（各５０ｍＬ）で洗浄した。有機質層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーで精製し、石油エーテルで溶出することで、無色油として１－ブロモ－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－ニトロベンゼン（１．７ｇ、４７％の収率）を得た。

【１４５８】

化合物３６８（ギ酸塩）を、実施例１５８に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび１－ブロモ－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－ニトロベンゼンから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９４８．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$） δ ８．４８（ｂｒｓ、１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．３４（ｓ、

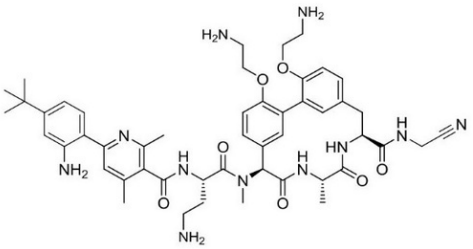
１Ｈ），７．３１－７．１５（ｍ，３Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝２．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｓ、１Ｈ），６．４２（ｓ、１Ｈ），５．２４－５．２０（ｍ、１Ｈ），４．７９－４．７３（ｍ、２Ｈ），４．２９－４．１５（ｍ，６Ｈ），３．２９－３．０３（ｍ、８Ｈ），３．００（ｓ、３Ｈ），２．４９（ｓ、３Ｈ），２．４１（ｓ、３Ｈ），２．３３－２．２２（ｍ、１Ｈ），２．２１－２．１０（ｍ、１Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４５９】

実施例１６９：化合物３６９の合成

【１４６０】

【化２４５】



【１４６１】

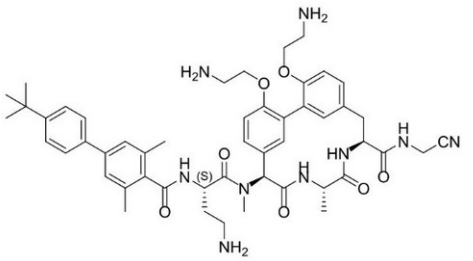
化合物３６９（ギ酸塩）を、実施例１６８に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６６４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１８．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４９（ｂｒｓ、１Ｈ），７．４１－７．１５（ｍ，５Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），６．８０（ｂｒｓ、１Ｈ），６．７８（ｂｒｓ、１Ｈ），６．４９（ｓ、１Ｈ），５．２９－５．２４（ｍ、１Ｈ），４．８４－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．３７－４．１７（ｍ，６Ｈ），３．３１－３．１１（ｍ、８Ｈ），３．０１（ｓ、３Ｈ），２．５４（ｓ、３Ｈ），２．３１－２．２３（ｍ、４Ｈ），２．１８－２．１３（ｍ、１Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．３３（ｓ，９Ｈ）。

【１４６２】

実施例１７０：化合物３７０の合成

【１４６３】

【化２４６】



【１４６４】

化合物３７０（ギ酸塩）を、実施例Ｈ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した：t_R＝０．７４７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０２．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５３（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），７．５０－７．４０（ｍ、４Ｈ），７．３１－７．１５（ｍ，５Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｓ、１Ｈ），６．５１（ｓ、１Ｈ），５．２８－５．２５（ｍ、１Ｈ），４．８０－４．７８（ｍ、２Ｈ），４．２６－４．１７（ｍ，６Ｈ），３．２２－３．０７（ｍ、８Ｈ），３．０２（ｓ、３Ｈ），２．３５－２

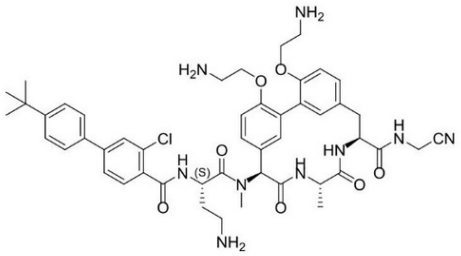
．２５（ｍ、１Ｈ），２．３１（ｓ，６Ｈ），２．２０－２．１１（ｍ、１Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ）。

【１４６５】

実施例１７１：化合物３７１の合成

【１４６６】

【化２４７】



【１４６７】

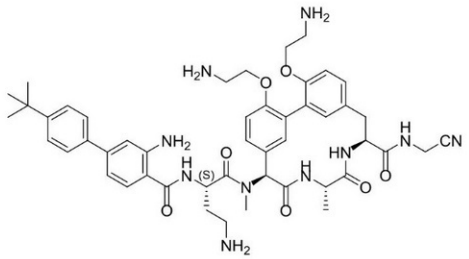
化合物３７１（ギ酸塩）を、実施例Ｈ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した：t_R＝０．７４７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０８．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５０（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），７．７５（ｓ、１Ｈ），７．６６－７．５２（ｍ，６Ｈ），７．３４－７．２２（ｍ、２Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｓ、１Ｈ），６．８２（ｓ、１Ｈ），６．３４（ｓ、１Ｈ），５．２３－５．１９（ｍ、１Ｈ），４．７９－４．７３（ｍ、２Ｈ），４．２９－４．１６（ｍ，６Ｈ），３．２３－３．０７（ｍ、８Ｈ），２．９５（ｓ、３Ｈ），２．３４－２．２９（ｍ、１Ｈ），２．１９－２．１４（ｍ、１Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．３６　（ｓ，９Ｈ）。

【１４６８】

実施例１７２：化合物３７２の合成

【１４６９】

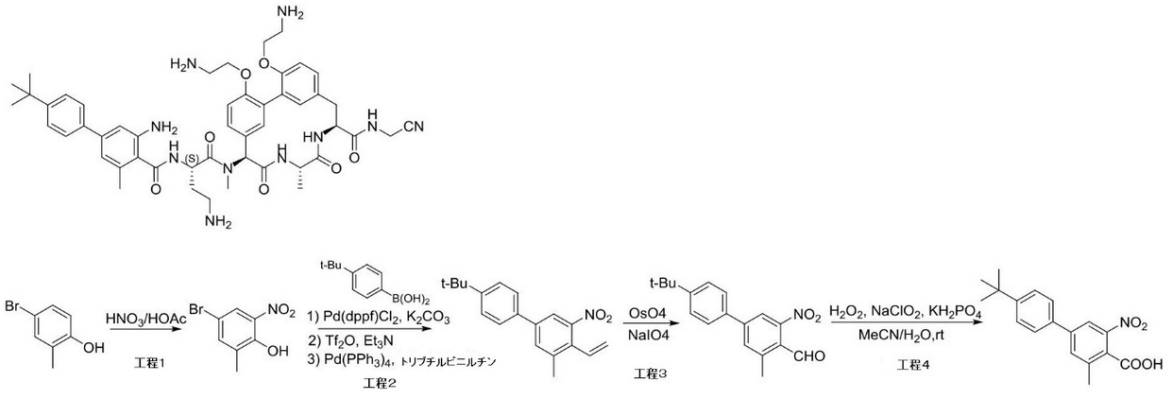
【化２４８】



【１４７０】

化合物３７２（ギ酸塩）を、実施例Ｈ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した：t_R＝０．７２６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８９．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５０（ｂｒｓ、３Ｈ），７．５９－７．５４（ｍ，３Ｈ），７．５０－７．４７（ｍ、２Ｈ），７．３６－７．３３（ｍ、１Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ、１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９４－６．８９（ｍ、２Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３４（ｓ、１Ｈ），５．１６－５．１２（ｍ、１Ｈ），４．８３－４．８０（ｍ、２Ｈ），４．２２－４．１７（ｍ，６Ｈ），３．１８－３．０９（ｍ、８Ｈ），２．８７（ｓ、３Ｈ），２．３５－２．２６（ｍ、１Ｈ），２．２０－２．１２（ｍ、１Ｈ），１．３６　（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４７１】
実施例１７３：化合物３７３の合成
【１４７２】
【化２４９】



【１４７３】
工程１：酢酸（２２ｍＬ）中の４－ブロモ－２－メチルフェノール（４．０ｇ、２１．４ｍｍｏｌ）の撹拌された混合物に、０℃で３０分にわたって発煙ＨＮＯ$_3$（１．２５ｍＬ、２７．８ｍｍｏｌ）を加え、その混合物をさらに１５分間分撹拌した。その反応混合物を氷水（８０ｍＬ）の注ぎ、結果としてもたらされる沈殿物を濾過を介して集め、ＤＣＭ（１００ｍＬ）によって再溶解し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテル中の０－１％のＥｔＯＡｃで溶出することで、黄色の固体として４－ブロモ－２－メチル－６－ニトロフェノール（２．９ｇ、５８％の収率）を得た。工程２：４－ブロモ－２－メチル－６－ニトロフェノールから開始して、典型的なスズキ、およびトリフレーション（実施例１０に記載されるような）およびスティル（実施例１６５に記載されるような）の条件に従って、黄色油として４’－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－メチル－５－ニトロ－４－ビニル－１，１’ビフェニルを得た。
【１４７４】
工程３：アセトニトリル／Ｈ$_2$Ｏ（７．５ｍＬ、ｖ／ｖ＝２／１）中の４’－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－メチル－５－ニトロ－４－ビニル－１，１’ビフェニル（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、ＯｓＯ４（ｔ－ＢｕＯＨ中２．５ｗｔ％、５００ｍｇ）、ＮａＩＯ$_4$（３６２ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）、および０．２Ｍのリン酸塩緩衝液（ｐＨ　７．２、０．２ｍＬ）の混合物を、２５℃で２４時間撹拌した。その反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$の上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物を分取ＴＬＣによって精製することで、白色固形物として４’－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－メチル－５－ニトロ－［１，１’－ビフェニル］－４－カルバルデヒド（４０ｍｇ、４０％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）　δ　１０．３６（ｓ、１Ｈ），８．１４（ｓ、１Ｈ），７．７７（ｓ、１Ｈ），７．６０－７．５０（ｍ、４Ｈ），２．６０（ｓ、３Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）。
【１４７５】
工程４：アセトニトリル／Ｈ$_2$Ｏ（６ｍＬ、ｖ／ｖ＝５／１）中の４’－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－メチル－５－ニトロ－［１，１’－ビフェニル］－４－カルバルデヒド（４０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、Ｈ$_2$Ｏ$_2$（３５％の水溶液、７５μＬ）、ＮａＣｌＯ２（２５ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、およびＫＨ２ＰＯ４（３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で２４時間撹拌した。その後、Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$（５０ｍｇ）を加えて、過剰量のＨ$_2$Ｏ$_2$をクエンチした。混合物をブラインとＥｔＯＡｃ（各２０ｍＬ）とに分け、および、有機質層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮することで、白色固形物として４’－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－メチル－５－ニトロ－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン

酸（３５ｍｇ、８３％の収率）を得た。

【１４７６】

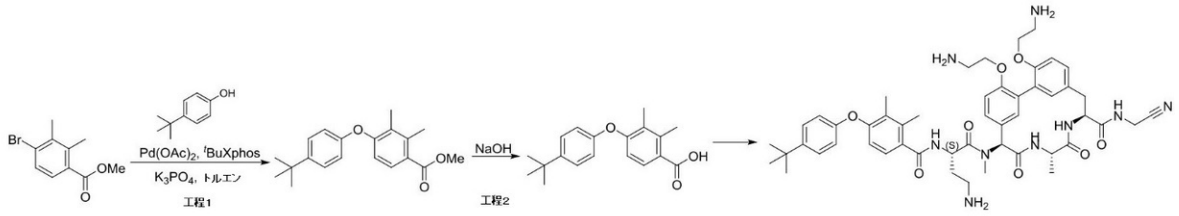
実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物３７３（ギ酸塩）を、化合物１０１－Ｋおよび４’－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－メチル－５－ニトロ－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．７４２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０３．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５１（ｂｒｓ、１Ｈ），７．４１（ｂｒｓ，４Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．１２（ｍ、２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．７３（ｂｒｓ、１Ｈ），６．７０（ｂｒｓ、１Ｈ），６．５３（ｓ、１Ｈ），５．２０－５．１７（ｍ、１Ｈ），４．８０－４．７８（ｍ、１Ｈ），４．６７－４．６１（ｍ、１Ｈ），４．３０－４．１５（ｍ，６Ｈ），３．２３－３．１１（ｍ、８Ｈ），３．００（ｓ、３Ｈ），２．３３－２．０５（ｍ、２Ｈ），２．２１（ｓ、３Ｈ），１．３６（ｂｒｓ，１２Ｈ）。

【１４７７】

実施例１７４：化合物３７４の合成

【１４７８】

【化２５０】



【１４７９】

工程１：トルエン（８ｍＬ）中のメチル４－ブロモ－２，３－ジメチルベンゾアート（１５０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェノール（１３９ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）２（７．０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’４’６’－トリイソプロピルビフェニル（２６ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、およびK_3PO_4（３３０ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下で１００℃で１６時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、および、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中の０－３０％のＥｔＯＡｃで溶出することで、淡黄色油としてメチル４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェノキシ）－２，３－ジメチルベンゾアート（１８０ｍｇ、９３％の収率）を得た。

工程２：典型的なエステル加水分解条件（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／H_2O、実施例Ｈに記載）をメチル４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェノキシ）－２，３－ジメチルベンゾアートに適用して、白色固形物として４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェノキシ）－２，３－ジメチル安息香酸を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９９０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２９９．０。

【１４８０】

化合物３７４（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェノキシ）－２，３－ジメチル安息香酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．７６５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１８．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５０（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．１６（ｍ、４Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），６．８５－６．８１（ｍ，３Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），６．３５（ｓ、１Ｈ），５．１５－５．１２（ｍ、１Ｈ），４．８３－４．７８（ｍ、２Ｈ），４．２６－４．１８（ｍ，６Ｈ），３．２７－３．０３（ｍ、

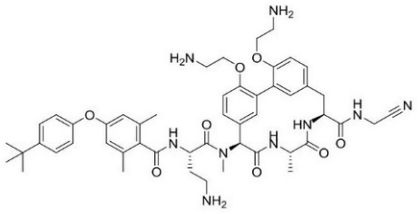
８Ｈ），２．９４（ｓ、３Ｈ），２．３８（ｓ、３Ｈ），２．３０－２．２０（ｍ、１Ｈ），２．２４（ｓ、３Ｈ），２．１８－２．０９（ｍ、１Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｓ，９Ｈ）。

【１４８１】

実施例１７５：化合物３７５の合成

【１４８２】

【化２５１】



【１４８３】

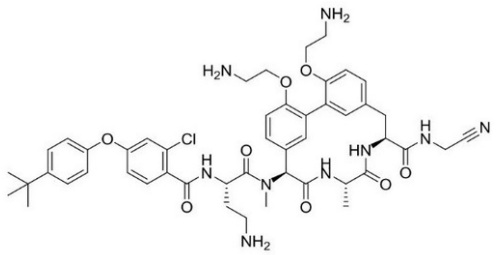
化合物３７５（ギ酸塩）を、実施例１７４に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６２１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１８．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５１（ｂｒｓ、１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３１－７．２５（ｍ、２Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９６－６．９１（ｍ，３Ｈ），６．８４（ｓ、１Ｈ），６．７０（ｂｒ ｓ、２Ｈ），６．３９（ｓ、１Ｈ），５．２０－５．１８（ｍ、１Ｈ），４．８３－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．２９－４．１８（ｍ，６Ｈ），３．３９－３．３５（ｍ、１Ｈ），３．２６－３．１０（ｍ，７Ｈ），３．０１（ｓ、３Ｈ），２．３５－２．２５（ｍ、１Ｈ），２．３１（ｓ，６Ｈ），２．１９－２．１０（ｍ、１Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ）。

【１４８４】

実施例１７６：化合物３７６の合成

【１４８５】

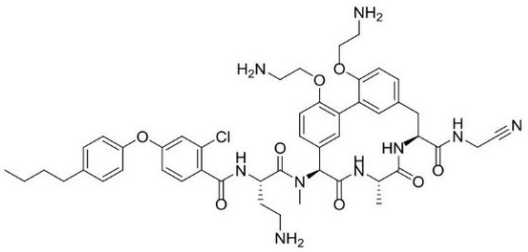
【化２５２】



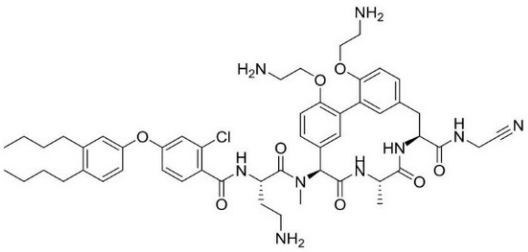
【１４８６】

化合物３７６（ギ酸塩）を、実施例１７４に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６２１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２４．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．４９（ｂｒ ｓ、２Ｈ），７．５０－７．４６（ｍ，３Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－６．９５（ｍ、４Ｈ），６．８９（ｓ、１Ｈ），６．８１（ｓ、１Ｈ），６．３１（ｓ、１Ｈ），５．１９－５．１３（ｍ、１Ｈ），４．８０－４．７３（ｍ、２Ｈ），４．２５－４．１５（ｍ，６Ｈ），３．３６－３．３２（ｍ、１Ｈ），３．２１－３．０７（ｍ，７Ｈ），２．９１（ｓ、３Ｈ），２．３４－２．２３（ｍ、１Ｈ），２．１７－２．０８（ｍ、１Ｈ），１．３５（ｂｒｓ，１２Ｈ）。

【１４８７】
実施例１７７：化合物３７７の合成
【１４８８】
【化２５３】

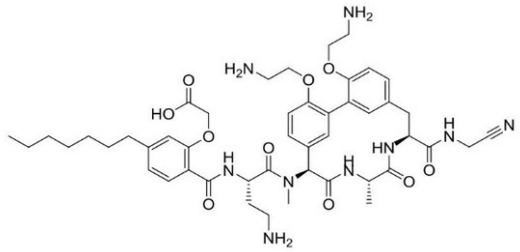


【１４８９】
化合物３７７（ギ酸塩）を、実施例１７４に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２４．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５１（ｂｒｓ、１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．２２（ｍ，３Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－６．９４（ｍ，６Ｈ），６．８１（ｓ、１Ｈ），６．３８（ｓ、１Ｈ），６．３１（ｓ、１Ｈ），５．１８－５．１３（ｍ、１Ｈ），４．７９－４．７３（ｍ、２Ｈ），４．２４－４．１６（ｍ，６Ｈ），３．４５－３．４０（ｍ、１Ｈ），３．１８－３．０６（ｍ，７Ｈ），２．９３－２．８８（ｍ，３Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３３－２．２２（ｍ、１Ｈ），２．１７－２．０７（ｍ、１Ｈ），１．６１－１．５８（ｍ、２Ｈ），１．４３－１．３３ ｍ，５Ｈ），０．９６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。
【１４９０】
実施例１７８：化合物３７８の合成
【１４９１】
【化２５４】



【１４９２】
化合物３７８（ギ酸塩）を、実施例１７４に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８２５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９７９．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５０（ｂｒｓ、３Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－６．８０（ｍ，１１Ｈ），６．３２（ｓ、１Ｈ），５．２０－５．１５（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．２５－４．１５（ｍ、４Ｈ），４．２０（ｓ、２Ｈ），３．２６－３．００（ｍ、８Ｈ），２．９２（ｓ、３Ｈ），２．６５－２．５５（ｍ、４Ｈ），２．３２－２．２０（ｍ、１Ｈ），２．２０－２．０９（ｍ、１Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ、４Ｈ），１．５０－１．２５（ｍ，７Ｈ），１．００－０．９０（ｍ，６Ｈ）。
【１４９３】
実施例１７９：化合物３７９の合成

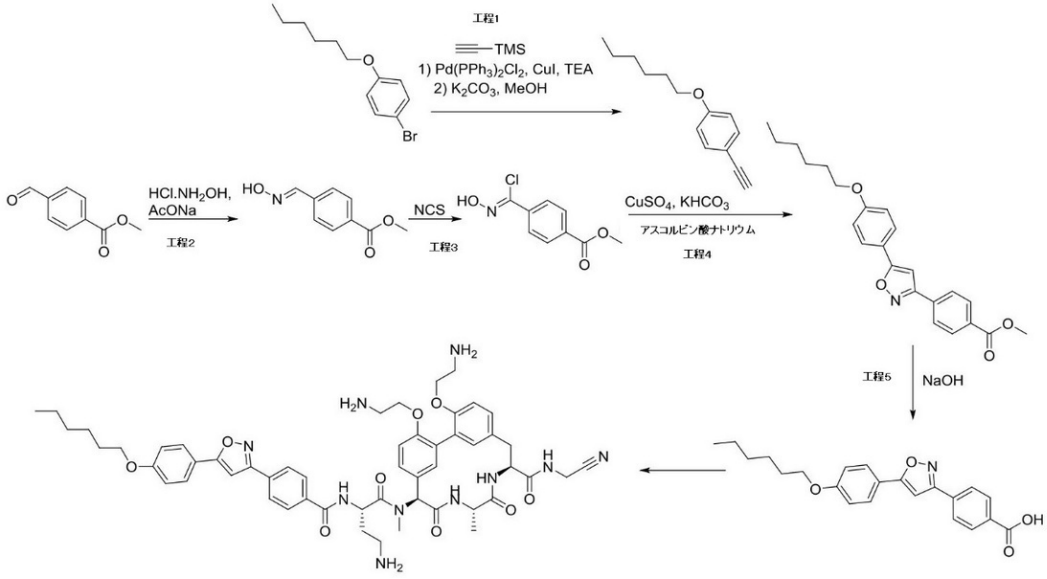
【１４９４】
【化２５５】



【１４９５】
化合物３７９（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１４．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５０（ｂｒ ｓ、２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９０－６．８０（ｍ、４Ｈ），６．３８（ｓ、１Ｈ），５．１１－５．０９（ｍ、２Ｈ），４．５１－４．４７（ｍ、２Ｈ），４．３８－４．３４（ｍ、１Ｈ），４．２８－４．２４（ｍ、４Ｈ），４．２０（ｓ、２Ｈ），３．４０－３．３５（ｍ、１Ｈ），３．２２－３．０９（ｍ，７Ｈ），２．８７（ｓ、３Ｈ），２．６７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３２－２．２６（ｍ、２Ｈ），１．６８－１．５８（ｍ，３Ｈ），１．３９－１．２６（ｍ，１０Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４９６】
実施例１８０：化合物３８０の合成

【１４９７】
【化２５６】



【１４９８】
工程１：１－ブロモ－４－（ヘキシロキシ）ベンゼンから開始して、典型的なＳｏｎｏｇｏｓｈｉｒａおよびトリメチルシリル除去の条件（実施例１１０に記載されるような）に従って、黄色油として１－エチニル－４－（ヘキシロキシ）ベンゼンを得た。

【１４９９】
工程２：ＭｅＯＨ／H_2O（２１ｍＬ、ｖ／ｖ＝２０／１）中のメチル４－ホルミルベンゾアート（４．０ｇ、２４．４ｍｍｏｌ）、ヒドロキシルアミノ塩酸塩（３．４ｇ、４

８．８ｍｍｏｌ）、および酢酸ナトリウム（４．０ｇ、４８．８ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で３時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、および、残留物をH_2O（１００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）とに分けた。有機質層はNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテル中の０－３０％のＥｔＯＡｃで溶出することで、白色固形物としてメチル（Ｅ）－４－（（ヒドロキシイミノ）メチル）安息香酸塩（２ｇ、４６％の収率）を得た。

【１５００】

工程３：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のメチル（Ｅ）－４－（（ヒドロキシイミノ）メチル）安息香酸塩（１．０ｇ、５．６ｍｍｏｌ）およびＮ－クロロスクシンイミド（１．１ｇ、８．４ｍｍｏｌ）の混合物を、２５時間４時間撹拌した。揮発物を除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって浄化し、石油エーテル中の０－２０％のＥｔＯＡｃで溶出することで、白色固形物としてメチル（Ｚ）－４－（クロロ（ヒドロキシイミノ）メチル）安息香酸塩を得た。

【１５０１】

工程４：２－メチル－２－プロパノール（８ｍＬ）中の１－エチニル－４－（ヘキシロキシ）ベンゼン（工程１からの）（３２０ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）、メチル（Ｚ）－４－（クロロ（ヒドロキシイミノ）メチル）安息香酸塩（４０５ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）、ＫＨＣＯ３（６８１ｍｇ、６．８ｍｍｏｌ）、ＣｕＳＯ４（８ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、およびアスコルビン酸ナトリウム（３．１ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物を４５℃で１時間撹拌した。その反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテル中の０－６０％のＤＣＭで溶出することで、白色固形物としてメチル４－（５－（４－（ヘキシロキシ）フェニル）イソオキサゾール－３－イル）安息香酸塩（１２０ｍｇ、２０％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ ８．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．７５（ｓ、１Ｈ），４．０３（ｔ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｓ、３Ｈ），１．８６－１．７９（ｍ、２Ｈ），１．４９－１．２６（ｍ，６Ｈ），０．９３（ｔ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５０２】

工程５：典型的なエステル加水分解条件（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／H_2O、実施例Ｈに記載）を、メチル４－（５－（４－（ヘキシロキシ）フェニル）イソオキサゾール－３－イル）安息香酸塩に適用して、白色固形物として４－（５－（４－（ヘキシロキシ）フェニル）イソオキサゾール－３－イル）安息香酸を得た。

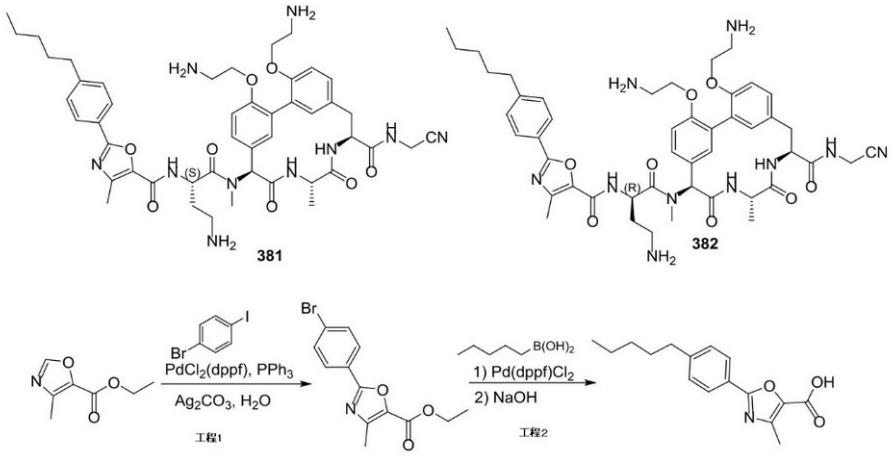
【１５０３】

化合物３８０（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび４－（５－（４－（ヘキシロキシ）フェニル）イソオキサゾール－３－イル）安息香酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．７９３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９８５．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$） δ ８．４９（ｂｒ ｓ、２Ｈ），８．１０－７．９８（ｍ、４Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１０－７．０７（ｍ，３Ｈ），６．８９（ｂｒｓ、１Ｈ），６．８０（ｓ、１Ｈ），６．３７（ｓ、１Ｈ），５．２１－５．１５（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．３３－４．１５（ｍ，６Ｈ），４．０７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２９－２．９７（ｍ、８Ｈ），２．８９（ｓ、３Ｈ），２．３８－２．２９（ｍ、１Ｈ），２．２４－２．１７（ｍ、１Ｈ），１．８６－１．７８（ｍ、２Ｈ），１．５６－１．３２（ｍ，９Ｈ），０．９４（ｔ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５０４】

実施例１８１および１８２：化合物３８１および３８２の合成

【１５０５】
【化２５７】



【１５０６】
工程１：H_2O（２０ｍＬ）中のエチル４－メチルオキサゾール－５－カルボン酸塩（６００ｍｇ、４．２５ｍｍｏｌ）、１－ブロモ－４－ヨードベンゼン（１．４４ｇ、５．１０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１５８ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ＰＰｈ３（１１２ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、およびAg_2CO_3（２．３４ｇ、８．５０ｍｍｏｌ）の混合物をN_2下で７０℃で１６時間撹拌した。その反応混合物をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテル州の０－１０％のＥｔＯＡｃで溶出することで、白色固形物としてエチル２－（４－ブロモフェニル）－４－メチルオキサゾール－５－カルボン酸塩（１．０ｇ、８０％の収率）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．９９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．４２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｓ、３Ｈ），１．４２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。
【１５０７】
工程２：エチル２－（４－ブロモフェニル）－４－メチルオキサゾール－５－カルボン酸塩から開始して、実施例Ｈに記載されるような典型的なスズキおよびエステル加水分解の条件に従って、白色固形物として４－メチル－２－（４－ペンチルフェニル）オキサゾール－５－カルボン酸を得た。
【１５０８】
表題化合物（ギ酸塩）を、実施例Ｇに記載されるものと同様の方法を利用することによって、１０１－Ｋおよび４－メチル－２－（４－ペンチルフェニル）オキサゾール－５－カルボン酸を使用して白色固形物として調製し、アキラル性のＨＰＬＣ条件下で２つのエピマーを分離した。化合物３８１：ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９３．５；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）δ ８．４７（ｂｒｓ、３Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．０７（ｍ、２Ｈ），６．８９（ｓ、１Ｈ），６．８１（ｓ、１Ｈ），６．３１（ｓ、１Ｈ），５．１７－５．１１（ｍ、２Ｈ），４．５４－４．５０（ｍ、１Ｈ），４．２８－４．１４（ｍ、４Ｈ），４．１９（ｓ、２Ｈ），３．２６－３．０４（ｍ、８Ｈ），２．８８（ｓ、３Ｈ），２．７１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｓ、３Ｈ），２．３７－２．３１（ｍ、１Ｈ），２．２１－２．１６（ｍ、１Ｈ），１．７３－１．６３　ｍ，３Ｈ），１．４０－１．２９（ｍ，６Ｈ），０．９２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。
【１５０９】
化合物３８２：ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４７分、［Ｍ

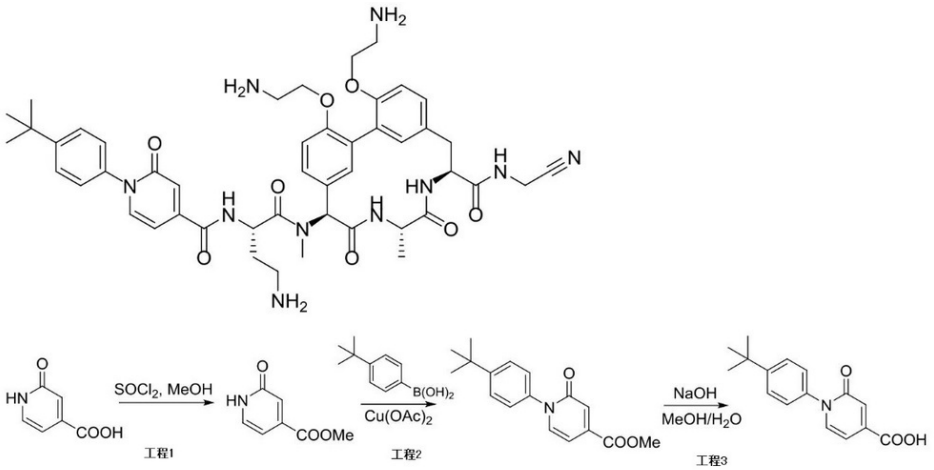
＋Ｈ］$^{+}$＝８９３．８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）　δ　８．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｓ、１Ｈ），６．８０（ｓ、１Ｈ），６．３０（ｓ、１Ｈ），５．２８－５．２２（ｍ、２Ｈ），４．５９－４．５７（ｍ、１Ｈ），４．２８－４．１５（ｍ、４Ｈ），４．１８（ｓ、２Ｈ），３．２７－３．０５（ｍ、８Ｈ），２．８８（ｓ、３Ｈ），２．７４－２．６９（ｍ、２Ｈ），２．５１（ｓ、３Ｈ），２．３０－２．２８（ｍ、１Ｈ），２．１８－２．１７（ｍ、１Ｈ），１．７１－１．６３　ｍ，３Ｈ），１．４３－１．３４（ｍ，６Ｈ），０．９１（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５１０】

実施例１８３：化合物３８３の合成

【１５１１】

【化２５８】



【１５１２】

工程１：ＭｅＯＨ（３０ｍｌ）中の２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－カルボン酸（１．５ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）およびＳＯＣｌ２（３．１ｍＬ、４３．２ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で３時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、および、残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）によって取り上げ、飽和したＮａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$水溶液（２×３０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濃縮して、白色固形物としてメチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－カルボン酸塩（５４０ｍｇ、３３％の収率）を得た。

【１５１３】

工程２：ＤＣＭ（２０ｍＬ）およびピリジン（２ｍＬ）中のメチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－カルボン酸塩（５４０ｍｇ、３．５ｍｍｏｌ）、Ｃｕ（ＯＡｃ）２（１２８ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、および（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ボロン酸（８１６ｍｇ、４．６ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で２４時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、および、残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）によって取り上げ、ブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濃縮して、および、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭの中の０－５％のＭｅＯＨで溶出して、茶色固形物としてメチル１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－カルボン酸塩（４４０ｍｇ、４４％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．８６３分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２８５．９。

【１５１４】

工程３：典型的なエステル加水分解条件（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／Ｈ$_{2}$Ｏ、実施例Ｈに記

載）を、メチル１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－カルボン酸塩に適用して、黄色固形物として１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－カルボン酸を得た。

【１５１５】

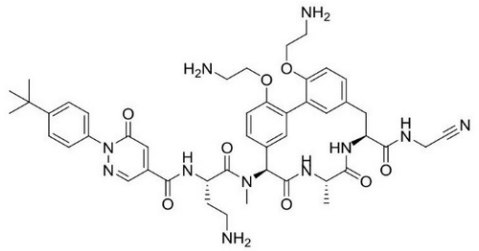
化合物３８３（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－カルボン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．６７６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９１．８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４９（ｂｒｓ、１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．１９（ｍ，３Ｈ），７．１８－７．１０（ｍ，３Ｈ），６．９９（ｂｒｓ、１Ｈ），６．８５（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），６．６８（ｂｒｓ、１Ｈ），５．１１－５．０２（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．７８（ｍ、２Ｈ），４．３７－４．１８（ｍ，６Ｈ），３．２９－３．０８（ｍ、８Ｈ），２．９２（ｓ、３Ｈ），２．３４－２．１９（ｍ、２Ｈ），１．３８（ｂｒｓ，１２Ｈ）。

【１５１６】

実施例１８４：化合物３８４の合成

【１５１７】

【化２５９】



【１５１８】

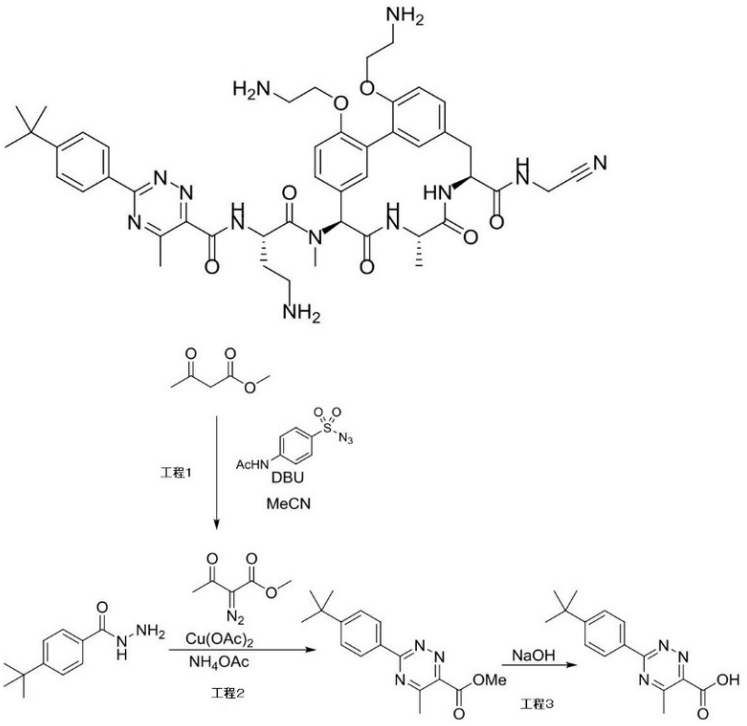
化合物３８４（ギ酸塩）を、実施例１８３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９２．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５１（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），８．２７（ｓ、１Ｈ），７．５５－７．４８（ｍ，３Ｈ），７．３５－７．１９（ｍ，５Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｓ、１Ｈ），６．６２（ｂｒｓ、１Ｈ），５．１７－５．０７（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．４０－４．２０（ｍ、４Ｈ），４．２３（ｓ、２Ｈ），３．２５－３．０９（ｍ、８Ｈ），２．９５（ｓ、３Ｈ），２．３７－２．１８（ｍ、２Ｈ），１．４０（ｂｒｓ，１２Ｈ）。

【１５１９】

実施例１８５：化合物３８５の合成

【１５２０】

【化２６０】



【１５２１】

工程１：アセトニトリル（４０ｍＬ）中のメチル３－オキソブタノアート（５．０ｇ、４３ｍｍｏｌ）およびＤＢＵ（９．８ｇ、６５ｍｍｏｌ）の溶液に、４－アセタミド　ベンゼンスルホニルアジド（１５．５ｇ、６５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、その混合物を２０℃で１時間で撹拌した。濾過後、濾液を濃縮し、および、残留物を飽和した$NaHCO_3$水溶液およびＥｔＯＡｃ（各５０ｍＬ）で分けた。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、および、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製し、石油エーテル中の４％のＥｔＯＡｃで溶出することで、無色油としてメチル２－ジアゾ－３－オキソブタノアート（２．４ｇ、３９％の収率）を得た。

【１５２２】

工程２：１，２－ジクロルエタン（２ｍｌ）中の４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾヒドラジド（４２５ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）、Ｃｕ（ＯＡｃ）２（１２８ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）およびＮＨ４ＯＡｃ（５４２ｍｇ、７．０ｍｍｏｌ）を含む封管を、マイクロ波照射下で８０℃１０分間加熱した。その混合物をシリカゲルを介して濾過し、石油エーテル中の５０％のＥｔＯＡｃで洗浄し、濃縮した。メチル２－ジアゾ－３－オキソブタノアート（２００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）およびＡｃＯＨ（２ｍｌ）を残留物に加え、結果としてもたらされる混合物をマイクロ波照射下で１１０℃で５分間加熱した。揮発物を減圧下で除去し、および、残留物をＥｔＯＡｃ（５０　ｍＬ）で再溶解し、飽和した$NaHCO_3$水溶液およびブライン（各５０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、および、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製し、石油エーテル中の５－２０％のＥｔＯＡｃで溶出することで、黄色の固体としてメチル３－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－６－カルボン酸塩（２０ｍｇ、５％の収率）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）　δ　８．５３　（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．０８（ｓ、３Ｈ），２．８８（ｓ、３Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）。

工程３：典型的なエステル加水分解の条件（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／H_2O、実施例Ｈに記載）を、メチル３－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－６－カルボン酸塩に適用して、黄色の固体として３－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－６－カルボン酸を得た。Ｌ

ＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８７５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７１．９。

【１５２３】

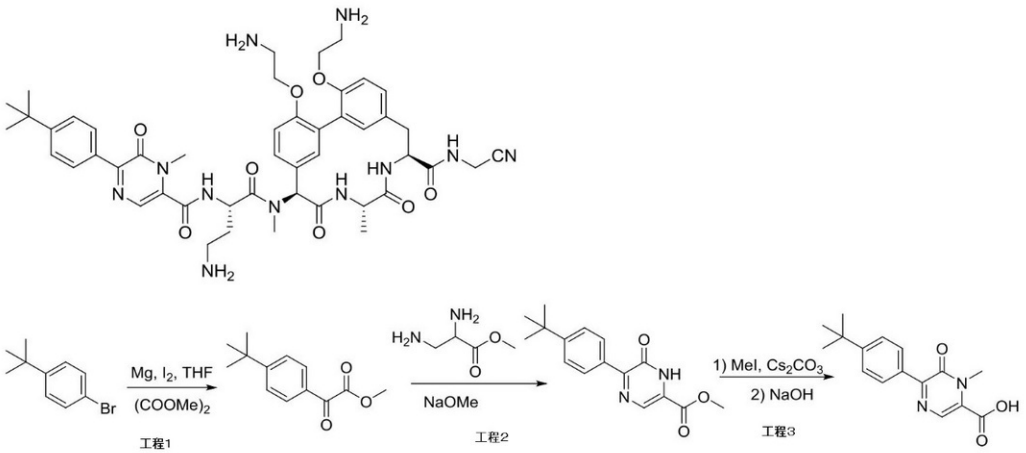
化合物３８５（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび３－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－６－カルボン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．７２０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９１．５；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５２－８．４４（ｍ、４Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），６．８９（ｓ、１Ｈ），６．７９（ｓ、１Ｈ），６．３７（ｓ、１Ｈ），５．２５－５．２１（ｍ、１Ｈ），４．８２－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．２２－４．１５（ｍ，６Ｈ），３．２０－３．０９（ｍ，７Ｈ），２．９５（ｓ、３Ｈ），２．８９（ｓ、３Ｈ），２．３７－２．１７（ｍ、２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５２４】

実施例１８６：化合物３８６の合成

【１５２５】

【化２６１】



【１５２６】

工程１：ＴＨＦ（２０ｍｌ）中の１－ブロモ－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゼン（３．０ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｍｇ（７４１ｍｇ、２８．２ｍｍｏｌ）およびI_2（３５７ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。その混合物を、撹拌しながら７５℃まで徐々に温め、次に、その温度で３時間撹拌した。その後、ＴＨＦ（２０ｍｌ）中のジメチル　シュウ酸塩の溶液に上記の混合物を－７８℃で液滴で加え、結果としてもたらされる混合物を同じ温度で１時間撹拌し、次に、撹拌しながら２０℃まで徐々に温め、さらに１２時間撹拌した。その反応混合物を飽和したＮＨ４Ｃｌ水溶液（２０ｍｌ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（３０ｍｌ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテル中の０－５％のＥｔＯＡｃで溶出することで、メチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－オキソアセテート（９００ｍｇ、４８％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．９６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｓ、３Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ）。

【１５２７】

工程２：ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中のメチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－オキソアセテート（９００ｍｇ、４．１ｍｍｏｌ）、メチル２，３ジアミノプロパ

ノアート（１．４５ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）およびＮａＯＭｅ（１．１ｇ、２０．５ｍｍｏｌ）の混合物を７０℃で１２時間撹拌した。揮発物を除去し、および、残留物を逆相ＨＰＬＣによって精製することで、黄色の固体としてメチル５－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピラジン －２－カルボン酸塩（８０ｍｇ、６．８％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ８．２８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），８．１３（ｓ、１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｓ、３Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ）。

【１５２８】

工程３：メチル５－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピラジン－２－カルボン酸塩から開始して、典型的なアルキル化（実施例２１に記載されるような）、およびエステル加水分解の条件（実施例Ｈに記載されるような）に従って、黄色の固体として５－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピラジン－２－カルボン酸を得た。

【１５２９】

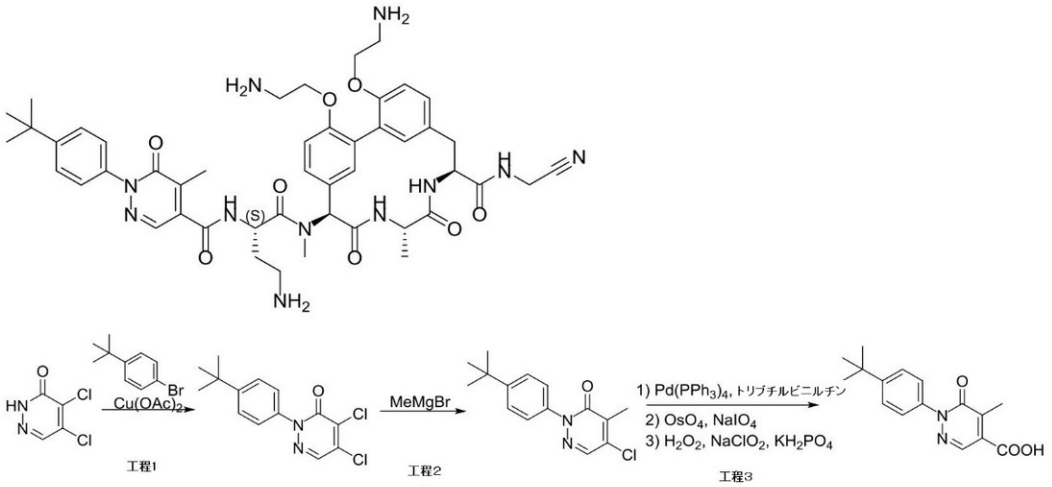
化合物３８６（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび５－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピラジン－２－カルボン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．７１６分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９０６．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$） δ ８．４９（ｂｒ ｓ、２Ｈ），８．３８－８．３４（ｍ，３Ｈ），７．５６－７．５２（ｍ、２Ｈ），７．３０－７．２２（ｍ、２Ｈ），７．０９－７．０４（ｍ、２Ｈ），６．８８（ｓ、１Ｈ），６．８１（ｓ、１Ｈ），６．３３（ｓ、１Ｈ），５．２０－５．１６（ｍ、１Ｈ），４．８１－４．７７（ｍ、２Ｈ），４．２２－４．１６（ｍ，６Ｈ），３．６９（ｓ、３Ｈ），３．４０－３．３５（ｍ、１Ｈ），３．１８－３．０６（ｍ，７Ｈ），２．８８（ｓ、３Ｈ），２．３６－２．３３（ｍ、１Ｈ），２．１４－２．１０（ｍ、１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５３０】

実施例１８７：化合物３８７の合成

【１５３１】

【化２６２】



【１５３２】

工程１：典型的なチャン・ラム条件（実施例１８３に記載されるような）を４，５－ジクロロピリダジン－３（２Ｈ）－オンに適用して、白色固形物として２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，５－ジクロロピリダジン－３（２Ｈ）－オンを得た。

【１５３３】

工程２：ＴＨＦ（３０ｍｌ）中の２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，５

－ジクロロピリダジン－３（２Ｈ）－オン（１．０ｇ、３．４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＭｅＭｇＢｒ（Ｅｔ２Ｏ中の３Ｎ、９．０ｍＬ）を０℃で液滴で加え、その反応混合物を同じ温度で２時間撹拌した。その反応混合物を飽和したＮＨ４Ｃｌ水溶液（４０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（１００ｍｌ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテル中の２５％のＥｔＯＡｃで溶出することで、オフホワイト固形物として２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－５－クロロ－４－メチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（３５０ｍｇ、３８％の収率）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ ８．０１（ｓ、１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３９（ｓ、３Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）。工程３：１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－５－メチル－６－オキソ－１，６－ヒドロピリダジン－４－カルボン酸を、実施例１７３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－５－クロロ－４－メチルピリダジン－３（２Ｈ）－オンから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R ＝０．８８６［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８６．９

【１５３４】

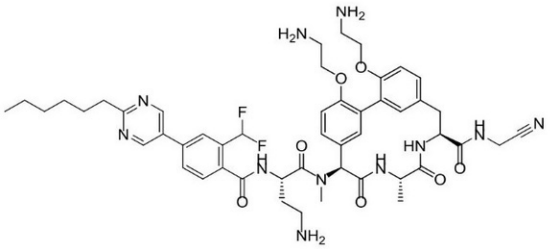
化合物３８７（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－５－メチル－６－オキソ－１，６－ヒドロピリダジン－４－カルボン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．６９５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０６．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$） δ ８．４６（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），８．０８（ｓ、１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．２１（ｍ、２Ｈ），７．１５－７．０４（ｍ、２Ｈ），６．８８（ｓ、１Ｈ），６．８０（ｓ、１Ｈ），６．３０（ｓ、１Ｈ），５．２０－５．１５（ｍ、１Ｈ），４．７８－４．７４（ｍ、２Ｈ），４．２４－４．１８（ｍ、４Ｈ），４．２０（ｓ、２Ｈ），３．４０－３．３５（ｍ、１Ｈ），３．２０－３．１１（ｍ，７Ｈ），２．９０（ｓ、３Ｈ），２．４４（ｓ、３Ｈ），２．３１－２．２６（ｍ、１Ｈ），２．１５－２．０８（ｍ、１Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５３５】

実施例１８８：化合物３８８の合成

【１５３６】

【化２６３】



【１５３７】

化合物３８８（ギ酸塩）を、実施例Ｌおよび実施例４に記載されるものと同様の方法を利用することによって、１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７８８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９５５．７；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$） δ ９．０４（ｓ、２Ｈ），８．５０（ｂｒｓ、３Ｈ），８．０７（ｓ、１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．３３－７．０７（ｍ，５Ｈ），６．９０（ｓ、１Ｈ），６．８０（ｓ、１Ｈ），６．３６（ｓ、１Ｈ），５．２２－５．１８（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．

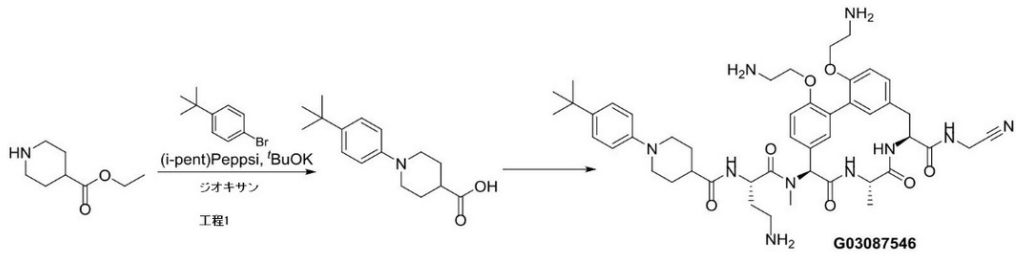
７８（ｍ、２Ｈ），４．２３－４．１９（ｍ，７Ｈ），３．４７－３．４０（ｍ、１Ｈ），３．２５－３．０５（ｍ，７Ｈ），３．０１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｓ、３Ｈ），２．４０－２．２５（ｍ、１Ｈ），２．２０－２．０５（ｍ、１Ｈ），１．８８－１．８４（ｍ、２Ｈ），１．５０－１．２５（ｍ，９Ｈ），０．９２（ｔ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５３８】

実施例１８９：化合物３８９の合成

【１５３９】

【化２６４】



【１５４０】

工程１：１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中のエチル　ピペリジン－４－カルボン酸塩（２００ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）、１－ブロモ－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゼン（４０７ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）、ジクロロ［１，３－ビス（２，６－ジ－３－ペンチルフェニル）イミダゾール－２－イリデン］（３－クロロピリジン）パラジウム（ＩＩ（５０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、およびｔ－ＢｕＯＫ（３５７ｍｇ、３．１８ｍｍｏｌ）の混合物を、$Ｎ_2$下で１１０℃で１６時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、および、残留物を逆相ＨＰＬＣによって精製し、水中の１７－４７％のアセトニトリル／０．２２５％のギ酸で溶出することで、白色固形物として１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ピペリジン－４－カルボン酸（１５ｍｇ、４．５％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：$ｔ_R$＝０．７２３分、$[Ｍ＋Ｈ]^+$＝２６２．２。

【１５４１】

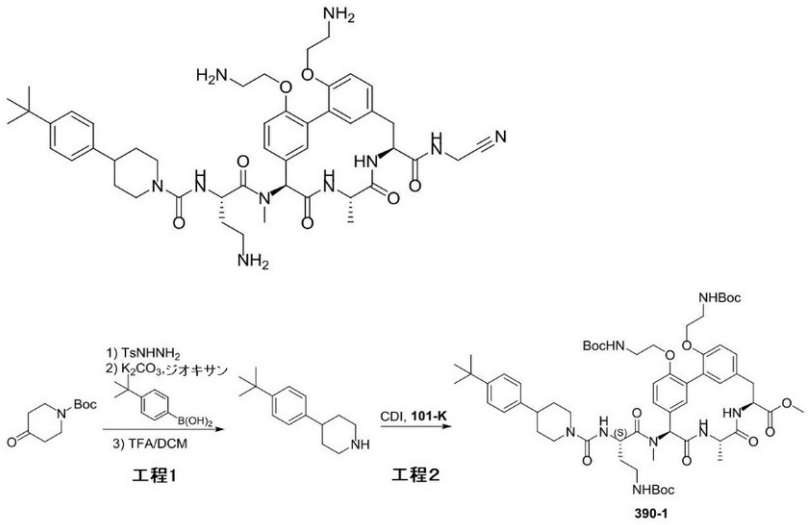
化合物３８９（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ピペリジン－４－カルボン酸から白色固形物として調製した。$ｔ_R$＝０．６４３分、$[Ｍ＋Ｈ]^+$＝８８１．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＭｅＯＨ－ｄ_4$）　δ　８．３７（ｂｒｓ、３Ｈ），７．２９－７．２２（ｍ、４Ｈ），７．１５－６．９９（ｍ，３Ｈ），６．９５－６．９２（ｍ、２Ｈ），６．８６－６．７７（ｍ、１Ｈ），６．３６－６．２９（ｍ、１Ｈ），４．９６－４．９５（ｍ、１Ｈ），４．８０－４．７６（ｍ、２Ｈ），４．２６－４．０８（ｍ，６Ｈ），３．７０－３．６４（ｍ、２Ｈ），３．３３－３．３２（ｍ、１Ｈ），３．２１－３．０４（ｍ，７Ｈ），２．８６－２．８３　ｍ，３Ｈ），２．７３－２．６９（ｍ、２Ｈ），２．４７－２．４３（ｍ、１Ｈ），２．２１－２．１７（ｍ、１Ｈ），２．０５－２．０２（ｍ、１Ｈ），２．００－１．８２（ｍ、４Ｈ），１．４４－１．３５（ｍ，３Ｈ），１．２８（ｓ，９Ｈ）。

【１５４２】

実施例１９０：化合物３９０の合成

【１５４３】

【化２６５】



【１５４４】

工程１：４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ピペリジンを、実施例１７に記載されるものと同様の方法を利用することによって、ｔｅｒｔ－ブチル４－オキソピペリジン－１－カルボン酸塩から白色固形物として精製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２１８．２

【１５４５】

工程２：ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物１０１－Ｋ（１００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）およびＣＤＩ（１９ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の混合物を２０℃で１６時間撹拌し、続いて、４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ピペリジン（４７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を加えた。結果としてもたらされる混合物を、さらに２４時間撹拌した。その反応混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、ブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物を分取ＴＬＣによって精製し、白色固形物として化合物３９０－１（５０ｍｇ、４０％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０６１［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１１５７．９

【１５４６】

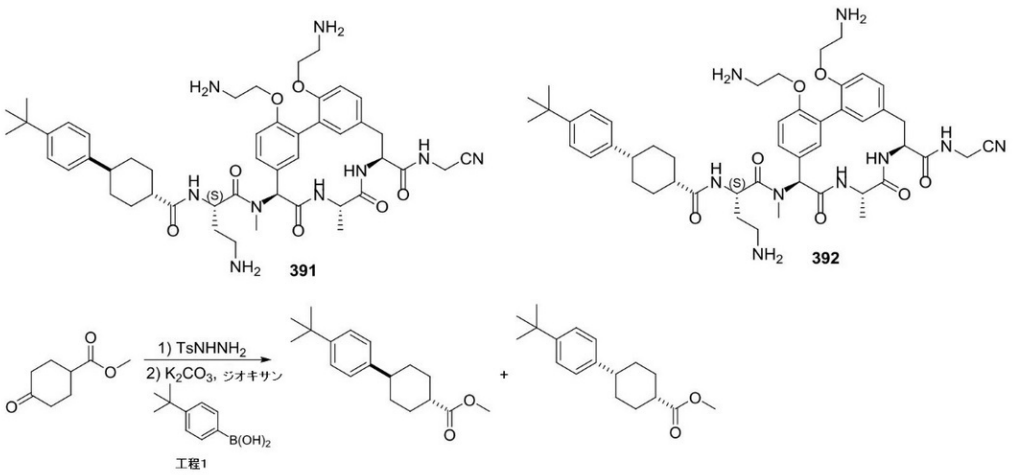
化合物３９０（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物３９０－１から白色固形物の化合物として調製した：t_R＝０．７２５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８１．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　７．３７－７．３３　ｍ，３Ｈ），７．１９－７．１５（ｍ，３Ｈ），７．１１－７．０６（ｍ、２Ｈ），６．８９（ｓ、１Ｈ），６．８２（ｓ、１Ｈ），６．３１（ｓ、１Ｈ），４．８２－４．７５（ｍ、１Ｈ），４．２３－４．１９（ｍ、８Ｈ），３．２６－３．１７（ｍ、４Ｈ），３．１４－３．０５（ｍ、４Ｈ），２．９８－２．９１（ｍ、４Ｈ），２．８８（ｓ、３Ｈ），２．７７－２．７１（ｍ、２Ｈ），２．１８－２．１６（ｍ、１Ｈ），１．８９－１．８６（ｍ、２Ｈ），１．６６－１．６０（ｍ、２Ｈ），１．４３－１．３４（ｍ，３Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。

【１５４７】

実施例１９１および１９２：化合物３９１および３９２の合成

【１５４８】

【化２６６】



【１５４９】

工程１：メチル４－オキソシクロヘキサン－１－カルボン酸塩から開始して、実施例１７に記載される方法と類似する方法に従って、分取ＴＬＣの分離後に、メチル（トランス）－４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１－カルボン酸塩およびメチル（シス）－４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１－カルボン酸塩を得た。

【１５５０】

メチル（トランス）－４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１－カルボン酸塩：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ７．３３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），３．７０（ｓ、３Ｈ），２．５４－２．４８（ｍ、１Ｈ），２．４０－２．３４（ｍ、１Ｈ），２．１４－２．０８（ｍ、２Ｈ），２．０３－１．９６（ｍ、２Ｈ），１．６６－１．５７（ｍ、２Ｈ），１．５４－１．４３（ｍ、２Ｈ），１．３２（ｓ，９Ｈ）。メチル（シス）－４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１－カルボン酸塩：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ７．３１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．７３（ｓ、３Ｈ），２．７２（ｂｒｓ、１Ｈ），２．５８－２．４９（ｍ、１Ｈ），２．２９－２．２２（ｍ、２Ｈ），１．８４－１．７６（ｍ、２Ｈ），１．７０－１．６２（ｍ、４Ｈ），１．３２（ｓ，９Ｈ）。

【１５５１】

化合物３９１（ギ酸塩）および化合物３９２（ギ酸塩）の各々を、実施例Ｇに記載されるものと同様の方法を利用することによって、それぞれ、１０１－Ｋおよびメチル（トランス）－４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１－カルボン酸塩またはメチル（シス）－４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）シクロヘキサン－１－カルボン酸塩から白色固形物として調製した。

【１５５２】

化合物３９１：ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_{R}＝０．７３０分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８８０．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$） δ ７．３２－７．２８（ｍ，３Ｈ），７．２７－７．２２（ｍ、１Ｈ），７．２１－７．１６（ｍ、１Ｈ），７．１６－７．１０（ｍ，３Ｈ），６．９０（ｂｒｓ、１Ｈ），６．８２（ｂｒｓ、１Ｈ），６．３２（ｓ、１Ｈ），４．８５－４．７５（ｍ，３Ｈ），４．３３－４．１２（ｍ，６Ｈ），３．２６－２．９６（ｍ、８Ｈ），２．８３（ｓ、３Ｈ），２．５４－２．３５（ｍ，３Ｈ），２．２２－２．１６（ｍ、１Ｈ），２．０８－２．０１（ｍ、１Ｈ），１．９８－１．９０（ｍ、４Ｈ），１．７３－１．４９（ｍ，５Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。

【１５５３】

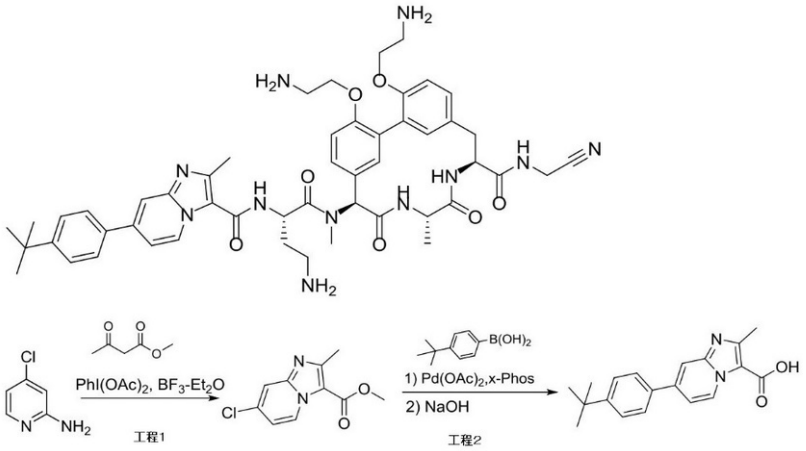
化合物３９２：ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８８０．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），７．３４－７．２８（ｍ，３Ｈ），７．２７－７．２１（ｍ、１Ｈ），７．１９－７．１３　ｍ，３Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．２９（ｓ、１Ｈ），４．９８－４．９５（ｍ、１Ｈ），４．８１－４．７６（ｍ、２Ｈ），４．２８－４．１６（ｍ，６Ｈ），３．３０－３．０９（ｍ，６Ｈ），３．０７－２．９８（ｍ、２Ｈ），２．８５（ｓ、３Ｈ），２．６７－２．６１（ｍ、２Ｈ），２．２９－２．１３（ｍ、１Ｈ），２．１０－１．８８（ｍ，５Ｈ），１．７６－１．７３（ｍ、４Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．２９（ｓ，９Ｈ）。

【１５５４】

実施例１９３：化合物３９３の合成

【１５５５】

【化２６７】



【１５５６】

工程１：トルエン（２０ｍｌ）中の４－クロロピリジン－２－アミン（５００ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ）、メチル３－オキソブタノアート（５４２ｍｇ、４．７ｍｍｏｌ）、ＰｈＩ（ＯＡｃ）２（１．５ｇ、４．７ｍｍｏｌ）、およびＢＦ３・Ｅｔ２Ｏ（０．１ｍＬ、０．７８ｍｍｏｌ）の混合物を１１０℃で２４時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、および、残留物をＥｔＯＡｃとH_2O（各５０ｍＬ）とに分けた。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、および、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製し、石油エーテル中の２０％のＥｔＯＡｃで溶出することで、白色固形物としてメチル７－クロロ－２－メチルイミダゾ［１，２－α］ピリジン－３－カルボン酸塩（２８０ｍｇ、３２％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）　δ　９．２２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝２．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，　２．４　Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｓ、１Ｈ），２．６９（ｓ、１Ｈ）。

【１５５７】

工程２：メチル７－クロロ－２－メチルイミダゾ［１，２－α］ピリジン－３－カルボン酸塩から開始して、実施例Ｈに記載される条件と類似する典型的なスズキおよびエステル加水分解の条件に従って、白色固形物として７－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－メチルイミダゾ［１，２－α］ピリジン－３－カルボン酸を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R　＝　０．７８６　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３０８．９

【１５５８】

化合物３９３（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび７－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－メチルイミダゾ［１，２－α］ピリジン－３－カルボン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．７０４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２８．

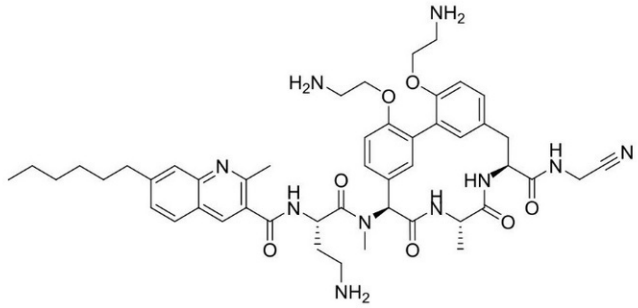
７；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）　δ　９．１９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｂｒｓ、１Ｈ），６．３７（ｓ、１Ｈ），５．２８－５．２５（ｍ、１Ｈ），４．８１－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．２２－４．１５（ｍ，６Ｈ），３．３４－３．１０（ｍ、８Ｈ），２．９３（ｓ、３Ｈ），２．７０（ｓ、３Ｈ），２．３８－２．３０（ｍ、１Ｈ），２．１９－２．１３（ｍ、１Ｈ），１．３６（ｂｒｓ，１２Ｈ）。

【１５５９】

実施例１９４：化合物３９４の合成

【１５６０】

【化２６８】



【１５６１】

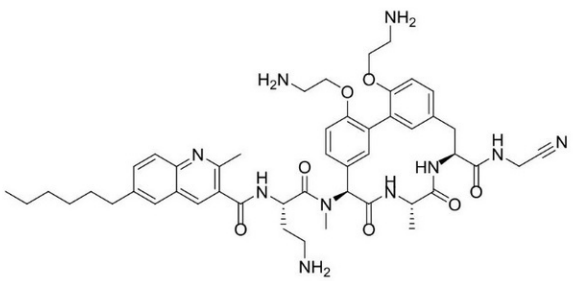
化合物３９４（ギ酸塩）を、実施例Ｈ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した：t_{R}＝０．６９２分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８９１．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）　δ　８．４８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），８．３９（ｓ、１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｓ、１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｓ、１Ｈ），６．４０（ｓ、１Ｈ），５．２４－５．１７（ｍ、１Ｈ），４．８４－４．７７（ｍ、２Ｈ），４．３１－４．１４（ｍ，６Ｈ），３．４０－３．３５（ｍ、１Ｈ），３．２７－３．０８（ｍ，７Ｈ），２．９９（ｓ、３Ｈ），２．８７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），２．７８（ｓ、３Ｈ），２．３４－２．２９（ｍ、１Ｈ），２．２３－２．１４（ｍ、１Ｈ），１．８１－１．７１（ｍ、２Ｈ），１．５１－１．２６（ｍ，９Ｈ），０．９１（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５６２】

実施例１９５：化合物３９５の合成

【１５６３】

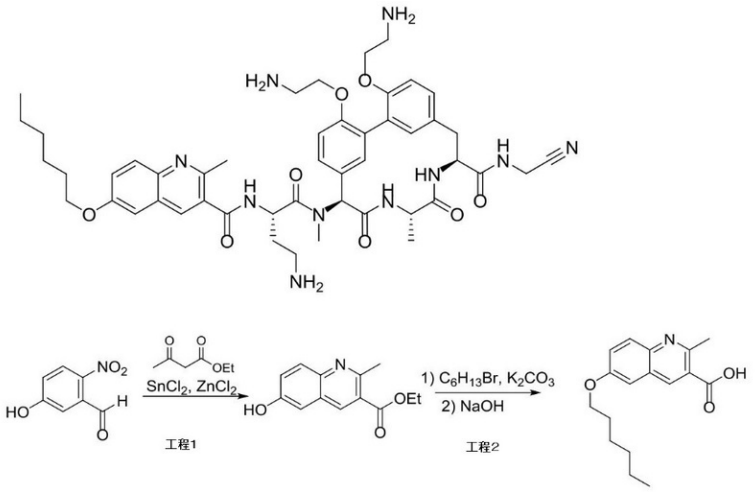
【化２６９】



【１５６４】
化合物３９５（ギ酸塩）を、実施例Ｈ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した：t_R＝０．６９３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９１．８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），８．３８（ｓ、１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｓ、１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｓ、１Ｈ），６．４１（ｓ、１Ｈ），５．２３－５．１７（ｍ、１Ｈ），４．８４－４．７７（ｍ、２Ｈ），４．３５－４．２１（ｍ、４Ｈ），４．２０（ｓ、２Ｈ），３．４０－３．３５（ｍ、１Ｈ），３．２７－３．１２（ｍ，７Ｈ），２．９９（ｓ、３Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），２．７７（ｓ、３Ｈ），２．３５－２．２７（ｍ、１Ｈ），２．２４－２．１６（ｍ、１Ｈ），１．７９－１．７１（ｍ、２Ｈ），１．４５－１．３０（ｍ，９Ｈ），０．９１（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５６５】
実施例１９６：化合物３９６の合成

【１５６６】
【化２７０】



【１５６７】
工程１：ＥｔＯＨ（３０ｍｌ）中の５－ヒドロキシ－２－ニトロベンズアルデヒド（１．５ｇ、９．０ｍｍｏｌ）、アセト酢酸エチル（１．１７ｇ、９．０ｍｍｏｌ）、$ZnCl_2$（６．１ｇ、４５ｍｍｏｌ）、および$SnCl_2$（８．５ｇ、４５ｍｍｏｌ）の混合物をN_2下で７０℃で３時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、および、残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）によって取り上げ、ブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、および、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭの中の０－１０％のＭｅＯＨで溶出することで、茶色固形物としてエチル６－ヒドロキシ－２－メチルキノリン－３－カルボン酸塩（５００ｍｇ、２４％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）９．４４（ｓ、１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝２．４　Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１９（ｓ、３Ｈ），１．５０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。工程２：エチル６－ヒドロキシ－２－メチルキノリン－３－カルボン酸塩から開始して、典型的なアルキル化（実施例２１に記載されるような）、およびエステル加水分解（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／H_2O、実施例Ｈに記載）の条件に従って、白色固形物として６－（ヘキシロキシ）－２－メチルキノリン－３－カルボン酸を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ

）：t_R＝０．７９８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８７．９。

【１５６８】

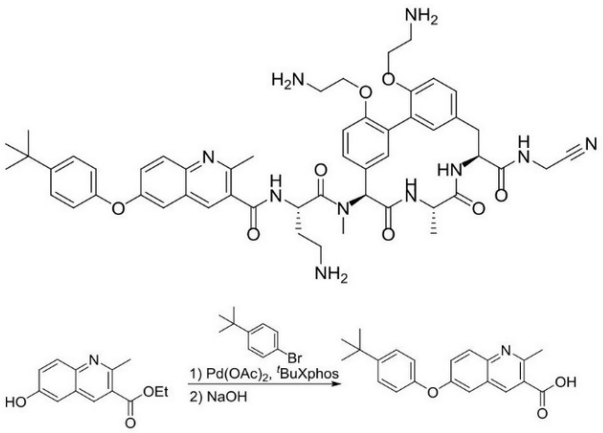
化合物３９６（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび６－（ヘキシロキシ）－２－メチルキノリン－３－カルボン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．７０６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０７．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４５（ｂｒｓ、１Ｈ），８．３２（ｓ、１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．３０（ｍ、２Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），６．９１（ｓ、１Ｈ），６．８１（ｓ、１Ｈ），６．３９（ｓ、１Ｈ），５．２１－５．１８（ｍ、１Ｈ），４．８１－４．７７（ｍ、２Ｈ），４．２４－４．１６（ｍ，６Ｈ），４．１２（ｔ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，２Ｈ），３．４０－３．３５（ｍ、１Ｈ），３．２０－３．１０（ｍ，７Ｈ），２．９８（ｓ、３Ｈ），２．７３（ｓ、３Ｈ），２．２２－２．１９（ｍ、１Ｈ），２．１８－２．１０（ｍ、１Ｈ），１．８８－１．８４（ｍ、２Ｈ），１．５５－１．５３（ｍ、２Ｈ），１．４２－１．３５（ｍ，７Ｈ），０．９４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５６９】

実施例１９７：化合物３９７の合成

【１５７０】

【化２７１】



【１５７１】

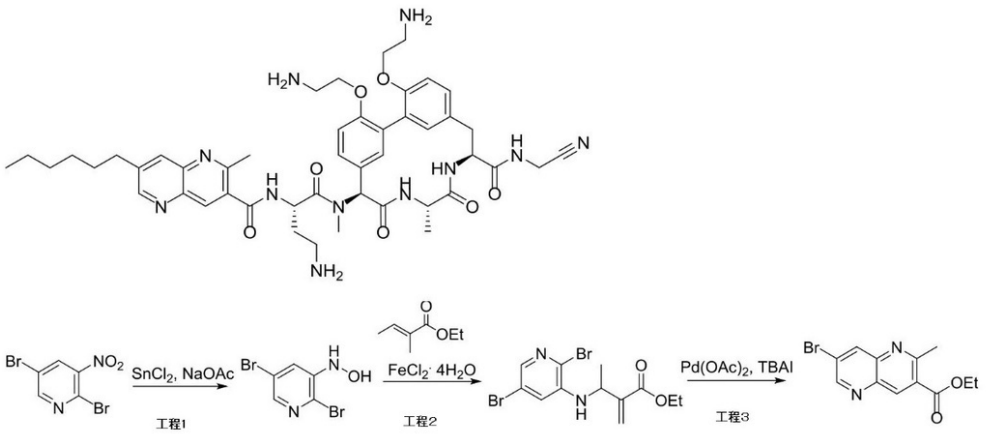
化合物３９７（ギ酸塩）を、実施例１７４に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよびエチル６－ヒドロキシ－２－メチルキノリン－３－カルボン酸塩（実施例３９６に記載される）から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９５５．６；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５４（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），８．２９（ｓ、１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５５（ｍ、１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝２．４　Ｈｚ，２Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．１２－７．０４（ｍ，３Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｓ、１Ｈ），６．３８（ｓ、１Ｈ），５．２１－５．１５（ｍ、１Ｈ），４．８０－４．７８（ｍ、２Ｈ），４．２８－４．１６（ｍ，６Ｈ），３．２９－３．１０（ｍ、８Ｈ），２．９７（ｓ、３Ｈ），２．７６（ｓ、３Ｈ），２．３４－２．１０（ｍ、２Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５７２】

実施例１９８：化合物３９８の合成

【１５７３】

【化２７２】



【１５７４】

工程１：混合物ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（１３０ｍＬ、ｖ／ｖ＝２／１）中２，５－ジブロモ－３－ニトロピリジン（３．０ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）、$SnCl_2$（１０．１ｇ、５３．２ｍｍｏｌ）、および酢酸ナトリウム（８．７ｇ、１０６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／ＴＨＦ（１３０ｍＬ、ｖ／ｖ＝２／１）を０℃で５時間撹拌した。濾過後、濾液を濃縮し、および、残留物をＥｔＯＡｃと$NaHCO_3$水溶液（各１００ｍＬ）とに分けた。有機質層をブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、黄色固形物としてＮ－（２，５－ジブロモピリジン－３－イル）ヒドロキシルアミン（２．７ｇ）を得て、それを次の工程で直接使用した。

【１５７５】

工程２：１，４－ジオキサン（２０ｍｌ）中のＮ－（２，５－ジブロモピリジン－３－イル）ヒドロキシルアミン（３．６ｇ、１３．４ｍｍｏｌ）、エチル（Ｅ）－２－メチルブト－２－エノエート（５．２ｇ、４０．２ｍｍｏｌ）、および$FeCl_2 \cdot 4H_2O$（０．２７ｇ、１．３４ｍｍｏｌ）の混合物を７０℃６時間撹拌した。濾過後に、濾液を乾燥するまで濃縮して、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーを介して精製し、石油エーテル中の０－１０％のＥｔＯＡｃで溶出することで、淡黄色油としてエチル３－（（２，５－ジブロモピリジン－３－イル）アミノ）－２－メチレンブタノアート（８００ｍｇ、１６％の収率）を得た。

【１５７６】

工程３：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のエチル３－（（２，５－ジブロモピリジン－３－イル）アミノ）－２－メチレンブタノアート（８００ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）、テトラ－ブチル　ヨウ化アンモニウム（７８２ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ＯＡｃ）２（４８ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下で９０℃で７２時間撹拌した。濾過後に、濾液を濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーを介して精製し、石油エーテル中の０－５％のＥｔＯＡｃで溶出することで、白色固形物としてエチル７－ブロモ－２－メチル－１，５－ナフチリジン　－３－カルボン酸塩（１００ｍｇ、１６％の収率）を得た。

【１５７７】

化合物３９８（ギ酸塩）を、実施例１９４に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよびエチル７－ブロモ－２－メチル－１，５－ナフチリジン　－３－カルボン酸塩から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１０分、$[M+H]^+$＝８９２．５；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．８５（ｓ、１Ｈ），８．５０（ｂｒｓ、３Ｈ），８．３９（ｓ、１Ｈ），８．１１（ｓ、１Ｈ），７．３２－７．０１（ｍ、４Ｈ），６．８１（ｂｒｓ、１Ｈ），６．５３（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），５．２５－５．１９（ｍ、１Ｈ），４．８１－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．３９－４．２０（ｍ，６Ｈ），３．３０－３．０６（ｍ

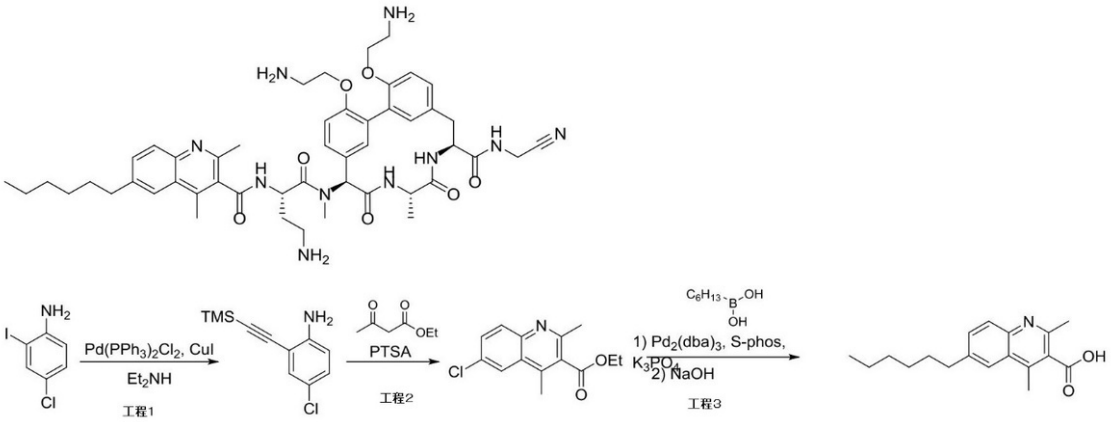
、８Ｈ），３．００（ｓ、３Ｈ），２．９０－２．８７（ｍ、２Ｈ），２．７８（ｓ、３Ｈ），２．３４－２．２２（ｍ、２Ｈ），１．７７－１．７５（ｍ、２Ｈ），１．５０－１．３１（ｍ，９Ｈ），０．９３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５７８】

実施例１９９：化合物３９９の合成

【１５７９】

【化２７３】



【１５８０】

工程１：実施例Ｋに記載されるような典型的なＳｏｎｏｇｏｓｈｉｒａ条件を４－クロロ－２－ヨードアニリンに適用して、赤油として４－クロロ－２－（（トリメチルシリル）エチニル）アニリンを得た。

【１５８１】

工程２：ＥｔＯＨ（１６ｍＬ）中の４－クロロ－２－（（トリメチルシリル）エチニル）アニリン（４２０ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）、アセト酢酸エチル（０．３６ｍＬ、２．８ｍｍｏｌ）、およびｐ－トルエン スルホン酸（３５７ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）の混合物を８５℃で１６時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、および、残留物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で再溶解し、飽和した$NaHCO_3$水溶液およびブライン（各２０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィー介して精製し、石油エーテル中の５％のＥｔＯＡｃで溶出することで、白色固形物としてエチル６－クロロ－２，４－ジメチルキノリン３－カルボン酸塩（９０ｍｇ、１８％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．９８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝９．２， ２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７０（ｓ、３Ｈ），２．６３（ｓ、３Ｈ），１．４６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５８２】

工程３：エチル６－クロロ－２，４－ジメチルキノリン３－カルボン酸塩から開始して、典型的なスズキ（Pd_2（ｄｂａ）$_3$／Ｓ－ｐｈｏｓカップリングおよびエステル加水分解（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／H_2O、実施例Ｈに記載）の条件に従って、黄色固形物として６－ヘキシル－２，４－ジメチルキノリン３－カルボン酸を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６５９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８５．９

【１５８３】

化合物３９９（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび６－ヘキシル－２，４－ジメチルキノリン３－カルボン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．７０７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０５．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５０（ｂｒ ｓ、２Ｈ），７．８８－７．８５（ｍ、２Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．１８（ｍ、２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｂｒｓ、１Ｈ），６．７

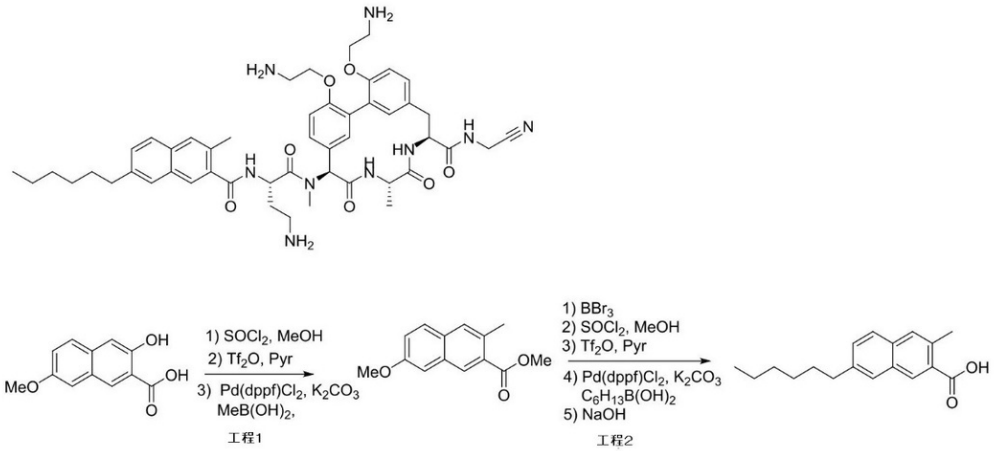
４（ｂｒｓ、１Ｈ），６．４４（ｓ、１Ｈ），５．２７－５．２３（ｍ、１Ｈ），４．７８－４．７７（ｍ、２Ｈ），４．２５－４．１８（ｍ，６Ｈ），３．１９－３．１１（ｍ、８Ｈ），３．０２（ｓ、３Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６９（ｓ、３Ｈ），２．６４（ｓ、３Ｈ），２．２７－２．１７（ｍ、２Ｈ），１．７２－１．７０（ｍ、２Ｈ），１．４０－１．２０（ｍ，９Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５８４】

実施例２００：化合物４００の合成

【１５８５】

【化２７４】



【１５８６】

工程１：３－ヒドロキシ－７－メトキシ－２－ナフトエ酸から開始して、典型的なメチルエステル形成（実施例Ｍに記載される）、トリフレーション、スズキの条件（実施例１０に記載される）に従って、白色固形物としてメチル７－メトキシ－３－メチル－２－ナフトアートを得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８１３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３０．９。

【１５８７】

工程２：メチル７－メトキシ－３－メチル－２－ナフトアートから開始して、デメチル化、メチルエステル形成（実施例Ｍに記載されるような）、トリフレーション、およびスズキカップリング（実施例１０に記載されるような）およびエステル加水分解の条件（実施例Ｈに記載されるような）に従って、白色固形物として７－ヘキシル－３－メチル－２－ナフトエ酸を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９４４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７０．９。

【１５８８】

化合物４００（トリフルオロ酢酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび７－ヘキシル－３－メチル－２－ナフトエ酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．６９３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９０．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）δ　７．９４（ｓ、１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．６５（ｍ、２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｓ、１Ｈ），６．３９（ｓ、１Ｈ），５．２５－５．１８（ｍ、１Ｈ），４．８３－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．２８－４．２１（ｍ，６Ｈ），３．４０－３．３５（ｍ、１Ｈ），３．２６－３．１２（ｍ，７Ｈ），３．００（ｓ、３Ｈ），２．８１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．５７（ｓ、３Ｈ），２．３７－２．２７（ｍ、１Ｈ）

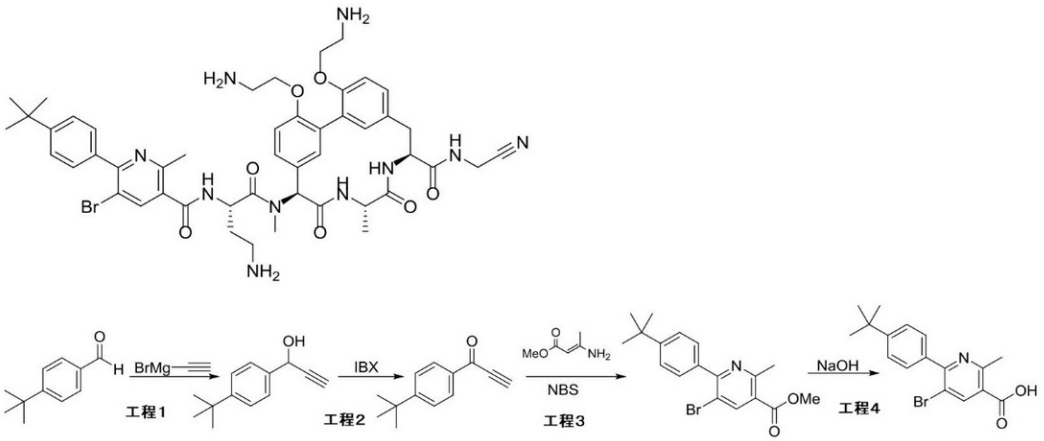
，２．２５－２．１４（ｍ、１Ｈ），１．７５－１．７１（ｍ、２Ｈ），１．４５－１．２０（ｍ，１１Ｈ），０．９２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５８９】

実施例２０１：化合物４０１の合成

【１５９０】

【化２７５】



【１５９１】

工程１：ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンズアルデヒド（５．０ｇ、３０．８ｍｍｏｌ）の溶液に、エチニルマグネシウムブロミド（ＴＨＦ中の０．５Ｎ、９２．５ｍＬ）を０℃で液滴で加え、その混合物を２０℃で４時間撹拌した。その反応混合物を飽和したＮＨ４Ｃｌ水溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をNa_2SO_4によって乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテル中の０－５％のＥｔＯＡｃで溶出することで、無色油として１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ｐｒｏｐ－２－イン－１－オール（４．５ｇ、７８％の収率）を得た。

【１５９２】

工程２：ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中の１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ｐｒｏｐ－２－イン－１－オール（４．５ｇ、２４ｍｍｏｌ）、２－ヨードキシ安息香酸（２０ｇ、７２ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で４時間撹拌した。濾過後、濾液を真空内で蒸発して、黄色油として１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ｐｒｏｐ－２－イン－１－オン（４．２ｇ）を得て、それを次の工程で直接使用した。

【１５９３】

工程３：ＥｔＯＨ（３０ｍｌ）中の１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ｐｒｏｐ－２－イン－１－オン（３．９ｇ、２０．８ｍｍｏｌ）およびメチル（Ｅ）－３－アミノブト－２－エノエート（２．０ｇ、１７．４ｍｍｏｌ）の混合物を５０℃で０．５時間撹拌した。０℃に冷却した後に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（３．７ｇ、２０．８ｍｍｏｌ）を上記溶液に加え、結果としてもたらされる混合物を０℃で０．５時間撹拌した。揮発物を除去し、および、残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）によって再溶解し、ブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4によって乾燥させ、濃縮し、および、逆相ＨＰＬＣ（溶媒グラジエント：アセトニトリル４５－９５％／（０．２２５％のギ酸）－水）によって残留物を精製することで、黄色油としてメチル５－ブロモ－６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－ニコチン酸メチル（３．２ｇ、５１％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９４５分、$[M+H]^+$＝３６１．９。

【１５９４】

工程４：実施例Ｈに記載されるような典型的なエステル加水分解条件を、メチル５－ブロモ－６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－ニコチン酸メチルに適用して、

黄色固形物として５－ブロモ－６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－メチルニコチン酸を得た。

【１５９５】

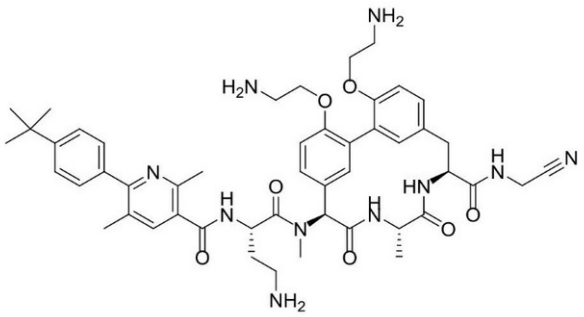
化合物４０１（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび５－ブロモ－６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－メチルニコチン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．７４３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９６７．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４９（ｂｒｓ、３Ｈ），８．１６（ｓ、１Ｈ），７．６５－７．５０（ｍ、４Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｓ、１Ｈ），６．８３（ｓ、１Ｈ），６．３９（ｓ、１Ｈ），５．２０－５．１０（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．２５－４．１５（ｍ，６Ｈ），３．４０－３．３５（ｍ、１Ｈ），３．２０－３．１０（ｍ，７Ｈ），２．９５（ｓ、３Ｈ），２．６２（ｓ、３Ｈ），２．３３－２．２５（ｍ、１Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ、１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５９６】

実施例２０２：化合物４０２の合成

【１５９７】

【化２７６】



【１５９８】

工程１：メチル５－ブロモ－６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－ニコチン酸メチル（実施例２０１に記載される）から開始して、典型的なスズキおよびエステル加水分解の条件（実施例Ｈに記載されるような）に従って、黄色固形物として６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２，５－ジメチルニコチン酸を得た。

【１５９９】

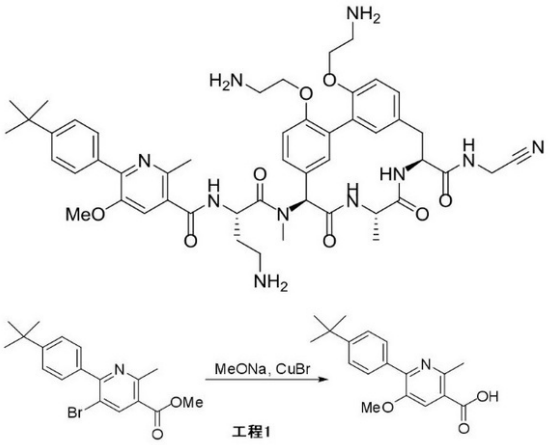
化合物４０２（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２，５－ジメチルニコチン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．６８８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０３．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４７（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），７．７７（ｓ、１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｂｒｓ、１Ｈ），６．８３（ｓ、１Ｈ），６．３８（ｓ、１Ｈ），５．２０－５．１５（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．２５－４．１５（ｍ，６Ｈ），３．４０－３．３５（ｍ、１Ｈ），３．２５－３．１０（ｍ，７Ｈ），２．９６（ｓ、３Ｈ），２．６０（ｓ、３Ｈ），２．３５（ｓ、３Ｈ），２．３３－２．２５（ｍ、１Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ、１Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１６００】

実施例２０３：化合物４０３の合成

【１６０１】

【化２７７】



【１６０２】

工程１：ＮＭＰ／ＭｅＯＨ（９ｍＬ、ｖ／ｖ＝８／１）中のメチル５－ブロモ－６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－ニコチン酸メチル（実施例４０２に記載される）（４００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）、ＮａＯＭｅ（９０ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）、およびＣｕＢｒ（１６ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の混合物をN_2下で１１０℃で２０時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、および、残留物を逆相ＨＰＬＣ（水中の５０－７５％のアセトニトリル／０．２％のギ酸）によって精製することで、白色固形物として６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－５－メトキシ－２－メチルニコチン酸（２２ｍｇ、６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８３３分、$[M+H]^+$＝３００．２。

【１６０３】

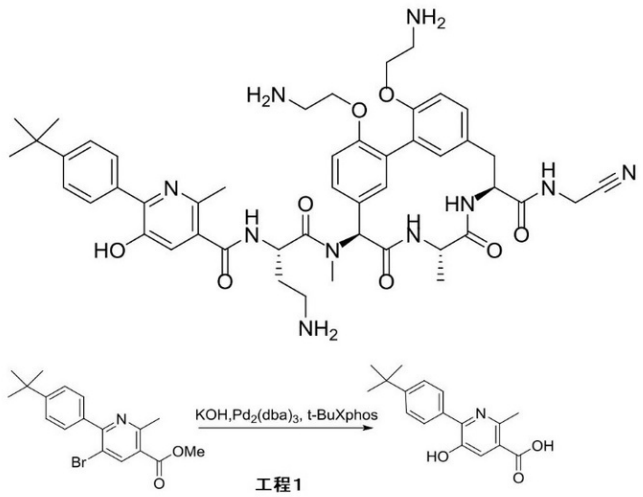
化合物４０３（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－５－メトキシ－２－メチルニコチン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．７１０分、$[M+H]^+$＝９１９．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｓ、１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝２．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｓ、１Ｈ），６．３８（ｓ、１Ｈ），５．１９－５．１６（ｍ、１Ｈ），４．８１－４．７８（ｍ、２Ｈ），４．２４－４．１９（ｍ，６Ｈ），３．９２（ｓ、３Ｈ），３．４０－３．３５（ｍ、１Ｈ），３．２０－３．１０（ｍ，７Ｈ），２．９６（ｓ、３Ｈ），２．５８（ｓ、３Ｈ），２．３５－２．１４（ｍ、２Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【１６０４】

実施例２０４：化合物４０４の合成

【１６０５】

【化２７８】



【１６０６】

工程１：１，４ジオキサン／Ｈ２Ｏ（８ｍＬ、ｖ／ｖ＝４／１）中のメチル５－ブロモ－６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－ニコチン酸メチル（実施例４０２に記載される）（１２０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ２（ｄｂａ）３（６．１ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＸｐｈｏｓ（１１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、およびＫＯＨ（５６ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）の混合物をＮ２下で１００℃で１２時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、および、残留物を逆相ＨＰＬＣ（水中の２５－５５％のアセトニトリル／０．２％のギ酸）によって精製することで、白色固形物として６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－５－ヒドロキシ－２－メチルニコチン酸（１０ｍｇ、１１％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔＲ＝０．６３４分、［Ｍ＋Ｈ］＋＝２８６．４。

【１６０７】

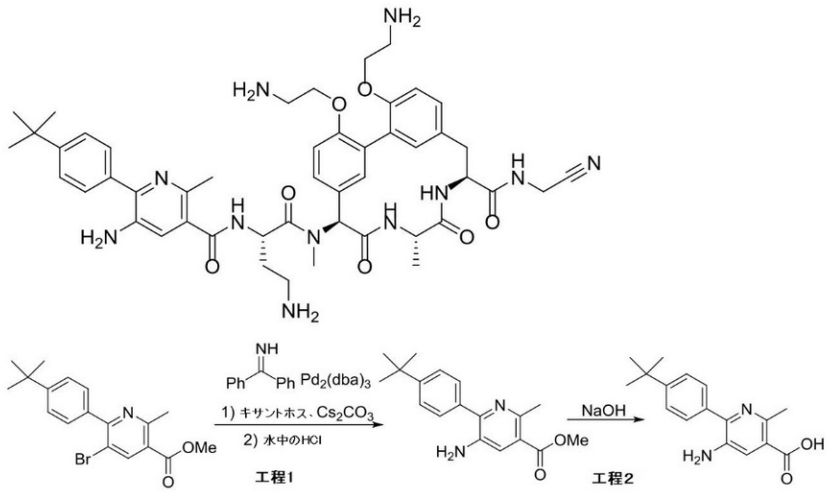
化合物４０４（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－５－ヒドロキシ－２－メチルニコチン酸から白色固形物として調製した。ｔＲ＝０．６９２分、［Ｍ＋Ｈ］＋＝９０５．９；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）　δ　８．４９（ｂｒｓ、３Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．２９（ｍ、２Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｓ、１Ｈ），６．３８（ｓ、１Ｈ），５．１６－５．１４（ｍ、１Ｈ），４．６２－４．５４（ｍ、２Ｈ），４．２５－４．１４（ｍ，６Ｈ），３．５０－３．４７（ｍ、１Ｈ），３．２０－３．０７（ｍ，５Ｈ），２．９６（ｓ、３Ｈ），２．８２－２．６５（ｍ、２Ｈ），２．５６（ｓ、３Ｈ），２．３４－２．１０（ｍ、２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１６０８】

実施例２０５：化合物４０５の合成

【１６０９】

【化２７９】



【１６１０】

工程１：トルエン（２ｍＬ）中のメチル５－ブロモ－６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－ニコチン酸メチル（実施例４０２に記載される）（２００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、ベンゾフェノン イミン（１４５ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（４９ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、キサントホス（６２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、およびCs_2CO_3（３４６ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下で９０℃で１６時間撹拌した。その反応混合物を水（２０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の２０％のＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．５）によって精製した。上記の分離された材料にＨＣｌ溶液（２Ｎ、３つｍＬ）を加え、その混合物を２０℃で３時間撹拌した。揮発物を除去し、および、残留物を分取ＴＬＣで精製することで、白色固形物としてメチル５－アミノ－６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－ニコチン酸メチル（１００ｍｇ、７８％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５７分、$[M+H]^+$＝２９８．９。

【１６１１】

工程２：典型的なエステル加水分解条件（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／H_2O、実施例Ｈに記載）を、メチル５－アミノ－６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－ニコチン酸メチルに適用して、白色固形物として５－アミノ－６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－メチルニコチン酸を得た。

【１６１２】

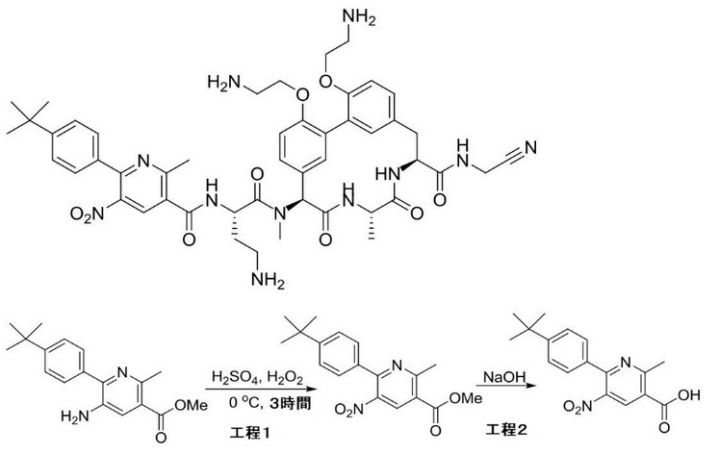
化合物４０５（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび５－アミノ－６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－メチルニコチン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．６５０分、$[M+H]^+$＝９０４．５；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４５（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），７．６０－７．４０（ｍ、４Ｈ），７．３５－７．１５（ｍ、４Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｓ、１Ｈ），６．７２（ｓ、１Ｈ），６．４５（ｓ、１Ｈ），５．１６－５．１３（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．４０－４．０５（ｍ，６Ｈ），３．４０－３．３５（ｍ、１Ｈ），３．２５－３．０５（ｍ，７Ｈ），２．９７（ｓ、３Ｈ），２．４３（ｓ、３Ｈ），２．３５－２．１０（ｍ、２Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，３Ｈ）。

【１６１３】

実施例２０６：化合物４０６の合成

【１６１４】

【化２８０】



【１６１５】

工程１：９８％H_2SO_4水溶液および５０％のH_2O_2水溶液（４ｍＬ、ｖ／ｖ＝１／１）中のメチル５－アミノ－６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－ニコチン酸メチル（実施例２０５に記載、２００ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）の混合物を０℃で１６時間撹拌した。その混合物を、飽和したNa_2CO_3溶液でｐＨ＝７になるまでクエンチし、次に、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）によって抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物を、分取ＴＬＣ（石油エーテル中の１０％のＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．５）によって精製することで、白色固形物としてメチル６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－メチル－５－ニトロニコチナート（６０ｍｇ、２７％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０１０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２９．１。

【１６１６】

工程２：典型的なエステル加水分解条件（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／H_2O、実施例Ｈに記載）を、メチル６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－メチル－５－ニトロニコチナートに適用して、白色固形物として６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－メチル－５－ニトロニコチン酸を得た。

【１６１７】

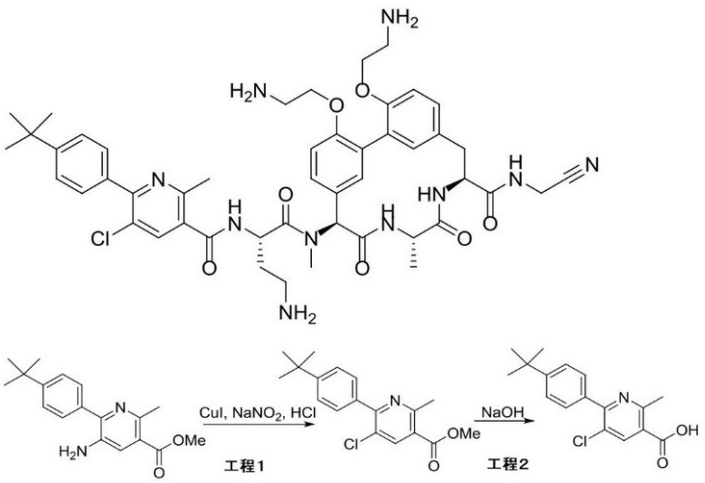
化合物４０６（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－メチル－５－ニトロニコチン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．７３０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３４．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．３２（ｓ、１Ｈ），７．６０－７．４０（ｍ、４Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｓ、１Ｈ），６．３８（ｓ、１Ｈ），５．１９－５．１７（ｍ、１Ｈ），４．７９－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．４０－４．０５（ｍ，６Ｈ），３．３０－３．０５（ｍ、８Ｈ），２．９５（ｓ、３Ｈ），２．７５（ｓ、３Ｈ），２．４０－２．１０（ｍ、２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１６１８】

実施例２０７：化合物４０７の合成

【１６１９】

【化２８１】



【１６２０】

工程１：６ＭのＨＣｌ水溶液（６ｍＬ）中のメチル５－アミノ－６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－メチルニコチネート（２００ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ、実施例２０５に記載）の溶液に、H_2O（２ｍＬ）中の$NaNO_2$（１３９ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で液滴で加え、およびその混合物を１５℃で３時間撹拌し、続いて、ＣｕＣｌ（３９８ｍｇ、４．０ｍｍｏｌ）を加えた。結果としてもたらされる混合物を、１５℃で１６時間撹拌した。その反応混合物をH_2O（２０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の３０％のＥｔＯＡｃ）によって生成することで、無色油としてメチル６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－５－クロロ－２－ニコチン酸メチル（５０ｍｇ、２４％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０６０分、$[M+H]^+$＝３１７．９。

【１６２１】

工程２：典型的なエステル加水分解条件（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／H_2O、実施例Ｈに記載）を、メチル６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－５－クロロ－２－ニコチン酸メチルに適用して、白色固形物として６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－５－クロロ－２－メチルニコチン酸を得た。

【１６２２】

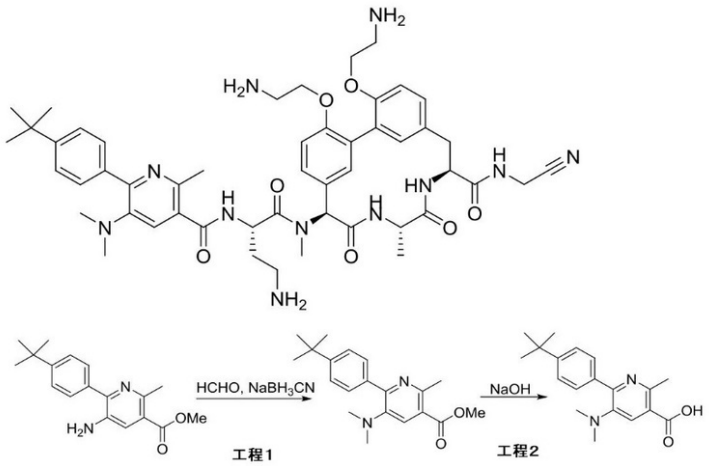
化合物４０７（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－５－クロロ－２－メチルニコチン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．７４０分、$[M+H]^+$＝９２３．５；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４４（ｂｒｓ、１Ｈ），７．９８（ｓ、１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．２８－７．１０（ｍ、２Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝２．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｓ、１Ｈ），６．３８（ｓ、１Ｈ），５．１７－５．１５（ｍ、１Ｈ），４．７９－４．７５（ｍ、１Ｈ），４．４０－４．１０（ｍ，７Ｈ），３．３０－３．０５（ｍ、８Ｈ），２．９５（ｓ、３Ｈ），２．６３（ｓ、３Ｈ），２．３５－２．０５（ｍ、２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，３Ｈ）。

【１６２３】

実施例２０８：化合物４０８の合成

【１６２４】

【化２８２】



【１６２５】

工程１：酢酸（３ｍＬ）中のメチル５－アミノ－６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－ニコチン酸メチル（実施例２０５に記載、５０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、ＮａＢＨ３ＣＮ（５３ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）、およびパラホルムアルデヒド（５０ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）の混合物を２０℃で１０時間撹拌した。その反応混合物を飽和したNa_2CO_3水溶液をクエンチし、ｐＨ８に調節し、次に、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の２０％のＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．５）によって精製することで、黄色固形物としてメチル６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－５－（ジメチルアミノ）－２－ニコチン酸メチル（５０ｍｇ、９１％の収率）を得た。

【１６２６】

工程２：典型的なエステル加水分解条件（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／H_2O、実施例Ｈに記載）を、メチル６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－５－（ジメチルアミノ）－２－ニコチン酸メチルに適用して、白色固形物として６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－５－（ジメチルアミノ）－２－メチルニコチン酸を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７８７分、$[M+H]^+$＝３１３．４。

【１６２７】

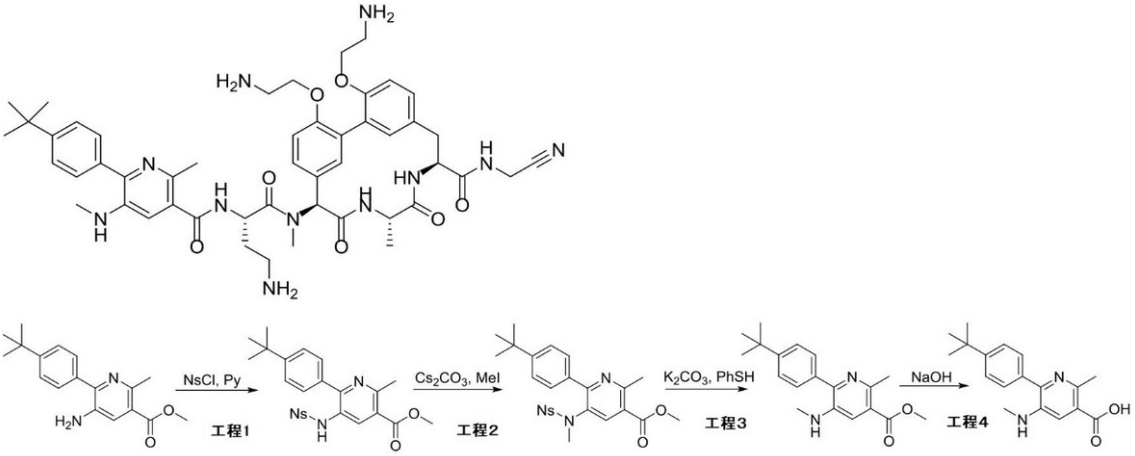
化合物４０８（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－５－（ジメチルアミノ）－２－メチルニコチン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．７１１分、$[M+H]^+$＝９３２．５；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．４６（ｂｒｓ、３Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５４－７．４８（ｍ，３Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．２６－７．１５（ｍ、２Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝２．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｓ、１Ｈ），６．３４（ｓ、１Ｈ），５．２０－５．１４（ｍ、１Ｈ），４．８２－４．７８（ｍ、２Ｈ），４．３０－４．１５（ｍ，６Ｈ），３．３６－３．１０（ｍ、８Ｈ），２．９６（ｓ、３Ｈ），２．６０（ｓ，６Ｈ），２．５５（ｓ、３Ｈ），２．３２－２．２７（ｍ、１Ｈ），２．２０－２．１５（ｍ、１Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【１６２８】

実施例２０９：化合物４０９の合成

【１６２９】

【化２８３】



【１６３０】

工程１：ＤＣＭ（２ｍｌ）およびピリジン（０．５ｍｌ）中のメチル５－アミノ－６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－ニコチン酸メチル（実施例２０５に記載、５０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、２－ニトロ　ベンゼンスルホニル塩化物（１１１ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を加え、その混合物を１５℃で１６時間撹拌した。その反応混合物を水（２０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（３０ｍｌ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の２０％のＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．５）によって精製することで、黄色固形物としてメチル６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－メチル－５－（（４－ニトロフェニル）スルホンアミド）ニコチン酸塩（５０ｍｇ、６２％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９６３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８４．１。

【１６３１】

工程２：典型的なアルキル化条件（実施例２１に記載されるような）をメチル６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－メチル－５－（（４－ニトロフェニル）スルホンアミド）ニコチン酸塩に適用して、黄色固形物としてメチル６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－メチル－５－（（Ｎ－メチル－４－ニトロフェニル）スルホンアミド）ニコチン酸塩を得た。

【１６３２】

工程３：ＤＭＦ（３ｍＬ）およびチオフェノール（４．２ｍＬ）中のメチル６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－メチル－５－（（Ｎ－メチル－４－ニトロフェニル）スルホンアミド）ニコチン酸塩（５０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（７０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の混合物を２０℃で２時間撹拌した。その反応混合物をＥｔＯＡｃとブライン（各３０ｍＬ）とに分けた；有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテル中の０％のＥｔＯＡｃで溶出することで、無色油としてメチル６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－メチル－５－（メチルアミノ）ニコチン酸塩（２５ｍｇ、８０％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６８８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１３．４。

【１６３３】

工程４：典型的なエステル加水分解条件（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／H_2O、実施例Ｈに記載）を、メチル６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－メチル－５－（メチルアミノ）ニコチン酸塩に適用して、白色固形物として６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－メチル－５－（メチルアミノ）ニコチン酸を得た。

【１６３４】

化合物４０９（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記

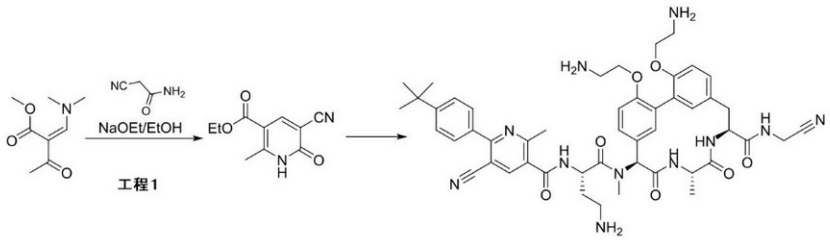
載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－メチル－５－（メチルアミノ）ニコチン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．６５０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１８．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５２（ｂｒｓ、１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．１６（ｍ，３Ｈ），７．１３－７．０５（ｍ、２Ｈ），６．９１（ｓ、１Ｈ），６．８２（ｓ、１Ｈ），６．３６（ｓ、１Ｈ），５．２０－５．１０（ｍ、１Ｈ），４．７９－４．７５（ｍ、１Ｈ），４．４０－４．１０（ｍ，７Ｈ），３．４０－３．３５（ｍ、１Ｈ），３．２５－３．０５（ｍ，７Ｈ），２．９５（ｓ、３Ｈ），２．８０（ｓ、３Ｈ），２．４７（ｓ、３Ｈ），２．３５－２．１０（ｍ、２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１６３５】

実施例２１０：化合物４１０の合成

【１６３６】

【化２８４】



【１６３７】

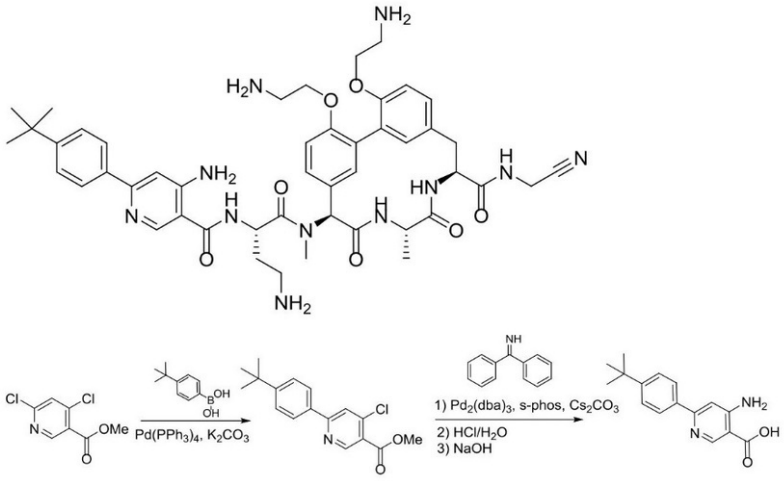
工程１：ＥｔＯＨ（６０ｍＬ）中のメチル（Ｚ）－２－（（ジメチルアミノ）メチレン）－３－オキソブタノアート（６．７ｇ、３６ｍｍｏｌ）、２－シアノアセトアミド（２．９８ｇ、３５ｍｍｏｌ）、酢酸（５．３ｇ、８８ｍｍｏｌ）、およびナトリウムエトキシド（１．２４ｇ、３．８ｍｍｏｌ）の混合物を１５℃で１時間撹拌した。揮発物を除去し、１ＮのＨＣｌ水溶液（５０ｍＬ）を加えた。沈殿物を濾過し、H_2Oおよび飽和した$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、オーブンで乾燥させることで、黄色固形物としてエチル５－シアノ－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸塩（４．５ｇ、６２％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６１４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２０６．８。化合物４１０（ギ酸塩）を、実施例１５８に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよびエチル５－シアノ－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸塩から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６０５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１４．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．４８（ｂｒｓ、３Ｈ），８．２３（ｓ、１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．２０（ｍ、２Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｓ、１Ｈ），６．４１（ｓ、１Ｈ），５．２０－５．１６（ｍ、１Ｈ），４．８０－４．７８（ｍ、２Ｈ），４．２５－４．１８（ｍ，６Ｈ），３．４０－３．３５（ｍ、１Ｈ），３．１８－３．１２（ｍ，７Ｈ），２．９６（ｓ、３Ｈ），２．７５（ｓ、３Ｈ），２．３１－２．２８（ｍ、１Ｈ），２．１８－２．１５（ｍ、１Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１６３８】

実施例２１１：化合物４１１の合成

【１６３９】

【化２８５】



【１６４０】

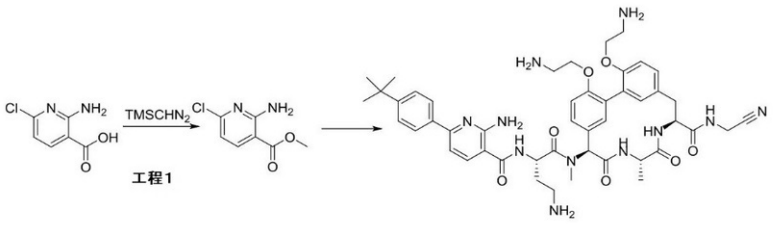
典型的なスズキの手順（実施例Ｈに記載されるような）および実施例２０５に記載される方法を利用することによって、４－アミノ－６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ニコチン酸を、メチル４，６－ジクロロニコチナートから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７０．９。化合物４１１（ギ酸塩）を、実施例１５８に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび４－アミノ－６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ニコチン酸から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５７０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９０．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５８（ｂｒｓ、１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．３０－７．０５（ｍ，５Ｈ），６．８９（ｓ、１Ｈ），６．８１（ｓ、１Ｈ），６．３４（ｓ、１Ｈ），５．２０－５．１０（ｍ、１Ｈ），４．７９－４．７５（ｍ、１Ｈ），４．４０－４．１０（ｍ，７Ｈ），３．２５－３．０５（ｍ、８Ｈ），２．８７（ｓ、３Ｈ），２．３５－２．２０（ｍ、１Ｈ），２．１５－２．０５（ｍ、１Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１６４１】

実施例２１２：化合物４１２の合成

【１６４２】

【化２８６】



【１６４３】

工程１：トルエン（１０ｍｌ）およびメタノール（２．５ｍｌ）中の２－アミノ－６－クロロニコチン酸（１５０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）およびＴＭＳＣＨＮ　２（ヘキサン中の２Ｎ溶液、０．８７ｍＬ）の混合物を２５℃で１６時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、および、残留物をＥｔＯＡｃとブライン（各５０ｍＬ）とに分けた。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、白色固形物としてメチル２－アミノ－６－クロロニコチナート（１５６ｍｇ）を得て、それを次の工程で直接使用した。化合物４１２（ギ酸塩）を、実施例１５８に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物

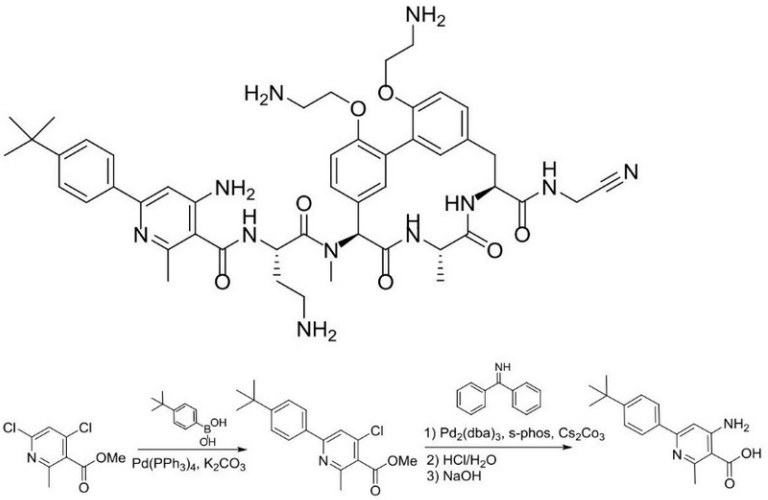
１０１－Ｋおよびメチル２－アミノ－６－クロロニコチナートから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６８９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９０．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）　δ　８．４６（ｂｒｓ、３Ｈ），８．０３－７．９８（ｍ、１Ｈ），７．９２－７．８０（ｍ、２Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３３－７．２１（ｍ、２Ｈ），７．１６－７．０５（ｍ，３Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），６．７８（ｓ、１Ｈ），６．４４（ｓ、１Ｈ），５．１２－５．０９（ｍ、１Ｈ），４．８１－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．２４－４．１４（ｍ，６Ｈ），３．３７－３．３６（ｍ、１Ｈ），３．２０－３．１１（ｍ，７Ｈ），２．８９（ｓ、３Ｈ），２．３４－２．１６（ｍ、２Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１６４】

実施例２１３：化合物４１３の合成

【１６４５】

【化２８７】



【１６４６】

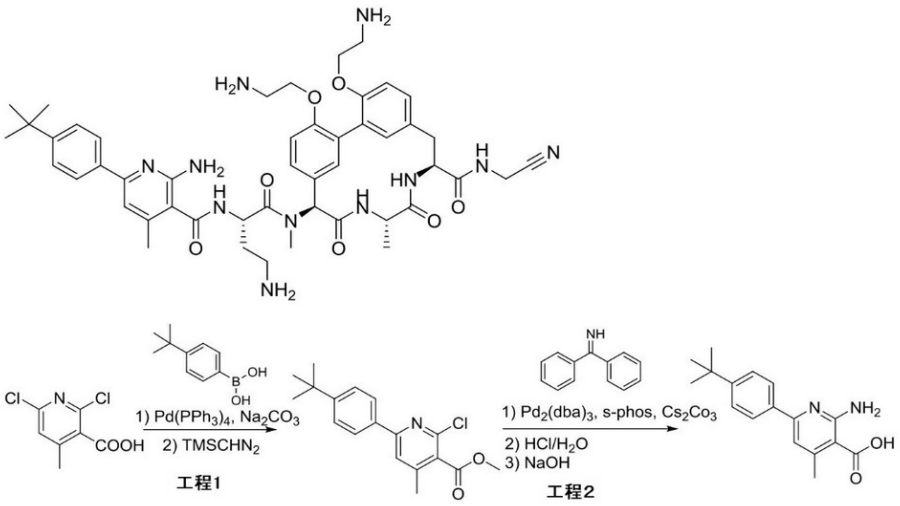
実施例２１１に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物４１３（ギ酸塩）を１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６５８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０４．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）　δ　８．４２（ｂｒｓ、１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｓ、１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｓ、１Ｈ），６．４３（ｓ、１Ｈ），５．１１－５．０５（ｍ、１Ｈ），４．８３－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．３２－４．２３（ｍ、４Ｈ），４．２０（ｓ、２Ｈ），３．２８－３．０８（ｍ、８Ｈ），２．９８（ｓ、３Ｈ），２．５９（ｓ、３Ｈ），２．３０－２．１０（ｍ、２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１６４７】

実施例２１４：化合物４１４の合成

【１６４８】

【化２８８】



【１６４９】

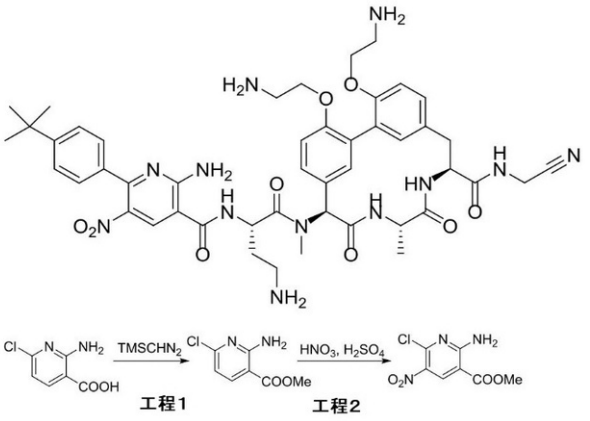
工程１－１：２－アミノ－６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－メチルニコチン酸をから開始して、典型的なスズキの手順（実施例Ｈに記載されるような）および実施例２１２および２０５に記載される方法を利用することによって、２，６－ジクロロ－４－メチルニコチン酸から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６６５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８４．９．化合物４１４（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－アミノ－６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－メチルニコチン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．６６９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０４．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）δ　８．３１（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３８（ｍ、２Ｈ），７．３０－７．１４（ｍ，３Ｈ），７．０６－６．９５（ｍ，３Ｈ），６．８５（ｓ，０．５Ｈ），６．８２（ｓ，０．５Ｈ），６．５５（ｓ，０．５Ｈ），６．４８（ｓ，０．５Ｈ），５．１０－５．０６（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．３３－４．１６（ｍ，６Ｈ），３．３０－２．９５（ｍ、８Ｈ）２．９７（ｓ、３Ｈ），２．２９－２．１６（ｍ，５Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１６５０】

実施例２１５：化合物４１５の合成

【１６５１】

【化２８９】



【１６５２】

工程１：実施例２１２の工程１に記載される方法と同様の手順に従って、２－アミノ－

６－クロロニコチン酸を白色固形物としてメチル２－アミノ－６－クロロニコチナートに変換した。

【１６５３】

工程２：硫酸（１０ｍＬ）中のメチル２－アミノ－６－クロロニコチナート（３００ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）およびHNO_3（８０μＬ、１．９ｍｍｏｌ）の混合物を０℃で１時間撹拌した。揮発物を除去し、および残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中で取り上げ、ブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機質層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテル中の１０％のＥｔＯＡｃで溶出することで、無色油ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）としてメチル２－アミノ－６－クロロ－５－ニトロニコチナート（１５０ｍｇ、４０％の収率）を得た：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３２．０。

【１６５４】

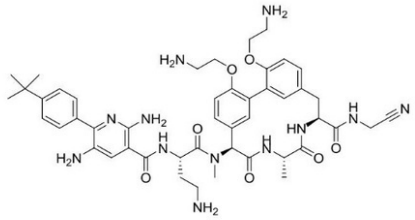
化合物４１５（ギ酸塩）を、実施例１５８に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよびメチル２－アミノ－６－クロロ－５－ニトロニコチナートから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３５．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４７（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），７．５４－７．４７（ｍ，３Ｈ），７．４３－７．３６（ｍ、２Ｈ），７．３１－７．１７（ｍ，３Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｓ、１Ｈ），６．８０（ｓ、１Ｈ），６．３９（ｂｒｓ、１Ｈ），５．１７－５．１３（ｍ、１Ｈ），４．６２－４．５５（ｍ、２Ｈ），４．２８－４．１８（ｍ，６Ｈ），３．２８－３．１０（ｍ、８Ｈ），２．９１（ｓ、３Ｈ），２．３５－２．３１（ｍ、１Ｈ），２．２６－２．１８（ｍ、１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１６５５】

実施例２１６：化合物４１６の合成

【１６５６】

【化２９０】



【１６５７】

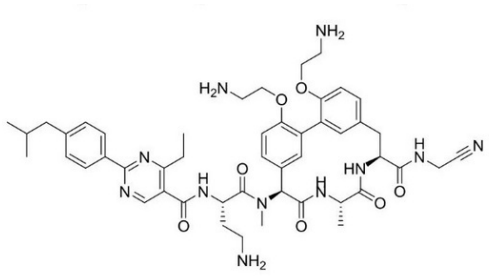
化合物４１６（ギ酸塩）を、実施例２１５に記載されるものと同様の方法を利用することによって、白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６５３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０５．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４０（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），７．５５－７．４７（ｍ，５Ｈ），７．３２－７．１５（ｍ，３Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｓ、１Ｈ），６．７５（ｓ、１Ｈ），６．４７（ｂｒｓ、１Ｈ），５．０８－５．０３（ｍ、１Ｈ），４．７９－４．７３（ｍ、２Ｈ），４．３５－４．１４（ｍ，６Ｈ），３．４０－３．３５（ｍ、１Ｈ），３．２３－３．００（ｍ，７Ｈ），２．９１（ｓ、３Ｈ），２．３６－２．１３（ｍ、２Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ）。

【１６５８】

実施例２１７：化合物４１７の合成

【１６５９】

【化２９１】



【１６６０】

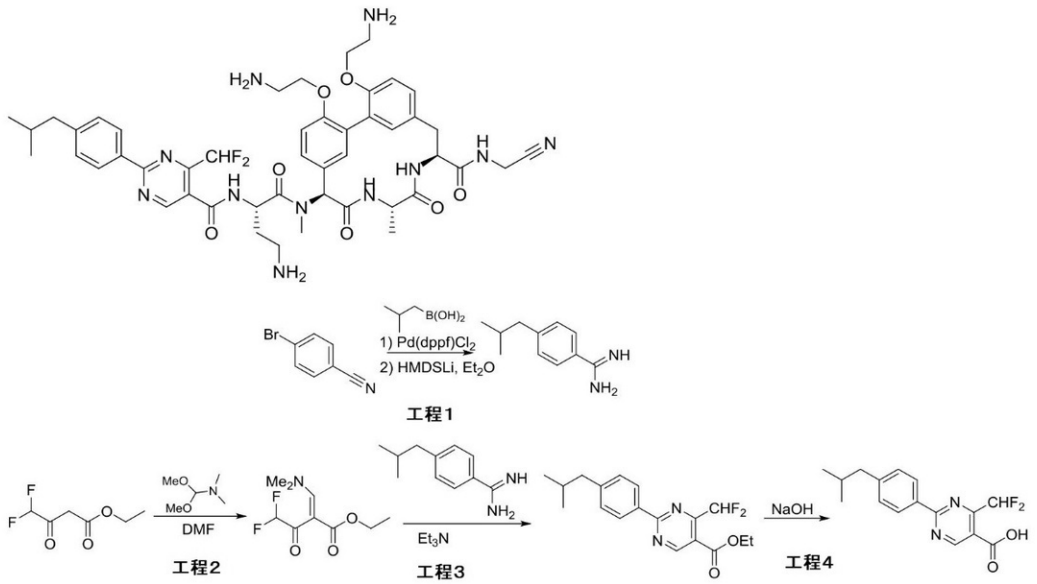
化合物４１７（ギ酸塩）を、実施例２６に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０４．７；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．７４（ｓ、１Ｈ），８．４９（ｂｒｓ、１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３３－７．２８（ｍ，３Ｈ），７．２２－７．１８（ｍ、２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｓ、１Ｈ），６．４２（ｓ、１Ｈ），５．１９－５．１６（ｍ、１Ｈ），４．８０－４．７８（ｍ、２Ｈ），４．２６－４．１９（ｍ，６Ｈ），３．２６－２．９５（ｍ，１３Ｈ），２．５７（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．３４－２．２５（ｍ、１Ｈ），２．２０－２．１３（ｍ、１Ｈ），１．９７－１．９０（ｍ、１Ｈ），１．３９－１．３４（ｍ，６Ｈ），０．９４（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，６Ｈ）。

【１６６１】

実施例２１８：化合物４１８の合成

【１６６２】

【化２９２】



【１６６３】

工程１：４－ブロモベンゾニトリルから開始して、実施例３５に記載される条件と同様の典型的なスズキおよびアミジン形成の条件に従って、無色油として４－イソブチルベンズイミドアミドを得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５６３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１７７．０。

【１６６４】

工程２：エチル（Ｅ）－２－（（ジメチルアミノ）メチレン）－４，４－ジフルオロ－３－オキソブタノアートを、実施例２６に記載されるものと同様の方法を利用することに

よって、黄色油として調製した。

【１６６５】

工程３：トルエン（１５ｍＬ）中のエチル（Ｅ）－２－（（ジメチルアミノ）メチレン）－４，４－ジフルオロ－３－オキソブタノアート（４００ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）、４－イソブチルベンズイミドアミド（４７８ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ）、およびトリエチルアミン（５０５μＬ、３．６ｍｍｏｌ）の混合物を１１０℃で１時間撹拌した。揮発物を除去し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーを介して精製し、石油エーテル中の０－２％のＥｔＯＡｃで溶出することで、白色固形物としてエチル４－（ジフルオロメチル）－２－（４－イソブチルフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸塩（５００ｍｇ、８３％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　９．３６（ｓ、１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｔ，Ｊ＝５４　Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．４７（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．５７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．９９－１．８８（ｍ、１Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，６Ｈ）。

【１６６６】

工程４：典型的なエステル加水分解条件（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／Ｈ$_{2}$Ｏ、実施例Ｈに記載）を、エチル４－（ジフルオロメチル）－２－（４－イソブチルフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸塩に適用して、白色固形物として４－（ジフルオロメチル）－２－（４－イソブチルフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸を得た。

【１６６７】

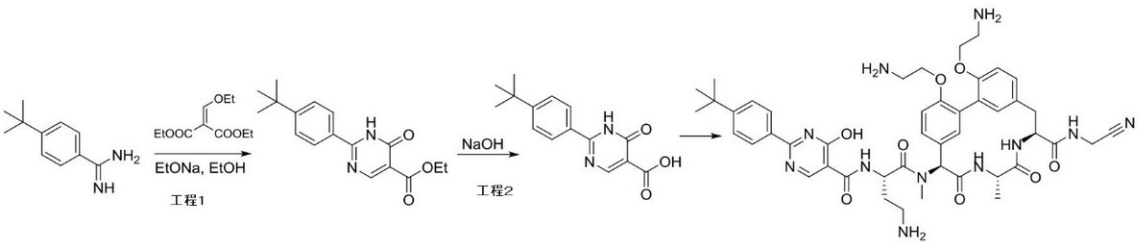
化合物４１８（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび４－（ジフルオロメチル）－２－（４－イソブチルフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した。ｔ$_{R}$＝０．７６２分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９２６．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）　δ　９．０９（ｓ、１Ｈ），８．４８－８．４４（ｍ，３Ｈ），７．３７－７．３４（ｍ，３Ｈ），７．２９－７．２５（ｍ、１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．１５－７．１１（ｍ、１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝２．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｓ、１Ｈ），６．４０（ｓ、１Ｈ），５．２４－５．２１（ｍ、１Ｈ），４．８３－４．８０（ｍ、１Ｈ），４．３０－４．１７（ｍ，７Ｈ），３．３８－３．３５（ｍ、１Ｈ），３．２６－３．１２（ｍ、８Ｈ），２．９７（ｓ、３Ｈ），２．６１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ），２．３４－２．１８（ｍ、１Ｈ），１．９９－１．９６（ｍ、１Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。

【１６６８】

実施例２１９：化合物４１９の合成

【１６６９】

【化２９３】



【１６７０】

工程１：ＥｔＯＨ（１０ｍｌ）中の４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンズイミドアミド（４．０ｇ、２２．７ｍｍｏｌ）、ジエチル２－（エトキシメチレン）マロン酸塩（４．９ｇ、２２．７ｍｍｏｌ）、およびナトリウムエトキシド（１．７ｇ、２５．０ｍｍｏｌ）の混合物を６０℃で１時間撹拌した。揮発物を除去し、および残留物をＥｔＯＡｃ（１００

ｍＬ）中で取り上げ、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄した。有機質層を$MgSO_4$の上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテル中の４０％のＥｔＯＡｃで溶出することで、白色固形物としてエチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－カルボン酸塩（８００ｍｇ、１２％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４９分、$[M+H]^+$＝３００．９。

【１６７１】

工程２：典型的なエステル加水分解条件（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／H_2O、実施例Ｈに記載）を、エチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－カルボン酸塩に適用して、白色固形物として２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－カルボン酸を得た。

【１６７２】

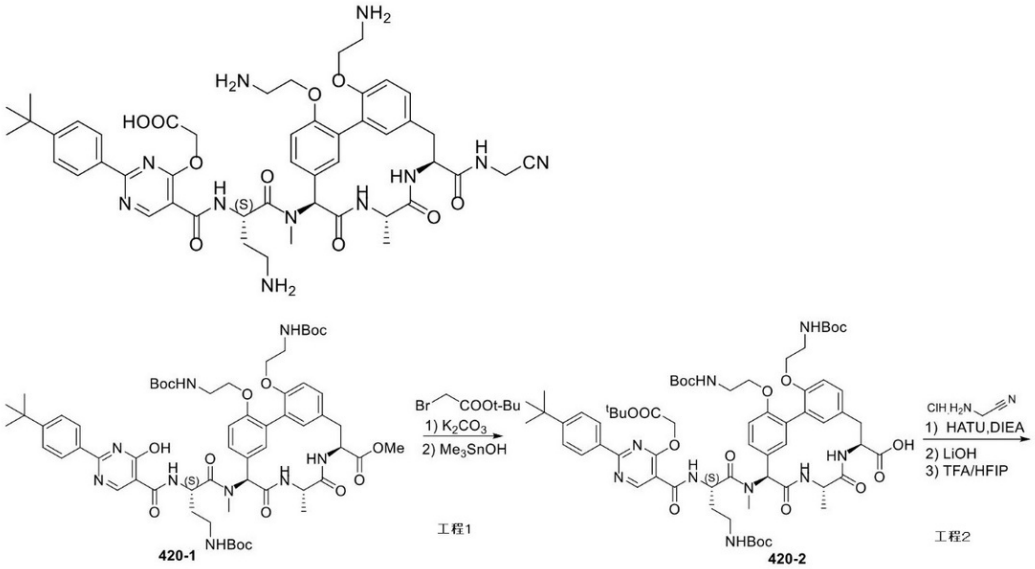
化合物４１９（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．６９３分、$[M+H]^+$＝８９２．９；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．７６（ｓ、１Ｈ），８．５０（ｂｒｓ、１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），６．８６（ｂｒｓ、１Ｈ），６．７８（ｓ、１Ｈ），６．３９（ｓ、１Ｈ），５．２１－５．１７（ｍ、１Ｈ），４．８０－４．７６（ｍ、２Ｈ），４．２１－４．１６（ｍ，６Ｈ），３．４０－３．３５（ｍ、１Ｈ），３．１５－３．１０（ｍ，７Ｈ），２．８６（ｓ、３Ｈ），２．３３－２．２８（ｍ、１Ｈ），２．１９－２．１４（ｍ、１Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１６７３】

実施例２２０：化合物４２０の合成

【１６７４】

【化２９４】



【１６７５】

工程１：化合物４２０－１（実施例２１９に記載されるように調製した）から開始して、典型的なアルキル化（実施例２１に記載されるような）、およびMe_3SnOHメチルエステル加水分解（実施例Ｎに記載されるような）の条件に従って、白色固形物として化

合物４２０－２を得た。

【１６７６】

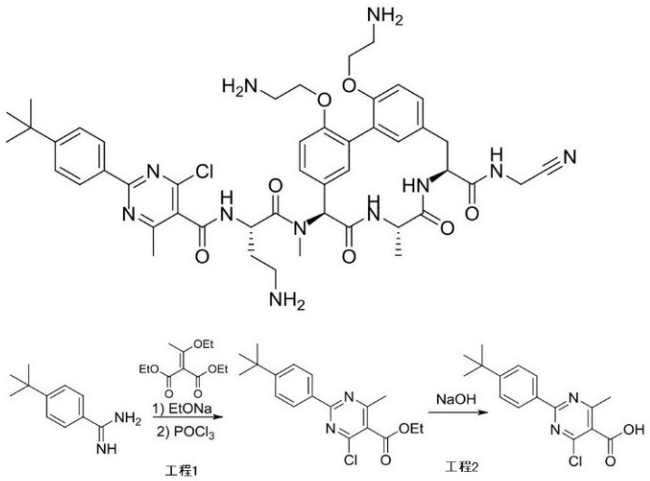
工程２：化合物４２０－２をから開始して、実施例Ｇに記載されるような典型的なアミドカップリング（ＨＡＴＵ／ＤＩＥＡ）、エステル加水分解（ＬｉＯＨ（ＴＨＦ／H_2O））、およびＢｏｃ除去（ＴＦＡ／ＨＦＩＰ）の条件に従って、白色固形物として化合物４２０（ギ酸塩）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２２、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９５０．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．９７（ｓ、１Ｈ），８．４３（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｓ、１Ｈ），６．８３（ｓ、１Ｈ），６．４７（ｓ、１Ｈ），５．１７－５．１３（ｍ、１Ｈ），４．８２－４．７１（ｍ、４Ｈ），４．３５－４．１６（ｍ，６Ｈ），３．２９－３．０８（ｍ、８Ｈ），２．８８（ｓ、３Ｈ），２．４５－２．３０（ｍ、１Ｈ），２．２６－２．１０（ｍ、１Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１６７７】

実施例２２１：化合物４２１の合成

【１６７８】

【化２９５】



【１６７９】

工程１：エチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－クロロ－６－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩を、典型的な塩素化（ＰＯＣｌ３）条件（実施例５３に記載されるような）および実施例２１９に記載される方法を利用することによって、黄色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．１１０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３２．９。

【１６８０】

工程２：ＴＨＦ／H_2O（１５ｍＬ、ｖ／ｖ＝２／１）中のエチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－クロロ－６－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩（１００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）およびＮａＯＨ（６０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）の混合物を２０℃で１時間撹拌した。その反応混合物を、飽和したＫＨＳＯ４水溶液を使用してｐＨ＝４に調整し、次に、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、および、残留物を逆相ＨＰＬＣ（水中の５０－８０％のアセトニトリル／０．０５％のＨＣｌ）によって精製することで、白色固形物として２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－クロ

ロ－６－メチルピリミジン－５－カルボン酸（６０ｍｇ、６６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９６５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３０４．９。

【１６８１】

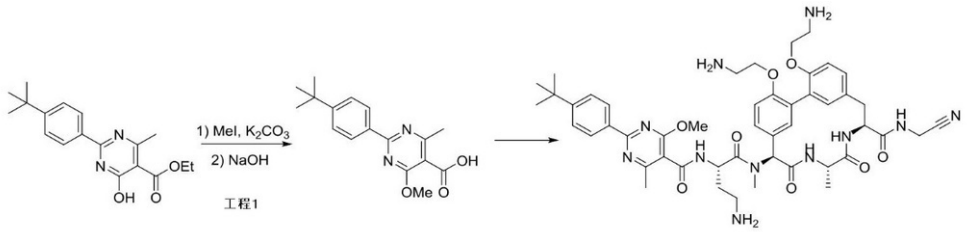
化合物４２１（トリフルオロ酢酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－クロロ－６－メチルピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．７２７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２４．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．３５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．１５（ｍ，３Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），６．９１（ｓ、１Ｈ），６．７９（ｓ、１Ｈ），６．３９（ｓ、１Ｈ），５．３０－５．２０（ｍ、１Ｈ），４．８０－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．３０－４．０５（ｍ，６Ｈ），３．２５－３．１０（ｍ、８Ｈ），２．９９（ｓ、３Ｈ），２．５９（ｓ、３Ｈ），２．３５－２．０５（ｍ、２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１６８２】

実施例２２２：化合物４２２の合成

【１６８３】

【化２９６】



【１６８４】

工程１：エチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－クロロ－６－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩（実施例２２１に記載される）から開始して、典型的なアルキル化（実施例２１に記載されるような）、およびエステル加水分解条件（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／H_2O、実施例Ｈに記載）に従って、白色固形物として２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－メトキシ－６－メチルピリミジン－５－カルボン酸を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８１５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３００．９。

【１６８５】

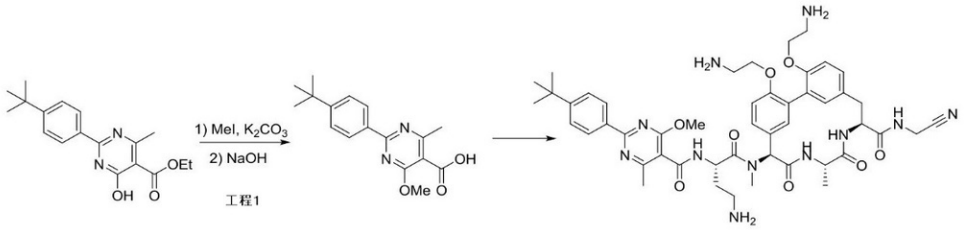
化合物４２２（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－メトキシ－６－メチルピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．７２７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２０．６；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５０（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３２－７．２８（ｍ、１Ｈ），７．１６－７．２６（ｍ、２Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝２．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｓ、１Ｈ），６．３６（ｓ、１Ｈ），５．２３－５．２０（ｍ、１Ｈ），４．８４－４．７８（ｍ、２Ｈ），４．３０－４．１０（ｍ，６Ｈ），４．１１（ｓ、３Ｈ），３．２５－３．０９（ｍ、８Ｈ），２．９６（ｓ、３Ｈ），２．５１（ｓ、３Ｈ），２．３０－２．２０（ｍ、１Ｈ），２．２０－２．０９（ｍ、１Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１６８６】

実施例２２３：化合物４２３の合成

【１６８７】

【化２９７】



【１６８８】

工程１：典型的なエステル加水分解条件（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／Ｈ２Ｏ、実施例Ｈに記載）を、エチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－クロロ－６－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩（実施例２２１に記載される）に適用して、白色固形物として２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－５－カルボン酸を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７８８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８６．９。

【１６８９】

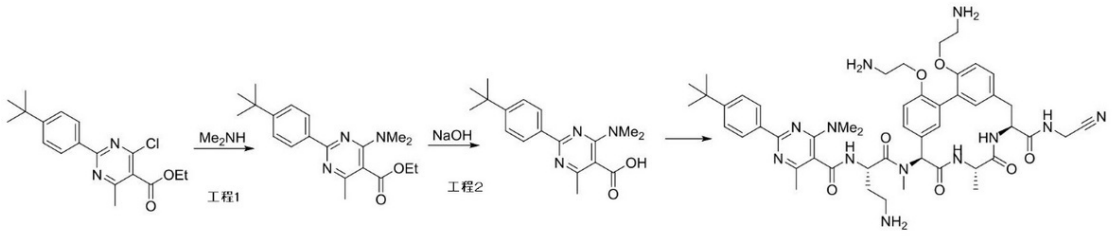
化合物４２３（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－６－メチルピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．６９０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０６．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４４（ｂｒｓ、１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），６．８６（ｓ、１Ｈ），６．７５（ｓ、１Ｈ），６．３８（ｓ、１Ｈ），５．２０－５．１０（ｍ、１Ｈ），４．７９－４．７５（ｍ、１Ｈ），４．４０－４．１０（ｍ，７Ｈ），３．２５－３．０５（ｍ、８Ｈ），２．９１（ｓ、３Ｈ），２．５７（ｓ、３Ｈ），２．３５－２．２０（ｍ、１Ｈ），２．１５－２．０５（ｍ、１Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１６９０】

実施例２２４：化合物４２４の合成

【１６９１】

【化２９８】



【１６９２】

工程１：ＤＭＦ（５ｍＬ）中のエチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－クロロ－６－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩（実施例２２１に記載、４０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、Ｍｅ２ＮＨ（３３ｍｇ、H_2O中の３３％のｗ／ｗ、０．２４ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（３１ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の混合物を７０℃で３時間撹拌した。揮発物を除去し、および、残留物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）によって取り上げ、ブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄した。有機質層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の３０％のＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．５）によって精製することで、白色固形物としてエチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－（ジメチルアミノ）－６－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩（３０ｍｇ、７３

％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８１１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４２．０。

【１６９３】

工程２：典型的なエステル加水分解条件（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／H_2O、実施例Ｈに記載）を、エチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－（ジメチルアミノ）－６－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩に適用して、白色固形物として２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－（ジメチルアミノ）－６－メチルピリミジン－５－カルボン酸を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１３．９。

【１６９４】

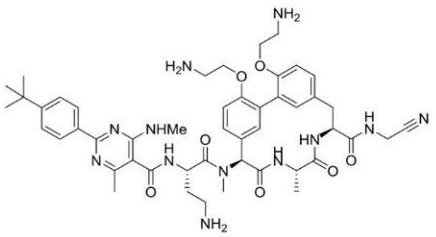
化合物４２４（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－（ジメチルアミノ）－６－メチルピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．６９０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３３．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５０（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２５－７．０７（ｍ，３Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝２．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｓ、１Ｈ），６．４３（ｓ、１Ｈ），５．１９－５．１６（ｍ、１Ｈ），４．８６－４．７７（ｍ、２Ｈ），４．３０－４．１０（ｍ，６Ｈ），３．４０－３．３２（ｍ、１Ｈ），３．２４（ｓ，６Ｈ），３．２３－３．１３　ｍ，７Ｈ），３．００（ｓ、３Ｈ），２．４４（ｓ、３Ｈ），２．２５－２．１５（ｍ、１Ｈ），２．１５－２．０５（ｍ、１Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１６９５】

実施例２２５：化合物４２５の合成

【１６９６】

【化２９９】



【１６９７】

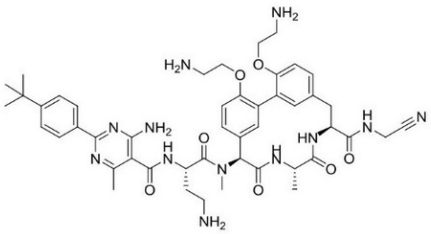
化合物４２５（ギ酸塩）を、実施例２２４に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋ　から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１９．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝２．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｓ、１Ｈ），６．４５（ｓ、１Ｈ），５．０９－５．０７（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．３０－４．０５（ｍ，６Ｈ），３．３０－３．０５（ｍ，１１Ｈ），２．９７（ｓ、３Ｈ），２．４３（ｓ、３Ｈ），２．３０－２．０５（ｍ、２Ｈ），１．３７（ｂｒｓ，１２Ｈ）。

【１６９８】

実施例２２６：化合物４２６の合成

【１６９９】

【化３００】



【１７００】

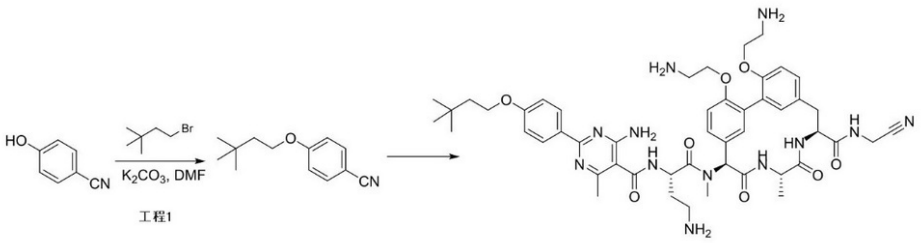
化合物２２６（トリフルオロ酢酸塩）を、実施例２２４に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６６０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０５．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）　δ　８．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．１５（ｍ、２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝２．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｓ、１Ｈ），６．４４（ｓ、１Ｈ），５．１５－５．１０（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．３０－４．１０（ｍ，６Ｈ），３．４０－３．３５（ｍ、１Ｈ），３．２５－３．０５（ｍ，７Ｈ），２．９７（ｓ、３Ｈ），２．４５（ｓ、３Ｈ），２．２５－２．０５（ｍ、２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１７０１】

実施例２２７：化合物４２７の合成

【１７０２】

【化３０１】



【１７０３】

工程１：典型的なアルキル化条件（実施例２１に記載されるような）を４－ヒドロキシベンゾニトリルに適用して、無色油として４－（３，３－ジメチルブトキシ）ベンゾニトリルを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．５５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），４．０６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），０．９９（ｓ、３Ｈ）。

【１７０４】

化合物４２７（ギ酸塩）を、実施例３５、２２１、および２２６に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび４－（３，３－ジメチルブトキシ）ベンゾニトリルから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９４９．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）　δ　８．４５（ｂｒｓ、１Ｈ），８．２４－８．１３（ｍ、２Ｈ），７．３５－７．２９（ｍ、１Ｈ），７．２４－７．１７（ｍ、２Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．００－６．９３（ｍ、２Ｈ），６．８９（ｓ、１Ｈ），６．７６（ｂｒｓ、１Ｈ），６．５１（ｂｒ　ｓ、１Ｈ），５．１０－５．０５（ｍ、１Ｈ），４．８６－４．７８（ｍ、２Ｈ），４．３０－４．１６（ｍ，６Ｈ），４．１２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２８－３．２４（ｍ、４Ｈ），３．１７－３．００（ｍ、

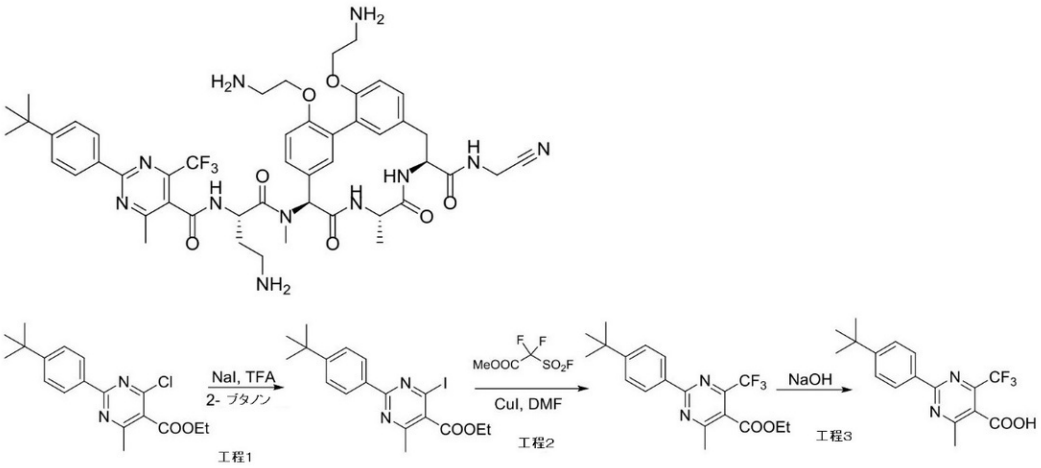
４Ｈ），２．９５（ｓ、３Ｈ），２．４５－２．３７（ｍ，３Ｈ），２．２９－２．１０（ｍ、２Ｈ），１．７５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４７－１．３２（ｍ，３Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ）。

【１７０５】

実施例２２８：化合物４２８の合成

【１７０６】

【化３０２】



【１７０７】

工程１：２－ブタノン（３ｍＬ）中のエチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－クロロ－６－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩（５００ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ、実施例２２１に記載）、ＮａＩ（４．５ｇ、３０ｍｍｏｌ）、およびＴＦＡ（８５６ｍｇ、７．５ｍｍｏｌ）の混合物を６０℃で２時間撹拌した。揮発物を除去し、および残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中で取り上げ、ブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機質層は$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテル中の２０％のＥｔＯＡｃで溶出することで、無色油としてエチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－ヨード－６－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩（４００ｍｇ、６３％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．１６０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２４．９。

【１７０８】

工程２：ＤＭＦ（２ｍＬ）中のエチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－ヨード－６－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩（５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、メチル２，２－ジフルオロ－２－（フルオロスルホニル）酢酸塩（５７ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、およびＣｕＩ（３４ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で１５時間撹拌した。揮発物を除去し、および残留物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中で取り上げ、ブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄した。有機質層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル中の２０％のＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．６）によって精製することで、無色油としてエチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－５－カルボン酸塩（２５ｍｇ、５８％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．１５０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６７．０。

【１７０９】

工程３：典型的なエステル加水分解条件（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／H_2O、実施例Ｈに記載）を、エチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－５－カルボン酸塩に適用して、白色固形物として２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－５－カルボン酸を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０２０

分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３３９．０。

【１７１０】

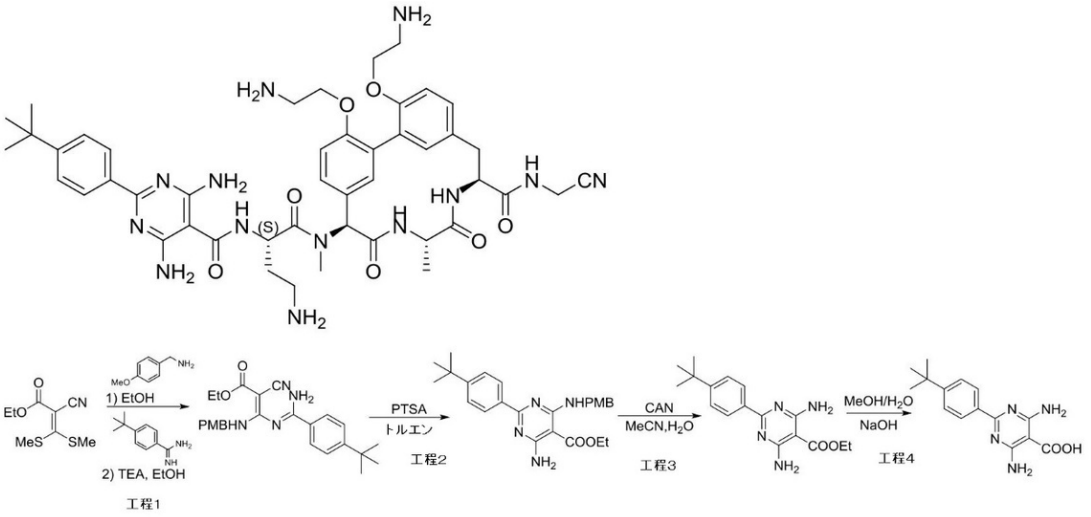
化合物４２８（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．７５０分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９５８．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．１９（ｍ，３Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），６．９０（ｓ、１Ｈ），６．７９（ｓ、１Ｈ），６．４０（ｓ、１Ｈ），５．２６－５．２３（ｍ、１Ｈ），４．８０－４．７５（ｍ、１Ｈ），４．３５－４．１０（ｍ，７Ｈ），３．３３－３．０９（ｍ、８Ｈ），３．００（ｓ、３Ｈ），２．４０－２．２０（ｍ、１Ｈ），２．２０－２．０５（ｍ、１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１７１１】

実施例２２９：化合物４２９の合成

【１７１２】

【化３０３】



【１７１３】

工程１：ＥｔＯＨ（１６ｍＬ）中のエチル２－シアノ－３，３－ビス（メチルチオ）アクリル酸塩（９００ｍｇ、４．１ｍｍｏｌ）および（４－メトキシフェニル）メタンアミン（６８２ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）の溶液を６０℃で２時間撹拌した。混合物を０℃まで冷却した後、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンズイミドアミド（７２５ｍｇ、４．１ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１．７１ｍＬ、１２．３ｍｍｏｌ）を加えた。結果としてもたらされる混合物を、６０℃で２２時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、および、残留物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）によって取り上げ、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、および、残留物を予備的逆相ＨＰＬＣによって浄化することで、白色固形物として（Ｅ）－エチル３－（（Ｚ）－（アミノ（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）メチレン）アミノ）－２－シアノ－３－（（４－メトキシベンジル）アミノ）アクリル酸塩（２２０ｍｇ、１７．５％の収率）を得た。

【１７１４】

工程２：トルエン（８ｍＬ）中の（Ｅ）－エチル３－（（Ｚ）－（アミノ（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）メチレン）アミノ）－２－シアノ－３－（（４－メトキシベンジル）アミノ）アクリル酸塩（２５０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）およびｐ－ＴｓＯＨ（５．０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2下で１１０℃で３日間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、および、残留物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）によって取り上げ、ブライン

（４０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、および、残留物を分取ＴＬＣ（溶離液：ＥｔＯＡｃ：石油エーテル＝１：３、Ｒｆ＝０．５）によって精製することで、白色固形物としてエチル４－アミノ－２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－６－（（４－メトキシベンジル）アミノ）ピリミジン－５－カルボン酸塩（１３０ｍｇ、５２％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８０９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４３５．１。

【１７１５】

工程３：ＭｅＣＮ／H_2O（０．４ｍＬ、ｖ／ｖ＝１／１）中のエチル４－アミノ－２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－６－（（４－メトキシベンジル）アミノ）ピリミジン－５－カルボン酸塩（１２０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）および（ＮＨ４）２Ｃｅ（ＮＯ３）６（４５４ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で３０分間撹拌した。その反応混合物を、飽和したNa_2CO_3（１５ｍＬ）で洗浄し、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を濃縮し、および、残留物を分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル＝１：３）によって精製することで、エチル４，６－ジアミノ－２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ピリミジン－５－カルボン酸塩（１５ｍｇ、１７％の収率）を得た。工程４：典型的なエステル加水分解条件（ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ／H_2O、実施例Ｈに記載）を、エチル４，６－ジアミノ－２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ピリミジン－５－カルボン酸塩に適用して、白色固形物として４，６－ジアミノ－２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ピリミジン－５－カルボン酸を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９０２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８６．９。

【１７１６】

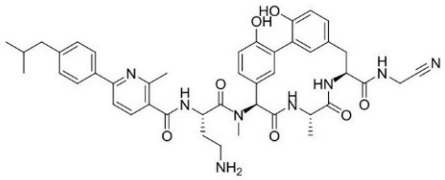
化合物４２９（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｋおよび２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した。t_R＝０．６７６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０６．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．３４（ｂｒｓ、１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．２８（ｍ、２Ｈ），７．２１－７．１８（ｍ、２Ｈ），７．１１－７．０６（ｍ、２Ｈ），６．８９－６．７７（ｍ、１Ｈ），６．５１－６．４８（ｍ、１Ｈ），５．１７－５．１０（ｍ、１Ｈ），４．８０－４．７２（ｍ、２Ｈ），４．３０－４．０５（ｍ、４Ｈ），４．１７（ｓ、２Ｈ），３．２８－２．９０（ｍ，１１Ｈ），２．２６－２．１８（ｍ、１Ｈ），２．１６－２．１０（ｍ、１Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１７１７】

実施例２３０：化合物４３０の合成

【１７１８】

【化３０４】



【１７１９】

化合物４３０（トリフルオロ酢酸塩）を、実施例５および実施例Ｏ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、白色固形物として精製した：t_R＝０．７９１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８０３．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　７．８６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．０８－６．９１（ｍ、

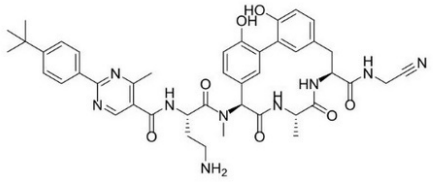
４Ｈ），６．９１（ｓ、１Ｈ），６．８６（ｓ、１Ｈ），６．４７（ｓ、１Ｈ），５．２０－５．１５（ｍ、１Ｈ），４．６８－４．５７（ｍ、２Ｈ），４．２０（ｓ、２Ｈ），３．１７－３．０５（ｍ、４Ｈ），２．９３（ｓ、３Ｈ），２．６８（ｓ、３Ｈ），２．５５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３３－２．２４（ｍ、１Ｈ），２．２０－２．１１（ｍ、１Ｈ），１．９６－１．８７（ｍ、１Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，３Ｈ），０．９４（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，６Ｈ）。

【１７２０】

実施例２３１：化合物４３１の合成

【１７２１】

【化３０５】



【１７２２】

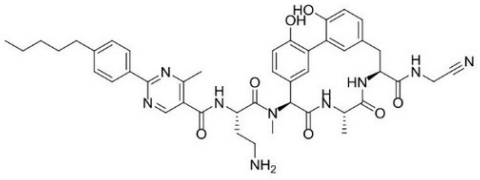
化合物４３１（ギ酸塩）を、実施例Ｊおよび実施例Ｏ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、白色固形物として精製した：t_R＝０．８１４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８０４．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．８０（ｓ、１Ｈ），８．５０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２０－７．０２（ｍ，３Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），６．９３（ｓ、１Ｈ），６．８６（ｓ、１Ｈ），６．７５（ｓ、１Ｈ），５．２１－５．１５（ｍ、１Ｈ），４．８３－４．７７（ｍ、１Ｈ），４．６０－４．５４（ｍ、１Ｈ），４．２７（ｓ、２Ｈ），３．２０－２．８５（ｍ、４Ｈ），２．９６（ｓ、３Ｈ），２．５５（ｓ、３Ｈ），２．３２－２．１９（ｍ、２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１７２３】

実施例２３２：化合物４３２の合成

【１７２４】

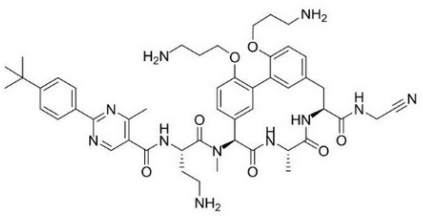
【化３０６】



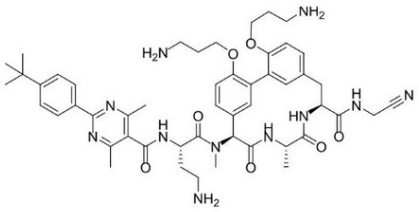
【１７２５】

化合物４３２（トリフルオロ酢酸塩）を、実施例Ｏ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、白色固形物として精製した：t_R＝０．８３３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８１８．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．８０（ｓ、１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０５－６．９０（ｍ，３Ｈ），６．８７－６．７８（ｍ、２Ｈ），６．５３（ｓ、１Ｈ），５．１９－５．１１（ｍ、１Ｈ），４．７０－４．５０（ｍ、２Ｈ），４．２３（ｓ、２Ｈ），３．２０－３．０９（ｍ、２Ｈ），３．０７－２．９９（ｍ、２Ｈ），２．９５（ｓ、３Ｈ），２．７３－２．６５（ｍ、２Ｈ），２．６２（ｓ、３Ｈ），２．２９－２．２０（ｍ、１Ｈ），２．１８－２．１２（ｍ、１Ｈ），１．７２－１．５９（ｍ、２Ｈ），１．３９－１．２９（ｍ，７Ｈ），０．９４（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）。

【１７２６】
実施例２３３：化合物４３３の合成
【１７２７】
【化３０７】

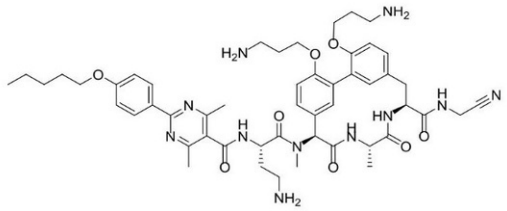


【１７２８】
化合物４３３（ギ酸塩）を、実施例Ｊおよび実施例Ｏ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、白色固形物として精製した：t_R＝０．７３１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１８．８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．７９（ｓ、１Ｈ），８．５２（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３１－７．２８（ｍ、１Ｈ），７．２０－７．１７（ｍ、２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｓ、１Ｈ），６．３８（ｓ、１Ｈ），５．１９－５．１６（ｍ、１Ｈ），４．８２－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．２６－４．０２（ｍ、４Ｈ），４．２０（ｓ、２Ｈ），３．４０－３．３０（ｍ、１Ｈ），３．１４－３．０６（ｍ，３Ｈ），２．９９－２．９３（ｍ、４Ｈ），２．９７（ｓ、３Ｈ），２．６９（ｓ、３Ｈ），２．３１－２．００（ｍ、４Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。
【１７２９】
実施例２３４：化合物４３４の合成
【１７３０】
【化３０８】



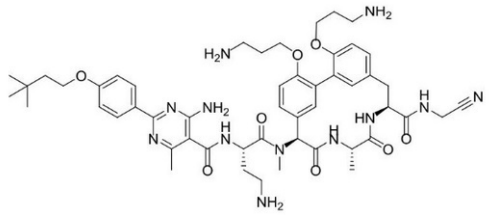
【１７３１】
化合物４３４（ギ酸塩）を、実施例５３および実施例Ｏ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、白色固形物として精製した：t_R＝０．６０２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３２．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５１（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｓ、１Ｈ），６．６３（ｓ、１Ｈ），６．４８（ｓ、１Ｈ），５．２７－５．２３（ｍ、１Ｈ），４．７７－４．７４（ｍ、２Ｈ），４．２８－４．０４（ｍ、４Ｈ），４．２２（ｓ、２Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，２Ｈ），３．０８－２．９７（ｍ，６Ｈ），３．０３（ｓ、３Ｈ），２．５２（ｓ，６Ｈ），２．３２－２．２４（ｍ、１Ｈ），２．１９－２．０３（ｍ、４Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。
【１７３２】
実施例２３５：化合物４３５の合成

【１７３３】
【化３０９】



【１７３４】
化合物４３５（ギ酸塩）を、実施例１２８および実施例Ｏ．ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、白色固形物として精製した：t_R＝０．６２６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９６２．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５１（ｂｒ ｓ、２Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２８－７．２４（ｍ、１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｂｒ ｓ、１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８２（ｓ、１Ｈ），６．５８（ｓ、１Ｈ），６．５３（ｓ、１Ｈ），５．３０－５．２３（ｍ、１Ｈ），４．８１－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．３２－４．１９（ｍ、４Ｈ），４．０８－４．０４（ｍ、４Ｈ），３．１３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１１－２．９２（ｍ，６Ｈ），３．０３（ｓ、３Ｈ），２．４７（ｓ，６Ｈ），２．３１－２．２３（ｍ、１Ｈ），２．１９－２．１６（ｍ、１Ｈ），２．１４－１．９９（ｍ、４Ｈ），１．８７－１．７８（ｍ、２Ｈ），１．５３－１．４１（ｍ、４Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

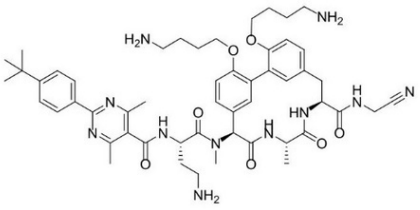
【１７３５】
実施例２３６：化合物４３６の合成
【１７３６】
【化３１０】



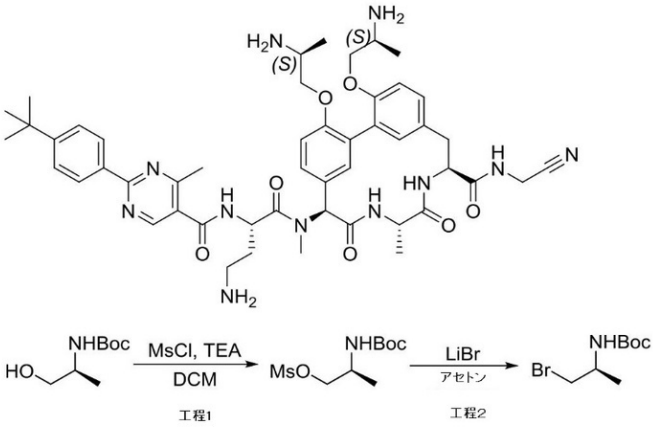
【１７３７】
化合物４３６（ギ酸塩）を、実施例２２６および実施例Ｏ．ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、白色固形物として精製した：t_R＝０．７２２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９７７．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．４６（ｂｒ ｓ、１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３２－７．２９（ｍ、１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．８５（ｓ、１Ｈ），６．７６（ｓ、１Ｈ），６．４２（ｓ、１Ｈ），５．１２－５．０５（ｍ、１Ｈ），４．７９－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．２９－４．０３（ｍ、８Ｈ），３．４０－３．３０（ｍ、２Ｈ），３．１５－２．８５（ｍ，６Ｈ），２．９４（ｓ、３Ｈ），２．４４（ｓ、３Ｈ），２．３０－１．９８（ｍ、２Ｈ），１．７５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４０－１．３０（ｍ、４Ｈ），１．０２（ｓ，９Ｈ）。

【１７３８】
実施例２３７：化合物４３７の合成

【１７３９】
【化３１１】



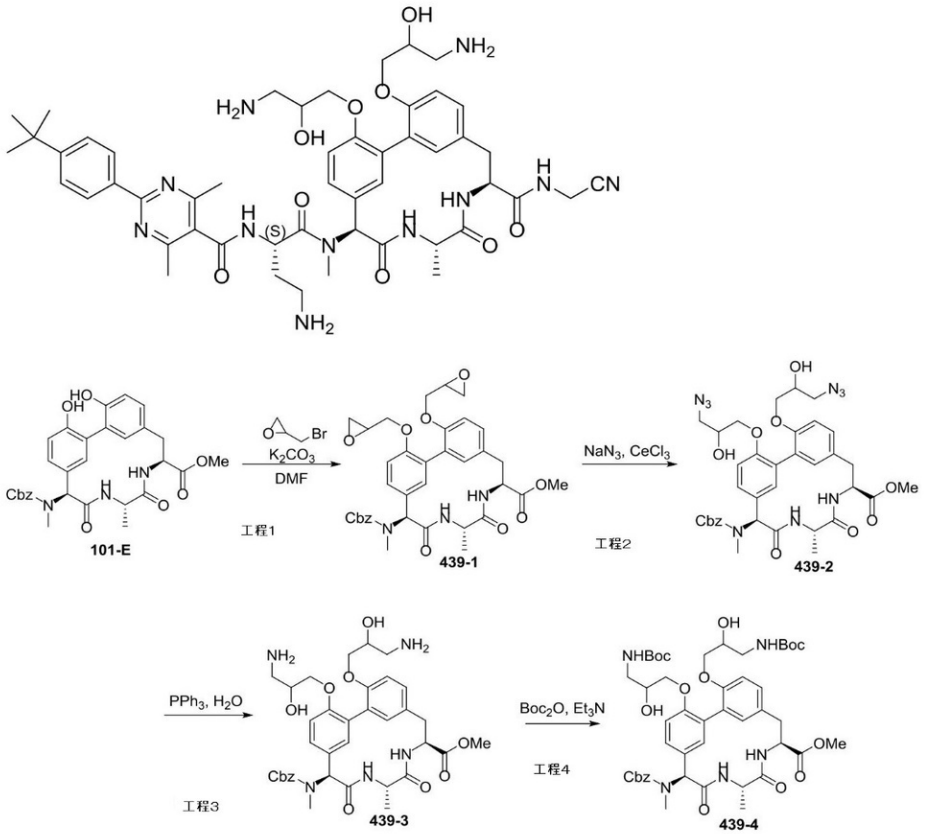
【１７４０】
化合物４３７（ギ酸塩）を、実施例５３および実施例Ｏ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、白色固形物として精製した：t_R＝０．７２４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９６０．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５３（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．００－６．９７（ｍ、２Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝２．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｓ、１Ｈ），６．５１（ｓ、１Ｈ），５．３０－５．２７（ｍ、１Ｈ），４．７９－４．７４（ｍ、２Ｈ），４．２１（ｓ、２Ｈ），４．１９－４．００（ｍ、４Ｈ），３．１１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｓ、３Ｈ），２．９７－２．８４（ｍ，６Ｈ），２．４７（ｓ，６Ｈ），２．３２－２．２３（ｍ、１Ｈ），２．１８－２．０９（ｍ、１Ｈ），１．８８－１．７２（ｍ、８Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。
【１７４１】
実施例２３８：化合物４３８の合成
【１７４２】
【化３１２】



【１７４３】
工程１：ＤＣＭ（３０ｍｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル－（Ｓ）－２－ヒドロキシ－１－メチルエチルカルバマート（３．９ｇ、２２．３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（５．６ｇ、５５．６ｍｍｏｌ）の溶液に、メタンスルホニル塩化物（３．７７ｇ、３２．９ｍｍｏｌ）を０℃で液滴で加えた。結果としてもたらされる混合物を撹拌しながら徐々に温め、２０℃で６時間撹拌した。その反応混合物を、ＤＣＭ（４０ｍＬ）で希釈し、飽和した$NaHCO_3$水溶液およびブライン（各４０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルカラム上で精製し、石油エーテル中の０－２０％のＥｔＯＡｃで溶出することで、白色固形物として（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル　メタンスルホン酸塩（３．０ｇ、５３％の収率）を得た。

【１７４４】
工程２：アセトン（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル メタンスルホン酸塩（３．０ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）およびＬｉＢｒ（４．１ｇ、４７．４ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１６時間撹拌した。その反応混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で希釈し、飽和した$NaHCO_3$水溶液およびブライン（各４０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物をシリカゲルカラム上で精製し、石油エーテル中の０－２０％のＥｔＯＡｃで溶出することで、白色固形物としてｔｅｒｔ－ブチルＮ－（Ｓ）－２－ブロモ－１－メチル－エチル カルバマート（１．８ｇ、６４％の収率）を得た。
【１７４５】
化合物４３８（ギ酸塩）を、実施例Ｊおよび施例Ｏ．ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（Ｓ）－２－ブロモ－１－メチル－エチル カルバマートから白色固形物として調製した：t_R＝０．７３３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１８．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）δ ８．７２（ｓ、１Ｈ），８．４９（ｂｒ ｓ、３Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．０５（ｍ、２Ｈ），６．８４（ｓ、１Ｈ），６．５８（ｂｒ ｓ、２Ｈ），５．２５－５．１５（ｍ、１Ｈ），４．８０－４．６５（ｍ、２Ｈ），４．２５－４．００（ｍ、４Ｈ），４．２０（ｓ、２Ｈ），３．６５－３．４５（ｍ、２Ｈ），３．２０－３．００（ｍ、４Ｈ），２．９７（ｓ、３Ｈ），２．６５（ｓ、３Ｈ），２．３５－２．１５（ｍ、２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。
【１７４６】
実施例２３９：化合物４３９の合成
【１７４７】

【化３１３】



【１７４８】

工程１：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の化合物１０１－Ｅ（３００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、２－（ブロモメチル）オキシラン（７３２ｍｇ、５．３ｍｍｏｌ）、およびK_2CO_3（７３８ｍｇ、５．３ｍｍｏｌ）の混合物を５０℃で４時間撹拌した。その反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）によって取り上げ、ブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物を予備的逆相ＨＰＬＣ（水（０．２２５％のギ酸）－アセトニトリル）によって精製することで、白色固形物として化合物４３９－１（２００ｍｇ、５６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８６８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６７４．３。

【１７４９】

工程２：アセトニトリル（９ｍＬ）中の化合物４３９－１（３００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、アジ化ナトリウム（６７５ｍｇ、１０．３ｍｍｏｌ）、および$CeCl_3$（５６ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の溶液を７５℃で１２時間撹拌した。その反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍｌ）によって取り上げ、飽和したNa_2CO_3水溶液（３０ｍｌ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ中の１０％のＭｅＯＨで溶出、Ｒｆ＝０．４）によって精製することで、白色固形物として化合物４３９－２（１７５ｍｇ、４８％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８８３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７６０．２。

【１７５０】

工程３：ＴＨＦ／H_2O（１１ｍＬ、ｖ／ｖ＝１０／１）中の化合物４３９－２（１７５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）およびPPh_3（１０４ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）の溶液を５０℃で１２時間撹拌した。その反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）によって取り上げ、飽和したNa_2CO_3水溶液（３０ｍｌ）で洗浄した。有機質層を濃縮し、Na_2SO_4上で乾燥させ、および、残留物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ中の１０％のＭｅＯＨで溶出、Ｒｆ＝０．５）によって精製することで、白色固形物として化合物４３９－３（１６５ｍｇ、

９９％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７０８．３。

【１７５１】

工程４：ＤＣＭ（５ｍｌ）中の化合物４３９－３（１６５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、Boc_2O（１０９ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、およびトリエチルアミン（６０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の溶液を２０℃で１２時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、および、残留物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）中で取り上げ、ブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、次に、残留物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ中の１０％のＭｅＯＨで溶出、Ｒｆ＝０．３）によって精製することで、白色固形物として化合物４３９－４（１５０ｍｇ、７０％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９０８分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝９３０．５。

【１７５２】

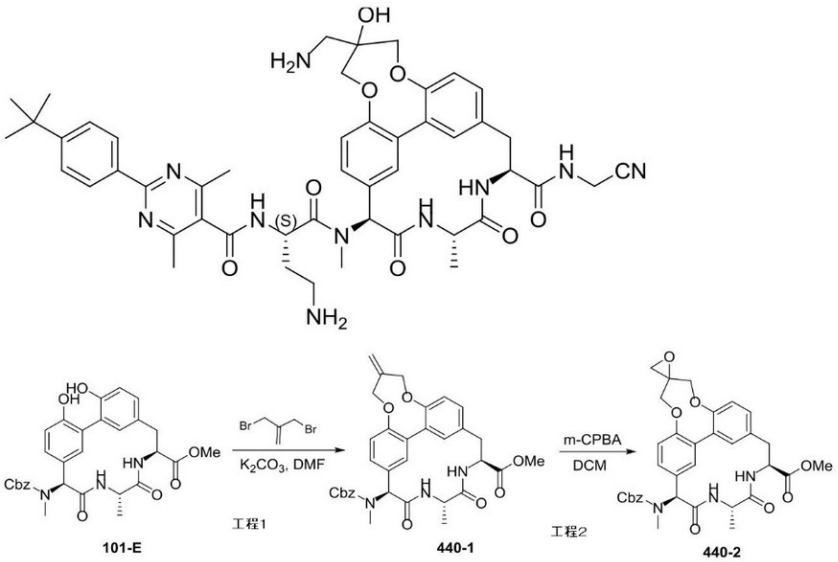
化合物４３９（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用して、化合物４３９－４から白色固形物として精製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９６４．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５３（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２８－７．２０（ｍ、２Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．８０（ｓ、１Ｈ），６．６１（ｓ、１Ｈ），６．４９（ｓ、１Ｈ），５．３６－５．２０（ｍ、１Ｈ），４．８２－４．６０（ｍ、２Ｈ），４．３０－３．９０（ｍ，６Ｈ），４．２０（ｓ、２Ｈ），３．２０－２．６０（ｍ，１１Ｈ），２．４６　（ｓ，６Ｈ），２．３５－２．２３（ｍ、１Ｈ），２．１８－２．１０（ｍ、１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１７５３】

実施例２４０：化合物４４０の合成

【１７５４】

【化３１４】



【１７５５】

工程１：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物１０１－Ｅ（３００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－２－（ブロモエチル）－１－プロペン（０．３１ｍＬ、２．７ｍｍｏｌ）、およびK_2CO_3（３６９ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で３時間撹拌した。その反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）によって取り上げ、ブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ中の２％のＭｅＯＨで溶出、Ｒｆ＝０．３）によって精製することで、白色固形物として化合物４４０－１（３００ｍｇ、９２％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－

９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９０６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６１４．１。

【１７５６】

工程２：ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の化合物４４０－１（１５０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）およびｍ－ＣＰＢＡ（４２２ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で３０分間撹拌し、次に、撹拌しながら２０℃まで温め、および同じ温度で１２時間撹拌した。その混合物を、飽和した$NaHCO_3$水溶液およびブライン（各３０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ中の３％のＭｅＯＨで溶出、Ｒｆ＝０．３）によって精製することで、黄色固形物として化合物４４０－２（１２０ｍｇ、７８％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５９分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝６５２．１。

【１７５７】

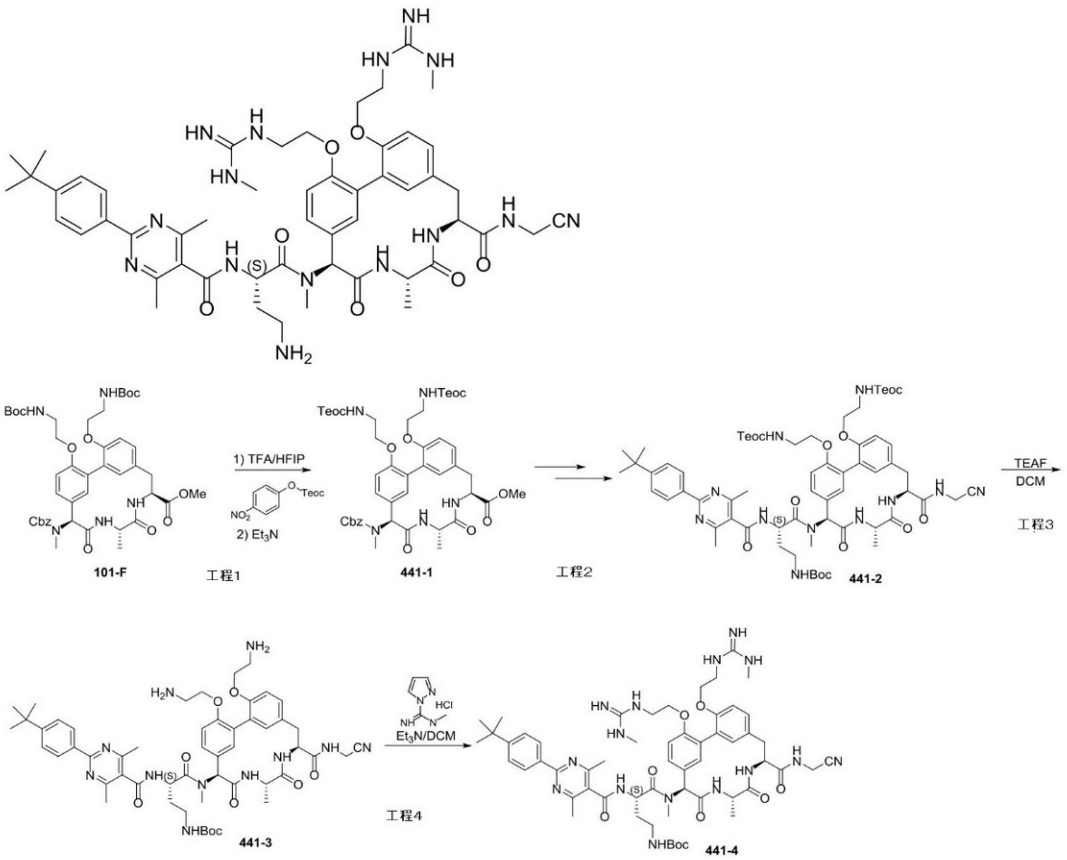
化合物４４０（トリフルオロ酢酸塩）を、実施例２３９に記載されるものと同様の方法を利用して、化合物４４０－２から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０３．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．３２－８．２０（ｍ、２Ｈ），７．５３－７．４８（ｍ、２Ｈ），７．４５－７．１０（ｍ、４Ｈ），７．０８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ），６．６６（ｂｒ　ｓ、１Ｈ），６．６１（ｂｒ　ｓ、１Ｈ），５．３１－５．２８（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．６５－４．５５（ｍ、２Ｈ），４．４９－４．４５（ｍ，３Ｈ），４．３１－４．２４（ｍ，３Ｈ），３．１５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０６－２．８９（ｍ、２Ｈ），２．９９（ｓ、３Ｈ），２．５１（ｂｒ　ｓ，６Ｈ），２．３０－２．１５（ｍ、２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１７５８】

実施例２４１：化合物４４１の合成

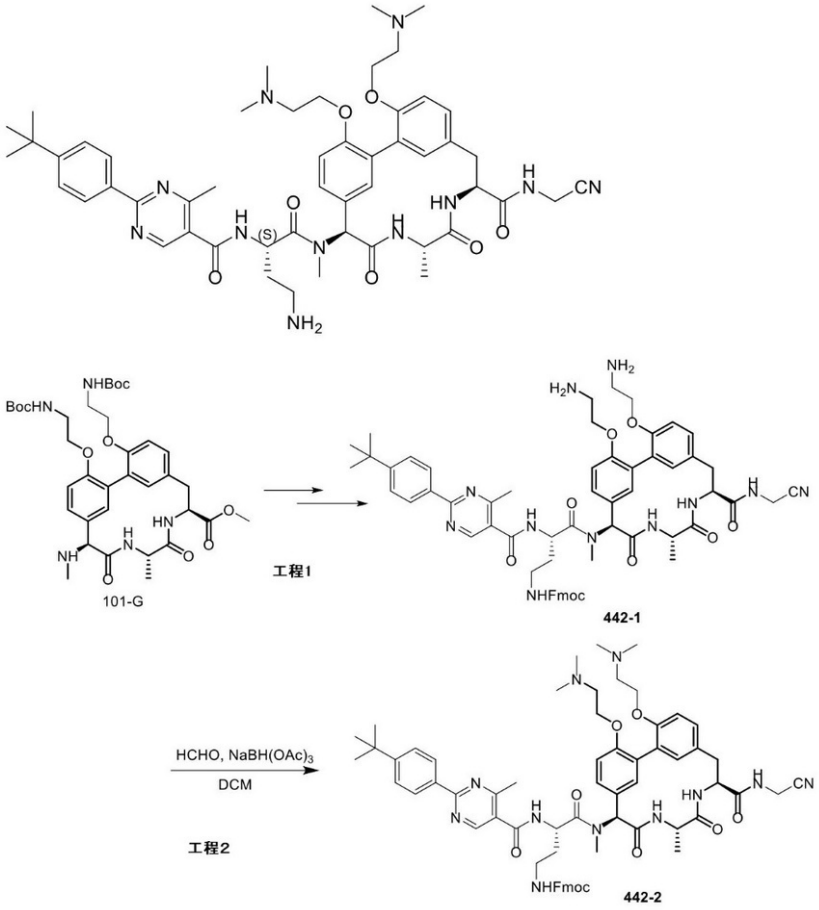
【１７５９】

【化３１５】



【１７６０】
工程１：ＨＦＩＰ（５ｍＬ）中の５％のＴＦＡにおける化合物１０１－Ｆ（２００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の溶液を２０℃で１時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、および、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の４－ニトロフェニル（２－（トリメチルシリル）エチル）カーボネート（２３０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）およびＥｔ３Ｎ（３５２ｍｇ、３．５ｍｍｏｌ）の溶液に残留物を加えた。結果としてもたらされる混合物を、２０℃で１６時間撹拌した。その反応混合物を水（３０ｍｌ）でクエンチし、および、有機質層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、ならびに、残留物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ中の１０％のＭｅＯＨで溶出、Ｒｆ＝０．３）によって精製することで、黄色の固体として化合物４４１－１（２００ｍｇ、９２％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０９７分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝９５８．５。
【１７６１】
工程２：化合物４４１－２を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用して、化合物４４１－１から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．２０４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１２９４．０。
【１７６２】
工程３：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物４４１－２（５０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）およびテトラブチルアンモニウムフッ化物（６９ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の溶液を５０℃で１．５時間撹拌した。その反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、ブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空内で蒸発させて、白色固形物として化合物４４１－３（３８ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ、９８％の収率）を得て、それを次の工程で直接使用した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８１４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１００４．７。
【１７６３】
工程４：ＤＣＭ（２ｍｌ）中の化合物４４１－３（３８ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）、Ｎ－メチルピラゾール－１－カルボキサミジン（１９ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、およびＥｔ３Ｎ（５７ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の溶液を２０℃で２日間撹拌した。その反応混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、および、残留物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ中の１０％のＭｅＯＨで溶出、Ｒｆ＝０．１）によって精製することで、白色固形物として化合物４４１－４（２０ｍｇ、４５％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１１１６．６。
【１７６４】
工程５：典型的なＢｏｃ除去条件（ＴＦＡ／ＨＦＩＰ、実施例Ｇに記載）を、化合物４４１－４に適用して、白色固形物として化合物４４０（ギ酸塩）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０１６．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．５０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３７－７．００（ｍ、４Ｈ），６．８９（ｓ、１Ｈ），６．７７（ｓ、１Ｈ），６．４３（ｓ、１Ｈ），５．２３－５．１９（ｍ、１Ｈ），４．８５－４．７６（ｍ、２Ｈ），４．２５－４．００（ｍ、４Ｈ），４．２１（ｓ、２Ｈ），３．７３－３．４２（ｍ、４Ｈ），３．２７－２．９５（ｍ，７Ｈ），２．６７（ｓ、３Ｈ），２．６２（ｓ，６Ｈ），２．６０（ｓ、３Ｈ），２．３４－２．１０（ｍ、２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。
【１７６５】
実施例２４２：化合物４４２の合成
【１７６６】

【化３１６】



【１７６７】

工程１：化合物４４２－１を、化合物１０１－Ｇを使用することによって、および実施例Ｊ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用して、白色固形物として調製した：t_R＝０．８６５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１１１３．９。

【１７６８】

工程２：ＭｅＯＨ／H_2O（５．５ｍＬ、ｖ／ｖ＝１０／１）中の化合物４４２－１（２００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）および（ＨＣＨＯ）ｎ（１０４ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（７２μＬ、０．５２ｍｍｏｌ）、酢酸（６０μＬ、１．０４ｍｍｏｌ）、およびＮａＢＨ３ＣＮ（２１７ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ）の混合物を１５℃で３２時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、および、残留物を分取逆相ＨＰＬＣ（水中の２０－５０％のアセトニトリル／０．２２５％ギ酸）によって精製することで、白色固形物として化合物４４２－２（６０ｍｇ、３０％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８６３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１１６８．８。

【１７６９】

工程３：ＤＣＭ（５ｍｌ）中の化合物４４２－２（５０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）およびキヌクリジン（２４ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の溶液を２０℃で４８時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、および、残留物を逆相ＨＰＬＣ（水中の０－４０％のアセトニトリル／０．２２５％のギ酸）によって精製することで、白色固形物として化合物４４２（ギ酸塩）（９．５ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ、２３％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９４６．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．７６（ｓ、１Ｈ），８．５２（ｂｒ　ｓ、１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．２４（ｍ、１Ｈ），７．１８－７．０８（ｍ、２Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝２．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．６９（ｓ、１Ｈ

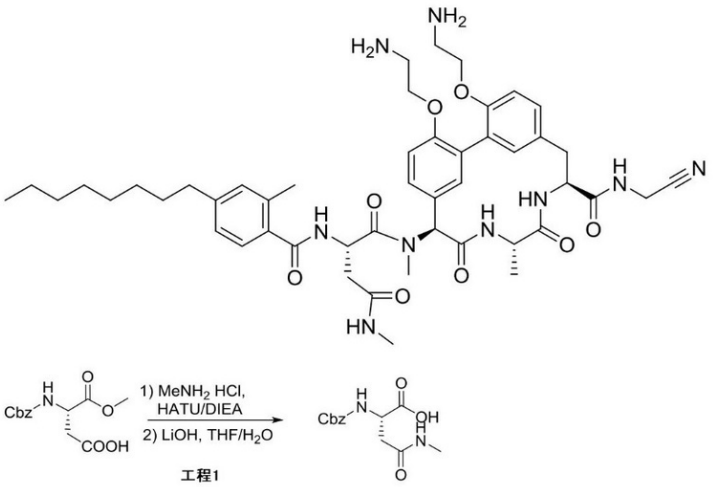
），６．４１（ｓ、１Ｈ），５．２１－５．１４（ｍ、１Ｈ），４．８２－４．７２（ｍ、２Ｈ），４．３０－４．０８（ｍ、４Ｈ），４．２２（ｓ、２Ｈ），３．２１－３．０２（ｍ、４Ｈ），２．９１（ｓ、３Ｈ），２．８９－２．８１（ｍ、４Ｈ），２．６６（ｓ、３Ｈ），２．３７（ｓ，６Ｈ），２．２７（ｓ，６Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【１７７０】

実施例２４３：化合物４４３の合成

【１７７１】

【化３１７】



【１７７２】

工程１：実施例ＥおよびＧに記載されるような、典型的なアミドカップリング（ＨＡＴＵ／ＤＩＥＡ）およびエステル加水分解（ＬｉＯＨ、ＴＨＦ／Ｈ$_2$Ｏ）の条件を、ＣｂｚＡｓｐ－ＯＭｅに適用して、白色固形物としてＮ^2－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－Ｎ^4－メチル－Ｌ－アスパラギンを得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_R$＝０．５６７［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８１．１

【１７７３】

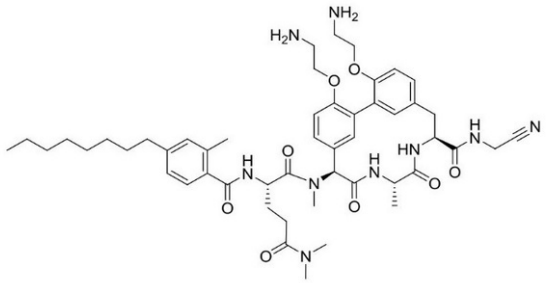
化合物４４３（トリフルオロ酢酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－ＧおよびＮ^2－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－Ｎ^4－メチル－Ｌ－アスパラギンから白色固形物として調製した。ｔ$_R$＝０．８１５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９６．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）　δ　７．２５－７．０１（ｍ，７Ｈ），６．８７（ｓ、１Ｈ），６．８０（ｓ、１Ｈ），６．２８（ｓ、１Ｈ），４．９５－４．７５（ｍ，３Ｈ），４．３５－４．２０（ｍ、４Ｈ），４．１８（ｓ、２Ｈ），３．３０－３．００（ｍ、８Ｈ），２．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ），２．６９（ｓ、３Ｈ），２．６２－２．５９（ｍ、２Ｈ），２．４１（ｓ、３Ｈ），１．６０（ｂｒ　ｓ、２Ｈ），１．４５－１．２９（ｍ，１３Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１７７４】

実施例２４４：化合物４４４の合成

【１７７５】

【化３１８】



【１７７６】

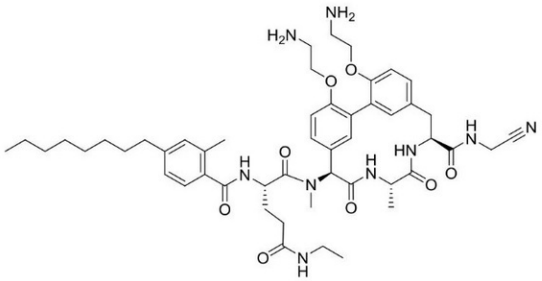
化合物４４４（ギ酸塩）を、実施例２４３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｇから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８１５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９６．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５４（ｂｒ ｓ、１Ｈ），７．３１－７．２９（ｍ、２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．０８－７．０４（ｍ，３Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｓ、１Ｈ），６．４８（ｓ、１Ｈ），５．０８－５．０４（ｍ、１Ｈ），４．７９－４．７６（ｍ、２Ｈ），４．１９－４．１２（ｍ，６Ｈ），３．３１－３．３０（ｍ、１Ｈ），３．１５－３．０６（ｍ、４Ｈ），３．０５（ｓ、３Ｈ），３．０１（ｓ、３Ｈ），２．９２（ｓ、３Ｈ），２．６５－２．５１（ｍ，３Ｈ），２．３７（ｓ、３Ｈ），２．２４－２．１７（ｍ、１Ｈ），２．０３－１．９８（ｍ、１Ｈ），１．６０－１．５８（ｍ、２Ｈ），１．３５－１．２９（ｍ，１５Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１７７７】

実施例２４５：化合物４４５の合成

【１７７８】

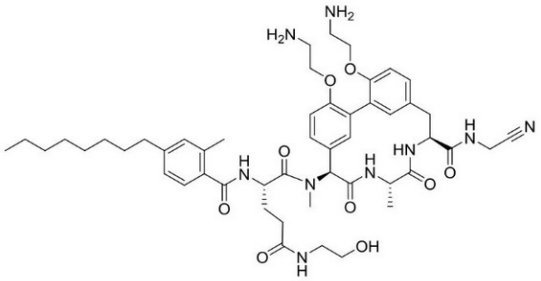
【化３１９】



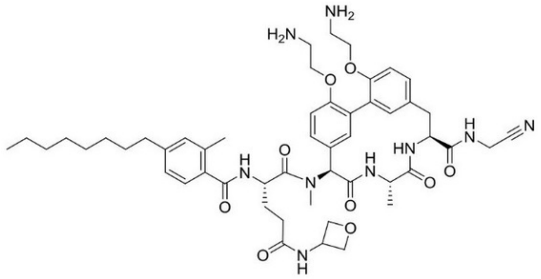
【１７７９】

化合物４４５（ギ酸塩）を、実施例２４３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｇから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８１４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２４．７；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．５１（ｂｒ ｓ、１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．０５（ｍ，３Ｈ），６．８９（ｓ、１Ｈ），６．８１（ｓ、１Ｈ），６．４４（ｓ、１Ｈ），５．００－４．７５（ｍ，３Ｈ），４．２５－４．１５（ｍ、４Ｈ），４．２０（ｓ、２Ｈ），３．２１－３．１８（ｍ，６Ｈ），２．９９（ｓ、３Ｈ），２．６１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４１－２．３５（ｍ、１Ｈ），２．０４－１．９２（ｍ、１Ｈ），１．６１（ｂｒ ｓ、２Ｈ），１．３９－１．２５（ｍ，１４Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１７８０】
実施例２４６：化合物４４６の合成
【１７８１】
【化３２０】



【１７８２】
化合物４４６（ギ酸塩）を、実施例２４３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｇから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９４０．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ８．４８（ｂｒ ｓ、２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．０５－７．１１（ｍ，３Ｈ），６．８９（ｂｒ ｓ、１Ｈ），６．８１（ｂｒ ｓ、１Ｈ），６．４０（ｓ、１Ｈ），５．０１－４．９７（ｍ、１Ｈ），４．８０－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．２６－４．１６（ｍ，６Ｈ），３．５７（ｔ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．２１－３．１４（ｍ、４Ｈ），２．９８（ｓ、３Ｈ），２．６０（ｔ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．４５－２．３７（ｓ，５Ｈ），２．２９－２．１９（ｍ、２Ｈ），２．０５－１．９３（ｍ、２Ｈ），１．６３－１．５７（ｍ、２Ｈ），１．４４－１．２２（ｍ，１５Ｈ），０．９２－０．８５（ｍ，３Ｈ）。
【１７８３】
実施例２４７：化合物４４７の合成
【１７８４】
【化３２１】



【１７８５】
化合物４４７（トリフルオロ酢酸塩）を、実施例２４３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｇから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７８２分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝９７４．７；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ ７．３０－７．２４（ｍ、２Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．０３－７．０１（ｍ，３Ｈ），６．８２（ｓ、１Ｈ），６．６７（ｂｒ ｓ、１Ｈ），６．５０（ｂｒ ｓ、１Ｈ），５．０７－５．０３（ｍ、１Ｈ），４．７８－４．７３（ｍ、２Ｈ），４．３４－４．２９（ｍ、１Ｈ），４．２３－４．１９（ｍ，３Ｈ），４．１２－４．０７（ｍ、４Ｈ），４．００－３．９５（ｍ、１Ｈ），３．６２－３．５３（ｍ、２Ｈ），３．

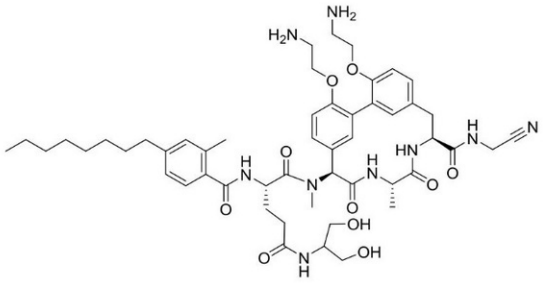
１３－３．０６（ｍ、１Ｈ），２．９８－２．８２（ｍ，７Ｈ），２．５３－２．５１（ｍ，３Ｈ），２．３５（ｂｒ　ｓ、３Ｈ），２．２８－２．２４（ｍ、１Ｈ），２．１５－２．００（ｍ、１Ｈ），１．６３－１．４８（ｍ、２Ｈ），１．３４－１．２３　ｍ，１５Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，３Ｈ）。

【１７８６】

実施例２４８：化合物４４８の合成

【１７８７】

【化３２２】



【１７８８】

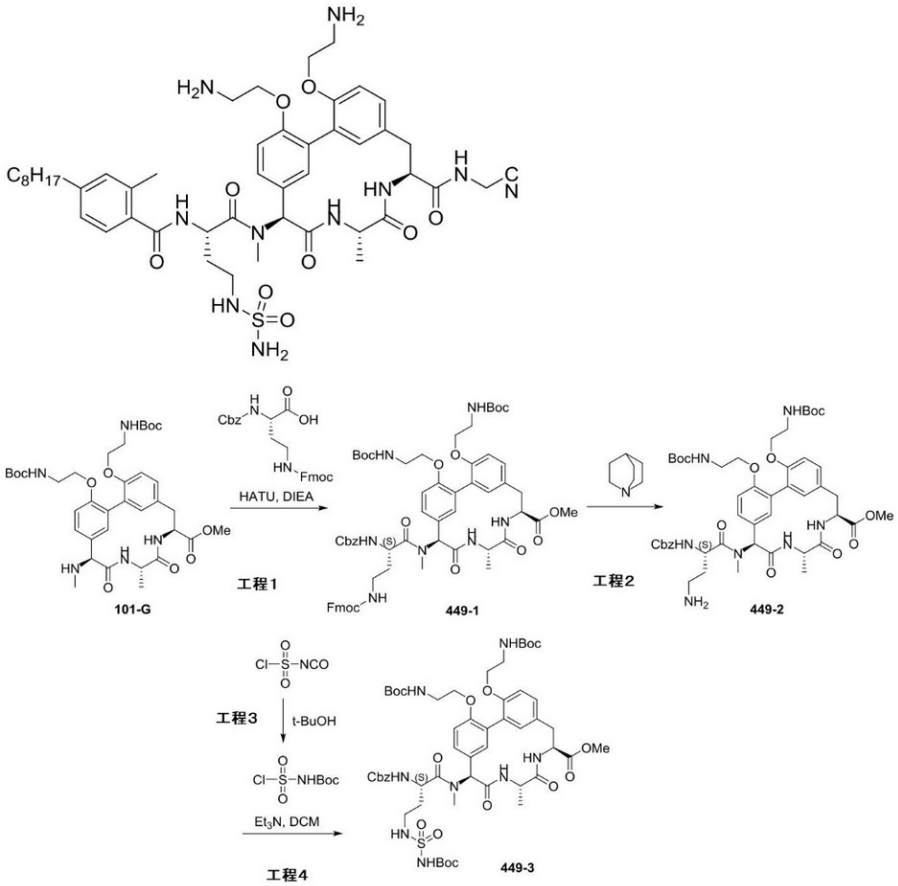
化合物４４８（トリフルオロ酢酸塩）を、実施例２４３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物１０１－Ｇから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７９４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９７１．２；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　７．３３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ），７．０４－７．０２（ｍ，３Ｈ），６．８４－６．８３（ｍ、１Ｈ），６．６９（ｓ、１Ｈ），６．４８（ｓ、１Ｈ），５．０４－５．０１（ｍ、１Ｈ），４．７７－４．７５（ｍ、２Ｈ），４．１９（ｓ、２Ｈ），４．１２－３．９０（ｍ，５Ｈ），３．６３－３．５９（ｍ，３Ｈ），３．２５－３．２７（ｍ、１Ｈ）　３．１４－３．０７（ｍ、１Ｈ），２．９８－２．８９（ｍ，６Ｈ），２．５５－２．４１（ｍ、４Ｈ），２．３６（ｂｒ　ｓ、３Ｈ），２．２６－２．１７（ｍ、１Ｈ），２．０３－２．０２（ｍ、１Ｈ），１．６４－１．５３（ｍ、２Ｈ），１．３６－１．２９（ｍ，１５Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１７８９】

実施例２４９：化合物４４９の合成

【１７９０】

【化３２３】



【１７９１】

工程１：典型的なアミドカップリング（ＨＡＴＵ／ＤＩＥＡ、実施例Ｅに記載）を、化合物１０１－Ｇ（５００ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－４－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ブタン酸（３３２ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）を適用して、白色固形物として化合物４４９－１（４００ｍｇ、４９％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０３９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１１７０．４。

【１７９２】

工程２：ＤＣＭ（８ｍＬ）中の化合物４４９－１（１５０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）およびキヌクリジン（４３ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の溶液を２５℃で２４時間撹拌した。揮発物を濃縮し、および、残留物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ中の１０％のメタノールで溶出、Ｒｆ＝０．２）によって精製することで、白色固形物として化合物４４９－２（９０ｍｇ、７４．１％の収率）を得た。

【１７９３】

工程３：ＤＣＭ（１２ｍＬ）中のｔ－ＢｕＯＨ（１．８６ｍＬ、１９．５ｍｍｏｌ）の撹拌された溶液に、サルファーイソシアナチド酸クロリド（ｓｕｌｆｕｒｉｓｏｃｙａｎａｔｉｄｉｃ）（１．４１ｍＬ、１５．０ｍｍｏｌ）を液滴で１０分にわたって加えた。その反応混合物を、撹拌しながら２５℃まで徐々に温め、同じ温度で０．５時間撹拌した。溶媒を３分の１の体積に真空内で濃縮し、および、フラスコを０℃の槽に戻し、その中で生成物が溶液から沈殿し始めた。濾過後、生成物をヘキサンで洗浄し、オーブンで乾燥させることで、無色固体としてｔｅｒｔ－ブチル（クロロスルホニル）カルバマート（１．８ｇ、５５．６％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ８．４５（ｂｒ ｓ、１Ｈ）、１．５６（ｓ、９Ｈ）。

【１７９４】

工程４：ＤＣＭ（５ｍｌ）中の化合物４４９－２（９０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、ｔ

ｅｒｔ－ブチル（クロロスルホニル）カルバマート（８２ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、およびＥｔ３Ｎ（５３μＬ、０．３８ｍｍｏｌ）の溶液を２５℃で１６時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、および、残留物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ中の５％のメタノールで溶出、Ｒｆ＝０．５）によって精製することで、白色固形物として化合物４４９－３（７０ｍｇ、６５．４％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９４７分、［Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ］$^+$＝１０２７．１。

【１７９５】

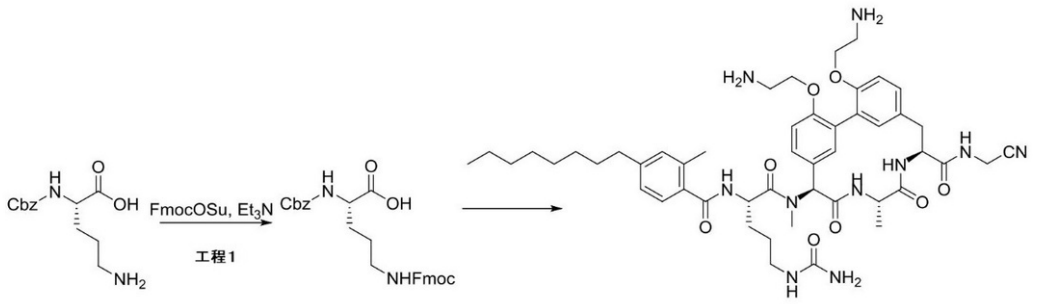
化合物４４９（ギ酸塩）を、実施例Ｇ．ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）に記載されるものと同様の方法を利用することによって、化合物４４９－３から白色固形物として調製した：t_R＝０．７１０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９４８．１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．４９（ｂｒ　ｓ、３Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２８（ｍ、１Ｈ），７．２８－７．２０（ｍ、１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－７．０２（ｍ，３Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝２．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝２．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｓ、１Ｈ），５．１４－５．０７（ｍ、１Ｈ），４．７９－４．７３（ｍ、２Ｈ），４．２９－４．１１（ｍ，６Ｈ），３．３８－３．３２（ｍ、２Ｈ），３．２６－３．０８（ｍ，６Ｈ），２．９９（ｓ、３Ｈ），２．６４－２．５５（ｍ、２Ｈ），２．４１（ｓ、３Ｈ），２．２２－２．１０（ｍ、２Ｈ），２．０４－１．９０（ｍ、２Ｈ），１．６５－１．５６（ｍ、２Ｈ），１．４５－１．２２（ｍ，１１Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１７９６】

実施例２５０：化合物４５０の合成

【１７９７】

【化３２４】



【１７９８】

工程１：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２０ｍＬ、ｖ／ｖ＝１／１）中の（Ｓ）－５－アミノ－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ペンタン酸（５００ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）、ＦｍｏｃＯＳｕ（９５０ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ）、およびＥｔ$_3$Ｎ（０．５２ｍＬ、３．７６ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１８時間撹拌した。その後、反応混合物を１Ｎ　ＫＨＳＯ$_4$およびブライン（各々２０ｍＬ）の溶液により洗浄し、有機質層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、真空内で濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマドグラフィーを介して精製して、ＤＣＭ中の５％のＭｅＯＨにより溶出して、白色固形物として（Ｓ）－５－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ペンタン酸（７００ｍｇ、７６．３％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８９１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８９．３。

【１７９９】

化合物４５０（ギ酸塩）を、実施例Ｐに記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物１０１－Ｇｇおよび（Ｓ）－５－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ペンタン酸から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R

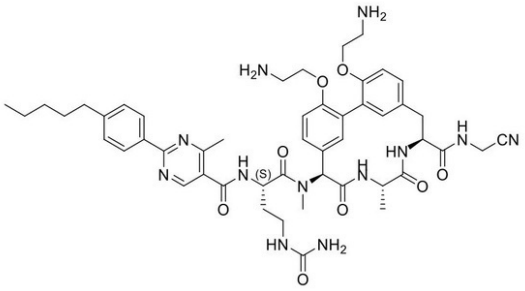
＝０．７０５分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９２５．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$） δ８．５１（ｂｒ ｓ，２Ｈ），７．３５－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２０（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．０４（ｍ，３Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｓ，１Ｈ），４．７９－４．７３（ｍ，３Ｈ），４．２５－４．１３（ｍ，６Ｈ），３．２６－３．０８（ｍ，８Ｈ），２．９７（ｓ，３Ｈ），２．６０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．９８－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．６７（ｍ，４Ｈ），１．６３－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．３７－１．２４（ｍ，１１Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８００】

実施例２５１：化合物４５１の合成

【１８０１】

【化３２５】



【１８０２】

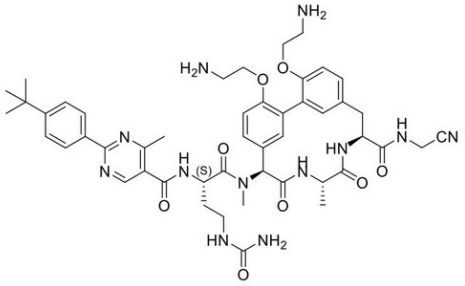
化合物４５１（ギ酸塩）を、実施例Ｐに記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物１０１－Ｇから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．７７６分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９４７．８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$） δ８．７８（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｂｒ ｓ，２Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３７－７．２６（ｍ，３Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．０２（ｍ，２Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），６．６２（ｂｒ ｓ，２Ｈ），５．０５－５．０３（ｍ，１Ｈ），４．７７－４．７３（ｍ，２Ｈ），４．３６－４．１５（ｍ，４Ｈ），４．２９（ｓ，２Ｈ），３．３７－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．０５（ｍ，７Ｈ），２．９９（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．１６－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．４７－１．３２（ｍ，７Ｈ），０．９３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８０３】

実施例２５２：化合物４５２の合成

【１８０４】

【化３２６】



【１８０５】

化合物４５２（ギ酸塩）を、実施例Ｐに記載されるものと同様の方法を利用することに

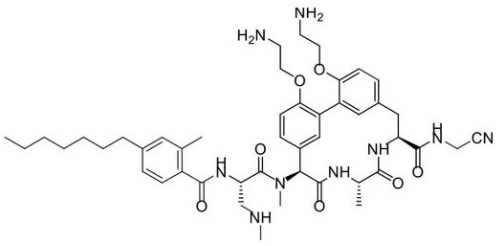
より、化合物１０１－Ｇから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３３．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．７８（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．００（ｍ，２Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），６．６０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），５．０４－５．０１（ｍ，１Ｈ），４．７７－４．７３（ｍ，２Ｈ），４．３４－４．１８（ｍ，４Ｈ），４．２２（ｓ，２Ｈ），３．３７－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．０５（ｍ，７Ｈ），２．９９（ｓ，３Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．１６－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８０６】

実施例２５３：化合物４５３の合成

【１８０７】

【化３２７】



【１８０８】

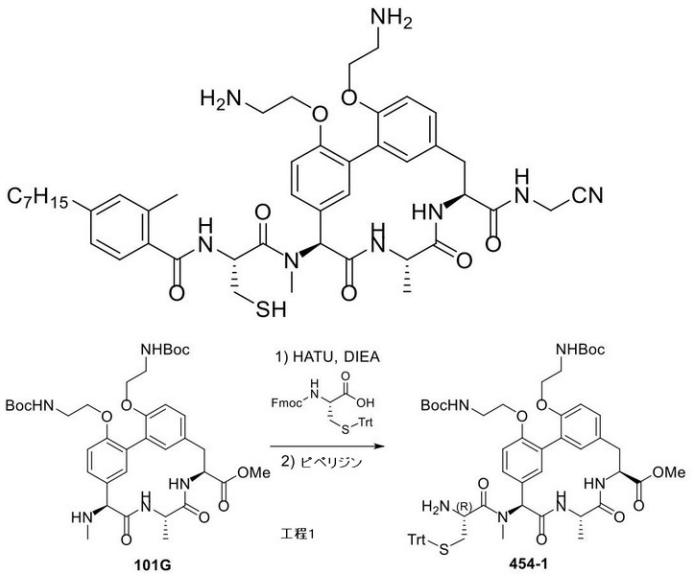
化合物４５３（ギ酸塩）を、実施例５３と実施例Ｑに記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物１０１－Ｇからの白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６２７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８５４．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．４５（ｂｒ　ｓ，５Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．０９（ｍ，３Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），６．２６（ｓ，１Ｈ），５．３１－５．２９（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．７６（ｍ，２Ｈ），４．２５－４．２０（ｍ，４Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．６１－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１７（ｍ，６Ｈ），２．８８（ｓ，３Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．６４－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），１．６４－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．３４－１．２９（ｍ，１１Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８０９】

実施例２５４：化合物４５４の合成

【１８１０】

【化３２８】



【１８１１】

工程１：化合物１０１ＧおよびＮ－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｓ－トリチル－Ｌ－システインでの典型的なアミドカップリング（実施例Ｅに記載される、ＨＡＴＵ／ＤＩＥＡ）、その後にＦｍｏｃ除去（ピペリジンによる）を行うことにより、白色固形物として化合物４５４－１を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７９３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０５９．６。

【１８１２】

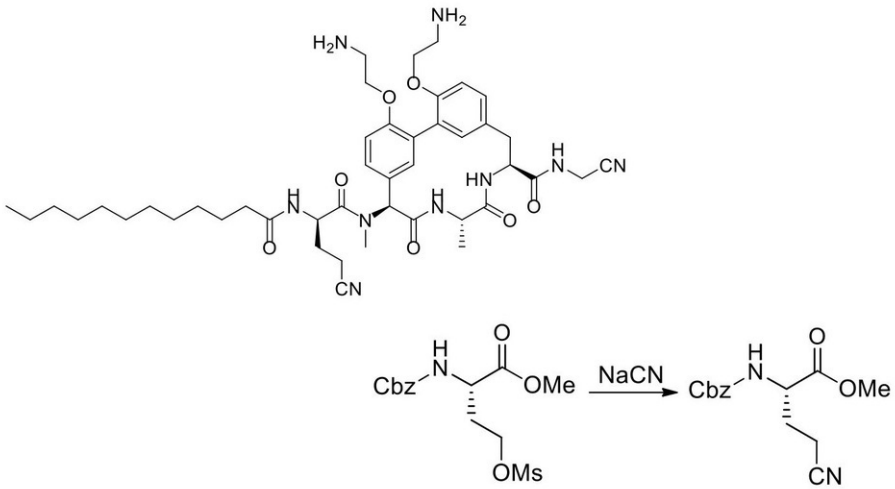
化合物４５４（ギ酸塩）を、実施例Ｇに記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物４５４－１から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８０５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８５７．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．４９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４５－７．００（ｍ，７Ｈ），６．８９（ｓ，２Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），６．３７（ｓ，１Ｈ），５．１５－５．０５（ｍ，１Ｈ），４．７５－４．７０（ｍ，２Ｈ），４．３０－４．０５（ｍ，６Ｈ），３．２５－２．９０（ｍ，９Ｈ），２．８２－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．６１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），１．７０－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．２０（ｍ，１１Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８１３】

実施例２５５：化合物４５５の合成

【１８１４】

【化３２９】



【１８１５】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－ヒドロキシブタノアート（４００ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でＮａＣＮ（６２ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を撹拌しながら７５℃に温め、同じ温度で２時間撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）によって取り上げ、これをブライン（４０ｍＬ）によって洗浄した。有機質層をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮し、残留物を分取－ＴＬＣによって精製して、無色の油として（Ｓ）－メチル２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－シアノブタノアート（２１０ｍｇ、６５．６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７７９、Ｍ＋Na^+＝２９８．９。

【１８１６】

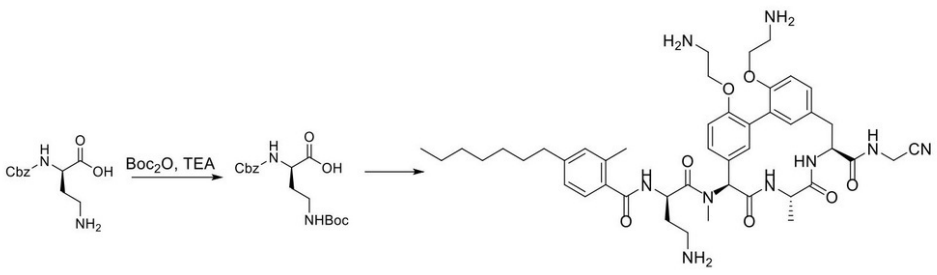
化合物４５５－ジアステレオマー混合物（ギ酸塩）を、前述の方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８１４、$[M+H]^+$＝８３０．４。化合物４５５（ギ酸塩）を、単一の未知の立体異性体として分離した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９６分、$[M+H]^+$＝８３０．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．４５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．３２－７．１１（ｍ，４Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），６．２７（ｓ，１Ｈ），５．１３－４．７８（ｍ，３Ｈ），４．２７－４．２０（ｍ，４Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），３．２３－３．１９（ｍ，４Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ），２．７０－２．５３（ｍ，３Ｈ），２．３４－１．９９（ｍ，４Ｈ），１．７０－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．３１（ｍ，２３Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８１７】

実施例２５６：化合物４５６の合成

【１８１８】

【化３３０】



【１８１９】

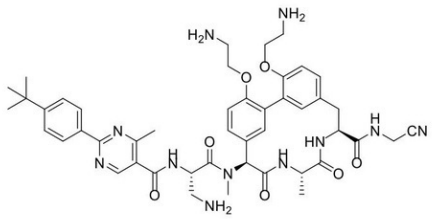
化合物４５６（トリフルオロ酢酸塩）を、実施例Ｇに記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物１０１－Ｇから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８５４．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ７．４０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．０８（ｍ，５Ｈ），６．９０－６．８０（ｍ，３Ｈ），６．２９（ｓ，１Ｈ），４．８５－４．７６（ｍ，３Ｈ），４．３０－４．２０（ｍ，４Ｈ），４．１８（ｓ，２Ｈ），３．３１－３．０５（ｍ，８Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ），２．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．００（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３４－１．２９（ｍ，１１Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８２０】

実施例２５７：化合物４５７の合成

【１８２１】

【化３３１】



【１８２２】

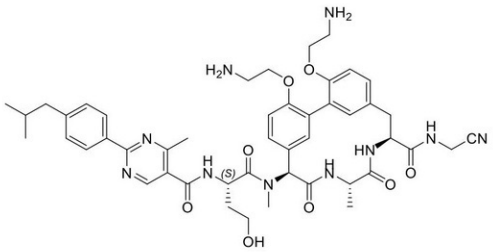
化合物４５７（ギ酸塩）を、実施例Ｇに記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物１０１－Ｌから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６０１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７６．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．８６（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．１８（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），６．３３（ｓ，１Ｈ），５．３５－５．３４（ｍ，１Ｈ），４．９０－４．８１（ｍ，２Ｈ），４．２８－４．２０（ｍ，６Ｈ），３．５２－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．４８－３．３１（ｍ，７Ｈ），３．３０－３．２４（ｍ，２Ｈ），２．９１（ｓ，３Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８２３】

実施例２５８：化合物４５８の合成

【１８２４】

【化３３２】



【１８２５】

化合物４５８（ギ酸塩）を、実施例Ｒに記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物１０１－Ｇから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９１．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．７２（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１８

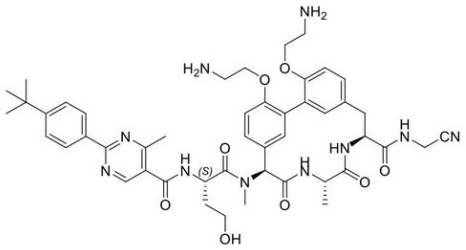
（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３３－７．１８（ｍ，４Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），５．２３－５．１８（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．７３（ｍ，２Ｈ），４．３５－４．１８（ｍ，６Ｈ），３．７６（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２５－３．００（ｍ，６Ｈ），３．０３（ｓ，３Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），２．５７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．２２－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，６Ｈ）。

【１８２６】

実施例２５９：化合物４５９の合成

【１８２７】

【化３３３】



【１８２８】

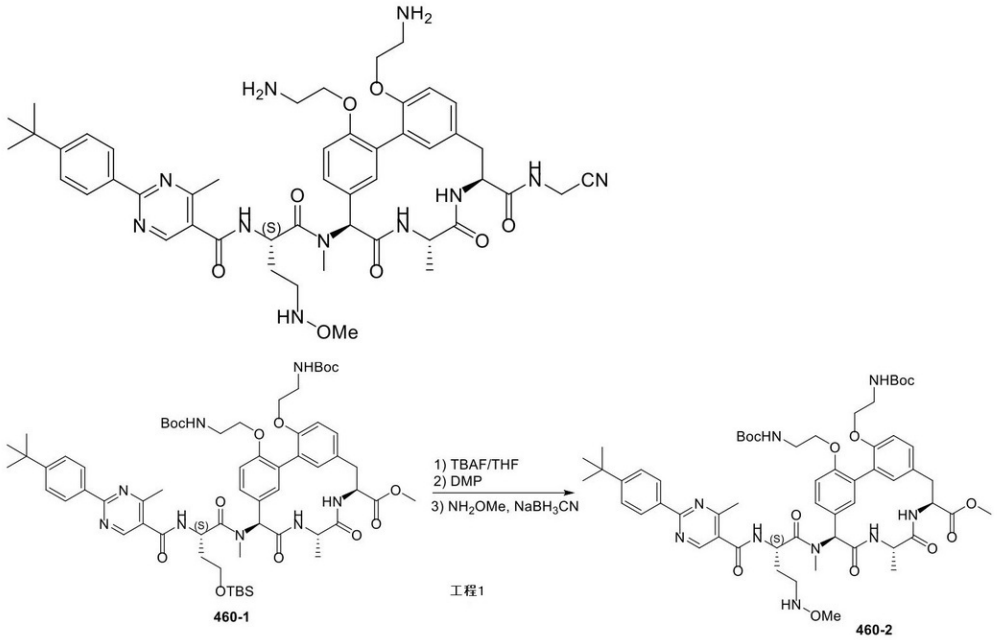
化合物４５９（ギ酸塩）を、実施例Ｒに記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物１０１－Ｇから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９１．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．７１（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），６．５４（ｓ，１Ｈ），５．２１－５．１５（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．８０（ｍ，１Ｈ），４．７４－４．６９（ｍ，１Ｈ），４．３９－４．１５（ｍ，４Ｈ），４．２２（ｓ，２Ｈ），３．７６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３５－２．９０（ｍ，６Ｈ），３．０３（ｓ，３Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．１６－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８２９】

実施例２６０：化合物４６０の合成

【１８３０】

【化３３４】



【１８３１】

工程１：化合物４６０－１（実施例２５９に記載される）から出発し、ＴＢＳ脱保護、ＤＭＰ酸化、および還元アミノ化を適用し、白色固形物として化合物４６０－２を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８７２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０９６．６。

【１８３２】

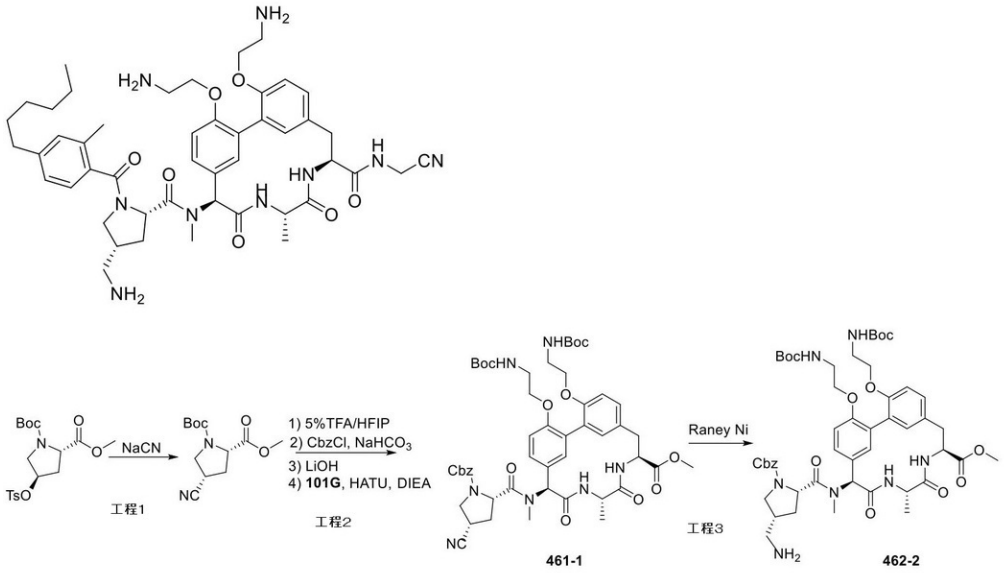
化合物４６０（ギ酸塩）を、実施例Ｇに記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物４６０－２から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６３３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２０．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｂｒｓ，３Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３１－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｂｒｓ，２Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），５．１８－５．１５（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．７５（ｍ，２Ｈ），４．７３－４．６７（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．１５（ｍ，３Ｈ），４．２５（ｓ，３Ｈ），３．５４－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．２３（ｍ，３Ｈ），３．１３－２．９０（ｍ，４Ｈ），３．０５（ｓ，３Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），２．２２－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８３３】

実施例２６１：化合物４６１の合成

【１８３４】

【化３３５】



【１８３５】

工程１：ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－（トシルオキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボン酸（１．０ｇ、２．５ｍｍｏｌ）およびシアン化ナトリウム（３２０ｍｇ、６．５３ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で５時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（１２０ｍＬ）で希釈し、ブライン（６０ｍＬ×３）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮し、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテル中の１０％のＥｔＯＡｃにより溶出して、白色固形物として１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－シアノピロリジン－１，２－ジカルボン酸（３００ｍｇ、４７％の収率）を得た。

【１８３６】

工程２：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－シアノピロリジン－１，２－ジカルボン酸から出発し、典型的なＢｏｃ除去、Ｃｂｚ保護、エステル加水分解、および１０１Ｇでのアミドカップリング（実施例４および７に記載されるものと同様の手順を使用）を適用して、白色固形物として化合物４６１－１を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９２５分、$[M+H-Boc]^+$＝８７０．５。

【１８３７】

工程３：　ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の化合物４６１－１（１５５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）およびニッケル（６６．６ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、アンモニアを一滴加え、混合物をH_2（１５ｐｓｉ）の下、２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。結果として生じる残留物を分取－ＴＬＣ（ＤＣＭ中の１０％のＭｅＯＨにより溶出、Ｒｆ＝０．１５）によって精製することで、白色固形物として化合物４６１－２（１２０ｍｇ、７７％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１９分、$[M+H]^+$＝９７４．８。

【１８３８】

化合物４６１（ギ酸塩）を、前述の方法を利用することにより、化合物４６１－２から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１７分、$[M+H]^+$＝８６６．７；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．４５（ｓ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．０８（ｍ，６Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），６．４０（ｓ，１Ｈ），５．１１－５．０８（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．７０（ｍ，２Ｈ），４．２３－４．１５（ｍ，４Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．６２－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．４７（ｂｒｓ，１Ｈ），３．１９－３．１４（ｍ，３Ｈ），３．０５－２．９８（ｍ，４Ｈ），２．

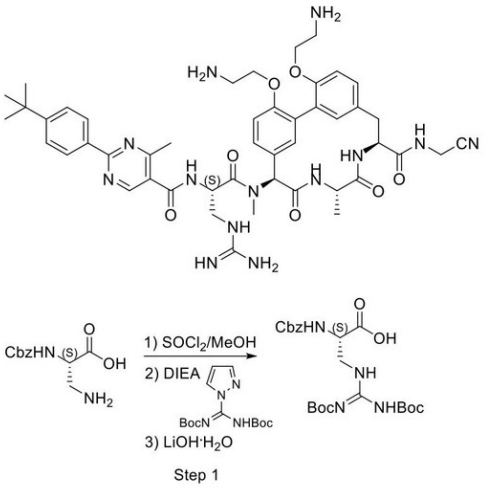
９５（ｓ，３Ｈ），２．７４－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．６３－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），１．８１－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．３６－１．３３（ｍ，９Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８３９】

実施例２６２：化合物４６２の合成

【１８４０】

【化３３６】



【１８４１】

工程１：（Ｓ）－３－アミノ－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸、メチルエステル形成（実施例Ｍに記載されるような）、グアニジン形成（実施例２４１に記載されるような）、およびエステル加水分解（実施例Ｇに記載されるような）から出発し、（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－（２，３－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジノ）プロパン酸を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９０７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８１．２。

【１８４２】

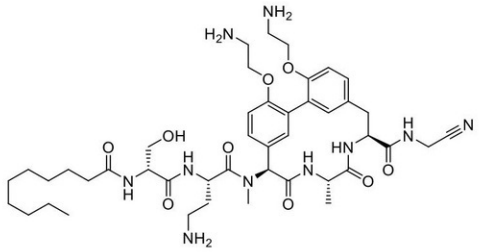
化合物４６２（ギ酸塩）を、以前に開示した方法を利用することにより、化合物１０１Ｇおよび（Ｓ）－２－（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－（２，３－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジノ）プロパン酸からの白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６０２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１８．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．７７（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），６．４０（ｓ，１Ｈ），５．２８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．８２－４．７５（ｍ，２Ｈ），４．２５－４．１８（ｍ，４Ｈ），４．２０（ｓ，２Ｈ），３．７９－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．０８（ｍ，５Ｈ），２．９３（ｓ，３Ｈ），２．７６－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８４３】

実施例２６３：化合物４６３の合成

【１８４４】

【化３３７】



【１８４５】

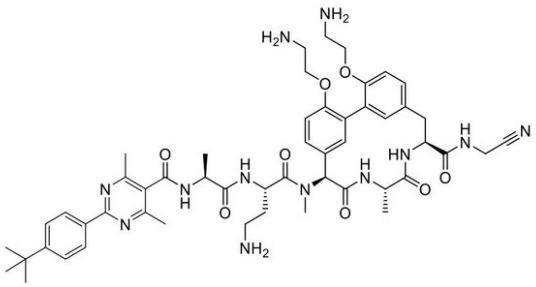
化合物４６３（ギ酸塩）を、実施例Ｓと実施例７に記載されるものと同様の方法を利用することにより、白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５７６分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝９０２．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５２（ｂｒｓ，２Ｈ），７．３０－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），６．２６（ｓ，１Ｈ），５．０５－４．７０（ｍ，２Ｈ），４．４０－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１０（ｍ，６Ｈ），３．８５－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．００（ｍ，８Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．２５（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．２０（ｍ，１５Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８４６】

実施例２６４：化合物４６４の合成

【１８４７】

【化３３８】



【１８４８】

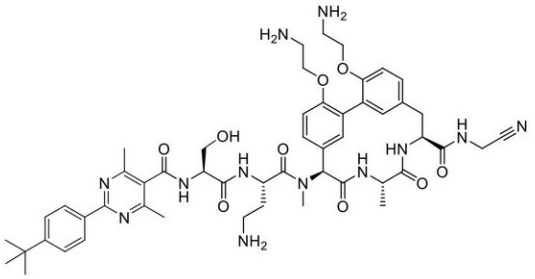
化合物４６４を、実施例Ｓと実施例７に記載されるものと同様の方法を利用することにより、白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９７５．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）δ８．３３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），５．１０－４．８１（ｍ，３Ｈ），４．５６（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１８（ｂｒｓ，４Ｈ），４．２０（ｓ，２Ｈ），３．３５－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．０７（ｍ，７Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），２．５８（ｓ，６Ｈ），２．２９－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８４９】

実施例２６５：化合物４６５の合成

【１８５０】

【化３３９】



【１８５１】

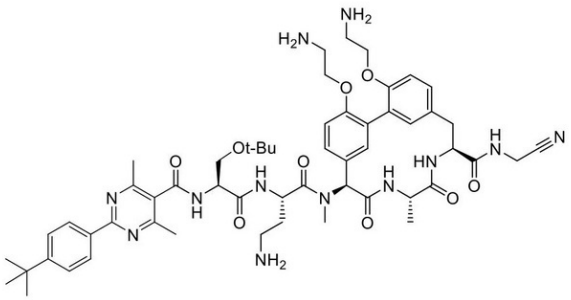
化合物４６５を、実施例Ｓおよび実施例７に記載されるものと同様の方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６２５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９９１．８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．３４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），５．１５－４．５９（ｍ，４Ｈ），４．２７－４．１７（ｍ，４Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２６－３．０１（ｍ，８Ｈ），２．８７（ｓ，３Ｈ），２．６０（ｓ，６Ｈ），２．２８－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８５２】

実施例２６６：化合物４６６の合成

【１８５３】

【化３４０】



【１８５４】

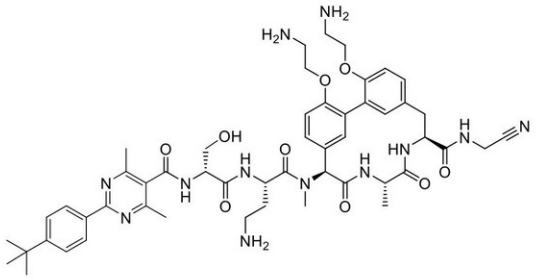
化合物４６６を、実施例Ｓおよび実施例７に記載されるものと同様の方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６６３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０４７．８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５０（ｂｒｓ，２Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３２－７．１９（ｍ，２Ｈ），７．１９－７．０３（ｍ，２Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），５．２８－４．７０（ｍ，４Ｈ），４．２５－４．０８（ｍ，４Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．７５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．４２－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．０９（ｍ，１０Ｈ），２．８８（ｓ，３Ｈ），２．５９（ｓ，６Ｈ），２．３２－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．００（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２３（ｓ，９Ｈ）。

【１８５５】

実施例２６７：化合物４６７の合成

【１８５６】

【化３４１】



【１８５７】

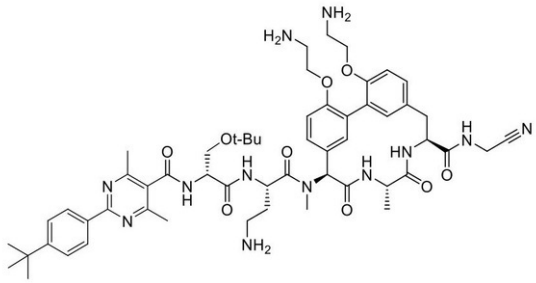
化合物４６７を、実施例Ｓおよび実施例７に記載されるものと同様の方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９９１．８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　８．５４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３６－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．１３－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），５．１４－４．６６（ｍ，４Ｈ），４．２１－４．０９（ｍ，４Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２４－３．０７（ｍ，８Ｈ），２．８７（ｓ，３Ｈ），２．５３（ｓ，６Ｈ），２．２６－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．３７－１．２９（ｍ，１２Ｈ）。

【１８５８】

実施例２６８：化合物４６８の合成

【１８５９】

【化３４２】



【１８６０】

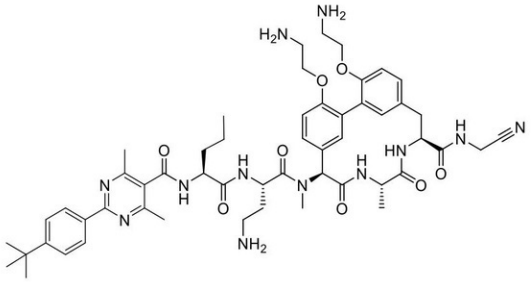
化合物４６８を、実施例Ｓおよび実施例７に記載されるものと同様の方法を利用して調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０４７．８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３１－７．０１（ｍ，５Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），６．３７（ｓ，１Ｈ），５．１０－４．７１（ｍ，４Ｈ），４．３１－４．１２（ｍ，６Ｈ），３．８０－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．１０－２．９０（ｍ，８Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），２．５３（ｓ，６Ｈ），２．２３－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．０４－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．２４（ｓ，９Ｈ）。

【１８６１】

実施例２６９：化合物４６９の合成

【１８６２】

【化３４３】



【１８６３】

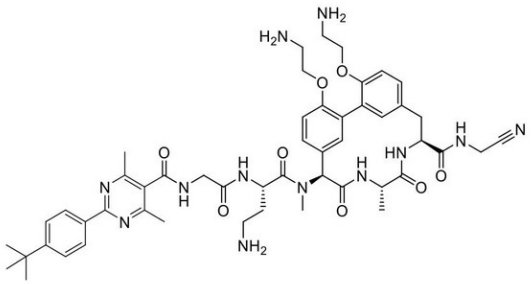
化合物４６９（ギ酸塩）を、実施例Ｓと実施例７に記載されるものと同様の方法を利用することにより、白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４４分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝１０２５．７；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．４８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３２－６．８２（ｍ，６Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），５．１０－４．７９（ｍ，４Ｈ），４．２５－４．１８（ｍ，６Ｈ），３．１７－３．１６（ｍ，９Ｈ），２．９３－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．５８（ｓ，６Ｈ），２．２４－２．００（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．３７（ｍ，１４Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８６４】

実施例２７０：化合物４７０の合成

【１８６５】

【化３４４】



【１８６６】

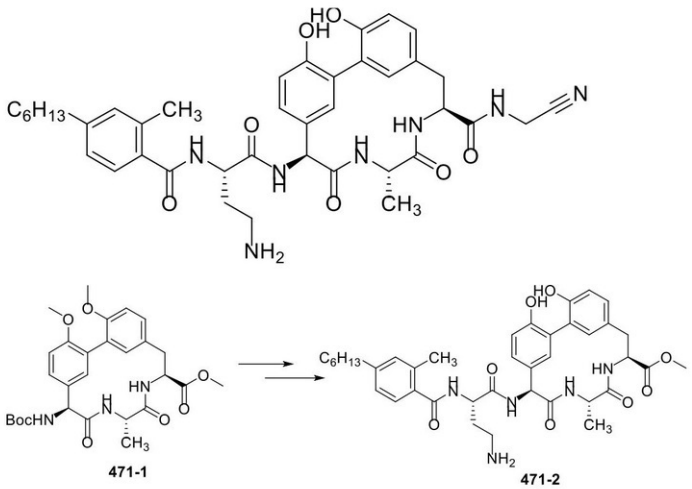
化合物４７０（ギ酸塩）を、実施例Ｓと実施例７に記載されるものと同様の方法を利用することにより、白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６２５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９６１．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．２１（ｍ，２Ｈ），７．１７－７．０６（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），５．１１－４．８０（ｍ，４Ｈ），４．２２－４．１０（ｍ，７Ｈ），３．５１－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．００（ｍ，７Ｈ），２．８８（ｓ，３Ｈ），２．６１（ｓ，６Ｈ），２．３２－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．００（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８６７】

実施例２７１：化合物４７１の合成

【１８６８】

【化３４５】



【１８６９】

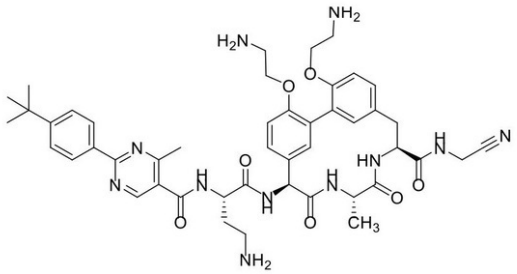
（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）酢酸の代わりに（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）酢酸から出発して、化合物４７１－１を、実施例Ｃに記載されるものと同様の方法を利用して白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８２８分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝５６４．２。化合物４７１－２を、実施例Ｏに記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物４７１－１からの白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７１６．３。化合物４７１－２から出発して、典型的なBoc_2O保護（実施例６に記載されるようなBoc_2O、Et_3N）、エステル加水分解（実施例Ｇに記載されるようなＬｉＯＨ、ＴＨＦ／H_2O）、アミドカップリング（実施例Ｇに記載されるようなＨＡＴＵ／ＤＩＥＡ）、およびＢｏｃ除去（実施例Ｇに記載されるようなＴＦＡ／ＨＦＩＰ）条件を適用して、白色固形物として化合物４７１（ギ酸塩）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７４１．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ９．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．８５－８．７０（ｍ，２Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－６．９０（ｍ，６Ｈ），６．６３（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．６６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９０－４．８０（ｍ，１Ｈ），４．６５－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．５０（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．００－２．８５（ｍ，４Ｈ），２．６０－２．５０（ｍ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．００（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．３０－１．１５（ｍ，９Ｈ），０．８５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８７０】

実施例２７２：化合物４７２の合成

【１８７１】

【化３４６】



【１８７２】

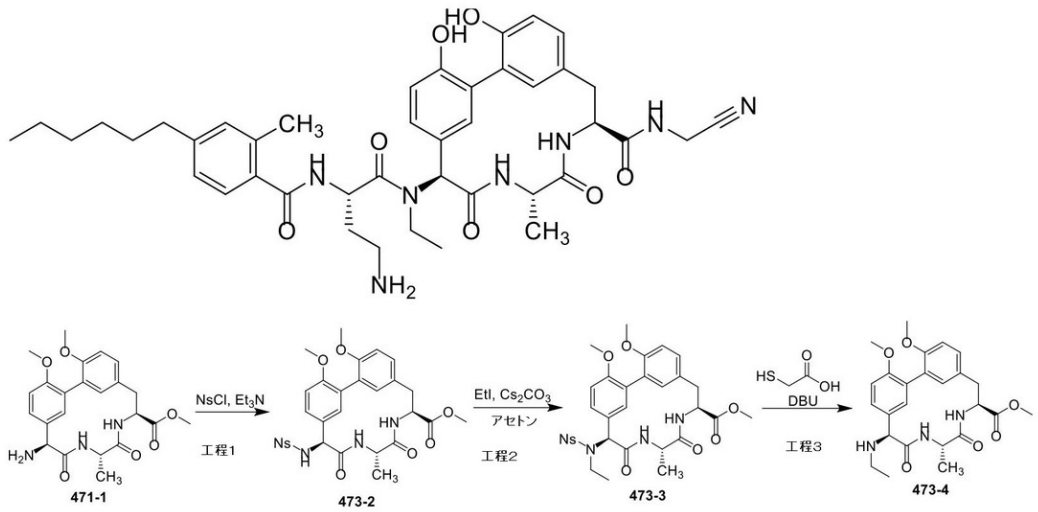
化合物４７２（ギ酸塩）を、実施例Ｄおよび実施例Ｇに記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物４７１－１から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７６．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．８４（ｓ，１Ｈ），８．７８（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．３８－８．３６（ｍ，２Ｈ），７．５７－７．４９（ｍ，３Ｈ），７．３１－７．０６（ｍ，２Ｈ），７．０４－７．０２（ｍ，２Ｈ），６．８３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．８６（ｓ，１Ｈ），５．７６（ｓ，１Ｈ），４．７５－４．７０（ｍ，２Ｈ），４．５２－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１５（ｍ，６Ｈ），３．１９－３．０９（ｍ，７Ｈ），２．７２（ｓ，２Ｈ），２．６６（ｓ，２Ｈ），２．２５－２．００（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｂｒ　ｓ，１２Ｈ）。

【１８７３】

実施例２７３：化合物４７３の合成

【１８７４】

【化３４７】



【１８７５】

工程１：アセトニトリル（５ｍＬ）中の化合物４７１－１（３９０ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）および４－ニトロ－ベンゼンスルホニルクロリド（２５５ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で、Et_3N（０．３１ｍＬ、２．２１ｍｍｏｌ）を液滴で加えた。混合物を同じ温度で３時間撹拌した。沈殿物を集め、これをオーブンで乾燥して、黄色固形物として化合物４７３－２（５２０ｍｇ、９４％の収率）を得た。

【１８７６】

工程２：０℃でアセトン（１０ｍＬ）中の化合物４７３－２（５２０ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）およびヨウ化エチル（６５０ｍｇ、４．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（５７３ｍｇ、４．１５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を撹拌しながら徐々に２５℃にまで暖め

、同じ温度で１４時間撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物を酢酸エチル（１２０ｍＬ）で再溶解し、これをブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮し、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテル中の５０％の酢酸エチルにより溶出して、白色固形物として化合物４７３－３（４００ｍｇ、７３．６％の収率）を得た。

【１８７７】

工程３：アセトニトリル（５ｍＬ）中の化合物４７３－３（４００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、チオグリコール酸（０．２８ｍＬ、４．０３ｍｍｏｌ）、およびＤＢＵ（０．９２ｍＬ、６．１７ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で４時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で再溶解し、これをブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮し、残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテル中の６７％の酢酸エチルにより溶出して、白色固形物として化合物４７３－４（２６０ｍｇ、９１％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９８分、$[M+H]^+$＝４７０．５。

【１８７８】

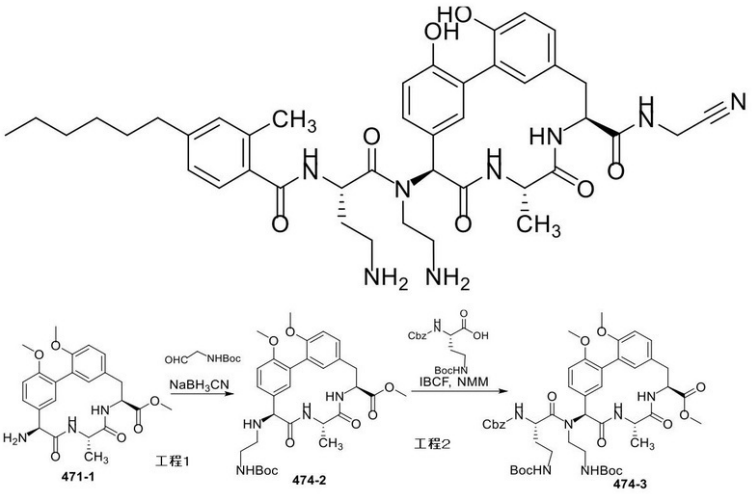
化合物４７３－４から出発して、化合物４７３（ギ酸塩）を、実施例２７１に記載されるものと同様の方法を利用して白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８１１分、$[M+H]^+$＝７６８．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０８－７．００（ｍ，４Ｈ），６．９９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．２８（ｓ，１Ｈ），５．１４（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．７７（ｍ，１Ｈ），４．６０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．１８（ｓ，２Ｈ），３．４０－３．２５（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．０８（ｍ，４Ｈ），２．６０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．００（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ，３Ｈ），１．３５－１．３２（ｍ，８Ｈ），０．９７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８７９】

実施例２７４：化合物４７４の合成

【１８８０】

【化３４８】



【１８８１】

工程１：ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の化合物４７１－１（４８０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔブチル（２－オキソエチル）カルバマート（１７３ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）、および酢酸（０．３ｍＬ）の溶液に、$NaBH_3CN$（７５ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を加え、結果として生じる溶液を２０℃で６時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、

残留物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で再溶解し、これをブライン（２×４０ｍＬ）で洗浄した。有機質層を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、残留物を分取－ＴＬＣによって精製し（石油エーテル中の５０％のＥｔＯＡｃにより溶出、Ｒｆ＝０．４）、白色固形物として化合物４７４－２（４４０ｍｇ、６９％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６１９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５８５．１。

【１８８２】

工程２：ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン酸（２００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）、Ｎ－メチルモルホリン（１１５ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、およびクロロギ酸イソブチル（６２ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の溶液を、－１０℃で１時間撹拌し、その後に化合物４７４－２（２３２ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を加えた。結果として生じた混合物を同じ温度で更に１時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残留物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）により再溶解し、これをブライン（２×３０ｍＬ）によって洗浄した。有機質層を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、残留物を分取－ＴＬＣによって精製し（石油エーテル中の５０％のＥｔＯＡｃにより溶出、Ｒｆ＝０．３）、白色固形物として化合物４７４－３（１３０ｍｇ、２５％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８３５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１９．６。

【１８８３】

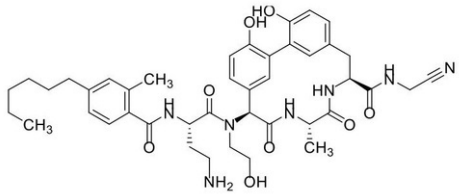
化合物４７４－３から出発して、化合物４７４（ギ酸塩）を、実施例２７１に記載されるものと同様の方法を利用して白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６６１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７８３．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５５（ｂｒ ｓ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．１８－７．０６（ｍ，４Ｈ），６．９６－６．８１（ｍ，１Ｈ），６．２９（ｓ，１Ｈ），５．９９（ｓ，１Ｈ），５．０９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．７８－４．７６（ｍ，２Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７８－３．４０（ｍ，４Ｈ），３．３５－３．０２（ｍ，４Ｈ），２．６１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．３７－１．３０（ｍ，９Ｈ），０．９１（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８８４】

実施例２７５：化合物４７５の合成

【１８８５】

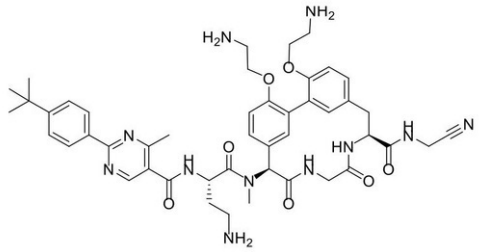
【化３４９】



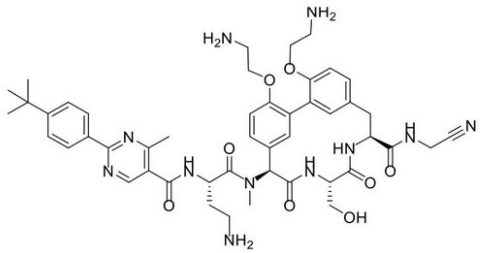
【１８８６】

化合物４７５（ギ酸塩）を、実施例２７４に記載されるものと同様の方法を利用して、白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８１４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７８４．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５４（ｂｒ ｓ，３Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．０１（ｍ，６Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．１５（ｓ，１Ｈ），５．００－４．７５（ｍ，３Ｈ），４．１８（ｓ，２Ｈ），３．８０－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．１０（ｍ，３Ｈ），３．０７－３．０１（ｍ，３Ｈ），２．６３－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．５０（ｍ，３Ｈ），１．３７－１．２７（ｍ，８Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８８７】
実施例２７６：化合物４７６の合成
【１８８８】
【化３５０】



【１８８９】
化合物４７６（ギ酸塩）を、実施例７に記載されるものと同様の方法を利用して、白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７６．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．７２（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．２０（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），６．６４（ｓ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），５．２２－５．１８（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．７０（ｍ，２Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３４－４．２２（ｍ，４Ｈ），４．２０（ｓ，２Ｈ），３．５９－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２５（ｍ，４Ｈ），３．１８－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．００－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）。
【１８９０】
実施例２７７：化合物４７７の合成
【１８９１】
【化３５１】



【１８９２】
化合物４７７（ギ酸塩）を、実施例７に記載されるものと同様の方法を利用して、白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０６．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．７２（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．１４（ｍ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），６．６６（ｓ，１Ｈ），６．５０（ｓ，１Ｈ），５．２０－５．１５（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．７５（ｍ，２Ｈ），４．２８－４．１４（ｍ，４Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．４３－３．３８（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．１３（ｍ，５Ｈ），３．０５－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．１６（

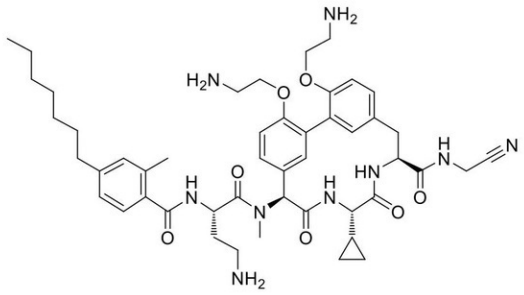
ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）。

【１８９３】

実施例２７８：化合物４７８の合成

【１８９４】

【化３５２】



【１８９５】

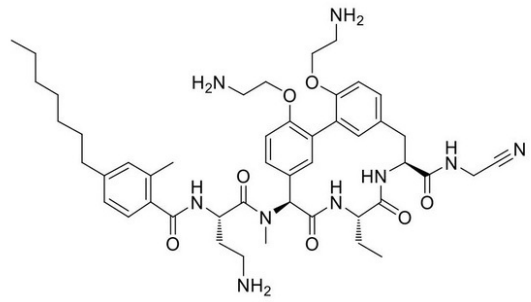
化合物４７８（ギ酸塩）を、実施例Ｇ（化合物１０１）に記載されるものと同様の方法を利用して、化合物１０５（実施例Ｕ）から調製し、白色固形物を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８８０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$） δ７．３４－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．０８（ｍ，３Ｈ），６．８２（ｄｄ，Ｊ＝９．８，２．４Ｈｚ，２Ｈ），６．３９（ｓ，１Ｈ），５．１５（ｄｄ，Ｊ＝７．９，５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２９－４．１９（ｍ，７Ｈ），３．３０（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．２４－３．１７（ｍ，５Ｈ），３．１６－３．０９（ｍ，２Ｈ），２．９３（ｓ，２Ｈ），２．６４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．３４－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．６３（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．３９－１．２８（ｍ，９Ｈ），１．２６－１．１９（ｍ，１Ｈ），０．９６－０．８８（ｍ，３Ｈ），０．５７－０．４９（ｍ，４Ｈ）。

【１８９６】

実施例２７９：化合物４７９の合成

【１８９７】

【化３５３】



【１８９８】

化合物４７９（ギ酸塩）を、実施例Ｇ（化合物１０１）に記載されるものと同様の方法を利用して調製し、白色固形物を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８６８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$） δ７．３７－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．０８（ｍ，３Ｈ），６．８８（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，２．４Ｈｚ，２Ｈ），６．３４（ｓ，１Ｈ），５．１５（ｄｄ，Ｊ＝７．８，５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９４（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．１９（ｍ，６Ｈ），３．２５（ｑ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，４Ｈ），３．１６

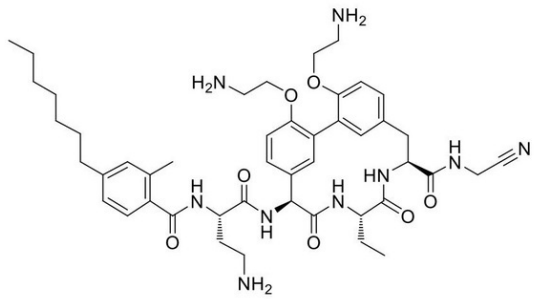
－３．０９（ｍ，２Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．６４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．３４－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．２９（ｍ，１０Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ），０．９５－０．８９（ｍ，２Ｈ）。

【１８９９】

実施例２８０：化合物４８０の合成

【１９００】

【化３５４】



【１９０１】

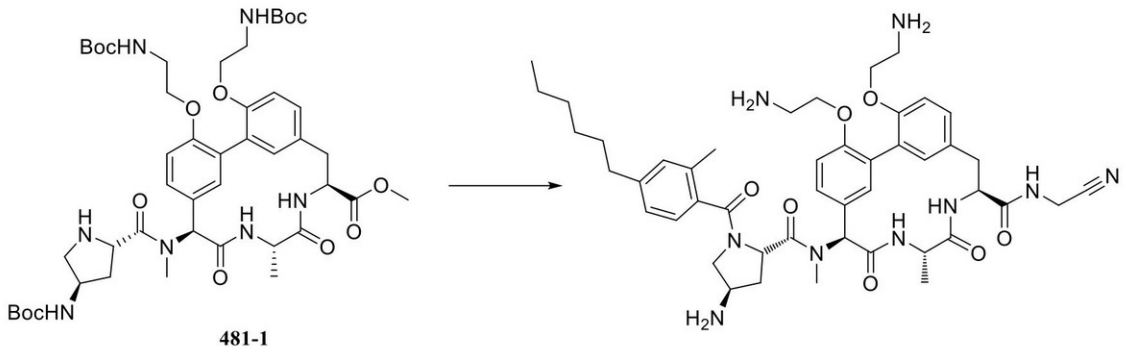
化合物４８０（ギ酸塩）を、実施例２７９と実施例Ｇ（化合物１０１）に記載されるものと同様の方法を利用して調製し、白色固形物を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$＝８５４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$） δ７．４６（ｄｄ，Ｊ＝１８．２，７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝２２．５，７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．２０（ｍ，１Ｈ），７．１５ ＊ ７．０３（ｍ，３Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８４－６．７９（ｍ，１Ｈ），５．８７（ｓ，１Ｈ），４．９９－４．９１（ｍ，２Ｈ），４．６９－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－３．９９（ｍ，６Ｈ），３．１２－２．９２（ｍ，４Ｈ），２．６１（ｔｄ，Ｊ＝７．６，３．９Ｈｚ，３Ｈ），２．４０（ｄ，Ｊ＝２２．７Ｈｚ，３Ｈ），１．８０（ｄｔ，Ｊ＝１２．５，６．５Ｈｚ，１Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝２１．１Ｈｚ，３Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，１２Ｈ），０．９７（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ），０．９２－０．８７（ｍ，３Ｈ）。

【１９０２】

実施例２８１：化合物４８１の合成

【１９０３】

【化３５５】



【１９０４】

化合物４８１－１を、（２Ｓ，４Ｒ）－１－ベンジルオキシカルボニル－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロリン－２－カルボン酸を使用して、化合物１０１－Ｉの方法に従いオフホワイト固形物として調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$

＝９２６。

【１９０５】

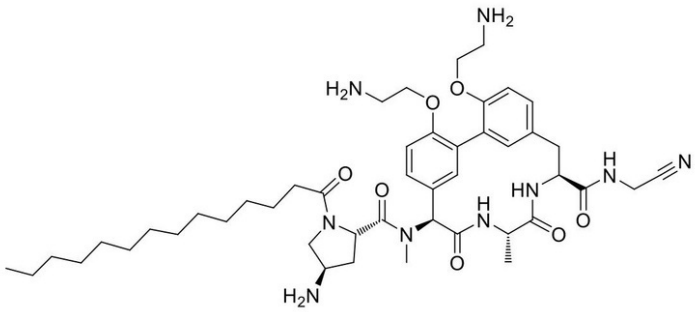
化合物４８１（ギ酸塩）を、実施例Ｇ（化合物１０１）に記載されるものと同様の方法を利用して調製し、オフホワイト固形物を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$＝８５２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$） δ７．４２－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．０４（ｍ，８Ｈ），６．８７（ｄｄ，Ｊ＝２１．４，２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８０－４．７２（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１５（ｍ，５Ｈ），３．８４－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１９（ｍ，１Ｈ），３．１９－３．１１（ｍ，４Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，３Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３９（ｓ，２Ｈ），２．３４（ｑ，Ｊ＝５．４，４．６Ｈｚ，４Ｈ），１．６２（ｄｔ，Ｊ＝１４．９，８．１Ｈｚ，３Ｈ），１．３８－１．２８（ｍ，１０Ｈ），０．９３－０．８８（ｍ，３Ｈ）。

【１９０６】

実施例２８２：化合物４８２の合成

【１９０７】

【化３５６】



【１９０８】

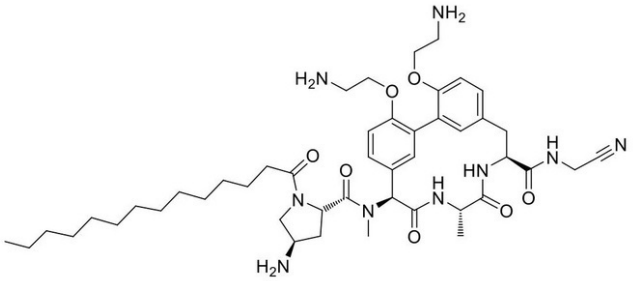
化合物４８２（ギ酸塩）を、実施例Ｇ（化合物１０１）に記載されるものと同様の方法を利用して、オフホワイト固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法Ａ、ＥＳＩ）：ｔ$_{Ｒ}$＝３．５１９分、[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$＝８６０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$） δ７．４０－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄｄ，Ｊ＝１８．５，２．５Ｈｚ，２Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），５．０２（ｄｄ，Ｊ＝７．９，５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８８（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８０－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．１８（ｍ，６Ｈ），４．００－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．５８（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．２２－３．１６（ｍ，４Ｈ），２．８８（ｓ，３Ｈ），２．４４－２．３７（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．２６（ｍ，１Ｈ），１．６５（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４２－１．２７（ｍ，２６Ｈ），０．９３－０．８７（ｍ，３Ｈ）。

【１９０９】

実施例２８３：化合物４８３の合成

【１９１０】

【化３５７】



【１９１１】

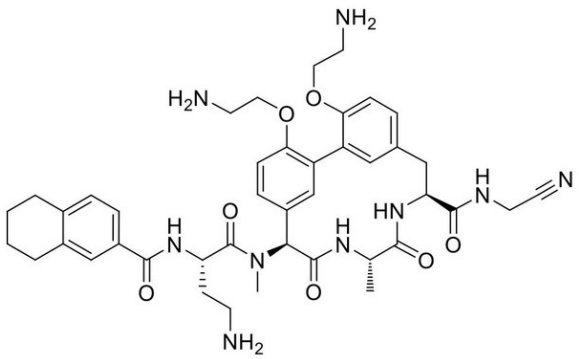
化合物４８３（ギ酸塩）を、実施例Ｇ（化合物１０１）に記載されるものと同様の方法を利用して、オフホワイト固形物として調製した。ＬＣ－ＭＳ：（方法Ａ、ＥＳＩ）：t_R＝３．５２２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）　δ７．３１（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄｄ，Ｊ＝１９．８，２．４Ｈｚ，２Ｈ），６．２２（ｓ，１Ｈ），４．９９（ｄｄ，Ｊ＝８．３，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８１（ｓ，１Ｈ），４．６９（ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．１０（ｍ，６Ｈ），４．０１－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２２－３．１５（ｍ，４Ｈ），３．１１－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ），２．３８－２．２６（ｍ，４Ｈ），１．５８（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．３６－１．１９（ｍ，２４Ｈ），０．８７－０．８０（ｍ，３Ｈ）。

【１９１２】

実施例２８４：化合物４８４の合成

【１９１３】

【化３５８】



【１９１４】

化合物４８４（ギ酸塩）を、実施例Ｇ（化合物１０１）に記載されるものと同様の方法を利用して、オフホワイト固形物として調製した。ＬＣ－ＭＳ：（方法Ａ、ＥＳＩ）：t_R＝２．０７３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７９６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．０４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），８．７８（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），８．７３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．２２－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝２７．１，８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，２Ｈ），６．２８（ｓ，１Ｈ），４．９７－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．６７（ｍ，２Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．０３－３．９３（ｍ，３Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０４－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．７２（ｍ，１０Ｈ），２．０５－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．７１（ｍ，４Ｈ），１．１９

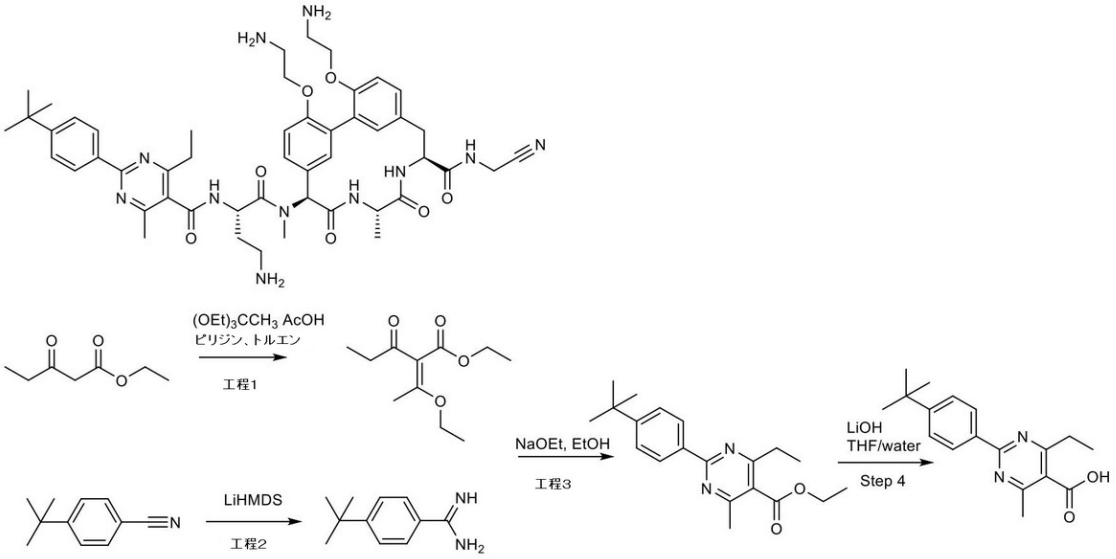
（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）。

【１９１５】

実施例２８５：化合物４８５の合成

【１９１６】

【化３５９】



【１９１７】

工程１：エチル３－オキソペンタノアート（１．００ｍＬ、７．０２ｍｍｏｌ）、オルソ酢酸エチルエステル（２．０ｍＬ、１１ｍｍｏｌ）、ピリジン（５７μＬ、０．６９８ｍｍｏｌ）、酢酸（４０μＬ、０．６９７ｍｍｏｌ）、およびトルエン（６．０ｍＬ、５６ｍｍｏｌ）の溶液を、１２０℃で２３時間、密封したバイアルにおいて加熱した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、オレンジ色の油として粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーを介して精製（４０ｇのシリカ、溶媒勾配：ヘプタン中で０－５０％の酢酸エチル）、オレンジ色の油として２５４．２ｍｇ（１７％）のエチル（Ｚ）－２－（１－エトキシエチリデン）－３－オキソペンタノアートを得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２１５．０。

【１９１８】

工程２：０℃でのジエチルエーテル（１００ｍＬ、９６０ｍｍｏｌ）中の４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゾニトリル（９．００ｍＬ、５３ｍｍｏｌ）の溶液に、３０分かけて液滴で、ＴＨＦ（１１０．０ｍＬ、１１０．０ｍｍｏｌ）中のリチウムビス（トリメチルシリル）アミド（１ｍｏｌ／Ｌ）を加えた。反応物を０℃で２時間撹拌し、その後室温に温めた。更に６時間後、反応物は氷槽の中で冷却し、塩化水素（水中で１２ｍｏｌ／Ｌ）（２０ｍＬ、２４０ｍｍｏｌ）を注意深く加えることによってクエンチし、水（５０ｍＬ）で希釈し、次いで１０分間撹拌した。結果として生じる混合物を、水（４×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた水性抽出物を、水（１５ｍＬ、１５０ｍｍｏｌ）中の水酸化ナトリウム水溶液（１０ｍｏｌ／Ｌ）でｐＨ～１３に調整し、その後、ジクロロメタン（４×５０ｍＬ）中の１０％のイソプロパノールで抽出した。組み合わせたジクロロメタン抽出物を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾過した固形物を、１：１のＤＣＭ：ＥｔＯＡｃで撹拌し、再び濾過し、組み合わせた濾液を真空内で蒸発させて、３．４９４ｇ（３７％）の４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンズイミドアミドを得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１７７．１５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ７．６８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．９８（ｂｒｓ，３Ｈ），１．２９（ｓ，９Ｈ）。

【１９１９】

工程３：エチル（２Ｚ）－２－（１－エトキシエチリデン）－３－オキソ－ペンタノア

ート（２５４．２ｍｇ、１．１８６ｍｍｏｌ）、４－ｔｅｒｔ－ブチル－ベンズアミジン（１９７．０ｍｇ、１．１１８ｍｍｏｌ）、ナトリウムエトキシド（エタノール中で２１ｗｔ％の溶液）（０．８０ｍＬ、２．１ｍｍｏｌ）、およびエタノール（１．５ｍＬ、２６ｍｍｏｌ）の混合物を、７０℃で一晩、密封したバイアルにおいて加熱した。反応混合物をセライトの上で蒸発させた。粗製生成物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーを介して精製し（１２ｇのシリカ、溶媒勾配：ヘプタン中で０－５０％の酢酸エチル）、透明で無色の油として８０．２ｍｇ（２２％）のエチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－エチル－６－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３２７。

【１９２０】

工程４：テトラヒドロフラン（２．０ｍＬ、２５ｍｍｏｌ）中のエチル２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－４－エチル－６－メチル－ピリミジン－５－カルボン酸塩（９７ｍｇ、０．２９７２ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化リチウム（水中で１．０Ｍ）（０．３０ｍＬ、０．３０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３．５時間撹拌した。追加の水酸化リチウム（水中で１．０Ｍ）（０．９０ｍＬ、０．９０ｍｍｏｌ）およびメタノール（１ｍＬ）の追加後、反応混合物を５０℃で一晩加熱した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水（１．２ｍＬ）中の塩酸（１ｍｏｌ／Ｌ）により中和し、ブラインにより洗浄した。水層をジクロロメタンの追加部分により抽出し、組み合わせた有機質層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空内で蒸発させて、８８．４ｍｇ（９９．７％）の２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－エチル－６－メチルピリミジン－５－カルボン酸を得て、これを精製することなく次に使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２９９．１５。

【１９２１】

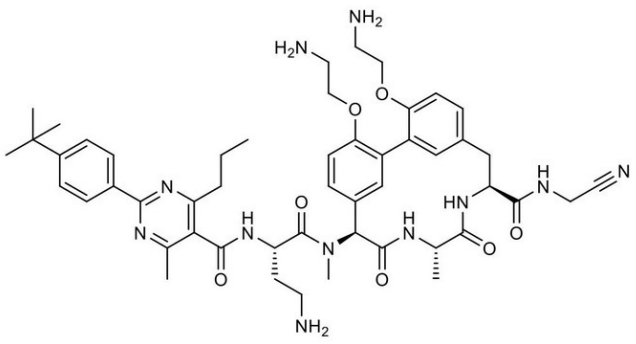
化合物４８５（ＴＦＡ塩）を、実施例Ｇ（化合物１０１）に記載されるものと同様の方法を利用して、２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４－エチル－６－メチルピリミジン－５－カルボン酸および化合物１０１Ｋから調製した。ＬＣＭＳ（方法Ａ、ＥＳＩ）：t_R＝２．９７１分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９１８．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ９．１８（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），８．９６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），８．７１（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），８．３７－８．２９（ｍ，３Ｈ），７．９９－７．７２（ｍ，６Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２８－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．２１－７．０７（ｍ，３Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），６．４５（ｓ，１Ｈ），５．０９－４．９９（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．６６（ｍ，２Ｈ），４．２８－４．０５（ｍ，７Ｈ），３．２１－２．９８（ｍ，１１Ｈ），２．９１（ｓ，３Ｈ），２．７７（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．０２（ｄ，Ｊ＝３９．８Ｈｚ，２Ｈ），１．３４（ｓ，９Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）。

【１９２２】

実施例２８６：化合物４８６の合成

【１９２３】

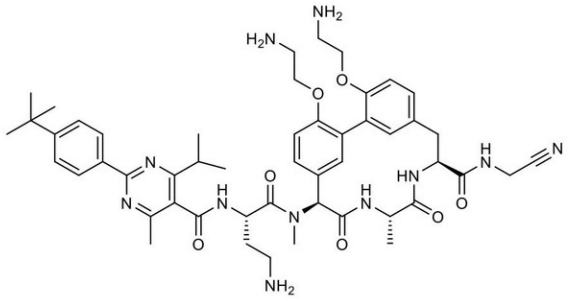
【化３６０】



【１９２４】
化合物４８６（ＴＦＡ塩）を、実施例２８５に記載されるものと方法を利用して、エチル３－オキソヘキサン酸塩として調製した。ＬＣＭＳ（方法Ａ、ＥＳＩ）：t_R＝３．１６２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３２．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ９．１８（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），８．９５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），８．７１（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），８．３８－８．３０（ｍ，３Ｈ），７．９３－７．７６（ｍ，１０Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２６－７．０８（ｍ，３Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４７（ｓ，１Ｈ），５．０９－４．９８（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．６７（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．０５（ｍ，６Ｈ），３．２８－２．９３（ｍ，６Ｈ），２．９１（ｓ，２Ｈ），２．７９－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．１２－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．７８（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．３４（ｓ，９Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），０．９５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）。

【１９２５】
実施例２８７：化合物４８７の合成

【１９２６】
【化３６１】

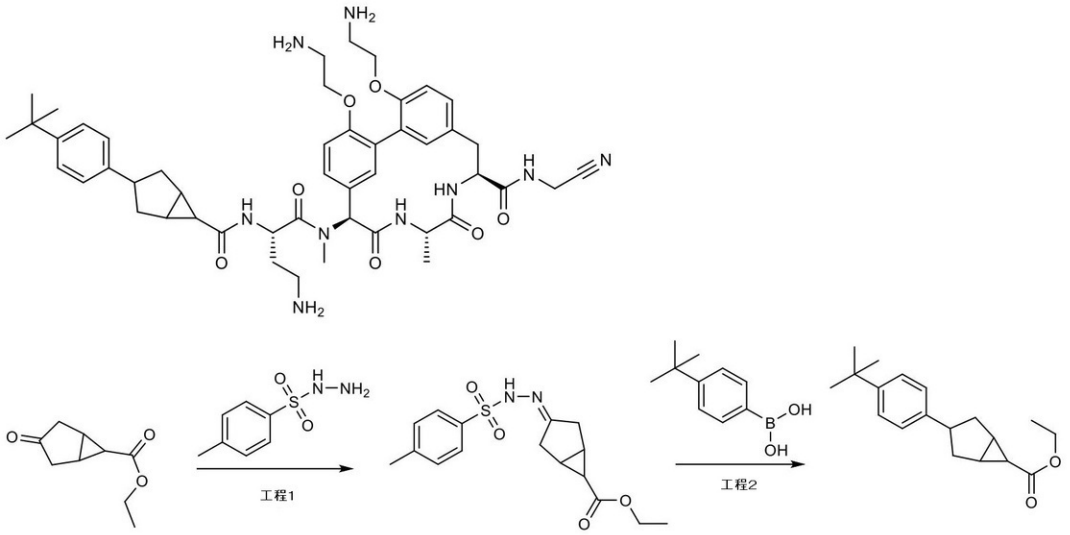


【１９２７】
化合物４８７（ＴＦＡ塩）を、実施例２８５に記載されるものと方法を利用して、エチル４－メチル－３－オキソペンタン酸塩として調製した。ＬＣＭＳ（方法Ａ、ＥＳＩ）：t_R＝３．２６０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３２．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ９．２０（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），８．９５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３８－８．２９（ｍ，３Ｈ），７．８３（ｓ，９Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．０６（ｍ，３Ｈ），６．７３（ｓ，２Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），５．０８－４．９７（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．６５（ｍ，２Ｈ），４．２８－４．０６（ｍ，６Ｈ），３．２５－２．９７（ｍ，８Ｈ），２．９１（ｓ，３Ｈ），２．１３－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．３４（ｓ，９Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）。

【１９２８】
実施例２８８：化合物４８８の合成

【１９２９】

【化３６２】



【１９３０】

工程１：エタノール（８．０ｍＬ、１４０ｍｍｏｌ）中のエチル３－オキソビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボン酸塩（５１９．９ｍｇ、３．０９１ｍｍｏｌ）の溶液に、４－メチルベンゼンスルホノヒドラジド（５９６．９ｍｇ、３．１０９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で９０分間撹拌し、その後、真空内で蒸発させて、エチル３－（２－トシルヒドラゾノ）ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボン酸塩を得て、これを精製することなく次に使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３３７．０５。

【１９３１】

工程２：工程１において得た生成物を、（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）ボロン酸（８４０．２ｍｇ、４．７２０ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（６６９ｍｇ、４．８４０５ｍｍｏｌ）、および１，４－ジオキサン（１２ｍＬ、１４０ｍｍｏｌ）と組み合わせ、混合物を１００℃で２時間加熱した。追加の（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）ボロン酸（５１４．５ｍｇ、２．８９０ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）を加え、反応混合物を１１０℃で一晩加熱した。反応混合物をセライトの上で、真空内で蒸発させた。粗製生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーを介して精製し（４０ｇのシリカ、溶媒勾配：ヘプタン中で０－２０％の酢酸エチル）、黄色の油として２４９．５ｍｇのエチル３－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボン酸塩（２工程にわたり２８％の収率）を得た。

【１９３２】

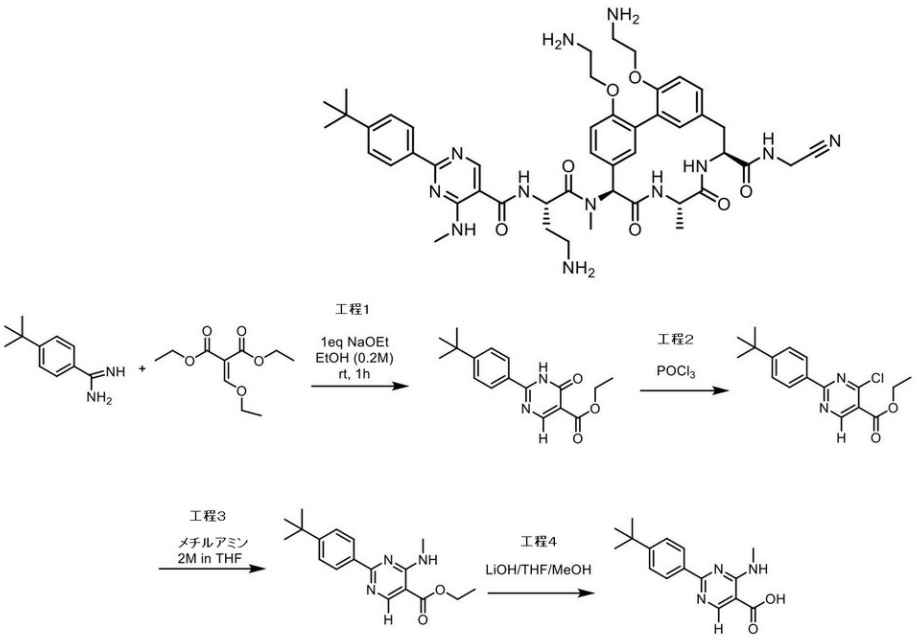
化合物４８８（ＴＦＡ塩）を、実施例２８５に記載されるものと同様の方法を利用して、エチル３－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボン酸塩から調製した。ＬＣＭＳ（方法Ａ、ＥＳＩ）：t_R＝２．９９７分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８７９．５。

【１９３３】

実施例２８９：化合物４８９の合成

【１９３４】

【化３６３】



【１９３５】

工程１：

エタノール（２９ｍＬ）中の４－ｔｅｒｔ－ブチルベンズアミジン（１．０２ｇ、５．７８ｍｍｏｌ）の溶液に、ジエチル２－（エトキシメチレン）プロパンジオアート（１．２５ｇ、５．７８ｍｍｏｌ）、その後にナトリウムエトキシド（エタノール中で２．６Ｍの溶液、２．４ｍＬ、５．７８ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を窒素の下、室温で撹拌するために放置した。１．５時間後、反応物を濃縮し、２．２９ｇの粗製生成物を得て、これを精製することなく使用した。

【１９３６】

工程２：エチル２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－６－オキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－カルボン酸塩（１．２０ｇ、４．０ｍｍｏｌ）を含むバイアルに、ホスホリル塩化物（１．９ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を６０℃に加熱した。１．５時間後、追加の３当量のホスホリル塩化物を加えた（１．２ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）。３時間後、反応物を真空内で蒸発させ、次の工程に直接使用した。

【１９３７】

工程３：ＴＨＦ（８ｍＬ）中のエチル２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－４－クロロ－ピリミジン－５－カルボン酸塩（１．２８ｇ、４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ（８ｍＬ、１６ｍｍｏｌ）中のメチルアミン（２Ｍ）の溶液に加えた。室温で２時間の撹拌後、反応物を濃縮し、水で処理し、ＤＣＭ（３回）により抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによる精製（溶媒勾配：０－４０％の酢酸イソプロピル／ヘプタン、その後１００％の酢酸イソプロピル）により、白色固形物として所望の生成物（０．７５４ｇ、６０％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$＝３１４．２；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８３（ｓ，１Ｈ），８．３８－８．３１（ｍ，２Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），１．３７－１．３０（ｍ，１２Ｈ）。

【１９３８】

工程４：ＴＨＦ（２．７ｍＬ）およびメタノール（０．８ｍＬ）中のエチル２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－４－（メチルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸塩（０．１５ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の溶液に、水（１．５ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）中の水酸化

リチウム（１Ｍ）を加えた。反応物を６０℃に加熱した。一晩反応物を撹拌した後、反応物を真空内で蒸発させ、希釈ＨＣｌにより処理してｐＨを～５－６に到達させ、酢酸エチル（３回）により抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、真空内で蒸発させた。粗製の固形物をＤＣＭに溶解し、セライトのパッドに通して濾過し、５％のメタノール／ＤＣＭにより洗浄した。濾液を真空内で蒸発させ、白色固形物として表題化合物（１４２ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$＝２８６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ１３．２４（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），３．０９（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｓ，９Ｈ）。

【１９３９】

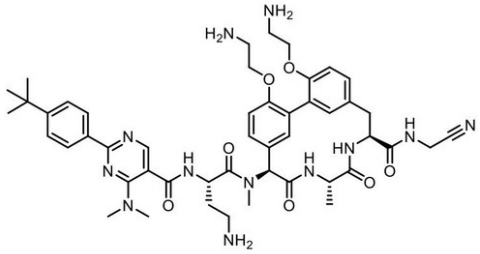
工程５：化合物４８９（ＴＦＡ塩）を、実施例Ｇ（化合物１０１－Ｋ）に記載されるものと同様の方法を利用して、２－（４－（ｔｅｒｔブチル）フェニル）－４－（メチルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸から調製した。ＬＣＭＳ（方法Ａ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝２．８２分、[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$＝９０６．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ９．０４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），８．９５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），８．３６－８．２４（ｍ，２Ｈ），７．９４－７．６８（ｍ，１０Ｈ），７．５９－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．２０（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７６－６．６８（ｍ，２Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），５．０４－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．６４（ｍ，２Ｈ），４．２３－４．０７（ｍ，６Ｈ），３．１７－２．９９（ｍ，１０Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｓ，２Ｈ），１．４０－１．２７（ｍ，１１Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１９４０】

実施例２９０：化合物４９０の合成

【１９４１】

【化３６４】



【１９４２】

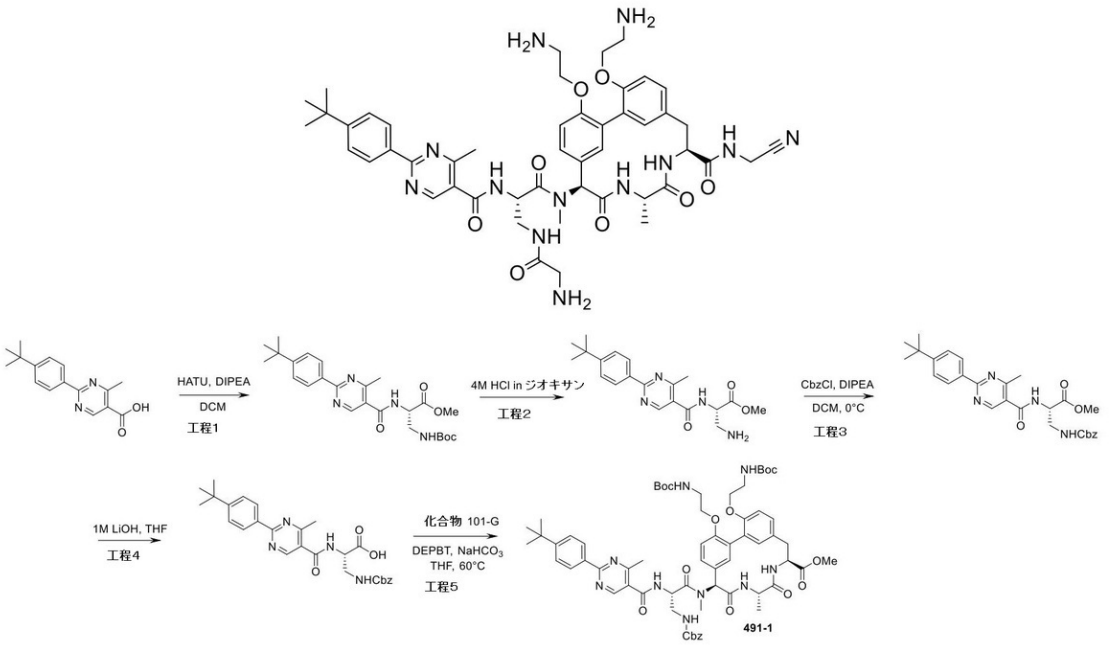
化合物４９０（ギ酸塩）を、実施例２８９に記載されるものと同様の方法を利用して、白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法Ａ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝２．６６分、[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$＝９２０．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ９．１２（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），８．９５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．７１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３９－８．２３（ｍ，４Ｈ），７．９５－７．７２（ｍ，１０Ｈ），７．５６－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．０２（ｍ，４Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），６．４０（ｓ，１Ｈ），４．９１（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．８１－４．６５（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．０６（ｍ，６Ｈ），３．２２－２．９１（ｍ，１５Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．０８－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．３３（ｓ，９Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）。

【１９４３】

実施例２９１：化合物４９１の合成

【１９４４】

【化３６５】



【１９４５】

工程１：

２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－４－メチル－ピリミジン－５－カルボン酸（実施例６９に記載されるように調製）（８１１ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）およびＤＣＭ（９ｍＬ）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（１．５７ｍＬ、９ｍｍｏｌ）、次いでＨＡＴＵ（１．２５ｇ、３．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２０℃で５分間撹拌し、次いで［（１Ｓ）－１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）メチル］－２－メトキシ－２－オキソ－エチル］アンモニウム塩化物（９１７ｍｇ、３．６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で１８時間撹拌し、その後、ＤＣＭで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液とブラインにより洗浄し、その後、Na_2SO_4で乾燥し、溶媒を取り除いた。残留物をシリカゲルクロマドグラフィーにより精製して（４０％の酢酸エチル／シクロヘキサンにより溶出）、白色の発泡固形物としてメチル（２Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－［［２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－４－メチル－ピリミジン－５－カルボニル］アミノ］プロパノアート（１．３７ｇ、９７％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７１。

【１９４６】

工程２：メチル（２Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－［［２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－４－メチル－ピリミジン－５－カルボニル］アミノ］プロパノアート（１．３７ｇ、２．９１ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（４．０Ｍ、５ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）中のＨＣｌに溶解し、２０℃で５時間撹拌した。溶媒を除去して、オフホワイト固形物として［（２Ｓ）－２－［［２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－４－メチル－ピリミジン－５－カルボニル］アミノ］－３－メトキシ－３－オキソ－プロピル］アンモニウム塩化物１．３ｇ（１０９％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７１。

【１９４７】

工程３：０℃で窒素の下のＤＣＭ（４ｍＬ）中の［（２Ｓ）－２－［［２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－４－メチル－ピリミジン－５－カルボニル］アミノ］－３－メトキシ－３－オキソ－プロピル］アンモニウム塩化物（４０７ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．５２ｍＬ、３ｍｍｏｌ）、その後にクロロギ酸ベンジル（０．１７ｍＬ、１．１ｍｍｏｌ）を液滴で加えた。混合物を２時間０℃で撹拌した。反応物を水でクエンチし、ＤＣＭで希釈し、２０℃に温めた。相（ｐｈａｓｅｓ）を分離し、有機質層

をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、溶媒を除去した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィーにより精製して（５０％の酢酸エチル／シクロヘキサンにより溶出）、白色の発泡体としてメチル（２Ｓ）－３－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－［［２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－４－メチル－ピリミジン－５－カルボニル］アミノ］プロパノアート（４２６ｍｇ、８４％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０５。

【１９４８】

工程４：ＴＨＦ（４ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－３－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－［［２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－４－メチル－ピリミジン－５－カルボニル］アミノ］プロパノアート（４２３ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）に、水酸化リチウム（１．０Ｍの水溶液、１．０ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２時間２０℃で撹拌した。溶媒を除去し、残留物を水に溶解し、１ＭのＨＣｌ水溶液でｃａ．ｐＨ２に酸性化した。混合物を酢酸エチルで２回抽出し、組み合わせた有機質層をブラインにより洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、溶媒を除去して、白色の発泡体として（２Ｓ）－３－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－［［２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－４－メチル－ピリミジン－５－カルボニル］アミノ］プロパン酸（４１６ｍｇ、１０１％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９１。

【１９４９】

工程５：窒素の下のＴＨＦ（５．０ｍＬ）中の化合物１０１－Ｇ（５９２ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）および（２Ｓ）－３－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－［［２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－４－メチル－ピリミジン－５－カルボニル］アミノ］プロパン酸（４０７ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）の混合物に、重炭酸ナトリウム（２７９ｍｇ、３．３２ｍｍｏｌ）、その後にＤＥＰＢＴ（７４５ｍｇ、２．４９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１８時間６０℃で撹拌した。混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、有機質層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインにより連続的に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、溶媒を除去した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィーにより精製して（溶媒勾配：シクロヘキサン中の５０％－１００％酢酸エチル）、白色のガラス質の固形物として化合物４９１－１（４２２ｍｇ、４３％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１１８６。

【１９５０】

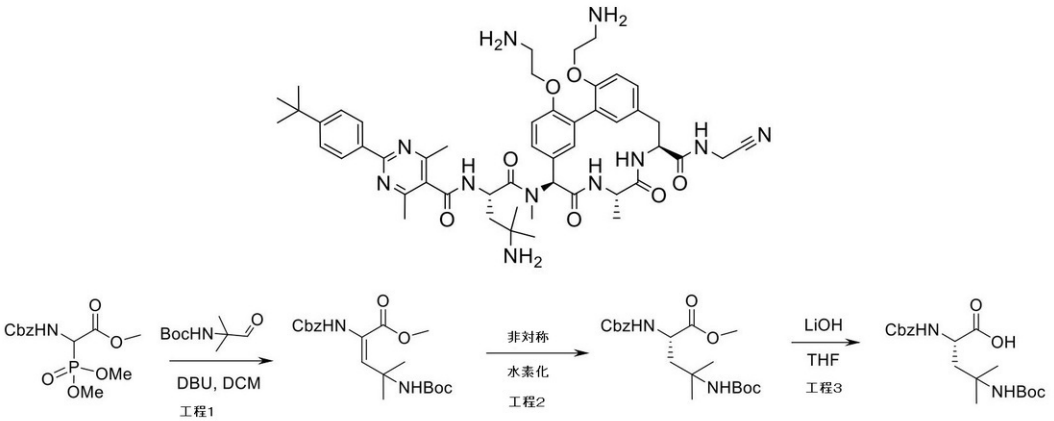
化合物４９４－１および（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシンから出発して、典型的なアミドカップリング（ＨＡＴＵ／ＤＩＥＡ）、加水分解、および全体的なＢｏｃ除去（ＴＦＡ／ＨＦＩＰ）手順（実施例５および７に記載）に従い、白色固形物として化合物に４９１（トリフルオロ酢酸塩）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：t_R＝２．５０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３３．７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ９．１８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），８．９９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），８．８５（ｓ，１Ｈ），８．７６－８．７０（ｍ，１Ｈ），８．６６－８．６０（ｍ，１Ｈ），８．４０－８．３１（ｍ，３Ｈ），８．１０－７．８４（ｍ，９Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．２８－７．０３（ｍ，４Ｈ），６．７３（ｓ，２Ｈ），６．３６（ｓ，１Ｈ），５．１０－５．０２（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．６７（ｍ，２Ｈ），４．２７－４．０７（ｍ，６Ｈ），３．７７－２．９７（ｍ，１１Ｈ），２．８６（ｓ，２Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），１．３３（ｓ，９Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【１９５１】

実施例２９２：化合物４９２の合成

【１９５２】

【化３６６】



【１９５３】

工程１：ＤＣＭ（５．０ｍＬ）中のメチル２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－ジメトキシホスホリル－酢酸塩（９９４ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔブチルＮ－（１，１－ジメチル－２－オキソ－エチル）カルバマート（５６２ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）の混合物に、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカン（０．４５ｍＬ、３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１８時間２０℃で撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、１ＭのＨＣｌ水溶液およびブラインにより連続的に洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥し、溶媒を除去した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィーにより精製して（３０％の酢酸エチル／シクロヘキサンにより溶出）、無色の油としてメチル（Ｅ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－メチル－ペント－２－エノアート（７４６ｍｇ、６３％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+Na]^+$＝４１５。

【１９５４】

工程２：メタノール（１０ｍＬ）中のメチル（Ｅ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－メチル－ペント－２－エノアート（７４０ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）の溶液を、ガラスライニングのスチールボンベ（ｇｌａｓｓ　ｌｉｎｅｄ　ｓｔｅｅｌ　ｂｏｍｂ）中で１，２－ビス［（２Ｓ，５Ｓ）－２，５－ジエチルホスホラノ］ベンゼン（１，５－シクロオクタジエン）ロジウム（Ｉ）トリフルオロメタンスルホナート（１３６ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）に加えた。ボンベを窒素で４回洗い流し、その後、水素により洗い流して、圧力を４．５ａｔｍに増加させ、混合物を１８時間撹拌した。圧力を放ち、混合物をボンベから除去し、溶媒を除去した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィーにより精製して（２０％の酢酸エチル／シクロヘキサンにより溶出）、白色固形物としてメチル（２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－メチル－ペンタノアート（４２５ｍｇ、５７％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝３９５。

【１９５５】

工程３：ＴＨＦ（５ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－メチル－ペンタノアート（４１２ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＯＨ（１．０Ｍ、１．１ｍＬ、１．１ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。混合物を５時間２０℃で撹拌した。溶媒を除去し、残留物を水に溶解し、１．０ＭのＨＣｌ水溶液で酸性化し、酢酸エチルで２回抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインにより洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、溶媒を除去して、白色固形物として（２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－メチル－ペンタン酸（３９０ｍｇ、９８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M-H]^+$＝３７９。

【１９５６】

化合物１０１－Ｇを、実施例Ｅに記載されるように（２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－メチル－ペンタン酸に結合して、水素化した。結果として生じる化合物を、２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－４，６－ジメチル－ピリミジン－５－カルボン酸と結合した。

【１９５７】

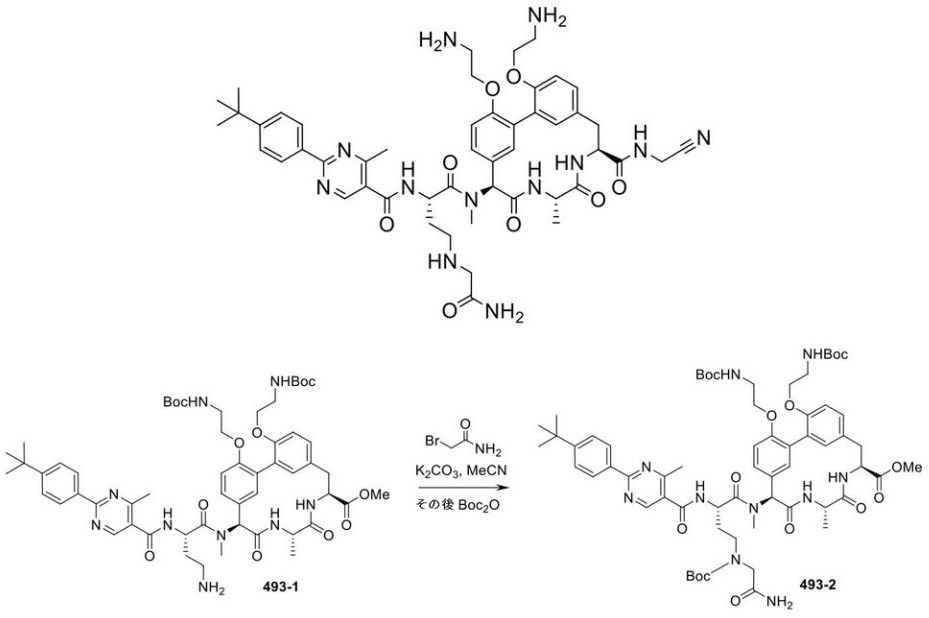
エステル加水分解、アミノアセトニトリル塩酸塩とのカップリング、および全体的な脱保護を、実施例Ｇに記載される手順を使用使用して行い、白色固形物として化合物４９２（ギ酸塩）のを得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：t_R＝２．７８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３２．５。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ９．２５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．９６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），８．７４－８．６９（ｍ，１Ｈ），８．３９－８．２９（ｍ，３Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．０６（ｍ，５Ｈ），６．７８－６．７１（ｍ，２Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），５．１１－５．０３（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．６４（ｍ，２Ｈ），４．２２－４．０５（ｍ，７Ｈ），３．２５－３．０１（ｍ，６Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．３３（ｓ，１５Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）。

【１９５８】

実施例２９３：化合物４９３の合成

【１９５９】

【化３６７】



【１９６０】

化合物４９３－１を、［（１Ｓ）－１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）メチル］－２－メトキシ－２－オキソ－エチル］アンモニウム塩化物の代わりに［（１Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－メトキシカルボニル－プロピル］アンモニウム塩化物を使用して、実施例２９１に記載されるものと同様の手順に従い白色固形物（３７３ｍｇ）として調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０６６。

【１９６１】

アセトニトリル（３．０ｍＬ）中の化合物４９３－１（３７３ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）に、炭酸カリウム（５８ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）および２－ブロモアセトアミド（４６ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を加えた。ＤＭＦ（０．５ｍＬ）を加えて溶解度を補助した。混合物を２０℃で１８時間撹拌し、その後に、炭酸カリウム（５８ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）および二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（９２ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反

応物を２０℃で３時間撹拌し、結果として生じる混合物を酢酸エチルと水とに区分し、相を分離した。有機質層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、溶媒を除去した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィーにより精製して（７％のＭｅＯＨ／ＤＣＭにより溶出）、ガラスとして化合物４９３－２（２９５ｍｇ、６９％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１２４７。

【１９６２】

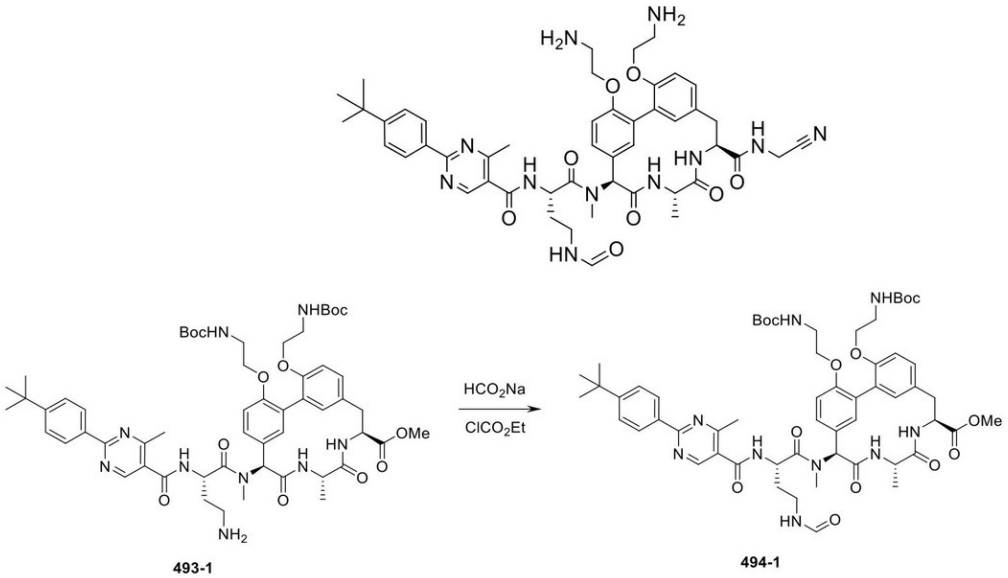
化合物４９３－２から出発して、典型的な加水分解、アミドカップリング（ＨＡＴＵ／ＤＩＥＡ）、および全体的なＢｏｃ除去（ＴＦＡ／ＨＦＩＰ）手順（実施例Ｇに記載）に従い、白色固形物として化合物に４９３（ギ酸塩）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：t_R＝２．５１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９４７．５。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．１５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．９７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），８．８２（ｓ，２Ｈ），８．７３－８．６７（ｍ，２Ｈ），８．４４－８．３２（ｍ，３Ｈ），８．０２－７．６６（ｍ，４Ｈ），７．６３－７．５５（ｍ，３Ｈ），７．３０－７．００（ｍ，５Ｈ），６．７３（ｓ，２Ｈ），６．３８（ｓ，１Ｈ），５．０５－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．６７（ｍ，２Ｈ），４．３０－４．０２（ｍ，６Ｈ），３．２１－２．９４（ｍ，８Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．５４（ｓ，２Ｈ），１．３４（ｓ，９Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【１９６３】

実施例２９４：化合物４９４の合成

【１９６４】

【化３６８】



【１９６５】

工程１：ギ酸エチル（５ｍＬ）中の化合物４９３－１（３４０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）およびギ酸ナトリウム（２６ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で５時間撹拌した。混合物を酢酸エチルと水とに区分し、相を分離した。有機質層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、溶媒を除去した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィーを介して精製して（溶媒勾配：０－１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）、白色固形物として化合物４９４－１（２７３ｍｇ、７８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０９５。

【１９６６】

化合物４９４－１から出発して、典型的な加水分解、アミドカップリング（ＨＡＴＵ／ＤＩＥＡ）、および全体的なＢｏｃ除去（ＴＦＡ／ＨＦＩＰ）手順（実施例ＥとＧに記載）に従い、白色固形物として化合物に４９４（ギ酸塩）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：t_R＝２．９４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１８．７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6

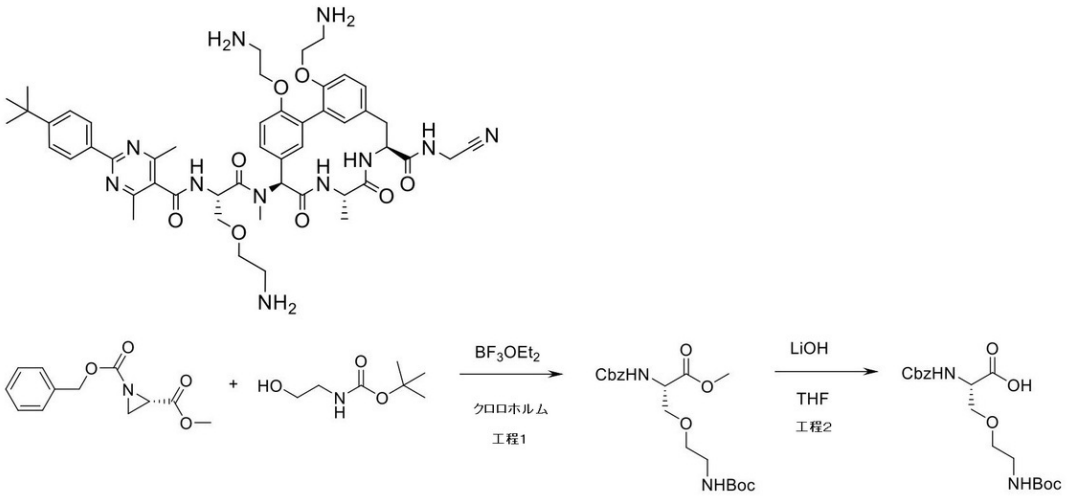
）　δ９．１１－９．００（ｍ，２Ｈ），８．８４－８．７７（ｍ，２Ｈ），８．３９－７．９８（ｍ，８Ｈ），７．６０－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．２３－７．０２（ｍ，４Ｈ），６．７６－６．６６（ｍ，２Ｈ），６．３７（ｓ，１Ｈ），４．８９－４．６７（ｍ，４Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），４．１０－４．０１（ｍ，４Ｈ），３．３０－３．１９（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｓ，１Ｈ），３．０５－２．８７（ｍ，６Ｈ），２．８３（ｓ，２Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．０３－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【１９６７】

実施例２９５：化合物４９５の合成

【１９６８】

【化３６９】



【１９６９】

工程１：　０℃でクロロホルム（４５ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－Ｎ－Ｚ－アジリジン－２－カルボン酸塩（１．２６ｍＬ、６．３８ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔブチルＮ－（２－ヒドロキシオキシエチル）カルバマート（３．４５ｍＬ、２２．３２ｍｍｏｌ）の溶液に、アルゴンの下で、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル（０．８１ｍＬ、６．３８ｍｍｏｌ）を液滴で加えた。反応混合物を３０分かけて周囲温度に到達させた。反応物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（７０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。有機抽出物をＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、溶媒を除去した。粗製残留物をシリカゲルクロマドグラフィーにより精製して（５０％の酢酸エチル／シクロヘキサンにより溶出）、無色の油としてメチル（２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］プロパノアート（１．３０ｇ、３．２８ｍｍｏｌ）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝４１９。

【１９７０】

工程２：ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］プロパノアート（１．３ｇ、３．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化リチウム（１．０Ｍ、６．５６ｍＬ、６．５６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を５０℃で３０分間撹拌した。反応物を１ＮのＨＣｌ水溶液（８．０ｍＬ）、その後に水（５０ｍＬ）でクエンチし、結果として生じる混合物をＤＣＭで抽出した。組み合わせた有機抽出物をＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、溶媒を除去して、無色の油として（２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］プロパン酸（１．２０ｇ、３．１４ｍｍｏｌ）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝４０５。

【１９７１】

化合物１０１－Ｇを、実施例Ｅに記載されるように（２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］プロ

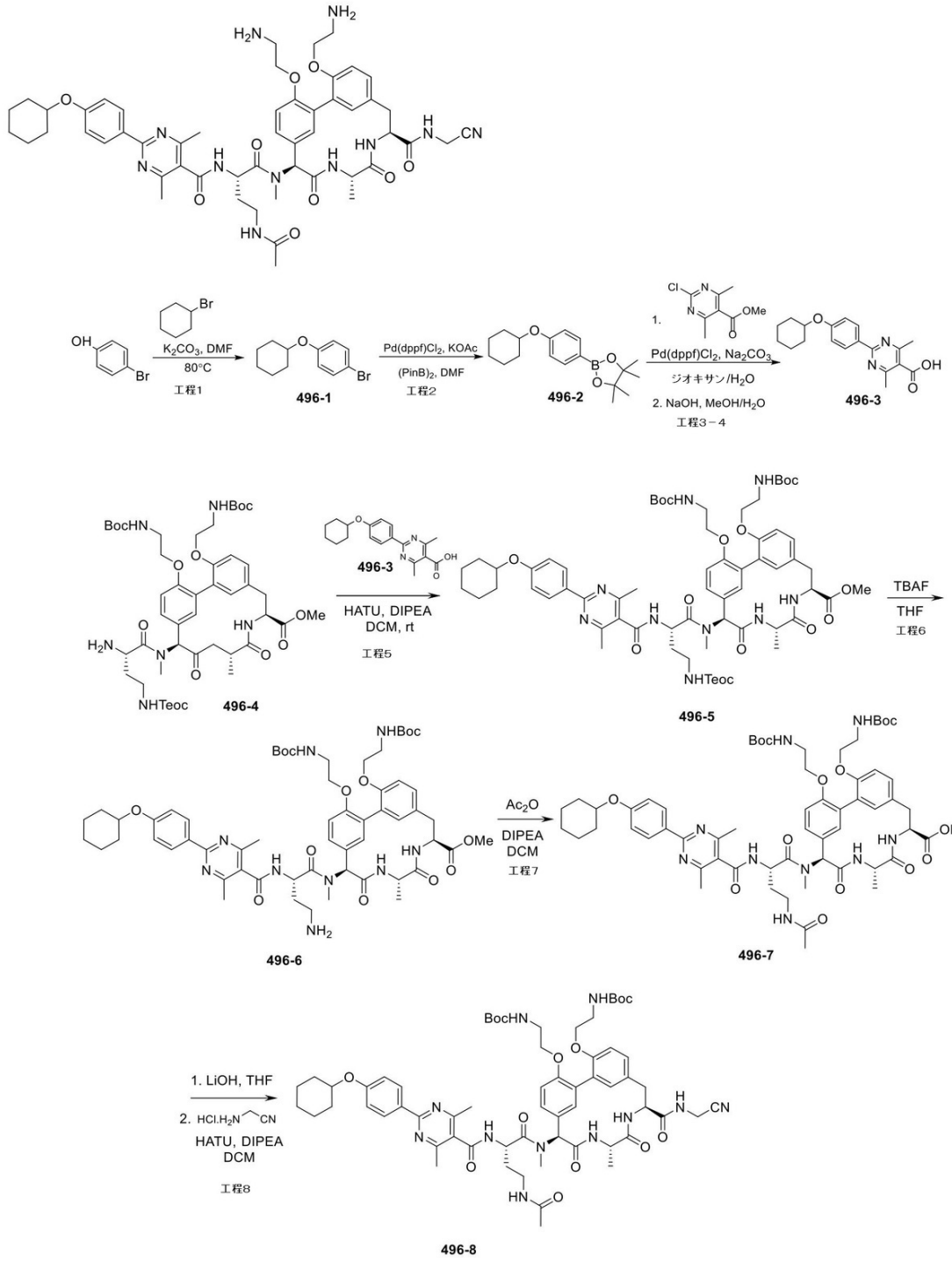
パン酸に結合して、水素化した。結果として生じる化合物を、２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－４，６－ジメチル－ピリミジン－５－カルボン酸と結合し、その後にエステル加水分解、アミノアセトニトリル塩酸塩とのカップリング、および全体的な脱保護を、実施例Ｇに記載される手順を使用して行うことで、白色固形物として化合物４９５（ギ酸塩）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：t_R＝２．４８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３４．４。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ９．２１－９．１１（ｍ，１Ｈ），８．９６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．７２（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４１－８．２９（ｍ，３Ｈ），７．９０－７．７４（ｍ，６Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２８－７．０６（ｍ，４Ｈ），６．７３－６．６９（ｍ，１Ｈ），６．４３（ｓ，１Ｈ），５．２０－５．１２（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．５６（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．０７（ｍ，６Ｈ），３．８６－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．７４－３．６１（ｍ，６Ｈ），３．２５－２．９６（ｍ，９Ｈ），２．９１（ｓ，３Ｈ），２．６５（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３４（ｓ，９Ｈ），１．２４－１．１８（ｍ，３Ｈ）。

【１９７２】

実施例２９６：化合物４９６の合成

【１９７３】

【化３７０】



【１９７４】

工程１：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の４－ブロモフェノール（１．０ｇ、５．７８ｍｍｏｌ）の溶液に、ブロモシクロヘキサン（１．８ｇ、１１．０ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（２．４ｇ、１７．４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、これをＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィーによって精製し、石油エーテルで溶出して、無色の油として化合物４９６－１（１７０．０ｍｇ、１１％）を得た。

【１９７５】

工程２：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物４９６－１（１７０．０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ

）の溶液に、ビス（ピナコラート）ジボロン（２５４ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Ｃｌ_2$（２４．４ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、および酢酸カリウム（１９６ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）を加え、結果として生じる混合物を窒素の下で３時間、８０℃で撹拌した。反応物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、これをＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィーにより精製し（溶出：石油エーテル中で８％のＥｔＯＡｃ）、黄色の油として化合物４９６－２（１４０ｍｇ、７０％の収率）を得た。

【１９７６】

工程３：１，４－ジオキサン（５ｍＬ）および$Ｈ_2Ｏ$（１ｍＬ）中の化合物４９６－２（２００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）の混合物に、メチル２－クロロ－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（実施例５３に記載）（１９９ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および$Ｋ_2ＣＯ_3$（２７４ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）および$Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ_2$（４８．４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を加え、結果として生じる混合物を窒素の下で１６時間、１１０℃で撹拌した。濾過後、濾液を$Ｈ_2Ｏ$（２０ｍＬ）で希釈し、これをＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機質層を水とブライン（各々３０ｍＬ）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取－ＴＬＣにより精製し（溶出：石油エーテル中で１０％のＥｔＯＡＣ）、白色固形物としてメチル２－（４－（シクロヘキシルオキシ）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（１１０ｍｇ、５９％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[Ｍ＋Ｈ]^+$＝３４１．０。

【１９７７】

工程４：メタノール（１０ｍＬ）中のメチル２－（４－（シクロヘキシルオキシ）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸塩（１１０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の溶液に、１．０ＭのＮａＯＨ水溶液（１．６２ｍＬ、１．６２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応混合物を、飽和$ＫＨＳＯ_4$水溶液を使用してｐＨ＝４に調整し、これにＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）を加えた。有機質層をブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濃縮することで、白色固形物として化合物４９６－３（１００ｍｇ、９５％の収率）を得て、これを次の工程に直接使用した。

【１９７８】

化合物４９６－４を、実施例Ｅに記載されるものと同様の条件を使用して、化合物１０１－Ｇおよび（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ブタン酸から調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[Ｍ＋Ｈ]^+$＝９５８。

【１９７９】

工程５：実施例Ｅを化合物４９６－４（３．３７ｇ、３．５２ｍｍｏｌ）および化合物４９６－３（１．２６ｇ、３．８７ｍｍｏｌ）に適用して、白色固形物として化合物４９６－５（３．７８ｇ、８５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[Ｍ＋Ｈ]^+$＝１２６６。

【１９８０】

工程６：ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の化合物４９６－５（３．０５ｇ、２．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラブチルアンモニウムフッ化物（ＴＨＦ中で１．０Ｍ、３．６ｍＬ、３．６ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。混合物を１８時間５０℃で撹拌した。混合物を室温に冷却し、溶媒を除去した。残留物を酢酸エチルにおいて溶解し、ブラインで洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、溶媒を除去して、オフホワイト固形物として化合物４９６－６（３．２０ｇ、１１８％）を得た。残留物をそれ以上精製することなく直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[Ｍ＋Ｈ]^+$＝１１２２。

【１９８１】

工程７：０℃でＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物４９６－６（２８０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）に、ＤＩＰＥＡ（０．０７ｍＬ、０．３８ｍｍｏｌ）、その後に無水酢酸（２８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２時間０℃で撹拌した。混合物をＤＣＭと水とに区分し、相を分離した。有機質層をブラインで洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、溶媒

を除去した。残留物をシリカゲルカラム上で精製して（８％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）、白色固形物として化合物４９６－７（１９５ｍｇ、６７％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$＝１１６４。

【１９８２】

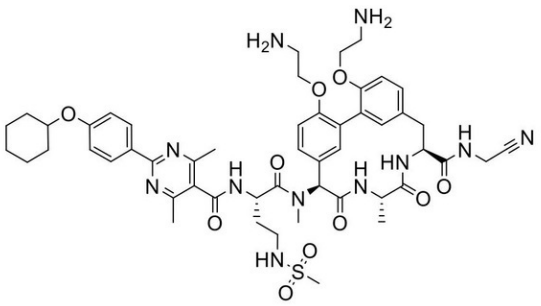
工程８－９：化合物４９６－７から出発して、典型的な加水分解、アミドカップリング（ＨＡＴＵ／ＤＩＥＡ）、および全体的なＢｏｃ除去（ＴＦＡ／ＨＦＩＰ）手順（実施例Ｇ）に従い、白色固形物として化合物４９６（トリフルオロ酢酸塩）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：t_R＝３．１８分、[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$＝９８８．４。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ９．０５－８．９６（ｍ，２Ｈ），８．７６（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３７－８．２８（ｍ，５Ｈ），７．９４（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－６．９３（ｍ，７Ｈ），６．７６－６．６８（ｍ，２Ｈ），６．３９（ｓ，１Ｈ），４．８８－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．６７（ｍ，２Ｈ），４．４９－４．４２（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．１５（ｍ，２Ｈ），４．０７－３．９４（ｍ，４Ｈ），３．２３－３．１４（ｍ，３Ｈ），３．０３－２．８２（ｍ，４Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．４４（ｓ，１Ｈ），１．９９－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．７９（ｓ，３Ｈ），１．７７－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．５８－１．３７（ｍ，４Ｈ），１．３３－１．２３（ｍ，１Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１９８３】

実施例２９７：化合物４９７の合成

【１９８４】

【化３７１】



【１９８５】

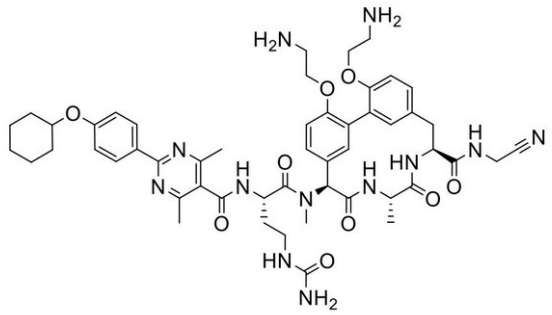
化合物４９７（トリフルオロ酢酸塩）を、工程７において無水酢酸の代わりにメタンスルホニル塩化物を使用して、実施例２９６に記載されるものと同様の方法を利用して、白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：t_R＝３．３０分、[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$＝１０２４．４。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ９．０１－８．８６（ｍ，２Ｈ），８．６７（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３３－８．２８（ｍ，３Ｈ），７．３０－７．０２（ｍ，９Ｈ），６．７８－６．７２（ｍ，２Ｈ），６．４２（ｓ，１Ｈ），４．９７－４．９１（ｍ，１Ｈ），４．７７－４．６９（ｍ，２Ｈ），４．４８－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．０３（ｍ，７Ｈ），３．２６－２．９８（ｍ，８Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ），２．８８（ｓ，３Ｈ），２．００－１．９１（ｍ，３Ｈ），１．８６－１．７０（ｍ，３Ｈ），１．５９－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．３５（ｍ，４Ｈ），１．３３－１．２４（ｍ，１Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【１９８６】

実施例２９８：化合物４９８の合成

【１９８７】

【化３７２】



【１９８８】

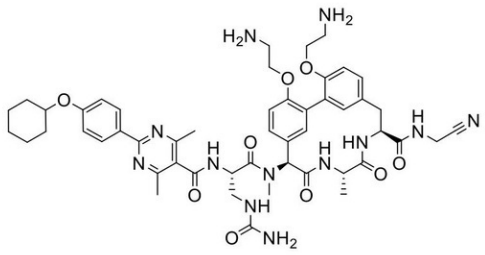
化合物４９８（ギ酸塩）を、工程７において無水酢酸の代わりにイソシアン酸トリメチルを使用して、実施例２９６の方法を利用して白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：t_R＝３．０６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９８９．４。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ９．０６－８．９６（ｍ，２Ｈ），８．７８（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３３－８．２９（ｍ，５Ｈ），７．２１－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．１０（ｍ，２Ｈ），７．０７－７．０２（ｍ，４Ｈ），６．７６－６．６８（ｍ，２Ｈ），６．３９（ｓ，１Ｈ），６．１６－６．０９（ｍ，１Ｈ），５．５１－５．３９（ｍ，２Ｈ），４．８９－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．６７（ｍ，２Ｈ），４．４８－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．１４（ｍ，２Ｈ），４．０８－３．９５（ｍ，４Ｈ），３．２１－２．８５（ｍ，７Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｓ，１Ｈ），２．００－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３７（ｍ，３Ｈ），１．３３－１．２４（ｍ，１Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【１９８９】

実施例２９９：化合物４９９の合成

【１９９０】

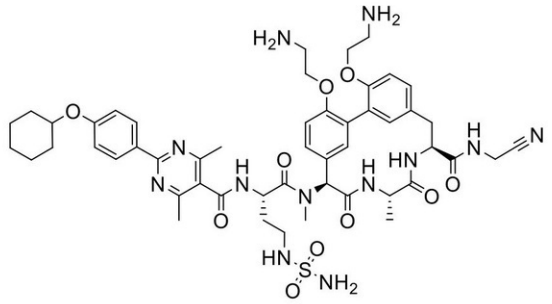
【化３７３】



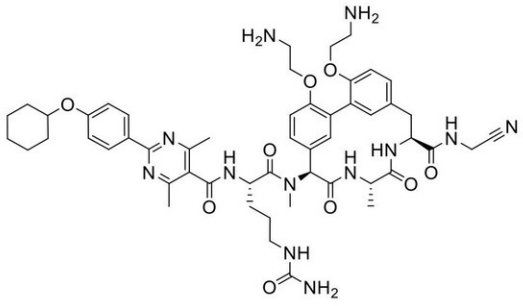
【１９９１】

化合物４９９（トリフルオロ酢酸塩）を、工程７において無水酢酸の代わりにイソシアン酸トリメチルシリルを使用して、実施例２９６の方法を利用して白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：t_R＝３．０５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９７５．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ９．０１－８．９５（ｍ，２Ｈ），８．７０（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），８．３４－８．２６（ｍ，３Ｈ），７．８８（ｂｒ ｓ，６Ｈ），７．２８－７．０３（ｍ，６Ｈ），６．７７－６．７０（ｍ，２Ｈ），６．４１（ｓ，１Ｈ），６．１４－６．０７（ｍ，１Ｈ），５．７８－５．６４（ｍ，２Ｈ），５．０１－４．９４（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．６６（ｍ，２Ｈ），４．４９－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．０８（ｍ，７Ｈ），３．５１－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．２４－３．００（ｍ，８Ｈ），２．９４（ｓ，２Ｈ），２．４７－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．２４（ｍ，７Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【１９９２】
実施例３００：化合物５００の合成
【１９９３】
【化３７４】



【１９９４】
化合物５００（トリフルオロ酢酸塩）を、工程７において無水酢酸の代わりにｔｅｒｔ－ブチル（クロロスルホニル）カルバマート（ＤＣＭ中で等モルの量のイソシアン酸クロロスルホニルおよびｔｅｒｔブタノールを混合することによって形成）を使用して、実施例２９６の方法を利用して白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：t_R＝３．２２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０２５．４。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．０１－８．９５（ｍ，２Ｈ），８．７２－８．６７（ｍ，１Ｈ），８．３４－８．２５（ｍ，３Ｈ），７．９２－７．８１（ｂｒ ｓ，６Ｈ），７．２６－７．０３（ｍ，７Ｈ），６．７５－６．６８（ｍ，３Ｈ），６．５３（ｓ，２Ｈ），６．４５（ｓ，１Ｈ），４．９７－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．６９（ｍ，２Ｈ），４．４８－４．４２（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１０（ｍ，６Ｈ），３．２５－２．９７（ｍ，９Ｈ），２．８９（ｓ，３Ｈ），２．０１－１．９５（ｍ，３Ｈ），１．８３－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．５７－１．２５（ｍ，６Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。
【１９９５】
実施例３０１：化合物５０１の合成
【１９９６】
【化３７５】



【１９９７】
化合物５０１（ギ酸塩）を、工程７において無水酢酸の代わりにイソシアン酸トリメチルシリルを使用して、実施例２９６の方法を利用して白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：t_R＝３．０６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１００３．５。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ９．１１－８．９９（ｍ，２Ｈ），８．８０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３５－８．２８（ｍ，４Ｈ），７．１９－７．０２（ｍ，７Ｈ），６．７６－６．７０（ｍ，２Ｈ），６．４１（ｓ，１Ｈ），６．０５－５．９６（ｍ，１Ｈ），５．３８（ｓ，２Ｈ），４．８６－４．６８（ｍ，４Ｈ），４．４８－４．４２（ｍ，２Ｈ），４．２１－４．１３（ｍ，２Ｈ），４．０８－４．００（ｍ，６Ｈ），３．２２－３．０７（ｍ，２Ｈ），３．０５－２．９５（ｍ，３Ｈ），２．８６（ｓ，６Ｈ）

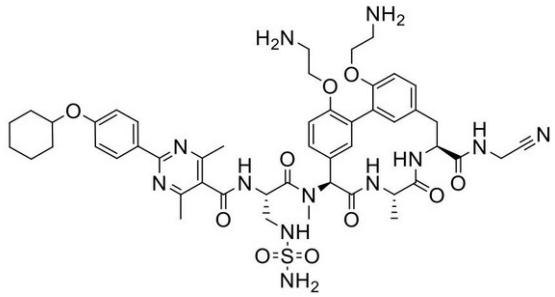
，２．６８－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．４８（ｓ，４Ｈ），２．０１－１．９３（ｍ，３Ｈ），１．８０－１．７０（ｍ，３Ｈ），１．６３－１．２４（ｍ，９Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１９９８】

実施例３０２：化合物５０２の合成

【１９９９】

【化３７６】



【２０００】

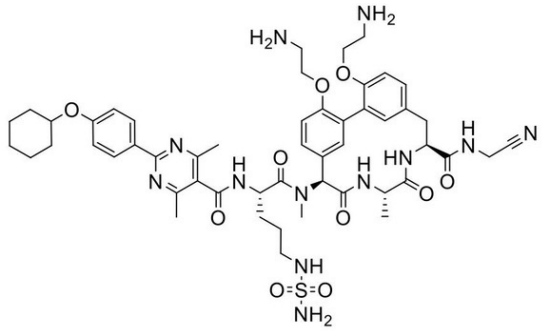
化合物５０２（トリフルオロ酢酸塩）を、工程７において無水酢酸の代わりにｔｅｒｔ－ブチル（クロロスルホニル）カルバマート（ＤＣＭ中で等モルの量のイソシアン酸クロロスルホニルおよびｔｅｒｔブタノールを混合することによって形成）を使用して、実施例２９６に記載されるものと同様の方法を利用して白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：t_R＝３．０９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１００１．５。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ９．１０－８．９９（ｍ，２Ｈ），８．８０－８．７４（ｍ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３５－８．２９（ｍ，４Ｈ），７．２４－７．０３（ｍ，７Ｈ），６．７４（ｄｄ，Ｊ＝１．６，１３．２Ｈｚ，２Ｈ），６．６５（ｓ，３Ｈ），６．３８（ｓ，１Ｈ），５．１３（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７７－４．７０（ｍ，２Ｈ），４．４８－４．４２（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．１５（ｍ，２Ｈ），４．１４－４．０１（ｍ，６Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０６－２．９７（ｍ，２Ｈ） ２．９５－２．９１（ｍ，６Ｈ），２．４８（ｓ，４Ｈ），２．４６－２．４３（ｍ，１Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．７８－１．７３（ｍ，３Ｈ），１．５７－１．２３（ｍ，７Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２００１】

実施例３０３：化合物５０３の合成

【２００２】

【化３７７】



【２００３】

化合物５０３（トリフルオロ酢酸塩）を、工程７において無水酢酸の代わりにｔｅｒｔ－ブチル（クロロスルホニル）カルバマート（ＤＣＭ中で等モルの量のイソシアン酸クロロスルホニルおよびｔｅｒｔブタノールを混合することによって形成）を使用して、実施

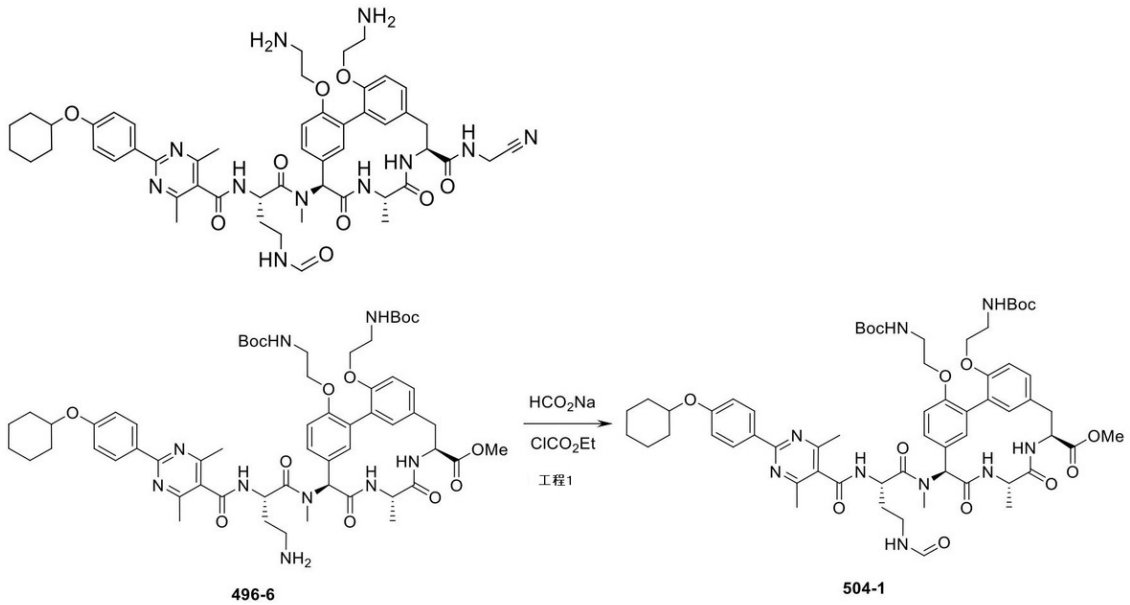
例２９６の方法を利用して白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：t_R＝３．１５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０３９．６。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．９７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），８．７０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３４－８．２５（ｍ，３Ｈ），７．９４－７．８８（ｍ，６Ｈ），７．２５－７．０３（ｍ，７Ｈ），６．７３（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５３－６．４４（ｍ，３Ｈ），４．８２－４．６９（ｍ，３Ｈ），４．４８－４．４２（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１１（ｍ，６Ｈ），３．２５－２．８８（ｍ，１２Ｈ），２．４９－２．４３（ｍ，４Ｈ），１．９７－１．２６（ｍ，１５Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２００４】

実施例３０４：化合物５０４の合成

【２００５】

【化３７８】



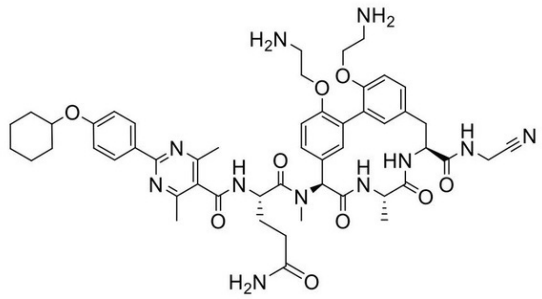
【２００６】

工程１：ギ酸エチル（４ｍＬ）中の化合物４９６－６（実施例２９６に記載）（２８０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）およびギ酸ナトリウム（２０．４ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で１８時間撹拌した。混合物を酢酸エチルと水とに区分し、相を分離した。有機質層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、溶媒を除去した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィーにより精製して（７％のＭｅＯＨ／ＤＣＭにより溶出）、白色固形物として化合物５０４－１（１６８ｍｇ、５８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１１５０。

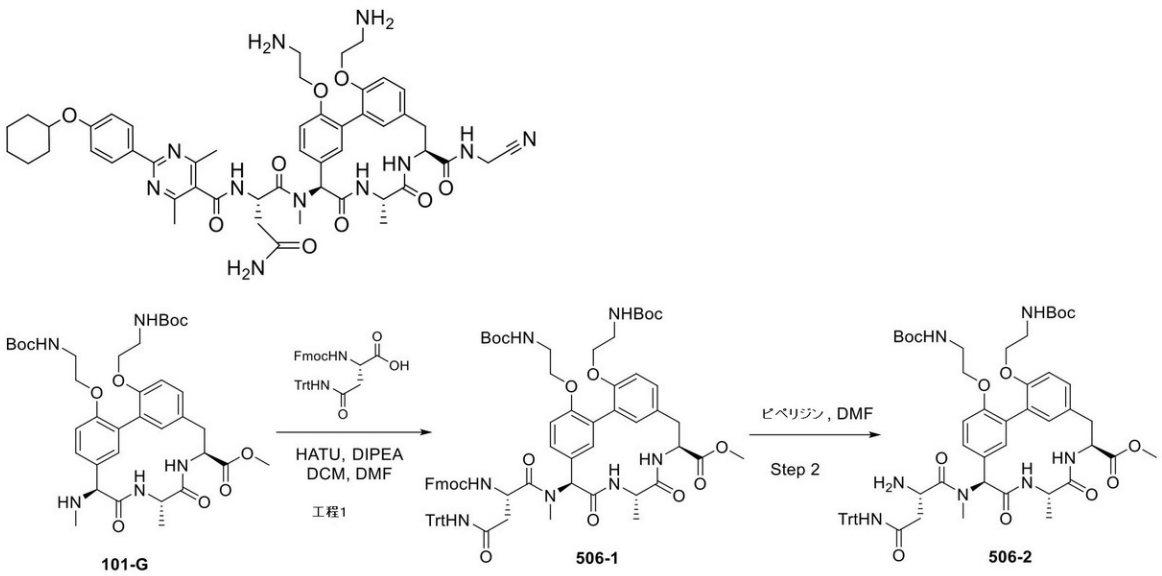
【２００７】

化合物５０４－１から出発して、典型的な加水分解、アミドカップリング（ＨＡＴＵ／ＤＩＥＡ）、および全体的なＢｏｃ除去（ＴＦＡ／ＨＦＩＰ）手順（実施例５と７に記載）に従い、白色固形物として化合物５０４（ギ酸塩）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：t_R＝３．７０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９７４．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ９．０５－８．９７（ｍ，２Ｈ），８．７２－８．６７（ｍ，１Ｈ），８．３８－８．００（ｍ，６Ｈ），７．２５－６．９９（ｍ，６Ｈ），６．８０－６．６７（ｍ，２Ｈ），６．４２（ｓ，１Ｈ），４．８９－４．８２（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．６６（ｍ，３Ｈ），４．４９－４．４０（ｍ，２Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，３Ｈ），４．１３－４．００（ｍ，６Ｈ），３．３０－３．１９（ｍ，４Ｈ），３．０５－２．９０（ｍ，６Ｈ），２．８５（ｓ，３Ｈ），２．６８－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８７（ｍ，３Ｈ），１．８２　－１．６８（ｍ，３Ｈ），１．５９－１．２０（ｍ，７Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，３Ｈ）。

【２００８】
実施例３０５：化合物５０５の合成
【２００９】
【化３７９】

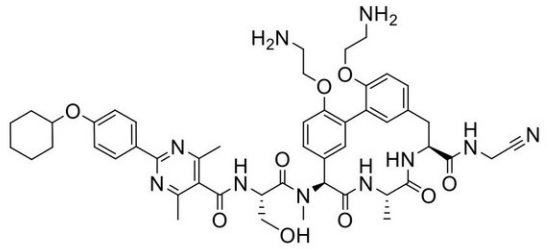


【２０１０】
化合物５０５（ギ酸塩）を、実施例７に記載されるものと同様の方法を利用して、化合物１０１－Ｇおよび化合物４９６－３（実施例２９６に記載）から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：t_R＝３．１５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９７４．４。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ９．０６－８．８７（ｍ，２Ｈ），８．７４－８．６３（ｍ，１Ｈ），８．３７－８．２８（ｍ，２Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．４５－６．９１（ｍ，６Ｈ），６．８８－６．６６（ｍ，２Ｈ），６．４２（ｓ，１Ｈ），４．９６－４．５８（ｍ，３Ｈ），４．５１－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１２－３．９９（ｍ，４Ｈ），３．２５－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．８５（ｍ，６Ｈ），２．３４－２．２２（ｍ，２Ｈ），２．０９－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．３６（ｍ，４Ｈ），１．３５－１．１７（ｍ，４Ｈ）。
【２０１１】
実施例３０６：化合物５０６の合成
【２０１２】
【化３８０】



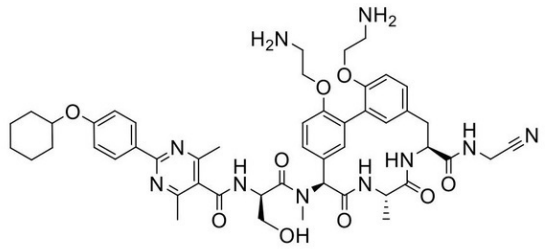
【２０１３】
工程１：化合物１０１－Ｇ（３５７ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）およびＦｍｏｃ－Ｌ－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨ（４４８ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）とのＨＡＴＵカップリング後、化合物５０６－１（５６１ｍｇ、８７％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１２９２。

【２０１４】
工程２：ＤＭＦ（３．０ｍＬ）中の化合物５０６－１（５０３ｍｇ、０．３８９ｍｍｏｌ）の溶液に、ピペリジン（０．３８５ｍＬ、３．８９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１８時間周囲温度で撹拌した。混合物を酢酸エチルと水とに区分し、有機質層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、溶媒を除去した。粗製残留物をシリカゲルクロマドグラフィーを介して精製して（溶媒勾配：０－１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）、オフホワイト固形物として化合物５０６－２（３００ｍｇ、７２％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝１０７０。
【２０１５】
化合物５０６（トリフルオロ酢酸塩）を、典型的なアミドカップリング（ＨＡＴＵ／ＤＩＥＡ）、加水分解、アミドカップリング（ＨＡＴＵ／ＤＩＥＡ）、および全体的なＢｏｃ／トリチル除去（ＴＦＡ／ＨＦＩＰ）手順（実施例Ｇに記載）に従い、化合物５０６－２から白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：t_R＝３．１０分、$[M+H]^+$＝９３３．５。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ９．０３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３４－８．２７（ｍ，２Ｈ），７．８４－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），７．０８－７．０１（ｍ，３Ｈ），６．９９－６．９０（ｍ，２Ｈ），６．８０－６．７３（ｍ，２Ｈ），６．３１（ｓ，１Ｈ），５．３１－５．２３（ｍ，１Ｈ），４．６８－４．５８（ｍ，２Ｈ），４．５０－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．０８－３．９６（ｍ，４Ｈ），３．１０－３．００（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．８３（ｍ，５Ｈ），２．６８－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．４２－２．３８（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｓ，１Ｈ），２．０１－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．２２（ｍ，６Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）。
【２０１６】
実施例３０７：化合物５０７の合成
【２０１７】
【化３８１】

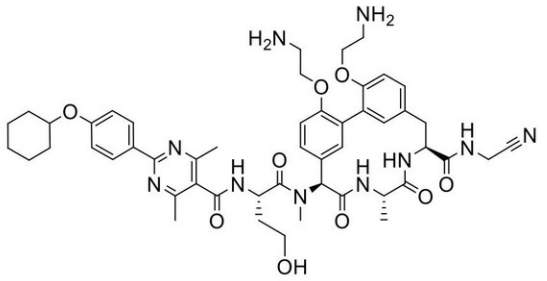


【２０１８】
化合物５０７を、（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン酸、２－［４－（シクロヘキサオキシ）フェニル］－４，６－ジメチル－ピリミジン－５－カルボン酸、および化合物１０１－Ｇを使用して、実施例Ｒに記載されるものと同様の方法を利用して白色固形物として調製し、これをキラルＳＦＣによって精製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：t_R＝３．０６分、$[M+H]^+$＝９６０．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ９．０８－８．９３（ｍ，２Ｈ），８．７６－８．６６（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），８．３６－８．２５（ｍ，２Ｈ），７．８９（ｂｒ ｓ，６Ｈ），７．３９－７．０１（ｍ，７Ｈ），６．７８－６．６８（ｍ，２Ｈ），６．４５（ｓ，１Ｈ），５．０３－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．６７（ｍ，２Ｈ），４．５０－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．０７（ｍ，６Ｈ），３．８２－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．２４－２．９７（ｍ，６Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ），２．６９－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．４７（ｓ，１Ｈ），２．４３（ｓ，１Ｈ），２．０２－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．１５（ｍ，９Ｈ）。

【２０１９】
実施例３０８：化合物５０８の合成
【２０２０】
【化３８２】



【２０２１】
化合物５０８を、キラルＳＦＣを介して化合物５０７の合成から小さなエピマーとして単離した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：t_R＝３．１３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９３３．５。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ９．０６（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），８．６６（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），８．７４－８．４９（ｍ，２Ｈ），８．３６－８．１８（ｍ，２Ｈ），７．８６（ｂｒ ｓ，６Ｈ），７．３２－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．０１（ｍ，５Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），６．４２（ｓ，１Ｈ），５．０４－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．６５－４．５４（ｍ，１Ｈ），４．５０－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．１１（ｍ，６Ｈ），３．９７－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．０５（ｍ，６Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），２．７４－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，１Ｈ），２．０２－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．１４（ｍ，９Ｈ）。
【２０２２】
実施例３０９：化合物５０９の合成
【２０２３】
【化３８３】



【２０２４】
化合物５０９（トリフルオロ酢酸塩）を、（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ブタン酸、２－［４－（シクロヘキサオキシ）フェニル］－４，６－ジメチル－ピリミジン－５－カルボン酸、および化合物１０１－Ｇから、実施例Ｒに記載されるものと同様の方法を利用して白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：t_R＝３．１４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９４７．５。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ８．９８－８．９５（ｍ，２Ｈ），８．６９（ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３３－８．２３（ｍ，３Ｈ），７．９４－７．８４（ｂｒ ｓ，６Ｈ），７．２６－７．０４（ｍ，７Ｈ），６．７６－６．７０（ｍ，２Ｈ），６．４５（ｓ，１Ｈ），５．１８－４．９７（ｍ，２Ｈ），４．７９－４．６７（ｍ，２Ｈ），４．４９－４．４２（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．０７（ｍ，６Ｈ），３．５６－３．５０（ｍ，２Ｈ

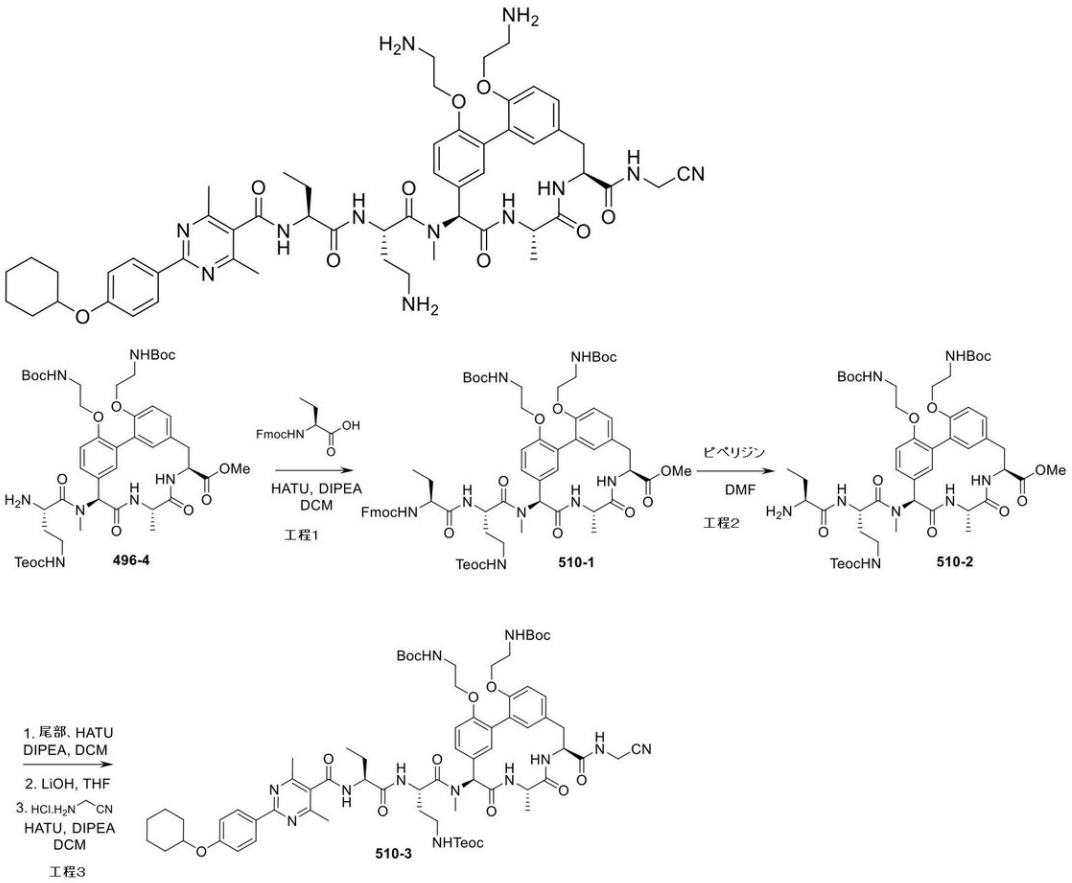
），３．２２－２．９７（ｍ，７Ｈ），２．８９（ｓ，３Ｈ），２．００－１．８３（ｍ，３Ｈ），１．７９－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．９９－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．３５（ｍ，４Ｈ），１．３３－１．２５（ｍ，２Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【２０２５】

実施例３１０：化合物５１０の合成

【２０２６】

【化３８４】



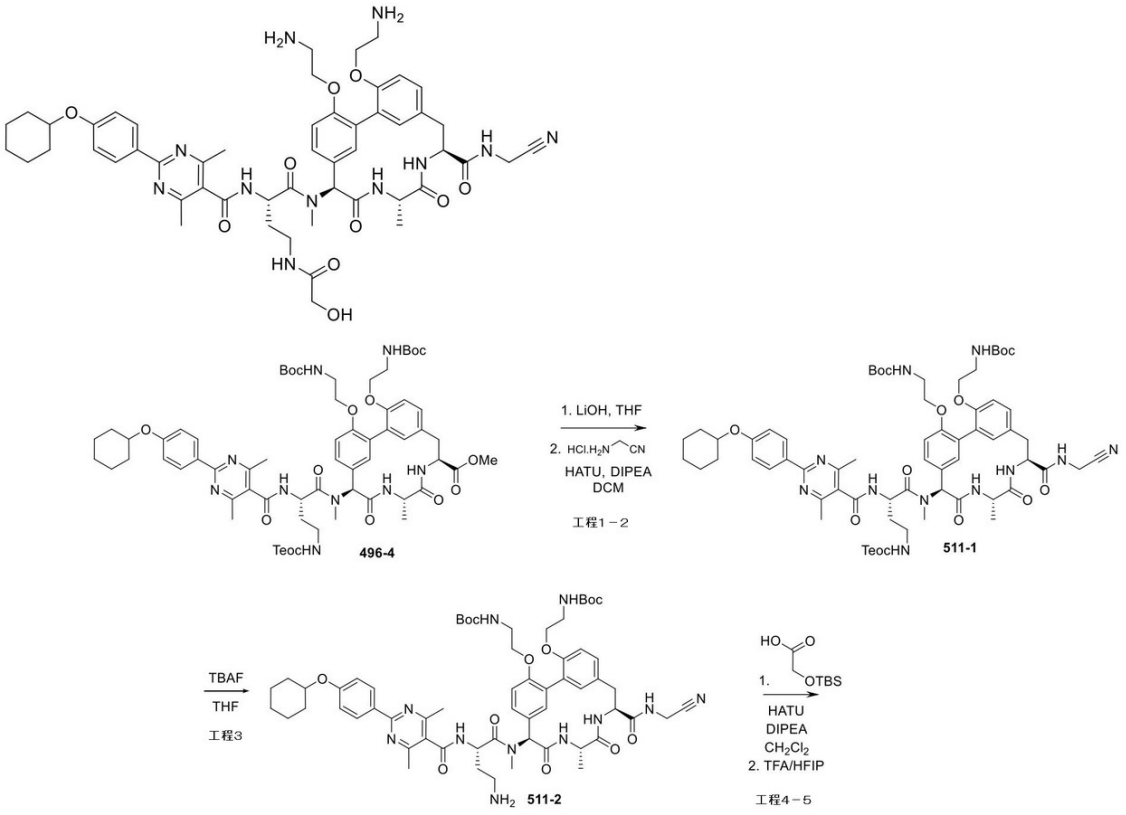
【２０２７】

工程１：ＤＣＭ（７ｍＬ）中の化合物４９６－４（実施例２９６に記載）（４７９ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）および（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）ブタン酸（１９５ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（０．１７ｍＬ、１ｍｍｏｌ）、その後にＨＡＴＵ（２４７ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）を一部ずつ加えた。混合物を１６時間２０℃で撹拌した。混合物をＤＣＭで希釈し、水およびブラインで洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥し、溶媒を除去した。粗製生成物をシリカゲルクロマドグラフィーを介して精製し（溶媒勾配：７０－８０％の酢酸エチル／シクロヘキサン）、無色の油として化合物５１０－１（４３５ｍｇ、６９％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝１２６５。

【２０２８】

工程２：ＤＭＦ（４ｍＬ）中の化合物５１０－１（４３２ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）に、ピペリジン（０．３４ｍＬ、３．４１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２０℃で１６時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで２回抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、溶媒を除去した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィーにより精製して（溶媒勾配：７－１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）、白色固形物として化合物５１０－２（３１３ｍｇ、８８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝１０４４。

【２０２９】
工程３：実施例Ｇの方法を化合物５１０－２に適用して、無色のガラスとして化合物５１０－３（３工程にわたり１３３ｍｇ、３３％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$＝１３７６。
【２０３０】
工程４：ＴＨＦ（２ｍＬ）の化合物５１０－３（１３０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラブチルアンモニウムフッ化物（ＴＨＦ中で１．０Ｍ、０．１４ｍＬ、０．１４ｍｍｏｌ）の溶液を加え、混合物を６０℃で２４時間撹拌した。混合物を周囲温度に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を酢酸エチルとブラインとに区分し、相を分離した。有機質層をNa_2SO_4で乾燥し、溶媒を除去した。実施例Ｇの一般的な全体的なＢｏｃ除去（ＴＦＡ／ＨＦＩＰ）手順に従い、白色固形物として化合物５１０（トリフルオロ酢酸塩）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：t_R＝２．８６分、[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$＝１０３２．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ８．９７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．７９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），８．７３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．９９－７．８９（ｍ，６Ｈ），７．７９（ｓ，３Ｈ），７．３３－７．０２（ｍ，７Ｈ），６．７１（ｓ，２Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），４．９６－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．６７（ｍ，２Ｈ），４．４７－４．３３（ｍ，２Ｈ），４．２４－４．１０（ｍ，５Ｈ），３．２７－２．８１（ｍ，９Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．４７（ｓ，４Ｈ），２．０６－１．８４（ｍ，４Ｈ），１．７８－１．２３（ｍ，１１Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。
【２０３１】
実施例３１１：化合物５１１の合成
【２０３２】
【化３８５】



【２０３３】

工程１および２：実施例Ｇの方法を化合物４９６－４（実施例２９６に記載）（１．２０ｇ、０．９５ｍｍｏｌ）に適用して、白色の発泡体として化合物５１１－１（２工程にわたり８９８ｍｇ、７３％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１２６６。

【２０３４】

工程３：ＴＨＦ（５ｍＬ）中の化合物５１１－１（８９５ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラブチルアンモニウムフッ化物（ＴＨＦ中で１．０Ｍ、１ｍＬ、１ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。混合物を２０℃で１６時間撹拌し、温度を５０℃に上げ、更に６時間撹拌した。混合物を周囲温度に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を酢酸エチルとブラインとに区分し、相を分離した。有機質層を集め、Na_2SO_4で乾燥し、溶媒を除去して、白色固形物として化合物５１１－２（８８８ｍｇ、１１２％）を得た。この材料を更に精製することなく次の工程に直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１１４６。

【２０３５】

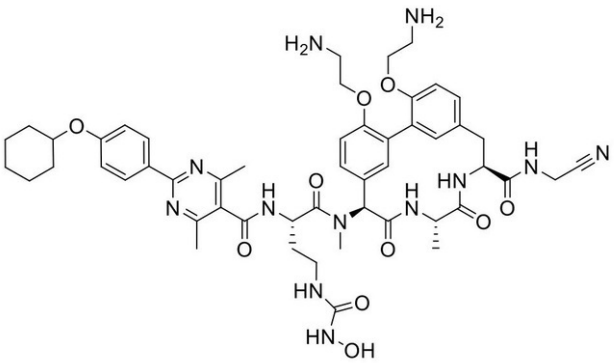
工程４および５：化合物５１１－２および２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ酢酸から出発して、実施例Ｇのアミドカップリング（ＨＡＴＵ／ＤＩＥＡ）および全体的なＢｏｃ除去（ＴＦＡ／ＨＦＩＰ）手順に従い、白色固形物として化合物５１１（トリフルオロ酢酸塩）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：t_R＝３．０５分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１００４．８。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ９．０１（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，１Ｈ），８．９６（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６９（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９４－７．８０（ｂｒ ｓ，６Ｈ），７．２８－７．０２（ｍ，７Ｈ），６．７３（ｄｄ，Ｊ＝２．０，１０．７Ｈｚ，２Ｈ），６．４３（ｓ，１Ｈ），４．８９－４．６６（ｍ，４Ｈ），４．４９－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．２８－４．０８（ｍ，６Ｈ），３．７８（ｓ，２Ｈ），３．３２－２．９７（ｍ，９Ｈ），２．８５（ｓ，３Ｈ），２．０３－１．９２（ｍ，３Ｈ），１．８２－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．６０－１．３５（ｍ，５Ｈ），１．３５－１．２４（ｍ，２Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【２０３６】

実施例３１２：化合物５１２の合成

【２０３７】

【化３８６】



【２０３８】

工程１：２０℃で窒素の下のＴＨＦ（２．０ｍＬ）中の１，１’－カルボニルイミダゾール（５５ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の溶液に、液滴でＴＨＦ（２．０ｍＬ）中の化合物５１１－２（１９５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。混合物を２０℃で１時間撹拌し、その後、Ｏ－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）ヒドロキシルアミン（７５ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１８時間２０℃で撹拌した。温度を５０℃に上げ、更に４時間撹拌した。混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチルと水とに区分し、相を分離した。有機質層を０．１ＭのＨＣｌ水溶液とブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥

し、溶媒を減圧下で除去した。結果として生じる残留物を、更に精製することなく次の工程に直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１２０６。

【２０３９】

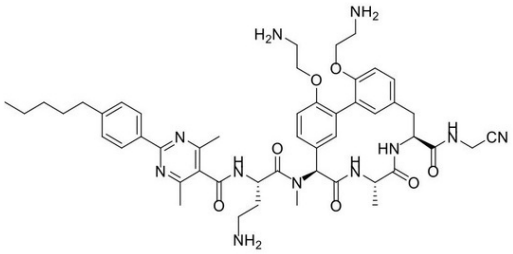
工程２：実施例Ｇの全体的なＢｏｃ除去（ＴＦＡ／ＨＦＩＰ）手順に従い、白色固形物として化合物５１２（トリフルオロ酢酸塩）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：t_R＝３．２０分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１００５．７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ９．０１－８．９５（ｍ，２Ｈ），８．７０（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），８．６０－８．５１（ｂｒ ｓ，２Ｈ），８．３５－８．２５（ｍ，４Ｈ），７．９７－７．８３（ｂｒ ｓ，６Ｈ），７．２８－７．０１（ｍ，７Ｈ），６．８７（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７５－６．７１（ｂｒ ｓ，２Ｈ），６．４４（ｓ，１Ｈ），４．８７－４．７９（ｍ，２Ｈ），４．７９－４．６７（ｍ，２Ｈ），４．５０－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．０８（ｍ，６Ｈ），３．２６－２．９６（ｍ，９Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），２．０１－１．９３（ｍ，３Ｈ），１．８０－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．３５（ｍ，４Ｈ），１．３５－１．２５（ｍ，２Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【２０４０】

実施例３１３：化合物５１３の合成

【２０４１】

【化３８７】



【２０４２】

化合物５１３（ギ酸塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物１０１－Ｋから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５４分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９１８．８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ８．４６（ｂｒ ｓ，３Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３２－７．２６（ｍ，３Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．７５（ｂｒｓ，１Ｈ），６．４５（ｓ，１Ｈ），５．２５－５．２１（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．７８（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．１９（ｍ，６Ｈ），３．２３－３．０５（ｍ，８Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．６９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５３（ｓ，６Ｈ），２．３３－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．３３（ｍ，７Ｈ），０．９２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２０４３】

実施例３１４－３５８：化合物５１４－５５８の合成

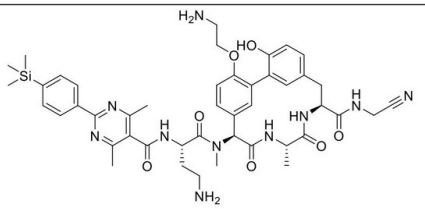
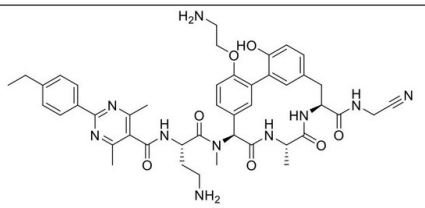
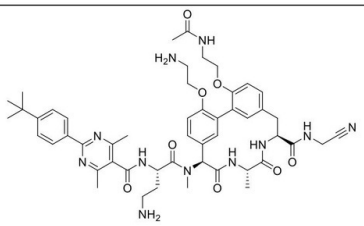
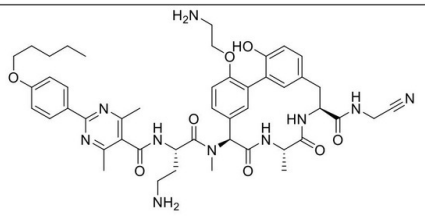
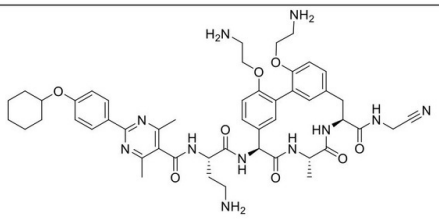
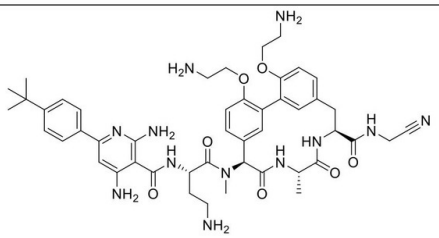
【２０４４】

以下の表３の化合物を、前述のものと同様の方法を利用することにより調製した。

【２０４５】

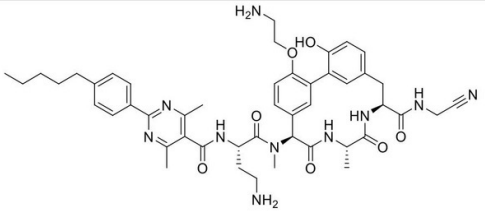
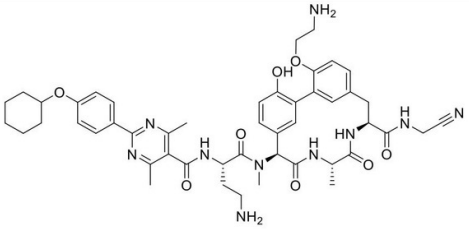
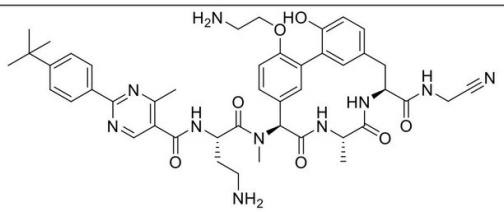
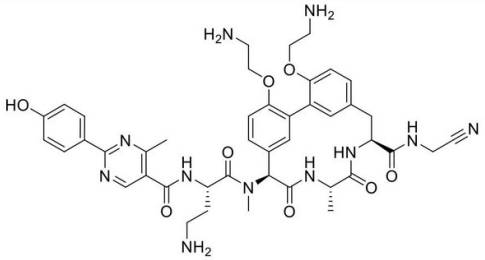
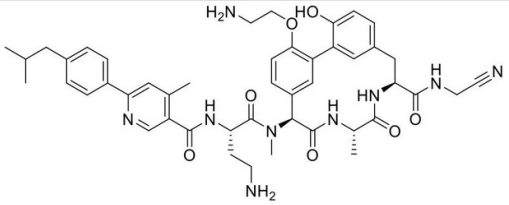
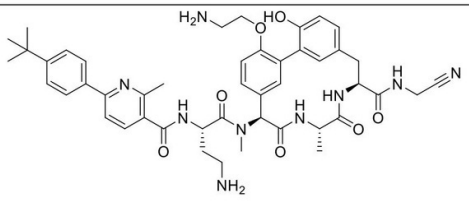
【表３－１】

表３

Comp. #	構造
514	
516	
517	
518	
519	
520	

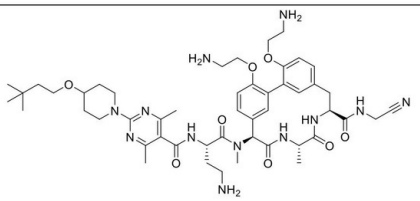
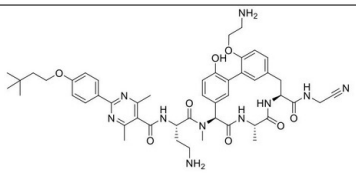
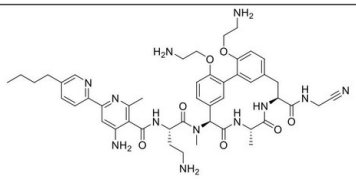
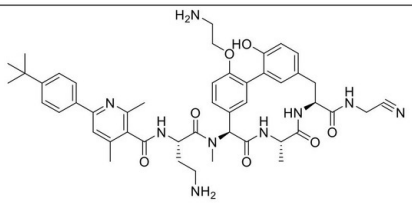
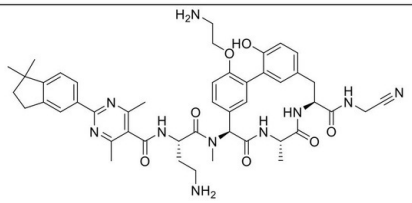
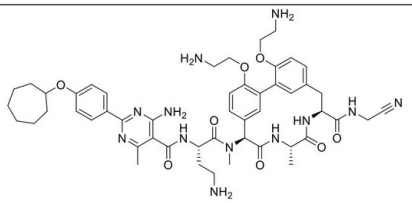
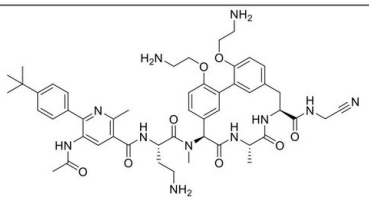
【２０４６】

【表３－２】

Comp. #	構造
521	
522	
523	
524	
525	
526	

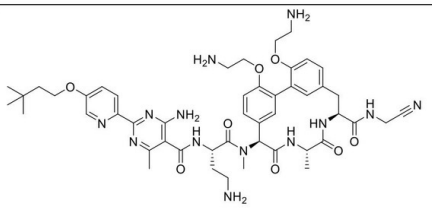
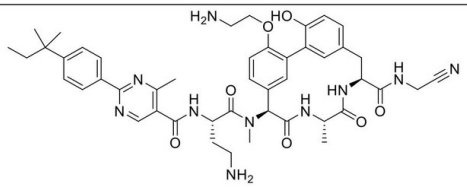
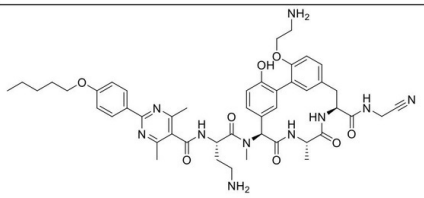
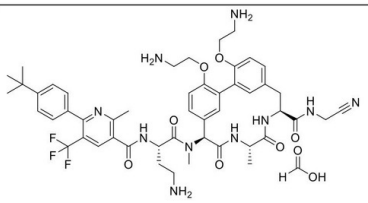
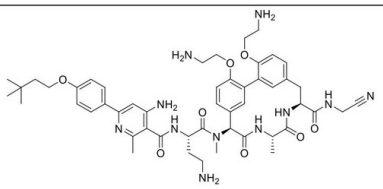
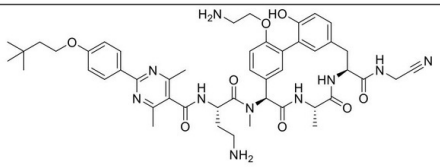
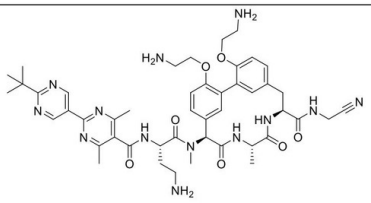
【２０４７】

【表３－３】

Comp. #	構造
527	
528	
529	
530	
531	
532	
533	

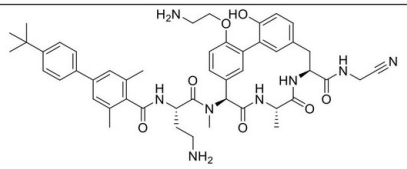
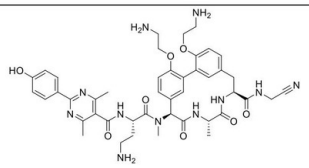
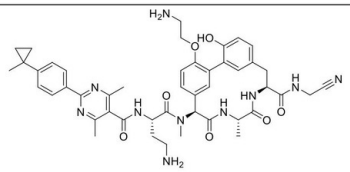
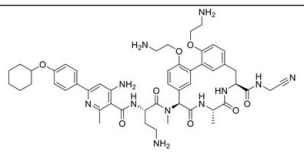
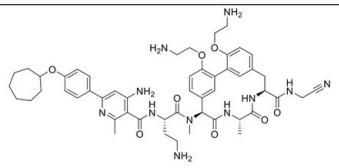
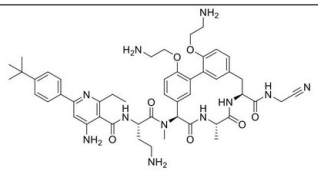
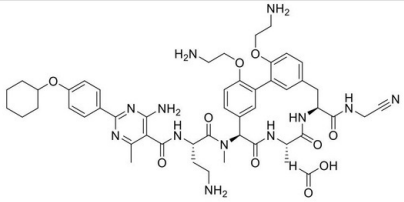
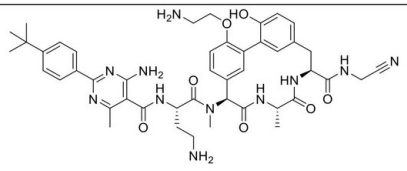
【２０４８】

【表３－４】

Comp. #	構造
534	
535	
536	
537	
538	
539	
540	

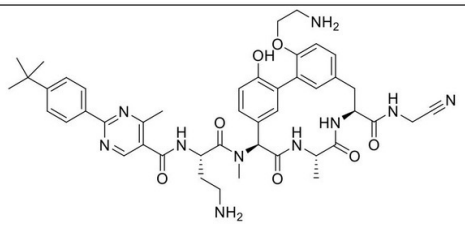
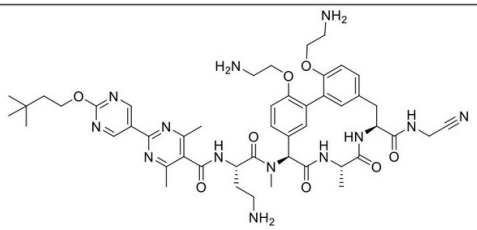
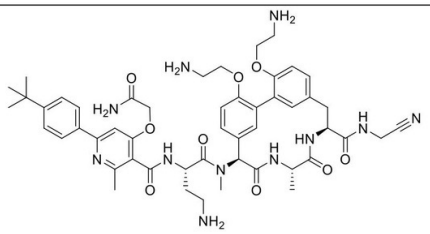
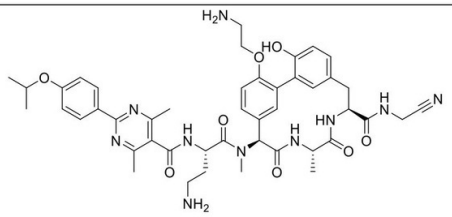
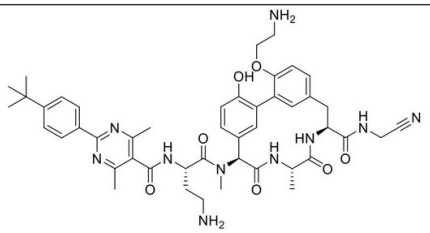
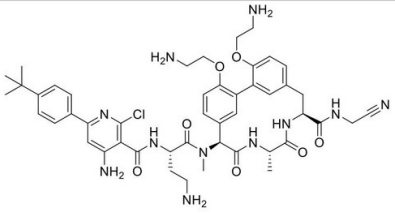
【２０４９】

【表３－５】

Comp. #	構造
541	
542	
543	
544	
545	
546	
547	
548	

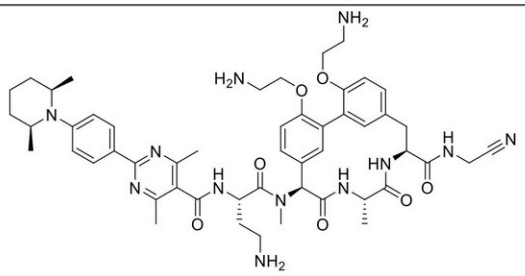
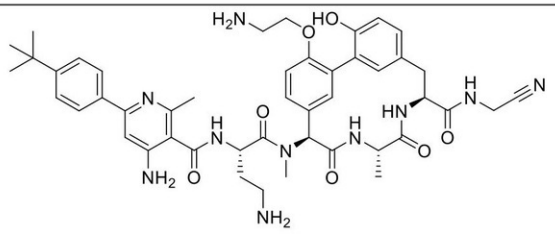
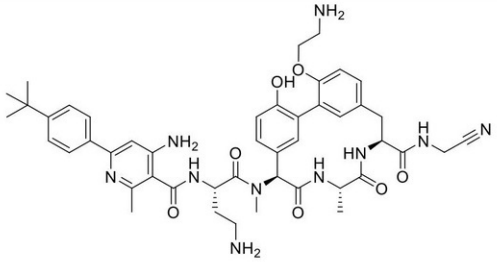
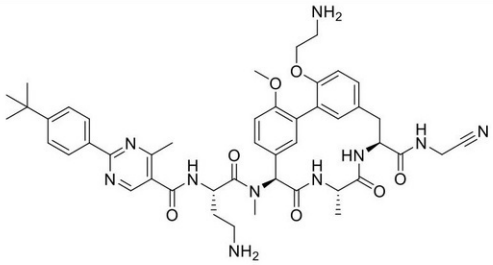
【２０５０】

【表３－６】

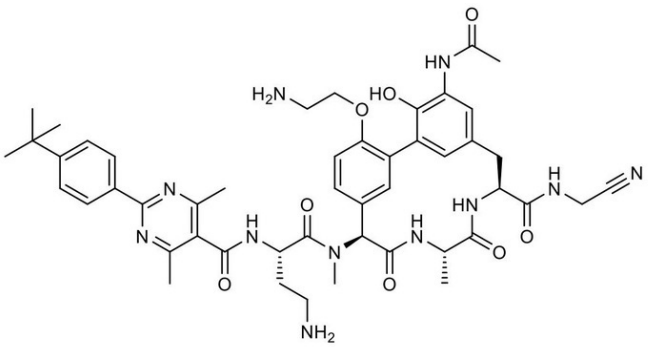
Comp. #	構造
549	
550	
551	
552	
553	
554	

【２０５１】

【表３－７】

Comp. #	構造
555	
556	
557	
558	

【２０５２】
実施例３５９．化合物５５９の合成
【２０５３】
【化３８８】

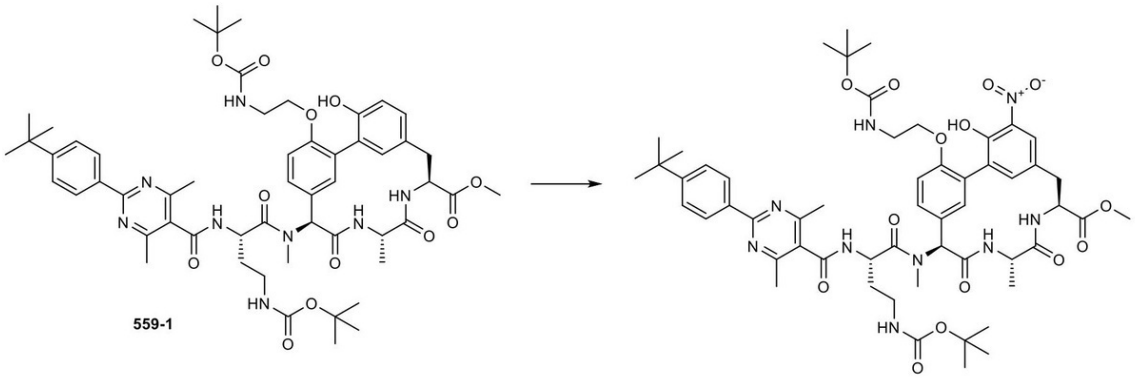


【２０５４】
工程１．メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジ

メチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１^{6}－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２^{6}－ヒドロキシ－７－メチル－２^{5}－ニトロ－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン（ｄｉｂｅｎｚｅｎａｃｙｃｌｏｄｅｃａｐｈａｎｅ）－４－カルボン酸塩

【２０５５】

【化３８９】



【２０５６】

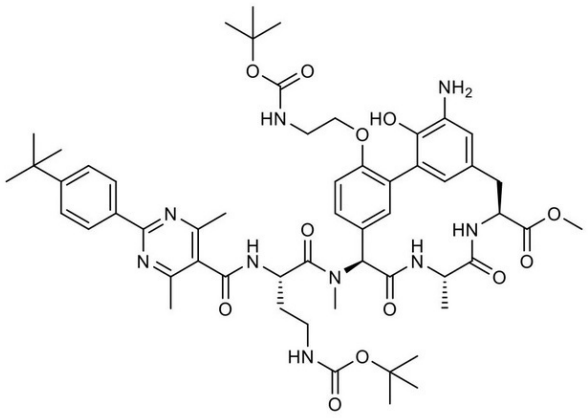
化合物５５９－１（７７．４ｍｇ、０．０７４６ｍｍｏｌ）および酢酸（１．０ｍＬ、１７ｍｍｏｌ）の混合物に、硝酸（１１μＬ、０．２２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２時間室温で撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、結果として生じる残留物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空内で蒸発させた。粗製生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーを介して精製し（４ｇのシリカ、溶媒勾配：ジクロロメタン中の０－５％のメタノール）、６３．１ｍｇの表題化合物（７８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１０８２．４５。

【２０５７】

工程２．メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－２^{5}－アミノ－１０－（（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１^{6}－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２^{6}－ヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩

【２０５８】

【化３９０】



【２０５９】

エタノール（２．０ｍＬ）中のメチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－４－

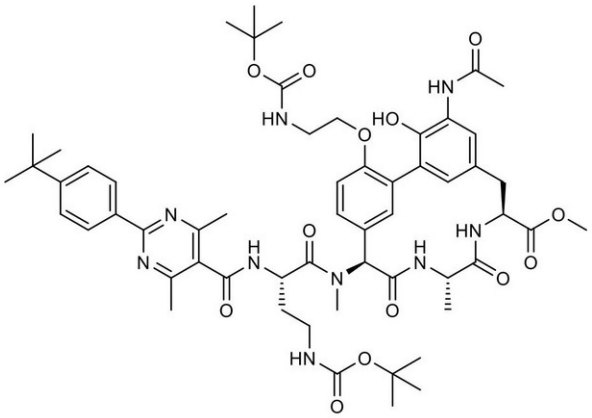
（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１^{6}－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２^{6}－ヒドロキシ－７－メチル－２^{5}－ニトロ－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン（ｄｉｂｅｎｚｅｎａｃｙｃｌｏｄｅｃａｐｈａｎｅ）－４－カルボン酸塩（６３．１ｍｇ、０．０５８３ｍｍｏｌ）の溶液に、パラジウム（炭素上で１０重量％）（６．５ｍｇ、０．００６１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を窒素、その後に水素でパージし、水素のバルーンの下で２４時間、室温で撹拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、メタノールですすぎ、濾液を真空内で蒸発させ、表題化合物（５７．７ｍｇ、９４％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１０５２．４。

【２０６０】

工程３．メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－２^{5}－アセトアミド－１０－（（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１^{6}－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２^{6}－ヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩

【２０６１】

【化３９１】



【２０６２】

ジクロロメタン（１．５ｍＬ）中のメチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－２^{5}－アミノ－１０－（（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１^{6}－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２^{6}－ヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩（５７．７ｍｇ、０．０５４８ｍｍｏｌ）の溶液に、無水酢酸（１６μＬ、０．１６９ｍｍｏｌ）およびピリジン（２７μＬ、０．３３０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２時間室温で撹拌した。反応混合物をセライトの上で蒸発させ、粗製生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーを介して精製し（４ｇのシリカ、溶媒勾配：ＤＣＭ中の０－５％のメタノール）、６０．０ｍｇの表題化合物（６９％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１０９４．５。

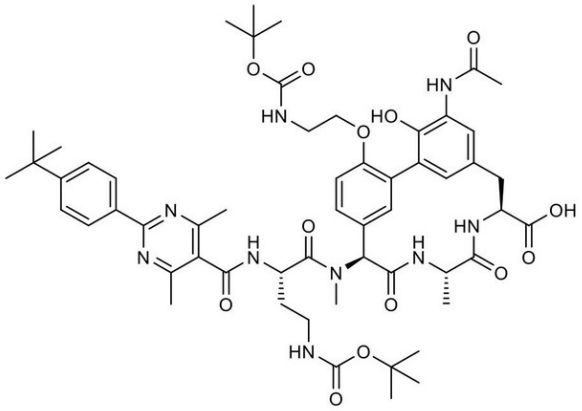
【２０６３】

工程４．（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－２^{5}－アセトアミド－１０－（（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－ブタンアミド）－１^{6}－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２^{6}－ヒドロキシ－７

－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸

【２０６４】

【化３９２】



【２０６５】

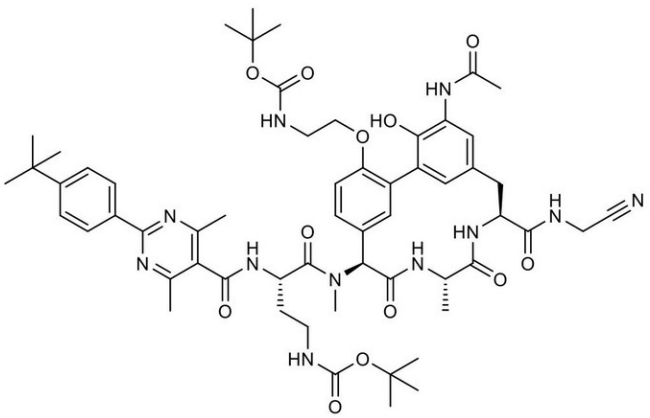
テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中のメチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－２^{5}－アセトアミド－１０－（（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１^{6}－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２^{6}－ヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩（４１．３ｍｇ、０．０３７７ｍｍｏｌ）の溶液に、水（０．２０ｍＬ）および水酸化リチウム（水中で１．０Ｍ）（０．１０ｍＬ、０．１０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１時間室温で撹拌した。反応混合物を真空内で蒸発させ、定量的収率を仮定して精製することなく使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１０８１．２５。

【２０６６】

工程５．ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－４－（（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ）－１５－アセトアミド－２^{6}－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－９－（（シアノメチル）カルバミル）－１^{6}－ヒドロキシ－６－メチル－４，７－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－３－イル）（メチル）アミノ）－３－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－４－オキソブチル）カルバマート

【２０６７】

【化３９３】



【２０６８】

（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－２^{5}－アセトアミド－１０－（（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブ

トキシカルボニル）アミノ）－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－ブタンアミド）－１^{6}－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２^{6}－ヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸（０．０３７７ｍｍｏｌ、０．０３７７ｍｍｏｌ）、アミノアセトニトリル塩酸塩（７．５ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３２．０ｍｇ、０．０８２５ｍｍｏｌ）、およびＤＭＦ（１．０ｍＬ）の混合物に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３３μＬ、０．１８９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を３時間室温で撹拌した。反応混合物に、８．６ｍｇのアミノアセトニトリル塩酸塩、５０ｕＬのＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、および３１．６ｍｇのＨＡＴＵを加えた。反応混合物を室温で一晩中撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、２：１：１の水：ブライン：炭酸水素ナトリウムで洗浄し、１０％のクエン酸水溶液およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空内で蒸発させた。粗製生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーを介して精製し（４ｇのシリカ、溶媒勾配：ジクロロメタン中の０－１０％のメタノール）、３３．１ｍｇ（４２％）の表題化合物を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１１１８。

【２０６９】

工程６．（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－２^{5}－アセトアミド－１０－（（Ｓ）－４－アミノ－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１^{6}－（２－アミノエトキシ）－Ｎ－（シアノメチル）－２^{6}－ヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボキサミド

【２０７０】

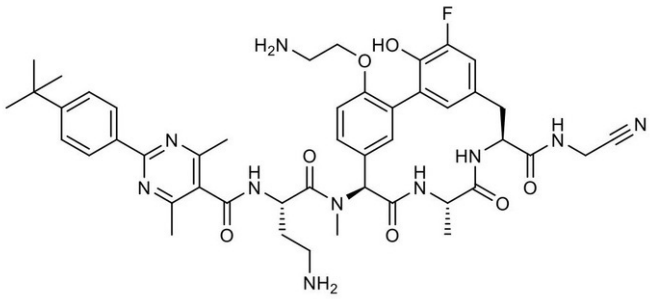
１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－プロパノール（１．０ｍＬ）中の、ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－４－（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ）－１５－アセトアミド－２^{6}－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－９－（シアノメチル）カルバモイル）－１^{6}－ヒドロキシ－６－メチル－４，７－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－３－イル）（メチル）アミノ）－３－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－４－オキソブチル）カルバマート（３３．１ｍｇ、０．０２９６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．１ｍＬ、１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２時間室温で撹拌した。反応混合物を真空内で蒸発させ、ジエチルエーテル（２×２ｍＬ）で共沸させた（ａｚｅｏｔｒｏｐｉｎｇ）。結果として生じる残留物を、逆相分取ＨＰＬＣを介して精製し、凍結乾燥して、３．４ｍｇ（１２％）の表題化合物を得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ、ＥＳＩ）：t_R＝４．４４３分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９１８．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ９．９２（ｓ，１Ｈ），９．２０－９．０７（ｍ，２Ｈ），９．００（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），８．７３－８．６５（ｍ，１Ｈ），８．５８－８．４１（ｍ，１Ｈ），８．３６－８．２８（ｍ，３Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，３Ｈ），７．２２－７．１２（ｍ，３Ｈ），６．８６－６．４７（ｍ，３Ｈ），６．４３（ｓ，１Ｈ），５．０４（ｓ，１Ｈ），４．８４－４．６３（ｍ，２Ｈ），４．３７－４．１２（ｍ，５Ｈ），３．２０（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，３Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，３Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝１５．８Ｈｚ，６Ｈ），２．１８－２．０１（ｍ，５Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１２Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）。

【２０７１】

実施例３６０．化合物５６０の合成

【２０７２】

【化３９４】

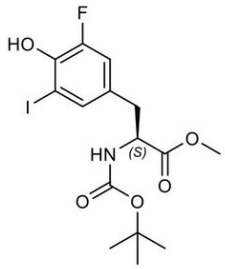


【２０７３】

工程１．メチル（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－ヨードフェニル）プロパノアート

【２０７４】

【化３９５】



【２０７５】

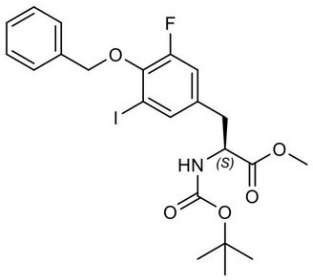
メタノール（１０．０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（３－フルオロ－４－ヒドロキシ－フェニル）プロパノアート（１．４８１４ｇ、４．２５６ｍｍｏｌ）の溶液に、硫酸銀（１．４１８ｇ、４．５４８ｍｍｏｌ）およびヨウ素（１．１２３ｇ、４．４０ｍｍｏｌ）を連続して加えた。反応混合物を２時間室温で撹拌した。反応物をチオ硫酸ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機質層をブラインと硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空内で蒸発させた。粗製生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーを介して精製し（４０ｇのシリカ、溶媒勾配：ジクロロメタン中の０－１００％の酢酸エチル）、１．５２４６ｇ（８１％）の表題化合物を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$＝４６１．９５。

【２０７６】

工程２．メチル（Ｓ）－３－（４－（ベンジルオキシ）－３－フルオロ－５－ヨードフェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノアート

【２０７７】

【化３９６】



【２０７８】

メチル（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－フルオ

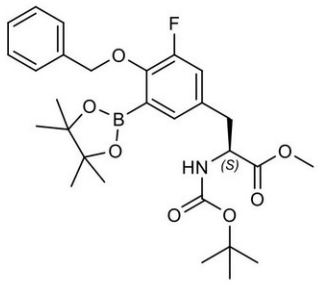
ロ－４－ヒドロキシ－５－ヨードフェニル）プロパノアート（１．５２４６ｇ、３．４７１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（９６２ｍｇ、６．９６０４ｍｍｏｌ）、およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１２ｍＬ）の混合物に、ベンジル臭化物（０．５０ｍＬ、４．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１９時間室温で撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水とブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空内で蒸発させた。粗製生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーを介して精製し（４０ｇのシリカ、溶媒勾配：ヘプタン中の０－１００％の酢酸エチル）、透明の無色のガムとして１．６５２７ｇ（９５％）の表題化合物を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$＝５５２．０。

【２０７９】

工程３．メチル（Ｓ）－３－（４－（ベンジルオキシ）－３－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノアート

【２０８０】

【化３９７】



【２０８１】

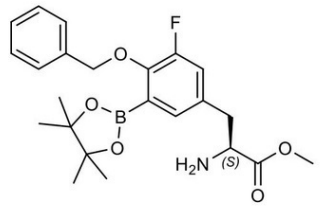
メチル（Ｓ）－３－（４－（ベンジルオキシ）－３－フルオロ－５－ヨードフェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノアート（１．６５２７ｇ、３．１２２ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（１．３９９０ｇ、５．４５５ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．９８５ｇ、９．９４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）塩化物、ジクロロメタン（１：１）との複合体（０．２８９ｇ、０．３５４ｍｍｏｌ）、およびジメチルスルホキシド（１０．０ｍＬ）の混合物を、窒素の下で１６時間、７０℃で加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水（２×）とブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空内で蒸発させた。粗製生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーを介して精製し（４０ｇのシリカ、溶媒勾配：ジクロロメタン中の０－１００％の酢酸エチル）、０．９４６８ｇ（５７％）の表題化合物を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ－Ｂｏｃ］$^{+}$＝４３０．１５、［Ｍ＋ＮＨ$_{4}$］$^{+}$＝５４７．２５。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ７．５４－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．２２（ｍ，６Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），４．１５（ｔｄ，Ｊ＝９．４，４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６２（ｓ，３Ｈ），２．９９（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，４．７Ｈｚ，１Ｈ），２．８２（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３２（ｓ，９Ｈ），１．２９（ｓ，１２Ｈ）。

【２０８２】

工程４．メチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（４－（ベンジルオキシ）－３－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）プロパノアート

【２０８３】

【化３９８】



【２０８４】

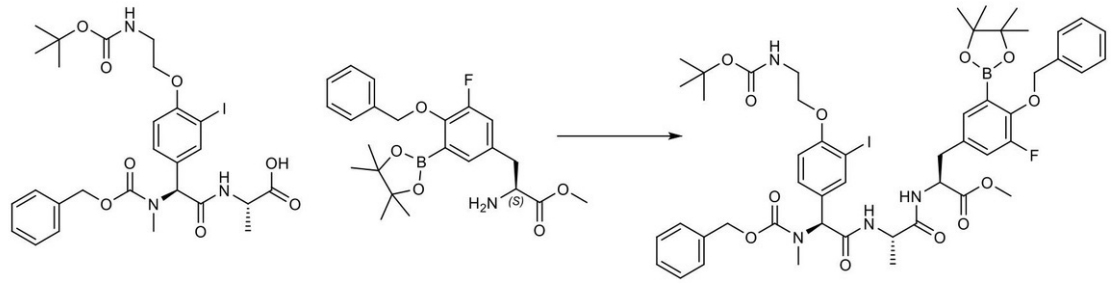
ジクロロメタン（８ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－３－（４－（ベンジルオキシ）－３－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノアート（９４５ｍｇ、１．７８５ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ、１３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩中撹拌した。７時間後、反応混合物を真空内で蒸発させ、ＴＦＡ塩として表題化合物を得て、これを精製することなく使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３０。

【２０８５】

工程５．メチル（５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ）－１１－（４－（ベンジルオキシ）－３－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）－５－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－３－ヨードフェニル）－４，８－ジメチル－３，６，９－トリオキソ－１－フェニル－２－オキサ－４，７，１０－トリアザドデカン－１２－オアート（ｏａｔｅ）

【２０８６】

【化３９９】



【２０８７】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［ベンジルオキシカルボニル（メチル）アミノ］－２－［４－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］－３－ヨード－フェニル］アセチル］アミノ］プロパン酸（１．０１１ｇ、１．５４２ｍｍｏｌ）の溶液に、２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（３６５．９ｍｇ、２．０８４ｍｍｏｌ）および４－メチルモルホリン（０．９０ｍＬ、８．２ｍｍｏｌ）を加えた。２０分後、ＴＨＦ（５ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（４－（ベンジルオキシ）－３－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）プロパノアート（１．７８５ｍｍｏｌ、１．７８５ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応混合物を、１６時間室温で撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水（２×）とブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空内で蒸発させた。粗製生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーを介して精製し（４０ｇのシリカ、溶媒勾配：ジクロロメタン中の０－５％のメタノール）、１．４１２ｇ（８６％）の表題化合物を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ－ｔＢｕ］＋＝１０１１．２０、［Ｍ＋ＮＨ$_4$］$^{+}$＝１０８４．３０。

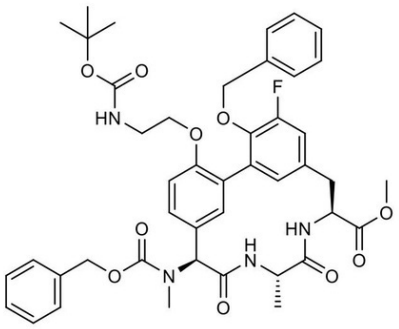
【２０８８】

工程６．メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－２^{6}－（ベンジルオキシ）－１０－（（（ベン

ジルオキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）－１^{6}－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２^{5}－フルオロ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩

【２０８９】

【化４００】



【２０９０】

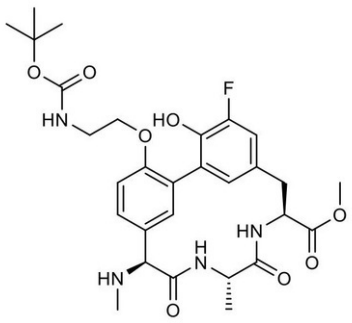
アセトニトリル（６０ｍＬ）中のメチル（５Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ）－１１－（４－（ベンジルオキシ）－３－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）－５－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－３－ヨードフェニル）－４，８－ジメチル－３，６，９－トリオキソ－１－フェニル－２－オキサ－４，７，１０－トリアザドデカン－１２－オアート（１．４１２ｇ、１．３２４ｍｍｏｌ）および三塩基性燐酸カリウム（８８３ｍｇ、４．０７６６ｍｍｏｌ）の混合物に、水（６．０ｍＬ）、その後に［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）塩化物、ジクロロメタンとの混合物（１：１）（１６９．０ｍｇ、０．２０７０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を７０℃で９０時間、窒素バルーン下で加熱した。反応混合物を減圧下で蒸発させて、大部分のアセトニトリルを除去した。残りの物質を酢酸エチルで希釈し、水とブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空内で蒸発させた。粗製生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーを介して精製し（４０ｇのシリカ、溶媒勾配：ジクロロメタン中の０－５％のメタノール）、３３５．０ｍｇ（３１％）の表題化合物を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８１３．３。

【２０９１】

工程７．メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１^{6}－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２^{5}－フルオロ－２^{6}－ヒドロキシ－７－メチル－１０－（メチルアミノ）－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩

【２０９２】

【化４０１】



【２０９３】

エタノール（３ｍＬ）中のメチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－２^{6}－（ベンジルオキシ）

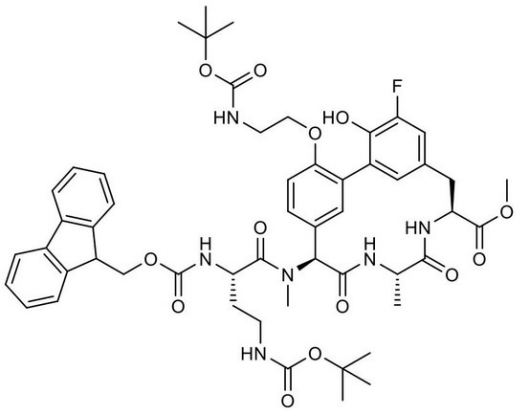
－１０－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）－１^{6}－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２^{5}－フルオロ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩（３３５ｍｇ、３３５ｍｇ、０．４１２１ｍｍｏｌ）の懸濁液を、窒素でパージした。ギ酸アンモニウム（４１１．１ｍｇ、６．５２０ｍｍｏｌ）および水酸化パラジウム（炭素上で２０重量％）（１３９．７ｍｇ、０．１９９０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で２０分間、マイクロ波照射の下で加熱した。７２．７ｍｇの水酸化パラジウム（炭素上で２０重量％）および２２０．３ｍｇのギ酸アンモニウムを加え、混合物を１００℃で４５分間、マイクロ波照射の下で加熱した。反応混合物をセライトに通して濾過し、ジクロロメタンですすいだ。濾液をジクロロメタンで更に希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、ギ酸塩を除去した。水層をＤＣＭの追加部分で抽出し、組み合わせたＤＣＭ部分をブラインおよび硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空内で蒸発させて、２６１．８ｍｇ（定量）の表題化合物を得て、これを精製することなく使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５８９．２５。

【２０９４】

工程８．メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１^{6}－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２^{5}－フルオロ－２^{6}－ヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩

【２０９５】

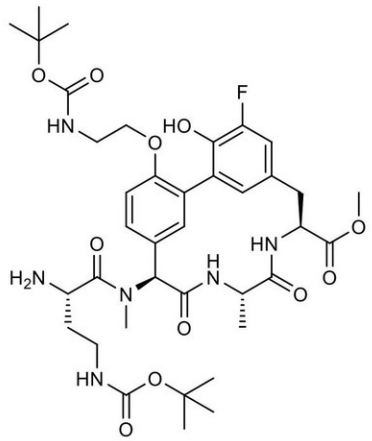
【化４０２】



【２０９６】

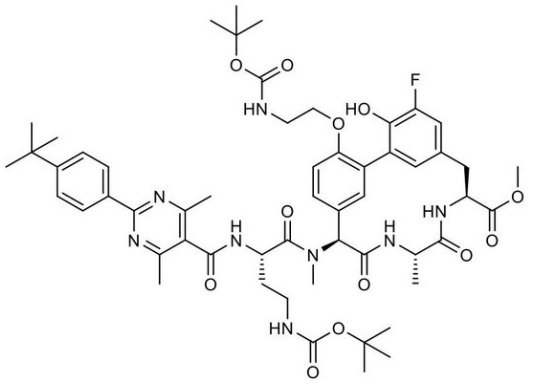
ＴＨＦ（１．０ｍＬ）中の（２Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）ブタン酸（１９６．０ｍｇ、０．４４４９ｍｍｏｌ）の溶液に、２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（１１７．１ｍｇ、０．６６７０ｍｍｏｌ）および４－メチルモルホリン（０．２０ｍＬ、１．８ｍｍｏｌ）を加えた。２０分後、ＴＨＦ（２ｍＬ）中のメチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１^{6}－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２^{5}－フルオロ－２^{6}－ヒドロキシ－７－メチル－１０－（メチルアミノ）－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩（２６１．８ｍｇ、０．４００３ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応混合物を２時間室温で撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水とブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空内で蒸発させた。粗製生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーを介して精製し（１２ｇのシリカ、溶媒勾配：ジクロロメタン中の０－１００％の酢酸エチル）、２７３．４ｍｇ（６８％）の表題化合物を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１０１１．４０。

【２０９７】
工程９．メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－２－アミノ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－Ｎ－メチルブタンアミド－１^{6}－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２^{5}－フルオロ－２^{6}－ヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩
【２０９８】
【化４０３】



【２０９９】
ＴＨＦ（３．０ｍＬ）中のメチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－２－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１^{6}－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２^{5}－フルオロ－２^{6}－ヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩（２７３．４ｍｇ、０．２７０４ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラブチルアンモニウムフッ化物（ＴＨＦ中で１ｍｏｌ／Ｌ、０．５５ｍＬ、０．５５ｍｍｏｌ）を加えた。
反応混合物を室温で一晩中撹拌した。４時間後、反応混合物をヘプタン（５０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）とに区分し、５ｍＬの１０％クエン酸水溶液を加えた。有機質層を１０％クエン酸水溶液で更に抽出した。組み合わせた水性部分を固形炭酸水素ナトリウムでｐＨ～８に調整し、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせたジクロロメタン部分を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空内で蒸発させて、定量的収率中の表題化合物を得て、これを精製することなく使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７８９．４０。
【２１００】
工程１０．メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１^{6}－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２^{5}－フルオロ－２^{6}－ヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩
【２１０１】

【化４０４】



【２１０２】

テトラヒドロフラン（２ｍＬ）中の２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－４，６－ジメチル－ピリミジン－５－カルボン酸（９１．５ｍｇ、０．３２２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．２０ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）、その後に塩化チオニル（４２μＬ、０．５７７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１９分間撹拌し、次いで真空内で蒸発させた。結果として生じた残留物を２ｍＬのＴＨＦにおいて懸濁した。このＴＨＦ溶液の半分（およそ０．１６１ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（２ｍＬ）中のメチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－２－アミノ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１^{6}－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２^{5}－フルオロ－２^{6}－ヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩（０．１３５ｍｍｏｌ、０．１３５ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（６０．０μＬ、０．４２６ｍｍｏｌ）の０℃の冷却溶液に加えた。反応混合物を０℃で撹拌し、氷槽をゆっくり室温に温めた。３時間後、反応混合物をセライトの上で蒸発させ、粗製生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーを介して精製し（１２ｇのシリカ、溶媒勾配：ジクロロメタン中の０－５％のメタノール）、９９．６ｍｇ（７０％）の表題化合物を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１０５５．５０。

【２１０３】

工程１１．（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－４－アミノ－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１^{6}－（２－アミノエトキシ）－Ｎ－（シアノメチル）－２^{5}－フルオロ－２^{6}－ヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボキサミド

【２１０４】

表題化合物を、実施例５５９の工程４－６について記載されるものと同様の手順に従い、メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１^{6}－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２^{5}－フルオロ－２^{6}－ヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩からＴＦＡ塩として調製した。ＬＣＭＳ（方法Ａ、ＥＳＩ）：t_R＝４．４９９分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８７９．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ９．１７（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），８．９９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），８．７０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３７－８．３０（ｍ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２２－７．０７（ｍ，３Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），６．４３（ｓ，１Ｈ），５．０４（ｑ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．８０－４．６４（ｍ，２Ｈ），４．３３－４．２１（ｍ，２Ｈ），４．１９－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．４６

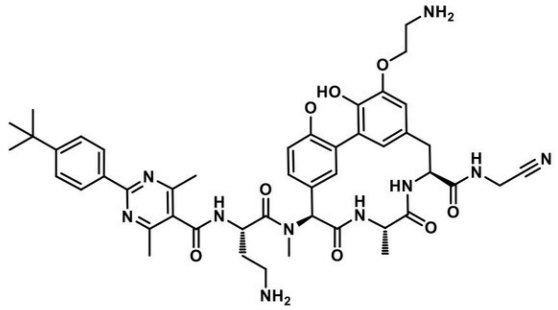
－３．３８（ｍ，２Ｈ），３．２４－３．１８（ｍ，３Ｈ），３．１７－３．０７（ｍ，１Ｈ），３．０３－２．９３（ｍ，３Ｈ），２．９１（ｓ，３Ｈ），２．５４（ｓ，１Ｈ），２．４７－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．１４－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．３４（ｓ，１１Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）。

【２１０５】

実施例３６１：化合物５６１の合成

【２１０６】

【化４０５】

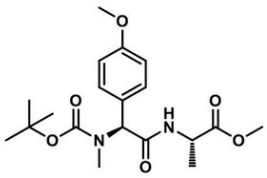


【２１０７】

工程１：メチル（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－２－（４－メトキシフェニル）アセチル）－Ｌ－アラニナート

【２１０８】

【化４０６】



【２１０９】

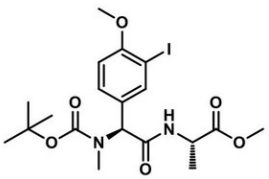
アセトン（１０ｍＬ）中のメチル（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）アセチル）－Ｌ－アラニナート（１３．８ｍｍｏｌ、５．５４ｇ）の溶液に、炭酸カリウム（１４．２５ｍｍｏｌ、１．９７ｇ）およびヨードメタン（１４．２５ｍｍｏｌ、２．０２ｇ）を加え、反応物を室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させた。ＥｔＯＡｃを加え、混合物を濾過した。濾液を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮して、油として化合物５６１－１（１．３５５ｇ、１００％）を得て、これをそのまま使用した。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　３８１。

【２１１０】

工程２：メチル（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－２－（３－ヨード－４－メトキシフェニル）アセチル）－Ｌ－アラニナート

【２１１１】

【化４０７】



【２１１２】

０℃でのメタノール（５０ｍＬ）中の化合物５６１－１（３．５６２ｍｍｏｌ、１．３

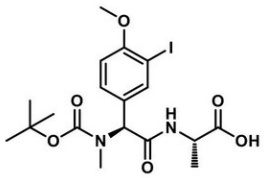
５５ｇ）の溶液に、硫酸銀（３．７４０ｍｍｏｌ、１．１６６ｇ）およびヨウ素（３．７４０ｍｍｏｌ、９４９ｍｇ）を連続して加えた。反応混合物を１時間室温で撹拌した。１０％（ｗ／ｗ）のチオ硫酸ナトリウムの溶液を、反応物が淡黄色に変わるまで加えた。メタノールの大半を回転式の蒸発によって蒸発させ、その後、飽和した炭酸水素ナトリウムおよび酢酸エチルを加えた。水層を酢酸エチルで２回抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカ上で精製し、ＤＣＭ中の０～３％のＭｅＯＨで溶出して、化合物５６１－２（１．３９３ｇ、７７．２％）を得た。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　５０７．１。

【２１１３】

工程３：（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－２－（３－ヨード－４－メトキシフェニル）アセチル）－Ｌ－アラニナート

【２１１４】

【化４０８】



【２１１５】

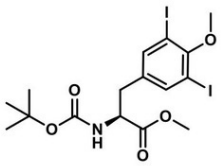
０℃でのＴＨＦ（１６ｍＬ）中の化合物５６１－２（２．７５１ｍｍｏｌ、１．３９３ｇ）の溶液に、水（２．７５１ｍｍｏｌ、５．５０ｍＬ）中の水酸化リチウム０．５Ｍを加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、０．５ＭのＨＣｌの添加によってｐＨ２－３に調整した。ＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、真空内で濃縮して、淡褐色の固形物としての粗製化合物５６１－３（１．３５３ｇ、９９．９％）を得て、これを更に精製することなく使用した。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　４９３．０。

【２１１６】

工程４：メチル（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３，５－ジヨード－４－メトキシフェニル）プロパノアート

【２１１７】

【化４０９】



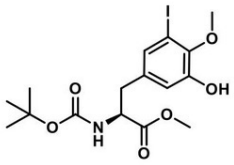
【２１１８】

アセトン（５０ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（４－ヒドロキシ－３，５－ジヨードフェニル）プロパノアート（１．１０ｍｍｏｌ、５．４７１ｇ）の溶液に、炭酸カリウム（４．４０ｍｍｏｌ、５．５２８ｇ）およびヨードメタン（４．４０ｍｍｏｌ、５．６７７ｇ、２．４９ｍＬ）を加え、反応物を室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させた。ＥｔＯＡｃを加え、混合物を濾過した。濾液を水およびブラインにより洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮した。残留物は、ヘプタン中の０＝４０％のＥｔＯＡｃで溶出されるシリカ上で精製して、白色の発泡体として化合物５６１－４（９５．３２１ｇ、９４．８２％）を得た。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　５６１．８。

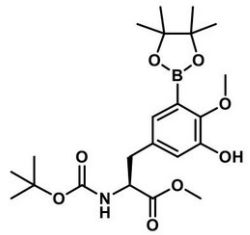
【２１１９】

工程５：メチル（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－

ヒドロキシ－５－ヨード－４－メトキシフェニル）プロパノアート
【２１２０】
【化４１０】



【２１２１】
ジエチルエーテル（１００ｍＬ）中の化合物５６１－４（１６．７ｍｍｏｌ、９．４０ｇ）およびホウ酸トリメチル（８３．７ｍｍｏｌ、８．７ｇ、９．５３ｍＬ）の混合物を、－７０℃に冷却した。ヘキサン（４１．９ｍｍｏｌ、１１．００ｇ、１７ｍＬ）中のｎ－ブチルリチウム（２．５ｍｏｌ／Ｌ）を液滴で加えつつ、－６５℃未満の内部温度を維持した。反応混合物を室温に温め、一晩撹拌した。
【２１２２】
反応混合物を０℃に冷却し、水（１７．１ｍＬ）中の酢酸（１６７ｍｍｏｌ、１０．０ｇ、９．６ｍＬ）および過酸化水素（３０％ｗ／ｗ）で処理した。反応混合物を室温で一晩中撹拌し、室温に温めた。反応物を飽和NH_4Cl（ａｑ．）でクエンチし、酢酸イソプロピルで抽出した。有機質層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮した。残留物をヘプタン中の０～５０％のＥｔＯＡｃで溶出されるシリカ上で精製して、白色の発泡体として化合物５６１－５（２．４５ｇ、３２．５％）を得た。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　４５２．３。
【２１２３】
工程６：メチル（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－ヒドロキシ－４－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）プロパノアート
【２１２４】
【化４１１】

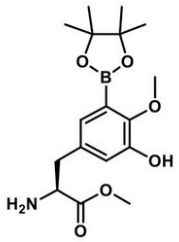


【２１２５】
化合物５６１－５（４．６３ｍｍｏｌ、２．０９ｇ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（１０．２ｍｍｏｌ、２．５９ｇ）、酢酸カリウム（１８．５ｍｍｏｌ、１．８２ｇ）、および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）二塩化物ジクロロメタン複合体（０．４６３ｍｍｏｌ、３８６ｍｇ）を、（窒素で散布することにより脱気された）乾燥したジメチルスルホキシド（５０ｍＬ）中で懸濁させ、窒素の下で一晩かけて８５℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、その後にセライトに通して濾過した。濾液を１：１の酢酸イソプロピルおよび水で希釈し、セライトに通して濾過した。層を分離し、水層を酢酸イソプロピルで３回抽出した。組み合わせた有機質層を$MgSO_4$で乾燥し、真空内で濃縮した。暗褐色の残留物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して（シリカ、ヘプタン中で２０～６０％のＥｔＯＡｃ）、白色固形物として化合物５６１－６（１．７４３ｇ、８３．４％）を得た。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　４５２．１。
【２１２６】
工程７：メチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－ヒドロキシ－４－メトキシ－５－（４，

４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）プロパノアート

【２１２７】

【化４１２】



【２１２８】

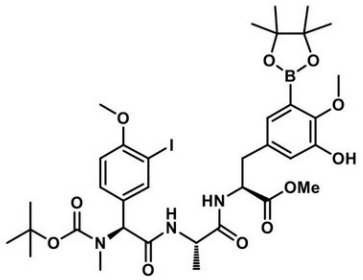
ジクロロメタン（４ｍＬ）中の化合物５６１－６（１．４０５ｍｍｏｌ、６３４ｍｇ）を０℃に冷却し、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）で処理した。反応混合物を２時間室温で撹拌した。その混合物を濃縮した。残留物にEt_2Oを加え、その後、濃縮した。プロセスを２回以上繰り返す。残留物を高真空で乾燥し、化合物５６１－７（４９３．４ｍｇ、１００．０％）を得て、これをそのまま使用した。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　３５２。

【２１２９】

工程８：メチル（６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ）－１２－（３－ヒドロキシ－４－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）－６－（３－ヨード－４－メトキシフェニル）－２，２，５，９－テトラメチル－４，７，１０－トリオキソ－３－オキサ－５，８，１１－トリアザトリデカン－１３－オアート

【２１３０】

【化４１３】



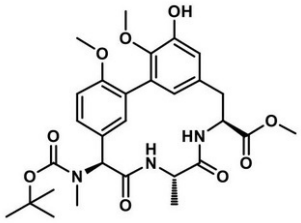
【２１３１】

アセトニトリル（５ｍＬ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の化合物５６１－７（１．４０５ｍｍｏｌ、４９３．４ｍｇ）の溶液に、０℃で１－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（１．５３２ｍｍｏｌ、２３４．６ｍｇ）、化合物５６１－３（１．２７７ｍｍｏｌ、６７２ｍｇ）、ＴＥＡ（０．３８ｍＬ、０．３８ｍｍｏｌ）、および１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（３．１９２ｍｍｏｌ、６１１．９ｍｇ）を加えた。結果として生じる混合物を室温に暖め、一晩撹拌した。反応混合物を、ＥｔＯＡｃと水とに区分した。水層をＥｔＯＡｃで２回抽出した。組み合わせた有機質層を、水、飽和$NaHCO_3$、およびブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮して、オフホワイト固形物として粗製化合物５６１－８を得て、これを更に精製することなく使用した。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　８２６．１。

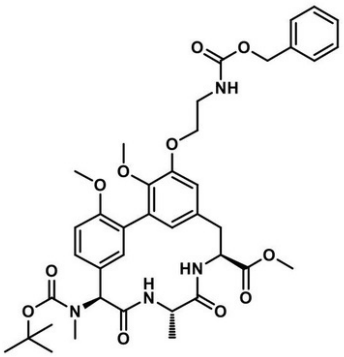
【２１３２】

工程９：メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－２５－ヒドロキシ－１６，２６－ジメトキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩

【２１３３】
【化４１４】

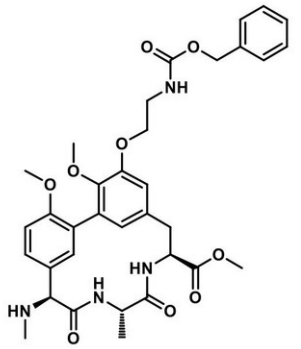


【２１３４】
窒素の下で脱気したアセトニトリル中の化合物５６１－８（２．０００ｍｍｏｌ、１．６５１ｇ）、三塩基性燐酸カリウム（７．０００ｍｍｏｌ、１．５３ｇ）、および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）二塩化物ジクロロメタン複合体（０．２０００ｍｍｏｌ、１６５ｍｇ）の混合物は、６５℃で２時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃと希釈NH_4Cl水溶液とに区分した。水相をＥｔＯＡｃで２回抽出した。組み合わせた有機質層を水とブラインで洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２；ＤＣＭ中で０－１００％のＥｔＯＡｃ）による精製により、オフホワイト固形物として化合物５６１－９（２７６ｍｇ、１７．１４％）を得た。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　５７２．１。
【２１３５】
工程１０：メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－２５－（２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）エトキシ）－１０－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－１６，２６－ジメトキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩
【２１３６】
【化４１５】

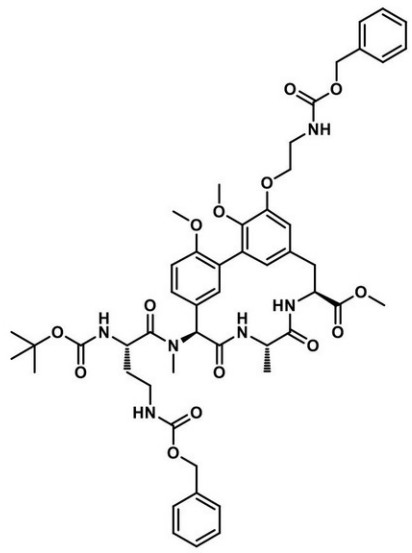


【２１３７】
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の化合物５６１－９（０．２４９ｍｍｏｌ、１４２ｍｇ）およびベンジル（２－ブロモエチル）カルバマート（０．７４６ｍｍｏｌ、２０３ｍｇ）の溶液に、炭酸セシウム（１．２４３ｍｍｏｌ、４０５ｍｇ）を加えた。反応混合物を一晩、室温で撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機質層をブラインで洗浄し、濃縮した。残留物をＤＣＭ中の０～２％のＭｅＯＨで溶出したシリカ上で精製し、化合物５６１－１０（１２４ｍｇ、４７．９６％）を得た。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　７４９．３。
【２１３８】
工程１１：メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－２５－（２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）エトキシ）－１６，２６－ジメトキシ－７－メチル－１０－（メチルアミノ）－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩

【２１３９】
【化４１６】



【２１４０】
ジクロロメタン（８ｍＬ）中の１０（０．１４１６ｍｍｏｌ、１０６ｍｇ）を０℃に冷却し、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）で処理した。反応混合物を１時間室温で撹拌した。その混合物を濃縮した。残留物にEt_2Oを加え、その後、再び濃縮した。プロセスを２回以上繰り返す。残留物を高真空で乾燥し、粗製化合物５６１－１１（９１．８ｍｇ、１００％）を得て、これを精製することなく使用した。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　６４９．１。
【２１４１】
工程１２：メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－Ｎ－メチルブタンアミド）－２５－（２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）エトキシ）－１６，２６－ジメトキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩
【２１４２】
【化４１７】



【２１４３】
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の（２Ｓ）－４－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ブタン酸（０．２１２７ｍｍｏｌ、７４．９７ｍｇ）および化合物５６１－１１（０．１４１８ｍｍｏｌ、９２ｍｇ）の混合物に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．４１８ｍｍｏｌ、１８３ｍｇ、０．２４７ｍＬ）およびＨＡＴＵ（０．２８４ｍｍｏｌ、１１０ｍｇ）を加えた。室温で１５分間撹拌後、反応混合物をＥｔＯＡｃと水とに区分した。有機質層をブラインで洗

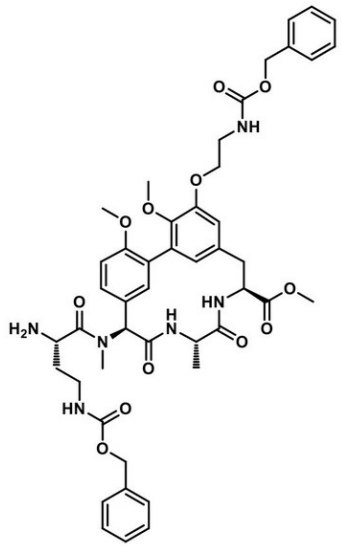
浄し、ＭｇＳＯ４で乾燥し、濃縮した。残留物をＤＣＭ中の０～５％のＭｅＯＨで溶出したシリカ上で精製し、化合物５６１－１２（１２８ｍｇ、８５．４％）を得た。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　９８３．４。

【２１４４】

工程１３：メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－２－アミノ－４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－Ｎ－メチルブタンアミド）－２５－（２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）エトキシ）－１６，２６－ジメトキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩

【２１４５】

【化４１８】



【２１４６】

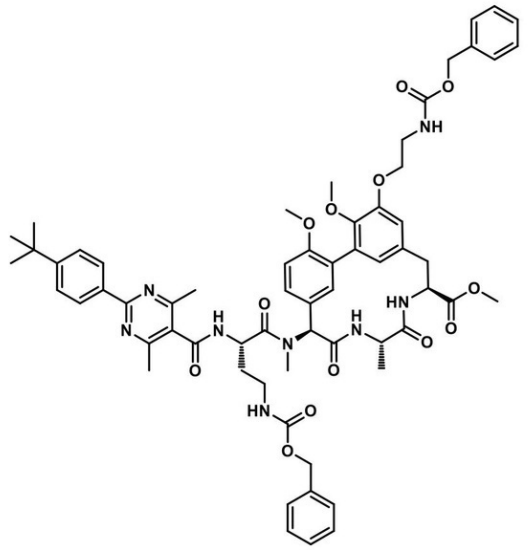
ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の化合物５６１－１２（０．２３６０ｍｍｏｌ、２３２ｍｇ）を０℃に冷却し、トリフルオロ酢酸（４ｍＬ）で処理した。反応混合物を０．５時間室温で撹拌し、その後、濃縮した。残留物にＥｔ２Ｏを加え、再び濃縮した。プロセスを２回以上繰り返す。残留物を高真空下で乾燥し、化合物５６１－１３を得て、これを精製することなく使用した。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　８８３．３。

【２１４７】

工程１４：メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－２５－（２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）エトキシ）－１６，２６－ジメトキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩

【２１４８】

【化４１９】



【２１４９】

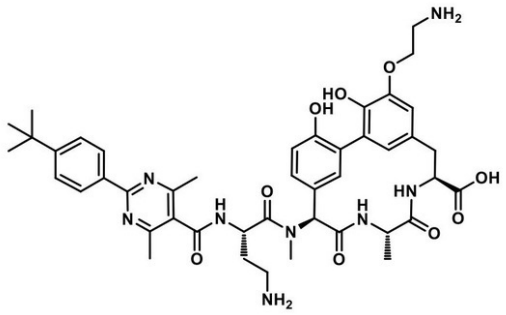
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ｍＬ）中の２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－４，６－ジメチル－ピリミジン－５－カルボン酸（０．３５５ｍｍｏｌ、１０１ｍｇ）および化合物５６１－１３（０．２３７ｍｍｏｌ、２０９ｍｇ）の混合物に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．３６７ｍｍｏｌ、３０６ｍｇ、０．４１３ｍＬ）およびＨＡＴＵ（０．４７３ｍｍｏｌ、１８３４ｍｇ）を加えた。室温で１５分間撹拌後、反応混合物をＥｔＯＡｃと水とに区分した。有機質層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮した。残留物をＤＣＭ中の０～１０％のＭｅＯＨで溶出したシリカ上で精製し、化合物５６１－１４（１３８ｍｇ、５１％）を得た。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　１１４９．５。

【２１５０】

工程１５：（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－４－アミノ－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－２５－（２－アミノエトキシ）－１６，２６－ジヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸

【２１５１】

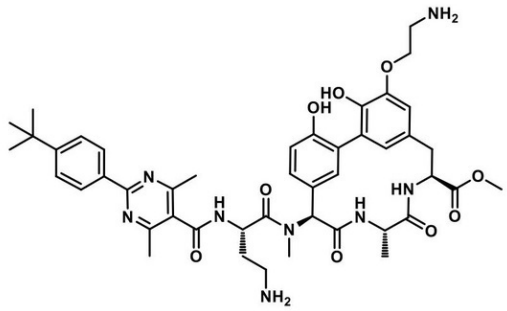
【化４２０】



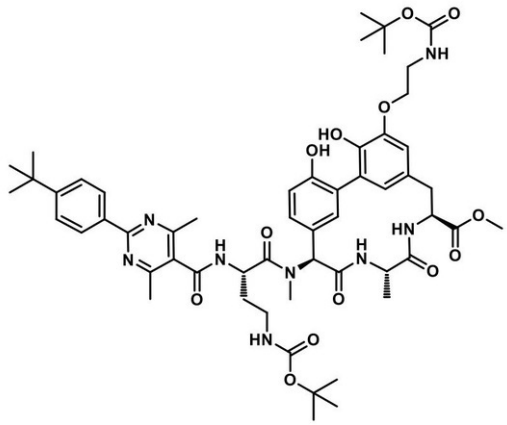
【２１５２】

ジクロロメタン（１５ｍＬ）中の塩化アルミニウム（７．２３３ｍｍｏｌ、９６５ｍｇ）および１－ドデカンチオール（７．２３３ｍｍｏｌ、１．４６４ｍｇ、１．７３ｍＬ）を、室温で０．５時間撹拌した。ジクロロメタン（１５ｍＬ）中の１４（０．１２０ｍｍｏｌ、１５６ｍｇ）を徐々に加えた。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を高真空下で乾燥して、粗製化合物５６１－１５を得て、これ

を精製することなく使用した。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　８３９．４。
【２１５３】
工程１６：メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－４－アミノ－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－２５－（２－アミノエトキシ）－１６，２６－ジヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩
【２１５４】
【化４２１】

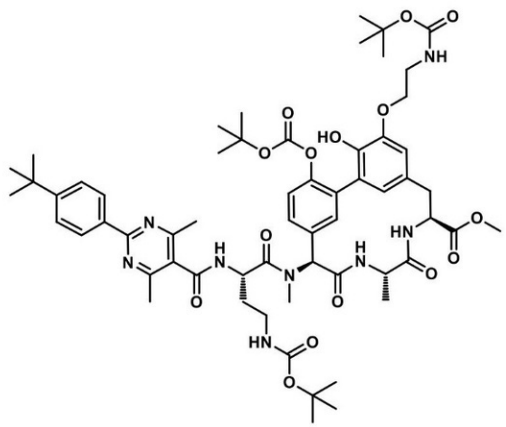


【２１５５】
無水メタノール（１５ｍＬ）中の化合物５６１－１５（０．１２０４ｍｍｏｌ、１０１ｍｇ）に塩化チオニル（１ｍＬ）を加えた。反応混合物を１時間室温で撹拌した。混合物を濃縮して、粗製化合物５６１－１６を得て、これを精製することなく使用した。
【２１５６】
工程１７：メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－２５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－１６，２６－ジヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩
【２１５７】
【化４２２】

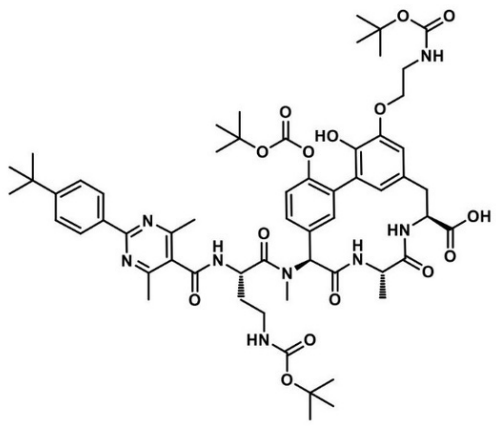


【２１５８】
アセトン（１５ｍＬ）中の１６（０．１１８４ｍｍｏｌ、１０１ｍｇ）および水（５ｍＬ）を、ｐＨ９－１０になるまで水中の飽和K_2CO_3で処理した。その後、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．１８４ｍｍｏｌ、２６６．４ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、有機質層を濃縮した。残留物をＤＣＭ中の０～１０％のＭｅＯＨで溶出したシリカ上で精製し、化合物５６１－１７（１２４．７ｍｇ、１００．０％）を得た。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　１０５３．６。

【２１５９】
工程１８：メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－２５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－１６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）オキシ）－２６－ヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩
【２１６０】
【化４２３】



【２１６１】
ジクロロメタン（２０ｍＬ）中の化合物５６１－１７（０．１１８４ｍｍｏｌ、１２４．７ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．５９２０ｍｍｏｌ、７６ｍｇ、０．１０３ｍＬ）、および二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．５９２０ｍｍｏｌ、１３３ｍｇ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をＤＣＭ中の０～１０％のＭｅＯＨで溶出したシリカ上で精製し、化合物５６１－１８（１１７ｍｇ、８６％）を得た。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　１１５４．２。
【２１６２】
工程１９：（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－２５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－１６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）オキシ）－２６－ヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸
【２１６３】
【化４２４】



【２１６４】

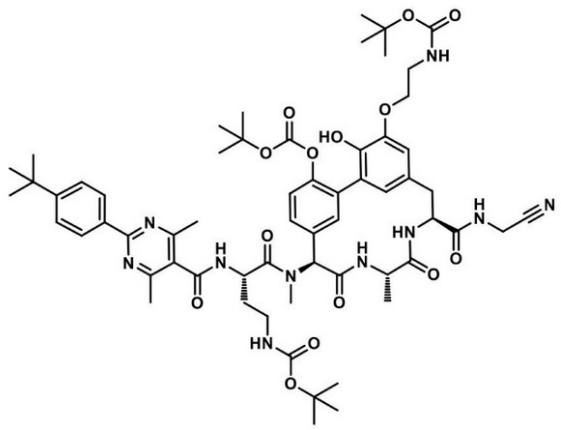
化合物５６１－１８（０．１０１ｍｍｏｌ、１１６ｍｇ）を、１，４－ジオキサン（６ｍＬ）および水（３ｍＬ）に溶解した。水酸化リチウム（０．５Ｍ、０．３０４ｍｍｏｌ、０．６１ｍＬ）を０℃で液滴で加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した。水（６ｍＬ）を加え、反応混合物をｐＨ～３になるまで０．５ＭのＨＣｌで酸性化した。結果として生じた白色沈殿物をＥｔＯＡｃで抽出し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、濃縮して、白色固形物として粗製化合物に５６１－１９（１０６．８ｍｇ、９２．６４％）を得て、これをそのまま使用した。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　１１４０．４。

【２１６５】

工程２０：ｔｅｒｔブチル（２－（（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ）－３－（（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－２６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）オキシ）－９－（（シアノメチル）カルバモイル）－１６－ヒドロキシ－６－メチル－４，７－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－１５－イル）オキシ）エチル）カルバマート

【２１６６】

【化４２５】



【２１６７】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の化合物５６１－１９（０．０３５ｍｍｏｌ、４０ｍｇ）、アミノアセトニトリル塩酸塩（０．３５ｍｍｏｌ、３３ｍｇ）の混合物に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．５２６ｍｍｏｌ、６８ｍｇ、０．０９２ｍＬ）およびＨＡＴＵ（０．０５２６ｍｍｏｌ、２１ｍｇ）を加えた。反応物を室温で１時間、撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮した。残留物をＤＣＭ中の０～１０％のＭｅＯＨで溶出したシリカ上で精製し、化合物５６１－２０（１７．１ｍｇ、４１．４％）を得た。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　１１７７．８。

【２１６８】

工程２１：（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－４－アミノ－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－２５－（２－アミノエトキシ）－Ｎ－（シアノメチル）－１６，２６－ジヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボキサミド

【２１６９】

トリフルオロ酢酸（０．２５ｍＬ）および１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－プロパノール（４．７５ｍＬ）中の化合物５６１－２０（０．０１４５ｍｍｏｌ、１７．１ｍｇ）を、室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残留物にEt_2Oを加え、再び濃縮し；プロセスを２回以上繰り返した。残留物を高真空で乾燥し、その後、逆相ＨＰＬＣにより精製して、白色粉末として化合物５６１（６ｍｇ、４７．１％）を得た。（ＭＳ＋１）　ｍ／ｚ　８７７．４　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）

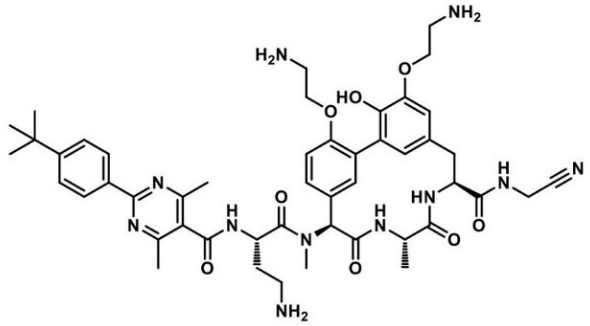
δ８．３４（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５９－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｓ，１Ｈ），５．２６－５．１９（ｍ，２Ｈ），４．２８（ｔｄ，Ｊ＝８．７，７．５，４．２Ｈｚ，２Ｈ），４．２０（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），３．４６（ｓ，１Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，３Ｈ），３．１５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），３．０４（ｓ，１Ｈ），２．９９（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｄｑ，Ｊ＝１４．２，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１６（ｄｑ，Ｊ＝１４．３，７．５Ｈｚ，１Ｈ），１．３８－１．３３（ｍ，９Ｈ）。

【２１７０】

実施例３６２：化合物５６２の合成

【２１７１】

【化４２６】

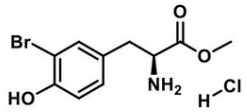


【２１７２】

工程１：メチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－ブロモ－４－ヒドロキシフェニル）プロパノアート塩酸塩

【２１７３】

【化４２７】



【２１７４】

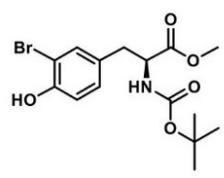
メタノール（１００ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－アミノ－３－（３－ブロモ－４－ヒドロキシ－フェニル）プロパン酸（３９．３２ｍｍｏｌ、１０．３ｇ）の溶液に、塩化チオニル（８６．５ｍｍｏｌ、１０．２９ｇ、６．３０ｍＬ）を０℃でゆっくり加えた。結果として生じる混合物を室温で撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を高真空下で乾燥して、表題化合物（１２．２１ｇ、１００％）を得て、これを更に精製することなく使用した。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　２７２．８。

【２１７５】

工程２：メチル（Ｓ）－３－（３－ブロモ－４－ヒドロキシフェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノアート

【２１７６】

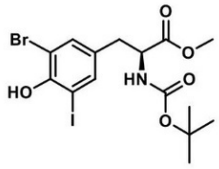
【化４２８】



【２１７７】
１：１のアセトン／水（１００ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－ブロモ－４－ヒドロキシフェニル）プロパノアート塩酸塩（３９．３２ｍｍｏｌ、１２．２１ｇ）の混合物に、炭酸水素ナトリウム（１１８ｍｍｏｌ、９．９１ｇ）および二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（５８．９８ｍｍｏｌ、１３．２７ｇ）を加えた。結果として生じる反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をｐＨ３－４になるまで１ＮのＨＣｌの添加によりクエンチした。水層をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で２回抽出し、組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、粗製のメチル（Ｓ）－３－（３－ブロモ－４－ヒドロキシフェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノアートを得て、これを更に精製することなく使用した。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　３７２．０。

【２１７８】
工程３：メチル（Ｓ）－３－（３－ブロモ－４－ヒドロキシ－５－ヨードフェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノアート

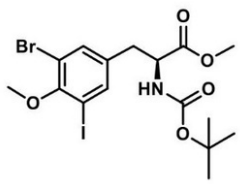
【２１７９】
【化４２９】



【２１８０】
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）中の（Ｓ）－３－（３－ブロモ－４－ヒドロキシフェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノアート（１８．９５ｍｍｏｌ、７．０９ｇ）の溶液に、Ｎ－ヨードスクシンイミド（２２．７４ｍｍｏｌ、５．２２ｇ）を加えた。反応物を１時間室温で撹拌した。反応混合物を、ＥｔＯＡｃと水とに区分した。有機質層を、飽和$NaHCO_3$とブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮した。残留物をヘプタン中の１５～３０％のＥｔＯＡｃで溶出されるシリカ上で精製して、白色固形物として表題化合物（６．８６ｇ、７２．４％）を得た。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　４９９．９。

【２１８１】
工程４：メチル（Ｓ）－３－（３－ブロモ－５－ヨード－４－メトキシフェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノアート

【２１８２】
【化４３０】



【２１８３】
メチル（Ｓ）－３－（３－ブロモ－４－ヒドロキシ－５－ヨードフェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノアート（６．２４ｍｍｏｌ、３．１２ｇ）を、アセトン（５０ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム（３１．２ｍｍｏｌ、４．３１ｇ）およびヨードメタン（７．４９ｍｍｏｌ、１．０６ｇ、０．４６６ｍＬ）で連続して処理した。溶液を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をＥｔＯＡｃに溶解し、これを水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して（ヘプタン中の０～４０％のＥｔＯＡｃ）、

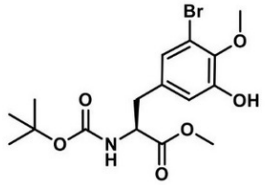
白色の発泡体として表題化合物（２．２８ｇ、７１．１％）を得た。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ５１３．９。

【２１８４】

工程５：メチル（Ｓ）－３－（３－ブロモ－５－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノアート

【２１８５】

【化４３１】



【２１８６】

ビス（ピナコラート）ジボロン（８．０４６ｍｍｏｌ、２．０４ｇ）、メチル（Ｓ）－３－（３－ブロモ－５－ヨード－４－メトキシフェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノアート（５．３６４ｍｍｏｌ、２．７６ｇ）、酢酸カリウム（１３．４１ｍｍｏｌ、１．３２ｇ）、および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）二塩化物ジクロロメタン複合体（０．２６８２ｍｍｏｌ、２２３ｍｇ）を、（窒素で散布することにより脱気した）乾燥したジメチルスルホキシド（５０ｍＬ）において懸濁し、窒素の下で一晩６５℃に加熱した。混合物を室温に冷却し、セライトに通して濾過した。濾液を１：１のＥｔＯＡｃおよび水で希釈し、セライトに通して濾過した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで３回抽出した。組み合わせた有機質層を$MgSO_4$で乾燥し、真空内で濃縮して、暗褐色ガムとして粗製のメチル（Ｓ）－３－（３－ブロモ－４－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノアートを得て、これを更に精製することなく使用した。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ５１４．１。

【２１８７】

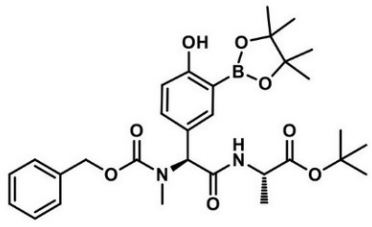
上記のメチル（Ｓ）－３－（３－ブロモ－４－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノアート（５．３６４ｍｍｏｌ、２．７６ｇ）を、メタノール（２４ｍＬ）および過酸化水素（水中で３０％）（８ｍＬ）に溶解し、室温で１時間撹拌した。ＭｅＯＨを減圧下で除去した。残留物に、ＥｔＯＡｃおよびブラインを加えた。有機質層を分離し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をヘプタン中の０～５０％のＥｔＯＡｃで溶出されるシリカ上で精製して、表題化合物（２工程にわたり１．１５ｇ、５３％）を得た。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　４０４．０。

【２１８８】

工程６：ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）－２－（４－ヒドロキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセチル）－Ｌ－アラニナート

【２１８９】

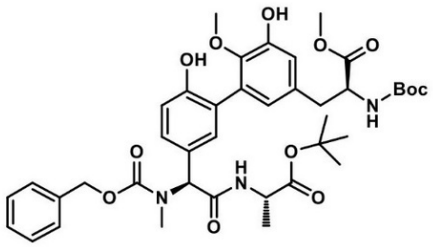
【化４３２】



【２１９０】
ビス（ピナコラート）ジボロン（１９．２２ｍｍｏｌ、４．８８ｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－［ベンジルオキシカルボニル（メチル）アミノ］－２－（４－ヒドロキシ－３－ヨード－フェニル）アセチル］アミノ］プロパノアート（１２．０１ｍｍｏｌ、６．８２７ｇ）、酢酸カリウム（３６．０３ｍｍｏｌ、３．５３６ｇ）、および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）二塩化物ジクロロメタン複合体（０．６００５ｍｍｏｌ、５００ｍｇ）を、（窒素で散布することより脱気した）乾燥したジメチルスルホキシド（１２０ｍＬ）において懸濁し、窒素の下で一晩８５℃に加熱した。混合物を室温に冷却し、その後にセライトに通して濾過した。濾液を１：１のＥｔＯＡｃおよび水で希釈し、セライトに通して濾過した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで３回抽出した。組み合わせた有機質層を$MgSO_4$で乾燥し、真空内で濃縮し、残留物をヘプタン中の２０～８０％のＥｔＯＡｃで溶出される迅速なシリカカラムを通過させて、表題化合物（３．８５ｇ、５６．４％）を得た。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　５６９．２。

【２１９１】
工程７：メチル（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２’，５－ジヒドロキシ－６－メトキシ－５’－（（５Ｓ，８Ｓ）－４，８，１１，１１－テトラメチル－３，６，９－トリオキソ－１－フェニル－２，１０－ジオキサ－４，７－ジアザドデカン－５－イル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）プロパノアート

【２１９２】
【化４３３】

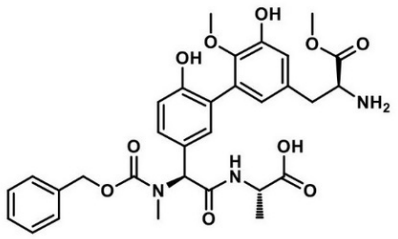


【２１９３】
窒素の下での脱気したアセトニトリル（６０ｍＬ）および水（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）－２－（４－ヒドロキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセチル）－Ｌ－アラニナート（３．４２ｍｍｏｌ、１．９４ｇ）、メチル（Ｓ）－３－（３－ブロモ－５－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノアート（２．８５ｍｍｏｌ、１．９２ｇ）、三塩基性燐酸カリウム（１１．４ｍｍｏｌ、２．４９ｇ）、およびクロロ（クロチル）（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（０．２８５ｍｍｏｌ、１２０ｍｇ）を、８５℃で２時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し（ＤＣＭ中の０－５０％のＥｔＯＡｃ）、表題化合物（２．６４ｇ、６０．５％）を得た。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　７６６．３。

【２１９４】
工程８：（（Ｓ）－２－（５’－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メトキシ－３－オキソプロピル）－３’，６－ジヒドロキシ－２’－メトキシ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）アセチル）－Ｌ－アラニン

【２１９５】

【化４３４】



【２１９６】

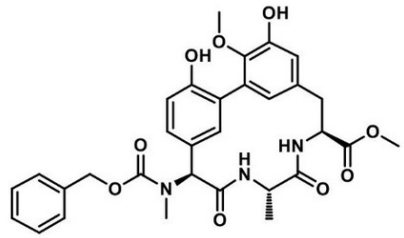
ＴＦＡ（８ｍＬ）およびＤＣＭ（３２ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２’，５－ジヒドロキシ－６－メトキシ－５’－（（５Ｓ，８Ｓ）－４，８，１１，１１－テトラメチル－３，６，９－トリオキソ－１－フェニル－２，１０－ジオキサ－４，７－ジアザドデカン－５－イル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）プロパノアート（１．７２ｍｍｏｌ、２．６４ｇ）を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮した。残留物にEt_2Oを加え、再濃縮し、プロセスを２回以上繰り返した。残留物を高真空で乾燥し、粗製の表題化合物（１．０５ｇ、１００％）を得て、これを更に精製することなく使用した。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　６１０．２。

【２１９７】

工程９：メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）－１６，２５－ジヒドロキシ－２６－メトキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩

【２１９８】

【化４３５】



【２１９９】

室温で、ＤＭＦ中の２，４，６－トリプロピル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリホスホリナン（ｔｒｉｏｘａｔｒｉｐｈｏｓｐｈｏｒｉｎａｎｅ）－２，４，６－三酸化物５０％（３．７９ｍｍｏｌ、２．４１ｇ、２．２１ｍＬ）、およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４２ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８．６１ｍｍｏｌ、１．１１ｇ、１．５０ｍＬ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４３ｍＬ）中の（（Ｓ）－２－（５’－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メトキシ－３－オキソプロピル）－３’，６－ジヒドロキシ－２’－メトキシ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）アセチル）－Ｌ－アラニン（１．７２ｍｍｏｌ、１．０５ｇ）を加えた。結果として生じる反応混合物を１時間室温で撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和$NaHCO_3$（ａｑ．）およびブラインで洗浄した。有機質層を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮した。残留物をＤＣＭ中の０～５％のＭｅＯＨで溶出したシリカ上で精製し、表題化合物（７４７ｍｇ、４９．１％）を得た。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　５９２．２。

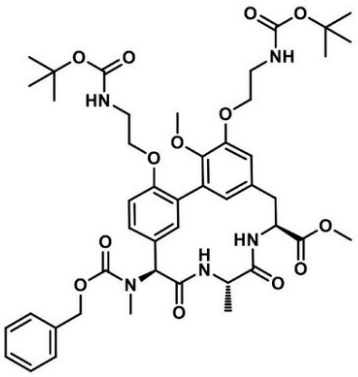
【２２００】

工程１０：メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）－１６，２５－ビス（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミ

ノ）エトキシ）－２６－メトキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩

【２２０１】

【化４３６】



【２２０２】

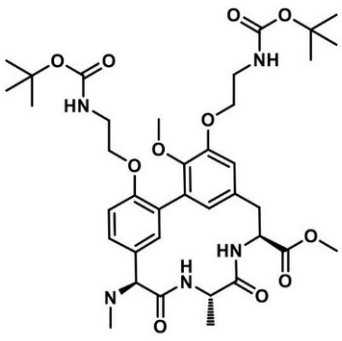
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中のメチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）－１６，２５－ジヒドロキシ－２６－メトキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩（０．３２２２ｍｍｏｌ、３７３．７ｍｇ）およびｔｅｒｔ－ブチルｎ－（２－ブロモエチル）カルバマート（１．６１１ｍｍｏｌ、３８０ｍｇ）の溶液に、炭酸セシウム（１．６１１ｍｍｏｌ、５２４．８ｍｇ）を加えた。反応混合物を一晩、室温で撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機質層をブラインで洗浄し、濃縮した。残留物をＤＣＭ中の０～５％のＭｅＯＨで溶出したシリカ上で精製し、表題化合物（２６６ｍｇ、４８％）を得た。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　８７８．０。

【２２０３】

工程１１：メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１６，２５－ビス（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２６－メトキシ－７－メチル－１０－（メチルアミノ）－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩

【２２０４】

【化４３７】



【２２０５】

イソプロピルアルコール（５０ｍＬ）中のメチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）－１６，２５－ビス（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２６－メトキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩（０．１５４５ｍｍｏｌ、２６６ｍｇ）の溶液に、２０％のＰｄ（ＯＨ）$_2$（５０ｍｇ）を加え、反応物を水素の雰囲気下に配した。反応混合物を一晩、室温で撹拌

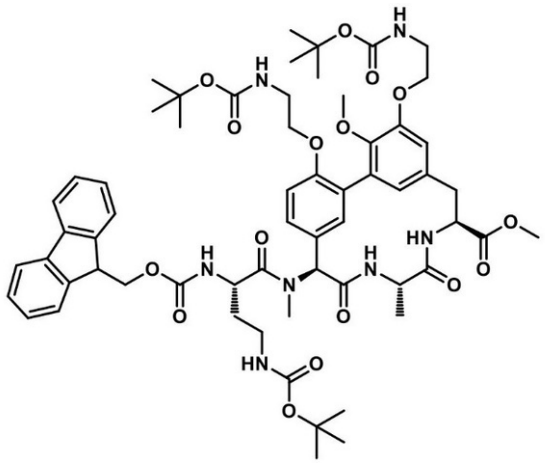
した。反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を濃縮して、粗製のメチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１６，２５－ビス（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２^{6}－メトキシ－７－メチル－１０－（メチルアミノ）－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩（１１４．９ｍｇ、１００％）を得て、これを更に精製することなく使用した。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　７４４．０。

【２２０６】

工程１２：メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１６，２５－ビス（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２６－メトキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩

【２２０７】

【化４３８】



【２２０８】

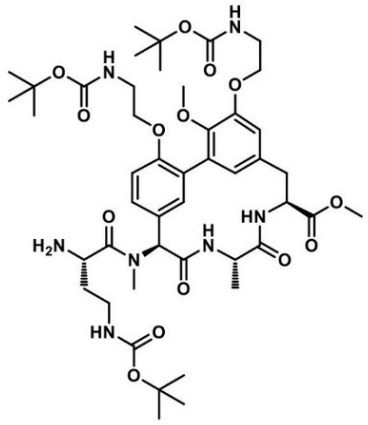
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の（２Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）ブタン酸（０．２３２ｍｍｏｌ、１０２ｍｇ）およびメチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１６，２５－ビス（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２６－メトキシ－７－メチル－１０－（メチルアミノ）－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩（０．１５４ｍｍｏｌ、１１４ｍｇ）の混合物に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．７７２４ｍｍｏｌ、９９．８ｍｇ、０．１３５ｍＬ）およびＨＡＴＵ（０．３８６２ｍｍｏｌ、１４９．８ｍｇ）を加えた。室温で０．５時間撹拌後、反応混合物をＥｔＯＡｃと水とに区分し、ブラインで洗浄し、有機質層を濃縮した。残留物をＤＣＭ中の０～１０％のＭｅＯＨで溶出したシリカ上で精製し、表題化合物（２８６ｍｇ、９５％）を得た。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　１１６７．４。

【２２０９】

工程１３：メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－２－アミノ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１６，２５－ビス（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２６－メトキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩

【２２１０】

【化４３９】



【２２１１】

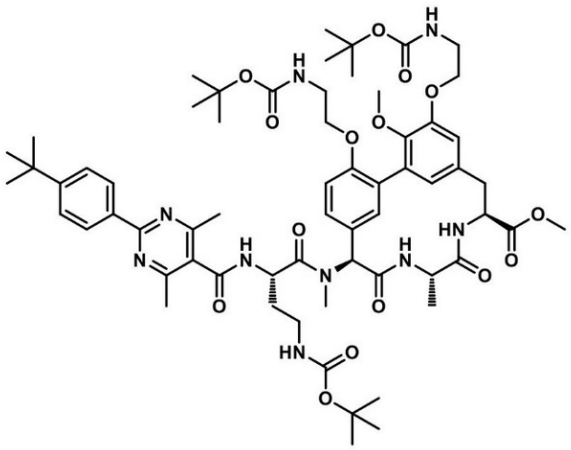
ＤＭＦ（１０ｍＬ）において１０％のピペリジン中のメチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－２－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１６，２５－ビス（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２６－メトキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩（０．１４７１ｍｍｏｌ、２８６ｍｇ）の混合物を、室温で１０分間撹拌し、その後、濃縮し、高真空下で乾燥して、粗製の表題化合物（１３８．９ｍｇ、１００％）を得て、これを更に精製することなく使用した。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　９４４．６。

【２２１２】

工程１４：メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１６，２５－ビス（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２６－メトキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩

【２２１３】

【化４４０】



【２２１４】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中のメチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－２－アミノ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１６，２５－ビス（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）

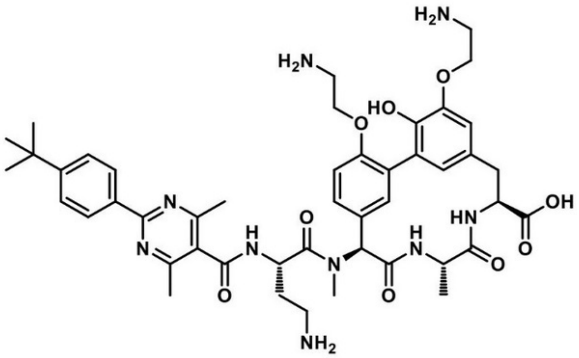
エトキシ）－２６－メトキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩（０．１４７１ｍｍｏｌ、１３８．９ｍｇ）の溶液に、２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－４，６－ジメチル－ピリミジン－５－カルボン酸（０．１７６５ｍｍｏｌ、５０．２ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．７３５６ｍｍｏｌ、９５ｍｇ、０．１２８ｍＬ）、およびＨＡＴＵ（０．２２０７ｍｍｏｌ、８５．６ｍｇ）を加えた。室温で０．５時間撹拌後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で３回洗浄した。組み合わせた有機質層を濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマドグラフィーを使用して精製し、ＤＣＭ中の０～１０％のＭｅＯＨで溶出して、表題化合物（９３ｍｇ、５２％）を得た。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　１２１１．５。

【２２１５】

工程１５：（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－４－アミノ－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１６，２５－ビス（２－アミノエトキシ）－２６－ヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸

【２２１６】

【化４４１】



【２２１７】

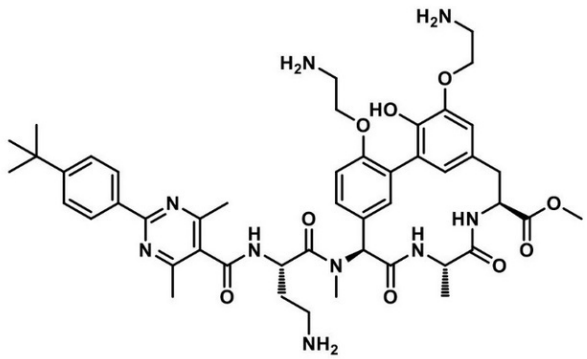
ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の塩化アルミニウム（１２．０ｍｍｏｌ、１．６０ｇ）および１－ドデカンチオール（１２．０ｍｍｏｌ、２．４３ｇ、２．８８ｍＬ）を、室温で０．５時間撹拌し、その後、ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のメチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔブトキシカルボニル）アミノ）－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１６，２５－ビス（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２６－メトキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩（０．０７７０３２ｍｍｏｌ、１４８ｍｇ）を加えた。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を高真空下で乾燥して、粗製表題化合物を得て、これを更に精製することなく使用した。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　８８３．４。

【２２１８】

工程１６：メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－４－アミノ－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１６，２５－ビス（２－アミノエトキシ）－２６－ヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩

【２２１９】

【化４４２】



【２２２０】

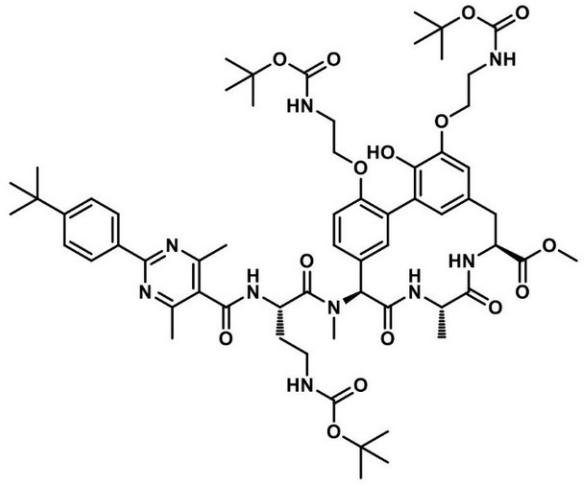
無水メタノール（１０ｍＬ）中の（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－４－アミノ－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１６，２５－ビス（２－アミノエトキシ）－２６－ヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸（０．０７５９６ｍｍｏｌ、６７ｍｇ）の溶液に、塩化チオニル（１５ｍｍｏｌ、１．８０ｇ、１．１ｍＬ）を加えた。反応混合物を１時間室温で撹拌した。混合物を濃縮して粗製表題化合物を得て、それを更に精製することなく次の工程に直ちに使用した。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　８９６．８。

【２２２１】

工程１７：メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１６，２５－ビス（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２６－ヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩

【２２２２】

【化４４３】



【２２２３】

アセトン（１０ｍＬ）および水（５ｍＬ）の中で懸濁されたメチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－４－アミノ－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１６，２５－ビス（２－アミノエトキシ）－２６－ヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボ

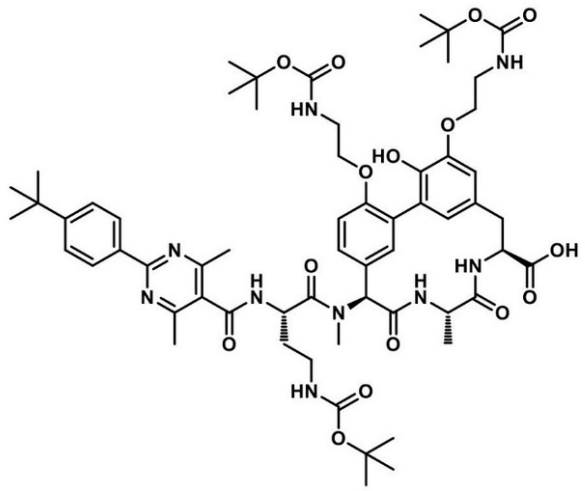
ン酸塩（０．０７５８９ｍｍｏｌ、６８ｍｇ）の混合物を、ｐＨ９－１０になるまで水中で飽和ＮａＨＣＯ$_3$により処理した。その後、大過剰の二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．５１８ｍｍｏｌ、３４１．５ｍｇ）を加え、完全な転換が観察されるまで、反応混合物を室温で０．５時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、セライトに通して濾過した。有機質層を濃縮した。残留物をＤＣＭ中の０～１０％のＭｅＯＨで溶出したシリカ上で精製し、表題化合物（５１．３ｍｇ、５６．５％）を得た。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　１１９６．８。

【２２２４】

工程１８：（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１６，２５－ビス（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２６－ヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸

【２２２５】

【化４４４】



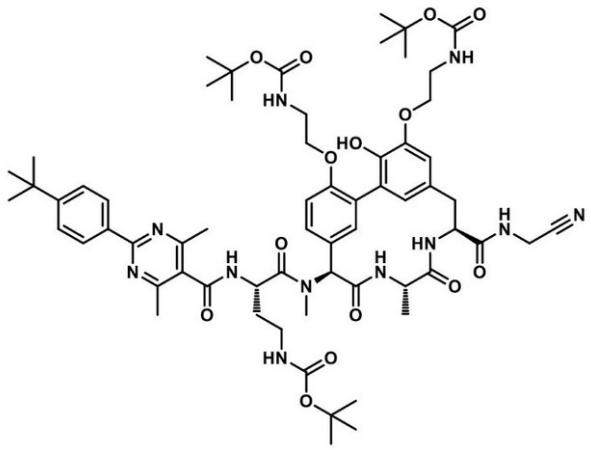
【２２２６】

メチル（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１６，２５－ビス（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２６－ヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸塩（０．０５２４ｍｍｏｌ、１１４ｍｇ）を、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（１ｍＬ）に溶解し、水酸化リチウム（０．５Ｍ、０．２６２０４ｍｍｏｌ、０．５２４ｍＬ）を０℃で液滴で加え、反応混合物を室温で０．５時間撹拌した。水（３ｍＬ）を加え、反応混合物をｐＨ３－４になるまで０．５ＭのＨＣｌで酸性化した。結果として生じた白色沈殿物をＥｔＯＡｃで抽出し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、濃縮して、白色固形物として粗製表題化合物（１０５ｍｇ、９３％）を得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　１１８３．５。

【２２２７】

工程１９：ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－４－（（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ）－１５，２６－ビス（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－９－（（シアノメチル）カルバモイル）－１６－ヒドロキシ－６－メチル－４，７－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－３－イル）（メチル）アミノ）－３－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－４－オキソブチル）カルバマート

【２２２８】
【化４４５】



【２２２９】
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－ブタンアミド）－１６，２５－ビス（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２６－ヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸（０．０３７２１ｍｍｏｌ、８０ｍｇ）およびアミノアセトニトリル塩酸塩（０．１８６１ｍｍｏｌ、１７．２ｍｇ）の混合物に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３７２１ｍｍｏｌ、４８．１ｍｇ、０．０６４９ｍＬ）およびＨＡＴＵ（０．０５５８２ｍｍｏｌ、２１．７ｍｇ）を加えた。反応物を０．５時間室温で撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマドグラフィーを使用して精製し、ＤＣＭ中の０～１０％のＭｅＯＨで溶出して、表題化合物（３６ｍｇ、６３．４％）を得た。（ＭＳ＋１）ｍ／ｚ　１２２１．８。

【２２３０】
工程２０：（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－４－アミノ－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１６，２５－ビス（２－アミノエトキシ）－Ｎ－（シアノメチル）－２６－ヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボキサミド

【２２３１】
ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－４－（（（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ）－１５，２６－ビス（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－９－（（シアノメチル）カルバモイル）－１６－ヒドロキシ－６－メチル－４，７－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－３－イル）（メチル）アミノ）－３－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－４－オキソブチル）カルバマート（０．０２３６ｍｍｏｌ、３６ｍｇ）を、ＴＦＡ（０．１ｍＬ）および１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－プロパノール（４．９ｍＬ）に溶解し、室温で１．５時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残留物にEt_2Oを加え、再び濃縮した。このプロセスを２回以上繰り返し、残留物を逆相ＨＰＬＣにより精製して、白色粉末として表題化合物（２３．４ｍｇ、９２．１％）を得た。（ＭＳ＋１）　ｍ／ｚ　９２１．４　^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）　δ８．３９－８．３０（ｍ，２Ｈ），７．５９－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４７（ｓ，

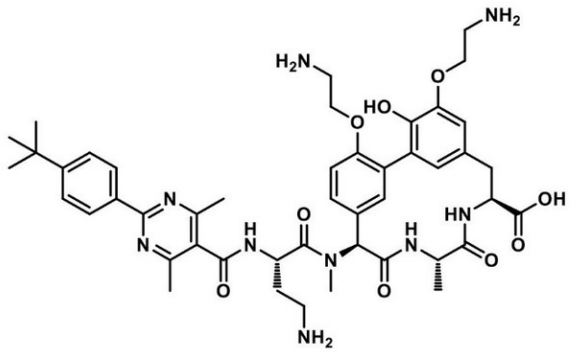
１Ｈ），６．４２（ｓ，１Ｈ），５．２２（ｄｄ，Ｊ＝７．５，６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８３（ｄ，Ｊ＝１９．６Ｈｚ，３Ｈ），４．４５－４．３２（ｍ，２Ｈ），４．３６－４．２２（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．０９（ｍ，２Ｈ），３．４７－３．２２（ｍ，６Ｈ），３．１９－３．０４（ｍ，２Ｈ），２．９９（ｓ，３Ｈ），２．６５（ｓ，１Ｈ），２．５７（ｓ，６Ｈ），２．３０（ｄｑ，Ｊ＝１４．１，７．３Ｈｚ，１Ｈ），２．１６（ｄｑ，Ｊ＝１４．７，７．６Ｈｚ，１Ｈ），１．３８（ｓ，１２Ｈ）。

【２２３２】

実施例３６３：化合物５６３の合成

【２２３３】

【化４４６】



【２２３４】

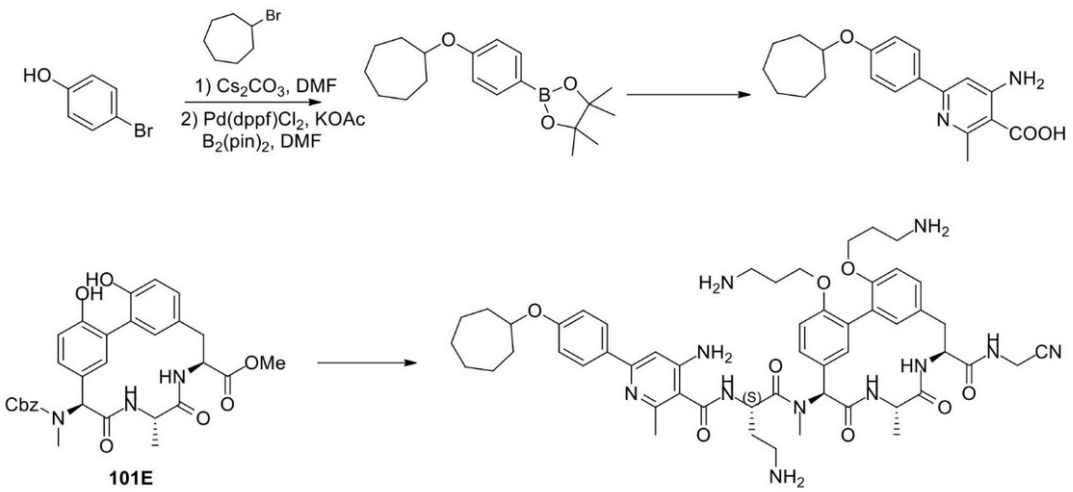
（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－１０－（（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボキサミド）－Ｎ－メチルブタンアミド）－１６，２５－ビス（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）－２６－ヒドロキシ－７－メチル－６，９－ジオキソ－５，８－ジアザ－１，２（１，３）－ジベンゼンアシクロデカファン－４－カルボン酸（０．０１２６９ｍｍｏｌ、２５ｍｇ）を、ＴＦＡ（０．１ｍＬ）および１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－プロパノール（４．９ｍＬ）に溶解し、室温で４時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相ＨＰＬＣにより精製して、白色粉末として表題化合物（１２．４ｍｇ、９８．１％）を得た。ｍ／ｚ　８８３．４　^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）　δ８．３９－８．３０（ｍ，２Ｈ），７．５９－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），６．５０（ｓ，１Ｈ），６．４３（ｓ，１Ｈ），５．２２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｓ，２Ｈ），４．４３－４．２１（ｍ，３Ｈ），３．４８－３．２９（ｍ，５Ｈ），３．２８（ｄｄ，Ｊ＝３．４，１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．２０－３．０３（ｍ，２Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．６５（ｓ，１Ｈ），２．５７（ｓ，５Ｈ），２．３０（ｄｑ，Ｊ＝１４．１，７．５，７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１６（ｄｑ，Ｊ＝１４．６，７．６Ｈｚ，１Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．４３－１．２６（ｍ，４Ｈ）。

【２２３５】

実施例３６４：化合物５６４の合成

【２２３６】

【化４４７】



【２２３７】

工程１：４－ブロモフェノールおよびブロモシクロヘプタンから出発して、ＳＮ２反応条件（実施例４４に記載）およびＳｕｚｕｋｉホウ素化（実施例１０に記載）を適用して、無色の油として２－（４－（シクロヘプチルオキシ）フェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ７．７３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），４．５１－４．４５（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．７２（ｍ，４Ｈ），１．６０－１．５７（ｍ，４Ｈ），１．５１－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．３４（ｓ，１２Ｈ）。ｔｅｒｔ－ブチル（３－ブロモプロピル）カルバマートおよび４－アミノ－６－（４－（シクロヘプチルオキシ）フェニル）－２－メチルニコチン酸を、実施例２１３に記載されるものと同様の方法を利用することにより、白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{Ｒ}$＝０．７９１分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３４１．０。

【２２３８】

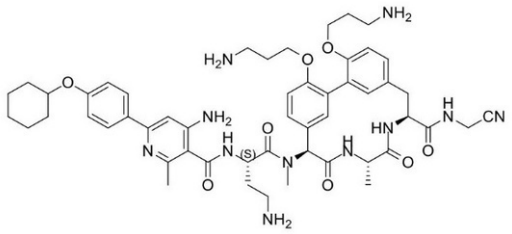
化合物５６４（ＦＡ塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することによって、１０１Ｅ、ｔｅｒｔ－ブチル（３－ブロモプロピル）カルバマート、および４－アミノ－６－（４－（シクロヘプチルオキシ）フェニル）－２－メチルニコチン酸から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{Ｒ}$＝０．７０３分、［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$＝４９５．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$） δ８．４５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．６８－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．０７（ｍ，１Ｈ），７．０３－６．９５（ｍ，４Ｈ），６．８９－６．８７（ｍ，１Ｈ），６．８１－６．７２（ｍ，１Ｈ），６．４３－６．３７（ｍ，１Ｈ），５．０７－５．０２（ｍ，１Ｈ），４．７４－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．５９－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．１５（ｍ，４Ｈ），４．０８－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．９８－２．９３（ｍ，７Ｈ），２．５１（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，３Ｈ），２．２１－２．０９（ｍ，２Ｈ），２．０４－１．９９（ｍ，６Ｈ），１．８２－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．６２－１．６０（ｍ，４Ｈ），１．５２－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．３１（ｍ，３Ｈ）。

【２２３９】

実施例３６５：化合物５６５の合成

【２２４０】

【化４４８】



【２２４１】

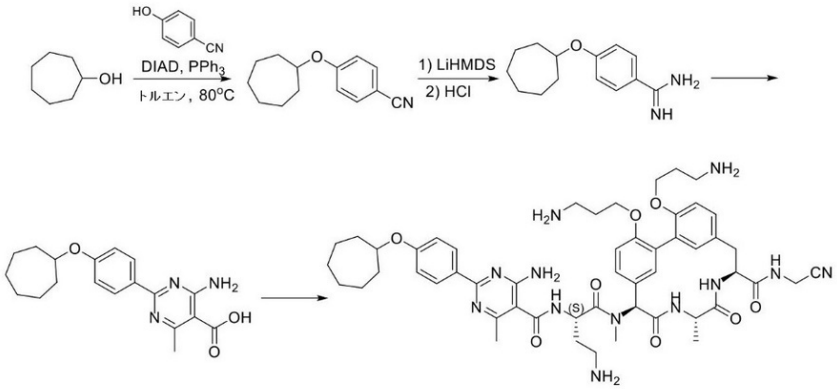
化合物５６５（ＦＡ塩）を、実施例３６４に記載されるものと同様の方法を利用して、１０１Ｅおよびブロモシクロヘキサンから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９７４．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．４０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２６－７．１４（ｍ，２Ｈ），７．０７－６．９３（ｍ，５Ｈ），６．８９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．７８－６．７０（ｍ，１Ｈ），６．４１－６．３３（ｍ，１Ｈ），５．０２－４．９９（ｍ，１Ｈ），４．７２－４．６９（ｍ，２Ｈ），４．４１－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．１３（ｍ，４Ｈ），４．０４－４．００（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．０５（ｍ，３Ｈ），２．９９－２．９０（ｍ，７Ｈ），２．５１（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），２．２０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．１４－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９８（ｂｒ　ｓ，６Ｈ），１．７５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１．５４－１．２０（ｍ，９Ｈ）。

【２２４２】

実施例３６６：化合物５６６の合成

【２２４３】

【化４４９】



【２２４４】

工程１：トルエン（５０ｍＬ）中の４－ヒドロキシベンゾニトリル（５．００ｇ、４３．８ｍｍｏｌ）、シクロヘプタノール（１１．７ｇ、９８．５ｍｍｏｌ）、およびトリフェニルホスフィン（２７．６ｇ、１０５ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2の下、２５℃でＤＩＡＤ（２１．３ｇ、１０５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を８０℃で２時間撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をシリカ上でのクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中の０－５％のＥｔＯＡｃで溶出して、白色固形物として４－（シクロヘプチルオキシ）ベンゾニトリル（６．１ｇ、６５％の収率）を得た。

【２２４５】

工程２：ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の４－（シクロヘプチルオキシ）ベンゾニトリル（３．８ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（ＴＨＦ中で１Ｍ、７０．６ｍＬ）を０℃で加えた。反応物を２５℃で４０時間撹拌した。その後、ＨＣｌ（H_2O中で４Ｍ、６０ｍＬ）を加え、混合物を１０分間撹拌し、その後にＮａＯＨを使用してｐＨ＝１２に

調整し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で抽出した。有機質層をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮して、茶色の油として４－（シクロヘプチルオキシ）ベンズイミドアミド（２．６ｇ、６３％の収率）を得た。４－アミノ－２－（４－（シクロヘプチロキシ）フェニル）－６－メチルピリミジン－５－カルボン酸を、実施例２２１および実施例２１３に記載されるものと同様の方法を利用することによって白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６７１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４２．５。

【２２４６】

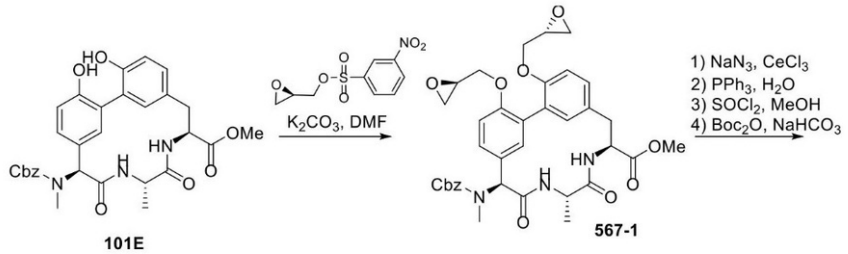
化合物５６６（ＦＡ塩）を、実施例３６４に記載されるものと同様の方法を利用して、１０１Ｅ、および４－アミノ－２－（４－（シクロヘプチルオキシ）フェニル）－６－メチルピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５８９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９８９．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２８－７．０６（ｍ，４Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），６．６４－６．６１（ｍ，２Ｈ），４．７９－４．６７（ｍ，３Ｈ），４．６１－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．３９－４．０９（ｍ，６Ｈ），３．２８－３．０１（ｍ，１０Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．０８（ｍ，７Ｈ），１．８８－１．８０（ｍ，５Ｈ），１．７５－１．６０（ｍ，４Ｈ），１．５８（ｓ，２Ｈ），１．４３－１．３２（ｍ，４Ｈ）。

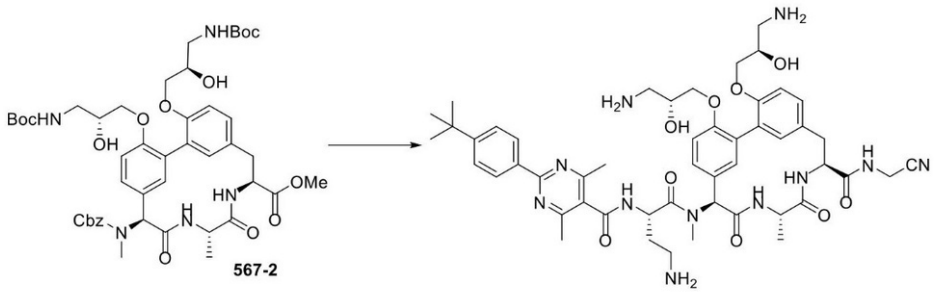
【２２４７】

実施例３６７：化合物５６７の合成

【２２４８】

【化４５０】





【２２４９】

工程１：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の１０１Ｅ（１．０ｇ、１．７８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４．４ｇ、３２ｍｍｏｌ）、および［（２Ｒ）－オキサリン－２－イル］メチル３－ニトロベンゼンスルホナート（６．９ｇ、２６．７ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で２４時間撹拌した。反応混合物にＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）を加え、これをブライン（１５０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮して、残留物をカラムにより精製して（ＤＣＭ中の２％のＭｅＯＨ）、白色固形物として化合物５６７－１（１．０ｇ、８３％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（１０－８０ＡＢ＿７分、ＥＳＩ）：t_R＝３．６１１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６９６．１。

【２２５０】

工程２：アセトニトリル（２０ｍＬ）および水（５ｍＬ）中の化合物５６７－１（１．０ｇ、１．４８ｍｍｏｌ）の溶液に、$CeCl_3$（１８３ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）およびNaN_3（１．４５ｇ、２２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を７５℃で２４時間撹拌した。水（１００ｍＬ）を上記溶液に加え、混合物を５分間撹拌した。結果として生じる沈殿物を次の工程のために集めた。濾液をｐＨ＝６になるまでＨＣｌ水溶液（１ｍｏｌ／Ｌ）で処理し、これをＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機質層を組み合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。前述の沈殿物と共に結果として生じる残留物を、５０℃で１５時間、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のPPh_3（２．０ｇ、７．９ｍｍｏｌ）、H_2O（０．３ｍＬ）で処理した。揮発性物質を除去し、残留物を７５℃で１時間、ＭｅＯＨ（６ｍＬ）中の$SOCl_2$（２３０ｍｇ、２ｍｍｏｌ）で処理した。真空下での濃度後、残留物をＴＨＦ／H_2O（２０ｍＬ、ｖ／ｖ＝７：１）に溶解し、これに$NaHCO_3$（４１５ｍｇ、４．９ｍｍｏｌ）およびBoc_2O（９２５ｍｇ、４．２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を３０℃で２時間撹拌した。反応混合物に水（５０ｍＬ）を加え、これをＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機質層をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮して、残留物をカラムによって精製し、石油エーテル中の３０％のアセトンで溶出してPPh_3Oを除去し、その後石油エーテル中の７０％のＥｔＯＡｃで溶出して、白色固形物として化合物５６７－２（８６０ｍｇ、６７％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８７８分、$[M+H]^+$＝９３０．２。

【２２５１】

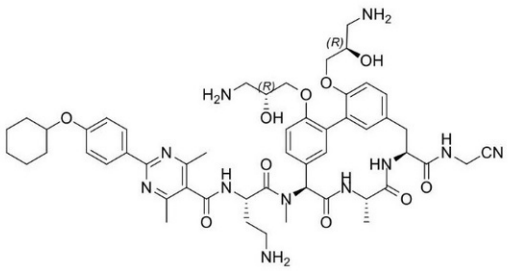
化合物５６７（ＦＡ塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物５６７－２から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０８分、$[M+H]^+$＝９６４．８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ８．５１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２９－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），６．５９（ｓ，１Ｈ），６．５０（ｓ，１Ｈ），５．３６－５．２３（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．７０（ｍ，２Ｈ），４．３２－４．０４（ｍ，７Ｈ），４．０２－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．０４（ｍ，４Ｈ），３．０３－２．８７（ｍ，６Ｈ），２．４６（ｓ，６Ｈ），２．３１－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【２２５２】

実施例３６８：化合物５６８の合成

【２２５３】

【化４５１】



【２２５４】

化合物５６８（ＦＡ塩）を、実施例３６７に記載されるものと同様の方法を利用することにより、２－（４－（シクロヘキシルオキシ）フェニル－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸（実施例１３７に記載）から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４２分、$[M/2+H]^+$＝５０４．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ８．５４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．１９－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｂｒ ｓ，２Ｈ），７．０８－６．８５（ｍ，４Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），６．３６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．４０－５．３０（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．６８（ｍ，２Ｈ），４．５１－３．８６（ｍ，１０

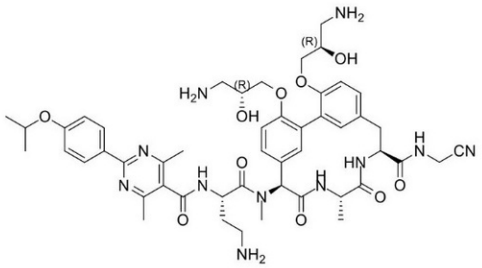
Ｈ），３．２８－２．６４（ｍ，１０Ｈ），２．５８－２．２２（ｍ，７Ｈ），２．２１－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．２６（ｍ，９Ｈ）。

【２２５５】

実施例３６９：化合物５６９の合成

【２２５６】

【化４５２】



【２２５７】

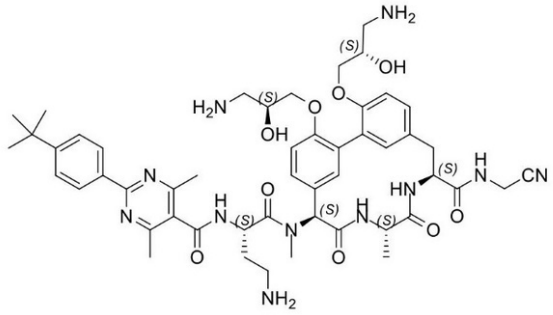
化合物５６９（ＦＡ塩）を、実施例３６７に記載されるものと同様の方法を利用することにより、２－（４－イソプロポキシフェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６７９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９６６．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１０－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．２４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９４－６．８７（ｍ，３Ｈ），６．７６（ｓ，２Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），５．３８－５．３６（ｍ，１Ｈ），４．７７－４．６９（ｍ，２Ｈ），４．３４－４．１６（ｍ，７Ｈ），３．９８－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．０６（ｍ，４Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），２．９５－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．７６－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｓ，６Ｈ），２．３０－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２２５８】

実施例３７０：化合物５７０の合成

【２２５９】

【化４５３】



【２２６０】

化合物５７０（ＦＡ塩）を、実施例３６７に記載されるものと同様の方法を利用することにより、１０１Ｅおよび［（２Ｓ）－オキサリン－２－イル］メチル３－ニトロベンゼンスルホナートから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９６４．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２７－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．０６－

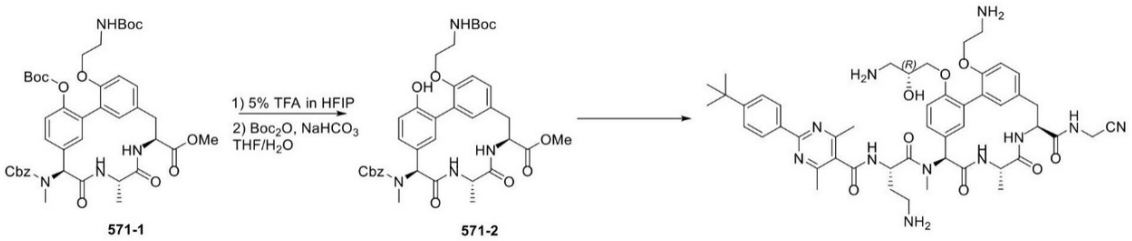
６．９２（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），６．４１（ｓ，１Ｈ），５．４１－５．１８（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．７０（ｍ，２Ｈ），４．４１－３．９０（ｍ，９Ｈ），３．２３－２．８２（ｍ，１０Ｈ），２．４３（ｓ，６Ｈ），２．３３－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【２２６１】

実施例３７１：化合物５７１の合成

【２２６２】

【化４５４】



【２２６３】

工程１：ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の１０％のＴＦＡにおける化合物５７１－１（実施例Ｖ（化合物１０６－Ｂ１）から、３００ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で５時間撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をＴＨＦ（１２ｍＬ）に再溶解し、これにBoc_2O（９３ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を加えた。結果として生じる混合物に、ｐＨ＝８になるまで$NaHCO_3$溶液を加え、２５℃で２時間撹拌した。反応物に水（３０ｍＬ）を加え、これをＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮し、残留物を分取－ＴＬＣにより精製して（ＤＣＭ中で１０％のＭｅＯＨ、Ｒｆ＝０．４）、白色固形物として化合物５７１－２（２５１ｍｇ、９６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９０７分、$[M+H]^+$＝７２７．５。

【２２６４】

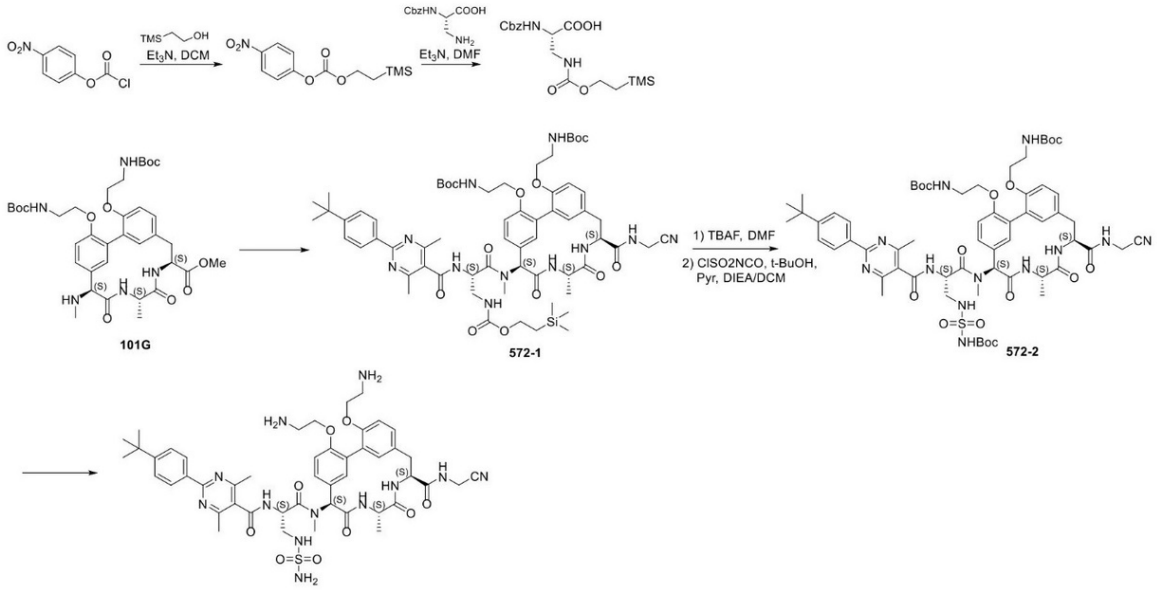
化合物５７１（ＦＡ塩）を、実施例３６７に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物５７１－２から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法１０－８０ＡＢ、ＥＳＩ、７分）：t_R＝１．７５６分、$[M+H]^+$＝９３５．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５２（ｂｒｓ，２Ｈ），８．２８－８．１４（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．１８（ｍ，２Ｈ），７．１０－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），６．６５－６．４０（ｍ，２Ｈ），５．３０（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．７７（ｍ，２Ｈ），４．４６－４．２９（ｍ，３Ｈ），４．２５－４．００（ｍ，４Ｈ），３．３０－３．２６（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｂｒｓ，３Ｈ），３．０７－３．０１（ｍ，３Ｈ），３．００－２．８６（ｍ，３Ｈ），２．４５（ｓ，６Ｈ），２．３５－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【２２６５】

実施例３７２：化合物５７２の合成

【２２６６】

【化４５５】



【２２６７】

工程１：ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の２－（トリメチルシリル）エタノール（７．０ｇ、６０ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（１０ｇ、１００ｍｍｏｌ）の溶液に、４－ニトロ－クロロギ酸フェニル（１０ｇ、５０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を３０℃で１時間撹拌した。反応物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、次いでＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濃縮して、残留物をカラムによって精製し、石油エーテル中の２％のＥｔＯＡｃで溶出して、無色の油として（４－ニトロフェニル）２－炭酸トリメチルシリルエチル（１０ｇ、７１％の収率）を得た。

【２２６８】

工程２：ＤＭＦ（４５ｍＬ）中の（４－ニトロフェニル）２－炭酸トリメチルシリルエチル（５．０ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）の溶液に、２５℃で（２Ｓ）－３－アミノ－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）プロパン酸（３．５ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（３．０ｇ、２９．４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を同じ温度で３時間撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をＤＣＭとＨ$_2$Ｏ（各々２００ｍＬ）とに区分した。有機質層をブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムによって精製し、ＤＣＭ中の１０％－３０％のＭｅＯＨで溶出して、白色固形物として（２Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－（２－トリメチルシリルエトキシカルボニルアミノ）プロパン酸（３．４ｇ、６１％の収率）を得た。

【２２６９】

化合物５７２－１を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することにより白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_R$＝１．１４６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１２３５．４。

【２２７０】

工程３：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物５７２－１（１２０ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）の溶液に、２０℃でＴＢＡＦ（ＴＨＦ中で１Ｍ、４０μＬ）を加え、反応物を５０℃で２時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、これをＥｔＯＡｃ（２０ｍＬＸ２）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濃縮して、ＩＮＴ－Ａを得た。

【２２７１】

０℃でＤＣＭ（２ｍＬ）中のイソシアン酸クロロスルホニル（１７ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の他の溶液に、ｔ－ＢｕＯＨ（１３μＬ、０．１１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を３０分間撹拌し、その後にピリジン（２６μＬ、０．２２ｍｍｏｌ）を加えた。結果として

生じる混合物を４０分間撹拌し、その間に沈殿物を形成し、これをピペットにより、０℃でＤＣＭ（２ｍＬ）中のＩＮＴ－ＡおよびＤＩＥＡ（４０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。反応物を０℃で０．５時間撹拌した。その後、混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、これをブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮し、残留物を分取－ＴＬＣによって精製して（ＤＣＭ中の１０％のＭｅＯＨ）、化合物５７２－２（４０ｍｇ、３３％の収率）を得た。

【２２７２】

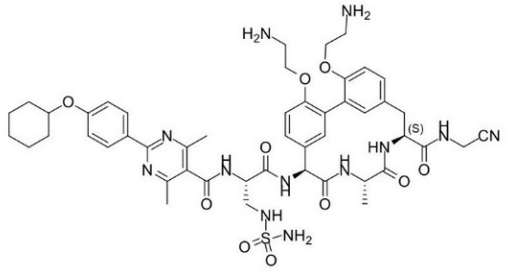
化合物５７２（ＦＡ塩）を、実施例５３に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物５７２－２から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５６分、$[M+H]^+$＝９６９．７；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２８－７．２１（ｍ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９０－９．８４（ｍ，２Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），６．２７（ｓ，１Ｈ），５．５１－５．４７（ｍ，１Ｈ），４．７６－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｓ，１Ｈ），４．２９－４．２０（ｍ，５Ｈ），４．０９（ｓ，１Ｈ），３．５６－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．２１（ｓ，２Ｈ），３．０９（ｓ，３Ｈ），２．８７－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｓ，６Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【２２７３】

実施例３７３：化合物５７３の合成

【２２７４】

【化４５６】



【２２７５】

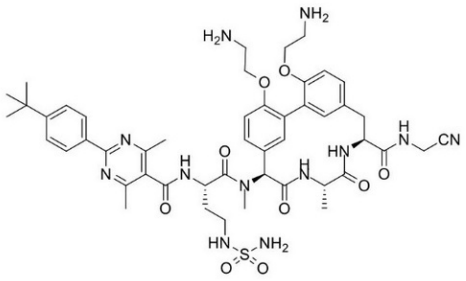
化合物５７３（ＦＡ塩）を、実施例３７２に記載されるものと同様の方法を利用することにより、２－（４－（シクロヘキシルオキシ）フェニル－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸（実施例１３７に記載）から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８０１分、$[M+H]^+$＝９９７．４；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ８．４０（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．０６－７．０４（ｍ，３Ｈ），７．００－６．９４（ｍ，２Ｈ），６．７４－６．６４（ｍ，３Ｈ），５．７６－５．７２（ｍ，１Ｈ），４．９３－４．６０（ｍ，２Ｈ），４．４５－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．２０－４．１６（ｍ，２Ｈ），４．０５（ｓ，５Ｈ），３．７７（ｓ，１２Ｈ），２．９７（ｍ，４Ｈ），２．４２（ｓ，２Ｈ），１．９４（ｓ，２Ｈ），１．７４－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．３６（ｍ，６Ｈ），１．２５－１．２１（ｍ，３Ｈ）。

【２２７６】

実施例３７４：化合物５７４の合成

【２２７７】

【化４５７】



【２２７８】

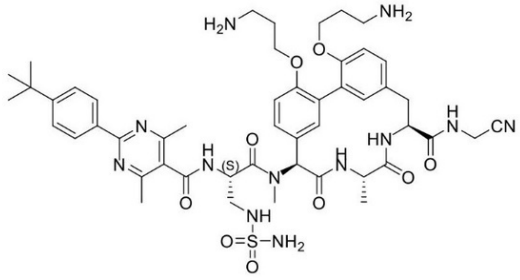
化合物５７４（ＦＡ塩）を、実施例３７２に記載されるものと同様の方法を利用することにより、（Ｓ）－４－アミノ－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ブタン酸から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７８２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９８３．７；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．１２－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２７－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．００－６．９６（ｍ，１Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），６．４０（ｓ，１Ｈ），５．３３－５．３２（ｍ，１Ｈ），４．９０－４．８５（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．３２－４．２２（ｍ，４Ｈ），３．３５（ｍ，３Ｈ），３．２７－３．１７（ｍ，４Ｈ），３．０７（ｍ，３Ｈ），２．９１（ｍ，１Ｈ），２．４３（ｓ，６Ｈ），２．０４－１．９８（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２２７９】

実施例３７５：化合物５７５の合成

【２２８０】

【化４５８】



【２２８１】

化合物５７５（ＦＡ塩）を、実施例３７２に記載されるものと同様の方法を利用することにより、１０１Ｅおよびｔｅｒｔ－ブチル（３－ブロモプロピル）カルバマートから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７７２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９９７．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．４２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２７－７．１２（ｍ，２Ｈ），７．０７－６．９３（ｍ，２Ｈ），６．８７－６．７５（ｍ，１Ｈ），６．６９（ｓ，１Ｈ），６．１９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．５８－５．４８（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．６２（ｍ，１Ｈ），４．５０－４．１５（ｍ，５Ｈ），４．１３－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．４１－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．１６（ｍ，２Ｈ），３．１５－２．９３（ｍ，５Ｈ），２．８３－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｓ，６Ｈ），２．２０－１．９０（ｍ，４Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１

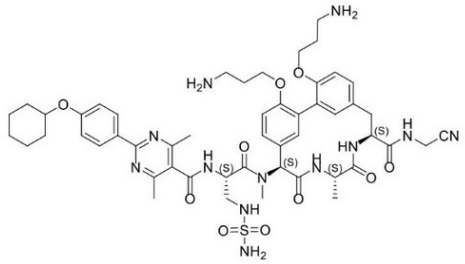
．３４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２２８２】

実施例３７６：化合物５７６の合成

【２２８３】

【化４５９】



【２２８４】

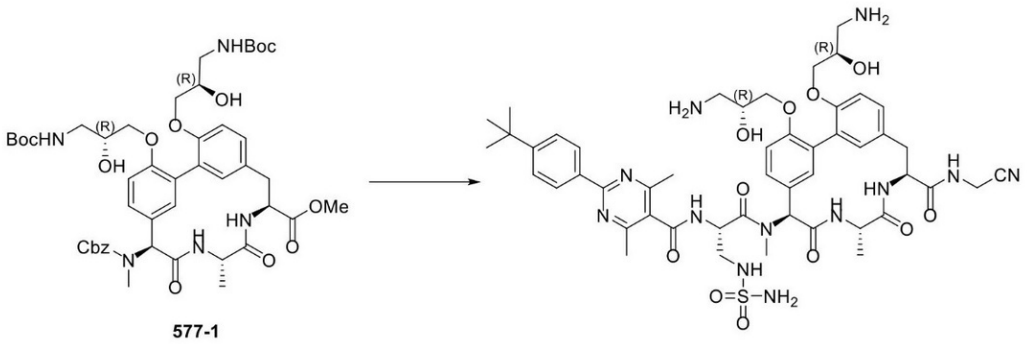
化合物５７６（ＦＡ塩）を、実施例３７２に記載されるものと同様の方法を利用することにより、１０１Ｅ、ｔｅｒｔ－ブチル（３－ブロモプロピル）カルバマート、および２－（４－（シクロヘキシルオキシ）フェニル－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸（実施例１３７に記載）から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７７１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０３９．９；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ８．４１（ｂｒ ｓ，３Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｂｒ ｓ，２Ｈ），７．１１－６．９５（ｍ，３Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），６．４０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．５２－５．４５（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．７４（ｍ，２Ｈ），４．４８－４．２４（ｍ，６Ｈ），４．１３－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．４２－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．２２－２．９７（ｍ，８Ｈ），２．９６－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．３９（ｓ，６Ｈ），２．２２（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．０９－２．０２（ｍ，４Ｈ），１．８９－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．４４（ｍ，６Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２２８５】

実施例３７７：化合物５７７の合成

【２２８６】

【化４６０】



【２２８７】

化合物５７７（ＦＡ塩）を、実施例３７２に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物５７７－１（実施例３６７に記載される合成）から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法１０－８０　ＡＢ、ＥＳＩ、７分）：t_R＝２．３２９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０２９．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ８．５４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２７－７．０９（ｍ，２Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．８７－６．７５（ｍ，１Ｈ），６．６９（ｓ，１Ｈ），６．１６（ｂｒ ｓ，１

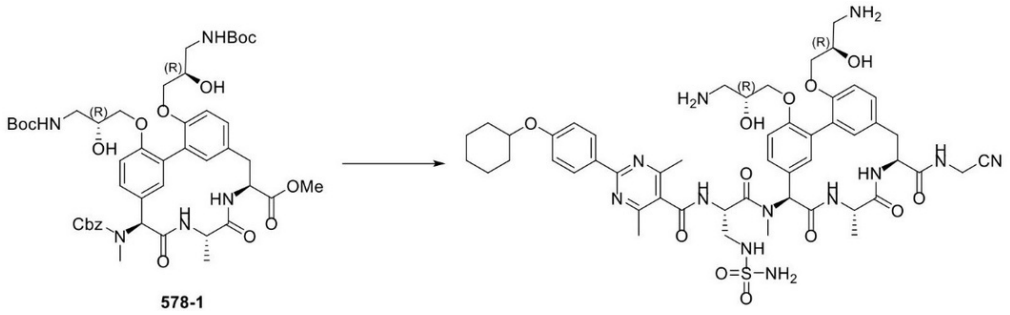
Ｈ），５．５２－５．９５（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．５２（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．１０（ｍ，８Ｈ），４．００－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．４５（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．２５（ｍ，５Ｈ），３．１７－３．０８（ｍ，２Ｈ），３．００－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．８１－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｓ，６Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【２２８８】

実施例３７８：化合物５７８の合成

【２２８９】

【化４６１】



【２２９０】

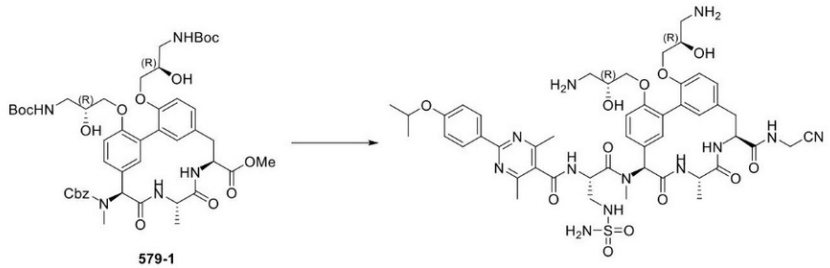
化合物５７８（ＦＡ塩）を、実施例３７２に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物５７８－１（実施例３６７に記載される合成）および２－（４－（シクロヘキシルオキシ）フェニル－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸（実施例１３７に記載）から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７７６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０７２．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．０８－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．１１（ｍ，２Ｈ），７．０８－６．８０（ｍ，５Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），６．２４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．５５－５．４６（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．６２（ｍ，２Ｈ），４．４９－３．８３（ｍ，１０Ｈ），３．５９－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．４１－３．３４（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．１８（ｍ，１Ｈ），３．１６－２．７１（ｍ，７Ｈ），２．５４－２．１５（ｍ，６Ｈ），２．０９－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．３１（ｍ，９Ｈ）。

【２２９１】

実施例３７９：化合物５７９の合成

【２２９２】

【化４６２】



【２２９３】

化合物５７９（ＦＡ塩）を、実施例３７２に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物５７９－１（実施例３６７に記載される合成）および２－（４－イソプロポキシフェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．５８２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０３１．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５４（ｂｒ ｓ

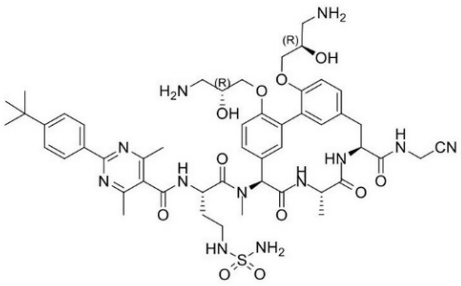
，１Ｈ），８．１４－７．９４（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．０６－７．０１（ｍ，１Ｈ），７．０１－６．９０（ｍ，２Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．７５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．３４（ｓ，１Ｈ），５．５４－５．４５（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．６７（ｍ，２Ｈ），４．３８－４．０８（ｍ，８Ｈ），４．００－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．４１－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．２２（ｍ，１Ｈ），３．１４－２．９９（ｍ，５Ｈ），２．９５－２．８１（ｍ，２Ｈ），２．３４（ｓ，６Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，６Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【２２９４】

実施例３８０：化合物５８０の合成

【２２９５】

【化４６３】



【２２９６】

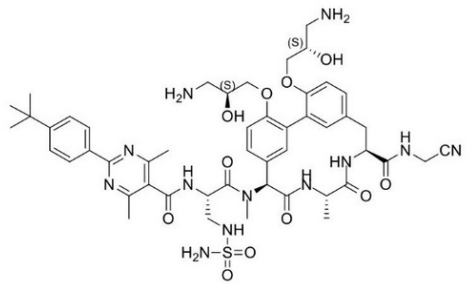
化合物５８０（ＦＡ塩）を、実施例３７７に記載されるものと同様の方法を利用することにより、（Ｓ）－４－アミノ－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ブタン酸から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７７６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０４３．８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５５（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２６－７．１４（ｍ，２Ｈ），７．０５－６．８２（ｍ，３Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），６．２８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．４１－５．３２（ｍ，１Ｈ），４．７７－４．６７（ｍ，１Ｈ），４．４２－３．８８（ｍ，１０Ｈ），３．２８－３．１５（ｍ，３Ｈ），３．１２－２．９８（ｍ，５Ｈ），２．９５－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．３８（ｓ，６Ｈ），２．２６－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２２９７】

実施例３８１：化合物５８１の合成

【２２９８】

【化４６４】



【２２９９】

化合物５８１（ＴＦＡ塩）を、実施例３７７に記載されるものと同様の方法を利用することにより、［（２Ｓ）－オキサリン－２－イル］メチル３－ニトロベンゼンスルホナートから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０

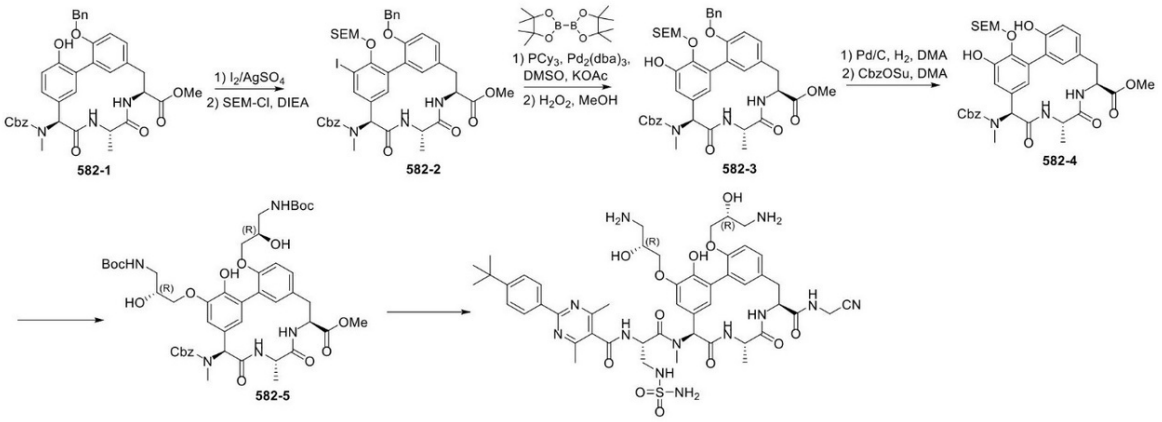
．７７２分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１０２９．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）　δ７．９８（ｄ　，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０５－６．９５（ｍ，２Ｈ），６．８９－６．７９（ｍ，１Ｈ），６．７０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．１９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．５８－５．４８（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．６１（ｍ，２Ｈ），４．４４－３．９９（ｍ，８Ｈ），３．５９－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．４１－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．１０（ｓ，３Ｈ），３．０８－３．０２（ｍ，１Ｈ），３．００－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．８２－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｓ，６Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３００】

実施例３８２：化合物５８２の合成

【２３０１】

【化４６５】



【２３０２】

工程１：ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の化合物５８２－１（実施例Ｖ（化合物１０６－Ａ２）から、１３．０ｇ、２０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＡｇＳＯ$_{4}$（４．３５ｇ、１４．０ｍｍｏｌ）、およびＩ$_{2}$（５．５７ｇ、２２ｍｍｏｌ）を２０℃で加え、反応混合物を２０℃で２時間撹拌した。濾過後、濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムによって精製し、ＤＣＭ中の５％のＭｅＯＨで溶出する。結果として生じる物質をＤＣＭ（１３０ｍＬ）に溶解し、これにＤＩＥＡ（６．５ｇ、５０ｍｍｏｌ）およびＳＥＭ－Ｃｌ（４．４５ｍＬ、２５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２５℃で４時間撹拌した。混合物にＤＣＭ（３００ｍＬ）を加え、これを飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ溶液およびブライン（各々２５０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムによって精製して、オフホワイト固形物として化合物５８２－２（１５ｇ、８３％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{Ｒ}$＝１．０８８分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９３０．０。

【２３０３】

工程２：ＤＭＳＯ（１５０ｍＬ）中のＫＯＡｃ（７．５７ｇ、７７ｍｍｏｌ）、化合物５８２－２（１０．０ｇ、１１ｍｍｏｌ）、Ｐｉｎ$_{2}$Ｂ$_{2}$（１４．０ｇ、５５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（５０４ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、およびＰＣｙ$_{3}$（３０９ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_{2}$の下で一晩、８０℃で撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で希釈し、これを飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液およびブライン（各々５００ｍＬ）で洗浄した。有機質層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムによって精製し、ＤＣＭ中の５％のＭｅＯＨで溶出する。結果として生じる物質をＭｅＯＨ（１００ｍＬ）に溶解し、これにＨ$_{2}$Ｏ２（３０％ｗ／ｗ、２０ｍＬ）を加えた。反応混合物を３０℃で６時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、これを水とブライン（各々１００ｍＬ）で洗浄した。有機質層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濃縮して

、残留物をシリカゲルカラムによって精製し、ＤＣＭ中の５％のＭｅＯＨで溶出して、白色固形物として所望の生成物である化合物５８２－３（７．２ｇ、９．０ｍｍｏｌ、８２％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９９６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２０．０。

【２３０４】

工程３：ＤＭＡ（２０ｍＬ）中の化合物５８２－３（２．４ｇ、３．０ｍｍｏｌ）および１０％のＰｄ／Ｃ（１．６ｇ、１．５ｍｍｏｌ）の溶液をH_2（５０ｐｓｉ）の下、５０℃で２０時間撹拌した。濾過後、濾液にＣｂｚＯＳｕ（７４９ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）を加え、結果として生じる混合物ｗｐ２５℃で１時間撹拌した。その後、混合物にＥｔＯＡｃ（１２０ｍＬ）を加え、これをブライン（１００ｍＬ×３）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムによって精製し、石油エーテル中の５０％のＥｔＯＡｃにより溶出して、白色固形物として化合物５８２－４（１．９ｇ、９０％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９０４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７３０．２。

【２３０５】

化合物５８２－４を、実施例３６７に記載されるものと同様の方法を利用することにより白色固形物として調製した（ＳＥＭをメチルエステル形成条件下で除去した）。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８６３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９４６．３。

【２３０６】

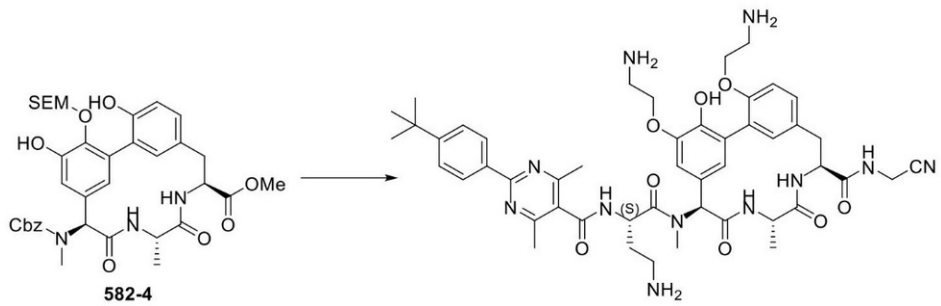
化合物５８２（ＴＦＡ塩）を、実施例３７７に記載されるものと同様の方法を利用することにより調製した（未保護のフェノールに対する過剰アシル化が各アミドカップリング工程中に行われ、これは、１時間にわたりＭｅＯＨ中の３％のアンモニアで処理することにより所望の生成物へと逆変換され得る）。ＬＣＭＳ（方法１０－８０　ＡＢ、ＥＳＩ、７分）：t_R＝２．３３１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０４５．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，Ｔ＝８０°Ｃ）　δ８．８４－８．５８（ｍ，２Ｈ），８．５２（ｂｒｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．７７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．４６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．３４（ｓ，１Ｈ），５．２０－５．０９（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．６８（ｍ，２Ｈ），４．２２－４．０６（ｍ，８Ｈ），３．４５－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．１０－２．９２（ｍ，６Ｈ），２．８８－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．５３（ｓ，６Ｈ），１．３５（ｓ，９Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）　。

【２３０７】

実施例３８３：化合物５８３の合成

【２３０８】

【化４６６】



【２３０９】

化合物５８３（ＴＦＡ塩）を、実施例５３に記載されるものと方法を利用することにより、化合物５８２－４（実施例３８２に記載）から調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９２０．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００

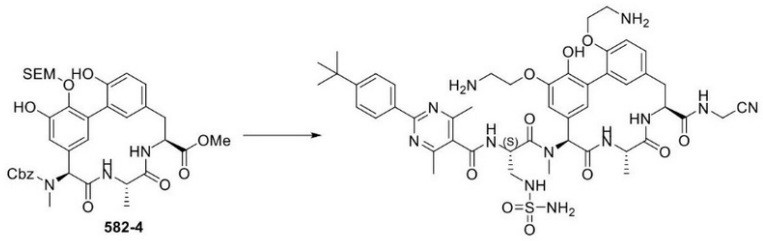
ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）　δ８．３５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），６．４２（ｓ，１Ｈ），５．２５－５．１５（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．８０（ｍ，２Ｈ），４．４８－４．１５（ｍ，６Ｈ），３．４５－３．３５（ｍ，４Ｈ），３．２７－３．０７（ｍ，４Ｈ），３．０７－３．００（ｍ，３Ｈ），２．５９（ｓ，６Ｈ），２．３５－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３１０】

実施例３８４：化合物５８４の合成

【２３１１】

【化４６７】



【２３１２】

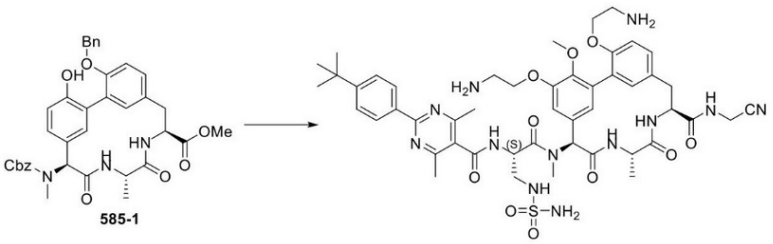
化合物５８４（ＴＦＡ塩）を、実施例３７２に記載されるものと方法を利用することにより、化合物５８２－４（実施例３８２に記載）から調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９８５．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）　δ８．３４－８．１６（ｍ，２Ｈ），７．５４－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．１２－７．０５（ｍ，２Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），６．７１－６．３７（ｍ，３Ｈ），５．３３（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．７８（ｍ，２Ｈ），４．３８－４．２０（ｍ，６Ｈ），３．６１－３．３８（ｍ，６Ｈ），３．２０－２．９０（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｓ，３Ｈ），２．５３（ｓ，６Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ），１．２７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３１３】

実施例３８５：化合物５８５の合成

【２３１４】

【化４６８】



【２３１５】

化合物５８５（ＦＡ塩）を、実施例３８２に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物５８５－１（実施例Ｖ（化合物１０６－Ａ２）から）、ヨードメタン、およびｔｅｒｔ－ブチル（２－ブロモエチル）カルバマートから調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５８分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝１０２１．１；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ４）　δ８．５１（ｓ，２Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０９－７．００（ｍ，３Ｈ），６．５４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．５２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．３９（ｓ，

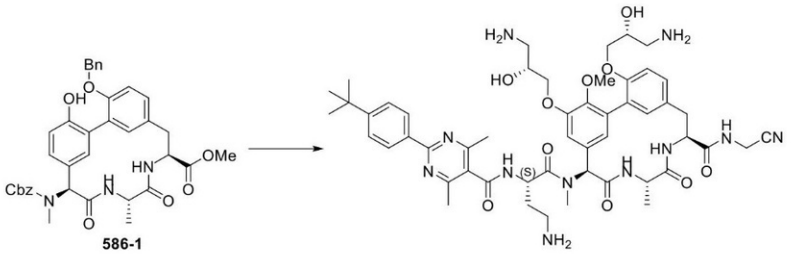
１Ｈ），５．２４－５．０８（ｍ，１Ｈ），４．８８－４．６７（ｍ，２Ｈ），４．３９－４．２０（ｍ，７Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．６８－３．３１（ｍ，６Ｈ），３．１９（ｓ，３Ｈ），２．９４－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｓ，６Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３１６】

実施例３８６：化合物５８６の合成

【２３１７】

【化４６９】



【２３１８】

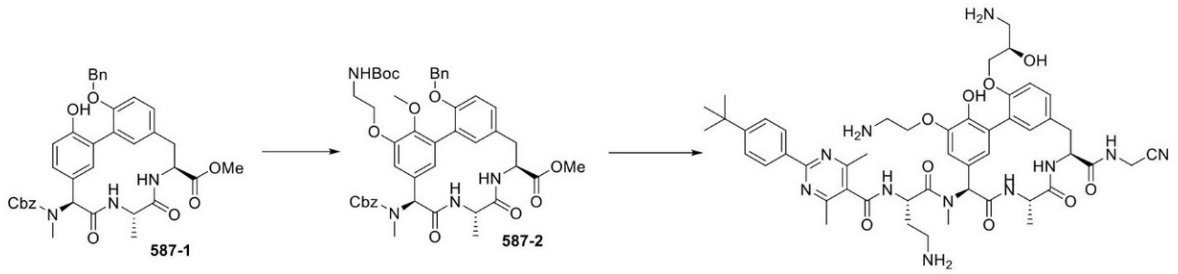
化合物５８６（ＦＡ塩）を、実施例３８２に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物５８６－１（実施例Ｖ（化合物１０６－Ａ２）から）、ヨードメタン、および（Ｓ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－５－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ－２－オキソペンタン酸から調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４９分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝１０１６．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５０（ｂｒ ｓ，２Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），５．２３－５．２１（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．７７（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．０４（ｍ，８Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．２９－３．００（ｍ，８Ｈ），３．０７（ｓ，３Ｈ），２．５５（ｓ，６Ｈ），２．３３－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３１９】

実施例３８７：化合物５８７の合成

【２３２０】

【化４７０】



【２３２１】

化合物５８７－２を、実施例３８２に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物５８７－１（実施例Ｖ（化合物１０６－Ａ２）から）、ヨードメタン、およびｔｅｒｔ－ブチル（２－ブロモエチル）カルバマートから調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８５４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８４７．２。化合物５８７（ＦＡ塩）を、実施例３８２に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物５８７－２および（Ｓ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－５－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－オキソペンタン酸から調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９６４．３；^{1}

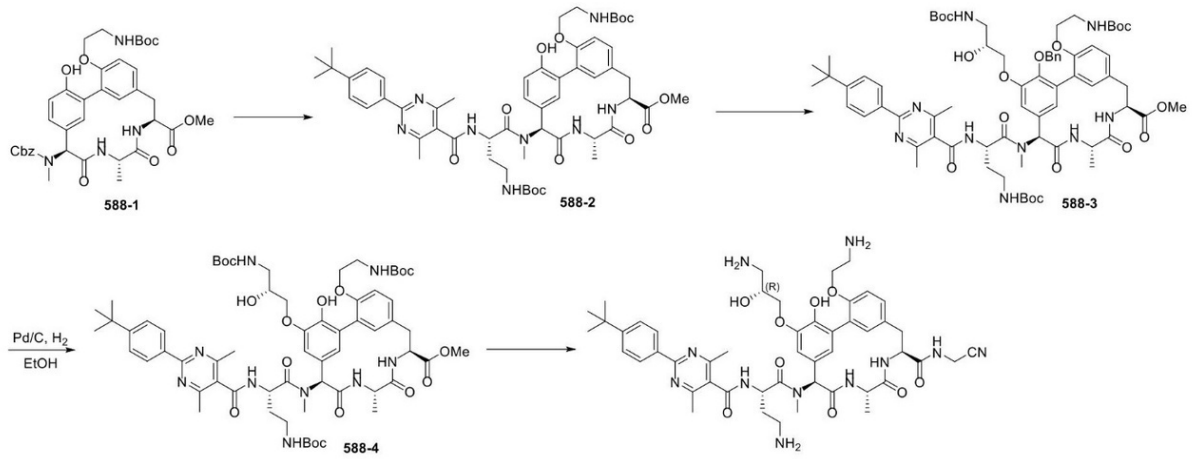
Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４） δ８．４９（ｂｒ ｓ，２Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２８－７．２１（ｍ，１Ｈ），７．０８－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），６．６２－６．５５（ｍ，１Ｈ），６．４３（ｓ，１Ｈ），５．２０－５．０９（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．７２（ｍ，２Ｈ），４．３８－４．０２（ｍ，７Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．３７－３．３１（ｍ，３Ｈ），３．２１－２．９５（ｍ，８Ｈ），２．５９（ｓ，６Ｈ），２．３３－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３２２】

実施例３８８：化合物５８８の合成

【２３２３】

【化４７１】



【２３２４】

化合物５８８－２を、実施例５４に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物５８８－１（実施例Ｖ（化合物１０６－Ｂ１）から）から調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０４２分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝１０５９．１。

【２３２５】

化合物５８８－３を、実施例３８２に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物５８８－２および臭化ベンジル（実施例３９１に記載される合成）から調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０８３分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝１３３８．６。化合物５８８－４を、化合物５８８－３（実施例４１４に記載）の水素化により調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０１７分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝１２４９．６。

【２３２６】

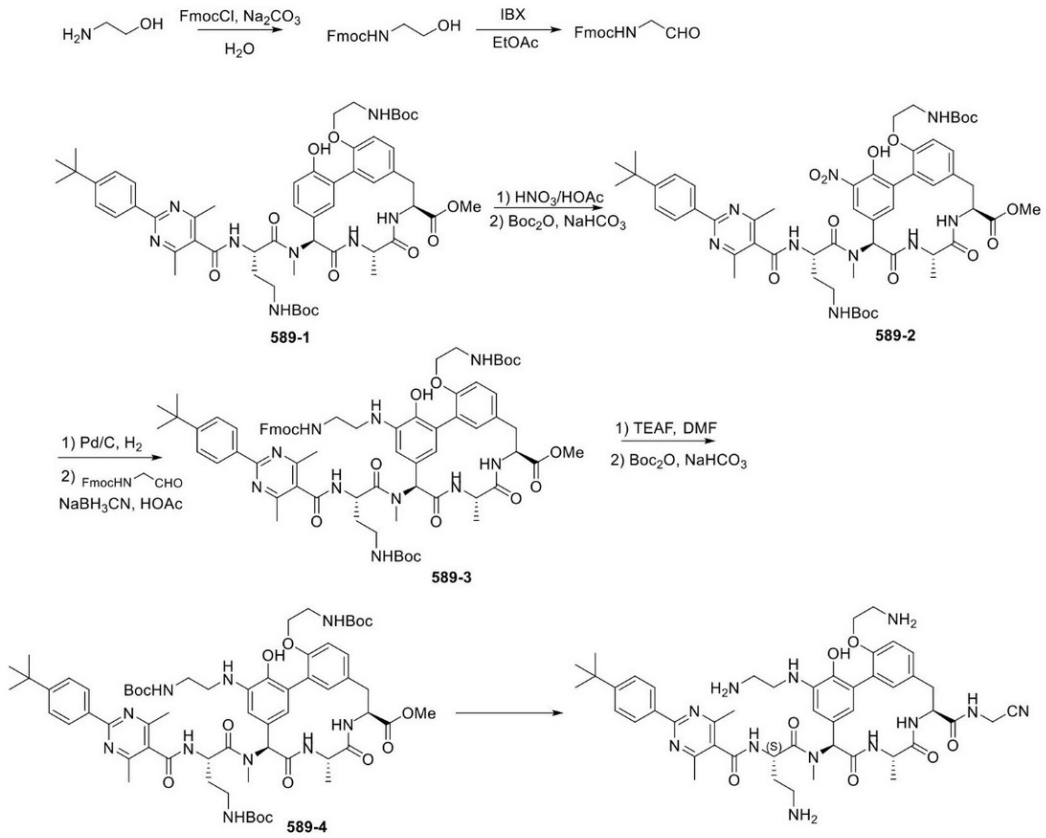
化合物５８８（ギ酸塩）を、実施例３８２に記載されるものと方法を利用することにより調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９５０．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４） δ８．５０（ｂｒ ｓ，２Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），６．５４（ｓ，２Ｈ），５．２２－５．２１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．８１（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４１－４．３４（ｍ，２Ｈ），４．２５（ｓ，３Ｈ），４．０７－４．０５（ｍ，２Ｈ），３．４３－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．０５（ｍ，９Ｈ），２．５６（ｓ，６Ｈ），２．３２－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３２７】

実施例３８９：化合物５８９の合成

【２３２８】

【化４７２】



【２３２９】

工程１：H_2O（３５ｍＬ）中の２－アミノエタノール（２．０ｇ、３２．７ｍｍｏｌ）およびNa_2CO_3（１０．４ｇ、９８．２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＦｍｏｃＣｌ（９．３ｇ、３６．０ｍｍｏｌ）を２０℃で加え、混合物を同じ温度で２時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムによって精製し、石油エーテル中の５０％のＥｔＯＡｃにより溶出して、白色固形物として（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（２－ヒドロキシエチル）カルバマート（５．６ｇ、６０．４％の収率）を得た。

【２３３０】

工程２：ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中の（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（２－ヒドロキシエチル）カルバマート（１．０ｇ、３．５ｍｍｏｌ）および２－ヨードキシ安息香酸（３．０ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2の下、８０℃で１６時間撹拌した。濾過後、濾液を濃縮して、白色固形物として（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（２－オキソエチル）カルバマート（１．０ｇ、定量的収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$） δ９．６７（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４３－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．３１（ｍ，２Ｈ），５．５０－５．４４（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），４．２４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－４．００（ｍ，２Ｈ）。

【２３３１】

工程３：ＨＯＡｃ（２ｍＬ）中の化合物５８９－１（実施例３８８に記載される合成、２００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で蒸気の（ｆｕｍｅ）硝酸（３０μＬ）を加えた。混合物を撹拌しながら２５℃に徐々に温め、３．５時間同じ温度で撹拌した。上記の混合物に、飽和$NaHCO_3$溶液（４０ｍＬ）、Boc_2O（８４ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、およびＴＨＦ（１２ｍＬ）を加え、結果として生じる混合物を２５℃で１．５時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質

層を、ブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮し、残留物をシリカゲルカラム上で精製し、ＤＣＭ中で５％のＭｅＯＨで溶出して、黄色の固形物として化合物５８９－２（１４０ｍｇ、６７％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．１３１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０８２．７。

【２３３２】

工程４：エタノール（１０ｍＬ）中の化合物５８９－２（１４０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）および１０％のＰｄ／Ｃ（１３４ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液を、H_2（１５ｐｓｉ）の下で１時間、３０℃で撹拌した。濾過後、濾液を濃縮し、残留物をＭｅＯＨ（４ｍＬ）に再溶解し、これに（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（２－オキソエチル）カルバマート（４３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）およびＨＯＡｃ（５０μＬ）を加えた。結果として生じた混合物を２５℃で６時間撹拌した。その後、混合物にＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）を加え、これをブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮した。残留物を分取－ＴＬＣにより精製し、ＤＣＭ中の７％のＭｅＯＨにより溶出して、白色固形物として化合物５８９－３（１４０ｍｇ、８３％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．１３６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１３１８．２。

【２３３３】

工程５：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物５８９－３（１４０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）およびＴＥＡＦ・$4H_2O$（４７ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の溶液を、３０℃で３０分間撹拌した。混合物にＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）を加え、これをブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮した。結果として生じる残留物をＴＨＦ（３ｍＬ）に再溶解し、これにBoc_2O（２４ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）および飽和$NaHCO_3$（２ｍＬ）を加えた。結果として生じた混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃと水（各々５０ｍＬ）とに区分し、有機質層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮した。残留物を分取－ＴＬＣにより精製し、ＤＣＭ中の５％のＭｅＯＨにより溶出して、白色固形物として化合物５８９－４（５０ｍｇ、３８％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０５２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１１９５．４。

【２３３４】

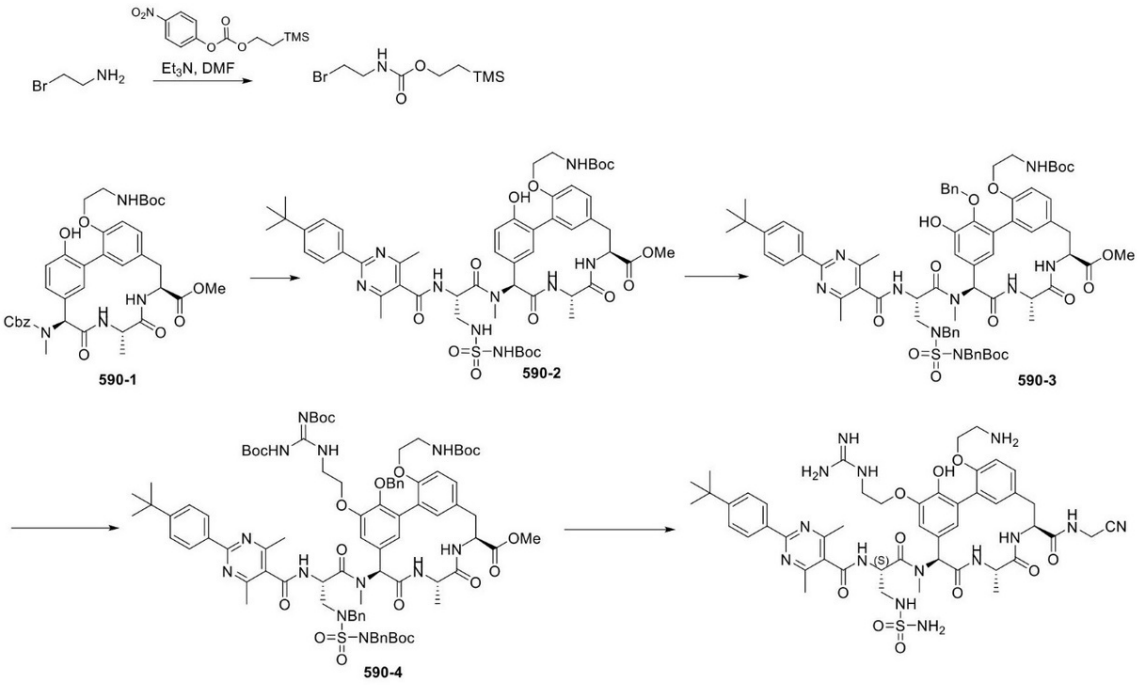
化合物５８９（ＴＦＡ塩）を、実施例３８２に記載されるものと方法を利用することにより調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１９．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．２９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），６．４１（ｓ，１Ｈ），６．２１（ｓ，１Ｈ），５．１５－５．１２（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．７６（ｍ，２Ｈ），４．３１－４．２６（ｍ，２Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．４５－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．２８（ｍ，３Ｈ），３．１５－３．０９（ｍ，５Ｈ），３．０２（ｓ，３Ｈ），２．５５（ｓ，６Ｈ），２．２６－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３３５】

実施例３９０：化合物５９０の合成

【２３３６】

【化４７３】



【２３３７】

２－（トリメチルシリル）エチル（２－ブロモエチル）カルバマートを、実施例３７２に記載されるものと同じ方法を適用することにより、淡黄色油として２－ブロモエタンアミンおよび４－ニトロフェニル（２－（トリメチルシリル）炭酸エチル（実施例３７２に記載される合成）から調製した。化合物５９０－２を、実施例３７２に記載されるものと同様の方法を利用することにより、白色固形物として化合物５９０－１（実施例Ｖ（化合物１０６－Ｂ１）から）から調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９７３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１１２４．１。

【２３３８】

化合物５９０－３を、実施例３８２に記載されるものと同様の方法を利用することにより、白色固形物として化合物５９０－２および臭化ベンジル（実施例３９１に記載される合成）から調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．２２４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１３８８．８。

【２３３９】

化合物５９０－４を、実施例３９５に記載されるものと同様の方法を利用することにより、白色固形物として化合物５９０－３および２－（トリメチルシリル）エチル（２－ブロモエチル）カルバマートから調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．２５２分、［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$＝８３７．９。

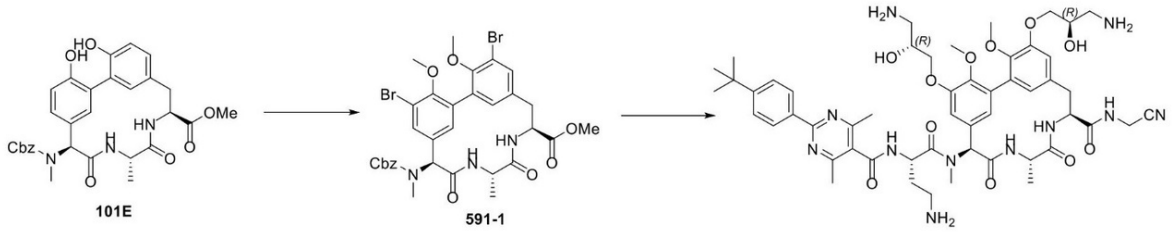
【２３４０】

化合物５９０（ＴＦＡ塩）を、実施例３８８に記載されるものと方法を利用することにより調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０２７．７；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）　δ８．３８－８．１８（ｍ，２Ｈ），７．５７－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．２８－６．９９（ｍ，３Ｈ），６．８６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．７１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），５．３７－５．２６（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．５６（ｍ，２Ｈ），４．３７（ｓ，２Ｈ），４．３０－４．０２（ｍ，３Ｈ），３．７０－３．４５（ｍ，３Ｈ），３．４３－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．１８－２．９６（ｍ，１Ｈ），３．０８（ｓ，３Ｈ），２．５２（ｓ，６Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３４１】

実施例３９１：化合物５９１の合成

【２３４２】
【化４７４】

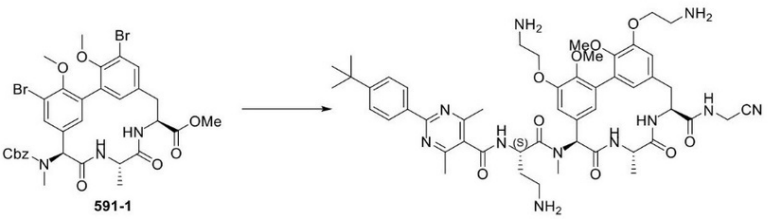


【２３４３】
工程１：ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＮＢＳ（６３４ｍｇ、３．５６ｍｍｏｌ）および１０１Ｅ（１．０ｇ、１．７８ｍｍｏｌ）の溶液を、３０℃で３時間撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をシリカゲルカラムによって精製し、ＤＣＭ中の５％のＭｅＯＨで溶出する。結果として生じる残留物をＤＭＦ（６ｍＬ）に再溶解し、これにK_2CO_3（１．１５ｇ、８．３４ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（０．７ｍＬ、１１．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物にＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）を加え、その後に濾過した。濾液をブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムにより精製し、石油エーテル中で４０％のＥｔＯＡｃで溶出して、白色固形物として化合物５９１－１（１．２ｇ、９６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０２３分、$[M+H]^+$＝７４６．０。

【２３４４】
化合物５９１（ＴＦＡ塩）を、実施例３８２に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物５９１－１および（Ｓ）－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－５－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－オキソペンタン酸から調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６９６分、$[M+H]^+$＝１０２４．８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．３１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），６．４２（ｓ，２Ｈ），５．２０－５．１０（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．７２（ｍ，２Ｈ），４．２８－４．１６（ｍ，８Ｈ），３．７８－３．６６（ｍ，３Ｈ），３．３０－３．２０（ｍ，３Ｈ），３．１９－３．００（ｍ，１１Ｈ），２．５６（ｓ，６Ｈ），２．２５－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３４５】
実施例３９２：化合物５９２の合成

【２３４６】
【化４７５】



【２３４７】
化合物５９２（ＦＡ塩）を、実施例３９１に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物５９１－１（実施例３９１に記載される合成）およびｔｅｒｔ－ブチル（２－ブロモエチル）カルバマートから調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０３分、$[M+Na]^+$＝９８６．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５０（ｂｒ ｓ，３Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ

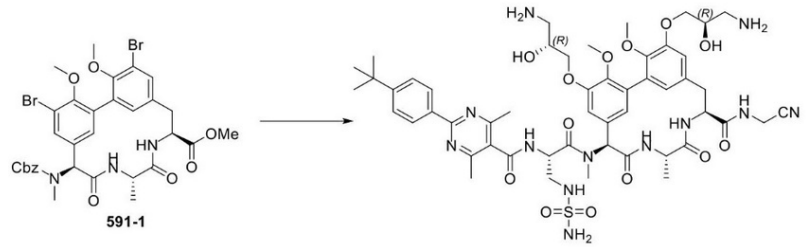
），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），６．５７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．４９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．４１（ｓ，１Ｈ），５．１４－５．１１（ｍ，１Ｈ），４．７７－４．７５（ｍ，２Ｈ），４．３２－４．１９（ｍ，６Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．３９－３．３４（ｍ，６Ｈ），３．１４－３．０５（ｍ，２Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），２．５７（ｓ，６Ｈ），２．２６－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３４８】

実施例３９３：化合物５９３の合成

【２３４９】

【化４７６】



【２３５０】

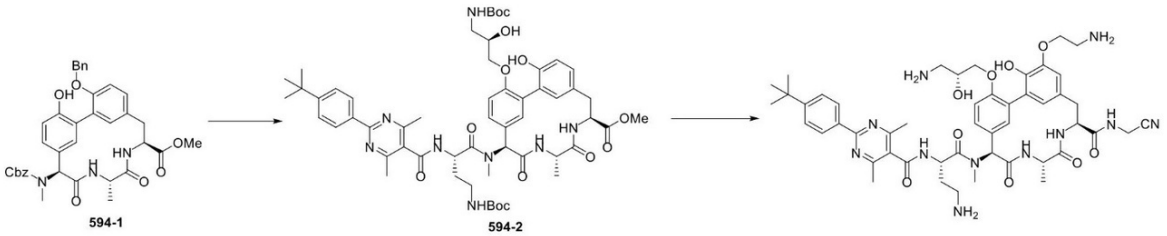
化合物５９３（ＦＡ塩）を、実施例３９１に記載されるものと方法を利用することにより、化合物５９１－１（実施例３９１に記載される合成）から調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３６分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０８９．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） δ８．５１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．１８－８．１２（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．３８（ｍ，２Ｈ），６．８６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．７１（ｂｒ ｓ，２Ｈ），６．４４（ｓ，１Ｈ），６．１４（ｓ，１Ｈ），５．３９－５．３０（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．６７（ｍ，２Ｈ），４．２５－４．０３（ｍ，８Ｈ），４．０２－３．８８（ｍ，４Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．５９－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．１１－３．００（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｓ，３Ｈ），２．４１（ｓ，６Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３５１】

実施例３９４：化合物５９４の合成

【２３５２】

【化４７７】



【２３５３】

化合物５９４－２を、実施例３９５に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物５９４－１（実施例Ｖ（化合物１０６－Ａ２）から）から調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９５０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０６７．５。

【２３５４】

化合物５９４（ＦＡ塩）を、実施例３８２に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物５９４－２およびｔｅｒｔ－ブチル（２－ブロモエチル）カルバマートから調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２９分、［Ｍ＋

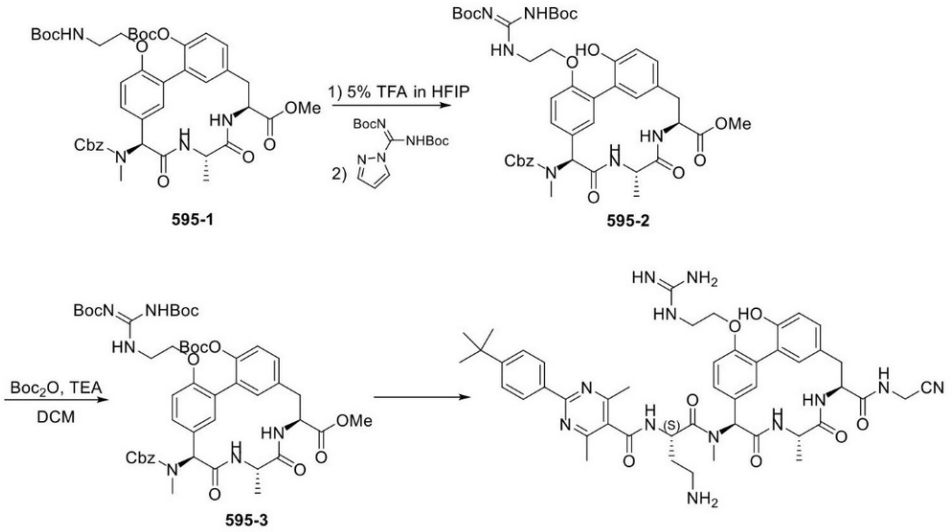
Ｈ］$^{+}$＝９５０．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$） δ８．５６（ｂｒｓ，２Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），６．４１（ｓ，２Ｈ），５．２６－５．２２（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．７７（ｍ，２Ｈ），４．３０－４．１０（ｍ，７Ｈ），３．５０ －３．４０（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．０５（ｍ，６Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），２．５８（ｓ，６Ｈ），２．３０－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３５５】

実施例３９５：化合物５９５の合成

【２３５６】

【化４７８】



【２３５７】

工程１： ＨＦＩＰ（１５ｍＬ）中の５％のＴＦＡにおける化合物５９５－１（実施例Ｖ（化合物１０６－Ｂ２）から、３００ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物をＴＨＦ（８ｍＬ）に再溶解し、これにｔｅｒｔ－ブチル（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチレン）カルバマート（１５８ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を加えた。結果として生じる混合物を更に３時間室温で撹拌した。反応物に水（１５ｍＬ）を加え、これをＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濃縮し、カラム（５％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、白色固形物として化合物５９５－２（２工程にわたり２８０ｍｇ、９７．５％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．８２５分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８４７．１。

【２３５８】

工程２：ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の化合物５９５－２（２８０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｅｔ$_{3}$Ｎ（１００ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）およびＢｏｃ$_{2}$Ｏ（２．１６ｇ、９．９２ｍｍｏｌ）を室温で加え、反応物を同じ温度で７２時間撹拌した。反応物に水（１５ｍＬ）を加え、これをＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濃縮し、カラム（５％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、白色固形物として化合物５９５－３（３００ｍｇ、９６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．８７５分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９４７．４。

【２３５９】

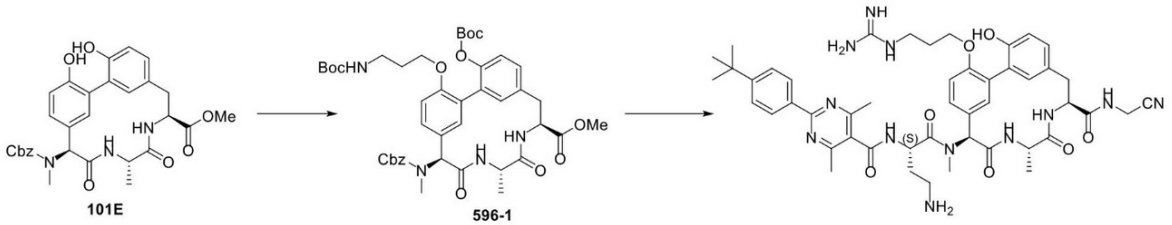
化合物５９５（ＴＦＡ塩）を、実施例５４に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物５９５－３から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０３．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$） δ８．３０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９２－６．８６（ｍ，２Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．４１（ｓ，１Ｈ），５．３５－５．２６（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．７８（ｍ，１Ｈ），４．６２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．４２－４．３２（ｍ，２Ｈ），４．３０－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．７４－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０５－２．７２（ｍ，５Ｈ），２．４４（ｓ，６Ｈ），２．２９－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３６０】

実施例３９６：化合物５９６の合成

【２３６１】

【化４７９】



【２３６２】

化合物５９６－１を、実施例５４に記載されるものと同様の方法を利用することにより、１０１Ｅおよびｔｅｒｔ－ブチル（３－ブロモプロピル）カルバマートから白色固形物として調製した。

【２３６３】

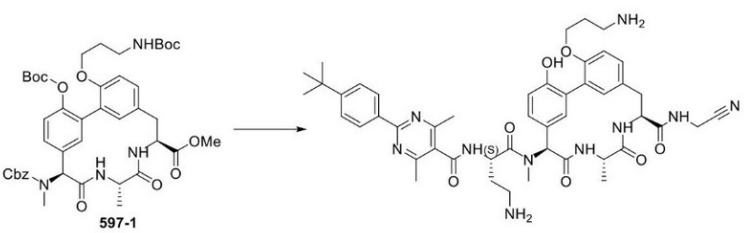
化合物５９６（ＦＡ塩）を、実施例３９５に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物５９６－１から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６３４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１７．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$） δ８．５２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．３７－８．２３（ｍ，２Ｈ），７．５７－７．４６（ｍ，２Ｈ），８．３３－８．２２（ｍ，１Ｈ），７．２０－６．８９（ｍ，３Ｈ），６．８７－６．７５（ｍ，１Ｈ），６．６２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．５０（ｓ，１Ｈ），５．３０－５．１８（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．７９（ｍ，２Ｈ），４．３３－４．０１（ｍ，４Ｈ），３．５４－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．２６－２．９１（ｍ，７Ｈ），２．５６－２．４９（ｓ，６Ｈ），２．３５－１．９５（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３６４】

実施例３９７：化合物５９７の合成

【２３６５】

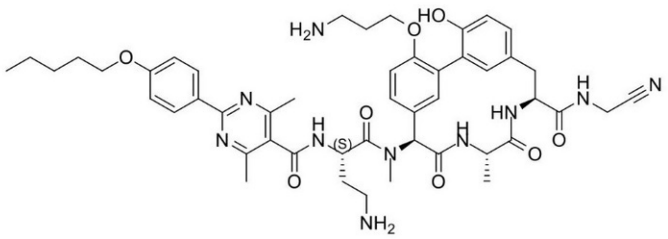
【化４８０】



【２３６６】
化合物５９７（ＦＡ塩）を、実施例５４に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物５９７－１（実施例３９６の合成において化合物５９６－１の合成中の副産物）から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７５．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．１１－７．０６（ｍ，１Ｈ），７．０５－６．９５（ｍ，３Ｈ），６．７９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．６４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．５４（ｓ，１Ｈ），５．３５－５．２９（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．７５（ｍ，２Ｈ），４．３５－４．２５（ｍ，３Ｈ），４．２０－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．１０（ｍ，５Ｈ），３．１１（ｓ，３Ｈ），３．０５－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｓ，６Ｈ），２．３５－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ，３Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３６７】
実施例３９８：化合物５９８の合成

【２３６８】
【化４８１】

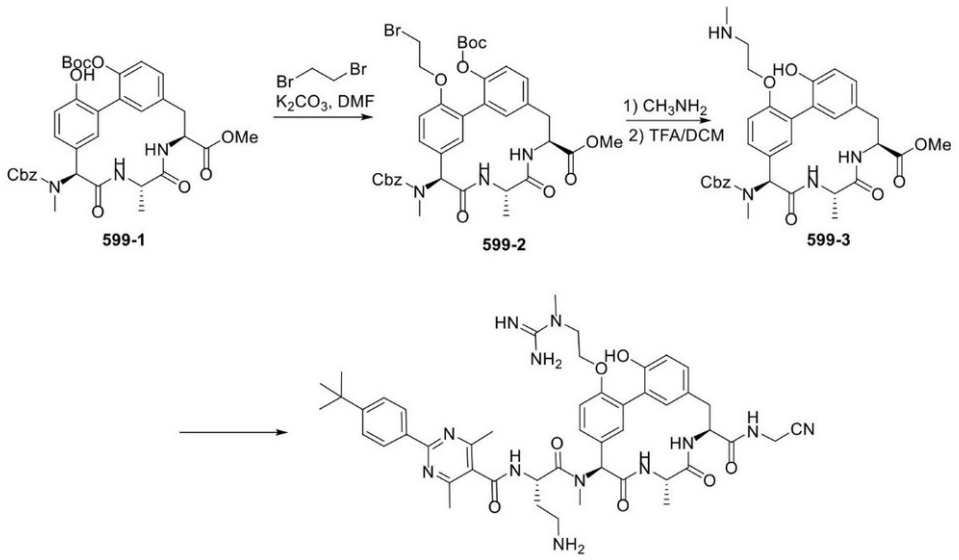


【２３６９】
化合物５９８（ＦＡ塩）を、実施例３９６と実施例５４に記載されるものと同様の方法を利用することにより、４，６－ジメチル－２－（４－（ペンチルオキシ）フェニル）ピリミジン－５－カルボン酸（実施例１２８に記載）から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７７７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０５．８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６０－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．０５－７．００（ｍ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．６２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），５．３０－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．７５（ｍ，２Ｈ），４．４１－４．２９（ｍ，２Ｈ），４．２２（ｓ，２Ｈ），４．０６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２７－２．９５（ｍ，９Ｈ），２．４９（ｓ，６Ｈ），２．３５－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ，３Ｈ），１．９０－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．４０（ｍ，４Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３７０】
実施例３９９：化合物５９９の合成

【２３７１】

【化４８２】



【２３７２】

工程１：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の化合物５９９－１（実施例Ｖ（化合物１０６－Ａ２）から、３００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、１，２－ジブロモエタン（８５２ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）、およびK_2CO_3（６２７ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１２時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中で取り上げ、これをブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮して、残留物を分取－ＴＬＣにより精製して（ＤＣＭ中の１０％のＭｅＯＨ）、白色固形物として化合物５９９－２（２７５ｍｇ、７９％の収率）を得た。

【２３７３】

工程２：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の化合物５９９－２（２７５ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、メチルアミン（ＴＨＦ中で２Ｍ、１．８ｍＬ）、K_2CO_3（４９４ｍｇ、３．６ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中で取り上げ、これをブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物を１時間、１０％のＴＦＡ／ＤＣＭ（１０ｍＬ）で処理した。揮発性物質を除去し、残留物を分取ＴＬＣによって精製して、オフホワイト固形物として化合物５９９－３（１６０ｍｇ、７２％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４５分、$[M+H]^+$＝６１９．６。

【２３７４】

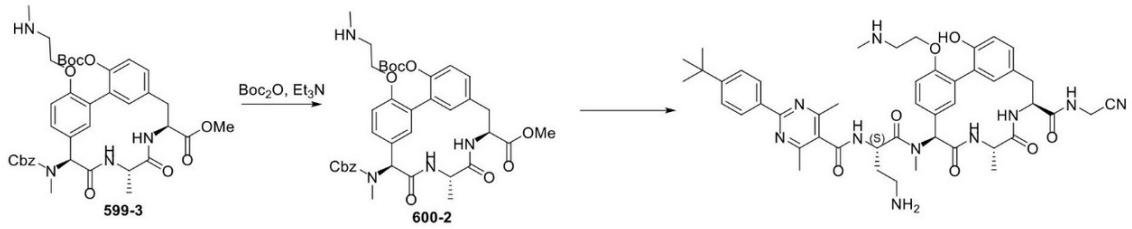
表題化合物（ＦＡ塩）を、実施例３９５に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物５９９－３から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５８分、$[M+H]^+$＝９１７．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２９－７．１５（ｍ，２Ｈ），６．９６－６．８０（ｍ，３Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），６．５３（ｓ，１Ｈ），５．３０－５．２６（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．６０（ｍ，２Ｈ），４．４６－４．２４（ｍ，２Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ），３．８７－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．１５－２．８９（ｍ，１０Ｈ），２．４９（ｓ，６Ｈ），２．３０－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３６－１．２０（ｍ，３Ｈ）。

【２３７５】

実施例４００：化合物６００の合成

【２３７６】

【化４８３】



【２３７７】

工程１：ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の化合物５９９－３（実施例３９９に記載される合成、２１０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、Boc_2O（２７３ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）、およびEt_3N（１２７ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１２時間撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）中に取り上げ、これをブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮し、残留物を分取－ＴＬＣによって精製して（ＤＣＭ中の１０％のＭｅＯＨ）、白色固形物として化合物６００－２（１４３ｍｇ、７０％の収率）を得た。

【２３７８】

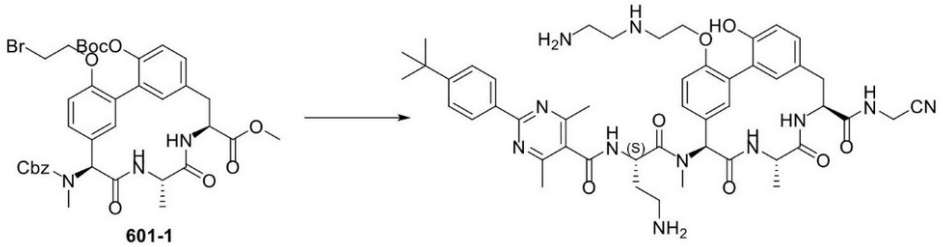
化合物６００（ＦＡ塩）を、実施例５４に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物６００－２から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４０分、$[M+H]^+$＝８７５．４；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．１９（ｍ，２Ｈ），７．０６－６．７４（ｍ，３Ｈ），６．７３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），５．４０－５．３１（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．６５（ｍ，２Ｈ），４．５３（ｓ，２Ｈ），４．３５－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．５２－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），２．９５－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），２．６６－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，６Ｈ），２．３１－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３７９】

実施例４０１：化合物６０１の合成

【２３８０】

【化４８４】



【２３８１】

化合物６０１（ＦＡ塩）を、実施例３９９と実施例６００に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物６００－１（実施例３９９に記載）およびｔｅｒｔ－ブチル（２－アミノエチル）カルバマートから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１６分、$[M+H]^+$＝９０４．５；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．４９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．１０－６．９９（ｍ，１Ｈ），６．

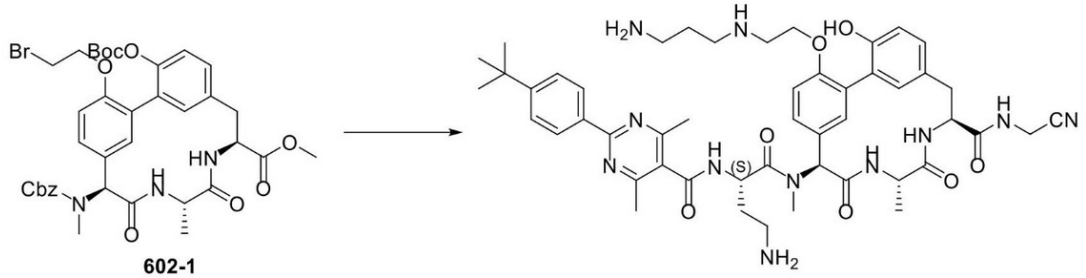
８５－６．７４（ｍ，２Ｈ），６．６７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．３４（ｓ，１Ｈ），５．３３－５．２３（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．７６（ｍ，２Ｈ），４．３８－４．３０（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．０３（ｍ，５Ｈ），２．９９－２．８８（ｍ，６Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．１３（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３８２】

実施例４０２：化合物６０２の合成

【２３８３】

【化４８５】



【２３８４】

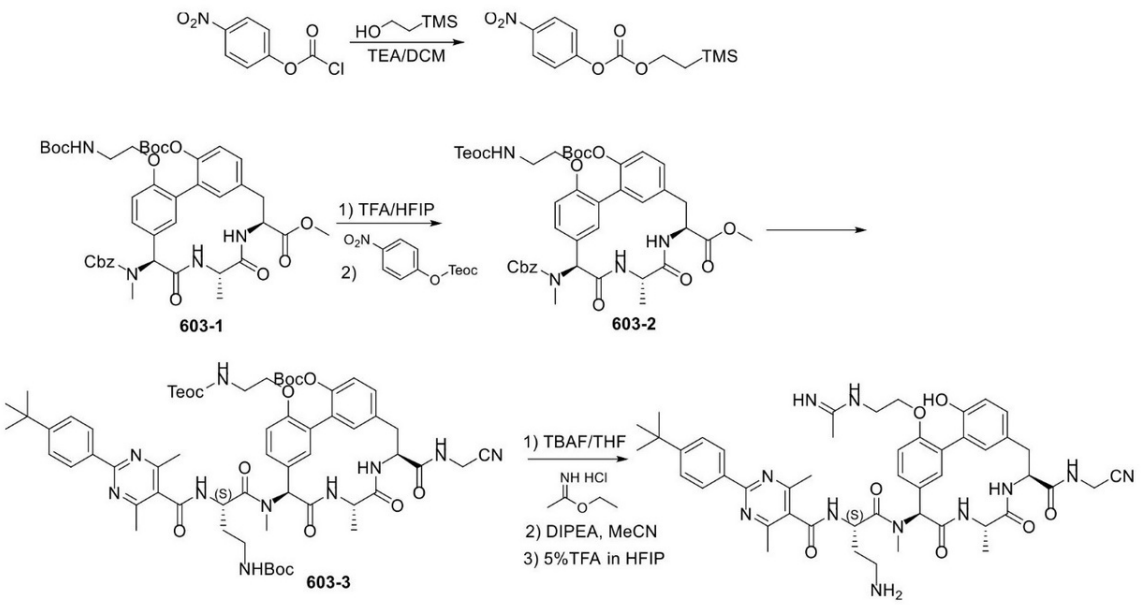
化合物６０２（ＦＡ塩）を、実施例３９９と実施例６００に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物６０２－１（実施例３９９に記載）およびｔｅｒｔ－ブチル（３－アミノプロピル）カルバマートから白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法１０－８０ ＡＢ＿７分、ＥＳＩ）：t_R＝２．０８７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１８．６。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4） ８．５７（ｂｒ ｓ，２Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２８－７．１９（ｍ，２Ｈ），６．９１－６．７８（ｍ，３Ｈ），６．６４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．３８（ｓ，１Ｈ），５．３３－５．１８（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．５０（ｍ，２Ｈ），４．４６（ｓ，２Ｈ），４．３１－４．１７（ｍ，２Ｈ），３．６１－３．５５（ｍ，４Ｈ），３．２６－３．０８（ｍ，４Ｈ），３．０２（ｓ，３Ｈ），２．９２－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．４１（ｓ，６Ｈ），２．３３－２．０５（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３８５】

実施例４０３：化合物６０３の合成

【２３８６】

【化４８６】



【２３８７】

工程１：

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の４－ニトロ－フェニル－クロロホルメート（３．０ｇ、１４．９ｍｍｏｌ）および２－（トリメチルシリルエタノール（２．１ｇ、１７．９ｍｍｏｌ）の溶液に、$Ｅｔ_3Ｎ$（３．０ｇ、２９．８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を３０℃で１時間撹拌した。反応物に水（１５ｍＬ）をクエンチし、これをＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濃縮して、残留物をシリカゲルカラムによって精製し、石油エーテル中の５％のＥｔＯＡｃで溶出して、無色の油として（４－ニトロフェニル）２－炭酸トリメチルシリルエチル（２．８ｇ、６８％の収率）を得た。

【２３８８】

工程２：ＨＦＩＰ（１５ｍＬ）中の５％のＴＦＡにおける化合物６０３－１（実施例Ｖ（化合物１０６－Ｂ２）から、４００ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の溶液を、３０℃で１時間撹拌した。反応物を濃縮し、残留物をＤＭＦ（１５ｍＬ）に再溶解し、これにＤＩＥＡ（５７７ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）および（４－ニトロフェニル）２－トリメチルシリルエチルカーボネート（２５３ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）を、０℃で連続して加えた。結果として生じる混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、これをＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムにより精製し、ＤＣＭ中で０－５％のＭｅＯＨで溶出して、白色固形物として化合物６０３－２（３１０ｍｇ、９３％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：$ｔ_R$＝０．９６４分、$[Ｍ＋Ｎａ]^+$＝７７１．３。

【２３８９】

工程３：化合物６０３－３（１３０ｍｇ）を、実施例５４に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物６０３－２から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：$ｔ_R$＝１．０５４分、$[Ｍ＋Ｎａ]^+$＝１２２７．６。

【２３９０】

工程４：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物６０３－３（１１０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＡＦ（９５ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を５０℃で３時間撹拌した。反応物に水（１５ｍＬ）を加え、これをＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濃縮した。残留物をアセトニトリル（５ｍＬ）で再溶解し、これにエタンイミド酸エチル

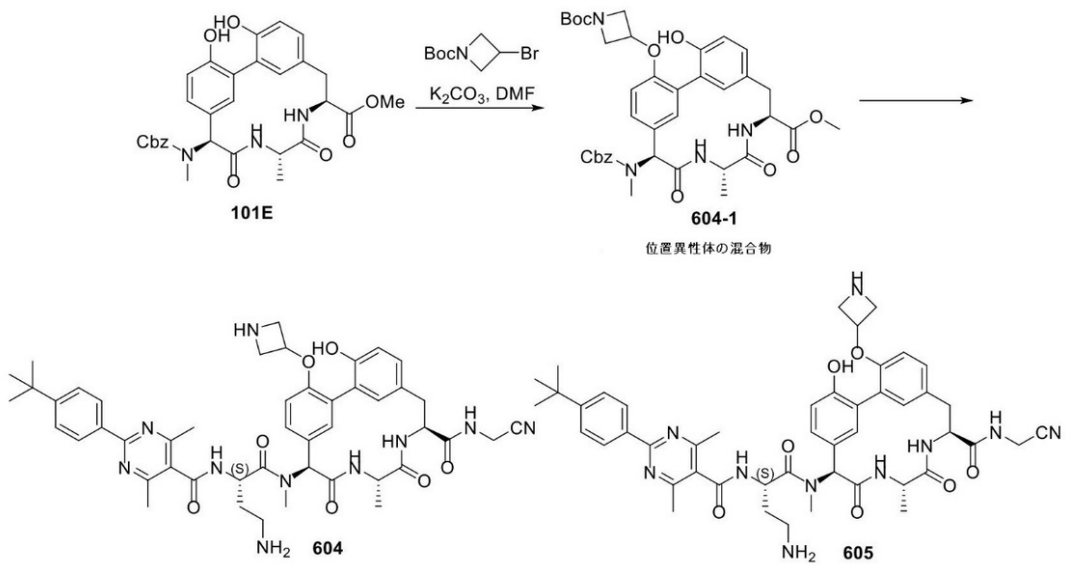
（２４ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（５８ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。揮発性物質を乾燥するまで濃縮し、残留物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）中に取り上げ、これをブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮して、結果として生じる残留物を２５℃で３時間、５％のＴＦＡ／ＨＦＩＰ（５ｍＬ）で処理した。反応物を濃縮し、残留物を分取－ＨＰＬＣにより精製し（水中のアセトニトリル１０－３５／０．２２５％のＦＡ）、白色固形物として表題化合物（ＴＦＡ塩、３工程にわたり１３．６ｍｇ、１６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０２．４；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．２４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３３－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．０３－６．８１（ｍ，３Ｈ），６．６０－６．５０（ｍ，２Ｈ），５．２９－５．２１（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．７５（ｍ，２Ｈ），４．４４－４．３０（ｍ，２Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），３．７５－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．２１－２．８２（ｍ，７Ｈ），２．５０（ｓ，６Ｈ），２．３１－２．０５（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３９１】

実施例４０４および４０５：化合物６０４と６０５の合成

【２３９２】

【化４８７】



【２３９３】

工程１：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の１０１Ｅ（３２０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（３９４ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）、およびｔｅｒｔブチル３－ブロモアゼチジン－１－カルボン酸塩（６７２ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で５日間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中で取り上げ、これを飽和ブライン溶液（３０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮して、残留物をＨＰＬＣにより精製して（水（０．２２５％のＦＡ）－ＡＣＮ）、白色固形物として化合物６０４－１（１２０ｍｇ、２９％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８９５分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝７３９．５。

【２３９４】

両方の表題化合物（ＴＦＡ塩）を、実施例３９５に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物６０４－１から白色固形物として調製し、これらをＨＰＬＣにより最終工程にて分離した。

【２３９５】

化合物６０４：ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５３分、［Ｍ＋

Ｈ］$^{+}$＝８７３．９；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$） δ８．２５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１３－６．９６（ｍ，３Ｈ），６．８０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．３１－５．１０（ｍ，２Ｈ），４．８０－４．７８（ｍ，２Ｈ），４．５０－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．１８（ｍ，３Ｈ），４．０８－４．００（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．１１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０５－２．９８（ｍ，４Ｈ），２．４９（ｓ，６Ｈ），２．３０－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３９６】

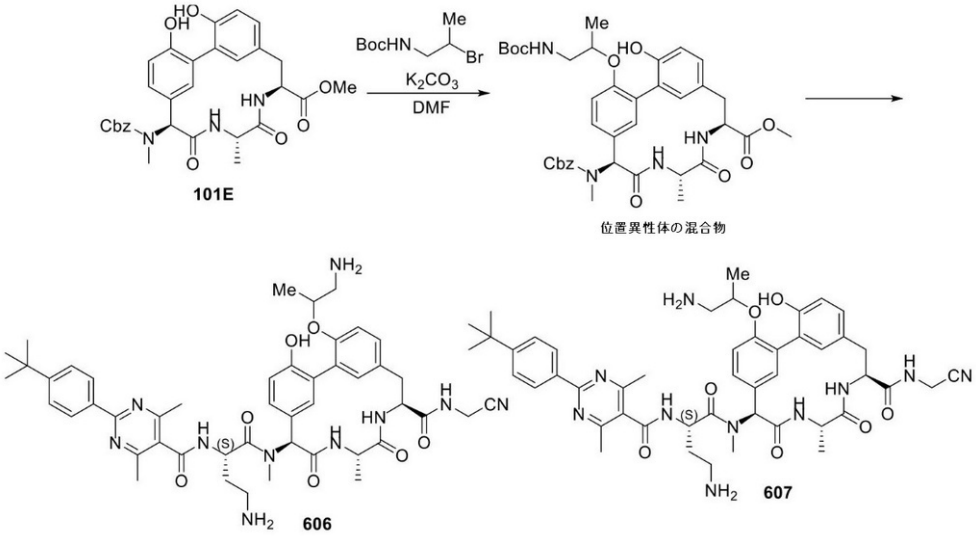
化合物６０５：ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．７４０分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８７３．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$） δ８．５５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２５－７．２２（ｍ，１Ｈ），６．９３－６．８１（ｍ，４Ｈ），６．５４（ｂｒ ｓ，２Ｈ），５．３２－５．２４（ｍ，２Ｈ），４．８２－４．７８（ｍ，２Ｈ），４．４７－４．４４（ｍ，２Ｈ），４．３０－４．１０（ｍ，２Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ），３．２２－３．０９（ｍ，４Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．４９（ｓ，６Ｈ），２．３４－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３９７】

実施例４０６および４０７：化合物６０６と６０７の合成

【２３９８】

【化４８８】



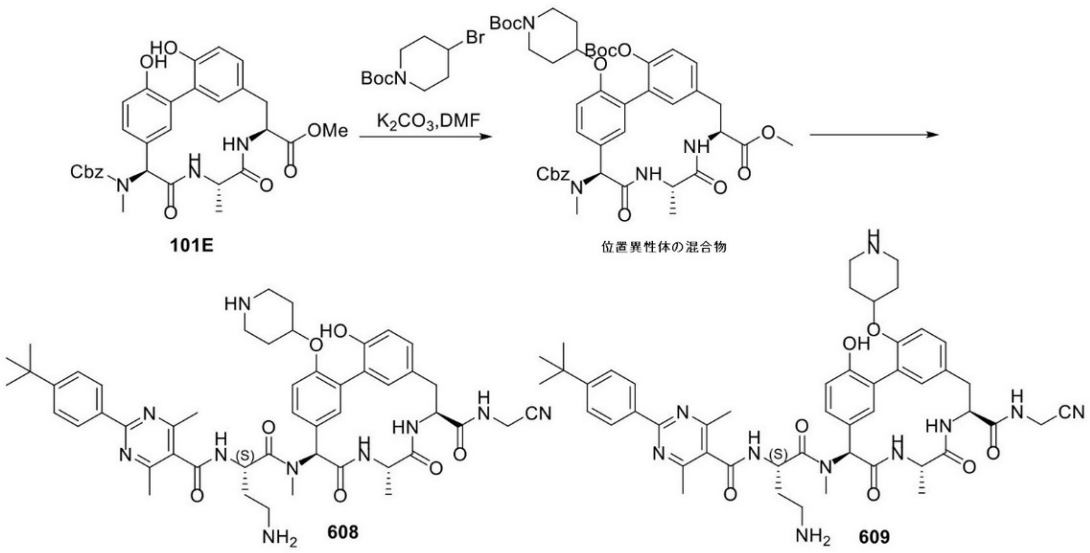
【２３９９】

両方の表題化合物（ＦＡ塩）を、実施例４０４／４０５に記載されるものと同様の方法を利用することにより、１０１Ｅおよびｔｅｒｔブチル（２－ブロモプロピル）カルバマートから白色固形物として調製し、これらをＨＰＬＣにより最終工程にて分離した。

【２４００】

化合物６０６：ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：ｔ$_{R}$＝０．７５１分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８７５．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$） δ８．５４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．１２－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．２０（ｍ，１Ｈ），７．０６－６．８４（ｍ，１Ｈ），６．７９－６．７４（ｍ，３Ｈ），６．４３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．３６－５．３２（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．７５（ｍ，４Ｈ），４．３２－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．００（ｍ，８Ｈ），２．４２－１．９３（ｍ，８Ｈ），１．５２－１．２６（ｍ，１５Ｈ）。

【２４０１】
化合物６０７：ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８７５．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５２（ｂｒｓ，１Ｈ），８．２１－８．１４（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．２１（ｍ，１Ｈ），７．０６－７．０１（ｍ，１Ｈ），６．８５－６．６１（ｍ，３Ｈ），６．４３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．３５－５．２８（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．７６（ｍ，４Ｈ），４．３０－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．３５－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．１８－２．９３（ｍ，７Ｈ），２．４５－１．９３（ｍ，８Ｈ），１．４８－１．３２（ｍ，１５Ｈ）。
【２４０２】
実施例４０８および４０９：化合物６０８と６０９の合成
【２４０３】
【化４８９】



【２４０４】
両方の表題化合物（ＦＡ塩）を、実施例４０４／４０５に記載されるものと同様の方法を利用することにより、１０１Ｅおよびｔｅｒｔ－ブチル４－ブロモピペリジン－１－カルボン酸塩から白色固形物として調製し、これらをＨＰＬＣにより最終工程にて分離した。
【２４０５】
化合物６０８：ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０１．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５０（ｂｒｓ，２Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．１０－７．０３（ｍ，３Ｈ），６．９１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），６．４３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．３８－５．３３（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．１２（ｍ，４Ｈ），３．５７－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．０７（ｍ，１０Ｈ），２．６９－２．１０（ｍ，４Ｈ），２．４１（ｓ，６Ｈ），２．００－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．８０（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。
【２４０６】
化合物６０９：ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０１．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　８．５４（ｂｒｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２８－７．１９（ｍ，２Ｈ），６．８９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．８６－６．７３（ｍ，２Ｈ），６．６４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．３８（ｓ，１Ｈ），５．３３－５．１８（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．５０（ｍ，２Ｈ），４．３２－４．１５（ｍ，３Ｈ）

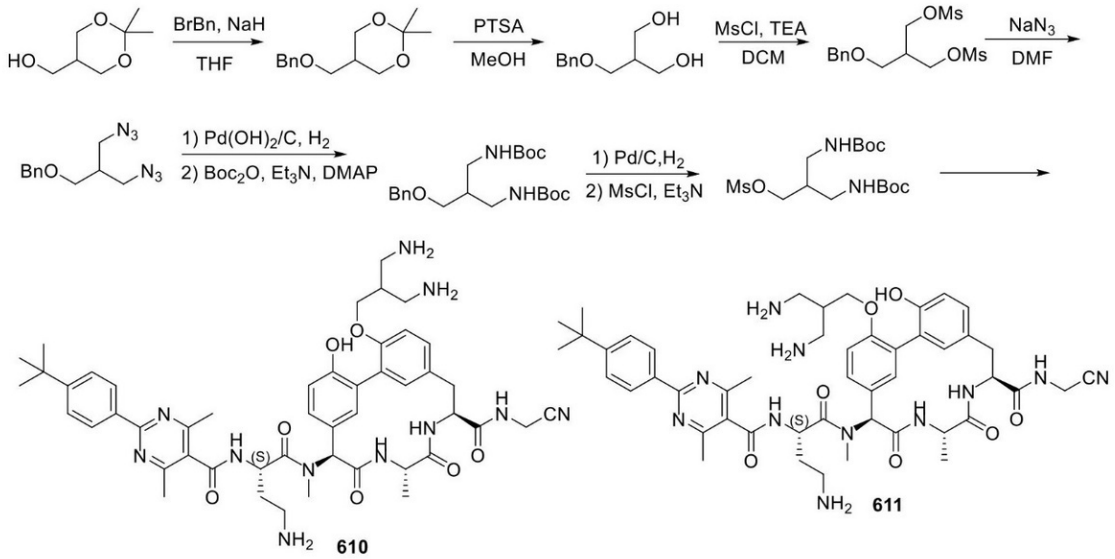
，３．６１－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．２８－２．８６（ｍ，１０Ｈ），２．４１（ｓ，６Ｈ），２．４８－２．０９（ｍ，６Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２４０７】

実施例４１０および４１１：化合物６１０と６１１の合成

【２４０８】

【化４９０】



【２４０９】

工程１：ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の（２，２－ジメチル－１，３－ジオキサン－５－イル）メタノール（１．０ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）およびＮａＨ（油中で６０％、０．４１ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＢｎＢｒ（１．６２ｍＬ、１３．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２０℃で１６時間撹拌した。反応をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）において取り上げ、これをブライン（３０ｍＬ×２）により洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮して、残留物をシリカゲルカラムによって精製し、石油エーテル中の１０％のＥｔＯＡｃにより溶出して、無色の油として５－（ベンジルオキシメチル）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキサン（１．６ｇ、９９％の収率）を得た。

【２４１０】

工程２：ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の５－（ベンジルオキシメチル）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキサン（１．５ｇ、６．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴｓＯＨ（１０９ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）において取り上げ、これをブライン（２０ｍＬ×３）により洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮して、粗製物をシリカゲルカラムによって精製し、石油エーテル中の５０％のＥｔＯＡｃにより溶出して、無色の油として２－（ベンジルオキシメチル）プロパン－１，３－ジオール（１．０ｇ、８０％の収率）を得た。

【２４１１】

工程３：ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２－（ベンジルオキシメチル）プロパン－１，３－ジオール（１．０ｇ、５．１ｍｍｏｌ）およびEt_3N（２．８６ｍＬ、２０．４ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で３０分間撹拌し、その後にＭｓＣｌ（１．２２ｍＬ、１５．７ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。混合物を０℃で更に３時間撹拌した。濾過後、濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムによって精製し、石油エーテル中の１０％のＥｔＯＡｃにより溶出して、無色の油として［２－（ベンジルオキシメチル）－３－メチルスルホニルオキシ－プロピル］メタンスルホン酸塩（１．５ｇ、８４％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ７．３５－７．２７（ｍ，５Ｈ），４．５０（ｓ，２Ｈ），４．３６－４．２９（ｍ，４Ｈ），３．５５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９９（ｓ

，６Ｈ），２．５５－２．４６（ｍ，１Ｈ）。

【２４１２】

工程４：ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の［２－（ベンジルオキシメチル）－３－メチルスルホニルオキシ－プロピル］メタンスルホン酸塩（１．５ｇ、４．３ｍｍｏｌ）およびNaN_3（２．８４ｇ、４３．７ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で１６時間撹拌した。濾過後、濾液をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）において取り上げ、これをブライン（１００ｍＬ×３）により洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムによって精製し、ＤＣＭ中の７％のＭｅＯＨにより溶出して、無色の油として［３－アジド－２－（アジドメチル）プロポキシ］メチルベンゼン（１．０ｇ、９５．４％の収率）を得た。

【２４１３】

工程５：ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の［３－アジド－２－（アジドメチル）プロポキシ］メチルベンゼン（１．０ｇ、４．１ｍｍｏｌ）の溶液に、１０％の$Pd(OH)_2$／Ｃ（４３２ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をH_2（１５ｐｓｉ）の下で５時間、１５℃で撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をＴＨＦ（１０ｍＬ）において再溶解し、これにBoc_2O（４．０４ｇ、１８．５ｍｍｏｌ）、Et_3N（２．８１ｇ、２７．８ｍｍｏｌ）、およびＤＭＡＰ（１４２ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２０℃で１６時間撹拌した。その後、反応物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）において取り上げ、これをブライン（１００ｍＬ×３）により洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムによって精製し、石油エーテル中の２０％のＥｔＯＡｃにより溶出して、無色の油としてｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ベンジルオキシメチル）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］カルバマート（１．３ｇ、７１％の収率）を得た。

【２４１４】

工程６：ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（ベンジルオキシメチル）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノプロピル］カルバマート（１．３ｇ、３．３ｍｍｏｌ）の溶液に、１０％のＰｄ／Ｃ（３５１ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をH_2（４０ｐｓｉ）の下で５時間、６０℃で撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をＤＣＭにおいて再溶解し、これにEt_3N（７４０μＬ、５．３ｍｍｏｌ）を０℃で３０分間加えた。その後、ＤＣＭ（２ｍＬ）中のＭｓＣｌ（１５０μＬ、２．０ｍｍｏｌ）を上記の溶液に液滴で加え、結果として生じる混合物を０℃で更に３時間撹拌した。濾過後、濾液を濃縮し、無色の油として［３－（ｔｅｒｔブトキシカルボニルアミノ）－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）メチル］プロピル］メタンスルホナート（５００ｍｇ、定量的収率）を得て、これを更に精製することなく直接使用した。

【２４１５】

両方の表題化合物（ＦＡ塩）を、実施例４０４／４０５に記載されるものと同様の方法を利用することにより、１０１Ｅおよび［３－（ｔｅｒｔブトキシカルボニルアミノ）－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）メチル］プロピル］メタンスルホナートから白色固形物として調製し、これらをＨＰＬＣにより最終工程にて分離した。

【２４１６】

化合物６１０：ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４３分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０４．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．４８（ｂｒｓ，２Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－６．９０（ｍ，４Ｈ），６．８９－６．７５（ｍ，２Ｈ），６．４３（ｓ，１Ｈ），５．２６－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．７０（ｍ，２Ｈ），４．６０－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．２２（ｓ，２Ｈ），３．５０　－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．２５－２．９５（ｍ，１０Ｈ），２．５７（ｓ，６Ｈ），２．４５－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２４１７】

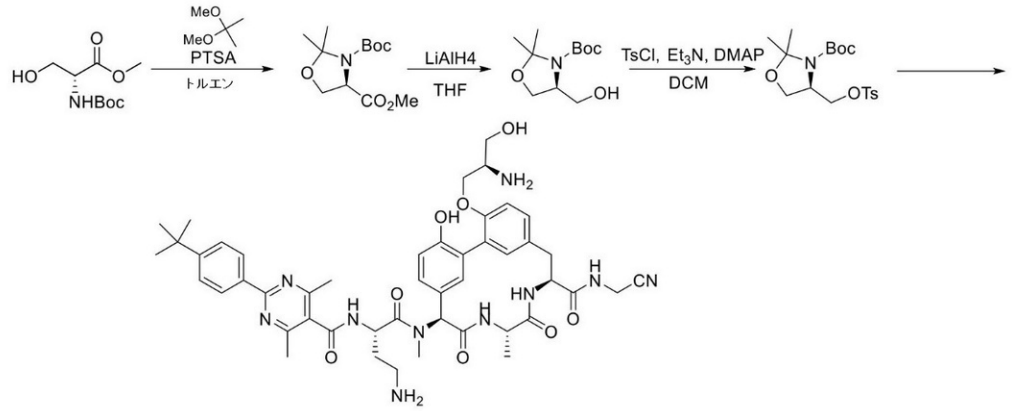
化合物６１１：ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０５．０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５７（ｂｒｓ，１Ｈ），８．４０－８．２０（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．００（ｍ，３Ｈ），６．９８－６．７５（ｍ，２Ｈ），６．６９（ｂｒｓ，１Ｈ），６．４７（ｓ，１Ｈ），５．３０－５．１５（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．７０（ｍ，２Ｈ），４．４１－４．３１（ｍ，２Ｈ），４．２２（ｓ，２Ｈ），３．５０－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．０４（ｍ，７Ｈ），３．０５（ｓ，３Ｈ），２．５７（ｓ，６Ｈ），２．４５－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．３８－１．２５（ｍ，３Ｈ）。

【２４１８】

実施例４１２：化合物６１２の合成

【２４１９】

【化４９１】



【２４２０】

工程１：トルエン（８０ｍＬ）中の（Ｒ）－メチル２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパノアート（７．７７ｇ、３５．４ｍｍｏｌ）の溶液に、２，２－ジメトキシプロパン（７．３８ｇ、７０．９ｍｍｏｌ）とＴｓＯＨ（６１０ｍｇ、３．５４ｍｍｏｌ）を加え、１１０℃で０．５時間撹拌した。揮発性物質を１ａｔｍの下で蒸留し、残留物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）により再溶解し、これを飽和$NaHCO_3$およびブライン（各々１００ｍＬ）により洗浄した。有機質層をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮し、残留物をシリカ上でのクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中の１０％のＥｔＯＡｃにより溶出して、黄色の油として（Ｒ）－３－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル２，２－ジメチルオキサゾリジン－３，４－ジカルボン酸（７．６０ｇ、８３％の収率）を得た。

【２４２１】

工程２：テトラヒドロフラン（８０ｍＬ）中の水素化アルミニウムリチウム（３．３４ｇ、８７．９ｍｍｏｌ）の懸濁液に、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の（Ｒ）－３－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル２，２－ジメチルオキサゾリジン－３，４－ジカルボン酸（７．６０ｇ、２９．３ｍｍｏｌ）を、N_2の下０℃で、液滴で加えた。その後、反応物を撹拌しながら２５℃まで徐々に温め、同じ温度で２時間撹拌した。反応物を１０％のＮａＯＨ溶液（３．５ｍＬ）によりクエンチした。濾過後、濾液を濃縮し、残留物をＥｔＯＡｃと水（各々３００ｍＬ）とに区分した。有機質層をブライン（３００ｍＬ）により洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮して、無色の油として（Ｓ）－ｔｅｒｔブチル４－（ヒドロキシメチル）－２，２－ジメチルオキサゾリジン－３－カルボン酸塩（５．５１ｇ、８１％の収率）を得た。

【２４２２】

工程３：ジクロロメタン（５０ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔブチル４－（ヒドロキシメ

チル）－２，２－ジメチルオキサゾリジン－３－カルボン酸塩（４．９０ｇ、２１．２ｍｍｏｌ）およびＴｓＣｌ（６．０６ｇ、３１．８ｍｍｏｌ）の溶液に、Et_3N（５．９１ｍＬ、４２．４ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（２５９ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ）を加え、反応物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物に水とＤＣＭ（各々１００ｍＬ）を加えた。有機質層をブライン（１００ｍＬ×２）により洗浄し、濃縮して、残留物をシリカゲルカラムによって精製し、石油エーテル中の２０－５０％のＥｔＯＡｃにより溶出して、白色固形物として（Ｒ）－ｔｅｒｔブチル－２，２－ジメチル－４－（（トシルオキシ）メチル）オキサゾリジン－３－カルボン酸塩（４．７３ｇ、５８％の収率）を得た。

【２４２３】

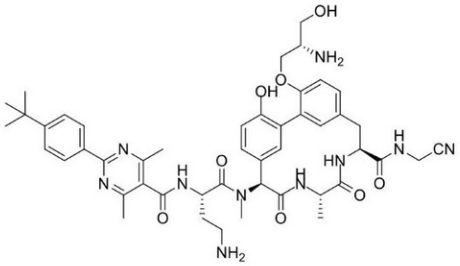
化合物６１２（ＦＡ塩）を、実施例４０４に記載されるものと同様の方法を利用することにより、１０１Ｅおよび（Ｒ）－ｔｅｒｔブチル２，２－ジメチル－４－（（トシルオキシ）メチル）オキサゾリジン－３－カルボン酸塩から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６１１分、$[M+H]^+$＝８９１．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．６０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．２８－８．１２（ｍ，２Ｈ），７．５４－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．０２（ｍ，３Ｈ），６．８８－６．８１（ｍ，２Ｈ），６．６５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．５４（ｓ，１Ｈ），５．３７－５．３０（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．８０（ｍ，２Ｈ），４．７３－４．２０（ｍ，４Ｈ），４．２５（ｓ，２Ｈ），４．２８－４．２３（ｍ，３Ｈ），３．９２－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．１１（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｓ，３Ｈ），２．４８（ｓ，６Ｈ），２．３３－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【２４２４】

実施例４１３：化合物６１３の合成

【２４２５】

【化４９２】



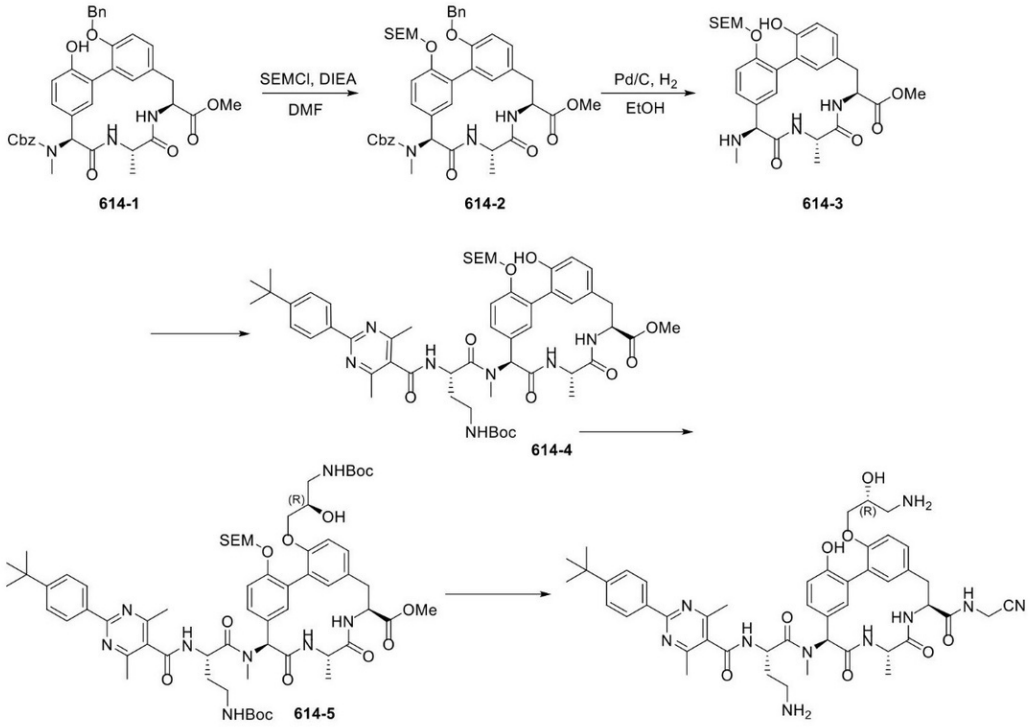
【２４２６】

化合物６１３（ＴＦＡ塩）を、実施例４１２に記載されるものと同様の方法を利用することにより、（Ｓ）－メチル２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパノアート）から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６０９分、$[M+H]^+$＝８９１．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．３６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３３－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．１５（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．７２－６．９３（ｍ，２Ｈ），６．９１－６．８５（ｍ，１Ｈ），６．７８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），５．２６－５．２２（ｍ，２Ｈ），４．４３－４．２９（ｍ，３Ｈ），４．２２（ｓ，２Ｈ），４．０７－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｓ，３Ｈ），２．５２（ｓ，６Ｈ），２．３０－２．００（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２４２７】

実施例４１４：化合物６１４の合成

【２４２８】
【化４９３】



【２４２９】
工程１：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物６１４－１（実施例Ｖ（化合物１０６－Ａ２）から）２００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（５０７μＬ、３．１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＳＥＭ－Ｃｌ（５４３μＬ、３．１ｍｍｏｌ）を加え、反応物を５０℃で１６時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃとH_2O（各１００ｍＬ）とに区分した。有機質層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮して、残留物をシリカゲルカラムによって精製し、ＤＣＭ中の１０％のＭｅＯＨにより溶出して、黄色の油として化合物６１４－２（２００ｍｇ、８３％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０３８分、$[M+Na]^+$＝８０４．０。

【２４３０】
工程２：ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の化合物６１４－２（２００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、１０％のＰｄ／Ｃ（２７２ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）およびアンモニア一滴を加え、混合物をH_2（１５ｐｓｉ）の下で３時間、３０℃で撹拌した。濾過後、揮発性物質を濃縮し、白色固形物として化合物６１４－３（９６ｍｇ、６７％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７５８分、$[M+Na]^+$＝５８０．０。

【２４３１】
化合物６１４－４を、実施例５４に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物６１４－３から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．１２５分、$[M+Na]^+$＝１０４６．３。化合物６１４－５を、実施例３６７に記載されるものと同様の方法を利用することにより白色固形物として化合物６１４－４から調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．１１７分、$[M+Na]^+$＝１２１９．２。

【２４３２】
化合物６１４（ギ酸塩）を、実施例５４に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物６１４－４から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７２８分、$[M+H]^+$＝８９１．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ

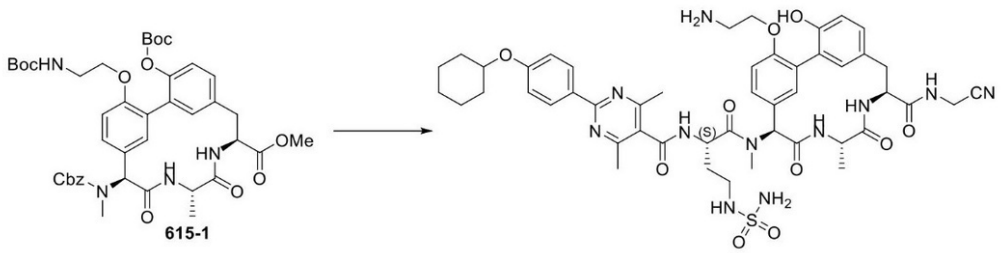
，２Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．１４－６．９９（ｍ，４Ｈ），６．８５（ｂｒｓ，１Ｈ），６．６９（ｂｒｓ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），５．３５－５．２５（ｍ，１Ｈ），５．３５－５．２５（ｍ，２Ｈ），４．７１－４．４０（ｍ，２Ｈ），４．３１－４．０６（ｍ，３Ｈ），３．２１－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．０７（ｍ，５Ｈ），３．０３（ｓ，３Ｈ），２．５１（ｓ，６Ｈ），２．３３－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【２４３３】

実施例４１５：化合物６１５の合成

【２４３４】

【化４９４】



【２４３５】

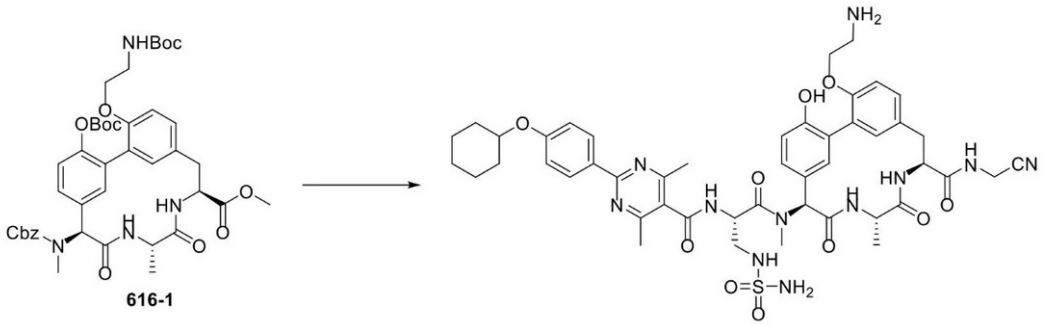
化合物６１５（ＴＦＡ塩）を、実施例３７４に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物６１５－１（実施例Ｖ（化合物１０６－Ｂ２）から）および２－（４－（シクロヘキシルオキシ）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸（実施例１３７に記載）から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７０２分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９８２．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．２４－８．０８（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．１４（ｍ，２Ｈ），６．９７－６．６９（ｍ，６Ｈ），６．４５（ｓ，１Ｈ），５．３３－５．２４（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．７４（ｍ，２Ｈ），４．５７－４．３７（ｍ，４Ｈ），４．２８－４．２０（ｍ，１Ｈ），３．４２－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．１９（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｓ，３Ｈ），２．９９－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｓ，６Ｈ），２．２４－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．８９－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．４１（ｍ，６Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２４３６】

実施例４１６：化合物６１６の合成

【２４３７】

【化４９５】



【２４３８】

化合物６１６（ＴＦＡ塩）を、実施例３７４に記載のものと同様の方法を利用することにより、化合物６１６－１（実施例Ｖ（化合物１０６－Ｂ１）から）および２－（４－（

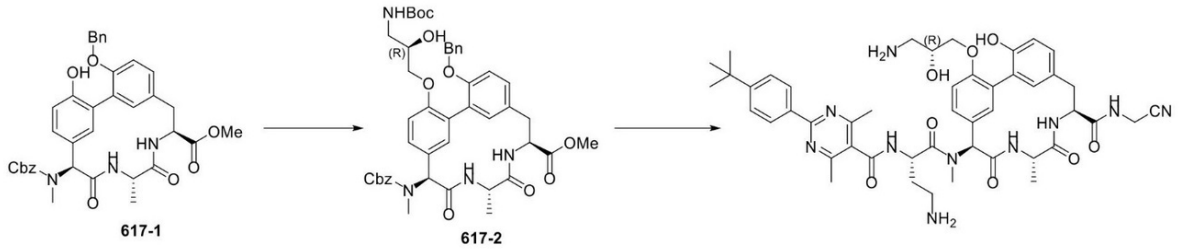
シクロヘキシルオキシ）フェニル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボン酸（実施例１３７に記載）からの白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８３１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９６８．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．１０－７．９３（ｍ，２Ｈ），７．１７－６．９７（ｍ，４Ｈ），６．９７－６．８１（ｍ，３Ｈ），６．７２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．２６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．５４－５．５０（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．７２（ｍ，２Ｈ），４．５１－４．３４（ｍ，３Ｈ），４．２９（ｓ，２Ｈ），４．０２－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．３７（ｍ，４Ｈ），３．１２（ｓ，３Ｈ），２．８５－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｓ，６Ｈ），２．０９－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．３８（ｍ，９Ｈ）。

【２４３９】

実施例４１７：化合物６１７の合成

【２４４０】

【化４９６】



【２４４１】

化合物６１７－２を、実施例３６７に記載されるものと同様の方法を利用することにより化合物６１７－１（実施例Ｖ（化合物１０６－Ａ２）から）から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８１７分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝８４７．２。

【２４４２】

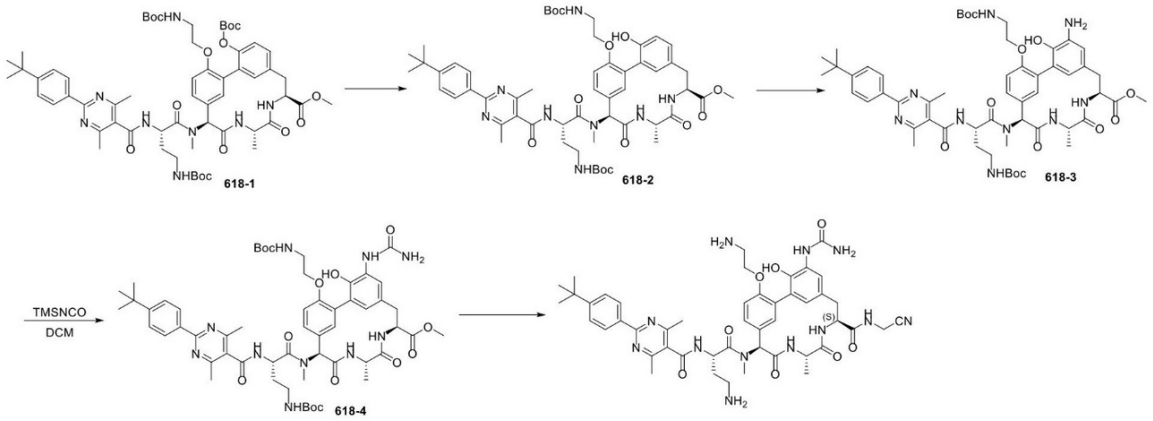
化合物６１７（ＦＡ塩）を、実施例４１４および実施例３８２に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物６１７－２および（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン酸から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．６１７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９１．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）δ８．４５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３１－７．１５（ｍ，２Ｈ），６．９３－６．８６（ｍ，２Ｈ），６．８５－６．８１（ｍ，１Ｈ），６．５９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．４８（ｓ，１Ｈ），５．３４－５．２６（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．７６（ｍ，２Ｈ），４．３０－４．１９（ｍ，３Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），３．２８－３．０８（ｍ，４Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．９７－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．４７（ｓ，６Ｈ），２．３６－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２４４３】

実施例４１８：化合物６１８の合成

【２４４４】

【化４９７】



【２４４５】

化合物６１８－２を、実施例３７１に記載されるものと同様の方法を利用することにより化合物６１８－１（実施例Ｖ（化合物１０６－Ｂ２）から）から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９４４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０３８．９。

【２４４６】

化合物６１８－３を、実施例３８９に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物６１８－２から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７９５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０５２．８。

【２４４７】

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の化合物６１８－３（７０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、トリメチルシリルイソシアネート（１５３ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で５時間撹拌した。反応物にＤＣＭ（３０ｍＬ）を加え、これを０．１ＭのＨＣｌ溶液およびブライン（各々３０ｍＬ）で洗浄した。有機質層をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮し、残留物を分取クロマドグラフィーによって精製し、ＤＣＭ中の１０％のＭｅＯＨにより溶出して、白色固形物として化合物６１８－４（２０ｍｇ、２７％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９８９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０９５．６。

【２４４８】

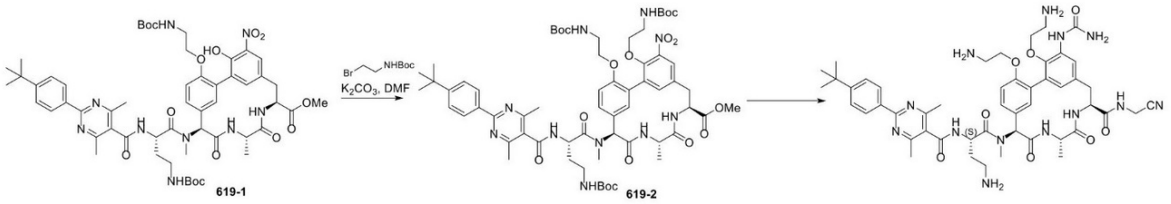
化合物６１８（ギ酸塩）を、実施例３８２に記載されるものと同様の方法を利用することにより、白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７１５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９１９．８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．２１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．９５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．６１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．３４（ｓ，１Ｈ），５．３５－５．２７（ｍ，１Ｈ），４．６３－４．３３（ｍ，４Ｈ），４．２６（ｓ，２Ｈ），３．４３－３．３１（ｍ，３Ｈ），３．２０－３．０８（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｓ，３Ｈ），２．９９－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｓ，６Ｈ），２．４０－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２４４９】

実施例４１９：化合物６１９の合成

【２４５０】

【化４９８】



【２４５１】

工程１：ＤＭＦ（５ｍＬ）の化合物６１９－１（１３４ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（８６ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、およびｔｅｒｔブチル（２－ブロモエチル）カルバマート（１３９ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）の溶液を５０℃で４８時間撹拌し、その間にK_2CO_3（８６ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔブチル（２つのブロモエチル）カルバマート（１３９ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）の４つの部分を１２時間ごとに加えた。濾過後、濾液をＥｔＯＡｃと水（各々４０ｍＬ）とに区分した。有機質層をブライン（３０ｍＬ×２）により洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮して、残留物を分取－ＴＬＣによって精製し、ＤＣＭの５％のＭｅＯＨにより溶出して、白色固形物として化合物６１９－２（１３１ｍｇ、８６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．２１４分、$[M+H]^+$＝１２２５．８。

【２４５２】

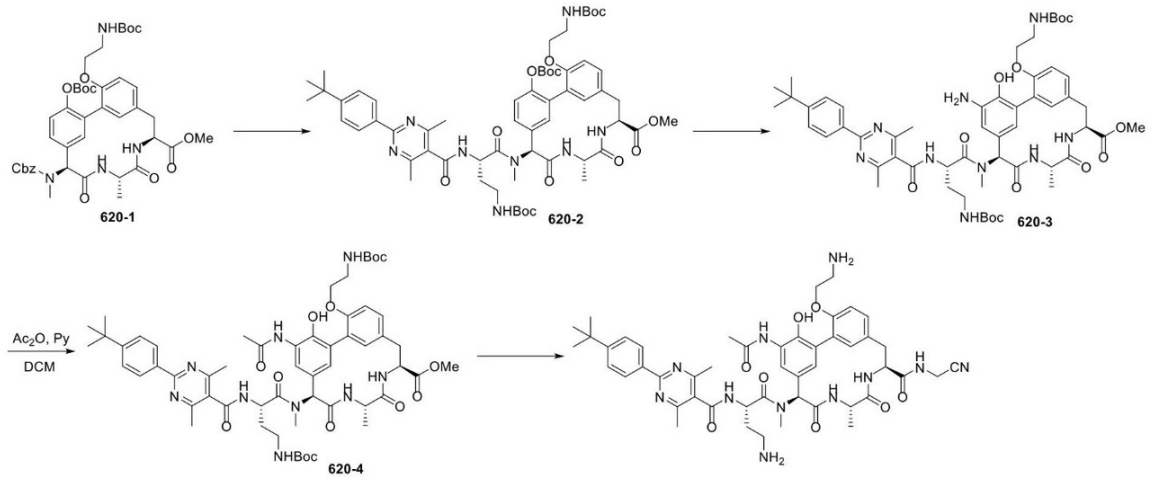
化合物６１９（ギ酸塩）を、実施例４１８に記載されるものと同様の方法を利用することにより、白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法１０－８０　ＡＢ、ＥＳＩ、７分）：t_R＝１．７４９分、$[M+H]^+$＝９６２．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），６．７６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．０９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．４２－５．２７（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．７２（ｍ，２Ｈ），４．５９－４．４０（ｍ，２Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），３．７４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．４９－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．３２－３．３１（ｍ，１Ｈ），３．１４（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０７－３．０３（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｓ，３Ｈ），２．９２－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．３８（ｓ，６Ｈ），２．３０－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２４５３】

実施例４２０：化合物６２０の合成

【２４５４】

【化４９９】



【２４５５】

化合物６２０－２を、実施例５４に記載されるものと同様の方法を利用することにより化合物６２０－１（実施例Ｖ（化合物１０６－Ｂ１）から）から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．１６１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１１３８．１。

【２４５６】

化合物６２０－３を、実施例４１８に記載されるものと同様の方法を利用することにより白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９８６分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝１０７４．７。

【２４５７】

ＤＣＭ（２ｍＬ）の化合物６２０－３（１００ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、Ac_2O（３０μＬ、０．２９ｍｍｏｌ）、およびピリジン（５０μＬ、０．５７ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で２時間撹拌した。混合物にＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を加え、これをブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濃縮した。残留物を分取－ＴＬＣにより精製し、ＤＣＭ中の５％のＭｅＯＨにより溶出して、白色固形物として化合物６２０－４（１０８ｍｇ、９７％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０５９分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０９４．８。

【２４５８】

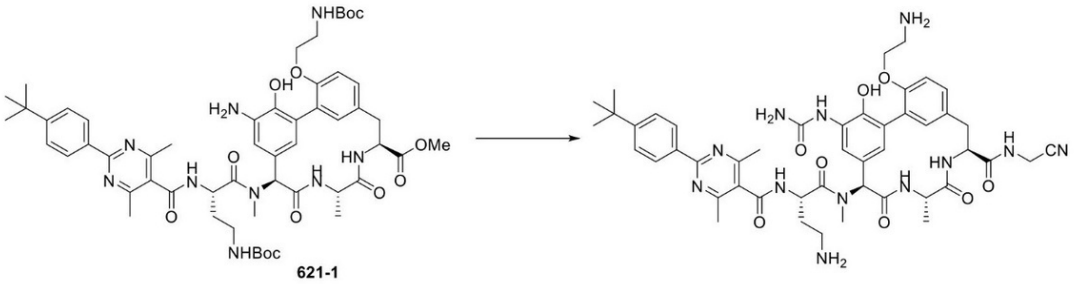
化合物６２０（ギ酸塩）を、実施例３８２に記載されるものと同様の方法を利用することにより、白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法２０－８０　ＡＢ、ＥＳＩ、７分）：t_R＝２．３６６分、［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$＝４５９．９；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．００－６．９０（ｍ，２Ｈ），６．６６（ｓ，１Ｈ），６．４８（ｓ，１Ｈ），６．３１（ｓ，１Ｈ），５．３４－５．３１（ｍ，１Ｈ），４．８６－４．７４（ｍ，２Ｈ），４．４０－４．２８（ｍ，４Ｈ），３．４２－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｓ，３Ｈ），２．９５－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．４３（ｓ，６Ｈ），２．３６－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１５（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．１１（ｓ，３Ｈ），１．３９（ｓ　，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２４５９】

実施例４２１：化合物６２１の合成

【２４６０】

【化５００】



【２４６１】

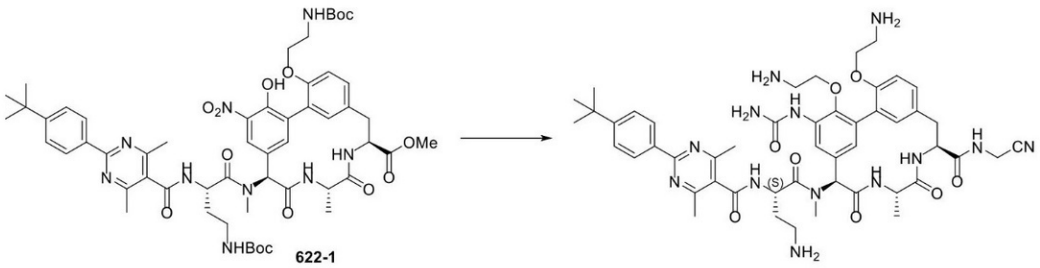
化合物６２１（ＦＡ塩）を、実施例４１８に記載されるものと同様の方法を利用することにより白色固形物として化合物６２１－１（実施例４１８に記載される合成）から調製した。ＬＣＭＳ（方法２０－８０　ＡＢ、ＥＳＩ、７分）：t_R＝２．３７２分、[Ｍ＋Ｈ]$^+$＝９１９．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）　δ８．７０（ｂｒｓ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５５－７．４０（ｍ，３Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｂｒｓ，１Ｈ），６．６２（ｓ，１Ｈ），６．４４（ｓ，１Ｈ），６．３３（ｓ，１Ｈ），５．４３－５．３２（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．７０（ｍ，２Ｈ），４．４４－４．２７（ｍ，４Ｈ），３．４５－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．２１－３．０４（ｍ，２Ｈ），２．９８（ｓ，３Ｈ），２．９３－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，６Ｈ），２．３６－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【２４６２】

実施例４２２：化合物６２２の合成

【２４６３】

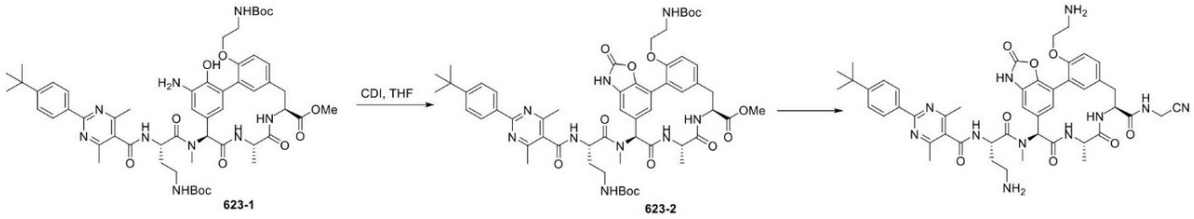
【化５０１】



【２４６４】

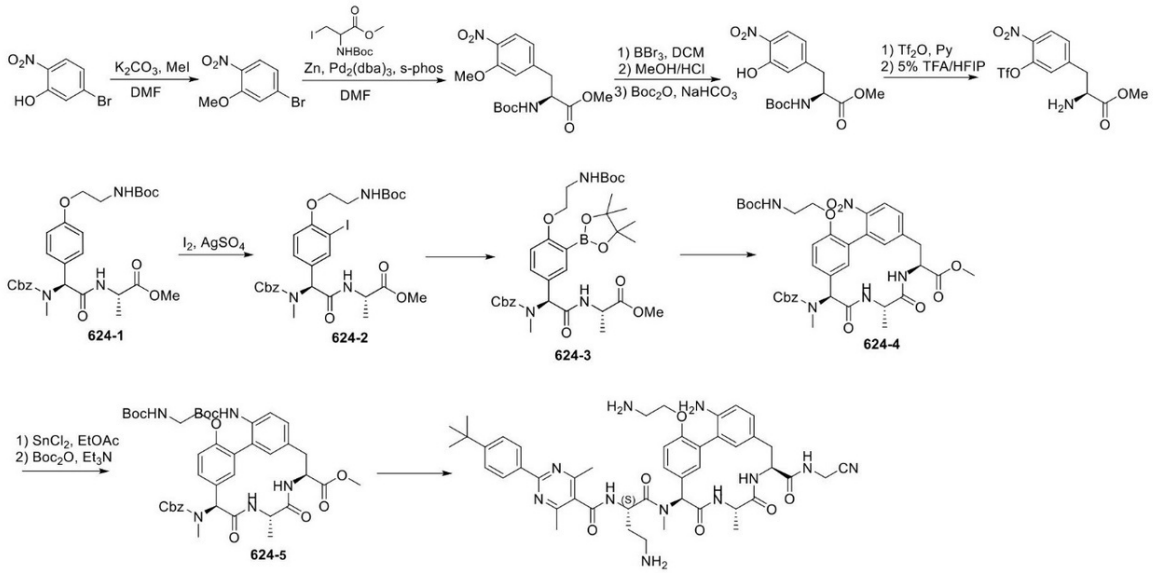
化合物６２２（ＦＡ塩）を、実施例４１９に記載されるものと同様の方法を利用することにより白色固形物として化合物６２２－１（実施例４１８に記載される合成）から調製した。ＬＣＭＳ（方法２０－８０　ＡＢ、ＥＳＩ、７分）：t_R＝１．９３０分、[Ｍ＋Ｈ]$^+$＝９６２．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）　δ８．４９（ｂｒｓ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），６．６４（ｓ，１Ｈ），６．４７（ｓ，１Ｈ），５．４３－５．３２（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．７０（ｍ，２Ｈ），４．４４－４．２７（ｍ，２Ｈ），４．２２（ｓ，２Ｈ），４．００－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．２１－３．０４（ｍ，２Ｈ），２．９８（ｓ，３Ｈ），２．６２－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．５１（ｓ，６Ｈ），２．３６－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２４６５】
実施例４２３：化合物６２３の合成
【２４６６】
【化５０２】



【２４６７】
工程１：無水ＴＨＦ（６ｍＬ）中の化合物６２３－１（実施例４１８に記載される合成、１１０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、１，１’－カルボニルジイミダゾール（３３９ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１６時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃと水（各々４０ｍＬ）とに区分し、有機質層をブライン（３０ｍＬ×２）により洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮した。残留物を分取－ＴＬＣにより精製し、ＤＣＭ中の５％のＭｅＯＨにより溶出して、白色固形物として化合物６２３－２（９１ｍｇ、８１％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０４７分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０７８．７。
【２４６８】
化合物６２３（ＦＡ塩）を、実施例５４に記載されるものと同様の方法を利用することにより白色固形物として化合物６２３－２から調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ、７分）：t_R＝２．１８８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９０２．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２９－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），６．８１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），６．５５（ｓ，１Ｈ），５．２２－５．１８（ｍ，１Ｈ），４．７３－４．５６（ｍ，２Ｈ），４．５１－４．４０（ｍ，１Ｈ），３．３９－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．２２（ｓ，２Ｈ），３．４７－３．３８（ｍ，２Ｈ），３．３８－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．１１（ｍ，２Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．５７（ｓ，６Ｈ），２．３３－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）。
【２４６９】
実施例４２４：化合物６２４の合成
【２４７０】

【化５０３】



【２４７１】

工程１：４－ブロモ－２－メトキシ－１－ニトロベンゼンを、実施例３９１に記載されるメチル化手順を利用することにより、５－ブロモ－２－ニトロフェノールから黄色固形物として調製した。

【２４７２】

工程２：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のメチル２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ヨードプロパノアート（４．２６ｇ、１２．９ｍｍｏｌ）、亜鉛（１．６９ｇ、２５．８ｍｍｏｌ）、およびＩ２（１００ｍｇ）の溶液を、N_2の下で３０分間、２０℃で撹拌し、その後にN_2の下で４－ブロモ－２－メトキシ－１－ニトロベンゼン（２．０ｇ、８．６ｍｍｏｌ）、ｓｐｈｏｓ（３５４ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）、およびPd_2（ｄｂａ）$_3$（３９５ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を加えた。その後、混合物を撹拌しながら６０℃に暖め、６０℃で３時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）中で取り上げ、ブライン（１５０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し、石油エーテル中の０－２０％のＥｔＯＡｃにより溶出して、黄色の油として（Ｓ）－メチル２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－メトキシ－４－ニトロフェニル）プロパノアート（２．０ｇ、６６％の収率）を得た。

【２４７３】

工程３：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－メトキシ－４－ニトロフェニル）プロパノアート（２．０ｇ、５．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＢＢｒ３（３．２ｍＬ、３３．９ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を撹拌しながら室温に温め、同じ温度で１６時間撹拌した。反応物をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）にゆっくり加え、結果として生じる混合物を濃縮した。残留物を、飽和ＨＣｌ／ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）に再溶解し、混合物を２５℃で５時間撹拌した。揮発性物質を取り除き、結果として生じる残留物をＴＨＦ（１５ｍＬ）に再溶解し、これにBoc_2O（１．４４ｍＬ、６．３ｍｍｏｌ）および１５ｍＬの飽和$NaHCO_3$溶液を加えた。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。その後、混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、これをブライン（１００ｍＬ）により洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し、石油エーテル中の０－３０％のＥｔＯＡｃにより溶出して、黄色固形物としての（Ｓ）－メチル２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－ヒドロキシ－４－ニトロフェニル）プロパノアート（１．４４ｇ、７４％の収率）を得た。ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ１０．５９（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），６．７８（ｄ

，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），４．６２（ｂｒ ｓ，１Ｈ，フェノール－ＯＨ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．２７－３．０５（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）。

【２４７４】

工程４：（Ｓ）－メチル２－アミノ－３－（４－ニトロ－３－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）フェニル）プロパノアートを、トリフラート形成手順（実施例１０に記載）およびＢｏｃ除去手順（実施例５３に記載）を利用することにより、（Ｓ）－メチル２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－ヒドロキシ－４－ニトロフェニル）プロパノアートから白色固形物として調製した。

【２４７５】

工程５：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１５０ｍＬおよびｖ／ｖ＝１：２）中の化合物６２４－１（１０．０ｇ、１８．４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ag_2SO_4（４．０ｇ、１２．９ｍｍｏｌ）およびヨウ素（５．１ｇ、２０．２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で３時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃと飽和$NaHCO_3$溶液（各々３００ｍＬ）とに区分し、有機質層を５％の$Na_2S_2O_3$およびブライン（各々３００ｍＬ）によって洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し、石油エーテル中の４０－６０％のＥｔＯＡｃにより溶出して、黄色固形物として化合物６２４－２（１２．０ｇ、９７％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９５９分、$[M+Na]^+$＝６９２．１。

【２４７６】

工程６：ＤＭＳＯ（４０ｍＬ）中の化合物６２４－２（１２．０ｇ、１８ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（１．２６ｇ、１．８ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（２２．７ｇ、９０ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（１２．３ｇ、１２６ｍｍｏｌ）の溶液をN_2の下で、６０℃で３時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）において取り上げ、Na_2SO_4で乾燥し、これをブライン（５００ｍＬ×３）により洗浄し、濃縮して、残留物をシリカゲルカラムによって精製し、石油エーテル中の４０－６０％ＥｔＯＡｃにより溶出して、白色固形物として化合物６２４－３（９．０ｇ、７５％の収率）を得た。

【２４７７】

工程７：化合物６２４－４を、１０１Ｂに記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物６２４－３および（Ｓ）－メチル－２－アミノ－３－（４－ニトロ－３－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）フェニル）プロパノアートから調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９２７分、$[M+Na]^+$＝７５６．３。

【２４７８】

工程８：ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中の化合物６２４－４（１００ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）および$SnCl_2\cdot 2H_2O$（３０８ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）の溶液を、７５℃で２時間撹拌した。混合物にＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）を加え、これを飽和Na_2CO_3溶液およびブライン（各々４０ｍＬ）により洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮された。結果として生じる残留物を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）に再溶解し、これにBoc_2O（１５２μＬ、０．６６ｍｍｏｌ）およびEt_3N（１４７μＬ、１．１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で３２時間撹拌した。揮発性物質を取り除き、残留物を分取－ＴＬＣによって精製し、ＤＣＭ中の１０％のＭｅＯＨにより溶出して、白色固形物として化合物６２４－５（１００ｍｇ、９４％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９９４分、$[M+Na]^+$＝８２６．５。

【２４７９】

化合物６２４（ＦＡ塩）を、実施例５４に記載されるものと同様の方法を利用することにより白色固形物として化合物６２４－５から調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７３０分、$[M+H]^+$＝８６０．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５５（ｂｒ ｓ，３Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．２２（ｍ，２Ｈ），６

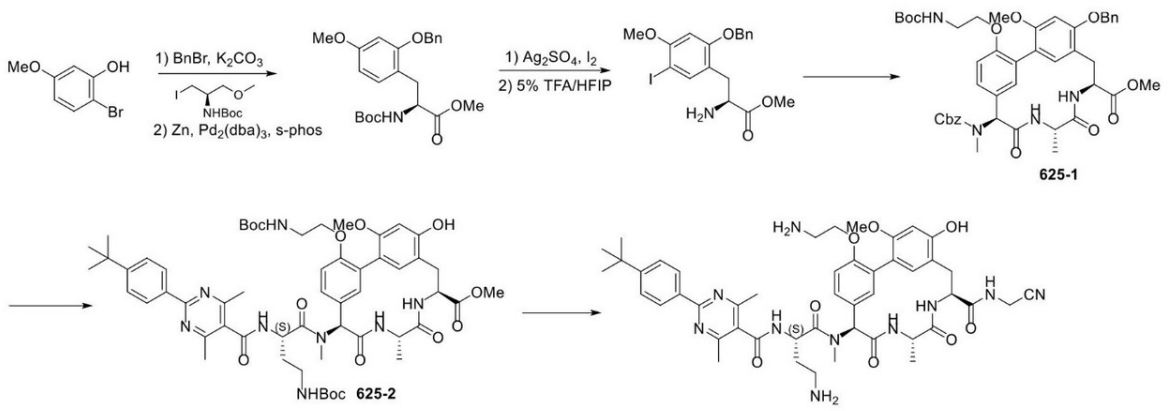
．８９－６．７１（ｍ，４Ｈ），６．３３（ｓ，１Ｈ），５．３０（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．５０（ｍ，２Ｈ），４．３９－４．２０（ｍ，２Ｈ），４．２６（ｓ，２Ｈ），３．０８－２．５４（ｍ，８Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），２．４２（ｓ，６Ｈ），２．２４－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【２４８０】

実施例４２５：化合物６２５の合成

【２４８１】

【化５０４】



【２４８２】

工程１：（Ｓ）－メチル３－（２－（ベンジルオキシ）－４－メトキシフェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノプロパノアートを、実施例４２４に記載されるものと同様の方法を利用することにより２－ブロモ－５－メトキシフェノールおよびベンジル臭化物から白色固形物として調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ７．４７－７．３１（ｍ，５Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１２－５．０３（ｍ，２Ｈ），４．５０－４．４５（ｍ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．６１（ｓ，３Ｈ），３．１２－２．９８（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）。

【２４８３】

工程２： 化合物６２５－２を、実施例４２４に記載されるものと同様の方法を利用することにより白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９９１分、［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$＝８４７．５。

【２４８４】

工程３：化合物６２５－２を、実施例３８２に記載されるものと同様の方法を利用することにより（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン酸から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．８９６分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１０６８．３。

【２４８５】

化合物６２５（ギ酸塩）を、実施例３８２に記載されるものと同様の方法を利用することにより、白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５ ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７４３分、［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$＝９１３．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$） δ８．５６（ｂｒ ｓ，２Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｂｒ ｓ，２Ｈ），６．７７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），６．１７（ｓ，１Ｈ），５．３７－５．３５（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．７４（ｍ，２Ｈ），４．３９－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．３１（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．２７－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．１０－２．９５（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｓ，３Ｈ），２．７９－２．７１（ｍ

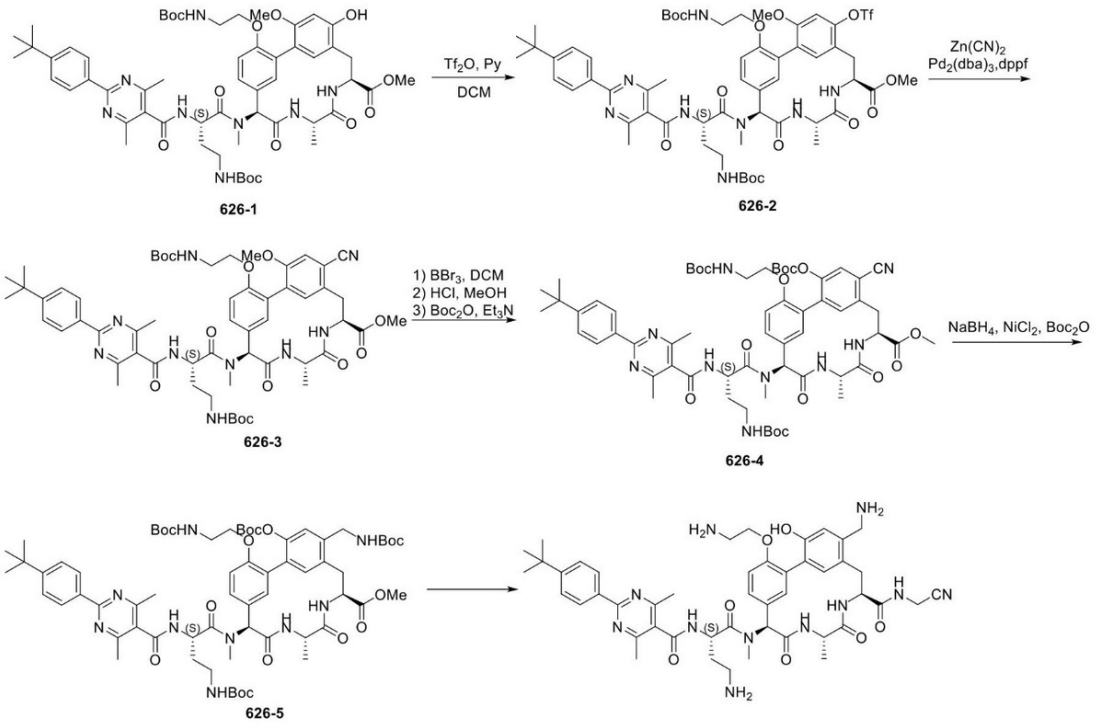
，２Ｈ），２．３８（ｓ，６Ｈ），２．２８－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）。

【２４８６】

実施例４２６：化合物６２６の合成

【２４８７】

【化５０５】



【２４８８】

工程１：化合物６２６－２を、実施例１０に記載されるトリフラート形成手順を利用することにより化合物６２６－１（実施例４２５に記載される合成）から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０５４分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１１９９．６。

【２４８９】

工程２：ＤＭＦ（８ｍＬ）中の化合物６２６－２（２４０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（ＣＮ）$_2$（４８ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、ｄｐｐｆ（４４ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、およびＰｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の溶液を、Ｎ$_2$の下で、１００℃で１６時間撹拌した。混合物にＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）を加え、ブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濃縮した。結果として生じる残留物を分取－ＴＬＣにより精製し、ＤＣＭ中の１０％のＭｅＯＨにより溶出して、白色固形物として化合物４６１－２（１６０ｍｇ、７４％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．１４８分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１０７７．０。

【２４９０】

工程３：化合物６２６－４を、Ｂｏｃ$_2$Ｏ、Ｅｔ$_3$Ｎが使用されるＢｏｃ添加手順を除いて（実施例３９５に記載）、実施例４２４に記載される方法を利用することにより化合物６２６－３から白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．１７４分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝１１８４．３。

【２４９１】

工程４：ＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の化合物６２６－４（５０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、Ｂｏｃ$_2$Ｏ（５７ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、およびＮｉＣｌ$_2$・$_6$Ｈ$_2$Ｏ（１５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＮａＢＨ$_4$（１１ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。反応物を撹拌しながら２５℃に徐々に暖め、同じ温度で一晩撹拌した。混合物

にＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）を加え、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、これをブライン（４０ｍＬ）により洗浄した。結果として生じる残留物を分取－ＴＬＣにより精製し、ＤＣＭ中の１０％のＭｅＯＨにより溶出して、白色固形物として化合物６２６－５（３０ｍｇ、５５％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．１３３分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝１２８８．３。

【２４９２】

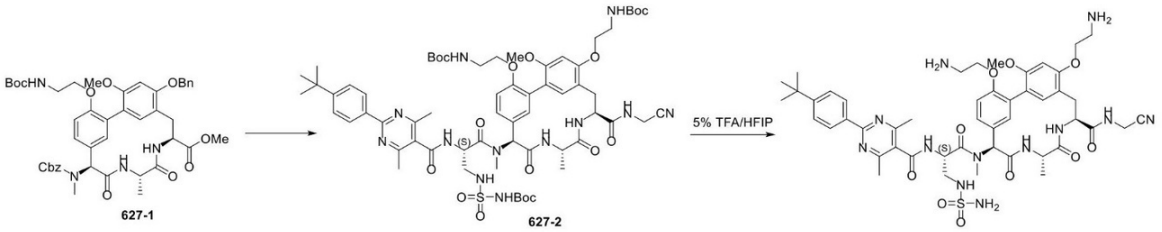
化合物６２６（ＦＡ塩）を、実施例５４に記載されるものと同様の方法を利用することにより白色固形物として化合物６２６－５から調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７６０分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８９１．０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．４９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），６．４５（ｓ，１Ｈ），５．２４－５．２１（ｍ，２Ｈ），４．８５－４．８０（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．３２（ｍ，２Ｈ），４．２２（ｓ，２Ｈ），４．１０－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．３５－３．１１（ｍ，６Ｈ），２．９８（ｓ，３Ｈ），２．５５（ｓ，６Ｈ），２．２９－２．１３（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２４９３】

実施例４２７：化合物６２７の合成

【２４９４】

【化５０６】



【２４９５】

化合物６２７－２を、実施例３８２に記載されるものと同様の方法を利用することにより、化合物６２７－１（実施例４２５に記載）およびｔｅｒｔブチル（２－ブロモエチル）カルバマートから調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝１．０１１分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１２９９．６。

【２４９６】

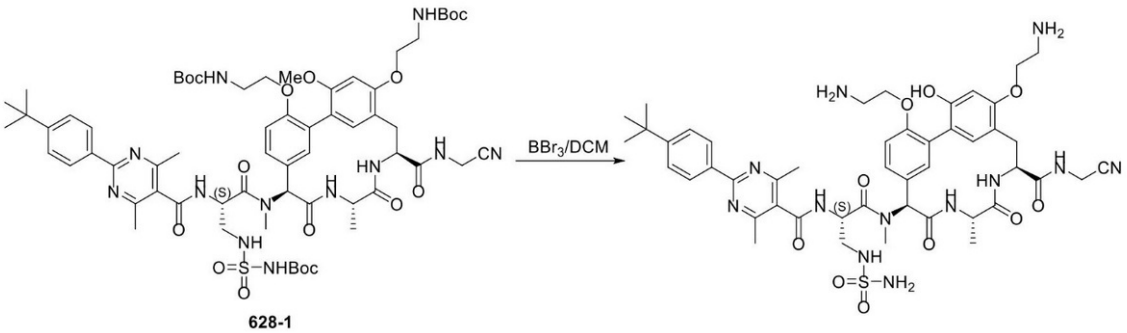
化合物６３１（ＦＡ塩）を、実施例５３に記載されるＢｏｃ除去条件を利用することにより白色固形物として化合物６２７－２から調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７８５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９９９．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．５３（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２４－７．１６（ｍ，３Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），６．６２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），５．４２－５．４０（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．６２（ｍ，２Ｈ），４．２７－４．２２（ｍ，６Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．５８－３．５３（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．０５（ｓ，３Ｈ），２．９９－２．９６（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．７５（ｍ，３Ｈ），２．４９（ｓ，６Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【２４９７】

実施例４２８：化合物６２８の合成

【２４９８】

【化５０７】



【２４９９】

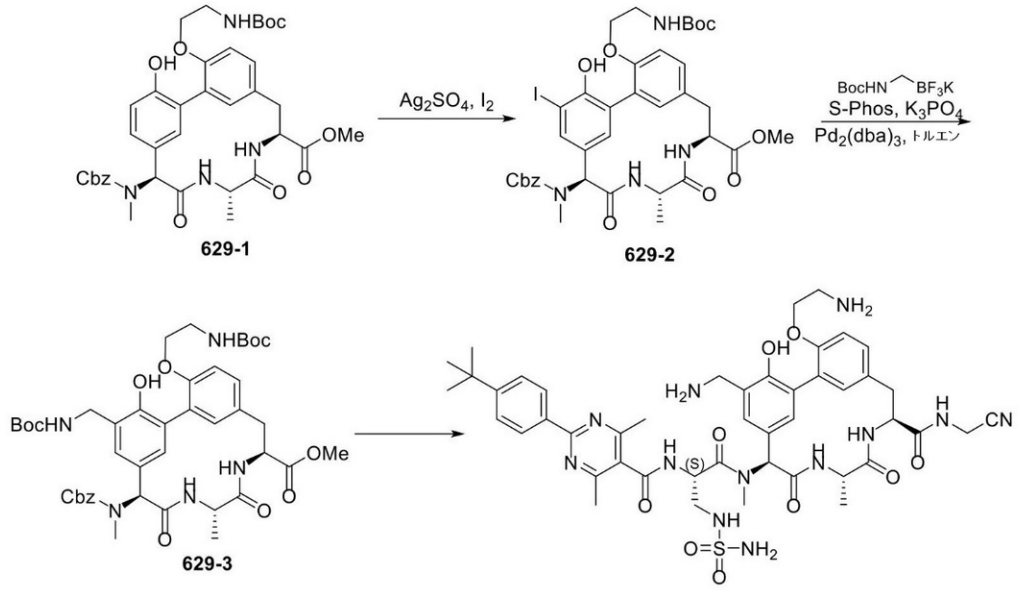
ＤＣＭ（４ｍＬ）中の化合物６２８－１（実施例４２７に記載される合成、５０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃でＢＢｒ３（３６μＬ、０．３８ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を撹拌しながら２５℃に徐々に温め、同じ温度で１６時間撹拌した。反応物を水によってクエンチし、結果として生じる混合物を直ちに凍結乾燥した。残留物を分取－ＨＰＬＣ（水中でアセトニトリル２３－３３／０．２２５％のＦＡ）によって精製し、白色固形物（２．３ｍｇ、５．９％の収率）として化合物６２８（ＦＡ塩）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７９３分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝１００７．８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）　δ８．５３（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．６３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．５３（ｓ，１Ｈ），６．５０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．３９－５．３５（ｍ，２Ｈ），４．８１－４．７７（ｍ，１Ｈ），４．６５－４．１５（ｍ，６Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），３．５８－３．５３（ｍ，２Ｈ），３．３９－３．３３（ｍ，４Ｈ），３．１０（ｓ，３Ｈ），３．０５－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｓ，６Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【２５００】

実施例４２９：化合物６２９の合成

【２５０１】

【化５０８】



【２５０２】

工程１：化合物６２９－２を、実施例３８２に記載されるヨウ素化条件を利用すること

により化合物６２９－１（実施例３７１に記載される合成）から調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９２５分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝８５３．１。

【２５０３】

工程２：N_2の下で１６時間、８５℃でのトルエン（２ｍＬ）およびH_2O（０．１０ｍＬ）中の化合物６２９－２（２００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ２ｄｂａ３（１１ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、ＳＰｈｏｓ（１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、カリウムｔｅｒｔブチルＮ－（ジフルオロボラニルメチル））カルバマートフッ化物（６３ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、およびK_3PO_4（１５３ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の溶液。揮発性物質を取り除き、残留物にＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）を加えた。濾過後、濾液をブライン（３５ｍＬ×３）により洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、残留物を分取－ＴＬＣによって精製し、ＤＣＭ中の１０％のＭｅＯＨにより溶出して、黄色固形物として化合物６２９－３（１１０ｍｇ、５５％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．９２６分、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝８５６．１。

【２５０４】

化合物６２９（ギ酸塩）を、実施例３８２に記載されるものと同様の方法を利用して、白色固形物として調製した。ＬＣＭＳ（方法５－９５　ＡＢ、ＥＳＩ）：t_R＝０．７８５分、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９５５．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）　δ８．４４（ｂｒｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｂｒｓ，１Ｈ），　６．８６（ｓ，１Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），６．４８（ｓ，１Ｈ），５．３０－５．２７（ｍ，１Ｈ），４．９０－４．８１（ｍ，２Ｈ），４．３５（ｓ，２Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），４．１０－４．００（ｍ，２Ｈ），　３．６０－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１０（ｍ，４Ｈ），３．０６（ｓ，３Ｈ），２．５９（ｓ，６Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【２５０５】

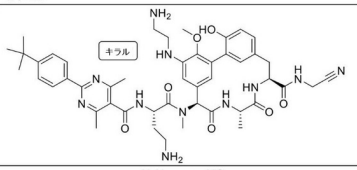
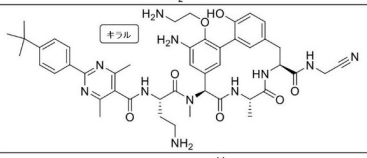
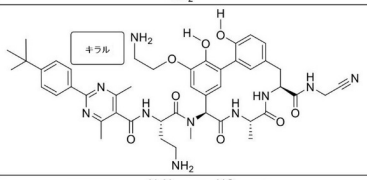
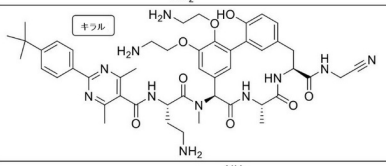
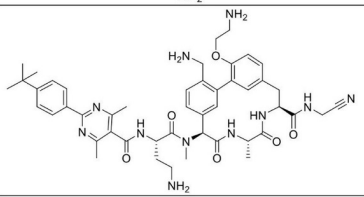
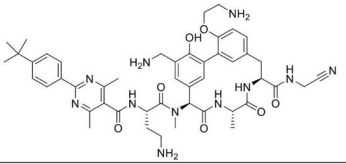
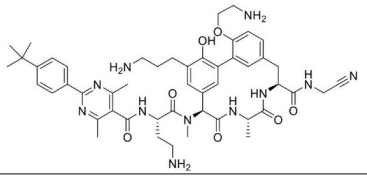
実施例４３０－４３７：化合物６３０－６３７の合成

以下の表４の化合物を、前述のものと同様の方法を利用することにより調製した。

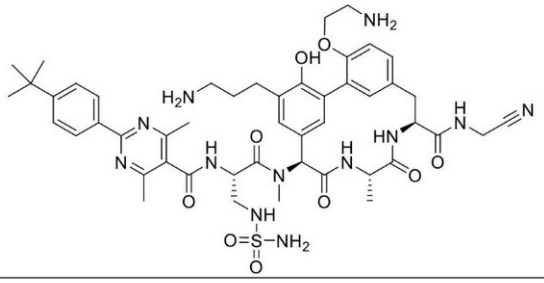
【２５０６】

【表４－１】

表4

Comp. #	構造
630	
631	
632	
633	
634	
635	
636	

【２５０７】
【表４－２】

Comp. #	構造
637	

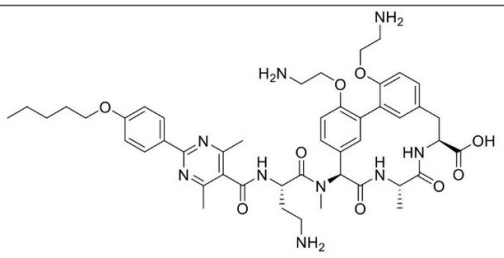
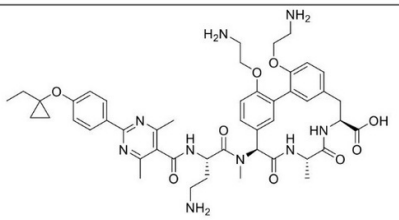
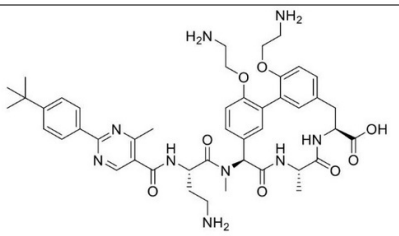
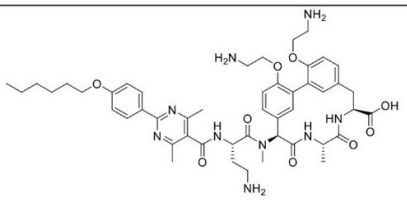
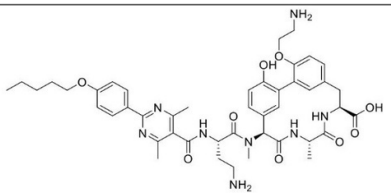
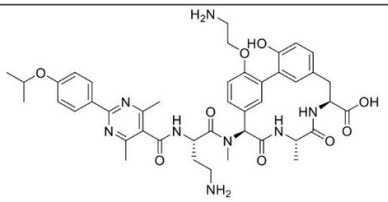
【２５０８】
実施例４３８－４４９：化合物６３８－６４９の合成

以下の表５の化合物を、前述のものと同様の方法を利用することにより調製した。

【２５０９】

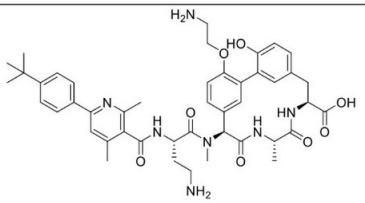
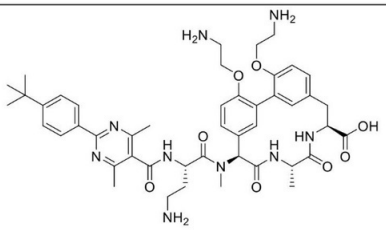
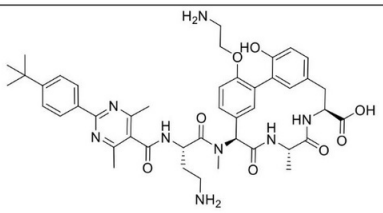
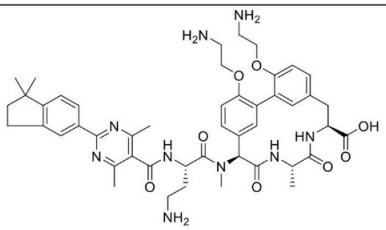
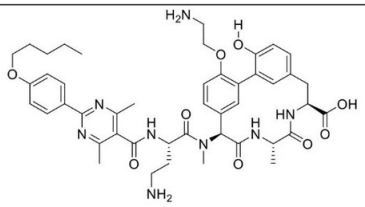
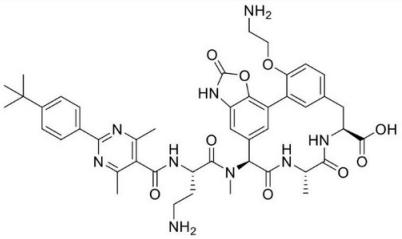
【表５－１】

表５

Comp. #	構造
638	
639	
640	
641	
642	
643	

【２５１０】

【表５－２】

Comp. #	構造
644	
645	
646	
647	
648	
649	

【２５１１】

生物学的アッセイ

実施例Ｂ１：最小阻害濃度の判定

各化合物のインビトロの抗菌活性を、Ｃｌｉｎｉｃａｌ ａｎｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｓｔａｎｄａｒｄｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ（ＣＬＳＩ）（Ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ Ｄｉｌｕｔｉｏｎ Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂｉａｌ Ｓｕｓｃｅｐｔｉｂｉｌｉｔｙ Ｔｅｓｔｓ ｆｏｒ Ｂａｃｔｅｒｉａ ｔｈａｔ Ｇｒｏｗ Ａｅｒｏｂｉｃａｌｌｙ；Ａｐｐｒｏｖｅｄ Ｓｔａｎｄａｒｄ－Ｅｉｇｈｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ．ＣＬＳＩ ｄｏｃｕｍｅｎｔ Ｍ０７－Ａ８．Ｗａｙｎｅ，ＰＡ：Ｃｌｉｎｉｃａｌ ａｎｄ Ｌａｂｏｒａｔｒｏｙ Ｓｔａｎｄａｒｄｓ

；２００９）により承認されるようなブロス微小希釈技術を使用して最小阻害濃度（ＭＩＣ）を測定することにより、判定した。抗菌活性を、細菌の２つの菌株：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌菌株ＵＳＡ２００（Ｓ．アウレウス）、および大腸菌ＡＴＣＣ　２５９２２（大腸菌）、臨床的に関連するグラム陰性菌に対して測定した。細胞を、Ｔｒｙｐｔｉｃａｓｅ　Ｓｏｙ　ＡｇａｒまたはＬｕｒｉａ　Ａｇａｒそれぞれのプレート上に播種し、３５℃で２０時間成長させた。細胞を１ｍＬの試験培地（０．００２％　ｖ／ｖのＴｗｅｅｎ８０で補足された、カチオンを調整したミュラーヒントンブロス）へと掻爬し（ｓｃｒａｐｉｎｇ）、０．０１の最終ＯＤ$_{600nm}$に希釈することにより、播種した懸濁液を調製した。

【２５１２】

試験化合物を１０ｍｇ／ｍＬの濃度でＤＭＳＯにおいて調製した。化合物を幾つかの異なる希釈フォーマットの下で試験し、データを表６、７および８で報告する。プロトコル１において、化合物のストックを、６４μｇ／ｍｌの濃度で試験培地へと希釈し、連続する２倍希釈を、合計１０の化合物濃度のために、９６ウェルのＵ字状底の微小滴定皿中の同じ培地において行った。プロトコル２において、化合物のストックを、４μｇ／ｍＬの濃度で試験培地へと希釈し、連続する２倍希釈を、合計１０の化合物濃度のために、９６ウェルのＵ字状底の微小滴定皿中の同じ媒体において行った。プロトコル３において、連続する２倍希釈を上記のように実施し、化合物ストックを、０．５μｇ／ｍＬの濃度で試験培地へと希釈した。プロトコル４において、連続する２倍希釈を上記のように実施し、化合物ストックを、０．１３μｇ／ｍＬの濃度で試験培地へと希釈した。播種した（Ｉｎｏｃｕｌａ）懸濁液を、０．０００５のＯＤ　ＯＤ$_{600nm}$の最終密度になるまで試験化合物の２倍の連続希釈に加え、３５℃で２２時間インキュベートした。インキュベーション後、プレートは視覚的に検査し、完全に細菌増殖を妨げた試験化合物の最低濃度をＭＩＣとして記録した。結果を表６、７および８に列挙する。

【２５１３】

【表６－１】

表６

Comp. #	MIC *S. aureus* μM	MIC *E. coli* μM	Comp. #	MIC *S. aureus* μM	MIC *E. coli* μM
201	0.062	0.42	**381**	0.067	4.3
202	0.023	0.37	**382**	0.4	4.3
203	0.031	0.13	**383**	0.1	1.1
204	0.032	2.1	**384**	0.033	0.4
205	0.012	0.066	**385**	0.017	0.27
206	0.025	0.13	**386**	0.75	8
207	0.017	0.1	**387**	0.25	8
208	0.017	0.14	**388**	0.031	1
209	0.26	2.1	**389**	0.13	4
210	0.022	0.35	**390**	0.094	8
211	0.026	0.17	**391**	0.031	0.25
212	0.017	0.067	**392**	0.063	3
213	0.28	1.1	**393**	0.021	8.2
214	0.034	0.41	**394**	0.0083	0.2
215	0.017	0.13	**395**	0.013	0.27
216	0.0084	0.2	**396**	0.016	0.5
217	0.0082	0.099	**397**	0.023	0.38
218	0.012	0.097	**398**	0.025	0.27
219	0.012	0.13	**399**	0.0078	0.5
220	0.0062	0.099	**400**	0.047	0.25
221	0.024	1	**401**	0.016	0.25
222	0.033	0.53	**402**	0.031	0.38
223	0.016	0.26	**403**	0.016	0.5
224	0.017	0.13	**404**	0.094	0.38
225	0.016	0.19	**405**	0.063	0.38
226	0.0082	0.099	**406**	0.023	0.25
227	0.017	0.077	**407**	0.016	0.13
228	0.57	2.3	**408**	0.023	0.38
229	0.57	4.6	**409**	0.13	0.75
230	0.012	0.066	**410**	0.016	0.3
231	0.35	1.4	**411**	0.016	0.25
232	0.015	0.16	**412**	0.023	0.5
233	0.016	0.13	**413**	0.016	0.13
234	0.0082	0.066	**414**	0.016	0.25
235	0.016	0.26	**415**	0.063	1.5
236	0.016	0.13	**416**	0.094	3
237	0.0083	0.27	**417**	0.0062	0.13
238	0.53	2.1	**418**	0.008	0.064
239	0.015	0.12	**419**	0.063	8
240	0.012	0.13	**420**	0.75	3
241	0.0081	0.097	**421**	0.031	0.19
242	0.016	0.39	**422**	0.031	0.38
243	0.008	0.13	**423**	0.13	2
244	0.012	0.13	**424**	0.023	0.19
245	0.0081	0.097	**425**	0.016	0.19
246	0.067	0.4	**426**	0.023	0.12
247	0.016	0.19	**427**	NT	0.094
248	0.016	0.13	**428**	NT	0.5
249	0.043	0.35	**429**	0.023	1
250	0.066	0.35	**430**	0.15	4.7
251	0.067	1.1	**431**	0.18	3.9

【２５１４】

【表６－２】

Comp. #	MIC *S. aureus* μM	MIC *E. coli* μM	Comp. #	MIC *S. aureus* μM	MIC *E. coli* μM
252	0.0081	0.097	**432**	0.045	1.4
253	0.012	0.14	**433**	0.016	0.096
254	0.061	0.24	**434**	0.023	0.21
255	0.0082	0.066	**435**	0.012	0.094
256	0.0078	0.1	**436**	NT	0.063
257	0.016	0.13	**437**	0.031	0.38
258	0.012	0.13	**438**	0.012	0.16
259	0.025	0.26	**439**	0.016	0.076
260	0.079	0.45	**440**	NT	1
261	0.014	0.1	**441**	NT	0.38
262	0.0081	0.097	**442**	0.042	0.91
263	0.016	0.53	**443**	0.27	4.2
264	0.52	1.6	**444**	0.064	4.1
265	0.068	0.41	**445**	0.13	4.1
266	0.033	0.2	**446**	0.032	4.1
267	0.39	1	**447**	0.033	4.2
268	0.016	0.12	**448**	0.13	4.1
269	0.016	0.094	**449**	0.016	0.5
270	0.012	0.064	**450**	0.016	2.1
271	0.032	0.26	**451**	0.047	0.76
272	0.012	0.065	**452**	0.13	1.3
273	0.0082	0.099	**453**	0.026	1.1
274	0.023	0.063	**454**	0.55	4.4
275	0.012	0.094	**455**	NT	NT
276	0.016	0.063	**456**	0.56	3.3
277	0.016	0.13	**457**	0.025	0.27
278	0.0078	0.094	**458**	0.033	1.1
279	0.023	0.13	**459**	0.083	0.71
280	0.031	0.13	**460**	0.13	4.1
281	0.016	0.065	**461**	0.051	1.1
282	0.016	0.094	**462**	0.027	5.4
283	0.012	0.094	**463**	NT	NT
284	0.016	0.13	**464**	0.063	4
285	0.047	0.19	**465**	0.047	4
286	0.016	0.13	**466**	0.047	1.5
287	0.065	1	**467**	0.19	8
288	0.023	1.5	**468**	0.063	1
289	0.016	0.75	**469**	0.13	6
290	0.19	0.75	**470**	0.047	4
291	0.094	0.25	**471**	0.04	5.1
292	0.13	0.75	**472**	0.0085	0.11
293	0.13	1.5	**473**	0.31	4.9
294	0.031	0.19	**474**	0.11	4.8
295	0.0078	0.063	**475**	0.6	4.8
296	0.016	0.38	**476**	0.025	1.1
297	0.016	0.75	**477**	0.26	3.2
298	0.016	0.13	**478**	0.071	1.1
299	0.047	0.38	**479**	0.027	0.77
300	0.031	0.25	**480**	0.061	1.6
301	0.016	0.094	**481**	0.037	2.3
302	NT	0.5	**482**	0.036	0.24
303	NT	0.13	**483**	0.036	0.29

【２５１５】

【表６－３】

Comp. #	MIC *S. aureus* μM	MIC *E. coli* μM	Comp. #	MIC *S. aureus* μM	MIC *E. coli* μM
304	NT	0.13	**484**	NT	NT
305	NT	0.13	**485**	0.023	0.5
306	0.84	14	**486**	0.023	0.38
307	0.033	0.2	**487**	0.016	0.38
308	0.012	0.096	**488**	NT	0.5
309	0.27	1.1	**489**	0.016	0.38
310	0.066	0.53	**490**	0.023	1
311	1	8.2	**491**	0.049	3.1
312	0.024	0.063	**492**	0.016	2
313	0.016	0.13	**493**	0.047	1
314	0.033	0.2	**494**	0.068	1.1
315	0.016	0.25	**495**	0.031	1
316	0.38	1.5	**496**	0.094	1
317	0.047	0.5	**497**	0.047	0.75
318	0.016	0.38	**498**	0.063	1
319	1	8	**499**	0.063	1.5
320	0.016	0.19	**500**	0.031	0.48
321	0.047	0.38	**501**	0.063	1
322	0.15	0.6	**502**	0.078	0.24
323	0.38	1	**503**	0.047	1
324	0.047	0.13	**504**	0.063	0.75
325	0.016	0.13	**505**	0.094	1.5
326	0.031	0.13	**506**	0.094	0.83
327	NT	0.13	**507**	0.063	0.38
328	0.0093	0.07	**508**	1	6
329	0.011	0.11	**509**	0.047	0.5
330	0.033	0.26	**510**	0.023	1.5
331	0.0081	0.13	**511**	NT	2
332	0.0078	0.063	**512**	NT	1
333	1	2	**513**	0.0061	0.097
334	0.5	4	**514**	0.031	0.19
335	0.032	0.19	**516**	0.19	2
336	0.016	0.15	**517**	0.19	0.75
337	0.012	0.11	**518**	0.028	0.16
338	0.012	0.13	**519**	NT	0.13
339	0.047	0.25	**520**	NT	1
340	0.023	0.063	**521**	0.047	0.2
341	0.016	0.13	**522**	NT	0.13
342	0.097	0.39	**523**	0.044	0.28
343	0.13	0.75	**524**	0.56	4.5
344	0.063	0.38	**525**	0.053	0.56
345	0.023	0.25	**526**	0.047	0.33
346	0.016	0.13	**527**	NT	0.38
347	0.047	0.25	**528**	NT	0.063
348	0.023	0.19	**529**	NT	4
349	0.023	0.094	**530**	0.063	0.35
350	0.016	0.094	**531**	0.047	0.25
351	NT	0.25	**532**	NT	0.063
352	0.023	0.094	**533**	NT	1.5
353	0.047	2	**534**	NT	0.5
354	0.016	1.5	**535**	0.029	0.23
355	0.094	4	**536**	0.016	0.13

【２５１６】

【表６－４】

Comp. #	MIC *S. aureus* μM	MIC *E. coli* μM	Comp. #	MIC *S. aureus* μM	MIC *E. coli* μM
356	NT	0.13	**537**	NT	0.25
357	NT	0.19	**538**	NT	0.063
358	0.033	0.2	**539**	0.023	0.15
359	0.008	0.064	**540**	NT	1.5
360	0.066	0.26	**541**	NT	0.75
361	0.016	0.13	**542**	0.55	4.4
362	0.063	0.25	**543**	0.063	0.35
363	0.016	0.19	**544**	NT	0.13
364	0.016	0.25	**545**	NT	1
365	0.063	0.31	**546**	NT	0.38
366	0.016	0.13	**547**	NT	0.094
367	NT	0.5	**548**	0.047	0.46
368	0.047	0.5	**549**	0.035	0.21
369	0.047	0.75	**550**	NT	2
370	0.031	0.19	**551**	NT	1
371	0.031	0.19	**552**	0.25	1.4
372	0.023	0.38	**553**	0.055	0.21
373	NT	0.13	**554**	NT	0.094
374	0.016	0.25	**555**	NT	0.19
375	0.031	0.5	**556**	NT	0.19
376	0.016	0.25	**557**	NT	0.25
377	0.031	0.5	**558**	0.046	0.73
378	0.031	0.38			
379	0.26	1			
380	0.045	0.48			

【２５１７】

【表７】

表７

Cp#	MIC *S. aureus* μM	MIC *E. coli* μM	Cp#	MIC *S. aureus* μM	MIC *E. coli* μM
559	NT	0.38	**597**	NT	0.26
560	NT	0.25	**598**	NT	0.094
561	NT	0.75	**599**	NT	0.58
562	NT	0.094	**600**	NT	0.38
563	NT	0.25	**601**	NT	0.50
564	NT	0.063	**602**	NT	0.063
565	NT	0.13	**603**	NT	0.44
566	NT	0.094	**604**	NT	0.75
567	NT	0.094	**605**	NT	0.75
568	NT	0.063	**606**	NT	0.50
569	NT	0.50	**607**	NT	0.50
570	NT	0.063	**608**	NT	0.38
571	NT	0.094	**609**	NT	0.50
572	NT	0.28	**610**	NT	0.19
573	NT	0.50	**611**	NT	0.19
574	NT	0.50	**612**	NT	0.25
575	NT	0.31	**613**	NT	0.75
576	NT	0.50	**614**	NT	0.19
577	NT	0.21	**615**	NT	1.0
578	NT	0.19	**616**	NT	0.50
579	NT	0.75	**617**	NT	0.19
580	NT	0.58	**618**	NT	0.19
581	NT	0.25	**619**	NT	0.13
582	NT	0.75	**620**	NT	0.50
583	NT	0.17	**621**	NT	0.25
584	NT	0.50	**622**	NT	0.50
585	NT	0.38	**623**	NT	0.50
586	NT	0.19	**624**	NT	0.38
587	NT	0.094	**625**	NT	0.38
588	NT	0.094	**626**	NT	0.25
589	NT	1.0	**627**	NT	0.50
590	NT	0.38	**628**	NT	0.44
591	NT	0.25	**630**	NT	0.25
592	NT	0.19	**631**	NT	0.19
593	NT	1.5	**632**	NT	0.50
594	NT	0.13	**633**	NT	0.047
595	NT	0.33	**634**	NT	0.25
596	NT	0.50			

【２５１８】

【表８】

表８

Comp. #	MIC *S. aureus* μM	MIC *E. coli* μM
638	0.19	0.22
639	0.75	0.38
640	NT	0.25
641	0.047	0.094
642	0.21	0.23
643	1.1	2.3
644	1.2	0.58
645	0.52	0.4
646	1.1	0.37
647	0.19	0.25
648	0.28	0.1

NT＝試験されず

【２５１９】

実施例Ｂ２：全細胞のＳｐｓＢ生化学物質スクリーニングアッセイ

動的で蛍光発生的な酵素活性アッセイを使用して、ＳｐｓＢ（黄色ブドウ球菌シグナルペプチターゼ）活性の阻害を評価し、ＩＣ$_{50}$を判定する。このアッセイは、組換え型ＳｐｓＢタンパク質の代わりにＳｐｓＢのソースとして黄色ブドウ球菌細胞の懸濁液を使用する。

【２５２０】

細胞調製：Ｌｕｒｉａブロス（ＬＢ）を黄色ブドウ球菌（ＵＳＡ３００バックグラウンド、ＳｐｓＢを過剰発現する）で播種し、１．５－２．０のＯＤ$_{600nm}$に到達するまで（～４時間）、３７℃で振盪させる。その後、培養物をＬＢにより１．０のＯＤ$_{600nm}$に希釈し、等分して、１０，０００ｘｇで２分間遠心分離を行う。上清を取り除き、ペレットを０．５のＯＤ$_{600nm}$へとリン酸塩緩衝液（１ｘＰＢＳ、１２．５ｍｇ／ＬのＭｇＣｌ２、２５ｍｇ／ＬのＣａＣｌ２、０．１％のＴｗｅｅｎ８０）において再懸濁し、その後、１０，０００ｘｇで更に２分間遠心分離を行う。上清を取り除き、ペレットを－２０℃で冷凍する。

【２５２１】

試験化合物を１０ｍｇ／ｍＬの濃度でＤＭＳＯにおいて調製する。これら化合物のストックを２５μｇ／ｍＬの濃度になるまでＤＭＳＯへと希釈し、連続する３倍の希釈を、合計１１の化合物濃度のためにＤＭＳＯにおいて行う。聴覚流体輸送（Ｅｃｈｏ）を使用して、２０ｎＬの各化合物溶液で白い３８４ウェルのプレート（５０μＬ／ウェルのポリプロピレン、Ｎｕｎｃ）に予め染みを付ける。

【２５２２】

冷凍した黄色ブドウ球菌ペレットを、０．０５のＯＤ６００ｎｍへとアッセイ緩衝液（１ｘ　ＰＢＳ、１２．５ｍｇ／ＬのＭｇＣｌ２、２５ｍｇ／ＬのＣａＣｌ２、０．１％のＴｗｅｅｎ８０）において再懸濁した後、１：１（ｖ／ｖ）でアッセイ緩衝液中の２０μＭの基質（（Ｄａｂｃｙｌ）βＡｌａ－ＫＰＡＫＡＡＥ（Ｅｄａｎｓ））と混合し、この溶液を、化合物で予め染みを付けた３８４ウェルのプレートに添加する（２０μＬ／ウェル）。その後、蛍光強度を、２分の読み取り間隔で３０分間かけて能動的に直ちに読み取り、内部にクエンチされたペプチド基質（励起波長＝３４０ｎｍ、発光波長＝４９０ｎｍ、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ　Ｓｐｅｃｔｒａｍａｘ　Ｍ５）の開裂をモニタリングする。反応率（傾斜）を阻害剤濃度に対してプロットし、ＩＣ$_{50}$を導き出す。

【２５２３】

実施例Ｂ３：好中球減少の大腿感染モデルにおける活性
化合物が病原菌の感染症を阻害する能力を、マウス好中球減少の大腿感染モデルを使用して測定することができる。細菌負荷の減少はインビボでの抗菌活性の尺度である。
【２５２４】
頚静脈にカニューレを挿入したＣＤ－１マウスを、－５日目と－２日目それぞれに、１５０ｍｇ／ｋｇおよび１００ｍｇ／ｋｇのシクロホスファミドを注入することによって誘導された好中球減少症（＜１００細胞／mm^3）にさらした。－１日目に、Ｈａｒｖａｒｄ Ａｐｐａｒａｔｕｓ ＰＨＤ ２０００注入ポンプを使用して、生理食塩水を１２時間かけて２０μＬ／時間で注入する。０日目に、1×10^5ＣＦＵ／５０μＬの大腸菌菌株ＡＴＣＣ ２５９２２によりマウスの大腿筋を感染させる。４つの試験群と、感染の１時間後に投与し始める１つのビヒクル群がある：
群１－ビヒクル対照（ＰＢＳ中で３％のＨＰβシクロデキストリン）
群２－１３μｇ／ｍＬの標的の定常状態濃度（Ｃｓｓ）で、２３時間にわたり８０μＬ／時間で注入される、０．６２ｍｇ／ｍＬの溶液の濃度で投与される本明細書に開示される化合物
群３－３．４μｇ／ｍＬの標的の定常状態濃度（Ｃｓｓ）で、２３時間にわたり８０μＬ／時間で注入される、０．２１ｍｇ／ｍＬの溶液の濃度で投与される本明細書に開示される化合物
群４－２３時間にわたり８０μＬ／時間で注入される、０．０７ｍｇ／ｍＬの溶液（Ｃｓｓ１．２ｕｇ／ｍＬ）において投与される本明細書に開示される化合物
群５－２３時間にわたり８０μＬ／時間で注入される、０．０２ｍｇ／ｍＬの溶液（Ｃｓｓ０．３１ｕｇ／ｍＬ）において投与される本明細書に開示される化合物
【２５２５】
感染の２４時間後、大腿筋における細菌負荷を、血液寒天培地プレート上での連続希釈において組織ホモジネートを蒔くことにより判定する。
【２５２６】
実施例Ｂ４：クロストリジウム・ディフィシレ関連の下痢の患者における、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｆ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）－（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）－（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）－（Ｖｃ）の化合物の安全性と効果の臨床試験
目的：この研究は、クロストリジウム・ディフィシレ関連の下痢の症状の処置、および下痢の反復発現の危険性の低下に対する、本明細書に提示される化合物の安全性および効果を判定することを目的とする。化合物は現行基準の抗生物質処置と比較して評価され、そのため、全ての患者が活性薬剤を受ける。医師の訪問、健康診断、研究所試験、および研究薬剤を含む、全ての研究関連のケアが提供される。合計の参加期間はおよそ１０週間である。
【２５２７】
患者：適格な被験体は１８歳以上の男女である。
【２５２８】
基準：
包含基準：
少なくとも１８歳である；
活性な軽度～中程度のクロストリジウム・ディフィシレ関連の下痢（ＣＤＡＤ）を抱えている；
経口薬剤を許容可能；
妊娠中または授乳中でない；および
インフォームドコンセントのフォームに署名と日付を記入する。
【２５２９】
研究設計：これは、クロストリジウム・ディフィシレ関連の下痢の患者における、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｆ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ

ａ）－（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）－（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）－（Ｖｃ）の化合物の、効果、安全性、および耐用性の、無作為化され、二重盲検の、活性対照（ａｃｔｉｖｅ　ｃｏｎｔｒｏｌ）の研究である。

【２５３０】

実施例Ｂ５：ＭＲＳＡ骨髄炎の処置に対する、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｆ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）－（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）－（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）－（Ｖｃ）の化合物をバンコマイシンと比較する臨床試験

目的：この研究は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（ＭＲＳＡ）骨髄炎の処置に対する、バンコマイシンと比較したときの本明細書に提示される化合物の効果を判定することを目的とする。

【２５３１】

患者：適格な被験体は１８歳以上の男女である。

【２５３２】

基準：

包含基準：

手術室、または骨部位からの滅菌生検処置において得られる、培養物により証明された（ｃｕｌｔｕｒｅ－ｐｒｏｖｅｎ）ＭＲＳＡ。感染およびサンプリングの部位は、骨の中、または骨に隣接する深い軟組織部位の中にある；

ＭＲＳＡに対して陽性の血液培養物と連動した骨髄炎と一致するＯＲのＸ線写真の異常；

必要に応じた、感染部位の外科的デブリドマン；

被験体が書面でインフォームドコンセントを提供可能である；および

１２週間の外来患者非経口療法を受けることが可能な被験体。

除外基準：

式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｆ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）－（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）－（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）－（Ｖｃ）の化合物、またはバンコマイシンに対する過敏症；

式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｆ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）－（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）－（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）－（Ｖｃ）の化合物、またはバンコマイシンに耐性がある黄色ブドウ球菌；

持続的（ｃｈｒｏｎｉｃ）な創傷の開口から直接進行する骨髄炎；

多微生物性の培養物（唯一の例外は、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌が培養物中に存在し、且つ臨床評価が不純物である場合である）；

研究登録時に被験体の妊娠検査の結果が陽性である；

治験薬の投与を妨げるベースラインの腎不全または肝不全；

３ヶ月間の抗生物質の静脈内投与を行うための安全な条件なしでの能動的な注射薬の使用；および

骨髄炎以外の感染症に対する１４日を超える抗生物質の予測された使用。

【２５３３】

研究設計：これは、ＭＲＳＡ骨髄炎の処置に対する、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｆ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）－（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）－（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）－（Ｖｃ）の化合物をバンコマイシンと比較する、無作為化され、非盲検の、活性対照の、効果の研究である。

【２５３４】

実施例Ｂ５：バイコマイシン耐性腸球菌（ＶＲＥ）によって引き起こされる選択された重篤な感染症における式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｆ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）－（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）－（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）－（Ｖｃ）の化合物を評価する臨床試験

目的：この研究は、ＶＲＥによって引き起こされる選択された重篤な感染症における式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｆ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩ

Ｉａ）－（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）－（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）－（Ｖｃ）の化合物の安全性と効果を判定することを目的とする。

【２５３５】

患者：適格な被験体は１８歳以上の男女である。

【２５３６】

基準：

【２５３７】

包含基準：

以下の複数の抗生物質に耐性のある細菌のうち１つの単離：バイコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム、バイコマイシン耐性エンテロコッカス・フェカリス単独、あるいは複数菌感染の一部として；および

静脈内（ＩＶ）抗生物質治療薬の投与を必要とする、重篤な感染症（例えば、菌血症［除外された感染症によるものでない限り］、複雑な腹腔内感染、複雑な皮膚および皮膚組織感染、または肺炎）の診断が確認されている。

除外基準：

被験体が、任意の付随する疾病を抱えている、若しくは、調査者の見解において、反応の評価を妨げる、または治療または追跡評価の企図された期間の完了を生じにくくしかねない、あるいは、この研究への被験体の参加に関連付けられる危険性を実質的に増大させる、任意の併用薬を摂取している。

予測された長さの７日未満の抗生物質治療。

【２５３８】

研究設計：これは、ＶＲＥにより引き起こされる選択された重篤な感染症の処置における、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｆ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）－（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）－（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）－（Ｖｃ）の化合物の、無作為化され、二重盲検の、安全性および効果の研究である。

【２５３９】

医薬組成物

実施例Ｃ１：非経口組成物

注射による投与のために適した非経口医薬組成物を調製するために、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｆ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）－（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）－（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）－（Ｖｃ）の１００ｍｇの化合物を、ＤＭＳＯに溶かし、その後、１０ｍＬの０．９％滅菌生理食塩水と混合する。混合物を、注射による投与に適した投与ユニット形態に入れる。

【２５４０】

別の実施形態において、以下の成分を混合することによって、注射可能な製剤を形成する。

【２５４１】

【表９】

成分	量
式 (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V), 又は(Va)-(Vc)の化合物	1.2 g
酢酸ナトリウム緩衝液 (0.4 M)	2.0 mL
HCl (1 N) 又は NaOH (1 M)	q.s.から適切な pH
水 (蒸留、滅菌)	q.s.から 20 mL

【２５４２】

水を除く上記成分を全て組み合わせ、必要ならば撹拌し、必要ならば少し加熱する。その後に十分な量の水を加える。

【２５４３】

実施例Ｃ２：経口組成物

経口送達用の医薬組成物を調製するために、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｆ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）－（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）－（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）－（Ｖｃ）の１００ｍｇの化合物を、７５０ｍｇのデンプンと混合する。混合物を、経口投与に適した、ハードゼラチンカプセルなどの経口投与ユニットに入れる。

【２５４４】

別の実施形態において、以下の成分を念入りに混合させ、単一の分割錠に押圧する。

【２５４５】

【表１０】

成分	錠剤１つ当たりの質量、mg
式 (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V), 又は(Va)-(Vc)の化合物	200
コーンスターチ	50
クロスカルメロースナトリウム	25
ラクトース	120
ステアリン酸マグネシウム	5

【２５４６】

また別の実施形態において、以下の成分を念入りに混合させ、ハードシェルのゼラチンカプセルに入れる。

【２５４７】

【表１１】

成分	錠剤１つ当たりの質量、mg
式 (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V), 又は (Va)-(Vc)の化合物	200
ラクトース、噴霧乾燥	148
ステアリン酸マグネシウム	2

【２５４８】

また別の実施形態において、以下の成分を混合させることによって、経口投与用の溶液／懸濁液を形成する。

【２５４９】

【表１２】

成分	量
式 (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV),	1 g
(IVa)-(IVc), (V), 又は (Va)-(Vc)の化合物	0.1 g
無水炭酸ナトリウム	
エタノール (200 proof), USP	10 mL
精製水, USP	90 mL
アスパルテーム	0.003g

【２５５０】

実施例Ｃ３：局所ゲル組成物

医薬品局所ゲル組成物を調製するために、式（Ｉ）、（Ｉａ）－（Ｉｆ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）－（ＩＩｅ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）－（ＩＩＩｃ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）－（ＩＶｃ）、（Ｖ）、または（Ｖａ）－（Ｖｃ）の１００ｍｇの化合物を、１．７５ｇのヒドロキシプロピルセルロース、１０ｍＬのプロピレングリコール、１０ｍＬのミリスチン酸イソプロピル、および１００ｍＬの精製アルコールＵＳＰと混合する。結果として生じたゲル混合物をその後、局所投与に適した、チューブなどの容器に入れる。

【２５５１】

本開示の好ましい実施形態が本明細書で示され記載されてきたが、こうした実施形態はほんの一例として提供されているに過ぎないということは当業者にとって明白である。多数の変形、変更、および置き換えは、本発明から逸脱することなく、当業者によって現在想到されるものである。本明細書に記載される実施形態の様々な代案が、本発明の実施において利用されるかもしれないことを理解されたい。以下の特許請求の範囲は本発明の範囲を定義するものであり、この特許請求の範囲およびその同等物の範囲内の方法および構造は、それにより包含されることが、意図されている。

フロントページの続き

(51)国際特許分類
Ａ６１Ｋ　31/407(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/427(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/43　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/545(2006.01)

ＦＩ
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｋ　31/407
Ａ６１Ｋ　31/427
Ａ６１Ｋ　31/43
Ａ６１Ｋ　31/545

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

アメリカ合衆国 ９４１０７ カリフォルニア州 サンフランシスコ キング・ストリート ２６０ ユニット ９０９
(72)発明者 ロバーツ，タッカー，カラン
アメリカ合衆国 ９２１０３ カリフォルニア州 サンディエゴ メイプル・ストリート ５３６ アパートメント ３０１
(72)発明者 ヒグチ，ロバート，アイ．
アメリカ合衆国 ９２０７５ カリフォルニア州 ソラナビーチ マービュー・ドライブ ４３４
(72)発明者 パラセッリ，プラスナ
アメリカ合衆国 ９２１３０ カリフォルニア州 サンディエゴ オレアンダー・ウェイ ６３２３
(72)発明者 ケーラー，マイケル，エフ．，ティー．
アメリカ合衆国 ９４３０６ カリフォルニア州 パロ・アルト ジョージア・アベニュー ５１６
(72)発明者 シュワルツ，ジェイコブ，ブラッドリー
アメリカ合衆国 ９４５８２ カリフォルニア州 サンラモン バルモラル・ウェイ ７２１１
(72)発明者 クロフォード，ジェイムス，ジョン
アメリカ合衆国 ９４１３１ カリフォルニア州 サンフランシスコ チャーチ・ストリート １５０１ ナンバー１０２
(72)発明者 リー，クオン キュー．
アメリカ合衆国 ９４０１０ カリフォルニア州 バーリンゲーム メイプル・アベニュー ８０１
(72)発明者 ハナン，エミリー，ジェイ．
アメリカ合衆国 ９４０６１ カリフォルニア州 レッドウッド・シティ ウッドサイド・ロード １９０４
(72)発明者 フー，フイヨン
アメリカ合衆国 ９４５５５ カリフォルニア州 フレモント スサ・テラス ３４１２１
(72)発明者 チェン，ヨンシェン
中華人民共和国 ２００１３１ シャンハイ ワイガオキアオ・フリー・トレード・ゾーン フーテ・ズォン・ロード ２８８
(72)発明者 ユ，ジヨン
中華人民共和国 ２００１３１ シャンハイ ワイガオキアオ・フリー・トレード・ゾーン フーテ・ズォン・ロード ２８８
(72)発明者 ポール コリン マイケル ウィンシップ
イギリス シーエム １９ ５ティーアール エセックス ハーロウ フレックス・メドー スパイア・グリーン・センター ８／９
(72)発明者 カラム マクレオド
イギリス シーエム １９ ５ティーアール エセックス ハーロウ フレックス・メドー スパイア・グリーン・センター ８／９
(72)発明者 トビー ブレンチ
イギリス シーエム １９ ５ティーアール エセックス ハーロウ フレックス・メドー スパイア・グリーン・センター ８／９

審査官 斉藤 貴子
(56)参考文献 特表２０１６－５０１８６４（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１７／０８４６２９（WO，Ａ１）

国際公開第２０１７／０８４６３０（WO，Ａ１）
国際公開第２０１５／１７９４４１（WO，Ａ２）
国際公開第２０１８／１８３１９８（WO，Ａ１）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｋ Ａ６１Ｋ Ａ６１Ｐ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）