

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6823588号  
(P6823588)

(45) 発行日 令和3年2月3日 (2021. 2. 3)

(24) 登録日 令和3年1月13日 (2021. 1. 13)

(51) Int. Cl. F I  
**C O 7 K 7/06 (2006. 01)**  
**C O 7 K 5/10 (2006. 01)**  
**C O 7 K 5/08 (2006. 01)**  
**C O 7 K 5/02 (2006. 01)**  
**A 6 1 K 38/08 (2019. 01)**

C O 7 K 7/06  
 C O 7 K 5/10  
 C O 7 K 5/08  
 C O 7 K 5/02  
 A 6 1 K 38/08

請求項の数 18 (全 507 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-513597 (P2017-513597)  
 (86) (22) 出願日 平成27年5月19日 (2015. 5. 19)  
 (65) 公表番号 特表2017-517567 (P2017-517567A)  
 (43) 公表日 平成29年6月29日 (2017. 6. 29)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/031631  
 (87) 国際公開番号 W02015/179441  
 (87) 国際公開日 平成27年11月26日 (2015. 11. 26)  
 審査請求日 平成30年5月21日 (2018. 5. 21)  
 (31) 優先権主張番号 62/142, 404  
 (32) 優先日 平成27年4月2日 (2015. 4. 2)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 62/000, 980  
 (32) 優先日 平成26年5月20日 (2014. 5. 20)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(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 110  
 99  
 (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 94  
 080 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

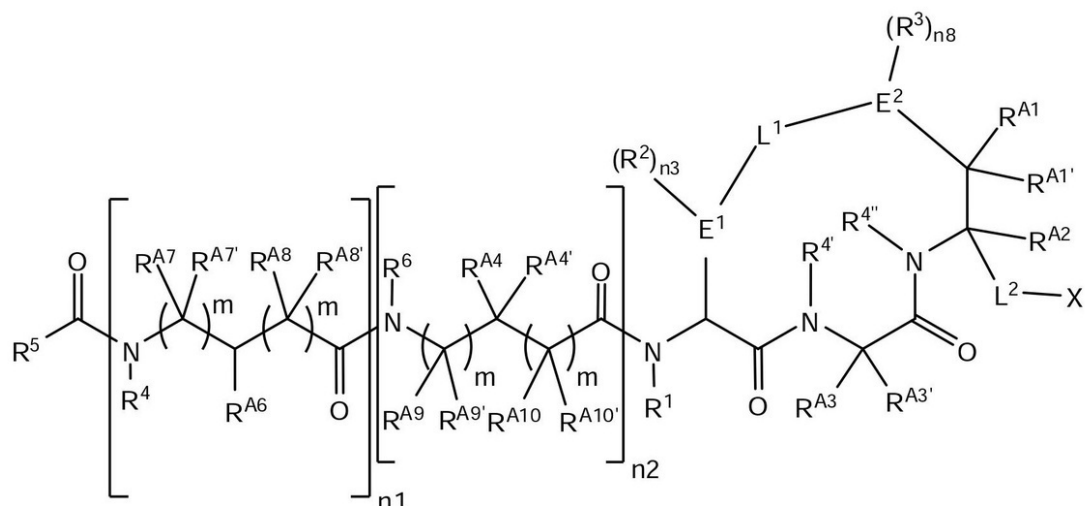
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 大環状広域スペクトル抗生物質

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I 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であって、  
 【化 1】



式中：

$E^1$  はフェニルであり、

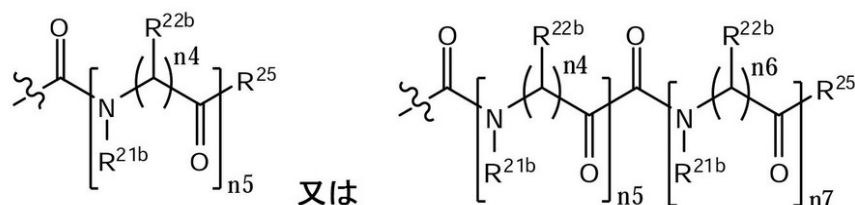
$E^2$  はフェニルであり、

$L^1$  は単結合であり、

$L^2$  は単結合であり、

$X$  は  $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CH}(\text{R}^{24})\text{CN}$ 、 $-\text{NHC}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHN}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{R}^{24})\text{CH}=\text{CHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{R}^{24})\text{CH}=\text{CHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、

【化2】



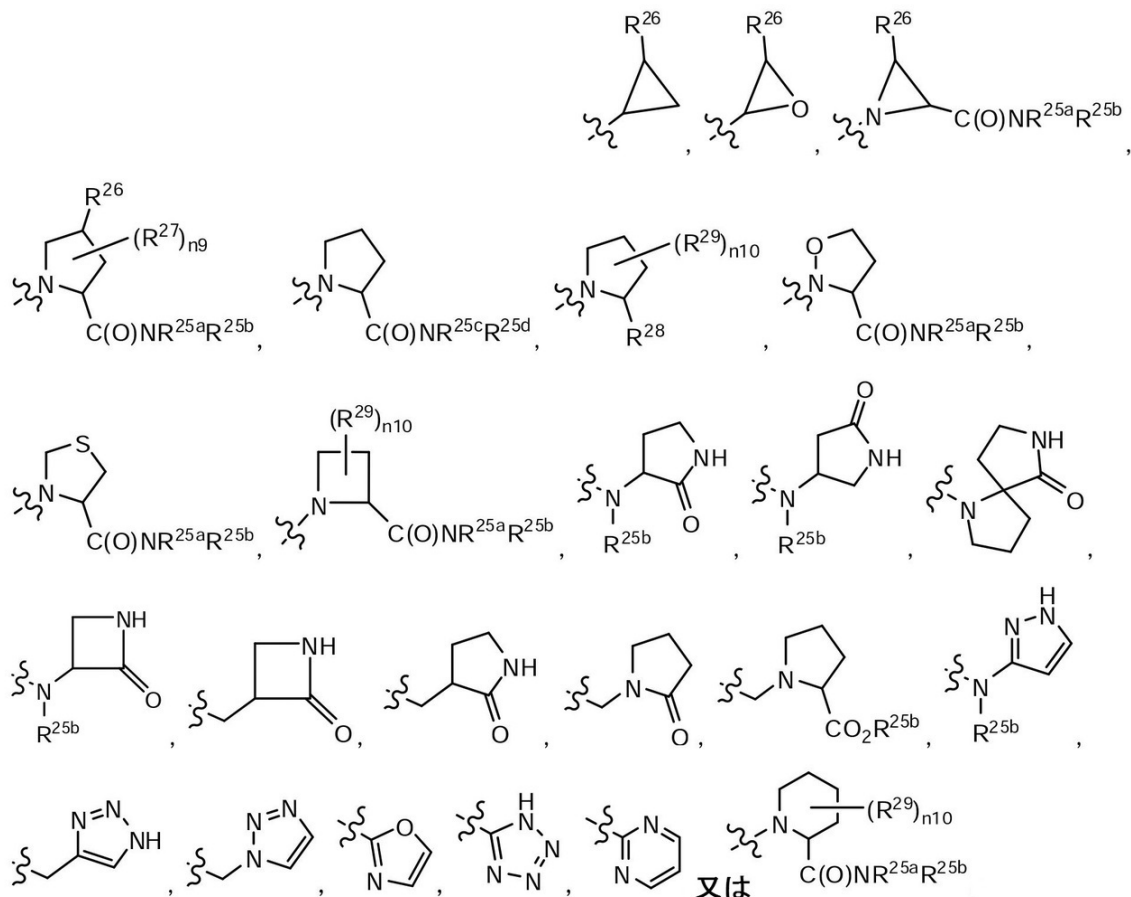
10

であり、

$n_4$ 、 $n_5$ 、および  $n_6$  はそれぞれ独立して、1 または 2 であり、 $n_7$  は、0、1、または 2 であり、 $R^{21b}$  と  $R^{22b}$  はそれぞれの出現時に、独立して、水素または  $(C_1 - C_6)$  アルキルであり、 $R^{24}$  は H または  $(C_1 - C_6)$  アルキルであり、 $R^{25}$  は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{R}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{26})_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{25b})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{25b})\text{SO}_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CO}_2\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25b})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{26})\text{CO}_2\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{26})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_2(\text{R}^{30})$ 、 $-\text{CH}=\text{CHR}^{30}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHSO}_2\text{R}^{25b}$ 、

20

## 【化 3】



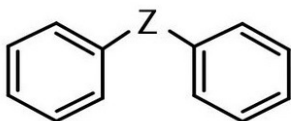
10

20

であり、 $R^{25a}$ はH、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $NH_2$ 、 $SO_2$  ( $C_1-C_6$ ) アルキル、またはアルキルであり、 $R^{25b}$ はそれぞれ独立してH、またはアルキルであり、 $R^{25c}$ はHまたはアルキルであり、 $R^{25d}$ は $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $NH_2$ であり、 $R^{26}$ はそれぞれ独立してH、ハロ、または( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、 $R^{27}$ はそれぞれ独立して $-OH$ 、ハロ、( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、あるいは、 $R^{26}$ と $R^{27}$ は結合してシクロアルキル環を形成し、 $R^{28}$ はH、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、または( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、 $R^{29}$ はそれぞれ独立して $-OH$ 、ハロ、または( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、 $R^{30}$ はヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、 $n_9$ は1、2、または3であり、 $n_{10}$ は0、1、2、3、または4であり、 $R^5$ はアリール、ヘテロアリール、または1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、ここで、 $R^5$ は、それが直接あるいはOまたは $NR^4$ を介して結合しているカルボニル炭素に結合することで、アミド、カルバメート、または尿素結合をそれぞれ提供し、鎖内にまたは鎖の末端で、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、または随意に置換された

30

## 【化 4】



40

を含み、ここで、 $Z$ は単結合、O、S、NH、 $CH_2$ 、または $C \equiv C$ であり、あるいは、 $R^5$ は、鎖内に少なくとも1つの $-O-$ または $-N(R^4)-$ を含む、1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、各々の $R^2$ と $R^3$ はそれぞれ独立して、ヒドロキシまたは $OR^{40}$ であり、任意の炭素原子はJで随意に置換され、

50

$R^{40}$  はそれぞれ独立して  $-(C_1-C_6)$  アルキルまたは  $-(C_1-C_6)$  アルキル- $NR^{41}R^{42}$  であり、

$R^{41}$  と  $R^{42}$  はそれぞれ水素または  $-(C_1-C_6)$  アルキルであり、

$n_1$  と  $n_2$  は独立して 0 または 1 であり、

$n_3$  は 2 であり、 $n_8$  は 1 または 2 であり、

それぞれの  $m$  は独立して 0 または 1 であり、

$R^1$  は水素または  $(C_1-C_6)$  アルキルであり、

$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、および  $R^{4''}$  はそれぞれの出現時に、それぞれ独立して、水素、または  $(C_1-C_6)$  アルキルであり、

$R^6$  は、水素、または  $(C_1-C_6)$  アルキルであり、

$R^{A1}$ 、 $R^{A1'}$ 、 $R^{A2}$ 、 $R^{A3}$ 、 $R^{A3'}$ 、 $R^{A4}$ 、 $R^{A4'}$ 、 $R^{A7}$ 、 $R^{A7'}$ 、 $R^{A8}$ 、 $R^{A8'}$ 、 $R^{A9}$ 、 $R^{A9'}$ 、 $R^{A10}$ 、および  $R^{A10'}$  は、それぞれの出現時に、独立して、水素または  $(C_1-C_6)$  アルキルであり、

$R^{A6}$  は H、アミノ、または 1～3 の J で随意に置換された  $(C_1-C_6)$  アルキルであり、

J はそれぞれ独立して、 $OR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}SR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}S(O)_2N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)OR'$ 、または  $(CH_2)_{0-p}C(O)N(R')_2$  であり、ここで  $p$  は 4 であり、

それぞれの  $R'$  は、それぞれの出現時に、独立して、水素または  $(C_1-C_6)$  -アルキルである、化合物。

【請求項 2】

$R^{A1}$ 、 $R^{A1'}$ 、 $R^{4'}$ 、および  $R^{4''}$  は H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

$R^1$  は  $CH_3$  である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

$n_1$  は 1 であり、 $n_2$  は 1 である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

$R^{A6}$  は 1～3 の J で随意に置換された  $(C_1-C_6)$  アルキルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

$n_1$  は 0 であり、 $n_2$  は 1 である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 7】

$R^4$  は水素である、請求項 6 に記載の化合物。

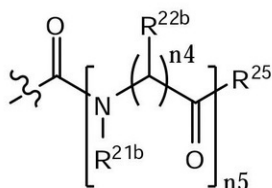
【請求項 8】

$n_1$  は 0 であり、 $n_2$  は 0 である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 9】

X は、

【化 5】



であり、 $R^{25}$  は、

10

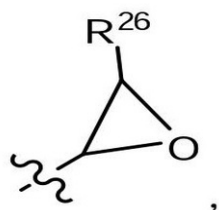
20

30

40



【化 6】



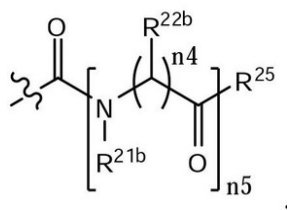
であり、 $R^{26}$  は水素または  $-CH_3$  である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

10

X は、

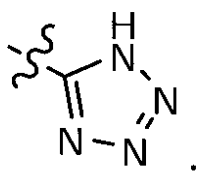
【化 7】



であり、 $R^{25}$  は、

20

【化 8】



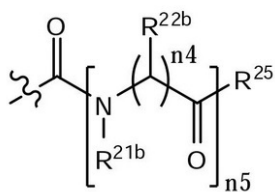
である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 11】

30

X は、

【化 9】



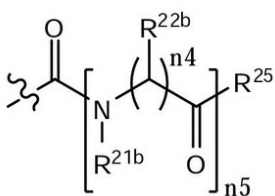
であり、 $R^{25}$  は  $-CH_3$  である、請求項 8 に記載の化合物。

40

【請求項 12】

X は、

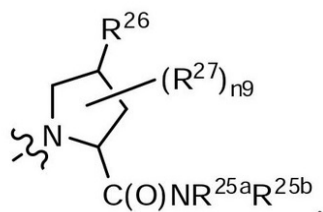
【化 10】



50

であり、 $R^{25}$  は、

【化 1 1】



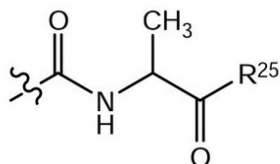
である、請求項 8 に記載の化合物。

10

【請求項 1 3】

X は、

【化 1 2】



である、請求項 1 1 に記載の化合物。

20

【請求項 1 4】

請求項 1 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 1 5】

哺乳動物の細菌感染症の処置のための薬物の製造における、請求項 1 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 1 6】

細菌感染症は、*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 influenza*

30

40

50

e, *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*  
*ulgatus*, *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* を含む感染である、請求項 15 に記載の使用。

10

20

30

#### 【請求項 17】

細菌感染症はグラム陰性細菌を含む感染である、請求項 15 に記載の使用。

#### 【請求項 18】

投与は局所投与を含む、請求項 15 に記載の使用。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

<相互参照>

40

本出願は、2014年5月20日に出願された米国仮特許出願第62/000,980号と2015年4月2日に出願された米国仮特許出願第62/142,404号の利益を主張し、当該文献は全体として参照すること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】

50

## 【0003】

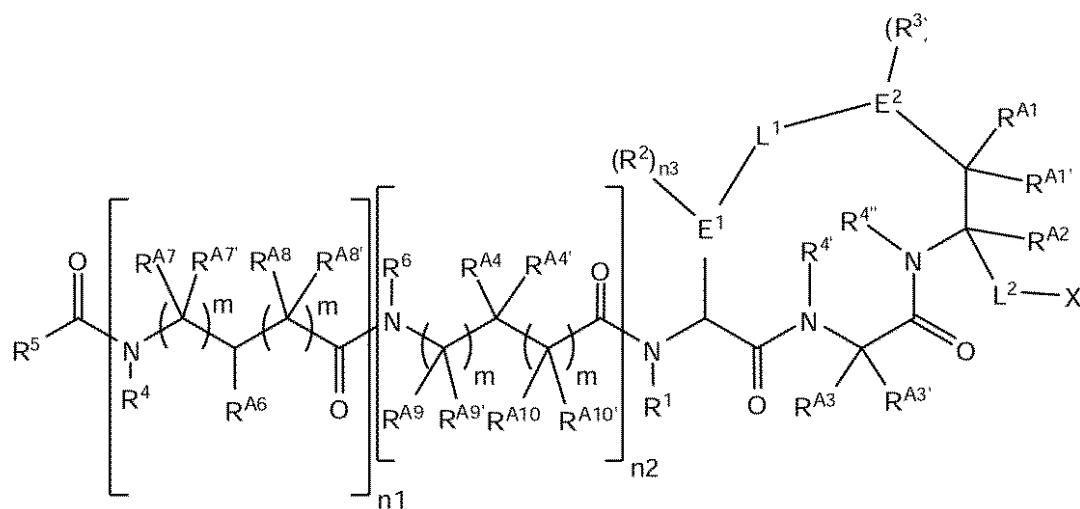
本明細書では、細菌感染症の処置など、微生物の感染の処置のための新規な大環状化合物が提供される。様々な実施形態では、本開示は、細菌感染症の処置のためのリポペプチド大環状化合物を提供する。様々な実施形態では、本開示は、細菌感染症の処置のためのアリロマイシン (arylomycin) に構造的に関連付けられる化合物のクラスとサブクラスを提供する。様々な実施形態では、大環状化合物は、細菌中の必須なタンパク質である、1型細菌シグナルペプチダーゼ (SpsB) の阻害によって作用する。

## 【0004】

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、

## 【0005】

## 【化1】



式 (I)

式中：

$E^1$  は、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_2 - C_7)$  アルケニル、 $(C_2 - C_7)$  アルキニル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、

$E^2$  は、 $(C_2 - C_7)$  アルケニル、 $(C_2 - C_7)$  アルキニル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、

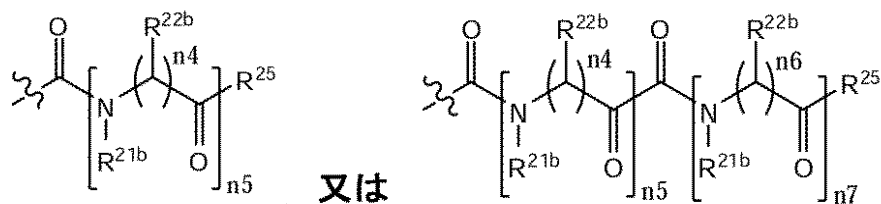
$L^1$  は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2NR^4-$ 、 $-NR^4CH_2-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^4-$ 、または  $OH$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$  アルキルで随意に置換した  $(C_1 - C_4)$  アルキレンであり、

$L^2$  は単結合または随意に置換された  $(C_1 - C_6)$  アルキレンであり、

$X$  は  $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-N(R^4)CH(R^{2,4})CN$ 、 $-NHC(H)(R^{2,4})C(O)CH_3$ 、 $-NHN(R^{2,4})C(O)CH_3$ 、 $-NHCH(R^{2,4})CH=CHS(O)_2CH_3$ 、 $-NHCH(R^{2,4})CH=CHS(O)_2NH_2$ 、

## 【0006】

## 【化 2】

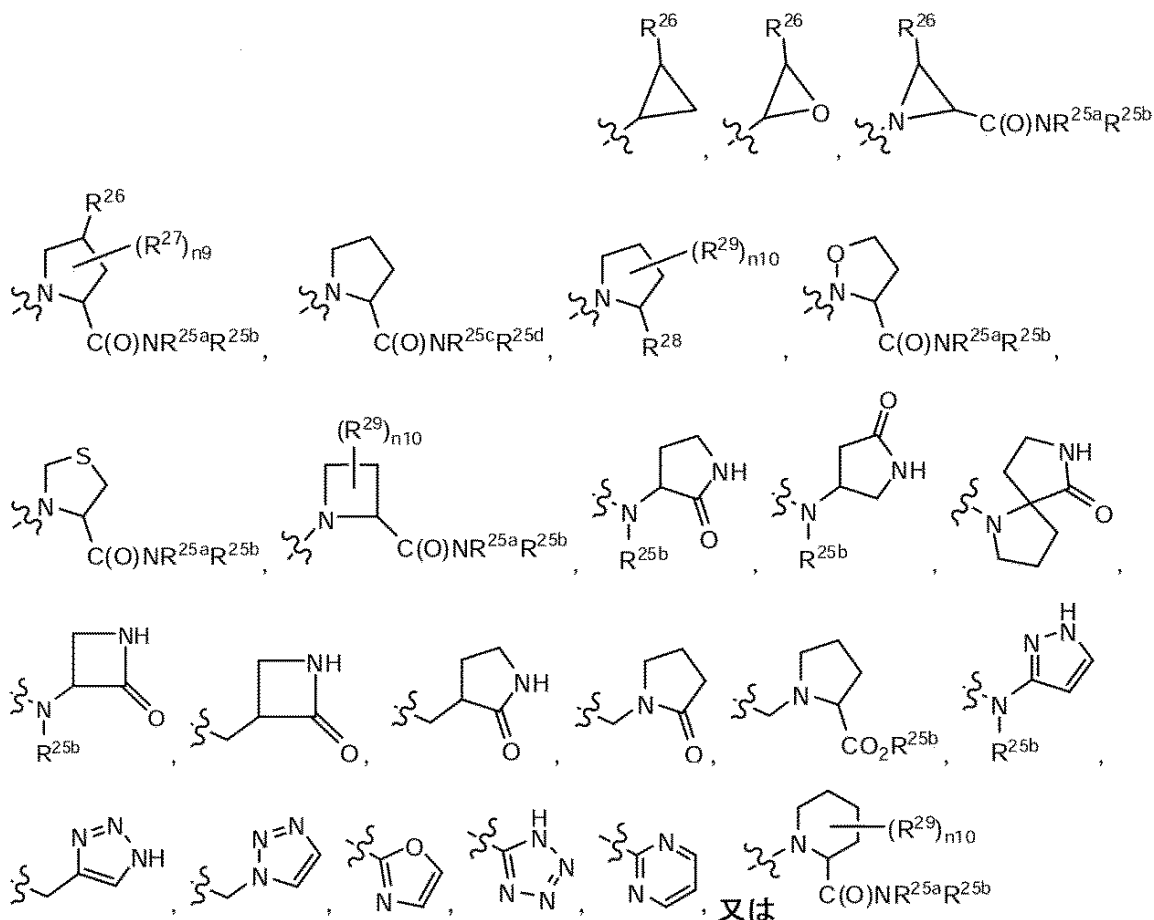


であり、

ここで、 $n_4$ 、 $n_5$ 、および $n_6$ はそれぞれ独立して、1、2、または3であり、 $n_7$ は、0、1、または2であり、 $R^{21b}$ と $R^{22b}$ はそれぞれの出現時に、独立して、水素、ヒドロキシ、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_3-C_7)$ シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、または $(C_6-C_{10})$ アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1～3のJで随意に置換され、 $R^{24}$ はHまたは $(C_1-C_6)$ アルキルであり、 $R^{25}$ は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2OR^{25b}$ 、 $-CH_2R^{30}$ 、 $-C(R^{26})_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SO_2N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2N(R^{25b})SO_2(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-CH_2PO_3H$ 、 $-CH_2P(O)(OH)OCH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)R^{30}$ 、 $-CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CF_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(H)CH(R^{26})CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2N(H)CH(R^{26})C(O)N(H)R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2R^{30}$ 、 $-N(H)CH_2(R^{30})$ 、 $-CH=CHR^{30}$ 、 $-CH=CHSO_2R^{25b}$ 、

【0007】

## 【化 3】



10

20

30

40

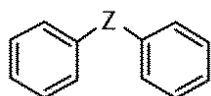
50

であり、 $R^{25a}$ はH、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $NH_2$ 、 $SO_2$  ( $C_1-C_6$ ) アルキル、または随意に置換されたアルキルであり、 $R^{25b}$ はそれぞれ独立してH、または随意に置換されたアルキルであり、 $R^{25c}$ はHまたは随意に置換されたアルキルであり、 $R^{25d}$ は $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $NH_2$ であり、 $R^{26}$ はそれぞれ独立してH、ハロ、または( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、 $R^{27}$ はそれぞれ独立して $-OH$ 、ハロ、( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、あるいは、 $R^{26}$ と $R^{27}$ は結合してシクロアルキル環を形成し、 $R^{28}$ はH、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、または( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、 $R^{29}$ はそれぞれ独立して $-OH$ 、ハロ、または( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、 $R^{30}$ はヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、 $n_9$ は1、2、または3であり、 $n_{10}$ は0、1、2、3、または4であり、 $R^5$ はアリール、ヘテロアリール、または約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、ここで、 $R^5$ は、それが直接あるいはOまたは $NR^4$ によって付けられるカルボニル炭素に結合することで、アミド、カルバメート、または尿素結合をそれぞれ提供し、鎖内にまたは鎖の末端で、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、または随意に置換された

10

【0008】

【化4】



20

を含み、ここで、Zは単結合、O、S、NH、 $CH_2$ 、または $C\equiv C$ であり、あるいは、 $R^5$ は、鎖内に少なくとも1つの $-O-$ または $-N(R^4)-$ を含む、約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、

各々の $R^2$ と $R^3$ はそれぞれ独立して、ヒドロキシ、ニトロ、ハロ、シアノ、グリコシルオキシ、アミノ、( $C_1-C_4$ ) アルキル、 $OR^{40}$ 、または式(I)の化合物を提供するための生理学的な条件下で切断可能な基であり、 $R^2$ または $R^3$ はそれぞれヒドロキシであり、任意の炭素原子はJで随意に置換され、

$R^{40}$ はそれぞれ独立して $-(C_1-C_6)$  アルキルまたは $-(C_1-C_6)$  アルキル- $NR^{41}R^{42}$ であり、

30

$R^{41}$ と $R^{42}$ はそれぞれ水素、 $-(C_1-C_6)$  アルキル、 $-(C_1-C_6)$  ヘテロアルキル、 $-C(O)(C_1-C_6)$  アルキル、 $-C(O)N(R^{43})_2$ 、 $-SO_2N(R^{43})_2$ であり、あるいは、 $R^{41}$ と $R^{42}$ とそれらが結合する窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し、

$R^{43}$ はそれぞれ独立して水素または $-(C_1-C_6)$  アルキルであり、あるいは、2つの $R^{43}$ とそれらが結合する窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し、

$n_1$ と $n_2$ は独立して0または1であり、

$n_3$ と $n_8$ は独立して0、1、または2であり、

それぞれのmは独立して0または1であり、

$R^1$ は水素または1-3のJで随意に置換された( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、

40

あるいは、 $R^1$ は $E^1$ と一緒に環を形成し、

$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、および $R^{4''}$ はそれぞれの出現時に、独立して、水素、または、1-3のJで随意に置換された( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、

$R^6$ は、水素、または1-3のJで随意に置換された( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、あるいは、 $R^6$ は $R^{A4}$ と一緒に環を形成し、

$R^{A1}$ 、 $R^{A1'}$ 、 $R^{A2}$ 、 $R^{A3}$ 、 $R^{A3'}$ 、 $R^{A4}$ 、 $R^{A4'}$ 、 $R^{A7}$ 、 $R^{A7'}$ 、 $R^{A8}$ 、 $R^{A8'}$ 、 $R^{A9}$ 、 $R^{A9'}$ 、 $R^{A10}$ 、および $R^{A10'}$ は、それぞれの出現時に、独立して、水素、( $C_1-C_6$ ) アルキル、( $C_3-C_7$ ) シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、または( $C_6-C_{10}$ ) アリールであり、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロ

50

アリールは、1～3のJで随意に置換され、

$R^{A6}$ はH、アミノ、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_3-C_7)$ シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、または $(C_6-C_{10})$ アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは1～3のJで随意に置換され、

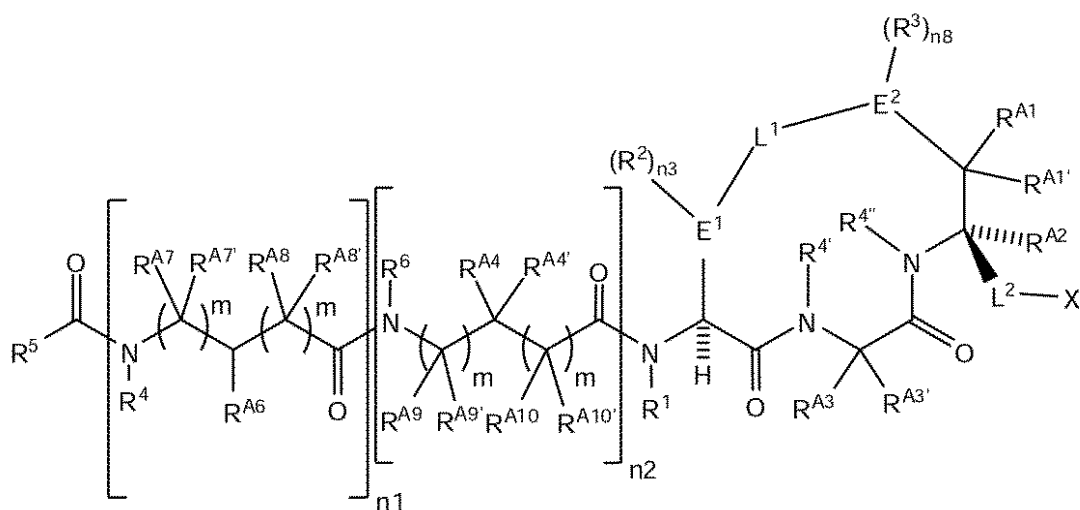
Jはそれぞれ独立してハロゲン、 $R'$ 、 $OR'$ 、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}SR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}S(O)_2R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}S(O)_2N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}SO_3R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}OC(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}NH-C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')SO_2R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)N(R')_2$ 、または $(CH_2)_{0-p}C(=NH)N(R')_2$ であり、ここでpは4であり、それぞれの $R'$ は、それぞれの出現時に、独立して、水素、 $(C_1-C_6)$ -アルキル、 $(C_2-C_7)$ -アルケニル、 $(C_2-C_7)$ -アルキニル、 $(C_3-C_{10})$ -シクロアルキル、 $(C_3-C_{10})$ -シクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N((C_1-C_4)アルキル)_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)アルキル$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_3-C_8$ シクロアルキル、または $C_1-C_6$ ヘテロアルキルから選択された置換基で随意に置換される。

【0009】

別の実施形態では、式(Ia)の構造を有する式(I)の化合物が本明細書に記載される。

【0010】

【化5】



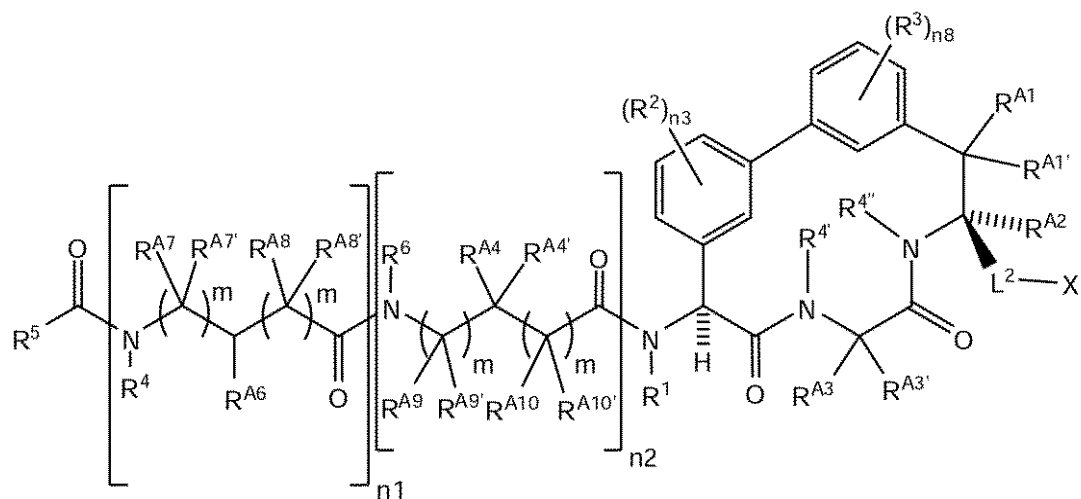
式 (Ia)

【0011】

別の実施形態では、式(Ib)の構造を有する式(I)の化合物が本明細書に記載される。

【0012】

10

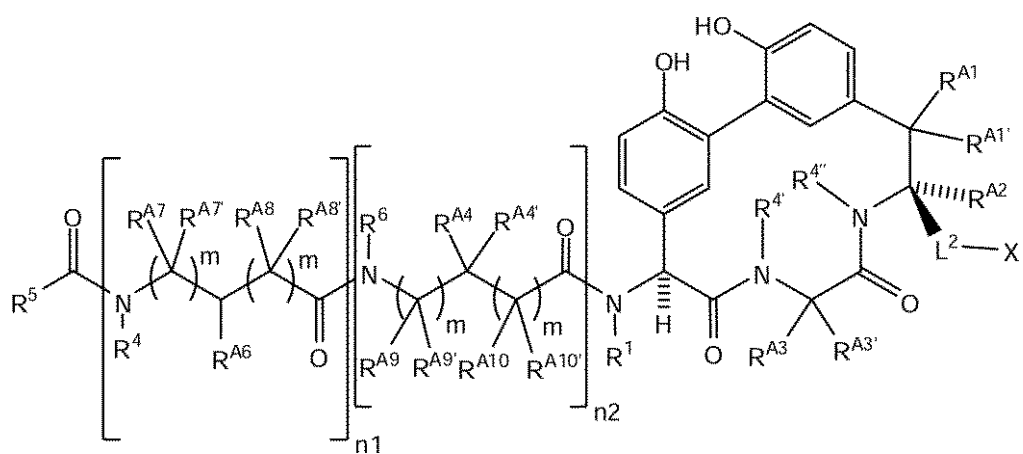


式 (Ib)

20

30

【化 7】



式 (Ic)

別の実施形態では、式（I d）の構造を有する式（I）の化合物が本明細書に記載される。

【 0 0 1 6 】



【 0 0 1 7 】

前述の実施形態の別の実施形態において、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、または (I d) の化合物であり、X は、

【 0 0 1 9 】

前述の実施形態の別の実施形態において、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、または (I d) の化合物であり、X は、



10

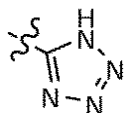
20

30

40



【化 1 4】

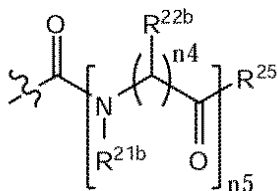


である。前述の実施形態の別の実施形態において、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、または (I d) の化合物であり、Xは、

【0025】

【化 1 5】

10

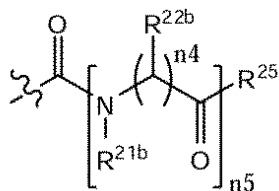


であり、 $R^{25}$ は $-CH_3$ である。前述の実施形態の別の実施形態において、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、または (I d) の化合物であり、Xは、

【0026】

【化 1 6】

20

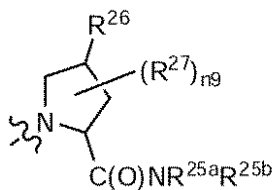


であり、 $R^{25}$ は、

【0027】

【化 1 7】

30

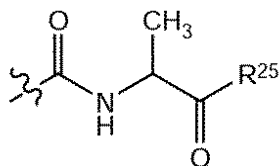


である。前述の実施形態の別の実施形態において、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、または (I d) の化合物であり、Xは、

【0028】

【化 1 8】

40



である。

【0029】

前述の実施形態の別の実施形態において、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、または (I d) の化合物であり、 $R^5$ は、鎖内に少なくとも1つの $-N(R^4)-$ を含む、約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖である。前述の実施形態の別の

50

実施形態において、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、または (I d) の化合物であり、 $R^5$  は、鎖内に少なくとも 1 つの  $-N(H)-$  を含む、約 1-22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖である。前述の実施形態の別の実施形態において、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、または (I d) の化合物であり、 $R^5$  は  $-CH_2CH_2N(H)(CH_2)_9CH_3$  である。

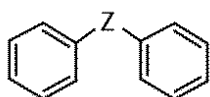
【0030】

前述の実施形態の別の実施形態において、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、または (I d) の化合物であり、 $R^5$  はアリール、ヘテロアリール、または約 1-22 の炭素原子の直鎖あるいは分枝鎖のアルキル鎖であり、 $R^5$  は、直接または O あるいは  $NR^4$  を介して結合しているカルボニル炭素に結合して、それぞれアミド、カルバマート、または尿素の結合を提供し、鎖内にまたは鎖の末端で、随意に随意されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換された

10

【0031】

【化19】

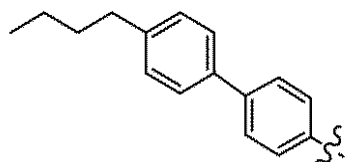


を含み、ここで、Z は単結合、O、S、NH、 $CH_2$ 、または  $C \equiv C$  である。前述の実施形態の別の実施形態において、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、または (I d) の化合物であり、 $R^5$  は、

20

【0032】

【化20】

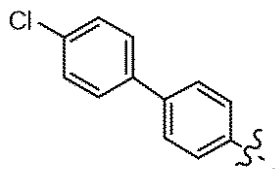


である。前述の実施形態の別の実施形態において、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、または (I d) の化合物であり、 $R^5$  は、

30

【0033】

【化21】



である。

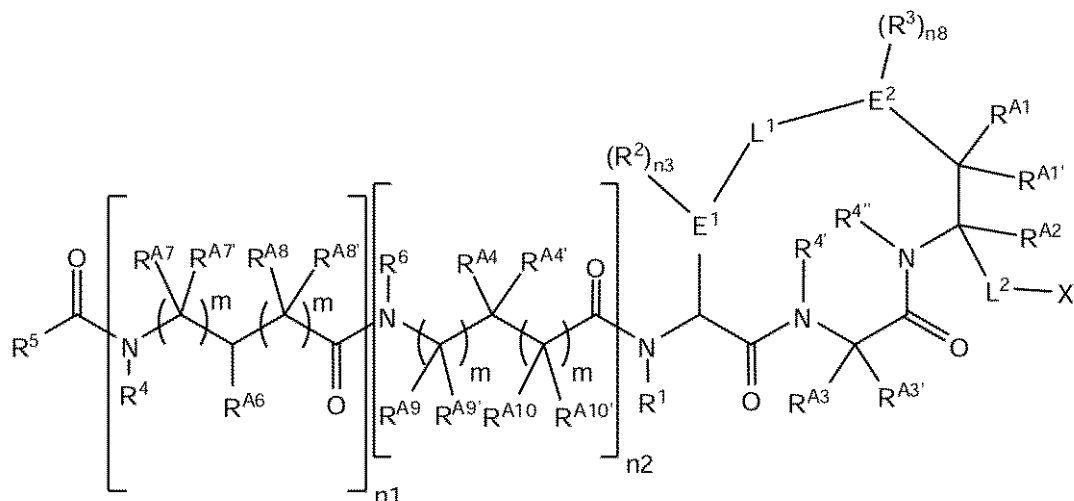
40

【0034】

別の態様では、式 (I 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、

【0035】

【化 2 2】



10

式 (II)

式中：

$E^1$  は、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_2 - C_7)$  アルケニル、 $(C_2 - C_7)$  アルキニル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、

20

$E^2$  は、 $(C_2 - C_7)$  アルケニル、 $(C_2 - C_7)$  アルキニル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、

$L^1$  は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2NR^4-$ 、 $-NR^4CH_2-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)NR^4-$ 、

$-NR^4C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^4-$ 、または  $OH$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$  アルキルで随意に置換した  $(C_1 - C_4)$  アルキレンであり、

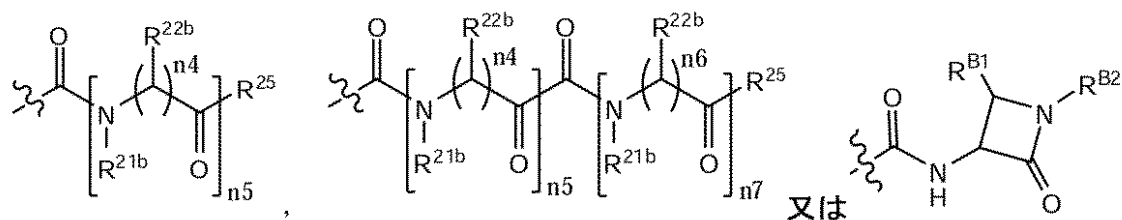
$L^2$  は単結合または随意に置換された  $(C_1 - C_6)$  アルキレンであり、

30

$X$  は以下の式の基であり、

【0036】

【化 2 3】

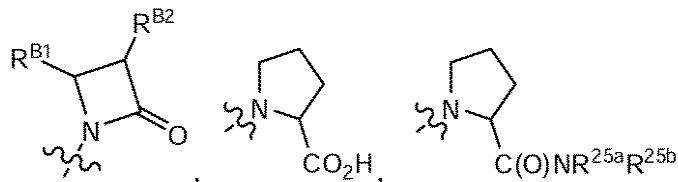


40

ここで、 $n_4$ 、 $n_5$ 、および  $n_6$  はそれぞれ独立して、1、2、または3であり、 $n_7$  は、0、1、または2であり、 $R^{21b}$  と  $R^{22b}$  はそれぞれの出現時に、独立して、水素、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、または  $(C_6 - C_{10})$  アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1～3のJで随意に置換され、 $R^{25}$  は  $H$ 、 $OH$ 、 $OR^C$ 、

【0037】

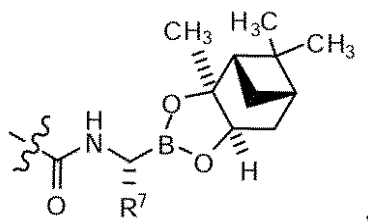
## 【化 2 4】



または、 $NR^{25a}R^{25b}$ であり、 $R^{25a}$ と $R^{25b}$ はそれぞれ独立して、H、 $SO_2$  ( $C_1-C_6$ ) アルキル、または随意に置換されたアルキルであり、 $R^{B1}$ と $R^{B2}$ 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、 $OR^C$ 、 $C(=O)N(R^C)_2$ 、 $OC(=O)N(R^C)_2$ 、 $C(=O)OR^C$ 、 $OC(=O)OR^C$ 、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、( $C_1-C_6$ ) アルコキシ、( $C_1-C_6$ ) チオアルコキシ、 $N(R^C)_2$ 、5から7員のヘテロシクリルまたは5から7員のヘテロアリール、あるいは( $C_6-C_{10}$ ) アリールであり、 $R^C$ は独立して、それぞれの出現時に、Hまたは( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、あるいは、Xは $CO_2H$ 、 $CH_2CO_2H$ 、 $C(=O)NHCH_2C(=O)H$ 、 $CH_2C(=O)H$ 、 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 、または、

## 【0038】

## 【化 2 5】



であり、ここで、 $R^7$ はH、メチル、エチル、または $-CH_2OH$ であり、あるいは、 $R^7$ と $R^{B3}$ はホウ素原子と一緒に、5または6員のホウ素含有環を形成し、 $R^{B3}$ と $R^{B4}$ はそれぞれ独立して、H、( $C_1-C_6$ ) アルキル、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ であり、あるいは、 $R^{B3}$ と $R^{B4}$ はホウ素原子と一緒に、随意に置換された5または6員のホウ素含有環を形成し、

$R^5$ は、鎖内に少なくとも1つの $-O-$ または $-N(R^4)-$ を含む、約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、

各々の $R^2$ と $R^3$ はそれぞれ独立して、ヒドロキシ、ニトロ、ハロ、シアノ、グリコシルオキシ、アミノ、( $C_1-C_4$ ) アルキル、 $OR^{40}$ 、または、式(I I)の化合物を提供するための生理学的な条件下で切断可能な基であり、 $R^2$ または $R^3$ はそれぞれヒドロキシであり、任意の炭素原子はJで随意に置換され、

$R^{40}$ はそれぞれ独立して $-(C_1-C_6)$  アルキルまたは $-(C_1-C_6)$  アルキル $-NR^{41}R^{42}$ であり、

$R^{41}$ と $R^{42}$ はそれぞれ水素、 $-(C_1-C_6)$  アルキル、 $-(C_1-C_6)$  ヘテロアルキル、 $-C(O)(C_1-C_6)$  アルキル、 $-C(O)N(R^{43})_2$ 、 $-SO_2N(R^{43})_2$ であり、あるいは、 $R^{41}$ と $R^{42}$ とそれらが結合する窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し、

$R^{43}$ はそれぞれ独立して水素または $-(C_1-C_6)$  アルキルであり、

あるいは、2つの $R^{43}$ とそれらが結合する窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し、

$n1$ と $n2$ は独立して0または1であり、

$n3$ と $n8$ は独立して0、1、または2であり、

それぞれの $m$ は独立して0または1であり、

$R^1$ は水素または1-3のJで随意に置換された( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、

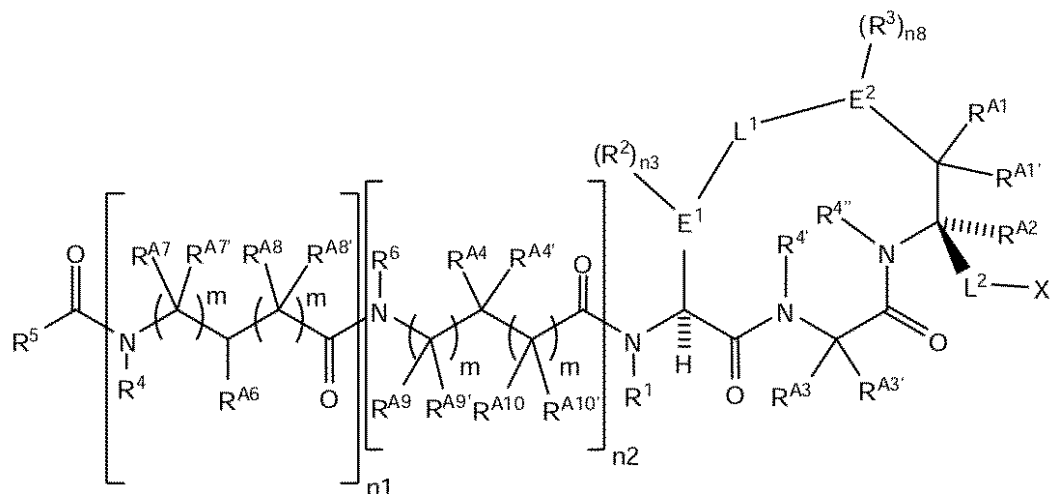
あるいは、 $R^1$  は  $E^1$  と一緒に環を形成し、  
 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、および  $R^{4''}$  はそれぞれの出現時に、独立して、水素、または、1～3  
 の J で随意に置換された ( $C_1 - C_6$ ) アルキルであり、  
 $R^6$  は、水素、または 1～3 の J で随意に置換された ( $C_1 - C_6$ ) アルキルであり、  
 あるいは、 $R^6$  は  $R^{A4}$  と一緒に環を形成し、  
 $R^{A1}$ 、 $R^{A1'}$ 、 $R^{A2}$ 、 $R^{A3}$ 、 $R^{A3'}$ 、 $R^{A4}$ 、 $R^{A4'}$ 、 $R^{A7}$ 、 $R^{A7'}$ 、  
 $R^{A8}$ 、 $R^{A8'}$ 、 $R^{A9}$ 、 $R^{A9'}$ 、 $R^{A10}$ 、および  $R^{A10'}$  は、それぞれの出現  
 時に、独立して、水素、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、5か  
 ら 7 員のヘテロアリール、5 から 7 員のヘテロシクリル、または ( $C_6 - C_{10}$ ) アリール  
 であり、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロ  
 アリールは、1～3 の J で随意に置換され、  
 $R^{A6}$  は H、アミノ、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、5 から  
 7 員のヘテロアリール、5 から 7 員のヘテロシクリル、または ( $C_6 - C_{10}$ ) アリール  
 であり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または  
 ヘテロアリールは 1～3 の J で随意に置換され、  
 J はそれぞれ独立してハロゲン、 $R'$ 、 $OR'$ 、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $(CH_2)_0$   
 $-_p N(R')_2$ 、 $(CH_2)_0 -_p SR'$ 、 $(CH_2)_0 -_p S(O)_2 R'$ 、 $(CH$   
 $_2)_0 -_p S(O)_2 N(R')_2$ 、 $(CH_2)_0 -_p SO_3 R'$ 、 $(CH_2)_0 -_p C$   
 $(O)R'$ 、 $(CH_2)_0 -_p C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_0 -_p C(O)N(R')_2$   
 、 $(CH_2)_0 -_p OC(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_0 -_p NH-C(O)R'$ 、  
 $(CH_2)_0 -_p N(R')SO_2 R'$ 、 $(CH_2)_0 -_p N(R')C(O)OR'$ 、  
 $(CH_2)_0 -_p N(R')C(O)R'$ 、 $(CH_2)_0 -_p N(R')C(O)N(R')$   
 $_2$ 、または  $(CH_2)_0 -_p C(=NH)N(R')_2$  であり、ここで p は 4 であり、  
 それぞれの  $R'$  は、それぞれの出現時に、独立して、水素、( $C_1 - C_6$ ) -アルキル、  
 ( $C_2 - C_7$ ) -アルケニル、( $C_2 - C_7$ ) -アルキニル、( $C_3 - C_{10}$ ) -シクロ  
 アルキル、( $C_3 - C_{10}$ ) -シクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであ  
 り、ここで、任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケ  
 ニル、アリール、またはヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-$   
 $OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N((C_1 - C_4) \text{ アルキル})$   
 $_2 -$ 、 $-NH(C_1 - C_4) \text{ アルキル}$ 、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル  
 、または  $C_1 - C_6$  ヘテロアルキルから選択された置換基で随意に置換される。

## 【0039】

別の実施形態では、式 (I Ia) の構造を有する式 (I I) の化合物が本明細書に記載  
 される。

## 【0040】

10



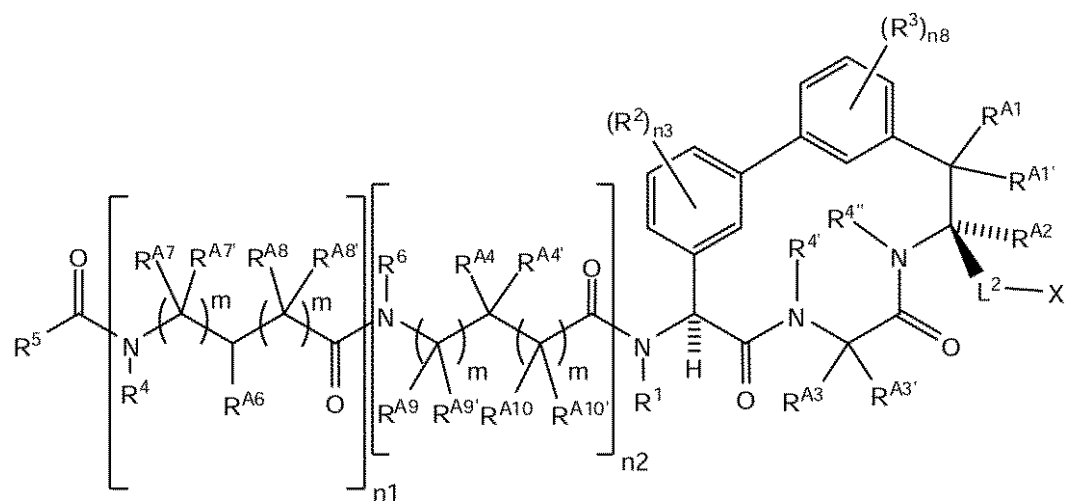
式 (IIa)

20

20

20

20



式 (IIb)

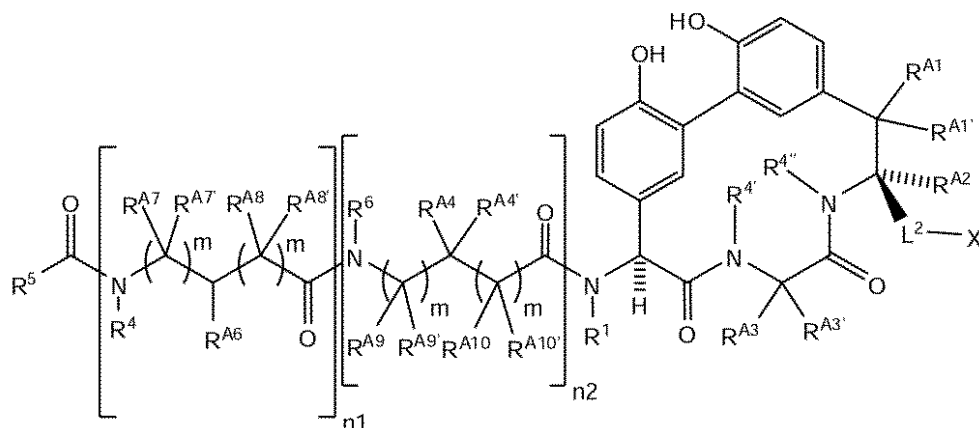
40

40

40



【化 2 8】



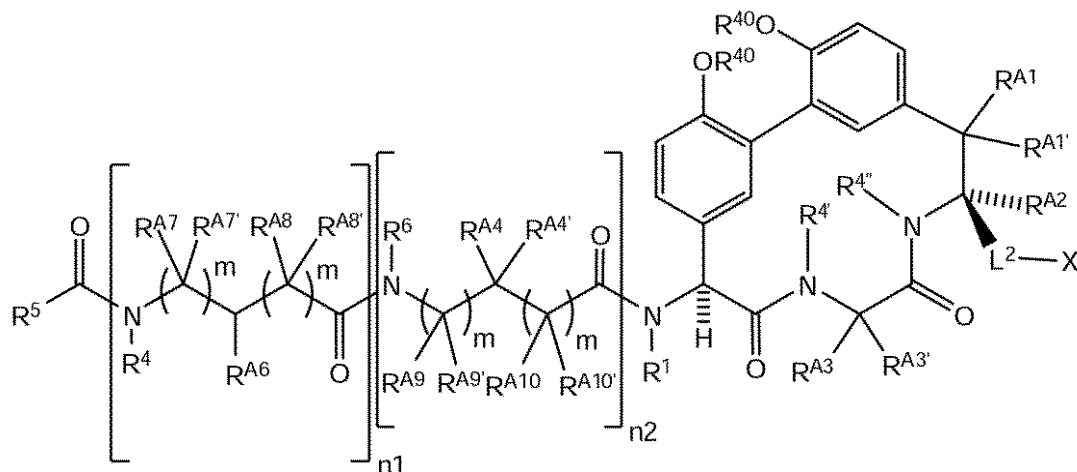
式 (IIc)

【 0 0 4 5 】

別の実施形態では、式 (I I d) の構造を有する式 (I I) の化合物が本明細書に記載される。

【 0 0 4 6 】

【化 2 9】



式 (IId)

【 0 0 4 7 】

いくつかの実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、または (I I d) の化合物であり、 $R^{A1}$ 、 $R^{A1'}$ 、 $R^{A4'}$ 、および  $R^{A4''}$  は H である。さらなる実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、または (I I d) の化合物であり、 $L^2$  は単結合である。さらなる実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、または (I I d) の化合物であり、 $R^1$  は  $CH_3$  である。さらなる実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、または (I I d) の化合物であり、 $L^2$  は単結合であり、 $R^1$  は  $CH_3$  である。さらなる実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、または (I I d) の化合物であり、 $n1$  は 1 であり、 $n2$  は 1 である。さらなる実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、または (I I d) の化合物であり、 $R^{A2}$ 、 $R^{A3}$ 、 $R^{A3'}$ 、 $R^{A4}$ 、 $R^{A4'}$ 、 $R^{A6}$ 、 $R^{A7}$ 、 $R^{A7'}$ 、 $R^{A8}$ 、 $R^{A8'}$ 、 $R^{A9}$ 、 $R^{A9'}$ 、 $R^{A10}$ 、および  $R^{A10'}$  は各々独立して、水素または 1~3 の J で随意に置換された ( $C_1-C_6$ ) アルキルである。さらなる実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、または (I I d) の化合物で

あり、 $R^{A6}$ は水素である。さらなる実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、または(I I d)の化合物であり、 $m$ はそれぞれ0である。別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、または(I I d)の化合物であり、 $n1$ は0であり、 $n2$ は1である。さらなる実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、または(I I d)の化合物であり、 $R^{A2}$ 、 $R^{A3}$ 、 $R^{A3'}$ 、 $R^{A4}$ 、 $R^{A4'}$ 、 $R^{A9}$ 、 $R^{A9'}$ 、 $R^{A10}$ 、および $R^{A10'}$ は各々独立して、水素または1～3のJで随意に置換された( $C_1-C_6$ )アルキルである。さらなる実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、または(I I d)の化合物であり、 $R^4$ は水素である。別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、または(I I d)の化合物であり、 $n1$ は0

10

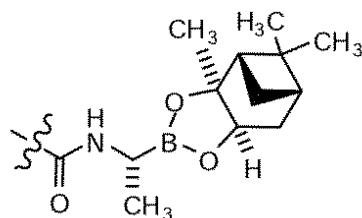
## 【0048】

前述の実施形態の別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、または(I I d)の化合物であり、 $X$ は $CO_2H$ である。前述の実施形態の別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、または(I I d)の化合物であり、 $X$ は $C(=O)NHCH_2B(OH)_2$ である。前述の実施形態の別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、または(I I d)の化合物であり、 $X$ は $C(=O)NHCH(CH_3)B(OH)_2$ である。前述の実施形態の別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、または(I I d)の化合物であり、 $X$ は、

20

## 【0049】

## 【化30】



## 【0050】

30

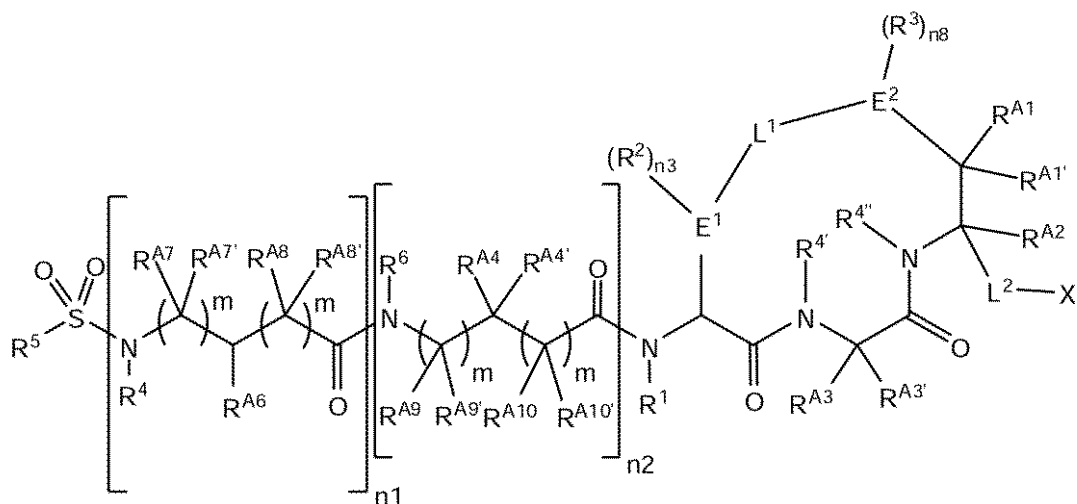
である。

## 【0051】

別の態様では、式(I V)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、

## 【0052】

## 【化 3 1】



10

式 (IV)

式中：

$E^1$  は、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_2 - C_7)$  アルケニル、 $(C_2 - C_7)$  アルキニル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、

20

$E^2$  は、 $(C_2 - C_7)$  アルケニル、 $(C_2 - C_7)$  アルキニル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、

$L^1$  は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2NR^4-$ 、 $-NR^4CH_2-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^4-$ 、または  $OH$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$  アルキルで随意に置換した  $(C_1 - C_4)$  アルキレンであり、

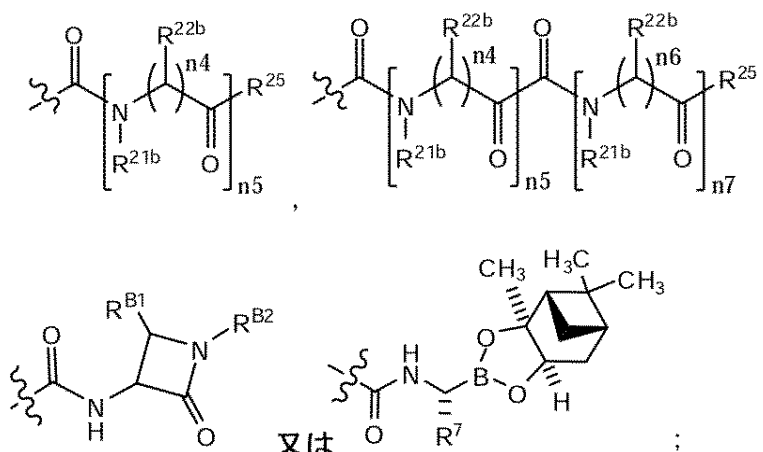
$L^2$  は単結合または随意に置換された  $(C_1 - C_6)$  アルキレンであり、

30

$X$  は、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-C(=O)NHCH_2C(=O)H$ 、 $-CH_2C(=O)H$ 、 $-C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-N(R^4)CH(R^{24})CN$ 、 $-NHCH(R^{24})C(O)CH_3$ 、 $-NHN(R^{24})C(O)CH_3$ 、 $-NHCH(R^{24})CH=CHS(O)_2CH_3$ 、 $-NHCH(R^{24})CH=CHS(O)_2NH_2$ 、

## 【0053】

## 【化 3 2】



40

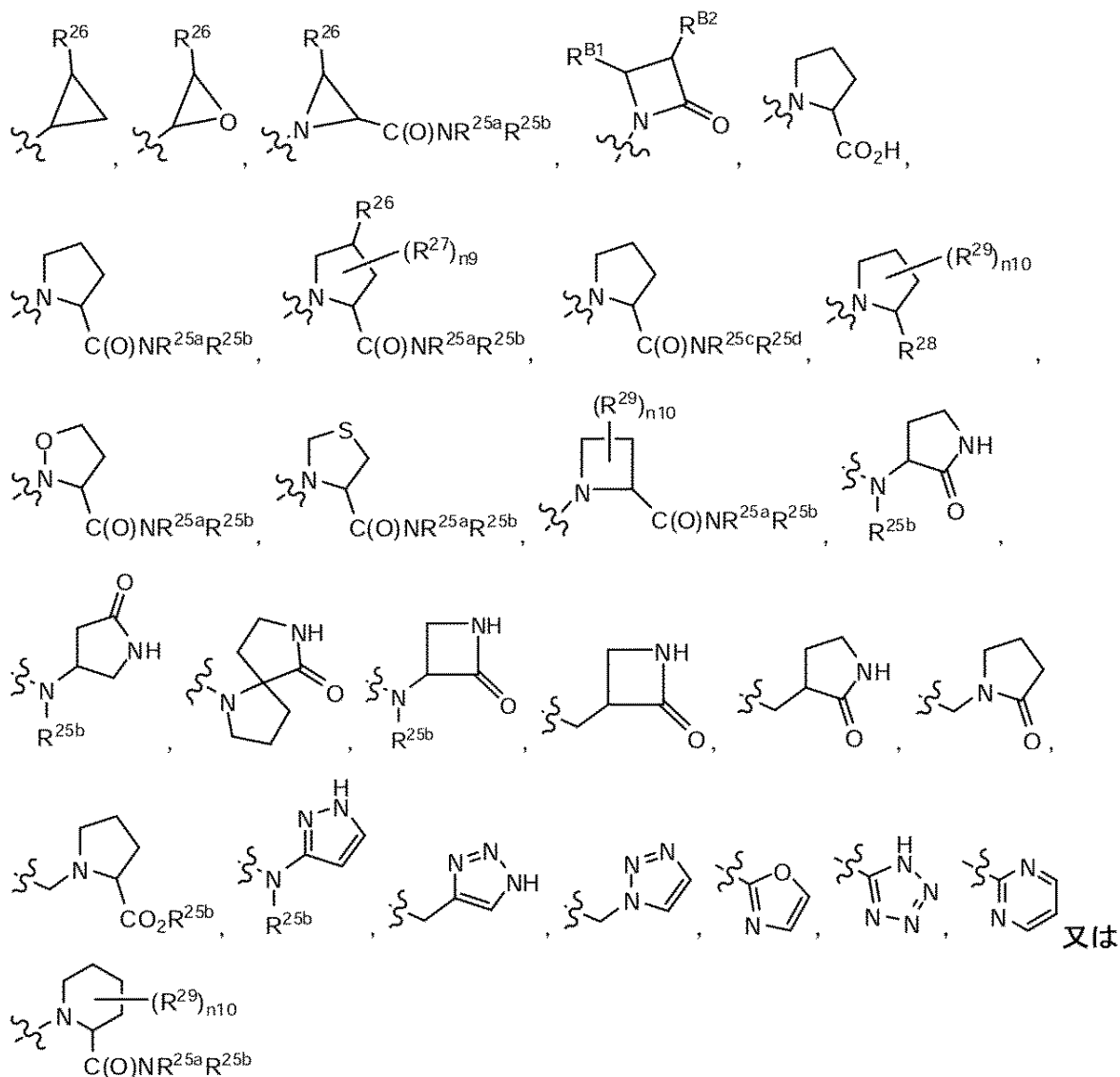
であり、ここで、 $n_4$ 、 $n_5$ 、および  $n_6$  はそれぞれ独立して、1、2、または3であり

50

、 $n_7$ は、0、1、または2であり、 $R^7$ はH、メチル、エチル、または $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、あるいは、 $R^7$ と $R^{B3}$ はホウ素原子と一緒に、5または6員のホウ素含有環を形成し、 $R^{B3}$ と $R^{B4}$ はそれぞれ独立して、H、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ であり、あるいは、 $R^{B3}$ と $R^{B4}$ はホウ素原子と一緒に、随意に置換された5または6員のホウ素含有環を形成し、 $R^{21b}$ と $R^{22b}$ はそれぞれの出現時に、独立して、水素、ヒドロキシ、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3-\text{C}_7)$ シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、または $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1～3のJで随意に置換され、 $R^{24}$ はHまたは $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキルであり、 $R^{25}$ は、H、OH、 $\text{OR}^C$ 、 $\text{NR}^{25a}\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{R}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{26})_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{25b})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{25b})\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CO}_2\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25b})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{26})\text{CO}_2\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{26})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_2(\text{R}^{30})$ 、 $-\text{CH}=\text{CHR}^{30}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHSO}_2\text{R}^{25b}$ 、

【0054】

【化33】



10

20

30

40

50

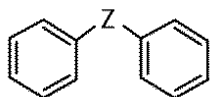
であり、 $R^{B1}$ と $R^{B2}$ が各々独立して、H、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $OR^C$ 、 $C(=O)N(R^C)_2$ 、 $OC(=O)N(R^C)_2$ 、 $C(=O)OR^C$ 、 $OC(=O)OR^C$ 、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $(C_1-C_6)$ アルコキシ、 $(C_1-C_6)$ チオアルコキシ、 $N(R^C)_2$ 、5から7員のヘテロシクリルまたは5から7員のヘテロアリール、あるいは $(C_6-C_{10})$ アリールであり、 $R^C$ は独立して、それぞれの出現時に、Hまたは $(C_1-C_6)$ アルキルであり、 $R^{25a}$ は、H、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $NH_2$ 、 $SO_2(C_1-C_6)$ アルキル、または随意に置換されたアルキルであり、 $R^{25b}$ はそれぞれ独立してH、または随意に置換されたアルキルであり、 $R^{25c}$ はHまたは随意に置換されたアルキルであり、 $R^{25d}$ は $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $NH_2$ であり、 $R^{26}$ はそれぞれ独立してH、ハロ、または $(C_1-C_6)$ アルキルであり、 $R^{27}$ はそれぞれ独立して $-OH$ 、ハロ、 $(C_1-C_6)$ アルキルであり、あるいは、 $R^{26}$ と $R^{27}$ は結合してシクロアルキル環を形成し、 $R^{28}$ はH、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、または $(C_1-C_6)$ アルキルであり、 $R^{29}$ はそれぞれ独立して $-OH$ 、ハロ、または $(C_1-C_6)$ アルキルであり、 $R^{30}$ はヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、 $n_9$ は1、2、または3であり、 $n_{10}$ は0、1、2、3、または4であり、 $R^5$ は、鎖内または鎖の末端に、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、あるいは随意に置換された

10

【0055】

【化34】

20



を随意に含む、約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、Zは単結合、O、S、NH、 $CH_2$ 、または $C\equiv C$ であり、あるいは、 $R^5$ は、鎖内に少なくとも1つの $-O-$ または $-N(R^4)-$ を含む、約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、

各々の $R^2$ と $R^3$ はそれぞれ独立して、ヒドロキシ、ニトロ、ハロ、シアノ、グリコシルオキシ、アミノ、 $(C_1-C_4)$ アルキル、 $OR^{40}$ 、または、式(IV)の化合物を提供するための生理学的な条件下で切断可能な基であり、 $R^2$ または $R^3$ はそれぞれヒドロキシであり、任意の炭素原子はJで随意に置換され、

30

$R^{40}$ はそれぞれ独立して $-(C_1-C_6)$ アルキルまたは $-(C_1-C_6)$ アルキル- $NR^{41}R^{42}$ であり、

$R^{41}$ と $R^{42}$ はそれぞれ水素、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-C(O)(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)N(R^{43})_2$ 、 $-SO_2N(R^{43})_2$ であり、あるいは、 $R^{41}$ と $R^{42}$ とそれらが結合する窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し、

$R^{43}$ はそれぞれ独立して水素または $-(C_1-C_6)$ アルキルであり、

あるいは、2つの $R^{43}$ とそれらが結合する窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し、

40

$n_1$ と $n_2$ は独立して0または1であり、

$n_3$ と $n_8$ は独立して0、1、または2であり、

それぞれのmは独立して0または1であり、

$R^1$ は水素または1-3のJで随意に置換された $(C_1-C_6)$ アルキルであり、あるいは、 $R^1$ は $E^1$ と一緒に環を形成し、

$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、および $R^{4''}$ はそれぞれの出現時に、独立して、水素、または、1-3のJで随意に置換された $(C_1-C_6)$ アルキルであり、

$R^6$ は、水素、または1-3のJで随意に置換された $(C_1-C_6)$ アルキルであり、あるいは、 $R^6$ は $R^{A4}$ と一緒に環を形成し、

50

$R^{A1}$ 、 $R^{A1'}$ 、 $R^{A2}$ 、 $R^{A3}$ 、 $R^{A3'}$ 、 $R^{A4}$ 、 $R^{A4'}$ 、 $R^{A7}$ 、 $R^{A7'}$ 、 $R^{A8}$ 、 $R^{A8'}$ 、 $R^{A9}$ 、 $R^{A9'}$ 、 $R^{A10}$ 、および $R^{A10'}$ は、それぞれの出現時に、独立して、水素、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_3-C_7)$ シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、または $(C_6-C_{10})$ アリールであり、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1～3のJで随意に置換され、

$R^{A6}$ はH、アミノ、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_3-C_7)$ シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、または $(C_6-C_{10})$ アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは1～3のJで随意に置換され、

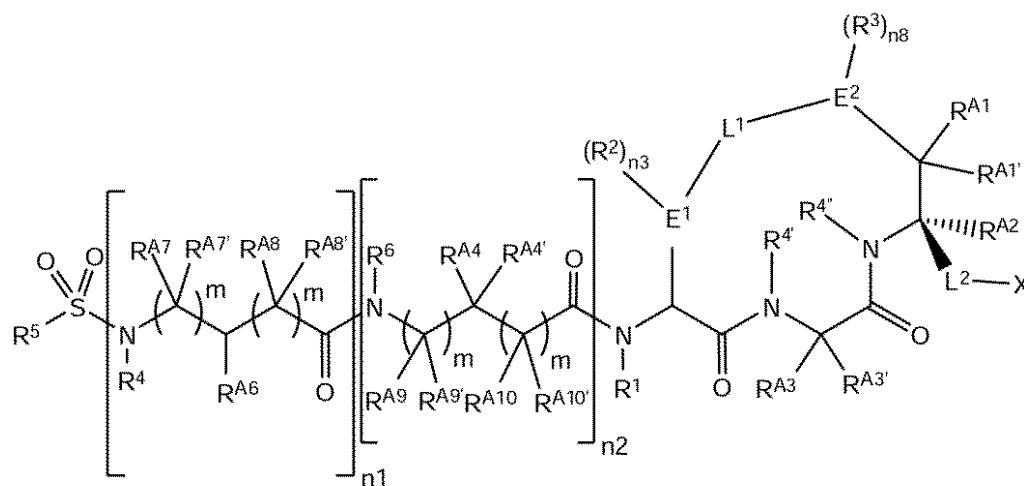
Jはそれぞれ独立してハロゲン、 $R'$ 、 $OR'$ 、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $(CH_2)_0-pN(R')_2$ 、 $(CH_2)_0-pSR'$ 、 $(CH_2)_0-pS(O)_2R'$ 、 $(CH_2)_0-pS(O)_2N(R')_2$ 、 $(CH_2)_0-pSO_3R'$ 、 $(CH_2)_0-pC(O)R'$ 、 $(CH_2)_0-pC(O)OR'$ 、 $(CH_2)_0-pC(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_0-pOC(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_0-pNH-C(O)R'$ 、 $(CH_2)_0-pN(R')SO_2R'$ 、 $(CH_2)_0-pN(R')C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_0-pN(R')C(O)R'$ 、 $(CH_2)_0-pN(R')C(O)N(R')_2$ 、または $(CH_2)_0-pC(=NH)N(R')_2$ であり、ここでpは4であり、それぞれの $R'$ は、それぞれの出現時に、独立して、水素、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_2-C_7)$ アルケニル、 $(C_2-C_7)$ アルキニル、 $(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_3-C_{10})$ シクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N((C_1-C_4)アルキル)_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)アルキル$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_3-C_8$ シクロアルキル、または $C_1-C_6$ ヘテロアルキルから選択された置換基で随意に置換される。

【0056】

別の実施形態では、式(IVa)の構造を有する式(IV)の化合物が本明細書で提供される。

【0057】

【化35】



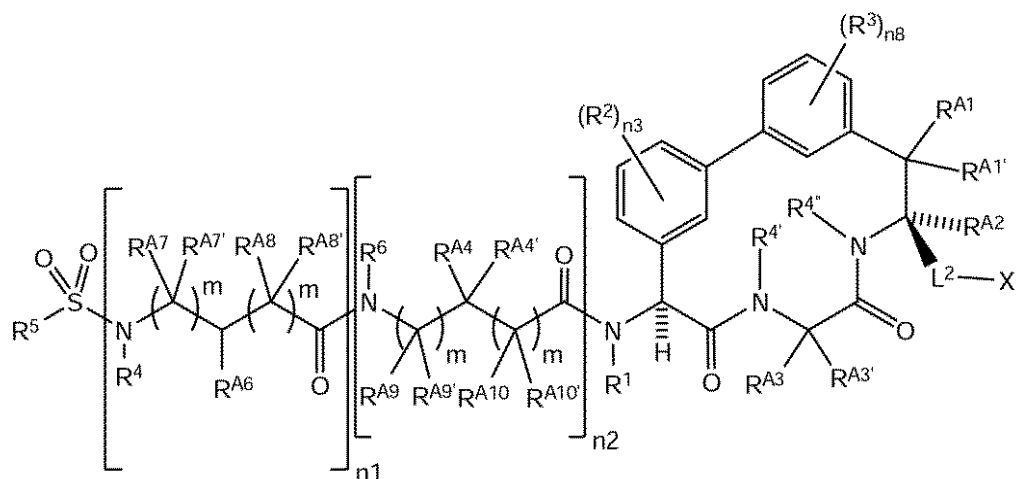
式(IVa).

【0058】

別の実施形態では、式(IVb)の構造を有する式(IV)の化合物が本明細書で提供される。

【0059】

【化 3 6】



10

式 (IVb).

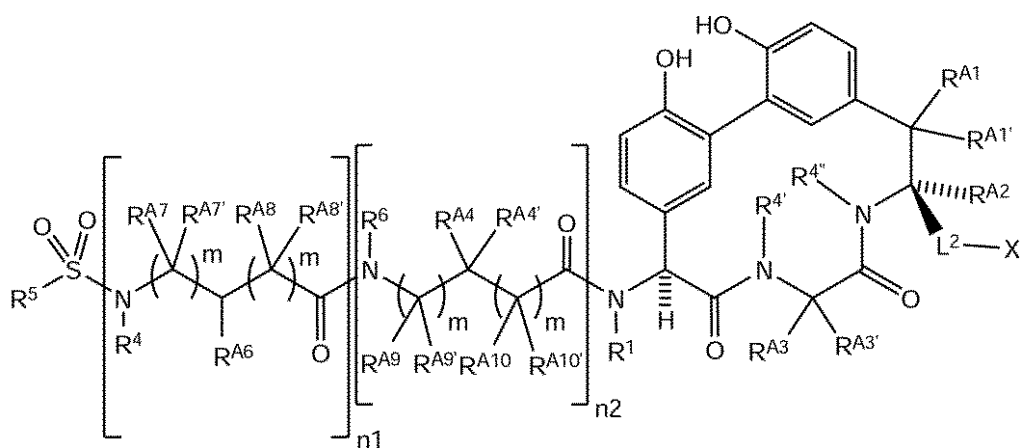
【0060】

別の実施形態では、式 (IVc) の構造を有する式 (IV) の化合物が本明細書で提供される。

【0061】

20

【化 3 7】



30

式 (IVc).

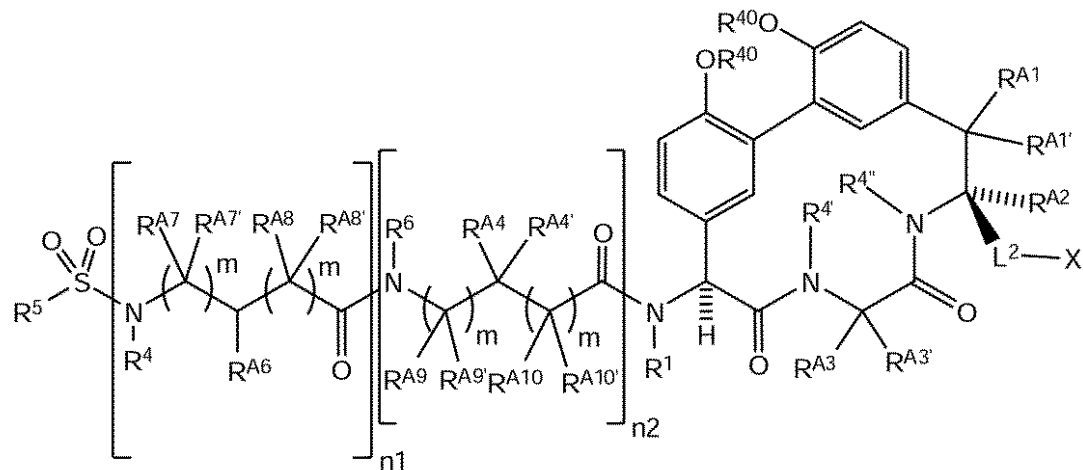
【0062】

別の実施形態では、式 (IVd) の構造を有する式 (IV) の化合物が本明細書で提供される。

【0063】

40

【化 3 8】



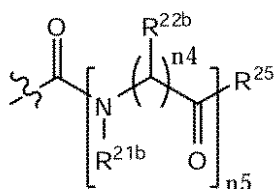
式 (IVd).

【0064】

いくつかの実施形態において、式 (IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、または (IVd) の化合物であり、 $R^{A1}$ 、 $R^{A1'}$ 、 $R^{4'}$ 、および  $R^{4''}$  は H である。さらなる実施形態において、式 (IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、または (IVd) の化合物であり、 $L^2$  は単結合である。さらなる実施形態において、式 (IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、または (IVd) の化合物であり、 $R^1$  は  $CH_3$  である。さらなる実施形態において、式 (IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、または (IVd) の化合物であり、 $L^2$  は単結合であり、 $R^1$  は  $CH_3$  である。別の実施形態において、式 (IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、または (IVd) の化合物であり、 $n1$  は 0 であり、 $n2$  は 1 である。さらなる実施形態において、式 (IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、または (IVd) の化合物であり、 $R^{A2}$ 、 $R^{A3}$ 、 $R^{A3'}$ 、 $R^{A4}$ 、 $R^{A4'}$ 、 $R^{A9}$ 、 $R^{A9'}$ 、 $R^{A10}$ 、および  $R^{A10'}$  は各々独立して、水素または 1~3 の J で随意に置換された ( $C_1-C_6$ ) アルキルである。前述の実施形態の別の実施形態において、式 (IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、または (IVd) の化合物であり、X は、

【0065】

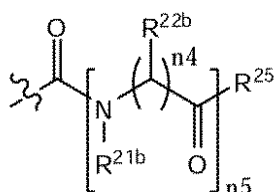
【化 3 9】



であり、 $R^{25}$  は  $-CH_3$  である。前述の実施形態の別の実施形態において、式 (IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、または (IVd) の化合物であり、X は、

【0066】

【化 4 0】

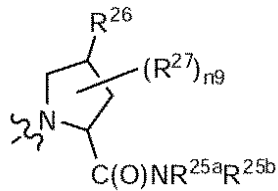


であり、 $R^{25}$  は、



【0067】

【化41】

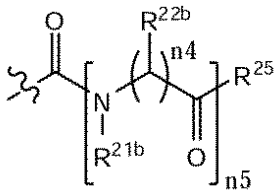


である。前述の実施形態の別の実施形態において、式 (I V)、(I V a)、(I V b)、(I V c)、または (I V d) の化合物であり、X は、

10

【0068】

【化42】

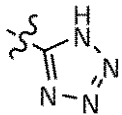


であり、 $R^{25}$  は、

【0069】

【化43】

20

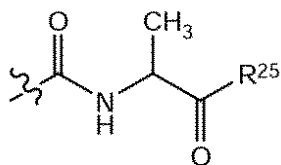


である。前述の実施形態の別の実施形態において、式 (I V)、(I V a)、(I V b)、(I V c)、または (I V d) の化合物であり、X は、

【0070】

【化44】

30



である。

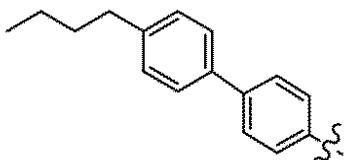
【0071】

前述の実施形態の別の実施形態において、式 (I V)、(I V a)、(I V b)、(I V c)、または (I V d) の化合物であり、 $R^5$  は、

40

【0072】

【化45】



である。

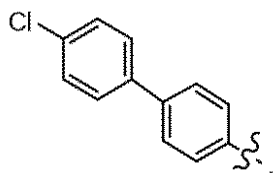
前述の実施形態の別の実施形態において、式 (I V)、(I V a)、(I V b)、(I V

50

c)、または(IVd)の化合物であり、R<sup>5</sup>は、

【0073】

【化46】



である。

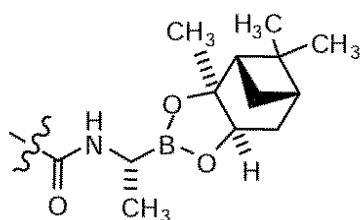
10

【0074】

前述の実施形態の別の実施形態において、式(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、または(IVd)の化合物であり、XはCO<sub>2</sub>Hである。前述の実施形態の別の実施形態において、式(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、または(IVd)の化合物であり、XはC(=O)NHCH(CH<sub>3</sub>)B(OH)<sub>2</sub>である。前述の実施形態の別の実施形態において、式(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、または(IVd)の化合物であり、Xは、

【0075】

【化47】



20

である。

【0076】

前述の実施形態の別の実施形態において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、または(IVd)の化合物であり、mはそれぞれ0である。前述の実施形態の別の実施形態において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、または(IVd)の化合物であり、R<sup>A4</sup>は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>であり、R<sup>A4'</sup>はHである。前述の実施形態の別の実施形態において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、または(IVd)の化合物であり、R<sup>5</sup>は、鎖内に少なくとも1つの-N(R<sup>4</sup>)-を含む、約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖である。前述の実施形態の別の実施形態において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、または(IVd)の化合物であり、R<sup>5</sup>は、鎖内に少なくとも1つの-N(H)-を含む、約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖である。前述の実施形態の別の実施形態において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、または(IVd)の化合物であり、R<sup>5</sup>は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(H)(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>3</sub>である。

30

40

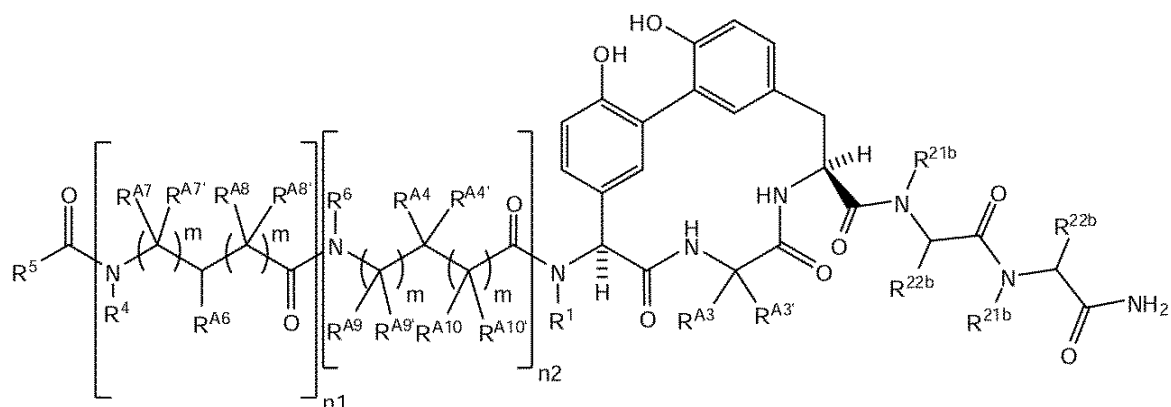
【0077】

別の態様では、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、

50

【0078】

【化48】



10

式(III)

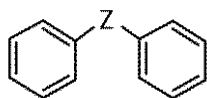
式中、

$R^5$  はアリール、ヘテロアリール、または約 1-22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、ここで、 $R^5$  は、それが直接あるいは O または  $NR^4$  を介して結合しているカルボニル炭素に結合することで、アミド、カルバメート、または尿素結合をそれぞれ提供し、鎖内にまたは鎖の末端で、随意に随意されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換された

20

【0079】

【化49】



を含み、ここで、Z は単結合、O、S、NH、 $CH_2$ 、または  $C \equiv C$  であり、

$n_1$  と  $n_2$  は独立して 0 または 1 であり、

30

それぞれの  $m$  は独立して 0 または 1 であり、

$R^1$  は水素または 1-3 の J で随意に置換された ( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、

$R^4$  はそれぞれ独立して、水素または 1-3 の J で随意に置換された ( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、

$R^6$  は、水素、または 1-3 の J で随意に置換された ( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、

あるいは、 $R^6$  は  $R^{A4}$  と一緒に環を形成し、

$R^{A3}$ 、 $R^{A3'}$ 、 $R^{A4}$ 、 $R^{A4'}$ 、 $R^{A7}$ 、 $R^{A7'}$ 、 $R^{A8}$ 、 $R^{A8'}$ 、 $R^{A9}$ 、

$R^{A9'}$ 、 $R^{A10}$ 、および  $R^{A10'}$  は、それぞれの出現時に、独立して、水素、( $C_1-C_6$ )

アルキル、( $C_3-C_7$ ) シクロアルキル、5 から 7 員のヘテロアリール、5 から 7 員のヘテロシクリル、または ( $C_6-C_{10}$ ) アリールであり、任意のアルキル、

40

シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1-3 の J で随意に置換され、

$R^{A6}$  は H、アミノ、( $C_1-C_6$ ) アルキル、( $C_3-C_7$ ) シクロアルキル、5 から 7 員のヘテロアリール、5 から 7 員のヘテロシクリル、または ( $C_6-C_{10}$ ) アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは 1-3 の J で随意に置換され、

$R^{21b}$  と  $R^{22b}$  はそれぞれの出現時に、独立して、水素、ヒドロキシ、( $C_1-C_6$ ) アルキル、( $C_3-C_7$ ) シクロアルキル、5 から 7 員のヘテロアリール、5 から 7 員のヘテロシクリル、または ( $C_6-C_{10}$ ) アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1-3 の J で随

50

意に置換され、

Jはそれぞれ独立してハロゲン、 $R'$ 、 $OR'$ 、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $(CH_2)_0 - p N(R')_2$ 、 $(CH_2)_0 - p SR'$ 、 $(CH_2)_0 - p S(O)_2 R'$ 、 $(CH_2)_0 - p S(O)_2 N(R')_2$ 、 $(CH_2)_0 - p SO_3 R'$ 、 $(CH_2)_0 - p C(O)R'$ 、 $(CH_2)_0 - p C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_0 - p C(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_0 - p OC(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_0 - p NH-C(O)R'$ 、 $(CH_2)_0 - p N(R')SO_2 R'$ 、 $(CH_2)_0 - p N(R')C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_0 - p N(R')C(O)R'$ 、 $(CH_2)_0 - p N(R')C(O)N(R')_2$ 、または $(CH_2)_0 - p C(=NH)N(R')_2$ であり、ここでpは4であり、それぞれの $R'$ は、それぞれの出現時に、独立して、水素、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $(C_2 - C_7)$ -アルケニル、 $(C_2 - C_7)$ -アルキニル、 $(C_3 - C_{10})$ -シクロアルキル、 $(C_3 - C_{10})$ -シクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N((C_1 - C_4) \text{アルキル})_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4) \text{アルキル}$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、または $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルから選択された置換基で随意に置換される。

10

#### 【0080】

別の態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、または(IV)の化合物の水和物または代謝産物である。

20

#### 【0081】

別の態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、または(IVc)の化合物、およびその薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物である。

#### 【0082】

別の態様において、患者の細菌感染症の処置のための薬物の調製のための式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、または(IVc)の化合物、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である。

30

#### 【0083】

別の実施形態において、哺乳動物の細菌感染症を処置する方法であって、哺乳動物に有益な効果をもたらすのに十分な頻度と期間、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、または(IVc)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩またはプロドラッグを哺乳動物に投与する工程を含む、方法である。別の実施形態において、細菌感染症は、*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*, *Mo*

40

50

*rganella 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 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*, or *Staphylococcus saccharolyticus*を含む感染である。

#### 【0084】

別の実施形態では、細菌感染症はグラム陰性細菌を含む感染である。別の実施形態において、投与する工程は局所投与を含む。

#### 【0085】

さらなる実施形態では、哺乳動物に第2の治療剤を投与する工程を含む、こうした処置を必要とする哺乳動物を処置する方法がある。別の実施形態において、第2の治療薬はSpsB阻害剤ではない。別の実施形態において、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-ラクタム系抗生物質、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 ( f l u o r a m p h e n i c o l ) 、コリスチン、ムピロシン、バシトラシン、ダブトマイシン、またはリネゾリドである。別の実施形態において、第2の治療薬はβ-ラクタム系抗生物質である。別の実施形態では、β-ラクタム系抗生物質はペニシリン、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。別の実施形態では、β-ラクタム系抗生物質は、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、セフトロリン、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。さらなる実施形態はβ-ラクタマーゼ阻害剤を投与する工程を含む。

10

#### 【0086】

＜参照による組み込み＞

本明細書に記載されるすべての特許公開、特許、および特許出願は、あたかもそれぞれの特許公開、特許、および特許出願が参照により具体的かつ個別に組み込まれる程度には参照によって本明細書に組み込まれる。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0087】

20

【図1】化合物(155)とイミペネムの分画阻害剤濃度(FIC)のアイソボログラムを描く。

【図2】時間-殺菌(time-kill)アッセイにおける化合物(155)の結果を示す。

【図3】好中球減少性の大腿感染モデルにおける化合物(115)、イミペネム、および化合物(115)とイミペネムの組み合わせの有効性を示す。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0088】

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。

30

#### 【0089】

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考慮に入れる。

#### 【0090】

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。

#### 【0091】

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。

#### 【0092】

40

本明細書で使用されるように、「個体」(処置の被験体のように)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。

#### 【0093】

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が関与する生化学的メカニズムである役割を果たしており、ゆえに酵素に作用することで治療上有益な効果を達成することができるような疾患または疾病を指すために用いられる。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。

50

## 【0094】

「有効な量」との表現は、障害に苦しむ個体に対する治療について述べるために使用されるとき、個人の組織でS P a s eを阻害するかそれ以外の方法で作用するのに効果的な本明細書に記載される化合物の量を指し、障害に関与するS P a s eは活性であり、こうした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。

## 【0095】

「実質的に」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、成分が「実質的にない」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影響を受けないような痕跡量を含んでいるか、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。

10

## 【0096】

本明細書に記載される意味の範囲内での「処置すること」または「処置」は、障害または疾患に関連する症状の緩和、こうした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回避または予防、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。

20

## 【0097】

「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。

## 【0098】

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、ある配置は、置換基が、指定された置換基に近接する基が化学的に実行可能な結合配置で互いに直線的に結合する「単結合」であるときを指す。

30

## 【0099】

特定の立体化学形態または異性体形態が特別に指示されていない限り、ある構造のすべてのキラル形態、ジアステレオマー形態、ラセミ体の形態を意図する。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、記述から明らかのように、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。

40

## 【0100】

自然界における原子の天然のアイソトープ分布とは異なる分子中の1つ以上の原子のアイソトープの形態を包含することは、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 ( $^1\text{H}$ )、ジューテリウム ( $^2\text{H}$ )、トリチウム ( $^3\text{H}$ ) 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、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、または $^{14}\text{C}$ 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

50

またはそのセットは、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{14}\text{N}$ 、または $^{15}\text{N}$ 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 $^{14}\text{C}$ 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 $^{14}\text{N}$ および $^{15}\text{N}$ 、 $^{32}\text{S}$ および $^{34}\text{S}$ 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のように、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、 $^{14}\text{C}$ および $^3\text{H}$ 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、 $^{14}\text{C}$ および $^3\text{H}$ 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。

#### 【0101】

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することを目的とし、かつアミンを露出させるために後に除去可能な基を指す。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)でも開示されている。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、 $\alpha$ -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-ピフェニル)-1-メチルエトキシカルボニル、 $\alpha$ ,  $\alpha$ -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、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他同種などのアルコキシ-またはアリーロキシ-カルボニル基（保護アミンとともにウレタンを形成する）；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ールキル基；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 (dithiosuccinimide) 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

10

20

30

40

50



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。

#### 【0102】

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基を保護することを目的とし、かつアミンを露出させるために後に除去可能な基を指す。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) 10  
9)に開示されている。ヒドロキシル保護基は、ホルミル、アセチル、プロビオニル、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、 $\alpha$ -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*-ビフェニルイル)-1-メチルエトキシカルボニル、 $\alpha$ ,  $\alpha$ -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、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、およびその他同種などのアシルオキシ基（保護アミンとともにウレタンを形成する）；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。

#### 【0103】

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）原子に結合可能な置換基の非限定的な例としては、F、Cl、Br、I、OR'、OC(O)N(R')<sub>2</sub>、CN、NO、NO<sub>2</sub>、ONNO<sub>2</sub>、アジド、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、R'、O（オキソ）、S（チオ）、C(O)、S(O)、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、N(R')<sub>2</sub>、SR'、SOR'、SO<sub>2</sub>R'、SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>R'、C(O)R'、C(O)C(O)R'、C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R'、C(S)R'、C(O)OR'、OC(O)R'、C(O)N(R')<sub>2</sub>、OC(O)N(R' 40  
50

' )<sub>2</sub>、C ( S ) N ( R ' )<sub>2</sub>、( C H<sub>2</sub> )<sub>0-2</sub> N ( R ' ) C ( O ) R '、( C H<sub>2</sub> )<sub>0-2</sub> N ( R ' ) N ( R ' )<sub>2</sub>、N ( R ' ) N ( R ' ) C ( O ) R '、N ( R ' ) N ( R ' ) C ( O ) O R '、N ( R ' ) N ( R ' ) C O N ( R ' )<sub>2</sub>、N ( R ' ) S O<sub>2</sub> R '、N ( R ' ) S O<sub>2</sub> N ( R ' )<sub>2</sub>、N ( R ' ) C ( O ) O R '、N ( R ' ) C ( O ) R '、N ( R ' ) C ( S ) R '、N ( R ' ) C ( O ) N ( R ' )<sub>2</sub>、N ( R ' ) C ( S ) N ( R ' )<sub>2</sub>、N ( C O R ' ) C O R '、N ( O R ' ) R '、C ( = N H ) N ( R ' )<sub>2</sub>、C ( O ) N ( O R ' ) R '、または C ( = N O R ' ) R ' を含み、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。

#### 【0104】

置換基が例えば F または Cl のように一価である場合、置換基は単結合によって置換している原子に結合する。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「C O」、「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 ( = N R ) 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。

#### 【0105】

代替的に、O、S、C ( O )、S ( O )、または S ( O ) 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接続可能である。例えば、二価の置換基である O は、エポキシド基を提供するために 2 つの隣接する炭素原子のそれぞれに結合可能であるか、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 ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> または ( C R ' )<sub>2</sub> 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。

#### 【0106】

C ( O ) と S ( O )<sub>2</sub> 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可能である。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 )<sub>2</sub> 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 )<sub>2</sub> 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。

#### 【0107】

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基は、水素原子との 1 つ以上の結合が、炭素原子との、または、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、およびウレア基中の酸素；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。

#### 【0108】

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基などの置換された環基は、水素原子との結合が炭素原子との結合と取り替えられる環および縮合環系を含んでいる。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。

## 【0109】

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、これは非環基で、または、他の環系で、またはその両方で置換することができ、これは完全飽和であり、部分飽和であり、完全に不飽和であり、または芳香族であり得、環系が2を超える環を含むとき、環を縮合、架橋、またはスピロ環であり得る。「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。

## 【0110】

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。

10

## 【0111】

本明細書に記載される化合物内で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。

20

## 【0112】

繰り返し使用できる置換基は本開示された主題の目的となる態様である。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。

## 【0113】

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、または実施形態によっては1～8つの炭素原子を有する、直鎖と分枝鎖のアルキル基と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、tert-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(antteisalkyl)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。ある基がある部分を「鎖の内部または鎖の終端に随意に含む」アルキル鎖であるという本明細書の記載では、例えば、この用語は、当該部分をアルキル鎖の2つのサブユニット間で部分を配置することができ、または鎖の置換されていない末端に配置することができ、または鎖と鎖の付着点との間、例えば、カルボニル、NR、あるいはO基に配置することができることを示している。例えば、アルキルベンゾイル基は、上記の記載に一致するアルキルとカルボニルの間に配置されたフェニル基を含むアルキル鎖であり、N-アルキルフェニルカルボキサミド(alkylphenylcarboxamid)は、上記の記載内に出てくるアルキルとアミノカルボニル基の間で配されたフェニル基を含むアルキル鎖である。

30

40

## 【0114】

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、

50

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つ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する。

【0115】

用語「カルボニル」はC=Oを意味する。

【0116】

用語「カルボキシ」と「ヒドロキシカルボニル」はCOOHを意味する。

【0117】

シクロアルキル基は、限定されないが、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、およびシクロオクチル基などの環状のアルキル基である。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 (decallyl) 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、環状のアルケニル基を意味する。

【0118】

「炭素環の」、「カルボシクリル」、および「炭素環式 (carbocycle)」との用語は、環の原子が炭素である環構造を示し、例えば、シクロアルキル基またはアリール基である。いくつかの実施形態において、炭素環は3から8の員環を有するが、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。

【0119】

(シクロアルキル) アルキル基は、シクロアルキルアルキルとも表示され、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と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。

【0120】

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以外は、上に定義されるような直鎖または分枝鎖と環状のアルキル基を含む。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、 $\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、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。

【0121】

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んでいる。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の員環を有し得るが、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。

10

## 【0122】

(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と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。

## 【0123】

アルキニル基としては、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以外は、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、 $-C \equiv CH$ 、 $-C \equiv C(CH_3)$ 、 $-C \equiv C(CH_2CH_3)$ 、 $CH_2C \equiv CH$ 、 $CH_2C \equiv C(CH_3)$ 、および  $CH_2C \equiv C(CH_2CH_3)$  が挙げられる。

20

## 【0124】

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せられると、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。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： $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2-S(=O)-CH_3$ 、および  $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_3$ 。最大で2つのヘテロ原子、例えば、 $-CH_2-NH-OCH_3$ 、または  $-CH_2-CH_2-S-S-CH_3$  が連続することもある。

30

## 【0125】

「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。

## 【0126】

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せられると、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、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-CH=CH-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、 $-CH=CH-N(CH_3)CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-SH$ 、および  $-CH=CH-O-CH_2CH_2-O-CH_3$  が挙げられる。

40

## 【0127】

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 (fluor

50

enyl)、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。

#### 【0128】

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と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-エチルー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。

#### 【0129】

ヘテロシクリル基または用語「ヘテロシクリル」は、3つ以上の員環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の員環を含んでいるが、他のこうした基は約3乃至15の員環を有している。C<sub>2</sub>-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<sub>4</sub>-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、ジオキサニル環とベンズジオキサニル環系(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、キノクリジニル(quinclidyl)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。

#### 【0130】

ヘテロアリール基は、5つ以上の員環を含む芳香族環化合物であり、その1つ以上が、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の員環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<sub>2</sub>-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

10

20

30

40

50

ロ原子を含む6環であり得る。同様に、C<sub>4</sub>-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。

### 【0131】

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、ピフェニル、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、イソインダニル、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）、ベンゾキサゾリル（

10

20

30

40

50

1-ベンゾキサゾリル、2-ベンゾキサゾリル)、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。

10

**【0132】**

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と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。

**【0133】**

20

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と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。

**【0134】**

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、アルキル基と結合した酸素原子を指す。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の結合を含むことができ、さらに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。

30

**【0135】**

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した、あらかじめ定義されたアルキル基を指す。

**【0136】**

40

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したグリコシドを指す。

**【0137】**

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。

**【0138】**

用語「ハロ」または「ハロゲン」または「ハロゲン化物」は、それ自体で、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、またはヨウ素原子、好ましくは、フッ素、塩素、または臭素を意味する。

50



## 【0139】

「ハロアルキル」基は、モノーハロアルキル基、すべてのハロ原子が同じであるか異なり得るポリーハロアルキル基、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ー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romo-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。

## 【0140】

「ハロアルコキシ」基はモノーハロアルコキシ基、すべてのハロ原子が同じであるか異なり得るポリーハロアルコキシ基、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ー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romo-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。

## 【0141】

用語「 $(C_x - C_y)$  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。

## 【0142】

用語「 $(C_x - C_y)$  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。

## 【0143】

「アリールオキシ」と「アリールアルコキシ」との用語はそれぞれ、酸素原子に結合したアリール基とアルキル部分で酸素原子に結合し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。

## 【0144】

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する。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。

## 【0145】

用語「アミン」は、例えば、式  $N(\text{基})_3$  を有する、一級、二級、三級のアミンを含み、基はそれぞれ独立してHまたは非Hであり得、例えば、アルキル、アリールなどである。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

10

20

30

40

50

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 $R_2NH$ ；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 $R_3N$ 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。

**【0146】**

「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。

10

**【0147】**

「アンモニウム」イオンは置換されていない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、任意のプロトン化されたまたは四級化されたアミンも含む。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。

**【0148】**

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。

20

**【0149】**

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( $N_3^-$ )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 $ONNO_2$ 基を指す。

**【0150】**

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。

30

**【0151】**

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、 $-SO_2NR_2$ 基と $-NRSO_2R$ 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( $-SO_2NH_2$ )が挙げられる。式 $-S(O)(NR)-$ によって表わ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。

**【0152】**

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。

40

**【0153】**

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。

**【0154】**

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り環を形成する化合物を指す。

**【0155】**

用語「ボロン酸エステル」は、ボロン酸のエステル、例えば、 $-B(OR^B)(OR$

50

B<sup>4</sup>)を指し、R<sup>B3</sup>とR<sup>B4</sup>の少なくとも1つが水素ではない。

#### 【0156】

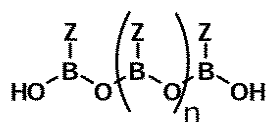
用語「ボロン酸」は $\text{—B(OH)}_2$ を含む化合物を指す。いくつかの実施形態では、ボロン酸化合物は、ボロン酸部分の脱水によってオリゴマー無水物を形成することができる。

#### 【0157】

用語「ボロン酸無水物」は、1つ以上の水分子が失われた、ボロン酸化合物の2つ以上の分子の組み合わせによって形成された化合物を指す。ボロン酸無水物化合物は、水と混じり合うと、遊離ボロン酸化合物を放出するために水和される。様々な実施形態では、ボロン酸無水物は、2つ、3つ、または4つ以上のボロン酸単位を含むことができ、かつ環状または直線状の構造を有し得る。式YYのペプチドボロン酸化合物のオリゴマーボロン酸無水物の非限定的な例が下のよう

#### 【0158】

#### 【化50】



YY

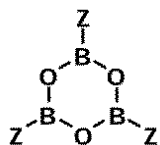
nは、0～約10までの整数、好ましくは、0、1、2、3、または4であり、Zは、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、または(IV)の大環状化合物である。

#### 【0159】

いくつかの実施形態では、ボロン酸無水物化合物は、式XXの環状の三量体(「ボロキシ」)を含み、

#### 【0160】

#### 【化51】



XX

Zは、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、または(IV)の大環状化合物である。

#### 【0161】

「塩」は、当業者に周知のように、対イオンと結合し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んでいる。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、 $\text{NH}_4^+$ 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ニ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。

#### 【0162】

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、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクトール酸、およびガラクトン酸を含む、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。

#### 【0163】

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ナ酸塩が挙げられる。薬学的に許容されない塩は一般には薬物としては有用ではないが、このような塩は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、または (IV) の化合物の合成時、例えば、再結晶化による精製時の中間体としては有用なこともある。こうした塩はすべて、例えば、適切な酸または塩基を式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、または (IV) の化合物と反応することにより、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、または (IV) の対応する化合物からの従来の手段によって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。

#### 【0164】

「水和物」は水分子を含む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。

#### 【0165】

「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「アルコール」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。

#### 【0166】

「プロドラッグ」は、当業者に周知のように、患者に投与することができる物質であり、物質は医薬品活性成分に対する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。

10

#### 【0167】

加えて、本開示の特徴また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、当業者は本記載の化合物がマーカッシュグループ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に気付くであろう。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。

20

#### 【0168】

必ず整数である変数の値（例えば、アルキル基中の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と4の間、つまり、0、1、2、3、または4を含む任意の整数であり得るということである。

#### 【0169】

様々な実施形態では、革新的な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、上記の列挙された実施形態の組み合わせおよび／またはサブ組み合わせのいずれかの任意の1つであり得る。

30

#### 【0170】

様々な実施形態において、実施例のいずれかで示される化合物、または典型的な化合物中の化合物が提供される。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。

#### 【0171】

本開示は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、または(IV)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)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、または(IV)の化合物、あるいは式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、または(IV)の化合物の混合物の調製を指し、単離した化合物は、使用される試薬、および／または化合物の合成で形成された副産物から単離されている。「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)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、または(IV)の化合物、あるいは式(I)、(Ia)、(Ib)、

40

50

(I c)、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I I)、または(I V)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の式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I I)、または(I V)の指名された化合物または化合物の混合物を含んでいる。好ましくは、調製は、全重量の少なくとも50重量パーセント、より好ましくは、全重量の少なくとも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重量パーセントの指定された化合物または化合物の混合物を含んでいる。

#### 【0172】

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を含むクロマトグラフィー、あるいはHPLCなどの標準的な技術によって精製されてもよい。

#### 【0173】

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

本開示内では、式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I I)、または(I V)の化合物、あるいはその塩は互変異性の現象を呈することがあり、それによって、2つの化合物は、共有結合を形成する2つの原子間の水素原子の交換により容易な相互転換ができるということが理解されよう。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つだけを表わすことができ、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。

#### 【0174】

##### 【化52】

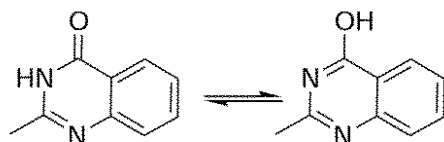


#### 【0175】

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る場合がある。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：

#### 【0176】

##### 【化53】



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。

## 【0177】

## 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。

## 【0178】

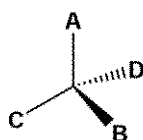
キラル中心の存在に起因する異性体は、「エナンチオマー」と呼ばれる1対の重ねることができない異性体を含む。純粋な化合物の単一のエナンチオマーは光学活性である、つまり、それらは、飛行機偏光の飛行機を回転させることができる。単一のエナンチオマーはCahn-Ingold-Prelog系に従って示される。置換基の優先度は原子量に基づいてランク付けされ、系統的の順序によって決定される高い原子量は優先度が高い。いったん4つの基の優先度順位が決定されると、最低順位の基が見る人から離れて示されるように分子は方向づけられる。その後、下降順位順の他の基が右回りに進む場合、分子は(R)と示され、下降順位順の他の基が左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

10

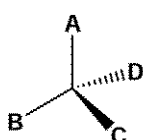
## 【0179】

## 【化54】

20



(R) 配置



(S) 配置

## 【0180】

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。

30

## 【0181】

「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。

## 【0182】

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る化合物のラセミ混合物またはそのキラル中間体は、カラムのDAICEL（登録商標）CHIRALPAK（登録商標）ファミリーのシリーズのメンバー（Daicel Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan）のような適切なキラルのカラムを使用するHPLCによって99%重量%の純粋な光学異性体へ分離される。カラムはメーカーの指示によって操作される。

40

## 【0183】

## 回転異性

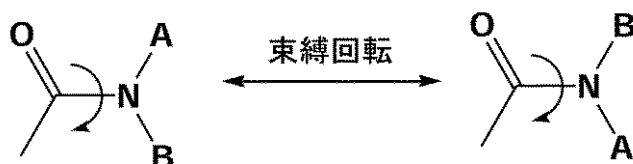
アミド結合結合（以下に例証される）のまわりの制限される回転の化学的性質（つまり

50

、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。

【0184】

【化55】



10

【0185】

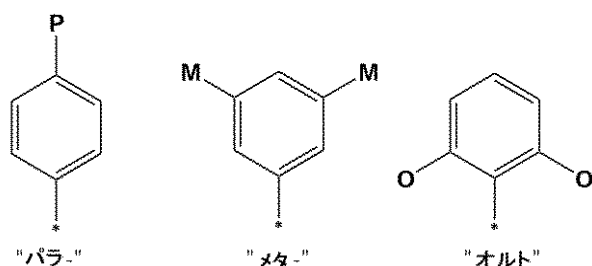
位置異性（Regioisomerism）

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。

20

【0186】

【化56】



30

【0187】

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ように、または革新的な方法で使用されるように、上記の列举された実施形態の組み合わせおよび／またはサブ組み合わせのいずれかのいずれか1つであり得る。

【0188】

化合物

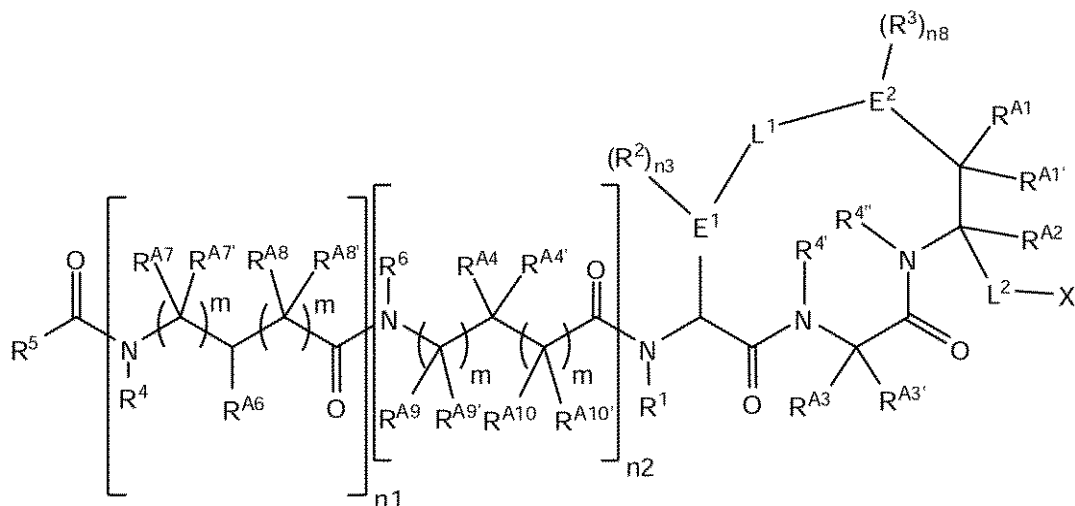
40

本明細書に記載される1つの態様では、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あり、

【0189】



【化 5 7】



10

式 (I)

式中：

$E^1$  は、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_2 - C_7)$  アルケニル、 $(C_2 - C_7)$  アルキニル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、

20

$E^2$  は、 $(C_2 - C_7)$  アルケニル、 $(C_2 - C_7)$  アルキニル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、

$L^1$  は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2NR^4-$ 、 $-NR^4CH_2-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^4-$ 、またはOH、CN、 $NO_2$ 、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$  アルキルで随意に置換した $(C_1 - C_4)$  アルキレンであり、

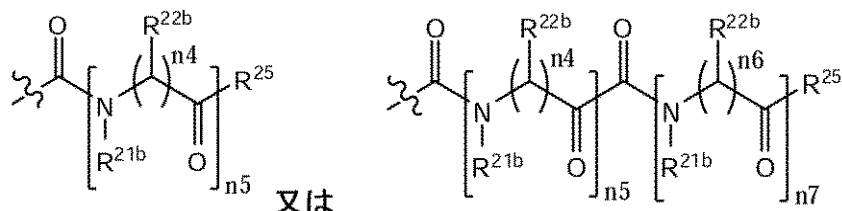
$L^2$  は単結合または随意に置換された $(C_1 - C_6)$  アルキレンであり、

30

$X$  は $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-N(R^4)CH(R^{24})CN$ 、 $-NHC(R^{24})C(O)CH_3$ 、 $-NHN(R^{24})C(O)CH_3$ 、 $-NHCH(R^{24})CH=CHS(O)_2CH_3$ 、 $-NHCH(R^{24})CH=CHS(O)_2NH_2$ 、

【0190】

【化 5 8】



40

であり、

ここで、 $n_4$ 、 $n_5$ 、および $n_6$ はそれぞれ独立して、1、2、または3であり、

$n_7$ は、0、1、または2であり、

$R^{21b}$ と $R^{22b}$ はそれぞれの出現時に、独立して、水素、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、または $(C_6 - C_{10})$  アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1～3のJで随意に置換され、

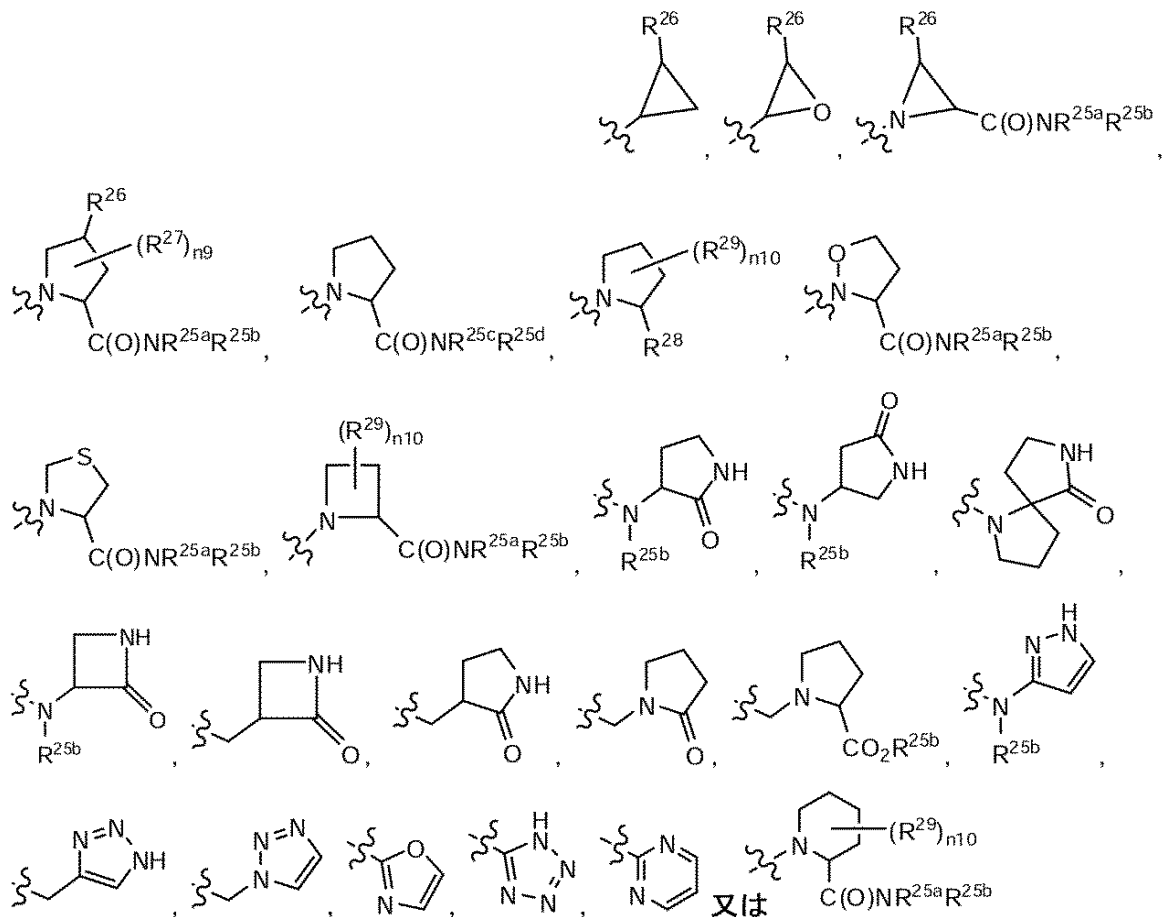
50

$R^{24}$  はHまたは  $(C_1 - C_6)$  アルキルであり、  
 $R^{25}$  は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2OR^{25b}$ 、 $-CH_2R^{30}$ 、 $-C(R^6)_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SO_2N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2N(R^{25b})SO_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2PO_3H$ 、 $-CH_2P(O)(OH)OCH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)R^{30}$ 、 $-CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CF_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(H)CH(R^6)CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2N(H)CH(R^6)C(O)N(H)R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2R^{30}$ 、 $-N(H)CH_2(R^{30})$ 、 $-CH=CHR^{30}$ 、 $-CH=CHSO_2R^{25b}$ 、

【0191】

【化59】

10



20

30

であり、 $R^{25a}$  はH、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $NH_2$ 、 $SO_2(C_1 - C_6)$  アルキル、または随意に置換されたアルキルであり、

$R^{25b}$  はそれぞれ独立してH、または随意に置換されたアルキルであり、

$R^{25c}$  はHまたは随意に置換されたアルキルであり、

$R^{25d}$  は $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $NH_2$ であり、

$R^{26}$  はそれぞれ独立してH、ハロ、または  $(C_1 - C_6)$  アルキルであり、

$R^{27}$  はそれぞれ独立して $-OH$ 、ハロ、 $(C_1 - C_6)$  アルキルであり、あるいは、 $R^{26}$  と  $R^{27}$  は結合してシクロアルキル環を形成し、

$R^{28}$  はH、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、または  $(C_1 - C_6)$  アルキルであり、

$R^{29}$  はそれぞれ独立して $-OH$ 、ハロ、または  $(C_1 - C_6)$  アルキルであり、

$R^{30}$  はヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、

$n_9$  は1、2、または3であり、

$n_{10}$  は0、1、2、3、または4であり、

40

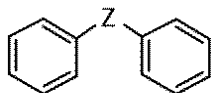
50

$R^5$  はアリール、ヘテロアリール、または約 1-22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、ここで、 $R^5$  は、それが直接あるいは O または  $NR^4$  を介して結合しているカルボニル炭素に結合することで、アミド、カルバメート、または尿素結合をそれぞれ提供し、

鎖内にまたは鎖の末端で、随意に置き換えられたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換された

【0192】

【化60】



10

を含み、ここで、Z は単結合、O、S、NH、 $CH_2$ 、または  $C \equiv C$  であり、あるいは、 $R^5$  は、鎖内に少なくとも 1 つの  $-O-$  または  $-N(R^4)-$  を含む、約 1-22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、

各々の  $R^2$  と  $R^3$  はそれぞれ独立して、ヒドロキシ、ニトロ、ハロ、シアノ、グリコシルオキシ、アミノ、 $(C_1-C_4)$  アルキル、 $OR^{40}$ 、または式 (I) の化合物を提供するための生理学的な条件下で切断可能な基であり、 $R^2$  または  $R^3$  はそれぞれヒドロキシであり、任意の炭素原子は J で随意に置換され、

$R^{40}$  はそれぞれ独立して  $-(C_1-C_6)$  アルキルまたは  $-(C_1-C_6)$  アルキル- $NR^{41}R^{42}$  であり、

20

$R^{41}$  と  $R^{42}$  はそれぞれ水素、 $-(C_1-C_6)$  アルキル、 $-(C_1-C_6)$  ヘテロアルキル、 $-C(O)(C_1-C_6)$  アルキル、 $-C(O)N(R^{43})_2$ 、 $-SO_2N(R^{43})_2$  であり、あるいは、 $R^{41}$  と  $R^{42}$  とそれらが結合する窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し、

$R^{43}$  はそれぞれ独立して水素または  $-(C_1-C_6)$  アルキルであり、あるいは、2 つの  $R^{43}$  とそれらが結合する窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し、

$n_1$  と  $n_2$  は独立して 0 または 1 であり、

$n_3$  と  $n_8$  は独立して 0、1、または 2 であり、

それぞれの  $m$  は独立して 0 または 1 であり、

30

$R^1$  は水素または 1-3 の J で随意に置換された  $(C_1-C_6)$  アルキルであり、

あるいは、 $R^1$  は  $E^1$  と一緒に環を形成し、

$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、および  $R^{4''}$  はそれぞれの出現時に、独立して、水素、または、1-3 の J で随意に置換された  $(C_1-C_6)$  アルキルであり、

$R^6$  は、水素、または 1-3 の J で随意に置換された  $(C_1-C_6)$  アルキルであり、

あるいは、 $R^6$  は  $R^{A4}$  と一緒に環を形成し、

$R^{A1}$ 、 $R^{A1'}$ 、 $R^{A2}$ 、 $R^{A3}$ 、 $R^{A3'}$ 、 $R^{A4}$ 、 $R^{A4'}$ 、 $R^{A7}$ 、 $R^{A7'}$ 、 $R^{A8}$ 、 $R^{A8'}$ 、 $R^{A9}$ 、 $R^{A9'}$ 、 $R^{A10}$ 、および  $R^{A10'}$  は、それぞれの出現時に、独立して、水素、 $(C_1-C_6)$  アルキル、 $(C_3-C_7)$  シクロアルキル、5 から 7 員のヘテロアリール、5 から 7 員のヘテロシクリル、または  $(C_6-C_{10})$  アリール

40

であり、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1-3 の J で随意に置換され、

$R^{A6}$  は H、アミノ、 $(C_1-C_6)$  アルキル、 $(C_3-C_7)$  シクロアルキル、5 から 7 員のヘテロアリール、5 から 7 員のヘテロシクリル、または  $(C_6-C_{10})$  アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは 1-3 の J で随意に置換され、

J はそれぞれ独立してハロゲン、 $R'$ 、 $OR'$ 、CN、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $(CH_2)_0-pN(R')_2$ 、 $(CH_2)_0-pSR'$ 、 $(CH_2)_0-pS(O)_2R'$ 、 $(CH_2)_0-pS(O)_2N(R')_2$ 、 $(CH_2)_0-pSO_3R'$ 、 $(CH_2)_0-pC(O)R'$ 、 $(CH_2)_0-pC(O)OR'$ 、 $(CH_2)_0-pC(O)N(R')_2$

50

、 $(\text{CH}_2)_{0-p}\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-p}\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-p}\text{N}(\text{R}')\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-p}\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-p}\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-p}\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、または $(\text{CH}_2)_{0-p}\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}')_2$ であり、ここでpは4であり、それぞれのR'は、それぞれの出現時に、独立して、水素、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -アルキル、 $(\text{C}_2-\text{C}_7)$ -アルケニル、 $(\text{C}_2-\text{C}_7)$ -アルキニル、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ -シクロアルキル、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ -シクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルから選択された置換基で随意に置換される。

10

## 【0193】

1つの実施形態では、E<sup>1</sup>とE<sup>2</sup>が各々独立してアリールまたはヘテロアリールである、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、E<sup>1</sup>とE<sup>2</sup>がそれぞれ、独立してアリールを含む式(I)の化合物がある。別の実施形態では、E<sup>1</sup>とE<sup>2</sup>がそれぞれフェニルである、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、E<sup>1</sup>がアリールであり、E<sup>2</sup>がヘテロアリールである、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、E<sup>1</sup>とE<sup>2</sup>がそれぞれヘテロアリールである、式(I)の化合物がある。

## 【0194】

20

別の実施形態において、L<sup>1</sup>が単結合、-O-、-OCH<sub>2</sub>-、または-CH<sub>2</sub>O-である、式(I)の化合物がある。いくつかの実施形態では、L<sup>1</sup>が単結合である、式(I)の化合物がある。いくつかの実施形態では、L<sup>1</sup>が-O-である、式(I)の化合物がある。いくつかの実施形態では、L<sup>1</sup>が-OCH<sub>2</sub>-である、式(I)の化合物がある。いくつかの実施形態では、L<sup>1</sup>が-CH<sub>2</sub>O-である、式(I)の化合物がある。

## 【0195】

別の実施形態では、E<sup>1</sup>とE<sup>2</sup>が各々フェニルであり、L<sup>1</sup>が単結合である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、E<sup>1</sup>とE<sup>2</sup>がそれぞれフェニルであり、L<sup>1</sup>が-O-である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、E<sup>1</sup>とE<sup>2</sup>がそれぞれフェニルであり、L<sup>1</sup>が-OCH<sub>2</sub>-である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、E<sup>1</sup>とE<sup>2</sup>がそれぞれフェニルであり、L<sup>1</sup>が-CH<sub>2</sub>O-である、式(I)の化合物がある。

30

## 【0196】

別の実施形態では、L<sup>2</sup>が単結合である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、L<sup>2</sup>が随意に置換された(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキレンである、式(I)の化合物がある。さらなる実施形態では、L<sup>2</sup>は、メチレン、エチレン、n-プロピレン、イソプロピレン、n-ブチレン、イソブチレン、またはtert-ブチレンである。

## 【0197】

別の実施形態では、式(I)の化合物があり、Xは-CH<sub>2</sub>OH、-CH(OH)CH<sub>3</sub>、-N(R<sup>4</sup>)CH(R<sup>2,4</sup>)CN、-NHCH(R<sup>2,4</sup>)C(O)CH<sub>3</sub>、-NHN(R<sup>2,4</sup>)C(O)CH<sub>3</sub>、-NHCH(R<sup>2,4</sup>)CH=CHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、または-NHCH(R<sup>2,4</sup>)CH=CHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>であり、および、R<sup>2,4</sup>はHまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルである。いくつかの実施形態では、Xが-CH<sub>2</sub>OHである式(I)の化合物がある。いくつかの実施形態では、Xが-CH(OH)CH<sub>3</sub>である式(I)の化合物がある。いくつかの実施形態では、Xが-NHCH(R<sup>2,4</sup>)C(O)CH<sub>3</sub>である式(I)の化合物がある。いくつかの実施形態では、Xが-NHN(R<sup>2,4</sup>)C(O)CH<sub>3</sub>である式(I)の化合物がある。いくつかの実施形態では、Xが-NHCH(R<sup>2,4</sup>)CH=CHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である式(I)の化合物がある。いくつかの実施形態では、Xが-NHCH(R<sup>2,4</sup>)CH=CHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>である式(I)の化合物がある。

40

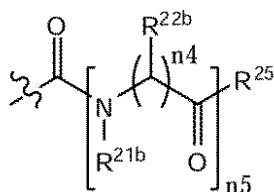
50

【0198】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物であり、Xは、

【0199】

【化61】



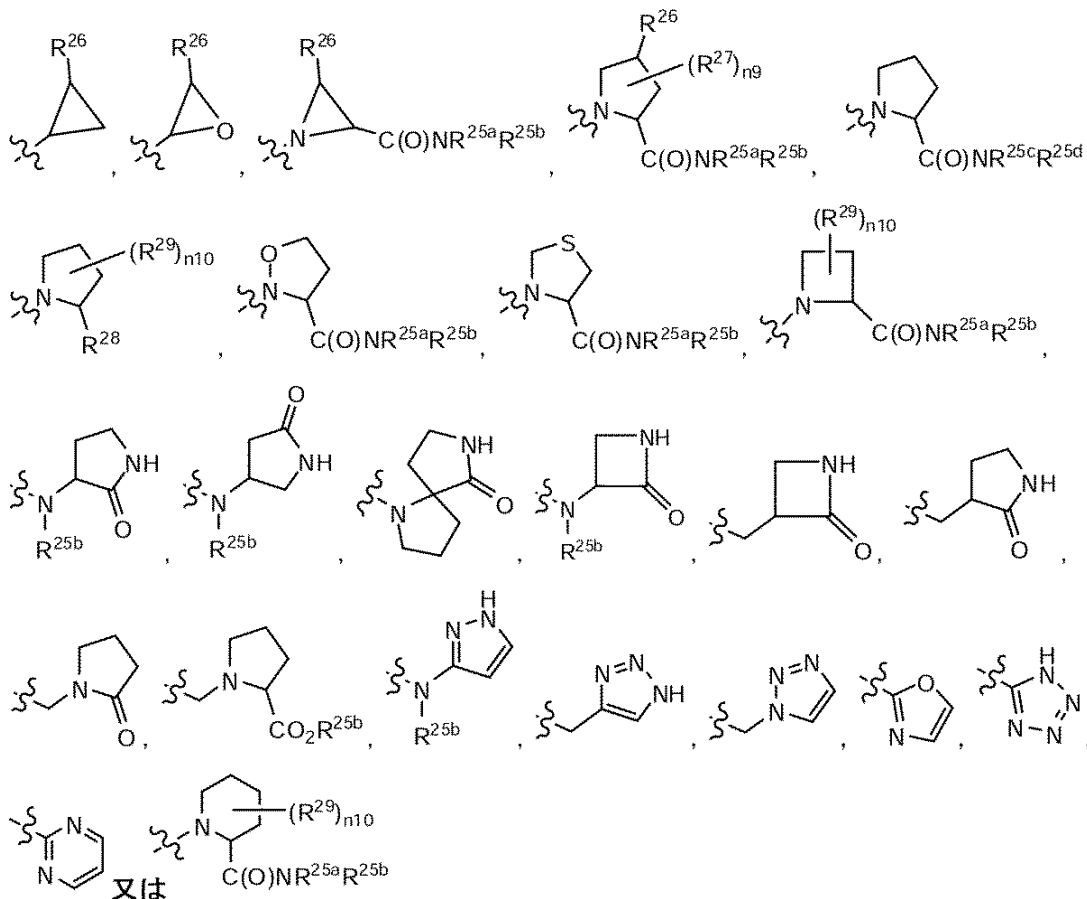
10

であり、 $n_4$ と $n_5$ は各々独立して、1、2、または3であり、 $R^{21b}$ と $R^{22b}$ はそれぞれの出現時に、独立して、水素、ヒドロキシ、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_3-C_7)$ シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、または $(C_6-C_{10})$ アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1～3のJで随意に置換され、および、 $R^{25}$ は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2OR^{25b}$ 、 $-CH_2R^{30}$ 、 $-C(R^{26})_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SO_2N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2N(R^{25b})SO_2(C_1-C_6)$ アルキル、 $-CH_2PO_3H$ 、 $-CH_2P(O)(OH)OCH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)R^{30}$ 、 $-CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CF_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(H)CH(R^{26})CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2N(H)CH(R^{26})C(O)N(H)R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2R^{30}$ 、 $-N(H)CH_2(R^{30})$ 、 $-CH=CHR^{30}$ 、 $-CH=CHSO_2R^{25b}$ 、

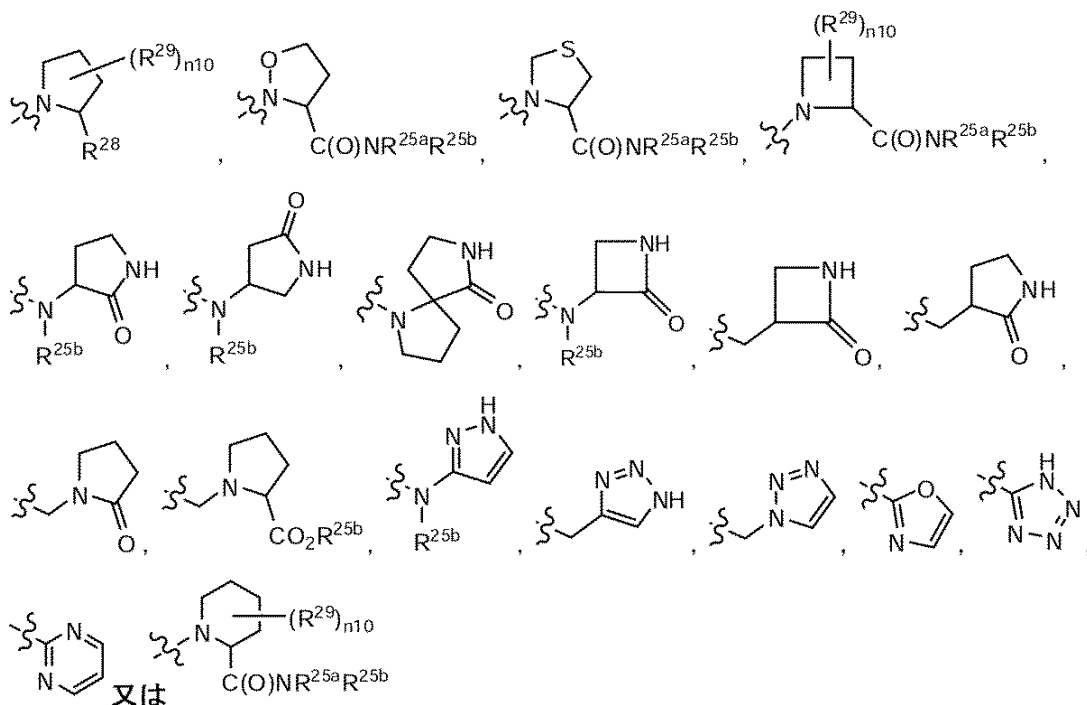
20

【0200】

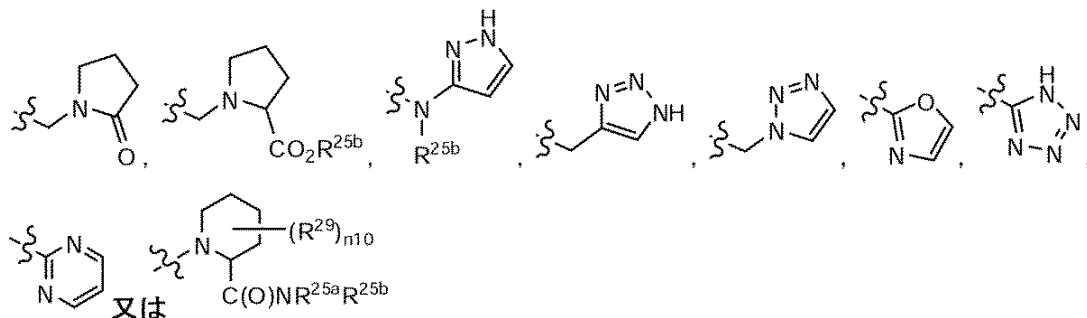
【化62】



30



40



50

であり、 $R^{25a}$  はH、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $NH_2$ 、 $SO_2$  ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、  
 または随意に置換されたアルキルであり、  
 $R^{25b}$  はそれぞれ独立してH、または随意に置換されたアルキルであり、  
 $R^{25c}$  はHまたは随意に置換されたアルキルであり、  
 $R^{25d}$  は $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $NH_2$ であり、  
 $R^{26}$  はそれぞれ独立してH、ハロ、または( $C_1 - C_6$ ) アルキルであり、  
 $R^{27}$  はそれぞれ独立して $-OH$ 、ハロ、( $C_1 - C_6$ ) アルキルであり、あるいは、 $R^{26}$   
 $R^{27}$  は結合してシクロアルキル環を形成し、  
 $R^{28}$  はH、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、または( $C_1 - C_6$ )  
 アルキルであり、  
 $R^{29}$  はそれぞれ独立して $-OH$ 、ハロ、または( $C_1 - C_6$ ) アルキルであり、  
 $R^{30}$  はヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、  
 $n_9$  は1、2、または3であり、  
 および、 $n_{10}$  は0、1、2、3、または4である。

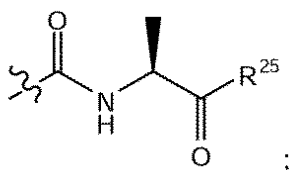
10

【0201】

別の実施形態では、式(I)の化合物があり、Xは、

【0202】

【化63】



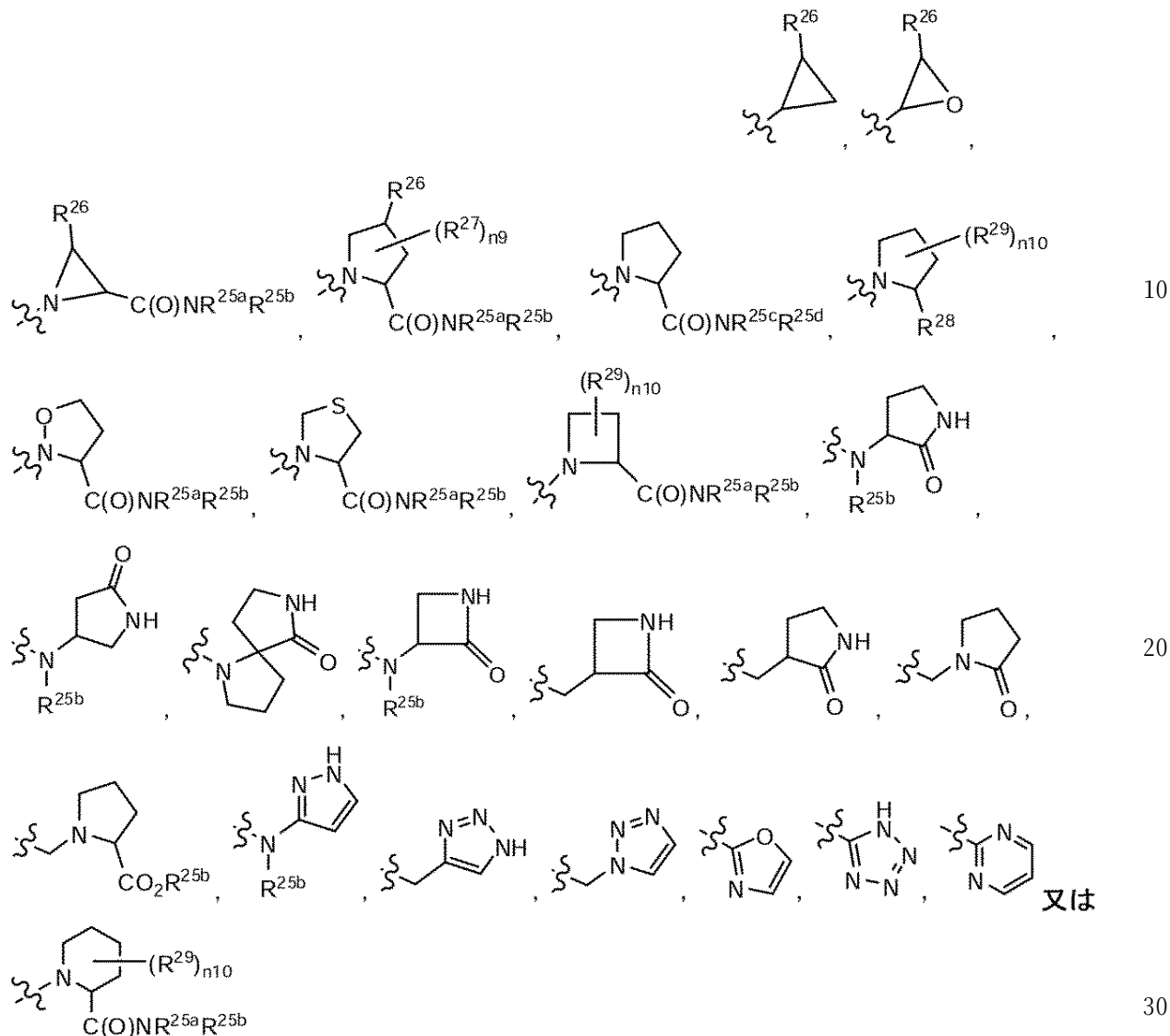
20

であり、 $R^{25}$  は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2OR^{25b}$ 、 $-CH_2R^{30}$ 、 $-C(R^{26})_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SO_2N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2N(R^{25b})SO_2$  ( $C_1 - C_6$  アルキル)、 $-CH_2PO_3H$ 、 $-CH_2P(O)(OH)OCH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)R^{30}$ 、 $-CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CF_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(H)CH(R^{26})CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2N(H)CH(R^{26})C(O)N(H)R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2R^{30}$ 、 $-N(H)CH_2(R^{30})$ 、 $-CH=CHR^{30}$ 、 $-CH=CHSO_2R^{25b}$ 、

30

【0203】

【化 6 4】



であり、 $R^{25a}$ はH、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $NH_2$ 、 $SO_2$  ( $C_1-C_6$ ) アルキル、または随意に置換されたアルキルであり、

$R^{25b}$ はそれぞれ独立してH、または随意に置換されたアルキルであり、

$R^{25c}$ はHまたは随意に置換されたアルキルであり、

$R^{25d}$ は $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $NH_2$ であり、

$R^{26}$ はそれぞれ独立してH、ハロ、または( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、

$R^{27}$ はそれぞれ独立して $-OH$ 、ハロ、( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、あるいは、 $R^{26}$ と $R^{27}$ は結合してシクロアルキル環を形成し、

$R^{28}$ はH、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、または( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、

$R^{29}$ はそれぞれ独立して $-OH$ 、ハロ、または( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、

$R^{30}$ はヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、

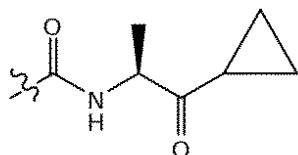
$n_9$ は1、2、または3であり、

および、 $n_{10}$ は0、1、2、3、または4である。

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式(I)の化合物がある。

【0204】

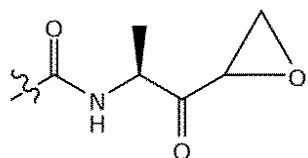
【化 6 5】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 0 5】

【化 6 6】

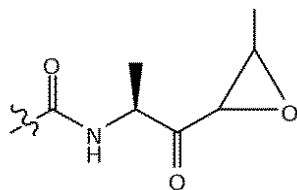


10

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 0 6】

【化 6 7】

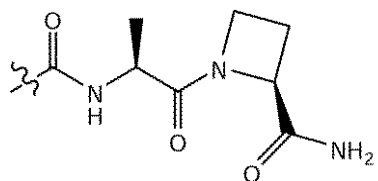


20

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 0 7】

【化 6 8】

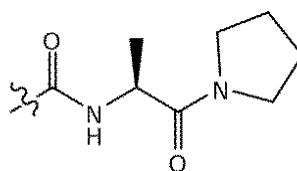


30

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 0 8】

【化 6 9】



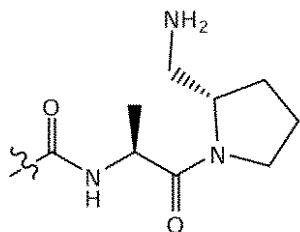
40

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 0 9】



【化 7 0】

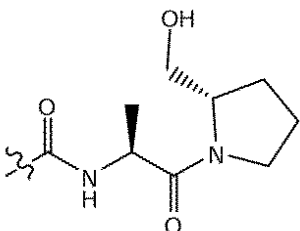


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 1 0】

10

【化 7 1】

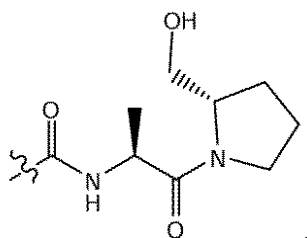


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 1 1】

20

【化 7 2】

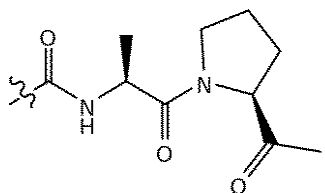


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 1 2】

30

【化 7 3】

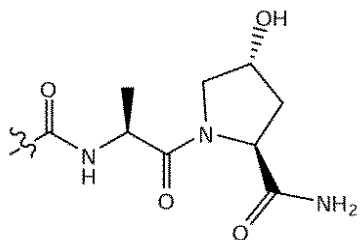


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 1 3】

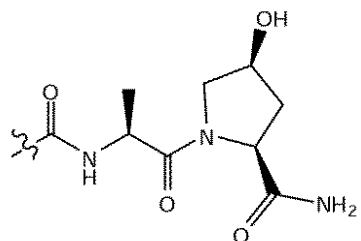
40

【化 7 4】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【化 7 5】

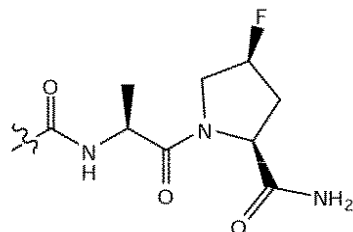


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 1 4】

10

【化 7 6】

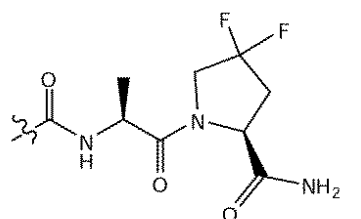


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 1 5】

20

【化 7 7】

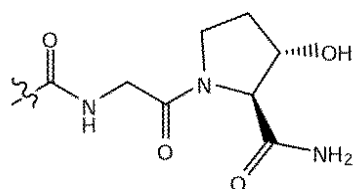


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 1 6】

30

【化 7 8】

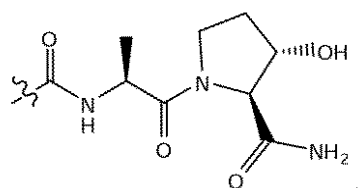


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 1 7】

40

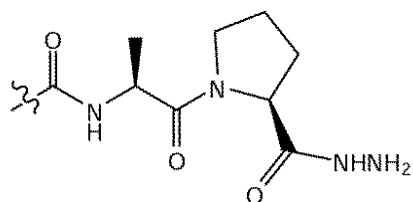
【化 7 9】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 1 8】

【化 8 0】

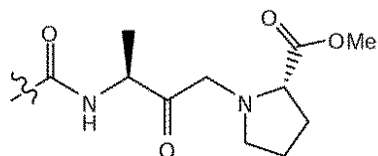


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 1 9】

【化 8 1】

10

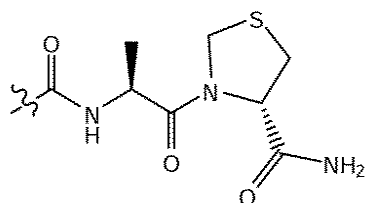


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 2 0】

【化 8 2】

20

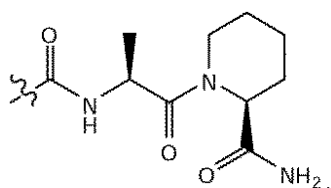


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 2 1】

【化 8 3】

30

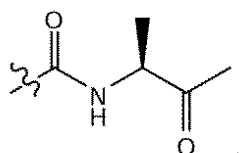


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 2 2】

【化 8 4】

40

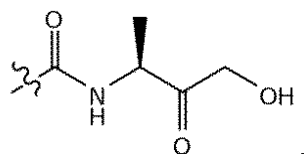


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 2 3】

【化 8 5】

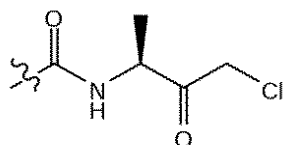
50



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0224】

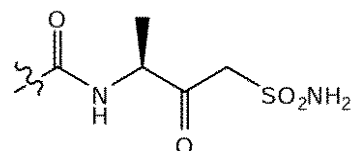
【化86】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0225】

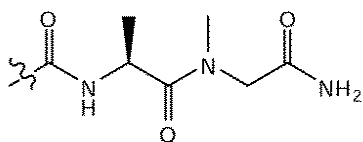
【化87】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0226】

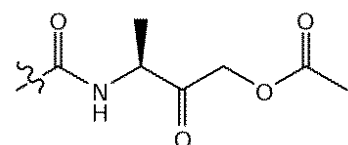
【化88】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0227】

【化89】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0228】

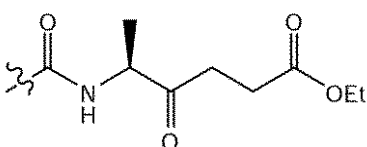
【化90】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0229】

【化91】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0230】

10

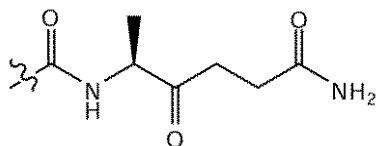
20

30

40

50

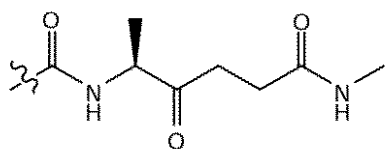
【化 9 2】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 3 1】

【化 9 3】

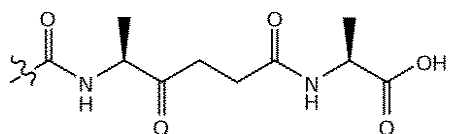


10

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 3 2】

【化 9 4】

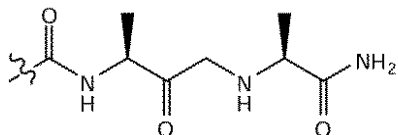


20

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 3 3】

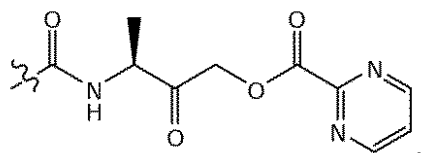
【化 9 5】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 3 4】

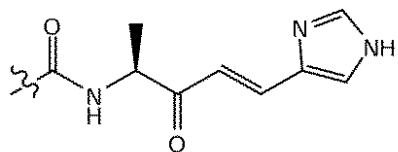
【化 9 6】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 3 5】

【化 9 7】

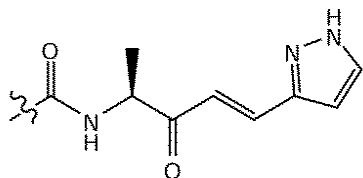


40

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 3 6】

【化 9 8】

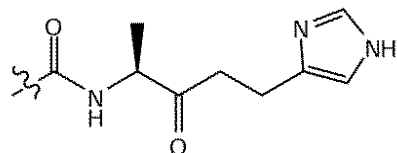


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 3 7】

【化 9 9】

10

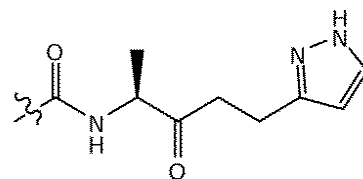


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 3 8】

【化 1 0 0】

20

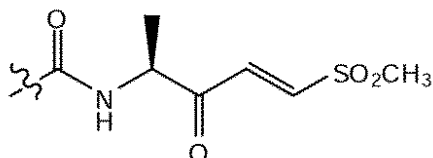


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 3 9】

【化 1 0 1】

30

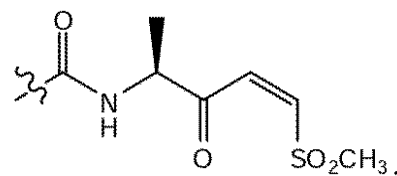


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 4 0】

【化 1 0 2】

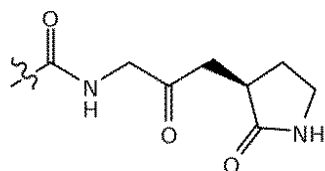
40



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 4 1】

【化 1 0 3】

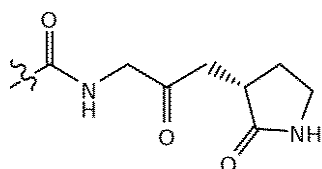


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

50

【0242】

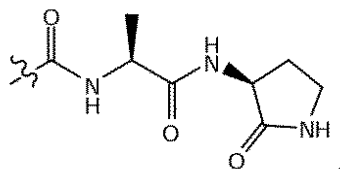
【化104】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0243】

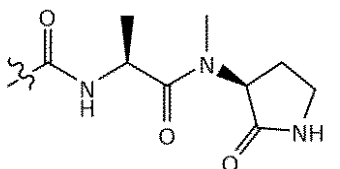
【化105】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0244】

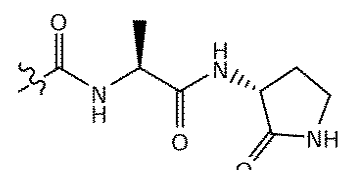
【化106】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0245】

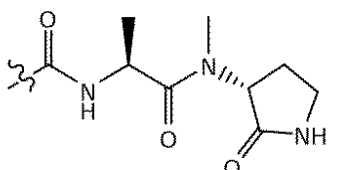
【化107】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0246】

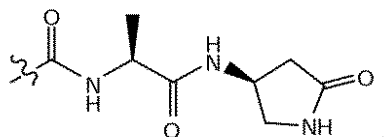
【化108】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0247】

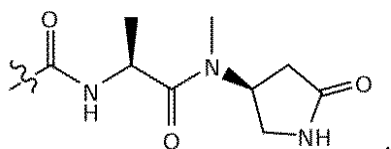
【化 1 0 9】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 4 8】

【化 1 1 0】

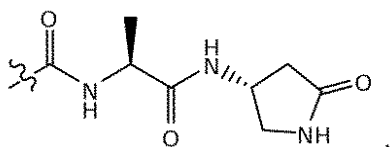


10

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 4 9】

【化 1 1 1】

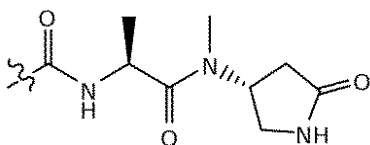


20

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I）の化合物がある。

【0 2 5 0】

【化 1 1 2】



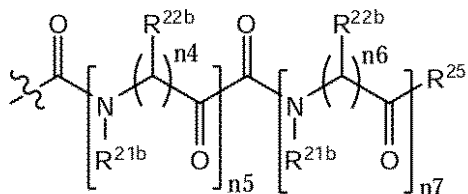
30

【0 2 5 1】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物があり、Xは、

【0 2 5 2】

【化 1 1 3】



40

であり、

$n_4$  と  $n_5$  は各々独立して 1、2、または 3 であり、

$R^{21b}$  と  $R^{22b}$  はそれぞれの出現時に、独立して、水素、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、5 から 7 員のヘテロアリール、5 から 7 員のヘテロシクリル、または  $(C_6 - C_{10})$  アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1 ~ 3 の J で随意に置換され、

および、 $R^{25}$  は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2OR^{25b}$ 、 $-CH_2R^{30}$ 、 $-C(R^{26})_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SO_2N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2N(R^{25b})SO_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2PO_3H$ 、 $-CH_2P(O)(OH)OC$

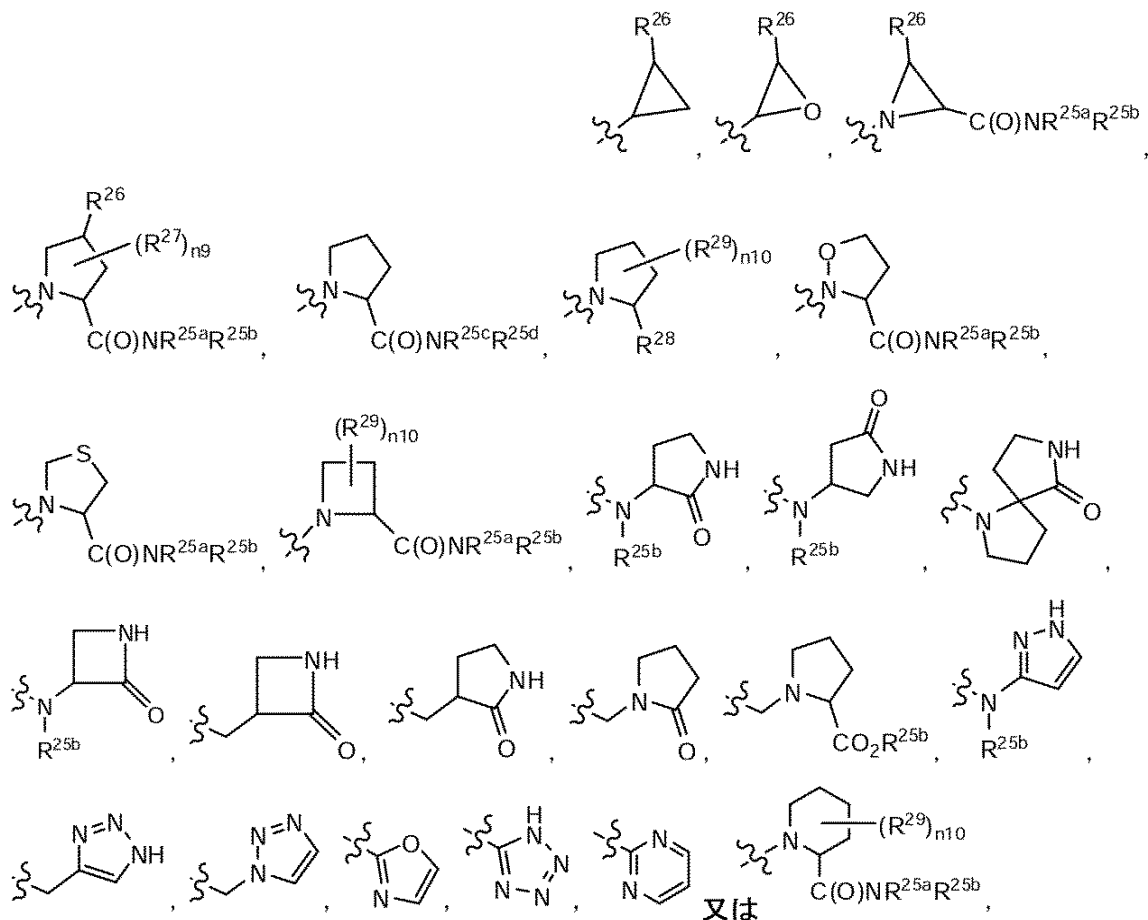
50



$H_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)R^{30}$ 、 $-CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CF_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(H)CH(R^{26})CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2N(H)CH(R^{26})C(O)N(H)R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2R^{30}$ 、 $-N(H)CH_2(R^{30})$ 、 $-CH=CHR^{30}$ 、 $-CH=CHSO_2R^{25b}$ 、

【0253】

【化114】



10

20

30

であり、 $R^{25a}$ は $H$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $NH_2$ 、 $SO_2(C_1-C_6)$ アルキル、または随意に置換されたアルキルであり、

$R^{25b}$ はそれぞれ独立して $H$ 、または随意に置換されたアルキルであり、

$R^{25c}$ は $H$ または随意に置換されたアルキルであり、

$R^{25d}$ は $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $NH_2$ であり、

$R^{26}$ はそれぞれ独立して $H$ 、ハロ、または $(C_1-C_6)$ アルキルであり、

$R^{27}$ はそれぞれ独立して $-OH$ 、ハロ、 $(C_1-C_6)$ アルキルであり、あるいは、 $R^{26}$ と $R^{27}$ は結合してシクロアルキル環を形成し、

40

$R^{28}$ は $H$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、または $(C_1-C_6)$ アルキルであり、

$R^{29}$ はそれぞれ独立して $-OH$ 、ハロ、または $(C_1-C_6)$ アルキルであり、

$R^{30}$ はヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、

$n_9$ は1、2、または3であり、

および、 $n_{10}$ は0、1、2、3、または4である。

【0254】

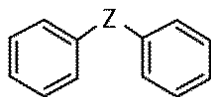
いくつかの実施形態では、式(I)の化合物があり、 $R^5$ は約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、 $R^5$ は、直接または $NR^4$ により結合しているカルボニル炭素に結合することでアミド結合または尿素結合をそれぞれ提供し、鎖内にまたは

50

鎖の末端で、随意に随意されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換された

【0255】

【化115】

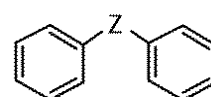


を含み、ここで、Zは単結合、O、S、NH、CH<sub>2</sub>、またはC≡Cである。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物があり、R<sup>5</sup>は約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、直接結合しているカルボニル炭素に結合することでアミド結合を提供し、鎖内にまたは鎖の末端で、随意に随意されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換された

10

【0256】

【化116】

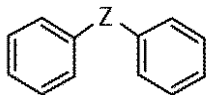


を含み、ここで、Zは単結合、O、S、NH、CH<sub>2</sub>、またはC≡Cである。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物があり、R<sup>5</sup>は約1-22の炭素原子の直鎖アルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、直接結合しているカルボニル炭素に結合することでアミド結合を提供し、鎖内にまたは鎖の末端で、

20

【0257】

【化117】

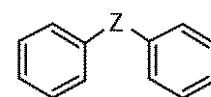


を含み、ここで、Zは単結合である。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物があり、R<sup>5</sup>は約4-22の炭素原子の直鎖アルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、直接結合しているカルボニル炭素に結合することでアミド結合を提供し、鎖の末端で、

30

【0258】

【化118】

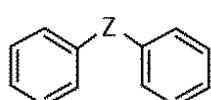


を含み、ここで、Zは単結合である。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物があり、R<sup>5</sup>は約4-22の炭素原子の直鎖アルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、直接結合しているカルボニル炭素に結合することでアミド結合を提供し、鎖内で、

40

【0259】

【化119】



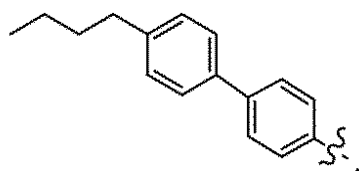
を含み、ここで、Zは単結合である。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物があり、R<sup>5</sup>は約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合または尿素結合をそれぞれ提供するために、それが直接またはNR<sup>4</sup>によって付着す

50

るカルボニル炭素に結合しており、鎖内または鎖末端に、随意に置換されたアリールを随意に含む。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物があり、 $R^5$  は約 2 – 22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、 $R^5$  は、アミド結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖内または鎖末端に、随意に置換されたアリールを含む。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物があり、 $R^5$  は約 2 – 22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、 $R^5$  は、アミド結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖末端に、随意に置換されたアリールを含む。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物があり、 $R^5$  は約 2 – 22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、 $R^5$  は、アミド結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖内に、随意に置換されたアリールを含む。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物があり、 $R^5$  は約 1 – 22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、 $R^5$  は、アミド結合または尿素結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合している。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物があり、 $R^5$  は約 4 – 18 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、 $R^5$  は、アミド結合または尿素結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合している。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物があり、 $R^5$  は約 6 – 16 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、 $R^5$  は、アミド結合または尿素結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合している。いくつかの実施形態では、 $R^5$  が、

【0260】

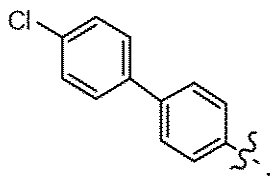
【化120】



である式（I）の化合物がある。いくつかの実施形態では、 $R^5$  が、

【0261】

【化121】



である式（I）の化合物がある。

【0262】

いくつかの実施形態では、 $R^5$  が、鎖内に少なくとも 1 つの  $-O-$  または  $-N(R^4)-$  を含む、1 – 22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖である、式（I）の化合物がある。いくつかの実施形態では、 $R^5$  が、鎖内に少なくとも 1 つの  $-O-$  を含む、約 1 – 22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖である、式（I）の化合物がある。いくつかの実施形態では、 $R^5$  が、鎖内に少なくとも 1 つの  $-N(R^4)-$  を含む、約 1 – 22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖である、式（I）の化合物がある。いくつかの実施形態では、 $R^5$  が、鎖内に少なくとも 1 つの  $-N(H)-$  を含む、約 1 – 22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖である、式（I）の化合物がある。いくつかの実施形態では、 $R^5$  が  $-CH_2CH_2N(H)(CH_2)_9CH_3$  である、式（I）の化合物がある。

【0263】

別の実施形態では、 $n_1$  が 0 であり、 $n_2$  が 1 である、式（I）の化合物がある。別の

実施形態では、 $n_1$ が0であり、 $n_2$ が1であり、および、 $R^{A4}$ がHである、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が0であり、 $n_2$ が1であり、および、 $R^{A4}$ が1~3のJで随意に置換された( $C_1-C_6$ )アルキルである、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が0であり、 $n_2$ が1であり、および、 $R^{A4}$ が $CH_3$ である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が0であり、 $n_2$ が1であり、および、 $R^{A4}$ が $CH_2CH_3$ である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が0であり、 $n_2$ が1であり、および、 $R^{A4}$ が $CH_2CH(CH_3)_2$ である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が0であり、 $n_2$ が1であり、および、 $R^{A4}$ が $CH_2OH$ である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が0であり、 $n_2$ が1であり、および、 $R^{A4}$ が $CH(OH)CH_3$ である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が0であり、 $n_2$ が1であり、および、 $R^{A4}$ が $CH_2C(O)NH_2$ である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が0であり、 $n_2$ が1であり、および、 $R^{A4}$ が $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ である、式(I)の化合物がある。

10

#### 【0264】

別の実施形態では、 $n_1$ が1であり、 $n_2$ が1である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が1であり、 $n_2$ が1であり、 $R^{A6}$ が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$ は1~3のJで随意に置換された( $C_1-C_6$ )アルキル基である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が1であり、 $n_2$ が1であり、 $R^{A6}$ が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$ が $CH_3$ である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が1であり、 $n_2$ が1であり、 $R^{A6}$ が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$ が $CH_2CH_3$ である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が1であり、 $n_2$ が1であり、 $R^{A6}$ が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$ が $CH_2CH(CH_3)_2$ である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が1であり、 $n_2$ が1であり、 $R^{A6}$ が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$ が $CH_2OH$ である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が1であり、 $n_2$ が1であり、 $R^{A6}$ が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$ が $CH(OH)CH_3$ である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が1であり、 $n_2$ が1であり、 $R^{A6}$ が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$ が $CH_2C(O)NH_2$ である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が1であり、 $n_2$ が1であり、 $R^{A6}$ が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$ が $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が1であり、 $n_2$ が1であり、 $R^{A6}$ がHであり、および、 $R^{A4}$ が $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ である、式(I)の化合物がある。

20

30

#### 【0265】

前述の実施形態の別の実施形態において、 $R^{A7}$ 、 $R^{A7'}$ 、 $R^{A8}$ 、 $R^{A8'}$ 、 $R^{A9}$ 、 $R^{A9'}$ 、 $R^{A4'}$ 、 $R^{A10}$ 、および $R^{A10'}$ が各々独立してHである、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、それぞれのmが0である、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、式(I)の化合物があり、ここで、 $R^{A1}$ 、 $R^{A1'}$ 、 $R^{A2}$ 、 $R^{A4'}$ 、および $R^{A4''}$ はそれぞれ独立してHである。

#### 【0266】

前述の実施形態の別の実施形態では、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1である、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ と $R^3$ が各々ヒドロキシである、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ である、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキルである、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキル- $NR^{41}R^{42}$ である、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ が-

40

50

OHであり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ がアルキル $-(C_1-C_6)NH_2$ である、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキル $-NR^{41}R^{42}$ であり、および $R^{41}$ と $R^{42}$ およびそれらが結合する窒素原子がヘテロシクロアルキル環を形成する、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキル $-NR^{41}R^{42}$ であり、そして $R^{41}$ と $R^{42}$ およびそれらが結合する窒素原子がモルホリニル環を形成する、式(I)の化合物がある。

#### 【0267】

前述の実施形態の別の実施形態では、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^3$ はヒドロキシであり、 $R^2$ が $-OR^{40}$ である、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^3$ がヒドロキシであり、 $R^2$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキルである、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^3$ がヒドロキシであり、 $R^2$ は $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキル $-NR^{41}R^{42}$ である、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^3$ が $-OH$ であり、 $R^2$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ がアルキル $-(C_1-C_6)NH_2$ である、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^3$ がヒドロキシであり、 $R^2$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキル $-NR^{41}R^{42}$ であり、および $R^{41}$ と $R^{42}$ およびそれらが結合する窒素原子がヘテロシクロアルキル環を形成する、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^3$ がヒドロキシであり、 $R^2$ は $-OR^{40}$ である、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキル $-NR^{41}R^{42}$ であり、および $R^{41}$ と $R^{42}$ およびそれらが結合する窒素原子がモルホリニル環を形成する、式(I)の化合物がある。

#### 【0268】

前述の実施形態の別の実施形態では、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^3$ の任意の炭素原子がJで置換される、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキルであり、 $R^3$ の任意の炭素原子がJで置換される、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキルであり、 $R^3$ の任意の炭素原子がJで置換され、Jが $CO_2H$ である、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-O-(C_1-C_6)$ アルキル $-CO_2H$ である、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OCH_2CO_2H$ である、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ が $-OCH_2CH_2NH_2$ であり、 $R^3$ が $-OCH_2CO_2H$ である、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ がであり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキル $-NR^{41}R^{42}$ であり、 $R^3$ の任意の炭素原子がJで置換される、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキル $-NR^{41}R^{42}$ であり、 $R^{41}$ が水素であり、 $R^{42}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキルであり、 $R^3$ の任意の炭素原子がJで置換される、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキル $-NR^{41}R^{42}$ であり、

10

20

30

40

50

$R^{4\ 1}$  が水素であり、 $R^{4\ 2}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキルであり、 $R^3$  の任意の炭素原子が J で置換され、J が  $-NHCH_3$  である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n 3 が 1 であり、n 8 が 1 であり、 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-O-(C_1-C_6)$  アルキル- $N(H)-(C_1-C_6)$  アルキル- $N(H)CH_3$  である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n 3 が 1 であり、n 8 が 1 であり、 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-OCH_2CH_2N(H)CH_2CH_2N(H)CH_3$  である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n 3 が 1 であり、n 8 が 1 であり、 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-OCH_2CH_2N(H)CH_2CH_2CH_2N(H)CH_3$  である、式 (I) の化合物がある。

10

## 【0269】

前述の実施形態の別の実施形態では、n 3 が 1 であり、n 8 が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OR^{4\ 0}$  であり、 $R^2$  の任意の炭素原子が J で置換される、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n 3 が 1 であり、n 8 が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OR^{4\ 0}$  であり、 $R^{4\ 0}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキルであり、 $R^2$  の任意の炭素原子が J で置換される、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n 3 が 1 であり、n 8 が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OR^{4\ 0}$  であり、 $R^{4\ 0}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキルであり、 $R^2$  の任意の炭素原子が J で置換され、J が  $CO_2H$  である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n 3 が 1 であり、n 8 が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-O-(C_1-C_6)$  アルキル- $CO_2H$  である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n 3 が 1 であり、n 8 が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OCH_2CO_2H$  である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n 3 が 1 であり、n 8 が 1 であり、 $R^3$  が  $-OCH_2CH_2NH_2$  であり、 $R^2$  が  $-OCH_2CO_2H$  である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n 3 が 1 であり、n 8 が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OR^{4\ 0}$  であり、 $R^{4\ 0}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル- $NR^{4\ 1}R^{4\ 2}$  であり、 $R^2$  の任意の炭素原子が J で置換される、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n 3 が 1 であり、n 8 が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OR^{4\ 0}$  であり、 $R^{4\ 0}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル- $NR^{4\ 1}R^{4\ 2}$  であり、 $R^{4\ 1}$  が水素であり、 $R^{4\ 2}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキルであり、 $R^2$  の任意の炭素原子が J で置換される、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n 3 が 1 であり、n 8 が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OR^{4\ 0}$  であり、 $R^{4\ 0}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル- $NR^{4\ 1}R^{4\ 2}$  であり、 $R^{4\ 1}$  が水素であり、 $R^{4\ 2}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキルであり、 $R^2$  の任意の炭素原子が J で置換され、J が  $-NHCH_3$  である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n 3 が 1 であり、n 8 が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-O-(C_1-C_6)$  アルキル- $N(H)-(C_1-C_6)$  アルキル- $N(H)CH_3$  である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n 3 が 1 であり、n 8 が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OCH_2CH_2N(H)CH_2CH_2N(H)CH_3$  である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n 3 が 1 であり、n 8 が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OCH_2CH_2N(H)CH_2CH_2CH_2N(H)CH_3$  である、式 (I) の化合物がある。

20

30

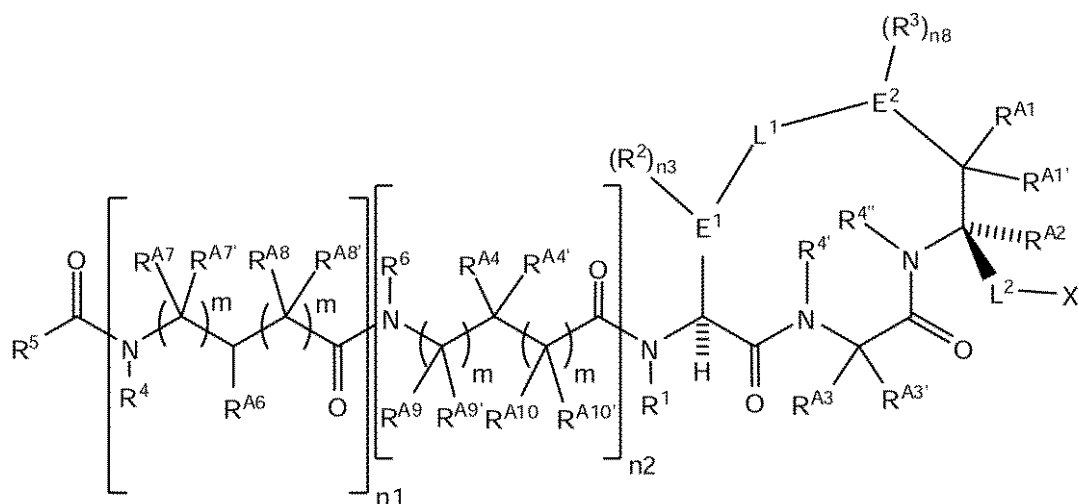
40

## 【0270】

別の実施形態では、式 (Ia) 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、

## 【0271】

【化 1 2 2】



10

式 (Ia)

式中：

$E^1$  は、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_2 - C_7)$  アルケニル、 $(C_2 - C_7)$  アルキニル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、

20

$E^2$  は、 $(C_2 - C_7)$  アルケニル、 $(C_2 - C_7)$  アルキニル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、

$L^1$  は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2NR^4-$ 、 $-NR^4CH_2-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^4-$ 、またはOH、CN、 $NO_2$ 、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$  アルキルで随意に置換した $(C_1 - C_4)$  アルキレンであり、

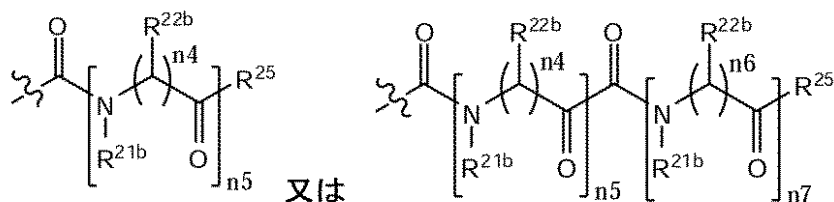
30

$L^2$  は単結合または随意に置換された $(C_1 - C_6)$  アルキレンであり、

Xは $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-N(R^4)CH(R^{24})CN$ 、 $-NHC(H)(R^{24})C(O)CH_3$ 、 $-NHN(R^{24})C(O)CH_3$ 、 $-NHCH(R^{24})CH=CHS(O)_2CH_3$ 、 $-NHCH(R^{24})CH=CHS(O)_2NH_2$ 、

【0 2 7 2】

【化 1 2 3】



40

であり、

ここで、 $n_4$ 、 $n_5$ 、および $n_6$ はそれぞれ独立して、1、2、または3であり、

$n_7$ は、0、1、または2であり、

$R^{21b}$ と $R^{22b}$ はそれぞれの出現時に、独立して、水素、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、または $(C_6 - C_{10})$  アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1～3のJで随

50

意に置換され、

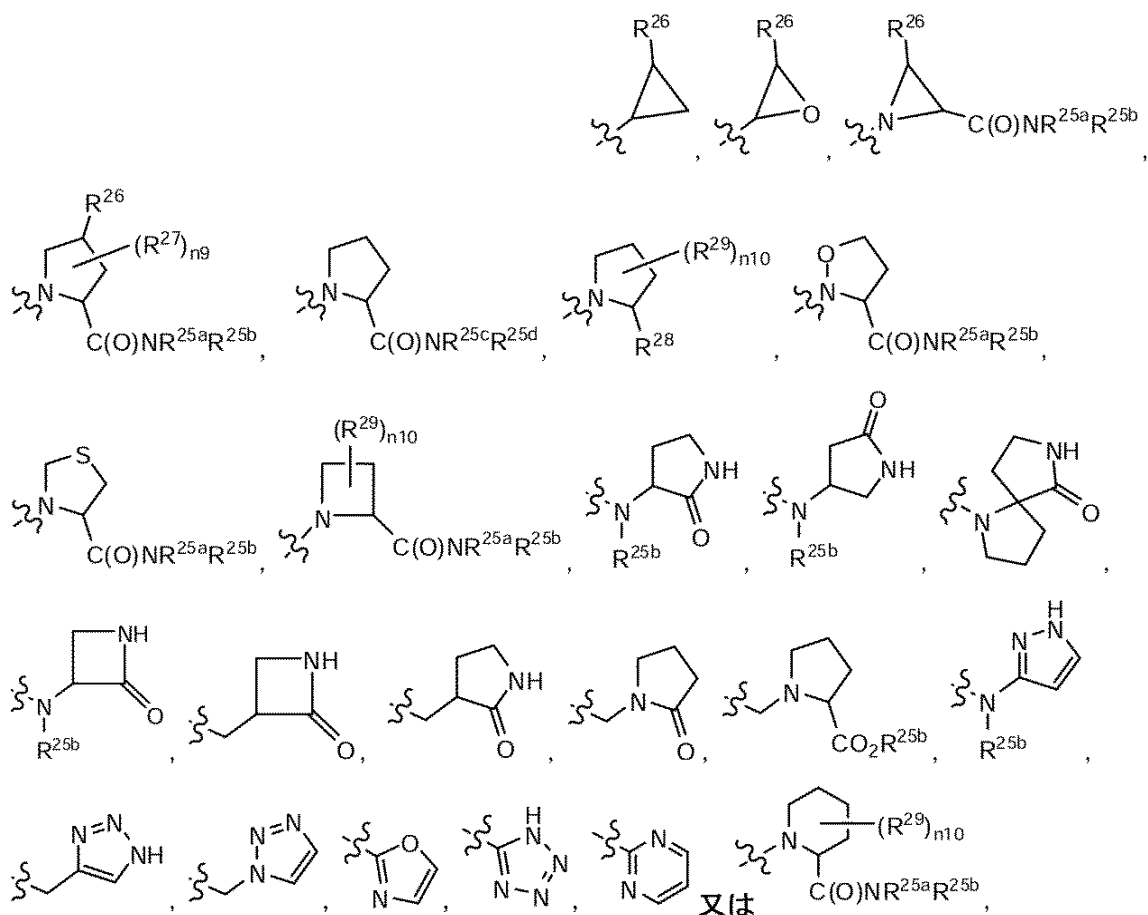
$R^{24}$  はHまたは  $(C_1 - C_6)$  アルキルであり、

$R^{25}$  は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2OR^{25b}$ 、 $-CH_2R^{30}$ 、 $-C(R^{26})_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SO_2N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2N(R^{25b})SO_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2PO_3H$ 、 $-CH_2P(O)(OH)OCH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)R^{30}$ 、 $-CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CF_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(H)CH(R^{26})CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2N(H)CH(R^{26})C(O)N(H)R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2R^{30}$ 、 $-N(H)CH_2(R^{30})$ 、 $-CH=CHR^{30}$ 、 $-CH=CHSO_2R^{25b}$ 、

10

【0273】

【化124】



20

30

であり、 $R^{25a}$  はH、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $NH_2$ 、 $SO_2(C_1 - C_6)$  アルキル、または随意に置換されたアルキルであり、

$R^{25b}$  はそれぞれ独立してH、または随意に置換されたアルキルであり、

$R^{25c}$  はHまたは随意に置換されたアルキルであり、

40

$R^{25d}$  は $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $NH_2$ であり、

$R^{26}$  はそれぞれ独立してH、ハロ、または  $(C_1 - C_6)$  アルキルであり、

$R^{27}$  はそれぞれ独立して $-OH$ 、ハロ、 $(C_1 - C_6)$  アルキルであり、あるいは、 $R^{26}$  と  $R^{27}$  は結合してシクロアルキル環を形成し、

$R^{28}$  はH、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、または  $(C_1 - C_6)$  アルキルであり、

$R^{29}$  はそれぞれ独立して $-OH$ 、ハロ、または  $(C_1 - C_6)$  アルキルであり、

$R^{30}$  はヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、

$n_9$  は1、2、または3であり、

$n_{10}$  は0、1、2、3、または4であり、

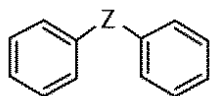
50



R<sup>5</sup> はアリール、ヘテロアリール、または約 1-22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、ここで、R<sup>5</sup> は、それが直接あるいは O または NR<sup>4</sup> を介して結合しているカルボニル炭素に結合することで、アミド、カルバメート、または尿素結合をそれぞれ提供し、鎖内にまたは鎖の末端で、随意に置き換えられたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換された

【0274】

【化125】



10

を含み、ここで、Z は単結合、O、S、NH、CH<sub>2</sub>、または C≡C であり、あるいは、R<sup>5</sup> は、鎖内に少なくとも 1 つの -O- または -N(R<sup>4</sup>)- を含む、約 1-22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、各々の R<sup>2</sup> と R<sup>3</sup> はそれぞれ独立して、ヒドロキシ、ニトロ、ハロ、シアノ、グリコシルオキシ、アミノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル、OR<sup>40</sup>、または式 (Ia) の化合物を提供するための生理学的な条件下で切断可能な基であり、R<sup>2</sup> または R<sup>3</sup> はそれぞれヒドロキシであり、任意の炭素原子は J で随意に置換され、

R<sup>40</sup> はそれぞれ独立して -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキルまたは -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル-NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup> であり、

20

R<sup>41</sup> と R<sup>42</sup> はそれぞれ水素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ヘテロアルキル、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、-C(O)N(R<sup>43</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>43</sup>)<sub>2</sub> であり、あるいは、R<sup>41</sup> と R<sup>42</sup> とそれらが結合する窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R<sup>43</sup> はそれぞれ独立して水素または -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキルであり、あるいは、2 つの R<sup>43</sup> とそれらが結合する窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し、

n<sub>1</sub> と n<sub>2</sub> は独立して 0 または 1 であり、

n<sub>3</sub> と n<sub>8</sub> は独立して 0、1、または 2 であり、

それぞれの m は独立して 0 または 1 であり、

R<sup>1</sup> は水素または 1-3 の J で随意に置換された (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキルであり、

30

あるいは、R<sup>1</sup> は E<sup>1</sup> と一緒に環を形成し、

R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、および R<sup>4''</sup> はそれぞれの出現時に、独立して、水素、または、1-3 の J で随意に置換された (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキルであり、

R<sup>6</sup> は、水素、または 1-3 の J で随意に置換された (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキルであり、あるいは、R<sup>6</sup> は R<sup>A4</sup> と一緒に環を形成し、

R<sup>A1</sup>、R<sup>A1'</sup>、R<sup>A2</sup>、R<sup>A3</sup>、R<sup>A3'</sup>、R<sup>A4</sup>、R<sup>A4'</sup>、R<sup>A7</sup>、R<sup>A7'</sup>、R<sup>A8</sup>、R<sup>A8'</sup>、R<sup>A9</sup>、R<sup>A9'</sup>、R<sup>A10</sup>、および R<sup>A10'</sup> は、それぞれの出現時に、独立して、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) シクロアルキル、5 から 7 員のヘテロアリール、5 から 7 員のヘテロシクリル、または (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリールであり、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロ

40

アリールは、1-3 の J で随意に置換され、R<sup>A6</sup> は H、アミノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) シクロアルキル、5 から 7 員のヘテロアリール、5 から 7 員のヘテロシクリル、または (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは 1-3 の J で随意に置換され、

J はそれぞれ独立してハロゲン、R'、OR'、CN、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-p</sub>N(R')<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-p</sub>SR'、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-p</sub>S(O)<sub>2</sub>R'、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-p</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-p</sub>SO<sub>3</sub>R'、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-p</sub>C(O)R'、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-p</sub>C(O)OR'、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-p</sub>C(O)N(R')<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-p</sub>OC(O)N(R')<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-p</sub>NH-C(O)R'、(

50

$(CH_2)_{0-p}N(R')SO_2R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)N(R')$   
 $_2$ 、または $(CH_2)_{0-p}C(=NH)N(R')_2$ であり、ここでpは4であり、  
 それぞれのR'は、それぞれの出現時に、独立して、水素、 $(C_1-C_6)$ -アルキル、  
 $(C_2-C_7)$ -アルケニル、 $(C_2-C_7)$ -アルキニル、 $(C_3-C_{10})$ -シクロ  
 アルキル、 $(C_3-C_{10})$ -シクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであ  
 り、ここで、任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケ  
 ニル、アリール、またはヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-  
 OH、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル)  
<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル  
 、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルから選択された置換基で随意に置換される。

10

## 【0275】

1つの実施形態では、E<sup>1</sup>とE<sup>2</sup>が各々独立してアリールまたはヘテロアリールである  
 、式(Ia)の化合物がある。別の実施形態では、E<sup>1</sup>とE<sup>2</sup>がそれぞれ独立してアリ  
 ールである、式(Ia)の化合物がある。別の実施形態では、E<sup>1</sup>とE<sup>2</sup>がそれぞれフェ  
 ニルである、式(Ia)の化合物がある。別の実施形態では、E<sup>1</sup>がアリールであり、E<sup>2</sup>  
 がヘテロアリールである、式(Ia)の化合物がある。別の実施形態では、E<sup>1</sup>とE<sup>2</sup>が  
 それぞれヘテロアリールである、式(Ia)の化合物がある。

## 【0276】

別の実施形態において、L<sup>1</sup>が単結合、-O-、-OCH<sub>2</sub>-、または-CH<sub>2</sub>O-で  
 ある、式(Ia)の化合物がある。いくつかの実施形態では、L<sup>1</sup>が単結合である、式(I  
 a)の化合物がある。いくつかの実施形態では、L<sup>1</sup>が-O-である、式(Ia)の化  
 合物がある。いくつかの実施形態では、L<sup>1</sup>が-OCH<sub>2</sub>-である、式(Ia)の化合物  
 がある。いくつかの実施形態では、L<sup>1</sup>が-CH<sub>2</sub>O-である、式(Ia)の化合物があ  
 る。

20

## 【0277】

別の実施形態では、E<sup>1</sup>とE<sup>2</sup>が各々フェニルであり、L<sup>1</sup>が単結合である、式(Ia  
 )の化合物がある。別の実施形態では、E<sup>1</sup>とE<sup>2</sup>がそれぞれフェニルであり、L<sup>1</sup>が-  
 O-である、式(Ia)の化合物がある。別の実施形態では、E<sup>1</sup>とE<sup>2</sup>がそれぞれフェ  
 ニルであり、L<sup>1</sup>が-OCH<sub>2</sub>-である、式(Ia)の化合物がある。別の実施形態では  
 、E<sup>1</sup>とE<sup>2</sup>がそれぞれフェニルであり、L<sup>1</sup>が-CH<sub>2</sub>O-である、式(Ia)の化合  
 物がある。

30

## 【0278】

別の実施形態では、L<sup>2</sup>が単結合である式(Ia)の化合物がある。別の実施形態では  
 、L<sup>2</sup>が随意に置換された(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキレンである、式(Ia)の化合物がある  
 。さらなる実施形態では、L<sup>2</sup>は、メチレン、エチレン、n-プロピレン、イソ-プロピ  
 レン、n-ブチレン、イソ-ブチレン、またはtert-ブチレンである。

## 【0279】

1つの実施形態では、式(Ia)の化合物があり、Xは-CH<sub>2</sub>OH、-CH(OH)  
 CH<sub>3</sub>、-N(R<sup>4</sup>)CH(R<sup>2,4</sup>)CN、-NHCH(R<sup>2,4</sup>)C(O)CH<sub>3</sub>、-N  
 HN(R<sup>2,4</sup>)C(O)CH<sub>3</sub>、-NHCH(R<sup>2,4</sup>)CH=CHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、ま  
 たは-NHCH(R<sup>2,4</sup>)CH=CHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>であり、および、R<sup>2,4</sup>はHまた  
 は(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルである。いくつかの実施形態では、Xが-CH<sub>2</sub>OHである式  
 (Ia)の化合物がある。いくつかの実施形態では、Xが-CH(OH)CH<sub>3</sub>である式  
 (Ia)の化合物がある。いくつかの実施形態では、Xが-NHCH(R<sup>2,4</sup>)C(O)  
 CH<sub>3</sub>である式(Ia)の化合物がある。いくつかの実施形態では、Xが-NHN(R<sup>2  
 4</sup>)C(O)CH<sub>3</sub>である式(Ia)の化合物がある。いくつかの実施形態では、Xが-  
 NHCH(R<sup>2,4</sup>)CH=CHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である式(Ia)の化合物がある。いく  
 つかの実施形態では、Xが-NHCH(R<sup>2,4</sup>)CH=CHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>である式(I  
 a)の化合物がある。

40

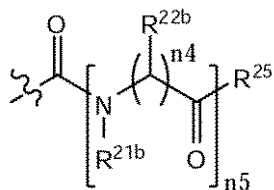
50

【0280】

いくつかの実施形態において、式（I a）の化合物であり、Xは、

【0281】

【化126】



10

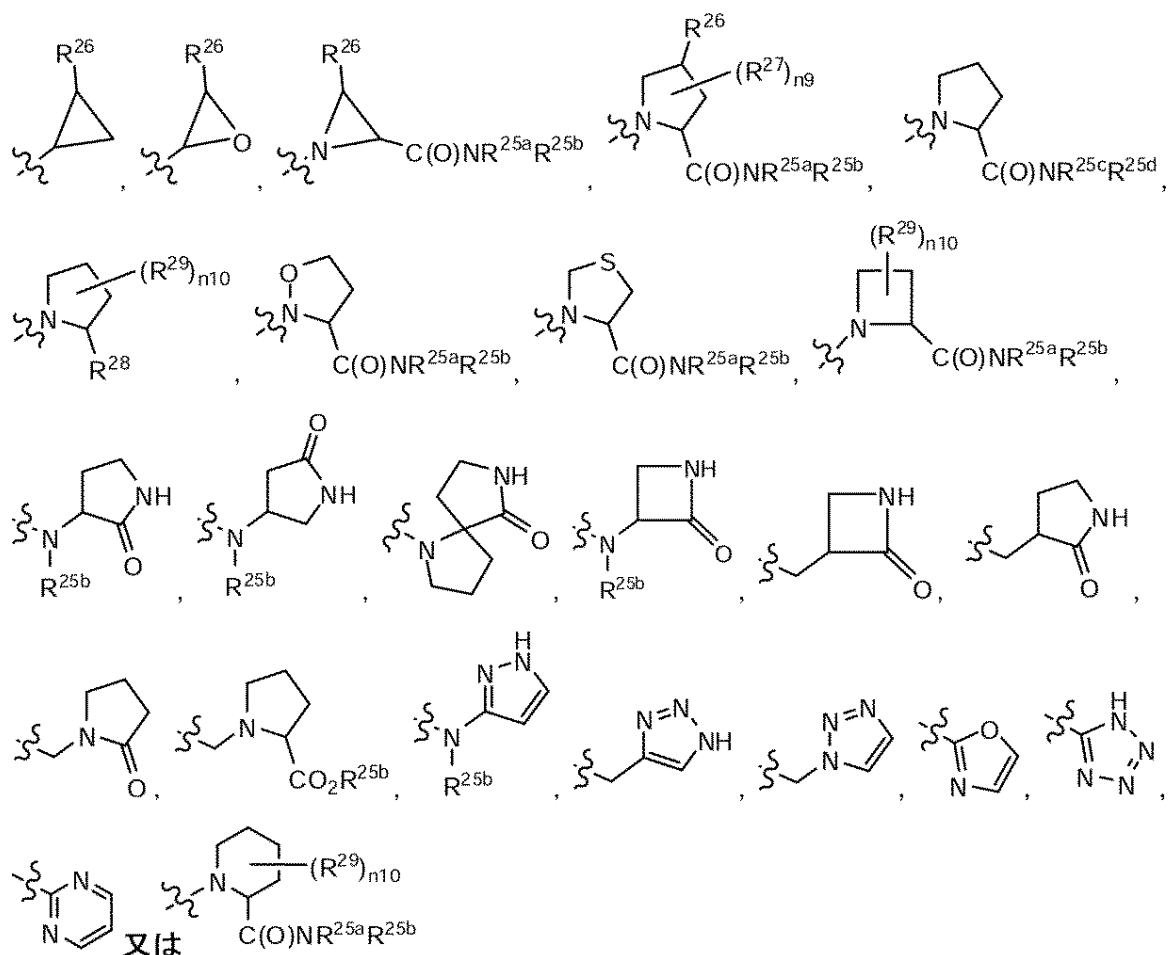
であり、 $n_4$ と $n_5$ は各々独立して、1、2、または3であり、 $R^{21b}$ と $R^{22b}$ はそれぞれの出現時に、独立して、水素、ヒドロキシ、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_3-C_7)$ シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、または $(C_6-C_{10})$ アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1～3のJで随意に置換され、

および、 $R^{25}$ は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2OR^{25b}$ 、 $-CH_2R^{30}$ 、 $-C(R^{26})_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SO_2N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2N(R^{25b})SO_2(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-CH_2PO_3H$ 、 $-CH_2P(O)(OH)OCH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)R^{30}$ 、 $-CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CF_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(H)CH(R^{26})CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2N(H)CH(R^{26})C(O)N(H)R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2R^{30}$ 、 $-N(H)CH_2(R^{30})$ 、 $-CH=CHR^{30}$ 、 $-CH=CHSO_2R^{25b}$ 、

20

【0282】

## 【化 1 2 7】



10

20

であり、 $R^{25a}$ はH、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $NH_2$ 、 $SO_2$  ( $C_1-C_6$ ) アルキル、または随意に置換されたアルキルであり、  
 $R^{25b}$ はそれぞれ独立してH、または随意に置換されたアルキルであり、  
 $R^{25c}$ はHまたは随意に置換されたアルキルであり、  
 $R^{25d}$ は $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $NH_2$ であり、  
 $R^{26}$ はそれぞれ独立してH、ハロ、または( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、  
 $R^{27}$ はそれぞれ独立して $-OH$ 、ハロ、( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、あるいは、 $R^{26}$ と $R^{27}$ は結合してシクロアルキル環を形成し、  
 $R^{28}$ はH、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、または( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、  
 $R^{29}$ はそれぞれ独立して $-OH$ 、ハロ、または( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、  
 $R^{30}$ はヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、  
 $n_9$ は1、2、または3であり、  
 $n_{10}$ は0、1、2、3、または4である。

30

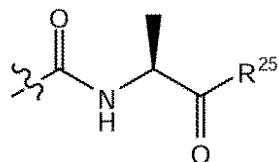
40

## 【0 2 8 3】

別の実施形態では、Xが、

## 【0 2 8 4】

## 【化 1 2 8】

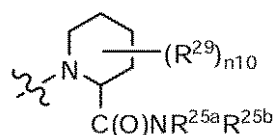
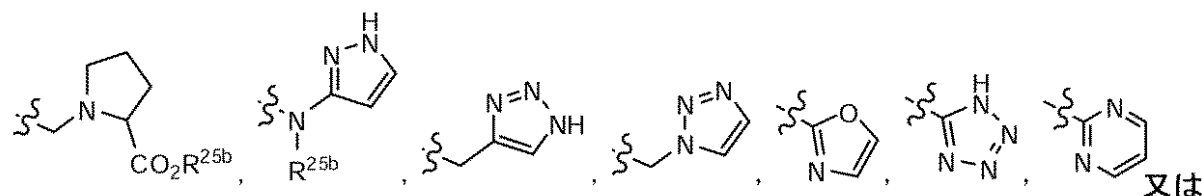
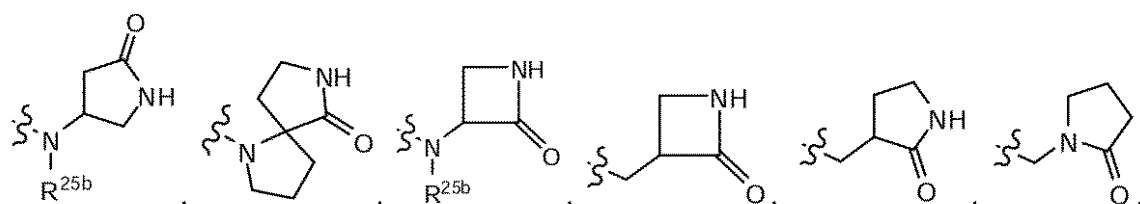
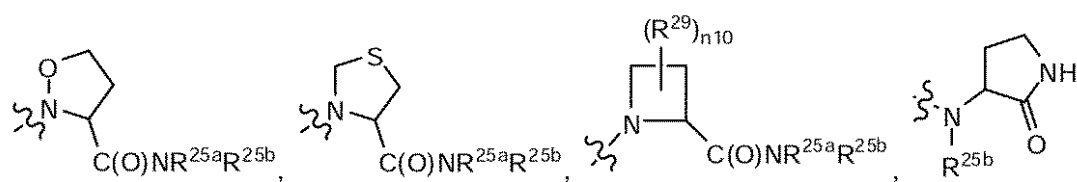
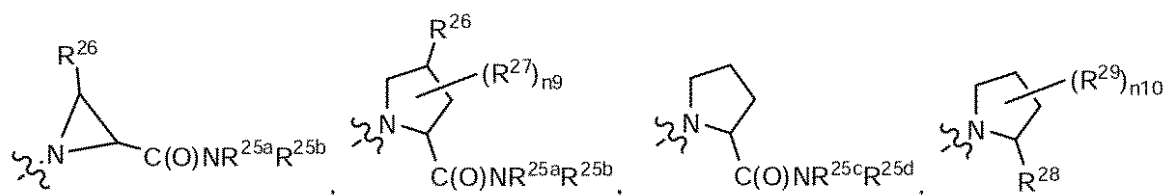
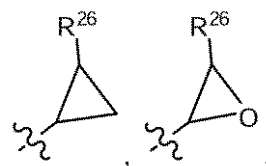


である式 (I a) の化合物があり、

$$\begin{aligned} R^{2\ 5} \text{は、} & -CH_3、-CH_2Cl、-CH_2OR^{2\ 5\ b}、-CH_2R^{3\ 0}、-C(R^{2\ 6})_2C(O)NH_2、-CH_2SO_2N(R^{2\ 5\ b})_2、-CH_2N(R^{2\ 5\ b})SO \\ & _2(C_1-C_6 \text{ アルキル})、-CH_2PO_3H、-CH_2P(O)(OH)OCH_3、- \\ & CH_2OC(O)CH_3、-CH_2OC(O)R^{3\ 0}、-CH_2CO_2R^{2\ 5\ b}、-CF \\ & _2CO_2R^{2\ 5\ b}、-CH_2CH_2CO_2R^{2\ 5\ b}、-CH_2CH_2C(O)N(R^{2\ 5\ b})_2、-CH_2CH_2C(O)N(H)CH(R^{2\ 6})CO_2R^{2\ 5\ b}、-CH_2N(H)CH(R^{2\ 6})C(O)N(H)R^{2\ 5\ b}、-CH_2CH_2R^{3\ 0}、-N(H)CH \\ & _2(R^{3\ 0})、-CH=CHR^{3\ 0}、-CH=CHSO_2R^{2\ 5\ b}、 \end{aligned} \quad 10$$

【 0 2 8 5 】

【化 1 2 9】



であり、R<sup>25a</sup>はH、-OH、-OCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、 50

または随意に置換されたアルキルであり、

$R^{25b}$  はそれぞれ独立してH、または随意に置換されたアルキルであり、

$R^{25c}$  はHまたは随意に置換されたアルキルであり、

$R^{25d}$  は $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $NH_2$ であり、

$R^{26}$  はそれぞれ独立してH、ハロ、または $(C_1 - C_6)$  アルキルであり、

$R^{27}$  はそれぞれ独立して $-OH$ 、ハロ、 $(C_1 - C_6)$  アルキルであり、あるいは、 $R^{26}$

と $R^{27}$  は結合してシクロアルキル環を形成し、

$R^{28}$  はH、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、または $(C_1 - C_6)$  アルキルであり、

$R^{29}$  はそれぞれ独立して $-OH$ 、ハロ、または $(C_1 - C_6)$  アルキルであり、

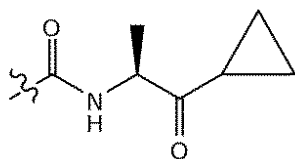
$R^{30}$  はヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、

$n_9$  は1、2、または3であり、

および、 $n_{10}$  は0、1、2、3、または4である。いくつかの実施形態では、Xが以下である、式(I a)の化合物がある。

【0286】

【化130】

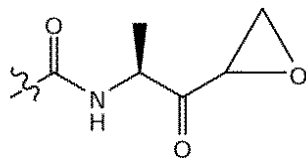


20

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式(I a)の化合物がある。

【0287】

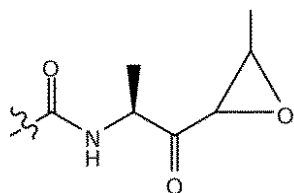
【化131】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式(I a)の化合物がある。

【0288】

【化132】

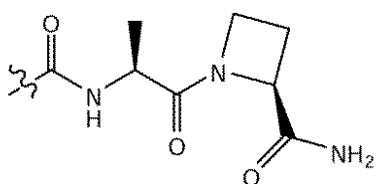


30

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式(I a)の化合物がある。

【0289】

【化133】

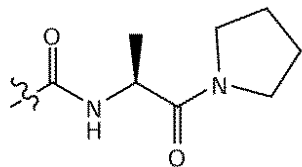


40

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式(I a)の化合物がある。

【0290】

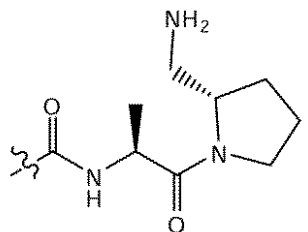
【化 1 3 4】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 2 9 1】

【化 1 3 5】

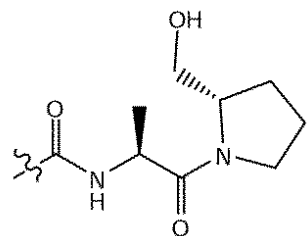


10

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 2 9 2】

【化 1 3 6】

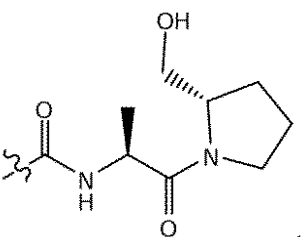


20

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 2 9 3】

【化 1 3 7】

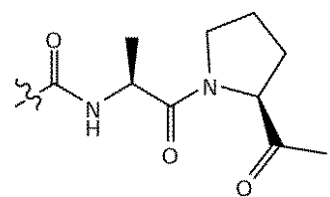


30

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 2 9 4】

【化 1 3 8】

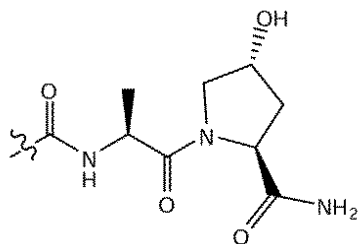


40

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 2 9 5】

【化 1 3 9】

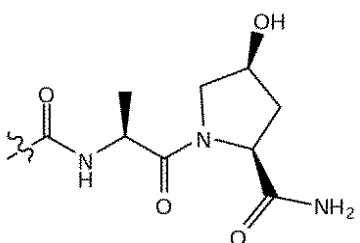


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

10

【0 2 9 6】

【化 1 4 0】

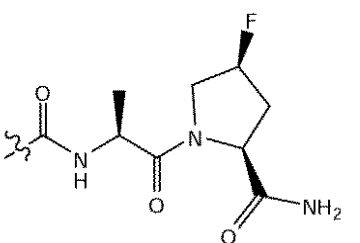


20

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 2 9 7】

【化 1 4 1】

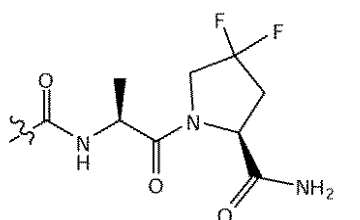


30

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 2 9 8】

【化 1 4 2】

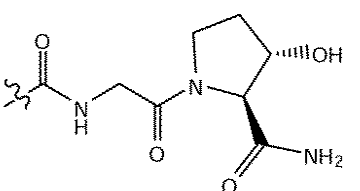


40

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 2 9 9】

【化 1 4 3】



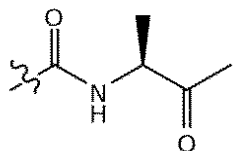
いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

50





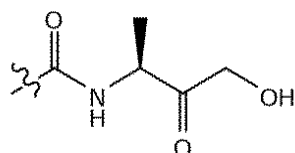
【化 1 4 9】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 3 0 6】

【化 1 5 0】

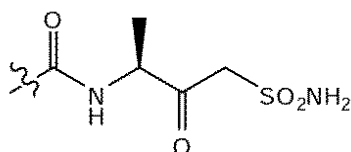


10

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 3 0 7】

【化 1 5 1】

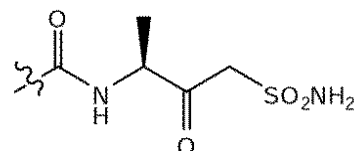


20

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 3 0 8】

【化 1 5 2】

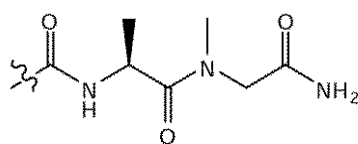


30

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 3 0 9】

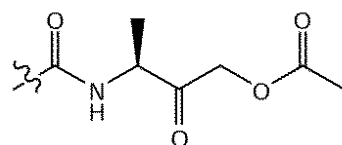
【化 1 5 3】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 3 1 0】

【化 1 5 4】

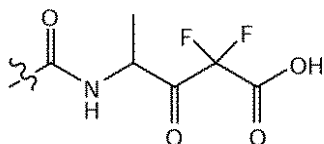


40

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 3 1 1】

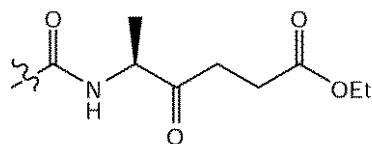
【化 1 5 5】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 3 1 2】

【化 1 5 6】

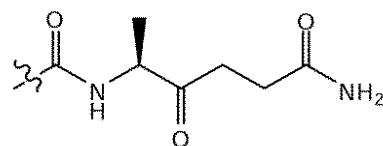


10

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 3 1 3】

【化 1 5 7】

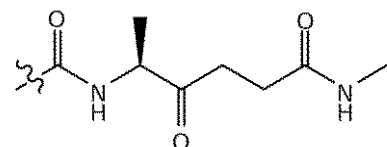


20

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 3 1 4】

【化 1 5 8】

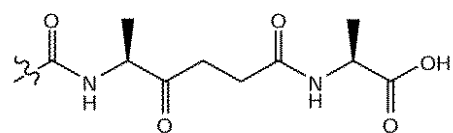


30

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 3 1 5】

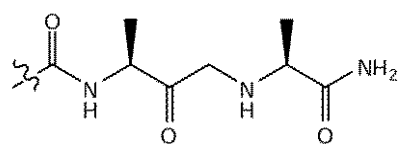
【化 1 5 9】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 3 1 6】

【化 1 6 0】

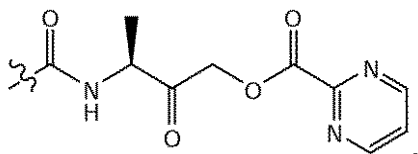


40

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 3 1 7】

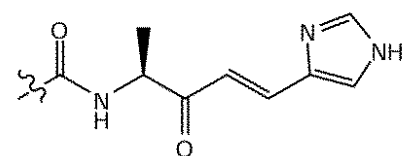
【化 1 6 1】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 3 1 8】

【化 1 6 2】

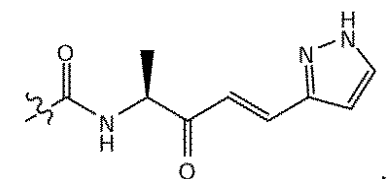


10

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 3 1 9】

【化 1 6 3】

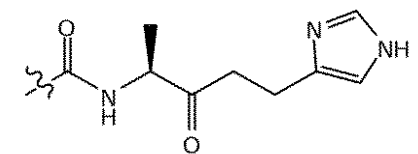


20

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 3 2 0】

【化 1 6 4】

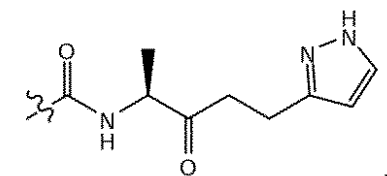


30

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 3 2 1】

【化 1 6 5】

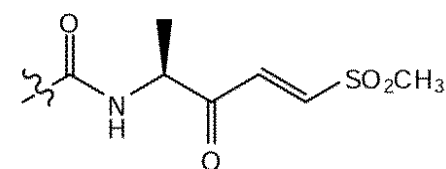


40

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 3 2 2】

【化 1 6 6】

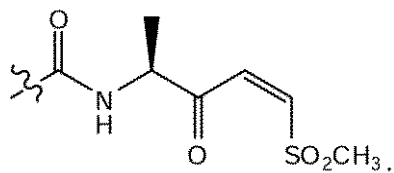


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 3 2 3】

50

【化 1 6 7】

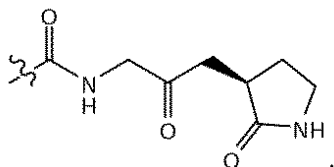


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 3 2 4】

【化 1 6 8】

10

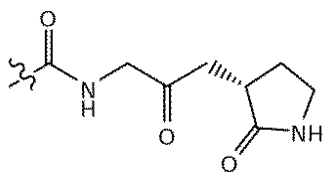


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 3 2 5】

【化 1 6 9】

20

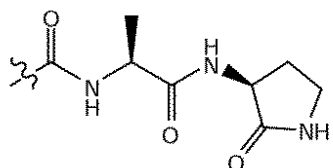


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 3 2 6】

【化 1 7 0】

30

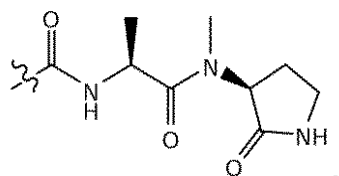


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 3 2 7】

【化 1 7 1】

40

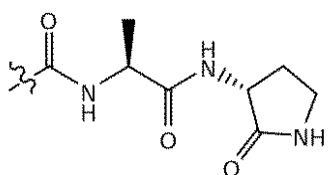


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0 3 2 8】

【化 1 7 2】

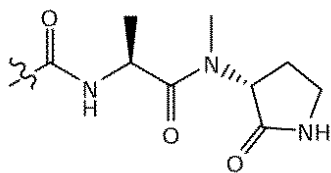
50



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0329】

【化173】

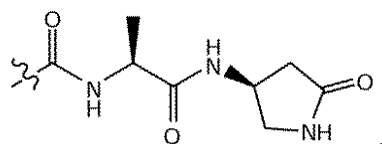


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

10

【0330】

【化174】

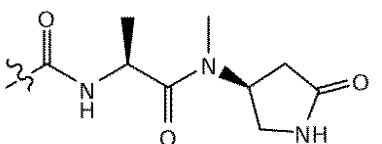


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0331】

【化175】

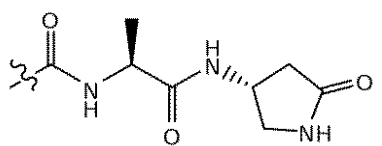
20



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0332】

【化176】

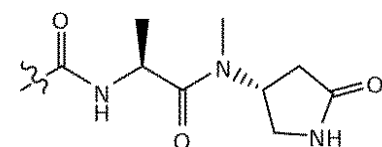


30

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I a）の化合物がある。

【0333】

【化177】



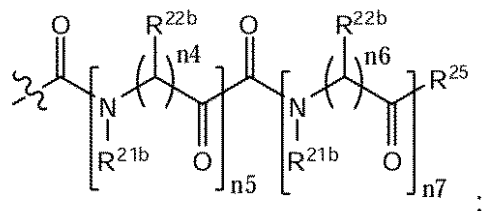
40

【0334】

いくつかの実施形態では、Xが、

【0335】

【化 1 7 8】



である式 (I a) の化合物があり、

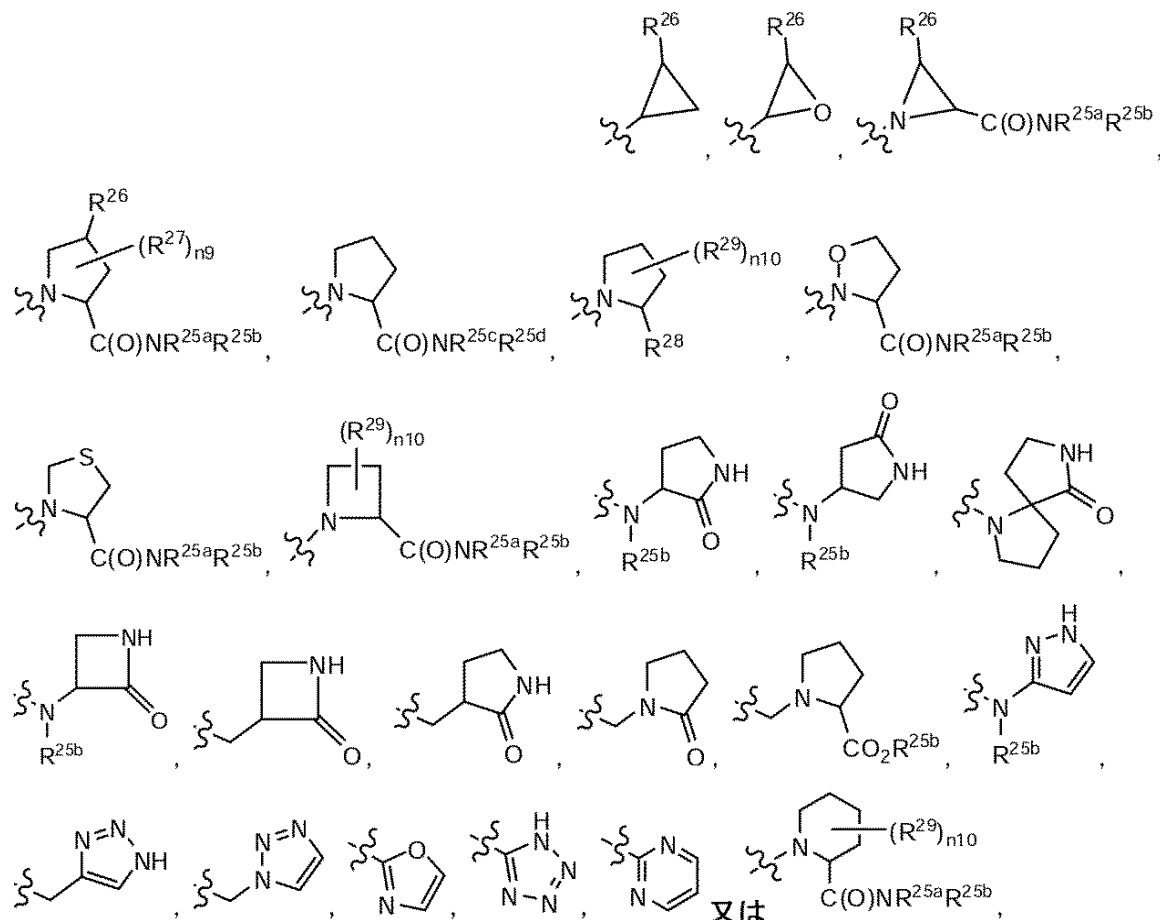
$n4$  と  $n5$  は各々独立して 1、2、または 3 であり、

$R^{21b}$  と  $R^{22b}$  はそれぞれの出現時に、独立して、水素、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、5 から 7 員のヘテロアリール、5 から 7 員のヘテロシクリル、または  $(C_6 - C_{10})$  アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1 ~ 3 の J で随意に置換され、

および、 $R^{25}$  は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2OR^{25b}$ 、 $-CH_2R^{30}$ 、 $-C(R^{26})_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SO_2N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2N(R^{25b})SO_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2PO_3H$ 、 $-CH_2P(O)(OH)OCH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)R^{30}$ 、 $-CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CF_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(H)CH(R^{26})CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(H)R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2R^{30}$ 、 $-N(H)CH_2(R^{30})$ 、 $-CH=CHR^{30}$ 、 $-CH=CHSO_2R^{25b}$ 、

【0 3 3 6】

【化 1 7 9】



10

20

30

40

50

であり、 $R^{25a}$  はH、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $NH_2$ 、 $SO_2$  ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、または随意に置換されたアルキルであり、  
 $R^{25b}$  はそれぞれ独立してH、または随意に置換されたアルキルであり、  
 $R^{25c}$  はHまたは随意に置換されたアルキルであり、  
 $R^{25d}$  は $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $NH_2$ であり、  
 $R^{26}$  はそれぞれ独立してH、ハロ、または( $C_1 - C_6$ ) アルキルであり、  
 $R^{27}$  はそれぞれ独立して $-OH$ 、ハロ、( $C_1 - C_6$ ) アルキルであり、あるいは、 $R^{26}$  と  $R^{27}$  は結合してシクロアルキル環を形成し、  
 $R^{28}$  はH、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、または( $C_1 - C_6$ ) アルキルであり、  
 $R^{29}$  はそれぞれ独立して $-OH$ 、ハロ、または( $C_1 - C_6$ ) アルキルであり、  
 $R^{30}$  はヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、  
 $n_9$  は1、2、または3であり、  
 および、 $n_{10}$  は0、1、2、3、または4である。

10

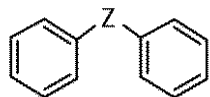
## 【0337】

いくつかの実施形態では、式(Ia)の化合物があり、 $R^5$  は約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、 $R^5$  は、アミド結合または尿素結合をそれぞれ提供するために、それが直接または $NR^4$  によって付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖内にまたは鎖の末端で、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、または随意に置換された

20

## 【0338】

## 【化180】

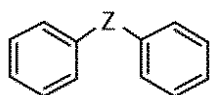


を含み、ここで、Zは単結合、O、S、NH、 $CH_2$ 、または $C \equiv C$ である。いくつかの実施形態において、式(Ia)の化合物があり、 $R^5$  は約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、 $R^5$  は、直接結合しているカルボニル炭素に結合することでアミド結合を提供し、鎖内にまたは鎖の末端で、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換された

30

## 【0339】

## 【化181】

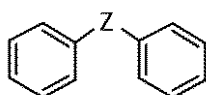


を含み、ここで、Zは単結合、O、S、NH、 $CH_2$ 、または $C \equiv C$ である。いくつかの実施形態では、式(Ia)の化合物があり、 $R^5$  は約1-22の炭素原子の直鎖アルキル鎖であり、 $R^5$  は、直接結合しているカルボニル炭素に結合することでアミド結合を提供し、鎖内にまたは鎖の末端で、

40

## 【0340】

## 【化182】



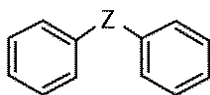
を含み、ここで、Zは単結合である。いくつかの実施形態では、式(Ia)の化合物があり、 $R^5$  は約4-22の炭素原子の直鎖アルキル鎖であり、 $R^5$  は、直接結合しているカルボニル炭素に結合することでアミド結合を提供し、鎖の末端で、

50



【0341】

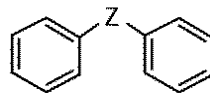
【化183】



を含み、ここで、Zは単結合である。いくつかの実施形態では、式(I a)の化合物があり、R<sup>5</sup>は約4-22の炭素原子の直鎖アルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、直接結合しているカルボニル炭素に結合することでアミド結合を提供し、鎖内で、

【0342】

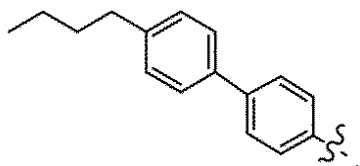
【化184】



を含み、ここで、Zは単結合である。いくつかの実施形態では、式(I a)の化合物があり、R<sup>5</sup>は約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合または尿素結合をそれぞれ提供するために、それが直接またはNR<sup>4</sup>によって付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖内または鎖末端に、随意に置換されたアリールを随意に含む。いくつかの実施形態では、式(I a)の化合物があり、R<sup>5</sup>は約2-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合を提供するために、それが直接またはNR<sup>4</sup>によって付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖内または鎖末端に、随意に置換されたアリールを含む。いくつかの実施形態では、式(I a)の化合物があり、R<sup>5</sup>は約2-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖末端に、随意に置換されたアリールを含む。いくつかの実施形態では、式(I a)の化合物があり、R<sup>5</sup>は約2-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖内に、随意に置換されたアリールを含む。いくつかの実施形態では、式(I a)の化合物があり、R<sup>5</sup>は約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合または尿素結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合している。いくつかの実施形態では、式(I a)の化合物があり、R<sup>5</sup>は約4-18の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合または尿素結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合している。いくつかの実施形態では、式(I a)の化合物があり、R<sup>5</sup>は約6-16の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合または尿素結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合している。いくつかの実施形態では、R<sup>5</sup>が、

【0343】

【化185】



である式(I a)の化合物がある。いくつかの実施形態では、R<sup>5</sup>が、

【0344】

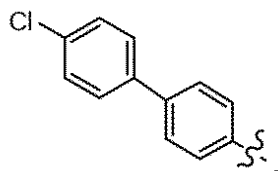
10

20

30

40

## 【化 1 8 6】



である式 (I a) の化合物がある。

## 【0 3 4 5】

いくつかの実施形態では、 $R^5$  が、鎖内に少なくとも1つの $-O-$ または $-N(R^4)-$ を含む、約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖である、式 (I a) の化合物がある。いくつかの実施形態では、 $R^5$  が、鎖内に少なくとも1つの $-O-$ を含む、約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖である、式 (I a) の化合物がある。いくつかの実施形態では、 $R^5$  が、鎖内に少なくとも1つの $-N(R^4)-$ を含む、約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖である、式 (I a) の化合物がある。いくつかの実施形態では、 $R^5$  が、鎖内に少なくとも1つの $-N(H)-$ を含む、約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖である、式 (I a) の化合物がある。いくつかの実施形態では、 $R^5$  が $-CH_2CH_2N(H)(CH_2)_9CH_3$ である、式 (I a) の化合物がある。

## 【0 3 4 6】

別の実施形態では、 $n_1$  が0であり、 $n_2$  が1である、式 (I a) の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が0であり、 $n_2$  が1であり、および、 $R^{A4}$  がHである、式 (I a) の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が0であり、 $n_2$  が1であり、および、 $R^{A4}$  が1-3のJで随意に置換された $(C_1-C_6)$  アルキルである、式 (I a) の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が0であり、 $n_2$  が1であり、および、 $R^{A4}$  が $CH_3$ である、式 (I a) の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が0であり、 $n_2$  が1であり、および、 $R^{A4}$  が $CH_2CH_3$ である、式 (I a) の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が0であり、 $n_2$  が1であり、および、 $R^{A4}$  が $CH_2CH(CH_3)_2$ である、式 (I a) の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が0であり、 $n_2$  が1であり、および、 $R^{A4}$  が $CH_2OH$ である、式 (I a) の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が0であり、 $n_2$  が1であり、および、 $R^{A4}$  が $CH(OH)CH_3$ である、式 (I a) の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が0であり、 $n_2$  が1であり、および、 $R^{A4}$  が $CH_2C(O)NH_2$ である、式 (I a) の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が0であり、 $n_2$  が1であり、および、 $R^{A4}$  が $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ である、式 (I a) の化合物がある。

## 【0 3 4 7】

別の実施形態では、 $n_1$  が1で、 $n_2$  が1である、式 (I a) の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が1であり、 $n_2$  が1であり、 $R^{A6}$  が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$  が1-3のJで随意に置換された $(C_1-C_6)$  アルキルである、式 (I a) の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が1であり、 $n_2$  が1であり、 $R^{A6}$  が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$  が $CH_3$ である、式 (I a) の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が1であり、 $n_2$  が1であり、 $R^{A6}$  が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$  が $CH_2CH_3$ である、式 (I a) の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が1であり、 $n_2$  が1であり、 $R^{A6}$  が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$  が $CH_2CH(CH_3)_2$ である、式 (I a) の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が1であり、 $n_2$  が1であり、 $R^{A6}$  が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$  が $CH_2OH$ である、式 (I a) の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が1であり、 $n_2$  が1であり、 $R^{A6}$  が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$  が $CH(OH)CH_3$ である、式 (I a) の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が1であり、 $n_2$  が1であり、 $R^{A6}$  が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$  が $CH_2C(O)NH_2$ である、式 (I a) の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が1であり、 $n_2$  が1であり、 $R^{A6}$  が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$  が $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ である、式 (I a)

) の化合物がある。

#### 【0348】

前述の実施形態の別の実施形態では、式 (I a) の化合物があり、ここで、 $R^{A7}$ 、 $R^{A7'}$ 、 $R^{A8}$ 、 $R^{A8'}$ 、 $R^{A9}$ 、 $R^{A9'}$ 、 $R^{A4'}$ 、 $R^{A10}$ 、および  $R^{A10'}$  はそれぞれ独立して H である。前述の実施形態の別の実施形態では、m がそれぞれ 0 である、式 (I a) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、式 (I a) の化合物があり、ここで、 $R^{A1}$ 、 $R^{A1'}$ 、 $R^{A2}$ 、 $R^{4'}$ 、および  $R^{4''}$  はそれぞれ独立して H である。

#### 【0349】

前述の実施形態の別の実施形態では、n3 が 1 であり、n8 が 1 である、式 (I a) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、n3 が 1 であり、n3 が 1 であり、n8 が 1 であり、 $R^2$  と  $R^3$  が各々ヒドロキシである、式 (I a) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、n3 が 1 であり、n8 が 1 であり、 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-OR^{40}$  である、式 (I a) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、n3 が 1 であり、n8 が 1 であり、 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキルである、式 (I a) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、n3 が 1 であり、n8 が 1 であり、 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル- $NR^{41}R^{42}$  である、式 (I a) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、n3 が 1 であり、n8 が 1 であり、 $R^2$  が  $-OH$  であり、 $R^3$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  がアルキル- $(C_1-C_6)NH_2$  である、式 (I a) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3 が 1 であり、n8 が 1 であり、 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル- $NR^{41}R^{42}$  であり、および  $R^{41}$  と  $R^{42}$  およびそれらが結合する窒素原子がヘテロシクロアルキル環を形成する、式 (I a) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3 が 1 であり、n8 が 1 であり、 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル- $NR^{41}R^{42}$  であり、そして  $R^{41}$  と  $R^{42}$  およびそれらが結合する窒素原子がモルホリニル環を形成する、式 (I a) の化合物がある。

#### 【0350】

前述の実施形態の別の実施形態では、n3 が 1 であり、n8 が 1 であり、 $R^3$  はヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OR^{40}$  である、式 (I a) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、n3 が 1 であり、n8 が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキルである、式 (I a) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、n3 が 1 であり、n8 が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  は  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル- $NR^{41}R^{42}$  である、式 (I a) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、n3 が 1 であり、n8 が 1 であり、 $R^3$  が  $-OH$  であり、 $R^2$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  がアルキル- $(C_1-C_6)NH_2$  である、式 (I a) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3 が 1 であり、n8 が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル- $NR^{41}R^{42}$  であり、および  $R^{41}$  と  $R^{42}$  およびそれらが結合する窒素原子がヘテロシクロアルキル環を形成する、式 (I a) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3 が 1 であり、n8 が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  は  $-OR^{40}$  である、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル- $NR^{41}R^{42}$  であり、および  $R^{41}$  と  $R^{42}$  およびそれらが結合する窒素原子がモルホリニル環を形成する、式 (I a) の化合物がある。

#### 【0351】

前述の実施形態の別の実施形態では、n3 が 1 であり、n8 が 1 であり、 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^3$  の任意の炭素原子が J で置換される、式 (I a) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3 が 1 であり、n8 が 1 であり、 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$

) アルキルであり、 $R^3$  の任意の炭素原子が J で置換される、式 (I a) の化合物がある。  
 前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^2$  がヒ  
 ドロキシであり、 $R^3$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキルであり、  
 $R^3$  の任意の炭素原子が J で置換され、J が  $CO_2H$  である、式 (I a) の化合物がある。  
 前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^2$  がヒ  
 ドロキシであり、 $R^3$  が  $-O-(C_1-C_6)$  アルキル  $-CO_2H$  である、式 (I a) の  
 化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であ  
 り、 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-OCH_2CO_2H$  である、式 (I a) の化合物があ  
 る。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^2$   
 が  $-OCH_2CH_2NH_2$  であり、 $R^3$  が  $-OCH_2CO_2H$  である、式 (I a) の化合  
 物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、  
 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル  $-NR^{41}R^{42}$  であり、 $R^3$  の任意の炭素原子が J で置換される、式  
 (I a) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$   
 が 1 であり、 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$   
 アルキル  $-NR^{41}R^{42}$  であり、 $R^{41}$  が水素であり、 $R^{42}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキルであり、 $R^3$   
 の任意の炭素原子が J で置換される、式 (I a) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^2$  がヒ  
 ドロキシであり、 $R^3$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル  $-NR^{41}R^{42}$  であり、 $R^{41}$  が水素であり、 $R^{42}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキルであり、 $R^3$   
 の任意の炭素原子が J で置換され、J が  $-NHCH_3$  である、式 (I a) の化合物がある。  
 前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^2$  がヒ  
 ドロキシであり、 $R^3$  が  $-O-(C_1-C_6)$  アルキル  $-N(H)-(C_1-C_6)$  アル  
 キル  $-N(H)CH_3$  である、式 (I a) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形  
 態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-OC$   
 $H_2CH_2N(H)CH_2CH_2N(H)CH_3$  である、式 (I a) の化合物がある。前  
 述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^2$  がヒドロ  
 キシであり、 $R^3$  が  $-OCH_2CH_2N(H)CH_2CH_2CH_2N(H)CH_3$  である  
 、式 (I a) の化合物がある。

### 【0352】

前述の実施形態の別の実施形態では、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロ  
 キシであり、 $R^2$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^2$  の任意の炭素原子が J で置換される、式 (I  
 a) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が  
 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$   
 アルキルであり、 $R^2$  の任意の炭素原子が J で置換される、式 (I a) の化合物がある。  
 前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒ  
 ドロキシであり、 $R^2$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキルであり、  
 $R^2$  の任意の炭素原子が J で置換され、J が  $CO_2H$  である、式 (I a) の化合物がある。  
 前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒ  
 ドロキシであり、 $R^2$  が  $-O-(C_1-C_6)$  アルキル  $-CO_2H$  である、式 (I a) の  
 化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であ  
 り、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OCH_2CO_2H$  である、式 (I a) の化合物  
 がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R$   
 $^3$  が  $-OCH_2CH_2NH_2$  であり、 $R^2$  が  $-OCH_2CO_2H$  である、式 (I a) の化合  
 物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり  
 、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル  $-NR^{41}R^{42}$  であり、 $R^2$  の任意の炭素原子が J で置換される、  
 式 (I a) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、  
 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1$   
 $-C_6)$  アルキル  $-NR^{41}R^{42}$  であり、 $R^{41}$  が水素であり、 $R^{42}$  が  $-(C_1-C$

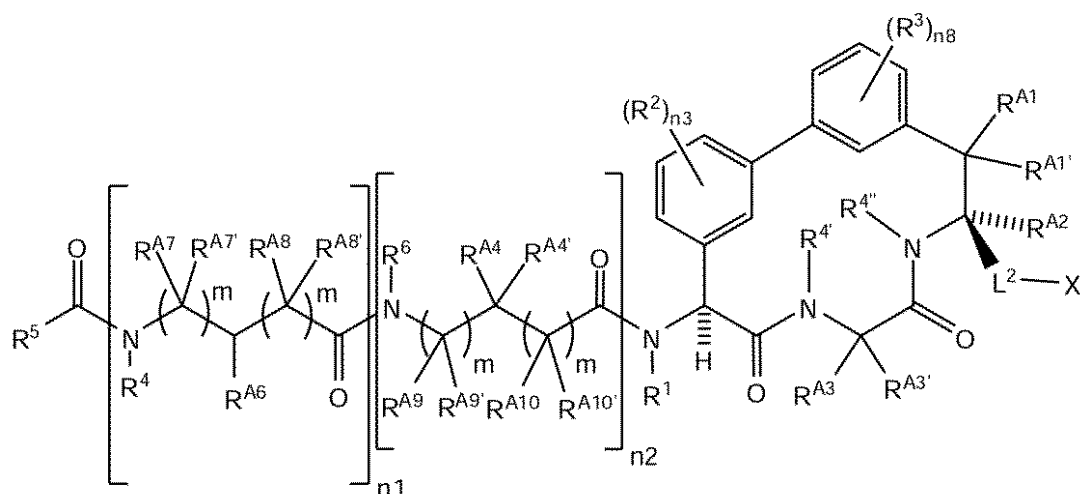
<sub>6</sub>) アルキルであり、 $R^2$  の任意の炭素原子が J で置換される、式 (I a) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル- $NR^{41}R^{42}$  であり、 $R^{41}$  が水素であり、 $R^{42}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキルであり、 $R^2$  の任意の炭素原子が J で置換され、J が  $-NHCH_3$  である、式 (I a) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-O-(C_1-C_6)$  アルキル- $N(H)-(C_1-C_6)$  アルキル- $N(H)CH_3$  である、式 (I a) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OCH_2CH_2N(H)CH_2CH_2N(H)CH_3$  である、式 (I a) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OCH_2CH_2N(H)CH_2CH_2CH_2N(H)CH_3$  である、式 (I a) の化合物がある。

# 【0353】

別の実施形態では、式 (I b) の構造を有する式 (I) の化合物があり、

# 【0354】

# 【化187】

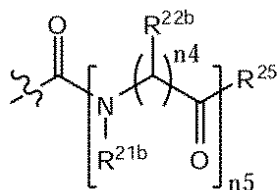


【0357】

いくつかの実施形態において、式 (I b) の化合物であり、Xは、

【0358】

【化188】



10

であり、 $n_4$ と $n_5$ は各々独立して、1、2、または3であり、

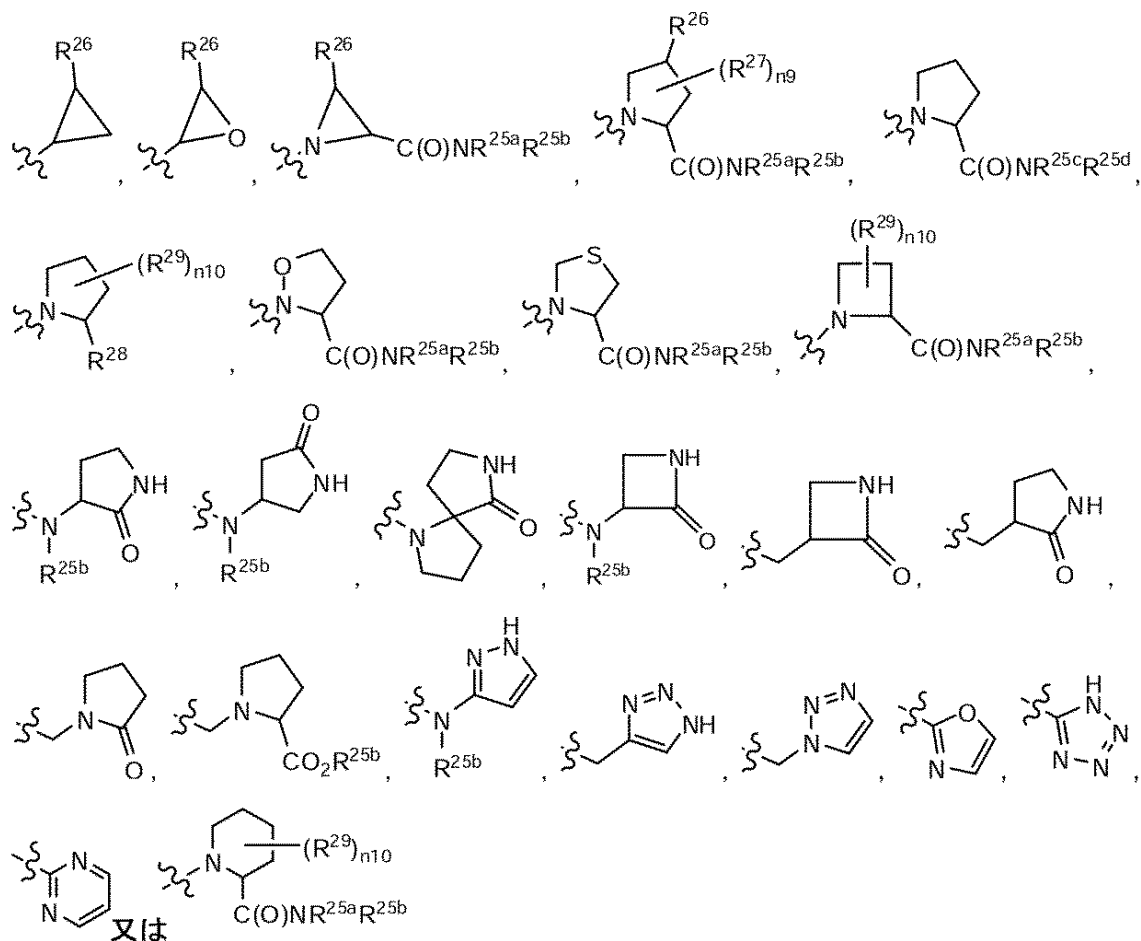
$R^{21b}$ と $R^{22b}$ はそれぞれの出現時に、独立して、水素、ヒドロキシ、( $C_1-C_6$ )アルキル、( $C_3-C_7$ )シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、または( $C_6-C_{10}$ )アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1~3のJで随意に置換され、

および、 $R^{25}$ は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2OR^{25b}$ 、 $-CH_2R^{30}$ 、 $-C(R^{26})_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SO_2N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2N(R^{25b})SO_2(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-CH_2PO_3H$ 、 $-CH_2P(O)(OH)OCH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)R^{30}$ 、 $-CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CF_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(H)CH(R^{26})CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2N(H)CH(R^{26})C(O)N(H)R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2R^{30}$ 、 $-N(H)CH_2(R^{30})$ 、 $-CH=CHR^{30}$ 、 $-CH=CHSO_2R^{25b}$ 、

20

【0359】

## 【化 1 8 9】



10

20

であり、R<sup>25a</sup>はH、-OH、-OCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、  
 または随意に置換されたアルキルであり、  
 R<sup>25b</sup>はそれぞれ独立してH、または随意に置換されたアルキルであり、  
 R<sup>25c</sup>はHまたは随意に置換されたアルキルであり、  
 R<sup>25d</sup>は-OH、-OCH<sub>3</sub>、またはNH<sub>2</sub>であり、  
 R<sup>26</sup>はそれぞれ独立してH、ハロ、または(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルであり、  
 R<sup>27</sup>はそれぞれ独立して-OH、ハロ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルであり、あるいは、R<sup>26</sup>  
 とR<sup>27</sup>は結合してシクロアルキル環を形成し、  
 R<sup>28</sup>はH、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、または(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)  
 アルキルであり、  
 R<sup>29</sup>はそれぞれ独立して-OH、ハロ、または(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルであり、  
 R<sup>30</sup>はヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、  
 n<sub>9</sub>は1、2、または3であり、  
 および、n<sub>10</sub>は0、1、2、3、または4である。

30

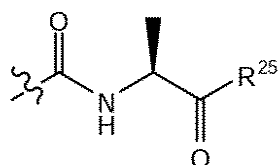
40

## 【0360】

別の実施形態では、Xが、

## 【0361】

## 【化 1 9 0】



50

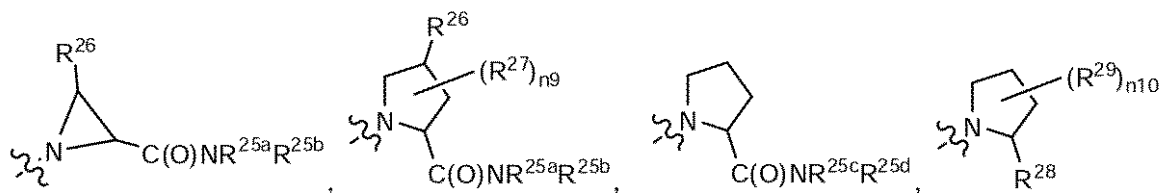
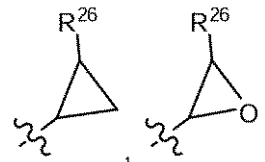
である式 (I b) の化合物があり、

$R^{25}$  は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{R}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{25b})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{25b})\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CO}_2\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25b})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^6)\text{CO}_2\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_2(\text{R}^{30})$ 、 $-\text{CH}=\text{CHR}^{30}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHSO}_2\text{R}^{25b}$ 、

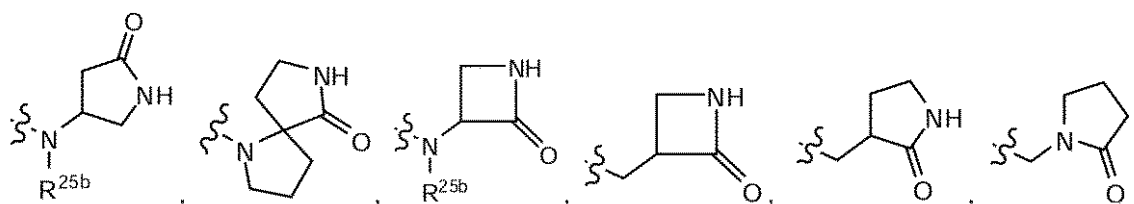
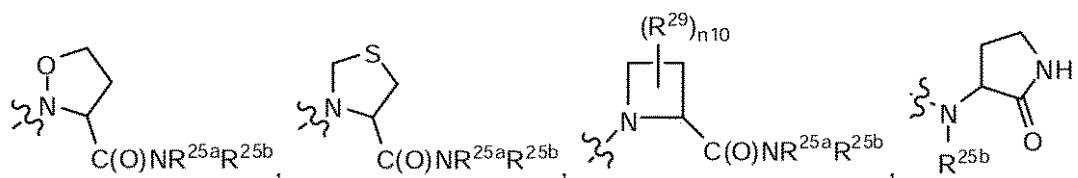
【0362】

【化191】

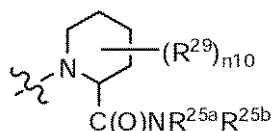
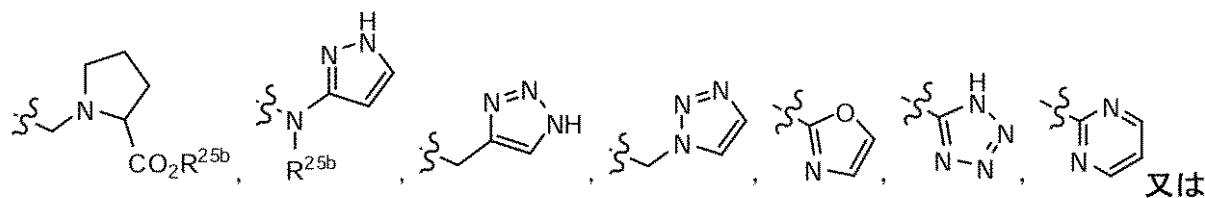
10



20



30



40

であり、 $R^{25a}$  は  $\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル、または随意に置換されたアルキルであり、

$R^{25b}$  はそれぞれ独立して  $\text{H}$ 、または随意に置換されたアルキルであり、

$R^{25c}$  は  $\text{H}$  または随意に置換されたアルキルであり、

$R^{25d}$  は  $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、または  $\text{NH}_2$  であり、

$R^{26}$  はそれぞれ独立して  $\text{H}$ 、ハロ、または  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキルであり、

$R^{27}$  はそれぞれ独立して  $-\text{OH}$ 、ハロ、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキルであり、あるいは、 $R^{26}$  と  $R^{27}$  は結合してシクロアルキル環を形成し、

$R^{28}$  は  $\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、または  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$

50



アルキルであり、

$R^{29}$  はそれぞれ独立して  $-OH$ 、ハロ、または  $(C_1 - C_6)$  アルキルであり、

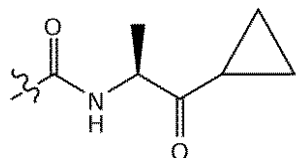
$R^{30}$  はヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、

$n_9$  は 1、2、または 3 であり、

および、 $n_{10}$  は 0、1、2、3、または 4 である。いくつかの実施形態では、X が以下である、式 (I b) の化合物がある。

【0363】

【化192】

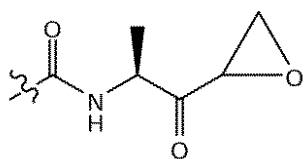


10

いくつかの実施形態では、X が以下である、式 (I b) の化合物がある。

【0364】

【化193】

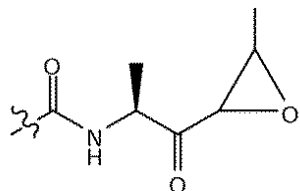


20

いくつかの実施形態では、X が以下である、式 (I b) の化合物がある。

【0365】

【化194】

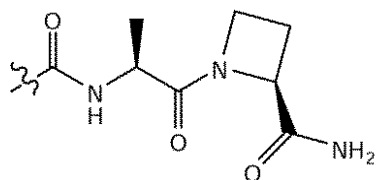


30

いくつかの実施形態では、X が以下である、式 (I b) の化合物がある。

【0366】

【化195】

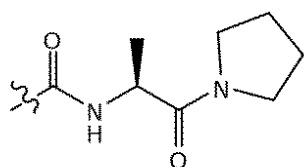


40

いくつかの実施形態では、X が以下である、式 (I b) の化合物がある。

【0367】

【化196】

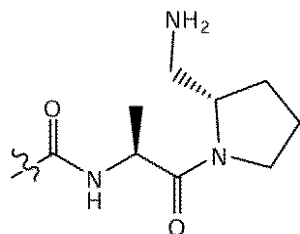


いくつかの実施形態では、X が以下である、式 (I b) の化合物がある。

【0368】

50

【化 1 9 7】

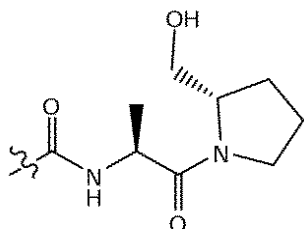


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 3 6 9】

10

【化 1 9 8】

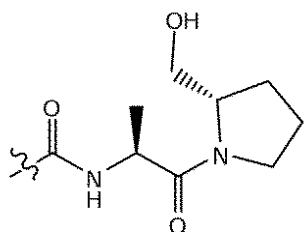


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 3 7 0】

20

【化 1 9 9】

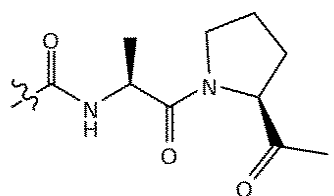


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 3 7 1】

30

【化 2 0 0】

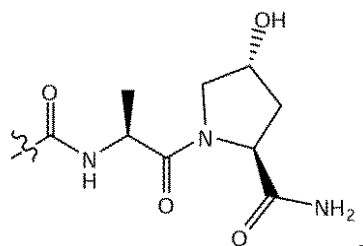


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 3 7 2】

【化 2 0 1】

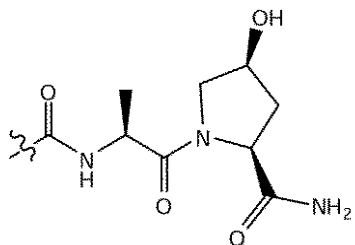
40



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 3 7 3】

【化 2 0 2】

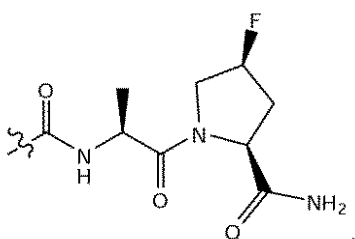


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

10

【 0 3 7 4】

【化 2 0 3】

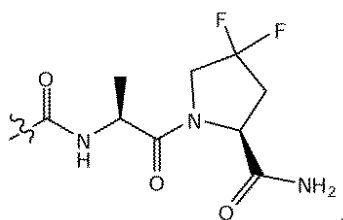


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

20

【 0 3 7 5】

【化 2 0 4】

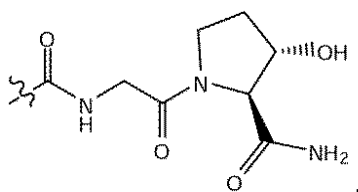


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

30

【 0 3 7 6】

【化 2 0 5】

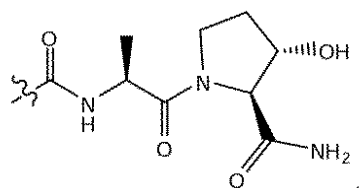


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

40

【 0 3 7 7】

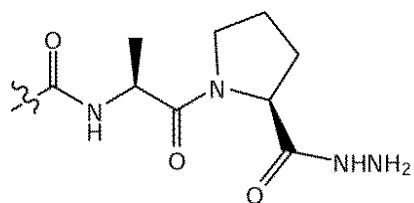
【化 2 0 6】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【 0 3 7 8】

【化 2 0 7】

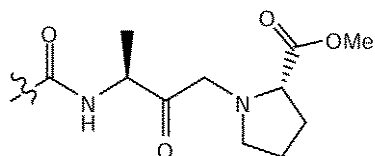


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 3 7 9】

【化 2 0 8】

10

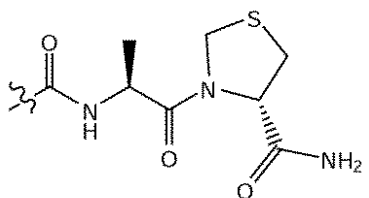


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 3 8 0】

【化 2 0 9】

20

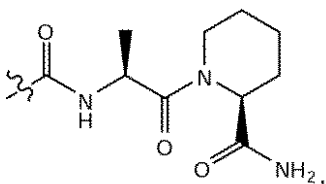


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 3 8 1】

【化 2 1 0】

30

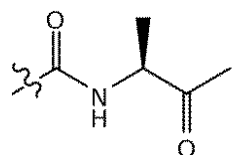


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 3 8 2】

【化 2 1 1】

40

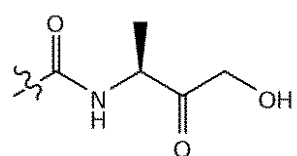


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 3 8 3】

【化 2 1 2】

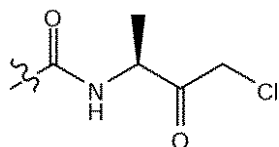
50



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0384】

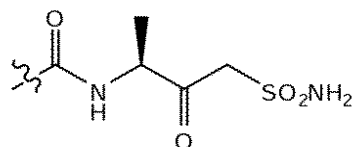
【化213】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0385】

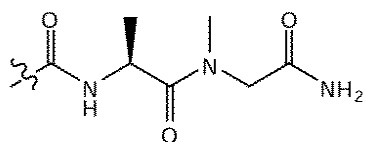
【化214】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0386】

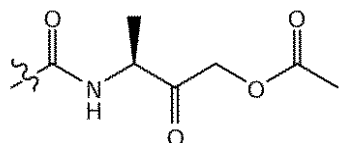
【化215】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0387】

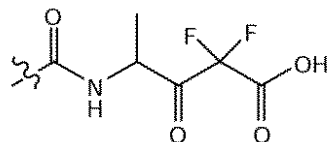
【化216】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0388】

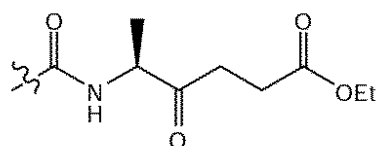
【化217】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0389】

【化218】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0390】

10

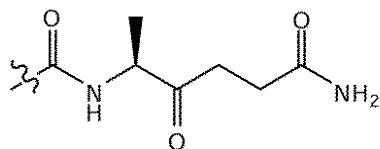
20

30

40

50

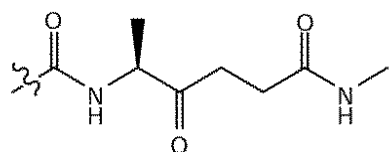
【化 2 1 9】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 3 9 1】

【化 2 2 0】

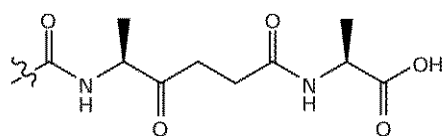


10

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 3 9 2】

【化 2 2 1】

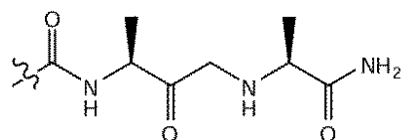


20

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 3 9 3】

【化 2 2 2】

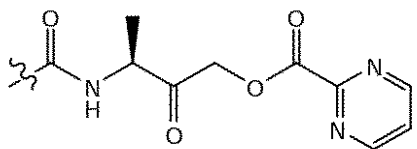


30

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 3 9 4】

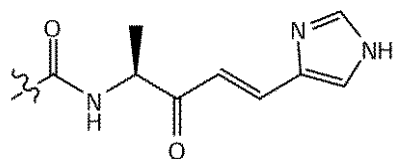
【化 2 2 3】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 3 9 5】

【化 2 2 4】

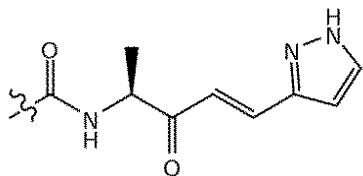


40

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 3 9 6】

【化 2 2 5】

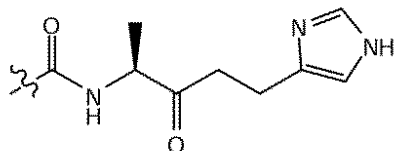


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 3 9 7】

【化 2 2 6】

10

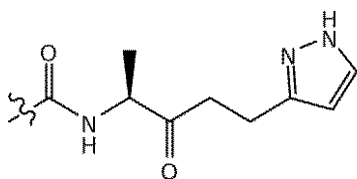


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 3 9 8】

【化 2 2 7】

20

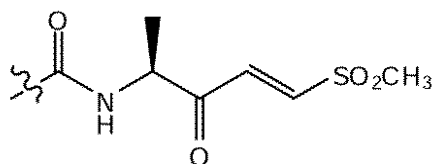


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 3 9 9】

【化 2 2 8】

30

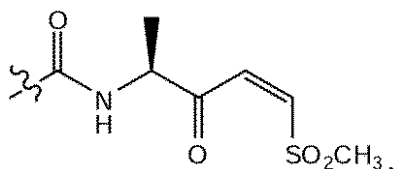


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 4 0 0】

【化 2 2 9】

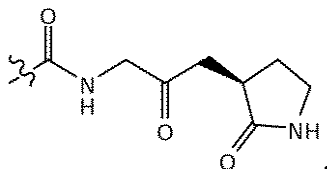
40



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 4 0 1】

【化 2 3 0】

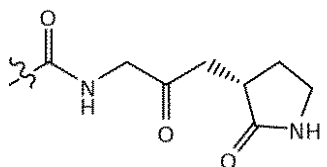


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 4 0 2】

【化 2 3 1】

10

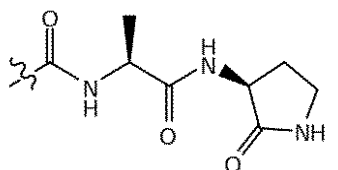


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 4 0 3】

【化 2 3 2】

20

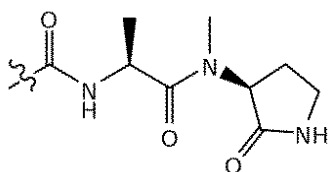


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 4 0 4】

【化 2 3 3】

30

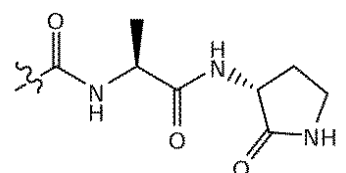


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 4 0 5】

【化 2 3 4】

40

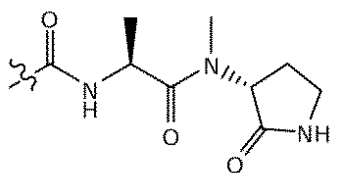


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 4 0 6】



【化 2 3 5】

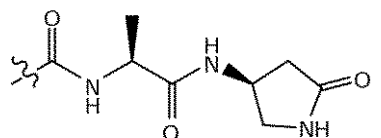


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 4 0 7】

【化 2 3 6】

10

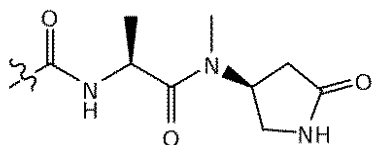


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 4 0 8】

【化 2 3 7】

20

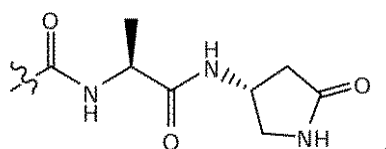


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 4 0 9】

【化 2 3 8】

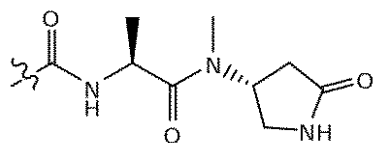
30



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I b）の化合物がある。

【0 4 1 0】

【化 2 3 9】



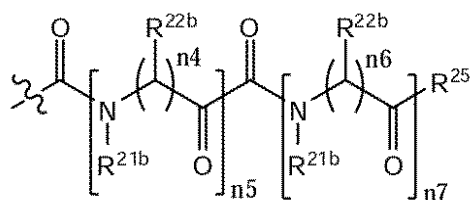
【0 4 1 1】

40

いくつかの実施形態では、Xが、

【0 4 1 2】

【化 2 4 0】



50

である式 (I b) の化合物があり、

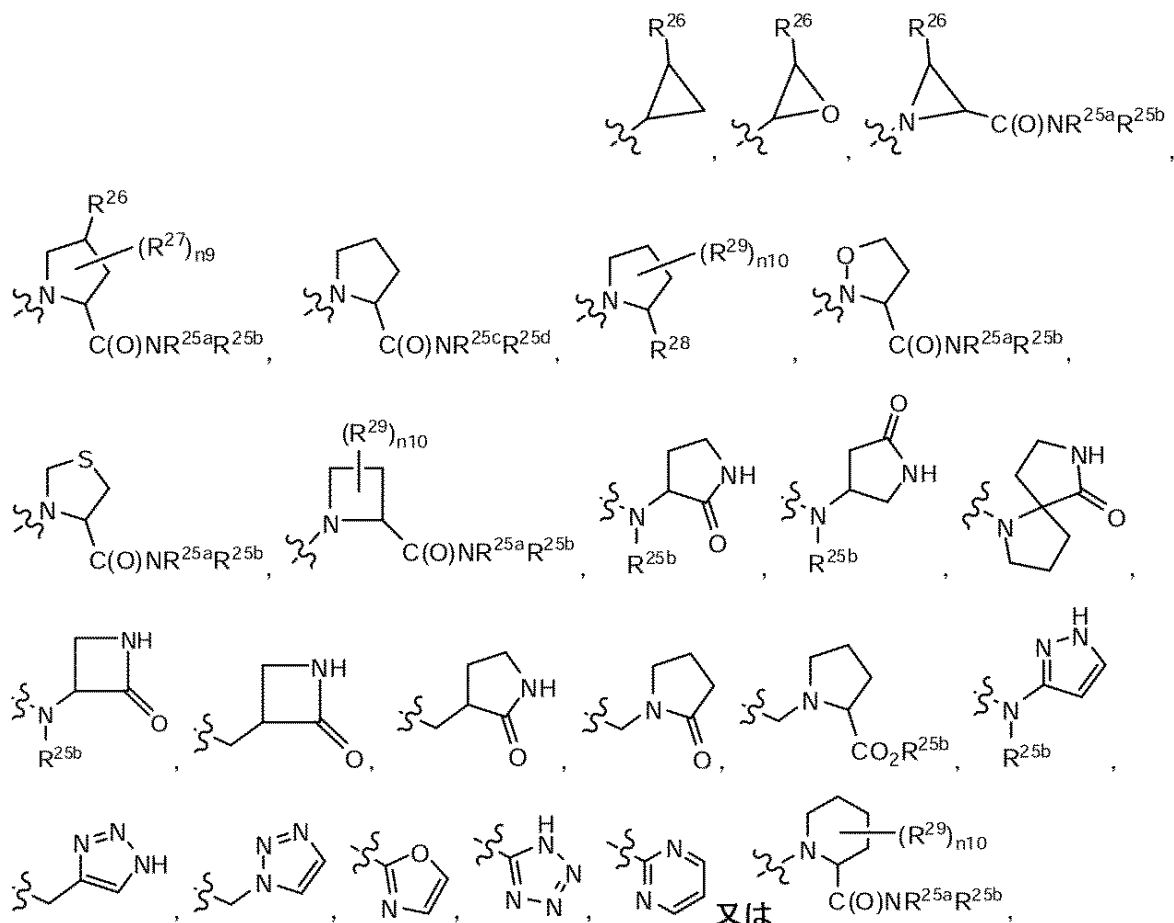
$n_4$  と  $n_5$  は各々独立して 1、2、または 3 であり、

$R^{21b}$  と  $R^{22b}$  はそれぞれの出現時に、独立して、水素、ヒドロキシ、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、5 から 7 員のヘテロアリール、5 から 7 員のヘテロシクリル、または ( $C_6 - C_{10}$ ) アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1 ~ 3 の J で随意に置換され、

および、 $R^{25}$  は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2OR^{25b}$ 、 $-CH_2R^{30}$ 、 $-C(R^{26})_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SO_2N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2N(R^{25b})SO_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2PO_3H$ 、 $-CH_2P(O)(OH)OCH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)R^{30}$ 、 $-CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CF_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(H)CH(R^{26})CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2N(H)CH(R^{26})C(O)N(H)R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2R^{30}$ 、 $-N(H)CH_2(R^{30})$ 、 $-CH=CHR^{30}$ 、 $-CH=CHSO_2R^{25b}$ 、

【0413】

【化241】



であり、 $R^{25a}$  は H、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $NH_2$ 、 $SO_2(C_1 - C_6)$  アルキル、または随意に置換されたアルキルであり、

$R^{25b}$  はそれぞれ独立して H、または随意に置換されたアルキルであり、

$R^{25c}$  は H または随意に置換されたアルキルであり、

$R^{25d}$  は  $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または  $NH_2$  であり、

$R^{26}$  はそれぞれ独立して H、ハロ、または ( $C_1 - C_6$ ) アルキルであり、

$R^{27}$  はそれぞれ独立して  $-OH$ 、ハロ、( $C_1 - C_6$ ) アルキルであり、あるいは、 $R^{26}$  と  $R^{27}$  は結合してシクロアルキル環を形成し、

$R^{28}$  は  $H$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、または  $(C_1-C_6)$  アルキルであり、

$R^{29}$  はそれぞれ独立して  $-OH$ 、ハロ、または  $(C_1-C_6)$  アルキルであり、

$R^{30}$  はヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、

$n_9$  は 1、2、または 3 であり、

および、 $n_{10}$  は 0、1、2、3、または 4 である。

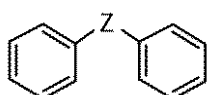
【0414】

いくつかの実施形態では、式 (I b) の化合物があり、 $R^5$  は約 1-22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、 $R^5$  は、アミド結合または尿素結合をそれぞれ提供するために、それが直接または  $NR^4$  によって付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖内にまたは鎖の末端で、随意に置き換えられたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換された

10

【0415】

【化242】

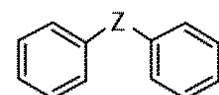


を含み、ここで、 $Z$  は単結合、 $O$ 、 $S$ 、 $NH$ 、 $CH_2$ 、または  $C \equiv C$  である。いくつかの実施形態において、式 (I b) の化合物があり、 $R^5$  は約 1-22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、 $R^5$  は、直接結合しているカルボニル炭素に結合することでアミド結合を提供し、鎖内にまたは鎖の末端で、随意に置き換えられたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換された

20

【0416】

【化243】

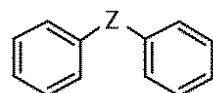


を含み、ここで、 $Z$  は単結合、 $O$ 、 $S$ 、 $NH$ 、 $CH_2$ 、または  $C \equiv C$  である。いくつかの実施形態では、式 (I b) の化合物があり、 $R^5$  は約 1-22 の炭素原子の直鎖アルキル鎖であり、 $R^5$  は、直接結合しているカルボニル炭素に結合することでアミド結合を提供し、鎖内にまたは鎖の末端で、

30

【0417】

【化244】

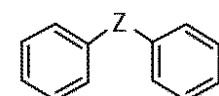


を含み、ここで、 $Z$  は単結合である。いくつかの実施形態では、式 (I b) の化合物があり、 $R^5$  は約 4-22 の炭素原子の直鎖のアルキル鎖であり、 $R^5$  は、アミド結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖末端に、

40

【0418】

【化245】

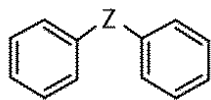


を含み、ここで、 $Z$  は単結合である。いくつかの実施形態では、式 (I b) の化合物があり、 $R^5$  は約 4-22 の炭素原子の直鎖のアルキル鎖であり、 $R^5$  は、アミド結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖内に、

【0419】

50

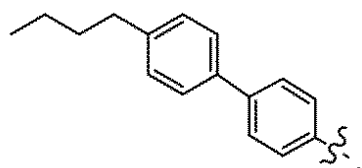
## 【化 2 4 6】



を含み、ここで、Zは単結合である。いくつかの実施形態では、式（I b）の化合物があり、R<sup>5</sup>は約1－22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合または尿素結合をそれぞれ提供するために、それが直接またはNR<sup>4</sup>によって付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖内または鎖末端に、随意に置換されたアリールを随意に含む。いくつかの実施形態では、式（I b）の化合物があり、R<sup>5</sup>は約2－22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖内または鎖末端に、随意に置換されたアリールを随意に含む。いくつかの実施形態では、式（I b）の化合物があり、R<sup>5</sup>は約2－22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖末端に、随意に置換されたアリールを含む。いくつかの実施形態では、式（I b）の化合物があり、R<sup>5</sup>は約2－22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖内に、随意に置換されたアリールを含む。いくつかの実施形態では、式（I b）の化合物があり、R<sup>5</sup>は約1－22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合または尿素結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合している。いくつかの実施形態では、式（I b）の化合物があり、R<sup>5</sup>は約4－18の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合または尿素結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合している。いくつかの実施形態では、式（I b）の化合物があり、R<sup>5</sup>は約6－16の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合または尿素結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合している。いくつかの実施形態では、R<sup>5</sup>が、

## 【0 4 2 0】

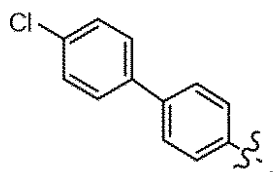
## 【化 2 4 7】



である式（I b）の化合物がある。いくつかの実施形態では、R<sup>5</sup>が、

## 【0 4 2 1】

## 【化 2 4 8】



である式（I b）の化合物がある。

## 【0 4 2 2】

いくつかの実施形態では、R<sup>5</sup>が、鎖内に少なくとも1つの－O－または－N（R<sup>4</sup>）－を含む、約1－22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖である、式（I b）の化合物がある。いくつかの実施形態では、R<sup>5</sup>が、鎖内に少なくとも1つの－O－を含む、約1－22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖である、式（I b）の化合物が

ある。いくつかの実施形態では、 $R^5$  が、鎖内に少なくとも1つの  $-N(R^4)-$  を含む、約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖である、式(I b)の化合物がある。いくつかの実施形態では、 $R^5$  が、鎖内に少なくとも1つの  $-N(H)-$  を含む、約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖である、式(I b)の化合物がある。いくつかの実施形態では、 $R^5$  が  $-CH_2CH_2N(H)(CH_2)_9CH_3$  である式(I b)の化合物がある。

#### 【0423】

別の実施形態では、 $n_1$  が0であり、 $n_2$  が1である式(I b)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が0であり、 $n_2$  が1であり、および、 $R^{A4}$  がHである、式(I b)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が0であり、 $n_2$  が1であり、および、 $R^{A4}$  が1-3のJで随意に置換された( $C_1-C_6$ )アルキルである、式(I b)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が0であり、 $n_2$  が1であり、および、 $R^{A4}$  が $CH_3$ である、式(I b)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が0であり、 $n_2$  が1であり、および、 $R^{A4}$  が $CH_2CH_3$ である、式(I b)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が0であり、 $n_2$  が1であり、および、 $R^{A4}$  が $CH_2CH(CH_3)_2$ である、式(I b)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が0であり、 $n_2$  が1であり、および、 $R^{A4}$  が $CH_2OH$ である、式(I b)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が0であり、 $n_2$  が1であり、および、 $R^{A4}$  が $CH(OH)CH_3$ である、式(I b)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が0であり、 $n_2$  が1であり、および、 $R^{A4}$  が $CH_2C(O)NH_2$ である、式(I b)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が0であり、 $n_2$  が1であり、および、 $R^{A4}$  が $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ である、式(I b)の化合物がある。

#### 【0424】

別の実施形態では、 $n_1$  が1であり、 $n_2$  が1である式(I b)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が1であり、 $n_2$  が1であり、 $R^{A6}$  が $CH_3$ であり、 $R^{A4}$  が1-3のJで随意に置換された( $C_1-C_6$ )アルキルである、式(I b)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が1であり、 $n_2$  が1であり、 $R^{A6}$  が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$  が $CH_3$ である、式(I b)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が1であり、 $n_2$  が1であり、 $R^{A6}$  が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$  が $CH_2CH_3$ である、式(I b)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が1であり、 $n_2$  が1であり、 $R^{A6}$  が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$  が $CH_2CH(CH_3)_2$ である、式(I b)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が1であり、 $n_2$  が1であり、 $R^{A6}$  が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$  が $CH_2OH$ である、式(I b)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が1であり、 $n_2$  が1であり、 $R^{A6}$  が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$  が $CH(OH)CH_3$ である、式(I b)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が1であり、 $n_2$  が1であり、 $R^{A6}$  が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$  が $CH_2C(O)NH_2$ である、式(I b)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$  が1であり、 $n_2$  が1であり、 $R^{A6}$  が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$  が $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ である、式(I b)の化合物がある。

#### 【0425】

前述の実施形態の別の実施形態において、式(I b)の化合物があり、ここで、 $R^{A7}$ 、 $R^{A7'}$ 、 $R^{A8}$ 、 $R^{A8'}$ 、 $R^{A9}$ 、 $R^{A9'}$ 、 $R^{A4'}$ 、 $R^{A10}$ 、および $R^{A10'}$ はそれぞれ独立してHである。前述の実施形態の別の実施形態では、それぞれのmが0である、式(I b)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、式(I a)の化合物があり、ここで、 $R^{A1}$ 、 $R^{A1'}$ 、 $R^{A2}$ 、 $R^{A4'}$ 、および $R^{A4''}$ はそれぞれ独立してHである。

#### 【0426】

前述の実施形態の別の実施形態では、 $n_3$  が1であり、 $n_8$  が1である、式(I b)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 $n_3$  が1であり、 $n_3$  が1であり、 $n_8$  が1であり、 $R^2$  と $R^3$  が各々ヒドロキシである、式(I b)の化合物がある。前述

10

20

30

40

50

の実施形態の別の実施形態では、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ である、式(Ib)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキルである、式(Ib)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキル- $NR^{41}R^{42}$ である、式(Ib)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ が $-OH$ であり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ がアルキル- $(C_1-C_6)NH_2$ である、式(Ib)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキル- $NR^{41}R^{42}$ であり、および $R^{41}$ と $R^{42}$ およびそれらが結合する窒素原子がヘテロシクロアルキル環を形成する、式(Ib)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキル- $NR^{41}R^{42}$ であり、そして $R^{41}$ と $R^{42}$ およびそれらが結合する窒素原子がモルホリニル環を形成する、式(Ib)の化合物がある。

10

## 【0427】

前述の実施形態の別の実施形態では、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^3$ はヒドロキシであり、 $R^2$ が $-OR^{40}$ である、式(Ib)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^3$ がヒドロキシであり、 $R^2$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキルである、式(Ib)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^3$ がヒドロキシであり、 $R^2$ は $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキル- $NR^{41}R^{42}$ である、式(Ib)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^3$ が $-OH$ であり、 $R^2$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ がアルキル- $(C_1-C_6)NH_2$ である、式(Ib)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^3$ がヒドロキシであり、 $R^2$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキル- $NR^{41}R^{42}$ であり、および $R^{41}$ と $R^{42}$ およびそれらが結合する窒素原子がヘテロシクロアルキル環を形成する、式(Ib)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^3$ がヒドロキシであり、 $R^2$ は $-OR^{40}$ である、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキル- $NR^{41}R^{42}$ であり、および $R^{41}$ と $R^{42}$ およびそれらが結合する窒素原子がモルホリニル環を形成する、式(Ib)の化合物がある。

20

30

## 【0428】

前述の実施形態の別の実施形態では、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^3$ の任意の炭素原子がJで置換される、式(Ib)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキルであり、 $R^3$ の任意の炭素原子がJで置換される、式(Ib)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキルであり、 $R^3$ の任意の炭素原子がJで置換され、Jが $CO_2H$ である、式(Ib)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-O-(C_1-C_6)$ アルキル- $CO_2H$ である、式(Ib)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OCH_2CO_2H$ である、式(Ib)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ が $-OCH_2CH_2NH_2$ であり、 $R^3$ が $-OCH_2CO_2H$ である、式(Ib)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$ が1であり、 $n_8$ が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ がであり、 $R^{40}$ が $-(C_1$

40

50

10

## 20

30

40

50

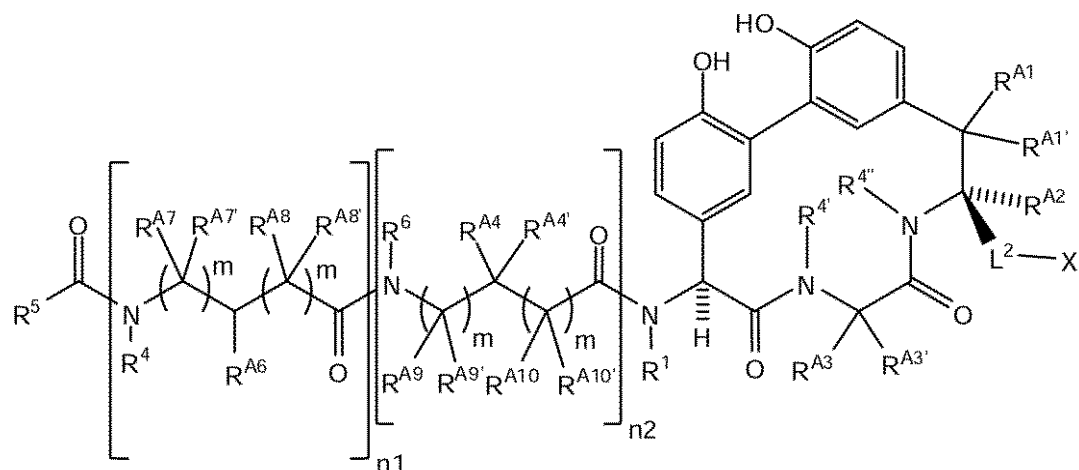
る、式 (I b) の化合物がある。

【 0 4 3 0 】

別の実施形態では、式 (I c) の構造を有する式 (I) の化合物がある。

【 0 4 3 1 】

【化 2 4 9】



式 (Ic).

【 0 4 3 2 】

別の実施形態では、 $L^2$  が単結合である式 (I c) の化合物がある。別の実施形態では、 $L^2$  が随意に置換された ( $C_1 - C_6$ ) アルキレンである、式 (I c) の化合物がある。さらなる実施形態では、 $L^2$  は、メチレン、エチレン、 $n$ -プロピレン、イソプロピレン、 $n$ -ブチレン、イソブチレン、またはtert-ブチレンである。

【 0 4 3 3 】

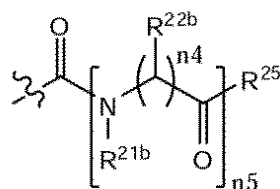
1つの実施形態では、式(Ic)の化合物があり、Xは $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CH}(\text{R}^{2,4})\text{CN}$ 、 $-\text{NHCH}(\text{R}^{2,4})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHN}(\text{R}^{2,4})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{R}^{2,4})\text{CH}=\text{CHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、または $-\text{NHCH}(\text{R}^{2,4})\text{CH}=\text{CHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ であり、および、 $\text{R}^{2,4}$ はHまたは $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキルである。いくつかの実施形態では、Xが $-\text{CH}_2\text{OH}$ である式(Ic)の化合物がある。いくつかの実施形態では、Xが $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ である式(Ic)の化合物がある。いくつかの実施形態では、Xが $-\text{NHCH}(\text{R}^{2,4})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ である式(Ic)の化合物がある。いくつかの実施形態では、Xが $-\text{NHN}(\text{R}^{2,4})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ である式(Ic)の化合物がある。いくつかの実施形態では、Xが $-\text{NHCH}(\text{R}^{2,4})\text{CH}=\text{CHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ である式(Ic)の化合物がある。いくつかの実施形態では、Xが $-\text{NHCH}(\text{R}^{2,4})\text{CH}=\text{CHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ である式(Ic)の化合物がある。

【 0 4 3 4 】

いくつかの実施形態において、式 (I c) の化合物であり、Xは、

【 0 4 3 5 】

【化 2 5 0】



であり、 $n_4$ と $n_5$ は各々独立して、1、2、または3であり、

$R^{2\ 1\ b}$  と  $R^{2\ 2\ b}$  はそれぞれの出現時に、独立して、水素、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6$



および、 $R^{2,5}$  は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2OR^{2,5b}$ 、 $-CH_2R^{3,0}$ 、 $-C(R^{2,6})_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SO_2N(R^{2,5b})_2$ 、 $-CH_2N(R^{2,5b})SO_2(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-CH_2PO_3H$ 、 $-CH_2P(O)(OH)OCH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)R^{3,0}$ 、 $-CH_2CO_2R^{2,5b}$ 、 $-CF_2CO_2R^{2,5b}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{2,5b}$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(R^{2,5b})_2$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(H)CH(R^{2,6})CO_2R^{2,5b}$ 、 $-CH_2N(H)CH(R^{2,6})C(O)N(H)R^{2,5b}$ 、 $-CH_2CH_2R^{3,0}$ 、 $-N(H)CH_2(R^{3,0})$ 、 $-CH=CHR^{3,0}$ 、 $-CH=CHSO_2R^{2,5b}$ 、

【化 2 5 1】



40

50

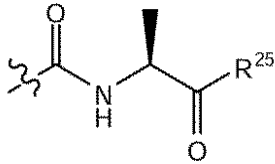
$R^{30}$  はヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、  
 $n_9$  は 1、2、または 3 であり、  
 および、 $n_{10}$  は 0、1、2、3、または 4 である。

【0437】

別の実施形態では、X が、

【0438】

【化252】



10

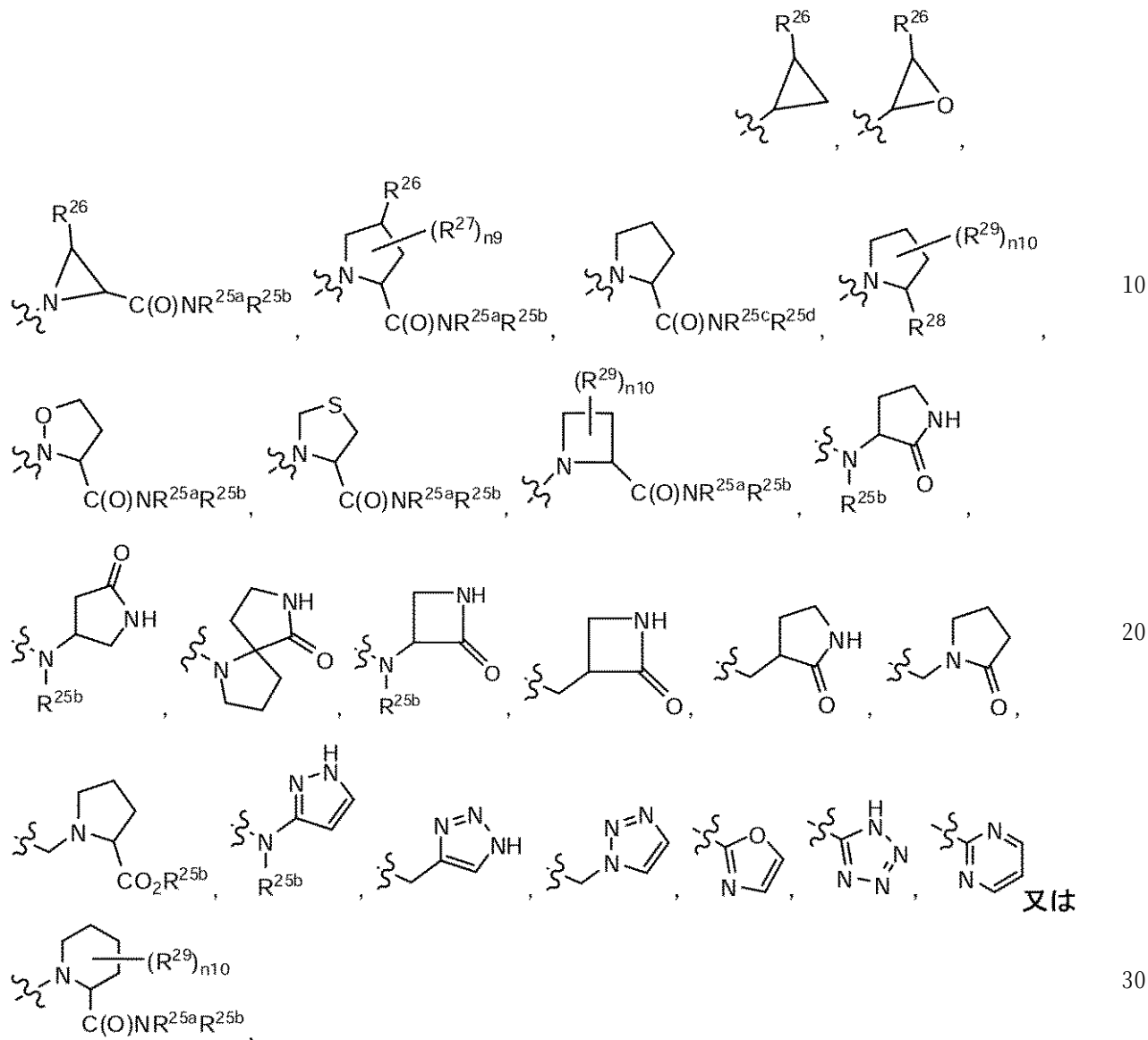
である式 (I c) の化合物があり、

$R^{25}$  は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{R}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{26})_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{25b})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{25b})\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CO}_2\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25b})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{26})\text{CO}_2\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{26})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_2(\text{R}^{30})$ 、 $-\text{CH}=\text{CHR}^{30}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHSO}_2\text{R}^{25b}$ 、

20

【0439】

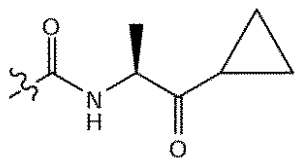
【化 2 5 3】



であり、 $R^{25a}$  は H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{SO}_2$  ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、または随意に置換されたアルキルであり、  
 $R^{25b}$  はそれぞれ独立して H、または随意に置換されたアルキルであり、  
 $R^{25c}$  は H または随意に置換されたアルキルであり、  
 $R^{25d}$  は  $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、または  $\text{NH}_2$  であり、  
 $R^{26}$  はそれぞれ独立して H、ハロ、または ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキルであり、  
 $R^{27}$  はそれぞれ独立して  $-\text{OH}$ 、ハロ、( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキルであり、あるいは、 $R^{26}$  と  $R^{27}$  は結合してシクロアルキル環を形成し、  
 $R^{28}$  は H、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、または ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキルであり、  
 $R^{29}$  はそれぞれ独立して  $-\text{OH}$ 、ハロ、または ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキルであり、  
 $R^{30}$  はヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、  
 $n_9$  は 1、2、または 3 であり、  
 $n_{10}$  は 0、1、2、3、または 4 である。いくつかの実施形態では、X が以下である、式 (Ic) の化合物がある。

【0440】

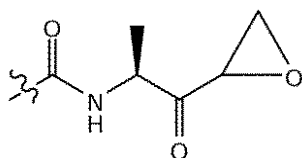
【化 2 5 4】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 4 1】

【化 2 5 5】

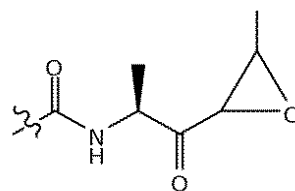


10

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 4 2】

【化 2 5 6】

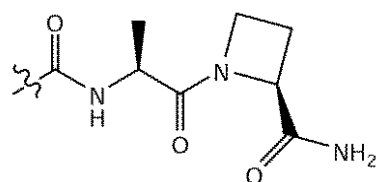


20

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 4 3】

【化 2 5 7】

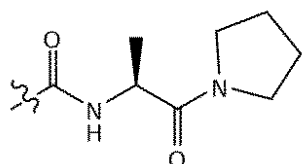


30

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 4 4】

【化 2 5 8】

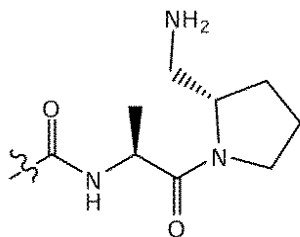


40

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 4 5】

【化 2 5 9】

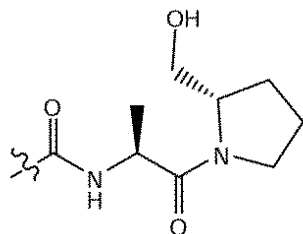


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 4 6】

10

【化 2 6 0】

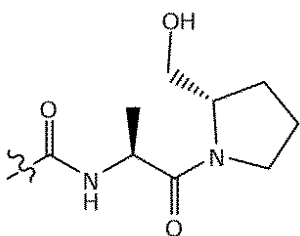


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 4 7】

20

【化 2 6 1】

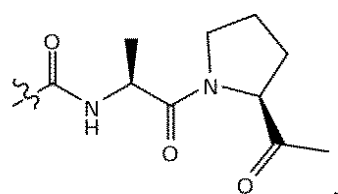


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 4 8】

30

【化 2 6 2】

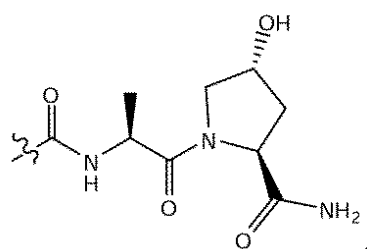


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 4 9】

40

【化 2 6 3】

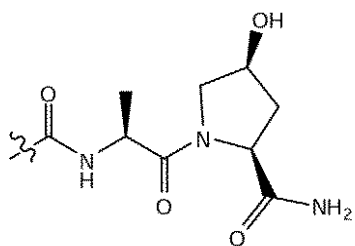


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

50

【0450】

【化264】

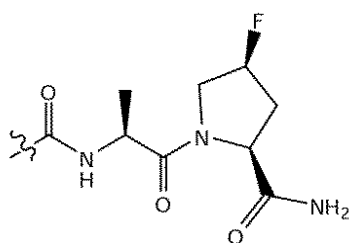


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

10

【0451】

【化265】

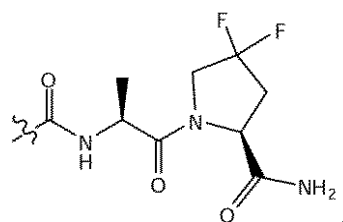


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

20

【0452】

【化266】

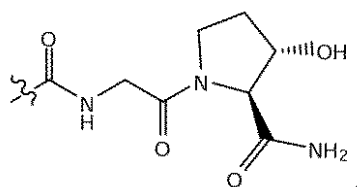


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

30

【0453】

【化267】

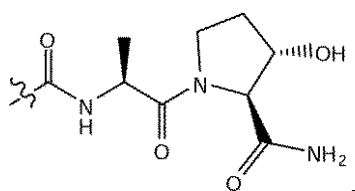


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

40

【0454】

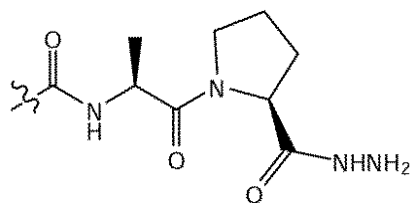
【化268】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0455】

【化 2 6 9】

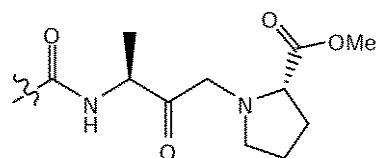


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 5 6】

【化 2 7 0】

10

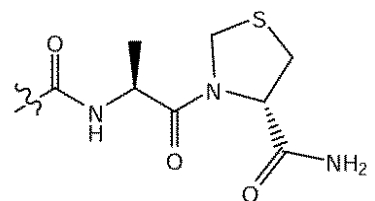


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 5 7】

【化 2 7 1】

20

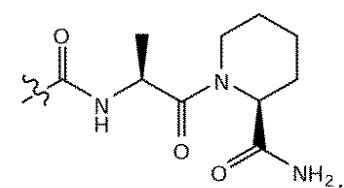


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 5 8】

【化 2 7 2】

30

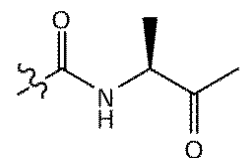


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 5 9】

【化 2 7 3】

40

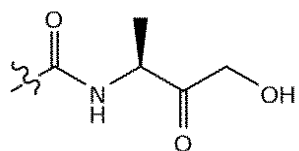


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 6 0】

【化 2 7 4】

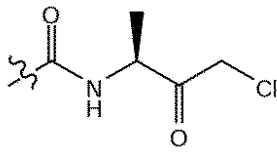
50



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0461】

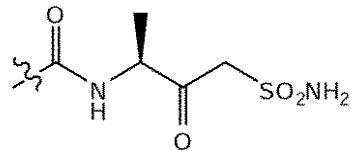
【化275】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0462】

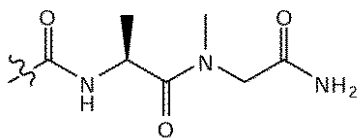
【化276】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0463】

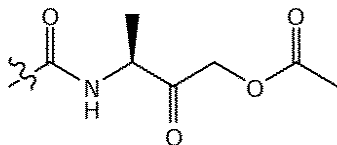
【化277】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0464】

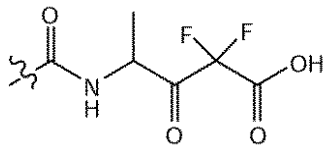
【化278】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0465】

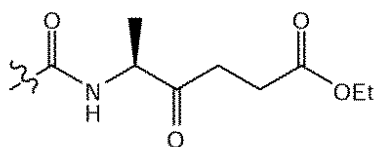
【化279】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0466】

【化280】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0467】

10

20

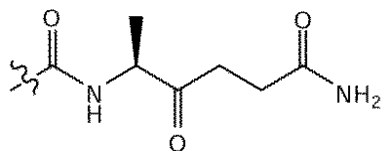
30

40

50



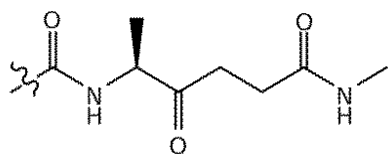
【化 2 8 1】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 6 8】

【化 2 8 2】

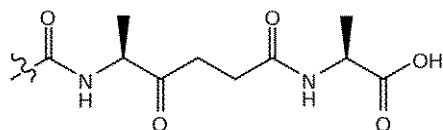


10

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 6 9】

【化 2 8 3】

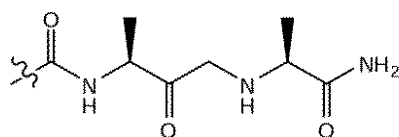


20

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 7 0】

【化 2 8 4】

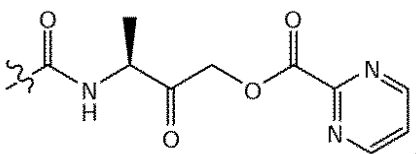


30

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 7 1】

【化 2 8 5】

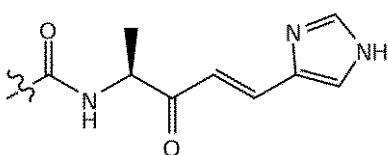


40

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 7 2】

【化 2 8 6】

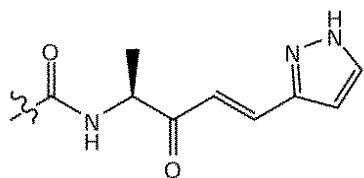


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 7 3】

50

【化 2 8 7】

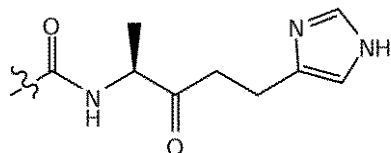


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 7 4】

【化 2 8 8】

10

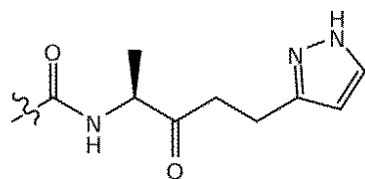


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 7 5】

【化 2 8 9】

20

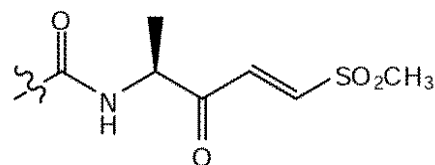


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 7 6】

【化 2 9 0】

30

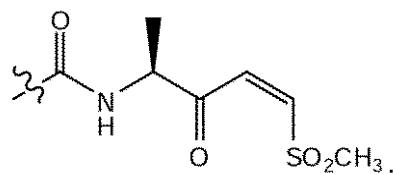


いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 7 7】

【化 2 9 1】

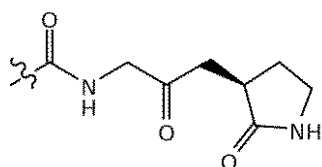
40



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 7 8】

【化 2 9 2】

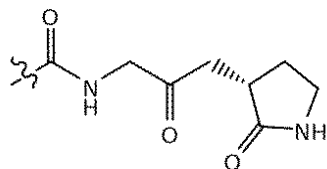


50

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0479】

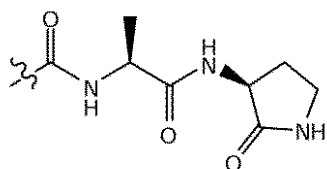
【化293】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0480】

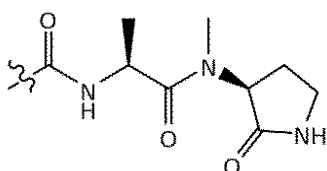
【化294】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0481】

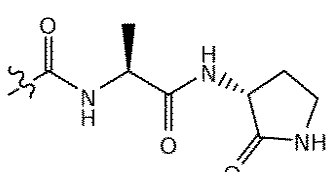
【化295】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0482】

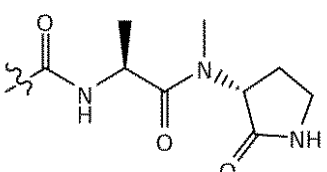
【化296】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0483】

【化297】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0484】

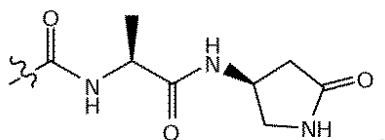
10

20

30

40

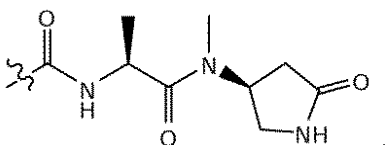
【化 2 9 8】



いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 8 5】

【化 2 9 9】

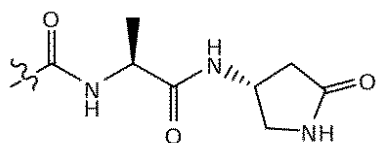


10

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 8 6】

【化 3 0 0】

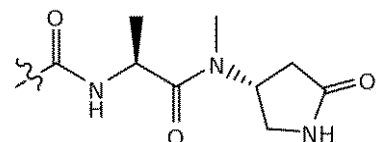


20

いくつかの実施形態では、Xが以下である、式（I c）の化合物がある。

【0 4 8 7】

【化 3 0 1】



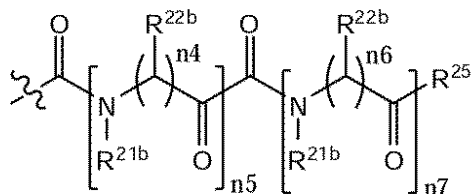
30

【0 4 8 8】

いくつかの実施形態では、Xが、

【0 4 8 9】

【化 3 0 2】



40

である式（I c）の化合物があり、

$n_4$ と $n_5$ は各々独立して1、2、または3であり、

$R^{21b}$ と $R^{22b}$ はそれぞれの出現時に、独立して、水素、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、または $(C_6 - C_{10})$ アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1～3のJで随意に置換され、

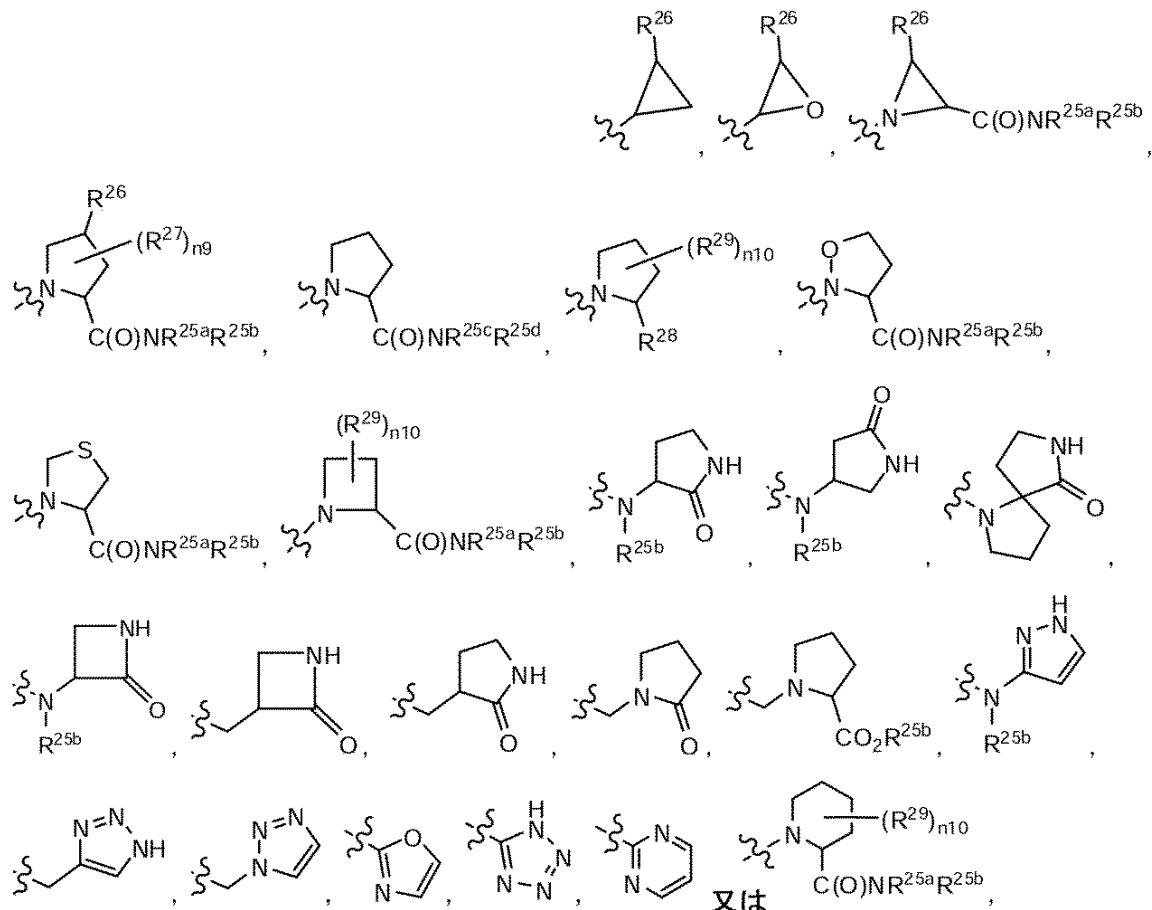
および、 $R^{25}$ は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2OR^{25b}$ 、 $-CH_2R^{30}$ 、 $-C(R^{26})_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SO_2N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2N(R^{25})$

50

<sup>b</sup>)  $\text{SO}_2$  ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル)、 $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CO}_2\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25b})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{26})\text{CO}_2\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{26})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_2(\text{R}^{30})$ 、 $-\text{CH}=\text{CHR}^{30}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHSO}_2\text{R}^{25b}$ 、

【0490】

【化303】



10

20

30

であり、 $\text{R}^{25a}$  は  $\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{SO}_2$  ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、または随意に置換されたアルキルであり、

$\text{R}^{25b}$  はそれぞれ独立して  $\text{H}$ 、または随意に置換されたアルキルであり、

$\text{R}^{25c}$  は  $\text{H}$  または随意に置換されたアルキルであり、

$\text{R}^{25d}$  は  $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、または  $\text{NH}_2$  であり、

$\text{R}^{26}$  はそれぞれ独立して  $\text{H}$ 、ハロ、または ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキルであり、

$\text{R}^{27}$  はそれぞれ独立して  $-\text{OH}$ 、ハロ、( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキルであり、あるいは、 $\text{R}^{26}$  と  $\text{R}^{27}$  は結合してシクロアルキル環を形成し、

40

$\text{R}^{28}$  は  $\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、または ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキルであり、

$\text{R}^{29}$  はそれぞれ独立して  $-\text{OH}$ 、ハロ、または ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキルであり、

$\text{R}^{30}$  はヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、

$n_9$  は 1、2、または 3 であり、

および、 $n_{10}$  は 0、1、2、3、または 4 である。

【0491】

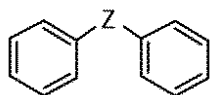
いくつかの実施形態では、式 (Ic) の化合物があり、 $\text{R}^5$  は約 1 - 22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、 $\text{R}^5$  は、アミド結合または尿素結合をそれぞれ提供するために、それが直接または  $\text{NR}^4$  によって付着するカルボニル炭素に結合しており

50

、鎖内にまたは鎖の末端で、随意に随意されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換された

【0492】

【化304】

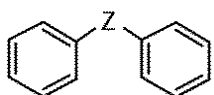


を含み、ここで、Zは単結合、O、S、NH、CH<sub>2</sub>、またはC≡Cである。いくつかの実施形態では、式(Ic)の化合物があり、R<sup>5</sup>は約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖内にまたは鎖の末端で、随意に随意されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換された

10

【0493】

【化305】

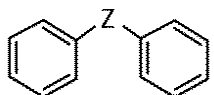


を含み、ここで、Zは単結合、O、S、NH、CH<sub>2</sub>、またはC≡Cである。いくつかの実施形態では、式(Ic)の化合物があり、R<sup>5</sup>は約1-22の炭素原子の直鎖アルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、直接結合しているカルボニル炭素に結合することでアミド結合を提供し、鎖内にまたは鎖の末端で、

20

【0494】

【化306】

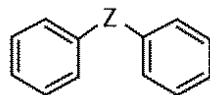


を含み、ここで、Zは単結合である。いくつかの実施形態では、式(Ic)の化合物があり、R<sup>5</sup>は約4-22の炭素原子の直鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖末端に、

30

【0495】

【化307】

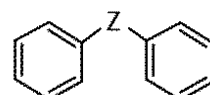


を含み、ここで、Zは単結合である。いくつかの実施形態では、式(Ic)の化合物があり、R<sup>5</sup>は約4-22の炭素原子の直鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖内に、

40

【0496】

【化308】



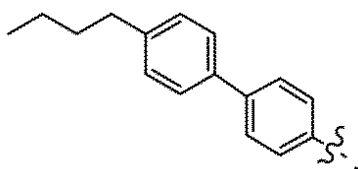
を含み、ここで、Zは単結合である。いくつかの実施形態では、式(Ic)の化合物があり、R<sup>5</sup>は約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合または尿素結合をそれぞれ提供するために、それが直接またはNR<sup>4</sup>によって付着

50

するカルボニル炭素に結合しており、鎖内または鎖末端に、随意に置換されたアリールを随意に含む。いくつかの実施形態では、式 (I c) の化合物があり、 $R^5$  は約 2-22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、 $R^5$  は、アミド結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖内または鎖末端に、随意に置換されたアリールを随意に含む。いくつかの実施形態では、式 (I c) の化合物があり、 $R^5$  は約 2-22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、 $R^5$  は、アミド結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖末端に、随意に置換されたアリールを含む。いくつかの実施形態では、式 (I c) の化合物があり、 $R^5$  は約 1-22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、 $R^5$  は、アミド結合または尿素結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合している。いくつかの実施形態では、式 (I c) の化合物があり、 $R^5$  は約 4-18 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、 $R^5$  は、アミド結合または尿素結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合している。いくつかの実施形態では、式 (I c) の化合物があり、 $R^5$  は約 6-16 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、 $R^5$  は、アミド結合または尿素結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合している。いくつかの実施形態では、 $R^5$  が、

【0497】

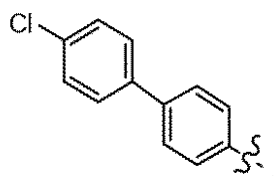
【化309】



である式 (I c) の化合物がある。いくつかの実施形態では、 $R^5$  が、

【0498】

【化310】



である式 (I c) の化合物がある。

【0499】

いくつかの実施形態では、 $R^5$  が、鎖内に少なくとも1つの-O-または-N( $R^4$ )-を含む、約 1-22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖である、式 (I c) の化合物がある。いくつかの実施形態では、 $R^5$  が、鎖内に少なくとも1つの-O-を含む、約 1-22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖である、式 (I c) の化合物がある。いくつかの実施形態では、 $R^5$  が鎖内に少なくとも1つの-N- ( $R^4$ ) を含んで、約 1-22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖である式 (I c) の化合物がある。いくつかの実施形態では、 $R^5$  が、鎖内に少なくとも1つの-N(H)-を含む、約 1-22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖である、式 (I c) の化合物がある。いくつかの実施形態では、 $R^5$  が-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(H)(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>3</sub>である式 (I c) の化合物がある。

【0500】

別の実施形態では、n1が0であり、n2が1である式 (I b) の化合物がある。別の

10

20

30

40

50

実施形態では、 $n_1$ が0であり、 $n_2$ が1であり、および、 $R^{A4}$ がHである、式(Ic)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が0であり、 $n_2$ が1であり、および、 $R^{A4}$ が1～3のJで随意に置換された( $C_1-C_6$ )アルキルである、式(Ic)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が0であり、 $n_2$ が1であり、および、 $R^{A4}$ が $CH_3$ である、式(Ic)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が0であり、 $n_2$ が1であり、および、 $R^{A4}$ が $CH_2CH_3$ である、式(Ic)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が0であり、 $n_2$ が1であり、および、 $R^{A4}$ が $CH_2CH(CH_3)_2$ である、式(Ic)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が0であり、 $n_2$ が1であり、および、 $R^{A4}$ が $CH_2OH$ である、式(Ic)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が0であり、 $n_2$ が1であり、および、 $R^{A4}$ が $CH(OH)CH_3$ である、式(Ic)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が0であり、 $n_2$ が1であり、および、 $R^{A4}$ が $CH_2C(O)NH_2$ である、式(Ic)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が0であり、 $n_2$ が1であり、および、 $R^{A4}$ が $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ である、式(Ic)の化合物がある。

10

#### 【0501】

別の実施形態では、 $n_1$ が1であり、 $n_2$ が1である式(Ic)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が1であり、 $n_2$ が1であり、 $R^{A6}$ が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$ が1～3のJで随意に置換された( $C_1-C_6$ )アルキルである、式(Ic)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が1であり、 $n_2$ が1であり、 $R^{A6}$ が $CH_3$ であり、また、 $R^{A4}$ が $CH_3$ である、式(Ic)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が1であり、 $n_2$ が1であり、 $R^{A6}$ が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$ が $CH_2CH_3$ である、式(Ic)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が1であり、 $n_2$ が1であり、 $R^{A6}$ が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$ が $CH_2CH(CH_3)_2$ である、式(Ic)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が1であり、 $n_2$ が1であり、 $R^{A6}$ が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$ が $CH_2OH$ である、式(Ic)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が1であり、 $n_2$ が1であり、 $R^{A6}$ が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$ が $CH(OH)CH_3$ である、式(Ic)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が1であり、 $n_2$ が1であり、 $R^{A6}$ が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$ が $CH_2C(O)NH_2$ である、式(Ic)の化合物がある。別の実施形態では、 $n_1$ が1であり、 $n_2$ が1であり、 $R^{A6}$ が $CH_3$ であり、および、 $R^{A4}$ が $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ である、式(Ic)の化合物がある。

20

30

#### 【0502】

前述の実施形態の別の実施形態において、式(Ic)の化合物があり、ここで、 $R^{A7}$ 、 $R^{A7'}$ 、 $R^{A8}$ 、 $R^{A8'}$ 、 $R^{A9}$ 、 $R^{A9'}$ 、 $R^{A4'}$ 、 $R^{A10}$ 、および $R^{A10'}$ はそれぞれ独立してHである。前述の実施形態の別の実施形態では、それぞれのmが0である、式(Ic)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、式(Ic)の化合物があり、ここで、 $R^{A1}$ 、 $R^{A1'}$ 、 $R^{A2}$ 、 $R^{A4'}$ 、および $R^{A4''}$ はそれぞれ独立してHである。

#### 【0503】

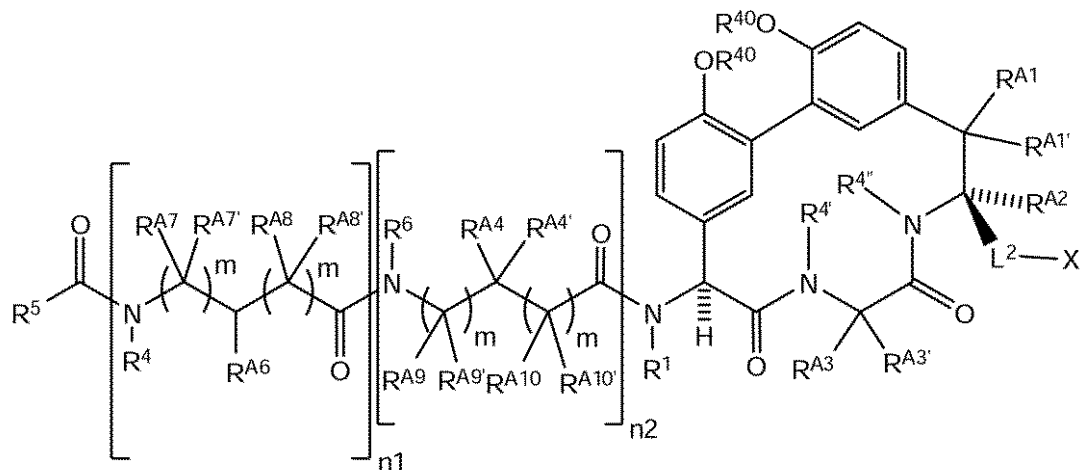
前述の実施形態の別の実施形態では、式(Id)の構造を有する鵜式(I)の化合物がある。

40

#### 【0504】



【化 3 1 1】



10

式 (Id).

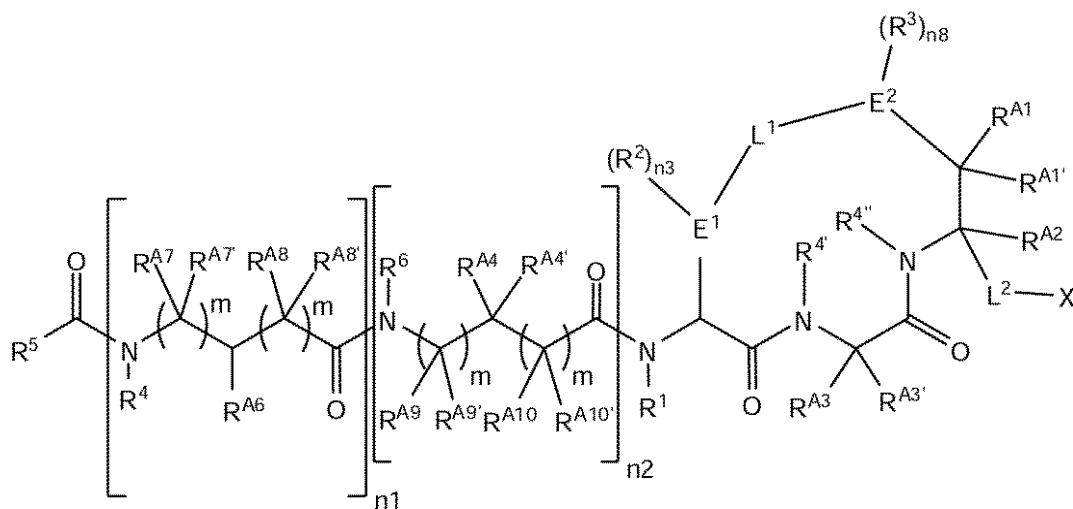
【0 5 0 5】

本明細書に記載された別の実施形態では、式 (I 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、

【0 5 0 6】

20

【化 3 1 2】



30

式 (II)

式中：

$\text{E}^1$  は、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_7)$  アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_7)$  アルキニル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、

40

$\text{E}^2$  は、 $(\text{C}_2 - \text{C}_7)$  アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_7)$  アルキニル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、

$\text{L}^1$  は単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^4-$ 、 $-\text{NR}^4\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^4-$ 、

$-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4-$ 、または  $\text{OH}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、ハロゲン、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキルで随意に置換した  $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  アルキレンであり、

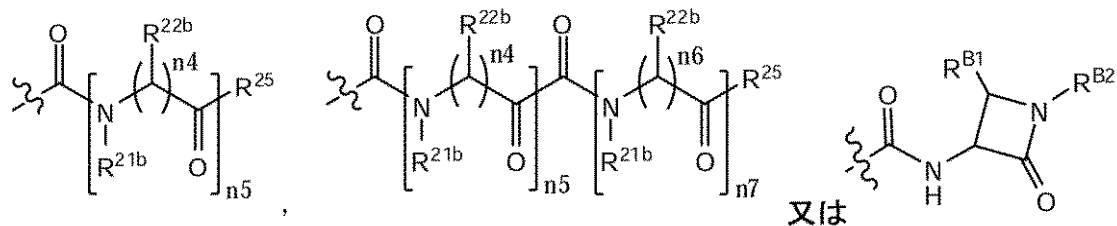
$\text{L}^2$  は単結合または随意に置換された  $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキレンであり、

50

Xは以下の式の基であり、

【0507】

【化313】



10

ここで、 $n_4$ 、 $n_5$ 、および $n_6$ はそれぞれ独立して、1、2、または3であり、 $n_7$ は、0、1、または2であり、

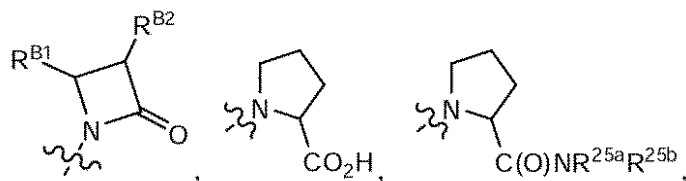
$R^{21b}$ と $R^{22b}$ はそれぞれの出現時に、独立して、水素、ヒドロキシ、( $C_1-C_6$ )アルキル、( $C_3-C_7$ )シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、または( $C_6-C_{10}$ )アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1~3のJで任意に置換され、

$R^{25}$ はH、OH、 $OR^C$ 、

【0508】

【化314】

20



または、 $NR^{25a}R^{25b}$ であり、 $R^{25a}$ と $R^{25b}$ はそれぞれ独立して、H、 $SO_2$ ( $C_1-C_6$ )アルキル、または任意に置換されたアルキルであり、

$R^{B1}$ と $R^{B2}$ 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、 $OR^C$ 、 $C(=O)N(R^C)_2$ 、 $OC(=O)N(R^C)_2$ 、 $C(=O)OR^C$ 、 $OC(=O)OR^C$ 、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、( $C_1-C_6$ )アルコキシ、( $C_1-C_6$ )チオアルコキシ、 $N(R^C)_2$ 、5から7員のヘテロシクリルまたは5から7員のヘテロアリール、あるいは( $C_6-C_{10}$ )アリールであり、

30

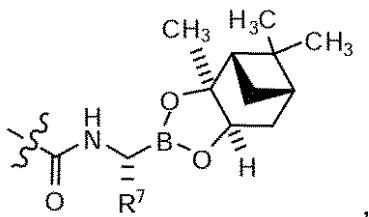
$R^C$ は独立して、それぞれの出現時に、Hまたは( $C_1-C_6$ )アルキルであり、

あるいは、Xは $CO_2H$ 、 $CH_2CO_2H$ 、 $C(=O)NHCH_2C(=O)H$ 、 $CH_2C(=O)H$ 、 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 、または、

【0509】

【化315】

40



であり、ここで、 $R^7$ はH、メチル、エチル、または $-CH_2OH$ であり、

あるいは、 $R^7$ と $R^{B3}$ はホウ素原子と一緒に、5または6員のホウ素含有環を形成し、 $R^{B3}$ と $R^{B4}$ はそれぞれ独立して、H、( $C_1-C_6$ )アルキル、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ であり、

50

あるいは、 $R^{B3}$ と $R^{B4}$ はホウ素原子と一緒に、随意に置換された5または6員のホウ素含有環を形成し、

$R^5$ は、鎖内に少なくとも1つの $-O-$ または $-N(R^4)-$ を含む、約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、

各々の $R^2$ と $R^3$ はそれぞれ独立して、ヒドロキシ、ニトロ、ハロ、シアノ、グリコシルオキシ、アミノ、 $(C_1-C_4)$ アルキル、 $OR^{40}$ 、または、式(I I)の化合物を提供するための生理学的な条件下で切断可能な基であり、 $R^2$ または $R^3$ はそれぞれヒドロキシであり、任意の炭素原子はJで随意に置換され、

$R^{40}$ はそれぞれ独立して $-(C_1-C_6)$ アルキルまたは $-(C_1-C_6)$ アルキル- $NR^{41}R^{42}$ であり、

$R^{41}$ と $R^{42}$ はそれぞれ水素、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-C(O)(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)N(R^{43})_2$ 、 $-SO_2N(R^{43})_2$ であり、あるいは、 $R^{41}$ と $R^{42}$ とそれらが結合する窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し、

$R^{43}$ はそれぞれ独立して水素または $-(C_1-C_6)$ アルキルであり、あるいは、2つの $R^{43}$ とそれらが結合する窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し、

$n1$ と $n2$ は独立して0または1であり、

$n3$ と $n8$ は独立して0、1、または2であり、

それぞれの $m$ は独立して0または1であり、

$R^1$ は水素または1-3のJで随意に置換された $(C_1-C_6)$ アルキルであり、

あるいは、 $R^1$ は $E^1$ と一緒に環を形成し、

$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、および $R^{4''}$ はそれぞれの出現時に、独立して、水素、または、1-3のJで随意に置換された $(C_1-C_6)$ アルキルであり、

$R^6$ は、水素、または1-3のJで随意に置換された $(C_1-C_6)$ アルキルであり、

あるいは、 $R^6$ は $R^{A4}$ と一緒に環を形成し、

$R^{A1}$ 、 $R^{A1'}$ 、 $R^{A2}$ 、 $R^{A3}$ 、 $R^{A3'}$ 、 $R^{A4}$ 、 $R^{A4'}$ 、 $R^{A7}$ 、 $R^{A7'}$ 、 $R^{A8}$ 、 $R^{A8'}$ 、 $R^{A9}$ 、 $R^{A9'}$ 、 $R^{A10}$ 、および $R^{A10'}$ は、それぞれの出現時に、独立して、水素、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_3-C_7)$ シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、または $(C_6-C_{10})$ アリー

ルであり、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1-3のJで随意に置換され、

$R^{A6}$ はH、アミノ、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_3-C_7)$ シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、または $(C_6-C_{10})$ アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは1-3のJで随意に置換され、

Jはそれぞれ独立してハロゲン、 $R'$ 、 $OR'$ 、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $(CH_2)_0-pN(R')_2$ 、 $(CH_2)_0-pSR'$ 、 $(CH_2)_0-pS(O)_2R'$ 、 $(CH_2)_0-pS(O)_2N(R')_2$ 、 $(CH_2)_0-pSO_3R'$ 、 $(CH_2)_0-pC(O)R'$ 、 $(CH_2)_0-pC(O)OR'$ 、 $(CH_2)_0-pC(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_0-pOC(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_0-pNH-C(O)R'$ 、 $(CH_2)_0-pN(R')SO_2R'$ 、 $(CH_2)_0-pN(R')C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_0-pN(R')C(O)R'$ 、 $(CH_2)_0-pN(R')C(O)N(R')_2$ 、または $(CH_2)_0-pC(=NH)N(R')_2$ であり、ここでpは4であり、それぞれの $R'$ は、それぞれの出現時に、独立して、水素、 $(C_1-C_6)$ -アルキル、 $(C_2-C_7)$ -アルケニル、 $(C_2-C_7)$ -アルキニル、 $(C_3-C_{10})$ -シクロアルキル、 $(C_3-C_{10})$ -シクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N((C_1-C_4)アルキル)_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)アルキル$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_3-C_8$ シクロアルキル

10

20

30

40

50

【 0 5 1 0 】

【 0 5 1 1 】

【化 3 1 6】



式 (IIa).

本明細書に記載された別の実施形態では、式 (I I b) の構造を有する式 (I I) の化合物がある：

【 0 5 1 3 】

【化 3 1 7】

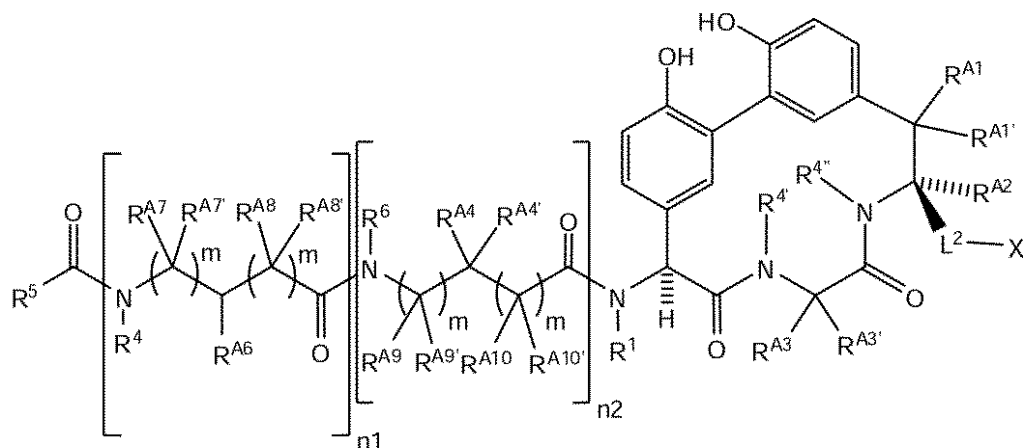


式 (IIb).

本明細書に記載された別の実施形態では、式 (I I c) の構造を有する式 (I I) の化合物がある：

【 0 5 1 5 】

【化 3 1 8】



10

式 (IIc).

【0 5 1 6】

別の実施形態において、式 (II)、(IIa)、(IIb)、または (IIc) の化合物があり、 $L^2$  は単結合である。別の実施形態において、式 (II)、(IIa)、(IIb)、または (IIc) の化合物があり、 $L^2$  は随意に置換された ( $C_1 - C_6$ ) アルキレンである。さらなる実施形態では、 $L^2$  は、メチレン、エチレン、*n*-プロピレン、イソプロピレン、*n*-ブチレン、イソブチレン、または *tert*-ブチレンである。

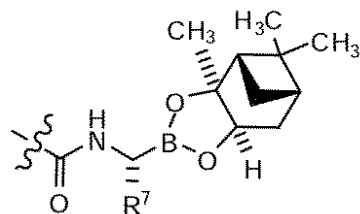
20

【0 5 1 7】

1つの実施形態において、式 (II)、(IIa)、(IIb)、または (IIc) の化合物があり、Xは $CO_2H$ 、 $CH_2CO_2H$ 、 $C(=O)NHCH_2C(=O)H$ 、 $CH_2C(=O)H$ 、 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 、または、

【0 5 1 8】

【化 3 1 9】



30

である。いくつかの実施形態において、式 (II)、(IIa)、(IIb)、または (IIc) の化合物があり、Xは $CO_2H$ である。いくつかの実施形態において、式 (II)、(IIa)、(IIb)、または (IIc) の化合物があり、Xは $CH_2CO_2H$ である。いくつかの実施形態において、式 (II)、(IIa)、(IIb)、または (IIc) の化合物があり、Xは $C(=O)NHCH_2C(=O)H$ である。いくつかの実施形態において、式 (II)、(IIa)、(IIb)、または (IIc) の化合物があり、Xは $CH_2C(=O)H$ である。

40

【0 5 1 9】

いくつかの実施形態において、式 (II)、(IIa)、(IIb)、または (IIc) の化合物があり、Xは $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ である。さらなる実施形態において、式 (II)、(IIa)、(IIb)、または (IIc) の化合物があり、Xは $C(=O)N(H)CH_2B(OH)_2$ である。さらなる実施形態において、式 (II)、(IIa)、(IIb)、または (IIc) の化合物があり、Xは $C(=O)N(H)CH(CH_3)B(OH)_2$ である。さらなる実施形態におい

50

て、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物があり、X は  $C(=O)N(H)CH(CH_2CH_3)B(OH)_2$  である。さらなる実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物があり、X は  $C(=O)N(H)CH(CH_2OH)B(OH)_2$  である。さらなる実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物があり、X は  $C(=O)N(H)CH_2B(OCH_3)_2$  である。さらなる実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物があり、X は  $C(=O)N(H)CH(CH_3)B(OCH_3)_2$  である。さらなる実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物があり、X は  $C(=O)N(H)CH(CH_2CH_3)B(OCH_3)_2$  である。さらなる実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物があり、X は  $C(=O)N(H)CH(CH_2OH)B(OCH_3)_2$  である。

10

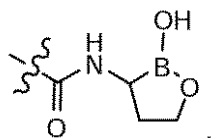
## 【0520】

いくつかの実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物があり、X は  $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$  であり、 $R^{B3}$  と  $R^7$  は、ホウ素原子と一緒に、随意に置換された5または6一員のホウ素含有環を形成する。いくつかの実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物があり、X は、

## 【0521】

## 【化320】

20

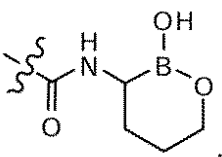


である。いくつかの実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物があり、X は、

## 【0522】

## 【化321】

30



である。

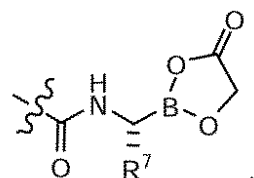
## 【0523】

いくつかの実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物があり、X は  $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$  であり、 $R^{B3}$  と  $R^{B4}$  は、ホウ素原子と一緒に、随意に置換された5または6一員のホウ素含有環を形成する。いくつかの実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物があり、X は、

40

## 【0524】

## 【化322】

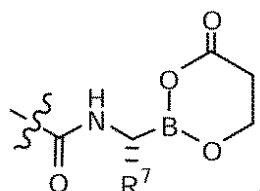


である。いくつかの実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物があり、X は、

50

【0525】

【化323】



である。

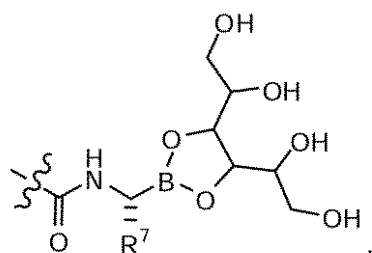
【0526】

10

いくつかの実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物があり、XはC(=O)N(H)CH(R<sup>7</sup>)B(OR<sup>B3</sup>)(OR<sup>B4</sup>)であり、R<sup>B3</sup>とR<sup>B4</sup>は、ホウ素原子と一緒に、砂糖に由来する随意に置換された5または6一員のホウ素含有環を形成する。いくつかの実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物があり、Xは、

【0527】

【化324】

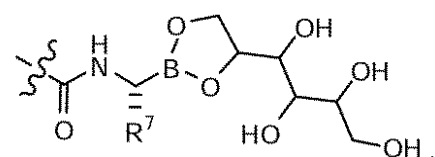


20

である。いくつかの実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物があり、Xは、

【0528】

【化325】

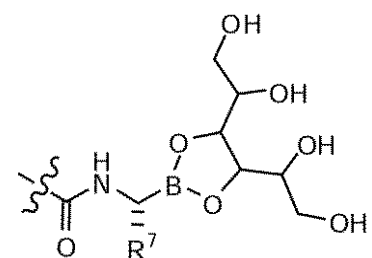


30

である。いくつかの実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物があり、Xは、

【0529】

【化326】

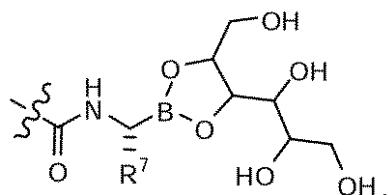


40

である。いくつかの実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物があり、Xは、

【0530】

【化 3 2 7】

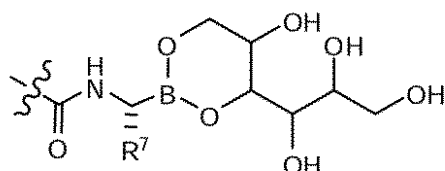


である。いくつかの実施形態において、式 ( I I )、( I I a )、( I I b )、または ( I I c ) の化合物があり、Xは、

10

【 0 5 3 1】

【化 3 2 8】

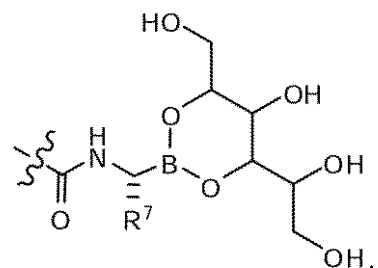


である。いくつかの実施形態において、式 ( I I )、( I I a )、( I I b )、または ( I I c ) の化合物があり、Xは、

20

【 0 5 3 2】

【化 3 2 9】



30

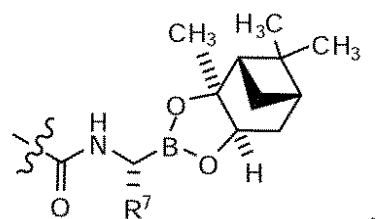
である。

【 0 5 3 3】

いくつかの実施形態において、式 ( I I )、( I I a )、( I I b )、または ( I I c ) の化合物があり、Xは、

【 0 5 3 4】

【化 3 3 0】



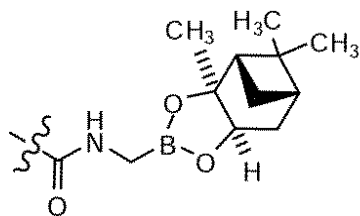
40

である。さらなる実施形態において、式 ( I I )、( I I a )、( I I b )、または ( I I c ) の化合物があり、Xは、

【 0 5 3 5】



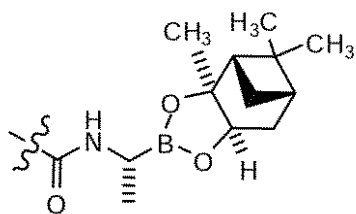
## 【化 3 3 1】



である。さらなる実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物があり、Xは、

## 【0 5 3 6】

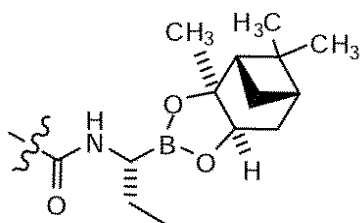
## 【化 3 3 2】



である。さらなる実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物があり、Xは、

## 【0 5 3 7】

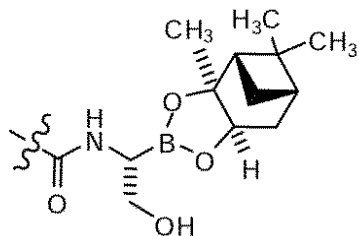
## 【化 3 3 3】



である。さらなる実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物があり、Xは、

## 【0 5 3 8】

## 【化 3 3 4】



である。

## 【0 5 3 9】

いくつかの実施形態において、 $R^5$  が、鎖内に少なくとも1つの—O—または—N ( $R^4$ )—を含む、約1—22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖である、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物がある。いくつかの実施形態において、 $R^5$  が、鎖内に少なくとも1つの—O—を含む、約1—22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖である、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物がある。いくつかの実施形態において、 $R^5$  が鎖内に少なくとも1つの—N— ( $R^4$ )—を含んで、約1—22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖である、式

10

20

30

40

50

(I I)、(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物がある。いくつかの実施形態において、 $R^5$ が、鎖内に少なくとも1つの $-N(H)-$ を含む、約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖である、式(I I)、(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物がある。いくつかの実施形態において、 $R^5$ が $-CH_2CH_2N(H)(CH_2)_9CH_3$ である、式(I I)、(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物がある。

#### 【0540】

別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物があり、 $n_1$ は0であり、 $n_2$ は1である。別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物があり、 $n_1$ は0であり、 $n_2$ は1であり、 $R^{A4}$ はHである。別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物があり、 $n_1$ が0であり、 $n_2$ が1であり、および、 $R^{A4}$ が1-3のJで随意に置換された( $C_1-C_6$ )アルキルである。別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物があり、 $n_1$ が0であり、 $n_2$ が1であり、および、 $R^{A4}$ が $CH_3$ である。別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物があり、 $n_1$ は0であり、 $n_2$ は1であり、 $R^{A4}$ は $CH_2CH_3$ である。別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物があり、 $n_1$ は0であり、 $n_2$ は1であり、 $R^{A4}$ は $CH_2CH(CH_3)_2$ である。別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物があり、 $n_1$ は0であり、 $n_2$ は1であり、 $R^{A4}$ は $CH_2OH$ である。別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物があり、 $n_1$ は0であり、 $n_2$ は1であり、 $R^{A4}$ は $CH(OH)CH_3$ である。別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物があり、 $n_1$ は0であり、 $n_2$ は1であり、 $R^{A4}$ は $CH_2C(O)NH_2$ である。別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物があり、 $n_1$ は0であり、 $n_2$ は1であり、 $R^{A4}$ は $CH_2CH_2CH_2NH_2$ である。

#### 【0541】

別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物があり、 $n_1$ は1であり、 $n_2$ は1である。別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物があり、 $n_1$ は1であり、 $n_2$ は1であり、 $R^{A6}$ はHであり、 $R^{A4}$ はHである。別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物があり、 $n_1$ は1であり、 $n_2$ は1であり、 $R^{A6}$ はHであり、 $R^{A4}$ は1-3のJで随意に置換された( $C_1-C_6$ )アルキルである。別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物があり、 $n_1$ は1であり、 $n_2$ は1であり、 $R^{A6}$ はHであり、 $R^{A4}$ は $CH_3$ である。別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物があり、 $n_1$ は1であり、 $n_2$ は1であり、 $R^{A6}$ はHであり、 $R^{A4}$ は $CH_2CH_3$ である。別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物があり、 $n_1$ は1であり、 $n_2$ は1であり、 $R^{A6}$ はHであり、 $R^{A4}$ は $CH_2CH(CH_3)_2$ である。別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物があり、 $n_1$ は1であり、 $n_2$ は1であり、 $R^{A6}$ はHであり、 $R^{A4}$ は $CH_2OH$ である。別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物があり、 $n_1$ は1であり、 $n_2$ は1であり、 $R^{A6}$ はHであり、 $R^{A4}$ は $CH(OH)CH_3$ である。別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物があり、 $n_1$ は1であり、 $n_2$ は1であり、 $R^{A6}$ はHであり、 $R^{A4}$ は $CH_2C(O)NH_2$ である。別の実施形態において、式(I I)、(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物があり、 $n_1$ は1であり、 $n_2$ は1であり、 $R^{A6}$ はHであり、 $R^{A4}$ は $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ である。

## 【0542】

前述の実施形態の別の実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物があり、 $n_3$  は 1 であり、 $n_8$  が 1 である。

## 【0543】

前述の実施形態の別の実施形態において、式 (I I)、(I I a)、または (I I b) の化合物があり、 $n_3$  は 1 である、 $n_8$  は 1 であり、 $R^2$  と  $R^3$  は各々ヒドロキシである。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-OR^{40}$  である、式 (I I)、(I I a)、または (I I b) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキルである、式 (I I)、(I I a)、または (I I b) の化合物である。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル- $NR^{41}R^{42}$  である、式 (I I)、(I I a)、または (I I b) の化合物である。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^2$  が  $-OH$  であり、 $R^3$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  がアルキル- $(C_1-C_6)NH_2$  である、式 (I I)、(I I a)、または (I I b) の化合物である。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル- $NR^{41}R^{42}$  であり、および  $R^{41}$  と  $R^{42}$  およびそれらが結合する窒素原子がヘテロシクロアルキル環を形成する、式 (I I)、(I I a)、または (I I b) の化合物である。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル- $NR^{41}R^{42}$  であり、そして  $R^{41}$  と  $R^{42}$  およびそれらが結合する窒素原子がモルホリニル環を形成する、式 (I I)、(I I a)、または (I I b) の化合物である。

## 【0544】

前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  はヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OR^{40}$  である、式 (I I)、(I I a)、または (I I b) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキルである、式 (I I)、(I I a)、または (I I b) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  は  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル- $NR^{41}R^{42}$  である、式 (I I)、(I I a)、または (I I b) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  が  $-OH$  であり、 $R^2$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  がアルキル- $(C_1-C_6)NH_2$  である、式 (I I)、(I I a)、または (I I b) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル- $NR^{41}R^{42}$  であり、および  $R^{41}$  と  $R^{42}$  およびそれらが結合する窒素原子がヘテロシクロアルキル環を形成する、式 (I I)、(I I a)、または (I I b) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  は  $-OR^{40}$  である、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル- $NR^{41}R^{42}$  であり、および  $R^{41}$  と  $R^{42}$  およびそれらが結合する窒素原子がモルホリニル環を形成する、式 (I I)、(I I a)、または (I I b) の化合物がある。

## 【0545】

前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^3$  の任意の炭素原子が J で置換される、式 (I I)、(I I a)、または (I I b) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-OR$

$R^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキルであり、 $R^3$ の任意の炭素原子がJで置換される、式(I I)、(I I a)、または(I I b)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキルであり、 $R^3$ の任意の炭素原子がJで置換され、Jが $CO_2H$ である、式(I I)、(I I a)、または(I I b)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-O-(C_1-C_6)$ アルキル $-CO_2H$ である、式(I I)、(I I a)、または(I I b)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OCH_2CO_2H$ である、式(I I)、(I I a)、または(I I b)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、 $R^2$ が $-OCH_2CH_2NH_2$ であり、 $R^3$ が $-OCH_2CO_2H$ である、式(I I)、(I I a)、または(I I b)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキル $-NR^{41}R^{42}$ であり、 $R^3$ の任意の炭素原子がJで置換される、式(I I)、(I I a)、または(I I b)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキル $-NR^{41}R^{42}$ であり、 $R^{41}$ が水素であり、 $R^{42}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキルであり、 $R^3$ の任意の炭素原子がJで置換される、式(I I)、(I I a)、または(I I b)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキル $-NR^{41}R^{42}$ であり、 $R^{41}$ が水素であり、 $R^{42}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキルであり、 $R^3$ の任意の炭素原子がJで置換され、Jが $-NHCH_3$ である、式(I I)、(I I a)、または(I I b)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-O-(C_1-C_6)$ アルキル $-N(H)-(C_1-C_6)$ アルキル $-N(H)CH_3$ である、式(I I)、(I I a)、または(I I b)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OCH_2CH_2N(H)CH_2CH_2N(H)CH_3$ である、式(I I)、(I I a)、または(I I b)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $R^3$ が $-OCH_2CH_2N(H)CH_2CH_2CH_2N(H)CH_3$ である、式(I I)、(I I a)、または(I I b)の化合物がある。

#### 【0546】

前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、 $R^3$ がヒドロキシであり、 $R^2$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^2$ の任意の炭素原子がJで置換される、式(I I)、(I I a)、または(I I b)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、 $R^3$ がヒドロキシであり、 $R^2$ が $-OR^{40}$ であり、 $R^{40}$ が $-(C_1-C_6)$ アルキルであり、 $R^2$ の任意の炭素原子がJで置換される、式(I I)、(I I a)、または(I I b)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、 $R^3$ がヒドロキシであり、 $R^2$ が $-O-(C_1-C_6)$ アルキル $-CO_2H$ である、式(I I)、(I I a)、または(I I b)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、 $R^3$ がヒドロキシであり、 $R^2$ が $-OCH_2CO_2H$ である、式(I I)、(I I a)、または(I I b)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、 $R^3$ が $-OCH_2CH_2NH_2$ であり、 $R^2$ が $-OCH_2CO_2H$ である、式(I I)、(I I a)

)、または (I I b) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル- $NR^{41}R^{42}$  であり、 $R^2$  の任意の炭素原子が J で置換される、式 (I I)、(I I a)、または (I I b) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル- $NR^{41}R^{42}$  であり、 $R^{41}$  が水素であり、 $R^{42}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキルであり、 $R^2$  の任意の炭素原子が J で置換される、式 (I I)、(I I a)、または (I I b) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル- $NR^{41}R^{42}$  であり、 $R^{41}$  が水素であり、 $R^{42}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキルであり、 $R^2$  の任意の炭素原子が J で置換され、J が  $-NHCH_3$  である、式 (I I)、(I I a)、または (I I b) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-O-(C_1-C_6)$  アルキル- $N(H)-(C_1-C_6)$  アルキル- $N(H)CH_3$  である、式 (I I)、(I I a)、または (I I b) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OCH_2CH_2N(H)CH_2CH_2N(H)CH_3$  である、式 (I I)、(I I a)、または (I I b) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OCH_2CH_2N(H)CH_2CH_2CH_2N(H)CH_3$  である、式 (I I)、(I I a)、または (I I b) の化合物がある。

## 【0547】

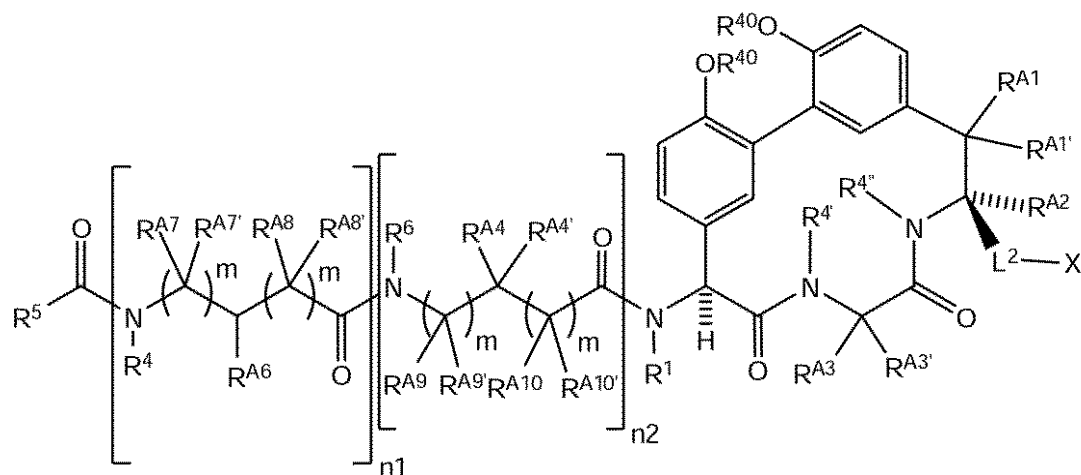
前述の実施形態の別の実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物があり、ここで、 $R^{A7}$ 、 $R^{A7'}$ 、 $R^{A8}$ 、 $R^{A8'}$ 、 $R^{A9}$ 、 $R^{A9'}$ 、 $R^{A4'}$ 、 $R^{A10}$ 、および  $R^{A10'}$  はそれぞれ独立して H である。前述の実施形態の別の実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物があり、 $m$  はそれぞれ 0 である。前述の実施形態の別の実施形態において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物があり、ここで、 $R^{A1}$ 、 $R^{A1'}$ 、 $R^{A2}$ 、 $R^{A4'}$ 、および  $R^{A4''}$  はそれぞれ独立して H である。

## 【0548】

前述の実施形態の別の実施形態では、式 (I I d) の構造を有する式 (I I) の化合物がある。

## 【0549】

## 【化335】



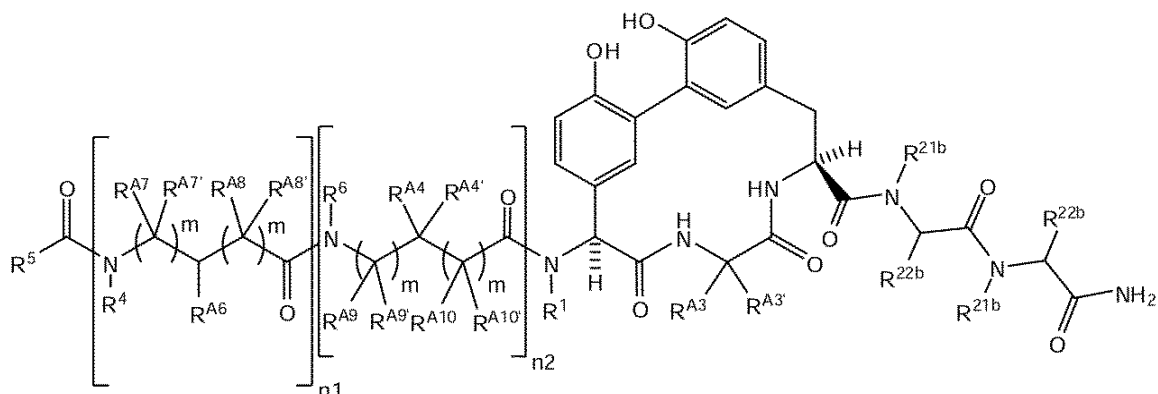
式 (IIId).

## 【0550】

本明細書に記載された別の実施形態では、式 (I I 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、

【0551】

【化336】



10

式 (III)

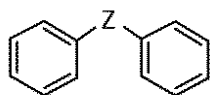
式中：

$R^5$  はアリール、ヘテロアリール、または約 1 - 22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、ここで、 $R^5$  は、それが直接あるいは O または  $NR^4$  を介して結合しているカルボニル炭素に結合することで、アミド、カルバメート、または尿素結合をそれぞれ提供し、鎖内にまたは鎖の末端で、随意に随意されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換された

20

【0552】

【化337】



を含み、ここで、Z は単結合、O、S、NH、 $CH_2$ 、または  $C \equiv C$  であり、

30

$n1$  と  $n2$  は独立して 0 または 1 であり、

それぞれの  $m$  は独立して 0 または 1 であり、

$R^1$  は水素または 1 - 3 の J で随意に置換された ( $C_1 - C_6$ ) アルキルであり、

$R^4$  はそれぞれ独立して、水素または 1 - 3 の J で随意に置換された ( $C_1 - C_6$ ) アルキルであり、

$R^6$  は、水素、または 1 - 3 の J で随意に置換された ( $C_1 - C_6$ ) アルキルであり、

あるいは、 $R^6$  は  $R^{A4}$  と一緒に環を形成し、

$R^{A3}$ 、 $R^{A3'}$ 、 $R^{A4}$ 、 $R^{A4'}$ 、 $R^{A7}$ 、 $R^{A7'}$ 、 $R^{A8}$ 、 $R^{A8'}$ 、 $R^{A9}$ 、

$R^{A9'}$ 、 $R^{A10}$ 、および  $R^{A10'}$  は、それぞれの出現時に、独立して、水素、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、5 から 7 員のヘテロアリール、5

40

から 7 員のヘテロシクリル、または ( $C_6 - C_{10}$ ) アリールであり、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1 - 3 の J で随意に置換され、

$R^{A6}$  は H、アミノ、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、5 から 7 員のヘテロアリール、5 から 7 員のヘテロシクリル、または ( $C_6 - C_{10}$ ) アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは 1 - 3 の J で随意に置換され、

$R^{21b}$  と  $R^{22b}$  はそれぞれの出現時に、独立して、水素、ヒドロキシ、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、5 から 7 員のヘテロアリール、5 から 7 員のヘテロシクリル、または ( $C_6 - C_{10}$ ) アリールであり、ここで、任意のアルキル、

50

シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1～3のJで随意に置換され、

Jはそれぞれ独立してハロゲン、 $R'$ 、 $OR'$ 、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $(CH_2)_0 - p N(R')_2$ 、 $(CH_2)_0 - p SR'$ 、 $(CH_2)_0 - p S(O)_2 R'$ 、 $(CH_2)_0 - p S(O)_2 N(R')_2$ 、 $(CH_2)_0 - p SO_3 R'$ 、 $(CH_2)_0 - p C(O)R'$ 、 $(CH_2)_0 - p C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_0 - p C(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_0 - p OC(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_0 - p NH-C(O)R'$ 、 $(CH_2)_0 - p N(R')SO_2 R'$ 、 $(CH_2)_0 - p N(R')C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_0 - p N(R')C(O)R'$ 、 $(CH_2)_0 - p N(R')C(O)N(R')_2$ 、または $(CH_2)_0 - p C(=NH)N(R')_2$ であり、ここでpは4であり、それぞれの $R'$ は、それぞれの出現時に、独立して、水素、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $(C_2 - C_7)$ -アルケニル、 $(C_2 - C_7)$ -アルキニル、 $(C_3 - C_{10})$ -シクロアルキル、 $(C_3 - C_{10})$ -シクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N((C_1 - C_4) \text{ アルキル})_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4) \text{ アルキル}$ 、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、または $C_1 - C_6$  ヘテロアルキルから選択された置換基で随意に置換される。

10

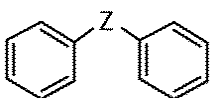
#### 【0553】

いくつかの実施形態では、式(III)の化合物があり、 $R^5$ は約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、 $R^5$ は、アミド結合または尿素結合をそれぞれ提供するために、それが直接または $NR^4$ によって付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖内にまたは鎖の末端で、随意に随意されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換された

20

#### 【0554】

#### 【化338】

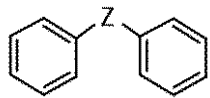


30

を含み、ここで、Zは単結合、O、S、NH、 $CH_2$ 、または $C \equiv C$ である。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物があり、 $R^5$ は約1-22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、 $R^5$ は、アミド結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖内にまたは鎖の末端で、随意に随意されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、または随意に置換された

#### 【0555】

#### 【化339】

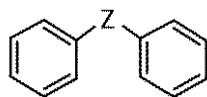


40

を含み、ここで、Zは単結合、O、S、NH、 $CH_2$ 、または $C \equiv C$ である。いくつかの実施形態では、式(III)の化合物があり、 $R^5$ は約1-22の炭素原子の直鎖アルキル鎖であり、 $R^5$ は、直接結合しているカルボニル炭素に結合することでアミド結合を提供し、鎖内にまたは鎖の末端で、

#### 【0556】

【化 3 4 0】

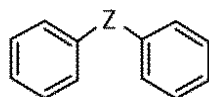


を含み、ここで、Zは単結合である。いくつかの実施形態では、式（I I I）の化合物があり、R<sup>5</sup>は約4－22の炭素原子の直鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖末端に、

【0 5 5 7】

【化 3 4 1】

10

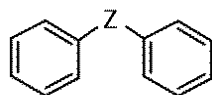


を含み、ここで、Zは単結合である。いくつかの実施形態では、式（I I I）の化合物があり、R<sup>5</sup>は約4－22の炭素原子の直鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖内に、

【0 5 5 8】

【化 3 4 2】

20



を含み、ここで、Zは単結合である。いくつかの実施形態では、式（I I I）の化合物があり、R<sup>5</sup>は約1－22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合または尿素結合をそれぞれ提供するために、それが直接またはNR<sup>4</sup>によって付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖内または鎖末端に、随意に置換されたアリールを随意に含む。いくつかの実施形態では、式（I I I）の化合物があり、R<sup>5</sup>は約2－22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖内または鎖末端に、随意に置換されたアリールを随意に含む。いくつかの実施形態では、式（I I I）の化合物があり、R<sup>5</sup>は約2－22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合しており、鎖内に、随意に置換されたアリールを含む。いくつかの実施形態では、式（I I I）の化合物があり、R<sup>5</sup>は約1－22の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合または尿素結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合している。いくつかの実施形態では、式（I I I）の化合物があり、R<sup>5</sup>は約4－18の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合または尿素結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合している。いくつかの実施形態では、式（I I I）の化合物があり、R<sup>5</sup>は約6－16の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、R<sup>5</sup>は、アミド結合または尿素結合を提供するために、それが直接付着するカルボニル炭素に結合している。

【0 5 5 9】

別の実施形態では、R<sup>A 4</sup>がHである式（I I I）の化合物がある。別の実施形態では、R<sup>A 4</sup>が1～3のJで随意に置換された（C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>）アルキルである式（I I I）の化合物がある。別の実施形態では、R<sup>A 4</sup>がCH<sub>3</sub>である式（I I I）の化合物がある。別の実施形態では、R<sup>A 4</sup>がCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である式（I I I）の化合物がある。別の実施

50



形態では、 $R^{A4}$  が  $CH_2CH(CH_3)$  である式 (III) 2 の化合物である。別の実施形態では、 $R^{A4}$  が  $CH_2OH$  である式 (III) の化合物がある。別の実施形態では、 $R^{A4}$  が  $CH(OH)CH_3$  である式 (III) の化合物がある。別の実施形態では、 $R^{A4}$  が  $CH_2C(O)NH_2$  である式 (III) の化合物がある。別の実施形態では、 $R^{A4}$  が  $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$  である式 (III) の化合物がある。

#### 【0560】

別の実施形態では、 $R^{A8}$  が H であり、 $R^{A4}$  が H である、式 (III) の化合物がある。別の実施形態では、 $R^{A8}$  が H であり、 $R^{A4}$  が 1～3 の J で随意に置換された ( $C_1-C_6$ ) アルキルである、式 (III) の化合物がある。別の実施形態では、 $R^{A8}$  が H であり、 $R^{A4}$  が  $CH_3$  である、式 (III) の化合物がある。別の実施形態では、 $R^{A8}$  が H であり、 $R^{A4}$  が  $CH_2CH_3$  である、式 (III) の化合物がある。別の実施形態において、 $R^{A8}$  が H であり、 $R^{A4}$  が  $CH_2CH(CH_3)_2$  である、式 (III) の化合物がある。別の実施形態では、 $R^{A8}$  が H であり、 $R^{A4}$  が  $CH_2OH$  である、式 (III) の化合物がある。別の実施形態では、 $R^{A8}$  が H であり、 $R^{A4}$  が  $CH(OH)CH_3$  である、式 (III) の化合物がある。別の実施形態では、 $R^{A8}$  が H であり、 $R^{A4}$  が  $CH_2C(O)NH_2$  である、式 (III) の化合物がある。別の実施形態では、 $R^{A8}$  が H であり、 $R^{A4}$  が  $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$  である、式 (III) の化合物がある。

10

#### 【0561】

前述の実施形態の別の実施形態において、式 (III) の化合物であり、 $R^{A4'}$ 、 $R^{A8'}$ 、 $R^{A9}$ 、 $R^{A9'}$ 、 $R^{A10}$ 、および  $R^{A10'}$  は各々独立して H である。前述の実施形態の別の実施形態では、m がそれぞれ 0 である、式 (III) の化合物がある。

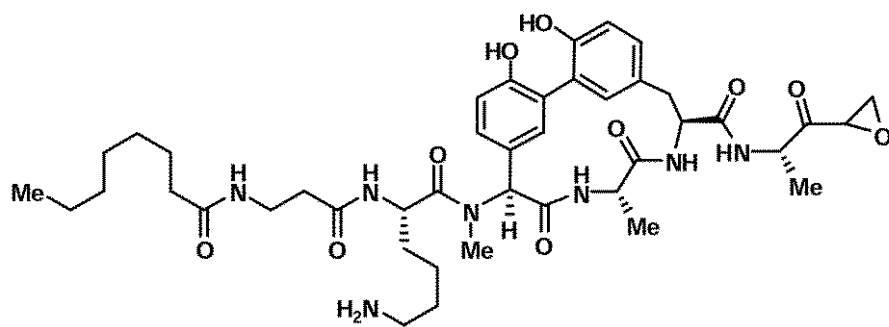
20

#### 【0562】

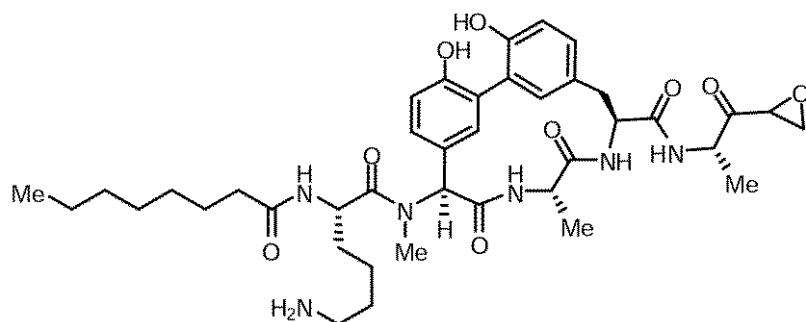
式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、または (IV) の化合物のいくつかの実施形態は、限定されないが、以下からなる群から選択された化合物を含む：

#### 【0563】

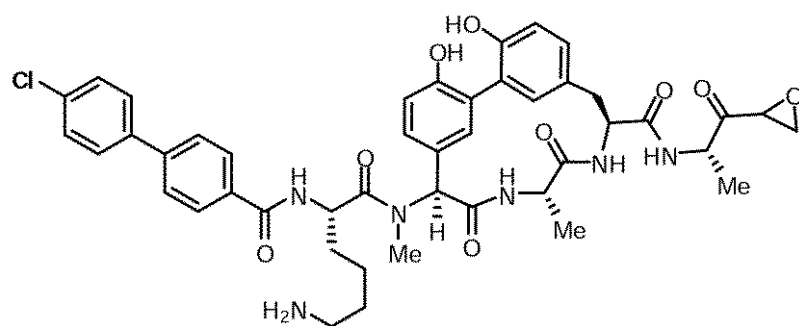
【化 3 4 3】



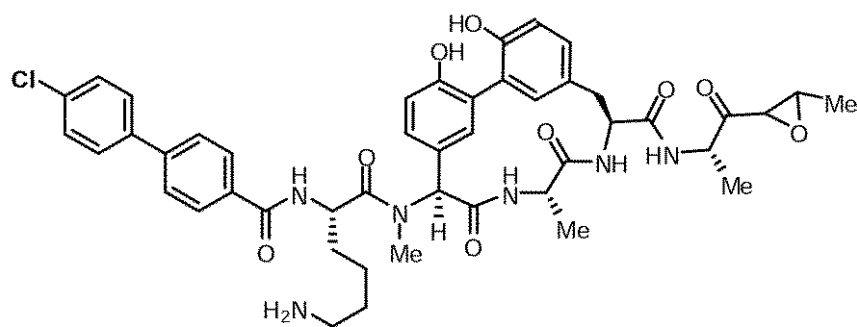
10



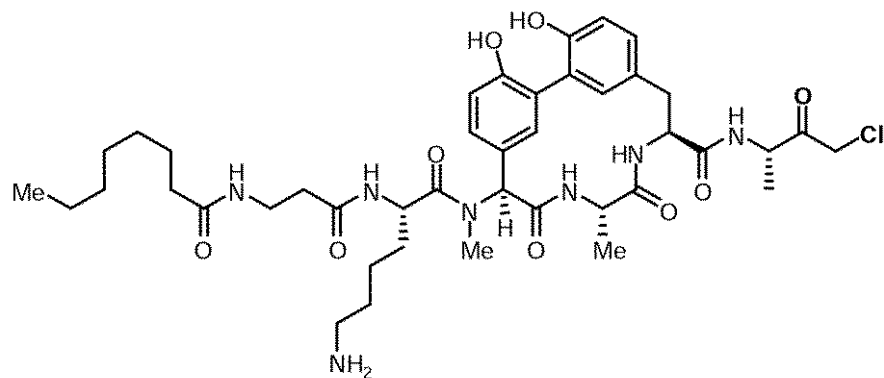
20



30



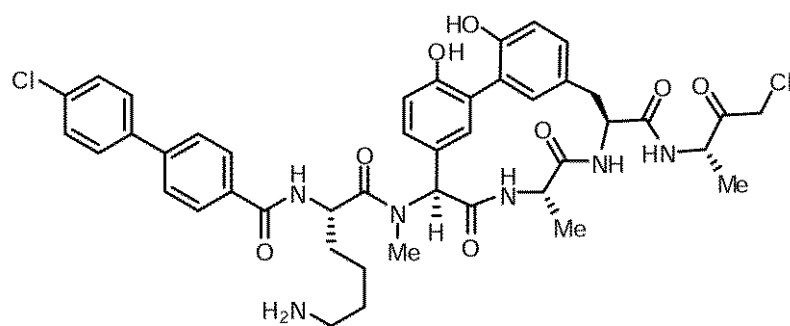
40



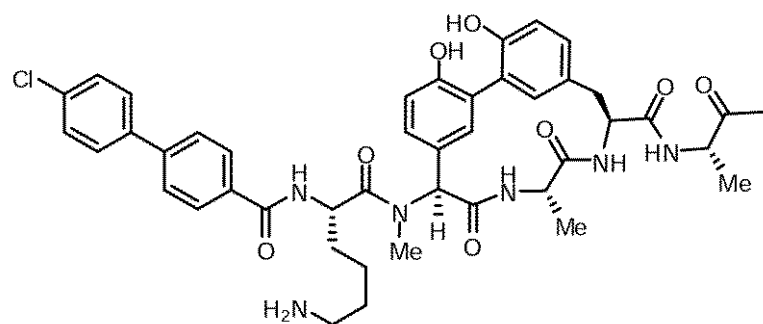
【 0 5 6 4】

50

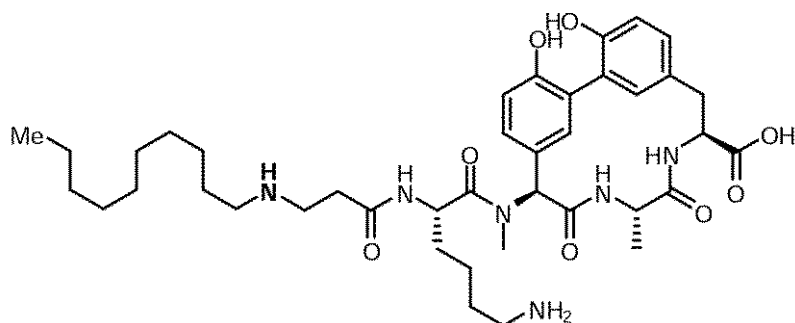
【化 3 4 4】



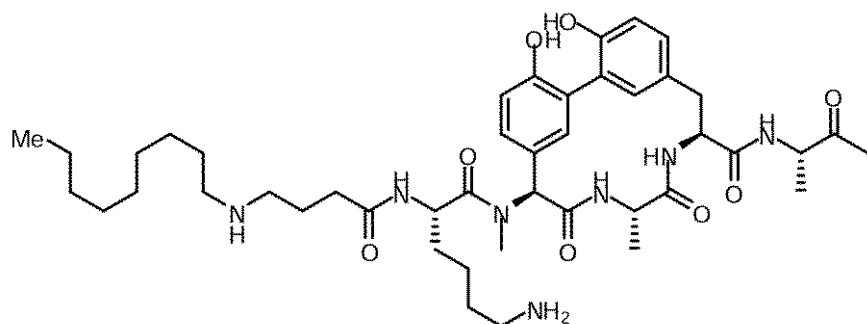
10



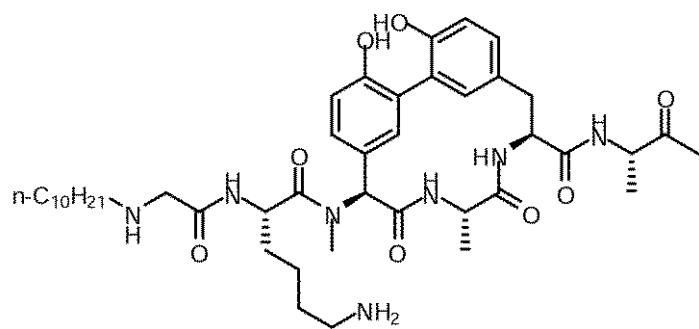
20



30

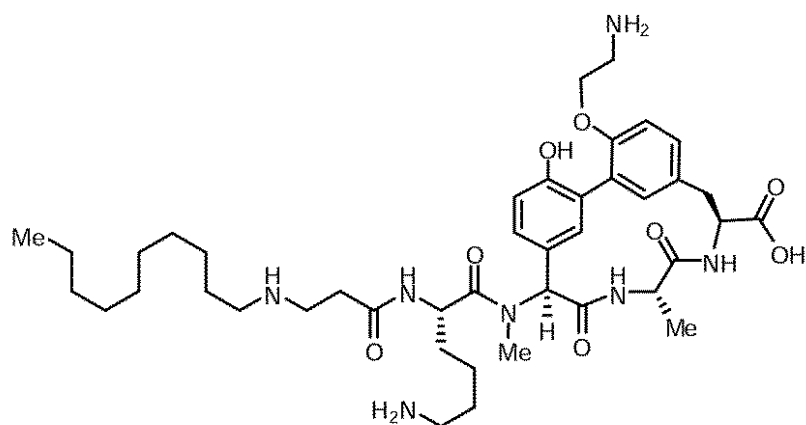


40

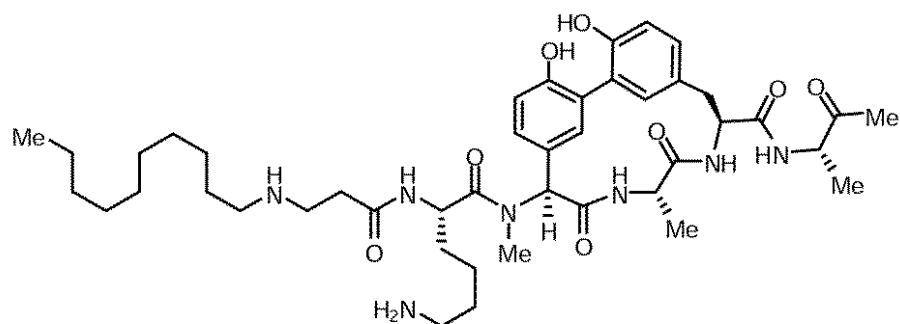


【 0 5 6 5】

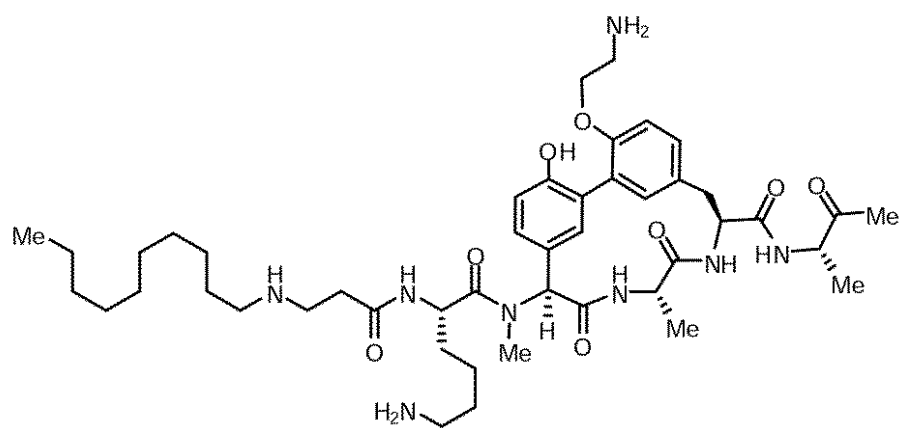
【化 3 4 5】



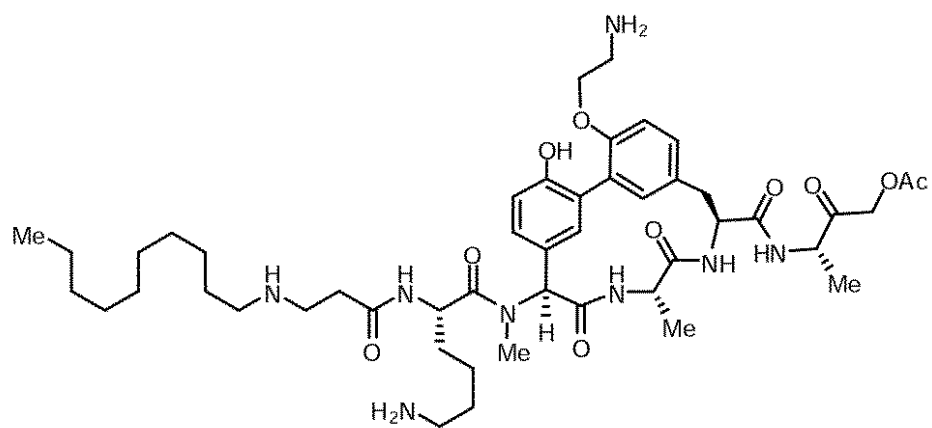
10



20



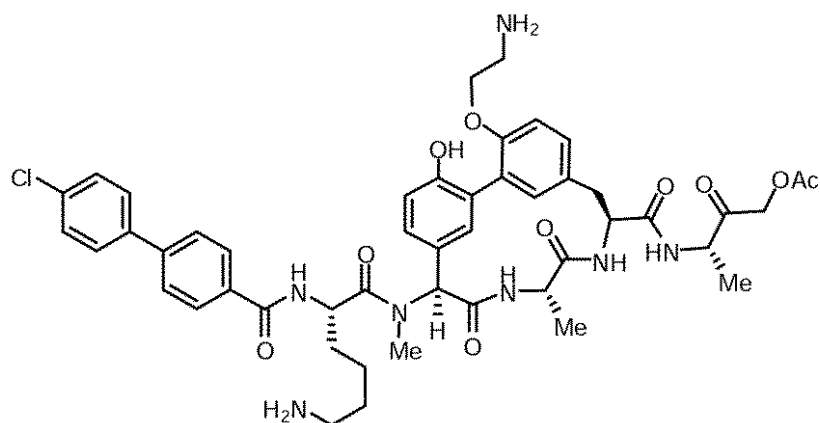
30



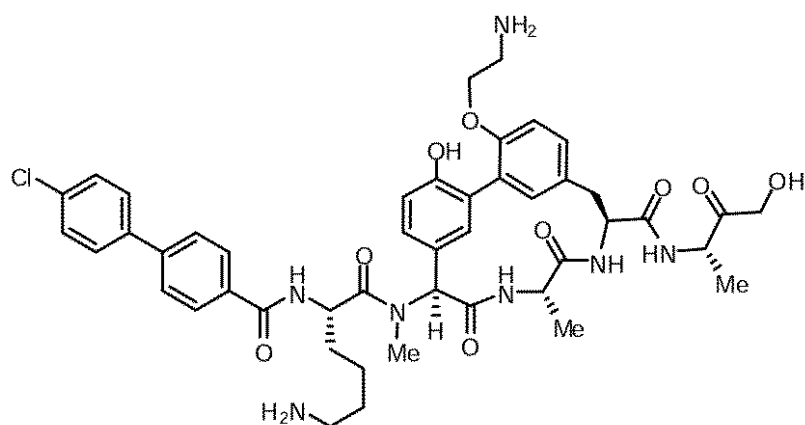
40

【 0 5 6 6】

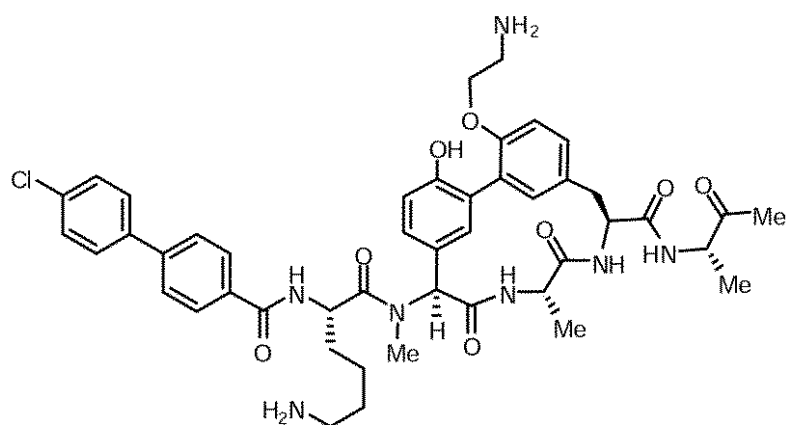
【化 3 4 6】



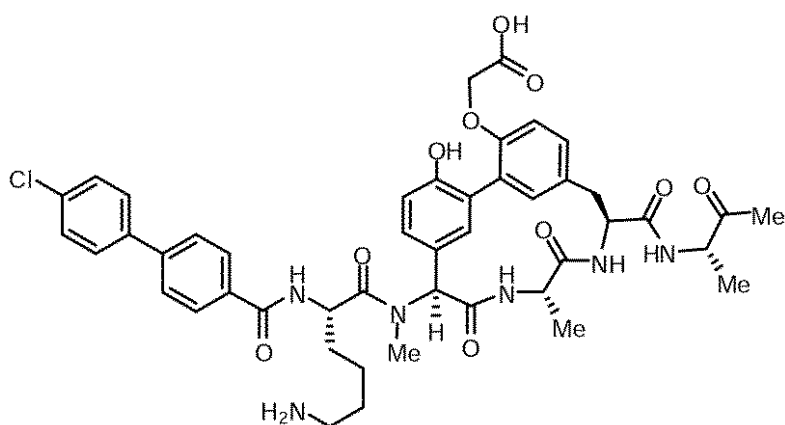
10



20



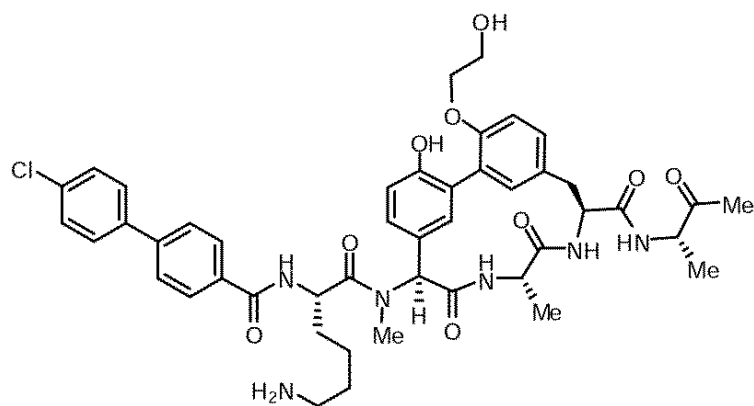
30



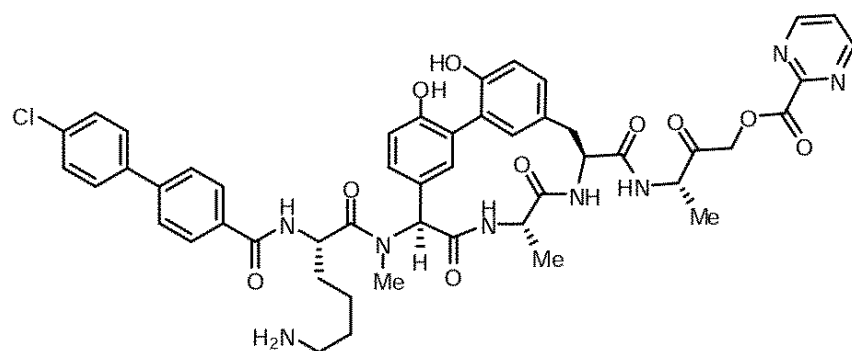
40

【 0 5 6 7】

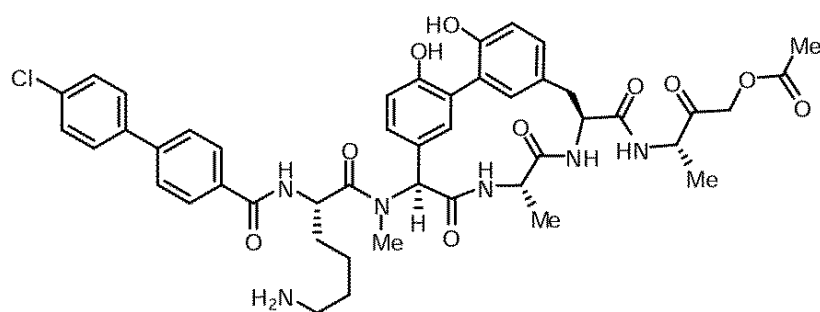
【化 3 4 7】



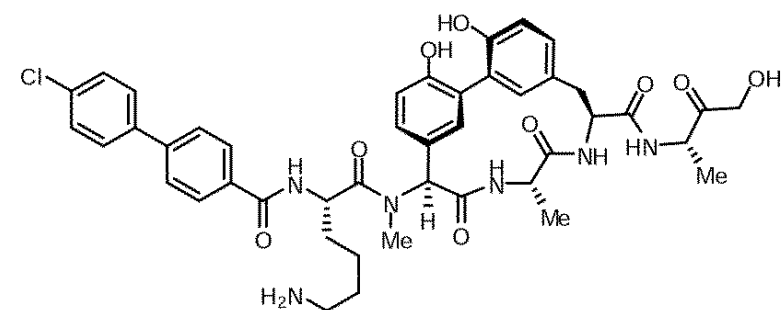
10



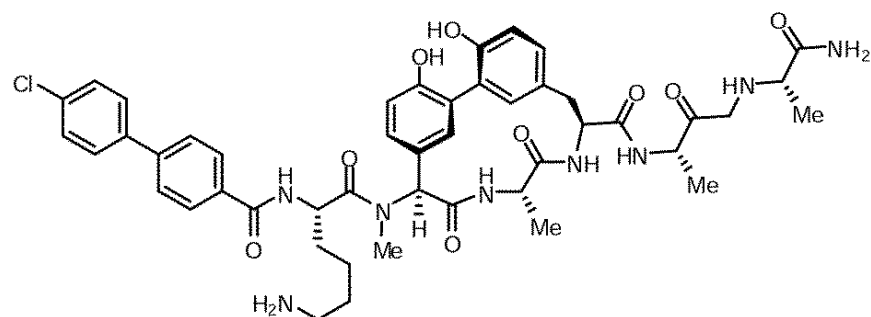
20



30



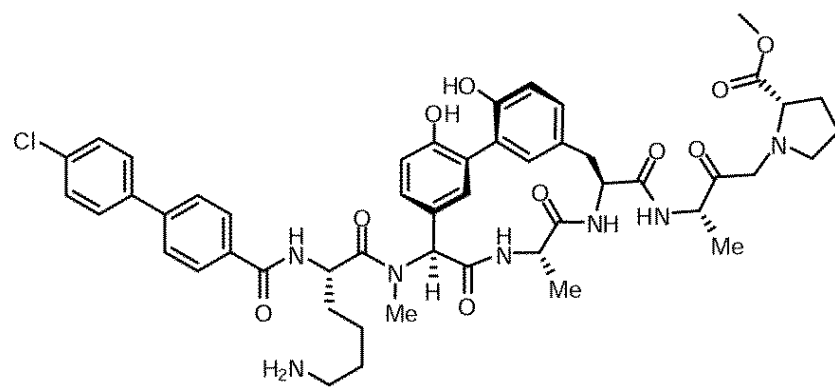
40



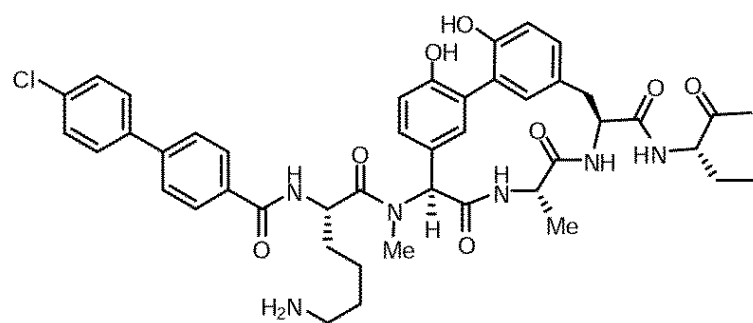
【 0 5 6 8】

50

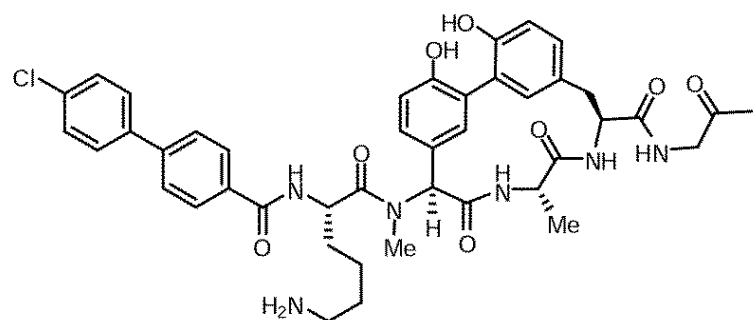
【化 3 4 8】



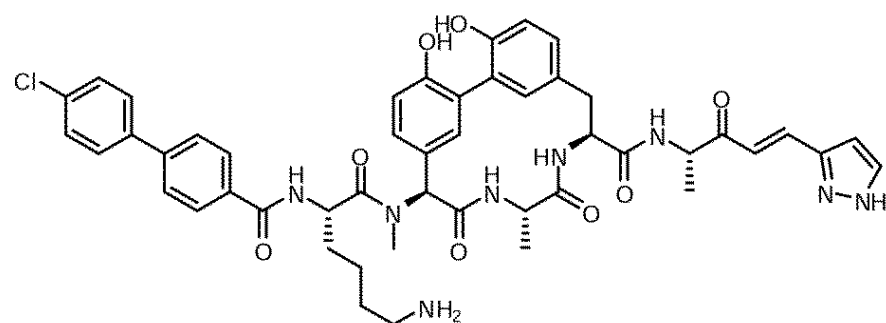
10



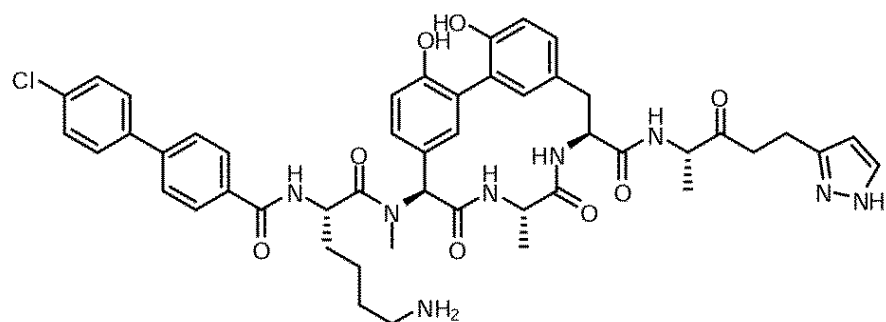
20



30



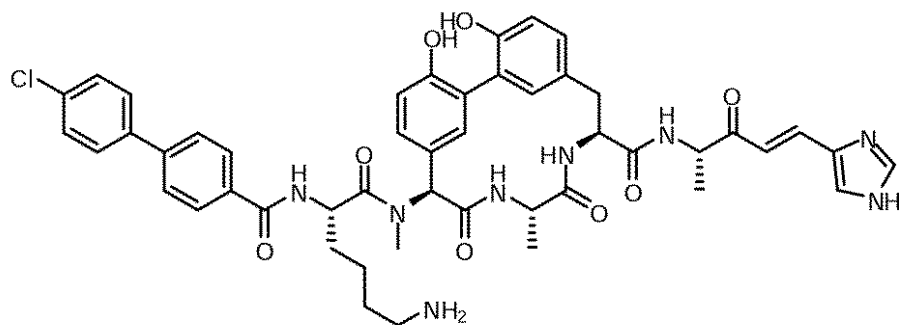
40



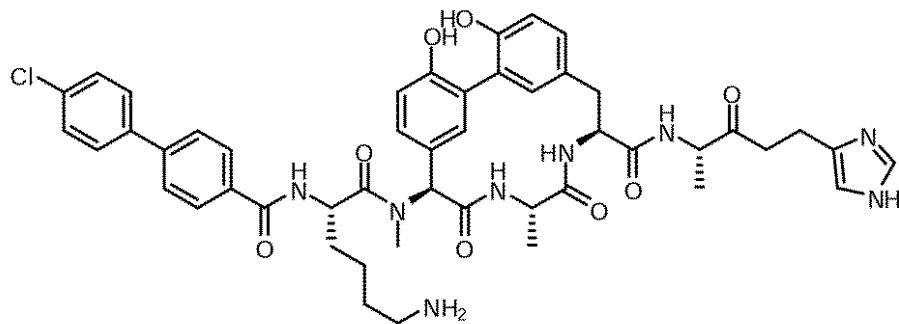
【 0 5 6 9】

50

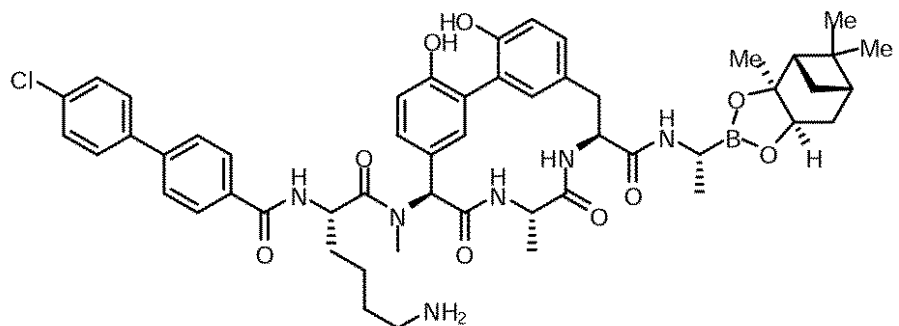
【化 3 4 9】



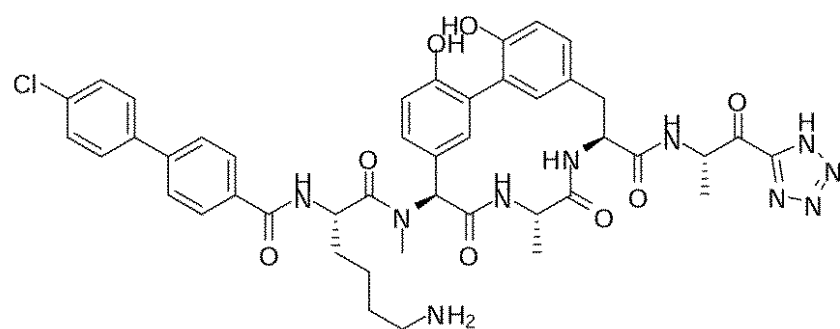
10



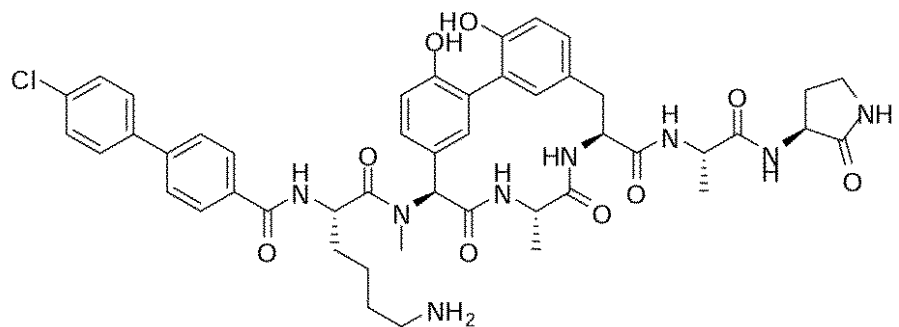
20



30



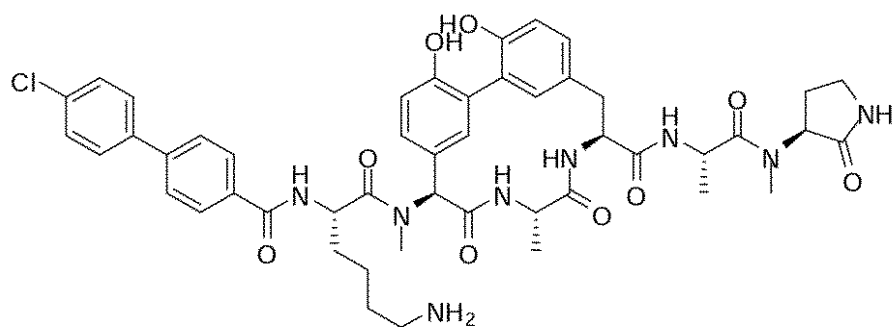
40



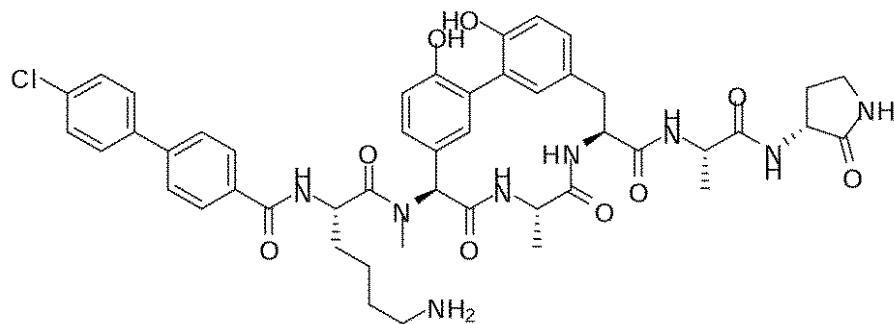
【 0 5 7 0】



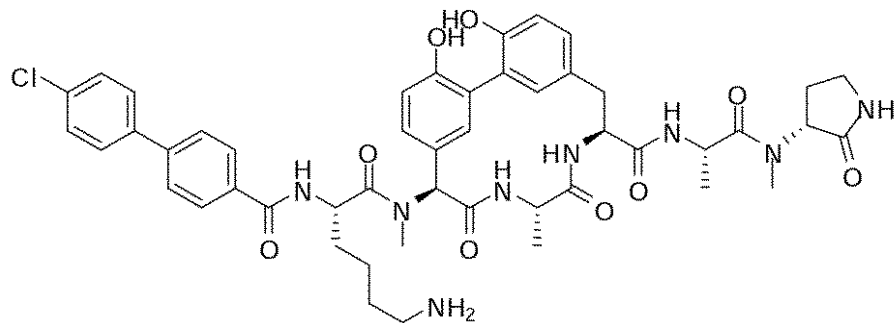
【化 3 5 0】



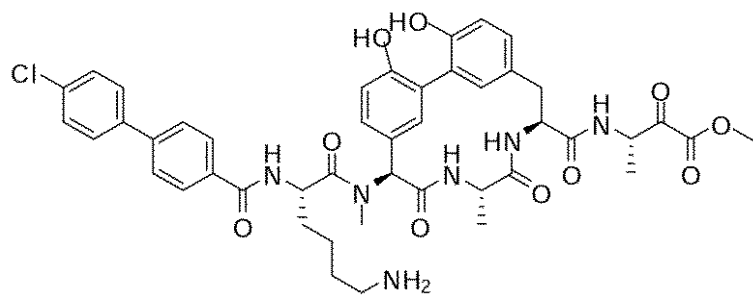
10



20



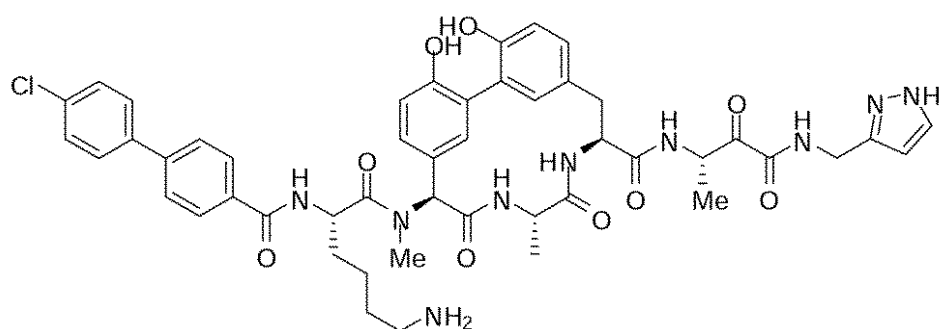
30



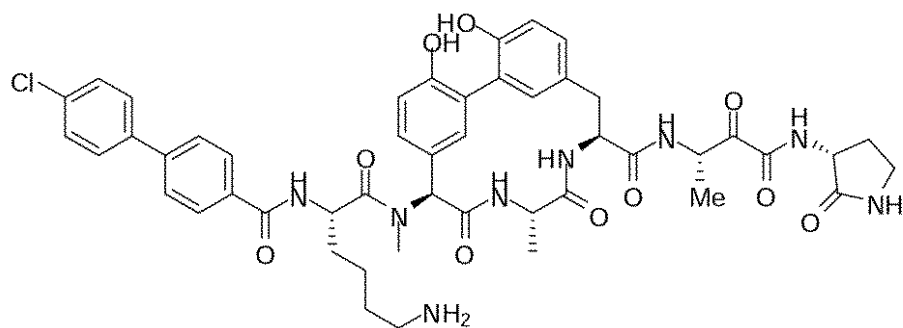
40

【 0 5 7 1】

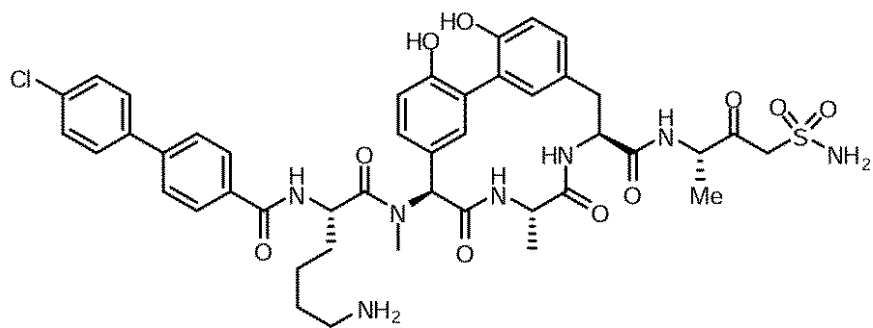
【化 3 5 1】



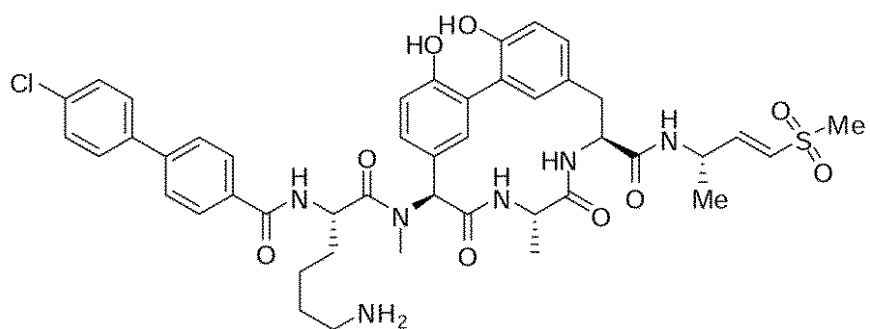
10



20



30



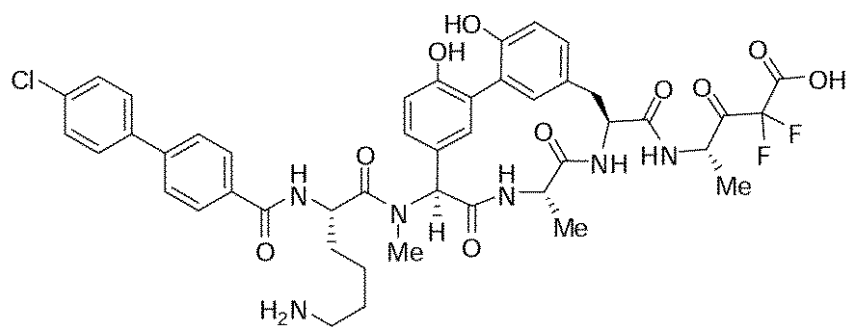
40

【 0 5 7 2】

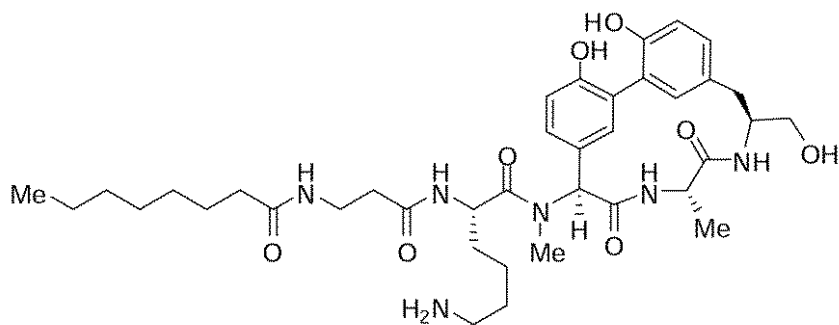
CCOC(=O)CCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccc(O)c2cc(O)ccc12)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(Cl)cc2NC(=O)CC[C@H](NC(=O)N[C@@H](Cc1ccc(O)c(O)c1)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccc(cc1)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)ONC(=O)CCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccc(O)c(O)c1)[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](CCN)C(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(Cl)cc2CNC(=O)CCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccc(O)c(O)c1)[C@@H](C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](CCCNC)C(=O)Nc2ccc(cc2)-c3ccc(Cl)cc3)c4ccc(O)c(O)c4Clc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)N[C@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc3ccc(O)c(O)c3)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)NCC(=O)CC4CCNC4=O

【 0 5 7 3 】

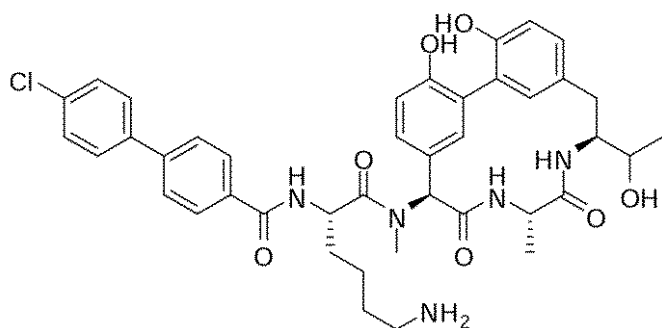
【化 3 5 3】



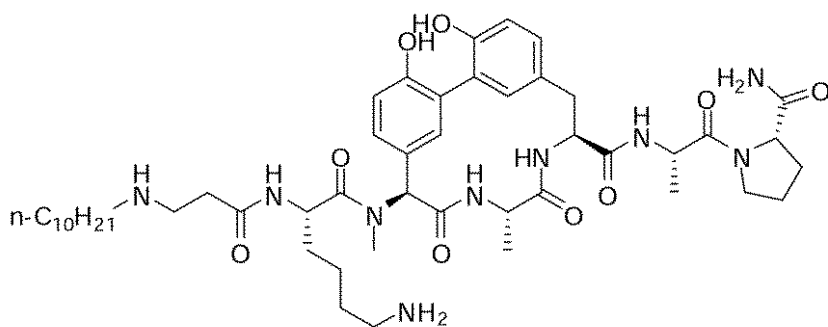
10



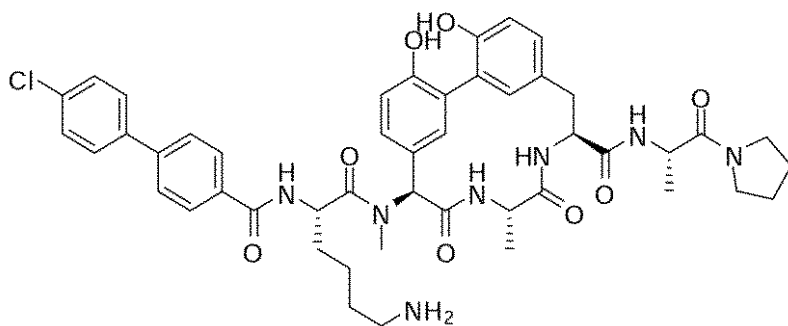
20



30

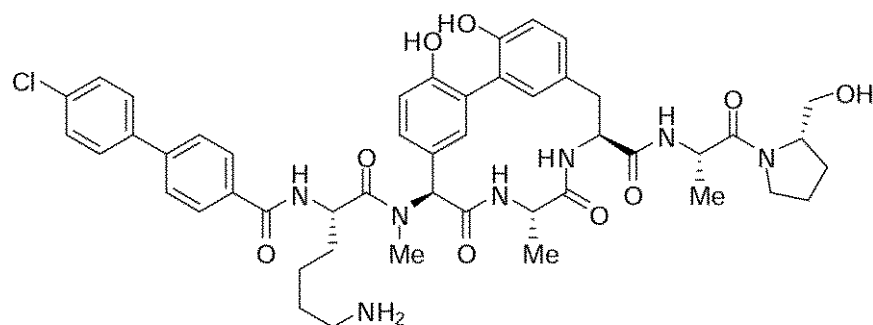


40

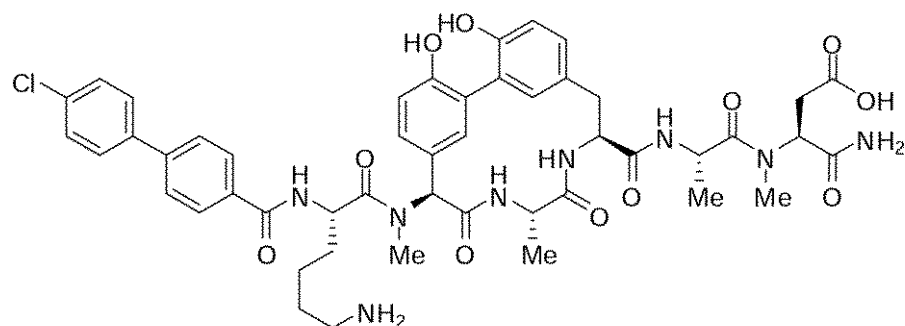


【 0 5 7 4】

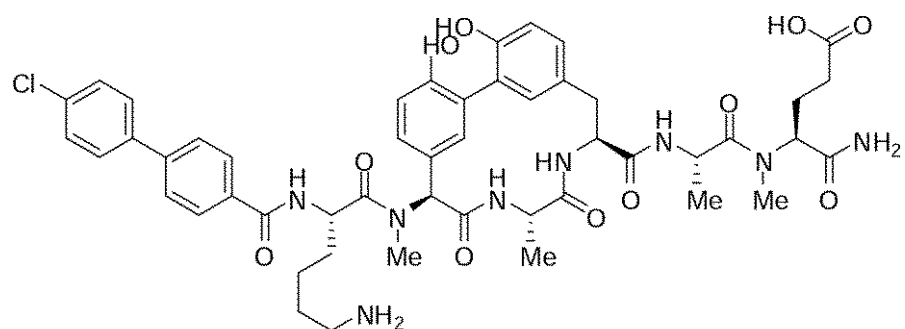
【化 3 5 4】



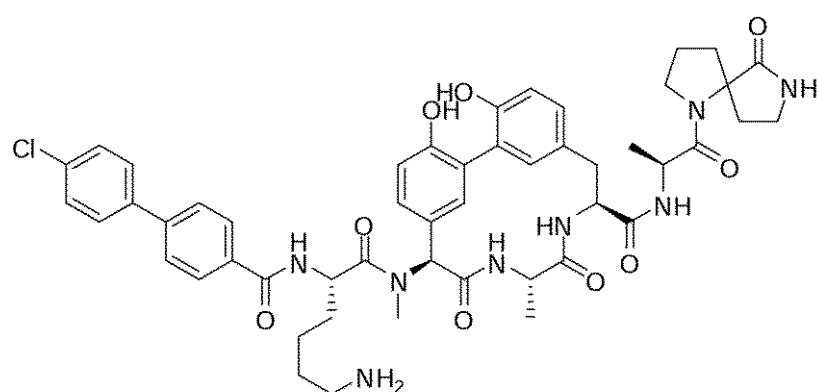
10



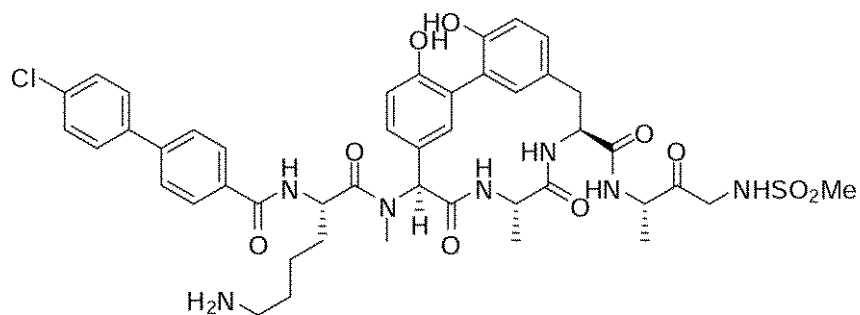
20



30

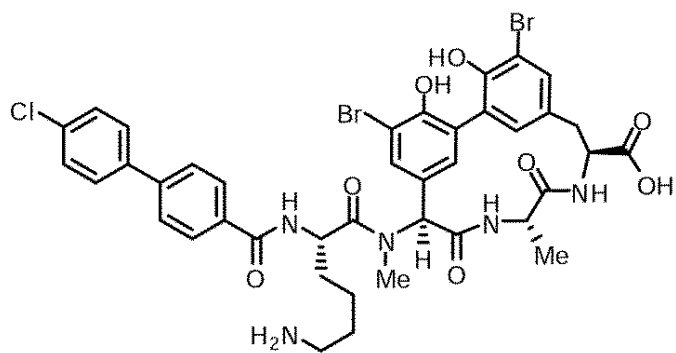


40

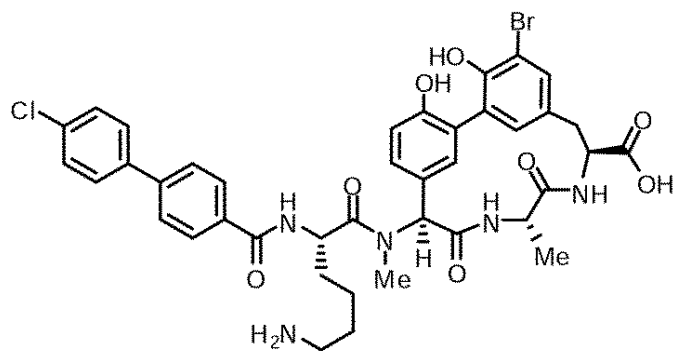


【 0 5 7 5】

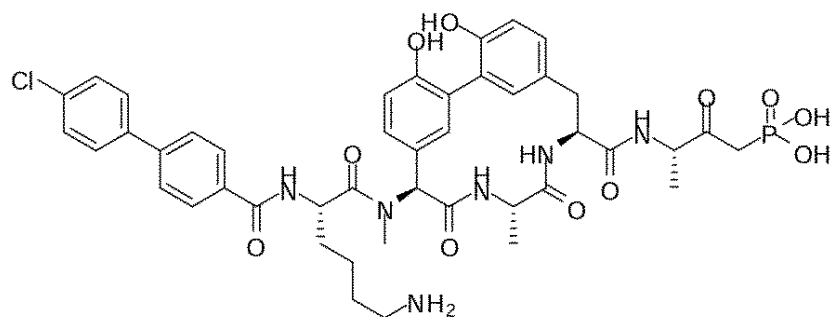
【化 3 5 5】



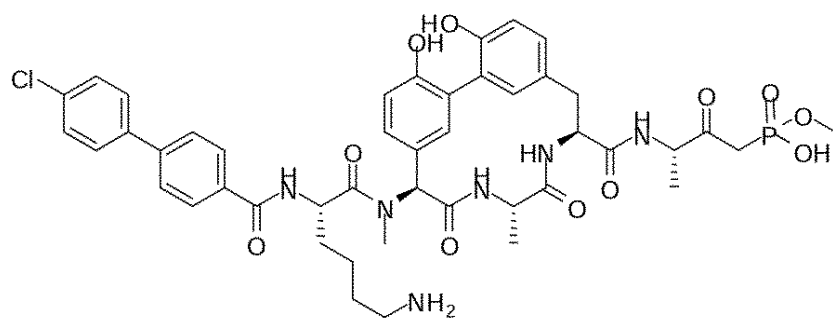
10



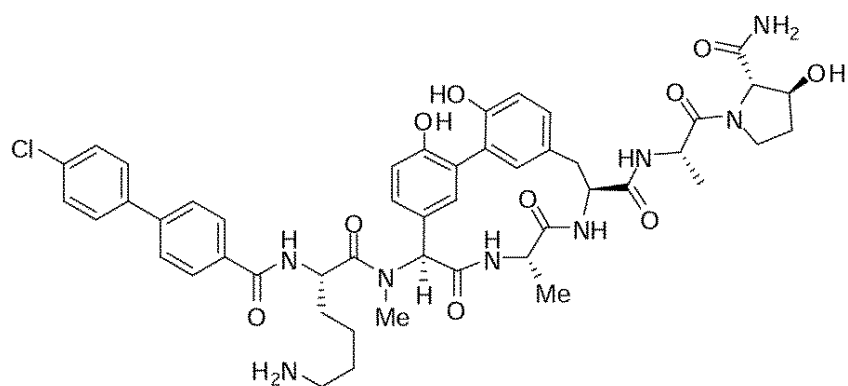
20



30



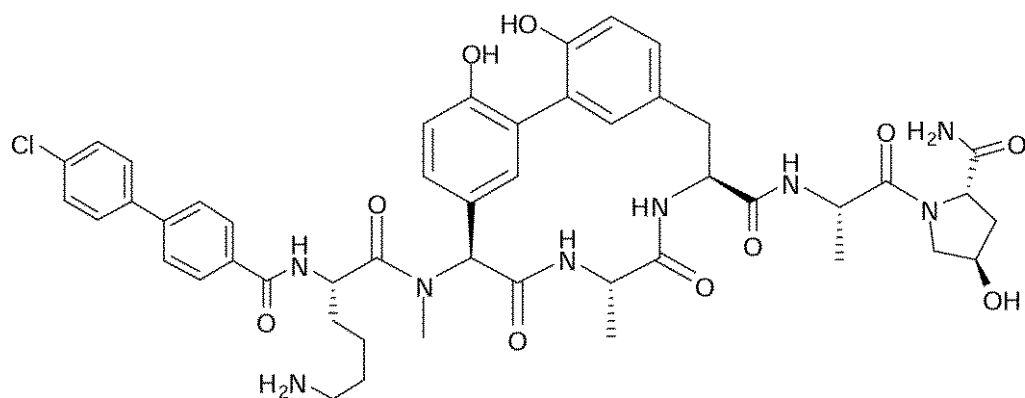
40



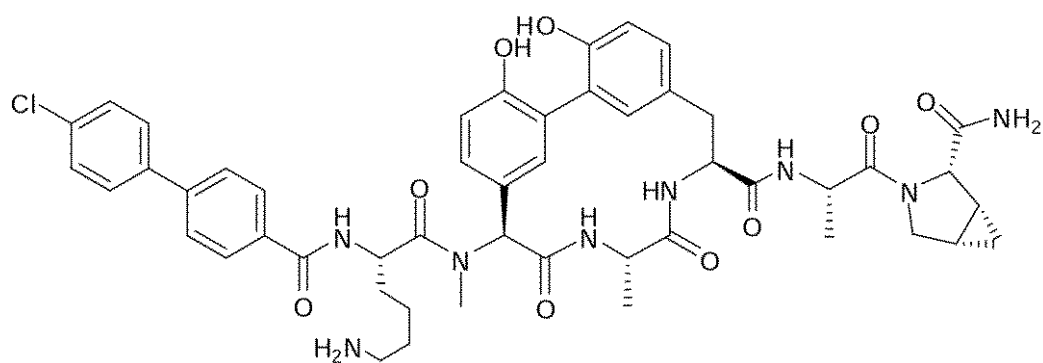
【 0 5 7 6】

50

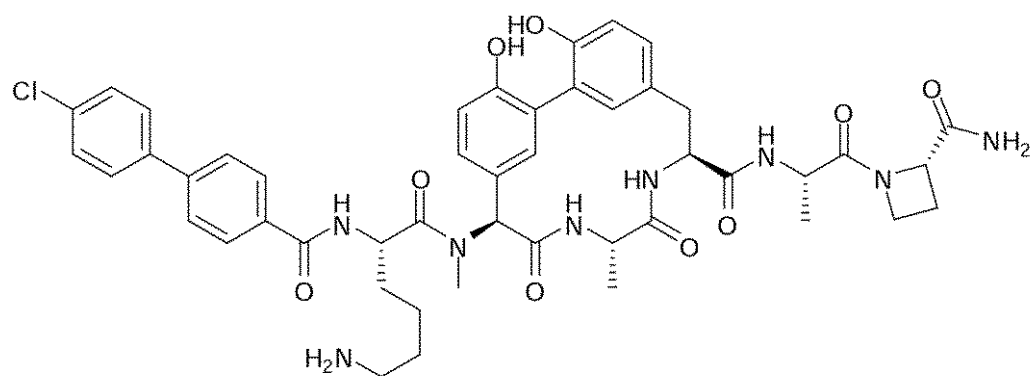
【化 3 5 6】



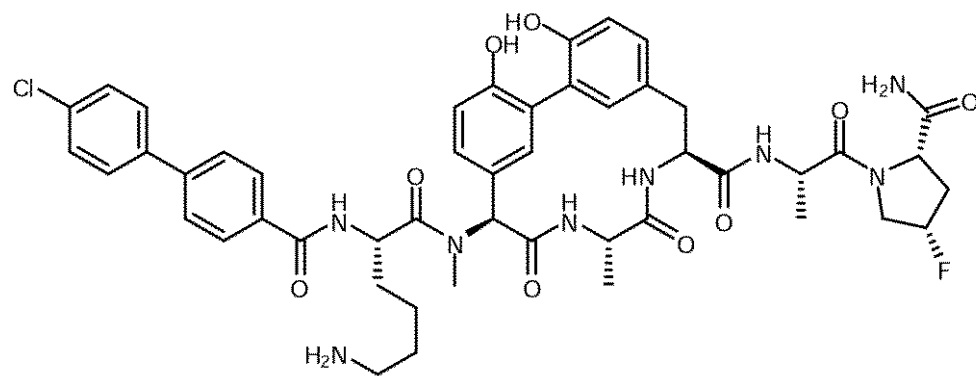
10



20



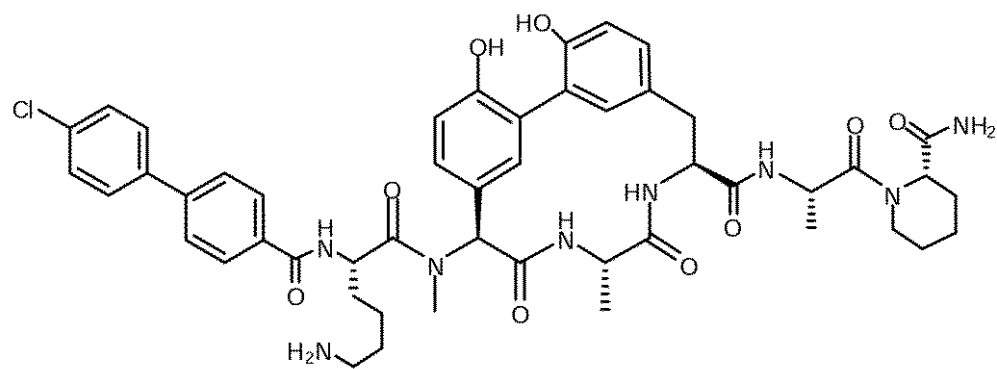
30



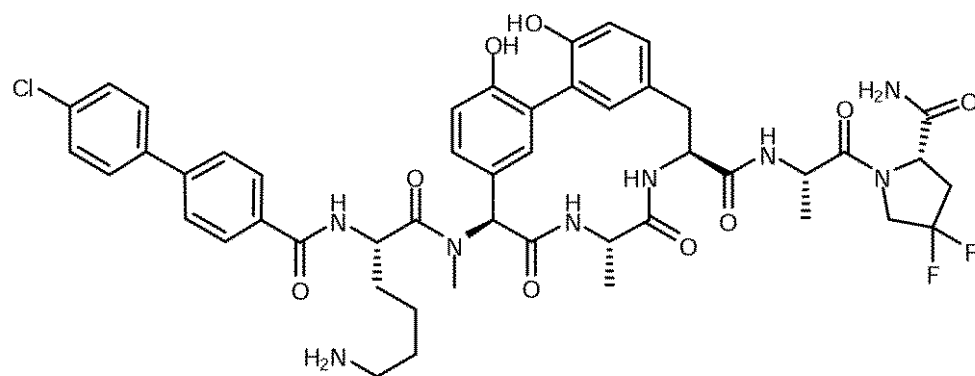
40

【 0 5 7 7 】

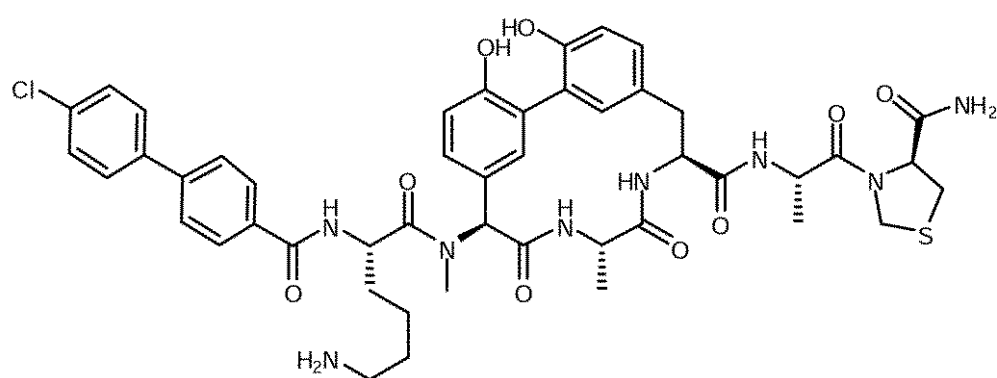
【化 3 5 7】



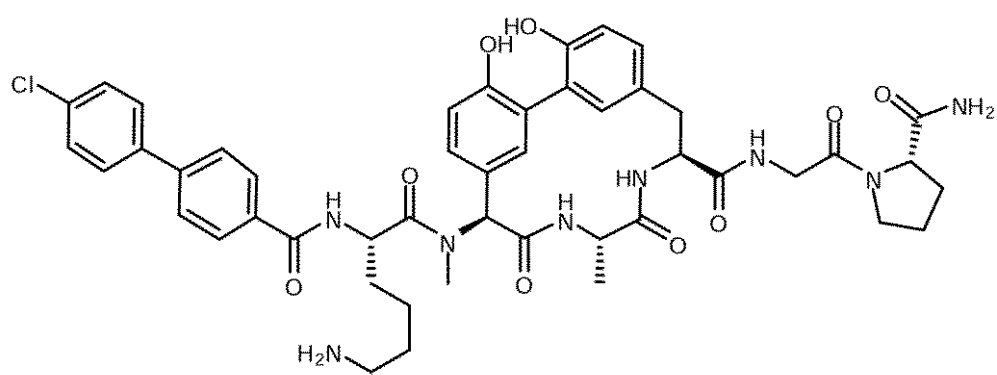
10



20



30

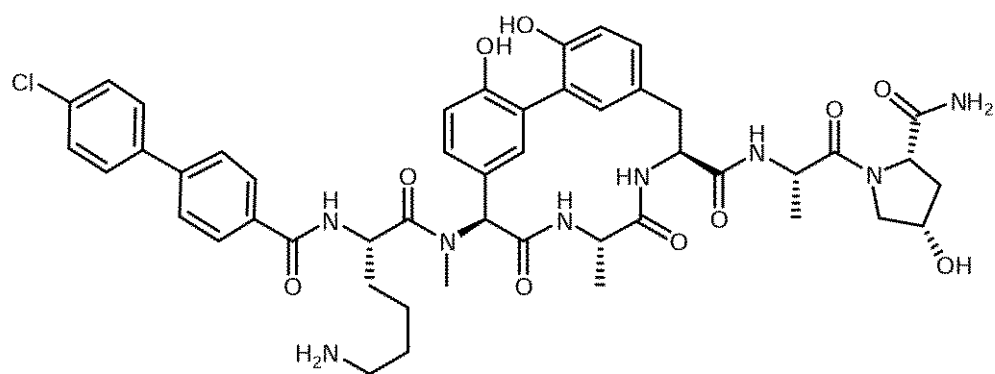


40

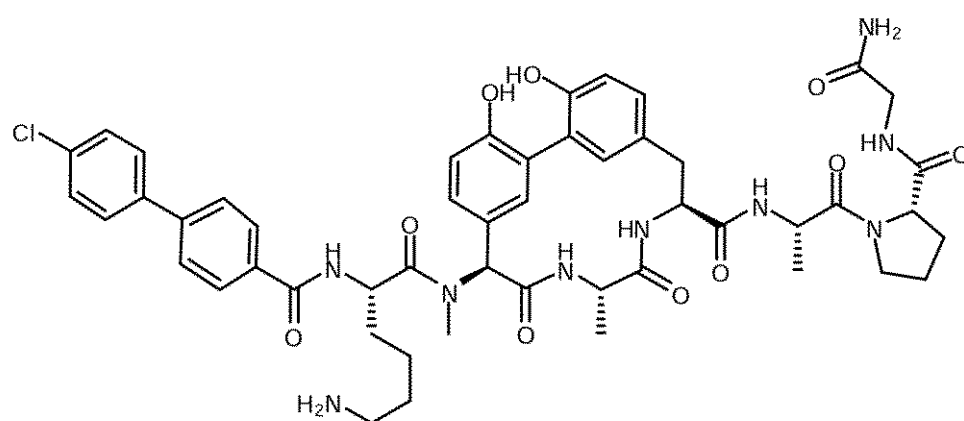
【 0 5 7 8】



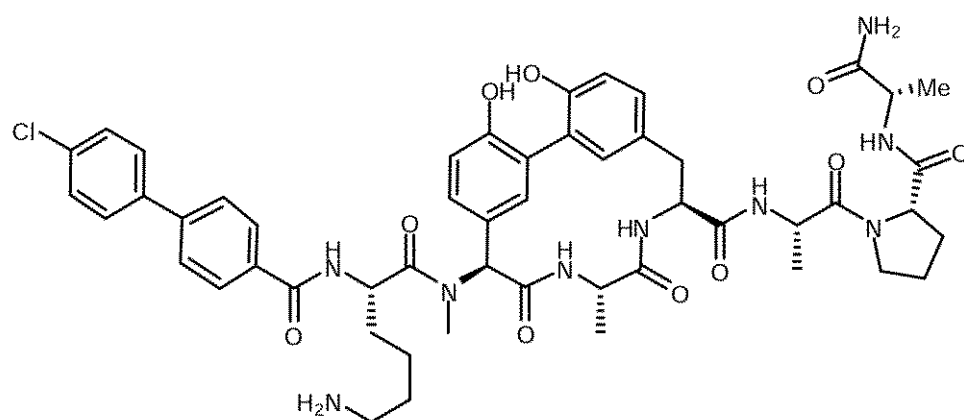
【化 3 5 8】



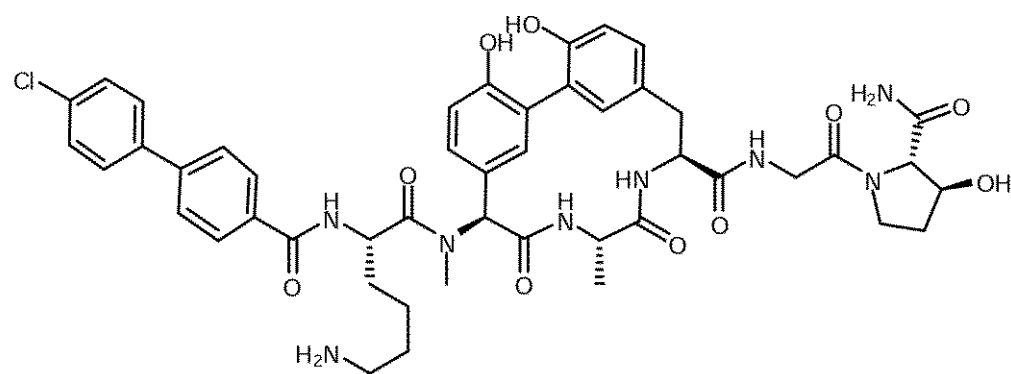
10



20



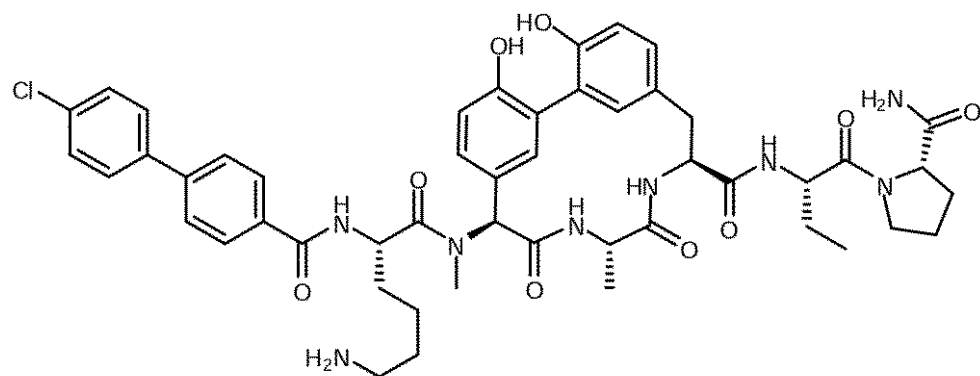
30



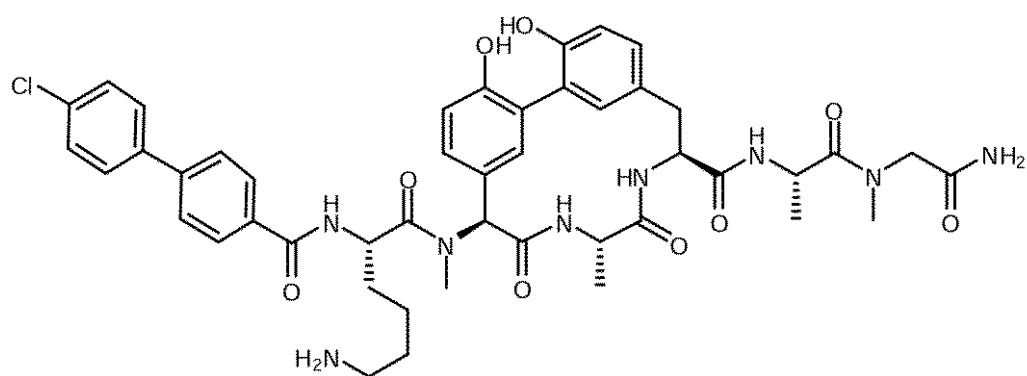
40

【 0 5 7 9】

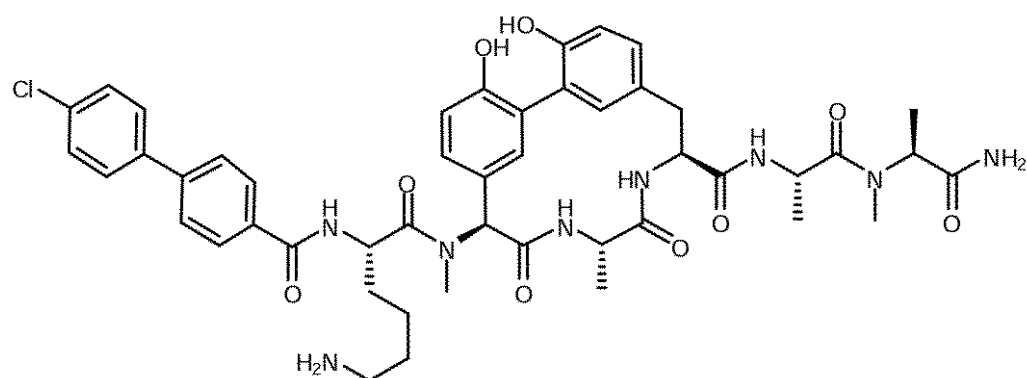
【化 3 5 9】



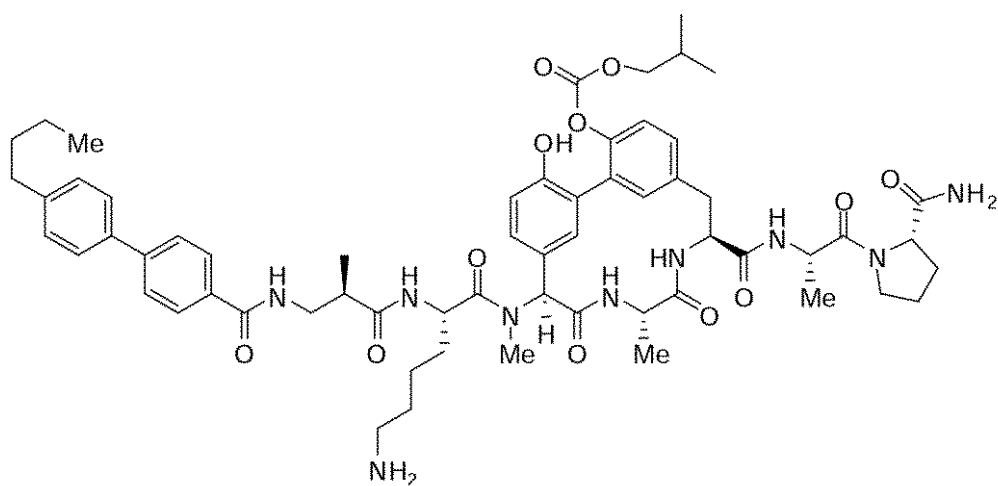
10



20



30

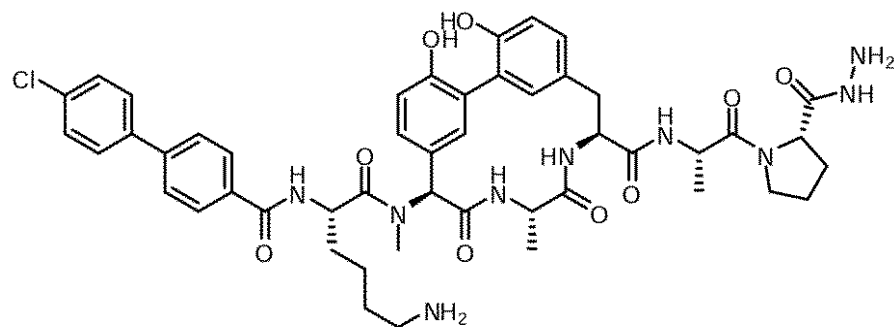


40

【 0 5 8 0】

CNCCCCNC(=O)C[C@H](c1ccc(O)c2ccccc12)c3nc(C(=O)NCC(=O)OC(=O)[C@@H]4CCCN4C)nc(=O)[C@H](C)NCC(=O)Oc5ccc(cc5)-c6ccc(Cl)cc6

10

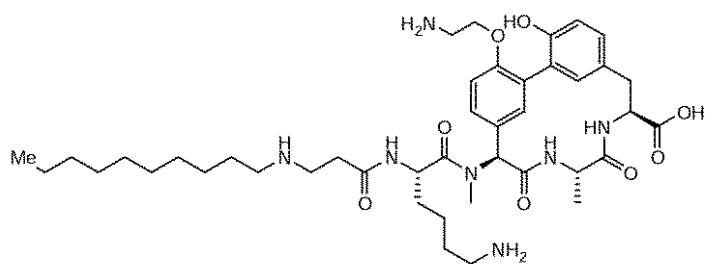


20

式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I I)、または (I V) の化合物のいくつかの実施形態は、限定されないが、以下からなる群から選択された化合物を含む：

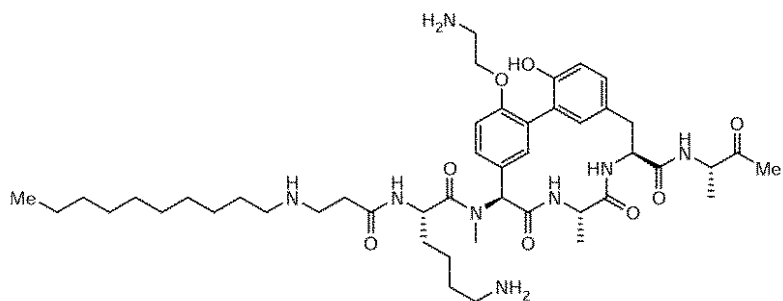
【 0 5 8 2 】

【化 3 6 1】



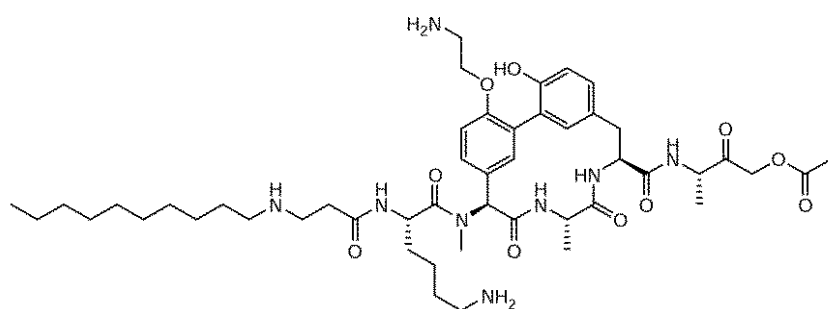
,

10



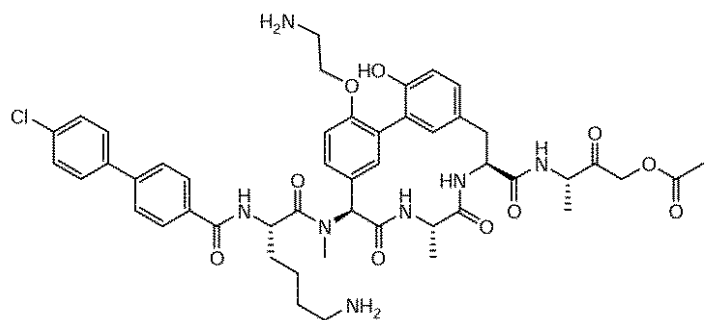
,

20



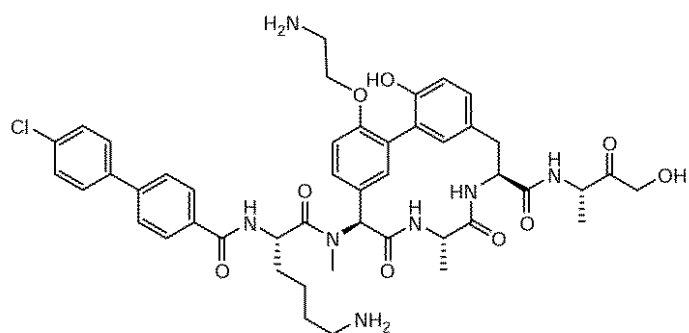
,

30



,

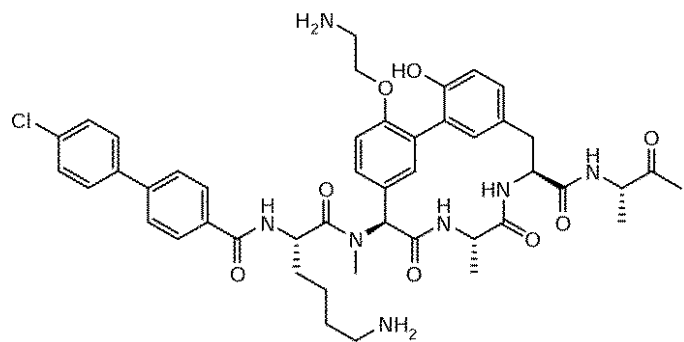
40



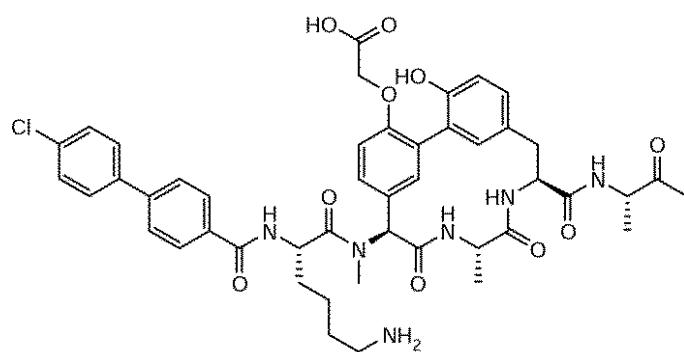
,

【 0 5 8 3】

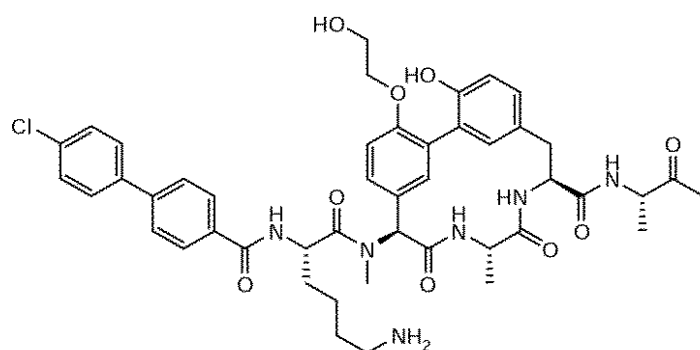
【化 3 6 2】



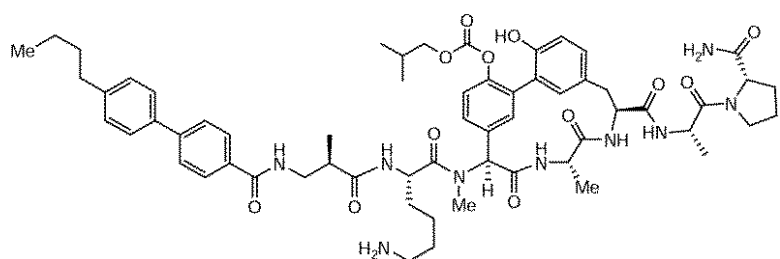
10



20



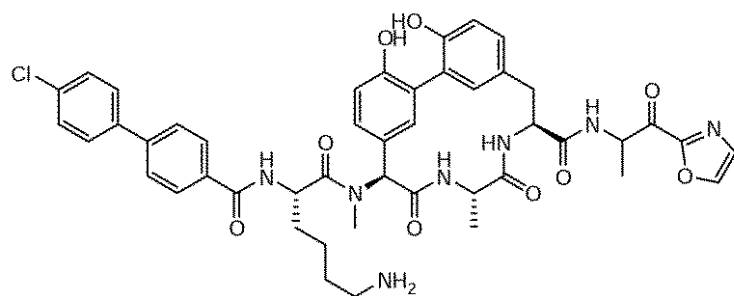
30



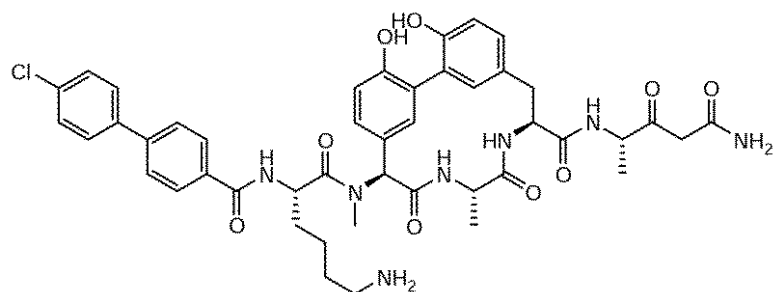
40

【 0 5 8 4】

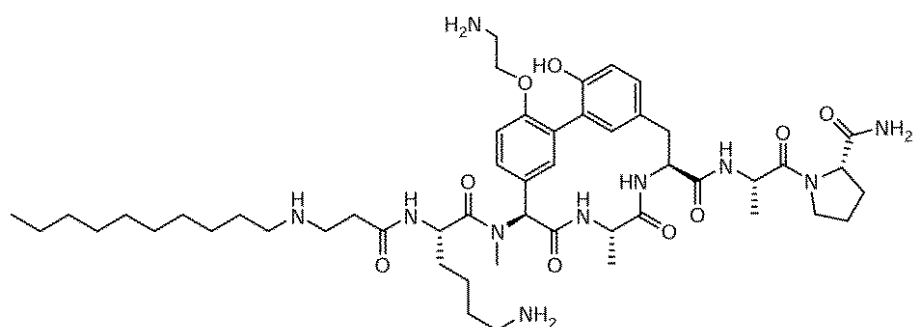
【化 3 6 3】



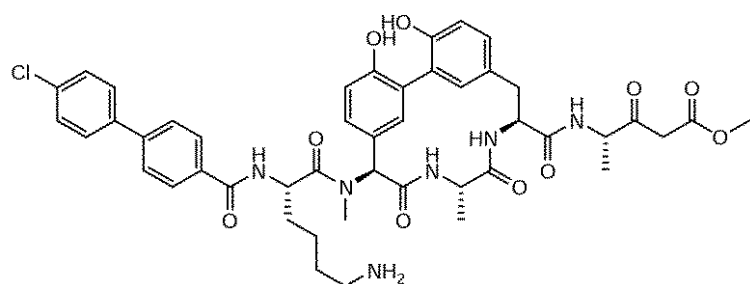
10



20



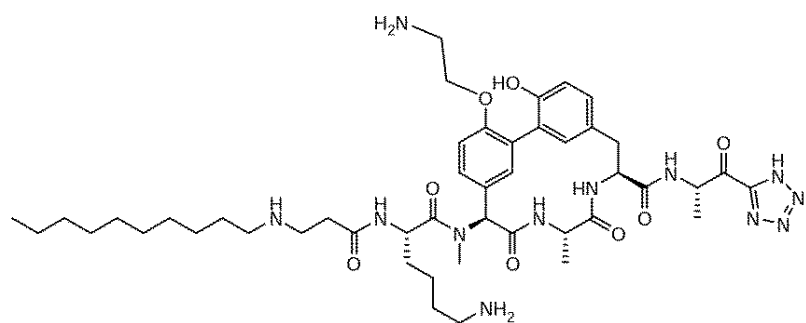
30



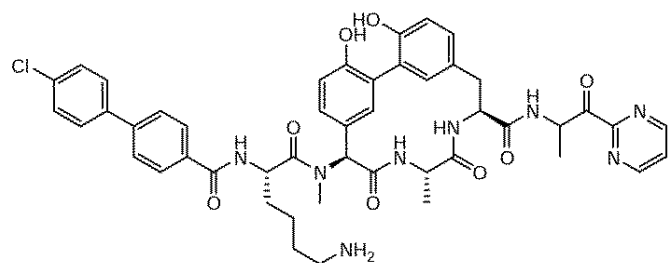
40

【 0 5 8 5】

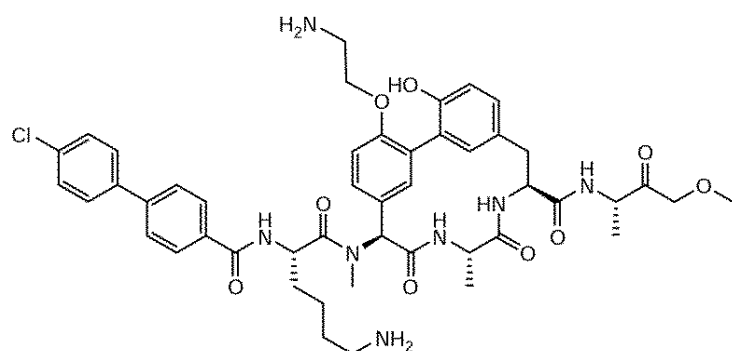
【化 3 6 4】



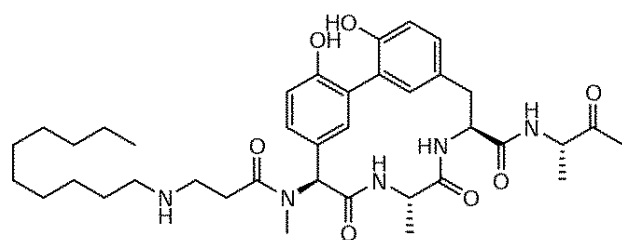
10



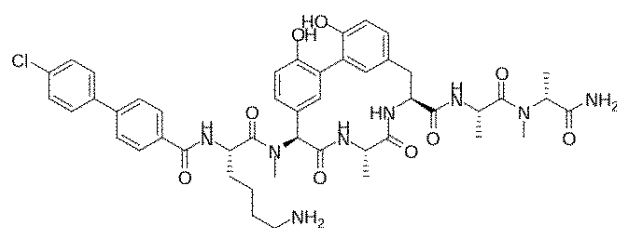
20



30



40



【 0 5 8 6】

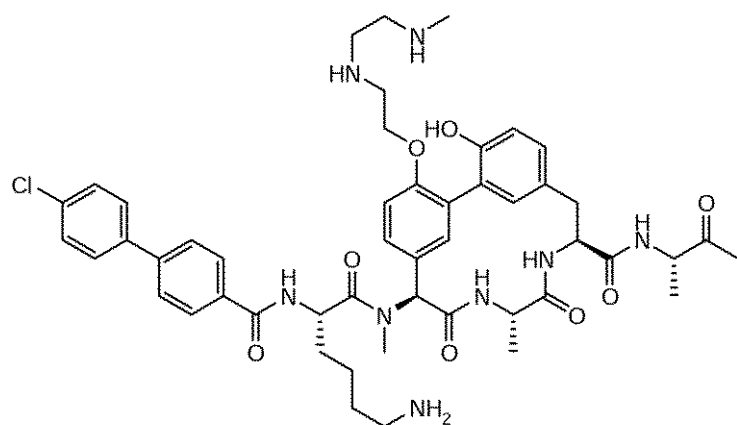
50

CC(C(=O)N)N1C[C@H](C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)c2cc(O)c(O)cc2)[C@H](C(=O)Nc3ccc(cc3)-c4ccc(cc4)Cl)[C@H](O)[C@H]1OCNCCCCCCCCCNCCC(=O)NC(CCCN)=C(NC(=O)[C@H](C)NC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c1ccc(Oc2ccc(CCN)cc2)cc1[illegible]C[C@H](C(=O)NCCc1ccc(O)c2cc(CCN(CCNC(=O)[C@@H](C)CCCNC(=O)Cc3ccc(cc3)C(=O)NCCc4ccc(Cl)cc4)cc12)OCN1CCOCC1)C(=O)NCC

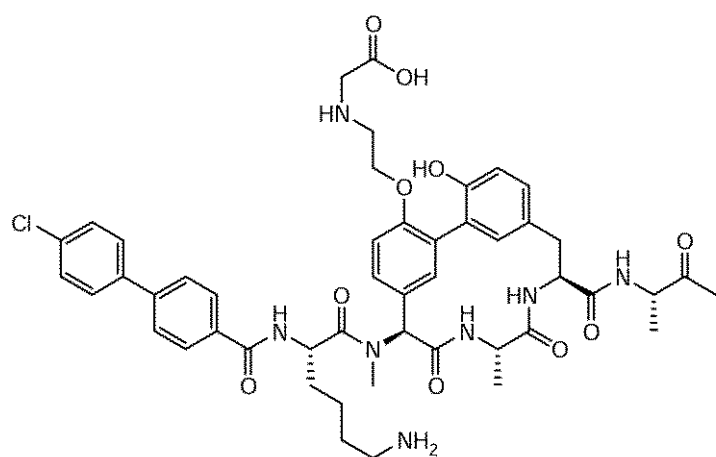
50



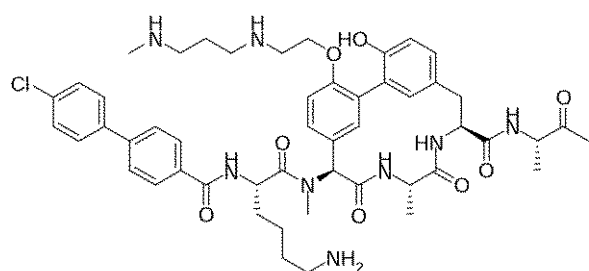
【化 3 6 6】



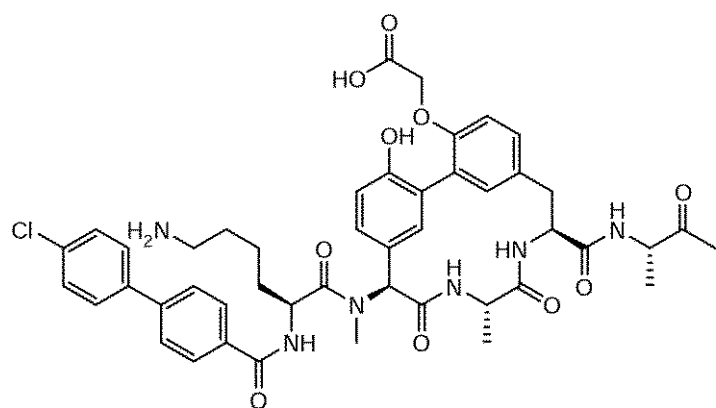
10



20



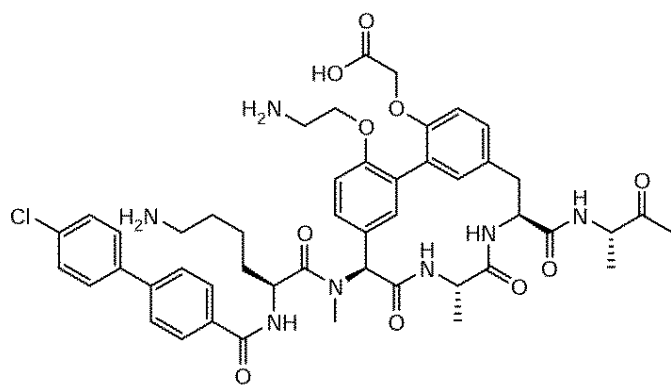
30



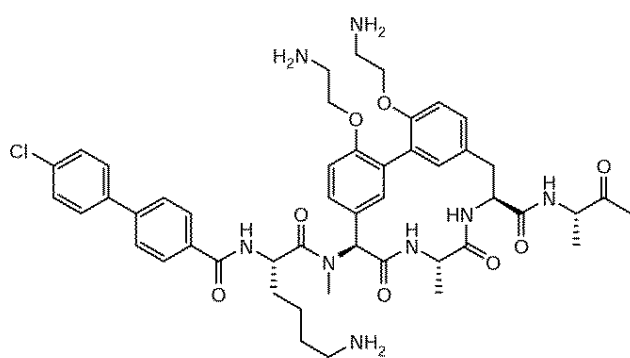
40

【 0 5 8 8】

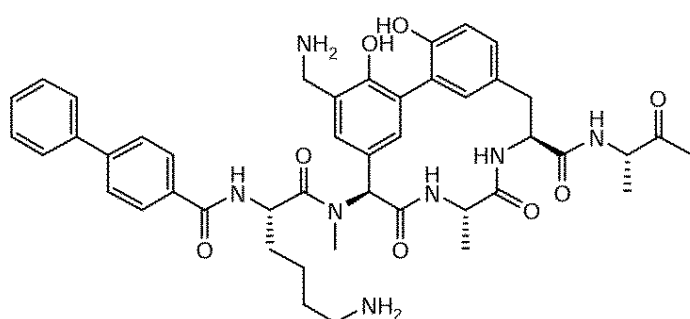
【化 3 6 7】



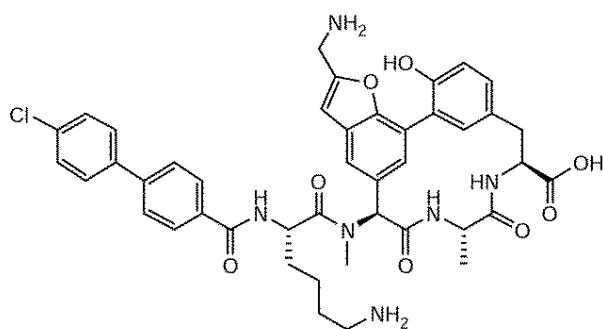
10



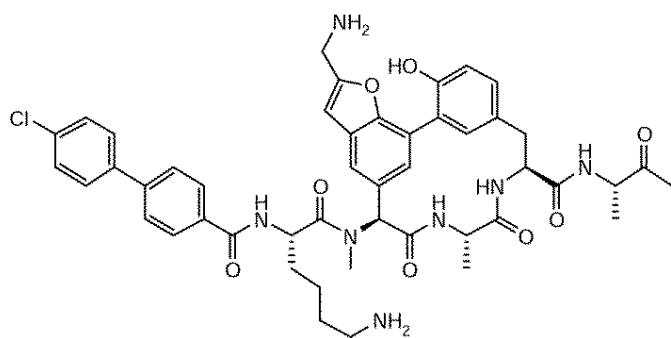
20



30



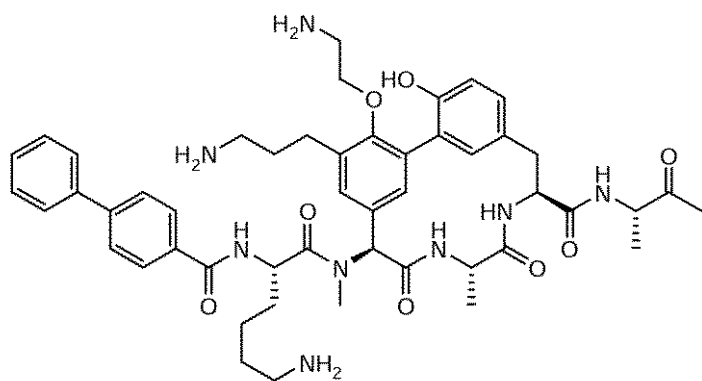
40



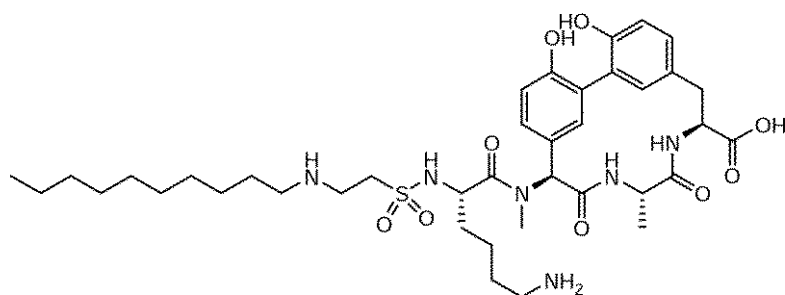
【 0 5 8 9 】

50

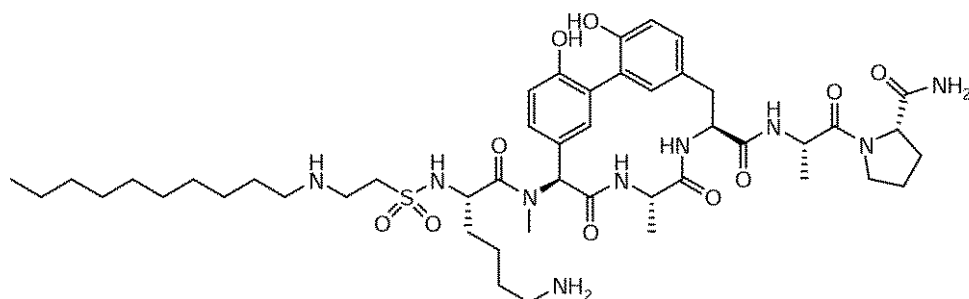
【化 3 6 8】



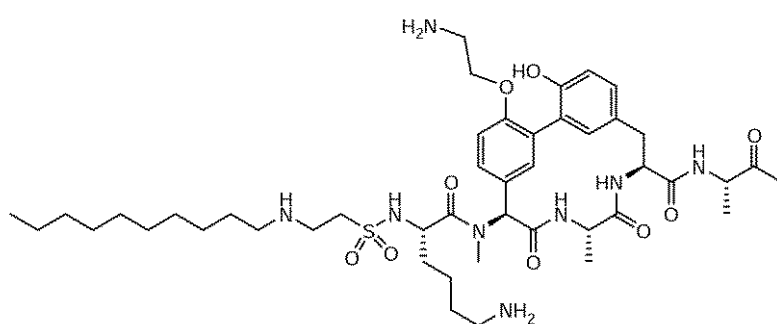
10



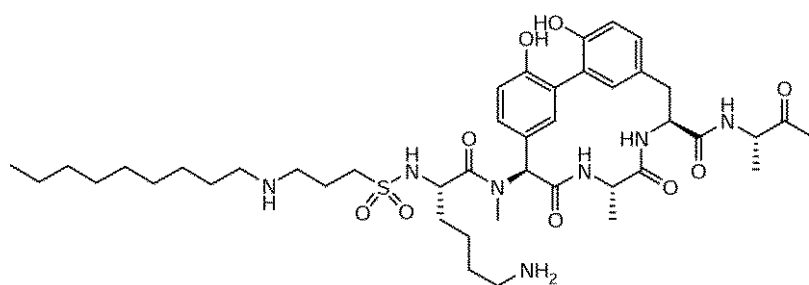
20



30

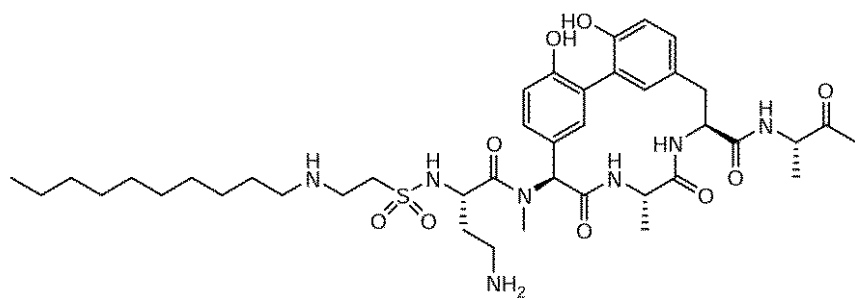


40

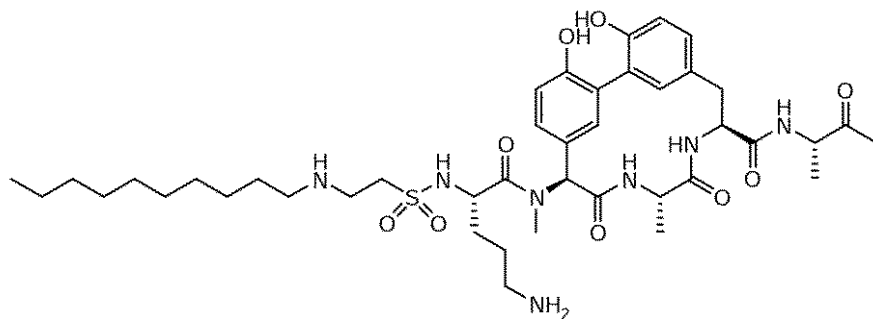


【 0 5 9 0】

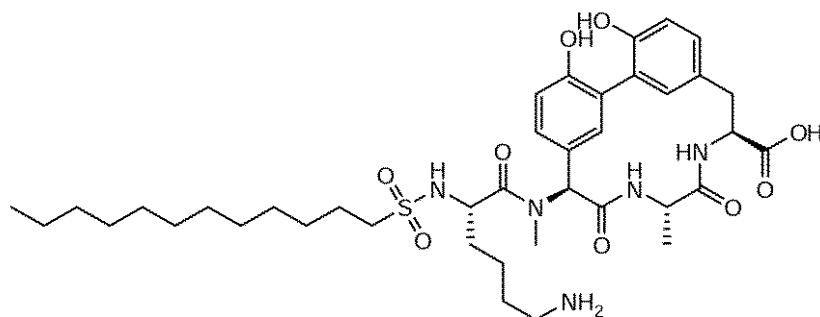
【化 3 6 9】



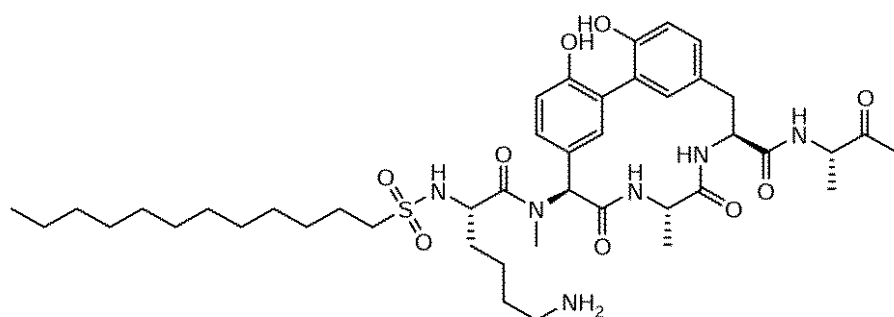
10



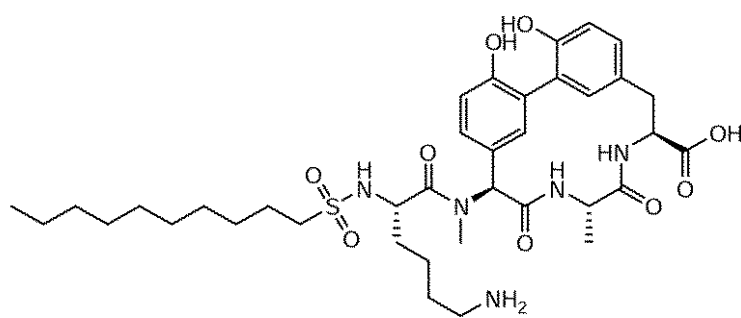
20



30

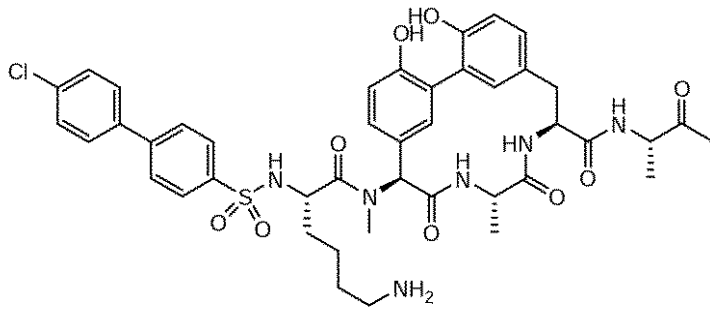


40

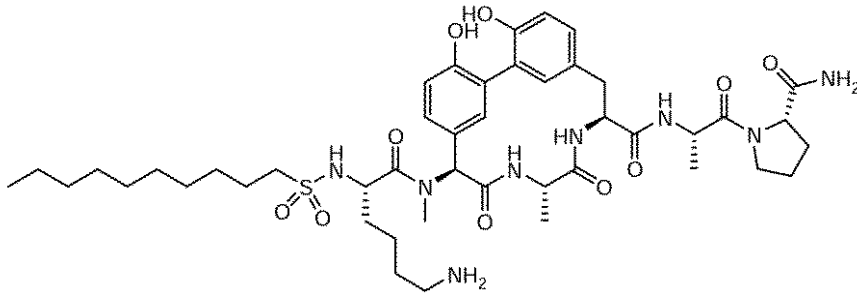


【 0 5 9 1】

【化 3 7 0】

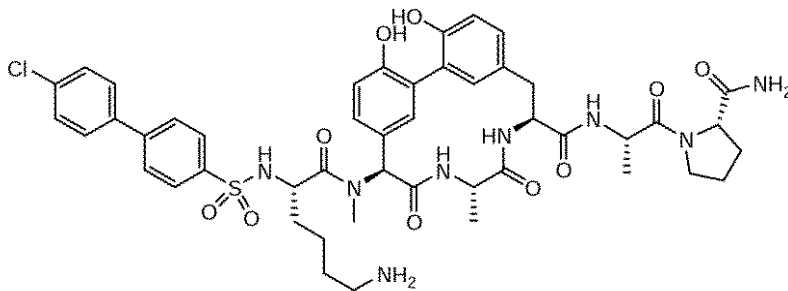


10



及び

20



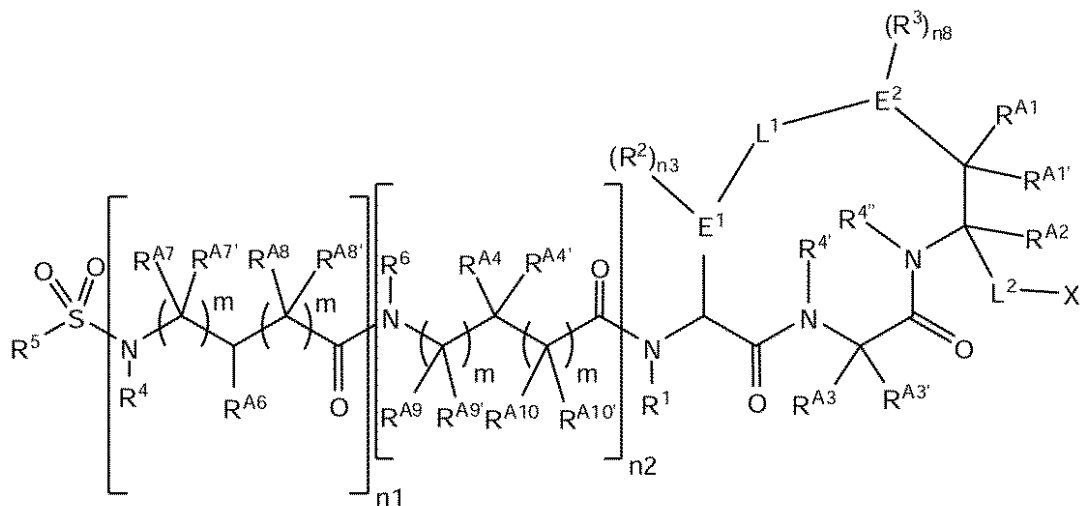
【0 5 9 2】

別の態様では、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で記載され、

30

【0 5 9 3】

【化 3 7 1】



40

式 (IV)

式中：

$E^1$  は、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_2 - C_7)$  アルケニル、 $(C_2 - C_7)$  アルキニル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、またはアリアル

50

であり、

$E^2$  は、 $(C_2 - C_7)$  アルケニル、 $(C_2 - C_7)$  アルキニル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、

$L^1$  は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2NR^4-$ 、 $-NR^4CH_2-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^4-$ 、またはOH、CN、 $NO_2$ 、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$  アルキルで随意に置換した $(C_1 - C_4)$  アルキレンであり、

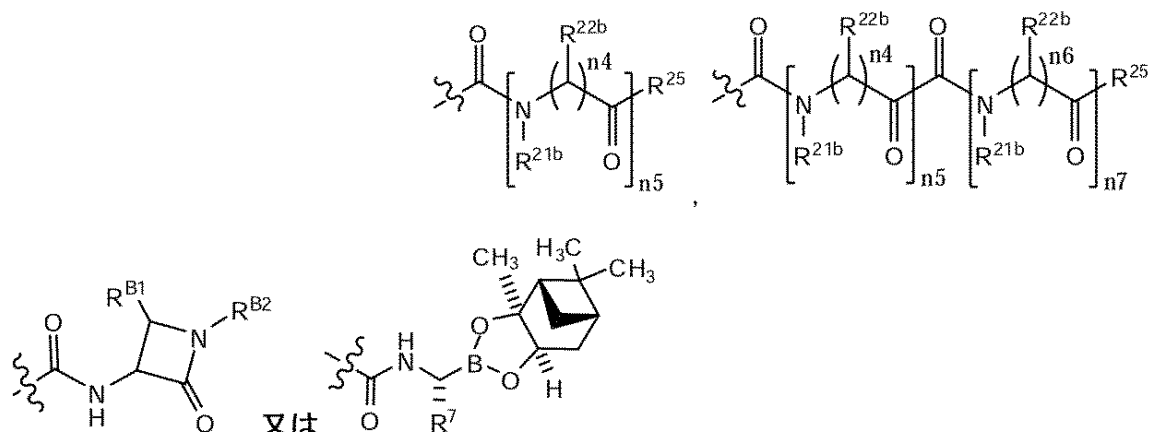
$L^2$  は単結合または随意に置換された $(C_1 - C_6)$  アルキレンであり、

10

$X$  は、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-C(=O)NHCH_2C(=O)H$ 、 $-CH_2C(=O)H$ 、 $-C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-N(R^4)CH(R^{24})CN$ 、 $-NHCH(R^{24})C(O)CH_3$ 、 $-NHN(R^{24})C(O)CH_3$ 、 $-NHCH(R^{24})CH=CHS(O)_2CH_3$ 、 $-NHCH(R^{24})CH=CHS(O)_2NH_2$ 、

【0594】

【化372】



20

であり、

30

ここで、 $n_4$ 、 $n_5$ 、および $n_6$ はそれぞれ独立して、1、2、または3であり、

$n_7$ は、0、1、または2であり、

$R^7$ はH、メチル、エチル、または $-CH_2OH$ であり、

あるいは、 $R^7$ と $R^{B3}$ はホウ素原子と一緒に、5または6員のホウ素含有環を形成し、

$R^{B3}$ と $R^{B4}$ はそれぞれ独立して、H、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ であり、

あるいは、 $R^{B3}$ と $R^{B4}$ はホウ素原子と一緒に、随意に置換された5または6員のホウ素含有環を形成し、

$R^{21b}$ と $R^{22b}$ はそれぞれの出現時に、独立して、水素、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、または $(C_6 - C_{10})$  アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1～3のJで随意に置換され、

40

$R^{24}$ はHまたは $(C_1 - C_6)$  アルキルであり、

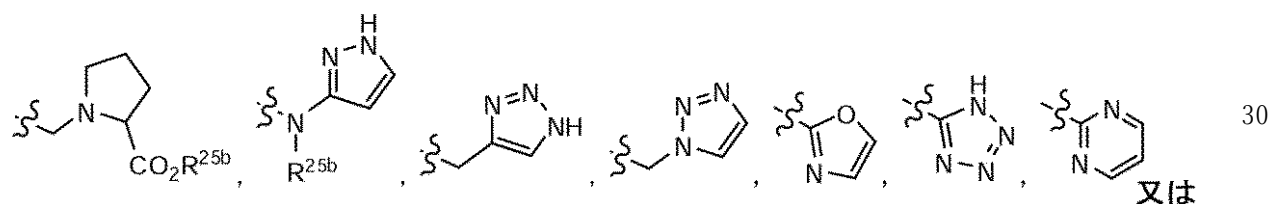
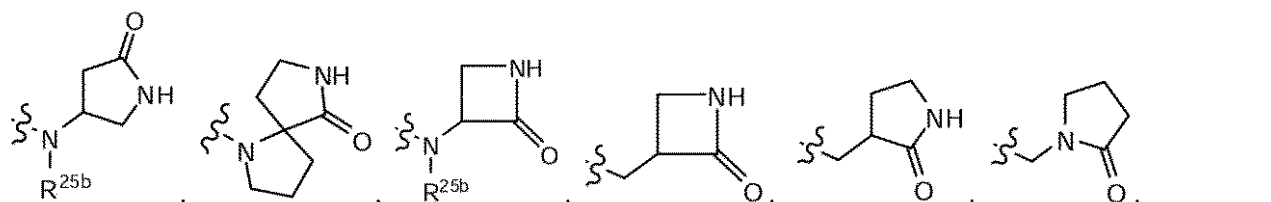
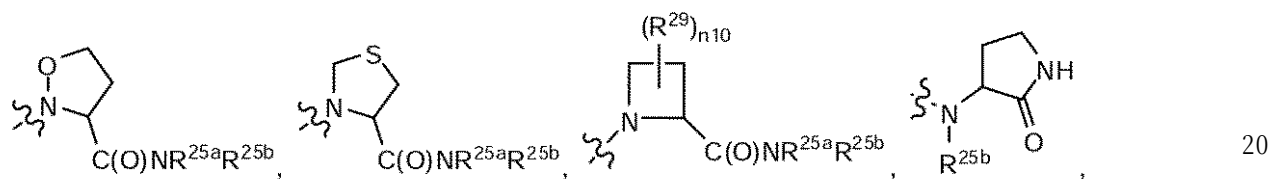
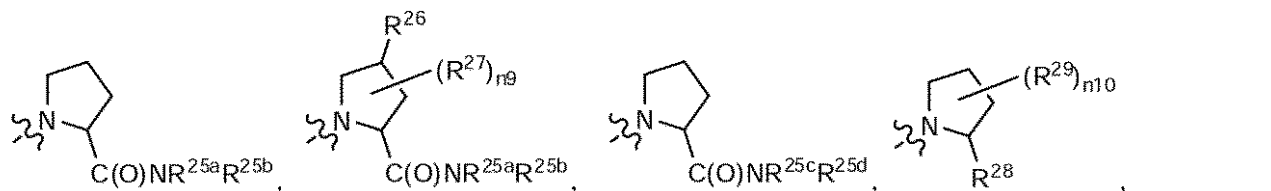
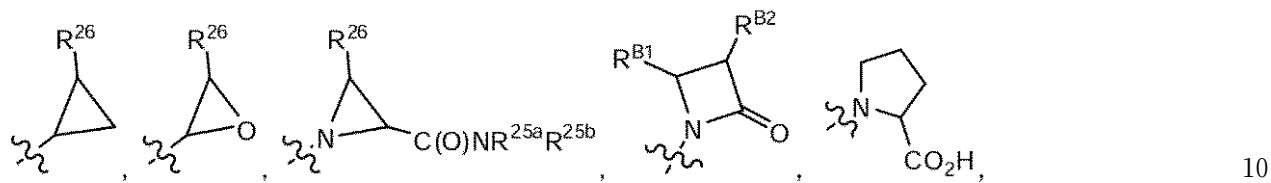
$R^{25}$ は、H、OH、 $OR^C$ 、 $NR^{25a}$ 、 $R^{25b}$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2OR^{25b}$ 、 $-CH_2R^{30}$ 、 $-C(R^{26})_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SO_2N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2N(R^{25b})SO_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2PO_3H$ 、 $-CH_2P(O)(OH)OCH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)R^{30}$ 、 $-CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CF_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(H)CH$

50

$(R^{26})CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2N(H)CH(R^{26})C(O)N(H)R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2R^{30}$ 、 $-N(H)CH_2(R^{30})$ 、 $-CH=CHR^{30}$ 、 $-CH=CHSO_2R^{25b}$ 、

【0595】

【化373】



であり、 $R^{B1}$ と $R^{B2}$ が各々独立して、H、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $OR^C$ 、 $C(=O)N(R^C)_2$ 、 $OC(=O)N(R^C)_2$ 、 $C(=O)OR^C$ 、 $OC(=O)OR^C$ 、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $(C_1-C_6)$ アルコキシ、 $(C_1-C_6)$ チオアルコキシ、 $N(R^C)_2$ 、5から7員のヘテロシクリルまたは5から7員のヘテロアリアル、あるいは $(C_6-C_{10})$ アリールであり、

$R^C$ は独立して、それぞれの出現時に、Hまたは $(C_1-C_6)$ アルキルであり、

$R^{25a}$ は、H、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $NH_2$ 、 $SO_2(C_1-C_6)$ アルキル、または随意に置換されたアルキルであり、

$R^{25b}$ はそれぞれ独立してH、または随意に置換されたアルキルであり、

$R^{25c}$ はHまたは随意に置換されたアルキルであり、

$R^{25d}$ は $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $NH_2$ であり、

$R^{26}$ はそれぞれ独立してH、ハロ、または $(C_1-C_6)$ アルキルであり、

$R^{27}$ はそれぞれ独立して $-OH$ 、ハロ、 $(C_1-C_6)$ アルキルであり、あるいは、R

10

20

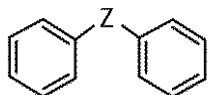
30

40

50

$R^{26}$  と  $R^{27}$  は結合してシクロアルキル環を形成し、  
 $R^{28}$  は H、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、または  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキルであり、  
 $R^{29}$  はそれぞれ独立して  $-\text{OH}$ 、ハロ、または  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキルであり、  
 $R^{30}$  はヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり、  
 $n_9$  は 1、2、または 3 であり、  
 $n_{10}$  は 0、1、2、3、または 4 であり、  
 $R^5$  は、鎖内または鎖の末端に、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、あるいは随意に置換された  
**【0596】**  
**【化374】**

10



を随意に含む、約 1-22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、Z は単結合、O、S、NH、 $\text{CH}_2$ 、または  $\text{C}\equiv\text{C}$  であり、  
 あるいは、 $R^5$  は、鎖内に少なくとも 1 つの  $-\text{O}-$  または  $-\text{N}(\text{R}^4)-$  を含む、約 1-22 の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル鎖であり、  
 各々の  $R^2$  と  $R^3$  はそれぞれ独立して、ヒドロキシ、ニトロ、ハロ、シアノ、グリコシル  
 オキシ、アミノ、 $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  アルキル、 $\text{OR}^{40}$ 、または、式 (IV) の化合物を提  
 供するための生理学的な条件下で切断可能な基であり、 $R^2$  または  $R^3$  はそれぞれヒドロ  
 キシであり、任意の炭素原子は J で随意に置換され、  
 $R^{40}$  はそれぞれ独立して  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキルまたは  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル-  
 $\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$  であり、  
 $R^{41}$  と  $R^{42}$  はそれぞれ水素、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  ヘテロア  
 ルキル、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{43})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{43})_2$  であり、あるいは、 $R^{41}$  と  $R^{42}$  とそれらが結合する窒素原子は、ヘテロシ  
 クロアルキル環を形成し、  
 $R^{43}$  はそれぞれ独立して水素または  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキルであり、あるいは、2 つ  
 の  $R^{43}$  とそれらが結合する窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し、  
 $n_1$  と  $n_2$  は独立して 0 または 1 であり、  
 $n_3$  と  $n_8$  は独立して 0、1、または 2 であり、  
 それぞれの  $m$  は独立して 0 または 1 であり、  
 $R^1$  は水素または 1-3 の J で随意に置換された  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキルであり、  
 あるいは、 $R^1$  は  $\text{E}^1$  と一緒に環を形成し、  
 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、および  $R^{4''}$  はそれぞれの出現時に、独立して、水素、または、1-3  
 の J で随意に置換された  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキルであり、  
 $R^6$  は、水素、または 1-3 の J で随意に置換された  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキルであり、  
 あるいは、 $R^6$  は  $\text{R}^{\text{A}4}$  と一緒に環を形成し、  
 $\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $\text{R}^{\text{A}1'}$ 、 $\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $\text{R}^{\text{A}3}$ 、 $\text{R}^{\text{A}3'}$ 、 $\text{R}^{\text{A}4}$ 、 $\text{R}^{\text{A}4'}$ 、 $\text{R}^{\text{A}7}$ 、 $\text{R}^{\text{A}7'}$ 、  
 $\text{R}^{\text{A}8}$ 、 $\text{R}^{\text{A}8'}$ 、 $\text{R}^{\text{A}9}$ 、 $\text{R}^{\text{A}9'}$ 、 $\text{R}^{\text{A}10}$ 、および  $\text{R}^{\text{A}10'}$  は、それぞれの出現  
 時に、独立して、水素、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル、 $(\text{C}_3-\text{C}_7)$  シクロアルキル、5 から 7 員のヘテロアリール、5 から 7 員のヘテロシクリル、または  $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  アリール  
 であり、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロ  
 アリールは、1-3 の J で随意に置換され、  
 $\text{R}^{\text{A}6}$  は H、アミノ、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル、 $(\text{C}_3-\text{C}_7)$  シクロアルキル、5 から 7 員のヘテロアリール、5 から 7 員のヘテロシクリル、または  $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  アリール  
 であり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または  
 ヘテロアリールは 1-3 の J で随意に置換され、

20

30

40

50



Jはそれぞれ独立してハロゲン、 $R'$ 、 $OR'$ 、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}SR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}S(O)_2R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}S(O)_2N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}SO_3R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}OC(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}NH-C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')SO_2R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)N(R')_2$ 、または $(CH_2)_{0-p}C(=NH)N(R')_2$ であり、ここでpは4であり、それぞれの $R'$ は、それぞれの出現時に、独立して、水素、 $(C_1-C_6)$ -アルキル、 $(C_2-C_7)$ -アルケニル、 $(C_2-C_7)$ -アルキニル、 $(C_3-C_{10})$ -シクロアルキル、 $(C_3-C_{10})$ -シクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N((C_1-C_4)アルキル)_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)アルキル$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_3-C_8$ シクロアルキル、または $C_1-C_6$ ヘテロアルキルから選択された置換基で随意に置換される。

10

## 【0597】

1つの実施形態では、 $E^1$ と $E^2$ が各々独立してアリールまたはヘテロアリールである、式(I V)の化合物がある。別の実施形態では、 $E^1$ と $E^2$ がそれぞれ独立してアリールである、式(I V)の化合物がある。別の実施形態では、 $E^1$ と $E^2$ がそれぞれフェニルである、式(I V)の化合物がある。別の実施形態では、 $E^1$ がアリールであり、 $E^2$ がヘテロアリールである、式(I V)の化合物がある。別の実施形態では、 $E^1$ と $E^2$ がそれぞれヘテロアリールである、式(I V)の化合物がある。

20

## 【0598】

別の実施形態において、 $L^1$ が単結合、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、または $-CH_2O-$ である、式(I V)の化合物がある。いくつかの実施形態では、 $L^1$ が単結合である式(I V)の化合物がある。いくつかの実施形態では、 $L^1$ が $-O-$ である式(I V)の化合物がある。いくつかの実施形態では、 $L^1$ が $-OCH_2-$ である式(I V)の化合物がある。いくつかの実施形態では、 $L^1$ が $-CH_2O-$ である式(I V)の化合物がある。

## 【0599】

30

別の実施形態では、 $E^1$ と $E^2$ が各々フェニルであり、 $L^1$ が単結合である、式(I V)の化合物がある。別の実施形態では、 $E^1$ と $E^2$ がそれぞれフェニルであり、 $L^1$ が $-O-$ である、式(I V)の化合物がある。別の実施形態では、 $E^1$ と $E^2$ がそれぞれフェニルであり、 $L^1$ が $-OCH_2-$ である、式(I V)の化合物がある。別の実施形態では、 $E^1$ と $E^2$ がそれぞれフェニルであり、 $L^1$ が $-CH_2O-$ である、式(I V)の化合物がある。

## 【0600】

別の実施形態では、 $L^2$ が単結合である式(I V)の化合物がある。別の実施形態では、 $L^2$ が随意に置換された $(C_1-C_6)$ アルキレンである式(I V)の化合物がある。さらなる実施形態では、 $L^2$ は、メチレン、エチレン、*n*-プロピレン、イソプロピレン、*n*-ブチレン、イソブチレン、またはtert-ブチレンである。

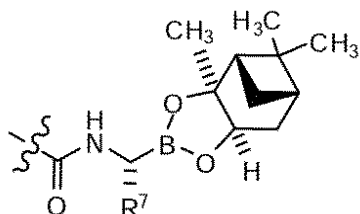
40

## 【0601】

別の実施形態において、式(I V)の化合物があり、Xは $CO_2H$ 、 $CH_2CO_2H$ 、 $C(=O)NHCH_2C(=O)H$ 、 $CH_2C(=O)H$ 、 $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$ 、または、

## 【0602】

【化 3 7 5】



である。いくつかの実施形態では、Xが $\text{CO}_2\text{H}$ である式(IV)の化合物がある。いくつかの実施形態では、Xが $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ である式(IV)の化合物がある。いくつかの実施形態では、Xが $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{H}$ である式(IV)の化合物がある。いくつかの実施形態では、Xが $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{H}$ である式(IV)の化合物がある。

【0603】

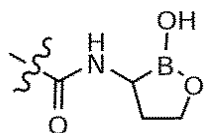
いくつかの実施形態では、Xが $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^7)\text{B}(\text{OR}^{\text{B}3})(\text{OR}^{\text{B}4})$ である式(IV)の化合物がある。さらなる実施形態において、Xが $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{B}(\text{OH})_2$ である式(IV)の化合物である。さらなる実施形態において、Xが $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{B}(\text{OH})_2$ である式(IV)の化合物である。さらなる実施形態において、Xが $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{B}(\text{OH})_2$ である式(IV)の化合物である。さらなる実施形態において、Xが $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{B}(\text{OH})_2$ である式(IV)の化合物である。さらなる実施形態において、Xが $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{B}(\text{OCH}_3)_2$ である式(IV)の化合物である。さらなる実施形態において、Xが $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{B}(\text{OCH}_3)_2$ である式(IV)の化合物である。さらなる実施形態において、Xが $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{B}(\text{OCH}_3)_2$ である式(IV)の化合物である。さらなる実施形態において、Xが $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{B}(\text{OCH}_3)_2$ である式(IV)の化合物である。

【0604】

いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物があり、Xは $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^7)\text{B}(\text{OR}^{\text{B}3})(\text{OR}^{\text{B}4})$ であり、 $\text{R}^{\text{B}3}$ と $\text{R}^7$ は、ホウ素原子と一緒に、随意に置換された5または6員環のホウ素含有環を形成する。いくつかの実施形態では、Xが

【0605】

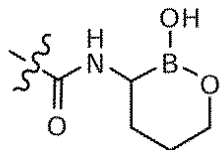
【化 3 7 6】



である式(IV)の化合物がある。いくつかの実施形態では、Xが、

【0606】

【化 3 7 7】



である式(IV)の化合物がある。

【0607】

いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物があり、Xは $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^7)\text{B}(\text{OR}^{\text{B}3})(\text{OR}^{\text{B}4})$ であり、 $\text{R}^{\text{B}3}$ と $\text{R}^{\text{B}4}$ は、ホウ素原子と一緒に、随意に置換された5または6員環のホウ素含有環を形成する。いくつかの実施形態では、X

10

20

30

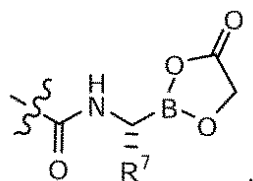
40

50

が、

【0608】

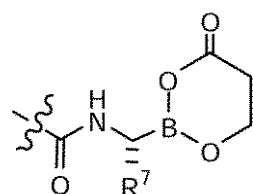
【化378】



である式 (I V) の化合物がある。いくつかの実施形態では、Xが、

【0609】

【化379】



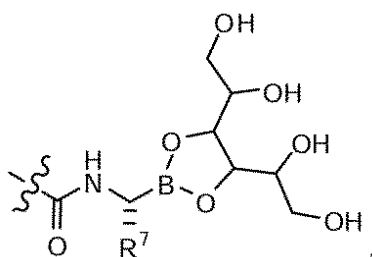
である式 (I V) の化合物がある。

【0610】

いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物があり、Xは  $C(=O)N(H)CH(R^7)B(OR^{B3})(OR^{B4})$  であり、 $R^{B3}$  と  $R^{B4}$  は、ホウ素原子と一緒に、砂糖に由来する随意に置換された5または6-員のホウ素含有環を形成する。いくつかの実施形態では、Xが、

【0611】

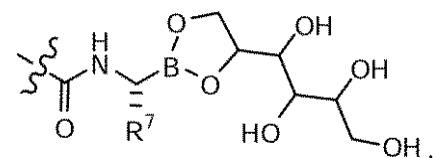
【化380】



である式 (I V) の化合物がある。いくつかの実施形態では、Xが、

【0612】

【化381】



である式 (I V) の化合物がある。いくつかの実施形態では、Xが、

【0613】

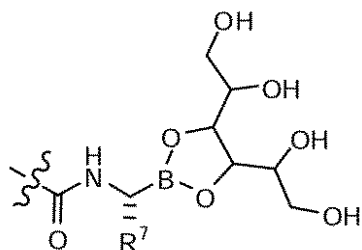
10

20

30

40

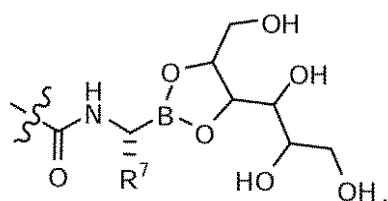
【化 3 8 2】



である式 (I V) の化合物がある。いくつかの実施形態では、Xが、

【0 6 1 4】

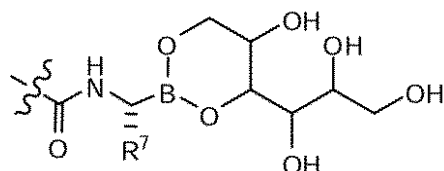
【化 3 8 3】



である式 (I V) の化合物がある。いくつかの実施形態では、Xが、

【0 6 1 5】

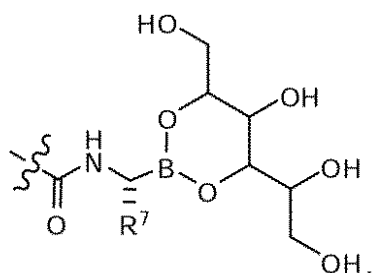
【化 3 8 4】



である式 (I V) の化合物がある。いくつかの実施形態では、Xが、

【0 6 1 6】

【化 3 8 5】



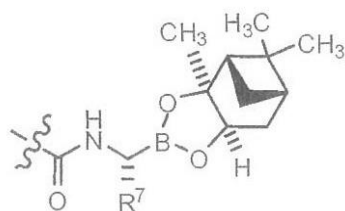
である式 (I V) の化合物がある。

【0 6 1 7】

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式 (I V) の化合物がある。

【0 6 1 8】

【化 3 8 6】



更なる実施形態において、Xが以下の式である式 (I V) の化合物がある。

10

20

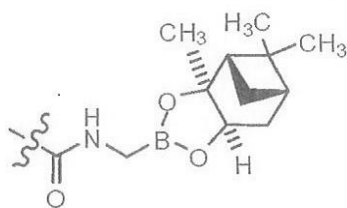
30

40

50

【0619】

【化387】

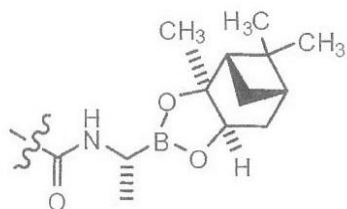


更なる実施形態において、Xが以下の式である式（IV）の化合物がある。

10

【0620】

【化388】

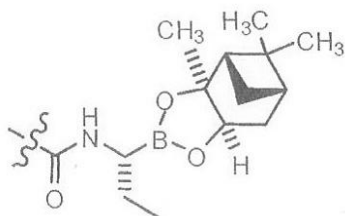


更なる実施形態において、Xが以下の式である式（IV）の化合物がある。

20

【0621】

【化389】

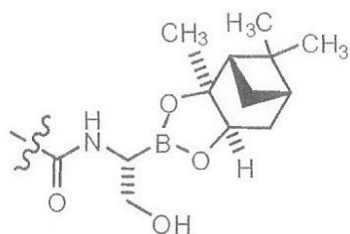


更なる実施形態において、Xが以下の式である式（IV）の化合物がある。

30

【0622】

【化390】



【0623】

別の実施形態において、式（IV）の化合物があり、式中、Xは、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CH}(\text{R}^{2,4})\text{CN}$ 、 $-\text{NHCH}(\text{R}^{2,4})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHN}(\text{R}^{2,4})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{R}^{2,4})\text{CH}=\text{CHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、又は $-\text{NHCH}(\text{R}^{2,4})\text{CH}=\text{CHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ であり；及び $\text{R}^{2,4}$ はH又は $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキルである。幾つかの実施形態において、Xが $-\text{CH}_2\text{OH}$ である、式（IV）の化合物がある。幾つかの実施形態において、Xが $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ である、式（IV）の化合物がある。幾つかの実施形態において、Xが $-\text{NHCH}(\text{R}^{2,4})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ である、式（IV）の化合物がある。幾つかの実施形態において、Xが $-\text{NHN}(\text{R}^{2,4})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ である、式（IV）の化合物がある。幾つかの実施形態において、Xが $-\text{NHCH}(\text{R}^{2,4})\text{CH}=\text{CHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ である、式（IV）の化合物がある。幾つかの実施形態において、Xが $-\text{NHCH}(\text{R}^{2,4})\text{CH}=\text{CHS}$

40

50

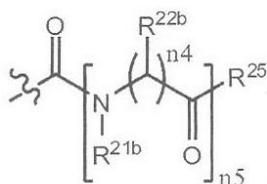
(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>である、式(I V)の化合物がある。

【0624】

幾つかの実施形態において、式(I V)の化合物があり、式中、Xは

【0625】

【化391】



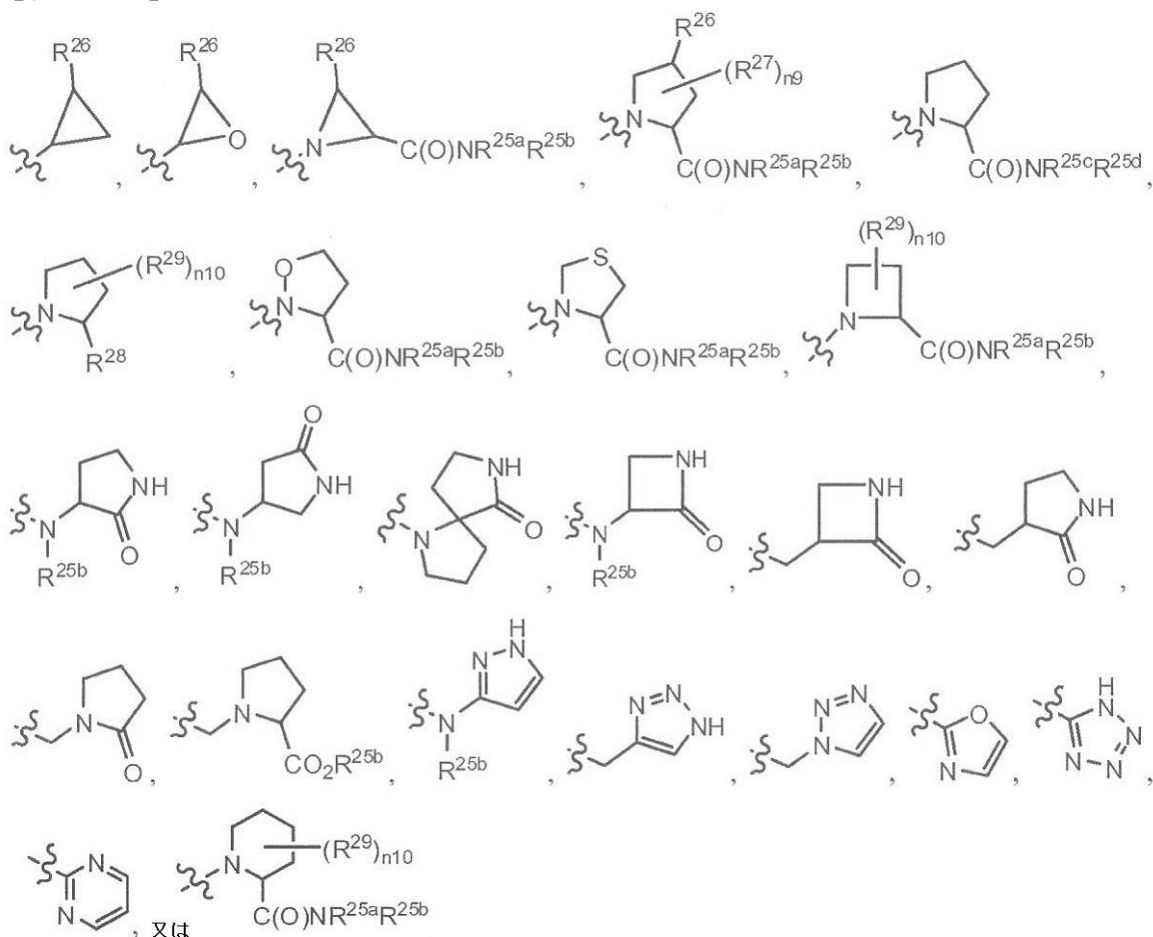
10

であり、式中、n<sub>4</sub>とn<sub>5</sub>はそれぞれ独立して、1、2、又は3であり；R<sup>21b</sup>とR<sup>2b</sup>は独立して、各出現時に、水素、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>)シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、又は(C<sub>6</sub>—C<sub>10</sub>)アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1から3のJで随意に置換され；及びR<sup>25</sup>は、—CH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>Cl、—CH<sub>2</sub>OR<sup>25b</sup>、—CH<sub>2</sub>R<sup>30</sup>、—C(R<sup>26</sup>)<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、—CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>25b</sup>)<sub>2</sub>、—CH<sub>2</sub>N(R<sup>25b</sup>)SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル)、—CH<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>H、—CH<sub>2</sub>P(O)(OH)OCH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>30</sup>、—CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>25b</sup>、—CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>25b</sup>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>25b</sup>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>25b</sup>)<sub>2</sub>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)N(H)CH(R<sup>26</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>25b</sup>、—CH<sub>2</sub>N(H)CH(R<sup>26</sup>)C(O)N(H)R<sup>25b</sup>、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>30</sup>、—N(H)CH<sub>2</sub>(R<sup>30</sup>)、—CH=CHR<sup>30</sup>、—CH=CHSO<sub>2</sub>R<sup>25b</sup>、

20

【0626】

## 【化 3 9 2】



10

20

であり、ここで、 $R^{25a}$ は、H、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $NH_2$ 、 $SO_2$  ( $C_1-C_6$ ) アルキル、又は随意に置換したアルキルであり； $R^{25b}$ はそれぞれ独立して、H、又は随意に置換したアルキルであり； $R^{25c}$ は、H又は随意に置換したアルキルであり； $R^{25d}$ は、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、又は $NH_2$ であり； $R^{26}$ はそれぞれ独立して、H、ハロ、又は( $C_1-C_6$ ) アルキルであり； $R^{27}$ はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、ハロ、( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、又は $R^{26}$ と $R^{27}$ はシクロアルキル環を形成するために結合され； $R^{28}$ は、H、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、又は( $C_1-C_6$ ) アルキルであり； $R^{29}$ はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、ハロ、又は( $C_1-C_6$ ) アルキルであり； $R^{30}$ はヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はアリールであり； $n_9$ は、1、2、又は3であり；及び $n_{10}$ は、0、1、2、3、又は4である。

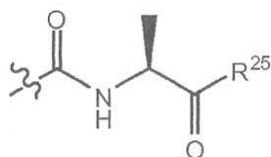
30

## 【0627】

別の実施形態において、Xが以下の式である式(IV)の化合物があり：

## 【0628】

## 【化 3 9 3】



40

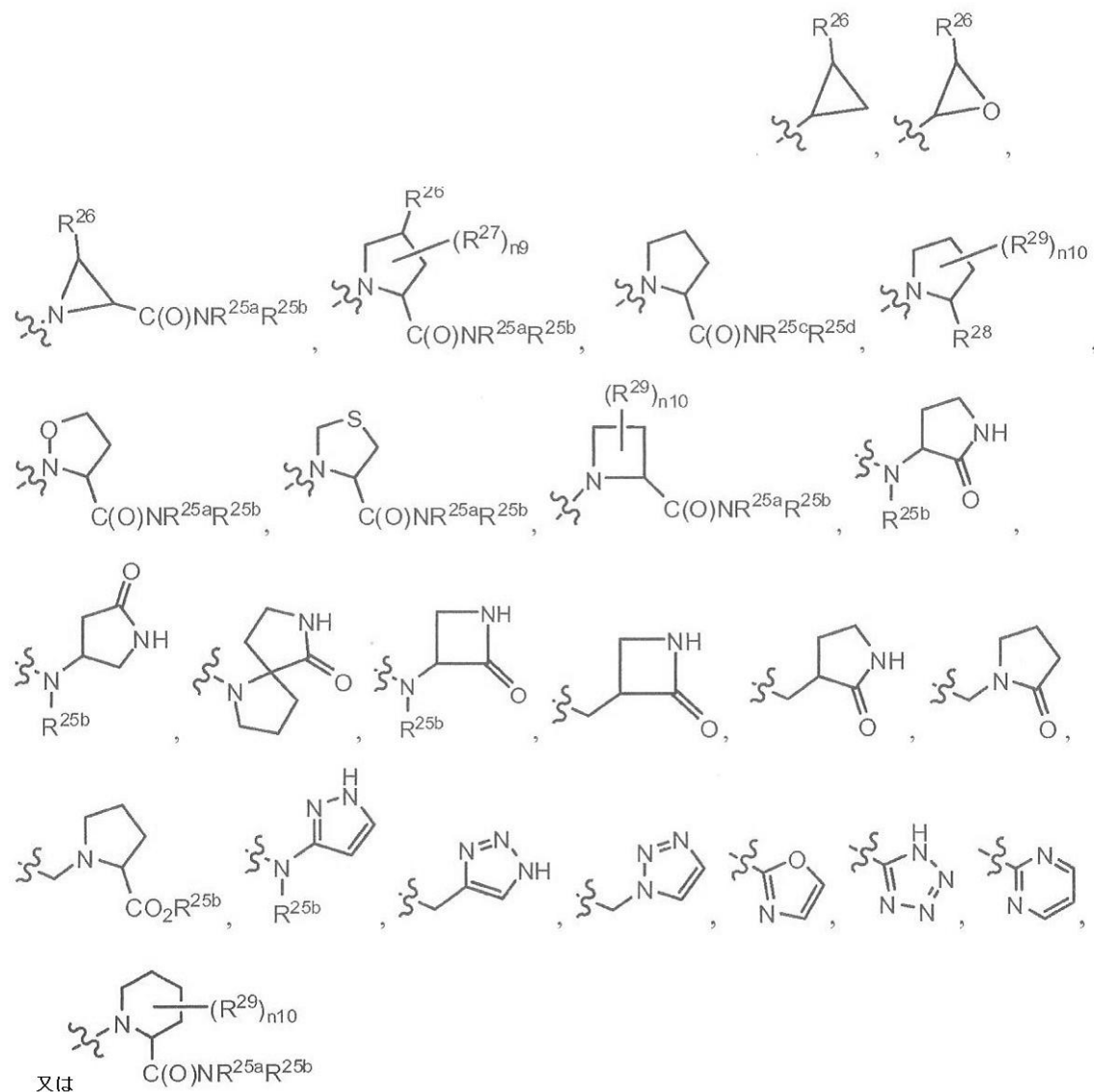
式中、 $R^{25}$ は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2OR^{25b}$ 、 $-CH_2R^{30}$ 、 $-C(R^{26})_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SO_2N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2N(R^{25b})SO_2$  ( $C_1-C_6$  アルキル)、 $-CH_2PO_3H$ 、 $-CH_2P(O)(OH)OCH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)R^{30}$ 、 $-CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CF_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N$

50

$(R^{25b})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(R^{26})\text{CO}_2R^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}(R^{26})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})R^{25b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2R^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_2(R^{30})$ 、 $-\text{CH}=\text{CHR}^{30}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHSO}_2R^{25b}$ 、

【0629】

【化394】



であり、

ここで、 $R^{25a}$ は、 $\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、又は随意に置換したアルキルであり； $R^{25b}$ はそれぞれ独立して、 $\text{H}$ 、又は随意に置換したアルキルであり； $R^{25c}$ は、 $\text{H}$ 又は随意に置換したアルキルであり； $R^{25d}$ は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、又は $\text{NH}_2$ であり； $R^{26}$ はそれぞれ独立して、 $\text{H}$ 、ハロ、又は $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキルであり； $R^{27}$ はそれぞれ独立して、 $-\text{OH}$ 、ハロ、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキルであり、又は $R^{26}$ と $R^{27}$ はシクロアルキル環を形成するために結合され； $R^{28}$ は、 $\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、又は $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキルであり； $R^{29}$ はそれぞれ独立して、 $-\text{OH}$ 、ハロ、又は $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキルであり； $R^{30}$ はヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はアリールであり； $n_9$ は、1、2、又は3であり；及び $n_{10}$ は、0、1、2、3、又は4である。幾つかの実施形態において、 $X$ が以下の式である式(IV)の化合物がある。

【0630】

10

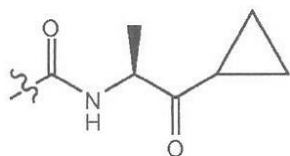
20

30

40



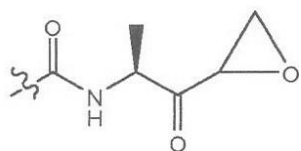
【化 3 9 5】



幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 3 1】

【化 3 9 6】

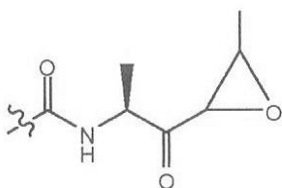


10

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 3 2】

【化 3 9 7】

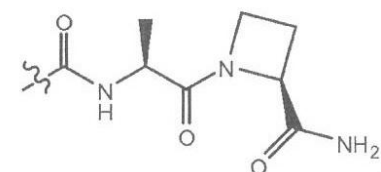


20

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 3 3】

【化 3 9 8】

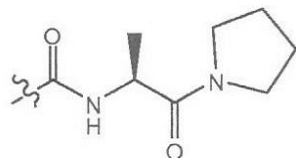


30

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 3 4】

【化 3 9 9】

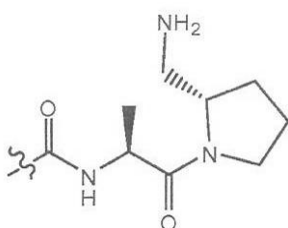


40

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 3 5】

【化 4 0 0】

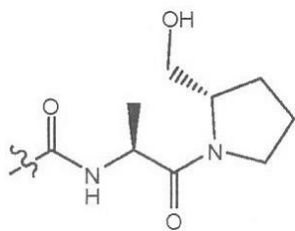


50

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0636】

【化401】

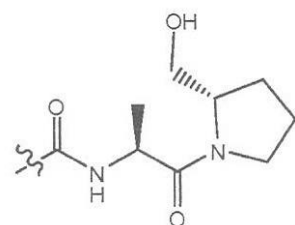


10

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0637】

【化402】

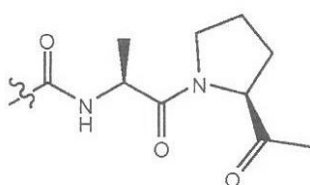


20

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0638】

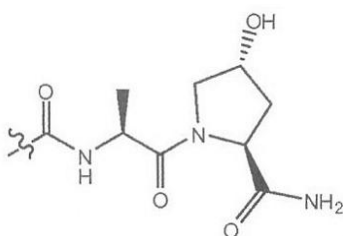
【化403】



幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0639】

【化404】

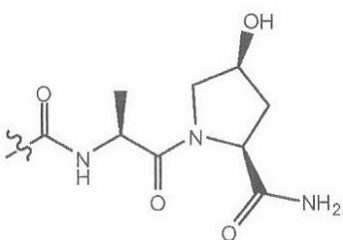


30

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0640】

【化405】



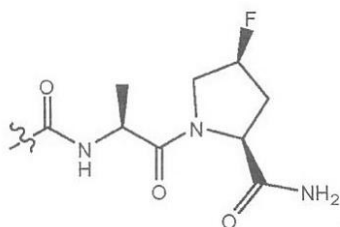
40

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0641】

50

【化 4 0 6】

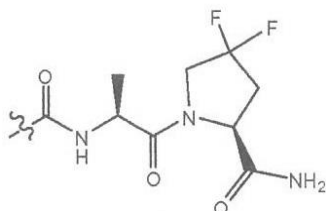


幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 4 2】

10

【化 4 0 7】

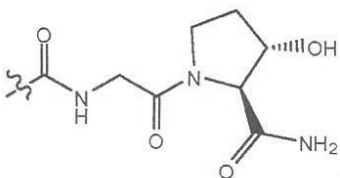


幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 4 3】

【化 4 0 8】

20

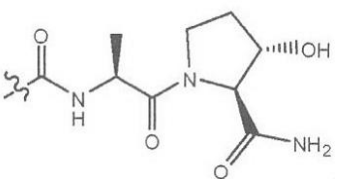


幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 4 4】

【化 4 0 9】

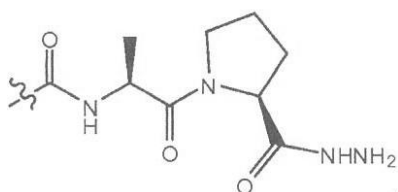
30



幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 4 5】

【化 4 1 0】

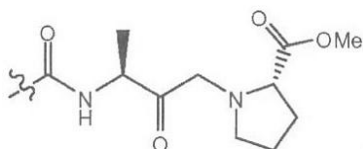


40

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 4 6】

【化 4 1 1】

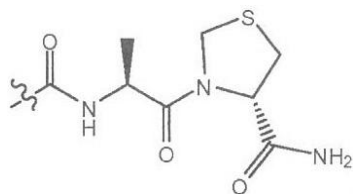


50

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 4 7】

【化 4 1 2】

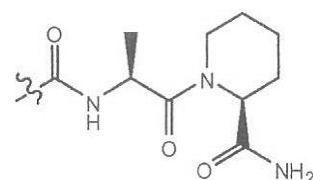


幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

10

【0 6 4 8】

【化 4 1 3】

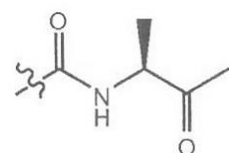


幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 4 9】

【化 4 1 4】

20

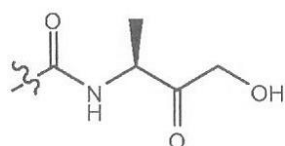


幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 5 0】

【化 4 1 5】

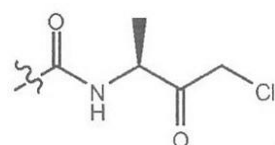
30



幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 5 1】

【化 4 1 6】

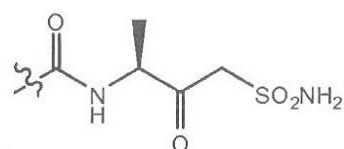


幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

40

【0 6 5 2】

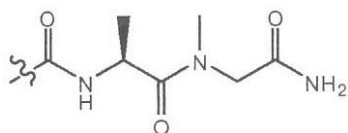
【化 4 1 7】



幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 5 3】

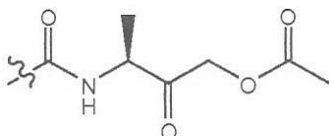
【化 4 1 8】



幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 5 4】

【化 4 1 9】

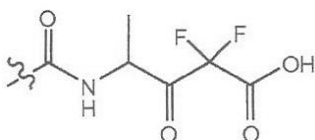


10

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 5 5】

【化 4 2 0】

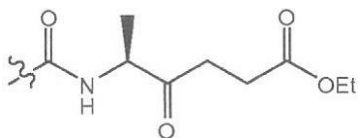


幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

20

【0 6 5 6】

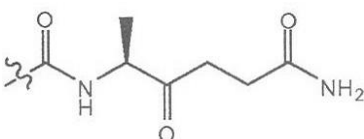
【化 4 2 1】



幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 5 7】

【化 4 2 2】

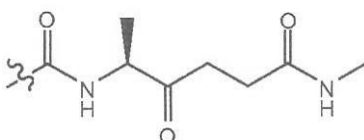


30

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 5 8】

【化 4 2 3】

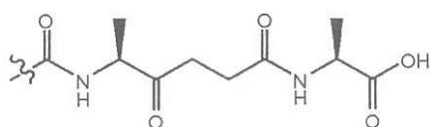


40

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 5 9】

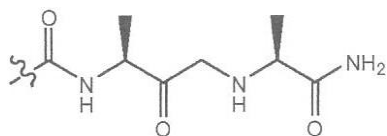
【化 4 2 4】



幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 6 0】

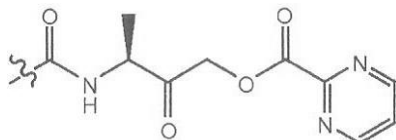
【化 4 2 5】



幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 6 1】

【化 4 2 6】

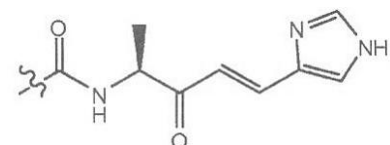


10

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 6 2】

【化 4 2 7】

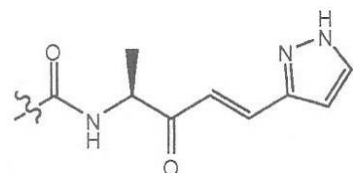


幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

20

【0 6 6 3】

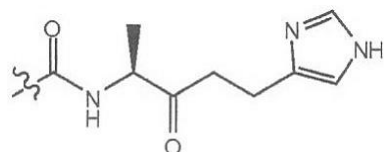
【化 4 2 8】



幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 6 4】

【化 4 2 9】

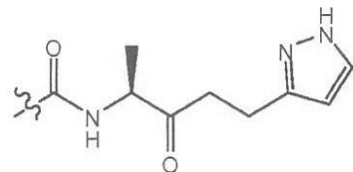


30

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 6 5】

【化 4 3 0】

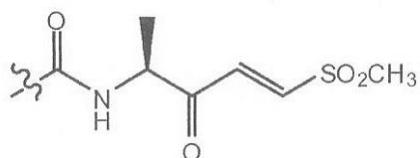


40

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 6 6】

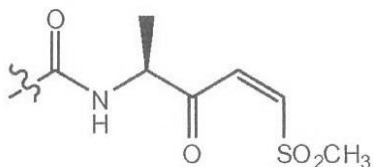
【化 4 3 1】



幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 6 7】

【化 4 3 2】

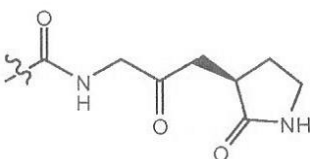


10

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 6 8】

【化 4 3 3】

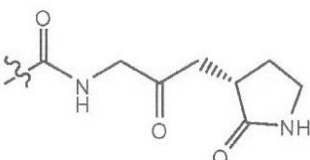


20

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 6 9】

【化 4 3 4】

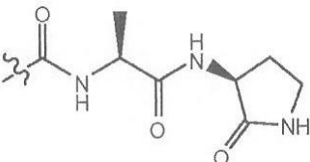


30

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 7 0】

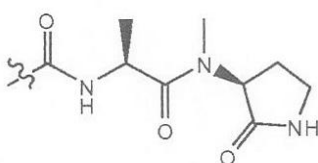
【化 4 3 5】



幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 7 1】

【化 4 3 6】

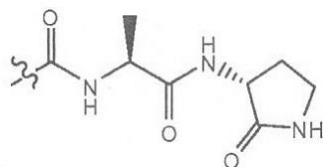


40

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 7 2】

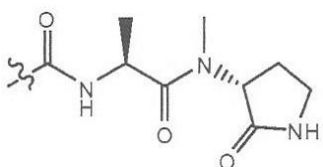
【化 4 3 7】



幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 7 3】

【化 4 3 8】

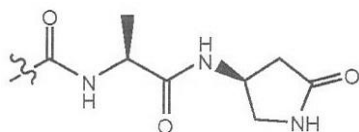


10

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 7 4】

【化 4 3 9】

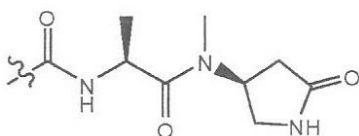


20

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 7 5】

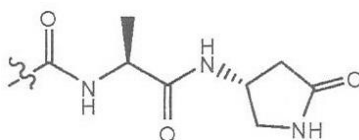
【化 4 4 0】



幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 7 6】

【化 4 4 1】

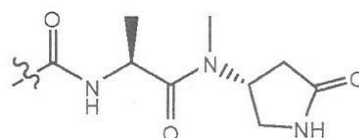


30

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物がある。

【0 6 7 7】

【化 4 4 2】



40

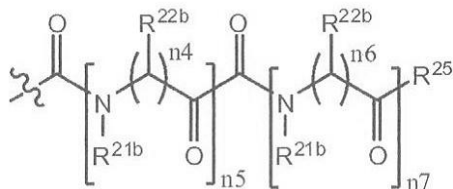
【0 6 7 8】

幾つかの実施形態において、Xが以下の式である式（I V）の化合物があり；

【0 6 7 9】



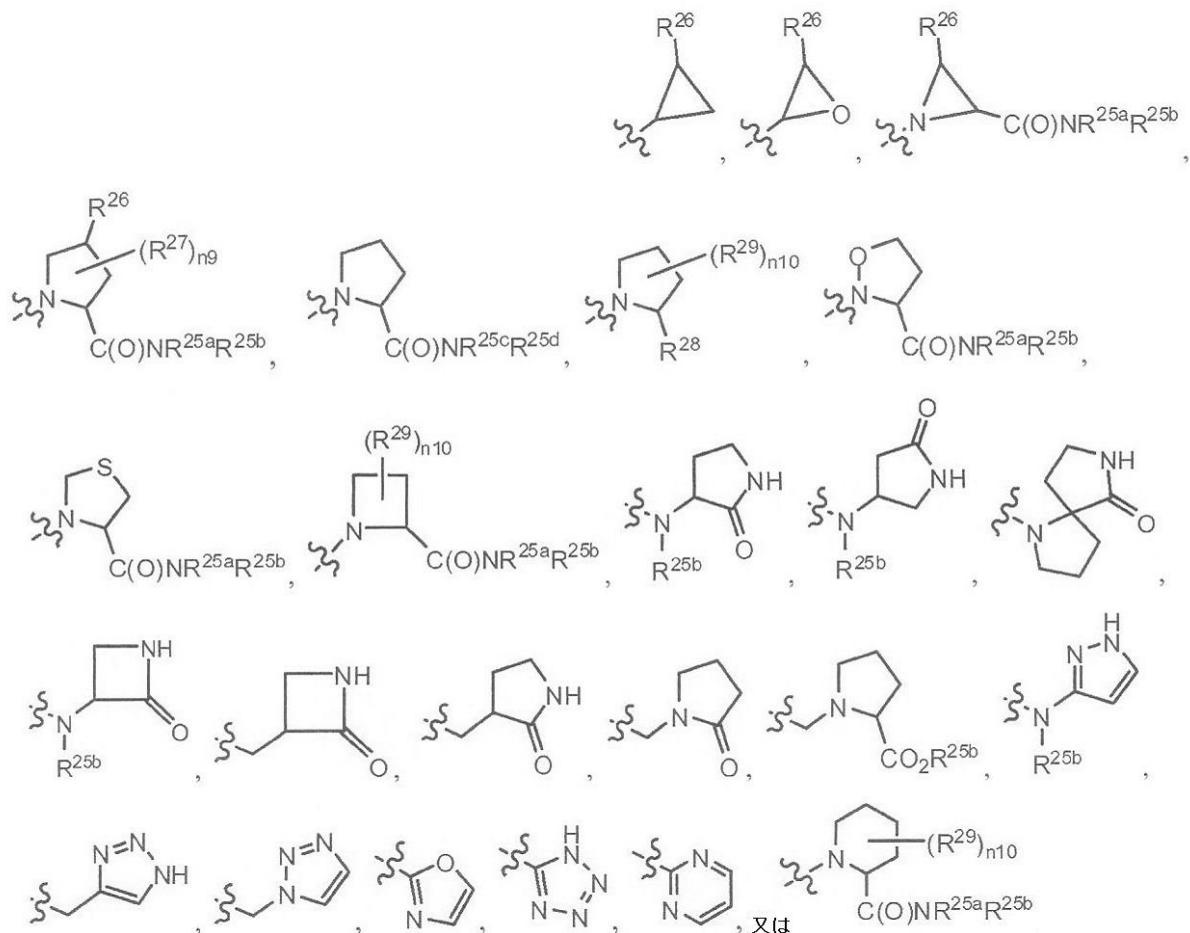
## 【化 4 4 3】



式中、 $n_4$ と $n_5$ はそれぞれ独立して、1、2、又は3であり； $R^{21b}$ と $R^{22b}$ は独立して、各出現時に、水素、ヒドロキシ、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_3-C_7)$ シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、又は $(C_6-C_{10})$ アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1から3のJで随意に置換され；及び $R^{25}$ は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2OR^{25b}$ 、 $-CH_2R^{30}$ 、 $-C(R^{26})_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SO_2N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2N(R^{25b})SO_2(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-CH_2PO_3H$ 、 $-CH_2P(O)(OH)OCH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)R^{30}$ 、 $-CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CF_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(H)CH(R^{26})CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2N(H)CH(R^{26})C(O)N(H)R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2R^{30}$ 、 $-N(H)CH_2(R^{30})$ 、 $-CH=CHR^{30}$ 、 $-CH=CHSO_2R^{25b}$ 、

## 【0680】

## 【化 4 4 4】



であり、ここで、 $R^{25a}$ は、 $H$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $NH_2$ 、 $SO_2(C_1-C_6)$ アルキル、又は随意に置換したアルキルであり； $R^{25b}$ はそれぞれ独立して、 $H$ 、又は随意に置換したアルキルであり； $R^{25c}$ は、 $H$ 又は随意に置換したアルキルであり； $R$

$R^{25d}$  は、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、又は  $NH_2$  であり； $R^{26}$  はそれぞれ独立して、 $H$ 、ハロ、又は  $(C_1 - C_6)$  アルキルであり； $R^{27}$  はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、ハロ、 $(C_1 - C_6)$  アルキルであり、又は  $R^{26}$  と  $R^{27}$  はシクロアルキル環を形成するために結合され； $R^{28}$  は、 $H$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、又は  $(C_1 - C_6)$  アルキルであり； $R^{29}$  はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、ハロ、又は  $(C_1 - C_6)$  アルキルであり； $R^{30}$  はヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はアリールであり； $n_9$  は、1、2、又は3であり；及び  $n_{10}$  は、0、1、2、3、又は4である。

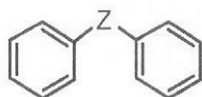
## 【0681】

幾つかの実施形態において、式 (IV) の化合物があり、式中、 $R^5$  は、鎖内に又は鎖の末端に、随意に置換したアリール、随意に置換したヘテロアリール、又は随意に置換した

10

## 【0682】

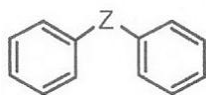
## 【化445】



を含む、約 1 - 22 の炭素原子の直鎖又は分枝鎖のアルキル鎖であり、式中、 $Z$  は、単結合、 $O$ 、 $S$ 、 $NH$ 、 $CH_2$ 、又は  $C \equiv C$  である。幾つかの実施形態において、式 (IV) の化合物があり、式中、 $R^5$  は、鎖内に又は鎖の末端に

## 【0683】

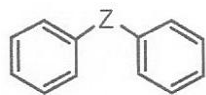
## 【化446】



を含む、約 1 - 22 の炭素原子の直鎖のアルキル鎖であり、式中、 $Z$  は単結合である。幾つかの実施形態において、式 (IV) の化合物があり、式中、 $R^5$  は、鎖の末端に

## 【0684】

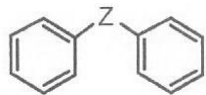
## 【化447】



を含む、約 4 - 22 の炭素原子の直鎖のアルキル鎖であり、式中、 $Z$  は単結合である。幾つかの実施形態において、式 (IV) の化合物があり、式中、 $R^5$  は、鎖内に

## 【0685】

## 【化448】



を含む、約 4 - 22 の炭素原子の直鎖のアルキル鎖であり、式中、 $Z$  は単結合である。幾つかの実施形態において、式 (IV) の化合物があり、式中、 $R^5$  は、鎖内に又は鎖の末端に随意に置換したアリールを随意に含む、約 1 - 22 の炭素原子の直鎖又は分枝鎖のアルキル鎖である。幾つかの実施形態において、式 (IV) の化合物があり、式中、 $R^5$  は、鎖内に又は鎖の末端に随意に置換したアリールを含む、約 2 - 22 の炭素原子の直鎖又は分枝鎖のアルキル鎖である。幾つかの実施形態において、式 (IV) の化合物があり、式中、 $R^5$  は、鎖の末端に随意に置換したアリールを含む、約 2 - 22 の炭素原子の直鎖又は分枝鎖のアルキル鎖である。幾つかの実施形態において、式 (IV) の化合物があり、式中、 $R^5$  は、約 1 - 22 の炭素原子の直鎖又は分枝鎖のアルキル鎖である。幾つかの実施形態において、式 (IV) の化合物があり、式中、 $R^5$  は、約 4 - 18 の炭素原子の直

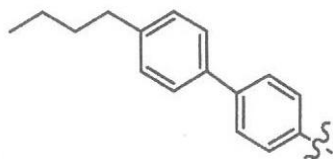
30

40

50

鎖又は分枝鎖のアルキル鎖である。幾つかの実施形態において、式（I V）の化合物があり、式中、 $R^5$  は、約 6－16 の炭素原子の直鎖又は分枝鎖のアルキル鎖である。幾つかの実施形態において、 $R^5$  が以下の式である式（I V）の化合物が開示される。

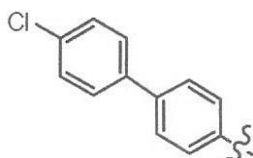
【化 4 4 9】



幾つかの実施形態において、 $R^5$  が以下の式である式（I V）の化合物が開示される。

【0 6 8 6】

【化 4 5 0】



【0 6 8 7】

幾つかの実施形態において、式（I V）の化合物があり、式中、 $R^5$  は、鎖内に少なくとも 1 つの  $-O-$  又は  $-N(R^4)-$  を含む、約 1－22 の炭素原子の直鎖又は分枝鎖のアルキル鎖である。幾つかの実施形態において、式（I V）の化合物があり、式中、 $R^5$  は、鎖内に少なくとも 1 つの  $-O-$  を含む、約 1－22 の炭素原子の直鎖又は分枝鎖のアルキル鎖である。幾つかの実施形態において、式（I V）の化合物があり、式中、 $R^5$  は、鎖内に少なくとも 1 つの  $-N(R^4)-$  を含む、約 1－22 の炭素原子の直鎖又は分枝鎖のアルキル鎖である。幾つかの実施形態において、式（I V）の化合物があり、式中、 $R^5$  は、鎖内に少なくとも 1 つの  $-N(H)-$  を含む、約 1－22 の炭素原子の直鎖又は分枝鎖のアルキル鎖である。幾つかの実施形態において、 $R^5$  が  $-CH_2CH_2N(H)(CH_2)_9CH_3$  である、式（I V）の化合物がある。

【0 6 8 8】

別の実施形態において、 $n_1$  が 0 であり、 $n_2$  が 1 である、式（I V）の化合物がある。別の実施形態において、 $n_1$  が 0 であり、 $n_2$  が 1 であり、 $R^{A4}$  が H である、式（I V）の化合物がある。別の実施形態において、式（I V）の化合物があり、式中、 $n_1$  は 0 であり、 $n_2$  は 1 であり、 $R^4$  は 1～3 の J で随意に置換した  $(C_1-C_6)$  アルキルである。別の実施形態において、 $n_1$  が 0 であり、 $n_2$  が 1 であり、 $R^{A4}$  が  $CH_3$  である、式（I V）の化合物がある。別の実施形態において、 $n_1$  が 0 であり、 $n_2$  が 1 であり、 $R^{A4}$  が  $CH_2CH_3$  である、式（I V）の化合物がある。別の実施形態において、 $n_1$  が 0 であり、 $n_2$  が 1 であり、 $R^{A4}$  が  $CH_2CH(CH_3)_2$  である、式（I V）の化合物がある。別の実施形態において、 $n_1$  が 0 であり、 $n_2$  が 1 であり、 $R^{A4}$  が  $CH_2OH$  である、式（I V）の化合物がある。別の実施形態において、 $n_1$  が 0 であり、 $n_2$  が 1 であり、 $R^{A4}$  が  $CH(OH)CH_3$  である、式（I V）の化合物がある。別の実施形態において、 $n_1$  が 0 であり、 $n_2$  が 1 であり、 $R^{A4}$  が  $CH_2C(O)NH_2$  である、式（I V）の化合物がある。別の実施形態において、 $n_1$  が 0 であり、 $n_2$  が 1 であり、 $R^{A4}$  が  $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$  である、式（I V）の化合物がある。

【0 6 8 9】

別の実施形態において、 $n_1$  が 1 であり、 $n_2$  が 1 である、式（I V）の化合物がある。別の実施形態において、式（I V）の化合物があり、式中、 $n_1$  は 1 であり、 $n_2$  は 1 であり、 $R^{A6}$  は  $CH_3$  であり、 $R^{A4}$  は 1～3 の J で随意に置換した  $(C_1-C_6)$  アルキルである。別の実施形態において、 $n_1$  が 1 であり、 $n_2$  が 1 であり、 $R^{A6}$  が  $CH_3$  であり、 $R^{A4}$  が  $CH_3$  である、式（I V）の化合物がある。別の実施形態において、 $n_1$  が 1 であり、 $n_2$  が 1 であり、 $R^{A6}$  が  $CH_3$  であり、 $R^{A4}$  が  $CH_2CH_3$  である

10

20

30

40

50

、式 (I V) の化合物がある。別の実施形態において、 $n_1$  が 1 であり、 $n_2$  が 1 であり、 $R^{A6}$  が  $CH_3$  であり、 $R^{A4}$  が  $CH_2CH(CH_3)_2$  である、式 (I V) の化合物がある。別の実施形態において、 $n_1$  が 1 であり、 $n_2$  が 1 であり、 $R^{A6}$  が  $CH_3$  であり、 $R^{A4}$  が  $CH_2OH$  である、式 (I V) の化合物がある。別の実施形態において、 $n_1$  が 1 であり、 $n_2$  が 1 であり、 $R^{A6}$  が  $CH_3$  であり、 $R^{A4}$  が  $CH(OH)CH_3$  である、式 (I V) の化合物がある。別の実施形態において、 $n_1$  が 1 であり、 $n_2$  が 1 であり、 $R^{A6}$  が  $CH_3$  であり、 $R^{A4}$  が  $CH_2C(O)NH_2$  である、式 (I V) の化合物がある。別の実施形態において、 $n_1$  が 1 であり、 $n_2$  が 1 であり、 $R^{A6}$  が  $CH_3$  であり、 $R^{A4}$  が  $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$  である、式 (I V) の化合物がある。

#### 【0690】

前述の実施形態の別の実施形態において、式 (I V) の化合物があり、式中、 $R^{A7}$ 、 $R^{A7'}$ 、 $R^{A8}$ 、 $R^{A8'}$ 、 $R^{A9}$ 、 $R^{A9'}$ 、 $R^{A10}$ 、及び  $R^{A10'}$  はそれぞれ独立して H である。前述の実施形態の別の実施形態において、 $m$  がそれぞれ 0 である、式 (I V) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、式 (I V) の化合物があり、式中、 $R^{A1}$ 、 $R^{A1'}$ 、 $R^{A2}$ 、 $R^{A4'}$ 、及び  $R^{A4''}$  はそれぞれ独立して H である。

#### 【0691】

前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 である、式 (I V) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^2$  と  $R^3$  がそれぞれヒドロキシである、式 (I V) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-OR^{40}$  である、式 (I V) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキルである、式 (I V) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル  $-NR^{41}R^{42}$  である、式 (I V) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^2$  が  $-OH$  であり、 $R^3$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル  $-NH_2$  である、式 (I V) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル  $-NR^{41}R^{42}$  であり、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$ 、及びそれらが結合される窒素原子がヘテロシクロアルキル環を形成する、式 (I V) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^2$  がヒドロキシであり、 $R^3$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル  $-NR^{41}R^{42}$  であり、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$ 、及びそれらが結合される窒素原子がモルホリニル環を形成する、式 (I V) の化合物がある。

#### 【0692】

前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OR^{40}$  である、式 (I V) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキルである、式 (I V) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル  $-NR^{41}R^{42}$  である、式 (I V) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  が  $-OH$  であり、 $R^2$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル  $-NH_2$  である、式 (I V) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(C_1-C_6)$  アルキル  $-NR^{41}R^{42}$  であり、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$ 、及びそれらが結合される窒素原子がヘテロシクロアルキル環を形成する、式 (I V) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n$

10

20

30

40

50

3が1であり、n8が1であり、R<sup>3</sup>がヒドロキシであり、R<sup>2</sup>が $-OR^{40}$ であり、R<sup>40</sup>が $-(C_1-C_6)$ アルキル $-NR^{41}R^{42}$ であり、R<sup>41</sup>、R<sup>42</sup>、及びそれらが結合される窒素原子がモルホリニル環を形成する、式(IV)の化合物がある。

#### 【0693】

前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、R<sup>2</sup>がヒドロキシであり、R<sup>3</sup>が $-OR^{40}$ であり、R<sup>3</sup>の任意の炭素原子がJで置換される、式(IV)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、R<sup>2</sup>がヒドロキシであり、R<sup>3</sup>が $-OR^{40}$ であり、R<sup>40</sup>が $-(C_1-C_6)$ アルキルであり、R<sup>3</sup>の任意の炭素原子がJで置換される、式(IV)の化合物があるJ。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、R<sup>2</sup>がヒドロキシであり、R<sup>3</sup>が $-OR^{40}$ であり、R<sup>40</sup>が $-(C_1-C_6)$ アルキルであり、R<sup>3</sup>の任意の炭素原子がJで置換される、式(IV)の化合物があり、ここで、JはCO<sub>2</sub>Hである。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、R<sup>2</sup>がヒドロキシであり、R<sup>3</sup>が $-O-(C_1-C_6)$ アルキル $-CO_2H$ である、式(IV)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、R<sup>2</sup>がヒドロキシであり、R<sup>3</sup>が $-OCH_2CO_2H$ である、式(IV)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、R<sup>2</sup>が $-OCH_2CH_2NH_2$ であり、R<sup>3</sup>が $-OCH_2CO_2H$ である、式(IV)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、R<sup>2</sup>がヒドロキシであり、R<sup>3</sup>が $-OR^{40}$ であり、R<sup>40</sup>が $-(C_1-C_6)$ アルキル $-NR^{41}R^{42}$ であり、R<sup>3</sup>の任意の炭素原子がJで置換される、式(IV)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、R<sup>2</sup>がヒドロキシであり、R<sup>3</sup>が $-OR^{40}$ であり、R<sup>40</sup>が $-(C_1-C_6)$ アルキル $-NR^{41}R^{42}$ であり、R<sup>41</sup>が水素であり、R<sup>42</sup>が $-(C_1-C_6)$ アルキルであり、R<sup>3</sup>の任意の炭素原子がJで置換される、式(IV)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、R<sup>2</sup>がヒドロキシであり、R<sup>3</sup>が $-OR^{40}$ であり、R<sup>40</sup>が $-(C_1-C_6)$ アルキル $-NR^{41}R^{42}$ であり、R<sup>41</sup>が水素であり、R<sup>42</sup>が $-(C_1-C_6)$ アルキルであり、R<sup>3</sup>の任意の炭素原子がJで置換される、式(IV)の化合物があり、ここで、Jは $-NHC(H)_3$ である。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、R<sup>2</sup>がヒドロキシであり、R<sup>3</sup>が $-O-(C_1-C_6)$ アルキル $-N(H)-(C_1-C_6)$ アルキル $-N(H)CH_3$ である、式(IV)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、R<sup>2</sup>がヒドロキシであり、R<sup>3</sup>が $-OCH_2CH_2N(H)CH_2CH_2N(H)CH_3$ である、式(IV)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、R<sup>2</sup>がヒドロキシであり、R<sup>3</sup>が $-OCH_2CH_2N(H)CH_2CH_2CH_2N(H)CH_3$ である、式(IV)の化合物がある。

#### 【0694】

前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、R<sup>3</sup>がヒドロキシであり、R<sup>2</sup>が $-OR^{40}$ であり、R<sup>2</sup>の任意の炭素原子がJで置換される、式(IV)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、R<sup>3</sup>がヒドロキシであり、R<sup>2</sup>が $-OR^{40}$ であり、R<sup>40</sup>が $-(C_1-C_6)$ アルキルであり、R<sup>2</sup>の任意の炭素原子がJで置換される、式(IV)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、R<sup>3</sup>がヒドロキシであり、R<sup>2</sup>が $-OR^{40}$ であり、R<sup>40</sup>が $-(C_1-C_6)$ アルキルであり、R<sup>2</sup>の任意の炭素原子がJで置換される、式(IV)の化合物があり、ここで、JはCO<sub>2</sub>Hである。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、R<sup>3</sup>がヒドロキシであり、R<sup>2</sup>が $-O-(C_1-C_6)$ アルキル $-CO_2H$ である、式(IV)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、n3が1であり、n8が1であり、R<sup>3</sup>がヒドロキシであり、R<sup>2</sup>が $-OCH_2CO_2H$ である、式(I

10

20

30

40

50

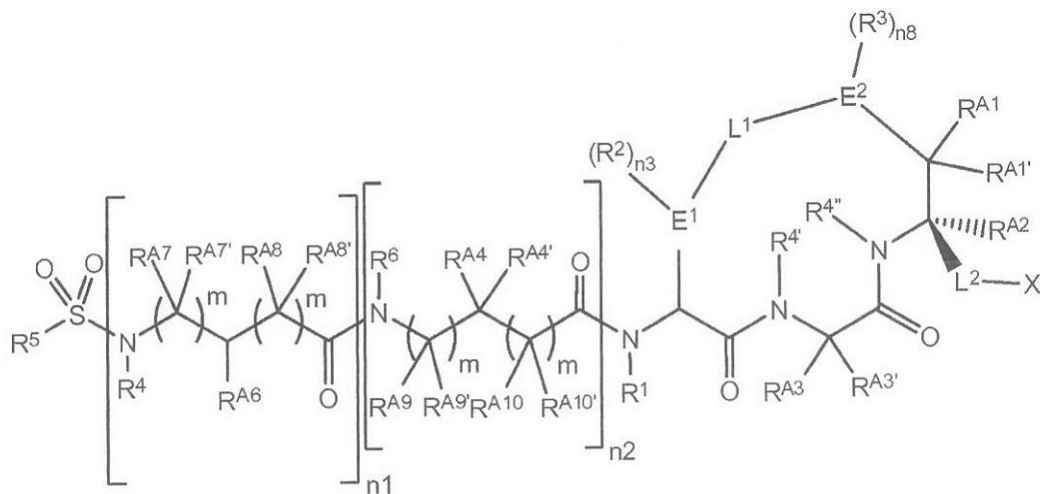
V) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  が  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  であり、 $R^2$  が  $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$  である、式 (IV) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-\text{OR}^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル- $\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$  であり、 $R^2$  の任意の炭素原子が J で置換される、式 (IV) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-\text{OR}^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル- $\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$  であり、 $R^{41}$  が水素であり、 $R^{42}$  が  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキルであり、 $R^2$  の任意の炭素原子が J で置換される、式 (IV) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-\text{OR}^{40}$  であり、 $R^{40}$  が  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル- $\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$  であり、 $R^{41}$  が水素であり、 $R^{42}$  が  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキルであり、 $R^2$  の任意の炭素原子が J で置換される、式 (IV) の化合物があり、ここで、J は  $-\text{NHCH}_3$  である。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル- $\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル- $\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$  である、式 (IV) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$  である、式 (IV) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態において、 $n_3$  が 1 であり、 $n_8$  が 1 であり、 $R^3$  がヒドロキシであり、 $R^2$  が  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$  である、式 (IV) の化合物がある。

【0695】

別の実施形態において、式 (IVa) の構造を持つ式 (IV) の化合物がある：

【0696】

【化451】



式 (IVa).

【0697】

別の実施形態において、式 (IVb) の構造を持つ式 (IV) の化合物がある：

【0698】

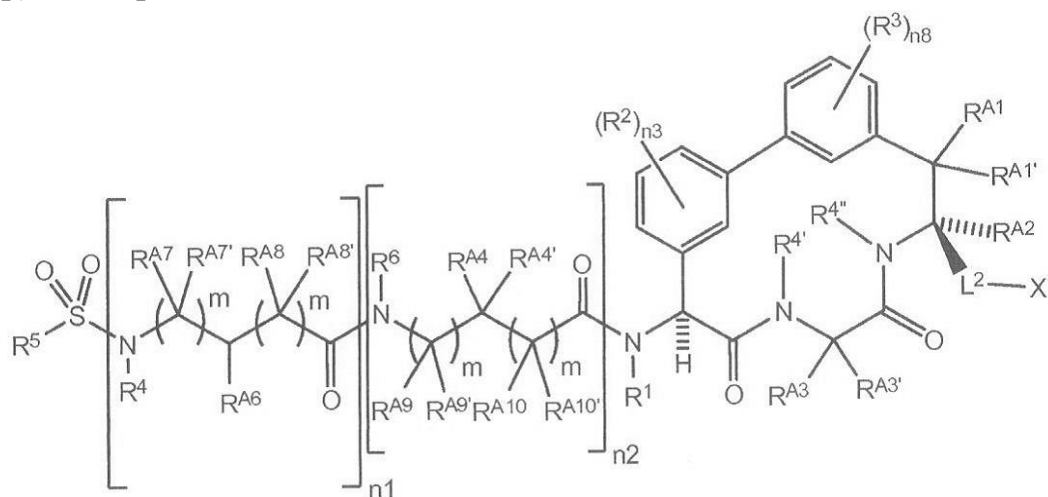
10

20

30

40

【化 4 5 2】



10

式 (IVb).

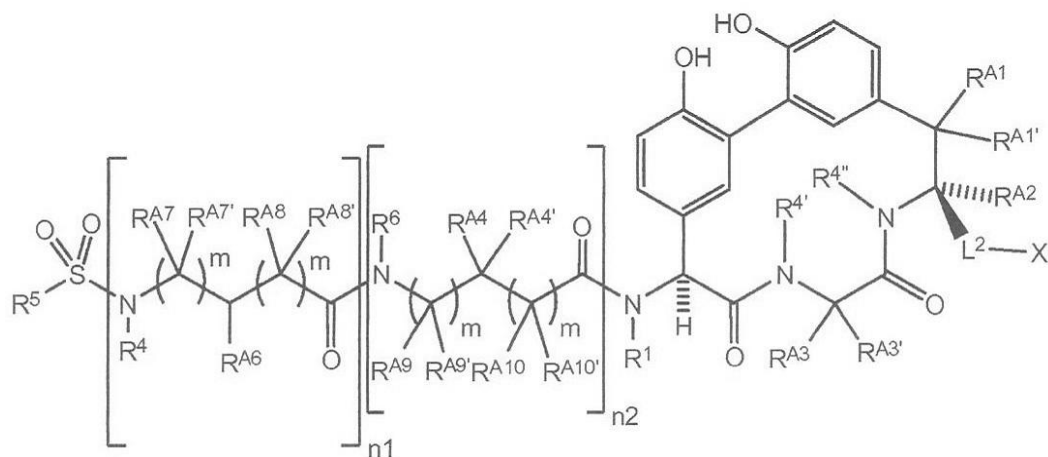
【 0 6 9 9】

別の実施形態において、式 (IVc) の構造を持つ式 (IV) の化合物がある：

【 0 7 0 0】

【化 4 5 3】

20



30

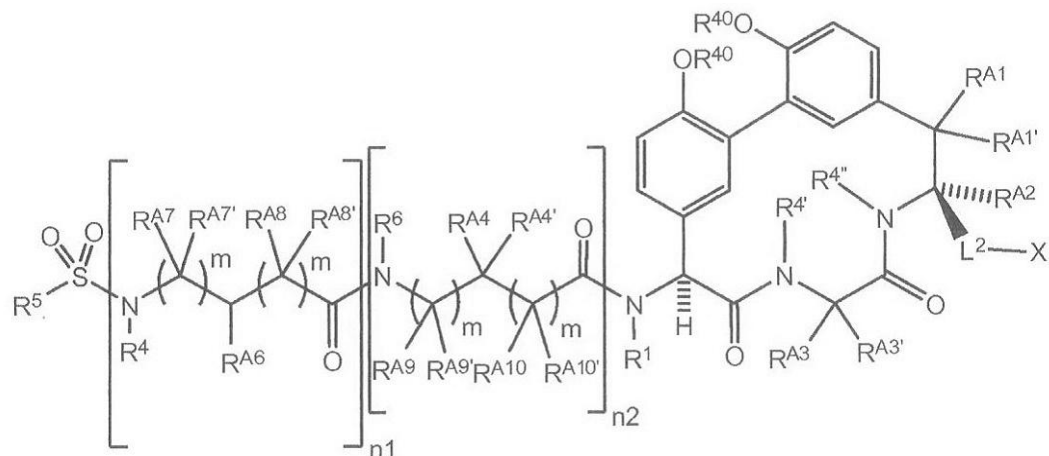
式 (IVc).

【 0 7 0 1】

別の実施形態において、式 (IVd) の構造を持つ式 (IV) の化合物がある：

【 0 7 0 2】

【化 4 5 4】



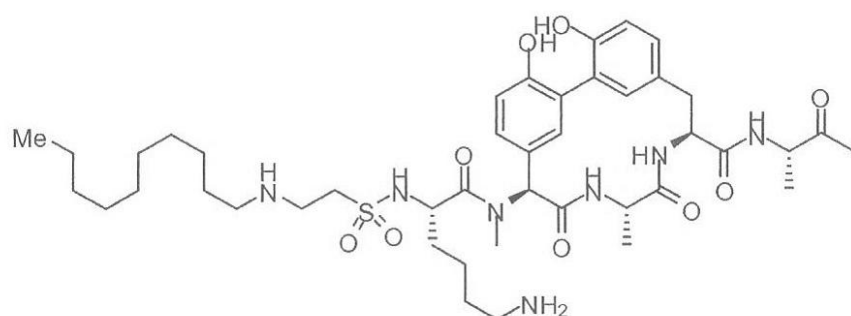
式 (IVd).

【 0 7 0 3 】

別の実施形態において、式（I V）の化合物は、以下の式である：

【 0 7 0 4 】

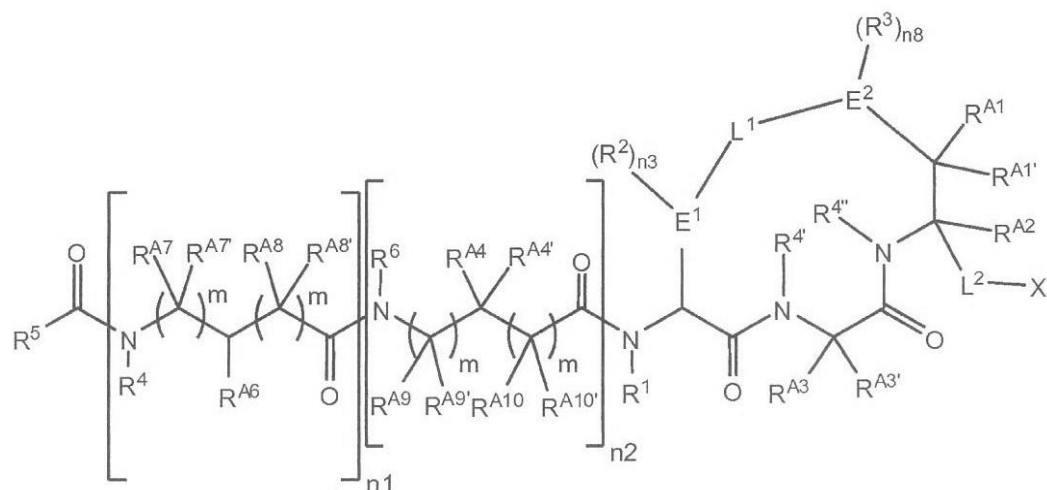
【化 4 5 5】



【 0 7 0 5 】

本明細書に記載される別の態様において、以下の式の式（V）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いはプロドラッグがあり：

【化 4 5 6】



式 (V);

式中：

E<sup>1</sup> は、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はアリール



であり；

$E^2$  は、 $(C_2 - C_7)$  アルケニル、 $(C_2 - C_7)$  アルキニル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はアリールであり；

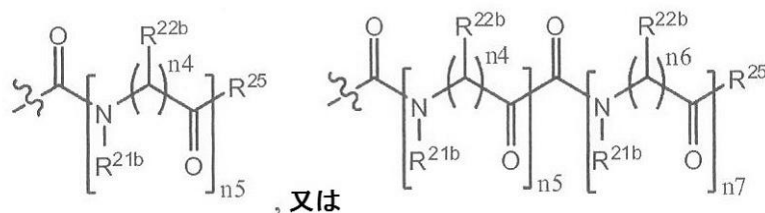
$L^1$  は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2NR^4-$ 、 $-NR^4CH_2-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^4-$ 、又は、 $OH$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$  アルキルで随意に置換した $(C_1 - C_4)$  アルキレンであり；

$L^2$  は単結合、又は随意に置換した $(C_1 - C_6)$  アルキレンであり；

$X$  は、 $-NHCH(R^{24})CH=CHS(O)_2OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH(R^{24})CH=CHC(O)OCH_3$ 、

【0706】

【化457】

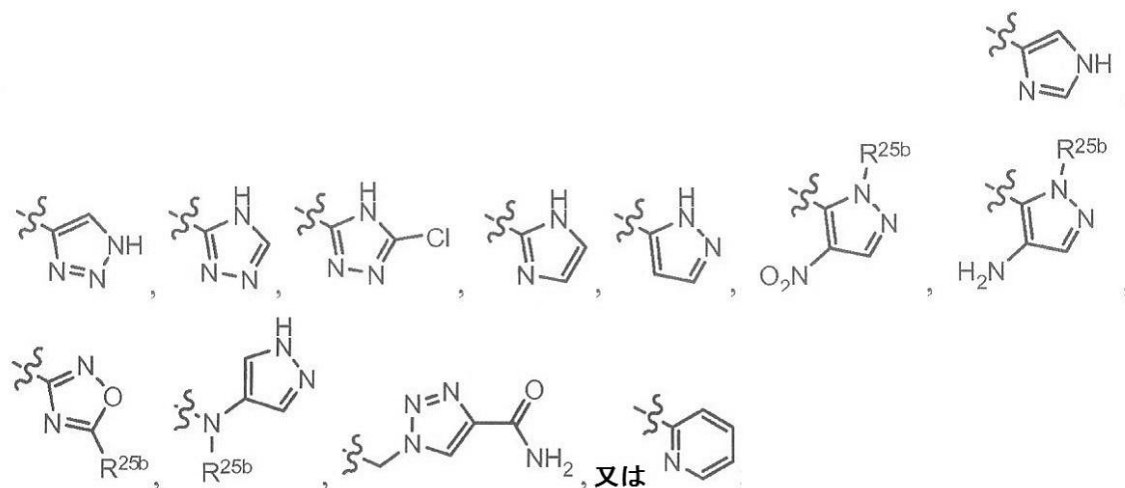


であり；

式中、 $n_4$ 、 $n_5$ 、及び $n_6$ はそれぞれ独立して、1、2、又は3であり； $n_7$ は0、1、又は2であり； $R^{21b}$ と $R^{22b}$ は独立して、各出現時に、水素、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、又は $(C_6 - C_{10})$  アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1から3のJで随意に置換され； $R^{24}$  は、 $H$ 又は $(C_1 - C_6)$  アルキルであり； $R^{25}$  は、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2N_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2NHC(O)H$ 、

【0707】

【化458】



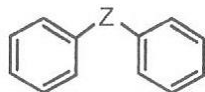
であり； $R^{25b}$  は独立して、 $H$ 、又は随意に置換したアルキルであり；

$R^5$  はアリール、ヘテロアリール、又は約1-22の炭素原子の直鎖又は分枝鎖のアルキル鎖であり、ここで、 $R^5$  は、直接、或いは $O$ 又は $NR^4$ により結合されるカルボニル炭素に結合することで、アミド、カルバメート、又は尿素結合をそれぞれ提供し；鎖内に又は鎖の末端に、随意に置換したアリール、随意に置換したヘテロアリール、又は随意に

置換した

【0708】

【化459】



を随意に含み、式中、Zは単結合、O、S、NH、CH<sub>2</sub>、又はC≡Cであり；又はR<sup>5</sup>は、鎖内に少なくとも1つの—O—又は—N(R<sup>4</sup>)—を含む、約1—22の炭素原子の直鎖又は分枝鎖のアルキル鎖であり；

R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して、ヒドロキシ、ニトロ、ハロ、シアノ、グリコシルオキシ、アミノ、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルキル、OR<sup>40</sup>、又は、式(I)の化合物を提供するために生理学的条件下で切断可能な基であり、式中、R<sup>2</sup>又はR<sup>3</sup>はそれぞれヒドロキシであり、ここで、任意の炭素原子はJで随意に置換され；

R<sup>40</sup>はそれぞれ独立して、—(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル、又は—(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル—NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>であり；

R<sup>41</sup>とR<sup>42</sup>はそれぞれ、水素、—(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル、—(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)ヘテロアルキル、—C(O)(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル、—C(O)N(R<sup>43</sup>)<sub>2</sub>、—SO<sub>2</sub>N(R<sup>43</sup>)<sub>2</sub>であり；又はR<sup>41</sup>、R<sup>42</sup>、及びそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R<sup>43</sup>はそれぞれ独立して、水素又は(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキルであり；又は2つのR<sup>43</sup>、及びそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

n1とn2は独立して0又は1であり；

n3とn8は独立して0、1、又は2であり；

mはそれぞれ独立して0又は1であり；

R<sup>1</sup>は水素、又は1から3のJで随意に置換した(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキルであり；又はR<sup>1</sup>はE<sup>1</sup>と共に環を形成し；

R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、及びR<sup>4''</sup>はそれぞれ独立して、各出現時に、水素、又は1から3のJで随意に置換した(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキルであり；

R<sup>6</sup>は、水素、又は1から3のJで随意に置換した(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキルであり；又はR<sup>6</sup>はR<sup>A4</sup>と共に環を形成し；

R<sup>A1</sup>、R<sup>A1'</sup>、R<sup>A2</sup>、R<sup>A2'</sup>、R<sup>A3</sup>、R<sup>A3'</sup>、R<sup>A4</sup>、R<sup>A4'</sup>、R<sup>A7</sup>、R<sup>A7'</sup>、R<sup>A8</sup>、R<sup>A8'</sup>、R<sup>A9</sup>、R<sup>A9'</sup>、R<sup>A10</sup>、及びR<sup>A10'</sup>はそれぞれ独立して、各出現時に、水素、(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>)シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、又は(C<sub>6</sub>—C<sub>10</sub>)アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1から3のJで随意に置換され；

R<sup>A6</sup>は、H、アミノ、(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>)シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、又は(C<sub>6</sub>—C<sub>10</sub>)アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1から3のJで随意に置換され；

Jはそれぞれ独立して、ハロゲン、R'、OR'、CN、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-p</sub>N(R')<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-p</sub>SR'、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-p</sub>S(O)<sub>2</sub>R'、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-p</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-p</sub>SO<sub>3</sub>R'、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-p</sub>C(O)R'、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-p</sub>C(O)OR'、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-p</sub>C(O)N(R')<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-p</sub>OC(O)N(R')<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-p</sub>NH—C(O)R'、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-p</sub>N(R')SO<sub>2</sub>R'、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-p</sub>N(R')C(O)OR'、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-p</sub>N(R')C(O)R'、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-p</sub>N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、又は(CH<sub>2</sub>)<sub>0-p</sub>C(=NH)N(R')<sub>2</sub>であり、ここで、pは4であり；

R'はそれぞれ独立して、各出現時に、水素、(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)—アルキル、(C<sub>2</sub>—C

10

20

30

40

50

$\text{C}_7$ ) -アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_7)$  -アルキニル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_{10})$  -シクロアルキル、  
 $(\text{C}_3 - \text{C}_{10})$  -シクロアルケニル、アリール、又はヘテロアリールであり、ここで、  
 任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、  
 又はヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-CF<sub>3</sub>、  
 -OCF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-N((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル)<sub>2</sub> -、-NH(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル、  
 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>シクロアルキル、又はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアルキルから選択された置換基で随意に置換される。

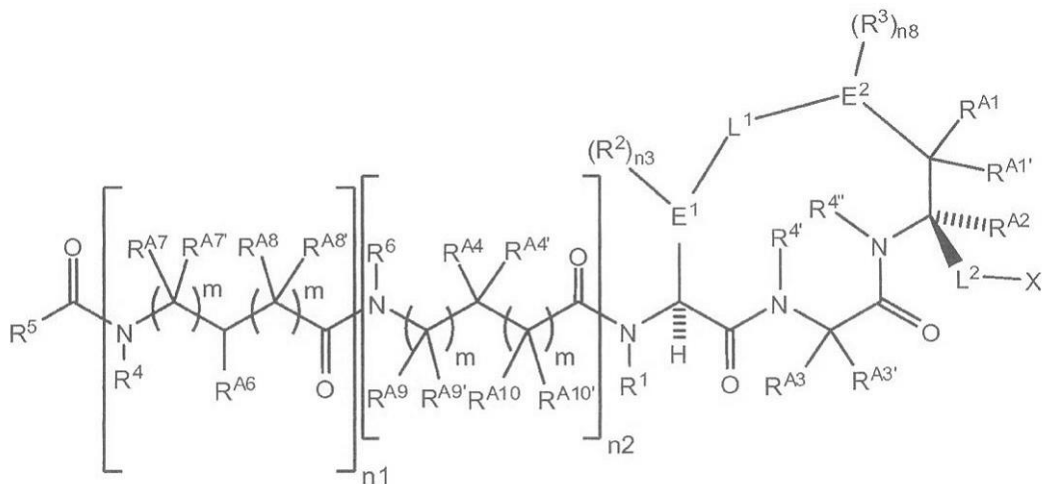
【 0 7 0 9 】

別の実施形態において、式 (V a) の構造を有する式 (V) の化合物がある：

【 0 7 1 0 】

【化 4 6 0】

10



式 (Va).

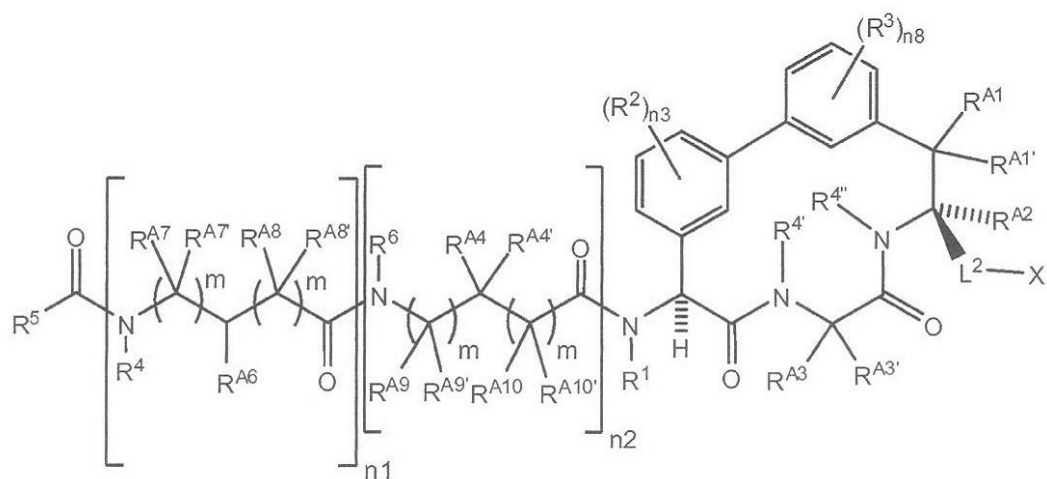
【 0 7 1 1 】

別の実施形態において、式 (Vb) の構造を有する式 (V) の化合物がある：

【 0 7 1 2 】

【化 4 6 1】

30



式 (Vb).

【 0 7 1 3 】

別の実施形態において、 $L^2$ が単結合である、式(VI)、(Va)、又は(Vb)の化合物がある。別の実施形態において、 $L^2$ が随意に置換した( $C_1-C_6$ )アルキレンである、式(V)、(Va)、又は(Vb)の化合物がある。更なる実施形態において、

50

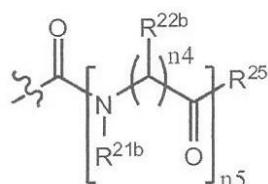
【 0 7 1 4 】

10

【 0 7 1 5 】

【 0 7 1 6 】

【化 4 6 2】

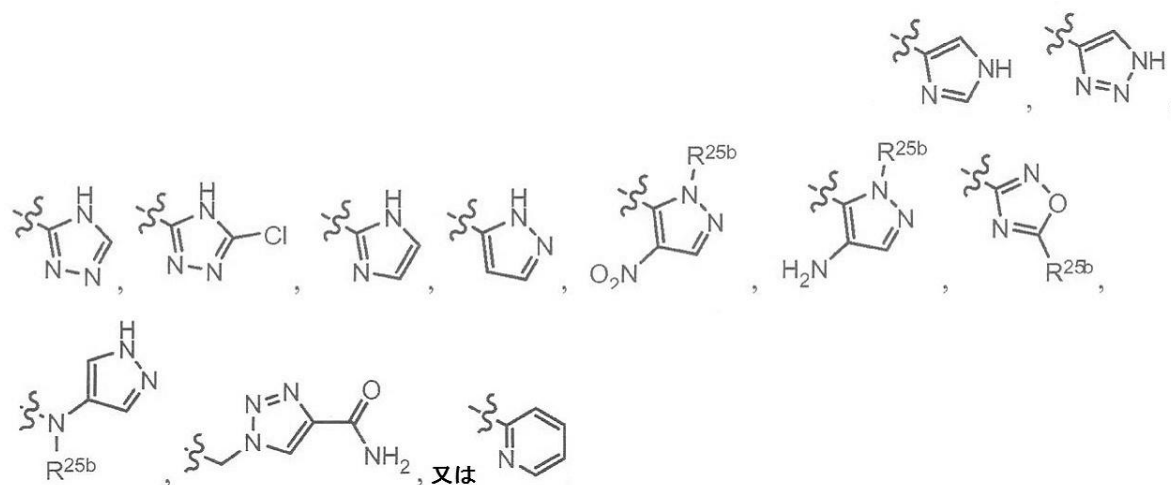


20

【 0 7 1 7 】

【化 4 6 3】

30

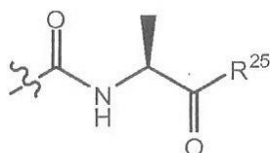


40

【 0 7 1 8 】

【 0 7 1 9 】

【化 4 6 4】

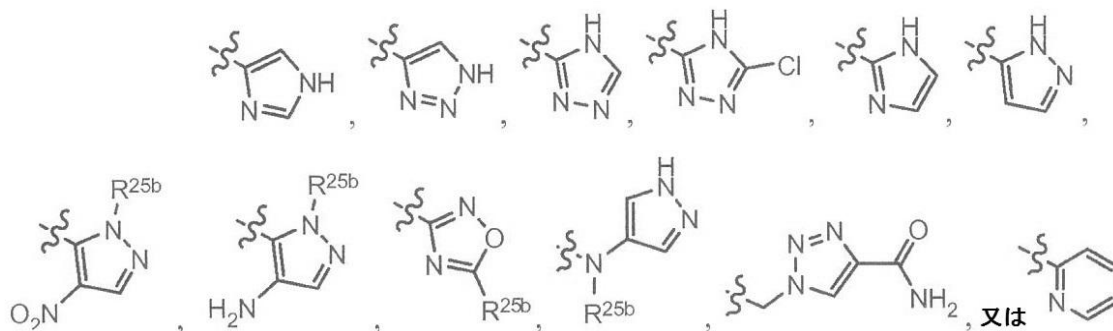


であり；

式中、 $R^{25}$  は、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、

【0 7 2 0】

【化 4 6 5】



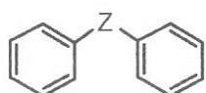
であり；及び  $R^{25b}$  は独立して、H、又は随意に置換したアルキルである。

【0 7 2 1】

幾つかの実施形態において、式 (V)、(Va)、又は (Vb) の化合物があり、式中、 $R^5$  は、約 1-22 の炭素原子の直鎖又は分枝鎖のアルキル鎖であり、 $R^5$  は、直接結合されるカルボニル炭素に結合されることでアミド結合をもたらし、鎖内に又は鎖の末端に、随意に置換したアリール、随意に置換したヘテロアリール、又は随意に置換した

【0 7 2 2】

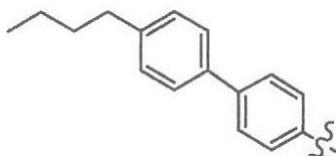
【化 4 6 6】



を随意に含み、式中、Z は、単結合、O、S、NH、 $\text{CH}_2$ 、又は  $\text{C}\equiv\text{C}$  である。幾つかの実施形態において、 $R^5$  が

【0 7 2 3】

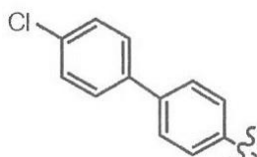
【化 4 6 7】



である、式 (VI)、(Va)、又は (Vb) の化合物がある。幾つかの実施形態において、 $R^5$  が

【0 7 2 4】

【化 4 6 8】



である、式 (VI)、(Va)、又は (Vb) の化合物がある。

【 0 7 2 5 】

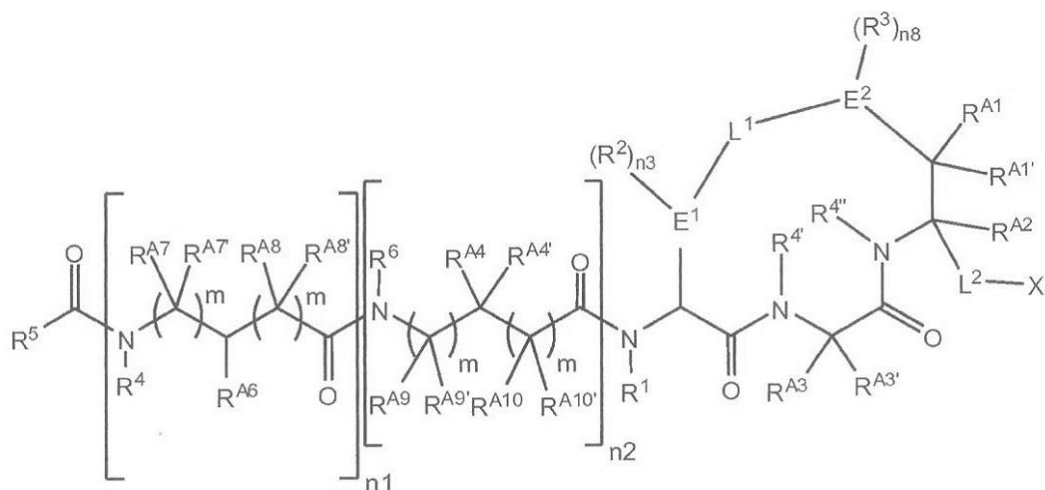
幾つかの実施形態において、式 (V)、(Va)、又は (Vb) の化合物があり、式中、R<sup>5</sup> は、鎖内に少なくとも 1 つの -O- 又は -N(R<sup>4</sup>)- を含む、約 1-22 の炭素原子の直鎖又は分枝鎖のアルキル鎖である。幾つかの実施形態において、式 (V)、(Va)、又は (Vb) の化合物があり、式中、R<sup>5</sup> は、鎖内に少なくとも 1 つの -O- を含む、約 1-22 の炭素原子の直鎖又は分枝鎖のアルキル鎖である。幾つかの実施形態において、式 (V)、(Va)、又は (Vb) の化合物があり、式中、R<sup>5</sup> は、鎖内に少なくとも 1 つの -N(R<sup>4</sup>)- を含む、約 1-22 の炭素原子の直鎖又は分枝鎖のアルキル鎖である。幾つかの実施形態において、式 (V)、(Va)、又は (Vb) の化合物があり、式中、R<sup>5</sup> は、鎖内に少なくとも 1 つの -N(H)- を含む、約 1-22 の炭素原子の直鎖又は分枝鎖のアルキル鎖である。幾つかの実施形態において、R<sup>5</sup> が -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(H)(CH<sub>3</sub>)、CH<sub>3</sub> である、式 (V)、(Va)、又は (Vb) の化合物がある。

【 0 7 2 6 】

本明細書に記載される別の態様において、以下の式の式（V I）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いはプロドラッグがあり：

【 0 7 2 7 】

【化 4 6 9】



式 (VI):

式中：

E<sup>1</sup>は、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>)アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はアリールであり；

E<sup>2</sup>は、(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)アルキニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はアリールであり；

$L^1$  は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2NR^4-$ 、 $-NR^4CH_2-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^4-$ 、又は、 $OH$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、ハロゲン、 $(C_1-C_6)$  アルキルで随意に置換した  $(C_1-C_4)$  アルキレンであり；

$L^2$  は単結合、又は随意に置換した  $(C_1 - C_6)$  アルキレンであり；

Xは、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{H}(\text{R}^{2,4})\text{CN})$ 、 $-\text{NHCH}(\text{R}^{2,4})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHN}(\text{R}^{2,4})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{R}^{2,4})\text{CH}=\text{CHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{R}^{2,4})\text{CH}=\text{CHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、

【0728】

【化470】



であり；

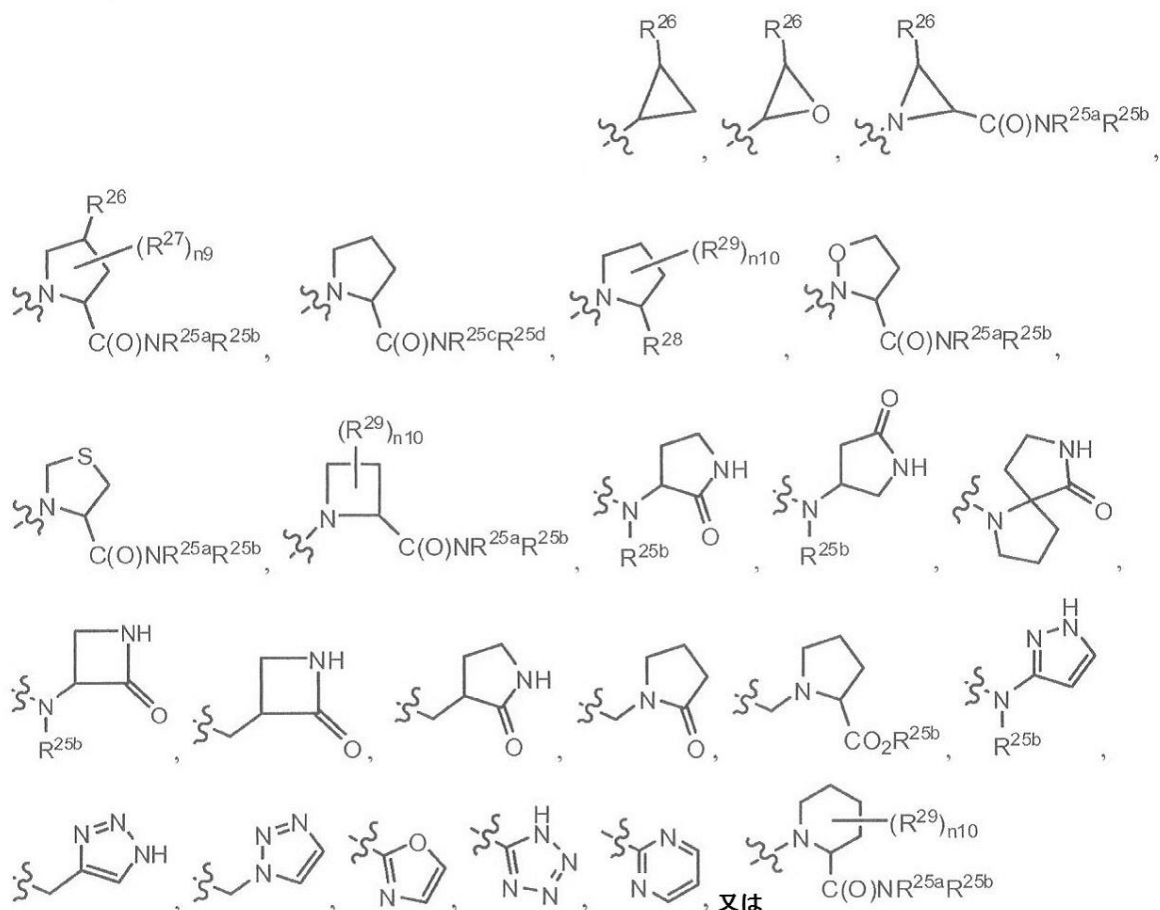
10

式中、 $n_4$ 、 $n_5$ 、及び  $n_6$  はそれぞれ独立して、1、2、又は3であり； $n_7$  は0、1、又は2であり； $R^{21b}$  と  $R^{22b}$  は独立して、各出現時に、水素、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、又は  $(C_6 - C_{10})$  アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1から3のJで随意に置換され； $R^{24}$  は、H又は  $(C_1 - C_6)$  アルキルであり； $R^{25}$  は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2OR^{25b}$ 、 $-CH_2R^{30}$ 、 $-C(R^{26})_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SO_2N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2N(R^{25b})SO_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2PO_3H$ 、 $-CH_2P(O)(OH)OCH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)R^{30}$ 、 $-CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CF_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(H)CH(R^{26})CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2N(H)CH(R^{26})C(O)N(H)R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2R^{30}$ 、 $-N(H)CH_2(R^{30})$ 、 $-CH=CHR^{30}$ 、 $-CH=CHSO_2R^{25b}$ 、

20

【0729】

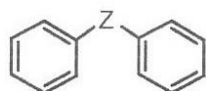
## 【化 4 7 1】



であり、ここで、 $R^{2\ 5\ a}$ は、 $H$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $NH_2$ 、 $SO_2$  ( $C_1-C_6$ )アルキル、又は随意に置換したアルキルであり； $R^{2\ 5\ b}$ はそれぞれ独立して、 $H$ 、又は随意に置換したアルキルであり； $R^{2\ 5\ c}$ は、 $H$ 又は随意に置換したアルキルであり； $R^{2\ 5\ d}$ は、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、又は $NH_2$ であり； $R^{2\ 6}$ はそれぞれ独立して、 $H$ 、ハロ、又は( $C_1-C_6$ )アルキルであり； $R^{2\ 7}$ はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、ハロ、( $C_1-C_6$ )アルキルであり、又は $R^{2\ 6}$ と $R^{2\ 7}$ はシクロアルキル環を形成するために結合され； $R^{2\ 8}$ は、 $H$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、又は( $C_1-C_6$ )アルキルであり； $R^{2\ 9}$ はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、ハロ、又は( $C_1-C_6$ )アルキルであり； $R^{3\ 0}$ はヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はアリールであり； $n\ 9$ は、1、2、又は3であり； $n\ 10$ は0、1、2、3、又は4であり； $R^5$ はアリール、ヘテロアリール、又は約1-22の炭素原子の直鎖又は分枝鎖のアルキル鎖であり、ここで、 $R^5$ は、直接、或いは $O$ 又は $NR^4$ により結合されるカルボニル炭素に結合することで、アミド、カルバメート、又は尿素結合をそれぞれ提供し；鎖内に又は鎖の末端に、随意に置換したアリール、随意に置換したヘテロアリール、又は随意に置換した

【 0 7 3 0 】

## 【化 4 7 2】



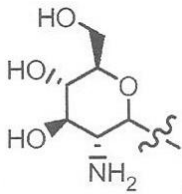
を随意に含み、式中、Zは単結合、O、S、NH、CH<sub>2</sub>、又はC≡Cであり；又はR<sup>5</sup>は、鎖内に少なくとも1つの-O-又は-N(R<sup>4</sup>)-を含む、約1-22の炭素原子の直鎖又は分枝鎖のアルキル鎖であり；

$R^2$  と  $R^3$  はそれぞれ独立して、ヒドロキシ、 $OR^{40}$ 、 $-C \equiv C-CH_2NH_2$ 、又は



【0731】

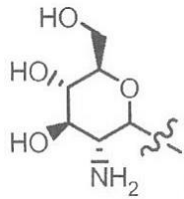
【化473】



であり、式中、少なくとも1つの $R^2$ と $R^3$ は $-C \equiv C-CH_2NH_2$ 、又は

【0732】

【化474】



であり；

$R^{40}$ はそれぞれ独立して、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、又は $-(C_1-C_6)$ アルキル- $NR^{41}R^{42}$ であり；

$R^{41}$ と $R^{42}$ はそれぞれ、水素、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-C(O)(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)N(R^{43})_2$ 、 $-SO_2N(R^{43})_2$ であり；又は $R^{41}$ 、 $R^{42}$ 、及びそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

$R^{43}$ はそれぞれ独立して、水素又は $(C_1-C_6)$ アルキルであり；又は2つの $R^{43}$ 、及びそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

$n1$ と $n2$ は独立して0又は1であり；

$n3$ と $n8$ は独立して1又は2であり；

$m$ はそれぞれ独立して0又は1であり；

$R^1$ は水素、又は1から3のJで随意に置換した $(C_1-C_6)$ アルキルであり；又は  
 $R^1$ は $E^1$ と共に環を形成し；

$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、及び $R^{4''}$ はそれぞれ独立して、各出現時に、水素、又は1から3のJで随意に置換した $(C_1-C_6)$ アルキルであり；

$R^6$ は、水素、又は1から3のJで随意に置換した $(C_1-C_6)$ アルキルであり；又は  
 $R^6$ は $R^{A4}$ と共に環を形成し；

$R^{A1}$ 、 $R^{A1'}$ 、 $R^{A2}$ 、 $R^{A2'}$ 、 $R^{A3}$ 、 $R^{A3'}$ 、 $R^{A4}$ 、 $R^{A4'}$ 、 $R^{A7}$ 、 $R^{A7'}$ 、 $R^{A8}$ 、 $R^{A8'}$ 、 $R^{A9}$ 、 $R^{A9'}$ 、 $R^{A10}$ 、及び $R^{A10'}$ はそれぞれ独立して、各出現時に、水素、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_3-C_7)$ シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、又は $(C_6-C_{10})$ アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1から3のJで随意に置換され；

$R^{A6}$ は、H、アミノ、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_3-C_7)$ シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、又は $(C_6-C_{10})$ アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1から3のJで随意に置換され；

Jはそれぞれ独立して、ハロゲン、 $R'$ 、 $OR'$ 、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}SR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}S(O)_2R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}S(O)_2N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}SO_3R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}OC(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}NH-C(O)R'$

10

20

30

40

50

、 $(\text{CH}_2)_{0-p}\text{N}(\text{R}')\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-p}\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-p}\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-p}\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、又は $(\text{CH}_2)_{0-p}\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}')_2$ であり、ここで、 $p$ は4であり；

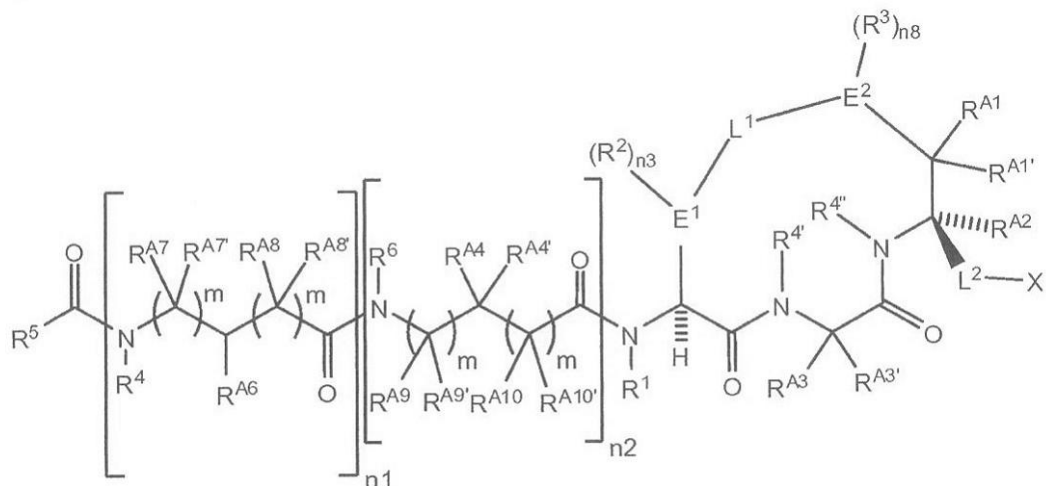
$\text{R}'$ はそれぞれ独立して、各出現時に、水素、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -アルキル、 $(\text{C}_2-\text{C}_7)$ -アルケニル、 $(\text{C}_2-\text{C}_7)$ -アルキニル、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ -シクロアルキル、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ -シクロアルケニル、アリール、又はヘテロアリールであり、ここで、任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、又はヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{アルキル})_2-$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3-\text{C}_8$ シクロアルキル、又は $\text{C}_1-\text{C}_6$ ヘテロアルキルから選択された置換基で随意に置換される。

【0733】

別の実施形態において、式(VIa)の構造を有する式(VI)の化合物がある：

【0734】

【化475】



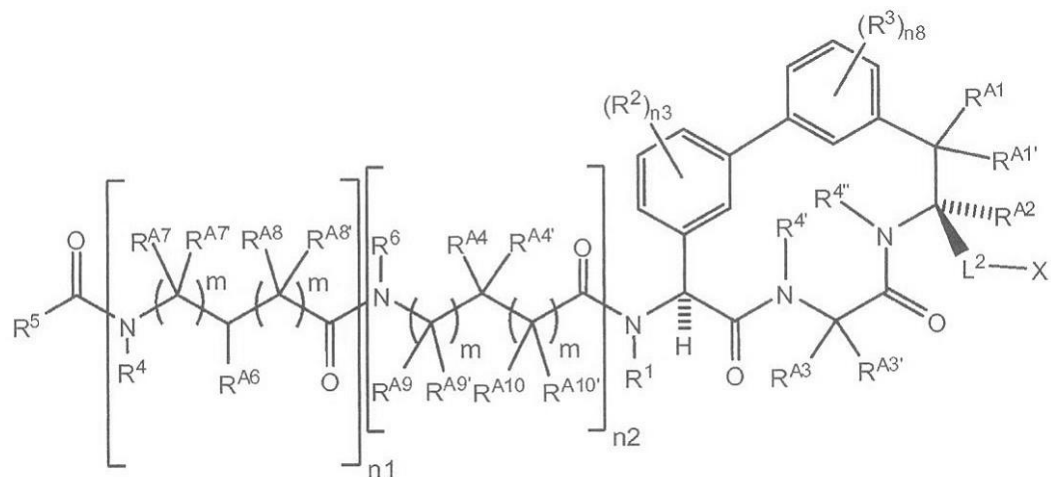
式(VIa).

【0735】

別の実施形態において、式(VIb)の構造を有する式(VI)の化合物がある：

【0736】

【化476】



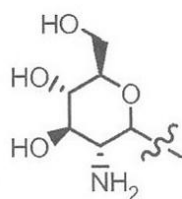
式(VIb).

【0737】

実施形態において、 $n_3$ が1であり $n_8$ が1である、式(VI)、(VIa)、又は(VIb)の化合物がある。幾つかの実施形態において、式(VI)、(VIa)、又は(VIb)の化合物があり、式中、 $n_3$ は1であり、 $n_8$ は1であり、 $R^2$ と $R^3$ はそれぞれ独立して、ヒドロキシ、 $OR^{40}$ 、 $-C\equiv C-CH_2NH_2$ 、又は

【0738】

【化477】

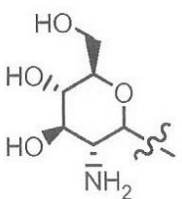


10

であり、式中、少なくとも1つの $R^2$ と $R^3$ は $-C\equiv C-CH_2NH_2$ 、又は

【0739】

【化478】

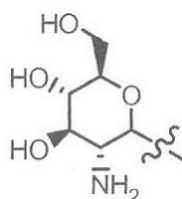


20

である。幾つかの実施形態において、式(VI)、(VIa)、又は(VIb)の化合物があり、式中、 $n_3$ は1であり、 $n_8$ は1であり、 $R^2$ は

【0740】

【化479】

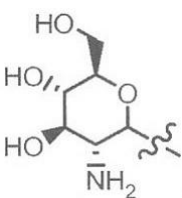


30

であり、 $R^3$ はヒドロキシである。幾つか実施形態において、式(VI)、(VIa)、又は(VIb)の化合物があり、式中、 $n_3$ は1であり、 $n_8$ は1であり、 $R^2$ は

【0741】

【化480】

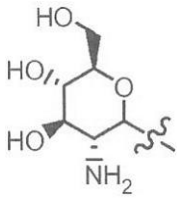


40

であり、 $R^3$ は $-OR^{40}$ である。幾つか実施形態において、式(VI)、(VIa)、又は(VIb)の化合物があり、式中、 $n_3$ は1であり、 $n_8$ は1であり、 $R^2$ は

【0742】

【化 4 8 1】

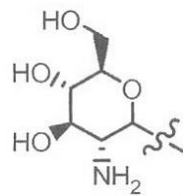


であり、 $R^3$  は  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  は  $-(C_1-C_6)$  アルキル- $NR^{41}R^{42}$  である。幾つか実施形態において、式 (VI)、(VIa)、又は (VIb) の化合物があり、式中、 $n_3$  は 1 であり、 $n_8$  は 1 であり、 $R^2$  は

10

【0 7 4 3】

【化 4 8 2】

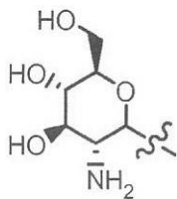


であり、 $R^3$  は  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  は  $-(C_1-C_6)$  アルキル- $NH_2$  である。幾つかの実施形態の実施形態において、式 (VI)、(VIa)、又は (VIb) の化合物があり、 $n_3$  は 1 であり、 $n_8$  は 1 であり、 $R^2$  はヒドロキシであり、 $R^3$  は  $-OR^{40}$  であり、 $R^{40}$  は  $-(C_1-C_6)$  アルキル- $NR^{41}R^{42}$  であり、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$ 、及びそれらが結合される窒素原子はヘテロシクロアルキル環を形成する。幾つかの実施形態において、式 (VI)、(VIa)、又は (VIb) の化合物があり、式中、 $n_3$  は 1 であり、 $n_8$  は 1 であり、 $R^2$  はヒドロキシであり、 $R^3$  は

20

【0 7 4 4】

【化 4 8 3】

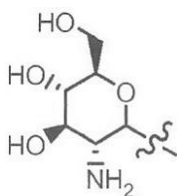


30

である。幾つかの実施形態において、式 (VI)、(VIa)、又は (VIb) の化合物があり、式中、 $n_3$  は 1 であり、 $n_8$  は 1 であり、 $R^2$  は

【0 7 4 5】

【化 4 8 4】

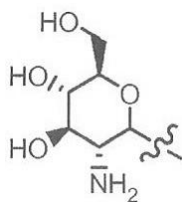


40

であり、 $R^3$  は

【0 7 4 6】

【化 4 8 5】



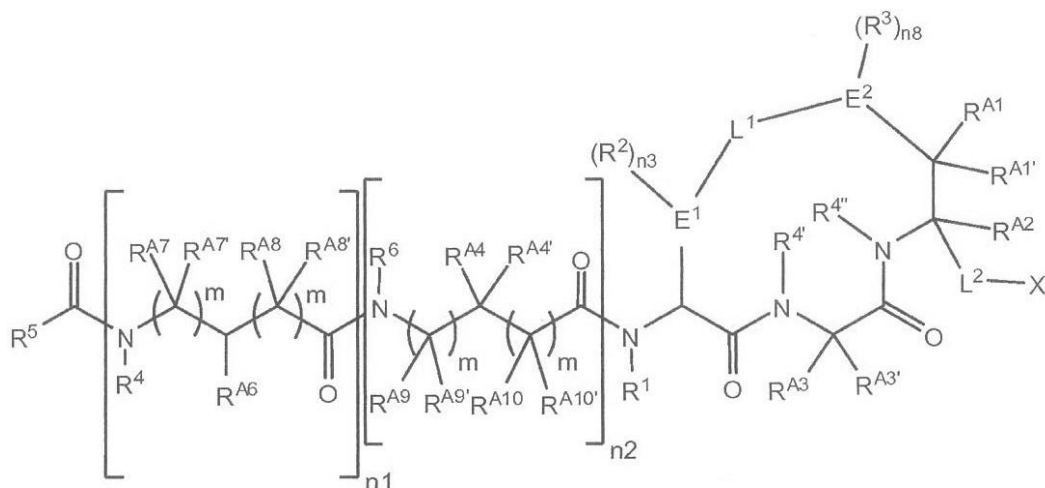
である。

【0 7 4 7】

本明細書に記載される別の態様において、以下の式の式 (VII) の化合物、又はその  
薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いはプロドラッグがあり：

【0 7 4 8】

【化 4 8 6】



式 (VII);

式中：

$E^1$  は、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_2 - C_7)$  アルケニル、 $(C_2 - C_7)$  アルキニル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はアリールであり；

$E^2$  は、 $(C_2 - C_7)$  アルケニル、 $(C_2 - C_7)$  アルキニル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はアリールであり；

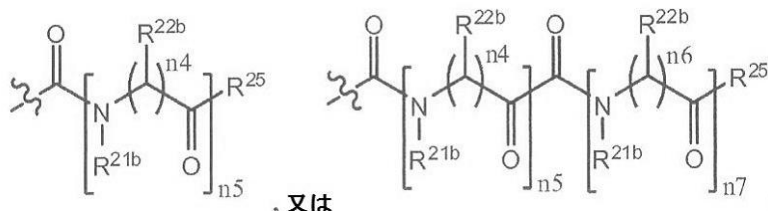
$L^1$  は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2NR^4-$ 、 $-NR^4CH_2-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^4-$ 、又は、OH、CN、 $NO_2$ 、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$  アルキルで随意に置換した  $(C_1 - C_4)$  アルキレンであり；

$L^2$  は単結合、又は随意に置換した  $(C_1 - C_6)$  アルキレンであり；

Xは、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $NHS(O)_2CF_3$ 、 $-N(R^4)CH(R^2)CH(R^2)CN$ 、 $-NHCH(R^2)CH(R^2)C(O)CH_3$ 、 $-NHN(R^2)C(O)CH_3$ 、 $-NHCH(R^2)CH=CHS(O)_2CH_3$ 、 $-NHCH(R^2)CH=CHS(O)_2NH_2$ 、

【0 7 4 9】

【化 4 8 7】

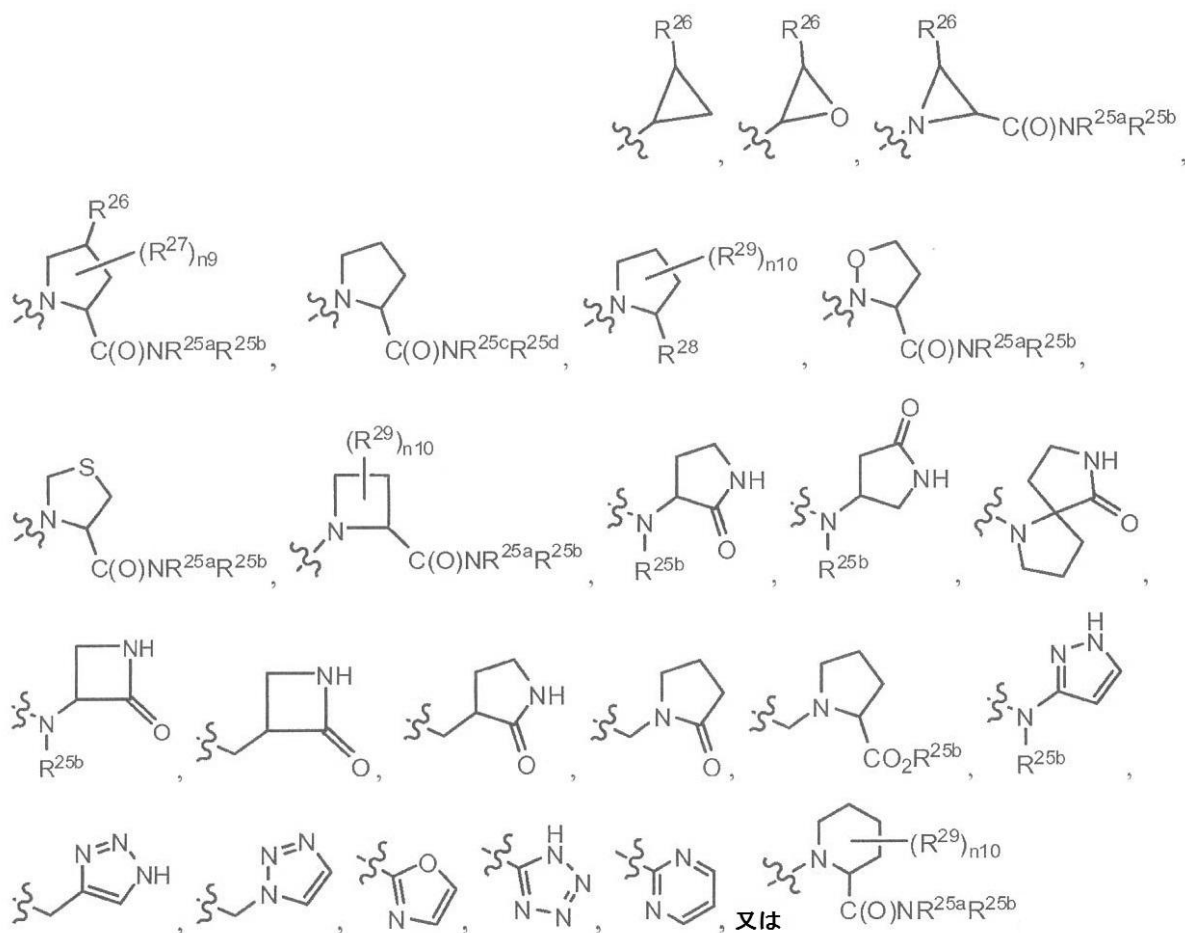


であり；

式中、 $n_4$ 、 $n_5$ 、及び $n_6$ はそれぞれ独立して、1、2、又は3であり； $n_7$ は0、1、又は2であり； $R^{21b}$ と $R^{22b}$ は独立して、各出現時に、水素、ヒドロキシ、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_3-C_7)$ シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、又は $(C_6-C_{10})$ アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1から3のJで随意に置換され； $R^{24}$ は、H又は $(C_1-C_6)$ アルキルであり； $R^{25}$ は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2OR^{25b}$ 、 $-CH_2R^{30}$ 、 $-C(R^{26})_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SO_2N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2N(R^{25b})SO_2(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-CH_2PO_3H$ 、 $-CH_2P(O)(OH)OCH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)R^{30}$ 、 $-CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CF_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(R^{25b})_2$ 、 $-CH_2CH_2C(O)N(H)CH(R^{26})CO_2R^{25b}$ 、 $-CH_2N(H)CH(R^{26})C(O)N(H)R^{25b}$ 、 $-CH_2CH_2R^{30}$ 、 $-N(H)CH_2(R^{30})$ 、 $-CH=CHR^{30}$ 、 $-CH=CHSO_2R^{25b}$ 、

【0750】

【化 4 8 8】

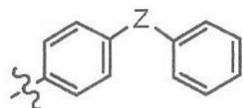


であり、ここで、 $R^{25a}$ は、H、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $NH_2$ 、 $SO_2(C_1-C_6)$

アルキル、又は随意に置換したアルキルであり； $R^{25b}$ はそれぞれ独立して、H、又は随意に置換したアルキルであり； $R^{25c}$ は、H又は随意に置換したアルキルであり； $R^{25d}$ は、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、又は $NH_2$ であり； $R^{26}$ はそれぞれ独立して、H、ハロ、又は $(C_1-C_6)$ アルキルであり； $R^{27}$ はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、ハロ、 $(C_1-C_6)$ アルキルであり、又は $R^{26}$ と $R^{27}$ はシクロアルキル環を形成するために結合され； $R^{28}$ は、H、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、又は $(C_1-C_6)$ アルキルであり； $R^{29}$ はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、ハロ、又は $(C_1-C_6)$ アルキルであり； $R^{30}$ はヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はアリールであり； $n_9$ は、1、2、又は3であり； $n_{10}$ は0、1、2、3、又は4であり； $R^5$ は

【0751】

【化489】



であり、式中、Zは $-C=C-$ 又はフェニルであり；

$R^2$ と $R^3$ はそれぞれ独立して、ヒドロキシ、ニトロ、ハロ、シアノ、グリコシルオキシ、アミノ、 $(C_1-C_4)$ アルキル、 $OR^{40}$ 、又は、式(I)の化合物を提供するために生理学的条件下で切断可能な基であり、式中、 $R^2$ 又は $R^3$ はそれぞれヒドロキシであり、ここで、任意の炭素原子はJで随意に置換され；

$R^{40}$ はそれぞれ独立して、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、又は $-(C_1-C_6)$ アルキル- $NR^{41}R^{42}$ であり；

$R^{41}$ と $R^{42}$ はそれぞれ、水素、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-C(O)(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)N(R^{43})_2$ 、 $-SO_2N(R^{43})_2$ であり；又は $R^{41}$ 、 $R^{42}$ 、及びそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

$R^{43}$ はそれぞれ独立して、水素又は $(C_1-C_6)$ アルキルであり；又は2つの $R^{43}$ 、及びそれらが結合される窒素原子は、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

$n_1$ と $n_2$ は独立して0又は1であり；

$n_3$ と $n_8$ は独立して0、1、又は2であり；

$m$ はそれぞれ独立して0又は1であり；

$R^1$ は水素、又は1から3のJで随意に置換した $(C_1-C_6)$ アルキルであり；又は $R^1$ は $E^1$ と共に環を形成し；

$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、及び $R^{4''}$ はそれぞれ独立して、各出現時に、水素、又は1から3のJで随意に置換した $(C_1-C_6)$ アルキルであり；

$R^6$ は、水素、又は1から3のJで随意に置換した $(C_1-C_6)$ アルキルであり；又は $R^6$ は $R^{A4}$ と共に環を形成し；

$R^{A1}$ 、 $R^{A1'}$ 、 $R^{A2}$ 、 $R^{A2'}$ 、 $R^{A3}$ 、 $R^{A3'}$ 、 $R^{A4}$ 、 $R^{A4'}$ 、 $R^{A7}$ 、 $R^{A7'}$ 、 $R^{A8}$ 、 $R^{A8'}$ 、 $R^{A9}$ 、 $R^{A9'}$ 、 $R^{A10}$ 、及び $R^{A10'}$ はそれぞれ独立して、各出現時に、水素、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_3-C_7)$ シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、又は $(C_6-C_{10})$ アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1から3のJで随意に置換され；

$R^{A6}$ は、H、アミノ、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_3-C_7)$ シクロアルキル、5から7員のヘテロアリール、5から7員のヘテロシクリル、又は $(C_6-C_{10})$ アリールであり、ここで、任意のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1から3のJで随意に置換され；

Jはそれぞれ独立して、ハロゲン、 $R'$ 、 $OR'$ 、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}SR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}S(O)_2R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}S(O)_2N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}SO_3R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}C(O)N(R'$

10

20

30

40

50

$)_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}OC(O)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-p}NH-C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')SO_2R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)OR'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)N(R')_2$ 、又は $(CH_2)_{0-p}C(=NH)N(R')_2$ であり、ここで、 $p$ は4であり；

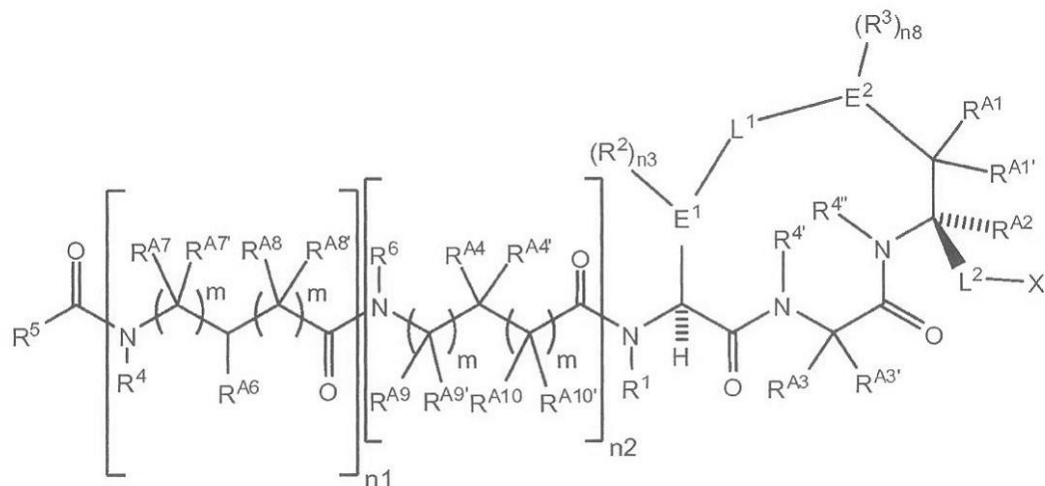
$R'$ はそれぞれ独立して、各出現時に、水素、 $(C_1-C_6)$ -アルキル、 $(C_2-C_7)$ -アルケニル、 $(C_2-C_7)$ -アルキニル、 $(C_3-C_{10})$ -シクロアルキル、 $(C_3-C_{10})$ -シクロアルケニル、アリール、又はヘテロアリールであり、ここで、任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、又はヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N((C_1-C_4)アルキル)_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)アルキル$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_3-C_8$ シクロアルキル、又は $C_1-C_6$ ヘテロアルキルから選択された置換基で随意に置換される。

【0752】

別の実施形態において、式(VIIa)の構造を有する式(VII)の化合物がある：

【0753】

【化490】



式(VIIa).

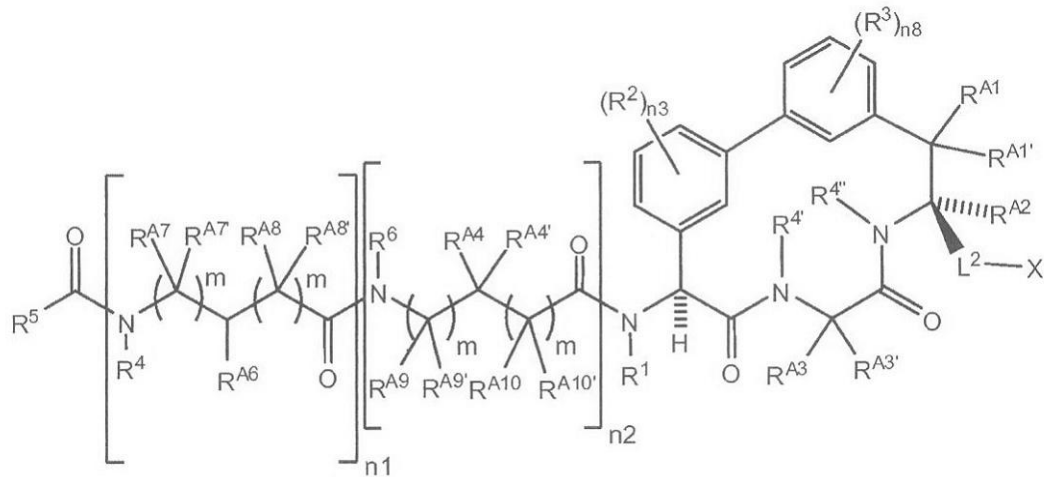
【0754】

別の実施形態において、式(VIIb)の構造を有する式(VII)の化合物がある：

【0755】



【化 4 9 1】



10

式 (VIIb).

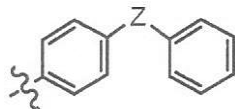
【0 7 5 6】

幾つかの実施形態において、式 (V I I)、(V I I a)、又は (V I I b) の化合物があり、式中、 $R^5$  は

【0 7 5 7】

20

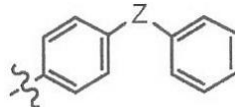
【化 4 9 2】



であり、Zは $-C=C-$ である。幾つかの実施形態において、式 (V I I)、(V I I a)、又は (V I I b) の化合物があり、式中、 $R^5$  は

【0 7 5 8】

【化 4 9 3】



であり、Zはフェニルである。

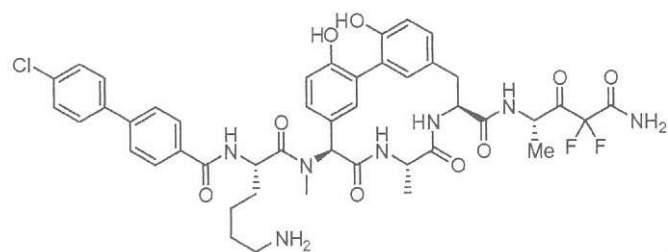
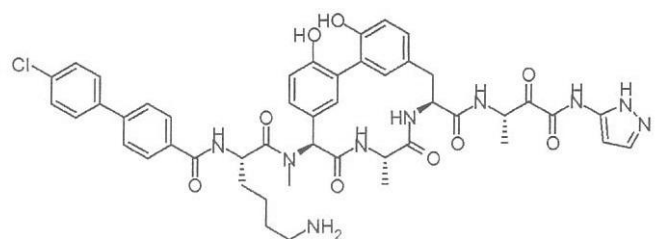
【0 7 5 9】

幾つかの実施形態において、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)、(I I I)、(I V)、(I V a)、(I V b)、(I V c)、(I V d)、(V)、(V a)、(V b)、(V I)、(V I a)、(V I b)、(V I I)、(V I I a)、又は (V I I b) の化合物は、以下の構造を有する：

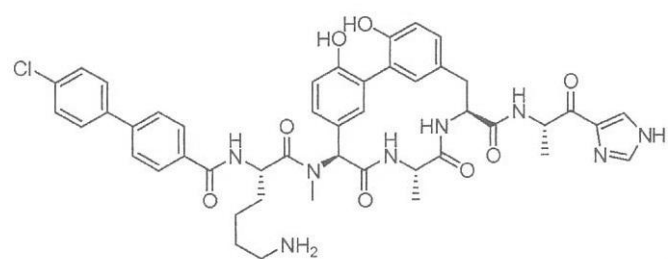
【0 7 6 0】

30

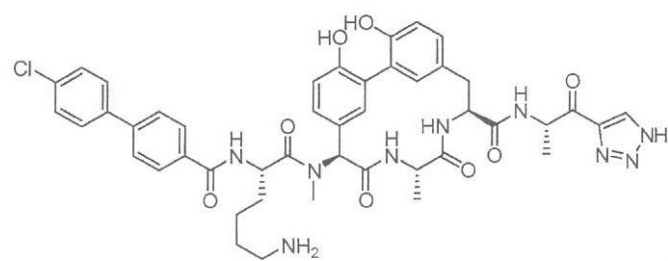
【化 4 9 4】



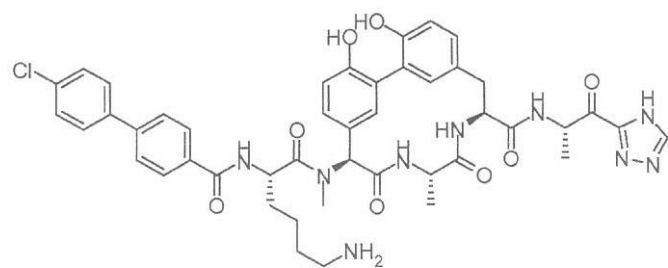
10



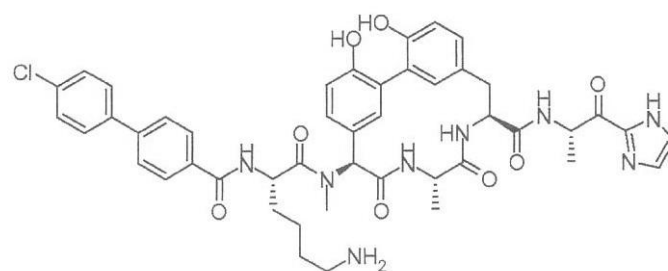
20



30

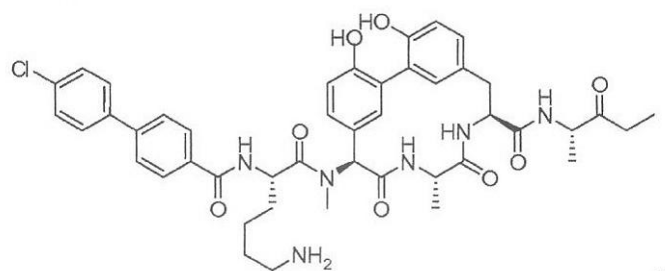


40

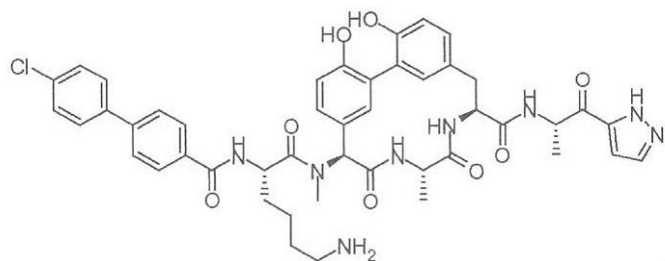


【 0 7 6 1】

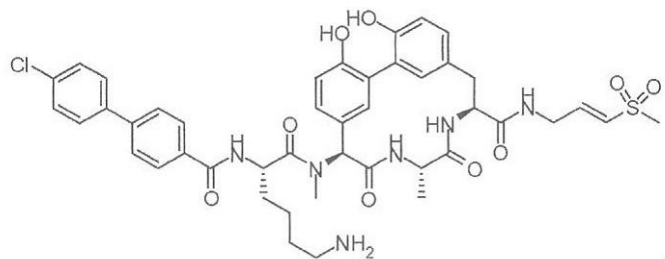
【化 4 9 5】



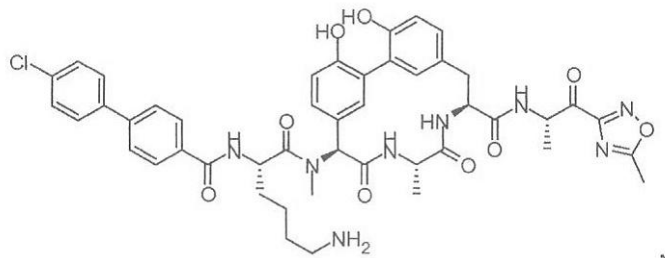
10



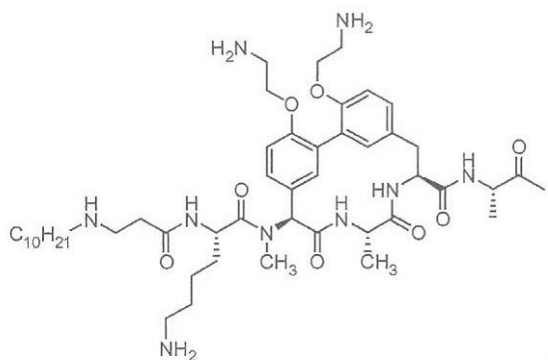
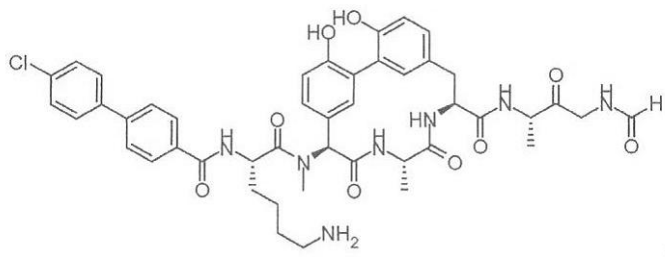
20



30

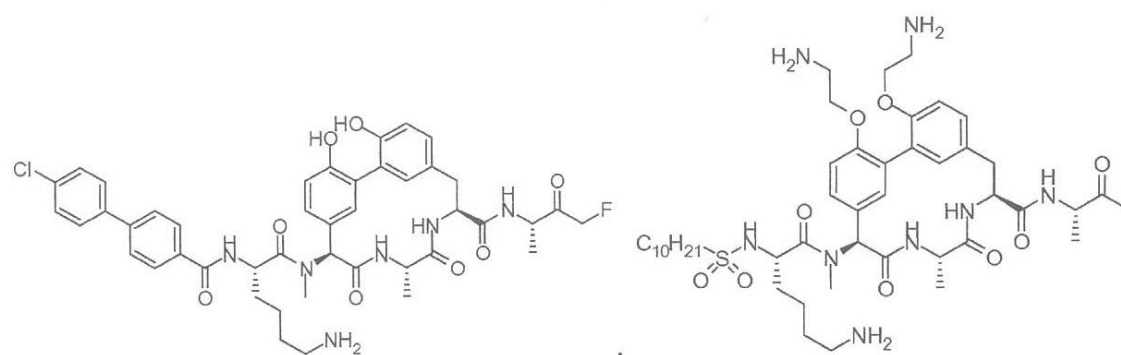
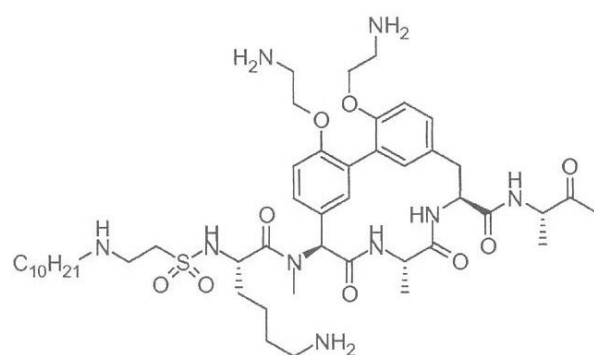
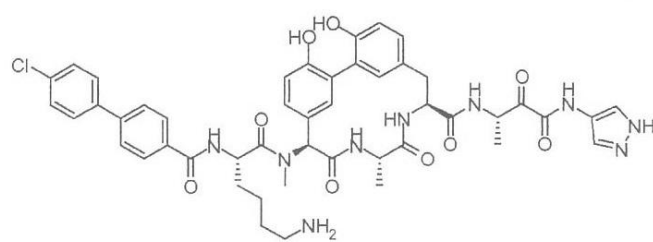
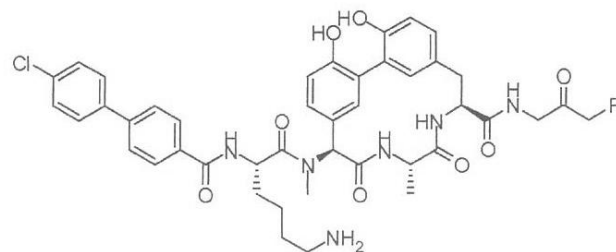
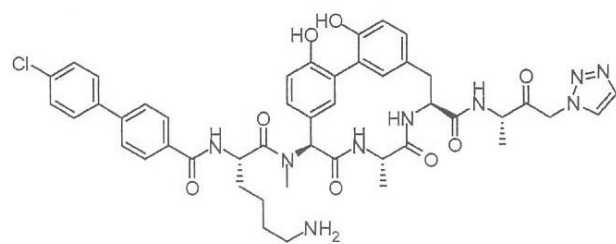


40



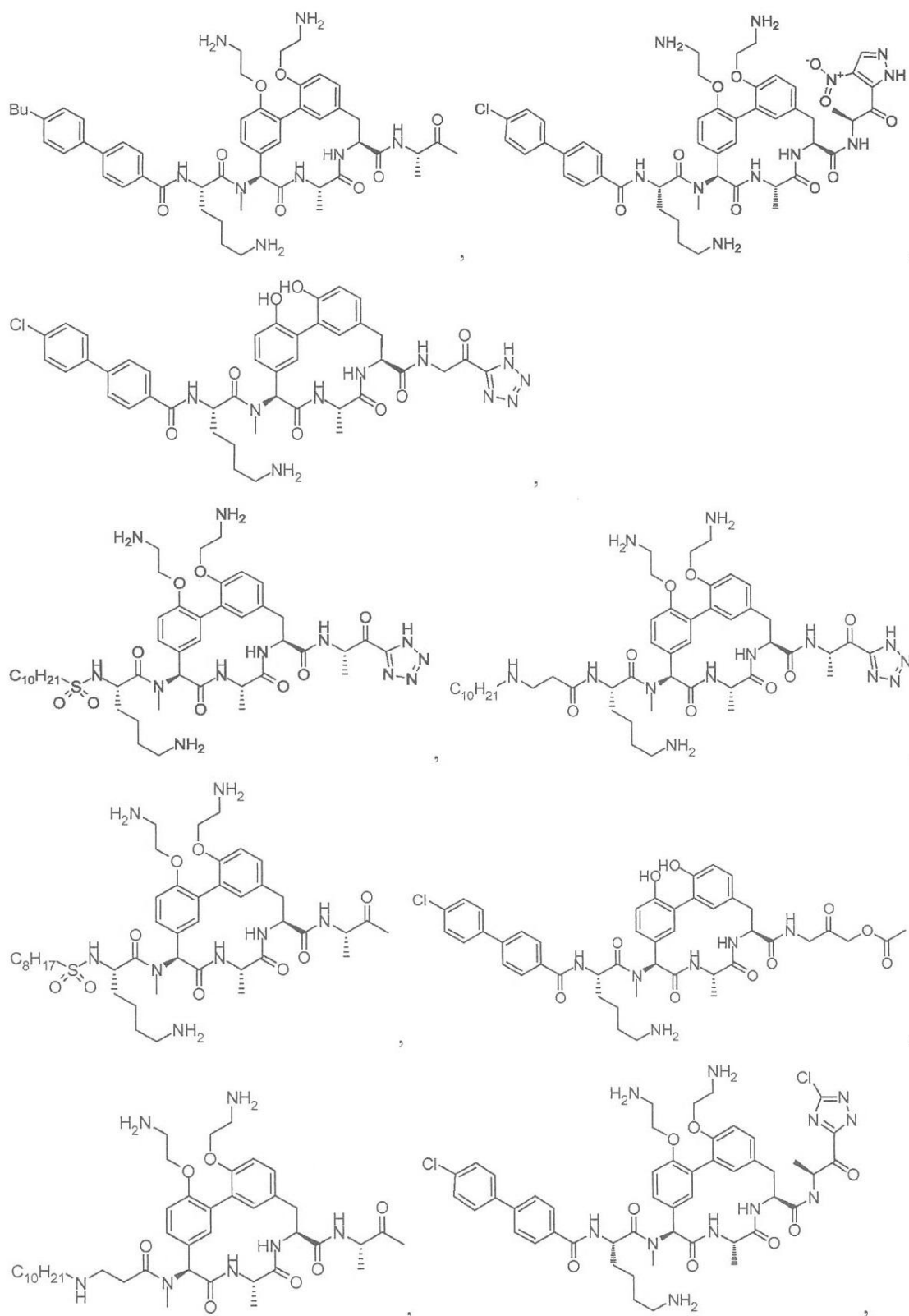
【 0 7 6 2 】

【化 4 9 6】



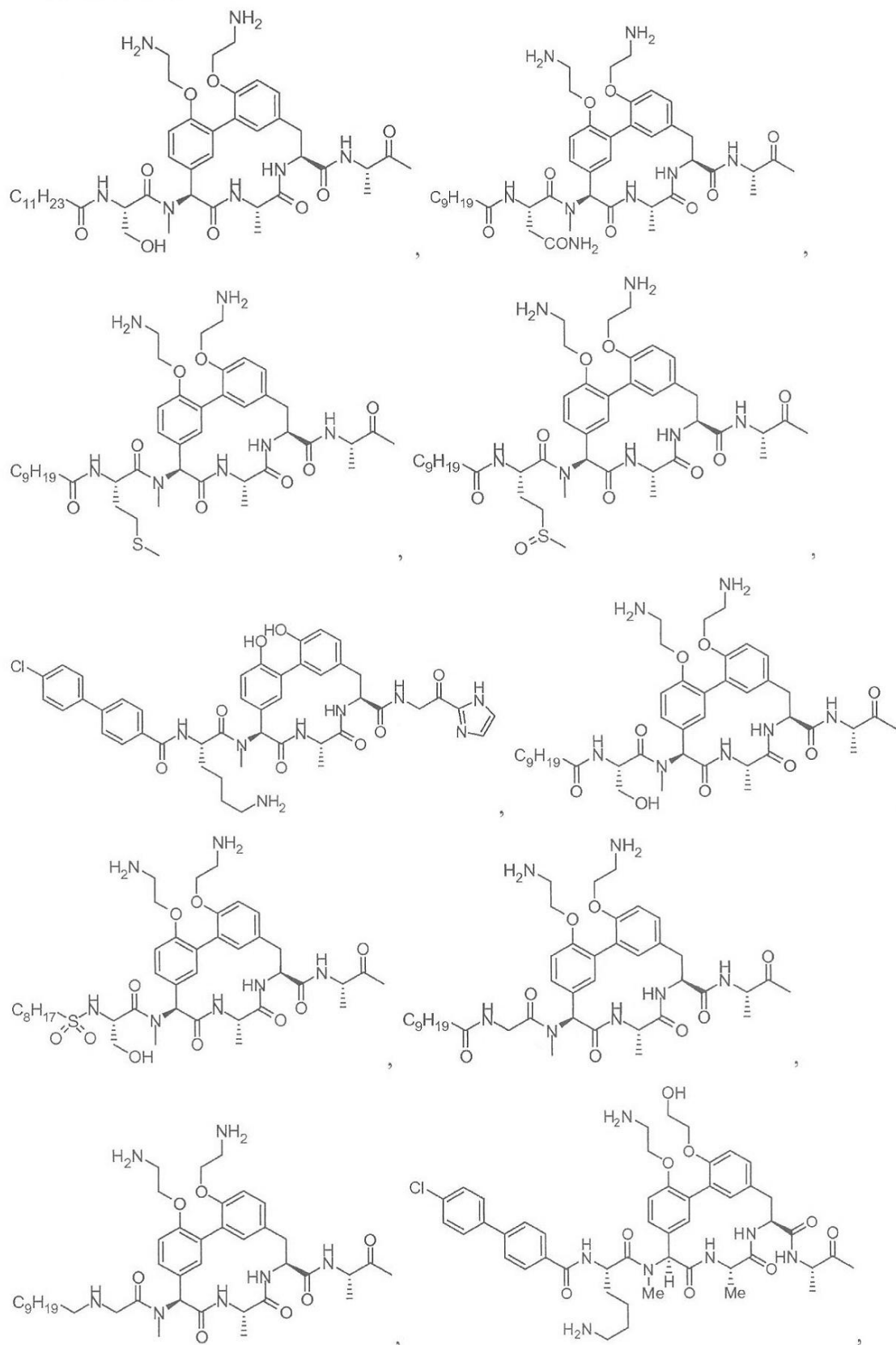
【 0 7 6 3】

【化 4 9 7】



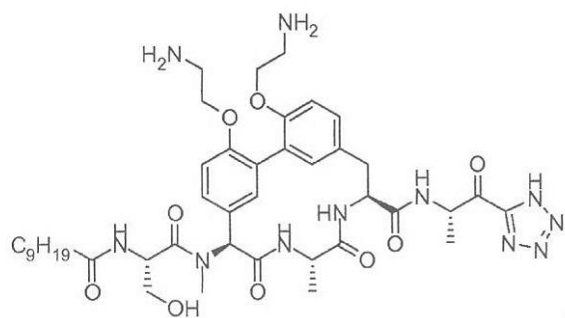
【 0 7 6 4】

【化 4 9 8】

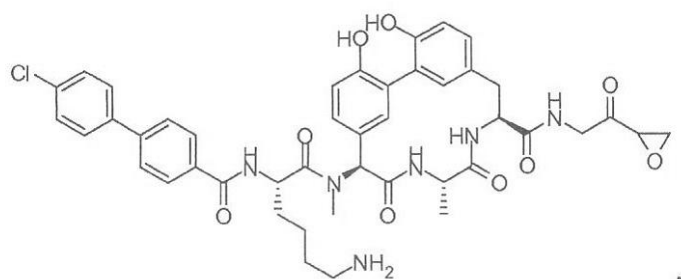


【 0 7 6 5】

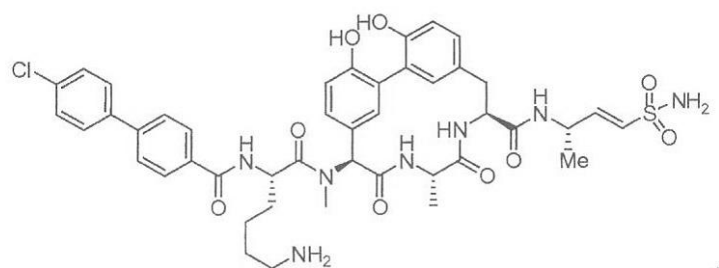
【化 4 9 9】



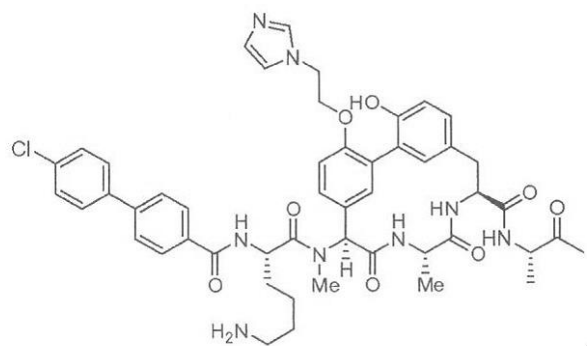
10



20



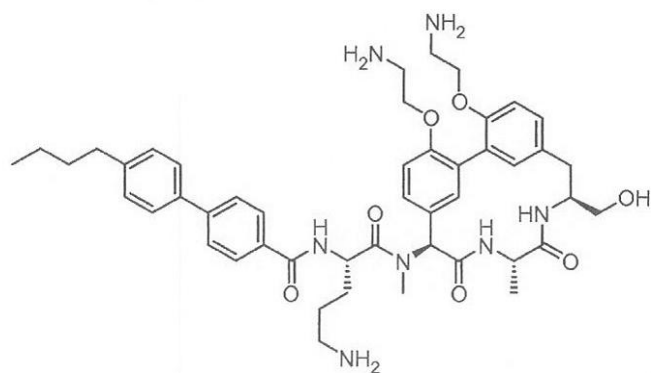
30



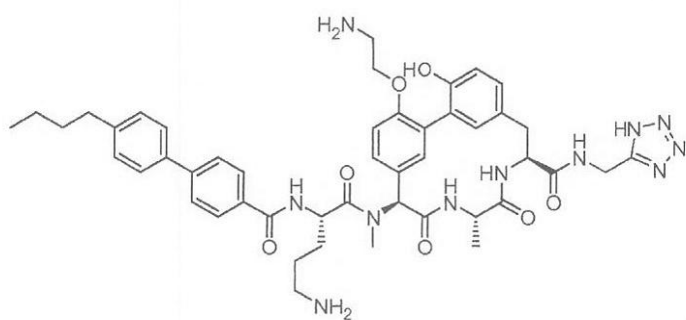
40

【 0 7 6 6】

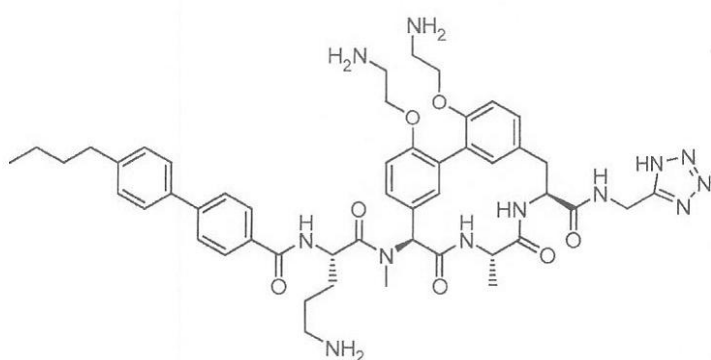
【化 5 0 0】



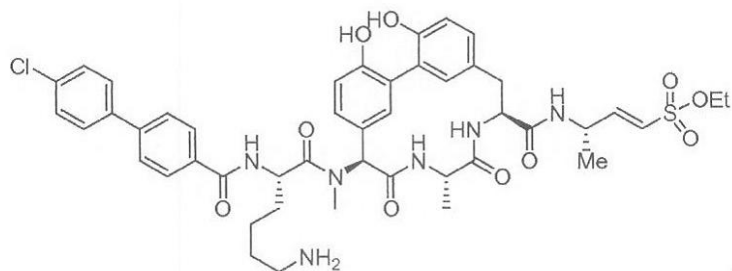
10



20



30

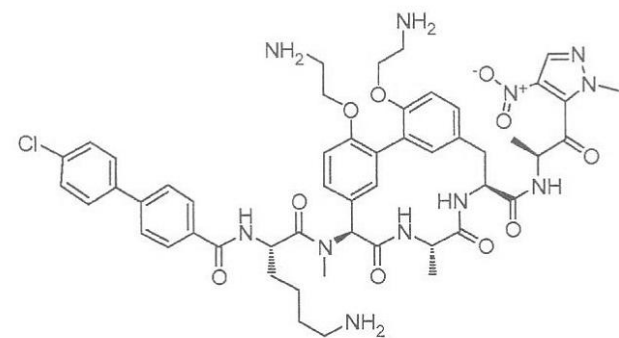
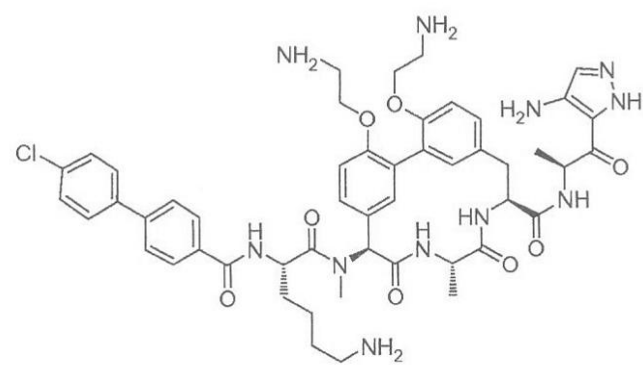
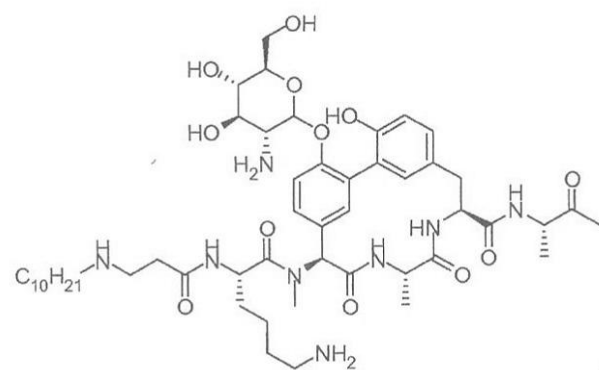
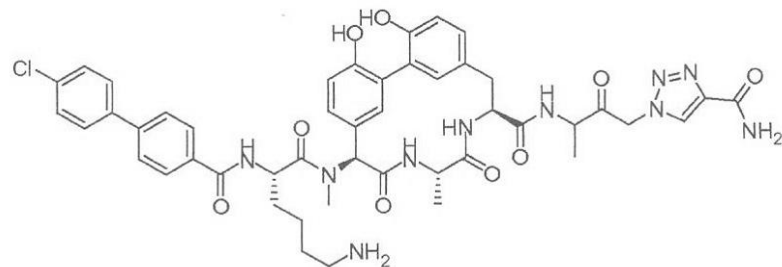
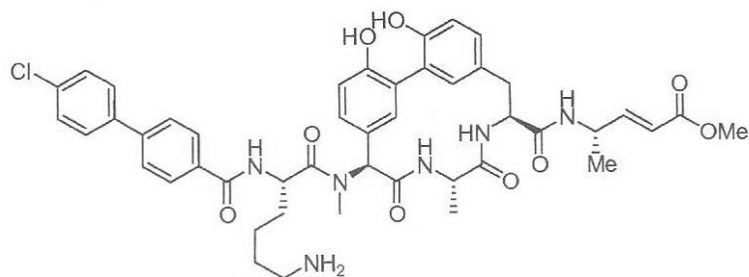


40

【 0 7 6 7】

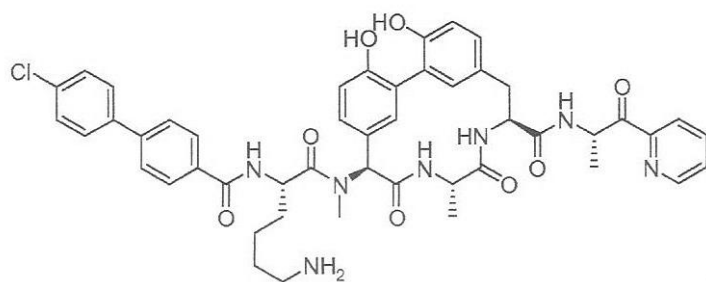


【化 5 0 1】

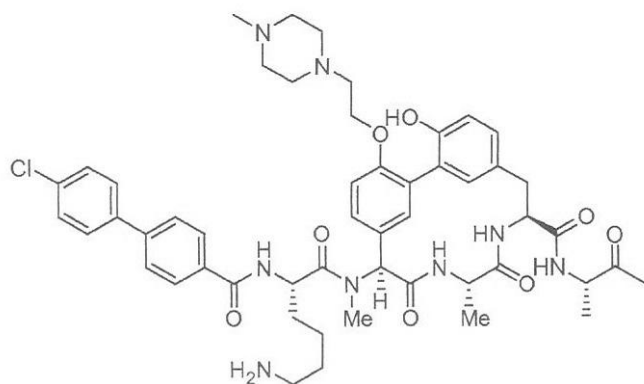


【 0 7 6 8】

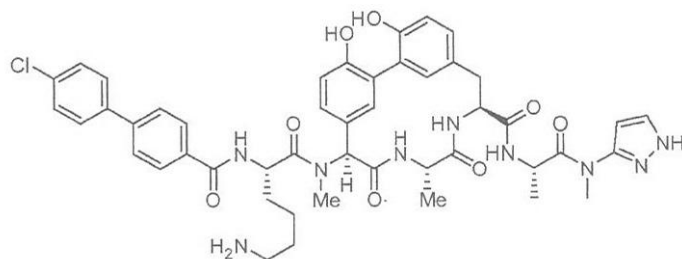
【化 5 0 2】



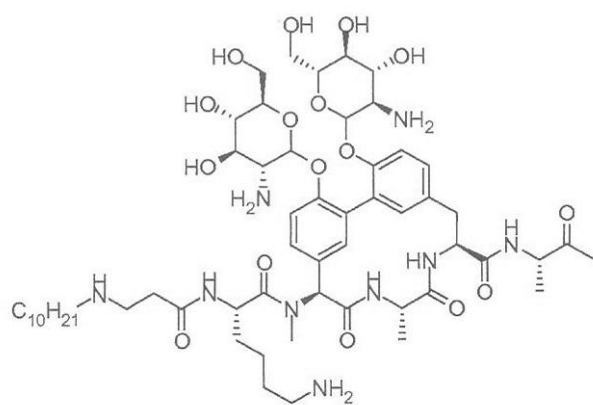
10



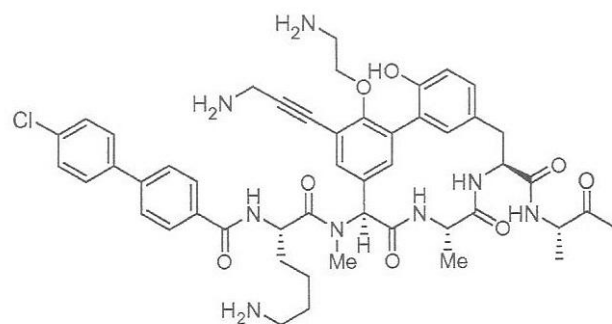
20



30

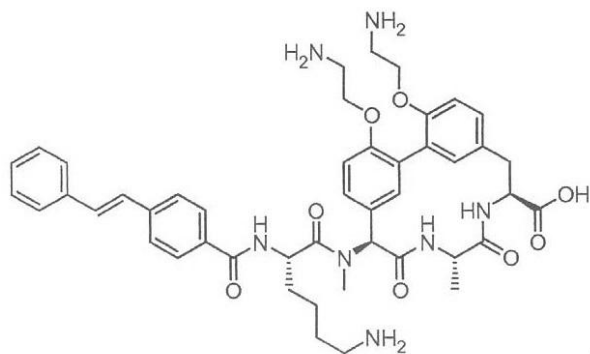


40

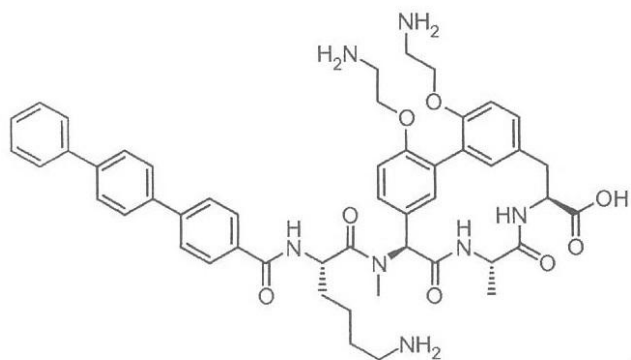


【 0 7 6 9】

【化 5 0 3】

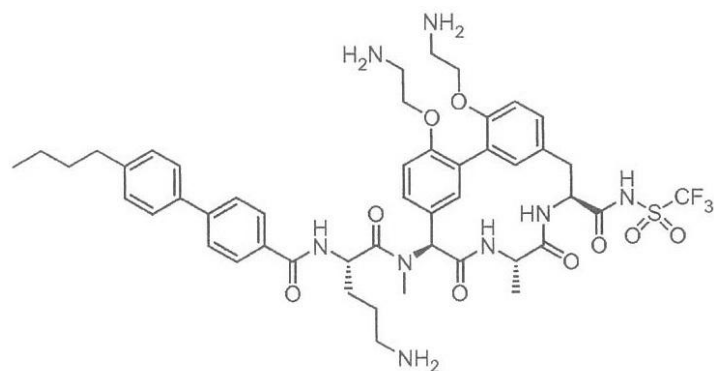


10



20

, 又は



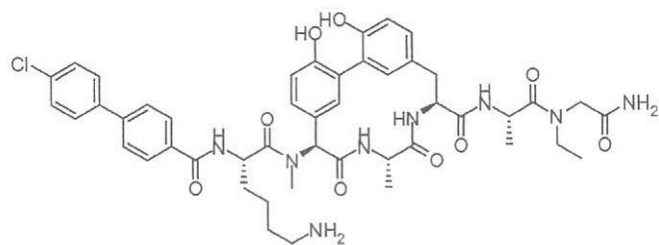
30

【 0 7 7 0】

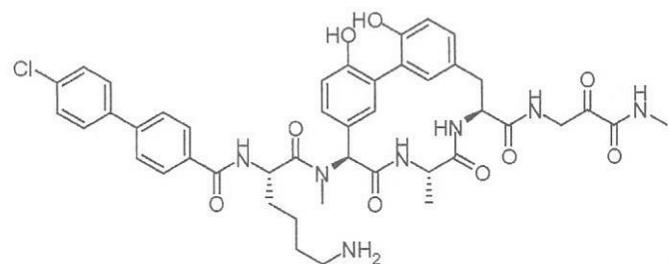
別の態様において、以下の構造を持つ化合物がある：

【 0 7 7 1】

【化 5 0 4】



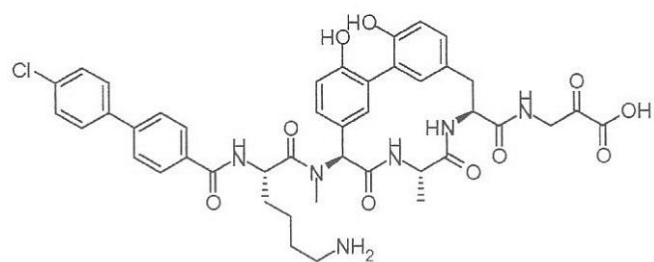
40



50

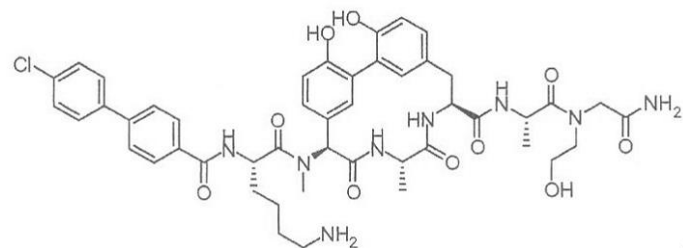
【0772】

【化505】



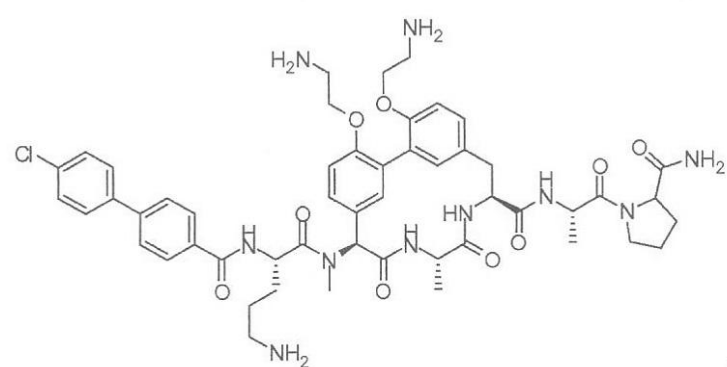
,

10



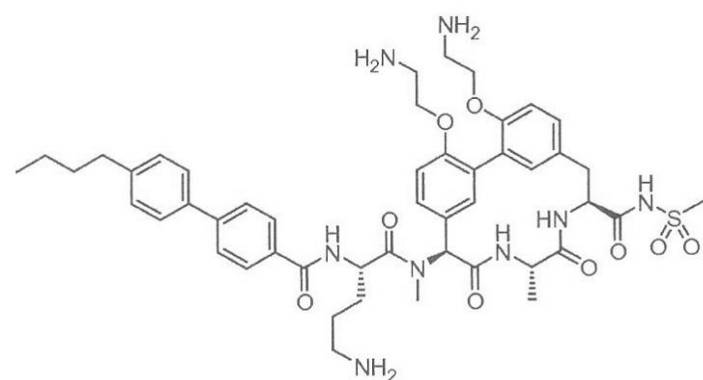
,

20



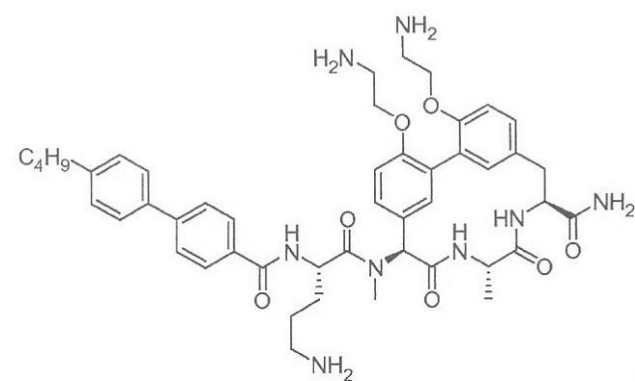
,

30



,

40



,

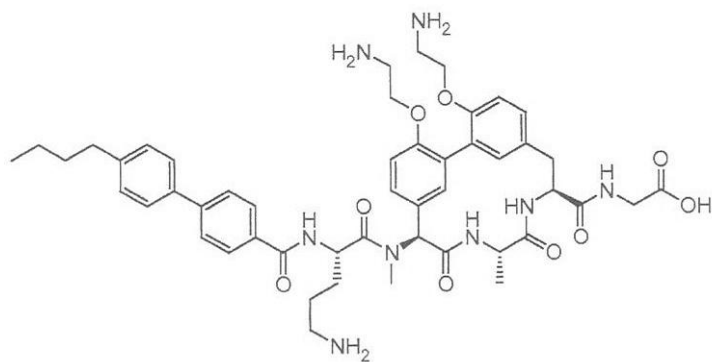
【0773】

【化 5 0 6】



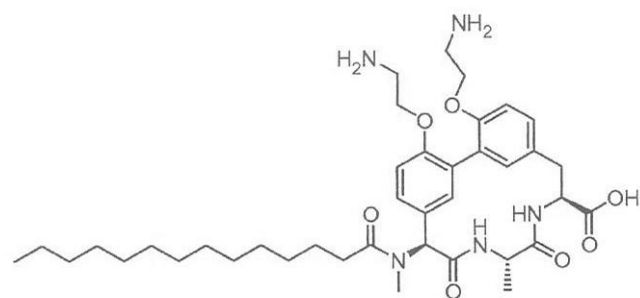
,

10



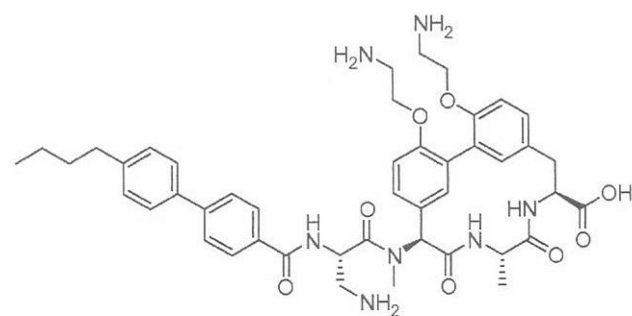
,

20



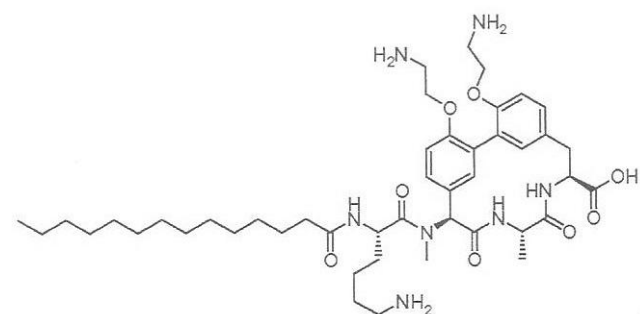
,

30



,

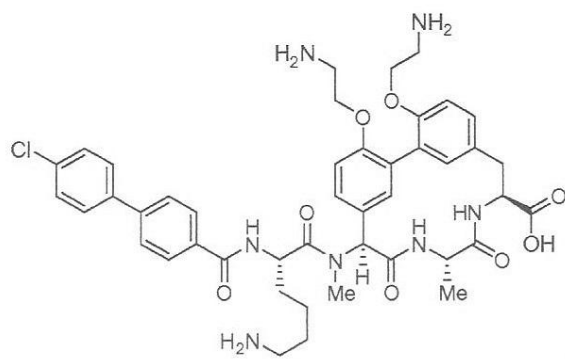
40



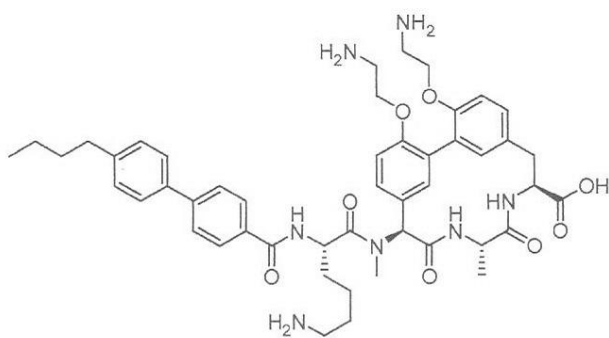
,

【 0 7 7 4】

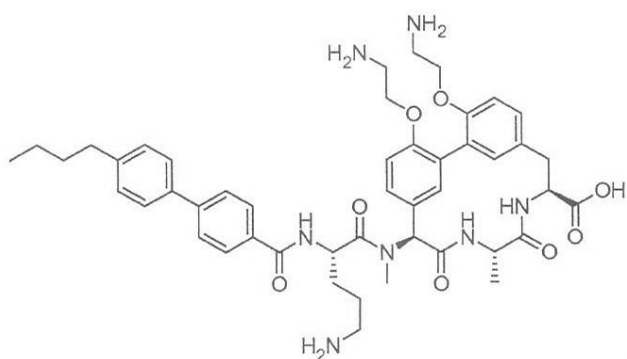
【化 5 0 7】



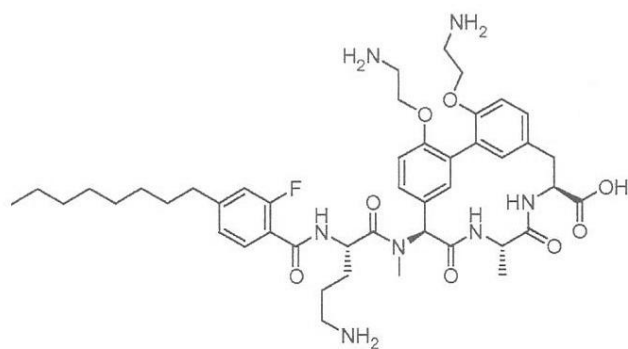
10



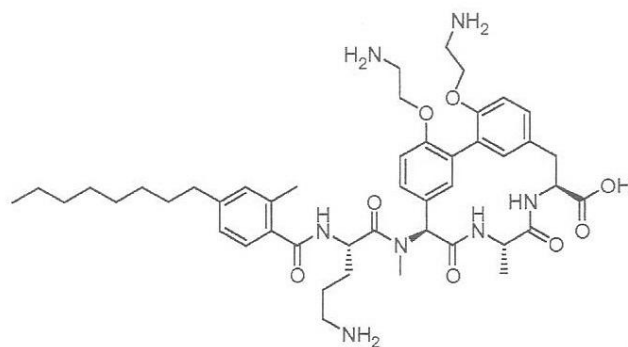
20



30



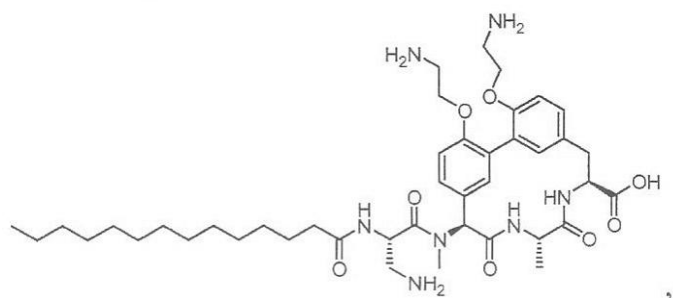
40



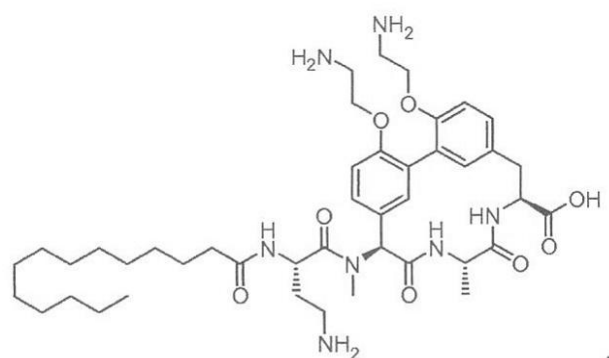
【 0 7 7 5】

50

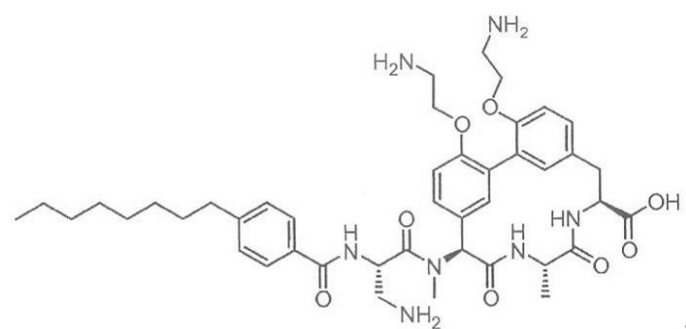
【化 5 0 8】



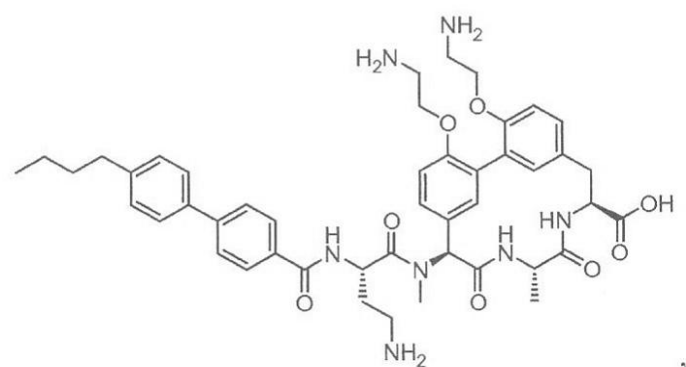
10



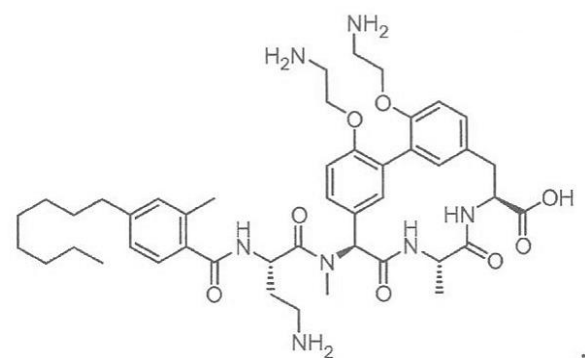
20



30

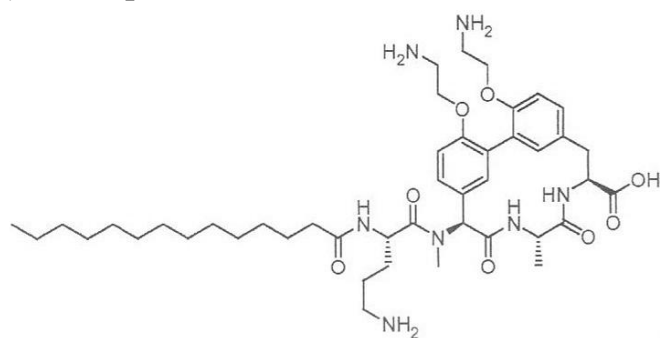


40



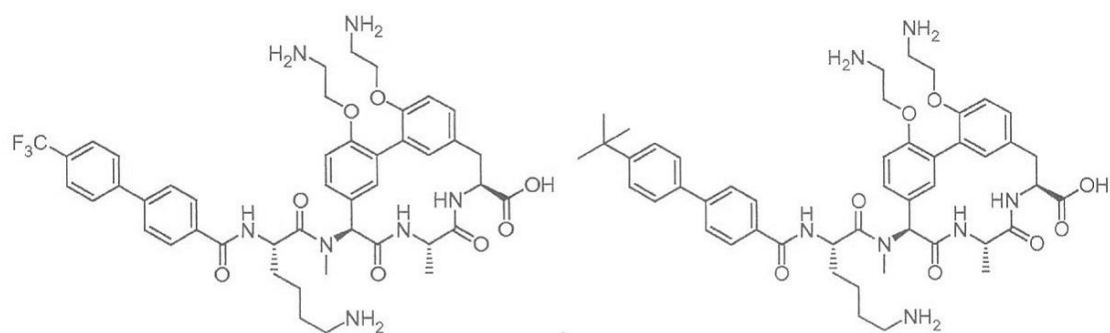
【 0 7 7 6】

【化 5 0 9】



,

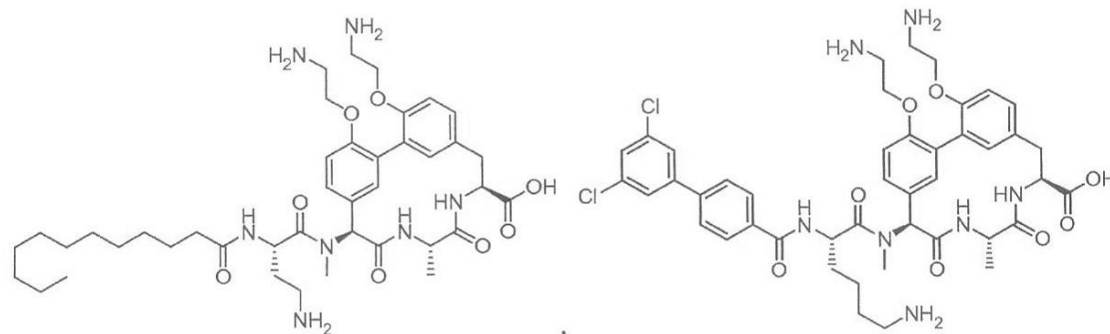
10



,

,

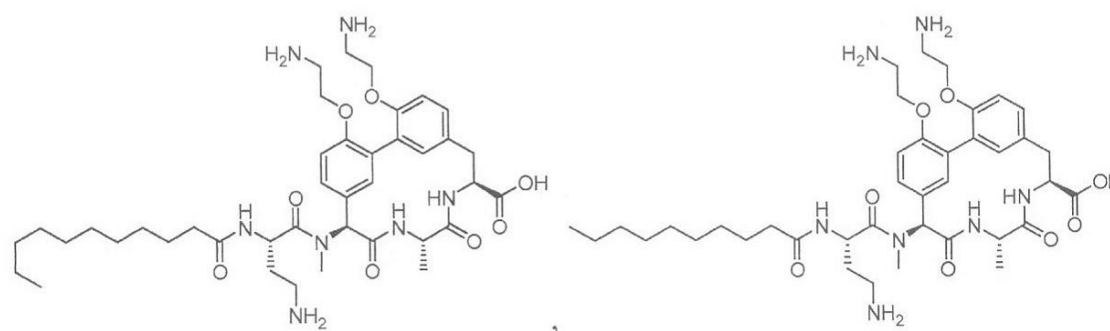
20



,

,

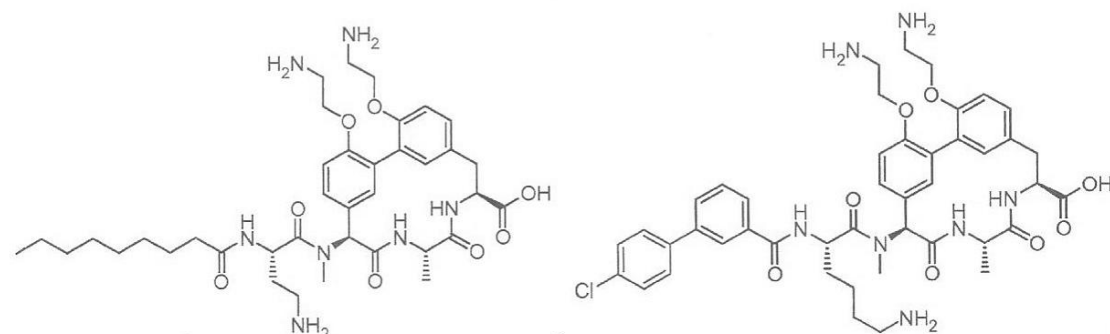
30



,

,

40



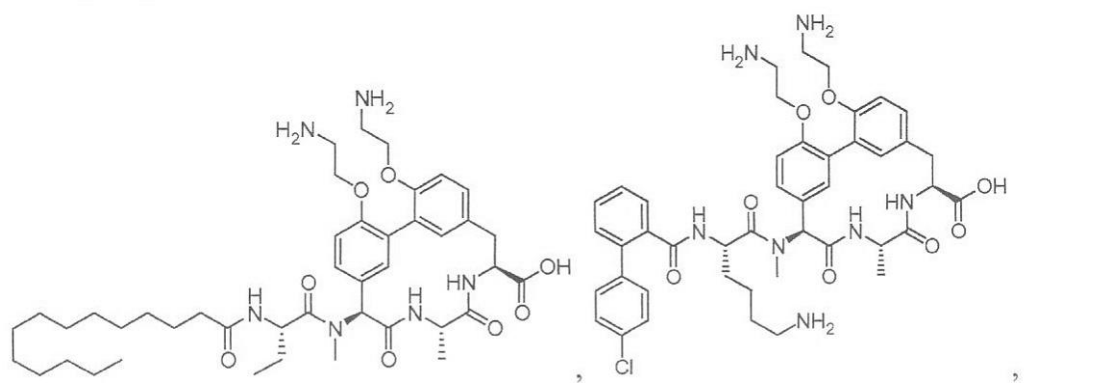
,

,

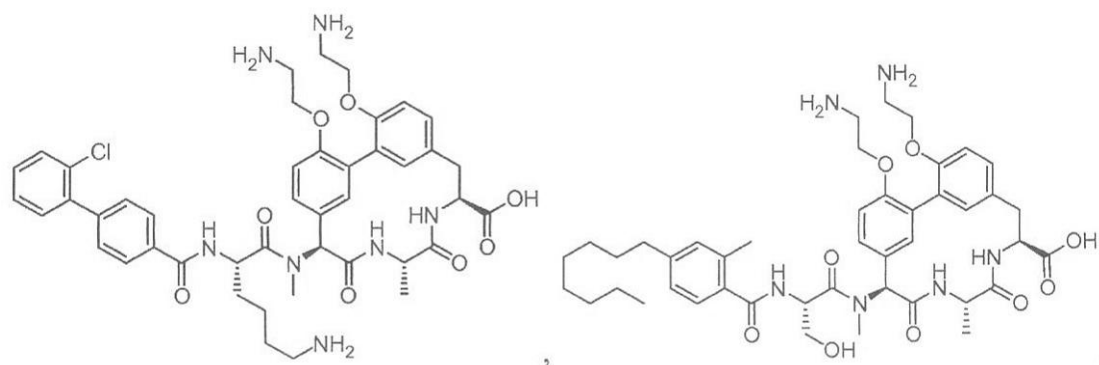
【 0 7 7 7】



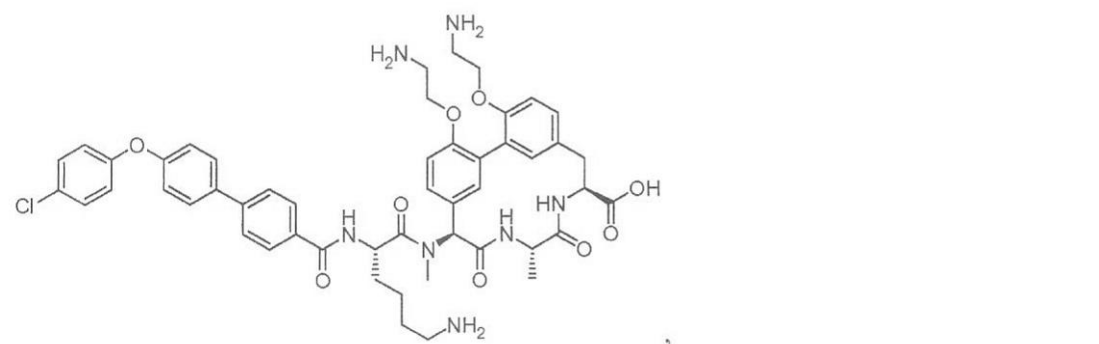
【化 5 1 0】



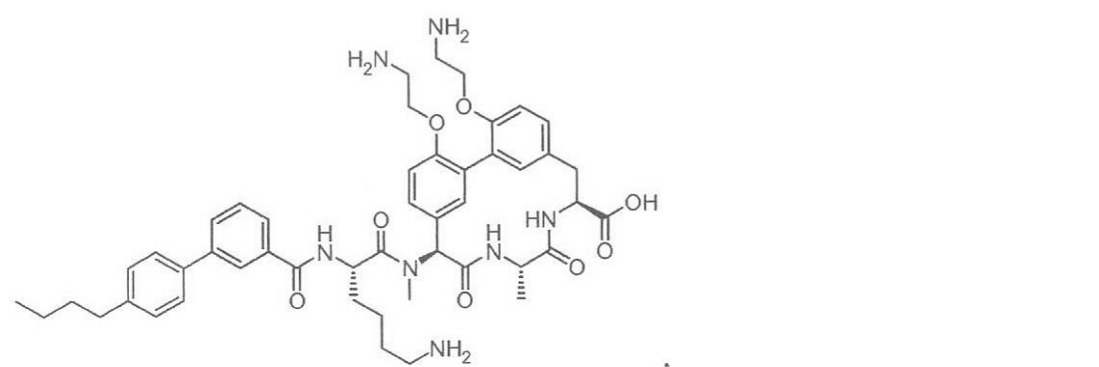
10



20



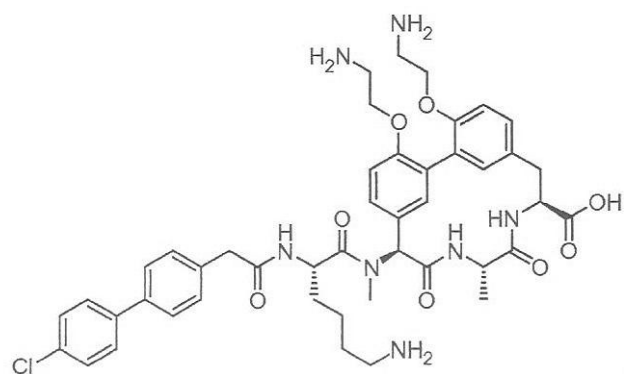
30



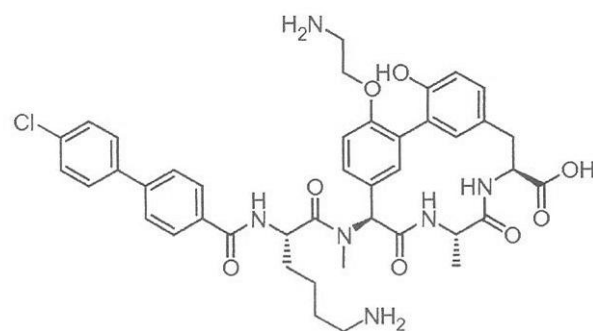
40

【 0 7 7 8】

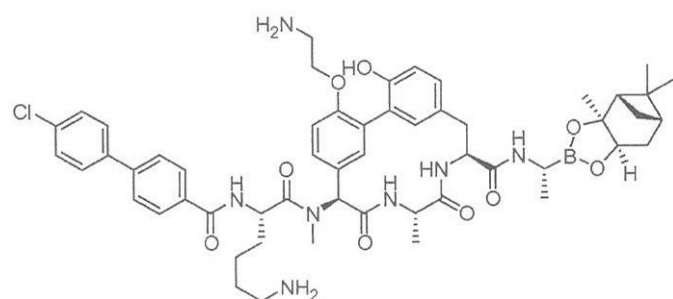
【化 5 1 1】



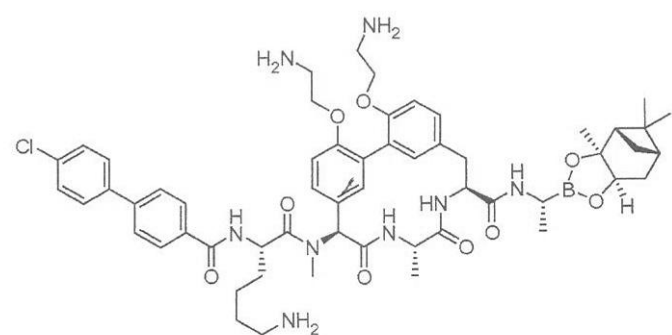
10



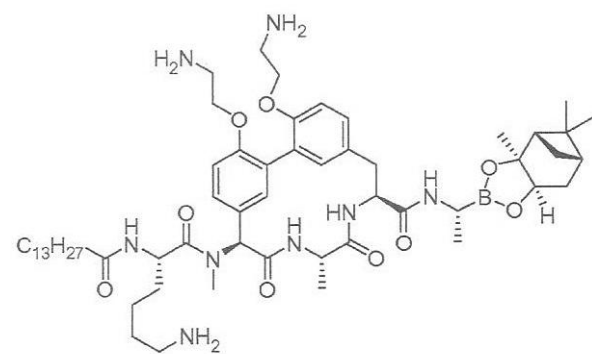
20



30



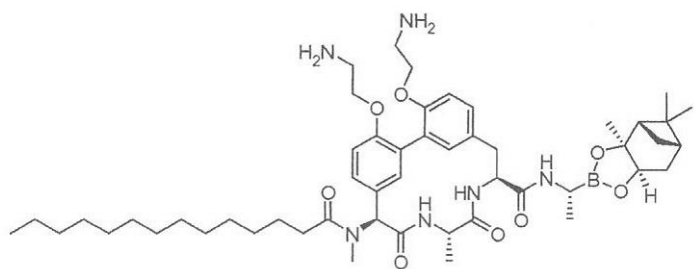
40



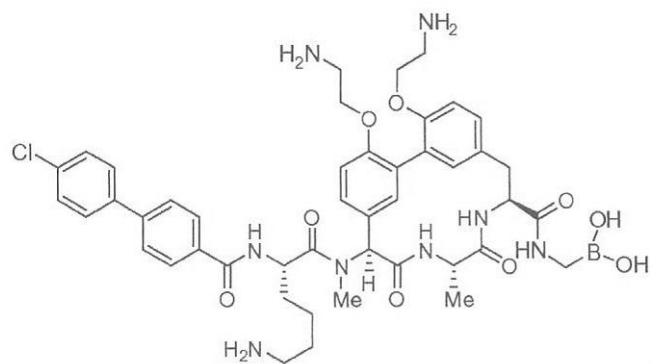
【 0 7 7 9】

50

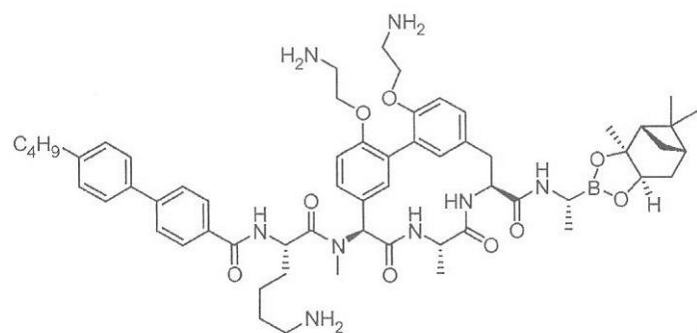
【化 5 1 2】



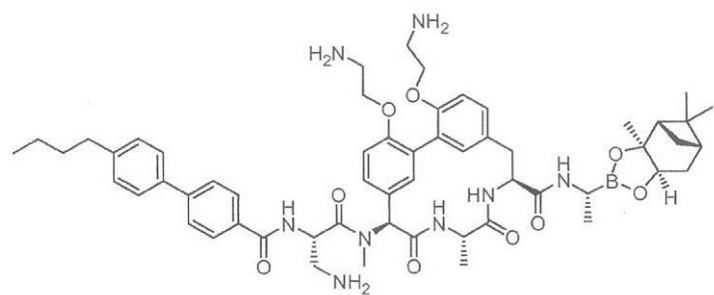
10



20



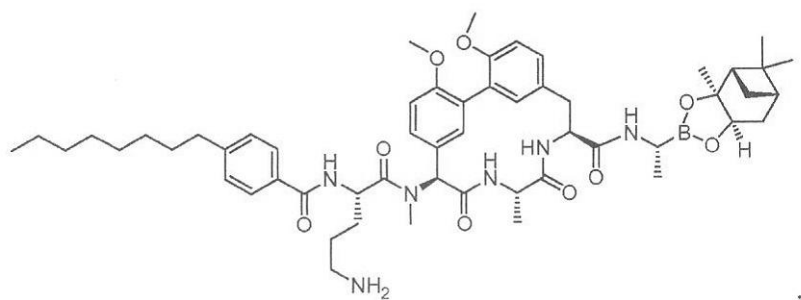
30



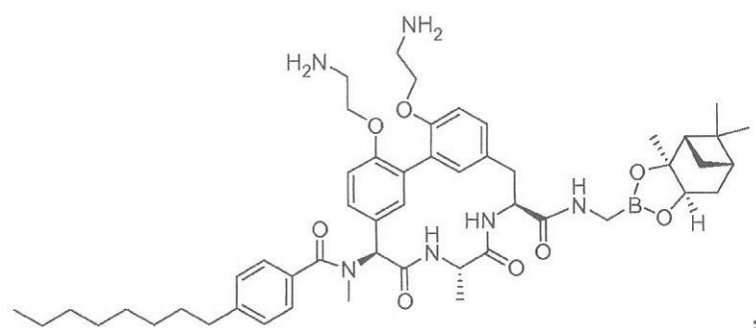
40

【0 7 8 0】

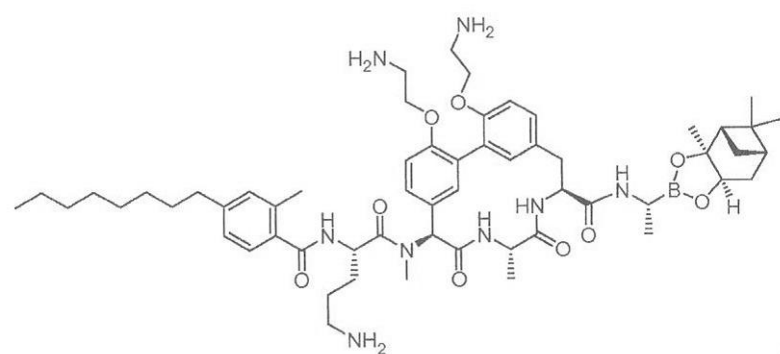
【化 5 1 3】



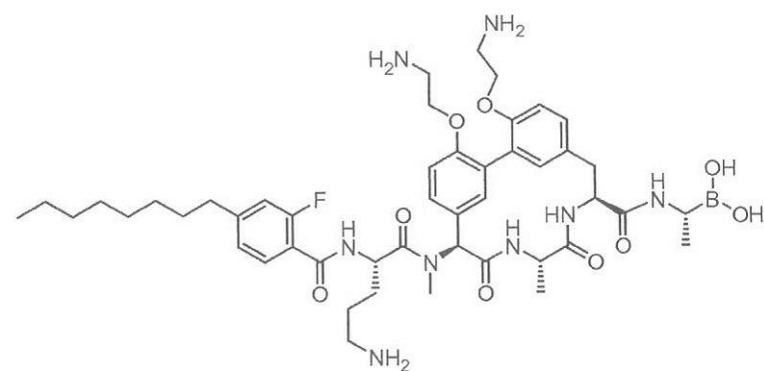
10



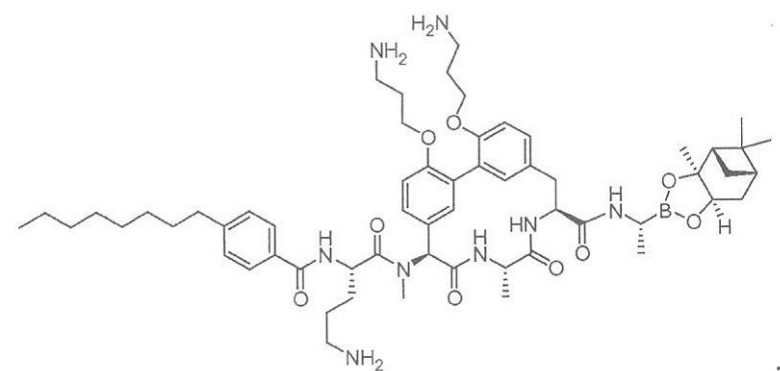
20



30

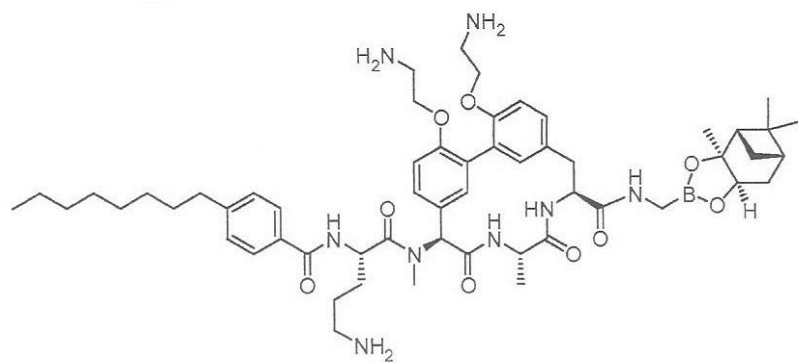


40

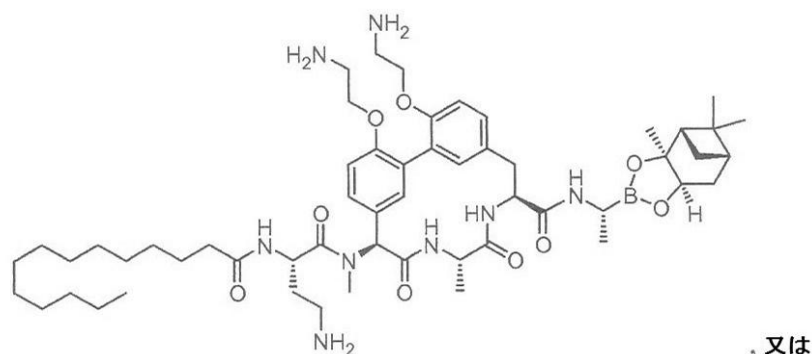


【 0 7 8 1】

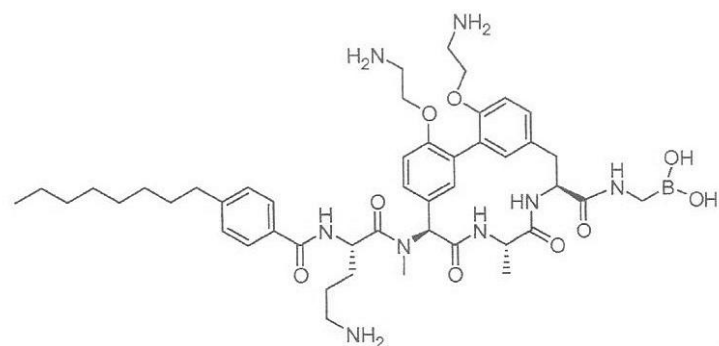
## 【化 5 1 4】



10



20



30

## 【0 7 8 2】

別の態様において、前述の化合物の何れかを含む、水和物又は代謝物質がある。

## 【0 7 8 3】

別の態様において、薬学的に許容可能な賦形剤と共に前述の化合物の何れかを含む、医薬組成物がある。

## 【0 7 8 4】

本明細書に記載される別の態様において、患者の細菌感染症の処置のための薬物の製造における、本明細書に記載される化合物の使用がある。

## 【0 7 8 5】

別の態様において、そのような処置を必要とする哺乳動物を処置する方法が開示され、  
 該方法は、哺乳動物に有益な効果をもたらすに十分な頻度及び持続時間で、前述の化合物  
 の何れかの抗菌性の有効な量を哺乳動物に投与する工程を含む。1つの実施形態において  
 、哺乳動物は、アリロマイシン (arylomycin) A2による処置に耐性のある、  
 バクテリア関連の感染症を有している。更なる実施形態において、細菌感染症の病原細菌  
 種は、Pseudomonas aeruginosa、Pseudomonas fluorescens、Pseudomonas acidovorans、Pseudo  
 monas alcaligenes、Pseudomonas putida、Stenotrophomonas maltophilia、Burkholderia c  
 epacia、Aeromonas hydrophilia、Escherichia coli、Citrobacter freundii、Salmonella ty

40

50

phimurium、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、Enterococcus faecalis、Enterococcus faecium、Staphylococcus aureus、Staphylococcus epidermidis、Staphylococcus saprophyticus、Staphylococcus intermedius、Staphylococcus hyicus subsp. hyicus、Staphylococcus haemolyticus、Staphylococcus hominis、又はStaphylococcus saccharolyticusに関する感染症である。別の実施形態において、細菌感染は、グラム陰性細菌に関する感染症である。更なる実施形態において、細菌感染は、グラム陽性細菌に関する感染症である。

# **【0786】**

更なる実施形態において、そのような処置を必要とする哺乳動物を処置する方法が開示

10

20

30

40

50

され、該方法は、前述の処置方法の何れかのために第2の治療剤を哺乳動物に投与する工程を含む。別の実施形態において、第2の治療剤はS p s B阻害剤ではない。別の実施形態において、第2の治療剤は、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、又はリネゾリドである。

#### 【0787】

別の態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物の、水和物又は代謝物質がある。

10

#### 【0788】

別の態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物と、その薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物がある。

#### 【0789】

別の態様において、患者の細菌感染症の処置のための薬物の調製のための、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物、或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、又は薬学的に許容可能なプロドラッグの使用がある。

20

#### 【0790】

幾つの実施形態において、患者、好ましくはヒトの細菌感染症を処置する方法があり、ここで、処置は、1) β-ラクタム系抗生物質と；2) 式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩と；3) 薬学的に許容可能な担体との、治療上又は薬理学的に有効な量の組み合わせを投与する工程を含む。β-ラクタム系抗生物質が、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物と組み合わせて使用される実施形態において、β-ラクタム系抗生物質は、カルバペネム、セファロsporin、セファマイシン、モノバクタム、又はペニシリンであり得る。本発明の方法に有用である典型的なカルバペネム系抗生物質は、エルタペネム、イミペネム、ビアペネム、及びメロペネムを含む。本発明の方法に有用であるセファロsporin系抗生物質は、セフトピプロール、セフトアロリン (ceftaroline)、セフトピロム (Cefiprome)、セフォゾプラン、セフェピム、セフォタキシム、及びセフトリアキソン (cefttriazone) を含む。本発明の方法に有用である典型的なペニシリン系抗生物質は、アンピシリン、アモキサシリン (amoxicillin)、ピペラシリン、オキサシリン、クロキサシリン、メチシリン、及びナフシリンを含む。本発明の幾つかの実施形態において、β-ラクタムは、β-ラクタマーゼ阻害剤と共に投与されてもよい。本発明の幾つかの実施形態において、カルバペネムは、DHP阻害剤、例えばシラスタチンと共に投与されてもよい。

30

40

50

## 【0791】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物と、β-ラクタム系抗生物質とが組み合わせて使用される、本発明の様々な実施形態において、β-ラクタム系抗生物質、及び、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物は、連続的に又は同時に投与され得る。好ましくは、β-ラクタム系抗生物質、及び、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物は、一緒に投与される。同時に投与されると、β-ラクタム系抗生物質、及び、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物は、同じ製剤、又は別個の製剤で投与され得る。連続して投与されると、β-ラクタム、又は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物は、最初に投与され得る。第1の化合物の投与後、他の化合物は、1～60分以内に、例えば、1、2、3、4、5、10、15、30、又は60分以内に投与される。本発明の1つの態様において、β-ラクタマーゼ阻害剤は、使用されるときに、別々に、又は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物及び／又はβ-ラクタム系抗生物質との調製物において、投与され得る。本発明の1つの態様において、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ときに、別々に、又は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物及び／又はカルバペネムとの調製物において、投与され得る。

## 【0792】

本明細書にはさらに、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物と、薬学的に許容可能な担体と、随意にβ-ラクタム系抗生物質を含む、医薬組成物が記載される。組み合わせが使用される実施形態において、β-ラクタム系抗生物質、及び、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)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)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)

10

20

30

40

50



、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物の増強効果により、組み合わせに存在するβ-ラクタム系抗生物質の量は、単独で使用するβ-ラクタム系抗生物質の量よりも少ない場合がある。特定の実施形態において、組成物は更に、β-ラクタマーゼ抗生物質を含む。

#### 【0793】

β-ラクタム系抗生物質がカルバペネムである更なる実施形態において、カルバペネム系抗生物質と、DHP阻害剤と、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物と、薬学的に許容可能な担体戸を含む、医薬組成物が提供される。β-ラクタム系(lactara)抗生物質がカルバペネム(carbapenem)である幾つかの実施形態において、カルバペネム系抗生物質は、好ましくはエルタペネム、イミペネム、及びメロペネムから成る群から選択される。

#### 【0794】

幾つかの実施形態において、細菌感染症の処置に使用される、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物がある。幾つかの実施形態において、細菌感染症の処置に使用される、β-ラクタム系抗生物質を含む1以上の付加的な治療剤と組み合わせた、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物がある。幾つかの実施形態において、細菌感染症の処置用の薬物として使用される、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物がある。幾つかの実施形態において、細菌感染症の処置用の薬物の調整に使用される、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物がある。幾つかの実施形態において、細菌感染症の処置用の薬物の調整に使用される、β-ラクタム系抗生物質を含む1以上の付加的な治療剤と組み合わせた、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物がある。

#### 【0795】

本明細書に記載される幾つかの実施形態において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)

)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物は、MRSAなどの薬物耐性株における抗菌剤に対する感受率の誘導により、β-ラクタム抗菌剤の活性を増強することができる。幾つかの実施形態において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物は、薬物感受性株における治療効果に必要な抗菌剤の投与量を減らすことにより、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)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物が、感受性株における抗菌剤の最小阻止濃度(MIC)(MICは完全に増殖を阻害する抗菌剤の最低濃度である)を減らす場合、その後、そのような処置は、投与される抗菌剤の量の減少を可能にし(抗生物質の副作用を低減することができる)、又は投与の頻度を減らすのに都合が良い場合がある。幾つかの実施形態において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物は、耐性のあるサブ集団を含む種々雑多な微生物集団における、耐性のあるサブ集団の出現を防ぐために、カルバペネムなど抗菌剤の活性を増強することができる。

#### 【0796】

増強剤は、臨床効果が耐性のある株の罹患率の増大により制限された抗菌剤の活性を増強するために使用され得る。本明細書に記載される幾つかの実施形態において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物は、増強剤として使用され、ここで、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物は、耐性菌に関する感染症の有効な処置を可能にするために、又は、感染症を処置するのに必要な抗菌剤の量を減らすために、β-ラクタム系抗生物質と一緒に(同時に又は連続的に)投与され得る。

#### 【0797】

1つの実施形態において、細菌感染症の処置に有用な抗生物質活性を表示する、本明細書に記載の化合物があり、細菌感染症は、ほんの一例であるが、メチシリン耐性の*S. aureus*(MRSA)、バンコマイシン耐性の*Enterococcus* sp. (VRE)、多剤耐性の*E. faecium*、マクロライド耐性の*S. aureus*及び*S. epidermidis*、並びにリネゾリド耐性の*S. aureus*及び*E. faecium*などの多くの既知の抗生物質に耐性のある種を含む、*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*E. faecalis*、*E. faecium*、*B. subtilis*、及び*E. coli*の様々な株などである。

#### 【0798】

<メチシリン耐性の*Staphylococcus aureus*>

*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)である、球状の細菌は、感染症の最も共通の原因である。*S. aureus*は、ざ瘡、膿疱疹、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、膿瘍などの小規模な皮膚感染症から、肺炎、髄膜炎、骨髓炎心内膜炎、トキシックショック症候群、及び敗血症など

の生死にかかわる疾患にまで及ぶ病気を引き起こすと知られてきた。更に、*S. aureus* は、手術後の創傷感染症を頻繁に引き起こす院内感染症の最多の共通の原因の1つである。

#### 【0799】

ペニシリン耐性の *S. aureus* によって引き起こされた感染症を処置するために、メチシリンが1950年代後半に導入された。*S. aureus* の分離物がメチシリンに対する獲得抵抗性を有していたことが、以前に報告された（メチシリン耐性の *S. aureus*、MRSA）。メチシリン耐性遺伝子（*mecA*）は、感受性の株に存在しないメチシリン耐性ペニシリン結合タンパク質をコード化する。*mecA* は、4つの形態が大きさや遺伝組成において異なると記載された転移遺伝因子、ブドウ球菌性のカセット染色体 *mec*（SCC*mec*）上で運ばれる。メチシリン耐性ペニシリン結合タンパク質は、β-ラクタム系抗生物質に対する耐性を可能にし、MRSA感染症の間にそれらの臨床用途を排除する。

#### 【0800】

1つの態様において、耐性菌を持つ被験体を処置する方法があり、該方法は、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IId）、（III）、（IV）、（VIa）、（VIb）、（IVc）、（IVd）、（V）、（Va）、（Vb）、（VI）、（VIIa）、（VIIb）、（VII）、（VIIa）、又は（VIIb）の化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、又はプロドラッグを被験体に投与する工程を含む。1つの実施形態において、細菌はグラム陽性細菌である。別の実施形態において、グラム陽性細菌は *S. aureus* である。更なる実施形態において、*S. aureus* は、β-ラクタム抗生物質に耐性がある又は抵抗性がある。また更なる実施形態において、β-ラクタム抗生物質は、ペニシリンのクラスに属する。更なる実施形態において、β-ラクタム抗生物質はメチシリンである。また別の実施形態において、被験体は、メチシリン耐性の *S. aureus* 細菌を有する。1つの実施形態において、β-ラクタム抗生物質はフルクロキサシリンである。別の実施形態において、ジクロキサシリン耐性菌を持つ被験体を処置する方法があり、該方法は、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IId）、（III）、（IV）、（VIa）、（VIb）、（IVc）、（IVd）、（V）、（Va）、（Vb）、（VI）、（VIIa）、（VIIb）、（VII）、（VIIa）、又は（VIIb）の化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、又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抵抗性がある。また本明細書には、メチシリン耐性菌を持つ被験体を処置する方法が開示され、該方法は、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IId）、（III）、（IV）、（VIa）、（VIb）、（IVc）、（IVd）、（V）、（Va）、（Vb）、（VI）、（VIIa）、（VIIb）、（VII）、（VIIa）、又は（VIIb）の化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、又はプロドラッグを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持つと判定された。1つの実施形態において、被験体はメチシリン耐性の細菌についてスクリーンされる。別の実施形態において、被験体のスクリーニングは、鼻の培養物を介して行なわれる。更なる実施形態において、メチシリン耐性の細菌は、被験体の鼻孔を拭き取り、細菌を分離することにより検出される。別の実施形態において、リアルタイムPCR及び／又は量的PCRが、被験体がメチシリン耐性の細菌を有するか否かを判定するために利用される。

#### 【0801】

1つの実施形態において、第1世代のセファロスポリン耐性菌を持つ被験体を処置する方法があり、該方法は、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（II）

10

20

30

40

50

、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)、(I I I)、(I V)、(V I a)、(V I b)、(I V c)、(I V d)、(V)、(V a)、(V b)、(V I)、(V I a)、(V I b)、(V I I)、(V I I a)、又は(V I I b)の化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、又はプロドラッグを投与する工程を含み、ここで、被験体は第1世代のセファロスポリンに耐性がある。1つの実施形態において、細菌は、第1世代のセファロスポリンに耐性がある。更なる実施形態において、細菌は、セファトリルに耐性がある。別の実施形態において、細菌は、セファドロキシルに耐性がある。また別の実施形態において、細菌は、セファレキシンに耐性がある。1つの実施形態において、細菌は、セファログリシンに耐性がある。別の実施形態において、細菌は、セファロニウムに耐性がある。別の実施形態において、細菌は、セファロリジンに耐性がある。また別の実施形態において、細菌は、セファロチンに耐性がある。更なる実施形態において、細菌は、セファピリンに耐性がある。また更なる実施形態において、細菌は、セファトリジンに耐性がある。1つの実施形態において、細菌は、セファザフルに耐性がある。別の実施形態において、細菌は、セファザドンに耐性がある。また別の実施形態において、細菌は、セファゾリンに耐性がある。更なる実施形態において、細菌は、セフラジンに耐性がある。また更なる実施形態において、細菌は、セフロキサジンに耐性がある。1つの実施形態において、細菌は、セフテゾルに耐性がある。

10

**【0802】**

1つの実施形態において、第2世代のセファロスポリン耐性菌を持つ被験体を処置する方法があり、該方法は、式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)、(I I I)、(I V)、(V I a)、(V I b)、(I V c)、(I V d)、(V)、(V a)、(V b)、(V I)、(V I a)、(V I b)、(V I I)、(V I I a)、又は(V I I b)の化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、又はプロドラッグを投与する工程を含み、ここで、被験体は第2世代のセファロスポリンに耐性がある。別の実施形態において、細菌は、第2世代のセファロスポリンに耐性がある。更なる実施形態において、細菌は、セファクロルに耐性がある。別の実施形態において、細菌は、セファザドンに耐性がある。また別の実施形態において、細菌は、セフプロジルに耐性がある。1つの実施形態において、細菌は、セフロキシムに耐性がある。別の実施形態において、細菌は、セフゾナムに耐性がある。別の実施形態において、細菌は、セフメタゾールに耐性がある。また別の実施形態において、細菌は、セフォテタンに耐性がある。更なる実施形態において、細菌は、セホキシチンに耐性がある。

20

30

**【0803】**

1つの実施形態において、第3世代のセファロスポリン耐性菌を持つ被験体を処置する方法があり、該方法は、式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)、(I I I)、(I V)、(V I a)、(V I b)、(I V c)、(I V d)、(V)、(V a)、(V b)、(V I)、(V I a)、(V I b)、(V I I)、(V I I a)、又は(V I I b)の化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、又はプロドラッグを投与する工程を含み、ここで、被験体は第3世代のセファロスポリンに耐性がある。別の実施形態において、細菌は、第3世代のセファロスポリンに耐性がある。更なる実施形態において、細菌は、セフカペンに耐性がある。別の実施形態において、細菌は、セフダロキシムに耐性がある。また別の実施形態において、細菌は、セフジニルに耐性がある。1つの実施形態において、細菌は、セフジトレンに耐性がある。別の実施形態において、細菌は、セフィキシムに耐性がある。別の実施形態において、細菌は、セフメノキシムに耐性がある。また別の実施形態において、細菌は、セフォジジムに耐性がある。更なる実施形態において、細菌は、セフォタキシムに耐性がある。また更なる実施形態において、細菌は、セフピミゾールに耐性が

40

50

ある。1つの実施形態において、細菌は、セフボドキシムに耐性がある。別の実施形態において、細菌は、セフテラムに耐性がある。また別の実施形態において、細菌は、セフチブテンに耐性がある。更なる実施形態において、細菌は、セフチオフルに耐性がある。また更なる実施形態において、細菌は、セフチオレンに耐性がある。1つの実施形態において、細菌は、セフチゾキシムに耐性がある。別の実施形態において、細菌は、セフトリアキソンに耐性がある。また別の実施形態において、細菌は、セホペラゾンに耐性がある。また更なる実施形態において、細菌は、セフトジジムに耐性がある。

#### 【0804】

1つの実施形態において、第4世代のセファロスポリン耐性菌を持つ被験体を処置する方法があり、該方法は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(VIa)、(VIb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIIa)、(VIIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、又はプロドラッグを投与する工程を含み、ここで、被験体は第4世代のセファロスポリンに耐性がある。別の実施形態において、細菌は、第4世代のセファロスポリンに耐性がある。更なる実施形態において、細菌は、セフクリジンに耐性がある。別の実施形態において、細菌は、セフェピムに耐性がある。また別の実施形態において、細菌は、セフルプレナムに耐性がある。1つの実施形態において、細菌は、セフォセリスに耐性がある。別の実施形態において、細菌は、セフォゾプランに耐性がある。別の実施形態において、細菌は、セフピロムに耐性がある。また別の実施形態において、細菌は、セフキノムに抵抗性がある。

#### 【0805】

1つの実施形態において、カルバペネム耐性菌を持つ被験体を処置する方法があり、該方法は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(VIa)、(VIb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIIa)、(VIIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、又はプロドラッグを投与する工程を含み、ここで、被験体はカルバペネムに耐性がある。別の実施形態において、細菌は、カルバペネムに耐性がある。更なる実施形態において、細菌は、イミペネムに耐性がある。別の実施形態において、細菌は、メロペネムに耐性がある。また別の実施形態において、細菌は、エルタペネムに耐性がある。1つの実施形態において、細菌は、ファロペネムに耐性がある。別の実施形態において、細菌は、ドリペネムに耐性がある。別の実施形態において、細菌は、パニペネムに耐性がある。また別の実施形態において、細菌は、ビアペネムに耐性がある。

#### 【0806】

<バンコマイシン中間体及びバイコマイシン耐性の *Staphylococcus aureus*>

バンコマイシン中間体 *Staphylococcus aureus* 及びバイコマイシン耐性 *Staphylococcus aureus* は、バンコマイシン処置に抵抗性がある抗菌耐性の *Staphylococcus aureus* の特異的な種である。バンコマイシンMICが4-8 µg/mLである *S. aureus* 分離体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≥16 µg/mLである分離体は、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)。

#### 【0807】

本明細書で使用されるように、用語「最小阻害濃度」(MIC)は、インビトロで細菌性の分離物の増殖を阻害するのに必要な抗生物質の最低の濃度を指す。抗生物質のMICを判定する共通の方法は、後に対象の細菌性の分離物と共に接種処置される抗生物質の連続希釈を含む、様々なチューブを調製することである。抗生物質のMICは、濁度(増殖なし)を示さない最低の濃度によりチューブから判定される。

#### 【0808】

1つの態様において、細菌感染症を持つ被験体を処置する方法が開示され、該方法は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(VIa)、(VIb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、又はプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、細菌感染症は、バンコマイシン中間体の*Staphylococcus aureus*細菌を含む。1つの実施形態において、バンコマイシン中間体の*Staphylococcus aureus*細菌は、約4から約8 µg/mLの間のMICを有する。別の実施形態において、バンコマイシン中間体の*Staphylococcus aureus*細菌は約4 µg/mLのMICを有する。また別の実施形態において、バンコマイシン中間体の*Staphylococcus aureus*細菌は約5 µg/mLのMICを有する。更なる実施形態において、バンコマイシン中間体の*Staphylococcus aureus*細菌は約6 µg/mLのMICを有する。また更なる実施形態において、バンコマイシン中間体の*Staphylococcus aureus*細菌は約7 µg/mLのMICを有する。1つの実施形態において、バンコマイシン中間体の*Staphylococcus aureus*細菌は約8 µg/mLのMICを有する。

#### 【0809】

別の態様において、細菌感染症を持つ被験体を処置する方法が開示され、該方法は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(VIa)、(VIb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、又はプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、細菌感染症は、バイコマイシン耐性*Staphylococcus aureus*細菌を含む。1つの実施形態において、バイコマイシン耐性の*Staphylococcus aureus*細菌は約16 µg/mLの間のMICを有する。別の実施形態において、バイコマイシン耐性の*Staphylococcus aureus*細菌は約≥16 µg/mLのMICを有する。また別の実施形態において、バイコマイシン耐性の*Staphylococcus aureus*細菌は約20 µg/mLのMICを有する。更なる実施形態において、バイコマイシン耐性の*Staphylococcus aureus*細菌は約25 µg/mLのMICを有する。

#### 【0810】

1つの実施形態において、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、骨髓炎、髄膜炎(meningitis)、皮膚と皮膚組織の感染症、尿生殖器管感染症、膿瘍、及び壊死性の感染症を含む。別の実施形態において、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、褥創、熱傷部感染症、動物又はヒトの咬傷感染症、相乗的な壊死性壊疽、壊死性筋膜炎、腸の障壁のブリーチングに関連する腹腔内感染、背脊、腸の障壁のブリーチングに関連する骨盤内感染症、吸引性肺炎、及び術後創感染症などの疾病を処置するために使用される。別の実施形態において、本明細書に列挙された疾病は、VISA及び/又はVISAの存在により引き起こされ、それらを含み、又はそれらを結果としてもたらす。

## 【0811】

<バンコマイシン耐性の *Enterococci*>

*Enterococci*は通常、ヒトの腸、及び女性生殖管に存在し、大抵はその環境で見出される細菌である。これら細菌は時に感染症を引き起こす。幾つかの場合、*Enterococci*は、バンコマイシンに耐性を持つようになった（バンコマイシン耐性の *Enterococci*又はVREとしても知られる）。バンコマイシンに対する耐性の共通の形態は、腸内球菌の株に生じ、それは、D-Ala-D-Alaの代わりにD-Ala-D-Lacを組み込むために、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化する遺伝子のセットの獲得に関係する。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次のとおりである：Van-A、Van-B、Van-C、Van-D、Van-E、及びVan-F。幾つかの場合、Van-A VREは、バンコマイシン及びテイコプラニンの両方に耐性があり、一方で他の場合、Van-B VREはバンコマイシンに耐性があるが、テイコプラニンに敏感である；更なる場合において、Van-Cは、バンコマイシンに部分的に耐性があり、テイコプラニンに敏感である。

10

## 【0812】

1つの実施形態において、バンコマイシン耐性*enterococci*を持つ被験体を処置する方法があり、該方法は式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(VIa)、(VIb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、又はプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、ここで、*enterococci*はバンコマイシンに対する耐性を発達させた。1つの実施形態において、被験体は以前に、持続的な期間の間バンコマイシンにより処置された。別の実施形態において、被験体は入院していた。また別の実施形態において、被験体は、免疫系が弱まっており、集中治療室、或いは癌又は移植の病棟における患者などである。更なる実施形態において、被験体は、例えば腹部又は胸部などの外科手術を受けた。また更なる実施形態において、被験体はVREによりコロニー形成される(*colonized*)。1つの実施形態において、被験体は、感染症が進行するような医療デバイスを有する。別の実施形態において、医療デバイスは、尿道カテーテル又は中心静脈(IV)カテーテルである。

20

30

## 【0813】

別の実施形態において、バンコマイシン耐性*enterococci*を持つ被験体を処置する方法があり、該方法は式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(VIa)、(VIb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、又はプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、ここで、*enterococcus*はVan-A耐性を持つ。

40

## 【0814】

別の実施形態において、バンコマイシン耐性*enterococci*を持つ被験体を処置する方法があり、該方法は式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(VIa)、(VIb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、又はプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、ここで、*enterococcus*はVan-B耐性を持つ。

## 【0815】

50

別の実施形態において、バンコマイシン耐性 *enterococci* を持つ被験体を処置する方法があり、該方法は式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(VIa)、(VIb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の化合物、或いは、それらの薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物、アルキル化された第四級アンモニウム塩、立体異性体、互変異性体、又はプロドラッグを被験体に投与する工程を含み、ここで、*enterococcus* は Van-C 耐性を持つ。

#### 【0816】

＜投与及び医薬組成物＞

本明細書に記載される医薬組成物は、1以上の薬学的に許容可能な担体と共に調製した、本明細書に記載される化合物（即ち、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(VIa)、(VIb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の何れかの化合物）の治療上有効な量を含む。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、非毒性で不活性の固体、半固体、又は液体の充填剤、希釈剤、カプセル化物質、又は任意の種類の製剤補助剤を意味する。薬学的に許容可能な担体として機能し得る材料の幾つかの例は、ラクトース、グルコース、及びスクロースなどの糖；トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンなどのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロースなどのセルロース及びその誘導体；トラガント粉末；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバター及び坐薬のワックスなどの賦形剤；落花生油、綿実油などの油；サフラワー油；ゴマ油；オリーブ油；コーン油及び大豆油；プロピレングリコールなどのグリコール；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張の食塩水；リンガー溶液；エチルアルコール、及びリン酸緩衝液、同様に、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなどの他の無毒な適合性の潤滑剤、着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味料、香味剤及び芳香剤、防腐剤及び抗酸化剤を含み、これらはまた、処方する人の判断によ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、経口、直腸、非経口、嚢内、腔内、腹腔内、局所（粉末、軟膏、又は滴剤などによる）、頬側、又は経口或いは鼻内の噴霧として、或いは吸入用の液体のエアロゾル又は乾燥粉末製剤として、ヒト及び他の動物に投与され得る。

#### 【0817】

経口投与のための液体の剤形は、限定されないが、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、及びエリキシル剤を含む。活性化化合物に加えて、液体の剤形は随意に、例えば、水又は他の溶媒などの当該技術分野で一般的に使用される不活性の希釈剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、カスター油、及び胡麻油）、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、及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにそれらの組み合わせなどの可溶化剤及び乳化剤を含み得る。不活性の希釈剤に加えて、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味料、香味料、及び芳香剤などのアジュバントを含み得る。

#### 【0818】

注射可能な製剤、例えば、無菌の注射可能な水溶性又は油性の懸濁液は随意に、適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を使用して、既知の技術に従って処方され得る。無菌の注射可能な製剤は随意に、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液のような、無毒の非経口的に許容可能な希釈剤又は溶媒中の無菌の注射可能な溶液、懸濁液、又はエマルジョン

10

20

30

40

50



である。随意に利用される許容可能なビヒクル及び溶媒の中には、水、リンガー溶液、U、S、P、及び等張食塩水がある。加えて、無菌の固定油は従来、溶媒又は懸濁培地として使用される。この目的のために、合成のモノグリセリド又はジグリセリドを含む、任意の穏やかな固定油が使用され得る。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製に使用される。

#### 【0819】

注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルタによる濾過によって、又は、使用前に滅菌水或いは他の無菌注射可能な培地に溶解される又は分散され得る、無菌の固体の組成物の形態に滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。

#### 【0820】

薬物の効果を延長するために、皮下又は筋肉の注射からの薬物の吸収を遅くすることが、大抵は望ましい。これは、水可溶性が乏しい結晶又は非晶質の材料の液体懸濁液の使用によって随意に達成される。その後、薬物の吸収率は、結晶の大きさ及び結晶形態に次々に依存し得る溶解速度に依存する。代替的に、非経口投与された薬物形態の吸収の遅れは、油型ビヒクル中に薬物を溶解する又は懸濁することにより随意に達成される。注射可能なデポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に薬物のマイクロカプセルマトリックスを形成することにより作られる。薬物のポリマーに対する比率及び使用される特定のポリマーの性質によって、薬物放出の速度が制御され得る。他の生分解性ポリマーの例は、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）を含む。デポー剤の注射可能な製剤は随意に、体内組織と適合するリポソーム又はマイクロエマルジョン中に薬物を封入することによって調製される。

#### 【0821】

直腸又は膣の投与のための組成物は、好ましくは、本明細書に記載の化合物（即ち、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IId）、（III）、（IV）、（VIa）、（VIb）、（IVc）、（IVd）、（V）、（Va）、（Vb）、（VI）、（VIIa）、（VIIb）、（VII）、（VIIa）、又は（VIIb）の何れかの化合物）を、ココアバター、ポリエチレングリコール、又は坐薬ワックスなどの適切な非刺激性の賦形剤又は担体と混合することにより調製され得る坐薬であり、前記賦形剤又は担体は、周囲温度で固体であるが体温では液体であり、それ故に直腸又は膣の空洞内で溶解し、活性化合物を放出する。

#### 【0822】

経口投与のための固形剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉末剤、及び果粒剤を含む。そのような固形剤形において、活性化合物は、クエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウムなどの少なくとも1つの不活性な、薬学的に許容可能な賦形剤又は担体、及び／又は、a) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸などの充填剤又は増量剤、b) 例えばカルボキシメチルセルロース、アルギニン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及びアカシアなどの結合剤、c) グリセロールなどの保湿剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカのデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶液緩和剤、f) 四級アンモニウムなどの吸収促進剤、g) 例えばアセチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h) カオリン及びベントナイト粘土などの吸収剤、及びi) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形のポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物などの潤滑剤と混合される。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合に、剤形は緩衝剤を随意に含む。

#### 【0823】

同様のタイプの固体の組成物は、高分子量ポリエチレングリコールなどと同様に、ラクトース又は乳糖のような賦形剤を使用して、柔らかい及び固い充填ゼラチンカプセル中の充填剤として随意に利用される。

#### 【0824】

錠剤、ドラゼー、カプセル剤、丸剤、及び果粒剤の固形剤形は、腸溶コーティング、及

10

20

30

40

50

び製薬処方分野において既知の他のコーティングなどの、コーティング及びシェルと共に調製され得る。それらは随意に乳白剤を含み、優先的に、胃管の特定の部分において、随意に遅延した様式で、活性成分のみを放出する組成物であり得る。使用され得る組成物を埋め込む例は、ポリマー物質とワックスを含み得る。

#### 【0825】

同様のタイプの固体の組成物は、高分子量ポリエチレングリコールなどと同様に、ラクトース又は乳糖のような賦形剤を使用して、柔らかい及び固い充填ゼラチンカプセル中の充填剤として随意に利用される。

#### 【0826】

活性化化合物はまた、上述のような1以上の賦形剤を備えたマイクロカプセル化した形態であり得る。錠剤、ドラゼー、カプセル剤、丸剤、及び果粒剤の固形剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング、及び製薬処方分野において既知の他のコーティングなどの、コーティング及びシェルと共に調製され得る。そのような固形剤形において、活性化化合物は、スクロース、ラクトース、又はデンプンなどの少なくとも1つの不活性な希釈剤と随意に混合される。そのような剤形は、通常の慣行であるように、不活性な希釈剤以外の追加の物質、例えば、錠剤化する滑沢剤、及びステアリン酸マグネシウム並びに微結晶性セルロースなどの他の錠剤化する補助剤を随意に含む。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合に、剤形は緩衝剤を随意に含む。それらは随意に乳白剤を含み、優先的に、胃管の特定の部分において、随意に遅延した様式で、活性成分のみを放出する組成物であり得る。使用され得る組成物を埋め込む例は、ポリマー物質とワックスを含み得る。

#### 【0827】

本明細書に記載の化合物の局所又は経皮投与のための剤形は、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、又はパッチを含む。活性化化合物は、薬学的に許容可能な担体、及び随意に必要なとされるような任意の必要な防腐剤又は緩衝剤と共に、無菌条件下で混合される。点眼剤、点耳液なども考慮される。

#### 【0828】

軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、及びゲル剤は、本明細書に記載の活性化化合物に加えて、動物及び植物の脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルク及び酸化亜鉛、又はそれらの混合物などの賦形剤を含み得る。

#### 【0829】

本明細書に記載される組成物は、液体のエアロゾル又は吸入可能な乾燥粉末剤としての送達のために随意に処方される。液体のエアロゾル製剤は随意に、慢性気管支炎及び肺炎などの気管支炎を持つ患者に細菌が存在する、終末細気管支及び呼吸気管支に送達される粒径へと優勢的に霧状にされる。病原細菌は、特に終末細気管支と呼吸気管支において、気管支、細気管支、及び肺の柔組織 (parenchyma) まで気道の至る所に通常は存在する。感染症の悪化中、細菌は気胞にも存在し得る。液体のエアロゾル及び吸入可能な乾燥粉末製剤は好ましくは、気管支内の木 (endobronchial tree) の全体にわたって、終末細気管支及び最終的に実質組織へと送達される。

#### 【0830】

本明細書に記載されるエアロゾル化製剤は、優勢的に1から5  $\mu$  の間のマスメディア平均直径を有するエアロゾル粒子の形成を可能にするために好ましくは選択される、ジェット、振動多孔板、又は超音波ネブライザーなどのエアロゾル形成装置を使用して随意に送達される。更に、製剤は好ましくは、平衡化した浸透圧イオン強度及び塩素濃度を有し、最小のエアロゾル化可能な容量は、感染症の部位に、本明細書に記載される化合物 (即ち、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(VIa)、(VIb)、(VIc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIIa)、(VIIb)、(VII)、(VIIa)、又は(VIIb)の何れかの化合物)の有効な投与量を送達することができる。加えて、エアロゾル化した製剤は好ましくは、気道の機能性を負に

損なわず、且つ望ましくない副作用を引き起こさない。

【0831】

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投与デバイスは、例えば、ジェット、振動多孔板、超音波ネブライザー、通電された乾燥粉末吸入器を含み、それらは、 $1-5\mu$ の範囲の大きさで優勢的に製剤をエアロゾル粒径へと霧状にすることができる。優勢的に、この適用は、全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%より多くが、 $1-5\mu$ の範囲内にあることを意味する。ジェットネブライザーは気圧によって働くことで、液体溶液をエアロゾル液滴に分ける。振動多孔板ネブライザーは急速に振動する多孔板によって生成される音波真空を使用することにより働くことで、多孔板を通して溶解力のある液滴を押し出す。超音波ネブライザーは圧電性結晶によって働くことで、液体を小さなエアロゾル液滴に分ける。例えば、AeroNeb（商標）及びAeroDose（商標）振動多孔板ネブライザー（AeroGen, Inc., Sunnyvale, California）、Sidestream（商標）ネブライザー（Medic-Aid Ltd., West Sussex, England）、Pari LC（商標）及びPari LC Star（商標）ジェットネブライザー（Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia）、及びAerosonic（商標）（DeVilbiss Mediziniische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Germany）、並びにUltraAire（商標）（Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Illinois）超音波ネブライザーを含む、様々な適切なデバイスが利用可能である。

10

20

【0832】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物（即ち、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IId）、（III）、（IV）、（VIa）、（VIb）、（IVc）、（IVd）、（V）、（Va）、（Vb）、（VI）、（VIIa）、（VIIb）、（VII）、（VIIa）、又は（VIIb）の何れかの化合物）は、本明細書に記載の化合物に加えて、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、及びポリアミドの粉末、或いはこれら物質の混合物等の賦形剤を包含する、局所用の粉末剤及び噴霧剤としての使用のために処方される。噴霧剤は随意に、クロロフルオロヒドロカーボンなどの慣例的な噴射剤を含む。

30

【0833】

経皮パッチは、身体に化合物の制御送達を提供するという追加の利点を有する。そのような剤形は、適切な培地において化合物を溶かす又は分配することにより作られ得る。吸収促進剤も、皮膚にわたる化合物の流出を増加させるために使用され得る。速度は、細胞膜を制御する速度の提供により、又は、ポリマーマトリクス又はゲルにおいて化合物を分散させることにより、制御され得る。

【0834】

本明細書に記載の処置方法に従って、細菌感染症は、所望の結果を達成するのに必要な量及び時間で、本明細書に記載の化合物の治療上有効な量を、ヒト又は下等哺乳動物などの患者に投与することにより、そのような患者において処置又は予防される。本明細書に記載される化合物の「治療上有効な量」は、任意の医療処置に適用可能な合理的なベネフィット・リスク比で、細菌感染症を処置するための化合物の十分な量を意味する。しかし、本明細書に記載の化合物及び組成物の合計の毎日の使用は、安全な医学上の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。任意の特定の患者に特異的な治療上有効な用量のレベルは、処置される障害及びその障害の重症度；利用される特異的な化合物の活性；利用される特異的な組成物；患者の年齢、体重、健康状態、性別、及び食事；利用される特異的な化合物の投与の時間、投与経路、及び排出の速度；処置の持続時間；利用される特異的な化合物と組み合わせる又は一致して使用される薬物；及び医療分野で既知の要因などの様々な要因に依存する。

40

50

## 【0835】

単一又は分割された用量でヒト又は他の哺乳動物に投与され、本明細書に記載される化合物（即ち、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IId）、（III）、（IV）、（VIa）、（VIb）、（IVc）、（IVd）、（V）、（Va）、（Vb）、（VI）、（VIa）、（VIb）、（VII）、（VIIa）、又は（VIIb）の何れかの化合物）の総合的な一日の用量は、例えば、体重1kgにつき0.01から50mg、又はより通常のものとして体重1kgにつき0.1から25mgの量であり得る。単回投与組成物は、一日の用量を作り上げるためにそのような量又はその約数を含み得る。通常、本明細書に記載される処置レジメンは、単一又は複数回投与において1日当たり本明細書に記載の化合物の約10mgから約2000mgまでを、そのような処置を必要とする患者に投与することを含む。

10

## 【実施例】

## 【0836】

本明細書に開示される化合物は、以下に示される反応の模式図で表された方法により作られる。当該技術分野における通常の熟練の合成有機化学者の知識と合わせて、幾つかの実施形態において、本明細書に開示且つ請求されるような化合物の全範囲を調製するために使用される手順が、本明細書に開示される。

## 【0837】

このような化合物の調製に使用される出発物質と試薬は、Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.), 又はSigma (St. Louis, Mo.) などの商用の供給者から利用可能であるか、或いは、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)、及びLarock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) などの引用文献で説明される手順に従った当業者に既知の方法により調製される。これら模式図は、本明細書に開示される化合物が幾つかの実施形態において合成される幾つかの方法の単なる実例であり、これら模式図の様々な修正を行うことができ、この開示を参照した当業者に示唆されることになる。出発物質及び中間体、並びに反応の最終生成物は、所望される場合、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどを含むが、これらに限定されない従来の技術を使用して単離及び精製されてもよい。そのような材料は、物理定数とスペクトルのデータを含む従来の手段を使用して、特徴化されてもよい。本明細書で使用される幾つかの略語は以下の通りである：

20

30

40

DIPEA：ジイソプロピルエチルアミン

DMAP：4-ジメチルアミノピリジン

DMF：ジメチルホルムアミド

DCM：ジクロロメタン

TFA：トリフルオロ酢酸

EDC：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

HATU：O-(7-アザベンゾトリアゾル-1-イル)-N,N,N',N'-六フッ化リン酸テトラメチルウロニウム

HCTU：O-(6-クロロベンゾトリアゾル-1-イル)-N,N,N',N'-六

50

フッ化リン酸テトラメチルウロニウム

HOBt: ヒドロキシベンゾトリアゾール

pyBOP: (ベンゾトリアゾル-1-イルオキシ) 六フッ化リン酸トリピロリジノホスホニウム

DMDO: 3, 3-ジメチルジオキシラン

DMP: デスーマーチンペルヨーシナン

(R)-BoroAla-(+)-ピナンジオールHCl: (R)-1-((3aS, 4S, 6S, 7aR)-3a, 5, 5-トリメチルヘキサヒドロ-4, 6-メタノベンゾ[d][1, 3, 2]ジオキサボロル-2-イル)エタンアミン塩酸塩 (1:1)

BoroGly-(+)-ピナンジオールHCl: ((3aS, 4S, 6S, 7aR)-3a, 5, 5-トリメチルヘキサヒドロ-4, 6-メタノベンゾ[d][1, 3, 2]ジオキサボロル-2-イル)メタンアミン塩酸塩 (1:1)

THF: テトラヒドロフラン

MeOH: メタノール

EtOAc: 酢酸エチル

Trt樹脂: 塩化2-クロロトリチル樹脂

Rinkアミド樹脂: Rinkアミド(アミノメチル)ポリスチレン

Boc: t-ブトキシカルボニル

CBz: ベンジルオキシカルボニル

Fmoc: [(9H-フルオレン-9-イル)メトキシ]カルボニル

TL C: 薄層クロマトグラフィー

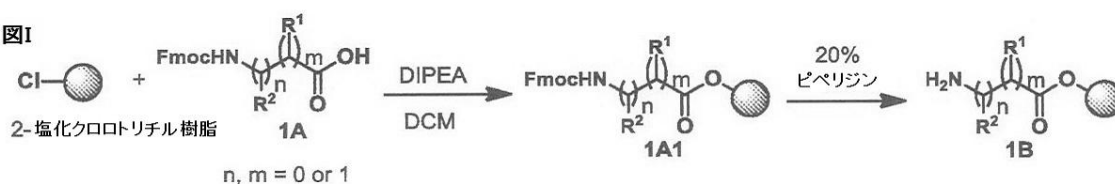
【0838】

一般法1: 2-クロロトリチル樹脂に対する、Fmoc保護したアミノ酸の付着を、模式図Iに表わす。

【0839】

【化515】

模式図I



【0840】

乾燥したDCM (10 mL) 中の塩化2-クロロトリチル樹脂 (500 mg、0.5 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.26 g、2 mmol) の混合物を、0℃で、乾燥したDCM (10 mL) 中のFmoc保護したアミノ酸 (1A、1.5 mmol) の溶液に加えた。その後、混合物を室温で5時間振り混ぜた。混合物を濾過し、ケーキ (cake) を、DCM (30 mL x 3)、DMF (30 mL x 3)、及びMeOH (30 mL x 3) で洗浄し、化合物1A1を得た。

【0841】

上記の樹脂に、約20%のピペリジン/DMF (70 mL) を加え、Fmoc基を除去した。混合物を10分間振り混ぜ、サイクルを3回繰り返した。混合物を、DCM (2 x 30 mL) とDMF (3 x 30 mL) で洗浄し、化合物1Bを得た。

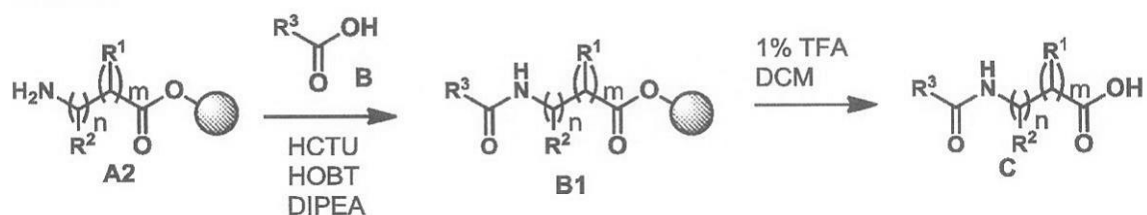
【0842】

一般法2: 固相ペプチド及び/又はアミドのカップリング並びに樹脂からの切断を、模式図IIに表わす。

【0843】

## 【化 5 1 6】

模式図II



## 【0 8 4 4】

乾燥したDMF（6－8 mL／eq）中のB（1.5 eq）、HCTU（1.5 eq）、HOBT（1.5 eq）、及びDIPEA（1.5 eq）の混合物を30分間、20℃で攪拌した。その後、混合物を化合物A2（1 eq）に加え、1.5時間、20℃で振りまぜた。反応が完了したことをLCMSが示した後、混合物を濾過し、残留物をDMF（3×10 mL／mmol）とDCM（3×10 mL／mmol）で洗浄し、化合物B1を得た。樹脂B1の分析部分を処理し、1%のTFA／DCM中で混合して、樹脂からペプチドを切断し、所望の生成物をMSによって検知して、出発物質が残っていないことを確認した。ペプチドカップリングが遅く、又は完了していない場合、HCTUをEDCIと取り替えることができる。保護されたアルファアミノ酸が使用される場合、Fmoc基を保護基として使用する。

10

## 【0 8 4 5】

化合物B1の樹脂の切断は、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中で1%のTFAによるレジンの繰り返しの処理によって達成される。化合物B1（3 mmol）の混合物を5分間、1%のTFA／DCM（3－4 mL／mmol）で処理し、濾過した。この操作を3回繰り返した。pH＝7～8になるまで、濾液を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で処理した。水層をクエン酸によりpH＝3～4に調整した。混合物をDCM（6－8 mL／mmol）で3回抽出し、その後、組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して、化合物Cを得た。報告された収率は、塩化クロトリチル樹脂の理論的な負荷に基づく。

20

## 【0 8 4 6】

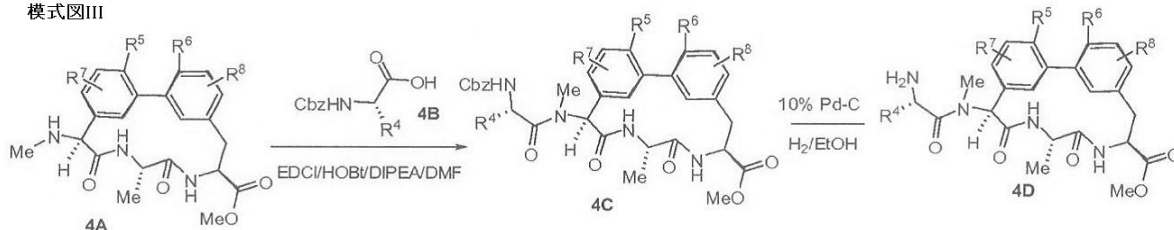
一般法3：保護されたアミノ酸へのN-メチルアミノ酸のカップリング、その後のCBz保護基の還元的な除去を、模式図IIIに表わす。

30

## 【0 8 4 7】

## 【化 5 1 7】

模式図III



## 【0 8 4 8】

DMF（2 mL）中のN-メチルペプチド化合物4A（1 eq）の溶液に、HOBT（1.5－2.7 eq）、DIPEA（1.5－2.7 eq）、化合物4B（1.1 eq）、及びEDCI（1.5－2.7 eq）を加えた。結果として生じる溶液を20℃で一晩攪拌し、水で希釈した。沈殿物を濾過し、結果として生じる濾過ケーキを水で洗浄し、吸引により乾燥して粗製生成物を得て、それをPEから再結晶化して、白色固形物として化合物4Cを得た。

40

## 【0 8 4 9】

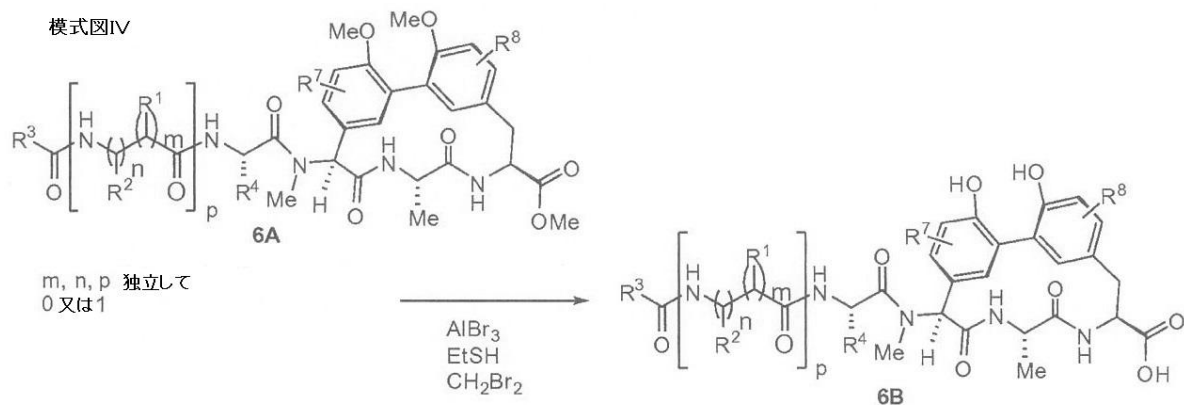
一般法4：AlBr<sub>3</sub>とEtSHによるビスアリアルメチルエーテルの脱保護を模式図IVに表わす。メチルエステルと共に、該エステルの付随する加水分解を観察する。

## 【0 8 5 0】

50

## 【化 5 1 8】

模式図IV



## 【0 8 5 1】

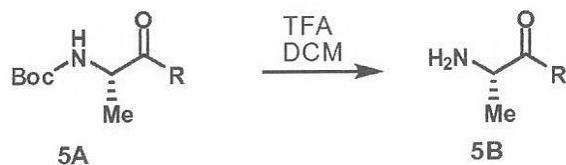
EtSH (50 mL/mmole) 中のビス-アリールメチルエーテル 6A (1 eq) と  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  の混合物に、Ar の下で 1.0 M の  $\text{AlBr}_3$  (25 eq) を加えた。混合物を  $50^\circ\text{C}$  で 4 時間加熱した。反応が完了していたことを HPLC 分析が示した後、反応物を MeOH (16 mL/mmole) でクエンチした。溶媒を蒸発させて粗製生成物を得て、それを分取 HPLC により精製して、所望のビス-フェノール 6B を得た。メチルエステルが存在する場合、カルボン酸へのエステルの付随する加水分解を観察する。

## 【0 8 5 2】

一般法 5: Boc-保護したアミノ酸の TFA 加水分解。

## 【0 8 5 3】

## 【化 5 1 9】



## 【0 8 5 4】

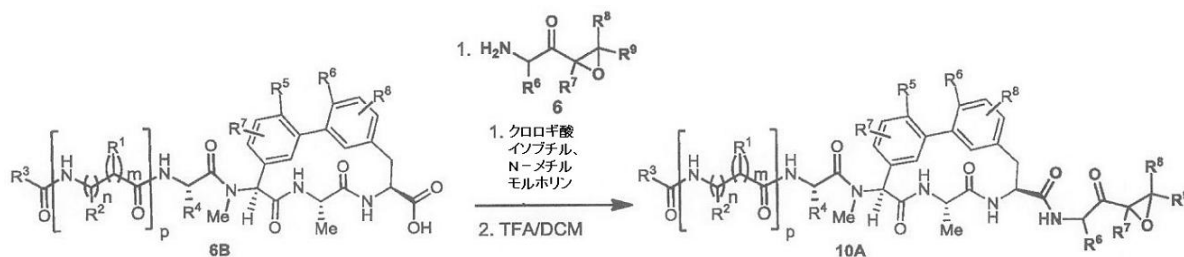
boc-保護したアミノ酸を DCM (0.02–0.2 M) の中に溶かし、 $0^\circ\text{C}$  に冷却する。TFA を滴下で加えて、DCM:TFA の 4:1 の比率を作成する。溶液を 15 分間、又は反応が完了したことを LC-MS 分析が示すまで攪拌する。TFA と DCM を減圧下で取り除き、所望のアミン、即ち化合物 5B を得る。

## 【0 8 5 5】

一般法 6: 一例としてアミノ-エポキシケトンを使用して、クロロギ酸イソブチル及び N-メチルモルホリンを使用する、カルボン酸へのアミンのカップリング。

## 【0 8 5 6】

## 【化 5 2 0】



## 【0 8 5 7】

化合物 6B (1 eq) を無水 THF に溶解し、氷槽の中で  $0^\circ\text{C}$  に冷却した。クロロギ酸イソブチル (1.5 eq) を加え、その後、 $\text{N}_2$  気圧の下で N-メチルモルホリン (5 eq) を加えた。反応混合物を 30 分間攪拌し、次に、無水 THF 中のアミノケトン 6 の溶液を加えた。反応混合物を、室温に温めつつ約 1–2 時間攪拌した。反応の完了後、反応

10

20

30

40

50

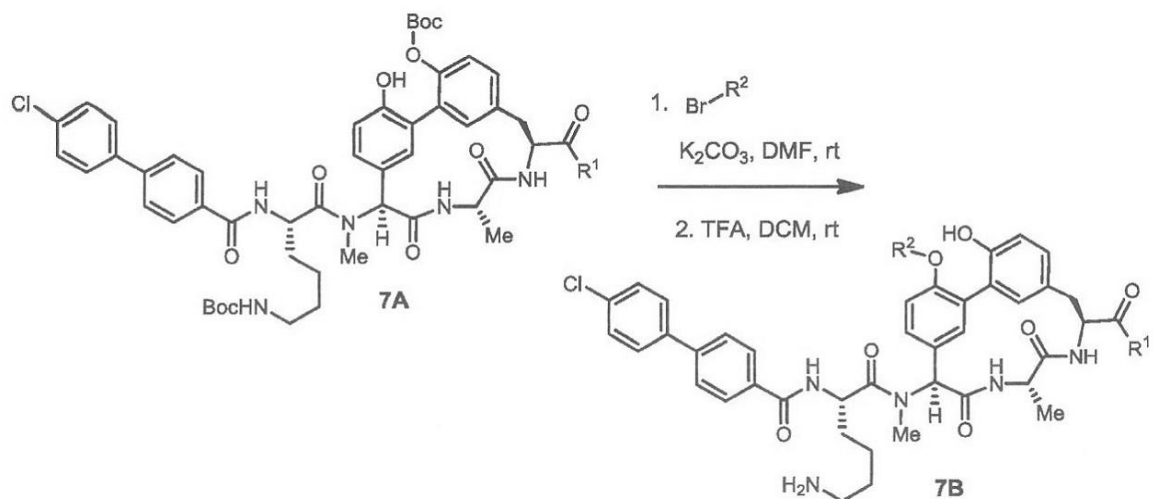
混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液でクエンチし、ブライン（2 mL）で希釈した。水層を  $\text{EtOAc}$  で濾過し、組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過して、溶媒を真空下で取り除いた。残留物を、1 : 4 の  $\text{MeOH}-\text{DCM}$  を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。残留物を 1 : 3 の  $\text{TFA}-\text{DCM}$  に溶解し、室温で約 1 ~ 2 時間攪拌した。反応の完了後、溶媒を蒸発させ、高真空下で乾燥した。残留物を分取 HPLC（0.05 % の  $\text{TFA}$  を包含する  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ ）により精製した。

【0858】

一般法 7 : フェノールの塩基媒介性のアルキル化、その後の Boc-保護基の酸性の脱保護。

【0859】

【化521】



【0860】

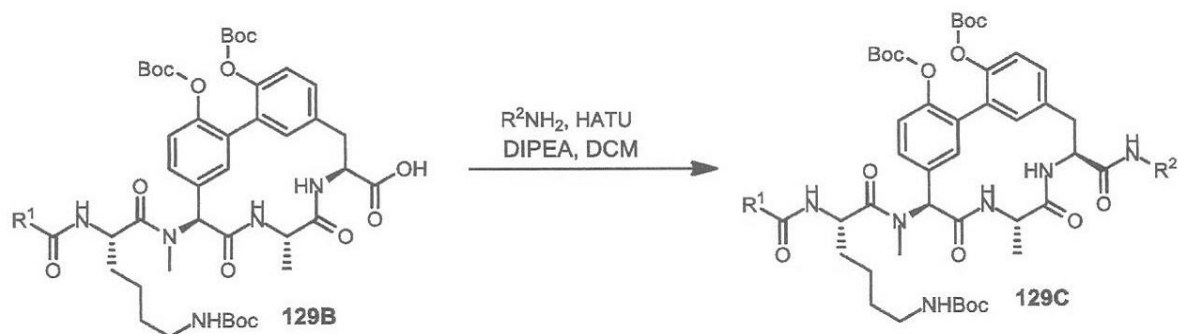
乾燥した  $\text{DMF}$  中の化合物 7A（1 eq）の攪拌溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ （1.5 eq）、その後ハロゲン化アルキル（1.5 eq）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応の完了後、砕いた氷を加え、結果として生じるオフホワイトの固形物を濾過により集めて、真空下で乾燥した。結果として生じる固形物を 1 : 3 の  $\text{TFA}-\text{DCM}$  に溶解し、室温で約 1 ~ 2 時間攪拌した。反応の完了後、溶媒を蒸発させ、残留物を高真空下で乾燥した。残留物を分取 HPLC（0.05 % の  $\text{TFA}$  を包含する  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ ）により精製し、所望の化合物 7B を得た。

【0861】

一般法 8 : 過度にアミンを使用した、HATU と DIPEA を使用するカルボン酸へのアミンのカップリング。

【0862】

【化522】



$\text{DCM}/\text{DMF}$  中のカルボン酸（1 eq）の溶液に、 $\text{HATU}$ （2 eq）及びアミン（2 eq）を  $0^\circ\text{C}$  で加えて、その後  $\text{DIPEA}$ （3 eq）を加えた。混合物を  $15^\circ\text{C}$  で 2 時



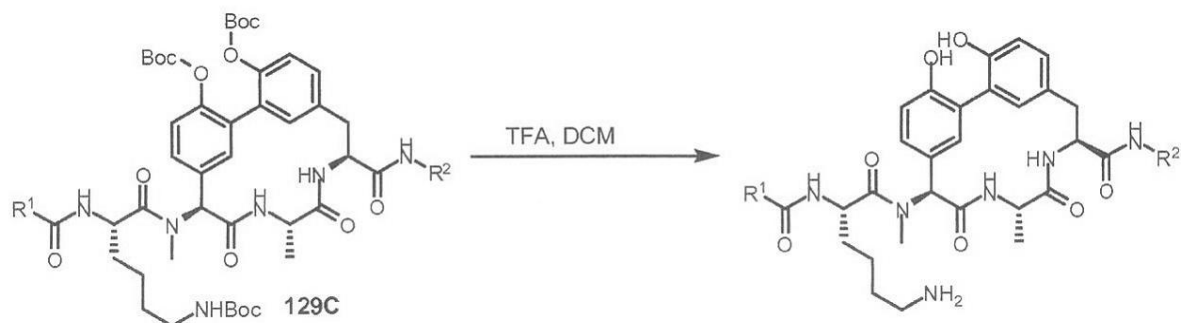
間攪拌した。反応が完了した後、混合物を $H_2O$ とDCMに分割し、水層をDCMで更に抽出した。組み合わせた有機質層を濃縮し、対応するアミドを得て、それを次の工程のために直接使用することができる。

【0863】

一般法9：TFAによるO-BocとNH-Boc保護基のTFA脱保護。

【0864】

【化523】



10

【0865】

Boc保護した化合物に、DCM：TFA（4：1）の予め混合した溶液を加える。出発物質が完全に消費するまで（通常1～2時間）、反応をLCMSを介してモニタリングする。その後、溶媒を回転式蒸発により蒸発させ、粗製残留物をDCM中で2Xで取り込み、濃縮して、任意の残余のTFAを取り除く。その後、残留物を真空ポンプに置いて更に乾燥する。精製が必要な例において、分取HPLCを使用する（MeCN/ $H_2O$ 、0.1%のギ酸、又は、MeCN/ $H_2O$ 、0.1%のTFA）。ギ酸が移動相添加物である場合、生成物をギ酸塩として単離する。TFAが添加物である場合、生成物をTFA塩として単離する。

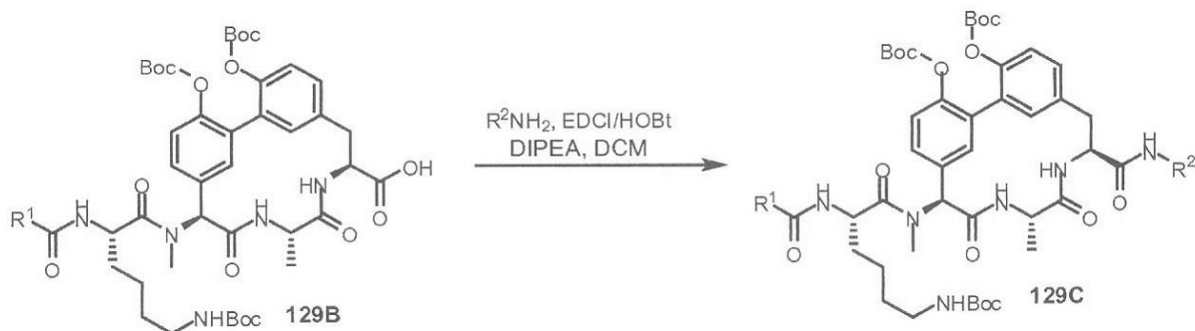
20

【0866】

一般法10：EDCIとHOBTを使用するカルボン酸へのアミンのカップリング。

【0867】

【化524】



30

【0868】

DCM/DMF中の化合物129B（1eq）の溶液に、 $R_2NH_2$ （2eq）及びDIPEA（3eq）を0℃で加えて、その後EDCI（2eq）とHOBT（2eq）を加えた。混合物を15℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を等量の $H_2O$ とDCMに加え、水層をDCMで更に抽出した。組み合わせた有機質層を濃縮し、粗製の化合物129Cを得て、それを次の工程のために直接使用することができる。

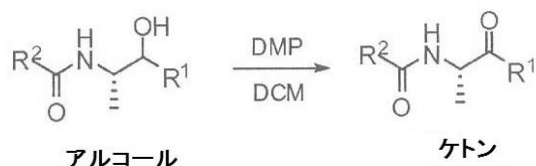
40

【0869】

一般法11：ケトンへのアルコールのデスーマーチンペルヨージナン（DMP）酸化。

【0870】

## 【化 5 2 5】



## 【0 8 7 1】

DCM中のアルコール（1 eq）の溶液に、DMP（3 eq）を0℃で加えた。反応混合物を16時間、20℃で撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をNaHCO<sub>3</sub>/Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>の飽和溶液に注ぎ；それをDCMでさらに抽出した。有機質層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムにより精製して、ケトンを得た。

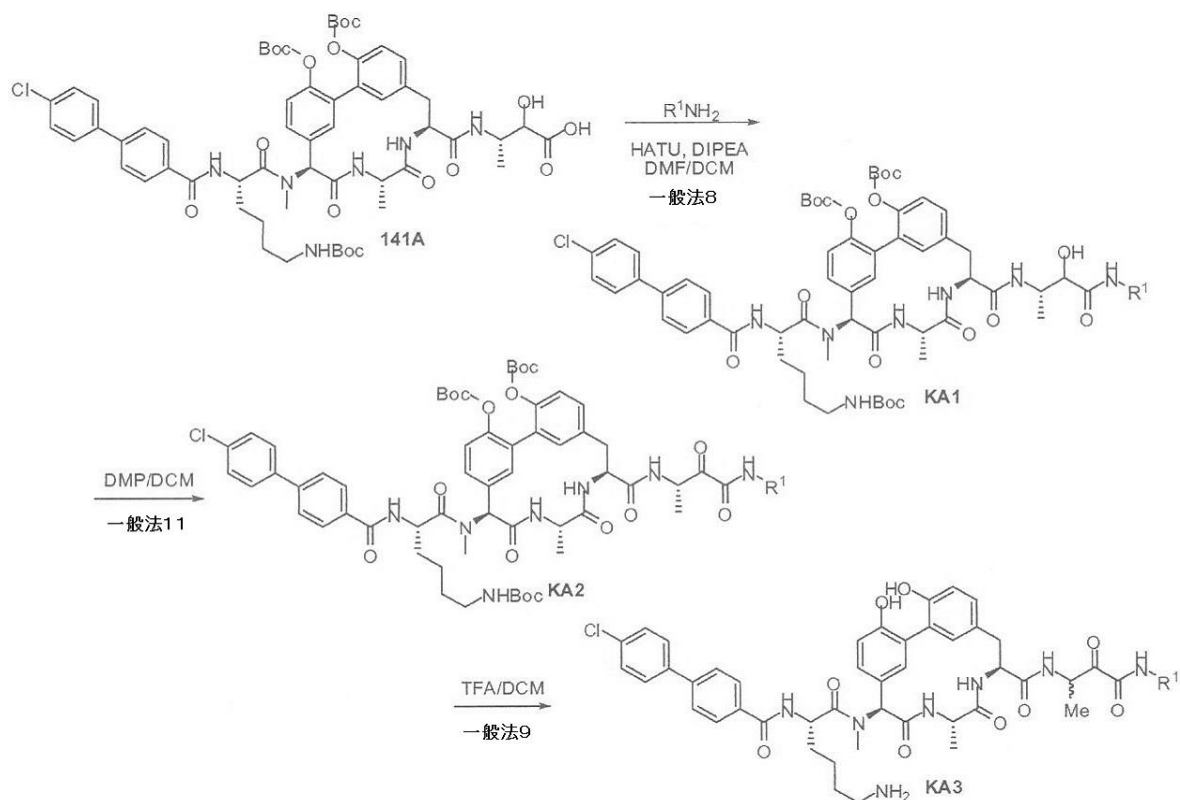
10

## 【0 8 7 2】

一般法12：化合物KA3のためのケトアミドの一般的合成を示す。

## 【0 8 7 3】

## 【化 5 2 6】



20

30

## 【0 8 7 4】

化合物KA1を、一般法8に従い化合物141Aと化合物139Aから調製した。化合物KA2を、一般法11に従い化合物KA1から調製した。化合物KA3を、一般法9に従い化合物KA2から調製した。

40

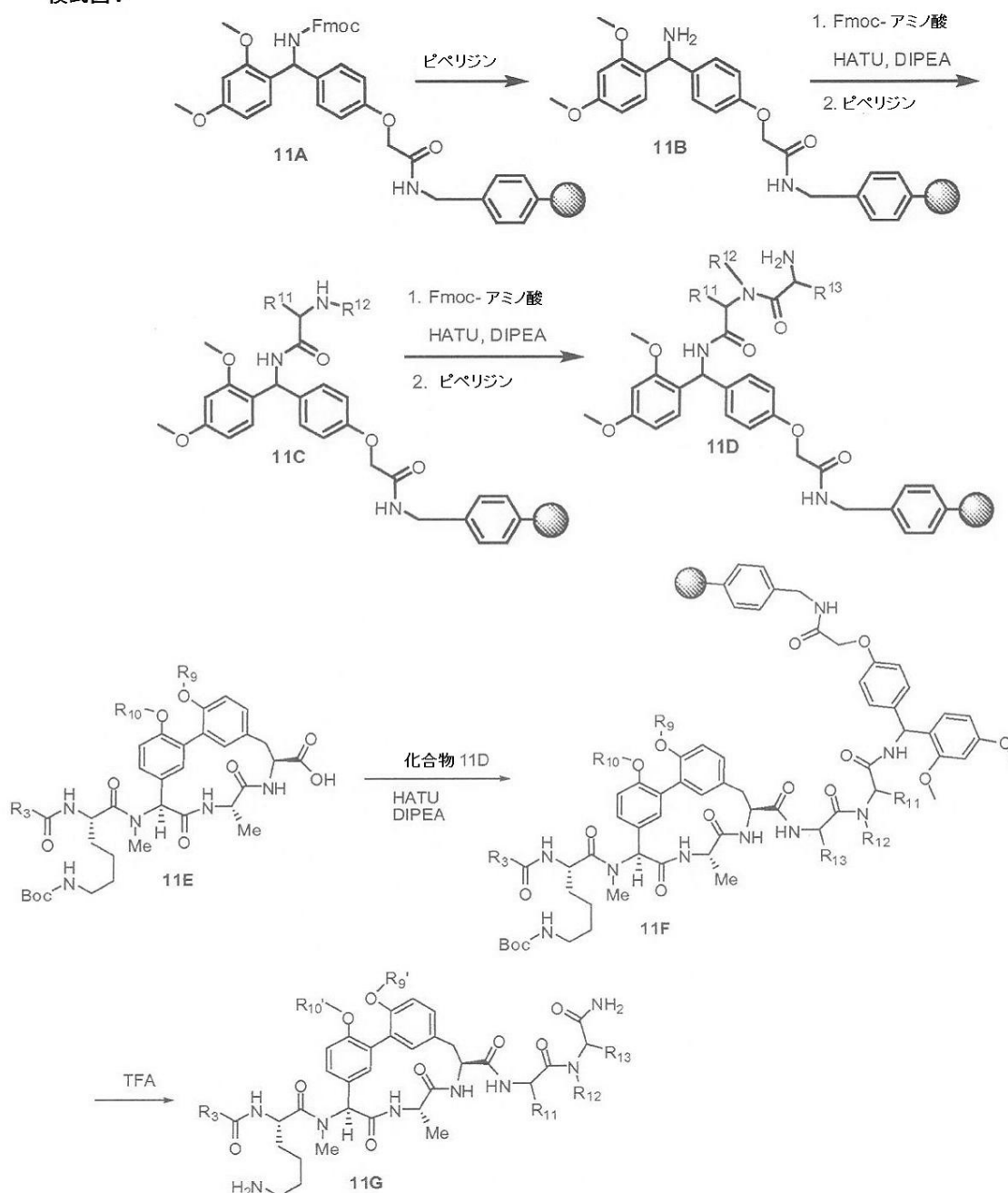
## 【0 8 7 5】

一般法13：アミドアナログの合成を模式図Vに表す。

## 【0 8 7 6】

## 【化 5 2 7】

模式図V



## 【0877】

Fmoc保護したRinkアミド樹脂をピペリジンで処理して、遊離アミン化合物11Bを得る。HATUとDIPEAを使用するFmoc保護したアミノ酸とのカップリング、その後のピペリジンによる保護基の脱保護により、化合物11Cを得る。化合物11Cの別のN保護したアミノ酸へのカップリング、後のピペリジンによるFmoc脱保護により、化合物11Dを得る。この方法を使用して、遊離アミン基により終端となる、異なる長さのアミド結合アミノ酸を調製することができる。HATUとDIPEAを使用する標準のペプチドカップリング条件の下で化合物11Dを化合物11Eに結合し、その後、ピペリジンによる保護基の脱保護により、化合物11Fを得る。酸性条件、例えばDCM中のTFAの下での脱保護により、化合物11Gを得る。フェノール-OH-群をBoc基として保護する場合、遊離フェノールが単離される。それらが2-アミノエチル基などの酸安定性の官能性により保護される場合、フェノールOH基は置換されたままである。

## 【0878】

10

20

30

40

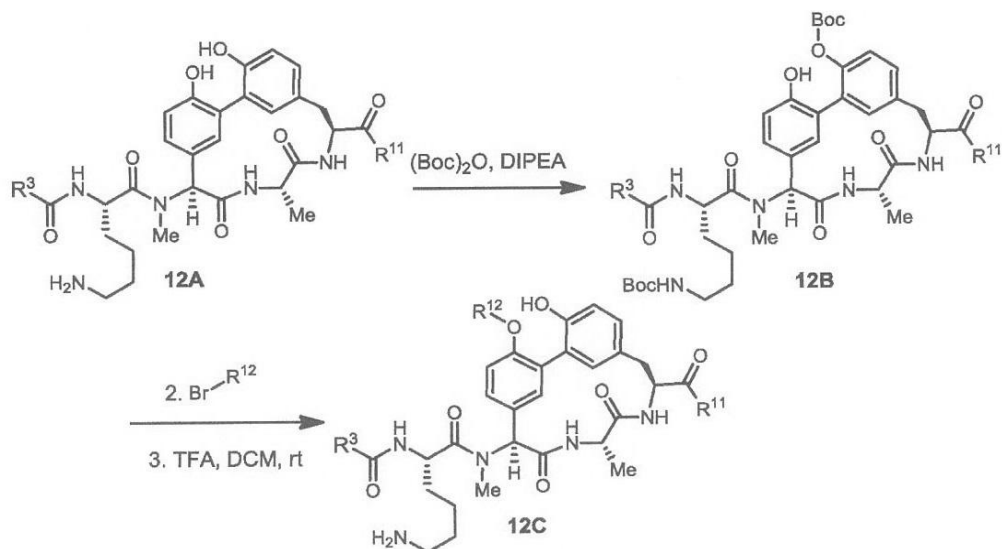
50

一般法 14：フェノールで置換したアナログの合成を模式図 V I に表わす。

【0879】

【化528】

模式図VI



10

【0880】

フェノール基の1つを、BocとDIPEAによる処置によって選択的にBoc-保護することができる。残りのフェノールを、塩基（例えば $K_2CO_3$ ）の存在下で例えば臭化アルキルによりアルキル化し、その後保護基の脱保護により、化合物12Cを得ることができる。

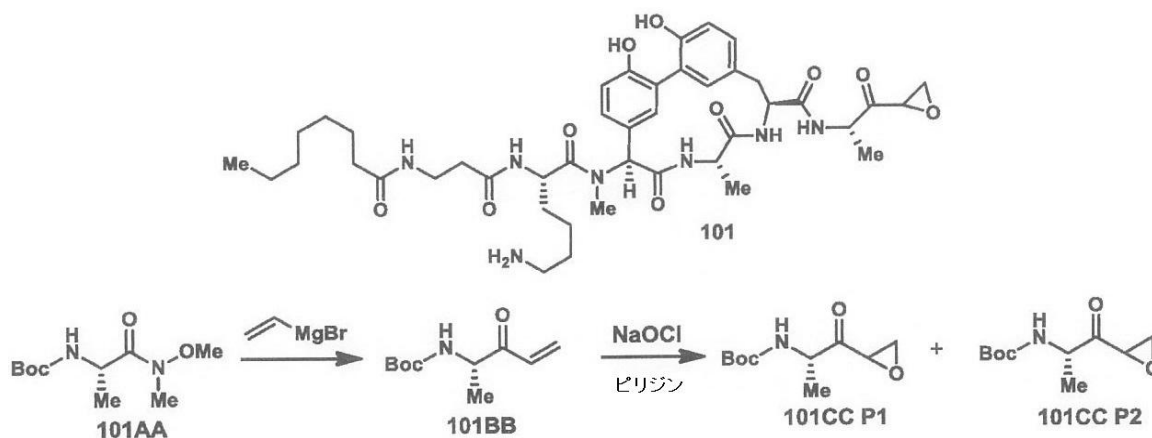
20

【0881】

<実施例1：化合物101の合成>

【0882】

【化529】



30

【0883】

無水THF（76 mL）中の化合物101AA（1 g、4.3 mmol、1 eq）の溶液を $-78^{\circ}C$ に冷却し、ビニル臭化マグネシウム（9.1 mL、2.1 eq）の1 Mの溶液を、15分にわたり滴下で加えた。その後、溶液を水槽上で $0^{\circ}C$ に暖めた。2時間攪拌した後、TLCは出発物質の完全な消耗を示し、反応混合物を $0^{\circ}C$ で出発1 NのHCl（30 mL）に注ぎ、そして混合物を等量の水で希釈して、EtOAcで3回抽出した。その後、混合した有機質層をブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥し、濃縮した。粗製の材料をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサンにおいて0~50%のEtOAc）を介して精製して、化合物101BB（706 mg、82%）を得た。 $R_f$  0.6（25%のEtOAc／ヘキサン）。 $^1H$  NMR（ $CDCl_3$ 、500 MHz） $\delta$  6.47（dd、（ $J=15$  Hz、10 Hz）、1 H）、6.38（dd、（ $J=18$  Hz、1.5 H

40

50

z)、1H)、5.85(d、J=10Hz、1H)、5.35(br s、1H)、4.64-4.61(m、1H)、1.44(s、9H)、1.34(d、J=7Hz、3H)。

【 0 8 8 4 】

-10℃でのピリジン（5 mL）中の化合物101BB（250 mg、1.3 mmol、1 eq）の溶液に、水性NaOCl（1.87 mL、2 eq）の10%の溶液を、10分にわたり滴下で加えた。その後、反応物を0℃に暖めて、2時間攪拌した。次に反応物を0℃でEtOAcにより希釈し、有機質層を水とブラインで2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。未精製の材料を、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサンにおいて0～50%のEtOAc）を介して精製して、ジアステレオマーの混合物として2つの生成物、化合物101CC P1（106 mg、R<sub>f</sub> 0.5（ヘキサンにおいて25%のEtOAc）と化合物101CC P2（63 mg、R<sub>f</sub> 0.2（ヘキサンにおいて25%のEtOAc））（62%の組み合わせた収率）を得た。化合物101CC P1についてのデータ：<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>、500 MHz）δ 5.04（m、1H）、4.31–4.29（m、1H）、3.54–3.52（m、1H）、3.10–3.09（m、1H）、3.06–3.04（m、1H）、1.42（s、9H）、1.31（d、J = 7 Hz、3H）。化合物101CC P2についてのデータ：<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>、500 MHz）δ 5.14（m、1H）、4.58–4.50（m、1H）、3.68（dd、J = 4.5 Hz、2.5 Hz、1H）、3.00（dd、J = 6.5 Hz、4.5 Hz、1H）、2.91（dd、J = 6.5 Hz、2.5 Hz）、1.44（s、9H）、1.39（d、J = 7 Hz、3H）。

【 0 8 8 5 】

## 【化 5 3 0】



【 0 8 8 6 】

b o c-保護したアミノ酸を D C M ( 0 . 0 2 - 0 . 2 M ) の中に溶かし、 0 ° C に冷却する。 T F A を滴下で加えて、 D C M : T F A の 4 : 1 の比率を作成する。溶液を 1 5 分間、又は反応が完了したことを L C - M S 分析が示すまで攪拌する。 T F A と D C M を減圧下で取り除き、所望のアミンを得る。

【 0 8 8 7 】

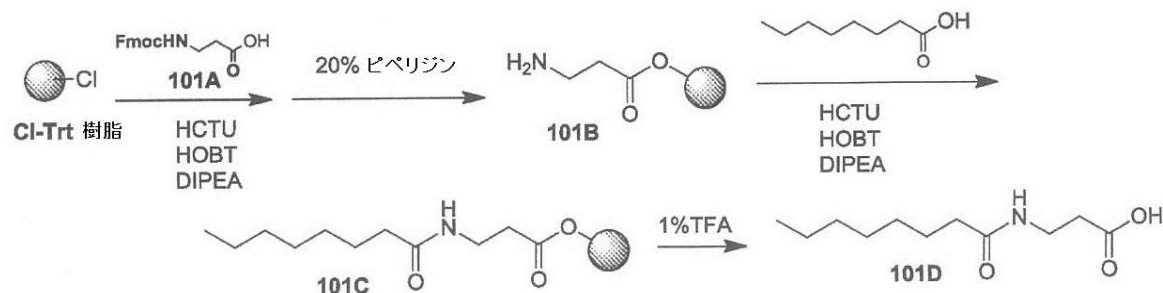
化合物 101DD P1 を、一般法 5 に従い化合物 101CC P1 から調製し、次の工程で直ちに使用した。

【 0 8 8 8 】

化合物 101DD P2 を、一般法 5 に従って化合物 101CC P2 から調製し、次の工程で直ちに使用した。

【 0 8 8 9 】

## 【化 5 3 1】



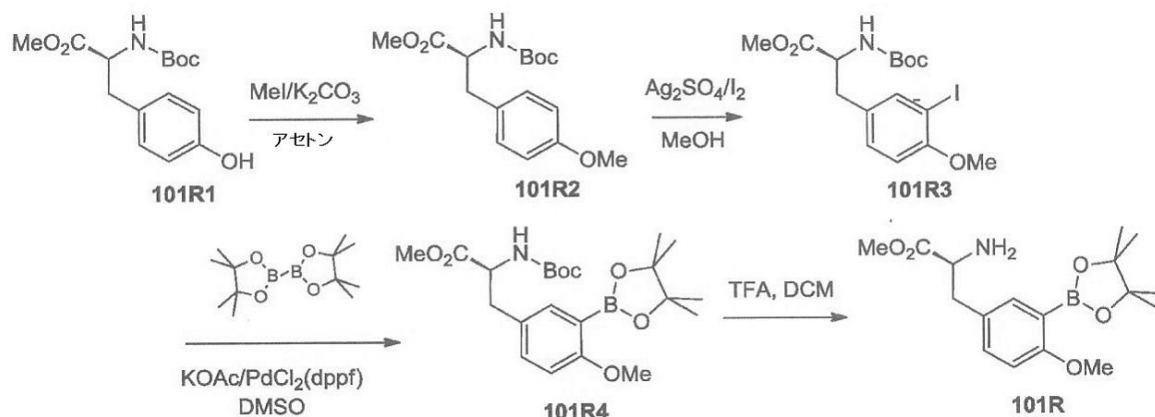
## 【0890】

化合物101Dを、一般法1と2に従い、Fmoc-3-アミノプロピオン酸（622 mg、2 mmol）、オクタン酸（216 mg、1.5 mmol）、及び塩化2-クロロトリチル樹脂（1 g）から調製し、200 mgの化合物101Dを得た。

MS (ESI) m/z 216.1 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0891】

## 【化532】



10

## 【0892】

アセトン（2.0 L）中の化合物101R1（100 g、0.323 mol）の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（37 g、0.34 mol）を加えた。追加後、MeI（32 mL、0.97 mol）を滴下で加え、反応混合物を室温で72時間攪拌して、TLCによりモニタリングした。反応は未だに完了していなかったため、NaOH（0.1 eq）を反応混合物に加えた。そして2時間後、反応を完了した。固形物を濾過し、溶媒を取り除いた。残留物を酢酸エチル中に取り込み、H<sub>2</sub>Oで洗浄し、酢酸エチル（300 mL x 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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して、化合物101R2（100 g、95.4%）を得た。

## 【0893】

メタノール（2つのフラスコの各々において1.5 L）中の化合物101R2（80 g、正確には各40 g x 2、2つの別個のバッチにおいて行われ、全体的に259 mmol）の溶液に、Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>（85 g、272 mmol、1/2が各フラスコに加えられる）とI<sub>2</sub>（72 g、283 mmol、1/2が各フラスコに加えられる）を連続して加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応をLCMSによってモニタリングした。化合物101R<sup>2</sup>が全て消費された時、次に10%（w/w）のチオ硫酸ナトリウムの溶液を、反応物が浅黄色に変わるまで加えた。その後、固形物を濾過し、メタノールの大半を回転式蒸発により蒸発させた。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 x 200 mL）で抽出し、その後、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し、濃縮した。粗製材料を2つのバッチのために組み合わせ、それらをシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中で25%、35%、40%の酢酸エチル）により共に精製して、化合物101R3（97 g、89%）を得た。

## 【0894】

化合物101R3（92 g、それぞれ46 gが2つの別個のバッチにおいて行われ、211 mmol）を、アルゴンの下で無水DMSO（1.5 L、各バッチのために1/2が加えられる）に溶解され、その溶液に、ビス（ピナコラト）ジボロン（80.5 g、317 mmol、各バッチのために1/2が加えられる）とKOAc（103 g、1.05 mol、各バッチのために1/2が加えられる）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<sub>2</sub>（4.6 g、6 mmol、各バッチのために1/2が加えられる）を加えた。混合物を5回、アルゴンで脱気し、その後、アルゴンの

20

30

40

50

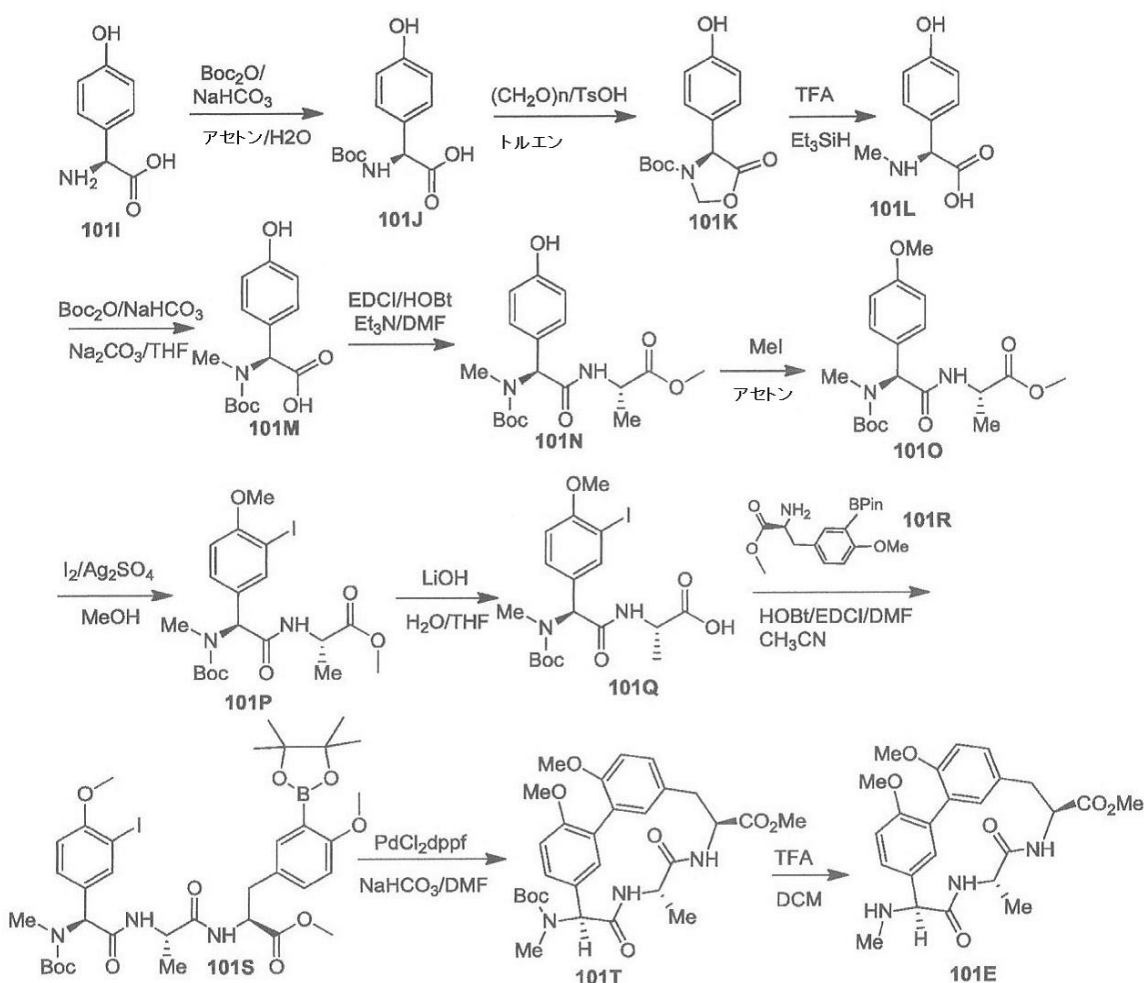
下で維持して、3時間80℃に加熱した。TLCは反応が完了したことを示し、反応混合物は室温に冷却され、濾過された。反応混合物をEAに溶解し、H<sub>2</sub>Oで洗浄した。水層を酢酸エチル(3×200ml)で抽出した。組み合わせた有機質層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製生成物を得た。その後、バッチを組み合わせ、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサンにおいて3%の酢酸エチル、その後、ヘキサンにおいて20%~25%の酢酸エチル)により共に精製して、化合物101R(70g、76%)を得た。

#### 【0895】

化合物101R(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。反応物を室温で攪拌し、反応をHPLCによりモニタリングした。出発物質が全て消費された時、溶媒を蒸発させ、DCMを加え、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を加えて、TFAを中和させた。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、その後、生じた固形の沈殿物を濾過した。濾液を濃縮して化合物101Rを得た。この材料を更に精製することなく使用した。

#### 【0896】

#### 【化533】



#### 【0897】

アセトン(400mL)と水(400mL)の混合物中の4-ヒドロキシフェニルグリシン(化合物101I)(100g、0.6mol、1eq)の攪拌混合物に、ジ-tert-ブチル重炭酸塩(130.5g、0.6mol、1eq)とNaHCO<sub>3</sub>(75.4g、0.9mol、1.5eq)を加えた。混合物を25℃で一晩攪拌した。反応が完了したことをHPLCが示した後、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、次に乾燥して、化合物101J(140g、

87.5%)を得た。この粗製生成物を更に精製することなく直接使用した。

#### 【0898】

乾燥したベンゼン(500mL)中の化合物101J(45g、0.17mol)の溶液に、パラホルムアルデヒド(75.6g、0.84mol、5eq)とp-トルエンサルホン酸(1.6g、8.5mmol、0.05eq)を加えた。その後、付属のコンデンサを備えたDean-Starkの装置をフラスコの上部に合わせて、反応が完了したことをLC-MSが示すまで、混合物を約120℃で加熱した。次に反応物を冷却し、ベンゼンを蒸発させた。残留物を酢酸エチル中で取り込み、飽和NaHCO<sub>3</sub>(2×150mL)で洗浄し、その後硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過した。溶媒を取り除いて化合物101K(36g、76.5%)を得た。

10

#### 【0899】

化合物101K(36g、0.13mol、1eq)を0℃でトリフルオロ酢酸(75mL)に溶解し、次にトリエチルシラン(80mL、4eq)で処理した。混合物を一晩、室温で攪拌した。反応が完了したことをLC-MSが示した後、次にTFAを蒸発させ、残留物を水(85mL)に溶解した。この溶液に、pHが7に到達するまで固形物NaHCO<sub>3</sub>を加えた。溶液を0℃に冷却し、次に、pHが9に到達するまで、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を加えた。THF(75mL)中のジ-tert-ブチルジカルボナート(28.3g、1.0eq)の溶液を混合物に加えた。混合物を室温に暖め、そして一晩ろ過した。反応が完了したことをHPLCが示した後、次にTHFを蒸発させた。水溶液をヘキサンで2回抽出し、次にクエン酸によりpH=3~4に酸性化した。そのゾ、酸性化溶液を酢酸エチル(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、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、化合物101M(2工程を介して35g、97%)を得た。

20

#### 【0900】

DMF(300mL)中の化合物101M(35g、0.12mol)の溶液に、トリエチルアミン(18.4mL、0.14mol、1.1eq)、HOBt(16.2g、0.12mol、1eq)、Ala-OMe·HCl(19.5g、0.14mol、1.1eq)、及びEDC(26.7g、0.14mol、1.1eq)を加え、反応物を一晩攪拌した。反応が完了したことをLC-MSが示した後、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NaHCO<sub>3</sub>(aq)、水、及びブラインで洗浄した。次に、組み合わせた有機質層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、白色の泡として化合物101N(30g、65.8%)を得た。粗製生成物を、更に精製することなく次の工程で直接使用した。

30

#### 【0901】

アセトン(400mL)中の化合物101N(30g、82mmol)の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(56.6g、0.41mol、5eq)とヨードメタン(20.8mL、0.41mol、5eq)を加え、反応物は還流で一晩攪拌した。反応が完了したことをLC-MSが示した後、次に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の中で取り込んだ。水相をEtOAc(3×10mL)で抽出した。組み合わせた有機質層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、白色の泡として化合物101O(28g、90%)を得た。

40

#### 【0902】

メタノール(1000mL)中の化合物101O(85g、0.22mol、1eq)の溶液に、Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(72.6g、0.23mol、1.05eq)とI<sub>2</sub>(59.6g、1.05eq)を連続して加えた。反応が完了したことをLC-MSが示した後、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。メタノールの大半を回転式蒸発により蒸発させ、次に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、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、化合物101P(100g、88.5%)を得た。

50



## 【0903】

THF (300 mL) 中の化合物 101P (25 g、49.4 mmol、1 eq) に、0.2 M の LiOH (500 mL、98.8 mmol、2 eq) を加えた。出発物質が全て消費されたことを TLC が示すまで、溶液を攪拌した。5% のクエン酸 (pH = 3) を pH = 3 に加え、次に THF を回転式蒸発により蒸発させた。水層を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、化合物 101Q (23 g、94.6%) を得て、それを更に生成することなく直接使用した。

## 【0904】

アセトニトリル : DMF (2.2 : 1、168 mL) 中の化合物 101R (6.5 g、19.4 mmol、1 eq) と化合物 101Q (10 g、20.3 mmol、1.05 eq) の溶液に、HOBt (6.5 g、48.5 mmol、2.5 eq) と EDC (8.1 g、42.7 mmol、2.2 eq) を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。反応が完了したことを LC-MS が示した後、希釈したクエン酸 (pH = 3) を加え、水性のものを EtOAc (3 × 150 mL) で抽出した。次に、組み合わせた有機質層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液とブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗製生成物として化合物 101S を得て、それを更に精製することなく直接使用した。

## 【0905】

化合物 101S (16 g、19.4 mmol、1 eq) と NaHCO<sub>3</sub> (16.3 g、0.19 mol) を、コンデンサを含むフラスコの中で密封し、アルゴンの大気の下で置いた。丸型ボトルフラスコ中の DMF (600 mL) を、真空及び Ar による循環を介して数回パージした。その後、PdCl<sub>2</sub> (dppf) (3.3 g、4.5 mmol) を DMF に加えた。その後、DMF 溶液を 15 分間、Ar で脱気した。その後、DMF に溶解された PdCl<sub>2</sub> (dppf) の溶液をシリンジにより、基質と NaHCO<sub>3</sub> を包含するフラスコに移した。結果として生じる混合物に数回の真空と Ar のサイクルを受けさせて、一晩 120 °C に加熱した。反応が完了したことを LCMS が示した後、DMF を真空下で蒸発させた。粗製材料を簡略化したカラムクロマトグラフィー (PE において 40% の EA) にさらして、Pd 種の大半を取り除き、そして分取 HPLC により精製して、化合物 101T (2 工程を介して 2.1 g、19.5%) を得た。

## 【0906】

DCM (25 mL) 中の化合物 101T (2.1 g、3.78 mmol) の攪拌溶液に TFA (2 mL) を加えた。TLC を介して反応をモニタリングし、出発物質が消費された時、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 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、化合物 101E (1.7 g、98.8%) を得た。MS (ESI) m/z 456.2 (M+H)<sup>+</sup>。

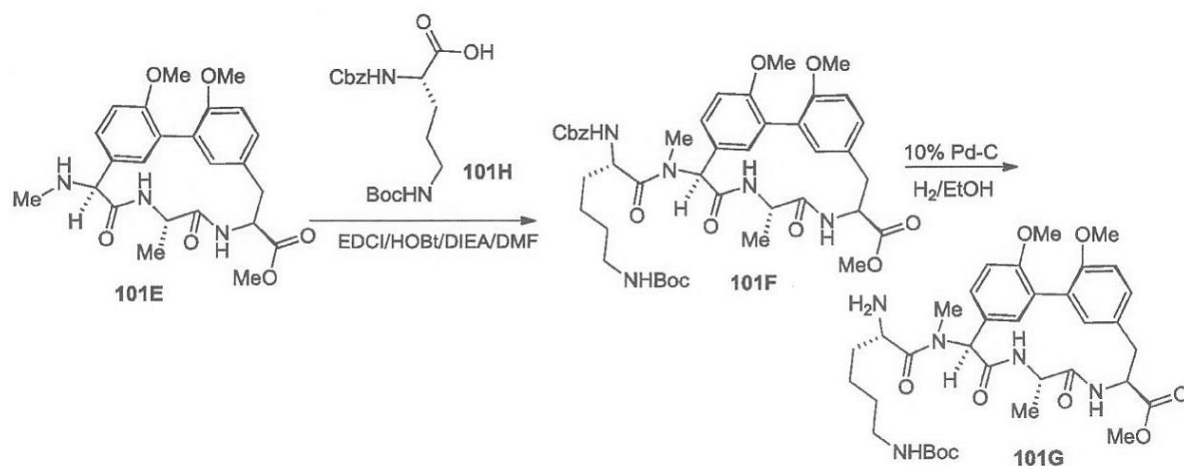
## 【0907】

10

20

30

## 【化 5 3 4】



10

## 【0 9 0 8】

化合物 101F を一般法 3 に従い調製し、調製は以下のように行った：DMF（2 mL）中の化合物 101E（275 mg、0.73 mmol）の溶液に、HOBt（267 mg、1.98 mmol）、DIPEA（255 mg、1.98 mmol）、化合物 101H（300 mg、0.66 mmol）、及び EDCI（378 mg、1.98 mmol）を加えた。結果として生じる溶液を 20℃で一晩攪拌し、水で希釈した。沈殿物を濾過し、結果として生じる濾過ケーキを水で洗浄し、吸引により乾燥して粗製生成物を得て、それを PE から再結晶化し、白色固形物として化合物 101F（0.5 g、84%）を得た。

20

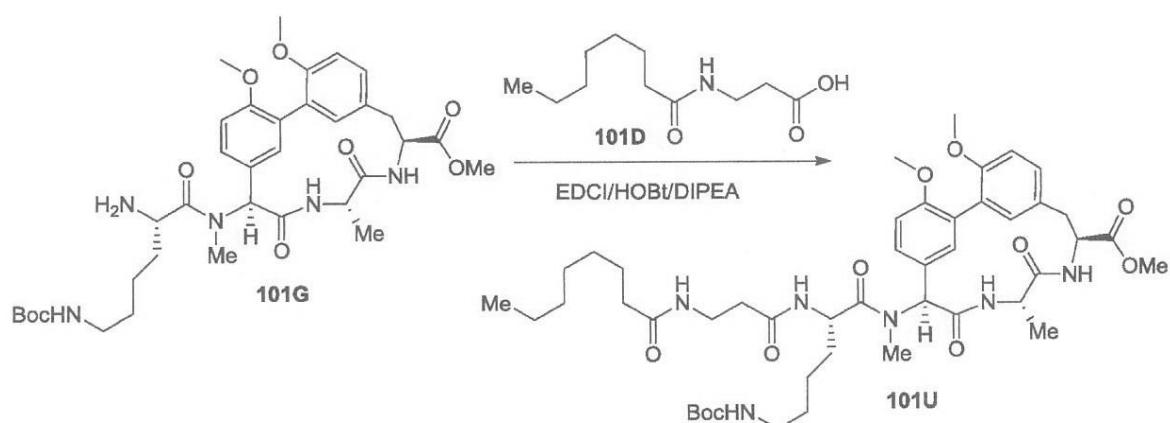
## 【0 9 0 9】

EtOH（15 mL）中の化合物 101F（500 mg、0.61 mmol）と 10% の Pd/C（0.7 g）の懸濁液を、反応が完了したことを LC-MS が示すまで、水素雰囲気の下、20℃で一晩攪拌した。触媒を濾過により取り除き、溶媒を蒸発させ、化合物 101G（350 mg、90%）を得て、それを更に生成することなく使用した。

## 【0 9 1 0】

## 【化 5 3 5】

30



40

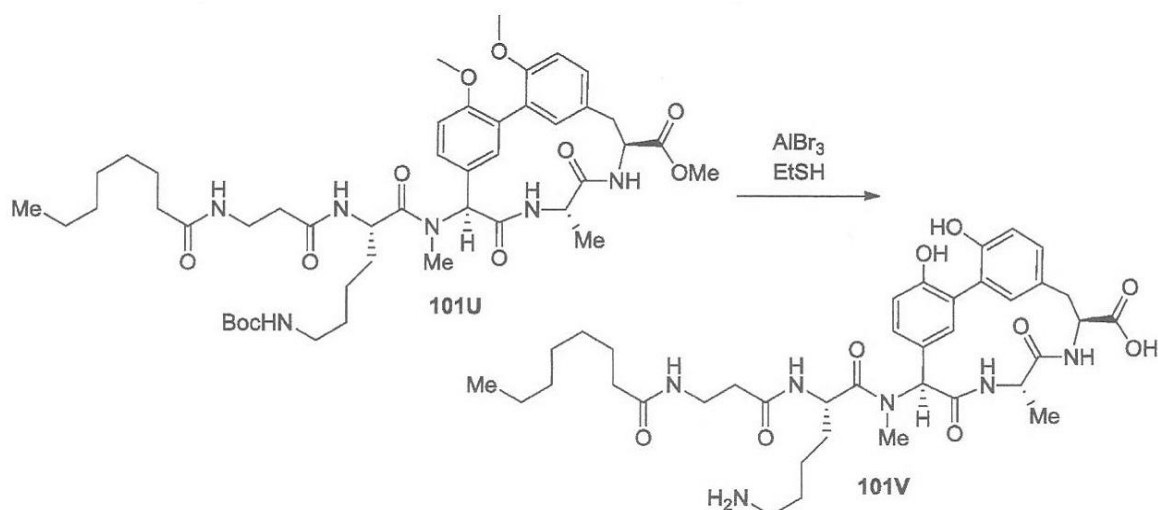
## 【0 9 1 1】

一般法 3 を使用して化合物 101U を調製した。DMF（10 mL）中の化合物 101D（157 mg、0.732 mmol）の溶液に、EDCI（210 mg、1.10 mmol）、DIPEA（142 mg、1.10 mmol）、及び HOBt（149 mg、1.10 mmol）を加えた。30 分後、化合物 101G（500 mg、0.732 mmol）を加え、溶液を室温で一晩攪拌した。反応物を水で希釈した。沈殿物を濾過し、水と PE で連続して洗浄し、480 mg の化合物 101U を得た。MS（ESI） $m/z$  881.5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

50

【0912】

【化536】



10

【0913】

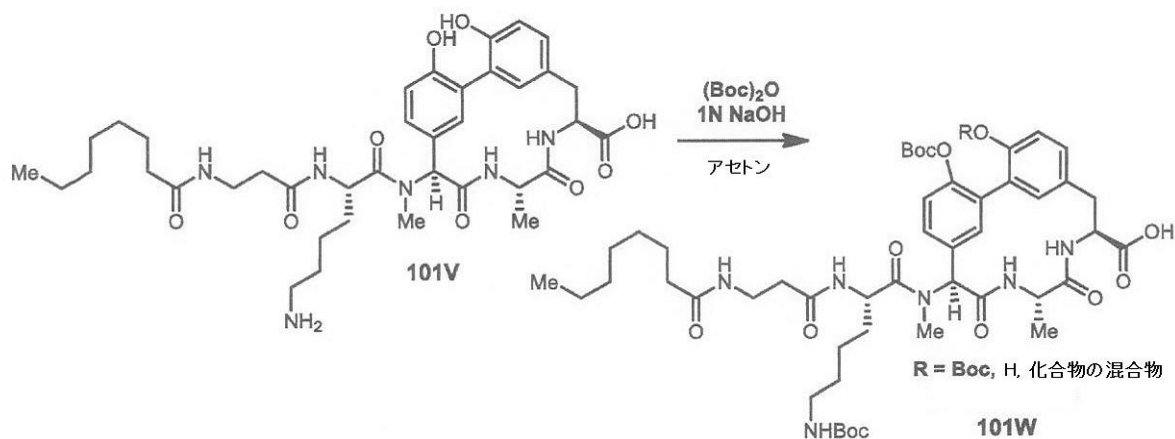
EtSH (20 mL) 中の化合物 101U (480 mg) と 10 mL の  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  の混合物に、Ar の下で  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  (13.6 mL、25 eq) 中の 1.0 M の  $\text{AlBr}_3$  を加えた。混合物を 50 °C で 4 時間加熱した。反応が完了したことを HPLC 分析が示した後、反応物を MeOH (10 mL) でクエンチした。溶媒を蒸発させて粗製生成物を得て、それを分取 HPLC により精製して、300 mg の化合物 101V を得た。MS (ESI)  $m/z$  739.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、 $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.89 (t、 $J=6.8$  Hz、3H)、1.3 (s、9H)、1.37 (d、 $J=6.4$  Hz、3H)、1.40–1.75 (m、7H)、1.78–1.90 (m、2H)、2.15 (t、 $J=8.0$  Hz、1H)、2.38–2.51 (m、2H)、2.87 (s、3H)、2.94 (t、 $J=7.6$  Hz、2H)、3.08–3.13 (m、1H)、3.35–3.50 (m、3H)、6.41 (s、1H)、6.87 (d、 $J=8.4$  Hz、1H)、6.96 (d、 $J=8.4$  Hz、1H)、7.00–7.02 (m、2H)、7.08–7.14 (m、2H)、8.29 (d、 $J=7.2$  Hz、1H)、8.67 (d、 $J=8.8$  Hz、1H)、8.89 (d、 $J=7.6$  Hz、1H)。MS (ESI)  $m/z$  739.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。 $t_R$  2.24 min (10% の  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.3 min; 10%–80% の  $\text{AcCN}/\text{H}_2\text{O}$ 、5 min; 1 mL/min Luna C18、2×50 mm)。

20

30

【0914】

【化537】



40

【0915】

アセトン– $\text{H}_2\text{O}$  (1 : 1、1 mL) 中の化合物 101V (74 mg、0.1 mmol)

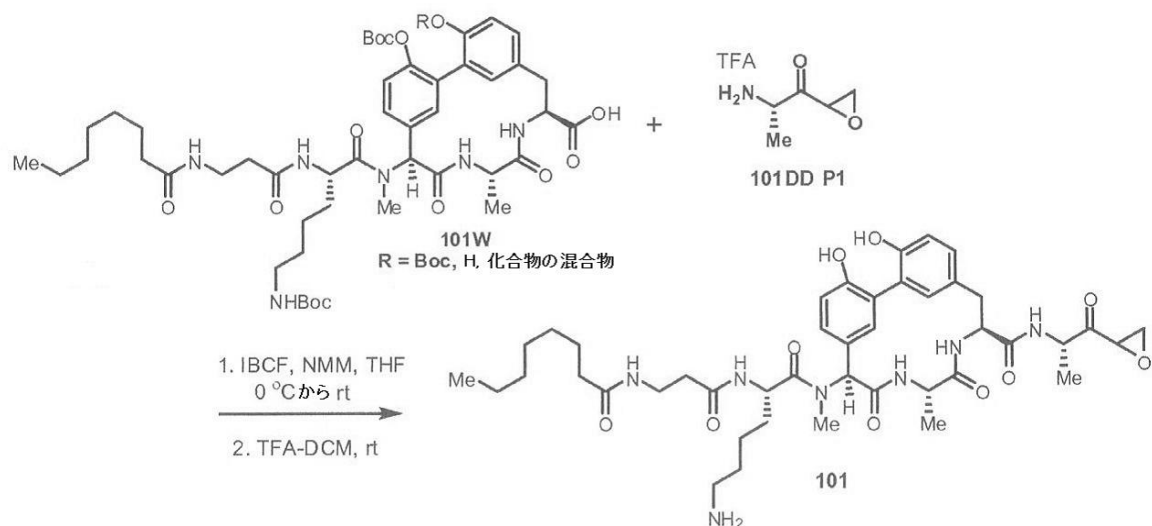
50

の溶液に、1 M の  $\text{NaOH}$  (1 mL、0.5 mmol) と  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (0.115 mL、0.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2日間攪拌した。アセトンを真空下で取り除き、反応混合物を  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL) で希釈した。混合物を1 M の  $\text{HCl}$  で酸性化し、結果として生ずる白色の沈殿物を濾過し、乾燥して、92 mg (89%) を得て、その中で、ビスフェノールの何れか1つを  $\text{Boc}$  保護し、又は両方の位置で  $\text{Boc}$  保護して、化合物 101W を得た。MS (ESI) for  $(\text{C}_{48}\text{H}_{70}\text{N}_6\text{O}_{13})$  :  $m/z$  939 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

【0916】

【化538】

10



20

【0917】

化合物 101 を、一般法 6 を使用して化合物 101W (19 mg、0.02 mmol) と化合物 101DD P1 (11 mg、0.05 mmol) から合成した。MS (ESI) for  $(\text{C}_{43}\text{H}_{61}\text{N}_7\text{O}_{10})$  :  $m/z$  836.50 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

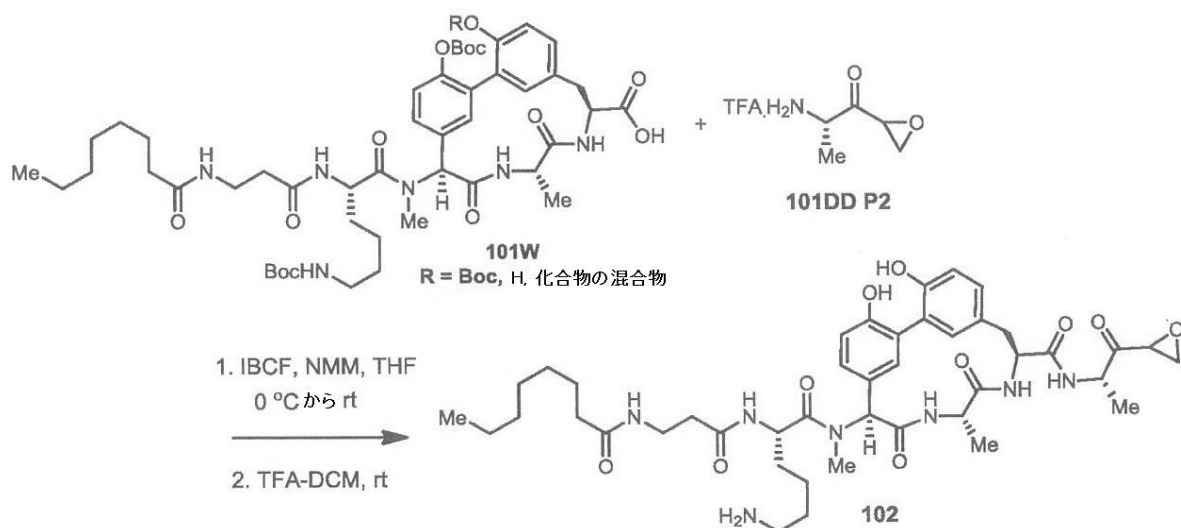
【0918】

<実施例 2 : 化合物 102 の合成>

30

【0919】

【化539】



40

【0920】

化合物 102 を、一般法 6 を使用して化合物 101W (19 mg、0.02 mmol) と化合物 101DD P3 (11 mg、0.05 mmol) から合成した。MS (ES

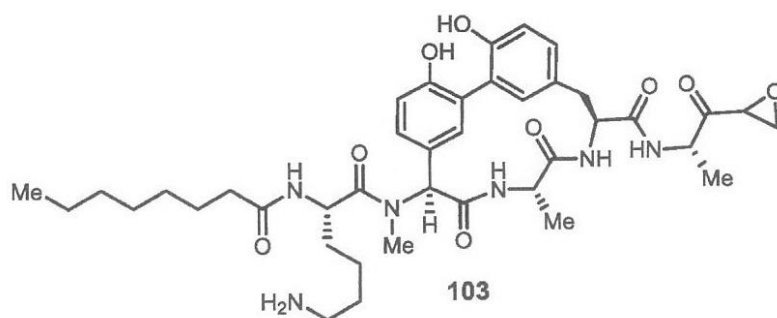
50

I) for ( $C_{43}H_{61}N_7O_{10}$ ):  $m/z$  836.30 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

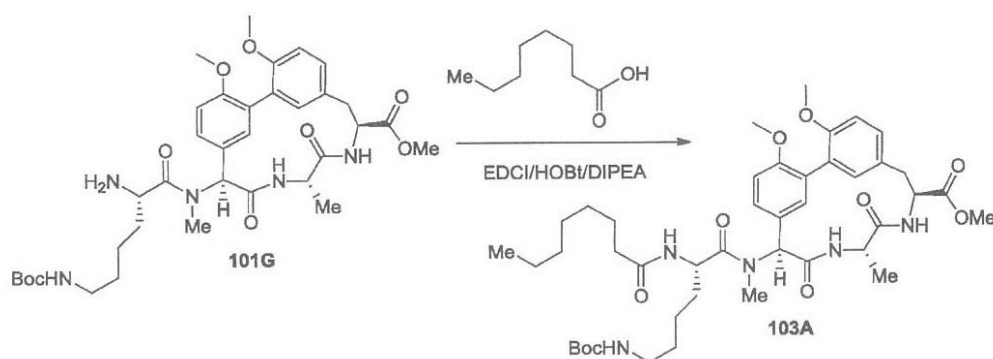
【0921】

<実施例3：化合物103の合成>

【化540】



10



20

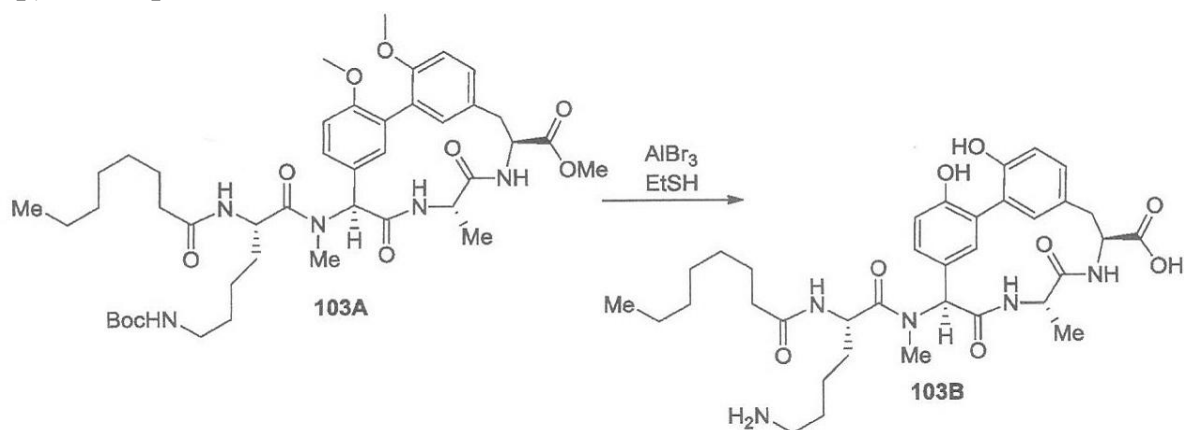
【0922】

DMF (10 mL) 中のオクタン酸 (105 mg、0.732 mmol) の溶液に、EDCI (210 mg、1.1 mmol)、DIPEA (142 mg、1.1 mmol)、及び HOBt (149 mg、1.1 mmol) を加えた。30 分後、化合物 101G (500 mg、0.732 mmol) を加えた。反応溶液を一晩攪拌した。反応物を水で希釈し、沈殿物を濾過し、水と PE で連続して洗浄して、550 mg の化合物 103A (0.68 mmol) を得た。MS (ESI)  $m/z$  810.4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

30

【0923】

【化541】



40

【0924】

EtSH (20 mL) 中の化合物 103A (550 mg、0.68 mmol) と 17 mL の  $CH_2Br_2$  の混合物に、Ar の下で  $CH_2Br_2$  (4.4 g、17 mmol) 中の 1.0 M の  $AlBr_3$  を加えた。混合物を 4 時間 50 °C に加熱した。反応が完了したことを HPLC 分析が示した後、反応物を MeOH (30 mL) でクエンチし、次に溶媒を蒸発させた。残留物を分取 HPLC により精製し、300 mg の化合物 103B を得た。M

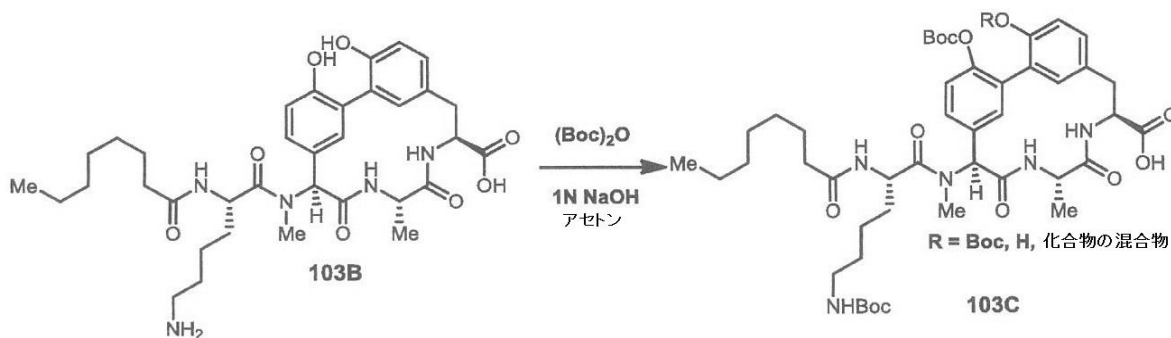
50

S (ESI)  $m/z$  668.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  0.89 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H), 0.91–1.31 (m, 8H), 1.37 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 1.55–1.58 (m, 4H), 1.65–1.75 (m, 4H), 1.80–1.90 (m, 1H), 2.05–2.45 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.93 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 3.05–3.15 (m, 1H), 3.35–3.45 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.88 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.01–7.00 (m, 2H), 7.01–7.10 (m, 2H), 8.73 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.97 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H)。

【0925】

【化542】

10



20

【0926】

化合物103B (67 mg, 0.1 mmol) をアセトン-H<sub>2</sub>O (1:1, 1 mL) と1 MのNaOH (0.5 mL, 0.5 mmol) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.115 mL, 0.5 mmol) を加え、反応混合物を室温で2日間攪拌した。アセトンを真空下で取り除き、反応混合物をH<sub>2</sub>O (2 mL) で希釈した。混合物を1 MのHClで酸性化し、結果として生ずる白色の沈殿物を濾過し、乾燥して、トリス及びビスboc保護された化合物103Cの30:70混合物として60 mg (69%) を得た。MS (ESI) for トリス-boc生成物 (C<sub>50</sub>H<sub>73</sub>N<sub>5</sub>O<sub>14</sub>) ;  $m/z$  968 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。ビス-boc生成物 (C<sub>45</sub>H<sub>65</sub>N<sub>5</sub>O<sub>12</sub>) :  $m/z$  868 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

30

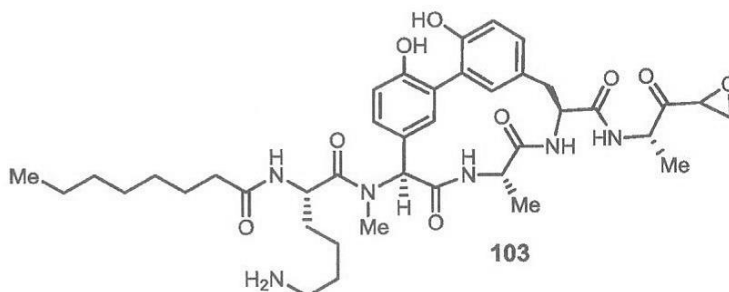
【0927】

【化 5 4 3】



10

1. IBCF, NMM, THF  
0 °C から rt  
2. TFA-DCM, rt



20

【0 9 2 8】

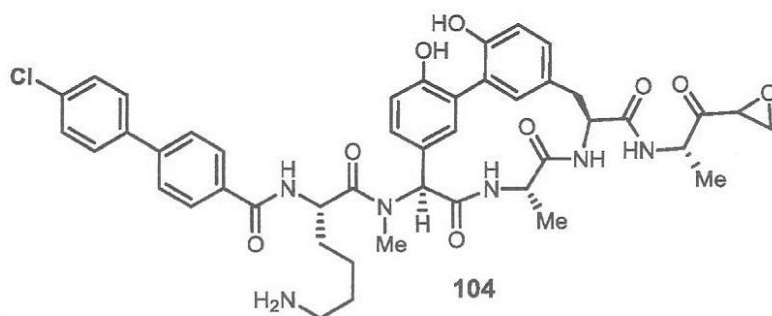
化合物 103 を、一般法 6 を使用して化合物 103C (17 mg、0.02 mmol) と化合物 101DD P1 (11 mg、0.05 mmol) から合成した。MS (ESI) for (C<sub>40</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>): m/z 764.92 (M+H)<sup>+</sup>。

【0 9 2 9】

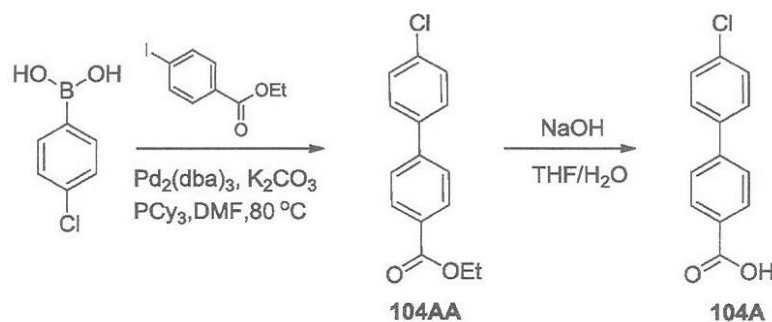
<実施例 4：化合物 104 の合成>

【0 9 3 0】

【化 5 4 4】



30



40

【0 9 3 1】

オープン乾燥した三つ首のフラスコ (500 mL) に、(4-クロロフェニル) ボロン酸 (12 g、74.7 mmol)、エチル 4-ヨードベンゾアート (14.1 g、51.2 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4.68 g、5.12 mmol)、PCy<sub>3</sub> (1.

50

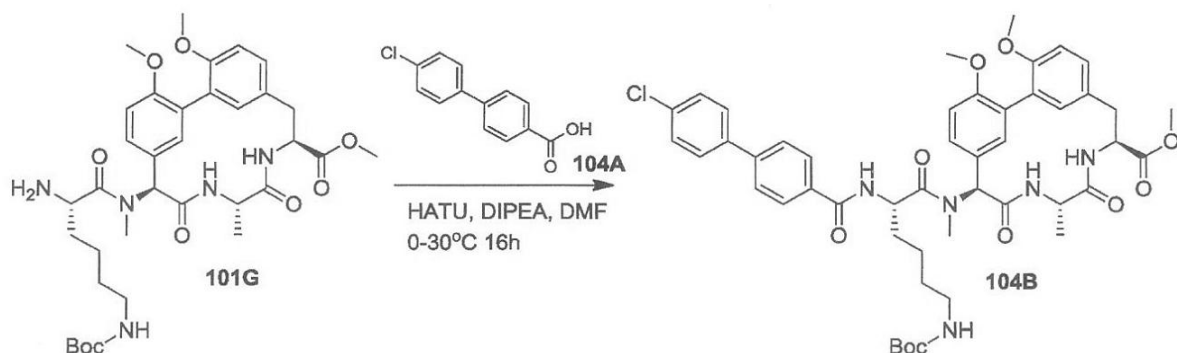
4.3 g、5.12 mmol)、及び $K_2CO_3$  (21.21 g、153.5 mmol)を入れた。DMF (100 mL)を加え、反応混合物を $N_2$ でパージした。混合物を80℃で12時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過して、 $K_2CO_3$ を取り除いた。溶媒を取り除き、茶色の残留物をカラム (石油エーテルにおいて1%~5%のEtOAc)により精製して、化合物104AA (9.52 g、71.4%)を得た。

#### 【0932】

THF (150 mL)と $H_2O$  (20 mL)の混合物中のエチル4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート (104AA) (9.52 g、36.6 mmol)の溶液に、NaOH (4N、5.86 g、146 mmol)を加えた。混合物を70℃で10時間撹拌した後、有機溶媒を減圧下で取り除き、pHを4MのHClにより3に調整した。生成物を濾過により集め、水で洗浄し、乾燥して、化合物104A (8.5 g、100%)を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz、 $CDCl_3$ )  $\delta$  8.10 (d、 $J$  = 8.4 Hz、2H)、7.70 (d、 $J$  = 8 Hz、2H)、7.65 (d、 $J$  = 8.8 Hz、2H)、7.47 (d、 $J$  = 8.8 Hz、2H)。

#### 【0933】

#### 【化545】

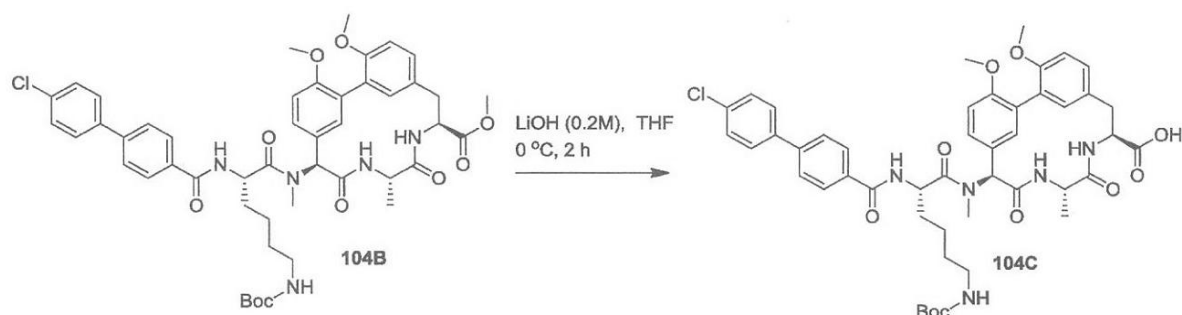


#### 【0934】

DIPEA (226.8 mg、1.75 mmol)と化合物104A (204.1 mg、0.87 mmol)を、0℃で、DMF (5 mL)中の化合物101G (400 mg、0.58 mmol)の溶液に加えた。混合物を室温で10分間維持した後、HATU (445 mg、1.17 mmol)を加えた。混合物を室温で16時間撹拌し、次に水 (40 mL)に注いだ。沈殿物を濾過により集め、水で洗浄し、真空内で乾燥した。粗製生成物をシリカクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 60/1)により精製して、白色固形物 (500 mg、96%)として化合物104Bを得た。

#### 【0935】

#### 【化546】



#### 【0936】

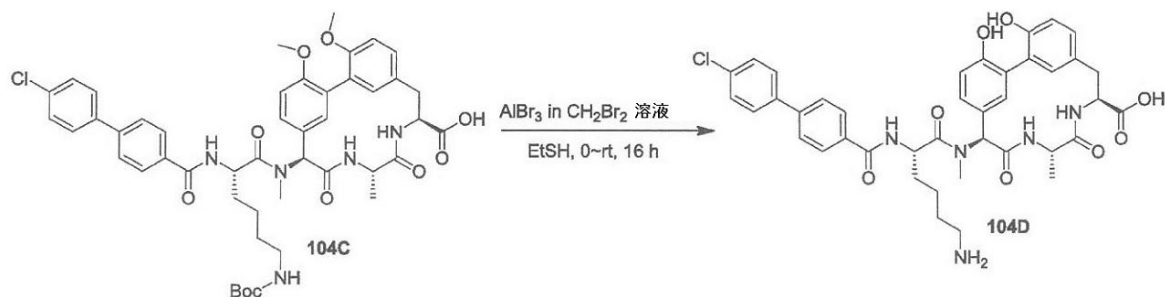
THF (10 mL)中の化合物104B (500 mg、0.556 mmol)の溶液に、0℃で、水性LiOH溶液 (0.2 M、6 mL)を加えた。反応物を0℃で0.5時間撹拌した後、飽和 $NH_4Cl$ 溶液を、pHが7以下に達するまで加えた。混合物をDCM (30 mL x 3)で抽出し、ブライン (30 mL x 3)で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥し



、濃縮して、化合物104C (480mg、96%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.79–0.85 (m、2H)、1.15 (d、J=6.4Hz、2H)、1.21 (s、1H)、1.29–1.35 (m、9H)、1.39 (d、J=6.4Hz、2H)、1.73 (m、3H)、2.76 (s、2H)、2.87–3.01 (m、3H)、3.30 (d、J=10Hz、2H)、3.57 (t、J=6.4Hz、1H)、3.65–3.79 (m、6H)、4.41 (brs、1H)、4.59–4.67 (m、1H)、4.60–4.70 (m、1H)、4.78 (d、J=6.80Hz、1H)、6.28 (s、1H)、6.63–6.79 (m、3H)、6.90 (d、J=8.60Hz、1H)、7.00–7.13 (m、3H)、7.53 (d、J=8.4、2H)、7.74–7.79 (m、4H)、8.01 (d、J=8.0Hz、2H)、8.38 (m、1H)、8.69 (d、J=7.60Hz、1H)。

【0937】

【化547】

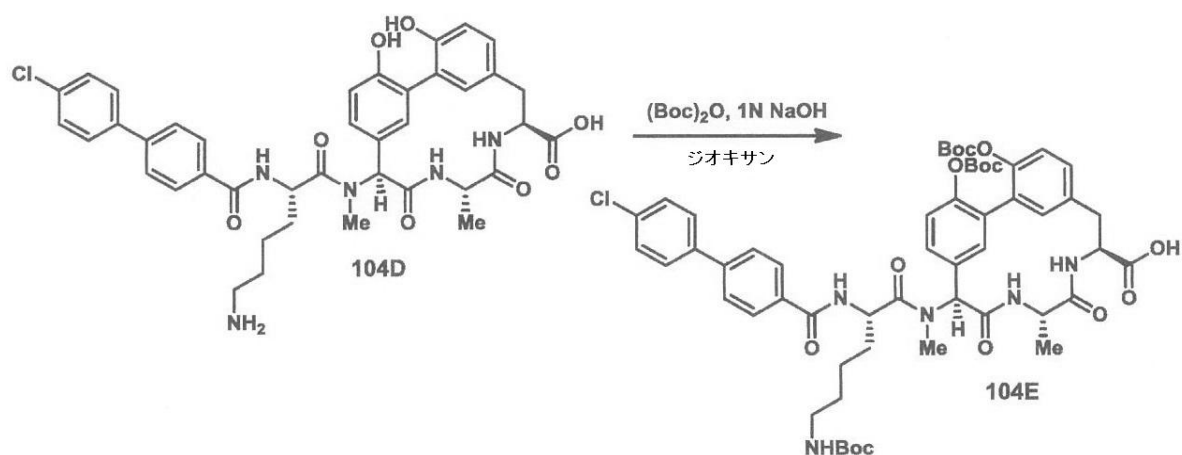


【0938】

0℃でのEtSH (5mL)中の化合物104C (500mg、565μmol)の溶液に、臭化メチレン (1M、5.65mL、5.65mmol)中のAlBr<sub>3</sub>の溶液を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次に溶媒を真空下で取り除いた。残留物をDCM (2mL)に溶解し、0℃でMeOH (0.5mL)でクエンチし、混合物を減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC (Luna C18, AcCN/Water+HCOOH)により精製して、化合物104D (250mg、58.5%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.09–1.15 (m、3H)、1.55–1.57 (m、1H)、2.64–2.76 (m、5H)、3.23–3.36 (m、2H)、4.74–4.83 (m、1H)、6.24 (s、1H)、6.53–6.57 (m、1H)、6.58–6.78 (m、1H)、6.83–6.92 (m、3H)、7.53 (d、J=8.4Hz、2H)、7.75–7.78 (m、4H)、8.00 (d、J=8.4Hz、2H)、8.55 (d、J=8.0Hz、1H)、8.70 (d、J=7.2Hz、1H)。MS (ESI) : 756.1 (M+H)<sup>+</sup>。

【0939】

【化 5 4 8】



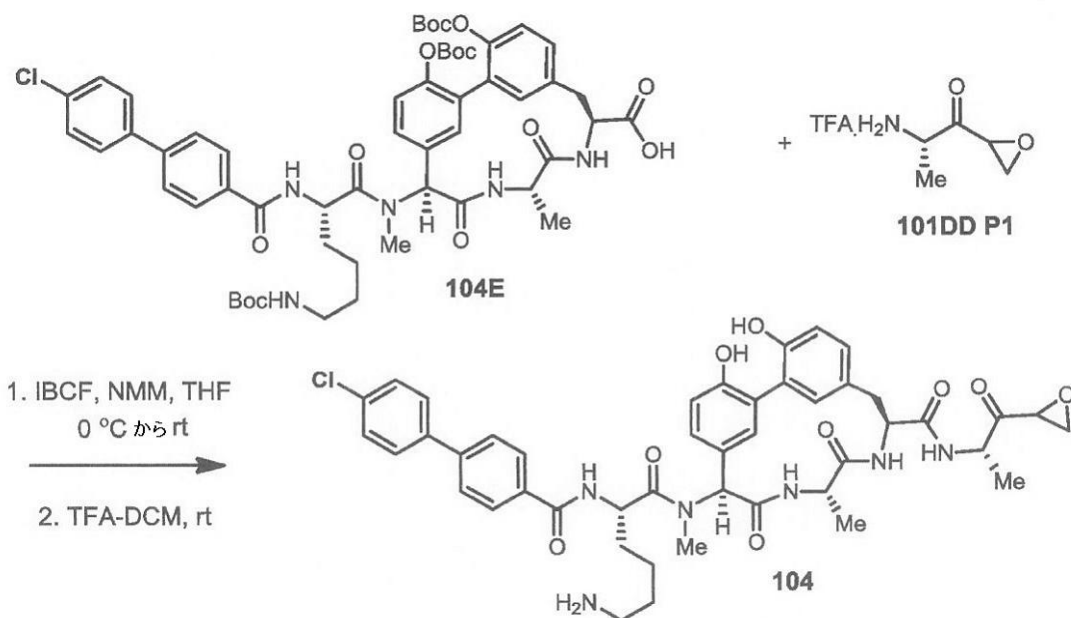
【0 9 4 0】

ジオキサン（20 mL）中の化合物 104D（500 mg、0.5 mmol）の溶液に、1 M の NaOH（10 mL、10 mmol）と  $(\text{Boc})_2\text{O}$ （1.2 mL、5 mmol）を加えた。反応混合物を一晩、室温で攪拌した。ジオキサンを減圧下で取り除き、混合物を 1 M の HCl で酸性化した。結果として生じる白い糊状の材料を乾燥し、化合物 104E（507 mg、96%）を得た。MS（ESI）for  $(\text{C}_{55}\text{H}_{66}\text{N}_5\text{O}_{14})$  :  $m/z$  1056 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

20

【0 9 4 1】

【化 5 4 9】



30

40

【0 9 4 2】

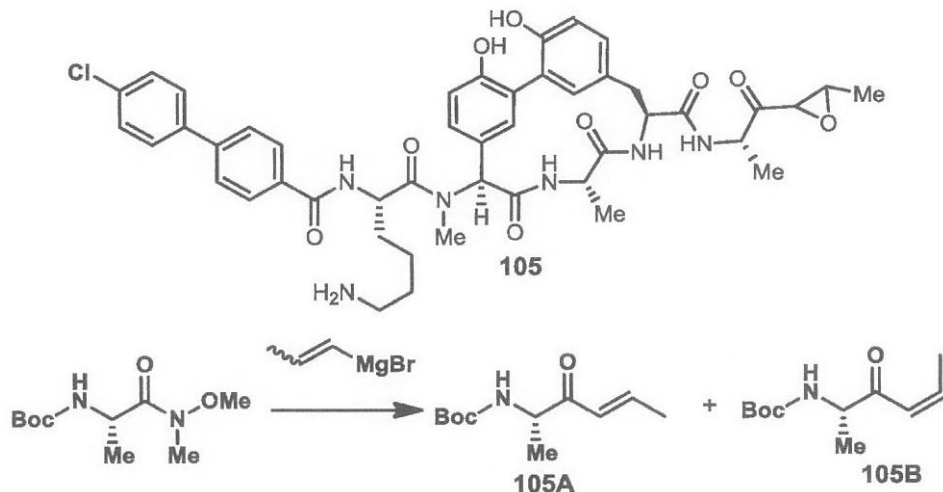
化合物 104 を、基本手順を使用して化合物 104E（64 mg、0.06 mmol）と中間体 101DD P1（25 mg、0.12 mmol）から合成した。MS（ESI）for  $(\text{C}_{47}\text{H}_{49}\text{ClN}_6\text{O}_9)$  :  $m/z$  953.37 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

【0 9 4 3】

<実施例 5：化合物 105 の合成>

【0 9 4 4】

【化 5 5 0】



10

【0 9 4 5】

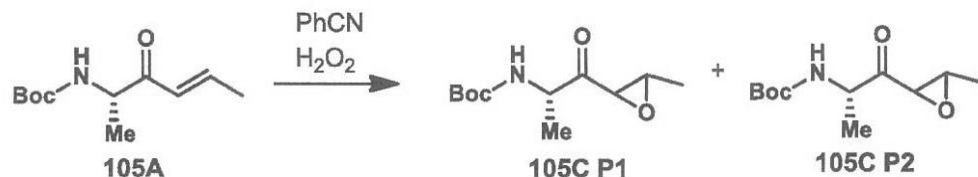
1-プロペニル臭化マグネシウム (THF 中で 0.5 M、4.5 mL) の溶液を、 $-5^{\circ}\text{C}$  で THF (15 mL) 中の Boc-L-Ala-N(OMe)(Me) (1.74 g、7.5 mmol) に滴下で加えた。反応物を  $-5^{\circ}\text{C}$  で 1.5 時間攪拌し、そしてエーテル/0.2 N の  $\text{NaHSO}_4$  の冷却混合物に注いだ。混合物をエーテルで抽出し、組み合わせた有機質層を飽和  $\text{NaHCO}_3$  とブラインで連続して洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (10% の EtOAc/ヘキサン-50% の EtOAc/ヘキサン) により、0.35 g (22%) の 105B と 0.70 g (44%) の 105A を得た。化合物 105A についてのデータ:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.02 (dq,  $J=15.5, 7.0$ , 1H)、6.22 (broad d,  $J=15.5$ , 1H)、5.37 (broad s, 1H)、4.5-4.6 (m, 1H)、1.93 (dd,  $J=7.0, 1.5$ , 3H)、1.44 (s, 9H)、1.32 (d,  $J=7.0, 3\text{H}$ )。R<sub>f</sub> 0.32 (4:1 ヘキサン:EtOAc)。化合物 105B についてのデータ:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  6.37 (dq,  $J=11.5, 7.5$ , 3H)、6.21 (broad d,  $J=11.5$ , 1H)、5.37 (broad s, 1H)、4.3-4.4 (m, 1H)、2.15 (dd,  $J=7.5, 1.8$ , 3H)、1.44 (s, 9H)、1.32 (d,  $J=7.0, 3\text{H}$ )。R<sub>f</sub> 0.38 (4:1 ヘキサン:EtOAc)。

20

30

【0 9 4 6】

【化 5 5 1】



40

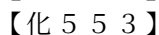
【0 9 4 7】

50% の  $\text{H}_2\text{O}_2$  (0.13 mL、2.2 mmol) の溶液を、 $0^{\circ}\text{C}$  で、メタノール (3 mL) 中の化合物 105A (64 mg、0.30 mmol) とベンズニトリル (0.23 mL、2.2 mmol) の溶液に加えた。DIPEA (0.39 mL、2.2 mmol) を加え、反応物を  $0^{\circ}\text{C}$  で 3 時間攪拌し、その後、室温に暖めて、30 分間攪拌した。メタノールを蒸発させ、混合物をエーテルと 0.2 N の  $\text{NaHSO}_4$  に分割した。有機質層を飽和  $\text{NaHCO}_3$  とブラインで連続して洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (10% の EtOAc/ヘキサン-40% の EtOAc/ヘキサン) により、17 mg (24%) の 105C P1 と 12 mg (17%) の 105C P2 を得た。化合物 105C P1 についてのデータ:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

50

【化 5 5 2】

10



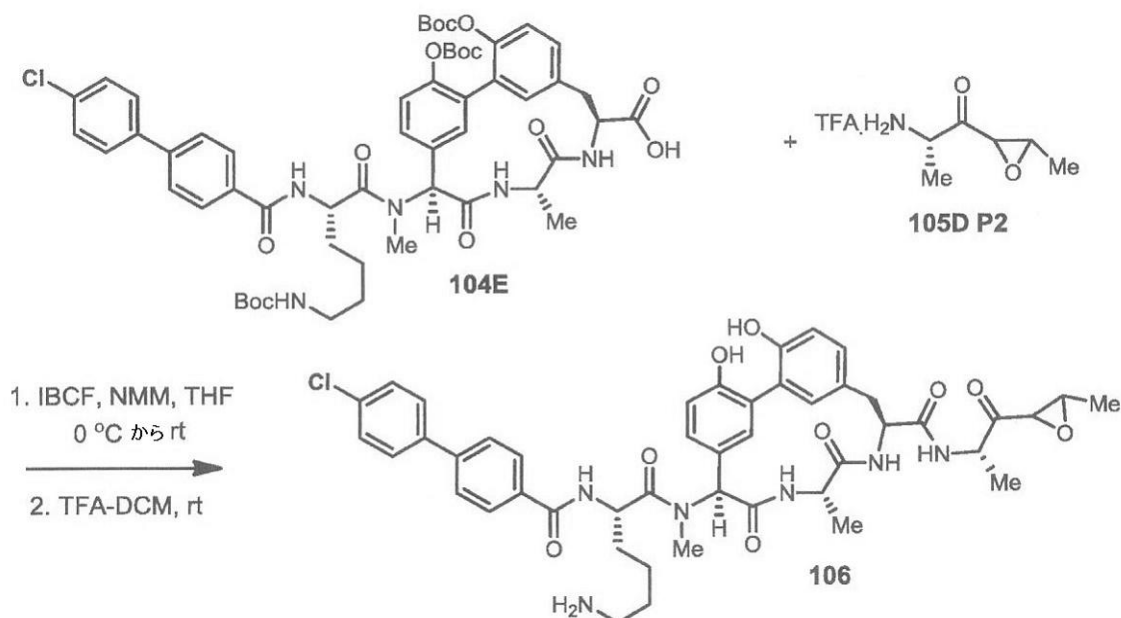
20



＜実施例 6：化合物 106 の合成＞

【 0 9 5 3 】

【化 5 5 4】



10

【 0 9 5 4】

化合物 1 0 5 D P 2 を、一般法 5 に従い化合物 1 0 5 C P 2 から調製し、次の工程  
で直ちに使用した。

20

【 0 9 5 5】

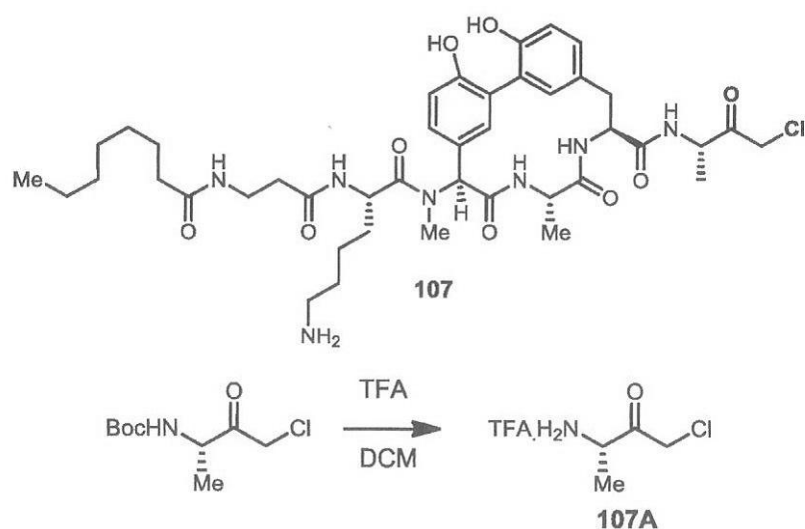
化合物 1 0 6 を、一般法 6 を使用して化合物 1 0 4 E ( 6 4 m g、0 . 0 6 m m o l )  
と化合物 1 0 5 D P 2 ( 2 7 m g、0 . 1 2 m m o l ) から合成した。MS (ESI)  
for (C<sub>46</sub>H<sub>51</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>9</sub>): m/z 867.39 (M+H)。

【 0 9 5 6】

<実施例 7 : 化合物 1 0 7 の合成>

【 0 9 5 7】

【化 5 5 5】



30

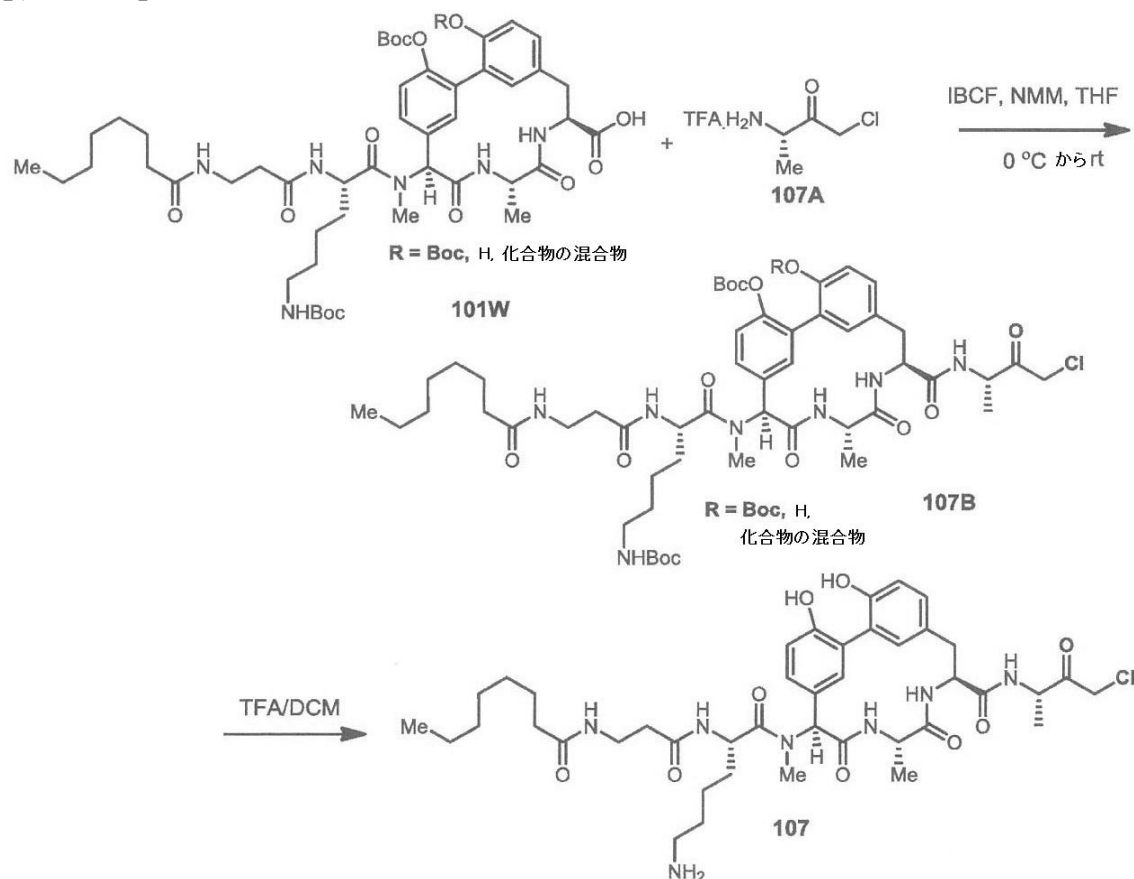
40

【 0 9 5 8】

1 : 3 の T F A - D C M ( 1 m L ) 中の t e r t - ブチル ( S ) - ( 4 - クロロ - 3 -  
オキソブタン - 2 - イル ) カルバマート ( 9 m g、0 . 0 5 m m o l ) の溶液を、室温で  
約 1 時間攪拌した。(TLCによりモニタリングされる) 反応の完了後、溶媒を蒸発させ  
、残留物を高真空中で乾燥して、化合物 1 0 7 A を得た。

【 0 9 5 9】

## 【化 5 5 6】



10

20

## 【0 9 6 0】

乾燥したDMF (1 mL) 中の化合物 101W (24, 0.025 mmol) の攪拌溶液に、化合物 107A (8 mg, 0.05 mmol) と HATU (20 mg, 0.05 mmol)、その後 DIEA (22  $\mu$ L, 0.125 mmol) を加えた。反応混合物を室温で約 3 時間攪拌した。反応の完了後、砕いた氷を加えた。混合物を EtOAc で抽出し、組み合わせた有機質層をブラインで洗浄した。有機質層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、溶媒を真空下で取り除いた。残留物を、1 : 9 の MeOH-DCM を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、ビス-boc と トリス-boc の生成物の混合物として化合物 107B を得た。MS (ESI) for トリス-boc 生成物 (C<sub>57</sub>H<sub>84</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>15</sub>) ; m/z 1142.7 (M+H)<sup>+</sup> 及びビス-boc 生成物 (C<sub>52</sub>H<sub>76</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>13</sub>) : m/z 1042.4 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【0 9 6 1】

結果として生じる固形物を 1 : 3 の TFA-DCM (1 mL) に溶解し、室温で約 1 ~ 2 時間攪拌した。反応の完了後、溶媒を蒸発させ、残留物を高真空下で乾燥した。残留物を分取 HPLC (0.05% の TFA を包含する CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O) により精製し、白色固形物として化合物 107 を得た。MS (ESI) for (C<sub>42</sub>H<sub>60</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>9</sub>) : m/z 842.2 (M+H)<sup>+</sup>。

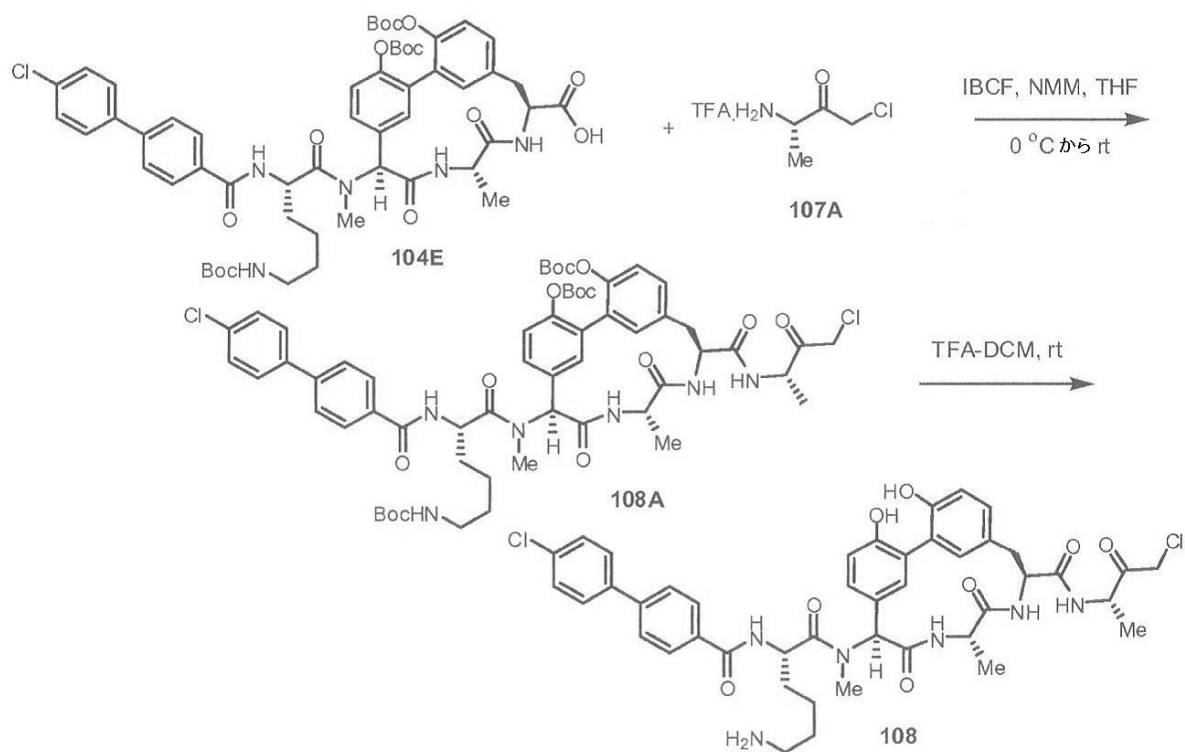
40

## 【0 9 6 2】

<実施例 8 : 化合物 108 の合成>

## 【0 9 6 3】

## 【化 5 5 7】



10

20

## 【0 9 6 4】

無水THF中の化合物104E（105mg、0.1mmol）の攪拌溶液を、氷槽の中で0℃に冷却した。クロロギ酸イソブチル（20.0μL、0.15mmol）を加え、その後、N<sub>2</sub>気圧の下でN-メチルモルホリン（56.0μL、0.5mmol）を加えた。反応混合物を30分間攪拌し、次に、無水THF中の化合物107A（44mg、0.2mmol）の溶液を加えた。反応混合物を、温度を室温に到達させつつ約12時間攪拌した。反応の完了後、反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液でクエンチし、ブライン（2mL）で希釈した。反応混合物をEtOAcで抽出し、組み合わせた有機質層をブラインで洗浄した。組み合わせた有機質層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、溶媒を真空下

30

## 【0 9 6 5】

化合物108A（18mg、0.015mmol）を1：3のTFA-DCM（1mL）に溶解し、室温で約1～2時間攪拌した。反応の完了後、溶媒を蒸発させ、残留物を高真空下で乾燥した。残留物を分取HPLC（0.05%のTFAを包含するCH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O）により精製し、化合物108を得た。MS（ESI） for （C<sub>44</sub>H<sub>48</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>）：m/z 859.1（M+H）<sup>+</sup>。

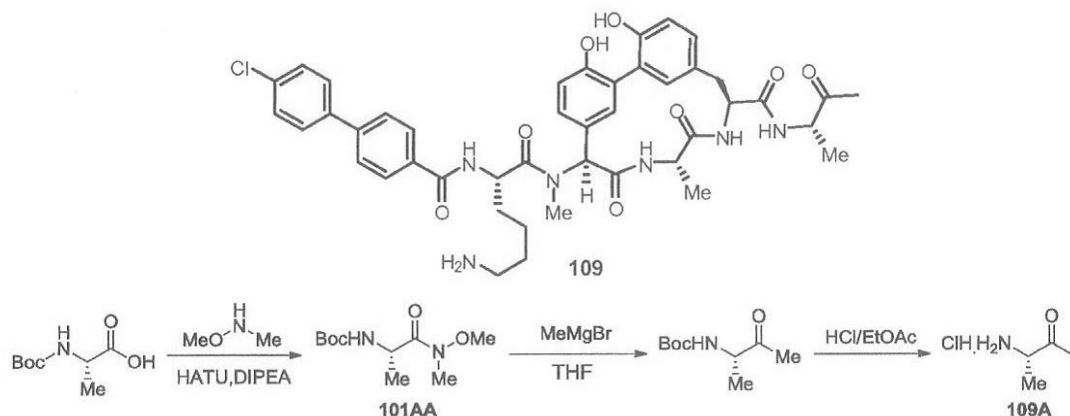
## 【0 9 6 6】

<実施例9：化合物109の合成>

## 【0 9 6 7】

40

【化 5 5 8】



10

【0968】

DCM (15 mL) 中の (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)プロパン酸 (2.0 g、10.6 mmol) のと HATU (8.0 g、21.1 mmol) の混合物に、0℃で、DIPEA (4.1 g、31.7 mmol) を加えた。10分後、DMF (5 mL) 中の N,O-ジメチルヒドロキシルアミンを上述の溶液に加えた。混合物を 15℃で 12 時間攪拌した。その混合物を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE = 3:1) により精製して、化合物 101AA (2.2 g、89.4%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、MeOH-d<sub>4</sub>) δ 4.56 (br s、1 H)、3.83 (s、3 H)、3.22 (s、3 H)、1.44 (s、9 H)、1.28 (d、J = 7.2、3 H)。

20

【0969】

THF (40 mL) 中の化合物 101AA (1 g、4.31 mmol) の混合物に、MeMgBr (9.2 mL、12.9 mmol、1.4 M) を 0℃で N<sub>2</sub> の下、滴下で加えた。TLC が出発物質の完全な転換を示すまで、溶液を 0℃で攪拌した。水をゆっくり加えて反応物をクエンチし、その後 NH<sub>4</sub>Cl の水溶液を加えた。その後、水層を EA (30 mL x 3) で抽出し、次に組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して、黄色の油として (S)-tert-butyl (3-oxobutan-2-yl) carbamate (800 mg、99.2%) を得て、それを次の工程に直接使用した。

30

【0970】

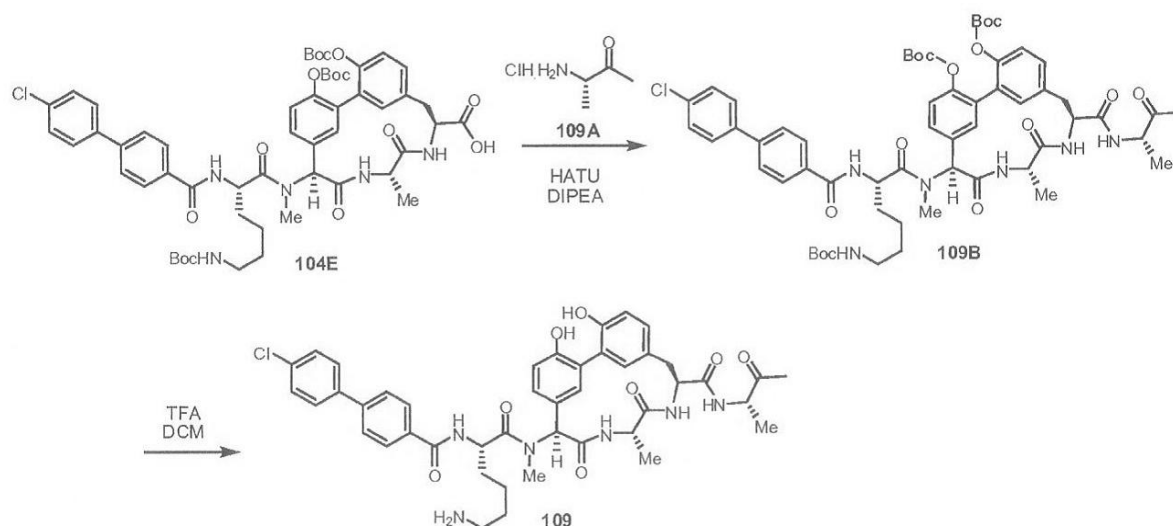
THF (40 mL) 中の (S)-tert-butyl (3-oxobutan-2-yl) carbamate (800 mg、4.27 mmol) の混合物に、0℃で 4 N の HCl/EtOAc (40 mL) を加えた。TLC は、出発物質の完全な消費を示した。混合物を濃縮して、淡黄色の固形物として化合物 109A (475 mg、90%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、MeOH-d<sub>4</sub>) δ 4.17 (m、1 H)、2.27 (s、3 H)、1.52 (d、J = 7.2、3 H)。

【0971】

40



## 【化 5 5 9】



10

## 【0 9 7 2】

化合物 109 を、一般法 8 と 9 に従い化合物 104E と化合物 109A から調製した。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.50 (s, 1H)、7.90–7.80 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H)、7.70–7.60 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H)、7.60–7.50 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H)、7.50–7.40、7.20 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H)、7.15 (m, 1H)、7.12–7.08 (m, 1H)、7.02–6.95 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H)、7.93–7.80 (m, 2H)、7.75–7.65 (m, 1H)、5.10–5.00 (m, 2H)、4.90–4.80 (m, 1H)、4.70–4.55 (m, 1H)、4.50–4.38 (m, 1H)、3.30–3.15 (m, 1H)、3.02–2.88 (m, 5H)、2.25–2.15 (s, 3H)、2.10–1.85 (m, 2H)、1.80–1.70 (m, 2H)、1.68–1.50 (m, 2H)、1.42–1.20 (m, 7H)。LCM (5–95 AB, ESI) : RT=0.773、 $M+H^+=825.8$ 。

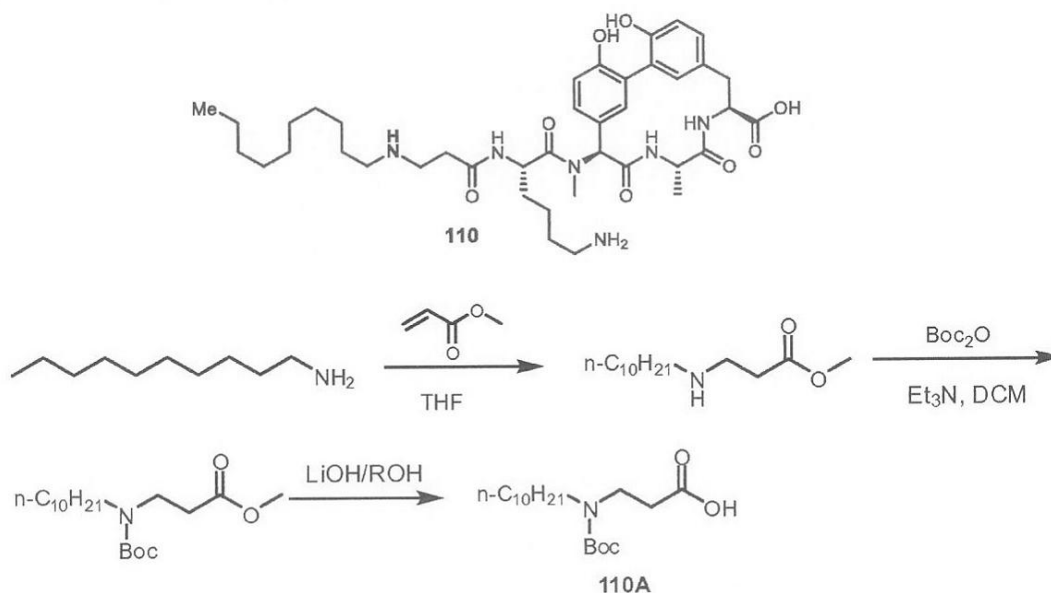
20

## 【0 9 7 3】

<実施例 10：化合物 110 の合成>

## 【0 9 7 4】

## 【化 5 6 0】



40

## 【0 9 7 5】

50

THF (20 mL) 中のアクリル酸メチル (2.2 g、26 mmol) の溶液に、0 °C で THF (20 mL) 中のデカン-1-アミン (6 g、38 mmol) を加えた。反応混合物を 30 °C で 48 時間攪拌した。結果として生じる溶液を濃縮して、メチル 3- (デシルアミノ) プロパノアート (6.4 g) を得た。

【0976】

DCM (30 mL) 中の粗製のメチル 3- (デシルアミノ) プロパノアート (6.4 g、15 mmol) と Et<sub>3</sub>N (4 g、40 mmol) の溶液に、0 °C で、DCM (20 mL) 中の Boc<sub>2</sub>O (5.7 g、26 mmol) の溶液を滴下で加えた。次に、反応混合物を徐々に 30 °C に暖め、18 時間攪拌した。反応が完了した後、H<sub>2</sub>O (50 mL) を加え、結果として生じる水層を DCM (50 mL \* 2) で更に抽出した。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) により精製して、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) プロパノアート (6.5 g、73%) を得た。

10

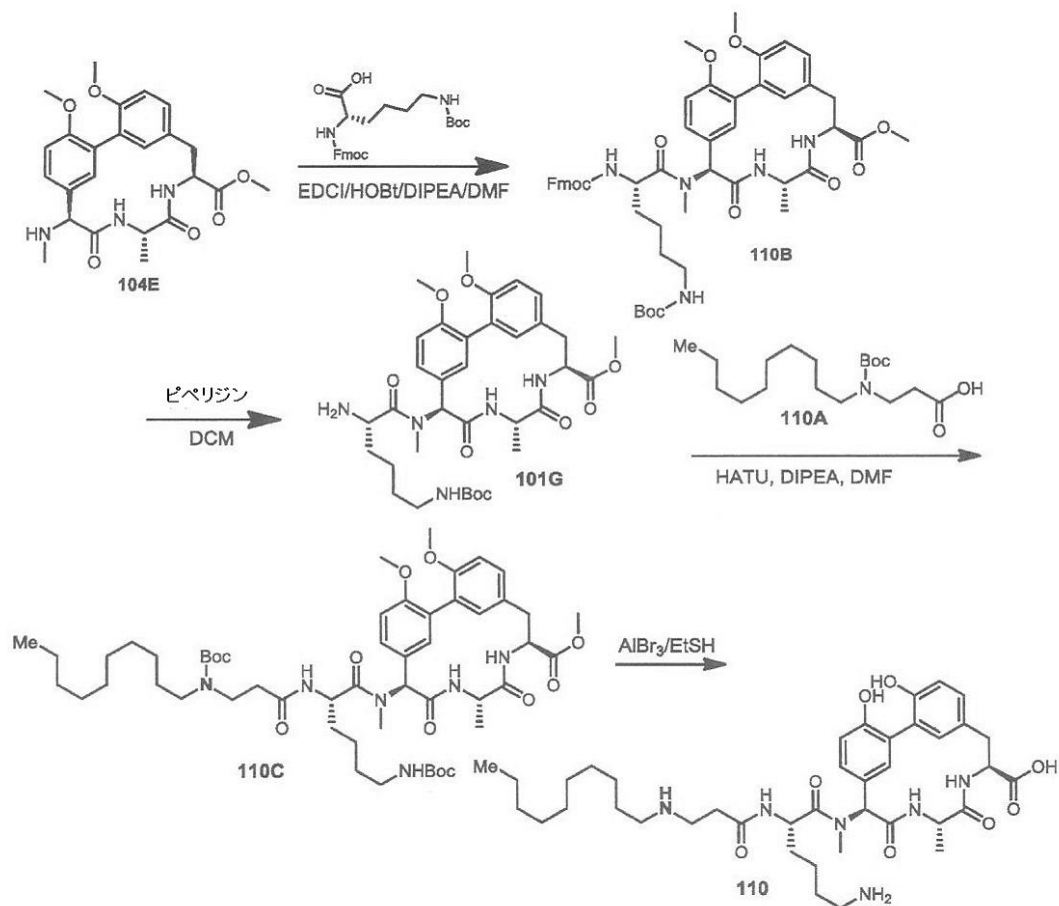
【0977】

EtOH (40 mL) 中のメチル 3- ((tert-ブトキシカルボニル) (デシル) アミノ) プロパノアート (8.2 g、23.9 mmol、粗製) の溶液に、0 °C で H<sub>2</sub>O (20 mL) 中の LiOH (1.15 g、48 mmol) を加えた。次に、反応混合物を徐々に 30 °C に暖め、18 時間攪拌した。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、6 N の HCl により pH = 2 ~ 3 になるまで調整し、そして EtOAc (50 mL \* 3) で抽出した。組み合わせた EtOAc 層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して、無色の油として化合物 110A (7 g、88.6%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 3.47-3.43 (t、J = 6.8 Hz、2H)、3.19-3.15 (t、J = 7.2 Hz、2H)、2.61 (br s、2H)、1.51-1.39 (m、11H)、1.24-1.22 (m、14H)、0.88-0.84 (t、J = 6.8 Hz、3H)。

20

【0978】

## 【化 5 6 1】



## 【0979】

0℃でのDMF(20mL)中の化合物104E(1.03g、0.61mmol)、(S)-2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)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(1.27g、3.04mmol)、及びDIPEA(0.87g、6.78mmol)の溶液に、EDCI(1.30g、6.78mmol)とHOBt(0.92g、6.78mmol)を加えた。反応混合物を20℃で10時間撹拌した。反応が完了した後、水(20mL)を0℃で反応混合物に加えた。沈殿物を濾過し、次に水で洗浄し、乾燥した。残留物をシリカゲルカラム(DCM/MeOH=70/1)により精製して、化合物110B(550mg、27%)を得た。

## 【0980】

DCM(5mL)中の化合物110B(550mg、0.607mmol)の溶液に、ピペリジン(258mg、3.03mmol)を加えた。溶液を25℃で3時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物をPEで洗浄した。DCM(40mL)を加え、溶液を飽和NH<sub>4</sub>Cl(40mL)と水(40mL)で洗浄した。有機質層を乾燥して濃縮し、残留物を得て、それをシリカゲルカラム(DCM/MeOH=50/1)により精製して、白色固形物として化合物101G(380mg、92%)を得た。

## 【0981】

DMF(3mL)中の化合物101G(1g、1.46mmol)の溶液に、化合物110A(0.963g、2.92mmol)とDIPEA(0.37g、2.92mmol)を加えた。0℃で10分間の混合後、HATU(1.11g、2.92mmol)を加え、反応物を室温で16時間撹拌した。反応混合物を水(30mL)とDCM(30mL)の中で懸濁し、水層をDCM(20mL\*2)で更に抽出した。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(DCM/MeOH=80/1~50/1)により精製して、黄色固形物として化合物110C(700mg、48.2%)を得た。

## 【0982】

反応を室温で16時間行いギ酸塩として化合物110を得ることを除き、化合物110を、一般法4に従って化合物110Cから調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DM SO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (br s、1H)、8.45 (br s、1H)、8.29 (br s、1H)、6.92–6.62 (m、6H)、6.32 (s、1H)、4.76 (br s、1H)、4.62 (br s、1H)、4.35 (s、2H)、3.20–3.16 (m、12H、水のピークで混合される)、2.94 (s、3H)、2.72 (s、6H)、1.62–1.50 (m、6H)、1.32–1.17 (m、16H)、0.82–0.80 (m、3H)。LCM (5–95 AB、1.5 min、ELSD) : RT=0.743、M+H<sup>+</sup>=753.3。

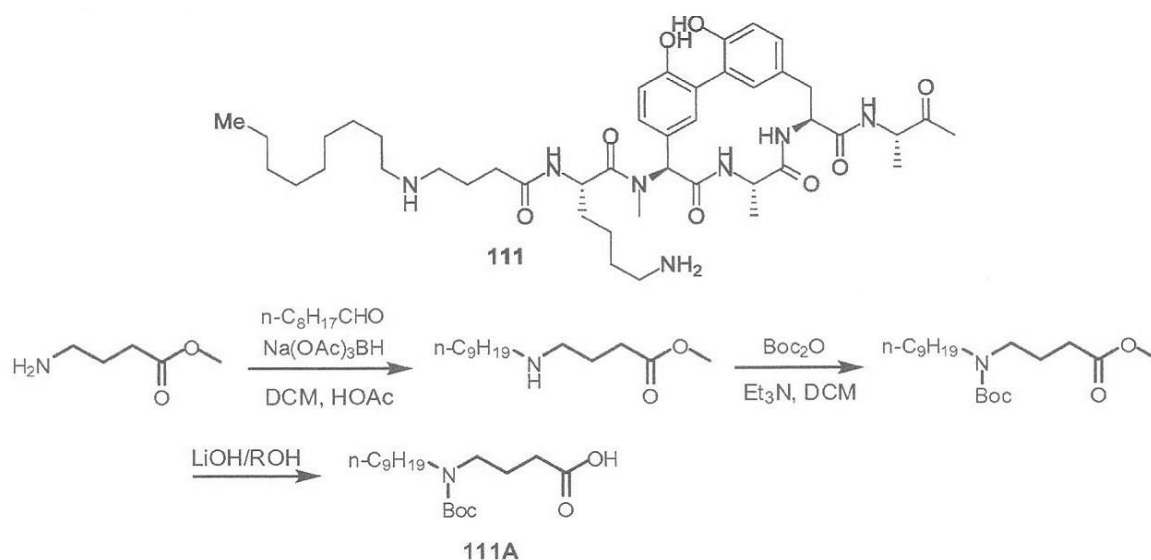
10

## 【0983】

<実施例11：化合物111の合成>

## 【0984】

## 【化562】



20

## 【0985】

0℃でのDCM (25 mL) 中のノナナール (600 mg、4.22 mmol) の溶液に、メチル4-アミノブタノアート (988 mg、8.44 mmol) とHOAc (1 mL) を加え、その後NaBH<sub>3</sub>CN (398 mg、2 mmol) を加えた。混合物を15℃で12時間攪拌した。反応が完了した後、H<sub>2</sub>O (20 mL) を加え、水層をDCM (30 mL \* 2) で抽出した。組み合わせた有機質層を濃縮して、メチル4-(ノニルアミノ)ブタノアートを得た。

30

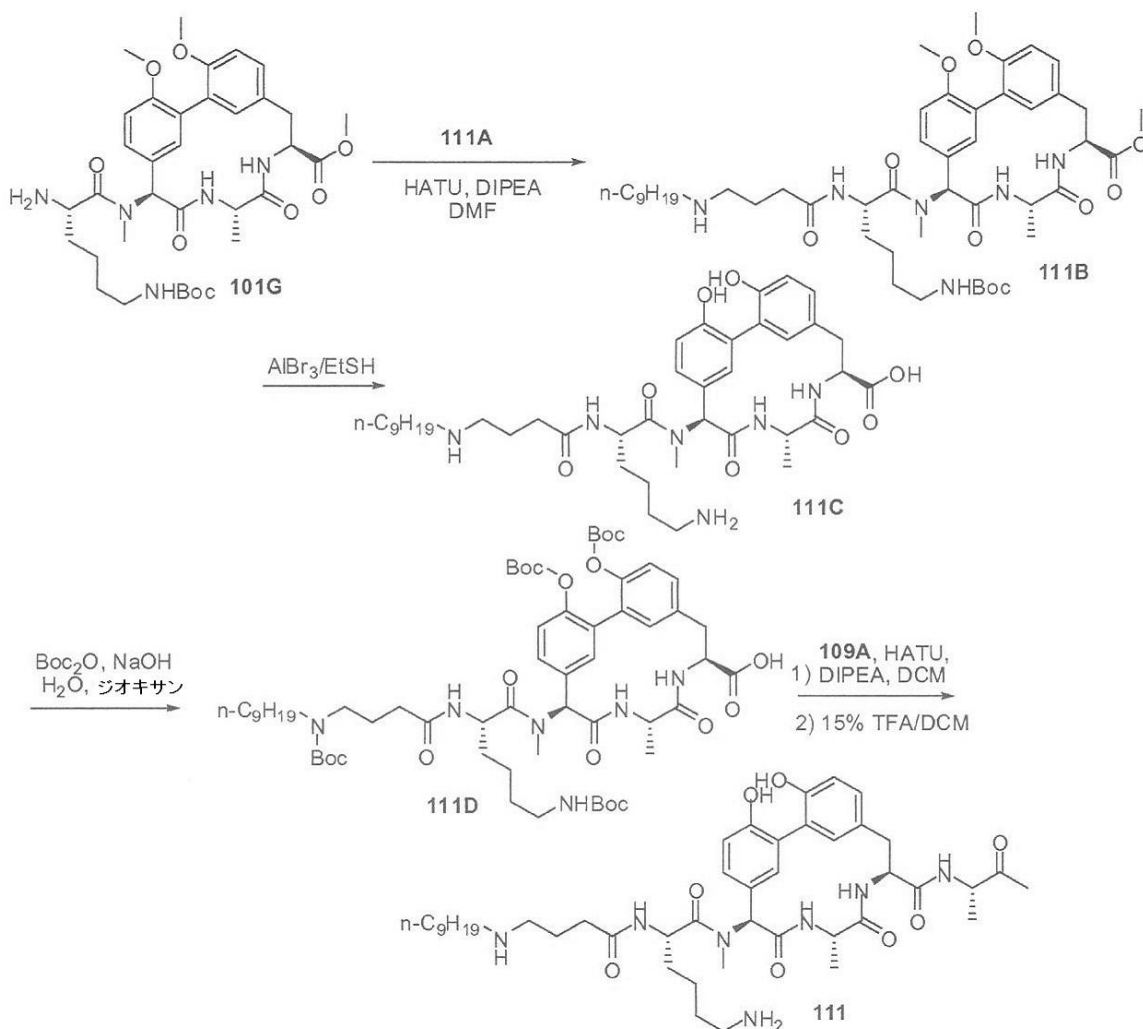
## 【0986】

N-Boc形成とLiOHエステル加水分解を、実施例10と同様の方法で行い、0.46 gの化合物111Aを得た。ELSD-LC/MS 352.3 [M+Na<sup>+</sup>]。

## 【0987】

40

## 【化 5 6 3】



10

20

## 【0988】

DCM (5 mL) 中の化合物 111A (88 mg、0.26 mmol) の溶液に、0℃で HATU (167 mg、0.44 mmol) と化合物 101G (150 mg、0.22 mmol) を加え、その後 DIPEA (85 mg、0.66 mmol) を加えた。反応混合物を 15℃で 12 時間攪拌した。反応が完了した後、H<sub>2</sub>O (20 mL) を加え、混合物を DCM (20 mL \* 2) で抽出した。組み合わせた有機質層を濃縮し、残留物を分取 TLC によって精製して、淡黄色固形物として化合物 111B (150 mg、68.8%) を得た。

30

## 【0989】

反応を室温で 16 時間行いギ酸塩として化合物 111C を得ることを除き、化合物 111C を、一般法 4 に従って化合物 111B から調製した。

## 【0990】

ジオキサン (5 mL) 中の化合物 111C (50 mg、0.066 mmol) の溶液に、0℃で 1M の NaOH (1.33 mL) を加え、その後 Boc<sub>2</sub>O (145 mg、0.664 mmol) を加えた。混合物を 15℃で 12 時間攪拌した。反応が完了した後、減圧下で結果として生じる混合物から THF を取り除いた。その後、残りの水溶液を、クエン酸で pH = 3 に調整し、その後 DCM で抽出した。有機質層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して、白色固形物として化合物 111D (50 mg、65.3%) を得た。

40

## 【0991】

化合物 111 を、一般法 8 と 9 を使用して化合物 111D と化合物 109A から調製し、ギ酸塩として化合物 111 を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7.20–7.16 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.15–7.10 (d、J = 8.

50

4 Hz、1 H)、7.10–7.00 (m、2 H)、7.00–6.95 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、6.95–6.85 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、6.52–6.45 (m、1 H)、4.90–4.80 (m、1 H)、4.70–4.55 (m、2 H)、4.50–4.35 (m、1 H)、3.20–3.08 (m、1 H)、3.05–2.92 (m、6 H)、2.91 (s、3 H)、2.43 (s、2 H)、2.22 (s、3 H)、2.00–1.85 (m、3 H)、1.85–1.65 (m、5 H)、1.62–1.48 (m、2 H)、1.45–1.20 (m、19 H)、0.92–0.80 (t、J<sub>1</sub> = 6.4 Hz、J<sub>2</sub> = 7.2 Hz、3 H)。LCM (5–95 AB、ESI) : RT = 0.743、M + H<sup>+</sup> = 822.8。

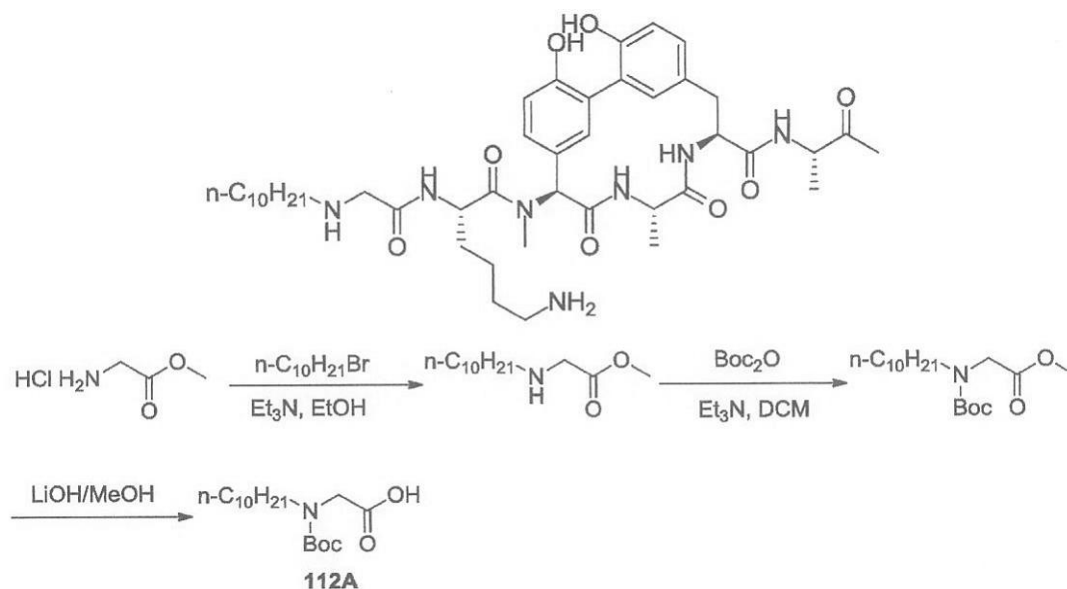
【0992】

10

<実施例12：化合物112の合成>

【0993】

【化564】



20

【0994】

30

無水ジクロロメタン (250 mL) 中のデカン-1-アミン (10.5 g、66.8 mmol) の溶液に、0℃でトリエチルアミン (13.5 g、133.5 mmol) を加え、反応混合物を0℃で30分間攪拌した。その後、メチルプロモアセテート (10.2 g、66.8 mmol) を0℃で、滴下で加え、反応混合物を室温で14時間攪拌した。メチル2-(デシルアミノ)アセテートを含む溶液を、次の工程に直接使用した。

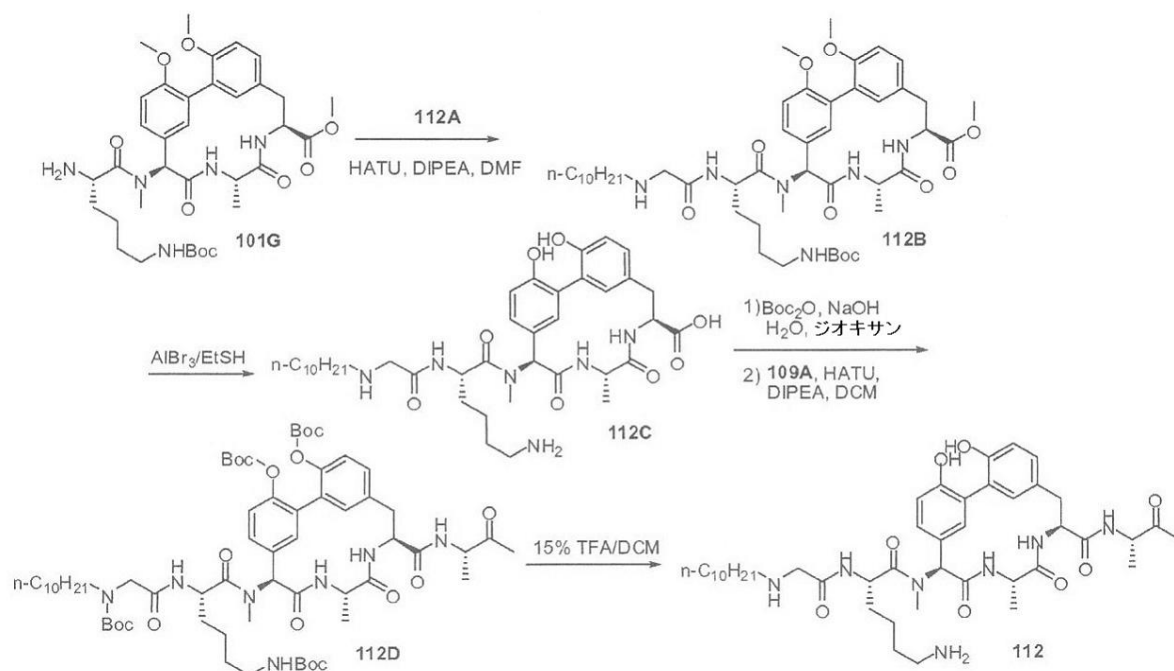
【0995】

N-Boc形成とLiOHエステル加水分解を、実施例10と同様の方法で行い、1.1 gの化合物112Aを得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 3.96 (s、1 H)、3.89 (s、1 H)、3.25–3.23 (m、2 H)、1.51–1.41 (m、11 H)、1.25 (m、14)、0.88–0.85 (t、J = 6.8 Hz、3 H)。

40

【0996】

## 【化 5 6 5】



10

## 【0 9 9 7】

20

化合物 112A を合成に利用したことを除き、化合物 112 を化合物 111 と同様の方法で調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 0.88 (t, J = 6.60 Hz, 3H), 1.18–1.46 (m, 21H), 1.52 (br. s., 3H), 1.69 (br. s., 6H), 1.90 (d, J = 14.18 Hz, 2H), 2.12–2.23 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.93 (t, J = 7.46 Hz, 3H), 2.99–3.05 (m, 2H), 3.85 (br. s., 2H), 4.37–4.44 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.87 (br, J = 8.31 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 7.00 (br. s., 2H), 7.14 (m, 2H)。LCM (5–95 AB, ESI): RT = 0.769, M+H<sup>+</sup> = 808.4。

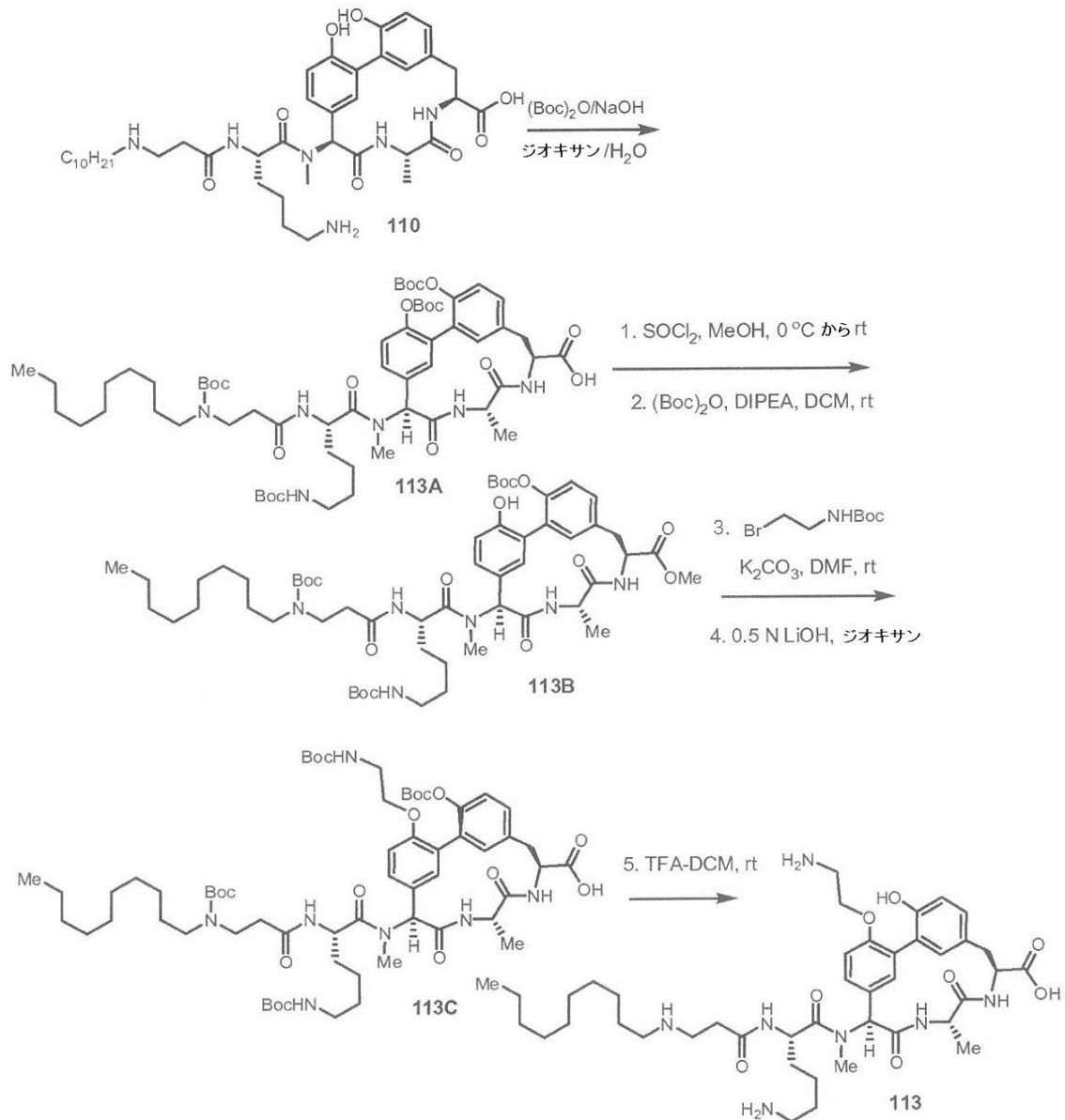
30

## 【0 9 9 8】

<実施例 13: 化合物 113 の合成>

## 【0 9 9 9】

## 【化 5 6 6】



10

20

30

## 【1000】

ジオキサン (60 mL) 中の化合物 110 (1.5 g、1.99 mmol) の溶液に、 $(\text{Boc})_2\text{O}$  (10.8 g、49.8 mmol) を  $0^\circ\text{C}$  で加え、その後同じ温度で 1 N の NaOH (60 mL) を加えた。溶液を  $35^\circ\text{C}$  で 72 時間維持した。反応が完了した後、混合物を濃縮し、残留物を HPLC (0.1% の TFA) により精製して、白色固形物として化合物 113A (890 mg、40%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.26 (s、1H)、7.29–7.22 (m、3H)、7.09–7.07 (m、1H)、6.97–6.94 (d、 $J=12.0$  Hz、2H)、6.43 (s、1H)、4.92 (m、1H)、4.78–4.71 (m、4H)、3.51–3.45 (m、3H)、3.23–3.18 (m、3H)、3.03–3.01 (m、2H)、2.87 (s、3H)、2.52–2.49 (m、2H)、1.46 (m、2H)、1.40–1.39 (m、2H)、1.35 (s、15H)、1.33–1.32 (m、16H)、1.28 (m、24H)、0.90–0.87 (m、3H)。LCM (5–95 AB、ESI)：RT=1.201、 $\text{M}+\text{Na}^+=1176.7$ 。

40

## 【1001】

$0^\circ\text{C}$  での乾燥した MeOH (5 mL) 中の化合物 113A (230 mg、0.2 mmol) の攪拌溶液に、 $\text{SOCl}_2$  (0.2 mL) をゆっくりと滴下で加えた。反応混合物を

50



室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で取り除き、残留物を高真空下で乾燥し、それを次の反応に使用した。MS (ESI) for  $C_{41}H_{63}N_6O_8$ :  $m/z$  767.0 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【1002】

上述の残留物 (0.2 mmol) を、 $CH_2Cl_2$  (10 mL) と  $Et_3N$  (167  $\mu$ L、1.2 mmol、6 eq) に溶解した。この攪拌溶液に、 $(Boc)_2O$  (160  $\mu$ L、0.7 mmol、3.5 eq) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応が完了した後、ブライン溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で取り除いた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM-5%のDCM-MeOH) により精製して、白色固形物として158 mgの化合物113B (2工程にわたり6%) を得た。MS (ESI) for  $(C_{56}H_{87}N_6O_{14})$ :  $m/z$  1067.4 (M+H)<sup>+</sup>。

10

#### 【1003】

乾燥したDMF (5 mL) 中の化合物113B (160 mg、0.15 mmol) の攪拌溶液に、 $K_2CO_3$  (42 mg、0.3 mmol、2 eq) を加え、その後tert-ブチル (2-ブロモエチル) カルバマート (100 mg、0.45 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応の完了の後、砕いた氷を加え、結果として生じる白く濁った混合物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、溶媒を真空下で取り除いた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM-5% DCM-MeOH) により精製して、白色固形物として152 mg (83%) の所望の化合物を得た。MS (ESI) for  $(C_{63}H_{100}N_7O_{16})$ :  $m/z$  1210.5 (M+H)<sup>+</sup>。

20

#### 【1004】

上述の材料 (151 mg、0.125 mmol) をジオキサン- $H_2O$  (3:1、2 mL) に溶解し、0.5 MのLiOH溶液 (750  $\mu$ L、0.375 mmol) を0℃で加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応の完了後、水 (2 mL) を加え、反応混合物をエーテルで抽出した。水層を0.5 MのHClで酸性化した。結果として生じる白く濁った混合物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、溶媒を取り除いた。残留物を高真空下で乾燥して、白色固形物として120 mg (80%) の化合物113Cを得た。MS (ESI) for  $(C_{62}H_{97}N_7O_{16})$ :  $m/z$  1196.4 (M+H)<sup>+</sup>。

30

#### 【1005】

1:3のTFA-DCM (1 mL) 中の化合物113C (12 mg、0.01 mmol) の溶液を、室温で約1~2時間攪拌した。反応の完了後、溶媒を蒸発させ、残留物を高真空下で乾燥した。残留物を分取HPLC (0.05%のTFAを包含する $CH_3CN-H_2O$ ) により精製し、白色固形物として化合物113を得た。MS (ESI) for  $(C_{42}H_{65}N_7O_8)$ :  $m/z$  796.3 (M+H)<sup>+</sup>。

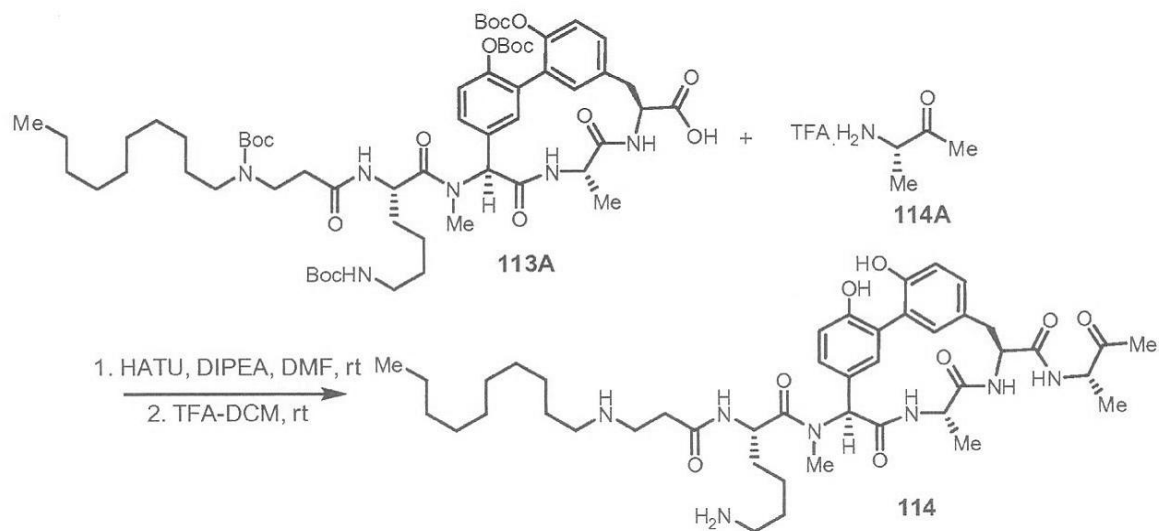
#### 【1006】

<実施例14: 化合物114の合成>

40

#### 【1007】

## 【化 5 6 7】



10

## 【1 0 0 8】

乾燥したDMF（1 mL）中の化合物113A（30、0.026 mmol）の攪拌溶液に、化合物114A（11 mg、0.052 mmol）とHATU（25 mg、0.065 mmol）、その後DIPEA（23  $\mu$ L、0.13 mmol）を加えた。反応混合物を室温で約2時間攪拌した。反応の完了後、砕いた氷を加え、結果として生じる白色固形物を濾過により集めて、高真空下で乾燥した。MS（ESI） for  $(C_{64}H_9, 9N_7O_{16})$  :  $m/z$  1222.5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

20

## 【1 0 0 9】

結果として生じる固形物を1：3のTFA-DCM（1 mL）に溶解し、室温で約1～2時間攪拌した。反応の完了後、溶媒を蒸発させ、残留物を高真空下で乾燥した。残留物を分取HPLC（0.05%のTFAを包含する $CH_3CN-H_2O$ ）により精製し、白色固形物として化合物114を得た。MS（ESI） for  $(C_{44}H_{67}N_7O_8)$  :  $m/z$  822.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

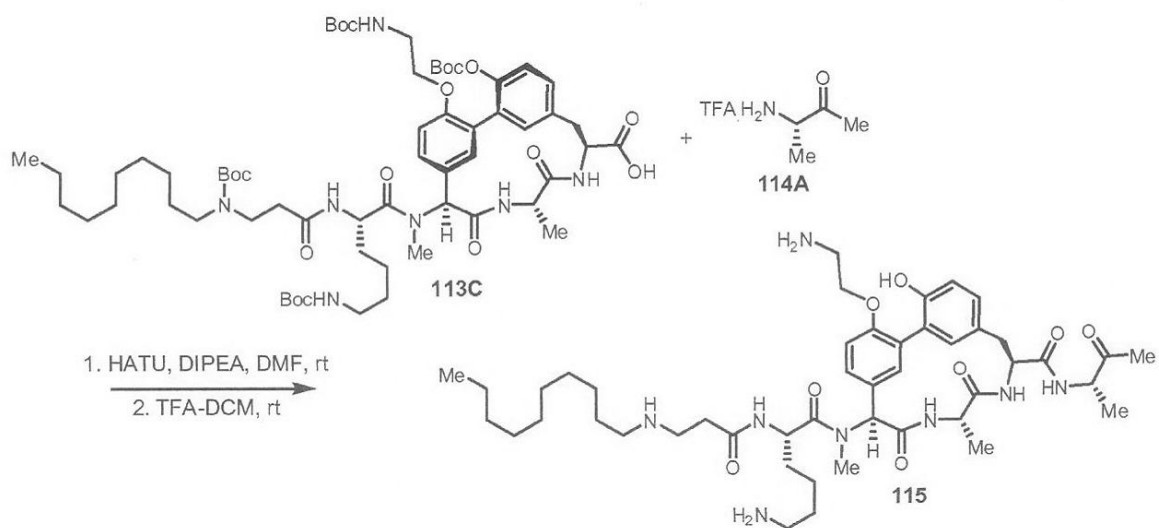
## 【1 0 1 0】

30

<実施例15：化合物115の合成>

## 【1 0 1 1】

## 【化 5 6 8】



40

## 【1 0 1 2】

乾燥したDMF（1 mL）中の化合物113C（32、0.026 mmol）の溶液に

50

、化合物114D (11 mg、0.052 mmol) と HATU (25 mg、0.065 mmol)、その後 DIPEA (23  $\mu$ L、0.13 mmol) を加えた。反応混合物を室温で約2時間攪拌した。反応の完了後、砕いた氷を加え、結果として生じる白色固形物を濾過により集めて、高真空下で乾燥した。MS (ESI) for ( $C_{66}H_{104}N_8O_{16}$ ):  $m/z$  1265.7 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

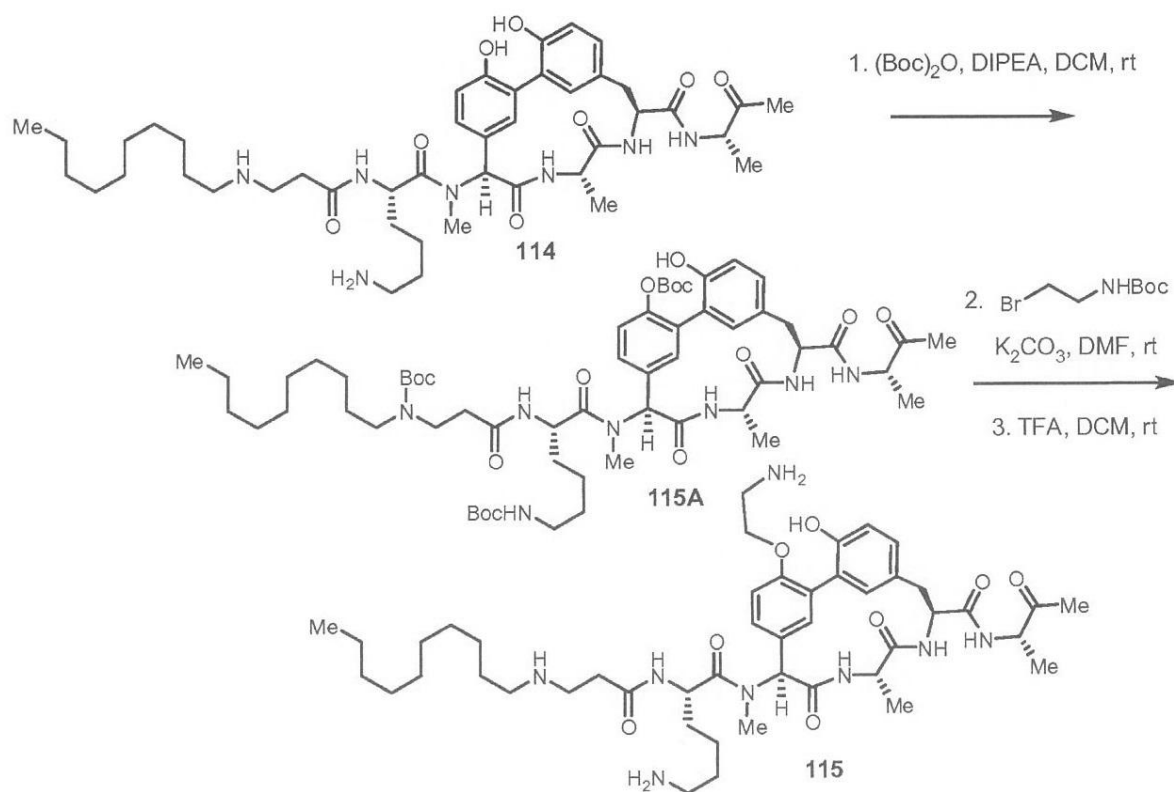
【1013】

結果として生じる固形物を1:3のTFA-DCM (1 mL) に溶解し、室温で約1~2時間攪拌した。反応の完了後、溶媒を蒸発させ、残留物を高真空下で乾燥した。残留物を分取HPLC (0.05%のTFAを包含する $CH_3CN-H_2O$ ) により精製し、白色固形物として化合物115を得た。MS (ESI) for ( $C_{46}H_{72}N_8O_8$ ) :

$m/z$  865.13 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【1014】

【化569】



【1015】

<代替的な合成>

$CH_2Cl_2$  (5 mL) と  $Et_3N$  (84  $\mu$ L、0.6 mmol、6 eq) に溶解された化合物114 (82 mg、0.1 mmol) の攪拌溶液に、(Boc)<sub>2</sub>O (80  $\mu$ L、0.35 mmol、3.5 eq) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応が完了した後、ブライン溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で取り除いた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM-5% DCM-MeOH) により精製して、白色固形物として86 mg (77%) の化合物115Aを得た。MS (ESI) for ( $C_{59}H_{91}N_7O_{14}$ ):  $m/z$  1122.5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【1016】

乾燥したDMF (2 mL) 中の化合物115A (84 mg、0.075 mmol) の攪拌溶液に、 $K_2CO_3$  (21 mg、0.15 mmol、) を加え、その後tert-ブチル (2-ブロモエチル) カルバマート (50 mg、0.225 mmol) を加えた。反応

混合物を室温で一晩攪拌した。反応の完了後、砕いた氷を加え、結果として生じるオフホワイトの固形物を濾過により集めて、真空下で乾燥して、58mg (62%) の所望の化合物を得た。MS (ESI) for (C<sub>66</sub>H<sub>104</sub>N<sub>8</sub>O<sub>16</sub>): m/z 1265.5 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【1017】

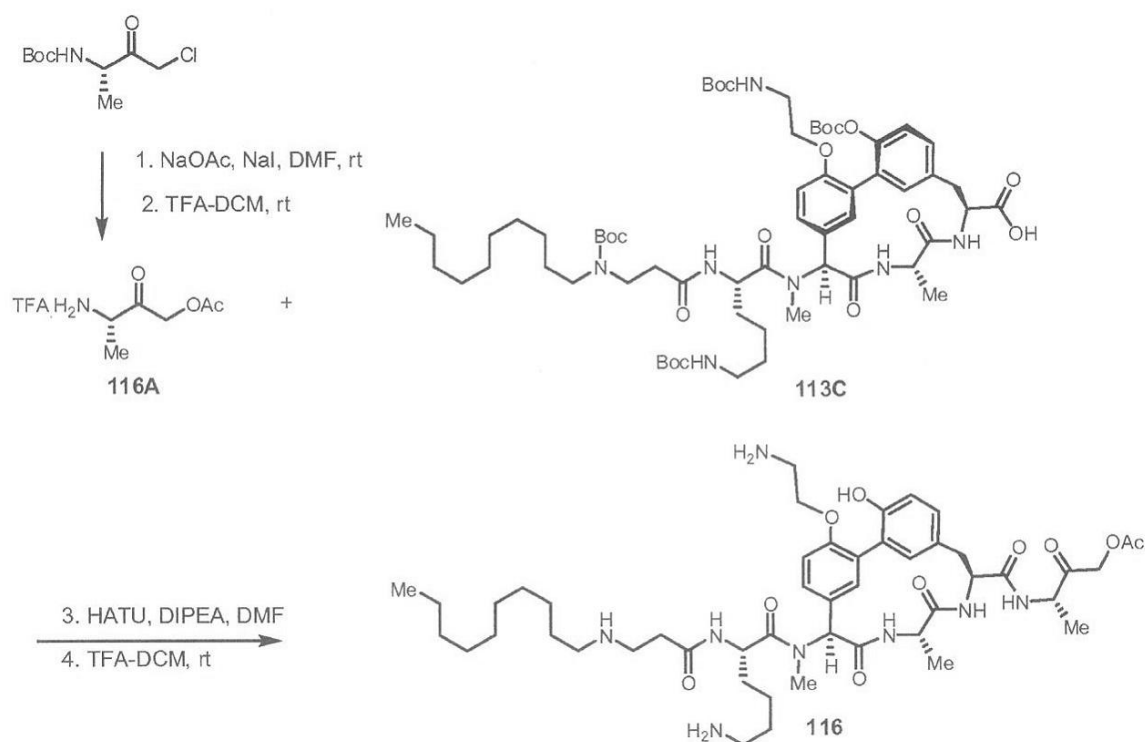
結果として生じる固形物を1:3のTFA-DCM (1mL) に溶解し、室温で約1~2時間攪拌した。反応の完了後、溶媒を蒸発させ、高真空下で乾燥した。残留物を分取HPLC (0.05%のTFAを包含するCH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O) により精製し、白色固形物として化合物115を得た。MS (ESI) for (C<sub>46</sub>H<sub>72</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>): m/z 865.01 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【1018】

<実施例16: 化合物116の合成>

#### 【1019】

#### 【化570】



#### 【1020】

乾燥したDMF (2mL) 中のtert-ブチル(S)-(4-クロロ-3-オキソブタン-2-イル)カルバマート (221mg, 1.0mmol) の攪拌溶液に、NaOAc (123mg, 1.5mmol) とNaI (180mg, 1.2mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。(TLCによりモニタリングされる) 反応の完了後、砕いた氷を加え、結果として生じるオフホワイトの固形物を濾過により集めて、真空下で乾燥して、130mg (52%) の化合物116Aを得た。MS (ESI) for (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>): m/z 146.1 (M+H-Boc)<sup>+</sup>。

#### 【1021】

乾燥したDMF (1mL) 中の化合物113C (24, 0.02mmol) の溶液に、化合物116A (10mg, 0.04mmol) とHATU (20mg, 0.05mmol)、その後DIPEA (17μL, 0.1mmol) を加えた。反応混合物を室温で約5時間攪拌した。反応の完了後、砕いた氷を加えた。反応混合物をEtOAcで抽出し、組み合わせた有機質層をブラインで洗浄した。有機質層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、溶媒を真空下で取り除いた。残留物を、DCM-5%DCM-MeOHを使用して

フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。MS (ESI) for  $(C_{68}H_{106}N_8O_{18})$ :  $m/z$  1323.6 (M+H)<sup>+</sup>。

【1022】

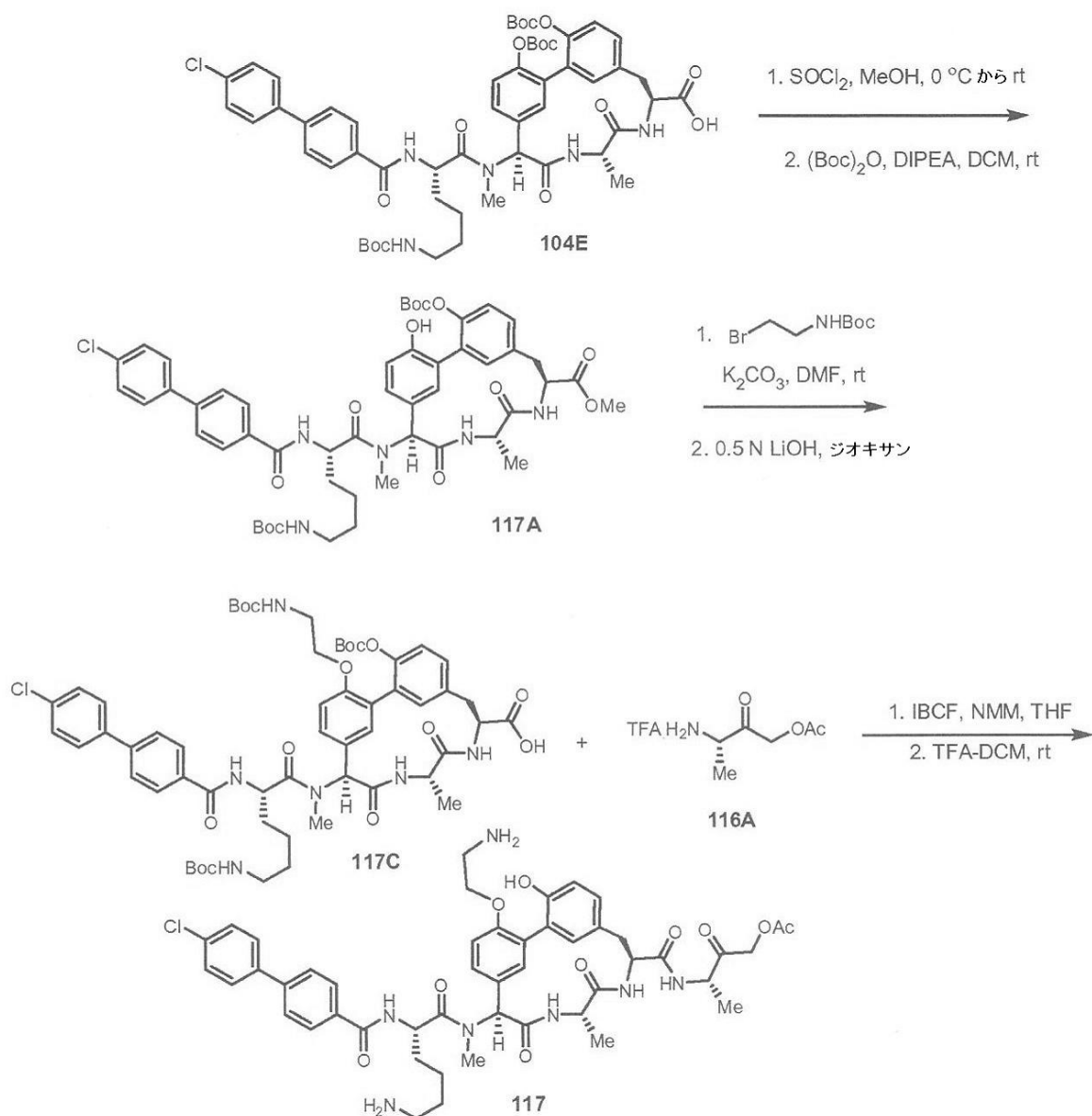
結果として生じる残留物を1:3のTFA-DCM (1 mL) に溶解し、室温で約1~2時間攪拌した。反応の完了後、溶媒を蒸発させ、高真空下で乾燥した。残留物を分取HPLC (0.05%のTFAを包含する $CH_3CN-H_2O$ ) により精製し、白色固形物として化合物116を得た。MS (ESI) for  $(C_{48}H_{74}N_8O_{10})$ :  $m/z$  923.5 (M+H)<sup>+</sup>。

【1023】

<実施例17: 化合物117の合成>

【1024】

【化571】



【1025】

0 °Cでの乾燥したMeOH (5 mL) 中の化合物104E (211 mg、0.2 mmol) の攪拌溶液に、 $SOCl_2$  (0.2 mL) をゆっくりと滴下で加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で取り除き、残留物を高真空下で乾燥し、それを次の反応に直接使用した。LCMS: MS (ESI) for  $C_{41}H_{44}ClN_5O_8$ :  $m/z$  770.1 (M+H)<sup>+</sup>。

【1026】

10

20

30

40

50

上述の残留物 (0.3 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) と  $\text{Et}_3\text{N}$  (140  $\mu\text{L}$ 、1.0 mmol、5 eq) に溶解し、この攪拌溶液を  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (106  $\mu\text{L}$ 、0.46 mmol、2.3 eq) に加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応が完了した後、ブライン溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で取り除いた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM-5%のDCM-MeOH) により精製して、白色固形物として152 mgの化合物117A (2工程にわたり78%) を得た。MS (ESI) for  $(\text{C}_{51}\text{H}_{60}\text{ClN}_5\text{O}_{12})$ :  $m/z$  970.2 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【1027】

10

乾燥したDMF (5 mL) 中の化合物117A (145 mg、0.15 mmol) の攪拌溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (42 mg、0.3 mmol、2 eq) を加え、その後tert-ブチル (2-ブロモエチル) カルバマート (100 mg、0.45 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応の完了の後、砕いた氷を加え、結果として生じる白く濁った混合物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、溶媒を真空下で取り除いた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM-5% DCM-MeOH) により精製して、白色固形物として118 mg (71%) の所望の化合物を得た。MS (ESI) for  $(\text{C}_{58}\text{H}_{73}\text{ClN}_6\text{O}_{14})$ :  $m/z$  1113.4 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【1028】

20

上述の材料 (77 mg、0.07 mmol) をジオキサン-H<sub>2</sub>O (3:1、2 mL) の中に溶解し、0.5 MのLiOH溶液 (42  $\mu\text{L}$ 、0.21 mmol) を0℃で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応の完了後、水 (2 mL) を加え、反応混合物をエーテルで抽出した。水層を0.5 MのHClで酸性化した。結果として生じる白く濁った混合物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、溶媒を取り除いた。残留物を高真空下で乾燥して、白色固形物として64 mg (84%) の化合物117Cを得た。MS (ESI) for  $(\text{C}_{57}\text{H}_{71}\text{ClN}_6\text{O}_{14})$ :  $m/z$  1099.3 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【1029】

化合物117C (22 mg、0.02 mmol) を無水THFに溶解し、氷槽の中で0℃に冷却した。クロロギ酸イソブチル (6.0  $\mu\text{L}$ 、0.04 mmol) を、その後、N-メチルモルホリン (12.0  $\mu\text{L}$ 、0.1 mmol) を、 $\text{N}_2$  気圧の下で加えた。反応混合物を30分間攪拌し、次に、無水THF中の化合物116A (14 mg、0.05 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を、温度を室温に到達させつつ約12時間攪拌した。反応の完了後、反応混合物を飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液でクエンチし、ブライン (2 mL) で希釈した。混合物をEtOAcで抽出し、組み合わせた有機質層をブラインで洗浄した。有機質層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、溶媒を真空下で取り除いた。残留物を、1:9のMeOH-DCMを使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。MS (ESI) for  $(\text{C}_{63}\text{H}_{80}\text{ClN}_7\text{O}_{16})$ :  $m/z$  1226.3 (M+H)。

30

40

## 【1030】

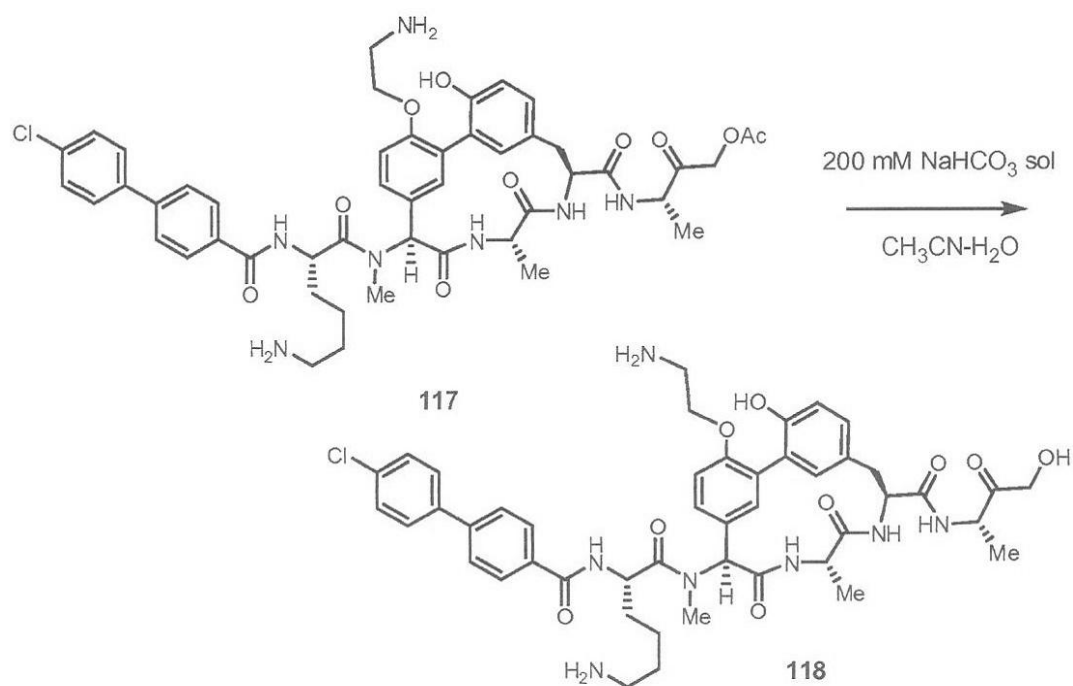
残留物を1:3のTFA-DCMに溶解し、室温で約1~2時間攪拌した。反応の完了後、溶媒を蒸発させ、残留物を高真空下で乾燥した。残留物を分取HPLC (0.05%のTFAを包含する $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ ) により精製し、化合物117を得た。MS (ESI) for  $(\text{C}_{48}\text{H}_{56}\text{ClN}_7\text{O}_{10})$ :  $m/z$  926.3 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【1031】

<実施例18: 化合物118の合成>

## 【1032】

【化 5 7 2】



10

20

【1033】

THF (1 mL) 中の化合物 117 (10 mg、0.01 mmol) の攪拌溶液に、NaHCO<sub>3</sub> の溶液 (20 mM の溶液、500 μL) を加えた。反応混合物を室温で約 6 時間攪拌した。反応の完了後、THF を蒸発させ、結果として生じる混合物を分取 HPLC (0.05% の TFA を包含する CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O) により精製して、化合物 118 を得た。MS (ESI) for (C<sub>46</sub>H<sub>54</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>9</sub>): m/z 884.4 (M+H)<sup>+</sup>。

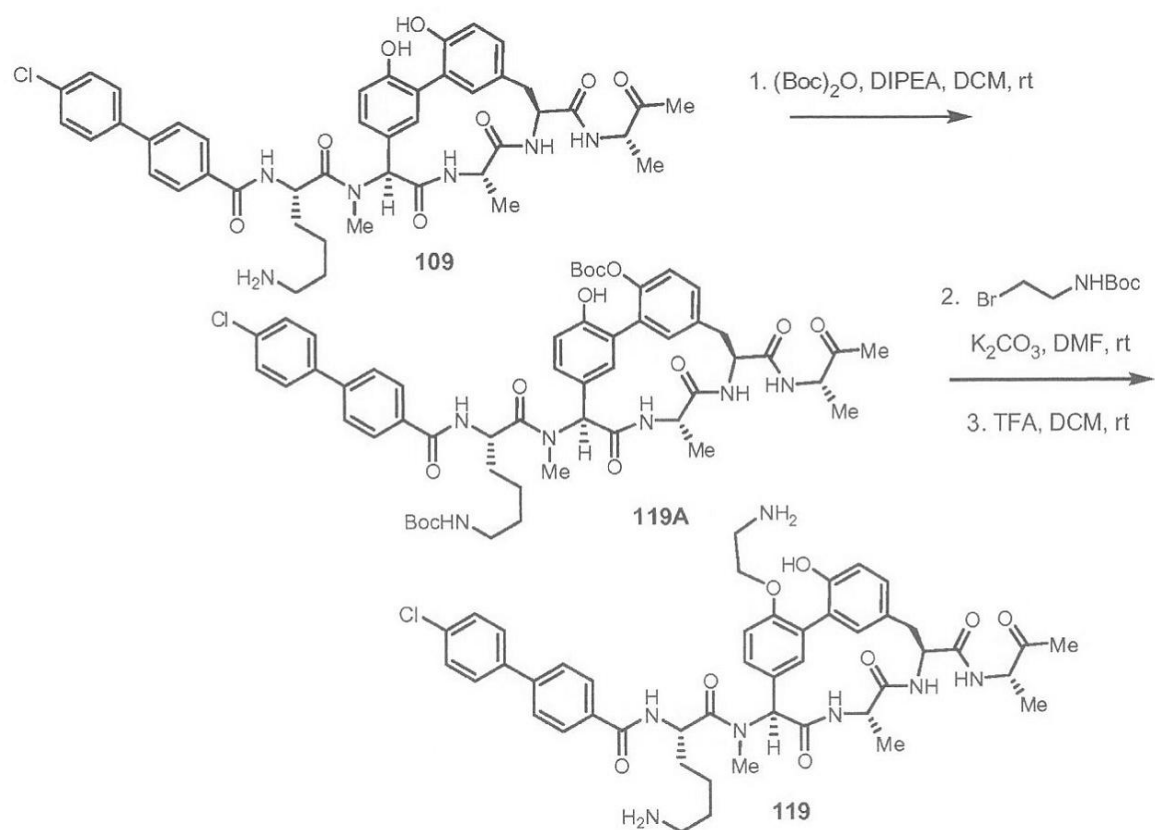
【1034】

<実施例 19: 化合物 119 の合成>

【1035】

30

## 【化 5 7 3】



10

20

## 【1036】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) と Et<sub>3</sub>N (70 μL, 0.5 mmol, 5 eq) 中の化合物 109 (実施例 9) (83 mg, 0.1 mmol) の攪拌溶液に、(Boc)<sub>2</sub>O (53 μL, 0.23 mmol, 2.3 eq) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応が完了した後、ブライン溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で取り除いた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM-5% DCM-MeOH) により 30

精製して、白色固形物として 64 mg (62%) の化合物 119A を得た。MS (ESI) for (C<sub>59</sub>H<sub>73</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>14</sub>): m/z 1025.2 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【1037】

一般法 7 に従い K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mg, 0.06 mmol) と tert-ブチル (2-ブロモエチル) カルバマート (14 mg, 0.06 mmol) を使用し、化合物 119A (42 mg, 0.04 mmol) から化合物 119 を合成した。MS (ESI) for (C<sub>46</sub>H<sub>54</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>8</sub>): m/z 868.2 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【1038】

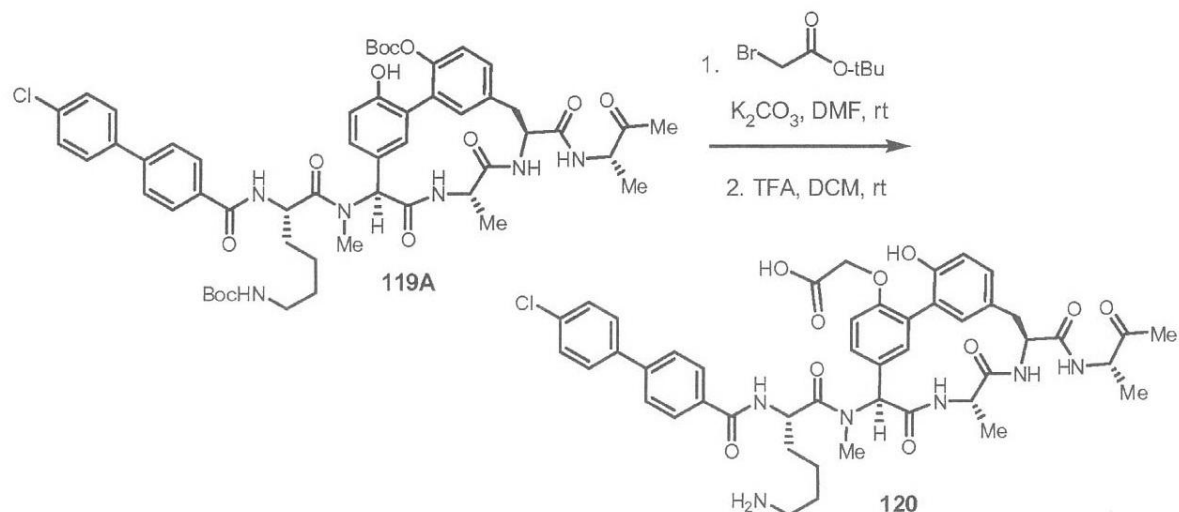
<実施例 20: 化合物 120 の調製>

## 【1039】

40



## 【化 5 7 4】



10

## 【1040】

一般法 7 に従い  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 mg、0.015 mmol) と *tert*-ブチル 2-ブロモアセレート (5 mg、0.03 mmol) を使用し、化合物 119A (10 mg、0.01 mmol) から化合物 120 を合成した。MS (ESI) for  $(\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{ClN}_6\text{O}_{10})$ :  $m/z$  883.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

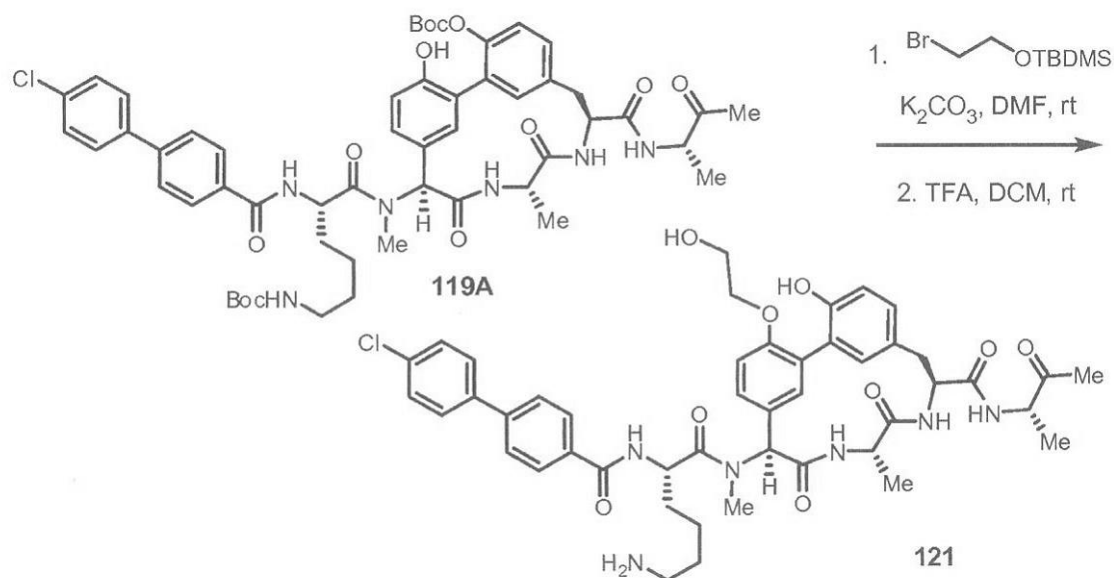
20

## 【1041】

<実施例 21: 化合物 121 の調製>

## 【1042】

## 【化 5 7 5】



30

40

## 【1043】

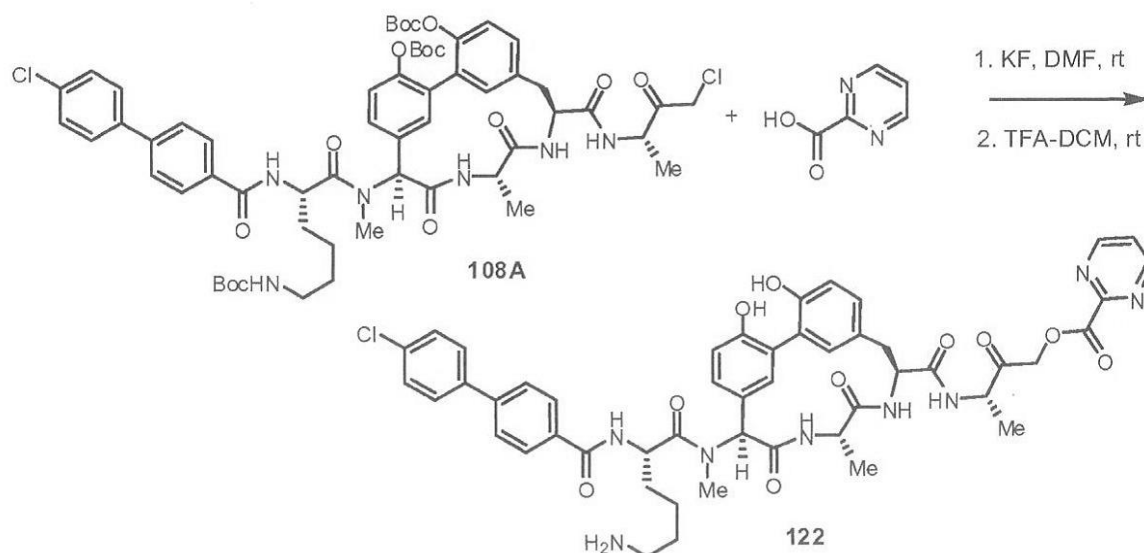
一般法 7 に従い  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5 mg、0.03 mmol) と (2-ブロモエトキシ) (*tert*-ブチル) ジメチルシラン (13  $\mu\text{L}$ 、0.06 mmol) を使用し、化合物 119A (20、0.02 mmol) から化合物 121 を合成した。MS (ESI) for  $(\text{C}_{46}\text{H}_{53}\text{ClN}_6\text{O}_9)$ :  $m/z$  869.4 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

## 【1044】

<実施例 22: 化合物 122 の調製>

## 【1045】

## 【化 5 7 6】



10

## 【1046】

乾燥したDMF（1 mL）中の化合物108A（23 mg、0.02 mmol）の攪拌溶液に、KF（6 mg、0.1 mmol、）とピリミジン-2-カルボン酸（13 mg、0.1 mmol）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応の完了の後、砕いた氷を加え、結果として生じる白く濁った混合物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、溶媒を真空下で取り除いた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（DCM-5% DCM-MeOH）により精製して、白色固形物として15 mg（60%）の所望の中間体を得た。MS（ESI） for （C<sub>64</sub>H<sub>75</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>16</sub>）：m/z 1247.5（M+H）。

20

## 【1047】

結果として生じる材料を1：3のTFA-DCM（1 mL）に溶解し、室温で約1～2時間攪拌した。反応の完了後、溶媒を蒸発させ、残留物を高真空下で乾燥した。残留物を分取HPLC（0.05%のTFAを包含するCH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O）により精製し、化合物122を得た。MS（ESI） for （C<sub>49</sub>H<sub>51</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>10</sub>）：m/z 947.3（M+H）<sup>+</sup>。

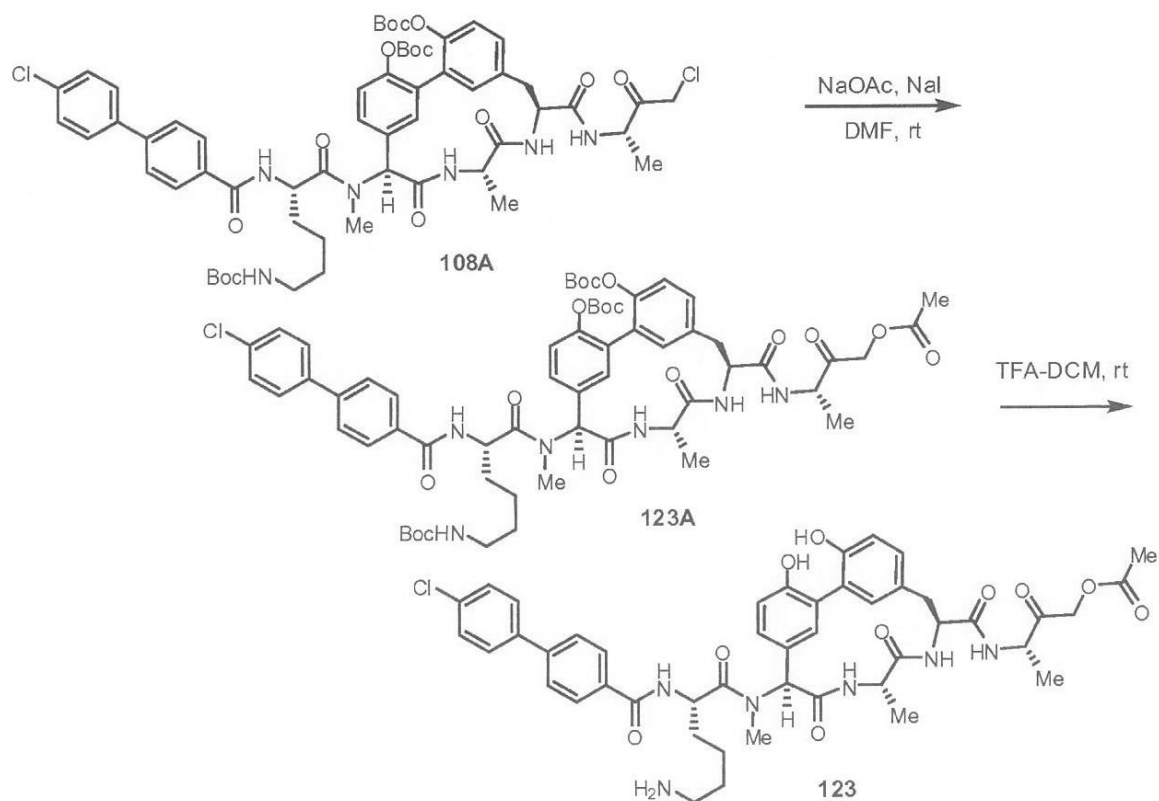
30

## 【1048】

<実施例23：化合物123の調製>

## 【1049】

## 【化 5 7 7】



10

20

## 【1050】

乾燥したDMF（1 mL）中の化合物108A（23 mg、0.02 mmol）の攪拌溶液に、NaOAc（9 mg、0.1 mmol）とNaI（6 mg、0.04 mmol）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応の完了の後、砕いた氷を加え、結果として生じる白く濁った混合物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、溶媒を真空下で取り除いた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（DCM-5%DCM-MeOH）により精製して、白色固

30

## 【1051】

化合物123A（18 mg、0.015 mmol）を1：3のTFA-DCM（1 mL）に溶解し、室温で約1～2時間攪拌した。反応の完了後、溶媒を蒸発させ、残留物を高真空下で乾燥した。残留物を分取HPLC（0.05%のTFAを包含するCH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O）により精製し、化合物123を得た。MS（ESI） for （C<sub>46</sub>H<sub>51</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>10</sub>）：m/z 883.3（M+H）<sup>+</sup>。

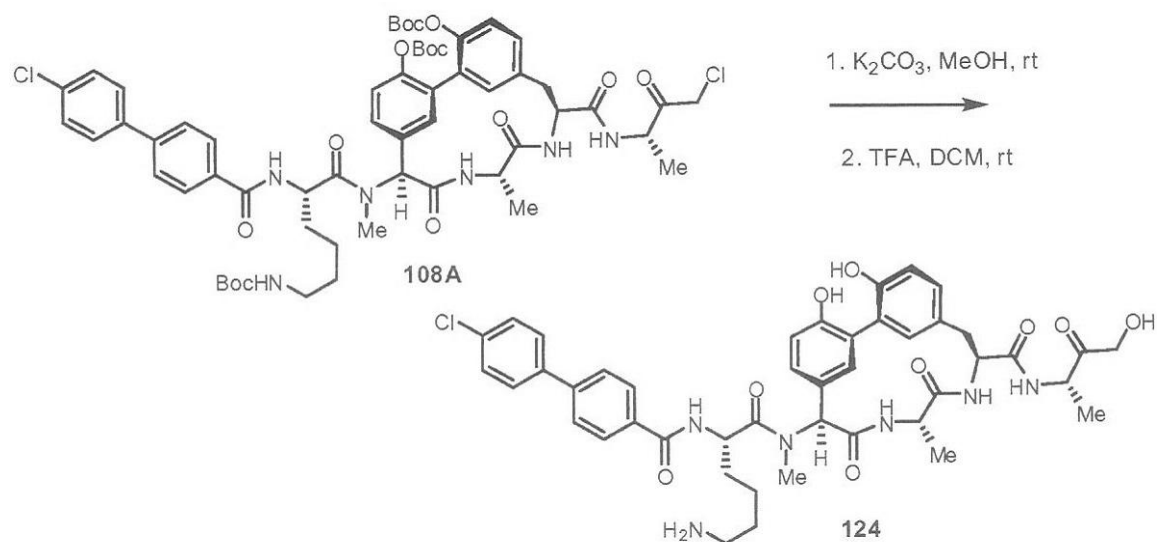
## 【1052】

<実施例24：化合物124の調製>

40

## 【1053】

【化 5 7 8】



10

【1054】

MeOH (2 mL) 中の化合物 108A (23 mg、0.02 mmol) の攪拌溶液に、 $K_2CO_3$  (2 mg、0.03 mmol) を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応の完了後、溶媒を真空下で取り除いた。残留物を1:3のTFA-DCM (1 mL) に溶解し、室温で約1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を高真空下で乾燥した。残留物を分取HPLC (0.05%のTFAを包含する $CH_3CN-H_2O$ ) により精製し、化合物 124 を得た。MS (ESI) for ( $C_{44}H_{49}ClN_6O_9$ ): m/z 841.2 (M+H)<sup>+</sup>。

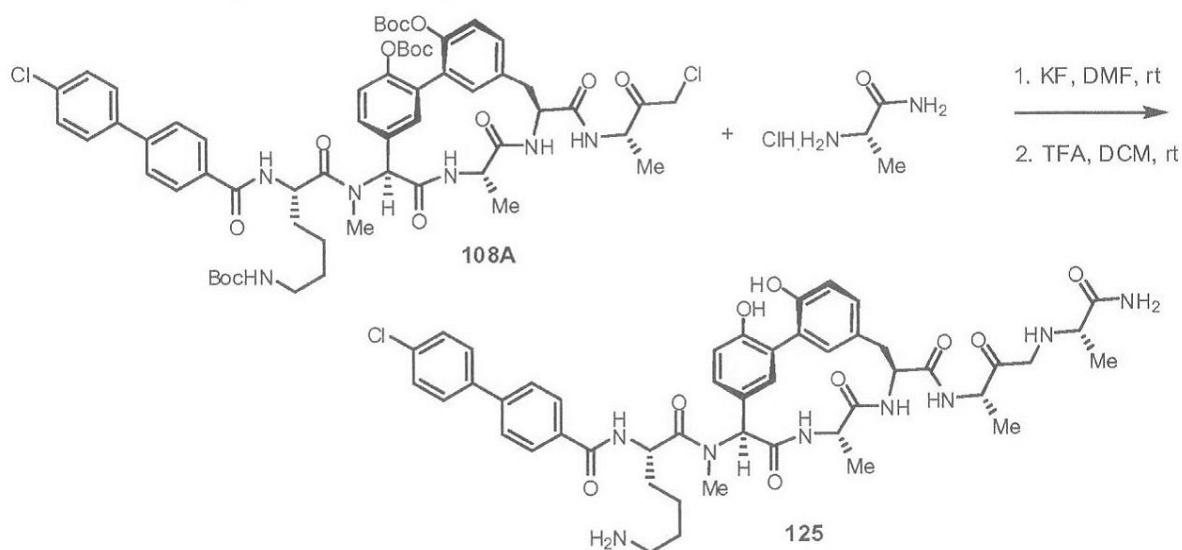
20

【1055】

<実施例 25: 化合物 125 の調製>

【1056】

【化 5 7 9】



30

40

【1057】

DMF (2 mL) 中の化合物 108A (23 mg、0.02 mmol) の攪拌溶液に、(S)-2-アミノプロパンアミド塩酸塩 (6 mg、0.04 mmol)、KF (2.5 mg、0.02 mmol) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応の完了後、砕いた氷を加えた。結果として生じるオフホワイトの沈殿物を濾過により集め、真空下で乾燥した。残留物を1:3のTFA-DCM (1 mL) に溶解し、室温で約1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を高真空下で乾燥した。残留物を分取HPLC (0.05%の

50

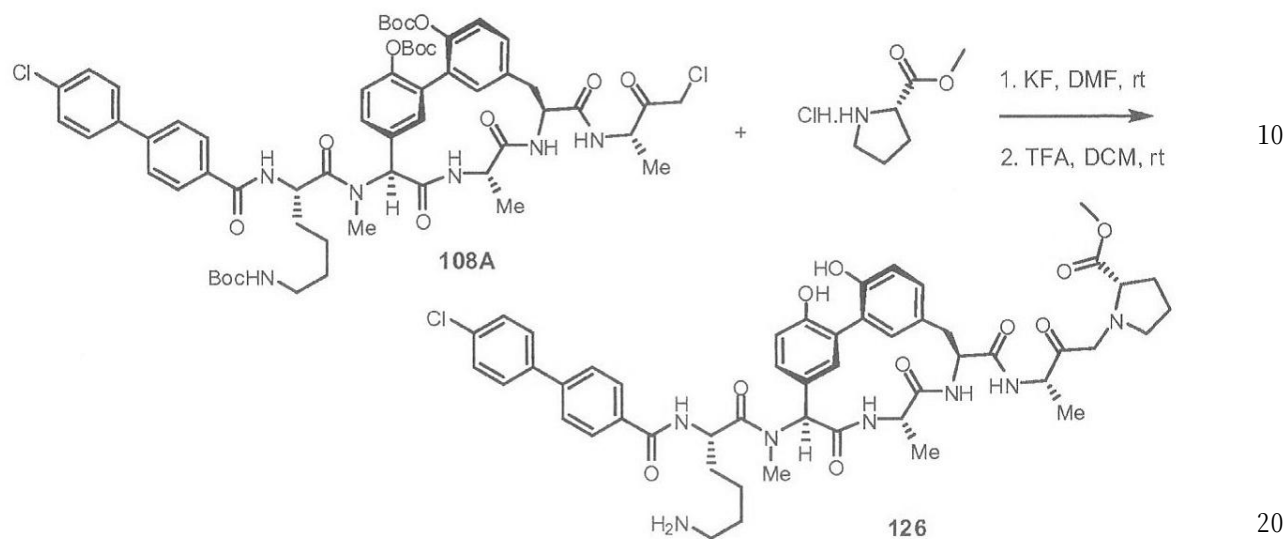
TFAを包含する $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ )により精製し、化合物125を得た。MS (ESI) for  $(\text{C}_{47}\text{H}_{55}\text{ClN}_8\text{O}_9)$ :  $m/z$  911.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

【1058】

<実施例26：化合物126の調製>

【1059】

【化580】



【1060】

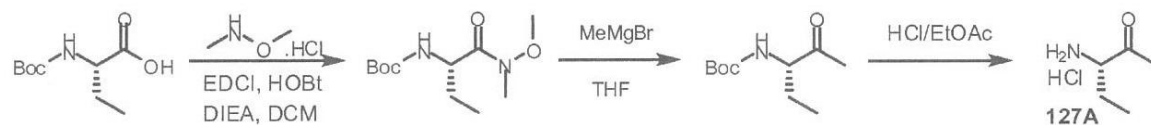
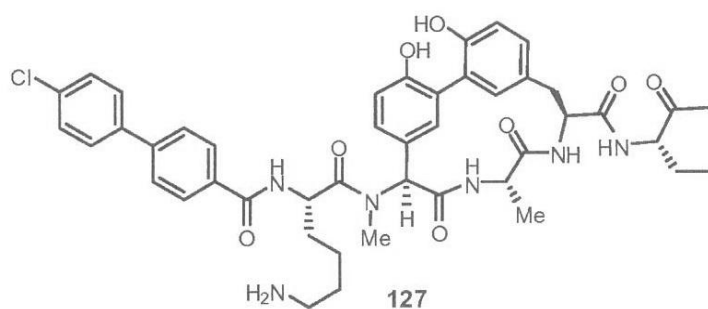
化合物126を、実施例25の化合物125と同様の方法で、化合物108A (23 mg、0.02 mmol)とメチルL-プロリナート塩酸塩 (7 mg、0.04 mmol)から調製した。MS (ESI) for  $(\text{C}_{50}\text{H}_{58}\text{ClN}_7\text{O}_{10})$ :  $m/z$  952.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

【1061】

<実施例27：化合物127の調製>

【1062】

【化581】



【1063】

化合物127A (HCl塩)を、出発物質として(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸を使用して、化合物109Aのものと同様の方法で調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.26–5.22 (s, 1H)、4.26–4.25 (s, 1H)、2.15 (s, 3H)、1.91–1.87 (m, 1H)、1.61–1.54 (m, 1H)、1.45–1.40 (s, 9H)、0.87–0

. 83 (m, 3H)。

【1064】

化合物127を、化合物109と同様の方法で、化合物104Eと化合物127Aから調製した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.51 (s, 1H)、7.94 (s, 1H)、7.76–7.63 (m, 4H)、7.45–7.41 (m, 3H)、7.14 (m, 2H)、6.97 (m, 3H)、6.83 (m, 1H)、6.51 (s, 1H)、4.77 (m, 1H)、4.48–4.15 (m, 2H)、3.12 (m, 2H)、2.99–2.94 (m, 4H)、2.74–2.64 (m, 2H)、2.19–2.15 (m, 3H)、1.93 (m, 3H)、1.71–1.62 (m, 5H)、1.45 (m, 1H)、1.37–1.35 (m, 2H)、0.89 (s, 3H)。LCM (5–95 AB, ESI) : RT=0.788、M+H<sup>+</sup>=839.4。

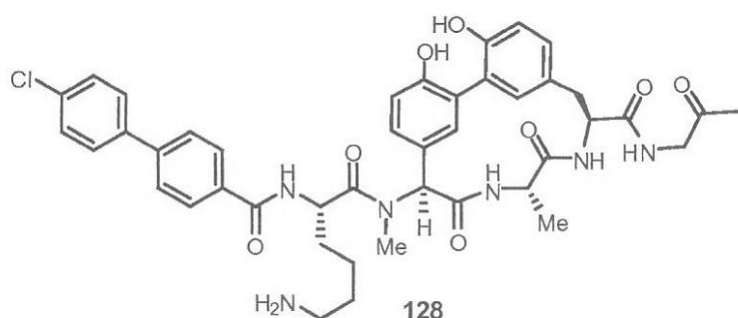
10

【1065】

<実施例28：化合物128の調製>

【1066】

【化582】



20

【1067】

化合物128を、化合物109（実施例9）と同様の方法で、化合物104Eと1-アミノプロパン-2-オンから調製した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.50 (s, 1H)、7.90–7.80 (d, J=8.0Hz, 2H)、7.70–7.60 (d, J=8.0Hz, 2H)、7.60–7.50 (d, J=8.0Hz, 2H)、7.50–7.40 (d, J=8.4Hz, 2H)、7.20–7.15 (m, 1H)、7.12–7.08 (m, 1H)、7.02–6.95 (d, J=8.8Hz, 2H)、7.93–7.80 (m, 2H)、7.75–7.65 (m, 1H)、5.10–5.00 (m, 2H)、4.90–4.80 (m, 1H)、4.70–4.55 (m, 1H)、4.50–4.38 (m, 1H)、3.30–3.15 (m, 1H)、3.02–2.88 (m, 5H)、2.25–2.15 (s, 3H)、2.10–1.85 (m, 2H)、1.80–1.70 (m, 2H)、1.68–1.50 (m, 2H)、1.42–1.20 (m, 7H)。LCM (5–95 AB, ESI) : RT=0.773、M+H<sup>+</sup>=825.8。

30

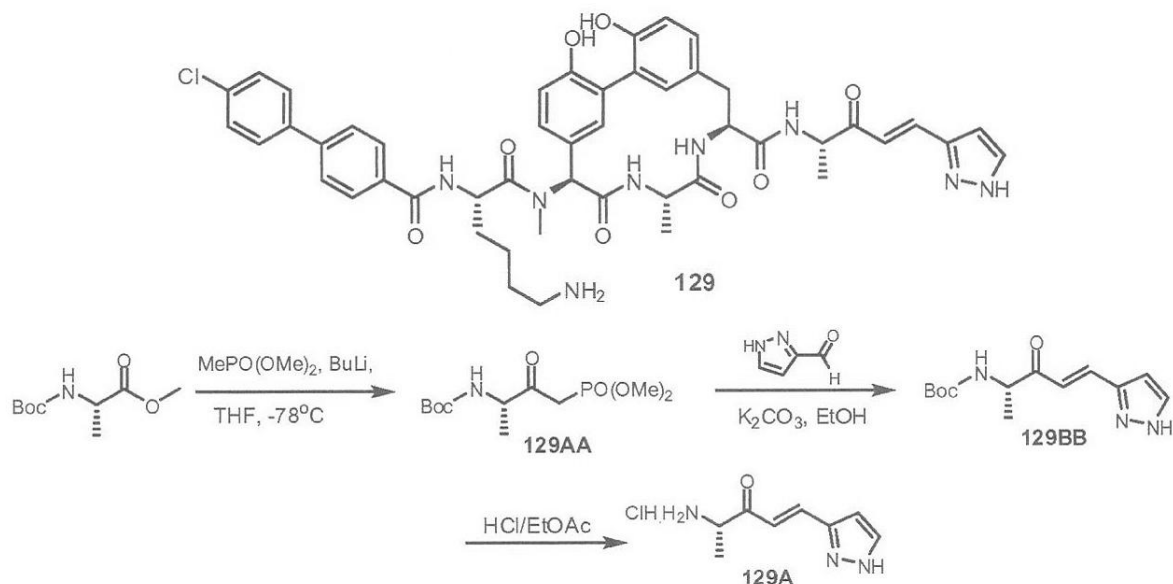
【1068】

<実施例29：化合物129の調製>

40

【1069】

## 【化 5 8 3】



10

## 【1070】

−78℃での乾燥したTHF（375mL）中のMePO（OMe）<sub>2</sub>（45.8g、369mmol）の混合物に、n-ヘキサン（2.5M、148mL、369mmol）中のn-BuLiを滴下で加えた。混合物を−78℃で30分間攪拌した後、乾燥したTHF（125mL）中の（S）-メチル2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノート（25g、123mmol）を滴下で加えた。結果として生じる混合物を−78℃で2時間攪拌し、そして−30℃で1時間攪拌した。−30℃で20%のクエン酸を加えることにより反応物をクエンチした。結果として生じる混合物をEA（200mL×3）で抽出し、組み合わせたEA層を飽和NaHCO<sub>3</sub>（500mL）、ブライン（500mL）で連続して洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮した。結果として生じる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/EA=1/1）で精製して、淡黄色の油として化合物129AA（34g、93.6%）を得た。

20

## 【1071】

エタノール（40mL）中の化合物129AA（4.4g、14.92mmol）の混合物に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（1.89g、13.68mmol）を加えた。混合物を15℃で15分間攪拌した。その後、1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド（1.3g、13.55mmol）をエタノール（10mL）中の溶液として加え、混合物を8時間攪拌した。混合物を濾過し、蒸発させて乾燥した。黄色の残留物を、EA（40mL）と20%のクエン酸（40mL）とに分割した。有機質層を20%のクエン酸（40mL）で洗浄した。組み合わせた水相をEA（40mL）で抽出した。有機抽出物をブライン（40mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発して、残留物を得て、それをシリカゲルクロマトグラフィー（EA/PE=1:1）により精製し、化合物129BB（1.32g、37%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz、CDCl<sub>3</sub>）、δ10.30（br s、1H）、7.92–7.88（d、J=16.8Hz、1H）、7.62–7.61（d、J=2Hz、1H）、6.80–6.76（d、J=16Hz、1H）、6.64–6.63（d、J=2Hz、1H）、5.60–5.58（d、J=7.2Hz、1H）、4.90–4.86（t、J=6.8Hz、1H）、1.45（s、9H）、1.42–1.40（d、J=7.2Hz、3H）。

30

40

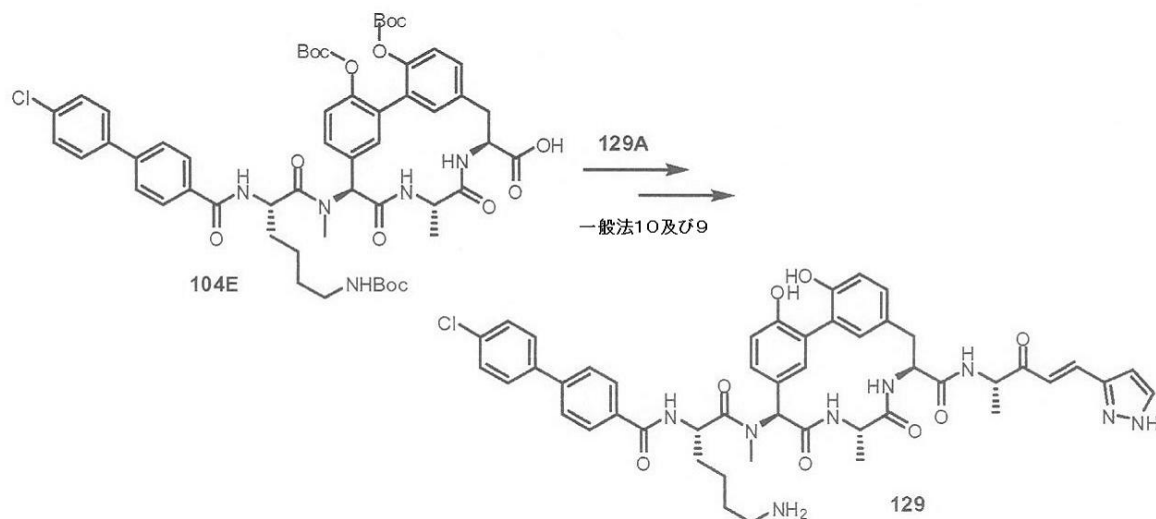
## 【1072】

0℃でのEtOAc（5mL）中の化合物129BB（800mg、3.04mmol）の混合物に、4NのHCl/EtOAc（30mL）を加えた。混合物を15℃で30分間攪拌した。反応が完了した後、混合物を蒸発させて、白色固形物として化合物129A（600mg、98%）を得た。

50

【1073】

【化584】



10

【1074】

化合物129を、一般法10と9に従い化合物104Eと化合物129Aから調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7.90–7.80 (m, 2H)、7.75–7.60 (m, 3H)、7.60–7.50 (m, 2H)、7.50–7.40 (m, 2H)、7.20–7.10 (m, 1H)、7.08–7.02 (m, 1H)、7.00–6.90 (m, 2H)、7.90–7.85 (m, 2H)、7.83–7.75 (m, 1H)、7.72–7.68 (m, 1H)、7.60–7.50 (m, 1H)、5.10–5.00 (m, 1H)、5.00–4.85 (m, 1H)、4.85–4.65 (m, 2H)、3.30–3.10 (m, 3H)、3.00–2.85 (m, 4H)、2.65–2.60 (m, 1H)、2.10–1.85 (m, 2H)、1.80–1.70 (m, 2H)、1.65–1.50 (m, 2H)、1.42–1.35 (m, 3H)、1.35–1.25 (m, 3H)。LCM (5–95 AB, ESI): RT=0.781、M+H<sup>+</sup>=903.4。

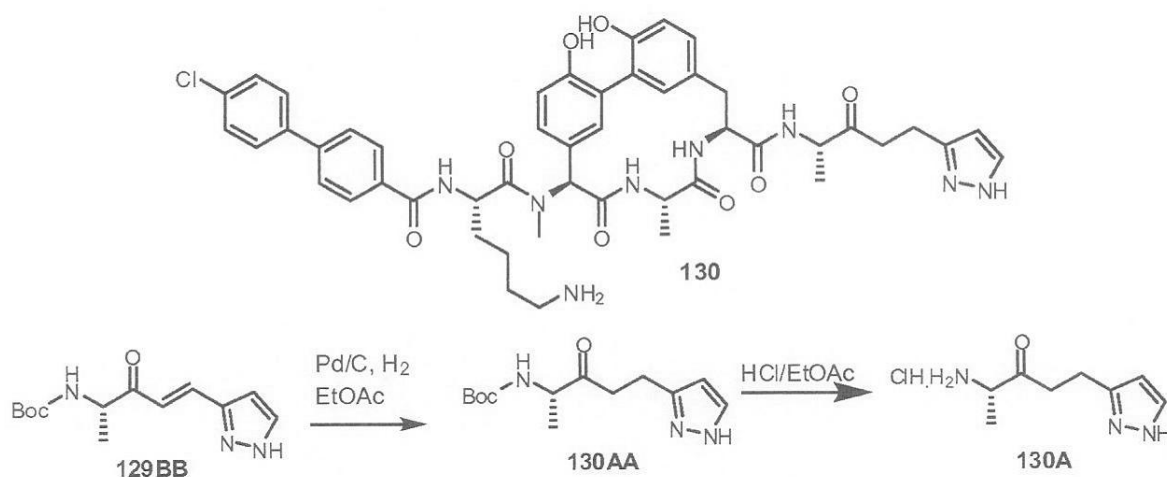
20

【1075】

<実施例30：化合物130の調製>

【1076】

【化585】



40

【1077】

EtOAc (30 mL) 中の化合物129BB (600 mg、2.26 mmol) の混合物に、10%のPd/C (100 mg) を加えた。混合物を15℃で40分間、H<sub>2</sub>バールンの下で攪拌した。混合物を濾過し、蒸発させて、白色固形物として化合物130A

50



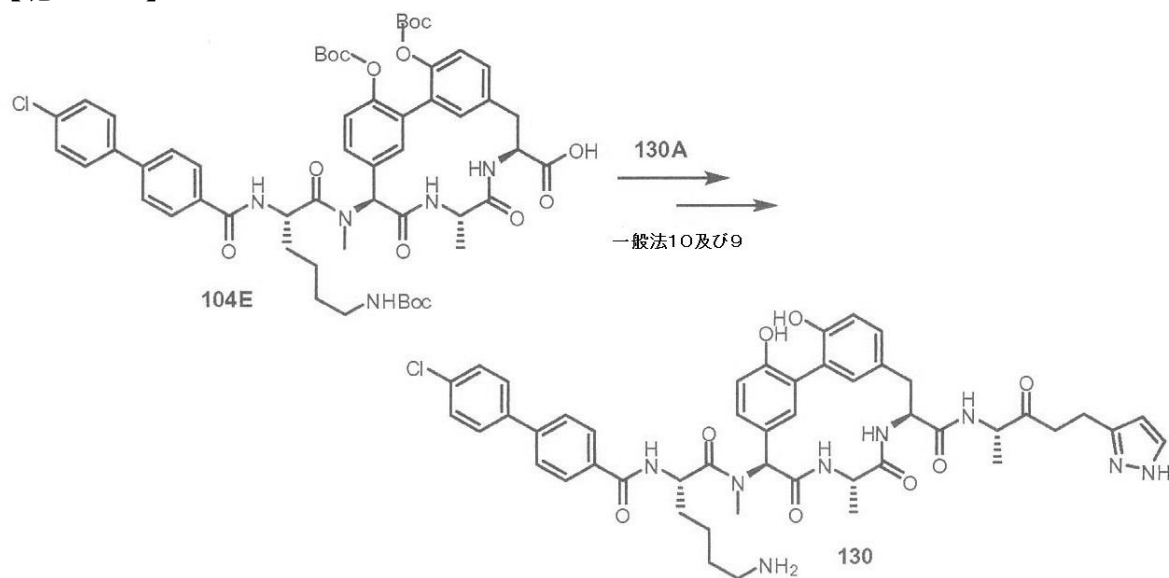
A (600 mg、99.3%)を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ )、 $\delta$  4.47–7.46 (d、 $J=2\text{ Hz}$ 、1H)、6.08–6.07 (d、 $J=2\text{ Hz}$ 、1H)、5.25 (br s、1H)、4.30 (br s、1H)、2.99–2.97 (d、 $J=6.4\text{ Hz}$ 、2H)、2.91–2.90 (d、 $J=6.4\text{ Hz}$ 、2H)、2.90–2.89 (d、 $J=6.8\text{ Hz}$ 、1H)、1.44 (s、9H)、1.42–1.40 (d、 $J=7.6\text{ Hz}$ 、3H)。

【1078】

EtOAc (5 mL) 中の化合物 130AA (600 mg、2.24 mmol) の混合物に、0℃で4NのHCl/EtOAc (20 mL)を加えた。混合物を15℃で30分間攪拌した。混合物を蒸発させて、白色固形物として化合物 130A (450 mg、98.4%)を得た。

【1079】

【化586】



【1080】

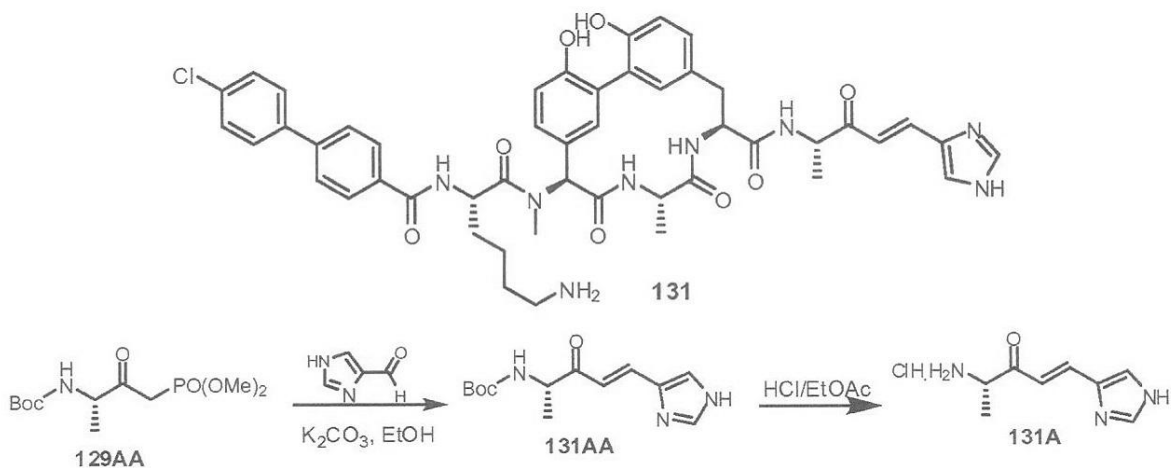
化合物 130を、一般法 10と9に従い化合物 104Eと化合物 130Aから調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$  8.15–8.06 (m、1H)、8.05–7.90 (m、1H)、7.82–7.70 (m、2H)、7.65–7.55 (m、2H)、7.52–7.40 (m、2H)、7.22–7.18 (m、1H)、7.15–7.08 (m、1H)、7.06–7.03 (m、1H)、7.02–6.95 (m、2H)、6.92–6.88 (m、1H)、6.65–6.55 (m、1H)、6.50–6.45 (m、1H)、5.10–5.00 (m、1H)、4.85–4.75 (m、2H)、4.50–4.40 (m、1H)、3.35–3.12 (m、3H)、3.10–3.00 (m、4H)、3.00–2.95 (m、2H)、2.95–2.90 (m、3H)、2.10–1.85 (m、2H)、1.80–1.70 (m、2H)、1.68–1.50 (m、2H)、1.42–1.20 (m、6H)。LCM (5–95 AB、ESI)：RT=0.775、 $M+H^+=905.4$ 。

【1081】

<実施例 31：化合物 131の調製>

【1082】

【化 5 8 7】



10

【1083】

化合物 131AA を、化合物 129BB（実施例 29）と同様の方法で、化合物 129AA と 1H-イミダゾール-4-カルバルデヒドから調製した。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 9.69（s、1H）、7.60–7.56（d、J = 15.6 Hz、1H）、7.30（s、1H）、6.90–6.86（d、J = 15.6 Hz、1H）、4.55–4.41（t、J = 7.2 Hz、1H）、1.43（s、9H）、1.37–1.35（d、J = 7.6 Hz、3H）。

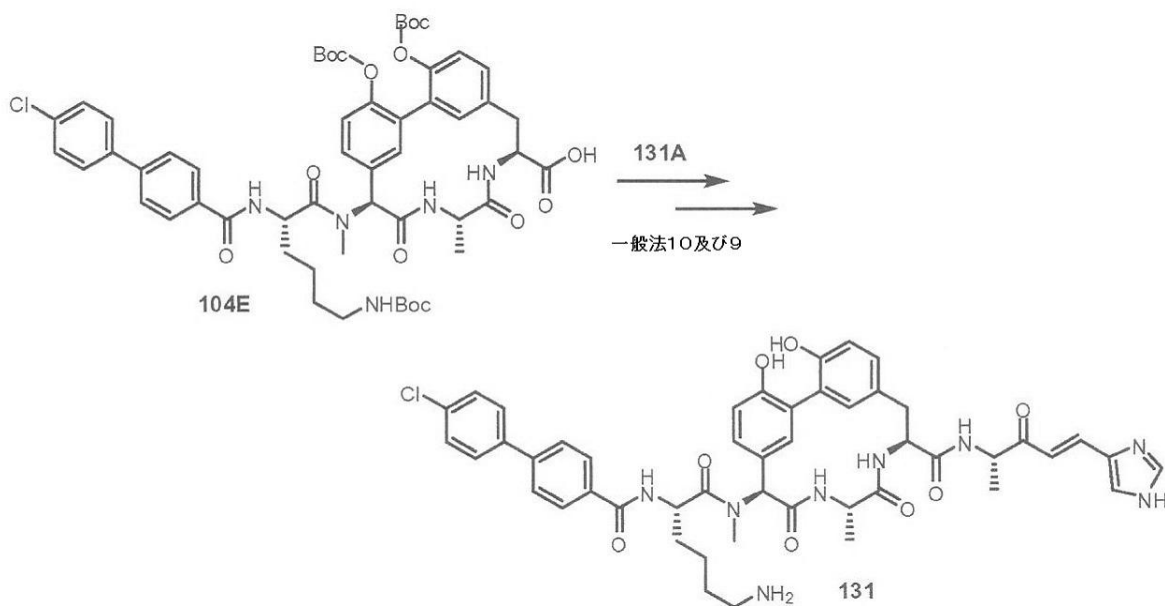
20

【1084】

化合物 131A を、化合物 129A（実施例 29）と同様の方法で、EtOAc 中の 4N の HCl / EtOAc での処理により調製し、化合物 131A を得て、これを次の工程に直ちに使用した。

【1085】

【化 5 8 8】



30

40

【1086】

化合物 131 を、一般法 10 と 9 に従い化合物 104E と化合物 131A から調製した。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、MeOH-d<sub>4</sub>）δ 9.05（s、1H）、8.76–8.72（m、1H）、7.99–7.98（m、1H）、7.90–7.85（m、2H）、7.71–7.69（m、2H）、7.60–7.59（m、2H）、7.46–7.44（m、2H）、7.25–7.18（m、1H）、7.15–7.08（m、2H）、7.05–6.92（m、2H）、6.90–6.80（m、1H）、6.52–

50

6.50 (d、 $J=9.6$  Hz、3H)、5.03–4.99 (s、1H)、4.93 (s、1H)、4.90–4.85 (m、1H)、4.73–4.63 (m、1H)、3.15–3.11 (m、1H)、2.99–2.96 (s、1H)、2.95–2.93 (s、3H)、1.92–1.73 (m、2H)、1.73–1.61 (m、2H)、1.60–1.59 (m、2H)、1.40–1.39 (m、3H)、1.34–1.32 (m、2H)；LCM (10–80 AB、ESI)：RT=1.025、 $M+H^+=903.5$ 。

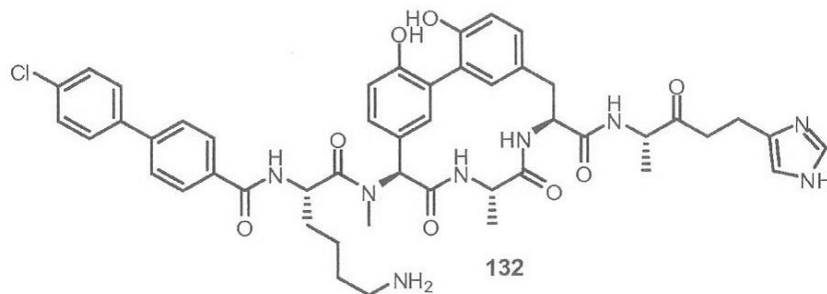
【1087】

<実施例32：化合物132の調製>

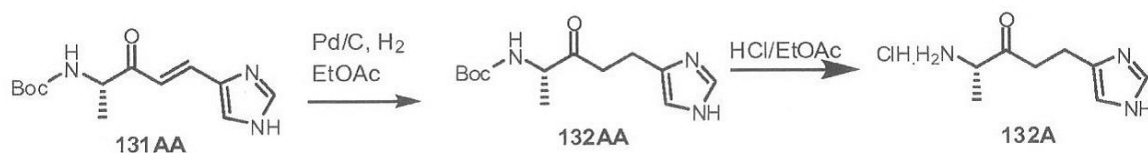
【1088】

10

【化589】



20



【1089】

化合物132AAを、化合物130AA（実施例30）と同様の方法で、化合物131AAから調製した： $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 (s、1H)、6.74 (s、1H)、4.25 (m、1H)、2.88–2.83 (m、4H)、1.41 (s、9H)、1.26–1.25 (d、 $J=6.8$  Hz、3H)。

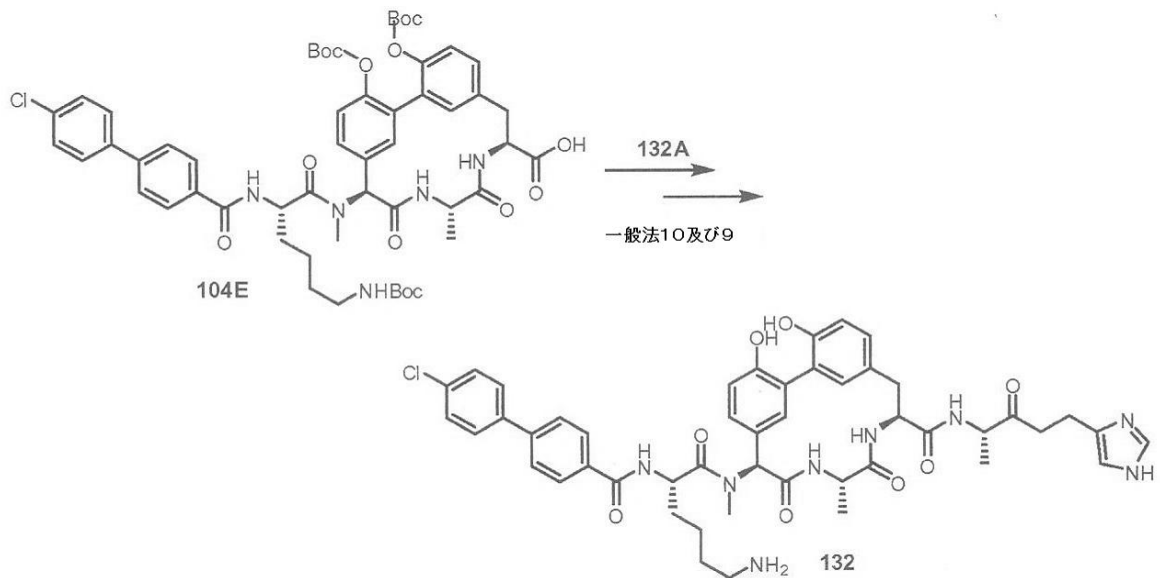
30

【1090】

化合物132Aを、化合物130A（実施例30）と同様の方法で調製し、次の工程で直ちに使用した。

【1091】

## 【化 5 9 0】



10

## 【1 0 9 2】

化合物 1 3 2 を、一般法 1 0 と 9 に従い化合物 1 0 4 E と化合物 1 3 2 A から調製した。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.76 (s、1H)、8.66–8.62 (m、1H)、7.96–7.94 (m、2H)、7.75–7.73 (m、2H)、7.67–7.65 (m、2H)、7.48–7.46 (m、2H)、7.30 (s、1H)、7.16 (s、1H)、7.10 (s、1H)、6.98–6.95 (m、3H)、6.87–6.80 (m、1H)、6.42 (s、1H)、6.04–6.01 (m、1H)、4.80–4.78 (m、4H)、4.41–4.35 (m、1H)、3.22–3.14 (m、2H)、2.98–2.93 (m、10H)、1.90–1.76 (m、1H)、1.73–1.71 (m、2H)、1.34–1.18 (m、7H)。  
 LCM (5–95 AB、ESI) : RT = 0.628、M+1 = 905.4。

20

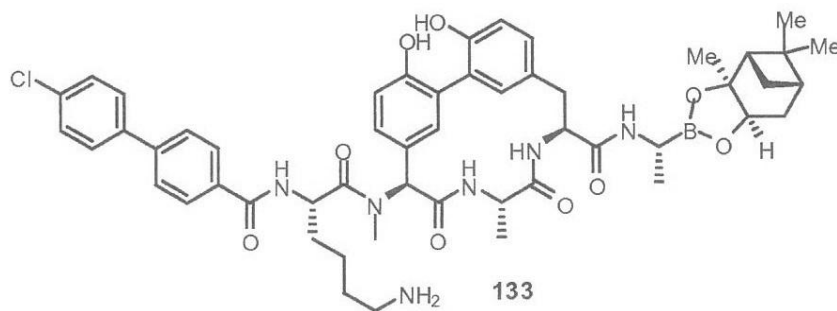
## 【1 0 9 3】

<実施例 3 3 : 化合物 1 3 3 の調製>

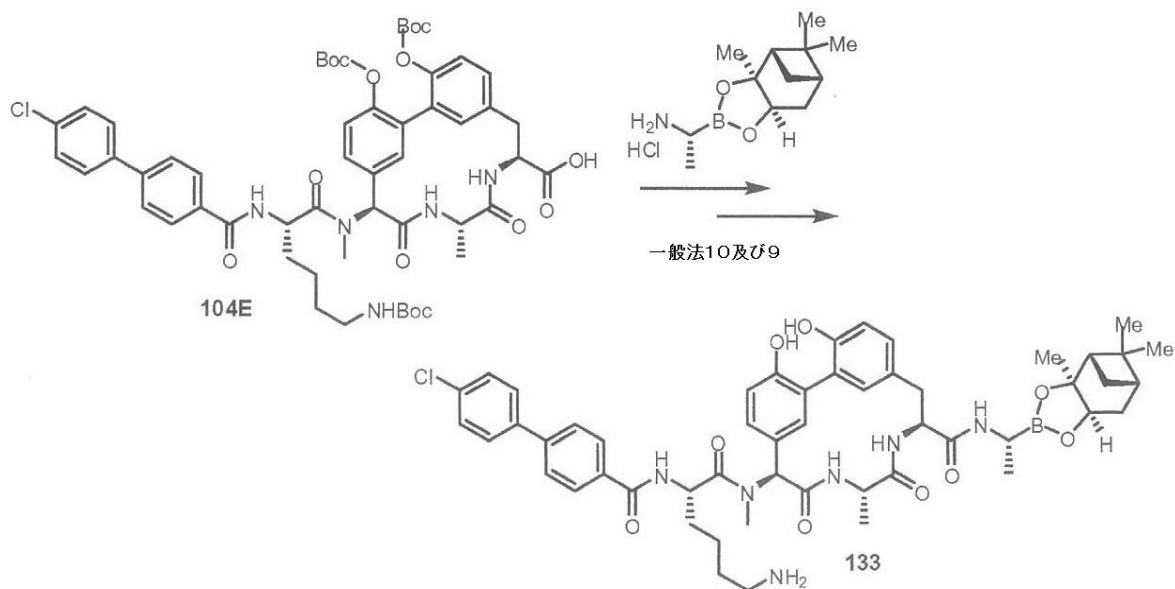
30

## 【1 0 9 4】

## 【化 5 9 1】



10



20

## 【1 0 9 5】

化合物 133 を、一般法 6 と 9 に従い化合物 104E と (R)-BoroAla-(+)-ピナジオールHCl から調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.89–8.87 (s、1H)、8.50 (s、1H)、7.72–7.71 (m、2H)、7.60–7.58 (m、2H)、7.44 (m、2H)、7.40 (m、2H)、7.38 (m、1H)、7.00–6.98 (m、2H)、6.89 (s、1H)、6.85–6.83 (d、J=8.0 Hz、1H)、6.78 (s、1H)、6.61 (m、1H)、4.96–4.91 (m、3H)、4.23–4.21 (d、J=8.0 Hz、1H)、3.14–3.11 (m、2H)、2.95 (m、5H)、2.74–2.73 (m、1H)、2.71 (s、1H)、1.98–1.96 (m、1H)、1.72 (m、3H)、1.50 (m、8H)、1.50–1.47 (d、J=12.0 Hz、1H)、1.39 (s、3H)、1.38 (s、1H)、1.29 (s、3H)、1.16–1.14 (d、J=8.0 Hz、3H)、0.89 (s、3H)。LCM (5–95 AB、ESI)：RT=0.863 (91%、ボロン酸エステル)、M+1=961.5；RT=0.766 (9%、ボロン酸)、M+1：827.2。

30

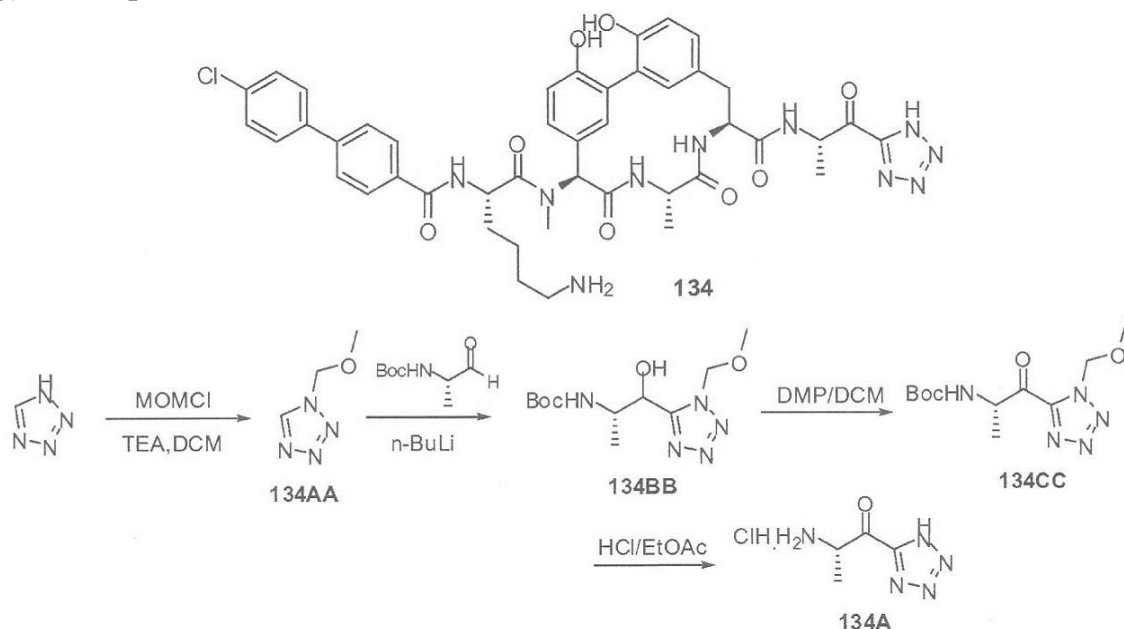
40

## 【1 0 9 6】

<実施例 34：化合物 134 の調製>

## 【1 0 9 7】

## 【化 5 9 2】



10

## 【1098】

テトラヒドロフラン（200 mL）中の1H-テトラゾール（10 g、142.8 mmol）の溶液に、トリエチルアミン（29.0 g、186 mmol）をアルゴン大気下に加え、そして30分後にMOMCl（14.9 g、186 mmol）を加えた。反応物を室温に暖め、10時間攪拌した。THFを減圧下で結果として生じる混合物から取り除いた。残留物を水とEtOAcとに分割し、水層をEtOAcで更に抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空下で濃縮した。油状残留物をシリカゲルカラムにより精製し、無色の油として化合物134AA（5.5 g、48.2 mmol、33.8%）を得た。

20

## 【1099】

10 mLのTHF中の化合物134AAの攪拌溶液に、n-BuLi（9.24 mL、THF中で2.5 M、23.1 mmol）を-78℃で滴下で加えた。5分後、赤色から無色に色が変化した時に、(S)-tert-ブチル（1-オキソプロパン-2-イル）カルバマート（2 g、11.55 mmol）を加え、混合物を15分間攪拌した。次に混合物を12時間にわたりゆっくりと室温に暖めた。その後、反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液によりクエンチし、その後酢酸エチル（20 mL \* 2）で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥して、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムにより精製して、油として化合物134BB（収量0.45 g、13.6%）を得た。

30

## 【1100】

DCM（20 mL）中の化合物134BB（200 mg、0.696 mmol）の溶液に、0℃でデスマーチンペルヨージナン（471 mg、1.11 mmol）を加えた。反応混合物を0℃で20分間攪拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム／チオ硫酸ナトリウムの飽和溶液（30 mL）に注ぎ、水相をジクロロメタン（20 mL × 3）で抽出した。組み合わせた有機質層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で蒸発させた。残留物を分取-TLCにより精製し、油状残留物として化合物134CC（110 mg、55.4%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、CD<sub>3</sub>OD）δ 6.01（s、2H）、4.99–5.22（m、1H）、3.49（s、1H）、1.27–1.55（m、12H）。

40

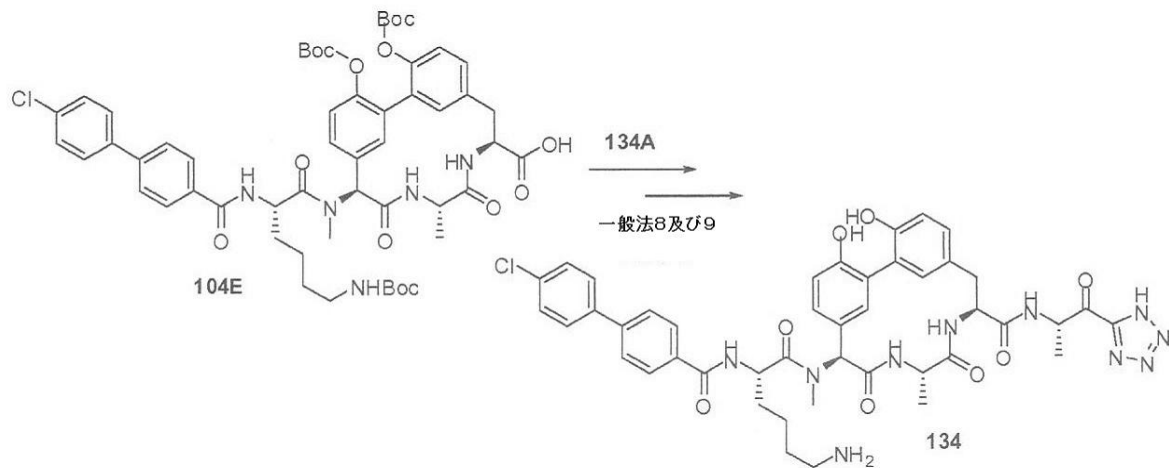
## 【1101】

酢酸エチル（2 mL）中の化合物134CC（50 mg、0.175 mmol）の溶液に、氷水槽中の4 NのHCl／EtOAc（2 mL）を加え、そして反応物を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を濃縮し、化合物134A（30 mg、96.4%の収率）を得て、それを次の工程で直接使用した。

50

【1102】

【化593】



10

【1103】

化合物134を、一般法8と9に従い化合物104Eと化合物134Aから調製した。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.52–7.60 (m, 2H)、7.47 (s, 2H)、7.33–7.38 (m, 1H)、7.30 (s, 1H)、7.13 (s, 1H)、6.99–7.05 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、6.95 (s, 1H)、6.88 (s, 1H)、6.79–6.84 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、6.37–6.50 (m, 1H)、5.50–5.58 (m, 1H)、4.60–4.72 (m, 2H)、3.16–3.23 (m, 1H)、2.94–3.12 (m, 7H)、1.97–2.15 (m, 2H)、1.72–1.84 (m, 3H)、1.59–1.68 (m, 1H)、1.51–1.56 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H)、1.41–1.49 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H)。LCM (5–95 AB, ESI):  $R_T=0.794$ 、 $M+H^+=879.7$ 。

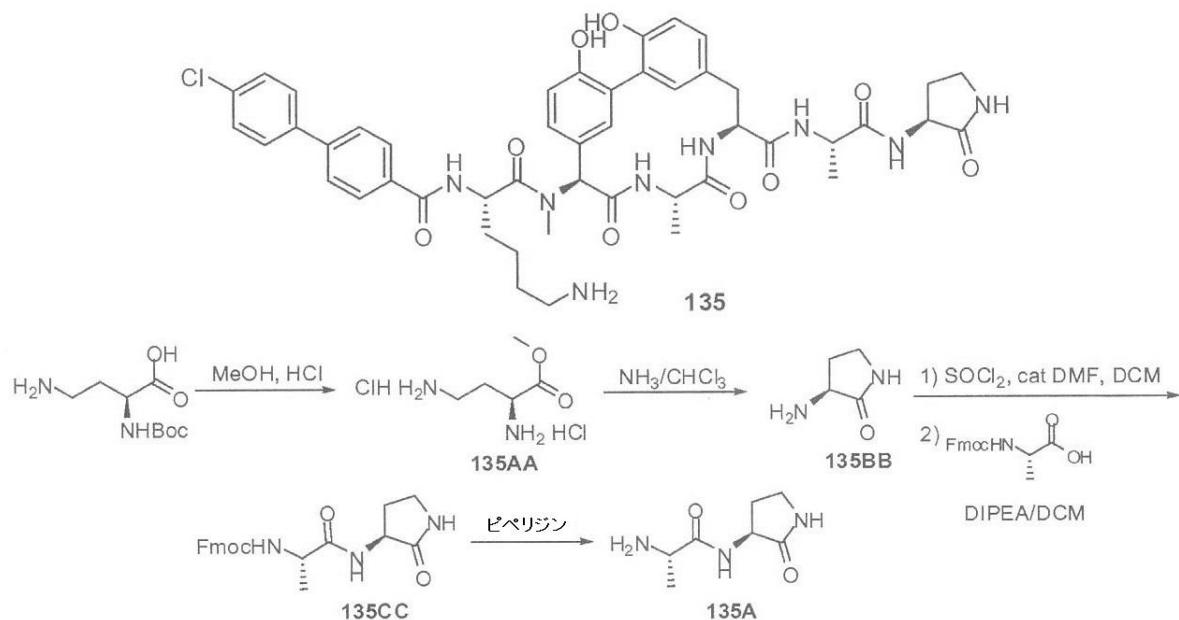
20

【1104】

&lt;実施例35：化合物135の調製&gt;

【1105】

【化594】



40

【1106】

4NのHCl/MeOH (150 mL) 中の (S)-4-アミノ-2-((tert-

50

ブトキシカルボニル) アミノ) ブタン酸 (10 g、45.8 mmol) の溶液を加熱還流し、16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、薄茶色の油として化合物135AA (9.5 g、収率~100%) を得て、それを更に精製することなく使用した。

【1107】

-30℃でのDCM (20 mL) 中の化合物135AA (9.5 g、45.8 mmol) の溶液に、同じ温度で10NのNH<sub>3</sub>/DCM溶液 (150 mL) を加えた。結果として生じる混合物を攪拌し、16時間にわたり室温に暖めた。反応混合物を濃縮して、オフホワイトの固形物として化合物135BB (1.5 g、収率32%) を得て、それを更に精製することなく使用した。

【1108】

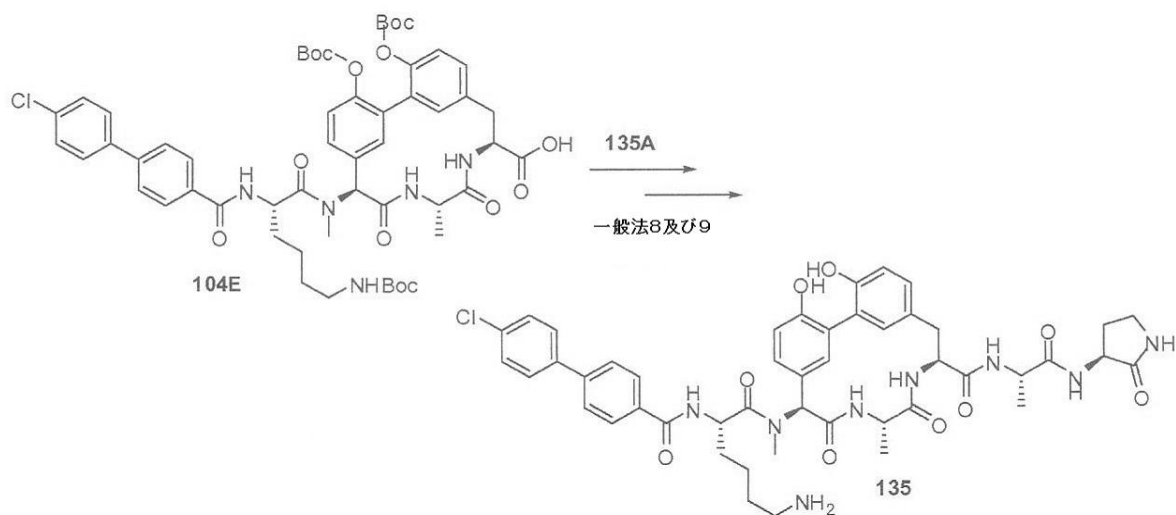
乾燥したDCM (5 mL) 中の化合物135BB (155 mg、0.5 mmol) の溶液に、DMF (cat., 1滴) を加え、その後SOCl<sub>2</sub> (240 mg、2 mmol) を加えた。結果として生じる混合物を還流で3時間加熱した。反応混合物を冷却し、濃縮した。残留物を乾燥したDCM (3 mL) に溶解し、その後0℃で乾燥したDCM (3 mL) 中の(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)プロパン酸 (50 mg、0.5 mmol) とDIEA (130 mg、1 mmol) の溶液を滴下で加えた。結果として生じる反応混合物を18℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をHPLCにより精製して、オフホワイトの固形物として化合物135CC (40 mg、収率20%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.05-8.03 (d、J=8 Hz、1H)、7.87-7.85 (d、J=7.6 Hz、2H)、7.79 (br s、1H)、7.70-7.68 (d、J=6.4 Hz、2H)、7.47-7.45 (d、J=7.6 Hz、1H)、7.41-7.37 (t、J=7.6 Hz、2H)、7.32-7.28 (t、J=7.6 Hz、2H)、4.27-4.18 (m、4H)、4.04-4.00 (t、J=7.2 Hz、1H)、3.15-3.13 (d、J=8.8 Hz、2H)、2.25 (br s、1H)、1.77-1.71 (t、J=11.6 Hz、1H)、1.21-1.19 (d、J=7.2 Hz、3H)。

【1109】

室温でのピペリジン/DCM (v/v 1/4、5 mL) の溶液に、化合物135CC (200 mg、0.1 mmol) を加え、混合物を10分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を凍結乾燥して、白色固形物として化合物135AA (200 mg、収率~100%) を得て、それを更に精製することなく使用した。

【1110】

【化595】



【1111】

化合物135を、一般法8と9に従い化合物104Eと化合物135Aから調製した。



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.47 (s, 1H)、7.98–7.96 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.92–7.80 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.76–7.61 (m, 4H)、7.49–7.45 (t,  $J=8.0$  Hz, 2H)、7.25–7.05 (m, 3H)、7.00–6.90 (m, 2H)、6.86–6.84 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H)、6.50–6.47 (d,  $J=13.2$  Hz, 1H)、5.05–5.02 (m, 1H)、4.80–4.75 (m, 2H)、4.46–4.38 (m, 2H)、3.36–3.34 (m, 2H)、2.99–2.94 (m, 5H)、2.48 (m, 1H)、2.12–1.91 (m, 5H)、1.73 (m, 2H)、1.59–1.57 (m, 2H)、1.40–1.35 (m, 6H)。LCM (10–80 AB, ESI) : RT=1.079、 $M+H^+=909.3$ 。

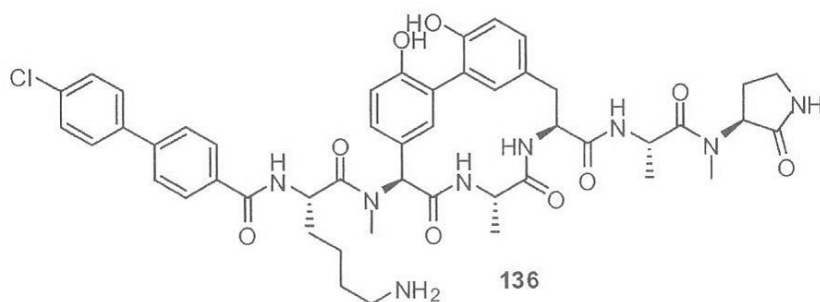
10

【1112】

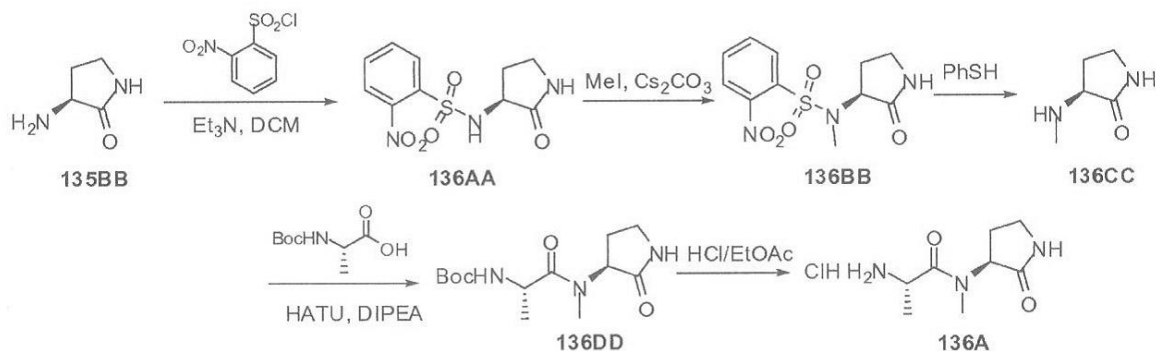
&lt;実施例36：化合物136の調製&gt;

【1113】

【化596】



20



30

【1114】

DCM (10 mL) 中の化合物 135BB (200 mg, 2 mmol) の混合物に、0℃で  $\text{Et}_3\text{N}$  (606 mg, 6 mmol) を加え、その後 DCM (5 mL) 中の 2-ニトロベンゼン-1-スルホニルクロリド (443 mg, 2 mmol) を加えた。結果として生じる混合物を 15℃で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (DCM/MeOH=40/1) により精製して、白色固形物として化合物 136AA (440 mg, 77.2%) を得た。

【1115】

40

DMF (4 mL) 中の化合物 136AA (440 mg, 1.54 mmol) の混合物に、0℃で  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (502.5 mg, 1.54 mmol) を加え、その後  $\text{CH}_3\text{I}$  (492.6 mg, 3.47 mmol) を加えた。混合物を 15℃で 12 時間攪拌した。混合物をシリカゲルカラム (DCM/MeOH=40/1) により精製して、黄色の油として化合物 136BB (400 mg, 86.7%) を得た。

【1116】

DMF (5 mL) 中の化合物 136BB (400 mg, 1.2 mmol) の混合物に、0℃で  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (960 mg, 6.8 mmol) を加え、その後 PhSH (620 mg, 5.6 mmol) を加えた。混合物を 15℃で 5 時間攪拌した。水 (40 mL) を混合物に加え、次にそれを DCM (30 mL \* 2) で抽出した。所望の生成物を含むと確認さ

50

れた水相を凍結乾燥し、残留物をDCM (30 mL) に再度溶解した。そして濾液を濃縮して、淡黄色の油として化合物136CC (50 mg、32.9%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 6.44 (br s、1H)、3.40–3.28 (m、3H)、2.47 (s、3H)、2.39–2.35 (m、1H)、2.18 (br s、2H)、1.96–1.91 (dd、J<sub>1</sub> = 8.8 Hz、J<sub>2</sub> = 12.4 Hz、1H)。

#### 【1117】

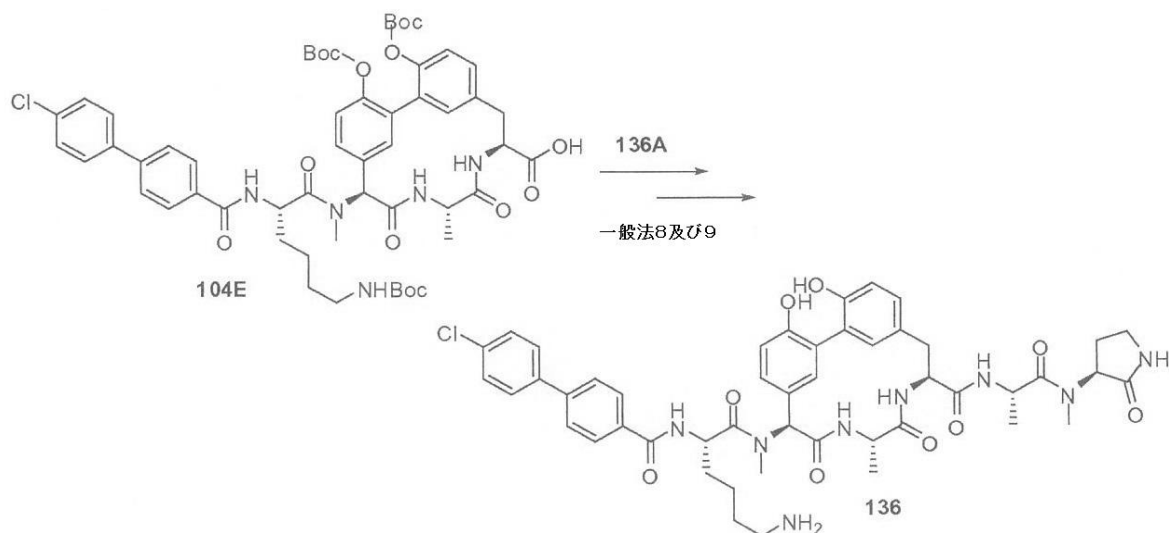
DCM (10 mL) 中の (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)プロパン酸 (85 mg、0.45 mmol) の混合物に、0℃でHATU (342 mg、0.90 mmol) を加え、その後DCM (2 mL) 中の化合物136CC (50 mg、0.45 mmol) とDIPEA (174 mg、1.35 mmol) を加えた。混合物を15℃で2時間攪拌した。混合物をHPLC (0.1%のHCl) により精製して、白色固形物として化合物136DD (50 mg、40%) を得た。

#### 【1118】

0℃でのEtOAc (1 mL) 中の化合物136DD (50 mg、0.18 mmol) の混合物に、4NのHCl/EtOAc (2 mL) を加えた。混合物を15℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、化合物136A (38 mg、97.4%) を得て、それを次の工程で直接使用した。

#### 【1119】

#### 【化597】



#### 【1120】

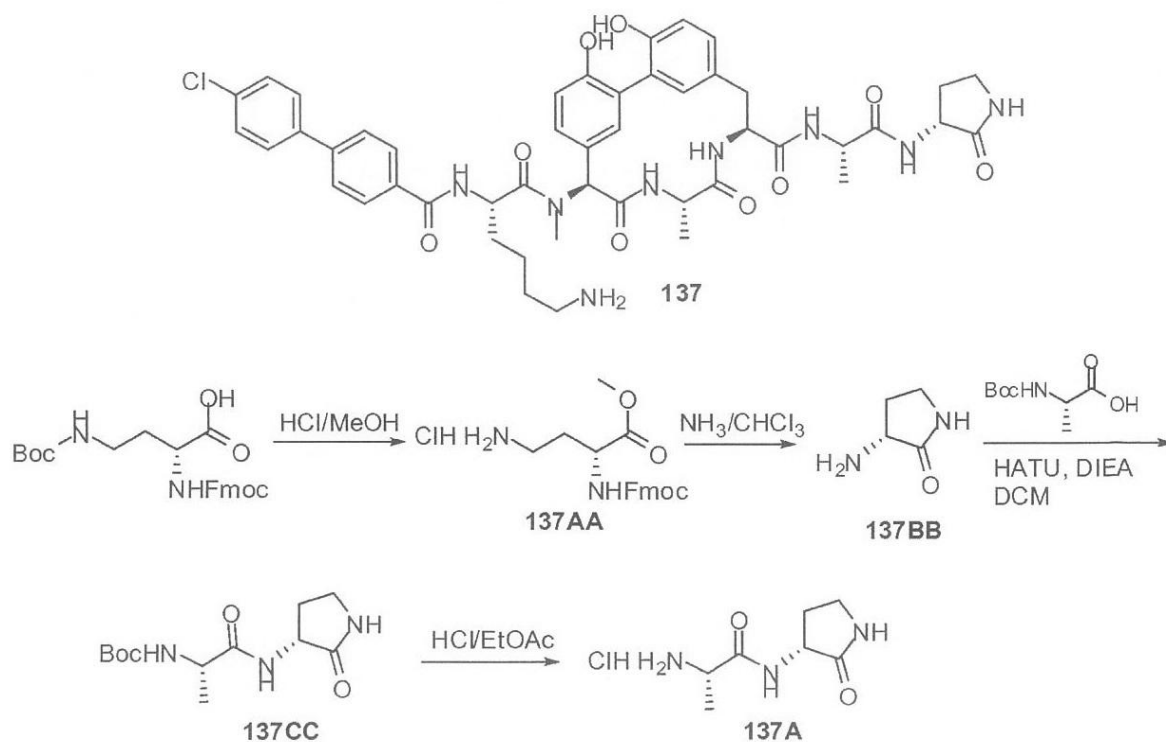
化合物136を、一般法8と9に従い化合物104Eと化合物136Aから調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7.80–7.68 (m、3H)、7.65–7.60 (m、2H)、7.58–7.50 (m、1H)、7.50–7.35 (m、3H)、7.20–7.10 (m、1H)、7.02–6.96 (m、2H)、6.90–6.85 (m、1H)、6.85–6.79 (m、1H)、5.10–5.00 (m、3H)、4.80–4.70 (m、3H)、3.50–3.35 (m、2H)、3.20–3.10 (m、1H)、3.07 (s、3H)、2.98 (s、3H)、2.98–2.96 (m、2H)、2.60–2.50 (m、1H)、1.45–1.28 (m、1H)、2.10–1.95 (m、2H)、1.80–1.68 (m、3H)、1.65–1.50 (m、1H)、1.50–1.40 (m、1H)、1.40–1.30 (m、1H)。LCM (5–95 AB、ESI) : RT = 0.781、M+H<sup>+</sup> = 923.2。

#### 【1121】

<実施例37：化合物137の調製>

#### 【1122】

【化 5 9 8】



10

20

【1 1 2 3】

1 3 5 B B (実施例 3 5) の合成で概説されるような同様の手順を、(R) - 2 - ( ( ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メトキシ ) カルボニル ) アミノ ) - 4 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) ブタン酸に適用して、黄色固形物として化合物 1 3 7 B B ( 2 . 0 g ) を得た。

【1 1 2 4】

D C M ( 1 0 m L ) 中の化合物 1 3 7 B B ( 1 8 9 m g 、 1 . 0 m m o l ) と ( S ) - 2 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) プロパン酸 ( 1 0 0 m g 、 1 . 0 m m o l ) の溶液に、H A T U ( 5 6 9 m g 、 1 . 5 m m o l ) と D I E A ( 1 9 3 m g 、 1 . 5 m m o l ) を加えた。混合物を室温で 6 時間攪拌した。水 ( 2 0 m L ) を結果として生じる混合物に加え、水層を D C M ( 2 0 m L \* 2 ) で更に抽出した。組み合わせた D C M 層を濃縮し、残留物を H P L C ( 0 . 1 % の N H <sub>3</sub> ) により精製して、白色固形物 ( L C M S 純度 : 9 8 % ) として化合物 1 3 7 C C ( 8 0 m g 、 3 0 % ) を得た。

30

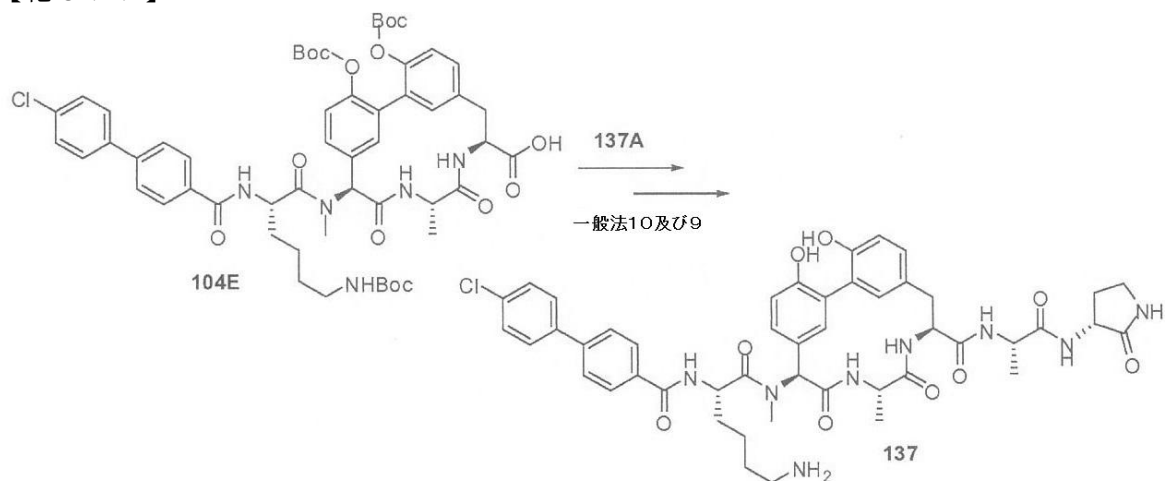
【1 1 2 5】

E t O A c ( 2 m L ) 中の化合物 1 3 7 C C ( 8 0 m g 、 0 . 3 m m o l ) の溶液に、0 ° C で 4 N の H C l / E t O A c ( 2 m L ) を加え、混合物をこの温度で 3 0 分間攪拌した。反応が完了した後、揮発物質を取り除き、白色固形物として化合物 1 3 7 A ( 6 0 m g 、 9 8 % ) を得た。

【1 1 2 6】

40

【化 5 9 9】



10

【1 1 2 7】

化合物 137 を、一般法 10 と一般法 9 に従い化合物 104 E と化合物 137 A から調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$  7.83 (d、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、2H)、7.65 (d、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、2H)、7.55 (d、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、2H)、7.43 (d、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、2H)、7.13 (d、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、1H)、7.04 (d、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、1H)、6.99–6.94 (m、2H)、6.84 (d、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、2H)、6.64–6.60 (m、1H)、5.01 (dd、 $J=8.4$ 、4.8 Hz、1H)、4.75 (d、 $J=9.6\text{ Hz}$ 、1H)、4.51–4.43 (m、2H)、3.36 (d、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、2H)、3.22–3.20 (m、1H)、3.11–3.05 (m、1H)、2.95 (s、3H)、2.46 (d、 $J=6.4\text{ Hz}$ 、1H)、2.11–1.88 (m、4H)、1.81–1.67 (m、3H)、1.66–1.49 (m、3H)、1.44–1.33 (m、6H)。LCM (5–95 AB、ESI) :  $\text{RT}=0.763$ 、 $\text{M}+\text{H}^+=909$ 。

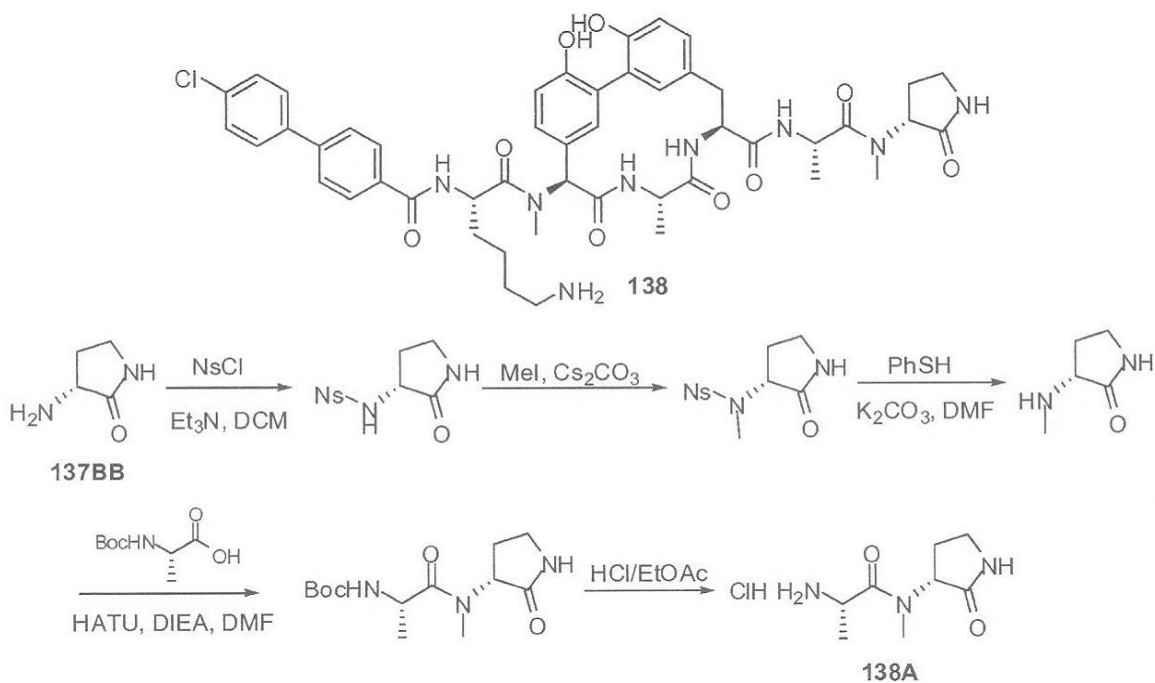
20

【1 1 2 8】

&lt;実施例 38：化合物 138 の合成&gt;

【1 1 2 9】

【化 6 0 0】



40

50

## 【1130】

136A（実施例36）の合成で概説されるような同様の手順を、（R）-3-アミノピロリジン-2-オンに適用し、白色固形物として化合物138A（20mg）を得た。

## 【1131】

化合物138を、一般法8と9に従い化合物104Eと化合物138Aから調製した。

<sup>1</sup>H NMR（400MHz、MeOH-d<sub>4</sub>）δ 1.18-1.49（m、6H）、1.58（br. s.、1H）、1.73（d、J=7.72Hz、3H）、2.00（br. s.、2H）、2.17-2.26（m、1H）、2.36（br. s.、1H）、2.82（s、1H）、2.94（s、3H）、2.97-3.02（m、1H）、3.05（d、J=8.60Hz、1H）、3.08（s、1H）、3.20（d、J=18.08Hz、1H）、3.35-3.45（m、2H）、4.59（br. s.、2H）、4.81（br. s.、3H）、5.01（br. s.、3H）、6.75-6.86（m、2H）、6.90-6.99（m、2H）、7.01（d、J=6.84Hz、1H）、7.11（br. s.、1H）、7.40-7.49（m、2H）、7.51-7.58（m、1H）、7.60-7.69（m、2H）、7.74（br. s.、1H）、7.82（dd、J=15.66、7.94Hz、2H）。LCM（5-95 AB、ESI）：RT=0.769、M+H<sup>+</sup>=923.6。

10

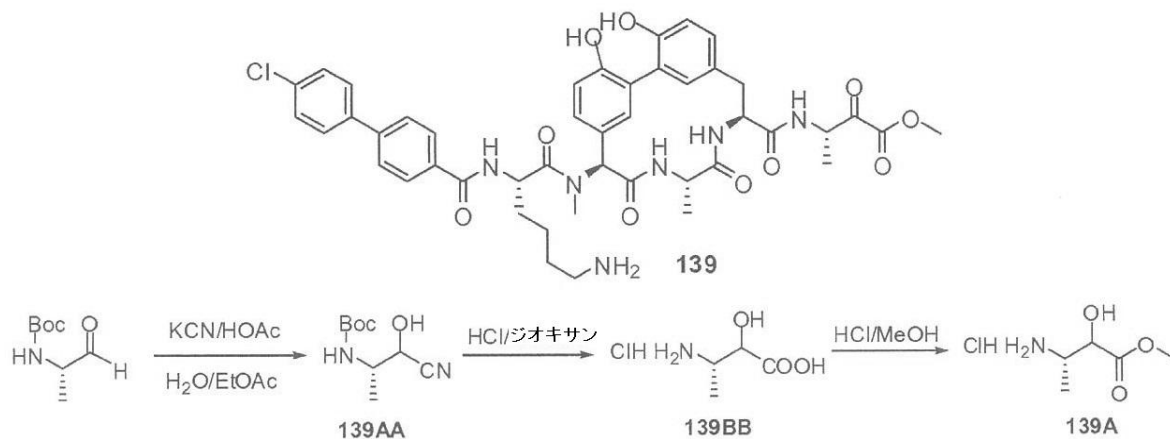
## 【1132】

<実施例39：化合物139の合成>

## 【1133】

20

## 【化601】



30

## 【1134】

0℃でのEtOAc（90mL）中の（S）-tert-ブチル（1-オキソプロパン-2-イル）カルバマート（10g、57.7mmol）とMeOH（90mL）の混合物に、固形のKCN（4.2g、63.5mmol）を加え、その後同じ温度でAcOH（3.9g、63.5mmol）を加えた。反応物を30℃で16時間攪拌した。反応が完了した後、揮発物質を減圧下で取り除き、残留物を水（50mL）に注ぎ、それをEtOAc（50mL×3）で更に抽出した。組み合わせた有機質層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で蒸発させ、残留物をシリカゲルカラム（PE/EtOAc=10/1~6/1）により精製して、無色の油として化合物139AA（10.3g、89%）を得た。

40

## 【1135】

ジオキサン（30mL）中の化合物139AA（10.3g、51.5mmol）の溶液に0℃で濃縮したHCl（30mL）を加えた。溶液を25℃で1時間維持し、その後溶液を100℃で更に16時間加熱した。揮発物質を取り除き、茶色の油として化合物139BB（7.1g、88.9%）を得た。

## 【1136】

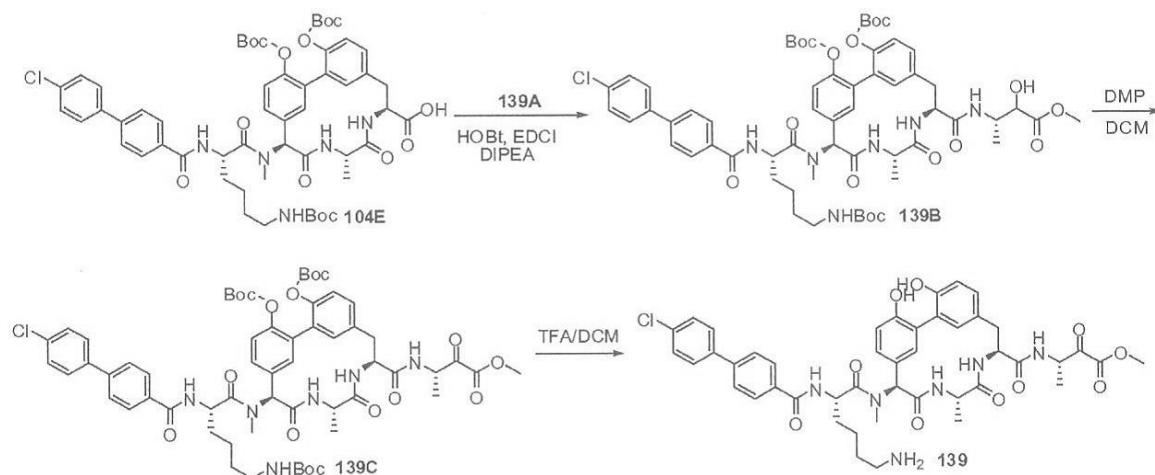
MeOH（3mL）中の化合物139BB（7.1g、粗製）の溶液に0℃で4NのHCl/MeOH（30mL）を加えた。溶液を25℃で16時間維持した。揮発物質を取

50

り除き、茶色の油として化合物 139A (7.8 g) を得た。

【1137】

【化602】



10

【1138】

化合物 139B を、一般法 10 に従い化合物 104E と化合物 139A から調製した。  
化合物 139C を、一般法 11 に従い化合物 139B から調製した。

【1139】

化合物 139 (ギ酸塩) を、一般法 9 に従い化合物 139C から調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 9.11–9.07 (m, 1H)、8.84–8.82 (m, 1H)、7.74–7.71 (m, 2H)、7.60–7.58 (m, 2H)、7.46–7.39 (m, 4H)、7.00–6.98 (m, 1H)、7.00–6.98 (m, 2H)、6.82–6.80 (m, 3H)、6.65 (m, 1H)、4.62–4.32 (m, 2H)、4.27–4.25 (m, 1H)、3.79–3.71 (m, 3H)、3.07–2.95 (m, 6H)、1.99–1.93 (m, 3H)、1.74 (s, 5H)、1.40–1.37 (m, 3H)、1.15–1.10 (m, 3H)。LCM (5–95 AB, ESI) : RT=0.781, M+Na<sup>+</sup>=891.2。

【1140】

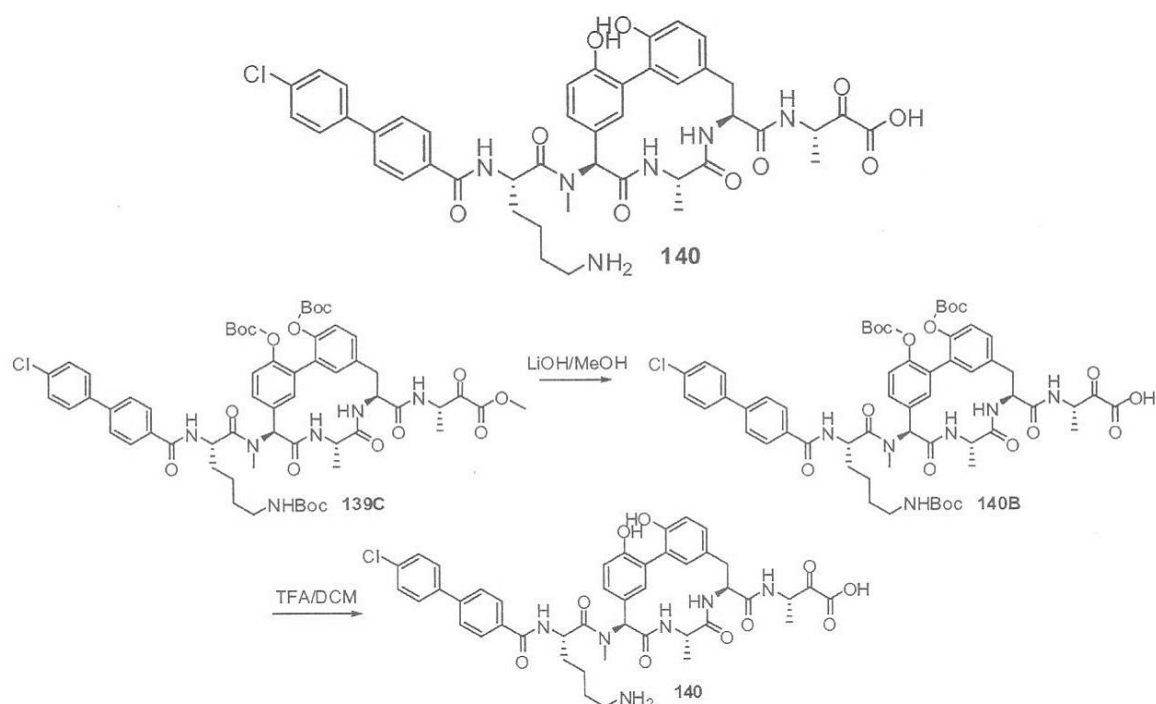
<実施例 40 : 化合物 140 の合成>

【1141】

20

30

【化 6 0 3】



【1 1 4 2】

0℃でのMeOH（3mL）中の化合物139C（75mg、0.064mmol）の溶液に、1NのLiOH（0.9mL）を加え、溶液を同じ温度で30分間維持した。反応が完了した後、揮発物質を減圧下で取り除き、残留物を水（10mL）に再度溶解し、そのpHをpH=2-3に調整して、その後DCM（15mL\*2）の抽出を行った。組み合わせたDCM層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発させて、黄色固形物として化合物140A（70mg、90.6%）を得た。

【1 1 4 3】

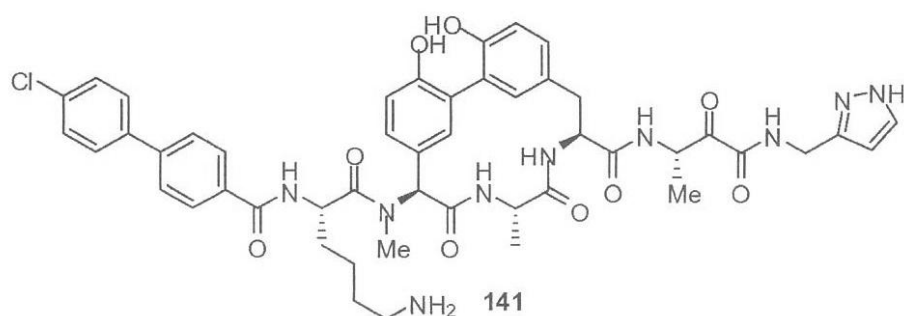
化合物140（ギ酸塩）を、一般法9に従い化合物140Aから調製した。<sup>1</sup>H NMR（400MHz、MeOH-d<sub>4</sub>）δ 9.15（s、1H）、9.03-8.89（m、1H）、7.70（m、2H）、7.57（m、2H）、7.42-7.39（m、4H）、7.12-6.93（m、1H）、6.87（m、2H）、6.85-6.78（m、3H）、6.58（m、1H）、4.91（m、3H）、4.81（m、1H）、4.62（m、1H）、4.34-4.29（m、1H）、2.98-2.85（m、6H）、2.00（s、4H）、1.74-1.59（m、4H）、1.41-1.37（m、3H）、1.17-1.13（m、2H）。LCM（5-95 AB、ESI）：RT=0.775、M+H<sup>+</sup>+H<sub>2</sub>O=873.6。

【1 1 4 4】

<実施例41：化合物141の合成>

【1 1 4 5】

【化 6 0 4】



## 【1146】

化合物141を、一般法10に従い化合物140Bと(1H-ピラゾル-3-イル)メタンアミンから調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7.93–7.90 (m、1H)、7.87–7.82 (m、2H)、7.77–7.72 (m、1H)、7.70–7.65 (m、2H)、7.58 (d、 $J=8.80$  Hz、2H)、7.44 (d、 $J=8.4$  Hz、2H)、7.15 (d、 $J=8.40$  Hz、2H)、7.00–6.92 (m、2H)、6.83–6.75 (m、2H)、6.25 (s、1H)、5.04–5.02 (m、1H)、4.59 (s、1H)、4.46 (d、 $J=12.0$  Hz、2H)、4.24–4.16 (m、1H)、2.99–2.96 (m、1H)、2.94 (s、3H)、2.05–1.96 (m、3H)、1.81–1.53 (m、6H)、1.44–1.34 (m、4H)、1.32–1.27 (m、1H)、1.13 (d、 $J=6.8$  Hz、2H)。LCM (5–95 AB、ESI) : RT=0.773、 $M+H^+=935.6$ 。

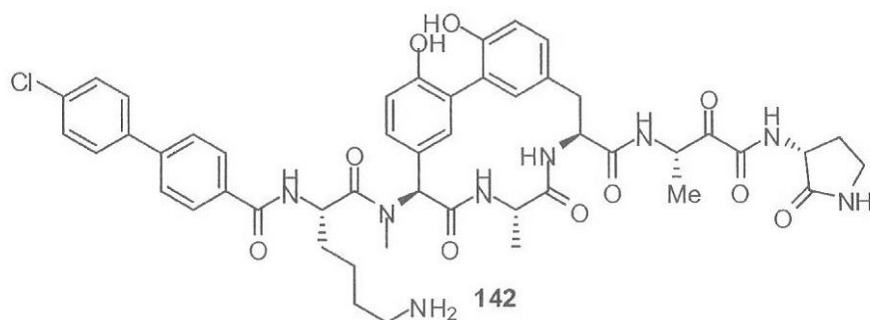
10

## 【1147】

<実施例42：化合物142の合成>

## 【1148】

## 【化605】



20

## 【1149】

化合物142を一般法12に従い化合物137BBから調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.02–7.98 (m、1H)、7.85–7.71 (d、 $J=8.0$  Hz、2H)、7.70–7.65 (d、 $J=8.0$  Hz、2H)、7.52–7.40 (m、2H)、7.22–7.10 (m、3H)、7.02–6.90 (m、2H)、6.90–6.80 (m、1H)、6.52 (s、1H)、5.15–5.04 (m、2H)、4.70–4.55 (m、4H)、3.40–3.55 (m、2H)、3.05 (s、3H)、2.97 (s、3H)、2.50–2.46 (m、1H)、2.10–1.90 (m、3H)、1.85–1.78 (m、3H)、1.71–1.58 (m、2H)、1.50–1.40 (m、3H)、1.30–1.10 (m、3H)。LCM (5–95 AB、ESI) : RT=0.783、 $M+H^+=937.4$ 。

30

## 【1150】

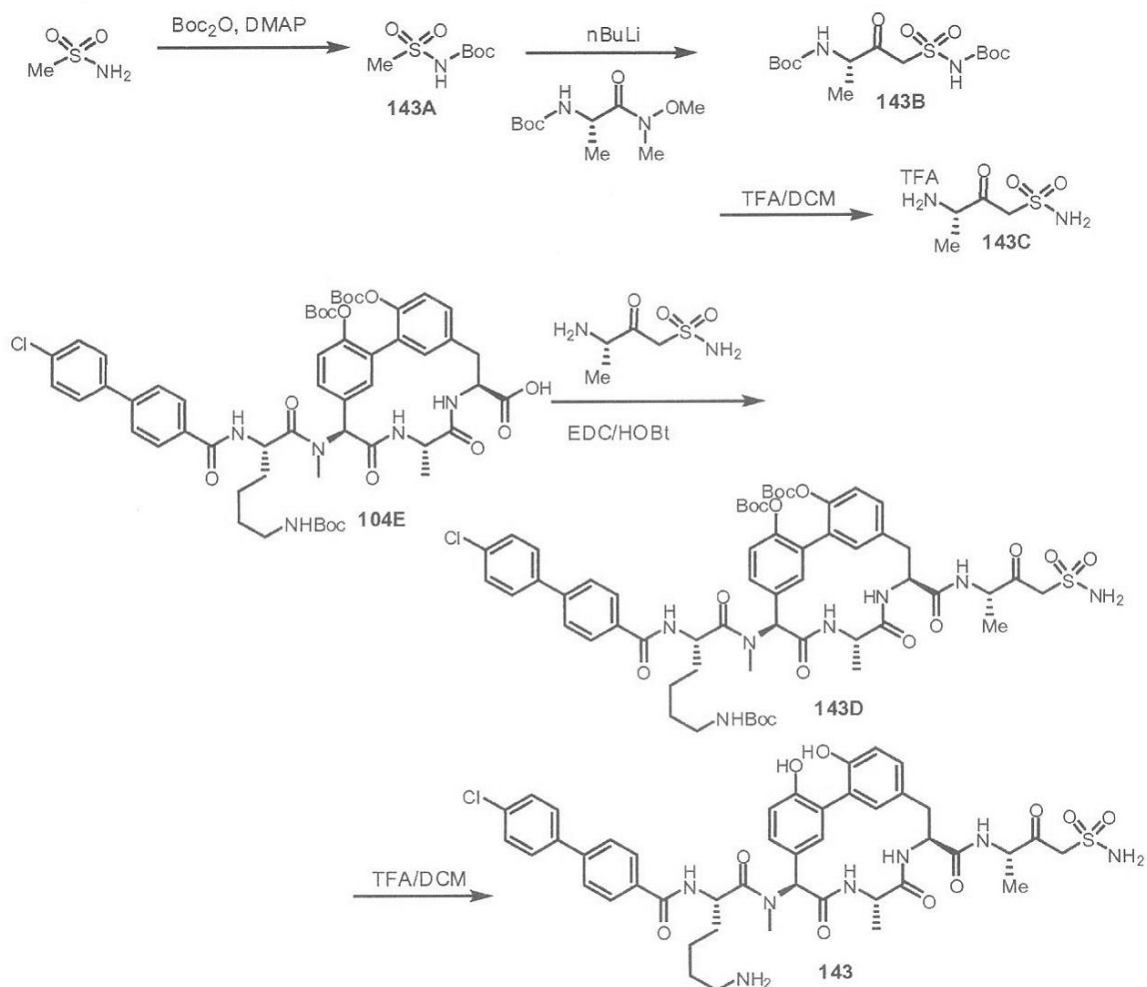
<実施例43：化合物143の合成>

## 【1151】

40



## 【化 6 0 6】



10

20

## 【1152】

メチルスルホンアミド (2 g、21 mmol、1 eq) を超音波処理により DCM (60 mL) に溶解し、0℃に冷却した。溶液を TEA (3.5 mL、1.2 eq)、DMA P (257 mg、0.1 eq)、及び  $\text{Boc}_2\text{O}$  (4.83 mL、1.0 eq) で処理し、次に攪拌により室温に暖めた。反応物を一晩攪拌し、そして溶媒を蒸発させた。残留物を EtOAc 中に取り込まれ、1 N の HCl と  $\text{H}_2\text{O}$  で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をヘキサンで2回再結晶化し、真空下で乾燥して、化合物 143A (3.54 g、87%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ 、500 MHz)  $\delta$  7.06 (s、1)、3.27 (s、3H)、1.52 (s、9H)。

30

## 【1153】

−78℃での加熱乾燥した (flame dried) フラスコの中で Ar の下、無水 THF (4 mL) 中の化合物 143A (200 mg、0.86 mmol、1 eq) の溶液に、ヘキサン (2.5 mL、7 eq) 中の 2.4 M の nBuLi を加え、反応物を 1.5 時間攪拌した。Ar 下での第2の熱乾燥フラスコの中で、Boc-L-Ala-N(OMe) (Me) を無水 THF (4 mL) に溶解し、この溶液をシリンジにより、化合物 143A を包含するフラスコに滴下で移した。反応物を −78℃で更に2時間攪拌し、そして氷結している AcOH (〜2 mL) を加え、フラスコを室温に暖めた。その後、残留物を水と EtOAc で希釈し、水性のものを EtOAc で更に2回抽出した。組み合わせた有機質層を  $\text{H}_2\text{O}$  とブラインで洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー (DCM において 0〜6% の MeOH) により精製して、化合物 143B を包含する半純の生成物を得た。MS (ESI) for ( $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ ):  $m/z$  389.1 (M+Na)。

40

50

## 【1154】

化合物143B (0.15 mmol、2.5 eq) を一般法5によりBoc脱保護し、化合物143Cを得た。

## 【1155】

化合物143CをDCM:DMF (2:1、3 mL) に溶解し、HOBt (28 mg、3 eq)、化合物104E (63 mg、60  $\mu$ mol、1 eq)、及びEDC (35 mg、3 eq) で処理した。溶液を一晩攪拌し、その後希釈したクエン酸とEtOAcを加えた。水層をEtOAcで2回抽出し、組み合わせた有機質層を、水 (2 x)、飽和NaHCO<sub>3</sub> 及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー (DCMにおいて0-8%のMeOH) により精製して、化合物143D (36 mg、50%) を得た。MS (ESI) for (C<sub>59</sub>H<sub>74</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>16</sub>S): m/z 1204.5 (M+H)。

10

## 【1156】

化合物143D (33 mg、27  $\mu$ mol) を一般法9によりBoc脱保護し、TFA塩 (17.2 mg、63%) として化合物143を得た。MS (ESI) for (C<sub>44</sub>H<sub>50</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>10</sub>S): m/z 904.2 (M+H)。HPLC t<sub>R</sub> 2.48 min (30%のAcCN/H<sub>2</sub>O-70%のAcCN/H<sub>2</sub>O、3.0 min、1.0 mL/minのKinetix C18、4.8 x 50 mm)。

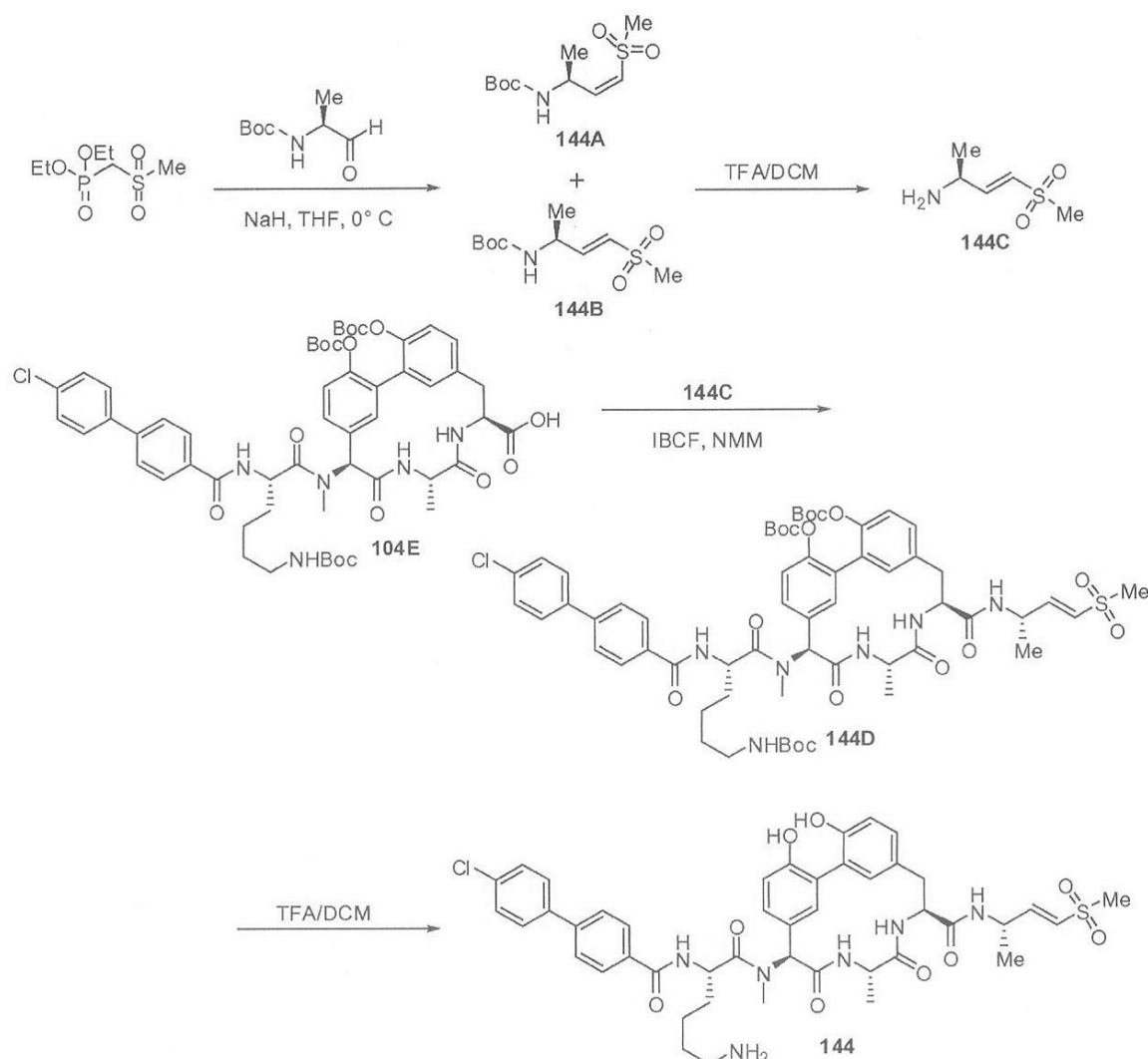
## 【1157】

<実施例44: 化合物144の合成>

20

## 【1158】

## 【化 6 0 7】



## 【1159】

0℃での熱乾燥したフラスコの中のAr下で、無水THF（4mL）中のジエチル（（メチルスルホニル）メチル）ホスホナート（200mg、0.87mmol、1.5eq）の溶液に、NaH（35mg、1.5eq、鉱油において60%w/w）を加えた。その後、反応物を45分間攪拌した。Ar下の第2の熱乾燥したフラスコにおいて、（S）-Boc-Ala-NHMe（100mg、1eq）を無水THF（2mL）に溶解し、この溶液をシリンジにより、0℃でホスホナートを包含するフラスコに滴下で移した。反応物を攪拌により室温に温め、（S）-Boc-Ala-NHMe（Hexにおいて30%のEtOAc）の消失についてTLCによりモニタリングした。2.5時間後、0.2NのHClを加え、水層をEtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機質層を0.2NのHClとブラインで洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗製材料をISCOカラムクロマトグラフィー（Hexにおいて0～70%のEtOAc）により精製して、2つの生成物（144A（シス）と144B（トランス））として化合物144Aを得た。化合物144A（シス）-（12mg、8%）、Rf=0.58（Hexにおいて50%のEtOAc）、MS（ESI）for（C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S）：m/z 272.2（M+H）。<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>、500MHz）δ 6.25（d、（J=11Hz）、1H）、6.16（dd、（J=11Hz、9.5Hz）、1H）、5.17-5.12（m、1H）、4.63（brs、1H）、3.18（s、3H）、1.42（s、9H）、1.31（d、J=7Hz、3H）。化合物144B（トランス）-（8mg、61%）、Rf=0.38（Hexにおいて50%のEtOAc）、MS（ES

I) for ( $C_{10}H_{19}NO_4S$ ):  $m/z$  272.1 (M+H).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$  6.85 (dd, ( $J=15$  Hz, 4.5 Hz), 1H), 6.16 (dd, ( $J=15$  Hz, 1.5 Hz), 1H), 4.55 (brs, 1H), 4.46 (brs, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.31 (d,  $J=7$  Hz, 3H)。

【1160】

化合物144B (0.1 mmol, 1.8 eq) を一般法5により Boc 脱保護し、化合物144Cを得た。

【1161】

0℃での THF (2 mL) 中の化合物104E (60 mg, 57  $\mu$ mol, 1 eq) の溶液を、クロロギ酸イソブチル (13  $\mu$ L, 1.8 eq) と N-メチルモルホリン (31  $\mu$ L, 5 eq) で処理した。反応物を0℃で1時間攪拌し、次に THF (1 mL) 中の化合物144C (1.8 eq) と N-メチルモルホリン (16  $\mu$ L, 2.5 eq) を加えた。溶液を0℃で30分間攪拌し、次に室温に温めて、2時間攪拌した。反応物を  $H_2O$  で希釈し、EtOAc で3回抽出した。組み合わせた有機質層を水で洗浄し、次に希釈したクエン酸とブラインを硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、化合物144D (92 mg) を得た。

【1162】

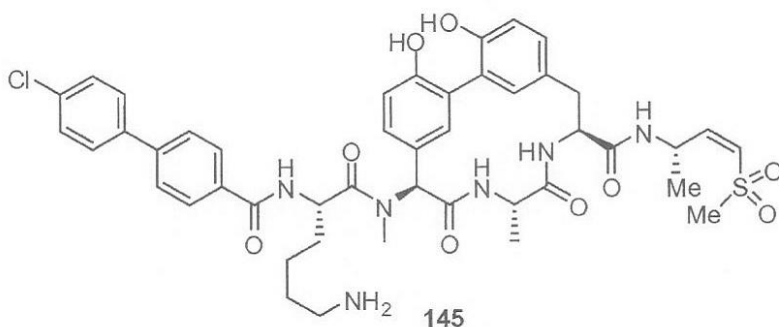
粗製の化合物144D (40 mg) の一部を、一般法9を用いて Boc 脱保護して、化合物144を得て、それを分取 HPLC により精製して、TFA 塩として純粋な化合物144 (11.4 mg, 44%) を得た。MS (ESI) for ( $C_{45}H_{51}ClN_6O_9S$ ):  $m/z$  887.2 (M+H)。HPLC  $t_R$  2.54 min (30% の AcCN/ $H_2O$ —90% の AcCN/ $H_2O$ , 3.0 min, 1.0 mL/min の Kinetix C18, 4.8  $\times$  50 mm)。

【1163】

<実施例45：化合物145の合成>

【1164】

【化608】



【1165】

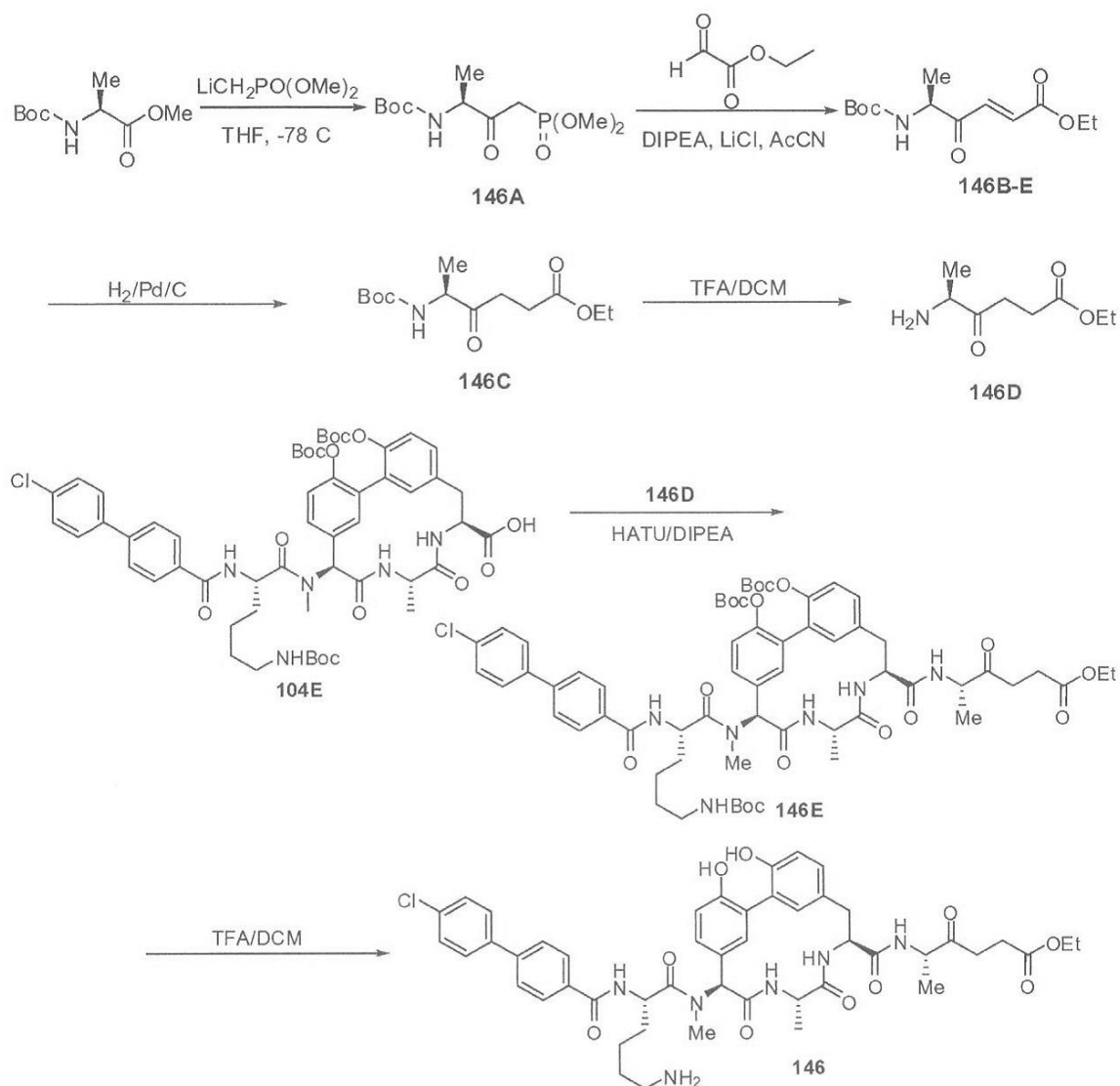
化合物145を、化合物144 (実施例44) と同様の方法で、化合物104Eと化合物144Aから合成した。MS (ESI) for ( $C_{45}H_{51}ClN_6O_9S$ ):  $m/z$  887.2 (M+H)。HPLC  $t_R$  3.39 min (10% の AcCN/ $H_2O$ —90% の AcCN/ $H_2O$ , 3.5 min, 1.0 mL/min の Kinetix C18, 4.8  $\times$  50 mm)。

【1166】

<実施例46：化合物146の合成>

【1167】

## 【化 6 0 9】



## 【1168】

−78℃での熱乾燥したフラスコ中のArの下、無水THF（45mL）中のジメチルメチルホスホナート（6.12mL、2.5eq）の溶液に、シクロヘキサン（28.9mL、2.55eq）中の2.0MのnBuLiを加えた。Ar下での第2の熱乾燥フラスコの中で、Boc-L-Ala-OMe（4.6g、22.7mmol、1eq）を無水THF（20mL）に溶解し、この溶液をシリンジにより、ホスホナートを包含するフラスコに滴下で移した。反応物を−78℃で1.5時間攪拌した。氷結しているAcOH（〜2mL）を加え、反応混合物を室温に暖めた。混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>に注ぎ、水性混合物をEtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機質層をH<sub>2</sub>Oとブラインで洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗製材料をISCOカラムクロマトグラフィー（DCMにおいて0–8%のMeOH）により精製して、化合物146A（4.52g、67%）を得た。MS（ESI） for (C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>6</sub>P) : m/z 318.2 (M+Na)。

## 【1169】

0℃でのAcCN（65mL）中の化合物146A（2g、6.8mmol、1eq）の溶液に、LiCl（302mg、1.05eq）とDIPEA（1.11mL、1eq）を加えた。エチルグリオキシラート（トルエン中で50%、2.08mL、1.5eq）をAcCN（65mL）に溶解し、この溶液を追加の漏斗を介して、20分にわたり0℃で化合物146Aを包含するフラスコに滴下で移した。反応物を0℃で4時間攪拌し、次に5%のクエン酸溶液を加えた。水溶液をEtOAcで3回抽出し、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し、濃縮した。粗製材料をISCOカラムクロマトグラフィー（Hexにおいて0～50%のEtOAc）により精製して、2つの生成物（ZとE）として化合物146Bを得た。化合物146B-Z（Z-異性体）（239mg、13%）、下方の $R_f$ 、MS（ESI） for  $(C_{13}H_{21}NO_5)$  :  $m/z$  272.2 (M+H)、 $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)  $\delta$  6.57 (d, J=12.5Hz, 1H)、6.11 (d, J=12.5Hz, 1H)、5.23 (br d, J=5.5Hz, 1H)、4.51-4.48 (m, 1H)、4.22 (q, J=7Hz, 2H)、1.44 (s, 9H)、1.40 (d, J=7.5Hz, 3H)、1.28 (t, J=7Hz, 3H)。化合物146B-E（E-異性体）（908mg、49%）、より高い $R_f$ 、MS（ESI） for  $(C_{13}H_{21}NO_5)$  :  $m/z$  272.0 (M+H)、 $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)  $\delta$  7.20 (d, J=16Hz, 1H)、6.82 (d, J=16Hz, 1H)、5.23 (br d, J=5Hz, 1H)、4.58-4.53 (m, 1H)、4.27 (q, J=7Hz, 2H)、1.44 (s, 9H)、1.36 (d, J=7.5Hz, 3H)、1.32 (t, J=7Hz, 3H)。

10

## 【1170】

EtOAc（5mL）中の化合物146B-E（100mg、0.37mmol、1eq）の溶液に、10%のPd/C（33mg、重量により1/3）を加えた。反応物をH<sub>2</sub>の雰囲気下に置いた。反応を、出発物質の消失についてTLC（Hexにおいて25%のEtOAc）により周期的にモニタリングし、25分後、混合物をセライト（EtOAcで洗浄した）に通して濾過し、濃縮した。粗製材料をISCOカラムクロマトグラフィー（Hexにおいて0-55%のEtOAc）により精製して、純粋な化合物146C（73mg、73%の収率）を得た。MS（ESI） for  $(C_{13}H_{23}NO_5)$  :  $m/z$  274.4 (M+H)。

20

## 【1171】

化合物146C（53mg、0.19mmol、1.35eq）を、一般法5を介してBoc脱保護して、化合物146Dを得て、それを次の工程に直ちに使用した。

## 【1172】

化合物146Dと化合物104E（150mg、0.14mmol、1eq）を、DCM:DMF（3:1、5.3mL）に溶解し、HATU（108mg、2eq）とDIPEA（231 $\mu$ L、10eq）で処理した。溶液を2時間攪拌し、次に0.2MのNaHSO<sub>4</sub>で希釈した。水層をDCMで3回抽出した。組み合わせた有機質層を、水（2x）、飽和NaHCO<sub>3</sub>、及びブラインで洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗製材料をISCOカラムクロマトグラフィー（DCMにおいて0-8%のMeOH）により精製して、化合物146E（140mg、83%）を得た。MS（ESI） for  $(C_{63}H_{79}ClN_6O_{16})$  :  $m/z$  1211.4 (M+H)。

30

## 【1173】

化合物146E（28.2mg、23 $\mu$ mol）を一般法9によりBoc脱保護し、TFA塩（12.3mg、52%）として化合物146を得た。MS（ESI） for  $(C_{48}H_{55}ClN_6O_{10})$  :  $m/z$  911.4 (M+H)。HPLC  $t_R$  3.54min（10%のAcCN/H<sub>2</sub>O-90%のAcCN/H<sub>2</sub>O、3.5min、1.0mL/minのKinetic C18、4.8 $\times$ 50mm）。

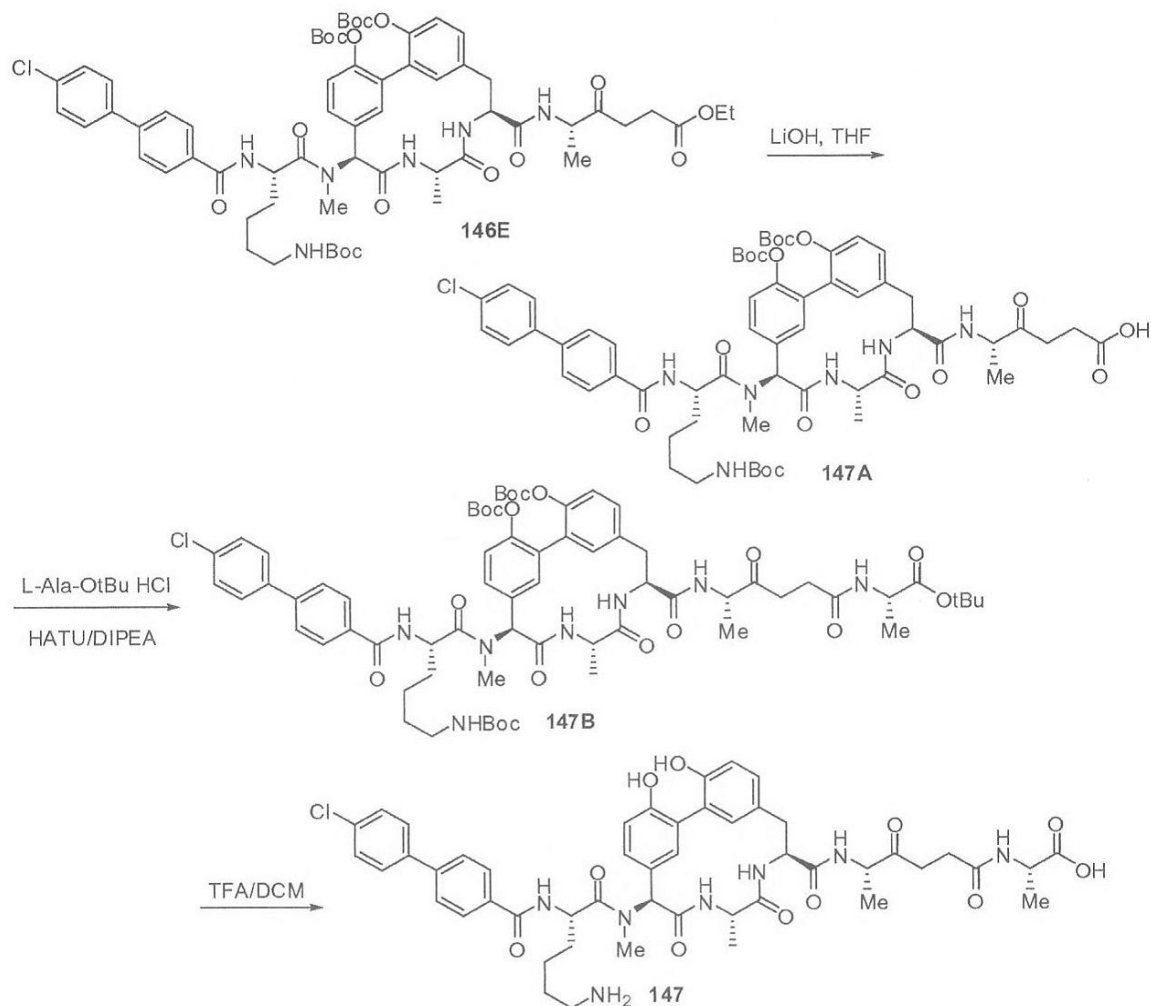
40

## 【1174】

<実施例47：化合物147の合成>

## 【1175】

## 【化 6 1 0】



10

20

## 【1176】

THF (5 mL) 中の化合物 146E (101 mg、83  $\mu$ mol、1 eq) の溶液に、0.2 N の LiOH (834  $\mu$ L、2 eq) を加えた。35 分間後、LCMS は出発物質の完全な消費を示し、1 M の NaHSO<sub>4</sub> を加えた。水層を酢酸エチルで 3 回抽出し、その後、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し、濃縮した。得られた化合物 147A (84 mg) を更に精製することなく進めた。MS (ESI) for (C<sub>61</sub>H<sub>75</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>16</sub>): m/z 1183.3 (M+H)。

30

## 【1177】

DCM:DMF (3:1、2.0 mL) 中の化合物 147A (41 mg、35  $\mu$ mol、1 eq) の溶液に、L-Ala-OtBu HCl (13 mg、2 eq)、HATU (33 mg、2.5 eq)、及び DIPEA (57  $\mu$ L、10 eq) を加えた。溶液を 1.25 時間攪拌し、次に 0.2 M の NaHSO<sub>4</sub> で希釈した。水層を DCM で 3 回抽出し、組み合わせた有機質層を、水 (2 x)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 及びブラインで洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた化合物 147B をこれ以上精製しなかった。MS (ESI) for (C<sub>68</sub>H<sub>88</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>17</sub>): m/z 1310.3 (M+H)。

40

## 【1178】

化合物 147B (35  $\mu$ mol (仮定)、1 eq) を一般法 9 により Boc 脱保護し、TFA 塩 (15.8 mg、52%) として化合物 147 を得た。MS (ESI) for (C<sub>49</sub>H<sub>56</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>11</sub>): m/z 954.1 (M+H)。HPLC t<sub>R</sub> 3.31 min (10% の AcCN/H<sub>2</sub>O-90% の AcCN/H<sub>2</sub>O、3.5 min、1.0 mL/min の Kinetix C18、4.8 x 50 mm)。

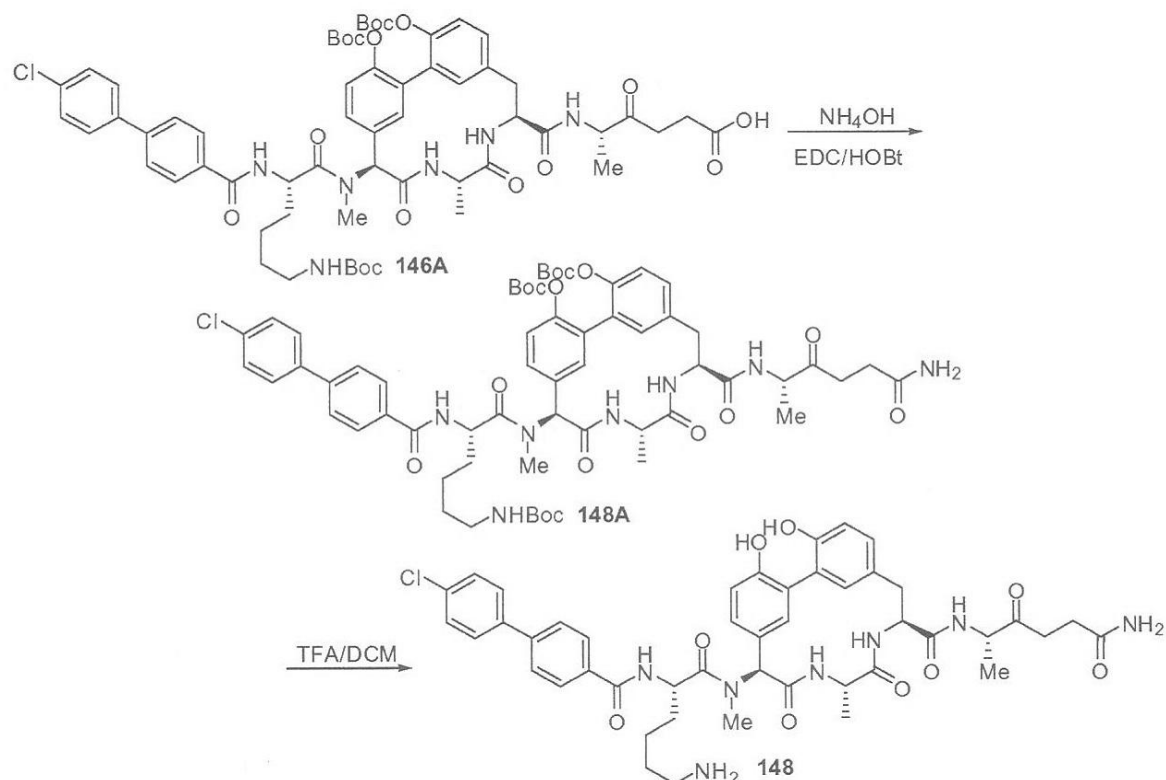
50

【1179】

&lt;実施例48：化合物148の合成&gt;

【1180】

【化611】



【1181】

DMF (0.5 mL) 中の化合物 146A (10 mg、8.5  $\mu\text{mol}$ 、1 eq) の溶液に、HOBt (2.7 mg、2.1 eq)、EDC (3.6 mg、2.2 eq)、及び  $\text{NH}_4\text{OH}$  (14.8 M、1.2  $\mu\text{L}$ 、2 eq) を加えた。溶液を一晩攪拌し、次に  $\text{H}_2\text{O}$  で希釈した。水層を EtOAc で 3 回抽出し、組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、その後硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた化合物 148A をこれ以上精製しなかった。MS (ESI) for ( $\text{C}_{61}\text{H}_{76}\text{ClN}_7\text{O}_{15}$ ):  $m/z$  1182.3 ( $\text{M}+\text{Na}$ )。

【1182】

化合物 148A (8.5  $\mu\text{mol}$  (仮定)、1 eq) を一般法により Boc 脱保護し、TFA 塩 (1.0 mg、12%) として化合物 148 を得た。MS (ESI) for ( $\text{C}_{46}\text{H}_{52}\text{ClN}_7\text{O}_9$ ):  $m/z$  882.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )。NMR は 2 倍の共鳴を含んでいた。HPLC  $t_R$  3.28 min (10% の AcCN/ $\text{H}_2\text{O}$ –90% の AcCN/ $\text{H}_2\text{O}$ 、3.5 min、1.0 mL/min の Kinetix C18、4.8  $\times$  50 mm)。

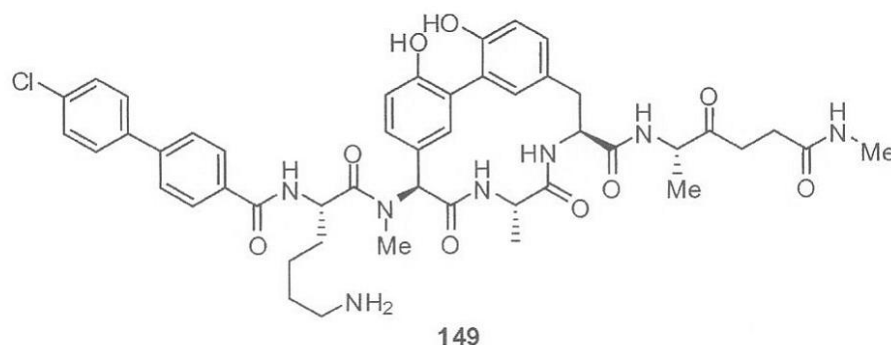
【1183】

&lt;実施例49：化合物149の合成&gt;

【1184】



## 【化 6 1 2】



10

## 【1 1 8 5】

化合物 149 を、化合物 148（実施例 48）と同様の方法で、化合物 146 E とメチルアミンから合成した。MS (ESI) for (C<sub>47</sub>H<sub>54</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>9</sub>): m/z 896.2 (M+H)。HPLC t<sub>R</sub> 3.25 min (10%のAcCN/H<sub>2</sub>O—90%のAcCN/H<sub>2</sub>O、3.5 min、1.0 mL/minのKinetix C18、4.8×50 mm)。

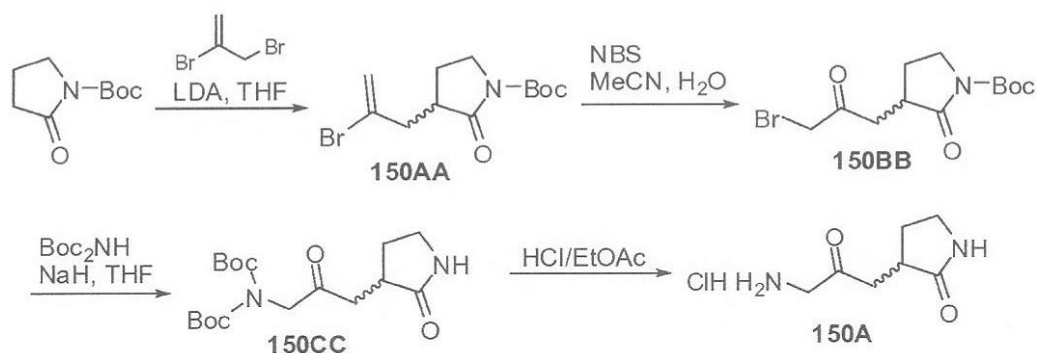
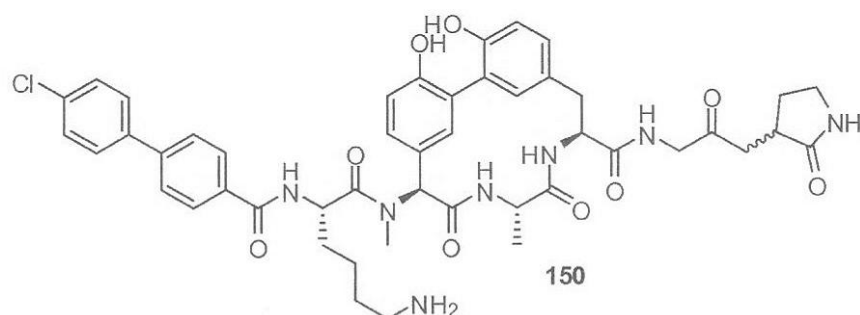
## 【1 1 8 6】

<実施例 50：化合物 150 の合成>

## 【1 1 8 7】

## 【化 6 1 3】

20



30

## 【1 1 8 8】

−78℃での無水THF (60 mL) 中の i-Pr<sub>2</sub>NH (6.01 g、59.39 mmol) の溶液に、n-BuLi (23.8 mL、59.4 mmol) を加えた。反応混合物を−78℃で2時間攪拌し、次に無水THF (100 mL) 中のtert-ブチル2-オキシピロリジン-1-カルボキシレート (10 g、54.0 mmol) の溶液を−78℃に加え、更に1時間攪拌した。反応混合物を、無水THF (100 mL) 中の2,3-ジブロモプロプ-1-エン (11.87 g、59.4 mmol) の溶液に加え、−78℃で更に2時間攪拌した。反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl (100 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL×3) で抽出した。有機質層を全て組み合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。結果として生じる残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=20/1) で更に精製して、白色固形物として化合物 150AA (3.01 g、18.8%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 1.51 (s

40

50

、9 H)、1. 61–1. 69 (m、1 H)、2. 16–2. 24 (m、1 H)、2. 38 (1 H、dd、 $J=16.0$  Hz、 $J=12.0$  Hz)、2. 84–2. 92 (m、1 H)、3. 08 (1 H、dd、 $J=16.0$  Hz、 $J=12.0$  Hz)、3. 55–3. 61 (m、1 H)、3. 75–3. 81 (m、1 H)、5. 47 (s、1 H)、5. 65 (s、1 H)。

**【1189】**

アセトニトリル (20 mL) と水 (4 mL) の中の化合物 150AA (1. 0 g、3. 28 mmol)、NBS (761 mg、4. 27 mmol) の溶液に、0 °C で一部ずつ加えた。混合物をゆっくりと室温に暖め、室温で一晩攪拌した。反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液 (20 mL) で洗浄した。有機質層を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。結果として生じる残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA = 20/1) で更に精製して、白色固形物として化合物 150BB (712 mg、64. 2%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1. 46 (s、9 H)、2. 23–2. 30 (m、1 H)、2. 74–2. 76 (m、1 H)、2. 93–3. 01 (m、1 H)、3. 16 (1 H、dd、 $J=15.0$  Hz、 $J=12.0$  Hz)、3. 51–3. 58 (m、1 H)、3. 76 (1 H、t、 $J=12.0$  Hz)、3. 85–3. 92 (m、2 H)。

**【1190】**

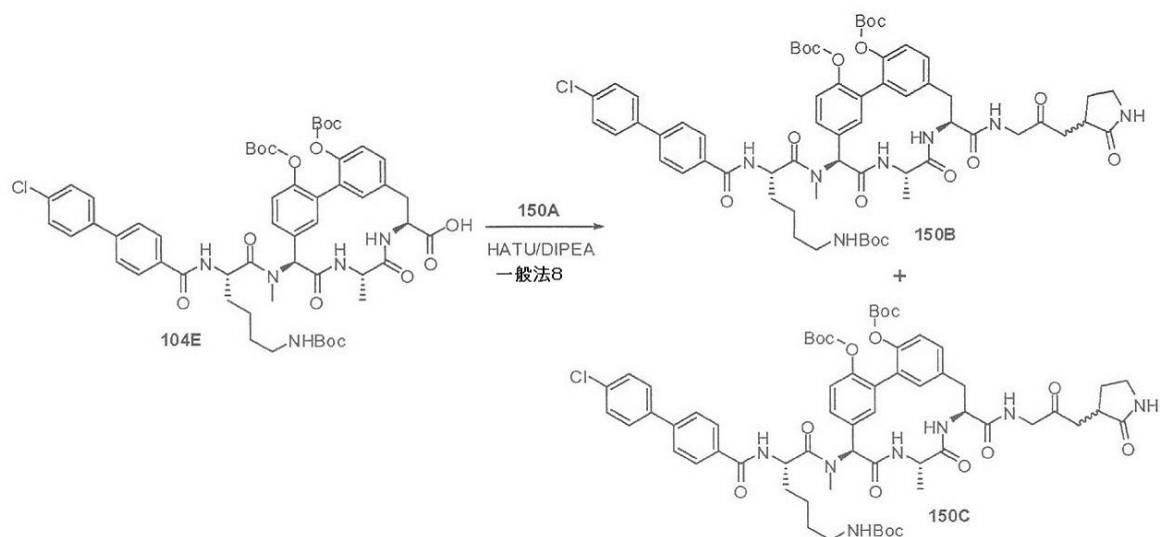
無水 DMF (5 mL) 中の Boc2NH (522. 3 mg、2. 19 mmol) の溶液に、室温で NaH (73. 5 mg、3. 06 mmol) を加えた。反応混合物を 1. 5 時間攪拌した。その後、DMF (3 mL) 中の化合物 150BB (700 mg、2. 19 mmol) の溶液を加え、反応混合物を更に 2 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、ブライン (30 mL  $\times$  3) で洗浄した。有機質層を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。結果として生じる残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA = 20/1) で更に精製して、白色固形物として化合物 150CC (475 mg、61. 2%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1. 46–1. 47 (m、18 H)、2. 31–2. 38 (m、1 H)、2. 44–2. 51 (m、1 H)、2. 96–3. 09 (m、2 H)、3. 54–3. 61 (m、1 H)、3. 75–3. 80 (m、1 H)、4. 33–4. 44 (m、2 H)。

**【1191】**

0 °C での EtOAc (2 mL) 中の化合物 150CC (200 mg、0. 56 mmol) の攪拌懸濁液に、4 N の HCl/EA (5 mL) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を蒸発させ、化合物 150A を得て、それを更に精製することなく次の工程に使用した。

**【1192】**

## 【化 6 1 4】



10

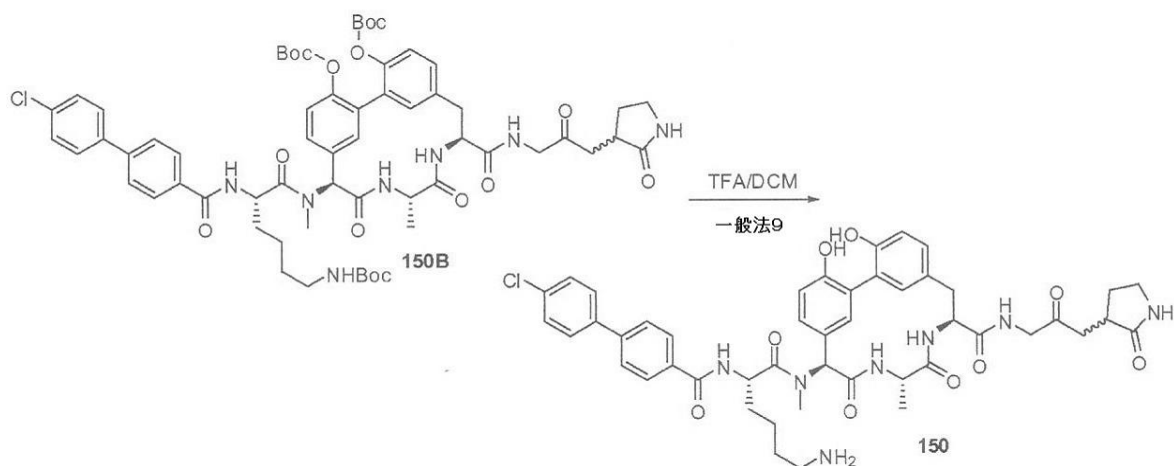
## 【1 1 9 3】

化合物 1 0 4 E と化合物 1 5 0 A を一般法 8 にさらし、ジアステレオマー化合物 1 5 0 B (ピーク 1) と 1 5 0 C (ピーク 2) を得て、それらを超臨界流体クロマトグラフィーにより分離した。

20

## 【1 1 9 4】

## 【化 6 1 5】



30

## 【1 1 9 5】

化合物 1 5 0 を一般法 9 に従い化合物 1 5 0 B から調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、MeOH- $d_4$ )  $\delta$  1.39 (d、 $J=4.0$  Hz、3H)、1.58–1.84 (m、6H)、1.95–2.01 (m、2H)、2.33–2.38 (m、1H)、2.57–2.63 (m、1H)、2.80–3.13 (m、9H)、3.20–3.24 (m、1H)、4.06–4.17 (m、2H)、4.78–4.81 (m、2H)、4.98–5.01 (m、2H)、6.75 (s、1H)、6.82 (d、 $J=8.0$  Hz、1H)、6.92–6.97 (m、2H)、7.02 (d、 $J=8.0$  Hz、1H)、7.12 (d、 $J=8.0$  Hz、1H)、7.40 (d、 $J=8.0$  Hz、1H)、7.48 (d、 $J=8.0$  Hz、1H)、7.59 (d、 $J=8.0$  Hz、1H)、7.76 (d、 $J=8.0$  Hz、1H)。LCM (5–95 AB、ESI) : RT=0.773、 $M+H^+=894.3$ 。

40

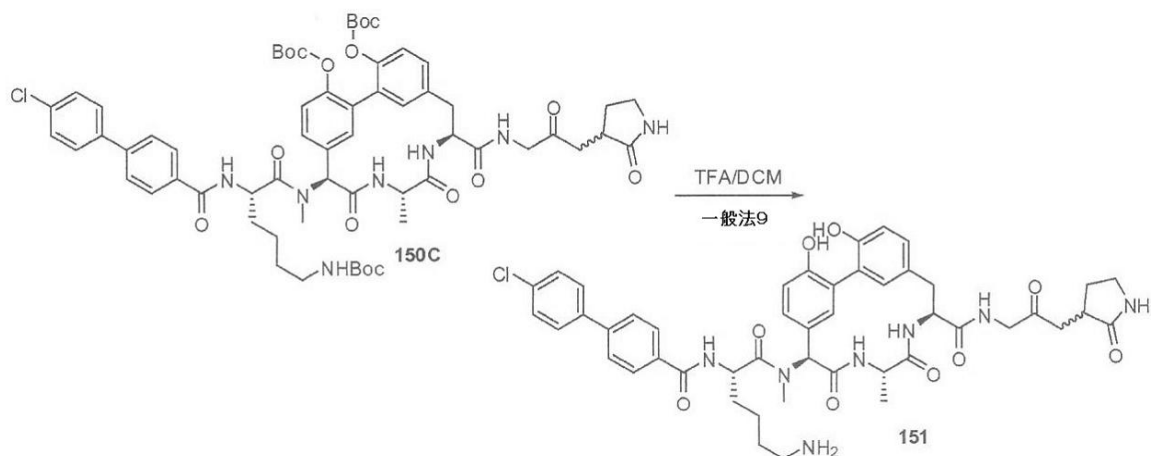
## 【1 1 9 6】

<実施例 51：化合物 1 5 1 の合成>

## 【1 1 9 7】

50

## 【化 6 1 6】



## 【1 1 9 8】

化合物 151 (化合物 150 のジアステレオマー) を、一般法 9 に従い化合物 150 C から調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、MeOH-d<sub>4</sub>) δ 1.39 (d、J = 4.0 Hz、3H)、1.58–1.84 (m、6H)、1.95–2.01 (m、2H)、2.33–2.38 (m、1H)、2.57–2.63 (m、1H)、2.80–3.13 (m、9H)、3.20–3.24 (m、1H)、4.06–4.17 (m、2H)、4.78–4.81 (m、2H)、4.98–5.01 (m、2H)、6.75 (s、1H)、6.82 (d、J = 8.0 Hz、1H)、6.92–6.97 (m、2H)、7.02 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.12 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.40 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.48 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.59 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.76 (d、J = 8.0 Hz、1H)。LCM (5–95 AB、ESI) : RT = 0.773、M+H<sup>+</sup> = 894.3。

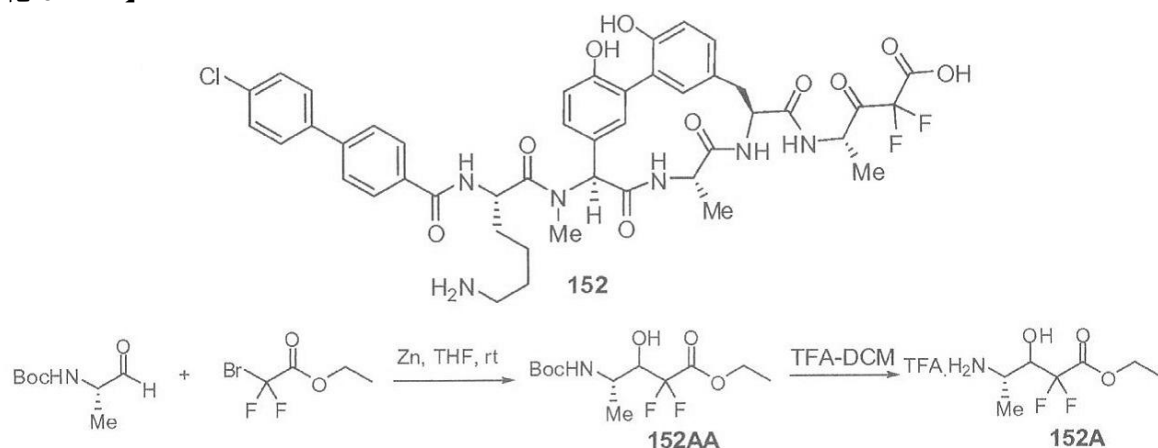
20

## 【1 1 9 9】

<実施例 52 : 化合物 152 の合成>

## 【1 2 0 0】

## 【化 6 1 7】



## 【1 2 0 1】

Znダスト (dust) (198 mg、3.0 mmol) の懸濁液に、エチル 2-ブロモ-2,2-ジフルオロアセテート (400 μL、2.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で約 1 時間攪拌し、50℃で約 10 分間加熱して、反応を開始した。その後、(S)-tert-ブチル (1-オキソプロパン-2-イル) カルバマート (173 mg、1.0 mmol) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応の完了後、反応混合物を氷槽の中で冷却し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (10 mL) でクエンチした。混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>

40

50

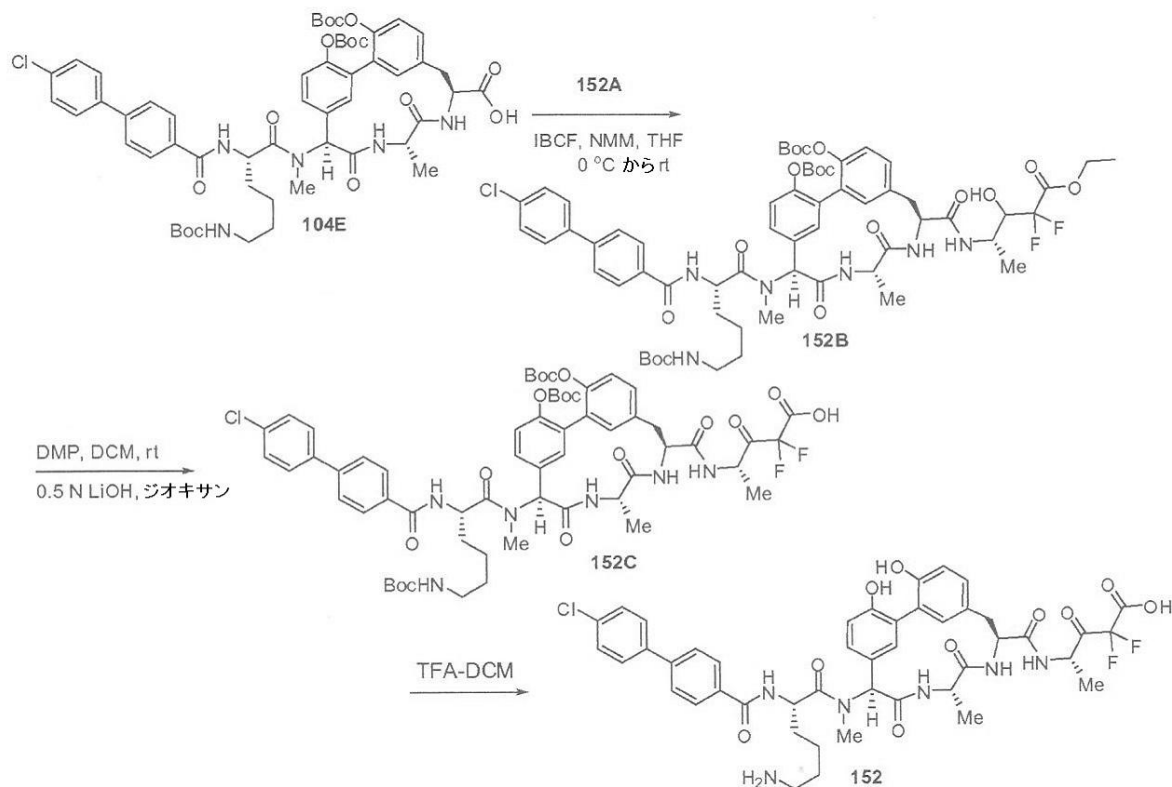
SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、溶媒を取り除いた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（50%のEtOAc-ヘキサン）により精製して、粘着性の油として183mg（61%）の化合物152Aを得た。MS（ESI）for（C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>）：m/z 198.1（M+H-Boc、2つのピーク、β-ヒドロキシエステル異性体の1：1の混合物）。

#### 【1202】

1：3のTFA-DCM（2mL）中の化合物152A（60mg、0.2mmol）の溶液を、室温で約1～2時間撹拌した。反応の完了後、溶媒を蒸発させ、溶媒を蒸発させ、残留物を高真空下で乾燥して、化合物152Aを得た。

#### 【1203】

#### 【化618】



#### 【1204】

化合物104E（105mg、0.1mmol）を無水THFに溶解し、氷槽の中で0℃に冷却した。クロロギ酸イソブチル（20.0μL、0.15mmol）を加え、その後、N<sub>2</sub>気圧の下でN-メチルモルホリン（56.0μL、0.5mmol）を加えた。反応混合物を30分間撹拌し、次に、無水THF中の化合物152A（60mg、0.2mmol）の溶液を加えた。反応混合物を、室温に温めつつ約1～2時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液でクエンチし、ブライン（2mL）で希釈した。混合物をEtOAcで抽出し、組み合わせた有機質層をブラインで洗浄した。有機質層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、溶媒を真空下で取り除いた。残留物を、1：9のMeOH-DCMを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイト固形物として68mg（55%）の化合物152Bを得た。MS（ESI）for（C<sub>62</sub>H<sub>77</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>16</sub>）：m/z 1235.2（M+H、広範囲のピーク、β-ヒドロキシエステルにおける異性体の混合物）。

#### 【1205】

DCM（5mL）中の化合物152B（61mg、0.05mmol）の溶液に、デスマーチンペルヨージナン（106mg、0.25mmol）を加えた。結果として生じる不均一な反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応の完了の後、反応混合物を、DCMで洗浄したセライトのパッド及びセライトベッドに通して濾過した。濾液を飽和NaHCO<sub>3</sub>

10

20

30

40

50

3 溶液とブラインで洗浄した。有機質層を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、溶媒を真空下で取り除いた。残留物を、5%の $\text{DCM}-\text{MeOH}$ を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、白色固形物として32mg (51%)の所望の化合物を得た。MS (ESI) for  $(\text{C}_{62}\text{H}_{75}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_{16})$ :  $m/z$  1233.4 (M+H)。

#### 【1206】

結果として生じる固形物(13mg、0.01mmol)をジオキサン- $\text{H}_2\text{O}$ (3:1、1mL)の中に溶解し、0.5Mの $\text{LiOH}$ 溶液(30 $\mu\text{L}$ 、0.015mmol)を0℃で加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応の完了後、水(2mL)を加え、混合物を0.5M  $\text{HCl}$ で酸性化した。結果として生じる白く濁った混合物を $\text{EtOAc}$ で抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、溶媒を取り除いた。残留物を分取HPLC(0.05%の $\text{TFA}$ を含有する $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ )により精製して、白色固形物として5.8mg (48%)の化合物152Cを得た。MS (ESI) for  $(\text{C}_{60}\text{H}_{71}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_{16})$ :  $m/z$  1205.1 (M+H)。

#### 【1207】

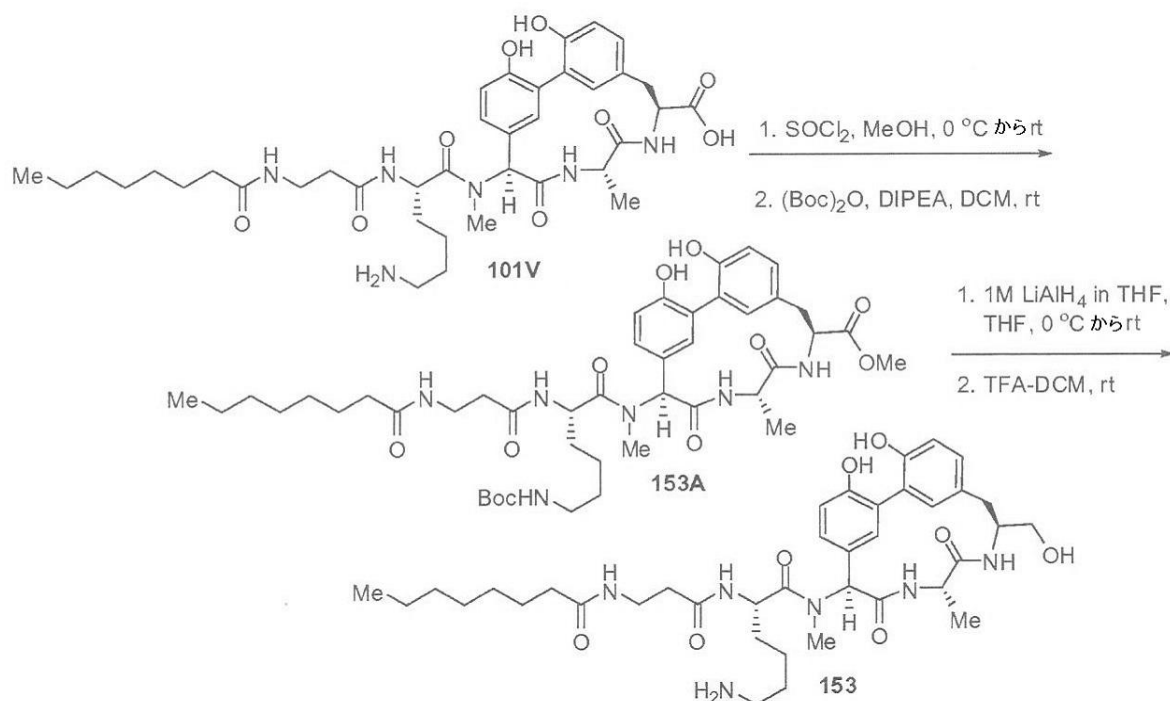
化合物152Cを1:3の $\text{TFA}-\text{DCM}$ (1mL)に溶解し、室温で約1~2時間撹拌した。反応の完了後、溶媒を蒸発させ、溶媒を蒸発させ、残留物を高真空下で乾燥して、白色固形物として化合物152を得た。MS (ESI) for  $(\text{C}_{45}\text{H}_{47}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_{10})$ :  $m/z$  905.1 (M+H)。

#### 【1208】

<実施例53: 化合物153の合成>

#### 【1209】

#### 【化619】



#### 【1210】

0℃での乾燥した $\text{MeOH}$ (5mL)中の化合物101V(52mg、0.07mmol)の撹拌溶液に、 $\text{SOCl}_2$ (0.1mL)をゆっくりと滴下で加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で取り除き、残留物を高真空下で乾燥し、残留物を次の反応に直接使用した。LCMS: MS (ESI) for  $\text{C}_{39}\text{H}_{56}\text{N}_6\text{O}_9$ :  $m/z$  753.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【1211】

残留物 (0.07 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) と DIPEA (35  $\mu\text{L}$ , 0.21 mmol) に溶解し、この攪拌溶液に  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (20  $\mu\text{L}$ , 0.084 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応が完了した後、ブライン溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、溶媒を真空下で取り除き、30%のビス-Boc保護された生成物と共に化合物 153A を得た。MS (ESI) for  $(\text{C}_{44}\text{H}_{64}\text{ClN}_6\text{O}_{11})$ :  $m/z$  853.4 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 及びビス-boc生成物  $(\text{C}_{49}\text{H}_{72}\text{ClN}_6\text{O}_{13})$ :  $m/z$  953.5 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

#### 【1212】

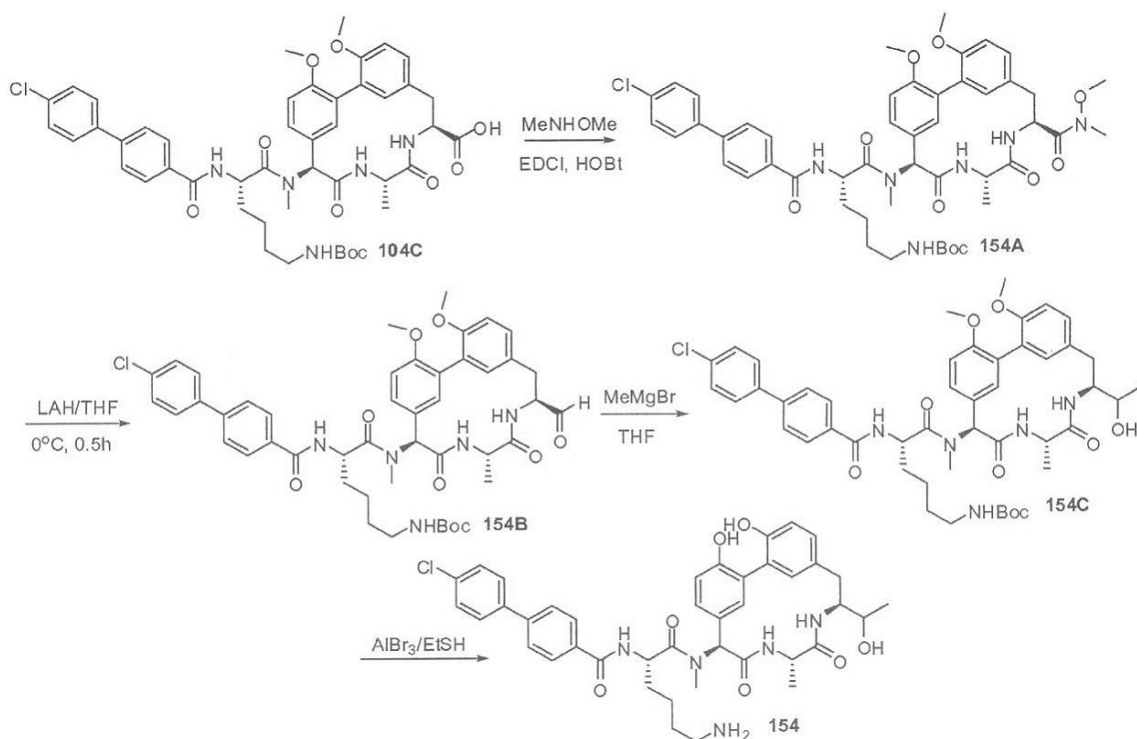
乾燥した THF (2 mL) 中の化合物 153A (22 mg, 0.025 mmol) の攪拌溶液に、 $\text{N}_2$  の下、0℃で、LiAlH<sub>4</sub> (75  $\mu\text{L}$ , 0.075 mmol) を滴下でゆっくりと加え、反応混合物を2時間攪拌した。反応の完了の後、反応物を酢酸エチルと砕いた氷でクエンチし、混合物を EtOAc で抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で取り除いた。残留物を 1:3 の TFA-DCM (1 mL) に溶解し、室温で約1~2時間攪拌した。反応の完了後、溶媒を蒸発させ、高真空下で乾燥した。残留物を分取 HPLC (0.05% の TFA を包含する  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ ) により精製し、白色固形物として化合物 153 を得た。MS (ESI) for  $(\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{N}_6\text{O}_8)$ :  $m/z$  725.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

#### 【1213】

<実施例 54: 化合物 154 の合成>

#### 【1214】

#### 【化620】



#### 【1215】

化合物 154A を、一般法 10 に従い化合物 104C と N, O-ジメチルヒドロキシルアミンから調製した。

#### 【1216】

0℃での THF (15 mL) 中の化合物 154A (3.5 g, 3.77 mmol) の溶液に、LAH (287 mg, 7.54 mmol) を加え、混合物を同じ温度で1時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (50 mL) により注意深くクエンチし、DCM (50 mL \* 3) で抽出した。組み合わせた DCM 層をブライン (50 mL

10

20

30

40

50

L\*2)で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(DCM/MeOH=80/1)により精製して、白色固形物として化合物154B(1.7g、収率52%)を得た。

#### 【1217】

-70℃でのTHF(10mL)中の化合物154B(500mg、0.58mmol)の溶液に、同じ温度でMeMgBr(1.4M、2.47mL、3.45mmol)を加えた。反応混合物を徐々に室温に暖め、12時間攪拌した。反応混合物を0.5NのHCl(15mL)でクエンチし、DCM(20mL\*3)で抽出した。組み合わせたDCM層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、減圧下で濃縮した。結果として生じる残留物を分取-TLCにより精製し、白色固形物として化合物154C(130mg、25.5%の収率)を得た。

10

#### 【1218】

化合物154を一般法4に従い化合物154Cから調製した。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz、MeOH- $d_4$ ) $\delta$ 8.43(s、1H)、7.70(d、 $J=7.6\text{Hz}$ 、2H)、7.50(d、 $J=7.6\text{Hz}$ 、2H)、7.38(s、4H)、6.81-7.08(m、7H)、5.01-5.05(m、1H)、4.80(m、3H)、4.20-4.23(m、1H)、3.83-3.85(m、1H)、2.88-3.06(m、8H)、1.97-1.72(m、4H)、1.38-1.41(m、3H)、1.11-1.20(m、3H)。LCM(5-95 AB、ESI):RT=0.778、 $M+H^+=756.3$ 。

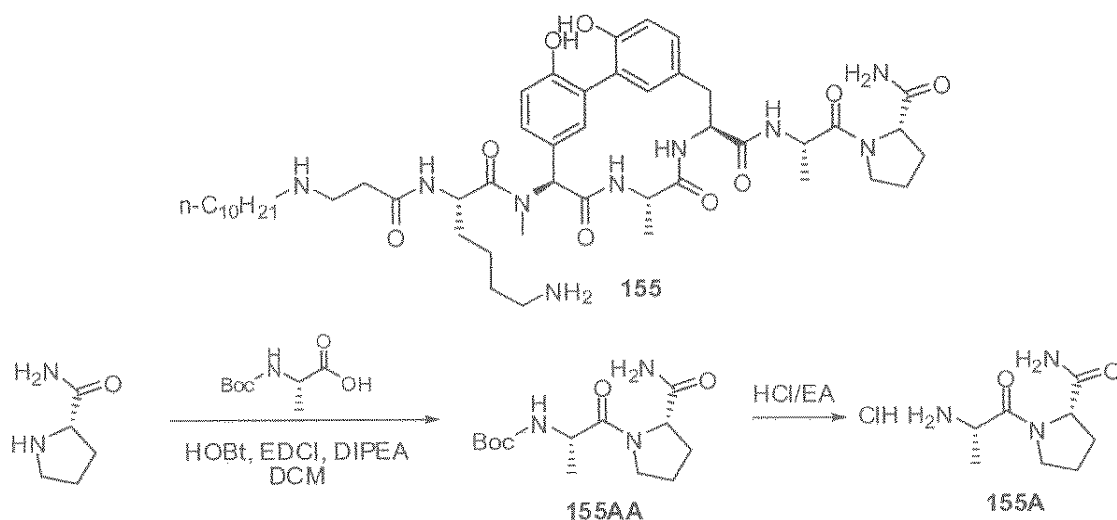
20

#### 【1219】

<実施例55：化合物155の合成>

#### 【1220】

#### 【化621】



30

#### 【1221】

DCM(5mL)中の(S)-ピロリジン-2-カルボキサミド(2g、17.52mmol)の溶液に、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸(3.64g、19.28mmol)とDIPEA(4.52g、35.04mmol)を加えた。溶液を0℃で10分間維持し、次にHOBT(4.6g、35.04mmol)とEDCI(6.6g、35.04mmol)を加えた。反応物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水(10mL)に注ぎ、次にDCM(10mL)で3回抽出した。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クロマトグラフィー(DCM/MeOH=80/1~50/1)により精製して、黄色固形物として化合物155A(3g、60%)を得た。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz、 $\text{CDCl}_3-d_4$ ) $\delta$ 4.57-4.55(m、1H)、4.46-4.42(m、1H)、3.55-3.48(m、2H)、2.31-2.26(m、2H)、2.06-2.00(m、2H)、1.4

40

50



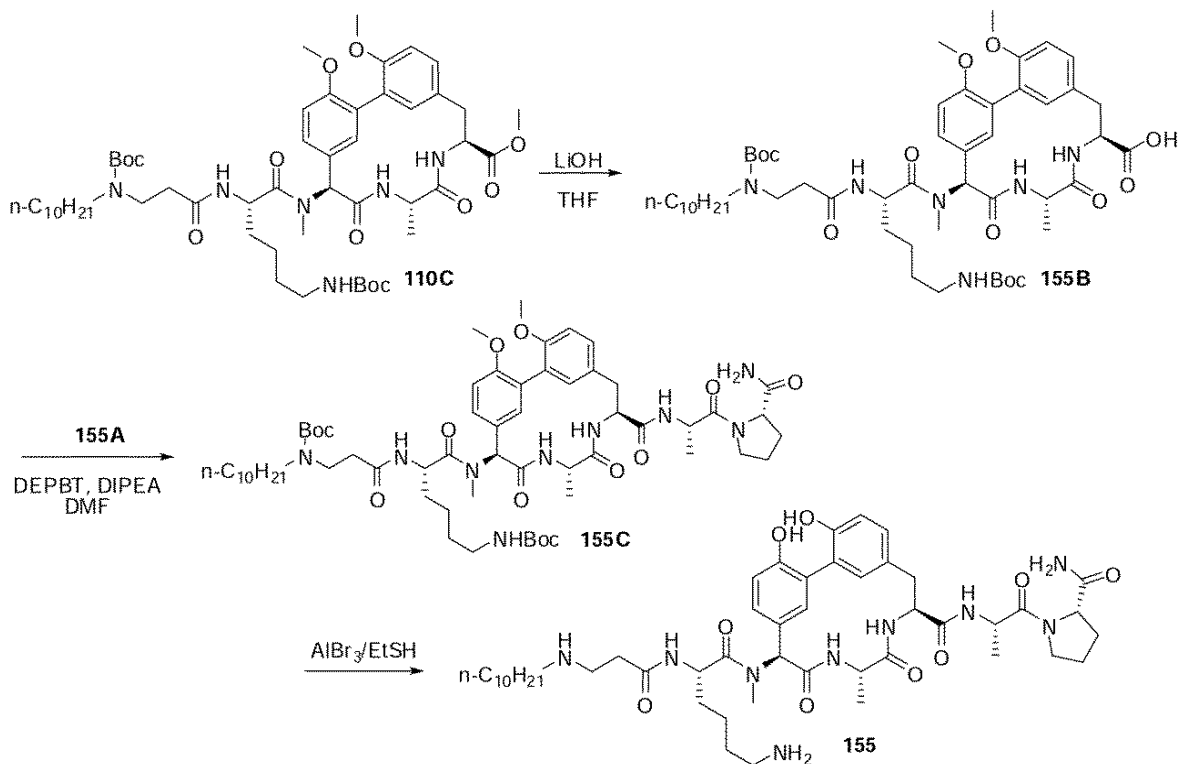
0 (s, 9H)、1.31–1.29 (m, 3H)。

【1222】

0℃でのEtOAc (1mL)中の化合物155A (285mg、1mmol)の溶液に、HCl/EtOAc (3mL)を加えた。反応溶液を0℃で30分間維持し、次に濃縮して、白色固形物として化合物155A (200mg、90%)を得て、それを次の工程に直接使用した。

【1223】

【化622】



【1224】

0℃でのTHF (9mL)中の化合物110C (550mg、0.452mmol)の溶液に、LiOH (0.9mmol)を加えた。反応溶液を、30分間0℃で維持した。THFを、減圧下で結果として生じる混合物から除去した。その後、残りの水溶液を、6NのHClでpH=2~3に調節し、その後、DCM (20mL\*3)で抽出した。組み合わせたDCM層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮し、黄色固形物として化合物155B (350mg、64.6%)を得た。

【1225】

DIPEA (96.75mg、0.75mmol)および化合物155A (165mg、0.75mmol)を、0℃でTHF (2mL)中の化合物155B (150mg、0.15mmol)の攪拌懸濁液に加えた。混合物を、10分間0℃で維持し、その後、DEPBT (91.5mg、0.3mmol)を加えた。反応物を、16時間25℃で攪拌した。反応が完了した後、THFを、減圧下で結果として生じる混合物から除去した。残留物を、水 (20mL)およびDCM (20mL)で懸濁し、水層を、DCM (20mL)によってさらに抽出した。組み合わせたDCM層を、濃縮し、黄色固形物として化合物155C (140mg、80%)を得た。

【1226】

化合物155を、化合物155Cから一般法4に従って調製し、ギ酸塩 (60mg、53%)として分離した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.49 (s、1H)、7.08–7.06 (d、J = 8.0 Hz、1H)、6.99–6.97 (m、3H)、6.90–6.89 (d、J = 4.0 Hz、1H)、6.8

6 - 6.84 (d、J = 8.0 Hz、1H)、6.56 (m、1H)、4.80 - 4.78 (m、2H)、4.65 - 4.63 (m、1H)、4.43 - 4.40 (m、2H)、3.78 (m、1H)、3.67 (m、1H)、3.25 - 3.20 (m、5H)、3.12 - 3.09 (m、6H)、3.07 (m、2H)、2.94 (s、1H)、2.92 (m、2H)、2.88 (m、1H)、2.22 (m、2H)、1.97 - 1.96 (m、1H)、1.67 (m、4H)、1.52 - 1.50 (m、3H)、1.37 - 1.29 (m、18H)、0.89 - 0.86 (m、3H) ; LCMS (5-95 AB、220 nm) : RT=0.732、M+H<sup>+</sup>=920.7。

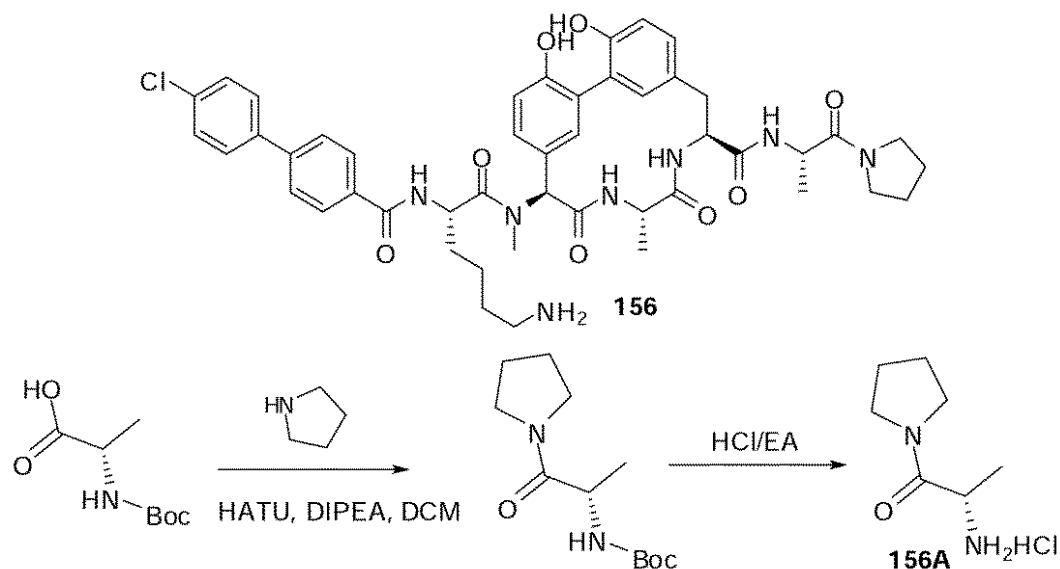
【1227】

10

実施例56：化合物156の合成

【1228】

【化623】



20

【1229】

0℃でのDCM (15 mL) 中の2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (2.0 g、10.6 mmol)、ピロリジン (0.9 g、12.7 mmol) およびHATU (6.0 g、15.9 mmol) の溶液に、DIPEA (2.0 g、15.9 mmol) を滴下で加えた。結果として生じる混合物を、2時間25℃で攪拌した。混合物を、DCM (40 mL) で希釈し、結果として生じる混合物を、水 (40 mL) およびブライン (40 mL) で連続して洗浄した。有機質層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=50:1) によって精製し、白色固形物として (S)-tert-ブチル (1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパノ-2-イル)カルバミン酸塩 (1.0 g、40%) を得た。

30

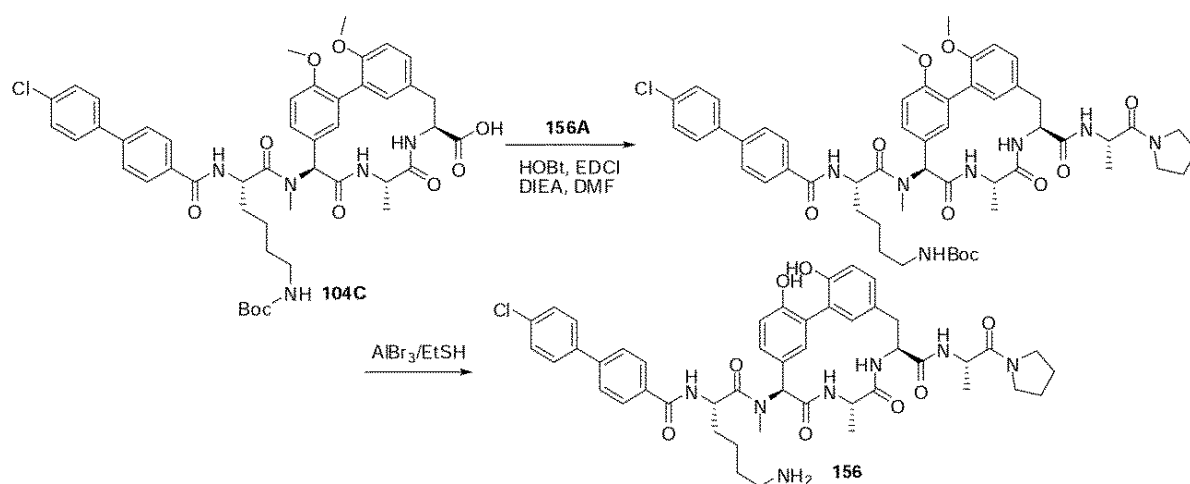
【1230】

(S)-tert-ブチル (1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパノ-2-イル)カルバミン酸塩を、0℃で4 NのHCl/EtOAc (5 mL) に加えた。結果として生じる混合物を、2時間25℃で攪拌した。混合物を、濃縮し、黄色油として化合物156A (280 mg、99%) を得た。

40

【1231】

## 【化 6 2 4】



10

## 【1 2 3 2】

化合物 156 を、化合物 104C および化合物 156A から一般法 10 および一般法 4 に従って調製し、ギ酸塩（白色固形物）として所望の化合物を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$  1.34 (d,  $J=8.0$  Hz, 3H)、1.39 (d,  $J=4.0$  Hz, 3H)、1.62 (br. s., 2H)、1.76 (m, 2H)、1.90–1.97 (m, 3H)、1.99–2.07 (m, 3H)、2.93–3.02 (m, 6H)、3.03–3.14 (m, 1H)、3.20–3.30 (m, 2H)、3.37–3.46 (m, 1H)、3.47–3.58 (m, 2H)、3.68–3.77 (m, 1H)、4.68–4.60 (m, 1H)、5.06 (br. s., 1H)、6.86 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H)、6.92 (br. s., 1H)、6.97 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H)、7.06 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H)、7.15 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H)、7.48 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H)、7.54–7.64 (m, 2H)、7.65–7.74 (m, 2H)、7.83–7.93 (m, 2H)、8.55 (s, 1H)。LCMS (5–95 AB, 220 nm) : RT=0.760、 $\text{M}+\text{H}^+=880.3$ 。

20

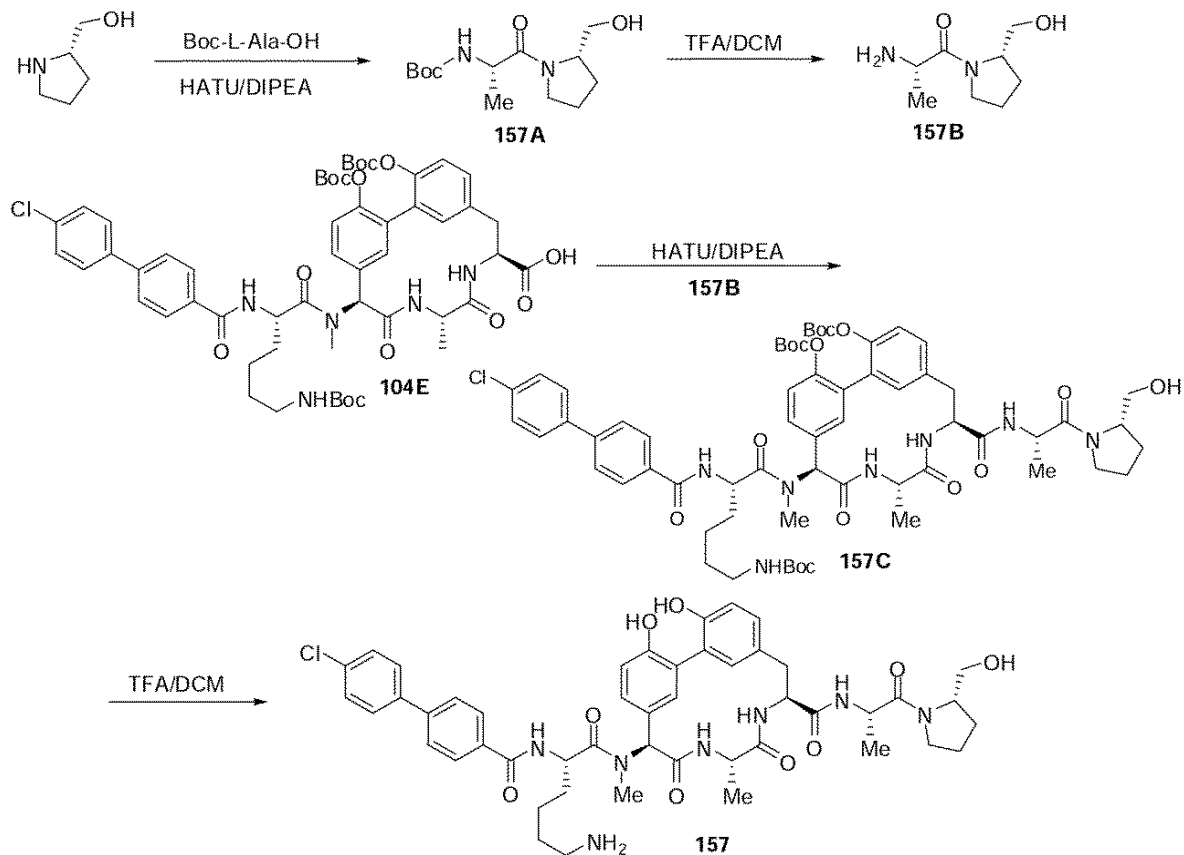
## 【1 2 3 3】

実施例 57：化合物 157 の合成

## 【1 2 3 4】

30

## 【化 6 2 5】



## 【1 2 3 5】

DCM:DMF (3:1、6.0 mL) 中の L-プロリノール (200 mg、2.0 mmol、1 当量) の溶液に、Boc-L-Ala-OH (374 mg、1 当量)、HATU (912 mg、1.2 当量) および DIPEA (3.27 mL、10 当量) を加えた。溶液を、2.5 時間攪拌し、その後、0.2 M の HCl で希釈した。水層を、DCM で抽出し (3 x)、組み合わせた有機質層を、水 (2 x)、飽和した NaHCO<sub>3</sub> およびブラインで洗浄した。有機溶液を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、化合物 157A を得て、これを、さらなる精製なしで次に使用した。(C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) に対する MS (ESI): m/z 273.1 (M+H)。

## 【1 2 3 6】

化合物 157A (74 μmol、1.3 当量) を、一般法 5 によって Boc 脱保護して、化合物 157B を得た。

## 【1 2 3 7】

DCM:DMF (3:1、2.0 mL) 中の化合物 157B の溶液に、104E (60 mg、57 μmol、1 当量)、HATU (43 mg、2.0 当量) および DIPEA (111 μL、12 当量) を加えた。溶液を、2 時間攪拌し、その後 0.2 M の HCl で希釈した。水層を、DCM で抽出した (3 x)。その後、組み合わせた有機質層を、水 (2 x)、飽和した NaHCO<sub>3</sub> およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中に 0-10% の MeOH) によって精製して、化合物 157C (33 mg、48%) を得た。(C<sub>63</sub>H<sub>80</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>15</sub>) に対する MS (ESI): m/z 1210.5 (M+H)。

## 【1 2 3 8】

化合物 157C (32 mg、27 μmol) を、一般法 9 によって Boc 脱保護し、TFA 塩 (8.9 mg、32%) として化合物 157 を得た。(C<sub>48</sub>H<sub>56</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>9</sub>) に対する MS (ESI): m/z 910.5 (M+H)。t<sub>R</sub> 3.26 分 (90% の AcCN/H<sub>2</sub>O - 70% の AcCN/H<sub>2</sub>O、3.5 分、1.0 mL/分 Kine

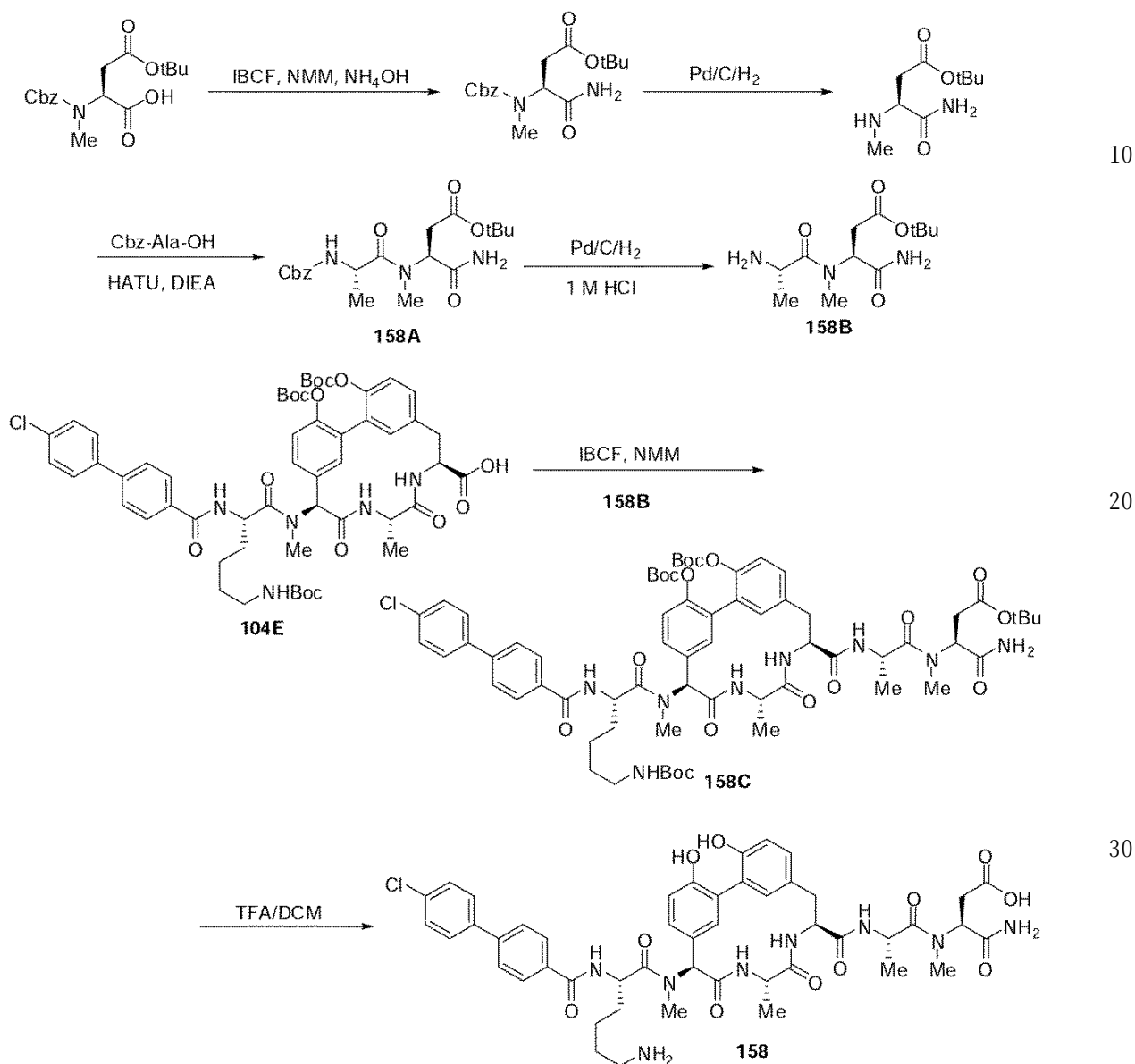
t i x C 1 8、4. 8 × 5 0 m m)。

【 1 2 3 9】

実施例 5 8：化合物 1 5 8 の合成

【 1 2 4 0】

【化 6 2 6】



【 1 2 4 1】

0℃でのTHF：DMF（5：1、7mL）中のCbzN-Me-L-Asp（OtBu）-OH・DCHA（400mg、0.77mmol、1当量）の溶液に、滴下でクロロギ酸イソブチル（250μL（2.5当量））を及びN-メチルモルホリン（253μL、3当量）を加えた。反応物を、1時間0℃で攪拌させ、その後、NH<sub>4</sub>OH（14.8M、130μL、2.5当量）およびN-メチルモルホリン（253μL、3当量）を加えた。溶液を、室温まで温め、反応物を、3.5時間攪拌した。その後、反応物を、半分飽和したNH<sub>4</sub>Clで希釈し、EtOAcで抽出した（3x）。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し、濃縮した。分離したCbzN-Me-L-Asp（OtBu）-NH<sub>2</sub>（226mg）を、さらなる精製なしで次の反応に使用した。（C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>）に対するMS（ESI）：m/z 359.0（M+Na）。

【 1 2 4 2】

10

20

30

40

50

THF (5 mL) 中の Cbz-N-Me-L-Asp(OtBu)-NH<sub>2</sub> (89 mg、0.26 mmol、1 当量) の溶液に、10% の Pd/C (30 mg、1/3 重量) を加えた。反応物を、H<sub>2</sub> の雰囲気下に置き、TLC が出発物質の完全な消費を示すまで (~3 時間) 撹拌させた。その後、混合物を、セライトに通して濾過し (EtOAc で洗浄し)、濃縮して、N-Me-L-Asp(OtBu)-NH<sub>2</sub> を得た。DMF 中に溶解した N-Me-L-Asp(OtBu)-NH<sub>2</sub> に、Cbz-Ala-OH (64 mg、1.1 当量)、N-メチルモルホリン (71 μL、2.5 当量)、およびその後、HATU (99 mg、1 当量) を加えた。溶液を、一晩撹拌させ、その後、1% のクエン酸で希釈し、EtOAc で抽出した (3 x)。組み合わせた有機質層を、希釈したブラインで 2 回洗浄し、その後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。分離した化合物 158A (51.3 mg、48%) を、さらなる精製なしで次の反応に使用した。(C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>) に対する MS (ESI): m/z 429.8 (M+Na)。

#### 【1243】

MeOH (3 mL) 中の化合物 158A (15 mg、34 μmol、1 当量) の溶液に、1N の HCl (水性) (41 μL、1.2 当量) を加え、その後、10% の Pd/C (5 mg、1/3 重量) を加えた。反応物を、H<sub>2</sub> の雰囲気下に置き、一晩撹拌させた。その後、混合物を、セライトに通して濾過し (EtOAc で洗浄し)、濃縮して、化合物 158B を得た。分離した物質を、さらなる精製なしで次の工程に使用した。

#### 【1244】

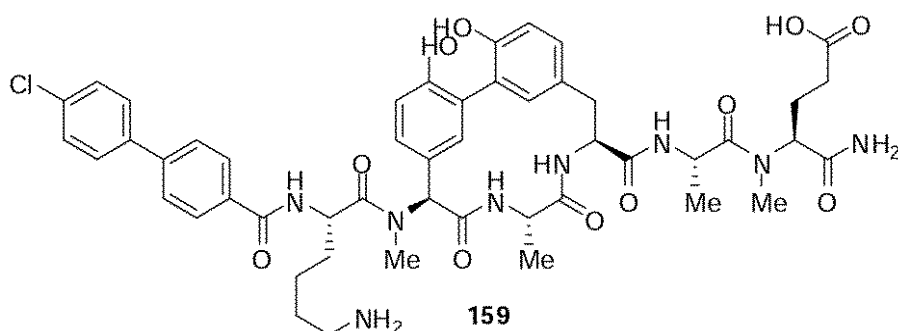
0℃での DMF (1 mL) 中の化合物 104E (36 mg、34 μmol、1 当量) の溶液に、DMF (53 μL、1.2 当量) 中のクロロギ酸イソブチルおよび N-メチルモルホリン (9 μL、2.5 当量) の 10% の溶液を加えた。反応物を、1 時間 0℃で撹拌させ、その後、DMF (1 mL) 中の化合物 158B (1 当量) および N-メチルモルホリン (9 μL、2.5 当量) を加えた。溶液を、30 分間 0℃で撹拌し、その後、室温まで温め、3.5 時間撹拌した。その後、反応物を、1% のクエン酸および少量のブラインで希釈し、EtOAc で抽出した (3 x)。その後、組み合わせた有機質層を、水 (2 x)、飽和した硫酸ナトリウムおよびブラインで洗浄し、その後、NaHCO<sub>3</sub> 上で乾燥し、濃縮した。粗製物は、LCMS によっておよそ 40% の 104E 化合物および 60% の化合物 158E を含有した。化合物 158E を、一般法 9 によって Boc 脱保護し、TFA 塩 (6.7 mg、3 工程にわたって 18%) として化合物 158 を得た。NMR は、恐らく N-Me 結合に関する遅い異性 (slow isomerism) が原因で 2 倍の共鳴を示した。(C<sub>47</sub>H<sub>53</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>11</sub>) に対する MS (ESI): m/z 955.2 (M+H)。HPLC t<sub>R</sub> 3.24 分 (10% の AcCN/H<sub>2</sub>O - 90% の AcCN/H<sub>2</sub>O、3.5 分、1.0 mL/分 Kinetix C18、4.8 × 50 mm)。

#### 【1245】

実施例 59: 化合物 159 の合成

#### 【1246】

#### 【化 627】



#### 【1247】

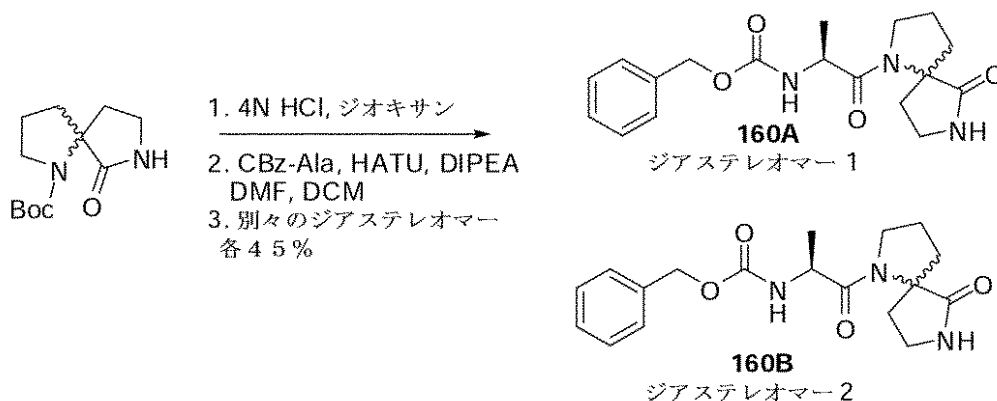
化合物159を、化合物104EおよびCbz-N-Me-L-Glu(OtBu)-OHから化合物158に類似した方法で合成した。 $(C_{48}H_{55}ClN_8O_{11})$ に対するMS(ESI):  $m/z$  969.1 (M+H)。NMRは、2倍の共鳴を含んだ。HPLC  $t_R$  3.24分(10%のAcCN/H<sub>2</sub>O - 90%のAcCN/H<sub>2</sub>O、3.5分、1.0mL/分 Kinetix C18、4.8×50mm)。

【1248】

実施例60：化合物160の合成

【1249】

【化628】



10

【1250】

tert-ブチル9-オキソ-4,8-ジアザスピロ[4.4]ノナン-4-カルボン酸塩(526mg, 2.08mmol)を、攪拌子を備えた反応バイアルで計量した。1,4-ジオキサン(4mL, 16mmol)中の4NのHClを、1回で加え、反応物を、1時間室温で攪拌した。揮発性物質を、減圧下で除去し、黄褐色固形物として1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-6-オンHClを得た。

【1251】

(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)プロパン酸(1.072g, 4.802mmol)およびHATU(1.829g, 4.714mmol)を、攪拌子を備えた反応バイアルで計量した。N,N-ジメチルホルムアミド(3mL)を加え、その後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.8mL, 10mmol)を加えて、結果として生じる溶液を、5分間静置した。1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-6-オンHCl(2.08mmol)を、1mLのDMFを加えると同時にDCM(30mL)中に溶解し、活性化されたアミノ酸に加えた。反応物を1時間攪拌した。透明な黄色溶液が形成された。LC/MSは、346のM+で新しいピークを示した。

30

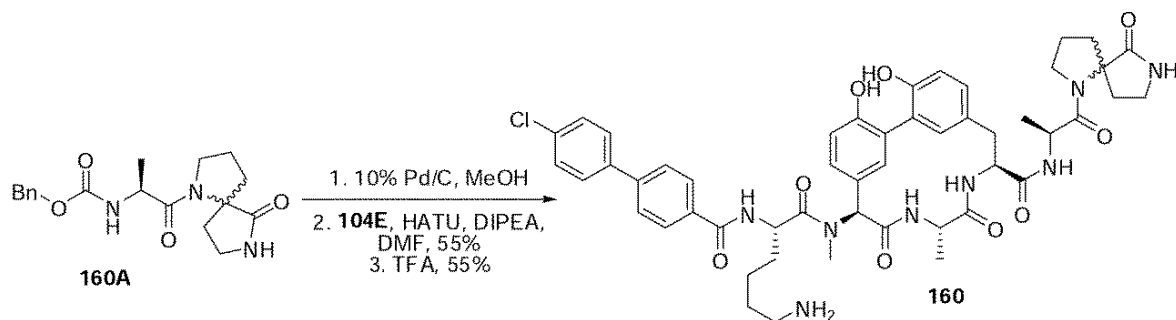
【1252】

反応物を、50mLの1MのHClに注ぎ、10mLのDCMで抽出し(3x)、その後、組み合わせた有機物を、20mLの飽和したNaHCO<sub>3</sub>で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、濃縮した。ジアステレオマーの結果として生じる混合物を、SFCを使用して分離し、それらの絶対立体化学を特定することなく、別々に続けて使用した。化合物160Aは、326.4mg(45.4%)を産出し、化合物160Bは、328.5mg(45.7%)を産出した。

40

【1253】

## 【化 6 2 9】



10

## 【1 2 5 4】

化合物 160A (120.6 mg、0.3492 mmol) を、メタノール (3 mL) 中に溶解し、炭素 (51.8 mg、0.0487 mmol) 上の 10% のパラジウムを加えた。反応フラスコを、空にし、3 回窒素を再充填した。その後、大気を、水素気体と取り替え、4 時間水素の 1 雰囲気下で撹拌した。反応物を、セライトのプラグに通して濾過し、濃縮して、固形物を得た。

## 【1 2 5 5】

化合物 104E (0.505 g、0.478 mmol) および HATU (0.247 g、0.637 mmol) を、反応バイアルで計量した。N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) を加え、その後、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.20 mL、1.1 mmol) を加えた。溶液を、5 分間寝かせ、その後、前の工程で生成された化合物に加えた。反応物を、室温で 2 時間撹拌した。反応物を、50 mL の 1 N の HCl に注ぎ、その後、DCM (3 x 15 mL) 中の 10% の MeOH で抽出した。組み合わせた有機物を、飽和した NaHCO<sub>3</sub> で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を、25 g のカートリッジおよびジクロロメタン中の 0-15% の MeOH の勾配を用いて、シリカゲル上へと濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーを介して精製した。生成物含有分画を、濃縮し、淡い固形物として化合物 160 (ジアステレオマー 1) (0.24 g、0.19 mmol、55%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO) δ 9.09 - 8.96 (m、1H)、8.73 - 8.40 (m、3H)、8.20 - 7.94 (m、4H)、7.89 - 7.73 (m、5H)、7.61 - 7.50 (m、3H)、7.22 - 6.69 (m、6H)、6.54 - 6.35 (m、3H)、6.26 (d、J = 13.5 Hz、1H)、5.09 - 4.48 (m、6H)、3.99 - 3.85 (m、1H)、3.68 - 3.47 (m、3H)、3.19 - 2.63 (m、13H)、2.46 - 2.28 (m、3H)、2.04 - 0.94 (m、22H)。

20

30

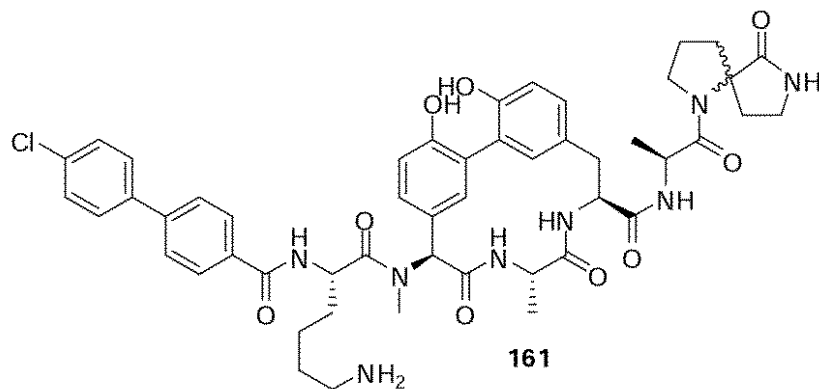
## 【1 2 5 6】

実施例 61：化合物 161 の合成

## 【1 2 5 7】



## 【化 6 3 0】



10

## 【1 2 5 8】

化合物 160 B を、実施例 60 に記載される手順と同じ手順を使用して、化合物 161 (化合物 160 のジアステレオマー) に変換した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.73 – 8.56 (m, 2H)、8.22 – 8.10 (m, 1H)、8.09 – 7.88 (m, 4H)、7.84 – 7.74 (m, 5H)、7.60 – 7.50 (m, 4H)、7.15 (s, 1H)、7.05 – 7.01 (m, 1H)、6.88 – 6.66 (m, 3H)、6.51 – 6.35 (m, 3H)、6.29 – 6.22 (m, 1H)、5.10 – 4.41 (m, 6H)、3.92 – 3.66 (m, 3H)、3.48 – 3.37 (m, 3H)、3.18 – 3.06 (m, 3H)、2.88 (s, 2H)、2.83 – 2.64 (m, 5H)、2.01 – 1.71 (m, 9H)、1.65 – 1.34 (m, 6H)、1.35 – 1.07 (m, 8H)。

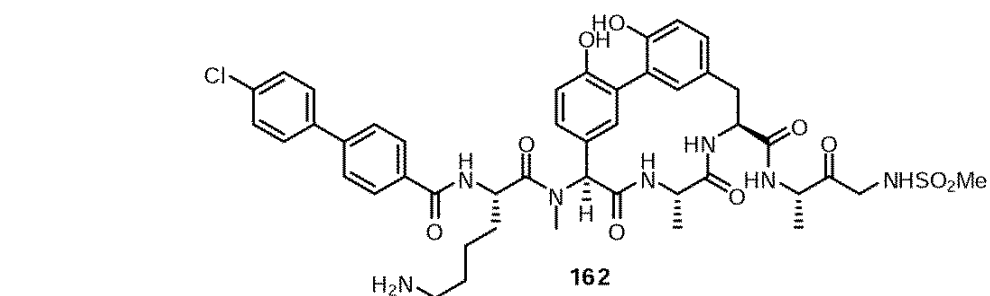
20

## 【1 2 5 9】

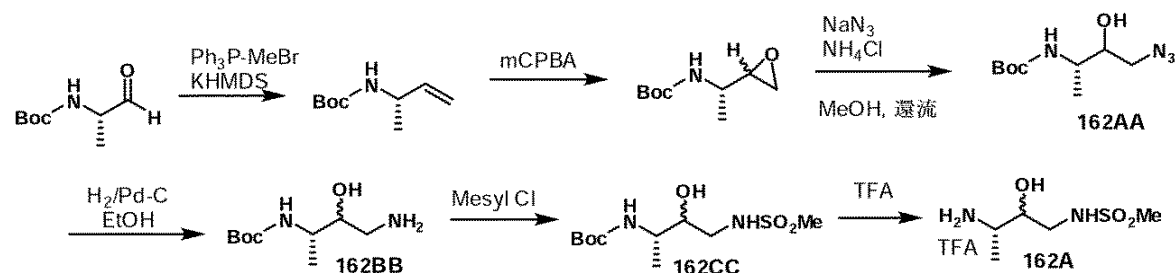
実施例 62：化合物 162 の合成

## 【1 2 6 0】

## 【化 6 3 1】



30



40

## 【1 2 6 1】

THF (80 mL) 中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (15.0 g、42 mmol) の溶液に、冷たい水浴におけるトルエン (84 mL、42 mmol) 中の 0.5 M の KHMDS を加えた。濃黄色懸濁液を、1 時間室温で攪拌し、その後、反応混合物を、-78 °C に冷却した。THF (20 mL) 中の (S)-tert-ブチル 1-オキソプロパン-2-イルカルバマート (3.46 g、20.0 mmol) の溶液を、滴下で加

50

え、反応混合物を、室温に温めた。30分間室温で攪拌した後に、反応混合物を、メタノール(20 mL)でクエンチした。混合物を、エーテルとロッシエル塩との間で分割した。水層を、エーテルで2回抽出し、組み合わせた有機質層を、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、濾過した。残留物を、冷却し、固形物を、濾過し、ヘキサンで洗い流した。濾液を、濃縮して油を得、(S)シリカゲルクロマトグラフィー(3%の酢酸エチル/ヘキサンから50%の酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、白色固形物として $\alpha$ -ブチルブター-3-エン-2-イルカルバマート(2.60 g、76%)を得た。Rf 0.34(9:1のヘキサン:酢酸エチル)。

【1262】

mCPBA(70-75%)(3.81 g、16 mmol)を、0℃でDCM(24 mL)中の(S)- $\alpha$ -ブチルブター-3-エン-2-イルカルバマート(1.37 g、8.0 mmol)、 $\text{NaHCO}_3$ (1.34 g、16 mmol)の懸濁液に加えた。反応混合物を、室温に温めた。2時間後、追加のmCPBA(1.90 g、8.0 mmol)および $\text{NaHCO}_3$ (0.670 g、8.0 mmol)を加え、懸濁液を、さらに2時間攪拌した。混合物を、エーテルと水との間で分割し、水層を、エーテルで抽出した。組み合わせたエーテル層を、和したチオ硫酸ナトリウムおよびブラインで連続して洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(5%の酢酸エチル/ヘキサンから75%の酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、無色油および異性体の混合物としてtert-ブチル((1S)-1-(オキシラン-2-イル)エチル)カルバミン酸塩(0.76 g、51%)を得た。Rf 0.44(7:3のヘキサン:酢酸エチル)。

【1263】

MeOH(18 mL)中のtert-ブチル((1S)-1-(オキシラン-2-イル)エチル)カルバミン酸塩(0.64 g、3.4 mmol)、 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (0.32 g、6.0 mmol)、 $\text{NaN}_3$ (0.57 g、8.8 mmol)の懸濁液を16時間還流で加熱した。溶媒を、減圧下で除去し、残留物を、エーテルと水との間で分割した。水層を、エーテルで抽出し、組み合わせた有機質層を、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(10%の酢酸エチル/ヘキサンから70%の酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、無色油として化合物162AA(0.49 g、62%)を得た。Rf 0.38(7:3のヘキサン:酢酸エチル)。

【1264】

炭素(20.6 mg)上の10%のパラディウムを、エタノール(11 mL)中の化合物162AA(0.26 g、1.1 mmol)の溶液に加えた。懸濁液を、 $\text{H}_2$ の雰囲気下に置き、16時間攪拌した。混合物を、セライトに通して濾過し、酢酸エチルで洗い流した。濾液を、濃縮し、油として化合物162BB(0.22 g、96%)を得た。

【1265】

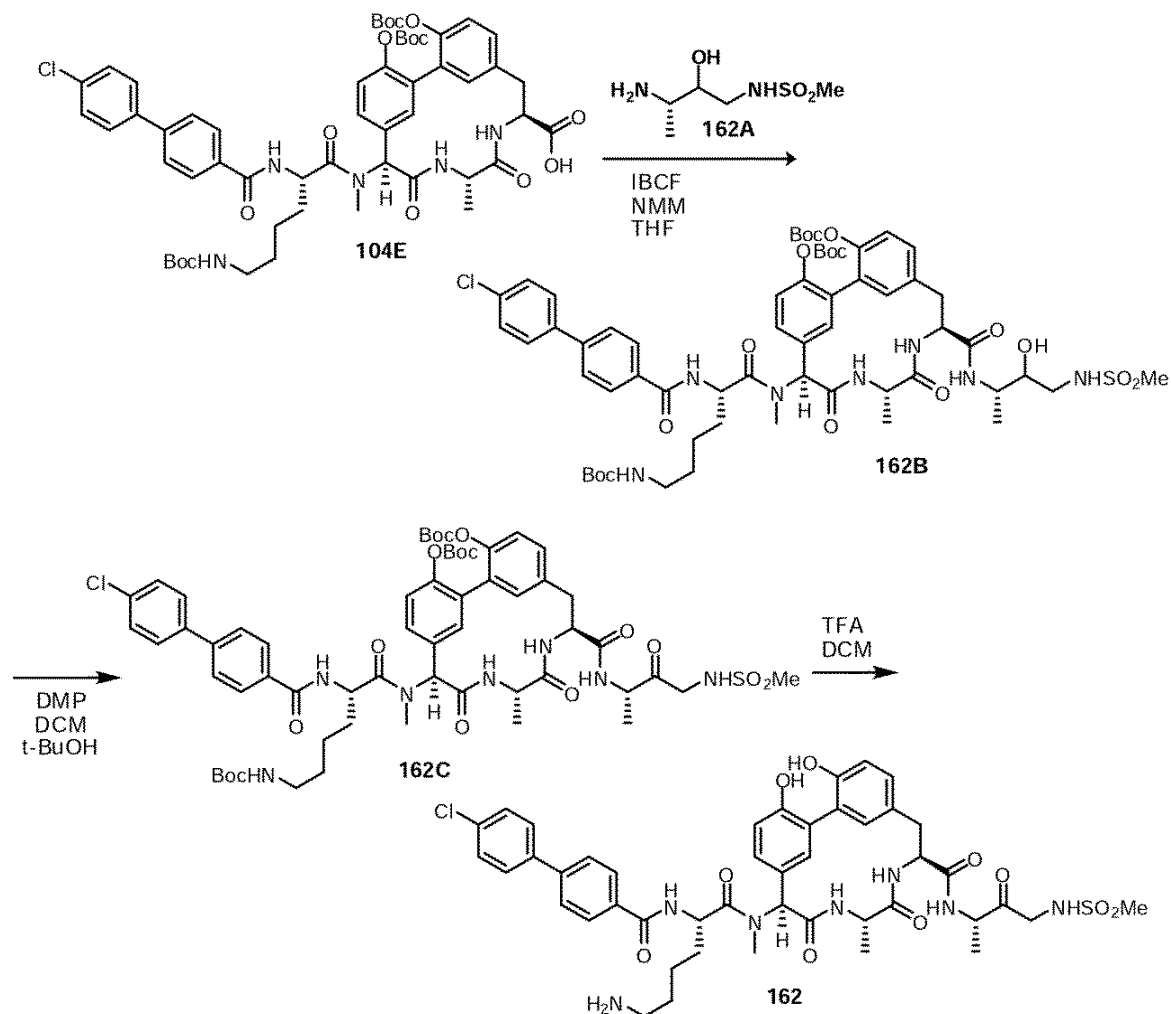
0℃でのDCM(1.5 mL)中の化合物162BB(31.4 mg、0.15 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(23.4 mg、0.23 mmol)およびメタンスルホンクロリド(21.1 mg、0.18 mmol)を加えた。3時間後、混合物を、EA:飽和した $\text{NaHCO}_3$ 間で分割し、水層を、EtOAcで抽出した。組み合わせた有機質層を、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(1%のMeOH/DCMから16%のMeOH/DCM)によって、16 mg(37%)の化合物162CCを得た。

【1266】

0.8 mLのDCM中の化合物162CC(14 mg、0.0495 mmol)の溶液に、0.2 mLのTFAを加えた。40分後に、溶媒を、減圧下で蒸発させ、油として化合物162Aを得て、これをすぐに使用した。

【1267】

## 【化 6 3 2】



## 【1 2 6 8】

0℃での0.8 mLのTHF中の化合物104E (26.4 mmol、0.25 mol)の溶液に、クロロギ酸イソブチル (5.2 mg、0.038 mmol)を加え、その後、N-メチルモルホリン (7.5 mg、0.074 mmol)を加えた。45分後、0.8 mLのTHF中の化合物162A (14 mg、0.047 mmol)の溶液を加えた。混合物を、室温に温めた。1時間後、混合物を、ブラインでクエンチし、EtOAc (2x)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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、化合物162Bを得て、これをさらなる精製なしで続けて使用した。MS (ESI) : m/z 1120.6 (M+H)<sup>+</sup>。HPLC t<sub>R</sub> 3.48分 (50%のAcCN/H<sub>2</sub>O - 95%のAcCN/H<sub>2</sub>O, 3.0分、1.0 mL/分 Kinetix C18、4.8×50 mm)。

## 【1 2 6 9】

DCM (2.4 mL)中の化合物162Bに、デスーマーチンペリオジナン (52 mg、0.12 mmol)を加えた。反応物を一晩攪拌したが、完了までにはいかなかった。混合物を、EtOAc : DCMの1 : 1の混合物で希釈し、飽和したNaHCO<sub>3</sub>およびブラインで連続して洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、固形物を得た。化合物を、DCM (2.4 mL)中に溶解し、デスーマーチンペリオジナン (78 mg、0.18 mmol)を加えた。およそ0.1 mLのt-ブタノールを加え、反応物を一晩攪拌した。反応の完了が示された後、反応物を、同じワークアップにさらして、固形物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (100%のDCMから16%のMeOH/DCM)によって、白色固形物として化合物162C (14.7 mg、49%)を得た。MS (ESI) : m/z 1118.3 (M-Boc+H)<sup>+</sup>。HPLC t<sub>R</sub> 3.6

0分（50%のAcCN/H<sub>2</sub>O - 95%のAcCN/H<sub>2</sub>O、3.0分、1.0mL/分 Kinetix C18、4.8×50mm）。

【1270】

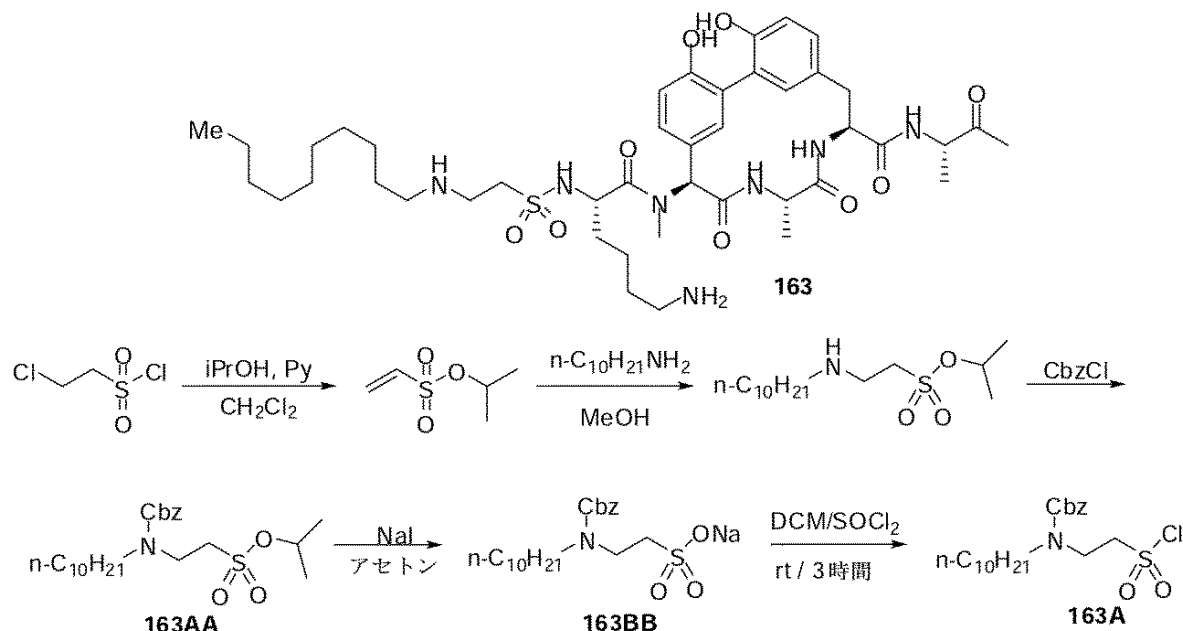
DCM（1.2mL）中の化合物162Cの溶液に、TFA（0.3mL）を加えた。2時間後、溶媒を蒸発させ、結果として生じる残留物を、分取HPLC（0.05%のTFAを含有しているCH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O）によって精製し、白色固形物として2.7mg（23%）の化合物162を得た。MS（ESI）：m/z 918.4（M+H）<sup>+</sup>；HPLC t<sub>R</sub> 4.15分（10%のAcCN/H<sub>2</sub>O - 95%のAcCN/H<sub>2</sub>O、6.0分、1.0mL/分 Kinetix C18、4.8×50mm）。

【1271】

実施例63：化合物163の合成

【1272】

【化633】



【1273】

DCM（200mL）中の2-クロロエタンスルホニルクロリド（25.0g、153mmol）およびピリジン（24.3g、307mmol）の溶液に、0℃で*i*-PrOH（27.6g、460mmol）を加えた。混合物を、室温に温め、同じ温度でもう3時間攪拌した。反応物を、1NのHCl（200mL）および飽和したNaHCO<sub>3</sub>（100mL）で連続して洗浄した。水層を、DCM（200mL×2）によってさらに抽出した。組み合わせたDCM層を濃縮し、残留物を、シリカゲルカラム（PE/EA=5/1）によって精製し、無色油としてイソプロピルエタンスルホネート（19.5g、84.7%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 0.81（d、J=4.2Hz、6H）、4.74-4.83（m、1H）、6.05（1H、d、J=10.0Hz）、6.38（1H、d、J=12.4Hz）、6.54（1H、dd、J=12.4Hz、J=10.0Hz）。

【1274】

0℃でのMeOH（200mL）中のn-C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NH<sub>2</sub>（19.0g、121mmol）の溶液に、イソプロピルエタンスルホネート（18.2g、121mmol）を滴下で加えた。混合物を、室温にゆっくり温め、室温で2日間攪拌した。その後、反応混合物を濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（PE/EA=20/1から3/1）によって精製し、無色油としてイソプロピル2-（デシルアミノ）エタンスルホネート（20.2g、54.4%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 0.81（3H、t、J=6.8Hz）、1.36-1.40（m、2H）、2.54（

2 H、t、J = 7.2 Hz)、3.03 (2 H、t、J = 7.2 Hz)、3.20 (2 H、t、J = 4.5 Hz)、4.87–4.95 (m、1 H)。

【1275】

0℃でのDCM (200 mL) 中のイソプロピル 2-(デシルアミノ)エタンスルホネート (20.0 g、65 mmol) および Et<sub>3</sub>N (13.2 g、130 mmol) の溶液に、CbzCl (12.2 g、71.6 mmol) を滴下で加えた。混合物を、室温にゆっくり温め、室温で2日間攪拌した。反応物を、1 NのHCl (200 mL) および飽和したNaHCO<sub>3</sub> (100 mL) で連続して洗浄した。水層を、DCM (200 mL \* 2) によってさらに抽出した。組み合わせたDCM層を濃縮し、残留物を、シリカゲルカラム (PE/EA = 10/1) によって精製し、無色油として化合物163AA (28.0 g、96.6%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 0.81 (3 H、t、J = 6.8 Hz)、1.17–1.20 (m、16 H)、1.14–1.15 (m、2 H)、3.15–3.33 (m、4 H)、3.59–3.62 (m、2 H)、4.85–4.89 (m、1 H)、5.06 (s、2 H)、7.21–7.30 (m、5 H)。

【1276】

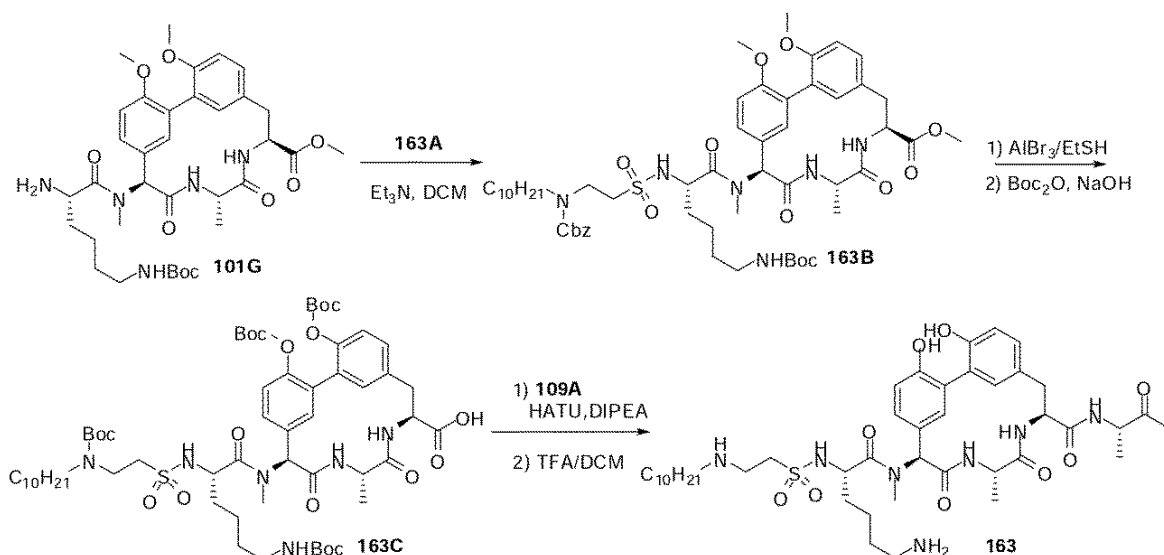
アセトン (300 mL) 中の化合物163AA (28.0 g、63.4 mmol) の溶液に、1回でNaI (11.4 g、76.1 mmol) を加えた。反応混合物を、一晩還流するまで加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、結果として生じる固形物を、濾過し、真空内で乾燥し、白色固形物として化合物163BB (26.1 g、97.8%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO) δ 0.82 (3 H、t、J = 6.8 Hz)、1.20 (br、14 H)、1.39–1.43 (m、2 H)、2.58–2.64 (m、2 H)、3.14–3.18 (m、2 H)、5.03 (s、2 H)、7.27–7.35 (m、5 H)。

【1277】

0℃でのDCM (100 mL) およびDMF (0.1 mL) 中の化合物163BB (7.0 g、25.0 mmol) の混合物に、SOCl<sub>2</sub> (29.7 g、250 mmol) を加えた。混合物を、室温にゆっくり温め、室温で3時間攪拌した。反応混合物を、真空内で濃縮し、化合物163Aを得て、これを、さらなる精製なしで直接使用した。

【1278】

【化634】



【1279】

DCM (5 mL) 中の化合物101G (300 mg、0.44 mmol) およびTEA (177.3 mg、1.75 mmol) の溶液に、DCM (5 mL) 中の化合物163A (366 mg、1.75 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を一晩室温で攪拌した。

反応混合物を濃縮し、残留物を1 NのHCl (10 mL) で洗浄し、水層をEA (20 mL \* 2) でさらに抽出した。組み合わせたEA層を濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20/1) によって精製し、無色油として化合物163B (147 mg, 31.5%) を得た。

【1280】

化合物163Bを化合物111Aの代わりに使用することを除いて、化合物163を、化合物111に類似した方法 (実施例11) で合成し、白色固形物として化合物163 (22 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 0.85–0.90 (m, 3H)、1.29–1.41 (m, 19H)、1.59–1.92 (m, 10H)、2.14–2.18 (m, 3H)、2.68 (s, 1H)、2.84 (s, 2H)、2.92–3.15 (m, 6H)、3.14–3.39 (m, 3H)、4.26–4.46 (m, 3H) 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、6.88–6.99 (m, 3H)、7.10–7.12 (m, 2H)。LCMS (5–95 AB, ESI): RT = 0.770, M+H<sup>+</sup> = 859.1。

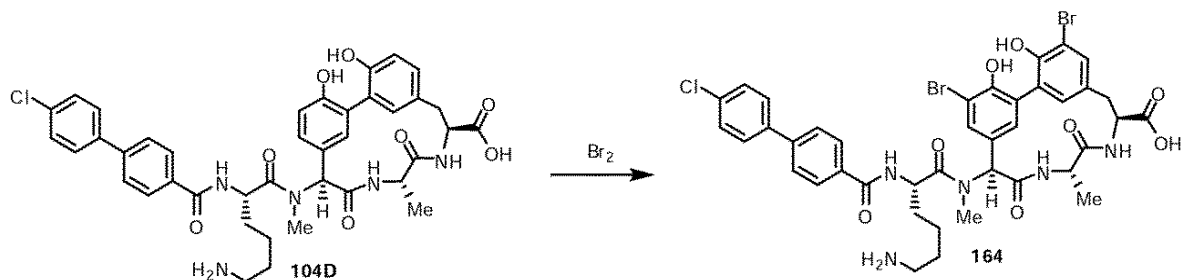
10

【1281】

実施例64：化合物164の合成

【1282】

【化635】



20

【1283】

臭素 (14.3 mg, 0.09 mmol) を、ジクロロメタン (3 mL) 中の化合物104D (65 mg, 0.07 mmol) の溶液に加え、反応物を16時間室温で攪拌した。その後、溶液を濃縮し、残留物を、逆相HPLCによって精製し、白色固形物として化合物164 (11.6 mg) を得た。LCMS (3%のAcCN/H<sub>2</sub>O, 0.3分; 3%のAcCN – 0.05%のTFAを有する95%のAcCN/H<sub>2</sub>O, 6.5分、0.4 mL/分、Agilent SB C18, 2.1 × 30 mm, ESI): RT = 5.03分, m+H = 912.1。

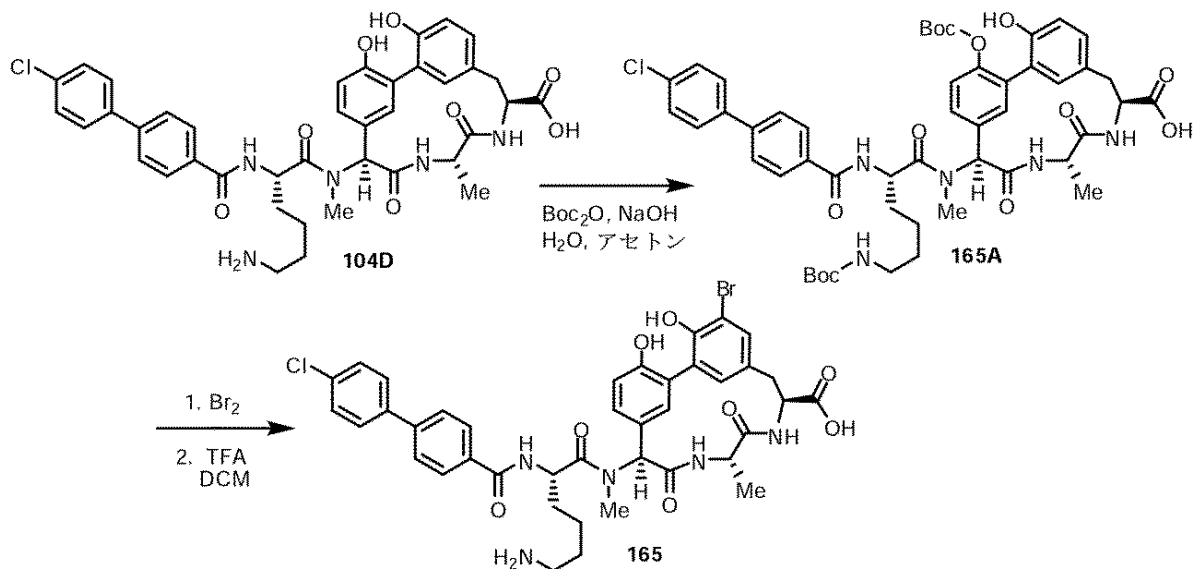
30

【1284】

実施例65：化合物165の合成

【1285】

## 【化 6 3 6】



10

## 【1 2 8 6】

5 mL の水酸化ナトリウムの 1 N 溶液および 5 mL のアセトン (5 mL、6.8 mmol、4000 mg) 中の化合物 104D (380 mg、0.50 mmol) およびジ-tert-ブチルジカルボナート (439 mg、2.01 mmol) の混合物を、5 時間室温で攪拌した。その後、混合物を、氷上に注ぎ、1 N の HCl を加えることによって pH ~ 6 にした。結果として生じる白色固形物を、濾過によって収集し、水で洗浄した。固形物を、フラッシュクロマトグラフィー (100% の DCM から 20% の MeOH/DCM、24 g のカラム) によって精製し、白色固形物として 120 mg の化合物 165A を得た。LCMS (3% の AcCN/ $\text{H}_2\text{O}$ 、0.3 分; 3% の AcCN - 0.05% の TFA を有する 95% の AcCN/ $\text{H}_2\text{O}$ 、6.5 分、0.4 mL/分、Agilent SB C18、2.1 x 30 mm、ESI、ESI) : RT = 3.0 分、M+H = 957.7。

20

## 【1 2 8 7】

ジクロロメタン (1 mL) 中に溶解した臭素 (12.5 mg、0.08 mmol) を、0 °C でジクロロメタン (3 mL) 中の化合物 165A (75 mg、0.08 mmol) の溶液にゆっくり加えた。反応物を、室温まで温め、6 時間攪拌した。水を加え、相を分離し、水相を、2 x 20 mL のジクロロメタンで抽出した。組み合わせた有機相を、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (10% から 25% の MeOH/DCM、24 g のカラム) によって精製し、65 mg の白色固形物を得た。

30

## 【1 2 8 8】

トリフルオロ酢酸 (0.24 mL、3.14 mmol) を、ジクロロメタン (3 mL) 中の固形物の溶液に加え、混合物を 30 分間室温で攪拌した。その後、反応物を濃縮し、残留物を、逆相 HPLC によって精製し、白色固形物として化合物 165 (3.6 mg) を得た。LCMS (3% の AcCN/ $\text{H}_2\text{O}$ 、0.3 分; 3% の AcCN - 0.05% の TFA を有する 95% の AcCN/ $\text{H}_2\text{O}$ 、6.5 分、0.4 mL/分、Agilent SB C18、2.1 x 30 mm、ESI) : RT = 4.62 分、m+H = 834.2

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.68 (d、J = 7.9 Hz、1H)、8.53 (d、J = 9.1 Hz、1H)、8.09 - 7.94 (m、2H)、7.85 - 7.72 (m、4H)、7.56 (dd、J = 8.5、3.9 Hz、2H)、7.09 (d、J = 2.4 Hz、1H)、6.90 (d、J = 15.3 Hz、2H)、6.83 - 6.70 (m、1H)、6.52 (d、J = 8.3 Hz、1H)、6.25 (s、1H)、4.91 - 4.73 (m、2H)、4.54 - 4.36 (m、2H)、2.98 - 2.86 (m、2H)、2.84 -

50

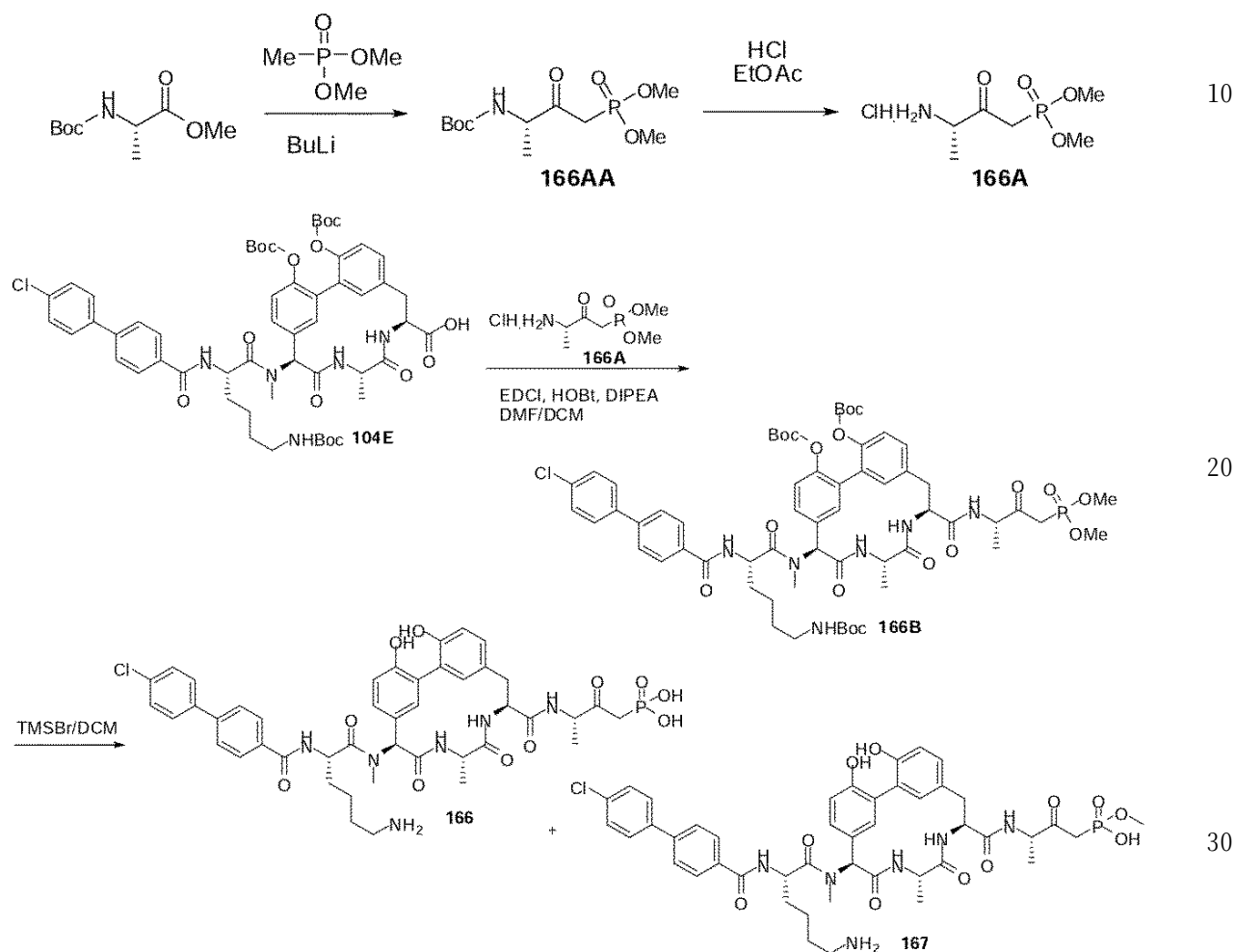
2.73 (m, 3H)、2.73 – 2.63 (m, 1H)、1.79 (s, 2H)、  
1.66 – 1.36 (m, 4H)、1.17 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H)、  
1.12 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H)。

【1289】

実施例66：化合物166および167の合成

【1290】

【化637】



【1291】

−78℃での乾燥したTHF (375 mL) 中の  $\text{MePO(OMe)}_2$  (45.8 g、  
369 mmol) の混合物に、 $n$ -ヘキサン (2.5 M; 148 mL、369 mmol)  
中の  $n$ -BuLi を、滴下で加えた。混合物を、30分間−78℃で攪拌した後、乾燥し  
たTHF (125 mL) 中の (S)-メチル2-(tert-ブトキシカルボニル)ア  
ミノ)プロパノート (25 g、123 mmol) の溶液を、滴下で加えた。結果として  
生じる混合物を、2時間−78℃で、その後、1時間−30℃で攪拌した。反応物を、  
−30℃で20%のクエン酸を加えることによりクエンチした。結果として生じる混合物を  
、EA (200 mL \* 3) で抽出し、組み合わせた EtOAc 層を、飽和した  $\text{NaHCO}_3$   
(500 mL)、ブライン (500 mL) で連続して洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥し、  
減圧下で濃縮した。結果として生じる残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(PE/EA = 1/1) によって精製し、淡黄色油として化合物 166AA (34 g、93  
・6%) を得た。

【1292】

EtOAc (2 mL) 中の化合物 166AA (100 mg、0.34 mmol) の溶液  
に、0℃で4NのHCl/EtOAc (2 mL) を加えた。混合物を1時間15℃で攪拌  
した。反応が完了した後、混合物を、濃縮し、白色固形物 (75 mg、95.6%) とし

10

20

30

40

50



て化合物 166A を得た。

【1293】

化合物 166B を、化合物 104E および化合物 166A から一般法 10 に従って調製して、80mg の白色固形物を得た。

【1294】

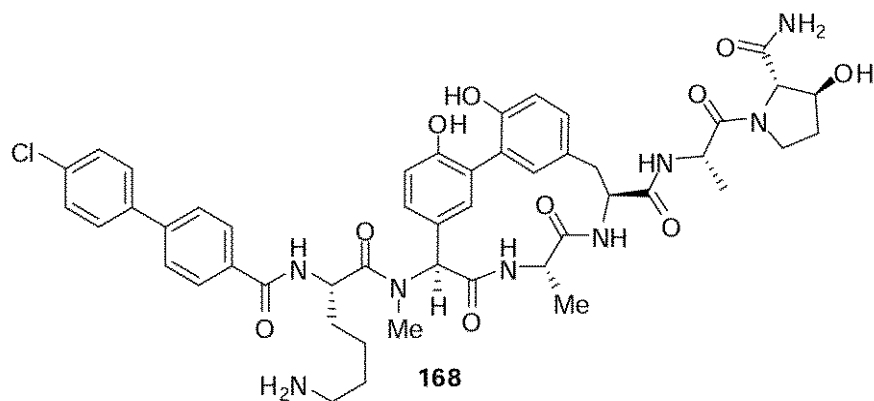
DCM (2mL) 中の化合物 166B (60mg、0.048mmol) の溶液に、15℃で TMSBr (29.4mg、0.192mmol) を加えた。結果として生じる混合物を、3時間 15℃で攪拌した。混合物を、MeOH (0.1mL) でクエンチし、結果として生じる溶液を、もう 1 時間 15℃で攪拌した。揮発性物質を、減圧下で除去し、残留物を、分取 HPLC 分離 (0.1% の NH<sub>4</sub>OH) によって精製し、白色固形物として化合物 166 (6.2mg、14.3%) および化合物 167 (10.0mg、23.1%) を得た。化合物 166 に対するデータ：<sup>1</sup>H NMR (400MHz、MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7.56–7.46 (d、J=8.4Hz、2H)、7.45–7.41 (d、J=8.0Hz、2H)、7.40–7.30 (d、J=8.0Hz、2H)、7.30–7.20 (m、3H)、7.02–7.00 (d、J=6.4Hz、1H)、6.98–6.90 (m、2H)、6.90–6.85 (m、2H)、7.82–6.78 (d、J=6.4Hz、1H)、4.70–4.50 (m、4H)、3.28–3.10 (m、3H)、2.98 (s、3H)、2.97–2.86 (m、3H)、2.16–2.06 (m、1H)、2.05–1.96 (m、1H)、1.82–1.72 (m、3H)、1.71–1.58 (m、1H)、1.50–1.45 (m、3H)、1.45–1.30 (m、3H)。LCMS (5–95 AB、ESI)：RT=1.384、M–H=903.3。化合物 167 に対するデータ：<sup>1</sup>H NMR (400MHz、MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7.50–7.46 (d、J=8.4Hz、2H)、7.45–7.39 (d、J=8.0Hz、2H)、7.35–7.30 (d、J=8.0Hz、2H)、7.28–7.18 (m、3H)、7.15–7.10 (d、J=6.4Hz、1H)、7.09–7.00 (m、1H)、6.95–6.82 (m、1H)、6.81–6.75 (m、2H)、6.30 (s、1H)、5.00–4.95 (m、1H)、4.85–4.75 (m、1H)、4.65–4.56 (m、2H)、3.66–3.58 (m、3H)、3.50–3.40 (m、2H)、3.25–3.15 (m、1H)、3.03 (s、3H)、2.98–2.88 (m、3H)、2.20–2.06 (m、1H)、2.04–1.96 (m、1H)、1.82–1.75 (m、3H)、1.70–1.55 (m、1H)、1.50–1.45 (m、3H)、1.44–1.30 (m、3H)。LCMS (5–95 AB、ESI)：RT=1.553、M–H=917.3。

【1295】

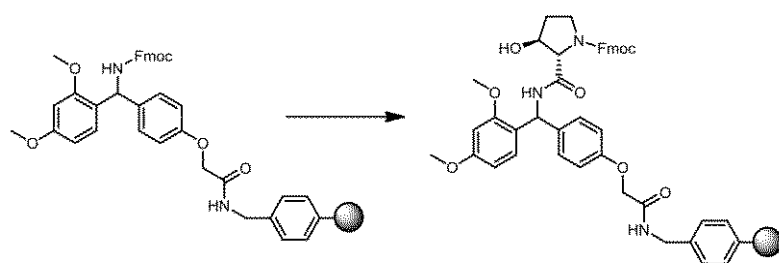
実施例 67：化合物 168 の合成

【1296】

## 【化 6 3 8】



10



20

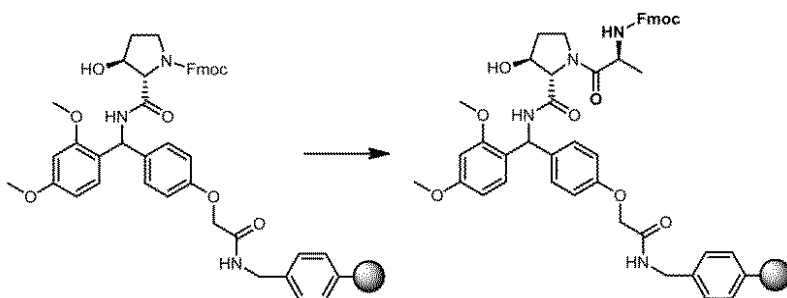
## 【1 2 9 7】

三方バルブを備えた、フリット底のフラスコに、rinkアミド樹脂（1.0 g、0.66 mmol）を充填した。ピペリジン（DMF中の20%の溶液）（3 mL、6.07 mmol、2580 mg）を加えた。混合物を、45分間フリットガラスに通して窒素を泡立たせることにより攪拌した。真空を適用して、溶媒を除去した。その後、3 mLのDMFを加え、窒素を5分間泡立たせた。溶媒を濾過によって除去し、そのプロセスを繰り返した。その後、3 mLのDCMを加え、窒素5分間泡立たせた。溶媒を濾過によって除去し、そのプロセスを繰り返した。3 mLのDMFを樹脂に加え、窒素を泡立たせた。その後、3 mLのDMFおよび1 mLのDCM中のFmoc-Hyp-OH（Fmoc-ペプチドI）（710 mg、2.0 mmol）およびHATU（750 mg、2.0 mmol）の溶液を加えた。その後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.35 mL、2.0 mmol）をゆっくり加え、窒素を4時間溶液に通して泡立たせた。その後、溶媒を真空によって除去した。その後、3 mLのDMFを加え、窒素を5分間泡立たせた。溶媒を濾過によって除去し、そのプロセスを繰り返した。その後、3 mLのDCMを加え、窒素を5分間泡立たせた。濾過によって溶媒を除去し、そのプロセスを繰り返した。乾燥したビーズを、次の工程に使用した。収率は、100%であると仮定された。

30

## 【1 2 9 8】

## 【化 6 3 9】



40

## 【1 2 9 9】

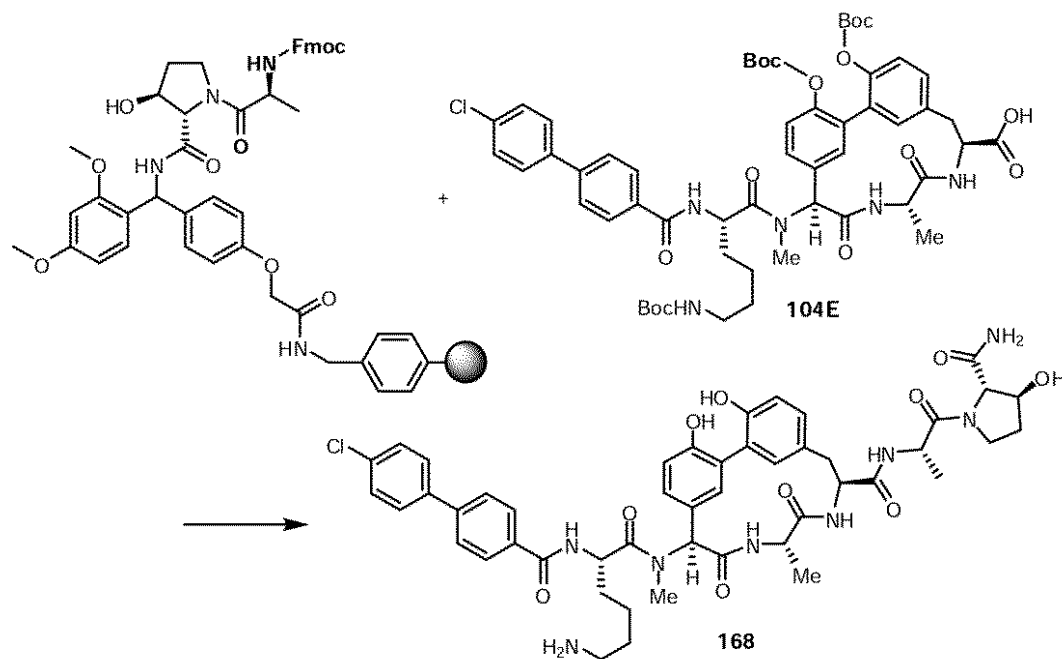
三方バルブを備えた、フリット底のフラスコに、樹脂担持型の（resin supported）9H-フルオレン-9-イルメチル（2S, 4R）-2-[[（2, 4-ジメトキシフェニル）- [4- [2-オキソ-2-（p-トリメチルアミノ）エトキシ] フ

50

エニル] メチル] カルバモイル] -4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸塩 (1.0 g、0.66 mmol)。ピペリジン (DMF中に20%の溶液) (3 mL、6.07 mmol、2580 mg) を加えた。混合物を、45分間フリットガラスに通して窒素を泡立たせることにより攪拌した。真空を適用して、溶媒を除去した。その後、3 mLのDMFを加え、窒素を5分間泡立たせた。溶媒を濾過によって除去し、そのプロセスを繰り返した。その後、3 mLのDCMを加え、窒素を5分間泡立たせた。溶媒を濾過によって除去し、そのプロセスを繰り返した。3 mLのDMFを樹脂に加え、窒素を泡立たせた。その後、3 mLのDMFおよび1 mLのDCM中のFmoc-Ala-OH (Fmoc-ペプチドII) (620 mg、2.0 mmol) およびHATU (750 mg、2.0 mmol) の溶液を加えた。その後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.35 mL、2.0 mmol) をゆっくり加え、窒素を、4時間溶液に通して泡立たせた。その後、溶媒を真空によって除去した。その後、3 mLのDMFを加え、窒素を5分間泡立たせた。溶媒を濾過によって除去し、そのプロセスを繰り返した。その後、3 mLのDCMを加え、窒素を5分間泡立たせた。溶媒を濾過によって除去し、そのプロセスを繰り返した。乾燥したビーズを、次の工程に使用した。収率は、100%であると仮定された。

【1300】

【化640】



【1301】

三方バルブを備えた、フリット底のフラスコに、樹脂担持型の9H-フルオレン-9-イルメチルN-[(1S)-2-[(2S,3S)-2-[[ (2,4-ジメトキシフェニル)-[4-[2-オキソ-2-(p-トリメチルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル]カルバモイル]-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル]-1-メチル-2-オキソ-エチル]カルバミン酸塩 (500 mg、0.33 mmol)。ピペリジン (DMF中に20%の溶液) (3 mL、6.07 mmol、2580 mg) を加えた。混合物を、45分間フリットガラスに通して窒素を泡立たせることにより攪拌した。真空を適用して、溶媒を除去した。その後、3 mLのDMFを加え、窒素を5分間泡立たせた。溶媒を濾過によって除去し、そのプロセスを繰り返した。その後、3 mLのDCMを加え、窒素を5分間泡立たせた。溶媒を濾過によって除去し、そのプロセスを繰り返した。3 mLのDMFを樹脂に加え、窒素を泡立たせた。その後、3 mLのDMFおよび1 mLのDCM中の化合物104E (700 mg、0.66 mmol) およびHATU (250 mg、0.66 mmol) の溶液を加えた。その後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.09 mL、2.0 mmol) をゆっくり加え、窒素を、4時間溶液に通して泡立たせた。その

後、溶媒を真空によって除去した。その後、3 mLのDMFを加え、窒素を5分間泡立たせた。溶媒を濾過によって除去し、そのプロセスを繰り返した。その後、3 mLのDCMを加え、窒素を5分間泡立たせた。溶媒を濾過によって除去し、そのプロセスを繰り返した。その後、3 mLのDCMを加え、続いて、トリフルオロ酢酸(5.0 mL、66.1 mmol)を加え、窒素を1時間泡立たせた。その後、ビーズを、濾過し、DCM中のMeOHの5%の溶液10 mLで3回洗浄した。濾液を濃縮し、残留物を、逆相HPLCによって精製し、白色固形物として15.4 mgの化合物168を得た。LCMS(3%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.3分; 3%のAcCN - 0.05%のTFAを有する95%のAcCN/H<sub>2</sub>O、6.5分、0.4 mL/分、Agilent SB C18、2.1 × 30 mm、ESI): RT=5.27分、M+H=939.4 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO) δ 8.99 (d、J = 7.9 Hz、1H)、8.75 - 8.63 (m、1H)、8.10 - 7.93 (m、3H)、7.87 - 7.72 (m、3H)、7.60 - 7.50 (m、2H)、7.26 (s、1H)、6.96 (s、1H)、6.78 (d、J = 35.2 Hz、2H)、6.43 (dd、J = 8.7、7.0 Hz、2H)、6.31 - 6.19 (m、1H)、5.23 (s、1H)、4.85 (s、2H)、4.58 (d、J = 28.7 Hz、2H)、4.12 (s、2H)、3.67 (s、2H)、2.82 - 2.70 (m、3H)、2.01 (s、1H)、1.79 (d、J = 17.3 Hz、3H)、1.65 - 1.28 (m、5H)、1.27 - 1.15 (m、4H)。

10

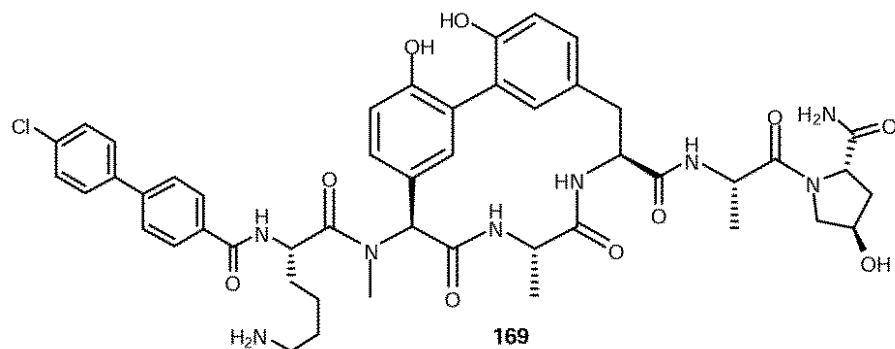
【1302】

20

実施例68: 化合物169の合成

【1303】

【化641】



30

【1304】

化合物169を、化合物168(実施例67)に類似した方法で合成した。LCMS(3%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.3分; 3%のAcCN - 0.05%のTFAを有する95%のAcCN/H<sub>2</sub>O、6.5分、0.4 mL/分、Agilent SB C18、2.1 × 30 mm、ESI): RT=4.19分、M+H=939.4。

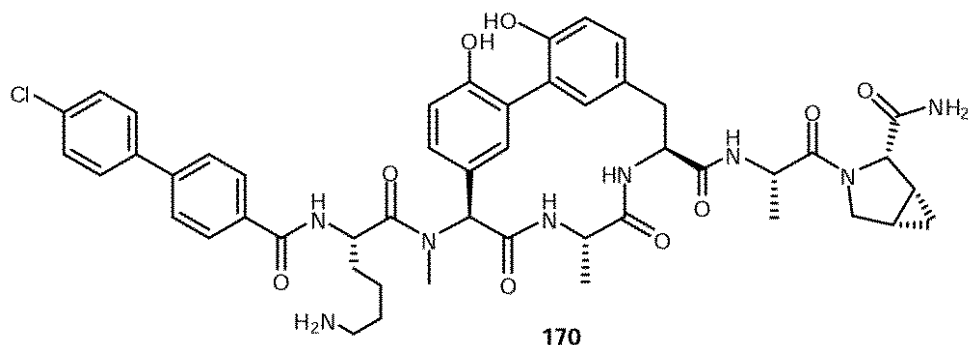
【1305】

実施例69: 化合物170の合成

40

【1306】

【化 6 4 2】



10

【1 3 0 7】

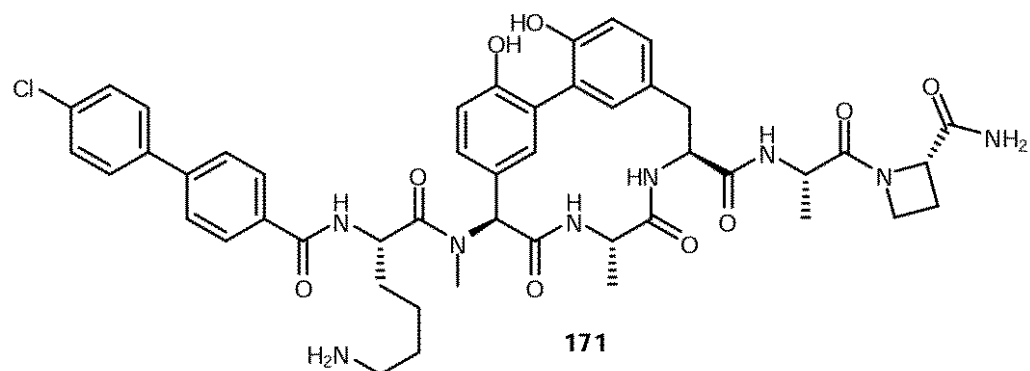
化合物 170 を、化合物 168（実施例 67）に類似した方法で合成した。LCMS（3%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.3分；3%のAcCN－0.05%のTFAを有する95%のAcCN/H<sub>2</sub>O、6.5分、0.4mL/分、Agilent SB C18、2.1×30mm、ESI）：RT=4.31分、M+H=935.5。

【1 3 0 8】

実施例 70：化合物 171 の合成

【1 3 0 9】

【化 6 4 3】



20

30

【1 3 1 0】

化合物 171 を、化合物 168（実施例 67）に類似した方法で合成した。MS（ESI）M+H=909.36。<sup>1</sup>H NMR（400MHz、DMSO）δ 9.77（s、3H）、8.30（s、4H）、7.75（s、4H）、6.43（s、3H）、3.98（t、J=8.0Hz、3H）、3.87（td、J=7.9と5.6Hz、3H）、3.82－3.68（m、6H）、3.53－3.43（m、3H）、3.27－3.18（m、6H）、2.23－2.00（m、10H）、1.92（s、4H）、1.02－0.88（m、3H）。

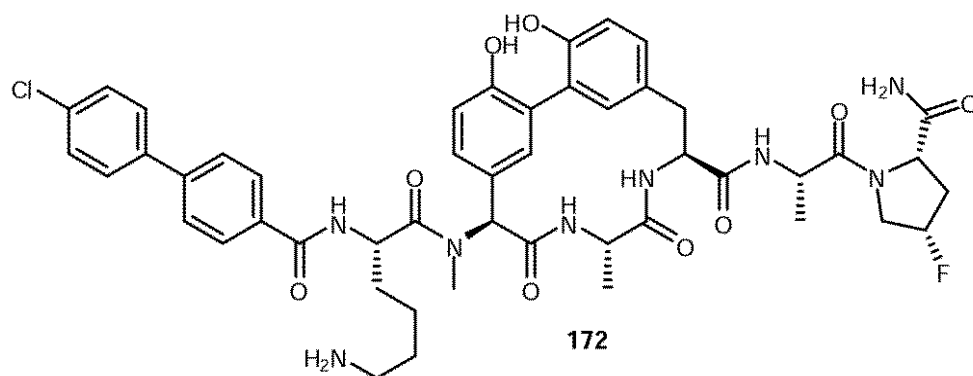
【1 3 1 1】

実施例 71：化合物 172 の合成

【1 3 1 2】

40

【化 6 4 4】



10

【1 3 1 3】

化合物 172 を、化合物 168（実施例 67）に類似した方法で合成した。LCMS（3%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.3分；3%のAcCN－0.05%のTFAを有する95%のAcCN/H<sub>2</sub>O、6.5分、0.4mL/分、Agilent SB C18、2.1×30mm、ESI）：RT=5.37分、M+H=941.37。<sup>1</sup>H NMR（400MHz、DMSO）δ 9.75（s、2H）、8.31（s、2H）、8.01（s、2H）、7.77（s、3H）、6.50（s、3H）、4.62（d、J=13.0Hz、2H）、3.98（t、J=8.0Hz、2H）、3.86（td、J=7.9、5.5Hz、2H）、3.77（dt、J=8.1、7.1Hz、2H）、3.69（dd、J=8.1、7.1Hz、2H）、3.26－3.17（m、2H）、3.08（d、J=6.5Hz、4H）、2.84（t、J=12.3Hz、4H）、2.22－1.98（m、6H）、1.73（d、J=13.0Hz、4H）、1.55（d、J=10.8Hz、2H）、1.35（q、J=7.1Hz、4H）、1.15－0.99（m、4H）、0.94（d、J=6.7Hz、3H）。

20

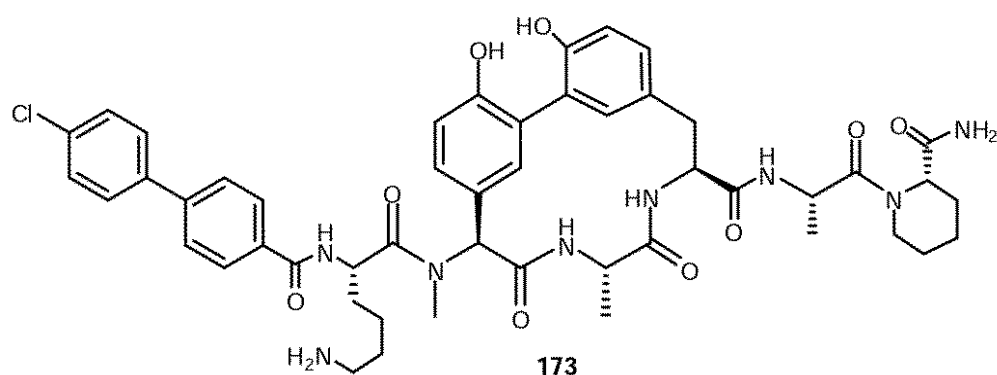
【1 3 1 4】

実施例 72：化合物 173 の合成

【1 3 1 5】

30

【化 6 4 5】



40

【1 3 1 6】

化合物 173 を、化合物 168（実施例 67）に類似した方法で合成した。LCMS（3%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.3分；3%のAcCN－0.05%のTFAを有する95%のAcCN/H<sub>2</sub>O、6.5分、0.4mL/分、Agilent SB C18、2.1×30mm、ESI）：RT=4.41分、M+H=937.4。

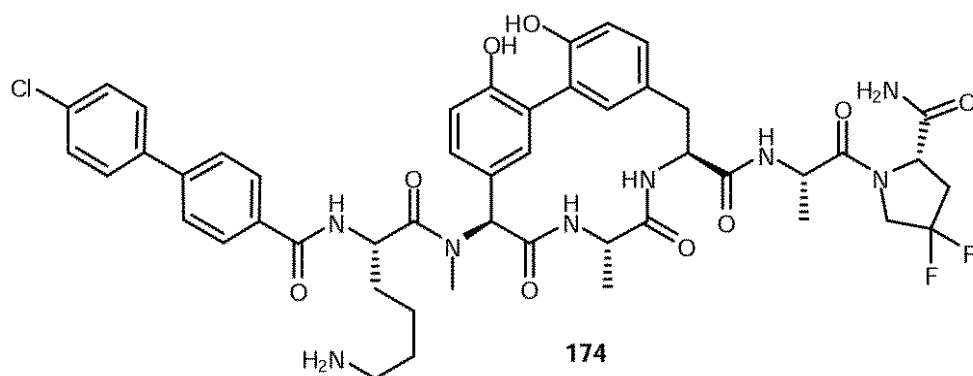
【1 3 1 7】

実施例 73：化合物 174 の合成

【1 3 1 8】

50

【化 6 4 6】



10

【1 3 1 9】

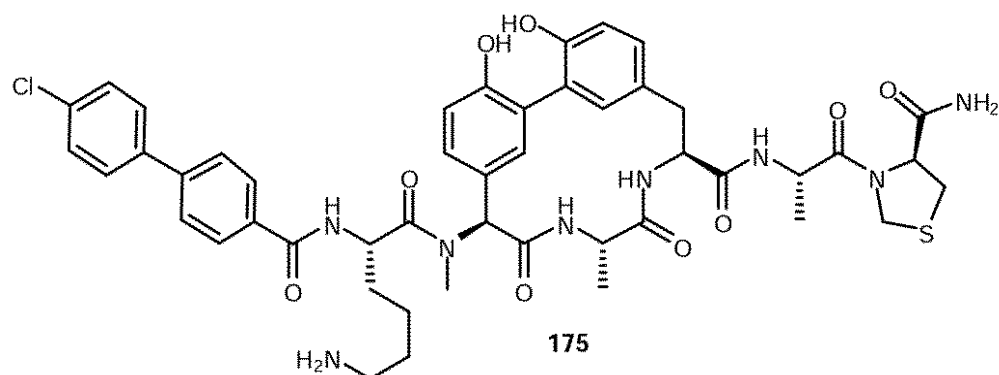
化合物 174 を、化合物 168（実施例 67）に類似した方法で合成した。LCMS（3%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.3分；3%のAcCN－0.05%のTFAを有する95%のAcCN/H<sub>2</sub>O、6.5分、0.4mL/分、Agilent SB C18、2.1×30mm、ESI）：RT=4.39分、M+H=959.4。

【1 3 2 0】

実施例 74：化合物 175 の合成

【1 3 2 1】

【化 6 4 7】



20

30

【1 3 2 2】

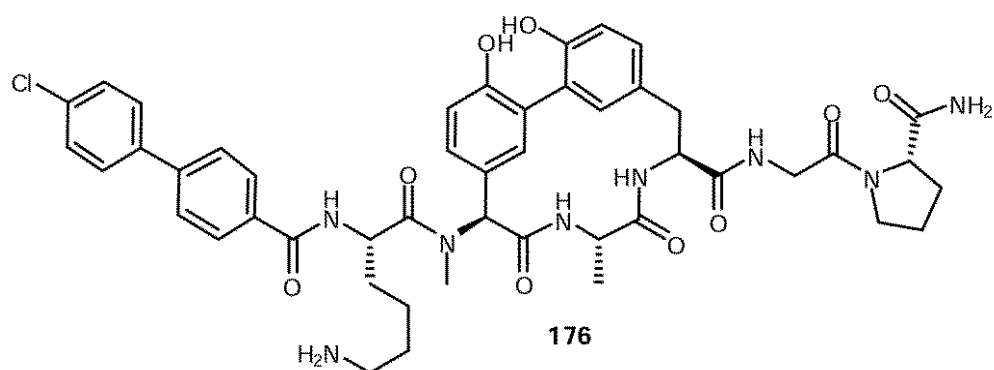
化合物 175 を、化合物 168（実施例 67）に類似した方法で合成した。LCMS（3%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.3分；3%のAcCN－0.05%のTFAを有する95%のAcCN/H<sub>2</sub>O、6.5分、0.4mL/分、Agilent SB C18、2.1×30mm、ESI）：RT=4.31分、M+H=941.4。

【1 3 2 3】

実施例 75：化合物 176 の合成

【1 3 2 4】

【化 6 4 8】



40

50

## 【1325】

化合物176を、化合物168（実施例67）に類似した方法で合成した。LCMS（3%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.3分；3%のAcCN－0.05%のTFAを有する95%のAcCN/H<sub>2</sub>O、6.5分、0.4mL/分、Agilent SB C18、2.1×30mm、ESI）：RT=3.95分、M+H=909.37。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、DMSO）δ 9.13（d、J = 7.8 Hz、1H）、8.66（d、J = 7.9 Hz、1H）、8.11－7.96（m、2H）、7.87－7.70（m、4H）、7.64－7.49（m、2H）、7.27（s、1H）、6.93（s、1H）、6.83（d、J = 2.8 Hz、1H）、6.73（t、J = 8.3 Hz、2H）、6.56－6.36（m、2H）、6.31－6.19（m、1H）、4.86（s、2H）、4.61（s、1H）、4.22（d、J = 8.5 Hz、1H）、3.93（d、J = 20.4 Hz、3H）、3.44（s、3H）、2.77（s、3H）、2.67（d、J = 1.8 Hz、1H）、2.33（t、J = 1.9 Hz、1H）、2.09－1.90（m、1H）、1.89－1.73（m、4H）、1.64－1.33（m、4H）、1.28－1.11（m、3H）。

10

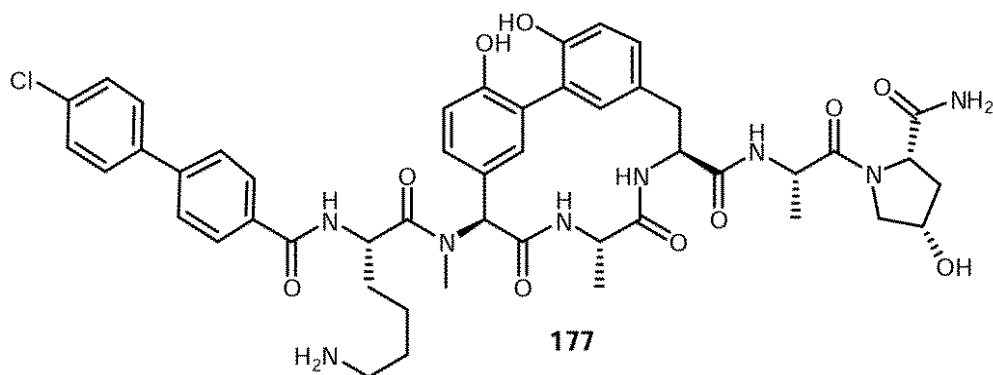
## 【1326】

実施例76：化合物177の合成

## 【1327】

## 【化649】

20



30

## 【1328】

化合物177を、化合物168（実施例67）に類似した方法で合成した。LCMS（3%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.3分；3%のAcCN－0.05%のTFAを有する95%のAcCN/H<sub>2</sub>O、6.5分、0.4mL/分、Agilent SB C18、2.1×30mm、ESI）：RT=4.17分、M+H=939.4。

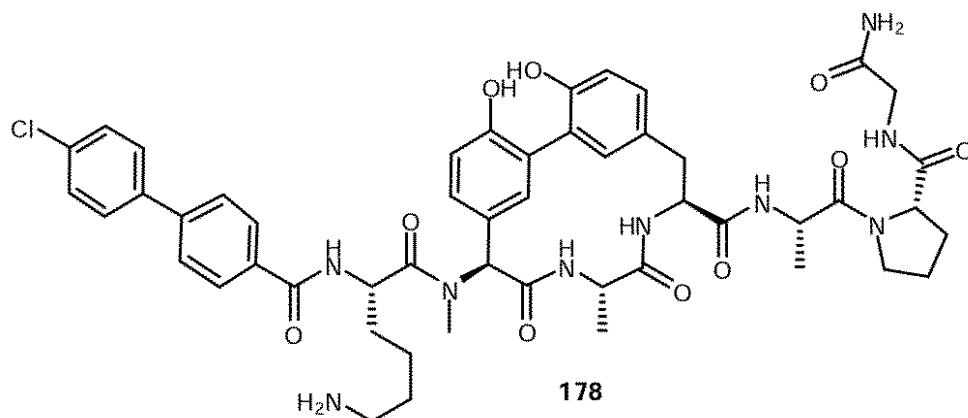
## 【1329】

実施例77：化合物178の合成

## 【1330】



【化 6 5 0】



10

【1 3 3 1】

化合物 178 を、化合物 168（実施例 67）に類似した方法で合成した。LCMS（3%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.3分；3%のAcCN－0.05%のTFAを有する95%のAcCN/H<sub>2</sub>O、6.5分、0.4mL/分、Agilent SB C18、2.1×30mm、ESI）：RT=3.91分、M+H=980.1。<sup>1</sup>H NMR（400MHz、DMSO）δ 8.95（d、J=8.0Hz、1H）、8.67（d、J=7.8Hz、1H）、8.41（d、J=9.7Hz、1H）、8.18－7.94（m、3H）、7.86－7.72（m、3H）、7.60－7.47（m、2H）、7.07（d、J=6.5Hz、2H）、6.96（s、1H）、6.83（s、1H）、6.73（s、1H）、6.54－6.35（m、2H）、4.85（t、J=7.4Hz、2H）、4.72－4.43（m、2H）、4.28（dd、J=8.5、4.6Hz、1H）、2.76（d、J=5.9Hz、3H）、2.07（s、1H）、1.90（s、3H）、1.56（s、4H）、1.25－1.14（m、3H）。

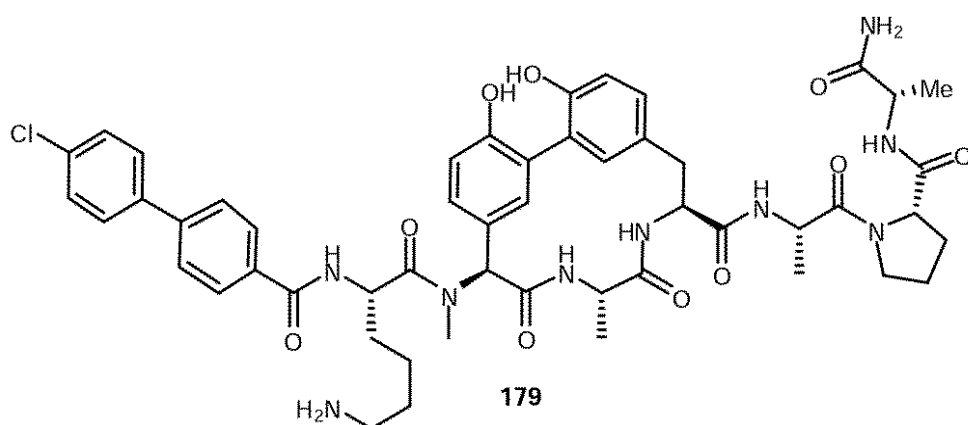
20

【1 3 3 2】

実施例 78：化合物 179 の合成

【1 3 3 3】

【化 6 5 1】



40

【1 3 3 4】

化合物 179 を、化合物 168（実施例 67）に類似した方法で合成した。LCMS（3%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.3分；3%のAcCN－0.05%のTFAを有する95%のAcCN/H<sub>2</sub>O、6.5分、0.4mL/分、Agilent SB C18、2.1×30mm、ESI）：RT=3.9分、M+H=994.42。

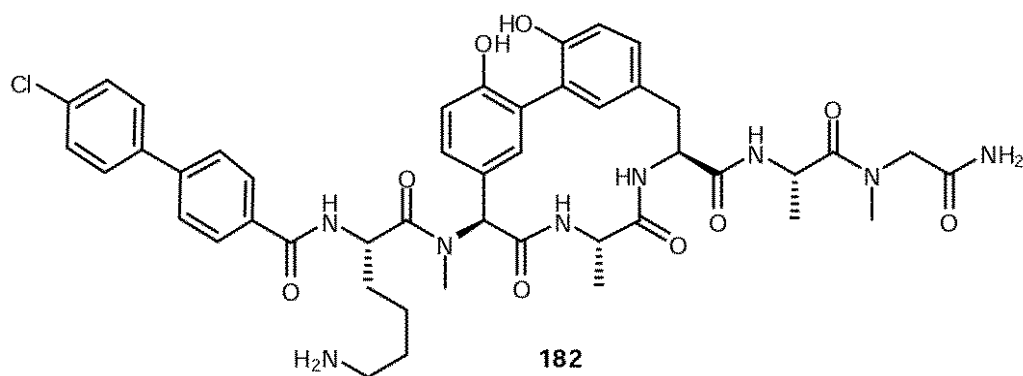
【1 3 3 5】

実施例 79：化合物 180 の合成

50



【化 6 5 4】



10

【1 3 4 3】

化合物 182 を、化合物 168（実施例 67）に類似した方法で合成した。LCMS（Method Waters, ESI）：RT=4.26 分、M+H=897.4。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、DMSO）δ 8.66（d、J=7.7 Hz、1H）、8.42（s、1H）、8.16–7.89（m、2H）、7.87–7.68（m、3H）、7.62–7.37（m、2H）、7.20（s、1H）、6.99（d、J=30.5 Hz、2H）、6.89–6.66（m、1H）、6.60–6.35（m、2H）、6.32–6.15（m、1H）、4.85（s、4H）、4.03–3.69（m、2H）、3.13–2.92（m、3H）、2.88–2.59（m、5H）、1.78（s、2H）、1.56（s、4H）、1.27–1.00（m、4H）。

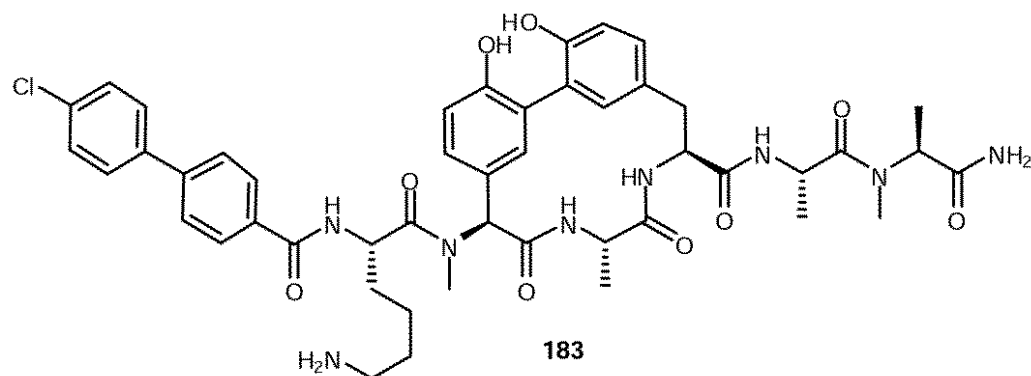
20

【1 3 4 4】

実施例 82：化合物 183 の合成

【1 3 4 5】

【化 6 5 5】



30

【1 3 4 6】

化合物 183 を、化合物 168（実施例 67）に類似した方法で合成した。LCMS（Method Waters, ESI）：RT=4.30 分、M+H=911.4。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、DMSO）δ 8.65（d、J=7.7 Hz、1H）、8.37（s、1H）、8.14–7.94（m、3H）、7.85–7.73（m、4H）、7.61–7.51（m、2H）、7.17（s、1H）、6.97（s、2H）、6.83（s、1H）、6.79–6.67（m、2H）、6.52–6.34（m、2H）、6.30–6.20（m、1H）、4.95–4.60（m、5H）、3.00–2.83（m、4H）、2.81–2.63（m、5H）、1.78（d、J=6.9 Hz、2H）、1.50（d、J=38.0 Hz、5H）、1.35–1.05（m、9H）。

40

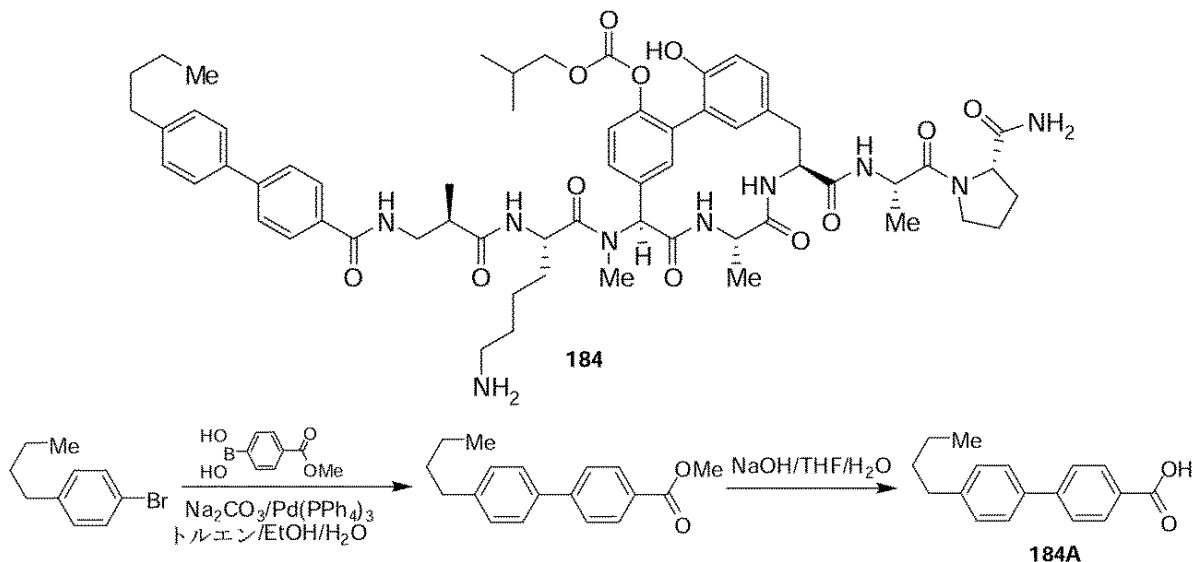
【1 3 4 7】

実施例 83：化合物 184 の合成

【1 3 4 8】

50

【化 6 5 6】



10

【1 3 4 9】

トルエン／EtOH（900 mL／300 mL）中の1-ブロモ-4-n-ブチルベンゼン（100 g、0.472 mol）、4-（メトキシカルボニル）ベンゼンボロン酸（82.0 g、0.456 mol）、2 MのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（150 g、1.42 mol）の溶液を、3回N<sub>2</sub>で脱気し、その後、Pd（PPh<sub>3</sub>）<sub>4</sub>（27.2 g、23.6 mmol）を加えた。結果として生じる混合物を、3回N<sub>2</sub>で脱気し、その後、5時間還流するまで加熱した。反応が完了したことをTLCが示した後、トルエンおよびEtOHを、真空下で除去した。残留物を、EA（3 x）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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を除去して、粗製生成物を得た。粗製生成物を、PE：EA（150：1）で溶出したシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を除去し、白色固形物としてメチル4'-ブチルー〔1, 1'-ビフェニル〕-4-カルボン酸塩（105 g、86.0%）を得た。

20

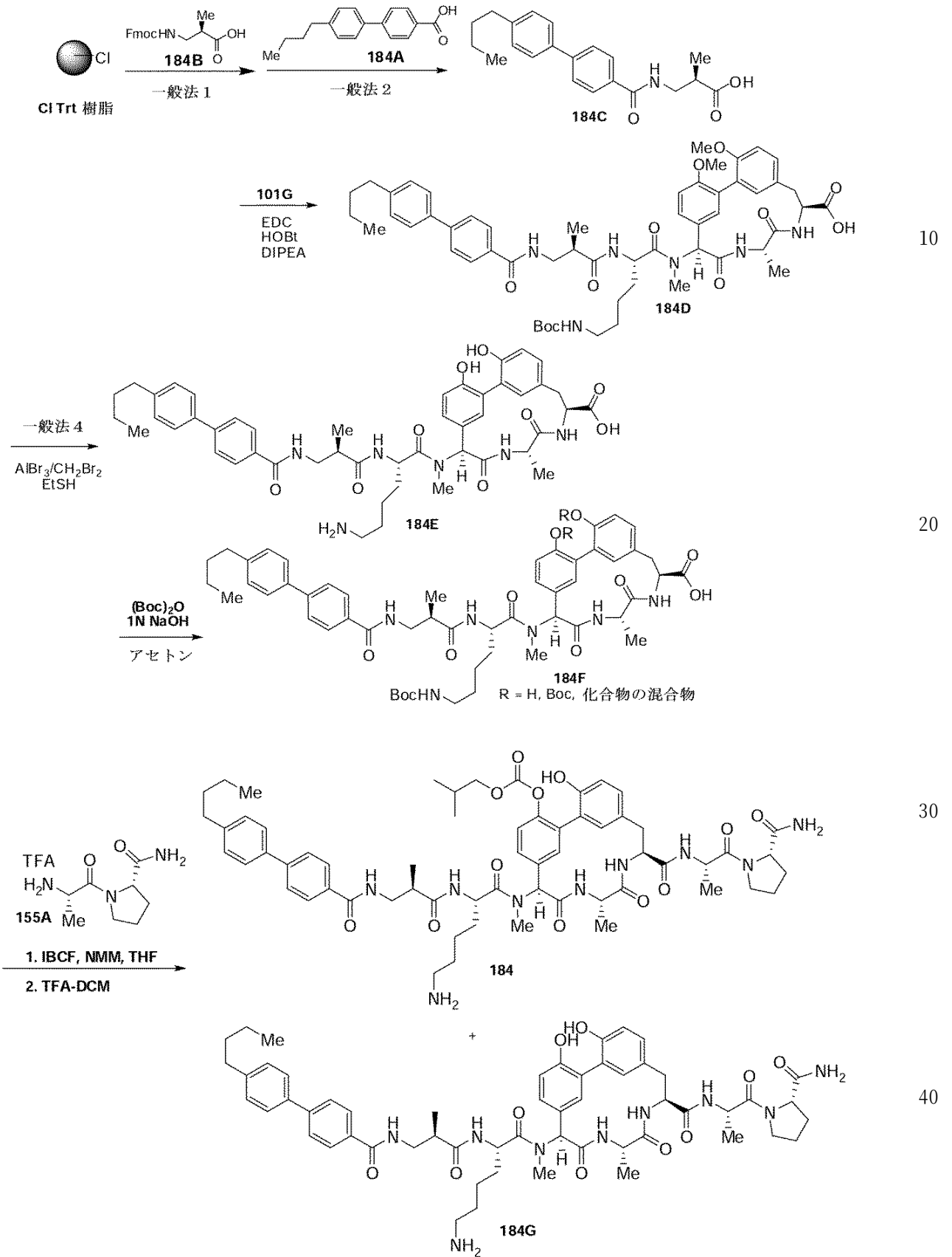
【1 3 5 0】

THF／H<sub>2</sub>O（500 mL／100 mL）中のメチル4'-ブチルー〔1, 1'-ビフェニル〕-4-カルボン酸塩（89.0 g、0.332 mol）、NaOH（26.6 g、0.664 mol）の混合物を、一晚還流するまで加熱した。反応が完了したことをTLCが示した後、THFを除去した。残留物を、2 NのHCl溶液でpH = 3～4に調整した。結果として生じる混合物を濾過し、ケーキを、水で洗浄し、乾燥し、白色固形物として化合物184A（60.0 g、71.1%）を得た。

30

【1 3 5 1】

【化 6 5 7】



【1 3 5 2】

化合物 184 C を、化合物 184 A および化合物 184 B から一般法 1 および 2 に従って調製した。

【1 3 5 3】

無水DMF (3 mL) 中の化合物 184C (508.5 mg、1.5 mmol) の溶液を、EDCI (380 mg、0.2 mmol) および HOBt (270 mg、2 mmol) で処理し、その後、DIPEA (260 mg、2 mmol) および化合物 101G (683 mg、1 mmol) で処理した。結果として生じる溶液を、一晚 20 °C で攪拌し、水で希釈した。沈殿物を濾過し、結果として生じるケーキを、水で洗浄し、乾燥して、化合物 184D (900 mg、90%) を得た。

【1354】

化合物 184E を、化合物 184D (450 mg、58%) から一般法 4 に従って調製した。MS (ESI)  $m/z$  863.6 (M+H)<sup>+</sup>。

【1355】

アセトン-H<sub>2</sub>O (1:1、1 mL) 中の化合物 184E (65 mg、0.075 mmol) の溶液に、1 M の NaOH (0.36 mL、0.36 mmol) および (Boc)<sub>2</sub>O (86 μL、0.36 mmol) を加えた。反応混合物を一晚室温で攪拌した。アセトン除去し、混合物を 1 M の HCl で酸性化した。結果として生じる白色固形物を、濾過し、乾燥し、少量のモノ-Boc 保護基とともに、ビス-Boc 保護基の混合物 [(4-ヒドロキシフェニル) グリシン上で優性であるフェノール保護基のいずれか 1 つとの混合物] として、化合物 184F (74 mg、92%) を得た。ビス-boc (C<sub>58</sub>H<sub>74</sub>N<sub>6</sub>O<sub>13</sub>) に対する MS (ESI) :  $m/z$  1063 (M+H)<sup>+</sup>。(C<sub>53</sub>H<sub>66</sub>N<sub>6</sub>O<sub>11</sub>) に対するモノ-Boc :  $m/z$  963 (M+H)<sup>+</sup>。

【1356】

化合物 184 および化合物 184G を、化合物 158 (実施例 58) のために記載された手順および続く TFA 加水分解に従って、無水 THF (1 mL) 中の化合物 184F (21 mg、0.02 mmol)、クロロギ酸イソブチル (4.0 μL、0.03 mmol)、N-メチルモルホリン (11 μL、0.1 mmol) および化合物 155A (12 mg、0.04 mmol) から調製した。化合物 184 に対するデータ：(C<sub>61</sub>H<sub>79</sub>N<sub>9</sub>O<sub>12</sub>) に対する MS (ESI) :  $m/z$  1130.3 (M+H)<sup>+</sup>。

【1357】

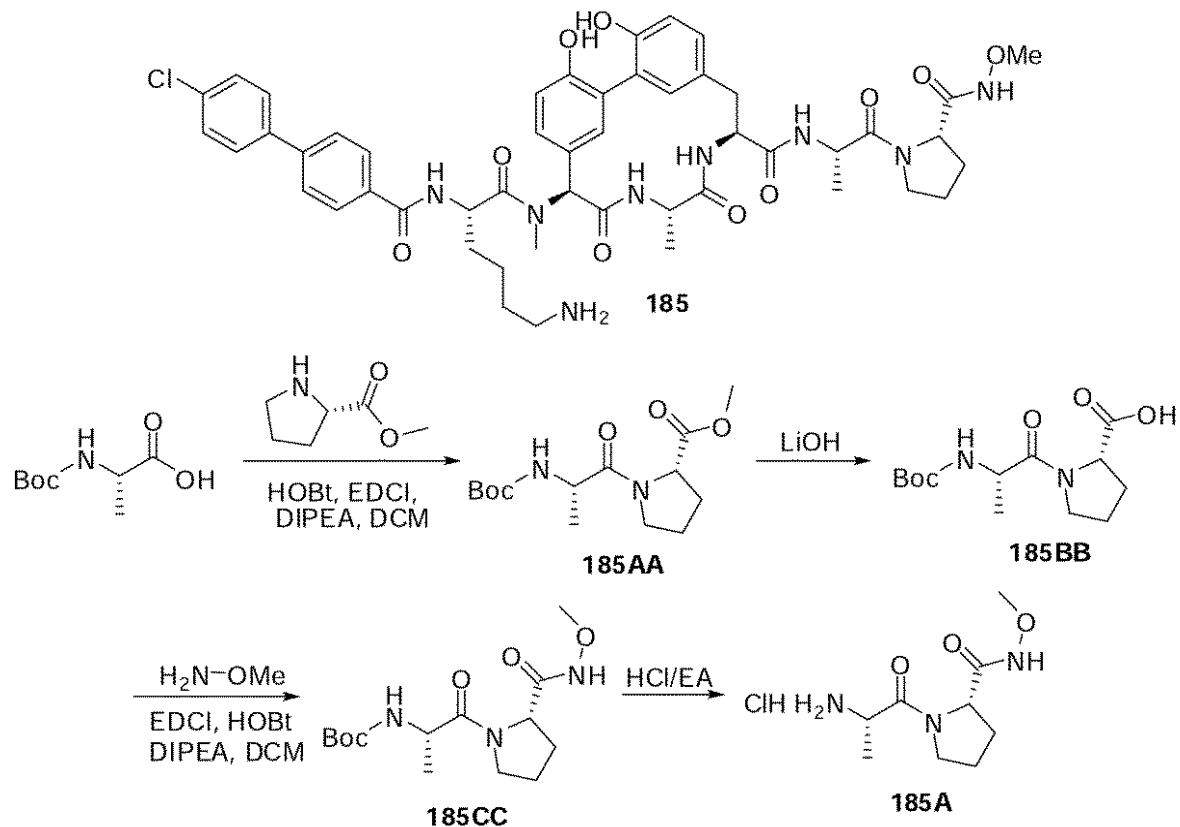
実施例 84：化合物 185 の合成

【1358】

10

20

【化 6 5 8】



10

20

【1359】

0℃でのDCM(50mL)中の(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸(10g、52.8mmol)の溶液に、DIPEA(14.3g、106mmol)、HOBT(20.5g、106mmol)およびEDCI(20.3g、106mmol)を加え、混合物を20分間0℃で撹拌した。その後、(S)-メチルピロリジン-2-カルボン酸塩(10.5g、63.4mmol)を加え、反応混合物を、さらに16時間20℃で撹拌した。水(50mL)を、結果として生じる混合物に加え、水層を、DCM(50mL\*2)によってさらに抽出した。組み合わせたDCM層を、シリカゲルカラム(PE/EA=30/1~20/1)によって精製し、黄色油として化合物185AA(12.0g、75.6%)を得た。

30

【1360】

0℃でのEtOH(20mL)中の化合物185AA(3.5g、11.6mmol)の溶液に、1NのLiOH(15mL)を加えた。溶液を、30分間同じ温度で維持した。反応が完了した後、揮発性物質を、減圧下で除去し、残留物を、水(30mL)で再溶解し、そのpHを、HClによってpH=2~3に調整し、その後、DCM(30mL\*3)の抽出が続いた。組み合わせたDCM層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、蒸発させ、白色固形物として化合物185BB(3.3g、92%)を得た。

40

【1361】

0℃でのDCM(50mL)中の化合物185BB(500mg、1.75mmol)の溶液に、DIPEA(677mg、5.24mmol)、HOBT(471mg、3.49mmol)およびEDCI(669mg、3.49mmol)を加えた。反応混合物を、20分間同じ温度で撹拌し、その後、N-メチルヒドロキシルアミン(291mg、3.49mmol)を加えた。反応混合物を、16時間20℃で撹拌した。水(30mL)を、結果として生じる混合物に加え、水層を、DCM(30mL\*2)によってさらに抽出した。組み合わせたDCM層を、HPLC(0.1%のHCl)によって精製し、白色固形物(LCMS純度:98%)として化合物185CC(140mg、25.5%)を得た。

50

## 【1362】

0℃でのEtOAc(1mL)中の化合物185CC(120mg、0.38mmol)の溶液に、4NのHCl/EtOAc(3mL)を加えた。溶液を、30分間同じ温度で維持した。反応が完了した後、揮発性物質を除去し、白色固形物として化合物185A(80mg、99%)を得た。

## 【1363】

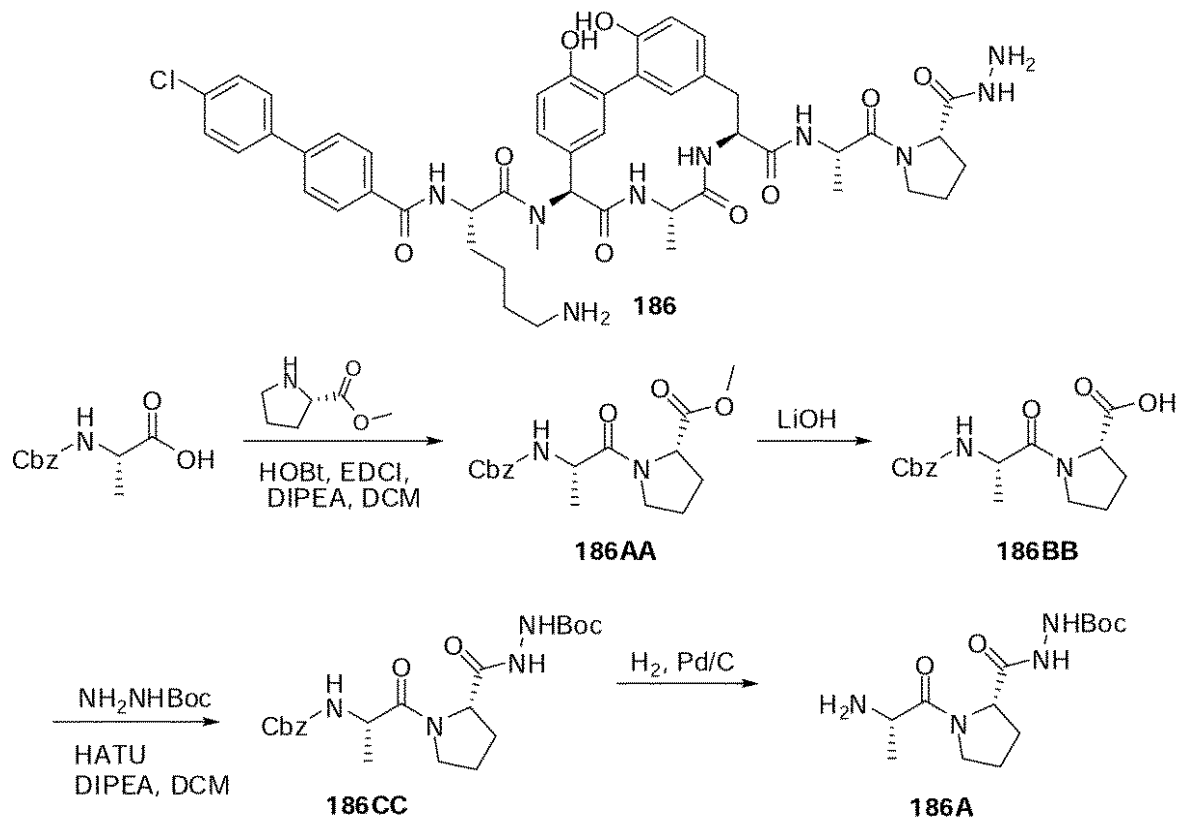
化合物185を、化合物104Eおよび化合物185Aから一般法8および9に従って調製した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.51(s、1H)、7.79–7.77(m、2H)、7.62–7.60(m、2H)、7.51–7.50(m、2H)、7.43–7.41(m、2H)、7.05(s、1H)、6.93–6.89(m、2H)、6.80–6.78(m、3H)、4.99–4.97(m、2H)、4.66–4.64(m、1H)、4.25(m、H)、3.76(s、1H)、3.70–3.65(m、4H)、3.05–3.02(m、2H)、2.98–2.93(m、5H)、2.20–2.10(m、3H)、1.96(m、4H)、1.37–1.69(m、5H)、1.34(s、6H)。LCMS(5–95 AB、ESI): RT=0.779、M+H<sup>+</sup>=953.4。

## 【1364】

実施例85：化合物186の合成

## 【1365】

## 【化659】



## 【1366】

CBz-L-Ala-OHを出発物質として使用したことを除いて、化合物186BBを、化合物185BBの方法に類似した方法で調製した。

## 【1367】

0℃でのDCM(20mL)中の化合物186BB(0.64g、2mmol)およびH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>Boc(264mg、2mmol)の溶液に、HATU(1.52g、4mmol)およびDIPEA(0.52g、4mmol)を加えた。混合物を、室温下で6時間



攪拌した。水（20 mL）を、結果として生じる混合物に加え、水層を、DCM（20 mL \* 2）によってさらに抽出した。組み合わせた有機質層を、乾燥し、濃縮し、黄色油として化合物186CC（0.3 g、34.6%）を得て、これを、さらなる精製なしで次の工程に直接使用した。

【1368】

MeOH（10 mL）中の化合物186CC（0.3 g、0.7 mmol）の溶液に、10%のPd/C（0.1 g）を加えた。混合物を、室温下で6時間攪拌した。濾過後、揮発性物質を除去し、残留物を得て、これを、HPLC（0.1%のFA）によって精製し、白色固形物（LCMS純度：98%）として化合物186A（100 mg、47.6%）を得た。

10

【1369】

化合物186を、化合物104Eおよび化合物186Aから一般法8および9に従って調製した。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、MeOH-d<sub>4</sub>+D<sub>2</sub>O）δ 8.48（s、1H）、7.89–7.87（m、1H）、7.74–7.63（m、4H）、7.49–7.48（m、2H）、7.07–7.05（m、2H）、6.98–6.85（m、4H）、4.88–4.86（m、5H）、4.40–4.35（m、1H）、3.82–3.67（m、2H）、3.18–3.01（m、2H）、2.98–2.93（m、5H）、2.20–2.01（m、2H）、2.01–1.97（m、5H）、1.73–1.72（m、2H）、1.72–1.58（m、2H）、1.38–1.27（m、9H）；LCMS（5–95 AB、ESI）：RT=0.773、M+H<sup>+</sup>=938.5。

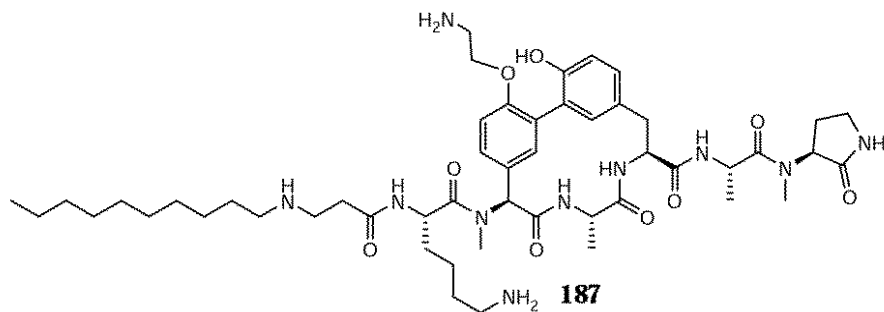
20

【1370】

実施例86：化合物187の合成

【1371】

【化660】



30

【1372】

化合物187を、化合物113Cおよび化合物136Aから上に記載される手順に類似した手順を使用して合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS（5–95 AB、ESI）：t<sub>R</sub>=0.714（M+H）<sup>+</sup>=963.8。

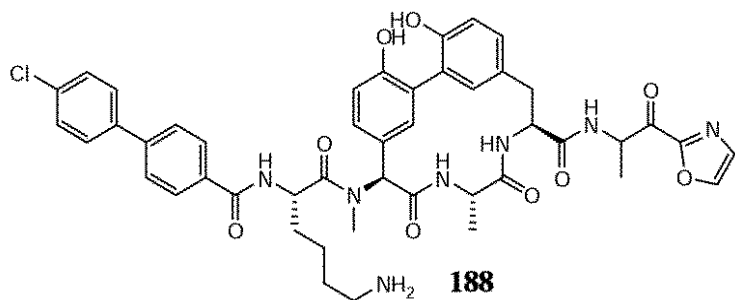
【1373】

実施例87：化合物188の合成

40

【1374】

## 【化 6 6 1】



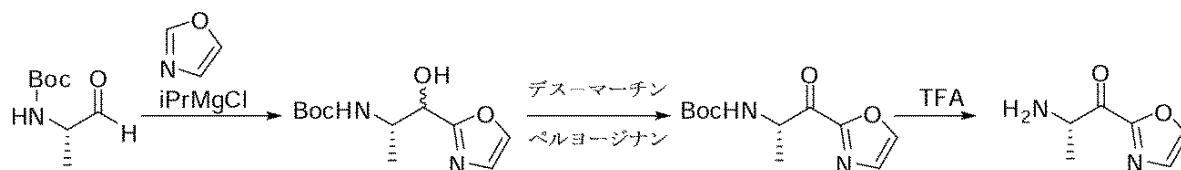
10

## 【1 3 7 5】

化合物 188 を、化合物 104 E および (S)-2-アミノ-1-(オキサゾール-2-イル)プロパノ-1-オンから上に記載される手順に類似した手順を使用して合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS (ESI): (5%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.7分; その後、95%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.4分; 1.5 mL/分、Merck RP-18 e、2×25 mm) t<sub>R</sub>=0.794分、(M+H)<sup>+</sup>=878.4。

## 【1 3 7 6】

## 【化 6 6 2】



20

## 【1 3 7 7】

(S)-2-アミノ-1-(オキサゾール-2-イル)プロパノ-1-オンの合成: トルエン (5 mL) 中のオキサゾール (329 mg、4.76 mmol) の溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド (THF 溶液中に 2 M、2.38 mL、4.76 mmol) を、0℃で加え、1時間攪拌した。結果として生じる混合物を、0℃でTHF (10 mL) 中の (S)-tert-ブチル (1-オキソプロパン-2-イル)カルバミン酸塩 (750 mg、4.33 mmol) の溶液に加え、1時間攪拌し、その後、3時間室温で攪拌した。反応混合物を、5%の炭酸ナトリウム (10 mL) でクエンチし、酢酸エチル (30 mL×3) によって抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン (10 mL×3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、その後、混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗製生成物を得て、これを、(ジクロロメタン中の5%のメタノールで溶出した) シリカゲルカラムによって精製し、黄色油として (S)-tert-ブチル 1-ヒドロキシ-1-(オキサゾール-2-イル)プロパノ-2-イルカルバマート (672 mg、64%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10 (1.5 H、d、J=6.8 Hz)、1.12 (1.5 H、d、J=6.8 Hz)、1.41 (6 H、s)、1.45 (6 H、s)、4.75 (0.5 H、d、J=3.2 Hz)、4.87 (1 H、br)、5.01 (0.5 H、d、J=3.2 Hz)、7.90 (1 H、d、J=12.4 Hz)、7.67 (s、1 H)。

30

40

## 【1 3 7 8】

無水ジクロロメタン (5 mL) 中の (S)-tert-ブチル 1-ヒドロキシ-1-(オキサゾール-2-イル)プロパノ-2-イルカルバマート (672 mg、2.77 mmol) の溶液に、デスマーチン試薬 (2.35 g、5.55 mmol) を0℃で加えた。反応物を、1時間0℃で攪拌し、その後、一晚室温で攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、NaOH (1 M、10 mL×3)、ブライン (20 mL×3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥した。粗製生成物を、濾過および濃縮後に得て、これを、(ジクロロメタン中の5%のメタノールで溶出する) シリカゲルクロマトグラフィー

50

によってさらに精製し、白色固形物として (S)-tert-ブチル 1-(オキサゾル-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イルカルバマート (555.7 mg、83.4%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44 (s、9H)、1.52 (3H、d、J = 6.8 Hz)、4.12 (1H、q、J = 6.8 Hz)、7.38 (s、1H)、7.86 (s、1H)。

【1379】

ジクロロメタン (6 mL) 中の (S)-tert-ブチル 1-(オキサゾル-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イルカルバマート (212 mg、0.88 mmol) の溶液に、TFA (2 mL) を加えた。反応混合物を、3 時間室温で攪拌し、減圧下で濃縮し、粗製生成物 (S)-2-アミノ-1-(オキサゾル-2-イル) プロパノ-1-オンを得て、これを、さらなる精製なしで次の工程に使用した。

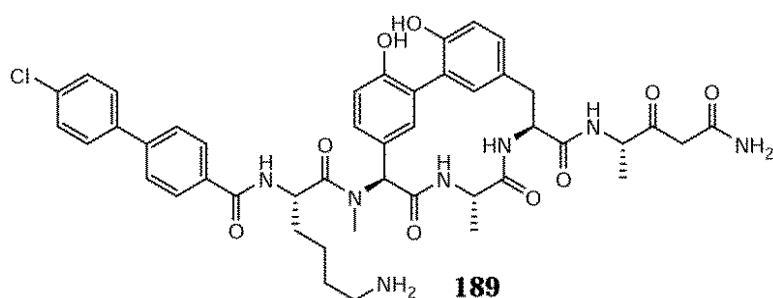
10

【1380】

実施例 88: 化合物 189 の合成

【1381】

【化 663】



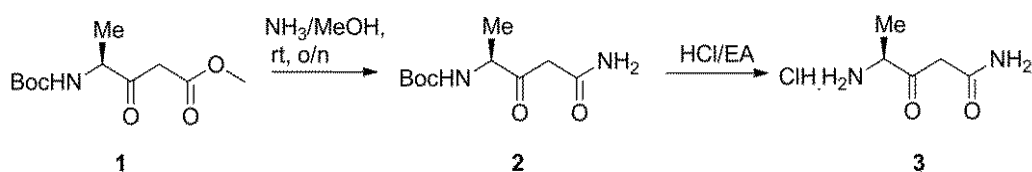
20

【1382】

化合物 189 を、化合物 104 E および (S)-4-アミノ-3-オキソペンタンアミド塩酸塩から上に記載される手順に類似した手順を使用して合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS (ESI): (5%の AcCN/H<sub>2</sub>O、0.7 分; その後、95%の AcCN/H<sub>2</sub>O、0.4 分; 1.5 mL/分、Merck RP-18e、2 × 25 mm) t<sub>R</sub> = 0.787 分、(M+H)<sup>+</sup> = 868.3。

【1383】

【化 664】



30

【1384】

(S)-4-アミノ-3-オキソペンタンアミド塩酸塩の合成: MeOH (30 mL) 中の (S)-メチル 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-オキソペンタノアート (1.0 g、4.1 mmol) の溶液に、0 °C で封管中のアンモニアで飽和し、混合物を 12 時間室温で攪拌した。揮発性物質を除去し、白色固形物として (S)-tert-ブチル (5-アミノ-3, 5-ジオキソペンタン-2-イル) カルバミン酸塩 (0.45 g、48% 収率) を得た。

40

【1385】

(S)-tert-ブチル (5-アミノ-3, 5-ジオキソペンタン-2-イル) カルバミン酸塩 (100 mg、0.43 mmol) を、室温で EtOAc 中の HCl で処理し、減圧下で蒸発させ、黄色固形物として (S)-4-アミノ-3-オキソペンタンアミド塩酸塩 (73 mg、定量的収率) を得た。

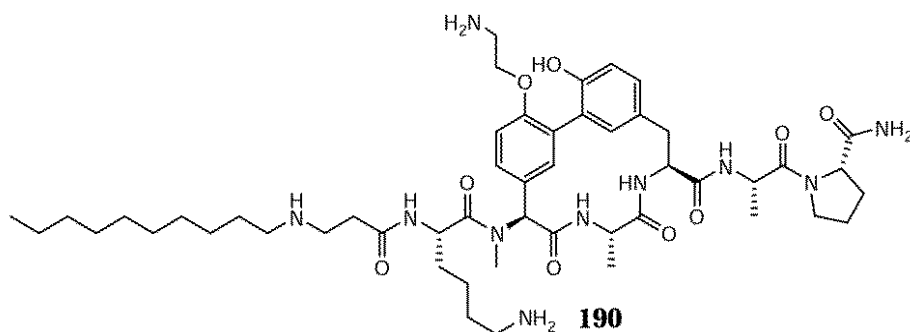
【1386】

実施例 89: 化合物 190 の合成

50

【1387】

【化665】



10

【1388】

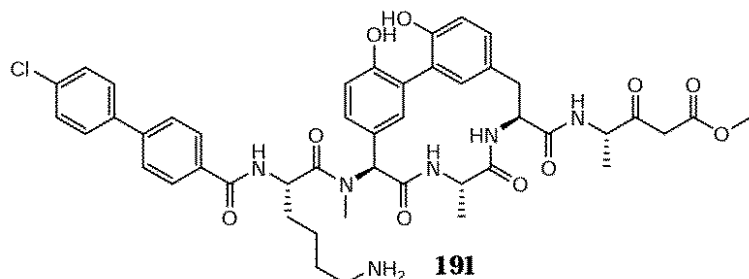
化合物190を、化合物113Cおよび化合物155Aから上に記載される手順に類似した手順を使用して合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS (ESI) : (5%のAcCN/H<sub>2</sub>O, 0.7分; その後、95%のAcCN/H<sub>2</sub>O, 0.4分; 1.5 mL/分、Merck RP-18e, 2×25 mm) t<sub>R</sub> = 0.714分、(M+H)<sup>+</sup> = 963.8。

【1389】

実施例90: 化合物191の合成

【1390】

【化666】



20

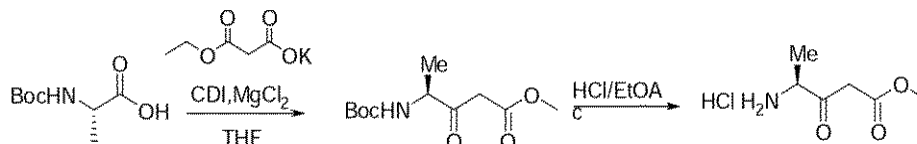
【1391】

化合物191を、化合物104Eおよび(S)-メチル4-アミノ-3-オキソペンタノアート塩酸塩から上に記載される手順に類似した手順を使用して合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS (ESI) : (5%のAcCN/H<sub>2</sub>O, 0.7分; その後、95%のAcCN/H<sub>2</sub>O, 0.4分; 1.5 mL/分、Merck RP-18e, 2×25 mm) t<sub>R</sub> = 0.798分、(M+H)<sup>+</sup> = 883.6。

30

【1392】

【化667】



40

【1393】

(S)-メチル4-アミノ-3-オキソペンタノアート塩酸塩の合成: 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (5.7 g, 34.9 mmol) を、THF (50 mL) 中の (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (6.0 g, 31.7 mmol) の溶液に加え、混合物を2時間25℃で撹拌した。上記混合物に、MgCl<sub>2</sub> (3.0 g, 31.7 mmol) およびカリウム3-エトキシ-3-オキソプロパノアート (5.7 g, 33.7 mmol) を加え、結果として生じる混合物を、加熱し、3時間60℃で撹拌した。揮発性物質を、除去して乾固し、これを、EtOAc (100 mL)

50

中に再溶解し、その後、1 MのHCl溶液、飽和したNaHCO<sub>3</sub>溶液およびブライン（各50 mL）で洗浄した。有機質層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮し、白色固形物として（S）-メチル4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-オキソペンタノアート（5.6 g、68.1%収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（DMSO-d<sub>6</sub>、400 MHz）δ 7.33（d、J=7.2 Hz、1H）、3.98-4.05（m、1H）、3.58-3.59（m、5H）、1.37（s、9H）、1.13-1.14（m、3H）。

【1394】

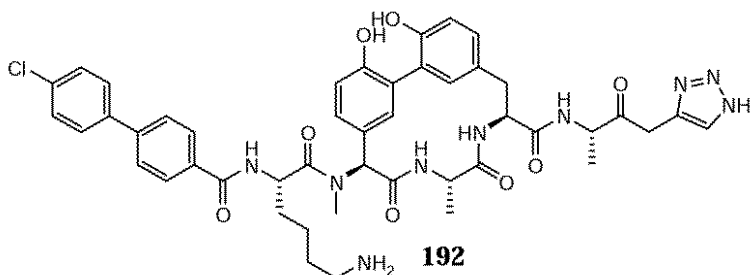
（S）-メチル4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-オキソペンタノアート（455 mg、1.9 mmol）を、室温でEtOAc中のHClで処理し、減圧下で蒸発させ、黄色固形物として（S）-メチル4-アミノ-3-オキソペンタノアート塩酸塩（337 mg、定量的収率）を得た。

【1395】

実施例91：化合物192の合成

【1396】

【化668】

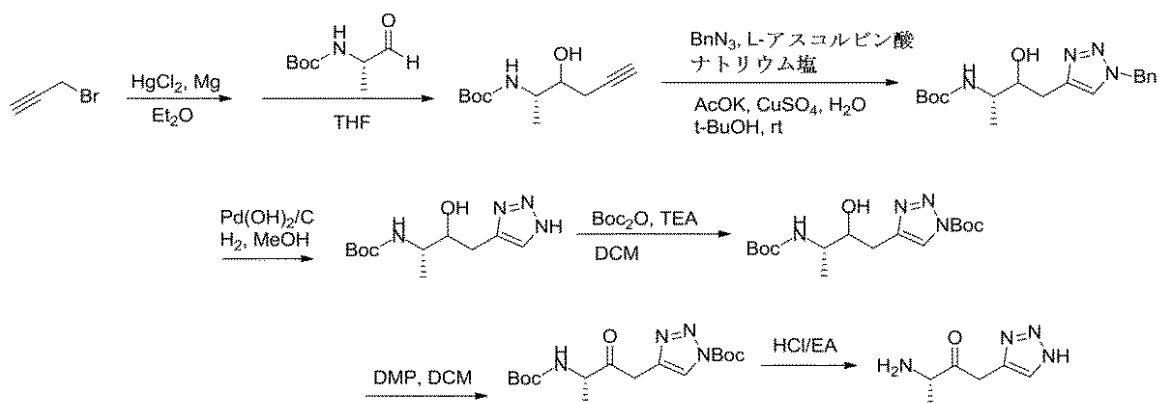


【1397】

化合物192を、化合物104Eおよび（S）-3-アミノ-1-（1H-1,2,3-トリアゾルー4-イル）ブタノー2-オンから上に記載される手順に類似した手順を使用して合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS（ESI）：（5%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.7分；その後、95%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.4分；1.5 mL/分、Merck RP-18e、2×25 mm）t<sub>R</sub>=0.794分、（M+H）<sup>+</sup>=892.6。

【1398】

【化669】



【1399】

（S）-3-アミノ-1-（1H-1,2,3-トリアゾルー4-イル）ブタノー2-オンの合成：N<sub>2</sub>雰囲気下で、削り状のマグネシウム（magnesium turnings）（2.4 g、101 mmol）および塩化水銀（1.14 g、4.2 mmol）を、250 mLの丸底フラスコにおいて乾燥したTHF（200 mL）中で混合した。上記溶液に、1時間60℃で3-ブロモプロプ-1-イン（10.0 g、84.1 mmol）を滴下で加えた。結果として生じる混合物を、黄色溶液が曇るまで同じ温度で維持した

。結果として生じる溶液を、 $-78^{\circ}\text{C}$ での $\text{N}_2$ 下で $\text{THF}$  ( $200\text{ mL}$ ) 中の $(\text{S})$ - $\text{tert}$ -ブチル (1-オキソプロパン-2-イル) カルバミン酸塩 ( $5.0\text{ g}$ 、 $28.9\text{ mmol}$ ) の溶液に滴下で加えた。混合物を、温め、16時間室温で撹拌した。反応物を、飽和した $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 ( $200\text{ mL}$ ) でクエンチし、これを $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 100\text{ mL}$ ) で抽出した。組み合わせた有機質層を、無水の $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濃縮した。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、無色油として $\text{tert}$ -ブチル ( $(2\text{S})$ -3-ヒドロキシヘキサ-5-イン-2-イル) カルバミン酸塩 ( $3.1\text{ g}$ 、 $50.3\%$  収率) を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $400\text{ MHz}$ 、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.72–3.76 (m、3H)、2.31–2.36 (m、2H)、1.98–2.00 (m、1H)、1.41 (s、9H)、1.0–1.37 (m、3H)。

10

## 【1400】

$\text{t-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$  ( $20\text{ mL}$ 、 $v/v=1/1$ ) 中の $\text{tert}$ -ブチル ( $(2\text{S})$ -3-ヒドロキシヘキサ-5-イン-2-イル) カルバミン酸塩 ( $2.0\text{ g}$ 、 $9.4\text{ mmol}$ )、 $\text{L}$ -アスコルビン酸ナトリウム塩 ( $372\text{ mg}$ 、 $1.88\text{ mmol}$ ) および $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  ( $170\text{ mg}$ 、 $0.94\text{ mmol}$ ) の混合物に、 $0^{\circ}\text{C}$ で $\text{BnN}_3$  ( $1.25\text{ mg}$ 、 $9.4\text{ mmol}$ ) を加えた。反応混合物を、温め、16時間温度で撹拌した。その後、反応物にブライン ( $50\text{ mL}$ ) を加え、これを $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 50\text{ mL}$ ) で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン ( $100\text{ mL}$ ) でさらに洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濃縮した。残留物を、( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=20/1$ で溶出する) シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、無色油として $\text{tert}$ -ブチル ( $(2\text{S})$ -4-(1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾル-4-イル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル) カルバミン酸塩 ( $3.0\text{ g}$ 、 $92.3\%$ ) を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $400\text{ MHz}$ 、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.19–7.33 (m、5H)、5.43–5.49 (m、2H)、4.76–4.86 (m、1H)、2.68–2.75 (m、2H)、1.35–1.40 (m、9H)、1.14–1.20 (m、3H)。

20

## 【1401】

$\text{MeOH}$  ( $100\text{ mL}$ ) 中の $\text{tert}$ -ブチル ( $(2\text{S})$ -4-(1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾル-4-イル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル) カルバミン酸塩の溶液 ( $3.0\text{ g}$ 、 $8.66\text{ mmol}$ ) に、室温で炭素 ( $600\text{ mg}$ ) 上の10%の $\text{Pd}(\text{OH})_2$  を加え、混合物を、16時間同じ温度で $\text{H}_2$  ( $50\text{ psi}$ ) 下で撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、無色油として $\text{tert}$ -ブチル ( $(2\text{S})$ -3-ヒドロキシ-4-(1H-1,2,3-トリアゾル-4-イル) ブタノ-2-イル) カルバミン酸塩 ( $2.2\text{ g}$ 、定量的収率) を得た。

30

## 【1402】

$\text{tert}$ -ブチル ( $(2\text{S})$ -3-ヒドロキシ-4-(1H-1,2,3-トリアゾル-4-イル) ブタノ-2-イル) カルバミン酸塩を、室温で $\text{EtOAc}$  中の $\text{HCl}$  で処理し、減圧下で蒸発させて、 $(\text{S})$ -3-アミノ-1-(1H-1,2,3-トリアゾル-4-イル) ブタノ-2-オンを得た。

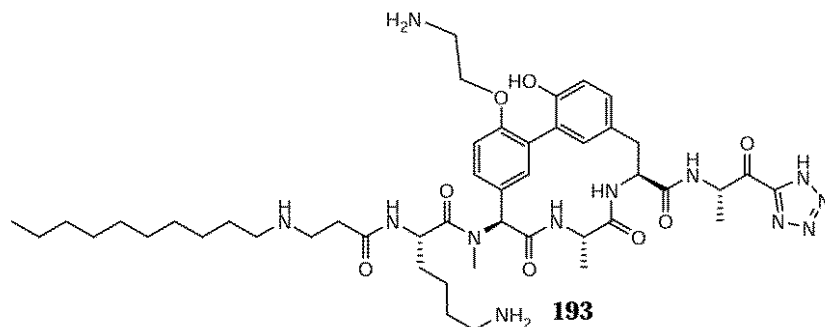
## 【1403】

実施例92：化合物193の合成

40

## 【1404】

【化 6 7 0】



10

【1 4 0 5】

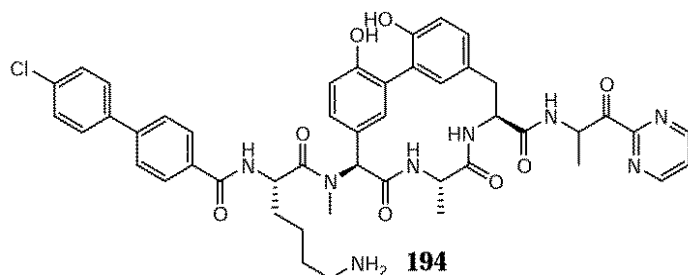
化合物 193 を、上に記載される手順に類似した手順を使用して合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS (ESI) : (5% の AcCN / H<sub>2</sub>O、0.7 分 ; その後、95% の AcCN / H<sub>2</sub>O、0.4 分 ; 1.5 mL / 分、Merck RP-18e、2 × 25 mm) t<sub>R</sub> = 0.837 分、M / 2 + H<sup>+</sup> = 460.5。

【1 4 0 6】

実施例 93 : 化合物 194 の合成

【1 4 0 7】

【化 6 7 1】



20

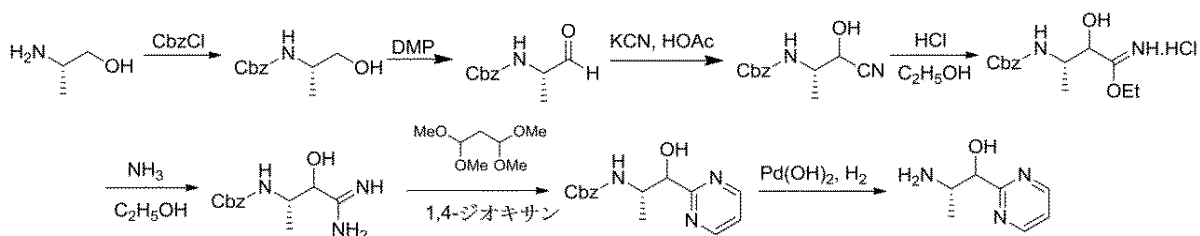
【1 4 0 8】

化合物 194 を、化合物 139 に対して記載されるように、アミドカップリング、酸化、および Boc 脱保護を使用して、化合物 104 E および (2S) - 2 - アミノ - 1 - (ピリミジン - 2 - イル) プロパノ - 1 - オールから合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS (ESI) : (5% の AcCN / H<sub>2</sub>O、0.7 分 ; その後、95% の AcCN / H<sub>2</sub>O、0.4 分 ; 1.5 mL / 分、Merck RP-18e、2 × 25 mm) t<sub>R</sub> = 0.794 分、(M + H)<sup>+</sup> = 889.6。

30

【1 4 0 9】

【化 6 7 2】



40

【1 4 1 0】

(2S) - 2 - アミノ - 1 - (ピリミジン - 2 - イル) プロパノ - 1 - オールの合成 : DCM (300 mL) 中の (S) - 2 - アミノプロパン - 1 - オール (10 g、133 mmol) および DIPEA (34.4 g、266 mmol) の溶液に、0 °C で DCM (100 mL) 中の CbzCl (22.7 g、133 mmol) を滴下で加え、その後、反応混合物を 2 時間 30 °C で攪拌した。反応が完了したことを TLC が示した後、反応混合物を、水 (500 mL) およびブライン (500 mL) で洗浄した。有機質層を、乾燥し、

50

減圧下で濃縮し、残留物を、シリカゲルカラム（PE：EtOAc＝20／1～10／1）によって精製し、たー白色固形物（19.8 g、71％）として（S）－ベンジル（1－ヒドロキシプロパン－2－イル）カルバミン酸塩を得た。

【1411】

DMF（50 mL）中の（S）－ベンジル（1－ヒドロキシプロパン－2－イル）カルバミン酸塩（22 g、105 mmol）の混合物に、固体のNaHCO<sub>3</sub>（177 g、2.1 mol）を加え、その後、DMP（67 g、158 mmol）を、0℃で溶液に加えた。反応物を2時間30℃で撹拌した。反応が完了したことをTLCが示した後、反応混合物を、NaHCO<sub>3</sub>／Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>の飽和溶液に注いだ。水相を、DCM（500 mL x 3）で抽出した。組み合わせた有機質層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残留物を、シリカゲルカラム（PE：EtOAc＝20／1～15／1）によって精製し、無色油（21.7 g、93％）として（S）－ベンジル（1－オキソプロパン－2－イル）カルバミン酸塩を得た。

10

【1412】

EA（90 mL）／MeOH（90 mL）中の（S）－ベンジル（1－オキソプロパン－2－イル）カルバミン酸塩（16 g、77.2 mmol）の混合物に、固体のKCN（5.7 g、87 mmol）を加え、その後、0℃で加えAcOH（4.6 g、87 mmol）を加えた。反応物を、16時間30℃で撹拌した。反応が完了したことをTLCが示した後、反応揮発性物質を、減圧下で除去し、残留物を、水（100 mL）に注ぎ、これをEA（100 mL x 3）で抽出した。組み合わせた有機質層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残留物を、シリカゲルカラム（PE：EtOAc＝10／1～6／1）によって精製し、無色油（14 g、61.4％）としてベンジル（（2S）－1－シアノ－1－ヒドロキシプロパン－2－イル）カルバミン酸塩（（2S）－1－シアノ－1－ヒドロキシプロパン－2－イル）カルバミン酸塩を得た。

20

【1413】

C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH（30 mL）中のベンジル（（2S）－1－シアノ－1－ヒドロキシプロパン－2－イル）カルバミン酸塩の混合物を、5分間－40℃で撹拌した。その後、HClガスを、12分間溶液へと通した。反応物を、50分間0℃で撹拌した。その後、反応揮発性物質を、減圧下で除去して、さらなる精製なしで（3S）－エチル3－（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ－2－ヒドロキシブタンイミダート塩酸塩を得た。粗製物を、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH（40 mL）中に再溶解し、混合物を5分間－40℃で撹拌した。その後、NH<sub>3</sub>ガスを、12分間溶液へと通した。反応混合物を、16時間30℃で撹拌した。その後、反応揮発性物質を、減圧下で除去して、さらなる精製なしでベンジル（（2S）－4－アミノ－3－ヒドロキシ－4－イミノブタン－2－イル）カルバミン酸塩（15.0 g）を得た。

30

【1414】

1,4－ジオキサン（20 mL）中の1,1,3,3－テトラメトキシプロパン（9.79 g、59.7 mmol）の混合物に、30分間30℃でEtOAc／HCl（5 mL）を加えた。その後、Et<sub>3</sub>N（10 mL）を、15分間0℃で滴下に加え、続いて、ベンジル（（2S）－4－アミノ－3－ヒドロキシ－4－イミノブタン－2－イル）カルバミン酸塩（15.0 g、59.7 mmol）を加えた。反応混合物を、16時間80℃で撹拌した。反応が完了したことをTLCが示した後、反応揮発性物質を、減圧下で除去し、残留物を、水（100 mL）に注ぎ、これをDCM（100 mL x 3）で抽出した。組み合わせた有機質層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残留物を、シリカゲルカラム（PE：EtOAc＝6／1～3／1）によって精製し、無色油（700 mg、4％）としてベンジル（（2S）－1－ヒドロキシ－1－（ピリミジン－2－イル）プロパノ－2－イル）カルバミン酸塩を得た。

40

【1415】

MeOH（20 mL）中のベンジル（（2S）－1－ヒドロキシ－1－（ピリミジン－2－イル）プロパノ－2－イル）カルバミン酸塩（220 mg、0.76 mmol）の混

50



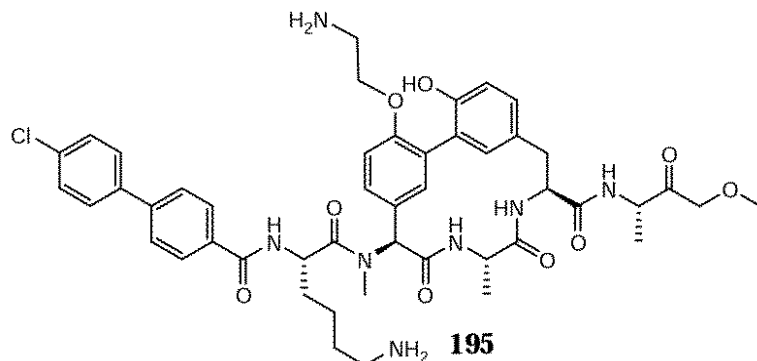
合物に、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (70 mg) を加え、溶液を、5 分間  $\text{H}_2$  下の  $30^\circ\text{C}$  で攪拌した。その後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で除去し、(2S)-2-アミノ-1-(ピリジン-2-イル)プロパノ-1-オール (106 mg) を得て、さらなる精製なしで使用した。

【1416】

実施例 94：化合物 195 の合成

【1417】

【化 673】



10

【1418】

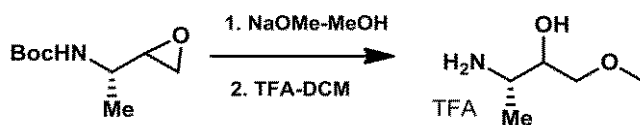
化合物 195 を、化合物 117C および (3S)-3-アミノ-1-メトキシブタン-2-オールから、化合物 139 のために記載されるようなカップリング方法、DMP 酸化、および Boc 基の加水分解を使用して合成した。 $(\text{C}_{47}\text{H}_{56}\text{ClN}_7\text{O}_9)$  に対する MS (ESI) :  $m/z$  898.4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。HPLC :  $t_R$  2.81 分 (10% の  $\text{AcCN}/\text{H}_2\text{O}$  - 90% の  $\text{AcCN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.05% の TFA を有する)、3.0 分、1.0 mL/分 Kinetix C18、 $4.8 \times 50\text{mm}$ )。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$  7.91 (d、 $J=7.0\text{Hz}$ 、2H)、7.71 (d、 $J=7.0\text{Hz}$ 、2H)、7.66 (d、 $J=7.0\text{Hz}$ 、2H)、7.47 (d、 $J=7.0\text{Hz}$ 、2H)、7.28 (t、 $J=8.0\text{Hz}$ 、1H)、7.26 (d、 $J=4.0\text{Hz}$ 、1H)、7.14 (d、 $J=8.0\text{Hz}$ 、1H)、6.01 (s、1H)、6.94 (d、 $J=8.0\text{Hz}$ 、1H)、6.85 (d、 $J=8.0\text{Hz}$ 、1H)、6.51 (s、1H)、5.06 (dd、 $J=4.0$ 、 $2.0\text{Hz}$ 、1H)、4.89-4.83 (m、2H)、4.57-4.55 (m、2H)、4.27-4.21 (m、2H)、3.41 (s、3H)、3.39-3.31 (m、2H)、3.30-3.23 (m、1H)、3.13-3.03 (m、1H)、2.99-2.96 (m、2H)、2.95 (s、3H)、2.02 (m、1H)、2.11 (m、1H)、1.76-1.72 (m、2H)、1.61-1.46 (m、2H)、1.32 (d、 $J=8.0\text{Hz}$ 、3H)、1.28 (d、 $J=8.0\text{Hz}$ 、3H)。

20

30

【1419】

【化 674】



40

【1420】

(3S)-3-アミノ-1-メトキシブタン-2-オールの合成：乾燥した  $\text{MeOH}$  (2.0 mL) 中の tert-ブチル ((1S)-1-(オキシラン-2-イル)エチル)カルバミン酸塩 (実施例 62) (57 mg、0.3 mmol) の攪拌溶液に、アルゴン雰囲気下の  $0^\circ\text{C}$  で  $\text{MeOH}$  (0.32 mL (1.5 mmol) 中の 25% の  $\text{NaOMe}$  溶液) を加えた。反応混合物を、一晩室温で攪拌した。反応の進行を、TLC (1:1 の EtOAc-ヘキサン  $R_f$  0.3) によってモニタリングし、反応の完了後、1M の  $\text{HCl}$

50

で中和した。混合物を酢酸エチルで抽出し、組み合わせた有機質層を、ブラインで洗浄し、無水の $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、濾過して、溶媒を真空内で除去した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン－EtOAc）によって精製し、38mgの油状の化合物（58%）を得て、これを、TFA-DCM（一般法5）を使用してBoc除去にさらし、TFA塩として（3S）－3－アミノ－1－メトキシブタン－2－オールを得た。

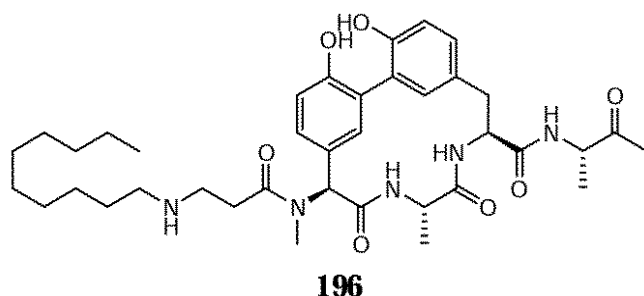
【1421】

実施例95：化合物196の合成

【1422】

【化675】

10



【1423】

化合物196を、化合物101Eおよび化合物110Aから上に記載される手順に類似した手順を使用して合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS（ESI）：（5%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.7分；その後、95%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.4分；1.5mL/分、Merck RP-18e、2×25mm） $t_R = 0.686$ 分、 $(M+H)^+ = 694.4$ 。

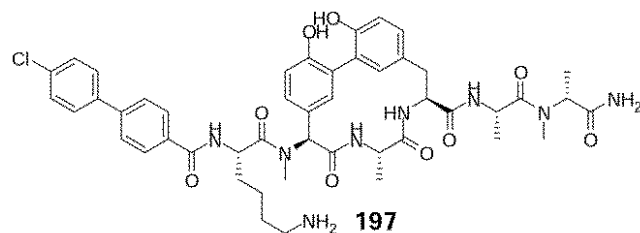
20

【1424】

実施例96：化合物197の合成

【1425】

【化676】



30

【1426】

化合物197を、化合物104Eから上に記載される手順に類似した手順を使用して合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS（ESI）：（5%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.7分；その後、95%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.4分；1.5mL/分、Merck RP-18e、2×25mm） $t_R = 0.634$ 分、 $(M+H)^+ = 911.3$ 。

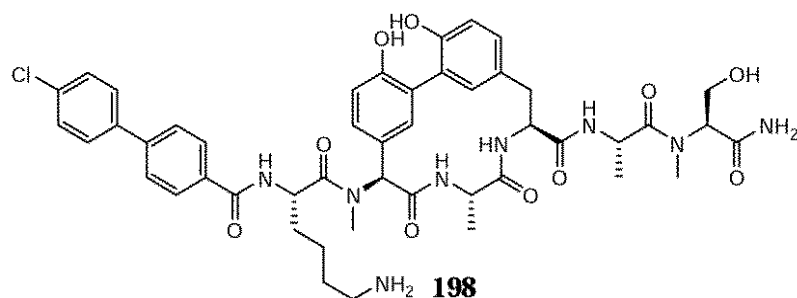
40

【1427】

実施例97：化合物198の合成

【1428】

【化 6 7 7】



【1 4 2 9】

10

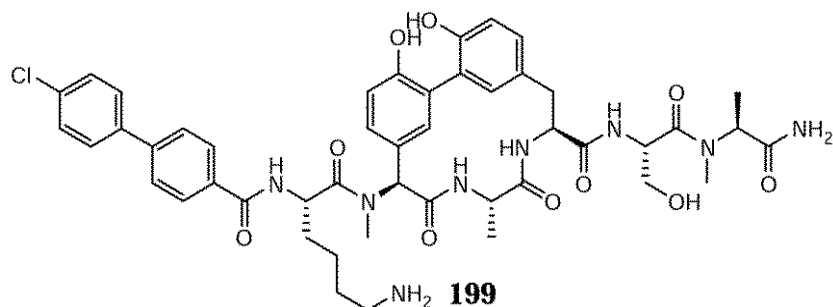
化合物 198 を、化合物 104 E から上に記載される手順に類似した手順を使用して合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS (ESI) : (5% の AcCN / H<sub>2</sub>O、0.7 分；その後、95% の AcCN / H<sub>2</sub>O、0.4 分；1.5 mL / 分、Merck RP-18e、2 × 25 mm) t<sub>R</sub> = 0.772 分、(M+H)<sup>+</sup> = 927.3。

【1 4 3 0】

実施例 98 : 化合物 199 の合成

【1 4 3 1】

【化 6 7 8】



20

【1 4 3 2】

化合物 199 を、化合物 104 E から上に記載される手順に類似した手順を使用して合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS (ESI) : (5% の AcCN / H<sub>2</sub>O、0.7 分；その後、95% の AcCN / H<sub>2</sub>O、0.4 分；1.5 mL / 分、Merck RP-18e、2 × 25 mm) t<sub>R</sub> = 0.772 分、(M+H)<sup>+</sup> = 927.4。

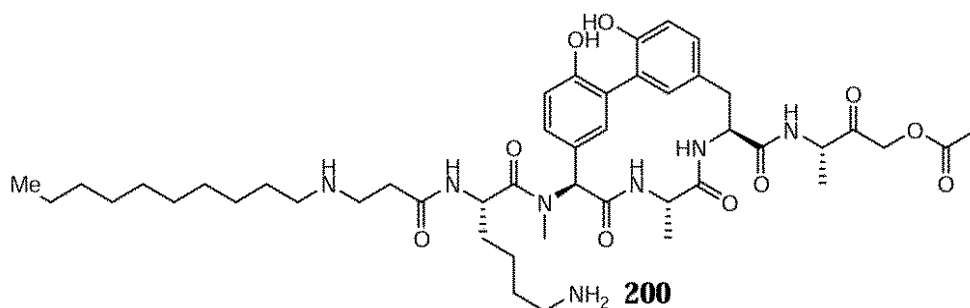
30

【1 4 3 3】

実施例 99 : 化合物 200 の合成

【1 4 3 4】

【化 6 7 9】



40

【1 4 3 5】

化合物 200 を、化合物 113 A および化合物 116 A から化合物 116 のために記載される手順に類似した手順を使用して合成した。LCMS (ESI) : (10% の AcCN / H<sub>2</sub>O - 3 分間の 90% の AcCN / H<sub>2</sub>O；その後、1 分間の 95% の AcCN / H<sub>2</sub>O；1.0 mL / 分、Kinetex-5u-C18、4.6 × 50 mm) t<sub>R</sub>

50

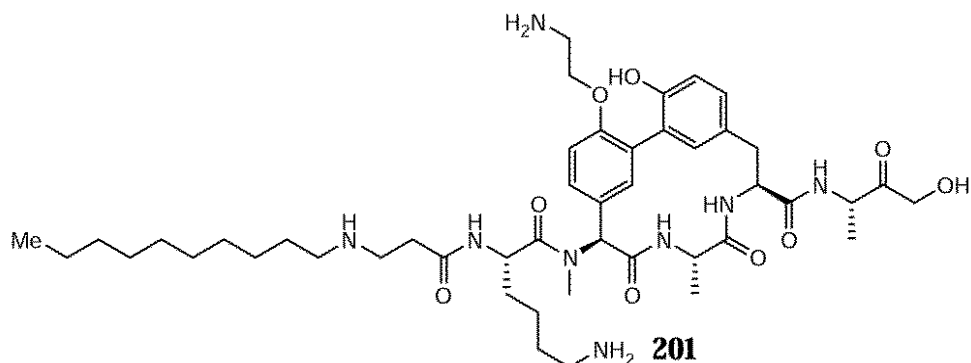
= 3.08 分、 $(M+H)^+ = 881.21$ 。

【1436】

実施例100：化合物201の合成

【1437】

【化680】



10

【1438】

化合物201を、化合物116から化合物118のために記載される手順に類似した手順を使用して合成した。LCMS (ESI)：(10%のAcCN/H<sub>2</sub>O - 3分間の90%のAcCN/H<sub>2</sub>O；その後、1分間の95%のAcCN/H<sub>2</sub>O；1.0 mL/分、Kinetex-5u-C18、4.6×50 mm)  $t_R = 2.73$  分、 $M+2H^+ = 882.19$ 。

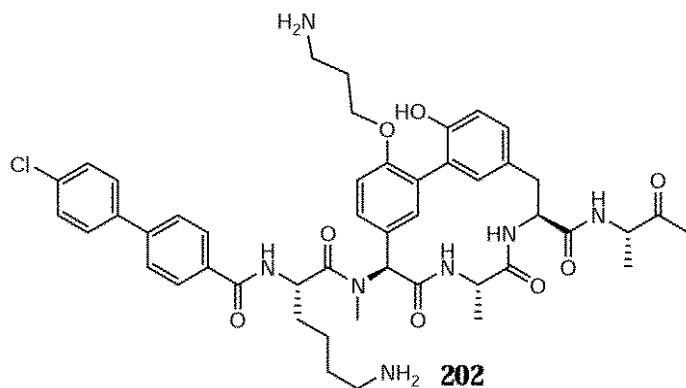
20

【1439】

実施例101：化合物202の合成

【1440】

【化681】



30

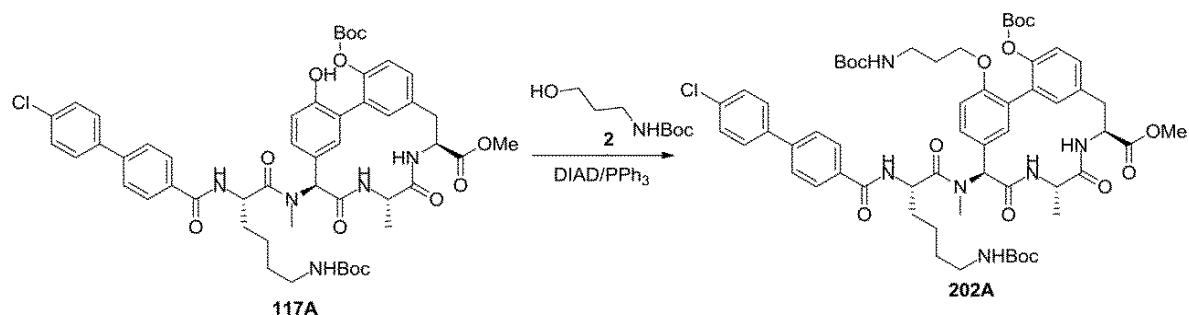
【1441】

化合物202を、化合物202Aから上に記載される手順に類似した手順を使用して合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS (ESI)：(5%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.7分；その後、95%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.4分；1.5 mL/分、Merck RP-18e、2×25 mm)  $t_R = 0.749$  分、 $(M+H)^+ = 882.8$ 。

40

【1442】

## 【化 6 8 2】



10

## 【1 4 4 3】

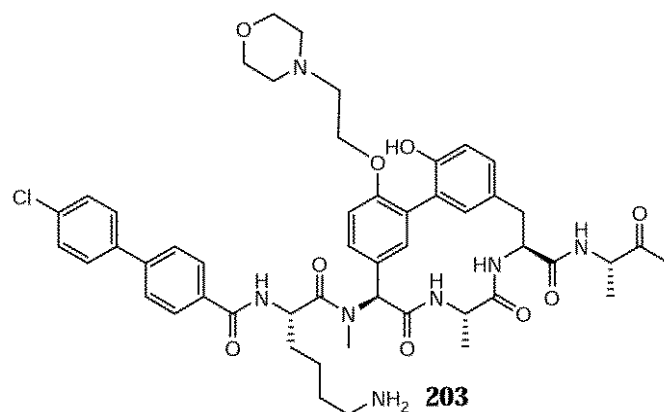
化合物 202A の合成：乾燥した THF（5 mL）中の化合物 117A（197 mg、0.2 mmol）、tert-ブチル（3-ヒドロキシプロピル）カルバミン酸塩（88 mg、0.5 mmol）および  $\text{Ph}_3\text{P}$ （131 mg、0.5 mmol）の溶液に、0℃で DIAD（100  $\mu\text{L}$ 、0.5 mmol）を加え、混合物を、温め、4 時間室温で撹拌した。その後、反応混合物を、HPLC によって精製し、白色固形物（75 mg、34% 収率）として化合物 202A を得た。

## 【1 4 4 4】

実施例 102：化合物 203 の合成

## 【1 4 4 5】

## 【化 6 8 3】



30

## 【1 4 4 6】

化合物 203 を、化合物 117A および 2-モルホリノエタノールから始めて、化合物 202 に類似した方法で合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS（ESI）：（5%の  $\text{AcCN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.7 分；その後、95%の  $\text{AcCN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.4 分；1.5 mL/分、Merck RP-18e、 $2 \times 25\text{ mm}$ ） $t_{\text{R}} = 0.616$  分、 $(\text{M} + \text{H})^+ = 937$ 。

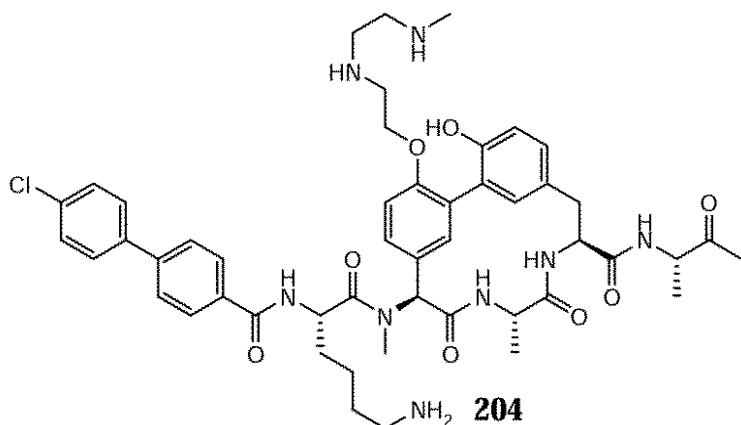
## 【1 4 4 7】

実施例 103：化合物 204 の合成

## 【1 4 4 8】

40

【化 6 8 4】



10

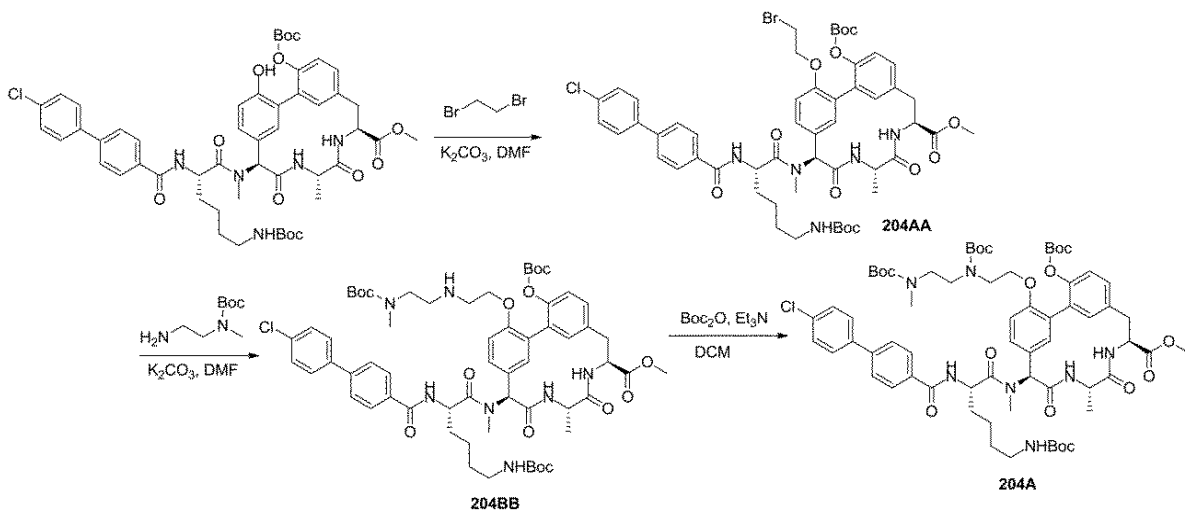
【1 4 4 9】

化合物 204 を、化合物 204 A から化合物 115 に類似した方法で合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS (ESI) : (5% の AcCN/H<sub>2</sub>O、0.7 分; その後、95% の AcCN/H<sub>2</sub>O、0.4 分; 1.5 mL/分、Merck RP-18e、2 × 25 mm) t<sub>R</sub> = 0.720 分、(M+H)<sup>+</sup> = 925.2。

【1 4 5 0】

【化 6 8 5】

20



30

【1 4 5 1】

化合物 204 A の合成：無水 DMF (10 mL) 中の化合物 117 A (2.0 g、2.1 mmol) の溶液に、0℃で 1, 2-ジブロモエタン (7.7 g、41.2 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.7 g、41.2 mmol) を加え、混合物を 16 時間室温で撹拌した。その後、反応物に、ブライン (100 mL) を加え。これを EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機質層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮し、白色固形物として化合物 204 AA (1.9 g、85.6%) を得た。

40

【1 4 5 2】

DMF (2 mL) 中の化合物 204 AA (100 mg、0.093 mmol) および tert-ブチル (2-アミノエチル) (メチル) カルバミン酸塩 (81 mg、0.46 mmol) の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (128 mg、0.93 mmol) を加え、混合物を 16 時間室温で撹拌した。その後、反応物を、EtOAc (50 mL) 中に取り込み、これをブライン (2 × 50 mL) で洗浄した。有機質層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮した。残留物を、(MeOH 中で 5-10% の DCM を溶出する) フラッシュ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 204 BB (70 mg、65%) を得た。化合物 204 BB を、化合物 110 A の合成のために記載されるような標準の Bo

50

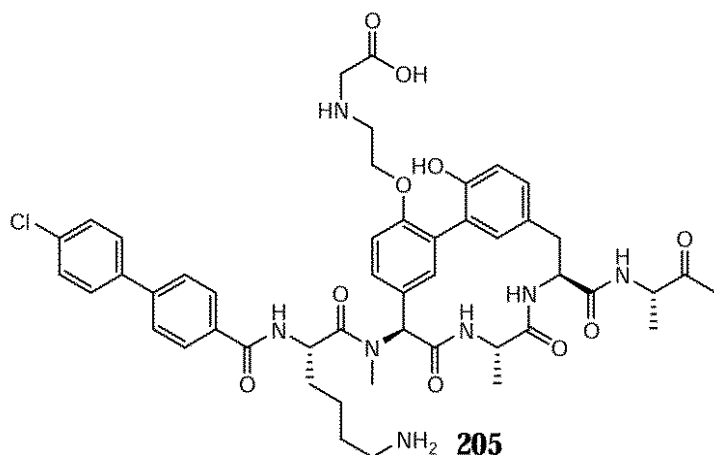
c 条件にさらし、化合物 204 A を得た。

【1453】

実施例 104：化合物 205 の合成

【1454】

【化686】



10

【1455】

化合物 205 を、化合物 204 A A および *tert*-ブチル 2-アミノアセテート塩酸塩から、化合物 204 に類似した方法で合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS (ESI)：(5%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.7分；その後、95%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.4分；1.5mL/分、Merck RP-18e、2×25mm)  $t_R = 0.764$  分、 $(M+H)^+ = 926.1$ 。

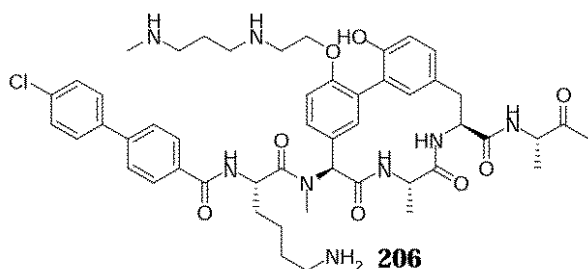
20

【1456】

実施例 105：化合物 206 の合成

【1457】

【化687】



30

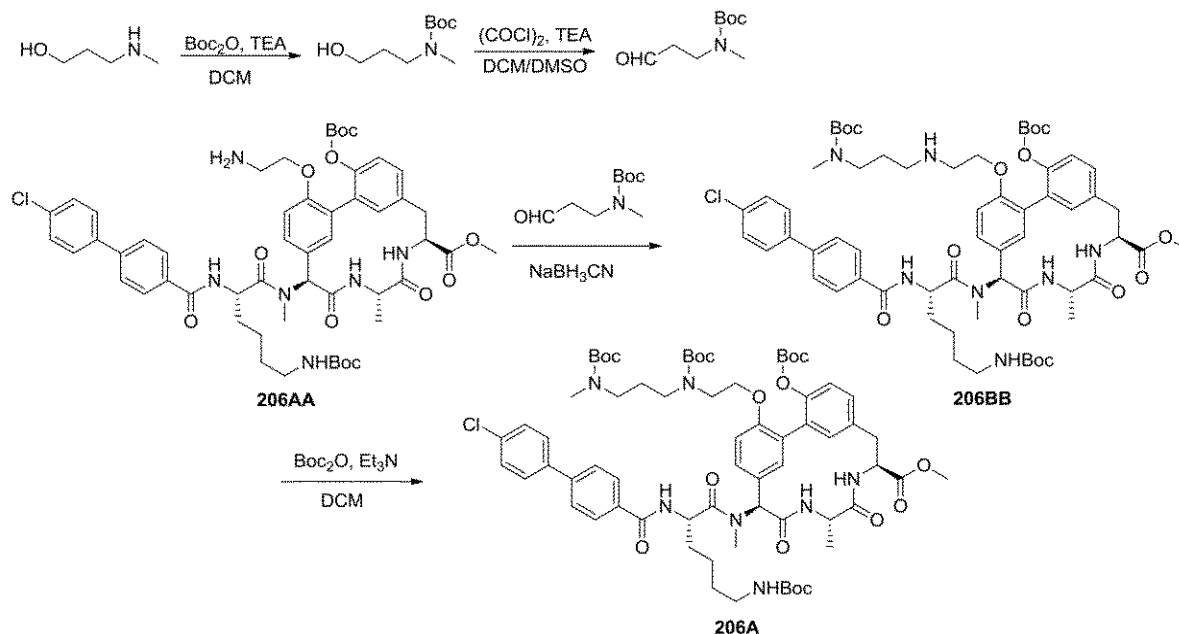
【1458】

化合物 206 を、化合物 206 A から化合物 115 に類似した方法で合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS (ESI)：(5%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.7分；その後、95%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.4分；1.5mL/分、Merck RP-18e、2×25mm)  $t_R = 0.717$  分、 $(M+H)^+ = 939.3$ 。

40

【1459】

## 【化 6 8 8】



10

## 【1 4 6 0】

化合物 206A の合成：3-(メチルアミノ)プロパノール (2.0 g、22.4 mmol) から始めて、標準の Boc 条件を、化合物 110A の調製に使用して、tert-ブチル (3-ヒドロキシプロピル) (メチル) カルバミン酸塩を加えた。tert-ブチル (3-ヒドロキシプロピル) (メチル) カルバミン酸塩を、標準のスワーン酸化条件にさらした。DCM (0.1 M) 中の塩化オキサリル (2 当量) の溶液に、10 分間 -75℃ で DMSO (3 当量) を加えた。15 分後、0.03 M の DCM 中の tert-ブチル (3-ヒドロキシプロピル) (メチル) カルバミン酸塩 (1 当量) を、15 分にわたって -75℃ で上記の混合物に加え、混合物を 1 時間攪拌し、その後、15 分にわたって  $\text{Et}_3\text{N}$  (5 当量) を加えた。反応物を、温め、15 分間 0℃ で攪拌した。その後、混合物に、飽和した  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL) を加え、水層を、DCM (2 × 25 mL) でさらに抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー後に、無色油として tert-ブチルメチル (3-オキソプロピル) カルバミン酸塩 (1.2 g) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.79 (s, 1H)、3.52 (br s, 2H)、2.87 (s, 3H)、2.66 (br s, 2H)、1.43 (s, 9H)。

20

30

## 【1 4 6 1】

$\text{MeOH}$  (2 mL) 中の化合物 206AA (実施例 17) (57 mg、0.06 mmol) の溶液に、tert-ブチルメチル (3-オキソプロピル) カルバミン酸塩 (21 mg、0.11 mmol) および  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (63 mg、0.13 mmol) を加え、混合物を 16 時間室温で攪拌した。反応混合物を、飽和した  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (10 mL) でクエンチし、これを DCM (3 × 15 mL) で抽出した。組み合わせた有機質層を、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥し、濃縮した。残留物を、(DCM/ $\text{MeOH}$  = 20 : 1 で溶出する) フラッシュ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 206BB (37 mg、55.6% 収率) を得た。化合物 206BB を、化合物 110A のために記載されるような標準の Boc 付加にさらし、化合物 206A を得た。

40

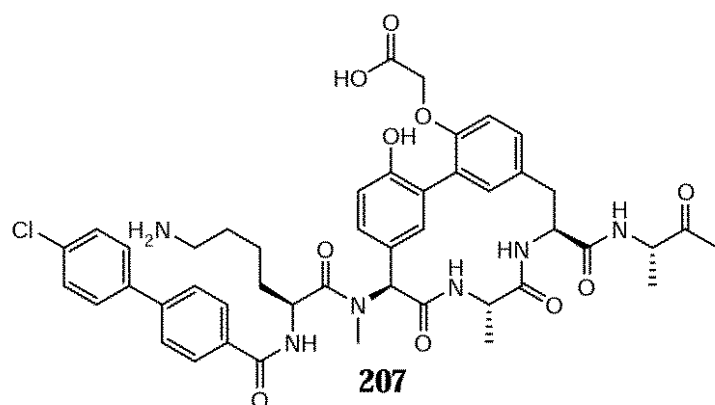
## 【1 4 6 2】

実施例 106：化合物 207 の合成

## 【1 4 6 3】



【化 6 8 9】



10

【1 4 6 4】

化合物 209 のために記載されるようなモノ-*Boc* 条件にさらされている化合物 207 を、化合物 109 から合成し、その後、化合物 120 のための条件を使用して、*tert*-ブチル 2-ブロモ酢酸で処理した。LCMS (ESI) : (10%の  $\text{AcCN}/\text{H}_2\text{O}$  - 3 分間の 90%の  $\text{AcCN}/\text{H}_2\text{O}$  ; その後、1 分間の 95%の  $\text{AcCN}/\text{H}_2\text{O}$  ; 1.0 mL/分、Kinetex-5u-C18、4.6 × 50 mm)  $t_R = 3.09$  分、 $(M+H)^+ = 884.01$ 。

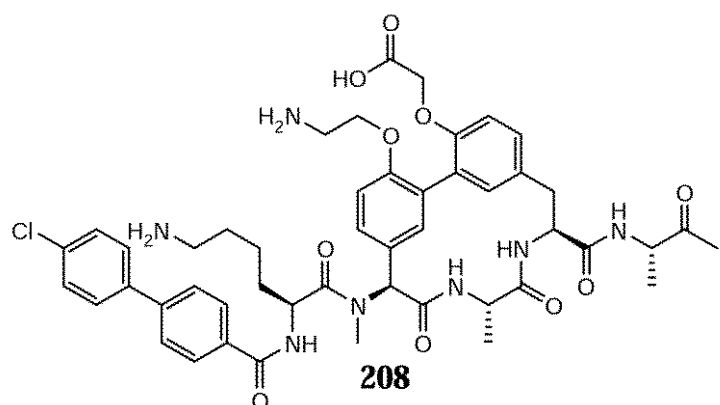
【1 4 6 5】

20

実施例 107 : 化合物 208 の合成

【1 4 6 6】

【化 6 9 0】



30

【1 4 6 7】

化合物 208 を、化合物 120 に使用した条件下で化合物 119 の調製中の使用される中間体から化合物 207 に類似した方法で合成した。LCMS (ESI) : (10%の  $\text{AcCN}/\text{H}_2\text{O}$  - 3 分間の 90%の  $\text{AcCN}/\text{H}_2\text{O}$  ; その後、1 分間の 95%の  $\text{AcCN}/\text{H}_2\text{O}$  ; 1.0 mL/分、Kinetex-5u-C18、4.6 × 50 mm)  $t_R = 2.88$  分、 $(M+H)^+ = 927.21$ 。

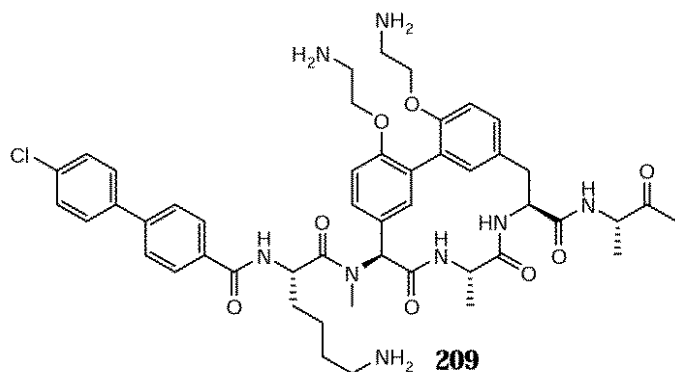
40

【1 4 6 8】

実施例 108 : 化合物 209 の合成

【1 4 6 9】

## 【化 6 9 1】



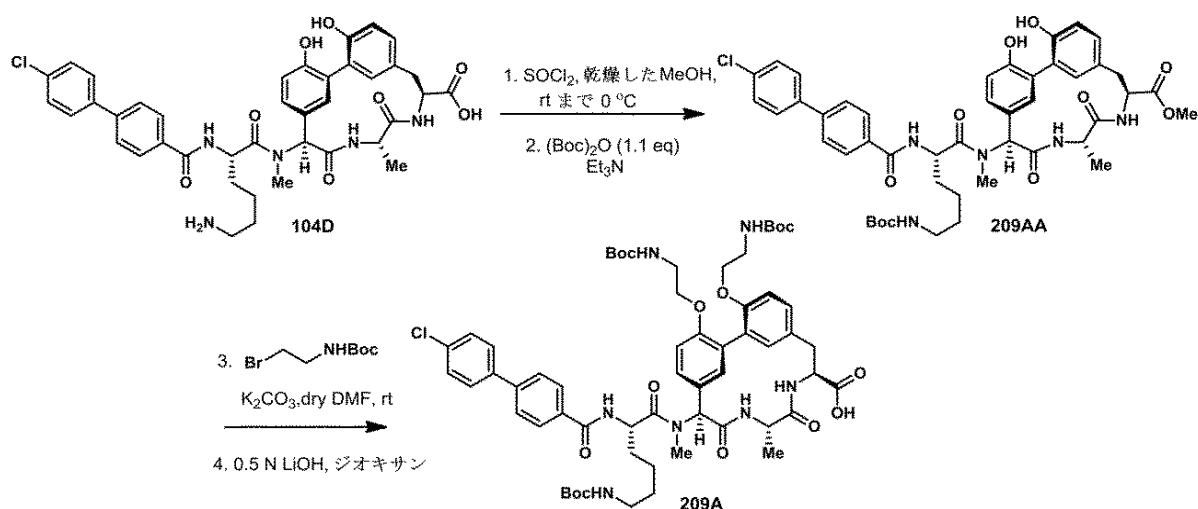
10

## 【1 4 7 0】

化合物 209 を、化合物 209 A から化合物 114 に類似した方法で合成した。LCMS (ESI) : (10% の AcCN/H<sub>2</sub>O - 3 分間の 90% の AcCN/H<sub>2</sub>O ; その後、1 分間の 95% の AcCN/H<sub>2</sub>O ; 1.0 mL/分、Kinetex-5u-C18、4.6 × 50 mm) t<sub>R</sub> = 2.67 分、(M+H)<sup>+</sup> = 912.0。

## 【1 4 7 1】

## 【化 6 9 2】



20

30

## 【1 4 7 2】

化合物 209 A の合成：化合物 104 D を、標準のメチルエステル形成にさらした。0 °C での乾燥した MeOH (5 mL) 中の化合物 104 D (317 mg、0.3 mmol) の溶液に、SOCl<sub>2</sub> (0.3 mL) を滴下でゆっくり加えた。反応混合物を 10 時間室温で攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物を、高真空下で乾燥し、そのまま次の反応に使用した。LCMS : C<sub>41</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>8</sub> に対する MS (ESI) : m/z 770.14 (M+H)。HPLC : t<sub>R</sub> 3.22 分 (10% の AcCN/H<sub>2</sub>O - 90% の AcCN/H<sub>2</sub>O (0.05% の TFA を有する)、3.0 分、1.0 mL/分 Kinetix C18、4.8 × 50 mm)。

40

## 【1 4 7 3】

上記の残留物を、標準のモノ-Boc 形成反応条件にさらした。上記の残留物 (0.3 mmol) を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) および Et<sub>3</sub>N (208 μL、1.5 mmol、5 当量) 中に溶解し、この攪拌溶液に、(Boc)<sub>2</sub>O (76 μL、0.33 mmol、1.1 当量) を加えた。反応混合物を、LCMS によって反応の進行をモニタリングしながら、約 1 時間室温で攪拌した。反応が完了した後、ブライン溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機質層を、ブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過して、溶媒を真空内で除去した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー

50

ー (DCM - 5%のDCM-MeOH) によって精製し、白色固形物として140mg (2工程にわたって54%)の化合物209Aを得た。 $(C_{46}H_{52}ClN_5O_{10})$ に対するMS (ESI):  $m/z$  871.64 ( $M+2H$ )。HPLC:  $t_R$  4.05分 (10%のAcCN/H<sub>2</sub>O - 90%のAcCN/H<sub>2</sub>O (0.05%のTFAを有する)、3.0分、1.0mL/分 Kinetix C18、4.8×50mm)。

#### 【1474】

乾燥したDMF (2mL)中の化合物209A (70mg、0.08mmol)の攪拌溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (33mg、0.24mmol、3当量)を加え、その後、tert-ブチル (2-ブロモエチル)カルバミン酸塩 (89mg、0.4mmol、5当量)を加えた。反応混合物を3時間室温で攪拌した。(LCMSによってモニタリングされた)反応の完了後、クラッシュ氷を加え、結果として生じる白色の混濁した混合物を、EtOAcで抽出した。組み合わせた有機質層を、ブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥した。それを濾過し、溶媒を真空下で除去した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM - 5%のDCM-MeOH) によって精製し、白色固形物として85mg (92%)を得た。 $(C_{60}H_{78}ClN_7O_{14})$ に対するMS (ESI):  $m/z$  1157.36 ( $M+2H$ )。HPLC:  $t_R$  4.07分 (50%のAcCN/H<sub>2</sub>O - 90%のAcCN/H<sub>2</sub>O (0.05%のTFAを有する)、3.0分、1.0mL/分 Kinetix C18、4.8×50mm)。

#### 【1475】

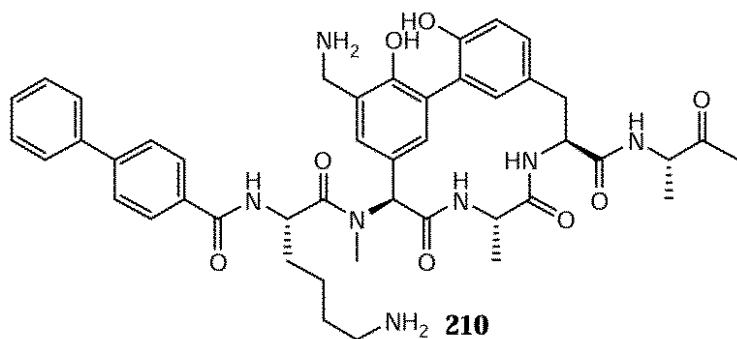
白色固形物を、ジオキサン-H<sub>2</sub>O (3:1、2mL)中に溶解し、0.5MのLiOH溶液 (3当量)を0℃で加え、反応混合物を2時間室温で攪拌した。(LCMSによってモニタリングされた)反応の完了後、水 (2mL)を加え、エーテルで抽出した。水層を、0.5MのHClで酸性化した。結果として生じる白色の混濁した混合物を、EtOAcで抽出した。組み合わせた有機質層を、ブラインで洗い、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥した。それを濾過し、溶媒を、除去し、高真空下で乾燥し、白色固形物として72mg (87%)の化合物209Aを得た。 $(C_{59}H_{76}ClN_7O_{14})$ に対するMS (ESI):  $m/z$  1143.4 ( $M+2H$ )。HPLC:  $t_R$  2.62分 (50%のAcCN/H<sub>2</sub>O - 90%のAcCN/H<sub>2</sub>O (0.05%のTFAを有する)、3.0分、1.0mL/分 Kinetix C18、4.8×50mm)。

#### 【1476】

実施例109: 化合物210の合成

#### 【1477】

#### 【化693】



#### 【1478】

化合物210を、化合物210Aから始めて、LiOH加水分解、HATUカップリング、およびTFAのBoc脱保護条件を使用して、化合物115に類似した方法で合成した。 $(C_{45}H_{53}ClN_7O_8)$ に対するMS (ESI):  $m/z$  820.4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

#### 【1479】

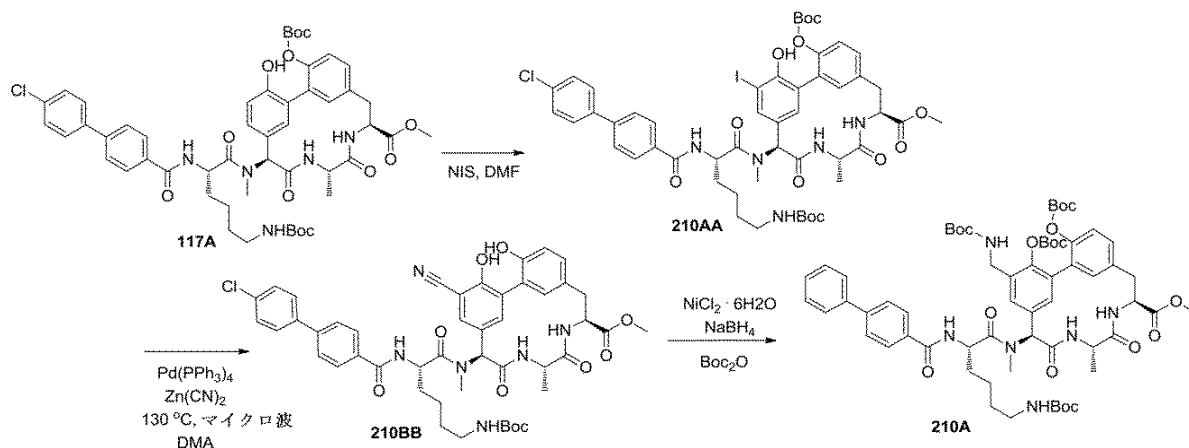
10

20

30

40

## 【化 6 9 4】



10

## 【1 4 8 0】

化合物 210A の合成：0 °C での N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の化合物 117A (1.275 mmol、1110.0 mg) の溶液に、N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の N-ヨードスクシンイミド (NIS、4.463 mmol、1025 mg) の溶液を滴下で加えた。その後、反応混合物を、暗所で維持し、18 時間室温で攪拌した。反応混合物を、飽和した水性の  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  の付加によってクエンチし、ブラインで希釈し、EtOAc で抽出した。有機質層を、水 (3x) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮して、残留物を、DCM 中の 0~100% の EtOAc で溶出されたシリカ上で精製し、オフホワイト固形物 (967 mg、76%) として化合物 210AA を得た。

20

## 【1 4 8 1】

N, N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 中の化合物 210AA (0.106 mmol、105 mg)、シアン化亜鉛 (0.135 mmol、16.2 mg、0.00876 mL)、およびテトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム (0) (0.0212 mmol、24.4 mg) の混合物を、窒素でパージし、密封し、40 分間マイクロ波照射下の 130 °C で加熱した。反応混合物を、EtOAc で希釈し、水で洗浄し (3x)、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮した。残留物を、DCM 中の 0~10% の MeOH で溶出されたシリカ上で精製し、化合物 210BB (46.7 mg、49%) を得た。

30

## 【1 4 8 2】

メタノール (5 mL) 中の化合物 210BB (0.0922 mmol、82.6 mg)、ジ-tert-ブチルジカルボナート (0.277 mmol、62.3 mg) およびジクロロニッケル六水和物 (0.0922 mmol、21.9 mg) の溶液を、0 °C に冷却した。その後、水素化ホウ素ナトリウム (0.646 mmol、24.4 mg) を、小分けしてゆっくり加えた。その後、反応混合物を 1 時間室温で攪拌した。 $\text{NaBH}_4$  および  $\text{Boc}_2\text{O}$  をさらに加え、一晩攪拌を継続した。反応混合物を濃縮した。残留物を、DCM 中の 0~100% の EtOAc で溶出されたシリカ上で精製して、化合物 210A (46.5 mg、43%) を得た。

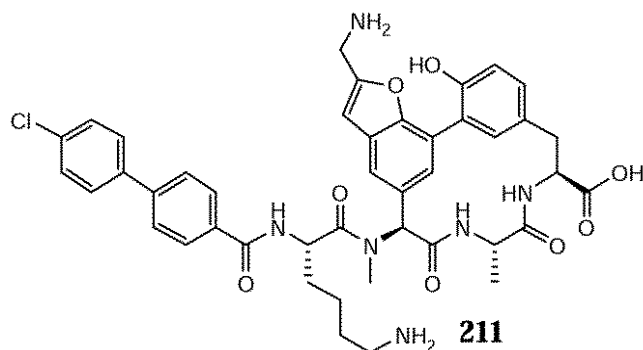
40

## 【1 4 8 3】

実施例 110：化合物 211 の合成

## 【1 4 8 4】

【化 6 9 5】



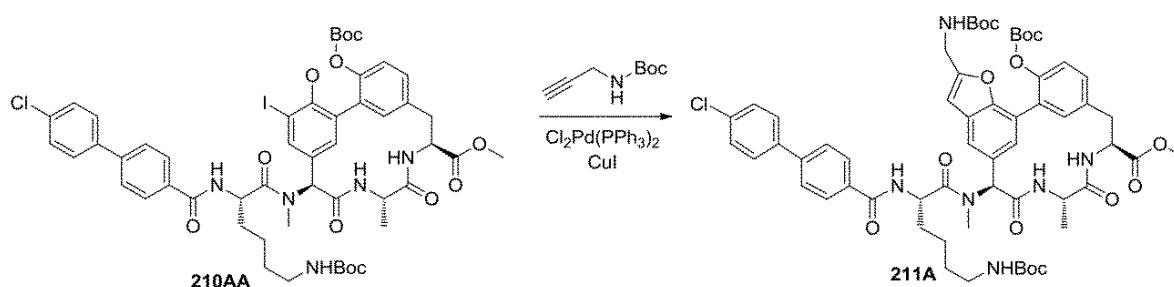
10

【1 4 8 5】

化合物 2 1 1 を、化合物 1 1 7 のために記載されるような L i O H エステル加水分解および T F A の B o c 脱保護を使用して、化合物 2 1 1 A から合成した。(C<sub>43</sub>H<sub>45</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>8</sub>) に対する M S ( E S I ) : m / z 8 0 9 . 4 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【1 4 8 6】

【化 6 9 6】



20

【1 4 8 7】

化合物 2 1 1 A の合成：アルゴン下でのアセトニトリル（5 m L）中の化合物 2 1 0 A A（0 . 3 2 4 m m o l、5 0 . 4 m g）の混合物に、ジイソプロピルアミン（1 . 6 2 m m o l、1 6 4 m g）、ビス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム（I I）ジクロリド（0 . 0 1 6 2 3 m m o l、1 1 . 3 9 m g）、およびヨウ化第一銅（0 . 0 3 2 4 5 m m o l、6 . 1 8 0 m g）を加えた。反応バイアルを、密閉し、1 8 時間室温で攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を、D C M 中の 0 ~ 1 0 0 % の E t O A c で溶出されたシリカ上で精製して、化合物 2 1 1 A（1 5 4 m g、8 6 %）を得た。

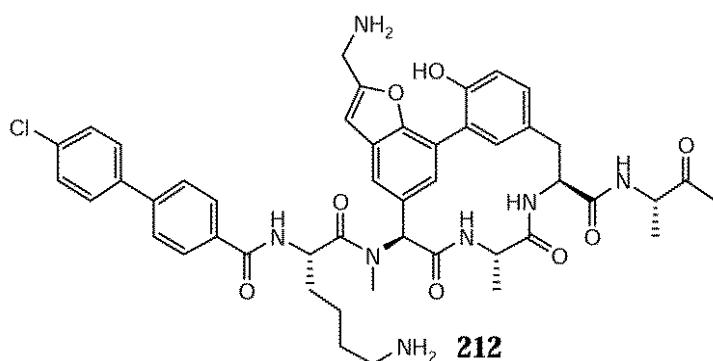
30

【1 4 8 8】

実施例 1 1 1：化合物 2 1 2 の合成

【1 4 8 9】

【化 6 9 7】



40

【1 4 9 0】

化合物 2 1 2 を、化合物 1 1 7 のために記載されるような L i O H エステル加水分解、化合物 1 0 9 A の H A T U カップリングおよび T F A の B o c 脱保護を使用して、化合物

50

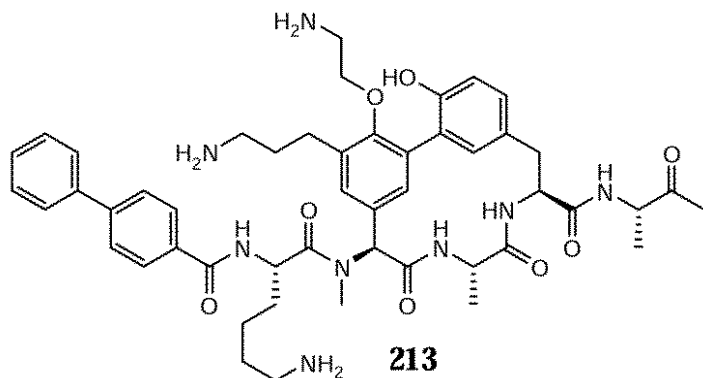
211Aから合成した。 $(C_{47}H_{52}ClN_7O_8)$ に対するMS (ESI) :  $m/z$  878.4 (M+H)<sup>+</sup>。

【1491】

実施例112：化合物213の合成

【1492】

【化698】



10

【1493】

化合物213を、MeOH中で化合物226 (0.0629 mmol、58 mg) の処理によって合成し、5 bar、25℃で、H-cube Pro, 10% Pd/C 70 mm cat. cartridge上で水素化した。反応混合物を濃縮し、残留物を、逆相HPLCによって精製して、10 mg (18%) の最終化合物を得た。 $(C_{49}H_{62}N_8O_8)$ に対するMS (ESI) :  $m/z$  891.2 (M+H)<sup>+</sup>。

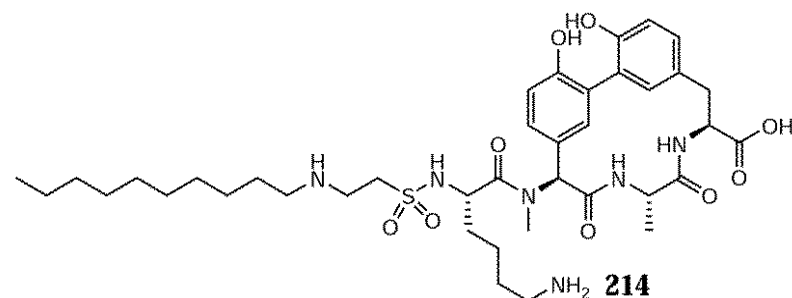
20

【1494】

実施例113：化合物214の合成

【1495】

【化699】



30

【1496】

化合物214を、化合物163Cから上に記載される手順に類似した手順を使用して合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS (ESI) : (5%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.7分；その後、95%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.4分；1.5 mL/分、Merck RP-18e、2×25 mm)  $t_R$  = 0.761分、(M+H)<sup>+</sup> = 789.5。

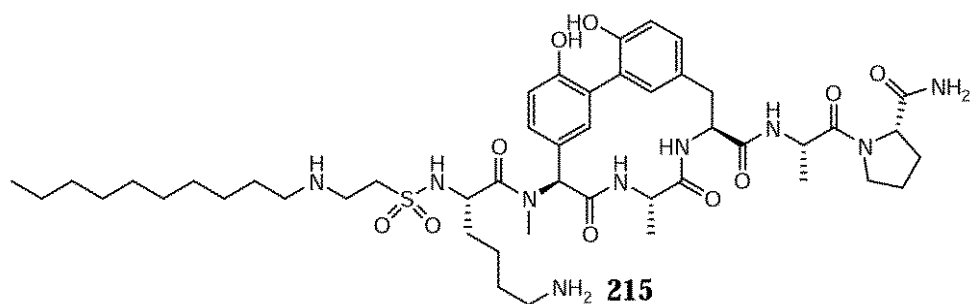
【1497】

実施例114：化合物215の合成

【1498】

40

【化 7 0 0】



10

【1 4 9 9】

化合物 2 1 5 を、化合物 1 6 3 C および化合物 1 5 5 A から上に記載される手順に類似した手順を使用して合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS (ESI) : (5% の AcCN/H<sub>2</sub>O、0.7 分; その後、95% の AcCN/H<sub>2</sub>O、0.4 分; 1.5 mL/分、Merck RP-18e、2×25 mm) t<sub>R</sub> = 0.763 分、(M+H)<sup>+</sup> = 956.6。

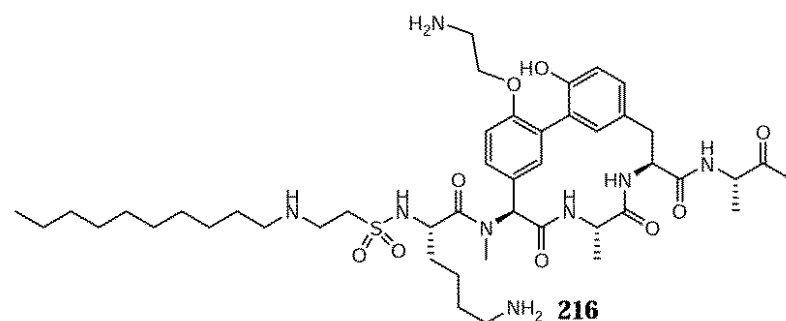
【1 5 0 0】

実施例 1 1 5 : 化合物 2 1 6 の合成

【1 5 0 1】

【化 7 0 1】

20



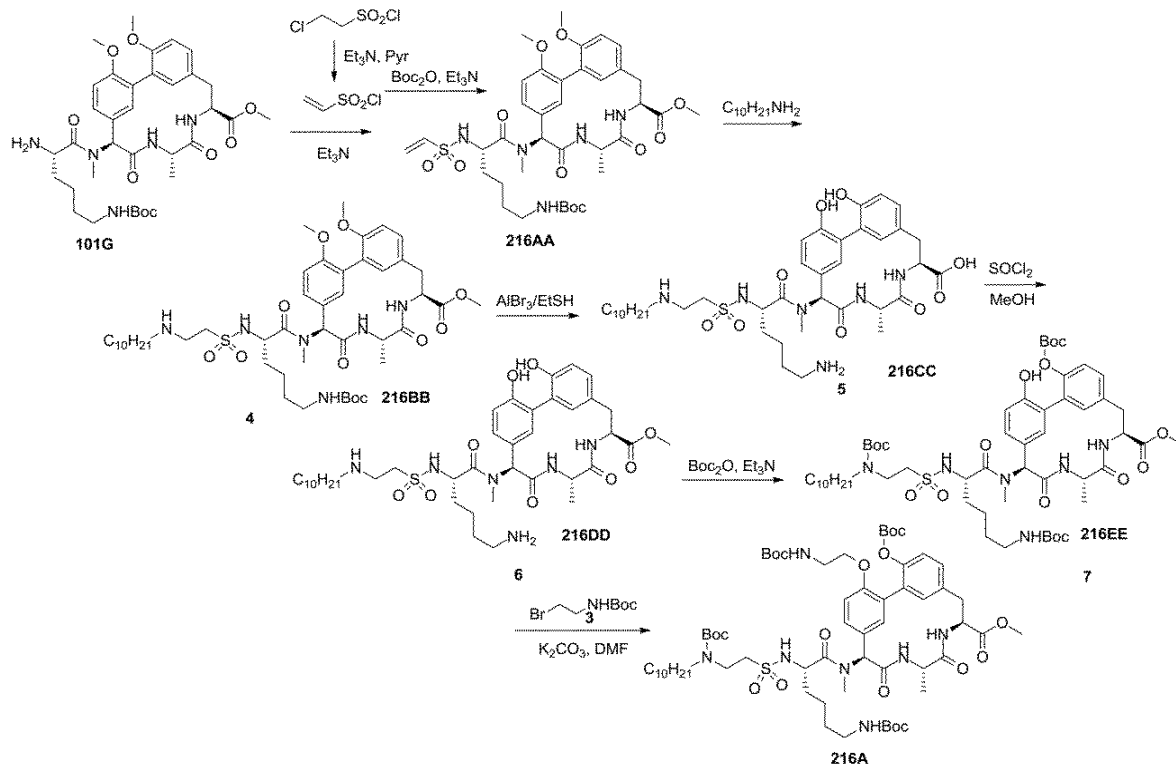
【1 5 0 2】

化合物 2 1 6 を、化合物 1 1 5 に類似した LiOH 加水分解、HATU カップリング条件、および TFA の Boc 脱保護を使用して、化合物 2 1 6 A から合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS (ESI) : (5% の AcCN/H<sub>2</sub>O、0.7 分; その後、95% の AcCN/H<sub>2</sub>O、0.4 分; 1.5 mL/分、Merck RP-18e、2×25 mm) t<sub>R</sub> = 0.735 分、(M+H)<sup>+</sup> = 901.6。

【1 5 0 3】

30

## 【化 7 0 2】



10

20

## 【1504】

化合物 216A の合成：DCM (100 mL) 中の 2-クロロスルホニルクロリド (3.2 mL、30.7 mmol) の溶液に、ピリジン (4.85 g、61.3 mmol) を加え、混合物を  $-78^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌した。その後、混合物を、 $0^{\circ}\text{C}$  に温め、さらに 20 分間攪拌した。揮発性物質を除去し、エテンスルホニルクロリドを得て、これを次の工程に直接使用した。

## 【1505】

DCM (50 mL) 中の化合物 101G (3.0 g、4.4 mmol) および  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.83 mL、13.2 mmol) の溶液に、 $0^{\circ}\text{C}$  でエテンスルホニルクロリド (1.1 g、8.8 mmol) を加え、混合物を 1 時間同じ温度で攪拌した。反応混合物を、DCM (100 mL) で希釈し、これを、2 N の HCl、飽和した  $\text{NaHCO}_3$  溶液およびブライン (各 100 mL) によって連続して洗浄した。その後、有機質層を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、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によって精製し、黄色固形物として化合物 216AA (2.5 g、73.6% 収率) を得た。

30

## 【1506】

MeOH (30 mL) 中の化合物 216AA (2.5 g、3.23 mmol) の溶液に、 $0^{\circ}\text{C}$  で 1-アミノデカン (0.61 g、3.88 mmol) を加え、混合物を、温め、16 時間室温で攪拌した。揮発性物質を除去し、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、黄色油として化合物 216BB (2.4 g、79.8% 収率) を得た。

40

## 【1507】

化合物 216BB を、一般法 4 (AlBr<sub>3</sub> 脱保護) に従って処理し、HPLC 精製後に白色固形物として化合物 216CC (800 mg、39% 収率) を得た。

## 【1508】

MeOH (15 mL) 中の化合物 216CC (800 mg、1.01 mmol) の溶液に、 $0^{\circ}\text{C}$  で塩化チオニル (241 mg、2.03 mmol) を加え、混合物を 1.5 時間  $75^{\circ}\text{C}$  で攪拌した。揮発性物質を除去し、白色固形物として化合物 216DD (810 mg、99.5% 収率) を得た。

50



## 【1509】

ジオキサン（10 mL）中の化合物 216 DD（200 mg、0.25 mmol）の溶液に、0℃で  $\text{Et}_3\text{N}$ （126 mg、1.25 mmol）および  $\text{Boc}_2\text{O}$ （163 g、0.75 mmol）を連続して加え、混合物を、温め、16時間室温で攪拌した。揮発性物質を除去し、残留物に  $\text{H}_2\text{O}$ （30 mL）を加え、これを  $\text{EtOAc}$ （ $2 \times 30\text{ mL}$ ）によって抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（50 mL）で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濃縮した。残留物を、HPLCによって精製し、白色固形物として化合物 216 EE（75 mg、27.8%収率）を得た。

## 【1510】

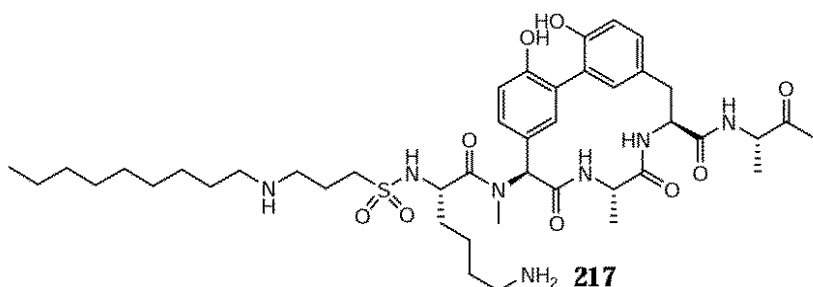
DMF（0.5 mL）中の化合物 216 EE（70 mg、0.063 mmol）の溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ （26 mg、0.19 mmol）および *tert*-ブチル（2-プロモエチル）カルバミン酸塩（43 mg、0.19 mmol）を加え、混合物を16時間室温で攪拌した。反応物に、氷水（20 mL）を加え、これを  $\text{EtOAc}$ （ $2 \times 20\text{ mL}$ ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフによって精製し、白色固形物（44 mg、55.6%収率）として化合物 216 Aを得た。LCMS（5-95 AB、ESI）：RT = 1.227、 $\text{M} + \text{Na}^+ = 1268.5$ 。

## 【1511】

実施例 116：化合物 217 の合成

## 【1512】

## 【化703】

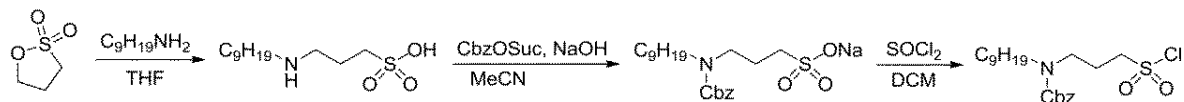


## 【1513】

化合物 217 を、化合物 101 G およびベンジル（3-（クロロスルホニル）プロピル）（ノニル）カルバミン酸塩から化合物 163 C に類似した方法で合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS（ESI）：（5%の  $\text{AcCN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.7分；その後、95%の  $\text{AcCN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.4分；1.5 mL/分、Merck RP-18e、 $2 \times 25\text{ mm}$ ） $t_R = 0.768$ 分、 $(\text{M} + \text{H})^+ = 858.4$ 。

## 【1514】

## 【化704】



## 【1515】

ベンジル（3-（クロロスルホニル）プロピル）（ノニル）カルバミン酸塩の合成：THF（25 mL）中の1,2-オキサチオラン2,2-ジオキド（4.0 g、32.8 mmol）の溶液に、ノニルアミン（4.9 g、34.4 mmol）を加え、混合物を、2時間還流した温度で攪拌した。その後、反応物を室温に冷却し、結果として生じる固形物を回収し、これを、アセトン/ $\text{EtOH}$ （50 mL、1:1）で洗浄し、真空内で乾燥して、3-（ノニルアミノ）プロパン-1-スルホン酸（3.7 g、37%収率）を得た。

## 【1516】

10

20

30

40

50

水（4 mL）中の 3-（ノニルアミノ）プロパン-1-スルホン酸（500 mg、1.9 mmol）の溶液に、水酸化ナトリウム（83 mg、2.1 mmol）および CbzOSuc（516 mg、2.1 mmol）を加え、混合物を 4 時間室温で撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物にアセトン（10 mL）を加え、これを 20 分間還流温度下で加熱した。その後、混合物を室温に冷却し、固形物を回収し、これを、アセトンで洗浄し、真空内で一晩乾燥し、白色固形物としてナトリウム 3-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）（ノニル）アミノ）プロパン-1-スルフォネート（550 mg、73%の収率）を得た。

【1517】

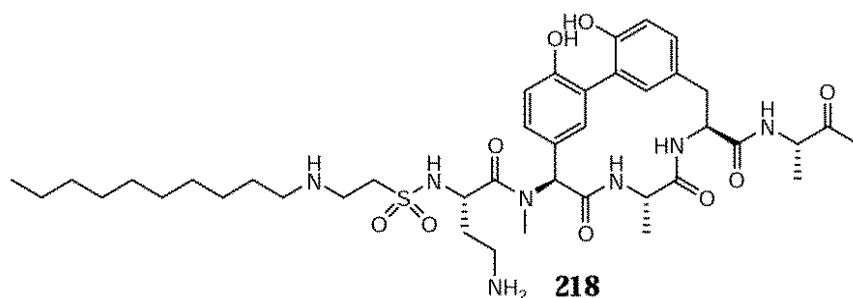
DCM（10 mL）中のナトリウム 3-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）（ノニル）アミノ）プロパン-1-スルフォネート（500 mg、1.9 mmol）の溶液に、1 滴の DMF および SOCl<sub>2</sub>（83 mg、2.1 mmol）を加え、混合物を 2 時間 50 °C で撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物を、シリカクロマトグラフィーによって精製し、無色油としてベンジル（3-（クロロスルホニル）プロピル）（ノニル）カルバミン酸塩（200 mg、35%）を得た。

【1518】

実施例 117：化合物 218 の合成

【1519】

【化705】



【1520】

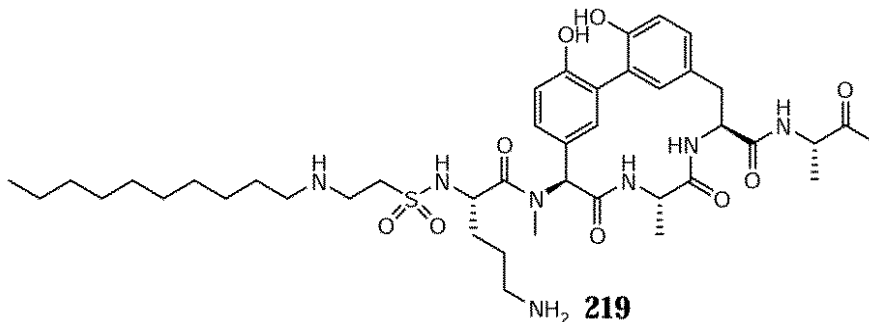
化合物 218 を、化合物 163 のために記載される手順に類似した手順を使用して合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS（ESI）：（5%の AcCN/H<sub>2</sub>O、0.7 分；その後、95%の AcCN/H<sub>2</sub>O、0.4 分；1.5 mL/分、Merck RP-18e、2 × 25 mm）t<sub>R</sub> = 0.773 分、(M+H)<sup>+</sup> = 830.4。

【1521】

実施例 118：化合物 219 の合成

【1522】

【化706】



【1523】

化合物 219 を、化合物 163 C のために記載される手順に類似した手順を使用して合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS（ESI）：（5%の AcCN/H<sub>2</sub>O、0.7 分；その後、95%の AcCN/H<sub>2</sub>O、0.4 分；1.5 mL/分、Merck RP

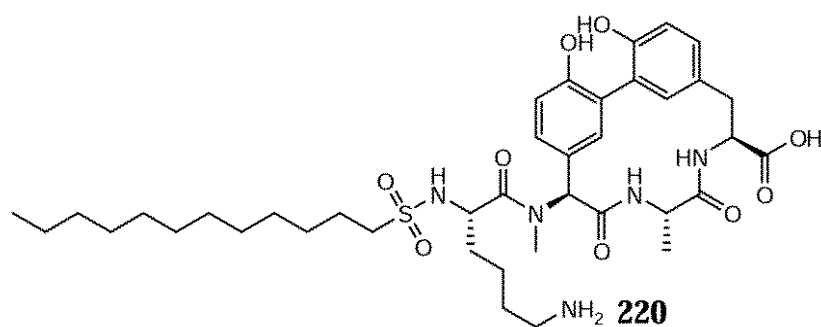
−18 e、2×25 mm)  $t_R = 0.771$  分、 $(M+H)^+ = 844.5$ 。

【1524】

実施例 119：化合物 220 の合成

【1525】

【化707】



10

【1526】

化合物 220 を、ドデカン−1−塩化スルホニルから上に記載される手順に類似した手順を使用して合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS (ESI)：(5%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.7分；その後、95%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.4分；1.5 mL/分、Merck RP−18 e、2×25 mm)  $t_R = 0.878$  分、 $(M+H)^+ = 774.6$ 。

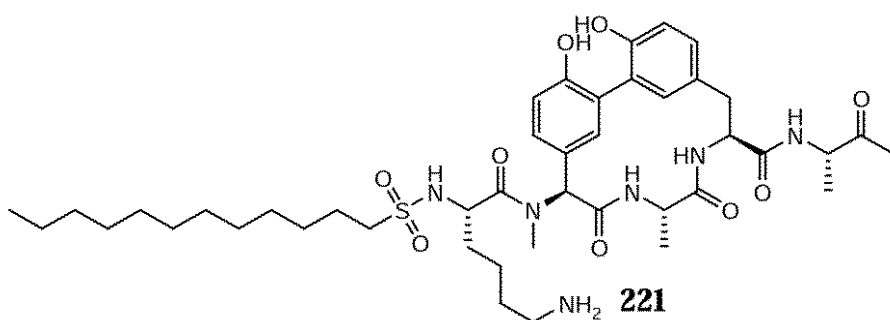
20

【1527】

実施例 120：化合物 221 の合成

【1528】

【化708】



30

【1529】

化合物 221 を、ドデカン−1−塩化スルホニルから化合物 163 に類似した方法で合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS (ESI)：(5%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.7分；その後、95%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.4分；1.5 mL/分、Merck RP−18 e、2×25 mm)  $t_R = 0.866$  分、 $(M+H)^+ = 843.5$ 。

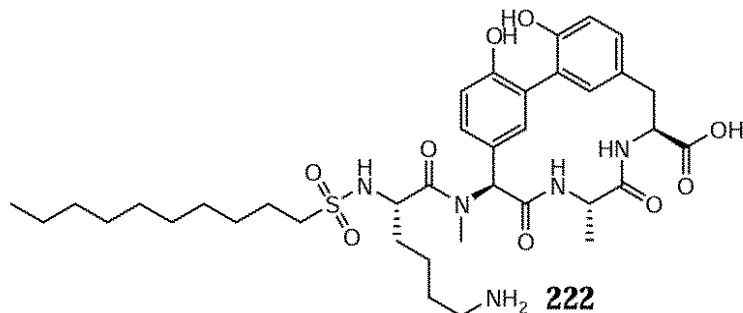
【1530】

実施例 121：化合物 222 の合成

【1531】

40

【化 7 0 9】



10

【1 5 3 2】

化合物 2 2 2 を、デカン-1-塩化スルフォニルから上に記載される手順に類似した手順を使用して合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS (ESI) : (5% の AcCN / H<sub>2</sub>O、0.7 分 ; その後、95% の AcCN / H<sub>2</sub>O、0.4 分 ; 1.5 mL / 分、Merck RP-18e、2 × 25 mm) t<sub>R</sub> = 0.827 分、(M+H)<sup>+</sup> = 746.4。

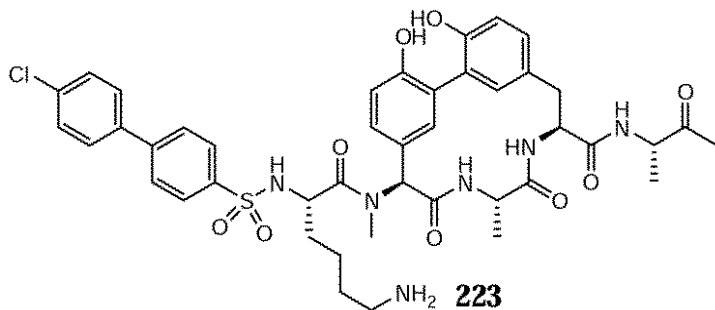
【1 5 3 3】

実施例 1 2 2 : 化合物 2 2 3 の合成

【1 5 3 4】

【化 7 1 0】

20



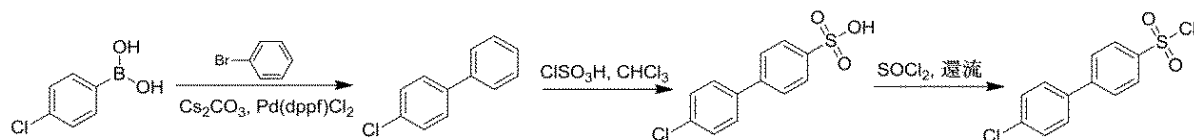
【1 5 3 5】

30

化合物 2 2 3 を、化合物 1 0 1 G および 4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-塩化スルフォニルから上に記載される手順に類似した手順を使用して合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS (ESI) : (5% の AcCN / H<sub>2</sub>O、0.7 分 ; その後、95% の AcCN / H<sub>2</sub>O、0.4 分 ; 1.5 mL / 分、Merck RP-18e、2 × 25 mm) t<sub>R</sub> = 0.795 分、(M+H)<sup>+</sup> = 861.3。

【1 5 3 6】

【化 7 1 1】



40

【1 5 3 7】

4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-塩化スルフォニルの合成 : 1,4-ジオキサン / H<sub>2</sub>O (165 mL、v / v = 10 / 1) 中の (4-クロロフェニル) ボロン酸 (13 g、84 mmol)、ブロモベンゼン (11 g、70 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45 g、140 mmol)、および Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5.1 g、7 mmol) の混合物を、16 時間 N<sub>2</sub> 下での 90 °C で攪拌した。混合物に、水 (150 mL) を加え、これを EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン (300 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカ

50

ラムクロマトグラフィーによって精製し、黄色固形物として4-クロロ-1, 1'-ビフェニル (13 g、98.5%収率) を得た。

【1538】

クロホルム (250 mL) 中の4-クロロ-1, 1'-ビフェニル (10.5 g、55.5 mmol) の溶液に、 $\text{ClSO}_3\text{H}$  (9.72 g、83.3 mmol) を滴下に加え、混合物を4時間室温で攪拌した。結果として生じる沈殿物を回収し、これを、恒量まで40℃でオープン乾燥し、淡緑色固形物として4'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-スルホン酸を得て、これを次の工程に直接使用した。

【1539】

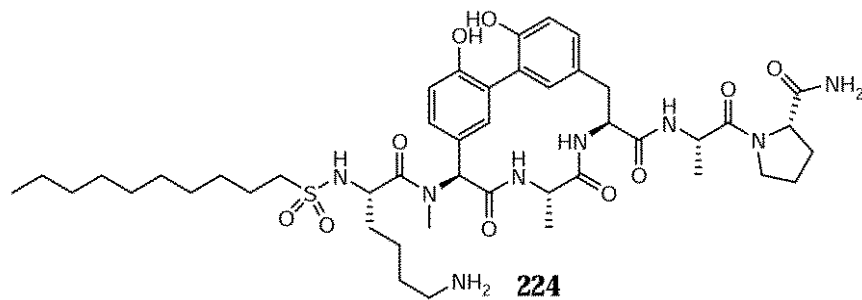
塩化チオニル (100 mL) 中の溶液 (8.95 g、33.3 mmol) に、DMF (0.5 mL) および混合物を加え、4時間還流した温度で攪拌した。その後、反応物を室温に冷却し、揮発性物質を除去した。結果として生じる残留物を、ヘキサン/EtOAcから再度結晶化し、淡緑色固形物として4'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-塩化スルフォニル (6.8 g、71.4%収率) を得た。

【1540】

実施例123：化合物224の合成

【1541】

【化712】



【1542】

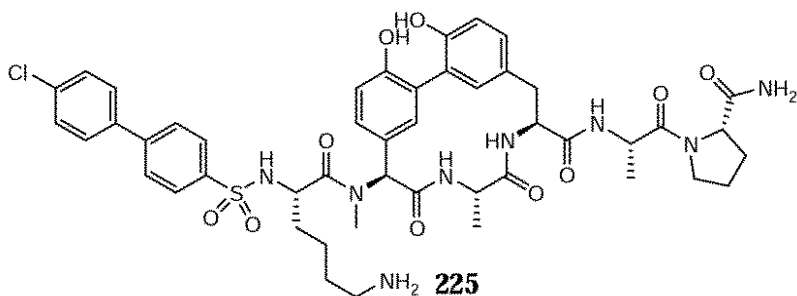
化合物224を、上に記載される手順に類似した手順を使用して合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS (ESI) : (5%のAcCN/H<sub>2</sub>O, 0.7分; その後、95%のAcCN/H<sub>2</sub>O, 0.4分; 1.5 mL/分、Merck RP-18e、2×25 mm)  $t_R = 0.805$  分、 $(M+H)^+ = 913.5$ 。

【1543】

実施例124：化合物225の合成

【1544】

【化713】



【1545】

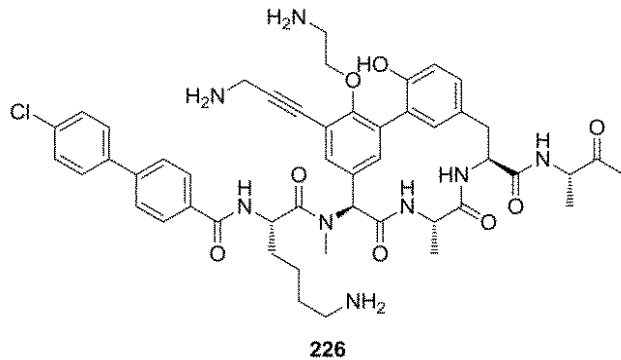
化合物225を、化合物223のために記載される手順に類似した手順を使用して合成し、ギ酸塩として分離した。LCMS (ESI) : (5%のAcCN/H<sub>2</sub>O, 0.7分; その後、95%のAcCN/H<sub>2</sub>O, 0.4分; 1.5 mL/分、Merck RP-18e、2×25 mm)  $t_R = 0.769$  分、 $(M+H)^+ = 959.1$ 。

【1546】

実施例 125：化合物 226 の合成

【1547】

【化714】



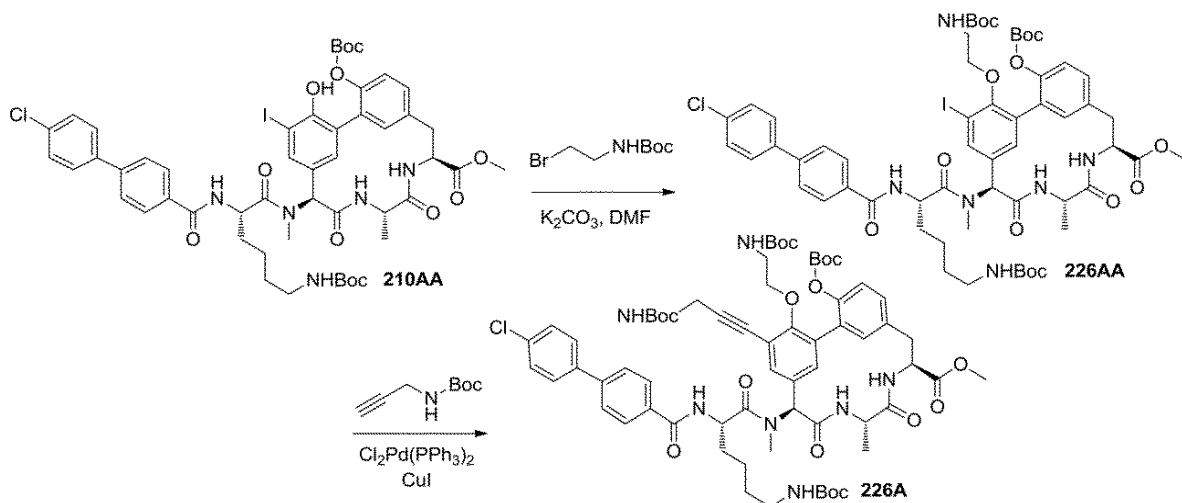
10

【1548】

化合物 226 を、化合物 226 A から始めて、LiOH 加水分解、HATU カップリング、および TFA の Boc 脱保護条件を使用して、化合物 115 に類似した方法で合成した。MS + 921.1。

【1549】

【化715】



20

30

【1550】

化合物 226 AA の合成：DMF (5 mL) 中の化合物 210 AA (0.178 mmol、195 mg) の溶液に、炭酸カリウム (0.356 mmol、49.2 mg) および t-ブチル N-(2-ブロモエチル) カルバミン酸塩 (0.534 mmol、121 mg) を加えた。反応混合物を、4 日間室温で攪拌した。反応混合物を、EtOAc で希釈し、ブライン (3x) で洗浄した。有機質層を、乾燥し、濾過した。残留物を、DCM 中の 0~100% の EtOAc で溶出されたシリカ上で精製して、化合物 226 AA (172 mg、78%) を得た。

40

【1551】

アルゴン下での DMF (5 mL) 中の化合物 226 AA (0.138 mmol、172 mg) および tert-ブチル N-プロペ-2-イニルカルバマート (0.277 mmol、43.0 mg) の混合物に、ジイソプロピルアミン (1.38 mmol、140 mg、0.195 mL)、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 (0.0138 mmol、9.72 mg)、およびヨウ化第一銅 (0.0277 mmol、5.28 mg) を加えた。反応バイアルを、密閉して、18 時間室温で加熱した。反応混合物を、EtOAc で希釈し、水 (3x) で洗浄した。有機質層を濃縮し、残留物を、DCM 中の 0~100% の EtOAc で溶出されたシリカ上で精製して、化合物 226 A

50

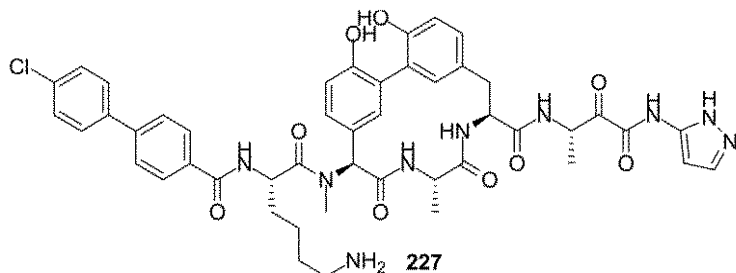
(175 mg、99%)を得た。

【1552】

実施例126：化合物227の合成

【1553】

【化716】



10

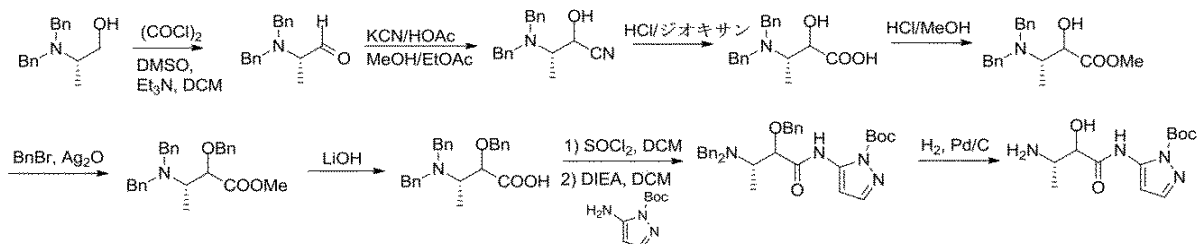
【1554】

化合物227を、化合物104Eおよびtert-ブチル5-((3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシブタンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸塩から、化合物139のために記載されるようなカップリング方法、DMP酸化、およびのBoc基の加水分解を使用して調製し、ギ酸塩として分離した。方法LCMS(5-95 AB、ESI)は、分析のための以下のLC-MS条件を参照する：アセトニトリル(0.02%のTFA)およびH<sub>2</sub>O(0.04%のTFA)を使用して、HPLC勾配は、5%のAcCN/H<sub>2</sub>O - 95%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.7分、その後、95%のAcCN/H<sub>2</sub>O、0.4分；1.5 mL/分、MERCK RP-18e、2×25 mm、である。化合物227に対するデータ：LCMS(5-95 AB、ESI)：t<sub>R</sub>=0.780、(M+H)<sup>+</sup>=920.6。

20

【1555】

【化717】



30

【1556】

tert-ブチル5-((3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシブタンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸塩の合成：(S)-2-(ジベンジルアミノ)プロパノール(20 g、79 mmol)を、tert-ブチルメチル(3-オキソプロピル)カルバミン酸塩(実施例105)のために記載されるような標準のスワーン酸化の手順ににさらし、無色油として(S)-2-(ジベンジルアミノ)プロパノール(20 g、定量的収率)を得て、これを次の工程に直接使用した。

40

【1557】

MeOH/EtOAc(100 mL、v/v=1/1)中の(S)-2-(ジベンジルアミノ)プロパノール(15 g、59 mmol)およびKCN(4.4 g、65 mmol)の溶液に、AcOH(14.3 g、71 mmol)を加え、混合物を2.5時間室温で攪拌した。揮発性物質を除去し、残留物を、DCM(200 mL)で再溶解し、これをブライン(2×150 mL)で洗浄した。有機質層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮し、白色固形物として(3S)-3-(ジベンジルアミノ)-2-ヒドロキシブタンニトリル(16 g、96%)を得て、これを次の工程に直接使用した。

【1558】

ジオキサン(50 mL)中の(3S)-3-(ジベンジルアミノ)-2-ヒドロキシブ

50

タンニトリル (14 g、50 mmol) の溶液に、室温で濃縮 HCl (50 mL) を加え、反応物を 6 時間 100 °C で撹拌した。揮発性物質を除去し、淡い固形物として (3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 2 - ヒドロキシブタン酸 (16.8 g、定量的収率) を得て、これを次の工程に直接使用した。

**【1559】**

4N の HCl / MeOH (80 mL) 中の (3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 2 - ヒドロキシブタン酸の混合物を、16 時間室温で撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物を、EtOAc (300 mL) で再溶解し、これを、飽和した NaHCO<sub>3</sub> およびブライン (各 200 mL) で洗浄した。有機質層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮した。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、無色油として (3S) - メチル 3 - (ジベンジルアミノ) - 2 - ヒドロキシブタノアート (12 g、69% 収率) を得た。

10

**【1560】**

DMF (20 mL) 中の (3S) - メチル 3 - (ジベンジルアミノ) - 2 - ヒドロキシブタノアート (8.0 g、25.5 mmol) および BnBr (5.2 g、30.6 mmol) の溶液に、0 °C で無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (8.0 g) および TBAI (1.65 g、5.11 mmol) を加え、混合物を 10 分間同じ温度で撹拌した。その後、Ag<sub>2</sub>O (11.8 g、51.1 mmol) を、16 時間 40 °C で上記の混合物に加えた。混合物を濾過し、濾液を水 (200 mL) で希釈し、これを EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン (500 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮した。残留物を HPLC によって精製し、白色固形物として (3S) - メチル 2 - (ベンジルオキシ) - 3 - (ジベンジルアミノ) ブタノアート (6.2 g、60% 収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49–7.21 (m, 15 H)、4.59 (d, J = 11.2 Hz, 1 H)、4.39 (d, J = 11.2 Hz, 1 H)、4.07 (d, J = 7.6 Hz, 1 H)、3.62 (d, J = 13.6 Hz, 2 H)、3.58 (s, 3 H)、3.45 (d, J = 13.6 Hz, 2 H)、3.22–3.17 (s, 1 H)、1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)。

20

**【1561】**

標準のエステル加水分解 (LiOH) を、(3S) - メチル 2 - (ベンジルオキシ) - 3 - (ジベンジルアミノ) ブタノアート (1 g、2.5 mmol) に適用し、白色固形物として (3S) - 2 - (ベンジルオキシ) - 3 - (ジベンジルアミノ) ブタン酸 (0.94 g、98% の収率) を得た。

30

**【1562】**

DCM (10 mL) 中の (3S) - 2 - (ベンジルオキシ) - 3 - (ジベンジルアミノ) ブタン酸 (400 mg、1 mmol) の溶液に、0 °C で SOCl<sub>2</sub> (364 mg、4 mmol) および DMF (20 μL) を加え、混合物を 2 時間 50 °C で維持した。揮発性物質を、除去して乾固し、これを、0 °C で DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 5-アミノ-1H-ピラゾール-1-カルボン酸塩 (94 mg、0.51 mmol) および DIPEA (99 mg、0.76 mmol) の溶液に加えた。結果として生じる混合物を、1 時間室温で撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物を、分取 TLC によって精製し、白色固形物として tert-ブチル 5 - ((3S) - 2 - (ベンジルオキシ) - 3 - (ジベンジルアミノ) ブタンアミド) - 1H-ピラゾール-1-カルボン酸塩 (100 mg、52% の収率) を得た。

40

**【1563】**

標準の水素化条件 (Pd/C、1 atm の H<sub>2</sub>) を、tert-ブチル 5 - ((3S) - 2 - (ベンジルオキシ) - 3 - (ジベンジルアミノ) ブタンアミド) - 1H-ピラゾール-1-カルボン酸塩に適用し、tert-ブチル 5 - ((3S) - 3-アミノ-2-ヒドロキシブタンアミド) - 1H-ピラゾール-1-カルボン酸塩を得て、これを次の工程に直接使用した。

**【1564】**

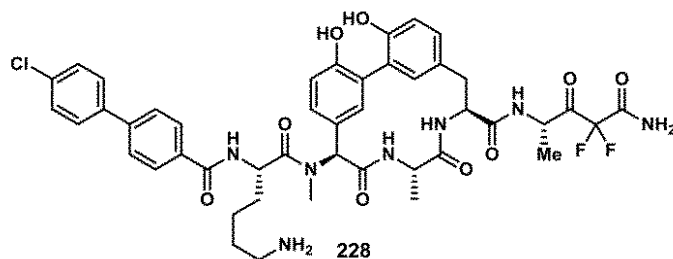
50



実施例 127：化合物 228 の合成

【1565】

【化718】



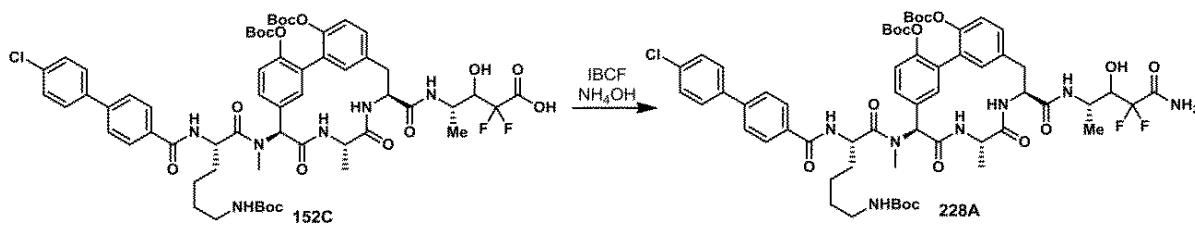
10

【1566】

化合物 228 を、化合物 228 A から化合物 139 のために記載されるような、DMP 酸化、および Boc 基の加水分解を使用して調製し、分取 HPLC (8.3 mg) 後に TFA 塩を得た。MS (ESI) :  $m/z$  922.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; HPLC  $t_R$  3.25 分 (10% の AcCN/H<sub>2</sub>O – 90% の AcCN/H<sub>2</sub>O、3.0 分、1.0 mL/分 Kinetix C18、4.8 × 50 mm)。

【1567】

【化719】



20

化合物 228 A の合成：0℃での THF (2.5 mL) 中の化合物 152 C (93 mg、1 当量、77 μmol) の溶液に、IBCF (20 μL、2 当量) および NMM (42 μL、5 当量) を加え、溶液を 1 時間攪拌させた。THF (THF 中に希釈した 14.8 M の水溶液、52 μL、2.5 当量) 中の 1.4 M の NH<sub>4</sub>OH の溶液を加え、溶液を、室温に温め、4 時間攪拌した。反応物を、2% のクエン酸を加えることによってクエンチし、水層を、EtOAc で抽出した (3 x)。組み合わせた有機質層を、半分飽和した NaHCO<sub>3</sub> 溶液で洗浄し、その後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。粗製物を、ISCO カラムクロマトグラフィー (DCM 中に 0–11% の MeOH) によって精製し、化合物 228 A (33.7 mg、36%) を得た。MS (ESI) :  $m/z$  1206.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

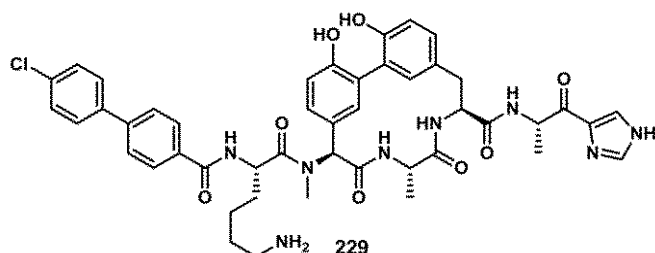
30

【1568】

実施例 128：化合物 229 の合成

【1569】

【化720】



40

【1570】

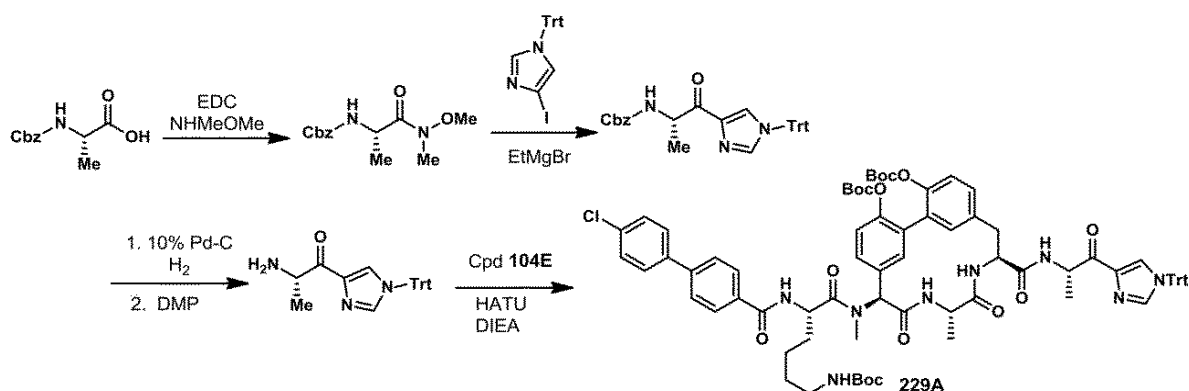
化合物 229 を、化合物 229 A からの化合物 115 のために記載されるような Boc

50

基の加水分解（一般法 9）を使用して調製した。MS（ESI）： $m/z$  878.1（ $M+H$ ）<sup>+</sup>；HPLC  $t_R$  3.17 分（10%の AcCN/H<sub>2</sub>O – 90%の AcCN/H<sub>2</sub>O、3.0 分、1.0 mL/分 Kinetix C18、4.8×50 mm）。<sup>1</sup>H NMR（DMSO、500 MHz）2 倍の共振は異性化を示す  $\delta$  8.97（d、 $J=6$  Hz、1H）、8.70（d、 $J=8$  Hz、1H）、8.46（d、 $J=7.5$  Hz、1H）、8.22（s、1H）、7.99（m、3H）、7.79（m、4H）、7.56（m、2H）、6.96（m、1H）、6.85（m、1H）、6.60（m、2H）、6.28（s、1H）、5.28（br s、1H）、4.85（m、1H）、4.71（m、1H）、3.09（br s、1H）、2.91（m、2H）、2.77（m、4H）、1.78（q、 $J=7$  Hz、2H）、1.59（m、2H、1.46（m、1H）、1.33（d、 $J=7.5$  Hz、3H）、1.24（s、1H）、1.19（m、2H）、1.11（br d、 $J=6.5$  Hz、1H）。

【1571】

【化721】



【1572】

化合物 229A の合成：DMF（20 mL）中の Cbz-Ala-OH（1.5 g、6.7 mmol、1.05 当量）の溶液に、HOBT（1.23 g、1.2 当量）、EDC（615 mg、1.5 当量）、DIEA（4.43 mL、4 当量）および N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（615 mg、1 当量）を連続して加え、反応物を一晩撹拌させた。0.5 N の HCl を加えた後に、混合物を EtOAc（3 x）で抽出した、その後、組み合わせた層を、水（2 x）、飽和した NaHCO<sub>3</sub> およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮した。その後、残留物を、DCM 中に取り込み、水で洗浄し（2 x）、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮して（S）-ベンジル（1-（メトキシ（メチル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）カルバミン酸塩を得て、これをさらなる精製なしで使用した。MS（ESI）： $m/z$  265.0（ $M+H$ ）<sup>+</sup>。

【1573】

−20℃での加熱乾燥したフラスコにおける N<sub>2</sub> 下での無水 DCM（2 mL）中の（S）-ベンジル（1-（メトキシ（メチル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）カルバミン酸塩（50 mg、0.19 mmol、1 当量）の溶液に、THF（197  $\mu$ L、1 当量）中の 14% の iPrMgBr を滴下で加えた。N<sub>2</sub> 下での第 2 の加熱乾燥したフラスコにおいて、4-ヨード-1-トリチルイミダゾール（164 mg、2 当量）を、無水 DCM（2.5 mL）中に溶解した。この溶液を、室温で EtMgBr（253  $\mu$ L、4 当量）で処理し、20 分間撹拌し、その後、−20℃で化合物 12 を含有しているフラスコに滴下でシリンジを介して移した。反応物を、室温に温め、一晩撹拌させた後に、それを、飽和した NH<sub>4</sub>Cl を加えることによって −78℃でクエンチした。追加の水を加え、水層を DCM で抽出し（3 x）、組み合わせた有機質層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮した。粗製物を、ISCO カラムクロマトグラフィー（ヘキサ中に 0~50% の EtOAc）によって精製して、（S）-ベンジル（1-オキソ-1-（1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル）プロパン-2-イル）カルバミン酸塩（62.6 mg、6

4%)を得た。MS (ESI) :  $m/z$  516.6 (M+H)<sup>+</sup>。

【1574】

EtOAc (5 mL) 中の (S)-ベンジル (1-オキソ-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノ-2-イル)カルバミン酸塩 (40 mg、78  $\mu$ mol) の溶液に、10%のPd/C (13 mg、1/3重量)を加え、混合物をH<sub>2</sub>の雰囲気下に置いた。出発物質を、TLCによって判断されるように消費したときに、混合物をセライトに通して濾過し、濾液を濃縮して、(S)-2-アミノ-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノ-1-オンを得て、これをさらなる精製なしで使用した。粗製化合物を、NMP (1.5 mL) 中に取り込み、その後、NMP (1.5 mL) 中の化合物104E (54 mg、52  $\mu$ mol、1当量)、HATU (29 mg、1.5当量) およびDIEA (43  $\mu$ L、5当量)の溶液に加えた。反応物を一晩撹拌させ、その後、2%のクエン酸を加え、水性のもの (aqueous) をEtOAcで抽出した (3x)。組み合わせた有機質層を、水 (2x) およびブラインで洗浄し、その後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。その後、残留物を、DCM中に取り込み、水 (3x) およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮して、粗製化合物229Aを得て、これをさらなる精製なしで使用した。MS (ESI) :  $m/z$  1420.6 (M+H)<sup>+</sup>。

10

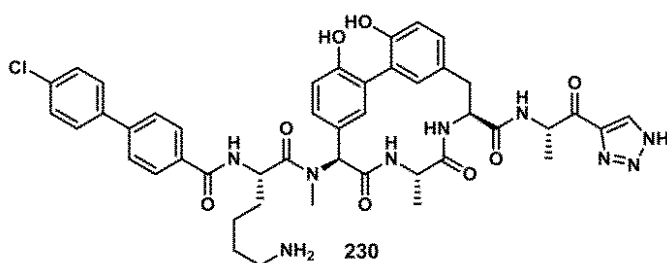
【1575】

実施例129：化合物230の合成

【1576】

20

【化722】

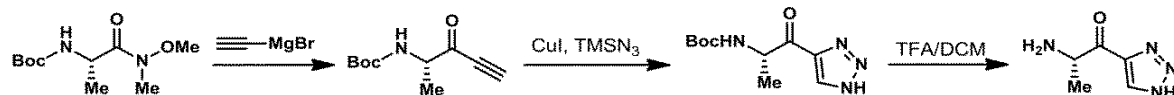


化合物230を、32%の収率で (S)-2-アミノ-1-(1H-1,2,3-トリアゾル-4-イル)プロパノ-1-オンから、化合物115のために記載されるようなアミドカップリングおよびBoc基の加水分解 (一般法8および9) を使用して調製した。MS (ESI) :  $m/z$  879.0 (M+H)<sup>+</sup>。HPLC  $t_R$  3.14分 (10%のAcCN/H<sub>2</sub>O - 90%のAcCN/H<sub>2</sub>O、3.0分、1.0 mL/分 Kinetic C18、4.8×50 mm)。

30

【1577】

【化723】



40

【1578】

(S)-2-アミノ-1-(1H-1,2,3-トリアゾル-4-イル)プロパノ-1-オンの合成：-78℃での加熱乾燥したフラスコにおけるN<sub>2</sub>下での無水THF (7 mL) 中のtert-ブチル (1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバミン酸塩 (200 mg、0.87 mmol、1当量) の溶液に、THF (6.9 mL、4当量) 中の0.5 Mのエチニル臭化マグネシウムを滴下で加えた。反応を、-78℃で2.5時間撹拌させ、その後、室温に温め、一晩撹拌させた。飽和した5%のクエン酸を加えることによってクエンチした後、水を加え、混合物をEtOAcで抽出した (2x)。組み合わせた有機質層を、5%のクエン酸、飽和したNaHCO<sub>3</sub> およ

50

びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。粗製物を、I S C Oカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S)-tert-ブチル(3-オキソペンタ-4-イン-2-イル)カルバミン酸塩(120mg、70%)を得た。MS(ESI):  $m/z$  198.3 (M+H)<sup>+</sup>。

【1579】

(S)-N<sub>2</sub>下でのDMF:MeOH(9:1、1mL)中のtert-ブチル(3-オキソペンタ-4-イン-2-イル)カルバミン酸塩(30mg、0.15mmol、1当量)の溶液に、CuI(1.5mg、5mol%)およびトリメチルシリルアジド(30μL、1.5当量)を加えた。反応バイアルを、密閉し、100℃に加熱した。一晩攪拌した後に、反応物を室温に冷却し、希釈したブライン溶液を加えた。混合物を、EtOAcで抽出し(3x)、その後、組み合わせた有機質層を、水(3x)およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮した。粗製物を、I S C Oカラムクロマトグラフィー(ヘキサ中に0~70%のEtOAc)によって精製し、(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-(1H-1,2,3-トリアゾル-4-イル)プロパノ-2-イル)カルバミン酸塩(28mg、70%)を得た。MS(ESI):  $m/z$  268.6 (M+Na)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) δ 8.22(d, J=2.5Hz, 1H)、5.77(broad, J=7Hz, 1H)、5.55(m, 1H)、1.50(m, 13H)。

【1580】

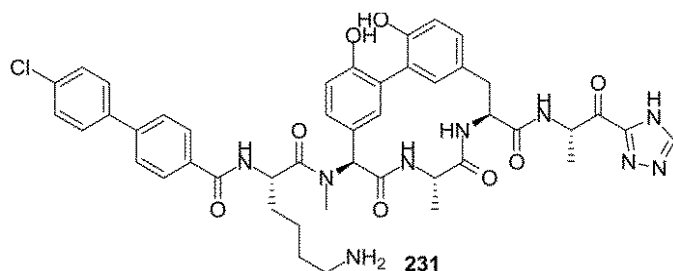
(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-(1H-1,2,3-トリアゾル-4-イル)プロパノ-2-イル)カルバミン酸塩(27mg、0.12mmol)を、一般法5によってTFA/DCMでBoc脱保護して、(S)-2-アミノ-1-(1H-1,2,3-トリアゾル-4-イル)プロパノ-1-オンを得た。

【1581】

実施例130: 化合物231の合成

【1582】

【化724】

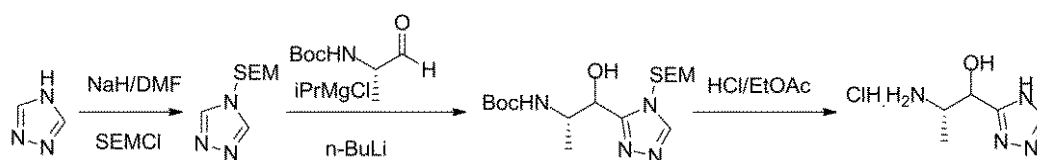


【1583】

化合物231を、化合物104Eおよび(2S)-2-アミノ-1-(4H-1,2,4-トリアゾル-3-イル)プロパノ-1-オール塩酸塩から化合物139のために記載されるようなカップリング方法、DMP酸化、およびBoc基の加水分解を使用して、ギ酸塩として調製した。LCMS(5-95 AB, ESI):  $t_R$  = 0.643, (M+H)<sup>+</sup> = 878.6。

【1584】

【化725】



【1585】

(2S)-2-アミノ-1-(4H-1,2,4-トリアゾル-3-イル)プロパノ-

1-オール塩酸塩の合成：4H-1, 2, 4-トリアゾールを、標準のSEM保護条件にさらした。DMF (25 mL) 中の4H-1, 2, 4-トリアゾール (5.0 g、72.4 mmol) の溶液に、0℃で60%のNaH (4.3 g、109 mmol) をゆっくり加え、混合物を、1時間同じ温度で攪拌した。その後、SEM-Cl (14.5 g、86.9 mmol) を、0℃で上記の混合物に滴下で加えた。結果として生じる混合物を、温め、12時間室温で攪拌した。混合物を、飽和したNH<sub>4</sub>Cl (100 mL) によってクエンチし、これをEtOAc (3×100 mL) で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブラインで洗浄し (2×300 mL)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮した。残留物を、(石油エーテル中で5~10%のEtOAc溶出する) シリカカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色油として4-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール (10 g、69.4%収率) を得た。LCMS (5-95 AB, ESI) : t<sub>R</sub> = 0.895、(M+H)<sup>+</sup> = 373.1。

#### 【1586】

N<sub>2</sub> 下の-75℃でのTHF (50 mL) 中の4-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾールの溶液に、ヘキサン (2.31 mL、5.77 mmol) 中の2.5Mのn-BuLiを加えた。混合物を1.5時間-75℃で攪拌した。第2フラスコにおいて、N<sub>2</sub> 下の-15℃でのTHF (10 mL) 中の(S)-tert-ブチル(1-オキソプロパン-2-イル)カルバミン酸塩 (1.0 g、5.77 mmol) の溶液に、THF (2.89 mL、5.77 mmol) 中の2Mのi-PrMgClを加え、混合物を20分間-15℃で攪拌した。第2フラスコ混合物を、その後、-75℃で第1フラスコに加え、結果として生じる混合物を、室温に温め、12時間攪拌した。反応物を、飽和したNH<sub>4</sub>Cl (100 mL) でクエンチし、これをEtOAc (3×100 mL) で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン (200 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮した。残留物を、(石油エーテル中で12%から20%の酢酸エチルを溶出する) シリカゲルカラムによって精製し、無色油としてtert-ブチル((2S)-1-ヒドロキシ-1-(4-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)プロパノ-2-イル)カルバミン酸塩 (350 mg、16.3%収率) を得た。

#### 【1587】

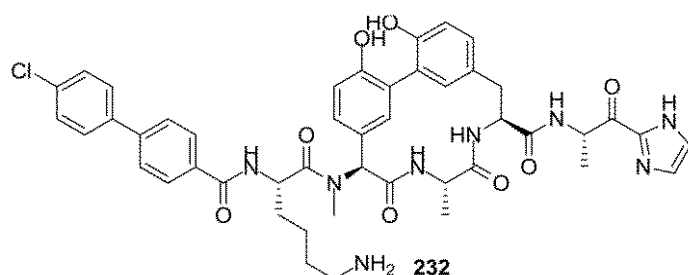
標準のSEM/Boc脱保護条件を使用し、これを以下のように記載する。EtOAc (2.5 mL) 中のtert-ブチル((2S)-1-ヒドロキシ-1-(4-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)プロパノ-2-イル)カルバミン酸塩 (200 mg、0.54 mmol) の溶液に、0℃でEtOAc (2.68 mL) 中の4MのHClを加え、混合物を1.5時間同じ温度で攪拌した。揮発性物質を除去し、赤桃色固形物として(2S)-2-アミノ-1-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)プロパノ-1-オール塩酸塩 (95 mg、99.1%収率) を得て、これを次の工程に直接使用した。

#### 【1588】

実施例131：化合物232の合成

#### 【1589】

#### 【化726】

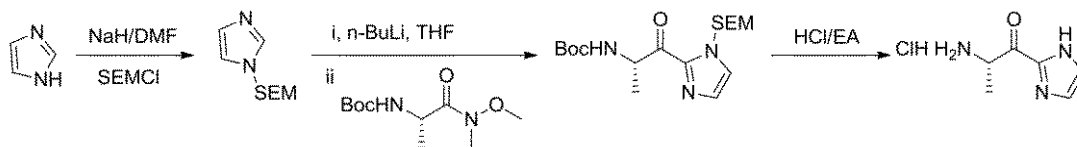


#### 【1590】

化合物 232 を、化合物 104 E および (S)-2-アミノ-1-(1H-イミダゾール-2-イル)プロパノ-1-オン塩酸塩から化合物 115 のために記載されるような一般法 8 および 9 にギ酸塩として調製した。LCMS (5-95 AB、ESI):  $t_R = 0.643$ 、 $(M+H)^+ = 877.4$ 。

【1591】

【化727】



10

【1592】

(S)-2-アミノ-1-(1H-イミダゾール-2-イル)プロパノ-1-オン塩酸塩の合成：標準のSEM保護条件（実施例130）を、1H-イミダゾール（2.0 g、29.4 mmol）に適用して、1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール（5.6 g、96%収率）を得た。

【1593】

$N_2$  下の $-78^\circ C$ でのTHF（20 mL）中の1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール（2.13 g、10.2 mmol）の溶液に、*n*-BuLi（0.94 mL、2.15 mmol）を加えた。混合物を1時間 $-78^\circ C$ で撹拌した。第2フラスコにおいて、 $N_2$  下の $-15^\circ C$ でのTHF（20 mL）中の(S)-tert-ブチル(1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバミン酸塩（0.5 g、2.15 mmol）の溶液に、THF（1.1 mL、2.2 mmol）中の加えの2 Mの*i*-PrMgClを加え、20分間 $-15^\circ C$ で撹拌した。その後、第2フラスコの内容物を、 $-78^\circ C$ で第1フラスコに加え、結果として生じる混合物を、3時間撹拌した。反応物を、飽和した $NH_4Cl$ （100 mL）でクエンチし、これをDCM（ $3 \times 100$  mL）で抽出した。組み合わせさせた有機質層を、ブラインで洗浄し（ $2 \times 200$  mL）、 $Na_2SO_4$ 上で乾燥し、濃縮した。残留物を、（石油エーテル中で5%から8%のEtOAcを溶出する）シリカゲルカラムによって精製し、白色固形物として(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)プロパノ-2-イル)カルバミン酸塩（200 mg、25.2%収率）を得た。

20

30

【1594】

標準的なBoc/SEM除去条件（実施例130）を、(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)プロパノ-2-イル)カルバミン酸塩（150 mg、0.41 mmol）に適用して、((S)-2-アミノ-1-(1H-イミダゾール-2-イル)プロパノ-1-オン塩酸塩（70 mg、98%収率）を得て、これを次の工程に直接使用した。

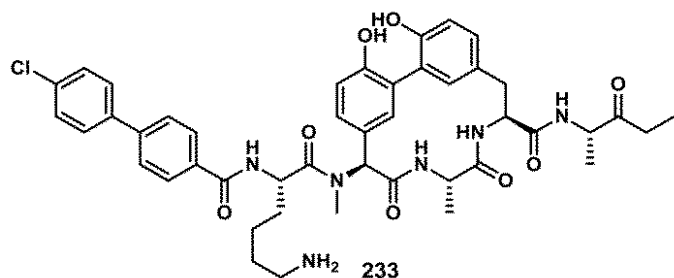
【1595】

実施例132：化合物233の合成

【1596】

40

【化 7 2 8】



【1 5 9 7】

10

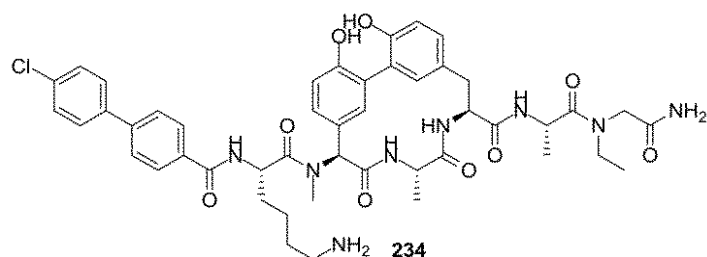
化合物 233 を、化合物 109 を調製するために使用される方法と同じ方法を使用して、ギ酸塩として調製した。MS (ESI) :  $m/z$  840.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。HPLC  $t_R$  3.44 分 (10% の AcCN/H<sub>2</sub>O – 90% の AcCN/H<sub>2</sub>O、3.0 分、1.0 mL/分 Kinetix C18、4.8 × 50 mm)。

【1 5 9 8】

実施例 133 : 化合物 234 の合成

【1 5 9 9】

【化 7 2 9】



20

【1 6 0 0】

化合物 234 を、化合物 168 を調製するために使用される方法と同じ固相方法を使用して、ギ酸塩として調製した。LCMS (5–95 AB、ESI) :  $t_R$  = 0.782、( $M+H$ )<sup>+</sup> = 911.4。

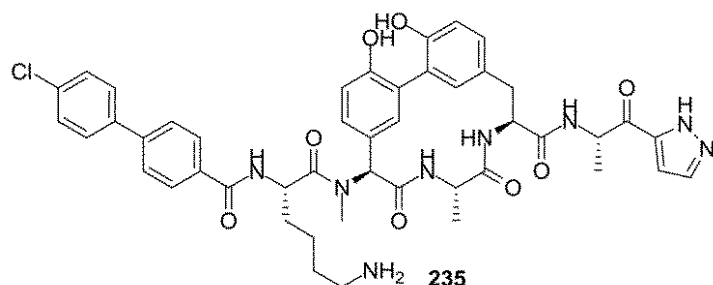
30

【1 6 0 1】

実施例 134 : 化合物 235 の合成

【1 6 0 2】

【化 7 3 0】



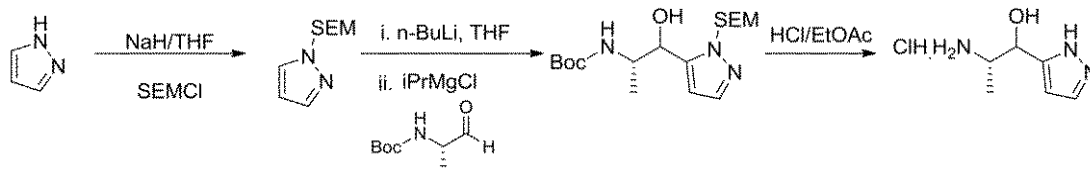
40

【1 6 0 3】

化合物 235 を、化合物 104 E および (2S)-2-アミノ-1-(1H-ピラゾル-5-イル)プロパノ-1-オール塩酸塩から化合物 139 のために記載されるようなカップリング方法、DMP 酸化、および Boc 基の加水分解を使用して、ギ酸塩として調製した。LCMS (5–95 AB、ESI) :  $t_R$  = 0.800、( $M+H$ )<sup>+</sup> = 877.5。

【1 6 0 4】

## 【化 7 3 1】



## 【1 6 0 5】

(2S)-2-アミノ-1-((1H-ピラゾル-5-イル)プロパノ-1-オール塩酸塩の合成：DMF (20 mL) 中の60%のNaH (2.94 g、73.4 mmol) の溶液に、DMF (10 mL) 中の1H-ピラゾール (5.0 g、73.4 mmol) を0℃で加え、30分間同じ温度で攪拌し、その後、SEM-Cl (1.22 g、73.4 mmol) を、溶液にゆっくり加え、混合物を、室温まで温め、1.5時間攪拌した。その後、反応混合物を、水 (200 mL) とEtOAc (200 mL) との間で平衡に保ち、水層を、EtOAc (2×150 mL) によってさらに抽出した。組み合わせた有機質層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物を、シリカ上のクロマトグラフィー (溶媒勾配：石油エーテル中に0-2%のEtOAc) によって精製し、無色油として1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール (6.0 g、41.2%収率) を得た。

## 【1 6 0 6】

N<sub>2</sub> 下の-75℃でのTHF (50 mL) 中の1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール (2.4 g、12.1 mmol) の溶液に、THF 中の2.5MのBuLi (4.85 mL、12.1 mmol) を加え、混合物を、1.5時間-75℃で攪拌した (混合物A)。N<sub>2</sub> 下の-15℃でのTHF (10 mL) 中の(S)-tert-ブチル(1-オキソプロパン-2-イル)カルバミン酸塩 (1.5 g、8.66 mmol) の溶液に、THF 中の2Mのi-PrMgCl (4.33 mL、8.66 mmol) を加え、混合物を、0.5時間-15℃で攪拌した (混合物B)。混合物Bを、-75℃で混合物Aに滴下で加え、結果として生じる混合物を、12時間間攪拌した。混合物を、飽和したNH<sub>4</sub>Cl (100 mL) でクエンチし、水相を、EtOAc (3×100 mL) 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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (溶媒勾配：石油エーテル中に0-10%のEtOAc) によって精製し、無色油としてのtert-ブチル((2S)-1-ヒドロキシー-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾル-5-イル)プロパノ-2-イル)カルバミン酸塩 (350 mg、10.9%収率) を得た。

## 【1 6 0 7】

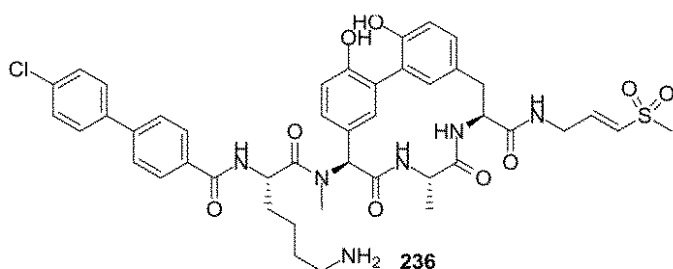
HCl/EtOAcを使用する一般的なBoc除去条件にさらした後に、(2S)-2-アミノ-1-((1H-ピラゾル-5-イル)プロパノ-1-オール塩酸塩を得た。

## 【1 6 0 8】

実施例 135：化合物 236 の合成

## 【1 6 0 9】

## 【化 7 3 2】



## 【1 6 1 0】

10

20

30

40

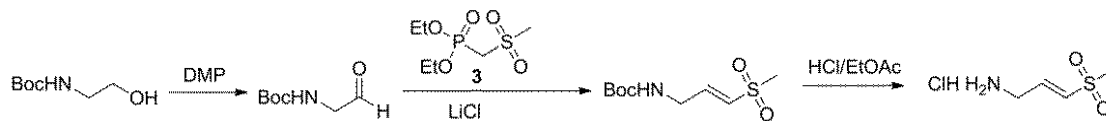
50



化合物 236 を、化合物 104 E および (E) - 3 - (メチルスルホニル) プロプ-2-エン-1-アミン塩酸塩から化合物 115 のために記載されるようなアミドカップリングおよび Boc 基の加水分解 (一般法 8 および 9) を使用して、ギ酸塩として調製した。LCMS (5-95 AB, ESI) :  $t_R = 0.789$ 、 $(M+H)^+ = 873.3$ 。

【1611】

【化733】



10

【1612】

(E) - 3 - (メチルスルホニル) プロプ-2-エン-1-アミン塩酸塩の合成:  $N_2$  流量下および 0℃ で、DMP (7.89 g、18.6 mmol) を、DCM (35 mL) 中の tert-ブチル (2-ヒドロキシエチル) カルバミン酸塩 (2.0 g、12.4 mmol) の溶液に 1 回で加えた。反応混合物を 1.5 時間攪拌し、その後、飽和した  $NaHCO_3 / Na_2S_2O_3$  (1:1、60 mL) でクエンチし、さらに 0.5 時間室温で攪拌した。水層を、DCM (3 x 50 mL) でさらに抽出し、組み合わせた有機質層を、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$  上で乾燥し、濃縮した。残留物を、(石油エーテル中で 5% から 10% の酢酸エチルを溶出する) シリカゲルカラム上で精製し、無色油として tert-ブチル (2-オキソエチル) カルバミン酸塩 (1.5 g、9.4 mmol、76% 収率) を得た。

20

【1613】

$N_2$  下の無水 MeCN (20 mL) 中のジエチル ((メチルスルホニル) メチル) ホスホン酸塩 (677 mg、2.94 mmol) の溶液に、LiCl (166 mg、3.92 mmol)、DIPEA (422 mg、3.27 mmol) および tert-ブチル (2-オキソエチル) カルバミン酸塩 (520 mg、3.27 mmol) を連続して加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌した。その後、希釈したクエン酸を、反応物に加え、水層を、EtOAc (3 x 30 mL) によって抽出した。組み合わせた有機質層を、ブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥し、濃縮した。残留物を、ISCO カラムクロマトグラフィー (ヘキサ中に 0-85% の EtOAc) によって精製し、淡黄色固形物として (E) - tert-ブチル (3-(メチルスルホニル) アリル) カルバミン酸塩 (300 mg、1.28 mmol、39% 収率) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.80 (d,  $J = 15$  Hz, 1H)、6.50 (d,  $J = 15$  Hz, 1H)、4.85 (br s, 1H, NH)、4.04-3.92 (m, 2H)、2.95 (s, 3H)、1.40 (s, 9H)。

30

【1614】

一般的な Boc 除去条件 (HCl / EtOAc) を、(E) - tert-ブチル (3-(メチルスルホニル) アリル) カルバミン酸塩に適用して、(E) - 3-(メチルスルホニル) プロプ-2-エン-1-アミン塩酸塩を得た。

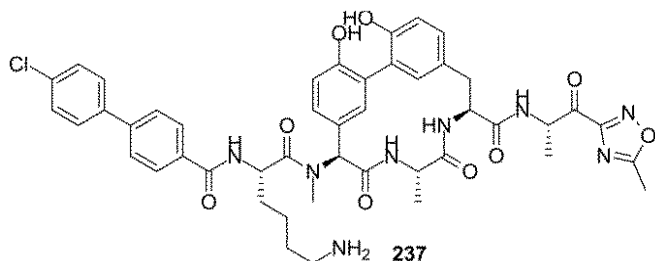
【1615】

実施例 136: 化合物 237 の合成

【1616】

40

## 【化 7 3 4】



## 【1 6 1 7】

化合物 237 を、化合物 104 E および (2S)-2-アミノ-1-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾル-3-イル)プロパノ-1-オールから化合物 139 のために記載されるようなカップリング方法、DMP 酸化、および Boc 基の加水分解を使用して、ギ酸塩として調製した。

## 【1 6 1 8】

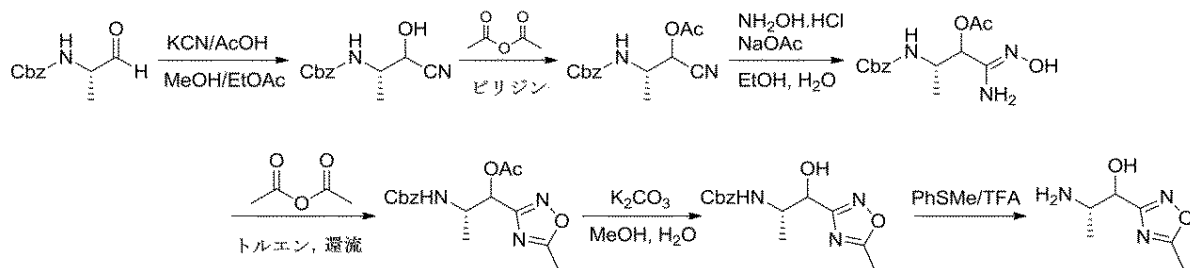
方法 LCMS (10 の 80 CD\_3 分 (MIN)) は、分析のためにこれらの LC-MS 条件を参照する：10% の ACN/H<sub>2</sub>O - 80% の ACN/H<sub>2</sub>O、2 分、その後、80% の ACN/H<sub>2</sub>O、0.48 分、その後、100% の H<sub>2</sub>O、0.58 分の勾配を使用する、移動相としてのアセトニトリルおよび H<sub>2</sub>O (0.05% の NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O) (流速：1.0 mL/分；Waters Xbridge、2.1 × 50 mm)。

## 【1 6 1 9】

化合物 237 に対するデータ：LCMS (10-80 CD\_3 MIN)：t<sub>R</sub> = 1.465、(M+H)<sup>+</sup> = 893.2。

## 【1 6 2 0】

## 【化 7 3 5】



## 【1 6 2 1】

(2S)-2-アミノ-1-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾル-3-イル)プロパノ-1-オールの合成：MeOH/EtOAc (120 mL、v/v = 1/1) 中の (S)-ベンジル (1-オキソプロパン-2-イル)カルバミン酸塩 (7.5 g、36.2 mmol) の溶液に、KCN (2.7 g、42.23 mmol) および HOAc (1.72 mL (43.4 mmol)) を連続して加え、混合物を 2.5 時間 0℃ で攪拌した。揮発性物質を除去し、残留物を、DCM (200 mL) で再溶解し、これをブライン (2 × 200 mL) で洗浄した。DCM 層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮した。残留物を、(石油エーテル中で 30% から 45% の酢酸エチルを溶出する) シリカゲルカラムによって精製し、無色油としてベンジル ((2S)-1-シアノ-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバミン酸塩 (7.5 g、88.5% 収率) を得た。

## 【1 6 2 2】

ピリジン (4.0 mL) 中のベンジル ((2S)-1-シアノ-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバミン酸塩の溶液に、Ac<sub>2</sub>O (6.0 mL) を加えた。反応物を 3 時間室温で攪拌した。混合物を、EtOAc (200 mL) で希釈し、これを、飽和したクエン酸 (150 mL) およびブライン (150 mL) で連続して洗浄した。EtOAc 層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮し、無色油として (2S)-2-((ベンジルオキ

10

20

30

40

50

シ)カルボニル)アミノ)－1－シアノプロピル酢酸塩(7.9g、100%収率)を得て、これを次の工程に直接使用した。

【1623】

EtOH/H<sub>2</sub>O(60mL、v/v=5/1)中の(2S)－2－((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)－1－シアノプロピル酢酸塩(7.9g、28.59mmol)の溶液に、ヒドロキシアミン塩酸塩(2.78g、40.0mmol)および酢酸ナトリウム(5.86g、71.5mmol)を加え、混合物を3時間40℃で加熱した。揮発性物質を除去し、残留物を、EtOAc(100mL)中に再溶解し、これをブライン(2x100mL)で洗浄した。有機質層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮し、黄色油として(3S)－1－アミノ－3－((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)－1－(ヒドロキシイミノ)ブタノ－2－イル酢酸塩(8.8g、100%収率)を得て、これを次の工程に直接使用した。

10

【1624】

トルエン(20mL)中の(3S)－1－アミノ－3－((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)－1－(ヒドロキシイミノ)ブタノ－2－イル酢酸塩(8.8g、28.6mmol)の溶液に、Ac<sub>2</sub>O(8.8g、85.8mmol)を加え、反応物を15時間110℃で撹拌した。揮発性物質を濃縮し、残留物を得て、これを、(石油中で25%から45%の酢酸エチルを溶出する)シリカゲルカラム上で精製し、黄色油として(2S)－2－((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)－1－(5－メチル－1,2,4－オキサジアゾル－3－イル)プロピル酢酸塩(3g、31.5%収率)を得た。LCMS(5－95AB)、t<sub>R</sub>=0.808、(M+H)<sup>+</sup>=333.9。

20

【1625】

MeOH(9mL)中の(2S)－2－((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)－1－(5－メチル－1,2,4－オキサジアゾル－3－イル)プロピル酢酸塩(600mg、1.8mmol)の溶液に、H<sub>2</sub>O(3mL)中のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(373mg、2.7mmol)の溶液を加え、混合物を1時間室温で撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物を得て、これを、EtOAc(100mL)とH<sub>2</sub>O(100mL)との間で平衡に保った。有機質層を、ブライン(100mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮し、無色油としてベンジル((2S)－1－ヒドロキシ－1－(5－メチル－1,2,4－オキサジアゾル－3－イル)プロパノ－2－イル)カルバミン酸塩(500mg、95.4%収率)を得て、これを次の工程に直接使用した。

30

【1626】

TFA(2mL)中のベンジル((2S)－1－ヒドロキシ－1－(5－メチル－1,2,4－オキサジアゾル－3－イル)プロパノ－2－イル)カルバミン酸塩の溶液に、0℃でのN<sub>2</sub>下でチオアニソール(100mg、0.81mmol)を加えた。混合物を、1時間同じ温度で撹拌し、その後、15分間26℃に温めた。揮発性物質を除去し、赤桃色油として(2S)－2－アミノ－1－(5－メチル－1,2,4－オキサジアゾル－3－イル)プロパノ－1－オールを得て、これを次の工程に直接使用した。

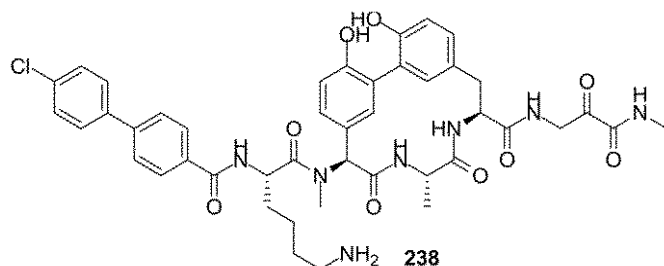
【1627】

実施例137：化合物238の合成

40

【1628】

【化736】



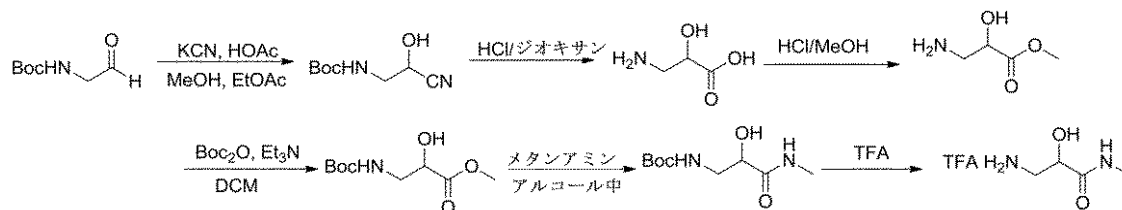
50

## 【1629】

化合物238を、化合物104Eおよび3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩から化合物139のために記載されるようなカップリング方法、DMP酸化、およびBoc基の加水分解を使用して、ギ酸塩として調製した。LCMS (5-95 AB, ESI) :  $t_R = 0.632$ ,  $(M+H)^+ = 854.4$ 。

## 【1630】

## 【化737】



10

## 【1631】

3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩の合成: tert-ブチル(2-オキソエチル)カルバミン酸塩(5.0 g, 31.4 mmol)を、氷浴中でMeOHおよびEtOAcの溶液(1:1, 100 mL)に加えた。その後、KCN(6.1 g, 94.2 mmol)およびHOAc(1.89 g, 31.4 mmol)を、混合物に加え、3時間室温で撹拌した。混合物を、水(200 mL)とEtOAc(200 mL)との間で分割し、有機質層を、分離し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮した。残留物を、石油エーテル中で15%のEtOAcを溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色油としてtert-ブチル(2-シアノ-2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸塩(2.0 g, 10.7 mmol, 34.2%収率)を得た。

20

## 【1632】

1, 4-ジオキサン(10 mL)中のtert-ブチル(2-シアノ-2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸塩(1.0 g, 5.4 mmol)の溶液に、0℃で水(10 mL)中の12 MのHClを加えた。混合物を、1時間25℃で撹拌し、その後、もう16時間100℃で撹拌した。揮発性物質を濃縮し、茶色固形物として3-アミノ-2-ヒドロキシプロパン酸(500 mg, 66.7%収率)を得た。MeOH(10 mL)中の4 MのHClを、氷浴下でMeOH(10 mL)中の3-アミノ-2-ヒドロキシプロパン酸の溶液に加えた。混合物を16時間室温で撹拌した。揮発性物質を濃縮し、褐色油としてメチル3-アミノ-2-ヒドロキシプロパノアート(500 mg, 90.9%収率)を得た。

30

## 【1633】

DCM(10 mL)中のメチル3-アミノ-2-ヒドロキシプロパノアート(400 mg, 2.6 mmol)およびEt<sub>3</sub>N(659 mg, 6.5 mmol)の溶液に、Boc<sub>2</sub>O(853 mg, 3.91 mmol)を加えた。結果として生じる混合物を、3時間25℃で撹拌した。混合物を、DCM(30 mL)と10%のクエン酸(30 mL)との間で平衡に保ち、水層を、DCM(2×20 mL)でさらに抽出した。その後、組み合わせた有機質層を、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮した。残留物を、石油エーテル中で30%のEtOAcを溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、黄色油としてメチル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-ヒドロキシプロパノアート(500 mg, 87.6%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.16 (br s, 1H)、4.24 (t, J=4.4 Hz, 1H)、3.72 (s, 3H)、3.46 (d, J=4.4 Hz, 2H)、1.38 (s, 9H)。

40

## 【1634】

アルコール(9.5 M, 4.8 mL, 45.6 mmol)中のメチルアミンの溶液に、

50

氷浴中のメチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-ヒドロキシプロパノートを加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌した。反応物を濃縮乾固し、黄色固形物として tert-ブチル (2-ヒドロキシ-3-(メチルアミノ)-3-オキソプロピル)カルバミン酸塩 (42 mg、84.4% 収率) を得た。

【1635】

TFA/DCM (一般法 5) を使用する一般的な Boc 除去条件付にさらした後、3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩を得た。

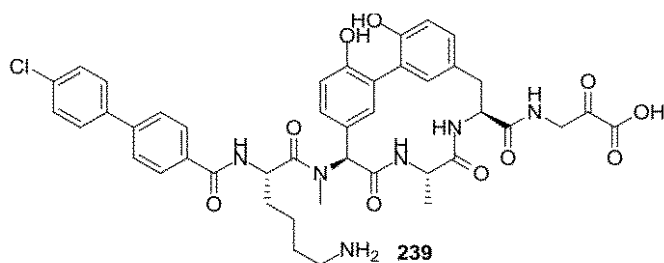
【1636】

実施例 138: 化合物 239 の合成

10

【1637】

【化 738】



20

【1638】

化合物 239 を、化合物 104 E およびメチル 3-アミノ-2-ヒドロキシプロパノートから化合物 140 のために記載されるようなカップリング方法、DMP 酸化、LiOH エステル加水分解および Boc 基の加水分解を使用して、ギ酸塩として調製した。HRMS found (M+H)<sup>+</sup>: 841.3084; 理論的質量: 841.2964。

【1639】

【化 739】



30

【1640】

メチル 3-アミノ-2-ヒドロキシプロパノートの合成: TFA/DCM (一般法 5) での標準の Boc 除去条件を、メチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-ヒドロキシプロパノート (実施例 137) (80 mg、0.36 mmol) に適用し、黄色油としてメチル 3-アミノ-2-ヒドロキシプロパノート (70 mg、82.3% 収率) を得て、これを次の工程に直接使用した。

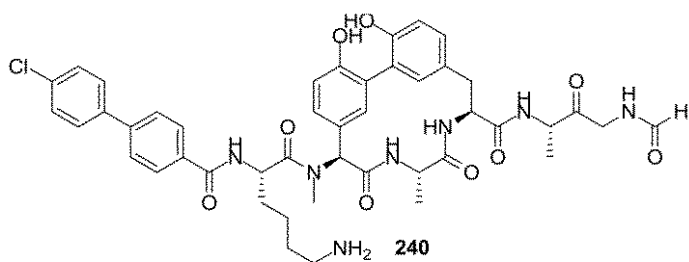
【1641】

実施例 139: 化合物 240 の合成

40

【1642】

【化 740】



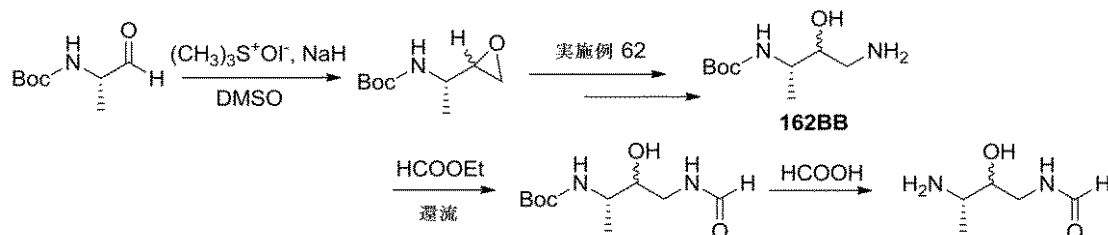
【1643】

50

化合物 240 を、化合物 104 E および N-((3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシブチル)ホルムアミドから化合物 139 のために記載されるようなカップリング方法、DMP 酸化、および Boc 基の加水分解を使用して、ギ酸塩として調製した。LCMS (5-95 AB、ESI) :  $t_R = 0.779$ 、 $M+H^+ = 868.6$ 。

【1644】

【化741】



10

【1645】

N-((3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシブチル)ホルムアミドの合成：硫黄イリドのエポキシ化プロトコルを使用して、アルデヒドからエポキシドを形成するために使用した。DMSO (20 mL) 中の 60% の NaH (4.6 g, 11.56 mmol) の懸濁液に、 $(CH_3)_3S^+OI^-$  (2.5 g, 11.6 mmol) を加え、混合物を、室温で 0.5 時間攪拌した。その後、(S)-tert-ブチル (1-オキシプロパン-2-イル)カルバミン酸塩 (1.0 g, 5.8 mmol) を、上記の混合物に加え、結果として生じる混合物を、もう 3 時間同じ温度で攪拌した。反応混合物を、EtOAc (200 mL) 中に取り込み、ブライン (3 × 200 mL) で洗浄した。有機質層を、 $Na_2SO_4$  上で乾燥し、濃縮した。残留物を、石油エーテル中で 5-20% の EtOAc を溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色油として tert-ブチル ((1S)-1-(オキシラン-2-イル)エチル)カルバミン酸塩 (660 mg, 61.1% 収率) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.50-4.32 (m, 1H)、3.95-3.60 (m, 1H)、2.93-2.86 (m, 1H)、2.72-2.16 (m, 1H)、2.54-2.53 (m, 1H)、1.38-1.36 (m, 9H)、1.20-1.07 (m, 3H)。

20

【1646】

tert-ブチル ((1S)-1-(オキシラン-2-イル)エチル)カルバミン酸塩を、以前に報告された方法 (実施例 162 と同じ方法を使用して処理し、化合物 162B を得た。

30

【1647】

HCOOEt (5 mL) 中の tert-ブチル ((2S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン-2-イル)カルバミン酸塩 (化合物 162BB) (200 mg, 0.98 mmol) の溶液を、24 時間 70 °C で攪拌した。結果として生じる混合物を濃縮し、無色油として tert-ブチル ((2S)-4-ホルムアミド-3-ヒドロキシブタン-2-イル)カルバミン酸塩 (200 mg, 87.9% 収率) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H)、3.68-3.50 (m, 2H)、3.37 (s, 1H)、3.27 (s, 1H)、1.46 (s, 9H)、1.17-1.16 (m, 3H)。

40

【1648】

tert-ブチル ((2S)-4-ホルムアミド-3-ヒドロキシブタン-2-イル)カルバミン酸塩を、きれいなギ酸で処理した。Boc 基の加水分解が完了したときに、ギ酸は、凍結乾燥によって除去され、N-((3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシブチル)ホルムアミドが得られる。

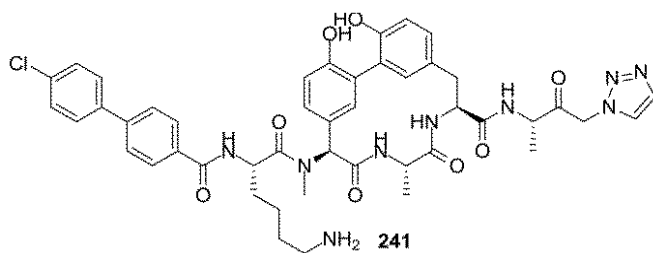
【1649】

実施例 140 : 化合物 241 の合成

【1650】

50

【化 7 4 2】



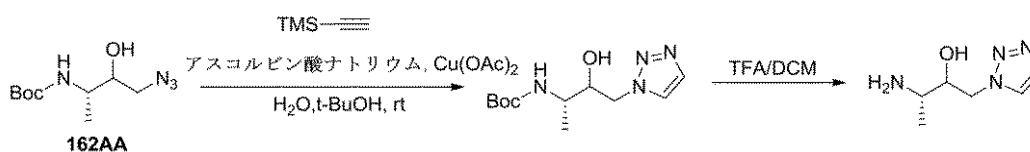
【1 6 5 1】

10

化合物 2 4 1 を、化合物 1 0 4 E および (3 S) - 3 - アミノ - 1 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾル - 1 - イル) ブタノ - 2 - オールから化合物 1 3 9 のために記載されるようなカップリング方法、DMP 酸化、および Boc 基の加水分解を使用して、ギ酸塩として調製した。LCMS (5 - 9 5 A B、E S I)  $t_R = 0.780$ 、 $M + H^+ = 892.5$ 。

【1 6 5 2】

【化 7 4 3】



20

【1 6 5 3】

(3 S) - 3 - アミノ - 1 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾル - 1 - イル) ブタノ - 2 - オールの合成:  $H_2O / t-BuOH$  (10 mL、 $v/v = 1/1$ ) 中の tert-ブチル ((2 S) - 4 - アジド - 3 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) カルバミン酸塩 (400 mg、1.74 mmol) およびエチニルトリメチルシラン (170 mg、1.74 mmol) の溶液に、 $Cu(OAc)_2$  (32 mg、0.17 mmol) およびアスコルビン酸ナトリウム (69 mg、0.35 mmol) を 0 °C で加えた。反応混合物を、温め、16 時間温度で攪拌した。反応混合物に、ブライン (10 mL) を加え、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機質層を、 $MgSO_4$  上で乾燥し、濃縮した。残留物を、分取 HPLC によって精製し、tert-ブチル ((2 S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾル - 1 - イル) ブタノ - 2 - イル) カルバミン酸塩 (88 mg、19.8% 収率) を得た。LCMS (5 - 9 5 A B / 1.5 分):  $t_R = 0.795$  分、 $(M + H)^+ 329.1$ 。

30

【1 6 5 4】

TFA / DCM (一般法 5) を使用する一般的な Boc 除去条件にさらした後、(3 S) - 3 - アミノ - 1 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾル - 1 - イル) ブタノ - 2 - オールを得た。

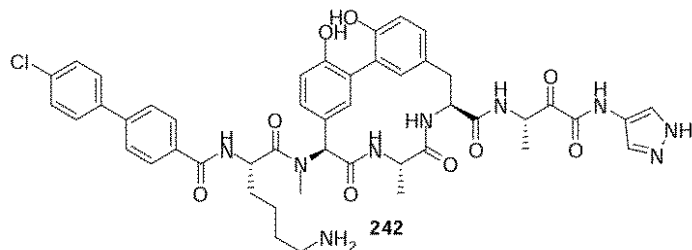
【1 6 5 5】

40

実施例 1 4 1 : 化合物 2 4 2 の合成

【1 6 5 6】

## 【化 7 4 4】



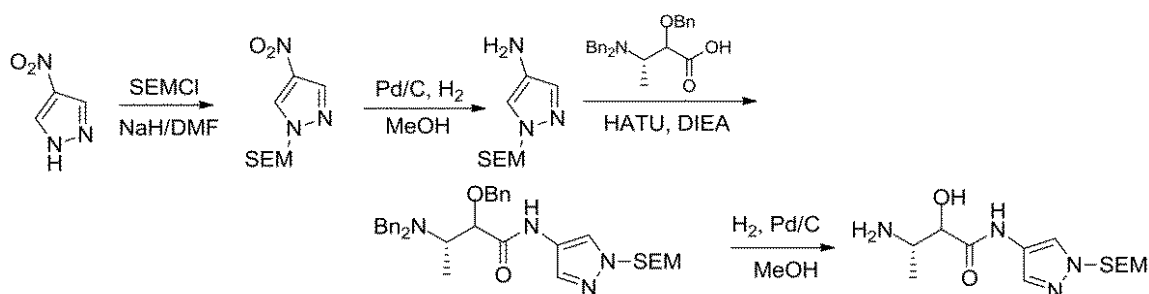
## 【1 6 5 7】

10

化合物 2 4 2 を、化合物 1 0 4 E および (3 S) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - N - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル) ブタンアミドから化合物 1 3 9 のために記載されるようなカップリング方法、DMP 酸化、および Boc 基の加水分解を使用して、ギ酸塩として調製した。LCMS (5 - 9 5 AB、ESI)  $t_R = 0.783$ 、 $M + H^+ = 920.3$ 。

## 【1 6 5 8】

## 【化 7 4 5】



20

## 【1 6 5 9】

(3 S) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - N - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル) ブタンアミドの合成：DMF (40 mL) 中の 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (3.0 g、26.5 mmol) の溶液を、60% 30  
の NaH (1.6 g、39.8 mmol) にゆっくり加え、混合物を、10 分間水浴で攪拌した。その後、SEM-Cl (4.86 g、29.2 mmol) を、0℃での上記の混合物にゆっくり加えた。結果として生じる混合物を、温め、室温で 1 時間攪拌した。混合物を、飽和した  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  によって乾燥し、濃縮した。残留物を、(石油エーテル中で 3 ~ 5% の EtOAc を溶出する) カラムによって精製し、黄色油として 4 - ニトロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール (5.4 g、83.6% 収率) を得た。

## 【1 6 6 0】

標準の水素化 (Pd/C、1 atm の  $\text{H}_2$ ) 条件を、4 - ニトロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール (500 mg、1.24 mmol) に適用し、白色固形物として 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミン (450 mg、93.2% 収率) を得た。40

## 【1 6 6 1】

標準の HATU カップリング条件 (一般法 8) を、1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミン (350 mg、0.90 mmol) および (3 S) - 2 - (ベンジルオキシ) - 3 - (ジベンジルアミノ) ブタン酸に適用し、黄色油として (3 S) - 2 - (ベンジルオキシ) - 3 - (ジベンジルアミノ) - N - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ブタンアミド (400 mg、76.1% 収率) を得た。LCMS (5 - 9 5 AB、ESI) 50



$t_R = 0.814$ 、 $M+H^+ = 585.3$ 。

【1662】

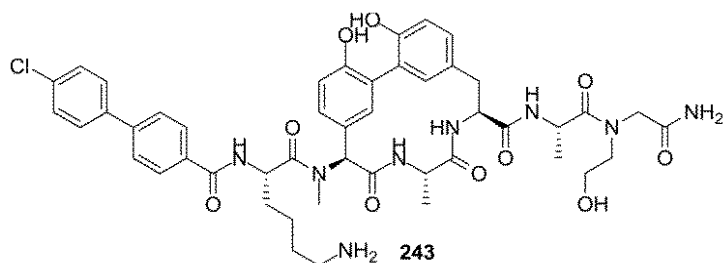
標準の水素化 (Pd/C、1 atmの $H_2$ ) 条件を、(3S)-2-(ベンジルオキシ)-3-(ジベンジルアミノ)-N-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾル-4-イル)ブタンアミド (200 mg、0.34 mmol) に適用し、黄色油として (3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾル-4-イル)ブタンアミド (106 mg、98.6%収率) を得た。

【1663】

実施例142：化合物243の合成

【1664】

【化746】

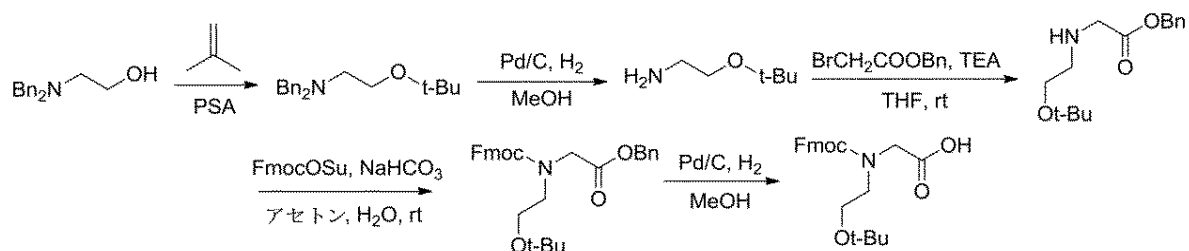


【1665】

化合物243を、化合物104Eおよび2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-(2-(tert-ブトキシ)エチル)アミノ)酢酸から化合物168のために記載されるような固相カップリング方法を使用して、ギ酸塩として調製した。LCMS (5-95 AB、ESI) :  $t_R = 0.763$ 、 $(M+H)^+ = 927.8$ 。

【1666】

【化747】



【1667】

2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-(2-(tert-ブトキシ)エチル)アミノ)酢酸の合成：DCM (100 mL) 中の2-(ジベンジルアミノ)エタノール (5.0 g、20.7 mmol) およびTsOH (7.1 g、41.4 mmol) の溶液に、 $-78^\circ\text{C}$ でイソブチレンを飽和し、混合物を16時間室温で攪拌した。混合物を、飽和した $\text{NaHCO}_3$ およびブライン (各100 mL) で連続して洗浄した。有機質層を、濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中に10%のEtOAc) によって精製し、黄色油としてN,N-ジベンジル-2-(tert-ブトキシ)エタンアミン (8 g、定量的収率) を得た。

【1668】

標準の水素化 (Pd/C、 $H_2$ ) 条件を、N,N-ジベンジル-2-(tert-ブトキシ)エタンアミン (2.0 g、6.7 mmol) に適用し、無色油として2-(tert-ブトキシ)エタンアミン (500 mg、63.5%収率) を得た。

【1669】

DMF (5 mL) 中の2-(tert-ブトキシ)エタンアミン (250 mg、2.1

10

20

30

40

50

mmol) および  $\text{Et}_3\text{N}$  (259 mg、2.6 mmol) の溶液に、0℃でベンジルブロモ酢酸 (342 mg、1.5 mmol) を滴下で加え、混合物を16時間室温で撹拌した。その後、反応混合物を、HPLCによって精製し、無色油としてベンジル2-((2-(tert-ブトキシ)エチル)アミノ)酢酸塩 (400 mg、70.7%収率) を得た。

#### 【1670】

アセトン/ $\text{H}_2\text{O}$  (6 mL、v/v=5/1) 中のベンジル2-((2-(tert-ブトキシ)エチル)アミノ)酢酸塩 (250 mg、0.94 mmol) および  $\text{NaHCO}_3$  (158 mg、1.88 mmol) の溶液に、室温で9H-フルオレン-9-イルメチル2,5-ジオキソピロリジン-1-カルボン酸塩 (606 mg、1.88 mmol) を加え、混合物を16時間同じ温度で撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物を、 $\text{EtOAc}$  (2×25 mL) で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン (50 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、シリカカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中に10%の  $\text{EtOAc}$ ) によって精製し、黄色油としてベンジル2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)(2-(tert-ブトキシ)エチル)アミノ)酢酸塩 (400 mg、87.1%収率) を得た。

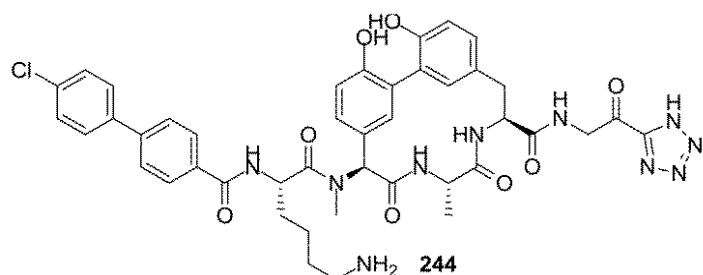
#### 【1671】

標準の水素化 ( $\text{Pd/C}$ 、 $\text{H}_2$ ) 条件を、ベンジル2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)(2-(tert-ブトキシ)エチル)アミノ)酢酸塩に適用し、HPLC精製後に無色油として2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)(2-(tert-ブトキシ)エチル)アミノ)酢酸を得た。

実施例143:

化合物244の合成

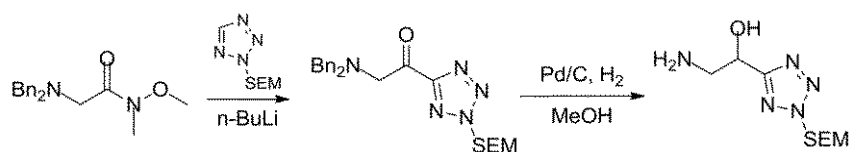
#### 【化748】



化合物244を、化合物104Eおよび2-アミノ-1-(2-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2H-テトラゾル-5-イル)エタノールから化合物139のために記載されるようなカップリング方法、DMP酸化、およびBoc基の加水分解を使用して、ギ酸塩として調製した。LCMS (5-95 AB、ESI):  $t_R = 0.784$  分、 $(M+H)^+ = 865.7$ 。

#### 【1672】

#### 【化749】



#### 【1673】

2-アミノ-1-(2-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2H-テトラゾル-5-イル)エタノールの合成: THF (10 mL) 中の2-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2H-テトラゾール (1.6 g、8.0 mmol) の撹拌溶液に、-78℃でヘキサン (4.0 mL) 中の2.5 Mの  $n\text{-BuLi}$  を滴下で加えた。混合物を30分間同じ温度で撹拌した。10 mLのTHF中の2-(ジベンジルア

ミノ) -N-メトキシ-N-メチルアセトアミド (2.0 g, 6.7 mmol) の攪拌溶液を、 $-78^{\circ}\text{C}$  で前述の溶液に加え、結果として生じる混合物を、2時間の期間にわたって室温まで到達させた。その後、混合物を、飽和した  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (100 mL) を加えることによってクエンチし、これを  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 100\text{ mL}$ ) で抽出した。組み合わせた抽出物を、ブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥し、濃縮した。残留物を、フラッシュカラム (石油エーテル中に 0–25% の  $\text{EtOAc}$ ) によって精製し、淡黄色油として 2-(ジベンジルアミノ)-1-(2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2H-テトラゾル-5-イル)エタノン (1.8 g, 61.4% 収率) を得た。

#### 【1674】

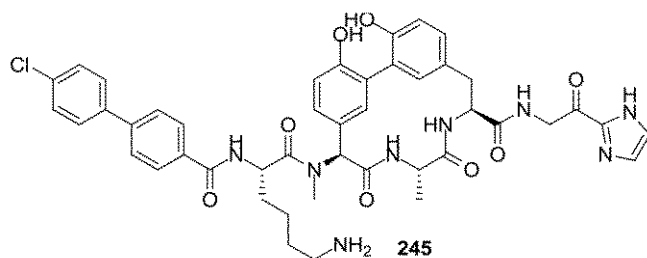
標準の水素化条件 ( $\text{Pd/C}$ 、1 atm の  $\text{H}_2$ ) を、2-(ジベンジルアミノ)-1-(2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2H-テトラゾル-5-イル)エタノン (1.8 g, 4.1 mmol) に適用し、HPLC 精製後に無色油として 2-アミノ-1-(2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2H-テトラゾル-5-イル)エタノール (120 mg, 11.2% 収率) を得た。

#### 【1675】

実施例 144：化合物 245 の合成

#### 【1676】

#### 【化750】

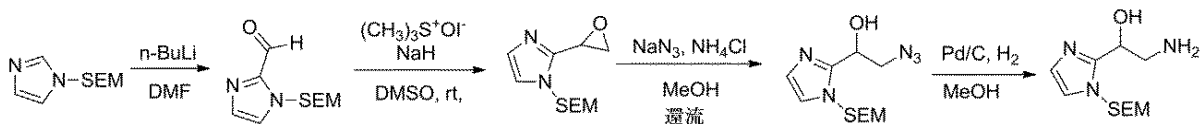


#### 【1677】

化合物 245 を、化合物 104 E および 2-アミノ-1-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)エタノールから化合物 139 のために記載されるようなカップリング方法、DMP 酸化、および Boc 基の加水分解を使用して、ギ酸塩として調製した。LCMS (10–80 CD\_3 MIN) :  $t_R = 1.493$ 、 $M+1 = 863.1$ 。

#### 【1678】

#### 【化751】



#### 【1679】

2-アミノ-1-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)エタノールの合成： $-75^{\circ}\text{C}$  での THF (50 mL) 中の 1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾールの溶液に、ヘキサン (13 mL) 中の 2.5 M の  $n\text{-BuLi}$  を、混合物に滴下で加え、これを 1 時間同じ温度で攪拌した。DMF (3.7 g, 50.4 mmol) を、 $-75^{\circ}\text{C}$  で上記の混合物にゆっくり加えた。反応物を、TLC (石油エーテル中で 30% の  $\text{EtOAc}$  を溶出する、 $R_f = 0.52$ ) によってモニタリングした。反応物を、10% の  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (100 mL) でクエンチし、 $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 100\text{ mL}$ ) で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン (200 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濃縮した。残留物を、(石油エーテル中で 10–25% の  $\text{EtOAc}$  を溶出する) フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、黄色油として 1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)

メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド (5 g、87.6%の収率) を得た。

【1680】

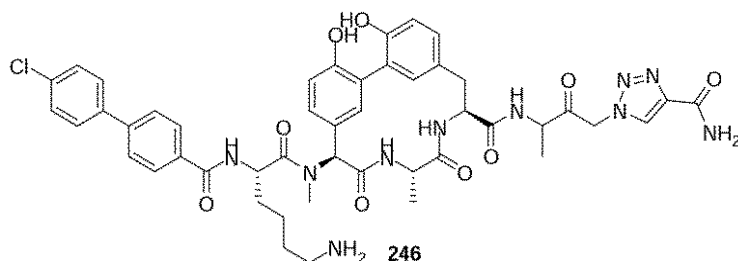
1 - ( (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒドを、実施例62および139で使用したように、エポキシ化、アジドエポキシド開環、および還元の下で処置し、3工程にわたって15%収率で黄色油として2-アミノ-1 - (1 - ( (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) エタノールを得た。

【1681】

実施例145：化合物246の合成

【1682】

【化752】

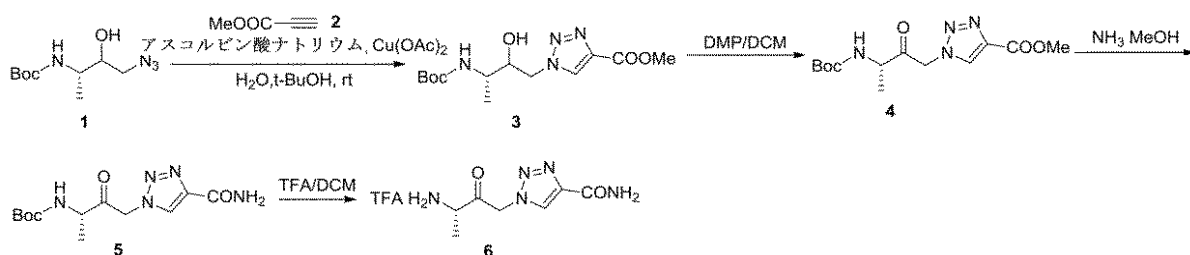


【1683】

化合物246を、化合物104Eおよび(S) - tert - ブチル (4 - (4 - カルバモイル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸塩から上に記載される手順に類似した手順を使用して、合成した。LCMS (5 - 95 AB、ESI) :  $t_R = 0.794$  分、 $(M+H)^+ = 935.4$ 。

【1684】

【化753】



【1685】

(S) - 1 - (3 - アミノ - 2 - オキソブチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミドの合成：H<sub>2</sub>O (5 mL) 中の tert - ブチル ( (2 S) - 4 - アジド - 3 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) カルバミン酸塩 (化合物162AA) (750 mg、3.3 mmol)、銅ジアセテート (59 mg、0.33 mmol)、t - BuOH (0.31 mL) およびアスコルビン酸ナトリウム (129 mg、0.65 mmol) の溶液に、0℃でプロピオール酸メチル (274 mg、3.3 mmol) を加えた。反応物を、温め、5時間室温で攪拌した。揮発性物質を除去し、残留物を、EtOAc (100 mL) 中に再溶解し、これをブライン (2×50 mL) で洗浄した。有機質層を、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮し、無色油としてメチル1 - ( (3 S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - ヒドロキシブチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸塩 (800 mg、78.1%の収率) を得た。LCMS (5 - 95 AB / 1.5分) :  $t_R = 0.718$  分、 $(M+H)^+ = 337.0$ 。

【1686】

DCM (30 mL) 中のメチル1 - ( (3 S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - ヒドロキシブチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボ

10

20

30

40

50

ン酸塩（800mg、2.5mmol）の溶液に、DMP（1.1g、2.55mmol）を加え、混合物を2時間室温で攪拌した。揮発性物質を除去し、残留物を、EtOAc（100mL）中に再溶解し、これを、飽和した $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液（40mL）およびブライン（50mL）で洗浄した。有機質層を、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥し、濃縮した。残留物を、HPLCによって精製し、白色固形物として（S）-メチル1-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-オキソブチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸塩（110mg、27.7%収率）を得た。LCMS（5-95AB、ESI）： $t_R=0.74$ 分、 $(M+H)^+=313.0$ 。

#### 【1687】

MeOH（2mL）中の（S）-メチル1-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-オキソブチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸塩（39mg、0.12mmol）の溶液に、アンモニアを飽和し、混合物を16時間室温で攪拌した。揮発性物質を濃縮し、白色固形物として（S）-tert-ブチル（4-（4-カルバモイル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル）-3-オキソブタン-2-イル）カルバミン酸塩（37mg、99.6%収率）を得て、これを次の工程に直接使用した。

#### 【1688】

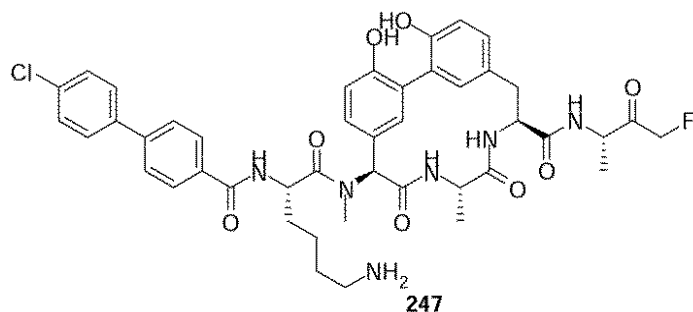
標準のBoc除去（TFA/DCM）条件を、（S）-tert-ブチル（4-（4-カルバモイル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル）-3-オキソブタン-2-イル）カルバミン酸塩に適用し、定量的収率で（S）-1-（3-アミノ-2-オキソブチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドを得た。

#### 【1689】

実施例146：化合物247の合成

#### 【1690】

#### 【化754】

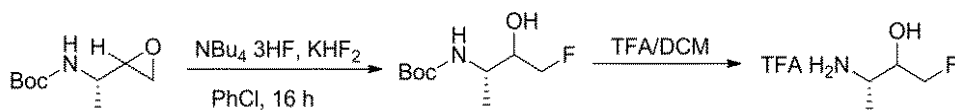


#### 【1691】

化合物247を、化合物104Eおよびtert-ブチル（（2S）-4-フルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル）カルバミン酸塩から化合物139のために記載されるようなカップリング方法、DMP酸化、およびBoc基の加水分解を使用して、ギ酸塩として調製した。LCMS（5-95AB\_\_1.5分）： $t_R=0.795$ 、 $(M+H)^+=843.3$ 。

#### 【1692】

#### 【化755】



#### 【1693】

tert-ブチル（（2S）-4-フルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル）カルバミン酸塩の合成：クロロベンゼン（20mL）中のtert-ブチル（（1S）-1-（オキシラン-2-イル）エチル）カルバミン酸塩（実施例62）（1.0g、5.34

mmol) の溶液に、室温で  $\text{KHF}_2$  (834 mg、10.7 mmol) および  $\text{NBu}_4 \cdot 3\text{HF}$  (81.0 mg、0.27 mmol) を加えた。その後、反応混合物を 16 時間 120℃ で攪拌した。揮発性物質を除去し、残留物を、(石油エーテル中で 5–20% の  $\text{EtOAc}$  で溶出する) フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色油として *tert*-ブチル ((2*S*)-4-フルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル) カルバミン酸塩 (220 mg、19.9% 収率、ジアステレオマーの混合物) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.76 (s, 1H)、4.50–4.56 (m, 0.5H)、4.38–4.44 (m, 1H)、4.28–4.32 (m, 0.5H)、3.77–3.83 (m, 1.5H)、2.90–3.00 (m, 0.5H)、1.44 (s, 9H)、1.24–1.27 (m, 3H)。

10

## 【1694】

$\text{TFA}/\text{DCM}$  (一般法 5) による標準の Boc 除去条件を、*tert*-ブチル ((2*S*)-4-フルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル) カルバミン酸塩 (100 mg、0.48 mmol) に適用し、無色油としての TFA 塩 (100 mg、93.7% 収率) として (3*S*)-3-アミノ-1-フルオロブタン-2-オールを得て、これを次の工程に直接使用した。

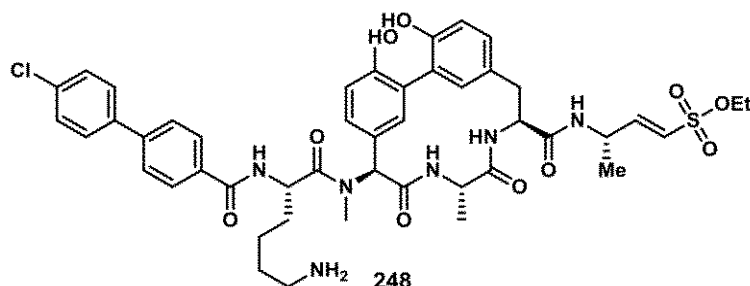
## 【1695】

実施例 147: 化合物 248 の合成

## 【1696】

## 【化 756】

20



## 【1697】

化合物 248 を、化合物 104 E および (S, E)-エチル 3-アミノブタン-1-エン-1-スルフォネートから化合物 115 のために記載されるようなアミドカップリングおよび Boc 基の加水分解 (一般法 8 および 9) を使用して、TFA 酸性塩として調製し、これを、32% の収率での生成物とスルホン酸の 9:1 の混合物として分離する。MS (ESI):  $m/z$  917.7 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。HPLC  $t_R$  3.59 分 (10% の  $\text{AcCN}/\text{H}_2\text{O}$  - 90% の  $\text{AcCN}/\text{H}_2\text{O}$ 、3.0 分、1.0 mL/分 Kinetix C18、4.8 × 50 mm)。

30

## 【1698】

(S, E)-エチル 3-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン-1-エン-1-スルフォネートの合成: -78℃ での加熱乾燥したフラスコにおける Ar 下での無水 THF (15 mL) 中のエチルメタンスルホン酸 (0.68 mL、6.2 mmol、1.8 当量) の溶液に、THF (2.8 mL、2 当量) 中の 2.5 M の  $n\text{BuLi}$  を加えた。溶液を、40 分間攪拌し、その後、ジエチルクロロホスフェート (0.5 mL、1 当量) を滴下で加え、溶液を -78℃ で 35 分間攪拌した。-40℃ まで温めた後、溶液を、1 時間攪拌し、飽和した  $\text{NH}_4\text{Cl}$  でクエンチし、室温に温めて、揮発性物質を蒸発させた。水を、残りの粗製混合物に加え、水層を DCM で抽出した (3x)。組み合わせた有機物を、ブラインで洗浄し、その後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、透明な油として 1.15 g のエチル (ジエトキシホスホリル) メタンスルホン酸を得て、これを、さらなる精製なしで次に使用した。MS (ESI):  $m/z$  261.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

40

## 【1699】

-78℃ での加熱乾燥したフラスコにおける Ar 下での無水 THF (15 mL) 中のエ

50

チル（ジエトキシホスホイル）メタンスルホン酸（943 mg、2.35 mmol、1当量）の溶液に、THF（1.3 mL、2当量）中の2.5 MのnBuLiを滴下で加えた。その後、反応物を、30分間撹拌させた。Ar下での第2の加熱乾燥したフラスコにおいて、（S）-tert-ブチル（1-オキソプロパン-2-イル）カルバミン酸塩（746 mg、1当量）を、無水THF（3 mL）中に溶解し、この溶液を、-78℃で化合物2を含有しているフラスコに滴下でシリンジを介して移した。1.5時間後、リン酸緩衝液（pH = 7.4）を加え、混合物を、撹拌しながら室温に温めた。水層を、Et<sub>2</sub>Oで抽出し（3x）、組み合わせた有機質層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。粗製物を、ISCOカラムクロマトグラフィー（Hex中に0~55%のEtOAc）によって精製し、（S, E）-エチル-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブター-1-エン-1-スルフォネート（729 mg、91%）を得た。MS（ESI）：m/z 179.8（M-Boc+H）<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>、500 MHz）δ 6.81（dd、J=15 Hz、J=5 Hz、1H）、6.81（dd、J=15 Hz、1.5 Hz、1H）、4.42（br s、1H）、4.30（q、J=7 Hz、1H）、4.61（q、J=7 Hz、2H）、1.43（s、9H）、1.36（t、J=7.2 Hz、3H）、1.30（d、J=7 Hz、3H）。

【1700】

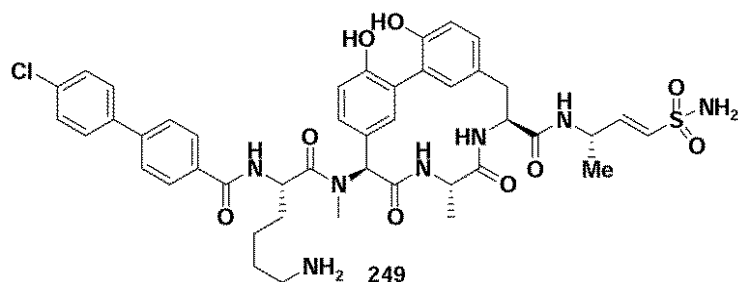
（S, E）-エチル-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブター-1-エン-1-スルフォネートを、TFA/DCM（一般法5）を使用してBoc脱保護し、（S, E）-エチル-3-アミノブター-1-エン-1-スルフォネートを得た。

【1701】

実施例148：化合物249の合成

【1702】

【化757】

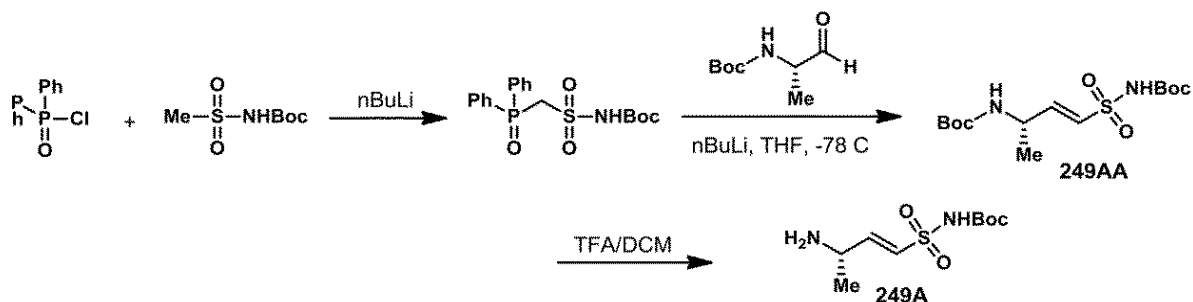


【1703】

化合物249を、化合物104Eおよび化合物249Aから化合物115のために記載されるようなアミドカップリングおよびBoc基の加水分解（一般法8および9）を使用して、TFA酸性塩として調製した。MS（ESI）：m/z 889.1（M+H）<sup>+</sup>；HPLC t<sub>R</sub> 3.34分（10%のAcCN/H<sub>2</sub>O - 90%のAcCN/H<sub>2</sub>O、3.0分、1.0 mL/分 Kinetix C18、4.8×50 mm）。

【1704】

【化758】



【1705】

化合物 249A の合成： $-78^{\circ}\text{C}$ での加熱乾燥したフラスコにおける Ar 下での無水 THF (12 mL) 中のジエチルアミン溶液 (842  $\mu\text{L}$ 、3.1 当量) に、Hex (3.12 mL 3 当量) 中の 2.5 M の nBuLi を加えた。その後、溶液を、氷浴上で  $0^{\circ}\text{C}$  まで温め、その後、再び  $-78^{\circ}\text{C}$  まで冷却した。その後、加熱乾燥したフラスコにおける Ar 下での tert-ブチル・メチルスルホニルカルバマート (0.5 g、2.6 mmol、1 当量) の溶液を、 $-78^{\circ}\text{C}$  で LDA に滴下で加えた。10 分後、ジフェニルホスフィン酸クロリド (0.5 mL、1 当量) を滴下で加え、溶液を  $-78^{\circ}\text{C}$  で 1.5 時間攪拌した。反応物を、 $\text{H}_2\text{O}$  ( $\sim 200\text{ mL}$ ) を加えることによりクエンチし、その後、水性混合物を EtOAc で洗浄した。水層を、1 N の HCl で酸性化し、沈殿物を、ブフナー漏斗に通して濾過し、白色粉体 (100 mg) として tert-ブチル (ジフェニルホスホルイル) メチル スルホニルカルバマートを得た。濾液を EtOAc で抽出し (2x)、組み合わせた有機質層を、ブラインで洗浄し、濃縮した。粗製生成物を、少量の EtOAc 中に取り込み、ブフナー漏斗に通して再び濾過し、白色粉体として生成物の第 2 バッチを得た。2 つのバッチを、組み合わせて、598 mg (58%) を得た。MS (ESI) :  $m/z$  395.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ;  $^1\text{H NMR}$  (MeOD, 500 MHz)  $\delta$  7.84 (m, 4H) 7.64 (m, 2H)、7.57 (m, 4H)、4.84 (s, 1H)、4.84 (s, 1H)、1.49 (s, 9H)。

#### 【1706】

$-78^{\circ}\text{C}$ での加熱乾燥したフラスコにおける Ar 下での無水 THF (2.5 mL) 中の tert-ブチル (ジフェニルホスホルイル) メチル スルホニルカルバマート (100 mg、0.25 mmol、1 当量) の溶液に、THF (220  $\mu\text{L}$ 、2.2 当量) 中の 2.5 M の nBuLi を滴下で加えた。その後、反応物を、1 時間攪拌させた。Ar 下での第 2 の加熱乾燥したフラスコにおいて、(S)-tert-ブチル (1-オキソプロパン-2-イル) カルバミン酸塩 (44 mg、1 当量) を、無水 THF (2.5 mL) 中に溶解し、この溶液を、 $-78^{\circ}\text{C}$  で第 1 フラスコに滴下でシリンジを介して移した。1 時間後、反応物を、室温に温め、その後、一晚攪拌させた。希釈したブライン溶液を加え、混合物を EtOAc で抽出した (2x)。組み合わせた有機質層を、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。粗製物を、ISCO カラムクロマトグラフィー (Hex 中に 0~60% の EtOAc) によって精製し、化合物 249AA (31.4 mg、36%) を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ 、500 MHz)  $\delta$  6.89 (dd、 $J = 15\text{ Hz}$ 、 $J = 5\text{ Hz}$ 、1H) 6.56 (d、 $J = 15\text{ Hz}$ 、1H)、4.59 (br s、1H)、4.49 (br s、1H)、1.48 (s、9H)、1.44 (s、9H)、1.31 (d、 $J = 7\text{ Hz}$ 、3H)。

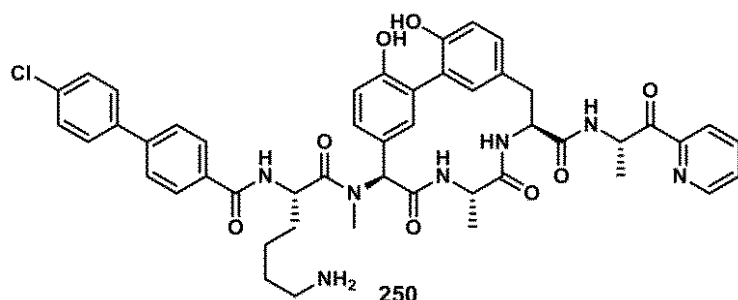
化合物 249AA (29 mg、83  $\mu\text{mol}$ ) を、標準の TFA/DCM 脱保護条件下で Boc 脱保護し (一般法 5)、化合物 249A を得た。

#### 【1707】

実施例 149：化合物 250 の合成

#### 【1708】

#### 【化 759】



#### 【1709】

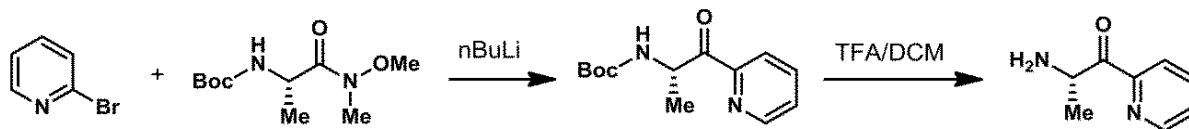
化合物 250 を、化合物 104E および (S)-2-アミノ-1- (ピリジン-2-イル) プロパノ-1-オンから化合物 115 のために記載されるようなアミドカップリング



および Boc 基の加水分解（一般法 8 および 9）を使用して、TFA 酸性塩として調製した。MS (ESI) :  $m/z$  889.9 (M+H)<sup>+</sup>。HPLC  $t_R$  3.51 分 (10% の AcCN/H<sub>2</sub>O – 90% の AcCN/H<sub>2</sub>O、3.0 分、1.0 mL/分 Kinetix C18、4.8 × 50 mm)。

【1710】

【化760】



10

【1711】

(S)-2-アミノ-1-(ピリジン-2-イル)プロパノ-1-オンの合成：-78℃での加熱乾燥したフラスコにおける Ar 下での無水 THF (4 mL) 中の 2-ブロモピリジン (205 μL、5 当量) の溶液に、THF (860 μL、5 当量) 中の 2.5 M の nBuLi を滴下で加えた。その後、反応物を、40 分間撹拌させた。Ar 下での第 2 の加熱乾燥したフラスコにおいて、(S)-tert-ブチル (1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバミン酸塩 (100 mg、0.43 mmol、1 当量) を、無水 THF (2.5 mL) 中に溶解し、この溶液を、-78℃で 2-ブロモピリジンを含むフラスコに滴下でシリンジを介して移した。1 時間後、反応物を、飽和した NH<sub>4</sub>Cl を加えることによって -78℃でクエンチし、室温に温めた。水を加え、混合物を EtOAc で抽出した (3 x)。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し、濃縮した。粗製物を、ISCO カラムクロマトグラフィー (DCM 中に 0~4% の MeOH) によって精製して、(S)-tert-ブチル (1-オキソ-1-(ピリジン-2-イル)プロパノ-2-イル)カルバミン酸塩 (71.1 mg、66%) を得た。MS (ESI) :  $m/z$  251.0 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【1712】

(S)-tert-ブチル (1-オキソ-1-(ピリジン-2-イル)プロパノ-2-イル)カルバミン酸塩 (31 mg、0.12 mmol) を、TFA/DCM (一般法 5) で Boc 脱保護して、(S)-2-アミノ-1-(ピリジン-2-イル)プロパノ-1-オンを得た。

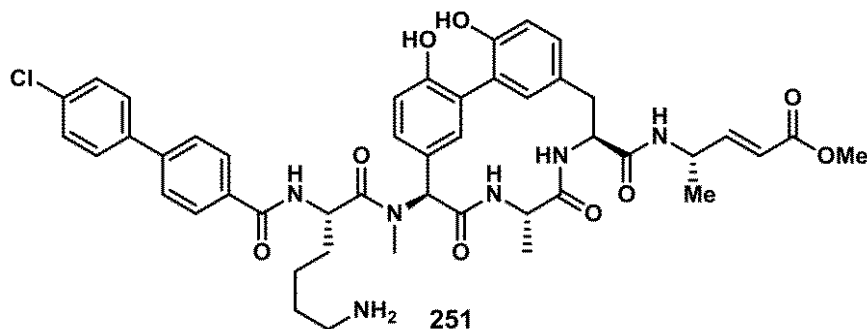
30

【1713】

実施例 150 : 化合物 251 の合成

【1714】

【化761】



40

【1715】

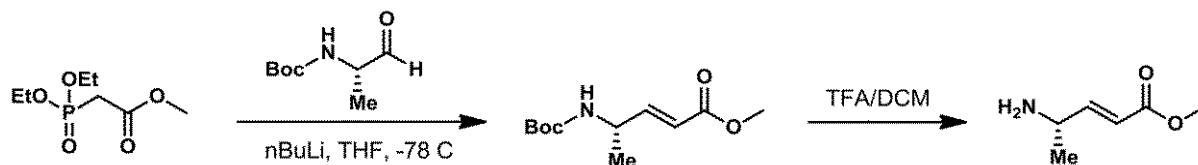
化合物 251 を、化合物 104 E および (S, E)-メチル 4-アミノペンター-2-エノアートからの化合物 115 のために記載された、59% 収率でのアミドカップリングおよび Boc 基の加水分解（一般法 8 および 9）を使用して、ギ酸塩として調製した。MS (ESI) :  $m/z$  868.0 (M+H)<sup>+</sup> ; HPLC  $t_R$  3.48 分 (10% の AcCN/H<sub>2</sub>O – 90% の AcCN/H<sub>2</sub>O、3.0 分、1.0 mL/分 Kinet

50

i x C18、4.8 × 50 mm)。

【1716】

【化762】



【1717】

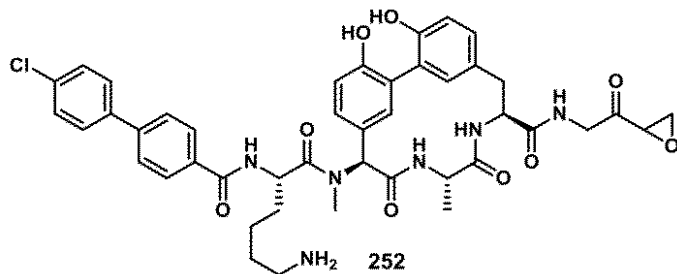
(S, E)-メチル4-アミノペンター2-エノアートの合成： 0℃での加熱乾燥したフラスコにおけるAr下での無水THF (8 mL) 中のメチルジエチルホスホノ酢酸 (161 mg、1.5当量) の溶液に、NaH (鉱油中に60重量%、35 mg、1.5当量) を加えた。その後、反応物を50分間撹拌させた。Ar下での第2の加熱乾燥したフラスコにおいて、(S)-tert-ブチル (1-オキシプロパン-2-イル) カルバミン酸塩 (100 mg、0.58 mmol、1当量) を、無水THF (1.5 mL) 中に溶解し、この溶液を、0℃でメチルジエチルホスホノ酢酸を含有しているフラスコに滴下でシリンジを介して移した。室温まで温め一晩撹拌した後に、1NのHClおよびEtOAcを加えた。有機質層を、1NのHClおよびブラインで抽出し (2x)、その後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。粗製物を、ISCOカラムクロマトグラフィー (Hex中に0~35%のEtOAc) によって精製して、(S, E)-メチル4-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ペンター2-エノアート (85 mg、91%) を得た。MS (ESI) : m/z 130.6 (M-Boc+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 6.88 (dd, J = 16 Hz, J = 5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 16 Hz, 1 Hz, 1H), 4.51 (br s, 1H), 4.39 (br s, 1H), 3.73 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.26 (d, J = 7 Hz, 3H)。(S, E)-メチル4-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ペンター2-エノアート (85 mg、37 μmol、3当量) を、TFA/DCM (一般法5) でBoc脱保護して、(S, E)-メチル4-アミノペンター2-エノアートを得た。

【1718】

実施例151：化合物252の合成

【1719】

【化763】



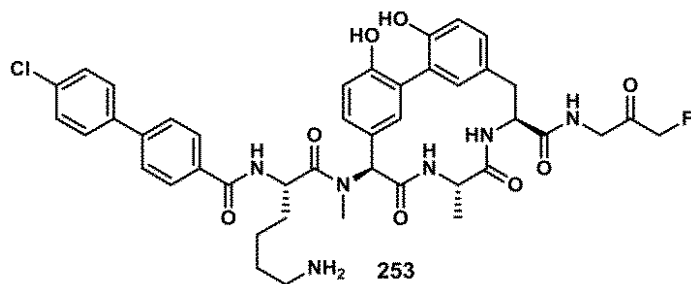
【1720】

化合物252を、化合物104Eおよび2-アミノ-1-(オキシラン-2-イル)エタノンから化合物115のために記載されるようなアミドカップリングおよびBoc基の加水分解 (一般法8および9) を使用して、TFA塩として調製した。化合物252は、15%の開環ジオールを有して85%の純度で存在した。MS (ESI) : m/z 839.8 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC t<sub>R</sub> 4.16分 (10%のAcCN/H<sub>2</sub>O - 95%のAcCN/H<sub>2</sub>O, 6.0分、1.0 mL/分 Kinetix C18、4.8 × 50 mm)。

【1721】



【化 7 6 5】



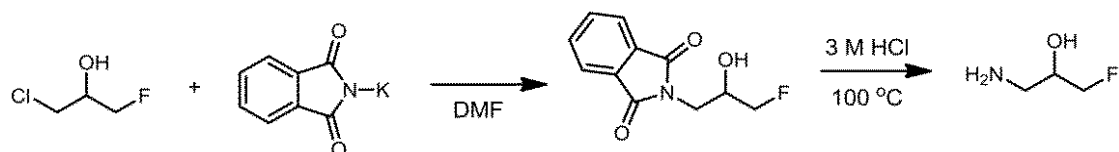
【1 7 2 7】

10

化合物 253 を、カップリング方法、化合物 104 E および 1-アミノ-3-フルオロプロパン-2-オールから化合物 139 のために記載されるような DMP 酸化および Boc 基の加水分解を使用して、TFA 塩として調製した。MS (ESI) :  $m/z$  829 . 8 (M+H)<sup>+</sup> ; HPLC  $t_R$  4 . 23 分 (10 % の AcCN / H<sub>2</sub>O - 95 % の AcCN / H<sub>2</sub>O、6 . 0 分、1 . 0 mL / 分 Kinetix C18、4 . 8 × 50 mm)。

【1 7 2 8】

【化 7 6 6】



20

【1 7 2 9】

1-アミノ-3-フルオロプロパン-2-オールの合成：12 mL の DMF 中の 1-クロロ-3-フルオロプロパン-2-オール (816 mg、7 . 25 mmol) およびカリウム 1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イド (1 . 48 g、7 . 98 mmol) の懸濁液を、4 時間 80 °C で加熱した。その後、混合物を、エーテルと水との間で分割した。水層をエーテル (3 x) で抽出し、組み合わせた有機質層を、ブラインで連続して洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。シリカゲル勾配溶出クロマトグラフィー (30 % の EtOAc / ヘキサンから 80 % の EtOAc / ヘキサン) によって、白色粉体として、911 mg (56 %) の 2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシプロピル) イソインドリン-1, 3-ジオンを得た。2 mL の 3 M の HCl 中の 2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシプロピル) イソインドリン-1, 3-ジオン (223 mg、1 . 00 mmol) を、22 時間 100 °C で加熱した。白色沈殿物が反応物中で形成された。水を混合物に加え、固形物を濾過した。濾液を EtOAc (3 x) で抽出し、生成物 (水層) を、油 (44 mg、34 %) として 1-アミノ-3-フルオロプロパン-2-オールに凍結乾燥した。

30

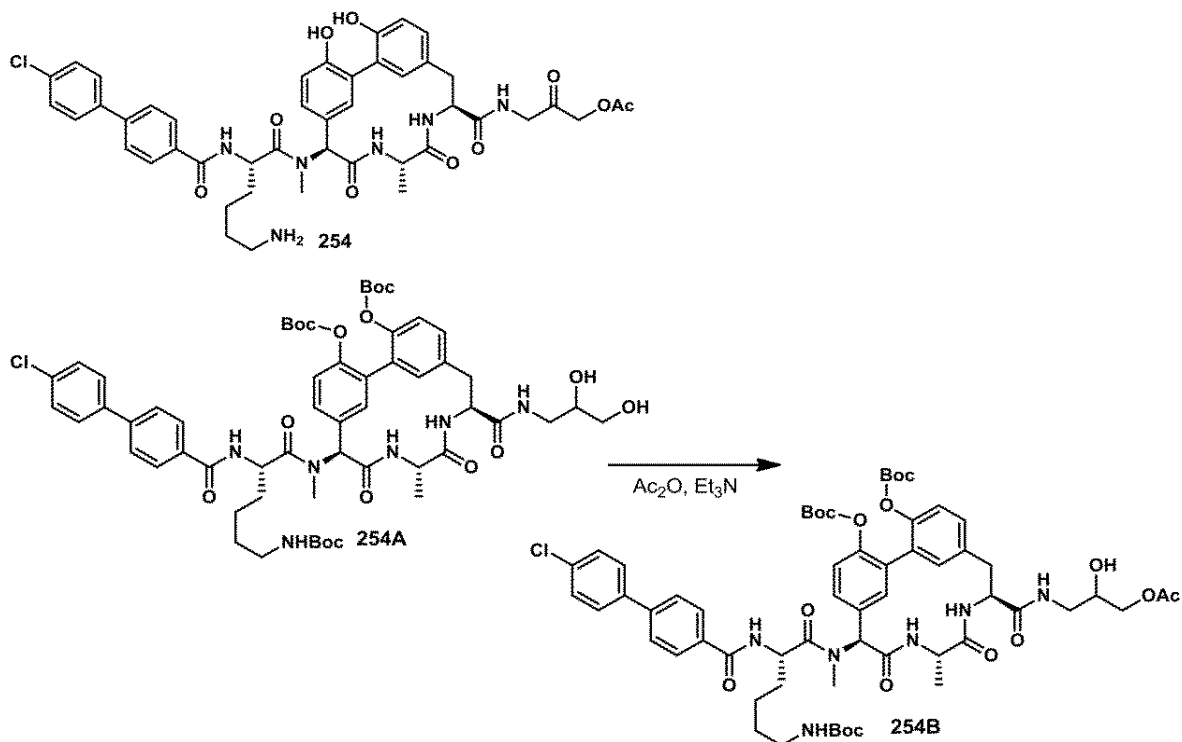
【1 7 3 0】

実施例 153：化合物 254 の合成

40

【1 7 3 1】

## 【化 7 6 7】



10

20

## 【1 7 3 2】

化合物 254 A を、化合物 104 E および 3-アミノプロパン-1, 2-ジオールから標準の H A T U / D I E A カップリング方法（一般法 8）に従って調製した。 $m/z$  1029.8 ( $M - \text{Boc} + \text{H}$ )<sup>+</sup>；HPLC  $t_R$  3.28 分（50%の  $\text{AcCN} / \text{H}_2\text{O}$  - 95%の  $\text{AcCN} / \text{H}_2\text{O}$ 、3.0 分、95%の  $\text{AcCN}$  で保持された、1.0 mL/分 Kinetix C18、4.8×50 mm）。

## 【1 7 3 3】

1 mL の DCM 中の化合物 254 A およびトリエチルアミン（14.8 mg、0.146 mmol）の溶液に、1 M の  $\text{Ac}_2\text{O}$  溶液 0.102 mL（DCM 中、0.102 mmol）を加えた。24 時間後、溶媒を減圧下で除去する。シリカゲル勾配溶出クロマトグラフィー（100%の DCM から 8%の  $\text{MeOH} / \text{DCM}$ ）によって、化合物 254 B（27 mg、31%）を得た。 $m/z$  1171.5 ( $M + \text{H}$ )<sup>+</sup>；HPLC  $t_R$  3.49 分（50%の  $\text{AcCN} / \text{H}_2\text{O}$  - 95%の  $\text{AcCN} / \text{H}_2\text{O}$ 、3.0 分、95%の  $\text{AcCN}$  で保持された、1.0 mL/分 Kinetix C18、4.8×50 mm）。

30

## 【1 7 3 4】

化合物 254 を、化合物 139 のために記載されるような DMP 酸化および Boc 基の加水分解を使用して、TFA 塩として調製した； $m/z$  869.6 ( $M + \text{H}$ )<sup>+</sup>；HPLC  $t_R$  4.96 分（10%の  $\text{AcCN} / \text{H}_2\text{O}$  - 95%の  $\text{AcCN} / \text{H}_2\text{O}$ 、8.0 分、1.0 mL/分 Kinetix C18、4.8×50 mm）。

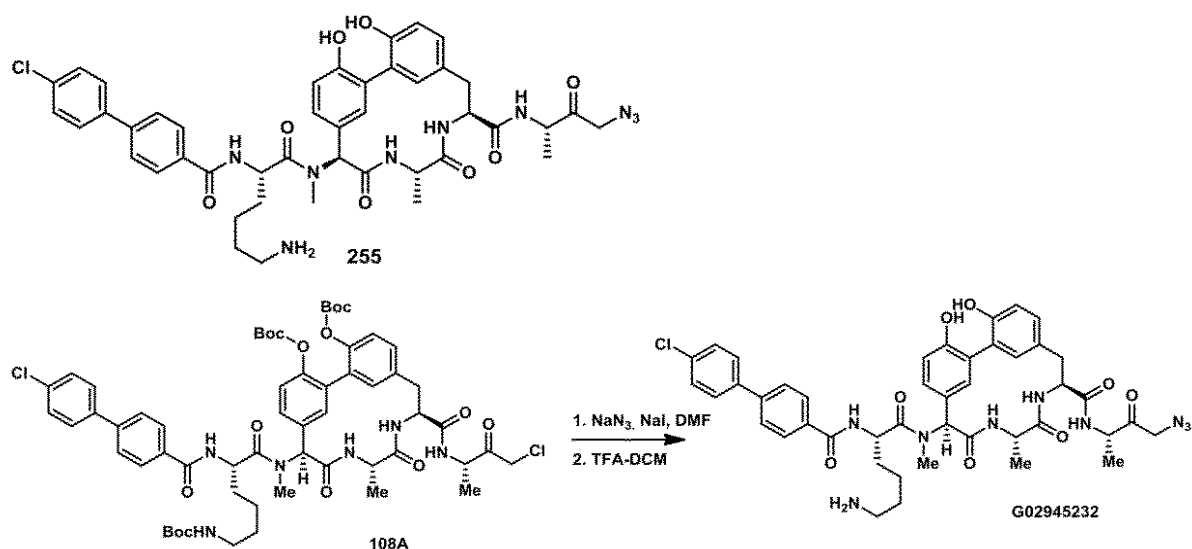
40

## 【1 7 3 5】

実施例 154：化合物 255 の合成

## 【1 7 3 6】

【化 7 6 8】



【1 7 3 7】

化合物 2 5 5 を、合成化合物 1 2 3 のために記載された類似した手順を使用して、化合物 1 0 8 A (5 8 m g、0. 0 5 m m o l) および  $\text{NaN}_3$  (1 0 m g、0. 1 5 m m o l) から 2 工程で合成した。LCMS:  $\text{C}_{44}\text{H}_{48}\text{ClN}_9\text{O}_8$  に対する MS (ESI) :  $m/z$  8 6 6. 4 ( $\text{M}+\text{H}$ )。HPLC:  $t_R$  3. 2 7 分 (1 0 % の  $\text{AcCN}/\text{H}_2\text{O}$  - 9 0 % の  $\text{AcCN}/\text{H}_2\text{O}$  (0. 0 5 % の TFA を有する)、3. 0 分、1. 0 m L / 分 K i n e t i x C 1 8、4. 8  $\times$  5 0 m m)。

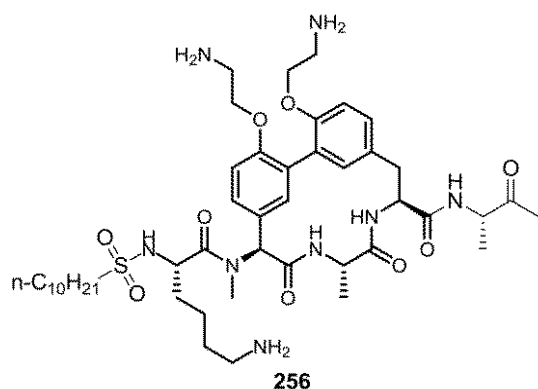
20

【1 7 3 8】

実施例 1 5 5 : 化合物 2 5 6 の合成

【1 7 3 9】

【化 7 6 9】



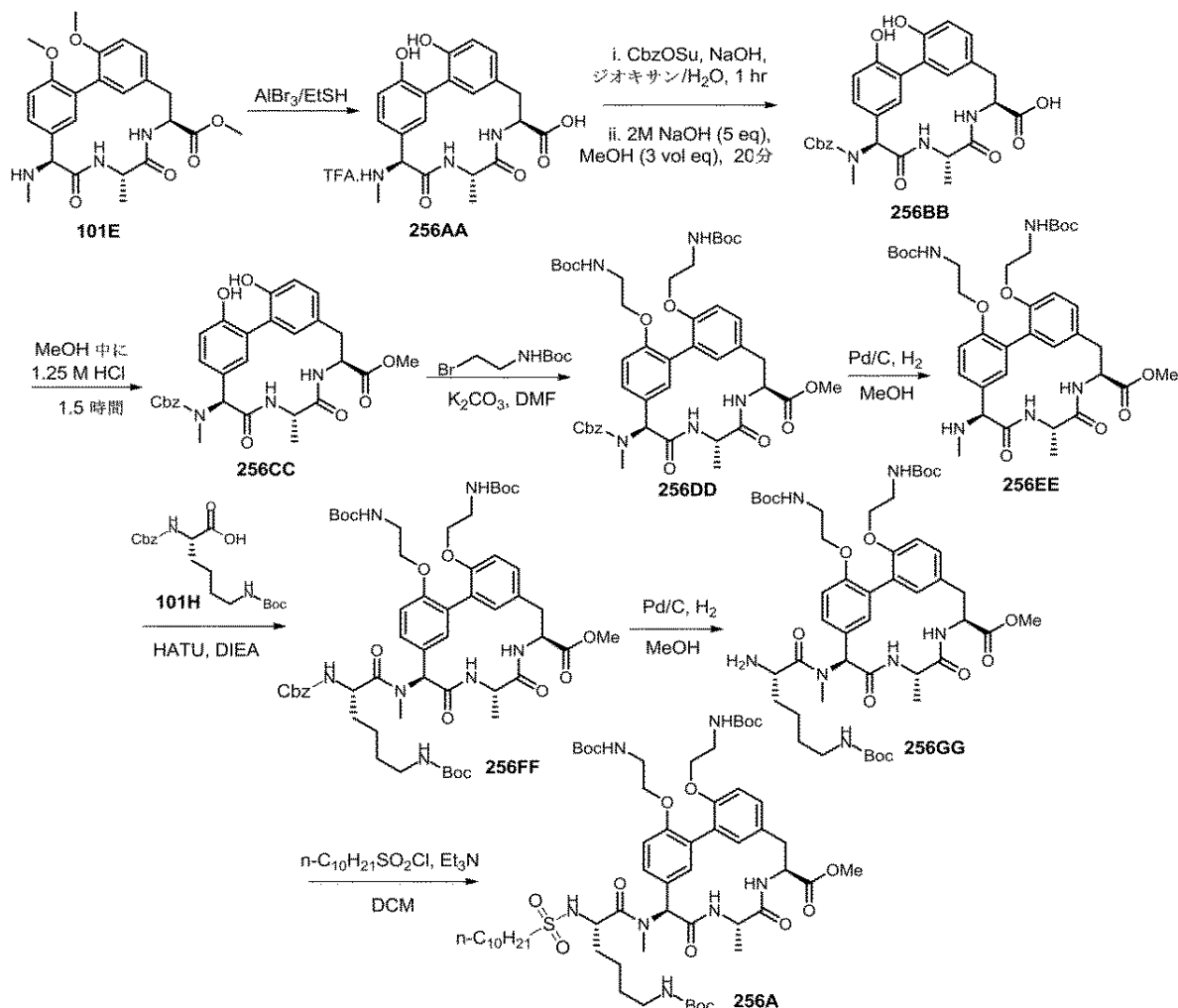
【1 7 4 0】

化合物 2 5 6 を、化合物 2 5 6 A から化合物 1 1 5 に類似した方法でエステル加水分解 ( $\text{LiOH}$ )、カップリング ( $\text{HATU}$ ) および Boc 除去 ( $\text{TFA}/\text{DCM}$ ) によって、ギ酸塩として調製した。LCMS (5 - 9 5 A B、ESI) :  $t_R = 0. 7 4 0$ 、( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+ = 9 0 1. 5$ 。

40

【1 7 4 1】

## 【化 770】



10

20

## 【1742】

化合物 101E (5.0 g、11 mmol) を、一般法 4 (実施例 1) に従って処理し、HPLC 精製後に白色固形物として化合物 256AA (4.5 g、80% 収率) を得た。

30

## 【1743】

1, 4-ジオキサン/H<sub>2</sub>O (9:1、165 mL) 中の化合物 256AA (4.7 g、8.9 mmol) の溶液に、pH~11 まで 1N の NaOH を滴下で加えた。その後、1, 4-ジオキサン (50 mL) 中に溶解した Cbz-OSu (6.66 g、26.7 mmol) の溶液を加えた。1 時間攪拌した後に、NaOH (1.07 g、26.7 mmol) を、反応に加え、その後、MeOH (60 mL) を加えた。この結果として生じる混合物を、20 分間攪拌させた。その後、反応物に、希釈したクエン酸 (10% v/v、50 mL) を加え、水層を EtOAc (3 x 150 mL) で抽出し、組み合わせた有機質層を、ブライン (3 x 100 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮して、粗製生成物を得た。残留物を、DCM (50 mL) で希釈し、懸濁液を、濾過して、所望の化合物 (3.2 g) を得た。DCM 相を濃縮し、残留物を、(EtOAc 中で 10~20% メタノールを溶出する) シリカゲルカラムによって精製して、所望の化合物 (1.0 g) を得た。組み合わせたバッチは、白色固形物として化合物 256BB (4.2 g、86.1% 収率) を与えた。

40

## 【1744】

化合物 256BB (4.3 g、7.85 mmol) に、MeOH (128 mL) 中の 1.25 M の HCl の溶液を加え、反応物を 0℃ で攪拌した。揮発性物質を除去し、白色固形物として化合物 256CC (4.15 g、94.1% 収率) を得て、これを次の工程に

50

【1 7 4 5】

10

20

実施例 156：化合物 257 の合成

【 1 7 4 8 】

【化 7 7 1】



【 1 7 4 9 】

化合物 257 を、化合物 256 GG およびオクタン-1-塩化スルフォニルから化合物 256 に類似した方法で、ギ酸塩として調製した。LCMS (5-95 AB、ESI) :  $t_R = 0.709$  分、 $(M+H)^+ = 873.5$ 。

【 1 7 5 0 】

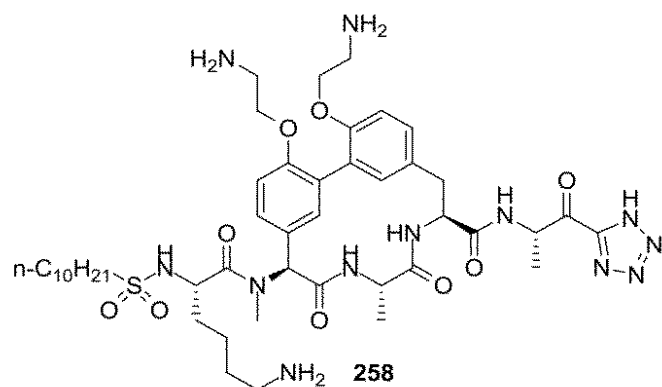
実施例 157：化合物 258 の合成

【 1 7 5 1 】

40



【化 7 7 2】



10

【1 7 5 2】

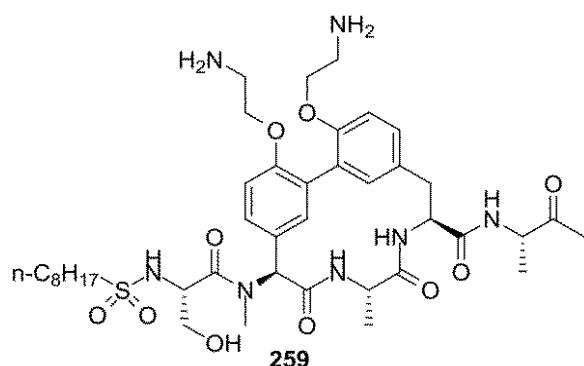
化合物 2 5 8 を、化合物 2 5 6 G G および化合物 1 3 4 A から化合物 2 5 6 に類似した方法で、ギ酸塩として調製した。LCMS (5-95 AB、ESI) :  $t_R = 0.74$  3 分、 $(M+H)^+ = 955.3$ 。

【1 7 5 3】

実施例 1 5 8 : 化合物 2 5 9 の合成

【1 7 5 4】

【化 7 7 3】



20

30

【1 7 5 5】

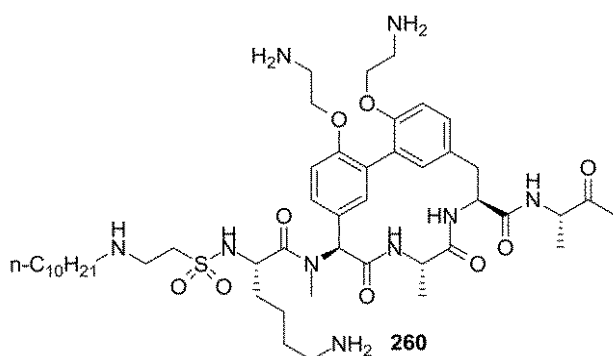
化合物 2 5 9 を、化合物 2 5 6 E E から化合物 2 5 6 に類似した方法で、ギ酸塩として調製した。LCMS (5-95 AB\_30 MIN、30 分の勾配を有する) :  $t_R = 11.23$ 、 $(M+H)^+ = 832.4$ 。

【1 7 5 6】

実施例 1 5 9 : 化合物 2 6 0 の合成

【1 7 5 7】

【化 7 7 4】



40

【1 7 5 8】

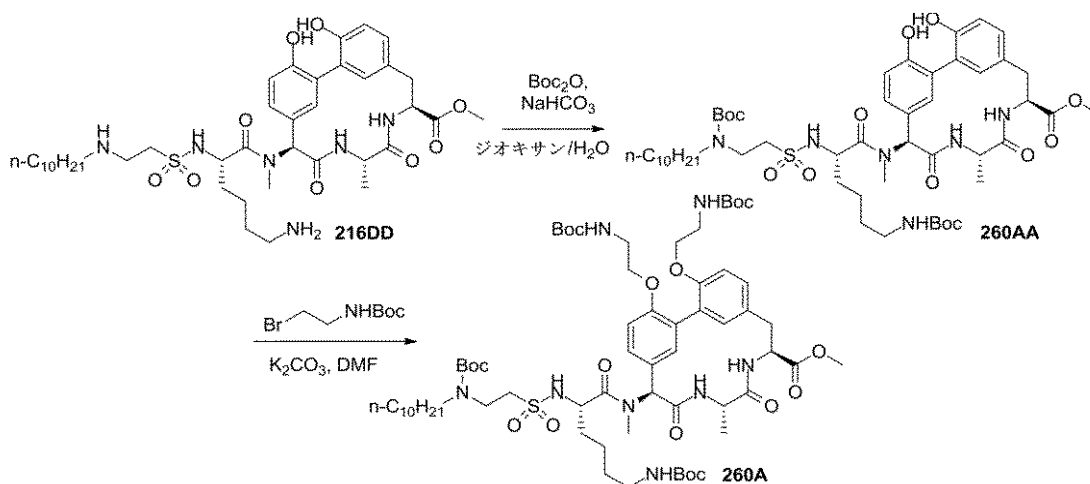
化合物 2 6 0 を、化合物 2 6 0 A から LiOH 加水分解、HATU カップリング、およ

50

びTFAのBoc脱保護を使用して、化合物115に類似した方法で、ギ酸塩として調製した。LCMS(5-95 AB、ESI):  $t_R = 0.724$ 、 $(M+H)^+ = 946.1$ 。

【1759】

【化775】



10

【1760】

20

MeOH(20 mL)中の216DD(790 mg、0.98 mmol)およびNaHCO<sub>3</sub>(413 mg、4.92 mmol)の溶液に、0℃でBoc<sub>2</sub>O(429 mg、1.97 mmol)を3回に分けて加えた。混合物を12時間25℃で攪拌した。揮発性物質を除去し、残留物を、DCM(100 mL)で再溶解し、これをブライン(2×100 mL)によって洗浄した。その後、有機質層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮し、HPLCによって精製し、白色固形物として化合物260AA(220 mg、22.3%収率)を得た。

【1761】

化合物260Aを、一般法7に従って化合物260AA(220 mg、0.22 mmol)およびtert-ブチル2-ブロモエチルカルバマート(983 mg、4.39 mmol)から調製し、HPLC精製後に20 mg(7.1%)の白色固形物を得た。

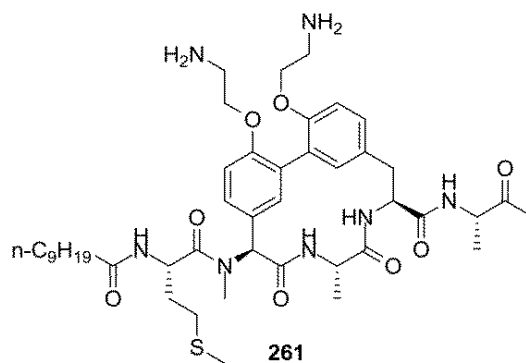
30

【1762】

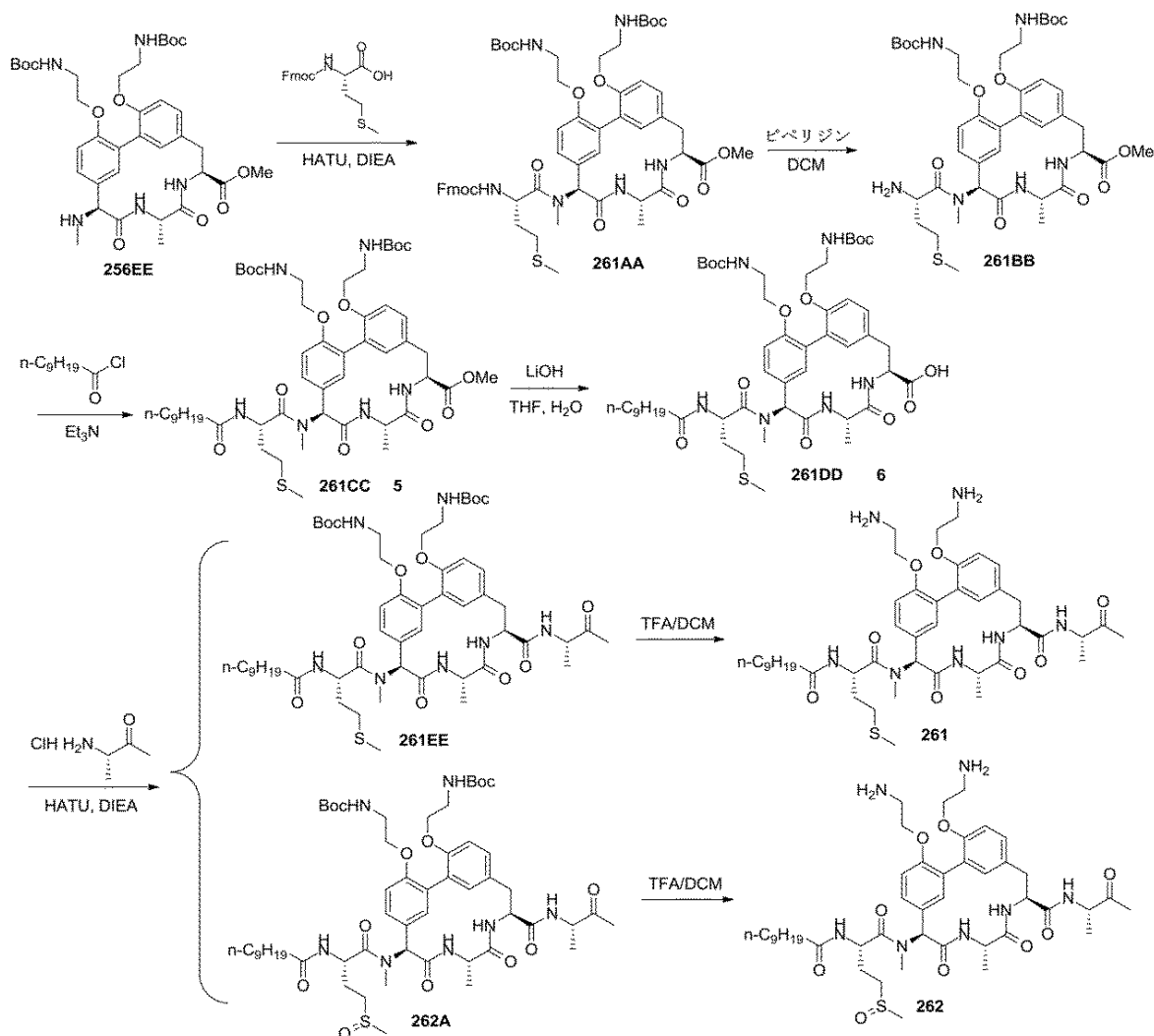
実施例160: 化合物261の合成

【1763】

【化 7 7 6】



10



20

30

【1 7 6 4】

40

化合物 2 6 1 の合成：化合物 2 6 1 A A を、化合物 2 5 6 E E (1 0 4 m g、0. 2 8 m m o l) および F m o c - L - メチオニンから一般法 8 (実施例 9) に従って調製し、シリカカラムクロマトグラフィー後に淡黄色固形物として化合物 2 6 1 A A (1 0 0 m g、6 6. 9 %) を得た。

【1 7 6 5】

化合物 2 6 1 A A を、標準の F m o c 脱保護条件にさらした。D C M (4 m L) 中の化合物 2 6 1 A A (1 0 0 m g、0. 1 8 m m o l) の溶液に、0 °C でピペリジン (1. 0 m L) を加え、混合物を 2 時間 N<sub>2</sub> 下の室温で攪拌した。揮発性物質を濃縮し、残留物を、E t O A c (3 0 m l) 中に再溶解し、これをブライン (2 × 3 0 m L) によって洗浄した。有機質層を、M g S O<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮し、(D C M 中で 3 % の M e O H を溶出

50

する) 分取 T L C によって精製し、黄色固形物として化合物 2 6 1 B B (5 0 m g、6 3 . 1 % 収率) を得た。

【1 7 6 6】

化合物 2 6 1 C C を、D C M 中の塩基としてトリメチルアミンを使用して、化合物 2 6 1 B B および塩化デカノイルから化合物 2 5 6 A に類似した方法で調製した。

【1 7 6 7】

化合物 2 6 1 を、化合物 2 6 1 C C から化合物 1 1 5 に類似した方法でエステル加水分解 (L i O H)、カップリング (H A T U) および B o c 除去 (T F A / D C M) によって、ギ酸塩として調製した。L C M S (5 - 9 5 A B、E S I) :  $t_R = 0.788$ 、 $(M+H)^+ = 854.4$ 。

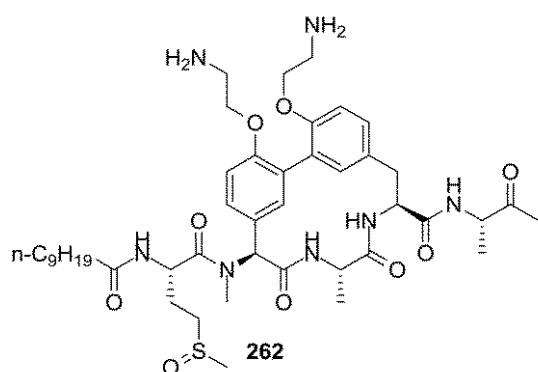
10

【1 7 6 8】

実施例 1 6 1 : 化合物 2 6 2 の合成

【1 7 6 9】

【化 7 7 7】



20

【1 7 7 0】

化合物 2 6 1 D のカップリング中に、スルホキシドへのチオール酸化が観察され、これは、化合物 2 6 1 E E および化合物 2 6 2 A の混合物を提供し、これをカラムクロマトグラフィーによって分離した。化合物 2 6 2 A を、T F A / D C M (一般法 9) で B o c 除去にさらして、化合物 2 6 2 を得た。L C M S (5 - 9 5 A B、E S I) :  $t_R = 0.767$ 、 $(M+H)^+ = 870.5$ 。

30

【1 7 7 1】

実施例 1 6 2 : 化合物 2 6 3 の合成

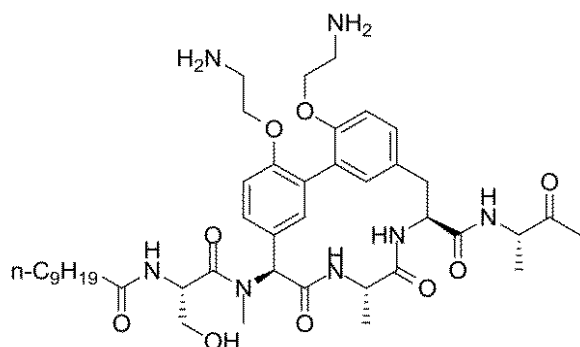
化合物 2 6 3 を、化合物 2 5 6 E E から化合物 2 6 1 のために記載される手順に類似した手順を使用して、ギ酸塩として調製した。L C M S (5 - 9 5 A B、E S I) :  $t_R = 0.789$  分、 $(M+H)^+ = 838.5$ 。

【1 7 7 2】

実施例 1 6 3 : 化合物 2 6 4 の合成

【1 7 7 3】

【化 7 7 8】



40

【1 7 7 4】

50

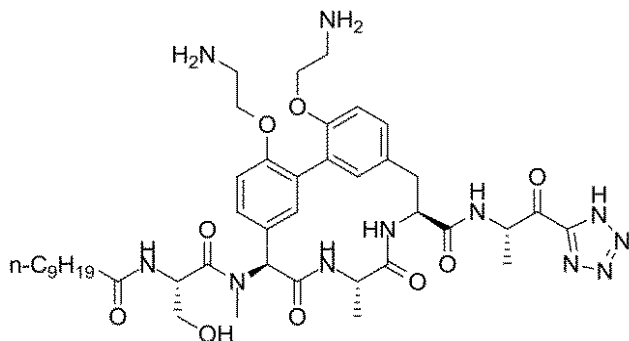
化合物 264 を、化合物 256 E E から化合物 261 のために記載される手順に類似した手順を使用して、ギ酸塩として調製した。LCMS (5-95 AB、ESI) :  $t_R = 0.624$  分、 $(M+H)^+ = 810.3$ 。

【1775】

実施例 164 : 化合物 265 の合成

【1776】

【化 779】



10

【1777】

化合物 265 を、化合物 256 E E および化合物 134 A から化合物 261 のために記載される手順に類似した手順を使用して、ギ酸塩として調製した。LCMS (5-95 AB、ESI) :  $t_R = 0.616$ 、 $(M+H)^+ = 864.2$ 。

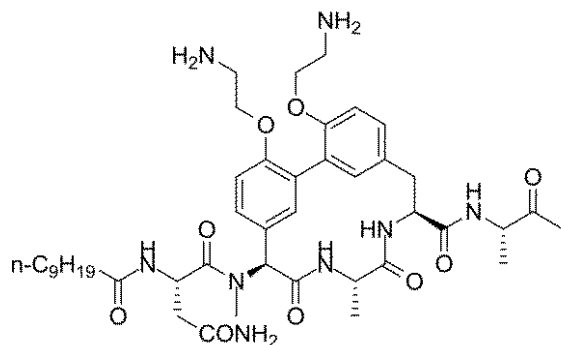
20

【1778】

実施例 165 : 化合物 266 の合成

【1779】

【化 780】



30

【1780】

化合物 266 を、化合物 256 E E から化合物 261 のために記載される手順に類似した手順を使用して、ギ酸塩として調製した。LCMS (5-95 AB、ESI) :  $t_R = 0.745$  分、 $(M+H)^+ = 837.5$ 。

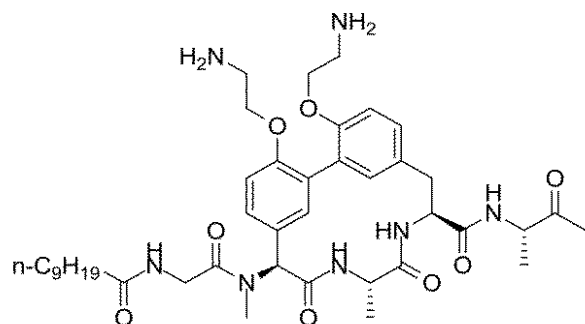
【1781】

実施例 166 : 化合物 267 の合成

【1782】

40

【化 7 8 1】



10

【1 7 8 3】

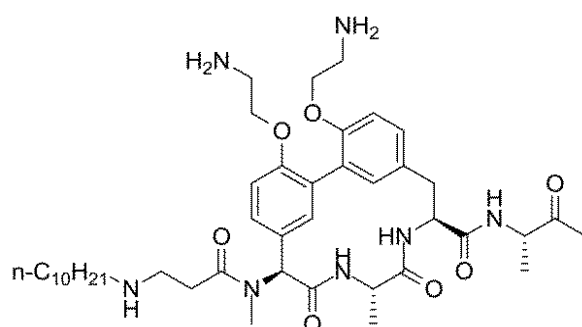
化合物 2 6 7 を、化合物 2 5 6 E E から化合物 2 6 1 のために記載される手順に類似した手順を使用して、ギ酸塩として調製した。LCMS (5-95 AB、ESI) :  $t_R = 0.634$ 、 $(M+H)^+ = 780.3$ 。

【1 7 8 4】

実施例 1 6 7 : 化合物 2 6 8 の合成

【1 7 8 5】

【化 7 8 2】



20

【1 7 8 6】

化合物 2 6 8 を、化合物 2 5 6 E E および化合物 1 1 0 A から化合物 2 6 1 のために記載される手順に類似した手順を使用して、ギ酸塩として調製した。LCMS (5-95 AB、ESI) :  $t_R = 0.735$  分、 $(M+H)^+ = 780.5$ 。

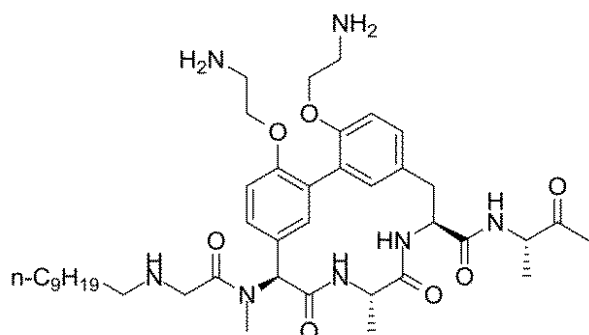
30

【1 7 8 7】

実施例 1 6 8 : 化合物 2 6 9 の合成

【1 7 8 8】

【化 7 8 3】



40

【1 7 8 9】

化合物 2 6 9 を、化合物 2 5 6 E E および化合物 1 1 2 A から化合物 2 6 1 のために記載される手順に類似した手順を使用して、ギ酸塩として調製した。LCMS (5-95 AB、ESI) :  $t_R = 0.639$ 、 $(M+H)^+ = 766.3$ 。

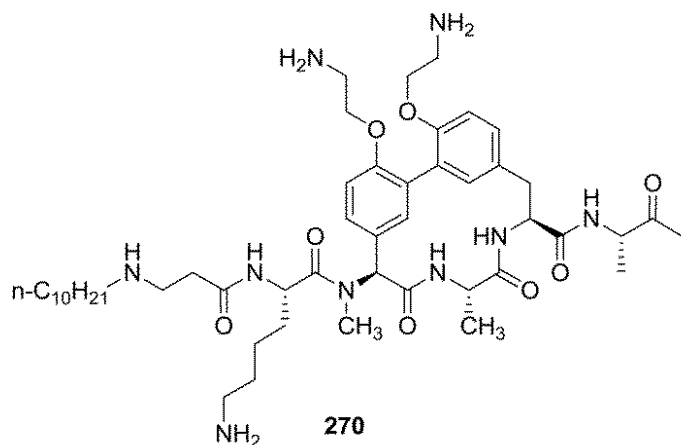
50

【1790】

実施例169：化合物270の合成

【1791】

【化784】



10

【1792】

化合物270を、化合物256GG、化合物110Aおよび化合物109Aから化合物114に類似した方法で、ギ酸塩として調製した。LCMS (5-95 AB、ESI)

20

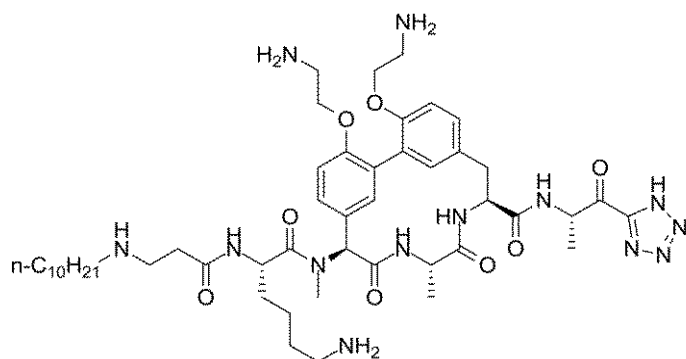
:  $t_R = 0.688$ ,  $(M+H)^+ = 908.6$ 。

【1793】

実施例170：化合物271の合成

【1794】

【化785】



30

【1795】

化合物271を、化合物256GG、化合物110Aおよび化合物134Aから化合物270に類似した方法で、ギ酸塩として調製した。LCMS (5-95 AB、ESI)

:  $t_R = 0.591$ 分、 $(M+H)^+ = 962.5$ 。

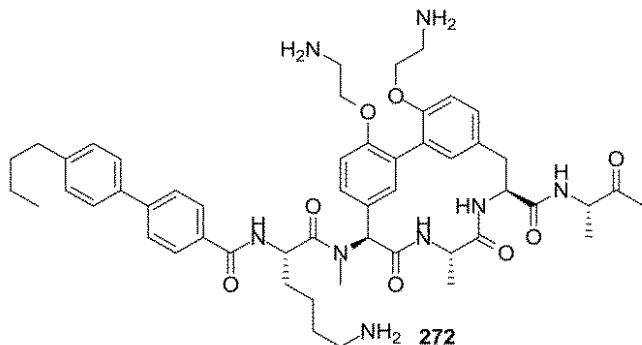
【1796】

40

実施例171：化合物272の合成

【1797】

## 【化 7 8 6】



10

## 【1 7 9 8】

化合物 2 7 2 を、化合物 2 5 6 G G および 4'-ブチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (化合物 1 8 4 A) から化合物 1 1 4 に類似した方法で、ギ酸塩として調製した。LCMS (5-95 AB、ESI) :  $t_R = 0.754$ 、 $(M+H)^+ = 933.4$ 。

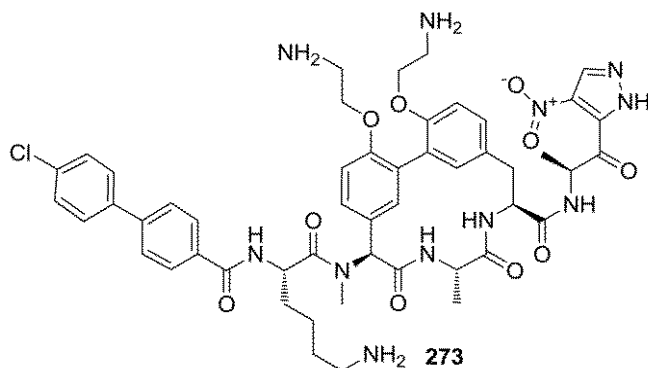
## 【1 7 9 9】

実施例 1 7 2 : 化合物 2 7 3 の合成

## 【1 8 0 0】

## 【化 7 8 7】

20



30

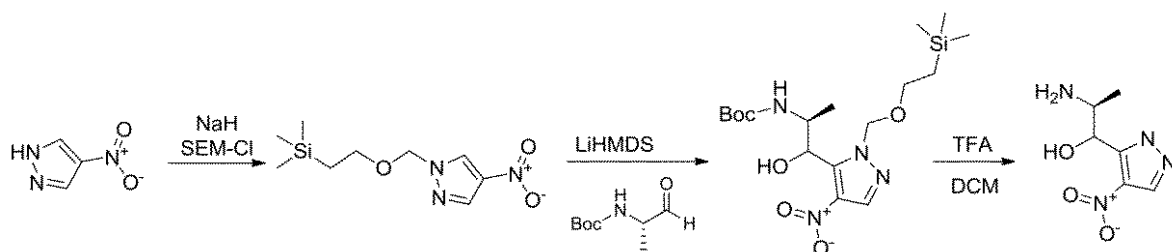
## 【1 8 0 1】

ジオキサン中の 4 N の HCl を最終の Boc 脱保護工程で使用したことを除いて、化合物 2 7 3 を、化合物 2 0 9 A および (2S)-2-アミノ-1-(4-ニトロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾル-5-イル)プロパノ-1-オールから化合物 1 3 9 のために記載されるようなカップリング方法、DMP 酸化、および Boc 基の加水分解を使用して、調製した。MS+1008.9。

## 【1 8 0 2】

## 【化 7 8 8】

40



## 【1 8 0 3】

(2S)-2-アミノ-1-(4-ニトロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾル-5-イル)プロパノ-1-オールの合成: 0℃での THF (30 mL) 中の 4-ニトロ-1H-ピラゾール (26.6 mmol、3006 mg)

50



の溶液に、鉍油（39.9 mmol、1595 mg）中の水素化ナトリウム（60質量%）を小分けして加えた。混合物を15分間室温で撹拌した。2-（トリメチルシリル）塩化エトキシメチル（42.5 mmol、7464 mg、7.92 mL）を滴下で加えた。反応混合物を2時間室温で撹拌した。反応混合物を、30 mLの水で慎重にクエンチし、EtOAc（2×50 mL）で抽出した。有機質層を、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ブラインで洗浄し、濃縮して、残留物を、ヘプタン中で0～10%のEtOAcで溶出されたシリカ上で精製して、4-ニトロ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾール（6.05 g、94%）を得た。

**【1804】**

THF（10 mL）中の4-ニトロ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾール（1.423 mmol、346.3 mg）の溶液を、-78℃に冷却した。THF（1.708 mmol、1500 mg、1.708 mL）中のリチウムビス（トリメチルシリル）アミド（1 mol/L）を、滴下で加え、混合物を30分間-78℃で撹拌した。その後、THF（3 mL）中のtert-ブチルN-[(1S)-1-メチル-2-オキソエチル]カルバミン酸塩（1.779 mmol、308.1 mg）を、滴下で加えた。反応混合物を、2時間-78℃で撹拌し、室温に温め、飽和したNH<sub>4</sub>Clでゆっくりクエンチした。層を分離した。水層を、EtOAc（2×5 mL）で抽出した。組み合わせた有機質層を、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して、残留物を、ヘプタン中で0～10%のEtOAcで溶出されたシリカ上で精製して、（（2S）-1-ヒドロキシ-1-（4-ニトロ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾール-5-イル）プロパノ-2-イル）カルバミン酸塩（155 mg、26%）を得た。

**【1805】**

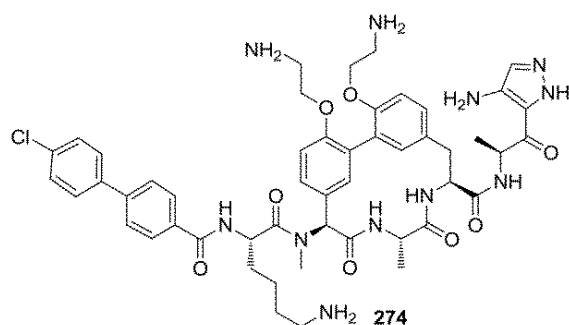
1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノールを使用する修正済のTFA脱保護を利用した。予め混合したトリフルオロ酢酸（0.5 mL）および1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール（9.5 mL）中のtert-ブチルN-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-[(4-ニトロ-2-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾール-3-イル）エチル]カルバミン酸塩（0.3681 mmol、153.3 mg）の混合物を、1時間室温で撹拌した。その後、混合物を濃縮した。残留物を、アセトニトリル中に溶解し、固体のNaHCO<sub>3</sub>で中和し、濾過して、濾過したものを、濃縮し、高真空上で乾燥して、粗製の（2S）-2-アミノ-1-（4-ニトロ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾール-5-イル）プロパノ-1-オールを得て、これをそのまま使用した。

**【1806】**

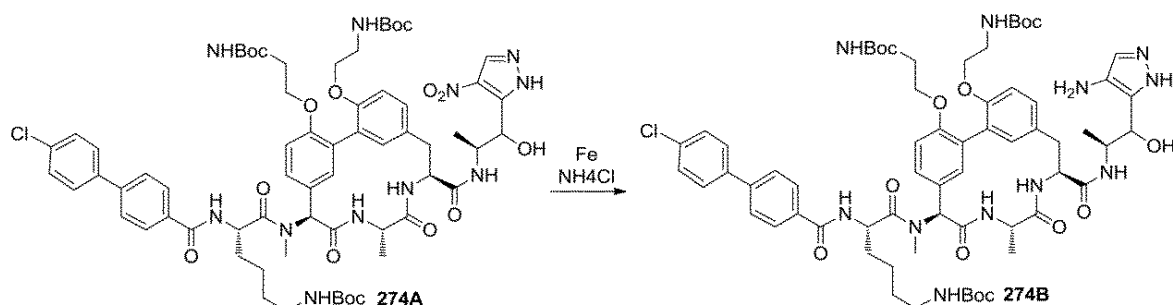
実施例173：化合物274の合成

**【1807】**

## 【化 7 8 9】



10



## 【1 8 0 8】

エタノール（50 mL）中の化合物 274 A（0.09344 mmol、122.3 mg）に、水（10 mL）、塩化アンモニウム（0.934 mmol、50.0 mg）、および鉄（3.74 mmol、210 mg）を加えた。反応混合物を、4 時間 65 °C で攪拌し、その後、一晩室温で攪拌した。混合物を、Celite（登録商標）に通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物を、DCM 中で 0～10 % の MeOH で溶出されたシリカ上で精製して、化合物 274 B（78.2 mg、33 %）を得た。

20

## 【1 8 0 9】

化合物 274 を、TFA / DCM Boc 脱保護（一般法 9）を使用して、化合物 274 B から調製して、31 % 収率で化合物 274 を得た。MS + 978.2。

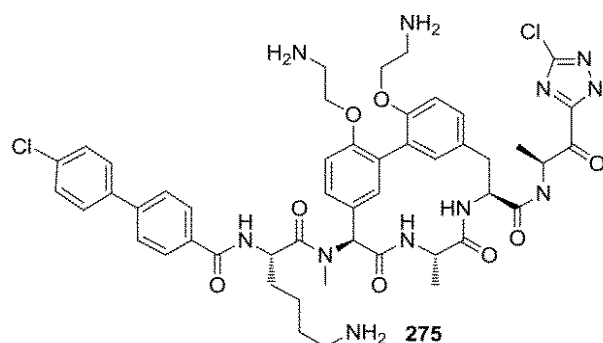
## 【1 8 1 0】

実施例 174：化合物 275 の合成

30

## 【1 8 1 1】

## 【化 7 9 0】



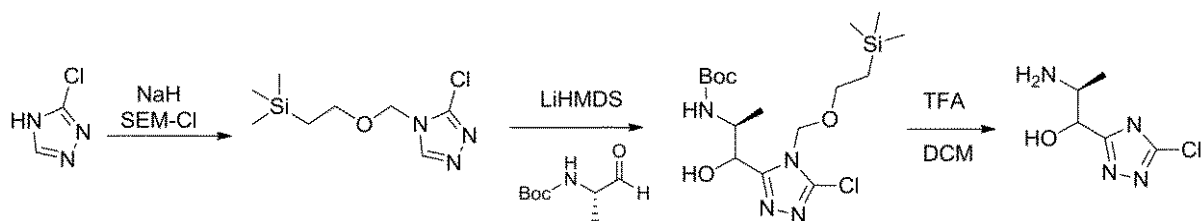
40

## 【1 8 1 2】

化合物 275 を、化合物 209 A および (2S)-2-アミノ-1-(5-クロロ-4H-1,2,4-トリアゾル-3-イル)プロpan-1-オールから化合物 139 のために記載されるようなカップリング方法、DMP 酸化、および Boc 基の加水分解を使用して、調製した。MS + 998.7。

## 【1 8 1 3】

## 【化 7 9 1】



## 【1814】

(2S)-2-アミノ-1-((5-クロロ-4H-1,2,4-トリアゾル-3-イル)プロパノ-1-オール)の合成: THF (50 mL) 中の3-クロロ-4H-1,2,4-トリアゾール (11.28 mmol、1.229 g) の溶液に、鉍油 (22.56 mmol、902.34 mg) 中の水素化ナトリウム (60 質量%) を小分けして加えた。混合物を30分間室温で攪拌し、その後、2-(トリメチルシリル)塩化エトキシメチル (22.56 mmol、3.959 g、4.20 mL) を滴下で加えた。反応混合物を18時間室温で攪拌した。反応混合物を、20 mL の水で慎重にクエンチし、EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。有機質層を、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して、残留物を、ヘプタン中で0~50%のEtOAcで溶出されたシリカ上で精製して、3-クロロ-4-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール (2.28 g、86%) を得た。

## 【1815】

THF (20 mL) 中の3-クロロ-4-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール (2.678 mmol、626.0 mg) の溶液を、-78℃に冷却した。ヘキサン (2.812 mmol、1.1 mL) 中のN-ブチルリチウム (2.5 mmol/L) を滴下で加え、混合物を、30分間-78℃で攪拌し、その後、THF (3 mL) 中のtert-ブチルN-[(1S)-1-メチル-2-オキソエチル]カルバミン酸塩 (2.946 mmol、510.2 mg) を、滴下で加えた。反応混合物を、2時間-78℃で攪拌し、その後、室温に温めて、一晚攪拌した。反応物を、飽和したNH<sub>4</sub>Clでゆっくりクエンチした。層を分離した。水層を、EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機質層を、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して、残留物を、ヘプタン中で0~100%のEtOAcで溶出されたシリカ上で精製して、tert-ブチル((2S)-1-((5-クロロ-4-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾル-3-イル)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバミン酸塩 (1.89 mg、17%) を得た。

## 【1816】

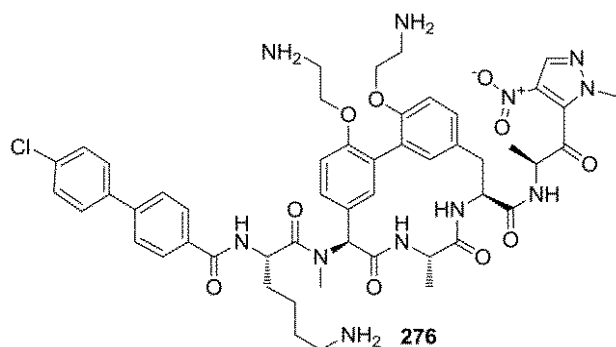
予め混合したトリフルオロ酢酸 (2 mL) およびDCM (2 mL) 中のtert-ブチル((2S)-1-((5-クロロ-4-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾル-3-イル)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバミン酸塩 (0.464 mmol、1.89 mg) の混合物を、2時間室温で攪拌した。混合物を濃縮し、粗製の(2S)-2-アミノ-1-((5-クロロ-4H-1,2,4-トリアゾル-3-イル)プロパノ-1-オール)を得て、これをそのまま使用した。

## 【1817】

実施例175: 化合物276の合成

## 【1818】

【化 7 9 2】



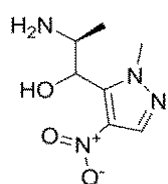
10

【1 8 1 9】

化合物 2 7 6 を、化合物 2 0 9 A および (2 S) - 2 - アミノ - 1 - (1 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル) プロパノ - 1 - オールから化合物 1 3 9 のために記載されるようなカップリング方法、DMP 酸化、および Boc 基の加水分解を使用して調製した。MS + 1 0 2 3 . 4。

【1 8 2 0】

【化 7 9 3】



20

【1 8 2 1】

(2 S) - 2 - アミノ - 1 - (1 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル) プロパノ - 1 - オールの合成：(2 S) - 2 - アミノ - 1 - (1 - メチル - 4 - ニトロ - ピラゾル - 5 - イル) プロパノ - 1 - オールを、(2 S) - 2 - アミノ - 1 - (4 - ニトロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾル - 5 - イル) プロパノ - 1 - オール (実施例 1 7 2) に使用した方法と同じ方法を使用して調製した。

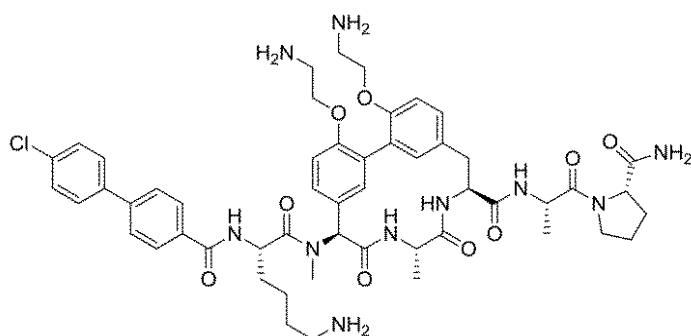
30

【1 8 2 2】

実施例 1 7 6：化合物 2 7 7 の合成

【1 8 2 3】

【化 7 9 4】



40

【1 8 2 4】

化合物 2 7 7 を、化合物 2 0 9 A および化合物 1 5 5 A から化合物 1 1 5 のために記載されるようなカップリング方法および Boc 基の加水分解を使用して調製した。LCMS (ESI) m/z 1 0 0 9 . 6 (M+H) +。

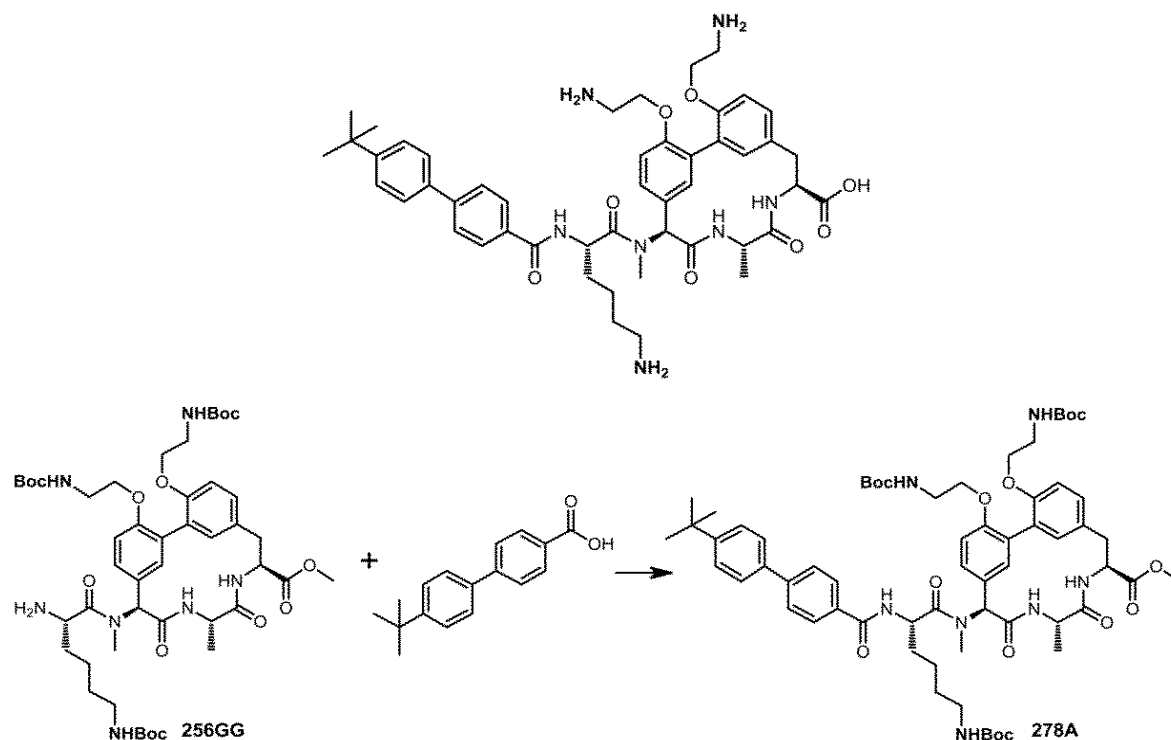
【1 8 2 5】

実施例 1 7 7：化合物 2 7 8 の合成

【1 8 2 6】

50

【化 7 9 5】

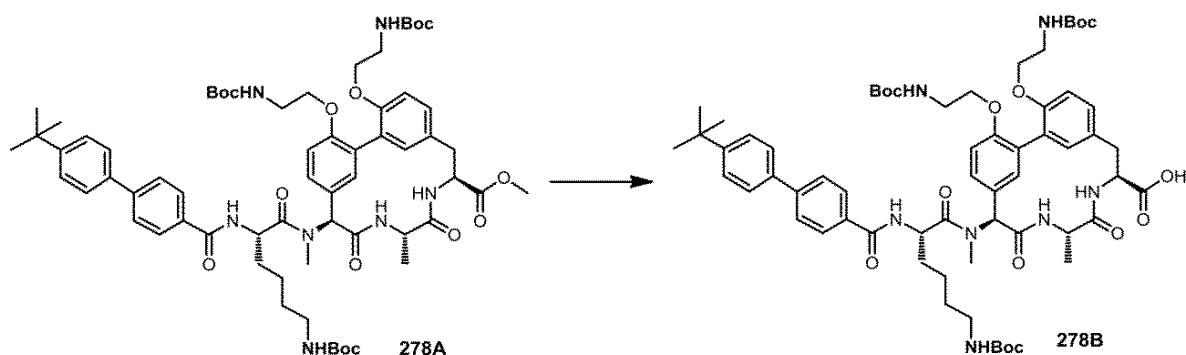


【1 8 2 7】

DMF (1 mL) 中の化合物 256GG (100 mg、0.11 mmol)、4-(4-tert-ブチルフェニル)安息香酸 (40.49 mg、0.16 mmol)、EDC (40.70 mg、0.21 mmol)、および HOBt (29.27 mg、0.21 mmol) の混合物に、DIPEA (0.055 mL、0.32 mmol) を加え、一晩室温で撹拌した。混合物を、10%のクエン酸で希釈し、EtOAc (2×10 mL) で抽出し、組み合わせた EtOAc を、飽和した NaHCO<sub>3</sub>、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、20-100%の EtOAc / ヘプタンで溶出された、ISCO、12 g のカラムによって精製し、白色固形物として 102 mg (81%) の化合物 278A を得た。LC-MS: m/z 1179 (M+H)<sup>+</sup>。

【1 8 2 8】

【化 7 9 6】



【1 8 2 9】

1,4-ジオキサン (2 mL) および水 (0.5 mL) 中の化合物 278A (102 mg、0.086 mmol) の溶液に、LiOH (6.54 mg、0.26 mmol) を加え、3 時間室温で撹拌した。混合物を、真空内で濃縮し、高真空下で乾燥し、オフホワイト固形物として、化合物 278B を得た。それを、さらなる精製なしで続けて使用した。LC-MS: m/z 1165 (M+H)<sup>+</sup>。

【1 8 3 0】

10

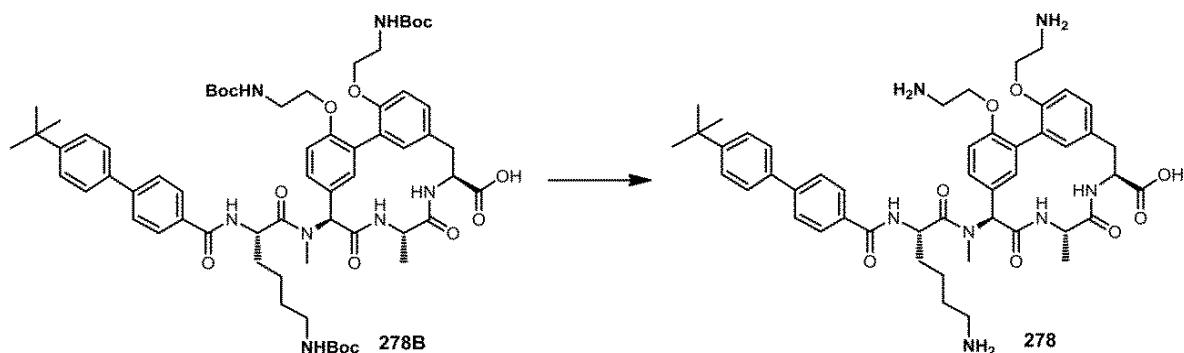
20

30

40

50

【化 7 9 7】



【 1 8 3 1 】

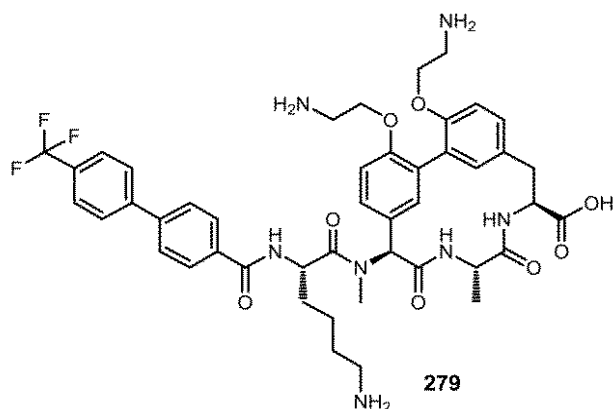
化合物 278B (30 mg, 0.026 mmol) を、1 時間室温で 5 % の TFA/HFIP (1.5 ml) で処理した。混合物を、真空内で濃縮し、エーテル (2 x) で共沸させ、高真空下で乾燥した。残留物を、RP-HPLC によって精製し、オフホワイト固形物として 13.3 mg (60 %) の化合物 278 を得た。LC-MS: m/z 865 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、8.36 – 8.29 (m, 1H)、8.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、7.85 (d, J = 6.1 Hz, 1H)、7.78 – 7.72 (m, 2H)、7.68 – 7.64 (m, 2H)、7.53 – 7.49 (m, 2H)、7.14 – 7.05 (m, 3H)、6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.78 (dd, J = 6.5, 2.3 Hz, 2H)、6.32 (s, 1H)、4.89 (q, J = 7.2 Hz, 1H)、4.66 (q, J = 7.4 Hz, 1H)、4.20 (q, J = 6.0 Hz, 1H)、3.99 (qd, J = 9.1, 7.5, 2.6 Hz, 4H)、3.36 – 3.28 (m, 1H)、3.04 (dd, J = 14.9, 7.2 Hz, 1H)、2.86 (d, J = 7.9 Hz, 7H)、2.79 – 2.72 (m, 2H)、1.80 (q, J = 7.5 Hz, 2H)、1.60 (q, J = 7.4 Hz, 2H)、1.52 – 1.43 (m, 2H)、1.33 (d, J = 4.6 Hz, 12H)、1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

【 1 8 3 2 】

実施例 178：化合物 279 の合成

【1 8 3 3】

【化 7 9 8】



【 1 8 3 4 】

化合物 279 を、化合物 278 のために記載された方法と同じ方法を使用して、オフホワイト固形物として調製した。LC-MS: m/z 827 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、8.3

10

実施例 179：化合物 280 の合成

【化 7 9 9】

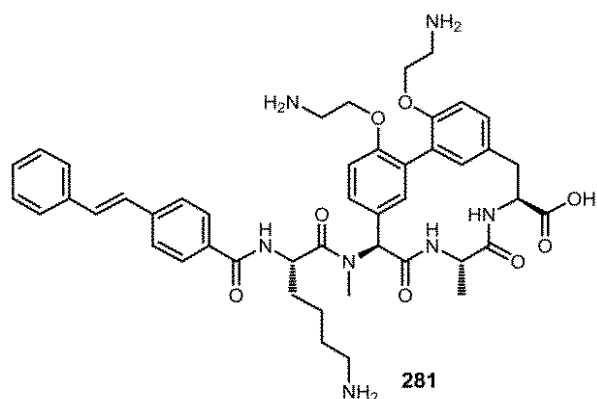


## 30

実施例 180：化合物 281 の合成

40

## 【化 8 0 0】



10

## 【1 8 4 0】

化合物 281 を、化合物 278 のために記載された方法と同じ方法を使用して、オフホワイト固形物として調製した。LC-MS:  $m/z$  835 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.55 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H)、8.34 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H)、7.98 – 7.87 (m, 3H)、7.73 – 7.68 (m, 2H)、7.64 (dt,  $J = 6.4, 1.3$  Hz, 2H)、7.44 – 7.34 (m, 3H)、7.34 – 7.27 (m, 2H)、7.09 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)、6.92 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H)、6.78 (dd,  $J = 7.8, 2.3$  Hz, 2H)、6.33 (s, 1H)、4.92 – 4.83 (m, 1H)、4.67 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H)、4.26 (s, 1H)、4.03 (s, 4H)、3.33 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H)、3.04 (dd,  $J = 14.8, 7.6$  Hz, 1H)、2.87 (d,  $J = 22.1$  Hz, 7H)、2.77 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H)、1.79 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H)、1.60 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H)、1.53 – 1.40 (m, 2H)、1.18 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H)。

20

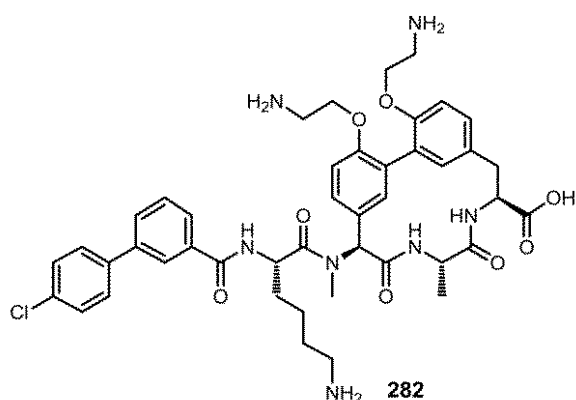
## 【1 8 4 1】

実施例 181: 化合物 282 の合成

## 【1 8 4 2】

30

## 【化 8 0 1】



40

## 【1 8 4 3】

化合物 282 を、化合物 278 のために記載された方法と同じ方法を使用して、オフホワイト固形物として調製した。LC-MS:  $m/z$  843 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.77 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H)、8.37 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H)、8.25 – 8.19 (m, 2H)、7.92 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H)、7.87 – 7.78 (m, 3H)、7.62 – 7.54 (m, 3H)、7.10 (dd,  $J = 19.4, 8.7$  Hz, 2H)、6

50



. 99 (d、 $J = 8.5$  Hz、1H)、6.91 (d、 $J = 8.4$  Hz、1H)、6.76 (d、 $J = 2.9$  Hz、2H)、6.33 (s、1H)、4.92 (d、 $J = 6.6$  Hz、1H)、4.70 – 4.62 (m、1H)、4.23 (s、1H)、4.03 – 3.93 (m、4H)、3.31 (d、 $J = 15.3$  Hz、1H)、3.04 (dd、 $J = 15.0$ 、7.3 Hz、1H)、2.84 (d、 $J = 15.2$  Hz、7H)、2.77 (t、 $J = 7.4$  Hz、2H)、1.82 (s、2H)、1.60 (q、 $J = 7.1$  Hz、2H)、1.46 (d、 $J = 8.2$  Hz、2H)、1.18 (d、 $J = 6.7$  Hz、3H)。

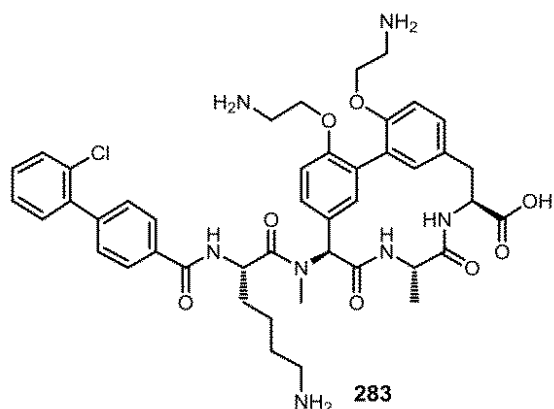
【1844】

実施例 182：化合物 283 の合成

10

【1845】

【化802】



20

【1846】

化合物 283 を、化合物 278 のために記載された方法と同じ方法を使用して、白色固形物として調製した。LC-MS： $m/z$  843 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.64 (d、 $J = 7.7$  Hz、1H)、8.35 (d、 $J = 9.0$  Hz、1H)、8.09 (s、1H)、8.04 – 7.99 (m、2H)、7.62 – 7.51 (m、3H)、7.48 – 7.42 (m、3H)、7.15 – 7.08 (m、3H)、6.95 (d、 $J = 8.4$  Hz、1H)、6.77 (d、 $J = 5.5$  Hz、2H)、6.34 (s、1H)、4.89 (d、 $J = 7.3$  Hz、1H)、4.70 – 4.63 (m、1H)、4.33 (s、1H)、4.06 – 4.00 (m、4H)、3.32 (d、 $J = 16.2$  Hz、1H)、3.04 (dd、 $J = 15.5$ 、8.0 Hz、1H)、2.91 (t、 $J = 5.6$  Hz、4H)、2.85 (s、3H)、2.78 (t、 $J = 7.4$  Hz、2H)、1.80 (d、 $J = 7.4$  Hz、2H)、1.61 (q、 $J = 7.5$  Hz、2H)、1.47 (d、 $J = 11.3$  Hz、2H)、1.19 (d、 $J = 6.7$  Hz、3H)。

30

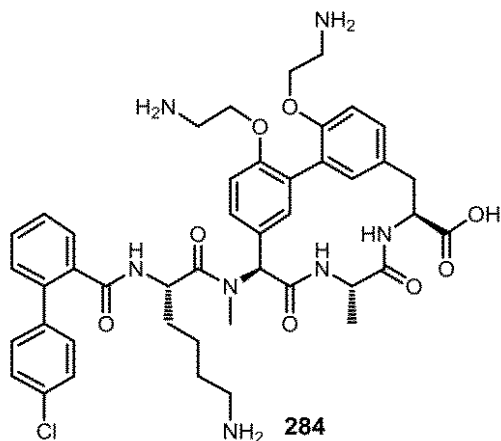
【1847】

実施例 183：化合物 284 の合成

40

【1848】

## 【化 8 0 3】



10

【 1 8 4 9 】

化合物 284 を、化合物 278 のために記載された方法と同じ方法を使用して、白色固形物として調製した。LC-MS:  $m/z$  843 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.81 (d、*J* = 7.3 Hz、1H)、8.51 (d、*J* = 9.0 Hz、1H)、8.13 (d、*J* = 7.1 Hz、1H)、7.55 (td、*J* = 7.3、1.8 Hz、1H)、7.51 – 7.40 (m、7H)、7.12 (dd、*J* = 8.7、2.2 Hz、1H)、7.03 – 6.91 (m、3H)、6.82 – 6.78 (m、1H)、6.74 (d、*J* = 2.4 Hz、1H)、6.43 (s、1H)、4.68 (dd、*J* = 9.0、6.6 Hz、1H)、4.58 (td、*J* = 8.2、5.4 Hz、1H)、4.33 (q、*J* = 6.5 Hz、1H)、4.13 – 4.07 (m、4H)、3.37 – 3.31 (m、1H)、3.00 (dt、*J* = 19.2、5.7 Hz、5H)、2.76 (s、5H)、1.66 – 1.51 (m、4H)、1.37 – 1.28 (m、2H)、1.18 (d、*J* = 6.6 Hz、3H)。

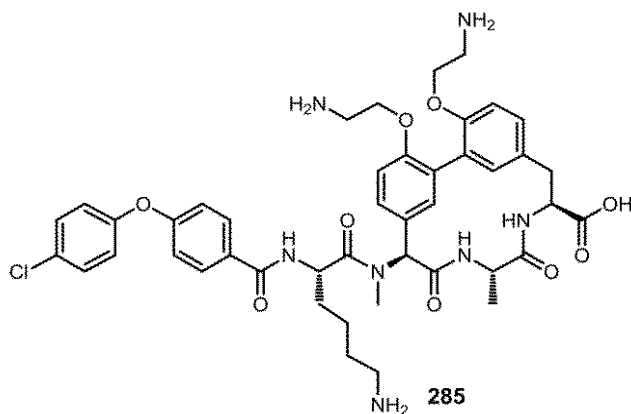
【 1 8 5 0 】

実施例 184：化合物 285 の合成

【 1 8 5 1 】

30

## 【化 8 0 4】



40

【 1 8 5 2 】

化合物 285 を、化合物 278 のために記載された方法と同じ方法を使用して、白色固形物として調製した。LC-MS:  $m/z$  859 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.51 (d、*J* = 7.7 Hz、1H)、8.35 (d、*J* = 8.9 Hz、1H)、8.00 – 7.95 (m、2H)、7.87 (d、*J* = 5.9 Hz、1H)、7.50 – 7.44 (m、2H)、7.13 – 7.03 (m、7H)、6.90 (d、*J* = 8.3 Hz、1H)、6.76 (d、*J* =

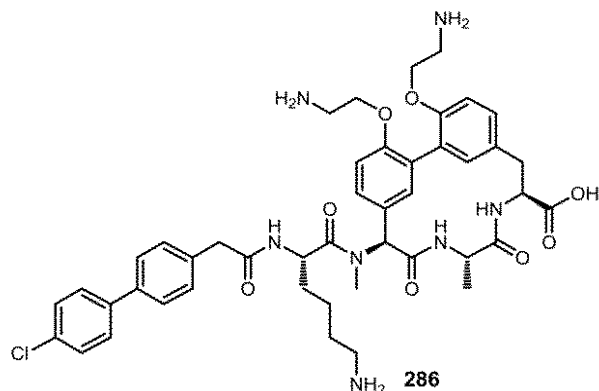
5. 2 Hz、2H)、6. 31 (s、1H)、4. 86 (d、J = 7. 1 Hz、1H)、4. 69 – 4. 62 (m、1H)、4. 18 (s、1H)、4. 02 – 3. 95 (m、5H)、3. 31 (d、J = 14. 9 Hz、1H)、3. 04 (dd、J = 15. 1、7. 2 Hz、1H)、2. 85 (dd、J = 11. 1、5. 2 Hz、8H)、2. 75 (t、J = 7. 4 Hz、2H)、1. 77 (d、J = 7. 6 Hz、2H)、1. 58 (q、J = 7. 3 Hz、2H)、1. 50 – 1. 41 (m、2H)、1. 17 (d、J = 6. 7 Hz、3H)。

【1853】

実施例185：化合物286の合成

【1854】

【化805】



【1855】

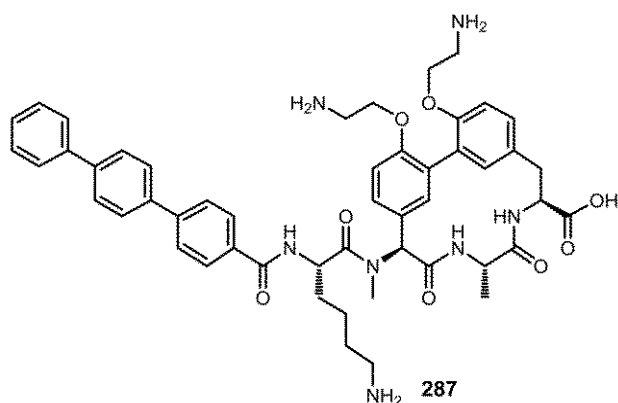
化合物286を、化合物278のために記載された方法と同じ方法を使用して、白色固形物として調製した。LC-MS： $m/z$  857 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8. 52 (d、J = 8. 0 Hz、1H)、8. 47 (d、J = 8. 9 Hz、1H)、7. 88 (s、1H)、7. 73 – 7. 68 (m、2H)、7. 66 – 7. 61 (m、2H)、7. 55 – 7. 51 (m、2H)、7. 39 (d、J = 8. 1 Hz、2H)、7. 06 (d、J = 8. 1 Hz、1H)、6. 96 (s、2H)、6. 90 (d、J = 8. 3 Hz、1H)、6. 73 (d、J = 14. 8 Hz、2H)、6. 27 (s、1H)、4. 64 (d、J = 16. 1 Hz、1H)、4. 13 (s、1H)、4. 04 – 3. 88 (m、5H)、3. 54 (s、2H)、3. 03 (d、J = 7. 2 Hz、1H)、2. 84 (s、5H)、2. 72 (d、J = 7. 0 Hz、5H)、1. 68 (s、1H)、1. 54 (s、3H)、1. 34 (s、2H)、1. 16 (d、J = 6. 9 Hz、3H)。

【1856】

実施例186：化合物287の合成

【1857】

【化806】



10

20

30

40

50

## 【1858】

化合物287を、化合物278のために記載された方法と同じ方法を使用して、白色固形物として調製した。LC-MS： $m/z$  885 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.79 (d、 $J = 7.5$  Hz、1H)、8.52 (d、 $J = 9.0$  Hz、1H)、8.06 (d、 $J = 8.2$  Hz、2H)、7.90 – 7.79 (m、5H)、7.77 – 7.73 (m、2H)、7.51 (t、 $J = 7.6$  Hz、3H)、7.44 – 7.37 (m、1H)、7.12 (d、 $J = 1.8$  Hz、2H)、7.07 (d、 $J = 9.4$  Hz、2H)、6.92 (d、 $J = 8.4$  Hz、1H)、6.79 – 6.75 (m、2H)、6.33 (s、1H)、4.86 (d、 $J = 7.2$  Hz、1H)、4.66 (t、 $J = 7.9$  Hz、1H)、4.14 (d、 $J = 5.7$  Hz、1H)、4.01 (dt、 $J = 12.4$ 、5.6 Hz、4H)、3.07 – 2.98 (m、1H)、2.86 (d、 $J = 15.1$  Hz、7H)、2.78 (d、 $J = 8.0$  Hz、3H)、1.78 (q、 $J = 6.6$ 、3.9 Hz、2H)、1.65 – 1.42 (m、4H)、1.17 (d、 $J = 6.7$  Hz、3H)。

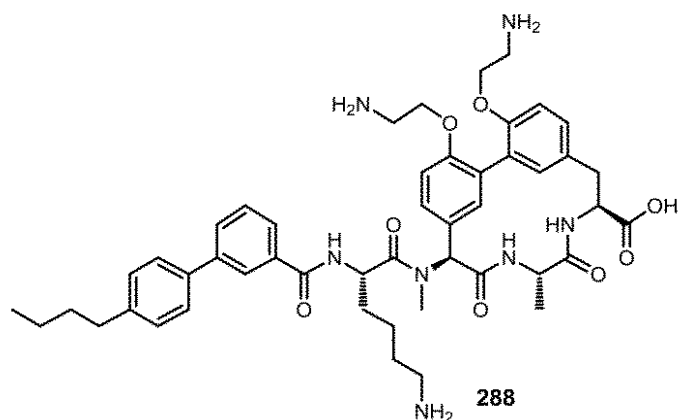
10

## 【1859】

実施例187：化合物288の合成

## 【1860】

## 【化807】



20

30

## 【1861】

化合物288を、化合物278のために記載された方法と同じ方法を使用して、白色固形物として調製した。LC-MS： $m/z$  865 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.73 (d、 $J = 7.9$  Hz、1H)、8.37 (d、 $J = 9.1$  Hz、1H)、8.19 (t、 $J = 1.7$  Hz、1H)、7.88 (d、 $J = 7.9$  Hz、1H)、7.81 (dt、 $J = 7.6$ 、1.5 Hz、2H)、7.70 – 7.66 (m、2H)、7.55 (t、 $J = 7.7$  Hz、1H)、7.34 (d、 $J = 8.0$  Hz、2H)、7.12 (d、 $J = 8.4$  Hz、1H)、7.05 (d、 $J = 8.6$  Hz、1H)、6.98 (d、 $J = 8.5$  Hz、1H)、6.88 (d、 $J = 8.4$  Hz、1H)、6.76 (d、 $J = 2.4$  Hz、2H)、6.31 (s、1H)、4.92 (t、 $J = 7.2$  Hz、1H)、4.65 (t、 $J = 7.7$  Hz、1H)、4.13 (s、1H)、3.94 (d、 $J = 8.1$  Hz、4H)、3.31 (d、 $J = 16.2$  Hz、1H)、3.04 (dd、 $J = 14.9$ 、6.7 Hz、1H)、2.82 (d、 $J = 8.3$  Hz、7H)、2.74 (t、 $J = 7.2$  Hz、2H)、2.69 – 2.62 (m、2H)、1.86 – 1.75 (m、2H)、1.65 – 1.55 (m、4H)、1.46 (d、 $J = 7.9$  Hz、2H)、1.36 (dt、 $J = 14.8$ 、7.4 Hz、2H)、1.18 (d、 $J = 6.7$  Hz、3H)、0.92 (t、 $J = 7.3$  Hz、3H)。

40

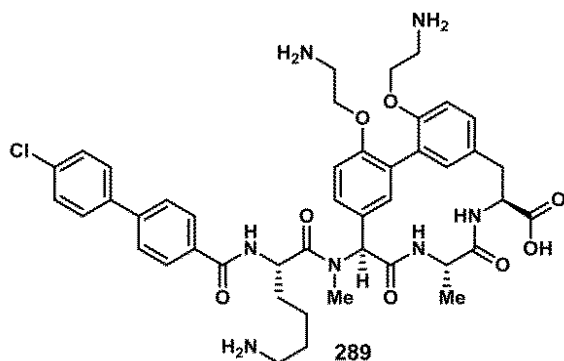
50

【1862】

実施例188：化合物289の合成

【1863】

【化808】



10

【1864】

化合物289を、TFA/DCM（一般法9）を使用して、Boc脱保護からの化合物209Aからギ酸塩として調製した。 $(C_{44}H_{52}ClN_7O_8)$ に対するMS(ESI):  $m/z$  842.3 (M+H)。HPLC  $t_R$  2.62分(10%のAcCN/H<sub>2</sub>O - 90%のAcCN/H<sub>2</sub>O (0.05%のTFAを有する)、3.0分、1.0mL/分 Kinetix C18、4.8×50mm)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7.81 (d、J=6.0Hz、2H)、7.59 (d、J=8.0Hz、2H)、7.39 (m、4H)、7.26 (t、J=6.0Hz、2H)、7.12 (d、J=12.0Hz、1H)、7.05 (d、J=12.0Hz、1H)、7.96 (s、1H)、6.67 (s、1H)、6.75 (s、1H)、5.06 (t、J=6.0Hz、1H)、4.83-4.78 (m、1H)、4.65 (dd、J=6.0と3.0Hz、1H)、4.22 (m、1H)、4.15 (m、1H)、4.09 (m、1H)、3.98 (m、1H)、1.29 (dd、J=6.8、2.4Hz、1H)、3.17 (m、2H)、3.16 (m、1H)、3.3 (s、3H)、2.93-2.83 (m、4H)、2.03-1.98 (m、2H)、1.76-1.70 (m、2H)、1.62-1.59 (m、2H)、1.37 (d、J=6.0Hz、3H)。

20

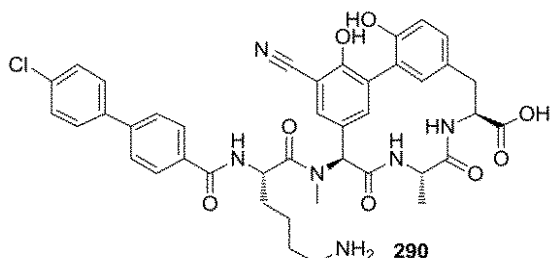
30

【1865】

実施例189：化合物290の合成

【1866】

【化809】



40

【1867】

化合物290を、化合物113のために記載されるようなLiOHエステル加水分解および続くTFAのBoc脱保護によって化合物210BBから調製した。MS+781.4。<sup>1</sup>H NMR (500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.78 (t、J=6.9Hz、1H)、8.65-8.57 (m、1H)、8.37 (bs、1H)、8.07-7.96 (m、2H)、7.78 (m、4H)、7.59-7.51 (m、2H)、7.04 (d、J=2.5Hz、1H)、7.01-6.94 (m、2H)、6.83 (m、1H)、6.50 (d、J=8.7Hz、1H)、6.23

50

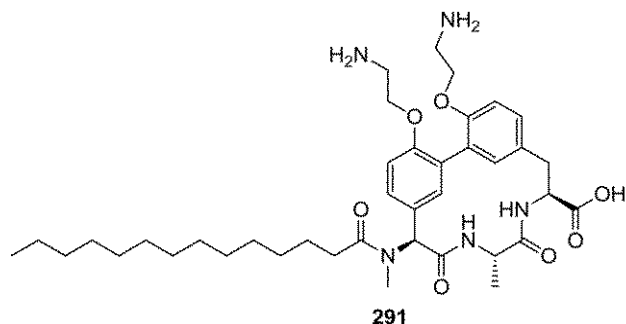
(s、1H)、4.86 – 4.70 (m、2H)、4.31 – 4.23 (m、1H)、3.23 – 3.12 (m、2H)、2.94 – 2.84 (m、1H)、2.83 – 2.66 (m、4H)、1.81 – 1.71 (m、2H)、1.69 – 1.39 (m、4H)、1.20 – 1.06 (m、3H)。

【1868】

実施例190：化合物291の合成

【1869】

【化810】



10

【1870】

化合物291を、上に記載された方法を使用して調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ 7.31–7.11 (m、4H)、6.85–6.82 (m、2H)、6.32 (s、1H)、4.87–4.76 (m、2H)、4.33–4.26 (m、4H)、3.51–3.46 (m、2H)、3.16–3.10 (m、2H)、2.80 (s、3H)、2.47 (t、J=7.6 Hz、2H)、1.66–1.64 (m、3H)、1.38–1.29 (m、21H)、0.90 (t、J=6.4 Hz、3H)。LCMS (5–95 AB—1.5分)：t<sub>R</sub>=0.834分、[M+H]<sup>+</sup>710.4。

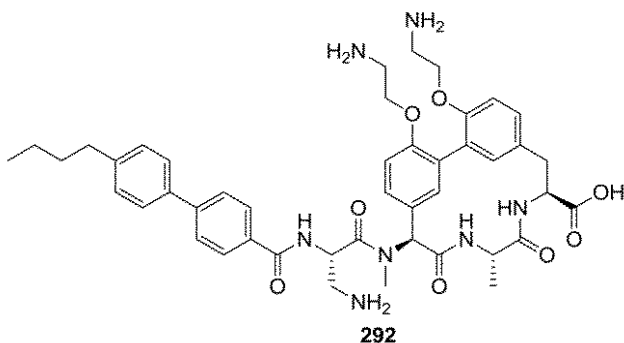
20

【1871】

実施例191：化合物292の合成

【1872】

【化811】



30

【1873】

化合物292を、上に記載された方法を使用して調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ 7.99 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.77 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.61 (d、J=8.0 Hz、2H)、7.38–7.18 (m、6H)、6.84–6.79 (m、2H)、6.26 (s、1H)、5.32–5.308 (m、1H)、4.80–4.74 (m、2H)、4.34–4.23 (m、4H)、3.55–3.41 (m、3H)、3.29–3.21 (m、4H)、2.80 (s、3H)、2.70–2.61 (m、2H)、1.67–1.62 (m、3H)、1.51–1.37 (m、5H)、0.97 (d、J=7.6 Hz、3H)。LCMS (5–95 AB—1.5分)：t<sub>R</sub>=0.739分、[M+H]<sup>+</sup>822.5。

40

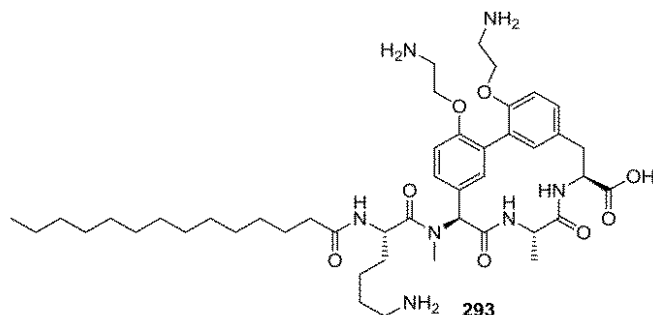
50

【1874】

実施例192：化合物293の合成

【1875】

【化812】



10

【1876】

化合物293を、上に記載された方法を使用して調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.82–8.80 (d,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H)、8.39–8.37 (d,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H)、7.29–7.21 (m, 2H)、7.18–7.15 (d,  $J=12\text{ Hz}$ , 1H)、7.12–7.10 (d,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H)、6.85–6.84 (m, 2H)、6.36 (s, 1H)、4.75–4.35 (m, 4H)、4.35–4.20 (m, 4H)、3.55–3.45 (m, 1H)、3.27–3.19 (m, 2H)、3.17–3.05 (m, 2H)、3.00–2.83 (m, 5H)、2.29–2.22 (m, 2H)、1.89–1.79 (m, 1H)、1.74–1.22 (m, 28H)、0.93–0.84 (m, 3H)。LCMS (5–95 AB\_1.5分) :  $t_R=0.789$ 分、 $[\text{M}+\text{H}]^+ 838.7$ 。

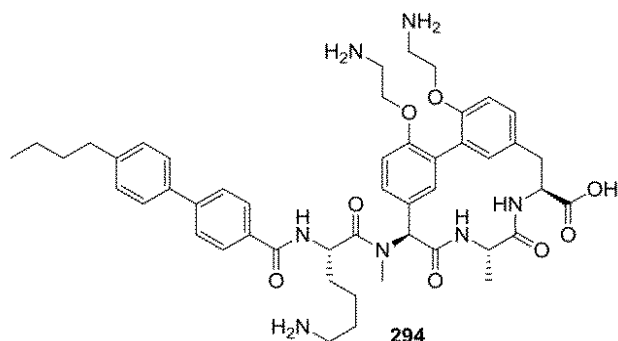
20

【1877】

実施例193：化合物294の合成

【1878】

【化813】



30

【1879】

化合物294を、上に記載された方法を使用して調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.95 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 2H)、7.74 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 2H)、7.58 (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 2H)、7.32–7.08 (m, 6H)、6.87–6.84 (m, 2H)、6.44 (s, 1H)、5.08–5.04 (m, 1H)、5.01–4.88 (m, 1H)、4.81–4.78 (m, 1H)、4.32–4.27 (m, 4H)、3.47–3.40 (m, 1H)、3.28–3.21 (m, 4H)、3.19–3.01 (m, 1H)、3.00–2.85 (m, 5H)、2.68 (t,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 2H)、2.05–1.78 (m, 2H)、1.75–1.69 (m, 2H)、1.68–1.51 (m, 4H)、1.49–1.33 (m, 5H)、0.97 (t,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 3H)。LCMS (5–95 AB\_1.5分) :  $t_R=0.743$ 分、 $[\text{M}+\text{H}]^+ 864.5$ 。

40

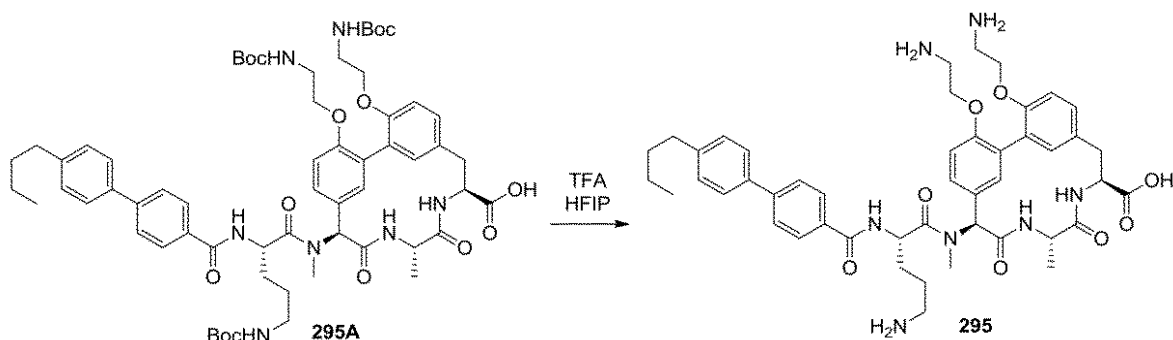
【1880】

50

## 実施例 194：化合物 295 の合成

【1881】

【化814】



10

【1882】

化合物 295 を、化合物 104 E に類似した方法で調製した。化合物 295 を、標準の TFA/HFIP 加水分解方法を使用して、化合物 295 A から調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ 7.95 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.74 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.59 (d、J=8.0 Hz、2H)、7.32–7.08 (m、6H)、6.85 (s、2H)、6.40 (s、1H)、5.12–5.08 (m、1H)、4.89–4.82 (m、1H)、4.80–4.77 (m、1H)、4.31–4.27 (m、4H)、3.51–3.41 (m、1H)、3.30–3.20 (m、4H)、3.19–3.15 (m、1H)、3.14–2.98 (m、2H)、2.93 (s、2H)、2.68 (t、J=8.0 Hz、2H)、2.11–1.75 (m、4H)、1.94–1.63 (m、2H)、1.49–1.33 (m、5H)、0.97 (t、J=7.2 Hz、3H)。LCMS (5–95 AB\_1.5 分)：t<sub>R</sub> = 0.74 3 分、[M+H]<sup>+</sup> 851.8。

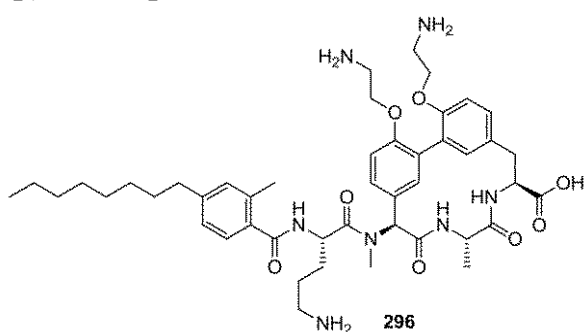
20

【1883】

## 実施例 195：化合物 296 の合成

【1884】

【化815】



30

【1885】

化合物 296 を、2-メチル-4-オクチル安息香酸から上に記載された方法を使用して調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ 7.35–7.29 (m、2H)、7.28–7.23 (m、1H)、7.22–7.17 (m、1H)、7.12–7.08 (m、3H)、6.89–6.84 (m、2H)、6.42 (s、1H)、5.05–4.98 (m、1H)、4.81–4.72 (m、2H)、4.33–4.22 (m、4H)、3.51–3.43 (m、1H)、3.28–3.22 (m、2H)、3.15–3.08 (m、1H)、3.02–2.94 (m、4H)、2.63–2.52 (m、2H)、2.42–2.38 (m、3H)、2.00–1.77 (m、5H)、1.63–1.57 (m、2H)、1.34–1.25 (m、12H)、0.89–0.86 (m、3H)。LCMS (5–95 AB\_1.5 分)：t<sub>R</sub> = 0.761 分、[M+H]<sup>+</sup> 844.6。

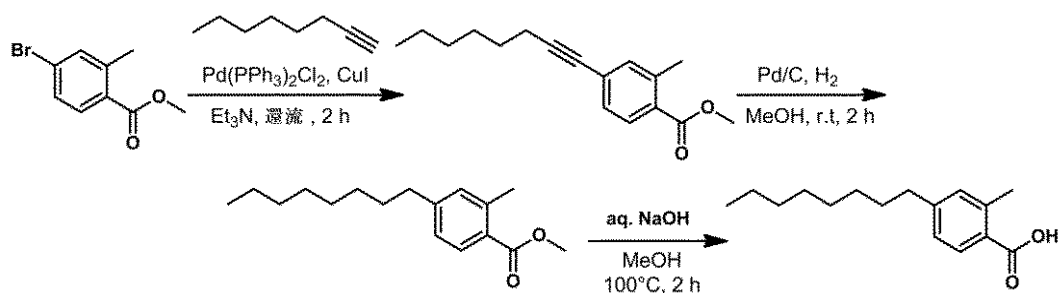
40

50



【1886】

【化816】



10

【1887】

2-メチル-4-オクチル安息香酸の合成：2-メチル-4-オクチル安息香酸を、菌頭（Sonogashira）カップリング方法を使用して合成した。トリエチルアミン（20 mL）中のメチル4-ブロモ-2-安息香酸メチル（1.0 g、4.39 mmol）、オクタ-1-イン（0.44 g、3.99 mmol）、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（140 mg、0.20 mmol）およびCuI（38 mg、0.20 mmol）の混合物を、窒素雰囲気下で2時間100℃で撹拌した。反応を水（30 mL）でクエンチした。混合物を、ジクロロメタン（3×50 mL）で抽出した。組み合わせた抽出物を、ブライン（2×50 mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮した。残留物を、（100：1から10：1まで石油エーテル／酢酸エチルで溶出する）シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製し、黄色油としてメチル2-メチル-4-（オクタ-1-イン-1-イル）ベンゾアート（1.13 g、100%）を得た。

20

【1888】

メタノール（20 mL）中のメチル2-メチル-4-（オクタ-1-イン-1-イル）ベンゾアート（1.13 g、4.37 mmol）およびPd/C（0.2 g）の混合物を、水素雰囲気下で16時間25℃で撹拌した。触媒を濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物を、（100：1から10：1まで石油エーテル／酢酸エチルで溶出する）シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製し、黄色油として、メチル2-メチル-4-オクチルベンゾアート（0.97 g、84%）を得た。

30

【1889】

メタノール（10 mL）中のメチル2-メチル-4-オクチルベンゾアート（0.97 g、3.70 mmol）の溶液に、水性の水酸化ナトリウム（10 mL、50 mmol、5.0 M）を加えた。反応混合物を、2時間100℃で撹拌した。反応物を20℃で冷却し、塩酸（1.0 M）をpH=3-4まで加えた。混合物を、酢酸エチルで抽出した（3×50 mL）。組み合わせた抽出物を、ブライン（2×50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、黄色油として2-メチル-4-オクチル安息香酸（890 mg、97%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、CDCl<sub>3</sub>）：δ 7.98（d、J = 8.8 Hz、1H）、7.10 - 7.08（m、2H）、2.64 - 2.60（m、5H）、1.35 - 1.20（m、12H）、0.89（t、J = 6.8 Hz、3H）。

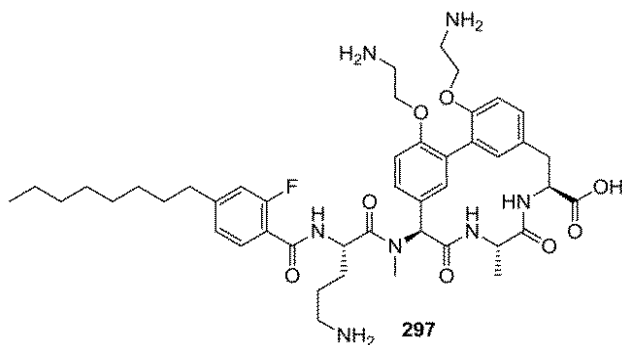
40

【1890】

実施例196：化合物297の合成

【1891】

## 【化 8 1 7】



10

## 【1 8 9 2】

化合物 2 9 7 を、2-フルオロ-4-オクチル安息香酸の調製において菌頭カップリング方法を用いて、化合物 2 9 6 のために記載されるような方法を使用して調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ 7.35–7.29 (m、2H)、7.28–7.23 (m、1H)、7.22–7.17 (m、1H)、7.12–7.08 (m、3H)、6.89–6.84 (m、2H)、6.42 (s、1H)、5.05–4.98 (m、1H)、4.81–4.72 (m、2H)、4.33–4.22 (m、4H)、3.51–3.43 (m、1H)、3.28–3.22 (m、2H)、3.15–3.08 (m、1H)、3.02–3.94 (m、4H)、2.63–2.52 (m、2H)、2.42–2.38 (m、3H)、2.00–1.77 (m、5H)、1.63–1.57 (m、2H)、1.34–1.25 (m、12H)、0.89–0.86 (m、3H)。LCMS (5–95 AB\_1.5 分) : t<sub>R</sub> = 0.752 分、[M+H]<sup>+</sup> 848.6。

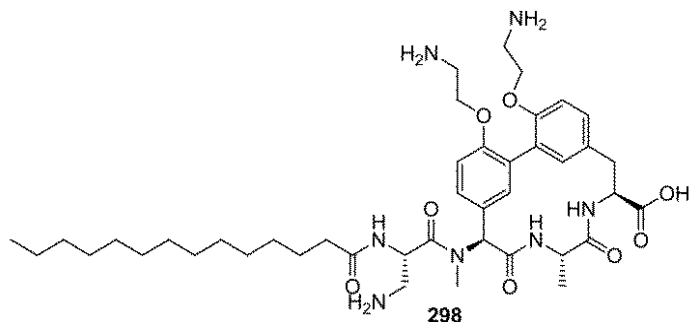
20

## 【1 8 9 3】

実施例 1 9 7 : 化合物 2 9 8 の合成

## 【1 8 9 4】

## 【化 8 1 8】



30

## 【1 8 9 5】

化合物 2 9 8 を、上に記載された方法を使用して調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ 7.26–7.23 (m、1H)、7.21–7.16 (m、1H)、7.15–7.10 (m、1H)、7.12–6.98 (m、1H)、6.97–6.95 (m、1H)、6.84–6.81 (m、1H)、6.22 (s、1H)、5.10–5.05 (m、1H)、4.82–4.75 (m、2H)、4.52–4.46 (m、1H)、4.25–4.04 (m、5H)、3.46–3.38 (m、1H)、3.19–3.02 (m、6H)、2.81 (s、2H)、2.30–2.23 (m、2H)、1.99 (s、1H)、1.65–1.56 (m、2H)、1.37–1.20 (m、22H)、0.92–0.85 (m、3H)。LCMS (5–95 AB\_1.5 分) : t<sub>R</sub> = 0.775 分、[M+H]<sup>+</sup> 796.6。

40

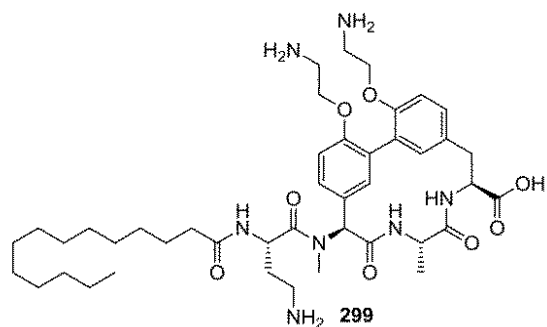
## 【1 8 9 6】

実施例 1 9 8 : 化合物 2 9 9 の合成

50

【1897】

【化819】



10

【1898】

化合物299を、上に記載された方法を使用して調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.46 (s, 2H)、7.28–7.13 (m, 3H)、7.05–7.00 (m, 1H)、6.98–6.95 (m, 1H)、6.87–6.86 (m, 1H)、6.31 (s, 1H)、5.00–4.95 (m, 2H)、4.81–4.76 (m, 1H)、4.55–4.50 (m, 1H)、4.30–4.18 (m, 4H)、3.45–3.37 (m, 1H)、3.27–3.20 (m, 3H)、3.15–2.98 (m, 3H)、2.86 (s, 2H)、2.32–2.10 (m, 4H)、2.05–1.95 (m, 1H)、1.67–1.58 (m, 2H)、1.41–1.25 (m, 23H)、0.95–0.86 (m, 3H)。LCMS (5–95 AB\_1.5分) :  $t_R$  = 0.765分、 $[\text{M}+\text{H}]^+ 811.0$ 。

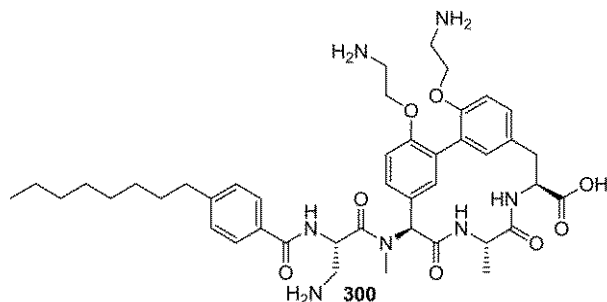
20

【1899】

実施例199：化合物300の合成

【1900】

【化820】



30

【1901】

化合物300を、上に記載された方法を使用して調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.41 (s, 2H)、7.89–7.78 (m, 2H)、7.35–7.27 (m, 3H)、7.22–7.10 (m, 2H)、7.03–6.95 (m, 2H)、6.85–6.82 (m, 1H)、6.26 (s, 1H)、5.32–5.27 (m, 1H)、4.83–4.78 (m, 2H)、4.56–4.51 (m, 1H)、4.25–4.13 (m, 4H)、3.50–3.40 (m, 2H)、3.26–3.09 (m, 6H)、2.83 (br s, 2H)、2.72–2.64 (m, 3H)、1.68–1.60 (m, 2H)、1.38–1.25 (m, 14H)、0.93–0.86 (m, 3H)。LCMS (5–95 AB\_1.5分) :  $t_R$  = 0.761分、 $[\text{M}+\text{H}]^+ 802.5$ 。

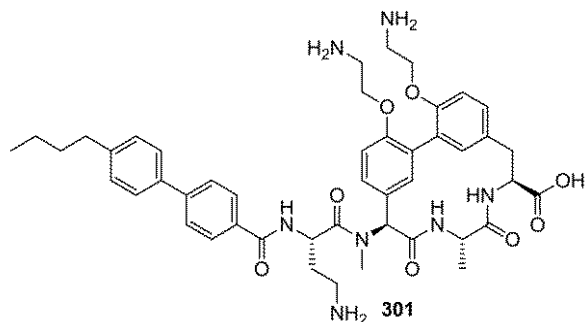
40

【1902】

実施例200：化合物301の合成

【1903】

## 【化 8 2 1】



10

## 【1 9 0 4】

化合物 301 を、上に記載された方法を使用して調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.31 (s、2H)、8.01–7.90 (m、2H)、7.79–7.69 (m、2H)、7.62–7.54 (m、2H)、7.35–7.26 (m、3H)、7.24–7.12 (m、2H)、7.07–6.95 (m、2H)、6.89–6.84 (m、1H)、6.36 (s、1H)、5.22–5.16 (m、1H)、4.85–4.77 (m、1H)、4.61–4.55 (m、1H)、4.28–4.15 (m、4H)、3.50–3.41 (m、1H)、3.27–3.08 (m、6H)、2.92–2.88 (m、2H)、2.74–2.65 (m、2H)、2.37–2.15 (m、2H)、1.70–1.65 (m、9H)、1.01–0.98 (m、3H)。LCMS (5–95 AB\_1.5 分) :  $t_R$  = 0.748 分、 $[\text{M}+\text{H}]^+ 836.5$ 。

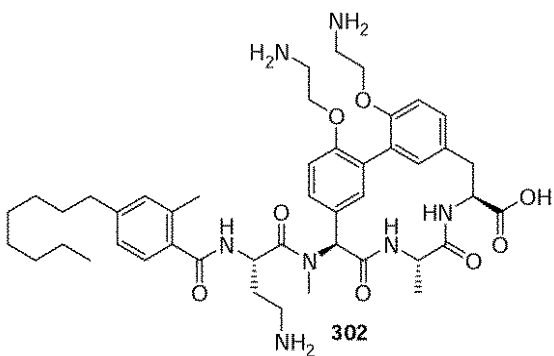
20

## 【1 9 0 5】

実施例 201 : 化合物 302 の合成

## 【1 9 0 6】

## 【化 8 2 2】



30

## 【1 9 0 7】

化合物 302 を、上に記載された方法を使用して調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.41 (d、 $J = 9.2$  Hz、1H)、7.40–7.30 (m、2H)、7.30–7.20 (m、2H)、7.20–7.05 (m、3H)、6.90–6.80 (m、2H)、6.34 (s、1H)、5.20–5.10 (m、1H)、4.85–4.75 (m、1H)、4.40–4.20 (m、5H)、3.55–3.45 (m、1H)、3.20–3.05 (m、3H)、2.93 (s、3H)、2.65–2.55 (m、2H)、2.50–2.05 (m、7H)、1.65–1.55 (m、3H)、1.40–1.20 (m、14H)、0.95–0.85 (m、3H)。LCMS (5–95 AB\_1.5 分) :  $t_R$  = 0.772 分、 $[\text{M}+\text{H}]^+ 830.4$ 。

40

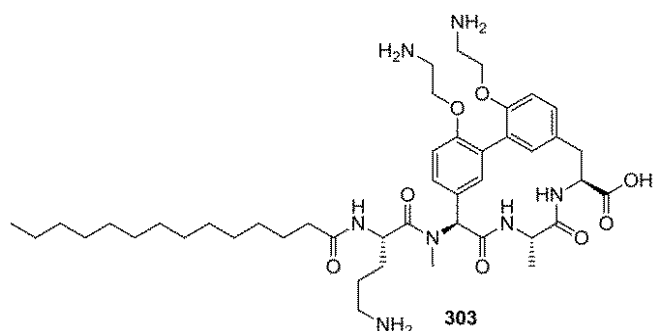
## 【1 9 0 8】

実施例 202 : 化合物 303 の合成

## 【1 9 0 9】

50

## 【化 8 2 3】



10

## 【1 9 1 0】

化合物 303 を、上に記載された方法を使用して調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.36 (s、2H)、7.29–7.11 (m、3H)、7.07–7.01 (m、1H)、6.99–6.93 (m、1H)、6.90–6.83 (m、1H)、6.37 (s、1H)、4.86–4.74 (m、2H)、4.58–4.53 (m、1H)、4.32–4.18 (m、4H)、3.48–3.39 (m、1H)、3.28–3.22 (m、4H)、3.17–3.09 (m、1H)、2.99–2.88 (m、5H)、2.30–2.22 (m、2H)、1.95–1.60 (m、7H)、1.39–1.25 (m、22H)、0.94–0.86 (m、3H)。LCMS (5–95 AB\_1.5 分) :  $t_{\text{R}}$  = 0.782 分、 $[\text{M}+\text{H}]^+ 824.6$ 。

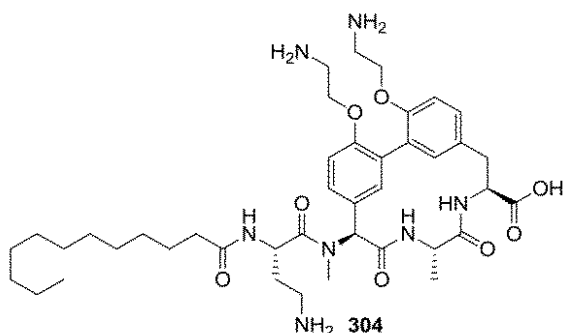
20

## 【1 9 1 1】

実施例 203 : 化合物 304 の合成

## 【1 9 1 2】

## 【化 8 2 4】



30

## 【1 9 1 3】

化合物 304 を、上に記載された方法を使用して調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.47 (s、2H)、7.30–7.25 (m、1H)、7.25–7.18 (m、1H)、7.15 (d、 $J = 7.6$  Hz、1H)、7.02 (d、 $J = 8.4$  Hz、1H)、6.98 (s、1H)、6.85 (s、1H)、6.31 (s、1H)、4.85–4.75 (m、1H)、4.55–4.45 (m、1H)、4.30–4.10 (m、5H)、3.50–3.40 (m、1H)、3.25–3.15 (m、3H)、3.15–3.05 (m、1H)、3.05–2.95 (m、2H)、2.86 (s、3H)、2.70–2.65 (m、1H)、2.35–2.25 (m、2H)、2.20–2.13 (m、1H)、2.10–1.95 (m、1H)、1.70–1.55 (m、2H)、1.40–1.20 (m、19H)、0.95–0.85 (m、3H)。LCMS (5–95 AB\_1.5 分) :  $t_{\text{R}}$  = 0.741 分、 $[\text{M}+\text{H}]^+ 782.4$ 。

40

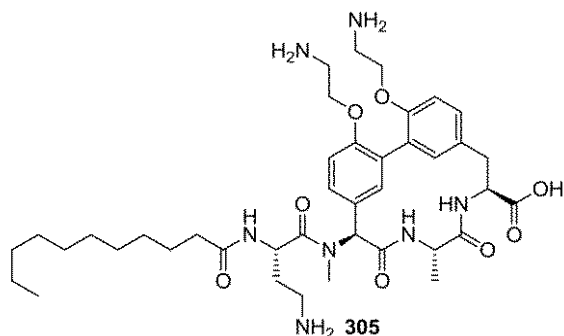
## 【1 9 1 4】

実施例 204 : 化合物 305 の合成

50

【 1 9 1 5 】

【化 8 2 5】



10

【 1 9 1 6 】

化合物 305 を、上に記載された方法を使用して調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.45 (s, 2H)、7.30 – 7.27 (m, 1H)、7.27 – 7.23 (m, 1H)、7.23 – 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.05 – 6.95 (m, 2H)、6.85 (s, 1H)、6.81 (s, 1H)、6.30 (s, 1H)、4.85 – 4.75 (m, 1H)、4.55 – 4.45 (m, 1H)、4.30 – 4.10 (m, 5H)、3.50 – 3.40 (m, 1H)、3.25 – 3.05 (m, 5H)、3.05 – 2.95 (m, 2H)、2.87 (s, 3H)、2.35 – 2.25 (m, 2H)、2.20 – 2.10 (m, 1H)、2.05 – 1.95 (m, 1H)、1.70 – 1.55 (m, 2H)、1.40 – 1.20 (m, 17H)、0.95 – 0.85 (m, 3H)。LCMS (5–95 AB—1.5 分) : t<sub>R</sub> = 0.717 分、[M+H]<sup>+</sup> 768.3。

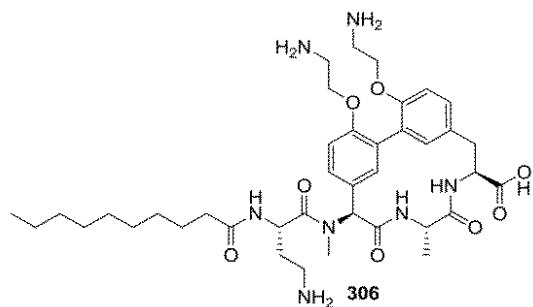
20

【 1 9 1 7 】

実施例 205：化合物 306 の合成

【 1 9 1 8 】

【化 8 2 6】



30

【 1 9 1 9 】

化合物 306 を、上に記載された方法を使用して調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.47 (s, 2H)、7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.97 (s, 1H)、6.85 (s, 1H)、6.30 (s, 1H)、5.0 – 4.90 (m, 1H)、4.80 – 4.70 (m, 1H)、4.51 (s, 1H)、4.30 – 4.10 (m, 4H)、3.50 – 3.35 (m, 1H)、3.25 – 3.05 (m, 5H)、3.05 – 2.90 (m, 2H)、2.86 (s, 3H)、2.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H)、2.25 – 2.10 (m, 1H)、2.10 – 1.90 (m, 1H)、1.70 – 1.50 (m, 2H)、1.50 – 1.20 (m, 15H)、0.95 – 0.85 (s, 3H)。LCMS (5–9.5 AB\_1.5 分) : t<sub>R</sub> = 0.706 分、[M+H]<sup>+</sup> 754.3。

40

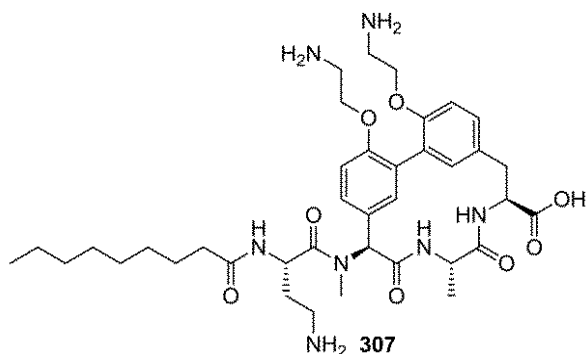
【 1 9 2 0 】

実施例 206：化合物 307 の合成

50

【 1 9 2 1 】

【化 8 2 7】



10

【 1 9 2 2 】

化合物 307 を、上に記載された方法を使用して調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ 8.48 (s、2H)、7.30–7.25 (m、1H)、7.19 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.15 (d、J = 8.8 Hz、1H)、7.02 (d、J = 8.8 Hz、1H)、6.97 (s、1H)、6.84 (s、1H)、6.30 (s、1H)、5.0–4.90 (m、1H)、4.80–4.70 (m、1H)、4.55–4.45 (m、1H)、4.30–4.10 (m、4H)、3.45–3.35 (m、1H)、3.25–3.05 (m、5H)、3.05–2.90 (m、2H)、2.86 (s、3H)、2.27 (t、J = 7.6 Hz、2H)、2.25–2.10 (m、1H)、2.10–1.90 (m、1H)、1.70–1.50 (m、2H)、1.50–1.20 (m、15H)、0.95–0.85 (s、3H)。LCMS (0–30 AB\_7 分) : t<sub>R</sub> = 3.523 分、[M+H]<sup>+</sup> 740.2。

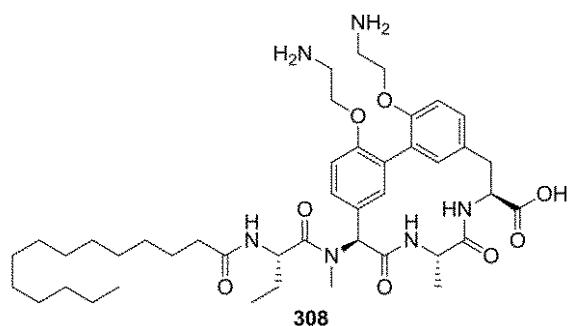
20

【 1 9 2 3 】

実施例 207：化合物 308 の合成

【 1 9 2 4 】

【化 8 2 8】



30

【 1 9 2 5 】

化合物 308 を、上に記載された方法を使用して調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.82 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H)、8.33 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H)、7.30 – 7.22 (m, 2H)、7.17 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H)、7.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H)、6.84 (s, 2H)、6.37 (s, 1H)、4.79 – 4.72 (m, 2H)、4.70 – 4.64 (m, 1H)、4.35 – 4.24 (m, 4H)、3.52 – 3.44 (m, 2H)、3.25 – 3.21 (m, 2H)、3.18 – 3.11 (m, 2H)、2.89 (s, 3H)、2.31 – 2.21 (m, 3H)、1.91 – 1.76 (m, 1H)、1.68 – 1.58 (m, 4H)、1.42 – 1.25 (m, 21H)、1.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)、0.90 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。LCMS (5–95 AB—1.5 分):  $t_R = 0.844$  分、 $[\text{M} + \text{H}]^+ 79$

40

50

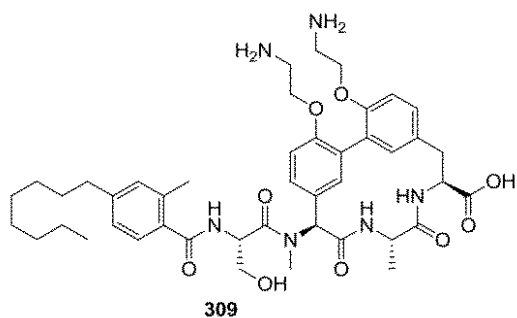
5. 5。

【1926】

実施例208：化合物309の合成

【1927】

【化829】



10

【1928】

化合物309を、上に記載された方法を使用して調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.46 (s, 1H)、7.38 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H)、7.15 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H)、7.09–7.03 (m, 2H)、7.03–6.97 (m, 3H)、6.87 (s, 1H)、6.86 (s, 1H)、6.43 (s, 1H)、5.10–5.08 (m, 1H)、4.79–4.77 (m, 1H)、4.51 (m, 1H)、4.26–4.19 (m, 4H)、3.97–3.94 (m, 1H)、3.84–3.82 (m, 1H)、3.45–3.32 (m, 1H)、3.25–3.01 (m, 6H)、3.03 (s, 2H)、2.61 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H)、2.43–2.39 (m, 3H)、1.62–1.61 (m, 2H)、1.34–1.29 (m, 13H)、0.92–0.88 (m, 3H)。LCMS (5–95 AB\_1.5分) :  $t_R=0.815$  分、 $[\text{M}+\text{H}]^+ 817.4$ 。

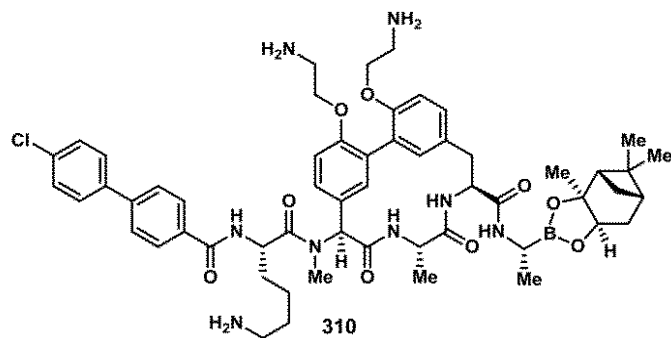
20

【1929】

実施例209：化合物310の合成

【1930】

【化830】



30

【1931】

化合物310を、ボロン酸とピナンジオール保護物質の混合物として、化合物209Aおよび(R)-BoroAla-(+)-ピナンジオールHClからIBCFCカップリング方法および続くTFA加水分解(一般法6)に従って調製した。 $(\text{C}_{56}\text{H}_{72}\text{BClN}_8\text{O}_9)$ に対するMS(ESI):  $m/z$  1048.3 ( $\text{M}+2\text{H}$ ; 65%のボロン酸エステル);  $(\text{C}_{46}\text{H}_{58}\text{BClN}_8\text{O}_9)$ に対して:  $m/z$  914.3 ( $\text{M}+2\text{H}$ ; 34%のボロン酸)。HPLC  $t_R$  2.63分(34%のボロン酸)および $t_R$  3.01(65%のボロン酸エステル)(10%のAcCN/ $\text{H}_2\text{O}$ –90%のAcCN/ $\text{H}_2\text{O}$ (0.05%のTFAを有する)、3.0分、1.0mL/分 Kinetix C18、4.8×50mm)。

40

【1932】

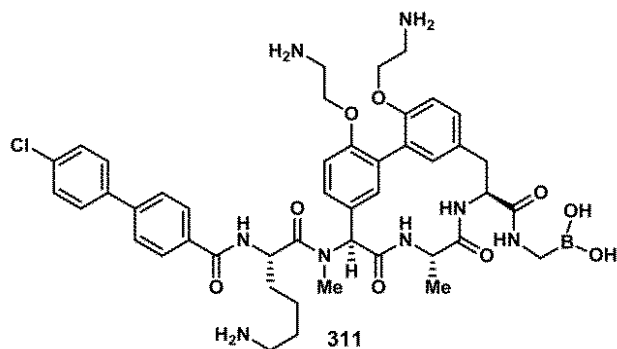
50



実施例 210：化合物 311 の合成

【1933】

【化831】



10

【1934】

化合物 311 を、化合物 209A および Boro Gly- (+) -ピナングオール HCl から一般法 6 に従って調製した。 $(C_{45}H_{56}BClN_8O_9)$  に対する MS (ESI) :  $m/z$  899.2 (M+H) ; 34% のボロン酸。HPLC  $t_R$  2.63 分 (10% の AcCN/H<sub>2</sub>O - 90% の AcCN/H<sub>2</sub>O (0.05% の TFA を有する) 、3.0 分、1.0 mL/分 Kinetix C18、4.8×50 mm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7.99 (d、J=6.0 Hz、2H)、7.74 (d、J=6.0 Hz、2H)、7.65 (d、J=6.0 Hz、2H)、7.47 (d、J=6.0 Hz、2H)、7.31 (d、J=4.0 Hz、1H)、7.25 (d、J=4.0 Hz、1H)、7.316 (d、J=8.0 Hz、1H)、7.13 (d、J=8.0 Hz、1H)、6.86 (s、1H)、6.77 (s、1H)、6.52 (s、1H)、5.05 (dd、J=6.0、4.0 Hz、1H)、5.01 (d、J=8.0 Hz、1H)、4.77 (d、J=8.0 Hz、1H)、4.25-4.18 (m、4H)、3.36 (m、1H)、3.18 (t、J=4.0 Hz、2H)、3.17-3.12 (m、3H)、2.96 (s、3H)、2.94-2.92 (m、2H)、2.47 (ABq、J=12、4 Hz、2H)、2.03 (m、1H)、1.93 (m、1H)、1.76-1.70 (m、2H)、1.60-1.56 (m、2H)、1.38 (d、J=6.0 Hz、3H)。

20

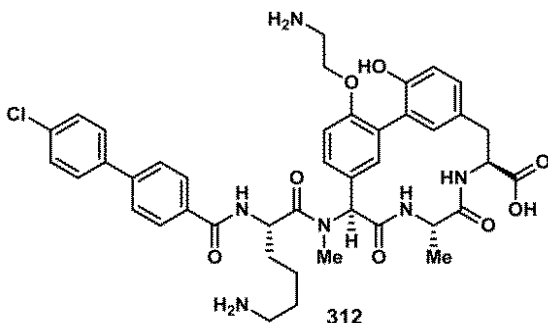
30

【1935】

実施例 211：化合物 312 の合成

【1936】

【化832】



40

【1937】

化合物 312 を、TFA/DCM (一般法 9) を使用して、Boc 脱保護からの化合物 117C からギ酸塩として調製した。 $(C_{42}H_{47}ClN_6O_8)$  に対する MS (ESI) :  $m/z$  799.95 (M+2H)。HPLC  $t_R$  2.82 分 (10% の AcCN/H<sub>2</sub>O - 90% の AcCN/H<sub>2</sub>O (0.05% の TFA を有する) 、3.0 分、1.0 mL/分 Kinetix C18、4.8×50 mm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7.99 (d、J=6.0 Hz、2H)、7.74 (d、J=6.0 Hz、2H)、7.65 (d、J=6.0 Hz、2H)、7.47 (d、J=6.0 Hz、2H)、7.31 (d、J=4.0 Hz、1H)、7.25 (d、J=4.0 Hz、1H)、7.316 (d、J=8.0 Hz、1H)、7.13 (d、J=8.0 Hz、1H)、6.86 (s、1H)、6.77 (s、1H)、6.52 (s、1H)、5.05 (dd、J=6.0、4.0 Hz、1H)、5.01 (d、J=8.0 Hz、1H)、4.77 (d、J=8.0 Hz、1H)、4.25-4.18 (m、4H)、3.36 (m、1H)、3.18 (t、J=4.0 Hz、2H)、3.17-3.12 (m、3H)、2.96 (s、3H)、2.94-2.92 (m、2H)、2.47 (ABq、J=12、4 Hz、2H)、2.03 (m、1H)、1.93 (m、1H)、1.76-1.70 (m、2H)、1.60-1.56 (m、2H)、1.38 (d、J=6.0 Hz、3H)。

50

Hz、MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7.74 (d、 $J=6.0$  Hz、2H)、7.59 (d、 $J=6.0$  Hz、2H)、7.51 (d、 $J=6.0$  Hz、2H)、7.37 (d、 $J=6.0$  Hz、2H)、7.18 (t、 $J=8.0$  Hz、3H)、6.91 (t、 $J=8.0$  Hz、3H)、6.79 (s、1H)、5.00 (d、 $J=6.0$  Hz、1H)、4.83-4.77 (m、2H)、4.11 (m、1H)、3.99 (m、1H)、3.50-3.44 (m、2H)、3.12-3.07 (m、2H)、2.97 (s、3H)、2.91-2.85 (m、2H)、2.08-1.99 (m、2H)、1.76-1.74 (m、2H)、1.66-1.58 (m、2H)、1.37 (d、 $J=8.0$  Hz、3H)。

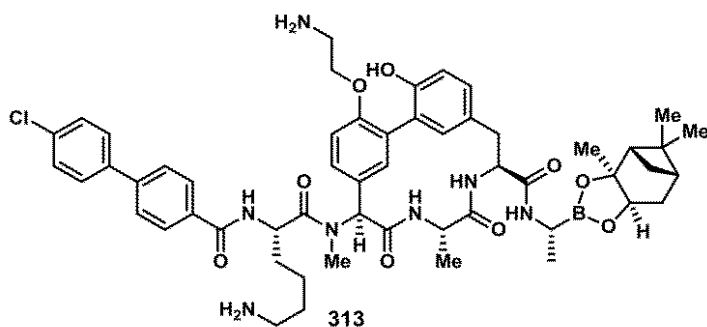
【1938】

10

実施例 212：化合物 313 の合成

【1939】

【化 833】



20

【1940】

化合物 313 を、化合物 117C および (R)-BoroAla-(+)-ピナンジオール HCl から一般法 6 に従って調製した。 $(C_{54}H_{67}BClN_7O_9)$  に対する MS (ESI) :  $m/z$  1004.2 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC  $t_R$  3.25 分 (10%の AcCN/H<sub>2</sub>O - 90%の AcCN/H<sub>2</sub>O (0.05%の TFA を有する)、3.0 分、1.0 mL/分 Kinetix C18、4.8×50 mm)。

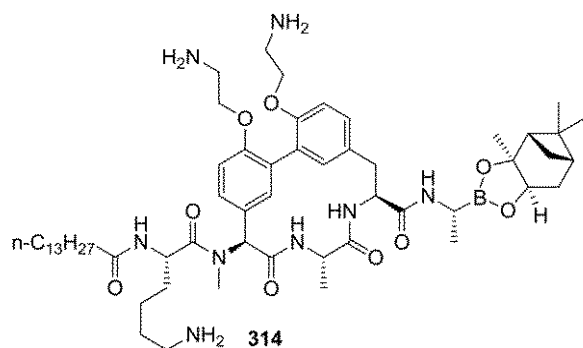
【1941】

実施例 213：化合物 314 の合成

30

【1942】

【化 834】



40

【1943】

化合物 314 を、上に記載された方法を使用して調製した。LCMS (5-95 AB\_1.5 分\_220 & 254\_1500) :  $t_R=0.835$  分、 $[M+H]^+$  1043.9。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.29-7.27 (m、2H)、7.19 (d、 $J=8.8$  Hz、1H)、7.14 (d、 $J=8.4$  Hz、1H)、6.82-6.80 (m、2H)、6.35 (s、1H)、5.11-5.06 (m、1H)、5.85-5.65 (m、2H)、4.35-4.10 (m、5H)、3.35-3.30 (m、1H)、3.20-3.10 (m、1H)、2.95-2.90 (m、1H)、2.89-2.80 (m、3H)、2.78-2.72 (m、1H)、2.50-

50

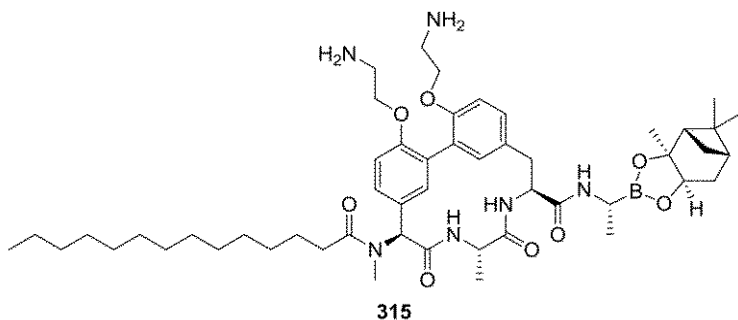
1.55 (m、27H)、1.50–1.27 (m、23H)、1.23–1.08 (m、3H)、0.95–0.81 (m、6H)。

【1944】

実施例214：化合物315の合成

【1945】

【化835】



10

【1946】

化合物315を、上に記載された方法を使用して調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.31–7.12 (m、4H)、6.85–6.78 (m、2H)、6.31 (s、1H)、5.10–5.01 (m、2H)、4.80–4.74 (m、2H)、4.34–4.30 (m、4H)、4.22 (d、J=8.4 Hz、2H)、3.25–3.17 (m、2H)、2.7 (s、3H)、2.49–2.47 (m、2H)、2.47–2.46 (m、2H)、2.46–2.44 (m、3H)、1.98–1.66 (m、5H)、1.42–1.39 (m、3H)、1.38–1.30 (m、27H)、1.16 (d、J=7.2 Hz、3H)、0.90–0.85 (m、6H)。LCMS (5–95 AB—1.5分)：t<sub>R</sub>=0.902分、[M+H]<sup>+</sup>915.6。

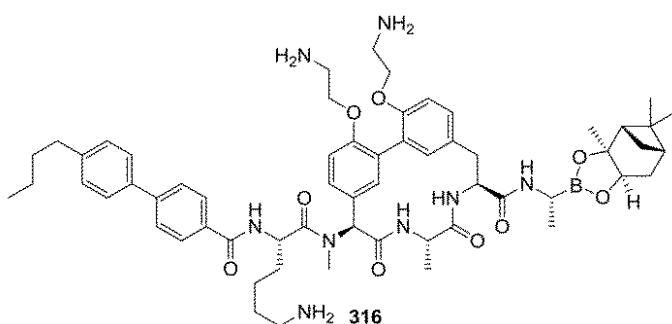
20

【1947】

実施例215：化合物316の合成

【1948】

【化836】



30

【1949】

化合物316を、上に記載された方法を使用して調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)：δ 7.94 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.74 (d、J=8.0 Hz、2H)、7.58 (d、J=8.0 Hz、2H)、7.35–7.29 (m、4H)、7.21–7.13 (m、2H)、6.84–6.79 (m、2H)、6.44 (s、1H)、5.07–5.03 (m、2H)、4.79–4.76 (m、2H)、4.33–4.21 (m、5H)、3.25–3.14 (m、2H)、2.98–2.81 (m、4H)、2.71–2.63 (m、4H)、2.47–2.29 (m、2H)、2.25–2.15 (m、2H)、2.11–1.51 (m、13H)、1.50–1.32 (m、7H)、1.31–1.25 (m、4H)、1.16 (d、J=6.8 Hz、3H)、0.97–0.89 (m、6H)。LCMS (方法5–95 AB)：t<sub>R</sub>=0.813分/1.5分、[M/2+H]<sup>+</sup>=535.9。

40

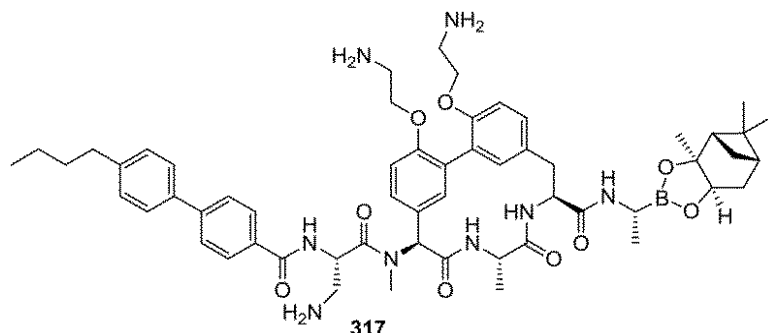
50

【1950】

実施例216：化合物317の合成

【1951】

【化837】



10

【1952】

化合物317を、上に記載された方法を使用して調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.99 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H)、7.77 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H)、7.61 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H)、7.35–7.28 (m, 4H)、7.21–7.10 (m, 2H)、6.83–6.78 (m, 2H)、6.25 (s, 1H)、5.32–5.30 (m, 1H)、5.09–4.90 (m, 1H)、4.81–4.77 (m, 2H)、4.35–4.22 (m, 5H)、3.52–3.46 (m, 1H)、3.30–3.23 (m, 2H)、2.81–2.66 (m, 5H)、2.48–2.25 (m, 2H)、2.25–2.21 (m, 2H)、2.00–1.50 (m, 8H)、1.50–1.25 (m, 12H)、1.25–1.00 (m, 3H)、0.99–0.87 (m, 6H)。LCMS (5–95 AB\_1.5分) :  $t_R=0.831$  分、 $[\text{M}+\text{H}]^+ 1027.8$ 。

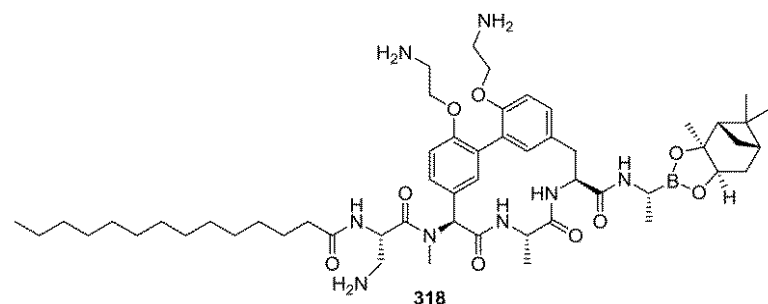
20

【1953】

実施例217：化合物318の合成

【1954】

【化838】



30

【1955】

化合物318を、上に記載された方法を使用して調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.34–7.25 (m, 2H)、7.22–7.17 (m, 1H)、7.16–7.12 (m, 1H)、6.85–6.76 (m, 2H)、6.19 (s, 1H)、5.15–5.05 (m, 2H)、4.81–4.72 (m, 2H)、4.37–4.19 (m, 5H)、3.98–3.94 (m, 1H)、3.23–3.08 (m, 3H)、2.80–2.67 (m, 5H)、2.46–2.12 (m, 8H)、2.00–1.57 (m, 10H)、1.48–1.12 (m, 26H)、1.03–0.83 (m, 6H)。LCMS (5–95 AB\_1.5分) :  $t_R=0.839$  分、 $[\text{M}+\text{H}]^+ 1001.7$ 。

40

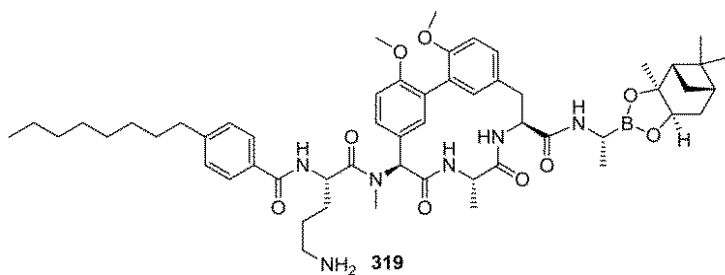
【1956】

実施例218：化合物319の合成

【1957】

50

【化 8 3 9】



【1 9 5 8】

10

化合物 319 を、上に記載された方法を使用して調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.55 (s, 1H)、7.59–7.57 (m, 2H)、7.23–7.17 (m, 3H)、7.15–7.00 (m, 2H)、6.75–6.70 (m, 2H)、6.55 (s, 1H)、5.07–5.06 (m, 1H)、4.78–4.77 (m, 2H)、3.84–3.82 (m, 2H)、3.81–3.79 (m, 5H)、3.30–3.26 (m, 1H)、2.95–2.92 (m, 4H)、2.79–2.60 (m, 2H)、2.52–2.50 (m, 2H)、2.40–2.30 (m, 2H)、1.96–1.75 (m, 10H)、1.37–1.10 (m, 24H)、0.92–0.86 (m, 6H)。LCMS (5–95 AB\_1.5 分) :  $t_R$  = 0.988 分、 $[\text{M}+\text{H}]^+$  977.7。

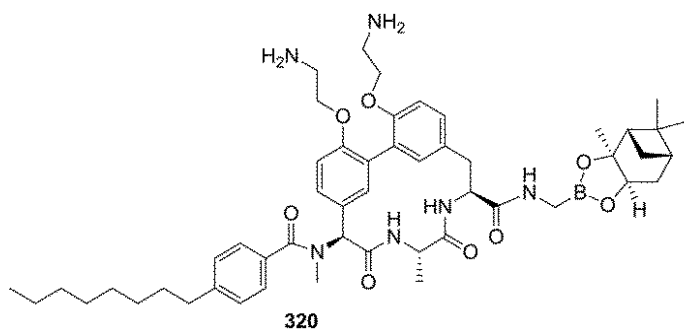
20

【1 9 5 9】

実施例 219：化合物 320 の合成

【1 9 6 0】

【化 8 4 0】



30

【1 9 6 1】

化合物 320 を、上に記載された方法を使用して調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.50–7.11 (m, 8H)、6.89–6.81 (m, 2H)、6.39 (s, 2H)、5.07–5.03 (m, 2H)、4.34–4.27 (m, 5H)、4.33–4.21 (m, 5H)、4.01–3.91 (m, 1H)、3.18–3.10 (m, 2H)、2.83–2.71 (m, 3H)、2.71–2.53 (m, 4H)、2.47–2.29 (m, 2H)、2.25–2.15 (m, 2H)、2.01–1.74 (m, 5H)、1.69–1.50 (m, 3H)、1.49–1.21 (m, 18H)、1.07–0.85 (m, 6H)。LCMS (5–95 AB\_1.5 分) :  $t_R$  = 0.766 分、 $[\text{M}+\text{H}]^+$  907.7。

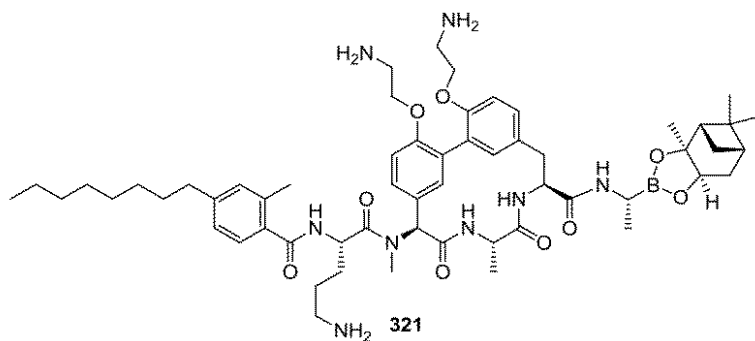
40

【1 9 6 2】

実施例 220：化合物 321 の合成

【1 9 6 3】

## 【化 8 4 1】



10

## 【1 9 6 4】

化合物 3 2 1 を、上に記載された方法を使用して調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.35–7.29 (m, 2H)、7.28–7.23 (m, 1H)、7.22–7.17 (m, 1H)、7.12–7.08 (m, 3H)、6.89–6.84 (m, 2H)、6.42 (s, 1H)、5.05–4.98 (m, 1H)、4.81–4.72 (m, 2H)、4.33–4.22 (m, 4H)、3.51–3.43 (m, 1H)、3.28–3.22 (m, 2H)、3.15–3.08 (m, 1H)、3.02–3.94 (m, 4H)、2.63–2.52 (m, 2H)、2.42–2.38 (m, 3H)、2.00–1.77 (m, 5H)、1.63–1.57 (m, 2H)、1.34–1.25 (m, 12H)、0.89–0.86 (m, 3H)。LCMS (5–95 AB\_1.5 分) :  $t_R = 0.807$  分、 $[\text{M}+\text{H}]^+ 1049.8$ 。

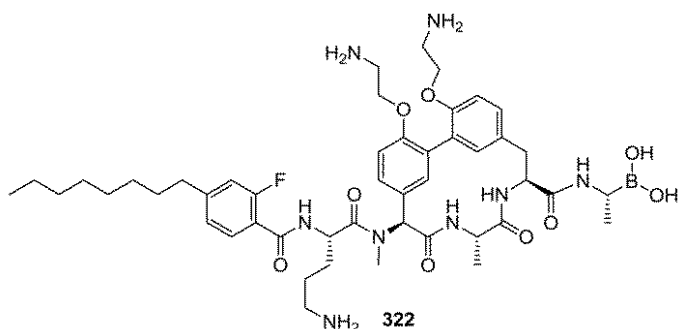
20

## 【1 9 6 5】

実施例 2 2 1 : 化合物 3 2 2 の合成

## 【1 9 6 6】

## 【化 8 4 2】



30

## 【1 9 6 7】

化合物 3 2 2 を、上に記載された方法を使用して調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.74–7.66 (m, 1H)、7.34–7.24 (m, 2H)、7.22–7.05 (m, 4H)、6.86–6.76 (m, 2H)、6.35 (s, 1H)、5.14–5.05 (m, 2H)、4.81–4.70 (m, 3H)、4.34–4.24 (m, 4H)、3.25–3.16 (m, 2H)、3.02–2.88 (m, 5H)、2.79–2.64 (m, 4H)、2.05–1.74 (m, 7H)、1.68–1.58 (m, 2H)、1.37–1.24 (m, 11H)、1.13–1.06 (m, 3H)、0.92–0.85 (m, 3H)。LCMS (5–95 AB\_1.5 分) :  $t_R = 0.769$  分、 $[\text{M}-18+\text{H}]^+ 901.8$ 。

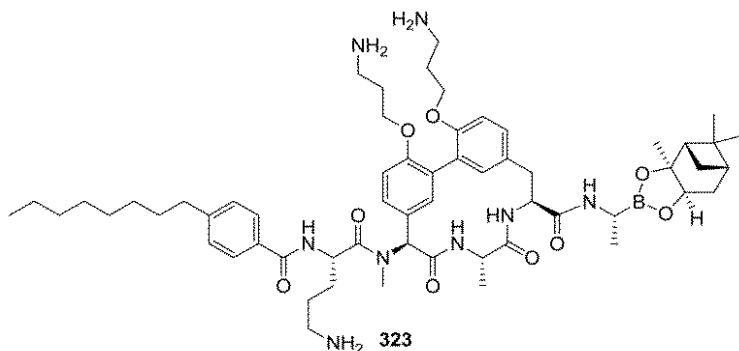
40

## 【1 9 6 8】

実施例 2 2 2 : 化合物 3 2 3 の合成

## 【1 9 6 9】

## 【化 8 4 3】



10

## 【1 9 7 0】

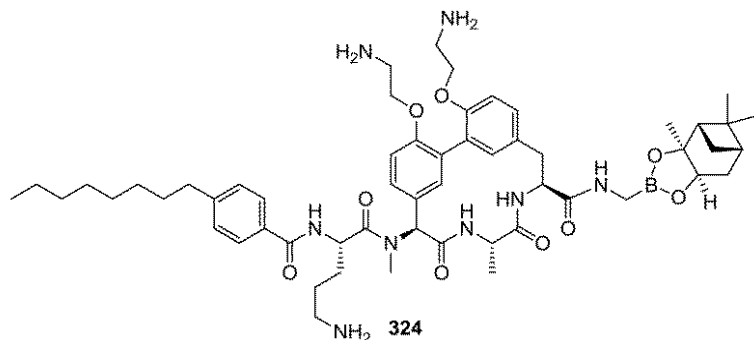
化合物 3 2 3 を、上に記載された方法を使用して調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.84–7.77 (m, 2H)、7.32–7.07 (m, 6H)、6.77–6.69 (m, 2H)、6.38 (s, 1H)、5.06–5.00 (m, 2H)、4.79–4.75 (m, 1H)、4.30–3.95 (m, 5H)、3.21–3.00 (m, 1H)、3.00–2.75 (m, 7H)、2.74–2.64 (m, 3H)、2.50–2.25 (m, 2H)、2.22–1.65 (m, 13H)、1.60–1.51 (m, 2H)、1.49–1.25 (m, 22H)、1.18–1.14 (m, 3H)、0.97–0.85 (m, 7H)。LCMS (5–95 AB\_1.5 20 分) :  $t_R$  = 0.809 分、 $[\text{M}+\text{H}]^+ 1063.7$ 。

## 【1 9 7 1】

実施例 2 2 3 : 化合物 3 2 4 の合成

## 【1 9 7 2】

## 【化 8 4 4】



30

## 【1 9 7 3】

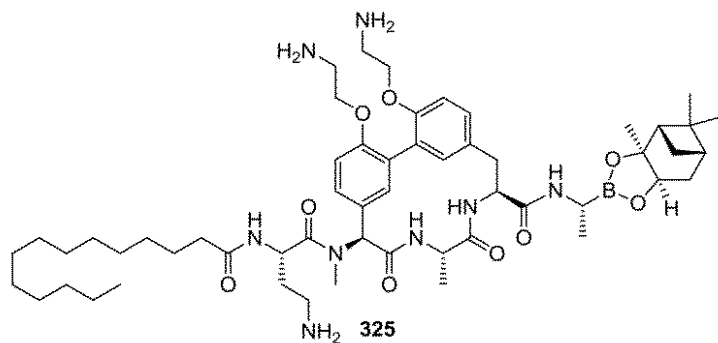
化合物 3 2 4 を、上に記載された方法を使用して調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.80 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H)、7.34–7.12 (m, 6H)、6.84–6.79 (m, 2H)、6.37 (m, 1H)、5.06–5.02 (m, 2H)、4.79–4.75 (m, 1H)、4.32–4.25 (m, 4H)、3.97–3.94 (m, 2H)、3.02–2.95 (m, 2H)、2.92 (s, 3H)、2.71–2.65 (m, 2H)、2.60–2.50 (m, 1H)、2.49–2.25 (m, 3H)、2.21–2.14 (m, 2H)、2.00–1.65 (m, 8H)、1.60–1.51 (m, 2H)、1.45–1.25 (m, 20H)、0.97–0.85 (m, 9H)。LCMS (5–95 AB\_1.5 分) :  $t_R$  = 0.805 分、 $[\text{M}+\text{Na}]^+ 1044.5$ 。 40

## 【1 9 7 4】

実施例 2 2 4 : 化合物 3 2 5 の合成

## 【1 9 7 5】

【化 8 4 5】



10

【1 9 7 6】

化合物 3 2 5 を、上に記載された方法を使用して調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.32 – 7.27 (m、2H)、7.20 (d、 $J = 8.4$  Hz、1H)、7.14 (d、 $J = 8.8$  Hz、1H)、6.83 – 6.76 (m、2H)、6.27 (s、1H)、5.13 – 5.08 (m、1H)、4.98 – 4.92 (m、1H)、4.76 – 4.74 (m、2H)、4.34 – 4.17 (m、6H)、3.39 – 3.34 (m、1H)、3.25 – 3.20 (m、2H)、3.04 – 3.02 (m、2H)、2.82 – 2.76 (m、5H)、2.41 – 1.15 (m、54H)、0.92 – 0.89 (m、6H)。LCMS (5 – 95 AB\_1.5 分) :  $t_R = 0.810$  分、 $[\text{M} + \text{H}]^+ 1015.6$ 。

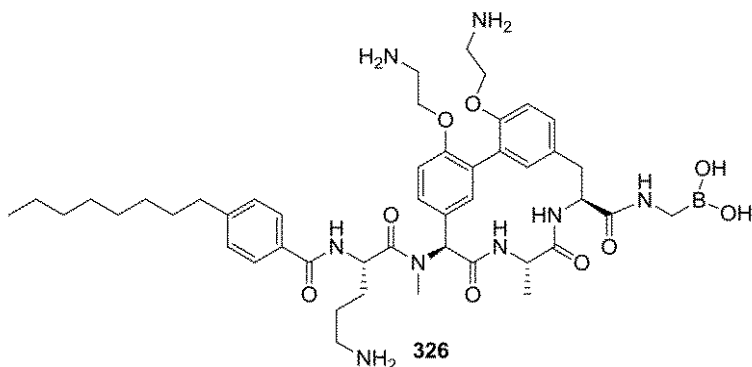
20

【1 9 7 7】

実施例 2 2 5 : 化合物 3 2 6 の合成

【1 9 7 8】

【化 8 4 6】



30

【1 9 7 9】

化合物 3 2 6 を、上に記載された方法を使用して調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.80 (d、 $J = 8.0$  Hz、2H)、7.34 – 7.12 (m、6H)、6.84 – 6.79 (m、2H)、6.36 (m、1H)、5.07 – 5.02 (m、2H)、4.79 – 4.75 (m、1H)、4.32 – 4.25 (m、4H)、3.41 – 3.36 (m、2H)、3.25 – 3.19 (m、3H)、3.10 – 2.95 (m、2H)、2.92 (s、2H)、2.71 – 2.65 (m、3H)、2.60 – 2.50 (m、2H)、2.20 – 1.65 (m、5H)、1.60 – 1.54 (m、3H)、1.45 – 1.25 (m、12H)、0.92 – 0.86 (m、3H)。LCMS (5 – 95 AB\_1.5 分) :  $t_R = 0.898$  分、 $[\text{M} / 2 + \text{H}]^+ 444.4$ 。

40

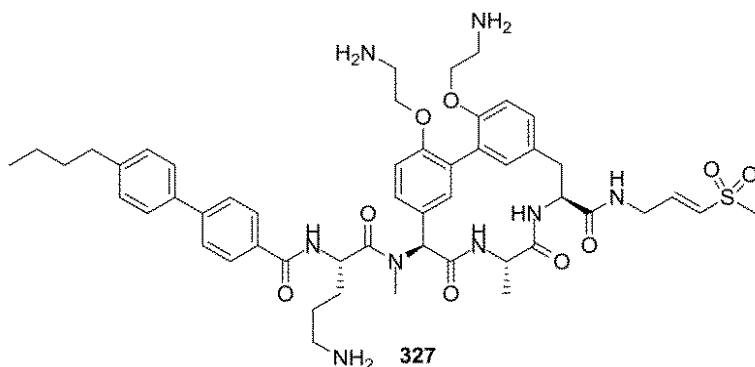
【1 9 8 0】

実施例 2 2 6 : 化合物 3 2 7 の合成

【1 9 8 1】



【化 8 4 7】



10

【1982】

化合物 327 を、(E)-3-(メチルスルホニル)プロパン-2-エン-1-アミン塩酸塩（実施例 135）から前に記載された方法を使用して、調製した。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、CD<sub>3</sub>OD）δ 8.52（s、2H）、7.93（d、J=7.6 Hz、2H）、7.73（d、J=8.0 Hz、2H）、7.56（d、J=7.2 Hz、2H）、7.40-7.20（m、4H）、7.20-7.15（m、1H）、7.15-7.05（m、1H）、6.95-6.75（m、3H）、6.70-6.60（m、4H）、6.46（s、1H）、5.15-5.05（m、1H）、4.83-4.70（m、2H）、4.22（s、4H）、4.08（s、2H）、3.40-3.35（m、1H）、3.25-3.10（m、5H）、3.10-2.80（m、8H）、2.68（t、J=7.4 Hz、2H）、2.10-1.75（m、4H）、1.75-1.50（m、2H）、1.45-1.35（m、3H）、1.35-1.15（m、2H）、0.97（t、J=6.8 Hz、3H）。LCMS（0-60 AB—7 分、ESI）：RT=3.446 分、[M/2+H]<sup>+</sup> 484.6。

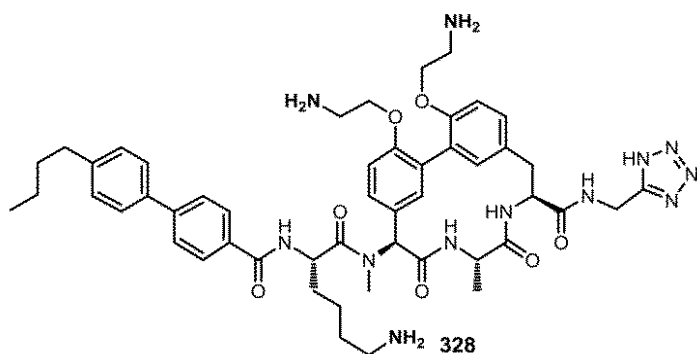
20

【1983】

実施例 227：化合物 328 の合成

【1984】

【化 8 4 8】



30

【1985】

化合物 328 を、白色固形物として、修正済の TFA/HFIP 方法で HATU カップリング（一般法 8）および Boc 脱保護によって（1H-テトラゾル-5-イルメチル）アミン臭化水素酸塩から調製した。LC-MS：m/z 946（M+H）<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.81（d、J=8.4 Hz、1H）、8.72（d、J=7.7 Hz、1H）、8.36（d、J=9.8 Hz、1H）、8.05-7.98（m、2H）、7.80-7.75（m、2H）、7.69-7.64（m、2H）、7.33（d、J=8.1 Hz、3H）、7.19-7.09（m、3H）、7.01（d、J=8.5 Hz、1H）、6.73（s、1H）、6.67（d、J=2.0 Hz、1H）、6.35（s、1H）、4.85（d、J=7.3 Hz、1H）、4.76-4.65（m、1H）、4.3

40

50

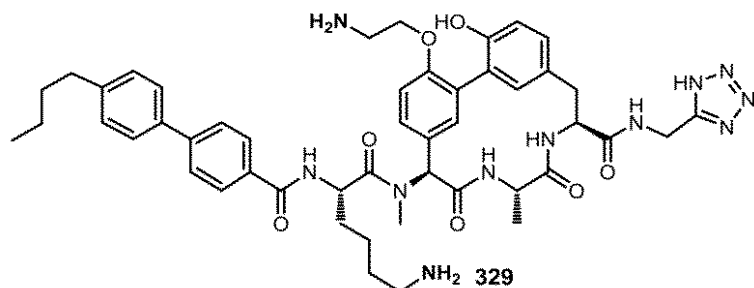
6 (d、J = 5.2 Hz、2H)、3.99 (d、J = 19.3 Hz、5H)、3.00 – 2.73 (m、10H)、2.65 – 2.60 (m、2H)、1.78 (d、J = 8.0 Hz、2H)、1.63 – 1.55 (m、4H)、1.47 (s、2H)、1.39 – 1.28 (m、2H)、1.21 (d、J = 6.7 Hz、3H)、0.94 – 0.90 (m、3H)。

【1986】

実施例228：化合物329の合成

【1987】

【化849】



10

【1988】

化合物329を、白色固形物として上に記載された方法を使用して調製した。LC-MS: m/z 903 (M+H)<sup>+</sup>。

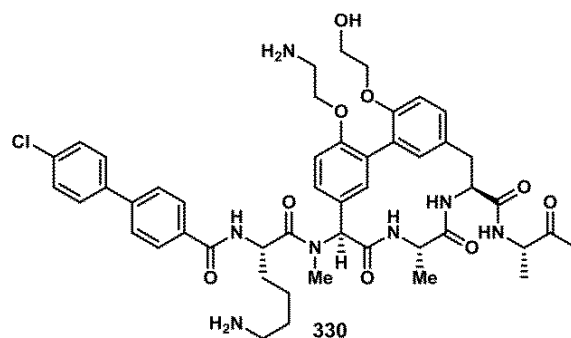
20

【1989】

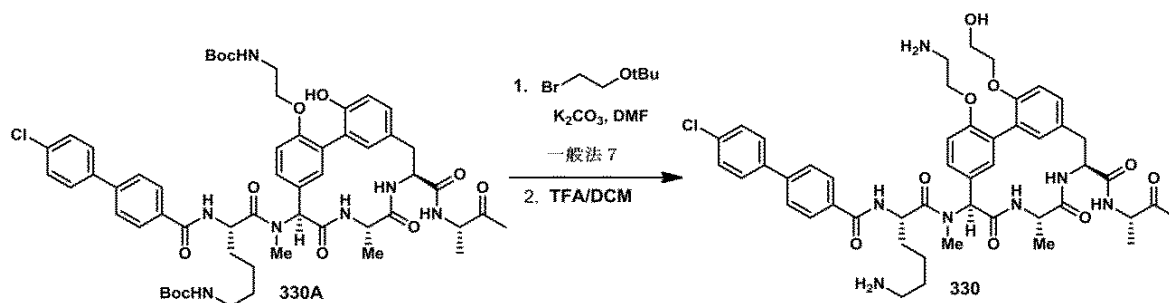
実施例229：化合物330の合成

【1990】

【化850】



30



40

【1991】

化合物330Aは、化合物119の合成中に調製した中間体である。(C<sub>56</sub>H<sub>70</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>12</sub>)に対するMS(ESI): m/z 1069.4 (M+2H)<sup>+</sup>。HPLC: t<sub>R</sub> 3.27分(50%のAcCN/H<sub>2</sub>O – 90%のAcCN/H<sub>2</sub>O(0.05%のTFAを有する)、3.0分、1.0mL/分 Kinetix C18、4.8×50mm)。化合物330を、2工程で調製した。一般法7を使用してフェノールアルキル化によって化合物330Aから。(C<sub>64</sub>H<sub>88</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>13</sub>Si)に対するM

50

S (ESI) :  $m/z$  1227.4 ( $M+2H$ )<sup>+</sup>. HPLC :  $t_R$  4.54分 (50%のAcCN/H<sub>2</sub>O – 90%のAcCN/H<sub>2</sub>O (0.05%のTFAを有する)、3.0分、1.0mL/分 Kinetix C18、4.8×50mm)。上記の物質を、TFA/DCM (一般法9) を使用してBoc脱保護し、ギ酸塩として化合物330を得た。(C<sub>48</sub>H<sub>58</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>9</sub>) に対するMS (ESI) :  $m/z$  912.84 ( $M+2H$ )。HPLC  $t_R$  2.88分 (10%のAcCN/H<sub>2</sub>O – 90%のAcCN/H<sub>2</sub>O (0.05%のTFAを有する)、3.0分、1.0mL/分 Kinetix C18、4.8×50mm)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、MeOH-d)  $\delta$  7.96 (d、J=6.0Hz、2H)、7.75 (d、J=6.0Hz、2H)、7.66 (d、J=6.0Hz、2H)、7.48 (d、J=6.0Hz、2H)、7.28 (d、J=8.0Hz、1H)、7.20 (t、J=4.0Hz、1H)、7.11 (d、J=8.0Hz、1H)、7.05 (d、J=8.0Hz、1H)、6.86 (s、1H)、6.82 (s、1H)、6.44 (s、1H)、5.04 (dd、J=4.0と2.0Hz、1H)、4.90 (dd、J=8.0と2.0Hz、1H)、4.85 (d、J=8.0Hz、1H)、4.47 (m、1H)、4.45–4.39 (m、2H)、4.31–4.15 (m、2H)、3.92–3.90 (m、2H)、3.45–3.30 (m、2H)、3.16–3.08 (m、2H)、2.96 (s、3H)、2.94 (m、2H)、2.20 (s、3H)、2.02–2.01 (m、1H)、1.91–1.69 (m、1H)、1.75–1.72 (m、2H)、1.62–1.57 (m、2H)、1.37 (d、J=8.0Hz、3H)、1.31 (d、J=8.0Hz、3H)。

10

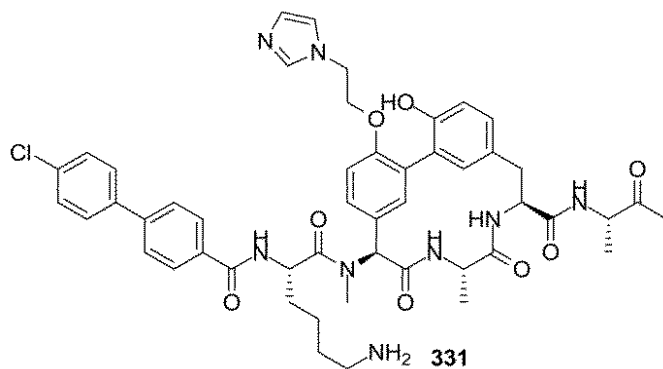
20

【1992】

実施例230：化合物331の合成

【1993】

【化851】



30

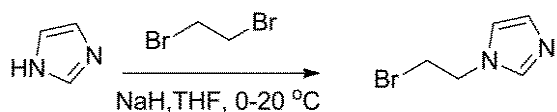
【1994】

化合物331を、上に記載されたアルキル化 (alkylation) 方法を使用して、化合物117Aおよび1-(2-ブロモエチル)-1H-イミダゾールからギ酸塩として調製した。LCMS (5-95 AB、ESI) :  $R_T=0.604$ 、 $M+H^+=719.5$ 。

40

【1995】

【化852】



【1996】

1-(2-ブロモエチル)-1H-イミダゾールの合成：THF (50mL) 中のイミダゾール (1.33g、19.5mmol) の溶液に、0℃で60%のNaH (0.94g、23.4mmol) をゆっくり加え、混合物を、10分間同じ温度で攪拌した。その

50

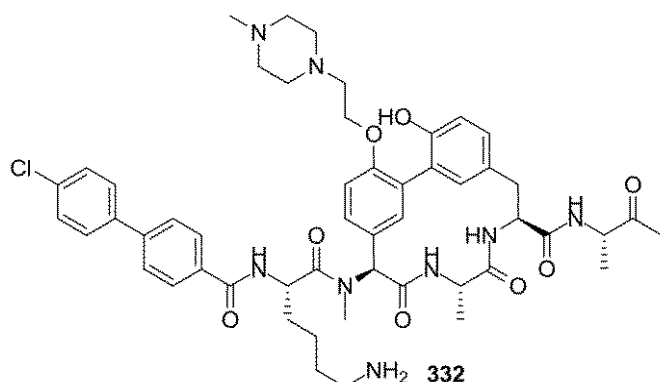
後、1, 2-ジブロモエタン (5.0 mL、58.6 mmol) を、上記の混合物に滴下で加えた。結果として生じる混合物を12時間室温で攪拌した。その後、反応物にH<sub>2</sub>O (80 mL) を加え、これをDCM (2×30 mL) で抽出した。組み合わせた有機質層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮し、浅黄色油として1-(2-ブロモエチル)-1H-イミダゾール (0.6 g、17.6%) を得て、これを次の工程に直接使用した。

【1997】

実施例231：化合物332の合成

【1998】

【化853】



10

【1999】

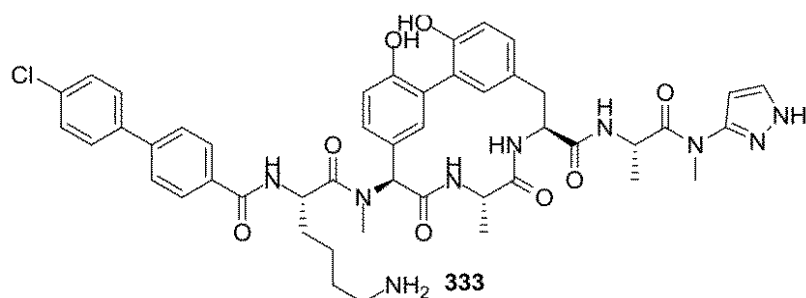
化合物332を、上に記載された方法を使用して、化合物204AおよびN-Meピペラジンからギ酸塩として調製した。LCMS (5-95 AB、ESI) : RT = 0.744、M+H<sup>+</sup> = 951.5。

【2000】

実施例232：化合物333の合成

【2001】

【化854】



30

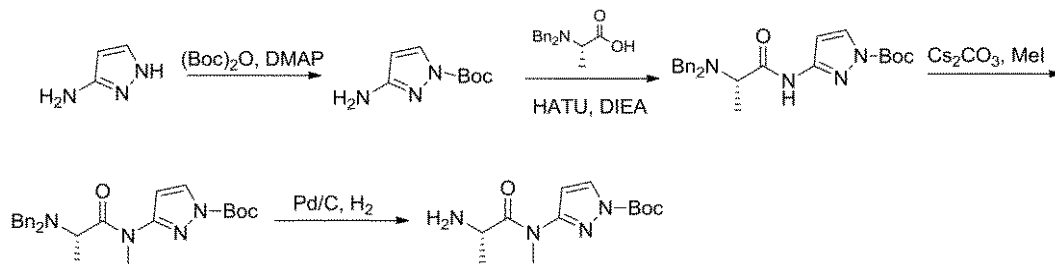
【2002】

化合物333を、化合物104Eおよび(S)-tert-ブチル3-(2-アミノ-N-メチルプロパンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸塩から化合物115のために記載されるようなアミドカップリングおよびBoc基の加水分解 (一般法8および9) を使用して、ギ酸塩として調製した。LCMS (5-95 AB、ESI) : RT = 0.799、M+1 = 906.3。

【2003】

40

## 【化 8 5 5】



3-((2-アミノ-N-メチルプロパンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸塩の合成：ジオキサン（10 mL）中の1H-ピラゾール-3-アミン（250 mg、3.0 mmol）、Et<sub>3</sub>N（300 mg、3.0 mmol）およびDMAP（25 mg、0.2 mmol）の混合物に、室温でBoc<sub>2</sub>O（750 mg、3.45 mmol）を滴下で加え、混合物を18時間同じ温度で攪拌した。揮発性物質を除去し、残留物を、EtOAc（30 mL）で再溶解し、これをブライン（2×30 mL）で洗浄した。有機質層を、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮して、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、白色固形物としてtert-ブチル3-アミノ-1H-ピラゾール-1-カルボン酸塩（220 mg、収率：40%）を得た。

## 【2004】

標準のアミドカップリング条件（HATU/DIEA、一般法8）を、tert-ブチル3-アミノ-1H-ピラゾール-1-カルボン酸塩（1.0 g、5.5 mmol）および（S）-2-（ジベンジルアミノ）プロパン酸に適用し、浅黄色固形物として（S）-tert-ブチル3-（2-（ジベンジルアミノ）プロパンアミド）-1H-ピラゾール-1-カルボン酸塩を得た。

## 【2005】

DMF（5 mL）中の（S）-tert-ブチル3-（2-（ジベンジルアミノ）プロパンアミド）-1H-ピラゾール-1-カルボン酸塩（900 mg、2.1 mmol）およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（675 mg、2.1 mmol）の混合物に、0℃でMeI（294 mg、2.1 mmol）を加え、混合物を、温め、16時間室温で攪拌した。揮発性物質を除去し、残留物を、EtOAc（30 mL）中に再溶解し、これをブライン（2×30 mL）で洗浄した。有機質層を、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮し、黄色油として（S）-tert-ブチル3-（2-（ジベンジルアミノ）-N-メチルプロパンアミド）-1H-ピラゾール-1-カルボン酸塩（900 mg、96.8%収率）を得て、これを次の工程に直接使用した。

## 【2006】

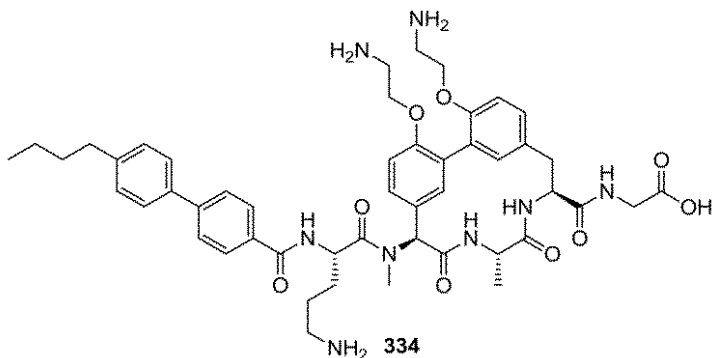
標準の水素化条件（Pd/C、1 atm H<sub>2</sub>）を、（S）-tert-ブチル3-（2-（ジベンジルアミノ）-N-メチルプロパンアミド）-1H-ピラゾール-1-カルボン酸塩（900 mg、2.0 mmol）に適用し、白色固形物として（S）-tert-ブチル3-（2-アミノ-N-メチルプロパンアミド）-1H-ピラゾール-1-カルボン酸塩（450 mg、84%収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、CDCl<sub>3</sub>）：δ ppm 7.56（d、J=4 Hz、1H）、6.22（s、1H）、5.48（d、J=4 Hz、1H）、4.59（m、1H）、3.27（s、3H）、1.42（s、9H）、1.22（d、J=8 Hz、3H）。

## 【2007】

実施例233：化合物334の合成

## 【2008】

## 【化 8 5 6】



10

## 【2009】

化合物 334 を、メチルアミノアセテート塩酸塩を使用する HATU アミドカップリング（一般法 8）および続いて LiOH エステル加水分解および TFA 脱保護（一般法 9）を使用して、調製する。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、CD<sub>3</sub>OD）：δ 8.46（s、1H）、7.66（d、J = 6.8 Hz、2H）、7.49（d、J = 7.6 Hz、2H）、7.27–7.13（m、6H）、7.11–6.86（m、2H）、6.61（s、1H）、5.13–5.09（m、1H）、4.78–4.71（m、2H）、4.26–4.18（m、4H）、3.73–3.70（m、2H）、δ 3.31–3.30（m、1H）、3.15–3.01（m、3H）、3.00–2.79（m、7H）、2.65（t、J = 7.4 Hz、2H）、2.11–1.75（m、5H）、1.69–1.51（m、2H）、1.49–1.33（m、4H）、0.97（t、J = 7.6 Hz、3H）。LCMS（方法 5–95 AB）：t<sub>R</sub> = 0.641 分 / 1.5 分、[M+H]<sup>+</sup> = 907.4。

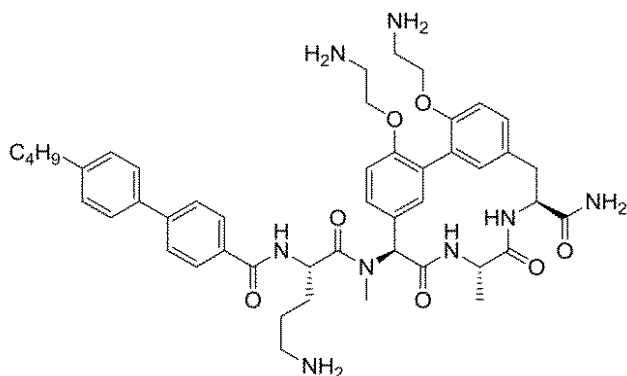
20

## 【2010】

実施例 234：化合物 335 の合成

## 【2011】

## 【化 8 5 7】



30

## 【2012】

化合物 335 を、水酸化アンモニウムを用いる IBCF カップリング条件および続く TFA 脱保護（一般法 6）を使用して、調製した。LCMS（5–95 AB\_1.5 分\_220 & 254\_1500）：t<sub>R</sub> = 0.744 分、[M+H]<sup>+</sup> 849.5。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、CD<sub>3</sub>OD）：δ 8.48（s、1H）、8.01–7.92（m、2H）、7.79–7.69（m、2H）、7.64–7.54（m、2H）、7.34–7.21（m、4H）、7.18–7.06（m、4H）、6.91–6.81（m、2H）、6.40（s、1H）、5.14–5.07（m、1H）、4.84–4.75（m、3H）、4.25–4.13（m、3H）、3.50–3.40（m、2H）、3.25–3.21（m、1H）、3.19–3.09（m、4H）、3.04–2.91（m、4H）、2.74–2.64（m、2H）、2.08–2.00（m、1H）、1.96–1.78（m、3H）、1.70–1.60（m、2H）

40

50

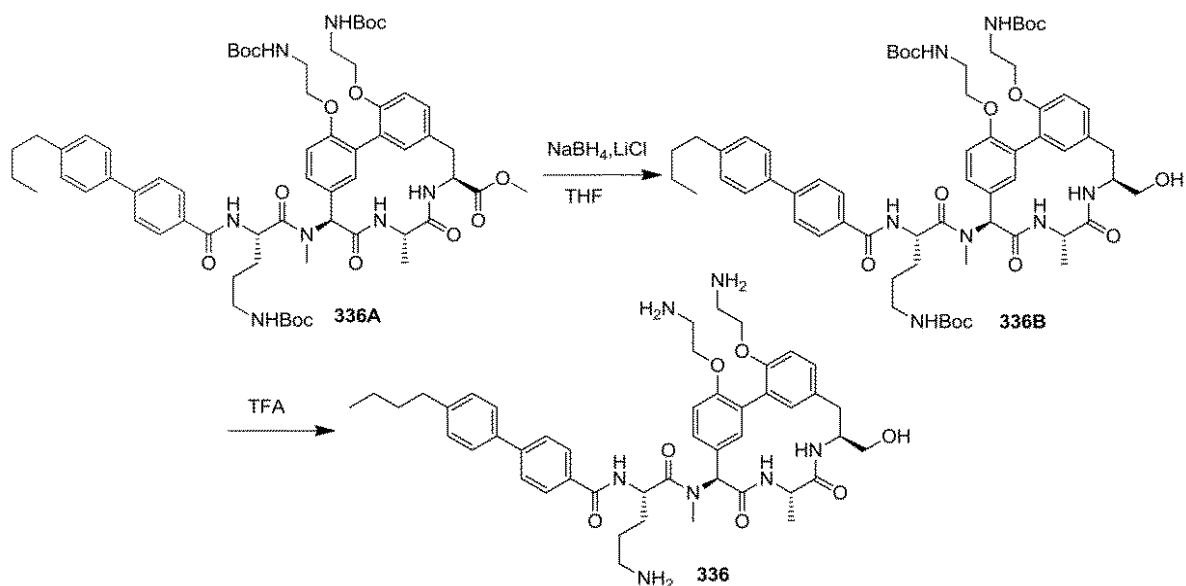
)、1.47–1.28 (m、5H)、1.01–0.92 (m、3H)。

【2013】

実施例235：化合物336の合成

【2014】

【化858】



【2015】

テトラヒドロフラン (20 mL) 中の化合物 336A (450 mg、0.39 mmol) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (146.21 mg、3.87 mmol) および塩化リチウム (163.84 mg、3.87 mmol) を加えた。反応混合物を、1時間 15℃で攪拌し、飽和した水性の塩化アンモニウム (20 mL) および水 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (30 mL×3) で抽出した。有機物を、水 (50 mL×2) およびブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、濃縮し、白色固形物として化合物 336A (400 mg、収率 91%) を得た。LCMS (5–95 AB/1.5 分) :  $t_R = 1.107$  分、 $[M - Boc + H]^+ 1037.0$ 。

【2016】

化合物 336A (50 mg、0.04 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.2 mL、2.63 mmol) および 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール (3.8 mL、36.18 mmol) の混合物を、1時間 15℃で攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を、分取 HPLC (水中にアセトニトリル 10–40% / 0.225% の FA) によって精製し、白色固形物として化合物 336 (7.8 mg、0.0091 mmol、20.8% 収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.92 (d、J = 7.6 Hz、2H)、7.71 (d、J = 8.0 Hz、2H)、7.52 (d、J = 7.6 Hz、2H)、7.29–7.12 (m、6H)、6.91–6.85 (m、2H)、6.52 (s、1H)、5.10–5.09 (m、1H)、4.76–4.71 (m、1H)、4.35–4.21 (m、5H)、3.56–3.54 (m、3H)、3.31–2.92 (m、10H)、2.72–2.65 (m、2H)、1.94–1.80 (m、5H)、1.66–1.62 (m、2H)、1.42–1.32 (m、4H)、0.98–0.94 (t、J = 8.0 Hz、3H)。LCMS (方法 5–95 AB) :  $t_R = 0.671$  分 / 1.5 分、 $[M + H]^+ = 836.5$ 。

【2017】

実施例236：化合物337の合成

【2018】

10

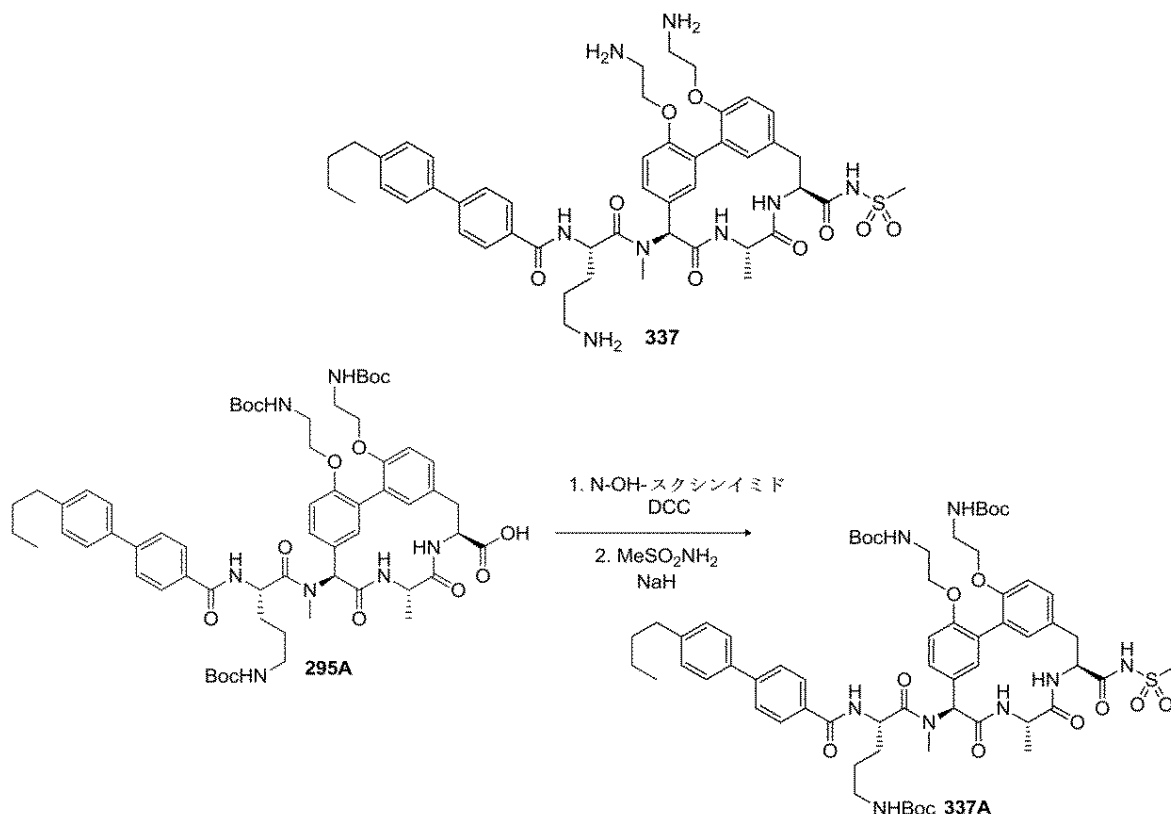
20

30

40

50

【化 8 5 9】



【2019】

テトラヒドロフラン（0.03M）中の化合物295A（1当量）およびN-ヒドロキシスクシンイミド（1.1当量）の混合物を、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（1.1当量）で処理した。結果として生じる混合物を、窒素の下で1時間15℃で攪拌し、濾過した。濾液を、さらなる精製なしで次の工程で使用した。

【2020】

テトラヒドロフラン（0.03mL）中のメタンスルホンアミド（1.2当量）の溶液に、0℃で水素化ナトリウム（1.2当量）を加え、混合物を1時間0℃で攪拌した。その後、混合物に工程1の溶液を加え、反応混合物を1時間0℃で攪拌した。混合物を、飽和した水性の塩化アンモニウムでクエンチし、混合物を酢酸エチル（3x）で抽出した。有機物を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物を、分取TLC（ジクロロメタン中に10%のメタノール）によって精製して、化合物337Aを得た。

【2021】

化合物337Aを、Boc加水分解条件（TFA/HFIP）にさらし、化合物337を得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz、CD<sub>3</sub>OD）δ 8.57–8.46（m、1H）、7.94–7.82（m、2H）、7.74–7.61（m、2H）、7.48–7.38（m、2H）、7.33–7.20（m、4H）、7.15–7.02（m、2H）、6.99–6.84（m、1H）、6.62（s、1H）、5.14–5.07（m、1H）、4.82–4.77（m、1H）、4.66–4.60（m、1H）、4.27–3.98（m、4H）、3.50–3.41（m、2H）、3.22–2.91（m、12H）、2.75–2.64（m、2H）、2.11–1.75（m、4H）、1.70–1.58（m、2H）、1.47–1.28（m、5H）、1.01–0.92（m、3H）。LCMS（5–95AB—1.5分）：t<sub>R</sub> = 0.748分、[M/2+H]<sup>+</sup> 464.6。

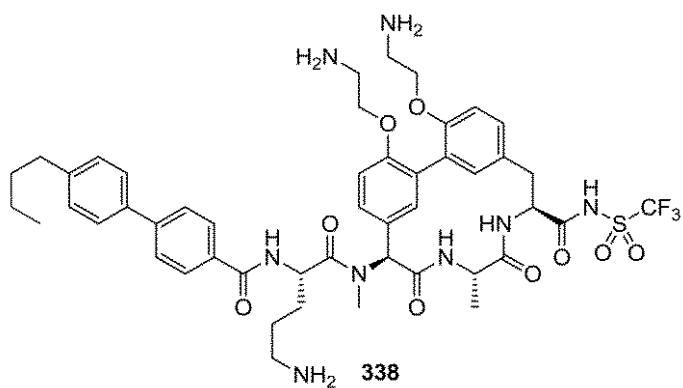
【2022】

実施例237：化合物338の合成

【2023】



【化 8 6 0】



10

【2 0 2 4】

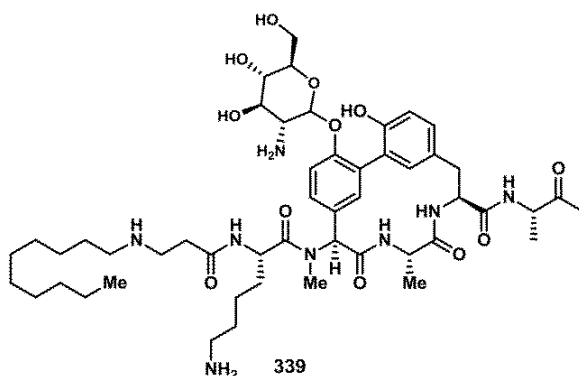
化合物 338 を、HATUカップリングおよびTFA脱保護（一般法 8 および 9）によって調製した。LCMS（5-95-AB）： $t_R = 0.773$  分、 $[M+H]^+ 981.5$ 。

【2 0 2 5】

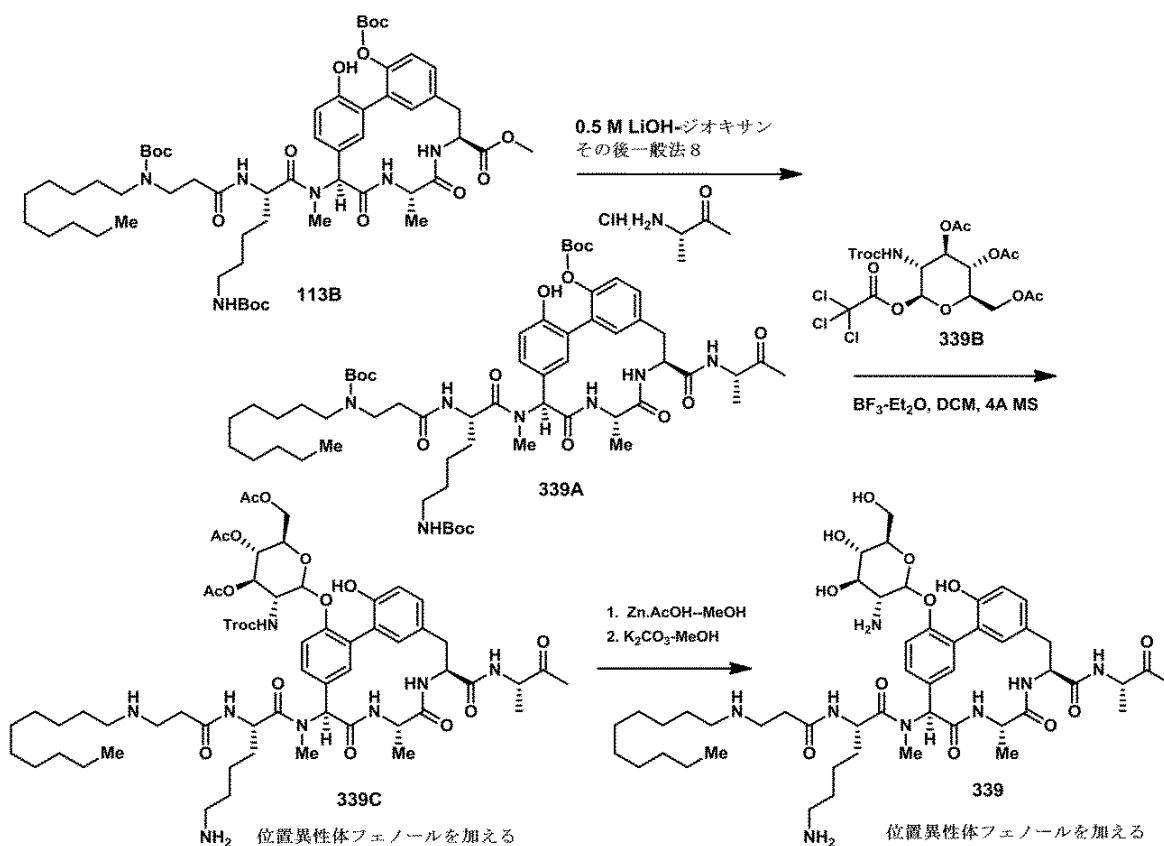
実施例 238：化合物 339 の合成

【2 0 2 6】

【化 8 6 1】



10



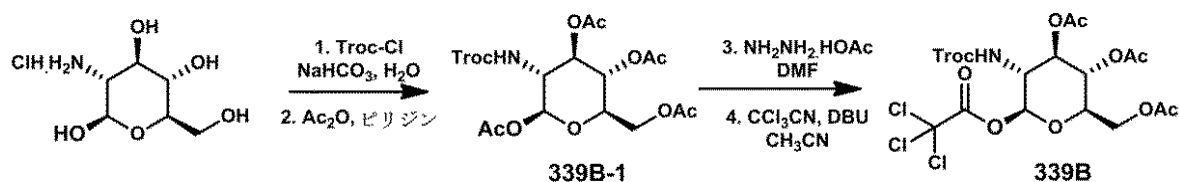
20

30

化合物 339 B の合成：

【 2 0 2 7 】

【化 8 6 2】



40

【 2 0 2 8 】

β-D-グルコサミン (10.7 g, 50 mmol) および固体の NaHCO<sub>3</sub> (12.6 g, 150 mmol) を、H<sub>2</sub>O (100 mL) 中に取り込み、30 分間室温で攪拌し、その後、2, 2, 2-クロロギ酸トリクロホス (8.38 g, 60 mmol) をゆっくり滴下で加えた。反応混合物を、一晩室温で攪拌し、結果として生じる白色沈殿物を、

50

濾過し、乾燥した。 $(C_9H_{14}Cl_3NO_7)$ に対するMS (ESI):  $m/z$  270.4 (M-83)。HPLC:  $t_R$  2.26分(10%のAcCN/H<sub>2</sub>O - 90%のAcCN/H<sub>2</sub>O (0.05%のTFAを有する)、3.0分、1.0mL/分 Kinetix C18、4.8×50mm)。結果として生じる白色固形物(10.5g、30mmol)を、ピリジン(30mL)中に溶解し、その後、0℃に冷却し、続いて、無水酢酸(28.4mL、60mmol)を滴下で加えた。混合物を一晩室温で攪拌し、0℃でEtOH(15mL)によりクエンチした。混合物を、室温でさらに6時間攪拌し、濃縮した。結果として生じる残留物を、酢酸エチル(200mL)で希釈し、その後、飽和したNaHCO<sub>3</sub>溶液で10%、HCl溶液、およびブラインで洗浄した。有機質層を、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、溶媒を真空下で除去した。残留物を、EtOAc-ヘキサンを使用して、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、白色固形物として8.2g(54%)の化合物339B-1を得た。 $(C_{17}H_{22}Cl_3NO_{11})$ に対するMS (ESI):  $m/z$  344.3 (M-177)。HPLC:  $t_R$  3.64分(10%のAcCN/H<sub>2</sub>O - 90%のAcCN/H<sub>2</sub>O (0.05%のTFAを有する)、3.0分、1.0mL/分 Kinetix C18、4.8×50mm)。

10

**【2029】**

DMF(5mL)中の化合物339B-1(1.5g、3mmol)の溶液に、ヒドラジン酢酸塩(303mg、3.3mmol)を加え、混合物を一晩室温で攪拌した。混合物を、EtOAc(200mL)で希釈し、飽和したNaHCO<sub>3</sub>溶液、10%のHCl溶液、およびブラインで洗浄した。有機質層を、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、溶媒を真空下で除去した。残留物を、EtOAc-ヘキサンを使用して、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、白色固形物として870mg(62%)の所望の生成物を得た。

20

$(C_{15}H_{20}Cl_3NO_{10})$ に対するMS (ESI):  $m/z$  502.3 (M+Na)。HPLC: (同じ質量で2回のピーク;  $t_R$  3.24分(30%)および3.37分(70%)(10%のAcCN/H<sub>2</sub>O - 90%のAcCN/H<sub>2</sub>O (0.05%のTFAを有する)、3.0分、1.0mL/分 Kinetix C18、4.8×50mm)。結果として生じる固形物(700mg、1.4mmol)を、DCM(3mL)中に溶解し、0℃に冷却した。この溶液に、トリクロロアセトニトリル(2.8mL、28mmol)を加え、その後、DBU(42μL、0.28mmol)を加え、攪拌を2時間継続した。混合物を濃縮し、残留物を、EtOAc-ヘキサンを使用して、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、白色固形物として764mg(88%)の化合物339Bを得た。 $(C_{15}H_{20}Cl_3NO_{10})$ に対するMS (ESI):  $m/z$  344.3 (M-277)。HPLC: (同じ質量で2回のピーク;  $t_R$  3.21分(30%)および3.54分(70%)(10%のAcCN/H<sub>2</sub>O - 90%のAcCN/H<sub>2</sub>O (0.05%のTFAを有する)、3.0分、1.0mL/分 Kinetix C18、4.8×50mm)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.80 (s, 1H)、6.42 (d, J = 3.0 Hz, 1H)、5.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、5.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、5.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、4.71 (ABq, J = 10.0, 3.0 Hz, 1H)、4.29-4.26 (m, 2H)、2.08 (s, 3H)、2.05 (s, 3H)、2.03 (s, 3H)。

30

40

**【2030】**

化合物339の合成: 化合物113B(106mg、0.01mmol)を、ジオキサン(2.0mL)および0.5MのLiOH(600μL、0.03mmol)を使用して、対応する酸に加水分解した。 $(C_{55}H_{84}N_6O_{14})$ に対するMS (ESI):  $m/z$  1054.3 (M+2H)。HPLC:  $t_R$  4.28分(50%のAcCN/H<sub>2</sub>O - 90%のAcCN/H<sub>2</sub>O (0.05%のTFAを有する)、3.0分、1.0mL/分 Kinetix C18、4.8×50mm)。

**【2031】**

化合物339Aを、酸(105mg、0.1mmol)および(S)-3-アミノブタ

50

ン-2-オン塩酸塩 (19 mg、0.15 mmol) を使用することによって、およびその後、75% (84 mg) の収率で一般法8を使用して、調製した。(C<sub>59</sub>H<sub>91</sub>N<sub>7</sub>O<sub>14</sub>) に対するMS (ESI): m/z 1123.4 (M+2H)。HPLC: t<sub>R</sub> 4.36分 (50%のAcCN/H<sub>2</sub>O – 90%のAcCN/H<sub>2</sub>O (0.05%のTFAを有する)、3.0分、1.0 mL/分 Kinetix C18、4.8×50 mm)。

#### 【2032】

乾燥したDCM (2.0 mL) 中の化合物339A (33 mg、0.03 mmol)、化合物339B (93 mg、0.15 mmol) および4 Å MS (加熱乾燥した) の混合物に、0℃でBF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (38 μL、0.3 mmol) を滴下で加えた。攪拌を、  
10  
同じ温度でさらに1時間継続し、その後、反応物を、室温まで温め、さらに1時間攪拌した。反応混合物を、DCMで希釈し、セライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、完全なBoc脱保護と反応しない出発物質とともに、位置異性体混合物 (反応の間にBoc脱保護から結果として生じるフェノールのいずれか1つ上のグリコシド化) として約70%の化合物339Cを得た。MS (ESI): (C<sub>59</sub>H<sub>85</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>17</sub>): m/z 1284.2 (M+2H); Boc脱保護と反応しない出発物質 (C<sub>44</sub>H<sub>67</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub>): m/z 822.3 (M+H)。HPLC: t<sub>R</sub> 1.83分および1.2分 (50%のAcCN/H<sub>2</sub>O – 90%のAcCN/H<sub>2</sub>O (0.05%のTFAを有する)、3.0分、1.0 mL/分 Kinetix C18、4.8×50 mm)。

#### 【2033】

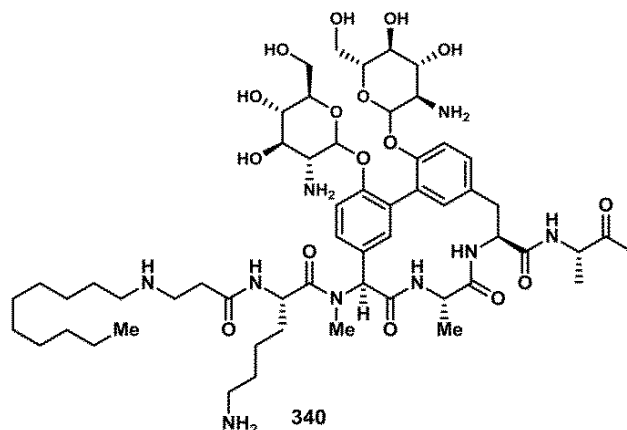
化合物339Cの結果として生じる混合物を、1:1のMeOH–AcOH (2.0 mL) 中に溶解し、0℃に冷却し、その後、Znダスト (50 mg、20当量) を加え、反応混合物を3時間室温で攪拌した。混合物を、セライトベッドに通して濾過し、セライトベッドをMeOHで徹底的に洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。MS (ESI): (C<sub>56</sub>H<sub>84</sub>N<sub>8</sub>O<sub>15</sub>): m/z 1109.3 (M+H); および (C<sub>44</sub>H<sub>67</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub>): m/z 822.3 (M+H)。HPLC: t<sub>R</sub> 3.01分 (10%のAcCN/H<sub>2</sub>O – 90%のAcCN/H<sub>2</sub>O (0.05%のTFAを有する)、3.0分、1.0 mL/分 Kinetix C18、4.8×50 mm)。残留物を、MeOH (2.0 mL) 中に溶解し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21 mg、5当量) を加えた。混合物を、一晩室温で攪拌した。反応混合物を、1:1のAcOH–H<sub>2</sub>Oで酸性化し、減圧下で濃縮した。  
30  
残留物を、分取HPLC (10%のAcCN/H<sub>2</sub>O – 60%のAcCN/H<sub>2</sub>O (0.05%のHCO<sub>2</sub>Hを有する)) によって精製し、位置異性体の混合物として6.5 mg (22%) の化合物339を得た。MS (ESI): (C<sub>50</sub>H<sub>78</sub>N<sub>8</sub>O<sub>12</sub>): m/z 983.3 (M+H); HPLC: t<sub>R</sub> 2.84分 (10%のAcCN/H<sub>2</sub>O – 90%のAcCN/H<sub>2</sub>O (0.05%のTFAを有する)、3.0分、1.0 mL/分 Kinetix C18、4.8×50 mm)。

#### 【2034】

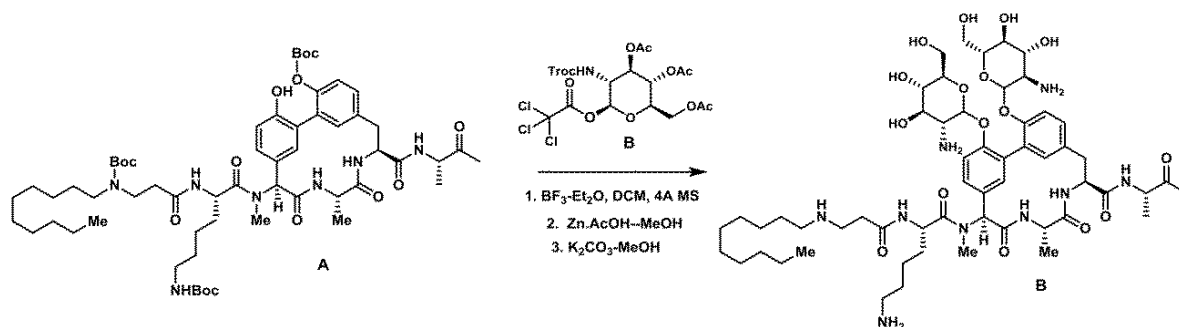
実施例239: 化合物340の合成

#### 【2035】

【化 8 6 3】



10



20

【2036】

乾燥したDCM (2.0 mL) 中の化合物 339A (80 mg、0.07 mmol)、化合物 339B (435 mg、0.7 mmol) および 4 Å MS (加熱乾燥した) の混合物に、0℃でBF<sub>3</sub>・Et<sub>2</sub>O (88 μL、0.7 mmol) を滴下で加えた。攪拌を、同じ温度でさらに8時間継続し、その後、反応物を、3日間0℃で(冷蔵庫に)残した。反応混合物溶液を、DCMで希釈し、セライトに通して濾過して、濾液を、減圧下で濃縮し、完全なBoc脱保護と反応しない出発物質とともに、モノおよびビスのグリコシル化の混合物として約70%のグリコシル付加体を得た。MS (ESI) : モノグリコシドに対して (C<sub>59</sub>H<sub>85</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>17</sub>) : m/z 1284.2 (M+2H) ; ビスグリコシドに対して (C<sub>74</sub>H<sub>103</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>9</sub>O<sub>26</sub>) : m/z 1745.4 (M+2H) ; Boc脱保護と反応しない出発物質 (C<sub>44</sub>H<sub>67</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub>) : m/z 822.3 (M+H)。HPLC : t<sub>R</sub> 3.0–3.3分(広範囲)(10%のAcCN/H<sub>2</sub>O – 90%のAcCN/H<sub>2</sub>O (0.05%のTFAを有する)、3.0分、1.0 mL/分 Kinetix C18、4.8×50 mm)。混合物を、Zn-AcOHおよびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-MeOHを用いて化合物 339のために記載された手順に従って、保護基の除去のために、そのまま使用し、ギ酸塩として、分取HPLC (10%のAcCN/H<sub>2</sub>O – 60%のAcCN/H<sub>2</sub>O (0.05%のHCO<sub>2</sub>Hを有する)) によって化合物 340を分離した。MS (ESI) : (C<sub>56</sub>H<sub>89</sub>N<sub>9</sub>O<sub>16</sub>) : m/z 1144.7 (M+H) ; HPLC : t<sub>R</sub> 2.65分(10%のAcCN/H<sub>2</sub>O – 90%のAcCN/H<sub>2</sub>O (0.05%のTFAを有する)、3.0分、1.0 mL/分 Kinetix C18、4.8×50 mm)。

30

40

【2037】

&lt;生物学的アッセイ&gt;

実施例 240 : 最小阻止濃度の判定

各化合物のインビトロでの抗菌活性を、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Appro

50

ved Standard – Eighth Edition. CLSI document M07–A8. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards; 2009) によって承認された培養液の微量希釈技術を使用して、最小阻止濃度 (MIC) を測定することによって判定した。細菌の以下3つの菌株に対する抗菌活性を測定した：メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* 株 USA 300 (NRS384)；別のメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* 株である、MRSA COL (NRS100)；および結果として外膜透過性を増加させる、IMP4213を有する *Escherichia coli* MC4100の株 (B MartinおよびSilhavy T. Imp/OstAは、*Escherichia coli* 中に細胞表層の生合成を必要とする。(2002) *Molecular Microbiology*, 45 (5), 1289–1302)。細胞を、それぞれ、Trypticase Soy AgarまたはLuria Agarのプレート上に植え付け、20時間35℃で増殖させた。細胞を1mlの試験培地 (0.002%のv/v Tween-80を補足したカチオン調整したMueller Hinton Broth) へところすり取り、0.01の最終のOD<sub>600nm</sub>に希釈することによって、接種懸濁液 (Inocula suspensions) を調製した。

10

#### 【2038】

試験化合物を、10mg/mlの濃度でDMSO中で調製した。これらの化合物のストック (stocks) を、64μg/mlの濃度で試験培地へと希釈し、合計10の化合物濃度のために、96ウェルのU底のマイクロタイター皿において、同じ培地中で、連続2倍希釈を行った (表1)。修正したプロトコルにおいて (表2)、化合物のストックを、4μg/mLの濃度で試験培地へと希釈し、合計10の化合物濃度のために、96ウェルのU底のマイクロタイター皿において、同じ培地中で、連続2倍希釈を行った。接種懸濁液を、0.0005のOD<sub>600nm</sub>の最終密度まで2倍連続希釈の試験化合物に加え、22時間35℃でインキュベートした。インキュベーション後、プレートを、視覚的に検査し、細菌増殖を完全に防いだ試験化合物の最低濃度を、MICとして記録した。64μg/mLの濃度から始まるプロトコルからの結果を、表1にリストし、修正したプロトコルからの結果を、表2に示す。

20

#### 【2039】

【表 1 - 1】

表 1

| 化合物 | MIC<br>( $\mu\text{g/mL}$ )<br><i>E. coli</i> | MIC<br>( $\mu\text{g/mL}$ )<br><i>S. aureus</i> | MIC<br>( $\mu\text{g/mL}$ )<br>(COL) | 化合物 | MIC<br>( $\mu\text{g/mL}$ )<br><i>E. coli</i> | MIC<br>( $\mu\text{g/mL}$ )<br><i>S. aureus</i> | MIC<br>( $\mu\text{g/mL}$ )<br>(COL) |
|-----|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|-----|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 101 | >64                                           | 64                                              | nt                                   | 102 | >64                                           | 64                                              | nt                                   |
| 103 | 23                                            | 45                                              | nt                                   | 104 | 2                                             | 2.8                                             | 2                                    |
| 105 | 8                                             | 4                                               | nt                                   | 106 | 11                                            | 5.7                                             | nt                                   |
| 107 | >64                                           | 64                                              | nt                                   | 108 | 8                                             | 4                                               | nt                                   |
| 109 | 64                                            | 4                                               | 1                                    | 110 | 64                                            | 29                                              | 8                                    |
| 111 | >64                                           | 23                                              | 4                                    | 112 | 64                                            | 2.8                                             | 0.5                                  |
| 113 | 25                                            | 9.5                                             | 2                                    | 114 | 32                                            | >64                                             | 1                                    |
| 115 | 19                                            | 0.63                                            | 0.13                                 | 116 | 13                                            | 0.35                                            | 0.063                                |
| 117 | 1.6                                           | 0.71                                            | 0.22                                 | 118 | 2                                             | 1                                               | 0.63                                 |
| 119 | 5.3                                           | 1                                               | 0.5                                  | 120 | 64                                            | 51                                              | 13                                   |
| 121 | 32                                            | 8                                               | 3                                    | 122 | 32                                            | 1.4                                             | nt                                   |
| 123 | 32                                            | 3.2                                             | nt                                   | 124 | 16                                            | 1                                               | 0.5                                  |
| 125 | nt                                            | 32                                              | 8                                    | 126 | >64                                           | 32                                              | nt                                   |
| 127 | 64                                            | >64                                             | nt                                   | 128 | 64                                            | 45                                              | 16                                   |
| 129 | >64                                           | 16                                              | 4                                    | 130 | >64                                           | 16                                              | 8                                    |
| 131 | >64                                           | >64                                             | nt                                   | 132 | >64                                           | 32                                              | 8                                    |
| 133 | 2                                             | 2.5                                             | 1.5                                  | 134 | 45                                            | 2.8                                             | 0.75                                 |
| 135 | 64                                            | >64                                             | 32                                   | 136 | 16                                            | 8                                               | 2                                    |
| 137 | 32                                            | 32                                              | 8                                    | 138 | 64                                            | 32                                              | 17                                   |
| 139 | 8                                             | 11                                              | 4                                    | 140 | 8                                             | 23                                              | 8                                    |
| 141 | 32                                            | 8                                               | 4                                    | 142 | 16                                            | 64                                              | 16                                   |

【表 1 - 2】

|     |     |      |      |     |     |     |     |
|-----|-----|------|------|-----|-----|-----|-----|
| 143 | 51  | 6.3  | nt   | 144 | 32  | 8   | 2   |
| 145 | >64 | >64  | 64   | 146 | nt  | 16  | 8   |
| 147 | >64 | >64  | >64  | 148 | nt  | 64  | 32  |
| 149 | 64  | >64  | 64   | 150 | 8   | >64 | nt  |
| 151 | 32  | >64  | nt   | 152 | 16  | 10  | 4   |
| 153 | nt  | 130  | nt   | 154 | 64  | 64  | nt  |
| 155 | 64  | 2.8  | 1.3  | 156 | 51  | >64 | nt  |
| 157 | 45  | >64  | nt   | 158 | 64  | 23  | 8   |
| 159 | 32  | 23   | 8    | 160 | 64  | >64 | >64 |
| 161 | 64  | 64   | 32   | 162 | 32  | 8   | 2   |
| 163 | 16  | 0.13 | 0.11 | 164 | 8   | 32  | nt  |
| 165 | 11  | 45   | nt   | 166 | >64 | 32  | 8   |
| 167 | >64 | 16   | 4    | 168 | 32  | 5.7 | nt  |
| 169 | 64  | 45   | nt   | 170 | 64  | 45  | nt  |
| 171 | 64  | 20   | nt   | 172 | 64  | 16  | nt  |
| 173 | 32  | 64   | nt   | 174 | 64  | 9.5 | nt  |
| 175 | 32  | >64  | 32   | 176 | 64  | 64  | nt  |
| 177 | 64  | 16   | 4    | 178 | nt  | 32  | 16  |
| 179 | 64  | 32   | 16   | 180 | 64  | 64  | nt  |
| 181 | 64  | 23   | nt   | 182 | 64  | 10  | 2   |
| 183 | 32  | 8    | 2.4  | 184 | nt  | 2   | nt  |
| 185 | 64  | 45   | nt   | 186 | >64 | 45  | 12  |
| 187 | 23  | 3.7  | 0.5  | 188 | 11  | 16  | 4   |

【 2 0 4 1 】



【表 1 - 3】

|     |     |      |       |     |     |      |       |
|-----|-----|------|-------|-----|-----|------|-------|
| 189 | 32  | 5.7  | 2     | 190 | 32  | 1.7  | 0.25  |
| 191 | >64 | 32   | 8     | 192 | 64  | 11   | 2     |
| 193 | 8   | 0.5  | 0.13  | 194 | 8   | 8    | 4     |
| 195 | 2   | 2.8  | 0.38  | 196 | >64 | 4    | 1     |
| 197 | 32  | 20   | 3.9   | 198 | 16  | 13   | 2     |
| 199 | 64  | 10   | 2     | 200 | 64  | 2    | 0.5   |
| 201 | 8   | 0.35 | 0.063 | 202 | 8   | 2.8  | 0.5   |
| 203 | nt  | 23   | 8     | 204 | 8   | 11   | 1     |
| 205 | 32  | 32   | 6     | 206 | 4   | 4    | 0.19  |
| 207 | 32  | 32   | 6     | 208 | 16  | 23   | 6     |
| 209 | 4   | 0.5  | 0.13  | 210 | 32  | 32   | 4     |
| 211 | 2   | 11   | 2     | 212 | 5.7 | 2.5  | 0.5   |
| 213 | 4   | 16   | 2     | 214 | 64  | 2.8  | 0.75  |
| 215 | >64 | 0.5  | 0.25  | 216 | 64  | 0.13 | 0.063 |
| 217 | >64 | 2    | 0.75  | 218 | >64 | 0.35 | 0.13  |
| 219 | >64 | 0.35 | 0.13  | 220 | 16  | 2    | 0.33  |
| 221 | 45  | 0.5  | 0.13  | 222 | >64 | 16   | 3     |
| 223 | 32  | 0.71 | 2     | 224 | 64  | 16   | 0.13  |
| 225 | >64 | 23   | 6     | 226 | 4   | 4    | 0.25  |
| 227 | >64 | 12   | 2     | 228 | 15  | 5.3  | 2     |
| 229 | 24  | 4    | 1     | 230 | >64 | 64   | 8     |
| 231 | 8   | 6    | 1     | 232 | 8   | 4    | 1     |
| 233 | 32  | 24   | 4     | 234 | 64  | 64   | 8     |

【 2 0 4 2 】

【表 1 - 4】

|     |       |       |       |     |       |       |       |
|-----|-------|-------|-------|-----|-------|-------|-------|
| 235 | 32    | 4     | 2     | 236 | >64   | 48    | 8     |
| 237 | 8     | 12    | 4     | 238 | 64    | 32    | 8     |
| 239 | >4    | >4    | 4     | 240 | 48    | 4     | 2     |
| 241 | 16    | 4     | 1.5   | 248 | >64   | 21    | 4     |
| 249 | 48    | 32    | 16    | 250 | 64    | 64    | 11    |
| 251 | >64   | 64    | 16    | 255 | >64   | 12    | 3     |
| 270 | 8     | 0.25  | 0.063 | 277 | 2     | 0.75  | 0.25  |
| 289 | 0.5   | 2     | 0.5   | 290 | 32    | 64    | 32    |
| 291 | 8     | 8     | 4     | 292 | 0.063 | nt    | nt    |
| 293 | 0.063 | 0.063 | 0.063 | 294 | 0.063 | 0.15  | 0.063 |
| 295 | 0.063 | 0.19  | 0.063 | 296 | 0.063 | 0.063 | 0.063 |
| 297 | 0.063 | 0.38  | 0.063 | 310 | 0.19  | 0.5   | 0.094 |
| 311 | 0.19  | 1.5   | 0.13  | 312 | 3     | 24    | 3     |
| 313 | 1     | 2     | 0.38  | 314 | 0.094 | 0.063 | 0.012 |
| 315 | 1     | 1     | 0.5   | 316 | 0.094 | 0.13  | 0.031 |
| 317 | 0.13  | 0.13  | 0.063 | 318 | 0.063 | nt    | nt    |
| 319 | 0.75  | 2     | 1     | 320 | 4     | 6     | 2     |
| 321 | 0.063 | 0.094 | 0.063 | 322 | 0.13  | 0.13  | 0.063 |
| 331 | 8     | 16    | 2     | 332 | 64    | 64    | 8     |
| 333 | 32    | 64    | 16    |     |       |       |       |

nt = 試験されず

【 2 0 4 3 】

【表 2 - 1】

表 2

| 化合物 | MIC<br>( $\mu\text{g/mL}$ )<br><i>E. coli</i> | MIC<br>( $\mu\text{g/mL}$ )<br><i>S. aureus</i> | MIC<br>( $\mu\text{g/mL}$ )<br>(COL) | 化合物 | MIC<br>( $\mu\text{g/mL}$ )<br><i>E. coli</i> | MIC<br>( $\mu\text{g/mL}$ )<br><i>S. aureus</i> | MIC<br>( $\mu\text{g/mL}$ )<br>(COL) |
|-----|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|-----|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 242 | >4                                            | >4                                              | 4                                    | 243 | >4                                            | >4                                              | >4                                   |
| 244 | >4                                            | >4                                              | 4                                    | 245 | >4                                            | 4                                               | 2                                    |
| 246 | >4                                            | 4                                               | 3                                    | 247 | >4                                            | 2                                               | 1                                    |
| 252 | >4                                            | >4                                              | >4                                   | 253 | >4                                            | >4                                              | 4                                    |
| 254 | >4                                            | 4                                               | 2                                    | 256 | >4                                            | 0.063                                           | 0.016                                |
| 257 | >4                                            | 0.5                                             | 0.094                                | 258 | 4                                             | 0.047                                           | 0.012                                |
| 259 | >4                                            | 0.75                                            | 0.38                                 | 260 | >4                                            | 0.047                                           | 0.016                                |
| 261 | >4                                            | 1.5                                             | 0.38                                 | 262 | >4                                            | >4                                              | 2                                    |
| 263 | 1                                             | 0.25                                            | 0.13                                 | 264 | >4                                            | 2                                               | 0.75                                 |
| 265 | 4                                             | 1                                               | 0.25                                 | 266 | >4                                            | 4                                               | 1.5                                  |
| 267 | >4                                            | 1.5                                             | 0.5                                  | 268 | 2.5                                           | 2.1                                             | 1                                    |
| 269 | >4                                            | 0.38                                            | 0.13                                 | 271 | 4                                             | 0.047                                           | 0.016                                |
| 272 | 0.25                                          | 0.13                                            | 0.063                                | 273 | 4                                             | 0.75                                            | 0.38                                 |
| 274 | 4                                             | >4                                              | 1.5                                  | 275 | 2                                             | 1                                               | 0.13                                 |
| 276 | 4                                             | 4                                               | 1.5                                  | 278 | 0.031                                         | 0.25                                            | 0.094                                |
| 279 | 0.25                                          | 2                                               | 0.5                                  | 280 | 0.25                                          | 0.75                                            | 0.38                                 |
| 281 | 0.25                                          | 3                                               | 1                                    | 282 | 1                                             | >4                                              | 2                                    |
| 283 | 1                                             | 4                                               | 1.5                                  | 284 | >4                                            | >4                                              | >4                                   |
| 285 | 0.25                                          | 2                                               | 0.5                                  | 286 | 4                                             | 4                                               | 1.5                                  |
| 287 | 0.047                                         | 0.25                                            | 0.094                                | 288 | 0.13                                          | 0.5                                             | 0.25                                 |
| 298 | 0.031                                         | 0.38                                            | 0.063                                | 299 | 0.016                                         | 0.19                                            | 0.031                                |

【 2 0 4 4 】

【表 2 - 2】

|     |        |      |       |     |       |      |       |
|-----|--------|------|-------|-----|-------|------|-------|
| 300 | 0.023  | 0.5  | 0.13  | 301 | 0.012 | 0.38 | 0.094 |
| 302 | 0.0088 | 0.11 | 0.039 | 303 | 0.023 | 0.13 | 0.023 |
| 304 | 0.047  | 0.5  | 0.13  | 305 | 0.13  | 1    | 0.38  |
| 306 | 0.25   | 3    | 1     | 307 | 1     | 4    | 3     |
| 308 | 0.094  | 1    | 0.38  | 309 | 0.031 | 0.5  | 0.25  |
| 323 | 0.063  | 0.13 | 0.031 | 324 | 0.13  | 0.25 | 0.13  |
| 325 | 0.13   | 0.13 | 0.023 | 326 | 0.19  | 0.25 | 0.13  |
| 327 | 0.5    | 0.5  | 0.13  | 328 | 0.25  | 2    | 0.5   |
| 329 | 0.38   | >4   | 2     | 330 | >4    | 3    | 1     |
| 334 | 0.13   | 1    | 0.38  | 335 | 0.13  | 0.19 | 0.063 |
| 336 | 0.25   | 0.5  | 0.13  | 337 | 0.047 | 2    | 0.75  |
| 338 | 0.63   | 3    | 2.5   | 339 | >4    | 2    | 1     |
| 340 | >4     | >4   | 2     |     |       |      |       |

## 【2045】

実施例 241：チェッカーボード相乗効果のアッセイ (Checkerboard Synergy)

2D MICアッセイまたは「チェッカーボードアッセイ」は、効能に関する2つの抗生物質間の相乗的または拮抗的な相互作用を定量化するために使用される最も一般的な方法である (Hallander, H. O., et al., Antimicrob. Agents Chemother. 1982 22:743-752)。このアッセイにおいて、96ウェルのプレートの各軸に、2倍希釈の与えられた薬剤が含有され、その結果、各ウェルは、試験されている薬剤の特有の組み合わせを含有する。

## 【2046】

チェッカーボードの希釈スキームを作り出すために、イミペネムを、Mueller Hinton II Broth + 0.002%のTween-80中に希釈して、最終の望ましい濃度を2倍にし、6回の2倍連続希釈を、同じ培地中で実行して、7のイミペネム濃度をもたらす。合計11の濃度のために10回の希釈を実行したことを除いて、化合物155の希釈液を同様に調製した。イミペネムの各濃度に対して、50 µLの分割量を、96ウェルの透明なポリプロピレンアッセイプレートの与えられた列のカラム1-12へと移した。化合物155の各濃度に対して、50 µLを、同じプレートの与えられたカラムの列A-Hに移した。結果として生じるプレートは、Y軸上で連続希釈されたイミペネムおよびX軸に沿って連続希釈された化合物155を含んだ。

## 【2047】

MRSA株USA300を、Mueller Hinton Agarのプレート上で35℃で一晩増殖させ、コロニーを、 $1 \times 10^7$  cfu/mlの最終密度までMueller

r Hinton II Broth + 0.002%のTween-80中に懸濁した。上記のプレートの各ウェルに、5  $\mu$ lのこの懸濁液を加え、結果として $5 \times 10^5$  cfu/mlの初期密度をもたらした。プレートを、22時間35℃でインキュベートし、その後、目視検査によって増殖を判定した。イミペネムの各々のサブMIC濃度に関して、可視的な増殖を防ぐために必要とされる化合物155の濃度を記録し、各薬剤の濃度を薬剤単独のMICで割ることによって、各薬剤の分画阻害剤濃度 (fractional inhibitor concentration) (FIC) を計算した。FICは、アイソボログラムを生成する図1に図示され、相乗効果は、FICの合計が0.5である任意の点として定義される。図1の検査は、FICの合計が<0.5である多くの点によって証拠づけられるように化合物155とイミペネムとの間の有意な相乗効果を明らかにしている。

10

#### 【2048】

実施例242：時間殺菌アッセイ (Time-Kill Assays)

時間殺菌実験は、1つ以上の抗生物質の一定濃度の存在下で細菌の増殖または死滅の比率の定量化を可能にする (Arhin, F., et al., Current Protocols in Microbiology 17.1.1-17.1.22, February 2010)。時間殺菌実験を、増殖培地としてMueller Hinton II Broth + 0.002%のTween-80を使用して、96ウェルのインキュベーションプレートにおいて実行した。個々のウェルは、様々な濃度でイミペネム単独、化合物155単独、または両方の薬剤の組み合わせを含んだ。MRSA株USA300を、Mueller Hinton Agarのプレート上で35℃で一晩増殖させ、コロニーを、 $2 \times 10^8$  cfu/mlの最終密度までMueller Hinton II Broth + 0.002%のTween-80中に懸濁した。インキュベーションプレートの各ウェルに、5  $\mu$ lのこの懸濁液を加え、結果として $1 \times 10^7$  cfu/mlの初期密度をもたらした。プレートを35℃でインキュベートし、様々な時間点で、30  $\mu$ lのサンプルを、除去し、25mg/mlの活性炭と1:1で混合し、0.05%のTween 20を補足した無菌のリン酸緩衝食塩水中に連続希釈し、およびMueller Hinton Agarのプレート上へとスポットして、cfu定量化を可能にする。コロニーの数をカウントし、各時間点でのcfu/mlを、希釈係数およびスポットされた量に基づいて計算した。図2は、典型的な時間殺菌アッセイからの結果を示す。これらの結果から見られるように、1  $\mu$ g/mLのイミペネム+16  $\mu$ g/mLの化合物155の組み合わせは、時間殺菌アッセイによって相乗的であり、結果として、薬剤単独よりも生細胞のより速い且つより広範囲な減少をもたらす。

20

30

#### 【2049】

実施例243：パートナー $\beta$ -ラクタム抗生物質とのSPase阻害剤の相乗効果

化合物155を含む、実施例における多くの化合物は、SIC判定によって定量化されるように広範囲の $\beta$ -ラクタム抗生物質との相乗効果を示し、ここで、SICは、試験培地が、1/4 x 試験されている菌株に対するそのMIC、と等しい濃度でパートナー $\beta$ -ラクタムを含有していることを除いて、MICと同一の方法で測定および定義される。化合物のSICがそのMICの1/4以下であるときに、化合物およびパートナー $\beta$ -ラクタムに対するFICの合計は、相乗効果を示す $\leq 0.5$ である (Hallander, H. O., et al., Antimicrob. Agents Chemother. 1982 22:743-752)。

40

#### 【2050】

【表 3 - 1】

表 3

| MRSA 株 USA300 |                                        |                           |
|---------------|----------------------------------------|---------------------------|
| パートナーベータラクタム  | 化合物<br>155 MIC<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | 化合物 1 5 5<br>の倍率減少<br>MIC |
| なし            | 4                                      | NA                        |
|               |                                        |                           |
| パートナーベータラクタム  | 化合物<br>155 SIC<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | 化合物 1 5 5<br>の倍率減少<br>MIC |
| アズロシリン        | 1                                      | 4                         |
| アモキシシリン/Clav  | 0.25                                   | 16                        |
| アンピシリン        | 1                                      | 4                         |
| ドリペネム         | 0.125                                  | 32                        |
| メロペネム         | 0.25                                   | 16                        |
| ビアペネム         | 0.0625                                 | 64                        |
| セファマンドール      | 0.25                                   | 16                        |
| イミペネム         | 0.125                                  | 32                        |
| メズロシリン        | 0.5                                    | 8                         |
| セフメタゾール       | 0.5                                    | 8                         |
| セフプロジル        | 0.25                                   | 16                        |
| ピペラシリン/タゾバクタム | 0.5                                    | 8                         |
| カルベニシリン       | 0.5                                    | 8                         |
| セファクロル        | 0.25                                   | 16                        |
| セファロチン        | 0.0625                                 | 64                        |
| エルタペネム        | 0.25                                   | 16                        |
| セファゾリン        | 0.125                                  | 32                        |
| セフェピム         | 0.125                                  | 32                        |
| セフォニシド        | 0.25                                   | 16                        |
| セホキシチン        | 0.25                                   | 16                        |
| セフトジジム        | 0.5                                    | 8                         |
| オキサシリン        | 0.125                                  | 32                        |
| セフジニル         | $\leq 0.0156$                          | $> 256$                   |
| セフィキシム        | 0.25                                   | 16                        |
| セフトタキシム       | 0.125                                  | 32                        |
| セフトエタン        | 0.5                                    | 8                         |
| セフトドキシム       | 0.125                                  | 32                        |
| セフトゾキシム       | 0.25                                   | 16                        |

## 【表 3 - 2】

|          |         |      |
|----------|---------|------|
| セフトリアキソン | 0.0625  | 64   |
| ファロペネム   | ≤0.0156 | >256 |
| メシリナム    | 1       | 4    |
| メチシリン    | 0.25    | 16   |
| モキサラクタム  | 0.125   | 32   |
| チカルシリン   | 0.125   | 32   |

## 【2052】

10

表 3 中のデータは、実施例の化合物が、アズロシリン、アモキシシリン、アンピシリン、ドリベネム、メロペネム、ピアペネム、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、セフメタゾール、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、およびチカルシリンと相乗効果を示すことを実証している。

## 【2053】

実施例 244：好中球減少性大腿部感染モデルにおける S p s B 阻害剤／イミペネムの腹腔内送達

20

CD-1 マウスに、-5 日目および -2 日目に、それぞれ、150 mg / kg および 100 mg / kg のシクロホスファミドを注射することによって、好中球減少（100 細胞 / mm<sup>3</sup>）を誘発する。0 日目に、MRSA 株 COL 4 × 10<sup>5</sup> CFU / 50 μL を用いて、マウス的大腿筋を感染させる。感染の 2 時間後に、40 mg / kg の S p s B 阻害剤を、腹腔内に送達する。同時に、10 mg / kg のイミペネム／シラスタチンを、同じマウスの皮下に投与する。感染の 8、12、または 24 時間後に、組織ホモジネートを連続希釈で血液寒天プレート上に蒔くことによって、大腿筋中の細菌負荷を判定する。他のベータラクタム型抗生物質が、このモデルにおいてイミペネムの代わりに使用されてもよい。

30

## 【2054】

実施例 245：好中球減少性大腿部感染モデルにおける S p s B 阻害剤／イミペネムの静脈注射

-5 日目および -2 日目に、それぞれ、150 mg / kg および 100 mg / kg のシクロホスファミドを注射することによって、頸静脈にカニューレを挿入した CD-1 マウスを、誘発性好中球減少（< 100 細胞 / mm<sup>3</sup>）にさらした。-1 日目に、Harvard Apparatus PHD 2000 Infusion のポンプを使用して、12 時間 20 μL / 時で生理食塩水を注入した。0 日目に、MRSA 株 COL 4 × 10<sup>5</sup> CFU / 50 μL を用いて、マウス的大腿筋を感染させた。感染の 1 時間後に、4 つの試験群および 1 つのビヒクル群に投薬を開始した：

40

群 1 は、ビヒクル対照（PBS 中に 3 % の H P - ベータ - シクロデキストリン）であった。

群 2 は、0.21 mg / mL の溶液の濃度で投薬され、0.3 μg / mL の目標の定常状態濃度（C s s）で 23 時間 80 μL / 時で注入された、イミペネム（Imp）群であった。

群 3 は、2.14 mg / mL の溶液の濃度で投薬され、6.4 μg / mL の定常状態濃度（C s s）を達成するために 23 時間 80 μL / 時で注入された、S p s B 阻害剤化合物 115 の群であった。

群 4 は、23 時間 80 μL / 時で注入された 0.21 mg / mL の濃度（0.3 μg / mL の C s s）でイミペネムを同時に投薬された 0.67 mg / mL の溶液（2 μg / mL

50

のC s s)で投薬された、S p s B阻害剤化合物115の群であった。

群5は、23時間80μL/時で注入された0.21mg/mLの濃度(0.3μg/mLのC s s)でイミペネムを同時に投薬された2.14mg/mLの溶液(6.4μg/mLのC s s)で投薬された、S p s B阻害剤化合物115の群であった。

#### 【2055】

感染の24時間後に、組織ホモジネートを連続希釈で血液寒天プレート上に蒔くことによって、大腿筋中の細菌負荷を判定した。図3に示されるように、化合物115をイミペネムと併用することによって、イミペネムまたは化合物115のいずれかを単一の薬剤として投与するときに観察されるよりも、細菌負荷のより大きな減少が示され、これは、その相乗活性を実証している。他のベータラクタム型抗生物質が、このモデルにおいてイミペネムの代わりに使用されてもよい。

10

#### 【2056】

実施例246：C. Difficile関連の下痢を有する患者における式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、または(VIIb)の化合物の安全性および有効性の臨床試験

目的：本研究は、C. Difficile関連の下痢の症状の処置のための及び下痢の発症の繰り返しのリスクを低下させるのためのに本明細書に示さる化合物の安全性および有効性を判定することを目的とする。化合物は、現在の標準抗生物質の処置と比較して評価され、したがって、すべての患者が実薬(active medication)を受ける。医者訪問、健康診断、実験室試験および試験治療を含む、すべての試験関連のケアが提供されている。合計参加期間はおよそ10週である。

20

#### 【2057】

患者：適格被験体は、18歳以上の男女である。

#### 【2058】

基準：

包含基準：

少なくとも18歳である；

活動性の軽度から中程度のC. Difficile関連の下痢(CDAD)を有する；

30

経口薬剤に耐性がある；

妊娠していない又は母乳で育てていない；および

インフォームドコンセントフォームに署名し、日付を付けている。

#### 【2059】

研究設計：これは、C. Difficile関連の下痢を有する患者における式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、または(VIIb)の化合物の安全性、有効性、および耐性の無作為化した、二重盲検の、実対照試験である。

40

#### 【2060】

実施例247：MRSA骨髓炎の処置のための、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、または(VIIb)の化合物を、バンコマイシンと比較する、臨床試験。

目的：本研究は、メチシリン耐性Staphylococcus aureus(MRSA)骨髓炎の処置のためのバンコマイシンと比較した、本明細書に示される化合物の有効性を判定することを目的とする。

#### 【2061】

50



患者：適格被験体は、18歳以上の男女である。

#### 【2062】

基準：

包含基準：

骨部位から手術室または無菌の生検手順で得られた、培養で証明されたMRSA。

感染およびサンプリングの部位が、骨または骨に隣接している深い軟組織部位内のいずれかにある；

MRSAのための陽性血液培養に関連する骨髄炎に伴うOR放射線学的異常；

必要に応じた、感染部位の外科的デブリドマン；

被験体は、書面のインフォームドコンセントを提供することができる；および

被験体は、12週間外来の非経口療法を受けることができる。

10

除外基準：

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、または(VIIb)の化合物あるいはバンコマイシンに対する過敏症；

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、または(VIIb)の化合物あるいはバンコマイシンに対するS. aureus；

20

慢性の開放創から直接進行する骨髄炎；

多菌性培養(Polymicrobial culture)(唯一の例外は、コアグラゼ陰性のブドウ球菌(staphylococcus)が、培養中に存在し、それが汚染物質であるという臨床評価がある場合である)；

被験体は、試験登録時に妊娠検査陽性である；

試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か月間静脈内に抗生物質を投与するための安全条件なしでの活性注射薬の使用；および骨髄炎以外の感染のための14日間以上の予測される抗生物質の使用。

30

#### 【2063】

研究設計：これは、MRSA骨髄炎の処置のための、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、または(VIIb)の化合物と、バンコマイシンを比較する、無作為化した、非盲検の、実対照の有効性試験である。

#### 【2064】

実施例248：バイコマイシン耐性腸球菌(VRE)によって引き起こされた選択された重度の感染において式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、または(VIIb)の化合物を評価する、臨床試験

40

目的：本研究は、VREによって引き起こされた選択された重度の感染の処置において式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、または(VIIb)の化合物の安全性および有効性を判定することを目的とする。

50

## 【2065】

患者：適格被験体は、18歳以上の男女である。

## 【2066】

基準：

包含基準：

以下の複数の抗生物質に耐性のある菌の1つの単離：

単独または複数菌感染の部分としての、バイコマイシン耐性の *Enterococcus faecium*、バイコマイシン耐性の *Enterococcus faecalis*；  
および

静脈内（IV）の抗生物質治療の適用を必要とする、重度の感染症（例えば、菌血症〔除外された感染が原因でなければ〕、合併症の腹腔内感染、合併症の皮膚および皮膚組織の感染、または肺炎）の確定診断を有する。

10

除外基準：

研究者の見解で、反応の評価を妨げ得る、または熟考された治療の経過またはフォローアップ評価が完了しそうにない、あるいは被験体の本研究への参加に関連するリスクを大きく増加させる、合併症を有する又は併用薬を服用している、被験体。

予期される長さの7日未満の抗生物質治療

## 【2067】

研究設計：これは、VREによって引き起こされた選択された重度の感染の処置において式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IId）、（III）、（IV）、（IVa）、（IVb）、（IVc）、（IVd）、（V）、（Va）、（Vb）、（VI）、（VIa）、（VIb）、（VII）、（VIIa）、または（VIIb）の化合物、の無作為化した、二重盲検の、安全性および有効性の研究である。

20

## 【2068】

<医薬組成物>

I. 非経口組成物

注射による投与に適した非経口医薬組成物を調製するために、100mgの式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IId）、（III）、（IV）、（IVa）、（IVb）、（IVc）、（IVd）、（V）、（Va）、（Vb）、（VI）、（VIa）、（VIb）、（VII）、（VIIa）、または（VIIb）の化合物を、DMSO中に溶解し、その後、0.9%の無菌生理食塩水10mLと混合する。混合物を、注射による投与に適した単位剤形に組み込む。

30

## 【2069】

別の実施形態では、以下の成分が混合されて、注射可能な製剤を形成する：

## 【2070】

【表 4】

| 成分                                                                                                                                                                                                               | 量           |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----|
| 式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、<br>(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、<br>(I I d)、(I I I)、(I V)、(I V a)、(I V b)、<br>(I V c)、(I V d)、(V)、(V a)、(V b)、<br>(V I)、(V I a)、(V I b)、(V I I)、(V I I a)、<br>または (V I I b) の化合物 | 1.2 g       |    |
| 酢酸ナトリウム緩衝液 (0.4 M)                                                                                                                                                                                               | 2.0 mL      | 10 |
| HCl (1 N) または NaOH (1 M)                                                                                                                                                                                         | 適切な pH まで適量 |    |
| 水 (蒸留した、無菌)                                                                                                                                                                                                      | 20 mL まで適量  |    |

## 【2071】

上記の成分をすべて、水を除いて、組み合わせて、攪拌し、必要に応じて、少し加熱する。その後、十分な量の水を加える。

## 【2072】

<経口組成物>

経口送達のための医薬組成物を調製するために、100 mg の式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)、(I I I)、(I V)、(I V a)、(I V b)、(I V c)、(I V d)、(V)、(V a)、(V b)、(V I)、(V I a)、(V I b)、(V I I)、(V I I a)、または (V I I b) の化合物を、750 mg のデンプンと混合する。混合物を、経口投与に適した、硬ゼラチンカプセルなどの経口剤形に組み込む。

## 【2073】

別の実施形態では、以下の成分を、よく混合し、シングルスコアの錠剤へと圧縮する (pressed)。

## 【2074】

【表 5】

| 成分                                                                                                                                                                                                               | 1 錠剤当たりの量、mg |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----|
| 式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、<br>(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、<br>(I I d)、(I I I)、(I V)、(I V a)、(I V b)、<br>(I V c)、(I V d)、(V)、(V a)、(V b)、<br>(V I)、(V I a)、(V I b)、(V I I)、(V I I a)、<br>または (V I I b) 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           | 40 |
| ラクトース                                                                                                                                                                                                            | 120          |    |
| ステアリン酸マグネシウム                                                                                                                                                                                                     | 5            |    |

## 【2075】

また別の実施形態では、以下の成分を、よく混合し、硬シェルのゼラチンカプセルに充填する。

## 【2076】

【表 6】

| 成分                                                                                                                                                                      | 1錠剤当たりの量、mg |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----|
| 式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、<br>(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、<br>(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、<br>(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、<br>(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、<br>または(VIIb)の化合物 | 200         |    |
| ラクトース、スプレー乾燥した                                                                                                                                                          | 148         | 10 |
| ステアリン酸マグネシウム                                                                                                                                                            | 2           |    |

## 【2077】

また別の実施形態では、以下の成分を、混合して、経口投与のための溶液／懸濁液を形成する：

## 【2078】

【表 7】

| 成分                                                                                                                                                                      | 量          |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|
| 式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、<br>(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、<br>(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、<br>(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、<br>(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、<br>または(VIIb)の化合物 | 1g<br>0.1g | 20 |
| 無水炭酸ナトリウム                                                                                                                                                               |            |    |
| エタノール (200プルーフ (proof)), USP                                                                                                                                            | 10 mL      |    |
| 精製水, USP                                                                                                                                                                | 90 mL      |    |
| アスパルテーム                                                                                                                                                                 | 0.003g     | 30 |

## 【2079】

<局所ゲル組成物>

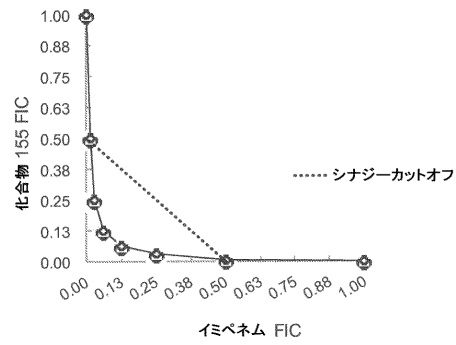
薬学的な局所ゲル組成物を調製するために、100mgの式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、または(VIIb)の化合物を、1.75gのヒドロキシプロピルセルロース、10mLのプロピレングリコール、10mLのイソプロピルミリスレートおよび100mLの精製したアルコールUSPと混合する。結果として生じるゲル混合物を、その後、局所投与に適した、チューブなどの容器に組み込む。

40

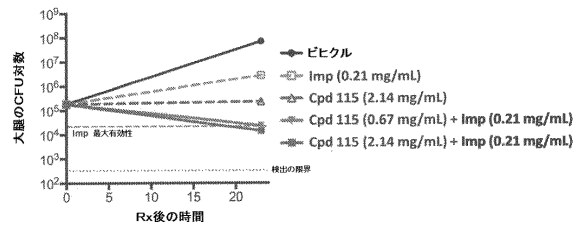
## 【2080】

本開示の好ましい実施形態が、本明細書に示され、記載されている一方で、そのような実施形態が例示目的のみで提供されることは当業者に明白である。多数の変更、変化、および置換が、本発明から逸脱することなく、当業者によって想到される。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得ることを理解されたい。以下の特許請求の範囲が本発明の範囲を定義するものであり、これらの特許請求の範囲内の方法及び構成並びにそれらの同等物が、それによって包含されることが、意図される。

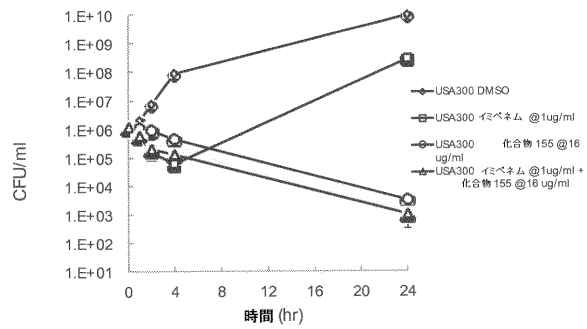
【図 1】



【図 3】



【図 2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

|         |        |           |         |        |       |
|---------|--------|-----------|---------|--------|-------|
| A 6 1 K | 38/07  | (2006.01) | A 6 1 K | 38/07  |       |
| A 6 1 K | 38/06  | (2006.01) | A 6 1 K | 38/06  |       |
| A 6 1 K | 45/00  | (2006.01) | A 6 1 K | 45/00  |       |
| A 6 1 P | 31/04  | (2006.01) | A 6 1 P | 31/04  |       |
| A 6 1 P | 43/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00  | 1 2 1 |
| A 6 1 K | 31/43  | (2006.01) | A 6 1 K | 31/43  |       |
| A 6 1 K | 31/395 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/395 |       |
| A 6 1 K | 31/545 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/545 |       |
| A 6 1 K | 31/407 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/407 |       |
| A 6 1 K | 31/165 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/165 |       |
| A 6 1 K | 31/496 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/496 |       |
| A 6 1 K | 31/335 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/335 |       |

(72)発明者 ロバーツ, タッカー, カラン

アメリカ合衆国 9 2 1 0 3 カリフォルニア州 サンディエゴ アプト. 3 0 1 メイプル・ストリート 5 3 6

(72)発明者 スミス, ピーター, アンドリュー

アメリカ合衆国 9 4 1 0 7 カリフォルニア州 サンフランシスコ キング・ストリート 2 6 0 スイート 9 0 9

(72)発明者 ヒグチ, ロバート, アイ.

アメリカ合衆国 9 2 0 7 5 カリフォルニア州 ソラナビーチ マービュー・ドライブ 4 3 4

(72)発明者 パラセッリ, プラスナ

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ オレアンダー・ウェイ 6 3 2 3

(72)発明者 ベルシェロン, フィリップ

アメリカ合衆国 9 4 6 1 1 カリフォルニア州 オークランド ケルトン・コート 1 ナンバー 6 エム

(72)発明者 ケーラー, マイケル, エフ. ティー.

アメリカ合衆国 9 4 3 0 6 カリフォルニア州 パロ・アルト ジョージア・アベニュー 5 1 6

(72)発明者 フー, フイヨン

アメリカ合衆国 9 4 5 5 5 カリフォルニア州 フレモント スサ・テラス 3 4 1 2 1

(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 9 4 5 8 2 カリフォルニア州 サンラモン パルモラル・ウェイ 7 2 1 1

(72)発明者 リー, クオン

アメリカ合衆国 9 4 0 1 0 カリフォルニア州 バーリンゲーム メイプル・アベニュー 8 0 1

(72)発明者 クロフォード, ジェイムス

アメリカ合衆国 9 4 1 3 1 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 1 5 0 1 ナンバー 1 0 2

審査官 鈴木 崇之

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 3 / 1 3 8 1 8 7 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 2 / 1 6 6 6 6 5 (WO, A 2)

特表 2 0 1 3 - 5 3 9 7 5 1 (JP, A)

特表 2 0 1 3 - 5 2 2 2 0 4 (JP, A)

米国特許出願公開第2003/0130172 (US, A1)

特許第6437443 (JP, B2)

特開2018-184435 (JP, A)

J. Am. Chem. Soc., 2007年, Vol. 129, Issue 51, pp. 15830-15838

J. Med. Chem., 2011年, Vol. 54, pp. 4954-4963

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07K 1/00-19/00

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/BIOSIS/WPIDS (STN)

JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamIII)